

Дж.Г. Солвей

Наглядная МЕДИЦИНСКАЯ БИОХИМИЯ

**Перевод с английского
А.П. Вабищевич, О.Г. Терещенко**

**Под редакцией
чл.-кор. РАН Е.С. Северина**

**3-е издание,
переработанное и дополненное**



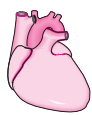
**Москва
Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
2018**

Основные обозначения

Пояснения к картинкам



Лекарственное средство



Метаболический процесс протекает в сердечной мышце



Когда инсулин связывается с α -субъединицами, происходит аутофосфорилирование β -субъединиц, и рецептор активируется



Болезнь или яд



Метаболический процесс протекает в скелетных мышцах



IRS-1 — субстрат-1 инсулинового рецептора



Показатели анализа крови имеют диагностическое значение



Метаболический процесс протекает в печени



Белок p85. Это регуляторная субъединица фосфоинозитол-3-киназы. Белок p85 связывает субстрат-1 инсулинового рецептора с фосфоинозитол-3-киназой. Имеет молекулярную массу 85 кДа



Выведение с мочой или фекалиями. Результаты анализа мочи/кала имеют диагностическое значение



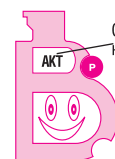
Фосфоинозитол-3-киназа. Фосфорилирует гидроксильную группу фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата (ФИФ2) в положении 3 с образованием фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (ФИФ3)



SAM (S-аденозилметионин), донор метильных групп



Метаболический процесс протекает в почках



Серин/треонин-протеинкиназа (другие названия — Акт, протеинкиназа В)



Предмет текущих исследований или клинических испытаний; спорные данные



Гидрофобная группа



Фосфоинозитол-зависимая киназа-1



Предмет текущих исследований или клинических испытаний; спорные данные



Гидрофильная группа



Киназа-3 гликогенсинтазы



Потребление пищи; содержится в пищевых продуктах

Киназа-3 гликогенсинтазы. Активируется при голодании. Ингибируется ферментом серин/треонин-протеинкиназой путем фосфорилирования

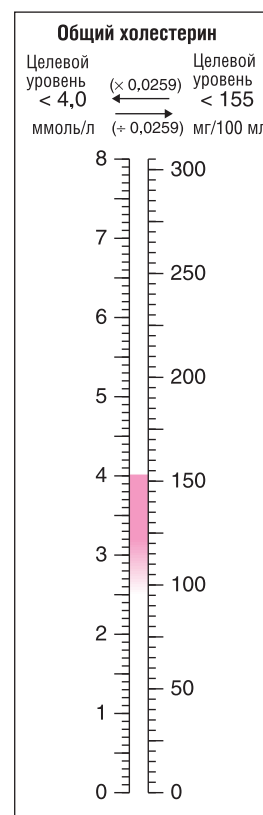
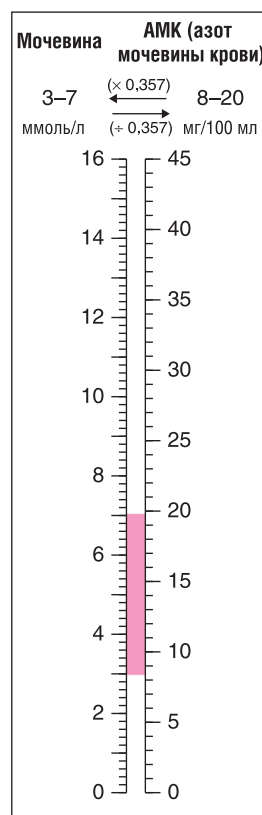
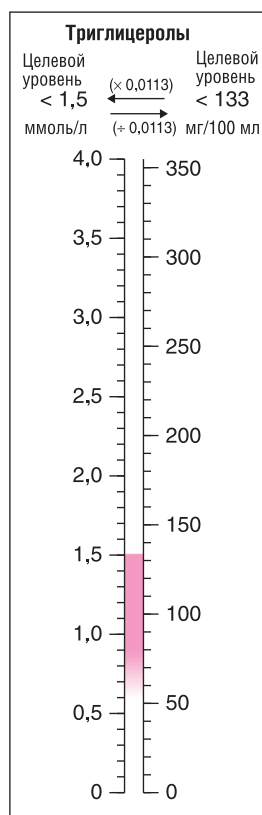
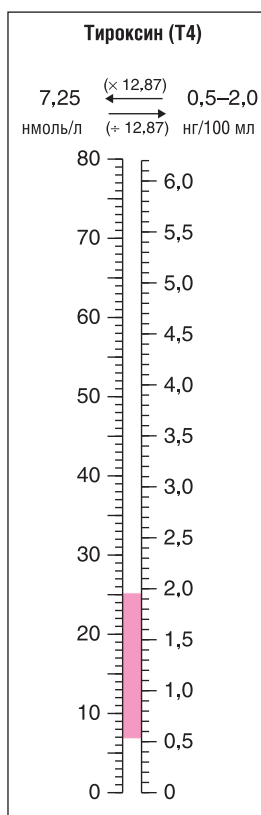
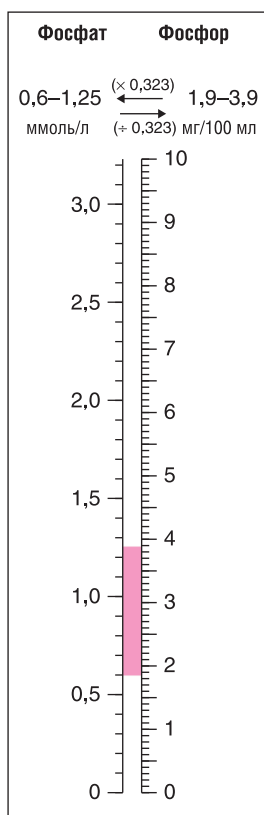
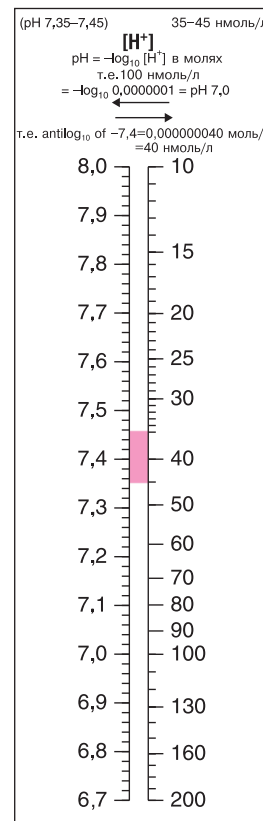
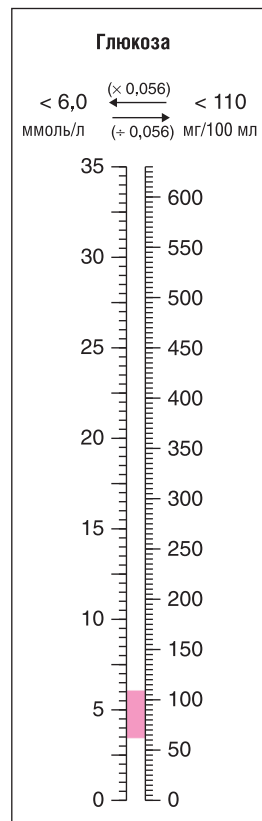
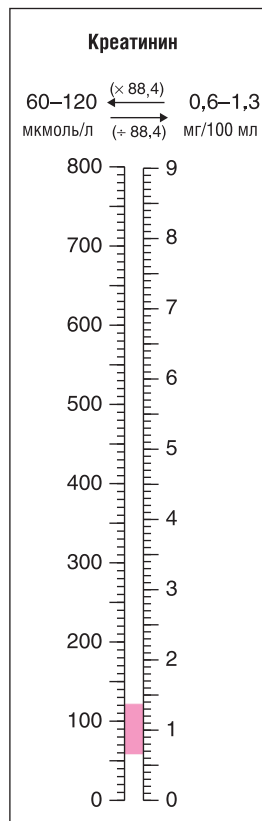
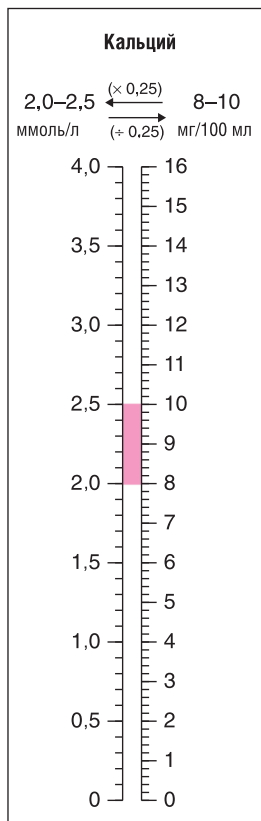
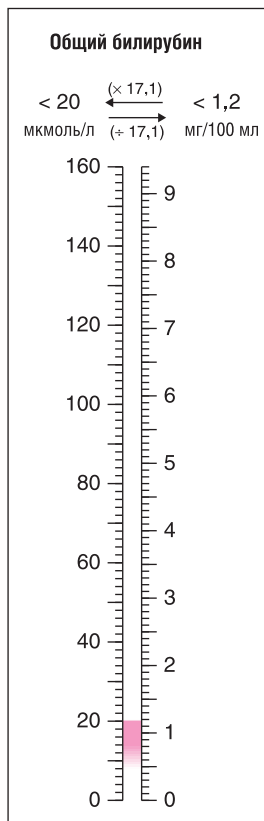


