

Харківський національний педагогічний університет імені Г.С. Сковороди
природничий факультет
кафедра хімії

Назва курсу	Біологічно-активні речовини та механізми органічних реакцій
Викладач (-і)	Кратенко Роман Іванович, Свечнікова Олена Миколаївна
Профайл викладача (-ів)	http://hnpu.edu.ua/uk/kratenko-roman-ivanovych http://hnpu.edu.ua/uk/svychnikova-olena-mykolayivna
Контактний тел.	+380992366334 +380660942125
E-mail:	kaf-chemistry@hnpu.edu.ua
Сторінка курсу в CMS UCU	-
Консультації	<i>Очні консультації: 4 години</i>

1. Коротка анотація до курсу. Програма нормативної навчальної дисципліни **Біологічно-активні речовини та механізми органічних реакцій** складена відповідно до освітньо-професійної програми підготовки фахівців освітнього рівня «магістр», галузі знань 01 Освіта спеціальності 014 Середня освіта. Біологія та здоров'я людини.

Предметом вивчення навчальної дисципліни «Біологічно-активні речовини та механізми органічних реакцій» - є хімічні сполуки, що впливають на функціональний стан організму, органів та тканин, а також вивчення основних механізмів найважливіших органічних реакцій, особливо тих, що відбуваються у біологічних об'єктах.

2. Мета та цілі курсу. Метою викладання навчальної дисципліни «Біологічно-активні речовини та механізми органічних реакцій» є вивчення закономірностей функціонування біологічно-активних речовин, а також засвоєння системи знань про механізми реакцій основних класів органічних речовин, особливо тих, що відбуваються у біологічних об'єктах, оволодіння творчими вміннями встановлювати причинно-наслідкові зв'язки між структурою органічних сполук та механізмами реакцій, до яких вони вступають, що дозволяє створювати оптимальні умови проведення їх цілеспрямованого синтезу.

3. Формат курсу .

Очний (*offline*)

4. Результати навчання. Згідно з вимогами освітньо-професійної програми студенти повинні:

знати:

- будову основних біологічно активних речовин, і які беруть участь в обмінних процесах, а саме вітамінів, гормонів;
- механізми гетеролітичних дисоціативних та синхронних нуклеофільні процесів, гетеролітичних асоціативних електрофільних та нуклеофільних процесів, гомолітичних та узгоджених процесів, реакцій окислення і відновлення органічних сполук;
- вплив природи та положення замісників в молекулі субстрату, атакуючого реагенту та нуклеофугу на швидкість та механізм органічної реакції;
- вплив природи та властивостей розчинників на швидкість та механізм органічної реакції.

вміти:

- використовувати вимірювальну апаратуру і обладнання, мірний посуд, робити кількісні розрахунки на основі одержаних експериментальних даних, порівнювати одержані дані із загальновідомими біохімічними показниками;
- досліджувати органічну реакцію шляхом вивчення впливу концентрації реагуючих речовин, природи розчинників, температури проведення реакції, класифікувати її – встановлювати її порядок, молекулярність, активаційні параметри;
- визначати можливий механізм органічної реакції , аналізуючи одержані параметри;
- створювати оптимальні умови синтезу органічних речовин, використовуючи знання механізму цього синтезу.
-

5. Обсяг курсу. На вивчення навчальної дисципліни відводиться **5 кредитів ЄКТС 150** годин.

Вид заняття	Загальна кількість годин
лекції	20
семінарські заняття / практичні / лабораторні	30
самостійна робота	100

6. Ознаки курсу:

Рік викладання	семестр	спеціальність	Курс (рік навчання)	Нормативний\ вибірковий
2018	2	014.05 – Біологія та здоров'я людини 091- Біологія	5	вибірковий (В)

7. Пререквізити. Формування знань з предмету базується на знаннях з органічної хімії, з біологічної хімії та пов'язано з біологією, фізіологією людини та тварин, анатомією.

8. Технічне й програмне забезпечення /обладнання. Специфічне обладнання відсутнє.

9. Політики курсу. Положення про академічну доброчесність ХНПУ імені Г.С. Сковороди:
<http://hnpu.edu.ua/sites/default/files/files/buhgalteria/polozhennya.pdf>

10. Схема курсу

Тиж. / дата / год.-	Тема, план, короткі тези	Форма діяльності (заняття)* *лекція, самостійна, дискусія, групова робота) / Формат** **F2F (face2face), online	Матеріали	Література.*** Ресурси в інтернеті	Завдання, год	Вага оцінки	Термін виконання
10.09.18 4 год.	Тема 1: Вітаміни. Іх загальна характеристика. Класифікація. Значення. Жиророзчинні вітаміни. Структура жиророзчинних вітамінів. Метаболізм	Лекція Лабораторна робота	- Виконання хімічних дослідів	2. Боечко Ф.Ф. Біологічна хімія.-К.: Вища школа, 1995.- 536с. 2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.- М.:Медицина, 1983.752с.	переглянути конспект лекції, опрацювати теоретичний матеріал 10 год		

	організмі людини. Біологічна роль. Специфічні симптоми гіповітамінозів. Добова потреба та харчові джерела.						
17.09.18 4 год. 24.09.18 2 год.	Водорозчинні вітаміни. Структура водорозчинних вітамінів. Метаболізм в організмі людини. Біологічна роль. Специфічні симптоми гіповітамінозів. Добова потреба та харчові джерела.	Лекція Лабораторна робота	- Виконання хімічних дослідів	1. Боєчко Ф.Ф. Біологічна хімія.- К.: Вища школа, 1995.-536с. 2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.- М.:Медицина, 1983.752с.	переглянути конспект лекції, опрацювати теоретичний матеріал 10 год		
24.09.18 2 год.	Загальна характеристика та класифікація гормонів. Регуляція секреції гормонів. Молекулярно-клітинні	Лекція	-	1. Боєчко Ф.Ф. Біологічна хімія.- К.: Вища школа, 1995.-536с. 2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.- М.:Медицина,	переглянути конспект лекції, опрацювати теоретичний матеріал 10 год		

	механізми дії гормонів.			1983.752с.			
01.10.18 4 год. 08.10.18 2 год.	Гормони центральних залоз ендокринної системи. Загальна характеристика та класифікація гормонів. Механізм дії. Хімічна структура. Біологічні ефекти. Захворювання, що виникають від нестачі та надлишку гормонів. Механізми контролю синтезу та секреції.	Лекція Лабораторна робота	- Виконання хімічних дослідів	1. Боєчко Ф.Ф. Біологічна хімія.- К.: Вища школа, 1995.-536с. 2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.- М.:Медицина, 1983.752с.	переглянути конспект лекції, опрацювати теоретичний матеріал 10 год		

<p>08.10.18 2 год.</p> <p>15.10.18 4 год.</p>	<p>Гормони периферійних залоз ендокринної системи. Загальна характеристика та класифікація гормонів. Механізм дії. Хімічна структура. Біологічні ефекти. Захворювання, що виникають від нестачі та надлишку гормонів. Механізми контролю синтезу та секреції.</p>	<p>Лекція Лабораторна робота</p>	<p>- Виконання хімічних дослідів</p>	<p>1. Боечко Ф.Ф. Біологічна хімія.- К.: Вища школа, 1995.-536с. 2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.- М.:Медицина, 1983.752с.</p>	<p>переглянути конспект лекції, опрацювати теоретичний матеріал 10 год</p>		
<p>22.10.18 4 год.</p>	<p>Загальні уявлення про механізми органічних реакцій. Класифікація органічних реакцій за характером</p>	<p>Лекція Лабораторна робота</p>	<p>- Виконання хімічних дослідів</p>	<p>1.Нейланд О.Я. Органическая химия. М.: Высш. шк., 1990. -751 с. 2.Васильева Н.В. Органический синтез. М., „Просвещение” 1986 – 367с. 3.Смолина Т.А. и</p>	<p>переглянути конспект лекції, опрацювати теоретичний матеріал 10 год</p>		

	<p>хімічних перетворень, за способом розриву або утворення хімічних зв'язків, за напрямом перебігу реакції та її молекулярністю. Механізм реакції. Методи дослідження механізмів реакцій. Кінетичні методи дослідження механізмів органічних реакцій. Розчинники та їх роль у органічних реакціях. Кількісні параметри полярності розчинників.</p>			<p>др. Практические работы по органической химии. М.: Просвещение, 1986. -303 с. 4.Найдан В.М. Органична хімія .Малий лабораторний практикум К., 1994 -- 336с.</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--

<p>29.10.18 4 год.</p>	<p>Гетеролітичні дисоціативні процеси. Мономолекулярне нуклеофільне заміщення та відщеплення. Загальні уявлення про механізми нуклеофільного заміщення. Стереохімічне протікання реакції нуклеофільного заміщення. Кінетичний характер реакції нуклеофільного заміщення. Кінетика реакцій мономолекулярного заміщення. Енергетична діаграма цих реакцій. Вплив структурних факторів на швидкість S_N1 реакцій.</p>	<p>Лекція Лабораторна робота</p>	<p>- Виконання хімічних дослідів</p>	<p>1.Нейланд О.Я. Органическая химия. М.: Высш. шк., 1990. -751 с. 2.Васильева Н.В. Органический синтез. М., „Просвещение” 1986 – 367с. 3.Смолина Т.А. и др. Практические работы по органической химии. М.: Просвещение, 1986. -303 с. 4.Найдан В.М. Органічна хімія .Малий лабораторний практикум К., 1994 -- 336с.</p>	<p>переглянути конспект лекції, опрацювати теоретичний матеріал 10 год</p>		
--	--	--------------------------------------	--	--	---	--	--

	Електронні фактори; стеричні фактори; участь сусідніх груп. Вплив розчинників. Взаємодія карбокатиона з нуклеофілом.						
05.11.18 4 год. 12.11.18 2 год.	Синхронні нуклеофільні процеси. Бімолекулярне нуклеофільне заміщення та відщеплення. Механізм S _N 2 реакції. Вплив структури субстрату на реакційну здатність S _N 2 реакцій: стеричні фактори; електронні ефекти замісників в субстраті; природа нуклеофілу. Роль	Лекція Лабораторна робота	- Виконання хімічних дослідів	1.Нейланд О.Я. Органическая химия. М.: Высш. шк., 1990. -751 с. 2.Васильева Н.В. Органический синтез. М., „Просвещение” 1986 – 367с. 3.Смолина Т.А. и др. Практические работы по органической химии. М.: Просвещение, 1986. -303 с. 4.Найдан В.М. Органічна хімія .Малий лабораторний практикум К., 1994 -- 336с.	переглянути конспект лекції, опрацювати теоретичний матеріал 10 год		

	<p>нуклеофілу. Нуклеофільна реакційна здатність реагенту: стеричні фактори; електронні фактори. Вплив розчинника на швидкість S_N2 реакцій. Конкуренція моно- та бімолекулярного заміщення. Бімолекулярний механізм реакцій відщеплення.</p>						
<p>12.11.18 2 год. 19.11.18 4 год.</p>	<p>Асоціативні електрофільні та нуклеофільні процеси. Реакції електрофільного заміщення S_E в ароматичному ряду. Характер електрофільного реагенту.</p>	<p>Лекція Лабораторна робота</p>	<p>- Виконання хімічних дослідів</p>	<p>1.Нейланд О.Я. Органическая химия. М.: Высш. шк., 1990. -751 с. 2.Васильева Н.В. Органический синтез. М., „Просвещение” 1986 – 367с. 3.Смолина Т.А. и др. Практические работы по органической</p>	<p>переглянути конспект лекції, опрацювати теоретичний матеріал 10 год</p>		

	<p>Механізм реакцій. Роль проміжних комплексів. Орієнтація в реакціях електрофільного заміщення. Вплив структури субстрата на швидкість та вибірковість процесу. Вплив замісників на відносну кількість орто- та пара-ізомерів.</p>			<p>химии. М.: Просвещение, 1986. -303 с. 4.Найдан В.М. Органічна хімія .Малий лабораторний практикум К., 1994 -- 336с.</p>			
<p>26.11.18 6 год.</p>	<p>Механізми каталітичних процесів біологічних об'єктах. Особливості перетікання реакцій</p>	<p>Лекція Лабораторна робота</p>	<p>- Виконання хімічних дослідів</p>	<p>1.Нейланд О.Я. Органическая химия. М.: Вышш. шк., 1990. -751 с. 2.Васильева Н.В. Органический синтез. М., „Просвещение” 1986 – 367с. 3.Смолина Т.А. и др. Практические</p>	<p>переглянути конспект лекції, опрацювати теоретичний матеріал</p> <p>10 год</p>		

	<p>біологічних об'єктах. Ферментативний каталіз: поняття, етапи протікання ферментативних реакцій. Типи ферментативних реакцій та їх механізм : кислотно-основний та ковалентний каталіз. Особливості дії ферментів як біокаталізаторів.</p>			<p>работы по органической химии. М.: Просвещение, 1986. -303 с. 4.Найдан В.М. Органічна хімія .Малий лабораторний практикум К., 1994 -- 336с.</p>		
--	---	--	--	--	--	--

Інформаційні джерела для вивчення дисципліни

Базові

1. Боечко Ф.Ф. Біологічна хімія.-К.: Вища школа, 1995.-536с.
2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.-М.:Медицина, 1983.752с.
3. С.М.Ємельяненко, Л.І.Каданер, О.А.Комарова Хімія і біологічна хімія, практикум,1988,ст.101-106.
4. Филипович Ю.Б. Основы биохимии.-М.:Высш.шк.,1985.-503 с.
5. Днепровський А.С.,Темникова Т.И. Теоретические основы органической химии.- Л.: Химия, 1991. – 560 с.
6. Пальм В.А. Введение в теоретическую органическую химию . М.: Высш. Шк., 1974 – 446 с
7. Домбровский А.В. Органічна хімія К., Вища шк.1992 – 503 с.
8. Нейланд О.Я. Органическая химия. М.: Высш. шк., 1990. -751 с.

9. Васильева Н.В. Органический синтез. М., „Просвещение” 1986 – 367с.
10. Смолина Т.А. и др. Практические работы по органической химии. М.: Просвещение, 1986. -303 с.
11. Найдан В.М. Органічна хімія .Малий лабораторний практикум К., 1994 -- 336с.

Допоміжні

1. Башкир В.Н. Биогеохимия. –М.: Научный мир, 2004.
2. Бокуть С.Б., Герасимович Н.В., Милютин А.А. Молекулярная биология: молекулярные механизмы хранения, воспроизведения и реализации наследственной информации. –Минск: Высшэйшая школа, 2005.
3. Данько Я.Н. Проблема происхождения жизни. –Сумы: Университетская книга, 2001.
4. Дегтярев Н. Д. Клонирование. -СПб: Невский проспект, 2002.
5. Калинин Ф.Л, Лобов В.П., Жуков В.А. Справочник по биохимии.– К.: Наукова думка, 1971.
6. Коничев А.С. Молекулярная биология. –М.: Academia, 2005.
7. Коротяев А. И., Лищенко Н. Н. Молекулярная биология и медицина. – М.: Медицина, 1987.
8. Красильникова Л.А., Авксентьева О.А., Жмурко В.В., Садовниченко Ю.А. Биохимия растений. -Ростов-на-Дону, “Феникс”, Харьков , “Торсинг”, 2004.
9. Кучеренко Н.Є. та ін. Біохімія.- К.:Либідь, 1995. 464с.
10. Методичні рекомендації з курсу «Біологічна хімія» для студентів з/в прир.ф-ту.– Х.: ХДПУ, 1991.
11. Молекулярная биология. Структура и биосинтез нуклеиновых кислот / Под ред. А. С. Спирина. -М.: Высшая школа, 1990.
12. Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. –М.: МИА, 2003.
13. Новик А.А. Введение в молекулярную биологию канцерогенеза. –М., 2004.
14. Стеценко О.В., Виноградова Р.П. Біоорганічна хімія.-К.: Вища школа, 1992
15. Фаллер Дж.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. –М.: Бином, 2003.
16. Филипцова Г.Г., Смолич И.И. Основы биохимии растений. Курс лекцій. –Минск: БГУ, 2004.
17. Юрин В.М. Биомедиаторы в растениях. –Минск: БГУ, 2004.
18. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. М., «Химия». 1977-560 с.
19. Беккер Г. Введение в электронную теорию органических реакций. М., «Химия». 1977 – 464 с.

Інформаційні ресурси

1. Триглицериды [Электронный ресурс] // Био тест. Режим доступа до джерела: <http://www.lachema.com/prilohy/TG%2050-RU.pdf>
2. Ферменты, витамины, гормоны [Электронный ресурс] // Инвитро. Режим доступа до джерела: <http://www.invitro.ru/analizes/for-doctors/152/2326/>
3. <http://uk.wikipedia.org/wiki/Білки>
4. <http://www.scintific.narod.ru/>
5. <http://www.scintific.narod.ru/>
6. <http://www.scintific.narod.ru/> (Хімічні науки <http://www.scintific.narod.ru/literature.htm#Chemistry>)
7. <http://www.chem.msu.su/rus/teaching/technol.html>

12. Система оцінювання та вимоги

Оцінка за національною шкалою	Критерії навчальних досягнень	Сума балів за всі види навчальної діяльності
ВІДМІННО	Студент показав глибокі, системні знання з курсу та вміння їх використовувати з відповідними обґрунтуваннями. Виявляє творчі здібності, уміє самостійно поставити мету дослідження, логічно, усвідомлено експериментально її реалізує Показав володіння хімічною термінологією. Вірно та логічно відповідає на питання.	90-100
ДОБРЕ	Студент засвоїв більше половини навчального матеріалу, виявляє розуміння основоположних хімічних теорій і фактів, підтверджує їх прикладами самостійно і логічно відтворює фактичний і теоретичний навчальний матеріал, дає недостатньо переконливі відповіді. Вміє розв'язувати задачі середнього рівня складності.	74-89
ЗАДОВІЛЬНО	Студент виявляє розуміння матеріалу з курсу. На репродуктивному рівні використовує знання та уміння при вирішенні практичних завдань, . Вміє розв'язувати найпростіші експериментальні та розрахункові задачі програми курсу..	60-73
НЕЗАДОВІЛЬНО – з можливістю повторного складання	Студент володіє деякими поняттями курсу, фрагментарно відтворює незначну частину навчального матеріалу. в.	35-59
НЕЗАДОВІЛЬНО -	Студент має базову шкільну підготовку, вміє її	

з обов'язковим повторним вивченням дисципліни необхідна серйозна подальша робота, обов'язковий повторний курс	використовувати при вивченні навчального матеріалу. Фрагментарно відтворює незначну частину навчального матеріалу.	0-34
---	--	------

Поточне тестування та самостійна робота										
Змістовий модуль №1					Змістовий модуль № 2					Сума
T1	T2	T3	T4	T5	T1	T2	T3	T4	T5	100
10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

Шкала оцінювання: національна та ECTS

Сума балів за всі види навчальної діяльності	Оцінка за національною шкалою	
	для екзамену, курсового проекту (роботи), практики	для заліку
90 – 100	відмінно	зараховано
74-89	добре	
60-73	задовільно	
35-59	незадовільно з можливістю повторного складання	не зараховано з можливістю повторного складання
1-34	незадовільно з обов'язковим повторним вивченням дисципліни	не зараховано з обов'язковим повторним вивченням дисципліни

Лекція 1.

Вітаміни. Їх загальна характеристика. Класифікація. Значення.

План.

1. Поняття про вітаміни.
2. Загальна характеристика вітамінів. Класифікація.
3. Властивості.
4. Поняття про авітаміноз. Гіповітаміноз. Гіпервітаміноз.
5. Окремі представники

1. Вітаміни – речовини, необхідні для життєдіяльності організму. Слово «vita» означає життя. Вітаміни – це біологічно-активні речовини, необхідні для нормалізації процесів обміну. Вони утворюються рослинами або тваринами і повинні поступати в організм в мікроскопічних кількостях для продовження життєвих процесів. Вітаміни – це низькомолекулярні органічні речовини, які не синтезуються в організмі, або синтезуються в недостатній кількості і повинні надходити з їжею. Вітаміни та мінерали містяться у харчових продуктах у незначних кількостях і потрібні організму людини для належного функціонування [2-3]. Вітаміни сприяють засвоєнню інших поживних речовин (білків, жирів, вуглеводів і мінералів), вони також допомагають формуванню клітин крові, гормонів, генетичного матеріалу та хімічних речовин у нервовій системі. Загальна характеристика вітамінів. Вітаміни мають винятково високу біологічну активність і потрібні організму в досить невеликих кількостях – від декількох мікрограмів до декількох десятків міліграмів у день. На відміну від інших харчових речовин вітаміни не є пластичним матеріалом або джерелом енергії і приймають участь в обміні речовин головним чином як біокатализатори. Майже всі водорозчинні вітаміни, а також жиророзчинний вітамін К є коферментами або кофакторами біохімічних реакцій. Вітаміни А, Д, Є здатні регулювати роботу генетичного апарату клітини. Крім того, кожному вітаміну властива також специфічна функція в організмі. Все це робить вітаміни незамінними в життєдіяльності клітин.

Соціально-економічні умови, що змінилися, з особливою гостротою підкреслили виняткову роль вітамінологічних знань і досвіду в житті людей. Індустріалізація спричинила за собою збільшення частки рафінованих і консервованих продуктів у харчуванні, що володіють меншою вітамінною цінністю. Наприклад, при виготовленні борошна вищих сортів втрачається з висівками до 80 – 90 % всіх вітамінів. На відміну від наших предків у сучасної людини різко знизилася енерговитрати, що, в свою чергу, призвело до зменшення обсягу споживаної їжі. Однак щоб отримати необхідну добову кількість вітамінів, цей обсяг повинний бути значним. Наприклад, для задоволення добової потреби організму в вітаміні В1 потрібно з'їдати більш 1 кг житнього хліба в день. Найважливішою причиною дефіциту вітамінів залишається невисокий прожитковий мінімум певної частини населення країни, через що страждає якість харчування. Порушення балансу вітамінів в організмі. Водорозчинні вітаміни в тканинах не накопичуються (за винятком вітаміну В12) і тому повинні надходити в організм щодня. В організмі більшість з них активується шляхом фосфорилування. Активні форми як коферменти приймають участь у реакціях метаболізму. Жиророзчинні вітаміни здатні накопичуватися в тканинах. Їх недостатність зустрічається рідше. При передозуванні вітаміни А і Д виявляють токсичність. Виконуючи функцію індукторів синтезу білків, жиророзчинні вітаміни уподібнюються стероїдним гормонам. Всі жиророзчинні вітаміни є структурними компонентами клітинних мембран і виявляють антиоксидантну дію. Гіповітамінози. Гіповітаміноз може

проходити приховано або мати яскраво виражений характер, проявляючись відповідним захворюванням. Найбільш частими проявами гіповітамінозу є підвищена втомлюваність, дратівливість, зниження уваги і пам'яті, поганий апетит, порушення сну, тріщини і ранки на губах і в кутах рота, «облисіння» частини язика, лущення і гнійникові захворювання шкіри, легкі появи гематом на шкірі, кровоточивість ясен, з зниження гостроти сутінкового зору. Гіповітамінози можуть тривати роками, не даючи явно виражених проявів хвороби, але не наносячи серйозних порушень здоров'я. Гіповітаміноз жиророзчинних вітамінів може розвиватися при порушенні виділення жовчі, при панкреатитах, дисбактеріозах кишечника і деяких інших захворювань ШКТ. Гіповітамінозний фон, характерний для великого числа практично здорових людей, істотно збільшується при будь-яких захворюваннях, особливо при хворобах травної системи, коли порушується всмоктування вітамінів у кишечнику і їх засвоєння. Значно збільшується ризик атеросклеротичного пошкодження судин при дефіциті вітамінів B6, B12 і фолієвої кислоти, в зв'язку з тим що цей дефіцит буде призводити до порушення обміну метіоніну і нагромадженню в плазмі крові гомоцистеїна, що ушкоджує ендотеліальні клітини кровоносних судин. Дефіцит одного вітаміну може чинити суттєвий вплив на утилізацію інших вітамінів. Гіпервітамінози. Аж ніяк не різний надлишок і далеко не кожного вітаміну здатний викликати гіпервітаміноз. Хвороби, що виникають внаслідок надлишкового прийому водорозчинних вітамінів, не описані. Фізіологічно необхідна частина вітамінів, що надійшли в організм, відразу використовується, а надлишки екскретуються із сечею. Тривалий прийом вітамінів А і Д у кількостях, що перевищують фізіологічну потребу організму в десятки тисяч разів, може викликати гіпервітаміноз. Варто помітити однак, що будь-яка харчова речовина, навіть вода, у надмірних кількостях може завдати шкоди. І хоча не отримала підтвердження думка про те що прийом мегадоз вітаміну С (10 г/добу) призводить до утворення оксалатних каменів у нирках, необхідність надходження в організм надмірно високих доз аскорбата, що рекомендуються лауреатом Нобелівської премії Л. Полінгом, не має чіткого наукового обґрунтування. Деякі вітаміни в кількостях, що перевершують добову норму в сотні і тисячі разів, можуть викликати неспецифічні побічні ефекти у вигляді нудоти, діареї, почервоніння шкіри і інших симптомів, що 4 проходять при відміні препаратів. Відповідно до рекомендацій Національної академії наук США абсолютно безпечні рівні споживання вітамінів А і Д перевищують середню добову потребу в 10 разів, вітамінів С і B6 – у 100 разів, а вітамінів Є, B1, B2 і фолієвої кислоти – більш ніж у 100 разів. Рекомендації інших вчених мають більш обережний характер. За фізико-хімічними властивостями вітаміни ділять на дві групи: жиророзчинні (А, Д, Е, К) і водорозчинні (вітаміни групи В, вітаміни С, Н, Р). Для позначення кожного з них існує буквенний символ, хімічна назва. Крім того, для деяких вітамінів збережено найменування, дане їм відкрили їх авторами. Іноді для позначення вітамінів використовують позначення здатності виліковування цим вітаміном певного захворювання. Також існує група вітаміноподібні речовини. До них відносять вітаміни Р, U і ряд сполук: ліпоєва кислота, міоїнозит, холін і оротова кислота і т.д. Більшість відомих вітамінів представлені не одним, а кількома сполуками, що володіють подібною біологічною активністю. Наприклад, вітамін B6, включає три види вітаміну: піридоксин, піридоксаль і піридоксамін. Крім того, з біохімічних позицій існує розподіл вітамінів на ензимовітаміни (B1, B2, PP, B6, B12, Н, пантотенова і фолієва кислота), гормоновітаміни (А, Д, К), і вітамініантиоксиданти або редоксвітаміни (А, С, Е, ліпоєва кислота, біофлавоноїди, поліфеноли). Такий поділ важливо для застосування вітамінів в клінічній практиці.

Жиророзчинні вітаміни.

План.

1. Вітамін А
2. Вітамін Д
3. Вітамін Е

Сполуки, що мають біологічні властивості вітаміну А, є похідними бета-іону [3]. Дві молекулярні форми вітаміну А (вітамери) — А₁ та А₂ є циклічними ненасиченими спиртами (трансізомери), що мають як бічний радикал гідрофобну діізопреноїдну групу, завдяки якій ці сполуки розчиняються в ліпідному бішарі мембран. Обидві сполуки проявляють повний спектр біологічних ефектів вітаміну А, проте вітамін А₁ є дещо активнішим [4]. У рослинних організмах містяться провітаміни (біологічні попередники) вітаміну А — жовті пігменти α, β та γ-каротини (вперше були виявлені в моркві — *carota*; лат.). Найбільш біологічно цінним провітаміном вітаміну А є β-каротин, при гідролізі якого за участю ферменту β-каротинази стінки тонкої кишки та печінки людини утворюються дві молекули вітаміну А₁ [4, 5]. Після надходження в організм людини (з тваринною їжею або у вигляді рослинних каротинів) ретинол та дегідроретинол депонуються в тканинах (переважно в печінці) у вигляді складних жирнокислотних ефірів, які, у міру фізіологічної потреби, утворюють активні молекулярні форми вітаміну А: спирт (ретинол), альдегід (ретиналь) та ретиноєва кислота [5].

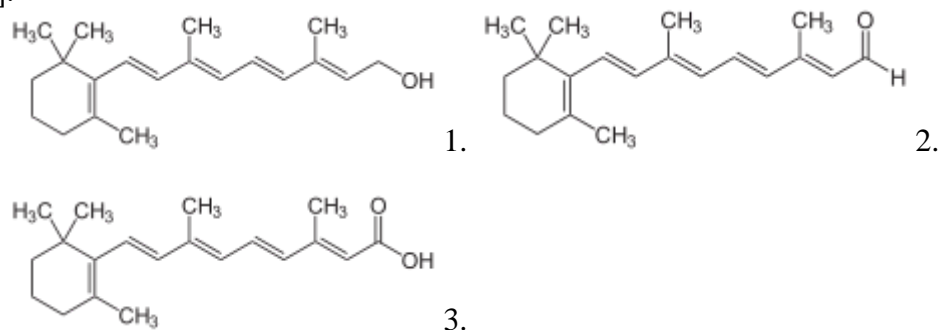


Рис. 1. Структура вітамерів вітаміну А: 1- ретинол; 2- ретиналь; 3- ретиноєва кислота.

Біологічна активність вітаміну А полягає, переважно, в регуляції таких функцій організму:

- процесів темного (нічного) зору — недостатність вітаміну А супроводжується порушенням темного зору і розвитком “курячої сліпоті” (гемералопії);
- процесів росту та диференціювання клітин;
- процесів утворення глікопротеїнів, що є компонентами біологічних слизів організму [6].

Процеси темного зору є фізіологічною функцією спеціалізованих клітин сітківки — паличок, яка забезпечується фоторецепторним білком родопсином, що міститься в мембранних утвореннях зовнішніх сегментів паличок — дисках (вп’ячуваннях плазматичної мембрани клітини). Родопсин — складний білок (м.м. 40 кД), що складається з білкової частини — опсину та хромофору (простетичної групи) — альдегідної форми вітаміну А — 11-цис-ретиналю, яка зв’язана з ε-аміногрупою лізинового залишку альдимінним зв’язком (основа Шиффа) [3, 7, 8].

Будучи інтегральним (трансмембранним) білком мембрани диска, завдяки циклічним внутрішньомолекулярним перетворенням вітаміну А, родопсин сприймає квант (один фотон) світла, трансформуючи його в гіперполяризацію мембрани, тобто запускає елементарний фізіологічний акт зору. Послідовність молекулярних подій у цьому процесі є такою: (1) сприйняття родопсином кванта світла (максимум поглинання при 500 нм) ініціює ізомеризацію зв'язаного з опсином 11-цис-ретиноалу на повністю трансретиналь; (2) фотоіндукована ізомеризація простетичної групи (вітаміну А) спричиняє зміни конформації білкової частини молекули і утворення декількох проміжних інтермедіатів (конформерів) родопсину: батородопсин — люміродопсин — метародопсин I — метародопсин II; (3) останній з індукованих світлом конформерів родопсину — метародопсин II (т.з. “фотозбуджений родопсин” — R*) індукує каскад біохімічних реакцій, що призводять до закриття Na^+ — каналів мембран дисків. Цей процес є каскадним механізмом передачі хімічного сигналу від збудженого родопсину через білок трансдуцин (аналог G-білка) на фосфодіестеразу, що гідролізує цГМФ; зменшення рівня цГМФ призводить до закриття Na^+ -каналу і гіперполяризації мембрани; гіперполяризація, що настає, є сигналом для подальшого електрохімічного реагування нейронів сітківки; (4) транс-ретиналь, що утворився в результаті дії світла (п.1) втрачає зв'язок з білковою частиною родопсину і підлягає (в темряві) регенерації до 11-цис-ретиноалу, який знову вступає в сполучення з лізиновим залишком білка, утворюючи функціонально активний родопсин [3, 4].

З самого початку вивчення вітаміну А була встановлена його унікальна стимулювальна дія відносно процесів росту та диференціювання клітин (“вітамін росту”). Згідно із сучасними уявленнями, ця біологічна функція реалізується транс-ретиноєвою кислотою (РК), що утворюється в організмі з альдегідної форми вітаміну А. В основі стимулювання вітаміном А процесів росту та розвитку організмів (морфогенезу) лежить вплив транс-ретиноєвої кислоти на процеси транскрипції [5, 8]. Як впливає із зазначеного матеріалу, ядерні рецептори для РК належать до суперсімейства регуляторів транскрипції разом з рецепторами для стероїдних гормонів, вітаміну D₃ та тироксину, молекулярно-генетичні механізми функціонування яких є об'єктами сучасних досліджень.

Вітамін D (кальциферол - тобто той, що несе кальцій, грецьк.) - групове позначення похідних стеролів рослинного і тваринного походження, які характеризуються антирахітичною дією. Відомо більше 6 вітамерів вітаміну D, із яких найбільш активними для людини і тварин вважаються вітамін D₂ (ергокальциферол) і вітамін D₃ (холекальциферол). Ергокальциферол синтезується в наземних рослинах, морських водоростях, а також фіто- та зоопланктоном із попередника (провітаміну) - ергостерину. Шкіра людини і тварин продукує лише вітамін D₃ із провітаміну 7-дегідрохолестерину. Для перетворення провітамінів у вітамінні форми необхідне опромінення ультрафіолетовим світлом (з довжиною хвилі 290-315 нм), під впливом якого відбувається розрив зв'язку між 9-м і 10-м вуглецевими атомами кільця В. Тривала дія УФ-променів на шкіру людини не тільки не посилює перетворення провітаміну у вітамін D₃, але навіть пригнічує цей процес та призводить до утворення неактивних метаболітів [4, 7].

Біологічно активні форми вітаміну D утворюються в організмі під час метаболізму. Спочатку в печінці утворюється малоактивний 25-гідроксикальциферол (кальцидіол), а потім уже з нього в нирках утворюється 1,25-дигідроксикальциферол (кальцитріол) і 24,25-дигідроксикальциферол - 24,25(OH)₂-D₃. Процес перетворення кальцидіолу в кальцитріол регулюється паратгормоном паразитовидних залоз. 1,25-дигідроксикальциферол і 24,25-дигідроксикальциферол сьогодні прийнято розглядати як гормони-регулятори багатьох функцій в організмі людини [3, 4, 8].

Основна функція вітаміну D - регуляція мінерального обміну, а саме обміну кальцію та фосфору. Ця регуляція ґрунтується на трьох процесах, у яких бере участь вітамін D: 1) транспорт іонів кальцію і фосфату через епітелій слизової тонкого кишечника при їх всмоктуванні; 2) мобілізація кальцію з кісткової тканини; 3) реабсорбція кальцію і фосфору в ниркових каналцях [4, 8].

Механізм дії метаболітів вітаміну D (кальцитріолу і 24,25(OH)₂-D₃) на процеси всмоктування кальцію і фосфатів пов'язаний із геномним ефектом. Ці сполуки, подібно до стероїдних гормонів, діють на рівні регуляції транскрипції. Відомо, що вони після взаємодії зі специфічними внутрішньоклітинними рецепторами, можуть надходити до ядра, дерепресувати гени та цим стимулювати синтез білків, насамперед тих, що беруть участь у транспорті кальцію і фосфатів через епітеліальні клітини слизової кишечника та клітини каналців нирок (так званих кальційзв'язуючих білків), а також білків кальбідінів у клітинах слизової кишечника, які зв'язують надлишок кальцію і захищають клітини від його пошкоджуючого впливу [5, 7].

Обидва метаболіти активують процеси диференціації і проліферації хондроцитів і остеобластів кісток. Причому вітамін D не тільки забезпечує мінералізацію кісткової тканини, але і впливає на синтез у остеобластах специфічної органічної матриці - колагену. Утворений при цьому колаген, відрізняється певною «недозрілістю», що є необхідною умовою для відкладення фосфорнокальцієвих солей, тобто мінералізації кісток. Для нормального розвитку і функції кісток необхідна одночасна дія на їх метаболізм і кальцитріолу, і 24,25(OH)₂-D₃. Кальцитріол у фізіологічних концентраціях сприяє відкладенню кальцію в клітинах кісткової тканини; при підвищенні концентрації у плазмі крові він підсилює мобілізацію кальцію з кісток. Його розцінюють як «аварійний» гормон, який діє при вираженій гіпокальціємії, швидко відновлюючи нормальний рівень кальцію шляхом активації всмоктування його з кишечника і резорбції кісток. 24,25(OH)₂-D₃ і в фізіологічних, і в підвищених кількостях спричиняє зростання вмісту Ca²⁺ у кістковій тканині, не викликаючи її резорбції. Його розцінюють як гормон, який діє в умовах нормокальціємії і забезпечує нормальний остеогенез та мінералізацію кісток [6].

В цілому, вплив вітаміну D на обмін кальцію і фосфору спрямований на підтримку фосфорнокальцієвого гомеостазу. Відомо, що в крові підтримується співвідношення Ca : P = 2:1, тому порушення всмоктування кальцію або зниження його реабсорбції неминуче призводить до втрати організмом фосфатів [6, 8, 9].

