

|                                                                                                       |                                                                                   |                                                                                                  |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <p>ONTÜSTIK-QAZAQSTAN<br/>MEDISINA<br/>AKADEMIASY<br/>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p> |  | <p>SOUTH KAZAKHSTAN<br/>MEDICAL<br/>ACADEMY<br/>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p> | <p>ОРИГИНАЛ</p> |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                           |                                                                                   |                                                                                                  | 46/ ...         |
| Лекционный комплекс                                                                                   |                                                                                   |                                                                                                  | 1 из 1 стр      |

## ЛЕКЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС

**Дисциплина: Биологическая химия**

**Код дисциплины: ВН 1202**

**Название ОП: 6В10106 «Фармация»**

**Объем учебных часов/ кредитов: 150 часов (5 кредита)**

**Курс и семестр изучения: 1, II**

**Объем лекций: 15 часов**

|                                                                                                      |                                                                                   |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ONTÜSTIK-QAZAQSTAN<br><b>MEDISINA<br/> AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/> ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                          |                                                                                   |                                                                                                 |
| Лекционный комплекс                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                 |
| 46/ ...                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                 |
| 1 из 2 стр                                                                                           |                                                                                   |                                                                                                 |

Лекционный комплекс разработан с рабочей учебной программой дисциплины (силлабусом) «Фармация» и обсуждены на заседании кафедры

Протокол № 13 от «30» 05 2024 г.

Зав.кафедрой, профессор:



Есиркепов М.М.

|                                                                                                        |                                                                                   |                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>QONTÜSTIK-QAZAQSTAN<br/>MEDISINA<br/>AKADEMIASY<br/>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p> |  | <p>SOUTH KAZAKHSTAN<br/>MEDICAL<br/>ACADEMY<br/>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p> |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                            |                                                                                   |                                                                                                  |
| Лекционный комплекс                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                  |
|                                                                                                        |                                                                                   |                                                                                                  |

46/ ...  
1 из 3 стр

## Лекция №1

**Тема:** Введение в биохимию. Строение и функции белков.

**Цель:** разъяснить будущим врачам роль биологической химии для диагностики и лечения заболеваний, ознакомить с химическим составом и молекулярными процессами организма. Объяснить особенности структурной организации белков, сформировать у студентов представление о разнообразных биологических функциях белков; объяснить строение, свойства и биологические функции простых и сложных белков.

**Тезисы лекции:**

**Биологическая химия** - наука, изучающая химическую природу веществ, входящих в состав живых организмов, их превращения, а также связь этих превращений с деятельностью органов и тканей.

### Задачи биохимии:

1. дифференцировка клеток высших организмов (эукариотов);
2. организация и механизм функционирования генома;
3. регуляция действия ферментов и теория энзиматического катализа;
4. процессы узнавания на молекулярном уровне;
5. молекулярные основы соматических и наследованных заболеваний человека;
6. молекулярные основы злокачественного роста;
7. молекулярные основы иммунитета;
8. рациональное питание;
9. молекулярные механизмы памяти;
10. биосинтез белка;
11. биологические мембраны и биоэнергетика.

Выделяют четыре уровня структурной организации белков: первичный, вторичный, третичный и четвертичный. Каждый уровень имеет свои особенности.

**Первичной структурой** белков называется линейная полипептидная цепь из аминокислот, соединенных между собой пептидными связями. Первичная структура - простейший уровень структурной организации белковой молекулы. Высокую стабильность ей придают ковалентные пептидные связи между  $\alpha$  - аминогруппой одной аминокислоты и карбоксильной группой другой аминокислоты.

**Вторичная структура** представляет собой способ укладки полипептидной цепи в упорядоченную структуру благодаря образованию водородных связей между пептидными группами одной цепи или смежными полипептидными цепями. По конфигурации вторичные структуры делятся на спиральные ( $\alpha$ -спираль) и слоисто-складчатые ( $\beta$  -структура и кросс –  $\beta$ -форма).

**Третичной структурой** белка называется способ укладки полипептидной цепи в пространстве. По форме третичной структуры белки делятся в основном на глобулярные и фибриллярные. Глобулярные белки чаще всего имеют эллипсоидную форму, а фибриллярные (нитевидные) белки - вытянутую (форма палочки, веретена). Связи, стабилизирующие третичную структуру белка. В стабилизации третичной структуры играют роль связи между боковыми радикалами аминокислот. Эти связи можно разделить на сильные (ковалентные) и слабые (полярные, Вандер-ваальсовы). Некоторые белки построены из нескольких полипептидных цепей, каждая из которых имеет третичную структуру. Для таких белков введено понятие **четвертичной структуры**, которая представляет собой организацию нескольких полипептидных цепей с третичной структурой в функциональную

|                                                                                                     |                                                                                   |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| OŇTÜSTIK-QAZAQSTAN<br><b>MEDISINA<br/>AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                         |                                                                                   |                                                                                                |
| Лекционный комплекс                                                                                 |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 4 стр                                                                          |

единую молекулу белка. Такой белок с четвертичной структурой называется олигомером, а его полипептидные цепи с третичной структурой - протомерами или субъединицами.

#### **Функции белков:**

1. каталитическая;
2. питательная (резервная);
3. транспортная;
4. защитная;
5. сократительная;
6. структурная.

К простым белкам относят гистоны, протамины, альбумины, глобулины, проламины, глютелины, протеиноиды.

#### **СЛОЖНЫЕ БЕЛКИ. ПРОТЕИДЫ.**

**Хромопротеиды** - состоят из простого белка и связанного с ним небелкового окрашенного соединения (простетической группы). Среди хромопротеидов различают: гемопротеиды, хлорофиллпротеиды, флавопротеиды, ретинальпротеиды, кобамидпротеиды.

**Гемопротеиды** - Нв, Мв, цитохромы, каталаза, пероксидаза. Все они содержат в качестве простетической группы железопорфиринов.

Нв содержит белок глобин и простетическую группу гемопротеидов. У всех видов животных гемопротеиды одинаковы, а видовые различия обусловлены глобином 4.

**Металлопротеиды** - пигменты негеминовой природы. Ферритин  $M=400$  тыс. содержится в селезенке, печени, костном мозге. Выполняет роль депо Fe в организме.

Трансферрин  $M=90$  тыс. д. Fe = 0,13%. В глобулинах сыворотки крови переносчик Fe в организме.

Гемосидерин - комплекс белка с металлами нуклеидов, углеводов. Находится в ретикулоэндотелиальных клетках печени. Биологическая роль не изучена.

**Фосфопротеиды** - Содержат остатки фосфорной кислоты, которые сложноэфирными связями присоединяются к белку по месту гидроксильных групп серина, треонина. Находятся в казеине молока. Овальбумин - в яичном белке. Вителлин в яичном желтке. Ихтулин в рыбьей икре.

Простетической группой являются углеводы, чаще всего в виде высокомолекулярных соединений. При гидролизе обнаруживают маннозу, галактозу, глюкозамин, галактозамин, уксусную, серную кислоту. Углеводный компонент даже небольшой придает новые свойства молекуле белка. Гликопротеиды - термостабильны, выдерживают высокие и низкие температуры без изменения физических - химических свойств.

Гликопротеиды выполняют также функции транспорта, свертывания крови, иммунитета, ферментативную, гормональную.

Липопротеиды: свободные - растворимые в воде. Выполняют транспортную роль. Структурные - входят в биомембраны, особенно много в клетках нервной ткани.

Нуклеопротеиды:

1. РНК протеиды: рибосома, ретровирусы, информосомы;
2. ДНК протеиды: хромосомы. ДНК вирусы.

#### **Иллюстративный материал:**

Презентация в среде power point.

#### **Литература:**

#### **Вопросы обратной связи:**

1. Что изучает предмет биологической химии?
2. Назовите задачи дисциплины "Биохимия".

|                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН<br><b>MEDISINA<br/>         AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>         ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                         |
| Лекционный комплекс                                                                                          |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 5 стр                                                                                   |

3. Каковы уровни структурной организации белков?
4. Какие функции выполняют белки?
5. На какие классы классифицируются белки?
6. Перечислите простые белки.
7. Какие белки относятся к сложным белкам?

## Лекция №2

**Тема: Ферменты. Механизм действия и кинетика. Изоферменты. Регуляция активности ферментов. (1 час)**

**Цель лекции:** Дать понятие о ферментах, об общих их свойствах; ознакомить студентов с механизмами действия ферментов, с факторами влияния на их активность и конкурентоспособность. Сформировать знания о классификации ферментов и энзимопатиях. Современная номенклатура и классификация ферментов.

### Тезисы лекции

Ферменты - биологические катализаторы белковой природы.

Ферментология (энзимология) - важнейшая и стремительно развивающаяся область биохимии, достижения которой широко используются в практической медицине, фармации, пищевой промышленности. Механизм действия ферментов условно делится на 3 стадии:

- 1) диффузия субстрата к ферменту и связывается с активным центром фермента;
- 2) преобразование первичного фермент-субстратного комплекса в один или несколько активированных фермент-субстратных комплексов;
- 3) отделение продуктов реакции от активного центра фермента и диффузия их в окружающую среду.

Специфичность ферментов к субстратам бывает разная. Различают:

1. стереохимическая субстратная специфичность;
2. абсолютная субстратная специфичность;
3. абсолютная групповая специфичность;
4. относительная групповая субстратная специфичность;
5. относительная субстратная специфичность.

Кинетика ферментативных реакций и скорость ферментативной реакции определяется количеством вещества, которое превращается в единицу времени. Скорость этих реакций зависит от влияния внешних условий: температуры, РН среды, влияния природных и чужеродных соединений. Кофакторы ферментов - ионы металлов и коферменты. Кофакторы могут быть прочно связаны с активным центром фермента, или легко отделяться от него при диализе. Прочно связанные кофакторы называются простетической группой коферментов, которые делятся на витаминные и невитаминные. Ионы металлов как кофакторы ферментов делятся на группы металлоферментов:

1. ферментов, где металлы выполняет роль активатора;
2. ферменты, где металлы выполняют роль кофактора.

Представители: алкогольдегидрогеназа (Zn),  $\beta$ -амилаза (Ca), АТФ-аза (Mg), фосфопируват-гидратаза (Mg, Zn, Mn).

Ингибиторы снижают активность фермента. Они делятся на 2 группы: обратимые и необратимые.

После действия обратимых ингибиторов ферменты восстанавливают активность фермента после диализа. Необратимые ингибиторы прочно связываются с ферментом, и активность фермента не восстанавливается. Виды ингибирования: конкурентное, неконкурентное, бесконкурентное, субстратное.

|                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| OŇTÜSTIK-QAZAQSTAN<br><b>MEDISINA<br/>         AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>         ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                         |
| Лекционный комплекс                                                                                          |                                                                                   |                                                                                                         |
|                                                                                                              |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 6 стр                                                                                   |

Активаторы ускоряют биохимические реакции.