Натощак; голодание



Протеинфосфатаза-1. Активируется в ходе трансдукции сигнала инсулина

Перевод единиц массы в единицы СИ



1 Кислоты, основания и ионы водорода (протоны)

Определение pH

pH — это отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов водорода.

$$\text{pH} = \log_{10}[\text{H}^+]$$

Так, при pH=7,0 концентрация ионов водорода составляет 0,0000001 ммоль/л, или 10^{-7} ммоль/л.

Десятичный логарифм 0,0000001 равен -7,0.

Таким образом, отрицательный десятичный логарифм равен $-(-7,0)$, т.е. +7,0. Отсюда pH=7,0.

$$10\,000 \times 100\,000 = 1\,000\,000\,000 = 10^9$$

или
 $10^4 \times 10^5 = 10^9$

(при умножении чисел их показатели степени складываются)

$$\log \frac{x}{y} = \log x - \log y$$

$$\log \frac{1}{x} = -\log x$$

Рис. 1.1. Вспомним свойства логарифмов

Число	Запись в виде 10 в степени «n»	Логарифм по основанию 10
1000	10^3	3,0
100	10^2	2,0
10	10^1	1,0
1	10^0	0
0,1	10^{-1}	-1,0
0,01	10^{-2}	-2,0
0,0000001	10^{-7}	-7,0

Рис. 1.2. Некоторые числа и их логарифмы

Число	Логарифм по основанию 10
1	0
2	0,301
3	0,477
4	0,602
5	0,699
6	0,778
7	0,845
8	0,903
9	0,954
10	1,0
20	1,301
30	1,477
200	2,301
2000	3,301

Единица	Принятое обозначение
1 моль на литр	1 моль/литр — 1 моль/л
0,001 моль на литр	1 миллимоль/литр — 1 ммоль/л
0,000001 моль на литр	1 микромоль/литр — 1 мкмоль/л
0,000000001 моль на литр	1 наномоль/литр — 1 нмоль/л

Рис. 1.3. Расшифровка единиц для обозначения концентрации веществ в растворе

Значение pH	Эквивалентные значения концентрации протонов в других единицах
pH 1	0,1 моль ионов водорода на литр, или 10^{-1} моль ионов водорода на литр, или 10^{-1} г иона водорода на литр
pH 14	0,000000000000001 моль/л, или 10^{-14} моль ионов водорода на литр, или 10^{-14} г ионов водорода на литр

Рис. 1.5. pH и эквивалентные значения концентрации протонов

Что такое основание
Основание — это вещество, способное присоединять протон (ион водорода, H^+) с образованием кислоты. Примером сопряженного основания является лактат: он присоединяет протон с образованием молочной кислоты
Что такое кислота
Кислота — это вещество, которое диссоциирует в воде, высвобождая протоны (ионы водорода, H^+). Пример кислоты — молочная кислота
Сильная кислота (например, соляная кислота)
Это кислота, которая полностью диссоциирует в воде, высвобождая протоны
Слабая кислота (например, мочева кислота)
Это кислота, которая диссоциирует в воде не полностью. В приведенном примере мочева кислота диссоциирует на урат и протон