Сама назва вітаміну E – токоферол – говорить про те, що він необхідний для повноцінної репродуктивної функції організму (від грец. “Токо – потомство і лат.” Ferre – приносити) [4, 9]. Вперше роль вітаміну E в репродуктивному процесі спостерігали в 1920 році: у білого щура, зазвичай дуже плодовитого, при тривалій молочній дієті було відзначено розвиток авітамінозу E і припинення розмноження. У 1922 році біологи Еванс і Бішоп встановили, що при нормальній овуляції і зачаття, у вагітних самок щурів відбувалася загибель плоду при виключенні з раціону жиророзчинного харчового чинника, наявного в зеленому листі і зародках зерна. Авітаміноз E у самців щурів викликав зміни сім'яного епітелію. У 1936 році Евансом і Емерсоном отримані перші препарати вітаміну E шляхом екстракції з олій паростків зерна, а синтез аналога вітаміну E був здійснений Каррером в 1938 році [5, 8, 9].

Молекула токоферолу складається з кільця похідного бензохінона і ізопреноїдного бічного ланцюга. Вітамін E включає природні і синтетичні речовини, похідні токола, що характеризуються біологічною активністю (2-метил-2(4',8',12'триметилтридецил)-6-хроманолу — α, β та γ -токоферолі, що були вперше виділені з рослинних олій. Найбільшу біологічну активність має α-токоферол [4].

Вітамін Е має широкий спектр біологічної активності — його недостатність супроводжується численними змінами обмінних процесів та фізіологічних функцій організму. Найбільш характерними для Е-авітамінозу є глибокі порушення репродуктивної функції, як у чоловіків (аномальний сперматогенез), так і жінок (неспроможність запліднення та виношування вагітності), м'язові дистрофії, некрозо-дистрофічні процеси в печінці. Згідно з сучасними уявленнями, основні молекулярні механізми дії вітаміну Е (α -токоферолу) полягають у наступному:

(1) завдяки наявності вільного фенольного гідроксилу в ароматичному ядрі хроману α -токоферол може вступати в реакцію диспропорціонування з вільними радикалами у вигляді гасника (інгібітора) вільних радикалів InH , гальмуючи процеси вільно-радикального окислення органічних молекул: Продукти реакції α -токоферолу з органічними радикалами ($In\bullet$) вступають в реакцію між собою, утворюючи неактивні молекулярні продукти $In-In$.

(2) завдяки гідروفобному бічному радикалові α -токоферол може вбудовуватися в фосфоліпідний матрикс біомембран, стабілізуючи рухомість та мікров'язкість мембранних ліпідів і білків. Антирадикальні та мембраностабілізуючі властивості вітаміну Е є біохімічною основою його біологічної функції як найбільш потужного біоантиоксиданта. Протидіючи перекисному окисленню біомолекул (ліпідів, білків, нуклеїнових кислот), α -токоферол захищає клітинні структури від цитотоксичної дії вільних радикалів як ендогенного походження, так і ксенобіотиків, що потрапляють в організм із зовнішнього середовища [6, 7].

Лекція 2.

Водорозчинні вітаміни

План

1. Вітаміни групи В
2. Вітамін С

Вітаміни Вітамін В1 (тіамін). Антиневритний вітамін Вітамін В1 приймає участь у синтезі ацетилхоліну, каталізуючи утворення ацетил-КоА – субстрату ацетилювання холіну. Вважають, що тіамін приймає участь в кроветворенні, на що вказує наявність вроджених тіамінзалежних анемії, що піддаються лікуванню високими дозами цього вітаміну. Добова потреба в тіаміні становить 1,1–1,5 мг. Досить багато вітаміну В, знаходиться в пшеничному хлібі з борошна грубого помолу, в оболонці насіння хлібних злаків, у сої, квасолі, горосі, в дріжджах. З продуктів тваринного походження найбільш багаті тіаміном печінка, нежирна свинина, нирки, мозок, яєчний жовток. В даний час дефіцит вітаміну В, стає однією з проблем харчування, тому що 8 через високе споживання цукру і кондитерських виробів, а також білого хліба і шліфованого рису істотно збільшується витрата цього вітаміну в організмі. Використовувати дріжджі як джерело вітаміну не рекомендується через високий вміст у них пуринів, що може призводити до появи обмінного артриту (подагри). Гіповітаміноз. Вже ранні прояви гіповітамінозу супроводжуються зниженням апетиту і нудотою. Відмічаються неврологічні розлади, до яких відносяться порушення периферичної чутливості, відчуття «повзання мурашок», невралгії. Характерна забудьковатість, особливо на недавні події. Харчування переважно вуглеводної їжі (білий хліб, солодощі) призводить до підвищеної потреби в тіаміні і, отже, розвитку вторинної тіамінної недостатності. Вітамін В2 (рибофлавін) Добова потреба у вітаміні становить 1–3 мг. Основними джерелами рибофлавіну є печінка, нирки, жовток курячого яйця, сир. У кислому

молоці вітаміну знаходиться більше, ніж у свіжому. У рослинних продуктах вітаміну В2 мало (виключення лише мигдальні горіхи). Частково дефіцит рибофлавіну заповнюється кишковою мікрофлорою. Недостатність вітаміну В2, як і інших вітамінів, виявляється слабкістю, підвищеною втомлюваністю і схильністю до простудних захворювань. До специфічних проявів недостатку рибофлавіну відносяться запальні процеси в слизистих оболонках. Слизова губ і порожнини рота стає сухою, язик набуває яскраво-червоний колір, у куті рота з'являються тріщини, підвищене шелушіння епітелію шкіри, особливо на обличчі. Кон'юнктива ока втрачає блиск через сухість, викликуваним закупоркою слізного каналу злущеним епітелієм. Рогівка проростає судинами – це компенсаторна реакція на недостатність дихальної функції рогівки, яка згодом мутніє (катаракта).

Пантотенова кислота (вітамін В3). Вітамін В3 широко розповсюджений і природі, звідси і його назва – пантотенова кислота (від: *panthos*– всюди). Добова потреба складає 10–15 мг. Пантотенова кислота широко поширена в продуктах рослинного і тваринного походження. Особливо високий вміст вітаміну в бджолиному матковому молочку і пивних дріжджах. Досить 9 багато його в печінці тварин, ячному жовтку, гречці, вівсі, бобових. Недостатність пантотенової кислоти практично не зустрічається, тому що вона синтезується мікрофлорою кишечника. При призначенні добровольцям антивітаміну прояви недостатку пантотенової кислоти характеризувалися психоемоційною нестійкістю, схильністю до непритомностей, зміною ходи, парестезіями, почуттям печіння стоп. Синдром «печіння стоп», широко розповсюджений під час Другої світової війни у військовополонених японських таборів, добре виліковувався призначенням пантотената кальцію. Вторинна недостатність вітаміну розвивається при багатьох хронічних захворюваннях, тривалому застосуванні діуретиків і алкоголізму.

Вітамін РР (вітамін В5, нікотинова кислота, нікотинамід, ніацин). Антипелагричний вітамін РР означає протипелагричний (*preventive pellagra*). Добова потреба у вітаміні складає 20–25 мг. Джерелом вітаміну являються тварини (особливо печінка, м'ясо) і багато рослинних продуктів, в першу чергу, рис, хліб, картопля. Правда, вітамін РР здатний синтезуватися клітками організму з триптофану. Продукти, багаті цією амінокислотою (молоко і яйця), можуть компенсувати недостатне надходження нікотинаміда з їжею. Характерною ознакою недостатку вітаміну РР являється симптомокомплекс «три Д»: дерматити, діарея, деменція. В основі захворювання лежить порушення проліферативної активності й енергетики клітин. Дерматит частіше всього відзначається на відкритих ділянках шкіри, що під дією сонячних променів червоніє, покривається пігментними плямами (на обличчі у вигляді крил метелика) і лущиться. Язик стає яскраво-червоним і болючим, потовщується, на ньому з'являються тріщини (глоссит). Слизові оболонки порожнини рота (стоматит, гінгівіт) і кишечника запалюються, потім звиразковуються. Розлад травлення виявляється нудотою, відсутністю апетиту, болями в животі, поносами. Порушується функція периферичних нервів і ЦНС. З'являються запаморочення, головні болі. Апатія змінюється депресією. Тугомислення – аж до розумової відсталості також прояв 10 хвороби. Розвиваються психози, психоневрози, у важких випадках відмічаються галюцинації. Симптоми пелагри часто спостерігаються в осіб з недостатністю білка в дієті.

Вітамін В6 (піридоксин). Антидерматитний вітамін Добова потреба 2–2,2 мг. Потреба у вітаміні зростає при збільшенні кількості білка в раціоні, а також під час вагітності і лактації. Прийом алкоголю і паління зменшують вміст вітаміну В6 в тканинах. Вітаміном В6 багаті бобові, зернові культури, м'ясні продукти, риба, картопля. Він синтезується кишковою мікрофлорою, частково покриваючи потребу організму в цьому вітаміні. Його часто називають «королем обміну амінокислот»; разом з тим його коферментні форми приймають участь у реакціях, каталізуючих майже всіма класами ферментів. Отже, вітамін В6 характеризується винятково

широким спектром біологічної дії. Він приймає участь у регуляції білкового, вуглеводного і ліпідного обміну, біосинтезі гематинів і біогенних амінів, гормонів щитоподібної залози й інших біологічно активних сполук. Основними проявами недостатку вітаміну В6 є гіпохромна анемія і судоми. Відзначається розвиток сухого себорейного дерматиту, стоматиту і глоссита. Підвищена збудливість і схильність до судом пояснюються недостатнім утворенням ГАМК – медіатора гальмування нейронів. Біологічна дія вітаміну В6 пов'язана з участю в реакціях амінокислотного обміну. Його коферментними формами є піридоксальфосфат (ПАЛФ) та піридоксамінфосфат (ПАМФ), що беруть участь у каталітичних циклах таких ферментних реакцій:

- реакцій транс амінування у складі ферментів амінотрансфераз (коферментну функцію виконують ПАЛФ та ПАМФ, що взаємно перетворюються в ході акту каталізу) [18];
- реакцій декарбоксілювання у складі ферментів декарбоксілаз амінокислот (коферментну функцію виконує ПАЛФ);
- перетворення триптофану кінуреніновим шляхом з утворенням нікотинаміду, НАД (в метаболічному шляху бере участь ПАЛФ-залежний фермент кінуреніназа);
- біосинтезі гему (ПАЛФ є коферментом δ-амінолевулінатсинтази — ферменту, що каталізує утворення δ-амінолевуліату, першого метаболіту цього синтетичного шляху) [6, 8, 19].

Фолієва кислота (фолацин, вітамін В9, вітамін Вс) Фолієва кислота була виділена з зелених листів (лат. folium — листок, звідси і назва вітаміну). При мізерному харчуванні доза, що рекомендується, становить 50-200 мкг фолієвої кислоти щодня, лікувальна доза – до 2 мг в добу. В організмі людини фолієва кислота не синтезується, тому задоволення потребою в ній цілком залежить від її надходження з їжею. Вітаміну багато в листяних овочах, наприклад, у шпинаті. Він знаходиться в салаті, капусті, помідорах, суницях. Багаті ним печінка і м'ясо, яєчний жовток. Основним клінічним проявом недостатку фолієвої кислоти є захворювання анемією. У еритроцитарному, мієлоїдному і мегакаріоцитарному паростках кісткового мозку відмічаються виражені мегалобластичні зміни. Клітини ІІ кісткового мозку характеризуються високою швидкістю ділення, тому вони особливо чутливі до порушення синтезу нуклеїнових кислот, що виникає при дефіциті вітаміну В9. Подібні симптоми відмічаються і при недостатку вітаміну В12, тому що обмін обох вітамінів взаємозалежний. При недостатку фолієвої кислоти відмічаються слабкість, головний біль, неприємні смаки, блідість шкіри, червоний язик, діарея. Хворі дратівливі, ворожі, у них погана пам'ять, параноя. Гіпервітаміноз не описаний. Вітамін В12 (кобаламін). Антианемічний вітамін. Добова потреба – 3 мкг. Синтез кобаламінів у природі здійснюється винятково мікроорганізмами. Тваринні і рослинні клітини такою властивістю не володіють. Основні харчові джерела вітаміну — печінка, м'ясо (у ньому кобаламіна в 20 разів менше, ніж у печінці), морські продукти (краби, лососеві, сардини), молоко, яйця. Педантичних вегетаріанців які виключають з їжі не тільки м'ясні, але і молочні продукти, рано або пізно розвивається В12-дефіцитна анемія. Недостатність кобаламінів виникає внаслідок низького вмісту їх у їжі при вегетаріанській дієті і тим більше – при голодуванні. Особливе значення має порушення всмоктування вітаміну при гастритах зі зниженою кислотністю (у випадках порушення утворення внутрішнього фактора Касла), оперативному видаленні шлунка або клубової кишки. Гіповітаміноз виявляється злоскісною мегалобластичною анемією. Це захворювання залишалося смертельним до 1926 р. коли вперше для його лікування застосували сиру печінку. Порушення кровотворної функції аналогічні спостерігається при недостатку фолієвої кислоти. Крім цього, вражаються задні і бічні стовбури спинного мозку внаслідок порушення синтезу мієліна; дегенеративні зміни відмічаються також у ПНС і головному мозку. Неврологічна симптоматика зводиться до парестезій, відчуття оніміння кисток і стоп, нестійкості ходи, ослабленню пам'яті аж до сплутаності свідомості. Біотин

(вітамін Н) Біотин був виділений з ячного жовтка. Свою назву вітамін отримав від грец. *bios* – життя через його здатність стимулювати ріст 12 дріжджів і бактерій. Добова потреба точно не визначена, імовірно всього вона складає 150–200 мкг. Вітаміном Н багаті бобові, а також кольорова капуста, гриби; з продуктів тваринного походження — печінка, нирки, молоко, ячний жовток. Біотин синтезується мікрофлорою кишечника людини. Біотин здатний утворювати з глікопротеїном білка курячого яйця – міцний комплекс, що не може розщеплюватися травними ферментами. Тому при частому вживанні сирих яєць припиняється всмоктування присутньому у їжі біотину. Біотиновий гіповітаміноз відмічається дерматитом, жирною себореею, аллопецією, сонливістю, втомою. Часто відмічаються болі в м'язах. До гіповітамінозного стану може призвести прийом антибіотиків і лікування цитостатиками. Гіпервітаміноз не описаний. Вітамін С (аскорбінова кислота). Антицинготний вітамін. Добова потреба. У харчовому раціоні людини аскорбінова кислота повинна бути присутньою постійно, так як вона швидко витрачається, а надлишок вже через 4 години цілком виводиться з організму. Джерелом вітаміну С служить рослинна їжа. Особливо багаті нею перець і чорна смородина, далі йдуть окріп, петрушка, капуста, шавель, цитрусові, суниці, але чемпіоном серед всіх рослин є шипшина: 1,2г на 100г сухих ягід. Для профілактики варто щодоби отримувати 50 мг аскорбінової кислоти, однак найбільш оптимальною для здорової людини поза стресовою ситуацією є доза 100–200 мг у добу; при захворюваннях вона може бути збільшена до 2-х г у добу. Водні розчини аскорбінової кислоти швидко окисляються в присутності кисню навіть при кімнатній температурі. Швидкість деградації зростає з підвищенням температури, при збільшенні рН розчину, під дією УФпромінів, в присутності солей важких металів. Аскорбінова кислота руйнується в процесі приготування їжі і збереження продуктів.

Вітамін С займає домінуюче положення в позаклітинному антиоксидантному захисту. Він є також найважливішим внутрішньоклітинним антиоксидантом. Вітамін С бере участь в всмоктуванні заліза з кишечника і вивільненні заліза в зв'язку з його транспортним білком крові — трансферрином, полегшуючи 13 надходження цього металу в тканини. Вітамін С активно приймає участь в знешкодженні токсинів, антибіотиків і інших чужорідних для організму сполук, здійснюваних оксигеназною системою цитохромів. Основним антиоксидантом, що перешкоджає прооксидантну дію вітаміну С, є вітамін Е. Необхідно підкреслити, що виражений антиоксидантний ефект Е здатний ефективно усувати вільні радикали жирних кислот. Таким чином, аскорбінова кислота стабілізує вітамін Е, що легко руйнується, а вітамін Е підсилює антиоксидантну дію вітаміну С. Крім токоферолу синергістом дії аскорбата є вітамін А. Вже незначний дефіцит вітаміну С виявляється відчуттям втоми, зниженням апетиту, схильністю до простудних захворювань. Характерна легка поява синців (крововиливів) на шкірі. Кровотеча ясен – досить пізній прояв гіповітамінозу С. Глибокий дефіцит вітаміну С призводить до захворювання цингою. Також клінічні прояви гіповітамінозу – розхитування зубів, набряки і болі в суглобах, пошкодження кісток, блідість шкірних покривів, порушення загоєння ран. При гіповітамінозі С розвивається залізодефіцитна анемія через порушення всмоктування заліза і використання його запасів при синтезі гемоглобіну. Гіповітаміноз С завжди супроводжується ослабленням імунітетних сил організму, а також посиленням реакцій вільнорадикального окислювання, що лежать в основі патогенезу різних захворювань.

Лекція 3.

Загальна характеристика та класифікація гормонів. Регуляція секреції гормонів

Гормони (від грецького *hormao* - стимулюю до руху, спонукаю) - це сполуки, які утворюються спеціалізованими клітинами і залозами внутрішньої секреції (ендокринними залозами) та регулюють метаболічні процеси в окремих органах та організмі в цілому. Це “справжні” гормони. До них належать: гормони гіпоталамуса і гіпофіза, щитоподібної залози, підшлункової залози, коркової частини наднирників, чоловічих та жіночих статевих залоз, епіфіза.

Біологічно активні сполуки (біорегулятори) утворюються в тканинах і органах, які не належать до ендокринної системи, називають біогенними стимуляторами (гістогормонами, гормоноподібними сполуками).

Термін “гормони” вперше використали У. Бейліс і Е. Стерлінг у 1902 р. стосовно до секретину (який на теперішній час відносять до гістогормонів).

Ендокринологія - це розділ біомедичної науки, який вивчає структуру і функцію ендокринних залоз, продукт їх секреції та інші сполуки, що виконують функцію хімічних “посередників” дії гормонів, а також наслідки надмірного або недостатнього утворення гормонів.

“Справжні” гормони мають такі загальні ознаки:

- 1 Дистантність дії - регулюють обмін і функції клітин на відстані від місця утворення.
- 2 Специфічність біологічної дії - один гормон за біологічним ефектом не може бути повністю замінений другим.
- 3 Висока біологічна активність - гормони діють в дуже низьких концентраціях, але викликають потужну клітинну відповідь. Базальний (не стимульований) рівень гормонів в крові 10^{-6} - 10^{-12} М. При стимуляції секреції концентрація гормонів зростає на декілька порядків.
- 4 Короткий час життя - час життя гормонів у крові декілька хвилин. Інактивацію здійснюють специфічні ферменти.
- 5 Гормони діють на клітини через взаємодію зі специфічними рецепторами, які можуть знаходитися або на плазматичній мембрані, або в середині клітини.

Рецептор - це одна або група білкових молекул, яка є високоспецифічною стосовно до відповідного гормону. У структурі рецептора є дві функціональні ділянки:

- 1) ділянка зв'язування з гормоном;
- 2) ділянка трансдукції (передачі) гормонального сигналу.

Клітини, які мають рецептор до гормону - це клітини-мішені відповідного гормону.

При порушенні функціонування рецепторів виникають ендокринні патології. Існує три типи таких захворювань, які зв'язані з:

- 1) недостатнім синтезом білків-рецепторів;
- 2) зміною структури рецептору (генетичний дефект);
- 3) блокуванням антитілами білків-рецепторів.

У підтримці координації усіх метаболічних і фізіологічних процесів організму людини бере участь біля 100 гормонів і біогенних стимуляторів.

За хімічною будовою ці гормони можна поділити на 4 групи:

- 1) білково-пептидні гормони;

- 2) гормони - похідні амінокислот;
- 3) стероїдні гормони;
- 4) біорегулятори - похідні арахідонової кислоти (ейкозаноїди)

1 Білково-пептидні гормони можуть містити від 3 до 200 амінокислотних залишків. Їх умовно поділяють на чотири групи:

- пептиди (вазопресин, окситоцин);
- поліпептиди (АКТГ, глюкагон, інсулін, кальцитонін та інші);
- прості білки (пролактин, соматотропін, плацентарний лактоген);
- глікопротеїни (лютеїнізуючий, фолікулоstimулюючий гормони та інші).

Гормони цієї групи, як правило, синтезуються у вигляді неактивних попередників - прогормонів, які активуються шляхом часткового протеолізу (розщеплення на активні фрагменти або відщеплення частини молекули).

Наприклад, інсулін синтезується з препроінсуліну, який послідовно перетворюється у проінсулін і далі в інсулін.

Іншим прикладом утворення гормонів з неактивних попередників може бути частковий протеоліз ПОМК (проопіомеланокортину), який є попередником деяких гормонів і нейропептидів гіпофіза - адренкортикотропного гормона (АКТГ), α -, β - і γ -меланоцитинстимулюючого гормонів (МСТГ), β - і γ -ліпотропінів (ЛПГ), α -, β - і γ -ендорфіна.

Рецептори для білково-пептидних гормонів (та інших біорегуляторів) поділяють на два класи:

- 1) рецептори I класу - іонотропні рецептори. При взаємодії біорегулятора з таким рецептором відбувається відкриття іонічних каналів на плазматичній мембрані і генерація швидких іонічних потоків. Результатом цього є відповідна клітинна відповідь;
- 2) рецептори II класу - метаболічні рецептори. Результатом взаємодії біорегулятора з таким рецептором є зміна метаболічних процесів у клітині.

2 Гормони - похідні амінокислот - це низькомолекулярні водорозчинні сполуки, які мають у своєму складі аміногрупу. Вони утворюються в результаті метаболізму амінокислот. Прикладом гормонів цього класу є адреналін і тиреоїдні гормони, які утворюються з амінокислоти тирозину.

3 Стероїдні гормони - це жиророзчинні сполуки, похідні холестеролу. До них належать кортикостероїди, андрогени і естрогени.

4 Біорегулятори - похідні арахідонової кислоти - це гістогормони. До них належать простагландини, тромбокساني, лейкотрієни, простагландини.

Існують також інші типи класифікації гормонів. З біохімічної точки зору найбільш цікавою є класифікація залежно від клітинної локалізації рецептору і механізму реалізації гормонального сигналу. За цією класифікацією гормони поділяють на дві групи:

- 1) гормони, які не проникають в клітину і для них рецептор локалізований на поверхні плазматичної мембрани. До цієї групи належать білково-пептидні гормони та похідні амінокислот, будова і фізико-хімічні властивості яких не дозволяють проходити через біліпідний шар плазматичної мембрани. Ці гормони діють через сполуки, які утворюються в клітині у відповідь на дію гормону і є "представниками" гормону в клітині - це месенджери (або вторинні посередники);
- 2) гормони, які проникають крізь плазматичну мембрану і взаємодіють з рецепторами, які локалізовані в середині клітини (цитоплазмі, іноді в ядрі). До гормонів цієї групи належать ліпофільні сполуки - стероїдні та тиреоїдні гормони.

2 Регуляція секреції гормонів

Дія гормонів пропорційна їх концентрації в крові. Таким чином, концентрація гормонів в крові повинна змінюватися відповідно до потреб організму.

Частково кількість активного гормону в крові визначається швидкістю інактивації гормону і видаленням його з комплексу “білок сироватки крові - гормон”.

Другим, найбільш важливим фактором, який визначає розміри пулу любого гормону в крові, є швидкість його секреції відповідною ендокринною залозою - тобто швидкість надходження гормону в кровоток.

Ендокринна система повинна постійно отримувати “інформацію” про концентрацію гормону в крові. Це забезпечується завдяки існуванню спеціального механізму регуляції секреції гормонів - механізму зворотного зв'язку.

Існує два види механізмів зворотного зв'язку регуляції секреції гормонів:

- 1) *негативний зворотний зв'язок;*
- 2) *позитивний зворотний зв'язок.*

1 Перший механізм бере участь в регуляції секреції практично всіх ендокринних органів. Другий механізм реалізується рідко, але також є важливим при певних ендокринних станах.

Розглянемо функціонування *регуляції за принципом негативного зворотного зв'язку*. Координуючим центром ендокринної системи є гіпоталамус, який отримує та інтегрує сигнали, що надходять з нервової системи. У відповідь на ці сигнали гіпоталамус секретує релізинг гормони (ліберини), які транспортуються в аденогіпофіз. Кожний гіпоталамічний гормон регулює секрецію одного відповідного гормону гіпофіза - тропного гормону. Тропні гормони діють на відповідні ендокринні залози і стимулюють секрецію специфічних гормонів у кров. При підвищенні цих гормонів у крові, вони за принципом зворотного зв'язку інгібують секрецію і гормонів гіпофіза, і гормонів гіпоталамуса. Таким чином знижується секреція гормонів периферійних ендокринних залоз - реалізується принцип негативного зворотного зв'язку.

Прикладом може бути регуляція секреції тиреоїдних гормонів (T_3 і T_4).

Головні компоненти, які складають петлю негативного зворотного зв'язку - це T_3 , T_4 , ТТГ і тироліберин. T_4 і T_3 гальмують свій власний синтез за механізмом зворотного зв'язку. Медіатором цього процесу може служити T_3 , оскільки T_4 у гіпофізі перетворюється в T_3 , який подавляє секрецію ТТГ. У гіпоталамусі T_3 (або, можливо, T_4) гальмує утворення і секрецію тироліберина. Стимулом для підвищення секреції тироліберина і ТТГ є зниження концентрації тиреоїдних гормонів у крові.

Існує цікава взаємодія петель зворотного зв'язку для щитоподібної залози і соматостатину, який також забезпечує регуляторні механізми секреції T_3 і T_4 . А саме T_3 і T_4 підсилюють вивільнення соматостатину із гіпоталамуса, який також інгібують секрецію тиротропіна.

У маленьких дітей, які отримують терапію гормоном росту, іноді розвивається гіпотиреоз. Це пов'язано з тим, що СТГ стимулює секрецію соматостатина, який (за вище описаним механізмом) інгібують секрецію ТТГ і відповідно T_3 і T_4 .

У реалізації другого механізму - *за принципом позитивного зворотного зв'язку* можуть приймати участь не лише гормони, а й деякі метаболіти. Першим прикладом може бути регуляція концентрації глюкози в крові під дією інсуліну.

Після прийому їжі в крові зростає концентрація глюкози, яка в свою чергу стимулює секрецію інсуліну. Підвищення концентрації інсуліну призводить до зниження рівня глюкози в крові. Після чого концентрація інсуліну знижується. Тобто реалізується механізм позитивного зворотного зв'язку - "чим більше, тим більше; чим менше, тим менше".

Іншим прикладом може бути регуляція секреції естрогенів і прогестерона. Так естрогени і прогестерон стимулюють секрецію лютеїнізуючого гормону. Цей гормон сприяє процесу овуляції і формуванню жовтого тіла і відповідно підвищенню продукції естрогенів і прогестерона.

Транспорт гормонів

Транспорт гормонів у крові залежить від їх розчинності. Гідрофільні гормони (наприклад, білково-пептидні) транспортуються у вільному стані. Стероїдні і тиреоїдні гормони транспортуються в комплексі з білками плазми крові:

- специфічними транспортними білками (транспортні низькомолекулярні глобуліни, тироксинзв'язуючий білок, транскортин - білок для транспорту кортикостероїдів);
- неспецифічними транспортними білками – альбумінами.

Молекулярно-клітинні механізми дії гормонів

Існують два основні механізми дії гормонів:

- 1) мембранно-цитозольний;
- 2) цитозольний.

3.1 Мембранно-цитозольний механізм дії характерний для білково-пептидних гормонів і похідних амінокислот.

За фізико-хімічними властивостями це гормони, які не здатні проходити через біліпідний шар плазматичної мембрани в цитозоль. Саме тому для них рецептори знаходяться на поверхні клітини. Реалізацію дії цих гормонів у клітині забезпечують специфічні молекули, які утворюються в цитозолі у відповідь на дію гормону. Ці молекули називають месенджерами, або вторинними посередниками дії гормону. Месенджер є повноважним представником гормону в клітині. Вторинними посередниками дії гормонів можуть бути такі молекули, як цАМФ, цГМФ, ІТФ (інозитолтрифосфат), ДАГ (диацилгліцерол), іони Ca^{2+} .

Першою молекулою, що була відкрита як месенджер, став цАМФ. У 1957 р. Сазерленд відкрив, що цАМФ є вторинним посередником дії адреналіну.

Нижче наведена таблиця, в якій подані гормони і відповідні вторинні посередники дії цих гормонів у клітині.

	Вторинний посередник	Приклади біорегуляторів
1	цАМФ	Глюкагон, АКТГ, ТТГ, гонадотропіни, гона-доліберин, тироліберин, МСГ, вазопресин та інші
2	цГМФ	α -передсердний пептид, аце-тилхолін, Na уретичний, серотонін, NO,

		брадикінін
3	ГТФ, ДАГ, Ca ²⁺	Гастрин, тироліберин, вазопресин, ангіо-тензін II, паратгормон, лейкотрієни

цАМФ як вторинний посередник дії гормонів

Послідовність процесів, які відбуваються при активації синтезу цАМФ у клітині під дією гормону має такий вигляд.

Система, яка забезпечує синтез цАМФ - аденілатциклаза система - складається з трьох компонентів: рецептора, регуляторного білка - трансдуктора (G-білка) і каталітичної субодиниці - аденілатциклази.

Гормон зв'язується з рецептором, який знаходиться на поверхні плазматичної мембрани. У результаті цього процесу відбуваються конформаційні зміни в структурі рецептора, які передаються на спеціальний білок - трансдуктор (G-білок). Цей білок знаходиться у плазматичній мембрані і передає інформацію про зв'язування гормону з рецептором до ферменту аденілатциклази (АДЦ).

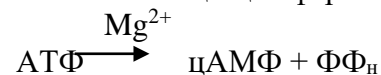
Сигнальні G-білки здатні зв'язувати ГТФ і ГДФ. У неактивному стані вони зв'язані з ГДФ. При активації ГДФ заміщується на ГТФ.

Існує декілька видів G-білків:

- 1) G_s - це G-білки, які стимулюють аденілатциклазу;
- 2) G_i - це G-білки, які інгібують аденілатциклазу;
- 3) G_o - G-білок з невідомою функцією;
- 4) G_t - це трансдуктор, який бере участь в АДФ-рибозилування при дії холерного токсину;
- 5) G_q - це G-білки, які активують фосфоліпазу С.

Аденілатциклаза - фермент, який є глікопротеїном.

Після активації цей фермент каталізує реакцію синтезу цАМФ із АТФ:



Вважають, що цАМФ є найважливішим вторинним посередником дії біорегуляторів.

У результаті концентрація цАМФ у цитозолі швидко досягає максимальних значень ($\approx 10^{-6}$ М).

Далі цАМФ активує цАМФ-залежну протеїнкіназу (ПКА). ПКА містить 4 субодиниці: дві R-регуляторні і дві С - каталітичні. При активації 4 молекули цАМФ приєднуються до 2R-субодиниць і відбувається дисоціація ПКА - 2С субодиниці відділяються. У такому вигляді ПКА активна. Після активації цей фермент фосфорилує (за участі АТФ) біологічно активні білки - ферменти, рецептори, каналцеві білки, ядерні гістони, фактори транскрипції та інші.

Фосфорилування відбувається, як правило, за сериновими, треоніновими або тирозиновими залишками цих білків. У результаті це призводить до активації або інактивації вказаних білків і виникає відповідна клітинна відповідь.

Після припинення дії біорегулятора для відновлення початкового стану метаболізму в клітинах існують ферменти, які забезпечують зниження концентрації цАМФ і дефосфорилування білків:

1) фосфодіестераза - каталізує розщеплення цАМФ:
цАМФ → АМФ

Цей фермент активується під дією інсуліну.

Встановлений цікавий факт інгібування цього ферменту кофеїном, тобто кофеїн пролонгує дію гормонів, для яких цАМФ є вторинним посередником (наприклад, адреналіна).

2) фосфатази - каталізують дефосфорилування білків.

Таким чином, функціонування фосфодіестерази і фосфатаз повністю знімає вплив, який викликаний дією гормону.

цГМФ як вторинний посередник дії гормонів

Синтез цГМФ каталізує гуанілатциклаза, яка в клітині знаходиться як в мембранно-зв'язаному, так і в розчинному стані. Так, наприклад, 90% активності гуанілатциклази клітин тонкого кишечника знаходиться у мембранах, 10% - в цитозолі. У легенях і печінці лише 20% гуанілатциклазної активності знаходиться в мембранах.

У результаті активації гуанілатциклази концентрація цГМФ в клітині підвищується (до $10^{-7}M$). цГМФ активує цГМФ-залежну протеїнкіназу (ПК-G). Ця протеїнкіназа складається з двох субодиниць, які при активації не дисоціюють (як у випадку з ПКА). ПК-G в активному стані фосфорилує клітинні білки, що призводить до певної клітинної відповіді.

У клітині цГМФ викликає ефекти протилежні цАМФ. цГМФ, наприклад, активує фосфодіестеразу, яка гідролізує цАМФ, стимулює проліферацію клітин (цАМФ пригнічує), регулює клітинний цикл.

Через цГМФ-залежний механізм діє такий важливий біорегулятор, як NO. Молекула NO має властивості класичного месенджера. Так в м'язах гладеньких м'язів NO активує цитоплазматичну гуанілатциклазу. цГМФ, який утворюється, активує ПК-G, що призводить до зниження рівня Ca^{2+} , розслаблення м'язів і розширення судин (це реалізується лише в разі дії через гуанілатциклазу).

Інозитолтрифосфат (ІТФ), диацилгліцерол (ДАГ)

та іони Ca^{2+} як вторинні посередники

(фосфоінозитидна система)

Дія деяких гормонів у клітині реалізується через утворення таких месенджерів як ІТФ, ДАГ та іони Ca^{2+} .

При взаємодії гормону з рецептором, через білок-трансдуктор Gq відбувається активація мембранно-зв'язаного ферменту фосфоліпази С. Цей фермент гідролізує фосфотидилінозитол-4,5-дифосфат (ФІ-4,5ДФ). У результаті гідролізу ФІ-4,5ДФ утворюються ІТФ і ДАГ.

ІТФ спричиняє вихід іонів Ca^{2+} з ендоплазматичного ретикулу (або саркоплазматичного ретикулу) в цитозоль через стимуляцію відкриття мембранних каналів для кальцію.

Далі іони Ca^{2+} зв'язуються з кальцій-зв'язуючим білком - кальмодуліном, який присутній практично в усіх клітинах. Комплекс Ca^{2+} -кальмодулін здатний регулювати активність багатьох Ca^{2+} /кальмодулін-залежних ферментів (різних протеїнкіназ, аденілатциклазу, фосфодіестеразу та інші). Зміна активності цих ферментів призводить до певної клітинної відповіді.

ДАГ - це другий вторинний посередник фосфоінозитидної системи, який активує мембранно-зв'язану протеїнкіназу С. Ця протеїнкіназа фосфорилує білки і виникає відповідна клітинна відповідь.

Припинення передачі гормонального сигналу через ІТФ, ДАГ і Ca^{2+} здійснюється через:

1) *Інактивацію ІТФ і ДАГ.*

Від ІТФ послідовно відщеплюються три фосфатні групи і він перетворюється в інозитол.

ДАГ розщеплюється до фосфатидної кислоти або гліцеролу і жирних кислот.

2) *Дефосфорилування білків клітини протеїнфосфатазами.*

Мембранно-цитозольний механізм дії гормонів реалізується дуже швидко. Це пояснюється каскадною організацією процесів - клітинна відповідь досягається через послідовність активації ферментів. На кожному новому етапі в геометричній прогресії зростає кількість активованих молекул - лавиноподібна активація. Такий каскад нагадує піраміду, на вершині якої одна молекула гормону, а у основи - велика кількість молекул активно-ваних ферментів. Саме тому, наприклад, ефект адреналіну підсилюється і досягається дуже швидко - зв'язування кількох молекул адреналіну призводить до миттєвого виходу в кров декількох грамів глюкози (підсилення ≈ 25 млн. разів).

Ca²⁺-месенджерова система

Іонам Ca²⁺ належить центральна роль в регуляції багатьох клітинних функцій. Як месенджер Ca²⁺ може функціонувати самостійно (не лише у складі фосфоінозитидної системи).

Зміна концентрації внутрішньо-клітинного вільного Ca²⁺ є сигналом для активації або інгібування ферментів, які в свою чергу регулюють метаболізм, скорочувальну і секреторну активність, адгезію, клітинний ріст.

Джерела Ca²⁺ можуть бути внутрішньо- і позаклітинні. Вони постачають Ca²⁺ у відповідь на нейрогормональні сигнали. Ca²⁺ зв'язується з кальмодуліном і комплекс Ca²⁺-кальмодулін активує Ca²⁺-кальмодулін-залежну протеїнкіназу. Ця протеїнкіназа фосфорилує внутрішньоклітинні ферменти - "мішені", тим са-мим регулює їх активність, що призводить до певної біохімічної або фізіологічної відповіді.

3.2 Цитозольний механізм дії властивий для гормонів, які здатні проходити через ліпідний шар плазматичної мембрани. Цей внутрішньоклітинний механізм реалізується при дії стероїдних і тиреоїдних гормонів. Яким чином названі гормони транспортуються в клітину невідомо, вважається, що завдяки пасивній дифузії.

