

От молекулярных механизмов трансаминирования к энзимодиагностике

Гопоненко Виктория Вячеславовна, Каширина Екатерина Юрьевна

студентки 2 курса,

Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург

Аннотация: на примере реакций трансаминирования показано становление и развитие энзимодиагностики. Энзимодиагностика – широко известное направление в наше время, которое позволяет поставить точный диагноз.

Цель: Изучить роль энзимодиагностики в настоящее время и познакомиться с учеными, которые внесли значительный вклад в развитии энзимологии.

Ключевые слова: энзимодиагностика, фермент, аминотрансферазы, энзимология.

Энзимодиагностика – это направление диагностики, которое на сегодняшний день активно развивается. Она представляет собой исследование активности ферментов в биологических жидкостях человека (плазма крови, моча, слюна) с целью диагностики заболеваний или синдромов.

В энзимодиагностики надо учитывать два факта:

1. Заболевание органа влечёт за собой снижение синтеза ферментов в клетках этого органа. Если ферменты выделяются клетками в биологические жидкости, то их активность понижается в этих жидкостях. Например, понижение активности факторов гемостаза, церулоплазмينا в крови при заболеваниях печени.

2. Заболевания органа также может повлечь за собой разрушение клеток, в результате чего внутриклеточные ферменты (органоспецифичные) поступают в плазме крови или в других биологических жидкостях человека и их активность становится выше нормы. Например, повышение АЛТ и АСТ в крови при заболеваниях сердца и печени.

Позиции, на которых основаны принципы данной диагностики:

- При повреждении клеток или нарушении их работы их внутриклеточные ферменты поступают в кровь и/или другие биологические жидкости, где увеличивается их концентрация

- данного количество высвобождаемого фермента достаточно для его обнаружения;

- активность ферментов в биологических жидкостях стабильна в течение продолжительного времени и отличается от нормальных величин;

- ряд ферментов обладают относительной или абсолютной органоспецифичностью, то есть они локализуются преимущественно в определенных органах.

Рассмотрим принципы энзимодиагностики на примере определения активности аминотрансфераз: в организме человека обнаружено более десяти разных аминотрансфераз. Наиболее распространёнными ферментами являются аспартатаминотрансфераза (АСТ, АсАТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ, АлАТ). АЛТ и АСТ, ферменты, локализованные в клетках многих органов, но наибольшее их количество сосредоточено в клетках миокарда и печени, а содержание в крови незначительное, поэтому можно говорить об их органоспецифичности. Благодаря этому факту широко используется определение активности этих двух ферментов в сыворотке крови человека для диагностики ряда заболеваний в клинической практике. У здорового человека их активность в крови очень низкая и равняется 5-40 Е/л. В кардиомиоцитах активность АсАТ значительно преобладает над АлАТ, а в печени наоборот. Поэтому при инфаркте миокарда в сыворотке крови активность АсАТ повышается в 8-10 раз по сравнению с нормой, а АлАТ – в 1,5-2 раза. А при заболеваниях печени (гепатит) в крови возрастает в 8-10 раз активность АлАТ, а АсАТ – в 2-4 раза. Таким образом, важно определять активность двух ферментов и рассчитать их соотношение в крови. Соотношение активности сывороточных АСТ и АЛТ (АсАТ/АлАТ) называют «коэффициент де Ритиса». В норме он равен $1,33 \pm 0,42$. При гепатите коэффициент де Ритиса снижается до 0,6, а при инфаркте миокарда значение этого коэффициента резко повышается.

Достижения современной биохимии в исследовании фундаментальной природы жизни и молекулярных основ различных патологий, включая в том числе наследственные заболевания человека и определение структуры и функций белков и нуклеиновых кислот в значительной степени способствовали развитию в биохимии новых таких направлений, как биоорганическая химия, молекулярная биология и энзимология. Энзимология – это учение о ферментах, которое превратилось в самостоятельное и интенсивно развивающееся направление. Энзимология заложила основы и способствовала развитию новых направлений в медицине – энзимодиагностика и энзимотерапия.

Большой вклад в развитие этих направлений внесли советские и российские ученые. Одним из таких ученых был Браунштейн Александр Евсеевич. А.Е. Браунштейн и М.Г. Крицман в 1937 году открыли новую ферментативную реакцию – трансаминирование. Это открытие было одним из самых важных в биохимии того века. В последующие года Браунштейн и его коллеги продолжали изучать и вносить новые идеи и совершать значимые открытия в области изучения аминотрансфераз и других пиридоксальзависимых ферментов. Основные работы А.Е. Браунштейна и его учеников по молекулярной энзимологии и механизму действия пиридоксальных ферментов были выполнены в Институте Молекулярной биологии Академии наук СССР, куда он был приглашен академиком В.А. Энгельгардтом в 1959 году. В конце 50-х годов XX века были опубликованы новые способы получения гомогенных пиридоксальзависимых ферментов, и с этого времени основная работа и исследования Браунштейна были в основном посвящены изучению структуры и молекулярных механизмов действия трансаминаз, глутаматдекарбоксилазы (глутаматДК) и β -замещающих лиаз. Его работы получили широкое международное признание.

Даже в 1974 году в своей лекции на III Всесоюзном биохимическом съезде Браунштейн сказал: "Развитие биохимии... в XX веке прошло через несколько этапов. Статическая описательная биохимия породила параллельно две линии: динамическую биохимию, т.е. описание обменных процессов и

расчленение их до простейших ферментативных звеньев, и функциональную биохимию, т.е. нахождение связей между метаболическими превращениями и физиологическими актами в нормальных и патологических условиях, другими словами, биологическую и медицинскую химию. Пути исследования восходили от малых молекул к сложнейшим полимерам и углублялись от химии крупных морфологических структур к ультрамикроскопическим. А познание перешло, соответственно, от феноменологии изменений, вызываемых ферментами, еще не описанными как химические сущности, к изучению структуры и функций отдельных белков, ферментов, точными физико-химическими методами, т.е. к тому, что мы называем молекулярной энзимологией".

Направление в биологии и медицине, появившееся в XXI веке, использующее современные компьютеризированные технологии и опирающееся на последние открытия в области молекулярной генетики и цитологии, называется молекулярной медициной. Препараты новых поколений позволяют воздействовать на организм человека на молекулярном уровне. Биологическая и медицинская наука, которая сегодня развивается фантастическими темпами, привычно использует понятия теории атом-молекулы. Каталитические реакции невозможно изучать без компьютерного моделирования пространственно-стехиометрических взаимоотношений между молекулами вещества на последовательных стадиях реакций. Однако следует помнить, что основы этого направления были заложены задолго до появления компьютера такими учеными, как А.Э. Браунштейн.

Таким образом, энзимодиагностика на сегодня является одним из актуальных и объективных методов оценки состояния здоровья человека и его мышечной системы, включая такие органы, как сердце, печень, головной мозг. Достоинствами данной диагностики являются возможность использовать её на самых ранних этапах заболевания и её высокая степень органоспецифичности.

Выражаем благодарность научному руководителю, к.б.н., доценту Амелиной Людмиле Владимировне за помощь в данной работе.

Список литературы

1. Бакулев Сергей Евгеньевич, Дорофейков Владимир Владимирович, Гольберг Наталья Давидовна, Таймазов Владимир Александрович, Ашкинази Сергей Максимович, Смирнов Михаил Сергеевич
ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА В СПОРТИВНОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ) // Человек. Спорт. Медицина. 2020. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/enzimodiagnostika-v-sportivnoy-praktike-obzor-literatury-i-sobstvennyy-opyt>
2. Демидкина Т. В. Александр Евсеевич Браунштейн // БИОХИМИЯ, 2002, том 67, вып. 10, с. 1302–1303
3. Демидкина Т. В. К 110-летию со дня рождения академика Александра Евсеевича Браунштейна // Acta Naturae (русскоязычная версия). 2012. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-110-letiyu-so-dnya-rozhdeniya-akademika-aleksandra-evseevicha-braunshteyna>
4. Cooper AJ, Meister A. An appreciation of Professor Alexander E. Braunstein. The discovery and scope of enzymatic transamination. Biochimie. 1989 Apr; 71(4):387-404. doi: 10.1016/0300-9084(89)90169-7. PMID: 2503044.
5. Severin ES, Khomyakov YN. From biochemistry of amino acid metabolism to molecular enzymology. In recognition of the 100th anniversary of the birth of A. E. Braunstein, member of the academy of sciences of the USSR and the academy of medical sciences of the USSR. Biochemistry (Mosc). 2002 Oct;67(10):1077-80. doi: 10.1023/a:1020998820524. PMID: 12484356.