

ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

Կենսաքիմիայի ամբիոն

ԿԵՆՍԱԳՔԻՄԻԱ

պրոֆ. Մ.Ի.ԱՂԱԶԱՆՈՎԻ խմբագրությամբ

II ՄԱՍ

*Ուսումնական ձեռնարկ
բժշկական համալսարանի ուսանողների համար*

Երևան

Երևանի Մ. Հերացու անվան պետ. բժշկ. համալս. հրատ.
2013

ՀՏԴ 577.1(07)
ԳՄԴ 28.072 ց7
Կ 414

**Հաստատված է
ԵՊԲՀ բժշկակենսաբանական առարկաների
ցիկլային մեթոդական հանձնաժողովի
նիստում, արձանագրություն թիվ**

Ուսումնական ձեռնարկի հեղինակներ՝

1-ին գլուխ՝ Մ.Ս.Մացոյան, Վ.Ս.Գրիգորյան, Լ.Ս.Բարսեղյան,

2-րդ գլուխ՝ Կ.Բ.Ենկոյան,

3-րդ գլուխ՝ Ա.Լ.Շալջյան, Ա.Վ.Մահարյան,

4-րդ գլուխ՝ Ա.Լ.Շալջյան, Ա.Վ.Մահարյան,

5-րդ գլուխ՝ Հ.Ռ.Ալավերդյան, Գ.Ս.Վարդանյան:

Գրախոսներ՝

ԵՊԲՀ-ի բժշկական քիմիայի ամբիոնի վարիչ,
պրոֆ.Մ.Ս. Մելքոնյան,
ՀՀ ԳԱԱ կենսաքիմիայի ինստիտուտի տնօրեն,
պրոֆ. Գ.Ա. Գևորգյան

Լեզվաբան խմբագիր՝ Բան.գ.թ., դոցենտ Հ.Վ. Սուրբասյան

***Համակարգչային ձևավորող
և տեխնիկական խմբագիր՝***

Շ.Պ.Գալստյան

Կ 414

Կենսաքիմիա: ՈԻւ. ձեռնարկ բժշկական
համալսարանի ուսանողների համար/
Հեղինակային խումբ: Խմբ. կ.գ.դ., պրոֆ.
Մ.Բ.Աղաջանով,-Եր: Երևանի Մ.Հերացու
անվան պետ. բժշկ. համալս. հրատ., 2013.
II մաս. - 360 էջ:

Ուսումնական ձեռնարկը նախատեսված է բժշկական համալսարանի ուսանողների համար: Այն կարող է օգտակար լինել նաև մագիստրոսներին, ռեզիդենտներին և երիտասարդ մասնագետներին:

ՀՏԴ 577.1(07)

ԳՄԴ 28.072 ց 7

ISBN978-9939-65-051-7

© ԵՊԲՀ, 2013

ՆԱԽԱԲԱՆ

Ուսումնամեթոդական ձեռնարկը նախատեսված է բժշկական համալսարանի ուսանողների համար: Այն կարող է օգտակար լինել նաև մագիստրոսների, ասպիրանտների համար:

Ձեռնարկը ներառում է 5 գլուխ՝ համապատասխան ենթաբաժիններով, բաժիններին վերաբերող լաբորատոր աշխատանքներով և նյութի ինքնաստուգմանն անհրաժեշտ թեստերով ու իրավիճակային խնդիրներով:

Ձեռնարկի բաժինները նորացված են և համապատասխանում են կենսաքիմիայի ժամանակակից պահանջներին և հազեցված են կլինիկական կենսաքիմիային վերաբերող նորագույն տեղեկություններով:

Բաժիններում կենսաքիմիական գործընթացները այնպես են ներկայացված, որ հնարավորություն են տալիս ամբողջական պատկերացում կազմելու կլինիկական և տեսական նյութի կապի մասին:

ԳԼՈՒԽ 1

ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԲՆՈՒԹԱԳՐՈՒՄԸ ԵՎ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ

Լիպիդների (ճարպերի) դասն օրգանական միացությունների մեծ և բավականին բազմազան խումբ է, որոնց միավորում է հիդրոֆոբությունը: Լիպիդները լուծվում են չբևեռացված օրգանական լուծիչներում՝ եթերում, ացետոնում, սպիրտում և այլն:

Դրանք բջջաթաղանթի կարևորագույն կառուցվածքային մասն են, ունեն ենթագետիկ նշանակություն. 70 կգ քաշով մարդու պահեստային ճարպերի քանակը 12 կգ/133000 կկալ է, որը բավարար է 8 շաբաթվա ընթացքում հիմնական փոխանակությունն ապահովելու համար:

Լիպիդների կարգավորիչ ֆունկցիայում իրենց դերն ունեն պրոստագլանդինները, լեյկոտրիենները, սեռական հորմոնները, կորտիկոստերոիդները, A, D, E, K ճարպալույծ վիտամինները: Կենսաթաղանթի բաղադրության մեջ մտնող լիպիդները նույնպես կարող են կարգավորիչ դեր կատարել: Կենսաթաղանթի կառուցվածքը և ֆունկցիաները որոշվում են քանակական և որակական կազմով, լիպիդ-լիպիդ, լիպիդ-սպիտակուց փոխհարաբերություններով: Թաղանթային լիպիդները ներկառուցված շատ ֆերմենտների ալոստերիկ էֆեկտորներ են:

1.1. ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ

Կառուցվածքով լիպիդները բարձրագույն կարբոնաթթուների բարդ եթերներ կամ պոտենցիալ բարդ եթերներ են:

Լիպիդների դասը կարելի է բաժանել երեք հիմնական ենթադասերի՝

1. պարզ լիպիդների,
2. բարդ լիպիդների,
3. լիպիդի ածանցյալների:

1.1.1. ՊԱՐԶ ԼԻՊԻԴՆԵՐ

Պարզ լիպիդների հիդրոլիզի արգասիքները *սպիրտներն ու կարբոնաթթուներն (ճարպաթթուներն) են*, որոնք բաժանվում են 2 խմբի՝ *հազեցած (ճարպաթթուները չեն պարունակում կրկնակի կապեր) և չհազեցած:*

Չհազեցած ճարպաթթուները պարունակում են մեկ կամ մի քանի կրկնակի կապեր, որոնք ունեն *ցիս կոնֆիգուրացիա:*

Մարդու օրգանիզմի լիպիդներից առավել կարևոր են՝ հազեցած ճարպաթթուներից՝ *պալմիտինաթթուն և ստեարինաթթուն*, իսկ չհազեցածներից՝ *օլեինաթթուն, լինոլաթթուն, լինոլենաթթուն և արախիդոնաթթուն: Լինոլաթթուն, լինոլենաթթուն* պատկանում են անփոխարինելի (եսենցիալ) ճարպաթթուների դասին, քանի որ մարդու օրգանիզմում չեն սինթեզվում և ներմուծվում են սննդի հետ, օրական մոտ 5 գ քանակով: Դրանք հիմնականում հանդիպում են բուսական յուղերում և պայմանականորեն միավորված են *«վիտամին F»* խմբում:

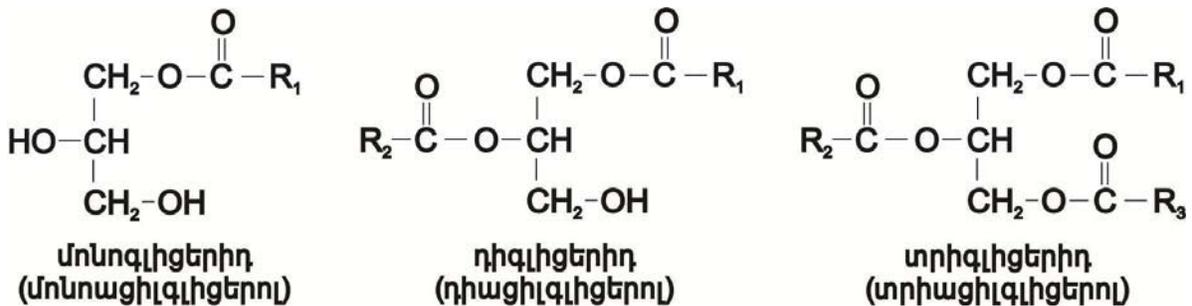
Օրգանիզմում *լինոլաթթուն* վերածվում է *արախիդոնաթթվի*, հետևաբար, եթե սննդի հետ ընդունում ենք բավարար քանակությամբ լինոլաթթու, ապա օրգանիզմի համար արախիդոնաթթվի պահանջը կարող է ամբողջությամբ բավարարվել:

Սննդում անփոխարինելի ճարպաթթուների անբավարարության կամ բացակայության դեպքում կարող է զարգանալ թեփուկավոր դերմատիտ, որը հեշտությամբ բուժվում է լինոլաթթվի պրեպարատով: *Անփոխարինելի ճարպաթթուներն օգտագործվում են որպես պրոստագլանդինների և լեյկոտրիենների կենսասինթեզի նախորդներ*, ինչպես նաև մտնում են բջջի լիպիդների (գլիցերոֆոսֆոլիպիդների) կառուցվածքի մեջ, դրանք հատկապես կարևոր

են միտոքոնոդրիալ թաղանթի կառուցվածքի ձևավորման համար և մեծ քանակությամբ հայտնաբերված են բազմացման օրգաններում:

Պարզ լիպիդներից են **ճարպերը**:

Չեզոք ճարպերը գլիցերոլի (եռատոմ սպիրտ) և բարձրամոլեկուլային ճարպաթթվի բարդ եթերներ են: Եթե ճարպաթթուներով էսթերացված են գլիցերինի բոլոր երեք հիդրօքսիլ խմբերը, ապա միացությունը կոչվում է տրիացիլգլիցերոլ (տրիգլիցերիդ), եթե երկուսը՝ դիացիլգլցերոլ (դիգլիցերիդ), մեկը՝ մոնոացիլգլիցերոլ (մոնոգլիցերիդ)՝



R_1, R_2, R_3 ացիլ ռադիկալները կարող են լինել սույնը կամ տարբեր:

Տրիացիլգլիցերոլի հալման ջերմաստիճանը բարձրանում է հազեցած ճարպաթթուների քանակի և մնացորդի երկարության մեծացմանը զուգընթաց: Կենդանական ճարպերը պարունակում են նշանակալից քանակությամբ հազեցած ճարպաթթուներ, սենյակային ջերմաստիճանում դրանք պինդ են: Այն ճարպերը, որոնց բաղադրության մեջ մտնում են չհազեցած ճարպաթթուներ, սենյակային ջերմաստիճանում հեղուկ են: Մարդու ճարպի 70 %-ը կազմում է օլեինաթթուն, որի պատճառով այն մարմնի ջերմաստիճանում հեղուկ է (հալվում է 15°C -ում):

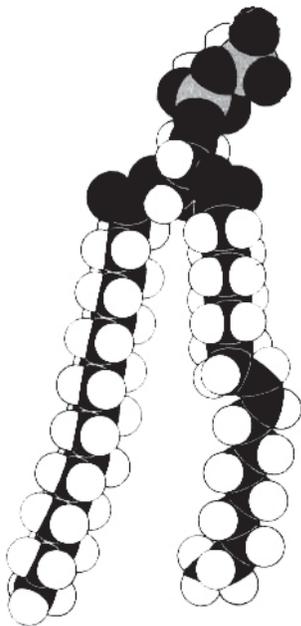
Ենթամաշկի ճարպային շերտում ավելի շատ են հազեցած, իսկ լյարդի ճարպերում՝ չհազեցած ճարպաթթուները: Օրգանիզմում տրիացիլգլիցերոլները հիմնականում կուտակվում են ադիպոցիտներում: Տրիացիլգլիցերոլների գլխավոր ֆունկցիաներն են՝

- Էներգետիկ նյութի պահեստավորումը,
- ջերմամեկուսացումը,
- մեխանիկական պաշտպանիչ ֆունկցիան:

1.1.2. ԲԱՐՂ ԼԻՊԻԴՆԵՐ

Բացի սպիրտներից և կարբոնաթթուներից, բարդ լիպիդների հիդրոլիզից առաջանում են նաև այլ նյութեր՝ ֆոսֆորական թթու, ածխաջրեր, ծծմբական թթու, ազոտային հիմքեր և այլն: Բարդ լիպիդները բաժանվում են հետևյալ խմբերի՝

1. *գլիցերոֆոսֆոլիպիդներ,*
2. *սֆինգոլիպիդներ՝*
 - ա) *սֆինգոֆոսֆոլիպիդներ,*
 - բ) *գլիկոսֆինգոլիպիդներ,*
3. *ստերիններ (ստերոիդներ):*



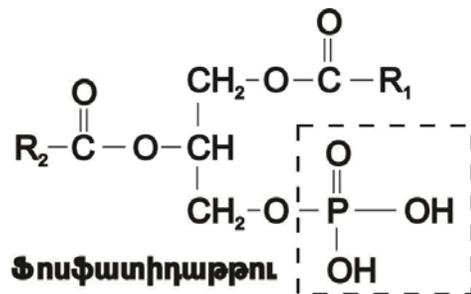
Բարդ լիպիդների կառուցվածքի կազմավորման տարբերիչ հատկությունը նրանց ամֆիֆիլությունն է, որը պայմանավորված է *հիդրոֆիլ և հիդրոֆոբ* խմբերի միաժամանակյա առկայությամբ: *Հիդրոֆիլ մասը* կոչվում է *բևեռային գլխիկ*, իսկ *հիդրոֆոբ մասը՝ ածխաջրածնային պոչիկ (տե՛ս նկ. 1):*

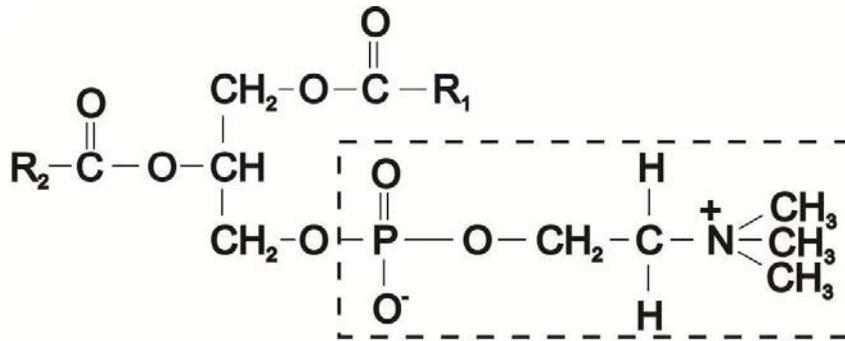
Նկ. 1.1. Ֆոսֆոլիպիդի տարածական մոդելը:

1. *Գլիցերոֆոսֆոլիպիդները* ֆոսֆատիդատի (դիացիլգլիցերոլ-3-ֆոսֆատի) ածանցյալներ են:

Բոլոր լիպիդներից ֆոսֆոգլիցերիդներն ավելի բևեռային են: *Ֆոսֆատիդատը* տրիացիլգլիցերոլների և ֆոսֆոլիպիդների սինթեզի միջանկյալ միացությունն է:

ա) *Ֆոսֆատիդիլխոլինը* ֆոսֆատիդատի խոլինային ածանցյալն է:



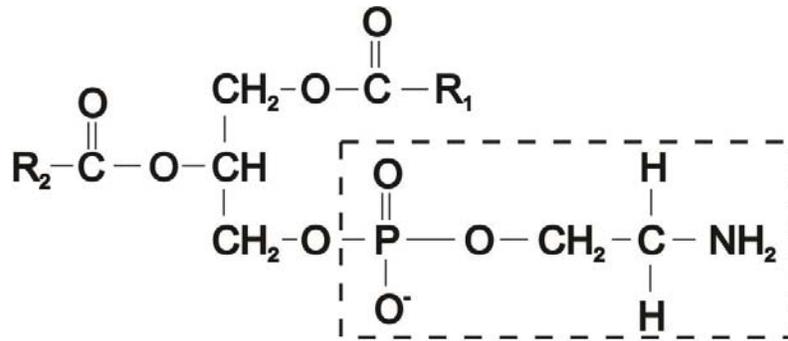


Ֆոսֆատիդիլխոլին

Սրանք մեծ քանակությամբ առկա են տարբեր հյուսվածքների բջիջներում, թաղանթի կառուցվածքի բաղադրիչներ են: **Ֆոսֆատիդիլխոլինը** մեծ քանակությամբ առկա է ձվի դեղնուցում:

Դիպալմիտիլֆոսֆատիդիլխոլինը մակերեսային ակտիվ ազեոտ է, որն իջեցնում է մակերևութային լարվածությունը՝ դրանով խոչընդոտելով թոքերում շնչառական ուղիների ներքին մակերեսների սմբումը: Դրա բացակայությունը թերիաս սորածնի թոքերում հանգեցնում է շնչառական դիսթրես համախտանիշի զարգացման:

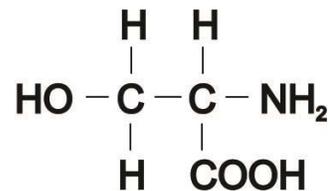
բ) Ֆոսֆատիդիլէթանոլամիններ: Ֆոսֆատիդիլէթանոլամինը ֆոսֆատիդաթթվի և էթանոլամինի (HOCH₂-CH₂-NH₂) ածանցյալն է: Ֆոսֆատիդիլէթանոլամինը մեծ քանակությամբ առկա է ուղեղի լիպիդներում:

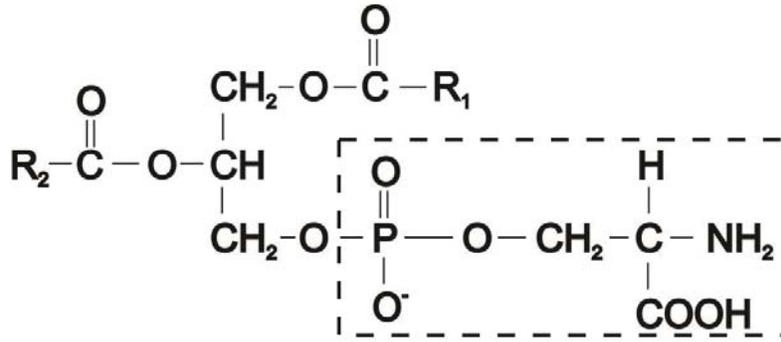


Ֆոսֆատիդիլէթանոլամին

գ) Ֆոսֆատիդիլսերիններ: Որպես ազոտային միացություն՝ ծառայում է սերին ամինաթթվի մնացորդը՝

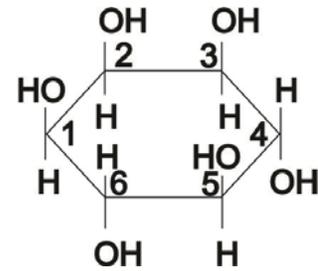
Ֆոսֆատիդիլսերինները մասնակցում են ֆոսֆատիդիլէթանոլամինների սինթեզին:



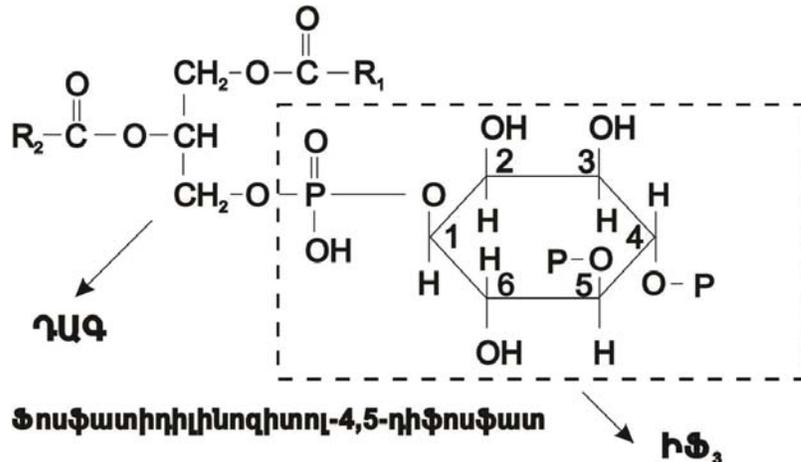


Ֆոսֆատիդիլներին

դ) Ֆոսֆատիդիլհնոզիտոլներ: Դասվում են ֆոսֆատիդատի ածանցյալների խմբին, որում ազոտային հիմքի փոխարեն առկա է վեց-ածխածնային ցիկլիկ սպիրտ՝ հնոզիտոլը:

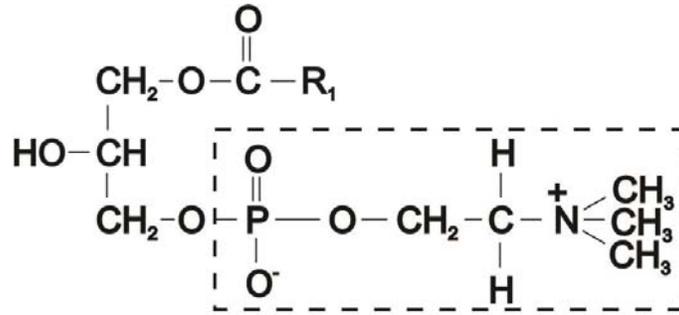


Ֆոսֆատիդիլհնոզիտոլները լայնորեն տարածված են բնության մեջ: Չայտնաբերված են կենդանիների, բույսերի և միկրոօրգանիզմների մեջ: Բջջաթաղանթի կառուցվածքի և ֆունկցիայի կարգավորման մեջ կարևոր դեր է կատարում **ֆոսֆատիդիլհնոզիտոլ-4,5-դիֆոսֆատը**, որը համապատասխան հորմոններով և էֆեկտորներով (որոնք խթանում են ֆոսֆոլիպազա C-ի ակտիվությունը) քայքայվում է դիացիլգլիցերոլի (ԴԱԳ) և հնոզիտոլտրիֆոսֆատի (հՖ₃): Այս երկու միացությունները գործում են որպես ներբջջային երկրորդային միջնորդներ (մեսենջեր) և մասնակցում ազդակի ազդանշանի հաղորդմանը:



ե) Լիզոֆոսֆատիդիլիտոլիններ: Կարևոր դեր են կատարում թաղանթի կառուցվածքի և ֆունկցիայի կարգավորման մեջ: Դրանց ֆիզիոլոգիական կոնցենտրացիան ապահովում է թաղանթի նորմալ թափանցելիությունը՝ խթանելով նյութափոխանակությունը:

Կոնցենտրացիայի բարձրացումն առաջացնում է թաղանթալույծ (մեմբրանոլիտիկ) էֆեկտ, օրինակ՝ օձի թույնի ազդեցությամբ կատարվում է Էրիթրոցիտների հեմոլիզ: Օձի թույնը պարունակում է **ֆոսֆոլիպազա A₂**, որը Էրիթրոցիտների թաղանթի **ֆոսֆատիդիլխոլինը** վերածում է **լիզոֆոսֆատիդիլխոլինի**



Լիզոֆոսֆատիդիլխոլին

Ֆիզիոլոգիական կոնցենտրացիայով լիզոֆոսֆատիդիլխոլինը շատ ֆերմենտների ալոստերիկ էֆեկտոր է, այն մասնակցում է **թաղանթի ֆոսֆոլիպիդների նորացման ինքնակարգավորմանը**, քանի որ իջեցնում է **ֆոսֆոլիպազաների ակտիվությունը** և բարձրացնում **տրանսսացիլազաների ակտիվությունը**: Չայտնի է, որ **լիզոֆոսֆատիդիլխոլինը** գլյուկոզի առկայության դեպքում խթանում է ենթաստամոքսային գեղձի կողմից **ինսուլինի սեկրեցիան**: **Սրտի բջիջների թաղանթներում** լիզոֆոսֆատիդիլխոլինի կոնցենտրացիայի բարձրացումն ուղեկցվում է **առիթմոգեն էֆեկտով**:

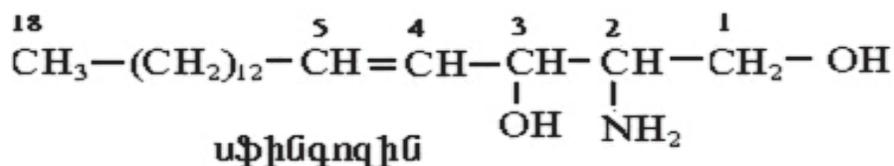
2. Սֆինգոլիպիդների կազմում գլիցերինի փոխարեն **սֆինգոզին սպիրտն է**:

Սֆինգոլիպիդները բաժանվում են՝

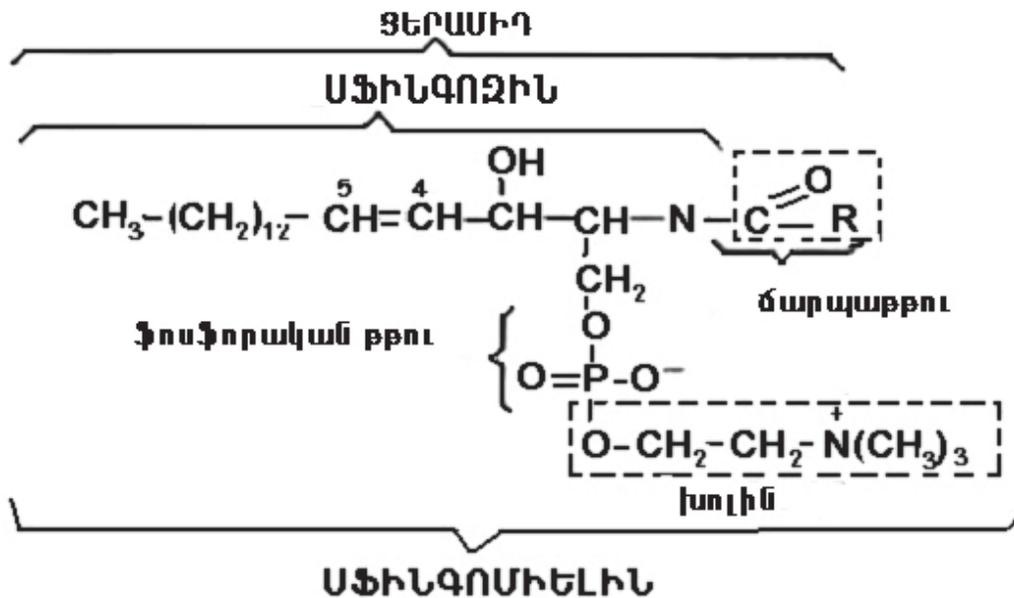
ա) սֆինգոֆոսֆոլիպիդների (սֆինգոմիելիններ),

բ) գլիկոսֆինգոլիպիդների (գլիկոլիպիդներ):

ա) Սֆինգոֆոսֆոլիպիդներ (սֆինգոմիելիններ): Սֆինգոմիելինների հիդրոլիզից առաջանում է մեկ մոլեկուլ երկատոմանի չհագեցած ամինասպիրտ սֆինգոզին, մեկ մոլեկուլ ազոտային հիմք խոլին, ճարպաթթվի մնացորդ և մեկ մոլեկուլ ֆոսֆորական թթու:

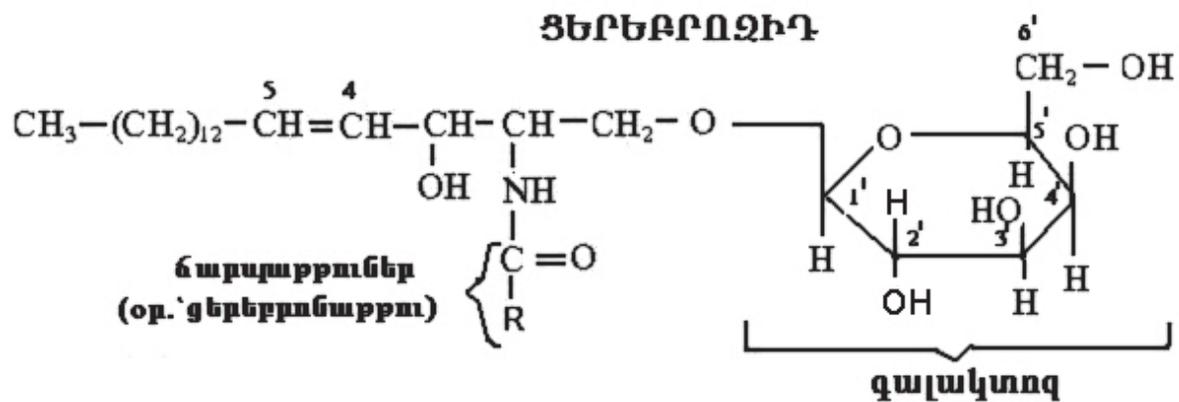


Դրանք կան կենդանական և բուսական բջիջների թաղանթում: Դրանցով հատկապես հարուստ է սյարդային հյուսվածքը (միելինային թաղանթ): **Սֆինգոմիելիններ** հայտնաբերված են երիկամներում, լյարդում և այլ հյուսվածքներում:



բ) Գլիկոսֆինգոլիպիդները (գլիկոլիպիդներ) լայնորեն տարածված են սյարդային հյուսվածքների բջիջներում, մասնավորապես ուղեղում: Դրանք կենտրոնացված են պլազմատիկ թաղանթների արտաքին մակերեսին: Գլիկոլիպիդները ներկայացված են երկու խմբերով՝ **ցերեբրոզիդներ և գալակտոզիդներ:**

1. Ցերեբրոզիդները սֆինգոզիևի, ճարպաթթվի, գալակտոզի կամ պյուկոզի միացություններ են:



Ցերեբրոզիդի պարունակությունը **մեծ է թաղանթներում, ուղեղի սպիտակ նյութում**, որտեղ ածխաջրատային բաղադրիչները մըտ-

նում են բջջային մակերևույթի ածխաջրերի թվի մեջ: ***Յերեբրոզիդի*** բաղադրության մեջ մտնող ճարպաթթուները պարունակում են 24 ածխածին:

Սֆինգոմիելինի հետ մեկտեղ ցերեբրոզիդը նաև միելինոլիպիդ է՝ միելինային թաղանթի բաղադրիչ: Հաստատված է, որ ճարպաթթուների երկար ածխաջրածնային շղթաների միջև հիդրոֆոբ փոխազդեցության ուժերը մեծ դեր են կատարում թաղանթի կայունության ապահովման մեջ: ***Յերեբրոզիդի*** ճարպաթթվային կազմը փոխվում է ***օևտոգենեզի*** ընթացքում: ***Անհաս ուղեղում*** գերակշռում են ***պալմիտինաթթուն, ստեարինաթթուն և օլեինաթթուն***: Չարգացմանը զուգընթաց մեծանում է ***լիզոնցերինաթթվի, ներվոնաթթվի*** և դրանց ***հիդրօքսիթթուների քանակը***:

2. Գանգլիոզիդները բազմաբաղադրիչ համակարգեր են, որոնք պարունակում են մետաբոլիկ առումով իներտ ցերամիդային մաս, որը ներառում է սֆինգոզին սպիրտ, ճարպաթթու և արագ փոխարկվող հիդրոֆիլ օլիգոսախարիդային մաս՝ կազմված գլյուկոզից, գալակտոզից, N-ացետիլ-գալակտոզամինից, N-ացետիլ-նեյրամինաթթվից (սիալաթթվից):

Օլիգոսախարիդային մասը փոփոխական է նրանում եղած բաղադրիչների քանակով. առավելագույն թիվը 9-ն է, իսկ նվազագույնը՝ 2-ը: Այդ բաղադրիչների տարբերակումները ստեղծում են գանգլիոզիդի տարբեր մոլեկուլային ձևեր: Ներկայումս հայտնի են մոտ 12-ը: Պայմանավորված գանգլիոզիդի կազմի մեջ մտնող սիալաթթվի մոլեկուլների մնացորդների քանակով (1-5)՝ դրանք բաժանվում են ***մոնո-, դի-, տրի-, տետրա- և պենտասիալագանգլիոզիդների***:

Գանգլիոզիդները կատարում են մի շարք կարևոր ֆունկցիաներ.

- Ունակ են առաջացնելու միցելներ, որոնք ներառում են մինչև 400 մոնոմեր:

- Դրանց ցերամիդային մասը մխրճված է թաղանթի ինտեգրալ գոտու սպիտակուցների մեջ, որոնց հետ այն առաջացնում է հիդրոֆոբ կապեր: Դրա պատճառով ամուր ամրացված է թաղանթի այդ մասին:

- Ճյուղավորված հիդրոֆիլ օլիգոսախարիդային մասը կողմնորոշված է դեպի միջբջջային տարածություն կամ սինապտիկ

ճեղք, որտեղից այն շոշափուկածն ձգվում է դեպի հարևան թաղանթը:

- Ֆիզիոլոգիական ակտիվության համար առաջին հերթին պատասխանատու են սիալաթթվի անիոնային խմբերը, որոնք թաղանթի մակերեսին ստեղծում են բացասական լիցք:

- Ունակ են փոխազդելու վիրուսների հետ, բակտերիայի տոքսինների, ստրիխնինի, կուրարենի այն քանակի հետ, որը համեմատական է օլիգոսախարիդային մասի կարբօքսիլ խմբերի քանակին:

- Ռեցեպտորներ են և կարող են գործել անտիգենների նման:

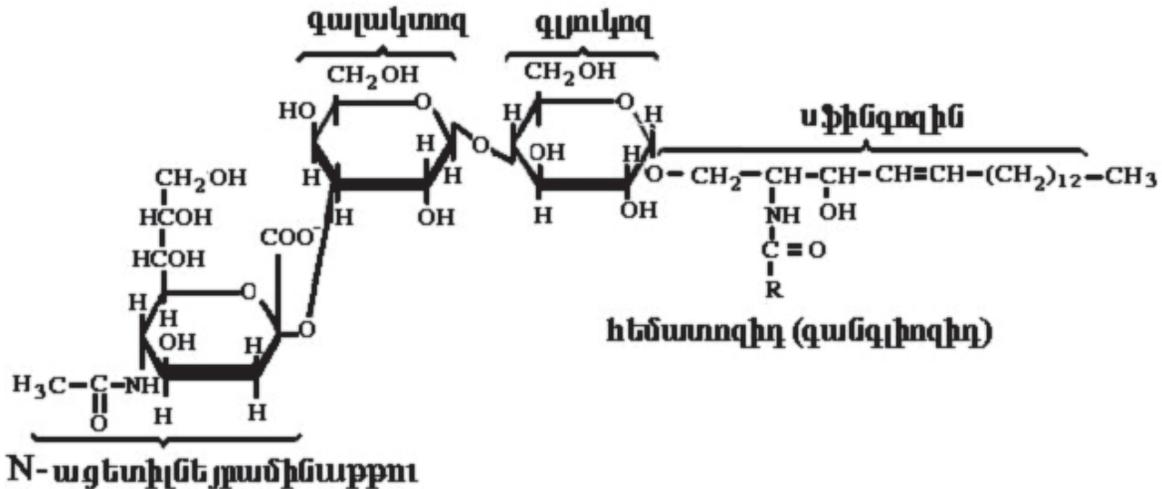
- Դարձելի կերպով կապում են Ca^{2+} -ի իոնները, որը կարևոր դեր է կատարում թաղանթների թափանցելիության կարգավորման և դրանց կառուցվածքի կայունացման մեջ:

- Ունակ են փոխելու Na^+ և K^+ իոնների վերաբաշխումը ուղեղային հյուսվածքում:

- Մարդու աղիքների էպիթելում խոլերայի տոքսինի ռեցեպտորներ են:

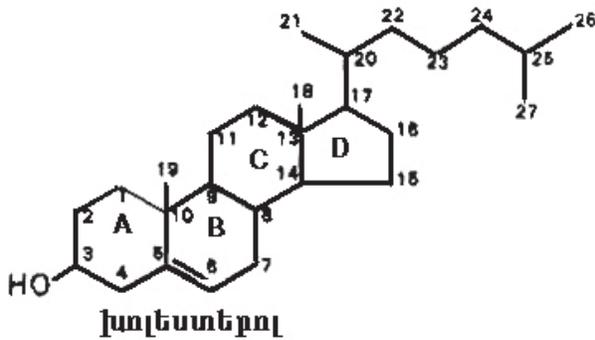
- Ուղեղի գորշ նյութում են և կենտրոնացված են նյարդային ու գլխալ բջիջների պլազմատիկ թաղանթներում:

Հյուսվածքում հանդիպող պարզագույն գանգլիոզիդներից մեկը GM_5 -ն է. այն պարունակում է ցերամիդ, մեկ մոլեկուլ գլյուկոզ, մեկ մոլեկուլ գալակտոզ և մեկ մոլեկուլ սիալաթթու (սկ. 1.2):



Սկ. 1.2. GM_5 -գանգլիոզիդի կառուցվածքը:

3. Ստերինները ցիկլոպենտանպերիդրոֆենանտրենի ածանցյալներ են: **Ստերիններից** են **խոլեստերինը, մակերիկամների կեղևային նյութի հորմոնները, սեռական հորմոնները, լեղաթթուները, վիտամին D₃-ը, սրտային գլիկոզիդը**: Ստերինների գլխավոր ներկայացուցիչը **խոլեստերինն է** (խոլեստերոլ):



խոլեստերոլը պլազմատիկ թաղանթի գլխավոր բաղադրիչներից մեկն է, էական դեր է կատարում լիպիդային ֆազի երկշերտի ձևավորման մեջ: Կենսաթաղանթի կառուցվածքը և ֆունկցիան պայմանավորված է խոլեստերին-սպիտակուց և խոլեստերին-ֆոսֆոլիպիդ հարաբերությամբ: Խոլեստերոլն ազդում է լիպիդային երկշերտի մածուցիկության վրա, դրա պարունակության բարձրացումը հանգեցնում է մածուցիկության մեծացմանը: Խոլեստերոլի փոխադրումը իրականացվում է արյան լիպոպրոտեինների միջոցով: Եթե 3-րդ ածխածնի հիդրօքսիլ խումբը էսթերացված է բարձրակարգ ճարպաթթվով, ապա առաջանում է խոլեստերիդ՝ խոլեստերինի բարդ եթեր (էսթեր):

Հարցեր «ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ» թեմայի վերաբերյալ

1. Ի՞նչ հագեցած և չհագեցած ճարպաթթուներ կան չեզոք ճարպերի կառուցվածքում:
2. Ո՞ր ճարպաթթուներն են ավելի շատ պարունակվում մարդու ճարպում:
3. Ո՞ր ճարպաթթուներն են էսենցիալ և ի՞նչ քանակությամբ է անհրաժեշտ դրանք ընդունել սննդի հետ:
4. Կառուցվածքային ի՞նչ տարբերություններ ունեն ցերեբրոզիդը և գանգլիոզիդը:
5. Ո՞ր լիպիդների կառուցվածքի մեջ է մտնում ցերամիդը:

1.2. ՃԱՐՊԵՐԻ ՆԵՐԾԾՈՒՄԸ ԵՎ ՄԱՐՍՈՒՄԸ:
ՃԱՐՊԵՐԻ ՌԵՍԻՆԹԵԶԸ ԱՂԻՔՆԵՐԻ ԼՈՐՁԱԹԱՂԱՆԹԻ
ԲՋԻՋՆԵՐՈՒՄ: ԽԻԼՈՄԻԿՐՈՆՆԵՐ:
ԱՐՅԱՆ ԼԻՊՈՊՐՈՏԵԻՆՆԵՐ

Նորմալ սնվելու դեպքում 70 կգ քաշով մարդը մեկ օրում պետք է սննդի հետ օգտագործի 80-100գ ճարպ, որից 20-25 գրամը՝ բուսական:

Լիպիդների հիմնական մարսողությունը կատարվում է բարակ աղիքներում, սակայն ճարպերի մարսողությունը կարող է սկսվել ստամոքսում լեզվի հետին մասի գեղձերի կողմից արտադրվող **լինգվալ լիպազայի մասնակցությամբ (lingual lipase):** Ֆերմենտը հիմնականում ազդում է կարճ և միջին չափի շղթայով ճարպաթթուներ պարունակող (մինչև 12C) տրիգլիցերիդների վրա, որոնց վրա ազդում է նաև ստամոքսի լորձային բջիջների կողմից արտադրվող **ստամոքսային լիպազան:** Երկու ֆերմենտների համար էլ օպտիմալ pH-ը տատանվում է 4-ից 6-ի սահմաններում: Այդ «թթվային լիպազաները» կարևոր դեր ունեն նորածինների համար, որոնց միակ սննդատեսակը կաթն է: Այս ֆերմենտները կարևորվում են նաև ենթաստամոքսային գեղձի պաթոլոգիաների դեպքում՝ փոխհատուցելով պանկրեատիկ լիպազայի անբավարարությունը:

Ճարպերի մարսումը կատարվում է հիմնականում **ենթաստամոքսային գեղձի լիպազայի (պանկրեատիկ լիպազա)** ազդեցությամբ, որն արտազատվում է **12-մատնյա աղիքում ոչ ակտիվ վիճակում գտնվող պրոկոլիպազա սպիտակուլցի հետ:** Աղիքների լուսանցքում պրոկոլիպազան տրիպսինի ազդեցությամբ մասնակի պրոտեոլիզով վերածվում է կոլիպազայի, և առաջանում է **լիպազա:կոլիպազա կոմպլեքսը:**

Լիպիդային սննդի մարսողության կարևոր պայմանը էմուլգացիայի պրոցեսն է, որի շնորհիվ մեծանում է սուբստրատի մակերեսը մարսողական ֆերմենտների ազդեցության համար: Էմուլգացիայի պրոցեսին որպես դետերգենտներ մասնակցում են լեղաթթուները:

Պասկրեատիկ լիպազան հաշորդաբար հիդրոլիզում է **ճարպերի բարդ եթերային կապերը 1(α) և 3(γ)դիրքերում 2(β)-մոնոացիլզլիցերոլի և ազատ ճարպաթթվի առաջացմամբ** (նկ.2.3):

2-մոնոացիլզլիցերոլը կարբոքսիէսթերազայի օգնությամբ կարող է մասնակի հիդրոլիզվել գլիցերոլի և ճարպաթթվի:

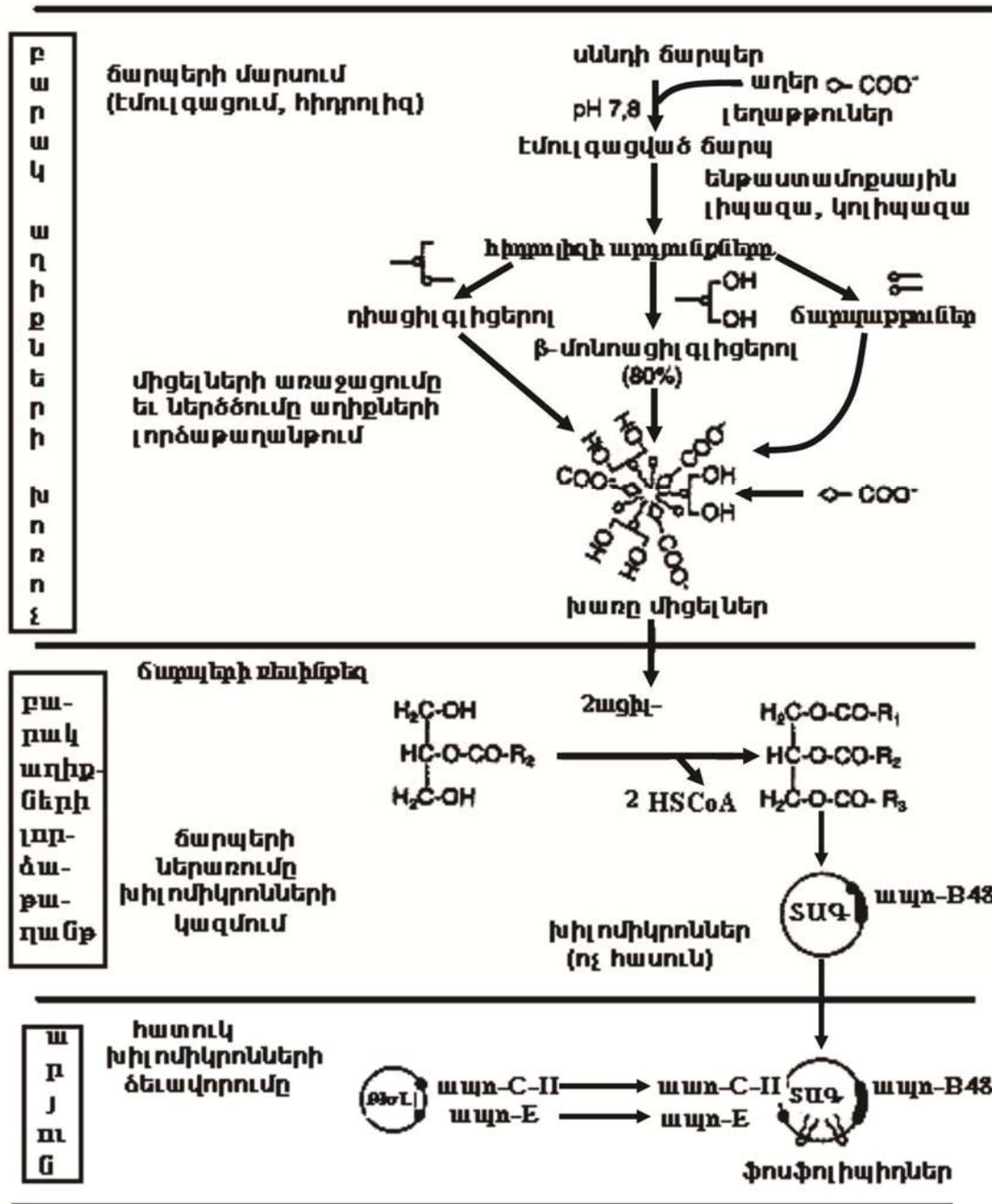
Սննդով ընդունած խոլեստերոլի մի մասը էսթերիֆիկացված վիճակում է: Խոլեստերոլի էթերների ճեղքմանը մասնակցում է ենթաստամոքսային գեղձի խոլեստերոլ էսթերազա ֆերմենտը, որի ազդեցությամբ առաջանում է ազատ խոլեստերոլ և ճարպաթթու:

Պասկրեատիկ հյուլը պարունակում է նաև ֆոսֆոլիպազա A₂, որը, ինչպես պրոկոլիպազան, ակտիվանում է տրիպսինով: Ֆոսֆոլիպազա A₂-ը ճեղքում է ֆոսֆոլիպիդի 2-րդ դիրքի ճարպաթթուն՝ առաջացնելով **լիզոֆոսֆոլիպիդ**, որի վրա ազդում է **լիզոֆոսֆոլիպազա ֆերմենտը**:

Աղիքներում pH-ի անհարժեշտ արժեքը (~7,8-8) ստեղծվում է **բիկարբոնատով (արտադրվում է ենթաստամոքսային գեղձում)**, որը չեզոքացնում է ստամոքսից եկող թթու պարունակությունը:

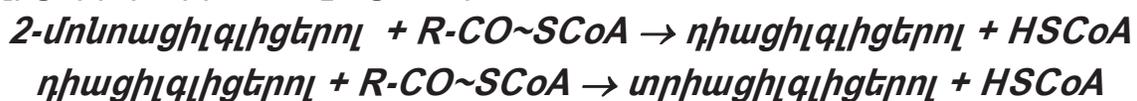


Այսպիսով, ընդունված ճարպի որոշ մասը ներծծվում է **զլիցերոլի, մոտ 3-10%-ը՝ տրիացիլզլիցերիդների**, իսկ հիմնական մասը՝ **2-մոնոացիլզլիցերոլի և ճարպաթթուների ձևով**: Մինչև C₁₀ ազատ ճարպաթթուները ներծծվում են v.porta-ի միջոցով և հասնում լյարդ: **C₁₀-ից բարձր ճարպաթթուները**, ինչպես նաև **մոնոացիլզլիցերոլները և լեղաթթուներն** առաջացնում են **կաթիլ-միցելներ**, որոնք ներծծվում են աղիքի լորձաթաղանթում: Այդ միցելների կառուցվածքում հիդրոֆոբ միջուկը (ճարպաթթուներ, մոնոացիլզլիցերոլներ) արտաքինից շրջապատված է լեղաթթուներից և ֆոսֆոլիպիդներից կազմված հիդրոֆիլ թաղանթով: Միցելները բարակ աղիքների թավիկների էպիթելի բջիջներում (էնտերոցիտներում) քայքայվում են, իսկ լեղաթթուները v.porta-ով անցնում են լյարդ: **Էնտերոցիտներում** կատարվում է **ճարպի ռեսինթեզ**, որի շնորհիվ սինթեզված ճարպերը կառուցվածքով տարբերվում են **սննդային ճարպերից և հատուկ են կենդանու տվյալ տեսակին**: Դա պայմանավորված է նրանով, որ աղիքի պատում **տրիգլիցերիդների ռեսինթեզին** մասնակցում են ինչպես **էկզոգեն**, այնպես էլ **էնդոգեն ճարպաթթուները** (տե՛ս նկ.1.3):



Նկ. 1.3. Ճարպերի մարսման և ներծծման փուլերը:

Ճարպերի ռեսինիֆիկացումը կատարվում է հետևյալ մեխանիզմով. սկզբում ճարպաթթուներից առաջանում են դրանց ակտիվ ձևերը՝ աֆիլ-CoA (R-CO-SCoA), որից հետո կատարվում է մոնոաֆիլզիցերոլների հաջորդական աֆիլացում դի-, այնուհետև տրիաֆիլզիցերոլների առաջացմամբ:



Էնտերոցիտներում կատարվում է նաև խոլեստերինից և ճարպաթթուներից խոլեստերինի էսթերների սինթեզ՝ ացիլխոլեստերոլ-ացիլտրանսֆերազա (ԱԽԱՏ) ֆերմենտով:

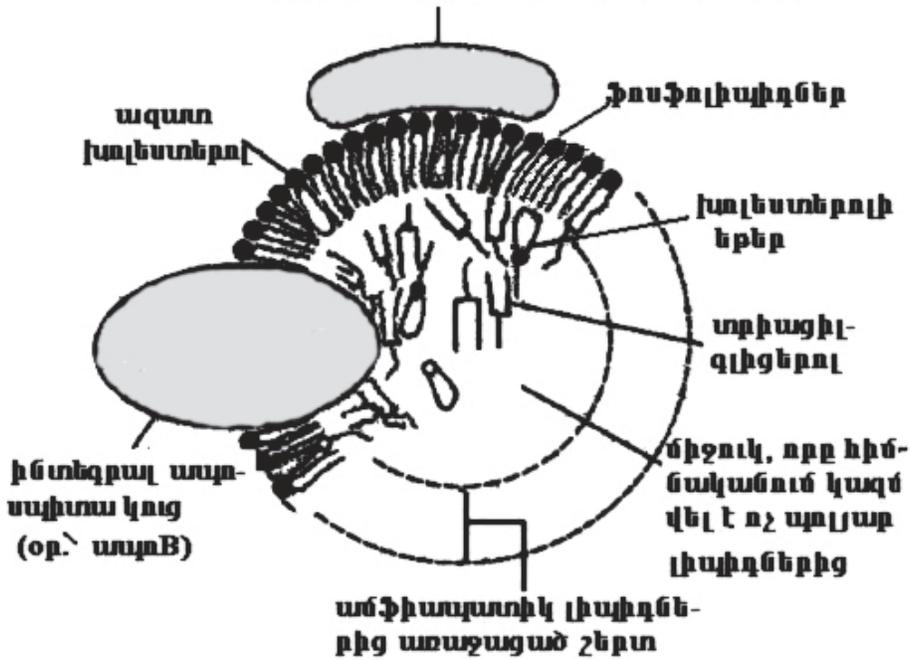
Պանկրեատիկ լիպազայի արտազատման խանգարումը կամ ակտիվության նվազումը, որը նկատվում է ենթաստամոքսային գեղձի բորբոքման դեպքում (պանկրեատիտ), ինչպես նաև ճարպերի էմուլգացման խախտումները՝ պայմանավորված աղիքներում լեղու անբավարար ներմուծմամբ (օրինակ՝ լեղաքարային հիվանդության դեպքում), հանգեցնում են ճարպերի մարսողության և՛ ներծծման արագության նվազմանը, և՛ կղանքում չմարսված ճարպերի ի հայտ գալուն (ստեատորեա): Ճարպերի մարսողության և ներծծման երկարատև խախտման դեպքում նվազում է նաև ճարպալույծ վիտամինների և պոլիենային ճարպաթթուների (վիտ. F) ներծծումը, որոնք սնուցման անփոխարինելի գործոններից են: Արդյունքում զարգանում են հիպովիտամինոզներ՝ համապատասխան կլինիկական ախտանիշներով, օրինակ՝ վիտամին K-ի անբավարարությունը հանգեցնում է արյան մակարդման արագության նվազման՝ արյունահոսության, վիտամին A-ի անբավարարությունը՝ տեսողության վատացմանը, հատկապես մթնաշաղին (հավկուրություն):

Լիպիդները, մասնավորապես ճարպերը չեն լուծվում օրգանիզմի ջրային ֆազերում, այդ պատճառով սրանց փոխադրումը իրականանում է լիպոպրոտեինների կոմպլեքսների (համալիրների) ձևով, որոնք կազմված են սպիտակուլցներից և լիպիդներից:

Բոլոր լիպոպրոտեիններն (LՊ) ունեն նման կառուցվածք. միջուկը կազմված է հիդրոֆոբ մոլեկուլներից՝ ՏԱԳ-ից, խոլեստերոլի էսթերներից, իսկ մակերեսին ֆոսֆոլիպիդների մոնոշերտն է, որոնց բևեռային խմբերը ուղղված են դեպի ջրային միջավայր, իսկ հիդրոֆոբ խմբերը խորասուզված են լիպոպրոտեինների հիդրոֆոբ միջուկում (սկ. 1.4):

Լ Ե Պ Ո Պ Բ Ո Տ Ե Ի Ն

պերիֆերիկ ապոսպիտակուց (օր.՝ ապո C)



Նկ. 1.4. Արյան պլազմայի լիպոպրոտեինների սխեմատիկ կառուցվածքը:

Ապոսպիտակուցները, պայմանավորված կառուցվածքային առանձնահատկություններով, լինում են **պերիֆերիկ և ինտեգրալ: Պերիֆերիկ** ապոսպիտակուցները, օրինակ՝ ապո-A-1, ապո-C-II, ապո-E, կարող են տեղափոխվել մեկ ԼՊ-ից մյուսին, իսկ **ինտեգրալ ապոսպիտակուցները**, օրինակ՝ ապո-B-100, ապո-48, սինթեզվում են լիպոպրոտեինի ձևավորման ընթացքում:

Ապոսպիտակուցները կարող են՝

- ծառայել լիզանոլներ բջիջների ռեցեպտորներին,
- ակտիվացնել այն ֆերմենտները, որոնք մասնակցում են լիպիդների փոխանակությանը:

Օրինակ՝ ապո-C-II-ը ԼՊ-լիպազայի ակտիվատոր է: Այդ ապոսպիտակուցն ունի յուրահատուկ տեղամաս, որով կապվում է ԼՊ-լիպազային: ԼՊ-ի և ֆերմենտի շփման (կոնտակտի) ընթացքում կատարվում է ՏԱԳ-ի հիդրոլիզ ԽՄ-ի և ՇՑԽԼՊ-ի կազմում:

Որոշ ապոլիպոպրոտեինների ֆունկցիաները.

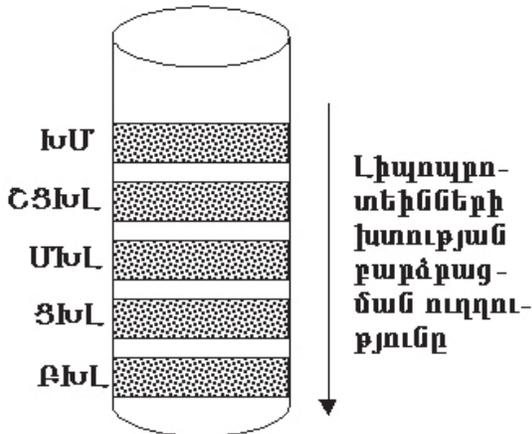
- Ապո B-48-ը ԽՄ-ի հիմնական սպիտակուցն է:

- Ապո B-100-ը ՇՑԽԼ-ի և ՑԽԼ-ի հիմնական սպիտակուցն է, փոխազդում է ՑԽԼ-ի ռեցեպտորների հետ:

- Ապո C-II-ը լիպոպրոտեինլիպազայի ակտիվատորն է, փոխադրվում է ԲԽԼ-ից ԽՄ-ի և ՇՑԽԼ-ի կազմի մեջ:

- Ապո E-ն փոխազդում է լյարդի ռեցեպտորների հետ:

ԼՊ-ը դասակարգվում են ըստ իրենց խտության, որը բացահայտվում է ուլտրացենտրիֆուգացման կամ էլեկտրոֆորեզի ժամանակ: Դրանք ներկայացված են նկ. 1.5-ում:



Նկ. 1.5. Մարդու արյան շիճուկի լիպոգրաման, որը ստացվել է ուտելուց 2 ժամ հետո ուլտրացենտրիֆուգման մեթոդով:

Ըստ խտության՝ դասակարգվում են **5 տիպի** լիպոպրոտեիններ.

- 1. Խիլոմիկրոններ (ԽՄ), որոնք առաջանում են աղիքում** լիպիդների ներծծման ժամանակ:

- 2. Շատ ցածր խտությամբ լիպոպրոտեիններ (ՇՑԽԼ կամ պրե-β-լիպոպրոտեիններ),** որոնք առաջանում են լյարդում և օգտագործվում լյարդից դեպի հյուսվածքներ տրիացիլգլիցերոլի փոխադրման համար:

- 3. Միջանկյալ խտության լիպոպրոտեիններ (ՄԽԼ):**

- 4. Ցածր խտությամբ լիպոպրոտեիններ (ՑԽԼ կամ β-լիպոպրոտեիններ),** որոնք ՇՑԽԼ-ի կատաբոլիզմի արգասիքներ են:

- 5. Բարձր խտությամբ լիպոպրոտեիններ (ԲԽԼ կամ α-լիպոպրոտեիններ),** որոնք սինթեզվում են լյարդում և մասնակցում ՇՑԽԼ-ի և ԽՄ-ի, ինչպես նաև խոլեստերոլի մետաբոլիզմին:

Արյան պլազմայի հիմնական լիպոպրոտեիններն են ԲԽԼ-ն և ՑԽԼ-ն: Մնացած լիպոպրոտեինները սնունդն ընդունելուց 10-12 ժամ հետո կործանվում և պլազմայում չեն հայտնաբերվում:

Աղյուսակ 1.

Լիպոպրոտեինները՝ որպես մարդու օրգանիզմում լիպիդների փոխադրման ձևեր

	ԽՍ Խիլոմիկ- րոններ	ՇՑԽԼ, (պրե-β- լիպոպրո- տեիններ)	ՄԽԼ	ՑԽԼ β-լիպո- պրոտե- իններ	ԲԽԼ α-լիպոպրո- տեիններ
կազմը, %					
սպիտա- կուցներ	2	10	11	22	50
ՖԼ	8	18	23	21	27
ԽՍ	2	7	8	8	4
ԽՍեթ	3	10	30	42	16
ՏԱԳ	85	55	26	7	3
Ֆունկ- ցիաները	Էստերո- ցիտներ- ից Էկ- զոզեն լիպիդ- ների փոխա- դրում	լարդից Էսդոզեն լիպիդե- րի փոխա- դրում	ՇՑԽԼ-ի ՑԽԼ-ի փո- խարկ- ման միջան- կյալ ձևը	խոլեստե- րինի փո- խադրումը դեպի հյուս- վածքներ	խոլեստերինի փոխադրումը հյուսվածքնե- րից՝ լարդ և ավելցուկի հեռացում բջջներից: Ապոլիպոպրո- տեինի դոնոր է:
գոյաց- ման տեղը	բարակ աղիք- ների էպիթել	լարդի բջջներ	արյուն	արյան պլազմա (ՇՑԽԼ-ից)	լարդի բջջներ
հիմնական ապոլիպո- պրոտեին- ներ	B-48 C-II E	B-100 C-II E	B-100 E	B-100	A C-II E

ԾԱՆՈԹՈՒԹՅՈՒՆ. ՖԼ-ֆոսֆոլիպիդներ, ԽՍ-խոլեստերոլ, ԽՍեթ-խոլեստերոլի էթերներ, ՏԱԳ-տրիացիլգիցերիդ:

Ինչպես նկարագրվեց վերևում, աղիքներում ձևավորված մի-
ցելի ներծծումից հետո աղիքների լորձաթաղանթի բջջներում
(Էստերոցիտներում) հայտնվում են **խոլեստերոլի էթերներ, ազատ
խոլեստերոլ, ռեսինթեզված ՏԱԳ, լիզոֆոսֆոլիպիդներ, գլիցերոլ,**

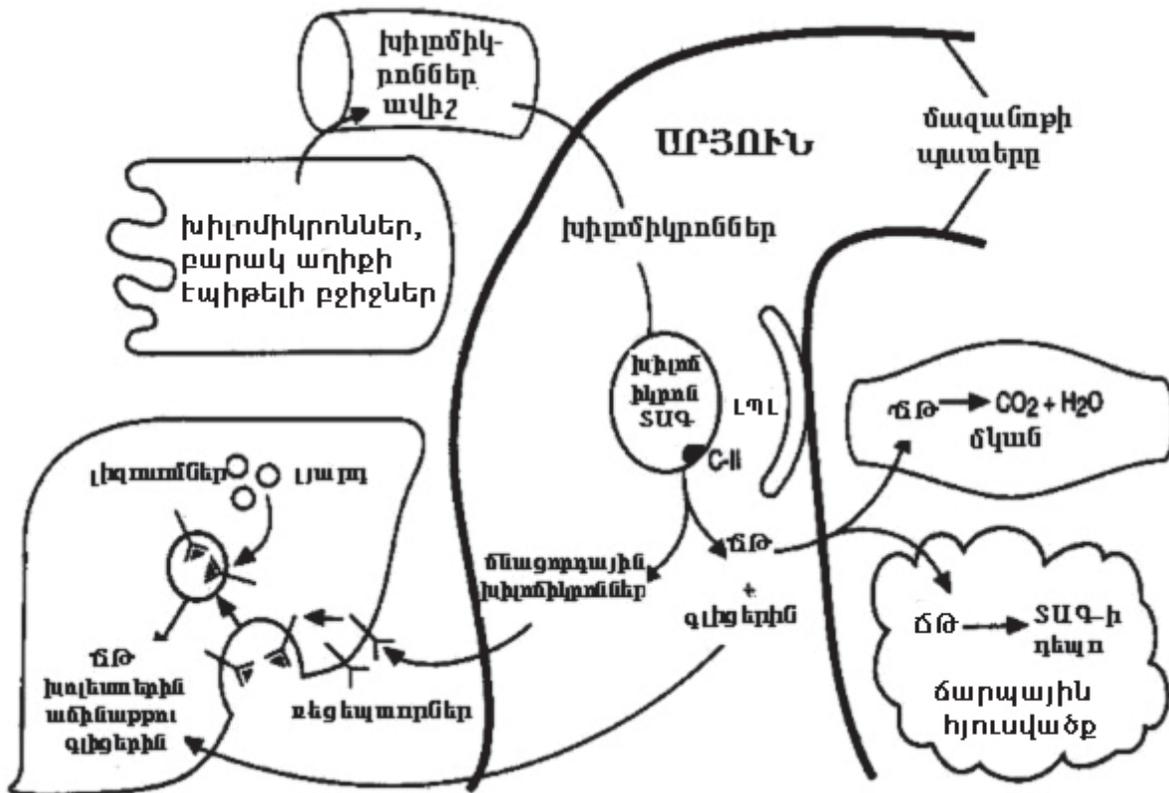
ճարպալույծ վիտամիններ, որոնց՝ աղիքներից դեպի արյուն տեղափոխվելու համար էնտերոցիտներում կատարվում է **ապոլիպոպրոտեինների՝ B-48-ի, A-I-ի և A-II-ի սինթեզ և ներդրում միգելի կազմում**: Ձևավորվում են **ոչ հասուն խիլոմիկրոններ**, որոնք նախ՝ մտնում են ավշային հանգույց, այնուհետև՝ արյուն: Արյան հոսքում **ոչ հասուն խիլոմիկրոնները շփվում են ԲԽԼ-ի հետ** և դրանցից ստանում **սպիտակուցներ՝ ապո-C-II-ը՝ լիպոպրոտեինլիպազայի (LՊԼ) ակտիվատորը և ապո-E-ն**, որը լյարդի բջիջների թաղանթների վրա **լիպոպրոտեինների ռեցեպտորների լիգանդ է**: Հակառակ ուղղությամբ **խիլոմիկրոններից դեպի ԲԽԼ** են տեղափոխվում **ապո-A-I-ը և ապո-A-II-ը**: Այդ փոխանակության արդյունքում **ոչ հասուն խիլոմիկրոնները փոխարկվում են հասուն մասնիկների**, որոնք ունակ են կապվելու **լիպոպրոտեինլիպազայի հետ**: **Խիլոմիկրոնների** կազմում եղած **SUԳ-ը ճեղքվում է լիպոպրոտեինլիպազայի ազդեցությամբ**, որը կապած է մազանոթների պատերին. դրա հետևանքով **խիլոմիկրոններից** գոյանում են **մնացորդային խիլոմիկրոններ (ԽՄՄնաց.)**:

Մնացորդային խիլոմիկրոններն էնդոցիտոզի մեխանիզմով արյան հոսքից անցնում են լյարդ **ապո-E-ի ռեցեպտորների** օգնությամբ, այնուհետև լյարդում ճեղքվում **լիզոսոմալ ֆերմենտներով**: Դրա հետևանքով առաջանում են **խոլեստերին, ճարպաթթուներ, ամինաթթուներ**:

Այսպիսով, **խիլոմիկրոնների ֆունկցիան Էկզոգեն (սննդի) ճարպերի** փոխադրումն է աղիքներից դեպի հյուսվածքներ (տե՛ս նկ.1.6):

Խոլեստերոլի և դրա եթերների փոխադրմանն ու ըստ օրգանների բաշխմանը մասնակցում են **բոլոր լիպոպրոտեինները**:

ՇՅԽԼ-ները գոյանում են լյարդում ապո-B-100-ի մասնակցությամբ և լյարդում սինթեզված էնդոգեն լիպիդները, հատկապես ճարպերը տեղափոխում լյարդից հյուսվածքներ: Արյան մեջ արտազատվում են **ոչ հասուն ՇՅԽԼ-ներ**, որոնք, ԲԽԼ-ից ստանալով **ապո-C-II-ը և ապո-E-ն**, դառնում են հասուն և ունակ փոխազդելու լիպոպրոտեինլիպազայի հետ: Վերջինս հիդրոլիզում է տրիացիլգլիցերոլը ՇՅԽԼ-ի կազմում: Դրա հետևանքով **ՇՅԽԼ-ն** վերածվում է **միջին խտությամբ լիպոպրոտեինի (ՄԽԼ)**:



Նկ. 1.6. Էկզոգեն ճարպերի և խիլոմիկրոնների փոխադրման ուղին:

Լիպոպրոտեին լիպազայի գենետիկ դեֆեկտի դեպքում քաղցած մարդու արյան մեջ **խիլոմիկրոնների և ՇՅԽԼ-ի պարունակությունը բարձր է**: Սառը պայմաններում այդպիսի շիճուկի մակերեսին լողում են **սպիտակ ճարպային փաթիլներ**, որոնք հիմնականում **խիլոմիկրոններ են**: Այդպիսի վիճակներին բնորոշ է **հիպերտրիգլիցերիդեմիան** և համապատասխանաբար՝ **հիպերխիլոմիկրոնեմիան**:

ՄԽԼ-ները կլանվում են **լյարդում ռեցեպտոր-միջնորդված էնդոցիտոզի ճանապարհով**, իսկ հիմնական մասը վերածվում է **ՑԽԼ-ի**:

Արյան հոսքում ՇՅԽԼ-ի փոխարկումը կարելի է ներկայացնել այսպես՝ **ՇՅԽԼ → ՄԽԼ → ՑԽԼ**:

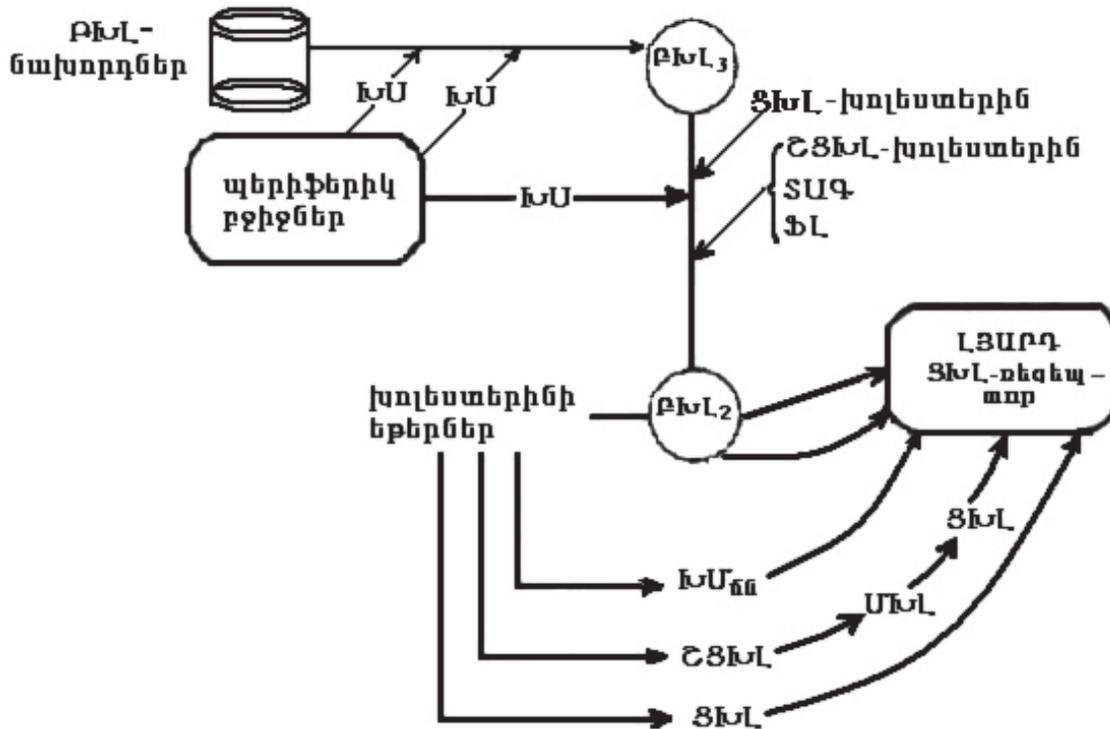
ՑԽԼ-ն ՑԽԼ-ռեցեպտորների օգնությամբ՝ **ռեցեպտոր-կախյալ էնդոցիտոզով** փոխադրում է **խոլեստերոլի եթերները դեպի պերիֆերիկ հյուսվածքներ**: ՑԽԼ-ռեցեպտորները «ճանաչում են» լիպոպրոտեիններն ապո-B-100 սպիտակուլցների միջոցով: Բջջում

հայտնված ՑԽԼ-ի սպիտակուցները, ՏԱԳ-ը, ֆոսֆոլիպիդները և խոլեստերոլի եթերները ճեղքվում են լիզոսոմներում և անջատած խոլեստերինն ու մյուս բաղադրամասերը օգտագործվում բջջի կարիքների համար:

ՑԽԼ-ի մի մասը կարող է ձևափոխվել արյան հոսքում կամ օքսիդանալ: Այդպիսի փոփոխված ՑԽԼ-ը բռնվում են «սկավենջեր» ռեցեպտորներով, որոնք օժտված են լայն սպեցիֆիկությամբ:

Լյարդում սինթեզվում է **խոլեստերոլի ցածր պարունակությամբ ԲԽԼ-ի ֆրակցիան**: Արյան հոսքում այդ մասնիկները վերաբաշխում են **ապոլիպոպրոտեինները և խոլեստերինն արյան լիպոպրոտեինների միջև**, ինչպես նաև **լիպոպրոտեինների և օրգանիզմի հյուսվածքների միջև**: Խոլեստերինի վերաբաժանման պրոցեսում էական դերը կատարում է ԲԽԼ-ի ֆերմենտը՝ **լեցիտինխոլեստերոլացիլտրանսֆերազան (ԼԽԱՏ-ը)**, որը կատալիզում է խոլեստերոլի փոխարկումը խոլեստերոլի եթերների: **Ապո-Ա-Ի-ը**, որը **ԲԽԼ-ի** հիմնական սպիտակուցն է, **այդ ֆերմենտի ակտիվատորն է**: ԲԽԼ-ները ԼԽԱՏ-ի օգնությամբ ազատում են տարբեր լիպոպրոտեիններին և պերիֆերիկ հյուսվածքներին ազատ խոլեստերինի ավելցուկից, որը, փոխարկվելով խոլեստերինի եթերների, կուտակվում է ԲԽԼ-ի միջուկում:

ԲԽԼ-ները, հյուսվածքները և արյունը ազատելով **խոլեստերոլի ավելցուկից**, օրգանիզմի վրա ցուցաբերում են **հակաաթերոգեն ազդեցություն** (տե՛ս նկ.1.7): **ՑԽԼ-ն և ԲԽԼ-ն երկարակյաց լիպոպրոտեիններ են, որոնց կյանքի կիսապարբերությունը մոտ 2,5 օր է**:



Նկ. 1.7. ԲԽԼ-ի նշանակությունը լիպոպրոտեինների միջև խոլեստերոլի բաշխման ընթացքում պերիֆերիկ հյուսվածքների և լյարդի միջև՝ «խոլեստերոլի հետադարձ տրանսպորտը հյուսվածքներից լյարդ»:

Հարցեր «ՃԱՐՊԵՐԻ ՆԵՐԾԾՈՒՄԸ ԵՎ ՄԱՐՍՈՒՄԸ: ԾԱՐՊԵՐԻ ՌԵՍԻՆԹԵՉԸ ԱՂԻՔՆԵՐԻ ԼՈՐՁԱԹԱՂԱՆԹԻ ԲԶԻՉՆԵՐՈՒՄ: ԽԻԼՈՍԻԿՐՈՆՆԵՐ: ԱՐՅԱՆ ԼԻՊՈՊՐՈՏԵԻՆՆԵՐ»
թեմայի վերաբերյալ

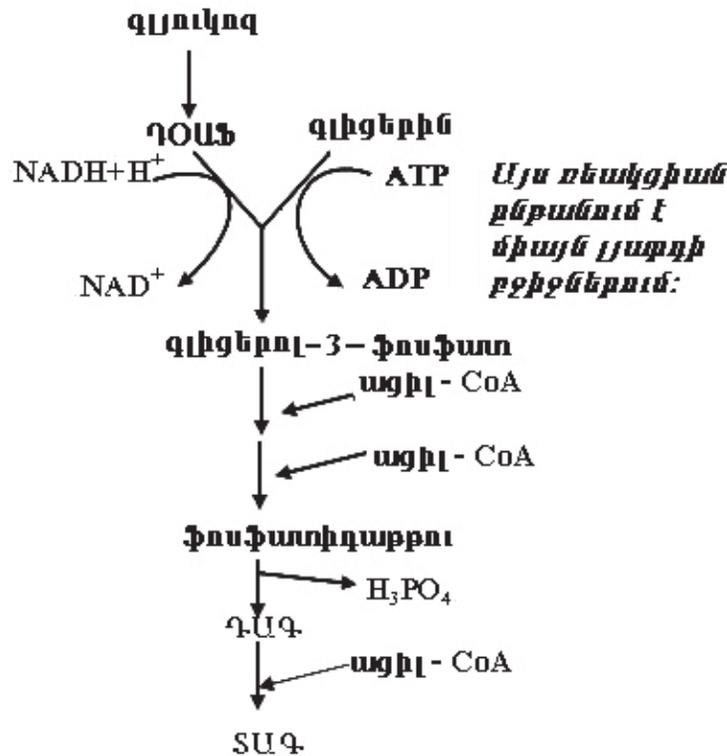
1. Օրական որքա՞ն ճարպ է անհրաժեշտ առողջ մարդու նորմալ սննդակարգի համար:
2. Ինչո՞վ է բացատրվում այն, որ ռեսինթեզված ճարպում ճարպաթթուների կազմը կարող է եապես տարբերվել սննդով օրգանիզմ ներմուծված ճարպաթթուների կազմից:
3. Ի՞նչ քանակությամբ խոլեստերին են պարունակում ՏԱԳ-ը, ՇՑԽԼ-ը, ՑԽԼ-ն, ԲԽԼ-ն:
4. Ինչպիսի՞ ապոպրոտեիններ կան հասուն ԽՄ-ների կազմում:
5. Սնունդը մարսվելու ընթացքում և քաղցած վիճակում արյան շիճուկում լիպոպրոտեինների կազմը տարբեր է: Ինչո՞վ է դա բացատրվում:

1.3. ՃԱՐՊԵՐԻ ՊԱՅԵՍՏԱՎՈՐՈՒՄԸ, ՀՈՐՄՈՆԱԼ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄ

Էներգետիկ նյութի պահեստավորման առավել խիտ ձևն է, այդ պատճառով **գլյուկոզի մի մասը (30%)**, որը ստացվում է սննդի միջոցով, վերամշակվում է ճարպի: Բոլոր սուբստրատները, որոնք անհրաժեշտ են ճարպերի սինթեզի համար, գոյանում են գլյուկոզի տրոհման ընթացքում:

Ճարպերի սինթեզը կատարվում է աբսորբտիվ (ներծծման) շրջանում և **խթանվում ինսուլինով**, այն առավել ակտիվ ընթանում է **լյարդում և ճարպային հյուսվածքում**:

Ճարպերի սինթեզը և՛ լյարդում, և՛ ճարպային հյուսվածքում կատարվում է **ֆոսֆատիդաթթվի գոյացման միջոցով**, որը սինթեզվում է գլիցերոֆոսֆատի եթերացմամբ երկու ակտիվ ճարպաթթուներով: **Լյարդում** գլիցերոլֆոսֆատը գոյանում է երկու ուղիով (տե՛ս սխեման)



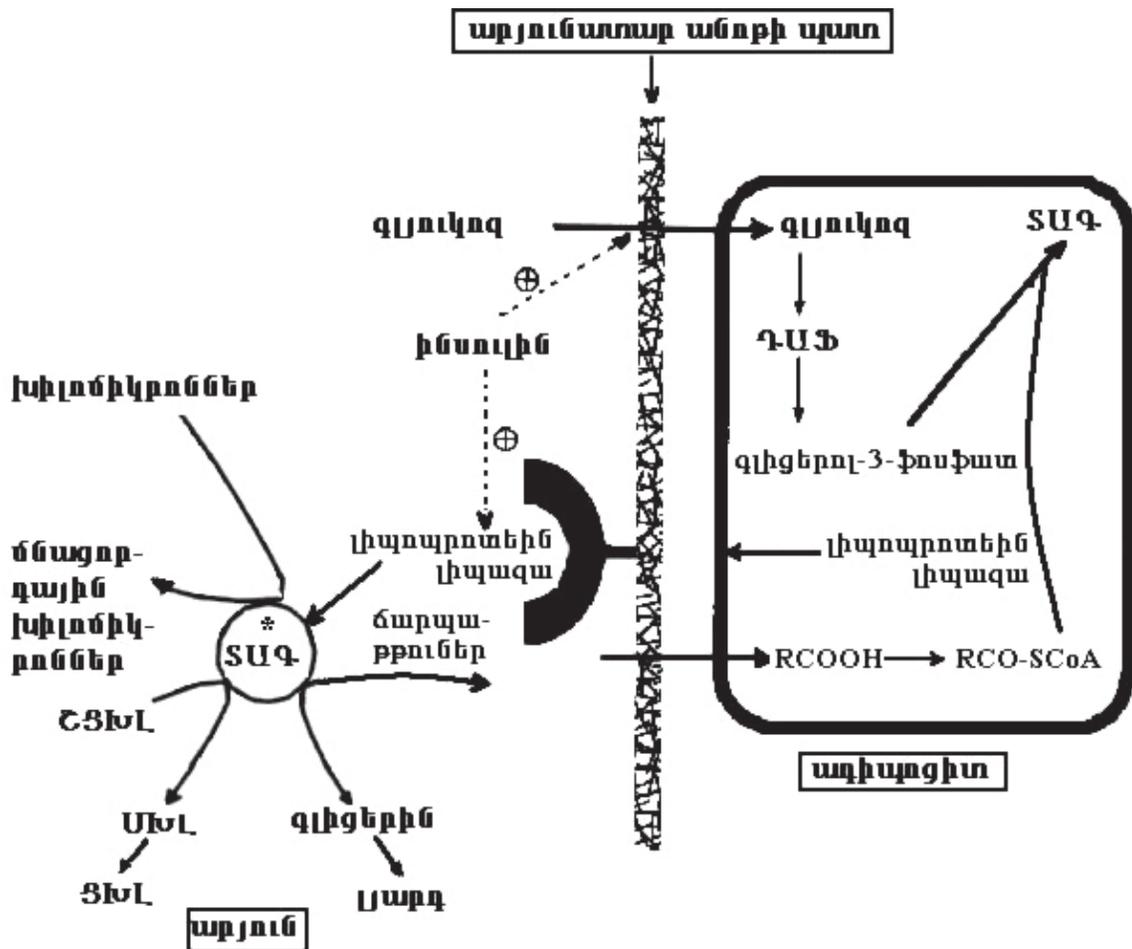
ա) դիօքսիացետոնֆոսֆատի (գլիկոլիզի միջանկյալ մետաբոլիտն է) վերականգնմամբ՝ **գլիցերոֆոսֆատ դեհիդրոգենազա ֆերմենտով** (ֆերմենտը որոշ չափով հայտնաբերված է նաև երիկամներում և աղիքներում),

բ) ազատ գլիցերինի ֆոսֆորիլացումից՝ գլիցերոլկինազա ֆերմենտով:

Ճարպային հյուսվածքում **գլիցերոլ-3-ֆոսֆատի** աղբյուր կարող է լինել միայն **դիօքսիացետոնֆոսֆատը**:

Լյարդում սինթեզվող ճարպերը մտնում են ՇՑԽԼ-ի (շատ ցածր խտության լիպոպրոտեին) մեջ և արտազատվում արյան մեջ:

Այն ճարպերը, որոնք փոխադրվում են ՇՑԽԼ-ի մեջ, տարբեր հյուսվածքներում ենթարկվում են հիդրոլիզի **լիպոպրոտեին-լիպազա ֆերմենտի ազդեցությամբ**: Ճարպաթթուներն անցնում են բջիջներ և օգտագործվում տարբեր հյուսվածքներում տարբեր ձևերով. ադիպոցիտներում՝ ճարպերի սինթեզի համար (տե՛ս նկ.1.8), միոկարդում, կմախքային մկաններում օքսիդանում են՝ առաջացնելով ATP, որն անհարժեշտ է այդ հյուսվածքների աշխատանքի համար:



Նկ. 1.8. Ճարպի պահեստավորումը ադիպոցիտներում արտորբտիվ ժամանակաշրջանում: *ՏՄԳ-ը ԽՄ-ի և ՇՑԽԼ-ի կազմում:

Լիպոպրոտեինլիպազայի ակտիվությունը ինսուլինի ազդեցությամբ մեծանում է արտորբցիոն շրջանում, երբ ադիպոցիտներում սինթեզվում են ճարպերը, որում օգտագործվում են ինչպես ճարպաթթուներ, որոնք գալիս են արյունից, այնպես էլ ճարպաթթուներ, որոնք սինթեզվել են անմիջապես գլյուկոզի տրոհման արգասիքներից (տե՛ս նկ. 1.8):

Ուտելուց հետո արյան մեջ գլյուկոզի քանակը բարձրանալու ընթացքում ուժեղանում է ինսուլինի արտազատումը: Ինսուլինն ակտիվացնում է՝

- *գլյուկոզի փոխադրումը դեպի ադիպոցիտներ (գլյուտ-4),*
- *լիպոպրոտեինլիպազային, դրա սինթեզը ադիպոցիտներում փոխադրումը մազանոթի պատի մակերեսին:*

1.3.1. ԳԼԻԿՈԳԵՆԻ ԵՎ ՃԱՐՊԵՐԻ ՀԱՄԵՍԱՏՈՒՄԸ ՈՐՊԵՍ ՊԱՅԵՍԱՅԻՆ ԷՆԵՐԳԱԿԻՐՆԵՐ

Ընդհանուր առմամբ գլիկոգենի և ճարպերի դերն օրգանիզմում միանման է. դրանք էներգիայի պահեստավորման ձևեր են: Սակայն դրանց միջև կա զգալի տարբերություն ինչպես քանակական, այնպես էլ ֆունկցիոնալ հարաբերակցությամբ: Ճարպերն օրգանիզմում պարունակվում են 30 անգամ ավելի, քան գլիկոգենը:

Եթե հաշվի առնենք, որ ճարպերն ըստ կալորիականության գերազանցում են ածխաջրերին, ապա էներգիայի պաշարի այդ ձևը դառնում է առավել շահավետ: Գլիկոգենը բավականացնում է մոտ 1 օր, իսկ ճարպերը՝ մի քանի շաբաթվա քաղցի դեպքում:

Ածխաջրատների օրական պահանջը գերազանցում է գլիկոգենի պարունակությանը օրգանիզմում: Դա նշանակում է, որ օրգանիզմում գլիկոգենը կարող է լրիվ նորանալ 2 օրվա ընթացքում (օրինակ՝ 1 օրվա քաղցից հետո և օրվա ընթացքում սննդի հետագա ընդունումով):

Օրվա ընթացքում կարող է նորանալ ճարպերի ընդհանուր պաշարի մոտ 1/100-ը: Բջջիներում գլիկոգենի պաշարները ծախսվում են ամբողջ օրվա ընթացքում, բացառությամբ սնունդը ընդունելուց հետո մոտավորապես երկժամանոց ընդմիջումների: Ճարպային հյուսվածքներում պահեստավորված ճարպերը կարող են և

չծախսվել: Ինչպես արդեն նշվեց, սնուցման սովորական ռիթմի դեպքում արյան մեջ անընդհատ գոյանում են լիպոպրոտեիններ, որոնք օրգաններին մատակարարում են ճարպաթթուներ: Այդպիսով, կարելի է նշել, որ լիպոպրոտեինները կատարում են ոչ միայն տրանսպորտային, այլև ճարպերի կարճատև պահեստավորման ֆունկցիաներ:

Էներգետիկ փոխանակության տեսակետից լիպոպրոտեիններում պահեստավորված ճարպերը (խիլոմիկրոններում և ՇՑԽԼ-ում) ավելի նման են գլիկոգենին, քան այն ճարպերը, որոնք պաշարված են ճարպային հյուսվածքներում:

Ճարպային հյուսվածքն ունակ չէ յուրացնել լիպոլիզի արդյունքում առաջացած գլիցերոլը՝ որպես գլիցերոլ-3-ֆոսֆատի սինթեզի սուբստրատ, այդ պատճառով այն դիֆուզվում է արյան պլազմայում, որտեղից անցնում է լյարդին կամ երիկամներին: Այստեղ գլիցերոլկինազա ֆերմենտի օգնությամբ ֆոսֆորիլանում է և գլյուկոնեոգենեզի ճանապարհով վերածվում գլյուկոզի կամ գլիկոլիզի ուղով նյութափոխանակվում որպես էներգետիկ սուբստրատ:

1.3.2. ՃԱՐՊԻ ՍՈՔԻԼԻՉԱՅՈՒՄԸ: ԼԻՊՈԼԻՉ: **ՅՈՐՄՈՆԱԼ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄ**

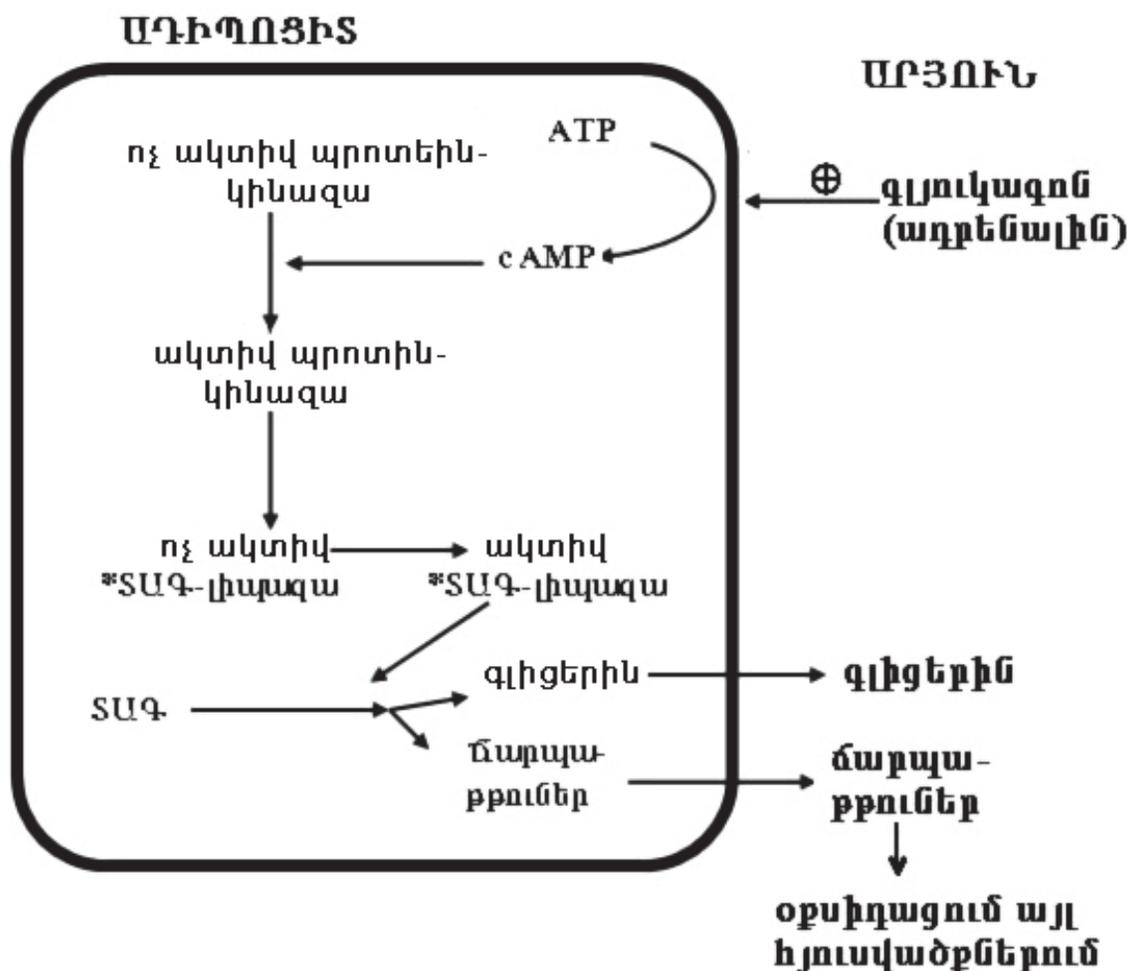
Չանգստի վիճակում լյարդը, սիրտը, կմախքային մկանները և երիկամները էներգիայի 50%-ը ստանում են ճարպաթթուների տրոհման շնորհիվ: Ճարպային հյուսվածքում իրականանում է **անընդհատ ցիկլ**, որն ընդգրկում է **լիպոլիզը և լիպոգենեզը**:

Եթե լիպոլիզի արագությունը գերազանցում է լիպոգենեզի արագությանը, ապա ճարպային հյուսվածքում առաջացած ազատ ճարպաթթուները դիֆուզվում են պլազմա, որտեղ կապվում են շիճուկային ալբումինի հետ և փոխադրվում հյուսվածքներ:

Ճարպի մոբիլիզացումն ադիպոցիտներում ճարպի հիդրոլիզն է մինչև ճարպաթթուներ և գլիցերին՝ հորմոն-զգայուն լիպազա ֆերմենտի ազդեցությամբ (տե՛ս նկ.9):

Քաղցը և ֆիզիկական երկարատև աշխատանքը օրգանիզմի այն վիճակներն են, երբ մեծանում է ճարպի մոբիլիզացումը: Ճարպի ճեղքումը կատարվում է մի քանի լիպազաներով՝ **տրիգլիցերիդ-լիպազա (հորմոն-զգայուն լիպազա), դիգլիցերիդլիպազա և**

մոնոգլիցերիդ-լիպազա: Վերջին երկու ֆերմենտների ակտիվությունը **10-100 անգամ** գերազանցում է առաջինի ակտիվությունը: **Տրիգլիցերիդլիպազան** ակտիվանում է **ադրենալինով, նորադրենալինով (սթրեսի դեպքում), գլյուկագոնով (քաղցի ժամանակ) և սոմատոտրոպ հորմոնով (օրգանիզմի աճի և զարգացման ժամանակ):** Ֆերմենտի ակտիվացումը կատարվում է կասկադային մեխանիզմով՝ **հորմոն → ռեցեպտոր → ադենիլատ ցիկլազա → cAMP → պրոտեինկինազա (տե՛ս նկ. 1.9):**



Նկ. 1.9. Ճարպի մոբիլիզացումը ճարպային դեպոններից: *SUԳ-լիպազա՝ հորմոն-զգայուն SUԳ-լիպազա:

Ճարպի մոբիլիզացման հետևանքով արյան մեջ ճարպաթթուների քանակն ավելանում է մոտ 2 անգամ, սակայն արյան մեջ ճարպաթթուների բացարձակ քանակը մեծ չէ նույնիսկ այդ ընթացքում: Ճարպաթթուների կիսակյանքի ժամանակը քիչ է (5 ր-ից քիչ), որը նշանակում է, որ գոյություն ունի ճարպաթթուների արագ հոսք

արյունից այլ հյուսվածքներ: Հյուսվածքների մեծամասնությունը, բացի *սյարդային հյուսվածքից, էրիթրոցիտներից և մակերիկամների միջուկային շերտից*, օգտագործում է *ճարպաթթուները* որպես *էներգիայի աղբյուր*:

Ինսուլինը նվազեցնում է *հորմոն-զգայուն լիպազայի ակտիվությունը*՝ ակտիվացնելով *ֆոսֆոդիէսթերազան*, որը փոքրացնում է *cAMP-ի* քանակությունը:

Սուրճի օգտագործումն ուժեղացնում է *լիպոլիզը* և արյան պլազմայում առաջացնում ազատ ճարպաթթուների էական և երկարատև բարձրացում, քանի որ *կոֆեինն արգելակում է ֆոսֆոդիէսթերազան*՝ բարձրացնելով *cAMP-ի* քանակությունը: Արդյունքում ակտիվանում է *հորմոն-զգայուն լիպազան*:

Չարգել «ՃԱՐՊԵՐԻ ՊԱՅԵՍԱՎՈՐՈՒՄԸ, ՀՈՐՄՈՆԱԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄ» թեմայի վերաբերյալ

1. Սնունդը ընդունելուց 2 ժամ անց ո՞ր հորմոնն է ազդում ճարպերի փոխանակության վրա:
2. Լյարդում ի՞նչ պրոցեսներ են ընթանում գլյուկոզից ճարպ առաջանալու ընթացքում:
3. Որոշ դեղամիջոցներ (կոֆեին, թեոֆիլին) արգելակում են ֆոսֆոդիէսթերազա ֆերմենտը: Ո՞ր ռեակցիան են դրանք արգելակում:
4. Ինչպե՞ս կփոփոխվի ճարպաթթուների քանակն արյան մեջ սուրճ օգտագործելուց հետո:

1.4. ՃԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՕՔՍԻԴԱՑՈՒՄԸ: ՓՈՆԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԷՆԵՐԳԵՏԻԿ ՈՒՂԻՆ

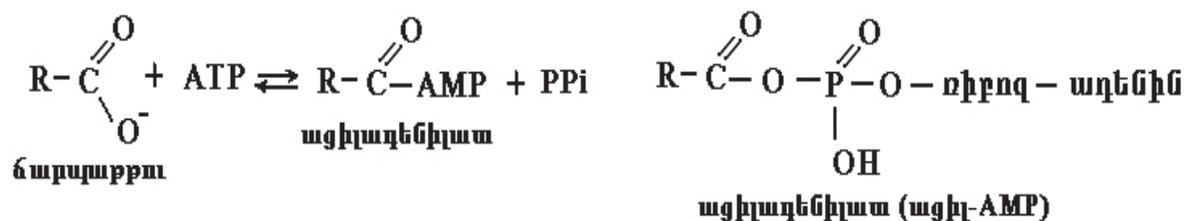
Ֆ.Կնոպը 1904թ. առաջարկեց հիպոթեզ, ըստ որի *ճարպաթթուների օքսիդացումը կատարվում է β-դիրքում*, այսինքն՝ ճարպաթթվի մոլեկուլից երկածխածնային մնացորդները անջատվում են կարբօքսիլ խմբի կողմից:

Բջջերում ճարպաթթուների (ճԹ) օքսիդացումը կատարվում է միտոքոնդրիումներում՝ մի շարք ֆերմենտների մասնակցությամբ:

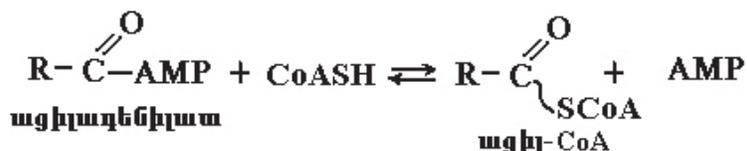
Ճարպաթթվի՝ միտոքոնդրալ մատրիքս ներթափանցմանը, նախորդում է դրա ակտիվացումը:

Երկար շղթայով (C14-C20) ճարպաթթվի ակտիվացումը կատարվում է ցիտոպլազմայում: Ազատ ճարպաթթուն ATP-ի և ացիլ CoA-սինթետազա ֆերմենտի ներկայությամբ վերածվում է «*ակտիվ ճարպաթթվի*»: Ռեակցիան ընթանում է ATP-ի երկու ֆոսֆատային կապերի ճեղքման հաշվին, և ընթանում է երկու փուլով.

ա) Սկզբում ճարպաթթուն ռեակցվում է ATP-ի հետ՝ առաջացնելով AMP-ի հետ միջանկյալ նյութ՝ ացիլադենիլատ և պիրոֆոսֆատ:

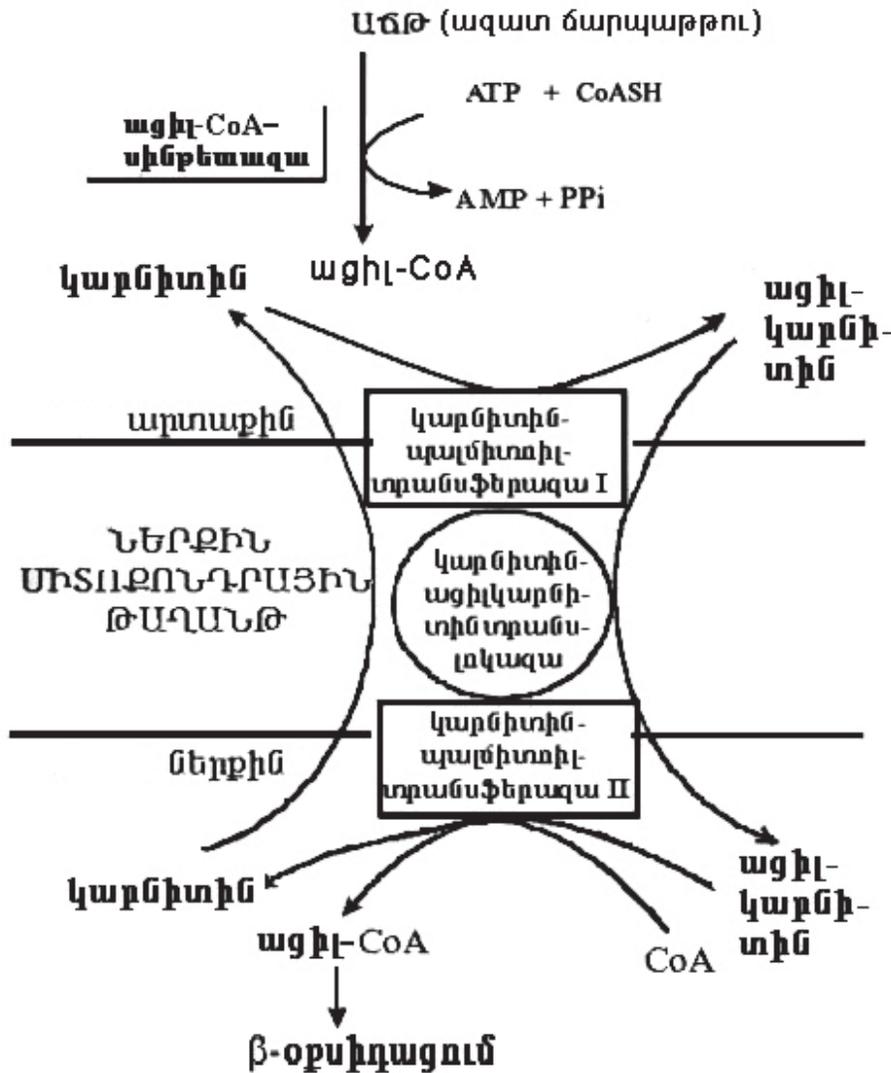


բ) Այնուհետև CoASH-ը փոխազդում է ֆերմենտի հետ ամուր կապված ացիլադենիլատի հետ՝ գոյացնելով ացիլ-CoA և AMP.



Ակտիվ ճարպաթթվի փոխադրումը ցիտոպլազմայից դեպի միտոքոնդրիումներ կատարվում է կարնիտինի մասնակցությամբ: Կարնիտինը (γ-տրիմեթիլամինա-β-հիդրօքսիբութիրատ) լայնորեն տարածված միացություն է, հատկապես շատ է մկաններում: Լյարդում և երիկամներում այն սինթեզվում է լիզինից և մեթիոնինից:

Ացիլ-CoA-ն միանում է կարնիտինին միտոքոնդրիալ ներքին թաղանթի արտաքին մասում եղած ֆերմենտի՝ կարնիտինացիլտրանսֆերազա I-ի (ԿԱՏՖ I) մասնակցությամբ: Արդյունքում գոյանում է ացիլկարնիտին, որը փոխադրվում է միտոքոնդրիում՝ թաղանթային տրանսլոկազա սպիտակուցի օգնությամբ (տե՛ս նկ.1.10):



Նկ. 1.10. Ճարպաթթվի փոխադրման ուղին ցիտոպլազմայից միտոքոնդրիումի մատրիքս:

Միտոքոնդրիումներում կատարվում է հակադարձ ռեակցիան՝ ացիլկարնիտինի ճեղքում՝ HSCoA-ի և միտոքոնդրիալ կարնիտինացիլտրանսֆերազա II-ի (ԿԱՏՖ II) մասնակցությամբ:

Կարնիտինը վերադառնում է բջջի ցիտոպլազմա, իսկ ացիլ-CoA-ն միտոքոնդրիումներում ենթարկվում է օքսիդացման:

ԿԱՏՖ-I-ը միտոքոնդրիումի ներքին թաղանթի արտաքին մասի ալոստերիկ ֆերմենտ է, արգելակվում է մալոնիլ-CoA-ով, որի քանակը մեծանում է *ցիտոպլազմայում ճարպաթթուներ սինթեզի ժամանակ:*

ԿԱՏՖ-II-ը լոկալիզացված է թաղանթի ներքին մակերեսին:

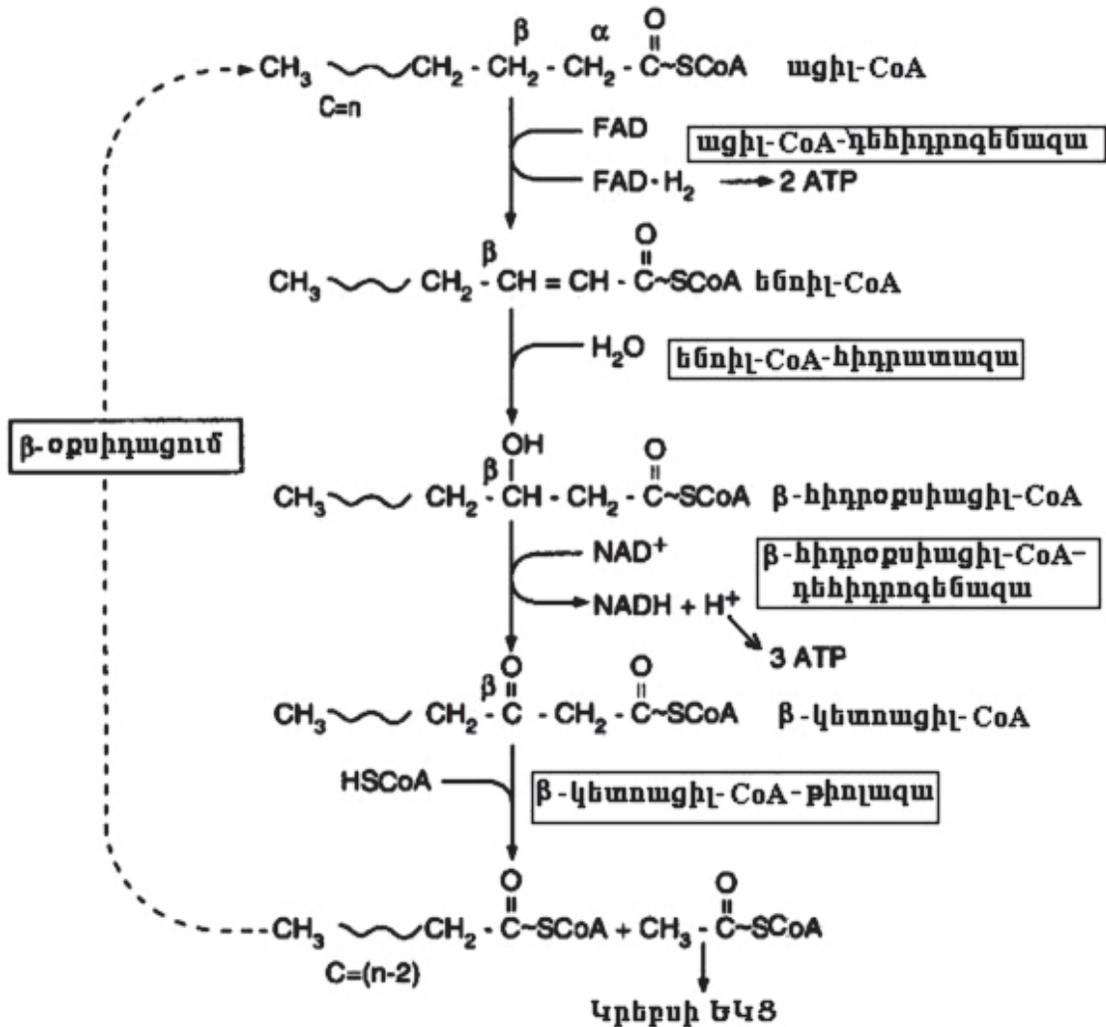
1.4.1. ՉՈՒՅԳ ԹՎՈՎ ԱԾԵԱԾՆԻ ԱՏՈՄՆԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԾԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ Բ-ՕՔՍԻԴԱՑՈՒՄԸ

Ացիլ-CoA-ն միտոքոնդրիումներում նախ ենթարկվում է ֆերմենտատիվ դեհիդրման: Այդ ժամանակ ացիլ-CoA-ն կորցնում է երկու ատոմ ջրածին α - և β -դիրքերում՝ վերածվելով չհագեցած թթվի CoA-երթերի (ենոիլացիլ-CoA), ռեակցիայի ֆերմենտն ացիլ-CoA-դեհիդրոգենազան է (FAD-կախյալ): Այնուհետև ենոիլացիլ-CoA-ն հիդրատազա ֆերմենտի մասնակցությամբ միացնում է ջրի մոլեկուլ (հիդրատացում) β -դիրքում՝ առաջացնելով հիդրօքսիլ խումբ:

Արդյունքում գոյանում է β -հիդրօքսիացիլ-CoA, որն այնուհետև դեհիդրվում է: Այդ ռեակցիան կատալիզում է 3-հիդրօքսիացիլ-CoA-դեհիդրոգենազան (NAD^+ -կախյալ):

ճարպաթթուների օքսիդացման ցիկլի վերջին ռեակցիան թիոլիտիկ ճեղքումն է (թիոլիզ), որը կատալիզում է ացետիլ-CoA-ացիլտրանսֆերազան (թիոլազան): Այդ ժամանակ β -կետոացիլ-CoA-ն փոխազդում է CoASH-ի հետ և ճեղքվում՝ առաջացնելով 2 ածխածնի ատոմով պակաս ճարպաթթվի CoA-երթեր և երկածխածնային ֆրագմենտ՝ ացետիլ-CoA-ի տեսքով:

Առաջացած ացետիլ-CoA-ն ենթարկվում է օքսիդացման եռկարբոնաթթվային ցիկլում, իսկ 2 ածխածնի ատոմներով կարճացած ացիլ-CoA-ն դարձյալ մի շարք անգամներ անցնում է β -օքսիդացման ամբողջ ուղին, մինչև ացետիլ-CoA-ի առաջացումը (տե՛ս նկ. 1.11):



Նկ. 1.11. ճարպաթթուների β-օքսիդացում:

ATP-ի մոլեկուլների քանակը, որոնք գոյանում են ճարպաթթվի օքսիդացման ժամանակ, կարելի է ճիշտ հաշվարկել: Դրա համար անհրաժեշտ է իմանալ, որ յուրաքանչյուր ցիկլում:

ա) Գոյանում է ացետիլ-CoA, որը եռկարբոնաթթվային ցիկլում օքսիդանում է մինչև CO₂ և H₂O: Ացետիլ-CoA-ի մոլեկուլների թիվը, որն առաջացել է ո թվով ածխածին պարունակող ճարպաթթվի օքսիդացման հետևանքով, կլինի n/2, յուրաքանչյուր մոլեկուլ ացետիլ-CoA-ն օքսիդանում է եռկարբոնաթթվային ցիկլում՝ առաջացնելով 12 մոլ ATP:

$$\frac{n}{2} \times 12 = \text{ATP} - \text{ի մոլեկուլի քանակ}$$

բ) β -օքսիդացման ամեն ցիկլի ժամանակ կատարվում է դեհիդրման երկու ռեակցիա, որոնցում առաջանում են մեկ մոլեկուլ $FADH_2$ և մեկ մոլեկուլ $NADH+H^+$, որոնք էլեկտրոնների փոխադրման շղթայում տալիս են 5 մոլեկուլ ATP:

գ) Ցիկլերի թիվը կարելի է հաշվել հետևյալ բանաձևով՝ $\frac{n}{2} - 1$, քանի որ զույգ թվով ածխածնի ատոմներ պարունակող ճարպաթթուների β -օքսիդացման վերջին ցիկլում միշտ մնում է բուրֆորիլ-CoA-ն, որը, անմիջապես ենթարկվելով թիոլազային ճեղքման, վերածվում է 2 ացետիլ-CoA-ների:

Էներգիայի բալանսը պալմիտինաթթվի օրինակով (C_{16}) կլինի՝

$$\frac{16}{2} = 8 \text{ ացետիլ-CoA}$$

$$\frac{16}{2} - 1 = 7 \text{ ցիկլեր}$$

$$\begin{array}{r} \text{ընդամենը՝ } 7 \times 5 \text{ ATP} = 35 \text{ ATP} \\ 8 \times 12 \text{ ATP} = \underline{96 \text{ ATP}} \\ \hline 131 \text{ ATP} \end{array}$$

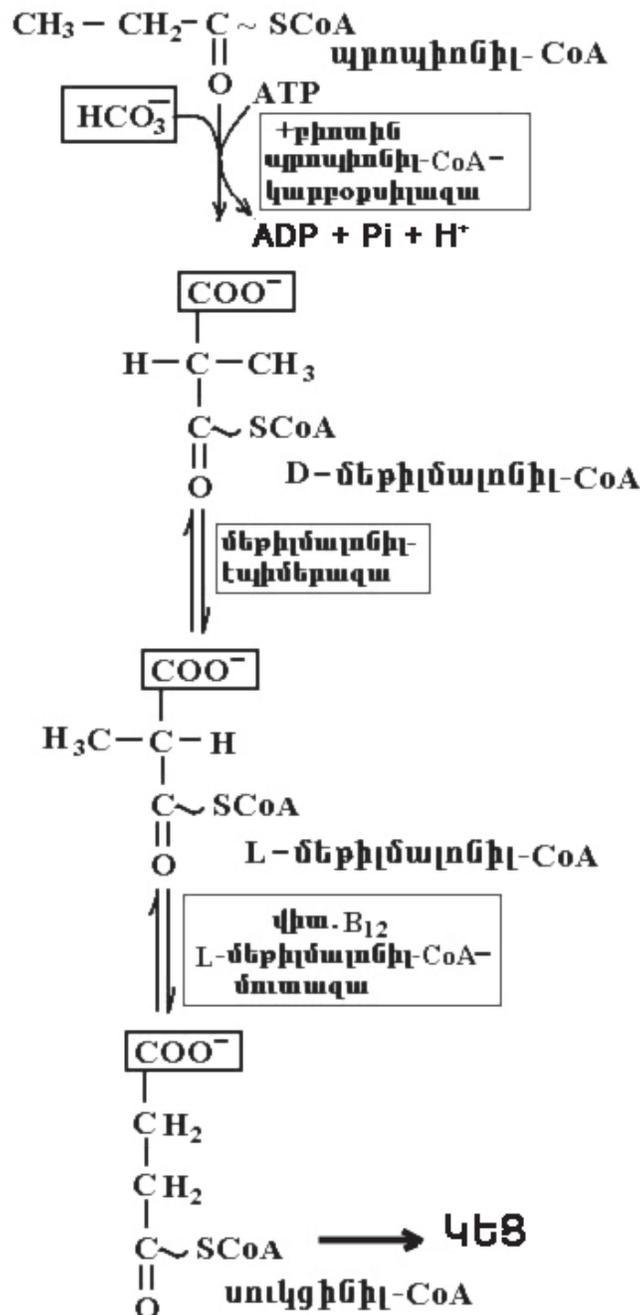
Երկու մոլեկուլ ATP ծախսվում է պալմիտատի ակտիվացման համար: Մաքուր էներգետիկ ելքը՝ $131 - 2 = \underline{129}$ ATP:

1.4.2. ԿԵՆՏ ԹՎՈՎ ԱԾԽԱԾՆԻ ԱՏՈՄՆԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԾԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ β -ՕՔՍԻԴԱՑՈՒՄԸ

Կենդանական լիպիդների մեծ մասն ունի զույգ թվով ածխածին պարունակող ճարպաթթուներ, սակայն շատ բուսական և ծովային օրգանիզմների լիպիդներում առկա են կենտ թվով ածխածին պարունակող ճարպաթթուներ: Սրանք օքսիդանում են նույն ռեակցիաների հաջորդականությամբ, ինչ զույգ թվով ածխածնի ատոմով ճարպաթթուները, կարբօքսի ծայրից՝ երկածխածնային ֆրագմենտի պոկման ճանապարհով, սակայն օքսիդացման վերջին ցիկլում առաջանում է պրոպիոնիլ-CoA՝ բուրֆորիլ-CoA-ի փոխարեն: Պրոպիոնիլ-CoA-ն նախ կարբօքսիլանում է բիոտին պարունակող պրոպիոնիլ-CoA-կարբօքսիլազա ֆերմենտի ազդեցությամբ՝ առաջացնելով մեթիլմալոնիլ-CoA: Մեթիլմալոնիլ-CoA-ն ներմոլեկուլային վերադասավորման ուղով վերածվում է սուկցինիլ-CoA-ի մեթիլ-մալոնիլ-CoA-մուտազա ֆերմենտի ազդե-

ցութայամբ, որի կոֆերմենտն է վիտ. B₁₂-ի ածանցյալը՝ 5'-դեզօքսի-ադենոզիլ կորալամինը:

Սուկցինիլ-CoA-ն կիտրոնաթթվի ցիկլում վերածվում է օքսալուացետատի (տե՛ս նկ. 1.12):



Նկ. 1.12. Կենտ թվով ածխածին պարունակող ճարպաթթուների β-օքսիդացումը:

Էներգիայի բալանսը հաշվարկենք C_{17} ճարպաթթվի օրինակով՝ $17-3 = 14$, որում 3-ը պրոպիոնիլ-CoA-ի ածխածինների թիվն է:

$$\frac{14}{2} = 7 \text{ ացետիլ-CoA և 7ցիկլ:}$$

Պրոպիոնիլ-CoA → մեթիլմալոնիլ-CoA → սուկցինիլ-CoA:

Սուկցինիլ-CoA-ից եռկարբոնաթթվային ցիկլում գոյանում է 6 ATP:

Ընդամենը՝ 125 ATP (7x5 = 35 ATP, 7x12 = 84 ATP, 6 ATP):

2 մոլեկուլ ATP ծախսվել է ճարպաթթվի ակտիվացման համար և ***մեկ մոլեկուլ ATP***՝ կարբօքսիլացման համար: Մաքուր Էներգետիկ ելքը՝ $125-3 = 122 \text{ ATP}$:

1.4.3. β -ՕՔՍԻԴԱՑՄԱՆ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ

β -օքսիդացման արագությունը պայմանավորված է ացիլ-CoA սուբստրատի մատչելիությամբ, այդ պատճառով ճարպաթթուների β -օքսիդացումն ակտիվանում է պոստաբսորբտիվ շրջանում կամ երկարատև ֆիզիկական աշխատանքի դեպքում, երբ ճարպային հյուսվածքում ճարպերի տրոհման հետևանքով արյան մեջ բարձրանում է ճարպաթթուների քանակությունը: Այդ պայմաններում մկանները, սրտամկանը և լյարդն ակտիվ օգտագործում են ճարպաթթուները՝ որպես Էներգիայի աղբյուր: Ուղեղը չի օգտագործում ճարպաթթուները՝ որպես Էներգիայի աղբյուր, քանի որ դրանք չեն թափանցում հեմատոենցեֆալիկ պատնեշով՝ լինելով հիդրոֆոբ մոլեկուլներ:

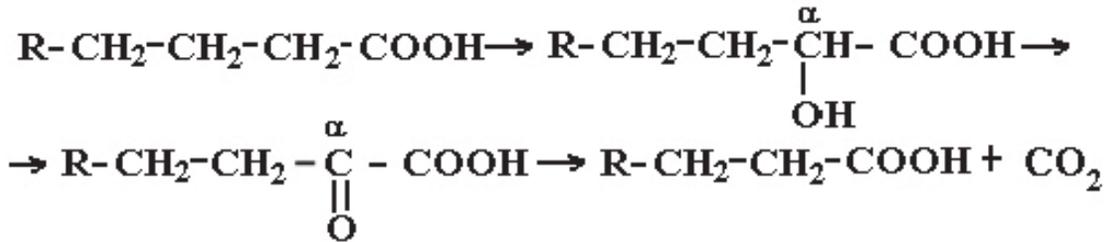
β -օքսիդացման կարգավորիչ ֆերմենտը կարնիտինացիլտրանսֆերազա I-ն է: Այս ֆերմենտի ալոստերիկ ինհիբիտորը՝ մալոնիլ-CoA-ն, առաջանում է ճարպաթթուների կենսասինթեզի ժամանակ: Յետևաբար պոստաբսորբտիվ շրջանում, երբ ացետիլային մնացորդների մուտքը միտոքոնդրիումներից դեպի ցիտոզոլ դադարեցվում է, մալոնիլ-CoA-ի սինթեզը նույնպես դադարեցվում է, և արգելակիչի բացակայության պայմաններում β -օքսիդացումն ակտիվանում է: Որպես ATP-ի մատակարարման կարևորագույն ուղի՝ β -օքսիդացումն ակտիվանում է բջիջներում Էներգետիկ պահանջի մեծացման ժամանակ: Դա իրականանում է β -օքսիդացման

ռեակցիաների և էլեկտրոնների փոխադրման շղթայի անմիջական կապի շնորհիվ՝ NAD⁺ և FAD կոֆերմենտների միջոցով: ***Որքան ինտենսիվ է ATP-ի տրոհումը, այնքան արագ են օքսիդանում ճարպաթթուները՝ ապահովելով ATP-ի նոր մոլեկուլների սինթեզը:***

1.4.4. ՃԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ α - ԵՎ ω -ՕՔՍԻԴԱՅՈՒՄԸ

Չնայած ճարպաթթուներին առավել բնորոշ է β -օքսիդացումը, սակայն հանդիպում են երկու այլ տեսակի օքսիդացումներ ևս՝ ***α և ω :***

α -օքսիդացման են ենթարկվում ուղեղի և նյարդային հյուսվածքների շատ երկար (C₂₀ և ավելի) կամ ճյուղավորված շղթաներ ունեցող ճարպաթթուները: Այս օքսիդացման ժամանակ շղթայի α -դիրքի CH₂- կամ CH₃- ռադիկալը նախ՝ վերածվում է հիդրօքսի, հետո՝ կետոթթվի: Վերջինս օքսիդանում է մինչև -COOH, և դեկարբօքսիլացվում է: Արդյունքում շղթան կարճանում է 1C-ով:



Երկրորդ դիրքում հիդրօքսիլացման սկզբնական փուլը կատալիզվում է ***միտոքոնդրիալ մոնօօքսիգենազայով (O₂, Mg²⁺, NADPH):*** α -օքսիթթվի փոխարկումը CO₂-ի և ճարպաթթվի (մեկ ածխածին պակաս պարունակող), կատարվում է ***էնդոպլազմատիկ ցանցում (O₂, Fe²⁺ և ասկորբատ):***

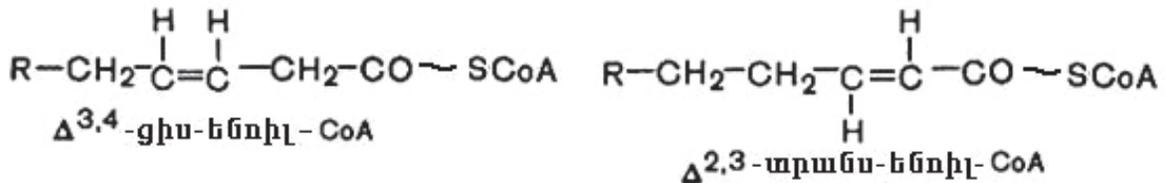
α -օքսիդացման խանգարման տիպիկ օրինակ է Ռեֆսումի ժառանգական հիվանդությունը, որի դեպքում հյուսվածքներում, հատկապես նյարդային, կուտակվում է ***ֆիտանաթթուն:*** Ֆիտանաթթվի յուրաքանչյուր 3-րդ ածխածինն ունի մեթիլ ռադիկալ, և դրա կուտակումներն առաջացնում են նյարդային հյուսվածքի կառուցվածքային խանգարումներ:

Ճարպաթթուների ω - օքսիդացումը կատալիզվում է ***հիդրօքսիլազաներով NADPH-ի, O₂-ի և ցիտոքրոմ P₄₅₀-ի մասնակցությամբ, ընթանում է էնդոպլազմատիկ ցանցում:*** Ճարպաթթուների

ծայրային՝ ω-CH₃ խումբը փոխարկվում է CH₂OH-ի, այնուհետև օքսիդանում է մինչև -COOH, որի հետևանքով առաջանում է դիկարբոնաթթու: Վերջինս երկու ծայրերից β-օքսիդացման ճանապարհով տրոհվում է սովորաբար մինչև C-6 կամ C-8 դիկարբոնաթթուների և հեռացվում մեզի միջոցով: α- և ω-օքսիդացումները ենթադրյալ նշանակություն չունեն:

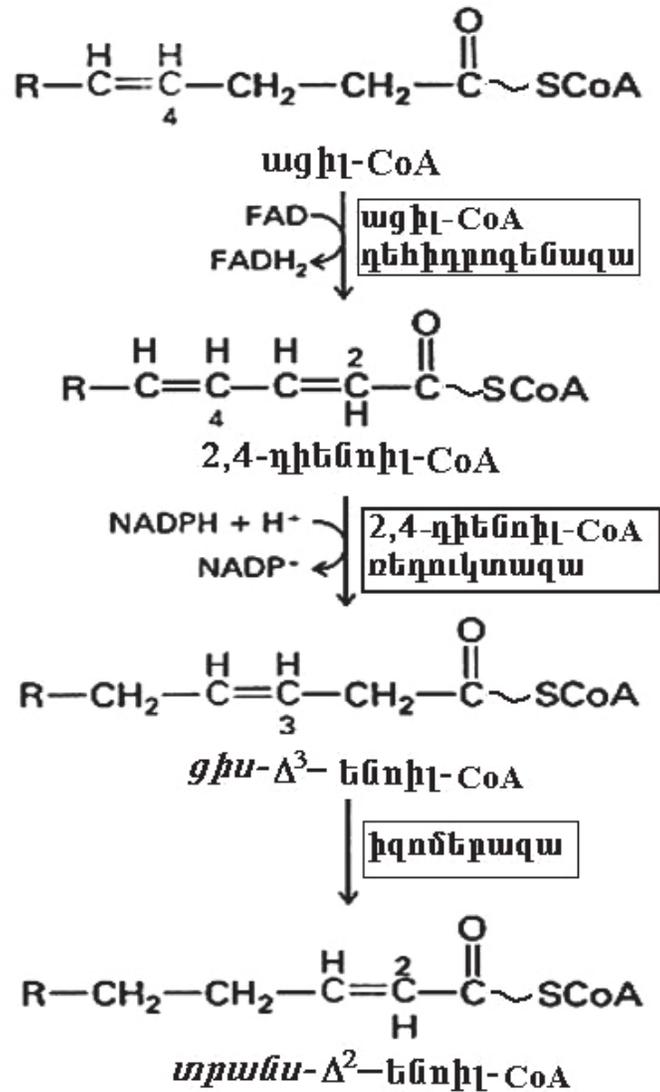
1.4.5. ՉՀԱԳԵՑԱԾ ՃԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՕՔՍԻԴԱՑՈՒՄԸ

Բնական չհագեցած ճարպաթթուները պարունակում են մեկ կամ ավելի թվով կրկնակի կապեր, որոնք ունեն ցիս կոնֆիգուրացիա, իսկ ճարպաթթուների β-օքսիդացման ժամանակ առաջացող չհագեցած ենոիլ-CoA-ի կրկնակի կապն ունի տրանս կոնֆիգուրացիա:



Այդ պատճառով բնական չհագեցած ճարպաթթուների β-օքսիդացման համար անհրաժեշտ են լրացուցիչ ֆերմենտներ՝ **իզոմերազա և էպիմերազա**, որոնք համապատասխանաբար իրականացնում են **կրկնակի կապի տեղափոխությունը 3-4 դիրքից 2-3 դիրքի**, ինչպես նաև փոխում են **կրկնակի կապի կոնֆիգուրացիան ցիս դիրքից տրանսի**:

Վերջերս բացահայտվել է, որ չհագեցած թթուների օքսիդացումը կարող է կատարվել նաև հետևյալ ֆերմենտների մասնակցությամբ՝ **ացիլ-CoA-դեհիդրոգենազա, 2,4-դիենոիլ-CoA-ռեդուկտազա, իզոմերազա**՝ ներկայացված սխեմային համապատասխան (տե՛ս նկ. 1.13):



Նկ. 1.13. Չհագեցած ճարպաթթուների օքսիդացման մեխանիզմը:

Հարցեր «ՃԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՕՔՍԻԴԱՑՈՒՄԸ: ՓՈՒԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԷՆԵՐԳԵՏԻԿ ՈՐԴԻՆ» թեմայի վերաբերյալ

1. Ինչո՞ւ է ճարպաթթուների β-օքսիդացումն ընթանում աերոբ պայմաններում:
2. Հաշվել արախիդոնաթթվի (C₂₀) լրիվ օքսիդացման հետևանքով առաջացած ATP-ների քանակը:
3. Ինչպիսի՞ պրոցեսներ են ընթանում α-օքսիդացման ժամանակ:
4. Ի՞նչ նյութեր են կուտակվում հյուսվածքներում (հատկապես նյարդային) Ռեֆսումի հիվանդության դեպքում:

1.5. ԿԵՏՈՆԱՅԻՆ (ԱՅԵՏՈՆԱՅԻՆ) ՄԱՐՄԻՆՆԵՐ: ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ԿԱՏԱԲՈԼԻԶՄ

Լյարդում ճարպաթթուների մի մասը վերամշակվում է ուրիշ «վառելիքային մոլեկուլների»՝ կետոնային մարմինների: Կետոնային մարմինները էներգիայի աղբյուր են այն դեպքում, երբ ցածր է գլյուկոզի յուրացման հնարավորությունը՝ որպես էներգիայի աղբյուր: Այսինքն՝ *քաղցի ժամանակ՝ պոստաբսորբտիվ շրջանում, ճարպերով հարուստ և ածխաջրերի քիչ քանակություն պարունակող սննդի օգտագործման դեպքում, երկարատև ֆիզիկական աշխատանքի, շաքարային դիաբետի դեպքում:* Կետոնային մարմինները կարևորագույն *էներգետիկ սուբստրատներ* են *սրտամկանի և կմախքային մկանների, երիկամների համար:*

Կետոնային մարմինները, ի տարբերություն ճարպաթթուների, կարող են անցնել *հեմատոենցեֆալիկ պատնեշով*, քանի որ *հիդրոֆիլ մոլեկուլներ են: Ուղեղի գլխավոր վառելիք է գլյուկոզը*, սակայն *սովի և դիաբետի դեպքում* ուղեղը հարմարվում (ադապտացվում) է *կետոնային մարմինների օգտագործմանը:* Երկարատև քաղցի պայմաններում ուղեղի կողմից օգտագործվող *էներգիայի 75%-ը բաժին է ընկնում կետոնային մարմիններին:*

Կետոնային մարմիններն են՝

ացետոացետատը՝
$$\text{CH}_3-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{COOH},$$

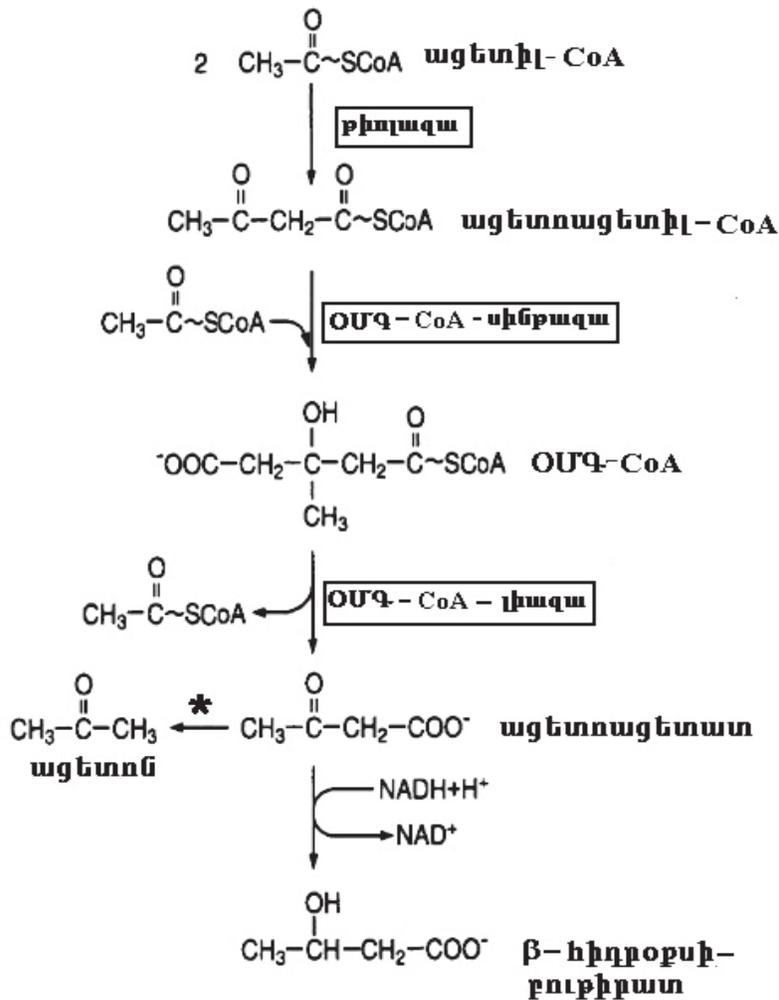
β-հիդրօքսիբուիրատը՝
$$\text{CH}_3-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{COOH}$$
 և ացետոնը:

Ացետոացետատը և β-հիդրօքսիբուիրատը գոյանում են *լյարդում և անցնում արյան մեջ պերիֆերիկ հյուսվածքներին*, որոնցում օգտագործվում են որպես էներգետիկ սուբստրատներ:

Նորմալում արյան մեջ կետոնային մարմինների քանակը չի գերազանցում *1-3 մգ/դլ*, իսկ մեզի հետ օրական դուրս է բերվում *1 մգ-ից պակաս:* Արյան մեջ դրանց քանակի շատացումը կոչվում է *կետոնեմիա (ացետոնեմիա)*, մեզում՝ *կետոնուրիա (ացետոնուրիա)*, իսկ ընդհանուր վիճակը՝ *կետոզ: Ացետոացետատը և β-հիդրօքսիբուիրատը* ոչ այնքան ուժեղ թթուներ են:

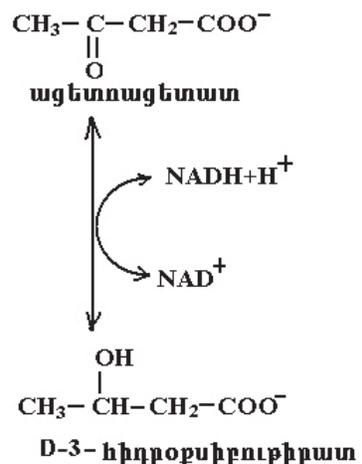
Կետոզը զարգանում է դիաբետի և երկարատև քաղցի դեպքում: *Կետոնային մարմինները գոյանում են լյարդի միտոքոնդ-*

րիումներում β -օքսիդացումից առաջացած ացետիլ-CoA-ից: Յեպատոցիտների միտոքոնդրիումներում կետոնային մարմինների սինթեզը ներկայացված է նկ. 1.14-ում:



Նկ. 1.14. Կետոնային մարմինների սինթեզի հաջորդականության սխեման: *Ռեակցիան ընթանում է ոչ ֆերմենտատիվ՝ միայն արյան մեջ ացետոացետատի բարձր կոնցենտրացիայի դեպքում: O²-CoA (3-հիդրօքսի-3-մեթիլգլուտարիլ-CoA):

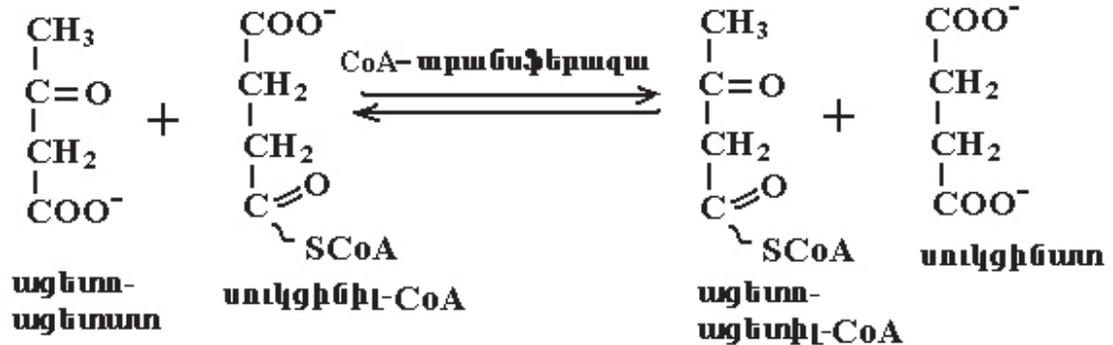
Ացետոնային մարմինների մետաբոլիզմը պերիֆերիկ հյուսվածքներում կարելի է ներկայացնել հետևյալ սխեմայով՝



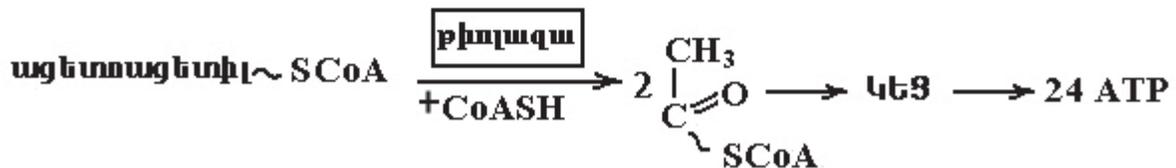
Արտալյարդային հյուսվածքներում ացտոոացետատի ակտիվացումը կատարվում է երկու ուղիով.