Вещества, влияющие на область активного центра фермента, которым относятся кофакторы ферментов и субстраты.

Активация некоторых ферментов может осуществляться путем модификации, не затрагивающей активный центр их молекул. Возможно несколько вариантов такой модификации:

1. активация неактивного предшественника - профермента, энзимогена;
2. активация путем присоединения какой-либо специфической модифицирующей группы к молекуле фермента;
3. активация путем диссоциации неактивного комплекса белок - активный фермент.

**Классификация ферментов.** Все ферменты разделены на 6 классов, каждый из которых имеет строго определенный номер: 1) оксидоредуктазы; 2) трансферазы; 3) гидролазы; 4) лиазы; 5) изомеразы; 6) лигазы (синтетазы).

Название класса указывает на тип химической реакции, катализируемой ферментами. Классы делятся на подклассы, а те, в свою очередь, на подподклассы.

#### **Характеристика отдельных классов ферментов:**

**Оксидоредуктазы** – ферменты, катализирующие реакции окисления-восстановления.

Оксидоредуктазы подразделяются на 17 подклассов.

**Трансферазы** – ферменты, катализирующие реакции переноса различных групп от одного субстрата (донор) к другому (акцептор). Трансферазы подразделяются на 8 подклассов в зависимости от строения переносимых групп. Ферменты, катализирующие перенос метильных групп, называют метилтрансферазами, аминных – аминотрансферазами и т.д.

**Гидролазы** - ферменты, катализирующие разрыв связей в субстратах с присоединением воды. Гидролазы подразделяются на 11 подклассов. Гидролазами являются пищеварительные ферменты, ферменты, входящие в состав лизосом и других органов клетки.

**Лиазы** – ферменты, катализирующие реакции разрыва связей в субстрате без присоединения воды или окисления. Лиазы подразделяются на 4 подкласса.

**Изомеразы** - ферменты, катализирующие превращения в пределах одной молекулы. Они вызывают внутримолекулярные перестройки.

**Лигаза (синтетаза)** – это ферменты, катализирующие соединения двух молекул с использованием энергии фосфатной связи. Источником энергии в реакциях, катализирующих синтетазами, является АТФ или другие нуклеозидтрифосфаты.

#### **Изменение активности ферментов при патологии**

Широко используется в клинической практике определение активности ферментов, методы регистрации, которых очень чувствительны и позволяют обнаружить минимальные отклонения. К тому же ферменты имеют определенную органную и тканевую специфичность. Поэтому повышение их активности в крови свидетельствует о повреждении патологическим процессом соответствующего органа или ткани, так как происходит освобождение ферментов в кровь из отмирающих клеток или просто потеря ферментов (как и других веществ) клетками вследствие повышенной проницаемости их плазматических мембран. Еще более наглядно использование в диагностике методы определения состава изоферментов крови. Многие ткани и органы существенно различаются по набору изоферментов. Поэтому изменение состава изоферментов (для выявления которых в клинике используются методы электрофореза в гелях) в плазме крови более специфично и проявляется раньше, чем повышение общей активности данного фермента.

|                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН<br><b>MEDISINA<br/>         AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>         ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                         |
| Лекционный комплекс                                                                                          |                                                                                   |                                                                                                         |
|                                                                                                              |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 7 стр                                                                                   |

**Биохимическая диагностика молекулярных болезней** зависит от вида протеинопатии, т.е. от того, является заболевание ферментопатией или неферментной протеинопатией. Тактика биохимической диагностики ферментопатий состоит в том, чтобы после обнаружения (часто случайного) повышенного содержания метаболитов в крови и моче, накопления или отсутствия некоторых макромолекул в клетках крови (чаще всего в лейкоцитах) и биоптатах тканей направить исследования на выявление дефектного фермента в биоптатах и клетках крови. В ряде случаев эти биохимические исследования заканчиваются выявлением дефектного фермента, изучением его свойств, а, следовательно, установлением максимально точного диагноза и патогенеза заболевания.

Биохимическая диагностика не ферментных протеинопатий осуществляется путем обнаружения дефектного белка и последующего изучения его свойств и структуры.

**Биохимическая диагностика заболеваний, вызывающих повреждение определенных органов.** В патогенезе многих заболеваний имеет место нарушение проницаемости плазматических мембран и гистогематических барьеров или отмирание участка органа. В этих случаях используют методы ферментной диагностики заболеваний.

**Болезни, вызывающие повреждение мышечных органов.** Примером таких заболеваний может служить ишемическая болезнь сердца при которой происходит некроз участка сердца (инфаркт миокарда). Для диагностики ее используется определение активности креатинфосфокиназы (КФК), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), так как эти ферменты содержатся в мышечной ткани и, в частности, в миокарде в больших количествах.

**При поражениях печени** используют определение ее “органоспецифических” ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ), глутаматдегидрогеназы (ГлДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), изоферментов ЛДГ в плазме крови.

**При поражениях поджелудочной железы** в плазме крови резко повышается активность органоспецифических ферментов -  $\alpha$ -амилазы в крови и моче.

#### **Иллюстративный материал:**

Презентация в среде power point.

#### **Литература:**

#### **Вопросы обратной связи:**

1. Какова биологическая роль ферментов в организме?
2. Какие теории объясняют механизмы действия ферментов?
3. Факторы, влияющие на активность ферментов?
4. Каково влияние изоферментов?
5. Влияние изоферментов и кофакторов на активность действия ферментов.
6. На какие классы подразделяются ферменты?
7. Что такое индикаторные ферменты?
8. При каких заболеваниях увеличивается активность АСТ и ЛДГ?

### **Лекция №3**

**Тема: Введение в обмен веществ. Биохимия питания. Строение и функции биологических мембран.**

**Цель лекции:** объяснить значение питания для хемогетеротрофных организмов. Объяснить значение сбалансированного питания. Рассмотреть значение незаменимых минорных компонентов пищи (витамины). Дать понятие особенности строения и свойств биологических мембран.

|                                                                                                        |                                                                                   |                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>QONTÜSTIK-QAZAQSTAN<br/>MEDISINA<br/>AKADEMIASY<br/>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p> |  | <p>SOUTH KAZAKHSTAN<br/>MEDICAL<br/>ACADEMY<br/>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p> |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                            |                                                                                   |                                                                                                  |
| Лекционный комплекс                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                  |
|                                                                                                        |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 8 стр                                                                            |

**Тезисы лекции:** Согласно законам биоэнергетики, питание есть способ извлечения энергия, атомов углерода и других элементов из окружающей среды, необходимых для обеспечения физиологических функций клеток и сохранения структурной организации живых систем. Человек и животные относятся к хемотротрофным организмам, т.е. используют для питания органические молекулы и заключенную в них химическую энергию. Основные химические компоненты пищи: белки, липиды, углеводы и витамины. В состав пищи должны входить и минерального вещества, и вода. При сбалансированном питании пища должна содержать не только определенное количество белков, жиров и углеводов, но и в определенном соотношении их друг к другу:

- у взрослого человека (1:1:4);
- у школьников (1:1:2);
- у грудных детей (1:3:6).

К незаменимым пищевым факторам относятся, не синтезирующиеся в организме человека аминокислоты (незаменимые аминокислоты, полинасыщенные жирные кислоты, из них в первую очередь линолевая кислота, витамины и минеральные вещества, микроэлементы). К незаменимым аминокислотам относятся 10 аминокислот, из которых аргинин и гистидин являются частично заменимыми. Витамины - это низкомолекулярные органические соединения, не синтезируемые в организме человека, но, присутствуя в небольших количествах обеспечивают нормальный метаболизм и выполняют в клетках соответствующие физиологические функции. По физико-химическим свойствам делятся на две группы: жирорастворимые и водорастворимые:

- жирорастворимые (А, Д, Е, К);
- водорастворимые (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, Н, С, В<sub>15</sub>).

Биологические мембраны есть наиболее распространенная форма упаковки белков и липидов, обеспечивающее существование клетки. Мембранное образование имеет существенные структурные особенности, и выполняют специфические функции в клетке, но все они построены по единому типу. Наличие липидов обуславливает такие свойства мембран, как высокая электрическая емкость, не проницаемость для ионов, проницаемость для неполярных веществ, в том числе для воды. Они эластичны и способны к самовосстановлению.

#### **Иллюстративный материал:**

Презентация в среде power point.

#### **5. Литература:**

#### **6. Контрольные вопросы:**

1. Что такое питание?
2. В чем суть сбалансированного питания?
3. На какие группы делятся витамины?
4. Особенности строения клеточных мембран.

### **Лекция №4**

#### **Тема: Биоэнергетика.**

**Цель лекции:** Изучить механизмы преобразования и использования энергии в живых клетках. Дать знания об основных этапах энергообмена, которые позволят будущим врачам правильно решить вопрос о лекарственной терапии. Рассмотреть цитратный или цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Сформировать знания о биологическом окислении, как об аэробном пути катаболизма, а также о механизмах окислительного фосфорилирования.

|                                                                                                     |                                                                                   |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| OŃTŪSTIK-QAZAQSTAN<br><b>MEDISINA<br/>AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                         |                                                                                   |                                                                                                |
| Лекционный комплекс                                                                                 |                                                                                   |                                                                                                |
|                                                                                                     |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 9 стр                                                                          |

**Тезисы лекции.** Одной из главных закономерностей функциональной организации живой клетки является - способность извлекать, преобразовывать и использовать энергию. Энергия необходима клетке для осуществления целого ряда жизненно важных процессов, для синтеза органических соединений, необходимых для роста и развития клетки, тканей и восстановления утраченных тканевых структур, для обеспечения активного транспорта веществ через мембрану в клетку и из клетки.

Вся совокупность биокаталитических химических реакций, протекающих в живых системах, есть метаболизм (обмен веществ и энергии).

В катаболических процессах можно выделить два звена:

- специфические пути катаболизма, разные для различных классов соединений (белков, жиров, углеводов и др.);
- общие пути катаболизма - единые пути катаболизма для различных классов веществ, являющиеся продолжением специфических путей.

К общим путям катаболизма относятся следующие метаболические процессы (оба эти процессы локализованы в митохондриях):

- окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты;
- превращение ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот Кребса (ЦТК).

Аэробный путь катаболизма, который сопровождается в обязательном порядке поглощением тканями кислорода и выделением углекислого газа, т.е. явление называемое “тканевое дыхание” или “внутриклеточное дыхание”.

В зависимости от скорости дыхания, от фосфорилирования может быть нарушена различными физическими и химическими реагентами. При этом транспорт электронов и поглощение кислорода митохондриями протекает независимо от фосфорилирования, а энергия окисляемых субстратов не трансформируется в энергию макроэргической связи АТФ и может выделяться в виде тепла.

