

# Патологическая биохимия обмена белков

**Белок — важнейший пластический компонент диеты, незаменимый источник биогенного азота, необходимый для роста и регенерации. В пересчёте на сухой вес белки составляют 44% массы тела. На долю протеинов приходится более половины его органических соединений.**

Важность белка как пластического компонента доказывается тем, что при хронической белковой недостаточности в питании населения ряда тропических регионов рост и развитие целых народов может замедляться. Известно, что представители многих низкорослых этносов тропической Африки, Азии, Латинской Америки, переселяясь в раннем детстве в развитые страны и следуя диете с достаточной в качественном и количественном отношении поставкой белка, приобретают антропометрические показатели, сходные с таковыми у коренного населения развитых стран.

Белки — носители чужеродной антигенной информации и должны расщепляться при переваривании, утрачивая антигенность, иначе их неполное расщепление приведет к чрезкишечной сенсibilизации и пищевой аллергии, либо аутоаллергическим эксцессам.

Белки — рабочие инструменты, исполняющие генетические программы организма. Они выполняют большое разнообразие метаболических функций и характеризуются целым набором (ферментативная, гормональная, защитная, антитоксическая, сократительная, дыхательная, ростовая, транспортная, структурная и т.д.)

**Основной особенностью белков является их способность *распознавать и распознаваться.***

По классическому расчёту **Абдегальдена** из 20 аминокислот возможно получение 2 432 902 008 176 640 000 уникальных полипептидов!

На основе распознающей способности сформирована другая важнейшая функция белка — *каталитическая.*

Строго говоря, любому белку присуща рецепторно-сигнальная или энзиматическая роль (а иногда — обе). Все остальные функции являются производными или представляют собой дидактические переименования этих двух.

Именно белки, выполняя **каталитические и распознающие функции (рецепторы)**, реализуют в виде обмена веществ индивидуальные генетические программы, поэтому, строго говоря, практически, любое наследственное моногенное заболевание опосредуется нарушением структуры и функции какого-то *ферментативного, либо распознающего* белка, что и лежит в основе любого метаболического блока, даже при наследственных нарушениях, касающихся небелкового метаболизма — например, обмена липидов или углеводов.

Белковый обмен в норме включает большое количество различных реакций и отсюда весьма разнообразные формы его нарушений. Общее представление о нарушениях белкового обмена дает определение азотистого баланса. У здорового взрослого человека количество азотистых веществ, поступающих с пищей, равняется их количеству, выводимому из организма (с мочой и фекалиями). Это - состояние азотистого равновесия и в определенной степени свидетельствует о динамическом единстве анаболических и катаболических процессов.

## Азотистый баланс

В ряде случаев возможно возникновение положительного азотистого баланса, когда азота из организма выводится меньше, чем поступает, и подобное явление свидетельствует об усилении анаболических процессов. В частности, может наблюдаться в молодом растущем организме, после тяжелых истощающих заболеваний, при беременности и при увеличении синтеза ряда гормонов (инсулина, соматотропина, андрогенов и эстрогенов).

*Положительный азотистый баланс может быть не только в норме* (при росте, интенсивной регенерации, лактации и беременности), но и при патологии — полицитемии, крупных доброкачественных опухолях и некоторых злокачественных клональных процессах (если они не сопровождаются значительным синтезом цитокинов-блокаторов анаболизма), а также при гиперсекреции гормона роста.

## Азотистый баланс

В случае, если азота выводится больше, чем его поступает, речь идет об **отрицательном азотистом балансе** и может наблюдаться при голодании, инфекционных заболеваниях, протеинурии, диарее, ожогах кожи и действии ряда гормонов – глюкокортикоидов, йодтиронинов (последние активируют катепсины и этим самым увеличивают их протеолитическое действие). Это свидетельствует о катаболических процессах.

Белки не депонируются в организме. При дефиците белка в диете организм вынужден вовлекать в энергетический метаболизм функциональные протеины, а при избытке пищевого белка дополнительные аминокислоты подвергаются энергетической утилизации.