1. Ացտոոացետատը ռեակցիվում է սուկցինիլ-CoA-ի հետ, որի դեպքում CoA-ն տեղափոխվում է ացտոոացետատի վրա:

Ռեակցիան կատարվում է **սուկցինիլ-CoA-ացտոոացետատ CoA-տրանսֆերազայով:**



2. Այս ուղին նման է ճարպաթթուների ակտիվացմանը.

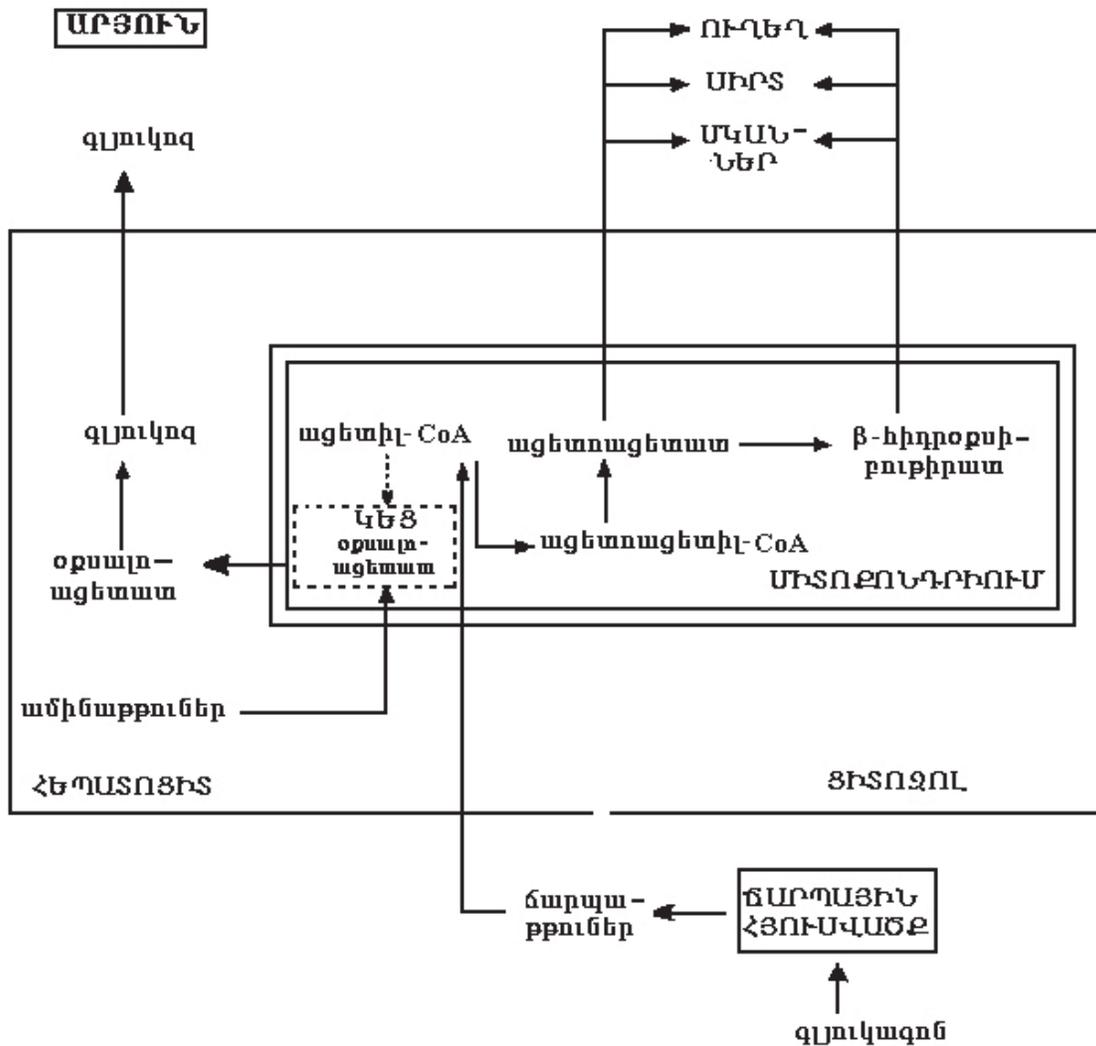


Առաջացած ակտիվ **ացտոոացետատը** ճեղքվում է **թիոլազայով:**

Լյարդը չի օգտագործում **կետոնային մարմինները** որպես **էներգետիկ վառելիք**, քանի որ **չունի ացտոոացետիլ-CoA** ակտիվացնող համապատասխան **ֆերմենտը՝ CoA-տրանսֆերազան:**

Շաքարային դիաբետի և քաղցի դեպքում փոքրանում է **ինսուլին/գլյուկագոն հարաբերությունը**, գլյուկագոն հորմոնը ադենիլատ ցիկլազային համակարգի միջոցով ճարպային հյուսվածքում

ակտիվացնում է ճարպի տրոհումը: Ծարպաթթուներն անցնում են արյան մեջ և փոխադրվում լյարդ՝ ալբումինների հետ առաջացրած կոմպլեքսով (տե՛ս նկ. 1. 15):

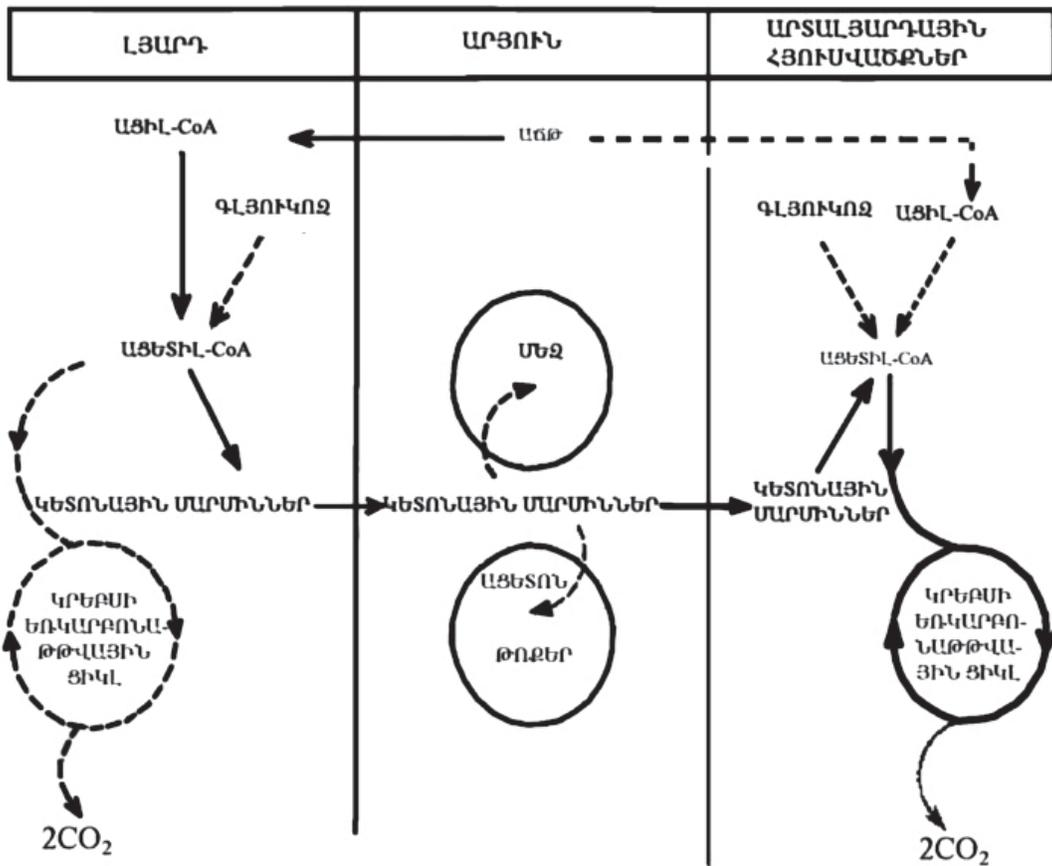


Նկ. 1. 15. Կետոնային մարմինների սինթեզի ակտիվացումը քաղցի դեպքում. (---)-ով մետաբոլիկ ուղիների արագությունն նվազած է, (—)-ով՝ մեծացած:

Լյարդում մեծանում է β -օքսիդացման արագությունը, և գոյանում է ացետիլ-CoA-ի մեծ քանակություն: Այդ պայմաններում Կրեբսի ցիկլում ացետիլ-CoA-ի օքսիդացման արագությունը նվազած է՝ կարգավորող ֆերմենտների արգելակվելու պատճառով, որոնց ալլոստերիկ ինհիբիտորները (արգելակիչներ) ATP-ն և

NADH-ն են: Իսկ վերջիններիս քանակությունը շատանում է ակտիվ β-օքսիդացման հետևանքով:

Բացի դրանից, NADH-ի բարձր քանակությունը նպաստում է օքսալոացետատի վերականգնմանը մալատի, որը տեղափոխվում է ցիտոզոլ, որտեղ նորից վերածվելով օքսալոացետատի, ծառայում է սուբստրատ գլյուկոնեոգենեզի համար: Արդյունքում միտոքոնդրիումներում կուտակվում է ացետիլ-CoA և օգտագործվում կետոնային մարմինների սինթեզի համար: **Քաղցի դեպքում** փոխանակության գլխավոր խնդիրն է ապահովել գլյուկոզի բավարար քանակությունը **ուղեղի և էրիթրոցիտների համար**, որոնք լիովին պայմանավորված են էներգիայի այդ աղբյուրով: **Մկաններում քաղցի դեպքում** գլյուկոզի կլանումը էապես փոքրանում է ինսուլինի ցածր քանակության հետևանքով, և մկաններում որպես էներգիայի աղբյուր ծառայում են **ճարպաթթուները** (տե՛ս նկ. 1.16):



Նկ. 1.16. Քաղցի դեպքում տարբեր հյուվածքներում կետոնային մարմինների մետաբոլիզմը:

Գլյուկոսեոգենեզը քչացնում է լյարդում օքսալոացետատի պաշարները, որը նվազեցնում է Կրեբսի եռկարբոնաթթվային ցիկլի արագությունը և մեծացնում ացետիլ-CoA-ից կետոնային մարմինների առաջացումը:

Քաղցից երկու-երեք շաբաթ հետո կետոնային մարմինները դառնում են ուղեղի հիմնական էներգիայի աղբյուր:

Շաքարային, ինչպես նաև ստերոիդային դիաբետի դեպքում ինսուլինի պակասը և կորտիկոստերոիդների ավելցուկը հանգեցնում են հիպերգլիկեմիայի, քանի որ հյուսվածքներում նվազում է գլյուկոզի թափանցելիությունը և դրա յուրացումը: Օքսալոացետատի քանակության նվազումը հանգեցնում է լիպոլիզի և կետոգենեզի ուժեղացմանը և պերիֆերիկ հյուսվածքներում կետոնային մարմինների յուրացման խանգարմանը:

Հարցեր «ԿԵՏՈՆԱՅԻՆ (ԱՅԵՏՈՆԱՅԻՆ) ՄԱՐՄԻՆՆԵՐ: ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԱՏԱԲՈՒԻԶՄԸ» թեմայի վերաբերյալ

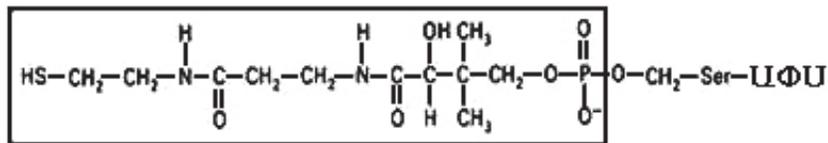
1. Կետոնային մարմինների սինթեզում ո՞րն է ՕՍԳ-CoA-սինթազայի դերը:
2. Ի՞նչն է ուղեղի համար որպես էներգիայի աղբյուր շաքարային դիաբետի դեպքում:
3. Ինչո՞վ է բացատրվում այն փաստը, որ կետոնային մարմինները կարող են լինել մատչելի էներգիայի աղբյուր:
4. Կետոնային մարմինների ո՞ր ցուցանիշներն են նորմայի սահմաններում արյան մեջ և մեզում:
5. Ինչպե՞ս են փոխանակվում կետոնային մարմիններն արտալյարդային հյուսվածքներում:

1.6. ՃԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԸ

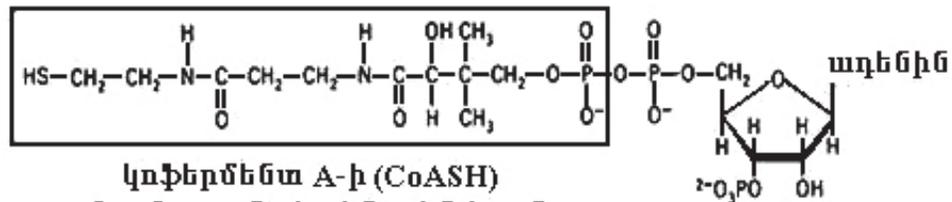
Ճարպաթթուների կենսասինթեզը ռեակցիաների նոր հաջորդականություն է, որը տարբերվում է β-օքսիդացումից, չնայած շատ փուլեր նմանություններ ունեն:

1. **Ճարպաթթուների սինթեզը** կատարվում է **ցիտոզոլում**, իսկ **β-օքսիդացումը՝ միտոքոնդրիալ մատրիքում**:

2. **Ճարպաթթուների սինթեզի միջանկյալ արգասիքները** կովալենտ կապով կապված են **ացիլ փոխադրող սպիտակուցի (ԱՓՍ) SH-խմբերի հետ**, իսկ **ճարպաթթուների ճեղքման միջանկյալ արգասիքները կապված են CoASH-ի հետ**: Չարկ է նշել, որ ԱՓՍ-ի և CoASH-ի կառուցվածքների միջև կա ընդհանրություն՝ **ֆոսֆոպանտետեինային խումբ**:



ԱՓՍ-ի ֆոսֆոպանտետեինային պրոսթետիկ խումբ



կոֆերմենտ A-ի (CoASH)
ֆոսֆոպանտետեինային խումբ

3. Ի տարբերություն β-օքսիդացման ֆերմենտների՝ ճարպաթթուների կենսասինթեզին մասնակցող **յոթ ֆերմենտները** համախըմբված են **մուլտիֆերմենտային կոմպլեքսի կազմում՝ ճարպաթթուների սինթազային համակարգում**, որն ունի երկու ենթամիավորներ:

4. Ճարպաթթվի կենսասինթեզին մասնակցում է **մեկ մուլեկուլ ացետիլ-CoA և յոթ մուլեկուլ մալոնիլ-CoA**, որի հետևանքով առաջանում է **16-ածխածնից կազմված պալմիտինաթթու, և անջատվում յոթ մուլեկուլ CO₂**, β-օքսիդացման դեպքում առաջանում է **8 ացետիլ-CoA**:

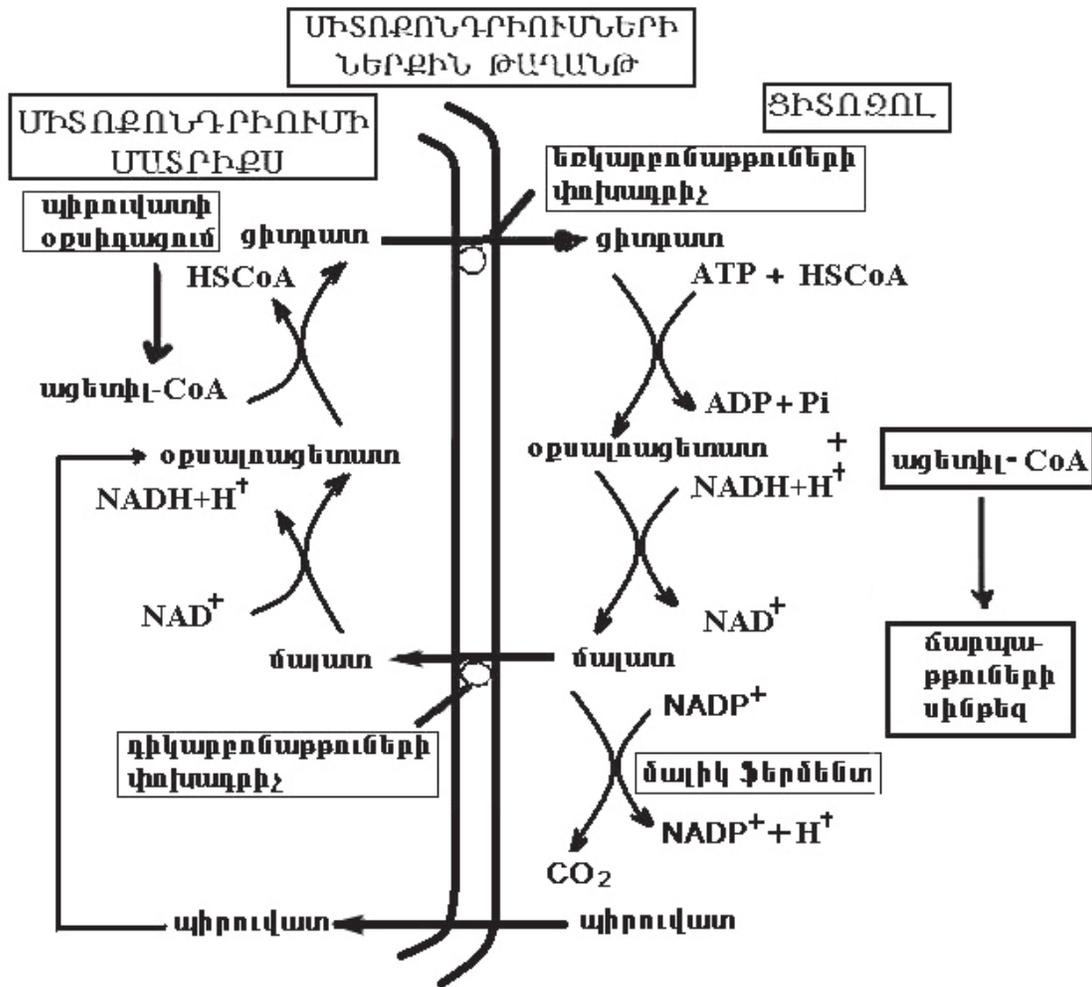
5. Ճարպաթթուների սինթեզի ժամանակ **ջրածնի ատոմների** աղբյուր է **NADPH-ը**, որը գոյանում է **պենտոզային ցիկլում և մալիկ-**

Ֆերմենտի ազդեցության հետևանքով, իսկ β -օքսիդացման դեպքում առաջանում են **FADH₂ և NADH+H⁺**:

6. ճարպաթթուների կենսասինթեզը ցիտոպլազմայում ավարտվում է **պալմիտատի (C-16) առաջացմամբ**, այդ պատճառով կոմպլեքսը կոչվում է **պալմիտատ սինթետազա**:

1.6.1. ԱՅԵՏԻԼ-ՑօԱ-Ի ՓՈԽԱԴՐՈՒՄԸ **ՄԻՏՈՔՈՆԴՐԻՈՒՄԻՑ ՑԻՏՈՊԼԱԶՄԱ**

Միտոքոնդրիալ թաղանթը **թափանցելի չէ ացետիլ-CoA-ի համար**: Այդ պատճառով **միտոքոնդրիումներում ացետիլ-CoA-ի և օքսալուացետատի** կոնոենսացման ուղիով առաջանում է **ցիտրատ՝ ցիտրատ սինթազային ռեակցիայում** (Կրեբսի եռկարբոնաթթվային ցիկլի առաջին ռեակցիան): Առաջացած ցիտրատը փոխադրվում է միտոքոնդրիումի ներքին թաղանթով մատրիքսից ցիտոզոլ հատուկ **եռկարբօքսիլազա-փոխադրող համակարգի** օգնությամբ: **Ցիտոզոլում ցիտրատը ցիտրատ լիազա ֆերմենտի** օգնությամբ նորից տրոհվում է ացետիլ-CoA-ի և օքսալուացետատի (տե՛ս նկ. 1.17):

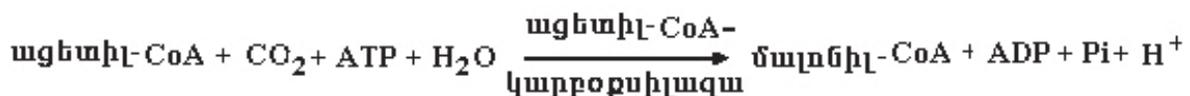


Նկ. 1.17. Միտոքոնդրիումներից ցիտոզոլ ագետիլ խմբերի փոխադրման մաքրային մեխանիզմի սխեման, որը գործում է ճարպաթթուների սինթեզի պրոցեսում:

Միտոքոնդրիումներից ցիտոզոլ ագետիլ-CoA-ի փոխադրման վրա ծախսվում է 1 մոլեկուլ ATP՝



Ցիտոզոլում առաջացած *ագետիլ-CoA-ն ենթարկվում է կարբօքսիլացման*: Գոյանում է *մալոնիլ-CoA*՝



Ագետիլ-CoA-կարբօքսիլազան՝ որպես կոֆերմենտ, պահանջում է բիոտին: Ագետիլ-CoA-կարբօքսիլազան ալոստերիկ ֆեր-

մենտ է, կարգավորվում է ալոստերիկ եղանակով, ակտիվանում է ցիտրատով, արգելակվում՝ ճարպաթթուներով:

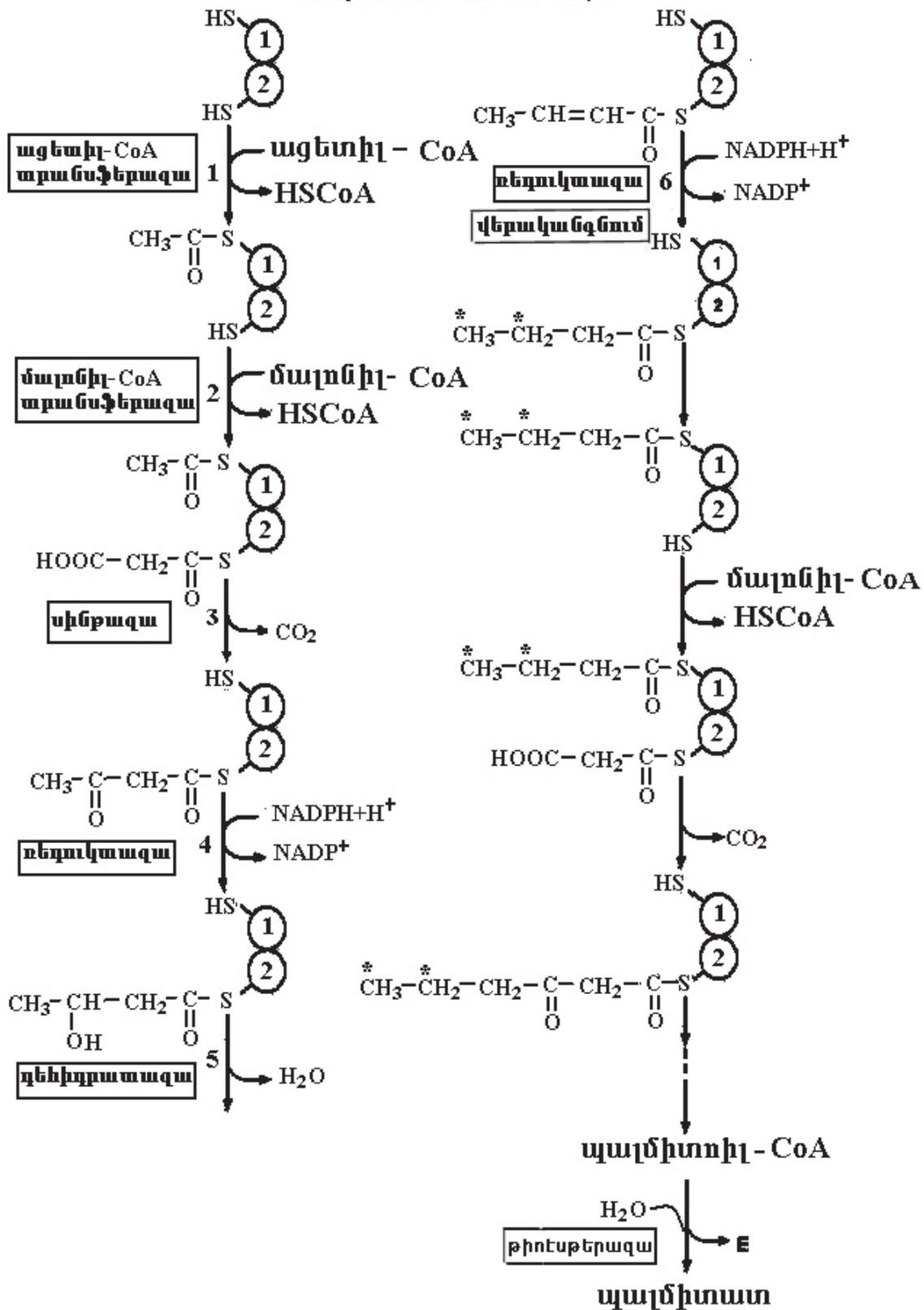
Ճարպաթթվի (պալմիտատի) սինթեզը կատարվում է ցիտոպլազմայում գտնվող, 7 ֆերմենտներից կազմված բարձրամոլեկուլային **ճարպաթթուների սինթազայի (պալմիտատ սինթազա)** վրա: Գործունեության համար կարևոր նշանակություն ունեն **2 SH-խմբեր**, որոնցից մեկը պատկանում է **ֆոսֆոպանտետեիևի**, մյուսը՝ **ապոֆերմենտի ցիստեինի SH-խմբին**:

Սինթազային աստիճանաբար միանում են ացետիլ-CoA-ն և մալոնիլ-CoA-ն, ընդ որում **ցիստեինի SH-խմբին** միանում է **ացետիլ**, իսկ **ֆոսֆոպանտետեիևի SH-խմբին՝ մալոնիլ խումբը**: Հաջորդ փուլում կատարվում է այդ խմբերի կոնդեսացում (միացում)՝ գոյացնելով ացետոացետիլ խումբ, որը կովալենտորեն կապված է ֆոսֆոպանտետեիևի SH-խմբի հետ:



Ացետոացետիլ-S-UՓՍ-ը ենթարկվում է հետագա վերականգնման **3-կետոացիլ-UՓՍ-ռեդուկտազայով** $NADPH+H^+$ -ի մասնակցությամբ, որից հետո դեհիդրատացվում է և նորից վերականգնվում **ենոիլռեդուկտազայով (NADPH-կախյալ)**: Առաջանում է բուրֆիրիլմնացորդ, որը կապված է սինթազային կոմպլեքսի հետ: Դրանից հետո **բուրֆիրիլ խումբը** փոխադրվում է **ֆոսֆոպանտետեիևի SH-խմբից ցիստեինի SH-խմբի վրա** (տե՛ս նկ. 1.18.): Արդյունքում ֆոսֆոպանտետեիևի ազատ SH-ին միանում է մալոնիլ-CoA-ի նոր մոլեկուլ: Նույնատիպ ռեակցիաները կրկնվում են մինչև պալմիտատի առաջացումը: Շղթայի աճման պրոցեսն **ավարտվում է C-16-ով**, որից հետո հիդրոլիտիկ ֆերմենտի (թիոէսթերազայի) օգնությամբ **պալմիտինաթթուն** պոկվում է **UՓՍ-ից: C₁₆ շղթայի հետագա երկարացումը** կատարվում է **կա՛մ միկրոսոմներում, կա՛մ միտոքոնդրիումներում: Միկրոսոմներում** շղթայի երկարացումը կատարվում է **մալոնիլ-CoA-ի, իսկ միտոքոնդրիումներում՝ ացետիլ-CoA-ի հաշվին**:

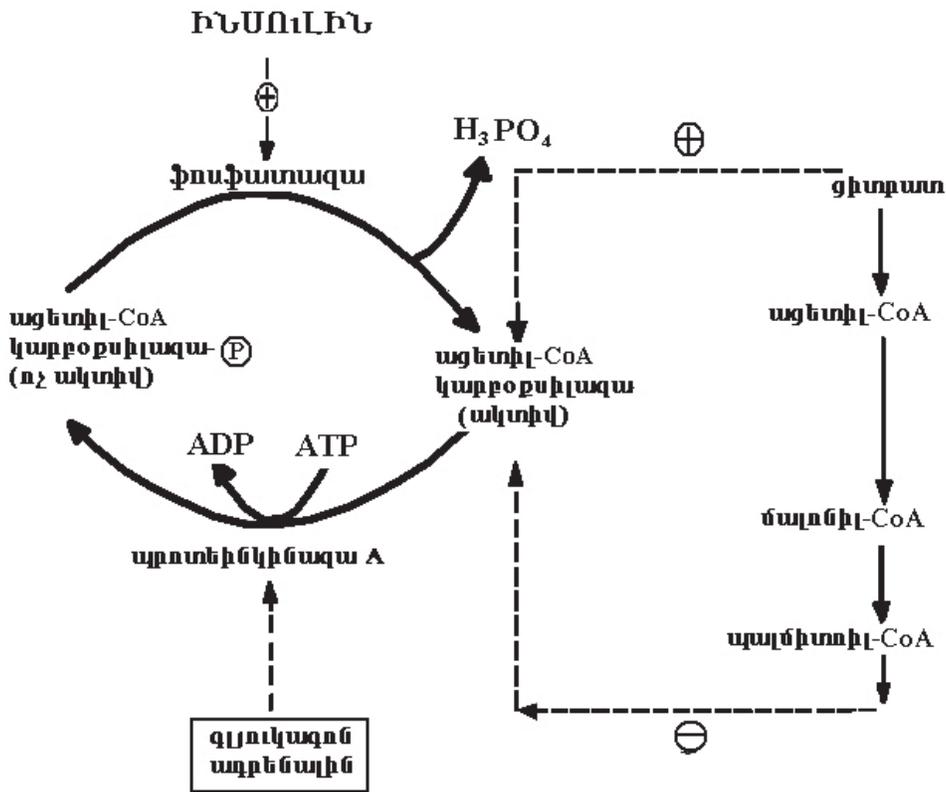
ՊԱԼՄԻՏՍՏ ՍԻՆԹԵԶ



Նկ. 1.18. Պալմիտինաթթվի սինթեզի սխեման:

Ճարպաթթուների կենսասինթեզի արագությունը որոշվում է գլխավորապես ացետիլ-CoA-կարբօքսիլազային ռեակցիայի արագությամբ: Բացի *ալոստերիկ կարգավորումից* (ինչպես նշվեց վերևում), *ացետիլ-CoA կարբօքսիլազայի արագությունը* կարգավորվում է նաև *կովալենտ մոդիֆիկացիայի սկզբունքով*: Ֆերմենտն ակտիվ է *դեֆոսֆորիլացված* վիճակում, ինչին նպաստում է *ինսուլինը*: Ինսուլինը կասկադային մեխանիզմով ակտիվացնում է ներբջջային ֆոսֆատազան, որը, դեֆոսֆորիլացնելով ացետիլ-CoA կարբօքսիլազային, ակտիվացնում է այն:

Ինսուլինը նաև ֆերմենտի սինթեզի ինդուկտոր է (տե՛ս նկ.1.19):



Նկ. 1.19. Ացետիլ-CoA-կարբօքսիլազայի կարգավորումը:

Սինթեզված ճարպաթթուները չեն մնում ազատ վիճակում, այլ արագ օգտագործվում են ճարպերի և ավելի քիչ՝ ֆոսֆոլիպիդների սինթեզի համար: Ծարպերը, որոնք սինթեզվել են ճարպային հյուսվածքում, պահեստավորվում են, իսկ ճարպերը, որոնք սինթեզվել են լյարդում ՇՑԽԼ-ի կազմում արտազատվում են արյան մեջ:

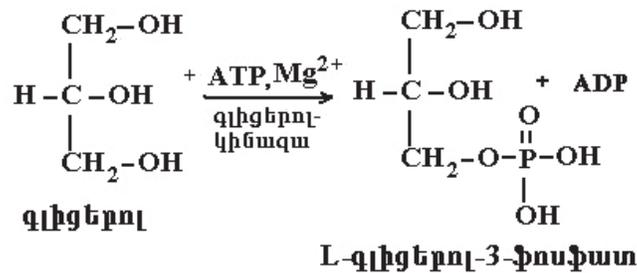
Հարցեր «ՃԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԸ»
թեմայի վերաբերյալ

1. Որտե՞ղ է կատարվում ճարպաթթուների կենսասինթեզը:
2. Ո՞րն է ացիլ փոխադրող սպիտակուցի (ԱՓՍ-SH) դերը ճարպաթթուների կենսասինթեզում:
3. Ի՞նչ է մուլտիֆերմենտային կոմպլեքսը կամ ճարպաթթուների սինթազային համակարգը:
4. Ո՞րն է պալմիտինաթթվի սինթեզի գումարային հավասարումը, ինչպիսի՞ ֆերմենտների և ռեակցիաների հերթագայությամբ է այն կատարվում:
5. Քանի՞ մոլեկուլ ATP է անհարժեշտ պալմիտինաթթվի սինթեզի համար:
6. Ինչպե՞ս է կարգավորվում ճարպաթթուների կենսասինթեզը:

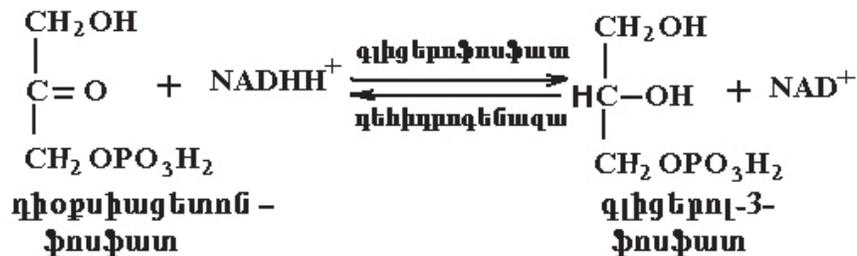
1.7. ՃԱՐՊԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԸ

1.7.1. ՏՐԻԱՑԻԼԳԼԻՑԵՐՈԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

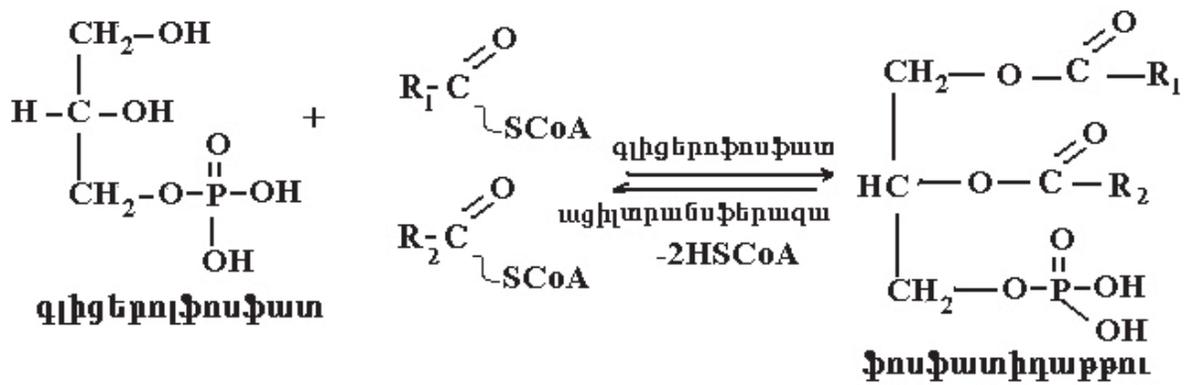
Կենդանի հյուսվածքներում տրիացիլգլիցերոլների և ֆոսֆոլիպիդների սինթեզը սկսվում է երկու ընդհանուր նախանյութերից և ունի մի քանի ընդհանուր փուլեր: Ընդհանուր նախանյութեր են ճարպաթթուների CoA-երները և գլիցերոլ-3-ֆոսֆատը: *Լյարդում, երիկամներում*, ինչպես նաև *աղիքների պատում*, որտեղ *գլիցերոլկինազա ֆերմենտի ակտիվությունը բարձր է*, գլիցերինը ֆոսֆորիլանում է գլիցերոլ կինազայով՝ առաջացնելով գլիցերոլ-3-ֆոսֆատ:



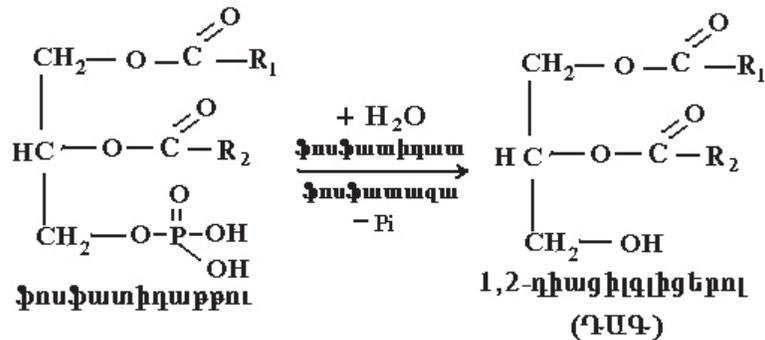
Ճարպային հյուսվածքներում և մկաններում, գլիցերոլկինազայի շատ ցածր ակտիվության հետևանքով, *գլիցերոլ-3-ֆոսֆատի* առաջացումը պայմանավորված է *գլիկոլիզով կամ գլիկոզենոլիզով*: Գլյուկոզի գլիկոլիտիկ տրոհման պրոցեսում գոյանում է *դիօքսիացետոնֆոսֆատ*: Վերջինս ցիտոպլազմատիկ NAD-կախյալ *գլիցերոլֆոսֆատ դեհիդրոգենազայով* փոխարկվում է *գլիցերոլ-3-ֆոսֆատի*:



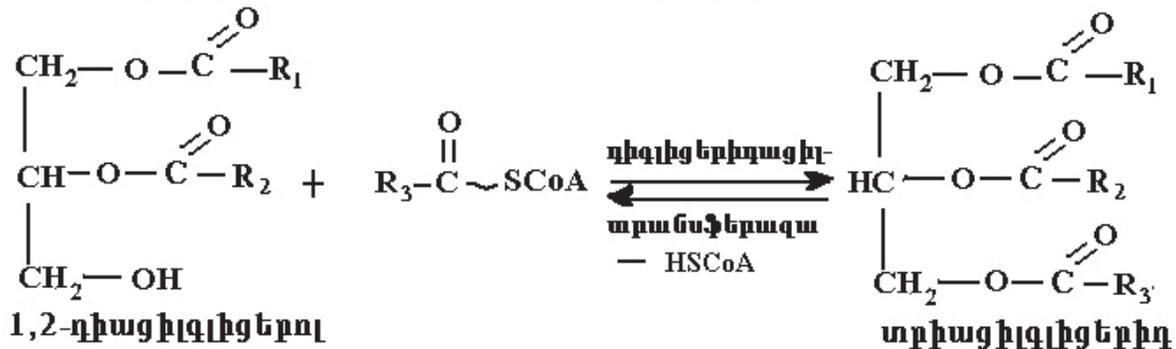
Առաջացած գլիցերոլ-3-ֆոսֆատն ացիլացվում է 2 մոլեկուլ ճարպաթթվի CoA-ածանցյալներով՝ վերածվելով ֆոսֆատիդաթթվի (ֆոսֆատիդատի)։



Ֆոսֆատիդատը ֆոսֆատիդատ ֆոսֆատազայով ենթարկվում է դեֆոսֆորիլացման և առաջանում է **1,2-դիացիլգլիցերոլ**:



Տրիգլիցերիդների կենսասինթեզն ավարտվում է առաջացած **1,2-դիացիլգլիցերոլի՝** երրորդ մոլեկուլ **ացիլ-CoA-ով էսթերացմամբ**:

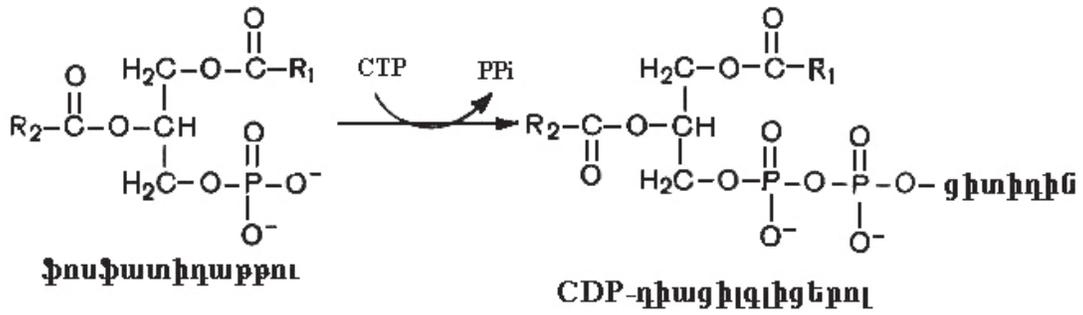


1.7.2. ՖՈՍՖՈԱՑԻԼՂԼԻՑԵՐՈԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

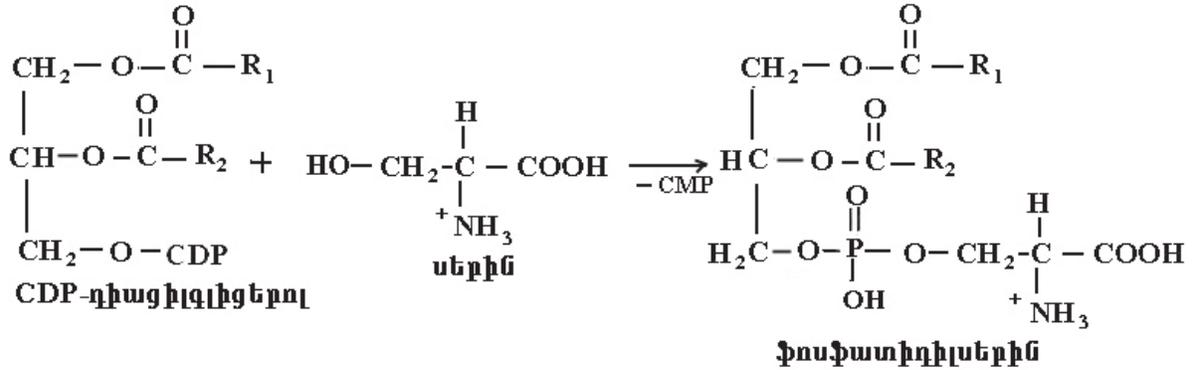
Ֆոսֆոլիպիդների կենսասինթեզն ընթանում է երկու ուղիներով՝ «de novo» և պահեստային (salvage):

1. Ֆոսֆատիդիլխոլինի սինթեզի «de novo» ուղին.

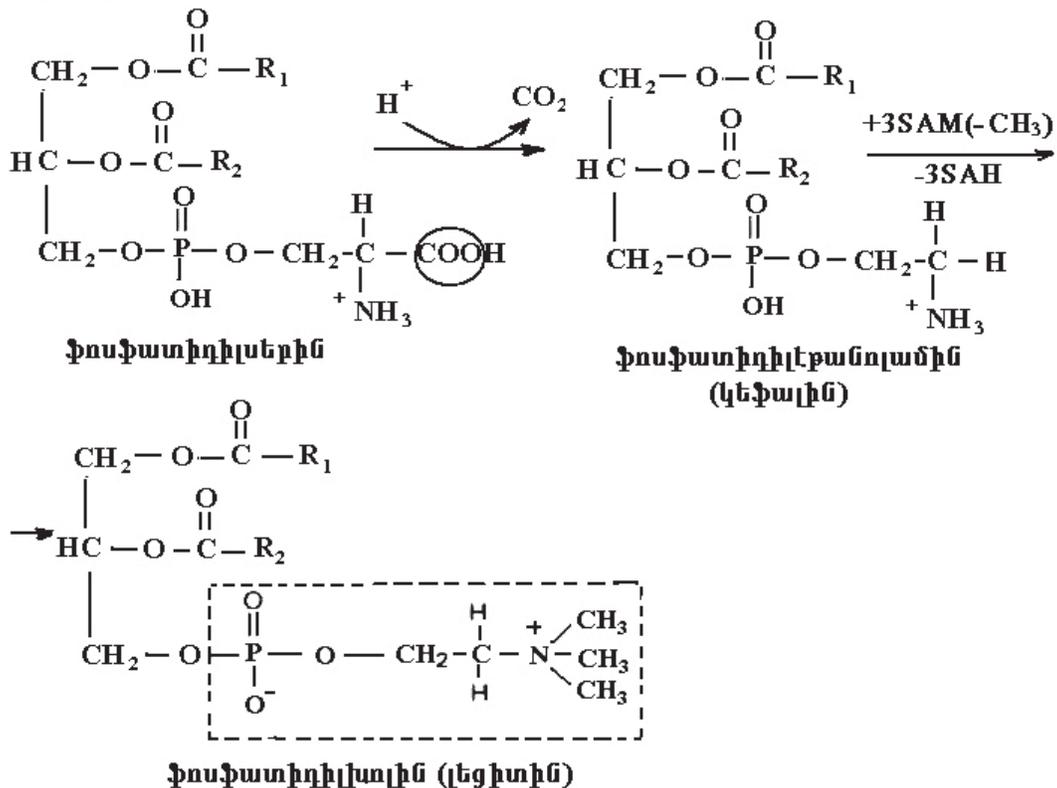
Ֆոսֆոլիպիդների սինթեզի «de novo» ուղու առաջին քայլը **ֆոսֆատիդաթթվի ռեակցան է CTP-ի հետ՝**



CDP-դիացիլգլիցերոլը ռեակցիոն է սերինի հետ.

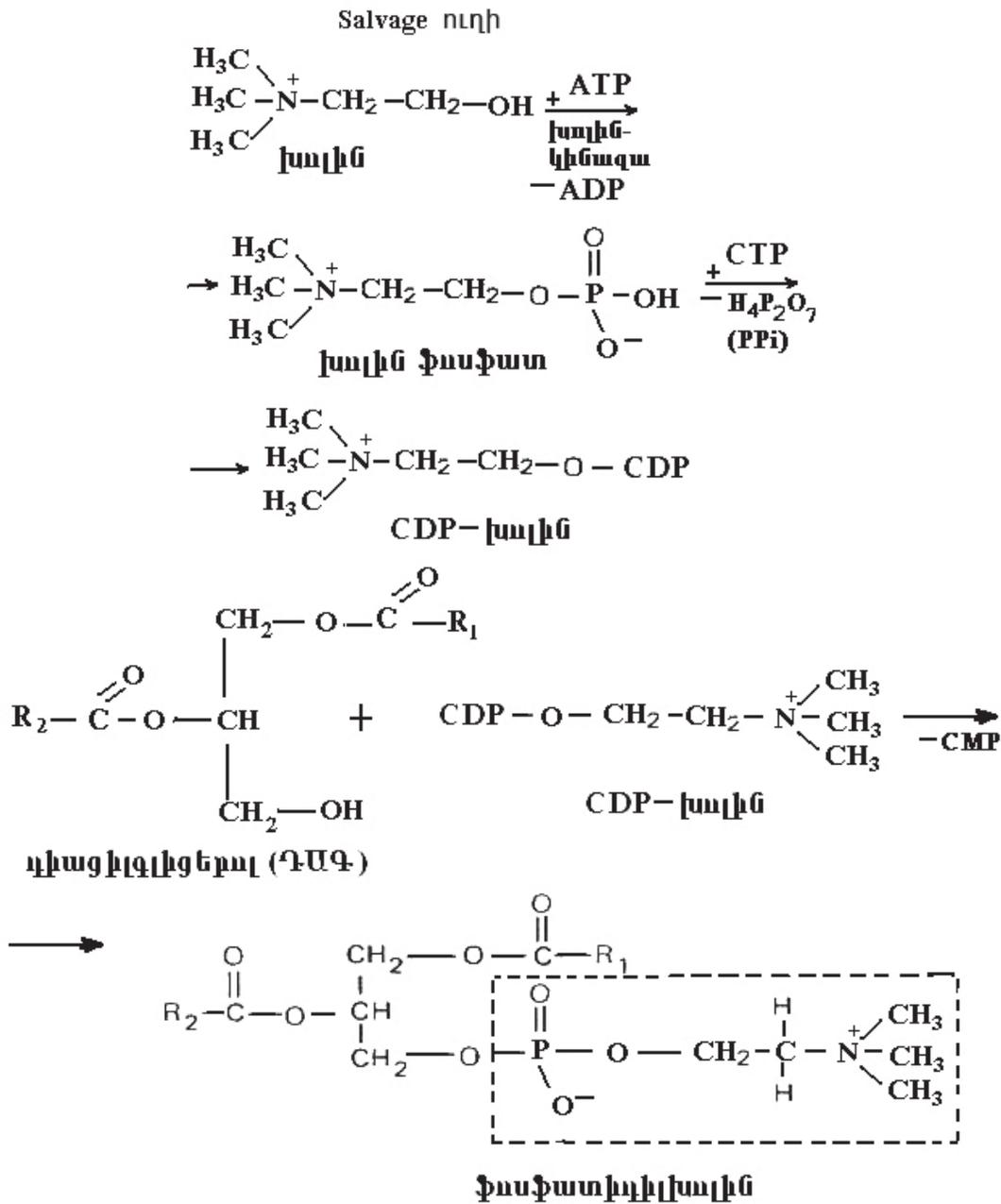


Ֆոսֆատիդիլսերինի հետագա դեկարբոքսիլացումից առաջանում է ֆոսֆատիդիլէթանոլամին, որը երեք մուլեկուլ S-ադենոզիլ-մեթիոնինով (SAM) մեթիլացվում է և վերածվում ֆոսֆատիդիլխոլինի:



2. Ֆոսֆատիդիլցիցերոլների սինթեզի երկրորդ ուղին պատրաստի մնացորդներից է և կոչվում է «salvage» (պահեստային ուղի):

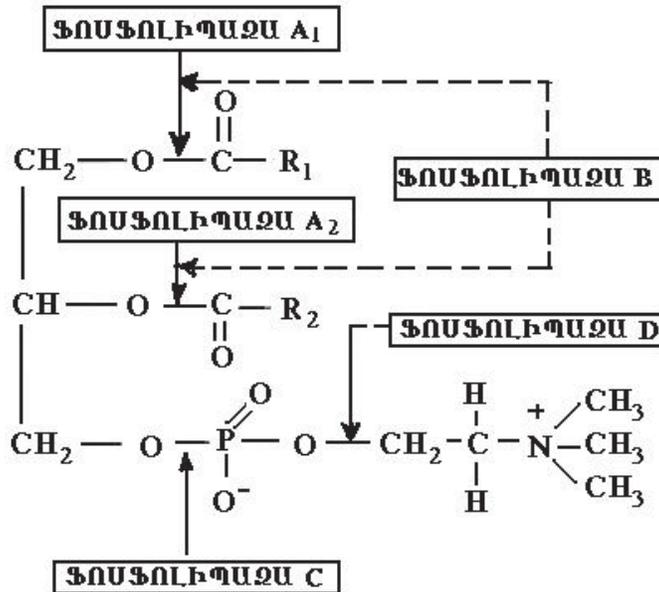
Խոլինը, որն առաջացել է ֆոսֆատիդիլխոլինի տրոհման կամ այլ փոխանակային պրոցեսներում, օգտագործվում է որպես պատրաստի հումք՝ ֆոսֆատիդիլխոլինի նոր մոլեկուլների սինթեզի համար:



Կենդանիների և մարդու ռացիոնում մեթիոնինի պակասի դեպքում ֆոսֆատիդիլխոլինի սինթեզը կարելի է մասամբ կոմպենսացնել՝ սննդում խոլինի պարունակության հաշվին:

1.7.3. ՖՈՍՖԱՏԻԴԻԼԳԼԻՑԵՐԻԴՆԵՐԻ ՏՐՈՅՈՒՄԸ

Ֆոսֆատիդիլգլիցերիդների տրոհումը կատարվում է ֆոսֆոլիպազաների օգնությամբ: Յուրահատկություններից ելնելով՝ ֆոսֆոլիպազաները բաժանվում են առանձին խմբերի՝ A₁, A₂, B, C, D:



Ֆոսֆոլիպազա A₁-ը հիդրոլիզում է **1-ին դիրքի բարդ եթերային կապը, ֆոսֆոլիպազա A₂-ը՝ 2-րդ դիրքի: Ֆոսֆոլիպազան A₂-ն** առկա է **թաղանթների բջիջներում** և կարևոր դեր է կատարում թաղանթներում **ֆոսֆոլիպիդների սորացման գործում**, ինչպես նաև դրանց **մետաբոլիզմի կարգավորման մեջ**:

Ֆոսֆոլիպազա A₂-ը պարունակվում է նաև օձի թույլնում, ակտիվանում է **Ca²⁺-իոններով**: ԼՖԽ-ն, որն առաջանում է **ֆոսֆատիդիլխոլինից օձի թույլի ֆոսֆոլիպազա A₂ ֆերմենտով**, խթանում է էրիթրոցիտների հեմոլիզը:

Թաղանթներում ԼՖԽ-ի կենսաբանական էֆեկտը պայմանավորված է դրա կոնցենտրացիայով: Ֆիզիոլոգիական քանակություններում **ԼՖԽ-ն մի շարք ֆերմենտների ալոստերիկ էֆեկտոր է**.

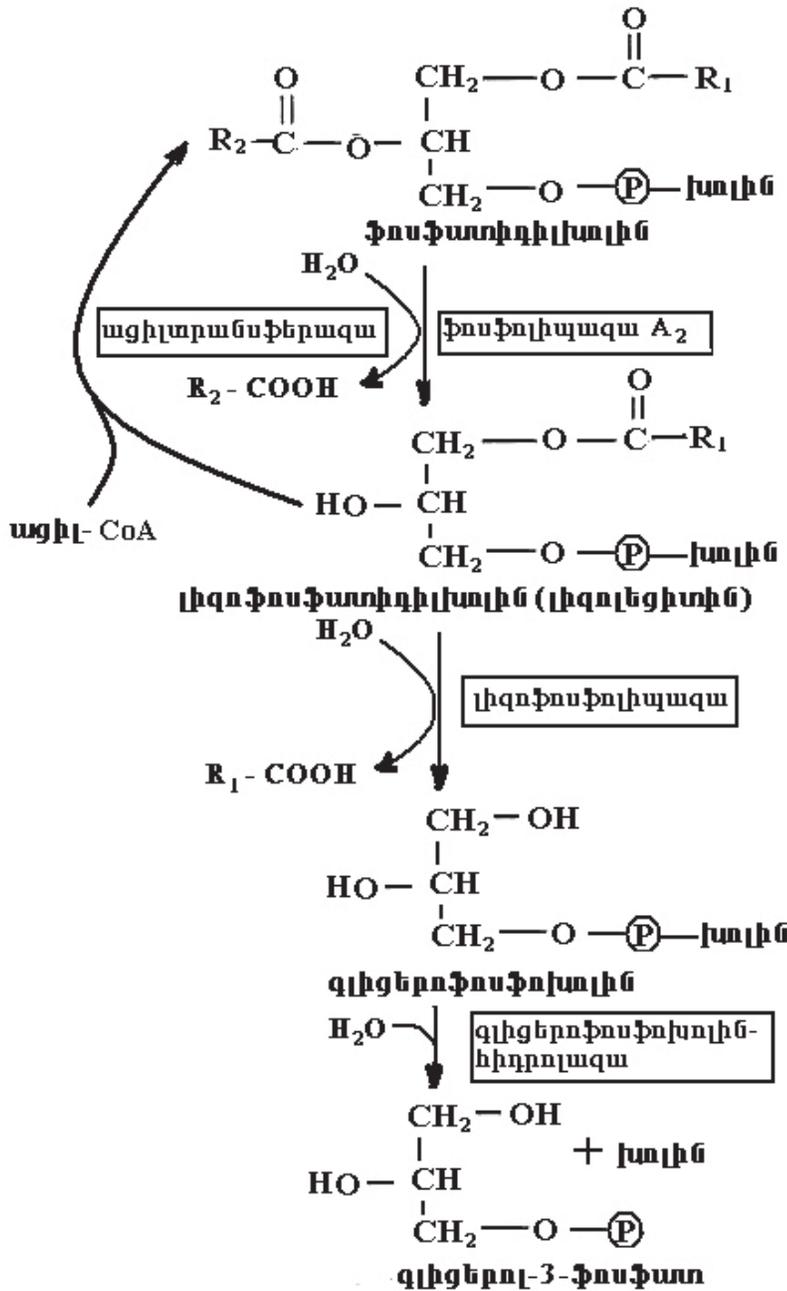


Չյուսվածքներում ԼՖԽ-ի կոնցենտրացիայի բարձրացումն արագացնում է բջիջների պրոլիֆերացումը, խթանում ավշային բջիջների ադեզիան և դիֆերենցումը, ակտիվացնում է T-լիմֆո-

ցիտները, կարգավորում զարկերակների կրճատվելու ունակությունը՝ նպաստելով թրոմբոցիտների ագրեգացիային.



ԼՖԽ-ն մակերեսային ակտիվ թաղանթային նյութ է, որը մոդիֆիկացնում է կենսաթաղանթների կառուցվածքը և ֆունկցիան, մեծացնում դրանց թափանցելիությունը և հանգեցնում էրիթրոցիտների հեմոլիզի: Ենթաստամոքսային գեղձի հյուսի կազմում պարունակվում է նաև **լիզոֆոսֆոլիպազա ֆերմենտը**: Այն ակտիվանում է Ca^{2+} -իոններով և ազդում է ֆոսֆոլիպազա A_2 -ից հետո՝ հիդրոլիզելով բարդ եթերային կապը լիզոֆոսֆոլիպիդի C-1 դիրքում՝ գոյացնելով գլիցերոֆոսֆոխոլին և ճարպաթթու: Ֆոսֆատիդիլսուլֆոլինի մետաբոլիզմի սխեման պատկերված է նկ. 1.20-ում:



Նկ. 1.20. Ֆոսֆատիդիլսուլինի մետաբոլիզմի սխեման:

Ֆոսֆոլիպազա B-ն միաժամանակ հիդրոլիզում է **1-ին և 2-րդ բարդ եթերային կապերը:**

Ֆոսֆոլիպազա D-ն ակտիվ է բույսերի մոտ և ճեղքում է կապը ֆոսֆորական թթվից հետո առկա կապը:

Ֆոսֆոլիպազա C-ն ճեղքում է կապը ֆոսֆորական թթվից առաջ և **հանգուցային ֆերմենտ է բջջում ազդակի փոխանցման ինոզիտոլֆոսֆատային համակարգի կազմում, որում ֆոսֆոլիպա-**

գա C-ի սուբստրատ է ֆոսֆատիդիլիսոզիտոլիդիֆոսֆատը (ՖԻՖ₂): Վերջինիս հիդրոլիզի հետևանքով *գոյանում են երկու երկրորդային մեսենջերներ (միջնորդներ)՝ հիդրոֆիլ ինոզիտոլտրիֆոսֆատ (ԻՖ₃) և հիդրոֆոբ դիացիլգլիցերոլ (ԴԱԳ): ԴԱԳ-ը ակտիվացնում է պրոտեինկինազա C-ն, իսկ ԻՖ₃-ը կապվում է էնդոպլազմատիկ ռետիկուլումի թաղանթի Ca²⁺-անցուղիների հատուկ կենտրոններին՝ նպաստելով Ca-ի դուրսբերմանը ցիտոպլազմա:*

Բջջի ցիտոզոլում Ca²⁺-ի քանակության բարձրացումը մեծացնում է դրա փոխազդեցությունը կալմոդուլին սպիտակուցի և ցիտոզոլային ֆերմենտ պրոտեինկինազա C-ի ոչ ակտիվ ձևի հետ: Այդպիսով, բջջի ռեցեպտորի կողմից ընդունված ազդանշանը ճյուղավորվում է:

1.7.4. ՍՖԻՆԳՈԼԻՊԻՂՆԵՐԻ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՖՈՍՖՈՍՖԻՆԳՈԼԻՊԻՂՆԵՐԻ (ՍՖԻՆԳՈՍԻԵԼԻՆՆԵՐԻ) ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵՉԸ

Սֆինգոմիելինները *ֆոսֆոլիպիդներ են*, որոնց կազմի մեջ մտնում են *բարդ ամինաապիրտ՝ սֆինգոզին, ճարպաթթու, ֆոսֆատային խումբ և խուլին:*

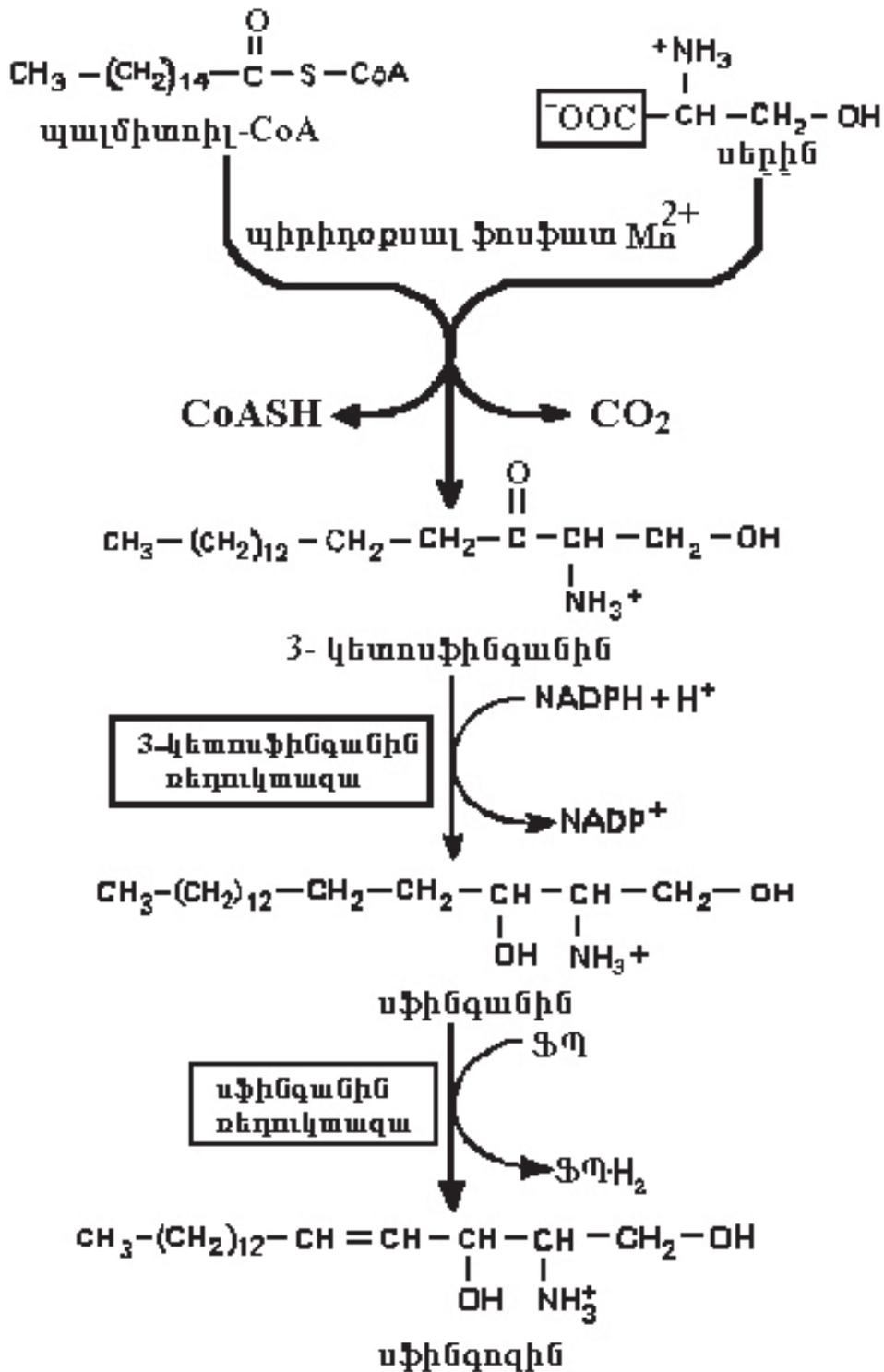
Սֆինգոզինը սինթեզվում է *էնդոպլազմատիկ ռետիկուլումում:* Ամինաթթու սերինը, փոխազդելով պիրիդոքսալֆոսֆատի հետ, ակտիվանում է և ռեակցվում պալմիտոիլ-CoA-ի հետ: Այդ ռեակցիայի արդյունքում գոյանում է 3-կետոսֆինգանին, և անջատվում է CO₂:

Սֆինգոզինը գոյանում է երկու օքսիդավերականգնման ռեակցիաներից հետո, որոնցից առաջինը կատալիզվում է NADPH, իսկ երկրորդը FAD-կախյալ ֆերմենտներով (տե՛ս նկ. 1.21):

Սֆինգոզինն ունակ է մոբիլիզացնելու Ca²⁺-ը ներբջջային դեպոյից և վերահսկում է յուրահատուկ Ca²⁺-անցուղիները:

Բջջային բազմացման (պրոլիֆերացիա) և ապոպտոզի (ծրագրավորված մահ) ազդակների փոխանցման ժամանակ սֆինգոզինը երկրորդային միջնորդ է:

Դիտարկվում է նրա օգտագործման հնարավորությունը տարբեր հիվանդությունների համալիր բուժման ընթացքում (կոմպլեքս թերապիայում)՝ որպես շատ դեղամիջոցների *սիներգիստ:*

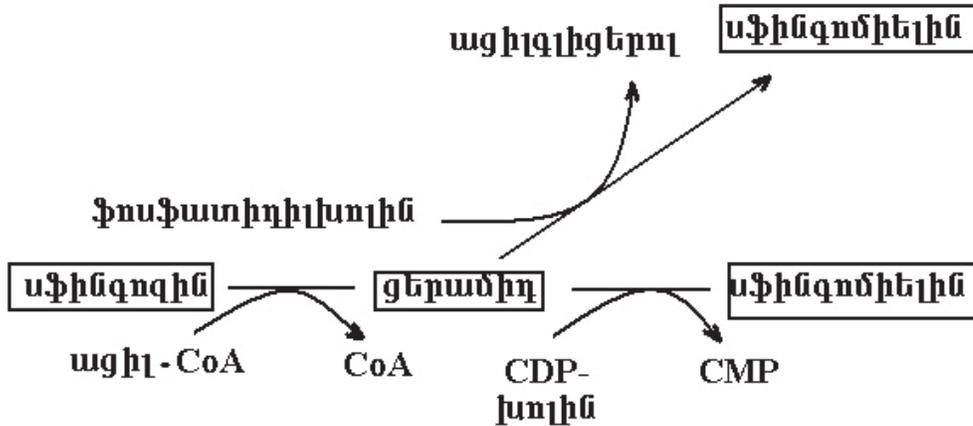


Այ. 1.21. Սֆինգոզինի կենսասինթեզը: ՖՊ - ֆլավոպրոտեիններ:

Յերամիդը (N-ացիլսֆինգոզին) առաջանում է սֆինգոզինի ու ացիլ-CoA-ի փոխազդման շնորհիվ և միջանկյալ նյութ է սֆինգոմիելինի կենսասինթեզում (տե՛ս նկ. 1.22):

Ացիլ խումբն առավել հաճախ երկար շղթա ունեցող հագեցած կամ մեկ չհագեցած կապ պարունակող ճարպաթթու է:

Սֆինգոմիելին առաջանում է ցերամիդի և CDP-խուլինի կամ ֆոսֆատիդիլխուլինի հետ ռեակցիայի հետևանքով:



Նկ. 1.22. Սֆինգոմիելինի կենսասինթեզը:

1.7.5. ԳԼԻԿՈՍֆԻՆԳՈԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԸ

Գլիկոսֆինգոլիպիդները գլիկոլիպիդներ են, որոնց կազմի մեջ մտնում են ցերամիդ և շաքարի մեկ (ցերեբրոզիդ) կամ մի քանի (գանգլիոզիդ) մնացորդներ: Շատ գլիկոսֆինգոլիպիդներում հայտնաբերվել են գլխավորապես C-24 ճարպաթթուներ, օրինակ՝ ուղեղի գլիկոսֆինգոլիպիդների կազմի մեջ մտնում են **լիզոնցերինաթթու, ցերեբրոնաթթու և նևրոնաթթու:**

Տարբերում են **ցերեբրոզիդների 4 տեսակ՝** պայմանավորված դրանց կազմի մեջ մտնող ճարպաթթուներով:

Օրինակ՝ եթե կազմի մեջ մտնում է՝

ա) լիզոնցերինաթթու՝ $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{22}-\text{COOH}$, ապա ցերեբրոզիդը կոչվում է **կեռագին,**

բ) α -հիդրօքսիլիզոնցերինաթթու (ցերեբրոնաթթու)՝ $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{21}-\text{CHOH}-\text{COOH}$, ապա **ցերեբրոզիդը** կոչվում է **ցերեբրոն,**

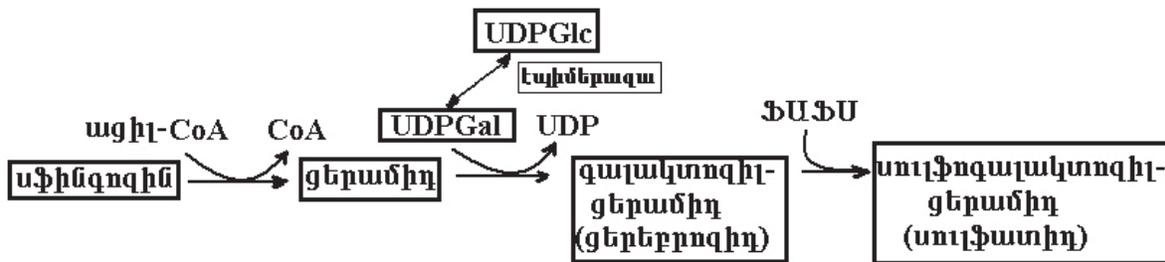
գ) ներվոնաթթու՝ $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{COOH} \rightarrow$ **ներվոն,**

դ) α -հիդրօքսիներվոնաթթու՝

$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_{12}\text{-CH(OH)-COOH} \rightarrow$ **օքսիներվոն:**

Լիզոնցերինաթթուն ($\text{C}_{24}\text{H}_{47}\text{COOH}$) սինթեզվում է ացետիլ-CoA-ից: **Յերեբրոնաթթուն** լիզոնցերինաթթվի 2-հիդրօքսի ածանցյալն է: Մոնոչիագեցած **ներվոնաթթուն ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{COOH}$)** առաջանում է օլեինաթթվի շղթայի երկարացման ուղիով:

Յերեբրոզիդներ կամ պարզագույն գլիկոսֆինգոլիպիդներ են **գալակտոզիլցերեբրոզիդը (GalCer)** և **գլյուկոզիլցերեբրոզիդը (GlcCer)**: GalCer-ը միելինի գլխավոր լիպիդն է, իսկ GlcCer-ը՝ այլ հյուսվածքների հիմնական գլիկոսֆինգոլիպիդը և առավել բարդ գլիկոսֆինգոլիպիդների (գանգլիոզիդների) նախասյուլթը (սկ. 1.23):



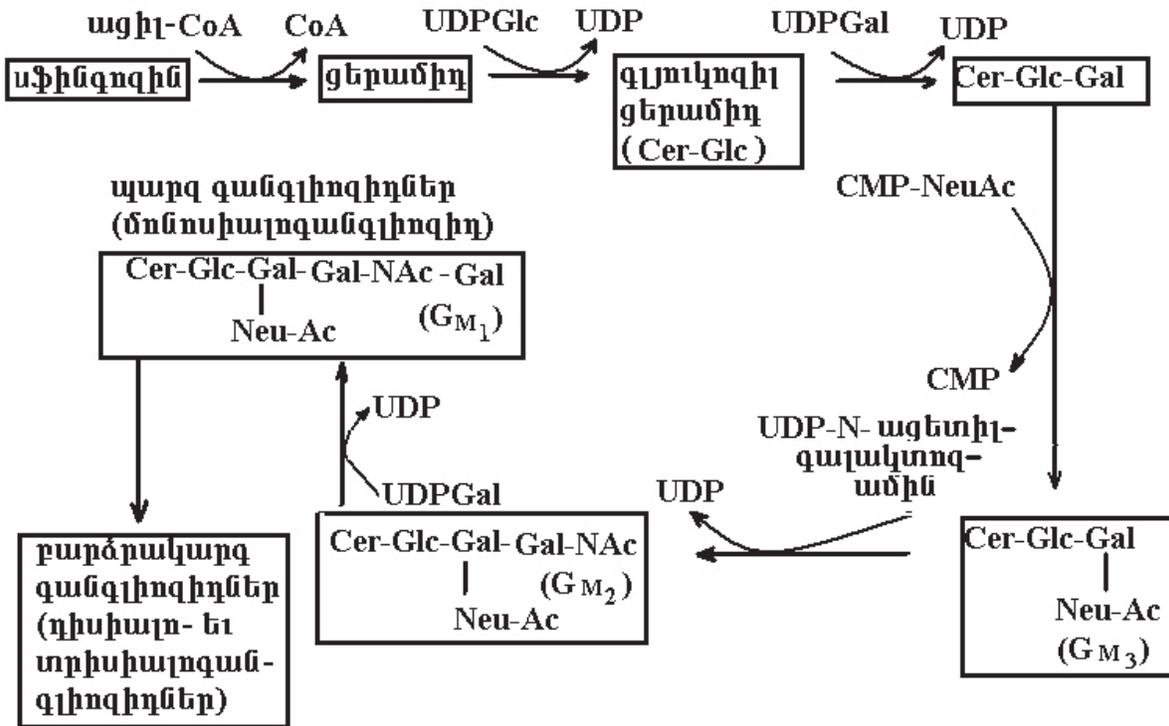
Սկ. 1.23. Գալակտոզիլցերամիդի և դրա ածանցյալների կենսասինթեզը (ՖԱՖՍ՝ ակտիվ սուլֆատ, 3-ֆոսֆոադենոզին-5-ֆոսֆոսուլֆատ):

Սուլֆոգալակտոզիլցերամիդն առաջանում է գալակտոզիլցերամիդի և 3-ֆոսֆոադենոզին-5-ֆոսֆոսուլֆատի ռեակցիայի հետևանքով (ՖԱՖՍ, ակտիվ սուլֆատ): ՖԱՖՍ-ը մասնակցում է նաև այլ սուլֆոլիպիդների կենսասինթեզին, հատկապես **սուլֆո(գալակտո)գլիցերոլիպիդների և սուլֆոստերոիդների**:

Գանգլիոզիդները սինթեզվում են ցերամիդին ակտիվացված շաքարների (օրինակ՝ UDPGlc-ի և UDPGal-ի) հաջորդական միացման ճանապարհով և սիալաթթուներից մեկի միացումով (դա պարտադիր N-ացետիլլետրամինաթթուն է) (տե՛ս սկ. 1.24):

Այսպիսով, կարող են առաջանալ բազմաթիվ աճող մոլեկուլային գանգվածներով գանգլիոզիդներ: Սինթեզին մասնակցող ֆերմենտների մեծամասնությունը (գլիկոզիլտրանսֆերազաներ)

Գուլջի ապարատում է: Գանգլիոզիդները, որոնք պլազմատիկ թաղանթի արտաքին շերտի բաղադրամասեր են, կարող են մասնակցել միջբջջային փոխազդեցություններին և շփումներին:



Նկ. 1.24. Գանգլիոզիդների և դրա ածանցյալների կենսասինթեզը:

Յարգեր «ՃԱՐՊԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵՉԸ» թեմայի վերաբերյալ

1. Ո՞ր հյուսվածքներում է ակտիվ գլիցերոլկինազա ֆերմենտը:
2. Ի՞նչ խմբերի են բաժանվում ֆոսֆոլիպազաները և ո՞րն է ֆոսֆոլիպազա A₂-ի կարևոր դերն օրգանիզմում:
3. Ո՞րն է ֆոսֆոլիպազա C-ի սուբստրատը:
4. Ո՞ր կոֆերմենտն է անհրաժեշտ սերինի ակտիվացման համար սֆինգոզինի սինթեզի ժամանակ:
5. Գանգլիոզիդի առաջացման համար ինչպիսի՞ ակտիվացած ածխաջրեր են միանում ցերամիդին:

1.8. ԷՅԿՈՉԱՆՈՒԴՆԵՐ. ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԴԵՐԸ

Էյկոզանոիդները կենսաբանորեն ակտիվ միացություններ են, որոնք սինթեզվում են համարյա բոլոր տիպի բջիջներում պոլի-ենային 20C պարունակող ճարպաթթուներից՝ հիմնականում արախիդոնաթթվից: Դրանք «կարճ ապրող» միացություններ են և գործում են որպես տեղային ազդման հորմոններ՝ պարակրին կամ աուտոկրին մեխանիզմներով: Այդ ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացություններից են **պրոստագլանդինները (PG), պրոստացիկլինները (PGI), թրոմբոքսանները (TX), և լեյկոտրիենները (LT):**

Էյկոզանոիդները մասնակցում են հարթ մկանների կծկման կարգավորմանը, տարբեր տիպի էյկոզանոիդներն օժտված են անոթալայնիչ (վազոդիլատոր) կամ անոթասեղմիչ (վազոկոնստրուկտոր) հատկությամբ: Դրանք կարգավորում են արյան մակարդելիության համակարգը, արյան ճնշումը, ջրա-էլեկտրոլիտային փոխանակությունը, ռեպրոդուկտիվ համակարգը, մասնակցում են բորբոքման պրոցեսներին և իմունային համակարգի գործունեությանը:

Էյկոզանոիդները չեն պահեստավորվում, ունեն կյանքի կարճ տևողություն, արագ ենթարկվում են նյութափոխանակության՝ առաջացնելով ոչ ակտիվ պրոդուկտներ: Դրանց կենսաբանական ազդեցությունն իրականանում է պլազմատիկ թաղանթի և կորիզային ռեցեպտորների միջոցով, որոնք տարբեր են տարբեր բջիջներում և օրգաններում:

1.8.1. ԷՅԿՈՉԱՆՈՒԴՆԵՐԻ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԸ

Որոշ էյկոզանոիդներ, կապվելով ռեցեպտորի հետ, ակտիվացնում են ադենիլատ ցիկլազային համակարգը (օրինակ՝ PGE₁-ը) և շատացնում cAMP-ի քանակը, մյուսները (օրինակ՝ PGE₂-ը) ընկճում են այն՝ քչացնելով cAMP-ի քանակը: Էյկոզանոիդների էֆեկտների իրականացմանը մասնակցում են նաև այլ երկրորդային միջնորդներ՝ օրինակ cGMP-ն և Ca²⁺ իոնները:

Պրոստագլանդիններն էնդոկրին գեղձերում շատացնում են **cAMP-ի** քանակությունը, այդ պատճառով **մակերիկամներում** խթանում են **ստերոիդային հորմոնների և կատեխոլամինների, վահա-**

նագեղծում՝ յողթիրոնինների, ենթաստամոքսային գեղծում՝ ինսուլինի սինթեզը: Սակայն ճարպային թաղանթանյութում դրանք փոքրացնում են cAMP-ի պարունակությունը և դրանով արգելակում լիպոլիզը:

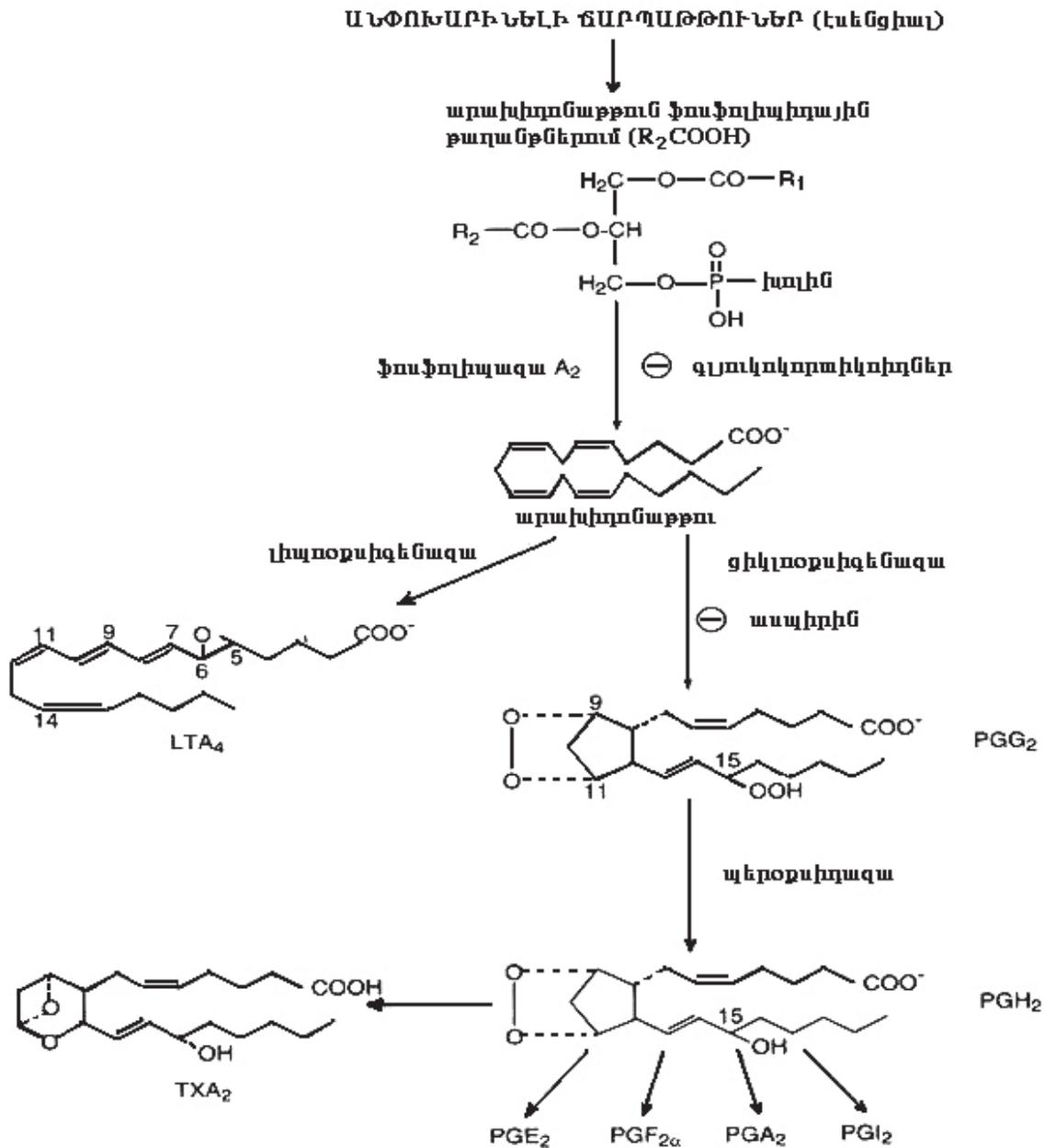
Թրոմբոքսանները գոյանում են թրոմբոցիտներում և խթանում արյան անոթների կծկումը ու թրոմբոցիտների ագրեգացիան: **Պրոստացիկլինները (PGI₂)** առաջանում են **արյան անոթների պատերում և թրոմբոցիտների ագրեգացման ուժեղ արգելակիչներ են:** Այսպիսով, **թրոմբոքսանները և պրոստացիկլինները** հանդես են գալիս որպես **անտագոնիստներ:**

20 ատոմ C և 3-ից 5 կրկնակի կապ պարունակող պոլիենային ճարպաթթուները, թաղանթների ֆոսֆոլիպիդների կառուցվածքներում սովորաբար միացած են գլիցերինի երկրորդ ատոմի հետ (տե՛ս նկ. 1.25.):

Ֆոսֆոլիպազ A₂ ֆերմենտի ազդեցությամբ, որն ակտիվանում է շատ ազդակներով, արախիդոնաթթուն պոկվում է ֆոսֆոլիպիդից, անցնում բջջի ցիտոզոլ և դառնում մատչելի էյկոզանոիդների սինթեզի համար: **Էյկոզանոիդների հիմնական խմբի՝ պրոստագլանդինների, պրոստացիկլինների և թրոմբոքսանների սինթեզը** սկսվում է անջատված պոլիենային թթվից՝ **ցիկլոօքսիգենազա ֆերմենտով:** Այդ ժամանակ առաջանում է հինգանդամանի օղակ և միանում են թթվածնի 2 մոլեկուլներ՝ գոյացնելով անկայուն գերօքսիդ՝ առաջնային պրոստագլանդին PGG₂-ը:

15 դիրքում PGG₂-ն արագ վերականգնվում է **պերօքսիդազա ֆերմենտով,** որը որպես ջրածնի դոնոր օգտագործում է վերականգնված գլուտաթիոն և առաջանում է **PGH₂:**

Ցիկլոօքսիգենազան և, պերօքսիդազան պրոստագլանդին սինթազա ֆերմենտի երկու կատալիտիկ կենտրոններն են:



Նկ. 1.25. Էյկոզանոիդների սինթեզը:

PGH₂-ի հերթական փոխարկումը պայմանավորված է հյուսվածքի տեսակով, օրինակ՝ **թրոմբոքսանները** սինթեզվում են հիմնականում **թրոմբոցիտներում**, **արոստացիկլինները՝ անոթների էնդոթելի բջիջներում**, **PGE₂-ը**, **PGH₂-ը**, **PGF_{2α}-ն՝ տարբեր հյուսվածքներում (բացի էրիթրոցիտներից):**

Պայմանավորված թթվածնային տեղակալիչների տեսակով և թվով, ինչպես նաև **ցիկլօպենտանային օղակում կրկնակի կապերի դիրքով՝ արոստագլանոիդները** բաժանվում են մի քանի

տեսակների, որոնք նշանակվում են *լատինական տառերով՝ A,B,C,D,E,F,G,H*: Պայմանավորված մոլեկուլի կողմնային շղթաների կրկնակի կապերի թվով *PG-ի* յուրաքանչյուր տեսակի մեջ գոյություն ունեն մի քանի *ենթատեսակներ*, սրանք նշանակվում են *թվերով՝ հնդեքսներով*, օրինակ՝ *PGE₁, PGE₃*: Պայմանավորված ցիկլոպենտանային օղակում *-OH խմբերի* կողմնորոշմամբ՝ տարբերում են *α- և β-ձևեր՝ PGF_{1β}, PGF_{2α}*: Բնական պրոստագլանդիններն ունեն *α-կոնֆիգուրացիա*:

Պրոստագլանդիններն օժտված են կենսաբանական ազդեցության լայն սպեկտրով և արտակարգ մեծ ակտիվությամբ: Պրոստագլանդինների գրամի միլիոներորդ մասն առաջացնում է *հարթ մկանների կրճատում*: Պրոստագլանդիններն ազդում են սիրտանոթային համակարգի, ջրա-էլեկտրոլիտային փոխանակության, իմունային համակարգի վրա: Դրանք կարող են օգտագործվել որպես *թերապևտիկ միջոցներ՝ հակաբեղմնավորման, նորմալ ծննդաբերությունը խթանելու, հղիությունը ընդհատելու, ստամոքսի խոցը կանխարգելու (արգելակում են ստամոքսահյուսթի արտազատումը, ուժեղացնում են ենթաստամոքսային գեղձի ֆունկցիան), բորբոքային պրոցեսները բուժելու, ասթմայի նոպաները թուլացնելու և հարբուխը բուժելու համար*:

Եթե *արախիդոնաթթուն* ենթարկվում է *լիպօքսիգենազայի* ազդեցության, ապա գոյանում են *3 զուգորդված կրկնակի կապերով մոլեկուլներ*, այստեղից էլ բխում է դրանց անունը՝ *լեյկոտրիեններ*: *Լեյկոտրիեններն* առաջանում են *լեյկոցիտներում, թրոմբոցիտներում և մակրոֆագերում*:

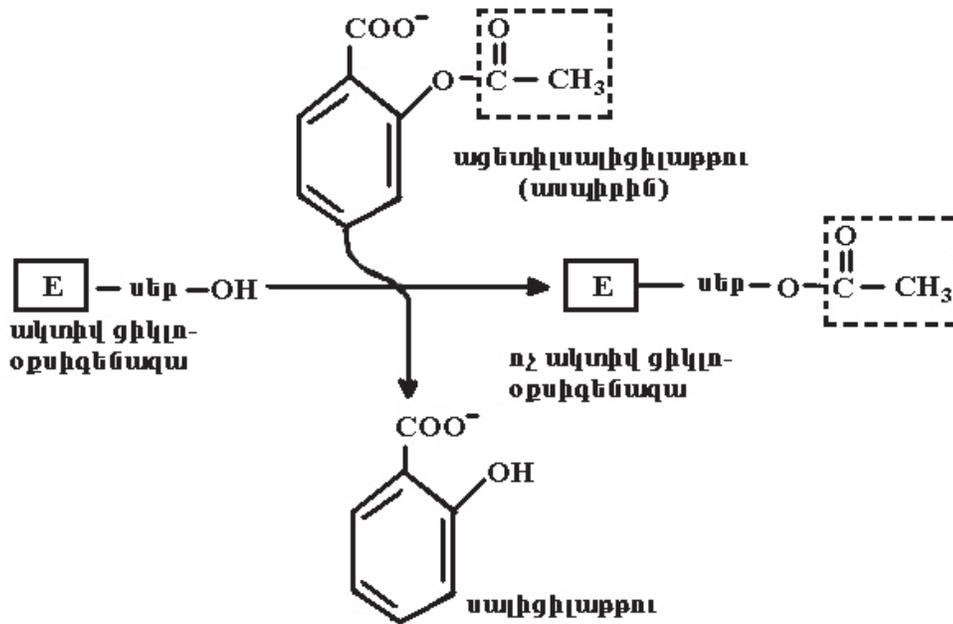
Առաջինը սինթեզվում է *LTA₄*, որն իր հերթին փոխարկվում է *LTB₄-ի և LTC₄-ի*:

C₄ լեյկոտրիենը գոյանում է *LTA₄-ին* թիոէթերային կապով գլուտաթիոն տրիպեպտիդի միանալուց հետո: *Գլուտամատի և գլիցինի* հաջորդական հեռացումը հանգեցնում է *LTD₄-ի*, այնուհետև *LTE₄-ի* առաջացման: *Լեյկոտրիեններն* առաջացնում են *բրոնխների հարթ մկանների կծկում*, բարձրացնում *արյունատար անոթների թափանցելիությունը, խթանում լեյկոցիտների հոսքը և ակտիվացումը*: Լեյկոտրիենները կարևոր կարգավորիչների դեր են կատարում շատ հիվանդությունների դեպքում, որոնց զարգացմանը մասնակցում են բորբոքային կամ ալերգիկ ռեակցիաները,

օրինակ՝ ասթմայի դեպքում: Հակաբորբոքային պրեպարատներն արգելակում են էյկոզանոիդների սինթեզը.

1. Գլյուկոկորտիկոիդները խթանում են մի խումբ սպիտակուցների՝ լիպոկորտինների սինթեզը, որոնք արգելակում են ֆոսֆոլիպազա A₂-ի ակտիվությունը, և այս ձևով փոքրացնում բոլոր տեսակի էյկոզանոիդների սինթեզը: **Այս պրեպարատներն ունենում են հակաբորբոքային հատկություն:**

2. Ասպիրին, ինդոմետացին և այլ **ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային պրեպարատներն** արգելակում են **ցիկլոօքսիգենազան** (տե՛ս նկ. 1.25 և նկ. 1.26):



Նկ. 1.26. Ասպիրինով ցիկլոօքսիգենազայի արգելակման մեխանիզմը:

Հարցեր «ԷՅԿՈՉԱՆՈՒՂՆԵՐ, ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԴԵՐԸ» թեմայի վերաբերյալ

1. Ֆիզիոլոգիապես ակտիվ ո՞ր նյութերն են պատկանում էյկոզանոիդներին:
2. Ասպիրինի փոքր չափաբաժինների օգտագործման ժամանակ ո՞ր էյկոզանոիդների սինթեզն է արգելակվում:
3. Ինչո՞ւ որոշ մարդկանց (գենետիկ հակվածություն ունեցող) մոտ ասպիրինն առաջացնում է բրոնխային ասթմայի սրացում:
4. Ի՞նչով է պայմանավորված լեյկոտրիենների անվանումը:

1.9. ԽՈՒՆՏՏԵՐԻՆԻ (ԽՈՒՆՏՏԵՐՈՒԽ)
ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ
ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵՉԸ

Օրգանիզմում խոլեստերինը գոյացնում է երկու ֆունկցիոնալ տարբեր ֆոնդեր, որոնց միջև կատարվում է մշտական փոխանակություն.

• **Ազատ խոլեստերինի ֆոնդ.** ամենամեծ ֆրակցիան է, որն ընդգրկում է թաղանթների խոլեստերինը և արյան լիպոպրոտեինների խոլեստերինը:

• **Խոլեստերինի էթերների ֆոնդ** (լրիվ հիդրոֆոբ է, որը օրգանիզմում խոլեստերինի պահեստավորման ձև է): Խոլեստերինի այդ ձևը հայտնաբերված է բջիջների ցիտոզոլի լիպիդային կաթիլներում և լիպոպրոտեինների միջուկի պարունակության մեջ:

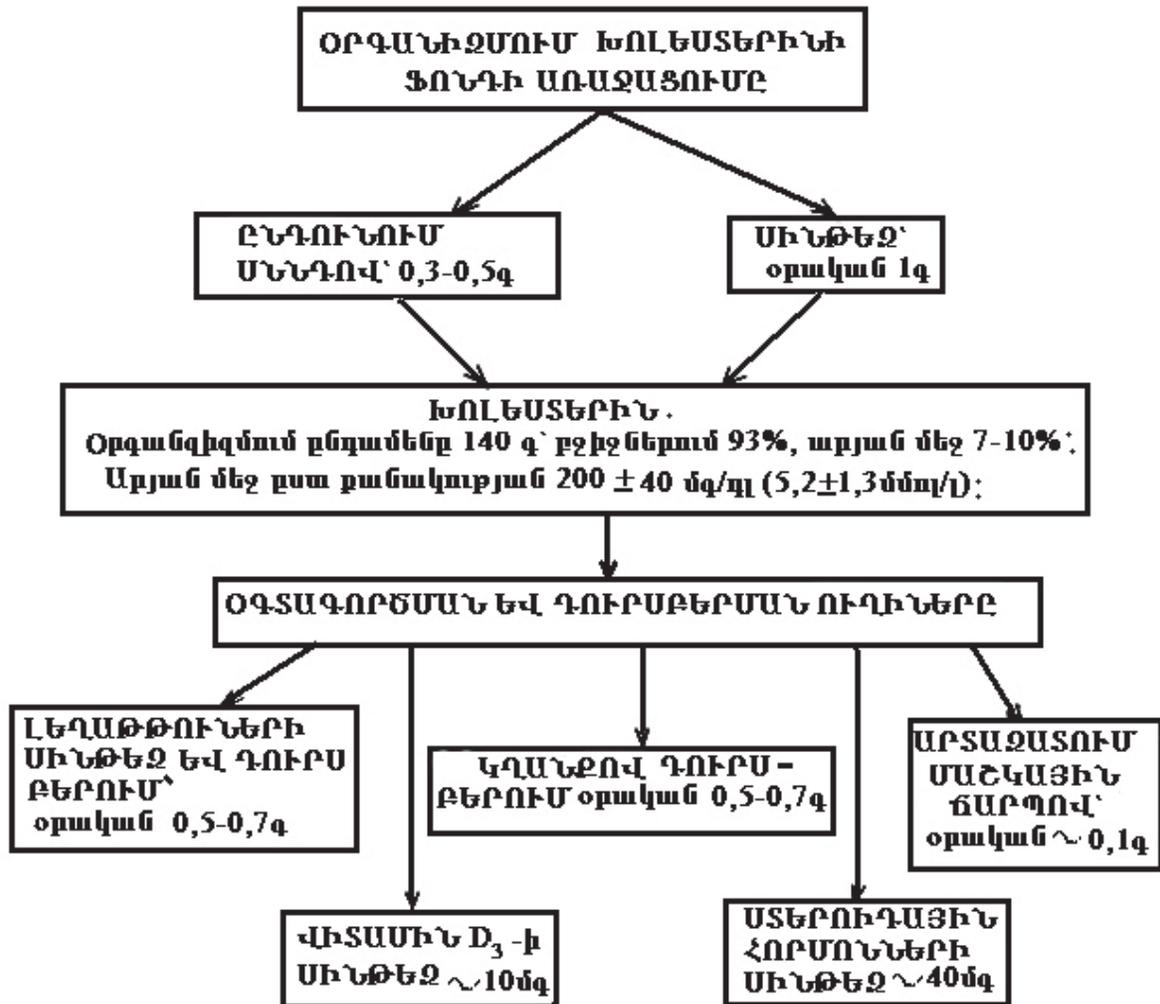
Մարդու օրգանիզմում խոլեստերինի ընդհանուր քանակությունը **140գ է, որից 93%-ը հյուսվածքներում է:** Օրգանների մեծ մասում խոլեստերինի պարունակությունը տատանվում է **0,1-0,3գ-ի սահմաններում՝ հաշված 100գ հյուսվածքի համար:** Բացառություններ են կազմում **սյարդային համակարգի հյուսվածքները,** որոնցում խոլեստերինի պարունակությունը հավասար է **2%-ի,** և **մակերիկամների բջիջները,** որոնք պարունակում են **10% խոլեստերին:** Սոտ **80% խոլեստերին** կենտրոնացված է **սյարդային, մկանային, շարակցական և ճարպային հյուսվածքներում:** Բջիջներում խոլեստերինը բաժանված է հետևյալ կերպ՝ պլազմատիկ թաղանթում խոլեստերին/ֆոսֆոլիպիդներ հարաբերությունը մոտ 1:1 է, այսինքն՝ ֆոսֆոլիպիդի յուրաքանչյուր մոլեկուլին բաժին է ընկնում 1 մոլեկուլ խոլեստերին, ընդ որում, երկշերտ թաղանթի արտաքին շերտում տեղակայված է խոլեստերինի 2/3-ը, իսկ ներքինում՝ 1/3-ը: Ներբջջային թաղանթներում խոլեստերինի պարունակությունը 10 անգամ պակաս է, քան պլազմատիկ թաղանթում:

Ընդհանուր **խոլեստերինի 7-10%-ը** պարունակվում է **արյան պլազմայում և ավշում, լիպոպրոտեինների կազմում,** ընդ որում, դրա հիմնական մասը (70%) հանդես է գալիս **էթերների տեսքով:** Տարիքով պայմանավորված՝ խոլեստերինի քանակությունն օրգանիզմում աճում է: Այսպես՝ **1 տարեկան երեխայի մոտ** դրա

պարունակությունն արյան պլազմայում հավասար է 50 ± 40 մգ/դլ, իսկ *հասուն մարդու դեպքում՝* 200 ± 40 մգ/դլ կամ $5,2 \pm 1,3$ մմոլ/լ:

Խոլեստերինն օրգանիզմում կենսաբանական ակտիվ ստերոիդների՝ *կորտիկոստերոիդների, անդրոգենների և էստրոգենների, լեղաթթուների, վիտամին D₃-ի նախանյութն է:* Այդ նյութերի սինթեզի վրա օրական ծախսվում է $0,5-0,7$ գ *խոլեստերին:* Կղանքի հետ օրական հեռանում է մոտ $1,3$ գ *խոլեստերին՝ լեղու միցելների մեջ մտած խոլեստերինի և լեղաթթուների ձևով:*

Խոլեստերինի օգտագործման ուղիները և դուրսբերումն օրգանիզմից ներկայացված են նկ. 1.27-ում:



Նկ. 1.27. Խոլեստերինի օգտագործման ուղիները և դուրսբերումն օրգանիզմից:

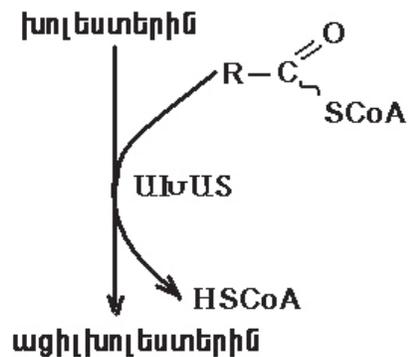
**1.9.1. ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ ԽՈՒՆՏԵՐԻՆԻ ՊԱՇԱՐՆԵՐԻ
ԼՐԱՑՈՒՄԸ ՍՆՆԴԻՑ ԵՎ ԷՆԴՈԳԵՆ ՍԻՆԹԵԶԻ ՀԱՇՎԻՆ**

Սննդից յուրացվում է միայն կենդանական ծագում ունեցող խոլեստերինը: Մարդու աղեստամոքսային տրակտում ***β-սիտոստերոլ ստերոիդը***, որը լայնորեն տարածված է բույսերում, գործնականորեն չի ներծծվում:

խոլեստերինի էթերները, որոնք ընդունվում են սննդի միջոցով, հիդրոլիզվում են ենթաստամոքսային հյուսթի ***խոլեստերոլ էսթերազայով***: Հիդրոլիզի նյութերը ներծծվում են աղիքների էպիթելով՝ խառը միցելների ձևով: ***Էկզոգեն կամ աղիքների բջիջներում սինթեզված խոլեստերինը մասնակիորեն փոխարկվում է էթերների:*** Այդ պրոցեսն ընդգրկում է երկու փուլ.

- ճարպաթթվի ակտիվացում՝ ացիլ-CoA սինթետազայի ազդեցությամբ,

- ացիլ մնացորդի տեղափոխումը խոլեստերինի -OH խմբի վրա, որը կատալիզում է ***ացիլխոլեստերոլացիլտրանսֆերազան (ԱԽՍ)***:



Օրգանիզմում խոլեստերինի սինթեզը նշանակալիորեն ընթանում է ***լյարդում, աղիքներում, մակերիկամի կեղևում, մաշկում և ռեպրոդուկտիվ օրգաններում՝ ձվարաններում, սերմնարաններում և ընկերքում***: Այդ ստերոիդի մոտ 80%-ն առաջանում է լյարդում, որն օգտագործվում է ոչ միայն սեփական կարիքների համար, այլև լիպոպրոտեինների կազմում փոխադրվում է այլ հյուսվածքներ և օրգաններ:

խոլեստերոլը սինթեզվում է ացետիլ CoA-ից, իսկ օրգանիզմից դուրս է բերվում լեղու հետ՝ ***ազատ խոլեստերոլի կամ լեղաթթուների աղերի տեսքով***: Պարունակվում է զգալի քանակությամբ կենդանական ծագում ունեցող ***մթերքներում՝ ձվի դեղնուցում, մսում, լյարդում և ուղեղում***: Խոլեստերոլի սինթեզը կատարվում է մի քանի փուլերով՝ ավելի քան 35 ֆերմենտներով ռեակցիաների ընթացքում, սակայն կարելի է առանձնացնել երեք հիմնական փուլեր (տե՛ս նկ. 1.28).

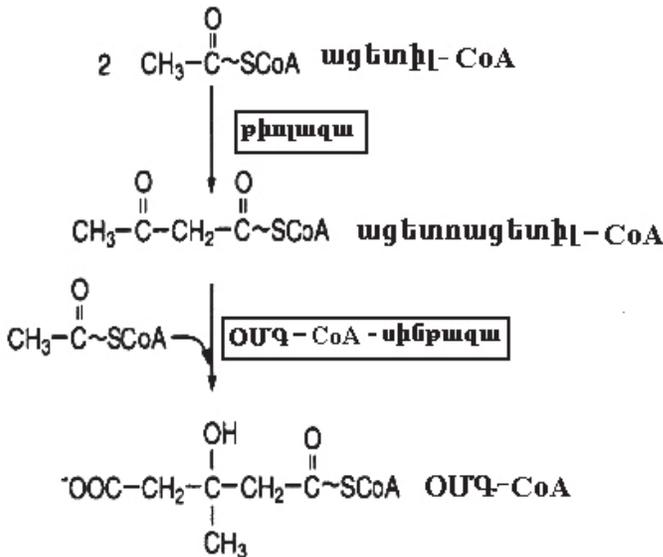
1. ակտիվ ացետատի փոխարկումը մնալոնաթթվի,

2. սկվալենի առաջացումը մևալոնաթթվից,

3. սկվալենի ցիկլավորում՝ խոլեստերոլի առաջացմամբ:

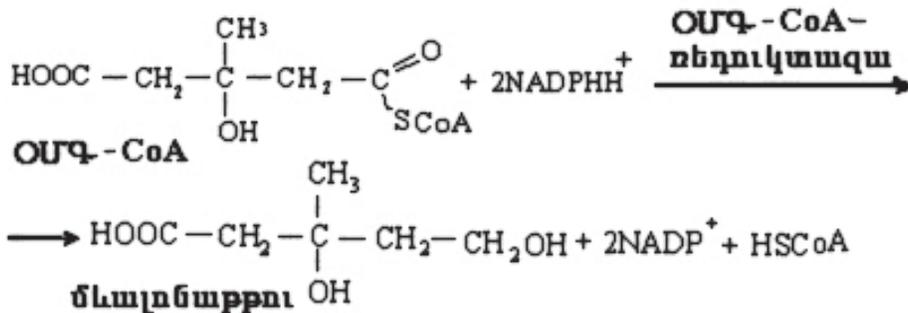
1. Մևալոնատի առաջացումը ագետիլ-CoA-ի 3 մևազորդներից:

Ագետիլ-CoA-ն մտնում է ցիտոզոլ ցիտրատի ձևով: Ռեակցիաների սկզբնական հաջորդականությունը նման է կետոնային մարմինների սինթեզի ռեակցիաներին, որոնք ի տարբերություն խոլեստերոլի սինթեզի՝ ընթանում են միտոքոնդրիումներում: **Ցիտոզոլում OUՉ-CoA-ի** յուրաքանչյուր մոլեկուլ վերականգնվում է **OUՉ-CoA-ռեդուկտայով մևալոնատի՝** օգտագործելով 2 մոլեկուլ **NADPH+H⁺** (տե՛ս ստորև ներկայացված ռեակցիան): Այս ռեակցիան հիմնական կարգավորողն է, և լիմիտավորում է տվյալ մետաբոլիկ ուղու արագությունը:



նրերի սկզբնական հաջորդականությունը նման է կետոնային մարմինների սինթեզի ռեակցիաներին, որոնք ի տարբերություն խոլեստերոլի սինթեզի՝ ընթանում են միտոքոնդրիումներում: **Ցիտոզոլում OUՉ-CoA-ի** յուրաքանչյուր մոլեկուլ վերականգնվում է **OUՉ-CoA-ռեդուկտայով մևալոնատի՝** օգտագործելով 2 մոլեկուլ **NADPH+H⁺** (տե՛ս ստորև ներկայացված ռեակցիան): Այս ռեակցիան հիմնական կարգավորողն է, և լիմիտավորում է տվյալ մետաբոլիկ ուղու արագությունը:

նրերի սկզբնական հաջորդականությունը նման է կետոնային մարմինների սինթեզի ռեակցիաներին, որոնք ի տարբերություն խոլեստերոլի սինթեզի՝ ընթանում են միտոքոնդրիումներում: **Ցիտոզոլում OUՉ-CoA-ի** յուրաքանչյուր մոլեկուլ վերականգնվում է **OUՉ-CoA-ռեդուկտայով մևալոնատի՝** օգտագործելով 2 մոլեկուլ **NADPH+H⁺** (տե՛ս ստորև ներկայացված ռեակցիան): Այս ռեակցիան հիմնական կարգավորողն է, և լիմիտավորում է տվյալ մետաբոլիկ ուղու արագությունը:

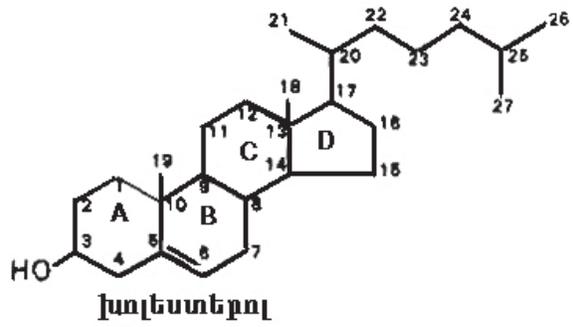


2. Սկվալենի առաջացումը 6 մոլեկուլ մևալոնատից: Այս փուլի ընթացքում մևալոնատի մոլեկուլից (1 մոլեկուլ մևալոնատի համար 3 մոլեկուլ ATP-ի ծախսով) առաջանում են **ֆոսֆորիլացված 5 ածխածնային իզոպրենոիդային ածանցյալներ՝ իզոպենտենիլ պիրոֆոսֆատներ**, որոնց հետագա կոնդեսացումը հանգեցնում է **30-ածխածնային միացության՝ սկվալենի առաջացման**:

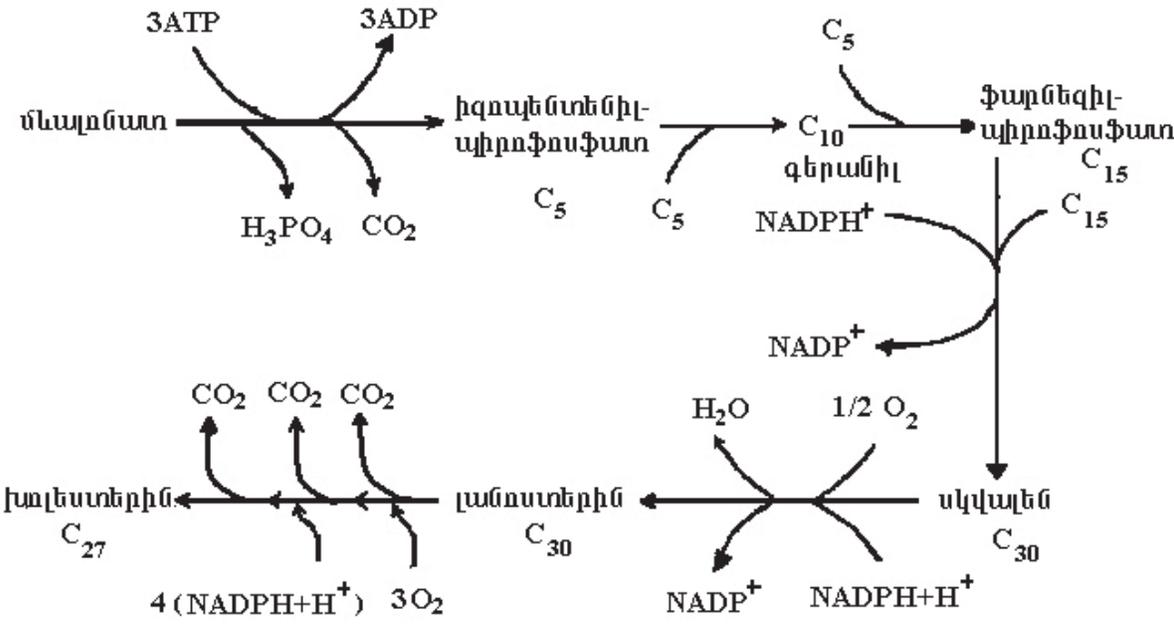
Մինչև սկվալենի առաջացումը, նախ՝ սինթեզվում է գերանիլպիրոֆոսֆատ (C₁₀), որն առաջանում է իզոպենտենիլպիրոֆոսֆատի և դիմեթիլալիլպիրոֆոսֆատի (C₅) կոնդեսացումից,

հետո՝ առաջանում է ֆարնեզիլպիրոֆոսֆատ (C₁₅), որի 2 մոլեկուլի կոնդեսացումից էլ՝ սկվալեն (C₃₀):

3. Սկվալենի փոխարկումը խոլեստերինի: Սկվալենը ցիկլավորվում է՝ վերածվելով լանոստերինի պոլիցիկլիկ միջուկի: **Լանոստերոլը** փոխարկվում է **խոլեստերոլի երեք մեթիլ խմբերի** հեռացման ճանապարհով, **մեկ կրկնակի կապի վերականգնումով** (NADPH-ի մասնակցությամբ) և **ևս մեկ կրկնակի կապի** տեղաշարժով:



ման ճանապարհով, **մեկ կրկնակի կապի վերականգնումով** (NADPH-ի մասնակցությամբ) և **ևս մեկ կրկնակի կապի** տեղաշարժով:



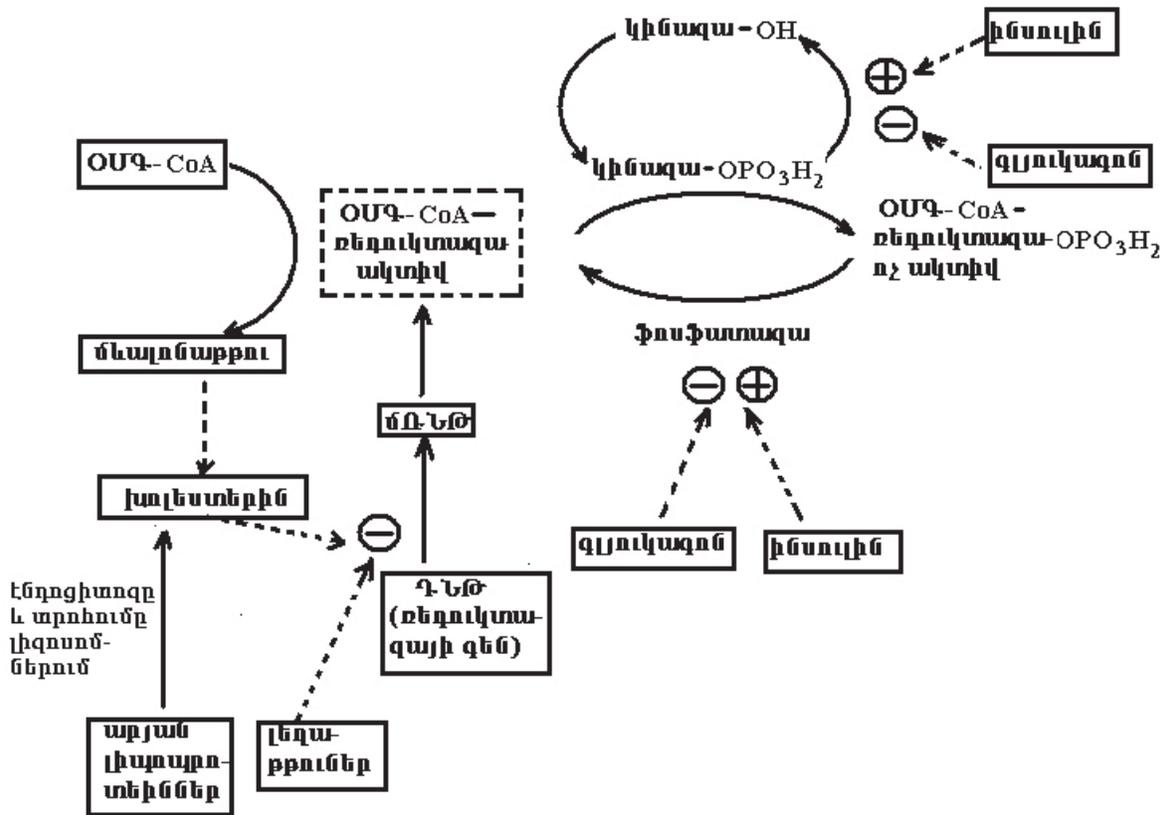
Նկ. 1.28. Մնալոնաթթվից խոլեստերինի սինթեզի մեխանիզմը:

խոլեստերինի սինթեզի միջանկյալ բոլոր ռեակցիաները, մինչև սկվալենի առաջացում, ընթանում են բջիջների ցիտոզոլում: Սկվալենը և հաջորդող մետաբոլիտները ջրային միջավայրերում անլուծելի են և առաջանում են էնդոպլազմատիկ թաղանթում: **խոլեստերինի սինթեզի հանգուցային (լիմիտավորող, կարգավորող) ռեակցիան ՕՍԳ-CoA-ի փոխարկումն է մնալոնատի:** Այդ ռեակցիան կատալիզում է **ՕՍԳ-CoA-ռեդուկտազան**, որի ակտիվությունը հյուսվածքներում կարող է տատանվել լայն սահմաններում:

ՕՄԳ-CoA-ռեդուկտազան կարգավորվում է (տե՛ս նկ. 1.29).

• **Ֆոսֆորիլացման-դեֆոսֆորիլացման** մեխանիզմով, որը պայմանավորված է ինսուլին/գլյուկագոն հորմոնների հարաբերակցությամբ: **Ֆոսֆորիլացված ձևով ՕՄԳ-CoA-ռեդուկտազան ամբողջովին ինակտիվ է:**

• **Ֆերմենտների քանակի փոփոխությամբ**, որը վերահսկվում է գենի էքսպրեսիայի մակարդակով: Խոլեստերինը և դրա մի քանի օքսի ածանցյալները (25-օքսիխոլեստերին, 24,25-էպօքսիխոլեստերին), կորտիկոստերոիդները ՕՄԳ-CoA-ռեդուկտազայի գենի տրանսկրիպցիայի ցածրամոլեկուլյար կոռեպրեսորներ են: **ՕՄԳ-CoA-ռեդուկտազայի սինթեզի ակտիվատորներ են էստրոգենները:**



Նկ. 1.29. Խոլեստերինի սինթեզի կարգավորման մեխանիզմը՝ ՕՄԳ-CoA-ռեդուկտազայի կարգավորման ուղիով:

Բացի լյարդի և աղիքների բջիջներից, մյուս բջիջները սովորաբար չեն սինթեզում խոլեստերոլը «de novo» և այն ստանում են արյան շիճուկից: Խոլեստերոլի ներթափանցման կարգավորումն այդ բջիջներում կատարվում է ՑԽԼ-ի ռեցեպտորների միջոցով: Խոլեստերոլի կենսասինթեզի արագությունը պայմանավորված է ոչ

միայն հյուսվածքներում դրա պարունակությամբ, այլև լեղաթթուների քանակությամբ, քաղցով և սննդակարգի ռեժիմով:

**Հարցեր «ԽՈՒՆՏԵՐԻՆԻ (ԽՈՒՆՏԵՐՈՒՆԻ) ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ
ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵՉԸ» թեմայի
վերաբերյալ**

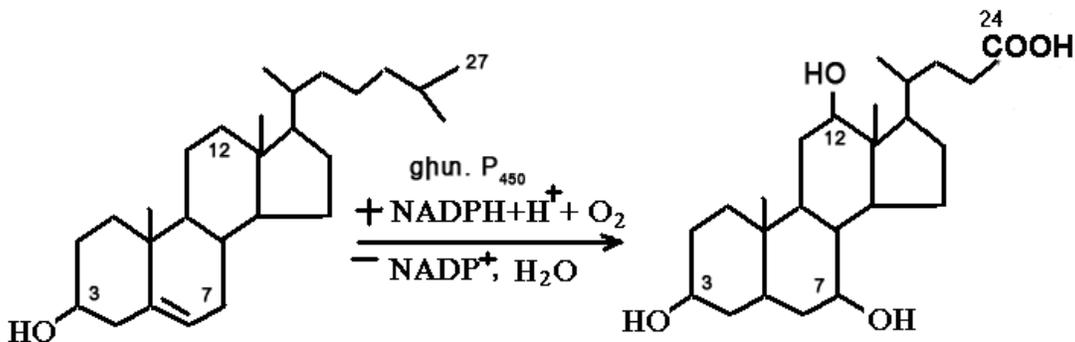
1. Որքա՞ն է կազմում արյան մեջ խուլեստերինի նորման:
2. Զանի՞ մոլեկուլ ացետիլ-CoA, ATP և NADPHH⁺ է անհրաժեշտ 1 մոլեկուլ խուլեստերինի սինթեզի համար:
3. Ո՞ր ֆերմենտը և կոֆերմենտը կարող են արգելակել խուլեստերինի սինթեզի արագությունը:
4. Ինսուլին և գլյուկագոն հորմոնների ինչպիսի՞ հարաբերակցության դեպքում կխթանվի խուլեստերինի սինթեզը:

**1.10. ԼԵՂԱԹԹՈՒՆԵՐ, ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ
ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԴԵՐԸ: ԼԵՂԱՔԱՐԱՅԻՆ
ՅԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԿԵՆՍԱՔԻՄԻԱՆ**

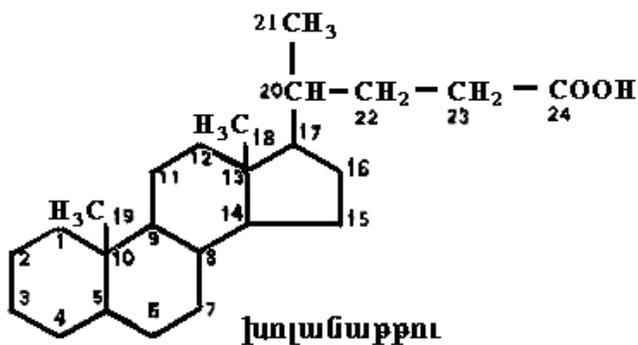
Օրական մարդու *լյարդում մոտ 0,5գ խոլեստերոլ* վերածվում է *լեղաթթուների*: Պրոցեսն ընթանում է լյարդի էնդոպլազմատիկ ռետիկուլումում (ցանցում) մի խումբ *հիդրօքսիլազաների մասնակցությամբ՝*

1. *OH-խմբերի ներմուծումով 7α-, 12α-դիոքերը,*
2. *կողմնային շղթայի հետագա կարճացումով,*
3. *«B» օղակում կրկնակի կապի վերականգնումով:*

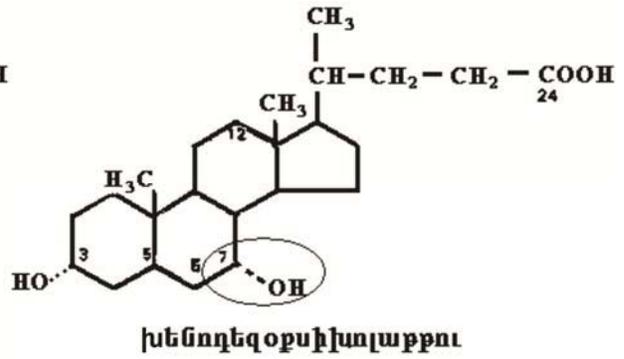
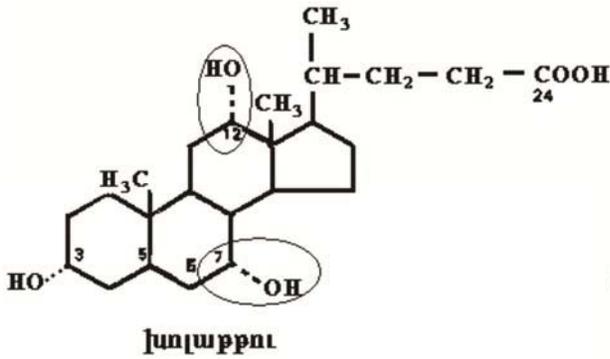
Այս ռեակցիաներին մասնակցող բոլոր ֆերմենտները գործում են *ցիտոքրոմ P-450-ի, O₂-ի և NADPH-ի մասնակցությամբ*: Խոլեստերոլից լեղաթթուների սինթեզի գումարային հավասարումը կարելի է պատկերել հետևյալ կերպ.



Բոլոր լեղաթթուները դիտարկվում են որպես խոլանաթթվի ածանցյալներ՝



Լյարդում առաջացած *խենոդեզօքսիխոլաթթուն և խոլաթթուն կոչվում են առաջնային լեղաթթուներ:*

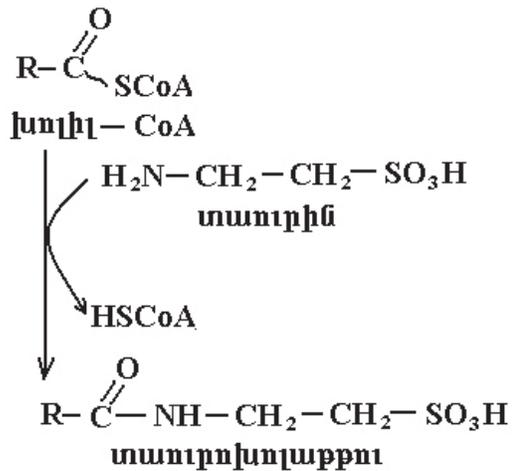


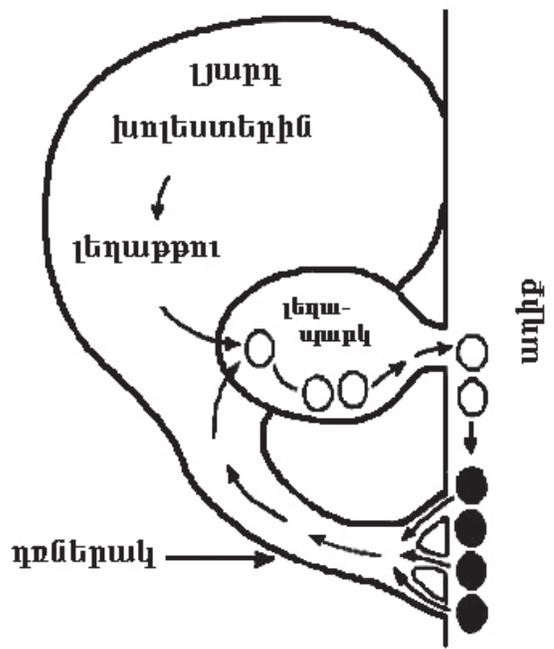
Դրանք *եսթերացվում են գլիցինով* կամ *տաուրինով*՝ առաջացնելով *գուլգված կամ կոնյուգացված լեղաթթուներ* և այդ ձևով անցնում լեղու մեջ: Կոնյուգացման պրոցեսում լեղաթթուներն ակտիվանում են HSCoA-ի մասնակցությամբ: Օրինակ՝ առաջնային լեղաթթուների էսթերացումը տաուրինով:

Մարդու լեղու մեջ բոլոր *լեղաթթուների 2/3-ը գլիկոխտլաթթուն է, 1/3-ը՝ տաուրոխտլաթթուն*:

Լեղաթթուների ամֆիֆիլ բնույթով են պայմանավորված դրանց մակերեսային ակտիվ հատկությունները: Դրանք *դետերգենտներ են, այսինքն՝ էմուլգացնում են ճարպերը, ակտիվացնում պանկրեատիկ լիպազան, նպաստում ճարպաթթուների ներծծմանը, առաջացնում խոլաթթվի ածանցյալներ, լեղու կազմում ապահովում խոլեստերինի լուծելիությունը՝ առաջացնելով միցելներ*: Լեղու միցելի մեջ մտնում են *լեղաթթվի աղեր, ֆոսֆոլիպիդներ, խոլեստերին հետևյալ փոխհարաբերությամբ՝ 12,5:2,5:1,0*:

Մարդու օրգանիզմում *լեղաթթուների մոտ 90%-ը*, որոնք անցնում են աղիքների մեջ, ներծծվում են աղիքների պատով, արյան հոսքով վերադառնում լյարդ և կրկին օգտագործվում լեղու առաջացման համար: Լեղաթթուների այսպիսի շրջանառությունն անվանում են *էստերոհեպատիկ (տե՛ս նկ. 1.30)*:





Նկ. 1.30. Լեղաթթուների էստերոհեպատիկ շրջանառությունը: Սպիտակ շրջանակները լեղու միցելներն են, սև շրջանակները՝ լեղու և ՏԱԳ-ի հիդրոլիզի արգասիքների խառը միցելները:

Էստերոհեպատիկ շրջանառությանը օրական մասնակցում է **մոտ 20գ լեղաթթու**, որի ոչ մեծ մասը՝ **0,5գ**, օրվա ընթացքում արտազատվում է կղանքով: Այդ կորուստը փոխհատուցվում է լյարդում նոր լեղաթթուների սինթեզով, լեղաթթուների ֆոնդը ամբողջությամբ **նորացվում է մոտավորապես 10 օրվա ընթացքում**: Խոլեստերոլն աղիքներում նույնպես ներծծվում է ոչ ամբողջությամբ և մասամբ դուրս է բերվում կղանքով՝ գլխավորապես լեղաթթուների հետ խառը միցելների կազմում:

Լեղաթթուների սինթեզը **կարգավորող ֆերմենտն է 7 α -հիդրօքսիլազան**, որի ակտիվացումը կարող է կարգավորվել՝

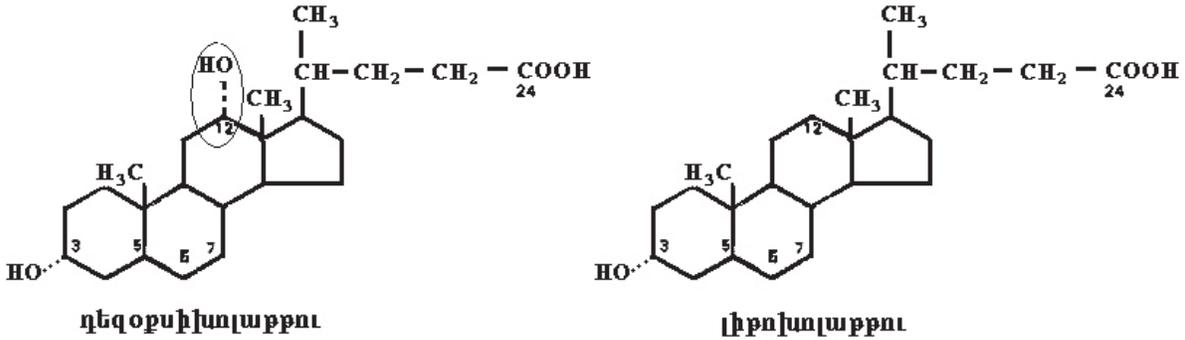
- **ֆոսֆորիլացումով և դեֆոսֆորիլացումով**, ընդ որում, ի տարբերություն **ՕՄԳ-CoA-ռեդուկտազայի՝ 7 α -հիդրօքսիլազայի ֆոսֆորիլացված ձևն ակտիվ է**,

- **ֆերմենտների քանակության փոփոխությամբ**, ընդ որում, խոլեստերոլը նպաստում է **գենի տրանսկրիպցիային**, իսկ **լեղաթթուները ընկճում են**:

Այդ ֆերմենտի սինթեզի **ակտիվատորներ են վահանազեղծի հորմոնները՝ T₃ և T₄, իսկ արգելակիչներ՝ էստրոգենները**: Այդ հանգամանքը բացատրում է, թե ինչու է **լեղաքարային հիվանդու-**

թյունը տարիքով կանանց շրջանում հանդիպում 3-4 անգամ ավելի հաճախ, քան տղամարդկանց շրջանում:

Աղիքներում, աղիքային միկրոֆլորայի ֆերմենտների ազդեցությամբ, **կոնյուգացված լեղաթթուները** կորցնում են **տաուրինը կամ գլիցինը, 7-րդ դիրքում -OH խումբը** և վերածվում երկրորդային լեղաթթուների՝ **դեզօքսիխոլաթթվի և լիթոխոլաթթվի:**



Արյան մեջ խոլեստերոլի կոնցենտրացիայի բարձրացումը (հիպերխոլեստերինեմիան) մեծացնում է **աթերոսկլերոզի և լեղաքարային հիվանդության** հավանականությունը: Լեղաքարային հիվանդության դեպքում լեղապարկում կամ ծորաններում առաջանում են քարեր՝ լեղու բաղադրիչի նստեցման և բյուրեղացման հետևանքով: Սովորաբար լեղաքարերի հիմնական զանգվածը բաղկացած է **խոլեստերինից և հեմի քայքայման արգասիք քիլիռուլինից:** Լեղաթթուների սինթեզի ընկճումը կամ խոլեստերինի սինթեզի ակտիվացումը կարող է հանգեցնել խոլեստերինի հարաբերական ավելցուկի, ինչի արդյունքում միցելը հազեցնում է խոլեստերինով, փոքրանում է վերջինիս լուծելիությունը, և առաջանում է **պինդ բյուրեղային ֆազա՝ խոլեստերինային քարեր:** Հաճախ քարերը բաղկացած են **խոլեստերինի և քիլիռուլինի** հաջորդական շերտերից: Քարերը դժվարացնում են լեղու հոսքը լեղածորանով, ինչը հանգեցնում է դրանց էլ ավելի մեծացմանը: Բացի քարերի վիրաբուժական հեռացումից, վերջին տարիներին կիրառվում է նաև **բուժման այլ մեթոդ՝ խենոդեզօքսիխոլաթթվի ներմուծում:** **Լեղաթթուն** մի կողմից ապահովում է **խոլեստերինի լուծելիությունը**, իսկ մյուս կողմից **արգելակում OՍԳ-CoA-ռեդուկտազային:**

Նորմայում լեղաթթուների և խոլեստերոլի քանակները, որոնք հեռանում են աղիքներով (լինելով միցելի կազմում), **օրվա ընթացքում կազմում են 1,0-1,3 գ:** Աղիքներով հեռանում է խոլեստերոլի քանակի 90%-ից ավելին, որն ընդունվում է սննդով և

սինթեզվում է հյուսվածքներում: Այսպես ապահովվում է խոլեստերոլի հոմեոստազը մարդու օրգանիզմում:

**Հարցեր «ԼԵՂԱԹՅՈՒՆԵՐ, ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ
ԴԵՐԸ: ԼԵՂԱՔԱՐԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԿԵՆՍԱՔԻՄԻԱՆ»
թեմայի վերաբերյալ**

1. Ճարպաթթուներ: ֆոսֆոլիպիդներ: խոլեստերին=8:2:1 հարաբերության նվազումը կհանգեցնի լեղաքարային հիվանդության զարգացման: Ինչո՞ւ:
2. Որո՞նք են առաջնային և երկրորդային լեղաթթուները և ինչպե՞ս են առաջանում:
3. Լեղաթթուների էնտերահեպատիկ շրջանառությանը ի՞նչ քանակով լեղաթթուներ են մասնակցում:

1.11. ԱԹԵՐՈՍԿԼԵՐՈՉԻ ԿԵՆՍԱՔԻՄԻԱԿԱՆ ՅԻՄՈՒՆՔՆԵՐԸ

Լիպիդային փոխանակության առավել հաճախակի խախտում է **աթերոսկլերոզը**: Աթերոսկլերոզը **արտերիայի ներքին**, իսկ մասամբ և **զարկերակի միջին թաղանթի պաթոլոգիական հաստացումն է՝** ի հաշիվ սկլերոտիկ վահանիկների ձևավորման, որոնք լցված են խոլեստերոլի եթերներով:

Արյան մեջ խոլեստերոլի քանակության մեծացումը աթերոսկլերոզի զարգացման հիմնական պաթոլոգիական գործոնն է, որի հետևանքով կարող է լինել **սրտի իշեմիկ հիվանդություն, սրտամկանի ինֆարկտ, ինսուլտ, վերջույթների, զարկերակների օբլիտրացում** և այլն: Աթերոսկլերոզի զարգացման պատճառ կարող է լինել ոչ միայն արյան մեջ **խոլեստերոլի պարունակության ընդհանուր մեծացումը**, այլև **ՑՅԽԼ-ի և ԲԽԼ-ի հարաբերության փոփոխությունը**: Աթերոսկլերոզի զարգացման նկատմամբ հակվածությունը պարզաբանելու համար որոշում են **արյան շիճուկի և ԲԽԼ-ի կազմում խոլեստերինի ընդհանուր պարունակությունը**: **Աթերոգենության գործակիցը** հաշվարկվում է հետևյալ բանաձևով՝

$$K = \frac{IU_{\text{LDL}} - IU_{\text{HDL}}}{IU_{\text{HDL}}} \quad \text{կամ} \quad K = \frac{IU_{\text{LDL}} + IU_{\text{CSLD}}}{IU_{\text{HDL}}}$$

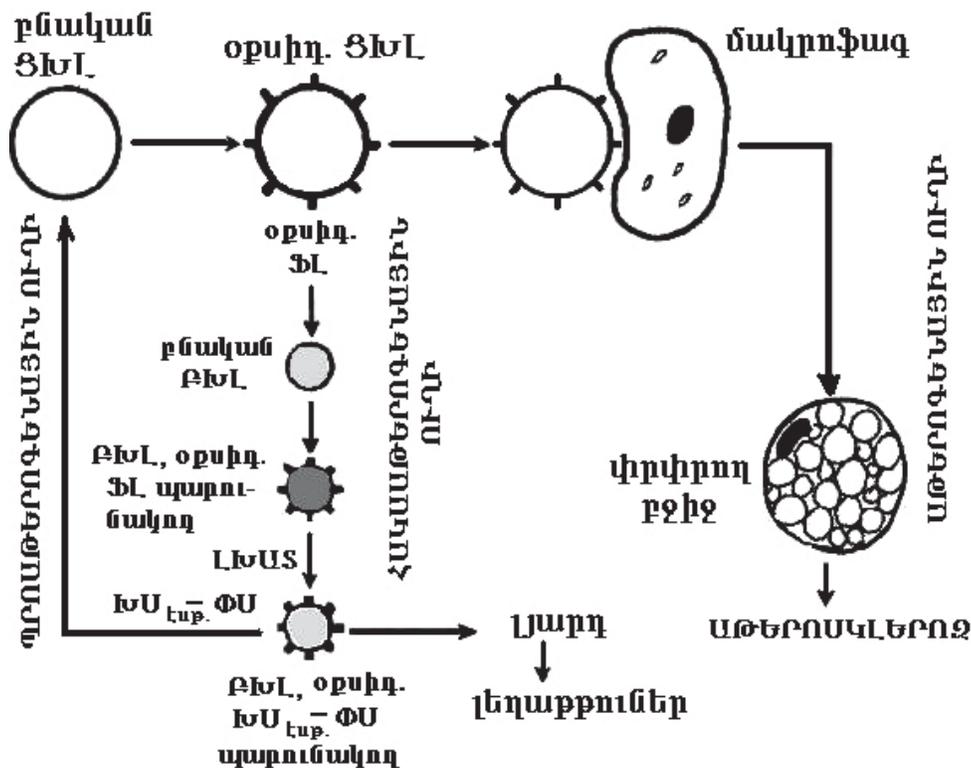
որտեղ **ԽՍ-ն** արյան շիճուկում խոլեստերոլի ընդհանուր կոնցենտրացիան է, **ԽՍԲԽԼ-ն**, **ԽՍՑՅԽԼ-ն**, **ԽՍՇՅԽԼ-ն** համապատասխանաբար խոլեստերոլի քանակություններն են **ԲԽԼ-ի**, **ՑՅԽԼ-ի** և **ՇՅԽԼ-ի կազմում**:

Այս ցուցանիշը ցույց է տալիս, թե **խոլեստերոլի քանակը ՇՅԽԼ-ում և ՑՅԽԼ-ում** քանի անգամ է մեծ **ԲԽԼ-ում եղած խոլեստերոլի քանակությունից**, որն ազատում է **հյուսվածքները խոլեստերոլի ավելցուկից և փոխադրում դրանք լյարդ**: Չափի առնելով, որ ՇՅԽԼ-ը կարճատև ապրող մասնիկներ են, **քաղցած ժամանակ աթերոգենության գործակիցը հաշվարկում են խոլեստերինի հարաբերությամբ, երկարատև ապրող մասնիկներում՝ ՑՅԽԼ-ում և ԲԽԼ-ում**.
$$K = \frac{IU_{\text{LDL}}}{IU_{\text{HDL}}}$$

Աթերոսկլերոզի զարգացումն առաջ է բերում ոչ թե ՑՅԽԼ-ի ֆրակցիայի ընդհանուր մեծացում, այլ այդ ֆրակցիայում մեծանում են **բազմակի ձևափոխված ՑՅԽԼ-ի (բձՅԽԼ)** պարունակությունը:

Սրանցում հայտնաբերվում են *սպիտակուցային, ածխաջրատային և լիպիդային կոմպոնենտների կառուցվածքների խախտումներ՝ գլիկոպրոտեինների օլիգոսախարիդային շղթաներից ծայրային սիալաթթվի անջատում (դեսիալացում), սպիտակուցային մասի գլիկոզիլացում, ճարպաթթուների գերօքսիդացում, մասնակի պրոտեոլիզ և այլ փոփոխություններ:*

Հաճախ *բժՑԽԼ-ը հակամարմինների հետ գոյացնում են աուտոիմունային կոմպլեքսներ:* Այդպիսի բժՑԽԼ-ները կլանվում են արյան մոնոցիտների և մակրոֆագերի «սկավենջեր» *նեքտաոորների կողմից* և Էնդոթելի բջիջների միջոց մտնում անոթների ինտիմայի մեջ: ՑԽԼ-ը քայքայվում են մակրոֆագերի Էնդոլիզոսոմներում, և խոլեստերոլը կուտակվում է ցիտոզոլում խոլեստերոլի եթերների ձևով՝ սկզբում հանգեցնելով փրփրող բջիջների, այնուհետև աթերոսկլերոտիկ վահանիկների գոյացման (տե՛ս նկ.1.31):



Նկ. 1.31. ԲԽԼ-ի հակաաթերոզեն պաշտպանիչ գործունեության սխեմատիկ պատկերը (ՑԼ՝ ֆոսֆոլիպիդներ, ԽՍԼ_{էսթ.}-ՓՄ՝ խոլեստերոլի էսթեր փոխադրող սպիտակուց):

2-րդ աղյուսակում տրված են աթերոզենոսության (խոլեստերինային) գործակցի մեծությունները տարբեր տարիքային խմբերի առողջ մարդկանց և սրտի իշեմիկ հիվանդությունով տառապող հիվանդների շրջանում (ՍԻՅ), որոնք շատ հաճախ տառապում են աթերոսկլերոտիկ բարդություններով:

Աղյուսակ 2.