Энергия, превращения ее в организме, относится к числу тех явлений, которые живые системы неразрывно и постоянно связаны с окружающей средой и между собой. Экзотермическими являются реакции, протекающие с высвобождением свободной энергии и возрастанием энтропии.

К этому типу относятся такие реакции метаболизма, которые приводят к разрушению молекул. Все эти реакции метаболизма называются катаболизм. Энергетические реакции метаболизма протекают с поглощением или накоплением свободной энергии и возрастанием энтропии. При этом происходит синтез химических соединений, который получил название анаболизм. Главной ферментативной системой, выполняющей роль генератора водорода для дыхательной цепи, является цикл Кребса. Водород используется как главное топливо для образования энергии. В митохондриях поток электронов от водорода устремляется к их конечному акцептору кислороду. Следовательно, тканевое дыхание есть окислительно-восстановительный процесс, связанный с образованием воды при переносе электронов от водорода на кислород. При тканевом дыхании происходит не одномоментное, а поэтапное освобождение энергии. Эта энергия аккумулируется в фосфатных связях АТФ и используется для жизнедеятельности клеток.

В дыхательной цепи имеются три пункта: сопряжения дыхания и фосфорилирования:

1. между флавопротеидом и КоQ;
2. между цитохромами  $b$  и  $c$ ;
3. между цитохромами  $a$  и  $a_3$ .

|                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН<br><b>MEDISINA<br/>         AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>         ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                         |
| Лекционный комплекс                                                                                          |                                                                                   |                                                                                                         |
|                                                                                                              |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 10 стр                                                                                  |

### Иллюстративный материал:

Презентация в среде power point.

### 5. Литература:

### 6. Контрольные вопросы:

1. Для чего нужна клетке энергия?
2. Что такое катаболизм и анаболизм?
3. Какие пути катаболизма существуют?
4. Что используется в цикле Кребса для получения водорода?
5. Какой процесс называют тканевым дыханием или биологическим окислением?

## Лекция №5-6

### Тема: Обмен углеводов.

**Цель лекции:** Рассмотреть основные классы углеводов, а также их функции. Сформировать знания у студентов по основным этапам обмена углеводов. Рассмотреть реакции гликолиза и глюконеогенеза. Объяснить взаимосвязь гликолиза и глюконеогенеза (цикл Кори). Рассмотреть стадии пентозофосфатного цикла. Обмена гликогена.

**Тезисы лекции:** Все известные углеводы можно подразделить на три больших класса: моносахариды, олигосахариды и полисахариды. Олигосахариды составляют промежуточную группу между моно- и полисахаридами. Как правило, к ним относятся биополимеры содержащие до 10 моносахаридных остатков. К углеводсодержащим смешанным биополимерам относятся гликопротеины, протеоглики, пептидгликаны.

Гликопротеины - смешанные биополимеры, в которых молекула белка содержит присоединенные олигосахаридные цепи. Протеоглики, в отличие от гликопротеинов, несут на молекулах не олигосахаридные, а полисахаридные соединения с ковалентными О- и N- гликозидными связями (гепарин, хондроитинсульфаты, дерматансульфаты, кератансульфаты, гиалуроновая кислота).

Пептидгликаны представляют собой макромолекулы, у которых сравнительно короткие олигопептидные фрагменты присоединены к полисахаридной цепи (пептидгликан клеточной стенки бактерий). В плазме крови человека находится только моносахарид глюкоза (3,3-5,7 ммоль/л), являющийся основным энергетическим материалом всех клеток организма человека и животных.

Гидролиз углеводов в кишечнике осуществляется ферментами поджелудочной железы (альфа-амилаза, олиго-1,-6 глюкозидаза) и кишечника (мальтаза, изомальтаза, сахараза, лактаза).

В клетках кишечника всосавшиеся моносахариды фосфорилируются за счет АТФ и превращаются в глюкозу.

Разрушение глюкозы дихотомическим путём в аэробных условиях (аэробный гликолиз) до стадии образования пирувата (происходит в цитозоле).

Биосинтез глюкозы (глюконеогенез) из молочной кислоты: лактат поступает в кровь, далее током крови доставляется в печень, где как субстрат используется для новообразования в виде гликогена, либо вновь попадает в кровь и далее в ткани. Все эти превращения получили название цикла Кори (глюкоза-лактатный цикл.)

Глюконеогенез из пирувата, в принципе, протекает по тому же пути, что и анаэробный гликолиз, но в обратном направлении: пируват – оксалоацетат - фосфоэнолпируват.

|                                                                                                      |                                                                                   |                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| O'NTÜSTIK-QAZAQSTAN<br><b>MEDISINA<br/>AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                          |                                                                                   |                                                                                                |
| Лекционный комплекс                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                |
|                                                                                                      |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 11 стр                                                                         |

Регуляция этих процессов обеспечивается аллостерическими механизмами, через аллостерические ферменты.

Аллостерическими ферментами гликолиза являются фосфоглюкокиназа и фосфофруктокиназа. Аллостерическими эффекторами - ингибиторами для них являются АТФ, НАДН<sub>2</sub> и цитрат, активаторами АДФ, АМФ, НАД.

Аллостерическими ферментами глюконеогенеза являются пируваткарбоксилаза и фруктоза-1,6 дифосфатаза. Аллостерическими эффекторами ингибиторами для них являются АДФ, АМФ, активаторами АТФ, кроме того, скорость этих процессов зависит от поступления в клетки исходных субстратов. В ходе распада углеводов освобождается энергия или образуются необходимые для других биохимических процессов промежуточные продукты. Синтез углеводов служит для восполнения запасов резервных полисахаридов или обновления структурных углеводов. Мощность различных путей обмена углеводов в тканях и органах определяется наличием в них соответствующих ферментов.

Известно несколько путей распада углеводов в тканях, это гликолиз и гликогенолиз. Существует еще один путь распада углевода в тканях, получивший название пентозофосфатного пути. Пентозофосфатный цикл представляет собой полиферментную систему, где промежуточным продуктом являются пентозофосфаты. Этот цикл является ответвлением, или шунтом, гликолиза на стадии глюкоза-6-фосфата. Синтез гликогена осуществляется во всех клетках организма, (исключение составляют эритроциты), активно в скелетных мышцах и печени.

Активация аденилатциклазы (под действием адреналина или глюкагона) приводит к образованию цАМФ, запускается “каскадный” механизм фосфорилирования гликогенсинтетазы и гликоген фосфорилазы, что приводит к образованию неактивного гликогена - синтетазы Д и активной (фосфорилированной) гликогенфосфорилазы А. Это ситуация благоприятствует распаду гликогена. Поскольку глюкоза является основным энергетическим материалом для многих тканей и особенно нервной, наиболее важное значение для организма имеет поддержание на постоянном уровне глюкозы в крови (3,5-5,7 ммоль/л).

Повышение содержания глюкозы в крови выше 6 ммоль/л - гипергликемия, понижение концентраций ниже 3,3 ммоль/л - гипогликемия.

#### **Иллюстративный материал:**

Презентация в среде power point.

#### **5. Литература:**

#### **6. Контрольные вопросы:**

1. На какие классы подразделяются углеводы?
2. Где происходит гидролиз углеводов?
3. Чем отличается гликолиз от глюконеогенеза?
4. Какие два противоположных процесса превращений углеводов существуют?
5. Что представляет собой пентозофосфатный цикл?
6. К чему приводит повышение или понижение уровня глюкозы в крови?

### **Лекция №7-8**

#### **1. Тема: Обмен липидов.**

**2. Цель лекции:** ознакомить студентов с биологически важными функциями липидов. Рассмотреть закономерности окисления глицерина и жирных кислот; акцентировать внимание студентов на вопросы биосинтеза триглицеридов, фосфолипидов и жирных кислот. Рассмотреть вопросы синтеза и физиологического значения

|                                                                                                        |                                                                                   |                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>QONTÜSTIK-QAZAQSTAN<br/>MEDISINA<br/>AKADEMIASY<br/>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p> |  | <p>SOUTH KAZAKHSTAN<br/>MEDICAL<br/>ACADEMY<br/>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p> |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                            |                                                                                   |                                                                                                  |
| Лекционный комплекс                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                  |
|                                                                                                        |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 12 стр                                                                           |

кетоновых тел. Ознакомить с патологиями липидного обмена (гипергликемия, атеросклероз и т.д.)

**3. Тезисы лекции:** Липидами называются органические вещества биологической природы нерастворимые в воде, растворимые в неполярных растворителях.

К основным функциям липидов относятся: энергетическая, (40 % энергии), вододонорная (источники эндогенной воды), электро-, теплоизолирующая, эмульгирующая и др.

Суточная потребность в липидах 60-80г, из них 20-25г растительные липиды.

Переваривание липидов происходит в основном в кишечнике. Липиды эмульгируются под действием желчных кислот: холевоы, хенодесоксихолевой кислоты. Ферменты, переваривающие липиды – липазы, фосфолипазы, холестеролэстераза поступают из поджелудочной железы. Ферменты активизируются – кофактором колипазой и желчными кислотами.

Всасывание продуктов переваривания липидов происходит путем простой диффузии пиноцитоза и в составе олеиновых комплексов с помощью желчных кислот.

В стенке кишечника происходит ресинтез человеческих жиров из жирных кислот, глицерина, моноцилглицеринов, азотистых спиртов и холестерина. Затем ресинтезированные жиры преобразуются в хиломикроны т.е. транспортные формы пищевых ресинтезированных жиров. Часть моно-, диглицеринов, хиломикронов проходят через стенку кишечника и поступают в печень. Основная часть хиломикронов с лимфатическим потоком поступают в сердце и легкие и отсюда в кровь. В крови хиломикроны распадаются под действием липопротеинлипазы, активизируемой гепарином.

Внутриклеточные жиры расщепляются липолитическим каскадом. Образующие при этом глицерин и жирные кислоты окисляются в других органах и тканях.

При окислении глицерина образуются диоксиацетонфосфат, который вовлекается в гликолиз.

Аэробный распад глицерина - 22 АТФ.

Анаэробный распад глицерина - 1 АТФ.

$\beta$  –окисление жирных кислот происходит в митохондриях и окисляются с участием четырех ферментов до Ацетил КоА, ФАДН<sub>2</sub>.

Биосинтез жирных кислот происходит в цитоплазме из малонил-КоА, образующимися из ацетил-КоА. Фермент, синтезирующий жирные кислоты, состоит из периферически расположенных шести ферментов и в центре расположенного АПБ (ацилпереносящий белок).

Биосинтез триглицеринов и фосфолипидов сходны до стадии синтеза фосфатидной кислоты и диацилглицерина. К важнейшим фосфолипидам относятся фосфотидилэтаноламин, фосфотидилхолин, фосфотидилсерин. Биосинтез фосфолипидов связан с обновлением мембран.