## Азотистый баланс

Основатель научной диетологии **К. Фойт** щедро рекомендовал суточную норму в 105 г усвояемого (118 г реального) белка (1881). Характерно, что этот автор ориентировался на исследования диеты немецких семей средней зажиточности.

Его более «скарредные» последователи обнаружили, что можно установить азотистое равновесие в организме и на брюквенно-картофельном питании, при существенно меньшем потреблении белка (67 г/сутки — по **Р. Читтендену**, 1909; и даже 26 г/сутки — согласно адептам вегетарианства, **Хиндхеде** и соавторами, 1913). Но методической ошибкой этих выкладок было принятие азотистого равновесия за эквивалент здоровья, что неверно.

**НАРУШЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ПОСТУПЛЕНИЯ БЕЛКА В ОРГАНИЗМ**

Следует учесть, что простое восполнение ежесуточной убыли белка — это лишь физиологический минимум, но не гигиенический оптимум потребности в нём. Так как существуют незаменимые аминокислоты, то, оценивая общую потребность в белке, необходимо следовать принципу лимитирующего минимума.

В связи с этим, рекомендуемый минимальный прием белка взрослыми должен быть между **1 и 1,5 г/кг** в день, прием в течение нескольких дней менее 0,6 г/кг белка уже вызывает *белковую недостаточность*.

Для лиц, занятых тяжёлым физическим трудом, потребление рекомендуется увеличить до **2 г/кг**.

У грудных детей и в период полового созревания потребность в белке наивысшая и покрывается при приеме не менее **1,5, а лучше — 2 г/кг** веса белков.

Общий *перекорм белками* в ветеринарной и педиатрической практике ассоциируется с ускорением темпов индивидуального развития и психомоторного созревания

Экспериментально доказано что избыточный приём белков приводит к ускоренному росту и созреванию, но также коррелирует с укорочением общей продолжительности жизни в последующем. Некоторый недостаток белка тормозил развитие, но удлинял продолжительность их жизни. Такое впечатление, что преимущественное кормление белками может ускорять ход биологических часов, определяющих протекание онтогенеза.

Часть принятого избыточного белка расходуется в реакциях глюконеогенеза, увеличивая теплопродукцию, часть задерживается в виде циркулирующих аминокислот. Перекорм белками не ведёт к развитию ожирения. Субъективно при перекарме белками возникает отвращение к белковой пище.

При значительном избытке пищевого белка создаётся повышенная функциональная нагрузка на печень и почки, так как имеется необходимость в нейтрализации дополнительного аммиака и выведении мочевины. Однако, старые данные **Ньюбурга** и соавт. (1925) об индукции гломерулонефрита у животных высокобелковой диетой были опровергнуты (**В.В. Воронин**, 1948).

Длительное поступление избытка белков в организм может приводить к развитию гнилостной диспепсии, дисбактериоза и аутоинтоксикации ароматическими аминами, образуемыми в результате бактериального кишечного расщепления белков.

**Белково-калорическая недостаточность**, как форма частичного голодания, известна в двух крайних видах.

Эти два вида — **квашиоркор** и **алиментарный маразм**. Первый еще именуют несбалансированной, а второй — сбалансированной формой белково-энергетического дефицита. Квашиоркор протекает острее, алиментарный маразм имеет тенденцию к более длительному течению.

В то же время, преквашиоркор или состояние пограничного белкового дефицита, встречается в 100 раз чаще, чем клинический квашиоркор и охватывает более миллиарда людей.

В результате недостаточного поступления белка и его усвоения возможны следующие последствия для организма:

- наблюдается гипопроотеинемия и, как следствие, возникновение отеков;
- развитие анемии;
- снижение иммунитета, сопровождаемое склонностью к инфекционным заболеваниям;
- наблюдается также диарея и нарушение транспорта гормонов.