Աթերոզենոսության (խոլեստերոլային) գործակիցը բնակչության տարբեր խմբերի շրջանում

<i>տարիք</i>	<i>խոլեստերինային գործակից</i>
առողջները՝ 20-30 տարեկան 30-ից բարձր	2,0-2,8 3,0-3,5
սրտի իշեմիկ հիվանդություն ունեցող հիվանդներ (աթերոսկլերոզի բարդություններ)	4,0-7,0

Հիպերխոլեստերինեմիայի բուժման բոլոր միջոցառումներն ուղղված են արյան մեջ խոլեստերոլի պարունակությունը նվազեցնելու ուղղությամբ: Աթերոսկլերոզի բուժումը սկսում են դիետաթերապիայից և բուժական ֆիզկուլտուրայից, իսկ ցայտուն հիպերխոլեստերոլեմիայի դեպքում անցկացվում է դեղորայքային թերապիա: Ընդունում են հետևյալ արեպարատները.

- ***Ստատիններ (լովաստատին, պրավաստատին, մևիտլին*** և այլն), որոնք արգելակում են խոլեստերինի սինթեզը լյարդում՝ մրցակցային արգելակման մեխանիզմով:

- ***Պրոբուկոլ, վիտամին E*** և այլն, որոնք արգելակում են լիպիդային գերօքսիդացումը:

- ***Պոլիեն, էյկոնոլ, մակսեսպա***, որոնք պարունակում են ω -3 ճարպաթթուներ: Այս նյութերից անոթների էնդոթելում սինթեզվում է պրոստացիկլին PGI_3 , որը արգելակում է թրոմբոցիտների ագրեգացիան, արյան մակարդումը, և օժտված է անոթալայնիչ և հիպոտոնիկ հատկություններով:

- ***Թիրոքսին և էստրադիոլ***, որոնք արագացնում են ՑԽԼ-ի ռեցեպտորների և լեղաթթուների սինթեզը լյարդում:

- ***Ոչ մեծ չափաբաժնով էթանոլ***, որը բարձրացնում է ԲԽԼ-ի մակարդակը:

Առավել ծանր դեպքերում կիրառում են սորբցիոն մեթոդներ, օրինակ՝ *հեմոսորբցիա*:

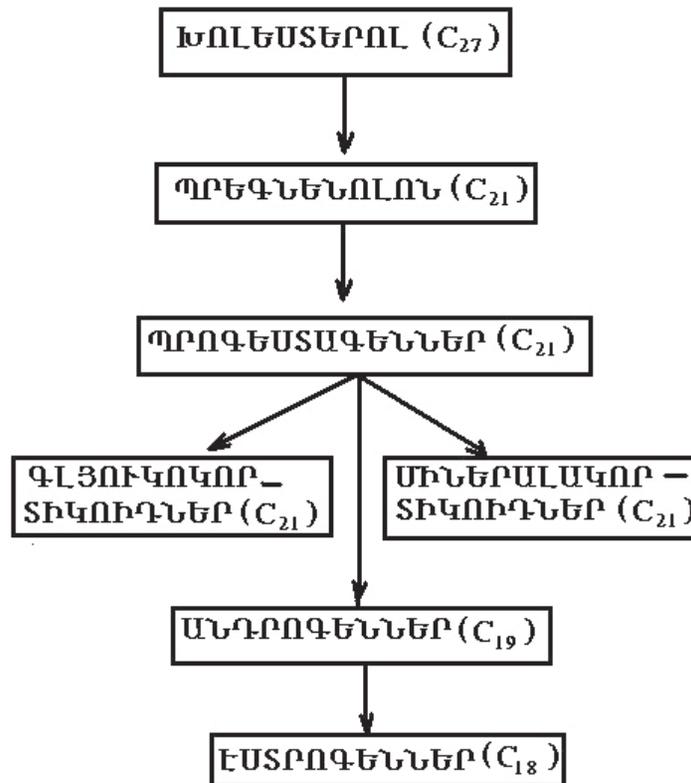
**Հարգեր «ԱԹԵՐՈՍԿԼԵՐՈՉԻ ԿԵՆՍԱՔԻՄԻԱԿԱՆ
ՀԻՄՈՒՆՔՆԵՐԸ» թեմայի վերաբերյալ**

1. Ինչպե՞ս կարելի պարզաբանել աթերոսկլերոզի զարգացման նկատմամբ հիվանդի հակվածությունը:
2. Ինչպիսի՞ արժեք կունենա խոլեստերինային գործակցի ցուցանիշը սրտի իշեմիկ հիվանդության դեպքում:
3. Ինչպիսի՞ մեխանիզմներով են ազդում ընդունած դեղորայքային պրեպարատներն աթերոսկլերոզի դեպքում:

1.12. ՍՏԵՐՈՒԴԱՅԻՆ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԸ

Խոլեստերոլը բոլոր ստերոիդ հորմոնների՝ գլյուկոկորտիկոիդների, միներալակորտիկոիդների և սեռական հորմոնների (անդրոգենների, էստրոգենների և պրոգեստենների) նախորդն է (տե՛ս նկ.1.32):

Ստերոիդ հորմոնների սինթեզի համար որպես խոլեստերինի աղբյուր ծառայում են ստերոիդոգեն հյուսվածքների ցիտոպլազմայում պահեստավորված եթերները կամ այն եթերները, որոնք ընդգրկվելով ՑԽԼ-ի բաղադրության մեջ՝ մտնում են բջիջ: Խոլեստերինի անջատումն իր եթերներից և կորտիկոստերոիդների սինթեզը խթանվում են կորտիկոտրոպինով:



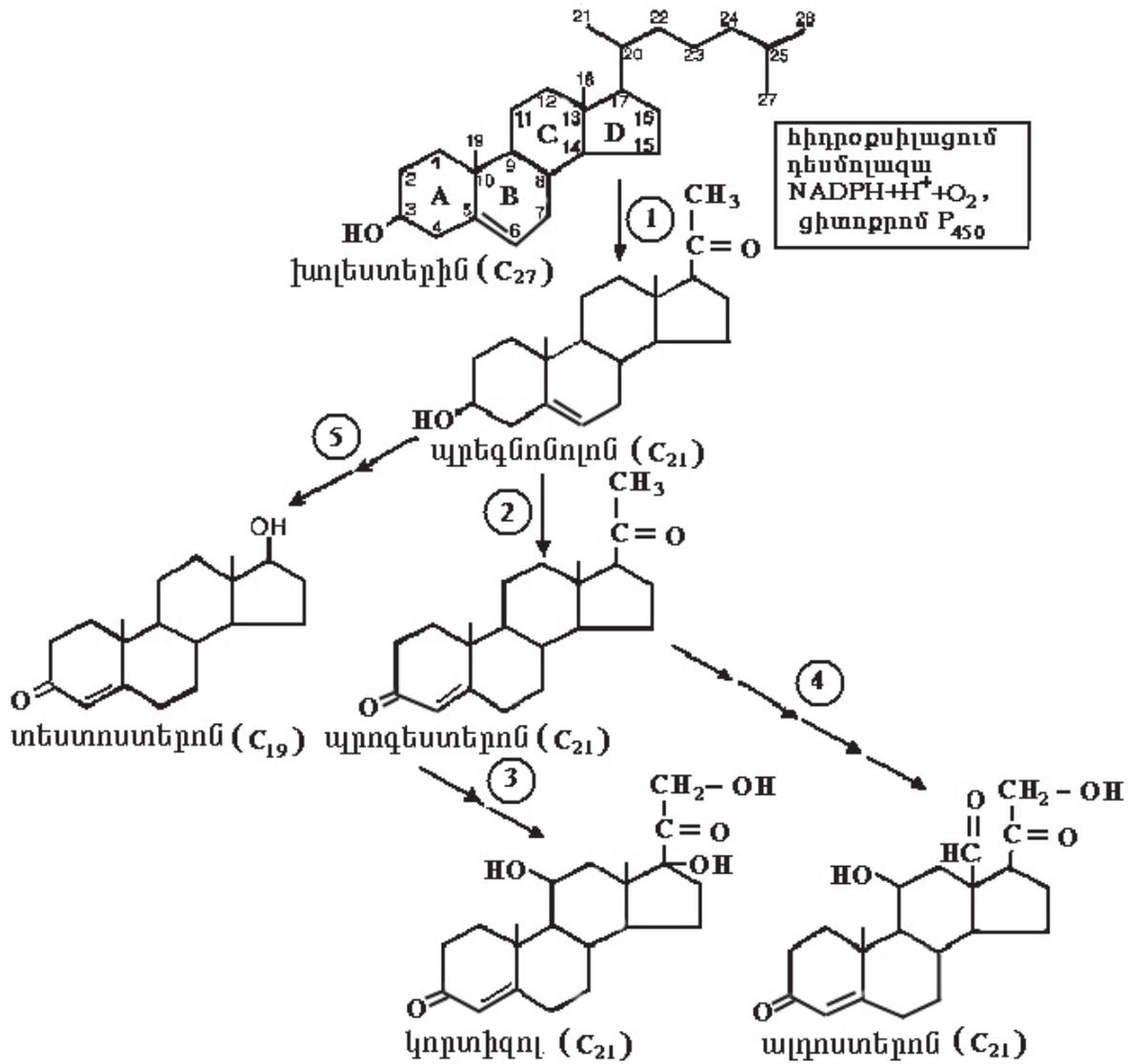
Նկ. 1.32. Ստերոիդ հորմոնների սինթեզը խոլեստերոլից:

Գլյուկոկորտիկոիդները և միներալակորտիկոիդները միասին կոչվում են **կորտիկոստերոիդներ (տե՛ս նկ. 1.33):**

Ստերոիդ հորմոնների սինթեզը կատարվում է մակերիկամների կեղևային հատվածում (կորտիզոլ, ալդոստերոն և անդրոգեն-

ներ), ընկերքում (էստրոգեններ, պրոգեստիններ), ձվարաններում (էստրոգեններ) և սերմարաններում (տեստոստերոն):

Սինթեզի վայրից ստերոիդ հորմոնները փոխադրվում են դեպի թիրախ-օրգաններ: Քանի որ դրանք հիդրոֆոբ միացություններ են, ուստի փոխադրվում են՝ կապվելով արյան պլազմայի սպիտակուցներին: Ալբումինը ոչ սպեցիֆիկ փոխադրիչ է, տրանսկորտինը փոխադրում է կորտիզոլը, սեռական հորմոն կապող սպիտակուցը (ՍՅԿ) փոխադրում է սեռական հորմոնները: Սեռական հորմոնների փոխադրմանը մասնակցում է նաև տեստոստերոն-էստրոգեն կապող սպիտակուցը:



Նկ. 1.33. Խոլեստերինից կորտիկոստերոիդների սինթեզի սխեման:

Ստերոիդ հորմոնների սինթեզն ընդգրկում է խոլեստերոլի կողմնային շղթայի անջատումը և ստերոիդ կորիզի հիդրօքսիլացումը:

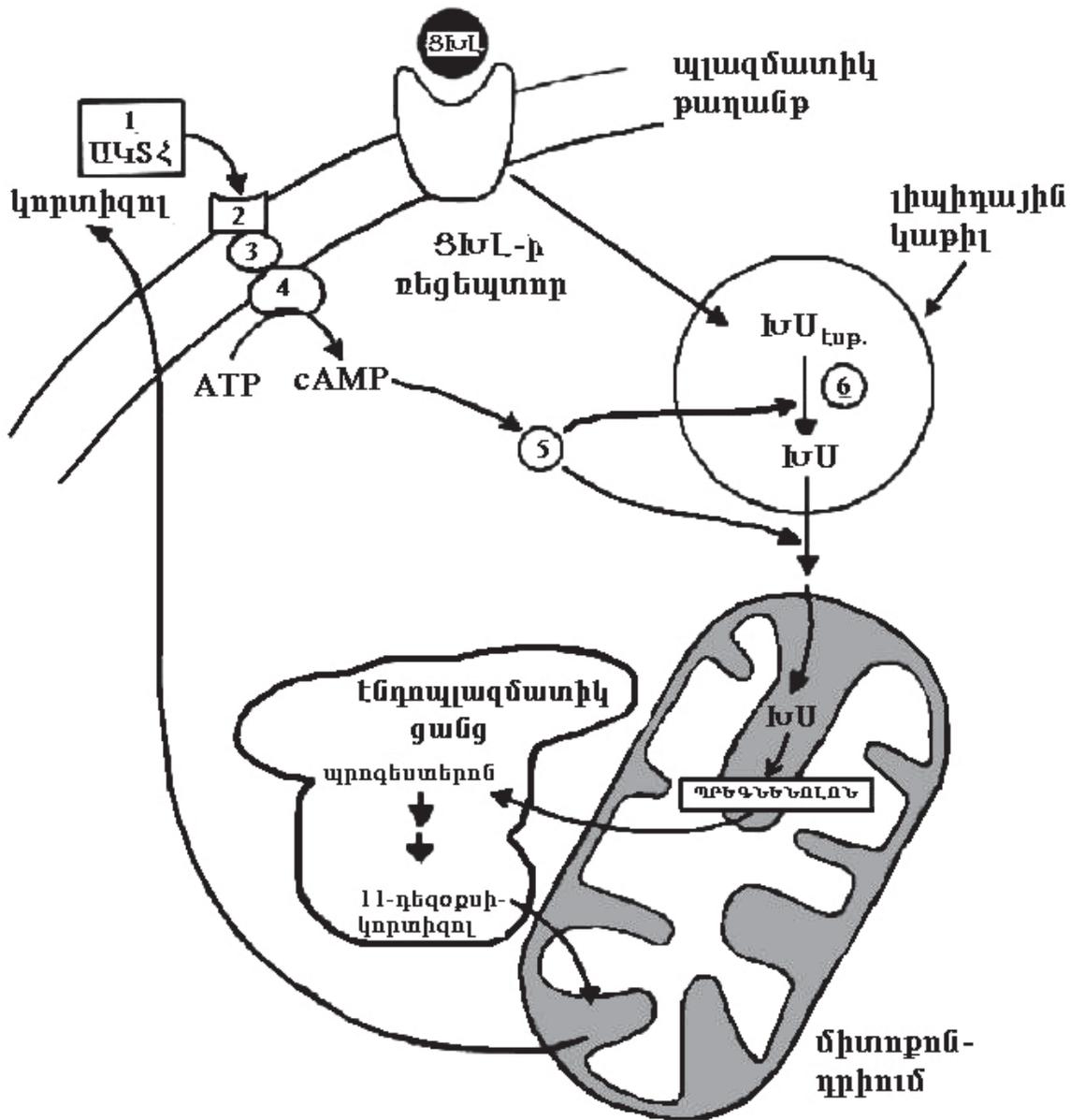
Առաջին փուլում, որը լիմիտավորող է ամբողջ պրոցեսի համար, խոլեստերոլից առաջանում է պրեգնենոլոնը (C_{21} -պարունակող): Այս փուլում **խոլեստերոլի կողմնային շղթան հիդրօքսիլացում է ածխածնի ատոմների C_{20} և C_{22} դիրքերում**, որից հետո այդ ատոմների միջև կապը ճեղքվում է և խոլեստերոլի կողմնային շղթայի վեցածխածնային հատվածը հեռացվում՝ **պրեգնենոլոնի առաջացմամբ**: Վերջին ռեակցիան կատալիզվում է **դեսմոլազայով**: Երեք ռեակցիաներն էլ ընթանում են **$NADPH$ -ի և O_2 -ի** մասնակցությամբ:

Պրեգնենոլոնն օքսիդացվում և իզոմերացվում է պրոգեստերոնի առաջացմամբ, որից առաջանում են մյուս ստերոիդ հորմոնները՝ հիմնականում հիդրօքսիլացման ռեակցիաների շնորհիվ, որոնք ընթանում են միտոքոնդրիումներում և էնդոպլազմատիկ ցանցում: Ինչպես դեսմոլազան, դրանք ևույնպես խառը գործառույթներով օքսիդազաներից են:

Այն, թե ինչպիսի ստերոիդի սինթեզ կկատարվի, պայմանավորված է թե՛ տվյալ բջջում առկա ֆերմենտներով, թե՛ հիդրօքսիլացման ռեակցիաների հերթականությամբ:

Որևէ ուղու ցանկացած ֆերմենտի անբավարարությունը կարող է հանգեցնել համապատասխան հորմոնի սինթեզի ընկճման և դրա նախորդների կուտակման, որն իր հերթին հանգեցնում է լուրջ մետաբոլիկ խանգարումների:

Մակերիկամների կեղևում սինթեզվում են հորմոնների երեք դասեր՝ **գլյուկոկորտիկոիդներ, միներալոկորտիկոիդներ և անդրոգեններ**: Մարդու հիմնական **գլյուկոկորտիկոիդը կորտիզոլն է, որը գոյանում է խրճիկային գոտում (տե՛ս նկ. 1.34)**:



Նկ. 1.34. Կորտիզոլի սերբջջային սինթեզի ցիկլը՝
 1. ադրենոկորտիկոտրոպ հորմոն, 2. ռեցեպտոր,
 3. սպիտակուց, 4. ադենիլատ ցիկլազա:

Ի պատասխան տարբեր սթրեսային գործոնների (օրինակ՝ հիպոգլիկեմիա, վարակ)՝ հիպոթալամուսը (ենթատեսաթումբը) արտադրում է կորտիկոտրոպին ռիլիզինգ հորմոնը (CRH), որը նպաստում է հիպոֆիզի կողմից ադրենոկորտիկոտրոպ հորմոնի (ACTH կամ կորտիկոտրոպին) առաջացմանը: ACTH-ը (պոլիպեպտիդային հորմոնը) կոչվում է նաև «սթրես հորմոն», նպաստում է մակերիկամների կողմից գլյուկոկորտիկոիդ կորտիզոլի առաջացմանը:

ACTH-ը կապվում է թիրախ-բջջերի պլազմատիկ թաղանթի ռեցեպտորին, ազդակի հաղորդմանը մասնակցում է cAMP-ն: Կորտիզոլի քանակի բարձրացումը՝ հետադարձ կապի սկզբունքով, ընկճում է CRH-ի և ACTH-ի արտադրությունը:

Չինական գլյուկոկորտիկոիդը՝ կորտիզոլը սինթեզվում է պրոգեստերոնից՝ C_{17} , C_{21} և C_{11} ատոմների հիդրօքսիլացման ուղիով: C_{17} -ը պետք է հիդրօքսիլացվի նախքան C_{21} -ը, իսկ C_{11} -ի հիդրօքսիլացման ռեակցիան կարող է կատարվել ցանկացած փուլում: Սինթեզի համար անհրաժեշտ են **երեք հիդրօքսիլազաներ**, որոնք ազդում են նշված դիրքերում: C_{11} -ի հիդրօքսիլացումն ընթանում է դանդաղ, իսկ մնացած երկու ռեակցիաներն ընթանում են շատ արագ: Եթե հիդրօքսիլացումը կատարվում է նախ C_{21} -դիրքում, ապա դա խոչընդոտում է **17α -հիդրօքսիլազայի** ազդեցությունը, և սկսվում է միներալկորտիկոիդների սինթեզը: **17α -հիդրօքսիլազան հարթ էնդոպլազմատիկ ռետիկուլումի ֆերմենտ է, որն ազդում է պրոգեստերոնի կամ պրեգնենոլոնի վրա: 21 -հիդրօքսիլազան նույնպես հարթ էնդոպլազմատիկ ռետիկուլումի ֆերմենտ է, իսկ 11β -հիդրօքսիլազան՝ միտոքոնդրիալ:**

1.12.1. ՉԼՅՈՒԿՈԿՈՐՏԻԿՈՒՂՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

1. Արագացնում են պերիֆերիկ հյուսվածքներում (մկաններում և ավշում) **սպիտակուցների կատաբոլիզմը**, որի շնորհիվ առաջացած ամինաթթուները ծառայում են որպես սուբստրատ գլյուկոնեոգենեզի համար:

2. Խթանում են լյարդում գլյուկոնեոգենեզը՝ ի հաշիվ տրանսամինազաների և գլյուկոնեոգենեզի հանգուցային ֆերմենտ ֆոսֆոենոլպիրուվատ կարբօքսիկինազայի սինթեզի ինդուցման:

3. Արգելակում են գլյուկոզի տրանսպորտը և յուրացումն արտալյարդային հյուսվածքներում, օրինակ՝ մկանային, ճարպային և ավշային, որը հանգեցնում է հիպերգլիկեմիայի և սթրեսային իրավիճակում պահպանում է գլյուկոզը նյարդային համակարգի համար:

4. Նպաստում է լիպոլիզի ակտիվացմանը ճարպային հյուսվածքում, որը հանգեցնում է արյան պլազմայում չէսթերացված ճարպաթթուների ավելացմանը: Սա զուգորդվում է կետոնային

մարմինների սինթեզի ուժեղացմամբ և նպաստում կետոզի զարգացմանը:

Գլյուկոկորտիկոիդներն արգելակում են իմունային ռեակցիաները և օրգանիզմի հակաբորբոքային պատասխանը:

1.12.2. ՄԻՆԵՐԱԼԱԿՈՐՏԻԿՈՒԴՆԵՐԻ (ԱԼԴՈՍՏԵՐՈՆԻ) ՄԻՆԹԵԶԸ

Միներալակորտիկոիդները ևս պատկանում են 21-ածխածնային ստերոիդներին: Այդ դասի ամենաակտիվ հորմոնը ***ալդոստերոնն է***, որը գոյանում է միայն ***կծիկային գոտում:***

Ալդոստերոնի սինթեզի սկզբնական փուլը պրոգեստերոնի հիդրօքսիլացումն է C_{21} դիրքում՝ դեզօքսիկորտիկոստերոնի առաջացումով: Սա իր հերթին հիդրօքսիլանում է C_{11} դիրքում: Այնուհետև ծայրային ***մեթիլ խումբը C_{18} դիրքում օքսիդանում է մինչև ալդեհիդ և գոյանում է ալդոստերոն:*** Հորմոնի սինթեզին նպաստում են Na^+/K^+ հարաբերության նվազումն արյան պլազմայում և անգիոտենզին II հորմոնը: Անգիոտենզին II-ն առաջանում է անգիոտենզին I-ից անգիոտենզին փոխակերպող (angiotensin converting enzyme) ֆերմենտի ազդեցությամբ:

Անգիոտենզին I-ը օկտապեպտիդ է, որն առաջանում է լյարդում սինթեզվող անգիոտենզինոգենի ճեղքումից: Ճեղքմանը նպաստում է ռենին ֆերմենտը, որն արտադրվում է երիկամների կողմից: Անգիոտենզին II-ը կապվում է թաղանթային ռեցեպտորներին, ազդակի փոխանցմանը մասնակցում է ֆոսֆոինոզիտիդային ուղին, և արդյունքում խթանվում է ալդոստերոնի սինթեզը:

Ալդոստերոնը նպաստում է երիկամներում Na^+ -ի ռեաբսորբցիային և K^+ -ի, H^+ -ի, NH_4^+ -ի էքսկրեցիային: Ազդում է իոնների վերաբաշխման վրա այլ էպիթելային հյուսվածքներում՝ քրտնագեղձերում, աղիքների լորձաթաղանթում և թքագեղձերում, որի հետևանքով մեծանում է արյան ծավալը, և ճնշումը բարձրանում է:

**Հարցեր «ՍՏԵՐՈՒՂԱՅԻՆ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԻ
ԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵՉԸ» թեմայի վերաբերյալ**

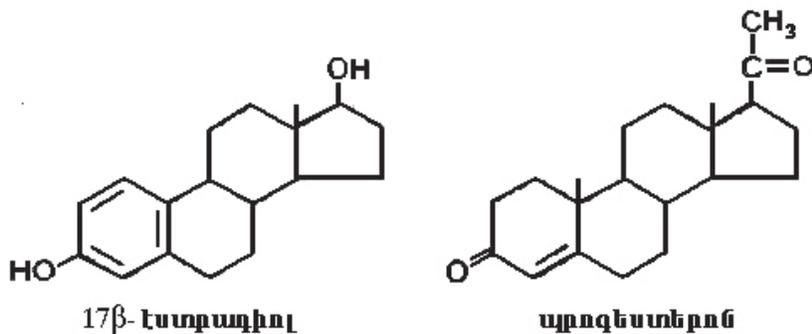
1. Խոլեստերինից ստերոիդ հորմոնների ի՞նչ դասեր են սինթեզվում:
2. Ո՞ր ստերոիդներն են միասին կոչվում կորտիկոստերոիդներ:
3. Կորտիկոստերոիդների սինթեզի համար ո՞ր նյութերն են հանդես գալիս որպես խոլեստերինի աղբյուր:
4. Որտե՞ղ է կատարվում ստերոիդ հորմոնների սինթեզը:
5. Խոլեստերինից ստերոիդ հորմոնների սինթեզի համար ի՞նչ ֆերմենտներ և կոֆերմենտներ են անհրաժեշտ:
6. Նշել դեամոլազա ֆերմենտի դերը:
7. Ընկերքում և սերմնարաններում ո՞ր հորմոններն են սինթեզվում:
8. Մակերիկամի կեղևում հորմոնների ի՞նչ դասեր են սինթեզվում:
9. Որո՞նք են գլյուկոկորտիկոիդների ազդեցության մեխանիզմները:
10. Հորմոնների ո՞ր դասին է պատկանում ալդոստերոնը, որտե՞ղ է սինթեզվում և ո՞րն է դրա կարևոր գործառույթը (ֆունկցիան):

1.13. ՍԵՌԱԿԱՆ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐ

Սերմնարանները և ձվարանները սինթեզում են հորմոններ, որոնք անհրաժեշտ են ֆիզիկական զարգացման և բազմացման համար:

Գոնադոտրոպին-ռիլիզինգ հորմոնը, որն արտադրվում է հիպոթալամուսի կողմից, նպաստում է հիպոֆիզի առաջնային բլթի կողմից գլիկոպրոտեինների՝ լյուտեինացնող հորմոնի (LH) և ֆոլիկուլ-խթանող հորմոնի (FSH) արտազատմանը: LH-ը և FSH-ը կապվում են թաղանթային ռեցեպտորներին՝ խթանելով cAMP-ի սինթեզը:

LH-ը նպաստում է տեստոստերոնի սինթեզին սերմնարաններում և **էստրոգենի ու պրոգեստերոնի** առաջացմանը ձվարաններում:



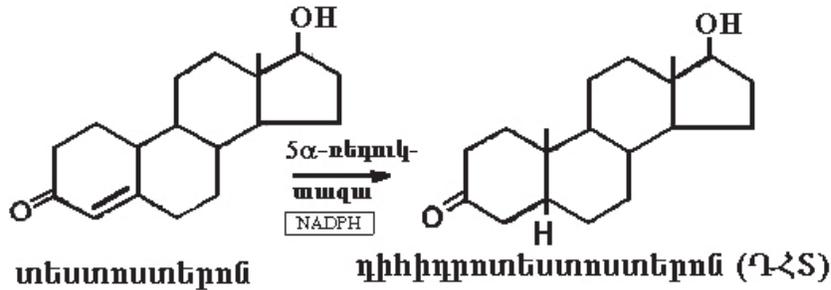
FSH-ը կարգավորում է ձվարանների ֆոլիկուլների աճը և ակտիվացնում տեստիկուլյար սպերմատոգենեզը (FSH-ի առավելագույն արդյունավետությունն արտահայտվում է LH-ի առկայությամբ):

Պրոգենետիկները վերածվում է պրոգեստերոնի միկրոսոմալ և ցիտոպլազմատիկ ֆերմենտների շնորհիվ (տե՛ս նկ. 1.35.):

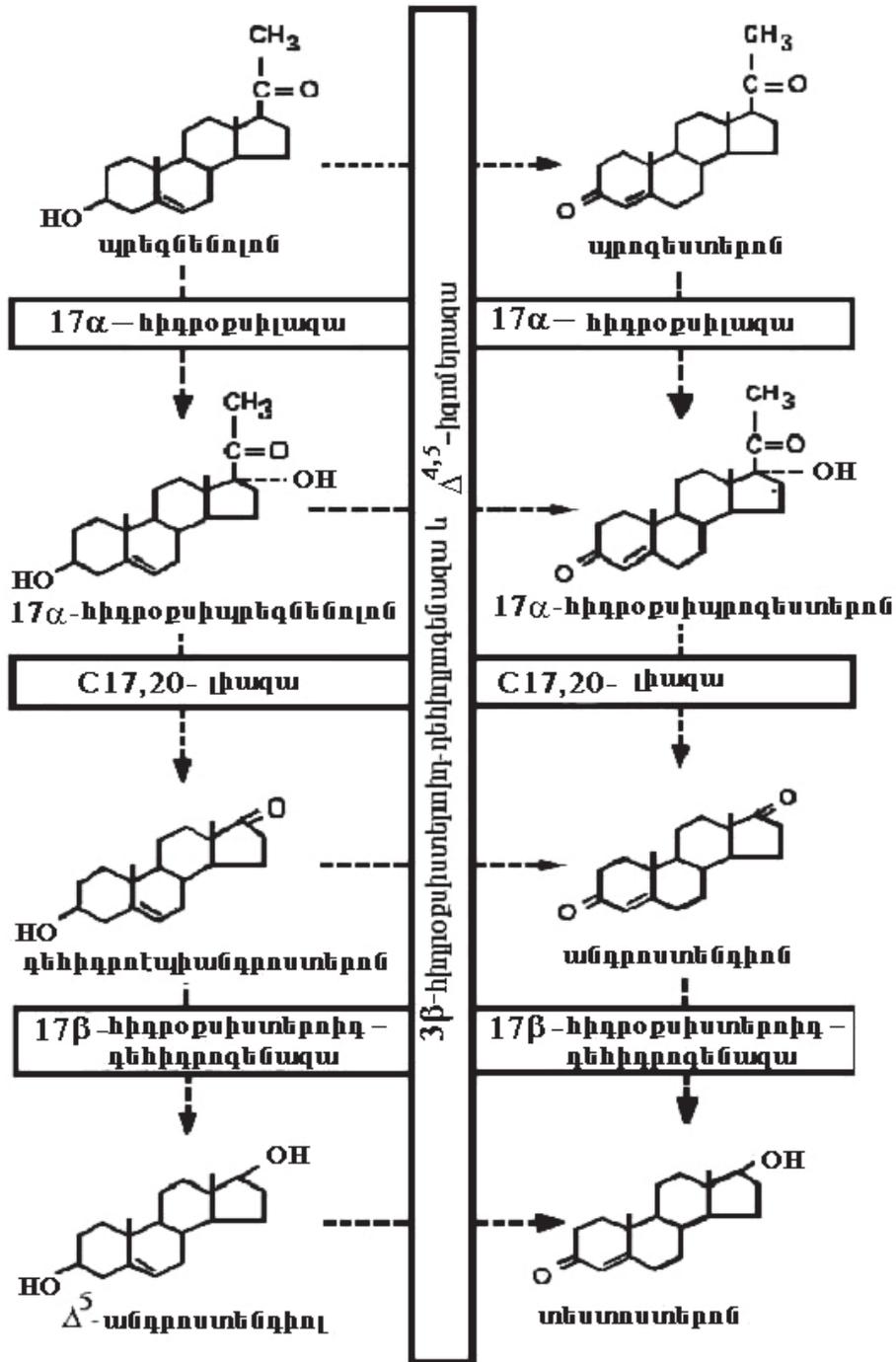
Ընկերքում և դեղին մարմնում (Corpus luteum) պրոգեստերոնը ակտիվ ստերոիդ է, իսկ մնացած հյուսվածքներում՝ ստերոիդ հորմոնների նախորդ: Պրոգեստերոնը նախապատրաստում է արգանդը պատող շերտը (էնդոմետրիումը)՝ ձվաբջջի իմպլանտացման համար: Բացի դրանից, պրոգեստերոնն ունի եական նշանակություն հղիությունը պահպանելու համար: Անդրոգենները սինթեզվում են հիմնականում սերմնարաններում և քիչ քանակությամբ մակերիկամների կեղևում ու ձվարաններում (տեկայի բջիջներում):

Տեստոստերոնը հիմնական անդրոգենն է, որ սինթեզվում է ստրամարանների Լեյդիգի բջիջներում պրեգնենոլոնից և պրոգեստերոնից՝ մի քանի միկրոսոմալ ֆերմենտների մասնակցությամբ: Մակերիկամի կեղևում հիմնականում սինթեզվում է **անդրոստենդիոնը**:

Թիրախ բջիջներում և որոշ չափով ձվարաններում **տեստոստերոնից առաջանում է դիհիդրոտեստոստերոնը (ԴՀՏ՝ DHT) 5 α -ռեդուկտազայի** ազդեցությամբ:



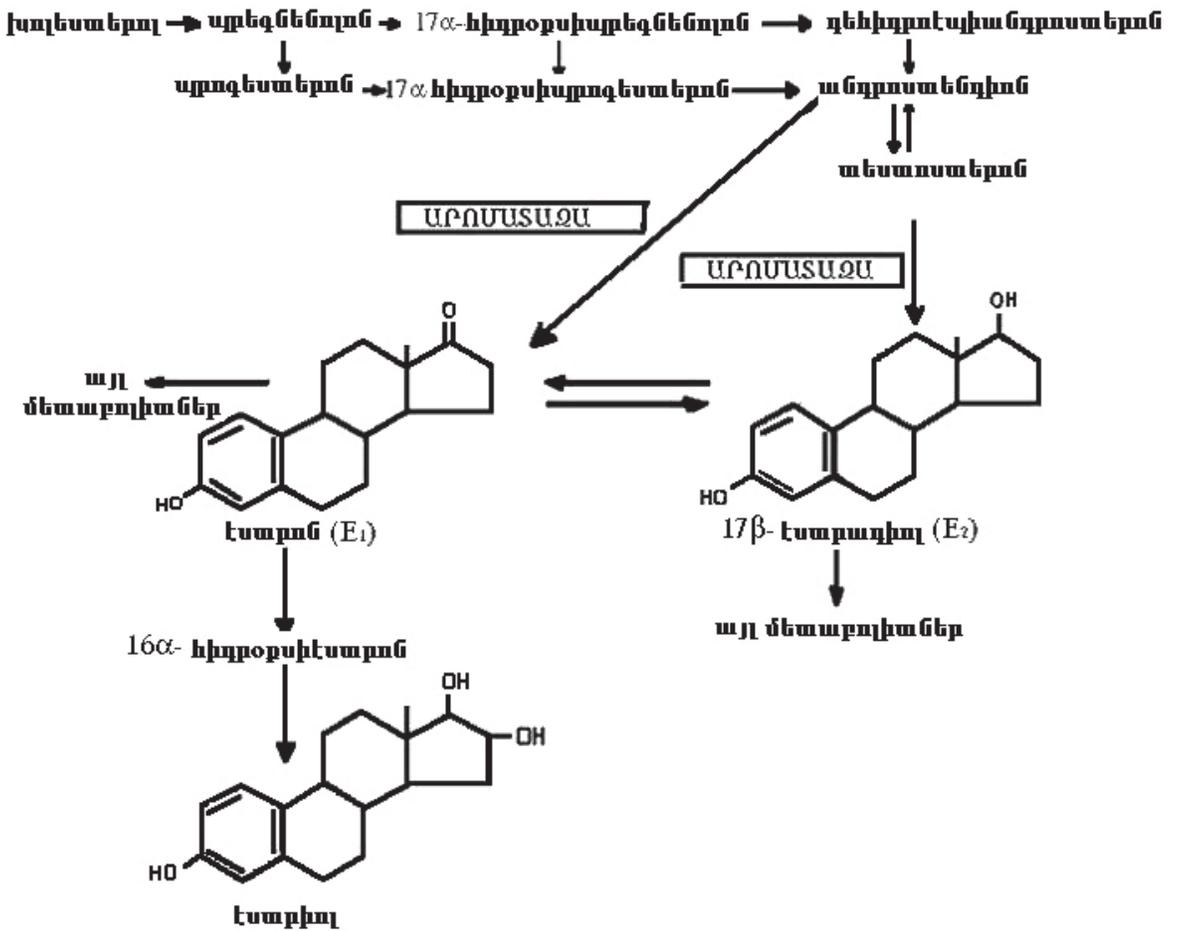
Պլազմայում ԴՀՏ-ի քանակը տեստոստերոնի քանակի 10%-ն է, սակայն ԴՀՏ-ն շատ ավելի ակտիվ է:



Նկ. 1.35. Պրեզնենոլոնի փոխարկումը տեստոստերոնի:

Եստրոգենների քիչ քանակություն սինթեզվում է նաև արուների շրջանում: *Օրվա ընթացքում մոտավորապես 65մգ էստրոն առաջանում է անդրոստենդիոնից, իսկ 45մգ էստրադիոլ տեստոստերոնից՝ արոմատացման շնորհիվ:* Ռեակցիան կատալիզվում է

միկրոսոմալ *ֆերմենտատիվ համակարգով՝ արոմատազայով (տե՛ս Ակ. 1.36):*



Ակ. 1.36. Իգական հորմոնների սինթեզի սխեման:

Բացառությամբ սերմնարաններում առաջացած շատ փոքր քանակությամբ էստրադիոլի, էստրոգեններն արունների շրջանում առաջանում են ճարպային հյուսվածքում, մաշկում, լյարդում, ուղեղում և այլն:

Այսպիսով, տեստոստերոնը DHT-ի և էստրադիոլի նախորդն է:

Վերարտադրողական տարիքի կանանց շրջանում էստրոգենն առաջանում է ֆոլիկուլների գրանուլյուլային բջիջներում: Հղիության ժամանակ էստրոգենների հիմնական աղբյուրը ընկերքն է:

Պոստմենոպաուզայի շրջանում հիմնական էստրոգենն էստրոնն է, որն առաջանում է մակերիկամային անդրոգեն անդրոստենոլից:

1.13.1. ԷՍՏՐՈՂԵՆՆԵՐԻ ՄԻ ԶԱՆԻ ՄԵՏԱԲՈՒԿ ԷՖԵԿՏՆԵՐ

1. Ազդեցությունը լիպոպրոտեինների մետաբոլիզմի վրա: Աթերոզենային գործակցի նվազումը՝

- ՑԽԼ-ների ռեցեպտորների առաջացման խթանում և ՑԽԼ-ի մասնիկների ու դրանց ենթաֆրակցիաների քայքայման արագացում,

- ԲԽԼ-ի մակարդակի, հատկապես ԲԽԼ-2,3-ի ֆրակցիաների բարձրացում,

- ընդհանուր խոլեստերոլի մակարդակի նվազում,

- հակաօքսիդանտային էֆեկտ,

- ՇՑԽԼ-ների փոխանակության ուժեղացում:

2. Ազդեցությունը ոսկրային հյուսվածքի վրա՝

- կալցիտոնինի սինթեզի ակտիվացում,

- պարատ հորմոնի ակտիվության արգելակում,

- ադիքներում Ca^{2+} -ի ներծծման մեծացում,

- ոսկրային հյուսվածքի զգայնության նվազում D_3 -ի մետաբոլիտների նկատմամբ:

3. Ազդեցությունն ածխաջրատային փոխանակության վրա՝

- ինսուլինի նկատմամբ զգայնության բարձրացում,

- ենթաստամոքսային գեղձի կողմից ինսուլինի արտազաման մեծացում,

- գլյուկոզի նկատմամբ տոլերանտության թեստի նորմալացում,

- գլյուկոզի մակարդակի նվազում:

1.13.2. ՍՏԵՐՈՒԴ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԻ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵԿԱՆԻԶՄՆԵՐԸ

Ստերոիդ հորմոններն անցնում են թիրախ-բջջների պլազմատիկ թաղանթով, և դրանց ռեցեպտորները ցիտոպլազմայում կամ կորիզում են: Ցիտոպլազմատիկ ռեցեպտորը կապված է շապերոնի հետ, որն ակտիվացման փուլում անջատվում է հորմոն-ռեցեպտոր կոմպլեքսից:

Իրադարձությունների հերթականությունը հետևյալն է.

1. Հորմոնն անցնում է բջջաթաղանթի լիպիդային երկշերտով:

2. Հորմոնն անցնում է կորիզային թաղանթով և փոխազդում կորիզային ռեցեպտորի հետ կամ կապվելով ցիտոպլազմատիկ ռեցեպտորին՝ մտնում է կորիզ հորմոն-ռեցեպտորային կոմպլեքսի կազմի մեջ:

3. Հորմոն-ռեցեպտորային կոմպլեքսը փոխազդում է ԴՆԹ-ի սպեցիֆիկ նուկլեոտիդային հաջորդականության հետ համապատասխանորեն մեծացնում (էնհանսերի դեպքում) կամ նվազեցնում (սայլենսերի դեպքում) գենային տրանսկրիպցիայի արագությունը:

4. Արագանում կամ նվազում է տրանսլյացիայի արագությունը:

5. Փոխվում է համապատասխան սպիտակուցների քանակը, որը կարող է ազդել բջջի նյութափոխանակության և ֆունկցիոնալ վիճակի վրա:

Քանի որ ստերոիդ հորմոնների ազդեցությունն իրականացվում է տրանսկրիպցիայի կամ տրանսլյացիայի մակարդակով, ուստի դրանց էֆեկտների իրականացման համար անհրաժեշտ է մի քանի ժամ:

1.13.3. ՍՏԵՐՈՒԴ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԻ ՓՈՆԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԸ

Ստերոիդային հորմոնների սինթեզի առավել տարածված ժառանգական խանգարումը **21-հիդրօքսիլազայի անբավարարությունն է**, ֆերմենտ, որն անհրաժեշտ է **գլյուկոկորտիկոիդների և միներալակորտիկոիդների սինթեզի համար**: Գլյուկոկորտիկոիդների առաջացման նվազումը հանգեցնում է հիպոֆիզի առաջնային բլթում ադրենոկորտիկոտրոպ հորմոնի (ԱԿՏՀ-ի) արտազատման մեծացմանը: Արյան մեջ ԱԿՏՀ-ի մեծ քանակի դեպքում մակերիկամների ակտիվությունն աճում է, և արդյունքում արագանում է պրեգնենոլոնի սինթեզը: Դրա հետևանքով մեծանում է **պրոգեստերոնի և 17 α -հիդրօքսիպրոգեստերոնի քանակությունը**, որն իր հերթին նկատելիորեն շատացնում է անդրոգենների քանակությունը: **21-հիդրօքսիլազայի անբավարարության** առավել ցայտուն կլինիկական ախտանիշը **վիրիլիզմն է**, որն առաջանում է անդրոգենների կոնցենտրացիայի ավելացումից: **Անդրոգեններն** իգական սեռի պտղի զարգացման ընթացքում առաջացնում են արտաքին սեռական օրգանների **մասկուլինիզացիա**: Ծնվելիս տղաների սե-

ռական օրգանները նորմալ տեսք ունեն: Բայց մի քանի ամիս անց, վաղաժամ սեռական զարգացման նշանները դառնում են ակնհայտ: Նկատվում է **արագացված աճ և ոսկրերի անչափ վաղ հասունացում**: Արդյունքում այդ խախտումով հասուն մարդիկ շատ հաճախ **կարճահասակ են լինում**: Ալդոստերոնի փոքր կոնցենտրացիայի պատճառով նրանք մշտապես մեզի հետ կորցնում են Na^+ : Աղի կորուստը հանգեցնում է օրգանիզմի ջրազրկմանը և արյան ճնշման անկման, որն էլ կարող է հանգեցնել շոկի և հանկարծամահության:

21-հիդրօքսիլազայի անբավարարությունը ենթակա է բուժման: Ցանկացած գլյուկոկորտիկոիդի ներարկում լրացնում է անհրաժեշտ հորմոնի անբավարարությունը և միաժամանակ, ճնշում ԱԿՏՅ-ի գերարտադատումը: Դրա հետևանքով դադարում է անդրոգենների ավելցուկային քանակության սինթեզը:

Կորտիկոստերոիդների՝ գլխավորապես կորտիզոլի գերարտադրությունը կոչվում է **հիպերկորտիցիզմ**, որը հաճախ դրա սինթեզը կարգավորող մեխանիզմների խախտման արդյունք է՝

- **հիպոֆիզի ուռուցքի և կորտիկոտրոպինի գերարտադրության դեպքում դիտվում է Իցենկո-Կուշինգի հիվանդությունը,**

- **մակերիկամների ուռուցքի դեպքում՝ Իցենկո-Կուշինգի համախտանիշը:**

Կորտիզոլի մակարդակի բարձրացման պատճառ կարող է լինել ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունը, սթրեսը, հուզական ծանրաբեռնվածությունը, ալկոհոլային կախվածությունը, քրոնիկական երիկամային անբավարարությունը:

Հիպերկորտիցիզմը կարող է առաջանալ կորտիզոլ կապող գլոբուլինի մակարդակի բարձրացումից, որը սովորաբար հղիությունից հետո էստրոգենային թերապիայի կամ գենի բնածին դեֆեկտի հետևանք է:

Իցենկո-Կուշինգի համախտանիշի հիմնական կլինիկական նշաններն են՝ **լուսնաձև դեմքը**, **«ցլի սապատը»**, **կոնքերի վրա ճարպերի կուտակումը**, **փորի և կոնքերի վրա մանուշակագույն շերտերը**, **արյունազեղումները**, **մաշկի բարակելը**, **մկանային թուլությունը**, **հիպերտենզիան**: Այդ հիվանդները **ինսուլին-ռեզիստենտ են**, նրանց շրջանում նկատվում է **հիպերգլիկեմիա և գլյուկոզի նկատմամբ տոլերանտության նվազում**:

Մակերիկամների ձեռքբերովի անբավարարությունը կարող է զարգանալ տուբերկուլյոզային կամ աուտոիմունային խանգարման հետևանքով: Յաճախ դա կորտիկոստերոիդային պրեպարատներ երկարատև ընդունելու արդյունքում հիպոթալամոհիպոֆիզար համակարգի ճնշման հետևանք է (հակադարձ կապի սկզբունքով):

Մակերիկամային անբավարարության հիմնական կլինիկական նշաններն են՝ ***մաշկի և լորձաթաղանթների պիգմենտացիայի ուժեղացումը, հիպոտենզիան, մկանային թուլությունը, մարմնի քաշի կորուստը, հիպոնատրիեմիան (Ադիսոնի հիվանդություն):***

Յարգեր «ՍԵՌԱԿԱՆ ՅՈՐՄՈՆՆԵՐ» թեմայի վերաբերյալ

1. Ի՞նչ հորմոններն են սինթեզվում սերմնարանների և ձվարանների կողմից:
2. Ի՞նչ հորմոններ են LH-ը և FSH-ը: Ի՞նչ գործառույթ են կատարում:
3. Տեստոստերոնի ո՞ր ածանցյալն է ակտիվ և ի՞նչ ֆերմենտով է այն սինթեզվում:
4. Պրեգնենոլոնից տեստոստերոնի առաջացման ժամանակ ո՞ր ֆերմենտներն են մասնակցում:
5. Ի՞նչ դեր ունի արոմատազա ֆերմենտը և ինչո՞ւ է այդպես կոչվում:
6. Որո՞նք են ստերոիդ հորմոնների ազդեցության մեխանիզմները:
7. 21-հիդրօքսիլազայի անբավարարության դեպքում ի՞նչ հիվանդություն է առաջանում պտղի օրգանիզմում, ի՞նչ խանգարումներ են ի հայտ գալիս հետագայում հասուն մարդկանց շրջանում:
8. Ինչո՞վ են տաբերվում Իցենկո-Կուշինգի հիվանդությունը և Իցենկո-Կուշինգի համախտանիշը: Ո՞րն է դրանց առաջացման պատճառը:

1.14. ԼԻՊԻԴԱՅԻՆ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆՉԱՐՈՒՄՆԵՐԸ

Մի շարք հիվանդություններ բնութագրվում են բջիջներում, առավել հաճախ նյարդերում, ֆոսֆոլիպիդների և սֆինգոլիպիդների ավելցուկ քանակության կուտակմամբ, որոնց ֆերմենտատիվ քայքայումն ընթանում է լիզոսոմներում: Այդ հիվանդությունները կարելի է բաժանել 2 խմբի՝

1. հիվանդություններ՝ պայմանավորված նյարդաթելերի դեմիելինիզացիայով,

2. սֆինգոլիպիդոզներ:

1. Առաջին խմբին է պատկանում ցրված սկլերոզը, որի դեպքում ուղեղի **սպիտակ նյութում** նկատվում է ինչպես ֆոսֆոլիպիդի, այնպես էլ սֆինգոլիպիդի պարունակության նվազում: Արդյունքում **ուղեղի սպիտակ նյութը** նմանվում է **գորշին: Ուղեղի սպիտակ նյութում** հայտնաբերվում է նորմալում **բացակայող խոլեստերոլի եթեր, իսկ ողնուղեղային հեղուկում** շատանում է **ֆոֆոլիպիդի** պարունակությունը:

2. Սֆինգոլիպիդոզը ժառանգական լիզոսոմային հիվանդությունների խումբ է, որը հաճախ արտահայտվում է մանկական հասակում: Այդ հիվանդությունների դեպքում լիզոսոմներում նկատվում է յուրահատուկ ֆերմենտների անբավարարություն, որոնք անհրաժեշտ են լիպիդների հիդրոլիզի համար:

Լիզոսոմային ֆերմենտների գործառույթի գենետիկ խանգարման դեպքում **անլուծելի լիպիդները** կուտակվում են **լիզոսոմներում**, արդյունքում դրանք **չափերով մեծանում են, ուռչում և պայթում:** Լիզոսոմալ ֆերմենտներն անցնում են ցիտոպլազմա, և բջջը ինքնաքայքայվում է: Քանի որ ուղեղի հյուսվածքներում սֆինգոլիպիդների քանակը շատ է, ուստի դրանց կատաբոլիզմի խանգարումը հանգեցնում է **ուղեղի բջիջների ֆունկցիայի խանգարման և մտավոր հետամնացության:**

Սֆինգոլիպիդոզներ

հիվանդություն	Ֆերմենտ/ֆերմենտի ազդելու տեղը	կլինիկական արտահայտությունները
Թեյ-Սաքսի հիվանդություն	N-ացետիլհեքսոզամինիդազա (հեքսոզամինիդազա A)/գանգլիոզիդ $G_{M2} \downarrow GalNAc$	Մտավոր հետամնացություն, կուրություն, մկանային թուլություն, գանգլիոզիդ G_{M2} -ը կուտակվում է ուղեղում և փայծաղում, մահվաղ հասակում:
Կրաբբեի հիվանդություն	գալակտոցերեբրոզիդազա (β -գալատոզիդազա)/ $Cer \downarrow Gal$	Մտավոր հետամնացություն, միելինի լրիվ բացակայություն, գալակտոզիլ ցերամիդի կուտակում:
Նիման-Պիկի հիվանդություն	սֆինգոմիելինազա/ $Cer \downarrow P$ -խոլին	Լյարդի, փայծաղի մեծացում, մտավոր հետամնացություն, ճակատագրական է վաղ հասակում, սֆինգոմիելինի կուտակում ուղեղում, լյարդում, փայծաղում:
Չոշեի հիվանդություն	գլյուկոցերեբրոզիդազա (β -գլյուկոզիդազա)/ $Cer \downarrow Glc$	Լյարդի, փայծաղի մեծացում, խողովակավոր ոսկրերի էրոզիա, երեխաների շրջանում մտավոր հետամնացություն, գլյուկոզիլցերամիդի կուտակում:

1.14.1. ԼԻՊՈՊՐՈՏԵԻՆՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆՁԱՐՈՒՄՆԵՐԸ

Որոշ մարդկանց մոտ նկատվում են լիպոպրոտեինների փոխանակության ժառանգական խանգարումներ, որոնք հանգեցնում են առաջնային հիպերկամ հիպոլիպոպրոտեինեմիայի: Դրանցից մի քանիսը ներկայացված են ստորև:

1.14.1.1. Դիսլիպոպրոտեինեմիայի տեսակները

Լիպոպրոտեինների մետաբոլիզմի խանգարումը կարող է ուղեկցվել **դիսլիպոպրոտեինեմիայով (լիպոպրոտեինների հարաբերության խախտում)**: Այդ տեսակի պաթոլոգիայի առավել լուրջ ձևերից մեկը **ընտանեկան հիպերխոլեստերինեմիան է**, որը ՑԽԼ-ի ռեցեսսիվ տեղի ունեցած մուտացիայի հետևանք է:

Այդ գենի կառուցվածքում նկարագրված են ավելի քան 300 մուտացիաներ: Հատկապես ծանր հետևանքների կարող են հանգեցնել **գենի տարբեր տեղամասերում խոշոր դելեցիաները**, որոնք խախտում են ռեցեսսիվ սինթեզը և հանգեցնում ՑԽԼ-ի կատաբոլիզմի խանգարման: Եթե դիտվում է նաև ապո B₁₀₀ սպիտակուցի մուտացիա, ապա աթերոսկլերոզի վաղ զարգացման ռիսկի աստիճանն աճում է 10-20 անգամ: Հաճախ ձեռքբերովի շատ հիվանդությունների, օրինակ՝ շաքարային դիաբետի, հիպոթիրեոիդիզմի, երիկամային հիվանդությունների դեպքում լիպոպրոտեինների կազմում կարող են դիտվել նմանատիպ անոմալիաներ:

Հիպոլիպոպրոտեինեմիա

1. Աբետալիպոպրոտեինեմիան ժառանգական հիվանդություն է՝ պայմանավորված արյան պլազմայում β-լիպոպրոտեինների (ՑԽԼ) բացակայությամբ: Պլազմայում լիպիդների (ացիլգլիցերոլների) մակարդակը ցածր է, որը խիլոմիկրոնի և ՇՑԽԼ-ի առաջացման խանգարման հետևանք է: **Ացիլգլիցերոլը** կուտակվում է աղիքներում և լյարդում, խախտված է **ապոսպիտակուց B-ի սինթեզը**:

2. Տենջերի հիվանդությունն կամ α-լիպոպրոտեինի ընտանեկան անբավարարություն: Հիվանդի արյան պլազմայում բացակայում են **ԲԽԼ-ները**, իսկ հյուսվածքներում մեծ քանակությամբ կուտակվում են **խոլեստերոլի եթերներ**: ԲԽԼ-ի բացակայության պայմաններում բացակայում է նաև **ապոսպիտակուց C-II-ը**, որը լիպոպրոտեինլիպազայի ակտիվատոր է: Արդյունքում արյան պլազմայում բարձրանում է նաև ոչ հասուն ԽՄ-ների և ՇՑԽԼ-ների մակարդակը:

Հիպերլիպոպրոտեինեմիա

1. Լիպոպրոտեինլիպազայի ընտանեկան անբավարարություն (I տիպ): Այս վիճակը բնութագրվում է արյան հոսքից խիլոմիկրոնների շատ դանդաղ դուրսբերմամբ, արդյունքում դրանք կուտակվում են արյան մեջ: **ՇՑԽԼ-ի մակարդակը** կարող է նորմայից **բարձր** լինել, իսկ **ՑԽԼ-ի և ԲԽԼ-ի մակարդակները՝ ցածր: Հիվանդությունը սրվում է ճարպերով հարուստ սնունդ ընդունելիս:**

2. Ընտանեկան հիպերխոլեստերոլեմիա (II տիպ): Հիվանդների շրջանում նկատվում է **β -լիպոպրոտեինի (ՑԽԼ) մակարդակի բարձրացում**, որը պայմանավորված է պլազմայում խոլեստերոլի ընդհանուր պարունակության մեծացմամբ: **Հյուսվածքներում կուտակվում է ճարպ (քսանտոմաներ, աթերոմաներ):**

3. Վուժմանի հիվանդություն՝ խոլեստերոլի եթերների պաթոլոգիկ կուտակում, զարգանում է հիպերխոլեստերոլեմիա, որը պայմանավորված է լիզոսոմներում խոլեստերոլի եթերների հիդրոլազայի ակտիվության նվազմամբ:

4. Ընտանեկան հիպերտրիպցիլիցերոլեմիան ենդոգեն ձևով առաջացած տրիպցիլիցերոլների (ՇՑԽԼ) բարձր մակարդակն է: Տրիպցիլիցերոլների մակարդակի բարձրացմանը զուգահեռ մեծանում է խոլեստերոլի կոնցենտրացիան, նվազում է գլյուկոզի նկատմամբ տոլերանտությունը, ՑԽԼ-ի և ԲԽԼ-ի կոնցենտրացիաները նորմայից ցածր են:

Հարցեր «ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԸ» թեմայի վերաբերյալ

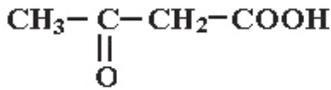
1. Լիպիդային փոխանակության խանգարման ի՞նչ տեսակներ գոյություն ունեն:
2. Որո՞նք են դիսլիպոպրոտեինեմիաների առաջացման պատճառները:
3. Դիսլիպոպրոտեինեմիաների ի՞նչ տեսակներ կան:
4. Հիպո- և հիպերլիպոպրոտեինեմիաների ի՞նչ տեսակներ են հայտնի: Նշել դրանց առաջացման պատճառները և կլինիկական բնութագրերը:

ԼԱԲՈՐԱՏՈՐ ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐ
«ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆ» ԲԱԺՆԻ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ

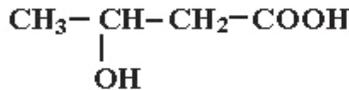
Լաբորատոր աշխատանք № 1

1. Կետոնային (ացետոնային) մարմինների որոշումը

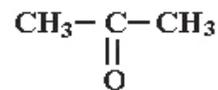
Ացետոնային մարմիններ են՝



ացետոքա-
ցալաքթու



β - հիդրօքսիբուիրատ



ացետոն

*Ացետոնային մարմիններն առաջանում են լյարդում ացետիլ~SCoA-ից, որը ստացվում է ճարպաթթուների β-օքսիդացումից: Նորմալում ացետոնային մարմինների քանակը արյան մեջ 1-3մգ% է, և դրանք մեզում չեն որոշվում: Վիճակը, որը բնորոշվում է արյան մեջ կամ մեզում ացետոնային մարմինների քանակի բարձրացմամբ, համապատասխանաբար կոչվում է **ացետոնեմիա (կետոնեմիա) կամ ացետոնուրիա (կետոնուրիա)**: Ընդհանուր այդ վիճակը կոչվում է **կետոզ** և առաջանում է շաքարախտի, սովի և տոքսիկ հղիության ժամանակ: Կետոզի ոչ հիվանդագին ձևերը հանդիպում են ճարպով հարուստ դիետայի դեպքում, սնունդ ընդունելուց հետո, ծանր ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ժամանակ:*

*β-հիդրօքսիբուիրատի և ացետոացետատի երկարատև արտազատումն առաջացնում է բուֆերային կատիոնների կորուստ, որը հանգեցնում է հիմնային պահեստի հյուծման և **կետոացիդոզի**: Չհսկվող շաքարախտի դեպքում կետոացիդոզը կարող է ճակատագրական հետևանքներ ունենալ:*

Ացետոնային մարմինները՝ որպես էներգետիկ սուբստրատներ, յուրացվում են կմախքային մկանների, սրտի, շարակցական հյուսվածքի կողմից: Ուղեղը յուրացնում է դրանք սովի ժամանակ:

2. Որակական ռեակցիաներ

ա) Լիբենի նմուշ (յոդոֆորմային նմուշ)

Փորձանոթի մեջ լցնել 2մլ մեզ և ավելացնել 3-4 կաթիլ 10%-անոց NaOH, այնուհետև մի քանի կաթիլ Լյուգոլի լուծույթ

(կալիումի յոդիդի և յոդի լուծույթ): Թույլ տաքացնելիս առաջանում է **յոդոֆորմի բևորոշ հոտով բաց դեղնավուն նստվածք**:



բ) Լյուգոլի նմուշ

Հիմնային միջավայրում նատրիումի սիտրոպրուսիդի՝ $[\text{Na}_2(\text{CN})_5\text{NO}] \times 2\text{H}_2\text{O}$ առկայությամբ ացետոնային մարմինները տալիս են **կարմրանարնջագույն գունավորում**, որը խիտ CH_3COOH -ի առկայությամբ վերածվում է **ալ կարմրի**:

Հիմնային միջավայրում սիտրոպրուսիդի հետ նույն գունավորումն է տալիս մեզի նորմալ բաղադրամասը՝ **կրեատինինը, սակայն քացախաթթվի առկայությունից այն դեղնում է և անհետանում**:

Փորձի ընթացքը: Փորձանոթի մեջ լցնել 2մլ մեզ, ավելացնել 3-4 կաթիլ սիտրոպրուսիդի լուծույթ, 3-4 կաթիլ 10%-անոց NaOH, այնուհետև 5-4 կաթիլ խիտ CH_3COOH :

Լաբորատոր աշխատանք № 2

Ընդհանուր խոլեստերինի որոշումն արյան շիճուկում

Էկզոզեն խոլեստերինը՝ 0,3-0,5գ, ներմուծվում է սննդի հետ, իսկ **էնդոզենը՝** սինթեզվում է օրգանիզմում՝ **1 օրում՝ 0,8-2գ**: **խոլեստերինը** հիմնականում սինթեզվում է **յարդում, երիկամներում, մակերիկամներում, զարկերակային պատում**: Առողջ մարդու մոտ արյան շիճուկում ընդհանուր խոլեստերինի քանակությունը **150-250մգ/դլ է**: խոլեստերինի ճարպաթթվային եթերներին բաժին է ընկնում ընդհանուր խոլեստերինի **60-70%-ը, 30-40%-ը ազատ խոլեստերինն է**:

խոլեստերինի քանակության մեծացումն արյան պլազմայում (**հիպերխոլեստերինեմիա**) դիտվում է **աթերոսկլերոզի, շաքարախտի, մեխանիկական դեղնախտի, նեֆրիտի, մենինգիտի դեպքում**: խոլեստերինի քանակության նվազումն արյան մեջ (**հիպոխոլեստերինեմիա**) դիտվում է **սակավարյունության, սովի, տուբերկու-**

լյոզի, կենտրոնական նյարդային համակարգի վնասման, ինսուլինի ներմուծման, քրոնիկական սրտային անբավարարության դեպքում:

Խոլեստերինը քացախանհիդրիդի, ծծմբական թթվի և քացախաթթվի խառնուրդի առկայությամբ ստանում է **կանաչ գունավորում:**

Փորձի ընթացքը: 2,1մլ թիվ 1 ռեակտիվին ավելացնել 0,1մլ չիեմոլիզված շիճուկ: Շիճուկն ավելացնել դանդաղ, այնպես, որ այն հոսի փորձանոթի պատով: Փորձանոթը թափահարել 10-12 անգամ և 20ր տեղավորել թերմոստատում 37⁰C-ում: Որոշում են ՖԷԿ-ով 630-690 նմ ալիքի երկարությամբ (կարմիր լուսազտիչ), 0,5 սմ հաստությամբ կյուվետում թիվ 1 ռեակտիվի դիմաց:

Գրաֆիկի կառուցումը: Խոլեստերինի ստանդարտ լուծույթից պատրաստում են մի շարք նոսրացումներ (տե՛ս աղյուսակ 4):

Աղյուսակ 4.

<i>փ-թի համարը</i>	<i>խոլեստերինի ստանդարտ լուծույթի քանակությունը</i>	<i>թիվ 1 ռեակտիվի քանակությունը մլ-ով</i>	<i>խոլեստերինի քանակությունը</i>	
			<i>մգ-ով</i>	<i>մգ%-ով</i>
1	0,05	2,15	0,09	90
2	0,1	2,1	0,18	180
3	0,15	2,05	0,27	270
4	0,2	2,0	0,36	360
5	0,25	1,95	0,45	450

Խոլեստերինի աշխատանքային ստանդարտ լուծույթները մշակում են այնպես, ինչպես փորձի նմուշները:

Ռեակտիվներ՝

1. **Թիվ 1 ռեակտիվ.** 1 մաս սառցաքացախաթթու, 5 մաս քացախանհիդրիդ, 1 մաս խիտ ծծմբական թթու:

2. **Խոլեստերինի ստանդարտ լուծույթ.** 100 մլ խոլեստերինը լուծում են 100 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայում լցված 2,5մլ քլորոֆորմի մեջ և բացարձակ սպիրտով հասցնում նիշին (1մլ լուծույթը պարունակում է 1,8մգ խոլեստերին):

7. Պրոստագլանդինների վերաբերյալ հետևյալ պնդումներից ո՞րն է ՍԽԱԼ.

- ա) դրանց տեղային ազդման հորմոններ են
- բ) դրանք ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացություններ են
- գ) դրանք առաջանում են արախիդոնաթթվից
- դ) դրանց առաջացման ուղին կոչվում է լիպոքսիգենազային

8. Նշել խոլեստերոլի կենսասինթեզի ճիշտ հարջորդականությունը.

- 1. ացետոացետիլ-CoA
- 2. մևալոնատ
- 3. սկվալեն
- 4. β-հիդրօքսի-β-մեթիլգլուտարիլ-CoA
- 5. լանոստերոլ

- ա) 1.2.4.3.5 բ) 1.4.2.3.5 գ) 1.4.5.2.3 դ) 1.4.2.5.3

9. Ո՞ր հիվանդության պատճառ է α-օքսիդացման խանգարումը.

- ա) Ռեֆսումի հիվանդության
- բ) Թեյ-Սաքսի հիվանդության
- գ) մեթիլմալոնատային ացիդուրիայի
- դ) Նիմանի-Պիկի հիվանդության

10. Ո՞ր դրույթներն են ճիշտ գլյուկոկորտիկոիդների վերաբերյալ.

- 1. դրանց նախորդը խոլեստերոլն է
- 2. դրանք կապվում են սպեցիֆիկ ցիտոպլազմատիկ ռեցեպտորներին
- 3. դրանք կարգավորում են գենային էքսպրեսիան
- 4. դրանք ակտիվացնում են գլյուկոնեոգենեզը

- ա) 1.3.4 բ) 1.2.4 գ) 1.2.3.4 դ) 2.3.4

11. Ո՞ր միացությունն է պարունակում ճարպաթթուներ.

- 1. տրիացիլգլիցերոլը
- 2. ֆոսֆատիդիլխոլինը
- 3. սֆինգոզինը
- 4. խոլեստերոլը

- ա) 1.3.4 բ) 2.4 գ) 1.2 դ) 3.4

12. Ո՞ր լիպոպրոտեիններն են պարունակում 50%-ից ավելի տրիացիլգլիցերոլներ.

- 1. խիլոմիկրոնները
- 2. ՇՑԽԼՊ-ն
- 3. ԲԽԼՊ-ն
- 4. ՑԽԼՊ-ն

- ա) 2.3 բ) 2.4 գ) 1.2 դ) 1.4

13. Ո՞ր ֆերմենտի ակտիվությամբ է պայմանավորված բետա-օքսիդացման արագությունը.

- ա) ացիլ-CoA-սինթազա
- բ) կարնիտին-ացիլտրանսֆերազա I
- գ) կարնիտին-ացիլտրանսֆերազա II
- դ) հիդրօքսիացիլ-CoA-դեհիդրոգենազա

14. Ընտրել ճարպաթթուների կենսասինթեզի վերաբերյալ ճիշտ դրույթները.

1. անհրաժեշտ է մալոնիլ-CoA-ի սինթեզ
2. կատարվում է ցիտոպլազմայում
3. անհրաժեշտ է NADPHH⁺
4. բիոտին-կախյալ պրոցես է
5. անհրաժեշտ են NAD⁺ և FAD

ա) 1.2.3.4 բ) 4.5 գ) 1.2.4 դ) 1.3.5

15. Ո՞ր պնդումն է ՍԽԱԼ ճարպաթթուների կենսասինթեզի վերաբերյալ.

- ա) պրոցեսի ֆերմենտները մուլտիֆերմենտ կոմպլեքսի կազմում են
- բ) անհրաժեշտ է NADPH+H⁺
- գ) միջանկյալ պրոդուկտները կապված են CoASH-ի հետ
- դ) միջանկյալ պրոդուկտները կապված են ԱՓՍ-ի հետ

16. Որ՞ հյուսվածքներում են յուրացվում կետոնային մարմինները.

1. կմախքային մկաններում
2. միոկարդում
3. երիկամներում
4. թոքերում

ա) 2.3 բ) 3.4 գ) 1.3.4 դ) 1.2.3.4

17. 21-հիդրօքսիլազայի անբավարարությունը հանգեցնում է հետևյալ պաթոլոգիայի զարգացման՝

- ա) Ադիսոնի հիվանդության
- բ) վիրիլիզմի
- գ) Իցենգո-Կուշինգի համախտանիշի
- դ) Իցենգո-Կուշինգի հիվանդության
- ե) մակերիկամների երկրորդային անբավարարության

18. Ինչպե՞ս է կարգավորվում ՕՍԳ-CoA-ռեդուկտազայի ակտիվությունը.

1. խոլեստերոլը ակտիվացնում է ՕՍԳ-CoA-ռեդուկտազայի գենի ռեպրեսորներին
2. խոլեստերոլը արգելակում է ՕՍԳ-CoA ռեդուկտազային
3. կովալենտ մոդիֆիկացիայի մեխանիզմով
4. արգելակվում է գլյուկագոնով և ադրենալինով
5. ակտիվանում է ինսուլինով

ա) 1.2.3.4 բ) 2.3.4.5 գ) 1.2.3.5 դ) 1.2.3.4.5

19. Ո՞րն է ընտանեկան հիպերխոլեստերոլեմիայի հիմնական պատճառը.

- ա) ընտանիքում ոչ ճիշտ սնվելը
- բ) սննդով ավելցուկ խոլեստերոլի ընդունումը
- գ) ՑԽԼՊ ռեցեսսորի մուտացիան
- դ) ապո C-II-ի գենի մուտացիան
- ե) LՊ-լիպազայի գենի մուտացիան

20.Կնոջ օրգանիզմում դաշտանադադարից հետո էստրոգենների աղբյուր է՝

- ա) պրոգեստերոնը
- բ) պրոլակտինը
- գ) անդրոստենդիոնը
- դ) տեստոստերոնը
- ե) դիհիդրոտեստոստերոնը

Պատասխաններ՝ 1. գ), 2.գ), 3.դ), 4.դ), 5.դ), 6.դ), 7.դ), 8.բ), 9.ա), 10.գ), 11.գ), 12.գ), 13.բ), 14.ա), 15.գ), 16.դ), 17.բ), 18.դ), 19.գ), 20.գ):

Իրավիճակային խնդիրներ «ԼԻՊԻՂՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆ»
բաժնի վերաբերյալ

1. Հղիին, որը նախկինում ունեցել է մի քանի հղիության ընդհատում, նշակվել է վիտամինային բուժում: Ընտրել այն վիտամինը, որն ապահովում է հղիության նորմալ զարգացումը:

ա)վիտամին D

բ)վիտամին K

գ)վիտամին A

դ)վիտամին E

2. Քսանտոմատոզով տառապող անչափահասի հետազոտությունների արդյունքում հայտաբերվել է ընտանեկան հիպերխոլեստերիեմիա: Երեխայի արյան մեջ ո՞ր լիպոպրոտեինի քանակությունն է բարձրացած:

ա)ՑԽԼ-ն

բ)ՇՑԽԼ-ն

գ)ԲԽԼ-ն

դ)ՄԽԼ-ն

3. Երեխայի ֆերմենտի ֆունկցիայի ժառանգական խանգարման պատճառով գանգլիոզիդը (G_{M2}) կուտակվում է գլխուղեղի լիզոսոմներում, նկատվում է մտավոր զարգացման հետամնացություն, կուրություն, մկանային թուլություն: Ինչպե՞ս է կոչվում այդ հիվանդությունը:

ա)Կրաբբեի

բ)Թել-Սաբսի

գ)Նիման-Պիկի

դ)Ռոշեի

4. Իցենկո-Կուշինգ հիվանդությամբ տառապող հիվանդի արյան մեջ բարձարացած է գլյուկոզի և կետոնային մարմինների քանակությունը: Այս դեպքում ո՞ր կենսաքիմիական մեխանիզմն է հիվանդության գլխավոր պատճառը:

ա)գլիկոլիզը

բ)գլյուկոնեոգենեզը

գ)β-օքսիդացումը

դ)գլյուկոկորտիկոիդների սինթեզի ակտիվության անկումը

ԳԼՈՒԽ 2

ՊԱՐԶ ՍՊԻՏԱԿՈՒՑՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Կենդանի օրգանիզմում ամինաթթուների բացառիկ և առաջնային նշանակությունն այն է, որ դրանցից են սինթեզվում կենսաբանական կյանքի հիմնական գործիքները՝ սպիտակուցները:

Սպիտակուցները բարձրամոլեկուլյար բիոպոլիմերներ են, որոնց մոնոմերները ամինաթթուներ են: Մարդու օրգանիզմի բոլոր սպիտակուցները սինթեզվում են 20 α-ամինաթթուներից և միմյանցից տարբերվում են տվյալ սպիտակուցին բնորոշ ամինաթթվային հաջորդականությամբ: Արդյունքում սինթեզված սպիտակուցները միմյանցից տարբերվում են կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ հատկություններով: Սպիտակուցները կենսաբանական ակտիվ միացություններ են, որոնք հիմնականում ունեն ***կառուցողական, կատալիտիկ, փոխադրիչ, պաշտպանողական (մեխանիկական և իմուն), տրոֆիկ, կծկողական, բուֆերային, ընկալչային, ազդանշանային, անտիգենային, հորմոնալ և գենետիկ (էպիգենոմ) ֆունկցիաներ:***

Սպիտակուցները քանակապես գերակշռում են կենդանի բջշի բոլոր մյուս մակրոմոլեկուլներին և մարդու օրգանիզմի չոր զանգվածի համարյա կեսն են:

Ամինաթթուների դերը կենդանի օրգանիզմում չի սահմանափակվում սպիտակուցի սինթեզին մասնակցությամբ: Դրանցից են առաջանում մի շարք կենսաբանական ակտիվ միացություններ՝ նյարդամիջնորդանյութեր (նեյրոմեդիատորներ) (օր.՝ ԳԱԿԹ), ամինաթթուների ածանցյալ հանդիսացող հորմոններ (օր.՝ ադրենալին), ազոտ պարունակող ոչ սպիտակուցային բնույթի նյութեր (օր.՝ նուկլեոտիդներ, հեմ, խոլին, կրեատին և այլն): Որոշ դեպքերում ամինաթթուները կարող են ունենալ նաև էներգետիկ ֆունկցիա: Մասնավորապես ծանր էներգոէֆիցիտի դեպքում (օր.՝ երկարատև քաղց, քրոնիկական հիվանդություններ) կամ սպիտակուցային սննդակարգին անցնելիս ամինաթթուների կատաբոլիզմի արգասիքները կարող են դառնալ սուրբստրատ ATP-ի սինթեզի համար:

Ասվածից հետևում է, որ կենդանի օրգանիզմում ամինաթթուների փոխանակությունը կարծես կամուրջ է ստեղծում և միմյանց կապում քիմիական տարբեր փոխակերպումներ:

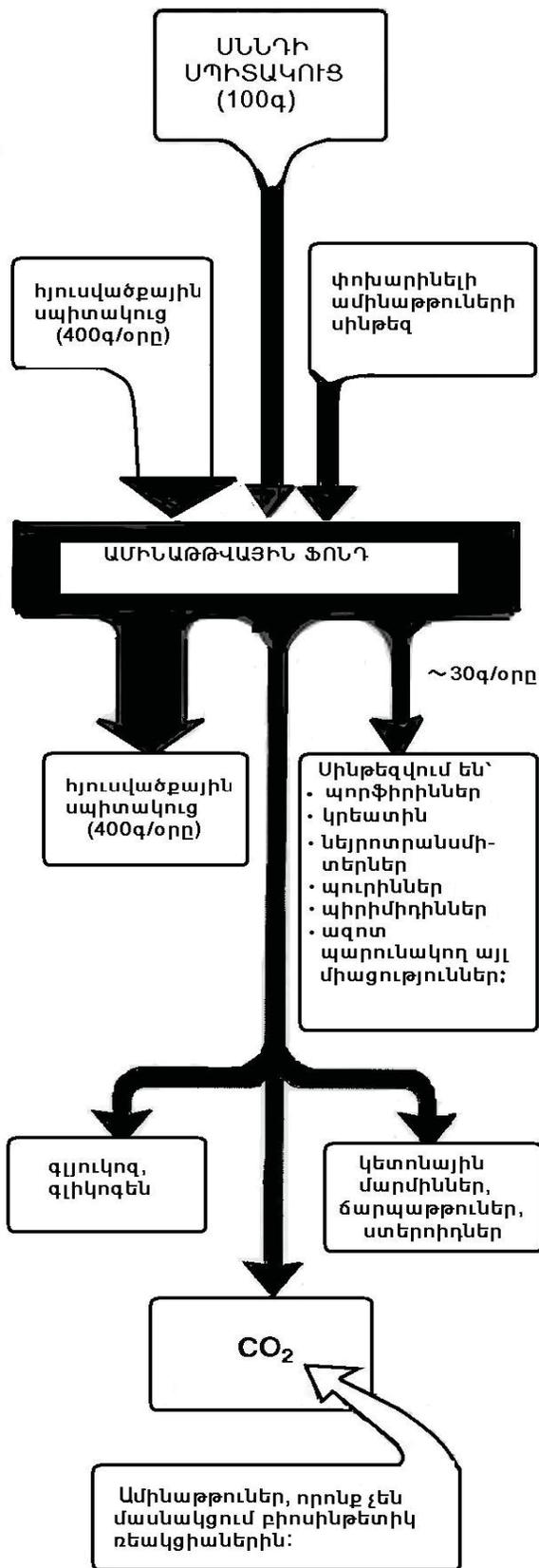
2.1. ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՂՔՅՈՒՐՆԵՐՆ ՈՒ ՕԳՏԱԳՈՐԾՄԱՆ ՈՒՂԻՆԵՐԸ

Օրգանիզմում գոյություն ունի ազատ ամինաթթուների ֆոնդ, որը մոտ 100գ է: Սա բավականին քիչ է, եթե հաշվի առնենք, որ նորմալ կազմվածքով չափահաս մարդու (70 կգ քաշով) կշռի 12 կգ-ը սպիտակուց է: Բջիջներում ազատ ամինաթթուներն առաջանում են սեփական հյուսվածքների (մոտ 400գ) և սննդից ստացված սպիտակուցների (մոտ 100գ) քայքայումից, ինչպես նաև ածխաջրերից սինթեզված ամինաթթուներից (մոտ 30գ): Շատ բջիջներում, բացառությամբ խիստ մասնագիտացվածների (օր.՝ էրիթրոցիտներ), առաջացած ամինաթթուներից սինթեզվում են նոր հյուսվածքային սպիտակուցներ, ինչպես նաև տարբեր կենսաբանական ակտիվ միացություններ՝ կատեխոլամիններ, հեմ և այլն (տե՛ս նկ.2.1):

Ի տարբերություն գլյուկոզի (գլիկոգեն) և ճարպաթթուների (տրիացիլգլիցերոլներ)՝ ամինաթթուներն օրգանիզմում չեն դրսևորվում որևէ հատուկ կուտակումների ձևով: Այդ է պատճառը, որ արտակարգ (էքստրեմալ) իրավիճակներում (օր.՝ երկարատև քաղց, քրոնիկական հիվանդություններ) որպես ամինաթթուների «պահեստ» հանդես են գալիս հյուսվածքների (մասնավորապես մկանային) սպիտակուցները, որոնք օրգանիզմում ամենաշատն են:

Չարկ է նշել, որ չափահաս մարդու օրգանիզմում օրական փոխանակվում է մոտ 400գ սպիտակուց, ընդ որում, անդառնալի քայքայվում է դրանց միայն 1/4-ը (մոտ 100գ), որը վերականգնվում է հիմնականում սննդի սպիտակուցների և օրգանիզմում մասնակորեն սինթեզվող էնդոգեն ամինաթթուների հաշվին:

Այսպիսով, մեր օրգանիզմում ամինաթթուների հիմնական աղբյուրը ***սննդի սպիտակուցներն են:***



Նկ.2.1. Ամինաթթուների աղբյուրները և դրանց հետագա «ճակատագիրը»:

Հարցեր «ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՂԲՅՈՒՐՆԵՐՆ ՈՒ ՕԳՏԱԳՈՐԾՄԱՆ ՈՒՂԻՆԵՐԸ» թեմայի վերաբերյալ

1. Որո՞նք են սպիտակուցների և ամինաթթուների հիմնական ֆունկցիաները:
2. Ի՞նչ է ազատ ամինաթթուների ֆոնդը և որքա՞ն է այն կազմում:
3. Ի՞նչ բաղադրիչներից է կազմված ազատ ամինաթթվային ֆոնդը և ինչի՞ վրա է այն ծախսվում:

2.2. ՍՊԻՏԱԿՈՒՑՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱՐԺԵՔԸ

2.2.1. ԱՉՈՏԱՅԻՆ ՀԱՇՎԵԿԾԻՌ (ԲԱԼԱՆՍ)

Սպիտակուցային փոխանակության վիճակը ճիշտ գնահատելու չափանիշ է ազոտային հաշվեկշիռը: **Ազոտային հաշվեկշիռ** սննդով օրգանիզմ ներմուծված ազոտի քանակի և ազոտային փոխանակության վերջնական արգասիքների՝ գլխավորապես միզանյութի և ամոնիակային աղերի կազմում արտազատվող ազոտի քանակների տարբերությունն է:

Նորմալ սնվելու դեպքում չափահաս առողջ մարդու օրգանիզմում պահպանվում է **ազոտային հավասարակշռություն**, այսինքն՝ ներմուծված ազոտի քանակը հավասարվում է արտազատվող ազոտի քանակին:

Դրական ազոտային հաշվեկշռի դեպքում սննդով օրգանիզմ ներմուծված ազոտի քանակն ավելի է արտազատվողի քանակից, որը բնորոշ է երիտասարդ, աճող օրգանիզմին, հղի կանանց և հյուծող հիվանդություններից ապաքինվողներին, երբ սպիտակուցների սինթեզի պրոցեսները գերակշռում են քայքայման պրոցեսներին:

Բացասական ազոտային հաշվեկշռի դեպքում արտազատվող ազոտի քանակը գերակշռում է ներմուծվողի քանակին: Բացասական ազոտային հաշվեկշիռ դիտվում է տարեց մարդկանց շրջանում, երկարատև քաղցի, սպիտակուցային անբավարարության, հյուծող հիվանդությունների դեպքում և այլն:

2.2.2. ՍՆՆԴՈՒՄ ՍՊԻՏԱԿՈՒՑԻ ՆՈՐՄԱԼ

«Ազոտային հաշվեկշիռ» հասկացությանը սերտորեն առնչվում է սննդում սպիտակուցի նորմայի (չափաբաժնի) խնդիրը:

Փորձերի օգնությամբ Ռուբները հայտնաբերել է սպիտակուցի այն քանակը (23,2գ), որը մշտապես քայքայվում է ոչ սպիտակուցային դիետայի դեպքում (8-10 օր տևողությամբ): Այն կոչվում է Ռուբների «մաշվածության գործակից»: Ազոտային հավասարակշռությունը պահպանելու համար բավական է **30-50գ** սպիտակուց ընդունելը, որը կոչվում է **ֆիզիոլոգիական նվազագույն (մինիմում)**:

Սակայն մարդու առողջությունը և աշխատունակությունը ապահովելու համար սպիտակուցի այդ քանակը բավարար չէ: Հաստատված է, որ սպիտակուցի նորման չափահասի սննդակարգում (ռացիոնում) միջին մտավոր և ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության դեպքում կազմում է օրական **100-120գ** (կենսաբանական միևնույն), ինտենսիվ մտավոր և ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության դեպքում՝ **130-150գ**, մինչև 12 տարեկան երեխաների շրջանում այն **50-70գ** է: Տասներկու տարեկանից բարձր երեխաները պետք է ընդունեն չափահասին համարժեք սպիտակուց:

Նշենք, որ սննդում սպիտակուցի նորման հաշվարկելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել անհատի քաշը, տարիքը, սեռը, մասնագիտությունը, աշխատանքի պայմանները, կլիմայական գործոնները:

Սպիտակուցային փոխանակության վիճակը պայմանավորված է ոչ միայն սննդով ընդունվող սպիտակուցի քանակով, այլև վերջինիս որակական կազմով:

2.2.3. ՍՊԻՏԱԿՈՒՑԱՅԻՆ ՍՆՆԴԻ ԼԻՎՐԺԵՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Էվոլյուցիայի ընթացքում մարդու օրգանիզմը գործնականում կորցրել է մի շարք ամինաթթուներ սինթեզելու հնարավորությունը: Դրանց սինթեզն ընթանում է չափազանց դանդաղ, և անհրաժեշտ է բազմաթիվ ֆերմենտների մասնակցություն, որոնք կողավորվում են տարբեր գեների կողմից: Ակնհայտ է, որ այդպիսի ամինաթթուների սինթեզը կենսաբանորեն աննպատակահարմար է, և օրգանիզմն ավելի «ձեռնտու» է վերջիններս ստանալ սննդի միջոցով: Այդ ամինաթթուները կոչվում են **անփոխարինելի (էսենցիալ)**: Դրանք են՝ **ֆենիլալանինը, մեթիոնինը, թրեոնինը, տրիպտոֆանը, վալինը, լիզինը, լեյցինը, իզոլեյցինը**:

Արգինին և հիստիդին ամինաթթուները չափահասների շրջանում սինթեզվում են բավարար քանակներով, սակայն երեխաների նորմալ աճի և զարգացման համար անհրաժեշտ է վերջիններիս լրացուցիչ ընդունում սննդի միջոցով: Այդ իսկ պատճառով դրանք կոչվում են **մասնակի փոխարինելի**:

Եվս երկու ամիսաթթուներ՝ **թիրոզինը և ցիստեինը**, կոչվում են **պայմանական փոխարինելի**, քանի որ սինթեզվում են անփոխարինելի ամիսաթթուներից: Թիրոզինը սինթեզվում է ֆենիլալանինից, իսկ ցիստեինը՝ մեթիոնինից:

Մնացած ութ ամիսաթթուները հեշտությամբ սինթեզվում են բջիջներում և կոչվում են **փոխարինելի (ոչ էսենցիալ)**: Դրանք են՝ **ասպարտատը, ասպարագինը, ալանինը, գլյուտամատը, գլյուտամինը, գլիցինը, սերինը և պրովինը**:

Չարկ է նշել, որ գոյություն ունի մեկ այլ դասակարգում ևս, ըստ որի՝ տարբերում են **անփոխարինելի, փոխարինելի և կիսափոխարինելի ամիսաթթուներ**: Ըստ այդ դասակարգման՝ **ցիստեին ամիսաթթուն** դասվում է փոխարինելի ամիսաթթուների շարքին, իսկ կիսափոխարինելի են **արգինին, հիստիդին և թիրոզին ամիսաթթուները**:

Կլինիկական ասպեկտներ: Ուշագրավ է, որ անփոխարինելի ամիսաթթուների մեծ պահանջ ունի աճող օրգանիզմը. որևիցե էսենցիալ ամիսաթթվի բացակայություն կարող է հանգեցնել աճի կանգի, որևէ սպեցիֆիկ նյութափոխանակային ուղու խանգարման:

Վտանգավոր է նաև այս կամ այն ամիսաթթվի ավելցուկը, օրինակ՝ սպիտակուցների սինթեզին չմասնակցող ամիսաթթուների քանակի ավելացումը հանգեցնում է ախորժակի կորստի: Մեթիոնին և թիրոզին ամիսաթթուների ավելցուկը արյան մեջ խթանում է մակերիկամների գործառույթը (ֆունկցիան): Որևէ մեկ ամիսաթթվի կոնցենտրացիայի մեծացումը կամ փոքրացումը կարող է փոխել մեկ այլ ամիսաթթվի յուրացումը, օրինակ՝ լեյցին ամիսաթթվի ավելցուկը մրցակցային մեխանիզմով ընկճում է իր կառուցվածքային անալոգների՝ իզոլեյցին և վալին ամիսաթթուների յուրացումը բջիջների կողմից:

Ավելի մանրամասն այս խնդրին կանդրադառնանք յուրաքանչյուր ամիսաթթվի նյութափոխանակությունն ուսումնասիրելիս:

2.2.4. ՍՊԻՏԱԿՈՒՅԻ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱՐԺԵԸԸ

Մարդկանց սննդի սպիտակուցի հիմնական աղբյուրները կենդանական և բուսական ծագում ունեցող սննդանյութերն են:

Ըստ կենսաբանական արժեքի՝ սպիտակուցները լինում են **լիարժեք և ոչ լիարժեք**: **Լիարժեք** այն սպիտակուցն է, որը համապատասխանում է հետևյալ պահանջներին՝

1. այն պետք է պարունակի բոլոր անփոխարինելի ամինաթթուներն օպտիմալ հարաբերություններով,

2. լինի դյուրամարս, հեշտությամբ ենթարկվի պրոտեազաների ազդեցությանը:

Լիարժեք սպիտակուցի **կենսաբանական արժեքը** պայմանականորեն ընդունվում է **100**: Այդպիսիք են ձվի և կաթի սպիտակուցները, իսկ, օրինակ, տավարի մսի սպիտակուցների կենսաբանական արժեքը 98 է: Բուսական ծագման սպիտակուցներից աչքի է ընկնում սոյայի սպիտակուցը, որում բարձր է և՛ սպիտակուցի տոկոսը, և՛ անփոխարինելի ամինաթթուների պարունակությունը:

Ավելի բարձր կենսաբանական արժեք ունեն կենդանական ծագման սպիտակուցները: Բուսական ծագման սպիտակուցները զիջում են վերջիններին, քանի որ ավելի դժվար են մարսվում և հիմնականում աղքատ են լիզին, մեթիոնին և տրիպտոֆան ամինաթթուներից (*հիշենք, որ դրանք էսենցիալ են*): Սակայն եթե սննդակարգում օգտագործվեն բուսական ծագման տարբեր սպիտակուցներ, ապա օրգանիզմը կարելի է համալրել բոլոր անրաժեշտ ամինաթթուներով, օրինակ՝ լոբազգիների սպիտակուցները (կենսաբանական արժեքը 36 է) աղքատ են լիզին ամինաթթվով, բայց հարուստ են տրիպտոֆանով, եգիպտացորենը, ընդհակառակը՝ հարուստ է լիզինով և աղքատ տրիպտոֆանով: Ակնհայտ է, որ եթե սննդակարգում լինեն և՛ եգիպտացորենի, և՛ լոբազգիների սպիտակուցները, ապա մարդու օրգանիզմը կստանա բավարար քանակությամբ անփոխարինելի ամինաթթուներ:

2.2.5. ՄՊԻՏԱԿՈՒՑԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ

Սպիտակուցային անբավարարության դասական օրինակներ են «**կվաշիորկոր**» և «**ալիմենտար մարագմ**» հիվանդությունները: Կվաշիորկորն իր անվանումը ստացել է Կենտրոնական Աֆրիկայում և բառացիորեն թարգմանվում է որպես «ոսկե կամ կարմիր տղա»: Հանդիպում է նաև թարգմանության «լքյալ» տարբերակը:

Նեգրոիդ պոպուլյացիայի ներկայացուցիչների շրջանում մազերը դառնում են կարմրա-շագանակագույն, այստեղից էլ «ոսկե կամ կարմիր տղա» անվանումը: Հիվանդությունը հիմնականում զարգանում է աղքատ երկրներում, որտեղ երեխաները չեն ստանում կաթ կամ մեկ այլ կենդանական սպիտակուց. նրանք հիմնականում սնվում են բանանով և եգիպտացորենով: Հիվանդությանը բնորոշ է աճի կանգը, անեմիան, հիպոպրոտեինեմիան, լյարդի ճարպային դիստրոֆիան: Պակերեասի բջիջների ատրոֆիան հանգեցնում է պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների արտազատման խանգարմանը: Վերջինս էլ հանգեցնում է աղեստամոքսային տրակտում սպիտակուցների մարսողության, հետևաբար և յուրացման խանգարմանը: Ախտահարվում են նաև երիկամները: Բուժման բացակայության դեպքում երեխաների մահացությունը հասնում է 90%-ի: Եթե նույնիսկ երեխաները չեն մահանում, ապա նրանց շրջանում զարգանում է մտավոր անդառնալի դեգեներացիա: Հիվանդությունը բուժելու նպատակով անհրաժեշտ է հիվանդին անհապաղ տալ մեծ քանակությամբ կենդանական ծագման սպիտակուցներ: Օգտակար է նաև սննդի մեջ ավելացնել լիզինի պրեպարատներ:

Կլինիկորեն կվաշիորկորից մոտ 100 անգամ ավելի հաճախ հանդիպում է պրեկվաշիորկորը՝ սպիտակուցային անբավարարության սահմանային վիճակ, որով այժմ ամբողջ երկրագնդում տառապում է 1 միլիարդ մարդ:

Հարկ է նշել նաև, որ ի տարբերություն «կվաշիորկորի»՝ «ալիմենտար մարագմը» բնութագրվում է և՛ սպիտակուցային, և՛ կալորիական անբավարարությամբ:

**Հարցեր «ՍՊԻՏԱԿՈՒՑՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱՐԺԵՔԸ»
թեմայի վերաբերյալ**

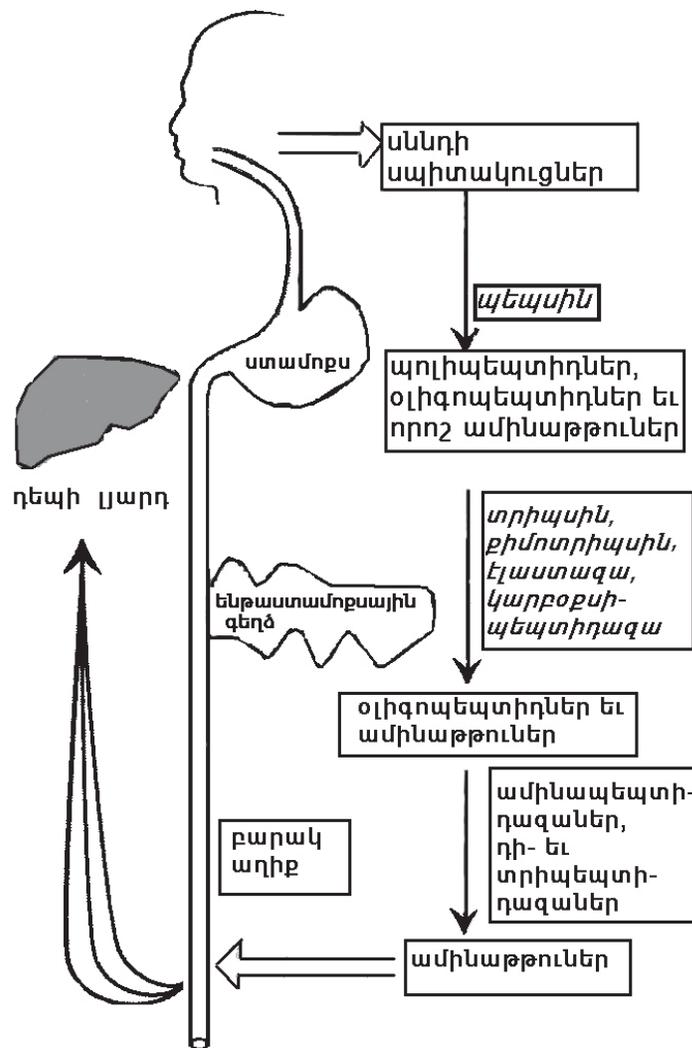
1. Ի՞նչ է ազոտային հաշվեկշիռը: Ազոտային հաշվեկշռի ինչպիսի՞ տարատեսակներ կան:
2. Ի՞նչ է սպիտակուցային նորման և որքա՞ն է այն կազմում:
3. Ինչպիսի՞ն պետք է լինի լիարժեք սպիտակուցը:
4. Որո՞նք են սպիտակուցային անբավարարության ձևերը:

2.3. ՍՊԻՏԱԿՈՒՑՆԵՐԻ ՄԱՐՍՈՂՈՒԹՅՈՒՆԸ

Սպիտակուցների մարսումը կատարվում է աղեստամոքսային տրակտում պեպտիդիդրոլազա (պրոտեազա) ֆերմենտների մասնակցությամբ, որի ազդեցությամբ սպիտակուցները քայքայվում են ամինաթթուների (տե՛ս նկ.2.2):

Ըստ ազդեցության մեխանիզմի՝ պրոտեազաները բաժանվում են 2 խմբի.

1. Էնդոպեպտիդազներ, որոնք պոլիպեպտիդային շղթայի ներսում հիդրոլիզում են պեպտիդային կապերը (դրանցից են պեպտիկ, տրիպսինը, քիմոտրիպսինը, էլաստազան):



Նկ.2.2. Աղեստամոքսային տրակտում պրոտեոլիտիկ ֆերմենտներով սննդի սպիտակուցների քայքայումը:

2. Էկզոպեպտիդազներ, որոնք հիդրոլիզում են ծայրային կապերը: Տարբերակում են՝ կարբօքսիպեպտիդազներ (ճեղքում են C-ծայրից) և ամինապեպտիդազներ (ճեղքում են N-ծայրից):

2.3.1. ՄՊԻՏԱԿՈՒՑՆԵՐԻ ՄԱՐՍՈՂՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՏԱՄՈՔՍՈՒՄ

Սպիտակուցների մարսողությունը սկսվում է ստամոքսում ստամոքսահյուլթի ազդեցությամբ: Ստամոքսահյուլթը ձևավորվում է մի քանի բջիջների համատեղ աշխատանքի արդյունքում:

Ստամոքսում առկա են հետևյալ բջիջները.

ա) Հարպատային (պարիետալ) բջիջներ, որոնք արտադրում են աղաթթու և Կաստլիի ներքին գործոն:

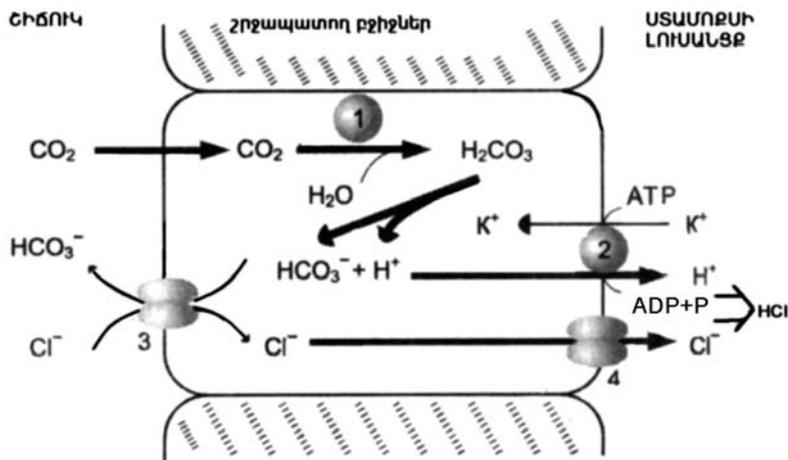
բ) Գլխավոր բջիջներ, որոնք արտադրում են պեպսինոգեն:

գ) Հավելյալ բջիջներ, որոնք արտադրում են մուցին պարունակող լորձ:

դ) Նեյրոսեկրետոր բջիջներ, որոնք արտադրում են կենսաբանորեն ակտիվ միացություններ, հիմնականում հորմոններ:

ե) Ցողունային բջիջներ, որոնք ապահովում են ստամոքսի բջիջների նորացումը:

Աղաթթվի դերը: Ստամոքսում սպիտակուցների մարսողության մեջ մեծ դեր է կատարում աղաթթուն: Ստամոքս անցած սպիտակուցները, գրգռելով ստամոքսապատի ECI-բջիջները (enterochromaffin-like cells՝ նեյրոսեկրետոր բջիջներ), նպաստում են **հիստամինի** և սպիտակուցային բնույթի հորմոնների՝ **գաստրինների** արտազատմանը: Դրանք իրենց հերթին խթանում են HCl-ի և պեպսինոգեն պրոֆերմենտի սեկրեցիան: HCl-ն առաջանում է ստամոքսի պարիետալ բջիջներում մի շարք ռեակցիաների հետևանքով, որոնք ներկայացված են նկ. 2.3-ում:



Նկ.2.3. Աղաթթվի արտազատումը ստամոքսում՝ 1.կարբոնահիդրազա, 2.H⁺/K⁺-ATP-ազա, 3.ամինաթթուների փոխադրող սպիտակուցներ, 4.բլորիդային անցուղի:

HCl-ի կոնցենտրացիան ստամոքսահյուլթում 0,16M է, որի շնորհիվ էլ pH-ի արժեքը 2-ի մոտ է:

Սպիտակուցների մարսողության մեջ աղաթթվի դերը հետևյալն է.

1. Առաջացնում է սպիտակուցների դենատուրացիա:
2. Ունի բակտերիցիդ (մանրէասպան) ազդեցություն:
3. Ապահովում է ստամոքսահյուլթի pH-ը:
4. Ակտիվացնում է պեպսինոգենը:

Պեպսինի դերը: Ստամոքսում սպիտակուցների մարսումը պայմանավորված է պեպսին ֆերմենտով, որը գաստրինի ազդեցությամբ ոչ ակտիվ (գլիմոգեն) ձևով՝ պեպսինոգենի տեսքով, արտադրվում է ստամոքսի գլխավոր բջիջներում: Ստամոքսահյուլթում HCl-ի ազդեցությամբ պեպսինոգենի N-ծայրից պոկվում է 42-ամինաթթվային մնացորդներից կազմված պեպտիդային ֆրագմենտը: Պոլիպեպտիդային շղթայի մնացած մասի կոնֆորմացիոն վերակառուցման հետևանքով ձևավորվում է պեպսին ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնը: HCl-ի ազդեցությամբ առաջացած պեպսինն ավելի ակտիվ է փոխարկերպում պեպսինոգենը պեպսինի. կատարվում է աուտոկատալիզ: Պեպսինն օպտիմալ ակտիվություն է ցուցաբերում pH-ը 1,0-2,0 սահմաններում, որը համապատասխանում է մաքուր ստամոքսահյուլթի pH-ին: Պեպսինը հիդրոլիզում է

արոմատիկ ամինաթթուների՝ ֆենիլալանինի, թիրոզինի, տրիպտոֆանի ամինախմբերով առաջացած պեպտիդային կապերը:

Հարկ է նշել, որ ստամոքսում պեպսինոգենից առաջանում է պեպսինանման ֆերմենտ՝ գաստրիքսին, (օպտիմալ pH-ը՝ 3,0-4,0), որը լրացնում է պեպսինի ազդեցությունը պիլորիկ հատվածում:

Տարիքային առանձնահատկությունները: Կրծքի կաթով սնվող երեխաների ստամոքսում մեծ քանակությամբ արտադրվում է **ռենին** (քիմոզին) ֆերմենտը, որի ակտիվությունը շատ ցածր է (սույնիսկ կարող է բացակայել) մեծահասակների շրջանում: Ռենինը կաթի **կազեին** սպիտակուցից պոկում է գլիկոպրոտեիդային մի հատված՝ կազեինը վերածելով **պարակազեինի**: Պարակազեինը իր հերթին Ca^{2+} -ի իոնների առկայությամբ մակարդում է կաթը՝ դրանով իսկ պահելով այն ստամոքսում՝ սպիտակուցները մարսելու համար: Նորածինների ստամոքսահյուլի pH-ը 3,0-5,0 է, որը օպտիմալ պայման է հատկապես ռենինի ազդեցության համար:

Հետաքրքրական է, որ կաթի այդպիսի մակարդումը հայտնի է որպես **քաղցր մակարդում**, որի ընթացքում կաթնաշաքարը պահպանվում է, և մակարդված զանգվածը ունի քաղցր համ: Դա օգտագործում են պանրի տեխնոլոգիայում, երբ պեպսին ֆերմենտով կաթ են մակարդում:

Կլինիկական ասպեկտներ: Աղեստամոքսային տրակտի տարբեր հիվանդությունների դեպքում ստամոքսում խանգարվում է աղաթթվի և պեպսինոգենի սեկրեցիան, որը հանգեցնում է սպիտակուցների մարսողության խիստ խանգարմանը: Ավելի հաճախ **վնասվում է** HCl-ի սեկրեցիան, իսկ պեպսինի սինթեզի խաթարումը հանդիպում է ստամոքսի լուրջ ախտահարումների դեպքում:

Կլինիկական պրակտիկայում մեծ դեր է հատկացվում ստամոքսահյուլի թթվայնությունը որոշելուն, որը կարևոր ախտորոշիչ նշանակություն ունի (տե՛ս աղ. 4):

Ստամոքսահյուլի թթվայնությունը կարող է լինել բարձր, ցածր կամ ընդհանրապես բացակայել:

Ստամոքսահյուլի թթվայնության բարձրացումը բնորոշ է ստամոքսի կամ 12-մատնյա աղիքի խոցին, ինչպես նաև հիպերացիդ գաստրիտին: Այն ուղեկցվում է այրոցով, լուծով:

Ստամոքսահյուլթի թթվայնության իջեցումը բնորոշ է հիպո-ացիդ, ատրոֆիկ և մի քանի այլ գաստրիտներին: Ատրոֆիկ գաստրիտների դեպքում բացակայում են HCl -ը, և՛ պեպսինը: Այս վիճակը կոչվում է նաև ստամոքսային ախիլիա: Ստամոքսապատի ատրոֆիայի պատճառով խանգարվում է նաև Կաստլիի ներքին գործոնի սինթեզը, որի պատճառով էլ զարգանում է պերնիցիոզ (չարորակ) անեմիա:

Անացիդ վիճակը (ստամոքսահյուլթի pH -ը $>6,0$) վկայում է պարիետալ բջիջների զանգվածային կորստի մասին, որը բնորոշ է ստամոքսի քաղցկեղին:

Ախտորոշիչ կարևոր նշանակություն ունի **ստամոքսահյուլթում կաթնաթթվի առկայությունը**: Նորմայում այն բացակայում է: Ստամոքսահյուլթում կաթնաթթուն առաջանում է կաթնաթթվային բակտերիաների բազմացման հետևանքով ազատ աղաթթվի բացակայության կամ կոնցենտրացիայի նվազման դեպքում: Այս երևույթը նկատվում է նաև ստամոքսի քաղցկեղի դեպքում, երբ քաղցկեղային բջիջներում գլյուկոզն օքսիդանում է անատրոբ ճանապարհով՝ լակտատի առաջացմամբ:

Հարկ է նշել, որ աղեստամոքսային տրակտի հիվանդություններն ախտորոշելու համար, բացի կենսաքիմիական անալիզներից, անհրաժեշտ է անցկացնել էնդոսկոպիկ, ռենտգենաբանական հետազոտություններ, իսկ որոշ դեպքերում պարտադիր է բիոպսիայի կատարումը:

2.3.2. ՍՊԻՏԱԿՈՒՑՆԵՐԻ ՄԱՐՍՈՂՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՂԻՔՆԵՐՈՒՄ

Ստամոքսում առաջացած սննդախյուսը (քիմուսը) տեղափոխվում է 12-մատնյա աղիք (duodenum), որտեղ և շարունակվում է սպիտակուցների մարսողությունը:

Սննդախյուսի ցածր pH -ը, գրգռելով աղիքի պատի լորձաթաղանթի բջիջները, խթանում է սպիտակուցային բնույթի հորմոնի՝ **սեկրետինի** արտազատումը: Վերջինս խթանում է ենթաստամոքսային գեղձից բիկարբոնատների և պանկրեատիկ հյուլթի սեկրեցիան: Աղիքներ անցած HCO_3^- լվիքներում է սննդախյուսը և

չեզոքացնում HCl-ը՝ աղիքների pH-ը դարձնելով հիմնային՝ մոտ 7,0, որը օպտիմալ պայման է պանկրեատիկ ֆերմենտների համար:

Ստամոքսում առաջացած պեպտիդները, անցնելով բարակ աղիք, խթանում են մեկ այլ սպիտակուցային բնույթի հորմոնի՝ **խոլեցիստոկինինի** սինթեզը, որը հանգեցնում է պանկրեատիկ ֆերմենտների արտազատմանը, որոնց ազդեցությամբ էլ աղիքներում կատարվում է սպիտակուցների մարսողություն:

12-մատնյա աղիքում սպիտակուցները մարսվում են տրիպսին, քիմոտրիպսին, էլաստազա, կարբօքսիպեպտիդազա A և B ֆերմենտներով (տե՛ս նկ.2.4):

ա) Պանկրեատիկ ֆերմենտների ակտիվացումը: Ֆերմենտներն արտադրվում են պանկրեասի կողմից ոչ ակտիվ՝ գիմոգեն ձևով (տրիպսինոգեն, քիմոտրիպսինոգեն, պրոէլաստազա, պրոկարբօքսիպեպտիդազա A և B), որոնք, անցնելով աղիքներ, ակտիվանում են մասնակի պրոտեոլիզով՝ վերածվելով տրիպսինի, քիմոտրիպսինի, էլաստազայի, կարբօքսիպեպտիդազա A-ի և B-ի:

Տրիպսինոգենի ակտիվացումը: Տրիպսինոգենն ակտիվանում է աղիքային ֆերմենտ **էնտերոպեպտիդազայի (էնտերոկինազայի) ազդեցությամբ:** Վերջինս տրիպսինի N-ծայրից անջատում է հեքսապեպտիդ, որը հանգեցնում է մուլեկուլի կոնֆորմացիայի փոփոխմանը և տեղի է ունենում ակտիվ կենտրոնի ձևավորում:

էնտերոպեպտիդազայի ֆունկցիան որոշիչ է, քանի որ դրա ազդեցությամբ առաջացած տրիպսինն իրականացնում է մնացած բոլոր ոչ ակտիվ գիմոգենների ակտիվացումը:

Տրիպսինը ցուցաբերում է հարաբերական սուբստրատային սպեցիֆիկություն՝ հիդրոլիզելով հիմնային ամինաթթուների (լիզինի, արգինինի, հիստիդինի) կարբօքսիլ խմբերի մասնակցությամբ առաջացած պեպտիդային կապերը:

Քիմոտրիպսինն առավել ակտիվ հիդրոլիզում է արոմատիկ ամինաթթուների (ֆենիլալանին, թիրոզին, տրիպտոֆան) կարբօքսիլ խմբերով առաջացած պեպտիդային կապերը:

էլաստազան հիդրոլիզում է էլաստինը, օժտված է լայն սուբստրատային յուրահատկությամբ, բայց հատկապես ազդում է գլիցին, ալանին և սերին ամինաթթուների կարբօքսիլ խմբերով առաջացած պեպտիդային կապերի վրա:

Կարբօքսիպեպտիդազա A-ն ցինկ պարունակող ֆերմենտ է, արագ անջատում է C-ծայրային արոմատիկ կամ ալիֆատիկ ամինաթթվային մնացորդները, իսկ **կարբօքսիպեպտիդազա B-ն**՝ արգինինի կամ լիզինի C-ծայրային մնացորդները:

Սպիտակուցների մարսման վերջնական փուլում առաջացած փոքր պեպտիդներն աղիքների լորձաթաղանթի կողմից արտադրվող ամինապեպտիդազա և դիպեպտիդազա ֆերմենտների ազդեցությամբ քայքայվում են ամինաթթուների:

Ամինապեպտիդազաները Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} իոններ պարունակող ֆերմենտներ են, որոնք N-ծայրից ճեղքում են պեպտիդային կապերը: Այս ֆերմենտներից են լեյցինամինապեպտիդազան, ալանինամինապեպտիդազան և այլն:

Դիպեպտիդազաները հիդրոլիզում են միայն դիպեպտիդները, բայց ոչ տրիպեպտիդները:

Այսպիսով, մարսողական պրոտեազաների հաջորդական ազդեցությունն ապահովում է սպիտակուցների լրիվ քայքայումը մինչև ամինաթթուներ:

բ) Բջիջների պաշտպանությունը պրոտեազաների քայքայիչ ազդեցությունից: Ենթաստամոքսային գեղձի բջիջները պաշտպանված են մարսողական ֆերմենտների քայքայիչ ազդեցությունից, քանի որ՝

1. այս ֆերմենտներն առաջանում են ենթաստամոքսային գեղձում **ոչ ակտիվ (գիմոգեն) ձևերով,**

2. պանկրեոցիտներում առկա է **տրիպսին ֆերմենտի արգելակիչ սպիտակուցը**, որը ֆերմենտի վաղաժամ ակտիվացման դեպքում վերջինիս հետ առաջացնում է ամուր կոմպլեքս:

Ստամոքսի և աղիքների բջիջները լորձի շերտով պաշտպանված են պրոտեազաների ազդեցությունից: Պաշտպանիչ ֆունկցիա են կատարում նաև պրոստագլանդինները (PG), որոնք բարելավում են տեղային միկրոցիրկուլյացիան՝ դրանով իսկ նպաստելով ստամոքսի և աղիքների բջիջների ռեգեներացիային: Պրոստագլանդինները գաստրոպրոտեկտոր դեղամիջոցներից են, որոնցից այժմ լայնորեն կիրառվում է **իզոպրոստոլոլը՝ PGE₁-ի սինթետիկ անալոգը:**

գ) Ամինաթթուների ներծծումը: Ազատ ամինաթթուները, որոնք առաջանում են սննդային սպիտակուցների և պեպտիդների հիդրոլիզից, արագ ներծծվում են բարակ աղիքներում: Բարակ աղիքներից ամինաթթուները կա՛մ դռներակով (v.portae) անցնում են անմիջապես լյարդ, կա՛մ տեղային ավշային անոթներից անցնում են ընդհանուր կրծքային լիմֆատիկ ծորան (ductus thoracicus communis), որտեղից էլ՝ ընդհանուր արյան հուն: 15 րոպե հետո ամինաթթուները հայտնվում են արյան մեջ: Դրանց առավելագույն խտությունն արյան մեջ որոշվում է սնունդը ընդունելուց 30-50 րոպե հետո: Նշենք, որ գլյուկոզի և գալակտոզի առկայությունն աղիքների պարունակության մեջ դանդաղեցնում է ամինաթթուների ներծծումը:

Բարակ աղիքների լուսանցքից դեպի էնտերոցիտներ ամինաթթուները ներծծվում են երկու մեխանիզմով՝

- հեշտացված դիֆուզիայով,
- երկրորդային ակտիվ տրանսպորտով:

Յետազոտությունները ցույց են տվել, որ ամինաթթուների ներծծման համար անհրաժեշտ են առնվազն հինգ յուրահատուկ փոխադրող համակարգեր՝

1. կարճ շղթայով չեզոք ամինաթթուների համար (օրինակ՝ ալանին, սերին, թրեոնին),

2. երկար շղթայով չեզոք ամինաթթուների համար (օրինակ՝ վալին, լեյցին, իզուլեյցին, մեթիոնին),

3. հիմնային ամինաթթուների համար (օրինակ՝ լիզին, հիստիդին, արգինին),

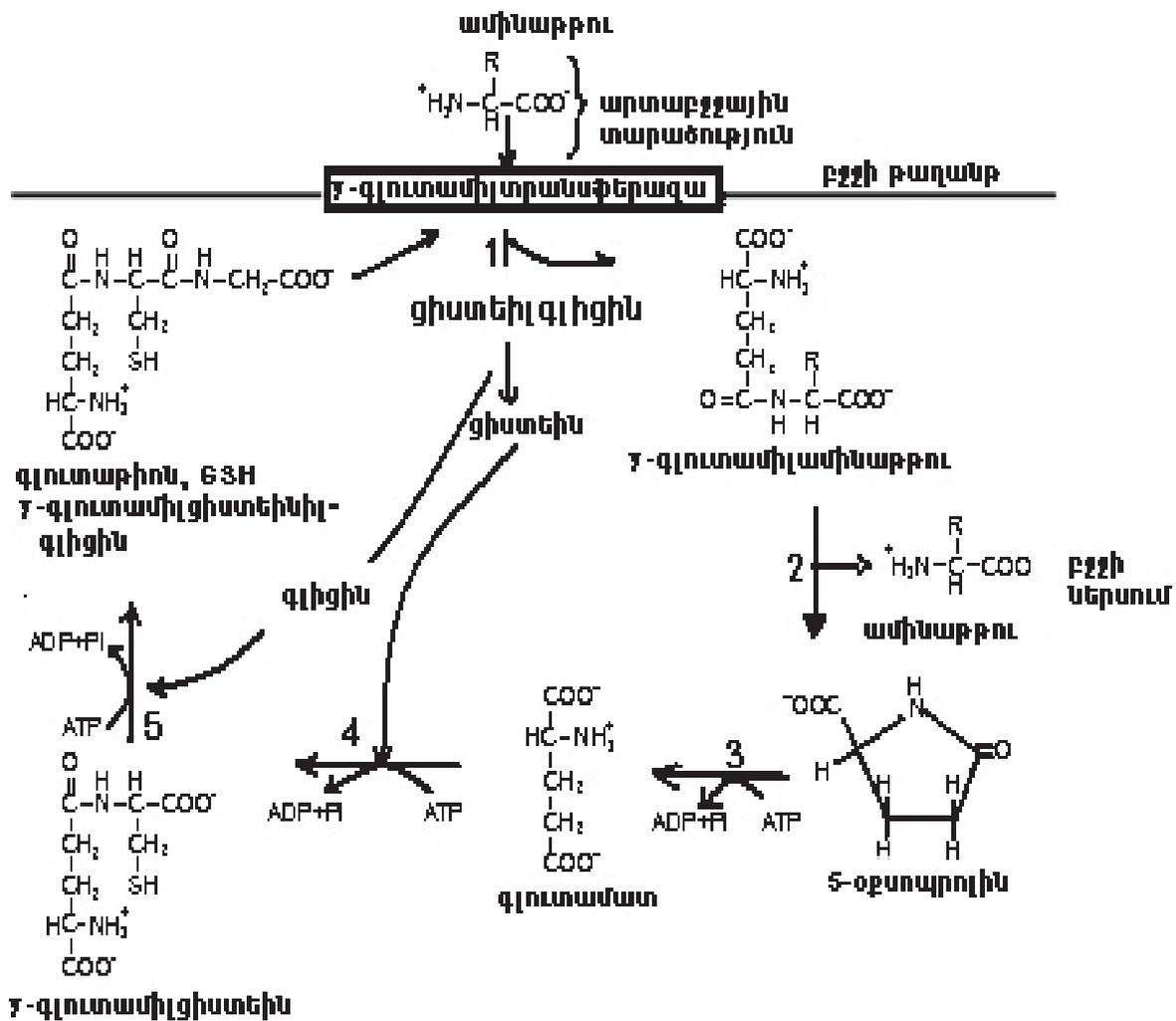
4. թթվային ամինաթթուների համար (օրինակ՝ գլյուտամատ, ասպարտատ),

5. պրովին ամինաթթվի համար:

Ընդ որում, առաջին և երկրորդ խմբերը Na^+ -կախյալ են:

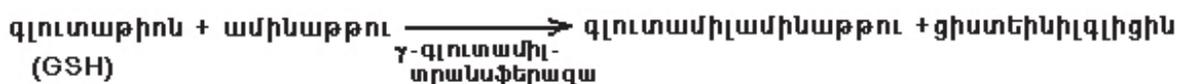
Ամինաթթուները մրցակցում են մեկը մյուսի հետ՝ այդ համակարգերի հետ կապվելու համար: Օրինակ՝ լեյցինի մեծ քանակությունները դանդաղեցնում են իզուլեյցինի և վալինի փոխադրումը:

Առավել լավ է ուսումնասիրված մի շարք ամինաթթուների ներծծման և դրանց փոխադրման մեխանիզմը **ադիբևերում, երիկամներում, ուղեղում**: Դա Մայսթերի (Meister, 1973) կամ γ -գլուտամիլային ցիկլն է, որին մասնակցում են տրիպեպտիդ գլուտաթիոնը (γ -գլուտամիլցիստեինիլգլիցին, GSH) և առնվազն հինգ ֆերմենտներ (տե՛ս նկ.2.5).



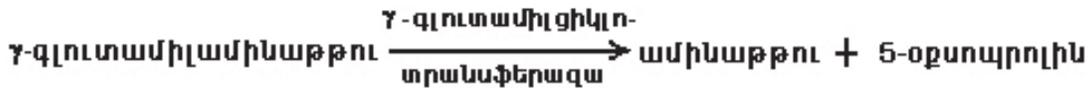
Նկ. 2.5. Ամինաթթուների փոխադրման γ-գլուտամիլային ցիկլը՝ 1. γ-գլուտամիլտրանսֆերազ, 2. γ-գլուտամիլցիկլոտրանսֆերազ, 3. օքսոպրոլինազ, 4. γ-գլուտամիլցիստեին սինթետազ, 5. գլուտաթիոն սինթետազ:

Գլուտաթիոնից γ-գլուտամիլային խումբը փոխադրվում է ներծծվող ամինաթթվի վրա γ-գլուտամիլտրանսֆերազ ֆերմենտով: Բոլոր ամինաթթուները, բացառությամբ պրոլինի, կարող են կատարել γ-գլուտամիլ խմբի ակցեպտորի դեր՝



Ռեակցիայի հետևանքով առաջացած γ-գլուտամիլամինաթթուն և ցիստեինգլիցին դիպեպտիդը փոխադրվում են բջիջ: Հա-

ջորդ փուլում γ -գլուտամիլամինաթթուն γ -գլուտամիլցիկլոտրանսֆերազա ֆերմենտով ճեղքվում է՝ առաջացնելով ազատ ամինաթթու և 5-օքսոպրովին՝



Միաժամանակ առաջին փուլում առաջացած ցիստեիլգլիցինը պեպտիդազայով ճեղքվում է ցիստեինի և գլիցինի: Նշված ռեակցիաների շնորհիվ ամինաթթվի մոլեկուլը հայտնվում է բջջում՝ ի հաշիվ գլուտաթիոնի պեպտիդային կապերի հիդրոլիզի էներգիայի: Ցիկլի հետագա գործունեության համար պահանջվում է գլուտաթիոնի ռեսինթեզ, որը կատարվում է հաջորդաբար ընթացող երեք ռեակցիաների միջոցով. 5-օքսոպրովինը 5-օքսոպրովինազա ֆերմենտով վերածվում է գլուտամատի (1)՝ օգտագործելով ATP-ի էներգիան.



Հաջորդ ռեակցիայում (2) L-գլուտամատը և L-ցիստեինը γ -գլուտամիլցիստեին սինթետազայով միանում են իրար ATP-ի էներգիայի հաշվին՝ առաջացնելով γ -գլուտամիլցիստեին՝



Եվ ցիկլի ավարտման փուլում (3) գլուտաթիոն սինթետազա ֆերմենտով սինթեզվում է գլուտաթիոն՝



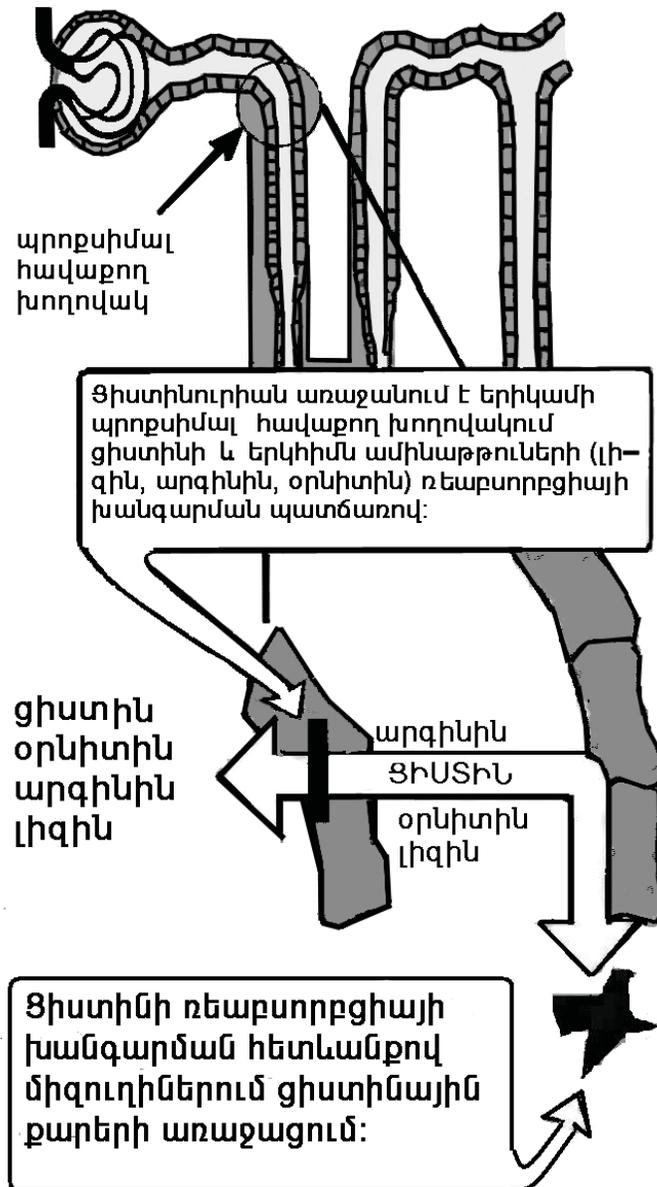
Կլինիկական ասպեկտներ: Սպիտակուցների մարսման, ներծծման և տրանսպորտի խանգարումները: Ախտաբանական որոշ վիճակներում, բացի ամինաթթուներից և պարզագույն պեպ-

տիղներից, աղիքներից արյան մեջ կարող են ներծծվել նաև բնական սպիտակուցներ (դեռևս անհայտ պատճառներով մեծանում է էպիթելիոցիտների թափանցելիությունը), որոնք կարող են օրգանիզմի սենսիբիլիզացիայի պատճառ դառնալ: Օրինակ՝ նկատվում են սննդային սպիտակուցների, կաթի, ձվի նկատմամբ իդիոսինկրազիայի (անտանելիության) դեպքեր: Որոշ բուսական տոքսիններ (աբրին, ռիցին), ինչպես նաև բոտուլիզմի, խոլերայի, դիֆտերիայի տոքսիններն անմիջապես ներծծվում են արյան մեջ: Դիֆտերիայի տոքսինը (ՄՁ 63000) կազմված է երկու ֆունկցիոնալ պոլիպեպտիդներից, որոնցից մեկը բջի մակերեսին միանում է ռեցեպտորին, իսկ մյուսը ներթափանցում է բջիջ՝ խափանելով սպիտակուցների ներբջջային սինթեզը: Թե ինչպես են այդ երկու պեպտիդները հաղթահարում բջի լիպիդային երկշերտը, մնում է չբացահայտված:

Չարկ է նշել, որ լրիվ մարսված սպիտակուցի պրոդուկտները՝ ամինաթթուները, ալերգիկ ռեակցիա առաջացնել չեն կարող, քանի որ զուրկ են անտիգենային հատկություններից:

Սպիտակուցների մարսողության և ներծծման խանգարումներ առաջանում են էնտերիտների դեպքում: Վերջին տարիներին գիտնականների և բժիշկների ուշադրությունը բևեռված է **ցելիակիա կամ ոչ տրոպիկ սպրու** հիվանդությանը, որի դեպքում վնասվում են բարակ աղիքների լորձաթաղանթի բջիջները: Էպիթելիոցիտները սկսում են արտադրել հակամարմիններ հացազգիներում պարունակվող **գլյուտեն** սպիտակուցի նկատմամբ: Առաջացած հակամարմինները աղիքի էպիթելի վրա թողնում են տոքսիկ ազդեցություն, որը հանգեցնում է վերջինիս ախտաբանական փոփոխությունների և ներծծման խանգարման: Չետաքրքրական է, որ ցելիակիան շատ հաճախ հանդիպում է աուտիզմով հիվանդ երեխաների շրջանում: Ամինաթթուների տրանսպորտով պայմանավորված ամենատարածված հիվանդություններից են **ցիստինուրիան և Չարտնուլայի** հիվանդությունը (տե՛ս նկ.2.6.): Վերջինիս

բնորոշ է տրիպտոֆան ամինաթթվի ներծծման խանգարումը: Այս հիվանդությունը բնութագրվում է մտավոր հետամնացությամբ:



Նկ.2.6. Ցիտինուրիայի մեխանիզմը՝ պայմանավորված գենետիկ դեֆեկտով:

Հանդիպում է նաև Մայսթերի ցիկլի 5-օքսոպրովինազա ֆերմենտի ժառանգական բացակայություն, որի դեպքում 5-օքսոպրովինը հեռանում է մեզի միջոցով:

Այսպիսով, ներծծված ամիսաթթուները հայտնվում են արյան մեջ, չներծծվածներն անցնում են հաստ աղիք և ենթարկվում նեխման, իսկ չներծծված սպիտակուցները դուրս են գալիս կղանքով՝ առաջացնելով կրեատորեա (սպիտակուց՝ կղանքի մեջ): Վերջինս կարևոր ախտորոշիչ **մարկեր է (ցուցիչ)** սպիտակուցների մարսման և ներծծման խանգարման դեպքում:

Հարցեր «ՍՊԻՏԱԿՈՒՅՆԵՐԻ ՄԱՐՍՈՂՈՒԹՅՈՒՆԸ»
թեմայի վերաբերյալ

1. Ի՞նչ գործոններ են ազդում ստամոքսում սպիտակուցների մարսողության վրա: Ո՞րն է աղաթթվի և պեպսինի դերը:
2. Ի՞նչ գործոններ են ազդում աղիքներում սպիտակուցների մարսողության վրա:
3. Ինչպե՞ս են ակտիվանում պանկրեատիկ ֆերմենտները:
4. Ո՞ր հորմոններն են կարգավորում սպիտակուցների մարսողությունն աղիքներում (թվարկել) և ինչպե՞ս:
5. Որո՞նք են ամիսաթթուների քայքայման մեխանիզմները աղիքներում:
6. Ինչպե՞ս է ընթանում սպիտակուցների ներծծման գործընթացն աղիքներում: Ո՞ր փոխադրող համակարգերն են գործում:
7. Թվարկել սպիտակուցների մարսողության, ներծծման և տրանսպորտի խանգարումները:

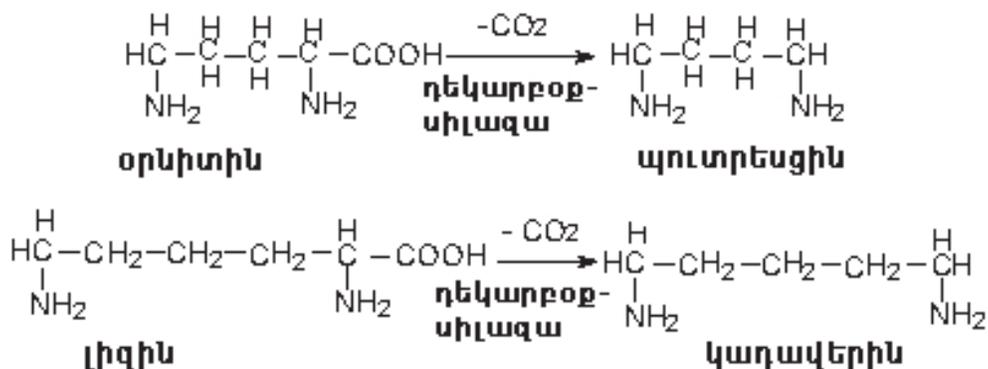
2.4. ԱՄԻՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆՆ ԱՐԴԷՆԵՐԻ ՄԻԿՐՈՖԼՈՐԱՅԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՄԲ

2.4.1. ԱՄԻՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ՆԵՆՈՒՄԸ, ՎՆԱՍԱԶԵՐԾՈՒՄԸ ԵՎ ԹՈՒՆԱԿՈՐ ԱՐԳԱՍԻԷՆԵՐԻ ԴՈՒՐՍԲԵՐՈՒՄԸ ՕՐԳԱՆԻԶՄԻՑ

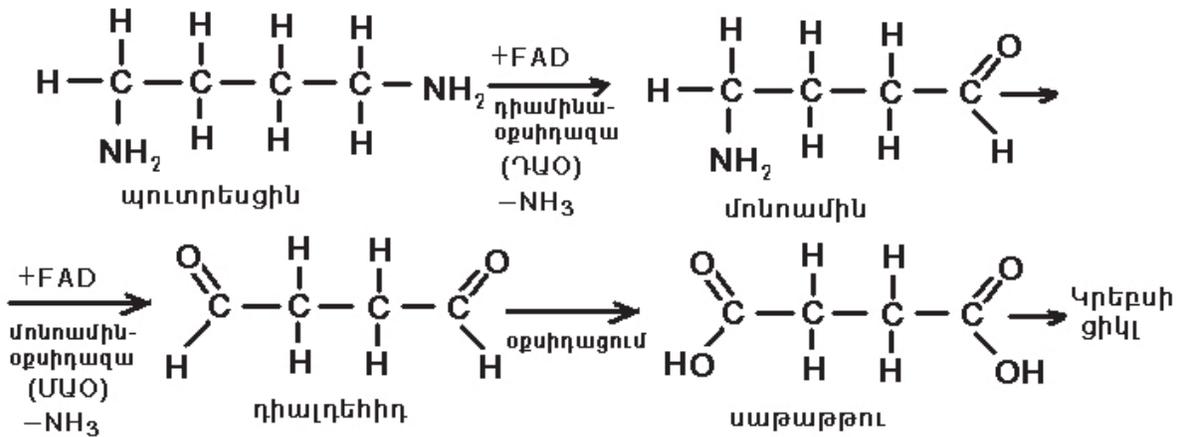
Ամինաթթուները, որոնք չեն ներծծվում բարակ աղիքներում, անցնում են հաստ աղիք, որտեղ օգտագործվում են միկրոֆլորայի կողմից՝ որպես սննդանյութեր: Բակտերիալ ֆերմենտների ազդեցությամբ ամինաթթուներից առաջանում են ինչպես թունավոր (ինդոլ, ֆենոլ, սկատոլ, կրեզոլ, ծծմբաջրածին, մեթիլմերկապտան և այլն), այնպես էլ ոչ տոքսիկ նյութեր (սպիրտներ, ճարպաթթուներ, կետոթթուներ և այլն): Այս պրոցեսն անվանում են **սպիտակուցների նեխում աղիքներում:**

Նեխման պրոցեսի հիմքում ամինաթթուների **դեկարբօքսիլացման** և **դեգամինացման** ռեակցիաներն են:

ա) Դիամինների առաջացումը: Դիամինաթթուներից դեկարբօքսիլացման միջոցով առաջանում են դիամիններ՝ պուտրեցին, կադավերին, որոնք ստացել են նաև «դիակային թույներ» անվանումը: Դիամինների քանակը մեծանում է խոլերայի և սուր աղիքային այլ վարակների դեպքում: Վերջերս բացահայտվել է, որ պուտրեցինն ու կադավերինն օժտված են նաև իմունամոդուլյատոր և հակառուռուցքային հատկություններով: Ստորև ներկայացված են պուտրեցինի և կադավերինի առաջացման ռեակցիաները.