К липотропным факторам относятся холин, инозит, серин, метионин, ТГФК и ГФ. В тканях организма происходит непрерывные обновления липидов. Основную массу липидов тела человека составляет триацилглицерины. Энергетическая роль их в организме велика.

Образование кетоновых тел - кетогенез происходит только в митохондриях печени. К кетоновым телам относятся: ацетоацетат,  $\beta$ -гидроксibuтират и ацетон.

Кетонные тела синтезируются в гидроксиметилглутаратном цикле и поступают в кровь. Содержание их в крови в норме 0,4-0,6 ммоль/л. Повышение происходит при

|                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН<br><b>MEDISINA<br/>         AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>         ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                         |
| Лекционный комплекс                                                                                          |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 13 стр                                                                                  |

голодании и сахарном диабете. Биосинтез холестерина это сложный анаболический процесс, идущий с участием 18 молекул ацетил КоА и 35 ферментов состоит из трех этапов:

- образование мевалоновой кислоты;
- превращение мевалоновой кислоты в сквален;
- превращение сквалена в холестерин.

Биосинтез холестерина происходит в эндоплазматической сети и гиалоплазме. Синтезированный в печени холестерин транспортируется в составе ЛНП, ЛВП и ЛОНП. Холестерин используется организмом для строения мембран, для синтеза желчных кислот, стероидных гормонов и витамина Д.

К основной патологии липидного обмена, связанного с холестерином является атеросклероз.

Атеросклероз (каша-твердые) – это отложение холестерина в стенках артерий. На внутренней поверхности артерии появляется пятна, которые со временем превращаются в бляшки. Они изъязвляются, зарастают соединительной тканью, откладываются  $\text{Ca}^{2+}$ , стенки сосудов деформируются и теряют эластичность.

Различают три вида гиперлипидотеинемии:

- гиперхолестеринемия;
- гипертриацилглицеринемия;
- смешанные формы.

При повышении концентрации липидов в крови повышается вероятность заболеваний желчнокаменной болезни, т.е. в желчном пузыре или кровотоках образуются камни (размера от песочного до куриного яйца). Камнеобразование происходит в результате осаждения и кристаллизации или холестерина (70%), или билирубина (30%). Введение холевой кислоты ингибирует ГМГ-КоА- редуктазу и улучшает растворимость холестерина.

#### 4. Иллюстративный материал:

Презентация в среде power point.

#### 5. Литература:

#### 6. Контрольные вопросы:

1. Что такое липиды?
2. Какова суточная потребность организма в липидах?
3. Где происходит переваривание и всасывание липидов?
4. Где происходит ресинтез жиров?
5. Где происходит биосинтез жирных кислот?
6. Где происходит кетогенез?
7. Что относится к кетоновым телам?
8. Что такое атеросклероз?

### Лекция №9

#### 1.Тема: Обмен белков и аминокислот.

2. Цель лекции: Объяснить пути обмена белков и аминокислот. Объяснить значение трансаминирования и дезаминирования аминокислот. Рассмотреть пути образования и обезвреживания аммиака. Объяснить значение биосинтеза заменимых аминокислот.

3.Тезисы лекции: В организме за сутки разрушается и синтезируется около 100г белков, около 25% образующихся при распаде тканевых белков аминокислот вовлекается в катаболические процессы, разрушаются до конечных метаболитов и служат источниками энергии. У взрослого человека при нормальном белковым питании имеет место азотистое равновесие, т.е количество азота, содержащегося в конечных метаболитах белкового

|                                                                                                        |                                                                                   |                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>QONTÜSTIK-QAZAQSTAN<br/>MEDISINA<br/>AKADEMIASY<br/>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p> |  | <p>SOUTH KAZAKHSTAN<br/>MEDICAL<br/>ACADEMY<br/>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p> |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                            |                                                                                   |                                                                                                  |
| Лекционный комплекс                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                  |
|                                                                                                        |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 14 стр                                                                           |

(аминокислотного обмена) и выводимого из организма с мочой, равно количеству азота белков и аминокислот, поступающего с пищей.

В период роста организма (у детей), а также при выздоровлении после длительной болезни имеет место положительный азотистый баланс, т.е. выводится азота из организма меньше, чем поступают с пищей. При голодании, тяжелых заболеваниях и при старении организма имеет место отрицательный азотистый баланс. Кроме того, белки пищи должны содержать полный перечень незаменимых аминокислот, если в составе нет хотя бы одной незаменимой аминокислоты, то этот белок считается неполноценным.

Переваривание белков в желудочно-кишечном тракте происходит под воздействием протеолитических ферментов желудочного, панкреатического и кишечного соков. Протеолиз начинается в желудке и заканчивается в кишечнике.

Всасывание аминокислот осуществляется в эндотелиальных клетках слизистой оболочки тонкого кишечника. Из кишечника аминокислоты поступают в портальную вену, затем в печень и разносятся затем током крови по всем органам и тканям. Наиболее активно используют аминокислоты печень и почки, и менее активно головной мозг.

По мере всасывания в стенку кишечника аминокислоты током крови, от кишечника доставляются ко всем органам и тканям. Внутриклеточное содержание свободных аминокислот невелико и относительно постоянно. Относительно постоянен и уровень аминокислот в крови (3,5-5,5 ммоль/л), Протеолиз тканевых белков осуществляется с помощью тканевых протеиназ - катехинов, которые в основном локализованы в лизосомах клетки.

Катехины отличаются по оптимуму pH (кислые катехины лизосом, нейтральные катехины цитозоля), по специфичности, по отношению к субстратам и пептидным связям, которые они разрушают.

Все катехины, как пептидазы, делятся на эндопептидазы и экзопептидазы (N- или C-концевые). В зависимости от особенностей структуры активного центра различают тиоловые катехины, аспаргиновые и сериновые катехины.

При недостатке катехинов снижается возможность обновления белков тканей, что может привести к накоплению поврежденных, имеющих слабую функциональную активность белков. В клетке аминокислоты могут расходоваться для синтеза белков и биологически активных соединений, взаимно превращаться и разрушаться до конечных метаболитов. Разрушение и взаимопревращение аминокислот в клетке осуществляется реакциями трансаминирования, окислительного и непрямого дезаминирования, путем декарбоксилирования.

Характерные для аминокислот пути катаболизма приводят к образованию аммиака, который токсичен для клеток и в целом для организма.

Существуют следующие механизмы обезвреживания аммиака, которые происходят следующими путями:

- образование аммонийных солей;
- восстановительное аминирование кетокислот;
- образование амидов аминокислот – аспарагина и глутамина;
- образование мочевины.

Если образования без азотистых остатков, вовлекаемые в общие пути катаболизма для некоторых аминокислот происходит сразу после дезаминирования или трансаминирования (аланин, аспартат и глутамат), то для ряда аминокислот это происходит в результате специфических катаболитических превращений.

|                                                                                                     |                                                                                   |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| OŇTÜSTIK-QAZAQSTAN<br><b>MEDISINA<br/>AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                         |                                                                                   |                                                                                                |
| Лекционный комплекс                                                                                 |                                                                                   |                                                                                                |
|                                                                                                     |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 15 стр                                                                         |

Особенностью анаболических превращений серина и глицина является то, что серин используется для синтеза глицина, сфингозина, коламина, холина и цистеина, а глицин - для синтеза серина, креатина, порфобилиногена, пуриновых нуклеотидов, глутатиона, для образования парных желчных кислот и связывания бензойной кислоты с образованием гиппуровой кислоты. Из цистеина синтезируются глутатион, цистин и таурин. Образование таурина происходит в результате окисления цистеина. В процессе синтеза фенилаланина образуется тирозин.

#### 4. Иллюстративный материал:

Презентация в среде power point.

#### 5. Литература:

#### 6. Контрольные вопросы:

1. Суточная потребность организма в белках?
2. Что такое азотистое равновесие?
3. Назовите пути катаболизма аминокислот.
4. В чем суть орнитинового цикла мочевинообразования?

### Лекция 10

#### 1.Тема: Обмен нуклеопротеидов. Взаимосвязь обмена белков, липидов и углеводов.

2.Цель лекции: Объяснить значение нуклеопротеидов и их основное биологическое значение. Объяснить биологические функции нуклеотидов. Сформировать знания об общих путях обмена и взаимосвязи обменов углеводов, липидов и белков.

3.Тезисы лекции: Биосинтез пуриновых мононуклеотидов, начинается с образования фосфорибозилпирофосфата, образуемого из рибозо-5- фосфата и АТФ. Первым пуриновым мононуклеотидом, завершающим длинную цепь реакций синтеза, являются инозинмонофосфат, из которого затем образуются остальные пуриновые нуклеофосфаты через инозинмонофосфат и ксантозинмонофосфат.

Распад пуриновых нуклеотидов. Пуриновые основания окисляются до мочевой кислоты которая является конечным продуктом обмена пуриновых нуклеотидов. Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов происходит из карбомилфосфата и аспарагиновой кислоты. Из них образуется через цепь реакций уридилмонофосфат и остальные пиримидиновые нуклеотидов. Распад пиримидиновых оснований идет до  $\beta$ -аланина,  $\text{CO}_2$ , и аммиака.

Биосинтез пуриновых нуклеотидов начинаются с 5-фосфорибозиломина и глицина. Синтез пуриновых нуклеотидов ингибируется конечными продуктами АМФ, ГМФ по принципу обратной связи.

Катаболизм пуриновых нуклетидов включает реакции отщепления фосфатного, рибозного остатка и аминогруппы. В результате образуются гипоксантин из АМФ и ксантин из ГМФ, которые превращаются в мочевую кислоту и выводится с мочой (норма выделения с мочой, 0,5-1г мочевой кислоты).

Повышение в крови здорового человека содержания мочевой кислоты приводит к гиперурикемии. Хроническая гиперурикемия приводит к отложению солей уратов в суставах - подагре.

Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов расшифрован П. Рейхордом и начинается с глутамина и  $\text{CO}_2$  (карбомилфосфат). Процесс идет через образования оротовой кислоты.

Оротоцидуриин – выделения с мочой больших количеств оротовой кислоты.

Клинические признаки – умственная и физическая отсталость.

Распад пиримидиновых нуклеотидов осуществляются специфическими

|                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН<br><b>MEDISINA<br/>         AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>         ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                         |
| Лекционный комплекс                                                                                          |                                                                                   |                                                                                                         |
|                                                                                                              |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 16 стр                                                                                  |

ферментами, и конечными продуктами являются –  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$ , мочеви́на,  $\beta$ -аминоизомасляная кислота.  $\beta$ -аланин может использоваться для синтеза ансерина и ацетил КоА.

В организме человека не существует самостоятельного обмена белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Все превращения объединены в единый процесс метаболизма.

Помимо прямых переходов метаболитов различных классов веществ друг в друга, существует тесная энергетическая связь.