Рис. 1.4. Определение кислот и оснований по Брэнстеду–Лоури [Bronsted, Lowry]

Величина pH артериальной крови при ацидозе		Примеры
pH 6,8	160 нмоль/л	Метаболический ацидоз (например, диабетический кетоацидоз, почечный канальцевый ацидоз); респираторный ацидоз
pH 6,9	130 нмоль/л	
pH 7,0	100 нмоль/л	
pH 7,1	80 нмоль/л	
pH 7,2	63 нмоль/л	
pH 7,3	50 нмоль/л	
Нормальные значения pH артериальной крови		
pH 7,35	45 нмоль/л	В норме уровень pH артериальной крови колеблется в диапазоне 7,35–7,45 (45–35 нмоль Н ⁺ /л)
pH 7,36	44 нмоль/л	
pH 7,38	42 нмоль/л	
pH 7,40	40 нмоль/л	
pH 7,42	38 нмоль/л	
pH 7,44	36 нмоль/л	
pH 7,45	35 нмоль/л	
Величина pH артериальной крови при алкалозе		Примеры
pH 7,5	32 нмоль/л	Метаболический алкалоз; респираторный алкалоз
pH 7,6	26 нмоль/л	
pH 7,7	20 нмоль/л	
pH 7,8	16 нмоль/л	
pH 7,9	13 нмоль/л	
pH 8,0	10 нмоль/л	

Рис. 1.6. Примеры значений pH, встречающихся в клинической практике

Что означает pH?

pH — это водородный показатель раствора (*Power of Hydrogen*). Величина pH, по определению, равна отрицательному десятичному логарифму концентрации ионов водорода. У читателей может возникнуть вопрос, зачем вообще понадобилось вводить новое понятие, не проще ли выражать концентрацию ионов водорода в обычных единицах. Дело в том, что понятие pH было введено химиками. Оказалось, что при проведении химических опытов значительно удобнее выражать концентрацию ионов водорода через водородный показатель. В клинической практике мы измеряем pH артериальной крови, который варьирует незначительно — от 6,9 до 7,9, но химики имеют дело со всем спектром возможных значений pH, от 1 до 14. Если бы мы выражали концентрацию ионов водорода в обычных единицах (моль/л), вычисления оказались бы слишком громоздкими (в качестве примера такие значения приведены на рис. 1.3). Таким образом, использование pH значительно облегчает и сокращает расчеты. На рис. 1.6 показаны нормальные значения pH крови и крайние значения, которые наблюдаются при патологических состояниях, сопровождающихся развитием ацидоза или алкалоза.

Шкала pH — не линейная!

Выражение «pH крови пациента изменился на 0,3 единицы» означает, что концентрация ионов водорода повысилась (или понизилась) вдвое.

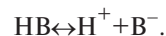
Когда мы слышим, что «pH артериальной крови пациента повысился/понижился на 0,2», мы можем недооценить истинное изменение концентрации ионов водорода. Всегда нужно помнить: значение pH — это логарифм. Так, если pH артериальной крови снизился с 7,20 до 7,00, это означает,

что концентрация ионов водорода изменилась на 37 нмоль/л, а падение значения pH с 7,00 до 6,80 соответствует повышению $[H^+]$ на 60 нмоль/л.

Десятичный логарифм числа 2 равен 0,3 ($2=10^{0,3}$). Поэтому если pH падает на 0,3 единицы, например, с 7,40 до 7,10, это значит, что концентрация ионов H^+ повысилась вдвое (с 40 до 80 нмоль/л). Соответственно повышение pH с 7,40 до 7,70 отражает понижение концентрации ионов H^+ с 40 до 20 нмоль/л.

Уравнение Гендерсона–Хассельбаха

Слабая кислота диссоциирует следующим образом:



Слабая кислота $\leftrightarrow$ протон + сопряженное с кислотой основание,

где HB — слабая кислота, которая диссоциирует на протон H^+ и сопряженное основание B^- [примечание: обычно авторы обозначают сопряженное основание символом «A» (анион кислотного остатка), однако A — это первая буква английского слова «кислота» (Acid), что может ввести учащих в заблуждение].

По закону действующих масс:

$$K = \frac{[H^+] + [B^-]}{[HB]},$$

где K — константа диссоциации.

Прологарифмируем полученное выражение:

$$\log K = \log[H^+] + \log[B^-] - \log[HB]$$

$$-\log[H^+] = -\log K + \log[B^-] - \log[HB]$$

т.е. $pH = pK + \log([B^-]/[HB])$.

И в итоге получим уравнение Гендерсона–Хассельбаха:

$$pH = pK + \log([\text{сопряженное основание}]/[\text{кислота}]).$$

Клиническая значимость уравнения Гендерсона–Хассельбаха

Проиллюстрируем ее на примере респираторного ацидоза и респираторного алкалоза.

По уравнению:

$$pH = pK + \log([\text{сопряженное основание}]/[\text{кислота}]).$$

Значит, для бикарбонатной буферной системы оно имеет вид:

$$pH \propto \log \frac{[HCO_3^-]}{pCO_2}.$$

Или, наоборот, концентрация ионов водорода:

$$[H^+] \propto \frac{pCO_2}{[HCO_3^-]}.$$

Другими словами, концентрация ионов водорода пропорциональна отношению количества CO_2 к концентрации бикарбоната в крови. Следовательно, при гиперкапнии (высокой концентрации CO_2 в крови) отношение pCO_2 к HCO_3^- превышает нормальное значение. Значит, концентрация протонов **повышена** (т.е. значение pH низкое). Такое состояние называется респираторным ацидозом.

Напротив, гипокапния, вызванная гипервентиляцией легких, приводит к респираторному алкалозу. В этом состоянии концентрация CO_2 в крови **понижена**. Соответственно концентрация протонов также будет низкой (т.е. pH высоким).

Клиническая значимость pH и буферных систем будет описана в гл. 2–5.

2 Что такое pH

Почему же многие учащиеся не могут разобраться в теории кислот и оснований?

Это происходит из-за злоупотребления сложившимся «псевдонаучным жаргоном»

Часто теорию кислот и оснований считают трудной темой. В этой теории рассматривается понятие кислоты как вещества, способного диссоциировать на анион кислотного остатка (сопряженное основание) и на ион водорода (протон). Еще

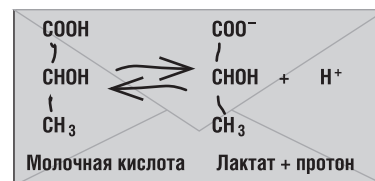
в 1962 г. Криз (Creese) с соавторами в своей статье в журнале «Ланцет» (Lancet) писали, что «*в медицинской литературе, посвященной этой теме, авторы злоупотребляют псевдонаучным жаргоном, что только сбивает читателей с толку*»*.