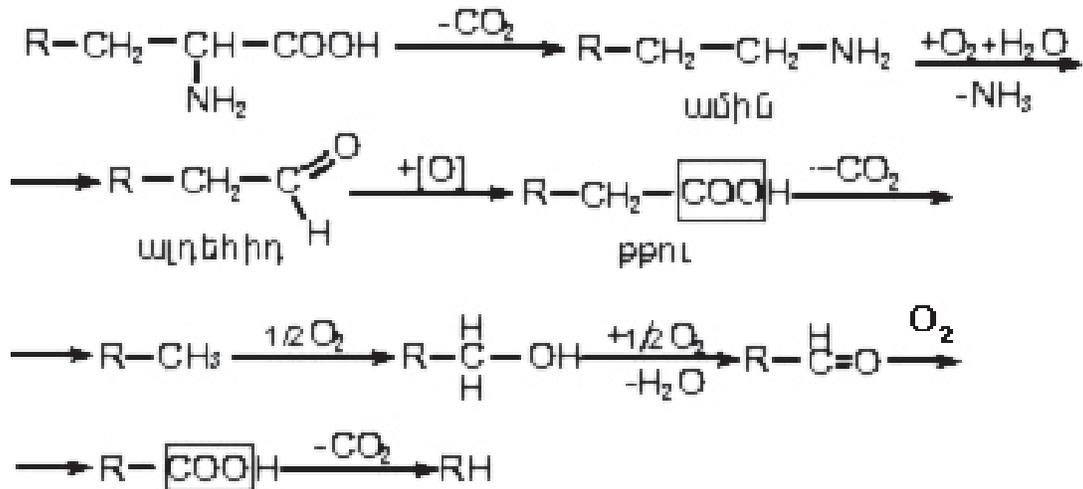


Պայմանականորեն այս դիամինները կոչել են դիակային թույլներ: Դրանք ներծծվում են և վնասագերծվում լյարդում հետևյալ մեխանիզմով՝



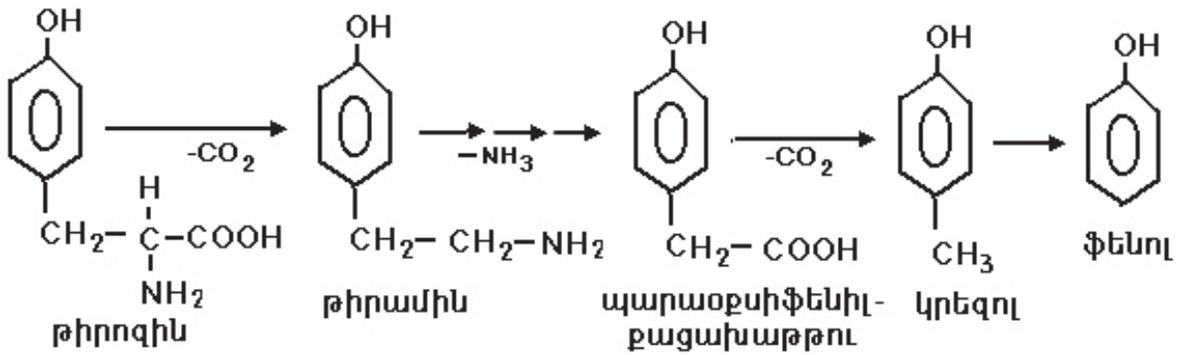
բ) Արոմատիկ ամինաթթուների նեխումը: Արոմատիկ ամինաթթուներից (ֆենիլալանին, թիրոզին, տրիպտոֆան) դեկարբօքսիլացման հետևանքով առաջանում են համապատասխան ամիններ՝ ֆենիլէթիլամին, պարա-հիդրօքսիֆենիլէթիլամին (թիրամին), ինդոլէթիլամին (տրիպտամին):

Աղիքներում արոմատիկ ամինաթթուների նեխման պրոցեսի մեխանիզմը

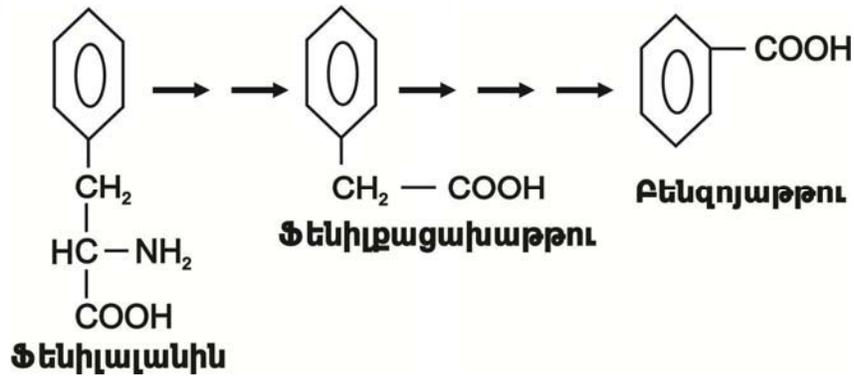


Ստորև ներկայացված են արոմատիկ ամինաթթուների նեխման ռեակցիաները:

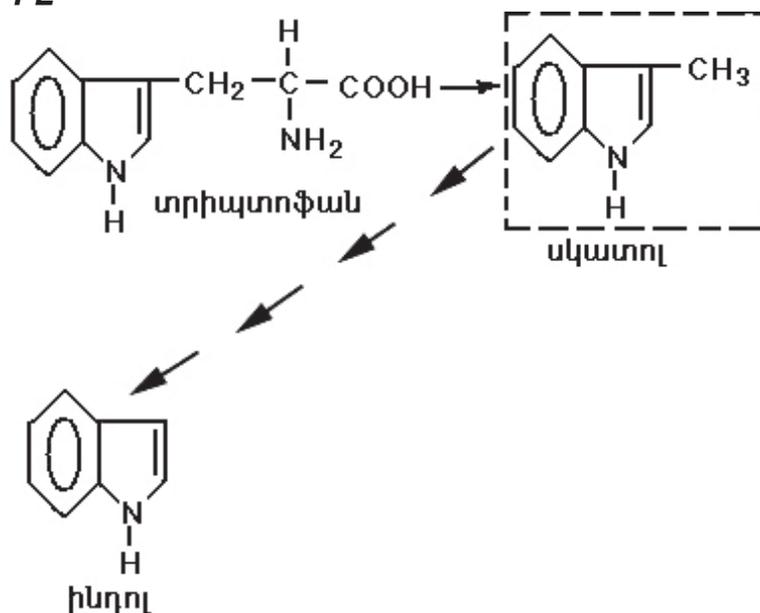
1) Թիրոզինի նեխման ռեակցիաները.



2) Ֆենիլալանինի նեխումից առաջանում է ֆենիլբացախաթթու և բենզոյական թթու.



3) Տրիպտոֆանի նեխման պրոցեսում առաջանում են հետևյալ արգասիքները.



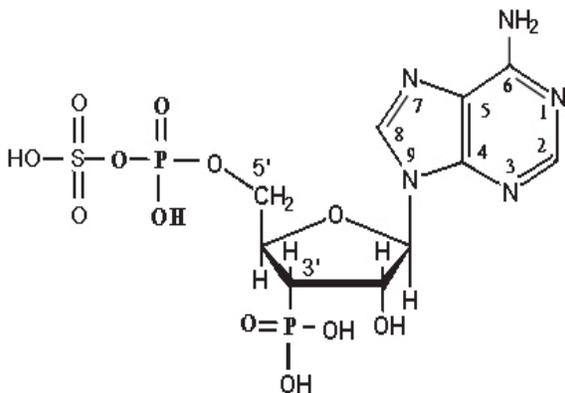
գ) Վնասագերծումը և թունավոր արգասիքների դուրսբերումը օրգանիզմից: Ամինաթթուների՝ աղիքներում մանրէների ազդեցությամբ քայքայման արգասիքները (թույները) կարող են հեռանալ կղանքով, իսկ որոշ մասը՝ ներծծվել և ստորին սինտրակով (v. cava inferior) անցնել լյարդ, որտեղ վնասագերծվում են (դետոքսիկացիա) մի շարք ռեակցիաներ: Լյարդում վնասագերծման ռեակցիաների ցանկը բազմազան է, այն հնարավորություն ունի վնասագերծելու ոչ միայն էնդոգեն, այլև էկզոգեն թույները՝ քսենոբիոտիկներ, դեղամիջոցներ և այլ թույներ: Տարբերում են նյութերի վնասագերծման երկու փուլ՝

1. մոդիֆիկացիա,

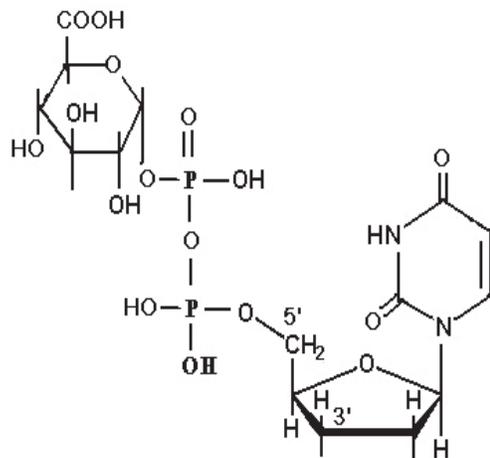
2. կոնյուգացիա:

Մոդիֆիկացիայի փուլում cytP_{450} -ի և NADPHH^+ -ի մասնակցությամբ կատարվում է նյութերի հիդրօքսիլացում միկրոսոմալ շղթայով, որի հետևանքով հիդրոֆոբ նյութերը դառնում են լուծելի: **Երկրորդ փուլում** կատարվում են **կոնյուգացման ռեակցիաները՝** գլյուկուրոնաթթվի, ծծմբական թթվի, ամինաթթուների և գլուտաթիոնի հետ ոչ տոքսիկ, զույգ միացությունների առաջացման միջոցով, որոնք հեռացվում են օրգանիզմից: Նշենք, որ կոնյուգացմանը մասնակցող գլյուկուրոնաթթուն և ծծմբական թթուն ներկայացված են ուրիդիլիդիֆոսֆոգլյուկուրոնաթթվի (UDP-գլյուկուրոնատ) և 3՝-ֆոսֆոադենոզին-5՝-ֆոսֆոսուլֆատի (ՖԱՖՍ) ակտիվ ձևերի տեսքով:

Ստորև ներկայացված են վնասագերծման ռեակցիաները.

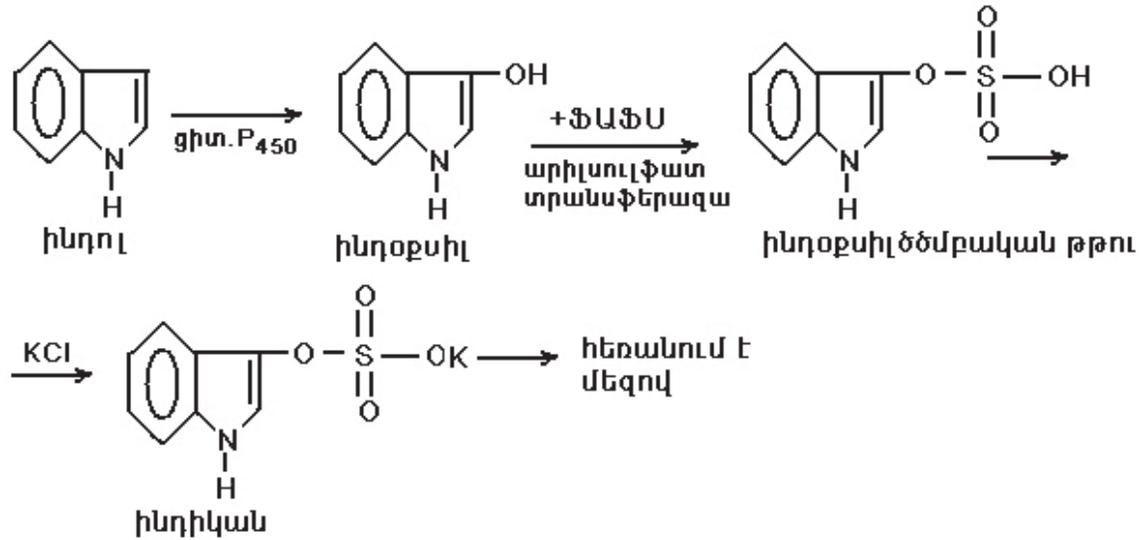


3՝-ֆոսֆոադենոզին-5՝-ֆոսֆոսուլֆատ (ՖԱՖՍ)

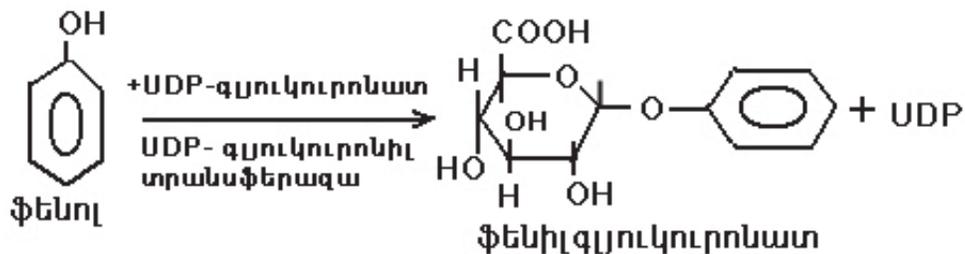
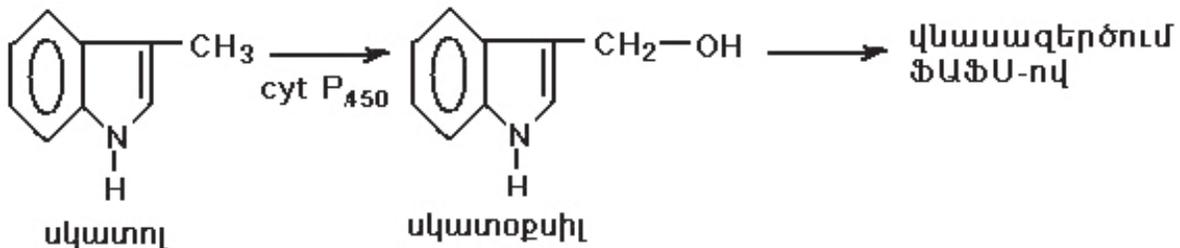


UDP-գլյուկուրոնատ (Ուրիդիդատ)

Օրինակներ՝

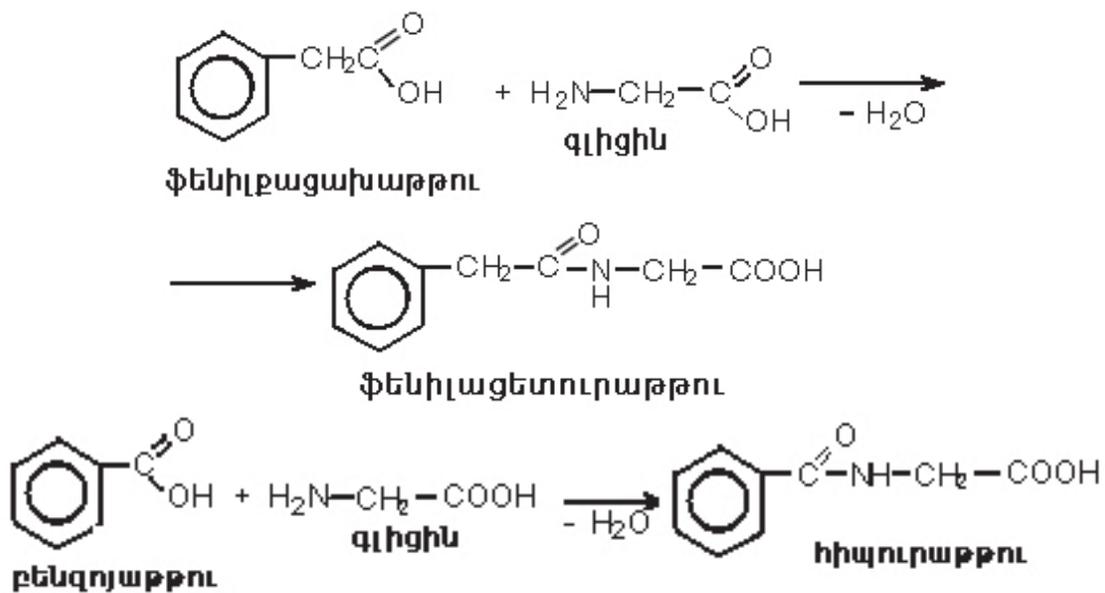


Նմանատիպ եղանակով վնասագերծվում է նաև տրիպտոֆանի նեխման մյուս արգասիքը՝ սկատոլը.



Վնասագերծման արգասիքները՝ գլյուկոսիդները և սուլֆատները, օրգանիզմից հեռանում են մեզի միջոցով: Ինդիկանի (ինդոքսիլսուլֆատի K^+ -ական աղը) շատացումը մեզում վկայում է լյարդի վնասագերծման ֆունկցիայի իստենսիվացման մասին:

Մի շարք արոմատիկ կյուրեր, որոնք մինչև վերջ չեն քայքայվում օրգանիզմում և իրենց ֆիզիկական հատկություններով (չլուծվող և դժվար լուծվող կյուրեր) դժվար են հեռանում օրգանիզմից, նույնպես ենթարկվում են լյարդում կոնյուգացման ռեակցիաների: Դրանց կոնյուգացումն ընթանում է ամինաթթուների (գլիցին, գլուտամին) միջոցով՝



Կլինիկական ասպեկտները: Լյարդի վնասագերծման ֆունկցիան որոշող լավագույն թեստերից է բենզոյաթթվային ծանրաբեռնվածությունը՝ Կվիկի փորձանմուշ (պրոբա): Per os ճանապարհով հիվանդին տալիս են բենզոյաթթու և օրական մեզում որոշում են հիպուրաթթվի (ձիաթթվի) քանակը: Գլիցինը և գլուտամինը այս ճանապարհով օրգանիզմից հեռացնում են նաև ամինաթթվային ազոտը:

Այսպիսով, մարսողության հետևանքով սպիտակուցների հիդրոլիզի արգասիքները՝ ազատ ամինաթթուները և պարզագույն պեպտիդները, ներծծվում են օրգանիզմում, իսկ դրանց որոշ մասը ենթարկվում է մանրէների քայքայիչ ազդեցությանը: Ազատ ամինաթթուները, հայտնվելով արյան մեջ, առաջին հերթին մուտք են գործում լյարդ, որտեղ և դրանք փոխանակվում են:

Հարցեր «ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՓՈՒՍԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆՆ ԱՂԻՔՆԵՐԻ ՄԻԿՐՈՖԼՈՐԱՅԻ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅԱՄԲ» թեմայի վերաբերյալ

1. Որո՞նք են ամինաթթուների նեխման հիմնական ուղիները աղիքներում:
2. Ինչպե՞ս է կատարվում դիամինների նեխումը աղիքներում:
3. Ինչպե՞ս է կատարվում արոմատիկ ամինաթթուների նեխումը աղիքներում:
4. Որո՞նք են ամինաթթուների վնասագերծման հիմնական ուղիները:

2.5. ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՈՐԴԻՆԵՐԸ

ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԿԱՏԱԲՈԼԻՉՍՐԸ

Սպիտակուցների մարսողության հետևանքով առաջացած ամինաթթուները, անցնելով բջիջ, ենթարկվում են կատաբոլիկ և անաբոլիկ փոխակերպումների: Ամինաթթուների գերակշիռ մասի կատաբոլիզմը սկսվում է ամինախմբի անջատմամբ: Ամինաթթուները կորցնում են ամինախումբը 2 եղանակով՝

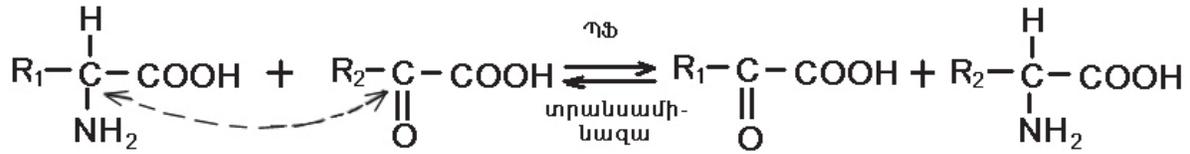
- 1. տրանսամինացման,**
- 2. դեզամինացման:**

2.5.1. ՏՐԱՆՍԱՄԻՆԱՑՈՒՄ

Տրանսամինացումն առաջին անգամ հայտնաբերվել է 1937-ին Բրաուշտեյնի և Կրիցմանի կողմից: **Տրանսամինացումը α -ամինախմբի միջնուլեկուլային տեղափոխման ռեակցիան է ամինաթթվից α -կետոթթվի վրա, որի հետևանքով առաջանում է նոր ամինաթթու և նոր կետոթթու:** Ռեակցիայի ընթացքում ամոնիակ՝ որպես միջանկյալ պրոդուկտ, չի առաջանում: Տրանսամինացման ռեակցիաները դարձելի են (K_m մոտ 1,0 է) և համընդհանուր բոլոր կենդանի օրգանիզմների համար: Տեսականորեն տրանսամինացման ռեակցիաները հնարավոր են ցանկացած ամինա- և կետոթթվի միջև, բայց առավել ինտենսիվ են ընթանում, երբ դրանցից մեկը դիկարբոնաթթու է: Այս ռեակցիաները կատալիզվում են ամինատրանսֆերազա (տրանսամինազա) ֆերմենտներով, որոնց կոֆերմենտն է պիրիդոքսալֆոսֆատը (ՊՖ): Էուկարիոտների բջիջներում տրանսամինազաները հայտնաբերված են ինչպես ցիտոզոլում, այնպես էլ միտոքոնդրիումում և միմյանցից տարբերվում են ֆիզիկաքիմիական հատկություններով: Մարդու բջիջներում հայտնաբերված են 10-ից ավելի ամինատրանսֆերազաներ, որոնք ցուցաբերում են սուբստրատային տարբեր առանձնահատկություններ:

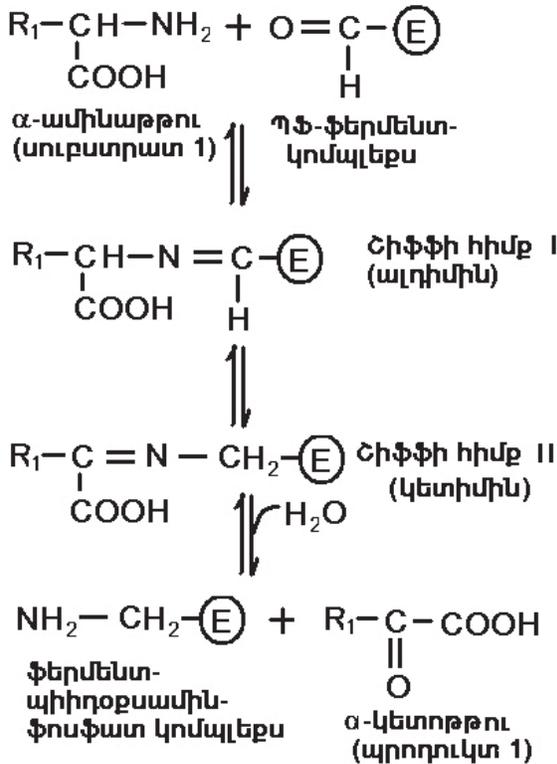
Տրանսամինացման կարող են ենթարկվել գրեթե բոլոր ամինաթթուները, բացառությամբ **լիզինի, թրեոնինի և պրուլինի:**

Տրանսամինացման ռեակցիայի սխեման ներկայացված է ստորև՝

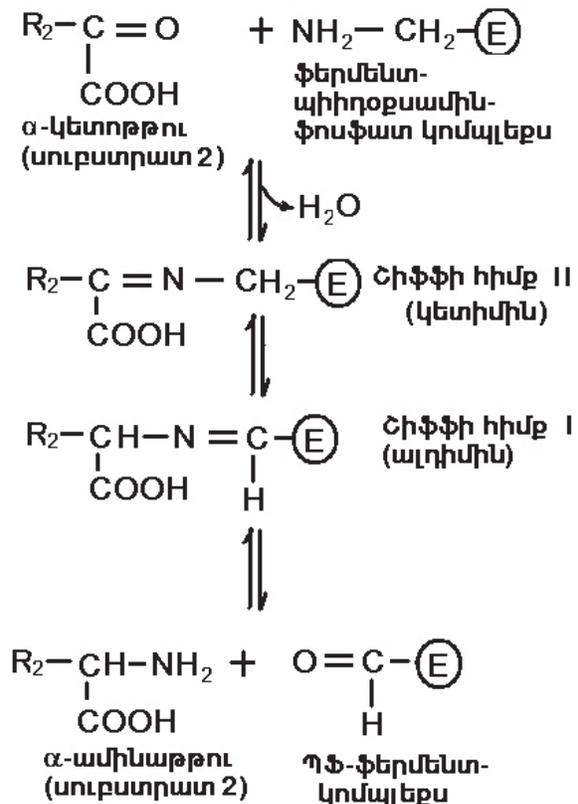


Առավել հաճախ տրանսամինացման ռեակցիաներին են մասնակցում այն ամինաթթուները, որոնց քանակը բջջում գերակշռող է՝ **գլյուտամատը, ալանինը, ասպարտատը** և իրենց համապատասխան α -կետոթթուները՝ **α -կետոգլյուտարատը, պիրովատը և օքսալուացետատը**: Ամինախմբերի հիմնական դոնորը **գլյուտամատն է**, իսկ ակցեպտոր՝ **α -կետոգլյուտարատը**, որի հետևանքով ցիտոզոլում առաջանում է գլյուտամինաթթու, որը կարող է ամինախումբն ուղղել կամ դեպի որոշակի բիոսինթետիկ ուղիներ, կամ կատարելիզմի կողմը՝ ազոտային փոխանակության վերջնական պրոդուկտ՝ ամոնիակի առաջացմամբ, որը դուրս է բերվում օրգանիզմից:

1-ին փուլում՝

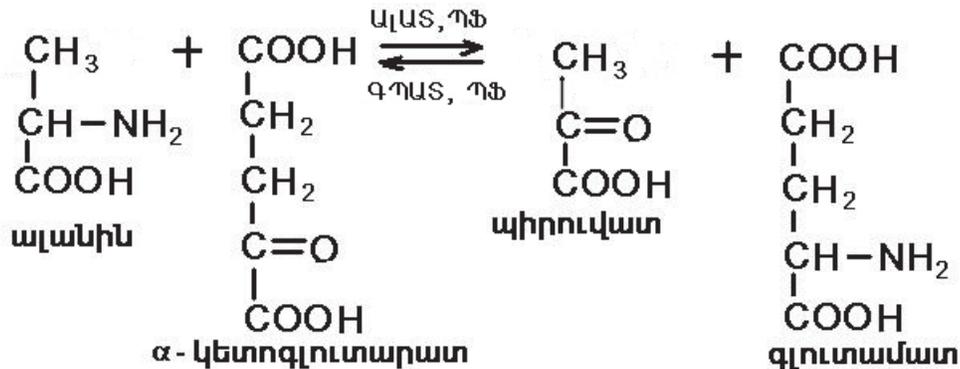


2-րդ փուլում՝

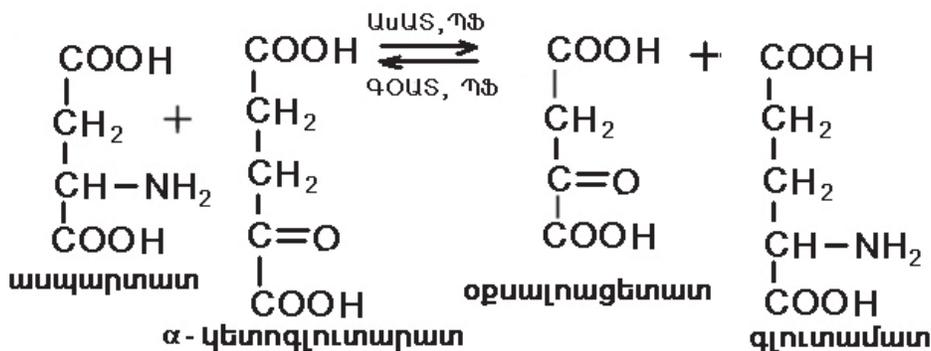


Յիմնական տրանսամինազաներն են.

1. **ԱԼԱՏ (ալանինամինատրանսֆերազա)**. կատալիզում է **ալանինի և α -կետոգլուտարատի** միջև ընթացող ռեակցիան: Այս ֆերմենտը լոկալիզացված է տարբեր օրգանների բջիջների **ցիտոզոլում**, բայց ամենաշատը **լյարդի և սրտամկանի** բջիջներում:



2. **ԱսԱՏ (ասպարտատամինատրանսֆերազա)**. կատալիզում է **ասպարտատի և α -կետոգլյուտարատի** միջև ընթացող ռեակցիան: Այս ֆերմենտը լոկալիզացված է տարբեր օրգանների բջիջների և՛ **ցիտոզոլում**, և՛ **միտոքոնդրիումներում**, հիմնականում հանդիպում է **սրտամկանի և լյարդի** բջիջներում:



Տրանսամինազման կենսաբանական նշանակությունը

Տրանսամինազման ռեակցիաները կարևոր դեր են կատարում ամինաթթուների բիոսինթեզի և քայքայման մեջ: Մի կողմից տրանսամինացումը **փոխարինելի ամինաթթուների կենսասինթեզի վերջնական փուլ է**, մյուս կողմից՝ **ամինաթթուների կատաբոլիզմի սկզբնական փուլը**: Կատաբոլիզմի արդյունքում առաջացած կետոթթուներն օքսիդանում են Կրեբսի ցիկլում և կարող են օգտագործվել գլյուկոզի կամ կետոնային մարմինների սինթեզում: Տրանս-

ամինացման դեպքում **ամինաթթուների քանակը բջջում չի փոխվում:**

Կլինիկական ասպեկտներ: **Տրանսամինազաների դիագնոստիկ նշանակությունը:** Որոշ հիվանդություններ ախտորոշելու նպատակով կլինիկական պրակտիկայում լայնորեն կիրառվում է արյան շիճուկում ԱսԱՏ և ԱլԱՏ ֆերմենտների ակտիվության որոշումը:

Նորմայում վերոհիշյալ ֆերմենտների ակտիվությունն արյան մեջ շատ ցածր է և 5-40 միավոր/լ է: Համապատասխան օրգանի բջիջների վնասման դեպքում ֆերմենտները դուրս են գալիս արյուն, որտեղ դրանց ակտիվությունը մեծանում է: ԱսԱՏ և ԱլԱՏ ֆերմենտներն ավելի ակտիվ են լյարդի ու սրտի բջիջներում, ավելի թույլ՝ այլ հյուսվածքներում (օրինակ՝ կմախքային մկաններում), հետևաբար այս ֆերմենտները նշված օրգանների հիվանդությունների ախտորոշման **մարկերներ (ցուցիչներ) են:** Նշենք, որ սրտամկանում ԱսԱՏ-ի ակտիվությունը գերազանցում է ԱլԱՏ-ի ակտիվությանը, իսկ լյարդում՝ հակառակը:

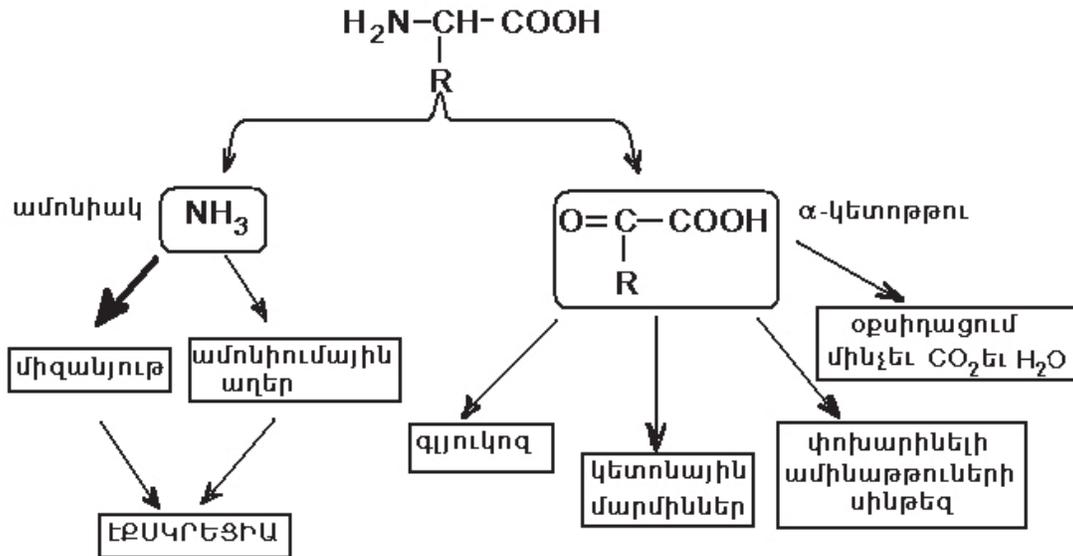
ԱլԱՏ-ի և ԱսԱՏ-ի ակտիվությունները մեծանում են սրտամկանի ինֆարկտի, հեպատիտների և լյարդի ցիռոզի դեպքում:

Կլինիկայում ախտորոշելու նպատակով կիրառվում է «դե Ռիտիսի» գործակիցը, որն ԱսԱՏ/ԱլԱՏ հարբերությունն է: Նորմայում այն հավասար է $1,33 \pm 0,42$ -ի: Սրտամկանի ինֆարկտի դեպքում «դե Ռիտիսի» գործակիցը կտրուկ մեծանում է (նորմայի համեմատ 4-5 անգամ), քանի որ ԱսԱՏ-ի ակտիվությունը բարձրանում է 8-10 անգամ, իսկ ԱլԱՏ-ինը՝ 1,5-2 անգամ:

Հեպատիտների դեպքում գործակիցը նվազում է (նորմայի համեմատ 2-4 անգամ), քանի որ ԱլԱՏ-ի ակտիվությունը մեծանում է 8-10 անգամ, իսկ ԱսԱՏ-ինը՝ 2-4 անգամ: Սակայն լյարդի ցիռոզի դեպքում գործակիցը մեծանում է, քանի որ հյուսվածքների նեկրոզի դեպքում արյուն են դուրս գալիս ԱսԱՏ-ի և՛ ցիտոզոլային, և՛ միտոքոնդրիալ ֆրակցիաները, որը նկատվում է թե՛ լյարդի ցիռոզի, թե՛ սրտամկանի ինֆարկտի դեպքում:

2.5.2. ԴԵՉԱՄԻՆԱՑՈՒՄ

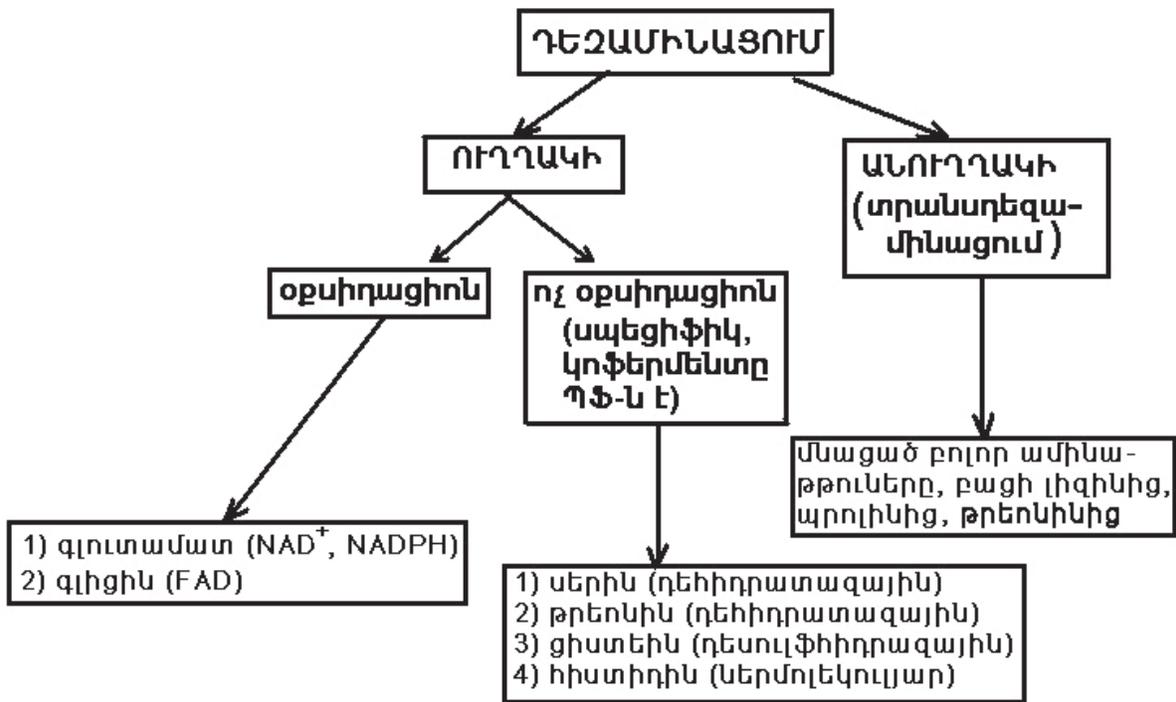
Դեզամինացումն ամինախմբի անջատումն է ամոնիակի ձևով: Ամինաթթուների դեզամինացման ընդհանուր սխեման ներկայացված է նկ.2.7-ում:



Նկ. 2.7. Ամինաթթուների դեզամինացման արգասիքների «ճակատագիրը»:

Տարբերում են դեզամինացման մի քանի տեսակներ (տե՛ս նկ.2.8)՝

1. ուղղակի, որը լինում է՝
 - օքսիդացիոն,
 - ոչ օքսիդացիոն, որն էլ իր հերթին ունի հետևյալ ձևերը՝
 - հիդրոլիտիկ,
 - ներմուլեկուլային,
 - վերականգնողական,
2. անուղղակի (տրանսդեզամինացում):



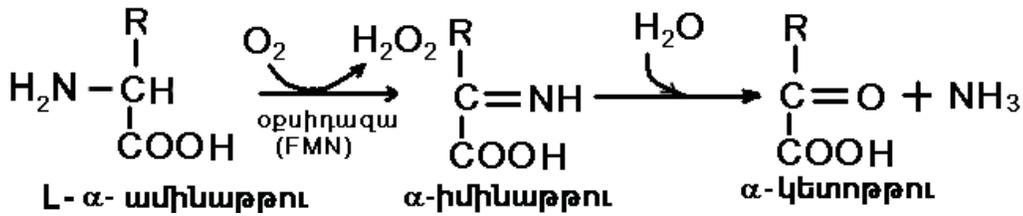
Նկ.2.8. Ամինաթթուների դեզամինացման ընդհանուր սխեման (ուղիները) մարդու օրգանիզմում:

Նշենք, որ մարդու օրգանիզմում ընթանում են տրանսդեզամինացումը, օքսիդացիոն դեզամինացումը և սպեցիֆիկ դեզամինացման տարբեր տեսակները, իսկ հիդրոլիտիկ և վերականգնողական դեզամինացումները՝ բույսերում և միկրոօրգանիզմներում:

1. Ուղղակի դեզամինացում

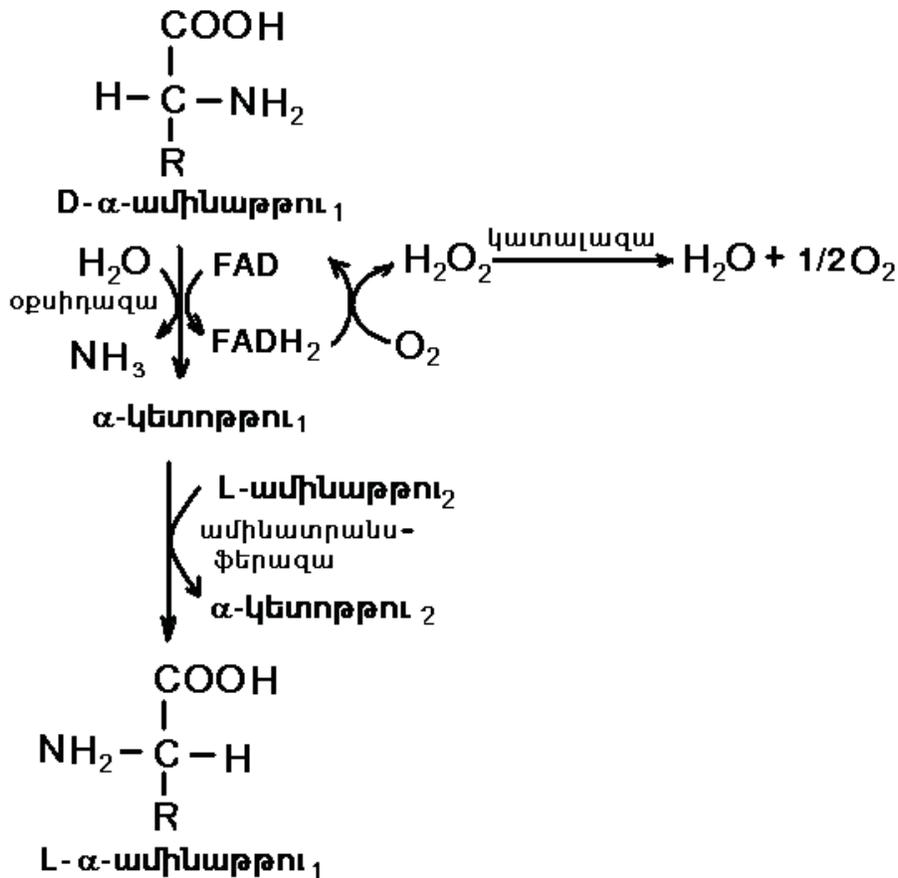
ա) Ուղղակի օքսիդացիոն դեզամինացում: Դեզամինացման առաջին փուլում կատարվում է դեհիդրում: Ռեակցիան ընթանում է L- և D-ամինաթթվային օքսիդազա ֆերմենտների միջոցով, որոնց կոֆերմենտները համապատասխանաբար FMN-ը և FAD-ն են:

L-ամինաթթուների օքսիդազան: Լյարդում և երիկամներում առկա է **L-ամինաթթուների օքսիդազա** ֆերմենտը, որը դեզամինացնում է L-ամինաթթուները, կոֆերմենտն է FMN-ը: Սակայն L-ամինաթթուների օքսիդազայի դերն ամինաթթուների դեզամինացման մեջ չլինի է, քանի որ ֆերմենտի օպտիմալ pH-ը 10 է, իսկ նորմալ պայմաններում բջիջների pH-ը մեծ մասամբ չեզոք է:



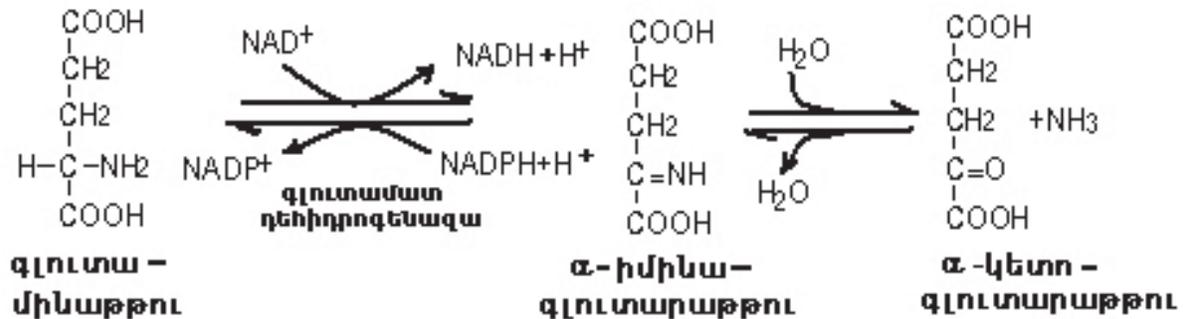
D-ամինաթթուների օքսիդազան: Ֆերմենտը հայտնաբերված է լյարդում և երիկամներում: Այն FAD-կախյալ է, օպտիմալ pH-ը չեզոք սահմաններում է, հետևաբար այն ավելի ակտիվ է, քան L-ամինաթթուների օքսիդազան: Սակայն մարդու օրգանիզմում անհամեմատ ավելի քիչ են ամինաթթուների D-ձևերը, քանի որ սննդի սպիտակուցները L-ձևի են:

Ամենայն հավանականությամբ D-ամինաթթուների օքսիդազայի աշխատանքը կանխարգելիչ նշանակություն ունի D-ամինաթթուները սպիտակուցի կազմում սխալմամբ ներգրավելու գործում (տե՛ս նկ. 2.9):



Նկ.2.9. D-օքսիդազայի կենսաբանական դերը:

Գլուտամատի ուղղակի օքսիդացիոն դեզամինացում: Օքսիդացիոն դեզամինացման պրոցեսի դասական օրինակ է գլուտամատի դեզամինացումը: Կենդանական հյուսվածքներում մեծ տարածում ունի NAD^+ կամ NADP^+ -կախյալ գլուտամատ դեհիդրոգենազա ֆերմենտը: Ֆերմենտն օլիգոմեր սպիտակուց է, պարունակում է վեց ենթամիավոր: Ռեակցիայի մեխանիզմը ներկայացված է ստորև՝



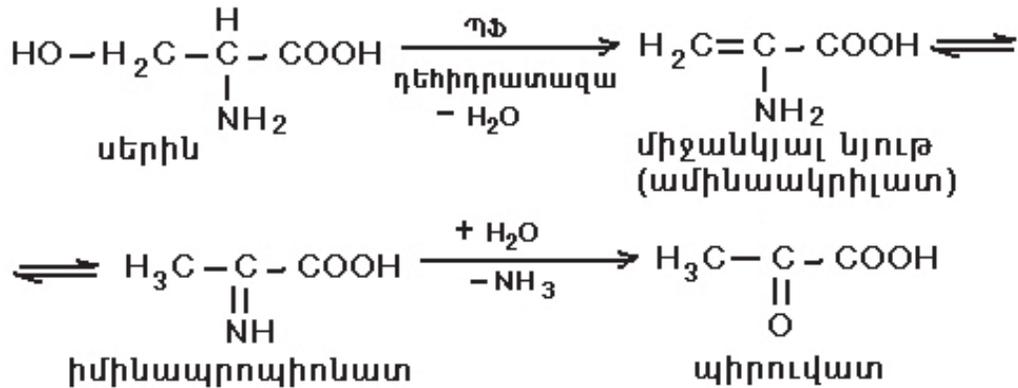
Գլուտամատի դեզամինացման արդյունքում առաջանում է α-կետոգլուտարատ, իսկ միջանկյալ արոդուկտը α-իմինագլուտարատն է: Ռեակցիան դարձելի է: Ընդ որում, ուղիղ ռեակցիայի կոֆերմենտ է NAD^+ -ը, իսկ հակադարձինը՝ NADPH -ը:

Վերականգնված $\text{NADH}+\text{H}^+$ -ը անցնում է շնչառական շղթա՝ մասնակցելով ATP -ի սինթեզին:

Գլուտամատ դեհիդրոգենազան ալոստերիկ ֆերմենտ է: ATP -ն, GTP -ն, NADH -ը ֆերմենտի ալոստերիկ ինհիբիտորներ են: Դրանք առաջացնում են ֆերմենտի ենթամիավորների դիսոցիացիա, որի հետևանքով ֆերմենտն ինակտիվանում է: ADP -ն, հակառակը, հանգեցնում է ֆերմենտի ասոցիացիային՝ ակտիվացմանը: Այսպիսով, էներգադեֆիցիտի դեպքում մեծանում է գլուտամատ դեհիդրոգենազային ռեակցիայի արագությունը, և արդյունքում առաջացած կետոթթուները ներգրավվում են ԿԵՑ-ի ռեակցիաների մեջ: Գլուտամատ դեհիդրոգենազայի սինթեզը խթանվում է նաև ստերոիդ հորմոններով:

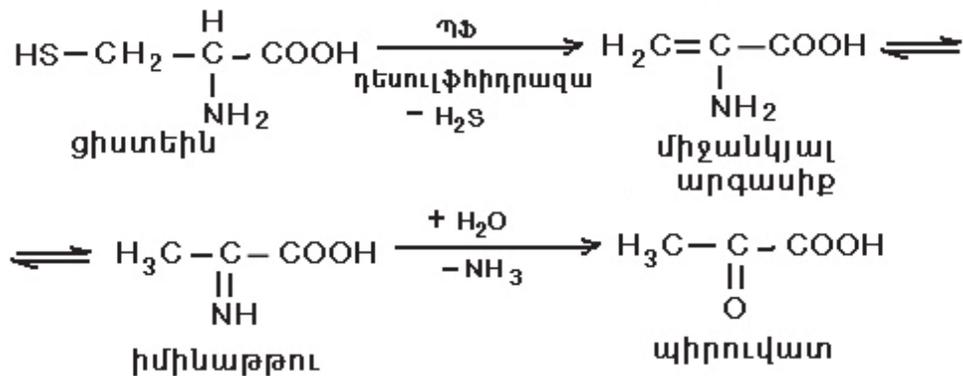
բ) Ուղղակի ոչ օքսիդացիոն դեզամինացում (սպեցիֆիկ դեզամինացում): Դեզամինացման այս տեսակի ֆերմենտների կոֆերմենտ է պիրիդոքսալ ֆոսֆատը՝ ՊՖ-ը (վիտ. B_6):

➤ **Ղեհիդրատացնող դեզամինացում:** Հիդրոքսիամինաթթուները (սերին, թրեոնին, հոմոսերին) ամինաթթվային ղեհիդրատացայով դեհիդրատացվում են և տաուտոմերիզացիայով վերածվում իմինաթթվի: Իմինաթթուները ջրի մասնակցությամբ ինքնաբուխ քայքայվում են ամոնիակի և α -կետոթթվի՝



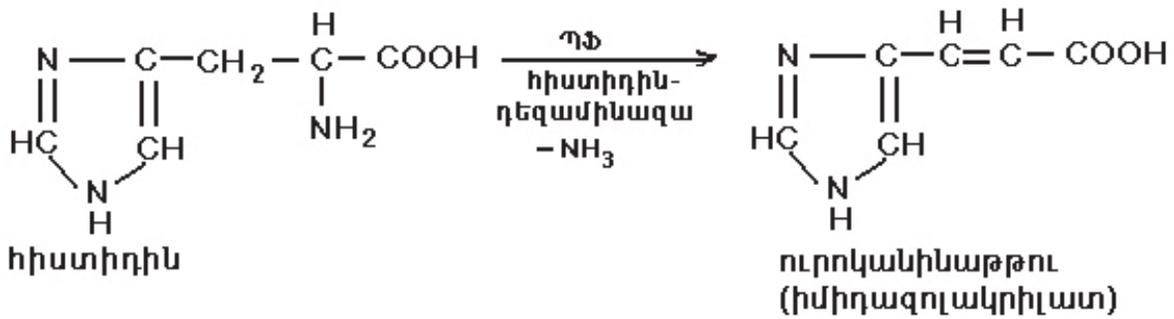
Այսպիսով, հիդրոքսիամինաթթուների դեզամինացման արդյունքում առաջանում են **ամոնիակ, α -կետոթթուներ և ջուր:**

➤ **Ղետուլֆիդրազային դեզամինացում:** Ծծումբ պարունակող ամինաթթուների (ցիստեին, հոմոցիստեին) դեզամինացումը կատարվում է ղետուլֆիդրազա ֆերմենտով: Արդյունքում առաջանում են H_2S և իմինաթթու, որը ջրի մասնակցությամբ քայքայվում է NH_3 -ի և կետոթթվի:



Այսպիսով, ղետուլֆիդրազային դեզամինացման արգասիքներն են **NH_3 -ը, α -կետոթթուն և H_2S -ը:**

➤ **Ներմուլեկուլային դեզամինացում, որի հետևանքով առաջանում է չհազեցած թթու:** Մարդու օրգանիզմում հիստիդինը միակ ամինաթթուն է, որը ենթարկվում է ներմուլեկուլային դեզամինացման: Ֆերմենտը հիստիդազան է (հիստիդին դեզամինազա):

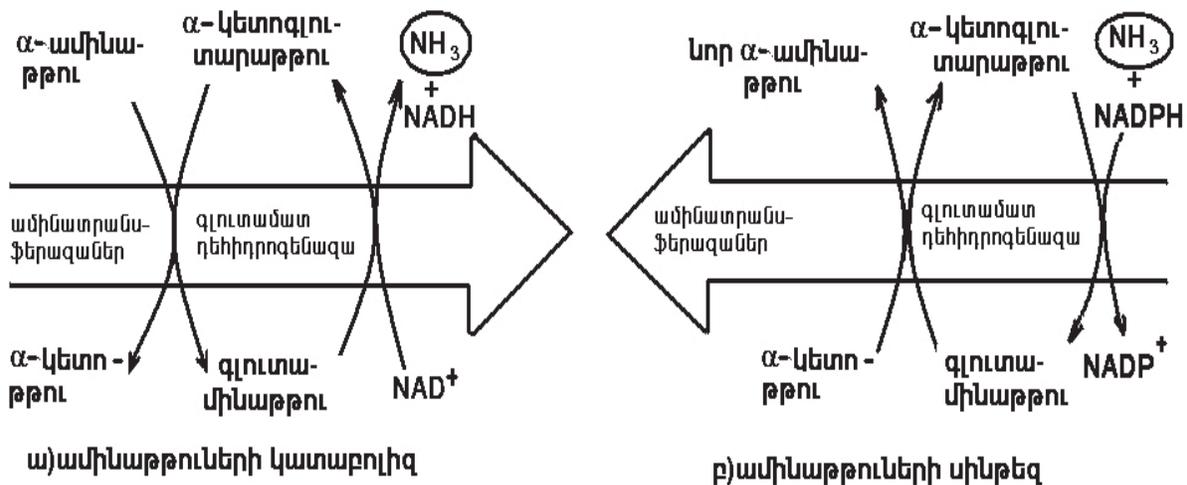


Կլինիկական ասպեկտները: Լյարդի ֆունկցիոնալ վիճակը որոշելու համար կլինիկական պրակտիկայում հաճախ որոշում են **հիստիդազա** և **ուրոկանինազա** (ուրոկանինաթթվի քայքայման ֆերմենտ) ֆերմենտների ակտիվությունները, որոնք հեպատոցիտների քայքայման մարկերներ (ցուցիչներ) են:

2. Անուղղակի դեզամինացում (տրանսդեզամինացում)

Ամինաթթուների դեզամինացման հիմնական ճանապարհը **տրանսդեզամինացումն է**, որին ենթարկվում են մնացած բոլոր ամինաթթուները, բացի լիզինից, թրեոնինից և պրուլինից: Պրոցեսն ընթանում է 2 փուլով՝

1. **ամինաթթուների տրանսամինացում α -կետոգլուտարատի հետ՝ գլուտամատի առաջացմամբ,**
2. **գլուտամատի օքսիդացիոն դեզամինացում՝**



Նկ.2. 10. Անուղղակի դեզամինացման կենսաբանական դերը:

ա) **Կատաբոլիզմի ժամանակ համարյա բոլոր ամինաթթուները տրանսամինացման ռեակցիայով փոխադրում են ամինախումբը α -կետոգլուտարատի վրա՝ առաջացնելով գլուտամատ և կետոթթու:**

Առաջացած գլուտամատը գլուտամատ դեհիդրոգենազայի ազդեցությամբ ենթարկվում է ուղղակի օքսիդացիոն դեզամինացման, որի հետևանքով առաջանում են α -կետոգլուտարատ և ամոնիակ:

բ) Ամինաթթուների սինթեզի անհրաժեշտության դեպքում համապատասխան α -կետոթթուների առկայությամբ անուղղակի դեզամինացման երկու փուլերն էլ ընթանում են հակառակ ուղղությամբ: α -կետոգլուտարատի վերականգնիչ ամինացմամբ առաջանում է գլուտամատ, որը, համապատասխան կետոթթվի հետ տրանսամինացվելով, հանգեցնում է նոր ամինաթթվի սինթեզին:

**Հարցեր «ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ
ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՈՒՂԻՆԵՐԸ» թեմայի վերաբերյալ**

1. Որո՞նք են ամինաթթուների փոխանակության հիմնական ուղիները:
2. Ի՞նչ է տրանսամինացումը:
3. Ո՞ր տրանսամինացման ռեակցիաներն են ամենաշատն ընթանում օրգանիզմում:
4. Ի՞նչ է դեզամինացումը:
5. Դեզամինացման ի՞նչ եղանակներ կան:

2.6. ԱՄՈՆԻԱԿԻ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

2.6.1. ԱՄՈՆԻԱԿԻ ԱՌԱՋԱՑՄԱՆ ԱՂԲՅՈՒՐՆԵՐԸ

Օրգանիզմում օրական քայքայվում է մոտ 100գ սպիտակուց: Ընդ որում, ամինաթթուների դեզամինացման ռեակցիաների արդյունքում առաջանում է մեծ քանակությամբ ամոնիակ (NH_3), որը տոքսիկ միացություն է, հատկապես կենտրոնական նյարդային համակարգի համար (ԿՆՅ): Աղյուսակ 1-ում ցույց են տրված բջջում ամոնիակի աղբյուրները:

Աղյուսակ 1.

Ամոնիակի հիմնական աղբյուրները

<i>աղբյուրները</i>	<i>պրոցեսը</i>	<i>ֆերմենտները</i>	<i>պրոցեսի տեղակայումը</i>
ամինաթթուներ	տրանսդեզամինացում (ամինաթթուների դեզամինացման հիմնական ուղին)	ամինատրասֆերազաներ (ՊՖ), գլուտամատ դեհիդրոգենազա, (NAD^+)	բոլոր հյուսվածքներում
	գլուտամինաթթվի օքսիդացիոն դեզամինացում	գլուտամատ դեհիդրոգենազա (NAD^+)	բոլոր հյուսվածքներում
	ոչ օքսիդացիոն դեզամինացում (Հիս, Սեր, Թրե, Ցիս)	հիստիդազա, սերին-, թրեոնիլդեհիդրատազաներ, դետուլֆ-հիդրազա (ՊՖ)	առավելապես լյարդում
	ամինաթթուների օքսիդացիոն դեզամինացում (դեզամինացման քիչ նշանակություն ունեցող ուղիներ):	L-ամինաթթվի օքսիդազա (FMN)	լյարդ և երիկամներ
բիոգեն ամիններ	օքսիդացիոն դեզամինացում (բիոգեն ամինների ինակտիվացման ուղիներ)	ամինաօքսիդազաներ (ԴԱՕ, ՄԱՕ), (FAD)	բոլոր հյուսվածքներում
AMP	հիդրոլիտիկ դեզամինացում:	AMP-դեզամինազա	ինտենսիվ աշխատող մկաններում

Ամոնիակի որոշ մասը սպիտակուցների նեխման պրոցեսում առաջանում է նաև աղիքներում բակտերիալ միկրոֆլորայի ազդեցությամբ: Առաջացած ամոնիակը v. portae-ով անցնում է լյարդ, որտեղ դրա հիմնական մասը վնասազերծվում է: Նորմայում ամոնիակի կոնցենտրացիան 25-40 մկմոլ/լ է կամ 0,4-0,7 մգ/լ: Ֆիզիոլոգիական pH-ի պայմաններում ինչպես արյան մեջ, այնպես էլ բջիջների ցիտոզոլում ամոնիակը առկա է ամոնիումի իոնի՝ NH_4^+ -ի տեսքով, իսկ ազատ ամոնիակի կոնցենտրացիան չափազանց փոքր է՝ մոտ 1% ($\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$):

2.6.2. ԱՄՈՆԻԱԿԻ ՏՈՔՍԻԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ամոնիակը չափազանց տոքսիկ միացություն է, վերջինիս կոնցենտրացիայի նույնիսկ չնչին բարձրացումն արյան մեջ վնասակար ազդեցություն ունի, որն առաջին հերթին անդրադառնում է ԿՆՅ-ին: **Չիպերամոնեմիային բնորոշ են** դողը (տրեմոր), հոդաբաշխ խոսքի խանգարումը, հիշողության տրանզիտոր (անցողիկ) խանգարումները, ջղակծկումները (ամոնիակի կոնցենտրացիան ուղեղում 0,6 մմոլ և ավելի դեպքում), գիտակցության կորուստը, գլխապտույտը, սրտխառնոցը, փսխումները: Ծանրագույն դեպքերում հիպերամոնեմիան հանգեցնում է ուղեղի այտուցի և կոմայի զարգացմանը: Չիպերամոնեմիայի հիմնական պատճառը **լյարդի դետոքսիկացիոն ֆունկցիայի խաթարումն է:**

Կլինիկական պրակտիկայում հիպերամոնեմիաներն առաջանում են լյարդի ախտահարման, հիմնականում տարբեր էթիոլոգիայի հեպատիտների և ցիռոզների դեպքում: Չիպերամոնեմիայի դեմ ուղղված պայքարը ամոնիակի կապումն է և միզանյութի ցիկլի (օրգանիզմում ամոնիակի վնասազերծման հիմնական ճանապարհը) ակտիվացումը: Ժամանակակից բժշկության ամենաարդյունավետ դեղամիջոցներից է L-օրնիտինասպարտատը (բրենդային անունը՝ Hepamerz), որը առաջին հերթին կապում է ամոնիակը, ինչպես նաև ակտիվացնում միզանյութի սինթեզը:

2.6.3. ԱՄՈՆԻԱԿԻ ՏՈՔՍԻԿ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄԸ

Ամոնիակի տոքսիկ ազդեցության մեխանիզմը հիմնականում հետևյալն է.

1. Ամոնիակը հեշտությամբ թափանցում է բջիջներ: Այդ իսկ պատճառով, անցնելով միտոքոնդրիում, ամոնիակը շեղում է գլուտամատ դեհիդրոգենազային ռեակցիան գլուտամատի առաջացման կողմը՝ դրանով իսկ փոքրացնելով α -կետոգլուտարատի կոնցենտրացիան՝



Իր հերթին α -կետոգլուտարատի կոնցենտրացիայի նվազումը հանգեցնում է.

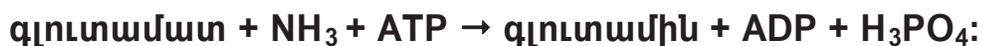
ա) Ամինաթթուների փոխանակության ընկճմանը, մասնավորապես՝ տրանսամինացման ռեակցիաների, որի հետևանքով խաթարվում է **լեյրոմեդիատորների սինթեզը** (դոֆամին, ագետիլ-խոլին, գլուտամատ, ԳԱԿԹ և այլն):

բ) Կրեբսի ցիկլի արագության նվազման պատճառով՝ **էներգադեֆիցիտի:**

գ) Կրեբսի ցիկլի **մետաբոլիտների կոնցենտրացիայի նվազմանը**, որը հանգեցնում է **պիրուվատից օքսալուացետատի առաջացմանը:**

2. Ամոնիակի կոնցենտրացիայի մեծացումն արյան մեջ առաջացնում է **ալկալոզ**, հետևաբար **մեծանում է հեմոգլոբինի խնամակցությունը թթվածնի նկատմամբ**, և զարգանում են **հյուսվածքային հիպօքսիա, հիպերկապնիա, հիպոէներգետիկ վիճակ:**

3. Ամոնիակի մեծ կոնցենտրացիան նյարդային հյուսվածքում խթանում է **գլուտամատից գլուտամինի սինթեզը՝**



Գլուտամինի քանակի շատացումը գլխային բջիջներում հանգեցնում է օսմոտիկ ճնշման բարձրացման, աստրոցիտների ուռչեցմանը, իսկ ծանր դեպքերում՝ նույնիսկ **գլխուղեղի այտուցի:**

Գլուտամատի կոնցենտրացիայի նվազումը հանգեցնում է ամինաթթուների և լեյրոմեդիատորների փոխանակության խան-

գարման, մասնավորապես՝ ԳԱԿԹ-ի սինթեզը: Ուղեղում արգելա-
կիչ մեդիատոր ԳԱԿԹ-ի, ինչպես նաև մի շարք այլ նեյրոմեդիատոր-
ների անբավարարությունը նպաստում է **սյարդային իմպուլսի
տարածման խանգարմանը և ջղակծկումների** առաջացմանը:

4. NH_4^+ իոնը գործնականում անթափանցելի է ցիտոպլազ-
մատիկ և միտոքոնդրիալ թաղանթների համար, սակայն արյան մեջ
ամոնիում իոնի քանակի շատացումը կարող է խոչընդոտել Na^+ - և
 K^+ -իոնների՝ թաղանթով անցնելը (ամոնիակը մրցակցում է իոնների
հետ անցուղիների համար)՝ դրանով իսկ խաթարելով սյարդային
իմպուլսի առաջացումը:

2.6.4. ԱՄՈՆԻԱԿԻ ՎՆԱՍԱԶԵՐԾՄԱՆ ՈՒՂԻՆԵՐԸ

Ամոնիակը՝ որպես ազոտ պարունակող նյութերի կատաբո-
լիզմի արգասիք և թունավոր նյութ, պետք է որոշակի ուղիներով
վնասազերծվի և հեռացվի օրգանիզմից: Էվոլյուցիայի ընթացքում,
պայմանավորված կենդանի օրգանիզմների գոյության ձևերով,
կենդանական աշխարհը բաժանվել է ազոտային փոխանակության
տարբեր տիպերի՝ **ամոնիոթելիկ, ուրեոթելիկ և ուրիկոթելիկ** կեն-
դանիների:

Ամոնիոթելիկ կենդանիների դեպքում ազոտային փոխանա-
կության գլխավոր վերջնական արգասիքը **ամոնիակն է**, որը կարող
է օրգանիզմից հեռանալ մաշկով դիֆուզվելով (փափկամարմին-
ներ, աղեխորշավորներ, ձկներ):

Ուրեոթելիկ կենդանիների դեպքում ազոտային փոխանա-
կության վերջնական հիմնական արգասիքը **միզանյութն է (urea)**,
որն օրգանիզմից հեռանում է մեզի միջոցով: Այս տիպը բնորոշ է
մարդկանց և կաթնասուններին:

Ուրիկոթելիկ կենդանիների դեպքում ազոտային փոխանա-
կության վերջնական արգասիքը **միզաթթուն է (uric acid)**: Դրանցից
են թռչունները, երկկենցաղները, որոնց էմբրիոնալ զարգացումը
կատարվում է ձվում: Մարդկանց, ըստ երևույթին նաև մարդանման
կապիկների և այլ կաթնասունների դեպքում, միզաթթուն պուրի-
նային փոխանակության վերջնական արգասիքն է:

Ազոտային փոխանակության վերջնական և հիմնական արգասիքները հեռանում են մեզի միջոցով:

Օրվա ընթացքում միջին քաշ ունեցող մարդու օրգանիզմից մեզով կարող է հեռանալ **30գ միզանյութ, 0,7գ ամոնիակ (NH_4^+ աղերի ձևով), 1,0-1,8գ կրեատինին, 0,5-1,0գ միզաթթու, 0,04գ ինդիկան:**

Սպիտակուցների փոխանակության վերջնական պրոդուկտներից է նաև **հիպուրաթթուն**: Նշենք, որ մեզում հայտնաբերվում են նաև ամինաթթուներ:

Ամոնիակի վնասազերծումը էուկարիոտների դեպքում իրականացվում է հետևյալ ճանապարհներով՝

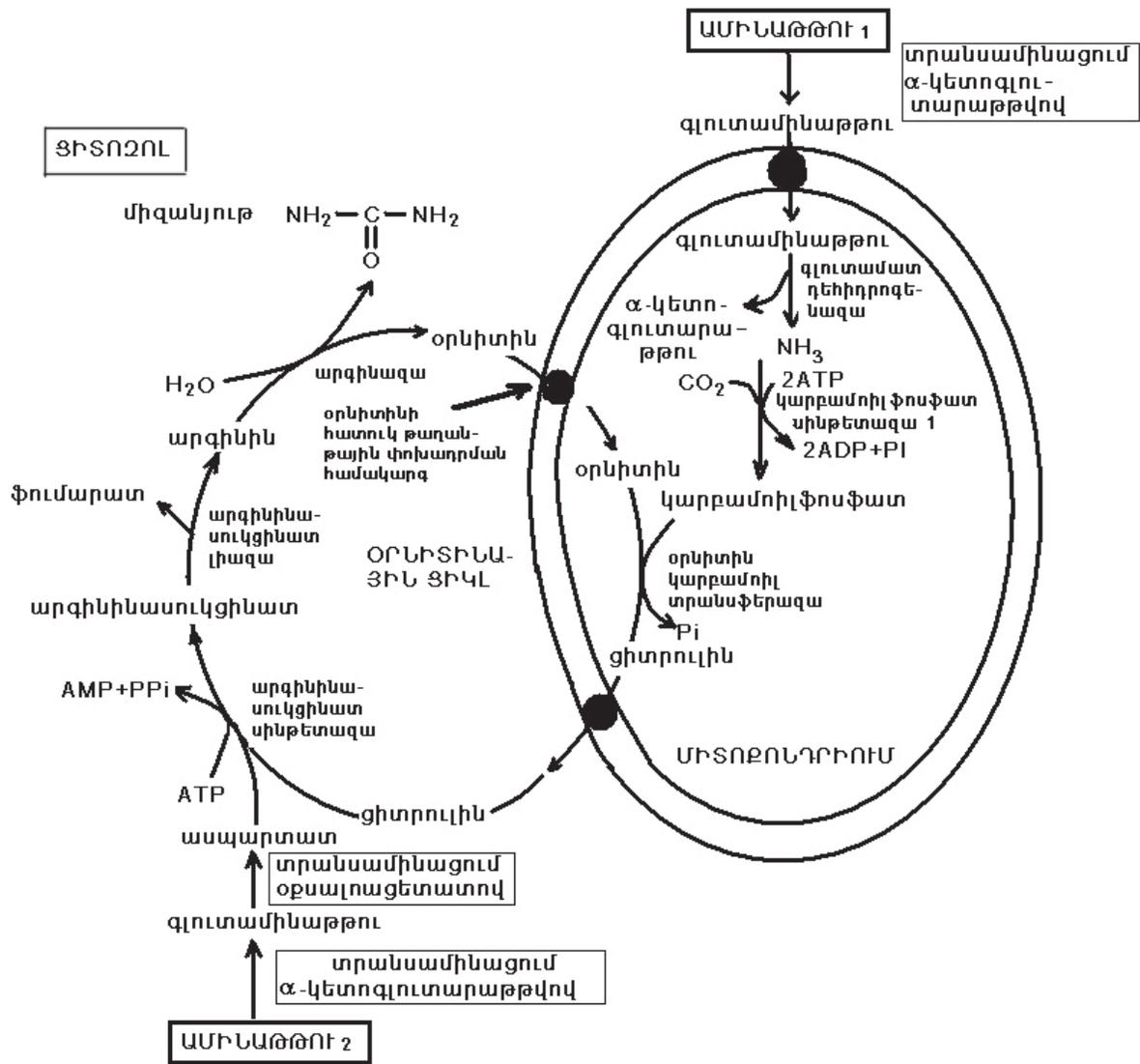
- 1. միզանյութի սինթեզով,**
- 2. α -կետոթթուների (α -կետոգլուտարատ) վերականգնիչ ամիլացումով,**
- 3. ամինաթթուների ամիդների սինթեզով (գլուտամինի, սսպարազինի ամիդացումով),**
- 4. ամոնիակային աղերի առաջացումով,**
- 5. սպիտակուցի ազատ կարբօքսիլ խմբերի ամիդացումով:**

2.6.4.1. Միզանյութի սինթեզ կամ օրնիտինային ցիկլ

Օրգանիզմում ամոնիակի վնասազերծման հիմնական ճանապարհը լյարդում միզանյութի առաջացումն է, որի կազմում օրգանիզմից դուրս է բերվում փոխանակման ընթացքում առաջացած ազոտի մոտ 90%-ը:

Ցիկլը հայտնաբերվել է խոշորագույն կենսաքիմիկոս Կրեբսի և նրա աշակերտ Ջենգելեյթի կողմից ու անվանվել Կրեբս-Ջենգելեյթի կամ օրնիտինային ցիկլ: Ցիկլն ամբողջությամբ ընթանում է **միայն լյարդում**: Սակայն ցիկլի որոշ ֆերմենտներ հայտնաբերվել են նաև այլ հյուսվածքներում, օրինակ՝ ուղեղում, երիկամներում:

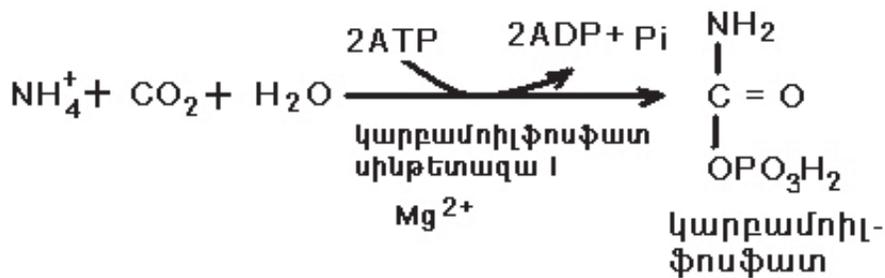
Տարբերում են ցիկլի միտոքոնդրիալ և ցիտոզոլային փուլերը: Օրնիտինային ցիկլն ամբողջությամբ տե՛ս նկ.2.11-ում:



Նկ.2.11. Կրեբսի-Յենզելեյթի օրնիտինային ցիկլը:

Միզանյութի սինթեզի ռեակցիաները

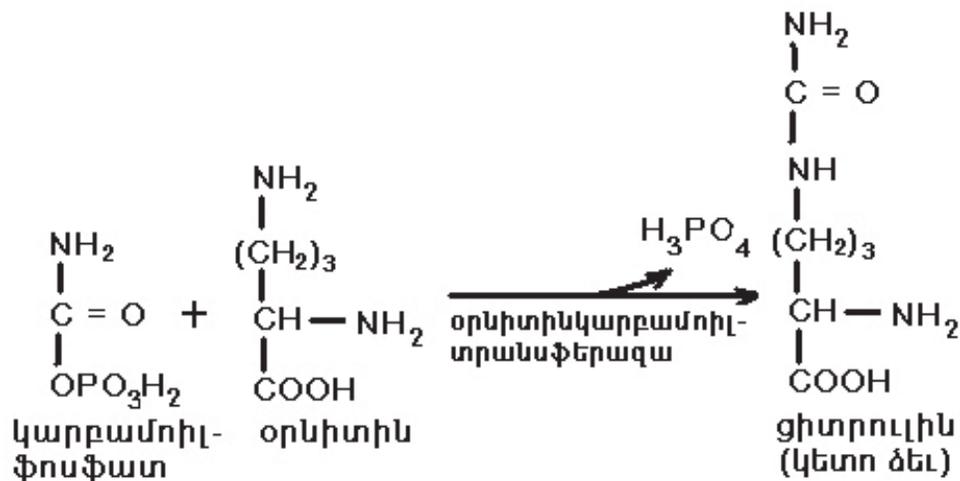
1. **Միզանյութ ածխաթթվի լիարժեք ամիո է**, որն ունի ազոտի 2 ատոմ: Ատոմներից մեկի աղբյուրը հենց ինքը՝ **ամոնիակն է**, որը, ATP-ի մասնակցությամբ, կապվելով CO_2 (HCO_3^-)-ի հետ, սինթեզում է մակրոերգիկ միացություն՝ կարբամոլիֆոսֆատ: Ռեակցիան կատալիզում է **կարբամոլիֆոսֆատ սինթետազ I-ը**



Այս ռեակցիայի ընթացքում դրական ալոստերիկ էֆեկտորի դերում հանդես է գալիս N-ացետիլ-L-գլուտամատը:

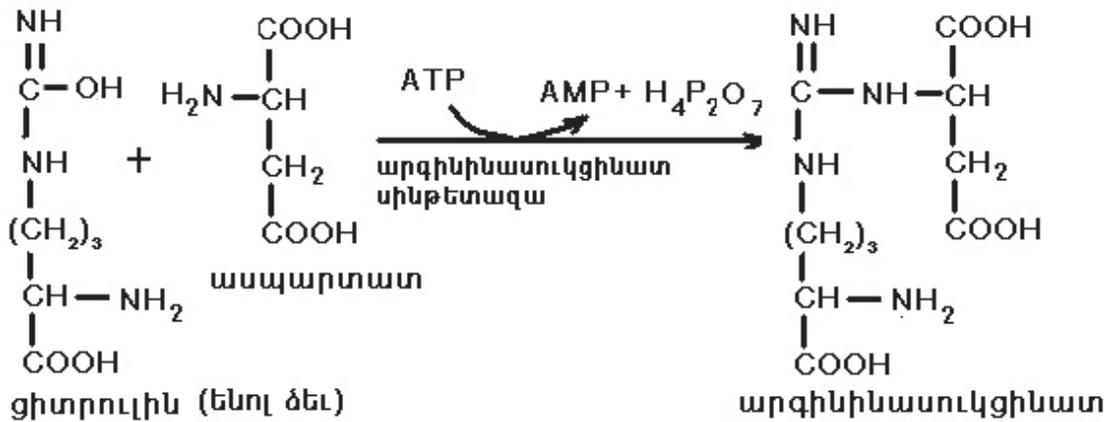
2. Հաջորդ փուլերի ռեակցիաներն ուղղված են **արգինինի սինթեզին**:

Նախ կարբամոիլֆոսֆատը միանում է օրնիտինին՝ առաջացնելով ցիտրուլին: Ռեակցիան կատալիզվում է **օրնիտինկարբամոիլտրանսֆերազա** ֆերմենտով՝

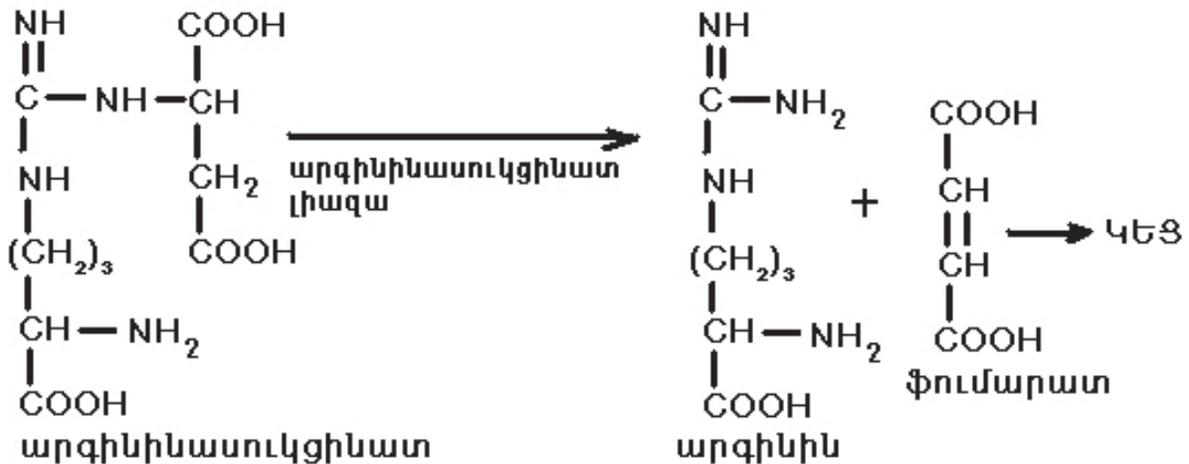


1-ին և 2-րդ ռեակցիաներն ընթանում են **միտոքոնդրիումում**:

3. Առաջացած **ցիտրուլինը սպեցիֆիկ տրանսլոկազաների** օգնությամբ **միտոքոնդրիումից** տեղափոխվում է **ցիտոզոլ**, վերածվում **ենոլ ձևի** և միանում **ասպարտատին**, որը ծառայում է որպես **միզաթթվի ազոտի երկրորդ աղբյուր**: Ռեակցիայի ընթացքում ծախսվում է ATP, և սինթեզվում արգինինասուկցինատ: Ռեակցիան կատալիզվում է **արգինինասուկցինատ սինթետազա ֆերմենտով**, Mg^{2+} -ի առկայությամբ:

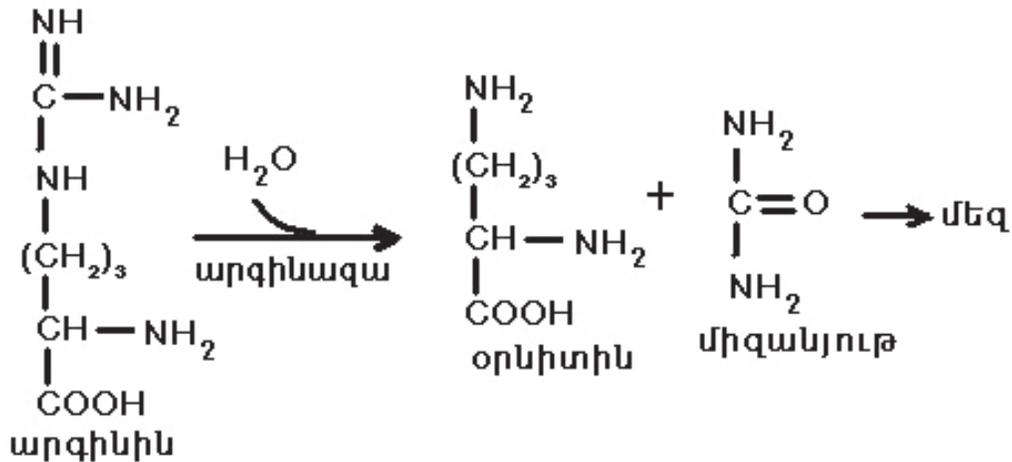


4. Առաջացած **արգինինասուկցինատ արգինինասուկցինազա ֆերմենտով** ճեղքվում է՝ առաջացնելով **արգինին և ֆումարատ**: Արգինինասուկցինազան մեծ ակտիվություն ունի **երիկամում, լյարդում և ուղեղում**: Առաջացած ֆումարատը փոխանակվում է Կրեբսի եռկարբոնաթթվային ցիկլում:



Այսպիսով, ֆումարատը ԿԵՑ-ն ու օրնիտինային ցիկլը կապող միջնակյուղ է:

5. Հաջորդ փուլում արգինինն **արգինազա ֆերմենտով** (կոֆակտորներ՝ Ca^{2+} և Mn^{2+}) հիդրոլիզվում է՝ վերածվելով **օրնիտինի և միզանյութի**: Նշենք, որ **արգինազան** առկա է **միայն լյարդում**:



Օրնիտին և լիզին ամինաթթուները, լինելով արգինինի կառուցվածքային անալոգներ, բարձր կոնցենտրացիաների դեպքում **ընկճում են արգինազա ֆերմենտի** ակտիվությունը:

Վերջին ռեակցիայում առաջացած օրնիտինը սպեցիֆիկ տրանսլոկազներով ցիտոզոլից տեղափոխվում է միտոքոնդրիում և փոխազդում կարբամոլիֆոսֆատի նոր մոլեկուլի հետ, ու ցիկլը փակվում է:

Այսպիսով, **1 մոլեկուլ միզանյութի** սինթեզի համար ծախսվում է **3 մոլեկուլ ATP:**

Կլինիկական ասպեկտներ: **Միզանյութի սինթեզի խանգարումները:** Համապատասխան ֆերմենտների բացակայության կամ անբավարարության դեպքում կարող է ցիկլի առանձին բաղադրիչների քանակը շատանալ՝ **հիպերամոնեմիա (ժառանգական անբավարարություն), արգինինասուկցինատ ացիդուրիա, հիպերարգինինեմիա** (տե՛ս աղ.2):

Քանի որ ազոտային փոխանակության վերջնական արգասիքների մեջ միզանյութի ազոտը ընդհանուր կատարելիկ ազոտի 2/3-ից ավելին է, ուստի դրա քանակական որոշումն արյան մեջ և մեզում կարևոր ախտորոշիչ նշանակություն ունի, հատկապես երիկամային հիվանդությունների և ազոտային հաշվեկշռի ուսումնասիրության, երիկամի ֆիլտրման ապարատի բորբոքային հիվանդությունների (նեֆրիտների) դեպքում:

Միզանյութի քանակի ավելացումն արյան մեջ ուղեկցվում է **հիպերազոտեմիայով:** Նորմայում մնացորդային ազոտը (արյան ոչ սպիտակուցային ազոտը) 25-30 մգ% է, իսկ հիպերազոտեմիայի

դեպքում կարող է շատանալ 2-3 անգամ: Վատթարագույն դեպքերում վրա է հասնում ուրեմիայի ախտանիշը:

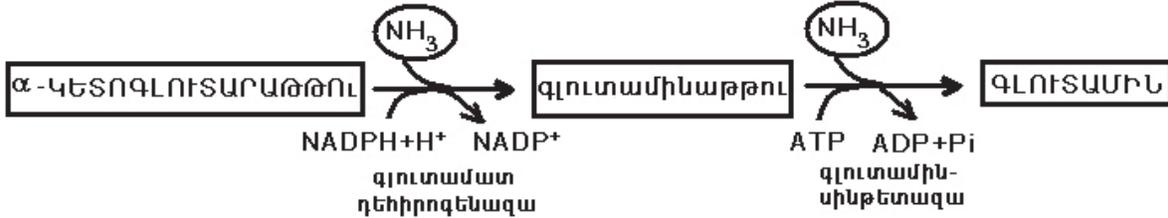
Այդպիսի ծայրահեղ պայմաններում առաջանում է արհեստական երիկամի կամ հաճախ կրկնվող պլազմաֆերեզի անհրաժեշտություն, որպեսզի արյան միջից հեռացվեն այդ բալաստային (ոչ պետքական) նյութերը:

Աղյուսակ 2.

Հիվանդությունը	Ֆերմենտի դեֆեկտը	Ժառանգականության տիպը	արտահայտվածությունը	մետաբոլիտները	
				արյան մեջ	մեզում
հիպերամոնեմիա, տիպ I	կարբամոիլսինթետագա I	աուտոսոմ ռեցեսիվ	ծնվելուց 24-28 ժամ հետո կոմա, մահ	գլն, ալա, NH ₃	օրոտատ
հիպերամոնեմիա, տիպ II	օրնիտին կարբամոիլտրանսֆերագա	X-քրոմոսոմով շղթայակցված	հիպոտոնիա, սպիտակուցների յուրացման նվազում	գլն, ալա, NH ₃	օրոտատ
ցիտրուլինեմիա	արգինինասուկցինատ սինթետագա	աուտոսոմ ռեցեսիվ	նորածինների շրջանում ծանր տեսակի հիպերամոնեմիա, տարիքով մարդկանց շրջանում նույնը՝ սպիտակուցային ծանրաբեռնվածությունից հետո	ցիտրուլին, NH ₃	ցիտրուլին
արգինինասուկցինատուրիա	արգինինասուկցինատ լիազա	աուտոսոմ ռեցեսիվ	հիպերամոնեմիա, ատաքսիա, ցնցումներ, թափվում են մազերը	արգինինասուկցինատ, NH ₃	արգինինասուկցինատ, գլն, ալա, լիզ
հիպերարգինինեմիա	արգինազա	աուտոսոմ ռեցեսիվ	հիպերարգինինեմիա	արգ, NH ₃	

2.6.4.2. α -կետոգլյուտարատի վերականգնիչ ամինացում

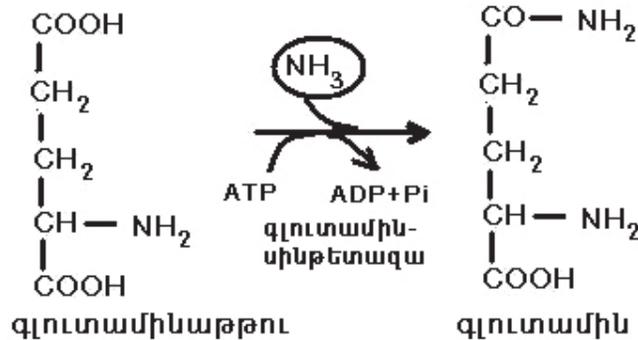
Այս պրոցեսն ընթանում է ուղեղում և այլ օրգաններում, սակայն այդ հյուսվածքներում ամոնիակի վնասագերծման տվյալ ուղին շատ քիչ է օգտագործվում, որովհետև գլուտամատ դեհիդրոգենազան հիմնականում կատալիզում է գլուտամատի դեզամինացումը, և ոչ թե առաջացումը (սկ.2.12):



Սկ. 2.12. α -կետոգլյուտարատի վերականգնիչ ամինացման մեխանիզմը:

2.6.4.3. Ամինաթթուների ամիդների սինթեզը (գլուտամին, ասպարագին), վերականգնիչ ամիդացումը

Ամոնիակի վնասագերծման համընդհանուր մեխանիզմը, որն ընթանում է բոլոր օրգաններում, գլուտամինի **առաջացումն է գլուտամինսինթետազայի** ազդեցությամբ՝

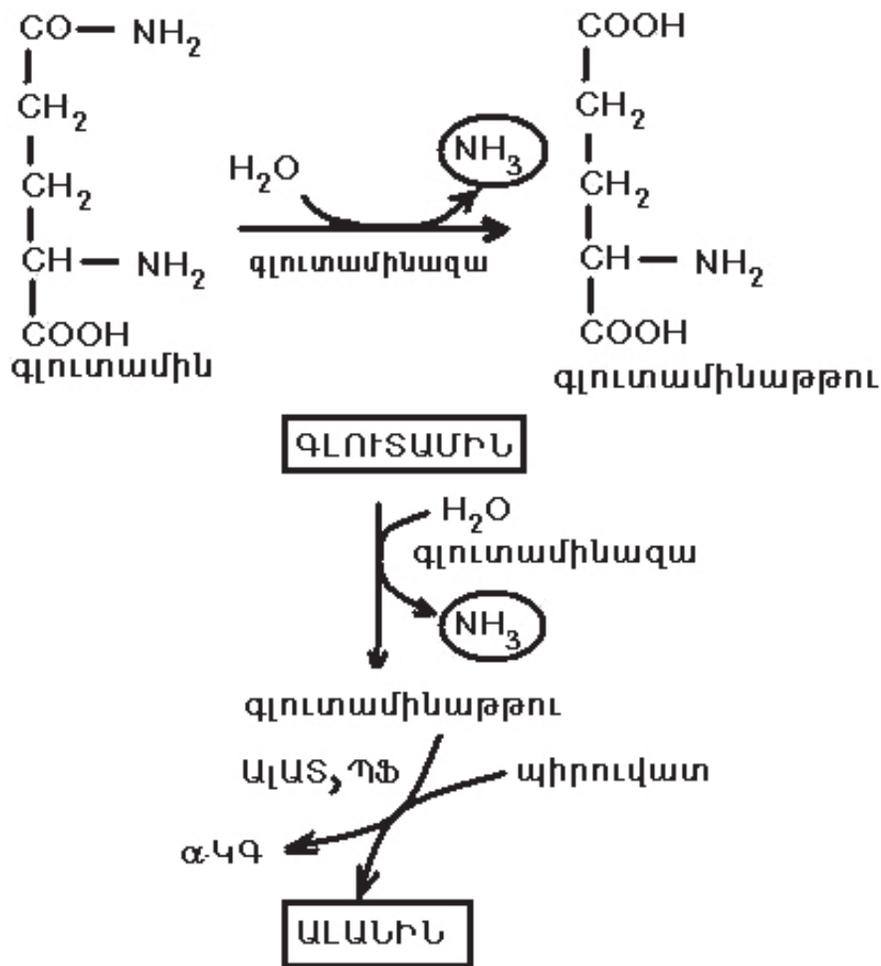


Գլուտամինսինթետազան միտոքոնդրիոմներում է և որպես կոֆակտոր օգտագործում է Mg^{2+} : Այն ամինաթթուների փոխանակության հանգուցային ֆերմենտներից մեկն է, որի ալոստերիկ ինհիբիտորներն են՝ AMP-ն, գլյուկոզ-6-ֆոսֆատը, գլիցին, ալանին և հիստիդին ամինաթթուները:

Առաջացած գլուտամինը, ի տարբերություն գլուտամատի, հեշտացված դիֆուզիայի մեխանիզմով առանց խոչընդոտի անցնում է թաղանթներով: Գլուտամինը, որը հիմնականում առաջա-

նում է մկաններում, ուղեղում և լյարդում, արյան հունով անցնում է աղիքներ և երիկամներ:

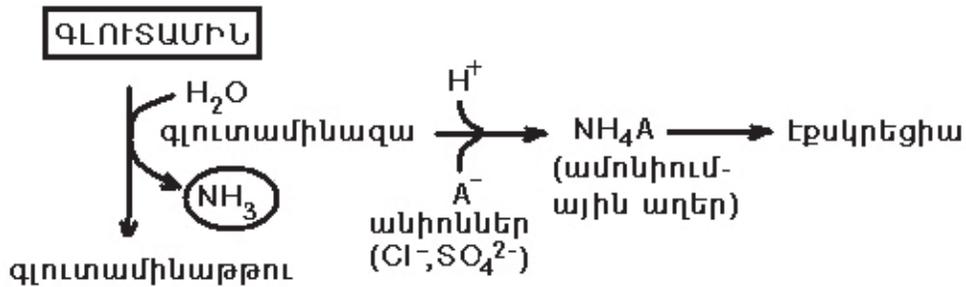
Աղիքներում գլուտամինազայի ազդեցությամբ **գլյուտամինը** վերածվում է **գլյուտամատի**, որն այնուհետև տրանսամինացվում է պիրուվատի հետ՝ առաջացնելով **ալանին և α-կետոգլյուտարատ** (տե՛ս նկ.2.13): Ալանինի գերակշիռ մասը դններակով անցնում է լյարդ: Ամոնիակի մոտ 5%-ը դուրս է գալիս կղանքով, չնչին քանակություն վերադառնում է լյարդ, իսկ մնացած 90%-ը՝ հեռանում երիկամներով:



Նկ.2.13. Գլյուտամինի ազոտի փոխանակությունը աղիքներում:

Երիկամներում գլյուտամինը գլյուտամինազայով ճեղքվում է **գլյուտամատի և ամոնիակի**, որն **աղերի ձևով** (մոտավորապես 0,5գ) դուրս է գալիս մեզով (տե՛ս նկ. 2.14): Երիկամների գլյուտամինա-

զան բացառիկ նշանակություն ունի օրգանիզմի թթվահիմնային հավասարակշռությունը և օսմոտիկ ճնշումը պահպանելու գործում: Այն ինդուկցվում է ացիդոզի ժամանակ, և առաջացած ամոնիակը չեզոքացնում է նյութափոխանակության թթու մետաբոլիտները և ամոնիումի աղերի տեսքով դուրս է գալիս օրգանիզմից:

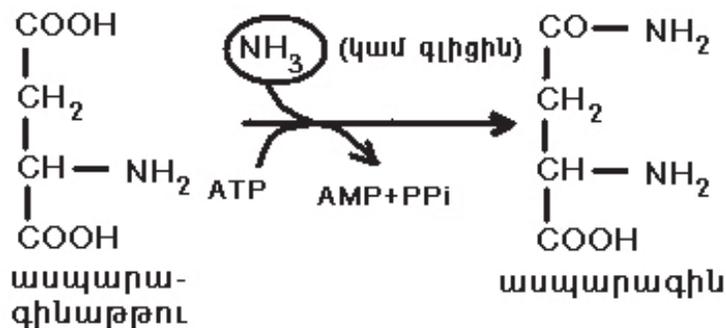


Նկ.2.14. Գլուտամինի ամիդային ազոտի փոխանակությունը երիկամներում:

Այսպիսով, **գլուտամինն օրգանիզմում ազոտի հիմնական դոնորն է**, իսկ նրա ամիդային խումբը մասնակցում է մի շարք բիոսինթետիկ ռեակցիաների, որոնք ներկայացված են ստորև՝

1. սպիտակուլցի սինթեզ,
2. պուրինների սինթեզ,
3. պիրիմիդինների սինթեզ,
4. ասպարագինի սինթեզ,
5. ամինաշաքարների առաջացում,
6. գլյուկոզի առաջացում:

Ասպարագինի առաջացման պրոցեսն ընթանում է գլուտամինի առաջացման անալոգիայով, սակայն մարդու օրգանիզմում գործնականորեն չի ընթանում՝



2.6.4.4. Սպիտակուղի ազատ կարբօքսիլ խմբերի ամփոփումը

Գործընթացը կարևոր նշանակություն ունի ուղեղի ֆունկցիոնալ վիճակի համար. դրդման ժամանակ կատարվում է դեզամինացում, իսկ արգելակման ժամանակ՝ ամփոփում:

Չարգեր «ԱՄՈՆԻԱԿԻ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆ» թեմայի վերաբերյալ

1. Որո՞նք են ամոնիակի առաջացման հիմնական աղբյուրները:
2. Ինչո՞վ է պայմանավորված ամոնիակի տոքսիկությունը:
3. Որո՞նք են ամոնիակի վնասազերծման ուղիները:
4. Ինչի՞ կարող են հանգեցնել ամոնիակի վնասազերծման մեխանիզմների խաթարումները:

2.7. ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՀԻՄՈՒՆՔՆԵՐԸ

ԱԾԽԱԾՆԱՅԻՆ ԿՄԱԽՔԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

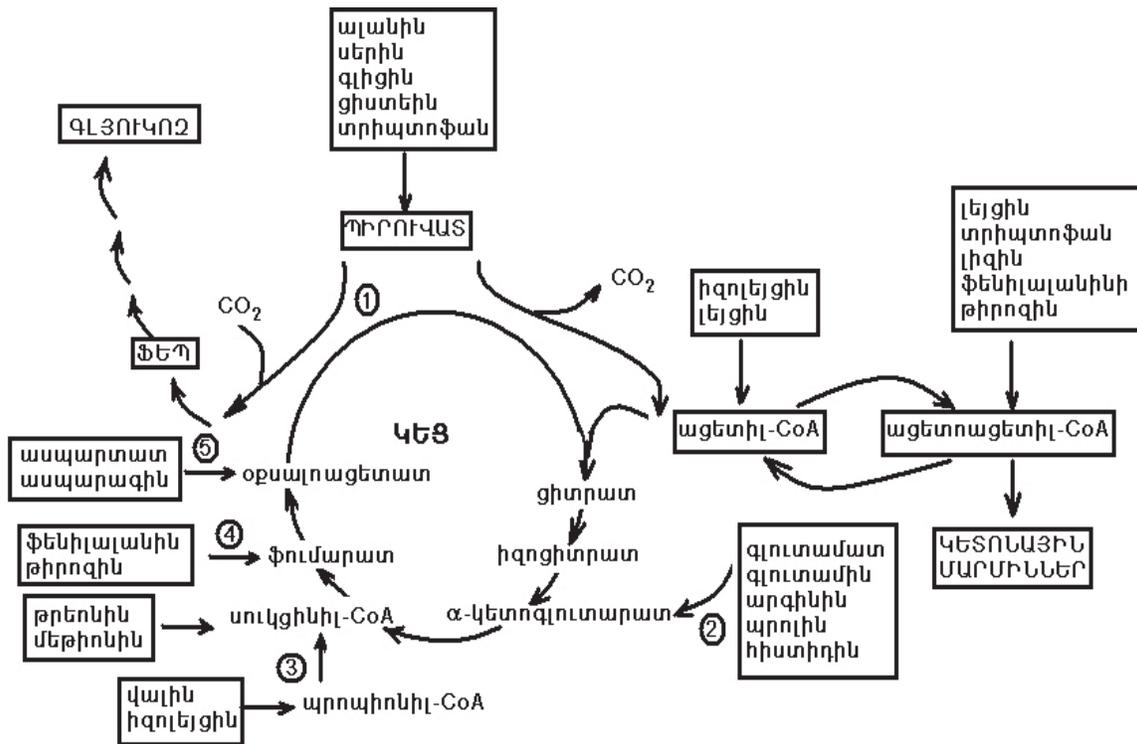
Եթե ամինաթթուները մուտք են գործում լյարդ ավելի մեծ քանակներով, քան օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական պահանջն է, ապա դրանց ավելցուկը, ի տարբերություն ածխաջրերի և լիպիդների, չի կարող կուտակվել օրգանիզմում սպիտակուլցների ձևով: Օրգանիզմն ամինաթթուների ավելցուկը չի հեռացնում, և դրանք ենթարկվում են կատաբոլիզմի: Ամինաթթուների կատաբոլիզմի ընթացքում ամինախումբը անջատվում է *ամոնիակի առաջացմամբ*: Դեզամինացման մյուս արգասիքը *ամինաթթուների ածխածնային կմախքն է՝* α -կետոթթուների տեսքով, որոնք փոխանակվում և վերածվում են պիրուվատի կամ ացետիլ-CoA-ի՝ մուտք գործելով նյութափոխանակության ընդհանուր ուղի:

2.7.1. ԳԼԻԿՈԳԵՆԱՅԻՆ ԵՎ ԿԵՏՈԳԵՆԱՅԻՆ ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐ

Օրգանիզմում ամինաթթուների կատաբոլիզմի արդյունքում հիմնականում առաջանում են հետևյալ միացությունները՝ *պիրուվատ, ացետիլ-CoA, օքսալոացետատ, սուկցինիլ-CoA, ֆումարատ, α -կետոգլուտարատ*, որոնք մուտք են գործում նյութափոխանակության ընդհանուր ուղի (տե՛ս նկ. 2.15):

Ըստ փոխանակության արդյունքում առաջացած վերջնանյութի՝ ամինաթթուները բաժանվում են երկու խմբի՝ գլիկոգենային և կետոգենային:

Այն ամինաթթուները, որոնց փոխանակության ընթացքում առաջանում են պիրուվատ կամ Կրեբսի եռկարբոնաթթվային ցիկլի միջանկյալ պրոդուկտներ (սուկցինիլ-CoA, ֆումարատ, α -կետոգլուտարատ), որոնք, վերածվելով *օքսալոացետատի*, ապահովում են ամինաթթուներից ածխաջրերի սինթեզը, կոչվում են *գլիկոգենային ամինաթթուներ*, իսկ այն ամինաթթուները, որոնց փոխանակության ընթացքում առաջանում է *ացետիլ-CoA կամ ացետոացետատ*, այսինքն՝ *կետոգեն միացություններ*, անվանում են *կետոգենային ամինաթթուներ*:



Նկ.2.15. Ամինաթթուների ածխածնային կմախքի փոխանակությունը (օգտագործումը եռկարբոնաթթվային ցիկլում):

Մի շարք ամինաթթուներ օգտագործվում են և՛ գլյուկոզի, և՛ կետոնային մարմնիկների սինթեզի համար, այսինքն՝ դրանց կատարելիքմի հետևանքով առաջանում է և՛ Կրեբսի ցիկլի որևէ համապատասխան մետաբոլիտ, և՛ ացետիլ-CoA կամ ացետոացետատ: Այսպիսի ամինաթթուները կոչվում են **գլիկոկետոգենային**:

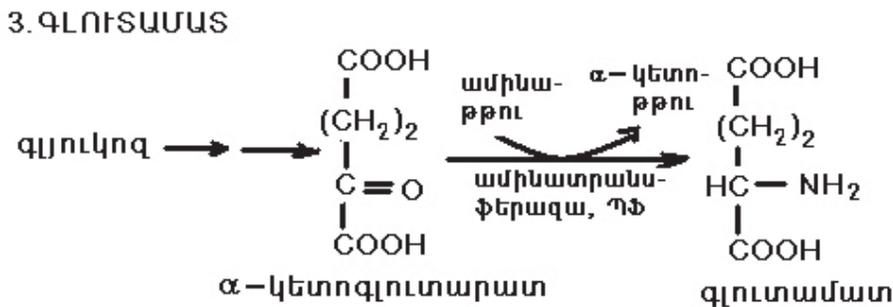
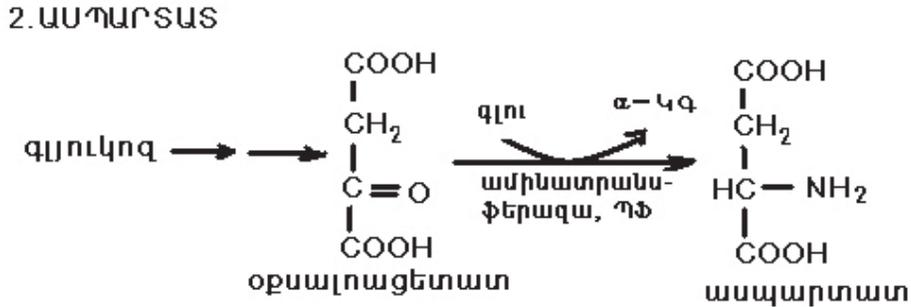
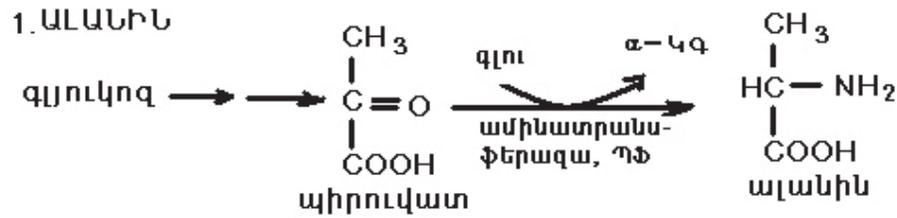
Աղյուսակ 3.

Ամինաթթուների անազոտ մնացորդների վերջնական արգասիքների դասակարգումը

Գլիկոգենային ամինաթթուներ		Գլիկոկետոգենային ամինաթթուներ	Կետոգենային ամինաթթուներ
ալանին	ցիստեին	թիրոզին	լեյցին
ասպարագին	արգինին	ֆենիլալանին	լիզին
ասպարտատ	հիստիդին	տրիպտոֆան	
գլիցին	վալին	իզոլեյցին	
գլուտամատ	մեթիոնին		
գլուտամին	թրեոնին		
պրոլին			
սերին			

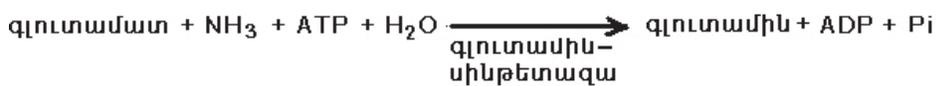
**Հարցեր «ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ
ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՈՒՂԻՆԵՐԸ» թեմայի վերաբերյալ**

1. Ի՞նչ սկզբունքով են տարբերակվում գլիկոգենային և կետոգենային ամինաթթուները:
2. Ո՞ր ամինաթթուներն են դասվում գլիկոգենային ամինաթթուների շարքին և որո՞նք՝ կետոգենայինի (թվարկել):
3. Որո՞նք են գլիկոկետոգենային ամինաթթուները (թվարկել):

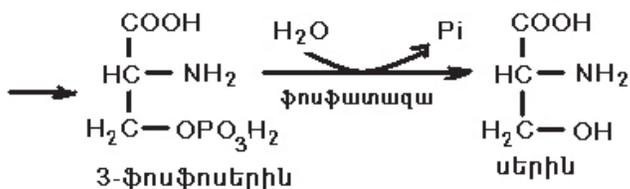
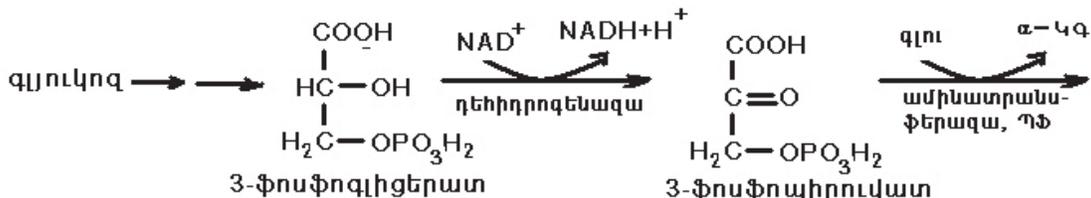


Նկ.2.17. Ալանինի, ասպարտատի, գլուտամատի առաջացման ռեակցիաները:

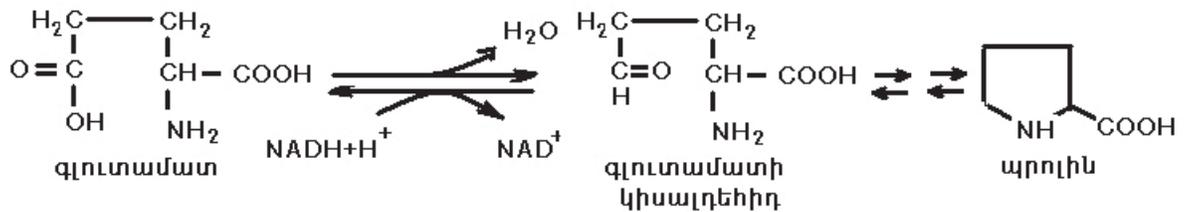
Գլուտամին և **ասպարագին** ամինաթթուների առաջացման ռեակցիաները՝



Սերին ամինաթթվի առաջացման ռեակցիաները՝



Պրոլին ամինաթթվի առաջացման ռեակցիան՝

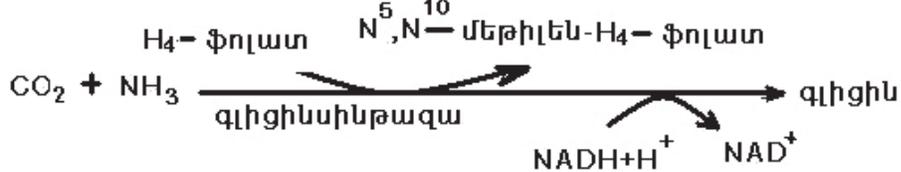


Գլիցին ամինաթթվի առաջացման ռեակցիաները՝

ա) առաջացումը սերինից՝



բ) առաջացումը ածխաթթու գազից և ամոնիակից՝



Մասնակի փոխարինելի ամինաթթուները՝ արգինինը և հիստիդինը, նույնպես կարող են սինթեզվել, սակայն շատ բարդ եղանակով ու չնչին քանակներով: Մասնավորապես արգինինն առաջանում է **օրնիտինային ցիկլում**, իսկ հիստիդինը՝ **ATP-ից և ռիբոզից**:

Պայմանականորեն փոխարինելի ամինաթթուներ թիրոզինը և ցիստեինը կարող են սինթեզվել համապատասխան անփոխարինելի ամինաթթուներից: Թիրոզինը սինթեզվում է **ֆենիլալանինից**, իսկ ցիստեինը՝ **մեթիոնինից**:

Տեսականորեն հնարավոր է նաև այլ ամինաթթուների սինթեզ, որոնք համապատասխան α -կետոթթուների առկայության դեպքում տրանսամինացվում են գլուտամատի հետ: Այսպիսով, անփոխարինելի է ամինաթթուների ածխածնային կմախքը, իսկ անփոխարինելի α -կետոթթուների աղբյուր կարող են ծառայել միայն սննդի սպիտակուցները: Բացառություն են կազմում միայն **լիզին** և **թրեոնին** ամինաթթուները, որոնք չեն ենթարկվում տրանսամինացման, դրանց կետոանալոզները սննդով գործնականորեն չեն առաջանում, իսկ օրգանիզմում չեն սինթեզվում: Այս ամինաթթուների միակ աղբյուրը սննդի սպիտակուցներն են:

**Հարցեր «ՓՈԽԱՐԻՆԵԼԻ ԱՄԻՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ
ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵՉԸ» թեմայի վերաբերյալ**

1. Որո՞նք են փոխարինելի ամինաթթուների սինթեզի ուղիները (նշել բոլորը):
2. Որո՞նք են մասնակի փոխարինելի ամինաթթուների սինթեզի ուղիները:
3. Որո՞նք են պայմանականորեն փոխարինելի ամինաթթուների սինթեզի ուղիները:

2.9. ԱՌԱՆՁԻՆ ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՓՈՒԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

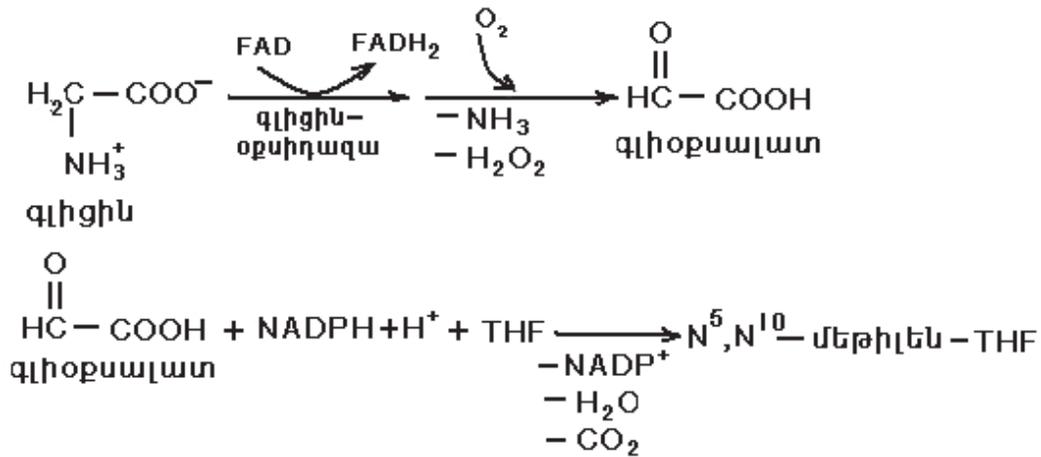
Բացի ընդհանուր փոխանակության ուղիներից, առանձին ամինաթթուներն ունեն իրենց յուրահատուկ փոխանակային ուղիները, որոնց ընթացքում առաջացած արգասիքները հիմնականում կենսաբանական ակտիվ միացություններ են և շատ դեպքերում պայմանավորում են օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական վիճակը:

2.9.1. ԳԼԻՑԻՆ ԵՎ ՍԵՐԻՆ ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՓՈՒԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

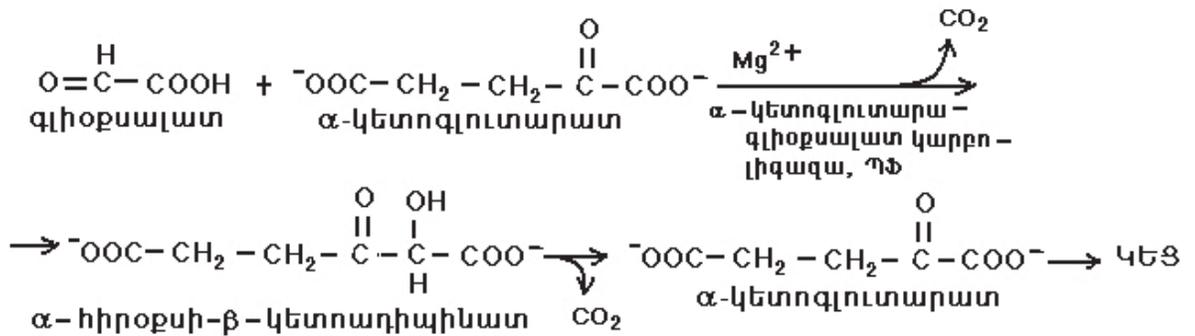
2.9.1.1. Գլիցինի փոխանակությունը

Գլիցինը փոխարինելի ամինաթթու է, որի հիմնական աղբյուրը սերինն է: Այն օրգանիզմում միակ ամինաթթուն է, որն օպտիկապես ակտիվ չէ, չնայած ունի պարզագույն կառուցվածք: Գլիցինը կարևոր նշանակություն ունի ազոտային փոխանակության տարբեր օղակներում: Այն մասնակցում է սպիտակուցների, տրիպեպտիդ գլուտաթիոնի, կրեատինի, պորֆիրինների, պուրինների սինթեզին, կոնյուգացման ռեակցիաներին (վնասազերծում, լեղաթթուների կոնյուգացիա): Գլիցին ամինաթթուն դասվում է նեյրոակտիվ ամինաթթուների շարքին և կենտրոնական նյարդային համակարգում արգելակիչ մեդիատոր է:

Գլիցինի դեզամինացումը կատարվում է **գլիցին օքսիդազայով**, որը FAD-կախյալ ֆերմենտ է: Այս ռեակցիայի հետևանքով առաջանում է գլիօքսալատ, որի դեկարբօքսիլացումից ստացված ֆորմիլ խումբը տեղափոխվում է տետրահիդրոֆոլաթթվի (THF) վրա: Ֆորմիլտետրահիդրոֆոլատը NADPH+H⁺-կախյալ դեհիդրոգենազայով վերականգնվում է N⁵,N¹⁰-մեթիլեն-THF-ի և մասնակցում մեկ ածխածնային խմբերի փոխանակությանը:

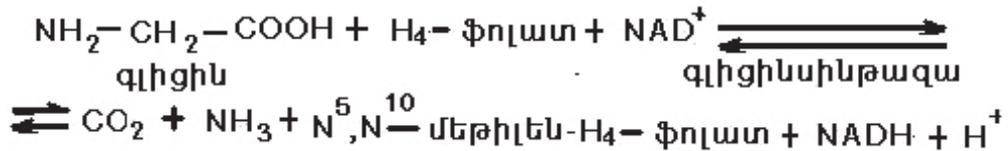


Հյուսվածքներում գլիօքսալատը կարող է օքսիդանալ մինչև օքսալատ, որը, կապվելով Ca^{2+} -ի հետ, երկամներում օքսալատային քարերի առաջացման պատճառ է դառնում: Օրգանիզմը դրա դեմ պայքարում է գլիօքսալատի կապման ուղիով. առաջնային օքսալատուրիան խթանում է ցիտոպլազմային α -կետոգլուտարատ-գլիօքսալատ կարբոլիզազային ակտիվությունը, որի հետևանքով գլիօքսալատը միանում է α -կետոգլուտարատին՝ առաջացնելով α -հիրոքսի- δ -կետոադիպինաթթու: Վերջինս, կորցնելով CO_2 -ը, կրկին վերածվում է α -կետոգլուտարատի՝



Գլիցինի փոխանակության հիմնական ուղին ընթանում է THF-ի մասնակցությամբ: Այն կատալիզվում է լյարդի բջիջների միտոքոնդրիումում լոկալիզացված գլիցին սինթազային կոմպլեքսով: Այս կոմպլեքսը նման է պիրուվատ դեհիդրոգենազային կոմպլեքսին և կատալիզում է դարձելի ռեակցիա: Իր հերթին միտոքոնդրիալ գլիցին ճեղքող մուլտիենզիմային համակարգը որոշ չափով տարբերվում է գլիցին սինթազային կոմպլեքսից: Այն պարունակում է 4 սպիտակուց, համապատասխանաբար՝ P, H, T և L, որոնցից P սպիտակուցը պարունակում է պիրիդոքսալֆոսֆատ, և հանդես գալիս որպես գլիցին դեկարբօքսիլազա: H-սպիտակուցը պարու-

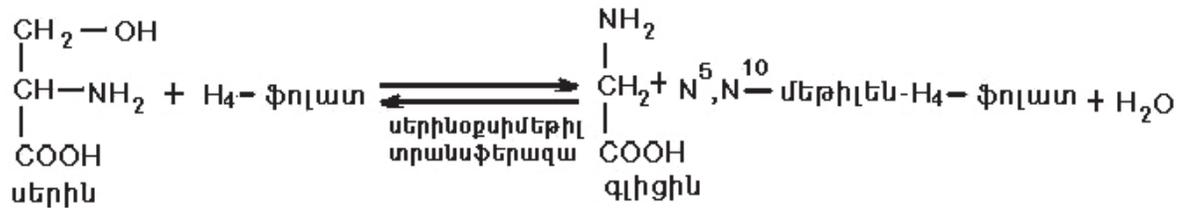
նակում է լիպոյաթթու, T-սպիտակուցը՝ THF և L-սպիտակուցը, որն ունի լիպոամիդ դեհիդրոգենազային ակտիվություն՝



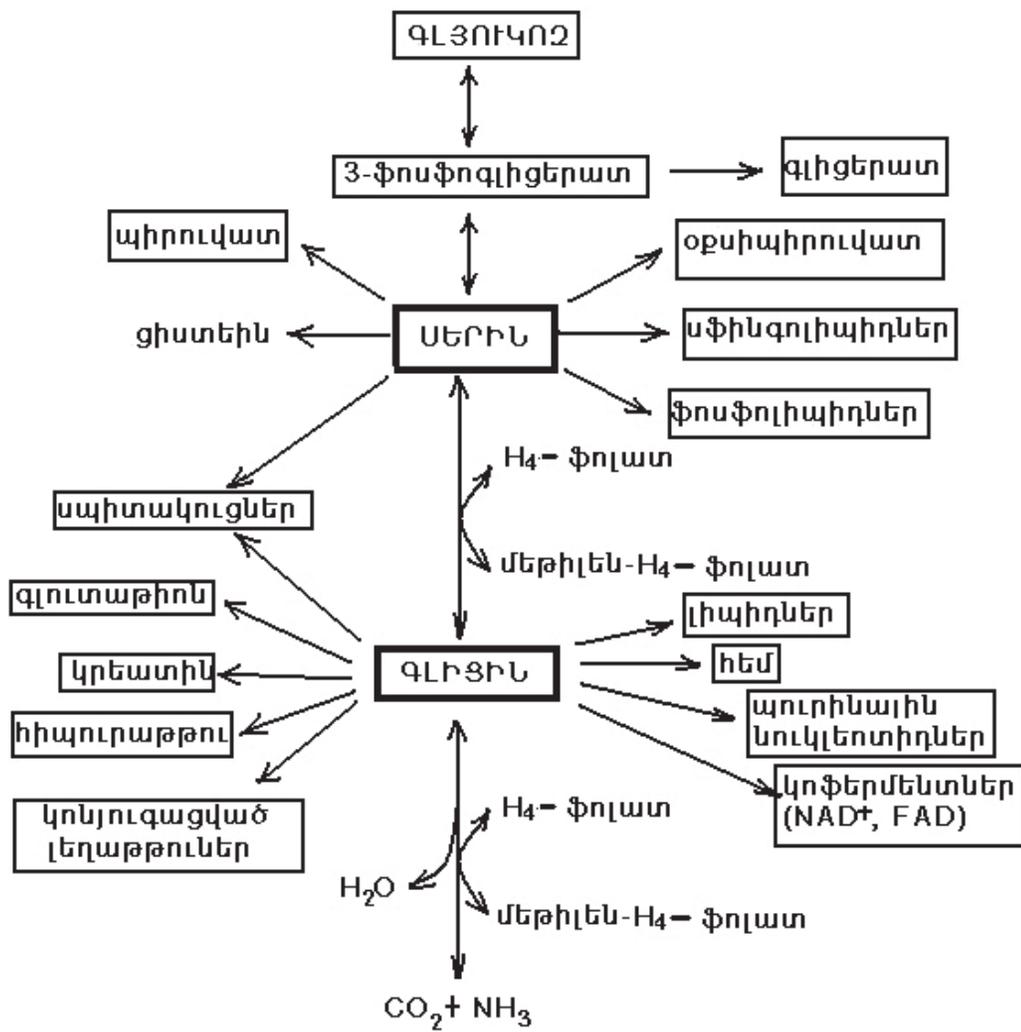
2.9.1.2. Սերինի փոխանակությունը

Սերինը փոխարինելի ամինաթթու է, որն առաջանում է գլիկոլիդի միջանկյալ պրոդուկտ 3-ֆոսֆոգլիցերատից: Սերինի հիդրոքսի խումբը կարևոր դեր է կատարում սերինային ակտիվությամբ օժտված ֆերմենտների (էսթերազաներ, հիդրոլազաներ) ակտիվ կենտրոնի ձևավորման գործում: Սերինը ֆոսֆատիդիլսերինի բաղադրիչ մասն է: Այս ամինաթթվի դեկարբօքսիլացումից առաջանում է էթանոլամին, որը մտնում է մեկ այլ կարևոր ֆոսֆատիդի՝ ֆոսֆատիդիլէթանոլամինի կազմի մեջ:

Գլիցինի և սերինի փոխանակությունները սերտորեն կապված են միմյանց հետ (նկ. 2.18)՝

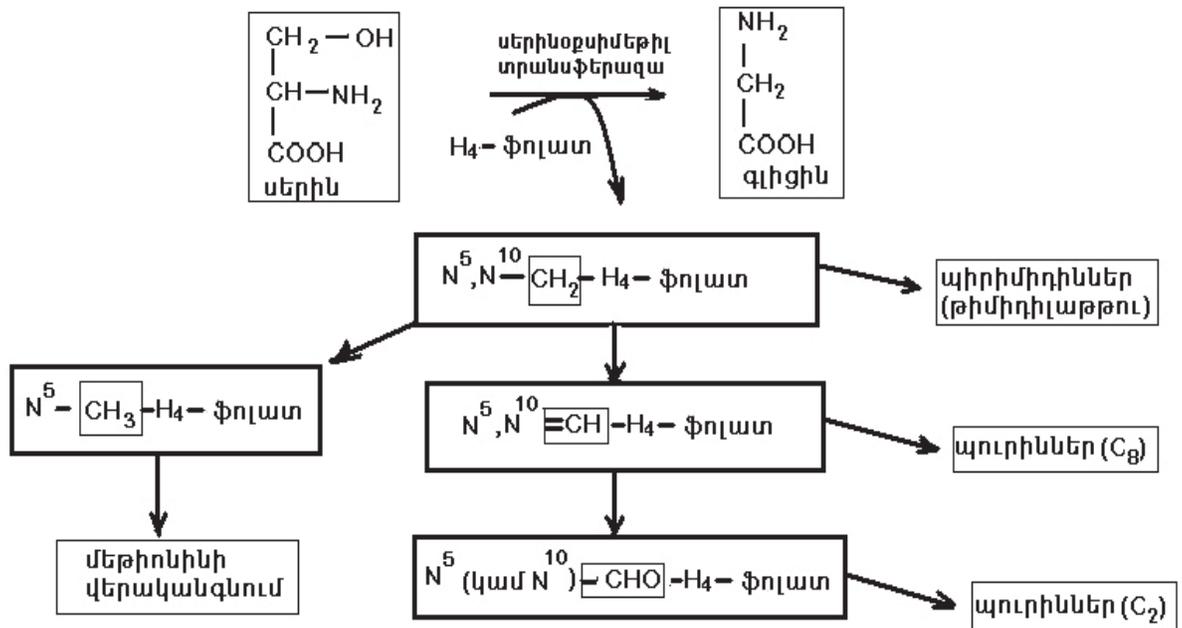


Նկ.2.18. Գլիցին և սերին ամինաթթուների փոխակերպման ուղիները:



Նկ.2.19.Սերինի և գլիցինի կենսաբանական դերը:

Գլիցինի և սերինի փոխանակության ընթացքում առաջացած մեթիլեն տետրահիդրոֆոլաթիոն ունի իր ուրույն դերը տարբեր փոխանակային պրոցեսներում (նկ. 2.20):



Նկ.2.20. Ֆոլատի ածանցյալների առաջացումն ու օգտագործումը:

Կլինիկական ասպեկտներ: Գլիցինի փոխանակության խանգարումները:

Արդի բժշկությանը հայտնի են գլիցինի փոխանակության մի քանի խանգարումներ, որոնց հիմքում կամ փոխանակությանը մասնակցող ֆերմենտի անբավարարությունն է, կամ ամինաթթվի տրանսպորտային համակարգի դեֆեկտը:

Յիպերգլիցինեմիա: Ժառանգական հիվանդություն է, որի պատճառ կարող է լինել գլիցին սինթազային համակարգում P կամ T սպիտակուցների բացակայությունը: Արդյունքում գլիցինը չի ճեղքվում, և դրա կոնցենտրացիան մեծանում է արյան մեջ: Յիվանդության ծանր դեպքերում զարգանում է գլխուղեղի ֆունկցիաների խանգարում (ջղակծկումներ, հիպոտոնիա, շնչառության խանգարում և այլն):

Գլիցինուրիա: Բնութագրվում է գլիցինի՝ մեզի միջոցով արտազատման մեծացմամբ, մինչև 1գրամ/օրական, արյան մեջ վերջինիս կոնցենտրացիան չփոփոխվելու պայմաններում: Յիվանդության հիմնական ախտանիշն է երիկամներում օքսալատային քարերի առաջացումը, ընդ որում, մեզում օքսալատների քանակը նորմալի սահմաններում է: Օքսալատի ավելցուկն ունի էնդոգեն ծագում. ըստ երևույթին, գլիօքսալատը, որն օքսալատի նախորդն

Է, գլիցինամինատրանսֆերազայի դեֆեկտի պատճառով չի վերածվում գլիցինի, այլ հիմնականում օքսիդանում է մինչև օքսալատ:

Իր հերթին գլիցինուրիան առաջանում է երիկամներում գլիցինի ռեաբսորբցիայի խանգարման հետևանքով: Վերջին տվյալների համաձայն՝ հիվանդությունը, ամենայն հավանականությամբ, ժառանգվում է դոմինանտ ձևով՝ շղթայակցված X-քրոմոսոմի հետ:

Առաջնային հիպերօքսալատուրիա: Բնութագրվում է մեզի միջոցով օքսալատի մշտական դուրսբերմամբ՝ անկախ սննդով վերջինիս ստացման քանակից: Հիվանդությունն արագ զարգանում է՝ միզատար ուղիներում երկկողմանի օքսալատային քարերի առաջացմամբ, որն ուղեկցվում է դրանց ախտահարմամբ և նեֆրոկալցինոզի զարգացմամբ: Հիվանդները մահանում են մանուկ հասակում երիկամային անբավարարությունից կամ հիպերտոնիայից:

Հարցեր «ԳԼԻՑԻՆ ԵՎ ՍԵՐԻՆ ԱՄԻՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆ» թեմայի վերաբերյալ

1. Որո՞նք են գլիցին ամինաթթվի քայքայման հիմնական ուղիները:
2. Որո՞նք են սերին ամինաթթվի քայքայման հիմնական ուղիները:
3. Ո՞րն է ֆուլաթթվի ածանցյալների դերը գլիցին և սերին ամինաթթուների փոխանակության մեջ:
4. Որո՞նք են գլիցին ամինաթթվի փոխանակության խանգարումները:

**2.9.2. ԾՃՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ
(ՄԵԹԻՈՆԻՆ, ՑԻՍՏԵԻՆ) ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ**

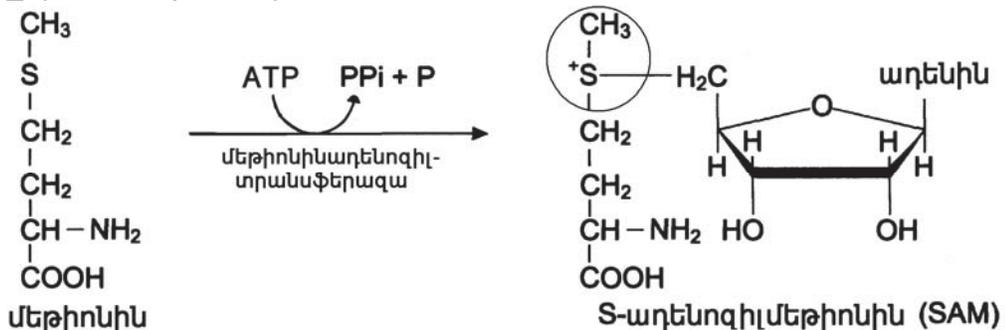
2.9.2.1. Մեթիոնինի փոխանակությունը

Մեթիոնին անփոխարինելի ամինաթթու է: Այն մասնակցում է սպիտակուցների սինթեզին, ցիստեին ամինաթթվի համար ծծմբի ատոմի աղբյուր է, ենթարկվում է դեգամինացման, իսկ մեթիոնիլ-տՌՆԹ-ն տրանսլյացիայի գործընթացի ինիցիացիայի փուլում կարևոր նշանակություն ունի:

Մեթիոնինի **մեթիլ խումբն** օգտագործվում է մի շարք միացությունների սինթեզի համար: Մեթիլ խմբի տեղափոխումը համապատասխան ակցեպտորի վրա կոչվում է **տրանսմեթիլացման ռեակցիա**, որը բացառիկ նշանակություն ունի օրգանիզմի նյութափոխանակային գործընթացներում: Սակայն մեթիոնինի կազմում մեթիլ խումբն ամուր կապված է ծծմբի ատոմի հետ, այդ իսկ պատճառով մեթիլ խմբի անմիջական դոնոր է ոչ թե մեթիոնինը, այլ դրա ակտիվ ձևը՝ ***S-ադենոզիլմեթիոնինը՝ SAM-ը***: Մեթիլ խմբի անջատումից հետո SAM-ը վերածվում է ***S-ադենոզիլհոմոցիստեինի (SAH)***:

SAM-ի առաջացումը կամ մեթիոնինի ակտիվացումը

SAM-ի սինթեզը կատալիզում է մեթիոնինադենոզիլտրանսֆերազա կամ SAM-սինթազա ֆերմենտը, որի սուբստրատներն են մեթիոնինը և ATP-ն: Ռեակցիայի ընթացքում հիդրոլիզվում են ATP-ի բոլոր երեք ֆոսֆատային խմբերը: SAM-ի կազմում $-S^+-CH_3$ խումբն անկայուն է, որը պայմանավորում է մեթիլ խմբի բարձր ռեակցիոնունակությունը: Այստեղից էլ բխում է **«ակտիվ մեթիոնին»** տերմինը (տե՛ս նկ. 2.21)՝



Նկ.2.21. SAM-ի սինթեզը:

Տրանսմեթիլացման ռեակցիաների դերը

SAM-ի մասնակցությամբ կատարվում են.