Кетогенные аминокислоты, могут непосредственно участвовать в синтезе жирных кислот и стерина. Высшие жирные кислоты участвуют непосредственно в образовании сложных белков липопротеинов плазмы крови. Получены доказательства синтеза глюкозы из большинства аминокислот.

Обмен важнейших структурных мономеров живых систем: аминокислот, моносахаридов, жирных кислот, мононуклеотидов тесно связан. Эта взаимосвязь осуществляется через ключевые метаболиты, которые служат общим звеном на путях распада или синтеза мономеров. Обширные возможности для превращения одних мономеров в другие предоставляют промежуточные продукты цикла Кребса.

#### 4. Иллюстративный материал:

Презентация в среде power point.

#### 5. Литература:

#### 6. Контрольные вопросы:

1. Что представляют собой нуклеопротеиды?
2. Назовите промежуточные продукты цикла Кребса, служащие общим звеном на путях распада и синтеза мономеров.
3. Какие функции выполняют нуклеотиды?
4. Биологическое значение взаимосвязи обмена веществ?

### Лекция №11

#### 1. Тема: Биохимия гормонов.

**2. Цель лекции:** Дать понятия о гормонах и механизмах их действия. Объяснить биологические функции печени. Ознакомить с особенностями химического состава и обмена веществ соединительной ткани. Акцентировать внимание на биологическом значении костной ткани в поддержании гомеостаза. Рассмотреть вопросы метаболизма мышечной, нервной ткани и ликвора в диагностике, профилактике и лечении патологий этих тканей.

**3. Тезисы лекции:** Нервная регуляция обмена веществ и функции исполнительных органов осуществляется не только благодаря поступлению нервных импульсов по центростремительным нервам, но и непосредственно, через эндокринную систему. Объединяются оба потока информации нервной и гормональной на уровне гипоталамуса. Нервные импульсы, поступающие от различных отделов головного мозга, влияют на секрецию клетками гипоталамуса нейропептидов, которые регулируют выделение тропных гормонов гипофиза, и последние влияют на секрецию гормонов в периферических железах.

Учение о гормонах выделено в самостоятельную науку - эндокринологию. Гормоны – вещества органической природы, вырабатываются в клетках желез внутренней секреции, поступающие в кровь и оказывающие регулирующее влияние на обмен веществ и физиологические функции.

|                                                                                                       |                                                                                   |                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>QNTÜSTIK-QAZAQSTAN<br/>MEDISINA<br/>AKADEMIASY<br/>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p> |  | <p>SOUTH KAZAKHSTAN<br/>MEDICAL<br/>ACADEMY<br/>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p> |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                           |                                                                                   |                                                                                                  |
| Лекционный комплекс                                                                                   |                                                                                   |                                                                                                  |
|                                                                                                       |                                                                                   |                                                                                                  |

46/ ...  
1 из 17 стр

Гормоны по химической природе условно делятся на пять групп:

- ✓ Сложные белки-гликопротеины (ФСП, ЛГ, ТТГ);
- ✓ Простые белки (пролактин, СТГ, инсулин);
- ✓ Пептиды (АКТГ, глюкагон, кальцитонин, вазопрессин, окситоцин, соматостатин);
- ✓ Производные аминокислот (тироксин, адреналин, мелатонин);
- ✓ Стероидные и производные жирных кислот (кортикостероиды, половые гормоны, простагландины).

Различают следующие типы или варианты действия гормонов:

1. мембранный, или локальный. Гормоны при этом изменяют проницаемость мембран для глюкозы, аминокислот, некоторых ионов (инсулин);
2. мембранно-внутриклеточный, или косвенный. Гормоны при этом не проникают в клетку, и поэтому влияет на обмен веществ через внутриклеточный химический посредник, который и является своеобразным полномочным представителем гормона внутри клетки (цАМФ, цГМФ);
3. цитозольный или прямой, при этом гормоны проникают внутрь клетки, где вступают в комплекс с цитозольными рецепторами. Регулирует активность ферментов, избирательно влияя на активность генов хромосом ядра, и тем самым изменяют обмен веществ и функции клеток стероидных гормонов.

В иерархической лестнице регуляторных систем организма человека наивысшую степень занимает гипоталамо-гипофизарная система. В клетках гипоталамуса синтезируется особые пептиды -либерины, статины. Либерины: соматолиберины, тиролиберин, кортиколиберин, фоллилиберин, люлиберин, пролактолиберин.

В эпифизе из триптофана синтезируется гормон мелатонин, производный серотонина.

В передней доле гипофиза (аденогипофиз) продуцируется ряд тропных гормонов, реализующих свое действие на функции периферических желез или непосредственно на ткани:

- ✓ соматотропин (СТГ);
- ✓ аденокортикотропин (АКТГ);
- ✓ липотропные гормоны (при расщеплении образование. эндорфины и энкефалины);
- ✓ тиреотропный гормон (ТТГ);
- ✓ гонадотропные гормоны (ФСГ, ЛГ);
- ✓ пролактин (ЛТГ).

Средняя доля гипофиза продуцирует мелоностимулирующий гормон. Задняя доля гипофиза вырабатывает вазопрессин и окситоцин.

- ✓ Гормоны периферических эндокринных желез:
- ✓ щитовидные железы – тироксин, трийодтиронин, кальцитонин;
- ✓ паращитовидной железы - паратгормон;
- ✓ гормоны тимуса - тимозин;
- ✓ гормоны поджелудочной железы - инсулин, глюкагон;
- ✓ гормоны надпочечников.

Гормоны коркового вещества: альдостерон, 11- дезоксикортикостерон, кортизон, кортикостерон, андрогены и эстрогены.

Гормоны мозгового вещества: адреналин, норадреналин.

Гормоны половых желез: семенники, тестостерон, андростерон. Гормоны фолликул яичников: эстрон, эстриол, гормоны желтого тела, прогестерон, релаксин.

|                                                                                                        |                                                                                   |                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>QONTÜSTIK-QAZAQSTAN<br/>MEDISINA<br/>AKADEMIASY<br/>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p> |  | <p>SOUTH KAZAKHSTAN<br/>MEDICAL<br/>ACADEMY<br/>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p> |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                            |                                                                                   |                                                                                                  |
| Лекционный комплекс                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                  |
|                                                                                                        |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 18 стр                                                                           |

Печень является одним из наиболее сложных железистых образований, самым крупным паренхиматозным органом.

Основные функции печени:

- ✓ регуляция промежуточного обмена всех веществ (белков, углеводов, липидов, нуклеотидов, солей воды);
- ✓ депонирование углеводов, белков, витаминов и минеральных веществ;
- ✓ участие в регуляции гомеостаза;
- ✓ обезвреживание различных токсических соединений, инаktivация биоактивных соединений;
- ✓ продуцирование желчи.

По разным причинам липиды, главным образом триглицериды, могут накапливаться в печени, что приводит к ее патологии (цирроз). Диагностика нарушений функции печени осуществляется такими исследованиями, как определение: глюкозы, билирубина, мочевины, мочевой кислоты, индикана, АЛТ, АСТ, ЛАП и др.

Сложные белки, имеющие окраску называются хромопротеидами. В основе структуры гемпротеидов, хлорофилл протеидов лежит макроцикл - порфирин. Небелковая часть гемпротеидов представлена гемом, который является металлопорфирином, содержащим железо.

Соединительная ткань составляет примерно 50% от массы тела. Все разновидности соединительной ткани, несмотря на их морфологические различия, построены по общим, единым принципам:

- ✓ Соединительная ткань содержит клетки, однако межклеточное вещество занимает больше места, чем клеточные элементы;
- ✓ Для соединительной ткани характерно наличие своеобразных волокнистых (фибриллярных) структур? Коллагеновых, эластических и ретикулиновых волокон, расположенных в окружении межклеточной субстанции;
- ✓ Межклеточное вещество соединительной ткани имеет очень сложный химический состав.

Характерным компонентом соединительной ткани являются коллагеновые волокна. Они построены в основном из своеобразного белка –коллагена. В зависимости от аминокислотного состава и последовательности чередования аминокислот существуют 2 вида цепей последовательности 1 и 2, а также четыре разновидности 1.

Костная ткань – особый вид сеточными элементами костной ткани являются остеобласты, остециты и остеокласты. Межклеточный органический матрикс компактной кости составляет около 20%, неорганические вещества – 70% и вода – 10%. В губчатой кости преобладают органические компоненты, которые составляют более 50 %, на долю неорганических соединений приходится 33-40%. Кристаллы кости относятся к гидроксипатитам и составляют лишь часть минеральной фазы костной ткани, другая часть представлена аморфным фосфатом кальция  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ .

Зубы являются частью жевательного аппарата и состоят, главным образом, из минерализованных тканей. Они принимают также участие в произношении звуков речи человека.

Зуб состоит из эмали, дентина и цемента, которые составляют его твердую часть. Полость зуба выполнена рыхлой соединительной тканью - пульпой. В лунках челюстных костей зубы укрепляются плотной соединительной тканью - периодонтом.

Пульпа - находится в коронковой полости зуба и в корневых каналах. Она состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани. Пульпа зуба имеет определяющее значение в питании и обмене веществ зуба, благодаря обильной васкуляризации и иннервации.

|                                                                                                        |                                                                                   |                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>QONTÜSTIK-QAZAQSTAN<br/>MEDISINA<br/>AKADEMIASY<br/>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p> |  | <p>SOUTH KAZAKHSTAN<br/>MEDICAL<br/>ACADEMY<br/>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p> |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                            |                                                                                   |                                                                                                  |
| Лекционный комплекс                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                  |
|                                                                                                        |                                                                                   |                                                                                                  |

46/ ...  
1 из 19 стр

Основное вещество включает гликопротеиды; ГАГи (хондроитинсульфаты, гепаросамины, гиалуронаты). По сравнению с другими тканями пульпа отличается высокой степенью активности окислительно-восстановительных реакций и, следовательно, высоким уровнем потребления кислорода. В качестве источника энергии использует больше углеводы, чем липиды и аминокислоты. В ней повышен синтез РНК и белков.

Дентин - составляет основную массу зуба. В дентине содержится до 72% неорганических веществ и около 28% органических веществ и воды. Дентин построен из основного вещества и проходящих в нем трубочек, в которых расположены отростки одонтобластов и окончания нервных волокон, проникающих из пульпы. Основное вещество содержит склеивающее вещество и коллагеновые фибриллы, собранные в пучки. В склеивающем веществе имеется большое количество минеральных солей. Процесс образования дентина происходит в течение всего периода функционирования зуба при наличии жизнеспособной пульпы.

Минеральная фракция дентина представлена кристаллическим апатитоподобным веществом (кальций - 32%, неорганический фосфор -16-17%), кристаллы которого прочны и имеют гексогональную форму.