У цитозолі гормон зв'язується з рецептором - утворюється гормон-рецепторний (Г-Р) комплекс. Далі Г-Р комплекс активується. Результатом такої активації є зміна конформації рецептора, що дозволяє йому зв'язуватися з відповідними сайтами ядерного хроматину. Таке зв'язування призводить до зміни (активації / інгібування) синтезу мРНК і білків - реалізується специфічна біохімічна або фізіологічна відповідь.

Прикладом можуть бути дія кортизолу (глюкокортикоїд) і альдостерона (мінералокортикоїд). Дія кортизолу через цитозольний механізм запускає в печінці синтез білків-ферментів глюконеогенезу; альдостерон стимулює синтез мембранних транспортних білків для Na⁺ і, таким чином активує реабсорбцію Na⁺ в нирках.

Тиреоїдні гормони в клітинах зв'язуються з рецепторами, які локалізовані в ядерному хроматині і їх наявність не залежить від наявності гормону. Взаємодія гормону з рецептором стимулює синтез мРНК, на якій синтезуються білки, що відповідають за клітинну реакцію на дію T₃ і T₄.

Таким чином, стероїдні і тиреоїдні гормони стимулюють транскрипцію генома (на відміну від білково-пептидних гормонів і похідних амінокислот, які діють на посттранскрипційні процеси). Саме тому клітинні реакції у відповідь на дію стероїдних і тиреоїдних гормонів розвиваються повільно і для гальмування їх дії також потрібен час.

Отримання і практичне використання гормонів

Для практичного використання гормони отримують:

- 1 Видаленням з біологічного матеріалу.
- 2 Шляхом хімічного синтезу.
- 3 За допомогою методів генної інженерії.

Першим способом отримують інсулін і глюкагон з підшлункової залози, кортикотропін і меланотропін з гіпофізів великої рогатої худоби.

Шляхом хімічного синтезу отримують всі стероїдні гормони і їх аналоги, гормони - похідні амінокислот, пептидні гормони (наприклад, окситоцин), білкові гормони. З використанням методів генної інженерії отримані інсулін, соматостатин та інші. У медичній практиці гормони використовують для замісного та патогенетичного лікування. У першому випадку гормони використовуються в разі дефіциту їх в організмі (наприклад, СТГ, інсулін, тиреоїдні гормони та інші). При другому підході використовують окремі властивості гормонів (наприклад, антизапальні - глюкокортикоїдів, анаболічні - анаболічних стероїдів - похідних тестостерону). У цьому випадку концентрація власних гормонів у організмі хворої людини знаходиться в межах норми.

Лекція 4.

Гормони центральних ендокринних залоз

Гормони гіпоталамуса і гіпофіза

Гіпоталамічні гормони

Однією з найважливіших ділянок ЦНС, яка координує і контролює функції ендокринних залоз є гіпоталамус. У ньому локалізовані нейросекреторні ядра і центри, що приймають участь в регуляції секреції і синтезу гормонів аденогіпофізу.

Гіпоталамус трансформує інформацію, яка надходить по нервових шляхах з вищих відділів нервової системи. Це досягається через зміну рівня нейромедіаторів, до яких належать різні моноаміни: адреналін, норадреналін, дофамін, серотонін, ацетилхолін, ГАМК. Стрес та інші фактори призводять до зміни вмісту, швидкості синтезу і секреції моноамінів у гіпоталамусі, які в свою чергу змінюють швидкість секреції гіпоталамічних гормонів. Таким чином, гіпоталамус - це ділянка безпосередньої взаємодії ЦНС і ендокринної системи.

У гіпоталамусі виділяються гормони (релізінг-фактори), які впливають на ендокринну функцію гіпофізу:

- 1 Ліберини - стимулюють секрецію (а можливо і синтез) відповідних гіпофізарних гормонів.
- 2 Статини - пригнічують секрецію гормонів гіпофіза.

На теперішній час відомо 6 ліберинів і 3 статини.

Ліберини:

1) *кортиколиберин* - це пептид, який викликає підсилення секреції передньою часткою гіпофіза проопіомеланокортина (ПОМК) і відповідно тих гормонів, які утворюються з ПОМК:

- АКТГ;
- β-ендорфіну;
- ліпотропного гормону;
- меланоцитстимулюючого гормону.

Цей гормон також є нейропептидом, який бере участь в регуляції поведінкових (виникнення тривоги, страху, напруження, погіршення апетиту, сну, статевої активності) і імунотекторних реакцій при стресі. Він також є фактором протизапального процесу. Кортиколиберин важливий в розвитку депресивних станів, зв'язаних з наркотичною залежністю. Тому його дія може бути розглянута як мішень терапевтичного впливу при відповідних патологіях;

2) *тироліберин* - трипептидний гормон, який стимулює секрецію тиреотропного гормону (ТТГ). Цей механізм реалізується через аденілатциклазу і фосфоліпазу С.

Крім того, тироліберин може брати участь у вивільненні пролактину, вазопресину, СТГ, кортикотропіну, соматостатину. Встановлено, що цей пептидний гормон може знижувати концентрацію Ca^{2+} і гальмувати секрецію панкреатичних ферментів. Також він може діяти як антагоніст опіоїдної активності (без безпосереднього впливу на опіоїдні рецептори). Тироліберин також відносять до нейропептиду, який бере участь в регуляції деяких психічних функцій;

3) *гонадоліберин (люліберин)* - це пептидний гормон, який стимулює секрецію в кров гонадотропінів - лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів (у більшій мірі впливає на секрецію першого).

Раніше існувала така точка зору, що гіпоталамус секретує люліберин, який вивільняє лютропін і фоліберин, який стимулює секрецію ФСГ. Ідентифікація структури цих ліберинів показало, що ці пептиди мають однакову послідовність. З точки зору сучасних уявлень про регуляцію секреції гонадотропінів існує єдиний ліберин - гонадоліберин.

Молекулярний механізм дії гонадоліберину - мембранно-цитозольний, через активацію фосфоліпази С. При довготривалій дії гормону активація синтезу тропінів у гіпофізі відбувається при участі цАМФ.

Завдяки стимуляції секреції гонадотропінів цей гормон має важливе значення в регуляції репродуктивної функції людини, стимулює сперматогенез у чоловіків і дозрівання фолікулів у жінок, індукує овуляцію, бере участь в центральній регуляції репродуктивної поведінки.

Секреція гонадоліберину відбувається не постійно, а у вигляді коротких піків, послідовно один за одним через строго визначені інтервали часу.

Синтетичний препарат гонадоліберину використовується у медичній практиці для диференційної діагностики і лікування порушень репродуктивної функції, деяких форм гормонально залежних пухлин, наприклад, раку простати;

4) *соматоліберин (соматокрінін)* - пептидний гормон, який стимулює секрецію СТГ. У людини знайдені три структурні форми цього гормону, які відрізняються довжиною амінокислот-ної послідовності. Всі ці форми мають однакову біологічну активність.

Препарати соматоліберину та його біологічно активні фрагменти використовують у медицині з діагностичною та лікувальною метою як специфічні стимулятори секреції соматотропіну;

5) *пролактоліберин* - гіпоталамічний гормон, який стимулює секрецію пролактину. Молекулярний механізм дії цього гормону полягає в активації аденілатциклази і фосфоліпази С;

б) *меланоліберин* - пентапептид, який стимулює секрецію меланоцитстимулюючого гормону.

Статини:

1) *соматостатин* - пептидний гормон, який інгібує секрецію значної кількості інших гормонів і моноамінів. Уперше цей гормон був виділений у мозку, пізніше показано наявність цього пептиду в периферичних тканинах. Гіпоталамічний соматостатин гальмує секрецію гормону росту в передній частині гіпофізу (а також тиротропіну і кортикотропіну).

У тканинах соматостатин існує в двох біологічно активних формах, які:

- гальмують секрецію інсуліну і глюкагону в підшлунковій залозі;
- гальмують секрецію гастрину і секретину в ШКТ;
- пригнічують секрецію реніну, (вазоактивного інцестинально-го пептиду) ВІІ;
- інгібують секрецію соляної кислоти і пепсину шлунком;
- зменшують моторику кишечника;
- гальмують секрецію бікарбонатів і ферментів підшлункової залози;
- знижують процеси абсорбції в кишечнику, секреції і транспорту жовчі.

Широкий спектр та короткий час біологічної дії перешкоджають використанню цього гормону в медицині.

2) *пролактостатин* - пептид, який пригнічує секрецію пролактину (існує точка зору, що роль пролактостатину в організмі виконує дофамін).

3) *меланостатин* - це пептидний гормон, який інгібує синтез і секрецію меланотропіну, має антиопіоїдну дію (існує точка зору, що оскільки за хімічною будовою цей гормон є С-кінцевою частиною окситоцину, то саме окситоцин задіяний в регуляції секреції меланотоніну).

Шляхи інактивації гіпоталамічних гормонів вивчені недостатньо. Одним з них є дія екзо- і ендопептидаз сироватки крові. У гіпоталамусі також знайдений специфічний фермент - піроглутамілпептидаза, яка також каталізує інактивацію тироліберину і гонадоліберину.

Гормони гіпофіза

Гормони передньої частки гіпофіза (аденогіпофіза) поділяють на три групи (сімейства):

I - група гормону росту (СТГ, пролактин, хоріонічний соматоматропін);

II - група тропних гормонів (тиреотропін, лютропін, фолікуло-стимулюючий гормон, хоріонічний гонадотропін);

III - похідні ПОМК (АКТГ, ліпотропін, опіоїдні пептиди, меланоцитстимулюючий гормон).

I - група гормону росту

Соматотропний гормон (СТГ, соматотропін, гормон росту) - це пептидний гормон. За хімічною будовою і біологічними властивостями цей гормон схожий з пролактином плацентарним лактогеном і проліферином і тому з'єднаний з ними в одну родину.

СТГ утворюється в соматотропних клітинах аденогіпофіза. Синтез і секреція гормону контролюється двома гіпоталамічними гормонами: соматоліберином (стимулює секрецію) і соматостатином (гальмує секрецію). На секрецію СТГ впливає ряд стимулів таких, як сон, стрес (біль, холод, хірургічне втручання), фізичні вправи, гостра гіпоглікемія або голодування, білкова їжа або амінокислота аргінін.

Протягом декількох хвилин рівень соматотропіну може змінюватися 10 разів. Один з найбільших піків концентрації спостерігається одразу після засинання, що підтверджує прислів'я: "хто не спить, той не росте".

На вивільнення СТГ впливають такі агенти, як опіатні пептиди, глюкагон, гормони кишечника. Всі ці фактори діють на вентромедіальне ядро гіпоталамусу, який виробляє відповідні рилізінг-фактори.

Секреція СТГ поступово знижується з віком. Вона мінімальна у людей похилого віку, максимальна у підлітків у період інтенсивного лінійного росту та статевого дозрівання.

Соматотропін бере участь в регуляції ліпідного, білкового та вуглеводного обмінів, впливає на мінеральний обмін.

Вплив на обмін білків.

СТГ має потужну анаболічну і антикатаболічну дію - підсилює синтез білка і гальмує його розпад.

Цей ефект забезпечується за рахунок:

- 1) стимуляції транспорту амінокислот у м'язові клітини;
- 2) безпосередньої дії на трансляцію;
- 3) активації синтезу РНК і ДНК.

Для реалізації анаболічної дії СТГ на синтез білка наявність інсуліну є обов'язковою. У разі відсутності інсуліну або при зниженні його концентрації соматотропін не має анаболічного ефекту. СТГ і інсулін є синергістами у процесах регуляції білкового синтезу.

Вплив на обмін вуглеводів.

СТГ - це один з контрінсулярних гормонів, тобто його ефект зв'язаний з підвищенням концентрації глюкози в крові. Підвищення рівня глікемії зв'язане з тим, що соматотропін:

- 1) знижує утилізацію глюкози периферичними тканинами;
- 2) стимулює глюконеогенез у печінці (поряд з підсиленням синтезу глікогену).

Вплив на обмін ліпідів.

СТГ активує ліполіз, сприяє зниженню відкладання жиру в адипоцитах та підвищують співвідношення м'язової маси до жирової. У результаті стимуляції ліполізу під дією соматотропіну в крові підвищується концентрація вільних жирних кислот і стимулюється їх

окиснення у печінці. В умовах недостатності інсуліну (наприклад, при діабеті) саме це може сприяти синтезу кетонів тіл (кетогенезу) у печінці.

Вплив на мінеральний обмін.

СТГ активно бере участь у мінеральному обміні: сприяє позитивному балансу кальцію, магнію, фосфатів, викликає затримку Na, K, Cl.

Гормон росту може також зв'язуватися з лактогенними рецепторами і тому має деякі властивості пролактину, а саме здатність стимулювати лактогенез.

Соматомедини. Медіаторами деяких ефектів СТГ є ростові фактори - соматомедини.

Ріст-стимулюючий ефект СТГ опосередковується інсулінподібними факторами росту (ІФР) - гормонами, які утворюються під впливом СТГ у печінці та інших тканинах. Виділені два ІФР: ІФР-1 і ІФР-2. СТГ реалізує свою дію в першу чергу через ІФР-1 - він стимулює синтез цього фактора у печінці, а також в жировій тканині, тимусі.

ІФР-1 регулює секрецію СТГ: він пригнічує секрецію соматоліберину і активує виділення соматостатину.

ІФР діють через рецептори 2 типів, які локалізовані на плазматичній мембрані: 1 тип - має тирозин-кіназну активність, 2-й тип - включає ефекторні системи через G-білки.

Крім того, доведена пряма дія СТГ на тканини, без участі ІФР-1.

Соматотропін має також деяку модулюючу дію на функції ЦНС і проявляє властивості нейропептиду. Відомо, що СТГ покращує пам'ять та пізнавальні функції, особливо у хворих гіпофізарним нанізмом (недостатністю соматотропної функції гіпофіза). Але довготривале використання СТГ як ноотропа неможливе у зв'язку з гормональною активністю цього пептиду. Тому вчені намагаються синтезувати поліпептид, який мав би спорідненість до соматотропних рецепторів ЦНС, але б не діяв на рецептори в периферичних тканинах.

Пролактин (мамоотропін, лактогенний гормон)

За структурою (це пептидний гормон) і біологічними властивостями пролактин має загальні риси з гіпофізарним гормоном росту, плацентарним лактогеном і проліферіном та поєднується з ним в окрему родину - родину пролактоподібних білків (або групу гормону росту).

Пролактин синтезується лактотрофами передньої частки гіпофіза у вигляді препролактину. Кількість і розмір цих клітин зростає в період вагітності. Після низки етапів посттрансляційної модифікації, гормон в дуже низькій кількості секретується в кров. У нормі концентрація пролактину в сироватці крові не перевищує 15 нг/мл.

Секреція пролактину постійно гальмується гіпоталамічним дофаміном. Підсилюють його секрецію естрогени, тироліберин і нервові імпульси від сосків. Під час вагітності рівень естрогенів постійно зростає і в III триместрі стає достатньо високим для стимуляції секреції пролактину. Підвищення концентрації пролактину в крові необхідно для підготовки молочних залоз до лактації.

Пролактин - це важливий поліфункціональний гормон, більшість ефектів якого пов'язані з репродуктивною функцією. Він бере участь в ініціації і підтримці лактації, підтримує активність жовтого тіла (подовжує лютеїнову фазу циклу), гальмує овуляцію, знижує секрецію естрогенів фолікулами яєчників та секрецію прогестерону жовтим тілом.

У чоловіків пролактин знижує секрецію тестостерону та пригнічує дозрівання сперматозоїдів.

Крім того відомо, що він впливає на водно-сольовий баланс в організмі та має анаболічну дію.

Також пролактин бере участь в імунологічних процесах - він синтезується не лише гіпофізом, а також лейкоцитами. Секреція пролактину цими клітинами підсилюється в разі активації імунітету, запаленнях, інфекціях.

Хоріонічний соматоматотропін (плацентарний лактоген) - це пептидний гормон, який продукується плацентою під час вагітності. За хімічною будовою він схожий до СТГ і пролактину. Він має соматотропні і пролактоподібні властивості. Встановлено, що лактогенна активність цього гормону вище ніж гіпофізарного пролактину.

Плацентарний лактоген має важливе значення у підготовці молочних залоз до лактації, підтримує роботу жовтого тіла яєчників під час вагітності, сприяє підвищенню секреції жовтим тілом прогестерона.

II - група тропних гормонів

Тиреотропний гормон (ТТГ, тиреотропін).

ТТГ - це глікопротеїн з альфа-бета-димерною структурою, який утворюється в тиреотропних клітинах аденогіпофізу.

Синтез і секреція тиреотропіну контролюється тиролібери-ном. У регуляції цього процесу беруть участь гормони щитовидної залози T_3 (трийодтиронін), T_4 (тироксин). При підвищенні в крові концентрації T_3 і T_4 , гальмується секреція ТТГ і тироліберину - реалізується принцип негативного зворотного за'язку регуляції синтезу гормонів.

Подібно до інших гормонів, ТТГ зв'язується з рецепторами плазматичної мембрани, активує аденілатциклазу і через цАМФ стимулює біосинтез тиреоїдних гормонів.

Ефекти, які зв'язані з дією ТТГ на щитовидну залозу, включають стимуляцію всіх стадій біосинтезу T_3 і T_4 , у тому числі:

- 1) концентрування і органіфікацію йоду;
- 2) конденсацію йодотиронінів;
- 3) гідроліз тиреоглобуліну.

ТТГ також впливає на периферичні тканини через відповідні рецептори на плазматичних мембранах тканин, підвищує активність селен-залежної монодейодинази (металофермент, який перетворює T_4 в T_3) і чутливість рецепторів тканин до тиреоїдних гормонів. Таким чином тиротропін "готує" тканини до дії T_3 і T_4 .

ТТГ викликає в щитовидній залозі більш пролонговані ефекти, для реалізації яких потрібно декілька днів. До них належать підвищення синтезу білків, фосфоліпідів і нуклеїнових кислот, збільшення розмірів і кількості тиреоїдних клітин.

При підвищених концентраціях та тривалій дії ТТГ викликає проліферацію тканини щитоподібної залози, збільшення її розмірів і маси, підвищення кількості колоїдного білка в ній, тобто її функціональну гіпертрофію.

Гонадотропіни

Лютеїнізуючий гормон (лютропін, ЛГ)

Лютропін - це глікопротеїн, який секретується гонадотропними клітинами аденогіпофізу. Продукція цього гормону регулюється гонадоліберином. З початку пубертатного періоду ЛГ (разом з ФСГ) регулює синтез та секрецію статевих гормонів та гаметогенез.

ЛГ стимулює секрецію прогестерону клітинами жовтого тіла та тестостерону клітинами Лейдега.

Лютропін має специфічні рецептори на плазматичній мембрані клітин-“мішеней” і реалізує свою дію через цАМФ. цАМФ активує:

- 1) перетворення ацетату в сквален (попередник синтезу холестеролу);
- 2) утворення 2альфа-гідроксихолестеролу із холестеролу (це необхідний етап при синтезі прогестерону і тестостерону).

Синтез ЛГ регулюється за принципом зворотного зв'язку через дію естрогенів. Залежний від естрадіолу пік секреції лютропіну у середині менструального циклу індукує овуляцію у жінок. ЛГ необхідний для підтримки жовтого тіла, яке поряд з естрадіолом починає виробляти прогестерон. У чоловіків ЛГ підвищує утворення тестостерону, який разом з ФСГ стимулює сперматогенез.

Системні ефекти гормону включають розвиток вторинних статевих ознак, розвиток та підтримку простати сім'явиносних протоків та сім'яних міхурців.

У хворих полікістозом яєчників (синдром Штейна-Левен-таля) спостерігається підвищений рівень ЛГ, продукція андрогенів, зниження фертильності, збільшення маси тіла та підвищений ріст волосся на тілі та лиці.

Фолікулостимулювальний гормон (ФСГ) - це один з трьох гонадотропінів (поряд з ЛГ і хоріонічним гонадотропіном). За хімічною будовою це глікопротеїн, молекула якого складається з двох субодиниць (α і β). Біологічні властивості ФСГ визначаються лише β -субодиницею.

У жінок фолітропін стимулює розвиток фолікулів до моменту овуляції і інтестинальної тканини яєчників, що призводить до підсилення секреції жіночих статевих гормонів - естрогенів.

У чоловіків ФСГ стимулює розвиток сім'яних каналців, підсилює сперматогенез і секрецію чоловічих статевих гормонів - андрогенів.

Свою дію ФСГ реалізує разом з ЛГ і поряд з цим підвищує чутливість статевих залоз до лютропіну. Регуляція синтезу і секреції ФСГ здійснюється під впливом відповідного рилізінг-гормону гіпоталамусу - фоліберину. Крім того концентрація ФСГ залежить від вмісту в крові андрогенів і естрогенів (при підвищенні їх концентрації секреція ФСГ знижується - реалізується принцип негативного зворотного зв'язку). Синтез ФСГ інгібується також специфічним білковим гормоном статевих залоз - інгібіном.

Хоріонічний гонадотропін (гонадотропний гормон плаценти) - це глікопротеїн, який складається з двох субодиниць. Він має активність як лютропіну, так і фолікулостимулювального гормону. Але ж перша його активність переважає над другою. Крім того лютеїнізуюча активність цього гормону набагато вища ніж у “звичайного” лютропіну гіпофіза.

У невагітних жінок хоріонічний гонадотропін відсутній. Але він може продукуватися різними злоякісними пухлинами.

Хоріонічний гонадотропін:

- 1) відповідає за функціонування жовтого тіла в період вагітності;
- 2) стимулює секрецію значної кількості прогестерона жовтим тілом;
- 3) стимулює продукцію естрогенів фолікулярним апаратом яєчників;
- 4) підвищує секрецію глюкокортикоїдів (що є важливим механізмом адаптації вагітних до стресу);
- 5) підтримує функціонування плаценти.

При введенні цього гормону, в організмі людини стимулюється овуляція у жінок і сперматогенез у чоловіків, підсилюється розвиток статевих органів і вторинних статевих ознак.

Фармацевтична промисловість випускає значну кількість препаратів, що містять хоріонічний гонадотропін; ці препарати використовують у медицині при зниженій функції статевих залоз у чоловіків і жінок, які обумовлені порушенням функціонування гіпоталамуса і гіпофіза. Але використання цих препаратів у значних дозах може призвести до порушень функціонування статевих органів у чоловіків і жінок.

В онкології визначення хор іонічного гонадотропіни в сироватці крові використовують для діагностики хоріокарціномії (наявний в 100% випадків), ембріональної карціномії (60%), злоякісних пухлинах товстого і прямого кишечника та деяких інших.

III - похідні ПОМК

АКТГ (адренкортикотропний гормон, кортикотропін) - гіпофізарний гормон, який утворюється в результаті процесингу білка попередника - ПОМК (проопіомеланокортину), який є попередником для деяких інших пептидних гормонів гіпофізу. Синтез АКТГ в кортикотропінових клітинах аденогіпофізу та секреція АКТГ контролюється кортиколіберином (кортикотропін-релізінг фактором - CRF).

Кортикотропін стимулює синтез і секрецію гормонів кори наднирників - глюкокортикоїдів (кортизолу, кортизону, кортикостерону), при цьому спостерігається незначна стимуляція синтезу прогестерону, андрогенів і естрогенів. У деякій мірі кортикотропін стимулює секрецію мінералокортикоїдів і катехоламінів, але для названих гормонів цей механізм регуляції секреції не є основним.

Дія АКТГ на кору наднирників може носити довготривалий (хронічний) та короткотривалий характер.

При довготривалому впливі АКТГ на наднирники в них підсилюється кровоток, стимулюється синтез білків, робота ферментів стероїдогенезу, відбувається ріст залози. При великих концентраціях АКТГ відбувається ріст залози, при дефіциті - зменшення і атрофія.

Короткотривалий ефект АКТГ на кору наднирників зв'язаний з секрецією кортизолу, а саме гормон стимулює:

- 1 Захоплення ліпопротеїнів низької щільності.
- 2 Гідролізу ефірів холестеролу, які депонуються в корі наднирників, та підвищення кількості вільного холестеролу.
- 3 Транспорту холестеролу в мітохондрії.
- 4 Зв'язування холестеролу з ферментами та перетворення його в прегненолон.

Кортикотропін також діє на периферичні тканини.

- 1 Підвищує чутливість тканини до дії гормонів кори наднирників (глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів).
- 2 Активує ліполіз в жировій тканині шляхом дії безпосередньо на аденілатциклазу адипоцитів.

Встановлено, що АКТГ та його фрагменти впливають на мотивацію, пам'ять, процеси навчання.

Ліпотропін (β - та γ -)

Ліпотропні гормони утворюються в результаті розщеплення попередника - ПОМК (проопіомеланокортину).

β -Ліпотропін утворюється в кортикотропах передньої частки гіпофіза: при стимуляції кортикотропін-релізінг-гормоном синтезуються ендопептидази, які розщеплюють ПОМК.

γ -Ліпотропін утворюється в меланотропах середньої частки гіпофізу: при стимуляції дофаміном активується синтез відповідних ендопептидаз, які гідролізують ПОМК.

Біологічна роль β - та γ -ліпотропінів полягає в тому, що вони підсилюють ліполіз в адипоцитах, зменшують синтез та відкладення триацилгліцеролів.

Меланоцитстимулювальний гормон (меланотропін, МСГ)

Виділяють три типи МСГ (α -, β -, γ -), які утворюються при частковому протеолізі ПОМК.

Гормон стимулює розмноження меланоцитів шкіри та підсилює синтез меланоцитами чорного пігменту - меланіну. Саме тому γ -МСГ підсилює пігментацію шкіри, підвищує стійкість шкіри до ультрафіолетового випромінювання.

α - і β -МСГ мають високу ліпотропну активність (стимулюють ліполіз в жировій тканині). α -МСГ також бере участь в терморегуляції і має незначну стероїдогенну активність.

Опіїдні пептиди

Це група природних пептидів, які за дією схожі до опіатів (морфін, кодеїн та інші) і зв'язуються з опіатними рецепторами організму. Існує декілька структурних родин цих сполук, які містять енкефаліни та ендорфіни, а також менш відомі - групи динорфіну.

Ці пептиди мають широкий спектр регуляторної активності та знайдені в різних тканинах - як в мозку, так і в периферичних тканинах (статевих залозах, кишечнику та інш.). Вони діють як нейротрансмітери та/або нейромедіатори.

Більшість опіїдів утворюються з білкових попередників (проопіомеланокортину, продинорфіну та проенкефаліну) в результаті часткового протеолізу цих молекул.

Регуляторний вплив опіїдних пептидів здійснюється, як правило, за участі інших пептидів і низькомолекулярних субстанцій (ГАМК, глутамат, ацетилхолін, дофамін).

Ці пептиди діють на клітини через систему фосфоліпази С.

Фізіологічні функції цих пептидів:

- 1) знеболювальна дія;
- 2) протишоковий ефект;
- 3) антистресова дія;
- 4) пригнічення функцій гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі на всіх рівнях;
- 5) зниження апетиту;
- 6) зниження тону симпатичної нервової системи;
- 7) гальмування секреторної активності та перистальтики ШКТ;
- 8) мотивація задоволення.

Одним з найважливіших енкефалінів є мет-енкефалін, який утворюється тільки у жінок (в процесі шопінгу, сексу, поїдання шоколаду), має також анальгезивний ефект.

Менш відомі опіїдні пептиди - це: динорфін та споріднені пептиди, які беруть участь в регуляції артеріального тиску, генералізованих та локальних нейрогенних процесах; визначають спадкову схильність до алкоголізму.

5.2.2 Гормони задньої частки гіпофіза (гормони нейрогіпофізу)

Нейрогіпофізарні гормони утворюються в гіпоталамусі, транспортуються по аксону в комплексі з специфічним білком - нейрофезином у задню частку гіпофізу (нейрогіпофіз), де депонується та секретується у кров.

Нейрогіпофізарні гормони - це вазопресин і окситоцин.

Вазопресин (антидіуретичний гормон, АДГ) - це пептидний гормон, серед великої кількості ефектів якого виділяють два основні:

- контроль водного балансу в організмі (антидіуретична дія);
- підтримка артеріального тиску (сильна вазоконстрикторна дія).

Вазопресин (та його аналоги також) беруть участь у процесах навчання та пам'яті.

Антидіуретична дія - найважливіша функція АДГ. Основною "мішенню" АДГ є клітини дистальних каналців і збірних трубочок нирок. У мембрані цих клітин є рецептори, які спряжені з аденілатциклазою.

Приєднання АДГ до рецепторів активує аденілатциклазу і цАМФ, який утворюється, стимулює збільшення кількості каналів для води в мембранах каналців і трубочок. Це забезпечує пасивну реабсорбцію H_2O .

Основним стимулом для секреції АДГ є підвищення осмолярності позаклітинної рідини. Оскільки основним катіоном цієї рідини є Na, осмолярність позаклітинної рідини визначається головним чином його концентрацією.

Регуляція секреції АДГ зв'язана з функціонуванням ренін-ангіотензинової системи. При гіповолемії (зменшення об'єму крові в організмі, яке виникає внаслідок втрати Na і H_2O) відбувається стимуляція ренін-ангіотензинової системи, утворення ангіотензину II, який у свою чергу стимулює секрецію АДГ. Крім того стимуляторами секреції АДГ є простагландин E_2 , нікотин, барбітурати, гістамін, ацетилхолін тощо. Інгібують секрецію АДГ передсердний натрійуретичний гормон, алкоголь тощо.

У разі відсутності АДГ кількість водневих каналів знижена і епітелій практично немає проникливості до H_2O , тому з організму виводиться велика кількість гіпотонічної сечі.

Порушення секреції або дії АДГ призводить до розвитку *нецукрового діабету*, який характеризується виділенням великого об'єму розведеної сечі - гіпотонічна поліурія. Діагностичні критерії нецукрового діабету:

- кількість сечі більш ніж 30 мл/кг/добу;
- осмолярність менш ніж 300 мосм/кг;
- питома вага менш ніж 1,010.

Окситоцин - це потужний гормон, який утворюється в передніх ядрах гіпоталамуса, депонується в нейрогіпофізі, куди транспортується за допомогою специфічного білка - переносника нейрофізину.

Цей гормон виконує в організмі функції, які зв'язані з пологами та лактацією. Він стимулює скорочення міометрію матки та міоепітеліальних клітин молочної залози. Окситоцин стимулює також секрецію пролактину. Цей пептид має відношення до фіксації пам'яті; разом з калікреїн-кініновою системою бере участь в регуляції натрійурезу (має слабкий вазопресиноподібний антидіуретичний ефект).

Знайдений вплив окситоцину на психоемоційну сферу чоловіків і жінок. Він викликає більш доброзичливе відношення з іншими людьми, дозволяє вірити словам конкретної людини. Крім того, він здатний заспокоювати чоловіків і жінок під час сварок (через зниження рівня гормону стресу кортизолу).

Лекція 5

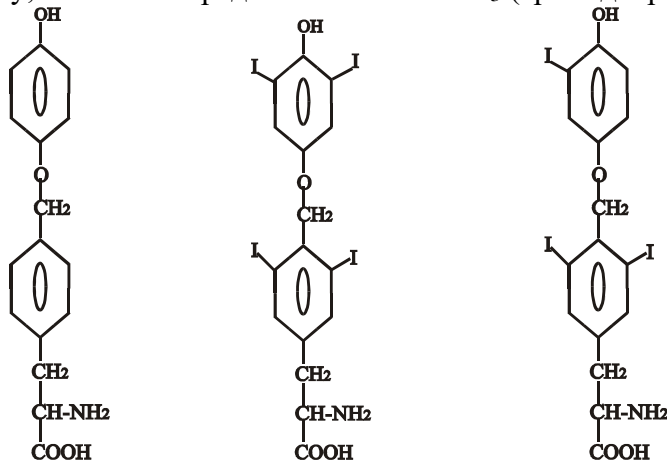
Гормони периферичних залоз

Гормони щитоподібної залози

У щитоподібній залозі синтезуються:

- 1) *тиреїдні гормони* (Т₄ - тироксин, Т₃ - трийодтиронін)
- 2) *кальцитонін* (який буде розглянутий в розділі з регуляції кальцій-фосфорного обміну)

Тиреїдні гормони - це похідні амінокислоти тирозину (Тир). Конденсація двох молекул Тир призводить до утворення L-тироніну, який є попередником в синтезі Т₃ (трийодтироніну) і Т₄ (тироксину):



Тиронін

L-тироксин
(3, 5, 3', 5' -
тетрайодтиронін), Т₄

L-трийодтиронін
(3, 5, 3' - трийодтиронін),
Т₃

Показано, що найбільшу біологічну активність має 3, 5, 3' - трийодтиронін - Т₃. Вважають, що Т₃ - це не лише гормон, який секретується, але й є активною формою Т₄ у периферичних тканинах.

Синтез тиреїдних гормонів

Клітини фолікулярного епітелію постійно синтезують колоїдний білок - тиреоглобулін (глікопротеїн). Для синтезу T_3 і T_4 потрібен йод, який в формі I^- всмоктується в шлунку і кишечнику. Тиреоцити захоплюють йод з плазми крові і концентрують його. За добу залоза поглинає ≈ 120 мкг йоду. Не менше як 80 мкг йоду використовується за добу на синтез тиреоїдних гормонів. На наступному етапі йод із іонної форми переводиться в зв'язану з тиреоглобуліном форму. Цей процес каталізує фермент тиреоїдна пероксидаза. Під дією цього ферменту йод зв'язується з залишками тирозину в тиреоглобуліні. Кожний четвертий залишок Тир йодується. Утворюються моно- і дийодтирозини (МИТ і ДИТ).

На наступному етапі відбувається конденсація йодтирозино-вих залишків - утворюються T_3 і T_4 , які знаходяться в структурі колоїдного білка. T_4 є результатом конденсації двох залишків ДИТ, T_3 - МИТ і ДИТ.

Після секреції в кров, більша частина гормонів зв'язується з транспортним білком - тироксин-зв'язуючим глобуліном (фракція α -глобулінів). Він зв'язує 75% T_4 і 80% T_3 . Приблизно 15% T_4 зв'язується з іншим транспортним білком крові - транстиретином (фракція преальбумінів). Біля 10% T_4 зв'язано з альбуміном.

У зв'язаному вигляді ці гормони неактивні.

Лише 0,02% T_4 і 0,3% T_3 залишаються вільними - це активна фракція гормонів. Вільні гормони T_3 і T_4 досягають клітин-"мішеней" і діють на рецептори. T_4 в клітинах повністю перетворюється в T_3 .

Вважають, що деякі ефекти тиреоїдних гормонів зумовлені їх дією на рецептори плазматичної мембрани (стимуляція транспорту амінокислот, активація K^+ - Na^+ -АТФ-ази). Доведена наявність мітохондріальних рецепторів до T_3 і T_4 . Але найбільш важливими є ядерні рецептори, які сприймають виключно T_3 .

Рецептори до тиреоїдних гормонів присутні практично в усіх клітинах організму (найменша чутливість до тиреоїдних гормонів у спленоцитів і сім'яників).

Катаболізм тиреоїдних гормонів відбувається в основному в печінці. T_3 і T_4 перетворюються в МИТ і ДИТ, які потім дейодуються під дією дейодиназ. Йод, який вивільняється знову може використовуватися щитовидною залозою.

Біохімічні ефекти тиреоїдних гормонів

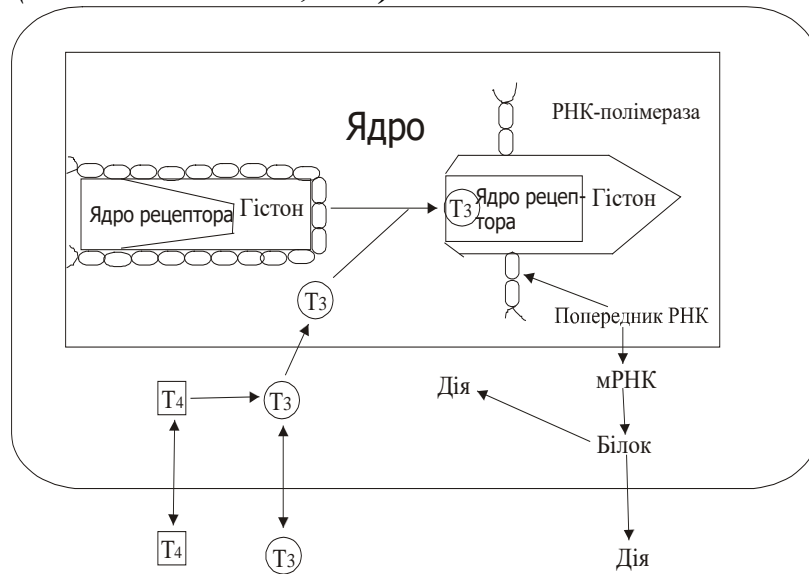
У фізіологічних дозах тиреоїдні гормони є анаболічними. У токсичних дозах - катаболічними.