1. *Ֆոսֆատիդիլէթանոլամինից ֆոսֆատիդիլխոլինի սինթեզը,*

2. *կարնիտինի սինթեզը,*

3. *կրեատինի և կրեատինինի սինթեզը,*

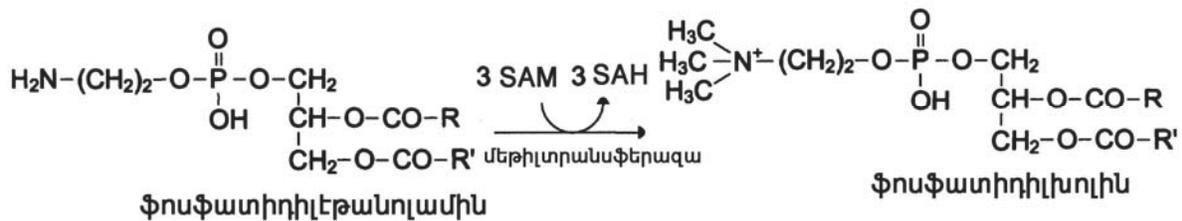
4. *ադրենալինի սինթեզը,*

5. *անսերինի և կարնոզինի սինթեզը,*

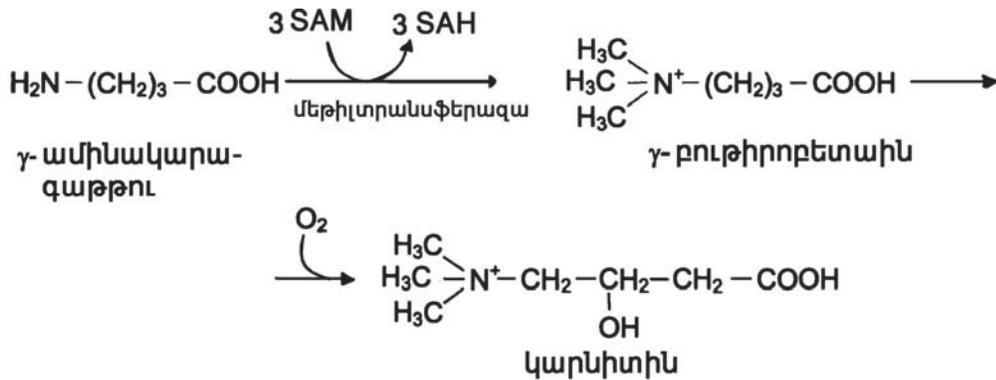
6. *նուկլեոտիդներում ազոտային հիմքերի մեթիլացումը,*

7. *սյուլթերի վնասագերծումը:*

1. ***Ֆոսֆատիդիլէթանոլամինից ֆոսֆատիդիլխոլինի սինթեզ՝***



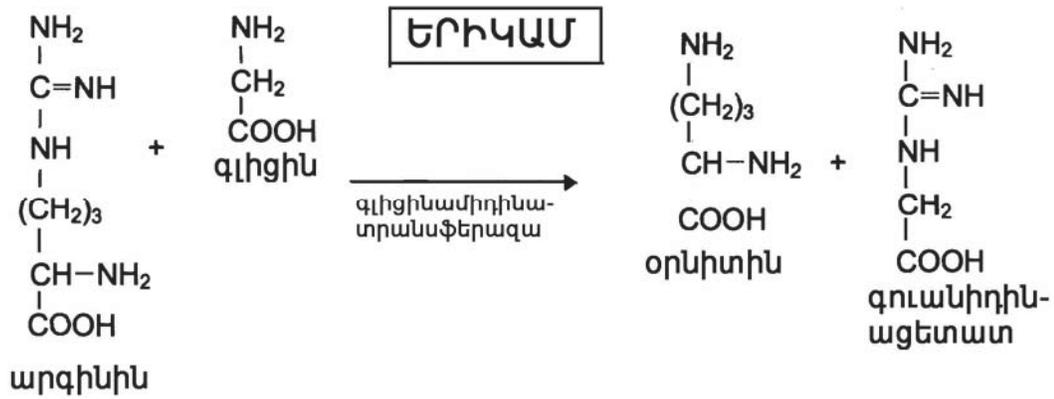
2. ***կարնիտինի սինթեզ՝***



3. ***Կրեատինի և կրեատինինի սինթեզ:***

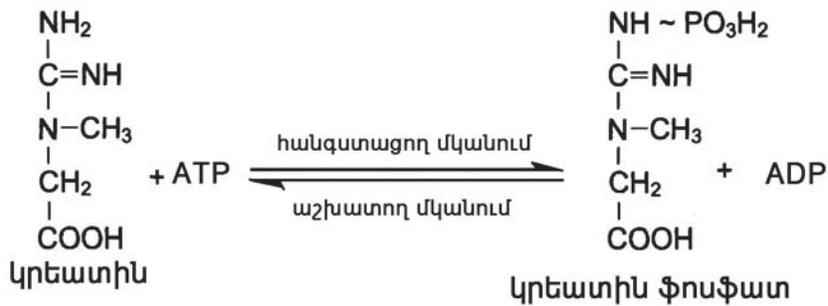
Կրեատինն անհրաժեշտ է մկաններում և ուղեղում մակրոերգ հանդիսացող կրեատինֆոսֆատի առաջացման համար: Կրեատինի սինթեզն ընթանում է 2 փուլով, 3 ամինաթթուների մասնակցությամբ՝ ***արգինին, գլիցին, մեթիոնին***: Պրոցեսը սկսվում է ***երիկամներում***, որտեղ արգինինը միանում է գլիցինին գլիցինամիդինտրանսֆերազա ֆերմենտով՝ գուանիդինացետատի և օրնիտինի առաջացմամբ: Այնուհետև առաջացած գուանիդինացետատն անց-

նում է **լյարդ**, որտեղ SAM-ի մասնակցությամբ մեթիլացվելով փոխակերպվում է **կրեատին** (սկ. 2.22):



Սկ.2.22. Կրեատինի սինթեզը:

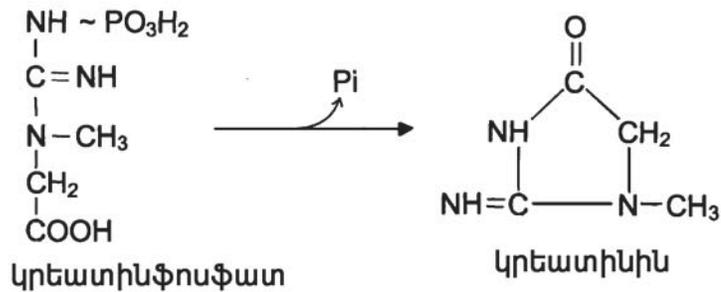
Կրեատինն արյան հոսնով անցնում է մկաններ և ուղեղ, որտեղ կրեատինկինազային ռեակցիայում առաջանում է մակրոերգ հանդիսացող **կրեատին ֆոսֆատը**՝



Ռեակցիան դարձելի է, կրեատինկինազա ֆերմենտը և՛ ցիտոզոլում է, և՛ միտոքոնդրիումներում, օրգանոսպեցիֆիկ է, ունի 3 իզոմեր: Արյան մեջ տրամալում ակտիվությունը չափազանց փոքր է (ավելի մանրամասն տե՛ս «Ֆերմենտներ» բաժնում):

Կրեատինֆոսֆատը մեծ դեր է կատարում մկաններում ֆիզիկական աշխատանքի սկզբնական շրջանում: Մկաններում ոչ ֆեր-

մենտատիվ դեֆոսֆորիլացման արդյունքում կրեատինֆոսֆատի որոշ քանակ վերածվում է **կրեատինինի**, որը դուրս է գալիս մեզով՝



Օրգանիզմից օրական դուրս է գալիս մարմնի ընդհանուր մկանային զանգվածին համապատասխան կրեատինինի քանակ (մոտ 0,5-2,0գ կամ 4,4-17,7 մմոլ/օր):

Կլինիկական ասպեկտները: Կրեատինի և կրեատինինի քանակների որոշումն արյան մեջ և մեզում կիրառվում է հիմնականում սպորտային բժշկության մեջ և որոշ ախտաբանական վիճակներում՝ մկանների աշխատանքի ինտենսիվությունը բնութագրելու նպատակով: Կրեատինից կրեատինֆոսֆատի առաջացման խանգարումը կլինիկորեն դրսևորվում է կրեատինուրիայով՝ մեզի մեջ մեծ քանակով հայտնվում է կրեատին: Վերջինս մեզի ախտաբանական բաղադրիչներից մեկն է: Ախտաբանական կրեատինուրիան դիտվում է մկանային դիստրոֆիայի, միոպաթիաների, վիտամին E-ի անբավարարության, լյարդի ախտահարումների, շաքարային դիաբետի, որոշ էնդոկրին հիվանդությունների (հիպերթիրեոզ, Ադիսոնի հիվանդություն, ակրոմեգալիա), ինֆեկցիոն հիվանդությունների, տենդի, կարմիր գայլախտի (շարակցական հյուսվածքի աուտոիմուն բորբոքում) դեպքերում: Տարբերում են նաև ֆիզիոլոգիական կրեատինուրիան, որը կարող է լինել դեռահասների, հղի կանանց, սպորտսմենների, սպիտակուցային դիետայով սնվողների շրջանում և ծերունական հասակում: Ինչ վերաբերում է կրեատին-կինազային, ապա դրա համապատասխան իզոնի ակտիվության որոշումն արյան մեջ կիրառվում է սրտամկանի ինֆարկտը, միոպաթիաները, մկանային դիստրոֆիաները ախտորոշելու նպատակով:

Ինչ վերաբերում է կրեատինինին, ապա վերջինս երիկամներում կծիկային ֆիլտրացիայի արդյունքում անցնում է մեզ: Կրեատինինի քանակի բարձրացումն արյան մեջ վկայում է երիկամային անբավարարության մասին: Նորմայում արյան մեջ կրեատինինի

կոնցենտրացիան կազմում է 45-110մկմոլ/լ: Երիկամների ծանր ախտահարման դեպքում կրեատինինի կոնցենտրացիան կարող է բարձրանալ մինչև 800-900 մկմոլ/լ:

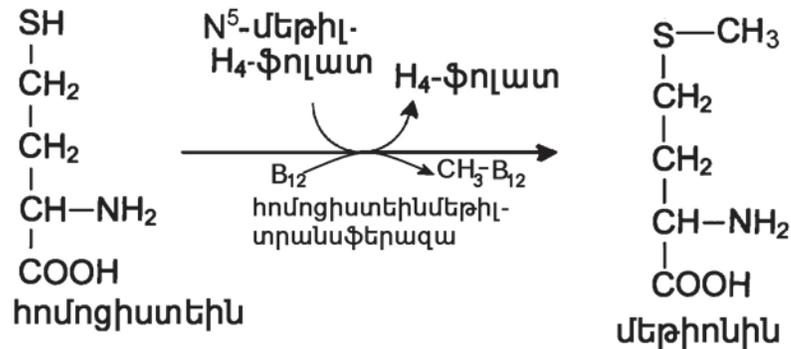
Մեթիոնինի վերականգնումը (ռեգեներացիան)

Ինչպես երևում է, մեթիլացման ռեակցիաները կարևոր դեր են կատարում նյութափոխանակության գործընթացներում, և դրա համար անհրաժեշտ է մեծ քանակությամբ մեթիոնին: Ամինաթթուն բջիջներում չի սինթեզվում: Սակայն պարզվում է, որ օրգանիզմում առկա է մեթիոնինի ռեգեներացման ուղի՝ փոխարինելի ամինաթթուներ **սերինի և գլիցինի** մասնակցությամբ:

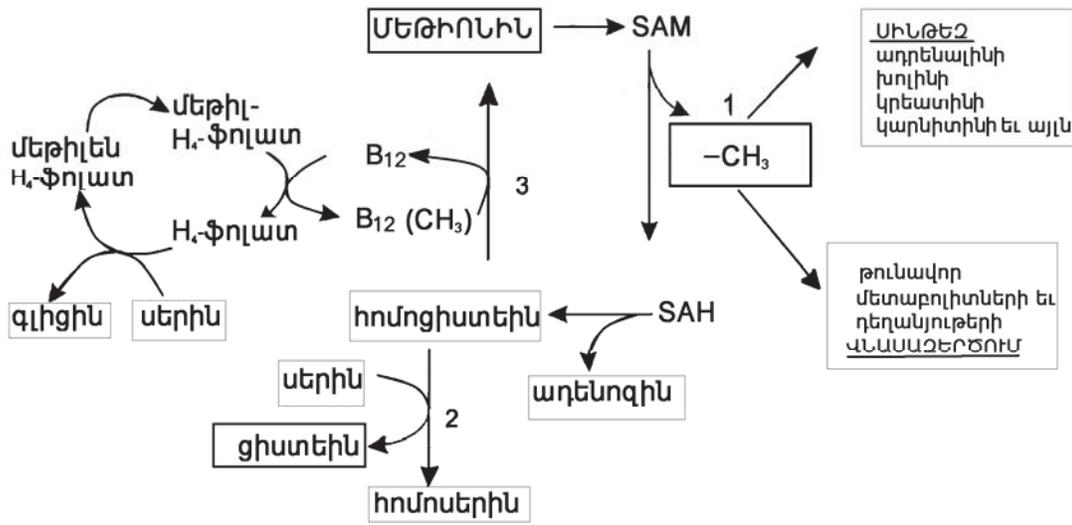
SAM-ից մեթիլ խումբը անջատվելիս առաջանում է S-ադենոզիլհոմոցիստեին՝ SAH, որը համապատասխան հիդրոլազայի ազդեցությամբ քայքայվում է ադենոզինի և հոմոցիստեինի՝



Այնուհետև առաջացած հոմոցիստեինը հոմոցիստեին-մեթիլտրանսֆերազա ֆերմենտով վերածվում է մեթիոնինի՝



Պրոցեսում մեթիլ խմբի միջանկյալ տեղափոխիչ է B₁₂ վիտամինի ածանցյալ մեթիլկոբալամինը, իսկ սերին ու գլիցին ամինաթթուները մեկածխածնային խմբերի դոնոր են THF-ի համար: Մեթիոնինի վերականգնման ողջ գործընթացը ներկայացված է նկ.2.23-ում:



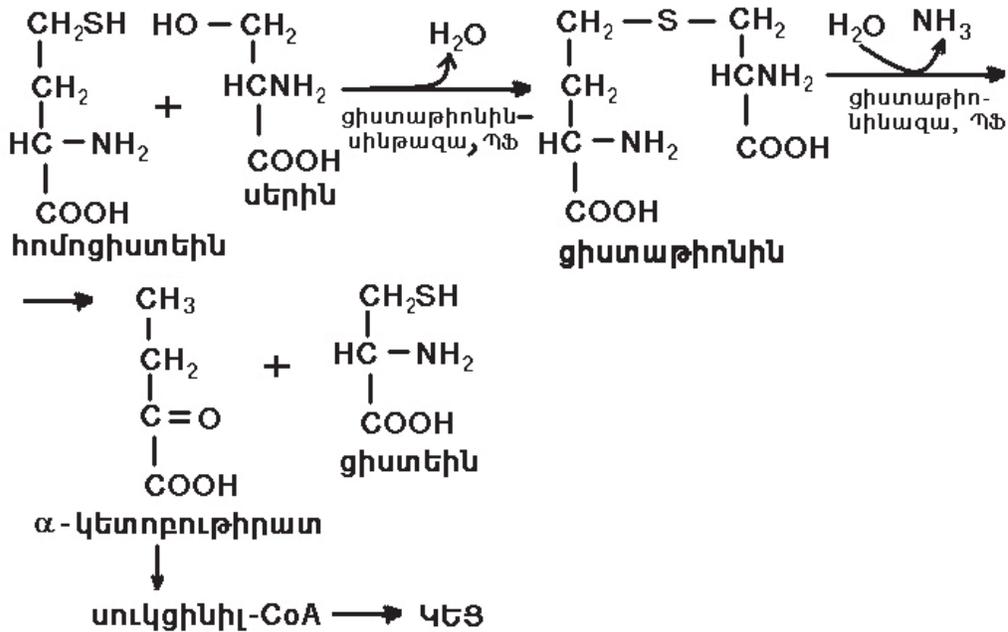
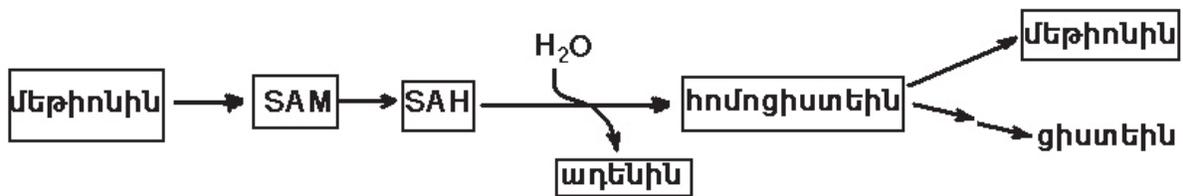
Նկ.2.23. Մեթիոնինի փոխանակությունը՝
1. տրանսմեթիլացման ռեակցիներ, 2. ցիստեինի սինթեզ,
3. մեթիոնինի ռեգեներացիան:

Մեթիոնինը անփոխարինելի է, սակայն այն կարող է վերականգնվել հոմոցիստեինից: Այստեղից հետևում է, որ անփոխարինելի է հենց հոմոցիստեինը, որի աղբյուրը օրգանիզմում մեթիոնինն է: Սննդում հոմոցիստեինի քանակը շատ քիչ է, հետևաբար մեթիոնինի և հոմոցիստեինի պահանջն օրգանիզմում կարելի է ապահովել միայն **սննդում եղած մեթիոնինի միջոցով:**

2.9.2.2. Ցիստեինի փոխանակությունը

Ցիստեինը պայմանականորեն փոխարինելի ամինաթթու է, որի սինթեզի համար անհրաժեշտ է անփոխարինելի ամինաթթու **մեթիոնինը**, որը ցիստեինի համար ծծմբի ատոմի աղբյուր է, և փոխարինելի ամինաթթու **սերինը՝** որպես ածխածնային կմախքի աղբյուր:

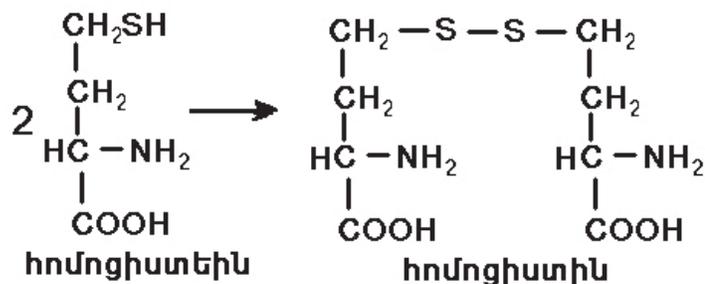
Ցիստեինի սինթեզը ներկայացված է նկ.2.24-ում՝



Նկ.2.24. Ցիստեինի սինթեզը:

Ամինաթթվի սինթեզի միջանկյալ պրոդուկտ է **հոմոցիստեինը**, որը ՊՖ-կախյալ ֆերմենտներ ցիստաթիոնին սինթազա և ցիստաթիոնինազայով փոխակերպվում է ցիստեինի:

Կլինական ասպեկտները: Հոմոցիստեինի նյութափոխանակության խանգարման դեպքում վերջինս վերածվում է **հոմոցիստինի**: Հոմոցիստինը կարող է կուտակվել հյուսվածքներում, արյան մեջ, դուրս գալ մեզով՝ հանգեցնելով **հոմոցիստինուրիայի**:

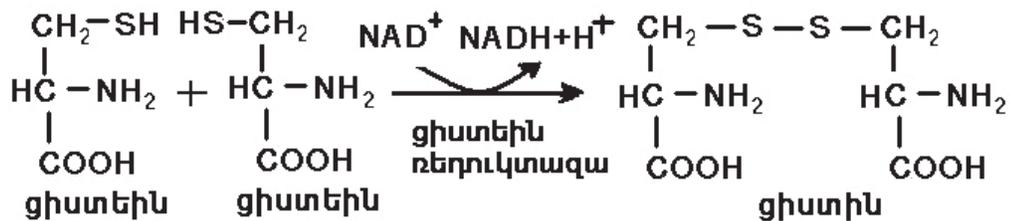


Նշված երևույթը հիմնականում նկատվում է ցիստաթիոնին սինթազա ֆերմենտի ակտիվության նվազման, հոմոցիստեինից

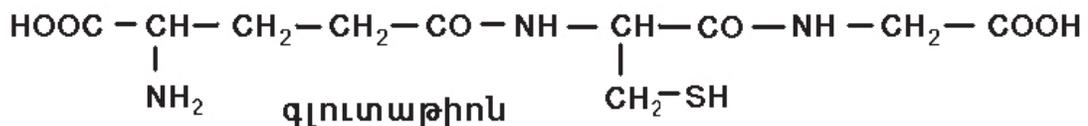
մեթիոնինի առաջացմանը մասնակցող ֆերմենտների ժառանգական դեֆեկտի, ինչպես նաև B խմբի, մասնավորապես B₆, B₉, B₁₂ հիպովիտամինոզների դեպքում: Հոմոցիստեինի քանակի շատացումը ռիսկի գործոն է **էմբրիոնալ (սաղմնային) շրջանում նյարդային խողովակի թերզարգացման, երիկամային անբավարարության, ինսուլտի, սրտի իշեմիկ հիվանդության, դիաբետի, Ալցհեյմերի հիվանդության** զարգացման համար:

Ցիստաթիոնին սինթազա ֆերմենտի ակտիվության բարձրացման դեպքում կարող է դիտվել **ցիստաթիոնինուրիա**: Ցիստաթիոնինի քանակի նվազումը ուղեկցվում է հոմոցիստեինի քանակի քչացմամբ, հետևաբար խանգարվում է հոմոցիստեինից մեթիոնինի սինթեզը, որը հանգեցնում է մեթիլացման պրոցեսների խափանմանը՝ կենսաբանական համապատասխան հետևանքներով:

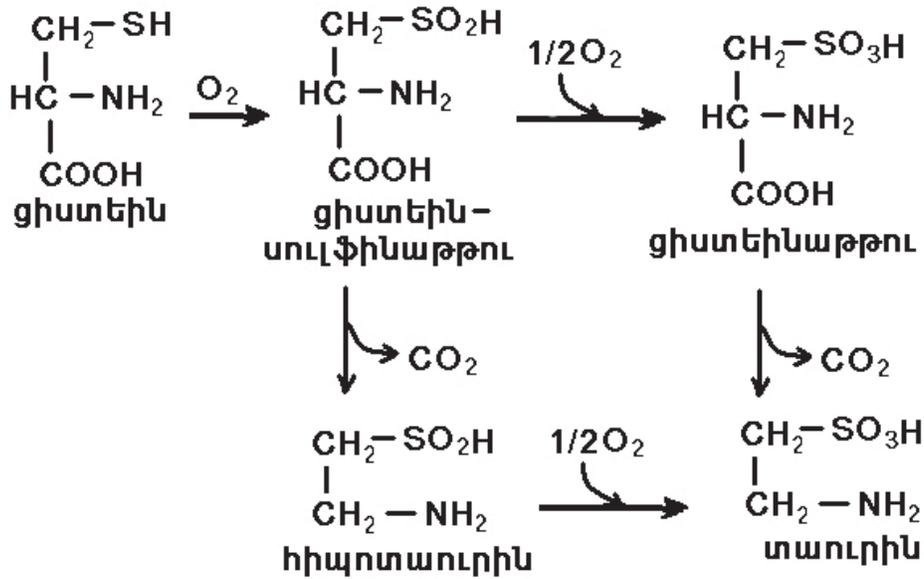
Ցիստեինի օքսիդացումը: Ցիստեինը, մտնելով սպիտակուցների կազմի մեջ, կարևոր դեր է կատարում դրանց ֆոլդինգում, քանի որ երկու ցիստեինների **թիո** խմբերը կազմում են ամուր դիսուլֆիդային կապեր: Ցիստեինի երկու մոլեկուլները կամ ֆերմենտատիվ NAD⁺-կախյալ ցիստեինռեդուկտազա ֆերմենտով, կամ ոչ ֆերմենտատիվ ճանապարհով փոխակերպվում են **ցիստինի**:



Ցիստեինը գլիցինի և γ-գլյուտամինաթթվի հետ առաջացնում է մեր օրգանիզմի կարևորագույն կոֆերմենտ և հակաօքսիդանտ **գլյուտաթիոնը** (γ-գլյուտամիլցիստեինիլգլիցին):



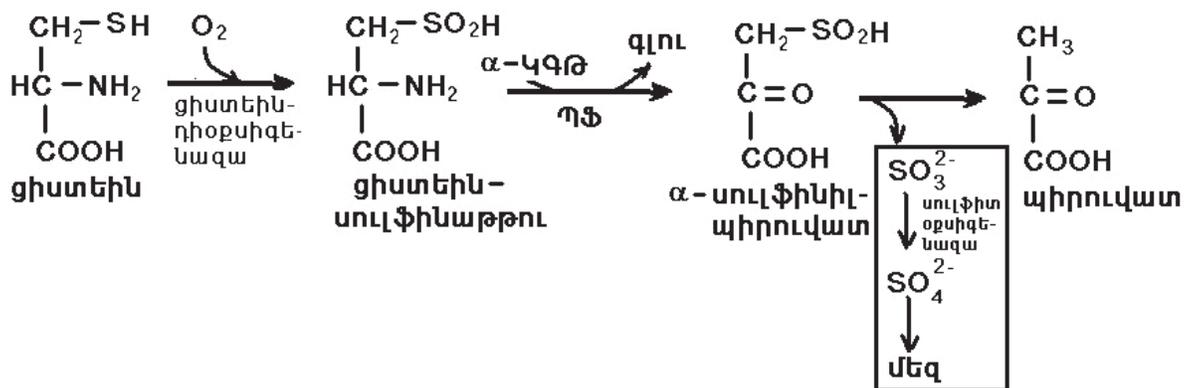
Ցիստեինի փոխանակության մեջ կարևորվում է **տաուրինի** առաջացումը՝



Տաուրինը կարևոր դեր է կատարում լեղաթթուների կոնյուգացման, օսմոտիկ ճնշման, ներբջջային Ca^{2+} մակարդակի կարգավորման մեջ: Այն ցուցաբերում է հակաօքսիդանտային հատկություն՝ կապելով հիպոքլոր անիոնը:

Ցիստեինը մասնակցում է B_5 վիտամինի ածանցյալների (CoASH, 4'-ֆոսֆոպանտոտեին) սինթեզին:

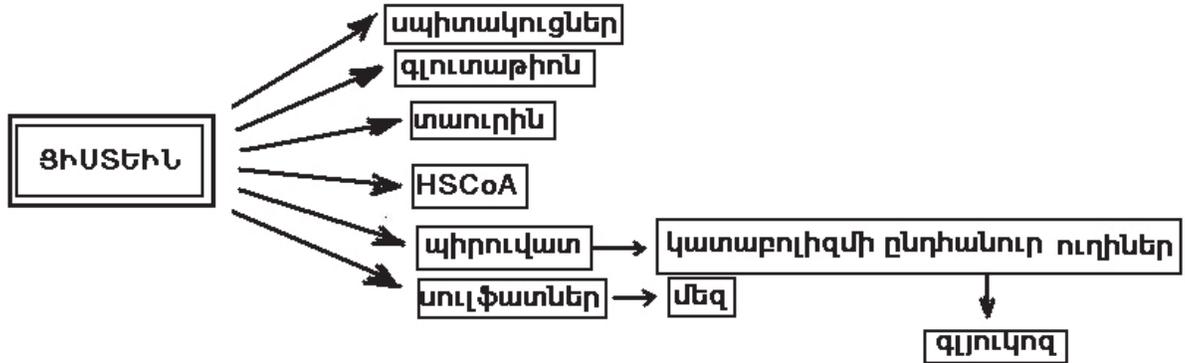
Ցիստեինի օքսիդացման արդյունքում առաջանում են պիրուվատ և սուլֆատ իոններ: Վերջիններս դուրս են գալիս մեզի հետ կամ ազատ սուլֆատային իոնների (SO_4^{2-}), կամ էսթեր-ծծմբային թթուների տեսքով՝



Նշենք, որ ցիստեինը գործնականում մեզի սուլֆատների միակ աղբյուրն է, իսկ սուլֆիտ օքսիդազայի ժառանգական անբավարարությունն դեպքում ծնվելուց հետո մեկ տարվա ընթացքում

դիտվում է նորածինների մահ՝ զարգացող սուլֆիտային ինտոքսիկացիայի պատճառով:

Ցիստեինի փոխանակային ուղիներն ամփոփ ձևով ներկայացված են ստորև՝



**Հարցեր «ԾՇՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԱՍԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ
(ՄԵԹԻՈՆԻՆ, ՑԻՍՏԵԻՆ) ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ» թեմայի
վերաբերյալ**

1. Ի՞նչ նշանակություն ունեն տրանսամեթիլացման ռեակցիաները:
2. Ինչպե՞ս է առաջանում SAM-ը:
3. Ինչպե՞ս է ընթանում կրեատինինի սինթեզը:
4. Ի՞նչ ախտորոշիչ նշանակություն ունեն կրեատինի և կրեատինինի քանակությունների որոշումը արյան մեջ:
5. Որո՞նք են մեթիոնին ամինաթթվի փոխանակության հիմնական ուղիները:
6. Որո՞նք են ցիստեին ամինաթթվի փոխանակության հիմնական ուղիները:

2.9.3. ՖԵՆԻԼԱԼԱՆԻՆԻ ԵՎ ԹԻՐՈՉԻՆԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

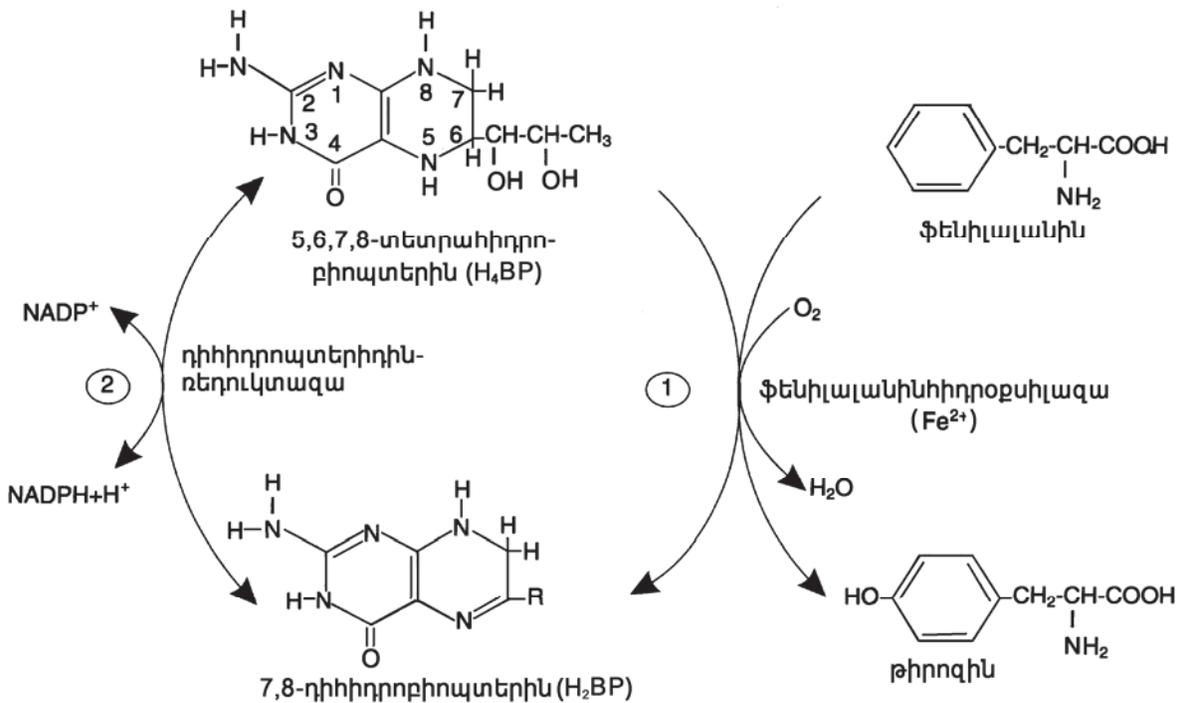
Ֆենիլալանինը կաթնասունների դեպքում էստենցիալ ամինաթթու է, որից առաջանում է պայմանականորեն փոխարինելի թիրոզինը: Սննդում ֆենիլալանինի բացակայության դեպքում թիրոզինը նույնպես դառնում է էստենցիալ ամինաթթու:

Ֆենիլալանինը վերածվում է թիրոզինի և դրանց հետագա փոխանակություններն ընդհանուր են երկու ամինաթթուների համար: **Լյարդում** դրանք կարող են քայքայվել, որի ընթացքում արոմատիկ օղակը ճեղքվում է՝ առաջացնելով ֆումարատ և ացետոացետատ: **Մակերիկամում և նյարդային հյուսվածքում** թիրոզինի հետագա փոխանակությունն ընթանում է կատեխոլամինների՝ դոֆամինի, նորադրենալինի և ադրենալինի առաջացմամբ, **վահանաձև գեղձում՝** թիրոքսին հորմոնի, **մելանոցիտներում՝** մելանին պիգմենտի սինթեզով: Թիրոզինը կարող է նախանյութ լինել ուբիքինոնի (կոենզիմ Q) սինթեզի համար (բուլոր բջիջներում):

Ֆենիլալանին և թիրոզին ամինաթթուների փոխանակությունը տարբեր հյուսվածքներում ամփոփ ձևով ներկայացված է նկ.2.25-ում՝

տողքիկ են օրգանիզմի համար: Իր հերթին թիրոզինի առաջացումը կարևոր նշանակություն չունի, քանի որ այդ ամինաթթվի անբավարարությունը բջջում չի նկատվում:

Ֆենիլալանինի նյութափոխանակությունը սկսվում է վերջինիս հիդրօքսիլացմամբ, որի հետևանքով առաջանում է թիրոզին: Ռեակցիան կատալիզվում է սպեցիֆիկ մոնօօքսիգենազայով՝ ֆենիլալանինհիդրօքսիլազայով, որի կոֆերմենտն է **տետրահիդրօքսիպտերինը (H₄BP)**: Ֆերմենտի ակտիվությունը պայմանավորված է նաև Fe²⁺-ի առկայությամբ: Ռեակցիան անդարձելի է, H₄BP-ն օքսիդանում է՝ վերածվելով H₂BP-ի (դիհիդրօքսիպտերին), որը վերականգնվում է դիհիդրօքսիպտերինի ռեդուկտազայով՝ NADPH+H⁺-ի մասնակցությամբ (տե՛ս նկ.2.26):

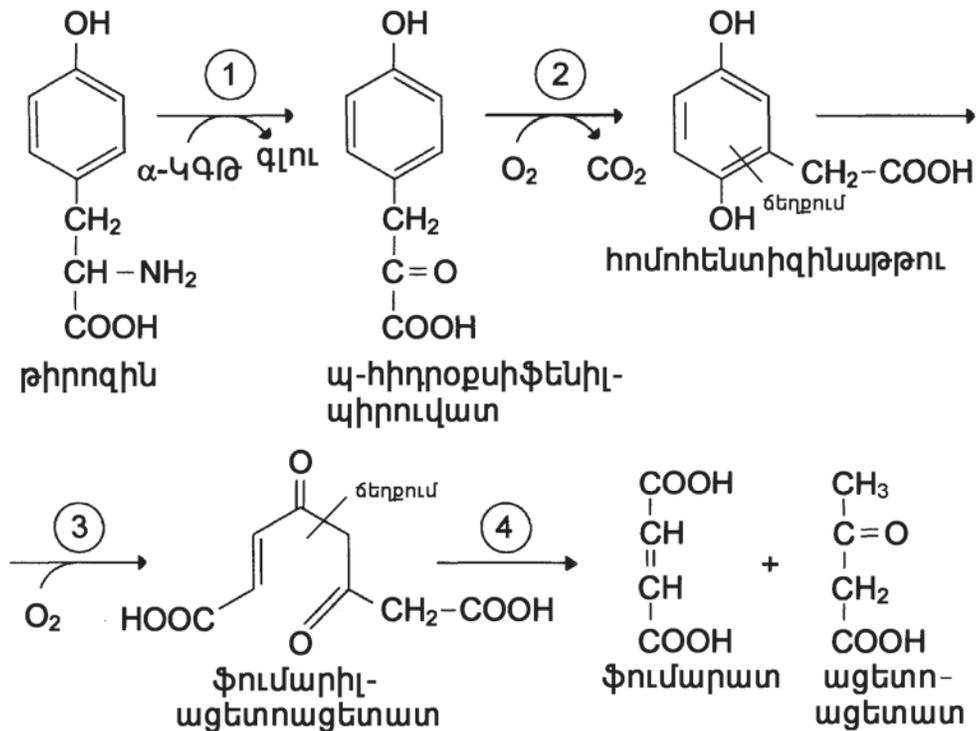


Նկ.2.26. Ֆենիլալանինի հիդրօքսիլացման ռեակցիան (1) և H₄BP-ի ռեգեներացիան (2):

**2.9.3.2. Թիրոզինի փոխանակության
առանձնահատկությունները**

Թիրոզին ամինաթթուն ոչ միայն մասնակցում է սպիտակուցի սինթեզին, այլև տարբեր հյուսվածքներում կատեխոլամինների, թիրոքսինի, մելանինների նախորդն է, այրվում է մինչև CO_2 և H_2O :

1. Թիրոզինի կատաբոլիզմը լյարդում: Պրոցեսը ներառում է մի շարք ֆերմենտատիվ փոխակերպումներ, որոնց արդյունքում առաջանում են ֆումարատ և ացետոացետատ (տե՛ս նկ.2.27): Ֆումարատը, մտնելով ԿԵՑ, առաջացնում է CO_2 , H_2O և ATP կամ մասնակցում է գլուկոնեոգենեզին: Ացետոացետատը կետոնային մարմին է, որն այրվում է մինչև վերջնանյութեր՝ էներգիայի անջատմամբ:



Նկ.2.27. Թիրոզինի կատաբոլիզմը լյարդում:

Այս պրոցեսում կարևորվում են 4 հիմնական փուլեր.

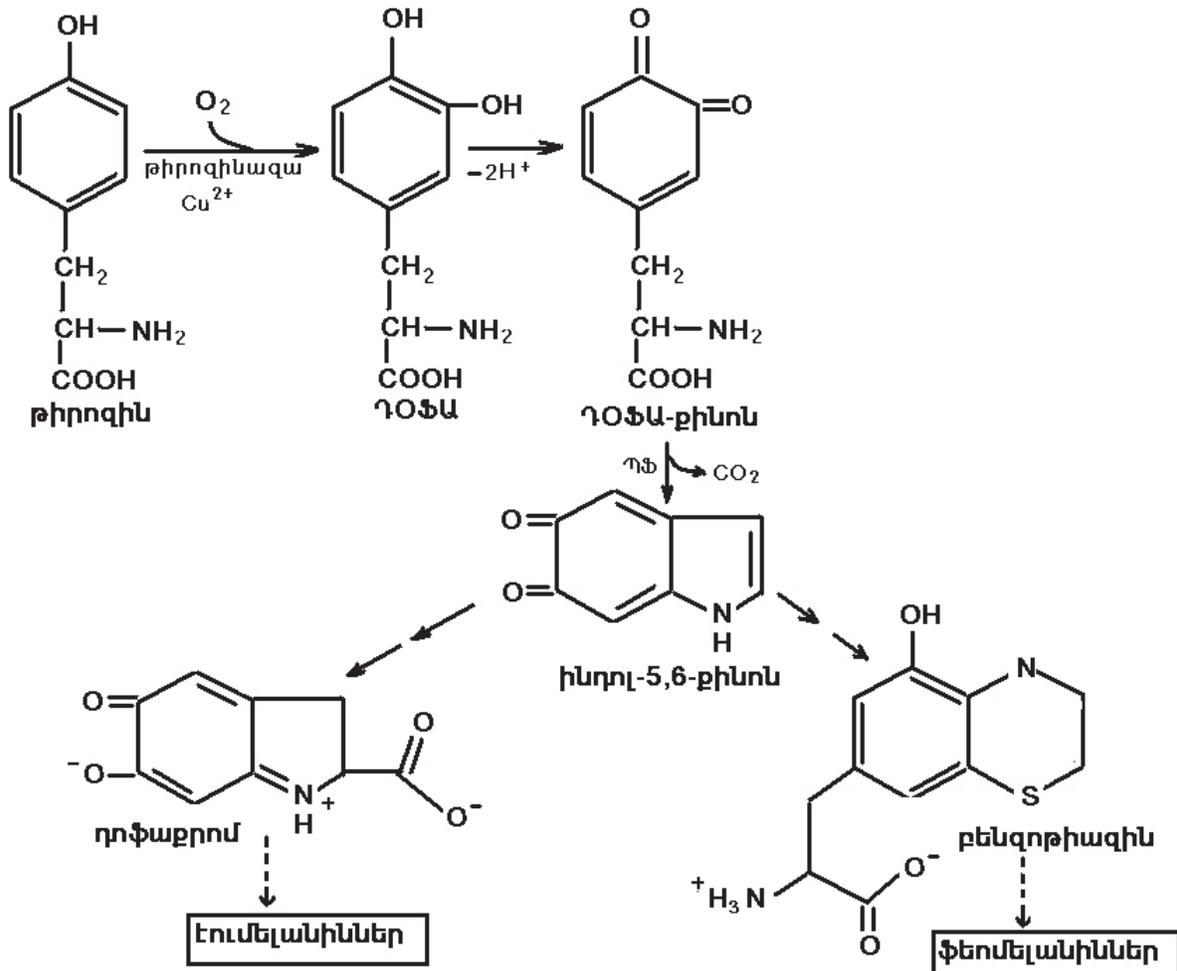
1-ին փուլում թիրոզինը տրանսամինացվում է α -կետոգլուտատի հետ **թիրոզինամինատրանսֆերազա** ֆերմենտով, կոֆերմենտն է **ՊՖ-ն**:

2-րդ փուլում պարահիդրօքսիֆենիլպիրուվատը վերածվում է հոմոհենտիզինաթթվի՝ **պարահիդրօքսիֆենիլպիրուվատ դիօքսիգենազա** ֆերմենտով, **վիտամին C-ի և Fe^{2+} -ի մասնակցությամբ**:

3-րդ փուլում հոմոհենտիզինաթթուն փոխակերպվում է ֆումարիլացետոացետատի՝ **հոմոհենտիզինատ դիօքսիգենազա** ֆերմենտով, որի ակտիվության համար պահանջվում է **Fe^{2+} -ը**:

4-րդ փուլում ֆումարիլացետոացետատը ճեղքվում է համապատասխան հիդրոլազա ֆերմենտով:

2. Թիրոզինի փոխանակությունը մելանոցիտներում: Մաշկի պիգմենտային բջիջներում՝ մելանոցիտներում, թիրոզինից առաջանում են մուգ պիգմենտներ՝ **մելանիններ**, որոնց մեջ տարբերում են՝ **էումելանիններ** և **ֆեոմելանիններ** (տե՛ս նկ.2.28):



Նկ.2.28. Թիրոզինի փոխանակությունը մելանոցիտներում:

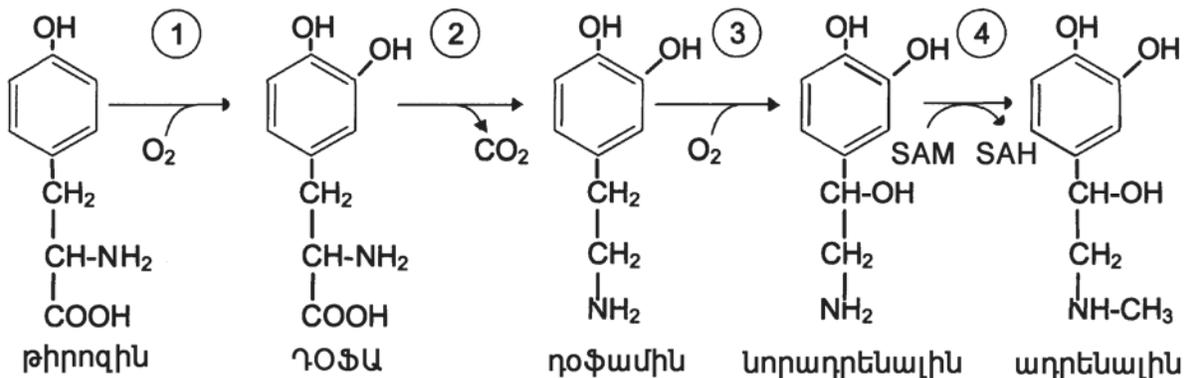
Էումեյլանիները սև և շագանակագույն, ջրում չլուծվող, 5,6-դիհիդրօքսիինդոլի և դրա ածանցյալների բարձրամոլեկուլյար պոլիմերներ են:

Ֆեոմեյլանիները դեղին և կարմրաշագանակագույն պոլիմերներ են, որոնք լուծվում են հիմնային լուծիչներում:

Նշենք, որ մաշկի, մազերի, աչքերի գույնը պայմանավորված է դրանցում մեյլանոցիտների քանակությամբ և էումեյլանիներ/ֆեոմեյլանիներ հարաբերությամբ:

Պրոցեսում հանգուցային է **թիրոզինազա** ֆերմենտը (կոֆակտոր՝ Cu^{2+}), որը կատալիզում է թիրոզինից ԴՕՖԱ-ի (դիօքսիֆենիլալանին) առաջացումը:

3. Թիրոզինի փոխանակությունը մակերիկամներում և նյարդային հյուսվածքում: Մակերիկամի միջուկային շերտում և նյարդային հյուսվածքում (ամիներգիկ նեյրոններում) թիրոզինից առաջանում են **կատեխոլամիններ՝ դոֆամին, նորադրենալին և ադրենալին** (սկ.2.29.):



Սկ.2.29. Թիրոզինի փոխանակությունը մակերիկամներում և նյարդային հյուսվածքում:

Պրոցեսում հարկ է առանձնացնել 4 փուլ.

1-ին փուլում թիրոզինից ԴՕՖԱ-ի սինթեզը կատարվում է **թիրոզինազայի** կամ որ նույնն է՝ **թիրոզինհիդրօքսիլազայի** ազդեցությամբ: Սակայն, ի տարբերություն մեյլանոցիտների թիրոզինազայի, մակերիկամներում և կատեխոլամիներգիկ նեյրոններում ֆերմենտը ոչ թե Cu^{2+} , այլ **Fe^{2+} -կախյալ է:** Որպես կոֆերմենտ հանդես է գալիս **տետրահիդրոբիոպտերինը (H_4BP):** Այդ ֆերմենտը **կարգավորիչ է**, ենթակվում է ալոստերիկ կարգավորման և կովալենտ մոդիֆիկացիայի:

Դրա ակտիվությունը պայմանավորված է՝

ա) նորադրենալինի արգելակիչ ազդեցությամբ (ալոստերիկ ինհիբիտոր),

բ) ֆոսֆորիլացման/դեֆոսֆորիլացման պրոցեսով. ֆոսֆորիլացման հետևանքով մի կողմից նվազում է *H₄BP-ի* Km-ը, մյուս կողմից՝ ֆերմենտի խնամակցությունը *նորադրենալինի* նկատմամբ, որի հետևանքով թիրոզինի դիֆոսֆիլազան ակտիվանում է,

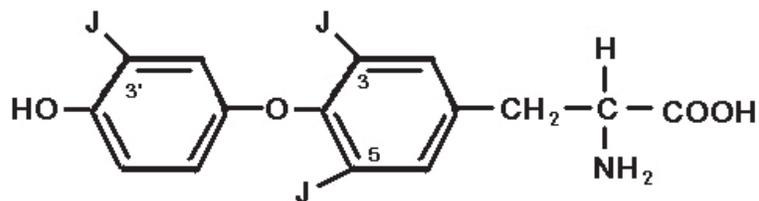
գ) տրանսկրիպցիայով:

2-րդ փուլում տեղի է ունենում ԴՕՖԱ-ից *դոֆամինի* առաջացում: Ֆերմենտը *ԴՕՖԱ-դեկարբոքսիլազան է*, կոֆերմենտը՝ *ՊՖ-ն*:

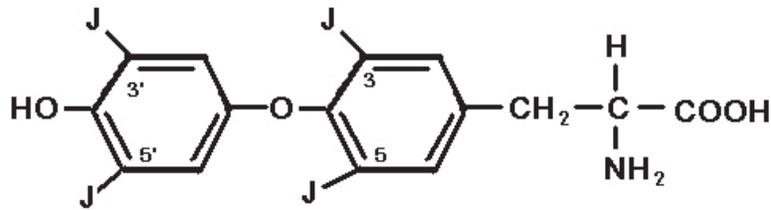
3-րդ փուլում տեղի է ունենում դոֆամինից *նորադրենալինի* առաջացում: Ֆերմենտը *դոֆամինի դիֆոսֆիլազան է*, կոֆերմենտները՝ *վիտամին C-ն, Fe²⁺-ը, H₄BP-ը*:

4-րդ փուլում նորադրենալինից *ադրենալինի* առաջացումն է: Ֆերմենտը *ֆենիլէթանոլամին-N-մեթիլտրանսֆերազան է*: Ռեակցիայում մեթիլ խմբերի դոնոր է SAM-ը: Այս ռեակցիան հիմնականում ընթանում է մակերիկամի միջուկային շերտում և ընդամենը չնչին չափով նյարդային հյուսվածքում: Նշենք, որ դոֆամինի ու նորադրենալինի հիմնական ֆունկցիան նյարդային ազդակի հաղորդումն է (նեյրոտրանսմիսիա), իսկ ադրենալինը լայն սպեկտրի հորմոն է:

4. Թիրոզինի փոխանակությունը վահանաձև գեղձում:
Վահանաձև գեղձում թիրոզինից առաջանում են յոդ պարունակող հորմոններ, որոնք միավորվում են յոդթիրոնիններ ընդհանուր անվանման տակ: Այդ հորմոններն են՝ 3,5,3'-տրիյոդթիրոնինը (T₃) և 3,5,3',5'-տետրայոդթիրոնինը (T₄) կամ թիրոքսինը:



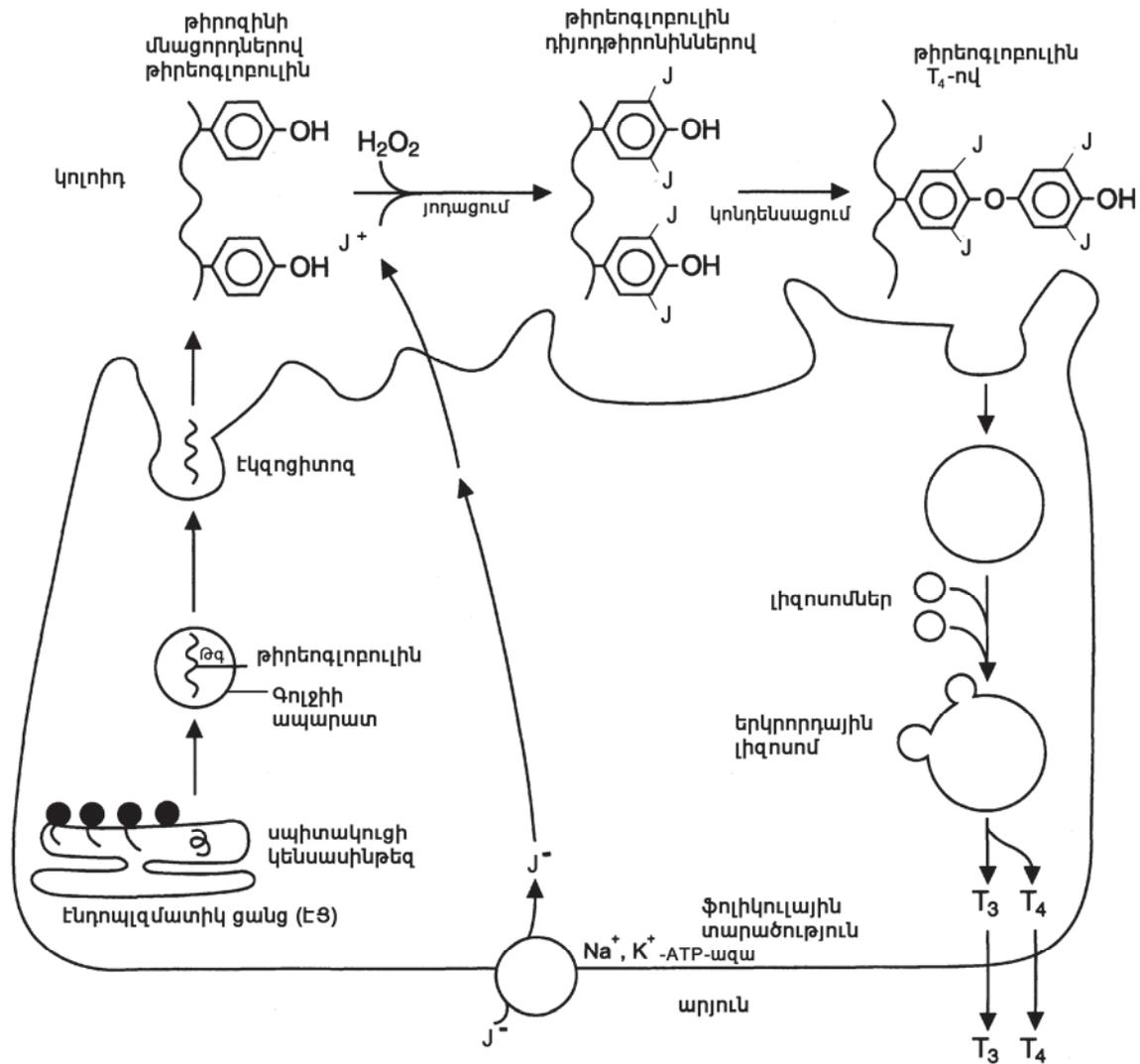
տրիյոդթիրոնին (T₃)



տետրայոդթիրոնին (T₄)
կամ թիրոքսին

Յոդթիրոնիները սինթեզվում են թիրեոգլոբուլին սպիտակուցի կազմում, վահանաձև գեղձի ֆոլիկուլներում (ֆոլիկուլը վահանաձև գեղձի մորֆոլոգիական և ֆունկցիոնալ միավորն է)՝ հիպոֆիզի թիրեոտրոպ հորմոնի ազդեցությամբ:

Յոդթիրոնին հորմոնների սինթեզը: Յոդթիրոնների կենսասինթեզում տարբերում են հետևյալ փուլերը (տե՛ս նկ.2.30):



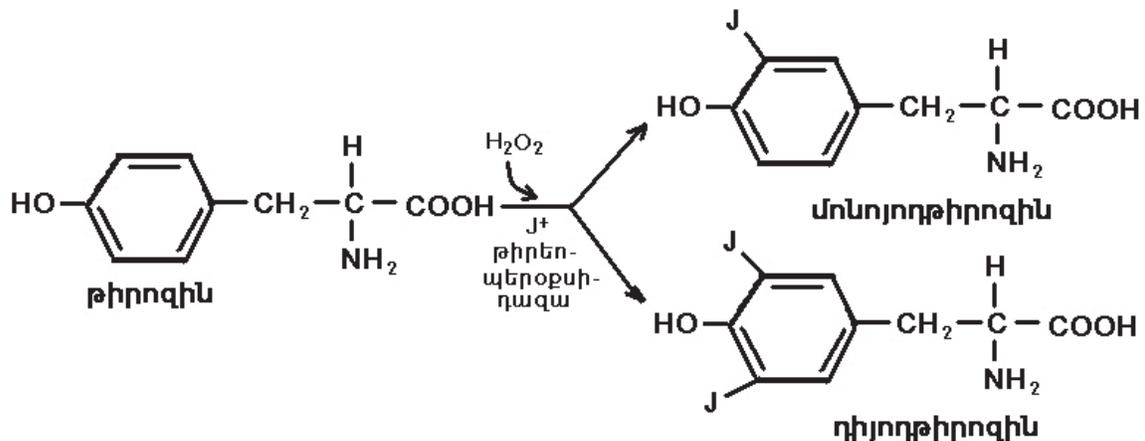
Նկ.2.30. Յոդթիրոնիների կենսասինթեզը և արտազատումը:

1. **Թիրոզլուբուլինի սինթեզը հատիկավոր Էնդոպլազմատիկ ցանցի (ԷՑ) ռիբոսոմներում:** Ռիբոսոմների վրա առաջանում է **պրե-թիրեոզլուբուլինը**, որն այնուհետև տեղափոխվում է ԷՑ-ի ցիստերններ, որտեղ կատարվում են սպիտակուցի երկրորդային և երրորդային կառուցվածքների ձևավորումն ու գլիկոզիլացման պրոցեսները: Արդյունքում առաջանում է թիրեոզլուբուլինի մոլեկուլը, որը 660 կԴա կշռով, 115 թիրոզինի մնացորդ պարունակող գլիկոպրոտեին է:

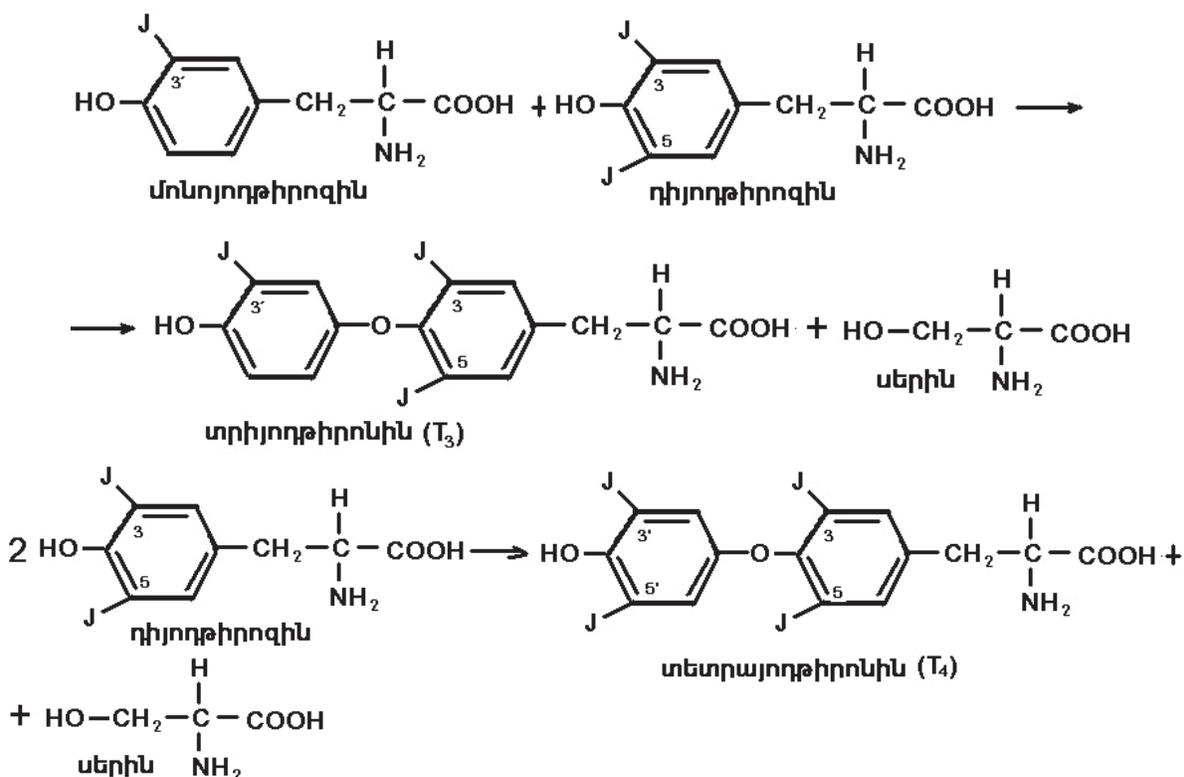
2. **Թիրեոզլուբուլինի փոխադրումը Գուլջիի կոմպլեքս, որտեղ այն կուտակվում է:**

3. **Թիրեոզլուբուլինի Էկզոցիտոզը՝ սպիտակուցը, անցնելով սեկրետոր գրանուլներ, արատազատվում է արտաբջջային կոլոիդ:**

4. **Թիրեոզլուբուլինի կազմում թիրոզինի յոդացումը:** Արյան մեջ յոդը դրսևորվում է J^- -ի իոնների ձևով: Ֆոլիկուլում յոդը օքսիդանում է մինչև J^+ -ի, որից հետո կոլոիդում միանում է թիրեոզլուբուլինի թիրոզինին: Ե՛վ յոդի օքսիդացումը, ե՛լ թիրոզինի յոդացումը կատարվում են հեմ պարունակող թիրեոպերօքսիդազա ֆերմենտով H_2O_2 -ի մասնակցությամբ:



5. **T₃ և T₄ հորմոնների առաջացումը կոլոիդում:**



6. Թիրեոգլոբուլինի կազմում T_3 և T_4 հորմոնների փոխադրումը ֆոլիկուլ:

7. Թիրեոգլոբուլին - T_3 և T_4 կոմպլեքսի միացումը լիզոսոմներին:

8. Երկրորդային լիզոսոմի առաջացումը՝ T_3 և T_4 հորմոնների անջատումը թիրեոգլոբուլինից և վերջինիս դեգրադացիան լիզոսոմալ պրոտեազաների ազդեցությամբ:

9. T_3 և T_4 հորմոնների արտազատումը ֆոլիկուլից արյուն:

Արյան մեջ յոդթիրոնինները կապված վիճակում են թիրոքսին կապող գլոբուլինի և թիրոքսին կապող պրեալբումինի կազմում՝ T_4 -ի 0,03%-ը, իսկ T_3 -ի 0,3%-ն են միայն ազատ: Այս պատճառով T_3 -ի հորմոնալ էֆեկտը T_4 -ից 10 անգամ մեծ է:

T_3 և T_4 հորմոնների կենսաբանական դերը: T_3 -ի և T_4 -ի կենսաբանական էֆեկտները ընկալիչ միջնորդված են: Տարբերում են յոդթիրոնների բարձր խնամակցության ընկալիչներ (ԲԽԸ) և ցածր խնամակցության ընկալիչներ (ՑԽԸ): ԲԽԸ-ները կորիզում են: Հորմոնները, կապվելով կորիզային ԲԽԸ-ի հետ, հանգեցնում են հետևյալ ԴՆԹ-միջնորդված էֆեկտների՝

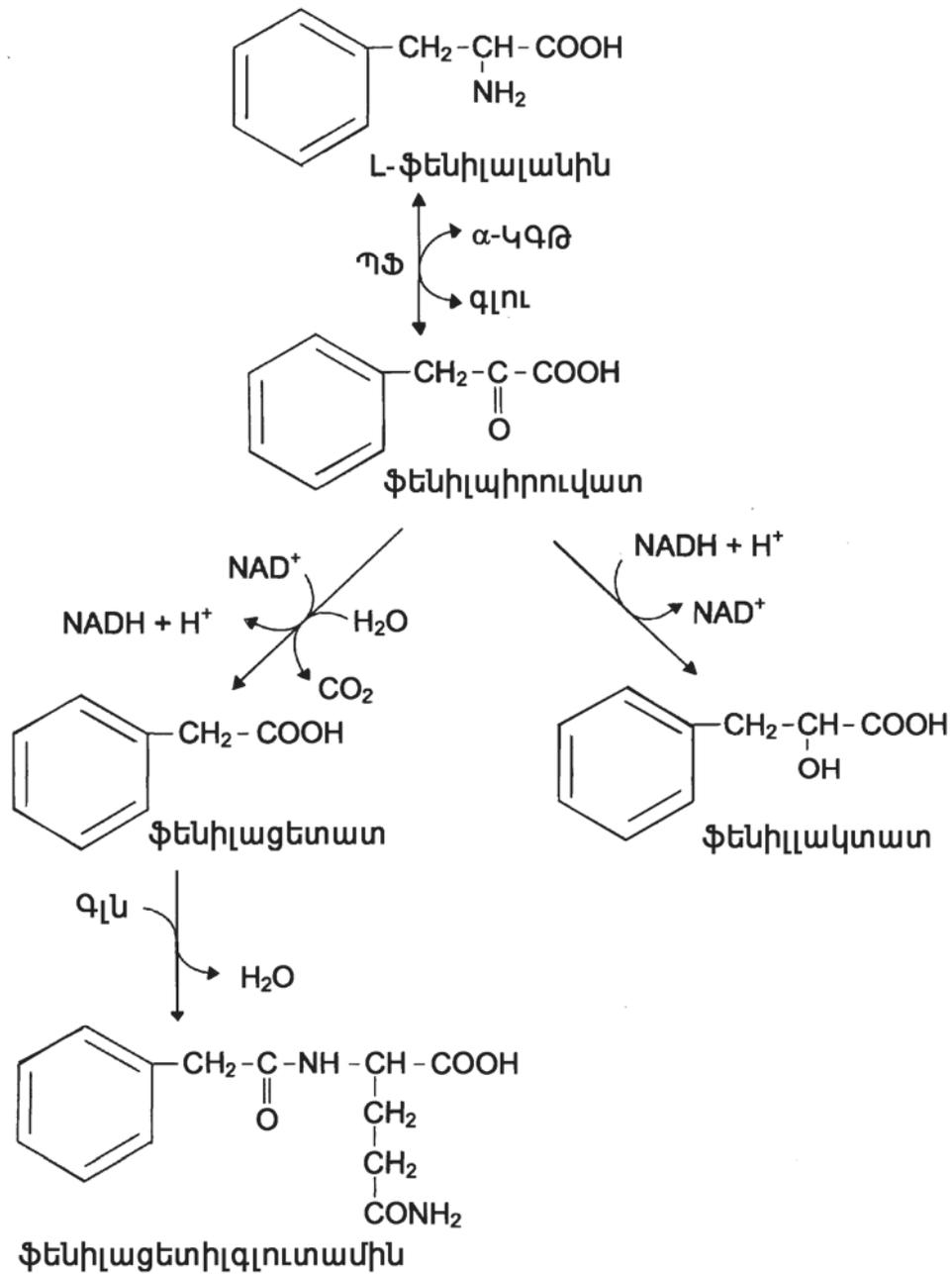
1. ածի,

2. տարբերակման:

Ցեղ-ները պլազմատիկ թաղանթում են: Հորմոնները, կապվելով այդ ընկալիչներին, ակտիվացնում են ադենիլատ ցիկլազան, առաջացնում cAMP, որն էլ, իր հերթին խթանելով համապատասխան ֆերմենտները, արագացնում է լիպոլիզը, գլիկոգենոլիզը, մեծացնում թթվածնի կլանումը, ջերմագոյացումը: Հարկ է նշել, որ T₃-ի և T₄-ի շատ քանակությունների դեպքում մեծանում են միտոքոնդրիումները, կատարվում է օքսիդացման և ֆոսֆորիլացման փեղեքում:

Կլինիկական ասպեկտներ: Ֆենիլալանինի և թիրոզինի փոխանակության խանգարումները կարող են առաջացնել հետևյալ հիվանդությունները՝ ***ֆենիլկետոնուրիա, թիրոզինեմիա, ալկապտոնուրիա, ալբինիզմ, Պարկինսոնի հիվանդություն:***

Ֆենիլկետոնուրիա: Առողջ մարդկանց լյարդում ֆենիլալանինի մոտ 10 տոկոսը փոխակերպվում է ֆենիլլակտատի և ֆենիլացետիլգլուտամինի (տե՛ս նկ. 2.31):



Նկ. 2.31. Ֆենիլալանինի կատաբոլիզմի ավտերնատիվ ուղիները:

Այս ուղին դառնում է հիմնական, երբ **ֆենիլալանինհիդրօքսիլազայի** անբավարարության պատճառով խախտվում է ֆենիլալանինից թիրոզինի առաջացումը: Արդյունքում առաջանում է հիպերֆենիլալանինեմիա, ինչպես նաև արյան մեջ և մեզում ֆենիլպիրուվատի, ֆենիլացետատի, ֆենիլլակտատի ու ֆենիլացետիլգլուտամինի քանակների շատացում: Այսպիսով, ֆենիլալանինհիդրօքսի-

լազայի անբավարարությունը հանգեցնում է **Ֆենիլկետոնուրիա** հիվանդության առաջացմանը:

Տարբերում են ֆենիլկետոնուրիայի 2 ձև՝ **դասական (կլասիկ) և տարբերակային (վարիանտային) կամ չարորակ:**

Դասական ֆենիլկետոնուրիան պայմանավորված է **ֆենիլալանինհիդրոքսիլազա** ֆերմենտի ժառանգական անբավարարությամբ, որը հանգեցնում է ֆերմենտի ակտիվության նվազման կամ լիովին ինակտիվացման: Հիվանդությունը ժառանգվում է աուտոսոմ-ռեցեսիվ ձևով, տարածվածության հաճախականությունը (պենետրանսությունը) 1:10.000 է, բուժման բացակայության դեպքում հիվանդները ապրում են առավելագույնը 30 տարի:

Տարբերակային ֆենիլկետոնուրիան (կոֆերմենտ-կախյալ) պայմանավորված է այն գեների մուտացիայով, որոնք պատասխանատու են **H₄BP-ի** նյութափոխանակության համար: Տարածվածության հաճախականությունը 1-2:1.000.000 է: Կլինիկորեն նման է դասական տարբերակին, բայց ընթանում է ավելի ծանր, քանի որ անմիջապես խանգարվում է 3 ամինաթթուների նյութափոխանակությունը՝ ֆենիլալանինի, թիրոզինի, տրիպտոֆանի: Այս փաստը պայմանավորված է **H₄BP-ի** մասնակցությամբ բոլոր վերը նշված ամինաթթուների մետաբոլիզմին: Հիվանդությունն ընթանում է ծանր նյարդաբանական ախտանիշներով և վաղ հասակում մահվան ելքով, այդ իսկ պատճառով այն անվանվում է **«չարորակ» ֆենիլկետոնուրիա:**

Ֆենիլկետոնուրիան արյան մեջ ուղեկցվում է ֆենիլալանինի կոնցենտրացիայի 20-30 անգամ բարձրացմամբ (նորմայում 1-2 մգ/դլ), մեզում՝ 100-300 անգամ (նորմայում 30 մգ/դլ), ֆենիլպիրովատի և ֆենիլլակտատի կոնցենտրացիաները մեզում հասնում են մինչև 300-600մգ/դլ, նորմայում վերջիններիս բացակայության պայմաններում:

Հիվանդությունը բնութագրվում է մտավոր և ֆիզիկական թերզարգացմամբ, ծանր դեպքերում՝ ջղակծկման համախտանիշով և պիգմենտացիայի խանգարմամբ:

Ֆենիլկետոնուրիայի պաթոգենեզում ընդգրկված է ֆենիլալանինի, ֆենիլպիրովատի և ֆենիլլակտատի բարձր կոնցենտ-

րացիաների տոքսիկ ազդեցությունը ուղեղի բջիջների վրա: Արդյունքում խանգարվում է գլուկոզի, թիրոզին և տրիպտոֆան ամինաթթուների տրանսպորտը հեմատոենցեֆալիկ պատնեշով և արգելակվում դոֆամին, նորադրենալին, սերոտոնին նեյրոմեդիատորների սինթեզը, որն էլ հանգեցնում է մտավոր թերզարգացման:

Ֆեհլկետոնուրիայի բուժման հիմքում դիտան է՝ ֆենիլալանինից բացարձակ զուրկ կամ շատ քիչ պարունակությամբ: Եթե դիտան սկսվում է անմիջապես երեխայի ծնվելուց հետո, ապա կարելի է կանխել մտավոր և ֆիզիկական թերզարգացումը: Դիտային անհրաժեշտ է խստորեն հետևել ամսվազն 10 տարի՝ այդ տարիքում ավարտվում է նեյրոնների վերջնական տարբերակումը և նյարդաթելերի միելինացումը: Սակայն նշենք, որ ներկայումս մանկաբույժների գերակշռող մասը հակված է **«ցմահ դիտայի»** պահպանման սկզբունքին:

Ֆենիլկետոնուրիան ախտորոշելու համար կիրառվում են ինչպես քանակական, այնպես էլ որակական թեստեր, որոնց հիմքում ֆենիլալանինի կոնցենտրացիայի որոշումն է արյան մեջ և մեզում, ֆենիլպիրուվատի և ֆենիլլակտատի հայտնաբերումը մեզում: Այժմ գենետիկ կոնսուլտացիայի պրակտիկայում լայնորեն կիրառվում են ֆենիլալանինի տուլերանտության թեստը և ՊՇՌ-դիագնոստիկան (պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա, PCR-polymerase chain reaction), որոնք հնարավորություն են ընձեռում հայտնաբերելու ֆենիլկետոնուրիայի գենը ծնողների շրջանում:

Թիրոզինեմիա (թիրոզինոզ): Լյարդում թիրոզինի նյութափոխանակության խանգարումները կոչվում են **թիրոզինոզներ**: Դրանք բնութագրվում են թիրոզինեմիայի և թիրոզինուրիայի զարգացմամբ:

Տարբերում են թիրոզինեմիայի 3 տիպ՝

I տիպ՝ ֆումարիլացետոացետատ հիդրոլազայի դեֆեկտ,

II տիպ՝ թիրոզինամինատրանսֆերազայի դեֆեկտ,

III տիպ՝ պարահիդրոքսիֆենիլպիրուվատ դիօքսիգենազայի դեֆեկտ:

Ամենածանր ընթացքը ստանում է I տիպը, որը սուր դեպքերում հանգեցնում է մահվան 6-8 ամսականում (երեխաները մահանում են լյարդային անբավարարությունից), քրոնիկացիայի դեպքում վաղ ախտորոշման և համապատասխան բուժման պարագա-

յում երեխաները ապրում են մինչև 10 տարեկան: II և III տիպերը հիմնականում բնութագրվում են չափավոր մտավոր թուլությամբ, կոորդինացիայի խանգարմամբ, աչքերի և մաշկի ախտահարմամբ:

Ալկապտոնուրիա («սև մեզ»): Այն պայմանավորված է **հոմոհենտիզինատ դիօքսիգենազայի** անբավարարությամբ, որի հետեվանքով մեզի միջոցով դուրս է գալիս մեծ քանակությամբ հոմոհենտիզինաթթու: Այն օդի թթվածնով օքսիդանալով, վերածվում է մուգ **ալկապտոն** պիգմենտի: Վերջինս մեզին հաղորդում է սև գույն: Կլինիկորեն, բացի մեզի մզացումից, հիվանդությունը դրսևորվում է շարակցական հյուսվածքի պիգմենտացիայով (օխրոնոզ) և արթրիտների զարգացմամբ: Ժառանգվում է աուտոսոմ-ռեցեսիվ եղանակով, տարածվածության հաճախականությունը 2-5:1.000.000 է:

Ալբինիզմ (albus-սպիտակ): Պայմանավորված է **թիրոզինազայի** ժառանգական անբավարարությամբ, արդյունքում խանգարվում է մելանոցիտներում թիրոզինից ԴՕՖԱ-ի առաջացումը, հետևաբար պիգմենտների առաջացումը: Հիվանդությունը բնութագրվում է մաշկի պիգմենտացիայի բացակայությամբ, տեսողության սրացման խանգարմամբ, զարգանում է լուսավախություն: Ալբինիզմով հիվանդների շրջանում մեծ է մաշկի քաղցկեղի զարգացման հավանականությունը, եթե վերջիններս երկար մնում են արևի տակ: Տարածվածության հաճախականությունը 1:20 000 է:

Ալբինիզմը կարող է ուղեկցվել նաև նյարդահոգեկան ախտանիշներով, քանի որ որոշ հիվանդների մոտ ուղեղում խանգարվում է կատեխոլամինների նյութափոխանակությունը:

Պարկինսոնի հիվանդություն: Այս հիվանդությունը զարգանում է ուղեղի սև նյութում (substantia nigra) դոֆամիներգիկ նեյրոնների դեգեներացիայի հետևանքով: Ամենատարածված ներոլոգիական հիվանդություններից մեկն է: 60 տարեկանից բարձր անձանց շրջանում հիվանդության տարածվածությունը 1:200 է: Հիվանդության ընթացքում սվազում է **թիրոզինհիդրօքսիլազա, ԴՕՖԱ-դեկարբօքսիլազա** ֆերմենտների ակտիվությունը:

Կլինիկորեն հիվանդությունը բնութագրվում է 3 հիմնական ախտանիշներով՝

- 1. ակինեզիա (շարժումների սահմանափակում),**
- 2. ռիգիդություն (մկանների լարվածություն),**
- 3. տրեմոր (անկառավարելի դող):**

Պարկինսոնիզմի բուժումը: Ելնելով այն հանգամանքից, որ դոֆամինը չի թափանցում հեմատոենցեֆալիկ պատնեշով՝ պարկինսոնիզմի բուժումն իրականացվում է հետևյալ սկզբունքներով՝

1. փոխարինիչ թերապիա դոֆամինի նախորդներով (ԴՕՖԱ-ի ածանցյալներ)՝ *լևադոպա, մադոպար, նակոմ և այլն,*

2. դոֆամինի ինակտիվացմանը մասնակցող ՄՍՕ-ի (մոնոամինօքսիդազա) համակարգի *ինհիբիտորներով՝ դեպրենիլով, նիալամիդով, պիրազիդոլով:*

Չարկ է նշել, որ *դեպրենիլ վիճակների դեպքում* նեյրոններում նվազում է դոֆամինի քանակը, իսկ, օրինակ, *շիզոֆրենիայի* դեպքում նկատվում է դոֆամինի հիպերսեկրեցիա գլխուղեղի կեղևային բլթի նեյրոններում:

Վահանաձև գեղձի ֆունկցիայի խանգարումները

Չիպերֆունկցիա: Վահանաձև գեղձի հիպերֆունկցիան (հիպերթիրեոզ) հիմնականում արտահայտվում է **դիֆուզ տոքսիկ խափափ** (*բազեդովյան կամ Գրեյվսի հիվանդություն*) տեսքով: Չիվանդությանը բնորոշ է վահանաձև գեղձի չափերի մեծացումը (խափա՝ գոբ), յոդթիրոնինների սինթեզի մեծացումը և թիրեոտոքսիկոզի զարգացումը: Թիրեոտոքսիկոզի հիմնական նշաններն են՝ *հիմնական փոխանակության մեծացումը, տախիկարդիան, մկանային թուլությունը, գերհոգնածությունը, կախեքսիան (չնայած ախորժակը բացվում է), հիպերթերմիան, քրտնարտադրությունը, էլզոֆթալմը, տրեմորը, արյան մեջ միզանյութի կոնցենտրացիայի մեծացումը:* Այս ախտանիշները յոդթիրոնինների սինթեզի մեծացման և անաբոլիկ (հյուսվածքների աճ և տարբերակում) ու կատաբոլիկ (սպիտակուցների, ածխաջրերի, լիպիդների քայքայում) պրոցեսների արագության բարձրացման հետևանք են: Սակայն թիրեոտոքսիկոզի դեպքում գերակշռում են կատաբոլիկ պրոցեսները, որի մասին վկայում է թիրեոտոքսիկոզով հիվանդների շրջանում բացասական ազոտային հաշվեկշռի առկայությունը:

Չիպերթիրեոզը կարող է առաջանալ տարբեր պատճառներից՝ վահանաձև գեղձի ուռուցքից, թիրեոիդիտից, յոդի կամ յոդ պարունակող դեղորայքի ավելցուկային ներմուծումից, աուտոիմուն ռեակցիաներից:

Աուտոիմուն թիրեոիդիտի զարգացման հիմքում հատուկ հակամարմինների առաջացումն է: Դրանք վահանաձև գեղձում փոխազդում են թիրեոտրոպ հորմոնի ընկալիչի հետ՝ իմիտացելով վերջինիս ֆունկցիան: Արդյունքում դիֆուզ ձևով մեծանում է վահանաձև գեղձը: Անկառավարելիորեն արյան մեջ շատանում են T_3 և T_4 հորմոնները, քանի որ հակամարմինների առաջացումը չի կարգավորվում բացասական հետադարձ կապի սկզբունքով: Իր հերթին թիրեոտրոպ հորմոնի կոնցենտրացիան արյան մեջ ցածր է, քանի որ T_3 և T_4 հորմոնների բարձր մակարդակը հիպոֆիզում ընկճում է թիրոտրոպիկ առաջացումը:

Հիպոֆունկցիա: Վահանաձև գեղձի հիպոֆունկցիան (հիպոթիրեոզ) մանկական հասակում հանգեցնում է **կրետիկիզմի** առաջացմանը, որն արտահայտվում է ծանր ու անդարձելի մտավոր թերզարգացմամբ և տարբեր բնույթի բնածին անոմալիաներով: Մեծահասակների շրջանում հիպոթիրեոզը հանգեցնում է **միքսեդեմայի** (հուն. myxa՝ լորձ, oedema՝ այտուց), որն արտահայտվում է մաշկի և ենթամաշկային ճարպաբջջանքի լորձային այտուցով: Այտուցը պայմանավորված է մաշկում ու ենթամաշկային ճարպաբջջանքում պրոտեոգլիկանների (հիմնականում գլյուկոզամինազլիկանների) և ջրի ավելցուկային կուտակմամբ: Եթե երեխաների շրջանում հիպոթիրեոզն առաջանում է ավելի մեծ տարիքում, ապա նկատվում է միայն ֆիզիկական աճի խանգարում՝ առանց մտավոր թերզարգացման: Հիպոթիրեոզի հիմնական նշաններն են՝ **բրադիկարդիան, քնկոտությունը, մարմնի զանգվածի մեծացումը, հիպոթերմիան, ցրտի նկատմամբ անտանելիությունը, մաշկի չորությունը**: Այս ախտանիշները հիմնական փոխանակության նվազման հետևանք են: Հիպոթիրեոզը հիմնականում առաջանում է կամ վահանաձև գեղձի աուտոիմուն բորբոքման (*աուտոիմուն թիրեոիդիտ կամ Խաշիմոտոյի խախա՝ գոթ*), կամ օրգանիզմում յոդի պակասի պատճառով (*Էնդեմիկ, ոչ տոքսիկ գոթ*): Երկու դեպքերում էլ առաջանում է T_3 և T_4 հորմոնների սինթեզի նվազում:

Էնդեմիկ գոթն առաջանում է այն մարդկանց շրջանում, ովքեր բնակվում են այնպիսի բնակավայրերում, որտեղ ջրում կամ հողում յոդի պակաս կա: Այսպիսի բնակավայրերից է նաև Հայաստանը, որը հիպոթիրեոզի Էնդեմիկ գոտի է:

Յողի պակասի պատճառով նվազում է յողթիրոնինների սինթեզը, որը հանգեցնում է թիրեոտրոպ հորմոնի սեկրեցիայի մեծացմանը, քանի որ հետադարձ բացասական կապի պատճառով թուլանում է յողթիրոնինների արգելակիչ ազդեցությունը հիպոֆիզի թիրեոտրոպ հորմոն արտադրող բջիջների վրա: Թիրեոտրոպ հորմոնի հիպերարտադրությունը հանգեցնում է վահանաձև գեղձի հիպերտրոֆիայի, սակայն սինթեզվող յողթիրոնինների քանակը չի մեծանում:

Հարցեր «ՖԵՆԻԼԱԼԱՆԻՆԻ ԵՎ ԹԻՐՈՉԻՆԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ» թեմայի վերաբերյալ

1. Ինչպե՞ս է ընթանում ֆենիլալանինի փոխանակությունը:
2. Ի՞նչ հիվանդություն է ֆենիլկետոնուրիան:
3. Ինչպե՞ս է ընթանում թիրոզինի փոխանակությունը լյարդում, մելանոցիտներում, նյարդային հյուսվածքում և մակերիկամների կեղևում, վահանագեղձում:
4. Որո՞նք են վահանագեղձի հիպեր- և հիպոֆունկցիայի առաջացման և զարգացման կենսաքիմիական ուղիները:

2.9.4. ՏՐԻՊՏՈՖԱՆԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

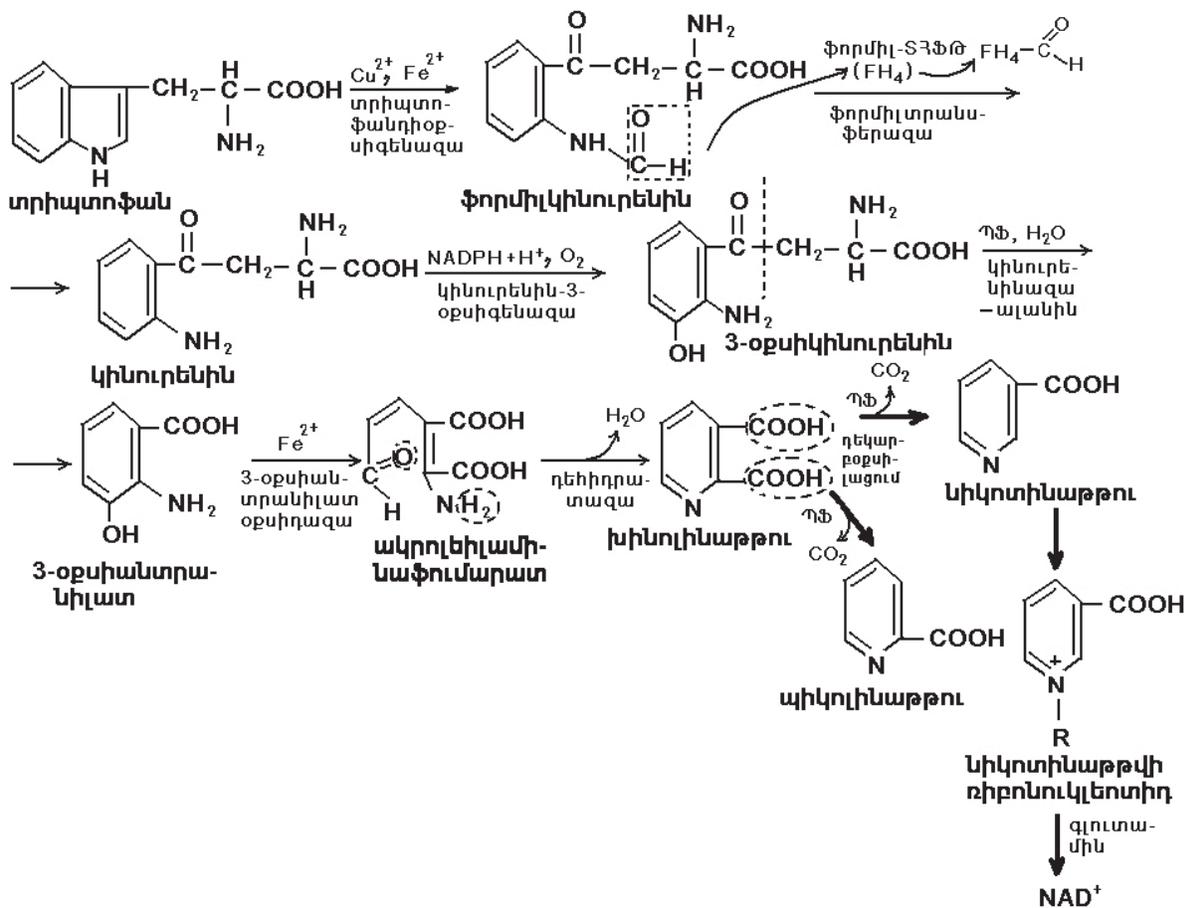
Տրիպտոֆանը էսենցիալ ամինաթթու է, որի ածխածնային կմախքի ճեղքումը հանգեցնում է սուկցինիլ CoA-ի առաջացմանը: Վերջինս էլ, Կրեբսի ցիկլում օքսիդանալով, առաջացնում է օքսալուացետատ, որը կարող է մասնակցել գլյուկոնեոգենեզին, հետևաբար տրիպտոֆանը պատկանում է գլիկոկետոգենային ամինաթթուներին: Տրիպտոֆանի փոխանակության կարևոր պրոդուկտներն են նեյրոմեդիատոր սերոտոնինը, NAD-ը, NADP-ն: Մանրեային նեխման ընթացքում հաստ աղիքում տրիպտոֆանից առաջանում են մի շարք թունավոր նյութեր (ինդոլ, սկատոլ), որոնք չեզոքանում են լյարդում (տե՛ս «Սպիտակուցների նեխում» բաժնում):

Դիտարկենք տրիպտոֆանի փոխանակությունից NAD⁺-ի առաջացման ուղին: Այս պրոցեսն ընթանում է լյարդում: Ֆորմիլկինուրենինի առաջացումը կատալիզվում է տրիպտոֆանդիօքսիգենազայով (տրիպտոֆանափրոլազայ): Այս ֆերմենտը կազմված է չորս ենթամիավորներից, որի կոֆերմենտը հեմն է, կոֆակտորը՝ պղինձը: Սա ադապտիվ ֆերմենտ է, որի սինթեզը խթանվում է կորտիկոստերոիդներով, իսկ ակտիվությունը՝ տրիպտոֆանի քանակով:

Նիկոտինաթթուն առաջանում է խինոլինաթթվի դեկարբօքսիլացումից պիրիդօքսալֆոսֆատի մասնակցությամբ: Այնուհետև նիկոտինաթթուն, ֆոսֆոռիբոզիլ-1-պիրոֆոսֆատի հետ փոխազդելով, առաջացնում է նիկոտինաթթվի ռիբոնուկլեոտիդ, որն էլ օգտագործվում է NAD-ի սինթեզի համար:

Նշենք, որ տրիպտոֆանից նիկոտինաթթվի սինթեզի (տե՛ս նկ. 2.32) համար ահրաժեշտ է վիտամին B₆: Այդ պատճառով B₆-ի անբավարարությունն ուղեկցվում է PP-ավիտամինոզով:

Տրիպտոֆանից սերոտոնինի առաջացման ուղին լուսաբանված է « α -ամինաթթուների դեկարբօքսիլացում» բաժնում:



Նկ.2.32. Տրիպտոֆանի փոխանակության հիմնական ուղի: Նիկոտինաթթվի առաջացման ուղին:

Հարցեր «ՏՐԻՊՏՈՖԱՆԻ ՓՈՒՍԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ» թեմայի վերաբերյալ

1. Ո՞րոնք են տրիպտոֆանի փոխանակության հիմնական ուղիները:
2. Ո՞րն է վիտամին B₆-ի դերը տրիպտոֆանի փոխանակության դեպքում:
3. Ինչպե՞ս է ընթանում NAD⁺-ի սինթեզը:

2.9.5. ԱՄԻՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ԴԵԿԱՐՔՕՔՍԻԼԱՑՈՒՄ:
ԿԵՆՍԱՔԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ԱՄԻՆՆԵՐ

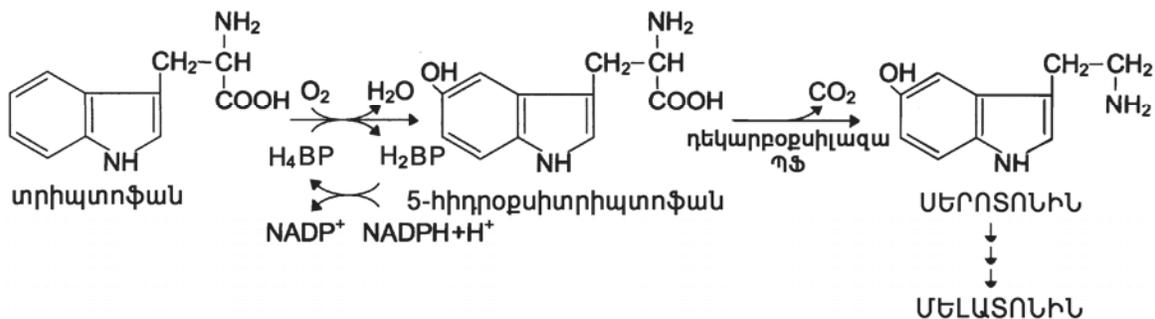
Ամինաթթուների դեկարբոքսիլացումը կենդանական բջիջներում կարևորվում է կենսաբանորեն ակտիվ ամինների՝ «տեղային հորմոնների» առաջացմամբ: Ամինաթթուների դեկարբոքսիլացումը կատարվում է **դեկարբոքսիլազա ֆերմենտի** մասնակցությամբ, որի կոֆերմենտն է **պիրիդոքսալֆոսֆատը**:

Ուսումնասիրենք ամինաթթուների դեկարբոքսիլացման մի քանի օրինակներ:

2.9.5.1. Սերոտոնինի առաջացումը և կենսաբանական դերը

Սերոտոնինը կենտրոնական նյարդային համակարգի նեյրոմեդիատոր է, առաջանում է տրիպտոֆանից:

Տրիպտոֆանը հիդրոքսիլացվում է տրիպտոֆան-5-մոնօքսիգենազայով՝ վերածվելով 5-հիդրօքսիտրիպտոֆանի, որը դեկարբոքսիլացվում է՝ առաջացնելով 5-հիդրօքսիտրիպտամին կամ սերոտոնին (տե՛ս նկ.2.33):



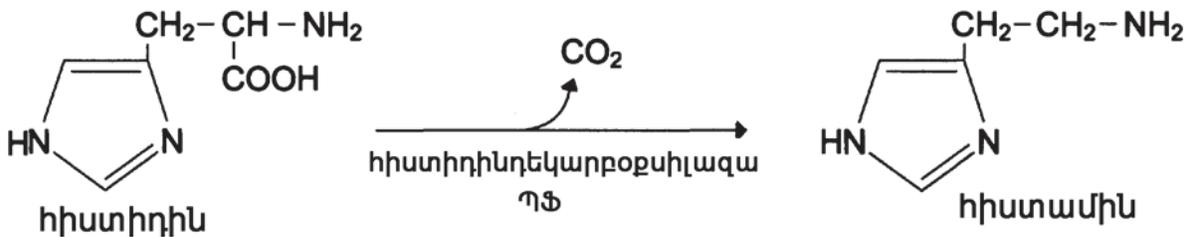
Նկ.2.33. Տրիպտոֆանի դեկարբոքսիլացումը՝ սերոտոնինի առաջացմամբ:

Այս պրոցեսը հիմնականում ընթանում է ուղեղում, աղիքներում, թրոմբոցիտներում: Սերոտոնինը հզոր նեյրոհումորալ գործոն է: Այն ուժեղացնում է հարթ մկանների կծկումները, ցուցաբերում անոթասեղմիչ էֆեկտ, կարգավորում արյան ճնշումը, մարմնի ջերմաստիճանը, շնչառությունը, մասնակցում ալերգիկ ռեակցիայի զարգացմանը, քանի որ սինթեզվում է նաև պարարտ

բջիջներում: Էպիֆիզում սերոտոնինից առաջանում է *մելատոնինը*, որը կարգավորում է քունը և արթունությունը (*ցիրկադային ռիթմ*): Այդ պատճառով այժմ որպես քունը կարգավորող դեղամիջոց կիրառում են նաև մելատոնինը:

2.9.5.2. Հիստամինի առաջացումը և կենսաբանական դերը

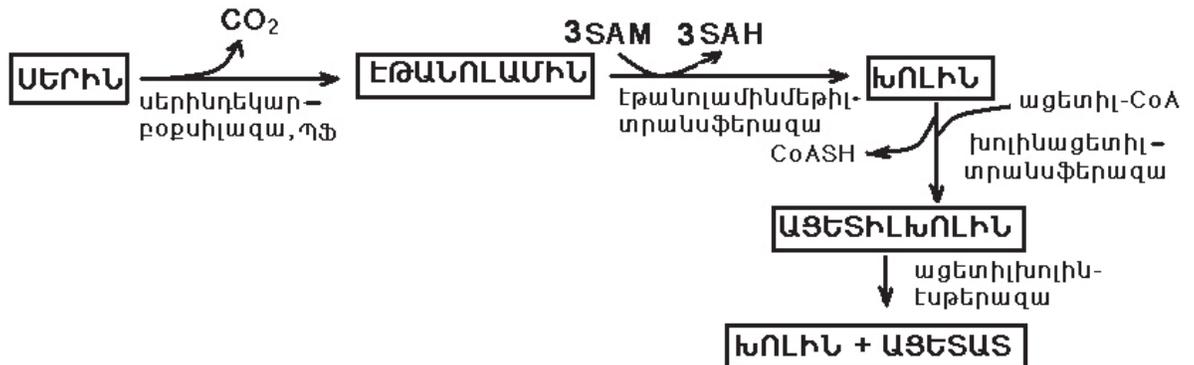
Հիստիդինի դեկարբօքսիլացման արդյունքում առաջանում է *հիստամին*։ Վերջինս անոթալայնիչ գործոն է (*սակայն բարձրացնում է ներզանգային ճնշումը՝ առաջացնելով գլխացավեր*), ստամոքսում խթանում է HCl-ի սեկրեցիան, ցավի, ալերգիկ ռեակցիաների և բորբոքման մեդիատոր է, բարձրացնում է թաղանթների թափանցելիությունը և առաջացնում այտուց, մաշկի կարմրություն ու քոր, հանգեցնում է բրոնխիոլների սպազմի (նկ.2.34):



Նկ.2.34. Հիստիդինի դեկարբօքսիլացումից հիստամինի առաջացումը:

2.9.5.3. Ացետիլխոլինի սինթեզը և կենսաբանական դերը

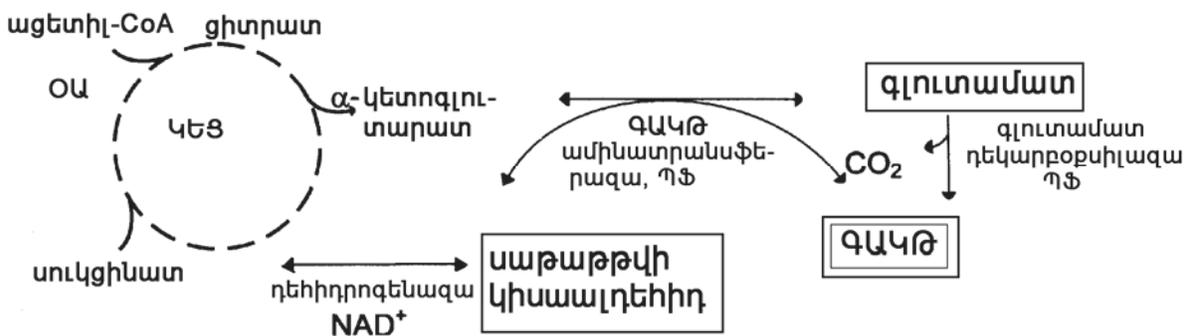
Ացետիլխոլինը սինթեզվում է նյարդային հյուսվածքում և վեգետատիվ նյարդային համակարգի գլխավոր նեյրոմեդիատորն է: Այն սինթեզվում է սերին ամինաթթվից (տե՛ս նկ.2.35):



Նկ.2.35. Ացետիլխոլինի սինթեզը և քայքայումը:

2.9.5.4. ԳԱԿԹ-ի առաջացումը և կենսաբանական դերը

Նյարդային սինապսներում հայտնաբերված է գլուտամատ դեկարբօքսիլազա ֆերմենտը, որը կատալիզում է գլյուտամատից ԳԱԿԹ-ի առաջացման ռեակցիան: Հետագա մետաբոլիզմի ընթացքում ԳԱԿԹ-ն տրանսամինացվում է α -կետոգլուտարատի հետ սաթաթթվի կիսաալդեհիդի առաջացմամբ, որը օքսիդանալով դառնում է սաթաթթու և մտնում Կրեբսի եռկարբոնատային ցիկլ: ԳԱԿԹ-ը ինսկտիվանում է նաև օքսիդացիոն դեզամինացման ճանապարհով՝ ՄԱՕ-ի ազդեցությամբ (տե՛ս նկ. 2.36):



Նկ.2.36. ԳԱԿԹ-ի առաջացումը:

ԳԱԿԹ-ի հիմնական կենսաբանական հատկություններն են.

1. ԳԱԿԹ-ը գլխուղեղի հիմնական արգելակիչ մեդիատորն է, քանի որ բարձրացնում է հետսինապթիկ թաղանթի թափանցելիությունը K^+ -իոնների համար:

2. ԳԱԿԹ-ն գլխուղեղում ունի ինսուլինանման ազդեցություն. բարձրացնելով բջջաթաղանթի թափանցելիությունը՝ նպաստում է գլյուկոզի յուրացմանը:

3. ԳԱԿԹ-ն կարգավորում է ուղեղի արյան շրջանառությունը:

ԳԱԿԹ-ն գամմալին և ամինալին դեղամիջոցների տեսքով կիրառվում է ուղեղի արյան շրջանառության խանգարումների (աթերոսկլերոզ, հիպերտոնիա), մտավոր հետամնացության, դեպրեսիաների, ուղեղի վնասվածքների, գլխուղեղի կեղևի գերգրգռման (էպիլեպսիա) դեպքերում:

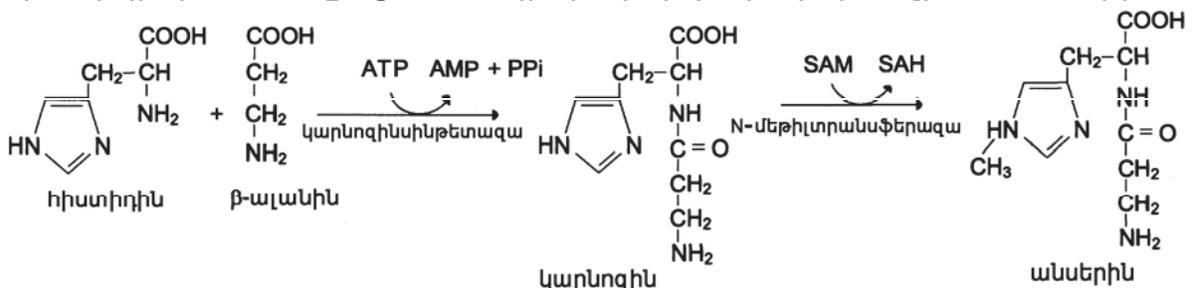
2.9.5.5. Պոլիամինների առաջացումը և կենսաբանական դերը

Դիամինամոնոկարբոնաթթուների դեկարբոքսիլացման արգասիքները դիամիններն են: Լիզինից առաջանում է կադավերին, արգինինից՝ ազմատին, օրինիտինից՝ պուտրեսցին, որոնք օժտված են ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաներով: Էուկարիոտների դեպքում պուտրեսցինի քանակությունը փոքր է, այն անմիջապես մասնակցում է պոլիամիններ **սպերմիդինի և սպերմինի** սինթեզին: Աճող և ուռուցքային բջիջները պարունակում են մեծ քանակությամբ պոլիամիններ, որոնք իրենց լիցքի շնորհիվ (դրանք կատիոններ են) «համագործակցում են» նուկլեինաթթուների հետ և նպաստում դրանց փաթեթավորմանը: Օրինակ՝ աղիքային ցուպիկի (E.Coli) T4 բակտերիոֆագի ԴՆԹ-ի ընդհանուր կատիոնների 40%-ը պայմանավորված է պոլիամիններով: Պոլիամինները փոփոխում են պոլիսոմների ագրեգացիայի աստիճանը, մասնակցում ԴՆԹ-ի և սպիտակուցի սինթեզին, կանխարգելում ԴՆԹ-ի դենատուրացիան և ամրապնդում դրա կառուցվածքն իրենց պոլիկատիոնային և նուկլեինաթթուների ֆոսֆատային անիոնային խմբերի հաշվին: Պոլիամինները մասնակցում են օրգանոիդների կառուցվածքների ամրապնդմանը:

2.9.5.6. Կարնոզինի և անսերինի առաջացումը, կենսաբանական դերը

Օրգանիզմում ասպարագինաթթուն ենթարկվում է դեկարբոքսիլացման β-ալանինի առաջացմամբ, որը մտնում է վիտամին B₅-ի, CoA-ի, կարնոզին և անսերին դիպեպտիդների կազմության մեջ:

Նշենք, որ β-ալանինը համարվում է նաև արգելակող նեյրոմեդիատոր: Սրտամկանում և գլխուղեղում β-ալանինը, միանալով հիստիդինին, առաջացնում է դիպեպտիդներ՝ կարնոզին և անսերին՝



Կմախքային մկաններում կարնոզինը մեծացնում է կծկման ամպլիտուդը, ակտիվացնում է իոնային պոմպերի աշխատանքը և միոզինի ATP-ազային ակտիվությունը: Դիպեպտիդները պայմանավորում են «արագ» մկանների բուժերային ակտիվության մոտ 40 տոկոսը և ստեղծում են հնարավորություն կուտակելու մեծ քանակությամբ լակտատ: Հիստիդինային նուկլեոտիդների բացակայության դեպքում լակտատի ավելցուկը հանգեցնում է ացիդոզի և կոնտրակտուրայի առաջացման: Կարնոզինը և անսերինն օժտված են հակաօքսիդանտային հատկությամբ, արգելակում են NO-կախյալ գուանիլատ ցիկլազան, ընկճում ապոպտոզը՝ դրանով իսկ դանդաղեցնելով ծերացման գործընթացը:

4-րդ աղյուսակում ցույց են տրված մի շարք ամինաթթուների նախնական դեկարբօքսիլացման արգասիքները և դրանց հնարավոր ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաները:

Աղյուսակ 4.

Ամինաթթուների դեկարբօքսիլացման արգասիքները և դրանց հիմնական ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաները

<i>ամինաթթուներ</i>	<i>դեկարբօքսիլացման արգասիքներ</i>	<i>կենսաբանորեն ակտիվ նյութեր</i>	<i>ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաներ</i>
<i>սերին</i>	Էթանոլամին	<i>ացետիլխոլին</i>	դրդող նեյրոմեդիատոր
<i>տրիպտոֆան</i>	տրիպտամին	<i>սերոտոնին</i>	նեյրոմոդուլյատոր
<i>թիրոզին</i>	թիրամին	<i>դոֆամին</i>	նեյրոմոդուլյատոր
<i>գլուտամինաթթու</i>	γ-ամինակարազաթթու	ԳԱԿԹ	արգելակիչ նեյրոմեդիատոր
<i>ասպարտատ</i>	β-ալանին	<i>β-ալանին</i>	արգելակիչ նեյրոմեդիատոր
<i>հիստիդին</i>	հիստամին	<i>հիստամին</i>	նեյրոմոդուլյատոր, բորբոքման և ալերգիայի մեդիատոր, աղեստամոքսային տրակտի հորմոն
<i>օրնիտին, լիզին</i>	պուտրեսցին, կադավերին	<i>սպերմիդին, (սպերմին)</i>	պոլիսոմների ագրեգացիայի աստիճանի փոփոխում, ՌՆԹ-ի և սպիտակուցի սինթեզի կարգավորում
<i>թրեոնին</i>		<i>պրոնուլամին</i>	B ₁₂ վիտամինի կառուցվածքային մաս
<i>ցիստեին</i>	թիոէթանոլամին	<i>ցիստեամին</i>	CoASH-ի կառուցվածքային միավոր

**Հարցեր «ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԴԵԿԱՐԲՕՔՍԻԼԱՑՈՒՄ:
ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎ ԱՄԻՆՆԵՐ» թեմայի վերաբերյալ**

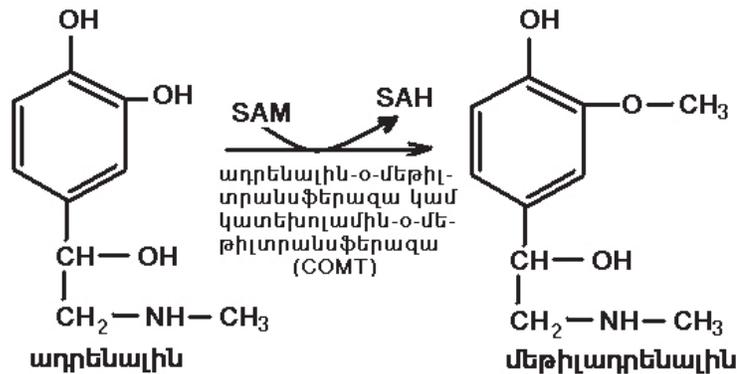
1. Ո՞րն է սերոտոնինի առաջացման ուղին և կենսաբանական դերը:
2. Ո՞րն է հիստամինի առաջացման ուղին և կենսաբանական դերը:
3. Ո՞րն է ացետիլխոլինի առաջացման ուղին և կենսաբանական դերը:
4. Ո՞րն է ԳԱԿԹ-ի առաջացման ուղին և կենսաբանական դերը:
5. Ո՞րն է պոլիամինների առաջացման ուղին և կենսաբանական դերը:
6. Ո՞րն է կարնոզինի և անգերինի առաջացման ուղին և կենսաբանական դերը:

2.9.7. ԲԻՈԳԵՆ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՎՆԱՍԱԶԵՐԾՈՒՄԸ

Կենսաբանական ֆունկցիան իրականացնելու համար նյարդային բջիջներում միշտ առկա է բիոգեն (կենսածին) ամինների որոշակի կոնցենտրացիա: Սակայն վերջիններիս քանակի բարձրացումը կարող է հանգեցնել տարբեր ախտաբանական երևույթների: Այդ իսկ պատճառով խիստ կարևորվում են բիոգեն ամինների ինակտիվացման մեխանիզմները:

Բիոգեն ամինների ինակտիվացումը իրականանում է երկու ձևերով.

1. Մեթիլացում SAM-ի մասնակցությամբ՝ մեթիլտրանսֆերազա ֆերմենտով (տե՛ս նկ.2.37): Այս եղանակով հիմնականում ինակտիվանում են հիստամինը (տե՛ս նկ.2.38), ադրենալինը, իսկ որոշ դեպքերում՝ նորադրենալինը:



Նկ.2.37. Ադրենալինի վնասազերծումը:

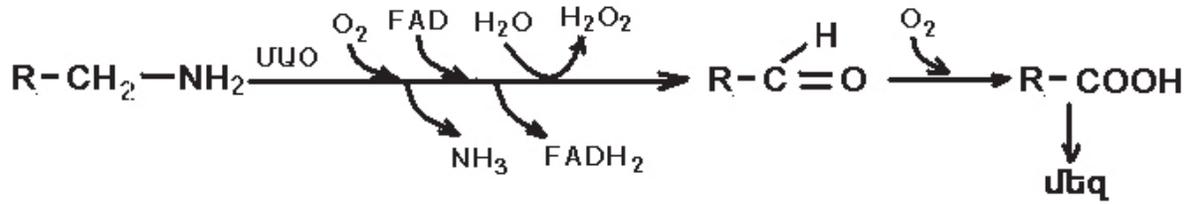


Նկ.2.38. Հիստամինի վնասազերծումը:

Կատեխոլամինների ինակտիվացմանը մասնակցող մեթիլտրանսֆերազան կոչվում է նաև կատեխոլ-օ-մեթիլտրանսֆերազա (ԿՕՄՏ կամ COMT):

2. Օքսիդացում մոնոամինօքսիդազաների (ՄՕՕ) մասնակցությամբ, որի կոֆերմենտն է FAD-ը (նկ. 2.39): Այս եղանակով հիմնականում կատարվում է դոֆամինի, նորադրենալինի, սերոտոնինի, հիստամինի (նշենք, որ հիստամինը վնասազերծվում է նաև ԴՎՕ ֆերմենտով) և ԳԱԿԹ-ի ինակտիվացումը: Պրոնցեսի ընթաց-

քում կատարվում է բիոգեն ամինների օքսիդացիոն դեգամինացում՝ համապատասխան ալդեհիդների, այնուհետև թթուների առաջացմամբ, որոնք դուրս են գալիս երիկամներով:



Նկ.2.39. Ամինների վնասազերծումը ՄԱՕ-ի մասնակցությամբ:

Հարցեր «ԲԻՈԳԵՆ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՎՆԱՍԱԶԵՐԾՈՒՄԸ» թեմայի վերաբերյալ

1. Որո՞նք են բիոգեն ամինների վնասազերծման հիմնական ուղիները:
2. Ինչպե՞ս է վնասազերծվում ադրենալինը:
3. Ինչպե՞ս է վնասազերծվում սերոտոնինը:

ԼԱՐՈՐԱՏՈՐ ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐ «ՊԱՐԶ ՍՊԻՏԱԿՈՒՑՆԵՐԻ ԵՎ ԱՍԻՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ» ԲԱԺՆԻ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ

Լաբորատոր աշխատանք № 1

ա) Ստամոքսահյուլթի թթվայնության որոշումը

Տարբեր հիվանդությունների դեպքում կարող է փոխվել ինչպես արտադրված ստամոքսահյուլթի քանակը, այնպես էլ դրանում պարունակվող HCl-ի քանակը և ֆերմենտային ակտիվությունը: Ուստի կլինիկական պրակտիկայում լայնորեն օգտագործվում են ստամոքսահյուլթի անալիզի մեթոդներ, որոնք կարևոր դեր ունեն ստամոքսաղիքային ուղու հիվանդությունների ախտորոշման մեջ:

Ստամոքսահյուլթի թթու ռեակցիան պայմանավորված է աղաթթվի, ֆոսֆատների, իսկ ախտաբանական պրոցեսների դեպքում՝ կաթնաթթվի և ցնդող ճարպաթթուների առկայությամբ:

Ստամոքսահյուլթի թթվայնությունը կարգավորող բոլոր նյութերի ամբողջությունն անվանում են ընդհանուր թթվայնություն: Սպիտակուցների և դրանց մարսման պրոդուկտների հետ կապված ***աղաթթուն կոչվում է կապված***, իսկ ***ավելցուկ աղաթթուն՝ ազատ:***

Ստամոքսահյուլթի թթվայնության որոշումը հիմնված է այն տիտրելու վրա՝ 0,1N NaOH-ի լուծույթով որոշակի ինդիկատորների առկայությամբ: Միաժամանակ օգտագործելով երկու ինդիկատորներ՝ ֆենոլֆտալեին և պարա-դիմեթիլամինաազոբենզոլ, 1 բաժին ստամոքսահյուլթում կարելի է որոշել ինչպես կապված, այնպես էլ ազատ աղաթթվի քանակը:

Ստամոքսահյուլթի ընդհանուր թթվայնությունը արտահայտվում է 0,1N NaOH-ի մլ-երի քանակությամբ, որը ծախսվում է 100մլ ստամոքսահյուլթ տիտրելու համար՝ ֆենոլֆտալեին ինդիկատորի առկայությամբ: Նորմայում ստամոքսահյուլթի ընդհանուր թթվայնությունը հավասար է ***40-60 միավորի (E):***

Ազատ աղաթթուն արտահայտվում է 0,1N NaOH-ի մլ-երի քանակով, որը ծախսվում է 100մլ ստամոքսահյուլթ տիտրելու համար, բայց դիմեթիլամինաազոբենզոլ ինդիկատորի առկայությամբ: Տիտրելիս չեզոքանում է միայն ազատ HCl-ը (pH=1,0-2,0), քանի որ թույլ թթուները՝ օրինակ կաթնաթթուն, ուժեղ HCl-ի առկայությամբ ոչ դիսոցված վիճակում են և հիմքի հետ են մտնում ռեակցիայի մեջ: pH=3-ի դեպքում, երբ դիմեթիլամինաազոբենզոլի գունավո-

րումը փոխվում է կարմրից նարնջագույնի, գրեթե ամբողջ ազատ HCl-ը չեզոքանում է NaOH-ով: **Նորմայում ազատ HCl-ի պարունակությունը հավասար է 20-40 միավորի:**

Մեթոդի սկզբունքը: Տիտրելու համար չափիչ փորձանոթի մեջ լցնում են 10մլ ստամոքսահյուլ, ավելացնում 1-2 կաթիլ դիմեթիլ-ամինաազոբենզոլի լուծույթ, 2 կաթիլ ֆենոլֆտալեինի լուծույթ: Նմուշը տիտրում են 0,1N NaOH-ի լուծույթով մինչև հայտնվի նարնջագույն գունավորում և նշում **ազատ HCl տիտրելու համար ծախսված NaOH-ի քանակությունը մլ-ով (տիտրելու առաջին կետ):** Այնուհետև տիտրումը շարունակում են մինչև **կիտրոնի դեղին գույնի հայտնվելը (տիտրելու երկրորդ կետ)** և վերջապես՝ մինչև **վարդագույնի հայտնվելը (տիտրելու երրորդ կետ):**

Առաջին կետը համապատասխանում է ազատ աղաթթվին: Երկրորդ և երրորդ կետերի միջին թվաքանականը համապատասխանում է ընդհանուր աղաթթվին, երրորդ կետը՝ ստամոքսահյուլի ընդհանուր թթվայնությանը:

Փորձի ընթացքը: Ենթադրենք, թե տիտրելու 1-ին կետում ծախսվել է 2,47մլ, 2-րդ կետում՝ 2,85մլ, երրորդում՝ 5,37մլ:

Չետևաբար.

1-ին կետ՝	ազատ HCl-ի քանակը՝	$2,47 \times 10 = 24,7$
2-րդ կետ՝	HCl-ի ընդհանուր քանակը՝	$\frac{2,85 + 5,37}{2} \times 10 = 41,1$
3-րդ կետ՝	կապված HCl-ի քանակը՝	$41,1 - 24,7 = 16,4$
	ընդհանուր թթվայնությունը՝	$5,37 \times 10 = 53,7$

բ) Կաթնաթթվի հայտնաբերումը ստամոքսահյուլում

Ստամոքսահյուլում աղաթթվի բացակայության (անացիդային վիճակ) կամ դրա քիչ պարունակության դեպքում ստեղծվում է թույլ թթվային միջավայր, որում բազմանում են կաթնաթթվային բակտերիաները, որոնք օքսիդացնում են ածխաջրերը մինչև կաթնաթթու (Ուֆելմանի ռեակցիա):

Մեթոդի սկզբունքը: Կաթնաթթվի հայտնաբերման եղանակը հիմնված է Ուֆելմանի գունավորման ռեակցիայի վրա:

Փորձի ընթացքը: 16-20 կաթիլ ֆենոլի լուծույթին ավելացնում են 1-2 կաթիլ 1%-անոց FeCl₃-ի լուծույթ: Ստացվում է մանուշակագույն երկաթի ֆենոլատի լուծույթ: Այդ խառնուրդին կաթիլ-կաթիլ

ավելացնում են ստամոքսահյուլ: Կաթնաթթվի առկայությամբ մանուշակագույնը փոխվում է դեղնականաչավունի՝ կաթնաթթվային երկաթի առաջացման հետևանքով:

Լաբորատոր աշխատանք № 2

ա) Միզանյութի որոշումը արյան շիճուկում և մեզում

Բոլոր ազոտ պարունակող միացությունների գումարը մեզում կոչվում է **ընդհանուր ազոտ**: Արյան ոչ սպիտակուցային ազոտը (միզանյութի, միզաթթվի, կրեատինինի, ամինաթթուների և այլն) կոչվում է **մնացորդային ազոտ (N-20-40մգ% կամ 14,3-25,0մմոլ/լ)**: Միզանյութի ազոտը արյան շիճուկի մնացորդային ազոտի մոտավորապես կեսն է: Միզանյութը սպիտակուցների փոխանակության վերջնական պրոդուկտն է: Նորմայում հասուն առողջ մարդու օրգանիզմից օրական մեզով հեռանում է **20-30գ միզանյութ (333-580մմոլ/լ)**: Արյան շիճուկում պարունակվում է 2,49-8,33մմոլ/լ միզանյութ: Միզանյութի քանակն արյան մեջ ավելանում է 2-10 և ավելի անգամ մի շարք ախտաբանական վիճակներում, հատկապես երիկամների հիվանդությունների դեպքում:

Մեթոդի սկզբունքը: Միզանյութի հայտնաբերման եղանակը հիմնված է այն հանգամանքի վրա, որ վերջինս թթու միջավայրում թիոսեմիկարբազիդի և երկաթի աղերի առկայությամբ դիացետիլմոնոօքսիմի հետ առաջացնում է միացություն, որի գունավորման ինտենսիվությամբ որոշում են միզանյութի պարունակությունը:

Փորձի ընթացքը: Բարակ պատերով փորձանոթի մեջ լցնում են 0,01մլ արյան շիճուկ կամ նոսրացրած մեզ և ավելացնում 1մլ աշխատանքային լուծույթ և փորձանոթի պարունակությունը խառնում: Փորձանոթի անցքը փակում են ալյումինե ֆոլգայով և փորձանոթը 10 րոպե տեղադրում եռացող ջրային բաղնիքում: Հետո փորձանոթի պարունակությունը արագ սառեցնում են և չափում լուծույթի օպտիկական խտությունը: Չափումը պետք է կատարել սառեցնելուց հետո 15 րոպեի ընթացքում: Չուգահեռ մշակում են նմուշը և ստուգիչ լուծույթը: Մեզը անալիզից առաջ նոսրացնում են թորած ջրով 1/50 մինչև 1/100 հարաբերությամբ (արդյունքը բազմապատկում են նոսրացման աստիճանով):

չափել	փորձական	սմուշ	ստուգիչ լուծույթ
շիճուկ, նոսրացրած մեզ	0,01	-	-
ռեակտիվ 1	-	0,01	-
թորած ջուր	-	-	0,01
աշխատանքային լուծույթ	2	2	2

Խառնում և 10 րոպե տաքացնում են եռացող ջրային բաղնիքում: Արագ սառեցնում են և 15 րոպեի ընթացքում ստուգիչ լուծույթի դիմաց 1սմ լուսանցքով կյուվետում չափում (490-540nm ալիքի երկարությամբ) փորձական լուծույթի (A1) և սմուշի (A2) օպտիկական խտությունները:

$$(A_2:A_1) \times 100 = X\text{մգ միզանյութ } 100\text{մլ սմուշի մեջ:}$$

Լաբորատոր աշխատանք № 3

Ասպարտատ- և ալանինամինատրանսֆերազաների ակտիվության որոշումը արյան շիճուկում

Ամինատրանսֆերազաները այնպիսի ֆերմենտներ են, որոնք կատալիզում են ամինաթթուներից կետոթթուների վրա ամինախմբերի տեղափոխումը: Առավել նշանակալի ախտորոշիչ դեր ունի արյան շիճուկում ասպարտատ ալանինամինատրանսֆերազաների ակտիվության որոշումը: ԱսԱտ-ի ու ԱլԱտ-ի պարունակությունը արյան շիճուկում տարբեր է. ԱսԱտ-ը և ԱլԱտ-ն առավել շատ պարունակվում են լյարդում, սրտամկանում և կմախքային մկաններում: ԱսԱտ-ն առավել ակտիվ է սրտամկանում, իսկ ԱլԱտ-ը՝ լյարդի հյուսվածքում: Նորմայում արյան շիճուկում ամինատրանսֆերազայի ակտիվությունը շատ ցածր է և նկատելիորեն բարձրանում է լյարդի ու սրտամկանի բջջաթաղանթների ամբողջականության խախտման դեպքում: Այդ պատճառով ամինատրանսֆերազաների ակտիվության որոշումը արյան շիճուկում կարևոր թեստ է միոկարդի ինֆարկտը, վիրուսային հեպատիտը, լյարդի ցիռոզը և այլ հիվանդություններ ախտորոշելու համար:

Մեթոդի սկզբունքը: Արյան շիճուկում ասպարտատ ամինատրանսֆերազայի և ալանինամինատրանսֆերազայի ակտիվու-

թյունը որոշում են դինիտրոֆենիլհիդրազինային մեթոդով: ԱսԱտ-ի և ԱլԱտ-ի ազդեցությամբ կատարվող տրանսամինացման արդյունքում առաջանում է օքսալուացետատ և պիրուվատ: Հիմնային միջավայրում 2,4-դինիտրոֆենիլհիդրազին ավելացնելու դեպքում առաջանում է գունավորված (կարմրագորշագույն) պիրոխաղողաթթվի հիդրազոն, որի գունավորման ինտենսիվությունը որոշվում է կոլորիմետրիկ եղանակով:

Ստանդարտ լուծույթներ (մլ)	փորձնական	ստուգիչ
սուբստրատ՝ ԱսԱտ կամ ԱլԱտ	0,25	0,25
Ֆիզիոլոգիական լուծույթ	-	0,25
Նախօրոք ինկուբացնում են 3 րոպեի ընթացքում, 37⁰C-ում:		
արյան շիճուկ	0,05	-
Ինկուբացնում են ուղիղ 60 րոպե, 37⁰C-ում:		
2,4-դինիտրոֆենիլ- հիդրազոն 2	0,25	0,25
Խառնում են և թողնում են 20 րոպե սենյակային ջերմաստիճանում:		
NaOH-ի լուծույթ	2,50	2,50

Խառնում են և 10 րոպե անց ստուգիչ լուծույթի դիմաց չափում (500-530 nm ալիքի երկարությամբ) փորձնական լուծույթի օպտիկական խտությունը՝

հաշվարկը՝ ըստ գրաֆիկի,
 նորմայում՝ **ԱսԱՏ 0,1-0,4 մկմոլ/լ**
ԱլԱՏ 0,1-0,69 մկմոլ/լ

բ) Կրեատինի որոշումը մեզում

Աղիքներում ներծծված ամինաթթուները օրգաններում և հյուսվածքներում ենթարկվում են տարբեր փոխարկումների: Մի մասը օգտագործվում է օրգանների և հյուսվածքների սպիտակուցների, ֆերմենտների, որոշ հորմոնների, հեմի, կրեատինի և այլնի սինթեզում: Այն ամինաթթուները, որոնք չեն օգտագործվում տարբեր միացությունների սինթեզում, ենթարկվում են քայքայման՝ NH₃-ի, CO₂-ի, H₂O-ի առաջացմամբ:

Ամոնիակի հիմնական մասը ծախսվում է միզանյութի առաջացման վրա, որը **մեզի ազոտի ընդհանուր քանակի 85-90%-ն է:** Բացի միզանյութից, ազոտը մեզով դուրս է գալիս ամոնիակի աղերի տեսքով, կրեատինի, միզաթթվի, ինդիկանի և քիչ քանակով

ազատ ամինաթթուների կազմում: Այդ բոլոր նյութերը, բացի ամինաթթուներից, օրգանիզմի ազոտային փոխանակության վերջնական պրոդուկտներ են և հեռացվում են մեզով:

Կլինիկայում ազոտ պարունակող նյութերի քանակական որոշումը մեզում կարևոր ախտորոշիչ նշանակություն ունի մի շարք հիվանդությունների դեպքում:

Կրեատինինը առաջանում է կրեատինֆոսֆատից և մեզի մշտական բաղադրիչ մասն է: **1 օրում մեզով հեռանում է 0,5-2,0գ (4,4-17,6մմոլ/օր) կրեատինին**, որը մեզի ազոտ պարունակող միացությունների **2,7%-ն է**: Մեզում կրեատինինի պարունակության բարձրացում նկատվում է սուր ինֆեկցիաների, տենդային վիճակների դեպքում, շաքարային և ոչ շաքարային դիաբետով հիվանդների շրջանում: **Առողջ մարդկանց մեզը համարյա չի պարունակում կրեատին**, և մեզով դրա հեռացումը վկայում է հիմնականում կմախքային մկանների պաթոլոգիայի մասին (**միասթենիա, մկանային դիստրոֆիա**): Կրեատինինի քանակական որոշման մեթոդը հիմնված է Յաֆֆեի գունավորման ռեակցիայի վրա (լուսաֆիլտրը՝ կանաչ, ալիքի երկարությունը՝ 500-560նմ):

Գունավորման ինտենսիվությունը ուղիղ համեմատական է կրեատինինի քանակին:

Փորձի ընթացքը.

	փորձնական	ստուգիչ	ստանդարտ նմուշ
մեզ (մլ)	0,25	-	-
կրեատինինի ստանդարտ լ-թ (մլ)	-	-	0,25
պիկրինաթթու (մլ)	1,5	1,5	1,5
NaOH-ի 10% լ-թ (մլ)	0,2	0,2	0,2

10 րոպե պահել սենյակային ջերմաստիճանում, թորած ջրով հասցնել մինչև 50մլ-ի: Փորձնական և ստանդարտ փորձանմուշը կոլորիմետրել ստուգիչի դիմաց:

Չաշվարկ՝

$$X = \frac{C_{ստ.} \times E_{\text{փորձ.}} \times a}{E_{ստ.} \times b},$$

որտեղ X-ը օրական մեզում կրեատինինի քանակն է (մգ), C_{ստ.}-ը՝ ստանդարտ փորձանմուշում կրեատինինի քանակը, E_{փորձ.}-ը՝ փորձնական նմուշի էքստինկցիան, a-ն՝ մեզի օրական քանակը, b-ն՝ անալիզի համար վերցված մեզի քանակը:

**ԹԵՍԵՐ «ՊԱՐԶ ՍՊԻՏԱԿՈՒՑՆԵՐԻ ԵՎ ԱՄԻՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ
ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ» ԲԱԺՆԻՑ**

1. Զիմտորիպսինը ճեղքում է՝

1. ստամոքսում գլիցինի մասնակցությամբ առաջացած պեպտիդային կապերը
2. աղիքներում տրիպսինի կարբօքսիլ խմբի մասնակցությամբ առաջացած պեպտիդային կապը
3. աղիքներում սպիտակուցների N-ծայրային ամինաթթուները
4. աղիքներում ֆենիլալանինի կարբօքսիլ խմբի մասնակցությամբ առաջացած պեպտիդային կապերը

ա) 1.2.3.4 բ) 1.2 գ) 2.4 դ) 3.4

2. Ո՞ր օրգաններում ՉԻ ԸՆԹԱՆՈՒՄ Մայսթերի ցիկլը.

- ա) երիկամներ
- բ) լյարդ
- գ) ուղեղ
- դ) աղիքներ

3. Ի՞նչ տոքսիկ միացություններ են առաջանում ամինաթթուներից հաստ աղիքի միկրոֆլորայի կենսագործունեության արդյունքում՝

1. ինդոլ
2. կրեզոլ
3. ճարպաթու
4. սպիրտ
5. ֆենոլ

ա) 1.2.3 բ) 2.4.5 գ) 1.4.5 դ) 1.2.5

4. Նշել օրնիտինի նեխման արգասիքը աղիքներում՝

- ա) մեթիլմերկապտան
- բ) ֆենոլ
- գ) սկատոլ
- դ) կադավերին
- ե) պուտրեսցին

5. Տրանսամինացման ռեակցիաներին մասնակցում են՝

1. ամինաթթու
2. պիրիդօքսալ ֆոսֆատ
3. ամոնիակ
4. կետոթթու
5. ամիանատրանսֆերազա

ա) 1.2.4.5 բ) 1.2.3.4 գ) 3.4.5 դ) 1.2.3.4.5

6. Ո՞ր դեպքում է ՂԵ-Ռիտիսի գործակիցը (AsAt/AIAt) հավասար 6,0-ի.

- ա) լեղաքարային հիվանդության
- բ) հեպատիտի
- գ) միոկարդի ինֆարկտի
- դ) պնևմոնիայի

4. դեռահասների շրջանում

ա) 1.2 բ) 1.2.3.4 գ) 1.4 դ) 2.3

15. Ո՞ր հիվանդություններն են կապված ֆենիլալանինի և թիրոզինի փոխանակության խանգարումների հետ՝

1. ալկապտոնուրիան
2. ֆենիլկետոնուրիան
3. թիրոզինոզը
4. պարկինսոնիզմը

ա) 1.3.4 բ) 2.3 գ) 1.2.3.4 դ) 3.4

16. Նշվածներից ո՞րը ՉԻ ԴԻՏՎՈՒՄ հիպերթիրեոզիզմի դեպքում.

- ա) մարմնի ջերմության բարձրացում
- բ) բացասական ազոտային հաշվեկշիռ
- գ) օքսիդացման և ֆոսֆորիլացման փեղեքում
- դ) մարմնի քաշի ավելացում

17. Ո՞ր ֆերմենտի բնածին անբավարարությունն է հանգեցնում վաղ մանկական մահացության՝

- ա) սուլպերօքսիդոհիսմոտազայի
- բ) սուլֆիտօքսիդազայի
- գ) կատալազայի
- դ) ցիտեհինոքսիգենազայի

18. S-ադենոզիլմեթիոնինը՝

1. առաջանում է մեթիոնինից և ATP-ից
2. մեթիլ խմբի դոնոր է
3. մասնակցում է ադրենալինի կենսասինթեզին
4. մասնակցում է կրեատինի կենսասինթեզին

ա) 1.2.4 բ) 3.4 գ) 1.2.3.4 դ) 2

19. S-ադենոզիլ մեթիոնինը մասնակցում է՝

- ա) տրանսամինացմանը
- բ) տրանսացետիլացմանը
- գ) տրանսֆորմիլացմանը
- դ) տրանսկրիպցիային
- ե) տրանսմեթիլացմանը

20. Ո՞ր դրույթներն են ճիշտ բողոքեն ամինների վերաբերյալ՝

1. Նորադրենալինը նեյրոմեդիատոր է
2. սերոտոնինը առաջանում է տրիպտոֆանից
3. Նորադրենալինի և սերոտոնինի ինակտիվացմանը մասնակցում է S-ադենոզիլմեթիոնինը
4. ադրենալինն առաջանում է թիրոզինից

ա) 1.2.3 բ) 2.3.4 գ) 1.2.3.4 դ) 1.2.4

Պատասխաններ՝ 1.գ), 2.բ), 3.դ), 4.ե), 5.ա), 6.գ), 7.ա), 8.դ), 9.դ), 10.գ), 11.բ), 12.դ), 13.գ), 14.բ), 15.գ), 16.դ), 17.բ), 18.գ), 19.ե), 20.գ):

**Իրավիճակային խնդիրներ «ՊԱՐԶ ՍՊԻՏԱԿՈՒՅՆԵՐԻ ԵՎ
ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ» բաժնի
վերաբերյալ**

1. Միզապարկի քաղցկեղով հիվանդի արյան մեջ հայտնաբերվել է սերոտոնինի և օքսիանտրանիլաթթվի մեծ քանակ: Օրգանիզմ ներմուծվող ո՞ր ամինաթթվի հետ է կապված նշված փաստը.

ա) տրիպտոֆան

- բ) ալանին
- գ) հիստիդին
- դ) մեթիոնին
- ե) թիրոզին

2. Բուժիչ քաղցի կուրս անցնող հիվանդի արյան մեջ գլյուկոզի նորմալ մակարդակը պահպանվում է՝ ի հաշիվ գլյուկոնեոգենեզի: Նման պայմաններում ո՞ր ամինաթթուն է հիմնականում ապահովում գլյուկոզի մակարդակը արյան մեջ.

- ա) վալին
- բ) լիզին

գ) այանին

- դ) գլուտամինաթթու
- ե) լեյցին

3. Ալբինոսները վատ են տանում արևի ազդեցությունը. նրանք արևայրուք չեն ունենում: Փոխարենն առաջանում են այրվածքներ: Ո՞ր ամինաթթվի նյութափոխանակության խանգարումն է այդ պրոցեսի հիմքում.

- ա) գլուտամինաթթվի
- բ) մեթիոնինի
- գ) տրիպտոֆանի

դ) թիրոզին

- ե) հիստիդին

4. 70 տարեկան տարեցը ընդունվել է կլինիկա տրեմորի, ռիզիդության և ակինեզիայի ախտանիշներով: Ի՞նչ հիվանդություն է ախտորոշվել.