Обменные процессы в тканях зуба связаны с проницаемостью. К проницаемости непосредственное отношение имеет зубная лимфа, к которой относится дентинная и эмалевая жидкости.

В зубном налете повышается содержание минеральных веществ, что влияет на процессы минерализации и образования зубного камня. В зубном камне значительно повышена концентрация фтора. При воспалении пародонта в десневой жидкости повышается активность ферментов: КФ, ЩФ, коллагеназы, гиалуронидазы. При пародонтите нарушается липидный обмен, нейрогуморальная регуляция. При кариесе изменяется органический матрикс эмали зуба, наступает ее кислотное растворение, появляются очаги деминерализации, изменяется содержание фосфора и фтора. При флюорозе повышаются процессы минерализации, увеличивается уровень фосфора и фтора в эмали, преобладают процессы реминерализации, увеличивается скорость "растворения" эмали по фосфору, но снижается по кальцию.

Мышечная ткань морфологически делится на три типа:

- поперечно-полосатая;
- гладкая;
- Сердечная.

По объему она занимает первое место среди других тканей человека:

у детей около 25%, у людей среднего возраста более 40%, у пожилых людей чуть меньше 30% массы тела. По химическому составу все три типа мышц мало отличаются, тем не менее, имеются некоторые особенности строения и функций.

Нервная система, подобно эндокринной системе, обеспечивает быструю связь между отдаленными друг от друга частями тела. Эндокринная система очень сложна. Еще многократно сложнее иммунная система, но и она по сложности несопоставима с нервной системой.

Мозг человека содержит  $10^{11}$  нейронов. Каждый нейрон связан с большим числом других нейронов с помощью дендритов и аксонов; число межнейрональных контактов (синапсов) в головном мозге человека оценивают величиной  $10^{23}$ -  $10^{14}$ . Больше половины всей поверхности нейрона, включая дендриты и аксоны, занято синапсами. Аксон соединяет нервную клетку также и с эффекторными клетками. Дендриты и аксоны служат для проведения нервного импульса. В мозг поступает поток афферентных импульсов от органов чувств, а также от мышц, сухожилий, сердца, кровеносных сосудов, желез, где есть чувствительные нервные окончания, реагирующие на изменения химического состава,

|                                                                                                      |                                                                                   |                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| O'NTÜSTIK-QAZAQSTAN<br><b>MEDISINA<br/>AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                          |                                                                                   |                                                                                                |
| Лекционный комплекс                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                |
|                                                                                                      |                                                                                   |                                                                                                |

46/ ...  
1 из 20 стр

механического давления, растяжения, температуры. В мозге формируется поток эфферентных импульсов, которые регулируют функции органов и поведение. Таким образом работа мозга в значительной мере сводится к расшифровке информирующих афферентных импульсов и созданию управляющих эфферентных импульсов. Эти процессы управляют произвольными движениями (соматическая двигательная система), регулируют функции непроизвольных гладких мышц, сердца, желез (автономная нервная система). Они же лежат в основе высших функций нервной системы- сознания и мышления, а также эмоций, инстинктов, памяти.

В настоящее время достаточно много известно о молекулярных механизмах возникновения и проведения нервного импульса и механизмах синаптической передачи импульса.

### **Химический состав и биологические функции спинно - мозговой жидкости.**

**Изменения свойств и химического состава ликвора.** Спинномозговая жидкость (ликвор) представляет в нормальных условиях прозрачную, как вода жидкость слабо-щелочной реакции (рН 7,35-7,4), с относительной плотностью 1,003-1,008.

По данным Lups, Наар (1954) в младенчестве и в раннем детском возрасте количество ликвора колеблется между 40 и 60мл, у детей младшего возраста -от 60- до 80, у детей старшего возраста – от 80 до 100мл. У взрослого человека количество ликвора составляет 120- 130мл и распределяется ликвор следующим образом: каждый боковой желудочек по 15 мл., цереброспинальное субарахноидальное пространство – 25 мл., спинальное пространство – 75 мл.

Ликвор продуцируется хориоидным аппаратом мозга ( glandula chorioidea) в количестве 0,3- 0,33 мл в минуту, т. е. приблизительно 430-500 мл в сутки. Под glandula chorioidea ( Е. К. Сепп) понимают plexus chorioideus и tela chorioidea (А. П. Фридман, 1971).

Благодаря своему химическому составу и анатомической локализации ликвор выполняет своеобразные, к настоящему времени полностью нерасшифрованные, физиологические функции:

- выполняет < покровительствующую>, регулирующую роль (Magendie F.), являясь важнейшей гуморальной средой нейро- проводниковой системы организма,
- обеспечивает <функцию связи> в пределах нервной системы
- регулируют кровообращение в нервных центрах ( К.Бернар),
- ликвор обеспечивает гидростатическую защиту головного и спинного мозга,
- обеспечивает осмотическое равновесие в пределах нервной системы и создает оптимальные условия для обмена веществ
- ликвор выполняет дыхательную и трофические функции, является питательной средой мозга только на определенных, ранних стадиях онто- и филогенеза. При этом основным поставщиком питательных веществ к мозгу является кровь.
- обеспечивает детоксикацию ядов и иммунологическую защиту клетками ретикулоэндотелиальной ткани ликворной системы.

### **4. Иллюстративный материал:**

Презентация в среде power point.

### **5. Литература:**

### **6. Контрольные вопросы:**

1. Что представляют собой гормоны?
2. Назовите механизмы действия гормонов.
3. Какие гормоны продуцируют периферические гормоны?
4. Назовите биологические функции печени.

|                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН<br><b>MEDISINA<br/>         AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>         ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                         |
| Лекционный комплекс                                                                                          |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 21 стр                                                                                  |

5. Что такое хромпротеиды?
6. Химический состав и строение соединительной ткани.
7. Химический состав и строение костной ткани.
8. Назовите механизмы мышечного сокращения.
9. Какова биологическая роль нервной ткани и ликвора?

## Лекция 12

**1. Тема:** Биохимия печени.

**2. Цель:** Объяснить на молекулярном уровне биохимические функции печени. Объяснить механизм метаболизма этанола в печени.

**3. Тезисы лекции.** Печень выполняет в организме функцию биохимической лаборатории и играет важную роль в белковом, углеводном и липидном обменах. В печени синтезируются важнейшие белки плазм крови: альбумин, фибриноген, протромбин, церулоплазмин, трансферрин, ангиотензиноген и др. Через эти белки опосредуется участие печени в таких важных процессах, как поддержание онкотического давления, регуляция АД и объема циркулирующей крови, свертывание крови, метаболизм железа и др.

Важнейшая функция печени - детоксикационная. Она имеет существенное значение для сохранения жизни организма. В печени происходит обезвреживание таких веществ, как билирубин и продукты катаболизма аминокислот в кишечнике, а также инактивируются лекарственные препараты и токсические веществ экзогенного происхождения.

Микросомальная система не содержит растворимых в цитозоле белковых компонентов, все ферменты – мембранные белки, активные центры которых локализованы на цитоплазматической поверхности ЭР. Система включает несколько белков, составляющих электронтранспортные цепи (ЦПЭ). В ЭР существуют две такие цепи, первая состоит из двух ферментов – НАДРН – Р<sub>450</sub> редуктазы и цитохрома Р<sub>450</sub>, вторая включает фермент НАДН – цитохром – в<sub>5</sub> редуктазу, цитохром в<sub>5</sub> и еще один фермент – стераоил – КоА – десатуразу.

Важнейшие свойства ферментов микросомального окисления: широкая субстратная специфичность, которая позволяет обезвреживать самые разнообразные по строению вещества, и регуляция активности по механизму индукции.

В результате первой фазы обезвреживания с участием цитохрома Р<sub>450</sub> происходит модификация веществ с образованием функциональных групп, повышающих растворимость гидрофобного соединения.

Вторая фаза обезвреживания веществ – реакции конъюгации, в ходе которых происходит присоединение к функциональным группам, образующимся на первом этапе, других молекул или групп эндогенного происхождения, увеличивающих гидрофильность и уменьшающих токсичность ксенобиотиков.

В клинической практике используют определение скорости образования и выведения гипшуровой кислоты после введения в организм ксенобиотика бензойной кислоты (бензойноокислого натрия) – проба Квика.

Биохимические превращения лекарственных веществ в организме человека, обеспечивающие их инактивацию и детоксикацию, являются частным проявлением биотрансформации чужеродных соединений. В результате биотрансформации лекарственных веществ может произойти: снижение их фармакологической активности; повышение активности лекарственных веществ; образование токсических метаболитов.

**4. Иллюстративный материал:**

Презентация в среде power point

**5. \*Литература основная и дополнительная:**

**6. Вопросы обратной связи:**

|                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН<br><b>MEDISINA<br/>         AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>         ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                         |
| Лекционный комплекс                                                                                          |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 22 стр                                                                                  |

1. Какие биохимические функции выполняет печень?
2. Где локализованы ферменты микросомальной системы окисления?
3. Как происходит первая фазы обезвреживания с участием цитохрома Р<sub>450</sub>?
4. С участием какой реакции осуществляется вторая фаза обезвреживания веществ?

## Лекция 13

**1. Тема:** Биохимия крови.

**2. Цель:** Объяснить процессы биохимии крови.

**3. Тезисы лекции.** Кровь участвует в регуляции обмена веществ, доставляя сигнальные молекулы от органов внутренней секреции к тканям – мишеням.

Защитная функция крови имеет две стороны. Во – первых, в ней содержатся клеточные (лейкоциты) и гуморальные (антитела) элементы иммунного реагирования, которые защищают организм от любой чужеродной молекулы. Во-вторых, это способность крови свертываться.

Кровь поддерживает кислотно-щелочной и водный баланс организма. В норме рН крови составляет 7,36-7,4. Сохранение постоянства рН является важнейшей задачей, так как в кровь выделяется большое количество кислых (например, лактат, кетоновые тела, угольная кислота), а также основных (аммиак) продуктов метаболизма.

Регуляцию рН осуществляет буферные системы крови.

Выполняя терморегуляторную функцию, кровь поддерживает постоянство температуры тела в разных его частях.

В плазме крови содержится 7 % всех белков организма при концентрации 60-80 г/л. Белки плазмы крови выполняют множество функций. Одна из них заключается в поддержании осмотического давления, так как белки связывают воду и удерживают ее кровеносном русле.

При повреждении кровеносного сосуда инициируется каскад реакций, в результате которого образуется сгусток крови – тромб, предотвращающий кровотечение. Основную роль в свертывании (коагуляции) крови играют тромбоциты и ряд белков плазмы крови. В остановке кровотечения различают 3 этапа. На первом этапе происходит сокращение кровеносного сосуда. Затем к месту повреждения прикрепляются тромбоциты, которые, наслаиваясь друг на друга, образуют тромбоцитарную пробку (белый тромб). Белый тромб является непрочным и может закупорить только небольшой кровеносный сосуд. На третьем этапе растворимый белок плазмы крови фибриноген превращается в нерастворимый белок фибрин, который откладывается между тромбоцитами и формируется прочный фибриновый тромб. Такой тромб содержит эритроциты и поэтому называется красным тромбом.