Тиреоїдні гормони мають такі біохімічні ефекти:

- 1 Підсилюють поглинання амінокислот, глюкози, калію і виведення натрію, кальцію, фосфору.
- 2 Стимулюють синтез білка за рахунок активації аміноацил-тРНК-синтетазної, пептидилсинтетазної і транслоказної реакцій.
- 3 Підсилюють аеробне окиснення (в токсичних фармакологічних дозах спостерігається роз'єднування окисного фосфорилювання).
- 4 Прискорюють всмоктування і окиснення глюкози, розпад глікогену (таким чином - це гіперглікемічні гормони) - контрін-сулярна дія.
- 5 Стимулюють ліполіз, окиснення жирних кислот, зменшують синтез холестеролу, індукують рецептори ЛПНЩ.
- 6 Активують біосинтез диференційованих протеїнів в ЦНС, скелеті, гонадах та інших тканинах; стимулюють синтез міозину в міокарді; підсилюють синтез сечовини.
- 7 Активують синтез пуринових і піримідинових нуклеотидів, ДНК і РНК.

- 8 Стимулюють вивільнення інсуліну, глюкагону, соматостатину. Підвищують печінковий катаболізм стероїдів. Активують синтез кортикостероїдів. Гальмують синтез катехоламінів, ТТГ і тироліберину.
- 9 Підвищують добові потреби у більшості вітамінів.

**Механізм дії тиреоїдних гормонів
(по Baxter і співавт., 1979)**



Порушення секреції тиреоїдних гормонів

Гіпертиреоз (тиреотоксикоз) виникає внаслідок підвищення утворення тиреоїдних гормонів. Існує значна кількість випадків цієї патології, більша частина з яких зв'язана з хворобою фон Базедова (синоніми: хвороба Грейса, хвороба Паррі, хвороба Фляяні), що є результатом утворення тиреоїд-стимулювального імуноглобуліну (IgG). Цей імуноглобулін активує рецептори до ТТГ, що призводить до надмірної неконтрольованої продукції Т₃ і Т₄.

Гіперпродукція тиреоїдних гормонів сприяє підсиленню основного обміну. У цьому стані виникає негативний азотистий баланс, який є результатом підсилення катаболізму білків; в сечі з'являється креатин.

При довготривалому тиреотоксикозі може порушуватися білкова основа кісток, що супроводжується їх демінералізацією (підвищується виділення кальцію з сечею і калом при нормальному вмісті в крові).

У тканинах організму підвищується окиснення вуглеводів, що призводить до зменшення вмісту глікогену в печінці та інших тканинах. У результаті розвивається стеатоз печінки (жирова інфільтрація).

У деяких випадках при тиреотоксикозі спостерігається помірна гіперглікемія і глюкозурія. Це зв'язується з активацією інсулінази (інактивує інсулін), що призводить до дефіциту інсуліну. Крім того, при гіпертиреозі підсилюється всмоктування глюкози в кишечнику, що супроводжується підвищенням рівня глікемії. Тому недостатність інсуліну може бути результатом виснаження β -клітин підшлункової залози на фоні підсилення окиснення вуглеводів.

При гіпертиреозі порушується білоксинтезуюча функція печінки і тому в крові спостерігається гіпоальбумінемія. Підсилюється ліполіз і, таким чином, в крові зростає концентрація вільних жирних кислот (що також сприяє жировій інфільтрації печінки).

У крові знижується вміст холестеролу. Це зв'язано з підсиленням його окиснення під дією високих доз тиреоїдних гормонів.

Гіпотиреоз - це клінічний синдром, який виникає внаслідок недостатньої функції щитовидної залози або зниження дії T_3 і T_4 на клітини-"мішені" або їх дефіциту.

При гіпотиреозі знижується основний обмін, а також швидкість інших процесів, які залежать від тиреоїдних гормонів:

- знижується синтез і катаболізм білків, жирів і вуглеводів;
- у сироватці крові зменшується вміст альбумінів і збільшується - глобулінів (за рахунок α_2 -, β -глобулінів, іноді γ -глобулінів);
- гальмується розпад холестеролу, тому спостерігається гіперхолестеринемія;
- у сироватці крові збільшується вміст ТАГ і, в меншій мірі, фосфоліпідів;
- рівень глюкози в крові може бути нормальним, або в деякій мірі знижений; тип глікемічної кривої при цукровому навантаженні буде свідчити про гальмування всмоктування глюкози в кишечнику.

Ендемічний зоб - зустрічається в місцевостях з дефіцитом йоду у воді і продуктах харчування. Дефіцит йоду - це найбільш поширена причина зоба. У здорової людини добова потреба в йоді становить 120-300 мкг/добу. При споживанні людиною менш ніж 100 мкг/добу виникає зоб (компенсаторне збільшення щитоподібної залози).

Якщо дитина не отримує достатню кількість йоду з їжею гіпотиреоз може призвести до *кретинізму* - незворотному порушенню фізичного і психічного розвитку. У дорослих такий стан може призвести до розвитку *мікседеми*, яка супроводжується порушенням поведінки і розумової активності з переважанням реакцій гальмування, апатії, зниженням інтелекту. У разі мікседеми дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до зменшення продукції передсердного натрійуретичного гормону. Тому створюється тенденція до затримки натрію і води в організмі.

Рівень T_3 і T_4 в крові при кретинізмі і мікседемі завжди знижений, вміст ТТГ - підвищений.

Гормони підшлункової залози

Основна маса (60-70%) острівкової тканини підшлункової залози - це β -клітини, які продукують інсулін. В α -клітинах утворюється глюкагон; d -клітини секретують соматостатин (регулює вивільнення інсуліну і глюкагону), секретин (стимулює екзокринну функцію підшлункової залози) та інші.

Інсулін

Інсулін - це дволанцюговий поліпептид, який складається з 51 амінокислотного залишку і має молекулярну масу 6 кДа. Короткий ланцюг А містить 21 залишок амінокислот, ланцюг В - 30 залишків. Ці ланцюги з'єднані двома дисульфідними містками.

Інсулін синтезується у вигляді препрогормону - препроінсуліну. У результаті відщеплення від препроінсуліну N-кінцевої сигнальної послідовності утворюється проінсулін, який має таку будову:



Далі в результаті ферментативних перетворень вирізається C-пептид і утворюється біологічно активна молекула інсуліну, в якій B- і A-ланцюги з'єднані двома S-S - зв'язками.

Інсулін секретується у кров, де його період напівжиття становить 3-5 хв. Процеси біосинтезу і секреції - це енерго-залежні процеси.

Крім того, в стимуляції біосинтезу бере участь цАМФ, який утворюється з АТФ у β -клітинах. Аденілатциклаза, яка каталізує цю реакцію, є важливою в системі відповіді β -клітин на підвищення концентрації глюкози в крові.

Крім глюкози секрецію інсуліну стимулюють фруктоза, маноза, рибоза, амінокислоти (лейцин, аргінін, лізин), вільні жирні кислоти, кетоніві тіла, глюкагон, секретин; навпаки, адреналін і норадреналін блокують його секрецію.

Метаболічні перетворення інсуліну відбуваються в печінці, нирках і плаценті.

Основний фермент, який інактивує інсулін - інсуліназа.

Залежність від інсуліну різних тканин неоднакова. ЦНС, наднирники, гонади, око - це інсуліннезалежні - вони поглинають глюкозу з крові незалежно від концентрації інсуліну. М'язи, адипоцити, сполучна тканина, клітини крові, імунної системи - інсулінзалежні. Печінка, нирки, серце і деякі інші органи мають середнє значення інсулінзалежності.

Біологічна дія інсуліну

Інсулін задіяний в регуляції практично всіх видів обміну - метаболізму вуглеводів, ліпідів і білків.

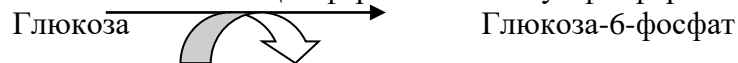
Вплив на обмін вуглеводів

Регуляторна дія інсуліну призводить до зниження концентрації глюкози в крові - це гіпоглікемічний гормон. Механізмів, які беруть участь в зниженні рівня глюкози, декілька:

1 Інсулін стимулює поглинання глюкози тканинами (жировою тканиною, м'язами та інш.). Виключенням є печінка: інсулін не має прямої дії на проникнення глюкози в гепатоцити.

Стимуляція транспорту глюкози через мембрани відбувається за рахунок підвищення кількості білків-переносників для глюкози (під дією інсуліну відбувається їх перенесення з цитозолу, де вони неактивні, на поверхню клітини). Це посилює процес полегшеної дифузії глюкози.

У гепатоцитах інсулін не стимулює полегшеної дифузії глюкози, але її потік підсилюється непрямым шляхом. Інсулін індукує синтез глюкокінази. Цей фермент каталізує фосфорилування глюкози:



АТФ АДФ

Таким чином, концентрація вільної глюкози в гепатоцитах дуже низька, що забезпечує проникнення глюкози шляхом простої дифузії по градієнту концентрації.

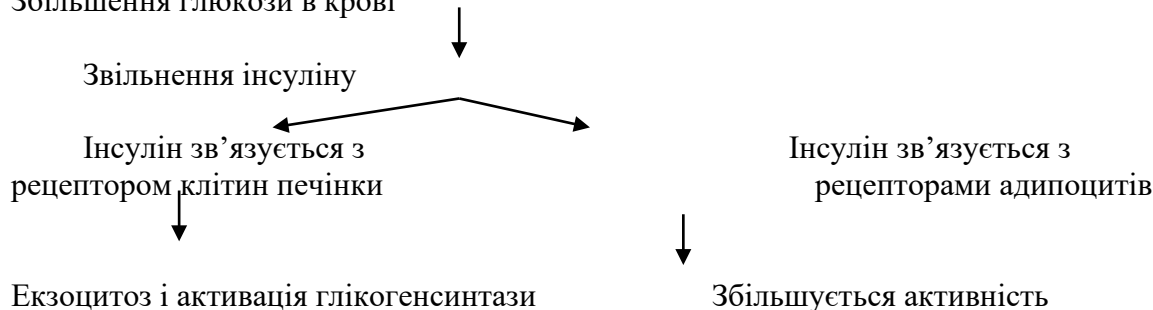
2 Інсулін стимулює внутрішньоклітинну утилізацію глюкози. Існує декілька шляхів:

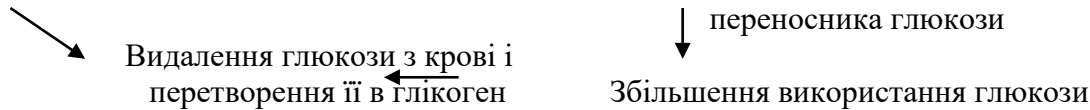
- інсулін підсилює гліколіз за рахунок підвищення активності і кількості ключових ферментів цього процесу - глюкокінази/гексокінази, фосфоглюкокінази, піруваткінази;
- інсулін бере участь в активації ферментів аеробного катаболізму глюкози - піруватдегідрогеназного і α -кетоглутаратдегідрогеназного комплексів. Це призводить до підсилення продукції АТФ;
- під дією інсуліну гальмується активність глюкозо-6-фосфатази - ферменту, який каталізує перетворення глюкозо-6-фосфату у вільну глюкозу. Цей фермент присутній у печінці (але не в м'язах). Таким чином глюкоза утримується в печінці (плазматична мембрана є непроникливою для глюкозо-6-фосфату);
- в жировій тканині інсулін стимулює аеробний катаболізм глюкози і пентозо-фосфатний шлях, які постачають субстрати для ліпогенезу (ацетил-КоА, НАДФН·Н⁺, АТФ, гліцерол-3-фосфат);
- у м'язах і печінці інсулін стимулює синтез глікогену шляхом активації глікогенсинтази. Паралельно гормон інгібує активність глікогенфосфорилази, яка є основним ферментом гліко-генолізу. Активація глікогенезу і інгібування глікогенолізу забезпечується дією інсуліну на активність фосфодіестерази. Цей фермент каталізує розщеплення цАМФ. При зниженні концентрації цАМФ процес розпаду глікогену гальмується, а синтез глікогену активується;
- під дією інсуліну пригнічується глюконеогенез. Це відбувається за рахунок інгібування фосфоенолпіруваткарбокси-кінази (ФЕПКК), яка каталізує перетворення оксалоацетату в фосфоенолпіруват. Інсулін інгібує транскрипцію гена, який кодує мРНК для ФЕПКК.

Таким чином, вплив інсуліну на метаболізм глюкози полягає в стимуляції процесів, які направлені на зниження концентрації глюкози в крові (транспорт через плазматичні мембрани, катаболізм глюкози, глікогенез) і інгібування метаболічних шляхів, які продукують глюкозу (глікогеноліз, глюконеогенез). У результаті реалізується гіпоглікемічна дія інсуліну.

Регуляція рівня глюкози в крові інсуліном

Збільшення глюкози в крові





Вплив на обмін ліпідів

Інсулін має анаболічну дію на метаболізм ліпідів, що проявляється в стимуляції ліпогенезу і інгібуванні ліполізу.

У жировій тканині активація ліпогенезу під впливом інсуліну зв'язана з стимуляцією катаболізму глюкози. Під впливом інсуліну в адипоцитах активуються аеробний катаболізм глюкози, який постачає ацетил-КоА, АТФ і діацилгліцерол (який перетворюється в гліцерол-3-фосфат) для синтезу ТАГ. Крім того, інсулін активує ключові ферменти ПФШ і, таким чином, продукцію НАДФН·Н⁺ для ліпогенезу.

Інсулін також бере участь в активації ключового ферменту синтезу жирних - *ацетил-КоА-карбоксилази*.

Поряд із стимуляцією ліпогенезу, інсулін є потужним інгібітором ліполізу в жировій тканині і печінці. Пригнічення гідролізу ТАГ відбувається в двох напрямках:

- активується фосфодіестераза, яка знижує концентрацію цАМФ (цАМФ запускає каскад ліполізу);
- активуються фосфатази, які дефосфорилують гормончутливу ліпазу і цАМФ-залежну протеїнкіназу. У результаті ці ферменти переводяться в неактивний стан (ліполіз гальмується).

Крім того, інсулін активує ліпопротеїніпазу, яка каталізує гідроліз ТАГ в складі ЛЛПДНЩ з переходом жирних кислот в адипоцити. Така дія інсуліну призводить до зниження вмісту вільних жирних кислот в крові.

Вплив на обмін білків

Інсулін має анаболічну дію на обмін білків. Його ефекти в цьому виді обміну полягають в такому:

- стимулює поглинання міоцитами нейтральних амінокислот;
- впливає на синтез білків на рівні трансляції (насамперед через синтез рРНК).

Відомо, що інсулін впливає на кількість і активність близько 50 білків у різних тканинах. Як було вже зазначено, під дією інсуліну пригнічується або підсилюється синтез ключових ферментів низки метаболічних процесів. Так, під дією інсуліну знижується швидкість синтезу мРНК для ФЕПМК. Це не єдиний приклад. Інсулін впливає на синтез багатьох специфічних мРНК (у печінці, жировій тканині і в м'язах). Доведений вплив інсуліну на транскрипцію генів альбуміну.

Механізм дії інсуліну

Дія інсуліну починається з його зв'язування з специфічним глікопротеїновим рецептором на плазматичній мембрані (кількість рецепторів досягає 20 000 на клітину). Після цього ефекти гормону можуть проявлятися або через декілька хвилин (вплив на транспорт субстратів, активність ферментів), або через декілька годин (вплив на синтез білка і нуклеїнових кислот).

При функціонуванні рецепторів інсуліну існує цікавий ефект, який має назву *інтерналізація*. Вважають, що вона необхідна для регуляції кількості рецепторів на поверхні клітини. Інтерналізація відбувається після зв'язування інсуліну з рецептором і полягає в проникненні інсулін-рецепторного комплексу в клітину шляхом ендоцитозу. В умовах високого вмісту інсуліну в плазмі, наприклад

при ожирінні, за рахунок саме інтерналізації кількість інсулінових рецепторів знижується і чутливість тканин-“мішеней” до інсуліну зменшується. Така “знижувача” регуляція частково пояснює інсулінорезистентність при ожирінні і цукровому діабеті II типу.

Незважаючи на те, що механізми дії інсуліну вивчаються понад 60 років, природа внутрішньоклітинного сигналу, залишається невідомою.

Вивчення сигнального механізму дії гормону привела до гіпотези про ключову роль аденілатциклазної системи в реалізації дії інсуліну.

Сигнальний ланцюг має таку структуру:

Рецептор → тирозинкіназа → G_i -білок → фосфатидиліно-зито-3-кіназа → протеїнкіназа C → протеїнкіназа A

За цією гіпотезою рецептор інсуліну поєднує властивості рецепторів і ферментів - тирозинкіназ. Домен рецептора, який знаходиться на поверхні клітини зв'язує гормон. Рецепторний домен через гідрофобний трансмембранний домен поєднаний з внутрішньоклітинною ділянкою рецептора. Внутрішньоклітинний домен є протеїнкіназою, яка забезпечує фосфорилування білків за залишками тирозину - це тирозинкіназа.

Аналогічну структуру мають рецептори пептидних факторів росту (ФРЕ - фактор росту епідермісу, ФРФ - фактор росту фібробластів, ТФР - тромбоцитарного фактора росту). Особливістю структури всіх цих рецепторів є наявність не менш як одного залишку Тир, який може аутофосфорилуватися, що є важливим в регуляції активності каталітичного домену.

У ланцюгу, що був зображений вище і який ілюструє можливий механізм дії, важливим етапом є фосфорилування фосфорилази C, яка запускає фосфоінозитидну систему вторинних посередників. Але остаточно питання про вторинні месенджери для інсуліну не з'ясовано.

Існує точка зору, що рістстимулюючий ефект інсуліну реалізується через цАМФ таким чином. цАМФ, який утворюється, активує цАМФ-залежну протеїнкіназу. Активований фермент транспортується в ядро, де здійснює фосфорилування і таким чином активацію фактора транскрипції GREB. Цей фактор індукує експресію цАМФ-залежних генів, що в результаті сприяє клітинній проліферації. Вважають, що цей механізм запускається через рецептор тирозинового типу.

У інсулінчутливих клітинах є потужна антисигнальна система, яка здатна блокувати або зменшувати наслідки взаємодії інсуліну з рецептором. До неї належить білок, який синтезується в адипоцитах і клітинах імунної системи - кахексин. Цей білок знижує активність тирозин-кінази в першу чергу в міо- і ліпоцитах.

Деякі біохімічні аспекти цукрового діабету

Цукровий діабет (ЦД) - це клінічний синдром, який зумовлений абсолютною або відносною інсуліновою недостатністю (інсулінзалежний цукровий діабет (ІЗД) - діабет I типу і інсуліннезалежний цукровий діабет (ІНЗД) - діабет II типу).

Особливості метаболізму у хворих на обидві форми ЦД мають значну кількість спільних рис тому, що зумовлені недостатньою дією інсуліну на клітини-“мішені”.

Обмін вуглеводів при цукровому діабеті:

- 1 Знижується кількість білка - переносника глюкози GluT₄ на поверхні клітин - гальмується поглинання глюкози тканинами.
- 2 У печінці, м'язах і жировій тканині знижується активність гексокінази (глюкокінази), що призводить до зниження концентрації глюкозо-6-фосфату. Це є одним з факторів пригнічення гліколізу і ПФШ.
- 3 Гальмується активність ключових ферментів гліколізу і ПФШ.
- 4 Підсилюється глікогеноліз і гальмується глікогенез, утворюється вільна глюкоза, яка надходить у кров.
- 5 Активуються ферменти глюконеогенезу, що також сприяє підвищенню рівня глікемії.
- 6 Знижується аеробний катаболізм глюкози.

Результатом всіх вищевказаних змін є розвиток гіперглікемії. При підвищенні концентрації глюкози в крові до 8-10 ммоль/л (нирковий поріг) починається глюкозурія. Це викликає осмотичний діурез - у хворого розвивається поліурія (до 8-12 л/добу).

Ліпідний обмін при діабеті

При ЦД підсилюється ліполіз в жировій тканині, що є результатом переважної дії контрінсулярних гормонів. Вільні жирні кислоти (ВЖК) виходять в кров, де їх вміст вищий за норму. Надмірна кількість ВЖК надходить у печінку, тому при ЦД всіх типів це призводить до розвитку стеатозу (жирової інфільтрації печінки).

При ЦД зменшується кількість антиатерогенних ЛПВЩ. У крові також знижується активність ліпопротеїнази, що може стати причиною розвитку гіперліпопротеїнемії I типу (гіперхіломікронемія) і гіперліпопротеїнемії V типу. Вторинні гіперліпопротеїнемії здатні прискорити розвиток атеросклерозу і панкреатиту.

Зміни в ліпідному обміні сприяють підсилению кетогенезу і зниженню утилізації кетонових тіл у позапечінкових тканинах. У результаті спостерігається розвиток кетонемії, кетонурії і кетоацидозу.

Обмін білків при ЦД

При ЦД знижується синтез білків, підсилюється їх катаболізм з використанням амінокислот, як субстратів для синтезу глюкози. Це призводить до негативного азотистого балансу, підсилення екскреції сечовини, розвитку гіпераміноацидурії і гіперазотурії.

6.3 Глюкагон

Глюкагон - це одноланцюговий пептид (29 амінокислотних залишків), який утворюється в α -клітинах острівкового апарату підшлункової залози, а також в ШКТ (в кишечнику поряд з глюкагоном є низка глюкагонподібних сполук, які близькі за структурою і деякими властивостями до глюкагону).

Глюкагон синтезується у вигляді великого попередника - проглюкагону, який підлягає частковому протеолізу і перетворюється в активний гормон.

У плазмі глюкагон знаходиться у вільному стані, незв'язаному з транспортними білками. Саме тому він має короткий період напівжиття ≈ 5 хв. Інактивація відбувається в печінці під дією ферменту, який відщеплює від N-кінця пептиду дві амінокислоти.

Секреція глюкагону подавляється глюкозою. На секрецію гормону також впливають інші сполуки, такі як амінокислоти, жирні кислоти і кетонові тіла, гормони ШКТ і нейромедіатори.

Механізм дії цього гормону - мембранно-цитозольний, через активацію аденілатциклази і утворення цАМФ.

Біохімічні ефекти глюкагону протилежні ефектам інсуліну (це контрінсулярний гормон). Цей гормон викликає потужну мобілізацію джерел енергії за рахунок активації катаболізму вуглеводів і ліпідів.

Вплив на обмін вуглеводів спрямований на підвищення концентрації глюкози в крові. Основна “мішень” дії глюкагону - печінка, де він:

- 1) стимулює розщеплення глікогену (активує глікогенфосфо-рилазу) і інгібує глікогенез (гальмує активність глікоген-синтази); глюкагон не впливає на глікогеноліз у м'язах;
- 2) підвищує інтенсивність глюконеогенезу. Це досягається через активацію синтезу ключового ферменту фосфоенолпіруват-карбоксикінази (ФЕПКК) - цАМФ підвищує швидкість транскрипції гену ФЕПКК.

Вплив глюкагону на обмін ліпідів полягає в активації ліполізу. В адипоцитах гормон активує гормончутливу ліпазу, що сприяє підвищенню вільних жирних кислот в крові. Ці жирні кислоти можуть бути використані як джерела енергії або перетворюватися в печінці в кетоніві тіла. В умовах інсулінової недостатності цей механізм є суттєвим у розвитку кетонемії.

6.4 Гормони наднирників

6.4.1 Гормони мозкового шару наднирників

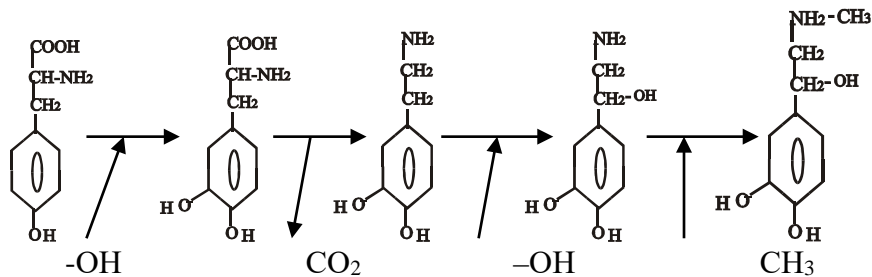
У хромафінній тканині мозкового шару наднирників утворюються катехоламіни (адреналін - 85%, норадреналін).

Адреналін (епінефрин) - гормон, який секретується в наднирниках при стресі (концентрація його в крові зростає в 4-5 разів) і є медіатором в деяких синапсах. Встановлено також, що при стресі вміст в крові норадреналіну, який має переважно медіаторні властивості також зростає.

Катехоламіни синтезуються з амінокислоти тирозину. Перетворення тирозину в норадреналін і потім в адреналін має чотири послідовні етапи:

- 1 Гідроксилування кільця (тирозин-гідроксилаза).
- 2 Декарбоксілювання (ДОФА-декарбоксилаза).
- 3 Гідроксилування бічного ланцюга (дофамін-бета-гідрокси-лаза-ДБГ).
- 4 N-метилування (фенілетаноламін-N-метилтрансфераза).

Послідовність реакцій синтезу виглядає таким чином:



Тир ДОФА Дофамін Норадреналін Адреналін
(диоксифенілаланін)

Стадією, яка лімітує весь синтез є 1 - гідроксилювання Тир під дією тирозингідроксилази з утворенням ДОФА. У цьому ланцюгу реакцій також утворюється дофамін - катехоламін, який має переважно медіаторні властивості. Катехоламіни діють через два головні класи рецепторів: *альфа-адренергічні* і *бета-адренергічні*. Адреналін зв'язується з обома класами рецепторів. Норадреналін у фізіологічних концентраціях головним чином з альфа-рецептором.

Біохімічні ефекти адреналіну

Адреналін - це контрінсулярний гормон, дія якого спрямована насамперед на збільшення концентрації глюкози в крові. Крім того, цей гормон має катаболічну дію на обмін ліпідів.

Вплив адреналіну на обмін вуглеводів полягає в стимуляції глікогенолізу в печінці і м'язах. Це досягається шляхом активації глікогенфосфорилази. У м'язах відбувається розщеплення глікогену до глюкозо-6-фосфату і далі до лактату. У м'язах розщеплення глікогену до глюкози не відбувається, тому що відсутня глюкозо-6-фосфатаза (яка розщеплює глюкозо-6-фосфат до глюкози). У печінці в результаті глікогенолізу утворюється вільна глюкоза, яка надходить у кров, що призводить до підвищення рівня глікемії. Це має велике значення для забезпечення інших тканин паливом в умовах стресу.

Вплив адреналіну на обмін ліпідів полягає в стимуляції ліполізу в жировій тканині через активацію ключового ферменту цього процесу - ТАГ-ліпази. У результаті в крові підвищується вміст вільних жирних кислот, що є додатковим джерелом метаболічної енергії.

Таким чином, сумарний біохімічний ефект адреналіну - це підготовка до ситуацій, в яких організм використовує значну кількість метаболічної енергії.

В інактивації катехоламінів беруть участь два ферменти:

- 1) моноамінооксидаза (МАО) - мітохондріальний фермент;
- 2) катехол-О-метилтрансфераза - фермент цитозоля.

Найбільша активність цих ферментів спостерігається в печінці і нирках.

Визначення концентрації катехоламінів в крові є важливим діагностичним підтвердженням діагнозу феохромоцитом. Феохромоцитом - це пухлини мозкового шару наднирників, які секретують катехоламіни у високих концентраціях. У 90% випадків ці пухлини доброякісні. Як правило ці пухлини секретують адреналін і норадреналін, але переважно норадреналін. Дуже рідко переважаючим катехоламіном є дофамін (для злоякісних пухлин). Крім катехоламінів ці пухлини можуть продукувати серотонін, АКТГ, соматостатин, опіоїдні пептиди, кальцитонін та інші, що перешкоджає встановленню діагнозу.

Для феохромоцитом характерні гіперглікемія і глюкозурія, порушується толерантність до глюкози.

Механізм дії адреналіну

Адреналін - це гормон, для якого було вперше встановлено наявність мембранно-цитозольного механізму дії. При дії гормону на α_2 - і β -адренорецептори активується аденілатциклаза і синтезується цАМФ - вторинний посередник адреналіну, який запускає каскад метаболічних змін.

У разі зв'язування адреналіну з α_1 -адренорецептором активується фосфоінозитидний механізм, в якому роль месенджерів виконують ІТФ, ДАГ і Ca^{2+} .

Мозковий шар наднирників також продукує деякі нейропептиди - нейротензин, мет-енкефалін, β -ендорфін.

6.4.2 Гормони кори наднирників

Гормони, які синтезуються наднирниками з холестеролу поділяються на три групи: прегнанові (C_{21}), андростанові (C_{19}) і естранові (C_{18}). До прегнанових стероїдів належать кортикосте-роїди і прогестини (які є проміжними метаболітами в синтезі багатьох стероїдних гормонів і це важливий стероїдний гормон яєчників і плаценти).

За біологічними властивостями кортикостероїди поділяють на:

- глюкокортикоїди;
- мінералокортикоїди.

Глюкокортикоїди

До глюкокортикоїдів належать кортизол, кортизон, кортикостерон, 11-дегідрокортикостерон. Найбільш активним є кортизол (гідрокортизон) і кортикостерон.

Після секреції в кров глюко- і мінералокортикоїди зв'язуються з білком транскортином (α -глобуліном, який синтезується в печінці). Мінералокортикоїди зв'язуються також з альбуміном. Лише 10% плазменних глюкокортикоїдів вільні і метаболічно активні. Активних вільних мінералокортикоїдів $\approx 30\%$.

У печінці відбувається інактивація глюкокортикоїдів. У результаті утворюються метаболіти з малою гормональною активністю і кон'юговані сполуки стероїдних гормонів з глюкуроною і сірчаною кислотами. Більша частина їх екскретується нирками, менша з жовчю.

Глюкокортикоїди впливають на різні види метаболізму. Залежно від типу тканини вони можуть мати як анаболічну, так і катаболічну дію. Так, у печінці вони мають переважно анаболічний ефект, а в позапечінкових тканинах (ліпоїдній, м'язовій, сполучній) - це катаболічна дія.

Глюкокортикоїди беруть участь в регуляції обміну вуглеводів, білків, впливають на проникливість клітинних мембран для глюкози і амінокислот, мають протизапальну і десенсибілізуючу дію.

Участь в обміні вуглеводів

Глюкокортикоїди - це гіперглікемічні гормони, тобто їх дія направлена на збільшення концентрації глюкози в крові. Це забезпечується за рахунок того, що гормони:

1) активують глюконеогенезу, що реалізується за рахунок стимуляції і координації декількох механізмів:

- індукують синтез ключових ферментів глюконеогенезу, у тому числі і ФЕПКС;
- індукують синтез ферментів, які в печінці каталізують реакції катаболізму амінокислот з подальшим їх перетворенням в глюкозу;
- стимулюють у позапечінкових тканинах катаболізм білків, який є джерелом амінокислот для глюконеогенезу.

2) гальмують поглинання і утилізацію глюкози в позапечінкових тканинах.

У печінці глюкокортикоїди діють як анаболічні гормони. Вони стимулюють не лише глікогеногенез. Глюкокортикоїди підсилюють глікогенез. Це відбувається шляхом активації ключового фермента - глікогенсинтази.

Участь в обміні ліпідів

Глюкокортикоїди підвищують мобілізацію ТАГ із жирового депо. У результаті в крові зростає концентрація гліцеролу і вільних кислот, які використовуються як джерела енергії. Крім того, гліцерол є додатковим субстратом для глікогеногенезу. В умовах інсулінової недостатності зростання концентрації ВЖК в крові є додатковим фактором, який стимулює кетогенез.

Надлишок глюкокортикоїдів стимулює ліполіз в одних частинах тіла (кінцівках) і ліпогенез - в інших (обличчя і тулуб)

Глюкокортикоїди здатні збільшувати ліполітичну дію сомато-тропіну і катехоламінів (пермісивний ефект глюкокортикоїдів). Крім того глюкокортикоїди мають незначну мінералокортикоїд-ну активність.

Участь в обміні білків

У печінці глюкокортикоїди мають анаболічний вплив на обмін білків і нуклеїнових кислот, в позапечінкових тканинах (м'язах, лімфоїдна, жирова, сполучна тканини) - катаболічний ефект. Молекулярний механізм анаболічної дії полягає в стимуляції транскрипції і відповідно трансляції специфічних білків (ферментів печінки, альбумінів плазми). Активація протеолізу білків у позапечінкових тканинах є джерелом амінокислот для синтезу глюкози в печінці і необхідна для активації саме глікогеногенезу.

Глюкокортикоїди беруть участь в функціонуванні захисних механізмів організму:

- 1) у високій концентрації (лікувальних дозах) гальмують імунологічну відповідь організму;
- 2) здатні гальмувати запальну реакцію. У фармакологічних дозах вони гальмують активність фосфоліпази А₂. Цей фермент каталізує вивільнення арахідонової кислоти, яка є попередником синтезу простагландинів - гістогормонів - медіаторів запалення.

При аномальному збільшенні секреції глюкокортикоїдів виникає патологічний стан - хвороба (синдром) Іценко-Кушинга. Ця патологія розвивається при пухлинах надниркових залоз (синдром) або гіпофіза - підвищення продукції АКТГ (хвороба).

Основні прояви:

- 1) зниження толерантності тканини до глюкози;
- 2) гіперглікемія;
- 3) глюкозурія;
- 4) порушення ліпідного обміну - ожиріння з перевагою відкладання ліпідів у верхній частині тулуба, животі і обличчі;
- 5) затримка Na⁺ і важка гіпертензія.

Мінералокортикоїди

Це важливі гормони, які регулюють водно-сольовий обмін. Мінералокортикоїди, які синтезуються в наднирниках - це альдостерон, 11-дезоксикортикостерон (ДОК), 18-оксикортикостерон. Найбільш активним є альдостерон, в нормі лише він надходить у кров.

Цей гормон регулює баланс в організмі Na⁺, K⁺, Cl⁻ і води. Мішенями для альдостерону є клітини епітелію дистальних каналців нирок, в цитозолі і ядрі яких розташовані рецептори до гормону. При зв'язуванні альдостерону з рецепторами, комплекси, які

утворюються, надходять в ядро і активують транскрипцію генів. Ці гени кодують інформацію про структуру транспортних білків плазматичних мембран епітелію каналців, які приймають участь в транспорті Na^+ .

Транспорт Na^+ - це енергозатратний процес і потребує енергії АТФ. Альдостерон підвищує активність ферментів мітохондрій, які беруть участь в продукції АТФ. У результаті підсилюється реабсорбція Na^+ і його протіона з сечі в міжклітинну рідину і далі у кров.

Поряд з цим в обмін на Na^+ підсилюється екскреція в сечу з епітелію каналців K^+ .

Таким чином, альдостерон забезпечує затримку Na^+ , H_2O (яка утримується Na^+), Cl^- в організмі і втрату з сечею K^+ .

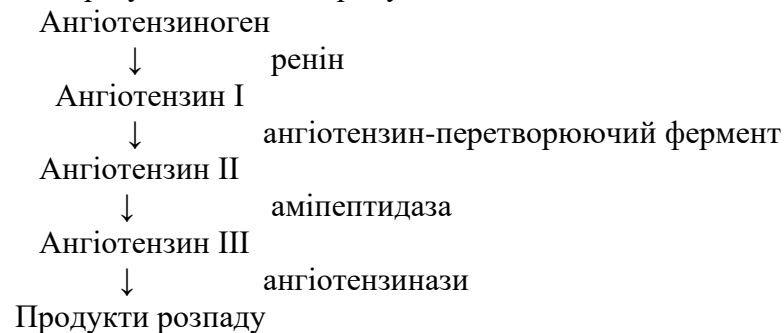
Альдостерон також має протизапальну дію.

Регуляція секреції мінералокортикоїдів

Основним регулятором продукції альдостерону є ренін-ангіотензинова система. У процесі регуляції секреції беруть участь також K^+ , Na^+ , АКТГ.

Ренін-ангіотензинова система

Ренін-ангіотензин-альдостероновий механізм забезпечує регуляцію кров'яного тиску і електролітного обміну. Основним гормоном, який бере участь в регуляції альдостерону є ангіотензин II. Схема його утворення наведена нижче.



За цією схемою ангіотензин II утворюється з ангіотензину-гену - це α_2 -глобулін, який синтезується в печінці. Синтез ангіотензиногену підсилюють глюкокортикоїди і естрогени. Ангіотензиноген перетворюється в ангіотензин I під дією ферменту реніну, який синтезується в юктагломерулярних клітинах нирок. Стимулами для виділення реніну є:

- 1) зниження кров'яного тиску;
- 2) втрата солей організмом;
- 3) зневоднення, втрата крові;
- 4) дія β -адренергічних агентів і простагландинів.

Під дією ангіотензин-перетворюючого ферменту (це гліко-протеїн, який знаходиться в легенях ендотеліальних тканинах і в плазмі крові) ангіотензин I перетворюється до ангіотензину II. З ангіотензину II утворюється ангіотензин III. У людини в плазмі крові

концентрація ангіотензину II в 4 рази вища, ніж ангіотензину III. Тому саме ангіотензин II має основний вплив на секрецію альдостерону. У реалізації молекулярного механізму дії ангіотензину II основна роль належить цАМФ.

Біохімічні і фізіологічні ефекти ангіотензину II:

- 1 Активує синтез альдостерону і його секрецію (що призводить до затримки Na^+ , Cl^- і H_2O).
- 2 Викликає звуження судин (що важливо в підтримці кров'яного тиску).
- 3 Викликає почуття спраги.