- ա) Ալցհեյմերի
- բ) Յիլկեի
- գ) Տեյ-Սաքսի

դ) Պարկինսոնի

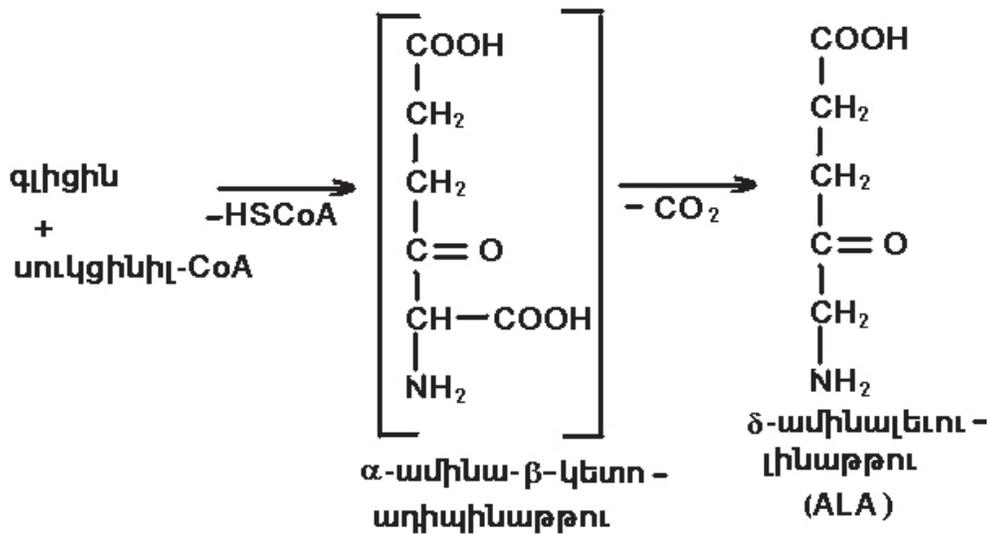
ԳԼՈՒԽ 3

ՅԵՄԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Յեմը մի շարք սպիտակուցների պրոսթետիկ խումբ է, որոնք կոչվում են հեմոպրոտեիններ: Դրանցից են միոգլոբինը, հեմոգլոբինը, ցիտոքրոմները, կատալազա և տրիպտոֆան պիրուլազա ֆերմենտները և այլն: Բոլոր այդ սպիտակուցներում հեմը քայքայվում և սինթեզվում է միևնույն ուղիներով:

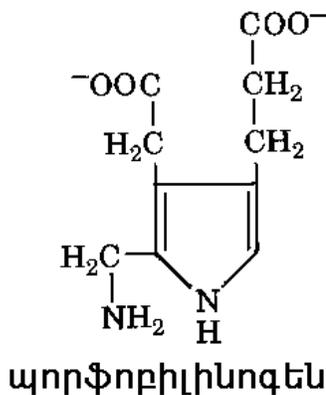
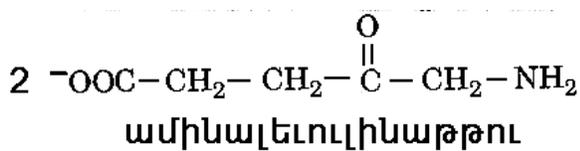
3.1. ՅԵՄԻ ՍԻՆԹԵԶ

Յեմի բիոսինթեզն ընթանում է հիմնականում լյարդում, ոսկրածուծում, կորիզ պարունակող ոչ հասուն երիթրոցիտներում, որոշ չափով նաև աղիքի լորձաթաղանթում և երիկամներում, որտեղ առկա են համապատասխան ֆերմենտատիվ համակարգերը: Յեմի սինթեզի հիմնական ուղիները պարզաբանվել են շնորհիվ Շեմինի հետազոտությունների: Յեմի սինթեզի ելանյութերն են **սուկցինիլ-CoA-ն, որն առաջանում է լիմոնաթթվի ցիկլում, և գլիցին ամինաթթուն:** Գլիցինի ակտիվացման համար անհրաժեշտ է պիրիդոքսալ ֆոսֆատ, որի հետ այն, ամենայն հավանականությամբ, առաջացնում է Շիֆի հիմք: Սուկցինիլ-CoA-ի և գլիցինի կոնդենսացումը հանգեցնում է ***α -ամինա- β -կետոադիպինաթթվի առաջացմանը***, որն արագ դեկարբոքսիլացվում է՝ վերածվելով ***δ -ամինալևուլինատի (ALA)*** (տե՛ս նկ.3.1): Այս փուլն ընթանում է ***միտոքոնդրիումներում*** և կատալիզվում է ***ամինալևուլինատ սինթազայով (ALA-սինթազայով)***, որը պորֆիրինների կենսասինթեզի լիմիտավորող ֆերմենտն է:



Նկ.3.1. δ -ամինալեուլինատի (ALA) սինթեզը:

Դրանից հետո δ -ամինալեուլինատը (ALA) անցնում է *ցիտոզոլ*, որտեղ դրա երկու մոլեկուլները միանում են *ALA-դեհիդրատազա ֆերմենտի* օգնությամբ, անջատվում է 2 մոլեկուլ ջուր և առաջանում է *պորֆոբիլինոգեն* (նկ.3.2): *ALA-դեհիդրատազան* ցինկ պարունակող ֆերմենտ է, որն արգելակվում է կապարով: *ALA-սինթազան* սույնպես զգայուն է կապարի իոնների նկատմամբ

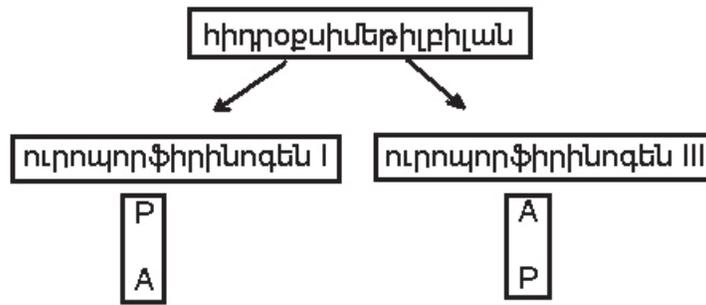


և դրա ակտիվության որոշումը էրիթրոցիտներում կիրառվում է որպես կապարային թունավորման ինդիկատոր:

Նկ.3.2. Զիտոզոլում 2 մոլ δ -ամինալեուլինատից (ALA) պորֆոբիլինոգենի առաջացումը:

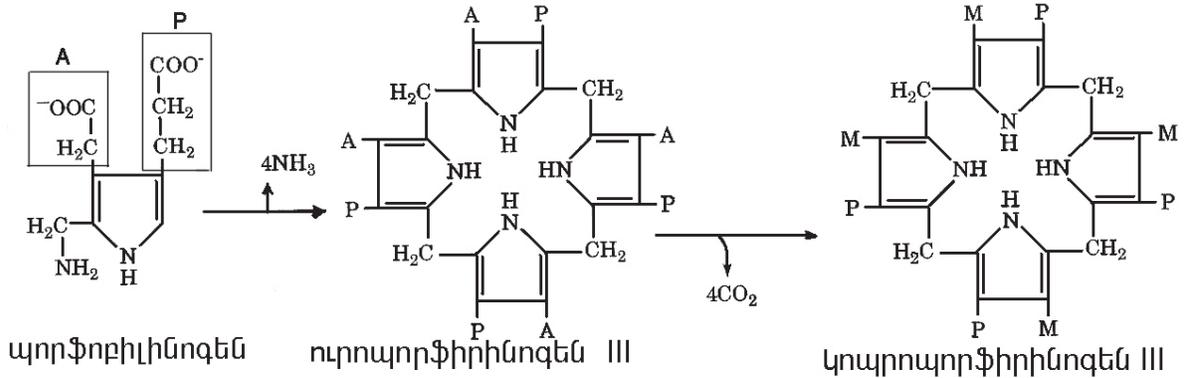
Այնուհետև *պորֆոբիլինոգենի 4 մոլեկուլները* կոնդենսացվում են «գլուխը-պոչին» սկզբունքով՝ նախ՝ առաջացնելով *գծային*

տետրապիրուլ հիդրօքսիմեթիլբիլան, հետո՝ ցիկլիկ տետրապիրուլ ուրոպորֆիրինոզեն (նկ.3.3):



Նկ.3.3. Պորֆոբիլինոզենից ուրոպորֆիրինոզեն I-ի և III-ի առաջացումը:

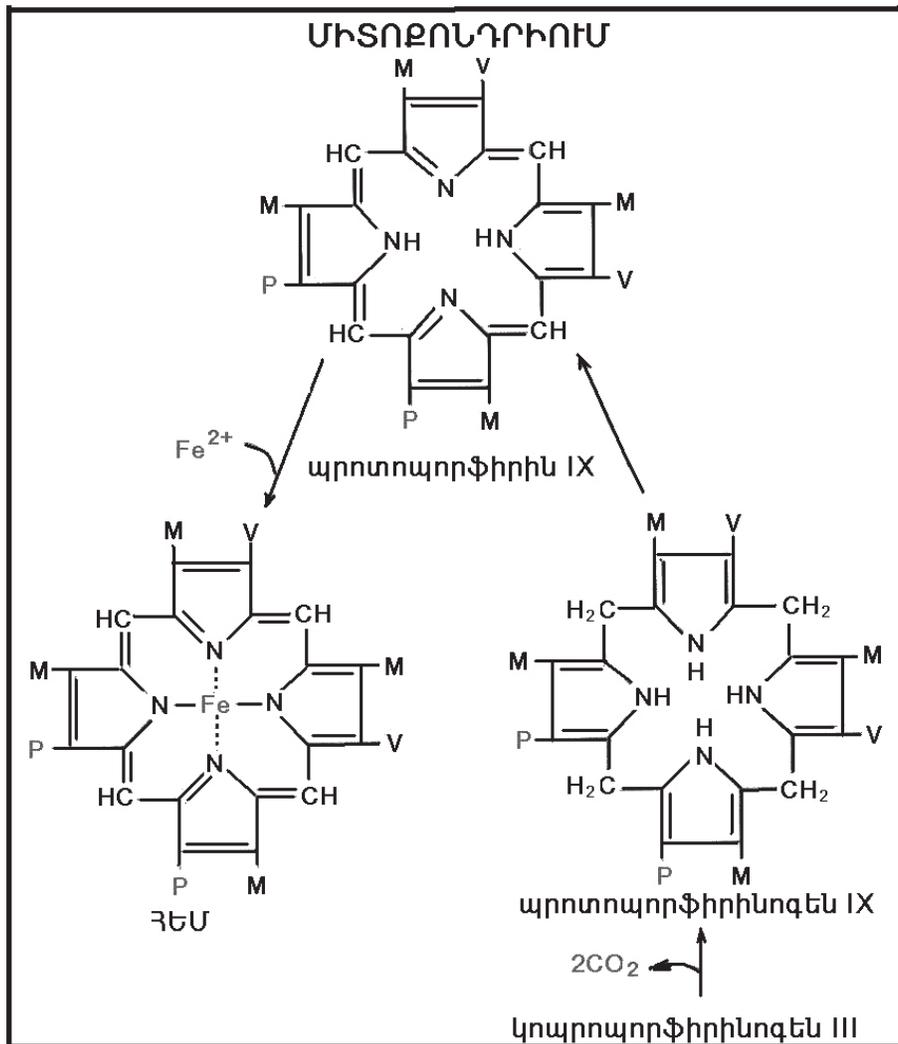
Ռեակցիայի ընթացքում անջատվում է ամոնիակի 4 մոլեկուլ: Բնության մեջ հանդիպում են I (սիմետրիկ) և III (ասիմետրիկ) տիպի իզոմերներ: Ավելի տարածված են III տիպի իզոմերները, քանի որ կենսաբանորեն կարևոր պորֆիրինները, այնպիսիք, ինչպիսիք են *հեմոգլոբինը, միոգլոբինը, ցիտոքրոմները և այլն, III տիպի իզոմերների ածանցյալներ են*: Այդ իզոմերները տարբերվում են միայն համապատասխան ուրոպորֆիրինոզենների IV պիրուլային օղակի քացախաթթվի և պրոպիոնաթթվի մնացորդների դիրքով: Պետք է նշել, որ ուրոպորֆիրինոզենների առաջացման մասնային փուլերը վերջնականապես դեռ պարզաբանված չեն: Ամենայն հավանականությամբ, *ուրոպորֆիրինոզեն I-ի սինթեզը* կատալիզվում է *ուրոպորֆիրինոզեն սինթազայով*, որն անվանում են նաև *պորֆոբիլինոզեն դեզամինազա*: Սակայն *ուրոպորֆիրինոզեն III-ի* առաջացման համար պահանջվում է երկու ֆերմենտների մասնակցություն՝ մեկը՝ *պորֆոբիլինոզեն դեզամինազան է*, մյուսը՝ *ուրոպորֆիրինոզեն կոսինթազան*: Իրար հետ ֆերմենտների այս կոմպլեքսն ընդունված է անվանել *ուրոպորֆիրինոզեն-III-սինթազա*: Փոխազդեցությունը այդ երկու ֆերմենտների միջև հանգեցնում է ուրոպորֆիրինոզեն III-ի գերադասելի առաջացմանը: *Նորմալ պայմաններում համարյա ամբողջովին առաջանում է ասիմետրիկ ուրոպորֆիրինոզեն III-ը*: Սակայն որոշ հիվանդությունների (պորֆիրիանների) դեպքում դիտվում է մեծ քանակներով սիմետրիկ պրոդուկտի առաջացում: Այնուհետև ուրոպորֆիրինոզեն III-ի բոլոր ացետատային խմբերը դեկարբօքսիլացվում են (վերածվում են մեթիլ ռադիկալների) և առաջանում է *կոպրոպորֆիրինոզեն III-ը* (տե՛ս նկ.3.4):



Նկ.3.4. Ցիտոզոլում պորֆոբիլինոզենից կոպրոպորֆիրինոզեն III-ի առաջացման ռեակցիաները (A՝ ացետիլ-, P՝ պրոպիոնիլ-, M՝ մեթիլ խմբեր):

Այս ռեակցիան կատալիզվում է ուրոպորֆիրինոզեն դեկարբօքսիլազայով, որն ունակ է դեկարբօքսիլացնելու նաև ուրոպորֆիրինոզեն I-ը և վերածելու կապրոպորֆիրինոզեն I-ի: Հաջորդ ռեակցիայում **կոպրոպորֆիրինոզեն III-ը** նորից թափանցում է միտոքոնդրիումներ, որտեղ վերածվում է նախ՝ **պրոտոպորֆիրինոզեն IX-ի**, ապա՝ **պրոտոպորֆիրին IX-ի** (տե՛ս նկ.3.5):

Այս պրոցեսը կազմված է մի քանի փուլերից: Միտոքոնդրիալ ֆերմենտ կոպրոպորֆիրինոզեն օքսիդազան կատալիզում է I և II պիրուլային օղակներում պրոպիոնաթթվի մնացորդների դեկարբօքսիլացումն ու օքսիդացումը: Ռեակցիայի արդյունքում պրոպիոնաթթվի խմբերը վերածվում են վինիլ խմբերի և գոյանում է պրոտոպորֆիրինոզեն IX-ը: Նշված ֆերմենտը ազդում է միայն կոպրոպորֆիրինոզեն III-ի վրա: Պրոտոպորֆիրինոզեն IX-ի հետագա օքսիդացմանը պրոտոպորֆիրին IX-ի, մասնակցում է պրոտոպորֆիրինոզեն օքսիդազան: Հեմի սինթեզի վերջնական փուլը **երկաթի ֆերրո իոնի** կապումն է, որը կատալիզվում է **հեմսինթազայով (ֆերրոխելատազայով)**: Այս ռեակցիան նույնպես կատարվում է **միտոքոնդրիումներում**: Երկվալենտ երկաթի իոնը առաջացնում է կոմպլեքսային միացություն, որը ազոտների ատոմների միջոցով կապվում է պորֆիրինային օղակի 4 պիրուլային մնացորդներին: Իր հերթին նոր սինթեզված հեմը խթանում է ապոսպիտակուլոցների սինթեզը՝ համապատասխան հեմպրոտեինների առաջացման համար:



Նկ.3.5. Միտոքոնդրիումներում հեմի սինթեզը կոպրոպորֆիրին IXc-ից (V՝ վիճակի խումբ) :

3.1.1. ՀԵՄԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ

Կենդանիների դեպքում հեմի սինթեզը կարգավորում է մի քանի եղանակով: Հիմնական կարգավորիչ ֆերմենտներն են՝ *δ-ամինալևուլինատ սինթազան* և *δ-ամինալևուլինատ դեհիդրատազան*: Բացասական կապի սկզբունքով դրանք արգելակվում են *հեմով, հեմոգլոբինով և այլ հեմայրտեիններով*, ինչպես նաև *հեմինով, որը Fe³⁺-պարունակող հեմ է*: Ամինալևուլինատ սինթազան, որը կատալիզում է հեմի սինթեզի առաջին ռեակցիան, հեմի սինթեզի լիմիտավորող ֆերմենտն է: Դրա ակտիվությամբ է պայմանավորված ողջ արոցեսի արագությունը, քանի որ այն ավելի

զգայուն է և ավելի արագ է արգելակվում հետադարձ կապի սկզբունքով: Կան տվյալներ այն մասին, որ **ֆերրոխելատազան** ևս արգելակվում է **հեմով՝ հետադարձ բացասական կապի սկզբունքով**: Կարգավորիչ մեխանիզմները գործում են նաև ֆերմենտների սինթեզի մակարդակով: Այսպես՝ հեմը ճնշում է ամինալևուլինատ սինթազայի սինթեզը: Հեմի ռեպրեսոր ազդեցությունը ֆերմենտի սինթեզի վրա դրսևորվում է, ըստ երևույթին, տրանսկրիպցիայի փուլում: Սակայն, որոշ դեղանյութեր (բարբիտուրատներ, սուլֆանիլամիդներ, ինսեկտիցիդներ) և հորմոններ, մասնավորապես ստերոիդային հորմոնները խթանում են **ամինալևուլինատ սինթազայի սինթեզը**: Այդ դեղանյութերը մեծամասնությամբ ձևափոխվում են լյարդի միկրոսոմալ համակարգի միջոցով, որը պարունակում է սպեցիֆիկ հեմպրոտեին՝ ցիտոքրոմ P₄₅₀: Դրանց ընդունումը զգալիորեն մեծացնում է հեմի օգտագործումը ցիտոքրոմ P₄₅₀ առաջացնելու համար, որը հանգեցնում է հեմի ներբջջային կոնցենտրացիայի իջեցմանը: Վերջին հանգամանքը նպաստում է ամինալևուլինատ սինթազայի դերեպրեսիային, և հեմի սինթեզը համապատասխանորեն արագանում է:

Կան գործոններ, որոնք ցուցաբերում են հակառակ ազդեցություն: Օրինակ, **գլյուկոզ** ընկճում է տվյալ ֆերմենտի ինդուկցիան լյարդում: Վերջին հետազոտությունները հնարավորություն են տալիս ենթադրելու, որ երկաթի ատոմն ինքն իրենով կարող է հանդես գալ որպես կարգավորման էական գործոն: Կարգավորիչ գործոններից է նաև **թթվածիկը**: Օրինակ՝ երիթրոպոետիկ հյուսվածքներում հիպօքսիան նպաստում է ամինալևուլինատ սինթազայի սինթեզի խթանմանը, որը լիովին համընկնում է բարձրալեռնային շրջանների բնակիչների մոտ O₂-ի ցածր կոնցենտրացիայի պայմաններում երիթրոպոեզի ադապտիվ արագացման հետ:

3.1.2. ՀԵՄԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԽԱՆՉԱՐՈՒՄՆԵՐԸ

Հեմի սինթեզի խանգարումները կոչվում են պորֆիրիաներ: Պորֆիրիաները հիվանդությունների հետերոգեն խումբ են, որոնցից յուրաքանչյուրը բնութագրվում է արյան մեջ պորֆիրինների կամ դրանց նախորդների կուտակումով և խիստ արտահայտ-

ված արտագատումով: Պորֆիրիաները լինում են բնածին և ձեռքբերովի: Հարմարության համար բնածին պորֆիրիաները բաժանում են 3 խմբի՝ երիթրոպոետիկ, լյարդային և խառը:

Սուր կրկնվող (հերթափոխող) պորֆիրիան (լյարդային տեսակը) առևտոսում դոմինանտ ձևով ժառանգվող հիվանդություն է, պայմանավորված է **ուրոպորֆիրինոզեն սինթազայի** ակտիվության նվազմամբ: Ֆերմենտի ակտիվությունը նվազում է 50%-ով համարյա բոլոր հյուսվածքներում, բայց կլինիկական դրսևորումները հեմի սինթեզի խախտման հետևանք են հատկապես լյարդում, քանի որ այստեղ այդ ֆերմենտի ակտիվությունը հեմի սինթեզին մասնակցող այլ ֆերմենտների համեմատությամբ ցածր է: Սովորաբար այդ գենը կրող մարդկանց 90%-ի շրջանում կլինիկական ախտանիշներ չեն դրսևորվում: Սակայն արտակարգ իրավիճակներում հիվանդությունը դրսևորվում է կարճ ժամանակամիջոցի ընթացքում (մի քանի օրից մինչև մի քանի շաբաթ), թեև երբեմն կարող է ունենալ և քրոնիկական բնույթ: Ուրոպորֆիրինոզեն սինթազայի ակտիվության նվազման պատճառով փոխհատուցաբար մեծանում է **ALA-սինթազայի ակտիվությունը**: Դրա հետևանքով լյարդում մեծանում է ամինալևուլինատի և պորֆոբիլինոզենի կոնցենտրացիան և դրանք մեծ քանակությամբ հայտնվում են արյան մեջ, մեզում, իսկ հիվանդության սուր բարդացման շրջանում՝ նաև ողնուղեղային հեղուկում: Այս մետաբոլիտներն ուղղակիորեն ազդում են կենտրոնական նյարդային համակարգի վրա: Դիտվում են հոգեկան խանգարումներ (պսիխոզներ, հալյուցիոսացիաներ): Հեմի պակասը հանգեցնում է տրիպտոֆան պիրոլազայի (հիշեցնենք, որ սա հեմոպրոտեին է) ակտիվության նվազմանը, որը կատալիզում է տրիպտոֆանից NAD-ի առաջացումը: Տրիպտոֆանի փոխանակությունն ուղղվում է դեպի տրիպտամինի և սերոտոնինի առաջացում, որոնք, լինելով նեյրոակտիվ միացություններ, ավելի են վատացնում հիվանդի նյարդային վիճակը: Մնացած կլինիկական ախտանիշները՝ փորի կրկնվող ցավերը, փսխումը, փորկապությունը, սիրտ-անոթային համակարգի խանգարումները, մկանային թուլու-

թյունը, պայմանավորված են տեղային նյարդային խանգարումներով: Նշենք, որ այս պաթոլոգիայով տառապող հիվանդների շրջանում չի նկատվում լույսի նկատմամբ զգայունության մեծացում, ինչպես պորֆիրաների այլ տեսակների դեպքում: Ջորջ II թագավորը, որը թագավորում էր Անգլիայում, Յուսիսային Ամերիկայի հետ պատերազմելու տարիներին (1776-1781թթ.) տառապում էր, ըստ երևույթին, պորֆիրիայի այդ տեսակով: Սուր կրկնվող պորֆիրիա հիվանդության ախտանիշներից մեկն հուզական անհավասարակշռությունն է, որն էլ, ըստ երևույթին, Ջորջ II-ի ոչ ադեկվատ վարքի պատճառն էր: Նա հայտնի էր իր սաստիկ դաժանությամբ: Պորֆիրիայի այդ տեսակով հիվանդներին խորհուրդ է տրվում ներարկել *հեմին*՝ հեմի ածանցյալ, որի երկաթը հանդես է գալիս ֆերրի (Fe^{3+}) ձևով: Յեմի նման, հեմինը արգելակում է *ALA-սինթազայի սինթեզը* և նպաստում *ճ-ամինալուլինատի և պորֆոբիլինոգենի* պարունակության նվազմանը:

Բնածին էրիթրոպոետիկ պորֆիրիա (էրիթրոպոետիկ տեսակ): Սա հազվադեպ հանդիպող բնածին հիվանդություն է, որը ժառանգվում է ռեցեսիվ հատկանիշով: Հիվանդության պատճառը վերջնականապես պարզված չէ, սակայն հայտնի է, որ այդ դեպքում նկատվում է *ուրոպորֆիրինոգեն-III-սինթազայի* ակտիվության խանգարում: *Պորֆոբիլինոգեն դեզամինազայի և կոսինթազայի միջև* առաջանում է հաշվեկշռի խախտում: *Ուրոպորֆիրինոգեն III-ի (ասիմետրիկ իզոմերի)* անհրաժեշտ քանակի սինթեզի համար օրգանիզմը ստիպված է կուտակել հսկայական քանակներով *ուրոպորֆիրինոգեն I-ը (սիմետրիկ իզոմերը)*, որը գուրկ է որևէ ֆիզիոլոգիական ակտիվությունից: Բացի դրանից, մեծ քանակով կուտակվում են հեմի սինթեզի այլ սիմետրիկ պրոդուկտներ՝ *ուրոպորֆիրին I*, *կոպրոպորֆիրին I*, որոնք համապատասխան պորֆիրինոգենների օքսիդացած ձևերն են: Այս միացությունների կոնցենտրացիայի բարձրացումը նպաստում է էրիթրոցիտների վաղաժամ քայքայմանը: Մեծ քանակով *ուրոպորֆիրին I-ի* արտազատման հետևանքով հիվանդների մեզը ձեռք է բերում կարմիր գունա-

վորում: Պորֆիրինները կուտակվում են հիվանդների ատամներում, դեֆորմացնում դրանք, իսկ ուլտրամանուշակագույն լուսավորման ժամանակ դրանք փայլում են վառ-կարմիր գույնով: Պորֆիրինները կուտակվում են նաև հիվանդների մաշկում և խթանում սինգլետ թթվածնի գոյացումը, որը վնասում է մաշկը՝ առաջացնելով վերքեր և խոցեր: Դա է պատճառը, որ այդ հիվանդները շատ զգայուն են դառնում լույսի նկատմամբ:

Ուշացած մաշկային պորֆիրիա (*cutanea tarda, խառը տեսակ*): Սա պորֆիրայի առավել ընդհանուր տեսակ է: Սովորաբար այն պայմանավորված է լյարդի վնասումներով, մասնավորապես հարբեցողների և դեղնախտով հիվանդների շրջանում: Այս պաթոլոգիայի մետաբոլիկ դեֆեկտի բնույթը վերջնականապես պարզաբանված չէ: Սակայն ներկայումս այն վերագրում են **ուրոպորֆիրինոգեն դեկարբօքսիլազայի մասնակի անբավարարությանը**: Այս դեֆեկտը փոխանցվում է աուտոսոմ դոմինանտ եղանակով, բայց պայմանավորված լյարդի վնասման աստիճանով՝ հիվանդությունը դրսևորվում է տարբեր ձևերով: Օրգանիզմում կուտակվում է երկաթ, որի աղերը արգելակում են ուրոպորֆիրինոգեն դեկարբօքսիլազայի ակտիվությունը: Հիվանդության ընթացքում չեն նկատվում ներոլոգիական և արդոմինալ ախտանիշներ, բայց լույսի նկատմամբ այդպիսի հիվանդները դրսևորում են բարձր զգայունություն: Նրանց վիճակը հատկապես վատանում է ամռանը: Հիվանդների մաշկում կուտակվում են I և III տիպի ուրոպորֆիրինոգեններ: Վերջիններս ոչ ֆերմենտատիվ ճանապարհով օքսիդանում են համապատասխան ուրոպորֆիրինների, որոնք արևի ճառագայթների ազդեցությամբ սենսիբիլիզացվում (գերզգայունանում) են: Դա հանգեցնում է սինգլետ թթվածնի առաջացմանը (մոլեկուլյար թթվածնի ազդեսիվ ձևի), որն իր հերթին վնասում է բջիջները: Այդպիսի հիվանդների մեզը պարունակում է ուրոպորֆիրինի ինչպես I, այնպես էլ III տիպի իզոմերների բարձր քանակներ և ունի անսովոր կարմիր գունավորում:

Նման հիվանդներին խորհուրդ է տրվում խուսափել արևային ճառագայթներից, ալկոհոլից և քչացնել սննդում երկաթի պարունակությունը:

Ժառանգական կոպրոպորֆիրիան (լյարդային տեսակը) աուտոսոմ դոմինանտ ձևով ժառանգվող հիվանդություն է, պայմանավորված է **կոպրոպորֆիրինոզեն-օքսիդազա** ֆերմենտի անբավարարությամբ, որը **կոպրոպորֆիրինոզեն III-ը** վերածում է **պրոտոպորֆիրինոզեն IX-ի**: Ինչպես և ուրոպորֆիրինոզենը, կոպրոպորֆիրինոզենը օդի և լույսի առկայությամբ արագ օքսիդանում է՝ առաջացնելով կոպրոպորֆիրին կարմիր գույնի պիգմենտ, որը չափազանց մեծ քանակներով արտազատվում է մեզի և կղանքի միջոցով: Հեմի պակասը հանգեցնում է ALA-սինթազայի ինդուկցիային և համապատասխանաբար՝ ամինալևուլինատի, պորֆոբիլինոզենի և հեմի սինթեզի այլ միջանկյալ միացությունների կուտակմանը:

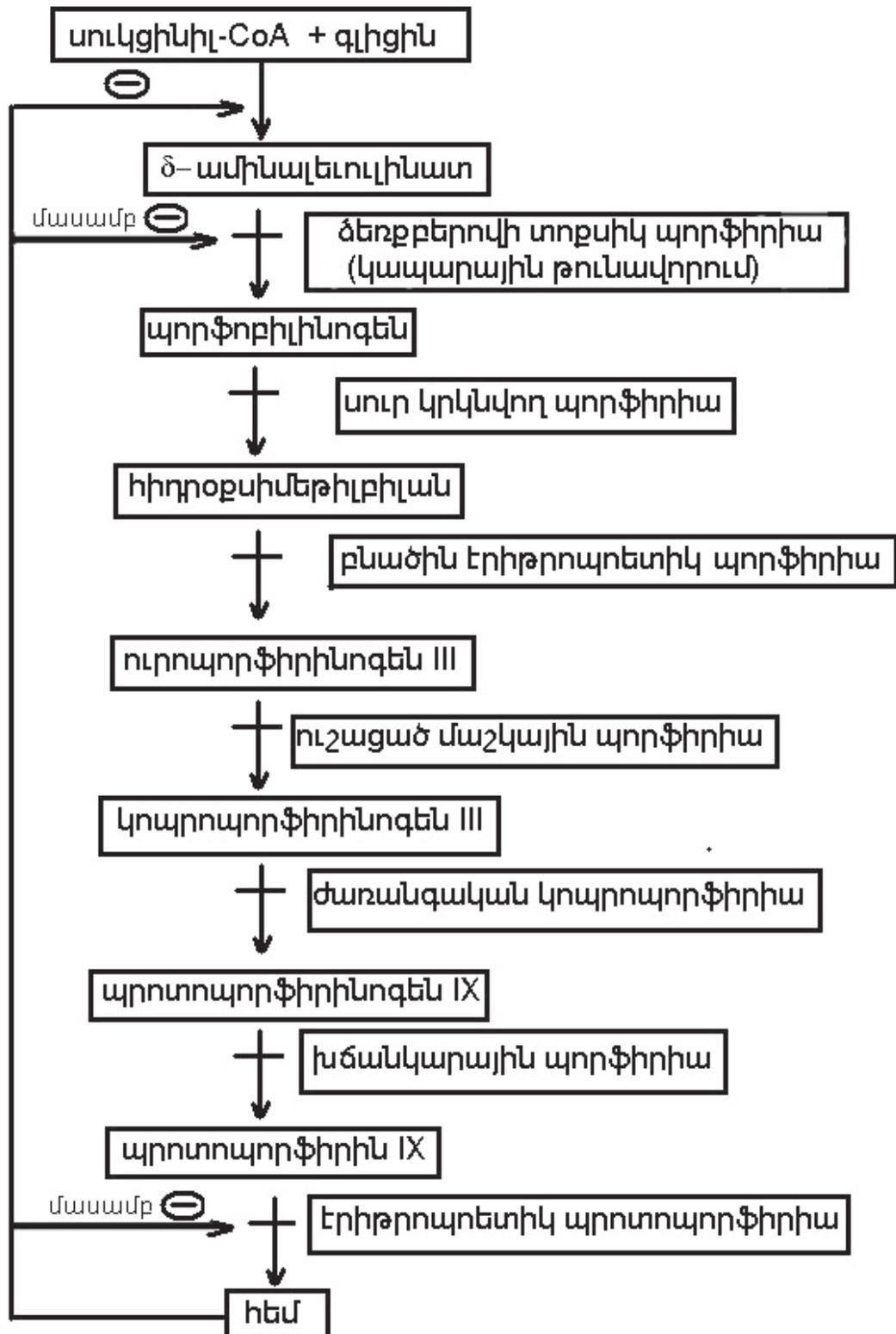
Խճանկարային (բազմազան) պորֆիրիա կամ պրոտոկոպրոպորֆիրիա (լյարդային տեսակ): Սա աուտոսոմ դոմինանտ ձևով ժառանգվող հիվանդություն է, որի դեպքում խանգարվում է **պրոտոպորֆիրինոզենից հեմի առաջացումը**: Այս պաթոլոգիայի դեպքում նկատվում է պրոտոպորֆիրինոզեն օքսիդազայի ակտիվության նվազում: *Այդպիսի մարդկանց շրջանում դիտվում է հեմի դիֆիցիտ և լյարդի ALA-սինթազայի ինդուկցիա, որը հանգեցնում է հեմի փոխանակման միջանկյալ պրոդուկտների կուտակմանը և դրանց արտազատմանը մեզով և կղանքով:*

Էրիթրոպոետիկ պրոտոպորֆիրիան (Էրիթրոպոետիկ տեսակը) ժառանգական հիվանդություն է, փոխանցվում է դոմինանտ ձևով և բացատրվում է **ֆերրոխելատազայի անբավարարությամբ**: Հիվանդությունը ուղեկցվում է առատ ցանով: *Էրիթրոցիտները, պլազման և կղանքը պարունակում են պրոտոպորֆիրին IX-ի բարձր քանակներ, իսկ ռետիկուլոցիտները (երիտասարդ էրիթրոցիտները), և մաշկը բիոպսիայի ժամանակ դրսևորվում են կարմիր ֆլուորեսցենցիայով (լուսարձակում):*

Երկրորդային պորֆիրիաները զարգանում են մի շարք հիվանդությունների և ինտոքսիկացիանների (թունավորումների) հետևանքով և պայմանավորված են առաջին հերթին լյարդի ախտահարմամբ: Այսպես՝ **ձեռքբերովի տոքսիկ պորֆիրիան** այնպիսի տոքսիկ ազեոնների ազդեցության արդյունք է, ինչպիսիք են հեքսաքլորբենզենը, կապարը և այլ ծանր մետաղների աղերը, որոշ դեղանյութերը: Ծանր մետաղները արգելակում են հեմի սինթեզի մի քանի փուլերը, ներառյալ ALA-սինթազայով, ALA-դեհիդրատազայով, ուրոպորֆիրինոգենսինթազայով և ֆերրոխելատազայով կատալիզվող ռեակցիաները:

Երկրորդային պորֆիրիաների դեպքում դիտվում է նաև հիպերպորֆիրինուրիա: Նման երևույթ հաճախ նկատվում է լյարդի ցիռոզով, սուր հեպատիտներով և լյարդի առաջնային քաղցկեղով հիվանդների շրջանում: Արյան հիվանդությունների, տենդի, որոշ վիտամինների (PP, ֆոլաթթվի, պանտոտենաթթվի) անբավարարության, ալերգիկ և անաֆիլակտիկ վիճակների դեպքում նույնպես դիտվում են երկրորդային պորֆիրիաներ:

Մաշկի հիվանդությունների մի մեծ խումբ, որոնց առաջացումը անցյալում պարզաբանված չէր, պայմանավորված է լյարդի վնասմամբ, որն ընթանում է գլխավորապես պորֆիրինների փոխանակության խանգարումով:



Նկ.3.6. Չեմի սինթեզի խանգարումները:

Հարցեր «ՀԵՄԻ ՍԻՆԹԵԶԸ» թեմայի վերաբերյալ

1. Ո՞ր հյուսվածքներում է հիմնականում կատարվում է հեմի սինթեզը:
2. Որո՞նք են հեմի սինթեզի սկզբնականությունները:
3. Բջջի ո՞ր մասում է կատարվում է հեմի սինթեզը:
4. Ո՞ր ֆերմենտներն ու կոֆերմենտներն են մասնակցում հեմի սինթեզին:
5. Որո՞նք են հեմի սինթեզի կարգավորիչ ֆերմենտները:
6. Ո՞ր միացություններն են ակտիվացնում և արգելակում հեմի սինթեզը:
7. Ո՞ր ֆերմենտի անբավարարությունն է սուր կրկնվող պորֆիրիայի պատճառ:
8. Որո՞նք են բնածին էրիթրոպոետիկ պորֆիրիայի ախտանիշները:
9. Ո՞ր ախտանիշներն են բնորոշ ուշացած մաշկային պորֆիրիային:
10. Ո՞րն է երկրորդային պորֆիրիայի պատճառը:

3.2. ՀԵՄԻ ԿԱՏԱԲՈԼԻԶՄԸ

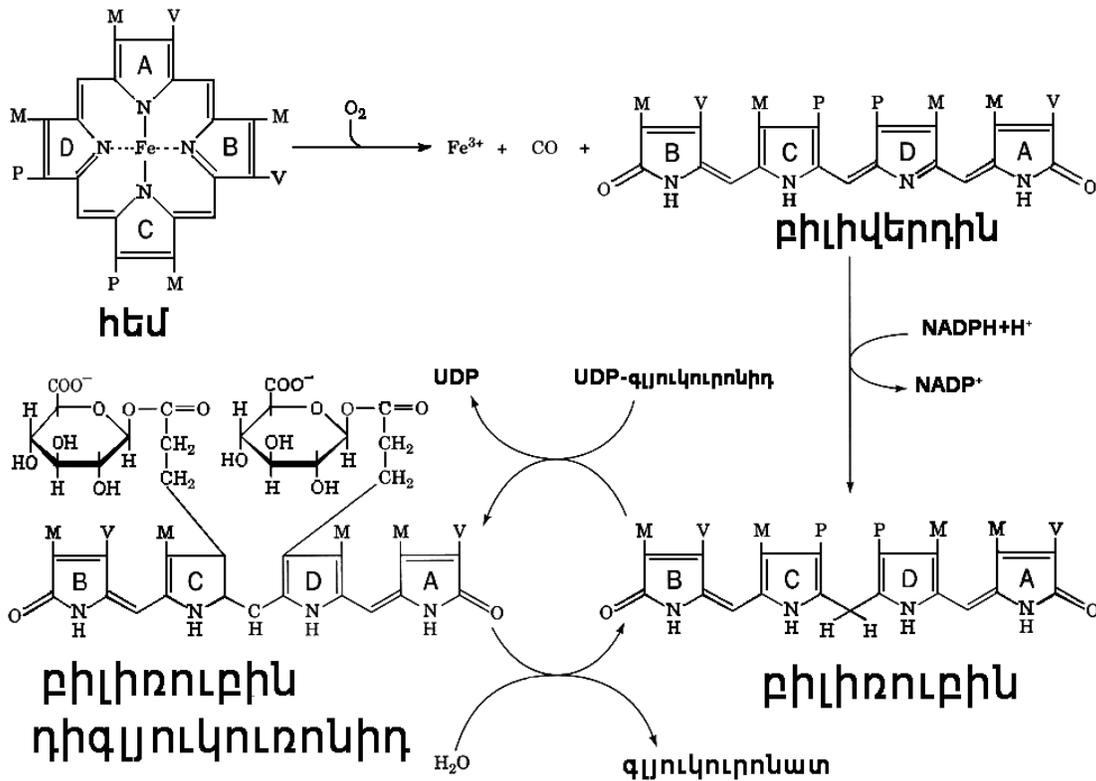
Քանի որ մարդու օրգանիզմում ամենատարածված հեմոպրոտեինը հեմոգլոբինն է, ուստի մենք կքննարկենք հեմի քայքայումը (կատաբոլիզմը) հեմոգլոբինի օրինակով:

Մարդու էրիթրոցիտները նորմալում ապրում են 120 օր, որից հետո դրանք քայքայվում են, և հեմոգլոբինը հայտնվում է արյան պլազմայում: Հեմոգլոբինի տրոհումը ընթանում է ռետիկուլոէնդոթելային համակարգի բջիջներում (բացի երիկամներից), մասնավորապես լյարդի կուպֆերյան բջիջներում, փայծաղում, ինչպես նաև ցանկացած օրգանի շարակցական հյուսվածքի հիստոցիտներում:

Էրիթրոցիտների կազմից անջատված հեմոգլոբինը անմիջապես միանում է արյան պլազմայի սպիտակուլց՝ *հապտոգլոբինի (α_2 -գլոբուլինային ֆրակցիա) հետ*, որի մեկ մոլեկուլը կարող է միացնել հեմոգլոբինի երկու մոլեկուլներ: Դա պահպանում է երիկամները վնասումից, քանի որ առաջացած, կոմպլեքսի (համալիրի) մոլեկուլյար կշիռը այնքան մեծ է, որ այն չի կարող անցնել երիկամային շեմով: Դա կանխում է նաև երկաթի կորուստը օրգանիզմից: Հապտոգլոբին-հեմոգլոբինային կոմպլեքսում հեմի երկաթը նախ օքսիդանում է ֆերրի-ձևի (Fe^{3+})՝ մեթեմոգլոբինի առաջացումով: Տվյալ ռեակցիան կատալիզվում է հեմօքսիգենազա ֆերմենտով, որը էնդոպլազմատիկ ռետիկուլումում է և մոնօքսիգենազաներից է: Դրա համար պահանջվում է O_2 և NADPH: Այնուհետև հապտոգլոբինն անջատվում է, իսկ պրոտոպորֆիրինի I և II պիրոլային օղակները կապող մեթինային կամրջակը ճեղքվում է և անջատվում CO-ի ձևով, որի հետևանքով գոյանում է *վերդոգլոբին*:

Ենթադրվում է, որ ապացիկլավորումից հետո Fe^{3+} -ի և գլոբինի խնամակցությունը հեմի տետրապիրոլային ածանցյալի նկատմամբ նվազում է և վերդոգլոբինի հետագա տրոհումը ուղեկցվում է երկաթի և գլոբինի սպոնտան անջատումով: Պիրոլային օղակներում և մեթինային կամրջակներում կատարվում է կրկնակի կապերի և ջրածնի ատոմների վերաբաշխում: Արդյունքում գոյանում է առաջին լեղապիզմենտը՝ *բիլիվերդինը (կանաչ պիգմենտ)*: Իսկ հեմոգլոբինի սպիտակուլցային մասը՝ գլոբինը տրոհվում է մինչև ամինաթթուներ:

Առաջացած բիլիվերդինը **բիլիվերդինտեդուկտազայի** մասնակցությամբ կենտրոնական մեթինային կամրջակի մասով վերականգնվում է **բիլիռուբինի (դեղնակարմիր պիգմենտ)**: Բիլիռուբինը մարդու և կենդանիների հիմնական լեղապիգմենտն է: Այս ռեակցիայում որպես **վերականգնիչ** օգտագործվում է **NADPH-ը**: Նշված ռեակցիաների ակնառու դրսևորումն է մաշկի վրա կապտությունների փոփոխությունը, որն արյունազեղումների և հեմոգլոբինի տրոհումից նշված լեղապիգմենտների առաջացման հետևանքն է (տե՛ս նկ.3.7):



Նկ.3.7. Հեմի քայքայումը:

Բիլիռուբինը տոքսիկ է, վատ է լուծվում ջրում և տեղափոխվում է արյունով ալբումինի օգնությամբ:

Ալբումինի յուրաքանչյուր մոլեկուլն ունի բիլիռուբին կապելու առնվազն 2 տեղամաս, որոնցից մեկն օժտված է մեծ խնամակցությամբ (աֆինությամբ), իսկ մյուսը՝ փոքր: Բիլիռուբինի ավելցուկը կապվում է ալբումինին թույլ կապերով, փոքր խնամակցություն ունեցող կենտրոնում այդ պատճառով հեշտությամբ անջատվում է և դիֆուզիայի միջոցով անցնում հյուսվածքներին: Տարբեր կյուրեր, օրինակ՝ հակաբիոտիկներ և որոշ այլ դեղանյութեր մրցակցում են

բիլիռուբինի հետ մեծ աֆինությամբ տեղամասերում կապվելու համար: Այսպիսով, այդ նյութերը կարող են նպաստել բիլիռուբինի՝ ալբումինից անջատմանը և դառնալ որոշակի կլինիկական հետևանքների պատճառ: Ալբումինի խնամակցությունը բիլիռուբինի հանդեպ պայմանավորված է նաև արյան pH-ով:

Ալբումինի հետ կապված բիլիռուբինն ընդունված է անվանել ազատ, ոչ կոնյուգացված կամ անուղղակի բիլիռուբին:

Անուղղակի բիլիռուբինը արյան հոսքով հասնում է լյարդ: Այստեղ այն անջատվում է ալբումինից և հեշտացված դիֆուզիայի միջոցով տեղափոխվում հեպատոցիտ: Այս մեխանիզմը շատ ապահով է և սովորաբար նույնիսկ ախտաբանական պայմաններում չի լիմիտացնում (սահմանափակում) բիլիռուբինի փոխանակությունը: Բիլիռուբինի զավթումն ավելի շատ պայմանավորված է դրա հետագա փոխանակության արագությամբ: Հեշտացված դիֆուզիան իրականացնում են լիգանդին և պրոտեին Z սպիտակուցները:

Այնուհետև լյարդում բիլիռուբինին հաջորդաբար միանում են 2 գլյուկուրոնատի մնացորդներ: Նախ՝ առաջանում է բիլիռուբին-մոնոգլյուկուրոնիդ, հետո՝ բիլիռուբինդիգլյուկուրոնիդ: Գլյուկուրոնատի աղբյուրը UDP-գլյուկուրոնատն է: Այս պրոցեսը կոչվում է կոնյուգացիա: Զանի որ գլյուկուրոնատը բևեռացված միացություն է, ուստի դա նպաստում է կոնյուգացված բիլիռուբինի լուծելիության բարձրացմանը և դրա՝ լեղու մեջ հետագա արտազատմանը: Կոնյուգացման ռեակցիաները կատարվում են հարթ էնդոպլազմատիկ ցանցում յուրահատուկ ֆերմենտների օգնությամբ: Միջանկյալ միացության՝ բիլիռուբին-մոնոգլյուկուրոնիդի առաջացումը կատարվում է **UDP-գլյուկուրոնիլտրանսֆերազա ֆերմենտով**: Դա գլխավորապես լյարդում է, բայց հայտնաբերվել է նաև երիկամներում և աղիքների լորձաթաղանթում: Բիլիռուբինդիգլյուկուրոնիդի առաջացումը դեռ վերջնականապես պարզաբանված չէ, բայց ամենայն հավանականությամբ այն առաջանում է նույն UDP-գլյուկուրոնիլտրանսֆերազայի ազդեցությամբ: Հնարավոր է նաև մեկ ուրիշ մեխանիզմ. բիլիռուբինմոնոգլյուկուրոնիդի երկու մոլեկուլները ենթարկվում են **դիսմուտացիայի**, որի դեպքում հատուկ ֆերմենտի մասնակցությամբ առաջանում է **մեկ մոլեկուլ բիլիռուբինդիգլյուկուրոնիդ և մեկ մոլեկուլ ազատ բիլիռուբին**: **Բիլիռուբինդիգլյուկուրոնիդը** անվանում են **կոնյուգացված, ուղղակի կամ**

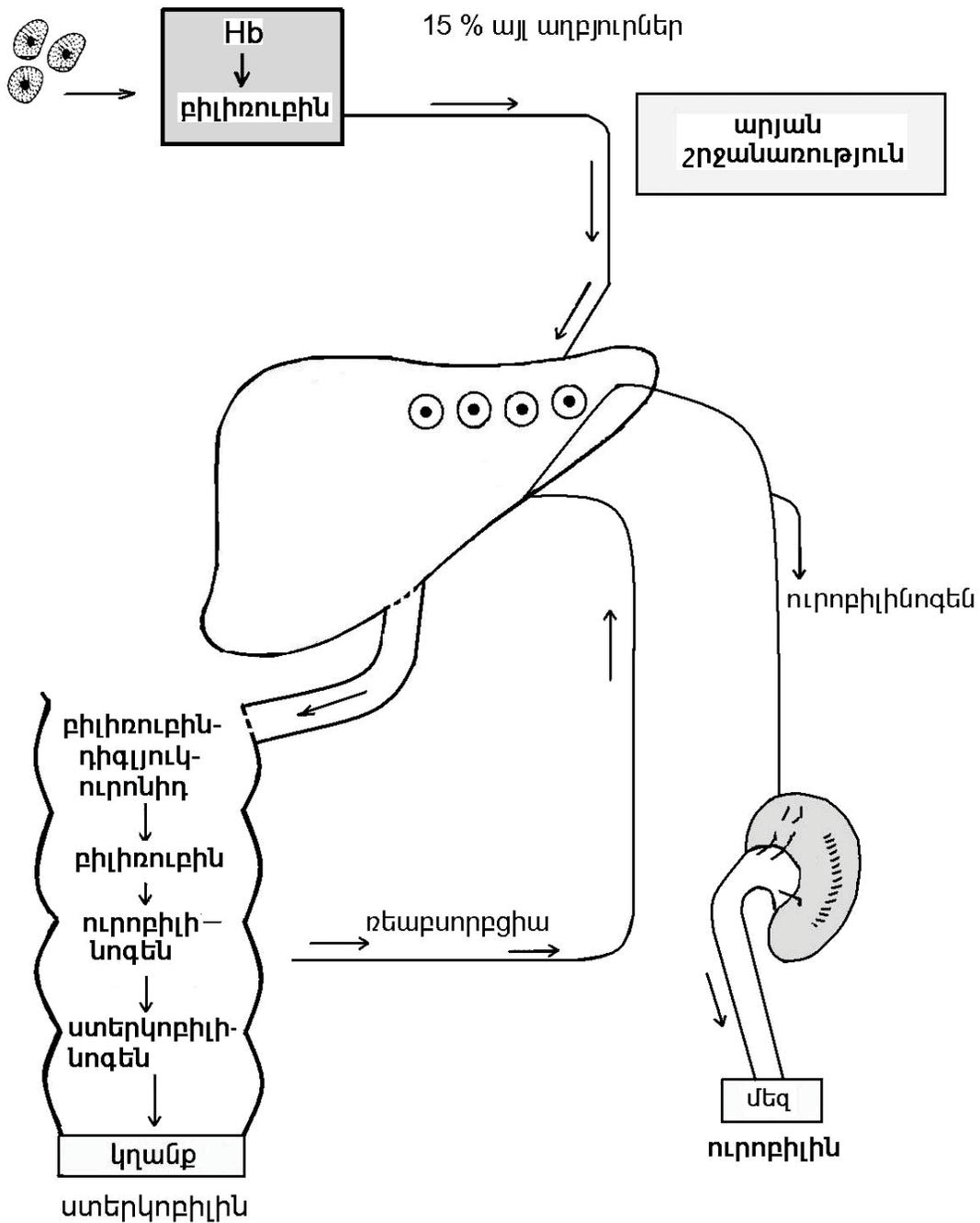
կապված բիլիռուբին: Այն *ջրում լուծելի է և տոքսիկ չէ:* UDP-գլյուկուրոնիլտրանսֆերազայի ակտիվությունը կարող է խթանվել տարբեր դեղանյութերով, օրինակ՝ ֆենոբարբիտալով:

Կոնյուգացված բիլիռուբինը արտազատվում է լեղու մեջ կոնցենտրացիոն գրադիենտին հակառակ ուղղությամբ, ակտիվ տրանսպորտի համակարգով: Հավանաբար ակտիվ տրանսպորտը սահմանափակում է բիլիռուբինի հետագա մետաբոլիզմի արագությունը: Կոնյուգացված բիլիռուբինի տրանսպորտը լյարդից լեղու մեջ խթանվում է նույն դեղամիջոցներով, որոնք խթանում են բիլիռուբինի կոնյուգացիան: Այսպիսով, ֆիզիոլոգիական պայմաններում բիլիռուբինի կոնյուգացման և արտազատման համակարգերը գործում են կոորդինացված: Նորմայում համարյա ողջ բիլիռուբինը (97%) արտազատվում է լեղու մեջ կոնյուգացված վիճակում:

3.2.1. ԲԻԼԻՌՈՒԲԻՆԻ ՄԵՏԱԲՈԼԻԶՄ և ԱՂԻՔՆԵՐՈՒՄ

Լեղու կազմում կոնյուգացված բիլիռուբինը անցնում է բարակ աղիք, որտեղ սպեցիֆիկ բակտերիալ հիդրոլիտիկ ֆերմենտների (β -գլյուկուրոնիդազաների) մասնակցությամբ անջատվում են գլյուկուրոնատների երկու մնացորդները, և նորից առաջանում է ազատ բիլիռուբին: Այն հաջորդաբար վերականգնվում է աղիքային միկրոֆլորայի ֆերմենտներով՝ առաջացնելով մի շարք տետրապիրոլային միացություններ (տե՛ս նկ.3.8):

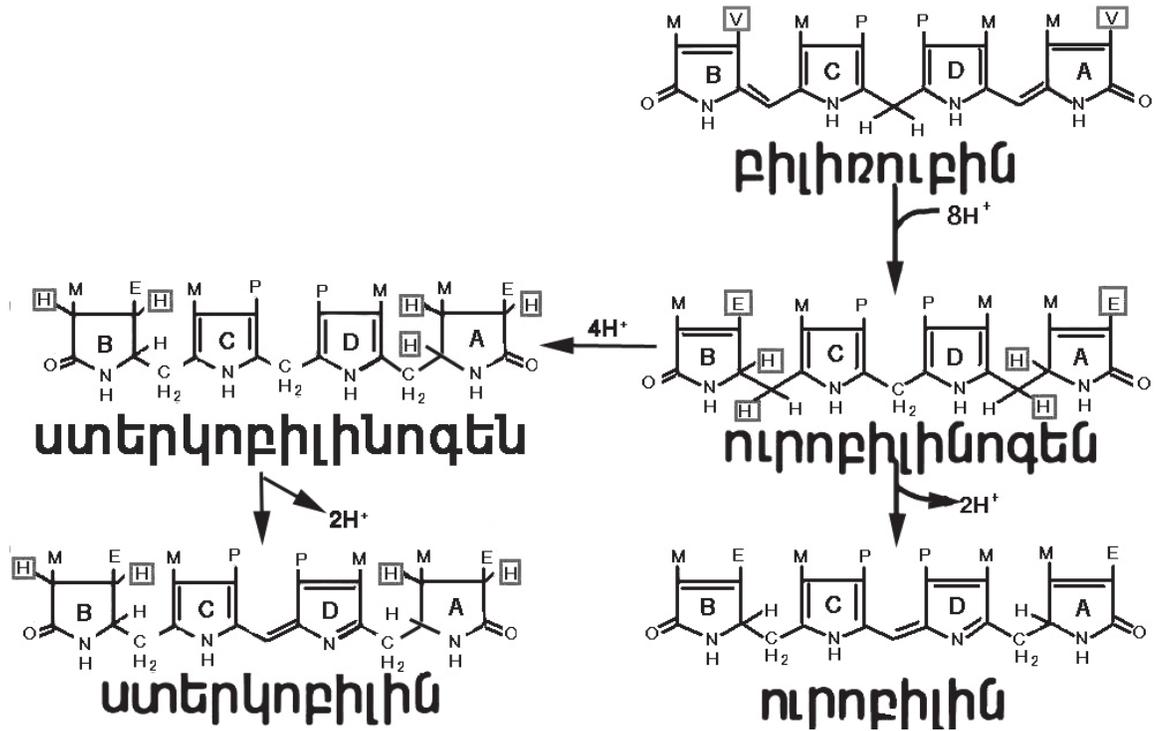
Աղիքներում բիլիռուբինը վերականգնվում է ***ուրոբիլինոգենի (մեզոբիլինոգենի):*** Ենթադրվում է, որ բիլիռուբինի մոտ 10%-ը վերականգնվում է ուրոբիլինոգենի դեռ մինչև բարակ աղիք հասնելը, այսինքն՝ դեռևս լեղուղիներում և լեղապարկում: Ուրոբիլինոգենի հիմնական մասը բարակ աղիքներից անցնում է հաստ աղիք և միկրոֆլորայի ֆերմենտների ազդեցությամբ վերականգնվում ***ստերկոբիլինոգենի:*** Առաջացած ստերկոբիլինոգենը հաստ աղիքի ստորին մասում (հիմնականում ուղիղ աղիքում) օքսիդանում է ***ստերկոբիլինի*** ու արտազատվում կղանքով (օրական 10-250 մգ): Հաստ աղիքի ստորին մասում ստերկոբիլինոգենի միայն աննշան քանակն է ներծծվում ստորին սինտրակով (v. haemorrhoidales) և դուրս բերվում երիկամներով մեզի միջոցով: Այդ պատճառով նորմայում մարդու մեզը համարյա չի պարունակում ***ստերկոբիլինոգեն:***



Նկ. 3.8. Բիլիռուբինի փոխանակությունը աղիքներում:

Ուրոբիլինոգենի մի մասը աղիքներում ենթարկվում է նեֆրոսթիայի և v.portae-ով տեղափոխվում լյարդ, որտեղ քայքայվում է մինչև դիպիրոլների: Որոշ քանակությամբ էլ այն ներծծվում է արյան մեջ և ուրոբիլինի ձևով արտազատվում երիկամներով մեզի միջոցով:

Փոխանակության այս ուղին հայտնի է ուրոբիլինոգենային ցիկլ անվանումով:



Նկ.9. Ստերկոբիլինի առաջացումը (E' էթիլ):

Լյարդի պարենխիմայի վնասման դեպքում խախտվում է ուրոբիլինոգենային ցիկլը և ուրոբիլինոգենի տրոհումը դիպիրոլներին:

3.2.2. ԲԻԼԻՌՈՒԲԻՆԻ ԵՎ ՈՒՐՈԲԻԼԻՆԱՅԻՆ ՊԻԳՄԵՆՏՆԵՐԻ ՈՐՈՇՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ընդհանուր բիլիռուբինի քանակն արյան մեջ **0,3-1 մգ/դլ (1,7-17 մկմոլ/լ) է:** Դրա 75 %-ը բաժին է ընկնում **անուղղակի (ոչ կոնյուգացված, ազատ) բիլիռուբինին:** Կլինիկայում բիլիռուբինի քանակը արյան պլազմայում որոշում են Վան-դեր-Բերգի ռեակցիայով: **Ուղղակի (կոնյուգացված, կապված) բիլիռուբինը ջրալույծ է և հեշտությամբ փոխազդում է դիագոռեակտիվի հետ՝** առաջացնելով վարդագույն գունավորում:

Ոչ կոնյուգացված բիլիռուբինը վատ է լուծվում ջրում, այդ պատճառով լյարդ տեղափոխվելու համար այն միանում է արյան պլազմայի ալբումինին: Ալբումինը խոչընդոտում է բիլիռուբինի

միացմանը դիագնոզեակտիվին: Անհրաժեշտ է նախ՝ նստեցնել ալբումինները սպիրտով, հետո՝ կատարել Վան-դեր-Քերգի ռեակցիան: Այդպիսի ռեակցիան անվանում են **անուղղակի**:

Արյան պլազմայում բիլիռուբինի քանակի ավելացումը կոչվում է **հիպերբիլիռուբինեմիա**:

Յիպերբիլիռուբինեմիայի պատճառ կարող է լինել.

1. Բիլիռուբինի ավելի մեծ քանակների առաջացումը, քան կարող է ընդունել և արտազատել լյարդը:

2. Լյարդի պաթոլոգիան, որի հետևանքով խախտվում է բիլիռուբինի կոնյուգացիան, նույնիսկ եթե վերջինս առաջանում է նորմալ քանակությամբ:

3. Լեղածորանների խցանումը, որի հետևանքով խախտվում է բիլիռուբինի արտազատումը, նույնիսկ եթե լյարդի պարենքիման վնասված չէ:

4. Ժառանգական գործոնները:

Բոլոր նշված դեպքերում բիլիռուբինի կոնցենտրացիան արյան մեջ բարձրանում է: Այն տեղափոխվում է հյուսվածքներ՝ դրանց տալով դեղին գունավորում: Այդպիսի վիճակը կոչվում է **դեղնախտ**:

Ընդհանուր բիլիռուբինի և դրա ֆրակցիաների, ինչպես նաև ուրոբիլինի որոշումը արյան մեջ և մեզում կարևոր նշանակություն ունի տարբեր եթիոլոգիաների դեղնախտներ ախտորոշելու համար: Յայտի են դեղնախտների տարբեր սխեմաներ:

*Ըստ Յեզլիևի (1961թ.)՝ դեղնախտները բաժանվում են **պրե-, ինտրա- և պոստհեպատիկ տեսակների**:*

*Ըստ մեկ ուրիշ դասակարգման տարբերում են **վերլյարդային, լյարդային և ենթալյարդային դեղնախտներ**: Սակայն ներկայումս ավելի ընդունված է **հեմոլիտիկ, պարենքիմատոզ և օբտուրացիոն դեղնախտների տարբերակումը**:*

Յեմոլիտիկ դեղնախտի դեպքում հիպերբիլիռուբինեմիան առաջանում է հիմնականում **անուղղակի (ազատ) բիլիռուբինի** հաշվին:

Ուժեղացված հեմոլիզի պատճառով ռետիկուլոէնդոթելյալ համակարգում կատարվում է՝ անուղղակի բիլիռուբինի ինտենսիվ առաջացում: Բայց լյարդը չի հասցնում նույն արագությամբ վնասազերծել բիլիռուբինը, չնայած զգալիորեն բարձրանում են նրա կոնյուգացնող հնարավորությունները: Արդյունքում անուղղակի բի-

լիռուբինը մեծ քանակով կուտակվում է արյան մեջ և հյուսվածքներում:

Չայտնի է, որ անուղղակի բիլիռուբինը չի անցնում երիկամային շեմով, այդ պատճառով սովորաբար հեմոլիտիկ դեղնախտի դեպքում ազատ բիլիռուբինը մեզում չի հայտնաբերվում:

Չիպերբիլիռուբինեմիայի ավելի հաճախ հանդիպող տարբերակը **«Նորածինների ֆիզիոլոգիական դեղնախտ»** է, որը դիտարկվում է որպես ժամանակավոր վիճակ նորածինների և հատկապես վաղաժամ ծնված երեխաների շրջանում: Դրա պատճառը նորածինների լյարդի կենսաքիմիական անհասունությունն է, որի հետևանքով լյարդում բավարար քանակով չեն սինթեզվում վնասազերծման համար անհրաժեշտ սուբստրատը՝ UDP-գլյուկուրոնաթթուն և ֆերմենտը՝ UDP-գլյուկուրոնիլտրանսֆերազան: Պտղի օրգանիզմից ազատ բիլիռուբինը դուրս է բերվում մայրական արյան միջոցով: Ծնվելուց հետո երեխան բնականաբար զրկվում է այդ առավելությունից, իսկ բիլիռուբինի զավթման, կոնյուգացիայի և էքսկրեցիայի (արտազատման) սեփական մեխանիզմները դեռ հասունացած չեն: Բնական է, որ հեմոլիզի յուրաքանչյուր լրացուցիչ արագացում, որը նկատվում է արյան խմբերի Rh-գործոնի անհամատեղելիության դեպքում, բացասական է ազդում բիլիռուբինի փոխանակության վրա և կտրուկ ուժեղացնում հիպերբիլիռուբինեմիան: Ժամանակին ծնված երեխաների դեպքում այս վիճակը կարգավորվում է երկու շաբաթվա ընթացքում: Սակայն ժամանակից շուտ ծնվածների շրջանում բիլիռուբինի փոխանակության ֆերմենտների, մասնավորապես UDP-գլյուկուրոնիլտրանսֆերազայի սինթեզը դանդաղ է ընթանում: Դա կարող է հանգեցնել արյան մեջ չկոնյուգացված բիլիռուբինի պարունակության զգալի բարձրացմանը, որը շատ վտանգավոր է: **Նորածինների ֆիզիոլոգիական դեղնախտնի ամենամեծ վտանգը *Էնցեֆալոպաթիան է՝ ուղեղի վնասումը:*** Երբ անուղղակի բիլիռուբինի կոնցենտրացիան արյան պլազմայում գերազանցում է 340 մկմոլ/լը, այն հեշտությամբ անջատվում է ալբումինից և անցնում հեմատոէնցեֆալիկ պատնեշով: Ազատ բիլիռուբինը տոքսիկ միացություն է, այն փեղեքում է օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացումը, խախտում սպիտակուցի սինթեզը և իոնների անցուղիները: Այդ ամենը հանգեցնում է ուղեղի լուրջ վնասումների:

Պարենքիմատոզ դեղնախտի պատճառը լյարդի բջիջների դեստրուկցիան է (օր. վիրուսային վարակման հետևանքով), որի հետևանքով խանգարվում է **ինչպես բիլիռուբինի զավթումը, այնպես էլ բիլիռուբին-դիգլյուկուրոնիդի առաջացումը և էքսկրեցիան:** Դրա պատճառով արյան շիճուկում մեծանում է **անուղղակի բիլիռուբինի քանակը:** Պարենքիմատոզ դեղնախտի ցուցանիշներից մյուսն այն է, որ լեղու, արյան մեջ և մեզում հայտնվում է **նաև բիլիռուբին-մոնոգլյուկուրոնիդ,** որը նորմայում բացակայում է: Բիլիռուբինի այս տեսակը **թերի կոնյուգացված է:** Յեպատոցիտների վնասումը ուղեկցվում է նաև աղիքներից ներծծված ուրոբիլինոգենի քայքայման խանգարմամբ (նորմայում այն քայքայվում է մինչև դի- և տրիպիրոլներ): Վերջինս համարյա ամբողջությամբ հայտնվում է արյան մեծ շրջանառության մեջ և դուրս է բերվում մեզով, որի արդյունքում մեզը ձեռք է բերում մուգ գարեջրի գունավորում: Միաժամանակ կղանքը հիպոքրոմ է, դրանում ստերկոբիլինի աննշան քանակության պատճառով:

Օբտուրացիոն (մեխանիկական) դեղնախտի դեպքում խանգարվում է լեղու արտազատումը աղիքներ, որը արյան մեջ հանգեցնում է բիլիռուբին-դիգլյուկուրոնիդի պարունակության կտրուկ ավելացմանը: Բիլիռուբինը սովորականի պես արյունից անցնում է լյարդ, վնասագերծվում, բայց ամբողջությամբ չի կարողանում արտազատվել լեղու հետ: Արդյունքում կատարվում է կոնյուգացված բիլիռուբինի աբսորբացիա լյարդի երակների և ավշային անոթների մեջ: Արյան մեջ որոշ չափով ավելանում է նաև անուղղակի բիլիռուբինի կոնցենտրացիան: Քանի որ բիլիռուբինը չի հասնում աղիքներ, որտեղ այն նորմայում վերածվում է ուրոբիլինոգենի և ստերկոբիլինոգենի, ուստի կղանքում կտրուկ նվազում է ստերկոբիլինի, իսկ մեզում ուրոբիլինի պարունակությունը: **Ուրոբիլինի բացակայությունը** և միաժամանակ **բիլիռուբին-դիգլյուկուրոնիդի** առկայությունը մեզում **օբտուրացիոն դեղնախտի ցուցանիշ են:** Լեղածորանի լրիվ օբտուրացիան ուղեկցվում է կղանքում լեղապիզմենտների բացակայությամբ (ախուլիկ կղանք): Դեղնախտի այս տիպը անվանում են նաև խոլեստատիկ դեղնախտ:

Հարկ է նշել, որ կլինիկայում գրեթե չեն հանդիպում թվարկած դեղնախտների բացարձակ մաքուր տեսակները: Սովորաբար դրանք լինում են խառը, որտեղ գերակշռում է այս կամ այն տե-

սակը: Բիլիռուբինի փոխանակման ուղիները սերտորեն կապված են մեկը մյուսի հետ և բնականաբար մեկի խանգարումը անդրադառնում է մյուսի նորմալ գործունեության վրա:

3.2.3. ԺԱՌԱՆԳԱԿԱՆ ՀԻՊԵՐԲԻԼԻՈՒԲԻՆԵՄԻԱ

Կրիգլեր-Նաջարի I տիպի համախտանիշ, բնածին հեմոլիտիկ դեղնախտ: Դա հազվադեպ հանդիպող աուտոսոմ խանգարում է, որը կապված է բիլիռուբինի կոնյուգացման համակարգի բացակայության հետ: Այդպիսի հիվանդների լյարդում բացակայում է **UDP-գլյուկուրոնիլտրանսֆերազա** ֆերմենտը: Հիվանդությունը վտանգավոր է երեխայի կյանքի առաջին 15 օրերի ընթացքում, բայց լինում են դեպքեր, երբ այն դրսևորվում է միայն պուլբերտատային (սեռական հասունացման) շրջանում: Այդպիսի երեխաներին բուժում են «**ֆոտոթերապիայի մեթոդով**», որի դեպքում լեդապիգմենտները քայքայում են ուլտրամանուշակագույն լույսի ազդեցությամբ, և դրանց կոնցենտրացիան արյան մեջ նվազում է: Ֆենոբարբիտալը և ուրիշ դեղամիջոցներ, որոնք խթանում են UDP-գլյուկուրոնիլտրանսֆերազայի սինթեզը, Կրիգլեր-Նաջարի I տիպի համախտանիշը բուժելու համար արդյունավետ չեն: Բուժման բացակայության դեպքում այդպիսի հիվանդների արյան շիճուկում բիլիռուբինի կոնցենտրացիան գերազանցում է 20մգ/դլ (340մկմոլ/լ), որը կարող է բիլիռուբինային էնցեֆալոպաթիայի պատճառ լինել:

Կրիգլեր-Նաջարի II տիպի համախտանիշ: Այս ժառանգական հիվանդությունը զարգանում է կոնյուգացնող համակարգի ավելի մեղմ խանգարման դեպքում: *Արյան շիճուկում բիլիռուբինի կոնցենտրացիան սովորաբար չի գերազանցում 20մգ/դլը, բայց ամբողջ բիլիռուբինը ոչ կոնյուգացված տիպի է:* Հետաքրքիր է, որ այդպիսի հիվանդների լեղու մեջ առկա է բիլիռուբին-մոնոգլյուկուրոնիդ: Ենթադրում են, որ այդ գենետիկ դեֆեկտը վերաբերում է լյարդի UDP-գլյուկուրոնիլ տրանսֆերազային, որը կատալիզում է գլյուկուրոնաթթվի 2-րդ մոլեկուլի փոխադրումը բիլիռուբին-մոնոգլյուկուրոնիդի վրա: Այդ հիվանդները զգայուն են **ֆենոբարբիտալի** մեծ կոնցենտրացիաների նկատմամբ, որի ազդեցությամբ խթանվում է ոչ միայն բիլիռուբինի կոնյուգացիան, այլև ամբողջ բիլիռուբին-փոխանակող համակարգը, որի հետևանքով բիլիռուբինի կոնցենտրացիան արյան մեջ նվազում է:

Ձիլբերթի հիվանդություն: Դա առևտոսում հիվանդությունն է: Ավելի շուտ դա հիվանդությունների խումբ է, որոնց մեծ մասը պայմանավորված է երիթրոցիտների կոմպենսատոր հեմոլիզով, որն իր հերթին ուղեկցվում է **չկոնյուզացված հիպերբիլիռուբինեմիայով**: Չնարավոր է բիլիռուբինի գավթումը լյարդի պարենքիմատոզ բջիջներով նույնպես խանգարված է: Այնուամենայնիվ, պարզաբանված է, որ այդ հիվանդների շրջանում նվազում է **UDP-գլյուկուրոնիլտրանսֆերազայի ակտիվությունը**: **Չկոնյուզացված բիլիռուբինը** կարող է թափանցել հեմատոենցեֆալիկ պատնեշով և վնասել ուղեղը: Այսպիսով, բիլիռուբինային էնցեֆալոպաթիան (այդ թվում նաև ոչ ժառանգական, ֆիզիոլոգիական դեղնախտի դեպքում) կարող է պայմանավորված լինել միայն չկոնյուզացված բիլիռուբինի կոնցենտրացիայի բարձրացումով:

Քրոնիկական իդիոպաթիկ դեղնախտ (Դուբինի-Ջոնսոնի համախտանիշ): Առևտոսում ռեցեսիվ ձևով ժառանգվող այդ հիվանդությունը հանգեցնում է արյան մեջ **կոնյուզացված բիլիռուբինի** արտահայտված կուտակմանը, որի պատճառը լյարդի բջիջներից **բիլիռուբին-դիգլյուկուրոնիդի** արտազատման խանգարումն է լեղու մեջ: Արտազատման այդպիսի խանգարումը վերաբերում է ոչ միայն բիլիռուբինին, այլև այլ միացություններին: Չետաքրքիր է նշել, որ նշված պաթոլոգիայի դեպքում հիվանդների հեպատոցիտներում հայտնաբերվում է նորմալում բացակայող պիգմենտ, որի բնույթը դեռ պարզաբանված չէ:

Հարցեր «ՅԵՄԻ ԿԱՏԱԲՈԼԻՉՍԸ» թեմայի վերաբերյալ

1. Ո՞ր հյուսվածքներում է կատարվում հեմի կատաբոլիզմը:
2. Ի՞նչ հերթականությամբ և ի՞նչ միացություններ են առաջանում հեմի քայքայման ժամանակ:
3. Ինչպե՞ս են առաջանում ուղղակի և անուղղակի բիլիռուբինները:
4. Կլինիկայում ինչպե՞ս են հայտնաբերում ուղղակի և անուղղակի բիլիռուբինները:
5. Ի՞նչ միացություններ են առաջանում բիլիռուբինից աղիքներում:
6. Ո՞րն է ուրոբիլինային ցիկլը:
7. Ո՞րն է հեմոլիտիկ դեղնախտի պատճառը:
8. Ինչո՞վ է բացատրվում նորածինների ֆիզիոլոգիական դեղնախտը:
9. Ի՞նչ է պարենքիմատոզ դեղնախտը:
10. Ի՞նչ է օբտուրացիոն դեղնախտը:
11. Ինչպիսի՞ ժառանգական հիպերբիլիռուբինեմիաներ գիտեք:

ԹԵՍԵՐ «ՅԵՄԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ» ԲԱԺՆԻՑ

1. Ո՞ր ֆերմենտի ակտիվության սկզբնական հետևանքով պորֆիրիա ՉԻ ԱՌԱՋԱՆՈՄ.

- ա) ֆերրոխելատազա
- բ) ուրոպորֆիրինոգենդեկարբօքսիլազա
- գ) ուրոպորֆիրինոգենսինթազա
- դ) δ-ամինալևուլինատ սինթազա
- ե) պրոտոպորֆիրինոգենօքսիդազա

2. Դեղնախտի դեպքում կոնյուգացված բիլիռուբինի մակարդակի բարձրացումը արյան մեջ, իսկ կղանքում ստերկոբիլինոգենի բացակայությունը վկայում են՝

- ա) չափավոր հեպատիտի մասին
- բ) խոլեստազի մասին
- գ) հեմոլիզի մասին
- դ) UDP-գլյուկուրոնիլտրանսֆերազայի բացակայության մասին

3. Յեմոգլոբինի կատաբոլիզմի դեպքում՝

- 1. գլոբինը տրոհվում է մինչև ամինաթթուներ
- 2. գլոբինը պահեստավորվում է լյարդում
- 3. հեմը տրոհվում է՝ առաջացնելով լեղապիգմենտներ
- 4. հեմը պահեստավորվում է լյարդում

- ա) 1.3 բ) 1.2.3.4 գ) 2.3 դ) 2.4

4. Պրոտոպորֆիրին IX-ը՝

- ա) տրոհվում է մինչև ամինաթթուներ
- բ) պահեստավորվում է լյարդում
- գ) անդարձելի տրոհվում է մինչև լեղապիգմենտներ
- դ) քայքայվում է մինչև CO₂ և H₂O

5. Երկաթը՝

- 1. մտնում է ցիտոքրոմների կազմի մեջ
- 2. պահեստավորվում է լյարդում
- 3. մտնում է լեղապիգմենտների կազմի մեջ
- 4. արյան մեջ տեղափոխվում է տրանսֆերինով

- ա) 1.2.3.4

- բ) 1.2.4

- գ) 3.4

- դ) 2.3

6. Նշվածներից ո՞րն է ՍԽԱԼ.

- ա) հեմը սինթեզվում է գլիցինից և սուկցինիլ-CoA-ից
- բ) հեմի սինթեզի առաջին ռեակցիան կատարվում է միտոքոնդրիումներում

գ) հեմի սինթեզի վերջին ռեակցիան կատարվում է միտոքոնդրիումներում

դ) հեմի սինթեզի վերջին ռեակցիան կատարվում է ցիտոպլազմայում
7. Ո՞ր ֆերմենտը ՉԻ ՄԱՍՆԱԿՑՈՒՄ հեմի սինթեզին.

ա) ALA-սինթազա

բ) ուրոպորֆիրինոզեն դեկարբօքսիլազա

գ) հեմօքսիգենազա

դ) հեմսինթազա

8. Հեմի սինթեզի խանգարումները հանգեցնում են՝

ա) արյան մեջ բիլիռուբինի կոնցենտրացիայի բարձրացմանը

բ) պորֆիրիաների առաջացմանը

գ) Fe^{2+} -իոնի օքսիդացմանը

դ) դեղնախտի առաջացմանը

9. Հեմի սինթեզին մասնակցում են՝

1. գլուտամինը

2. սերինը

3. գլիցինը

4. սուկցինիլ-CoA-ն

5. պիրիդօքսալֆոսֆատը

ա) 3.4.5

բ) 2.4

գ) 3.4

դ) 1.2.3.4.5

10. Պորֆոբիլինոզենն առաջանում է՝

ա) պորֆոբիլինոզեն դեզամինազայով

բ) ALA-սինթազայով

գ) պորֆոբիլինոզեն սինթազայով

դ) ALA-դեհիդրատազայով

11. Ուրոպորֆիրինոզեն I-ը և ուրոպորֆիրինոզեն III-ը տարբերվում են՝

ա) ացետիլ և մեթիլ խմբերի դասավորությամբ

բ) մեթիլ և բութիրիլ խմբերի դասավորությամբ

գ) ացետիլ և պրոպիոնիլ խմբերի դասավորությամբ

դ) մեթիլ և պրոպիոնիլ խմբերի դասավորությամբ

12. Կոպրոպորֆիրինոզենն առաջանում է ուրոպորֆիրինոզենի՝

ա) դեկարբօքսիլացումից

բ) կարբօքսիլացումից

գ) մեթիլացումից

դ) դեմեթիլացումից

13. Սուր կրկնվող պորֆիրիայի դեպքում՝

1. բարձրանում է ուրոպորֆիրինոզեն սինթազայի ակտիվությունը

2. նվազում է ուրոպորֆիրինոզեն սինթազայի ակտիվությունը

3. արյան մեջ նվազում է ամինալևուլինատի քանակությունը

4. արյան մեջ բարձրանում է պորֆոբիլինոզենի քանակը

ա) 1.4

բ) 2.4

գ) 2.3

դ) 1.3

14. Հեմոգլոբինի պորֆիրինային օղակի ալֆա-մեթինային կամրջակի ճեղքման ժամանակ առաջին հերթին առաջանում է՝

- ա) բիլիվերդին
- բ) վերդոգլոբին
- գ) բիլիռուբին
- դ) ուրոբիլին

15. Ո՞ր լեղապիգմենտն է առաջինը առաջանում պորֆիրինային օղակի քայքայման ժամանակ.

- ա) ուրոբիլին
- բ) բիլիռուբին
- գ) բիլիվերդին
- դ) ստերկոբիլին

16. Բիլիվերդինի փոխարկումը բիլիռուբինի, կատալիզում է՝

- ա) բիլիռուբին ռեդուկտազան
- բ) բիլիվերդին ռեդուկտազան
- գ) հեմօքսիգենազան
- դ) բիլիվերդին օքսիդազան

17. Հեմի քայքայման ժամանակ ճեղքվում է մեթինային կամրջակը՝

- ա) I և II պիրոլային օղակների միջև
- բ) II և III պիրոլային օղակների միջև
- գ) III և IV պիրոլային օղակների միջև
- դ) I և IV պիրոլային օղակների միջև

18. Հեմի քայքայման ժամանակ մեթինային կամրջակն անջատվում է՝

- ա) CO₂-ի ձևով
- բ) CO-ի ձևով
- գ) CH₄-ի ձևով
- դ) CH₃-OH-ի ձևով

19. Նշվածներից ո՞րը լեղապիգմենտ Չէ.

- ա) բիլիվերդինը
- բ) բիլիռուբինը
- գ) ուրոբիլինոգը
- դ) ամինալևուլինատը

20. UDP-գլյուկուրոնիլտրանսֆերազան՝

- ա) կատալիզում է UDP-գլյուկուրոնատի առաջացումը
- բ) կատալիզում է բիլիվերդինի վերականգնումը
- գ) կատալիզում է ուղղակի բիլիռուբինի առաջացումը
- դ) կատալիզում է անուղղակի բիլիռուբինի առաջացումը

Պատասխաններ՝

1.դ), 2.բ), 3.ա), 4.գ), 5.բ), 6.դ), 7.գ), 8.բ), 9.ա), 10.դ), 11.գ), 12.ա), 13.բ), 14.բ), 15.գ), 16.բ), 17.ա), 18.բ), 19.դ), 20.գ):

Իրավիճակային խնդիրներ «ՅԵՄԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ»
բաժնի վերաբերյալ

1.Որոշ դեղամիջոցների (բարբիտուրատների, սուլֆանիլամիդների, ինսեկտիցիդների) օգտագործման դեպքում արյան մեջ և մեզում մեծանում է ծամինալուլատի պարունակությունը: Ի՞նչն է պատճառը՝

- 1.ամինալուլինատ սինթազայի քանակի ավելացումը
- 2.ամինալուլինատ դեհիդրատազայի արգելակումը
- 3.ցիտոքրոմ P₄₅₀-ի պահանջի ավելացումը
- 4.հեմի սինթեզի արագացումը

ա)1.2

բ)2.3.4

գ)3.4

դ)1.3.4

2.Յիվանդի մեզի և արյան մեջ ամինալուլինատի և պորֆոբիլինոգենի կոնցենտրացիաները բարձր են: Դիտվում են սիրտ-անոթային համակարգի խանգարումներ, որովայնային ցավեր, հուզական անկայունություն և ոչ ադեկվատ վարքագիծ: Որո՞նք են այս խանգարումների պատճառները.

- 1.նվազում է տրիպտոֆան պիրուլազայի ակտիվությունը
- 2.շատանում է սերոտոնինի և տրիպտամինի քանակը
- 3.նվազում է ուրոպորֆիրինոգեն սինթազայի ակտիվությունը
- 4.մեծանում է ուրոպորֆիրինոգեն սինթազայի ակտիվությունը

ա)1.2.3

բ)3.4

գ)1.3.4

դ)1.4

3.Յիվանդի մեզը պարունակում է մեծ քանակությամբ ուրոպորֆիրիններ և ունի անսովոր գունավորում, որը լույսի ազդեցությամբ մգանում է: Յիվանդի ինքնազգացողությունն ամռանն ավելի է վատանում՝ արևի ճառագայթներից մաշկի վրա առաջացած խոցերի պատճառով: Ալկոհոլի օգտագործումը նպաստում է հիվանդության սիմպտոմների ուժեղացմանը: Ո՞ր հիվանդության մասին է խոսքը՝

ա)սուր կրկնվող պորֆիրիա

բ)բնածին էրիթոպոետիկ պորֆիրիա

գ)ուշագած մաշկային պորֆիրիա

դ)ժառանգական կոպրոպորֆիրիա

4.Rh-անհամատեղելիությամբ նորածին երեխայի օրգանիզմում դիտվում է դեղնախտ: Չկոնյուգացված բիլիռուբինի կոնցենտրացիան արյան մեջ նորմայից բարձր է: Ինչո՞ւ:

- 1.UDP-գյուկուրոնիլտրանսֆերազայի քանակը քիչ է
- 2.UDP-գյուկուրոնատի քանակը քիչ է
- 3.Նորածինների շրջանում սկատվում է լյարդի կենսաքիմիական անհասունություն
- 4.արագանում է էրիթրոցիտների հեմոլիզը

ա)1.2.3

բ)1.2.3.4

գ)2.3.4

դ)1.2.4

5.Բիլիռուբինի կոնցենտրացիան արյան մեջ 18մգ/դլ է, ընդ որում, բիլիռուբինի մեծ մասը կոնյուգացված չէ: Հիվանդի մեզի և արյան մեջ առկա է նաև բիլիռուբին-մոնոգլյուկուրոնիդ: Ֆենոբարբիտալով բուժումը ունի դրական արդյունք, և բիլիռուբինի կոնցենտրացիան արյան մեջ նվազում է: Ո՞ր դեղնախտի մասին է խոսքը՝

ա)օբտուրացիոն

բ)հեմոլիտիկ

գ)պարենսիմատոզ

դ)ժառանգական

6.Հիվանդի մաշկը և ակնագնդերը դեղնած են, մեզը ունի գարեջրի գունավորում, կղանքը անգույն է: Արյան մեջ բիլիռուբինդիգլյուկուրոնիդի քանակը նորմայից շատ է: Ո՞ր հիվանդությանն են համապատասխանում նշված ախտանիշները.

ա)հեմոլիտիկ դեղնախտին

բ)պորֆիրիային

գ)օբտուրացիոն դեղնախտին

դ)Կրիգլեր-Նաջարի I տիպի համախտանիշին

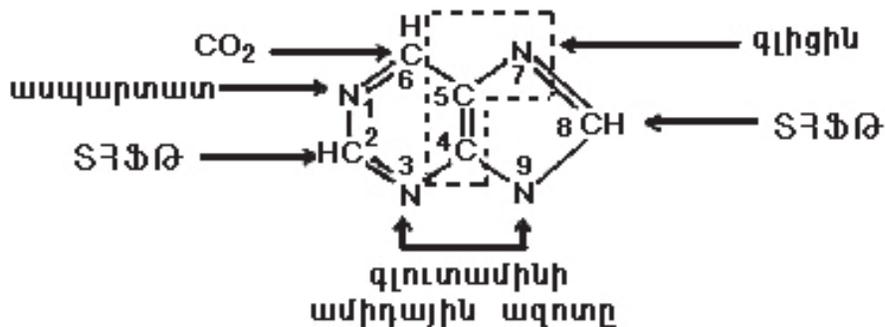
ԳԼՈՒԽ 4

ՊՈՒՐԻՆԱՅԻՆ ԵՎ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Պուրինային և պիրիմիդինային նուկլեոտիդների դերը մեր օրգանիզմում բազմազան է: Դրանք մտնում են որոշ կոֆերմենտների (NAD, FAD, CoASH և այլն) կազմի մեջ: Ռիբոզիմները՝ նուկլեոտիդներից կազմված ֆերմենտները, մասնակցում են գենի էքսպրեսիային և սպլայսինգի գործընթացին: Մեր օրգանիզմում համընդհանուր էներգետիկ սուբստրատ է ATP-ն: Որոշ դեպքերում այդ ֆունկցիան կարող է կատարել նաև GTP-ն: UTP-ն մասնակցում է ածխաջրատային մոնոմերների ակտիվացմանը: Լիպիդների փոխանակության մեջ կարևոր դեր է կատարում CTP-ն: Որոշ ցիկլիկ նուկլեոտիդներ (cAMP, cGMP), լինելով երկրորդային մեսենջերներ, կարգավորում են հորմոնալ ազդանշանի փոխանցումը: Եվ վերջապես, պուրինային և պիրիմիդինային նուկլեոտիդները ՌՆԹ-ի և ԴՆԹ-ի մոնոմերներն են: Դրանք պրոսթետիկ խմբի ձևով կարող են մտնել նուկլեոպրոտեինների կազմի մեջ: Այդպիսի նուկլեոպրոտեիններից են ռիբոսոմը, նուկլեոսոմը, ինֆորմոսոմը:

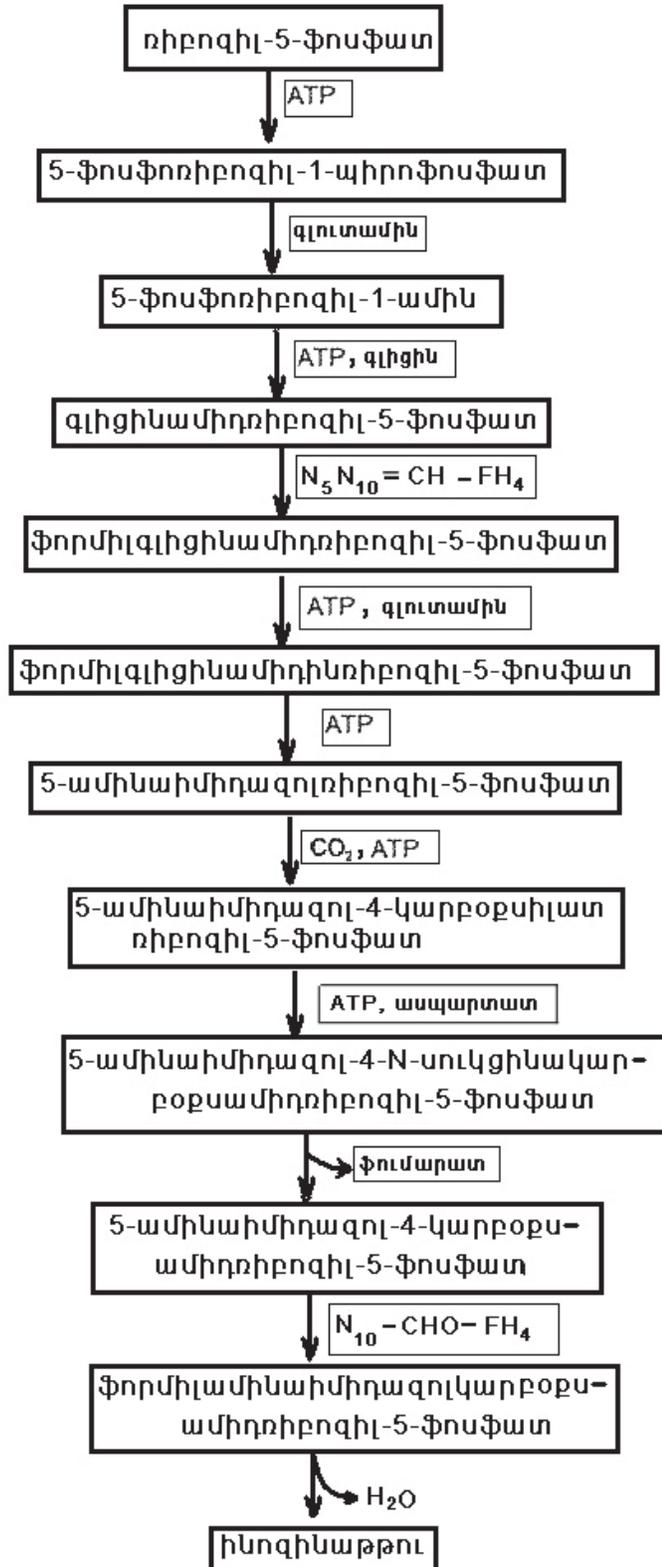
4.1. ՊՈՒՐԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԸ

Պուրինային նուկլեոտիդները սինթեզվում են երկու ուղիներով՝ *de novo* և *պահեստային*: *Հիմնական ուղին de novo ուղին է*, որի ժամանակ *պուրինային օղակը* առաջանում է *սկզբնականությից*:



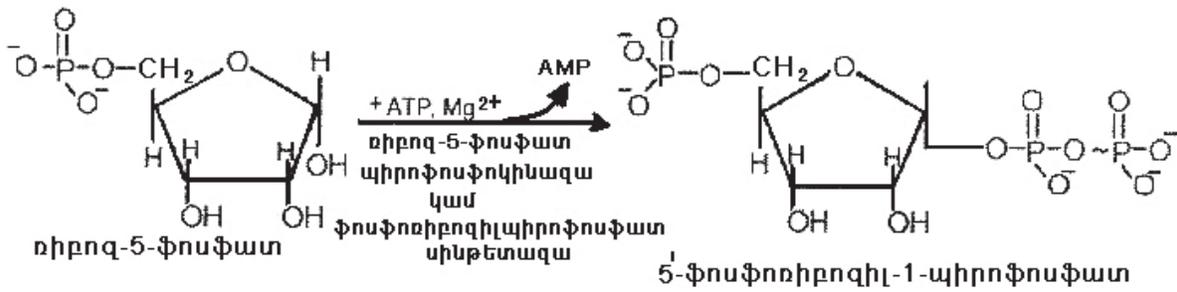
Նկ.4.1. Պուրինային օղակի ածխածնի և ազոտի ատոմների ծագումը:

Պուրինային նուկլեոտիդների de novo սինթեզի ուղին



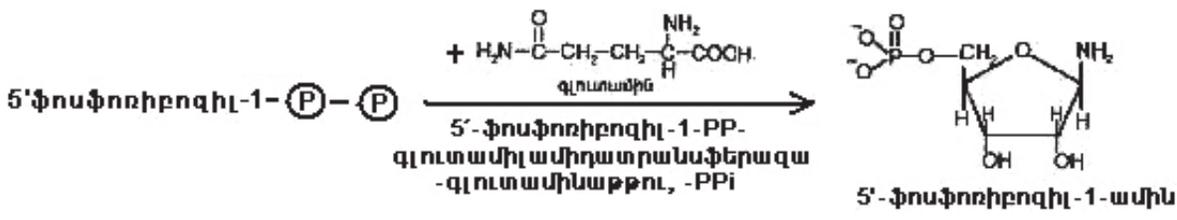
Նկ.4.2. Պուրինային նուկլեոտիդների կենսասինթեզի de novo ուղու ռեակցիաների հաջորդականությունը:

1. 5'-Ֆոսֆոռիբոզիլ-1-պիրոֆոսֆատի (PRPP) առաջացումը



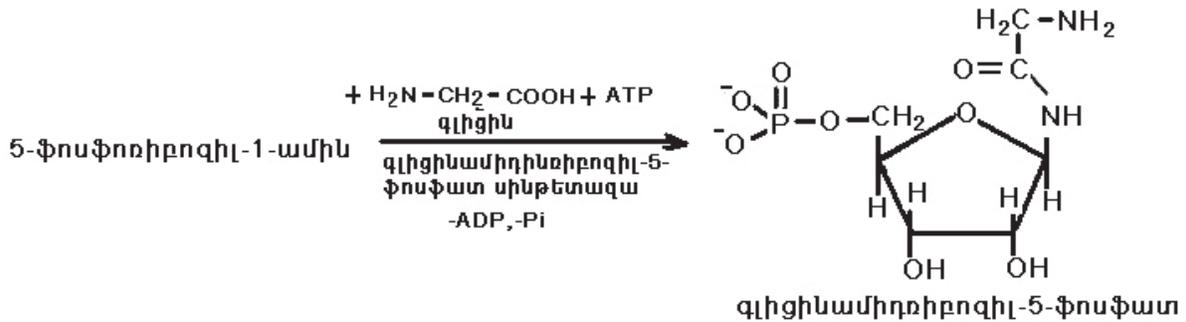
Պուրինային նուկլեոտիդների կենսասինթեզի ուղու առաջին փուլը ռիբոզ-5-ֆոսֆատից (ռիբոզ-5-P) և ATP-ից 5'-ֆոսֆոռիբոզիլ-1-պիրոֆոսֆատի (PRPP կամ ՖՌՊՖ) առաջացումն է: Ռեակցիան կատալիզում է անսովոր մի ֆերմենտ՝ **ռիբոզ-5'-P-պիրոֆոսֆոկինազան**, որը ATP-ի պիրոֆոսֆատային մնացորդը տեղափոխում է ռիբոզ-5-P-ի վրա: Ավելի հաճախ օգտագործվում է այս ֆերմենտի մյուս անվանումը՝ **PRPP-սինթետազա**: Առաջացած PRPP-ն կարող է օգտագործվել նաև պիրիմիդինային նուկլեոտիդների կենսասինթեզի ժամանակ:

2. 5'-Ֆոսֆոռիբոզիլ-1-ամինի առաջացումը



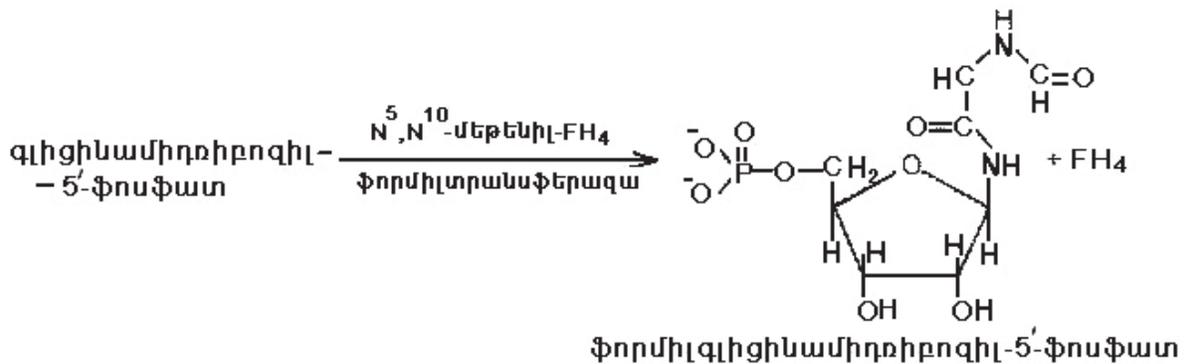
5-ֆոսֆոռիբոզիլ-1-ամինը առաջանում է գլուտամինից և PRPP-ից **գլուտամինֆոսֆոռիբոզիլ-պիրոֆոսֆատ ամիդատրանսֆերազայի** մասնակցությամբ: Ֆոսֆոռիբոզիլպիրոֆոսֆատը ունի α-կոնֆիգուրացիա, իսկ 5-ֆոսֆոռիբոզիլ-1-ամինը՝ β-կոնֆիգուրացիա: Ռեակցիայի ընթացքում կատարվում է նաև կոնֆիգուրացիայի ձևափոխում: Էներգիայի աղբյուր է ծառայում պիրոֆոսֆատի հիդրոլիզը, որը կատալիզվում է **պիրոֆոսֆատազայով**: Սա պուրինային հիմքերի սինթեզի առանցքային ռեակցիան է, որն արգելակվում է վերջնանյութերով (պուրինային նուկլեոտիդներով) ու ազասերինով:

3. Գլիցինամիդոբերդիլ-5'-ֆոսֆատի առաջացումը



Ֆոսֆոբերդիլգլիցինամիդոսինթետազա ֆերմենտի օգնությամբ 5'-ֆոսֆոբերդիլ-1-ամինի ամինախումբը կապվում է գլիցինի կարբօքսիլ խմբի հետ և առաջացնում գլիցինամիդոբերդիլ-5-ֆոսֆատ: Այսպիսով, **գլուտամինի ամիդային խումբը** դառնում է **պուրինային օղակի N-9-ի, իսկ գլիցինը՝ C4-ի, C5-ի և N7-ի ադընյուր**: Ռեակցիայում ծախսվում է **1 մոլեկուլ ATP**:

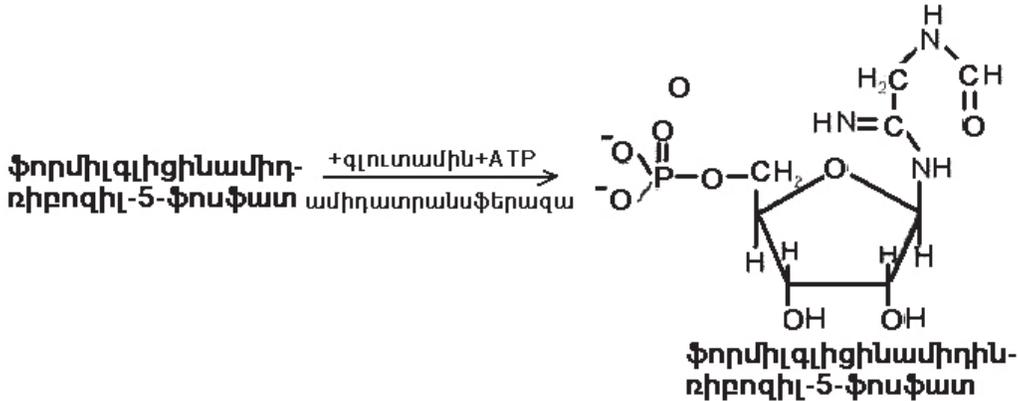
4. Ֆորմիլգլիցինամիդոբերդիլ-5'-ֆոսֆատի առաջացումը



N₅,N₁₀-մեթենիլ-տետրահիդրոֆոլաթթվից (ՏՀՖԹ կամ FH₄) գլիցինամիդոբերդիլ-5-ֆոսֆատի վրա տեղափոխվում է ֆորմիլ խումբը, և առաջանում է **ֆորմիլգլիցինամիդոբերդիլ-5-ֆոսֆատ**: Ռեակցիան կատալիզվում է **գլիցինամիդոբերդիլֆոսֆատ ֆորմիլտրանսֆերազայով**: Այսպիսով, ՏՀՖԹ-ն տեղափոխվում է մեկ ածխածնային մնացորդ, որն իր ավանդն է ներդնում ապագա պուրինային օղակի C8 ատոմի ձևավորման մեջ:

5. Ֆորմիլգլիցինամիդինռիբոզիլ-5'-ֆոսֆատի առաջացումը

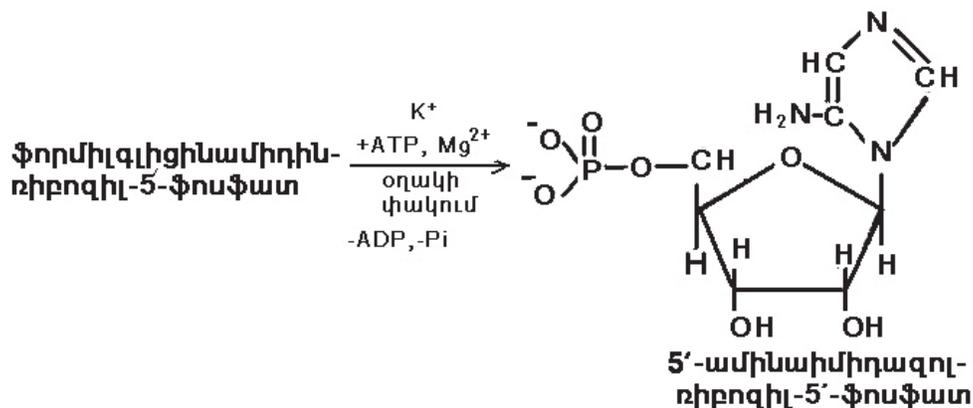
Հաջորդ փուլում գլուտամինի ամիդային խումբը տեղափոխվում է ֆորմիլգլիցինամիդ-ռիբոզիլ-5'-ֆոսֆատի վրա, և առաջանում է ֆորմիլգլիցինամիդինռիբոզիլ-5'-ֆոսֆատ:



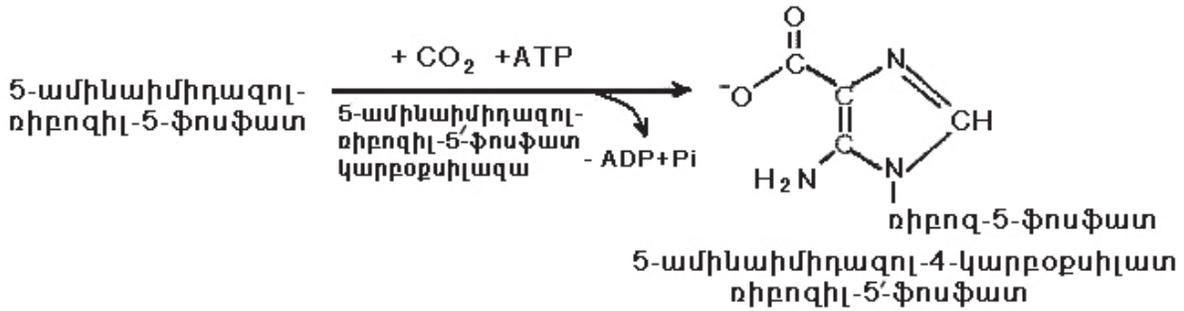
Ընդ որում, գլուտամինի ամիդային խումբը դառնում է ապագա պուրինային օղակի C3 ատոմի աղբյուր: Ռեակցիան կատալիզվում է **ֆորմիլգլիցինամիդինռիբոզիլ-5-ֆոսֆատ սինթետազայով կամ ամիդալիզազայով**: Ռեակցիայում ծախսվում է 1 մոլեկուլ ATP:

6. 3-ամինաիմիդազոլռիբոզիլ-5'-ֆոսֆատի առաջացումը

Այս ռեակցիայի շնորհիվ ձևավորվում է պուրինային օղակի մի մասը՝ իմիդազոլային օղակը, և առաջանում է **ամինաիմիդազոլռիբոզիլ-5'-ֆոսֆատը**: Փաստորեն այն պարունակում է պուրինի հինգանդամանի օղակը, ինչպես նաև ապագա վեցանդամանի օղակի 6 ատոմներից երեքը: Ռեակցիան կատալիզվում է **ամինաիմիդազոլռիբոզիլ-5'-ֆոսֆատ սինթետազայով**: Ֆերմենտի ակտիվությունը պայմանավորված է Mg²⁺- և K⁺-իոնների առկայությամբ:



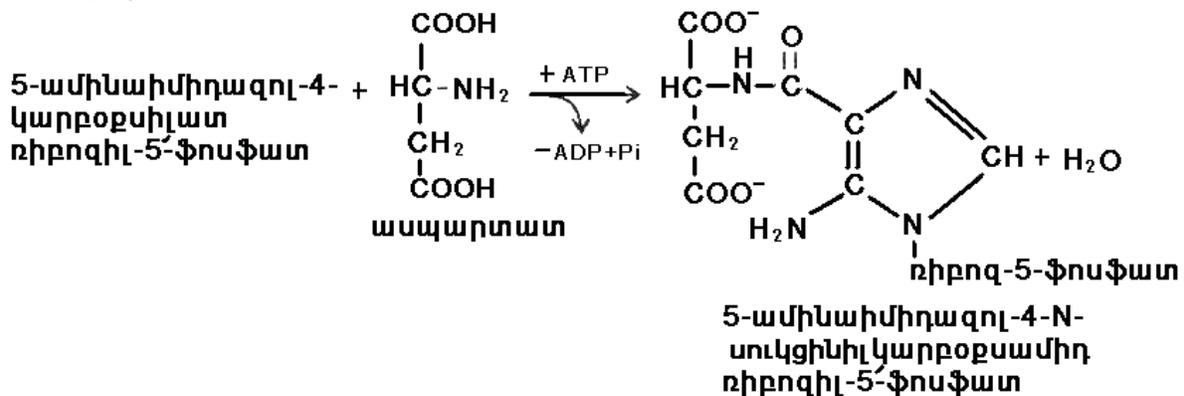
7. Ամինաիմիդազոլկարբօքսիլատ ռիբոզիլ-5-ֆոսֆատի առաջացումը



Այս փուլը կատալիզվում է *կարբօքսիլազայով*։ Առաջանում է *ամինաիմիդազոլ-կարբօքսիլատ-ռիբոզիլ-5-ֆոսֆատ*, որը պարունակում է պուրինային կմախքի C-6-րդ ատոմը։ Դրա աղբյուրը CO₂ -ն է։

8. Ամինաիմիդազոլսուկցինիլկարբօքսամիդ ռիբոզիլ-5-ֆոսֆատի առաջացումը

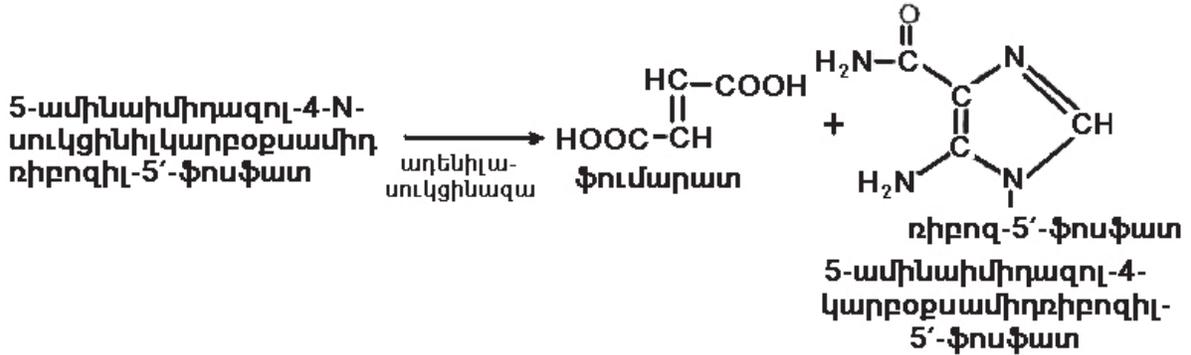
Ասպարտատի α-ամինախումբը փոխազդում է նախորդ ռեակցիայում առաջացած միացության կարբօքսիլ խմբի հետ՝ *ամինաիմիդազոլսուկցինիլկարբօքսամիդռիբոզիլ-5-ֆոսֆատի* առաջացումով։ Ռեակցիան կատալիզվում է *յուրահատուկ սինթետազայով*։



9. Ամինաիմիդազոլկարբօքսամիդռիբոզիլ-5-ֆոսֆատի առաջացումը

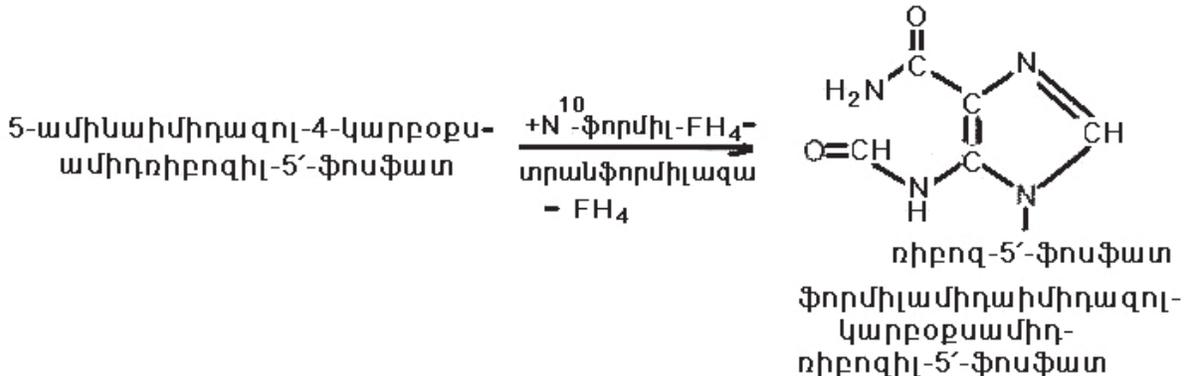
Ադենիլատսուկցինազա ֆերմենտը կատալիզում է սուկցինիլ խմբի ոչ հիդրոլիտիկ ճեղքումը, արդյունքում անջատվում ֆումա-

րատը և առաջանում *ամինաիմիդազոլ կարբօքսամիդ ռիբոզիլ-5'-ֆոսֆատ*: Ասյպիսով, պուրինային օղակի մեջ մտնում է *ասպարտատի միայն ամինախմբի ազոտը*:

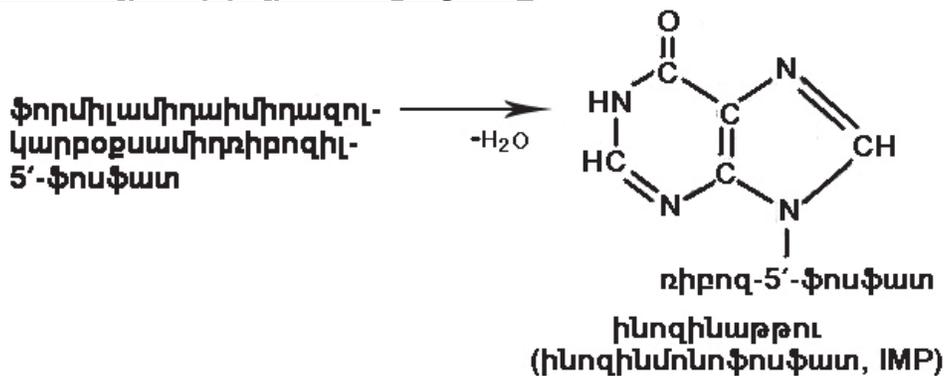


10. Ֆորմիլամիդաիմիդազոլկարբօքսամիդ ռիբոզիլ-5'-ֆոսֆատի առաջացումը

Ռեակցիան կատալիզվում է *տրանսֆորմիլազայով*: Ֆորմիլ խմբի դոնոր է *N10- ֆորմիլ-տետրահիդրոֆոլատը*: Արդյունքում առաջանում է *պուրինայի օղակի C-2 ատոմը*:



11. Ինոզինաթթվի առաջացումը

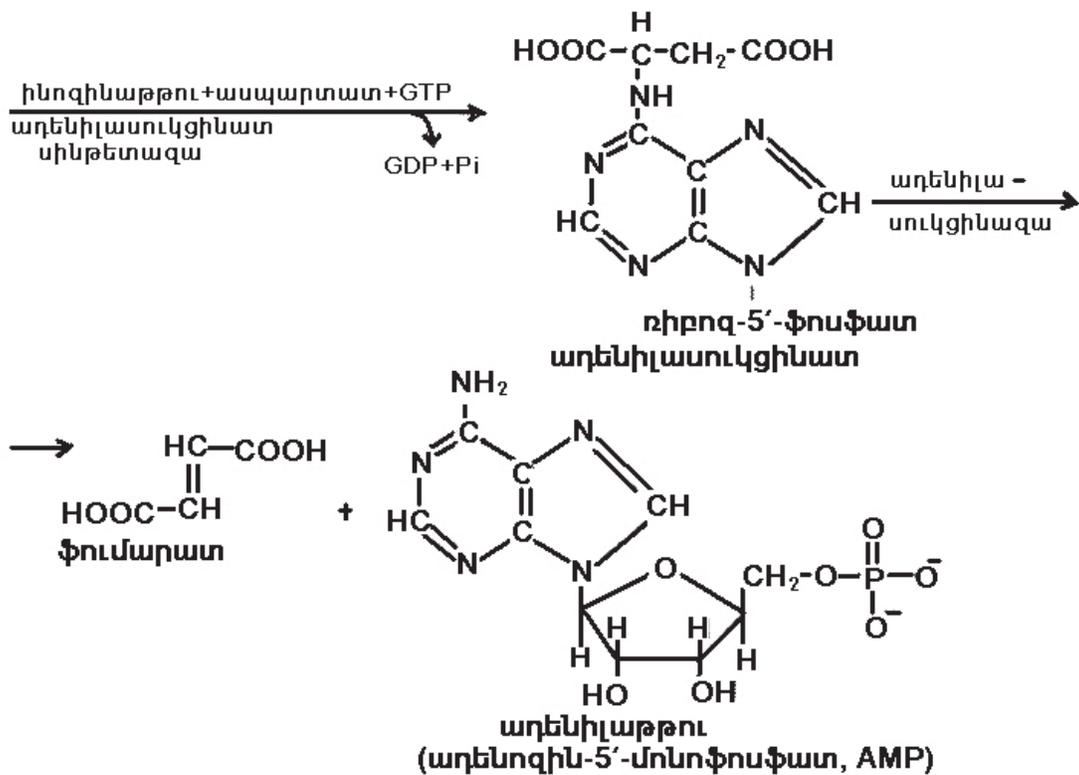


Այս ռեակցիայում կատարվում է **դեհիդրատացում**, և ձևավորվում է պուրինային օղակը: Ռեակցիան կատալիզվում է **IMP-ցիկլոհիդրոլազայով** և ուղեկցվում է պուրինային նուկլեոտիդ՝ **ինոզինաթթվի (ինոզինմոնոֆոսֆատի, IMP-ի)** առաջացումով: Ինոզինաթթվի կազմի մեջ մտնող պուրինային հիմքը **հիպոքսանտինն է:**

4.1.1. IMP-ից AMP-ի ԵՎ GMP-ի ԱՌԱՋԱՑՈՒՄԸ

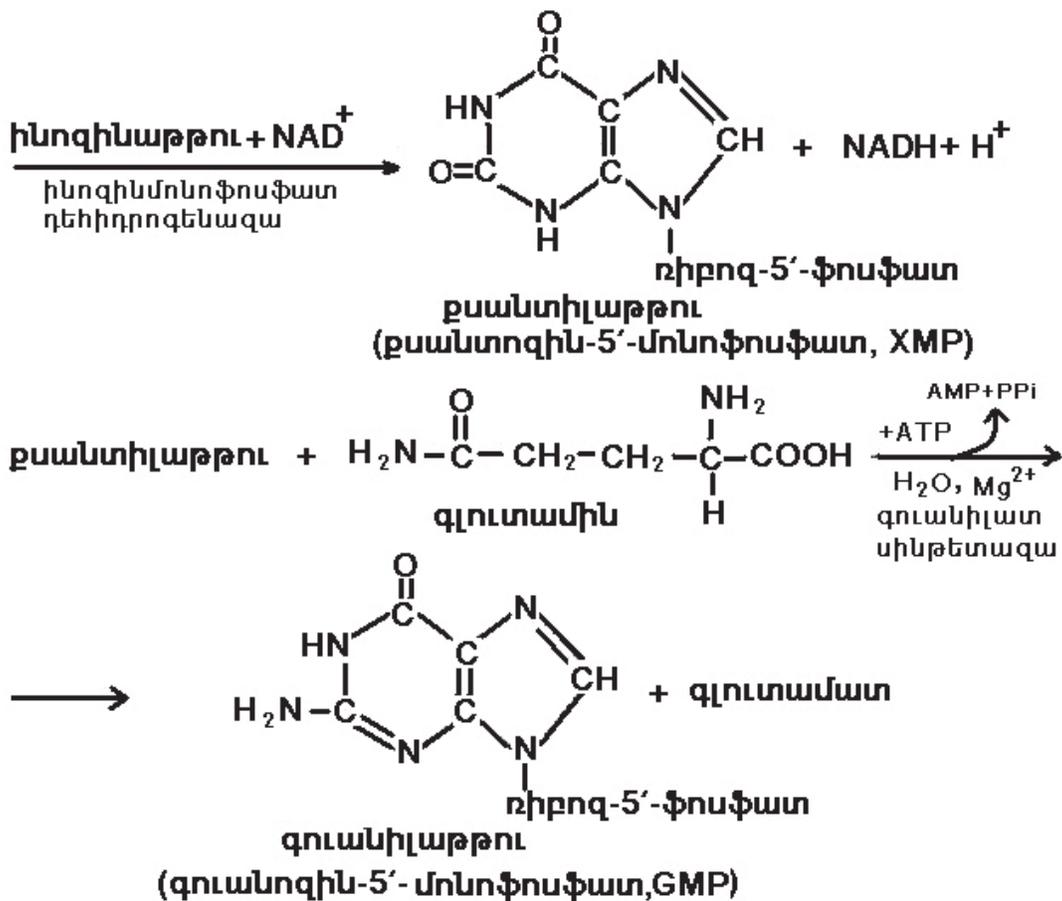
IMP-ն միևնույնիային նուկլեոտիդ է: Այն հիմնականում օգտագործվում է AMP-ի և GMP-ի սինթեզի համար: Միայն չնչին քանակով IMP-ն հայտնաբերվում է փՌՆԹ-ի կազմի մեջ, որը ինչպես հայտնի է, հարուստ է միևնույնիային նուկլեոտիդներով: Ինչպես ցույց է տրված նկ. 3-ում և 4-ում, **ադենիլային նուկլեոտիդներն առաջանում են ինոզինմոնոֆոսֆատից (IMP-ից)**՝ ամինազման միջոցով, իսկ գուանիլային նուկլեոտիդները՝ IMP-ի օքսիդացումից և առաջացած միացության հետագա ամինազմումից:

Ադենիլատի (AMP-ի) առաջացման համար IMP-ն սկզբում փոխազդում է **ասպարտատի հետ**՝ առաջացնելով **ադենիլատուկցինատ**: Ռեակցիան կատալիզվում է **ադենիլատուկցինատ սինթետազայով**, և որպես էներգիայի աղբյուր օգտագործվում է GTP-ն: Հաջորդ ռեակցիայում, որը կատալիզվում է **ադենիլատուկցինազայով**, անջատվում է ֆումարատը, և առաջանում է վերջնական պրոդուկտը՝ **AMP-ն:**



**Նկ.4.3. Ադենոզինմոնոֆոսֆատի (AMP) սինթեզը
ինոզինմոնոֆոսֆատից (IMP):**

IMP-ի վերածումը գուանոզինմոնոֆոսֆատի ևս կատարվում է 2 ռեակցիաների ընթացքում: Առաջին ռեակցիայում կատարվում է **IMP-ի օքսիդացում**, և առաջանում է **քսանտինմոնոֆոսֆատ (XMP)**: Ռեակցիան կատալիզվում է **ինոզինդեհիդրոզենազայով**, որի կոֆերմենտը NAD-ն է: Յետո **XMP-ը գուանիլատ սինթետազայի** և **ATP-ի մասնակցությամբ ամինացվում է գլուտամինի ամիդային խմբով**: Այս ռեակցիայում օգտագործվում են ATP-ի 2 մակրոէրգ կապերը, քանի որ այն ճեղքվում է AMP-ի և PPI-ի:



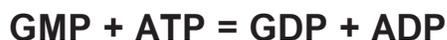
Նկ.4.4. Գուանոզինմոնոֆոսֆատի (GMP) սինթեզը ինոզինմոնոֆոսֆատից (IMP):

AMP-ի և GMP-ի վերածումը համապատասխան նուկլեոզիդի- և նուկլեոզիդտրիֆոսֆատների ներառում է 2 հաջորդական փուլեր, որոնք կատալիզվում են համապատասխան **նուկլեոզիդմոնոֆոսֆատ կինազաներով** և **նուկլեոզիդդիֆոսֆատ կինազաներով**: Նուկլեոզիդմոնոֆոսֆատ կինազաներն են՝ ադենիլատ կինազան և գուանիլատ կինազան: **Ադենիլատ կինազան (կամ միոկինազան)** կատալիզում է հետևյալ ռեակցիան՝



Այս ֆերմենտի ակտիվությունը առանձնահատուկ մեծ է մկաններում և լյարդում:

Գուանիլատ կինազան կատալիզում է GDP-ի առաջացումը՝



Ի տարբերություն **մոնոֆոսֆատկինազաների**, **նուկլեոզիդդիֆոսֆատ կինազան** ցայտուն առանձնահատկությամբ օժտված

Ֆերմենտ է, որը կատալիզում է ոչ միայն պուրինային, այլև պիրիմիդինային նուկլեոզիդտրիֆոսֆատների առաջացումը: Մասնավորապես, այն կատալիզում է GTP-ի առաջացումը՝



ATP-ի առաջացումը ADP-ից կատարվում է օքսիդացիոն կամ սուբստրատային ֆոսֆորիլացման եղանակներով:

4.1.2. ՊՈՒՐԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԻ ՊԱՅԵՍՏԱՅԻՆ ՈՐԴԻՆԵՐԸ

Գոյություն ունեն 2 պահեստային (ռեզերվային, փրկարար) ուղիներ, որոնք կոչվում են նաև պատրաստի մնացորդներից սինթեզի ուղիներ: Դրանք հնարավորություն են տալիս օգտագործելու ստամոքս-աղիքային տրակտում կամ ներքջային դեգրադացիայի արդյունքում նուկլեինաթթուների և նուկլեոտիդների ճեղքումից առաջացած ազատ պուրիններն ու դրանց ածանցյալները:

Քանակական առումով գերակշռում է ազատ պուրինային հիմքերի ֆոսֆորոզիլացումը, երբ PRPP-ն օգտագործվում է որպես ռիբոզաֆոսֆատի դոնոր: Ներկայումս հայտնի են 2 ֆերմենտներ, որոնք մասնակցում են այս պրոցեսներին և օժտված են տարբեր սուբստրատային յուրահատկությամբ: Դրանցից մեկն **ադենին-ֆոսֆոռիբոզիլ տրանսֆերազան է (ԱՖՏ)**, որը կատալիզում է ադենիլատի առաջացումը.



Մյուսը՝ **հիպոքսանտին-գուանին-ֆոսֆոռիբոզիլ տրանսֆերազան է (ՀԳՖՏ)**, որը կատալիզում է և՛ ինոզինատի, և՛ գուանիլատի առաջացումը:



(ՀԳՖՏ)-ն ավելի ակտիվ է, քան **ադենին-ֆոսֆոռիբոզիլ տրանսֆերազան:**

Ռեզերվային ուղիով ընթացող ռեակցիաները մինչև օրս լիովին պարզաբանված չեն, սակայն դրանք առանձնահատուկ կարևոր են այն բջիջների համար, որոնք ունակ չեն սինթեզելու պուրինային նուկլեոտիդներ de novo ուղիով: Հայտնի է նաև, որ

մարդու օրգանիզմում այս ուղիով PRPP-ի օգտագործման խանգարումը հանգեցնում է որոշ հիվանդությունների զարգացմանը:

Երկրորդ տիպի ռեգերվային ռեակցիաներում կատարվում է պուրինային նուկլեոզիդների 5'-հիդրօքսիլ խմբի ֆոսֆորիլացում: Այս տեսակի ռեակցիաներում բուլորից ակտիվ է գործում **ադենոզինկինազան**, որը ֆոսֆորիլացնում է ոչ միայն ադենոզինը, այլև 2'-դեօքսիադենոզինը, սակայն մյուս նուկլեոտիդների հանդեպ այն ցուցաբերում է թույլ ակտիվություն.