Трудности возникают из-за традиционной номенклатуры, которую проиллюстрируем таким диалогом:

* Creese R., Neil M.W., Ledingham J.M., Vere D.W. The terminology of acid-base regulation // Lancet. — 1962. — Vol. 419.

Студент: Больной в отделении интенсивной терапии с **лактацидозом** pH=7,15 имеет концентрацию **лактата** в артериальной крови 5,4 ммоль/л. В чем же разница между молочной кислотой и лактатом?

Профессор: Молочная **кислота** при нормальном pH крови почти полностью диссоциирует на сопряженное основание — **лактат** — и **протон (H⁺)** (чертит структурные формулы этих веществ на обороте конверта).



Студент: Да, но, если молочная кислота диссоциирует почти полностью, это означает, что в крови при лактацидозе содержится очень малое количество молочной кислоты.

Профессор: Да, конечно. При pH=7,15 из уравнения Гендерсона-Хассельбаха следует, что на каждые 2000 молекул лактата приходится одна молекула молочной кислоты (ниже приведены расчеты профессора).

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{B}^-]}{[\text{HB}]}$$

При pH=7,15 pK молочной кислоты = 3,85. $7,15 = 3,85 + \log \frac{\text{лактат}}{\text{молочная кислота}}$

$$\log \frac{\text{лактат}}{\text{молочная кислота}} = 7,15 - 3,85 = 3,30. \quad \text{Возьмем отрицательные логарифмы: } \frac{\text{лактат}}{\text{молочная кислота}} = 2000.$$

Это значит, что при pH=7,15 на каждые 2000 молекул лактата приходится одна молекула молочной кислоты, т.е. доля молочной кислоты составляет 0,05%.

Студент: Значит, такая концентрация сопряженного основания — лактата — в крови превышает норму?

Профессор: О, да!

Студент: И эта повышенная концентрация лактата может быть летальна?

Профессор:

Нет, на самом деле сам лактат — «хорошая» молекула. Он вступает в глюконеогенез и является метаболическим предшественником глюкозы. Опасна повышенная концентрация **протонов** в крови.

Студент: Ясно... И чем **ниже** pH, тем **выше** концентрация протонов

Профессор:

Именно так, ведь pH — это отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов водорода (т.е. протонов).

Студент: (с нотками торжества в голосе): То есть, когда мы говорим, что артериальная кровь имеет **кислую** реакцию, на самом деле в ней содержится **очень мало молекул кислоты**. Не лучше ли назвать такой раствор **гиперпротонным**?

Профессор: Хммм... нет, это неправильно.

Студент: Но ведь при так называемом лактацидозе мы имеем избыток сопряженного основания — **лактата** — и **протонов**, которые образовались вследствие диссоциации молочной кислоты. То есть сама молочная кислота практически **отсутствует**... Быть может, правильнее было бы назвать такое состояние «**молочнокислая гиперпротонемия**»?

Профессор: Пожалуй, такое название больше соответствует истине. Беда лишь в том, что оно никогда не приживется.

Диссоциация молочной кислоты

На рис. 2.1 показано, как изменяется отношение концентраций лактата и молочной кислоты с увеличением pH. Когда концентрации лактата и молочной кислоты равны (т.е. отношение лактат/молочная кислота = 1), pH принимает значение pK для молочной кислоты, равной 3,85.

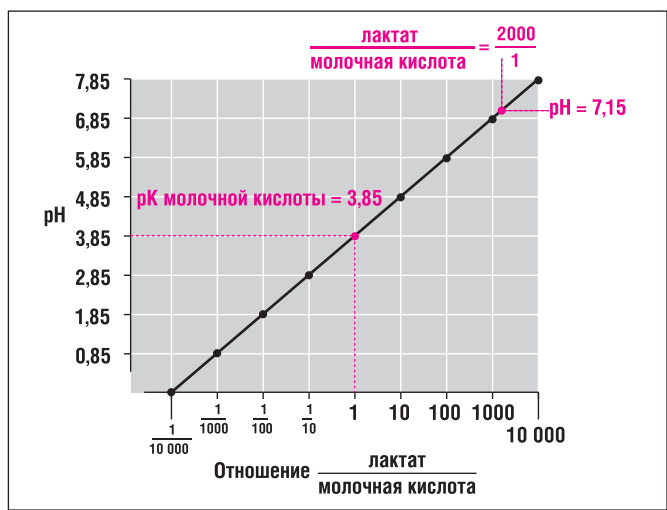


Рис. 2.1. Зависимость между степенью диссоциации молочной кислоты и значением pH. Вы видите, как меняется pH при изменении отношения лактат/молочная кислота. Когда концентрации лактата и молочной кислоты одинаковы (т.е. значение дроби равняется 1), pH равен значению pK для молочной кислоты (таким образом, pK молочной кислоты = 3,85)

Молочная кислота и бикарбонатная буферная система

Чтобы продемонстрировать работу бикарбонатной буферной системы в домашних условиях *in vivo*, понадобится всего несколько минут. Просто обеспечьте себе физическую нагрузку в анаэробных условиях: пробегитесь как можно быстрее (лучше в гору), задержав при этом дыхание. В это время в ваших мышцах будет проходить анаэробный гликолиз с образованием **молочной кислоты**, которая диссоциирует на **лактат** и **протон** $[H^+]$ (рис. 2.2)*. Чтобы снизить концентрацию протонов, с ними реагирует бикарбонат, а образующаяся угольная кислота распадается на воду и CO_2 . Повышение концентрации CO_2 стимулирует гипервентиляцию легких, и избыток образованного CO_2 удаляется вместе с выдыхаемым воздухом.

* Схема, показанная на рис. 2.2, — появление протонов при образовании молочной кислоты, строго говоря, не является правильной, и мы приводим ее только потому, что она встречается практически во всех учебниках. Тем же читателям, которые не хотят довольствоваться этим стандартным, но неверным объяснением повышения концентрации протонов, рекомендуем ознакомиться со следующей работой: Robergs R.A., Ghiasvand F., Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2004. — Vol. 287. — P. R502–R516.