Гіперпродукція ангіотензину II сприяє розвитку реноvasку-лярної гіпертензії, серцевих набряків і порушення водно-сольового обміну. Підвищення продукції мінералокортикоїдів спостере-рігається при *хворобі Конна* (гіперальдостеронізм). При цьому захворюванні спостере-рігаються симптоми, які пов'язані з над-лишком альдостерону і гіпернатріємія, набряки, гіпертензія, під-вищена збудливість міокарда, знижений рівень реніну і ангіотензину II.

Зниження секреції всіх кортикостероїдів (як глюкокортикої-дів, так і мінералокортикоїдів) спостере-рігається при гіперкорти-цизмі - *хвороба Аддісона* (бронзова хвороба). При цьому захворюванні пошкоджено більше 90% клітин кори надирників, які продукують кортикостероїди. Друга назва цієї патології - бронзова хвороба - пов'язана з тим, що поступово розвивається гіперпигментація - шкіра стає рівномірно бронзового кольору. Вважають, що це зумовлено надмірною секрецією МСГ. Включається компенсаторний механізм, який полягає в підвищенні секреції АКТГ і відповідних продуктів процесингу ПОМК (в тому числі і МСГ).

До біохімічних і фізіологічних змін при хворобі Аддісона належать: гіпоглікемія, надмірна чутливість до інсуліну, невитривалість до стресу, втрата ваги, анорексія, слабкість, низький кров'яний тиск, зменшення швидкості клубочкової фільтрації, гіпонатріємія, гіперкаліємія.

Гормони статевих залоз

До статевих гормонів належать:

- андрогени, які синтезуються в сім'яниках; основний андро-ген - тестостерон;
- естрогени і прогестини, які синтезуються в яєчниках; най-більш активним естрогеном є 17- β -естрадіол, прогестинон - прогестерон.

Синтез названих гормонів відбувається з холестеролу. Схематично цей процес наведений нижче:



Із тестостерону утворюється дигідротестостерон (ДГТ): це відбувається переважно у тканинах-“мішенях”. ДГТ також є активним андрогеном. Андростандіол - це ще один активний андроген, який утворюється з тестостерону. З естрадіолу утворюються інші естрогени - естрон і естріол.

Після секреції у кров статеві гормони зв'язуються з відповідними транспортними білками: андрогени і естрогени - з секс-гормонозв'язувальним глобуліном (СГЗГ), прогестини - з кортикостероїдзв'язувальним глобуліном (КЗГ). СТГЗ має також іншу назву - тестостерон-естроген-зв'язувальний глобулін (ТЕЗГ). Ці білки, які належать до β -глобулінів, синтезуються в печінці. У транспорті статевих гормонів також беруть участь альбуміни. До 97-99% статевих гормонів крові зв'язані з транспортними білками, тобто перебувають в неактивній формі.

Інактивація статевих гормонів відбувається у печінці. Метаболіти, які утворюються, підлягають реакціям кон'югації з глюкуроновою і сірчаною кислотою. Так, при метаболізмі тестостерону утворюються 17-кетостероїди - андростерон і етіохоланолон. Ці сполуки далі кон'югують з утворенням парних водорозчинних сполук, які виводяться із сечею. Естрогени - естрадіол, естрон і естріол - також кон'югують з глюкуроновою і сірчаною кислотами і потім виділяються з жовчю, калом і в незначних кількостях з сечею.

Біохімічні і фізіологічні ефекти андрогенів

Тестостерон і ДГТ беруть участь в:

- 1) розвитку залежних статевих ознак;
- 2) стимуляції додаткових статевих залоз (передміхурова залоза, сім'яні міхурці);
- 3) контролі вторинних статевих ознак (розвиток волосся, гортані, скелета, мускулатури, розподіл волосся на тілі за чоловічим типом), разом з ФСГ активації сперматогенезу;
- 4) підсиленні синтезу білка в печінці, нирках і особливо у м'язях; в результаті азотистий баланс стає позитивним. Стимуляція синтезу білка під дією андрогенів зумовлена активацією транскрипції генів відповідних білків;
- 5) визначення статевого інстинкту і поведінки.

Біохімічні і фізіологічні ефекти естрогенів і прогестинів

Рецептори до естрогенів і прогестинів виявлені у матці, яєчниках, піхві, молочних залозах, гіпофізі, гіпоталамусі та інших відділах ЦНС. Саме тому ці гормони мають широкий спектр біологічних ефектів.

Естрогени впливають на розвиток і функціонування статевої системи жінок. Вони:

- 1) стимулюють ріст яйцеводів і матки, відбувається розмноження клітин ендометрія і маточної мускулатури;
- 2) підсилюють скорочувальну функцію матки;
- 3) стимулюють ріст залоз ендометрія, в епітеліальних клітинах накопичується глікоген;
- 4) активують синтез білка і нуклеопротеїнів в міометрії, підвищують активність ферментів;
- 5) мають анаболічний вплив, що найбільш виражено стосовно статевих органів у період вагітності;

- б) сприяють закриттю епіфізарних зон росту;
- 7) впливають на вищу нервову діяльність - сприяють формуванню статевого інстинкту.

Прогестерон - гормон жовтого тіла, плаценти і кори надниркових залоз. У період статевої зрілості при нормальній функції яєчників прогестерон надходить в організм жінки після овуляції, коли формується жовте тіло. Він стимулює процеси, які забезпечують настання вагітності і збереження її до пологів:

- 1) готує ендометрій матки до імплантації заплідненої яйцеклітини і створює необхідні умови для її розвитку;
- 2) підсилює діяльність маточних залоз, їх секрет використовується для живлення яйця;
- 3) у молочних залозах (після попередньої дії естрогенів) активує розвиток залозистої тканини;
- 4) розслаблює мускулатуру матки і яйцеводів; це забезпечується існуванням декількох механізмів. По-перше, прогестерон підвищує активність ферментів, які розщеплюють окситоцин і вазопресин - окситоцинази і вазопресинази. По-друге, він знижує чутливість мускулатури матки до естрогенів, окситоцину і вазопресину. Прогестини зменшують також чутливість міометрію до скорочувальної дії серотоніну і гістаміну.

Встановлено також, що прогестини мають антиандрогенну активність. Це пов'язано із:

- 1) інгібуванням утворення тестостерону і ДГТ;
- 2) стимуляцією синтезу транспортного білка СГСГ, який зв'язує андрогени і переводить їх, таким чином, в неактивний стан.

Прогестини також сприяють підвищенню діурезу за рахунок антиальдостеронової дії, зменшують каналцеву реабсорбцію Na^+ , Cl^- і H_2O . Зниження рівня прогестерону у крові призводить до переривання вагітності. Прогестерон - це жіночий статевий гормон, який відповідає за батьківські інстинкти і турботу про близьких. Він виділяється, коли жінка бачить дитину (навіть м'яку іграшку, наприклад, ведмежа).

Гормони, які беруть участь в регуляції кальцію і фосфатів

Головні регулятори обміну кальцію фосфату - *кальцитріол* (активна форма вітаміну D_3), *паратгормон*, *кальцитонін*. "Мішенями" дії цих гормонів є кісткова тканина, нирки, тонкий кишечник.

6.6.1 Паратгормон

Паратгормон (паратиреоїдний гормон - ПТГ) синтезується в парацитоподібних залозах з препроПТГ. ПрепроПТГ перетворюється в проПТГ, який потім - в паратгормон (84 амінокислотних залишки). Швидкість секреції ПТГ залежить в першу чергу від концентрації Ca^{2+} в сироватці крові. При зниженні вмісту кальцію відбувається стимуляція вивільнення ПТГ. Транскрипція гена паратгормону також активується активною формою вітаміну D_3 - кальцитріолом. Після секреції у кров ПТГ бере участь в регуляції концентрації кальцію і фосфору. Інактивація гормону відбувається в печінці, нирках, кістках і самих парацитоподібних залозах шляхом протеолізу.

Механізм дії ПТГ - мембранно-цитозольний. Рецептори до гормону знаходяться в кістках, нирках і кишечнику (але наявні і в деяких інших тканинах).

Зв'язування з мембранним рецептором активує аденілатцик-лазу, синтез цАМФ, фосфорилування білків-ферментів, які відповідають за біологічну дію гормону.

Дія паратгормону на тканини-"мішені" спрямована таким чином, щоб *підвищити у крові концентрацію кальцію і знизити вміст фосфатів*.

Саме тому паратгормон:

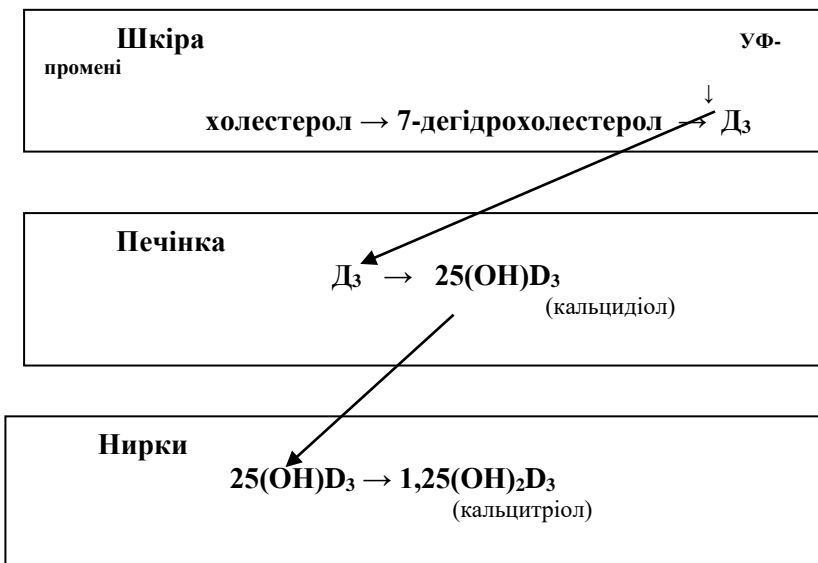
- 1) у кістках стимулює активність остеоклатів; у результаті чого підвищується резорбція кісток, що забезпечує перехід Ca^{2+} і фосфатів у кров;
- 2) у нирках підвищує реабсорбцію Ca^{2+} , тим самим сприяє підвищенню концентрації цього катіона у крові. Крім того, ПТГ підвищує нирковий кліренс фосфатів; це забезпечує зниження концентрації фосфатів у крові. В нирках також ПТГ стимулює синтез кальцитріолу ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) з $25(\text{OH})\text{D}_3$;
- 3) у кишечнику при активації секреції ПТГ підсилюється ефективність всмоктування Ca^{2+} . Це пов'язано з тим, що ПТГ активує синтез кальцитріолу, який сприяє збільшенню адсорбції кальцію у тонкому кишечнику.

Дефіцит ПТГ призводить до *гіпопаратиреозу*, який супроводжується зниженням рівня кальцію і підвищенням концентрації фосфатів у сироватці крові.

Гіперпаратиреоз виникає, як правило, при аденомі паращитоподібних залоз і супроводжується гіперкальціємією, гіпофосфатемією, а у тяжких випадках - резорбцією кісток (вторинний остеопороз) і ураженням нирок.

Кальцитріол

Кальцитріол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2$ - холекальциферол) - це активна форма вітаміну D_3 , яка утворюється послідовно в печінці і нирках і має гормональну активність.



Органи-“мішені” кальцитріола - це тонкий кишечник і кістки. Дія гормону спрямована на *підвищення концентрації Ca^{2+} і фосфатів у крові*. У кишечнику під дією $1,25(OH)_2D_3$ відбувається стимуляція всмоктування кальцію і фосфатів.

Кальцитріол - це єдиний гормон, що сприяє транспорту Ca^{2+} проти градієнта концентрації, який є на мембрані клітин кишечника. Підсилення транспорту Ca^{2+} пояснюється тим, що кальцитріол активує синтез Са-зв'язуючих білків ентероцитів, які забезпечують всмоктування кальцію. Саме завдяки такій дії кальцитріолу в позаклітинній рідині концентрація Ca^{2+} підтримується на рівні, який необхідний для мінералізації органічного матриксу кісткової тканини.

При дефіциті $1,25(OH)_2D_3$ порушується утворення аморф-ного фосфату кальцію і кристалів гідроксиапатиту в органічному матриксі. Це призводить до *рахіту* (захворювання ранньо-го віку: порушення кісткоутворення і мінералізації кісток, функцій м'язової і нервової систем) або *остеомаліції* (захворювання дорослих, яке еквівалентне рахіту у дітей).

Механізм дії кальцитріолу на кістки вивчений недостатньо. Відомо, що остеобласти мають рецептори до цього гормону і тому, можливо, він бере участь у мінералізації кісток. Поряд з цим було також експериментально встановлено, що при введенні D_3 , кальцитріол підсилює резорбцію кісткової тканини.

Кальцитонін

Кальцитонін (КТ) - петидний гормон (32 амінокислотних залишки), який синтезується в С-клітинах щитоподібної залози. Секреція гормону підсилюється при підвищенні концентрації Ca^{2+} в крові. Також потужним стимулятором вивільнення КТ є глюкагон.

Молекулярний механізм дії КТ на клітини-“мішені” полягає в активації аденілатциклазної системи.

Основний орган-“мішень” кальцитріолу - кістки. Дія гормону спрямована на зниження концентрації Ca^{2+} і фосфатів у крові. Це досягається за рахунок того, що кальцитріол:

- 1) гальмує резорбцію матриксу кісток і, таким чином, пригнічує вивільнення Ca^{2+} і фосфатів в кров;
- 2) сприяє входу фосфатів в клітини кісток і періостальну рідину, це входження фосфору може супроводжуватися і входом кальцію (гіпокальціємічний ефект КТ залежить від фосфатів).

Клінічний прояв недостатності КТ не виявлено.

Надлишок КТ спостерігається при модулярній тиреокарциномі, але це захворювання різко супроводжується гіпокальціємією.

Ейкозаноїди

Ейкозаноїди - це сполуки, які утворюються з ейкоза-(20С)-полієнових жирних кислот.

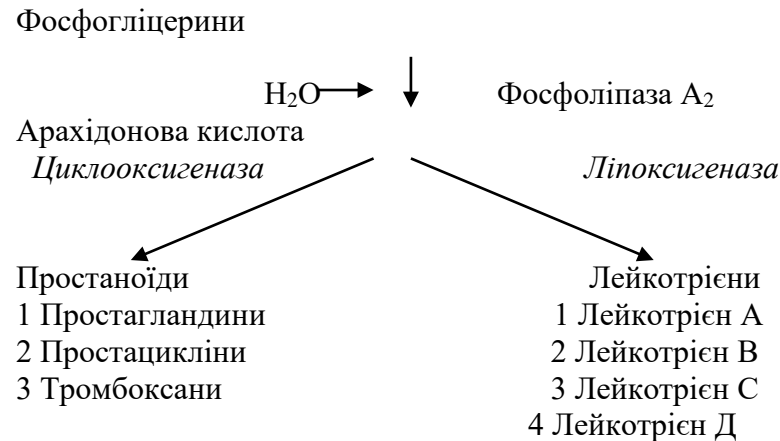
Вони поділяються на:

- 1) простаноїди, до яких належать простагландини (PG), проста-цикліни, тромбосани (TX);
- 2) лейкотрієни (LT).

Залежно від назви ферментів, які каталізують першу стадію перетворення поліненасиченої жирної кислоти, (у першу чергу, арахідонової кислоти) виділяють:

- 1) продукти *циклооксигеназного шляху* перетворення поліненасиченої жирної кислоти - простагландини і тромбоксани;
- 2) продукти *ліпооксигеназного шляху* перетворення поліненасиченої жирної кислоти - лейкотрієни.

Арахідонова кислота вивільняється з фосфоліпідів біомембран під дією специфічної фосфоліпази A₂ (або C) і далі перетворюється в простагландини і лейкотрієни:



Простагландини (C₂₀) отримали свою назву виходячи з припущення, що вони синтезуються в простаті. Але було з'ясовано, що вони синтезуються практично у всіх тканинах.

Простагландини виділяються з клітин за допомогою специфічного білка - простагландинового транспортера. Вони діють на клітини через такі вторинні посередники, як цАМФ, цГМФ та іони Ca²⁺. Простагландини мають високу активність і широкий спектр дії.

Біологічна дія простагландинів:

- 1) стимулюють утворення і секрецію гормонів, наприклад, катехоламінів, тиреоїдних гормонів, інсуліну;
- 2) у жировій тканині гальмують ліполіз (через зниження кількості цАМФ);
- 3) PGF₂ викликає звуження судин і скорочення гладенької мускулатури. Цей простагландин підсилює скорочення матки, маточних труб, викликає розсмоктування жовтого тіла, тим самим полегшує переривання вагітності і має родостимулюючу дію;
- 4) PGE, навпаки, викликає розшарування кровоносних судин і у багатьох випадках розслаблення гладенької мускулатури, збільшує об'єм сечі і виведення Na - попереджує розвиток гіпертонії;
- 5) PGD₂, PGG₂, PGH₂ викликають скорочення бронхів; PGE₂, навпаки, їх розслаблення;

- 6) PG підсилюють моторику кишечника, але по-різному діють на секрецію шлункового соку. Так PGE - гальмує секрецію шлункового соку, PGF₂ - підсилює його секрецію;
- 7) PGJ₂ і PGA мають антипроліферативну і антивірусну дію. На відміну від інших простагландинів “мішенями” дії цих PG є ядерні білки.

Інактивацію простагландинів забезпечує фермент циклооксигеназа, яка є ферментом - “самовбивцею”, тобто каталізує свою власну деструкцію. Крім того, дуже швидко інактивація відбувається під дією ферментів, які є практично у всіх тканинах, - 15-гідроксипростагландин-дегідрогеназа.

Тромбокساني (TX)

Найбільш відома роль TXA₂ в підтримці гомеостазу. TXA₂ викликає агрегацію тромбоцитів і скорочення стінок кровоносних судин та бронхів. Молекулярний механізм стимуляції агрегації тромбоцитів під дією TXA₂ полягає в тому, що він сприяє мобілізації іонів Ca²⁺ з внутрішньоклітинних депо. Кальцій активує скорочувальні білки тромбоцитів і їх адгезію на поверхні ендотелію.

Лейкотрієни

Лейкотрієни, як і простаноїди утворюються з арахідонової кислоти. Окислення арахідонової кислоти під дією 5-ліпоксигенази призводить до утворення нестабільної сполуки LTA, з якого утворюються LTB₄ і LTC₄. Далі перетворення відбувається за схемою: LTC₄ → LTB₄ → LTE₄.

Їх основним джерелом є лейкоцити. Було також встановлено, що нейтрофіли синтезують велику кількість LTB₄, еозинофіли і тучні клітини - переважно LTC₄.

LTC₄ і LTD₄ є дуже потужними бронхоконстикторами. Ці лейкотрієни викликають скорочення гладеньких м'язів венонних та артеріальних судин.

LTB₄ викликає швидку агрегацію лейкоцитів. Адгезія і міграція лейкоцитів супроводжується підвищенням проникності мікро судин, яка в свою чергу, повністю залежить від лейкоцитів.

Таким чином, лейкотрієни є медіаторами алергічних і запальних процесів.

6.8 Гормони шлунково-кишкового тракту (гастроінтестинальні гормони)

Гормони ШКТ - це сполуки, які виробляються ендокринними клітинами ШКТ. Ці клітини вивільняють в кров'яне русло пептиди, які є засобом передачі сигналів щодо регуляції структури і функцій системи травлення.

У теперішній час в ШКТ знайдено декілька десятків пептидів-гормонів, більше ніж в будь-якому другому ендокринному органі. Тому ШКТ можна вважати найбільшим ендокринним органом.

“Період напівжиття” для всіх гастроінтестинальних гормонів складає декілька хвилин.

До гормонів ШКТ належать:

- 3) *гастрин* - синтезується G-клітинами слизової оболонки астральної частини шлунка та в дванадцятипалій кишці. Він стимулює секрецію соляної кислоти, гальмує моторику кишечника та евакуацію вмісту шлунку;

- 4) *секретин* - виробляється насамперед S-клітинами дванадцятипалої кишки. Він стимулює секрецію рідкої частини панкреатичного соку, концентрації та кількості бікарбонатів у ньому. Крім того секретин гальмує секрецію HCl і підсилює виділення пепсиногену в складі шлункового соку; підвищує жовчовидільну активність гепатоцитів, інгібує моторику тонкого кишечника і адсорбцію води і натрію в кишечнику, стимулює моторику товстого кишечника;
- 5) *холецистокінін* - панкреозінін виробляється в слизовій оболонці тонкого кишечника. Основний ефект цього гормону - це потужне підсилення моторики жовчного міхура, значна стимуляція панкреатичної секреції ферментів, стимуляція моторики кишечника;
- 6) *мотілін* синтезується в клітинах дуоденальної слизової оболонки. Гормон регулює шлунково-кишкову моторику: підсилює скорочувальну активність тонкого кишечника, прискорює випорожнення шлунку;
- 7) *гастроінгібіторний пептид (ГІП)* синтезується в ендокринних клітинах дванадцятипалої і початковому відділі тонкої кишки. Фізіологічні ефекти гормону полягають в гальмуванні шлункової секреції соляної кислоти, підсилює виділення інсуліну, стимулює вивільнення глюкагону;
- 8) *ентероглюкагон* - утворюється в адипоцитах, які локалізовані в слизовій оболонці підвздошної кишки. За метаболічним ефектом цей гормон схожий на панкреатичний глюкагон - підсилює глюконеогенезу в печінці;
- 9) *вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП)* - виділяється пептидергічним нервовим закінченням нервових гангліїв і сплетінь переважно в товстій кишці. До ефектів ВІП належать:
 - помірне гальмування секреції HCl і пепсину;
 - підвищує вміст рідини панкреатичного соку і бікарбонатів;
 - прискорює жовчовиділення;
 - гальмує всмоктування води в тонкому кишківнику;
 - розслаблює м'язи товстої кишки та ін.

Лекція 6

ЗАГАЛЬНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ОРГАНІЧНИХ РЕАКЦІЙ

План

1. Класифікація органічних реакцій
2. Взаємний вплив атомів в органічних сполуках
3. Реакційна здатність органічних сполук

1. Класифікація органічних реакцій

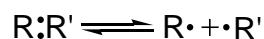
Органічні реакції можна класифікувати різним чином: по напрямку реакції, по характеру зміни зв'язків або по кількості молекул, що приймають участь в стадії, яка визначає швидкість реакції.

1.1. Класифікація по способу розриву або утворення хімічного зв'язку

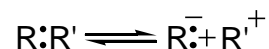
Хімічна реакція – це розрив одних хімічних зв'язків і утворення нових зв'язків.

По способу розриву та утворення хімічного зв'язку реакції підрозділяють на:

а) гомолітичні (вільнорадикальний механізм):



б) гетеролітичні (йонний механізм):



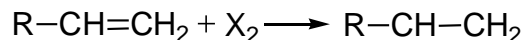
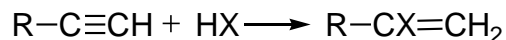
При гомолітичному розриві ковалентний зв'язок розривається “симетрично” таким чином, що утворюються вільні радикали – частинки, які мають неспарений електрон. При утворенні зв'язку електронна пара утворюється за рахунок одного електрона реагуючої частинки (радикала) та одного електрона реагенту (іншого радикала).

При гетеролітичному розриві ковалентний зв'язок розривається “несиметрично” таким чином, що електронна пара передається одному з атомів і утворюються йони (катіон та аніон). При утворенні зв'язку одна частинка (аніон) віддає пару електронів, а друга (катіон) – вільну орбіталь.

1.2. Класифікація по напрямку реакції

Реакції присднання (символ А)

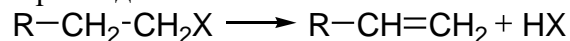
Під цим терміном мають на увазі реакції ненасичених органічних сполук з певними елементами або сполуками. При цьому потрійний зв'язок перетворюється в подвійний або простий зв'язок, а подвійний зв'язок – в простий. Наприклад:



Сюди входять реакції гідрування, гідратації, галогенування, гідрогалогенування та ін.

Реакції елімінування (відщеплення) (символ E)

В цьому випадку від органічної сполуки відщеплюються прості або складні речовини і в більшості випадків утворюються ненасичені сполуки. Наприклад:



Елімінавання являє собою процес зворотний приєднанню – дегідрування, дегідратація, дегалогенування, дегідрогалогенування.

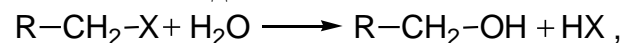
Реакції заміщення (символ S)

В цих процесах будь-який атом або атомне угруповання в сполуці замінюється на інший атом чи інше атомне угруповання. Наприклад:

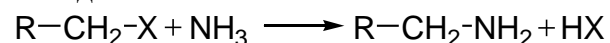
Звичайно реакції заміщення називають по роду замісника, що входить в сполуку.

Реакції, в яких один з реагентів являється розчинником, називаються сольволизом (гідроліз, алкоголіз, амоноліз т. ін.).

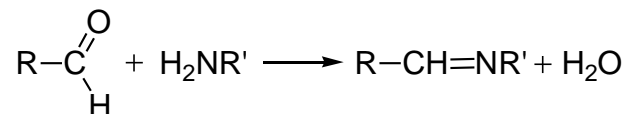
Наприклад, гідроліз алкілгалогенідів:



амоноліз алкілгалогенідів:

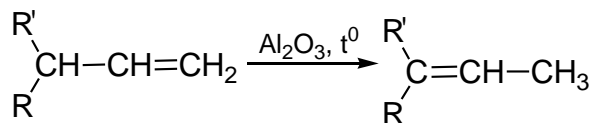


Якщо в процесі заміщення відщеплюється вода чи спирт, то говорять про реакції конденсації. Наприклад:



Реакції перегрупування (ізомеризації)

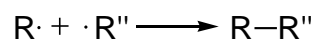
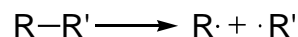
В процесі перегрупування атоми чи групи атомів в середині молекули міняються місцями. Реагент і продукт реакції являють собою структурні ізомери або стереоізомери. Наприклад:



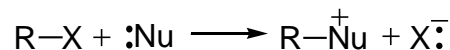
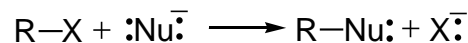
1.3. Класифікація по реагуючим частинкам

Один з партнерів, що приймає участь в реакції вважають реагентом, електронний характер якого лягає в основу класифікації реакцій.

Реагент з вільним електроном переважно взаємодіє з партнером, що має вільний електрон, або при розриві зв'язку утворюються частинки, які мають неспарені електрони. Такі частинки називаються вільними радикалами, а механізм такої реакції радикальним (символ R):

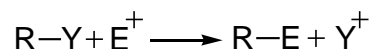


Реагент з вільними електронними парами переважно взаємодіє з партнером, що має нестачу електронів. Такий реагент називається нуклеофілом, а відповідне перетворення – нуклеофільною реакцією (символ N):



До нуклеофільних реагентів належать аніони з неподіленими парами електронів, йонні пари і нейтральні молекули з сильно полярним зв'язком, який здатний до йонізації.

Реагент з нестачею електронів виявляє спорідненість до субстратів з надлишком електронів. Такий реагент називають електрофілом, а відповідне перетворення є електрофільною реакцією (символ E):



Електрофільними реагентами називаються частинки з електроноакцепторними властивостями, які утворюють в реакції зв'язок зі своїм партнером (нуклеофілом), акцептуючи обидва електрони партнера. До електрофілів належать катіони з вільною орбітальною, усі нейтральні молекули, які містять атоми з вільними орбіталями або які володіють спорідненістю до електрону, нейтральні сполуки з сильнополярним зв'язком.

В залежності від того, яка частинка є реагентом – радикал, нуклеофіл чи електрофіл, розділяють відповідно радикальний, нуклеофільний або електрофільний механізми реакції.

1.4. Класифікація по стадії, яка визначає швидкість реакції

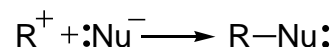
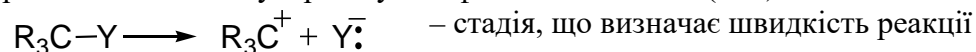
Швидкість всієї реакції визначається найбільш повільною стадією. В залежності від того, скільки частинок приймає участь в цій стадії, розрізняють:

1. мономолекулярні реакції (в найбільш повільній стадії приймає участь одна частинка);
2. бімолекулярні реакції (дві частинки);
3. реакції вищої молекулярності або полімолекулярні (три і більше частинок).

1.5. Комбінована класифікація реакцій органічних речовин

Класифікації, про які йшла мова вище, дуже часто поєднують одну з іншою. Так, наприклад. Можна говорити про електрофільне приєднання, про мономолекулярне або бімолекулярне нуклеофільне заміщення, чи про мономолекулярне або бімолекулярне елімінування (відповідні символи – A_E, S_N1, S_N2, E1, E2).

Наприклад мономолекулярне нуклеофільне заміщення (S_N1):



S – заміщення, N – нуклеофільне, 1 – порядок реакції.

2. Взаємний вплив атомів в органічних сполуках

Хімічна реакція відбувається в результаті зіткнення частинок, що мають достатню енергію і відповідну орієнтацію. Швидкість реакції визначається швидкістю, з якою відбуваються ці ефективні зіткнення, числом ефективних зіткнень, які відбуваються протягом кожної одиниці часу в кожній одиниці об'єму реакційного простору.

Найважливішим фактором, що визначає швидкість реакції, є енергетичний фактор, який визначається числом зіткнень, що мають достатню енергію. Цей фактор залежить від температури, яку можна контролювати та від енергії активації, яка характерна для кожної реакції.

Швидкість реакції $A + B \rightarrow AB$ можна виразити рівнянням:

$$V = k \cdot c(A) \cdot c(B), \text{ де}$$

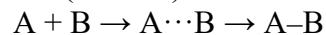
k - константа швидкості реакції; $c(A)$ та $c(B)$ – концентрація речовин A та B.

Для k , відповідно до рівняння С.Ареніуса, правомірно:

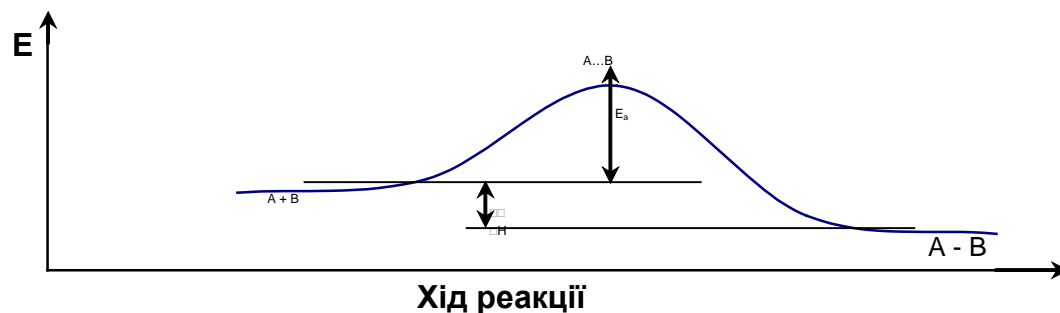
$$k = P \cdot Z \cdot e^{-\frac{E_a}{RT}}$$

Відповідно до цього рівняння, k пропорційно частоті зіткнень Z . Але не кожне зіткнення призводить до хімічної реакції. Щоб привести молекулу в збуджений стан, повинна бути досягнута мінімальна енергія E_a , енергія активації. Енергія активації – це кількість додаткової енергії, необхідної для переходу системи з вихідного стану в перехідний стан. Тому концентрація E_a повинна бути основою для поняття реакційної здатності. Щоб її можливо було використовувати, необхідно розглянути концепцію перехідного стану.

Хімічна реакція – це безперервний процес, який полягає в поступовому переході від вихідних речовин до кінцевих продуктів. Розташування атомів в проміжній структурі розглядається так, немов це реальна частинка. Така проміжна структура і називається перехідним станом (одні зв'язки ще повністю не розірвалися, а інші ще повністю не утворилися). Для реакції $A + B \rightarrow A-B$ це може бути – $A \cdots B$. Таким чином, послідовність реакції наступна (мал.2.1):

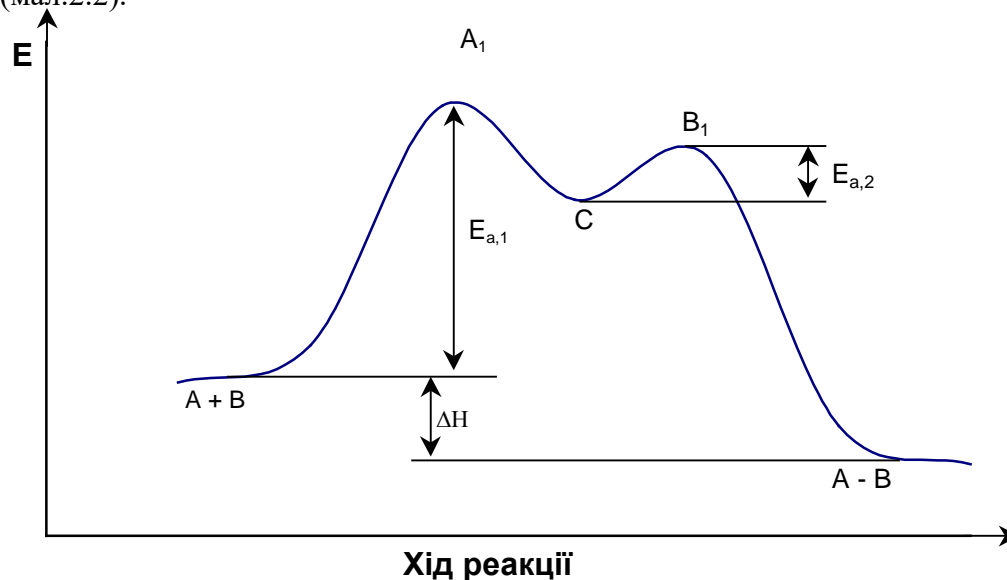


Енергія активації (E_a) – різниця між вільними енергіями вихідних речовин і перехідного стану.



Мал.2.1. Діаграма реакції з проміжним станом

Будову перехідного стану можна аналізувати так, немов це реальна частинка, та можливо оцінити її стійкість. Однак, існують реакції, при проходженні яких виникає дійсно реальна проміжна частинка С. Але в цьому випадку спочатку повинен бути досягнутий перехідний стан A_1 (мал.2.2).



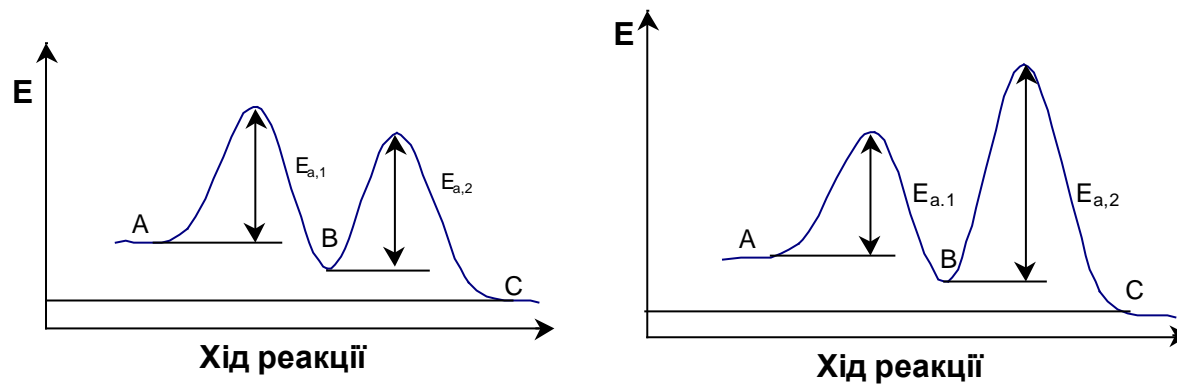
Мал.2.2. Діаграма реакції з проміжною частинкою

Проміжний продукт С, що утворився, являє собою структуру з відносно великою енергією, але яка існує як реальна частинка (йон або радикал). Цей проміжний продукт, завдяки великій енергії, звичайно володіє високою реакційною здатністю і, поглинаючи невелику енергію активації $E_{a,2}$ (перехідний стан B_1), може перетворитися в стабільний кінцевий продукт.

В більшості випадків хімічне рівняння показує тільки кількісне співвідношення реагуючих речовин. Тільки хімічне рівняння елементарних процесів дає уявлення про механізм процесу та про кількісні співвідношення реагентів і продуктів.

Послідовні реакції – реакції виду $A \rightarrow B \rightarrow C$, де речовина А є вихідною, речовина С – продуктом, а речовина В – проміжною (відіграють одночасно роль і продуктів і реагентів для відповідних окремих стадій).

Найбільш важлива особливість послідовних реакцій полягає в тому, що, якщо одна з стадій володіє значно меншою швидкістю, ніж останні, то загальна швидкість реакції утворення кінцевого продукту визначається швидкістю цієї стадії. Отож, стадією, що визначає процес, буде та, яка має більш високу енергію активації (мал.2.3). Наприклад:



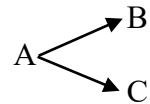
Мал. 2.3. Діаграма послідовних реакцій

У першому випадку це реакція 1 ($A \rightarrow B$), у другому – реакція 2 ($B \rightarrow C$).

