

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	79
Правило 15. Лактатдегидрогеназа	81
Правило 16. Креатинфосфокиназа	84
Правило 17. Энергетический обмен	86
Правило 18. Алгоритм биохимического анализа, производимого врачом	92
Правило 19. Интеграция метаболических и энзимологических показателей («энзимо-метаболический веер»)	98
Правило 20. Гомеокинез	103
Литература	106
Указатель иллюстраций	111

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).

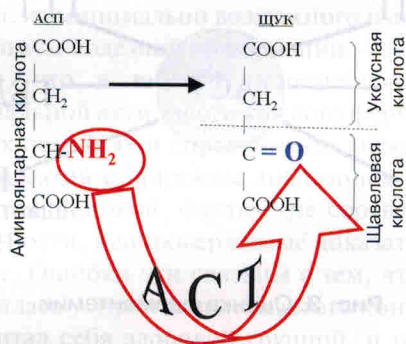


Рис. 4. Роль АСТ в переаминировании аспарагиновой аминокислоты (АСП) и щавелевоуксусной кетокислоты (ЩУК)

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

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 (O=COH—COH=O), появившейся из той же молекулы воды вследствие того же гидролиза ЩУК. Таким образом, атом водорода из

молекулы воды (H_2O или $\text{H}-\text{OH}$), 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 взаимобратное 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 трансаминирования) 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).

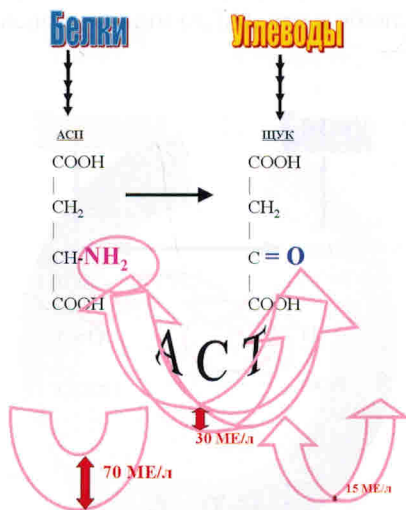
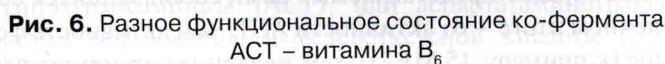


Рис. 5. Зависимость интенсивности взаимного превращения белков в углеводы от активности АСТ (от «ширины воронки»)

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



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

Правило 11. Роль аминокислот в обеспечении церебральных процессов при нормальной активности головного мозга

В различных учебниках по биохимии (а их насчитывается более тридцати, отечественного и импортного производства) приводятся многочисленные классификации и характеристики аминокислот. Однако, как нам кажется, в процессе изучения клинической биохимии должен существовать единый принцип классификации, основанный на усложнении строения аминокислот в зависимости от размера их радикала и особенностей его функционального элемента. *Компактность структуры предполагает и обеспечивает оптимальность, а для нервной системы — уникальность высшей психической функции.*

Добелковый уровень аминокислот в центральной нервной системе (ЦНС) истощающе многообразен и, по сути, представляет собой богатый арсенал, дающий организму возможность широкого выбора адекватного поведенческого ответа. Эта мысль проиллюстрирована нами на схеме (рис. 17).

Избранный критерий представляется нам основным потому, что построение живых систем происходило по принципу «от простого — к сложному». Экспериментально доказано, что в первичном бульоне (когда создавалась жизнь) возникали простейшие аминокислоты, наиболее известной из которых является глицин.

По своему фундаментальному значению отнесение глицина всего лишь к аминокислоте в какой-то мере недостаточно и даже некорректно. Будучи уникальным растворителем для биомолекул и везущим фактором жидких сред организма, глицин препятствует преждевременной денатурации белков, обеспечивая их стабильную растворимость. Вода как растворитель находится в организме в двух

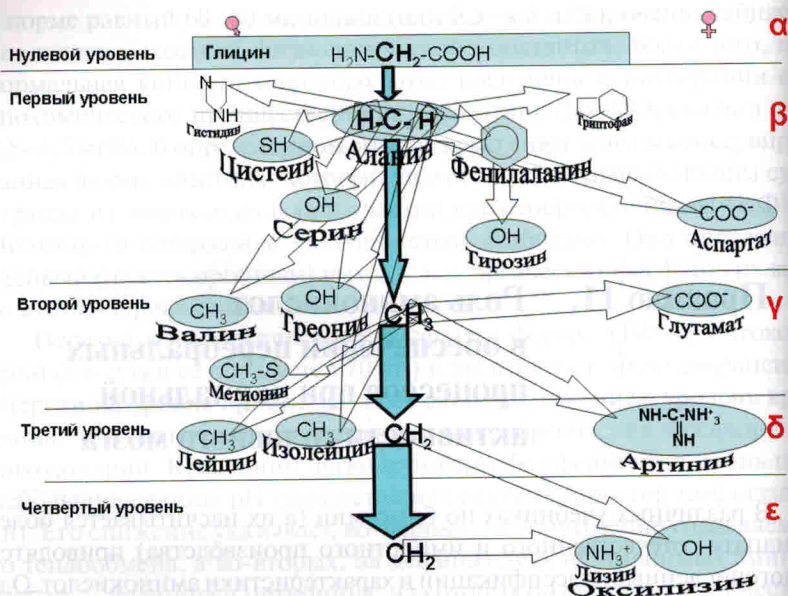


Рис. 17. Схема усложнения аминокислот в зависимости от размера их радикала

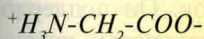
состояниях — свободном и связанном. Глицин же привносит воде и другим жидким средам дополнительный «привкус», придавая новое своеобразное свойство — резкое усиление растворимости любого рода веществ.

Глицин является исходным компонентом синтеза гема. Чтобы количественно представить значение глицина для синтеза гема (т.е. эритропоэза), необходимо знать, что один эритроцит содержит 340 млн молекул гемоглобина! Это и есть переход из области макромира в микромир. Для синтеза одной молекулы гема требуется восемь молекул глицина. Иначе говоря, для построения одного эритроцита необходимо $(340\,000\,000 \times 8 = 2\,720\,000\,000)$ молекул глицина. Количество глицина, требуемое для пятилитрового кроветворения, трудно себе представить. Достаточно сказать, что в стандартной строчной букве «о» помещается 150 штук эритроцитов. А все фибриллярные белки (коллаген, эластин, волосы, мышцы) на треть состоят из глицина. Дальнейшие многочисленные синтезы (нуклеиновых кислот, пуриновых оснований, глутатиона, креатина и т.д.) требуют участия глицина. В свободном виде глицин содержится в организме в количестве 40 г. Видимо не случайно природа наделила его сладким вкусом.

откуда и произошло его название: *glycos* — сладкий (греч.). Фактически это — стартовый или «нулевой» уровень в построении аминокислот, а значит, и белков (см. рис. 17).

Усложнение структуры означает не что иное, как усложнение функции. И в ряду одноосновных карбоновых кислот (формирующих их углеродный скелет) обозначается следующий, по сути, нулевой уровень формирования разнообразных аминокислот.

Как в генетике существует постулат «один ген — один белок», так и в нейрехимии срабатывает правило «один фермент — один новый субстрат (или новый функциональный элемент)». Известна важнейшая роль для функционирования мозга гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), однако этот медиатор или ключевой метаболит ЦНС представляется клиницистам неким экзотическим соединением. Тем не менее, его можно считать обычным результатом декарбоксилирования глутаминовой кислоты. Иными словами, глутамат — это ГАМК с дополнительной карбоксильной группой. И этот пример указывает на избыточность субстратной основы и простоту важнейшего медиатора ЦНС. Тем более что по своей химической структуре он мало чем отличается от глицина — лишь немного большим размером углеродного скелета:



Глицин



ГАМК

Неудивительно, что такое структурное сходство обеспечивает и функциональную общность двух медиаторов — их способность потенцировать растворимость других веществ. (О подобном достоинстве глицина уже было сказано выше.) Головной мозг «пропитан» ГАМК ничуть не меньше, чем глицином. И в этом, разумеется, кроется физиологическая целесообразность — ведь ГАМК является фактором, тотально оптимизирующим нейрехимические процессы в ЦНС. Достаточно привести в качестве примера анксиолитические свойства ГАМК, лежащие в основе противотревожного действия других медиаторов (мелатонина) и целого ряда фармакологических препаратов. Противоположные же — анксиогенные — эффекты нередко являются результатом ингибирования ГАМКергических процессов, которые в случае их генерализации приводят к реакции общемозговой активации (*arousal*). Электроэнцефалографически это состояние, как правило, выражается в виде раздрации церебральных структур различного уровня.

Известно, что электрическая активность мозга создает некое представление о функциональном состоянии психики. Одним из важнейших механизмов формирования высшей нервной деятельности является адекватный энергетический и аминокислотный обмен, так как нервная система служит основным элитарным потребителем аминокислотного пула. В предшествующем разделе настоящей статьи основное внимание было обращено на структурную роль аминокислот, которая, трансформируясь в третичную структуру, обеспечивает высокую контактность с любым классом соединений. Без третичной структуры белка невозможно свободное взаимодействие с любыми типами лигандов, формирование синаптических образований, нейроглиальных метаболических взаимосвязей, а самое главное — обеспечение предшественниками широкого спектра медиаторов, большинство из которых собственно и являются аминокислотами. В последнее время в литературе многообразие функций часто объясняется многообразием аминокислотного и пептидного пула в ЦНС.

И действительно, нормальная электрическая активность головного мозга по существу предполагает нормальный метаболизм, важнейшей характеристикой которого является специфический аминокислотный состав. Доминирующая роль аминокислотного обмена связана и с тем, что липиды требуют сложных транспортных систем, а углеводный обмен — метаболически громоздок. Он поддерживается при различных физиологических и даже некоторых патологических состояниях. Аминокислотный фонд мозга человека составляет в среднем 34 мкмоль на 1 г ткани, что значительно превышает их содержание как в плазме крови, так и спинномозговой жидкости (ликворе). Достигается это благодаря энергозависимому транспорту аминокислот против градиента концентраций. Если в плазме концентрация свободных аминокислот составляет 35–50 мг%, то в клетке это количество оказывается на порядок выше. Та же закономерность характерна и для ЦНС.

Косвенным показателем состояния белкового обмена является аминокислотный состав ликвора — одной из необходимых изолирующих сред ЦНС. Напомним, что у взрослого человека общий объем ликвора составляет около 140 мл. Из этого количества 25–35 мл находится в системе мозговых желудочках и примерно столько же — в поясничном расширении. Скорость продукции ликвора колеблется от 0,4 до 0,6% от его общего объема в минуту. У человека за сутки секретруется около 500 мл ликвора (приблизительно столько же образуется и эндогенной воды, необходимой для поддержания биоэнергетики в нормальных условиях!). Общая площадь поверхности хориоидного

Правило 13. Что важно знать врачу о холестерине

В основе строения молекулы холестерина лежит циклопентан пергидрофенантрен. «Силуэт» этой молекулы изображен на рис. 18. Полную и подробную ее формулу можно обнаружить в любом учебнике по биохимии. Наша же задача состоит в том, чтобы объяснить смысл «зрительного образа» холестерина с тем, чтобы после этого читателю прояснилась основная функция и клиническая значимость уровня холестерина, определяемого у больного.

Итак, в структуре холестерина содержится 30 атомов углерода. Синтез холестерина начинается с ацетил-КоА, в котором всего два

1 холестерин (C_{30}) = 15 ацетилов-КоА (C_2)

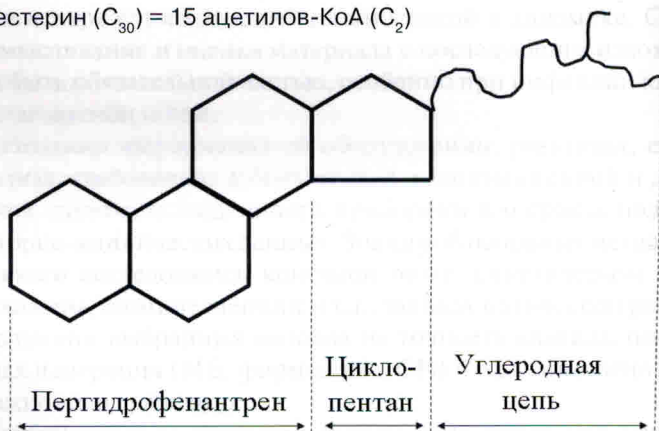


Рис. 18. Схема молекулярной структуры холестерина

углеродных атома. То есть для синтеза одной молекулы холестерина требуется 15 молекул ацетил-Ко-А. Для двух молекул холестерина — 30 молекул ацетил-КоА, для трех — 45 молекул и т.д. Основное топливо для цикла Кребса (I), которое необходимо для поддержания биоэнергетики, становится крайне дефицитным в условиях лихорадки любого генеза. По сути, лихорадочный процесс — это почти всегда инфекционная патология, для которой требуется колоссальное напряжение иммунной системы. Учитывая, что каждая живая клетка содержит в своей мембране до 30% холестерина, становится ясно, что при лихорадке возникает нежелательная конкуренция за субстрат — ацетил-КоА — между «топкой» (митохондриями) и системами, требующими формирования клеточного пула (лимфоцитов, моноцитов, эритроцитов и лейкоцитов). Синтез одной молекулы холестерина — чрезвычайно энергоемкий процесс, узкое место всей биоэнергетики. Поэтому мощное энергопотребление автоматически подразумевает снижение способности организма к формированию клеток. А это означает подавление иммунитета, снижение кроветворной способности организма, недостаточность лейкоцитарной реакции, а также всех reparативных процессов и др.

Даже человеку, далекому от медицины, знакомо угрожающее явление «холестериновые бляшки». Они образуются на эндотелии крупных кровеносных сосудов вследствие нарушения обмена веществ — инфильтрации (одного из вариантов дистрофии) внутренней оболочки артерий холестерином и его производными. Это — патологический процесс, типичный для атеросклероза, когда с кровью приносятся, а затем поступают в клетку свойственные ей вещества, но в значительно большем, чем в норме, количестве. Опасность заключается в том, что в месте прикрепления бляшки (состоящей из производных холестерина — холестеридов, фибринозных отложений, других застрявших там клеток) артерия теряет свою эластичность, что может привести к разрыву сосуда, несущего кровь к жизненно важному органу. Но еще до разрыва это может привести к тромбозу (закупорке сосуда) и эмболии (отрыву тромба и миграции его по всему кровяному руслу). Чаше такого рода явления встречается у пожилых людей, особенно у лиц, перепадающих и ведущих малоподвижный образ жизни.

Помимо этого, холестерин является биохимическим предшественником глюкокортикоидов и минералокортикоидов, желчных кислот, женских и мужских половых гормонов и т.д. Поэтому-то в молодом возрасте вероятность холестериновой инфильтрации круп-