Образованию фибринового тромба предшествует каскад протеолитических реакций, приводящий к активации фермента тромбина, который и превращает фибриноген в фибрин.

Фибринолиз – это гидролиз фибрина в составе тромба с образованием растворимых пептидов, которые удаляются из кровотока. Этот этап гемостаза предотвращает закупорку сосуда фибриновым тромбом.

Противосвертывающая система крови ограничивает распространение тромба и сохраняет кровь в жидком состоянии. К ней относятся ингибиторы ферментов свертывания крови и антикоагулянтная система (антикоагулянтный путь). (антитромбин III, ингибитор тканевого фактора (антиконвертин), α<sub>2</sub>-Макроглобулин, α<sub>1</sub>- Антитрипсин)

**4. Иллюстративный материал:**

Презентация в среде power point

|                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН<br><b>MEDISINA<br/>         AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>         ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                         |
| Лекционный комплекс                                                                                          |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 23 стр                                                                                  |

## 5. \*Литература основная и дополнительная:

## 6. Вопросы обратной связи:

1. При развитии каких патологических процессов определяется криоглобулин?
2. Какие биологические функции выполняют интерфероны?
3. На какие группы разделяют ферменты плазмы крови?
4. Какие буферные системы функционируют в крови?
5. Когда проявляется ацидоз и алкалоз?
6. Какие основные факторы участвуют в процессах свертывания крови?

## Лекция 14

**1. Тема:** Биохимия нервной и мышечной тканей.

**2. Цель:** Объяснить процессы биохимии нервной ткани. Объяснить на молекулярном уровне процессы биохимии мышечной ткани.

**3. Тезисы лекции.** Особенностью химического состава нервных клеток является наличие необычных белков таких как нейроглобулин, нейростромин, нейрокератин, нейроколлаген и клатрин. Нейроглобулин – ДНК – содержащий и нейростромин – РНК – содержащий нуклеопротеиды, нейроколлаген – протеолипид. ДНК и РНК содержатся и в свободном виде. Установлено, что с возрастом увеличивается уровень РНК и снижается уровень ДНК.

Основным механизмом, обеспечивающим возникновение нервного импульса является мембранный потенциал формирующийся на мембранах нервных клеток за счет градиента концентрации ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ . Основными функциональными системами этого процесса является  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  – АТФ-аза и два типа ионпроводящих каналов-натриевые и калиевые каналы. Посредством ферментов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  – АТФ-азы использующей энергию АТФ происходит откачивание ионов  $\text{Na}^+$  из клетки в обмен на ион  $\text{K}^+$ . В результате работы этого так называемого натрий-калиевого насоса концентрация  $\text{Na}^+$  внутри клетки становится примерно в десять раз меньше чем снаружи, а  $\text{K}^+$  – наоборот, значительно ниже снаружи, чем внутри клетки. И за счет возникшей разности концентраций ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  возникает электрохимический мембранный потенциал.

Аксон любого нейрона заканчивается синаптической пуговкой, образующей с мембраной эффекторной клетки синапс. Существуют разные механизмы синаптической передачи нервного импульса. Самый простой и быстрый способ, передачи сигнала от нейрона к нейрону – это прямое электрическое взаимодействие через щелевые контакты. Такие электрические синапсы между нейронами встречаются в некоторых участках нервной системы. Главное преимущество электрических синапсов состоит в том, что сигнал передается без задержки. Но эти синапсы не приспособлены к выполнению некоторых функций и не могут так тонко регулироваться, как группа химических синапсов, где передача сигнала осуществляется посредством химического вещества – посредника. Этот посредник-нейромедиатор – путем экзоцитоза высвобождается в синаптическую щель, путем диффузии достигает постсинаптической мембраны и тем самым передает нервный сигнал на эффекторную клетку.

Наиболее изучены механизмы передачи нервного импульса в нервномышечном, ацетилхолиновом и адренергическом синапсе. Обнаружена группа нейромедиаторов – производные аминокислот-биогенные амины и нейропептиды. Установлено также наличие возбуждающих и тормозных синапсов. Медиаторами в тормозных синапсах являются глицин и аминокислоты, к медиаторам возбуждающих синапсов кроме биоге́нных аминов относятся глутаминовая и аспарагиновая кислоты.

Так, при шизофрении и маниакально-депрессивном психозе были обнаружены метилированные производные дофамина или норадреналина – диметоксифенилэтиламин

|                                                                                                     |                                                                                   |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ОҢТҮСТІК-ҚАЗАҚСТАН<br><b>MEDISINA<br/>AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                         |                                                                                   |                                                                                                |
| Лекционный комплекс                                                                                 |                                                                                   |                                                                                                |
|                                                                                                     |                                                                                   | 46/ ...<br>1 из 24 стр                                                                         |

(ДМФЭ), напоминая по структуре психомиметик мескалин. Установлено также, что в большом количестве ДМФЭ содержится в моче больных паркинсонизмом.

ГАМК является тормозным медиатором, одновременно играет роль синаптического модулятора на уровне обонятельного бугра мозга и вызывает аномалии поведения, напоминающие психозы.

Скелетные и сердечные мышцы при микроскопическом исследовании обнаруживают поперечную исчерченность, в гладких мышцах такая исчерченность отсутствует. В отличие от поперечно – полосатых мышц гладкие мышцы не содержат белок тропонин. Ингибитром взаимодействия актина с миозином в гладких мышцах служит р – легкая цепь миозина, а поперечно – полосатых мышц тропонин – J. В гладких мышцах холестерина больше чем в сердечной и скелетной мускулатуре.

Каждая миофибрилла собрана из множества саркомеров, длина которых от 1500 до 2300 нм, ограниченных друг от друга Z – пластинками, которые сформированы белком  $\alpha$  – актомином. Саркомер – это функциональная единица мышцы. Каждый саркомер построен из белковых нитей (филаментов) двух типов – толстых и тонких нитей. Основным белком толстых нитей является миозин, а тонких актин, тропонин, тропомиозин.

Согласно современным данным биохимический цикл сокращения и расслабления любого типа мышц состоит из пяти стадий:

1. Головки миозина нагружаются молекулами АТФ.
2. Свободно вращаясь под большим углом, головки миозина контактируют с F – актином, образуя с осью фибриллы угол около  $90^\circ$ .
3. Ассоциация головок миозина с актином приводит к активации АТФ-азы, к гидролизу АТФ и освобождению АДФ и неорганического фосфата. Это меняет угол взаимосвязи головок миозина с актином с  $90^\circ$  до  $45^\circ$  и приводит к продвижению актина на 10-15 нм в направлении центра саркомера т.е. меняется конформация белков комплекса F – актин – миозин – происходит сокращение.
4. Новые молекулы АТФ связываются с головками миозина комплекса миозин – F – актин.
5. Комплекс миозин – АТФ обладает низким сродством к актину, что приводит к отделению головок миозина от F – актина – восстанавливается исходное состояние белков толстых и тонких нитей саркомеров – происходит расслабление.

По этим принципам происходит сокращение и расслабление любых мышц. Единственным лимитирующим фактором мышечного сокращения и расслабления является АТФ, а главным регулятором этих процессов являются ионы  $\text{Ca}^{++}$ , которые накапливаются в цистернах саркоплазматического ретикулума в комплексе со специальным Са связывающим белком кальсеквестрином.

Болезни мышечной ткани, сопровождающиеся атрофией, характеризуются увеличением уровня креатина в крови и появлением его в моче – креатинурия. Уровень креатина зависит от скорости его синтеза и превращения в креатинин. Креатинин также выводится с мочой. Креатинин образуется при не ферментативном дефосфорилировании креатиндосфата. При мышечных дистрофиях выделение креатина из организма увеличивается, а креатинина уменьшается. Это, вероятно, связано со снижением скорости образования креатинфосфата в мышцах.

#### 4. Иллюстративный материал:

Презентация в среде power point

#### 5. \*Литература основная и дополнительная:

#### 6. Вопросы обратной связи:

1. Какие необычные белки входят в химический состав нервных клеток?

|                                                                                                      |                                                                                   |                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| O'NTÜSTIK-QAZAQSTAN<br><b>MEDISINA<br/>AKADEMIASY</b><br>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ |  | SOUTH KAZAKHSTAN<br><b>MEDICAL<br/>ACADEMY</b><br>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                          |                                                                                   |                                                                                                |
| Лекционный комплекс                                                                                  |                                                                                   |                                                                                                |
|                                                                                                      |                                                                                   |                                                                                                |

46/ ...  
1 из 25 стр

2. Что являются медиаторами синапсов, передающих тормозящий сигнал?
3. Как возникает нервный импульс?
4. Как передается нервный импульс через синаптические системы?
5. Что является медиатором сенсорных и облегчающих нейронов?
6. Какие белки входят в состав мышечной ткани?
7. Объясните особенности строения молекулы миозина.
8. Из каких белков образован тонкий филамент мышечной ткани?
9. Как осуществляется сокращение и расслабление скелетных мышц?
10. При какой болезни мышечной ткани наблюдается креатинурия?

## Лекция 15

**1. Тема: Введение в клиническую биохимию. Фармацевтическая биохимия.**

**2. Цель лекции:** Ознакомить студентов с задачами клинической и фармацевтической биохимии. Обсудить последовательность проведения биохимических исследований.

**3. Тезисы лекции: Введение в клиническую биохимию.** Клиническая биохимия – это прикладной раздел биохимии, изучающий состояние биохимических процессов в организме человека для выяснения механизма развития болезни и оценки состояния его здоровья. Клиническая биохимия является составной частью практической медицины. Однако, возможности изучения причины, т.е. этиологии заболевания и механизма его развития, т.е. патогенеза, с помощью биохимических методов в клетках, тканях и органах человека весьма ограничены и составляют малую часть клинко-биохимических исследований, так как эти исследования необходимо проводить не в ущерб человеку. Поэтому в клинике биохимические лабораторные исследования используются в основном для оценки состояния здоровья человека; этиологию и патогенез обменных нарушений изучают на моделях заболеваний в эксперименте. Эту задачу выполняет патологическая биохимия, или патобиохимия, на данных которой основываются знания клинической биохимии.

### **Назначение клинко-биохимических исследований:**

- 1) ранняя диагностика и постановка дифференциального диагноза заболевания;
- 2) характеристика течения и прогноза заболевания;
- 3) контроль эффективности лечебных и профилактических мероприятий;
- 4) изучение молекулярных механизмов развития заболевания.