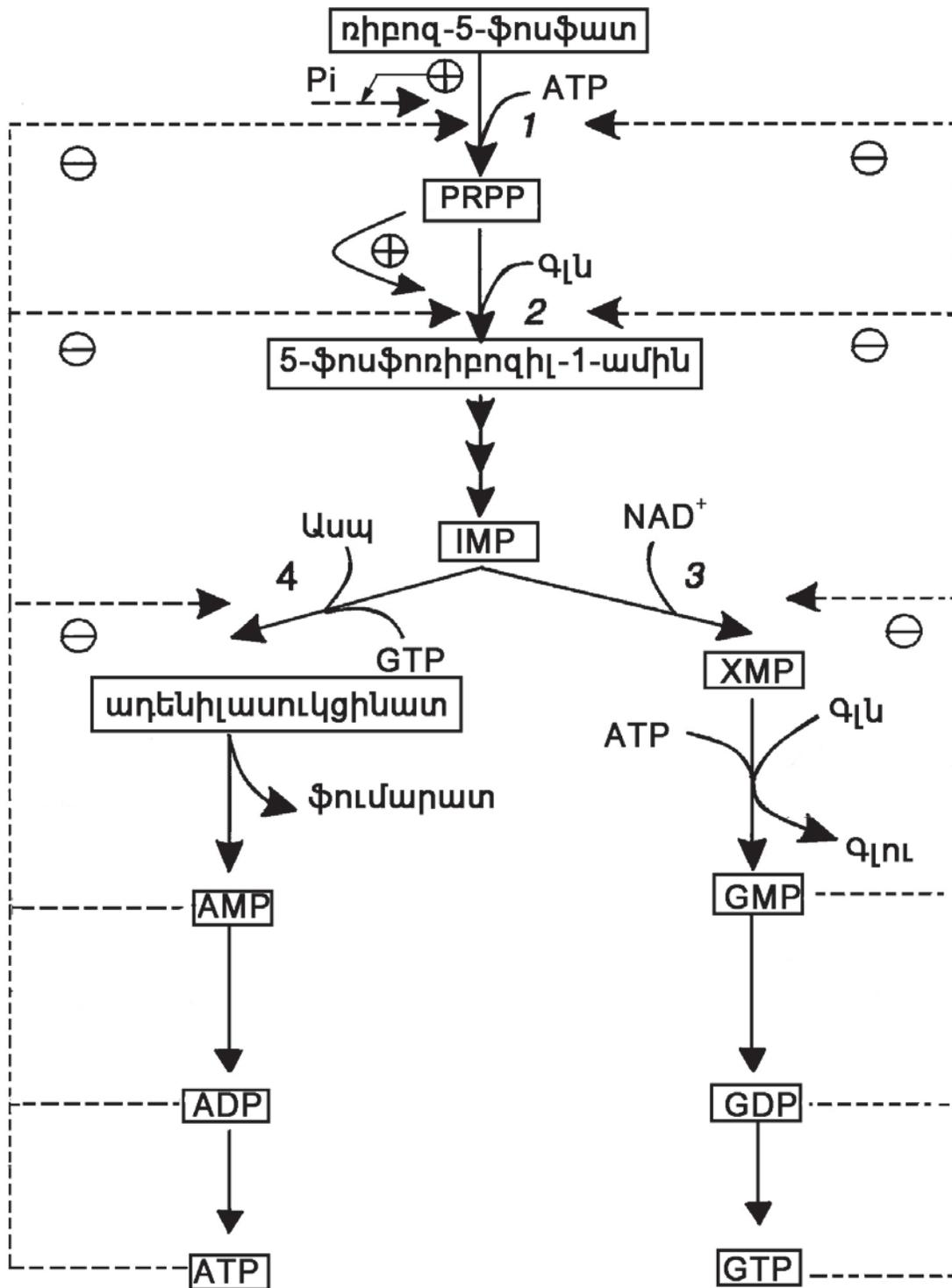
4.1.3. ՊՈՒՐԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ

Պուրինային նուկլեոտիդների սինթեզը կարգավորվում է **հետադարձ կապի սկզբունքով**՝ մի քանի փուլերում:

De novo ուղու կարգավորման առաջին կետը **PRPP-ից 5'-ֆոսֆոռիբոզիլամինի** առաջացումն է: Այս ռեակցիան կատալիզող **PRPP-ամիդատրանսֆերազան ալոստերիկ ֆերմենտ է**, որը արգելակվում է ուղու վերջնական պրոդուկտներով՝ **IMP-ով, AMP-ով և GMP-ով**, իսկ ակտիվանում է PRPP-ով:

Բայց որոշ գիտնականների կարծիքով պուրինների de novo սինթեզի հիմնական կարգավորիչն է PRPP-ն, որի քանակը պայմանավորված է իր սինթեզի, յուրացման և քայքայման արագություններով:

PRPP-ի սինթեզի արագությունը պայմանավորված է սուբստրատների հասանելիությամբ (մասնավորապես ռիբոզ-5-ֆոսֆատի) և PRPP-սինթետազայի կատալիտիկ ակտիվությամբ, որն ակտիվանում է անօրգանական ֆոսֆատով և հետադարձ կապի սկզբունքով արգելակվում պուրինային և պիրմիդինային ռիբոնուկլեոտիդների մեծ կոնցենտրացիաներով (AMP, GMP, IMP և այլն):



Նկ.4.5. Պուրինային նուկլեոտիդների սինթեզի կարգավորման մեխանիզմը:

PRPP-ի յուրացման արագությունը պահեստային ուղիներում հիմնականում պայմանավորված է դրա օգտագործմամբ, որտեղ

պուրինային և պիրիմիդինային հիմքերը վերածվում են համապատասխան ռիբոնուկլեոտիդների:

Կարգավորման մյուս կետը *IMP-ի* վերածումն է *AMP-ի* և *GMP-ի*:

AMP-ն հետադարձ կապի մեխանիզմով արգելակում է իր իսկ առաջացումն *ադենիլատուկցինատ սինթետազայի* մակարդակով, *GMP-ն* կարգավորում է սեփական սինթեզը *IMP-դեհիդրոգենազայի արգելակման միջոցով*: Ավելին,՝ *AMP-ի սինթեզը* պահանջում է *GTP*, իսկ *GMP-ի սինթեզը՝ ATP*: IMP-ի ձևափոխման այսքան կանոնավոր խաչաձև կարգավորումը կանխարգելում է պուրինային նուկլեոտիդներից մեկի սինթեզը՝ մյուսի բացակայության պայմաններում (տե՛ս նկ.5):

Պահեստային ուղիները նույնպես ենթարկվում են կարգավորման: Այսպես, AMP-ն արգելակում է ադենինֆոսֆոռիբոզիլտրանսֆերազային, իսկ GMP-ն և IMP-ն՝ գուանին-հիպոքսանտինֆոսֆոռիբոզիլտրանսֆերազային:

4.1.4. ՊՈՒՐԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔԱՅԻՆ ՅՈՒՐԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Կաթնասունների ոչ բոլոր հյուսվածքներն են ունակ սինթեզելու պուրինային նուկլեոտիդներ: Երիթրոցիտները և պոլիմորֆկորիզային լեյկոցիտները չեն կարող սինթեզել 5՝-ֆոսֆոռիբոզիլամին, և այդ պատճառով դրանք ստանում են պուրինները էկզոգեն ճանապարհով: Լիմֆոցիտները որոշ չափով օժտված են de novo ուղիով պուրիններ սինթեզելու հատկությամբ: Համաձայն եղած տվյալների՝ կաթնասունների ուղեղը օժտված է PRPP-ամիդատրանսֆերազայի չափազանց ցածր ակտիվությամբ, ինչից հետևում է, որ այստեղ de novo ուղին ակտիվ չէ: Մարդու ուղեղը սինթեզում է պուրինային նուկլեոտիդները պահեստային ուղիով կամ ստանում է դրանք էկզոգեն ճանապարհով: Այսպիսով, պուրինային նուկլեոտիդները սինթեզվում են de novo ուղով հիմնականում լյարդում և պուրինային նուկլեոտիդներով ապահովում բոլոր այն հյուսվածքները, որոնք զուրկ են այդ ունակությունից:

**Հարցեր «ՊՈՒՐԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻՂՆԵՐԻ
ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԸ» թեմայի վերաբերյալ**

1. Ո՞րն է պուրինային և պիրիմիդինային նուկլեոտիդների դերն օրգանիզմում:
2. Որո՞նք են պուրինային նուկլեոտիդների կենսասինթեզի ուղիները: Ո՞րն է de novo ուղում առաջացած միացությունների հերթականությունը:
3. Ո՞ր միացություններն են պուրինային օղակի ածխածնի և ազոտի ատոմների աղբյուր: Նշե՛լ գրաված դիրքերը:
4. Ի՞նչ ֆերմենտներով և ի՞նչ միացությունների մասնակցությամբ է կատարվում AMP-ի և GMP-ի սինթեզը IMP-ից:
5. Որո՞նք են պուրինային նուկլեոտիդների պահեստային ուղիները և դրանց ֆերմենտները:
6. Պուրինային նուկլեոտիդների սինթեզում ո՞ր ֆերմենտներն են ալոստերիկ: Ներկայացնել կարգավորման մեխանիզմը:
7. Նշել պուրինային նուկլեոտիդների կենսասինթեզի յուրահատկությունները տարբեր հյուսվածքներում:

4.2. ՊՈՒՐԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻՂՆԵՐԻ ՔԱՅՔԱՅՈՒՄԸ

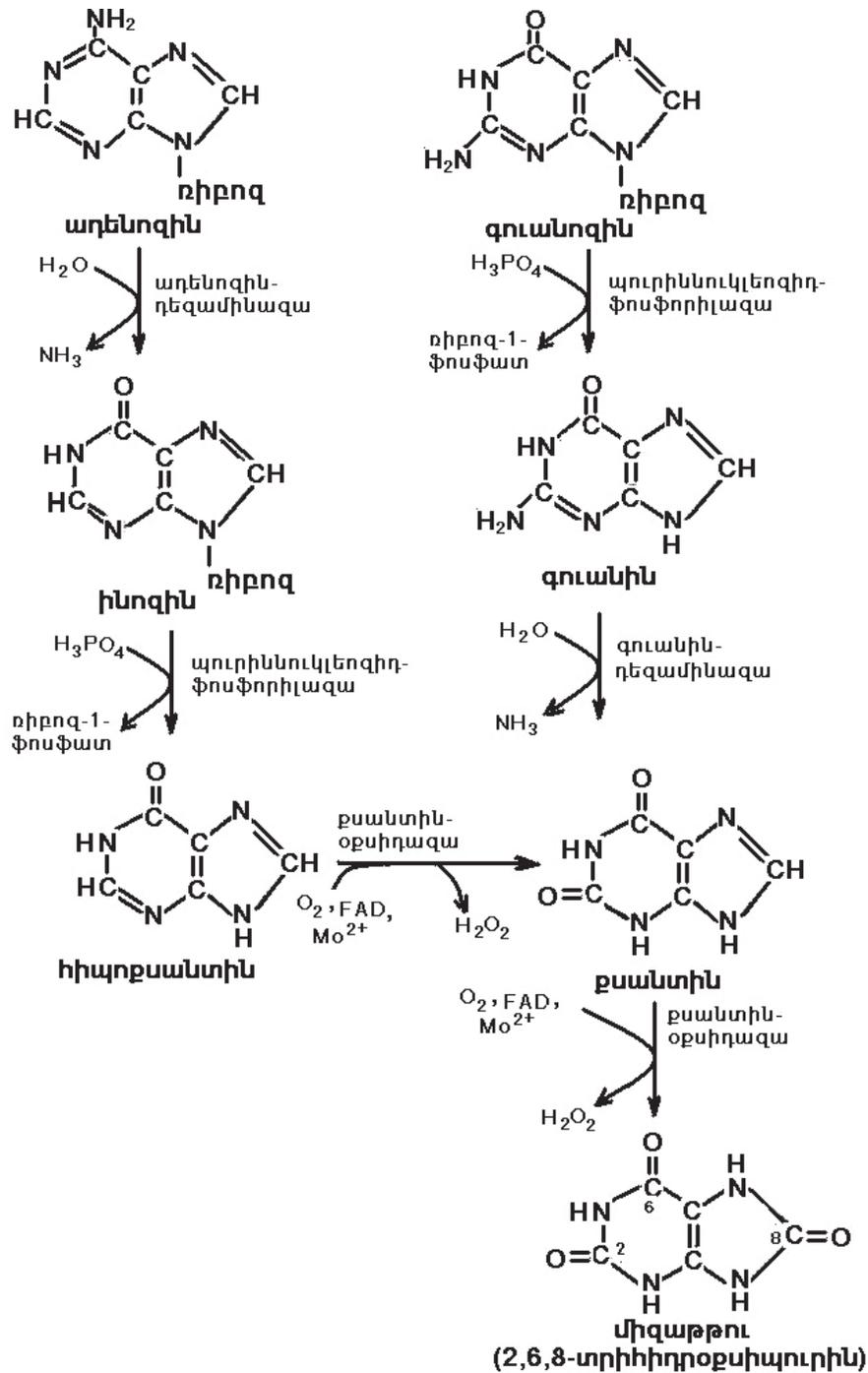
Բջջում անընդհատ կատարվում է նուկլեոտիդների փոխանակություն: 5'-նուկլեոտիդազաները հիդրոլիտիկ ճանապարհով ճեղքում են նուկլեոտիդները մինչև նուկլեոզիդներ: Նուկլեոզիդները իրենց հերթին քայքայվում են նուկլեոզիդ-ֆոսֆորիլազաներով՝ առաջացնելով ռիբոզ-1-ֆոսֆատ և համապատասխան ազոտային հիմքեր: Ռիբոզ-1-ֆոսֆատը ֆոսֆոռիբոմուտազայի ազդեցությամբ վերածվում է իր իզոմերի՝ ռիբոզ-5-ֆոսֆատի, որը կարող է օգտագործվել PRPP-ի առաջացման համար: Իսկ ազոտային հիմքերը կա՛մ կրկին օգտագործվում են պատրաստի մնացորդներից նուկլեոտիդների սինթեզի ռեակցիաներում, կա՛մ ենթարկվում քայքայման:

Մարդու օրգանիզմում *պուրինային նուկլեոտիդների* կատարվիզմի վերջնական պրոդուկտը *միզաթթուն է*: Նկ. 6-ում ներկայացված է միզաթթվի առաջացումը տարբեր պուրինային նուկլեոզիդներից:

Ադենիլային նուկլեոտիդների քայքայումը կաթնասունների դեպքում ընթանում է մինչև AMP և ադենոզին, որոնք դեզամինացվում են *ադենոզինդեզամինազայի* ազդեցությամբ՝ առաջացնելով համապատասխանորեն IMP և ինոզին:

Այս ֆերմենտի ակտիվությունը շատ բարձր է մկաններում: Այստեղ հայտնաբերվող IMP-ն ավելի մեծ հավանականությամբ դեզամինազայի ազդեցության, քան պուրինների de novo սինթեզի արդյունք է: Հետագայում IMP-ն ճեղքվում է 5'-նուկլեոտիդազայով և վերածվում ինոզինի: Նույն ֆերմենտի ազդեցությամբ GMP-ից առաջանում է գուանոզին: Պուրիննուկլեոզիդֆոսֆորիլազա ֆերմենտը ճեղքում է նուկլեոզիդների N-գլիկոզիդային կապը, անջատում ածխաջրատային կոմպոնենտը, որի հետևանքով առաջանում են ազատ ազոտային հիմքեր՝ ինոզինից՝ հիպոքսանտին, իսկ գուանոզինից՝ գուանին: Գուանինը դեզամինացվում է գուանինդեզամինազայով և վերածվում քսանտինի: Քսանտին առաջանում է նաև հիպոքսանտինի օքսիդացումից, որը կատալիզվում է *քսանտինօքսիդազայով*: Եվ վերջապես քսանտինը նույն *քսանտինօքսիդազա* ֆերմենտով օքսիդանում է՝ առաջացնելով *միզաթթու*, որն էլ հեռանում է մեզի միջոցով: Այս ռեակցիաները ընթանում են *լյար-*

դում, երկամներում, բարակ աղիքներում: Ցածրակարգ կենդանիների դեպքում ադենոզին դեզամինազան բացակայում է: Դրա փոխարեն գործում է ադենին դեզամինազան, որը կատալիզում է ադենինից հիպոքսանտինի առաջացման ռեակցիան:



Նկ. 4.6. Միզաթթվի առաջացումը տարբեր պուրինային հիմքերից:

Միզաթթուն վատ լուծելի, թույլ թթու է: Այն կարող է կապվել ինչպես սպիտակուցների հետ (օր.՝ արյան մեջ), այնպես էլ Na^+ -ի հետ և կազմել ուրատներ: Դա պայմանավորված է օրգանիզմի կենսաբանական հեղուկների pH-ի արժեքով:

Քսանտինօքսիդազան ֆլավոպրոտեիդ է, որի կոֆերմենտը **FAD-ն է**: Այն պարունակում է **մոլիբդենի և երկաթի իոններ** և կատալիզում է **հիպոքսանտինի օքսիդացումը քսանտինի**, ապա՝ **միզաթթվի**: Երկու ռեակցիաներում էլ որպես օքսիդիչ օգտագործվում է **մոլեկուլյար թթվածինը**, որը վերականգնվում է մինչև **H_2O_2** : Վերջինս **կատալազայով** տրոհվում է **H_2O -ի և O_2 -ի**:

Ցածրակարգ պրիմատները և մյուս կաթնասունները (բայց ոչ մարդը և բարձրակարգ պրիմատները) ունեն յուրահատուկ մի ֆերմենտ՝ **ուրիկազա**, որը միզաթթուն հիդրոլիզում է մինչև ալանտոին: Ալանտոինը, ի տարբերություն միզաթթվի, ավելի լավ է լուծվում օրգանիզմի հեղուկներում: Երկկենցաղների, թռչունների և սողունների դեպքում **ուրիկազա ֆերմենտը բացակայում է** և որպես պուրինային ու ազոտային փոխանակության վերջնական պրոդուկտներ՝ դրանք արտազատում են միզաթթու և գուանին: Այդ կենդանիների և միկրոօրգանիզմների դեպքում պուրինային նուկլեոտիդները քայքայվում են՝ առաջացնելով ազատ ազոտային հիմքեր, որոնք ադենին- և գուանինդեզամինազաներով վերածվում են համապատասխանորեն հիպոքսանտինի և քսանտինի: Վերջիններս քսանտինօքսիդազայի ազդեցությամբ օքսիդանում են՝ առաջացնելով միզաթթու: Հիշեցնենք, որ մարդու օրգանիզմում **ադենինդեզամինազայի** փոխարեն գործում է **ադենոզինդեզամինազան**:

4.3. ՊՈՒՐԻՆՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Պուրինային նուկլեոտիդների փոխանակության պաթոլոգիկ վիճակները ընդունված է դասակարգել որպես *հիպերուրիկեմիա, հիպոուրիկեմիա և իմունադեֆիցիտ*:

Արյան պլազմայում միզաթթվի ընդհանուր կոնցենտրացիան կազմում է *2-7մգ/դլ կամ 0,15-0,47մմոլ/լ*: *Կանանց դեպքում* իդեալական է *4,1մգ/դլը*, իսկ *տղամարդկանց դեպքում՝ 5մգ/դլ*: Օրգանիզմից օրական մեզի միջոցով դուրս է բերվում *0,4-0,6գ միզաթթու և ուրատներ*: Ուրատների լուծելիությունը օրգանիզմի հեղուկներում համեմատած միզաթթվի հետ ավելի բարձր է՝ մոտ *6,4մգ/դլ*: Երբ միզաթթվի կոնցենտրացիան արյան պլազմայում բարձրանում է, առաջանում է հիպերուրիկեմիա, որն արտահայտվում է մի քանի ձևերով:

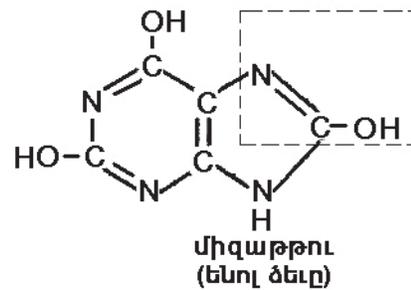
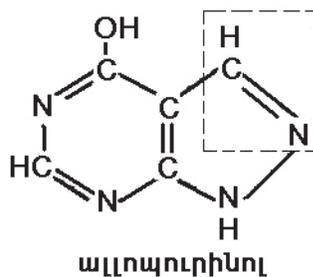
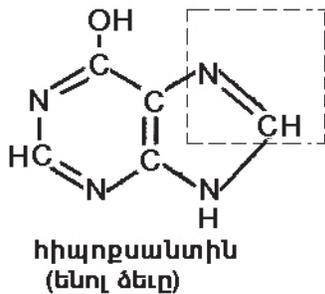
Պոդագրա (հոդատապ): Պոդագրայի դեպքում միզաթթվի և ուրատների մեծ քանակները կուտակվում են աճառներում, հոդերում, ենթամաշկային շերտում բյուրեղների ձևով, իսկ երիկամներում քարերի ձևով: Նորմայում միզաթթվի կոնցենտրացիան մարդու օրգանիզմի հեղուկներում մոտենում է լուծելիության սահմանին: Պոդագրայով հիվանդների արյան մեջ ուրատները պարունակվում են լուծելիության սահմանը գերազանցող քանակով (առաջանում է հագեցած լուծույթ): Չնայած շիճուկի սպիտակուլցները ինչ-որ չափով կարգավորում են pH-ի փոփոխությունները, սակայն ցանկացած pH-ի տեղային նվազում (օրինակ՝ միզատար ուղիներում) կարող է հանգեցնել միզաթթվի և դրա աղերի բյուրեղացման օջախների առաջացմանը: Առաջացած բյուրեղները ենթարկվում են ֆագոցիտոզի պոլիմորֆկորիզային լեյկոցիտների կողմից, որը հանգեցնում է լիզոսոմային թաղանթների քայքայմանը: Արդյունքում լիզոսոմային ֆերմենտները դուրս են գալիս միջբջջային տարածություն, քայքայում հարևան բջիջները, իսկ այդ ընթացքում առաջացած պրոդուկտները կուտակվում են: Նկարագրված պրոցեսները հանգեցնում են բորբոքային ռեակցիայի զարգացմանը, որը հայտնի է *սուր պոդագրիկ արթրիտ* անվանումով: Զրոնիկական բորբոքային երևույթները, որոնց պատճառը հոդերում, ջլերում, աճառային հյուսվածքներում, մաշկում ուրատների տեղային

կուտակումներն են, նպաստում են պողագրիկ հանգույցների՝ տոֆուսների առաջացմանը: Հետագայում այդ հյուսվածքների նորմալ կառուցվածքը ձևափոխվում է, և զարգանում է **քրոնիկական պողագրիկ արթրիտ:**

Սուր բորբոքային նոպաները և դրանց ազդեցությունը տարբեր օրգանների վրա, տարբեր դեպքերում, ունի տարբեր պատճառներ և հաճախականություն: Այս հիվանդությունը ավելի հաճախ դրսևորվում է տղամարդկանց շրջանում, ընդ որում տարիքի հետ զուգընթաց՝ նոպաների հաճախականությունը և հիվանդության ծանրությունը մեծանում են: Պողագրան ժառանգական հիվանդություն է, սակայն դրա գենետիկան շատ բարդ է: Դեռևս լիովին բացահայտված չեն նաև պողագրայի հիմքում եղած կենսաքիմիական խանգարումները: Ամենայն հավանականությամբ, պողագրան մետաբոլիզմի տարբեր բնածին խանգարումների հետևանք է, որն արտահայտվում է ուրատների ավելցուկային առաջացումով: Հիվանդների շրջանում հայտնաբերվում է **ֆոսֆոռիբոզիլտրանսֆերազաների մասնակի անբավարարություն**, ընդ որում, ավելի հաճախ **հիպոքսանտին-գուանին-** և ավելի քիչ **ադենինֆոսֆոռիբոզիլտրանսֆերազայի:** Այս ֆերմենտները կատալիզում են IMP-ի, GMP-ի և AMP-ի սինթեզը պատրաստի նախորդներից՝ PRPP-ից և համապատասխան պուրինային հիմքերից: Նշված ֆերմենտների անբավարարությունը հանգեցնում է PRPP-ի կոնցենտրացիայի բարձրացմանը, որը զգալիորեն արագացնում է պուրինների կենսասինթեզի de novo ուղին: Հիվանդության մեկ այլ ձևի դեպքում նկատվում է ֆոսֆոռիբոզիլ-պիրոֆոսֆատ սինթետազայի չափազանց բարձր ակտիվություն, ինչը բացատրվում է ֆերմենտը կոդավորող գենի մուտացիաներով: Արդյունքում խանգարվում է ֆերմենտի ալոստերիկ կարգավորման մեխանիզմը: Անկախ պատճառներից՝ **PRPP-ի բարձր քանակությունը** խթանում է **պուրինների սինթեզը:** Այսպիսով, հիպոքսանտին-գուանին- և ադենինֆոսֆոռիբոզիլ-տրանսֆերազաների անբավարարության, և հակառակը, PRPP-սինթետազայի գերակտիվության պատճառով օրգանիզմում դիտվում է պուրինների ավելցուկ: Պուրինների այն մասը, որը չի ընդգրկվում նուկլեոտիդների, ՌՆԹ-ի և ԴՆԹ-ի կազմում, քայքայվում է կատաբոլիկ ֆերմենտներով, և արդյունքում գոյանում է միզաթթվի գերքանակություն: Բացի նշված մետա-

բուլի գործոններից, որոնք նպաստում են միզաթթվի ավելցուկի առաջացմանը, պոդագրայի զարգացմանը նպաստում են երիկամների հիվանդությունները, որոնք ուղեկցվում են միզաթթվի արտազատման քչացումով, տարբեր թունավորումները, տոքսիկ հղիությունը, հիպերտոնիան, ալկոհոլի չարաշահումը, որոշ դեղամիջոցների ընդունումը:

Պոդագրան բուժում են **ալլոպուրինոլով**, որը **հիպոքսանտինի կառուցվածքային անալոգն է**: Դրա կազմում **N-7 և C-8 ատոմները տեղերով փոխված են**: Ալլոպուրինոլի ազդեցության մեխանիզմը ինքնասպան արգելակման օրինակ է, երբ ֆերմենտի ազդեցությամբ միացությունը վերածվում է հզոր ինհիբիտորի, որն էլ ի վերջո ինքն իրեն ինակտիվացնում է:



Այսպիսով, ալլոպուրինոլը սկզբում հանդես է գալիս որպես քսանտինօքսիդազայի սուբստրատ, ապա որպես նրա ինհիբիտոր: Ֆերմենտը օքսիդացնում է ալլոպուրինոլը՝ այն վերածելով ալլոքսանտրինի (հիդրօքսիպուրինոլ), որը ամուր կապված է մնում ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի հետ: Քսանտինօքսիդազայի արգելակման հետևանքով կուտակվում են հիպոքսանտինը և քսանտինը, որոնք ավելի լավ են լուծվում, քան միզաթթուն, և բորբոքային ռեակցիաների առաջացումը կտրուկ նվազում է: Ալլոպուրինոլի ներմուծումից հետո միզաթթվի քանակը պակասում է, միզաթթվային քարերի գոյացումը ընդհատվում է, իսկ արթրիտով հիվանդի վիճակը՝ որոշ չափով լավանում: Ալլոպուրինոլի արգելակող ազդեցությունը պայմանավորված է նաև PRPP-ի հետ փոխազդեցությամբ, որը հանգեցնում է համապատասխան ռիբոնուկլեոտիդի առաջացմանը: Այդ պսևդոնուկլեոտիդը (կեղծ նուկլեոտիդը) դասական պուրինային նուկլեոտիդների նման հետադարձ կապի սկզբունքով արգելակում է PRPP-սինթետազան և սահմանափա-

կում է պուրիսների de novo սինթեզի արագությունը: Ավելին, ալլո-պուրինոլուրիբոսուկլեոտիդը արգելակում է նաև PRPP-ի վերածումը ֆոսֆոռիբոզիլամինի: Պողագրայով հիվանդներին խորհուրդ է տրվում նաև սահմանափակել պուրինային նուկլեոտիդների ընդունումը սննդի միջոցով (օրինակ՝ լոբազգիներ, միս, սուրճ, թեյ, գինի, թրթնջուկ և այլն):

Լեշ-Նիհանի համախտանիշ: Այս X-քրոմոսոմի հետ շղթայակցված գենետիկ դեֆեկտը ժառանգվում է ռեցեսիվ սկզբունքով և արտահայտվում է միայն տղաների շրջանում: Հիվանդությունը բնութագրվում է **ծանր հիպերուրիկեմիայով, պողագրայով և հիպոքսանտին-գուանինֆոսֆոռիբոզիլ տրանսֆերազայի** լրիվ բացակայությամբ:

Լեշ-Նիհանի համախտանիշը արտահայտվում է տարօրինակ պաթոլոգիկ ախտանիշներով: Հիվանդները 2-3 տարեկան հասակում սկսում են կրծոտել իրենց մատներն ու շրթունքները: Սեփական մարմինը վնասելու ձգտումը այնքան մեծ է, որ ստիպված են լինում նման հիվանդներին պաշտպանել հենց իրենցից: Այդպիսի գենետիկ դեֆեկտով երեխաները ագրեսիվ են նաև մյուսների հանդեպ, տառապում են ջղաձգությամբ, մտավոր հետամնացությամբ, շարժումների կորդինացիայի խանգարումներով: Լեշ-Նիհանի հիվանդությունը մեծ հետաքրքրություն է ունի մետաբոլիկ տեսակետից: Ինչպես նշվեց վերևում, հայտնի են պուրինային նուկլեոտիդների սինթեզի երկու ուղիներ՝ de novo ուղի, որի դեպքում պուրինները սինթեզվում են փուլ առ փուլ և պատրաստի մնացորդներից սինթեզի ուղի: Նշված պաթոլոգիայի դեպքում պատրաստի մնացորդներից սինթեզի ուղին չի գործում, բայց սինթեզի de novo ուղին չի վնասվում և պուրինային նուկլեոտիդներ սինթեզվում են: Այսպիսով, առաջացած պրոբլեմները բացատրվում են ոչ թե պուրինային նուկլեոտիդների անբավարարությամբ, այլ, հակառակը, դրանց գերարտադրությամբ, ինչն առաջանում է ինչ-որ կարգավորիչ մեխանիզմի խախտման հետևանքով և ուժեղ փոփոխության է ենթարկում երեխայի վարքը: Պուրինների ավելցուկը առաջացնում է միզաթթվի (որպես քայքայման վերջնանյութ) և PRPP-ի չափից ավելի կուտակումներ (պահեստային ուղու խախտման հետևանք): Ասվածից պարզ է, որ պուրինային նուկլեոտիդների պատրաստի մնացորդներից սինթեզի ուղին ճոխություն

չէ, այն շատ կարևոր դեր է կատարում, սակայն ներկայումս դեռ բացահայտված չէ:

Եթե առկա է այս հիվանդության հավանական լինելու փաստը, ապա խորհուրդ է տրվում կանխարգելիչ նպատակով հղի կանանց շրջանում կատարել պրենատալ ախտորոշում և ամնիոտիկ հեղուկում որոշել համապատասխան ֆերմենտի ակտիվությունը:

Երկրորդային հիպերուրիկեմիա. Որոշ հիվանդների շրջանում միզաթթվի գերարտազատումը (օրական 600մգ-ից ավելի) կրում է երկրորդային բնույթ: Երկրորդային հիպերուրիկեմիան համեմատաբար հազվադեպ հանդիպող պաթոլոգիա է և դիտվում է երիկամների որոշ հիվանդությունների՝ չարորակ ուռուցքների, պսորիազի, ծանր մետաղներով թունավորվելու կամ որոշ դեղամիջոցներ ընդունելու դեպքում:

Շուն-Յիրկեի հիվանդության դեպքում պուրինների գերարտադրությունը և հիպերուրիկեմիան երկրորդային երևույթներ են և պայմանավորված են գլուկոզ-6-ֆոսֆատազայի անբավարարությամբ և գլյուկոզամոնոֆոսֆատային շունտի ակտիվացմամբ: Շունտում առաջացած ռիբոզ-5-ֆոսֆատից մեծ քանակով սինթեզվում է PRPP: Գլուկոզ-6-ֆոսֆատազայի անբավարարությունը հիվանդների շրջանում սովորաբար առաջացնում է քրոնիկական լակտատային ացիդոզ, որը բարձրացնում է երիկամային շեմը ուրատների համար. այն ևս նպաստում է օրգանիզմում դրանց կուտակմանը:

Յիպերուրիկեմիայի դեպքում բազմաթիվ պաթոլոգիկ երեվույթներ բացատրվում են PRPP-ի ներբջջային կոնցենտրացիայի բարձրացմամբ:

Յիպոուրիկեմիան դիտվում է միզաթթվի և ուրատների կամ գերարտազատման կամ քիչ քանակով առաջանալիս: Միզաթթվի առաջացմանը մասնակցում է քսանտինօքսիդազա ֆերմենտը, որի անբավարարությունը նկատվում է լյարդի վնասման դեպքում, սակայն կարող է կրել նաև գենետիկ բնույթ: Դա հանգեցնում է օքսիպուրինների՝ հիպոքսանտինի և քսանտինի մեծ քանակների արտազատմանը և հիպոուրիկեմիայի: Քսանտինօքսիդազայի ծանր անբավարարության դեպքում նկատվում է քսանտինուրիա և քսանտինային քարերի առաջացում:

Նկարագրված են պուրինների փոխանակության ֆերմենտների անբավարարությամբ պայմանավորված երկու **իմունադեֆիցիտային վիճակներ**:

Ադենոզինդեզամինազայի անբավարարությունը նկատվում է ծանր, կոմբինացված իմունադեֆիցիտային վիճակում: Քանի որ այդ ֆերմենտի ակտիվությունը մեծ է հատկապես լիմֆոցիտներում, ուստի դրա անբավարարության դեպքում նվազում է ինչպես T-, այնպես էլ B-լիմֆոցիտների քանակը և դրանց ֆունկցիոնալ ակտիվությունը: Սա շատ վտանգավոր պաթոլոգիա է, քանի որ խախտվում է և՛ բջջային, և՛ հումորալ իմունիտետը:

Պուրիննուկլեոզիդֆոսֆորիլազայի անբավարարություն իմունադեֆիցիտային վիճակի համեմատաբար ավելի թեթև տեսակն է: Այդ դեպքում խախտվում է T-լիմֆոցիտների ֆունկցիան՝ B-լիմֆոցիտների հարաբերական նորմալ գործունեության դեպքում: Դա հանգեցնում է բջջային իմունիտետի նվազմանը: Նշված իմունադեֆիցիտային վիճակները ժառանգվում են աուտոսոմ ռեցեսիվ հատկանիշներով: Երկու դեպքում էլ իմունային համակարգի այս խանգարումների մոլեկուլյար մեխանիզմը բացատրվում է դեզօքսիռիբոնուկլեոզիդտրիֆոսֆատների (մասնավորապես dATP-ի) ներբջջային կուտակումներով: Վերջինս կարող է ալոստերիկ ձևով արգելակել ռիբոնուկլեոտիդռեդուկտազա ֆերմենտին, որի հետևանքով բջիջները (և հատկապես լիմֆոցիտները) զրկվում են ԴՆԹ-ի սինթեզի համար անհրաժեշտ նախորդներից:

Մարդկանց շրջանում պուրինների անբավարարության դեպքերը հազվադեպ են: Մեծ մասամբ դրանք պայմանավորված են ֆոլաթթվի և վիտամին B₁₂-ի անբավարարությամբ: Արդյունքում խախտվում են բոլոր այն ռեակցիաները, որոնցում մասնակցում են այդ կոֆերմենտները:

**Հարգեր « ՊՈՐԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԵՈՏԻՂՆԵՐԻ ՔԱՅՔԱՅՈՒՄԸ
ԵՎ ՊՈՐԻՆԱՅԻՆ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ»
թեմաների վերաբերյալ**

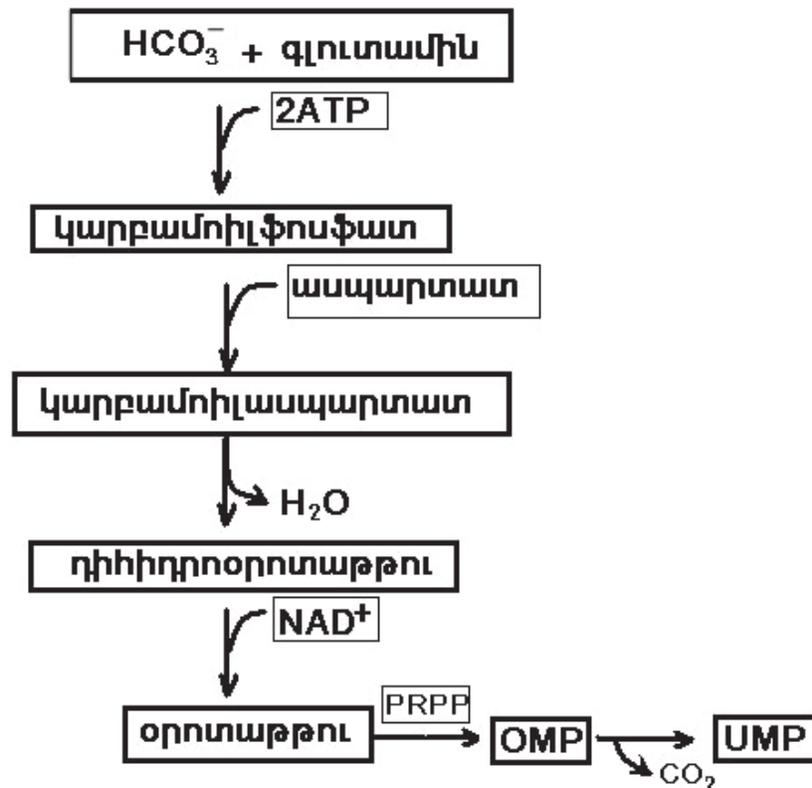
1. Ո՞րն է ադենիլային և գուանիլային նուկլեոտիդների քայքայման հաջորդականությունը և որո՞նք են ֆերմենտները:
2. Ինչպիսի՞ ֆերմենտ է քսանտին օքսիդազան:
3. Ո՞րն է պուրինային նուկլեոտիդների քայքայման վերջնական արգասիքը բարձրակարգ և ցածրակարգ կենդանիների դեպքում:
4. Ի՞նչը կարող է պատճառ դառնալ հիպերուրիկեմիայի համար: Նշել միզաթթվի և ուրատների նորման արյան մեջ և մեզում:
5. Ի՞նչ է պոդագրան: Ինչպիսի՞ մեխանիզմներ են գործում պոդագրիկ տոֆուսների առաջացման հիմքում: Ո՞րն է պոդագրայի բուժման նպատակով օգտագործվող ալլոպուրինոլի ազդման մեխանիզմը:
6. Որո՞նք են Լեշ-Նիհանի համախտանիշի առաջացման պատճառներն ու յուրահատկությունները:
7. Ի՞նչ է երկրորդային հիպերուրիկեմիան, որո՞նք են դրա առաջացման պատճառները Ֆոն-Յիրկեի հիվանդության դեպքում:
8. Ե՞րբ է դիտվում հիպոուրիկեմիա:
9. Ի՞նչ է դիտվում ադենոզինդեզամինազա և պուրին-նուկլեոտիդ-ֆոսֆորիլազա ֆերմենտների անբավարարության դեպքում:

4.4. ՊիրիմիդինաՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻՂՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Պիրիմիդինային նուկլեոտիդները, ինչպես և պուրինայինները սինթեզվում են երկու ուղիներով՝ *de novo* և պահեստային:

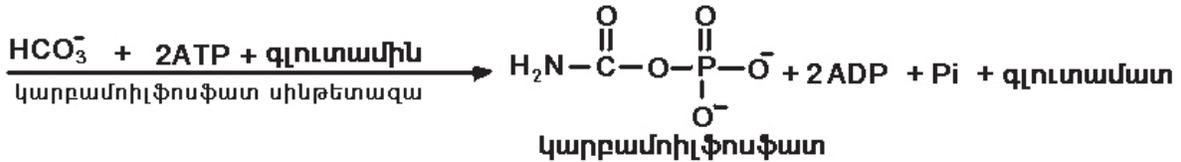
Չնայած պիրիմիդինային օղակը, ի տարբերություն պուրինայինի, անհամեմատ պարզ է, և դրա կենսասինթեզի *de novo* ուղին ավելի կարճ է, սակայն այդ երկուսն էլ ունեն մի քանի ընդհանուր նախորդներ՝ PRPP, գլուտամատ, CO_2 և ասպարտատ: Բացի դրանից, ինչպես պիրիմիդինային, այնպես էլ պուրինային նուկլեոտիդների սինթեզի համար անհրաժեշտ է տետրահիդրոֆոլաթթվի ածանցյալը: Պուրինային և պիրիմիդինային նուկլեոտիդների սինթեզի սկզբունքները էապես տարբերվում են: Պուրինային նուկլեոտիդների սինթեզի դեպքում օղակը հավաքվում է անմիջապես ֆոսֆոռիբոզիլպիրոֆոսֆատի վրա:

Պիրիմիդինային նուկլեոտիդների սինթեզի դեպքում *սկզբում հավաքվում է օղակը և ապա միայն միանում PRPP-ին*:



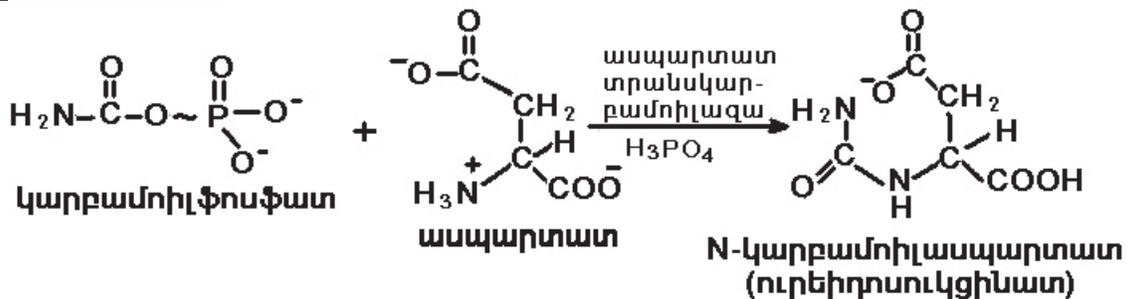
Սկ.4.7. de novo ուղով պիրիդինային նուկլեոտիդների սինթեզի մեխանիզմը:

1. Կարբամոիլֆոսֆատի առաջացումը



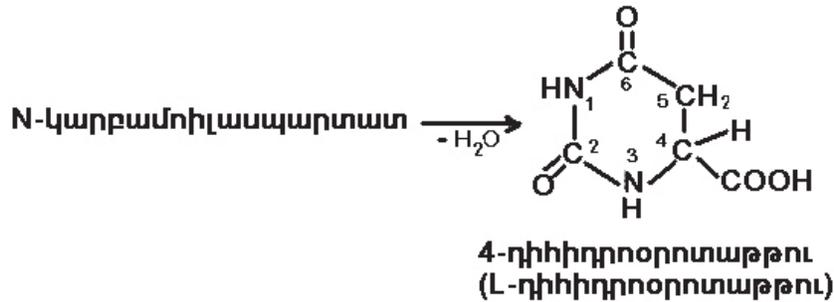
Պիրիմիդինային նուկլեոտիդների սինթեզի de novo ուղու առաջին ռեակցիան կարբամոիլֆոսֆատի առաջացումն է գլուտամինից, ATP-ից և CO₂-ից: Այս ռեակցիան կատարվում է **ցիտոպլազմայում** և կատալիզվում է **կարբամոիլֆոսֆատ սինթետազա II-ով**, որը ակտիվ է գրեթե բոլոր **հյուսվածքներում**: Հիշեցնենք, որ գոյություն ունի մեկ ուրիշ նման ֆերմենտ՝ կարբամոիլֆոսֆատ սինթետազա I, որը նույնպես կատալիզում է կարբամոիլֆոսֆատի առաջացումը, բայց միայն միզանյութի սինթեզի համար, և տեղակայված է լյարդի միտոքոնդրիումներում: Բացի դրանից, միտոքոնդրիումներում կարբամոիլֆոսֆատի առաջացմանը մասնակցում է NH₃-ը, իսկ ցիտոզոլում՝ գլուտամինը:

2. Կարբամոիլասպարազինաթթվի (կարբամոիլասպարտատի) առաջացումը:



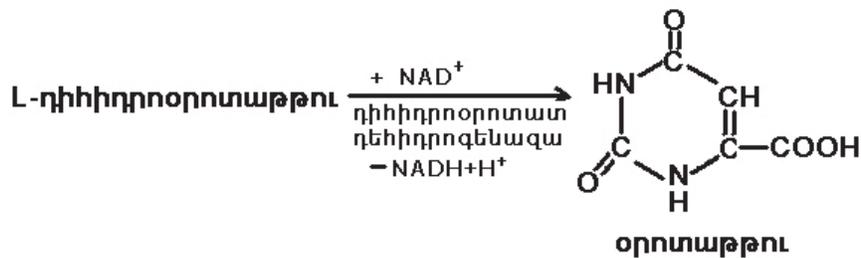
Կարբամոիլֆոսֆատից և ասպարտատից առաջանում է **կարբամոիլասպարազինաթթու**, որը կատալիզվում է **ասպարտատ տրանսկարբամոիլազայով**:

3. Դիհիդրորոտաթթվի առաջացումը



Օղակի փակումը՝ H_2O -ի միաժամանակ անջատումով, կատալիզվում է *դիհիդրորոտազայով* և հանգեցնում *L-դիհիդրորոտաթթվի (DHOA)* առաջացմանը: Կենդանական հյուսվածքներում առաջին 3 ֆերմենտները, որոնք մասնակցում են պիրիմիդինային օղակի սինթեզին (*կարբամոհիլֆոսֆատ սինթետազան, ասպարտատ-տրանսկարբամոհիլազան և դիհիդրորոտազան*), մըտնում են ընդհանուր պոլիպեպտիդային շղթայի կազմության մեջ և հայտնի են *ԿԱԴ-բազմաֆունկցիոնալ ֆերմենտ* անվանումով, որը երեք ֆերմենտների առաջին տառերից կազմված հապավում է:

4. Օրոտաթթվի առաջացումը

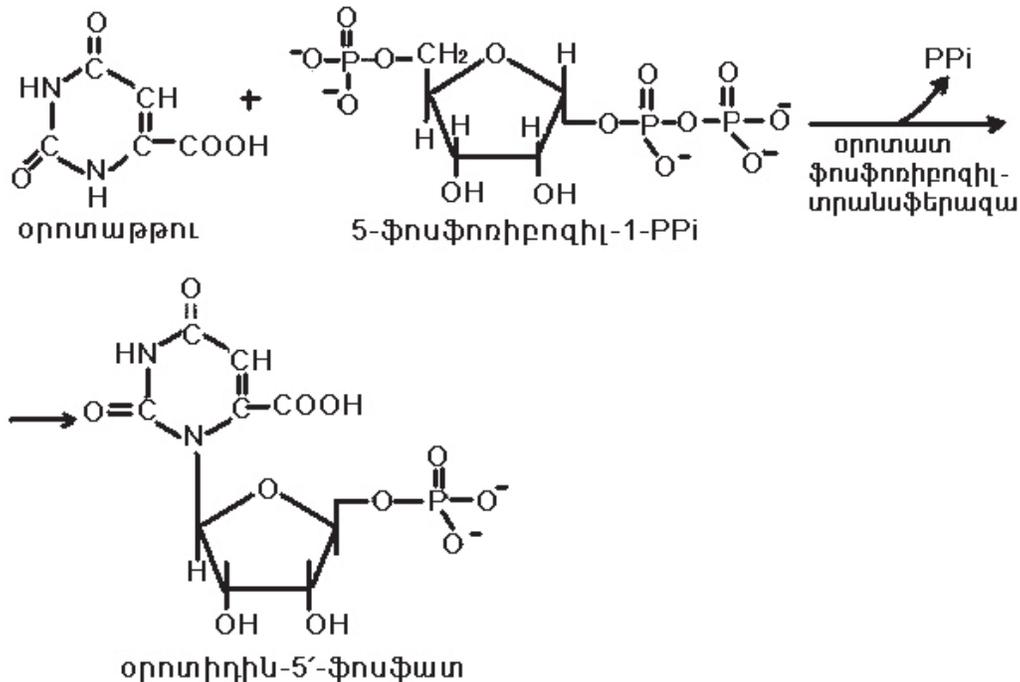


NAD⁺-կախյալ դիհիդրորոտատ դեհիդրոգենազայի օգնությամբ *դիհիդրորոտաթթուն* օքսիդանում է մինչև *օրոտաթթու*: Դիհիդրորոտատ դեհիդրոգենազան պիրիմիդինների de novo սինթեզի միակ ֆերմենտն է, որը միտոքոնդրիումներում է: Այդ սինթեզի բոլոր մյուս ֆերմենտները տեղակայված են ցիտոպլազմայում:

5. Օրոտիդիլմոնոֆոսֆատի առաջացումը

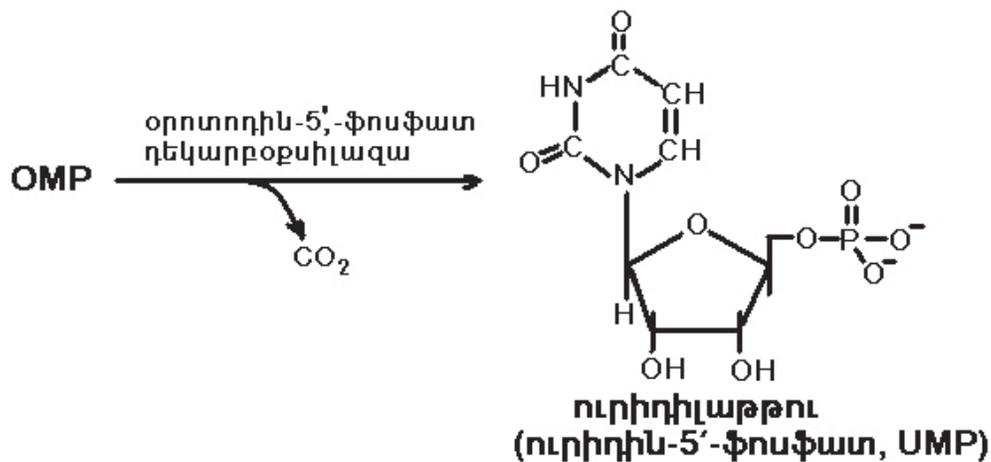
Այդ ռեակցիայում օրոտաթթվի և PRPP-ի փախազդեցությունից առաջանում է պիրիմիդինային նուկլեոտիդներից առաջինը՝ օրոտիդիլմոնոֆոսֆատը (OMP): Ռեակցիան կատալիզվում է *օրոտատ ֆոսֆոռիբոզիլ տրանսֆերազա ֆերմենտով*, որը պուրի-

նային նուկլեոտիդների կենսասինթեզին մասնակցող *հիպորսանտին-գուանին-ֆոսֆոռիբոզիլտրանսֆերազայի* և *ադենին-ֆոսֆոռիբոզիլտրանսֆերազայի* անալոզն է: *OMP-ն միևնույնիսկ նուկլեոտիդ է:*



6. Ուրիդինմոնոֆոսֆատի առաջացումը

Օրոտիդատի (OMP-ի) դեկարբոքսիլացման դեպքում օրոտիդին-5'-ֆոսֆատ դեկարբոքսիլազայի ազդեցությամբ առաջանում է ուրիդինմոնոֆոսֆատ (UMP):



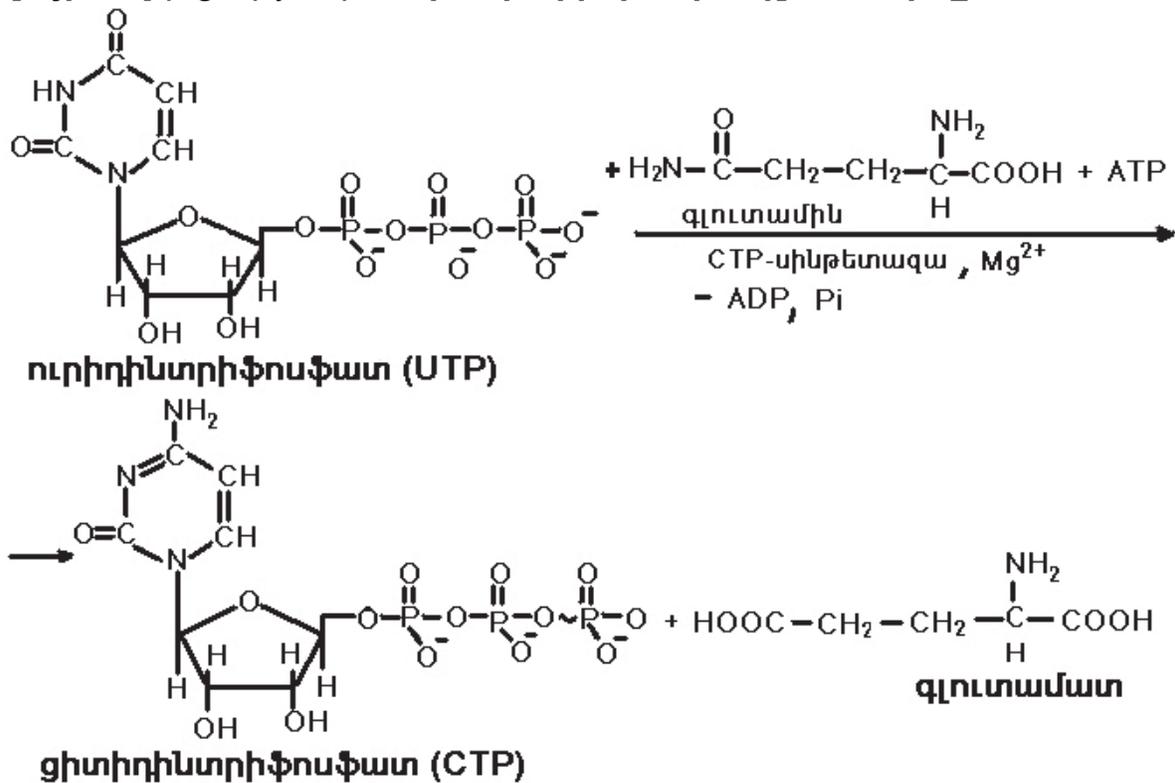
Իրականում այս ուղու երկու վերջին ֆերմենտները մտնում են միևնույն ֆերմենտի՝ *UMP-սինթազայի կազմի մեջ*: Սա բի-

Ֆունկցիոնալ ֆերմենտ է, որը ցուցաբերում է երկու տեսակի ակտիվություն՝ *օրոտատ ֆոսֆոռիբոզիլտրանսֆերազային* և *օրոտիդին-5'-ֆոսֆատ դեկարբօքսիլազային*:

4.4.1. ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԱՅԻՆ ՆՈԿԼԵՈՏԻՂՆԵՐԻ ՎԵՐԱԾՈՒՄԸ
ՏՐԻՆՈԿԼԵՈՏԻՂՆԵՐԻ ԵՎ CTP-Ի ԱՌԱՋԱՑՈՒՄԸ

Ուրիդինմոնոֆոսֆատը (UMP) վերածվում է ուրիդինդիֆոսֆատի (UDP) յուրահատուկ *ուրիդիլատ կինազայի* օգնությամբ, ապա՝ համապատասխան տրիֆոսֆատի (UTP) *սուկլետոզիդիֆոսֆատկինազայի* մասնակցությամբ: Երկու դեպքում էլ ֆոսֆորական խմբի դոնորը ATP-ն է:

CTP-ն առաջանում է UTP-ի ամինացումից *CTP-սինթետազայի* ազդեցությամբ: *Ամինախմբի դոնոր* է *գլուտամինը*:



Նկ.8. Ցիտիդինտրիֆոսֆատի սինթեզը (CTP):

4.4.2. ՊիրիմիդինԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻՂՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԻ ՊԱՅՏՍԱՅԻՆ ՈՐՂԻՆԵՐԸ

Պիրիմիդինային նուկլեոտիդները պուրինային նուկլեոտիդների նման կարող են առաջանալ պահեստային մետաբոլիկ ուղիներով:

Այդպես, ուրացիլը, փոխազդելով PRPP-ի հետ, կարող է վերածվել UMP-ի՝



Ուրիդինցիտիդինկինազայի օգնությամբ համապատասխան նուկլեոզիդներից առաջանում են նուկլեոտիդներ՝



Վերջապես, ուրացիլից *ուրիդինֆոսֆորիլազայով* կարող է սինթեզվել ուրիդին՝



Նույն ձևով գործում է *թիմինդինֆոսֆորիլազա ֆերմենտը*, որը կատալիզում է թիմինդինի առաջացումը թիմինից՝



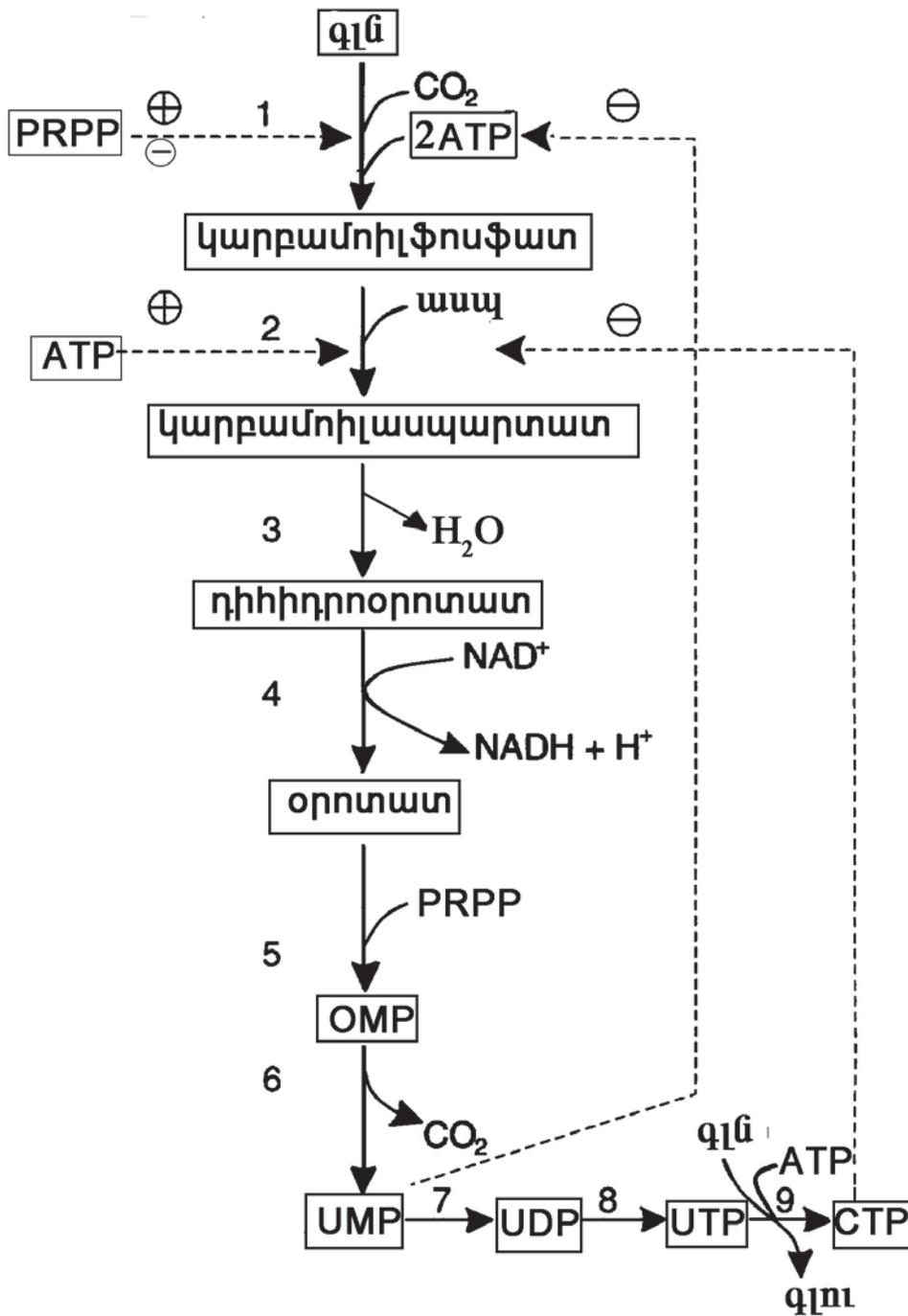
Ցիտիդինմոնոֆոսֆատի մի մասը կարող է դեզամինացվել՝ առաջացնելով ուրիդինմոնոֆոսֆատ՝



4.4.3. ՊիրիմիդինԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻՂՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ

Պիրիմինիդինային նուկլեոտիդների կենսասինթեզի *որոշիչ փուլը N-կարբամոիլասպարտատի* առաջացումն է *ասպարտատից և կարբամոիլֆոսֆատից*: Այս ռեակցիան կատալիզող ֆերմենտը՝ *ասպարտատ-տրանսկարբամոիլազան*, ինակտիվանում է *ռետրո-արգելակման սկզբունքով՝ CTP-ով* և ակտիվանում է *ATP-ով*: CTP-ն ինակտիվացնում է ֆերմենտը՝ նվազեցնելով դրա խնամակցությունը սուբստրատների նկատմամբ: ATP-ն, հակառակը, ակտիվացնում է ֆերմենտը՝ մեծացնելով դրա խնամակցությունը սուբստրատների նկատմամբ: *ATP-ի և CTP-ի* միացումը *ասպարտատ-տրանսկարբամոիլազային* ունի մրցակցային բնույթ: Փաստորեն *ATP-ն* հավասարեցնում է պուրինային և պիրիմիդինային

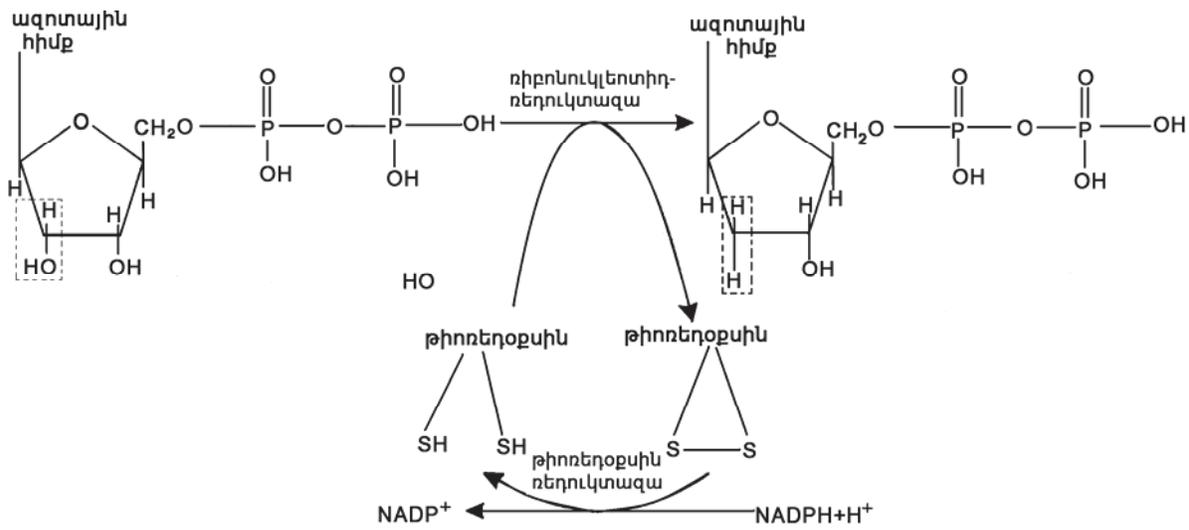
Նուկլեոտիդների կենսասինթեզների արագությունները: Նուկլեինաթթուների սինթեզի համար հարկավոր են այս երկու տիպի նուկլեոտիդների համարժեք քանակները: Ավելին՝ ակտիվացումը ATP-ի ազդեցությամբ վկայում է դրա բավարար կոնցենտրացիայի մասին, որն անհրաժեշտ է պիրիմիդինային նուկլեոտիդների կենսասինթեզի որոշ ռեակցիաների, օրինակ՝ կարբամոլիֆոսֆատի, UDP-ի և UTP-ի առաջացման համար: ***Չաջորդ կարգավորիչ ֆերմենտը կարբամոլիֆոսֆատ սինթետազա II-ն է:*** Այն ևս ***արգելակվում է հետադարձ կապի սկզբունքով*** կենսասինթեզի մեկ այլ պրոդուկտով՝ ***UMP-ով և ակտիվանում PRPP-ով:***



Նկ.4.9. Պիրիմիդինների սինթեզի կարգավորումը՝
1.ԿՖՍ II, 2.ասպարտատ տրանսկարբամոխլազա,
3.դիհիդրոքրոտատազա, 4.դիհիդրոքրոտատ դեհիդրոգենազա,
5.օրոտատ ֆոսֆոռիբոզիլտրանսֆերազա,
6.OMP-դեկարբօքսիլազա, 7.ուրիդիլատ կինազա,
8.սուլեոզիդոհիֆոսֆատ կինազա, 9.CTP-սինթետազա:

4.4.4. ԴԵՉՕՔՍԻԴԻԲՈՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ԱՌԱՋԱՑՈՒՄԸ

Պուրինային և պիրիմիդինային դեզօքսիռիբոնուկլեոտիդները առաջանում են համապատասխան ռիբոնուկլեոտիդներից՝ ռիբոզի վերականգնումով: Բոլոր չորս ռիբոնուկլեոզիդիդիֆատների՝ **ADP-ի, GDP-ի, CDP-ի և UDP-ի** վերականգնումը համապատասխան դեզօքսիածանցյալների՝ **dADP-ի, dGDP-ի, dCDP-ի և dUDP-ի** կատալիզվում է միևնույն ֆերմենտով՝ **ռիբոնուկլեոտիդնեդուկտազայով**: Այդ ռեակցիաների ընթացքում ռիբոզի մնացորդի երկրորդ դիրքի ածխածնի հիդրօքսիլ խումբը փոխարինվում է ջրածնի ատոմով: **Ռիբոնուկլեոտիդնեդուկտազան** բարդ ֆերմենտատիվ համակարգ է, որը բաղկացած է **թիոռեդոքսինից, թիոռեդոքսիննեդուկտազայից (այն ֆլավոպրոտեին է, պարունակում է FAD) և NADPH-ից**: Էլեկտրոնների և պրոտոնների անմիջական դոնորը **թիոռեդոքսին պեպտիդն է**, որի երկու սուլֆիդրիլ խմբերը օքսիդանում են՝ դիսուլֆիդային կամրջակի առաջացմամբ: Թիոռեդոքսինի վերականգնումը կատարվում է NADPH-ի մասնակցությամբ և կատալիզվում է **թիոռեդոքսիննեդուկտազա** ֆերմենտով: Նշված պրոցեսներն ընթանում են բջջում ԴՆԹ-ի ակտիվ սինթեզի ընթացքում:



Նկ. 4. 10. Ռիբոնուկլեոզիդիդիֆոսֆատների վերականգնումը 2'-դեզօքսիռիբոնուկլեոզիդիդիֆոսֆատների:

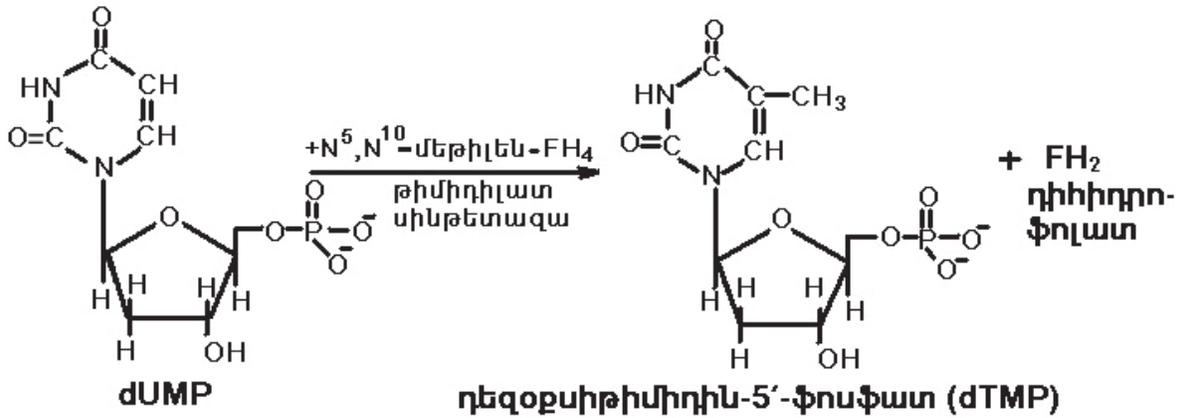
Նկարագրված պրոցեսում ջրածնի դոնոր կարող է ծառայել նաև վերականգնված գլուտաթիոնը: Այս դեպքում անհրաժեշտ կլինի մեկ ուրիշ սպիտակուց՝ **գլուտառեդոքսին**, որը գլուտաթիոնից ռիբոնուկլեոտիդռեդուկտազայի վրա կտեղափոխի պրոտոնները և էլեկտրոնները: Օքսիդացած գլուտաթիոնը կարող է վերականգնվել **NADPH-կախյալ գլուտաթիոնռեդուկտազայի** օգնությամբ: Թիոռեդոքսինային և գլուտառեդոքսինային համակարգերի ակտիվության հարաբերությունը in vivo պայմաններում ներկայումս դեռ ամբողջովին բացահայտված չէ:

Ռիբոնուկլեոզիդիֆոսֆատների վերականգնումը համապատասխան դիօքսիածանցյալների կարգավորվում է բարդ ալոստերիկ փոխազդեցություններով:

Ռիբոնուկլեոտիդռեդուկտազա ֆերմենտը ունի երկու ալոստերիկ կենտրոններ. դրանցից մեկը կարգավորում է ֆերմենտի ընդհանուր ակտիվությունը, իսկ մյուսը՝ սուբստրատային յուրահատկությունը: **Ռիբոնուկլեոտիդ-ռեդուկտազան հետադարձ կապի սկզբունքով արգելակվում է dATP-ով**: Դա վկայում է դեօքսիռիբոնուկլեոտիդների առատության մասին: Կարգավորման այդ բարդ համակարգը ապահովում է բավարար քանակով բոլոր չորս դեօքսիռիբոնուկլեոտիդների առաջացումը ԴՆԹ-ի սինթեզի համար:

4.4.4.1. Դեգոքսիթիմիդիլատն առաջանում է դեգոքսիուրիդիլատի մեթիլացումից

Ինչպես հայտնի է, ԴՆԹ-ի կազմության մեջ մտնում է թիմին՝ ուրացիլի մեթիլացված ածանցյալը: **Մեթիլացումը** կատարվում է **թիմիդիլատ սինթազա ֆերմենտով** ռիբոնուկլեոզիդ-մոնոֆոսֆատի մակարդակով: Այս ռեակցիայում մեթիլ խմբի դոնոր է **S³S⁰-ի ածանցյալը՝ N₅N₁₀- մեթիլենտետրահիդրոֆոլատը**: Ռեակցիայի ընթացքում այն օքսիդանում է մինչև դիհիդրոֆոլատ (ԴՅԹ կամ FH₂):



Նկ. 4. 11. dUMP-ից dTMP-ի առաջացումը:

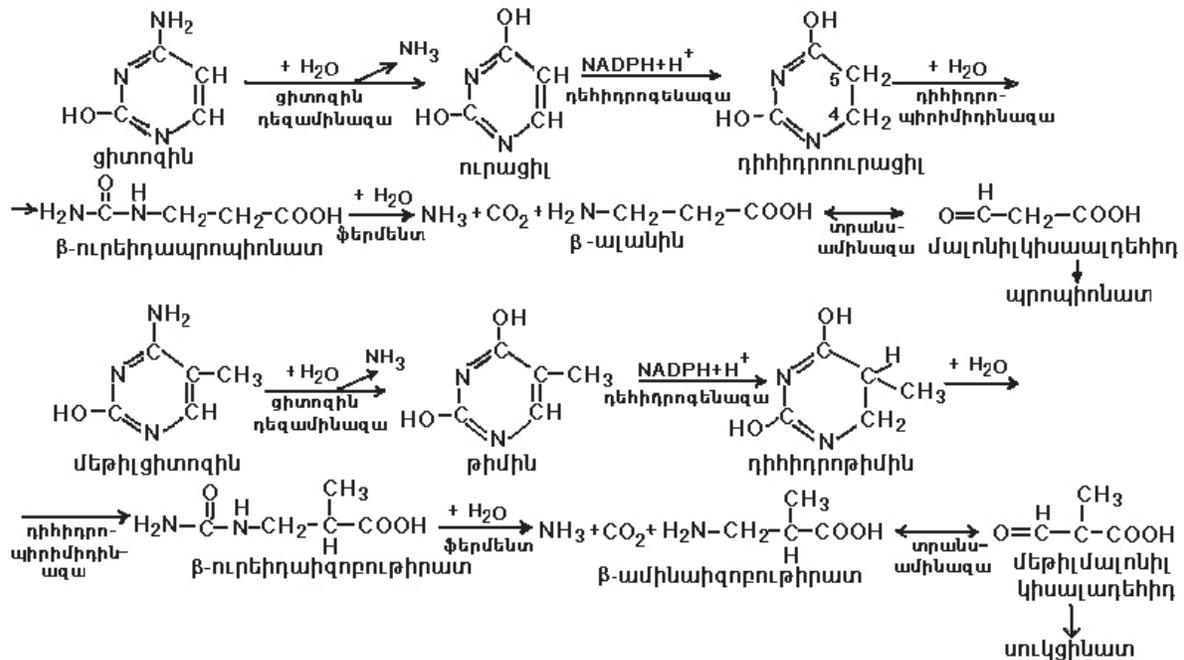
Հետագայում *դիհիդրոֆոլատռեդուկտազայի* ազդեցությամբ (կոֆերմենտը NADPH-ն է) *ԴՀՖԹ-ն վերականգնվում է ՏՀՖԹ-ի՝*
դիհիդրոֆոլատ + NADPH + H⁺ → տետրահիդրոֆոլատ + NADP⁺:

Հարցեր «ՊիրիմիդինԱՅին ՆՈՒԿԼԵՈՏԻՂՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԸ» թեմայի վերաբերյալ

1. Պիրիմիդինային նուկլեոտիդների սինթեզի ինչպիսի՞ ուղիներ են հայտնի:
2. Ի՞նչ միջանկյալ նյութեր են առաջանում UMP-ի սինթեզի ընթացքում de novo ուղիով: Ի՞նչ ֆերմենտներ են մասնակցում այդ պրոցեսին:
3. Ինչպիսի՞ պահեստային ուղիներ են հայտնի պիրիմիդինային նուկլեոտիդների կենսասինթեզում:
4. Որո՞նք են պիրիմիդինային նուկլեոտիդների սինթեզի ալոստերիկ ֆերմենտները: Դրանց կարգավորման ինչպիսի՞ մեխանիզմներ կան:
5. Ինչպե՞ս են առաջանում դեզօքսիռիբոնուկլեոտիդները: Ո՞րն է ռիբոնուկլեոտիդռեդուկտազային համակարգը:
6. Ո՞ր ֆերմենտով է կատալիզվում dUMP-ից dTMP-ի սինթեզը: Ո՞րն է մեթիլ խմբերի դոնորը dTMP-ի կառուցվածքում:

4.5. ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻՂՆԵՐԻ ԿԱՏԱՐՈՒԽՉՄԱՆ

Պիրիմիդինային նուկլեոտիդների կատարելիզմը կատարվում է հիմնականում լյարդում, որի հետևանքով առաջանում են լավ լուծելի վերջնական պրոդուկտներ՝ β-ալանին և β-ամինաիզոբութիրատ: Հիշենք, որ պուրինային նուկլեոտիդների կատարելիզմի արդյունքում առաջանում են կենսաբանական հեղուկներում վատ լուծվող միզաթթու և նատրիումի ուրատ:



Նկ.4.12. Պիրիմիդինային նուկլեոտիդների կատարելիզմը:

Պիրիմիդինային նուկլեոտիդների քայքայման սկզբնական փուլում հիդրոլիզվում է N-գլիկոզիդային կապը, և անջատվում է ֆոսֆոածխաջրատային կոմպոնենտը:

Ե՛վ ուրացիլի, և՛ ցիտոզինի, և՛ թիմինի կատարելիզմի ընթացքում պիրիմիդինային օղակի երկրորդ դիրքի ածխածնից անջատվում է CO₂: **Ցիտոզինի և ուրացիլի կատարելիզմից** որպես վերջնական պրոդուկտ առաջանում է **β-ալանին**, իսկ **թիմինի կատարելիզմից՝ β-ամինաիզոբութիրատ**: Հաստ աղիքում բակտերիալ ֆերմենտները կարող են օգտագործել β-ալանինը՝ պանտոտենաթթու սինթեզելու համար: β-ամինաիզոբութիրատի հետագա փոխանակությունը քիչ է ուսումնասիրված, սակայն խոզի երիկամնե-

րում հայտնաբերվել է ֆերմենտ, որը կատալիզում է դրա դարձելի տրանսամինացումը: β -ամինաիզոբութիրատը վերածվում է մեթիլմալոնատի կիսաալդեհիդի, այն իր հերթին՝ մեթիլմալոնիլ-CoA-ի և ապա՝ սուկցինիլ-CoA-ի, որը Կրեբսի եռկարբոնատային ցիկլի միջանկյալ միացությունն է:

4.6. ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՄԵՏԱԲՈԼԻԶՄԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ինչպես արդեն նշվեց, պիրիմիդինների կատաբոլիզմի վերջնական պրոդուկտները լավ լուծելի միացություններ են, ուստի այդ փոխանակության խանգարումները կարող են հեշտությամբ բացահայտվել կլինիկայում: ***Չիպերուրիկեմիայի դեպքում*** նկատվում է ***PRPP-ի կոնցենտրացիայի բարձրացում***, որը արագացնում է ինչպես պուրինային, այնպես էլ պիրիմիդինային նուկլեոտիդների սինթեզը: Բայց նուկլեոտիդների այդպիսի մեծ քանակները չեն համապատասխանում բջջի պահանջներին, և չօգտագործված նուկլեոտիդների զգալի մասը ենթարկվում է քայքայման: ***Պուրինային նուկլեոտիդների կատաբոլիզմի*** հետևանքով առաջանում են ***միզաթթու և ուրատներ***, իսկ ***պիրիմիդինայինների՝ β -ալանին և ամինաիզոբութիրատ***:

Խանգարումները կարող են կապված լինել նաև սինթեզի ուղիների խախտման հետ: Օրինակ՝ թիմիդիլատի առաջացումը զգալիորեն նվազում է ֆոլաթթվի և վիտամին B₁₂-ի անբավարարության դեպքում:

β -Ամինաիզոբութիրատային ացիդուրիան ժառանգական հիվանդություն է, որը հաճախ հանդիպում է ասիացիների մոտ և ժառանգվում է աուտոսոմ ռեցեսիվ հատկանիշով: Այս հիվանդության դեպքում սովորաբար արտահայտված ախտաբանական վիճակներ չեն դիտարկվում: Չինաստանի և Ճապոնիայի հետազոտված բնակչության 25%-ը արտազատում է β -ամինաիզոբութիրատի չափից ավելի քանակություններ: β -ամինաիզոբութիրատի արտազատումը մեծանում է նաև լեյկեմիայի և օրգանիզմի վրա ռենտգեն ճառագայթների ազդեցության դեպքում, որը անկասկած, բջիջների և ԴՆԹ-ի արագ դեստրուկցիայի արդյունք է:

Պիրիմիդինային փոխանակության պաթոլոգիան հիմնականում արտահայտվում է ***ժառանգական օրոտացիդուրիայի 2 տե-***

սակներով: Դրանք բնութագրվում են օրոտաթթվի գերկուտակումով և դրա՝ մեզի միջոցով գերարտազատումով: Առավել **ընդհանուր տեսակը (I-ը)**, որը բավականին հազվադեպ է, բնութագրվում է **UMP-սինթազայի ակտիվության նվազումով:** Այս պաթոլոգիայի դեպքում պիրիմիդինային նուկլեոտիդների սինթեզի de novo ուղին կանգ է առնում օրոտաթթվի առաջացման փուլում, իսկ UMP-ն, որը այդ ուղու վերջնական պրոդուկտն է, չի առաջանում: Հետևաբար de novo ուղու կարգավորումը հետադարձ կապի սկզբունքով խախտվում է: Այդպիսի խանգարումով երեխաները մտավոր թերզարգացած են և տառապում են մեգալոբլաստիկ սակավարյունությամբ: Նկատվում է նաև սիրտ-անոթային և աղեստամոքսային տրակտի անբավարարություն: Խախտվում է երեխաների իմունային համակարգը, և նրանք շատ զգայուն են դառնում վարակների նկատմամբ: Օրոտաթթվի գերարտազատումը վնասում է միզատար համակարգը, որը հիմնականում արտահայտվում է քարերի առաջացմամբ: Հարկ է նշել, որ օրոտատը տոքսիկ չէ: Այդպիսի բազմաբնույթ փոփոխությունները բացատրվում են օրգանիզմում «պիրիմիդինային քաղցով»: Ուրիդինի և ցիտիդինի ընդունումը վերականգնում է **նորմալ աճը, կանխում սակավարյունությունը և քչացնում օրոտաթթվի արտազատումը:** Պահեստային ուղիով դրանք վերածվում են UMP-ի և CMP-ի: Դա նախ՝ լրացնում է պիրիմիդինների պահանջը և երկրորդ՝ արգելակում է ԿԱԴ-ֆերմենտը և օրոտաթթվի գերարտադրությունը:

Ժառանգական օրոտացիդուրիայի մյուս տեսակը (II-ը), պայմանավորված է **UMP-սինթազայի միայն OMP-դերկարբօքսիլազային ակտիվության անբավարարությամբ:** Այն դեպքում, երբ I տեսակով հիվանդների շրջանում հիմնականում արտազատվում է օրոտաթթու, հիվանդության II տեսակով տառապողների շրջանում հիմնականում արտազատվում է օրոտիդատ (OMP) և քիչ քանակությամբ օրոտաթթու: Կլինիկական արտահայտումները և հիվանդության բուժման ձևերը նման են օրոտացիդուրիայի I տեսակին: Այս դիտարկումները վկայում են այն մասին, որ նշված ֆերմենտների ակտիվության կարգավորմանը մասնակցում են մեկ կամ ավելի վերջնական պրոդուկտներ: Ըստ երևույթին, տեղի է ունենում ամենաքիչը 2 ֆերմենտների կոորդինացված ընկճում:

Պուրինային և պիրիմիդինային նուկլեոտիդների փոխանակությունները սերտորեն կապված են միմյանց հետ: Այսպես նկարագրված է օրոտաթթվի, ուրացիլի և ուրիդինի բարձր արտա-

գատումն օրնիտինտրանսկարբամոհիլազայի անբավարարության դեպքում: Այս ֆերմենտը լուկալիզացված է լյարդի միտոքոնդրիումներում և պատասխանատու է միզաթթվի սինթեզի սկզբնական փուլերի համար: Օրնիտինտրանսկարբամոհիլազայի անբավարարություն ունեցող հիվանդների **լյարդի միտոքոնդրիումներում կուտակվում է կարբամոհիլֆոսֆատ**: Վերջինս տեղափոխվում է ցիտոզոլ, որտեղ օգտագործվում է պիրիմիդինային նուկլեոտիդների de novo սինթեզում: **Օրոտաթթվի գերարտադրությունը** հանգեցնում է **օրոտային ացիդուրիայի**, որը տվյալ դեպքում միջին ծանրության է՝ առանց բյուրեղների առաջացման, սակայն ծանրանում է ազոտ պարունակող միացություններով հարուստ սննդամթերք ընդունելիս:

Որոշ դեղամիջոցների կիրառումը ևս ուղեկցվում է օրոտային ացիդուրիայով: Զսանտինօքսիդազայի ինհիբիտոր ալլոպուրինոլը, որի ազդեցության մեխանիզմը քննարկվել է պոդագրայի բուժման դեպքում, կարող է միանալ PRPP-ին օրոտատ ֆոսֆոռիբոզիլ տրանսֆերազայի միջոցով՝ դրանով իսկ մրցակցորեն արգելակելով օրոտաթթվի ֆոսֆոռիբոզիլացումը: Ավելին՝ առաջացած արտասովոր նուկլեոտիդը արգելակում է OMP-դեկարբօքսիլազան, որն ուղեկցվում է օրոտային ացիդուրիայով և օրնիտինուրիայով:

Ռեյի համախտանիշ: Այս դեպքում նկատվում է **երկրորդային օրոտային ացիդուրիա**. խախտվում է կարբամոհիլֆոսֆատի յուրացումը լյարդում: Այսպիսի օրոտային ացիդուրիան նման է օրնիտինտրանսկարբամոհիլազայի ժառանգական անբավարարությանը:

4.7. ՀԱԿԱՌՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ՇԱՏ ՊՐԵՊԱՐԱՏՆԵՐ ԱԶԴՈՒՄ ԵՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Տոքսիկ դեղամիջոցների որոնումը, որոնք ընտրողաբար են ազդում ուռուցքային բջիջների վրա, շատ բարդ խնդիր է, քանի որ ուռուցքային բջիջները կենսաքիմիական ցուցանիշներով չեն տարբերվում այն բջիջներից, որոնցից առաջանում են: Այսպիսով, այն նյութերը, որոնք թունավոր են ուռուցքային բջիջների համար, նույնանման թունավոր են նաև նորմալ բջիջների համար: Սակայն ուռուցքային բջիջներն օժտված են ավելի մեծ միտոտիկ ակտիվությամբ, քան նորմալ բջիջները, հետևաբար առավելապես պայմա-

նավորված են ԴՆԹ-ի սինթեզի արագությամբ: Հաշվի առնելով այդ հանգամանքը՝ մշակվել է դեղամիջոցների մի ամբողջ շարք, որոնք նուկլեոտիդների կենսասինթեզի անտագոնիստներ են:

Գլուտամինի անտագոնիստները, օրինակ, **ազասերինը** (Streptomyces-ից անջատված անտիբիոտիկ է) և **6-դիազո-5-օքսո-2-ամինահեքսանաթթուն**, արգելակում են պուրինների և պիրիմիդինների սինթեզի այն փուլերը, որոնցում մասնակցում է գլուտամինը, մասնավորապես այն ռեակցիաները, որտեղ տեղի է ունենում **գլուտամինի ամիդային ազոտի** տեղափոխվում: Այսպիսով, այս միացությունները խոչընդոտում են 5-ֆոսֆոռիբոզիլ-1-ամինի, ինչպես նաև ֆորմիլգլիցինամիդինռիբոզիլ-5-ֆոսֆատի առաջացումը, այսինքն՝ խանգարվում է N3-ի և N9-ի մուտքը պուրինային օղակ: Նշված նյութերի ազդեցությամբ արգելակվում է նաև IMP-ի վերածումը GMP-ի և UTP-ի վերածումը CTP-ի:

Որպես հակաուռուցքային միջոցներ՝ հաջողությամբ կիրառվում են ազոտային հիմքերի կամ նուկլեոտիդների կառուցվածքային անալոգները: Վերջիններս նուկլեոտիդների ինչպես փոխանակության առանձին ռեակցիաների ինհիբիտորներ են, այնպես էլ անմիջականորեն միանում են ԴՆԹ-ին կամ ՌՆԹ-ին: Այդ դասի դեղամիջոցների ներկայացուցիչն է **5-ֆտորուրացիլը՝ ուրացիլի կառուցվածքային անալոգը**, որը կլինիկայում լայնորեն կիրառվող հակաուռուցքային պատրաստուկ է: Օրգանիզմում այս միացությունը ֆերմենտատիվ ճանապարհով վերածվում է ֆտորդեզօքսիուրիդինմոնոֆոսֆատի, որը dUMP-ի կառուցվածքային անալոգն է և անդարձելի կերպով արգելակում է թիմիդիլատ սինթազա ֆերմենտը: Բացի դրանից, ֆտորուրացիլը ուրացիլի փոխարեն կարող է մտնել ՌՆԹ-ի կազմի մեջ: Պարզվել է, որ այս դեպքում ֆտորուրացիլը ուռուցքային բջիջների հանդեպ ցուցաբերում է ավելի քայքայիչ ազդեցություն, քան նորմալ բջիջներում, իսկ թիմիդիլատ սինթազայի արգելակումը հավասարապես արտահայտվում է և՛ նորմալ, և՛ ուռուցքային բջիջներում:

Հակաուռուցքային պատրաստուկների հաջորդ խումբը՝ **անտիֆոլատներն են**: Դրանց ներկայացուցիչներն են **մետոտրեքատը և ամինապտերինը**: Այս պատրաստուկները մրցակցորեն արգելակում են **դիհիդրոֆոլատ ռեդուկտազան**, որը կատալիզում է **տետրահիդրոֆոլատի առաջացումը դիհիդրոֆոլատից**: Այս խմբի

հակաուռուցքային պատրաստուկների թիրախն է թիմիդիլատ սինթազան, քանի որ դիհիդրոֆոլատ ռեդուկտազայի արգելակումը զրկում է թիմիդիլատ սինթազային իր սուբստրատից՝ N₅N₁₀-մեթիլենտետրահիդրոֆոլատից, որը մեթիլ խմբի դոնոր է: Արդյունքում խախտվում է dTMP-ի առաջացումը և դրա հետ կապված ԴՆԹ-ի սինթեզը:

Հարցեր «ՊԻՐԻՄԻՆԻԿԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ԿԱՏԱԲՈԼԻԶՄԸ, ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՀԱԿԱՌՈՒՄՔԱՅԻՆ ՊՐԵՊԱՐԱՏՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ» թեմաների վերաբերյալ

1. Որո՞նք են ուրացիլի քայքայման վերջնական արգասիքները:
2. Որո՞նք են ցիտոզիլի քայքայման վերջնական արգասիքները:
3. Որո՞նք են թիմինի քայքայման վերջնական արգասիքները:
4. Ո՞րն է ժառանգական օրատացիդուրիա I-ի պատճառը:
5. Ո՞րն է ժառանգական օրատացիդուրիա II -ի պատճառը:
6. Ի՞նչ է նկատվում Ռեյի համախտանիշի դեպքում:
7. Որո՞նք են հակաուռուցքային պատրաստուկների ազդեցության սկզբունքները:

**ԹԵՍՏԵՐ «ՊՈՒՐԻՆԱՅԻՆ ԵՎ ՊԻՐԻՄԻՂԻՆԱՅԻՆ
ՆՈՒԿԼԵՈՏԻՂՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՈՒՆԸ» ԲԱԺՆԻՑ**

1. Ցիտոպլազմայում գործող կարբամոիլֆոսֆատ սինթետազան՝

- ա) արգելակվում է ուրիդինմոնոֆոսֆատով
- բ) ակտիվանում է ացետիլգլուտամատով
- գ) մասնակցում է միզանյութի սինթեզին
- դ) հայտնաբերված չէ լյարդում
- ե) մասնակցում է պուրինների կենսասինթեզին

2. Պիրիմիդային օղակում ազոտի երկու ատոմներն առաջանում են՝

- ա) գլուտամատից և կարբամոիլֆոսֆատից
- բ) գլուտամատից և ասպարտատից
- գ) գլուտամատից և գլուտամինից
- դ) գլուտամինից և կարբամոիլֆոսֆատից
- ե) ասպարտատից և կարբամոիլֆոսֆատից

3. Ո՞ր պնդումը ճիշտ Չէ քսանտինի վերաբերյալ.

- ա) այն գուանինի անմիջական նախորդն է
- բ) քսանտինօքսիդազայի սուբստրատն է
- գ) քսանտինօքսիդազայի ազդեցության պրոդուկտն է
- դ) օքսիդանալով՝ վերածվում է միզաթթվի
- ե) հիպոքսանտինի օքսիդացման պրոդուկտն է

4. Պիրիմիդինային նուկլեոտիդների սինթեզի արգելակումը հետադարձ կապի մեխանիզմով ՉԻ ԿԱՐՈՂ կատարվել՝

- ա) կարբամոիլֆոսֆատ սինթետազայի մակարդակով
- բ) ասպարատ տրանսկարբամոիլազայի մակարդակով
- գ) CTP-ով
- դ) UMP-ով
- ե) dTTP-ով

5. Պուրինային նուկլեոտիդների սինթեզը ո՞ր միացությամբ ՉԻ ԿԱՐՈՂ արգելակվել.

- ա) GMP-ից
- բ) UMP-ից
- գ) AMP-ից
- դ) IMP-ից

6. Ստորև թվարկված միացություններից ո՞րն է ազոտի ատոմների դոնոր և՛ պուրինային, և՛ պիրիմիդային օղակների սինթեզի համար.

- ա) ասպարտատը
- բ) կարբամոիլֆոսֆատը

- գ) ածխածնի երկօքսիդը
- դ) գլուտամատը
- ե) PRPP-ը

7. Ո՞ր պնդումներն են ճիշտ պիրիմիդինային նուկլեոտիդների սինթեզի վերաբերյալ.

- 1. սկզբում սինթեզվում է պիրիմիդինային օղակը, հետո այն միանում է PRPP-ին
- 2. սկզբում սինթեզվում է PRPP-ը, հետո դրա վրա հավաքվում է պիրիմիդինային օղակը
- 3. սինթեզը սկսվում է միտոքոնդրիումներում
- 4. սինթեզը սկսվում է ցիտոպլազմայում

- ա) 1.3
- բ) 2.4
- գ) 1.4
- դ) 2.3

8. Կարբամոիլֆոսֆատ սինթետազան կարգավորվում է՝

- ա) հետադարձ կապի սկզբունքով
- բ) մասնակի պրոտեոլիզով
- գ) կովալենտ մոդիֆիկացիայի եղանակով
- դ) դենատուրացիայով

9. Ասպարտատ կարբամոիլտրանսֆերազան ՉԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՎՈՒՄ՝

- ա) ռետրոարգելակումով
- բ) ATP-ով
- գ) CTP-ով
- դ) PRPP-ով

10. Դասավորել պիրիմիդինային սինթեզի միջանկյալ նյութերը ըստ հերթականության՝

- 1. օրոտատ
- 2. UMP
- 3. դիհիդրօրոտատ
- 4. կարբամոիլասպարտատ
- 5. OMP

- ա) 4.5.3.2.1 բ) 4.3.1.5.2 գ) 3.1.5.4.2 դ) 5.1.2.4.3

11. Ռիբոնուկլեոտիդեդուկտազան կազմված է՝

- ա) թիոռեդօքսինից
- բ) NADPH-ից
- գ) FAD-ից
- դ) FMN-ից

12. Ո՞ր պնդումն է ՍևԱԼ ռիբոնուկլեոտիդռեդուկտազայի վերաբերյալ՝

- ա) կատալիզում է ռիբոզի առաջացումը
- բ) դրա կազմի մեջ մտնում է թիոռեդոքսինռեդուկտազան
- գ) ալոստերիկ ֆերմենտ է
- դ) արգելակվում է dATP-ով

13. Ո՞ր եղանակով է dTMP-ն առաջանում dUMP-ից.

- ա) կարբոքսիլացման
- բ) դեկարբոքսիլացման
- գ) մեթիլացման
- դ) դեզամինացման

14. dUMP-ից dTMP-ի առաջացման համար անհրաժեշտ է՝

- ա) $N_5-CH_3-FH_4$
- բ) N_{10} -ֆորմիլ- FH_4
- գ) N_5-N_{10} -մեթենիլ- FH_4
- դ) N_5-N_{10} -մեթիլեն- FH_4

15. Ի՞նչ ՉԻ ԱՌԱՋԱՆՈՒՄ թիմինի կատաբոլիզմի դեպքում՝

- ա) β -ալանին
- բ) CO_2
- գ) NH_3
- դ) β -ամինաբուրսիրատ

16. Ադենոզինդեզամինազայի անբավարարության դեպքում՝

- 1. նվազում է β -լիմֆոցիտների քանակը
- 2. նվազում է T-լիմֆոցիտների քանակը
- 3. առաջանում է իմունադեֆիցիտ
- 4. խախտվում է ԴՆԹ-ի սինթեզը

- ա) 1.2 բ) 1.2.3 գ) 1.2.3.4 դ) 2.3.4

17. Սեռի հետ շղթայակցված, ռեցեսիվ հատկանիշով փոխանցվող Լեշ-Նիհանի սինդրոմով հիվանդների շրջանում ՉԻ ՆԿԱՏՎՈՒՄ՝

- ա) պոդագրա
- բ) մտավոր հետամնացություն
- գ) հիպոքսանտինի մակարդակի իջեցում
- դ) արյան շիճուկում միզաթթվի ավելացում
- ե) ֆոսֆոռիբոզիլպիրոֆոսֆատի մակարդակի բարձրացում

18. Ընտրել պուրինային նուկլեոտիդների սինթեզի ուղիները՝

- 1. պահեստային
- 2. կոդմային
- 3. de novo
- 4. դեզամինացման

ա) 3.4

բ) 1.3

գ) 2.3

դ) 1.2

19.Պիրիմիդինային հիմքերի կատաբոլիզմի վերջնական արգասիքներն են՝

1. միզաթթուն

2. բետա-ալանինը

3. NH_3 -ը և CO_2 -ը

4. գլիօքսալաթթուն

5. դիհիդրոթիմինը

ա)2.3

բ)1.3

գ)4.5

դ)1.2

20.Կարբամոլիֆոսֆատ սինթետազա II-ը՝

1. որպես ազոտի դոնոր օգտագործում է գլուտամինը

2. լոկալիզացված է ցիտոզոլում

3. լոկալիզացված է միտոքոնդրիումներում

4. միզանյութի սինթեզի ֆերմենտ է

5. պիրիմիդինային հիմքերի սինթեզի ֆերմենտ է

ա) 2.3.5

բ) 1.2.5

գ) 2.4.5

դ) 1.4

Պատասխաններ՝

1.ա), 2.ե), 3.ա), 4.ե), 5.բ), 6.ա), 7.գ), 8.ա), 9.դ), 10.բ), 11.դ), 12.ա), 13.գ), 14.դ), 15.ա), 16.գ), 17.գ), 18.բ), 19.ա), 20.բ):

**Իրավիճակային խնդիրներ «ՊՈՐԻՆԱՅԻՆ ԵՎ
ՊԻՐԻՍԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ»
բաժնի վերաբերյալ**

1. 58 տարեկան տղամարդը գիշերը անսպասելի արթնանում է աչթաթի սուր ցավերից: Վնասված հողը ուռած է, կարմրած և շատ տաք: Յետազոտությունների արդյունքում պարզվեց, որ արյան մեջ միզաթթվի քանակը 11մգ/դլ է: Այս տվյալները ո՞ր հիվանդության մասին են վկայում՝

- ա)Լեշ-Նիհանի **բ)պոդագրայի**
գ)Ռեյի սինդրոմի դ)իմունադեֆիցիտի

2. 2 տարեկան երեխան, որը տառապում է մտավոր հետամնացությամբ, շատ ագրեսիվ է ինչպես ուրիշների, այնպես էլ իր նկատմամբ: Նա անընդհատ կծում է սեփական մատները, ձեռքերը և շրթունքները: Ի՞նչ հիվանդությամբ է տառապում այդ երեխան՝

- ա)**Լեշ-Նիհանի հիվանդությամբ** բ)Ռեյի համախտանիշով
գ)ՖոնՅիրկեի հիվանդությամբ դ)իմունադեֆիցիտով

3. Առավոտյան արթնանալուց անմիջապես հետո երեխան ուշագնաց է լինում: Նրան տեղափոխում են հիվանդանոց և հետազոտությունների արդյունքում պարզվում է, որ նրա օրգանիզմում միզաթթվի, տրիգլիցերիդների և լակտատի քանակը նորմայից բարձր է, ընդհակառակը, գլյուկոզի քանակը ցածր է գլյուկոզ-6-ֆոսֆատազա ֆերմենտի անբավարարության պատճառով: Ի՞նչ հիվանդությամբ է տառապում երեխան՝

- ա)իմունադեֆիցիտով բ)Լեշ-Նիհանի հիվանդությամբ
գ)ՖոնՅիրկեի հիվանդությամբ դ)Ռեյի համախտանիշով

4. Երեխան տառապում է թուլամտությամբ և մեգալոբլաստիկ անեմիայով: Նա շատ հաճախ հիվանդանում է գրիպով: Նա ունի նաև երիկամային անբավարարություն, որը բացատրվում է օրոտատի և դրա բյուրեղների կուտակումներով: Ի՞նչ հիվանդությամբ է տառապում երեխան՝

- ա)իմունադեֆիցիտով բ)B₁₂-ի դեֆիցիտով
գ)պոդագրայով **դ)ժառանգական օրոտազիդոլիայով**

5. Պոդագրայով հիվանդի դեպքում համապատասխան բուժում անցկացնելու ընթացքում առաջացավ օրոտային ազիդուրիա և օրնիտինուրիա: Ո՞րն է դրա պատճառը՝

- 1.բուժումը ալոպուրինոլով
- 2.ալոպուրինոլի միացումը PRPP-ին
- 3.OMP-դեկարբօքսիլազայի արգելակումը
- 4.գլյուկոզ-6-ֆոսֆատազայի անբավարարությունը

- ա)1.2.3** բ)3.4 գ)2.3.4 դ)2.3

ԳԼՈՒԽ 5

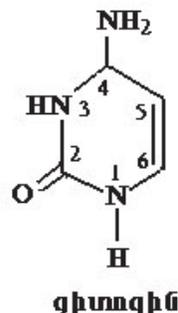
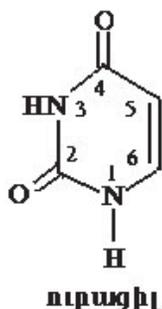
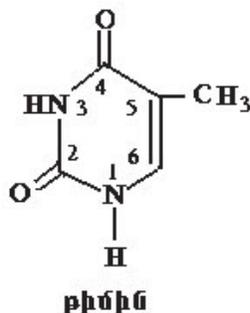
ՄԱՏՐԻՑԱՅԻՆ ԿԵՆՍԱՍԻՆՔԵՉՆԵՐ՝ ՌԵՊԼԻԿԱՑԻԱ, ՏՐԱՆՍԿՐԻՊՑԻԱ, ՏՐԱՆՍԼՅԱՑԻԱ

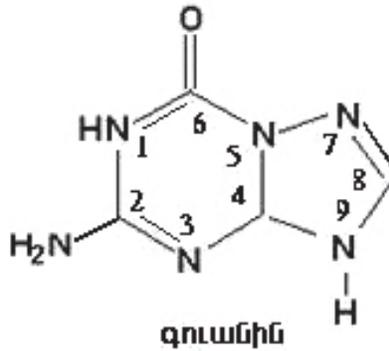
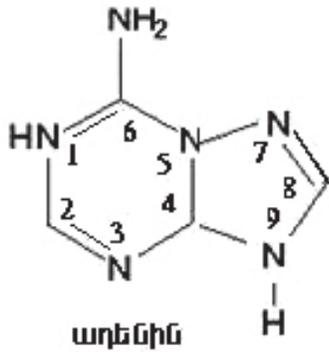
5.1. ՆՈՒԿԼԵԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐ ԵՎ ՆՈՒԿԼԵՈՊՐՈՏԵԻՆՆԵՐ

Չարց-խնդիր.

Որոշ անտիբիոտիկներ և բակտերիասպան այլ դեղամիջոցներ ընկճում են միկրոօրգանիզմների ռեպլիկացիան, տրանսկրիպցիան և տրանսլյացիան, սակայն չեն ազդում մարդու բջիջներում կատարվող նույն պրոցեսների վրա: Ինչո՞վ է պայմանավորված նման ընտրողական ազդեցությունը, որի շնորհիվ դրանք կարելի է կիրառել ինֆեկցիաները բուժելու նպատակով: Ինչո՞ւ բարձր դեղաչափերով այդ դեղամիջոցները հաճախ վնասակար են միտոքոնդրիումների համար:

Նուկլեոպրոտեինների բաղադրության մեջ, բացի սպիտակուցային բաղադրիչից, մտնում են նուկլեինաթթուներ կամ պուլինուկլեոտիդներ: Դրանք կարող են լինել կա՛մ *ռիբոնուկլեինաթթուներ (ՌՆԹ)*, կա՛մ *դեզօքսիռիբոնուկլեինաթթուներ (ԴՆԹ):* Նուկլեինաթթուները պուլիմերներ են, որոնց մոնոմերները նուկլեոտիդներն են: Նուկլեոտիդները կազմված են *ազոտային հիմքից, պենտոզից և ֆոսֆորական թթվի մնացորդներից:* Ազոտային հիմքը և պենտոզը միասին կոչվում են *նուկլեոզիդ:* Չայտնի է երկու տեսակի ազոտային հիմքեր՝ *պուրինային և պիրիմիդինային:* Պուրինայիններից հայտնի են ադենինը (A) և գուանինը (G), պիրիմիդինայիններից՝ ուրացիլը (U), ցիտոզինը (C) և թիմինը (T):

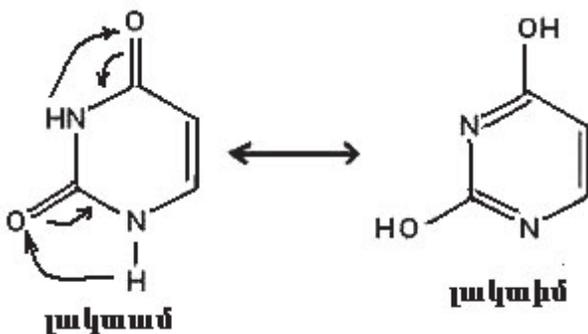




ԴՆԹ-ի բաղադրության մեջ մտնում են **A,G,T,C**, իսկ ՌՆԹ-ի բաղադրության մեջ՝ **A,G,C,U**: Ազոտային հիմքերը կարող են դրսևորվել երկու տառատոմեր ձևերով՝ **լակտամ (կետո) և լակտիմ (ենոլ)**: Նուկլեոզիդների բաղադրության մեջ դրանք դրսևորվում են լակտամային ձևով:

Հանդիպում են նաև միևնույն ազոտային հիմքեր, որոնց տոկոսային պարունակությունն աննշան է:

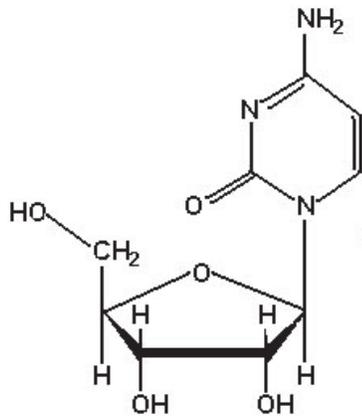
Միևնույն հիմքերը հանդիպում են ինչպես ԴՆԹ-ի, այնպես



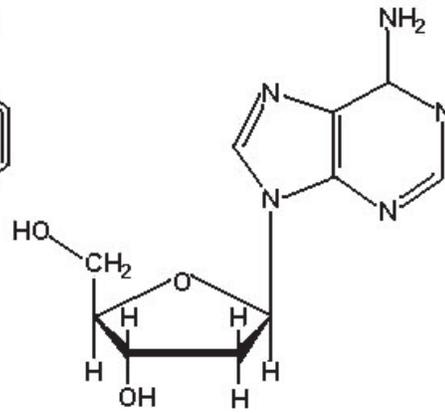
ել ՌՆԹ-ի բաղադրության մեջ: Դրանք ունեն կարևոր ֆիզիոլոգիական նշանակություն, հատկապես իՌՆԹ-ի և փՌՆԹ-ի համար, քանի որ պաշտպանում են դրա մոլեկուլը հիդրոլիտիկ ֆերմենտների ազդեցությունից:

Ազոտային հիմքերը նուկլեինաթթուների կազմում միանում են պենտոզին: Որպես պենտոզ՝ հանդես է գալիս կա՛մ ռիբոզը (ՌՆԹ-ում), կա՛մ դեօքսիռիբոզը (ԴՆԹ-ում): Պենտոզը միանում է պիրիմիդինային հիմքերին **1-1'-N-գլիկոզիդային**, իսկ պուրինային հիմքերին՝ **9-1'-N-գլիկոզիդային կապով**: Այդ կապերը ունեն **β-կոնֆիգուրացիա**:

Ազոտային հիմքի և պենտոզի միացությունը կոչվում է **նուկլեոզիդ**: Եթե այդ պենտոզը ռիբոզն է, ապա միացությունները համապատասխանաբար անվանում են **ադենոզին, գուանոզին, ցիտիդին, ուրիդին**: Եթե **պենտոզը դեօքսիռիբոզն է**, ապա համապատասխան **նուկլեոզիդներն** անվանում են **դեօքսիադենոզին, դեօքսիգուանոզին, դեօքսիցիտիդին և դեօքսիթիմիդին**:

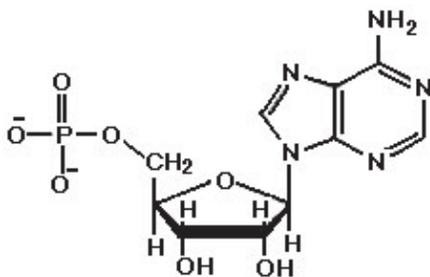


ցիտիլին



դեզօքսիադենոզին

Պենտոզը 5' կապով միանում է ֆոսֆորական թթվի մնացորդներին: **Նուկլեոզիդի** միացությունը **ֆոսֆորական թթվի** հետ կոչվում է **մոնոնուկլեոտիդ**:



ադենոզինմոնոֆոսֆատ (AMP)

Ֆոսֆորական թթվի ևս մեկ մնացորդի միացումից առաջանում են նուկլեոտիդիֆոսֆատները:

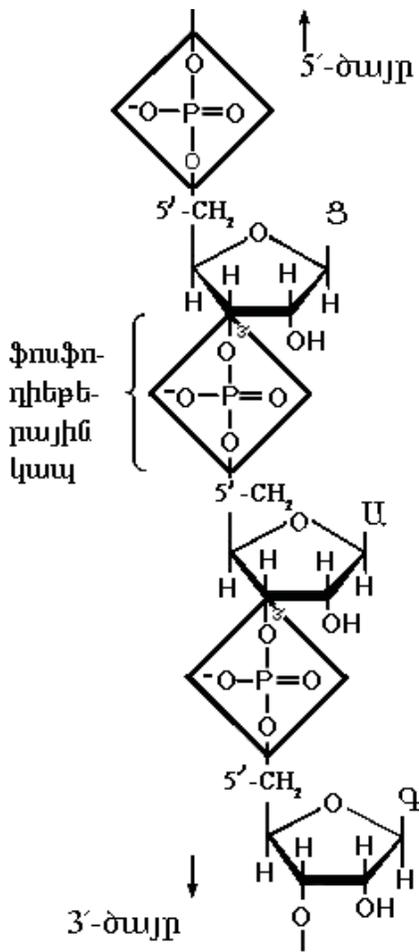
Նուկլեոտիդտրիֆոսֆատներն առաջանում են ֆոսֆորական թթվի երրորդ մնացորդի միացումից:

Նուկլեոտիդտրիֆոսֆատներն առաջանում են ֆոսֆորական թթվի երրորդ մնացորդի միացումից:

ԴՆԹ-ն էուկարիոտների դեպքում հիմնականում **կորիզում է, միտոքոնդրիումներում** հանդիպում է միայն **1-3%-ը**:

ԴՆԹ-ի քանակը հաստատուն է: ՌՆԹ-ի քանակը տատանվում է՝ պայմանավորված բջջի ֆունկցիոնալ վիճակով: ՌՆԹ-ն հարաբերականորեն հավասարաչափ է բաշխված բջջում. **11%-ը կորիզում է, 15%-ը՝ միտոքոնդրիումներում, 50%-ը՝ ռիբոսոմներում, 24%-ը՝ ցիտոպլազմայում:**

Նուկլեինաթթուներն ունեն **առաջնային, երկրորդային և երրորդային կառուցվածքներ**: Նուկլեինաթթուների առաջնային կառուցվածքը մոնոնուկլեոտիդների դասավորման գծային հաջորդականությունն է ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի պոլինուկլեոտիդային շղթայում: Այն կայունացվում է **3'-5'-ֆոսֆոդիէթերային կապերով (տե՛ս նկ. 5. 1):**



Նկ.5.1. Պոլինուկլեոտիդային շղթայի առաջացումը ֆոսֆոդիեթերային կապերի միջոցով:

Ներկայումս հայտնի են շատ փ-ԴՆԹ-ների առաջնային կառուցվածքները: Հայտնի է, որ դրանք բոլորը 5'-ծայրի վրա ունեն GMP-ի մնացորդներ, իսկ 3'-ծայրում առկա է CCA հաջորդականությունը: ԴՆԹ-ի կառուցվածքը ենթարկվում է Չարգաֆի կանոններին.

1. Ադենինի պարունակությունը հավասար է թիմինի, իսկ գուանինի պարունակությունը՝ ցիտոզինի պարունակությանը՝ $A=T$, $G=C$ կամ $A/T=1$, $G/C=1$:

2. Պուրինային նուկլեոտիդների գումարը հավասար է պիրիմիդինային նուկլեոտիդների գումարին՝ $A+G=T+C$ $A+G/T+C=1$:

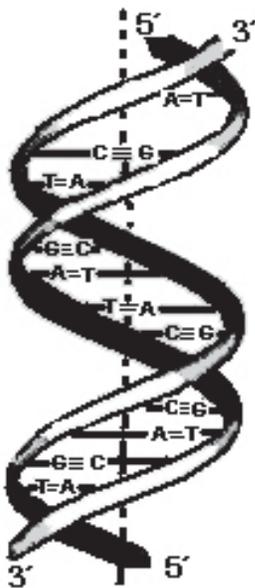
3. $A+C=T+G$ $A+C/T+G=1$

4. $A+T \neq G+C$ $G+C/A+T \neq 1$

Վերջին հարաբերությունը ($G+C/A+T$) կոչվում է սպեցիֆիկության գործակից և ինֆորմացիա է տալիս ԴՆԹ-ի տիպի մասին: Կենդանիների դեպքում այդ գործակիցը մեկից փոքր է, այսինքն՝

ԴՆԹ-ն պատկանում է AT տիպին. Սնկերի, վիրուսների սպեցիֆիկության գործակիցը մեծ է:

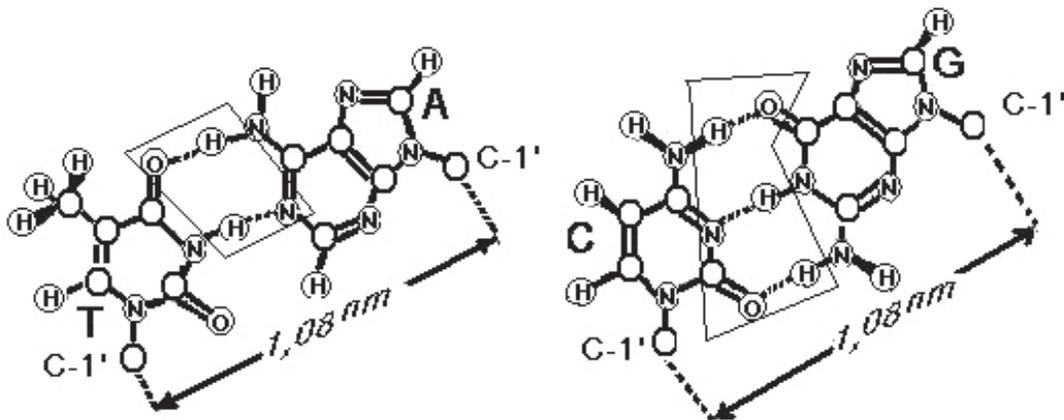
ԴՆԹ-ի երկրորդային կառուցվածքը երկշղթա է՝ աջ պտտվող պարույր, որում ազոտային հիմքերը մուլեկուլի ներսում են, իսկ պենտոզային և ֆոսֆորական խմբերը՝ արտաքին մասում: ԴՆԹ-ի այդպիսի մոդելն առաջարկվել է 1953թ. Ուոթսոնի և Կրիկի կողմից: Հետագայում այն հաստատվեց ռենտգեն-կառուցվածքային անալիզի միջոցով:



Համաձայն այդ մոդելի՝ ԴՆԹ-ի պարույրը ձևավորվում է երկու շղթաների միջև առաջացած ջրածնական կապերի շնորհիվ, որոնք առաջանում են ազոտային հիմքերի միջև (տե՛ս նկ.5.2): Ջրածնական կապերի առաջացմանը մի կողմից մասնակցում է պուրինը, իսկ մյուս կողմից՝ պիրիմիդինը: Յուրաքանչյուր պուրինուկլեոտիդային շղթայի ներսում ազոտային հիմքերը դասավորվում են սյունակներով և հետո միանում միմյանց հիդրոֆոբ կապերով:

Նկ.5.2. ԴՆԹ-ի երկրորդային կառուցվածքը:

Ադենինը առաջացնում է **երկու ջրածնական կապ թիմինի հետ**, իսկ **գուանինը ցիտոզինի հետ՝ երեք կապ**: Այդպիսի հիմքերը կոչվում են **կոմպլեմենտար** (տե՛ս նկ.5.3):

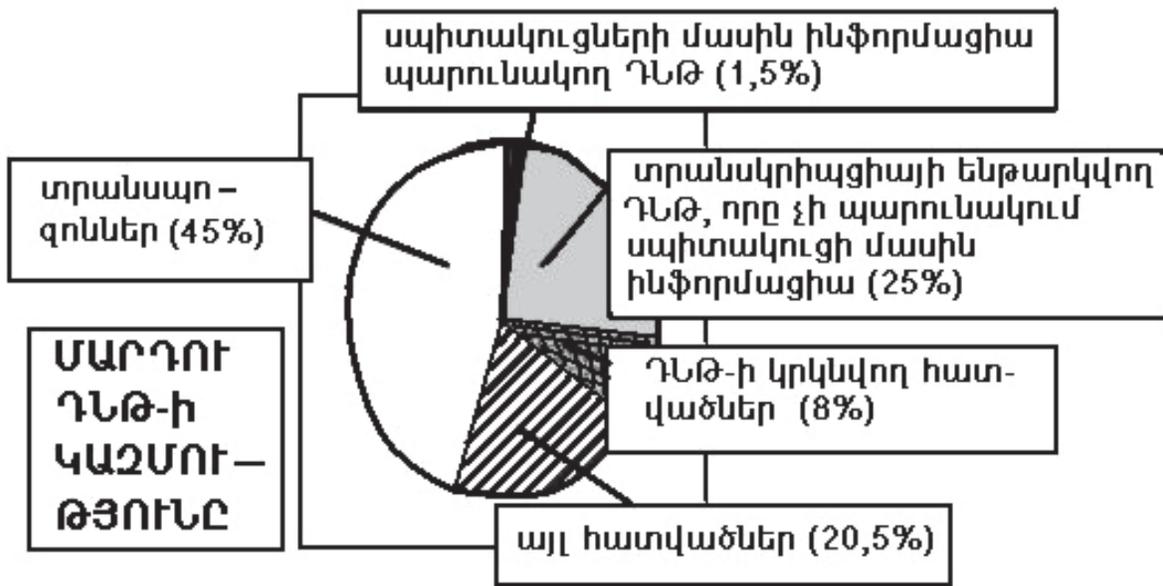


Նկ.5.3. Ազոտային հիմքերի կոմպլեմենտարության հատկությունը:

ԴՆԹ-ի շղթաները նույնպես **կոմպլեմենտար են**: Դրանք հակազուգահեռ են, այսինքն՝ **մի շղթան ունի 3'-5', իսկ մյուսը՝ 5'-3' ուղղվածություն**: Դա կարևոր կենսաբանական նշանակություն ունի ռեպլիկացիայի և տրանսկրիպցիայի դեպքում:

ԴՆԹ-ի մոլեկուլում տարբերում են «պարույրի քայլ» հասկացությունը: Այն հավասար է 3,4 նմ-ի (կամ 34 A⁰-ի), որի մեջ տեղավորվում է տասը նուկլեոտիդային զույգ: Մեկ նուկլեոտիդային զույգը 0,34 նմ է: Ամբողջ մոլեկուլի տրամագիծը հավասար է 1,8-2 նմ:

ԴՆԹ-ի երկարությունը պայմանավորված է կենդանի օրգանիզմի տեսակով: Այսպես՝ մարդու ամենամեծ ԴՆԹ-ի երկարությունը 8 սմ է: ԴՆԹ-ում մեկ ամինաթթվին համապատասխանում է երեք նուկլեոտիդների հաջորդականություն: **ԴՆԹ-ի այն հատվածը, որը կրում է ինֆորմացիա ՌՆԹ-ի առաջնային կառուցվածքի մասին կոչվում է կառուցվածքային գեն**: **Գենի կազմում կան ինֆորմացիա կրող (էկզոններ) և չկրող (ինտրոններ) հատվածներ**:

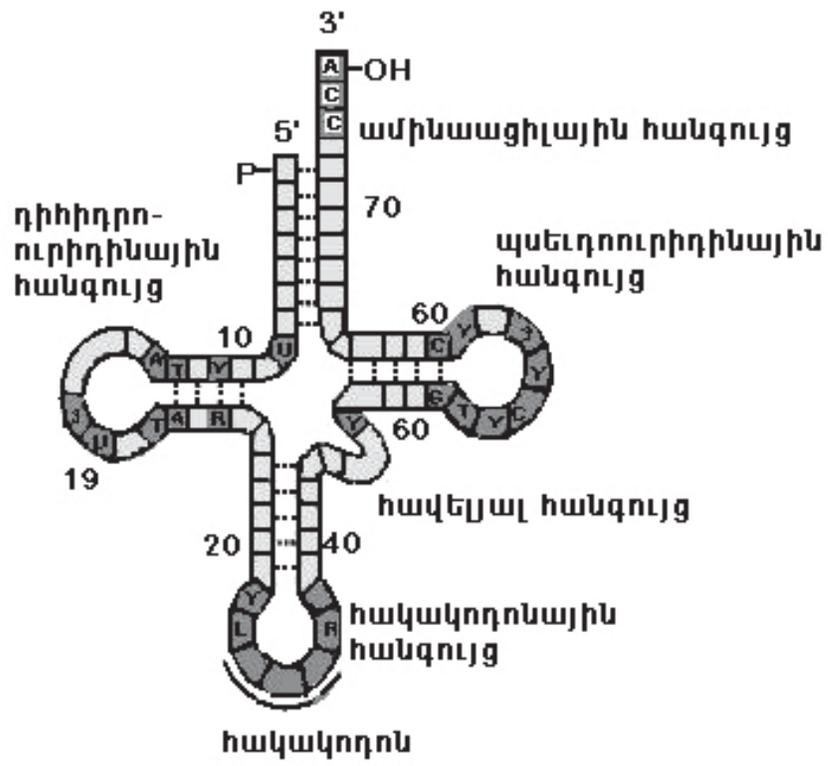


Նկ.5.4. Մարդու ԴՆԹ-ի տոկոսային կազմությունը:

Մարդու ԴՆԹ-ի առաջնային կառուցվածքը արդեն բացահայտված է: 1991-2003 թվականներին բազմաթիվ գիտնականներից կազմված միջազգային հետազոտական խումբը բացահայտեց մարդու գենոմի կառուցվածքը՝ ԴՆԹ-ի ողջ նուկլեոտիդային հաջորդականությունը: Ներկայումս մոլեկուլյար կենսաբանների խնդիրն է բացահայտել, թե որ գենին ԴՆԹ-ի որ հատվածն է համապատասխանում: Մինչև այժմ անգամ հաս-

տատված չէ, թե որքան գեն է պարունակում մարդու գենոմը: Նախնական հաշվարկները ցույց էին տալիս, որ ՌՆԹ-ն կարող է պարունակել 300.000 գեն: Սակայն հետագայում պարզվեց, որ գեների քանակը շատ ավելի քիչ է: Մինչև վերջերս ենթադրվում էր, որ գեների քանակը հասնում է 100.000, իսկ ժամանակակից տվյալները վկայում են, որ իրականում մարդու գենոմը պարունակում է 20.000-30.000 գեն:

ՌՆԹ-ն լինում է մի քանի տեսակի՝ **ինֆորմացիոն (իՌՆԹ) կամ մՌՆԹ, ռիբոսոմալ (ռՌՆԹ), փոխադրիչ (փՌՆԹ կամ տՌՆԹ)**: Դրանցից յուրաքանչյուրը սպիտակուցի սինթեզի ժամանակ կատարում է որոշակի ֆունկցիա (գործառույթ): Փոխադրիչ ՌՆԹ-ն կազմում է բջջային ՌՆԹ-ի 10-20%-ը: Դրանք համեմատաբար փոքր մոլեկուլներ են, որոնց զանգվածը շուրջ 80.000 է, կազմված են 80 նուկլեոտիդներից: Այժմ հայտնի են **61 փՌՆԹ**, այսինքն՝ **մեկ ամինաթթվի համար գոյություն ունի մեկ և ավելի սպեցիֆիկ փՌՆԹ**: Այդպիսի փՌՆԹ-ները կոչվում են **իզոակցեպտոր**:



Նկ.5.5. փՌՆԹ-ի երկրորդային կառուցվածքը:

Փոխադրիչ ՌՆԹ-ներին բնորոշ է մեծ քանակությամբ միևնույնիսկ հիմքերի առկայությունը:

փՌՆԹ-ների երկրորդային կառուցվածքը հայտնի է որպես «երեքնուկի տերև» (տե՛ս նկ.5.5): 3'-ծայրը ծառայում է ամինաթթվի կապմանը ամինաացիլ-փՌՆԹ-ի եռնուկլեոտիդային հաջորդակա-
նությանը: Ենթադրվում է, որ պսևդուրիդինային հանգույցով փՌՆԹ-ն միանում է ռիբոսոմին, իսկ դիհիդրոուրիդինային հանգույ-
ցով՝ ամինաացիլ-փՌՆԹ սինթետազա ֆերմենտին: Հակակոդոնը
նուկլեոտիդների տրիպլետ է, որը կոմպլիմենտարության սկզբուն-
քով փոխազդում է ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ի կոդոնի հետ:

Ռիբոսոմալ ՌՆԹ-ն ռիբոսոմներում է: Այդ տեսակի ՌՆԹ-ն
ամուր կապված է սպիտակուցներին: ՌՆԹ-ն կազմում է ռիբոսոմ-
ների չոր զանգվածի 40-50%-ը:

Գոյություն ունի նաև ինֆորմացիոն ՌՆԹ, որը կոչվում է նաև
մատրիցային ՌՆԹ: Այն կազմված է մեկ պոլինուկլեոտիդային
շղթայից և գոյատևում է կարճ ժամանակ՝ 2-24 ժամ, որը պայմա-
նավորված է սպիտակուցների սինթեզի տևողությամբ: Ինֆորմա-
ցիոն ՌՆԹ-ի երկարությունը կախված է պոլիպեպտիդային շղթայի
երկարությունից, որը պետք է սինթեզվի այդ իՌՆԹ-ի վրա: 3'-ծայ-
րում իՌՆԹ-ն ունի պոլիադենիլային հաջորդականություն, իսկ 5'-
ծայրում, այսպես կոչված, կեպ՝ կազմված 3-4 նուկլեոտիդներից,
որոնք ներկայացված են 7-մեթիլգուանիլատով:

ԴՆԹ-ի երրորդային կառուցվածքը: Պարզվել է, որ ԴՆԹ-ն կա-
րող է ենթարկվել հետագա պարուրման և վերածվել գերպարուրի
կամ օղակի: Որոշ վիրուսներում հայտնաբերվել են միաշղթա ԴՆԹ-
ի գծային և օղակային ձևեր:

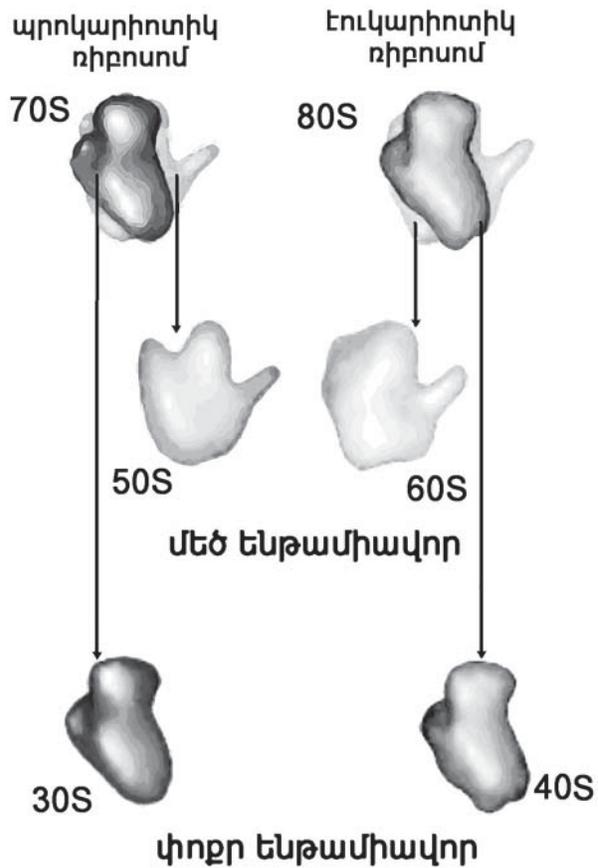
Գերպարուրումը քրոմոսոմում ԴՆԹ-ի մուլեկուլի ավելի հավաք
դասավորությունն է: Բակտերիալ կամ միտոքոնդրիալ ԴՆԹ-ները
բաց ծայրերի միջև առաջացող կովալենտ կապերի շնորհիվ կարող
են առաջացնել օղակաձև միացություններ:

Փոխադրիչ ՌՆԹ-ի երրորդային կառուցվածքն ապահովում է
այնպիսի երկարություն հատվածներ, ինչպիսիք են «երեքնուկի
տերևի» երկտարածական կառուցվածքը: Սակայն առաջացող հա-
վելյալ ջրածնական կապերը Թ-աձև թերում են «երեքնուկի տերևը»:

Նուկլեինաթթուները բջջում սովորաբար միանում են սպիտա-
կուցներին՝ առաջացնելով նուկլեոպրոտեիններ:

Նուկլեոպրոտեինների ներկայացուցիչներից են ռիբոսոմները,
նուկլեոսոմները, ինֆորմոսոմները:

Ռիբոսոմները ռիբոնուկլեոպրոտեիններ են, ինքնատիպ գործարաններ, որոնց վրա կատարվում է սպիտակուլցի սինթեզը:



Էուկարիոտների ռիբոսոմները (80S) կազմված են մեծ (60S) և փոքր (40S) ենթամիավորներից, որոնցից յուրաքանչյուրը պարունակում է սպիտակուլց և ռՌՆԹ (նկ. 5.6):

Նկ.5.6. Պրոկարիոտիկ և էուկարիոտիկ ռիբոսոմներ:

Ռիբոնուկլեոպրոտեինների կազմում սպիտակուլցները կատարում են կառուցվածքային ֆունկցիա՝ ապահովելով փոխազդեցությունն իՌՆԹ-ի (մՌՆԹ) և փՌՆԹ-ի (տՌՆԹ) միջև:

Ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ի առկայությամբ 40S և 60S ենթամիավորները միանում են՝ առաջացնելով ամբողջական ռիբոսոմ, որի մոլեկուլային կշիռը 650 անգամ գերազանցում է հեմոգլոբինի մոլեկուլային կշիռին:

Ռիբոսոմում փՌՆԹ-ի միացման համար կան երկու կենտրոններ՝ ամինաացիլային (Ա, A) և պեպտիդիլային (Պ, P): Երկու ենթամիավորներն էլ (և՛ նուկլեինաթթվային, և՛ սպիտակուլցային) մասնակցում են այս կենտրոնների առաջացմանը:

Էուկարիոտների դեպքում տարբերում են 2 տեսակի ռիբոսոմ՝ **ազատ**, որոնք **բջջի ցիտոպլազմայում են**, և **միացած էնդոպլազմատիկ ցանցին**:

Միտոքոնդրիումները պարունակում են իրենց ռիբոսոմային հավաքածուն, որը համեմատաբար ավելի փոքր է և ունի 55 S հաստատուն: Սրանք նույնպես կազմված են երկու ենթամիավորից, տարբերվում են եուկարիոտների ռիբոսոմներից, սակայն ռՌՆԹ-ի և սպիտակուցների բաղադրությամբ նման են պրոկարիոտների ռիբոսոմներին:

Ինֆորմոսոմները իՌՆԹ-ի և սպիտակուցների համալիր են, որոնց կազմում ***ի-ՌՆԹ-ն կարողանում է կորիզից դուրս գալ դեպի ցիտոպլազմա: Սպիտակուցային բաղադրիչն անվանում են ինֆորմոֆոր:***

Նուկլեոսոմները հիստոնային սպիտակուցների և ԴՆԹ-ի համալիր են:

Որպեսզի ԴՆԹ-ն կարողանա տեղավորվել բջջի կորիզում, հարկավոր է բավականին հավաք կառուցվածքի ձևավորում: Այսպիսի ձևավորումը և գերպարուրումը կատարվում է տարբեր սպիտակուցների օգնությամբ, որոնք ԴՆԹ-ի կառուցվածքում փոխազդում են նրա հետ որոշակի հաջորդականությամբ:

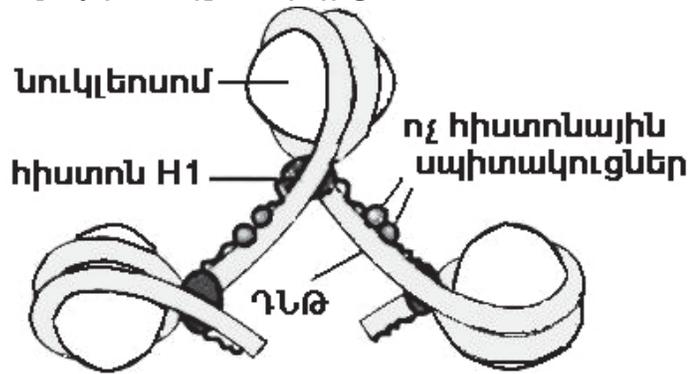
Եուկարիոտների ԴՆԹ-ի հետ կապված սպիտակուցները կարելի է բաժանել երկու խմբի՝ ***հիստոնային և ոչ հիստոնային: Միջուկային ԴՆԹ-ի հետ սպիտակուցի համալիրը անվանում են քրոմատին:***

Հիստոնները հիմնային սպիտակուցներ են, որոնք պարունակում են մեծ քանակությամբ արգինինի և լիզինի մնացորդներ: Դրական լիցքի շնորհիվ հիստոններն առաջացնում են իոնային կապեր ԴՆԹ-ի երկշղթա պարույրի արտաքին մասում եղած ֆոսֆատային խմբերի հետ:

Գոյություն ունեն հիստոնների հինգ հիմնական տեսակ՝ ***H1, H2A, H2B, H3, H4***, որոնցից չորսը՝ ***H2A-ն, H2B-ն, H3-ն և H4-ն*** առաջացնում են ***օկտամեր սպիտակուցային համալիր (H2B, H2A, H3, H4)₂***, այսպես կոչված ***նուկլեոսոմային միջուկ*** (nucleosome core): ***ԴՆԹ-ի երկպարույրը*** փաթաթվում է այս ***հիստոնային օկտամերին***՝ գործելով ***1,75 պտույտ (մոտ 146 զույգ նուկլեոտիդ)*** (տե՛ս նկ.5.7):

Հիստոնների և սպիտակուցների այսպիսի համալիրը քրոմատինի հիմնական կառուցվածքային միավորն է, որը և կոչվում է նուկլեոսոմ: ԴՆԹ-ի այն հատվածները, որոնք կապում են նուկլեո-

սումները միմյանց, կոչվում են **լինկերային**։ Դրանք միջին հաշվով բաղկացած են 60 գույգ նուկլեոտիդից։

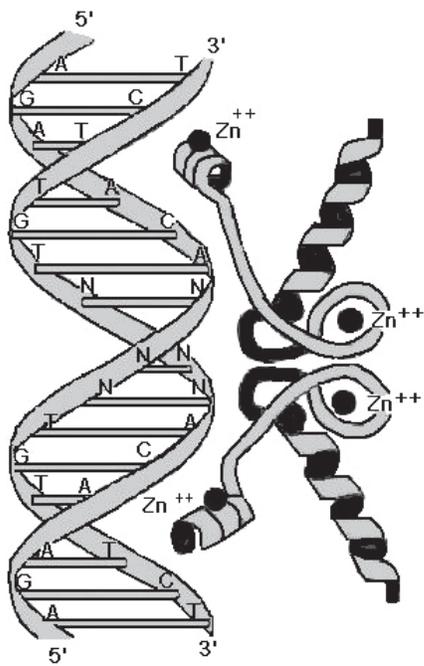


Նկ.5.7.Նուկլեոսոմի մոդելը:

H1 հիստոնները միանում են ԴՆԹ-ի միջնուկլեոսոմային հատվածներում (սփեյսերներում), կրում են ինֆորմացիա և այս հատվածները պաշտպանում նուկլեազաների ազդեցությունից։

Հիստոններում լիզինի և արգինինի ծայրային ամինախմբերը կարող են ացետիլացվել, ֆոսֆորիլացվել, մեթիլացվել կամ փոխազդել ոչ հիստոնային սպիտակուցների (օր.՝ ուբիքվիտինի) հետ։ Այսպիսի մոդիֆիկացիաները կարող են լինել դարձելի կամ ոչ դարձելի և փոխել հիստոնների լիցքն ու կոնֆիգուրացիան, որն ազդում է ինչպես հիստոն-հիստոն, այնպես էլ ԴՆԹ-հիստոն փոխազդեցությունների վրա։ Մոդիֆիկացիաների համար պատասխանատու ֆերմենտների ակտիվությունը կարգավորվում է և պայմանավորված է բջջային ցիկլի փուլով։

Ոչ հիստոնային սպիտակուցները: Էուկարիոտների կորիզում կան հարյուրավոր տարբեր ԴՆԹ կապող ոչ հիստոնային սպիտակուցներ, որոնցից յուրաքանչյուրը պատասխանատու է ԴՆԹ-ի որոշակի նուկլեոտիդային հաջորդականության համար (*ԴՆԹ-ի սայթեր*)։ Այս խմբից են սայթ-սպեցիֆիկ սպիտակուցների ընտանիքները, որոնց կառուցվածքում առկա են սուպերերկրորդային կառուցվածքներից «ցինկի մատիկները» (տե՛ս նկ.5.8)։ Ամեն «ցինկի մատիկ» ճանաչում է որոշակի հատված, որը կազմված է 5 նուկլեոտիդային գույգից։ Այսպիսի սպիտակուցներից են **բարձր շարժունակությամբ օժտված սպիտակուցները (HMG, անգլ. high mobility gel proteins)**, որոնց բնորոշ է լիցքավորված ամինաթթուների մեծ քանակությունը, փոքր մոլեկուլյար զանգվածը



(30kD-ից պակաս): Ոչ հիստոնային սպիտակուցներից են նաև ռեպլիկացիայի, ռեպարացիայի և տրանսկրիպցիայի ֆերմենտները:

Նկ.5.8. ԴՆԹ-կապող ոչ հիստոնային սպիտակուցի կառուցվածքը («Zn-ի մատիկ»):

Այնուամենայնիվ, էուկարիոտների միտոքոնդրիումների ռիբոսոմները, ի տարբերություն ցիտոպլազմայում եղած ռիբոսոմների, կառուցվածքով նման են պրոկարիոտների ռիբոսոմներին, ուստի հավանականություն կա, որ դեղամիջոցը կարող է ընկճել միտոքոնդրիումների ռիբոսոմների աշխատանքը:

Միտոքոնդրիումների ու պրոկարիոտների ֆերմենտների և նուկլեինաթթուների միջև նմանությունը հնարավորություն է տվել ենթադրելու, որ միտոքոնդրիումները պրոկարիոտային ծագում ունեն, որ մտել են սիմբիոզի մեջ նախաէուկարիոտիկ բջիջների հետ:

Առաջադրված խնդրի պատասխանը.

Չակաբիոտիկների և այլ բակտերիասպան դեղամիջոցների ընտրողական ազդեցությունը պայմանավորված է նրանով, որ ռեպլիկացիային, տրանսկրիպցիային և տրանսլյացիային մասնակցող սպիտակուցները և նուկլեինաթթուները պրոկարիոտների ու էուկարիոտների դեպքում տարբեր են: Այսպես պրոկարիոտների ռիբոսոմները տարբերվում են էուկարիոտների ռիբոսոմներից, և դեղերը, որոնք կապվում են պրոկարիոտների ռիբոսոմներին, խնամակցություն չունեն էուկարիոտների ռիբոսոմների նկատմամբ:

Հարցեր «ՆՈՒԿԼԵԻՆԱԹՅՈՒՆԵՐ ԵՎ ՆՈՒԿԼԵՈՊՐՈՏԵԻՆՆԵՐ»
թեմայի վերաբերյալ

1. Ո՞ր ազոտային հիմքը չունի կետո-ենոլ տաուտոմերներ:
2. Առավելագույնը քանի՞ պրոտոն կարող է տալ ATP-ն:
3. Զանի՞ հանգույց ունի տրանսպորտային ՌՆԹ-ն, ո՞րն է դրանցից յուրաքանչյուրի ֆունկցիան (գործառույթը):
4. Չարգաֆի կանոնները վերաբերո՞ւմ են արդյոք ՌՆԹ-ներին:
5. Զանի՞ 3'-5' ֆոսֆոդիեթերային կապ կա 20 նուկլեոտիդներից կազմված շղթայում:
6. Բջջի կորիզի տրամագիծը 2 միկրոմետր է: ԴՆԹ-ն, որի երկարությունը հասնում է սանտիմետրի, ինչպե՞ս է տեղավորվում կորիզում:

5. 2. ՌԵՊԼԻԿԱՑԻԱ

Հարց-խնդիր.

Տվյալ հիվանդի դեպքում ախտորոշվել է ձեռքբերովի իմուն անբավարարության համախտանիշ (AIDS, СПИД): Բուժող բժիշկը նշանակել է միայն ԱԶԹ (ազիդոդիդեոքսիթիմիդին): Մեկ այլ բժիշկ խորհուրդ է տվել ընդունել նաև այլ դեղեր, այդ թվում ԱԶԹ-ի նման ազդեցություն ունեցող դեղամիջոց: Արդյոք նպատակահարմար է նմանատիպ ազդեցություն ունեցող 2 դեղամիջոցների նշանակումը: Եթե այո, ապա ինչո՞ւ միայն ԱԶԹ նշանակելը բժշկական սխալ է:

Օրգանիզմում սպիտակուցների առաջնային կառուցվածքի մասին ողջ ինֆորմացիան ամփոփված է ԴՆԹ-ում՝ առանձին գեների ձևով: ԴՆԹ-ի կազմում նուկլեոտիդների հաջորդականությունը պատահական չէ, այդպես է կոդավորված գենետիկ ինֆորմացիան:

Էուկարիոտիկ բջիջներում գենետիկ ինֆորմացիայի կրողը կորիզում տեղակայված ԴՆԹ-ն է: Մի քանի սպիտակուց կոդավորվում է միտոքոնդրիալ ԴՆԹ-ի կողմից: Հայտնի է, որ եթե մարդու գենոմը կազմված է 20 000 գենից, ապա դրանցից միայն երկու տասնյակն է ամփոփված միտոքոնդրիալ ԴՆԹ-ում:

Համաձայն մոլեկուլյար կենսաբանության կենտրոնական սկզբունքի՝ ԴՆԹ-ի մոլեկուլի վրա հավաքվում է ԴՆԹ-ի նոր մոլեկուլը կամ մՌՆԹ-ի մոլեկուլը, այնուհետև մՌՆԹ-ի վրա ցիտոպլազմայում հավաքվում է սպիտակուցի մոլեկուլը:

Ածխաջրերի, ճարպերի, ամինաթթուների և դրանց ածանցյալների կառուցվածքը պայմանավորված է համապատասխան ֆերմենտների առկայությամբ: Այդ պատճառով գենետիկ ինֆորմացիան սպիտակուցների առաջնային կառուցվածքն է:

Դա սխեմատիկորեն կարելի է ներկայացնել հետևյալ կերպ՝

ԴՆԹ → ՌՆԹ → սպիտակուց

Թեև այս պարզ սխեման ամբողջովին բացատրում է բջջում կատարվող գենետիկ ինֆորմացիայի պահպանման և օգտագործման պրոցեսները, այնուամենայնիվ հայտնի են դեպքեր, երբ

խախտվում է սկզբունքում նշված հերթականությունը: Օրինակ՝ **ՌՆԹ պարունակող վիրուսներում հայտնաբերվել է հետադարձ տրանսկրիպտազա ֆերմենտ**, որը վիրուսի ՌՆԹ-ն տիրոջ բջջում վերածում է ԴՆԹ-ի: Նման վիրուսները կոչվում են **ռետրովիրուսներ**:

ԴՆԹ-ն, ՌՆԹ-ն և սպիտակուցները կենսաբանական մակրո-մոլեկուլներ են, որոնց մոնոմերների քանակը հասնում է մի քանի-սից մինչև 10^8 , և դրանց սինթեզի ժամանակ անգամ մեկ մոնոմերի փոխարինումը մյուսով կարող է առաջացնել անցանկալի հետևանքներ՝ մուտացիաներ: Բացի դրանից, կարևոր է նաև մակրո-մոլեկուլների սինթեզի բարձր արագությունը բջիջը կիսվելու ժամանակ: Բարձր արագության և ճշգրտության պահանջները բավարարվում են մատրիցային սինթեզի շնորհիվ:

Ռեպլիկացիան, տրանսկրիպցիան և տրանսլյացիան ապահովում են մակրոմոլեկուլների սինթեզը մատրիցայի վրա:

Ռեպլիկացիան ԴՆԹ-ի ինքնակրկնապատկումն է S ֆազում: Ռեպլիկացիայի արդյունքում առաջանում են ԴՆԹ-ի 2 երկշղթաներ:

Տրանսկրիպցիան կորիզում ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ի սինթեզն է ԴՆԹ-ի հատվածի վրա:

Տրանսլյացիան ցիտոպլազմայում ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ի վրա սպիտակուցի մոլեկուլի հավաքումն է ռիբոսոմների և փՌՆԹ-ների մասնակցությամբ:

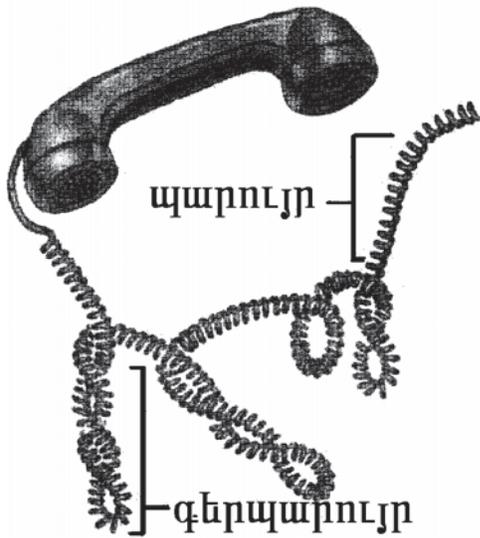
Այդ պրոցեսները իրենց հերթին ընթանում են 3 փուլով՝ **ինիցիացիայով, էլոնգացիայով և տերմինացիայով**:

Այս 3 պրոցեսներից ինիցիացիայի փուլում ֆերմենտը կարգավորիչ սպիտակուցների հետ կազմում է համալիր, ճանաչում սինթեզի սկզբնավորման հատվածը և սկսում նոր շղթայի սինթեզը մոնոմերներից: Նոր մոնոմերները, ըստ կոմպլեմենտարության սկզբունքի, էներգիայի ծախսով հավաքվում են հին շղթայի՝ մատրիցայի վրա:

Մատրիցային սինթեզի երկրորդ՝ էլոնգացիայի փուլում, շղթան երկարում է մատրիցային սինթեզն իրականացնող ֆերմենտով, հասնում և ճանաչում է սինթեզի ավարտման հատվածը:

Եվ վերջին՝ տերմինացիայի փուլում, ֆերմենտային համալիրը անջատվում է մատրիցայից և ազատ արձակում նոր սինթեզված մակրոմոլեկուլի շղթան:

Մարդու ԴՆԹ-ն պարունակում է 10^8 գույգ նուկլեոտիդներ, որոնք, բազմաթիվ անգամ պարուրվելով և միանալով սպիտակուցներին, կազմում են քրոմոսոմների քրոմատինը: Ուստի ռեպլիկացիայի համար անհրաժեշտ է ոչ միայն արտակարգ մեծ արագություն, մեծ ճշգրտություն, այլև անվնաս ապապարուրում: ԴՆԹ-ի գերպարույրները ևս պետք է քանդվեն, բացի դրանից ԴՆԹ-ի երկու շղթաները ռեպլիկացիայի ժամանակ պետք է անջատվեն իրարից և պաշտպանվեն կորիզային նուկլեազաներից (սկ.5.9).