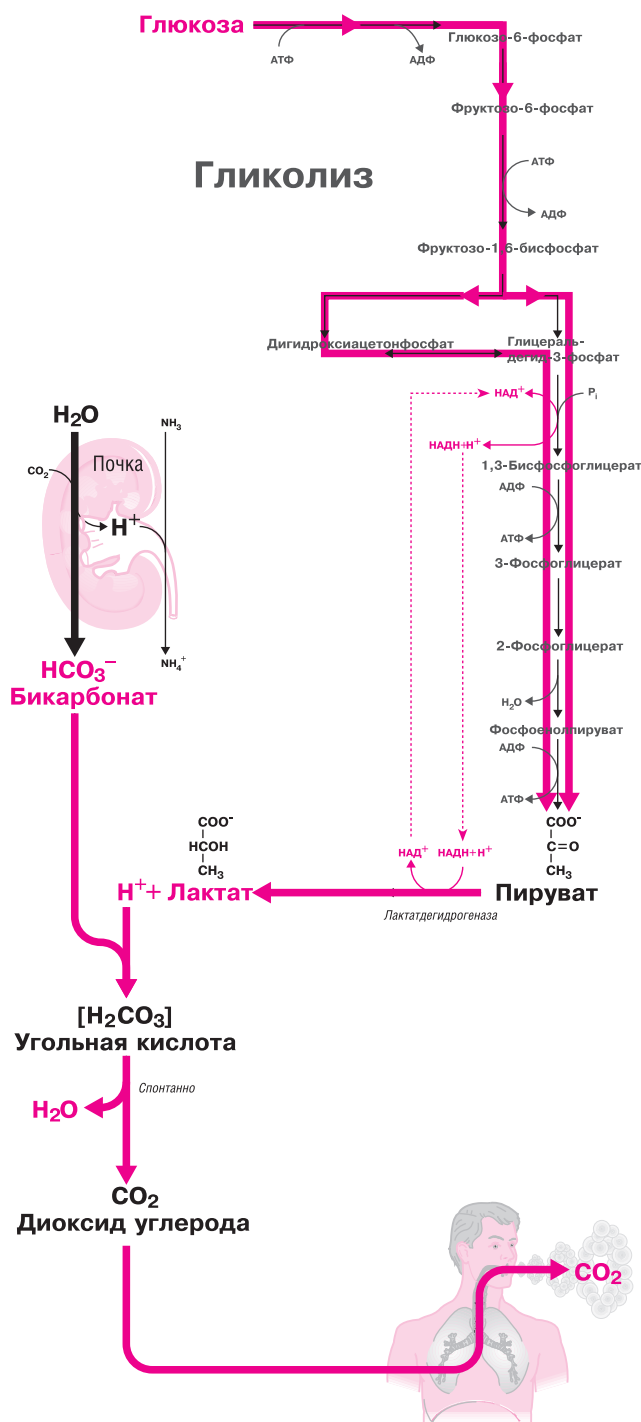


Рис. 2.2. Гомеостаз молочной кислоты и pH поддерживается бикарбонатной буферной системой. Бикарбонатная буферная система удаляет из раствора протоны $[H^+]$, образующиеся в процессе анаэробного гликолиза. Протоны связываются при образовании молекулы воды, а CO_2 выводится через легкие

3

Образование и поступление протонов в кровь и их удаление из крови

Протоны образуются в процессе метаболизма

1. С участием углекислого газа

При тканевом метаболизме глюкозы, жирных кислот и аминокислот образуется CO_2 . В присутствии фермента **карбоангидразы** CO_2 реагирует с водой с образованием угольной кислоты. Последняя диссоциирует на анион бикарбоната и протон. Таким образом, мы можем рассматривать углекислый газ как предшественник слабой кислоты.



Углекислый газ + вода $\xrightarrow{\text{карбоангидраза}}$ угольная кислота $\rightarrow$ анион бикарбоната + протон.

2. Протоны образуются при анаэробном метаболизме глюкозы, кетогенезе, катаболизме метионина и цистеина

Процесс анаэробного гликолиза приводит к образованию лактат-анионов и протонов (гл. 22).



Аналогичным образом при окислении жирных кислот образуются ацетоацетат, β -гидроксibuтират и протоны (гл. 31).

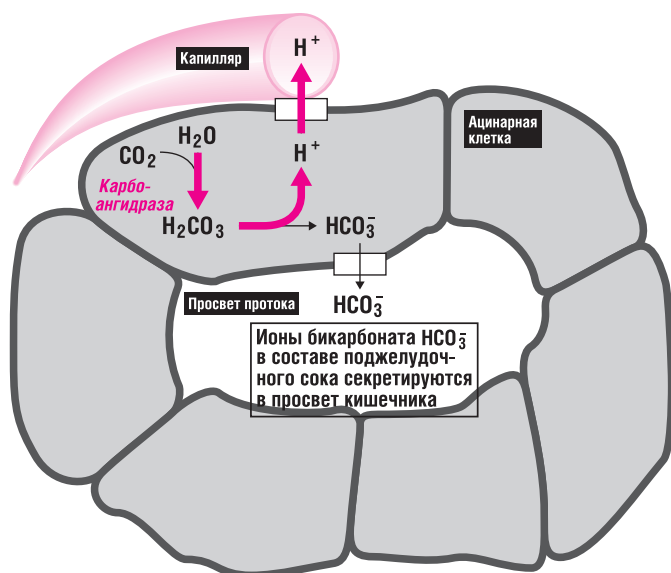


Рис. 3.1. Ацинарные клетки поджелудочной железы поставляют протоны в кровь

Поджелудочная железа поставляет протоны в кровь

Ацинарные клетки, окружающие проток поджелудочной железы, секретируют панкреатический сок. В нем содержатся ионы HCO_3^- в высокой концентрации (до 125 ммоль/л). В кишечнике панкреатический сок нейтрализует кислую среду пищевого комка, поступающего из желудка. Секреция ионов HCO_3^- в панкреатический сок сопровождается выделением такого же количества протонов в кровь (рис. 3.1).