Експериментальне визначення механізму хімічного процесу та уявлення його у вигляді окремих стадій має велике практичне значення для підбору каталізаторів. Через специфічну дію, каталізатор слід підбирати тільки для самої повільної стадії, але не для всієї реакції в цілому.

Паралельними називаються реакції, які йдуть одночасно по декількох напрямкам з утворенням різних продуктів. Якщо реакції розрізняються по швидкості, то реакцію, що володіє більшою швидкістю, називають основною (головною), а останні побічними. Основна реакція, яка є найбільш швидкою, має саме низьке, при даних умовах, значення енергії активації.

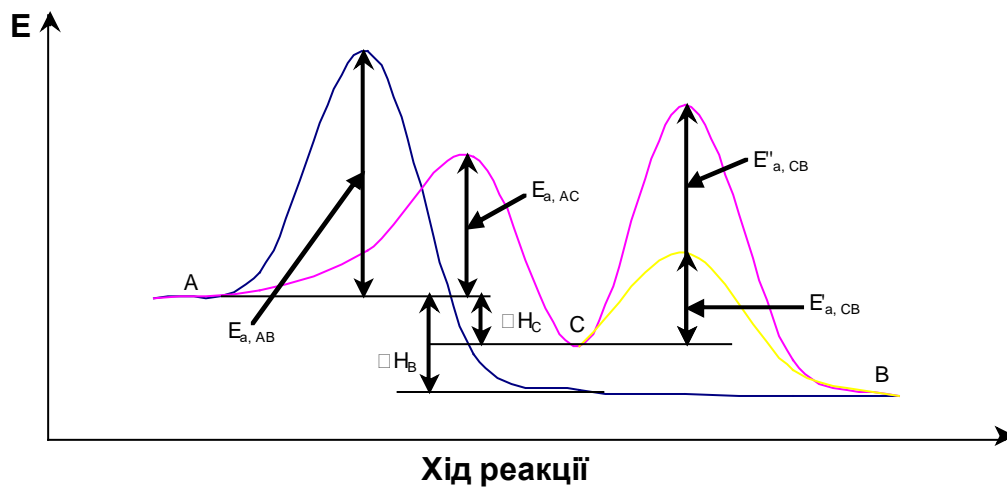
Найбільш простий випадок двох паралельних мономолекулярних реакцій:



Від енергії активації залежить проходження реакції по тому чи іншому шляху: здійснюється стадія, що має більш низьке значення енергії активації ($A \rightarrow C$)

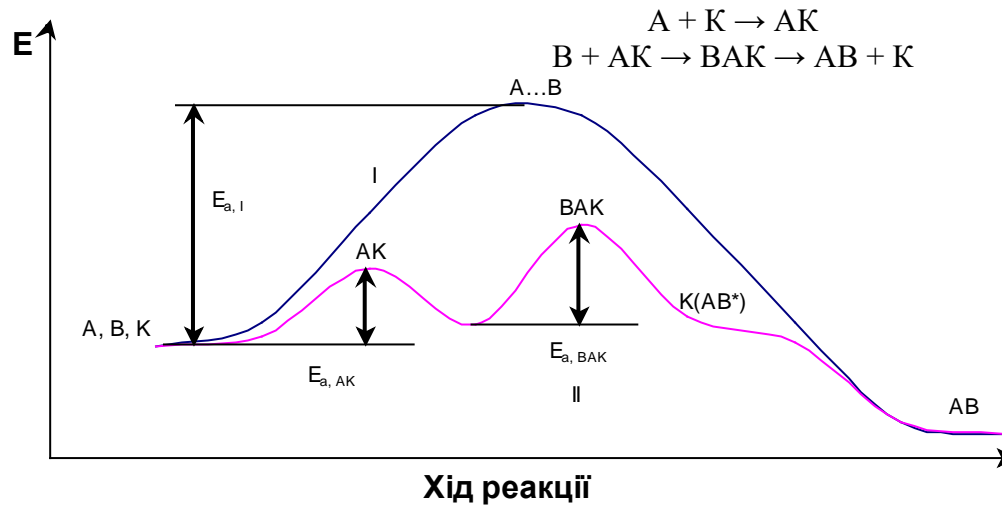
Якщо при даних умовах термодинамічно можливі два або більше напрямків реакцій, то перевага того чи іншого напрямку і кількість продуктів, що одержуються по різним напрямкам реакцій, визначаються співвідношенням швидкостей (та енергій активації) цих реакцій, а не співвідношенням термодинамічної стійкості продуктів реакції.

Якщо енергія активації $E_{aAC} < E_{aAB}$, то як продукт реакції одержується практично чиста речовина C. Однак, речовина C, володіючи більшим запасом енергії, ніж B, нестійка, то є можливість перетворення її в речовину B, більш стійку при даних умовах (мал.2.5).



Мал. 2.5. Діаграма паралельних реакцій ($\Delta H_C < \Delta H_B$)

Введення каталізатора в реакційну суміш прискорює пряму й зворотню реакції одного (або декількох) з багатьох можливих паралельних шляхів, причому це зовсім необов'язково термодинамічно самий вигідний шлях. Каталізатор К і речовина А, що реагує, утворюють проміжну сполуку АК, яка реагує з іншою вихідною речовиною В (або просто розкладається) з утворенням продуктів реакції АВ та вихідного каталізатора К (мал.2.6):



Мал. 2.6. Діаграма реакції за участю каталізатора

В даному прикладі можливі два паралельних шляхи: I – некаталітичний, що проходить через високий енергетичний бар'єр, та II – зі значно меншою енергією активації завдяки дії каталізатора. Шлях I та II – паралельні, але шлях II складається з трьох проміжних стадій з невисокими енергіями активації. Незважаючи на енергетичну рівноцінність обох шляхів, реакція проходить по другому шляху, який більш швидкий.

3 Реакційна здатність органічних сполук

Детальне описання хімічної реакції по стадіям називається механізмом реакції. Це тільки теорія, і вона пропонується для пояснення фактів.

Вивчити механізм реакції – означає встановити, якими шляхами з вихідних речовин утворюється кінцевий продукт. Необхідно виявити, що з чим реагує, в яких пропорціях, в якій послідовності, які елементарні акти, проміжні частинки чи перехідні стани. Чим більш досконально вивчена реакція, тим більше можливостей її контролювати.

Будь-який фактор, який стабілізує перехідний стан або проміжну частинку в порівнянні з вихідними речовинами, намагається знизити енергію активації, тобто будь-який фактор, що зменшує величину енергетичного бар'єру більше, ніж потенціальну енергію вихідних речовин, знижує загальний бар'єр, який необхідно подолати в ході реакції. Стійкість перехідного стану або проміжної частинки є основою виявлення напрямку реакції.

Найбільш реакційноздатною сполукою є та, яка утворює більш стійку проміжну частинку або перехідний стан. Чим більше компенсується позитивний заряд (електронний дефіцит) на карбокатионі, або чим більше буде делокалізований негативний заряд в карбаніоні чи неспарений електрон в радикалі, тим більш стійкою буде ця частинка, і вона буде легше утворюватися, тим більша ймовірність того, що ця реакція буде відбуватися в напрямку утворення цієї частинки.

Для оцінювання стійкості проміжної частинки необхідно:

1. Порівняти радіуси атомів, які несуть позитивний або негативний заряд в йоні чи неспарений електрон в радикалі (здатність атомів до поляризованості).
2. Якщо радіуси атомів однакові, то порівняти вплив мезомерного ефекту.
3. Якщо мезомерний ефект відсутній (або вплив його однаковий), то порівняти вплив індукційного ефекту.
4. Якщо за допомогою ні мезомерного, ні індукційного ефектів неможливо вказати стійкість проміжної частинки, то необхідно порівняти вплив гіперкон'югації. За таким планом можна розглядати стійкість проміжної частинки і встановлювати напрямок проходження реакції.

Лекція 7

Гетеролітичні дисоціативні та синхронні нуклеофільні процеси. Мономолекулярне нуклеофільне заміщення та відщеплення

План

1. Нуклеофільне заміщення в алкілгалогенідах

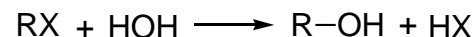
2. Нуклеофільне заміщення в спиртах

3. Дегідратація спиртів

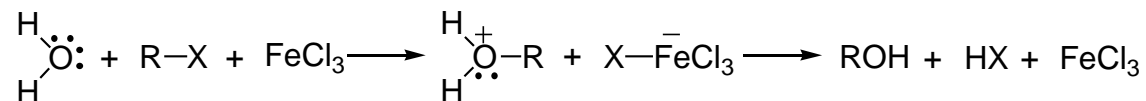
Нуклеофільне заміщення в алкілгалогенідах

Гідроліз

При реакції з водою алкілгалогеніди дають спирти і гідроген галогенідні кислоти.

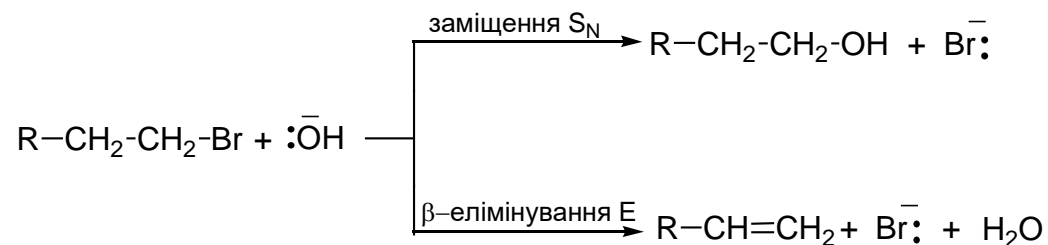


Вода – слабкий нуклеофіл, тому необхідно підвищити реакційну здатність алкілгалогеніду відтягуванням електронів до галогену, який заміщується, за допомогою кислот Л'юїса.



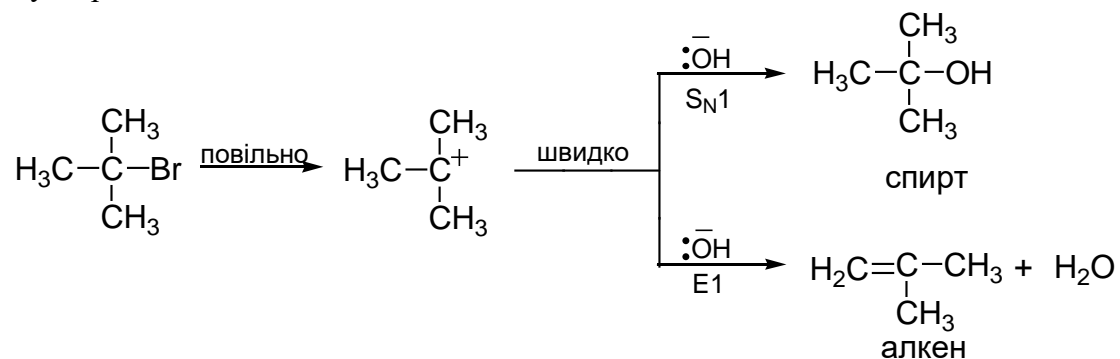
Гідроліз алкілгалогенідів можна також прискорити додаванням лугу. Нуклеофільна сила у йона гідроксилу вища, ніж у води. Крім того, одночасно зміщується положення рівноваги в бік продуктів гідролізу, так як зворотна реакція в лужному середовищі неможлива.

При лужному гідролізі алкілгалогенідів можуть відбуватися побічні реакції β-елімінування.



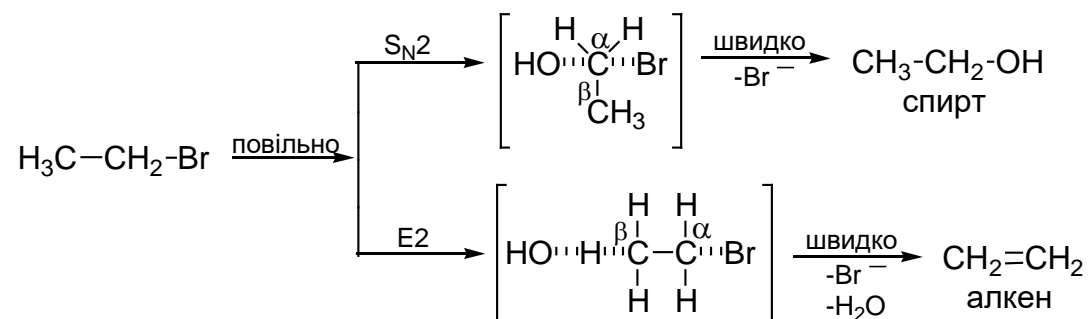
Положення рівноваги заміщення-відновлення головним чином залежить від будови радикала, зв'язаного з галогеном, від основності реагенту та від температури. Підвищення температури зміщує рівновагу в бік реакцій елімінування. Реагент в реакціях елімінування веде себе як основа. Тому, чим більше він володіє основними властивостями, тим легше відбувається реакція відщеплення та важче заміщення.

В реакціях мономолекулярного заміщення (S_N1) та елімінування ($E1$) у повільній стадії утворюється карбкатіон. Друга стадія, яка проходить швидко, йде по різним напрямкам: якщо реагент, який атакує, діє як нуклеофільний реагент, тобто віддає електронну пару атому Карбону, то здійснюється реакція заміщення і утворюється спирт. Якщо реагент, що атакує, веде себе як основа, тобто віддає електронну пару протону, то в цьому випадку йде реакція елімінування, в результаті якої відбувається відщеплення протону від β -атому Карбону і утворюється алкен.



Якщо в реакцію з водним розчином лугу вступає первинний алкілгалогенід, то йде переважно гідроліз (S_N2). Однак, при підвищенні концентрації лугу або при використанні його спиртового розчину, швидкість реакції відщеплення ($E2$) збільшується.

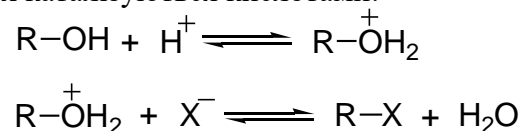
При бімолекулярному типі реакцій перехідний стан має різну будову: при нуклеофільному заміщенні реагент атакує атом Карбону в α -положенні, а при елімінуванні – атом Гідрогену в β -положенні:



Співвідношення продуктів, що утворюються при взаємодії алкілгалогенідів з розчинами лугів, залежить від умов проведення реакції. При дії на алкілгалогеніди водою або розведеними водними розчинами лугів головними продуктами реакції будуть спирти, а побічними – алкени. При підвищенні концентрації лугів підвищуються основні властивості реагенту і тому буде збільшуватись вихід алкенів. При використанні спиртового розчину лугів, який містить в невеликій кількості дуже сильну основу – алконолятаніони (RO⁻), головним продуктом реакції буде алкен.

Нуклеофільне заміщення в спиртах

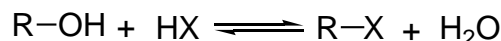
Нуклеофільне заміщення OH⁻ або OR⁻ групи можливе тільки після попередньої протонізації. По цій причині всі реакції нуклеофільного заміщення в спиртах каталізуються кислотами:



(HX – гідроген галогенідна кислота, сульфатна чи нітратна кислота).

Заміщення гідроксильної групи в спиртах на залишок гідроген галогенідної кислоти

Найбільш простий метод утворення алкілгалогенідів з спиртів полягає у взаємодії спиртів з гідроген галогенідними кислотами:

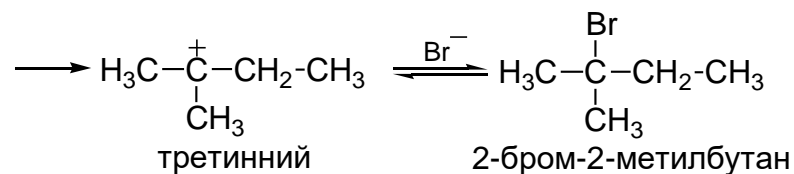
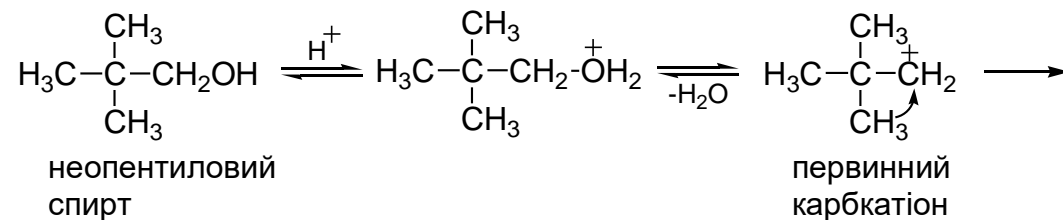


Реакційна здатність кислот зменшується в ряді HI > HBr > HCl > HF. HI та HBr реагують в більшості випадків легко, тоді як HCl вже настільки малоактивна, що з водним розчином HCl без труднощів в реакцію вступають тільки найбільш реакційноздатні спирти (третинні, бензильні).

Реакційна здатність спиртів знижується зі збільшенням довжини ланцюгу.

Первинні спирти реагують з HNg бімолекулярно, утворюючи алкілгалогеніди, третинні – мономолекулярно.

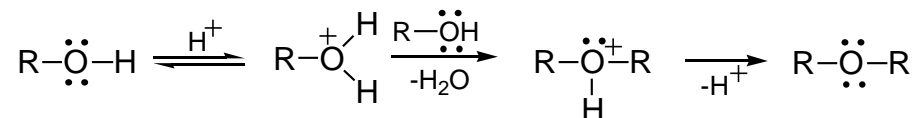
Якщо структура спирту обумовлює проходження реакції головним чином по S_N1 механізму, то поряд з утворенням алкену особливо слід чекати перегрупувань як побічних реакцій. Якраз так відбувається справа у вторинних спиртів. Для розгалужених в α-положенні первинних та вторинних спиртів перегрупування стає основною реакцією, так, що утворюється третинний алкілгалогенід:



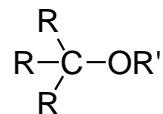
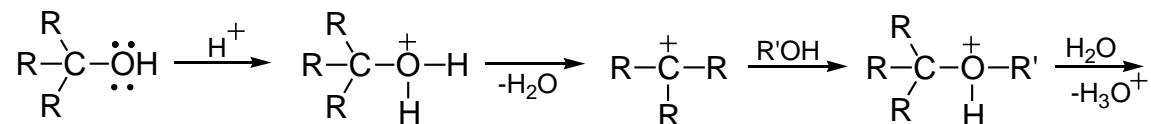
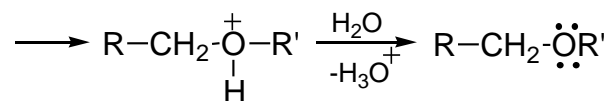
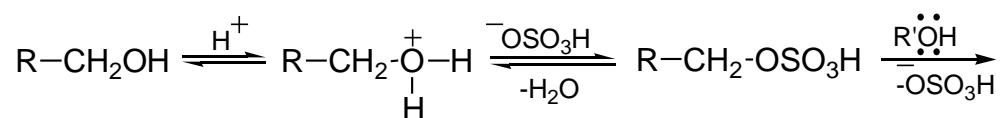
Заміщення гідроксильної групи в спиртах на алкоксианіон
(одержання етерів)

Спирти здатні приймати участь в реакціях нуклеофільного заміщення не тільки як субстрати з електрофільними властивостями, але і як нуклеофільні агенти (за рахунок неподільних електронних пар).

Мінеральна кислота, що протонує спирт, збільшує його електрофільність, друга молекула спирту (непротонована), яка має неподільну електронну пару на атомі Оксигену, приймає участь в реакції як нуклеофільний реагент.



В первинних спиртах реакція йде у дві стадії з утворенням проміжного продукту – алкілсульфатної кислоти. Третинні спирти вступають в реакції по мономолекулярному механізму з утворенням вільного карбокатиону.



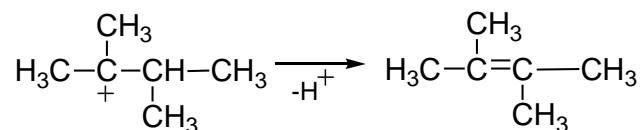
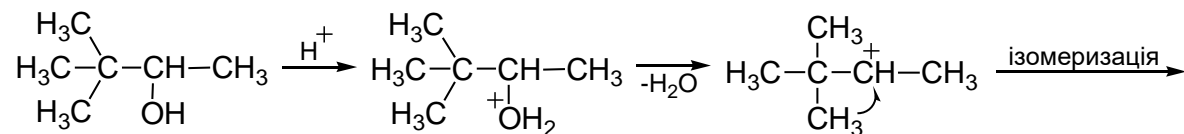
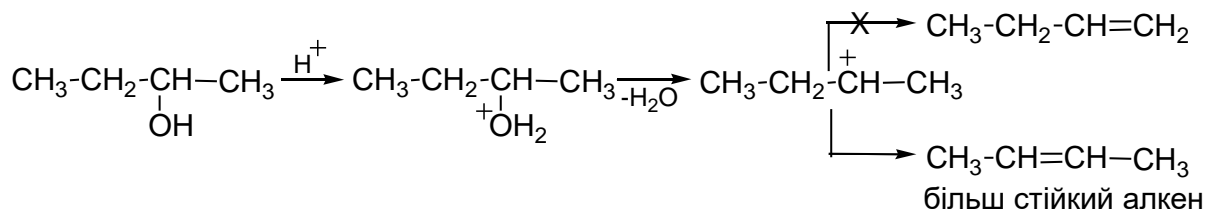
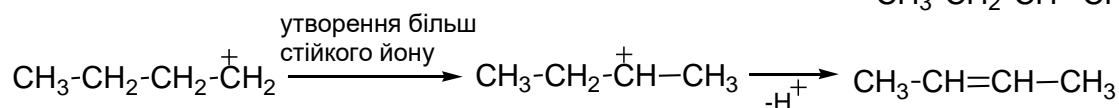
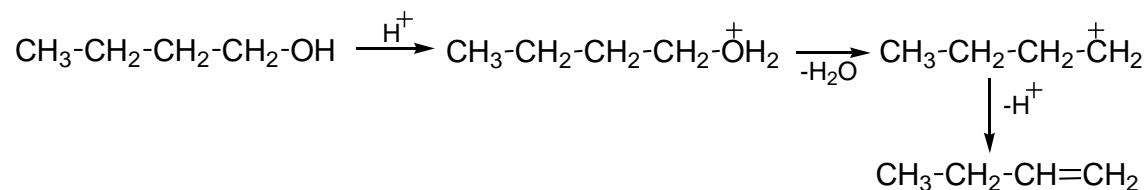
Дегідратація спиртів

У присутності сильних кислот можна легко відщепити воду від спиртів в рідкій фазі. Легкість елімінування зростає при переході від первинного до третинного, так як дегідратація відбувається головним чином по E1-механізму. Щоб змістити співвідношення продуктів реакції заміщення (утворення етерів або естерів) та реакції елімінування в бік елімінування, необхідно

використовувати у випадку первинних спиртів високі температури (180-200°C), а для досягнення достатньої швидкості реакції – високі концентрації сильних кислот (H₂SO₄, H₃PO₄).

Вторинні спирти реагують дуже легко при температурі біля 140°C у присутності фосфатної кислоти. У випадку третинних спиртів елімінування води здійснюється за допомогою щавлевої або фосфатної кислот при температурі біля 100°C. Внаслідок E1-характеру реакції звичайно мають місце перегрупування проміжного карбкатиону, які можуть приводити до утворення енергетично більш вигідного йону. Вони обумовлюють утворення ізомерних алкенів з різним положенням подвійного зв'язку, а при більш жорстких умовах можуть викликати перегрупування вуглецевого скелету.

Тому в цих випадках не вдається за допомогою кислотної дегідратації спиртів здійснити одержання якого-небудь одного алкену:



Лекція 8

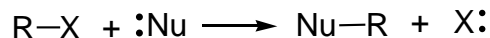
Гетеролітичні дисоціативні та синхронні нуклеофільні процеси. Бімолекулярне нуклеофільне заміщення та відщеплення

План

1. Нуклеофільне заміщення у насиченого атому карбону
2. Мономолекулярне нуклеофільне заміщення
3. Бімолекулярне нуклеофільне заміщення

1. Нуклеофільне заміщення у насиченого атома Карбону

В реакції нуклеофільного заміщення при насиченому атомі Карбону нуклеофільний агент (Nu) витискує зв'язаний з Карбоном атом або групу атомів (X) з двома електронами зв'язку:



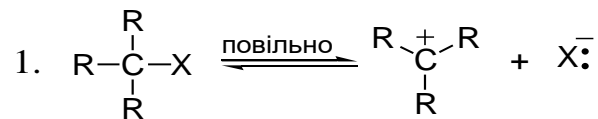
Для нуклеофільного заміщення при насиченому атомі Карбону можна розрізнити з точки зору механізму реакції два крайніх випадки, в залежності від того, скільки типів молекул приймає участь в стадії, що визначає швидкість реакції:

- а) мономолекулярне нуклеофільне заміщення (S_N1);
- б) бімолекулярне нуклеофільне заміщення (S_N2).

2. Мономолекулярне нуклеофільне заміщення (S_N1)

При мономолекулярному нуклеофільному заміщенні тільки молекула субстрату змінює стан зв'язків під час стадії, що визначає швидкість реакції. Група X відтягує електрони зв'язку C-X і тим самим викликає дисоціацію молекули R_3CX на йони. Цьому сприяє розчинник і у деяких випадках каталізатори. Ці йони потім реагують з іншою речовиною, яка бере участь в реакції, утворюючи кінцевий продукт.

Перша стадія проходить повільно, друга, навпаки, як усі йонні реакції, проходить дуже швидко і не впливає на підсумкову швидкість реакції.



При реакції S_N1 як побічні продукти утворюються алкени або продукти перегрупування.

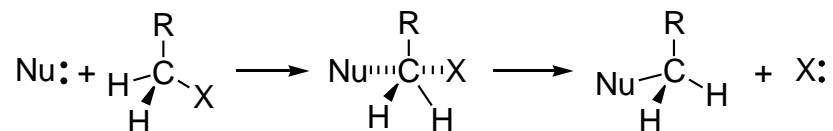
Концентрація реагенту (Nu) не впливає на підсумкову швидкість реакції, так як він не приймає участь в стадії, що визначає швидкість реакції.

$$V = k_1 \cdot c(\text{R}_3\text{CX})$$

Оптично активні сполуки з асиметричним атомом Карбону в реакційному центрі звичайно рацемізуються.

3. Бімолекулярне нуклеофільне заміщення (S_N2)

При цьому типі реакції розрив та утворення зв'язку відбувається одночасно та безперервно. Реагент (Nu) наближається до поляризованої молекули $\text{R}-\text{X}$ з електростатично більш вигідного боку та на певній відстані вступає у взаємодію з RCH_2X . Одночасно з цим процесом збільшується відстань між RCH_2 та X . При цьому молекула переходить через такий стан, в якому Nu зв'язаний ще не дуже міцно, а X ще не повністю звільнився від залишку.



Цей перехідний стан є найбільш багатий енергією станом суміші усіх компонентів реакції, які розташовуються на одній осі. Швидкість усієї реакції визначається швидкістю проходження цієї реакції, в якій беруть участь обидва реагенти Nu та RCH_2X :

$$V = k_2 \cdot c(\text{RCH}_2\text{X}) \cdot c(\text{Nu})$$

Підвищення концентрації речовини Nu викликає сильне збільшення швидкості реакції.

У випадку оптично активних речовин S_N2 -реакція зв'язана з вальденовським обертанням.

Реакції, що відбуваються по S_N1 або S_N2 -типу, являють собою ідеальні випадки, які здійснюються дуже рідко. Більшість реакцій нуклеофільного заміщення відносяться до проміжного типу, для якого ні порядок, ні молекулярність реакції не відносяться точно до того або іншого типу.

Фактори, що дозволяють судити про те, наскільки більше реакція відбувається по S_N1 або S_N2 -механізму

Вплив розчинників та каталізаторів

Розрізняють три типи розчинників:

- 1) розчинник з нуклеофільними та одночасно електрофільними властивостями;
- 2) розчинник з нуклеофільними властивостями;
- 3) розчинник з електрофільними властивостями.

До першої групи відносяться вода, спирти, карбонові кислоти, амоніак.

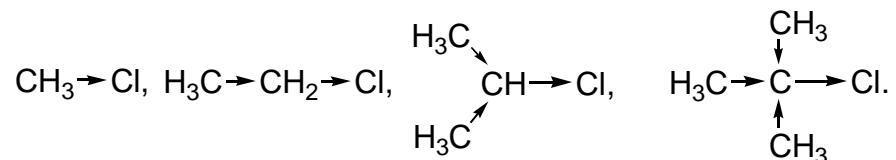
В реакціях нуклеофільного заміщення вони можуть сольватувати як катіони, так і аніони та сприяти таким чином мономолекулярному проходженню реакцій заміщення (S_N1).

До другої групи відносяться нуклеофільні апротонні розчинники: етер, діоксан, ацетон, ацетонітрил, нітрометан, диметилформамід. Вони сольватують катіони, а аніони залишаються відносно вільними. В апротонних розчинниках легко проходять реакції S_N2 -типу.

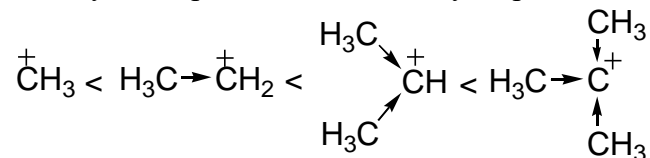
До третьої групи належать усі кислоти Л'юїса: галогеніди Бору, Алюмінію, Цинку, Стібіуму, Меркурію, Купруму, Аргентуму. Вони застосовуються не як розчинники, а як каталізатори та каталізують S_N1 - реакцію за рахунок стабілізації аніонів.

Вплив замісників та субстрату

Розглянемо нуклеофільне заміщення для наступних сполук:



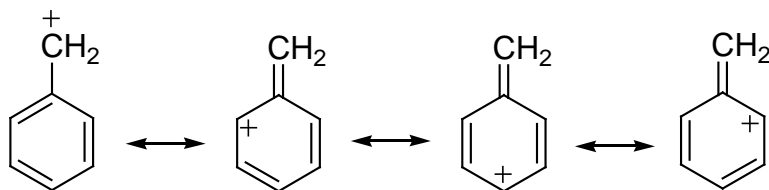
Алкільна група, завдяки своєму позитивному індукційному ефекту (+I), який зростає від метил- до трет-бутилхлориду, витискує йон галогену з молекули. Карбонієвий йон, що утворився по S_N1 -реакції стабілізується внаслідок цього ж ефекту:



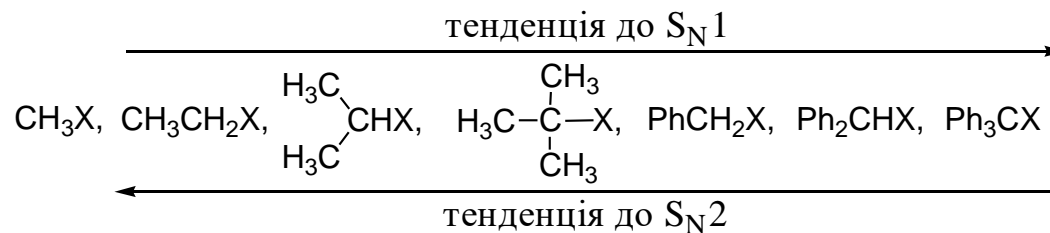
Відповідно з цим при переході від метилу до трет-бутилу збільшується тенденція до S_N1 -реакцій.

Сполуки з трет-бутильним радикалом реагують в реакціях заміщення звичайно мономолекулярно, відповідно сполуки з метильним та етильним радикалом по бімолекулярному механізму, а для ізопропільного – має місце пограничний випадок.

Аналогічно зростає схильність до S_N1 -реакцій у ряді бензил-, дифеніл-, трифенілметилгалогенідів т. ін. В цих випадках атом галогену внаслідок мезомерного ефекту, який діє на центральний атом Карбону (+M), може відщеплюватися у вигляді аніону, так як катіон, що утворюється стабілізований.



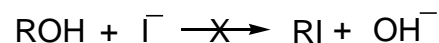
Крім електронних факторів, на хід реакції впливає просторова будова алкільного залишку субстрату. Для утворення перехідного стану в реакціях типу S_N2 нуклеофільний реагент повинен підійти до центрального атому Карбону з боку протилежного замісника. Це стає важко по мірі того, як об'ємні замісники закривають атом Карбону. В такому випадку реакція йде дуже повільно, а при певних умовах взагалі не може протікати по механізму S_N2 -механізму.



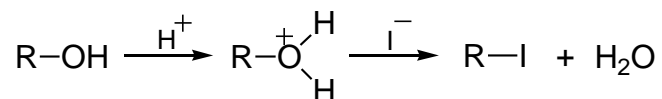
Вплив групи, що заміщується

Замісник X у ході S_N -реакції віддаляється з речовини R-X з двома електронами зв'язку. Розрив зв'язку відбувається тим легше, чим меншу енергію має залишок, який віддаляється.

В ряду F^- , Cl^- , Br^- , I^- стабільність аніону збільшується, так як збільшується поляризованість. Йони OH^- , OR^- , NH_2^- , NHR^- та інші настільки багаті енергією, що витискування їх з молекули у вигляді аніону в ході реакції заміщення, як правило, неможливо:



Навпаки, у кислому середовищі відбувається нуклеофільне заміщення через стадію протонізації гідроксильної групи та виділяється бідна енергією вода:



Полярні впливи в реагенті

В ході нуклеофільного заміщення між реагентом та субстратом утворюється зв'язок, причому обидва електрони зв'язку постачаються реагентом. Таке заміщення відбувається тим легше, чим більш нуклеофільна сила реагенту, тобто його здатність віддавати електрони.

Лекція 9

Гетеролітичні асоціативні електрофільні та нуклеофільні процеси заміщення в ароматичному ряду

План

1. Електрофільне заміщення в ароматичних сполуках

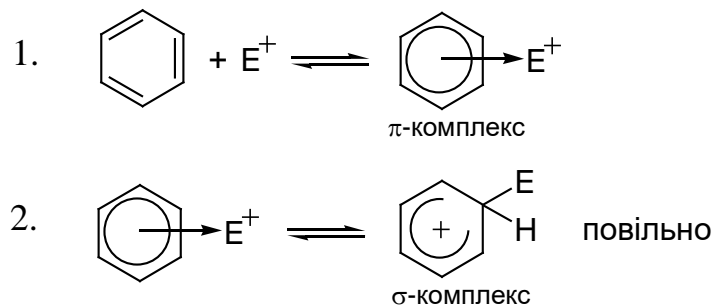
- 1.1. Сутність. Замісники 1 і 2 роду.
- 1.2. Орієнтація.
- 1.3. Орієнтація в дизаміщених бензенах.
- 1.4. Нітрування

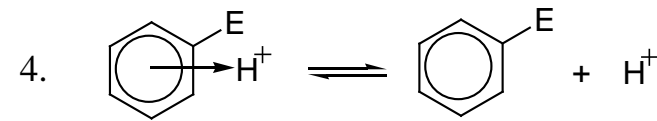
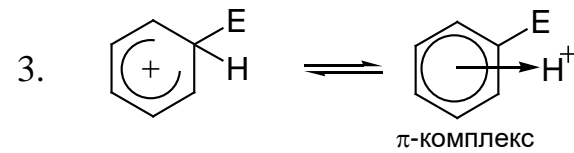
2. Нуклеофільне заміщення в ароматичних сполуках

- 2.1. Орієнтація.
- 2.2. Орієнтація в дизаміщених бензенах.
- 2.3. Заміщення хлору в о-, м- і п-хлорбензойних кислотах

1. Електрофільне заміщення в ароматичних сполуках

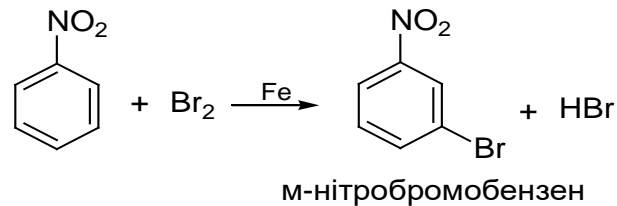
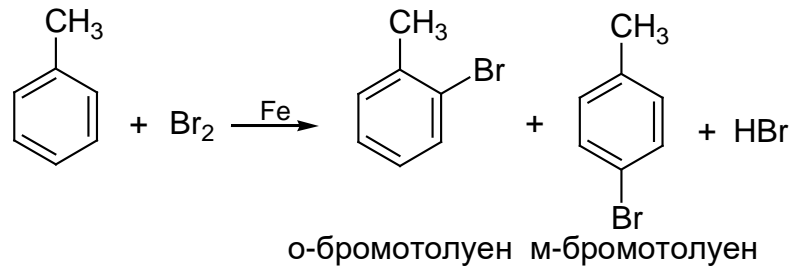
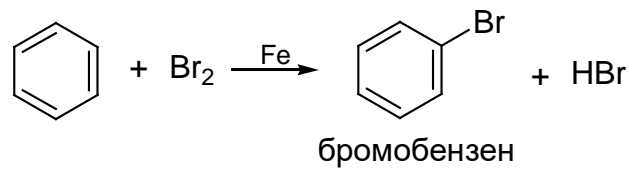
При електрофільному заміщенні бензенове кільце атакується електрофілом, який може бути катіоном чи полярною молекулою. Загальний механізм електрофільного заміщення в ароматичних сполуках.