Вследствие активации катаболизма белков происходит атрофия мышечной ткани, лимфоидных узлов, желудочно-кишечного тракта с последующим усугублением процессов гидролиза и всасывания не только белков, но и углеводов, витаминов, минеральных веществ и др. При обследовании - отрицательный азотистый баланс.

## НАРУШЕНИЯ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА БЕЛКОВ

Из более чем 80 природных аминокислот только 22 встречаются в пищевых белках. Из них 12 (заменимые) — могут синтезироваться в организме в достаточном количестве, как у взрослых, так и у детей. Однако, при их нехватке повышается энергетическая стоимость белкового синтеза и снижается эффективность метаболизма, а также растет расход незаменимых компонентов белка.

8 аминокислот у человека: *валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин* — безусловно, не могут быть синтезированы в достаточном количестве и являются незаменимыми.

# Белки плазмы

Концентрация белков колеблется в плазме здорового человека от 57 до 81 г/л.

По данным электрофореза с подвижной границей (способ, который чаще других используют в клинике) обнаруживается 5 фракций: альбумин,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулины.

В ряде случаев удастся обнаружить при электрофорезе преальбумин — белок с наибольшей подвижностью.

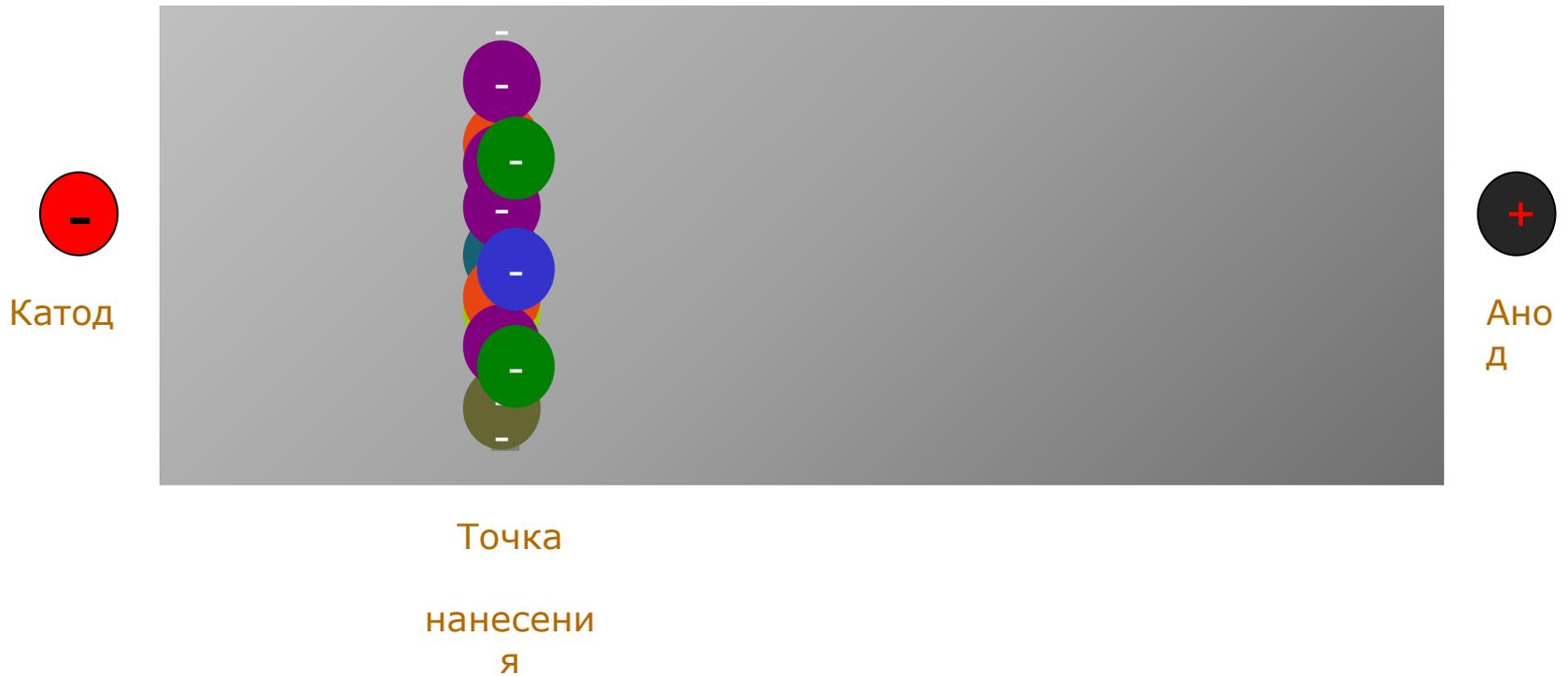
Представленные фракции — не гомогенные белки, в их составе присутствуют мало отличающиеся по электрофоретическим свойствам белки с близкой молекулярной массой и формой молекулы. Тем не менее соотношение между количеством белка в разных фракциях имеет некоторую диагностическую ценность, так как изменяется определенным образом при патологических состояниях.