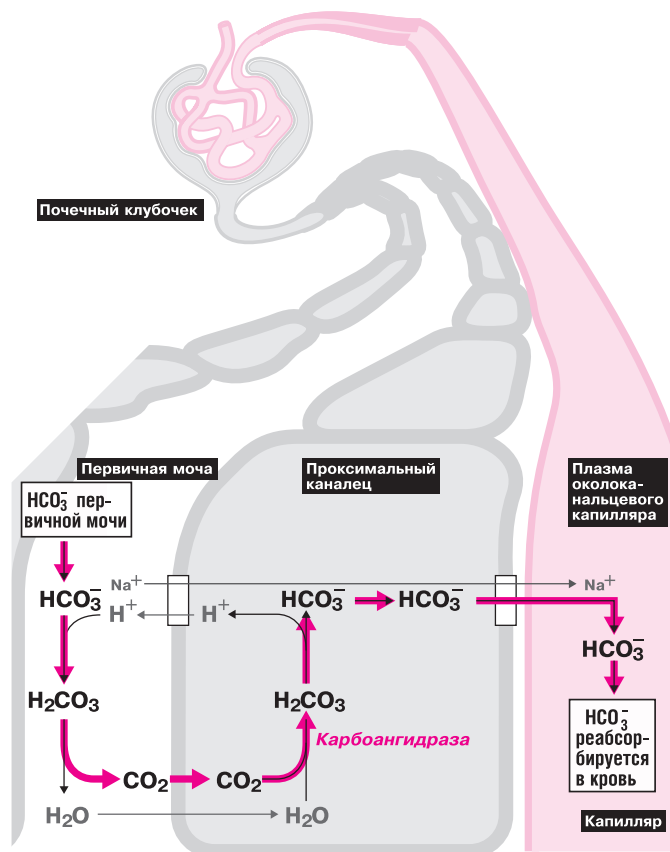


Рис. 3.2. Реабсорбция бикарбоната из первичной мочи в кровь

Роль почек в регуляции концентрации протонов в крови

Почки играют ведущую роль в регуляции уровня pH плазмы крови. В почках: 1) происходит удаление протонов в мочу и 2) регулируется концентрация HCO_3^- в плазме крови.

Обратное всасывание бикарбоната

На рис. 3.2 показано, как происходит реабсорбция ионов HCO_3^- из первичной мочи в кровь

Образование «новых» ионов бикарбоната сопряжено с выведением протонов в мочу

Помимо реабсорбции иона HCO_3^- из первичной мочи, почки также могут синтезировать «новые» ионы бикарбоната. Этот процесс может быть связан с двумя процессами.

1 — выделение протонов вместе с NH_3 с образованием NH_4^+ (рис. 3.3). Под действием карбоангидразы образуются протоны (H^+) и «новые» ионы HCO_3^- , которые секретируются в плазму околоканальцевых капилляров. Выведение протонов из организма осуществляется при участии глутамина, который образуется в мышцах. Сначала фермент глутаминаза дезаминирует глутамин, превращая его в глутамат, затем глутамат, в свою очередь, дезаминируется ферментом глутаматдегидрогеназой. В обеих реакциях образуется аммиак NH_3 , который диффундирует в первичную мочу. Здесь NH_3 связывается с H^+ с образованием ионов аммония NH_4^+ , которые выводятся из организма с мочой.

2 — присоединение протонов к гидрофосфат-ионам с образованием дигидрофосфат-ионов (рис. 3.4).

Как и в первом случае, в ходе карбоангидразы образуются протоны (H^+) и «новые» ионы HCO_3^- , которые секретируются в плазму околоканальцевых капилляров. Но в этом случае протоны связываются с ионами моногидрофосфата HPO_4^{2-} с образованием дигидрофосфат-ионов H_2PO_4^- , которые эскретируются с мочой.

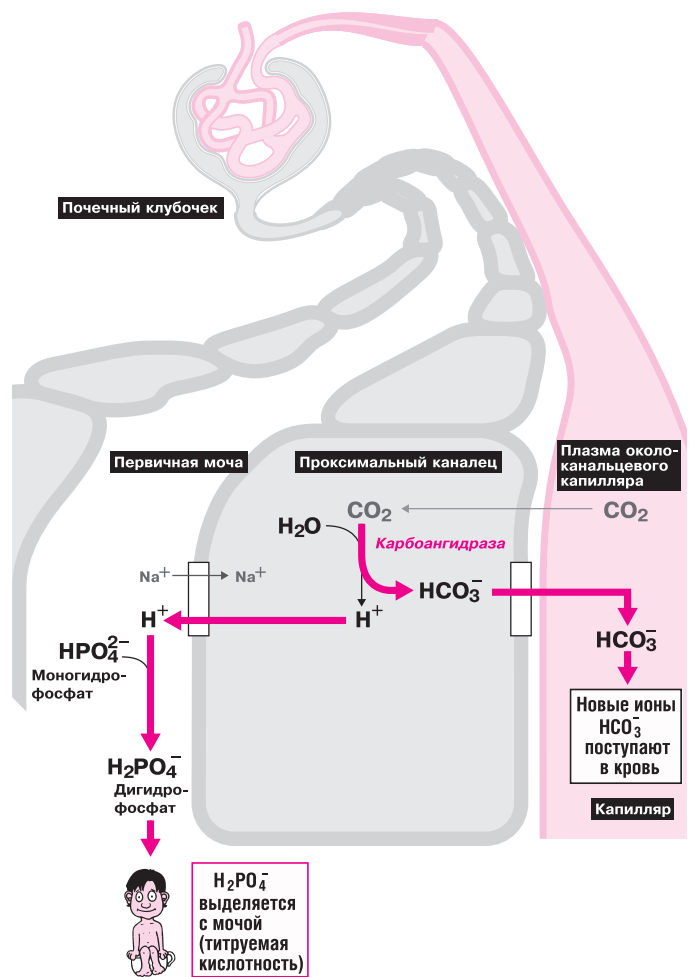


Рис. 3.4. Образование «новых» ионов бикарбоната, сопряженное с экскрецией ионов дигидрофосфата