На першій стадії реакції як проміжний продукт утворюється донорно-акцепторний комплекс (π -комплекс). В π -комплексі ароматична система ще зберігається. На другій стадії реакції π -комплекс переходить в σ -комплекс. В цьому випадку вже має місце утворення аренієвого йону (порушується ароматична система). В цьому комплексі 4- π -електрони делокалізовані на п'яти атомах Карбону. σ -Комплекс легко перетворюється в стабільну систему бензену з відщепленням E^+ або H^+ . В більшості випадків більш легко відбувається відщеплення протону, і утворюється заміщений бензен. Як проміжна частинка утворюється інший π -комплекс, в якому електрофільною частинкою є протон. В загальному випадку стадією, що визначає швидкість реакції є утворення σ -комплексу.

Розглянемо, наприклад, галогенування бензену, толуену, нітробензену.



Толуен бромується швидше і в більш м'яких умовах, ніж бензен (причому утворюється два продукту реакції). Нітробензен бромується важче ніж бензен.

Будь-яка група, що зв'язана з бензеновим кільцем, впливає на реакційну здатність кільця і визначає орієнтацію заміщення.

Коли електрофільний реагент атакує ароматичне кільце, саме природа групи, що знаходиться в кільці, визначає наскільки легко відбувається атака та її напрямок. Група, під впливом якої кільце стає більш активним ніж кільце бензену, називають активуючою групою, а група, яка знижує реакційну здатність кільця в порівнянні з бензеном, називається дезактивуючою групою. Група, яка спрямовує атаку в орто- і пара-положення, називається орто-, пара-орієтантом. Група, яка спрямовує атаку в мета-положення, називається мета-орієтантом. Усі замісники поділяються на дві групи: замісники першого і другого роду.

Замісники першого роду. Вони активують бензенове ядро і полегшують вторинне електрофільне заміщення; при цьому перший замісник спрямовує новий замісник в орто- і пара-положення. До замісників першого роду відносяться атоми та групи атомів, які виявляють +M, або, як алкільні групи, +I-ефекти:

сильноактивуючі замісники: $-\ddot{\text{N}}\text{H}_2$ ($-\ddot{\text{N}}\text{HR}$, $-\ddot{\text{N}}\text{R}_2$), $-\ddot{\text{O}}\text{H}$, $-\ddot{\text{O}}^-$;

помірноактивуючі замісники: $-\ddot{\text{O}}\text{CH}_3$, $-\ddot{\text{O}}\text{C}_2\text{H}_5$, $-\ddot{\text{N}}\text{HC}(=\text{O})\text{CH}_3$;

слабоактивуючі замісники: $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$.

Особливе положення займають галогени, які хоч і орієнтують, завдяки своєму +M-ефекту, в орто- і пара-положення, однак, із-за -I-ефекту ускладнюють процес заміщення (дезактивують кільце).

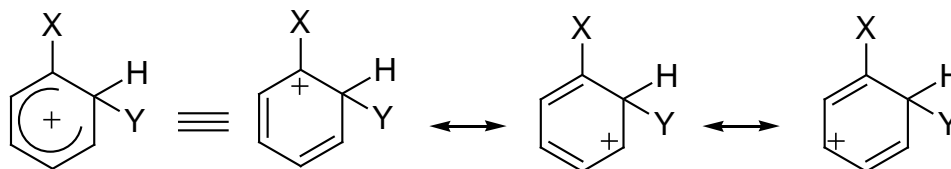
Замісники другого роду. Вони дезактивують бензенове ядро та ускладнюють вторинне електрофільне заміщення і при цьому новий замісник вступає в мета-положення. До замісників другого роду відносяться атоми або групи атомів, які володіють -I-ефектом, і які не виявляють +M-ефект, а також які володіють -M-ефектом:

$-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COR}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$, $-\text{CN}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$, $-\overset{+}{\text{N}}\text{R}_3$

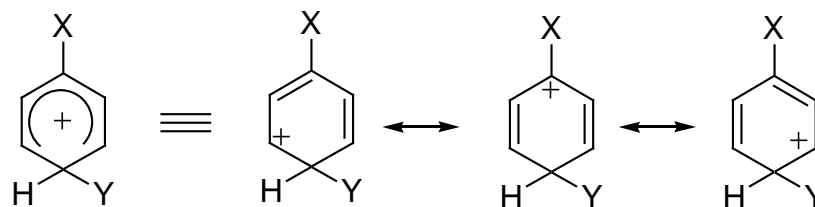
Різниця в дії орієтантів першого та другого роду виявляється внаслідок їх впливу на стабільність аренового йону. Розглянемо, наприклад, толуен, фенол, нітробензен: (X= CH₃, OH, NO₂).

Резонансні структури σ -комплексу при орто-, пара- і мета-заміщенні мають вигляд:

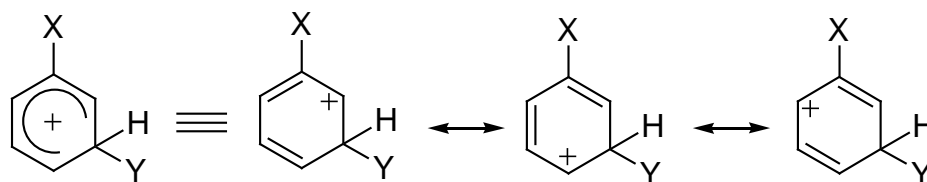
σ -Комплекс при о-заміщенні:



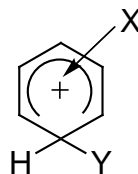
σ-Комплекс при п-заміщенні:



σ-Комплекс при м-заміщенні

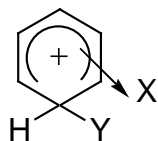


Так як σ-комплекс несе позитивний заряд, то електронодонорні замісники стабілізують σ-комплекс, що прискорює реакції:



позитивний заряд
зменшується

Електроноакцепторні замісники дестабілізують σ-комплекс, що веде до зменшення реакційної здатності (позитивний заряд збільшується):



позитивний заряд
збільшується

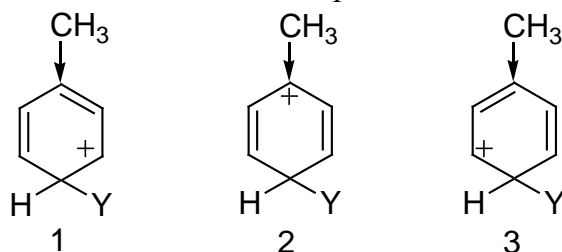
Орієнтація

Активуєчі групи активують усі положення бензенового кільця (навіть мета-положення в цієї сполуці являються більш реакційноздатними, ніж будь-яке положення в бензені). Активуєчі групи спрямовують заміщення в орто- і пара-положення тому що активує орто- і пара-положення в більшому ступені, ніж мета-положення.

Деактивуєча група дезактивує усі положення в кільці, в тому числі і мета-положення. Вона спрямовує заміщення в мета-положення, тому що вона дезактивує орто- і пара-положення в більшій мірі, ніж мета-положення. Таким чином, як орто-, пара-, так і мета-орієнтація виникають тому, що вплив якої-небудь активуючої або дезактивуєчої кільце групи, більш сильний в орто- і пара-положення.

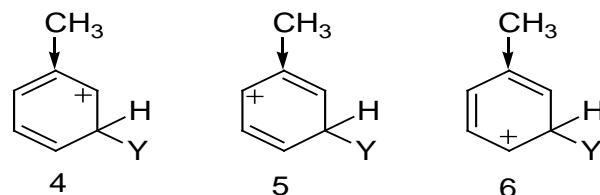
Порівняємо карбонієві йони, що утворюються при орто-, пара- і метазаміщенні в толуєні, який містить активуючу CH_3 -групу

Атака в пара-положення:

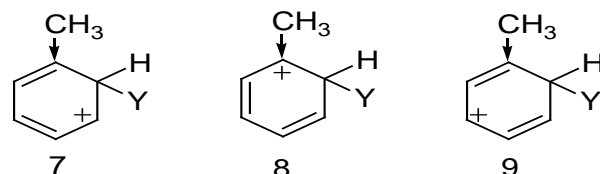


особливо стійкий:
заряд у атома С,
який несе замісник

Атака в мета-положення:



Атака в орто-положення

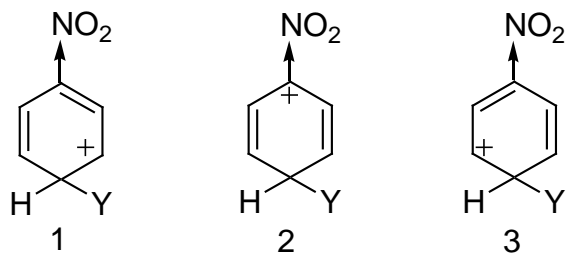


особливо стійкий:
заряд у атома С,
який несе замісник

Структури 2 і 8 особливо стійкі, так як в даному випадку позитивний заряд компенсується в більшій мірі. Хоч група CH_3 подає електрони до всіх атомів Карбону кільця, завдяки більшому внеску структур 2 і 8 гібридний йон в пара- і орто-положеннях буде більш стійкий, ніж в мета-положенні. Тому пара- і орто-заміщення проходять швидше.

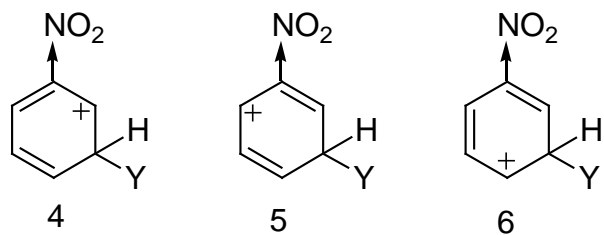
Порівняємо пара- і орто-атаку з мета-атакою в нітробензені, який містить дезактивуючу нітрогрупу.

Атака в пара-положення:

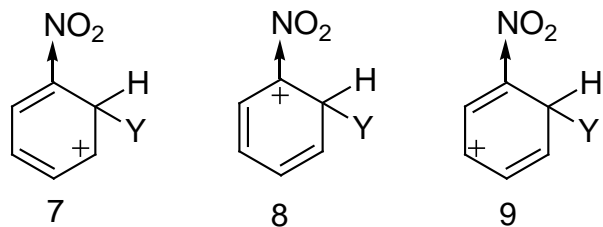


особливо нестійкий

Атака в мета-положення:



Атака в орто-положення:



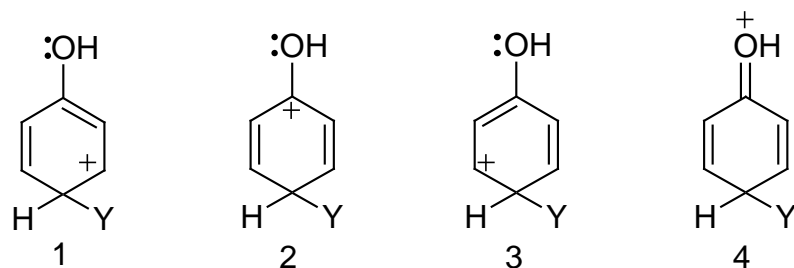
особливо нестійкий

В структурах 2 та 8 позитивний заряд розташований на атомі Карбону, з яким зв'язана нітрогрупа. Хоча нітрогрупа стягує електрони від усіх атомів Карбону, особливо вона впливає на близький атом Карбону в структурах 2 та 8. Ці структури дуже нестійкі і в меншому ступені стабілізують йон. Йон, що утворюється у випадку пара- чи орто-атаки, менш стійкий, ніж йон, який утворюється при мета-атаці.

Таким чином, в нітробензені орто- і пара-заміщення проходять повільніше, ніж мета-заміщення, внаслідок того, що електроноакцепторний вплив нітрогрупи здійснюється більш ефективно при атаці в орто- і пара-положення до цієї групи.

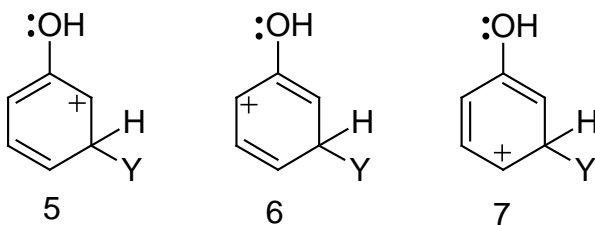
Розглянемо заміщення в фенолі.

Атака в пара-положення:

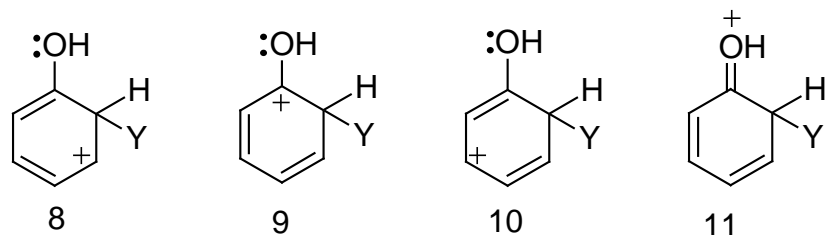


особливо стійкий

Атака в мета-положення:



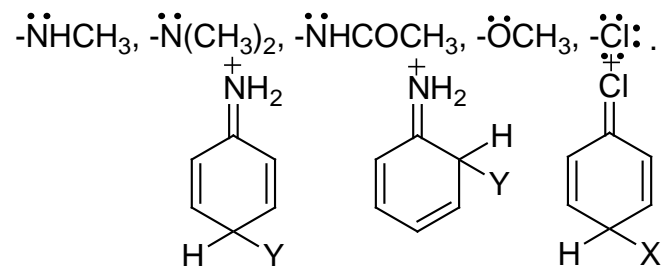
Атака в орто-положення



особливо стійкий

При атаці в пара- і орто-положення крім трьох структур, в яких позитивний заряд знаходиться на атомі Карбону, існують структури 4 та 11, де заряд знаходиться на атомі Оксигену. Ці структури особливо стійкі, так як кожний атом має повний октет електронів.

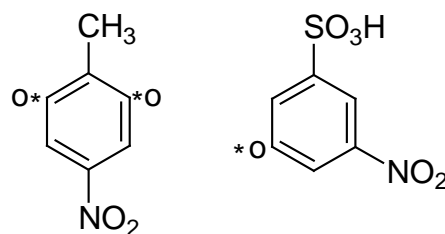
Аналогічно для аніліну та інших похідних бензену, які містять групи



Орієнтація в дизаміщених бензенах

Наявність двох замісників в бензеновому кільці утруднює проблему орієнтації. Але і тут дуже часто можна передбачити напрямок реакції.

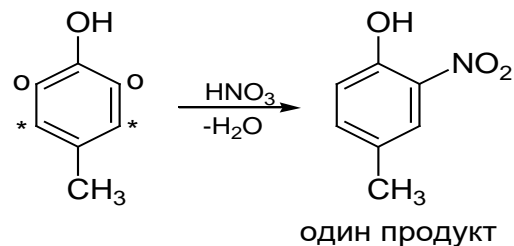
Два замісника можуть бути розташовані так, що орієнтація одного буде посилювати орієнтацію іншого.



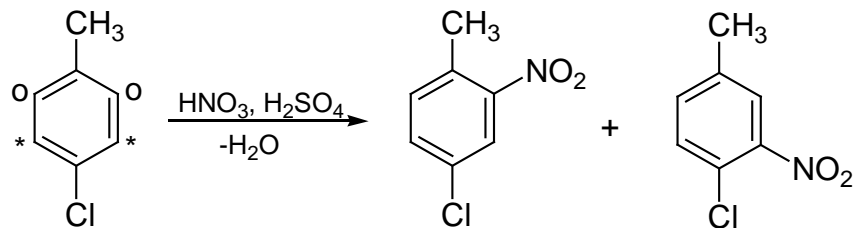
Така орієнтація називається співпадаюча.

Але якщо вплив однієї групи протилежний впливу іншої, в такому випадку важко передбачити головний продукт. Але в деяких випадках можливо передбачити напрямок реакції за допомогою наступних правил.

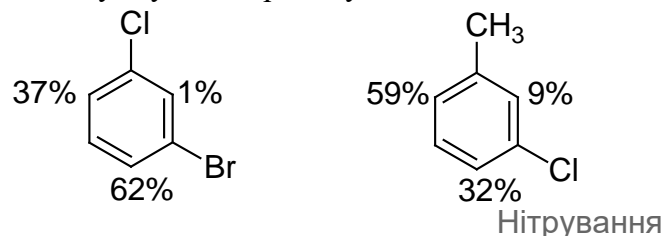
1. Вплив сильно активуючих груп звичайно переважає над впливом дезактивуючих або слабо активуючих груп. Різниця в орієнтуючій силі наступна:



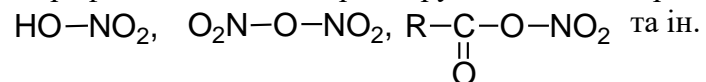
Різниця в орієнтуючій дії повинна бути великою, в останньому випадку може бути суміш продуктів:



2. Заміщення тільки в незначному ступені спрямовується в положення, яке знаходиться між двома замісниками (стеричні перешкоди):

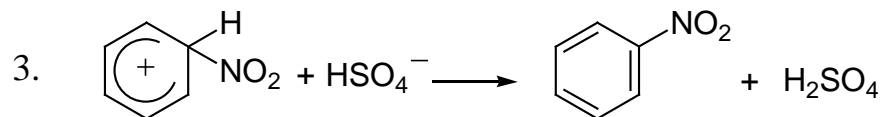
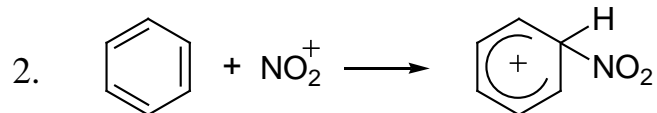
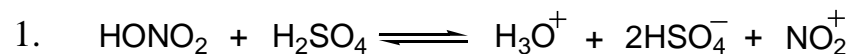


Діючим електрофільним агентом при нітруванні є іон нітрозонію (NO_2^+), який потенціально існує в цілому ряді сполук:

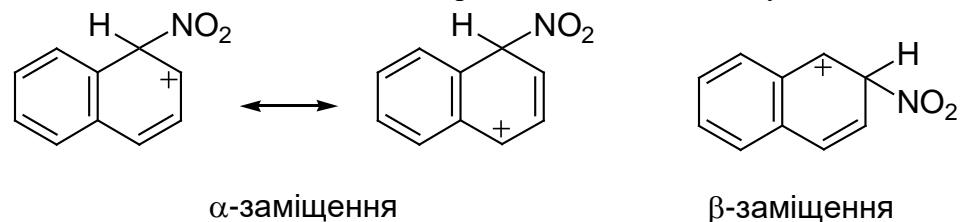


Їх схильність до утворення йону нітрозонію збільшується з підвищенням електронегативності замісника, який зв'язаний з нітрогрупою.

Механізм нітрування:

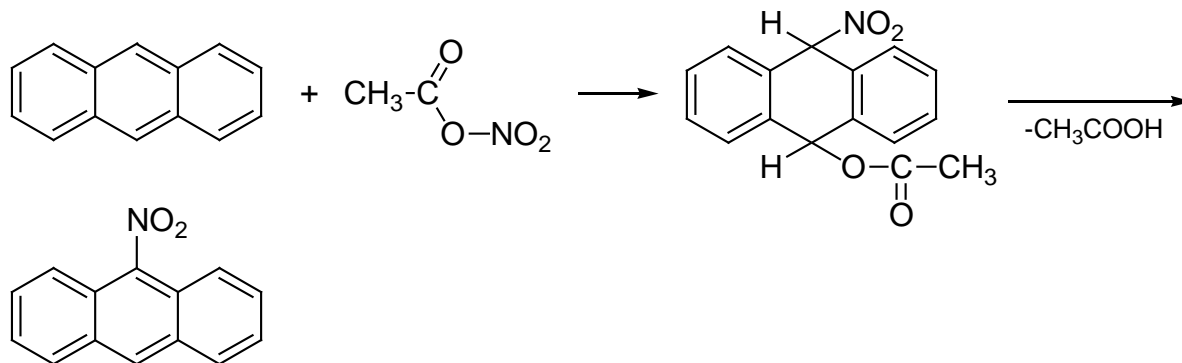


Умови, в яких проводять нітрування, залежать від природи ароматичної сполуки. Нітрування бензену ведуть при температурі до 50°C нітруючою сумішшю. При температурі більше 50°C збільшується побічна реакція – утворення динітробензену. Алкільні похідні бензену нітруються легше ніж бензен. Толуен нітрується вже при кімнатній температурі. Відносно висока реакційна здатність толуену пояснюється тим, що CH₃-група активує ароматичне ядро за рахунок +I-ефекту. Дія алкільних груп в реакціях нітрування відрізняється не лише по ступеню активації ядра, але і по напрямку орієнтації. При збільшенні об'єму замісника вихід орто-ізомеру зменшується внаслідок просторових утруднень. Нафтаден нітрується легше ніж бензен: концентрованою нітратною кислотою. Нітрогрупа вступає переважно в α-положення. Це пояснюється більшою стійкістю проміжного σ-комплексу.



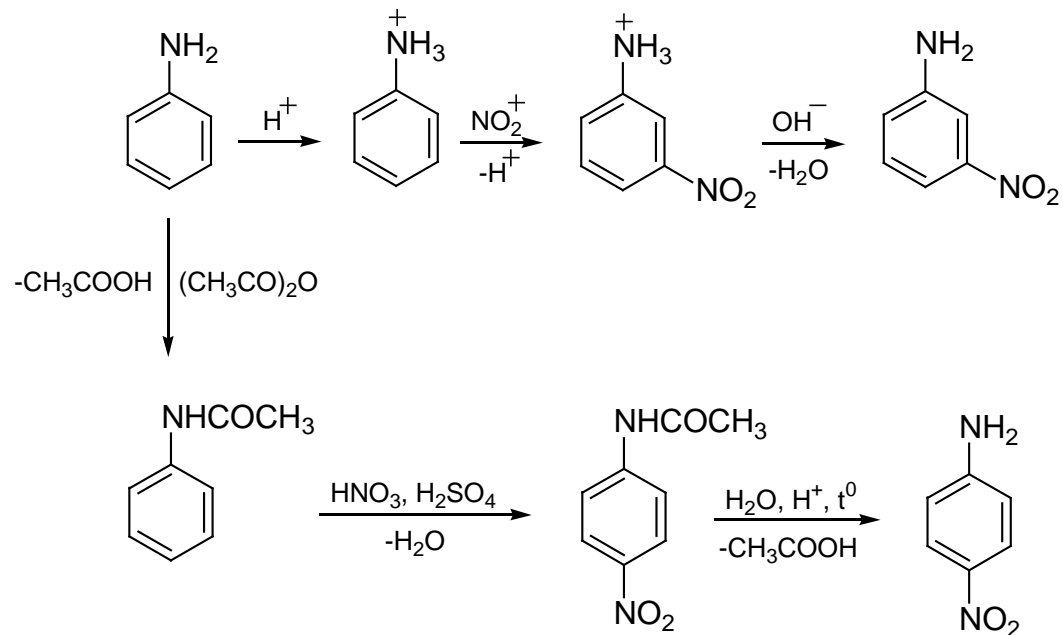
(α-заміщення – дві однакові резонансні структури, β-заміщення – одна резонансна структура).

Антрацен нітрується ще легше, ніж нафтаден (ацетилнітратом – м'яким нітруючим агентом).



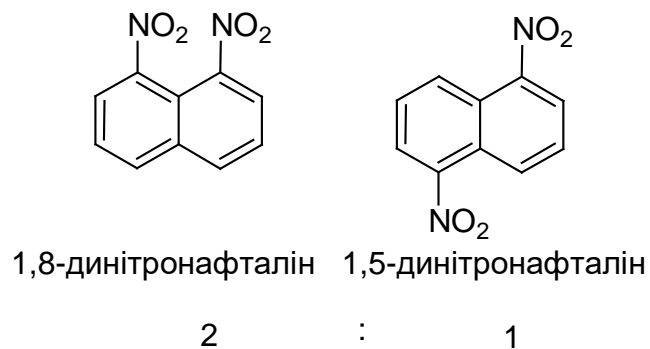
Нітрування ароматичних сполук, що містять сильноактивуючі електронодонорні замісники, відбувається в м'яких умовах. Наприклад, мононітрофеноли одержують нітруванням розведеної нітратною кислотою при 20°C.

При нітруванні амінів сильними кислотами утворюються солі, ароматичне ядро зв'язано з NH₃⁺-групою – мета-орієтантом. В жорстких умовах одержують мета-ізомер. Для одержання орто- і пара-ізомерів аміногрупу захищають ацилюванням, а потім нітрують. Захист знімають гідролізом.



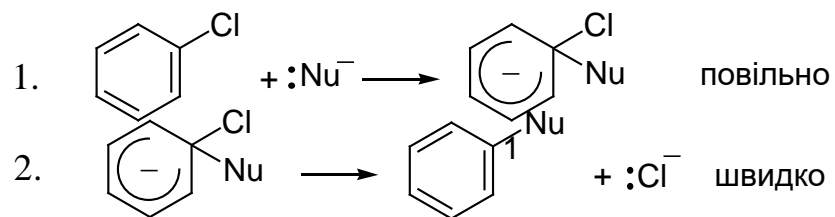
Нітрування ароматичних сполук, що містять в ядрі електродонорні замісники (NO_2 , COOH , CHO), проводять в більш жорстких умовах в порівнянні з бенzenом. Так як нітrogenна група дезактивує ядро реакцію проводять при температурі $90\text{-}100^\circ\text{C}$ дією суміші калій нітрату і концентрованої сульфатної кислоти. Основний продукт реакції – мета-продукт. Тринітробензен утворюється з мета-динітробензену дуже важко (димляча нітратна кислота і концентрована сульфатна кислота).

Друга нітrogenна група при нітруванні α -нітронафталену входить у незаміщене кільце.



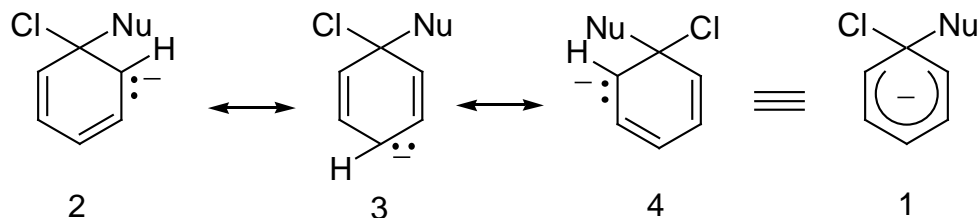
2. Нуклеофільне заміщення в ароматичних сполуках

При нуклеофільному заміщенні бенzenове кільце атакується нуклеофілом. Загальний механізм нуклеофільного заміщення в ароматичних сполуках (на прикладі хлорбензену):



Цей механізм включає дві основні стадії: перша – атака нуклеофільного агента по кільцю з утворенням карбаніону (1) та друга – відщеплення йона галогену із цього карбаніону з утворенням продукту реакції.

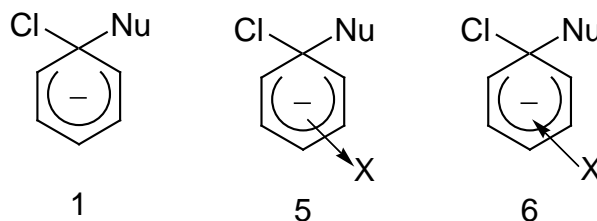
Проміжний карбаніон (1) є гібридом структур 2, 3, 4.



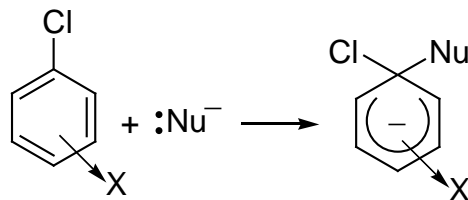
Швидкість реакції визначається швидкістю утворення карбаніону, бо ця стадія проходить повільно.

В реакціях нуклеофільного заміщення в ароматичному ряді, також як і при електрофільному заміщенні, вплив замісника на реакційну здатність обумовлено його здатністю притягувати або віддавати електрони. При нуклеофільному заміщенні в ароматичному ядрі, так як і при електрофільному, замісник впливає головним чином в орто- або пара-положення. При нуклеофільному заміщенні в ароматичному ряді відтягування електронів викликає активацію, а подача електронів – дезактивацію.

Для порівняння швидкостей заміщення в хлорбензені, а також в хлорбензені, що містить електроноакцепторні та електронодонорні групи, порівняємо структури карбаніонів 1, 5, 6.

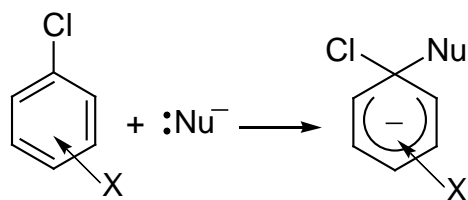


Група, що відтягує електрони (5), сприяє нейтралізації негативного заряду і сама стає більш негативною; подібне розподілення заряду стабілізує карбаніон. Аналогічно відтягування електронів стабілізує перехідний стан, в якому виникає негативний заряд і тим самим прискорює реакцію. Група, яка подає електрони (6), сприяє збільшенню негативного заряду, дестабілізує карбаніон і, таким чином, сповільнює реакцію.



Група X відтягує електрони, стабілізує карбаніон, активує ядро.

Група X може бути: $-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COR}$, $-\text{Hlg}$.



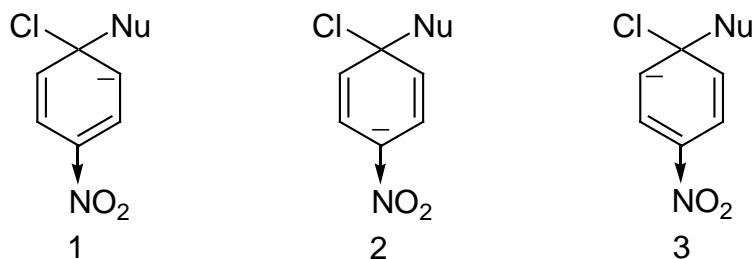
Група X подає електрони, дестабілізує карбаніон, дезактивує ядро.

Група X може бути: $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{R}$.

Орієнтація

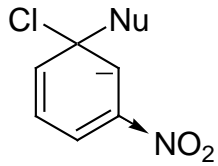
Порівняємо карбаніони, що утворюються з ізомерів хлорнітробензену при атаці в орто-, пара- і мета-положення.

Атака в пара-положення:

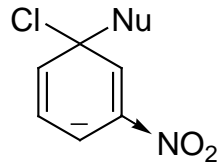


особливо стійкий: заряд атома С, який зв'язаний з замісником

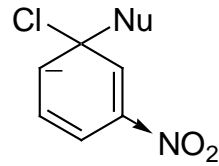
Атака в мета-положення:



4

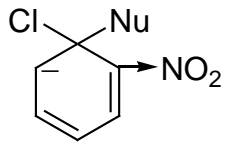


5

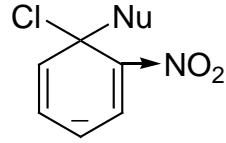


6

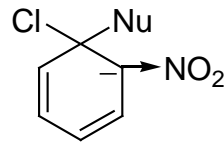
Атака в орто-положення:



7



8



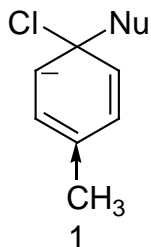
9

особливо стійкий: заряд у атома С, який зв'язаний з замісником

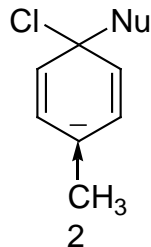
Структури 2 і 9 особливо стійкі, так як в даному випадку на атомі Карбону, з яким зв'язаний замісник, знаходиться менший негативний заряд. Хоч група NO_2 відтягує електрони з усіх положень кільця, завдяки більшому внеску структур 2 і 9, гібридний йон в пара- і орто-положеннях буде більш стійкий, ніж в мета-положенні, тому пара- і орто-заміщення проходять швидше.

Аналогічно можна порівняти пара- і орто-атаку з мета-атакою в заміщених хлорбензенах, де спостерігається дезактивація кільця за рахунок електродонорних груп. Ця дезактивація кільця буде найбільш сильною в тих випадках, коли вони розташовані в орто- або пара-положеннях до галогену.

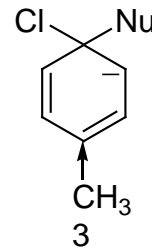
Атака в пара-положення:



1

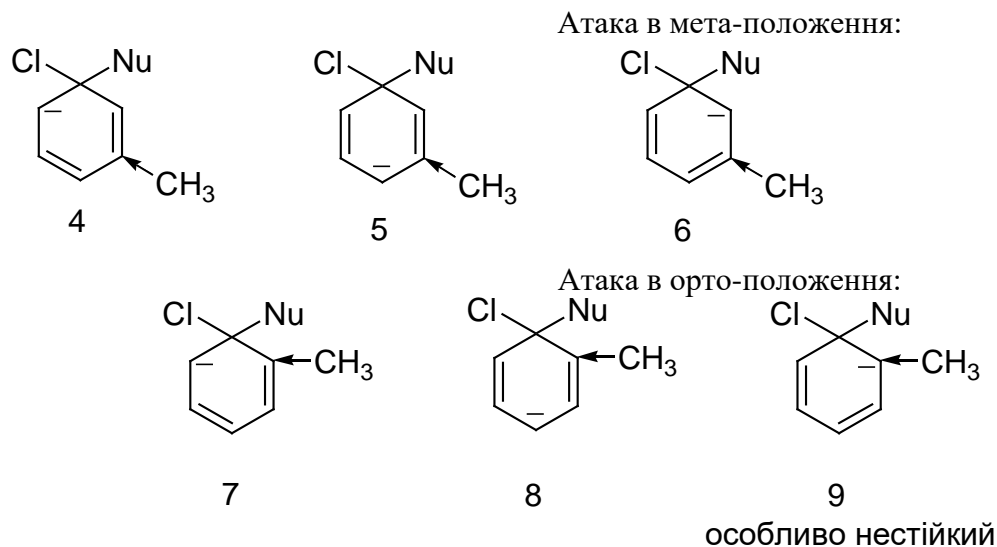


2



3

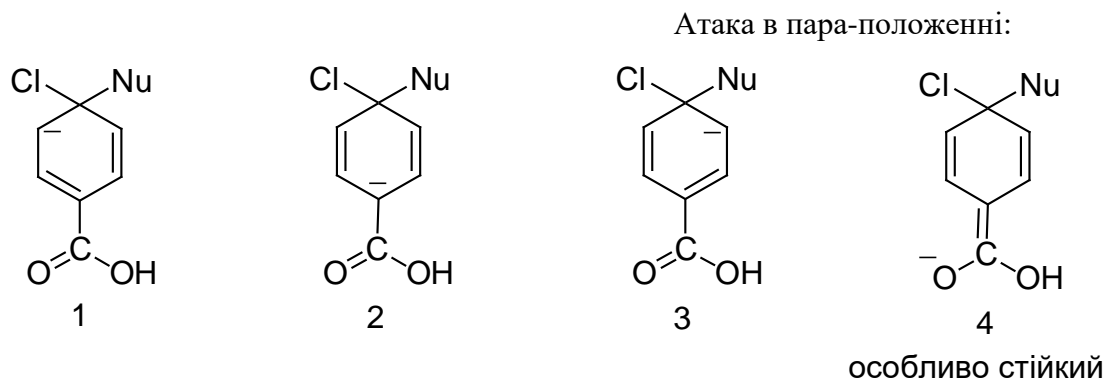
особливо нестійкий



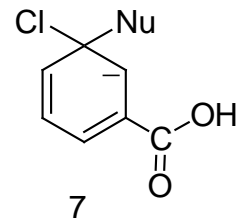
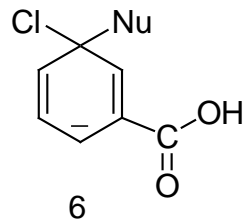
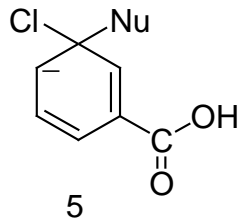
В структурах 2 та 9 негативний заряд розташований на атомі Карбону, з яким зв'язана метильна група. Хоча метильна група подає електрони на всі атоми Карбону, то особливо вона впливає на близький атом Карбону в структурах 2 та 9. Ці структури дуже нестійкі і в меншому ступені стабілізують йон. Йон, що утворюється у випадку пара- чи орто-атаки менш стійкий, ніж той, який утворюється при мета-атаці.

Інші групи, що володіють –M-ефектом, також полегшують ароматичне нуклеофільне заміщення в пара- та орто-заміщеннях.