**Применение  
электрофореза в  
лабораторной  
диагностике  
нарушений обмена  
белков**

# Принцип метода

- Электрофорез – метод, позволяющий разделять заряженные молекулы в электрическом поле
- При подключении электрического поля молекулы мигрируют в сторону анода (+) или катода (-)
- Направление и скорость миграции зависят от заряда молекулы

# Принцип метода



# Клиническое значение электрофореза

- \* Воспалительные процессы (инфекции, аутоиммунные заболевания...)
- \* Истощение
- \* Эмфизема легких
- \* Нефротический синдром
- \* Цирроз
- \* Гемолитическая анемия...

# Клиническое значение электрофореза

Появление качественных аномалий (дополнительные пики на электрофореграмме), может указывать на наличие:

- \* Множественной миеломы
- \* Болезни Вальденстрема
- \* Солитарной плазмоцитомы
- \* Иммуноглобулин-секретирующей лимфомы
- \* Хронической вирусной инфекции...

# Когда электрофорез совершенно необходим?

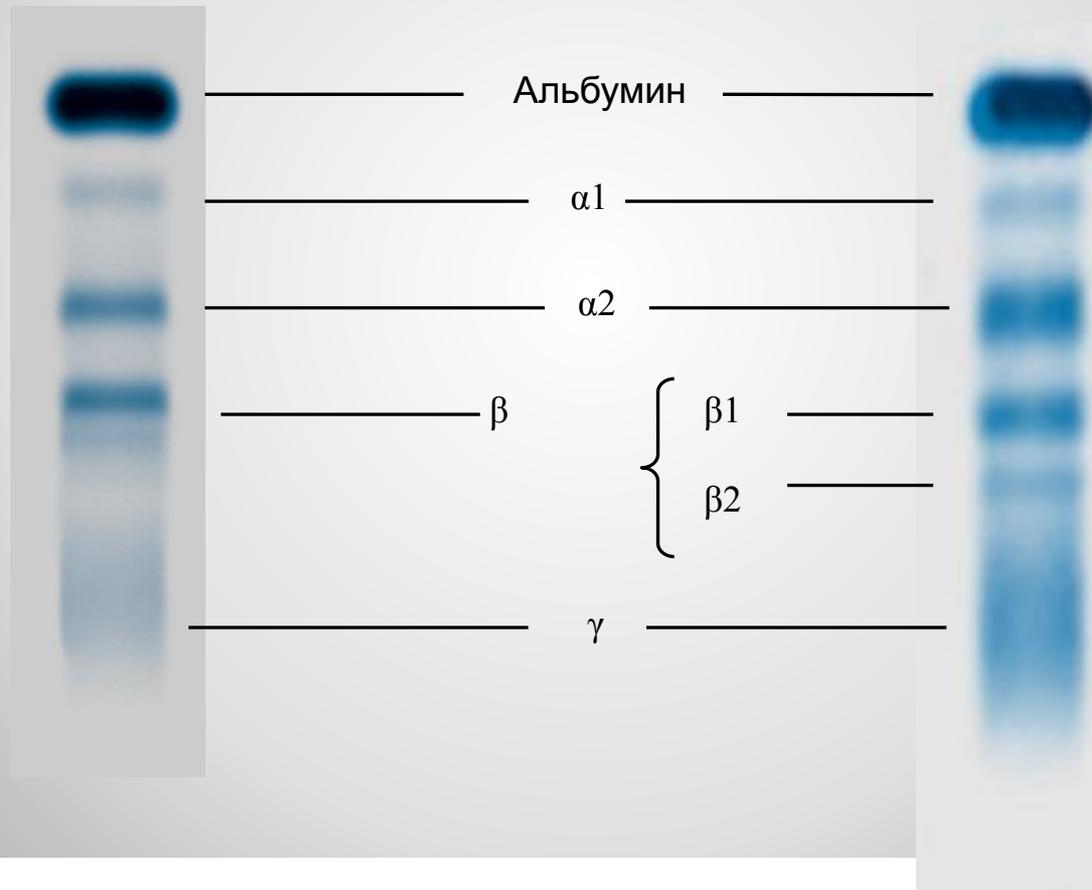
- Увеличение СОЭ при отсутствии явных признаков воспаления
- Изолированное увеличение концентрации одного из классов иммуноглобулинов
- Наличие симптомов, характерных для злокачественных процессов

# Когда электрофорез совершенно необходим?

- Жалобы на боли в костях
- Частые переломы
- Быстрая утомляемость
- Потеря веса
- Лихорадка
- Анемия
- Склонность к кровотечениям...

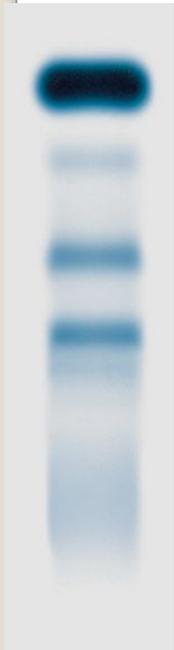
# Электрофорез белковых фракций сыворотки крови

Белки сыворотки разделяются на 5 или 6 фракций. Каждая фракция (зона) включает один или более компонентов сыворотки крови.



# Анализ результатов

| Фракция           | Доминантные белки   | Минорные белки  |
|-------------------|---|---|
| Альбуминовая      | альбумин  | преальбумин   |
| Альфа-1-глобулины | A1-(ЛПВП)<br>α1-антитрипсин                                     | α1-антихимотрипсин<br>орозомукоид                                 |
| Альфа-2-глобулины | α2-макроглобулин<br>гаптоглобин<br>церулоплазмин<br>Gc-глобулин | гемопексин<br>антитромбин III<br>ингибитор C1-<br>эстеразы<br>СРБ |
| Бета-глобулины    | трансферрин<br>C3-компонент<br>β-липопротеин<br>(ЛПНП)          | C4-компонент<br>β2-микроглобулин                                  |
| Гамма-глобулины   | IgG<br>IgA<br>IgM   | IgD<br>IgE<br>легкие цепи Ig<br>лизоцим                           |



# Интерпретация результатов электрофореза

- Каждая фракция на электрофореграмме содержит целый ряд белков
- Увеличение/уменьшение отдельной фракции может быть вызвано различными белками
- Электрофореграмму необходимо оценивать в совокупности, сравнивая с «типовыми профилями»

# Интерпретация результатов электрофореза

- Электрофорез белков сыворотки должен быть дополнен определением общего белка сыворотки.
- Содержание белков в отдельных фракциях может быть выражено в % или в г/л