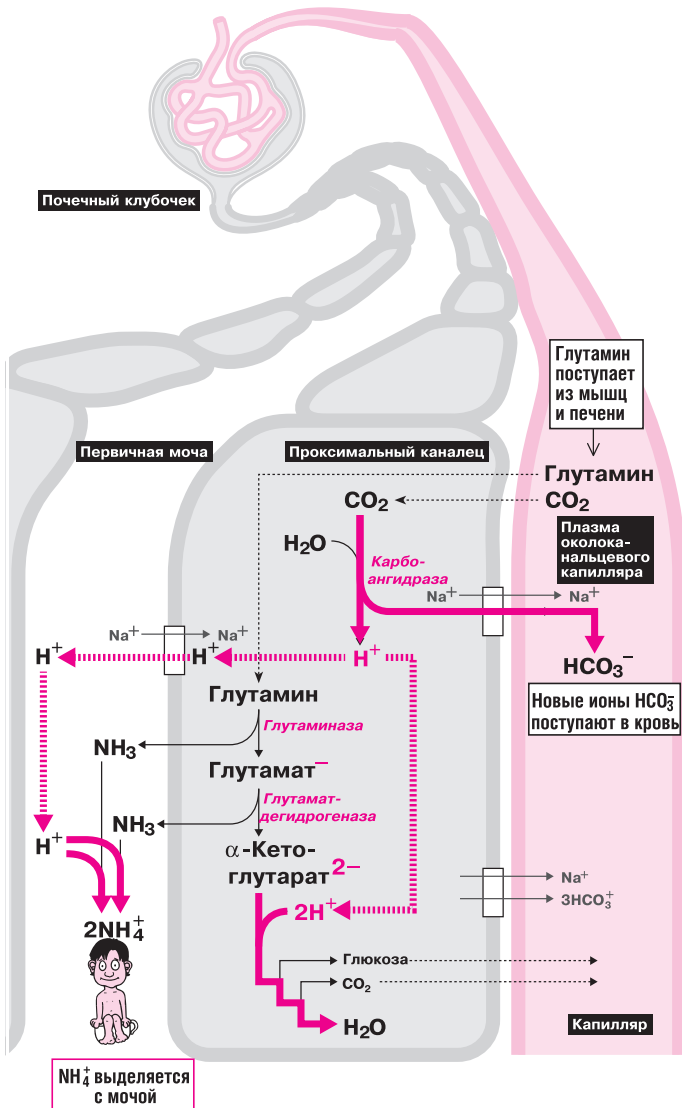


Рис. 3.3. Образование «новых» ионов бикарбоната, сопряженное с экскрецией ионов аммония

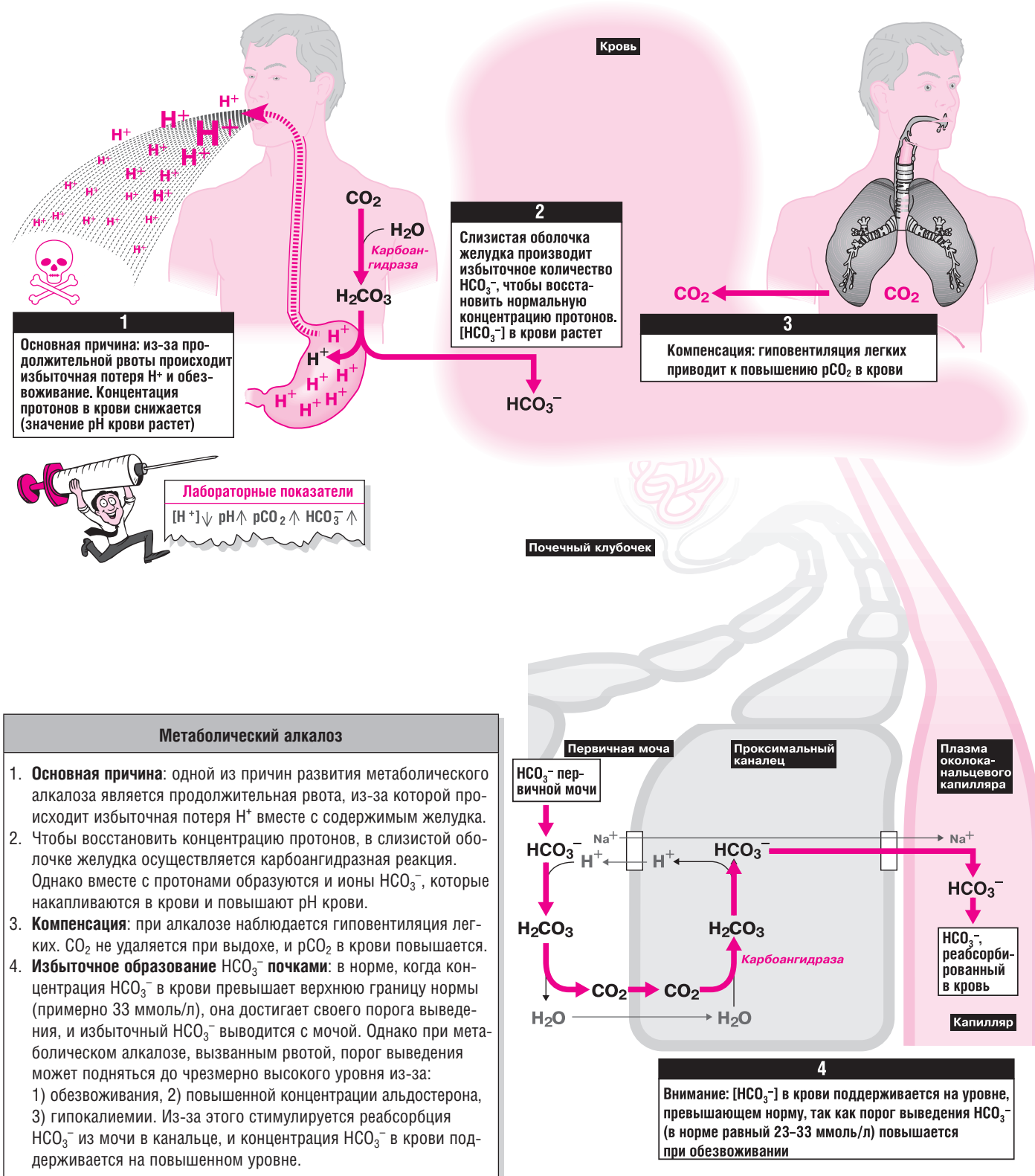
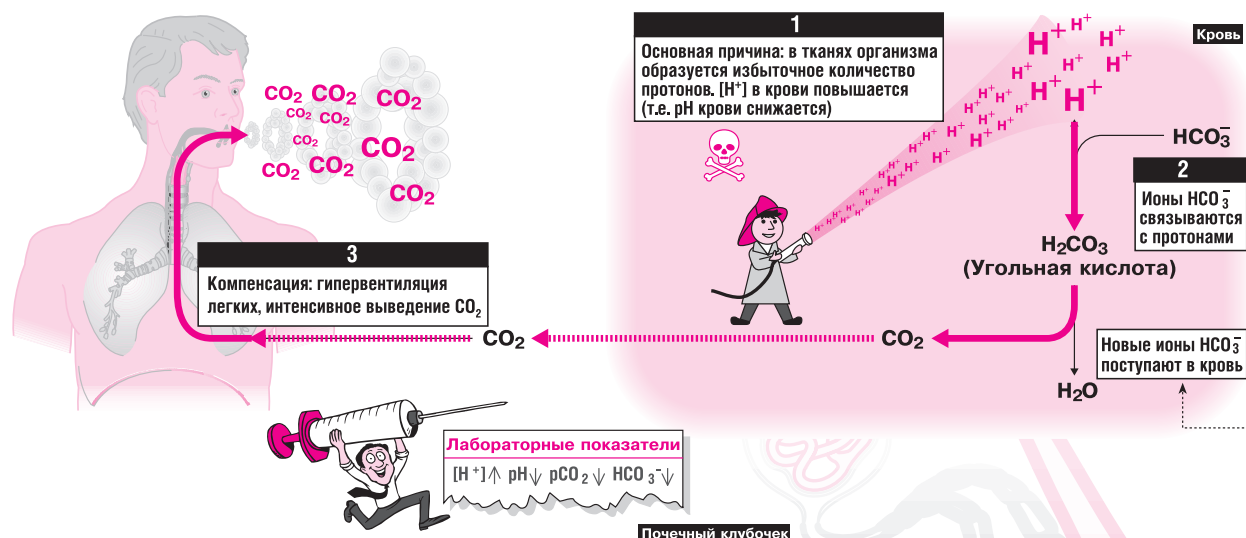


Рис. 4.1. Метаболический алкалоз



Метаболический ацидоз

- Основная причина:** избыточное образование протонов происходит при тяжелых нарушениях обмена веществ, таких как **диабетический кетоацидоз** (гл. 31) и **лактоацидоз** (гл. 22). Низкий pH крови может быть смертельно опасен.
- Действие буферной системы:** бикарбонатная буферная система первая реагирует на повышение концентрации протонов. HCO_3^- связывается с протонами, образуя **угольную кислоту** (H_2CO_3), которая распадается на CO_2 и H_2O .
- Компенсация:** низкий уровень pH стимулирует дыхательный центр в головном мозге и вызывает гипервентиляцию легких. Человек интенсивно выдыхает CO_2 , чтобы снизить значение pCO_2 . Такая патологическая гипервентиляция называется «большое дыхание», или «дыхание Куссмауля».
- Коррекция (1)** — удаление протонов: поступающий из мышц и печени **глутамин** дезаминируется ферментом **глутаминазой**. Продукт этой реакции, **глутамат**, в свою очередь, дезаминируется ферментом **глутаматдегидрогеназой** до α -кетоглутарата. Образовавшиеся молекулы NH_3 (аммиака) диффундируют в мочу в почечных канальцах, где к ним присоединяются протоны. В результате образуется NH_4^+ , который выводится с мочой. Выведение H^+ в виде ионов аммония — замечательная способность почек: при метаболическом ацидозе интенсивность выведения NH_4^+ может в 10 раз превышать свой обычный уровень.
- Коррекция (2)** — восстановление потерь HCO_3^- : вместе с выведением ионов аммония почки синтезируют новые ионы HCO_3^- , которые поступают в кровь и восполняют потери бикарбоната (см. пункт 2).

Другие причины метаболического ацидоза

- Заболевание почек, при котором протоны выводятся недостаточно интенсивно и накапливаются в крови. Сюда относятся: 1) почечная недостаточность (при которой нарушены все функции почек, в том числе фильтрация и выведение протонов); 2) почечный канальцевый ацидоз (специфическое нарушение работы канальцев, при котором снижается выведение протонов).
- Прием лекарств и токсических веществ:** избыточное количество протонов образуется при метаболизме метанола и этиленгликоля, которые входят в состав антифризов.
- Диарея с избыточными потерями HCO_3^- из кишечника:** при такой диарее желчный пузырь, поджелудочная железа и слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки усиленно синтезируют бикарбонат, восполняя его потери. При этом в крови увеличивается концентрация протонов.

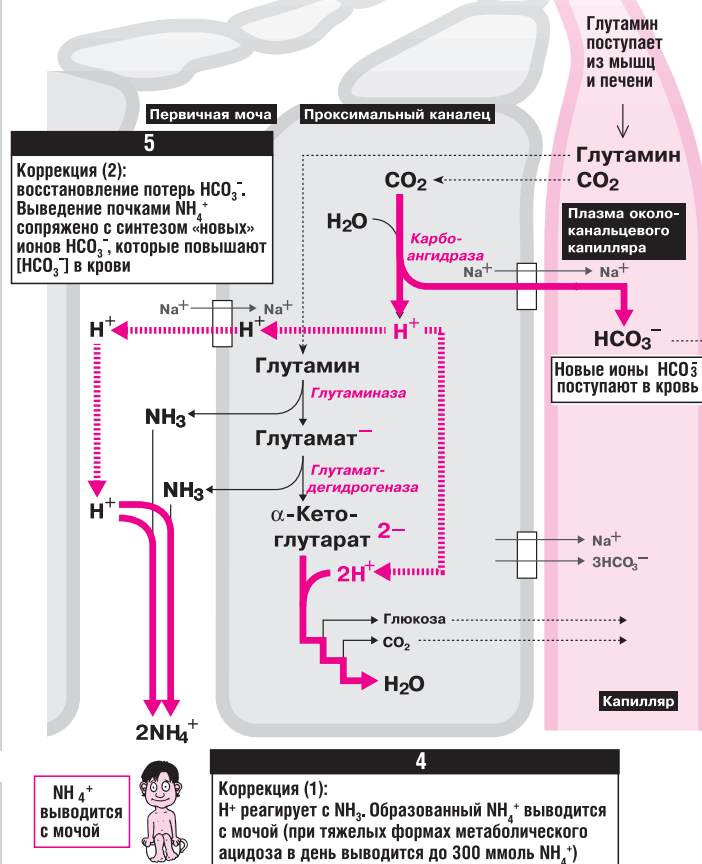


Рис. 4.2. Метаболический ацидоз