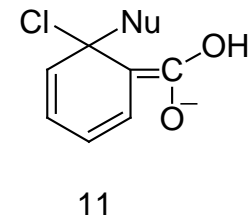
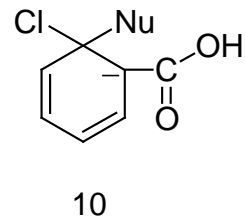
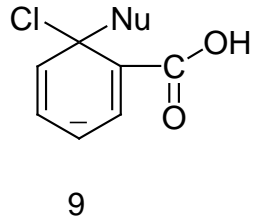
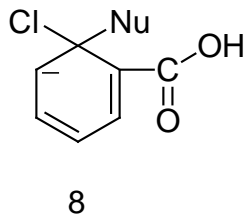
Заміщення хлору в о-, м- і п-хлорбензойних кислотах



Атака в мета-положення:



Атака в орто-положення:



особливо стійкий

Оскільки атом Оксигену є сильно електронегативним, він легко приймає негативний заряд і тому структури 4 та 11 особливо стійкі.

Таким чином, реакції електрофільного та нуклеофільного заміщення в ароматичних сполуках полягають в тому, що замісник, який знаходиться в кільці, впливає на хід реакції максимально, якщо він знаходиться в орто- або пара-положенні, незалежно активуючий чи дезактивуєчий він.

Лекція 10

Реакції електрофільного приєднання до кратних зв'язків.

Реакції нуклеофільного приєднання до кратних зв'язків

План

1. Електрофільне приєднання до ненасичених сполук:

1.1. Приєднання до гідрогенгалогенідів.

1.2. Приєднання до заміщених алкенів

1.3. Приєднання HBr у присутності пероксидів

1.4. Електрофільне приєднання до спряжених дієнів

2. Нуклеофільне приєднання до ненасичених сполук:

2.1. Реакції нуклеофільного приєднання до альдегідів і кетонів

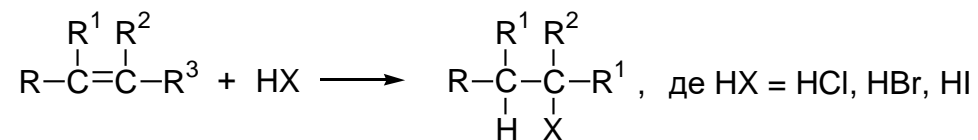
2.2. Альдольна конденсація.

2.3. Кислотний каталіз

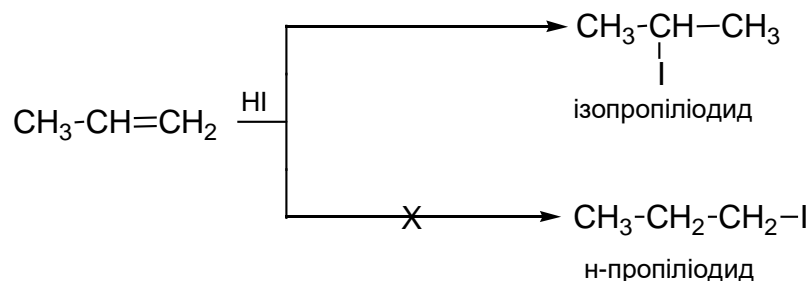
1. Електрофільне приєднання до ненасичених сполук

Приєднання гідроген галогенідів

Алкени реагують з гідроген хлоридом, гідроген бромідом або гідроген йодидом з утворенням відповідних алкілгалогенідів.
Реакційна здатність гідрогенгалогенідів: HI > HBr > HCl > HF

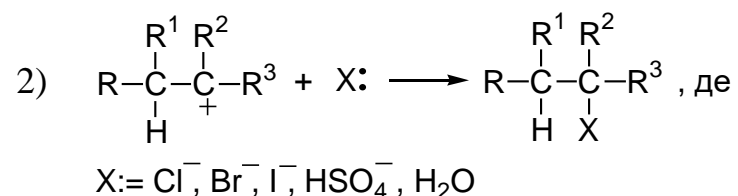
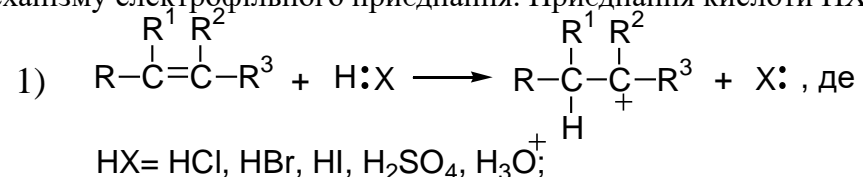


Пропілен може дати два продукти реакції – н-пропіл- або ізопропілгалогенід – в залежності від напрямку приєднання, тобто від того, до якого атому Карбону приєднується Гідроген і до якого галоген. Основний продукт – ізопропілгалогенід:

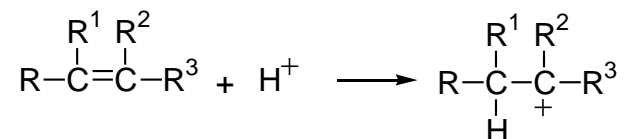


Орієнтація в реакціях приєднання реагента НХ до алкенів залежить від того, до якого атома Карбону подвійного зв'язку приєднується Н і до якого – Х. Приєднання йде за правилом Марковнікова. При йонному приєднанні кислоти до подвійного зв'язку С=C Гідроген кислоти приєднується до атома Карбону, який зв'язаний з найбільшою кількістю атомів Гідрогену.

Приєднання йде по механізмі електрофільного приєднання. Приєднання кислоти НХ відбувається у дві стадії:

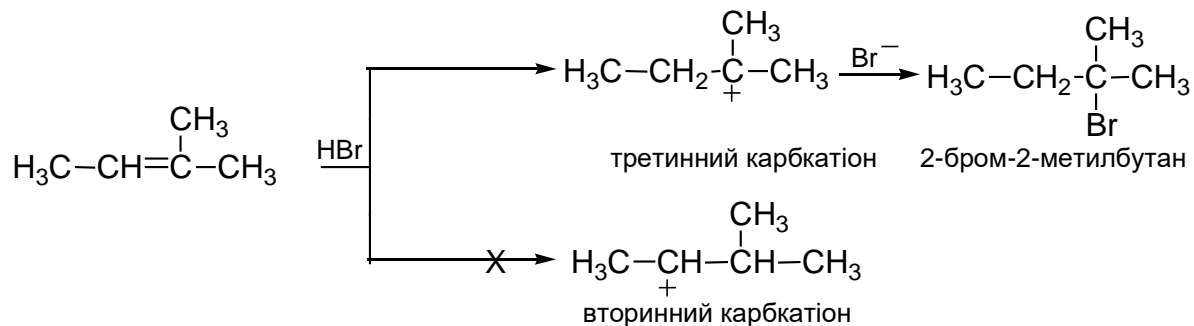
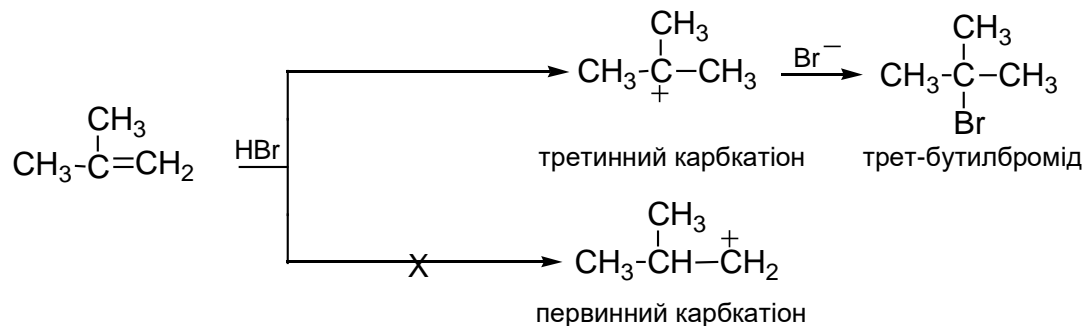
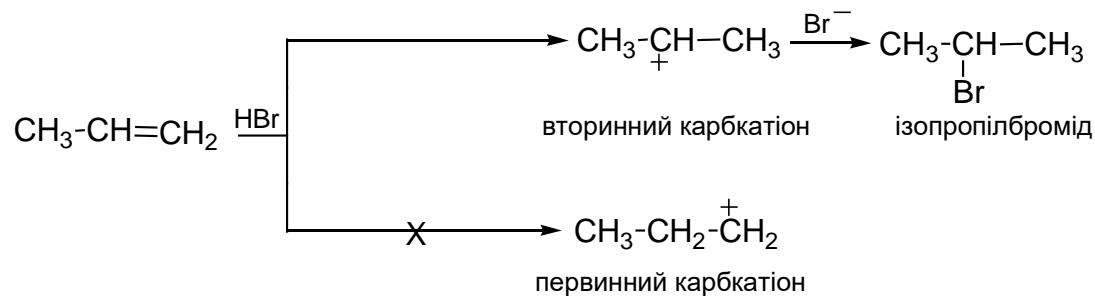


Перша стадія полягає в утворенні карбонієвого катіону.



Друга стадія – це приєднання основи :Х до карбкатиона. Стадія (1) визначає швидкість всієї реакції.

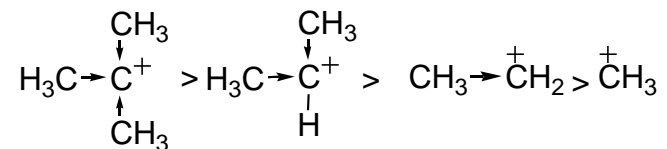
Такий механізм знаходиться у відповідності з напрямком приєднання кислих реагентів та впливом структури на відносну реакційну здатність.



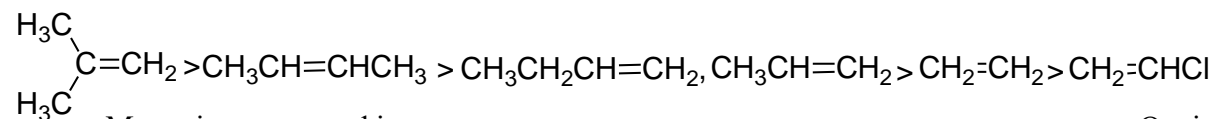
Напрямок реакції залежить від того, який проміжний карбкатіон утворюється.

Електрофільне приєднання до подвійного зв'язку C=C відбувається через стадію утворення найбільш стійкого карбкатіона:
третинний > вторинний > первинний

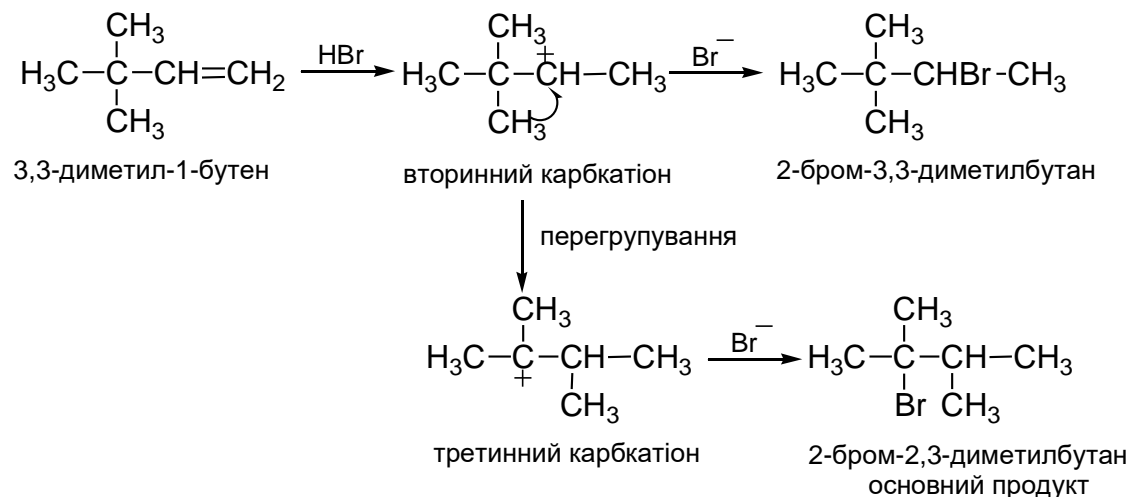
За рахунок електронодонорного індукційного ефекту (+I-ефект) алкільних груп відбувається компенсація позитивного заряду на атомі Карбону (в третинному карбкатіоні спостерігається більш сильна компенсація позитивного заряду і тому він більш стійкий):



Швидкість приєднання протону до подвійного зв'язку залежить від стійкості карбкатиону, що утворюється. Цей фактор визначає не тільки напрямок приєднання, але й відносну реакційну здатність різних алкенів по відношенню до кислот:



Механізм електрофільного приєднання узгоджується з перегрупуванням. Оскільки реакції електрофільного приєднання йдуть через стадію утворення карбонієвих йонів, то, якщо це можливо, вони супроводжуються перегрупуванням з утворенням більш стійких карбкатионів.



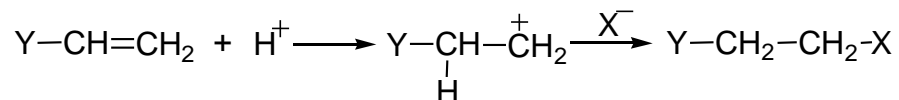
1,2-Міграція перетворює вторинний карбкатион в більш стійкий третинний.

Приєднання до заміщених алкенів

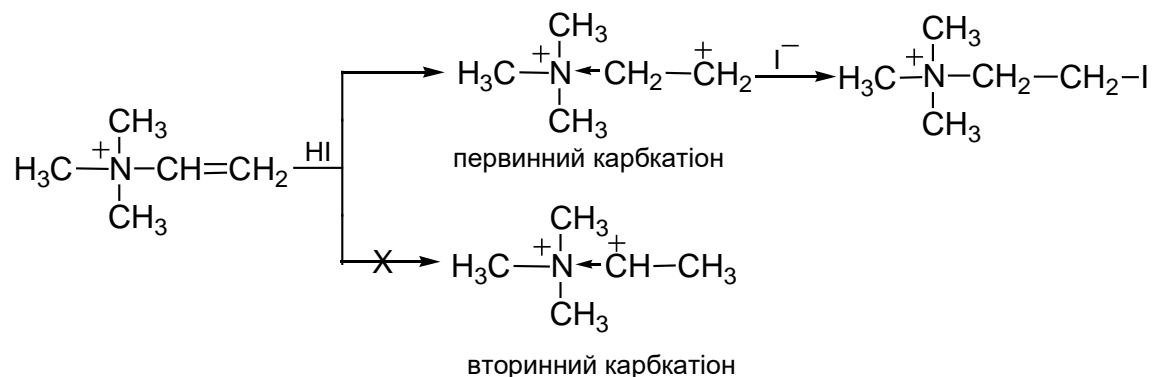
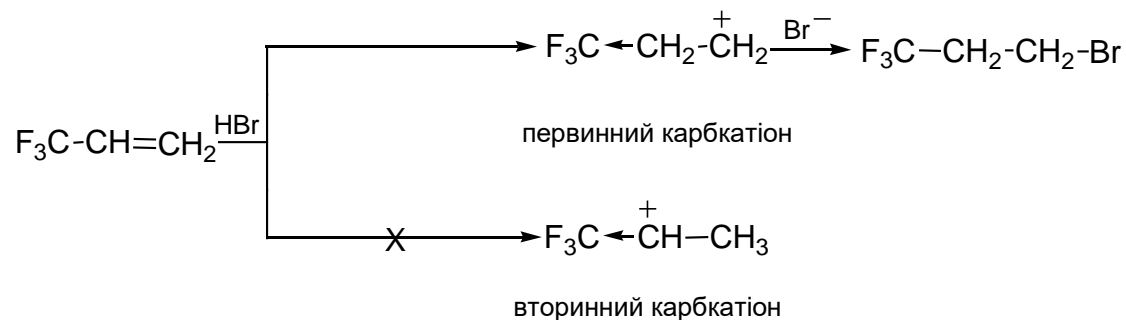
Необхідно відмітити, що правило Марковнікова використовується тільки для незаміщених алкенів. Для ненасичених сполук, які містять ті чи інші замісники у подвійного зв'язку виникають певні труднощі.

Наприклад, сполука $\text{Y}-\text{CH}=\text{CH}_2$. Якщо Y більш електронегативний елемент, ніж Гідроген, то гідрогенгалогенід повинен приєднатися так, щоб Гідроген з HX направився до групи $\text{Y}-\text{CH}=\text{}$, а X – до групи $=\text{CH}_2$.

Таким чином, приєднання буде йти проти правила Марковнікова:



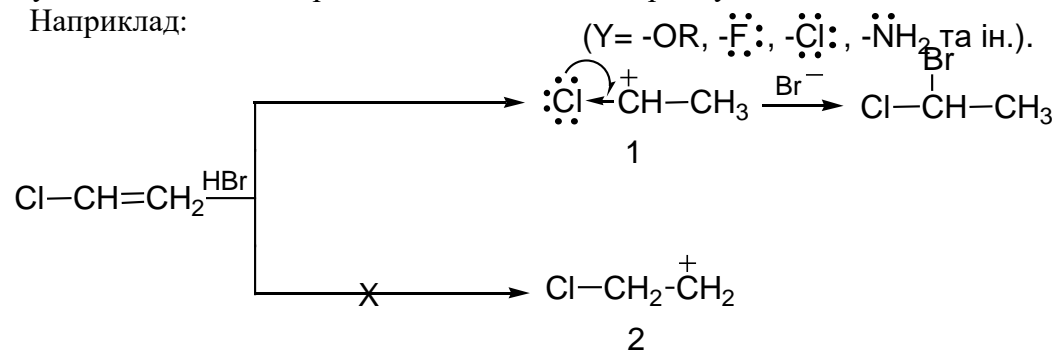
Цей випадок відбувається тоді, коли Y володіє електроноакцепторним індукційним (-I-ефект) чи мезомерним (-M-ефект) ефектами, і не містить неподільну пару електронів.



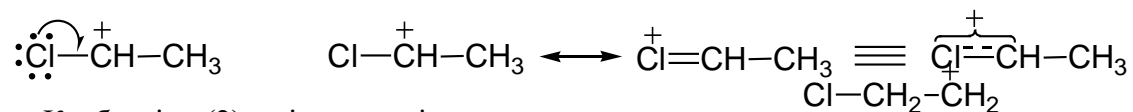
Оскільки поруч з атомом Карбону, що несе позитивний заряд, розташовуються електроноакцепторні групи, які збільшують позитивний заряд більше, ніж в первинних карбкатіонах, то, таким чином, зменшується стійкість вторинних карбкатіонів в порівнянні з первинними.

Якщо Y володіє електронодонорним індукційним (+I-ефект) чи мезомерним (+M-ефект) ефектами, то Гідроген буде приєднуватися до більш гідрогенізованого атома Карбону

Наприклад:



Хлор володіє негативним індукційним ефектом (-I), але позитивним мезомерним ефектом (+M). За рахунок +M-ефекту Хлор подає електронну густину, тим самим зменшуючи позитивний заряд на атомі Карбону. В теорії резонансу карбкатион (1) можна уявити у вигляді двох резонансних структур.



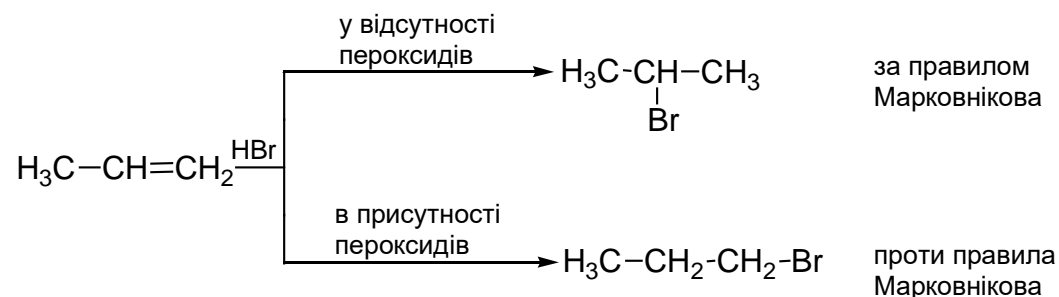
Карбкатион (2) – тільки однією структурою

Це говорить про те, що карбкатион (1) більш стійкий, ніж карбкатион (2) і тому легше утворюється.

Приєднання HBr у присутності пероксидів

Приєднання HCl та HI до алкенів в будь-якому випадку йде за правилом Марковнікова.

Хараш і Майо встановили, що HBr приєднується в присутності пероксидів проти правила Марковнікова, а у відсутності пероксидів – за правилом Марковнікова:

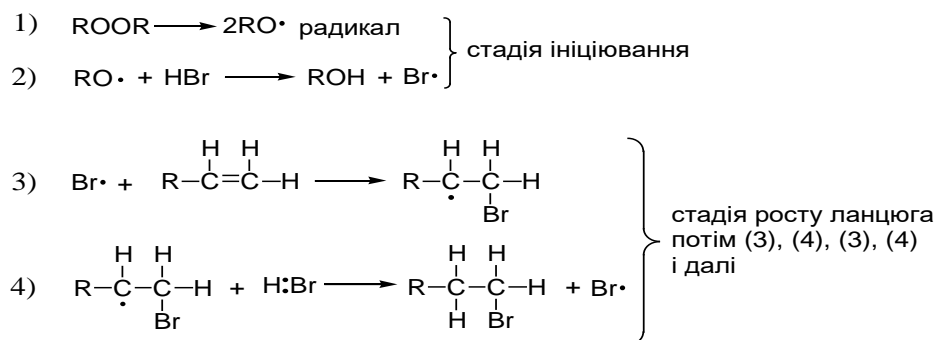


Ця зміна напрямку в присутності пероксидів називається “перекисним ефектом“. Перекисний ефект відомий тільки для HBr.

Механізм приєднання HBr в присутності пероксидів

Пероксиди ініціюють вільнорадикальну реакцію.

Суть механізму полягає в тому, що Гідроген і Бром приєднуються до подвійного зв'язку у вигляді атомів, а не йонів, проміжними сполуками є вільні радикали, а не йони карбонію. Це ланцюгова реакція.

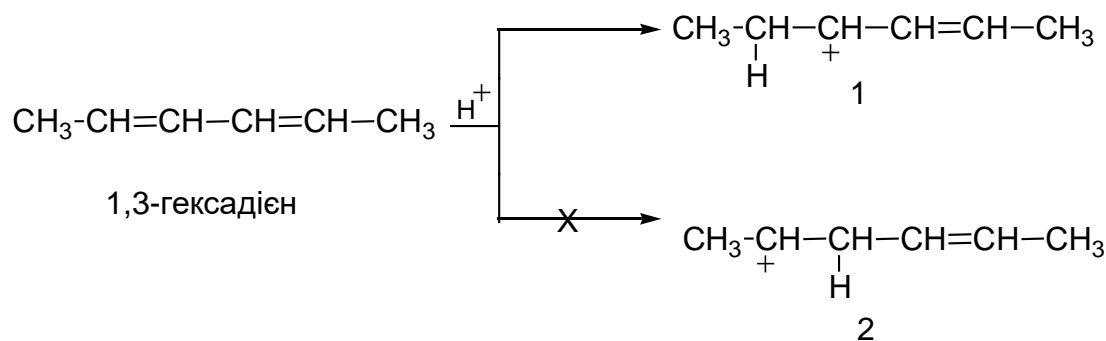


Електрофільне приєднання до спряжених дієнів

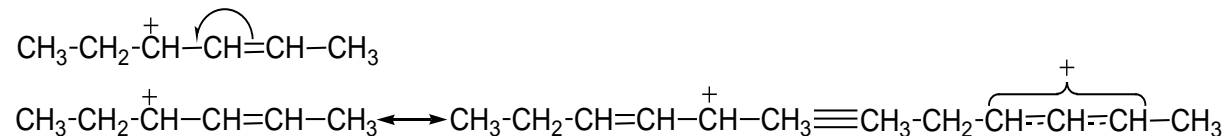
У випадку спряжених дієнів дуже часто реагент може приєднуватися не тільки до сусідніх атомів Карбону (1,2-приєднання), але також і до двох кінців спряженої системи (1,4-приєднання).



Як приклад розглянемо механізм приєднання гідроген броміду до 1,3-гексадієну.

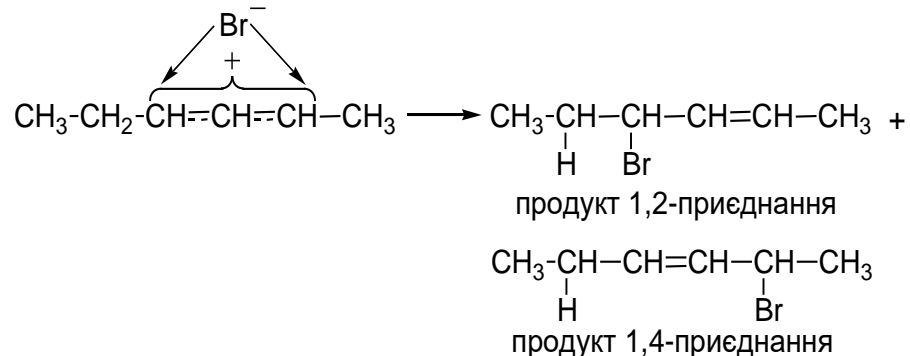


На першій стадії відбувається приєднання протону до другого атома Карбону (C-2) з утворенням карбкатиону (1), а не до третього атома Карбону (C-3) з утворенням карбкатиону (2). Не зважаючи на те, що карбкатиони (1) і (2) вторинні переважно утворюється більш стійкий алільний карбкатион (1). Позитивний заряд нелокалізований тільки на третьому атомі Карбону, а делокалізований між трьома атомами Карбону. Алільний карбкатион можна уявити двома рівноцінними резонансними структурами:



Цим можна пояснити стійкість алільного карбкатиону. Стійкість карбкатионів змінюється в наступному ряду:
алільний > третинний > вторинний > первинний > CH₃⁺.

На другій стадії броманіон може приєднуватися до обох атомів Карбону.

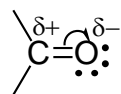


Необхідно вказати ще на одну важливу обставину. Відносні кількості 1,2- і 1,4-продуктів, які утворюються, залежать від умов реакції (температури, природи розчинника, тривалості процесу). При звичайних умовах реакції рівновага досягається порівняно швидко, і у рівноважній суміші 1,4-сполука буде основним продуктом, що вказує на його більшу стійкість в порівнянні з продуктом 1,2-приєднання. Проте 1,2-продукт утворюється швидше; він переважає в тому випадку, якщо реакція проводиться при низьких температурах. Тому, найбільш стійкий ізомер не завжди являється тим, який утворюється найбільш швидко (розділ 2, мал.2.5).

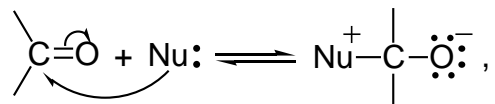
Реакції нуклеофільного приєднання до подвійного зв'язку C=O

До сполук, що містять карбонільну групу C=O відносяться альдегіди, кетони, карбонові кислоти, їх естери, амідни, ангідриди і галогенангідриди, а також Карбон (IV) оксид.

Реакційна здатність карбонільної групи ґрунтується на її полярності, яка є наслідком легкої поляризованості групи та –I-ефекта Оксигену.



Отож, атом Карбону карбонільної групи має електрофільний характер, а атом Оксигену – нуклеофільний. При дії нуклеофільних реагентів на атом Карбону карбонільної групи відбувається перетворення, що призводить до виникнення стійких речовин.



де Nu: - негативно заряджений або нейтральний нуклеофільний агент.

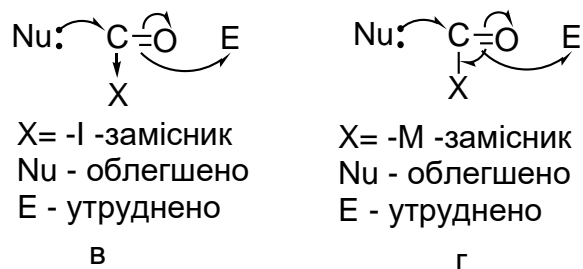
Продукт приєднання в результаті подальших стадій реакції стабілізується з утворенням кінцевого продукту реакції.

Швидкість реакції буде тим більшою, чим більше густина електронів в нуклеофільному реагенті і чим сильніше атом Карбону карбонільної групи відтягує на себе електрони.

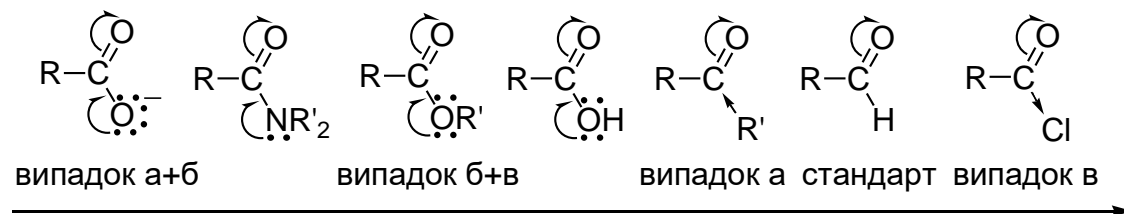
Замісники, які підвищують електронну густина на карбонільному атомі Карбону, повинні зменшувати його реакційну здатність по відношенню до нуклеофільної атаки (Nu:). Оскільки, однак, π -електронна система C=O-зв'язку легко поляризується в подовжньому напрямку, то частина електронної густини, що передається +M або +I-замісниками, перейде з карбонільного атому Карбону на

Оксиген та підвищує на останньому електронну густину. В результаті підвищиться реакційна здатність карбонільного Оксигену по відношенню до електрофільної атаки (E), наприклад, до протонів.

–I- та –M-замісники зменшують електронну густину як на карбонільному атомі Карбону, так і на атомі Оксигену. Чутливість до нуклеофільних атак (Nu:) зростає, а до електрофільних (E) – падає.



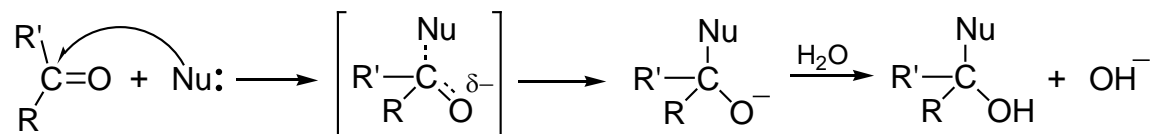
За збільшенням реакційної здатності по відношенню до нуклеофільної атаки (Nu:) сполуки, що містять карбонільну групу, можна розташувати в такий ряд:



В аніоні кислоти негативно заряджений атом Оксигену виявляє сильний +I-ефект і в той же час сильний мезомерний +M-ефект, так що одночасно реалізується тип а та тип б. В аміді, карбоновій кислоті та естері з карбонільною групою зв'язані замісники, що виявляють значний +M-ефект (тип б з меншою часткою в). В тому ж напрямку впливає на карбонільну групу +I-ефектом алкільна група в кетонах (тип а). Атом Гідрогену в альдегіді у першому наближенні можна враховувати індиферентним (це угруповання може служити стандартом, з яким порівнюються останні). В хлорангідриді кислоти +M-ефект атома Хлору значно менший –I-ефекту, який знижує електронну густину на карбонільній групі (тип в з невеликою часткою б). Тип г дуже рідкий. Він присутній, наприклад, в п-нітробензальдегіді.

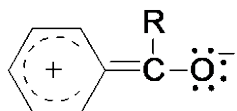
Реакції нуклеофільного приєднання до альдегідів і кетонів

Нуклеофільне приєднання до карбонільних сполук проходить за наступним механізмом:

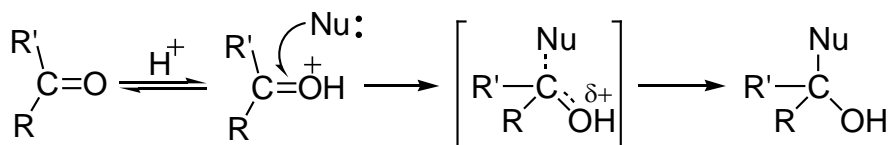


Альдегіди, як правило, більш легко вступають в реакцію нуклеофільного приєднання, ніж кетони. Ця різниця в реакційній здатності погоджується з характером проміжного стану реакції і пояснюється одночасною дією електронних та просторових факторів. Кетон містить другу алкільну або арильну групу, а альдегід – атом Гідрогену. Друга арильна або алкільна група кетону більша, ніж атом гідрогену в альдегіді, і тому вона в більшому ступені буде перешкоджувати збільшенню просторових утруднень в перехідному стані. Алкільна група подає електрони і тим самим дестабілізує перехідний стан за рахунок поглинання негативного заряду на Оксигені.

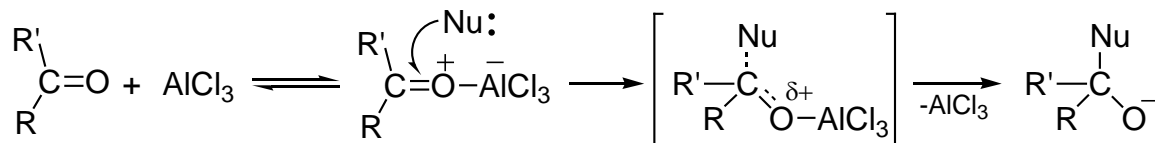
Можна було очікувати, що арильна група з її –I-ефектом буде стабілізувати перехідний стан і тим самим прискорювати реакцію, однак, цей ефект ще в більшому ступені стабілізує вихідний кетон внаслідок резонансу і тому дезактивує кетон в реакції, яка розглядається.



На реакції карбонільної групи в більшості випадків сильно впливають каталізатори. В присутності кислоти йон Гідрогену зв'язується з карбонільним Оксигеном. Це попереднє протонування знижує E_a для нуклеофільної атаки, оскільки це дозволяє Оксигену придбати пару π -електронів, не одержуючи при цьому негативний заряд.

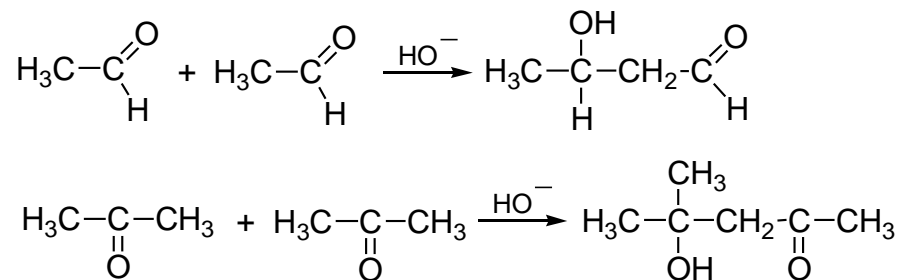


Приєднання до альдегідів і кетонів може каталізуватися кислотами Л'юїса.



Як приклад реакції нуклеофільного приєднання можна розглянути реакції альдольної конденсації.

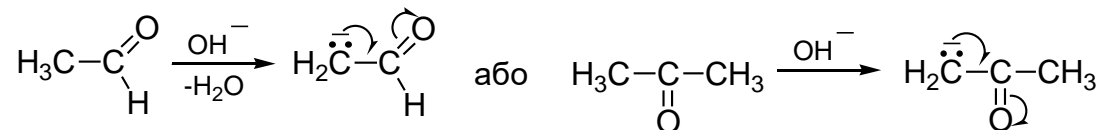
При альдольній конденсації оксисполук одночасно в реакцію вступають α -метиленова група однієї молекули і карбонільна група другої молекули. Альдегіди вступають в цю реакцію значно легше, ніж кетони.



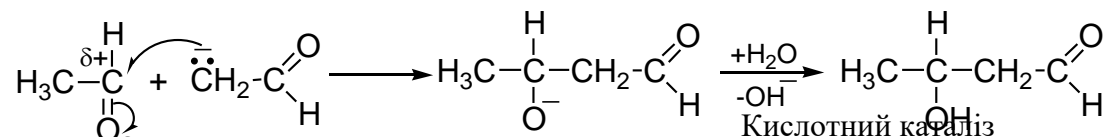
Альдольна конденсація каталізується як кислотою, так і основою.

Лужний каталіз

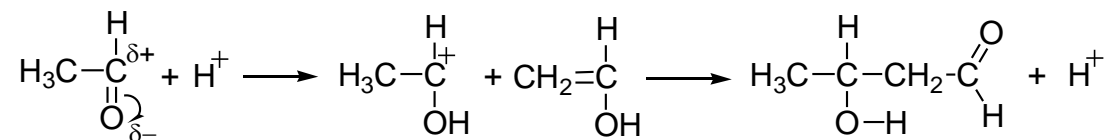
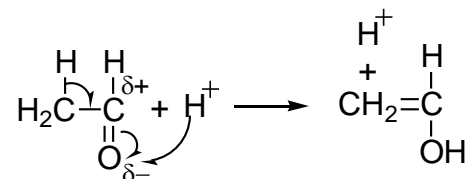
Каталіз лугом полягає в тому, що гідроксид-іон вириває протон з α -ланки оксисполуки:



Одержаний аніон атакує карбонільний атом Карбону другої молекули.



При кислотному каталізі йон Гідрогену викликає енолізацію однієї молекули оксисполуки і утворює карбонієвий йон з другої:



При змішаній конденсації двох різних альдегідів або двох різних кетонів, що мають рухливі атоми Гідрогену в α -положенні можуть утворитися чотири продукти. Така реакція невигідна для синтезів. Тому в цьому випадку як карбонільну компоненту необхідно використовувати альдегіди або кетони, що не мають в α -положенні атомів Гідрогену. Наприклад:

