Medical Biochemistry at a Glance

Dr. J.G. Salway
School of Biomedical and Molecular Sciences
University of Surrey
Guildford
Surrey, UK

Third edition

WILEY-BLACKWELL
A John Wiley & Sons, Ltd., Publication

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»
2020

Содержание

Предисловие к изданию на русском языке 6
Предисловие к третьему изданию 7
Благодарности 8
Список сокращений 9
Основные обозначения 10
Перевод единиц массы в единицы СИ 11
1. Кислоты, основания и ионы водорода (протоны) 12
2. Что такое pH 14
3. Образование и поступление протонов в кровь и их удаление из крови 16
4. Метаболический алкалоз и метаболический ацидоз 18
5. Респираторный алкалоз и респираторный ацидоз 20
6. Аминокислоты и первичная структура белка 22
7. Вторичная структура белка 24
8. Третичная и четвертичная структура белка. Коллаген 26
9. Реакции окисления-восстановления. Коферменты и простетические группы 28
10. Анаэробный синтез АТФ: субстратное фосфорилирование, синтез АТФ из фосфокреатина, аденилаткиназная реакция 30
11. Аэробный синтез АТФ 32
12. Биосинтез АТФ путем окислительного фосфорилирования (часть I) 34
13. Биосинтез АТФ путем окислительного фосфорилирования (часть II) 36
14. Что происходит в случае утечки протонов или электронов из дыхательной цепи 38
15. Свободные радикалы, активные формы кислорода и окислительное повреждение 40
16. Аэробное окисление глюкозы для получения энергии в виде АТФ 42
17. Анаэробное окисление глюкозы: гликолиз с образованием АТФ и лактата 44
18. Анаэробный гликолиз глюкозы в эритроцитах, 2,3-БФГ и эффект Бора 46
19. Углеводы 48
20. Всасывание углеводов. Метаболизм галактозы 50
21. Метаболизм глюкозы в печени: гликогенез и липогенез 52
22. Метаболизм фруктозы 54
23. Гомеостаз глюкозы 56
24. Глюкозозависимая секреция инсулина β-клетками 58
25. Регуляция метаболизма гликогена 60
26. Распад гликогена (гликогенолиз) и болезни накопления гликогена (гликогенозы) 62
27. Трансдукция сигнала инсулина. Сахарный диабет 64
28. Сахарный диабет 66
29. Метаболизм алкоголя: гипогликемия, гиперлактатемия и жировой гепатоз 68
30. Ферменты: номенклатура ферментов, кинетика ферментативных реакций, ингибиторы 70
31. Регуляция активности ферментов 72
32. Регуляция гликолиза и цикла Кребса 74
33. Окисление жирных кислот для образования АТФ (в мышцах) и кетоновых тел (в печени) 76
34. Регуляция липолиза, β-окисления, кетогенеза и глюконеогенеза 78
35. Строение липидов 80
36. Фосфолипиды (часть I): фосфолипиды и сфинголипиды 82
37. Фосфолипиды (часть II): мицеллы, липосомы, липопротеины и мембраны 84
38. Синтез холестерола из углеводов и жиров 86
39. Метаболизм ЛПОНП и ЛПНП (прямой транспорт холестерола) 88
40. Метаболизм ЛПОНП и ЛПНП (транспорт эндогенных триацилглицеролов) 90
41. Метаболизм ЛПВП (обратный транспорт холестерола) 92
42. Всасывание триацилглицеролов и холестерола, поступающих с пищей, и их удаление из крови; метаболизм хиломикронов 94
43. Стероидные гормоны: альдостерон, кортизол, андрогены и эстрогены 96
44. Цикл мочевины и краткий обзор катаболизма аминокислот 98
45. Заменимые и незаменимые аминокислоты 100
46. Метаболизм аминокислот: получение энергии в виде АТФ, образование глюкозы и кетоновых тел 102
47. Нарушение обмена аминокислот: болезнь кленового сиропа, гомоцистинурия, цистинурия, алкаптонурия и альбинизм 104
48. Метаболизм фенилаланина и тирозина в норме и при патологии 106
49. Продукты метаболизма триптофана и гистидина 108
50. Гем, билирубин и порфирия 110
51. Жирорастворимые витамины (часть I): витамины A и D 112
52. Жирорастворимые витамины (часть II): витамины E и K 114
53. Водорастворимые витамины (часть I): тиамин, рибофлавин, ниацин и пантотеновая кислота 116
54. Водорастворимые витамины (часть II): пиридоксальфосфат (B_6) 118
55. Водорастворимые витамины (часть III): фолат и витамин B_{12} 120
56. Водорастворимые витамины (часть IV): биотин и витамин C 122
57. Клеточный цикл 124
58. Метаболизм пиримидинов 126
59. Метаболизм пуринов 128
60. Структура ДНК 130
61. Центральная догма молекулярной биологии 132
62. Организация ДНК в хромосомах 134
63. Репликация ДНК (часть I) 136
64. Репликация ДНК (часть II) 138
65. Повреждение и репарация ДНК 140
66. Транскрипция ДНК с образованием мРНК (часть I) 142
67. Транскрипция ДНК с образованием мРНК (часть II) 144
68. Транскрипция ДНК с образованием тРНК 146
69. Транскрипция ДНК с образованием рРНК 148
70. Трансляция и синтез белка 150
71. Сравнение процессов транскрипции ДНК, репликации ДНК и синтеза белка в клетках эукариот и прокариот 152
72. Клиническая лабораторная диагностика [совместно с доктором Дж.В. Райтом, почетным членом Королевской коллегии патологоанатомов (Dr. J.W. Wright, FRCP, MRCPath)] 154
Предметный указатель 156

Предисловие к изданию на русском языке

«Наглядная медицинская биохимия» написана английским автором доктором Дж.Г. Солвеем в удобной для восприятия форме — в виде схем, которые представляют основные биохимические процессы и метаболические пути в клетках различных тканей и органов человека. Все схемы сопровождаются исчерпывающими комментариями, акцентирующими внимание читателя на самых значительных аспектах анализируемых биохимических процессов. Рассмотрены важнейшие классы химических соединений, участвующих в основных биохимических процессах, описаны их строение и свойства, главные метаболические пути, определяющие жизнедеятельность организма, а также механизмы их регуляции в живой клетке. В каждом разделе анализируются врожденные и приобретенные нарушения метаболизма, их роль в развитии патологических состояний и пути медикаментозной коррекции таких нарушений.

Третье издание дополнено таким важным разделом, как молекулярная биология. Сложный для понимания материал изложен, как и во всей книге, четко, лаконично и затрагивает основные аспекты молекулярной биологии; рисунки и схемы помогают ориентироваться и лучше понимать происходящие процессы на клеточном уровне.

В тех случаях, когда изложение некоторых вопросов биохимии отличается от принятого в отечественных учебниках биохимии, сделаны соответствующие примечания. В частности, это касается представлений о количестве молекул АТФ, образующихся при окислении восстановленных коферментов в дыхательной цепи.

Издание рассчитано на студентов, аспирантов и преподавателей биологических и медицинских вузов, биохимиков, биологов, медиков, а также на широкий круг читателей, интересующихся молекулярными процессами обеспечения жизнедеятельности организма, механизмами возникновения патологии и ее коррекции.

Е.С. Северин

Предисловие к третьему изданию

Учебное пособие «Наглядная медицинская биохимия» предназначено для студентов медицинских вузов и студентов биомедицинских специальностей: биохимиков, ученых медицинских лабораторий, ветеринаров, стоматологов, фармакологов, физиологов, физиотерапевтов, диетологов, санитаров, медицинских физиков, микробиологов и будущих спортивных врачей. В нем кратко и наглядно изложен предмет биохимии: каждая тема занимает один книжный разворот. Эта книга выходит в серии «Наглядные пособия», в которой особенно ценится краткость изложения. В связи с этим некоторые стороны биохимии (в частности, молекулярная биология) рассмотрены в другом учебнике — «Наглядная медицинская генетика».

Нередко студенты медицинских специальностей, изучающие биохимию как второстепенный предмет, бывают просто поражены теми трудностями, с которыми они сталкиваются. Их частые вопросы, вроде таких: «Что же нам надо знать из всего этого?» или «Нужно ли запоминать все структурные формулы и все химические реакции?» — должны быть хорошо знакомы лекторам. Действительно, биохимия — сложный предмет, перегруженный множеством деталей. Перед студентами же стоят две задачи: 1) изучить и понять главные биохимические принципы и реакции, не вдаваясь особо в детали строения соединений; 2) подготовиться к экзаменам, внимательно изучив лекции и прошлые экзаменационные работы, чтобы выделить тот объем материала, который им предстоит выучить.

Наше пособие поможет студентам справиться с обеими задачами. На первых страницах книги приведены подробные схемы метаболических путей, формулы веществ и ферменты, катализирующие реакции в основных метаболических процессах. Изучив их, студенты смогут понять и усвоить принципы биохимии метаболических процессов. Студентам следует выяснить конкретные требования своего экзаменатора, чтобы определить объем необходимой для запоминания информации.

В заключение скажу, что на создание этой книги меня вдохновил успех книги «Наглядный метаболизм», которую я написал в 1994 г. и которая выдержала уже три переиздания. Книга «Наглядный метаболизм» более сложна, чем «Наглядная медицинская биохимия», но обе они написаны в одном стиле, и поэтому заинтересованные читатели после знакомства с «Наглядной медицинской биохимией» могут продолжить изучение метаболизма и его нарушений уже на более высоком уровне.

Дж.Г. Солвей
Суррей, Англия
j.salway@btinternet.com

Благодарности

После обсуждения с моим редактором нового, третьего издания «Наглядной медицинской биохимии» стало очевидно, что в него должен быть включен раздел, посвященный молекулярной биологии. К сожалению, молекулярная биология не самый мой сильный предмет. Прежде чем начать работу над этой книгой, я отправился на четыре дня в Чешир, к моим друзьям, д-ру Питеру Барту и его жене Джейн. Питер посвятил свою карьеру молекулярной биологии, и поэтому я был очень рад, когда он предложил освежить мои знания в этой увлекательной теме. Мне был оказан теплый прием в их красивом доме. Так я стал учеником Питера. Мы определили и структурировали содержание и порядок глав. Конечно, помимо работы мы уделяли время отдыху, таким образом, у меня вышел очень приятный, продуктивный и незабываемый визит. Питер помогал мне советами и одобрениями вплоть до завершения последней страницы книги. Без неоценимой помощи Питера невозможно было бы написание этой книги.

И вновь мне посчастливилось работать с Элейн Леггетт из Оксфордского союза дизайнеров и иллюстраторов. Первоочередной задачей Элейн было обновить художественную составляющую книги и сделать все схемы и иллюстрации, которые присутствовали во втором издании, цветными и яркими. Вторая задача — интерпретация и оформление моих примитивных набросков рисунков для новой главы «Молекулярная биология», что она и сделала с присущим ей талантом.

На рождественской вечеринке я встретил моего старого коллегу, профессора Питера Гольдфарба. Окрыленный духом Рождества, он предложил мне свою помощь и уделил время прочтению моей книги. С присущим ему вниманием к деталям он просмотрел мою работу, дал несколько мудрых советов и конструктивную критику.

Я очень благодарен читателям, которые присылали мне по почте сообщения об ошибках, друзьям и коллегам, советам экспертов, в частности д-ру Кимберли Доуди, д-ру Люси Элфик, д-ру Анне Глоун, проф. Киту Фрейну, Розмари Джеймс, проф. Гарри Иоанну, проф. Джорджу Кассу, д-ру Лизе Мейра и д-ру Хелен Стокс. Кроме того, я еще раз хотел бы выразить благодарность тем, кто внес свой неоценимый вклад во второе издание этой книги: проф. Лоран Агиуса, д-ру Уинну Ахерну, д-ру Беатрис Эванс, д-ру Мартину Эгертону, проф. Джорджу Элдеру, д-ру Джанет Браун, д-ру Джеффри Гиббонсу, д-ру Барри Гулду, д-ру Брюсу Гриффину, проф. Стивену Халлорану, проф. Крису О'Каллагану, д-ру Анне Саада и Мари Скерри.