Սկ.5.9. Հեռախոսալարը ԴՆԹ-ի նման առաջացնում է պարույրներ և գերպարույրներ: Այդ երկուսն էլ ռեպլիկացիայի ժամանակ պետք է քանդվեն:

Այս ամենն ապահովվում է այն հանգամանքի շնորհիվ, որ ռեպլիկացիան իրականացվում է ոչ միայն ԴՆԹ պոլիմերազայի կողմից, որը անմիջականորեն հավաքում է նոր շղթան, այլև մի շարք այլ ֆերմենտների և սպիտակուցների մասնակցությամբ: Վերջիններից են՝

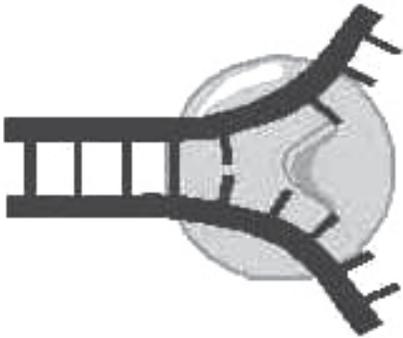
1. ԴՆԹ տոպոիզոմերազան,
2. հելիկազան,
3. SSB սպիտակուցը,
4. պրայմազան,
5. պրայմեր վերացնող և փոխարենը ԴՆԹ սինթեզող ֆերմենտը,
6. ԴՆԹ լիզազան:

ԴՆԹ-ի ռեպլիկացիան բարդ պրոցես է, ներառում է մի քանի փուլեր: Առաջին փուլում կատարվում է ԴՆԹ-ի **ապապարուրումը, անջատումը սպիտակուցներից, երկու շղթաների առանձնացումը իրարից և ռեպլիկացիոն պղպջակի առաջացումը:**

Ռեպլիկացիայի ժամանակ ծնողական ԴՆԹ-ի յուրաքանչյուր շղթա ծառայում է որպես մատրիցա նոր ԴՆԹ-ի սինթեզի համար: Արդյունքում առաջացած 2 ԴՆԹ-ների շղթաներից մեկը ծնողական ԴՆԹ-ից է, իսկ մյուսը՝ նոր սինթեզված: Սա կոչվում է սինթեզի կիսակոնսերվատիվ եղանակ:

Առաջին ֆերմենտը՝ տոպոիզոմերազան, վերացնում է այն գերպարույրները, որոնք առաջանում են ճնշման տակ՝ շղթայի մի մասի ապապարուրման ժամանակ: Կտրելով երկպարույրը՝ ֆերմենտը հնարավորություն է տալիս երկպարույրին ետ պտտվելու եվ նորից «կարում» է այն:

ԴՆԹ-ի երկպարույրի ապապարուրումը և շղթաների առանձնացումը միմյանցից իրականացնում է հաջորդ ֆերմենտը՝ *հելիկազան (helix - անգլ. պարույր):* ԴՆԹ-ի երկպարույրը ճյուղավորման հատվածում կոչվում է ռեպլիկացիոն եղան (սկ. 5.10).



Սկ.5.10. Հելիկազա ֆերմենտը քանդում է պարույրը:

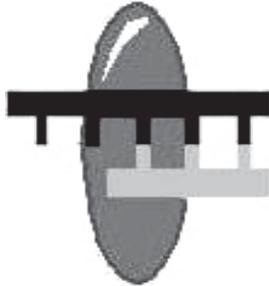
Քանդելով երկպարույրը՝ հելիկազան շարժվում է ԴՆԹ-ի երկայնքով: Որպեսզի առանձնացված շղթաները չվնասվեն (չքայքայվեն նուկլեազաներով, չպարուրվեն կամ նորից իրար չմիանան), դրանց միանում են հատուկ պաշտպանող սպիտակուցներ, որոնք կոչվում են *SSB (single strand binding՝ անգլ. մեկ շղթա կապող) սպիտակուցներ* (սկ. 5.11).



Սկ.5.11. Ssb-սպիտակուցը խոչընդոտում է քանդված երկպարույրի շղթաների հետպարուրումը:

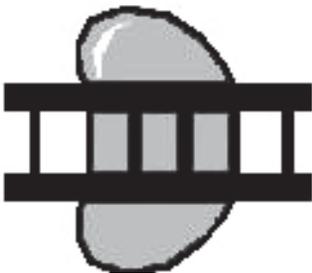
Առաջին փուլում առանձնացված շղթաները պատրաստ են ծառայելու որպես *մատրիցա ԴՆԹ-պոլիմերազայի համար:* Սակայն այս ֆերմենտն ունի որոշ առանձնահատկություններ: Նախ և առաջ *ԴՆԹ-պոլիմերազան չի կարող սկսել նոր շղթա սինթեզել,* այն միայն երկարացնում է արդեն գոյություն

ունեցող **շղթան**: Այդ պատճառով նախ սինթեզվում է շղթայի սկիզբ ծառայող **պրայմերը (մերան)**, որը **ԴՆԹ-ի փոքր հատված է (5-50 նուկլեոտիդ)**: **Պրայմերը սինթեզվում է պրայմազա ֆերմենտով**, իսկ ԴՆԹ-ի սինթեզից հետո հեռացվում է: Էուկարիոտների դեպքում պրայմերի սինթեզը ստանձնում է ԴՆԹ պոլիմերազա α -ն (նկ.5.12).



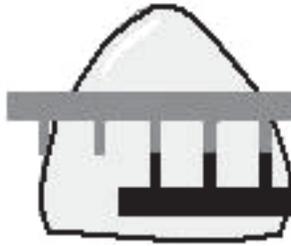
Նկ.5.12. Պրայմազան սինթեզում է կարճ հատվածներ՝ պրայմերներ:

ԴՆԹ-պոլիմերազա ֆերմենտի հաջորդ առանձնահատկությունն այն է, որ սինթեզը հնարավոր է միայն **5՝-ծայրից դեպի 3՝-ծայր ուղղությամբ** (նկ.5.13).



Նկ.5.13. ԴՆԹ-պոլիմերազան միացնում է NTP-երը (նուկլեոտիդտրիֆոսֆատները) երկարող շղթային:

Քանի որ շղթաները հակազուգահեռ են, այսինքն՝ մեկի ուղղվածությունը 5՝-3՝ է, իսկ մյուսինը՝ 3՝-5՝, ուստի մի շղթայում սինթեզն ընթանում է **ռեպլիկացիոն եղանի ուղղությամբ** և **անընդհատ է**, իսկ մյուս շղթայում ընթանում է **հակառակ ուղղությամբ և հատված առ հատված: Առաջին շղթան կոչվում է վարող կամ առաջնորդող շղթա, իսկ երկրորդը՝ ետ մնացող կամ երկրորդային շղթա:** Երկրորդային շղթայում սինթեզվող ԴՆԹ-ի հատվածները կոչվում են **Օկազակիի ֆրագմենտներ**: Արդյունքում եթե վարող շղթայում սինթեզվում է միայն մեկ պրայմեր, ապա երկրորդային շղթայի վրա սինթեզվում են բազմաթիվ պրայմերներ, որոնք սկզբնավորում են 100-200 նուկլեոտիդներ պարունակող Օկազակիի ֆրագմենտները (նկ. 5.14).



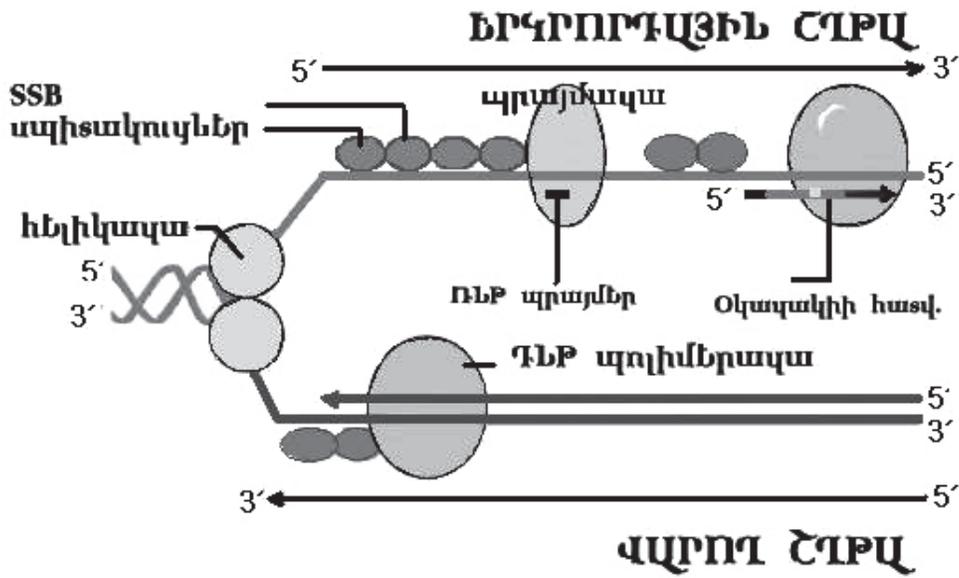
Նկ. 5.14. ԴՆԹ-պոլիմերազան հեռացում է պրայմերին և համապատասխան ԴՆԹ-ի հատվածով լրացում:

ԴՆԹ պոլիմերազան կոմպլեմենտարության սկզբունքով ընտրում է համապատասխան դեզօքսինուկլեոտիդտրիֆոսֆատ, որից պիրոֆոսֆատն անջատվում է, և դեզօքսինուկլեոտիդմոնոֆոսֆատը միանում շղթայի 3'-ծայրին: Երբ ԴՆԹ-ի շղթան հավաքված է, պրայմերները հեռացվում են, դրանց փոխարեն հավաքվում են դեզօքսինուկլեոտիդֆոսֆատներ և ի վերջո Օկազակիի ֆրագմենտները միանում են միմյանց ԴՆԹ լիգազա ֆերմենտով (նկ.5.15).



Նկ. 5.15. Լիգազան միացնում է Օկազակիի ֆրագմենտները:

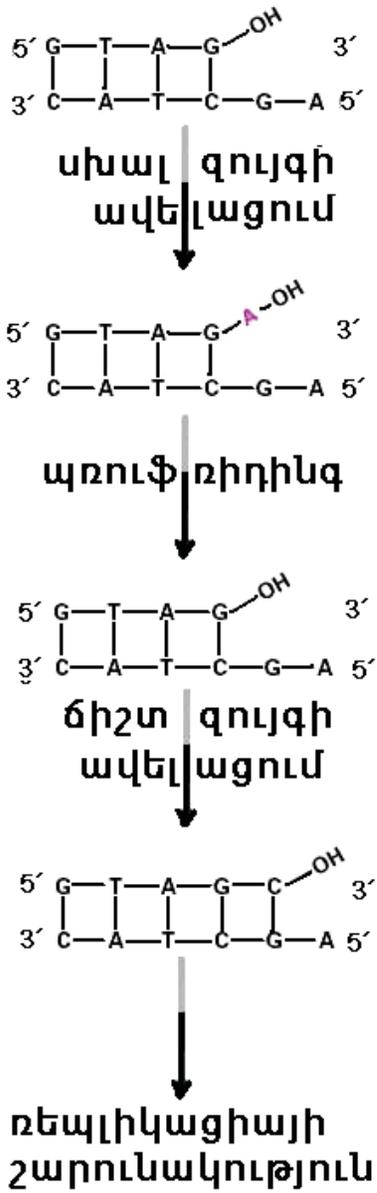
Վարող շղթայում ԴՆԹ-ի սինթեզը անընդհատ է, իսկ երկրորդային շղթայում ընդհատումներով է՝ հատված առ հատված: Այս հատվածները կոչվում են Օկազակիի ֆրագմենտներ: Սինթեզն ընթանում է հակառակ ուղղություններով, քանի որ ԴՆԹ-ի շղթաները հակազուգահեռ են (տե՛ս նկ.5.16):



**Նկ.5.16. Ծնողական ԴՆԹ-ն՝ որպես մատրիցա
 նոր շղթայի սինթեզի համար:**

Նոր շղթայի սինթեզի ժամանակ ամբողջովին խուսափել սխալներից անհնար է: Էուկարիոտների դեպքում նոր շղթայի 10.000.000 նուկլեոտիդներից մեկը սխալ է լինում և չի համապատասխանում մատրիցային շղթայի նուկլեոտիդին: Սխալի հավանականությունը նվազում է մինչև 1:1 000 000 000-ի՝ շնորհիվ **պրուֆոզիդիզի:** **ԴՆԹ պոլիմերազան ռեպլիկացիայի վերջին փուլում իրականացնում է պրուֆոզիդիզ,** որի դեպքում ստուգվում են **հին և նոր շղթաների նուկլեոտիդների համապատասխանությունը և սխալի դեպքում՝ ուղղվում (տե՛ս նկ. 5.17):**

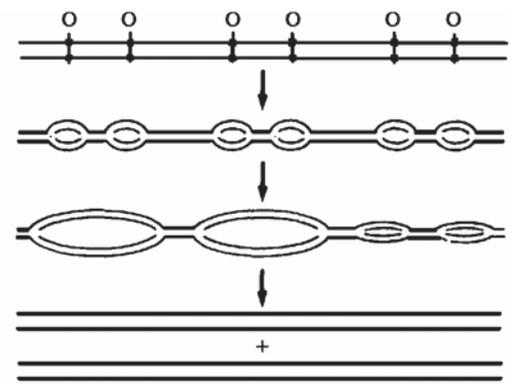
Էուկարիոտների բջջում գոյություն ունեն ԴՆԹ պոլիմերազայի մի քանի տեսակներ: ԴՆԹ-ի ռեպլիկացիայի ժամանակ գլխավոր դերը կատարում են α - և δ -ԴՆԹ պոլիմերազաները. առաջինը սինթեզում է ԴՆԹ-պրայմերը և ավելացնում ԴՆԹ-ի փոքրիկ հատված, իսկ երկրորդը գլխավոր ԴՆԹ սինթեզող պոլիմերազան է: Էուկարիոտների ԴՆԹ-պոլիմերազան 20 անգամ ավելի դանդաղ է հավաքում շղթան, քան պրոկարիոտներինը, քանի որ կատարում է նաև նուկլեոտիդային զույգերի ստուգում՝ **պրուֆոզիդիզ:**



Նկ.5.17. Ստուգվում են հին և նոր շղթաների սուկլետոտիդների համապատասխանությունը և սխալի դեպքում՝ ուղղվում (պռուֆռիդինգ):

Սակայն էուկարիոտների ռեպլիկացիան ավարտվում է ավելի շուտ, քանի որ **ԴՆԹ-ի ռեպլիկացիան** սկսվում է **քրոմոսոմների բազմաթիվ հատվածներում միաժամանակ**: Յուրաքանչյուր այդպիսի հատված կոչվում է **ռեպլիկոն (տե՛ս նկ. 5.18)**:

Նկ.5.18. Ռեպլիկոնների առաջացումը ռեպլիկացիայի ընթացքում:



Ռեպլիկոններում ԴՆԹ շղթայի սինթեզը կատարվում է միմյանց հետ խիստ համաձայնեցված, որը կարևոր է բջջի միտոտիկ

ցիկլի կանոնավոր ընթացքի համար: S փուլի ավարտին ԴՆԹ-ի սինթեզը պետք է ավարտված լինի: Կոորդինացիան կատարվում է **ցիկլիններ** կոչվող սպիտակուցներով, որոնք սինթեզվում են ի պատասխան արտաքին գործոնի (աճի գործոններ, հորմոններ):

Աղյուսակ 1.

Էուկարիոտների ԴՆԹ պոլիմերազաների տեսակները

<i>ԴՆԹ-պոլիմերազաներ</i>	<i>α</i>	<i>β</i>	<i>γ</i>	<i>δ</i>	<i>ε</i>
<i>տեղակայումը</i>	կորիզ	կորիզ	միտոքոնդրիումներ	կորիզ	կորիզ
<i>դերը</i>	պրայմերի սինթեզ	ռեպարացիա, պրայմերի սինթեզ	ռեպլիկացիա	ռեպլիկացիա	ռեպարացիա

ԴՆԹ-ի վարող շղթայի 5'-ծայրում սինթեզված պրայմեր ՌՆԹ-ն չի վերափոխվում ԴՆԹ հատվածի: Ուստի յուրաքանչյուր ռեպլիկացիայի ժամանակ ԴՆԹ-ն կարճանում է մոտ 300 նուկլեոտիդներով: **Քրոմոսոմների կարճացող հատվածը կոչվում է տելոմեր** և պարունակում է միանման հաջորդականություն՝ **GGGTTA**: Այս երևույթով է բացատրվում այն, որ սոմատիկ բջիջները կարող են բաժանվել միայն 50 անգամ (Յեյֆլիկի ցուցանիշ), քանի որ քրոմոսոմները դրանից հետո կորցնում են տելոմերային հատվածները: **Սա ծերացման մեխանիզմներից մեկն է:** Միայն **սեռական, ցողունային** և որոշ այլ բջիջներ կարող են անվերջ բաժանվել, քանի որ ունեն **հատուկ տելոմերազա ֆերմենտ**, որը վերականգնում է **տելոմերային հատվածները: Քաղցկեղային բջիջները ևս ունեն տելոմերազա ֆերմենտ և ունակ են անվերջ բաժանվելու:**

Առաջադրված խնդրի պատասխանը.

ՁԻԱՀ առաջացնող ՄԻՎ վիրուսը ռետրովիրուս է, այսինքն՝ ՌՆԹ պարունակող վիրուս է, որի ՌՆԹ-ն բջջում հետադարձ տրանսկրիպտազա ֆերմենտով վերածվում է ԴՆԹ-ի: ԱՉԹ-ն դ-թիմիդինֆոսֆատի անալոգն է և ընկճում է հետադարձ տրանսկրիպտազա ֆերմենտը: Սակայն քանի որ հետադարձ տրանսկրիպտազան չունի պռուֆոնդինգային ակտիվություն, ապա սինթեզվող ԴՆԹ-ում սխալները շատ են, հետևաբար մուտացիաների հաճախականությունը շատ բարձր է, և հետադարձ տրանսկրիպտազա ֆերմենտը, արագ փոփոխվելով, կորցնում է զգայունությունը ԱՉԹ-ի նկատմամբ: Ուստի նպատակահարմար է միաժամանակ նշանակել մի քանի դեղամիջոցներ, ընդ որում, խորհուրդ է տրվում համատեղել հետադարձ տրանսկրիպտազայի մի քանի ինհիբիտորներ:

**Հարցեր «ՌԵՊԼԻԿԱՑԻԱ»
թեմայի վերաբերյալ**

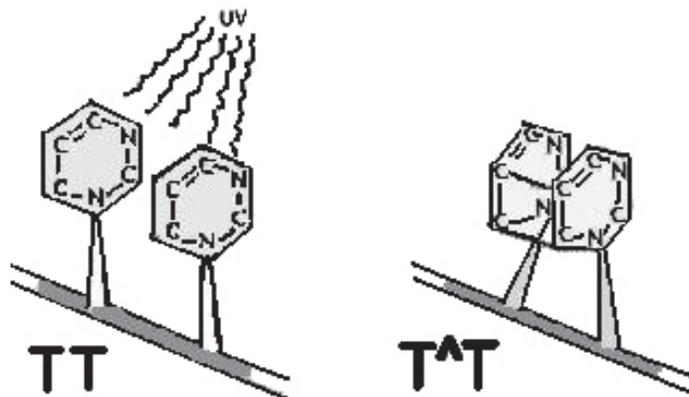
1. Ի՞նչով է տարբերվում ԴՆԹ-պոլիմերազայի սուբստրատը մատրիցայից և պրայմերից:
2. Ի՞նչ է նշանակում ընդհատ ռեպլիկացիա:
3. Ինչո՞վ են տարբերվում պրայմազան և ԴՆԹ-պոլիմերազան: Ո՞ր ֆերմենտն է եուկարիոտների դեպքում երկու ակտիվությամբ էլ օժտված:
4. Ինչո՞ւ եուկարիոտներն ունեն 5 տարբեր ԴՆԹ-պոլիմերազաներ:
5. Ինչո՞ւ պրոկարիոտների դեպքում չկա տելոմերազա:
6. Ինչո՞ւ ռեպլիկացիան մարդու դեպքում ավելի քիչ ժամանակ է խլում, քան բակտերիայի դեպքում:

5.3. ՄՈՒՏԱՑԻԱՆԵՐ ԵՎ ՌԵՊԱՐԱՏԻՎ ՀԱՄԱԿԱՐԳԸ

Հարց-խնդիր.

3 տարեկան երեխայի մաշկին հաճախակի լինում են բշտեր, այրվածքներ՝ արևի ճառագայթների ազդեցությամբ: Ախտորոշվել է պիգմենտային քսերոդերմիա գենետիկ հիվանդությունը: Ո՞րն է արևի ճառագայթների նկատմամբ զգայունության պատճառը: Ի՞նչ վտանգավոր հետևանքների կարող է հանգեցնել սվյալ հիվանդությունը:

Ժամանակի ընթացքում տարբեր ազդեցիկ գործոնների ազդեցությամբ հևարավոր է ԴՆԹ-ի նուկլեոտիդների վնասում, կառուցվածքի փոփոխություն, օրինակ՝ պուրինային հիմքի անջատում, ադենինի դեգամինացում, 2 թիմինային մնացորդների միացում կամ էլ նուկլեոտիդների միջև հավելյալ կապերի գոյացում (նկ.5.19)։

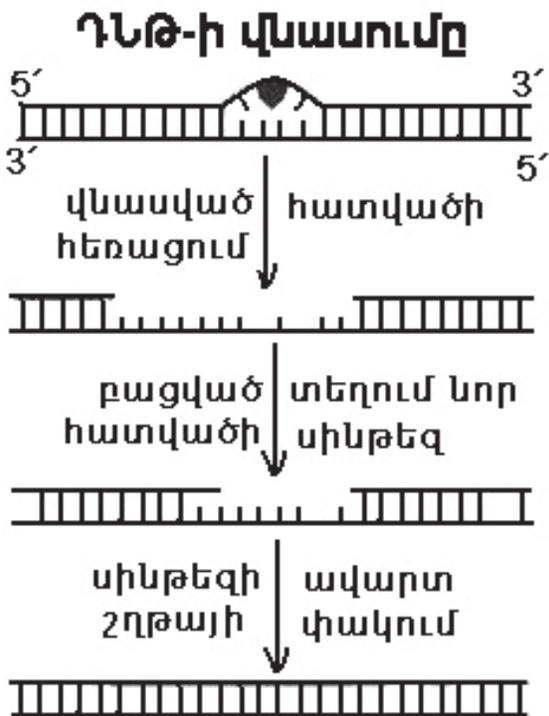


Նկ.5.19. Ազդեցիկ գործոնների ազդեցությամբ ԴՆԹ-ի նուկլեոտիդների վնասումը:

Մեկ օրվա ընթացքում բջջում 5.000-10.000 անգամ կատարվում է դեպուրինացիա և մոտավորապես 100 անգամ դեգամինացում: Ինտենսիվ ճառագայթման ժամանակ երկու հարևան թիմիններ առաջացնում են թիմինային դիմերներ, որը դժվարացնում է ԴՆԹ-ի ռեպլիկացիան և տրանսկրիպցիան: Թիմինային դիմերների առաջացման հաճախությունը պայմանավորված է ուլտրամանուշակագույն ճառագայթների ինտենսիվությամբ:

ԴՆԹ-ի սխալներ կարող են կուտակվել նաև ռեպլիկացիայի ժամանակ, երբ ավելացվում է ոչ կոմպլեմենտար նուկլեոտիդ սին-

թեզվող շղթային (տե՛ս նկ.5.20): Այս ամենը կարող է հանգեցնել մուտացիաների առաջացման և անգամ բջջի մահվան: Նման դեպքերում ԴՆԹ-ի մոլեկուլը կարող է վերականգնվել ռեպարացիոն համակարգով: Ռեպարացիոն մեխանիզմները հիմնված են այն բանի վրա, որ ԴՆԹ-ի մոլեկուլը պարունակում է 2 կոմպլեմենտար շղթաներ: Մեկի վնասումը կարող է վերականգնվել մյուսի հիման վրա: Ռեպարացիայի ժամանակ վնասված կամ սխալ հավաքված հատվածը կտրվում, հեռացվում է, և դրա փոխարեն չվնասված շղթայի վրա հավաքվում է նորը: Որոշ դեպքերում հեռացվում է սխալ ազոտային հիմքը և փոխարինվում համապատասխան հիմքով՝ առանց դեզօքսիռիբոզֆոսֆատային կմախքի հեռացման: Բացի դրանից, կան ռեպարացիոն ֆերմենտներ, որոնք վերացնում են թիմինային դիմերները: Ի տարբերություն որոշ այլ կենդանի օրգանիզմների՝ կաթնասունների թիմինային դիմերների վերացման ֆերմենտային համակարգի ակտիվությունը բավարար չէ, ուստի ուլտրամանուշակագույն ճառագայթների չափից ավելի ինտենսիվությունը խիստ վտանգավոր է, հատկապես մաշկի հյուսվածքների համար:



Նկ.5.20. ԴՆԹ-ի սխալի ուղղում (ռեպարացիա):

Մյուս կողմից ուլտրամանուշակագույն ճառագայթներն ունեն բակտերիասպան ազդեցություն և կիրառվում են վիրաբուժական

ու այլ գործիքների վնասագերծման համար: Ճառագայթումից հետո բակտերիաները կորցնում են կենսունակությունը՝ ԴՆԹ-ի կառուցվածքի բազմաթիվ խախտումների առաջացման հետևանքով:

5.3.1. ՄՈՒՏԱԳԻԱՆԵՐ

Չնայած պրուֆոնդիլնգի և ռեպարացիոն համակարգերի գոյությանը՝ ԴՆԹ-ի սխալների մի մասը, այնուամենայնիվ, չի վերացվում: Դրանք նպաստում են մուտացիաների առաջացմանը: Կաթնասունների հետռեպլիկատիվ 1000 սխալից մեկը չի ուղղվում և դառնում է մուտացիա:

Որոշակի հաճախությամբ մուտացիաներն ունեն եվոլյուցիոն մեծ դեր, քանի որ կարող են նպաստել նոր հատկությունների առաջացման: Ուստի եթե առանձին օրգանիզմի համար այն կարող է բացասական նշանակություն ունենալ, ապա ընդհանուր տեսակի համար կարող է դրական ազդեցություն ունենալ: Այսինքն՝ մուտացիաների որոշակի հաճախականությունն անխուսափելի է և ունի կենսաբանական նշանակություն, սակայն մեծ հաճախականությունը բացարձակ բացասական նշանակություն ունի:

Մուտացիաները վտանգավոր են և կարող են հանգեցնել բջջի ֆունկցիաների խաթարման, բջջի ծերացման կամ անգամ բջջի մահվան: Բջջի վերածվելը քաղցկեղային բջջի մուտացիաների վտանգավոր հետևանքներից է:

Մուտացիաների տեսակներից են՝

1. փոխարինումը՝ նուկլեոտիդի փոխարինումը այլ նուկլեոտիդով,
2. դելեցիան՝ նուկլեոտիդի դուրս ընկնելը,
3. ինսերցիան՝ հավելյալ նուկլեոտիդի ներդրումը,
4. ինվերսիան՝ նուկլեոտիդային մի հատվածի պոկումը և միացումը հակառակ կողմերով:

Եթե նուկլեոտիդային հաջորդականությունը համեմատենք նախադասության մեջ տառերի հաջորդականության հետ, ապա մուտացիաների տեսակները կարելի է նկարագրել հետևյալ օրինակներով.

Ճիշտ նախադասությունը.

Առավոտ էր, Արարատյան դաշտավայրի լուսապայծառ առավոտներից մեկը:

Փոխարինում

Առավո՞՞ էր, Արարատյան դաշտավայրի լուսապայծառ առավոտներից մեկը:

Դեյեցիա

Առավո էր, Արարատյան դաշտավայրի լուսապայծառ առավոտներից մեկը:

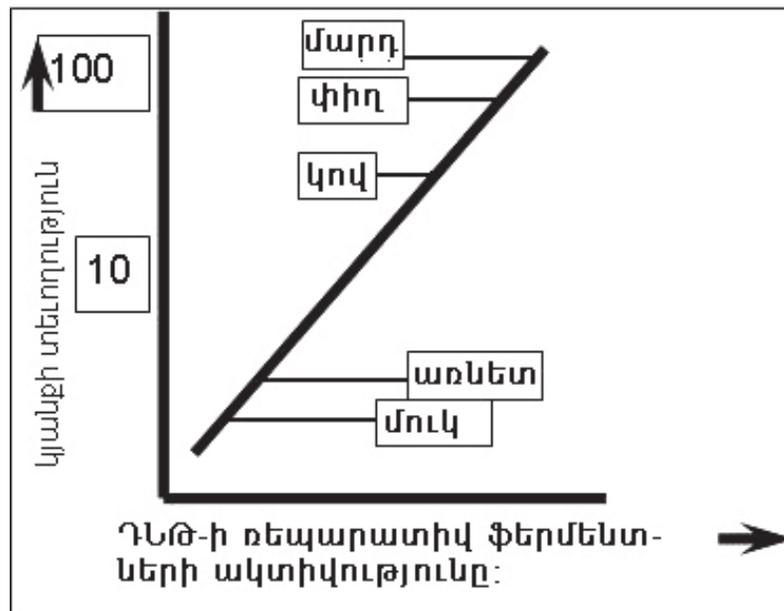
Ինսերցիա

Առավո՞՞ տեր, Արարատյա նդաշտավայր իլուսապայծառ առավոտների գմեկը:

Ինվերսիա

:Ըկեմ գիրենտովառա ռաժյապասուլ իրյավատշաղ նայտարարԱ, ըէ տովառԱ

Պարզվել է, որ տարբեր կենդանիների կյանքի տևողությունը մասամբ պայմանավորված է ռեպարացիոն ֆերմենտների ակտիվությամբ: Որքան ակտիվ են ռեպարատիվ ֆերմենտները, այնքան դանդաղ են կուտակվում ԴՆԹ-ի մուտացիաները, հետևապես հյուսվածքները դանդաղ են ծերանում: Գրաֆիկում պատկերված է տարբեր կենդանիների կյանքի առավելագույն տևողության կախվածությունը ռեպարատիվ ֆերմենտների ակտիվությունից:



Ռեպարացիոն համակարգի ակտիվությունը կարևոր դեր ունի քաղցկեղը կանխելու հարցում: Բջջի կիսումը կարգավորում են մի շարք գեներ, որոնք նպաստում կամ ճնշում են միտոզը: Դրանց մուտացիաները խախտում են բջջի բաժանման բնականոն կարգավորման ընթացքը և կարող են նպաստել քաղցկեղային բջիջների առաջացմանը: Ուստի ռեպարացիոն համակարգը մեծ դեր ունի քաղցկեղի կանխման գործընթացում:

Քաղցկեղի առաջացումը կանխելու համար անհրաժեշտ է նվազեցնել մուտագեն գործոնների ազդեցությունը մարդու օրգանիզմի վրա: Դրանցից են ֆիզիկական և քիմիական տարբեր գործոնները: Առաջիններից է ռադիոակտիվ և ուլտրամանուշակագույն ճառագայթումը: Քիմիական գործոնները կարող են ուղղակի մուտագեն ազդեցություն թողնել բջջի վրա, կամ էլ անուղղակի մուտագեններ լինել, որոնց ազդեցությունը բացատրվում է թթվածնի ակտիվ ձևերի առաջացմամբ կամ այլ անուղղակի մեխանիզմով: Քաղցկեղածին ազդեցություն ունեն ծխախոտի ծխի բաղադրության մեջ մտնող մի շարք միացություններ (օրինակ՝ բենզապիրենը):

Գոյություն ունեն մի շարք մեթոդներ, որոնց միջոցով ստուգվում են միացությունների մուտագեն ազդեցությունը: Օրինակ՝ Էյմսի թեստը կիրառվում է նոր դեղամիջոցների հնարավոր մուտագեն ազդեցությունը ստուգելու համար: Թեստն անցկացնելիս տվյալ միացությունն ավելացնում են սալմոնելայի կուլտուրային և հիստիդինազուրկ միջավայրում հետևում սալմոնելաների աճին: Մուտագեն միացություններն առաջացնում են դեֆեկտ հիստիդինի սինթեզի ֆերմենտատիվ համակարգում, և բակտերիաների աճը կանգ է առնում: Ապացուցված է, որ Էյմսի թեստի արդյունքները 90 տոկոս ճշգրտությամբ կիրառելի են նաև մարդու համար տվյալ դեղամիջոցի անվտանգությունը որոշելիս:

Առաջադրված խնդրի պատասխանը.

Պիզմենտային քսերոդերմիա հիվանդության պատճառը ռեպարացիոն համակարգի ֆերմենտներից մեկի գենի դեֆեկտն է: Դրա հետևանքով մաշկի բջիջները չափազանց զգայուն են դառնում մուտագեն ազդեցության, հատկապես ուլտրամանուշակագույն ճառագայթների նկատմամբ: Մաշկի վրա առաջանում են բշտեր, այրվածքներ, հիվանդը մահանում է մաշկի քաղցկեղից:

**Հարցեր «ՄՈՒՏԱՅԻԱՆԵՐ ԵՎ ՌԵՊԱՐԱՏԻՎ ՀԱՄԱԿԱՐԳԸ»
թեմայի վերաբերյալ**

1. Ի՞նչ նմանություններ և տարբերություններ կան ռեպլիկացիայի և ռեպարացիայի միջև:
2. Ո՞ր մուտացիաների դեպքում է սպիտակուցի կառուցվածքում կատարվում միայն մեկ ամինաթթվի փոխարինում մյուսով, և ո՞ր մուտացիաների դեպքում է փոփոխվում սպիտակուցի ողջ կառուցվածքը: Հնարավո՞ր է արդյոք, որ 1 նուկլեոտիդի փոխարինումը մյուսով չառաջացնի սպիտակուցի կառուցվածքի խախտում:
3. Ենթադրվում է, որ թիմինային դիմերներ վերացնող ֆերմենտային համակարգն ի հայտ եկավ Էվոլյուցիայի ընթացքում, երբ առաջացան այնպիսի կենդանի օրգանիզմներ, որոնք օվկիանոսից անցան ցամաք: Ինչո՞ւ օվկիանոսային կենդանի օրգանիզմների համար այս համակարգն այդքան անհրաժեշտ չէր:
4. Ինչո՞ւ է անհրաժեշտ նոր սինթեզված դեղամիջոցների մուտագեն ակտիվության որոշումը: Ի՞նչ նման մեթոդ գիտեք:
5. Ինչո՞ւ ուլտրամանուշակագույն կամ ռադիոակտիվ ճառագայթներն արագացնում են բջջի ծերացումը կամ նպաստում չարորակացմանը:

5.4. ՏՐԱՆՍԿՐԻՊՑԻԱ

Հարց-խնդիր.

Ո՞րն է տրանսկրիպցիայի դերը: Ինչո՞ւ սպիտակուցի սինթեզի համար անհրաժեշտ է միջանկյալ փուլ՝ ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ի առաջացումը, և ինչո՞ւ սպիտակուցն անմիջապես չի հավաքվում ԴՆԹ-ի շղթայի վրա:

Տրանսկրիպցիայի, ինչպես և ռեպլիկացիայի ժամանակ, մատրիցային ԴՆԹ-ի շղթայի վրա հավաքվում է կոմպլեմենտար նոր շղթա: Երկու դեպքում էլ սինթեզը կատարվում է 5'-ից 3'-ուղղությամբ: Սակայն, ի տարբերություն ռեպլիկացիայի, տրանսկրիպցիայի ժամանակ.

- Նոր շղթան հավաքվում է ոչ թե դՆՏՖ-ներից, այլ ՆՏՖ-ներից:

- Նոր շղթան հավաքվում է ԴՆԹ-ի միայն մի շղթայի վրա, որը կոչվում է մատրիցային շղթա:

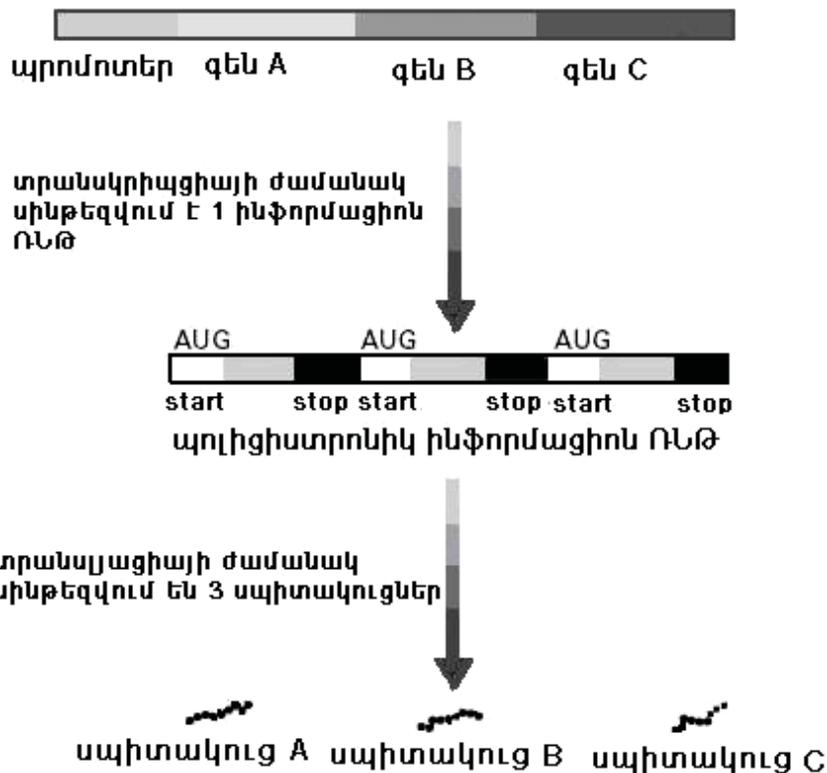
- ՌՆԹ-ի նոր շղթան հավաքվում է ԴՆԹ-ի միայն մի հատվածի վրա:

- Տրանսկրիպցիան իրականացնող ՌՆԹ պոլիմերազան պրայմերի կարիք չունի, սակայն ունակ չէ պռուֆոդինգ կատարելու:

Էուկարիոտների դեպքում տրանսկրիպցիա իրականացնող ՌՆԹ պոլիմերազա ֆերմենտները 4 տեսակի են, որոնք համապատասխանում են ՌՆԹ տեսակներին՝

1. *ՌՆԹ պոլիմերազա I-ը հավաքում է ռՌՆԹ,*
2. *ՌՆԹ պոլիմերազա II-ը հավաքում է իՌՆԹ,*
3. *ՌՆԹ պոլիմերազա III-ը հավաքում է փՌՆԹ,*
4. *միտոքոնդրիալ ՌՆԹ պոլիմերազա:*

Տրանսկրիպցիայի արդյունքում սինթեզված ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ն այնուհետև տեղափոխվում է ցիտոպլազմա, որտեղ և կատարվում է սպիտակուցի սինթեզը: Ընդ որում, պարտադիր չէ, որ ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ն պարունակի ինֆորմացիա մեկ սպիտակուցի մասին, կան իՌՆԹ-ներ, որոնք ինֆորմացիա են կրում մի քանի սպիտակուցների վերաբերյալ: Դրանք կոչվում են **պոլիցիստրոն իՌՆԹ-ներ** (սկ. 5.21).



Նկ.5.21. Պոլիցիստրոն իՌՆԹ-ներ:

Ի վերջո պոլիցիստրոն ՌՆԹ-ն բաժանվում է առանձին սպիտակուց կոդավորող մասերի, քանի որ տրանսլյացիայի փուլում սպիտակուցները սինթեզվում են առանձին-առանձին: Էուկարիոտների պոլիցիստրոն ՌՆԹ-ները հազվադեպ են: Պոլիցիստրոն ՌՆԹ-ն կարող է ինֆորմացիա պարունակել իրար հետ ոչ մի ֆունկցիոնալ կապ չունեցող սպիտակուցների մասին: Այսպիսով, ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ն միջանկյալ օղակ է սպիտակուցի սինթեզի և ԴՆԹ-ի միջև:

Բացի **ինիցիացիայի, էլոնգացիայի և տերմինացիայի փուլերից, տրանսկրիպցիայի** ժամանակ կատարվում է նաև **4-րդ փուլը՝ պրոցեսինգը:**

5.4.1. ԻՆԻՑԻԱՑԻԱ

Տրանսկրիպցիայի սկիզբը բարդ պրոցես է, և անհրաժեշտ է մի քանի գործոնների առկայություն: Դա կատարվում է սպիտակուց-նուկլեինաթթու փոխազդեցությունների և ՌՆԹ-պոլիմերազային մի քանի կարգավորիչ սպիտակուցային գործոնների միացման շնորհիվ:

Նախ և առաջ ճանաչվում է այն հատվածը, որից պետք է սկսվի տրանսկրիպցիան: Այն հատվածը, որին միանում է **ՌՆԹ-պոլիմերագան**, կոչվում է **պրոմոտեր**: Պրոմոտերը տեղակայված է անմիջապես տրանսկրիպցիայի սկզբնակետից առաջ: **Պրոմոտերային հատվածը** ներառում է **ԹԻՄԻՆ-Ադենին-ԹԻՄԻՆ-Ադենին հաջորդականությունը**, և կոչվում է **ԹԱԹԱ-արկղ**:

ԴՆԹ-ի շղթայում կան հատվածներ, որոնք տրանսկրիպցիայի սկզբի և ավարտի ազդանշանն են: Սկիզբը՝ ԹԱԹԱ արկղը, պարունակում է ԹԱԹԱԱԱ հաջորդականություն: Թ-Ա զույգը, ինչպես հիշում եք, կայունանում է 2 ջրածնական կապով, ուստի այն ավելի հեշտ է քանդել և առանձնացնել ԴՆԹ-ի երկու շղթաները՝ ճանապարհ բացելով տրանսկրիպցիայի համար: Տրանսկրիպցիայի ավարտի ազդանշանային հատվածը հարուստ է ԳՑ հաջորդականություններով և դժվար է քանդվում, քանի որ ԳՑ զույգը պարունակում է 3 ջրածնական կապ:

Ինիցիացիայի գործոնների միացումը **գենի պրոմոտերին և ՌՆԹ-պոլիմերագայի** միացումը **այդ համալիրին** սկզբնավորում է **տրանսկրիպցիան**: Ինիցիացիայի գործոնների նշանակությունը նաև այն է, որ ՌՆԹ-պոլիմերագայի խնամակցությունը պրոմոտերային հատվածների նկատմամբ փոքր է, և անհրաժեշտ է լինում հավելյալ սպիտակուցների մասնակցությունը:

Այդ սպիտակուցները՝ տրանսկրիպցիոն գործոնները, արագացնում են ՌՆԹ-պոլիմերագայի միացումը պրոմոտերին:

5.4.2. ԷԼՈՆԳԱՅԻԱ

Տրանսկրիպցիայի ինիցիացիայից հետո **ՌՆԹ-պոլիմերագան** շարժվում է **5՛-3՛-ուղղությամբ՝ երկարացնելով ՌՆԹ շղթան**: Առաջանում է տրանսկրիպցիայի պղպջակը, որի մի կողմից ԴՆԹ-ն ապապարուրվում է՝ առանձնացնելով մատրիցային շղթան, իսկ մյուս կողմից նորից պարուրվում է:

5.4.3. ՏԵՐՄԻՆԱՅԻԱ

ՌՆԹ պոլիմերագան ρ (ռո) սպիտակուցով ճանաչում է ավարտի ազդանշանը: **ρ սպիտակուցը հելիկազայի** նման անջատում է

ՌՆԹ-ԴՆԹ երկշղթան, և տրանսկրիպցիայի ավարտից հետո **սինթեզված ՌՆԹ-ն պոկվում է ԴՆԹ-ից:**

5.4.4. ՊՐՈՑԵՍԻՆԳ

Անջատված ՌՆԹ-ն կոչվում է առաջնային տրանսկրիպտ կամ **նախահինֆորմացիոն-ՌՆԹ:** Այս նախա-իՌՆԹ-ի մոլեկուլը շատ ավելի երկար և մեծ է, քան «հասուն» իՌՆԹ-ն: **«Հասունացման» պրոցեսը կոչվում է պրոցեսինգ:** Պրոցեսինգը ներառում է հետևյալ փուլերը (տե՛ս նկ. 5.22).

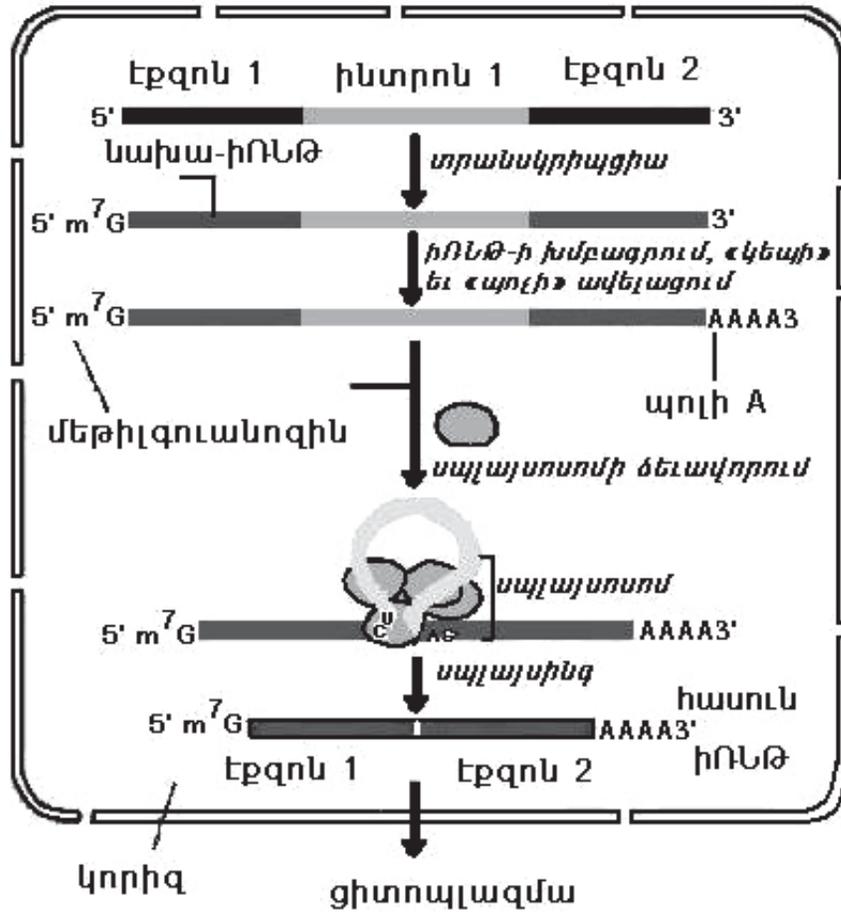
ա) Գլխարկի և պոչի ավելացում: Պրոցեսինգի ընթացքում իՌՆԹ-ի 2 ծայրերը փոփոխվում են. **3'-ծայրին** միանում է **պոլիադենիլային «պոչը»՝ կազմված 20-300 ադենիլային մնացորդներից, իսկ 5'-ծայրին՝ «գլխարկը» կամ «կեպը»՝ մեկ կամ մի քանի մեթիլգուանոզինային մնացորդ:** **«Կեպին» միանում են ռիբոսոմները,** իսկ պոլիադենիլատային պոչի դերը մինչ այժմ պարզված չէ:

բ) ՌՆԹ-ի խմբագրում: ԻՌՆԹ-ի մի շարք նուկլեոտիդներ ձևափոխվում են և վերածվում միևնույն նուկլեոտիդների, իսկ մի մասը պարզապես հեռացվում է: Օրինակ՝ նուկլեոտիդների մի մասը մեթիլացվում է կամ դեգամինացվում:

գ) Սպլայսինգ: Քանի որ տրանսկրիպցիայի ժամանակ ԴՆԹ-ից «արտագրվում» են և՛ էքզոնները, և՛ ինտրոնները, ուստի հասունացման ժամանակ հեռացվում են ավելորդ ինտրոնները: **Ինտրոնները գենի 80-1000 նուկլեոտիդ երկարությամբ հատվածներ են,** որոնք ինֆորմացիա չեն պարունակում սպիտակուլցի կառուցվածքի վերաբերյալ: Ինտրոնների դերը ևս մինչ օրս վերջնականապես պարզված չէ: Սպլայսինգի ժամանակ ինտրոնների եզրերը կտրվում են, և հարևան էքզոնները միանում են իրար: Հաճախ ինտրոնը սկսվում է GU և ավարտվում է AG հաջորդականությամբ: Այս պրոցեսները կատալիզվում են յուրահատուկ ֆերմենտների՝ **ռիբոզիմների կողմից:** **Ռիբոզիմները** իՌՆԹ-ի և այլ մոլեկուլների հետ կազմում են կորիզային օրգանելներ՝ **սպլայսոսոմներ:**

ՌԻԲՈՉԻՄՆԵՐԸ յուրահատուկ ֆերմենտներ են, որոնք յուրահատկությամբ, կատալիտիկ կենտրոնի առկայությամբ, Սիքայելիս-Մենթենի գործակցով շատ նման են սովորական ֆերմենտներին: Տարբերությունն այն է, որ ռիբոզիմները ոչ թե սպիտակուլցներ են, այլ

ՌՆԹ-ի մոլեկուլներ: Ռիբոզիմների հայտնաբերումը փոխեց մեր կարծիքը նուկլեինաթթուների վերաբերյալ, որ դրանց դերը միայն գենետիկ ինֆորմացիայի պահպանումն է և փոխադրումը:



Նկ.5.22.ՌՆԹ-ի պրոցեսինգը:

Պրոցեսինգի ընթացքը կարող է տարբեր լինել: Նույն իՌՆԹ-ից լյարդում սինթեզվում է **սպոպրոտեին B-100-ը**, իսկ աղիքների էպիթելում՝ **սպոպրոտեին B-48-ը**: Եթե առաջինն ունի 4536 ամինաթթու, ապա երկրորդը՝ 2152: Պատճառն այն է, որ աղիքներում իՌՆԹ-ում 2153-րդ կոդոնի **ցիտիդինը դեզամինացվում է ուրացիլի**, որի հետևանքով առաջանում է **ստոպ կոդոն (ՅԱԱ → ՌԿԱ)**, և սպիտակուցի սինթեզն այստեղ կանգ է առնում:

Ալտերնատիվ սալայտինգի ժամանակ նույն գենից կարող են ստացվել տարբեր կառուցվածք ունեցող սպիտակուցներ, որովհետև տարբեր սալայտոտմներ տարբեր էքզոններ են պահպանում: Օրինակ՝ ալտիևի կառուցվածքը պայմանավորված է նրանով, թե

որ հյուսվածքում է այն սինթեզվել, չնայած այն հանգամանքին, որ տրանսկրիպցիայի ընթացքում սինթեզվում է միևնույն ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ն:

Չամակարգային կարմիր գայլախտ հիվանդության դեպքում առաջանում են աուտոհակամարմիններ՝ հակամարմիններ սեփական մակրոմուլեկուլների նկատմամբ: Այս հակամարմինները միանում են սպլայսոսոմների կազմում եղած փոքր կորիզային ՌՆԹ-ներին և առաջացնում իմունոկոմպլեքսներ: Դրա հետևանքով զարգանում է ծանր հիվանդություն:

Տարբեր կառուցվածք ունեցող ակտինների սինթեզը պայմանավորվում է ալտերնատիվ սպլայսինգով: Մեկ այլ հետաքրքիր օրինակ է կալցիտոնինի և կալցիտոնին-գեն-կապված-սպիտակուցի (calcitonin-gene-related-peptide CGRP) սինթեզը: Այս երկու սպիտակուցները կոդավորվում են նույն գենով, սակայն ունեն բոլորովին տարբեր ֆունկցիաներ (գործառույթներ): Էքզոն 4-ի ներառումը վահանաձև գեղձի բջիջներում սպիտակուցին հաղորդում է կալցիումի և ֆոսֆատի մետաբոլիզմը կարգավորող ակտիվություն, և, ընդհակառակը, էքզոն 4-ի անջատումը նեյրոններում հանգեցնում է նեյրոհորմոնի առաջացմանը, որը անոթալայնիչ է և ցավի մեղիատոր: Ամենաշատ սպլայսինգային տարբերակներ կարող է առաջացնել դրոզոֆիլա ճանճի DSCAM կոչվող գենը, որի այլընտրանքային սպլայսինգի ժամանակ ընդհանուր առմամբ սինթեզվում են 38016 տարբեր սպիտակուցներ:

Սպլայսինգի ախտաբանական տեսակը աբերանտային սպլայսինգն է: Վերջինս որևէ սպիտակուցի կամ սպլայսինգի գործոնների մուտացիայի հետևանք է: Գենի մուտացիաների ժամանակ սովորական կոդոնը կարող է վերածվել ստոպ կոդոնի, որի հետևանքով սպլայսինգի ժամանակ շղթան ավելի կարճ է ստացվում: Նմանօրինակ պաթոլոգիա է թալասեմիան: Գենետիկ հիվանդությունների մոտ 15 տոկոսի պատճառը աբերանտային սպլայսինգն է:

Ալտերնատիվ սպլայսինգը բջի տրանսկրիպցիայի և սպիտակուցի սինթեզի վրա կարգավորիչ ազդեցության օրինակ է: Ալտերնատիվ սպլայսինգի հետազոտությունները ևս փոխեցին մեր պատկերացումները այն մասին, թե մարդու գենոմում քանի սպի-

տակուցի մասին է ինֆորմացիա պարունակվում: Պարզվեց, որ մարդու գենոմը կազմված է 20.000-30.000 գենից, այսինքն՝ ավելի քիչ, քան ենթադրվում էր անցյալում, սակայն պարզվեց նաև, որ յուրաքանչյուր գեն կարող է մի քանի սպիտակուցի մասին ինֆորմացիա կոդավորել:

Ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ի կյանքի կիսատևողությունը երկար չէ՝ 2-24 ժամ:

Տրանսկրիպցիայի ժամանակ սխալներ ավելի հաճախակի են լինում, քան ռեպլիկացիայի ժամանակ, սակայն դա մեծ ազդեցություն չի թողնում, քանի որ սինթեզվում են միևնույն իՌՆԹ-ի բազմաթիվ օրինակներ:

Առաջադրված խնդրի պատասխանը.

Ո՞րն է տրանսկրիպցիայի գոյության նպատակը: Բանն այն է, որ տրանսկրիպցիայի շնորհիվ սինթեզվում են միևնույն ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ի բազմաթիվ օրինակներ, և համապատասխանաբար սպիտակուցի սինթեզն ավելի ինտենսիվ է դառնում՝ ընթանալով միաժամանակ մի քանի ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ի վրա: Բացի դրանից, կարգավորումը ավելի նուրբ և բազմակողմանիորեն է կատարվում: Էուկարիոտների դեպքում պատճառներից մեկն էլ այն է, որ այս միջանկյալ օղակի շնորհիվ ԴՆԹ-ն ցիտոպլազմայի ազրեսիվ միջավայրից առանձնացված է կորիզային թաղանթով:

Հարցեր «ՏՐԱՆՍԿՐԻՊՑԻԱ» թեմայի վերաբերյալ

1. Ինչո՞ւ է ռեպլիկացիան ավելի արագ և ավելի բարձր ճշգրտությամբ կատարվում, քան տրանսկրիպցիան:
2. Զանի՞ ՌՆԹ-պոլիմերազաներ գիտեք: Ինչո՞վ է բացատրվում դրանց բազմազանությունը:
3. Ո՞ր օրգանիզմներում են հաճախ հանդիպում պոլիցիստրոն ՌՆԹ-եր:
4. Ոչ սպիտակուցային բնույթի ի՞նչ ֆերմենտներ գիտեք: Բերե՛ք օրինակ:
5. Հնարավո՞ր է արդյոք, որ էքզոնների մի մասը հեռացվի սպլայսինգի ժամանակ:
6. Ամանիտինը սնկային թույն է, որն ընկճում է տրանսկրիպցիան: Դրա թունավոր հատկությունը կլինիկորեն արտահայտվում է մոտ 48 ժամ հետո: Բացատրե՛ք՝ ինչու:

5.5. ԳԵՆԻ ԷՔՍՊՐԵՍԻԱՅԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ

Չարց-խնդիր.

Չիվանդի էրիթրոցիտներում հայտնաբերվել է ֆետալ հեմոգլոբինի գերբարձր քանակություն: Սակայն ԴՆԹ հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ալֆա և բետա շղթաների գեների էքզոնները փոփոխված չեն, էրիթրոցիտներում հայտնաբերվել է մեծահասակների հեմոգլոբինի (HbA₁) որոշակի քանակություն: Ի՞նչը կարող է այս հիվանդության պատճառ լինել:

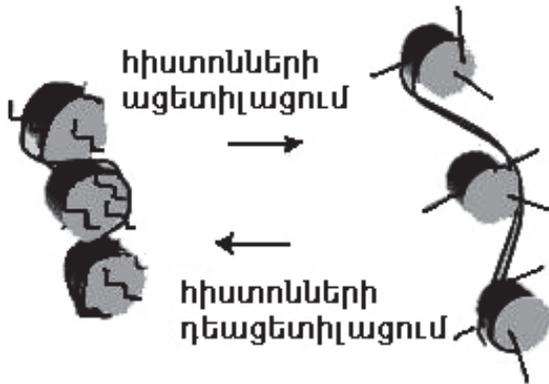
Մարդու գենոմի 20000-30000 գեներից միայն մի փոքր մասն է ակտիվ բջիջներում: Որոշիչ դեր է կատարում տվյալ սպիտակուցի նկատմամբ բջջի կարիքը: Որևէ սպիտակուցի կարիքը բջջում կարող է փոփոխվել՝ պայմանավորված հյուսվածքով, արտաքին միջավայրի պայմաններով, զարգացման փուլով: Սյդպիսի նուրբ կարգավորման մեխանիզմների շնորհիվ բջիջը, ինչպես և օրգանիզմն ամբողջությամբ կարողանում են հարմարվել շրջակա միջավայրի փոփոխվող պայմաններին, և հակառակը՝ կարգավորման խանգարումները հանգեցնում են հիվանդությունների առաջացմանը: Այսպիսով, կենդանի օրգանիզմների կարևորագույն հատկություններից է սպիտակուցների քանակության կարգավորումը ըստ կարիքի: Սպիտակուցի քանակությունը բջջում պայմանավորված է հետևյալ պրոցեսների արագությամբ՝

- 1. տրանսկրիպցիայով,*
- 2. պոստտրանսկրիպցիոն փոփոխություններով,*
- 3. ինֆորմացիոն ԴՆԹ-ի քայքայմամբ,*
- 4. տրանսլյացիայով,*
- 5. պոստտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիայով,*
- 6. սպիտակուցների տրանսպորտով,*
- 7. սպիտակուցների քայքայմամբ:*

Այս պրոցեսների արագության հանրագումարային արդյունքը սպիտակուցի կոնցենտրացիան է բջջում: Զննարկենք դրանցից մի քանիսը:

Քրոմատինի ռեմոդելավորումը: Որևէ գեն չի կարող ակտիվանալ, քանի դեռ ԴՆԹ-ն միացած է հիստոններին և հավաք դասավորված է քրոմատինում (տե՛ս նկ.5.23): Տրանսկրիպցիայի են

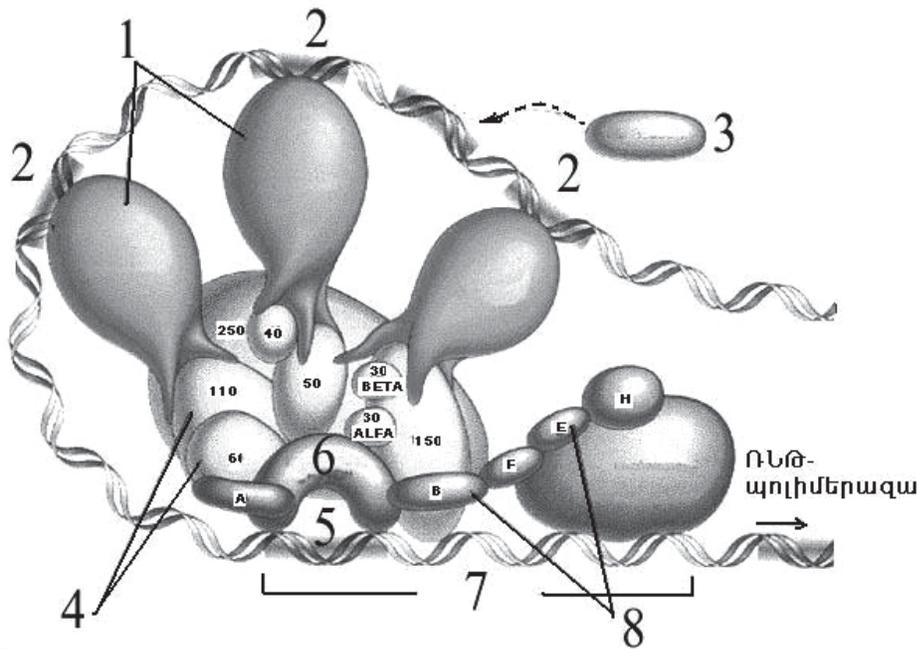
ենթարկվում ԴՆԹ-ի քիչ կոնդենսացված հատվածները, որոնք կոչվում են եուքրոմատին.



Նկ.5.23. Հիստոնները ացետիլացվելով՝ հավաք դասավորվում են քրոմատինում:

Ի տարբերություն եուքրոմատինի՝ հետերոքրոմատինը ԴՆԹ-ի հավաք դասավորված և հիստոնային սպիտակուցներին միացած մասերն են: Քրոմատինի ռեմոդելավորման ժամանակ հետերոքրոմատինը վերածվում է եուքրոմատինի, և ԴՆԹ-ն նախապատրաստում է տրանսկրիպցիայի: Դրանում կարևոր դեր է կատարում հիստոնային սպիտակուցների ացետիլացումը: Ացետիլացված լիզինը կորցնում է իր դրական լիցքը, և հիստոններն անջատվում են ԴՆԹ-ից: Բացի հիստոններից, ԴՆԹ-ն նույնպես ենթարկվում է կոմպակտ մոդիֆիկացիայի, որն ունի կարգավորիչ նշանակություն: Օրինակ՝ ԴՆԹ-ի կազմում ցիտոզինը հաճախ 5-րդ դիրքում մեթիլացվում է:

Տրանսկրիպցիայի ինիցիացիայի կարգավորումը: Գեների մի մասը մշտապես ակտիվ է: **Այս գեները կոչվում են կոնստիտուտիվ գեներ:** Դրանցից են **կենսական կարևորության սպիտակուցների գեները («տուն պահող գեներ»):** Ի տարբերություն կոնստիտուտիվ գեների՝ գոյություն ունեն **ինդուկտիվ գեներ**, որոնք ակտիվանում են արտաքին ազդանշանի ազդեցությամբ: Օրինակ՝ **ԴՆԹ-ի ռեպարացիայի ֆերմենտների գեները (SOS գեներ)** ակտիվանում են ԴՆԹ-ի վնասման ժամանակ: Ռեպրեսիվ գեների ակտիվությունը, ընդհակառակը, ընկճվում է արտաքին ազդանշանի ազդեցությամբ: Գենի ակտիվացումը և տրանսկրիպցիան սկսվելը պայմանավորված է տվյալ գենի պրոմոտերային հատվածով, որին միանում է ՌՆԹ-պոլիմերազան (նկ.5.24).

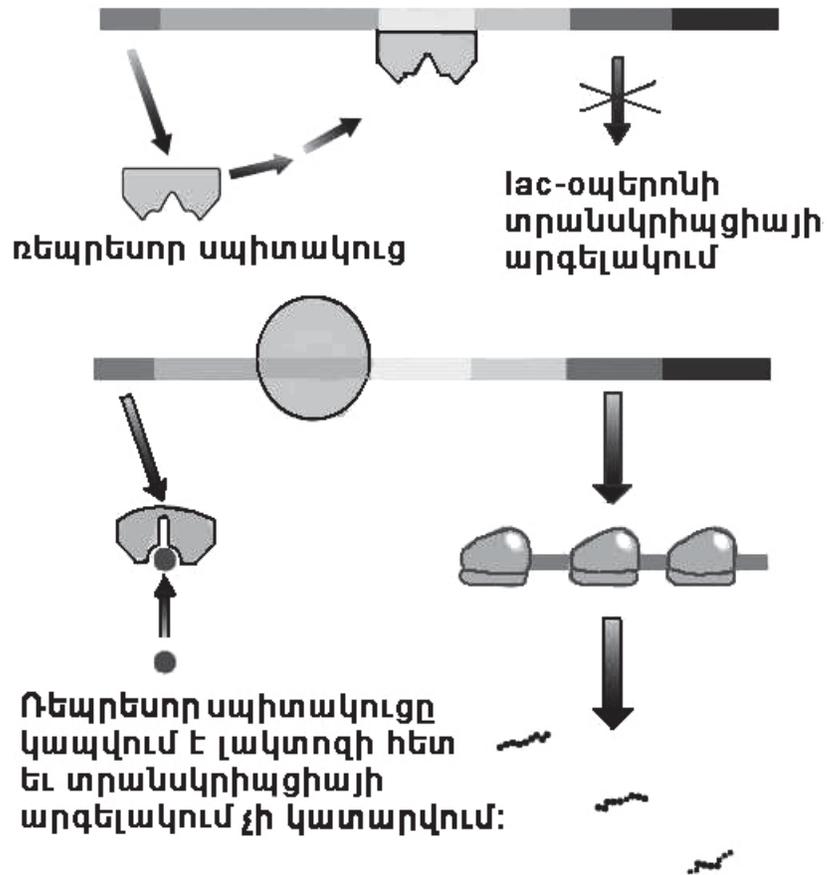


Նկ.5.24. Տրանսկրիպցիայի ինիցիացիայի համար անհրաժեշտ են ակտիվատոր սպիտակուցներ (1), որոնք մի կողմից կապվում են տրանս-ազոդ էնհանսեր գեներին (2), մյուս կողմից՝ ՌՆԹ պոլիմերագային կոմպլեքսին: Ինիցիացիան կարող է ընկճվել ռեպրեսոր սպիտակուցի կողմից (3): ՌՆԹ պոլիմերագային համալիրի մեջ են մտնում տրանսկրիպցիայի գործոնները (4,8) և բուն ՌՆԹ պոլիմերագան: Այս համալիրը միացած է ԹԱԹԱ-արկղին (5) ԹԱԹԱ-կապող սպիտակուցով (6): Նկարում 7-ը գենի պրոմոտերային հատվածն է: Այսպիսով, գենի տրանսկրիպցիայի համար անհրաժեշտ է ՌՆԹ պոլիմերագա ֆերմենտի և տրանսկրիպցիայի գործոնների առկայություն: Ընդ որում, որոշ այլ սպիտակուցներ կարող են նպաստել (2) կամ ընկճել (3) գենի տրանսկրիպցիան:

ԹԱԹԱ-արկղը և այլ ճանաչման հատվածները, որոնք տեղակայված են տրանսկրիպցիայի ենթարկվող հատվածի մոտ և կարգավորում են տրանսկրիպցիայի սկիզբը, կոչվում են **ցիս-գործող ազդանշաններ**: Ցիս-գործող ազդանշան է պրոմոտերը: Բացի ցիս-գործող ազդանշաններից, գոյություն ունեն **տրանս-գործող ազդանշաններ**՝ տվյալ գենից հեռու տեղակայված հատվածներ, որոնց կոդավորած սպիտակուցներն ակտիվացնում կամ ինակտիվացնում են տրանսկրիպցիան: **Ակտիվացնող գեները կոչվում են էնհանսերներ, իսկ ինակտիվացնողները՝ սայլենսերներ**: Այս գեները ոչ բոլոր բջիջներում են ակտիվ: Օրինակ՝ իմունազլոբուլինների էնհանսեր գենն ակտիվ է միայն B լիմֆոցիտներում:

Էֆեկտոր սպիտակուցները՝ *ակտիվատորները և ռեպրեսորները*, ընկճում կամ ակտիվացնում են *տրանսկրիպցիան*՝ միանալով ԴՆԹ-ին մոտ կամ հեռու տեղակայված հատվածներին: *Այդ հատվածները կոչվում են օպերատորներ*: Տրանսկրիպցիայի ենթարկվող գեները, օպերատորները և մնացած հատվածները, որ ներառված են կարգավորման մեջ, ամբողջությամբ կոչվում են *օպերոն*: *Էֆեկտոր սպիտակուցները* միացած են ԴՆԹ-ին ԴՆԹ-կապող դոմեններով, որոնք հաճախ պարունակում են գերերկրորդային կառուցվածքի մոտիվներ՝ լեյցինային ամրակ, ցինկային մատ, ալֆա պարույր-պտույտ-ալֆա պարույր: Օրինակ՝ c-fos և c-jun սպիտակուցները, ի պատասխան բջիջը վնասող գործոնի, լեյցինային ամրակով միանում են իրար և ձեռք բերում մի շարք գեների ակտիվատորի հատկություն: Դրա շնորհիվ ակտիվանում է այն սպիտակուցների սինթեզը, որոնք պաշտպանում են բջիջը վնասումից:

Առաջին անգամ մանրամասն նկարագրվել է lac-օպերոնի կարգավորումը (տե՛ս նկ. 5.25): Ադիքային ցուպիկի գեոմոմում լակտոզի մետաբոլիզմի 3 սպիտակուցները կողավորող գեները մտնում են lac-օպերոնի կազմության մեջ: Լակտոզի բացակայության ժամանակ օպերոնի տրանսկրիպցիան արգելակված է, քանի որ ռեպրեսոր սպիտակուցը կապված է ԴՆԹ-ի համապատասխան հատվածներին: Եթե միջավայրում հայտնվում է լակտոզա, lac-օպերոնի տրանսկրիպցիան ակտիվանում է, քանի որ ռեպրեսոր սպիտակուցը միանում է լակտոզի մետաբոլիտ ալոլակտոզին և անջատվում ԴՆԹ-ից: Սակայն եթե միջավայրում կա գլյուկոզ, բակտերիան կարիք չունի լակտոզ յուրացնելու: Դա է պատճառը, որ ևս մի սպիտակուց մասնակցում է lac-օպերոնի կարգավորմանը: Այս սպիտակուցը ակտիվանում է գլյուկոզի առկայության դեպքում և ընկճում է lac-օպերոնի տրանսկրիպցիան:



Նկ.5.25. Lac-օպերոնի կարգավորումը:

Որոշ գեներ ունեն էֆեկտոր սպիտակուլցների կապման հատվածներ, որոնք կոչվում են **տրանսկրիպտիվ պատասխանի տարրեր**: Օրինակ՝ ջերմային շոկի գործոնը կապվում է GAANNTTCNNGAA հաջորդականություններին, որոնք տեղակայված են համապատասխան գեների հարևանությամբ, և ակտիվացնում են ջերմային շոկի սպիտակուլցների տրանսկրիպցիան: Դա կատարվում է՝ ի պատասխան որևէ արտաքին սթրեսային ազդակի (օրինակ՝ բարձր ջերմաստիճանում):

Յորմոնային կարգավորում: Մի շարք ճարպալույծ միացություններ կարող են բջջաթաղանթով ազատ թափանցել բջջի ներս, կապվել ռեցեպտորի հետ և ակտիվացնել որևէ գեն՝ միանալով տրանսկրիպտիվ պատասխանի տարրերին, օրինակ՝ ստերոիդ, թիրեոիդ հորմոնները, վիտամին A-ի ածանցյալները:

Ստերոիդ հորմոնների քիմիական անալոզները լայն կիրառություն են ստացել: Այսպես՝ մարզիկները երբեմն օգտագործում են անդրոստերոնի սինթետիկ անալոզները, որոնք, միանալով ռեցեպտորին, ակտիվացնում են մի շարք գեների տրանսկրիպցիան: Դրա շնորհիվ ակտիվանում է մկանային սպիտակուցների սինթեզը, արագանում է մկանային հյուսվածքի աճը:

Սակայն ջրալույծ հորմոնները ևս կարող են ակտիվացնել գենի էքսպրեսիան: Այդ դեպքում հորմոնը չի թափանցում բջջի ներս, այլ թաղանթային ռեցեպտորին կապվելով՝ ակտիվացնում է ազդանշանի փոխանցման որևէ ուղի: Ցիտոպլազմայից ակտիվացման ազդանշանը տրանսկրիպցիայի գործոնների ֆոսֆորիլացման միջոցով փոխանցվում է կորիզին:

ՌՆԹ-ի «լռեցում»: 2006 թվականին Նոբելյան մրցանակ շնորհվեց 2 գիտնականների, որոնք հայտնաբերեցին ՌՆԹ-ի ինտերֆերենցիայի երևույթը: Պարզվել է, որ բջջում գոյություն ունեն ՌՆԹ-ի փոքր շղթաներ, որոնք, կոմպլեմենտար լինելով որոշակի գենի իՌՆԹ-ին, միանում են դրան: Առաջացանում են երկշղթա ՌՆԹ-ներ, իսկ ցիտոպլազմայում երկշղթա ՌՆԹ-երը **դայսեր կոչվող ֆերմենտով արագ բաժանվում են կտորների**, վերջիններս միանում և ակտիվացնում են այն ֆերմենտները, որոնք քայքայում են նշված գենի տրանսկրիպցիայից ստացված բոլոր իՌՆԹ-ները: Այդպիսով կատարվում է **գենի «լռեցում»**, այլևս համապատասխան սպիտակուց չի սինթեզվում, անգամ եթե տրանսկրիպցիան շարունակվում է: Շնորհիվ այս երևույթի՝ բջիջը կարողանում է պաշտպանվել վիրուսային ՌՆԹ-ից՝ սինթեզելով կոմպլեմենտար ՌՆԹ-ի շղթա:

Առաջադրված խնդրի պատասխանը.

Ժառանգական ֆետալ հեմոգլոբինի պերսիստենցիա հիվանդության ժամանակ հեմոգլոբինի շղթաներից մեկի պրոմոտերային հատվածի մուտացիան հանգեցնում է պրոմոտերի նկատմամբ GATA-1 տրանսկրիպցիոն գործոնի խնամակցության նվազմանը: Դրա հետևանքով ՌՆԹ-պոլիմերազայի խնամակցությունը և հետևաբար մեծահասակների հեմոգլոբինի սինթեզը ևս նվազում է: Փոխարենը, որպեսզի չզարգանա անեմիա, սինթեզվում է ֆետալ հեմոգլոբին, որը մասամբ իրականացնում է մեծահասակների հեմոգլոբինի ֆունկցիան:

**Հարցեր «ԳԵՆԻ ԷԲՍՊՐԵՍԻԱՅԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ»
թեմայի վերաբերյալ**

1. Ի՞նչպես կարող է Էնհանսեր գենն ազդել գենի տրանսկրիպցիայի վրա, եթե տեղակայված է այդ գենից բավականին հեռու:
2. Եթե գենը առկա է բոլոր հյուսվածքների բջիջներում, արդյոք դա նշանակո՞ւմ է, որ բոլոր բջիջներում կսինթեզվի համապատասխան սպիտակուլը: Ի՞նչ մեխանիզմներով է դա ապահովվում:
3. Եթե գենը ենթարկվում է ակտիվ տրանսկրիպցիայի, սակայն սպիտակուլի սինթեզ չի կատարվում, ապա ի՞նչ համակարգ է ներգրավված այդ պրոցեսում:
4. Հնարավո՞ր է արդյոք, որ մեկ սպիտակուլը ակտիվացնի մի քանի գեն: Բերե՛ք օրինակներ:
5. Ինչո՞վ է տարբերվում տրանսկրիպցիայի գործոնը ակտիվատոր սպիտակուլից:

5.6. ՏՐԱՆՍԼՅԱՑԻԱ

Հարց-խնդիր.

Հիվանդին նշանակվել է Էրիթրոմիցին, որի ընդունումից հետո առաջացել են անցանկալի կողմնակի երևույթներ: Էրիթրոմիցինը անտիբիոտիկ է, որն ընկճում է բակտերիաների ռիբոսոմների աշխատանքը, հետևաբար և բակտերիաների սպիտակուցի սինթեզը, բայց չի ազդում մարդու ռիբոսոմների վրա: Այնուամենայնիվ, Էրիթրոմիցինը կարող է խախտել մարդու բջիջների նորմալ աշխատանքը: Ինչպե՞ս կարելի է բացատրել Էրիթրոմիցինի կողմնակի ազդեցությունը մարդու օրգանիզմի վրա:

Սպիտակուցի սինթեզը իրականացվում է բազմաթիվ սպիտակուցների և ՌՆԹ-ի մոլեկուլների մասնակցությամբ: Այս համակարգը նման է մի ողջ գործարանի, որում բացի բուն տրանսլացիային մասնակցող ՌՆԹ-երից և սպիտակուցներից, ընդգրկված են նաև 20 սպիտակուց, որոնք ակտիվացնում են ամինաթթուները, և մոտ 100 սպիտակուց, որոնք «հասունացնում» են սպիտակուցի մոլեկուլը և այլն: Ընդհանուր առմամբ, սպիտակուցի սինթեզին մասնակցում են մոտ 300 տարբեր մակրոմոլեկուլներ: Չնայած նման բարդ համակարգին՝ սպիտակուցի սինթեզը կատարվում է բավականին արագ, օրինակ՝ աղիքային ցուպիկի մոտ 100 ամինաթթվային մնացորդ հավաքվում է 5 վայրկյանում: Պետք է նշել, որ սպիտակուցի սինթեզն իրականացնող համակարգի աշխատանքի վրա ծախսվում է մեծ քանակությամբ էներգիա: Այն օգտագործում է անաբոլիկ ռեակցիաների վրա ծախսվող էներգիայի 90 տոկոսը:

Ինչպես գիտեք, սպիտակուցը հավաքվում է ռիբոսոմների վրա: Սովորաբար նույն իՌՆԹ-ի հետ կապվում են բազմաթիվ ռիբոսոմներ, որոնք միասին կոչվում են *պոլիսոմ*: *Պոլիսոմները* որոշ դեպքերում կապված են *էնդոպլազմատիկ ցանցին (ԷՑ)* կամ *ցիտոպլազմայում են*: *ԷՑ կապված պոլիսոմները* հաճախ սինթեզում են *մեմբրանային կամ սեկրետոր սպիտակուցներ*, իսկ *ազատ պոլիռիբոսոմները՝ ցիտոպլազմատիկ սպիտակուցներ*:

Սպիտակուլի սինթեզն ընթանում է 5 փուլով՝

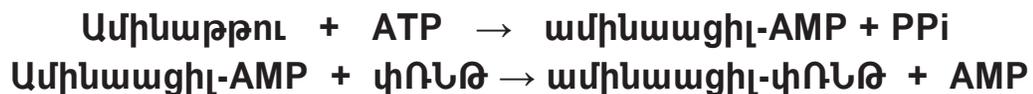
1. *ակտիվացիա,*
2. *ինիցիացիա,*
3. *էլոնգացիա,*
4. *տերմինացիա,*
5. *ֆոլդինգ և պրոցեսինգ:*

5.6.1. ԱԿՏԻՎԱՅԻՎ

Սպիտակուլի սինթեզի ժամանակ մինչև դասական 3 փուլերը կատարվում է նախնական փուլը, երբ սինթեզվում են սպիտակուլի սինթեզի նախանյութերը՝ ամինաացիլ-փՌՆԹ-եր: Ռեակցիան կատալիզում է ամինաացիլփՌՆԹ սինթետազան՝ էներգիայի ծախսով.



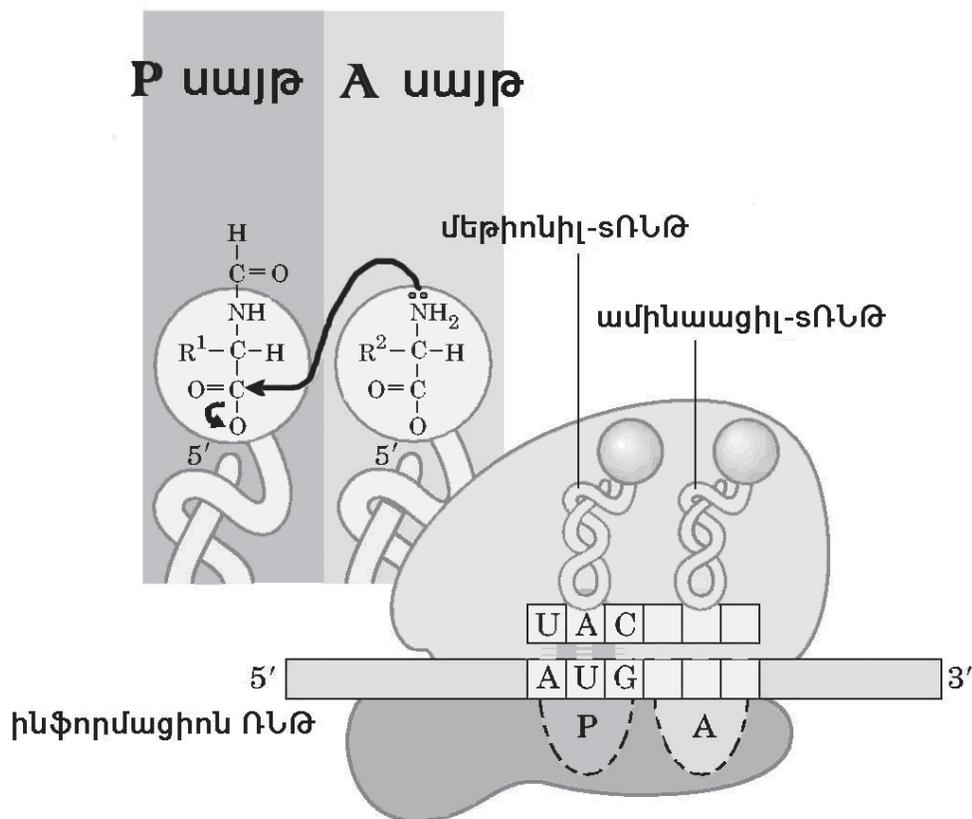
Գոյություն ունեն 20 տարբեր ամինաացիլ-փՌՆԹ սինթետազաներ, որոնք սպեցիֆիկ են ամինաթթուների նկատմամբ: Ֆերմենտը «ճանաչում է» ամինաթթուն և դրան համապատասխանող փՌՆԹ-երը, ակտիվացնում ամինաթթուն և միացնում համապատասխան փՌՆԹ-ին: Ֆերմենտը «ճանաչում է» փՌՆԹ-ն շնորհիվ սպեցիֆիկ անտիկոդոնի և դիհիդրոռուրիդինային հանգույցի:



5.6.2. ԻՆԻՑԻԱՅԻՎ

Տրանսլյացիան, ինչպես և տրանսկրիպցիան ու ռեպլիկացիան ընթանում է 5'-ից 3'-ուղղությամբ, իսկ սպիտակուլը հավաքվում է N-ծայրից: Ռիբոսոմը միանում է ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ի «գլխարկին» և տեղաշարժվում մինչև ստարտ-տրիպլետին հանդիպելը: Բոլոր ինֆորմացիոն ՌՆԹ-երի ստարտ-տրիպլետը, որից սկսվում է սպիտակուլային շղթայի հավաքումը, AUG հաջորդականությունն է: Այս տրիպլետի կոդին համապատասխանում է մեթիոնին ամինաթթուն: Էուկարիոտներն ունեն հատուկ փՌՆԹ, որը նախատեսված է միայն ստարտ-տրիպլետի համար: Այն միանում է ռիբոսոմալ ՌՆԹ-ի P-սայթին: Մինչ հաջորդ փՌՆԹ-ի միա-

նալը, ռիբոսոմ-իՌՆԹ համալիրին պետք է միանան մի քանի տարբեր սպիտակուցներ, որոնք կոչվում են ինիցիացիայի գործոններ (IF, օրինակ՝ eIF2, eIF3, eIF4A և այլն): Այս գործոնները նպաստում են «կեպի» ճանաչմանը և ինիցիացիայի արագ ու անսխալ ընթացքին (սկ. 5.26).



Սկ. 5.26. Սպիտակուցի սինթեզի նախանյութերի՝ մեթիոնիլ-տՌՆԹ-ի (փՌՆԹ-ի) և ամինաացիլ-տՌՆԹ-ի սինթեզը:

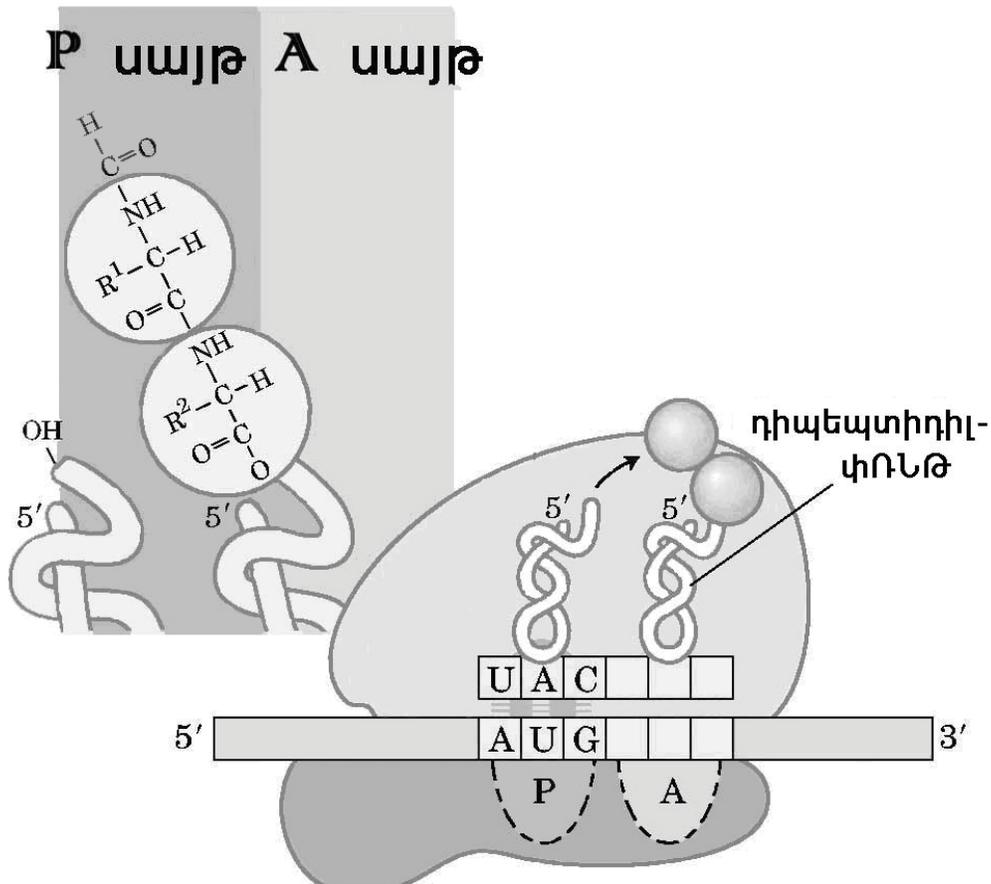
5.6.3. ԷԼՈՆԳԱՑԻԱ

Էլոնգացիայի ժամանակ պոլիպեպտիդային շղթան երկարում է. նախ՝ առաջանում է դիպեպտիդ, այնուհետև՝ տրիպեպտիդ և այդպես շարունակ, մինչև ստոպ-կոդոնին հասնելը: Յուրաքանչյուր ամինաթթվի միացումն աճող շղթային կարելի է բաժանել 3 քայլերի (տե՛ս սկ.5.27):

Առաջին քայլի ժամանակ A-սայթին միանում է համապատասխան փՌՆԹ-ն: Դա կատարվում է GTP-ի ծախսով և էլոնգացիայի գործոնի մասնակցությամբ (eEF1α):

Երկրորդ քայլի ժամանակ առաջանում է պեպտիդային կապ՝ P-սայթում եղած սպիտակուցի շղթան պոկվում է իր վերջին ամինաթթվի փոխ-օքսիդացման, անցնում է A-սայթ և միանում այնտեղ եղած նոր ամինաթթվին: Պեպտիդային կապի առաջացումը կատալիզվում է ռիբոսոմալ ՌՆԹ-ի կողմից, ուստի **ռիբոսոմները ևս ռիբոզիմներ են:** Դրա հետևանքով P-սայթում հայտնվում է դատարկ փոխ-օքսիդացման, իսկ A-սայթում՝ պեպտիդիլ-փոխ-օքսիդացման:

Երրորդ քայլը ռիբոսոմի տեղաշարժն է «մեկ քայլ առաջ»: GTP-ի ծախսի և հատուկ էլոնգացիայի գործոնի (eEF2) մասնակցությամբ ռիբոսոմը կրկին տեղաշարժվում է մեկ տրիպլետով դեպի ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ի 3'-ծայրը:



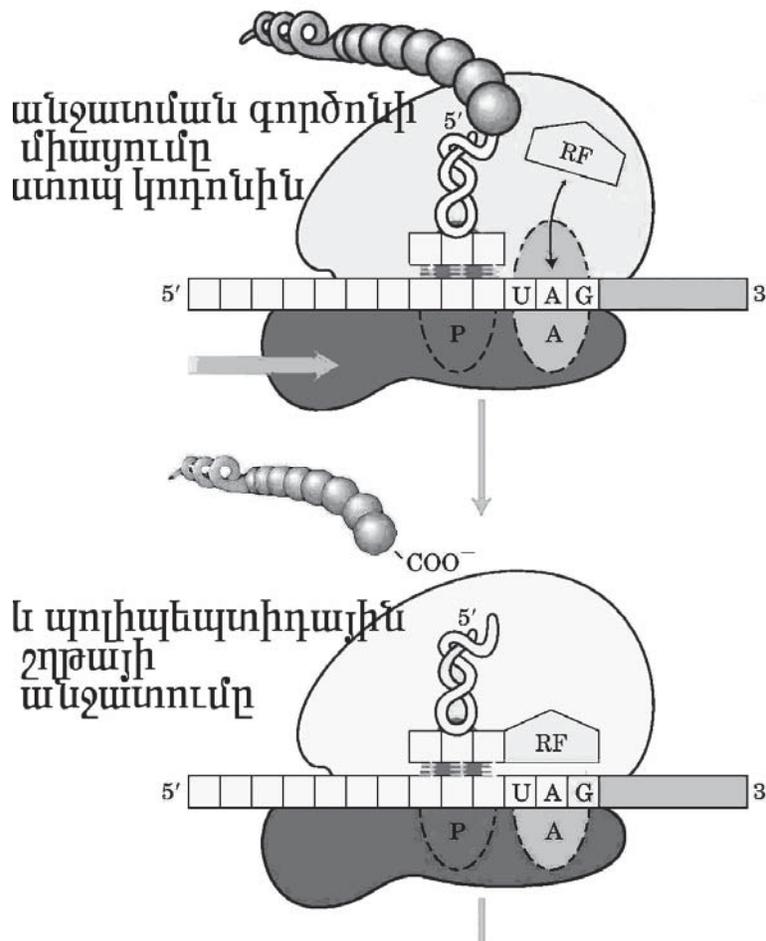
Նկ.5.27.Տրանսլյացիայի էլոնգացիոն փուլը:

Դատարկ փոխ-օքսիդացման անջատվում է, իսկ պեպտիդիլ-փոխ-օքսիդացման տեղաշարժի պատճառով նորից հայտնվում է ռիբոսոմի P-սայթում: A-սայթը ազատ է, և ռիբոսոմը պատրաստ է այս 3 քայլերը կրկնելու:

5.6.4. ՏԵՐՄԻՆԱՑԻԱ

Էլոնգացիան շարունակվում է, մինչև ռիբոսոմը հասնում է ստոպ-կոդոնին: Հասնելուն պես անջատման գործոնը (eRF) միանում է ստոպ-կոդոնին և նպաստում՝

- պեպտիդային շղթայի անջատմանը փՌՆԹ-ից,
- փՌՆԹ-ի անջատմանը ռիբոսոմից,
- ռիբոսոմի մեծ և փոքր ենթամիավորների անջատմանը իրարից (սկ.5.28).



Նկ.5.28.Տերմինացիա:

5.6.5. ՖՈԼԴԻՆԳ ԵՎ ՊՐՈՑԵՍԻՆԳ

Վերջին փուլում պեպտիդային շղթան ենթարկվում է մի շարք կովալենտ մոդիֆիկացիաների և ֆոլդինգի շնորհիվ ձեռք է բերում նատիվ կոնֆորմացիա:

Նախ և առաջ պեպտիդային շղթայի N-ծայրից հեռացվում է մեթիոնինը, և հաճախ ազատ N-ծայրն ացետիլացվում է: Որոշ սպիտակուցների N-ծայրի 10-15 ամինաթթուն ազդանշանային դեր ունեն և ինֆորմացիա են կրում այն մասին, թե ուր պետք է հասցվի տվյալ սպիտակուցը՝ միտոքոնդրիո՞ւմ, Գոլջիի կոմպլեքս, բջջաթաղա՞նթ, թե՞ այլ օրգանոիդ: Պոստտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիայի, դիսուլֆիդային կապերի գոյացման, ֆոլդինգի, պրոսթետիկ խմբերի ավելացման հետևանքով սպիտակուցը հասունանում է և ձեռք բերում կենսաբանական ակտիվություն, օրինակ՝ ինսուլինի սինթեզը: Այն սինթեզվում է պրեպրոինսուլինի ձևով, որի N-ծայրային ազդանշանային հատվածը «ուղղորդում է» պրեպրոինսուլինի մոլեկուլը սեկրետոր վեզիկուլներ, և անջատվում: Առաջանում է պրոինսուլին, որի մի հատվածը՝ C պեպտիդը, ինսուլինի սեկրեցիայից առաջ պրոտեազաներով անջատվում է, և հասուն ինսուլինը ներգատվում է արյան մեջ:

Սպիտակուցների ֆոլդինգը կատարվում է Էնդոպլազմատիկ ցանցում: Շապերոններն օգնում են սպիտակուցի ֆոլդինգի նորմալ ընթացքին, կանխում հիդրոֆոբ հատվածների վաղաժամ ագրեգացիան և միսֆոլդինգը:

Եթե ԷՑ-ն չի հասցնում ֆոլդինգի ենթարկել բոլոր պոլիպեպտիդային շղթաները, ապա դրանք կուտակվում են՝ առաջացնելով ագրեգացիայի վտանգ: Նման վիճակը կոչվում է Էնդոպլազմատիկ ցանցի սթրես: ԷՑ-ի սթրեսի ժամանակ միանում են ազդանշանային համակարգեր, որոնք նվազեցնում են տրանսկրիպցիայի արագությունը, որպեսզի նվազի ԷՑ-ի ծանրաբեռնվածությունը, և բոլոր պոլիպեպտիդային շղթաները հասցնեն ենթարկվել ֆոլդինգի:

Առաջադրված խնդրի պատասխանը.

Էրիթրոմիցինը կապվում է բակտերիաների մեծ ռիբոսոմալ ենթամիավորին՝ 50S-ին և ընկճում սպիտակուցի սինթեզը: Մարդու օրգանիզմի, ինչպես և բոլոր էուկարիոտների մեծ ռիբոսոմալ ենթամիավորը 60S է և զգայուն չէ Էրիթրոմիցինի նկատմամբ: Սակայն միտոքոնդրիումներում ևս կան ռիբոսոմներ, որոնք ապահովում են միտոքոնդրիալ սպիտակուցների սինթեզը: Այս ռիբոսոմների մեծ ենթամիավորը 50S է, ուստի, ինչպես և բակտերիաները, մարդու միտոքոնդրիումները զգայուն են Էրիթրոմիցինի նկատմամբ: Էրիթրոմիցինը կարող է կանգնեցնել միտոքոնդրիալ սպիտակուցների տրանսլյացիան, հետևաբար և միտոքոնդրիումների բնականոն աշխատանքը: Այդ պատճառով էլ ոմանց շրջանում Էրիթրոմիցինը կարող է առաջացնել անցանկալի երևույթներ:

Չարդեր «ՏՐԱՆՍԼՅԱՑԻԱ» թեմայի վերաբերյալ

1. Հիդրօքսիպրոլիներ և հիդրօքսիլիզիներ չունեն փՌՆԹ, սակայն մտնում են որոշ սպիտակուցների կազմի մեջ: Ինչպե՞ս են դրանք առաջանում:
2. Մեթիոնինն ունի միայն մեկ կողավորող տրիպլետ: Հնարավոր՞ էն արդյոք ստարտ կոդոնից մինչև ստոպ կոդոն մի քանի հավելյալ ստարտ կոդոններ:
3. Ինչո՞ւ UAU տրիպլետի վերածվելը UAG տրիպլետի կկարճացնի սինթեզվող շղթայի երկարությունը:
4. Անկախ սինթեզվող սպիտակուցի բնույթից՝ որոշ հատվածներ նույնն են բոլոր ինֆորմացիոն ՌՆԹ-երի համար: Որո՞նք են այդ հատվածները:

5.7. ՄՈԼԵԿՈՒԼԱՅԻՆ ԳԵՆԵՏԻԿԱՅԻ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Չարց-խնդիր.

Չիվանդի օրգանիզմում ենթադրվում է մարդու պապիլոմայի վիրուսի առկայություն: Մարդու պապիլոմայի վիրուսի որոշ տեսակներ կարող են նպաստել չարորակ ուռուցքների առաջացմանը, իսկ որոշ տեսակներ անվտանգ են: Միայն ԴՆԹ-ի հաջորդականության համեմատության հիման վրա կարելի է որոշել, թե այս վիրուսի որ տիպն է հիվանդի օրգանիզմում: Ի՞նչ մեթոդ կիրառել մարդու պապիլոմայի վիրուսի տիպը ախտորոշելու համար:

Մոլեկուլյար կենսաբանության հաջողությունները հիմք են ծառայել ախտորոշիչ նոր մեթոդներ ստեղծելու, տարբեր հիվանդություններ հետազոտելու, կենսատեխնոլոգիայի զարգացման համար:

5.7.1. ՉԻԲՐԻԴԻՑԱԶԻԱ

Կլոնավորումը ԴՆԹ-ի որևէ հատվածի սինթեզն է արհեստական պայմաններում: ԴՆԹ-ի կլոնավորման շնորհիվ կարելի է ստանալ որևէ գենի բազմաթիվ արհեստական կրկնօրինակներ: Բացի դրանից, կլոնավորման կարող է ենթարկվել ողջ օրգանիզմը՝ արհեստական պայմաններում սոմատիկ բջիջների բաժանումից և դիֆերենցիացիայից կարելի է ստանալ կենդանու օրգանիզմն ամբողջությամբ:

Չիբրիդիզացիան ԴՆԹ-ի մի հատվածի միացումն է կլոնավորված կոմպլեմենտար շղթային: Եթե ԴՆԹ-ի երկշղթան անջատենք իրարից NaOH-ով կամ 90° ջերմաստիճանի ազդեցությամբ, հետո ավելացնենք կլոնավորված կոմպլեմենտար շղթան, ապա կառաջանան նոր երկշղթաներ, որոնք պարունակում են մեկ կլոնավորված և մեկ հին շղթա: Քանի որ կլոնավորված շղթան միանում է միայն իր կոմպլեմենտար շղթային, ապա կարող ենք պարզել, թե մեզ հետաքրքրող գենի որ ալելն է առկա բջջի ԴՆԹ-ում: Չիբրիդ ԴՆԹ-ն, ի տարբերություն բջջի ԴՆԹ-ի, կարելի է հայտնաբերել հատուկ սարքով, քանի որ կիրառվող կլոնավորված շղթան ռադիոակտիվ է կամ ֆլյուորեսցենցիայի հատկություն ունի:

5.7.2. ՍԱՈՒՉԵՐՆ ԲԼՈՏԻՆՉ, ՆՈՐՉԵՐՆ ԲԼՈՏԻՆՉ, ՊՇՌ (PCR)

Սաուզերն բլոտինգի միջոցով կարելի է հայտնաբերել մեզ հետաքրքրող ԴՆԹ-ի հատվածը՝ կիրառելով ԴՆԹ-ի հիբրիդիզացիա: Այդ նպատակով ԴՆԹ-ն անջատվում է հյուսվածքից ուլտրացենտրիֆուգման միջոցով, կտրատվում փոքր կտորների, ենթարկվում էլեկտրոֆորեզի և հիբրիդիզացիայի մեզ հետաքրքրող ԴՆԹ հատվածին կոմպլեմենտար ռադիոակտիվ շղթայով:

Նույն սկզբունքներն են գործում մեկ այլ մեթոդի՝ նորզերն բլոտինգի հիմքում, որով կարելի է հայտնաբերել ՌՆԹ-ի հատվածներ:

Մինչև սաուզերն բլոտինգի անցկացնելը, կարելի է ԴՆԹ-ի՝ մեզ հետաքրքրող հատվածը «բազմացնել» ԴՆԹ-պոլիմերազայով: Դրա համար անհրաժեշտ է ավելացնել տվյալ գենին բնորոշ պրայմեր ՌՆԹ հատվածը, ԴՆԹ-պոլիմերազա և դեզօքսինուկլեոտիդտրիֆոսֆատներ: ԴՆԹ-պոլիմերազան կհավաքի այդ ԴՆԹ-ի հատվածի բազմաթիվ օրինակներ, որոնք այնուհետև կհայտնաբերվեն սաուզերն բլոտինգի միջոցով: Այս մեթոդը կոչվում է ***պոլիմերազային շթայական ռեակցիա (ՊՇՌ, PCR)***: Այսպես կարելի է հայտնաբերել անգամ մեկ ԴՆԹ-ի կամ ՌՆԹ-ի մոլեկուլ, օրինակ՝ արյան մեջ հեպատիտի վիրուսի ՌՆԹ-ն կամ խորխի մեջ մի քանի տուբերկուլյոզային միկոբակտերիաների առկայությունը:

5.7.2.1. ՊՇՌ-ի բժշկական նշանակությունը

1. Հիվանդությունների ախտորոշումը: ՊՇՌ-ի շնորհիվ հնարավոր է դարձել մի շարք ինֆեկցիոն, ժառանգական և այլ հիվանդություններ ճշգրիտ և վաղ ախտորոշելը:

2. Դատաբժշկական փորձաքննություն: Անգամ մեկ բջջի, մազի ֆոլիկուլի ԴՆԹ-ի հիման վրա կարելի է գտնել դրանց տիրոջը: ԴՆԹ հատվածների բաժանման և հաջորդականությունը որոշելու միջոցով կարելի է ստանալ մարդու «ԴՆԹ մատնահետքեր»: Դա լայնորեն կիրառվում է դատական բժշկությունում:

3. Չենետիկ հիվանդությունների ախտորոշումը: Հղիության ընթացքում անցկացված ՊՇՌ-ն հնարավորություն է տալիս հայտնաբերելու պտղի մուտացիաների առկայությունը: Հայտնաբերվում

Է ոչ միայն գենետիկ հիվանդության առկայությունը, այլև մուտացիայի տեսակը:

5.7.3. ԿԵՆՍԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱ ԵՎ ՌԵԿՈՄԲԻՆԱՏԱՅԻՆ ԴՆԹ

Կենսատեխնոլոգիական մեթոդների միջոցով որևէ կենդանի օրգանիզմի հատկությունը փոխանցվում է մեկ այլ կենդանի օրգանիզմի: Օրինակ՝ մարդու ինսուլին սինթեզելու հատկությունը փոխանցվում է աղիքային ցուլպիկին: Այդ նպատակով անջատվում է մարդու գենոմի համապատասխան հատվածը և ներդրվում աղիքային ցուլպիկի ԴՆԹ-ի մեջ: ԴՆԹ-ի հատվածների ներդրումը հնարավոր է վեկտորների միջոցով:

Պլազմիդները բնության մեջ հանդիպող արտաքրոմոսոմալ ԴՆԹ-ի հատվածներ են, որոնք ունակ են մի բակտերիայից անցնելու մյուսին և դրան փոխանցելու գենետիկ ինֆորմացիա: Պլազմիդների հիման վրա ստեղծվել են արհեստական ԴՆԹ հատվածներ՝ վեկտորներ, որոնց միջոցով կարելի է փոխանցել մեզ հետաքրքրող սպիտակուց սինթեզելու հատկությունը: Ստացվող **Նոր ԴՆԹ-ն կոչվում է ռեկոմբինանտային ԴՆԹ:**

Ռեկոմբինանտային ԴՆԹ-ն տեխնոլոգիան լայն կիրառում է ստացել տարբեր դեղերի, սպիտակուցների արտադրության, սննդի արտադրության մեջ՝ բույսերի, կենդանիների Նոր, ավելի պտղատու և կայուն տեսակներ ստանալու համար: Գենետիկորեն մոդիֆիկացված սննդի արտադրությունը թեև ակտիվ զարգացող ոլորտ է, սակայն մինչ այժմ կասկածներ է առաջացնում դրանց անվտանգության հարցում:

5.7.4. ԳԵՆԱՅԻՆ ԹԵՐԱՊԻԱ

Գիտնականները մեծ հույսեր են կապում գենային թերապիայի հետ, երբ մարդու մուտացիայի ենթարկված և հիվանդության պատճառ դարձած գենը հնարավոր կլինի փոխել առողջ գենով: Դեռևս դրական արդյունքներ են ստացվել միայն մի քանի հիվանդությունների փորձնական կիրառումից:

Առաջադրված խնդրի պատասխանը.

Պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի շնորհիվ կարելի է հայտնաբերել հիվանդի քաղցկեղածին պապիլոմայի վիրուսը: Այդ նպատակով ընտրվում են այն պրայմերները, որոնք բնորոշ են քաղցկեղածին վիրուսներին, և հիվանդից վերցված քսուքում ՊՇՌ-ի միջոցով որոշում են դրանց առկայությունը:

Հարցեր «ՄՈԼԵԿՈՒԼԱՅԻՆ ԳԵՆԵՏԻԿԱՅԻ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ» թեմայի վերաբերյալ

1. Ունենալով որոշակի ԴՆԹ-ի նմուշ՝ ինչպե՞ս ստանալ բազմաթիվ օրինակներ՝ դրա հատկությունները ուսումնասիրելու համար:
2. Ինչո՞ւ ՊՇՌ-ի դեպքում կիրառվում է ջերմակայուն ԴՆԹ-պոլիմերազա:
3. Եթե կիրառենք իրար կոմպլեմենտար 2 պրայմեր, արդյոք դա կփոխի՞ր ՊՇՌ-ի ընթացքը:
4. Ո՞ր մեթոդով կարելի է ստուգել՝ բջջում կատարվո՞ւմ է տվյալ գենի տրանսկրիպցիան, թե՞ ոչ:
5. Ինչո՞ւ գենետիկորեն մոդիֆիկացված սնունդը արգելված է որոշ երկրներում:

ԹԵՍՏԵՐ «ՄՈՆԵԿՈՒԼԱՅԻՆ ՉԵՆԵՏԻԿԱՅԻ ՀԻՄՈՒՆՔՆԵՐԸ»
ԲԱԺՆԻՑ

1. Բջջում որտե՞ղ է պարունակվող ԴՆԹ-ի հիմնական մասը.

- ա) կորիզում
- բ) ցիտոպլազմայում
- գ) միտոքոնդրիումներում
- դ) բուլբում հավասար

2. Նշվածներից ո՞ր սպիտակուցներին բնորոշ է ԴՆԹ-ին կապվելը՝

- ա) H1 հիստոններ
- բ) H2A, H2B, H3, H4 հիստոններ
- գ) ակտիվատոր և ռեպրեսոր սպիտակուցներ
- դ) նշվածներից բոլորին էլ բնորոշ է ԴՆԹ-ի հետ կապվելը

3. Ընտրել մատրիցային սինթեզի փուլերի ճիշտ հաջորդականությունը՝

- ա) ինիցիացիա, տերմինացիա, Էլոնգացիա
- բ) Էլոնգացիա, տերմինացիա, ինիցիացիա
- գ) ինիցիացիա, Էլոնգացիա, տերմինացիա,
- դ) տերմինացիա, Էլոնգացիա, ինիցիացիա

4. SSB սպիտակուցը՝

- 1. կապվում է ԴՆԹ-ի մեկ շղթայի հետ
 - 2. պաշտպանում է ԴՆԹ-ի շղթան քայքայվելուց կամ վերապարուրվելուց
 - 3. քանդում է ջրածնական կապերը կոմպլեմենտար նուկլեոտիդների միջև
 - 4. միացնում է ԴՆԹ-ի հատվածները իրար
 - 5. քանդում է ԴՆԹ-ի երկպարույրը
- ա) 1.2 բ) 2.3 գ) 3.4 դ) 1.2.3.4 ե) 1.4.5

5. Ի՞նչ է պռուֆոդիկազը՝

- ա) կոմպլեմենտար նուկլեոտիդների միացում
- բ) նոր շղթայի կոմպլեմենտարության ստուգում
- գ) հիստոնների և ԴՆԹ-ի անջատում միմյանցից
- դ) պրայմերի հեռացում և կոմպլեմենտար ԴՆԹ-ի սինթեզ

6. Ո՞ր սպիտակուցն է պատասխանատու գերպարույրները վերացնելու համար.

- ա) տոպոիզոմերազա բ) հելիկազա
- բ) պրայմազա գ) ԴՆԹ լիզազա ե) SSB սպիտակուց

7. Ո՞ր պրոցեսներն են անմիջականորեն խաթարվում թիմինային դիմերների առաջացումից՝

- ա) ռեպլիկացիան և տրանսկրիպցիան
- բ) տրանսկրիպցիան և տրանսլյացիան

- գ) տրանսլյացիան և ֆոլդինգը
- դ) ռեպլիկացիան և տրանսլյացիան

8.Ո՞ր պրոցեսների խանգարումով է բացատրվում պիգմենտային քսերոդերմա հիվանդությունը.

- ա) տրանսկրիպցիայի
- բ) տրանսլյացիայի
- գ) ռեպարացիայի
- դ)պրոցեսինգի

9.Ո՞ր պրոցեսներն են կանխում մուտացիաների առաջացումը.

- 1. ռեպարացիան
- 2. տրանսլյացիան
- 3. սպլայսինգը
- 4. պռուֆոզինգը

- ա) 1.2 բ) 2.4 գ) 1.4 դ) 2.3

10. Ի՞նչով է վտանգավոր ֆոլդինգային ապարատի աշխատանքի դանդաղեցումը: Ընտրել առավել ճշգրիտ պատասխանը՝

- ա) սպիտակուցների սինթեզի ընկճումով
- բ) սպիտակուցների ագրեգացիայով
- գ) ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ի կուտակումով
- դ) նշվածներից բոլորն էլ սխալ են

11.Ո՞ր ՌՆԹ պոլիմերազան ունի պրայմերի կարիք.

- ա) ՌՆԹ պոլիմերազա I-ը
- բ). ՌՆԹ պոլիմերազա II-ը
- գ) ՌՆԹ պոլիմերազա III-ը
- դ) միտոքոնդրիալ ՌՆԹ պոլիմերազան
- ե) նշվածներից բոլորն էլ չունեն պրայմերի կարիք

12. Ե՞րբ է առաջանում հիդրօքսիպրոլին՝

- ա) տրանսլյացիայի նախնական փուլում
- բ) սպիտակուցների սինթեզի էլոնգացիայի փուլում
- գ) պոստտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիայի փուլում
- դ) ֆոլդինգի ընթացքում շապերոնների կողմից

13.Ո՞ր գեներն են մշտապես ակտիվ՝

- ա) «տուն պահող» գեները
- բ) ինդուկտիվ գեները
- գ) ռեպրեսիվ գեները
- դ) բոլորը

14.Ի՞նչպես են կոչվում գենի էքսպրեսիան ընկճող սպիտակուցները.

- ա) սայլենսերներ
- բ) էնհանսերներ
- գ) ակտիվատորներ

դ) ռեպրեստրներ

15. Ի-ՌՆԹ-ի լռեցումը պայմանավորված է՝

ա) հաապատասխան ԴՆԹ-ՌՆԹ հիբրիդների առաջացումով

բ) համապատասխան ԴՆԹ-ի ապապարուրումով

գ) համապատասխան երկշղթա ՌՆԹ-ների առաջացումով

դ) նշվածներից բոլորն էլ սխալ են

16. Ո՞րտեղ են հայտնաբերված ռիբոզիմները.

1. սպլայսոսոմներում

2. ինֆորմոսոմներում

3. նուկլեոսոմներում

4. ռիբոսոմներում

ա) 1.2 բ) 1.3 գ) 2.3 դ) 1.4

17. Ո՞ր պրոցեսն է ընթանում 3՛-5՛-ուղղությամբ՝

ա) ռեպլիկացիա

բ) տրանսկրիպցիա

գ) տրանսլյացիա

դ) նշվածներից ոչ մեկը

18. Ի՞նչից է սկսում սպիտակուցի սինթեզը.

ա) ամինաթթուն միանում է A սայթում եղած փ-ՌՆԹ-ին

բ) ռիբոսոմի փոքր միավորը միանում է ինֆորմացիոն ՌՆԹ-ի «կեպին» և շարժվում մինչև ստարտ կոդոն

գ) ռիբոսոմը ճանաչում է ստոպ կոդոնը

դ) մեթիոնիլ-փ-ՌՆԹ-ն միանում է ստարտ կոդոնին

19. Ստերոիդ հորմոնները ազդում են տրանսկրիպցիայի վրա՝

ա) կապվելով թաղանթային ռեցեպտորին

բ) կապվելով կորիզային ռեցեպտորին

գ) անմիջականորեն միանալով ԴՆԹ-ին

դ) նշվածներից բոլորն էլ ճիշտ են

20. Ո՞րտեղ է կիրառվում ՊՇՌ-ն՝

ա) հիվանդությունների ախտորոշում

բ) դատաբժշկական փորձաքննություն

գ) գենետիկ հիվանդությունների ախտորոշում

դ) նշվածներից բոլորն էլ ճիշտ են

Պատասխաններ՝ 1)ա, 2)դ, 3)գ, 4)ա, 5)բ, 6)ա, 7)ա, 8)գ, 9)գ, 10)բ, 11)ե, 12)գ, 13)ա, 14)դ, 15)գ, 16)դ, 17)դ, 18)բ, 19)բ, 20)դ

**Իրավիճակային խնդիրներ «ՄՈՒԵԿՈՒԼԱՅԻՆ ՉԵՆԵՏԻԿԱՅԻ
ՅԻՄՈՒՆՔՆԵՐԸ» բաժնի վերաբերյալ**

1. Դեղագործական ընկերությունն աշխատում է տելոմերազայի ինհիբիտորները՝ որպես դեղամիջոց ստեղծելու ուղղությամբ: Տելոմերազայի ինհիբիտորը կարող է օգտագործվել հետևյալ նպատակով՝

ա) վերացնելու վիրուսային ինֆեկցիան

բ) բուժելու ՁԻԱՅ-ով հիվանդին

գ) բուժելու քաղցկեղով հիվանդին

դ) մկանային սպիտակուցների սինթեզը ակտիվացնելու համար

ե) մարդկանց անմահությունն ապահովելու նպատակով

2. Կլինիկական դիագնոստիկ լաբորատորիայում 1 գենի նուկլեոտիդային հերթականության որոշումը կազմում է 100.000 դրամ: Որքա՞ն գումար կպահանջվի ամբողջ գենոմը ուսումնասիրելու համար:

ա) 2.000.000.000 - 3.000.000.000 դրամ

բ) 200.000 - 300.000 դրամ

գ) 2.000.000 - 3.000.000

դ) 6.000.000 - 7.000.000

3. Մաշկաբանը գննեց 9 տարեկան երեխային, որը դեմքին, ձեռքերին ունի բազմաթիվ բշտեր: Յետագա գննումը երեխայի դեմքին հայտնաբերեց կարցինոմա: Ախտորոշվեց քսերոդերմիա: Յետևյալ պնդումներից ընտրել, թե ինչ խախտված պրոցես է ընթանում երեխայի օրգանիզմում:

ա) Օկազակիի ֆրագմենտների հեռացումը

բ) պիրիմիդինային դիմերների հեռացումը ԴՆԹ-ից

գ) գուանինի միացումը ԴՆԹ-ին

դ) ուրացիլի հեռացումը ԴՆԹ-ից

4. Ժառանգական պաթոլոգիայով տառապող հիվանդի մոտ մուտացիայի հետևանքով խախտվել է սպիտակուցի ֆոլդինգը: Սպիտակուցին միացել է ուբիքվիտինը: Ո՞րն է այդ սպիտակուցի հետագա ճակատագիրը.

ա) դրա ֆունկցիան կկարգավորվի քանի որ ուբիքվիտինը կշտկի մուտացիայի հետևանքները

բ) այն կպահեստավորվի սեկրետոր գրանուլներում (բշտիկներում)

գ) այն կենթարկվի քայքայման

դ) այն կարտագատվի բջջից

5. Ճնողները նկատել են, որ իրենց 4 տարեկան երեխան քայլվածքի դժվարություն և ընդհանուր թուլություն ունի: Նրա ձկնամկանները զգալի մեծացած են: Գենետիկ հետազոտությունը պարզեց, որ դիստրոֆիկ գենը մկանային սպիտակուց պարունակում է մուտացիայի պրոմոտորի հատվածում: Ո՞րն է այդ մուտացիայի ամենահավանական էֆեկտը.

ա) խախտվում է դիստրոֆիկ տրանսկրիպցիայի ինիցիացիան

բ) խախտվում է դիստրոֆիկ տրանսկրիպցիայի տերմինացիան

գ) խախտվում է դիստրոֆիկ մՌՆԹ-ի սպլայսինգը

դ) խախտվում է CAP-ի միացումը դիստրոֆիկ մՌՆԹ-ին

ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Գ.Ս.Խաչատրյան, Ս.Ի.Աղաջանով, «Կենսաքիմիա», Երևան, 2001 թ., 680 էջ:
2. Биохимия: Учебник под ред.Северина-5-е изд., испр.-М.:ГЭОТАР-МЕД, 2008-784 с.
3. J.Bery, J.Тымoczko, L.Stryer "Biochemistry", 2007, USA, p.1026.
4. Lehninger. Principles of Biochemistry. Fifth edition, 2008, USA, p.1158
5. U.Satyanarayana, U.Chakrapani "Biochemistry", 2010, Revised Reprint, India, p.792.
6. Copyright. 2011 Lippincott Williams & Wilkins, 541p.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԼՈՒԽ 1. ՃԱՐՊԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆ (ք.գ.թ., դոցենտ Մ.Ս.Մացոյան, ք.գ.թ. դոցենտ Վ.Ս.Գրիգորյան, ասիս. Լ.Ա.Բարսեղյան)	4-114
ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԲՆՈՒԹԱԳՐՈՒՄԸ ԵՎ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ	
1.1.ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ.....	4
1.1.1. ՊԱՐՉ ԼԻՊԻԴՆԵՐ.....	5
1.1.2. ԲԱՐԴ ԼԻՊԻԴՆԵՐ.....	7
1.2. ՃԱՐՊԵՐԻ ՆԵՐՇՇՈՒՄԸ ԵՎ ՄԱՐՍՈՒՄԸ: ՃԱՐՊԵՐԻ ՌԵՍԻՆԹԵՉԸ ԱՂԻՔՆԵՐԻ ԼՈՐՁԱԹԱՂԱՆԹԻ ԲԶԻԶՆԵՐՈՒՄ: ԽԻԼՈՄԻԿՐՈՆՆԵՐ: ԱՐՅԱՆ ԼԻՊՈՊՐՈՏԵԻՆՆԵՐ.....	15
1.3.ՃԱՐՊԵՐԻ ՊԱՅԵՍԱԿՈՐՈՒՄԸ, ՀՈՐՄՈՆԱԿԱԿԱՐԳԱԿՈՐՈՒՄ.....	26
1.3.1. ԳԼԻԿՈԳԵՆԻ ԵՎ ՃԱՐՊԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏՈՒՄԸ՝ ՈՐՊԵՍ ՊԱՅԵՍԱՅԻՆ ԷՆԵՐԳԱԿԻՐՆԵՐ.....	28
1.3.2. ՃԱՐՊԻ ՄՈՔԻԼԻՉԱՑՈՒՄԸ: ԼԻՊՈԼԻՉ: ՀՈՐՄՈՆԱԿԱԿԱՐԳԱԿՈՐՈՒՄ.....	29
1.4.ՃԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՕՔՍԻԴԱՑՈՒՄԸ: ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԷՆԵՐԳԵՏԻԿ ՈՐԴԻՆ.....	32
1.4.1. ՉՈՒՅԳ ԹՎՈՎ ԱԾԽԱԾՆԻ ԱՏՈՄՆԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՃԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ Բ-ՔՍԻԴԱՑՈՒՄԸ.....	34
1.4.2. ԿԵՆՏ ԹՎՈՎ ԱԾԽԱԾՆԻ ԱՏՈՄՆԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՃԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ Բ-ՔՍԻԴԱՑՈՒՄԸ.....	36
1.4.3. Բ-ՕՔՍԻԴԱՑՄԱՆ ԿԱՐԳԱԿՈՐՈՒՄԸ.....	38
1.4.4. ՃԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ α- ԵՎ ω-ՕՔՍԻԴԱՑՈՒՄԸ.....	39
1.4.5. ՉՀԱԳԵՑԱԾ ՃԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՕՔՍԻԴԱՑՈՒՄԸ.....	40
1.5.ԿԵՏՈՆԱՅԻՆ (ԱՑԵՏՈՆԱՅԻՆ) ՄԱՐՄԻՆՆԵՐ: ՍԻՆԹԵՉ ԵՎ ԿԱՏԱԲՈԼԻՉՍ.....	42
1.6. ՃԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵՉԸ.....	48
1.6.1. ԱՑԵՏԻԼ-ՇՕԱ-Ի ՓՈԽԱԴՐՈՒՄԸ ՄԻՏՈՔՈՆԴՐԻՈՒՄԻՑ ՑԻՏՈՊԼԱՉՍԱՅԻՆ.....	49
1.7. ՃԱՐՊԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵՉԸ.....	55
1.7.1. ՏՐԻԱՑԻԼԳԼԻՑԵՐՈՒՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵՉԸ.....	55
1.7.2. ՖՈՍՖՈԱՑԻԼԳԼԻՑԵՐՈՒՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵՉԸ.....	56
1.7.3. ՖՈՍՖԱՏԻԴԻԼԳԼԻՑԵՐԻԴՆԵՐԻ ՏՐՈՅՈՒՄԸ.....	59
1.7.4.ՍՖԻԼԳՈԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ՆՅՈՒԹՎՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՖՈՍՖՈՍՖԻԼԳՈԼԻՊԻԴՆԵՐԻ (ՍՖԻԼԳՈՄԻԵԼԻՆՆԵՐԻ) ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵՉԸ.....	62
1.7.5. ԳԼԻԿՈՍՖԻԼԳՈԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵՉԸ.....	64
1.8. ԷՅԿՈՉԱՆՈՒԴՆԵՐ. ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԴԵՐԸ.....	67
1.8.1. ԷՅԿՈՉԱՆՈՒԴՆԵՐԻ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻՉՄՆԵՐԸ.....	67
1.9.ԽՈԼԵՍՏԵՐԻՆԻ (ԽՈԼԵՍՏԵՐՈԼԻ) ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵՉԸ.....	72
1.9.1. ՕՐԳԱՆԻՉՄՈՒՄ ԽՈԼԵՍՏԵՐԻՆԻ ՊԱՇՏՐՆԵՐԻ ԼՐԱՑՈՒՄԸ ՍՆՆԴԻՑ ԵՎ ԷՆԴՈԳԵՆ ՍԻՆԹԵՉԻ ՀԱՇՎԻՆ.....	74
1.10. ԼԵՂԱԹԹՈՒՆԵՐ, ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵՉԸ ԵՎ ՖԻՉԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԴԵՐԸ: ԼԵՂԱՔԱՐԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԿԵՆՍԱՔԻՄԻԱՆ.....	79
1.11. ԱԹԵՐՈՍԿԼԵՐՈՉԻ ԿԵՆՍԱՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԻՄՈՒՆԵՆԵՐԸ.....	84
1.12.ՍՏԵՐՈՒԴԱՅԻՆ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵՉԸ.....	88
1.12.1. ԳԼՅՈՒԿՈՎՈՐՏԻԿՈՒԴՆԵՐԻ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ.....	92
1.12.2. ՄԻՆԵՐԱԿԱՎՈՐՏԻԿՈՒԴՆԵՐԻ (ԱԼԴՈՍՏԵՐՈՆԻ) ՍԻՆԹԵՉԸ.....	93
1.13.ՍԵՌԱԿԱՆ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐ.....	95
1.13.1. ԷՍՏՐՈԳԵՆՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ՄԵՏԱԲՈԼԻԿ ԷՖԵԿՏՆԵՐ.....	99
1.13.2. ՍՏԵՐՈՒԴ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԻ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻՉՄՆԵՐԸ.....	99
1.13.3.ՍՏԵՐՈՒԴ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԸ.....	100

2.9.2.2. Ցիստեինի փոխանակությունը	188
2.9.3. Ֆենիլլակտատի եւ թիրոզինի ֆոնակապոթոզները.....	193
2.9.3.1. Ֆենիլլակտատի փոխանակությունը.....	194
2.9.3.2. Թիրոզինի փոխանակության առանձնահատկությունները.....	196
2.9.4. ՏՐԻՊՏՈՖԱՆԻ ՓՈՒՆԱԿԱՎՈՒԹՅՈՒՆԸ.....	211
2.9.5. ԱՄԻՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ԴԵԿԱՐԲՕԵՍԻԼԱՑՈՒՄ: ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ԱՄԻՆՆԵՐ.....	213
2.9.5.1. Սերոտոնինի առաջացումը և կենսաբանական դերը.....	213
2.9.5.2. Հիստամինի առաջացումը և կենսաբանական դերը.....	214
2.9.5.3. Ացետիլխոլինի սինթեզը և կենսաբանական դերը.....	214
2.9.5.4. ԳԱԿԹ-ի առաջացումը և կենսաբանական դերը.....	215
2.9.5.5. Պոլիամինների առաջացումը և կենսաբանական դերը.....	216
2.9.5.6. Կարնոզինի և անգերինի առաջացումը, կենսաբանական դերը.....	216
2.9.7. ԲԻՈԳԵՆ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՎՆԱՍԱԶԵՐԾՈՒՄԸ.....	219
ԼԱԲՈՐԱՏՈՐ ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐ.....	221
ԹԵՍՏԵՐ.....	227
ԻՐԱՎԻՃԱԿԱՅԻՆ ԽՆԴԻՐՆԵՐ.....	230

ԳԼՈՒԽ 3. ՀԵՄԻ ՓՈՒՆԱԿԱՎՈՒԹՅՈՒՆԸ (կ.գ.թ., դոց. Ա.Լ.Շալջյան, կ.գ.թ., դոց. Ա.Վ.Սահարյան).....231-259

3.1. ՀԵՄԻ ՍԻՆԹԵԶԸ.....	231
3.1.1. ՀԵՄԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ.....	235
3.1.2. ՀԵՄԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԸ.....	236
3.2. ՀԵՄԻ ԿԱՏԱԲՈԼԻԶՄԸ.....	244
3.2.1. ԲԻԼԻՌՈՒԲԻՆԻ ՄԵՏԱԲՈԼԻԶՄՆ ԱՂԻՔՆԵՐՈՒՄ.....	247
3.2.2. ԲԻԼԻՌՈՒԲԻՆԻ ԵՎ ՈՒՐՈՒԲԻԼԻՆԱՅԻՆ ՄԱՐՄԻՆՆԵՐԻ ՈՐՈՇՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ.....	249
3.2.3. ԺԱՌԱՆԳԱԿԱՆ ՀԻՊԵՐԲԻԼԻՌՈՒԲԻՆԵՄԻԱ.....	253
ԹԵՍՏԵՐ.....	255
ԻՐԱՎԻՃԱԿԱՅԻՆ ԽՆԴԻՐՆԵՐ.....	258

ԳԼՈՒԽ 4. ՊՈՒՐԻՆԱՅԻՆ ԵՎ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ՓՈՒՆԱԿԱՎՈՒԹՅՈՒՆԸ (կ.գ.թ., դոց. Ա.Լ.Շալջյան, կ.գ.թ., դոց. Ա.Վ.Սահարյան).260-306

4.1. ՊՈՒՐԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԸ.....	260
4.1.1. IMP-ից AMP-ի եւ GMP-ի ԱՌԱՋԱՑՈՒՄԸ.....	267
4.1.2. ՊՈՒՐԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԻ ՊԱՅԵՍԱՑՅԻՆ ՈՒՂԻՆԵՐԸ.....	270
4.1.3. ՊՈՒՐԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ.....	271
4.1.4. ՊՈՒՐԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ՀՅՈՒՄԱԿԾՔԱՅԻՆ ՅՈՒՐԱՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆԸ.....	273
4.2. ՊՈՒՐԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ՔԱՅՔԱՑՈՒՄԸ.....	275
4.3. ՊՈՒՐԻՆՆԵՐԻ ՓՈՒՆԱԿԱՎՈՒԹՅԱՆ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ.....	278
4.4. ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ.....	285
4.4.1. ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ՎԵՐԱԾՈՒՄԸ ՏՐԻՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ԵՎ CTP-Ի ԱՌԱՋԱՑՈՒՄԸ.....	289
4.4.2. ՊԻՐԻՄԻԴԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԻ ՊԱՅԵՍԱՑՅԻՆ ՈՒՂԻՆԵՐԸ.....	290
4.4.3. ՊԻՐԻՄԻԴԱՅԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ.....	290
4.4.4. ԴԵԶՕԵՍԻՌԻԲՈՒՄՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ԱՌԱՋԱՑՈՒՄԸ.....	293

4.4.4.1. Դեզօքսիթիմիդիլատն առաջանում է դեզօքսիուրիդիլատի մեթիլացումից	294
4.5. Պիրիմիդինազիմիդինոսինիլատի կոնվերտացիայի կատալիզատորները	296
4.6. Պիրիմիդինազիմիդինոսինիլատի ՄԵՏԱԲՈԼԻԶՄԻ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ	297
4.7. ՀԱՄԱՅՆՈՒԹՅԱՆ ԸՍՏ ՊՐԵՊԱՐԱՏՆԵՐ ԱԶԴՈՒՄ ԵՆ ՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԿՐԱ	299
ԹԵՍՏԵՐ	302
ԻՐԱՎԻՃԱԿԱՅԻՆ ԽՆԴԻՐՆԵՐ	306

ԳԼՈՒԽ 5. ՄԱՏՐԻՑԱՅԻՆ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶՆԵՐ՝ ՌԵՊԼԻԿԱՑԻԱ, ՏՐԱՆՍԿՐԻՊՑԻԱ, ՏՐԱՆՍԼՅԱՑԻԱ (կ.գ.թ., ասիս.Յ.Ո.Ալավերդյան, կ.գ.դ.,պրոֆ.

Գ.Ս.Վարդանյան).....	307-365
5.1. ՆՈՒԿԼԵԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐ ԵՎ ՆՈՒԿԼԵՈՊՐՈՏԵԻՆՆԵՐ	307
5.2. ՌԵՊԼԻԿԱՑԻԱ	320
5.3. ՄՈՒՏԱՑԻԱՆԵՐ ԵՎ ՌԵՊԱՐԱՏԻՎ ՀԱՄԱԿԱՐԳԸ	330
5.3.1. ՄՈՒՏԱՑԻԱՆԵՐ	332
5.4. ՏՐԱՆՍԿՐԻՊՑԻԱ	336
5.4.1. ԻՆԻՑԻԱՑԻԱ	337
5.4.2. ԷԼՈՆԳԱՑԻԱ	338
5.4.3. ՏԵՐՄԻՆԱՑԻԱ	338
5.4.4. ՊՐՈՑԵՍԻՆԳ	339
5.5. ԳԵՆԻ ԷԶՍՊՐԵՍԻԱՅԻ ԿԱՐԳԱԿՈՐՈՒՄԸ	343
5.6. ՏՐԱՆՍԼՅԱՑԻԱ	350
5.6.1. ԱԿՏԻՎԱՑԻԱ	351
5.6.2. ԻՆԻՑԻԱՑԻԱ	351
5.6.3. ԷԼՈՆԳԱՑԻԱ	352
5.6.4. ՏԵՐՄԻՆԱՑԻԱ	354
5.6.5. ՖՈԼԴԻՆԳ ԵՎ ՊՐՈՑԵՍԻՆԳ	354
5.7. ՄՈԼԵԿՈՒԼԱՅԻՆ ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ	357
5.7.1. ՀԻԲՐԻԴԻՑԱԶԻԱ	357
5.7.2. ԱՈՒՂԵՐՆ ԲԼՈՏԻՆԳ, ՆՈՐՉԵՐՆ ԲԼՈՏԻՆԳ, ՊՇՈ (PCR)	358
5.7.2.1. ՊՇՈ-ի բժշկական նշանակությունը	358
5.7.3. ԿԵՆՍԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱ ԵՎ ՌԵԿՈՄԲԻՆԱՏԱՑԻԱ ԴՆԹ	359
5.7.4. ԳԵՆԱՅԻՆ ԹԵՐԱՊԻԱ	359
ԹԵՍՏԵՐ	361
ԻՐԱՎԻՃԱԿԱՅԻՆ ԽՆԴԻՐՆԵՐ	364
ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ	366

«ԿԵՆՍԱԶԻՄԻԱ». Ուսումնական ձեռնարկը նախատեսված է բժշկական համալսարանի ուսանողների համար: Այն կարող է օգտակար լինել նաև մագիստրոսներին, ռեզիդենտներին և երիտասարդ մասնագետներին:

Երևան, ԵՊԲՀ, 2013, 370 էջ: