

Содержание

Сокращения	4
Предисловие (обращение к врачу)	5
Правило 1. Введение в медицинскую биохимию	7
Правило 2. Ферменты крови для биохимического анализа	15
Правило 3. АСТ и переаминирование	20
Правило 4. АЛТ. Глюкозо-аланиновый шунт	23
Правило 5. Биологический смысл работы двух трансаминаз: АСТ и АЛТ	30
Правило 6. ГГТ — фермент мембранного транспорта аминокислот	35
Правило 7. Показатель общего белка крови	40
Правило 8. Молекулярные процессы реализации генотипа в фенотипе и их нарушения	42
Правило 9. Строение белков как иллюстрация их структурно- функциональной роли в формировании живых систем	46
Правило 10. Альбумины, мочевины и креатин — показатели катаболизма	53
Правило 11. Роль аминокислот в обеспечении церебральных процессов при нормальной активности головного мозга	57
Правило 12. Основные ферменты крови	66
Правило 13. Что важно знать врачу о холестерине	72
Правило 14. Щелочная фосфатаза	78
Правило 15. Лактатдегидрогеназа	80
Правило 16. Креатинфосфокиназа	83
Правило 17. Энергетический обмен	85
Правило 18. Алгоритм биохимического анализа, производимого врачом	91
Правило 19. Интеграция метаболических и энзимологических показателей («энзимо-метаболический веер»)	97
Правило 20. Гомеостаз	102
Литература	105
Указатель иллюстраций	110

Правило 3. АСТ и переаминирование

Аспартаттрансаминаза (АСТ), или аспартатаминотрансфераза, способствует образованию щавелевоуксусной кислоты (ЩУК) из аминокислоты аспартата (АСП) путем переаминирования – переноса аминогруппы от АСП к ЩУК вместо кислородной группы (рис. 4).

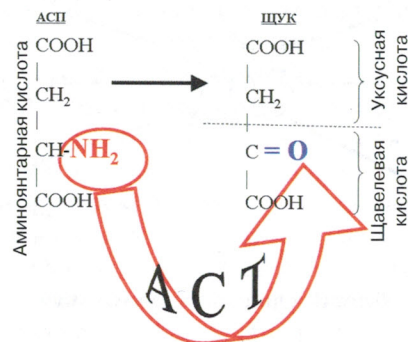


Рис. 4. Роль АСТ в переаминировании аспарагиновой аминокислоты (АСП) и щавелевоуксусной кетокислоты (ЩУК)

При этом сама АСП становится ЩУК, так как теряет аминогруппу. Процесс протекает как в прямом, так и обратном направлении. Другое его название – трансминирование.

ЩУК, как известно, фактически (и судя по названию) происходит от двух аминокислот – уксусной и щавелевой.

Уксусная кислота ($\text{CH}_3\text{—COOH}$) имеет «лишний» атом водорода, полученный из молекулы воды после гидролиза ЩУК. А щавелевая кислота, в свою очередь, обладает «лишней» гидроксильной группой ($\text{O}=\text{COH—COH}=\text{O}$), появившейся из той же молекулы воды вследствие того же гидролиза ЩУК. Таким образом, атом водорода из

молекулы воды (H_2O или H—OH), необходимой для гидролиза, идет к уксусной кислоте, а гидроксильная группа – к щавелевой кислоте.

Если вернуться к схеме на рис. 4 и дополнить его информацией из рис. 5, то становится ясно, что, во-первых, АСП представляет собой результат многоступенчатого метаболизма белков, а ЩУК аналогично результат многоступенчатого метаболизма углеводов; во-вторых, что данное взаимообратное превращение иллюстрирует перекачку белков в углеводы и назад по своеобразной воронке. Объединяет же белково-углеводный обмен АСТ (совместно с АЛТ, конечно).

Интенсивность этого процесса (переаминирования, или трансминирования) зависит от диаметра «воронки», а точнее, от диаметра прогиба образно представляемых нами сообщающихся сосудов, т.е. в конечном итоге – от активности АСТ. Чем активность фермента меньше (к примеру, 15 МЕ/л), тем медленнее протекает перекачка белков в углеводы и назад по сравнению с 70 МЕ/л. В данном случае «воронка шире», переаминирование протекает интенсивнее (см. рис. 5).

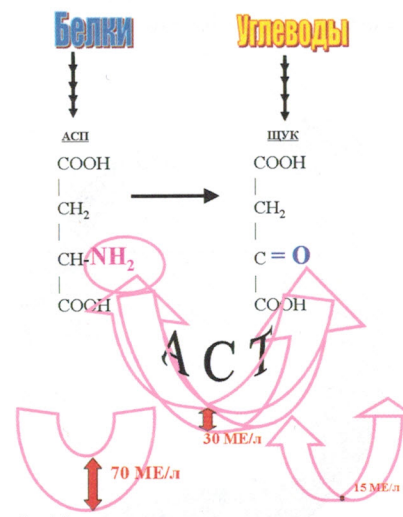


Рис. 5. Зависимость интенсивности взаимного превращения белков в углеводы от активности АСТ (от «ширины воронки»)

Для переноса аминогруппы (NH_2) в составе трансаминаз необходим витамин B_6 (пиридоксальфосфат или пиридоксаминофосфат).



Рис. 6. Разное функциональное состояние ко-фермента АСТ – витамина В₆

Он является коферментом АСТ и входит в состав активного центра, являясь его рабочей частью (рис. 6).

Правило 4. АЛТ. Глюкозо-аланиновый шунт

Аланинтрансаминаза (АЛТ), или аланинаминотрансфераза, по своим функциям во многом аналогична АСТ. Этот фермент тоже способствует взаимному переходу двух классов соединений друг в друга – белков в углеводы (рис. 7). Такое превращение, если оно протекает с участием и благодаря АЛТ, называется глюкозо-аланиновым шунтом (ГАСШ). Шунт соединяет обмен глюкозы с белковым обменом через аминокислоту аланин (АЛА), что и объясняет термин.

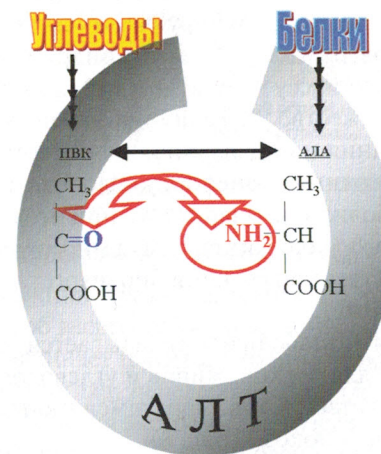


Рис. 7. Схема действия глюкозо-аланинового шунта (ГАСШ):
АЛТ – аланинтрансаминаза; ПВК – пировиноградная кислота;
АЛА – аминокислота аланин

Почему же перекачка белков в углеводы и назад с помощью АСТ не именуется аспарат-щавелевоуксусным шунтом? Обратимся к физиологической и медицинской этимологии слова. Шунт — это способ защиты всего организма в экстремальных ситуациях, осуществляющийся на местном уровне за счет изоляции периферических процессов в пользу центральных магистральных путей. Типичной физиологической иллюстрацией шунта является артериовенозный анастомоз, начинающий действовать в тех форсмажорных обстоятельствах, когда капиллярная сеть задерживает кровообращение, отнимает энергию, в данный момент крайне необходимую на иные нужды. Если же такого рода процесс распространяется чрезмерно, то он (шунт) начинает приобретать патологический смысл. Впрочем, как все чрезмерное. Так случается, например, при сосудистых шоках.

Понятие шунта и шунтирования сохранилось и в биохимии. Забегая вперед и чтобы ответить на поставленный выше вопрос, отметим, что ГАШ, как и любой шунт, действует именно на периферическом уровне в отличие от переаминирования с участием АСТ, которое разыгрывается в глубине метаболизма. Другое, более интимное назначение заключается в накачке ЩУК в цикл трикарбоновых кислот, иначе говоря, «разогрев» митохондрий, которые работают на абсолютном пределе при лихорадочных состояниях. Лихорадка же — основной симптом почти всех внезапно возникающих заболеваний.

Для справки: в энергопроизводящем (согревающем организм) органе — печени содержится 1560 митохондрий на один гепатоцит. При пересчете на всю массу печени — 1,5–2 кг — это уникальное митохондриальное множество. И величина эта постоянна, так же как пульс, частота дыхания или давление, в силу того, что они должны обеспечивать достаточный транспорт кислорода для метаболического «горения» (катаболизма). Энергия же при этом не просто образуется за счет разрыва химических связей, а многосложно подводится к главной и единственной реакции биоэнергетики — управляемому синтезу воды (см. ниже).

Распад веществ (катаболизм) складывается из специфических путей, характерных для белков, жиров и углеводов, и общих (неспецифических) путей катаболизма. Обратимся к катаболизму углеводов и рассмотрим распад глюкозы (рис. 8).

В подавляющем большинстве учебников и руководств по биохимии распад глюкозы традиционно изучается в самом начале темы «Метаболизм», но эволюционно обмен углеводов возник позднее. А вся биоэнергетика базировалась на распаде ранее возникших белков. Это важно иметь в виду, так как в экстремальных ситуациях при любом стрессе,



Рис. 8. Обобщенная схема метаболизма углеводов

в том числе при инфекции, травме, алкоголизме, организм переходит на более древний способ энергоснабжения. И первой при этом, подобно «шагреновой коже», начинает тратиться именно белковая матрица организма, что, на первый взгляд, нецелесообразно для обычных условий, но абсолютно необходимо для экстремального выживания.

Специфическим для глюкозы путем распада является гликолиз — начальный этап метаболизма углеводов. В результате десяти реакций гликолиза образуется пировиноградная кислота (ПВК), или пируват. На стадии ее образования заканчивается специфический для глюкозы путь метаболизма. И начинаются общие, неспецифические пути. Их три: 1-й, 2-й и 3-й (см. рис. 8).

Первый общий неспецифический путь метаболизма углеводов — это окислительное декарбоксилирование ПВК. Неспецифичность данного биохимического направления объясняется тем, что ПВК может метаболизировать подобным образом, будучи производной не только от углеводов, но также от белков и жиров. Рассмотрим два последних источника происхождения. **Белки** (прежде всего, аминокислота АЛА). В организме АЛА больше, чем других аминокислот, именно потому, что АЛА — источник ПВК. К примеру, в крови присутствует свободно плавающий АЛА в количестве около 40 г, а также запакванный в эритроциты как буфер. **Жиры** как источники ПВК представляют собой глицерин.

Молекула ПВК — обладатель трех атомов углерода ($\text{C}_3\text{H}_5\text{COCOON}$). На начальном этапе декарбоксилирования один атом углерода «теряется» в виде углекислого газа (CO_2). Именно этим отщеплением объясняется «нехватка» атома углерода в молекуле ацетилкоэнзима А (Ацетил-КоА) — окончательного продукта окислительного декарбоксилирования ПВК (см. рис. 8). На этом интересном моменте мы подходим к понятию «тканевое дыхание». Ведь упомянутая молекула CO_2 представляет собой ни что иное, как первую порцию образующегося выдыхаемого углекислого газа!

Но вернемся к продукту окислительного декарбоксилирования ПВК — ацетил-КоА. Это вещество не случайно считают «дровами» или «углем» для метаболического «котла». Ацетил-КоА, действительно, буквально сгорает в цикле Кребса.

Второй общий неспецифический путь метаболизма углеводов — это цикл Кребса I, или цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), в котором в результате сгорания ацетил-КоА образуются еще две молекулы углекислого газа. При этом происходят и четыре дегидрирования. Иначе говоря, образуется водород (см. рис. 8, 9). По существу, ЦТК — это энергетическая топка организма, ацетил-КоА (как уже было сказано) — «дрова» для нее. Образование водорода в ней имеет колоссальное значение, так как он отправляется в дыхательную цепь.

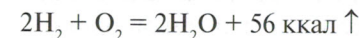
Третий общий неспецифический путь метаболизма углеводов — это дыхательная цепь, он же — цепь переноса электронов, он же — цепь тканевого дыхания. В разных учебниках можно встретить любой из этих синонимичных терминов.

В дыхательной цепи образовавшийся в цикле Кребса I водород идет на встречу с кислородом вдыхаемого воздуха, в результате чего, конечно, образуется вода — итог всего метаболизма углеводов (см. рис. 8, 9). За сутки в состоянии относительного покоя в дыхательной цепи синтезируется 0,5 л воды.



Рис. 9. Биохимический итог цикла Кребса

В неживой природе тоже существует процесс синтеза воды, известный под названием «реакции гремучего газа». Она протекает с взрывом из-за своей высочайшей теплоемкости:



Такой гремучести и быстротечности синтеза воды способствуют условия: 1) сухость (отсутствие влажности); 2) чрезвычайно высокая температура.

Важно, что вся биоэнергетика дышащих кислородом существ основана на этой реакции. В дыхательной цепи (*in vivo*) происходит тот же самый синтез воды, но менее бурный и драматичный, не гремучий, так как он является управляемым, а значит, замедленным. И этому снова способствуют два условия, зеркально противоположных тем, что были в неживой природе: 1) высокая влажность, даже сырость; 2) оптимальная температура $+37^\circ\text{C}$.

В принципе, процесс сгорания или катаболизма углеводов можно свести к следующей реакции:



В многоступенчатом специфическом пути распада углеводов — гликолизе — участвуют десять ферментов (см. рис. 8), к действию которых может подключаться и АЛТ для работы с ПВК в качестве альтернативного пути метаболизма. АЛТ не подключится, если в орга-

Правило 15. Лактатдегидрогеназа

Общая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) составляет 250 МЕ/л и складывается из фракций — разных изоформ. Отсюда существует понятие «изофермент». Изоферменты катализируют одну реакцию, но имеют различное строение (своеобразные биохимические синонимы). ЛДГ бывает в виде пяти изоформ — ЛДГ₁, ЛДГ₂, ЛДГ₃, ЛДГ₄, ЛДГ₅, — каждая из которых состоит из четырех субъединиц (рис. 19).

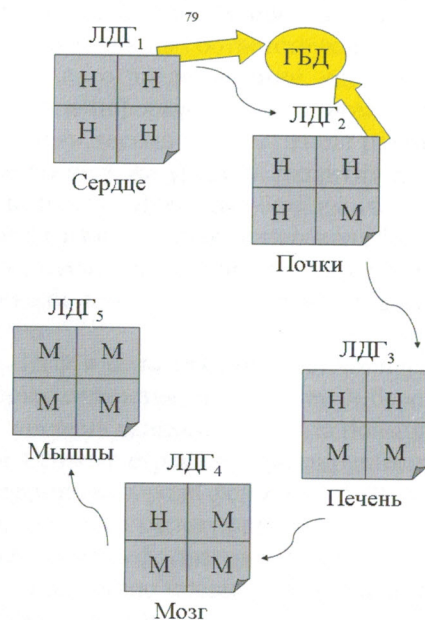


Рис. 19. Изоформы лактатдегидрогеназы (ЛДГ): Н — сердце (*heart*); М — мышцы (*muscle*); ГБД — гидроксibuтиратдегидрогеназа

ЛДГ₁ активна исключительно в сердце, а ЛДГ₅ — в мышцах. Остальные же изоформы менее органоспецифичны, но в определенной мере увязаны с почками, печенью и головным мозгом.

Для нормальной работы сердца в нем всегда должен присутствовать кислород, тогда как для скелетных мышц это необязательно, в них возможен и анаэробный (бескислородный) распад. Почему не в сердце?

Реакция превращения пировиноградной кислоты (ПВК) в молочную с участием ЛДГ₅ (рис. 20) называется пируватдегидрогенизацией, а сам фермент (ЛДГ₅) в этом случае именуется пируватгидрогеназа. Обратный процесс катализируется тем же ферментом, но теперь его «официальное» название — лактатдегидрогеназа. С точки зрения ортодоксального химика данный термин неверен, но принят. Оба взаимобратных процесса равновесны и представляют собой единую саморегулирующуюся систему, поддерживающую конкретные процентные соотношения каждого компонента. Но меняется субстрат, и равновесие поддерживается «в другую сторону», «в пользу» продукта реакции (см. рис. 20).

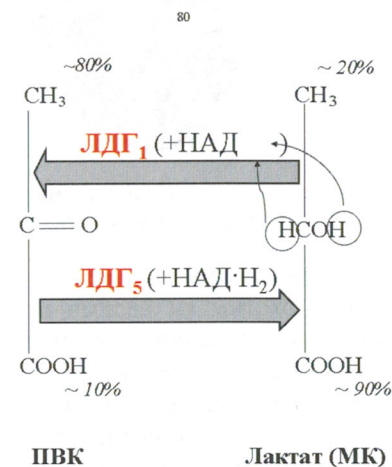


Рис. 20. Равновесная саморегулирующаяся система превращения пировиноградной кислоты (ПВК) в молочную (МК)

В сердце же организму нельзя допустить образования молочной кислоты, иначе произойдет контрактура миокарда и остановка сердца. Зато в скелетных мышцах вполне допустимо. Ведь там МК,

образуясь в анаэробных условиях при физической нагрузке, затем постепенно поступает в печень. Это – цикл Кори. От МК отщепляются два атома водорода, идет превращение МК в ПВК с участием ЛДГ, схематично изображенное на рис. 20. Часть пирувата, в свою очередь, идет по 1-му, 2-му и общему пути катаболизма глюкозы в цикле Кребса I, а часть расходуется на образование глюкозы через глюконеогенез. Возможно также превращение ПВК в аланин (а затем в белки) в ГАШ.

На приведенном примере видно, насколько крепки организменные функциональные взаимосвязи между веществами, соединениями, их превращениями и физиологическими процессами. Все это объединяет организм в живую саморазвивающуюся систему, создает его целостность, формирует единство и содружественный ответ всех компонентов на постоянно меняющиеся условия окружающей среды. Это и есть метаболизм.

Правило 16. Креатинфосфокиназа

Креатинфосфокиназа (КФК) катализирует реакцию превращения креатина в креатинфосфат (рис. 21).

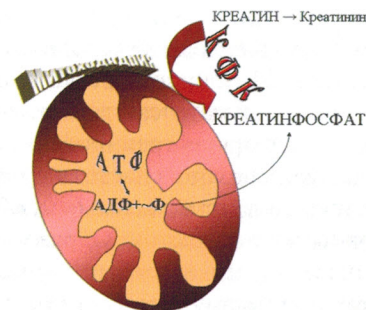
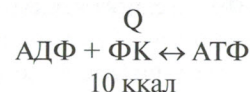


Рис. 21. Метаболическая роль креатинфосфокиназы (КФК). Извлечение макроэргического фосфата (~Ф) из митохондрий

Метаболический смысл действия фермента и процесса в целом состоит в облегчении выхода из митохондрий макроэргического фосфата, т.е. фосфата с богатейшим энергетическим потенциалом, необходимым для здоровой и активной жизни. Это происходит при участии креатина. Аденозиндифосфорная кислота (АДФ) остается внутри митохондрий. Молекула АДФ огромна и ее пребывание «снаружи», в цитоплазме, вне митохондрии нецелесообразно. Это потому, в дыхательной цепи, она вернется – ресинтезируется в аденозинтрифосфат (АТФ):



Правило 20. Гомеокинез (табл. 8, 9)