Многие рецензенты отметили отличный индекс цитирования на рецензию, составленную Филиппом Эслеттом для второго издания, и я был очень рад, когда он согласился помочь мне еще раз.

Мой редактор Мартин Дэвис поддерживал меня на протяжении всей моей работы. Он отвечал на мои электронные письма с необычайной быстротой — наиважнейшее условие для обеспечения эффективного завершения работы. Кроме того, было очень приятно работать с другими членами профессиональной команды Wiley-Blackwell, в особенности с Хизер Эддисон, Лесли Эслетт, Хелен Харви, Карен Мур, Лорой Мерфи и Беомом Нортоном.

К сожалению, некоторые ошибки и неточности будут иметь место в книге, и я был бы очень признателен, если вы обратите на них мое внимание.

Наконец, я еще раз благодарен моей жене Ники за поддержку, терпимость к моей постоянной занятости в связи со сроками публикации, а также за хранение в строгом порядке документов и бумаг, связанных с написанием этой книги.

Дж.Г. Солвей
Суррей, Англия
j.salway@btinternet.com

Список сокращений

⊗ — обозначение препаратов, аннулированных из Государственного реестра ЛС
℘ — обозначение не зарегистрированных в РФ лекарственных средств
2,3-БФГ — 2,3-бисфосфоглицерат
2,3-ДФГ — 2,3-дифосфоглицерат
АДФ — аденозиндифосфат
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМФ — аденозинмонофосфат
АТФ — аденозинтрифосфат
АФК — активные формы кислорода
ГЛЮТ — переносчик глюкозы
ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
КК — креатинкиназа
КоА — коэнзим А
КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза
ЛПВП — липопротеин высокой плотности
ЛПНП — липопротеин низкой плотности
ЛПОНП — липопротеин очень низкой плотности
ЛППП — липопротеин промежуточной плотности
МАО — моноаминоксидаза
мтДНК — митохондриальная ДНК
$НАД^+$ — никотинамидадениндинуклеотид
$НАДФ^+$ — никотинамидадениндинуклеотид фосфат
РНК — рибонуклеиновая кислота
ТКИД — тяжелый комбинированный иммунодефицит
УТФ — уридинтрифосфат
Ф-2,6-бисФ — фруктозо-2,6-бисфосфат
ФАД — флавинадениндинуклеотид
ФИФ2 — фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат
ФИФ3 — фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат
ФМН — флавинмононуклеотид
ЦМФ — цитидинмонофосфат
ЭАР — эквивалент активности ретинола
HbA1c — гликированная фракция гемоглобина
ORAC (oxygen radical absorbance capacity) — способности поглощения радикалов кислорода
pH — водородный показатель

Основные обозначения

Пояснения к картинкам

Лекарственное средство

Болезнь или яд

Показатели анализа крови имеют диагностическое значение

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

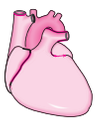
SAM (S-аденозилметионин), донор метильных групп

Предмет текущих исследований или клинических испытаний; спорные данные

Предмет текущих исследований или клинических испытаний; спорные данные

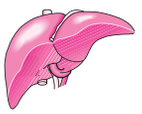
Потребление пищи; содержится в пищевых продуктах

Натощак; голодание



Метаболический процесс протекает в сердечной мышце

Метаболический процесс протекает в скелетных мышцах

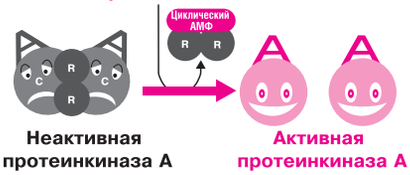


Метаболический процесс протекает в печени

Метаболический процесс протекает в почках

Гидрофобная группа

Гидрофильная группа



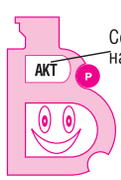
Протеинкиназа А активируется циклическим АМФ, который связывается с регуляторными (ингибирующими) субъединицами, и они отделяются от каталитических субъединиц

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

IRS-1 — субстрат-1 инсулинового рецептора

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

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



Серин/треонин-протеинкиназа (другие названия — Akt, протеинкиназа B)

Серин/треонин-протеинкиназа (протеинкиназа B). Связывается с фосфатидилинозитол-3,4,5 - трифосфатом