### **Материалом для клинко-биохимических исследований служат:**

- 1) биологические жидкости внутренних сред организма: кровь, спинно-мозговая жидкость, лимфа, внутрисуставная жидкость;
- 2) экскреты: моча, желчь, слюна, желудочный и кишечный соки, кал, пот, слезная жидкость, женское молоко и молозиво, семенная жидкость, слизистые выделения;
- 3) кусочки ткани или биоптаты, т.е. взятые прижизненно с помощью специальных инструментов или во время хирургических вмешательств.

Наиболее частным объектом биохимических исследований в клинике являются кровь и моча; реже анализируются другие жидкости и экскреты, а также ткани человека.

### **Основные группы биохимических показателей, определяемых в клинике:**

- 1) содержание макромолекул, мономеров и некоторых продуктов их обмена;
- 2) активность ферментов и изоферментов;
- 3) содержание витаминов коферментов и продуктов их обмена;
- 4) содержание воды и минеральных веществ;

|                                                                                                                   |  |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p> ONTÜSTIK-QAZAQSTAN<br/> <b>MEDISINA<br/> AKADEMIASY</b><br/> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ </p> |  | <p> <br/> <b>SKMA</b><br/> -1979-<br/>  </p> | <p> SOUTH KAZAKHSTAN<br/> <b>MEDICAL<br/> ACADEMY</b><br/> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» </p> |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                                       |  |                                                                                                                                                                                                                | 46/ ...                                                                                                      |
| Лекционный комплекс                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                | 1 из 26 стр                                                                                                  |

5) содержание внеклеточных регуляторов-гормонов, гормоноидов, нейромедиаторов, гуморальных регуляторов и продуктов их обмена.

#### **Фармацевтическая биохимия.** Фармацевтическая биохимия

представляет собой совокупность биохимических знаний, используемых в решении задач фармации. Биохимические исследования необходимы при разработке рациональных лекарственных форм, стандартизации и контроле качества лекарств, анализе и производстве лекарственных средств, поиске новых лекарственных средств и оценке эффективности на основе изучения их метаболизма. В решении этих задач биохимия тесно сотрудничает с фармацевтическими науками: с технологией лекарств – в области биологического обоснования конкретных лекарственных форм для данного лекарственного средства или их комбинации; с фармацевтической химией – в вопросах обоснования биохимических методов стандартизации и контроля качества лекарств, анализа и синтеза лекарственных веществ; с фармакологией и токсикологией – в вопросах метаболизма лекарств и ядов. Каждое новое лекарственное вещество, облеченное в определенную лекарственную форму, требует всесторонних исследований, рассматривающих поведение его в организме. Создание общей теории метаболизма лекарства в организме фактически основывается на деятельности ферментных систем на различных этапах контакта лекарства с организмом и специфического взаимодействия с природными процессами регуляции. Роль биохимии в этих вопросах неопределима. Знание особенностей ферментативных превращений лекарств в организме позволит обосновать целесообразность использования определенной лекарственной формы для эффективного влияния препарата на определенный орган или ткань, вскрыть причины неадекватного эффекта его и помочь оценить действующее начало лекарств.

Стандартизация и контроль качества лекарств являются важной стороной деятельности фармацевтической службы. Для стандартизации препаратов природного происхождения, относящихся по своему действию к группе биорегуляторов (гормоны, гормоноиды, витамины), используются химические и биологические способы стандартизации. Обычно биологическая стандартизация заменяется химической, если разработаны точные физико-химические методы определения данных препаратов. Однако для ряда препаратов, например, белковых гормонов, приемлема только биологическая стандартизация, поскольку, определяя химическими методами содержание этих гормонов в образцах препаратов, нельзя дать оценку их биологической активности.

В фармацевтической промышленности, аналитической химии и медицине широко применяются в качестве аналитических реагентов иммобилизованные ферменты. Для ферментного анализа веществ характерны безвредность и высокая специфичность.

Иммобилизованные ферменты нашли применение в химико – фармацевтической промышленности для синтеза лекарственных средств. Ферменты позволяют быстро, специфично и без побочных продуктов осуществлять синтез веществ.

Оптимальное действие лекарственного вещества на организм зависит от лекарственной формы, в которой оно применяется. Одним из условий выбора лекарственных форм при использовании любого лекарственного вещества является знание условий биологической среды, с которой контактирует вводимое лекарство, т.е. ферментного состава и физико – химических свойств биологических жидкостей ротовой полости, желудка и кишечника (для энтеральных лекарственных форм) и внутренних сред организма (для парентеральных лекарственных форм).

#### **4. Иллюстративный материал:**

Презентация в среде power point.

|                                                                                                       |                                                                                   |                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>QNTÜSTIK-QAZAQSTAN<br/>MEDISINA<br/>AKADEMIASY<br/>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p> |  | <p>SOUTH KAZAKHSTAN<br/>MEDICAL<br/>ACADEMY<br/>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p> |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                           |                                                                                   |                                                                                                  |
| Лекционный комплекс                                                                                   |                                                                                   |                                                                                                  |
|                                                                                                       |                                                                                   | 46/ ...                                                                                          |
|                                                                                                       |                                                                                   | 1 из 27 стр                                                                                      |

## 5. Литература:

## 6. Контрольные вопросы:

1. Что изучает клиническая биохимия?
2. В каких целях используются лабораторные биохимические исследования?
3. Перечислите материалы для клинико-биохимических исследований.
4. Какие группы биохимических показателей определяются в клинике?
5. Что изучает фармацевтические биохимия?
6. Для чего необходимо изучать особенности ферментативные превращения лекарств в организме?

### На русском языке

#### Основная:

1. Биохимия, под ред. Чл.-корр. РАН, проф. Е.С. Северина.- М., 2011
2. Тапбергенов С.О, Тапбергенов Т.С. «Медицинская и клиническая биохимия».- Эверо, 2012.
3. Тапбергенов С.О. Медицинская биохимия.- Астана, 2001.
4. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.- М., 2007.
5. Николаев А.Я. Биологическая химия. Москва, М., 2007

#### Дополнительная:

1. Комов В.П. Биохимия: учеб. Для вузов-М., 2008
2. Кухта В.К. Основы биохимии – М., 2007
3. Биохимия. Тесты и задачи: Учебное пособие для студентов медвузов, под ред. Чл.-корр. РАН, проф. Е.С. Северина.- М., 2005.
4. Биохимия в вопросах и ответах. Под. Ред. чл.-корр. НАН РК, д.х.н., проф. С.М.Адекенова.- Алматы, 2011.

### На казахском языке

#### Основная:

1. «Биохимия» Е.С. Севериннің ред. басшылығымен, «ГЭОТАР, Медиа», 2014ж;
2. Тапбергенов С.О. Медициналық биохимия –Алматы, 2011
3. Сейтембетов Т.С. Биологиялық химия-Алматы 2011
4. Сеитов З.С., Биохимия, - Алматы, 2012

#### Дополнительная:

1. Биохимия сұрақтары мен жауаптары. ҚР ҰҒА корр., проф. С.М. Адекеновтің ред. басшылығымен.-Астана, 2003.
2. Г.К.Асилбекова, А.Б.Ордабекова Гормондар биохимиясы – Шымкент, 2012
3. Кенжебеков П.К. Биологиялық химия – Шымкент, 2005

### На английском языке

1. Baynes John W. Medical biochemistry : textbook / John W. Baynes, Marek H. Domiczak. - 4thed. - Philadelphia : Elsevier, 2014. - 636 p. Экземпляры: всего:40 - ЧЗ-1(10), ЧЗ-3(1), АУЛ(29)
2. Ferrier Denise R. Biochemistry: Lippincott's Illustrated Reviews : textbook / Denise R. Ferrier. - 7th ed. - Philadelphia : Wolters Kluwer, 2017. - 567 p. Экземпляры: всего:25 - ЧЗ-1(10), ЧЗ-3(1), АУЛ(14)
3. R. H. Garrett, Grisham C. M., «Biochemistry», 2012
4. Harvey R. A. [ed. by], Lippincott's Illustrated Reviews: «Biochemistry» /, 2013
5. V. W. Rodwell [et al.], Harper`s Illustrated «Biochemistry», 2015
6. M. Lieberman, A. Marks, A. Peet., Lieberman M. Mark`s «Basic Medical
7. Biochemistry A Clinical Approach» - 4th ed., 2015
8. Lehninger « Principles of biochemistry», Fourth Edition, David L.Nelson, Michael M. Cox, 2005.

|                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p> ONTÜSTIK-QAZAQSTAN<br/> <b>MEDISINA</b><br/> <b>AKADEMIASY</b><br/> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ </p> |  |  <p> SOUTH KAZAKHSTAN<br/> <b>MEDICAL</b><br/> <b>ACADEMY</b><br/> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» </p> |
| Кафедра биологии и биохимии                                                                                              |  | 46/ ...                                                                                                                                                                                               |
| Лекционный комплекс                                                                                                      |  | 1 из 28 стр                                                                                                                                                                                           |

### Электронные базы данных

| №  | Название                                                                             | Ссылка                                                                                                           |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Электронная библиотека                                                               | <a href="http://lib.ukma.kz">http://lib.ukma.kz</a>                                                              |
| 2  | Электронный каталог<br>- для внутренних пользователей<br>- для внешних пользователей | <a href="http://10.10.202.52">http://10.10.202.52</a><br><a href="http://89.218.155.74">http://89.218.155.74</a> |
| 3  | Республиканская Межвузовская электронная библиотека                                  | <a href="http://rmebrk.kz/">http://rmebrk.kz/</a>                                                                |
| 4  | Электронная библиотека медицинского вуза» студенческий советник"                     | <a href="http://www.studmedlib.ru">http://www.studmedlib.ru</a>                                                  |
| 5  | Информационная система "Параграф» раздел "Медицина"                                  | <a href="https://online.zakon.kz/Medicine">https://online.zakon.kz/Medicine</a>                                  |
| 6  | Электронный источник правовой информации " закон»                                    | <a href="https://zan.kz">https://zan.kz</a>                                                                      |
| 7  | Научная электронная библиотека                                                       | <a href="https://elibrary.ru/">https://elibrary.ru/</a>                                                          |
| 8  | «BooksMed» электронды кітапханасы                                                    | <a href="http://www.booksmed.com">http://www.booksmed.com</a>                                                    |
| 9  | «Web of science» (Thomson Reuters)                                                   | <a href="http://apps.webofknowledge.com">http://apps.webofknowledge.com</a>                                      |
| 10 | «Science Direct» (Elsevier)                                                          | <a href="https://www.sciencedirect.com">https://www.sciencedirect.com</a>                                        |
| 11 | «Scopus» (Elsevier)                                                                  | <a href="http://www.scopus.com">www.scopus.com</a>                                                               |
| 12 | PubMed                                                                               | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>                            |