Таблица 8

Основные биохимические параметры в характеристике гомеокинеза

	Общий белок, г/л	Тимол, усл. ед.	БЛП, мг%	ГГТ, МЕ/л	ЩФ, МЕ/л	АСТ, МЕ/л	АЛТ, МЕ/л	АСТ/АЛТ	Термогенез	Количество
Контроль	79,6	13,2	686,3	34,4	180,5	49,5	44,4	1,11		101
Крысы	64,5	8,9	378,3	11,8	576,6	427,9	100,2	4,3	1	193
Новорожденные	56 <	10	304	93	311	67	17,8	3,75	2	120
ПТИ	69,9	нет	538,3	30,7	182,4	54,4	41,2	1,32	3	61
Беременные	67,1	17,4	685,2	10,5	68,1	28,9	48,0	0,6	4	329
Вирусные гепатиты	72,82	58,74	876,8	520,5	420,2	476,6	821,4	0,58	5	390
Алкоголизм	65 <	нет	500	> 100	400	100	> 100			200

В метаболическом отношении:

- контроль — нормальный метаболизм нормального типа;
- крысы — быстрый метаболизм катаболического типа;
- беременные — это медленный метаболизм анаболического типа;
- пищевая токсикоинфекция (ПТИ) — ускоренный метаболизм нормального типа;
- вирусные гепатиты — замедленный метаболизм анаболического типа;
- алкоголизм — сверхинтенсивный метаболизм катаболического типа.

Каждая патологическая или физиологическая ситуация требует собственных процессов компенсации. Уровень протеинемии определяется сбалансированным соотношением трансаминаз, характерным для каждого вида и состояния, где ТГ является детерминирующим. Однако поддержание уровня общего белка в крови подчинено определенным законам и требует подключения систем протеолиза и мембранного транспорта. Высокая активность трансаминаз (особенно АСТ) разрешает диспротеинемию путем переброски субстратов из белкового пула в глюкозный и также определяет активность ГГТ. Контроль служит стартовой позицией для анализа и его средний уровень (79,6 г/л) можно считать почти идеальным, так как 20% из всей группы имеют тенденцию к гипопроотеинемии компенсаторного (доклинического) характера. Пониженный уровень у беременных (67,1 г/л) также объясним, так как в 16% нормальной беременности имеются явные признаки гипопроотеинемии. ПТИ относится к довольно спокойной инфекции, но именно она иллюстрирует способы компенсации гипопроотеинемического синдрома в силу нарушения нутритивных процессов и временного пищеварительного покоя. ПТИ и беременные обозначают нижнюю границу биохимической нормы для элементарного физиологического благополучия — минимально возможный предел снижения. Вирусные гепатиты имеют несколько повышенный уровень общего белка по сравнению с беременными и ПТИ за счет денатурированных фракций (высокий тимоловый показатель) и необходимости стабилизировать белково-зависимый липидный обмен. Важность такой роли подтверждается низким уровнем БЛП у гипопроотеинемических крыс, и в сравнении с группой контроля эти показатели адекватно синергичны (79,6/686 и 65,5/378).

Абсолютное совпадение белка и ГГТ у беременных и крыс (67/11 и 65/12) объясняется биологической целесообразностью у крыс и физиологической закономерностью у беременных. У беременных нужно сохранять соматический пул для вынашивания, а у крыс тканевые запасы нецелесообразны в силу образа и длительности жизни.

ПТИ при лихорадке и интоксикационном синдроме иллюстрирует первые шаги заимствования аминокислот в тканях (30 МЕ/л), и доказательством этого является полное отсутствие фонда доступных денатурированных белков (тимоловая проба нулевая). У беременных экономия понятна, снижена тимоловая проба и ЩФ двукратно уменьшена. Поэтому и снижен ТГ, а если и не снижен, то субстратный приоритет отдан ГНГ с соответствующим уменьшением отношения трансаминаз меньше 1. У беременных снижение ТГ озна-