Фосфоинозитол-зависимая киназа-1

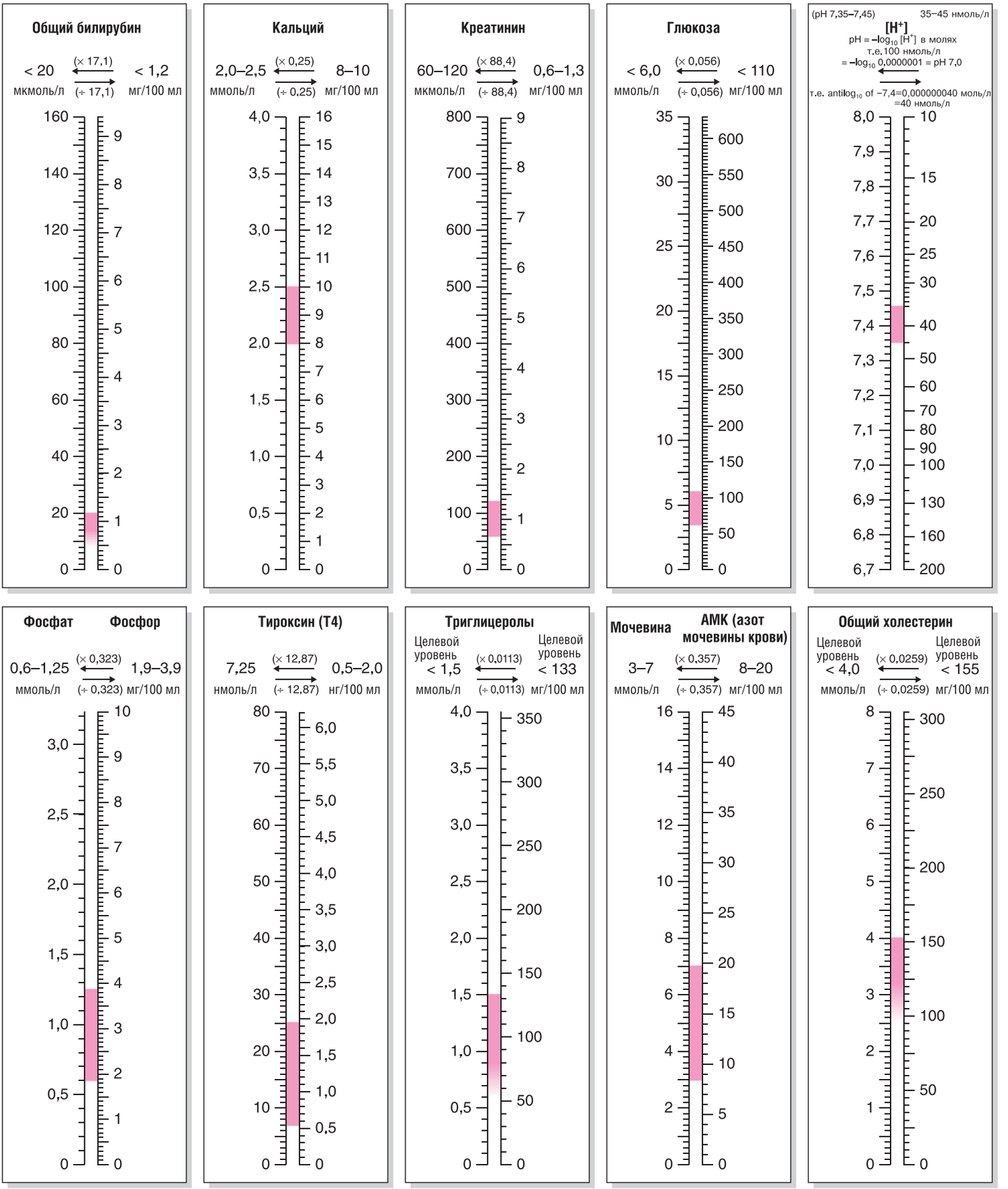
Фосфоинозитол-зависимая киназа-1, активируется фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфатом

Киназа-3 гликогенсинтазы

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

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.

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

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)

$$\text{Log}\,\frac{x}{y} = \log x - \log y$$

$$\text{Log}\,\frac{1}{x} = -\log x$$

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
0,000 001 моль на литр	1 микромоль/литр — 1 мкмоль/л
0,000 000 001 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 водород на литр, или 10^{-1} моль ионов водорода на литр, или 10^{-1} г иона водорода на литр
pH 14	0,00000000000001 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, мочевая кислота)
Это кислота, которая диссоциирует в воде не полностью. В приведенном примере мочевая кислота диссоциирует на урат и протон

Рис. 1.4. Определение кислот и оснований по Брёнстеду–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 атериальной крови колеблется в диапазоне 7,35–7,45 (45–35 нмоль H^+/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/понизился 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:

$$HB \leftrightarrow H^+ + B^-.$$

Слабая кислота ↔ 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 учащихся 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([сопряженное основание]/[кислота]).

Клиническая значимость уравнения Гендерсона–Хассельбаха

Проиллюстрируем ее на примере респираторного ацидоза и респираторного алкалоза.

По уравнению:

pH=pK+log ([сопряженное основание]/[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

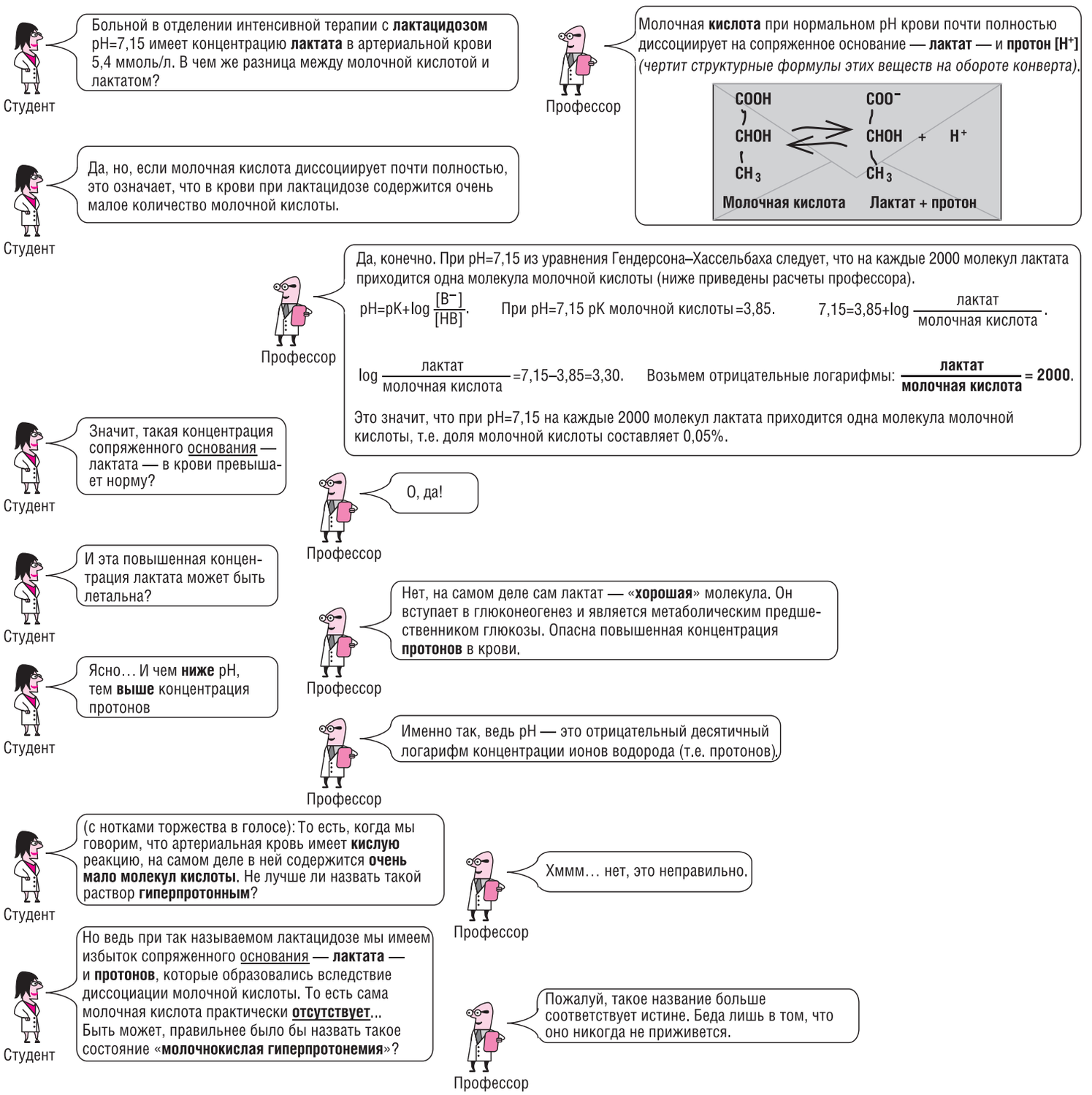
Почему же многие учащиеся не могут разобраться в теории кислот и оснований?

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.



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.

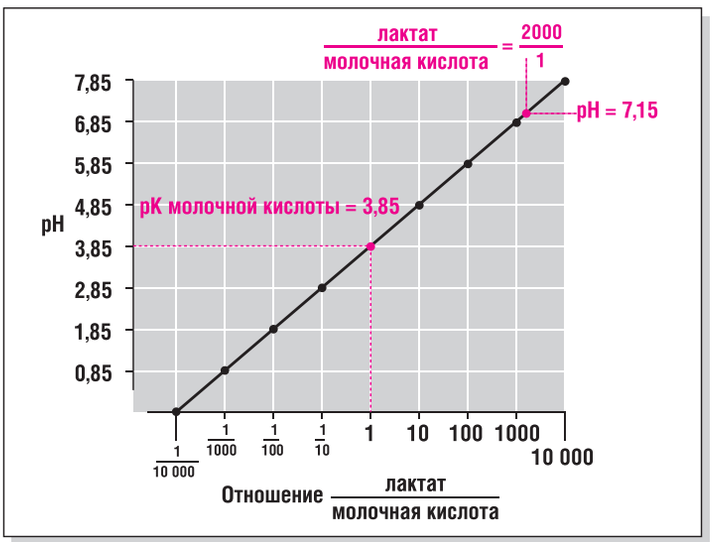


Рис. 2.1. Зависимость между степенью диссоциации молочной кислоты и значением pH. Вы видите, как меняется pH при изменении отношения лактат/молочная кислота. Когда концентрации лактата и молочной кислоты одинаковы (т.е. значение дроби равняется 1), pH равен значению pK для молочной кислоты (таким образом,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

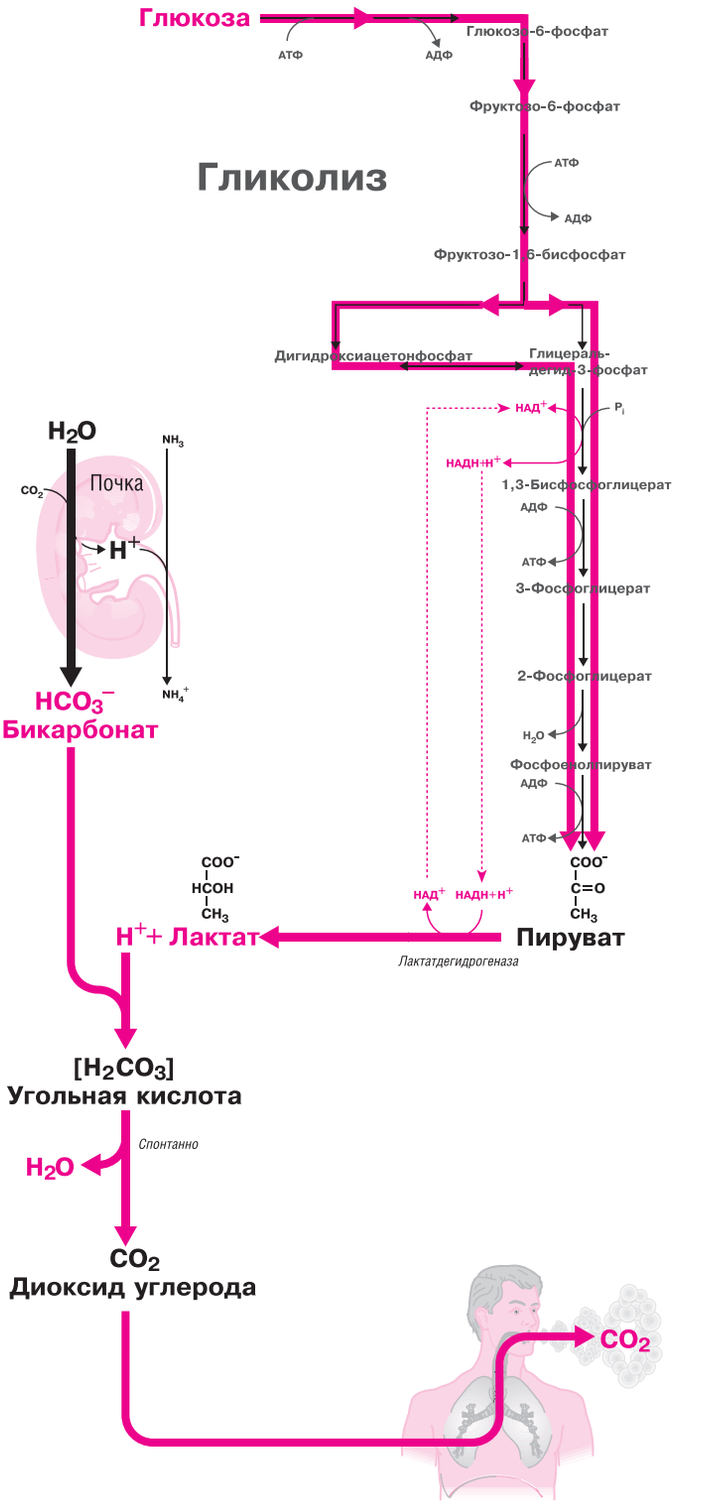


Рис. 2.2. Гомеостаз молочной кислоты и pH поддерживается бикарбонатной буферной системой. Бикарбонатная буферная система удаляет из раствора протоны [H^+], образующиеся в процессе анаэробного гликолиза. Протоны связываются при образовании молекулы воды, а CO_2 выводится через легкие

* 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.

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.**

$$CO_2 + H_2O \xrightarrow{\text{карбоангидраза}} H_2CO_2 \rightarrow HCO_3^- + H^+.$$

Углекислый газ + вода $\xrightarrow{\text{карбоангидраза}}$ угольная кислота → 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).

$$\text{Глюкоза} \rightarrow \text{лактат}^- + H^+.$$

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

$$\text{Метионин} \rightarrow H_2SO_4 \rightarrow SO_4^{2-} + 2H^+.$$

$$\text{Цистеин} \rightarrow H_2SO_4 \rightarrow SO_4^{2-} + 2H^+$$

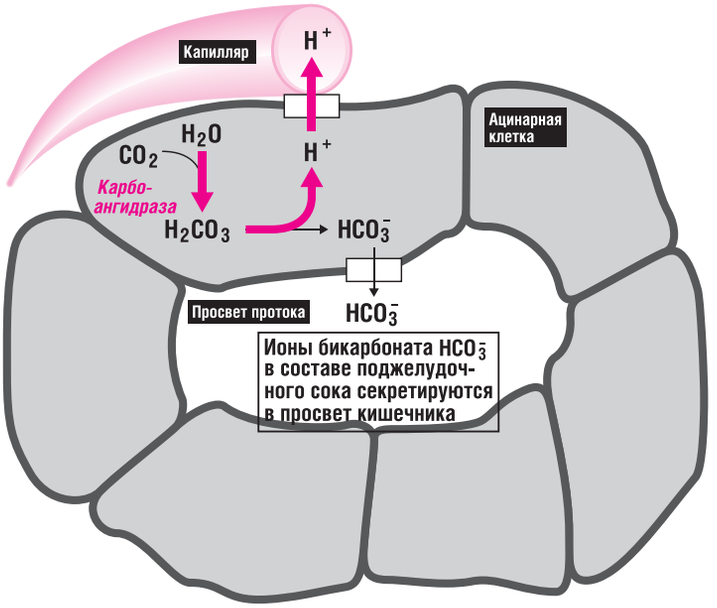


Рис. 3.1. Ацинарные клетки поджелудочной железы поставляют протоны в кровь

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).

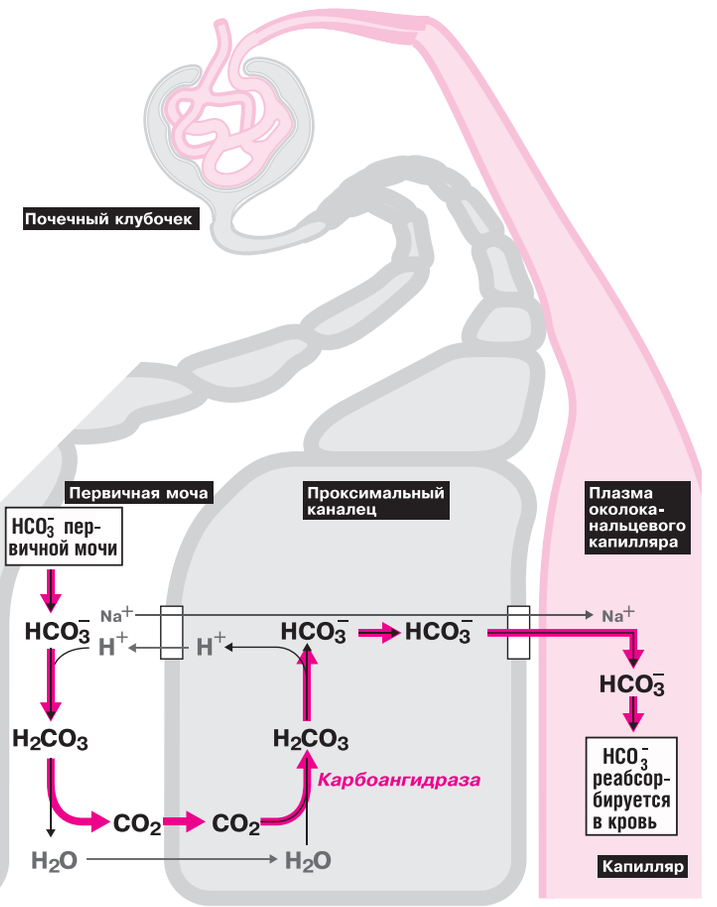


Рис. 3.2. Реабсорбция бикарбоната из первичной мочи в кровь

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 секретируется 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.

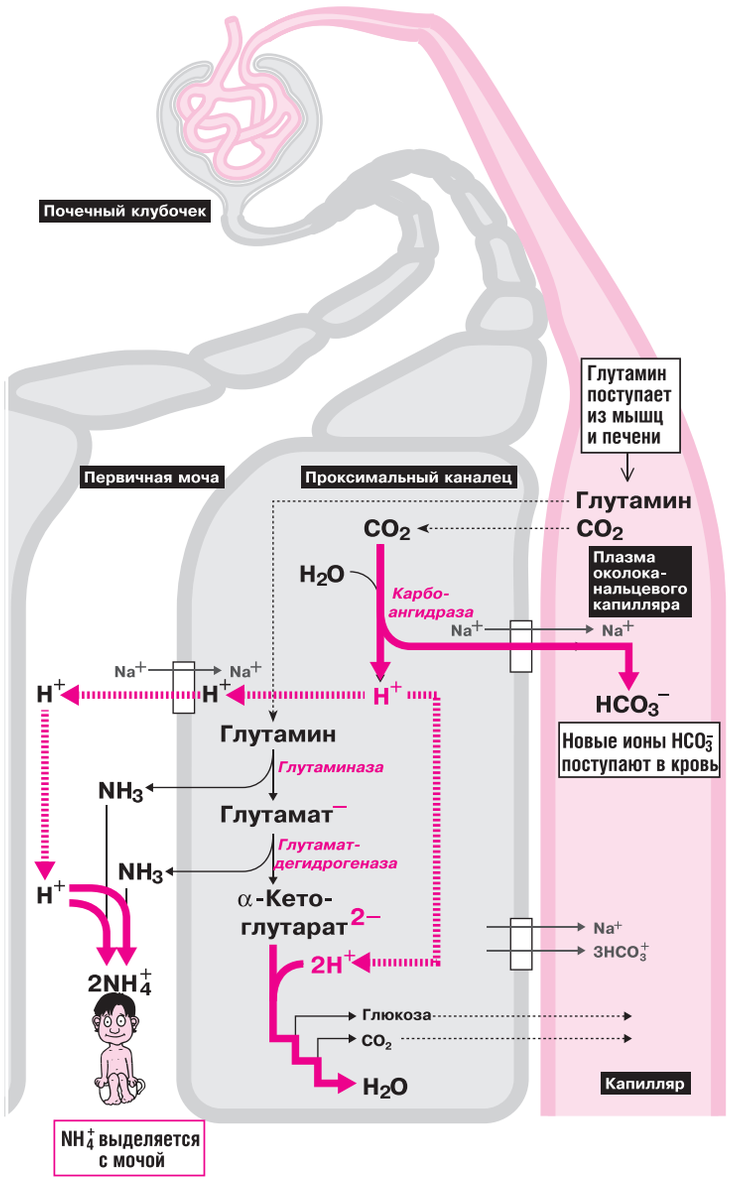


Рис. 3.3. Образование «новых» ионов бикарбоната, сопряженное с экскрецией ионов аммония

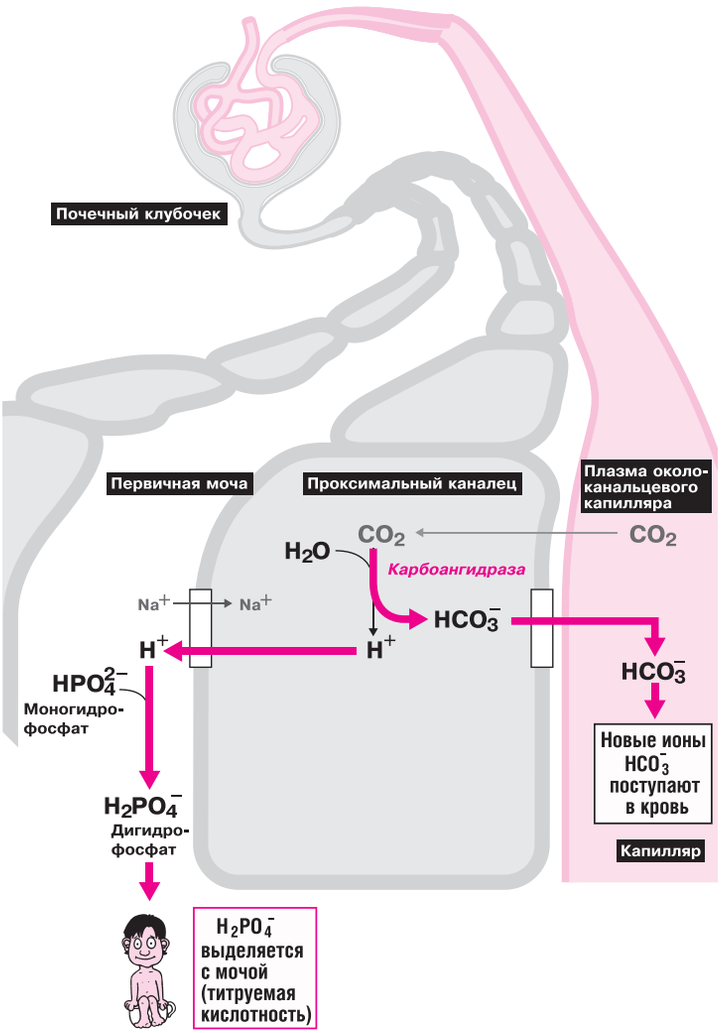
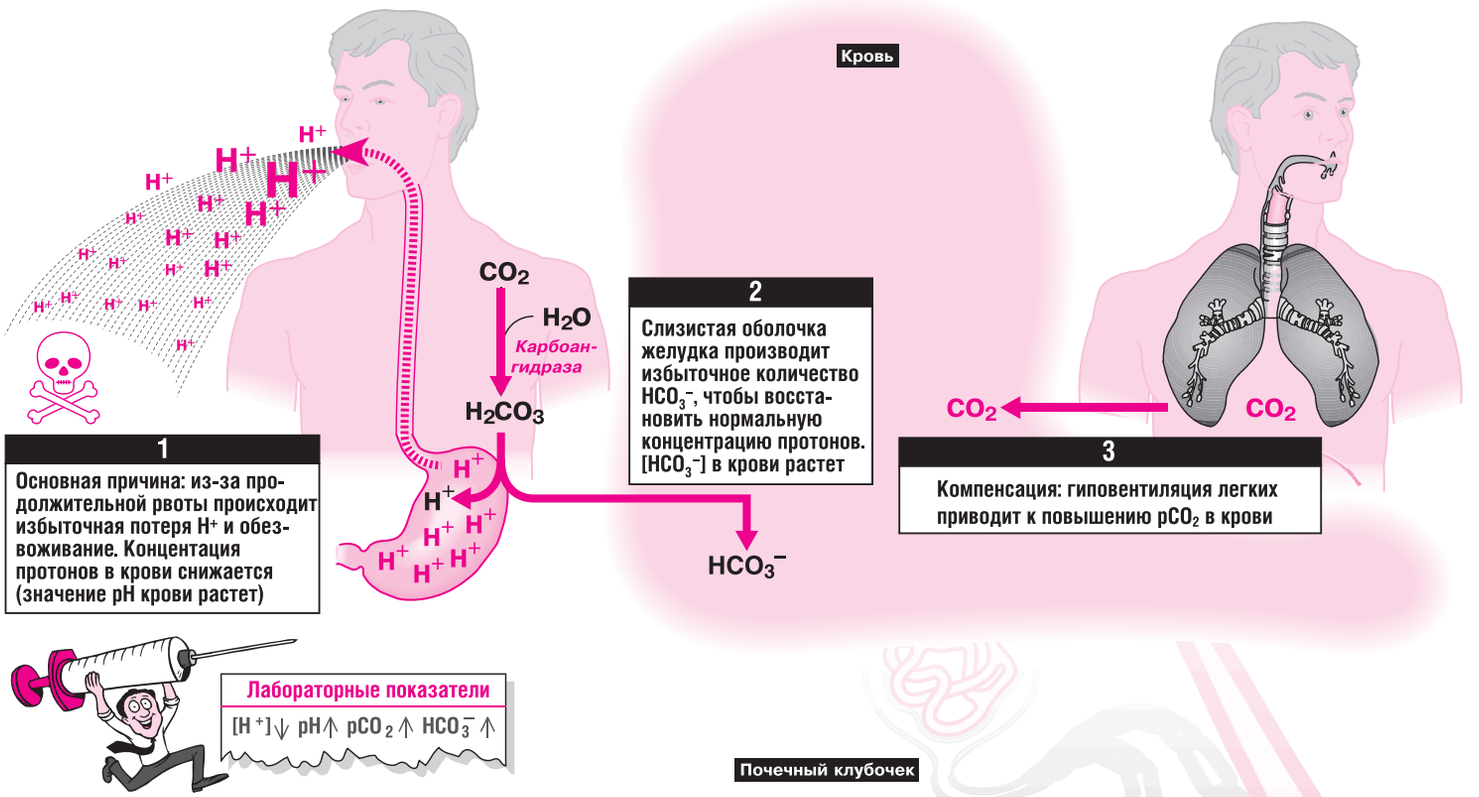
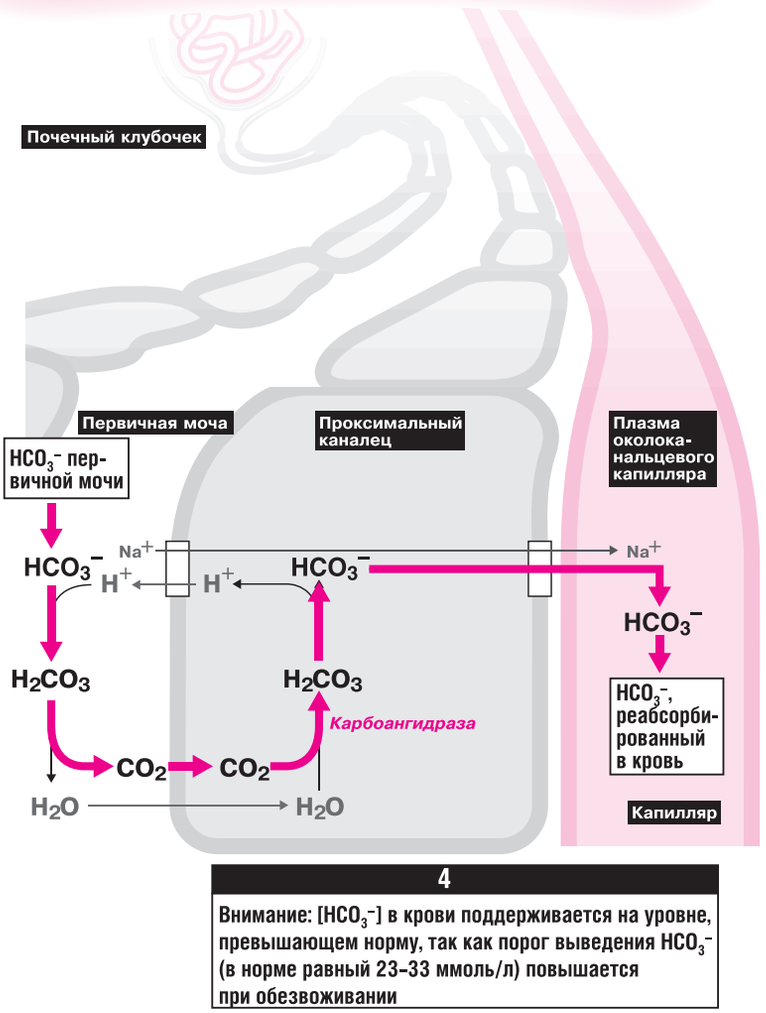


Рис. 3.4. Образование «новых» ионов бикарбоната, сопряженное с экскрецией ионов дигидрофосфата

4 Метаболический алкалоз и метаболический ацидоз





Метаболический алкалоз

1. **Основная причина**: одной из причин развития метаболического алкалоза является продолжительная рвота, из-за которой происходит избыточная потеря H^+ вместе с содержимым желудка.
2. Чтобы восстановить концентрацию протонов, в слизистой оболочке желудка осуществляется карбоангидразная реакция. Однако вместе с протонами образуются и ионы HCO_3^-, которые накапливаются в крови и повышают pH крови.
3. **Компенсация**: при алкалозе наблюдается гиповентиляция легких. CO_2 не удаляется при выдохе, и pCO_2 в крови повышается.
4. **Избыточное образование** HCO_3^- **почками**: в норме, когда концентрация HCO_3^- в крови превышает верхнюю границу нормы (примерно 33 ммоль/л), она достигает своего порога выведения, и избыточный HCO_3^- выводится с мочой. Однако при метаболическом алкалозе, вызванным рвотой, порог выведения может подняться до чрезмерно высокого уровня из-за: 1) обезвоживания, 2) повышенной концентрации альдостерона, 3) гипокалиемии. Из-за этого стимулируется реабсорбция HCO_3^- из мочи в канальце, и концентрация HCO_3^- в крови поддерживается на повышенном уровне.

Другие причины метаболического алкалоза

- Прием тиазидных диуретических средств.
- Введение HCO_3^-

Рис. 4.1. Метаболический алкалоз