# Нормальная сыворотка



**Fraction values**

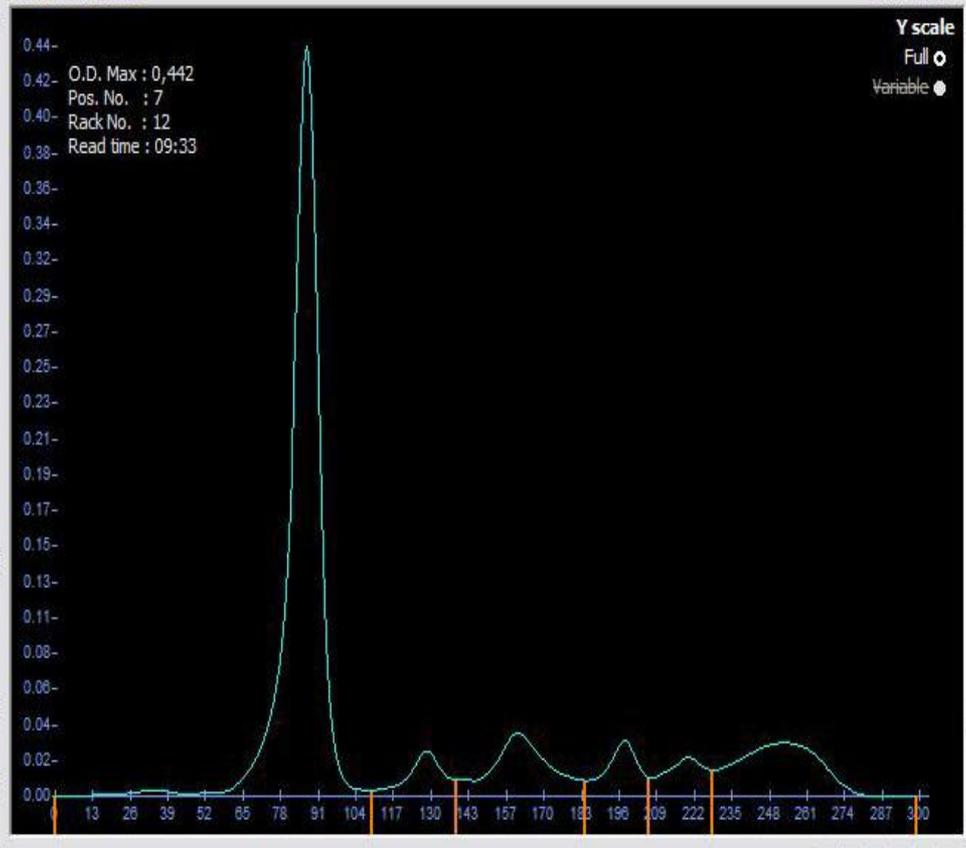
| Names    | %    |
|----------|------|
| Albumine | 61,8 |
| Alpha 1  | 4,6  |
| Alpha 2  | 10,5 |
| Beta 1   | 5,2  |
| Beta 2   | 4,7  |
| Gamma    | 13,2 |

**Reagents**

 LOT:  
EXP:

 LOT:  
EXP:

|       |         |
|-------|---------|
| A//G  | Ratio 2 |
| 1,62  | 1,00    |
| Conc. | ...     |

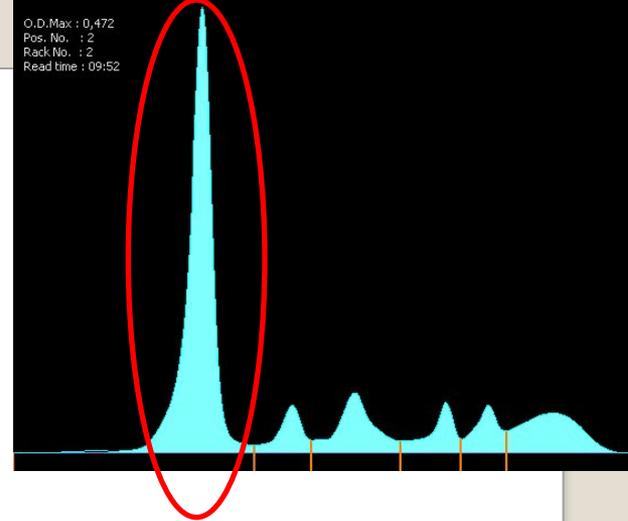


Hydrasys 2

Minicap

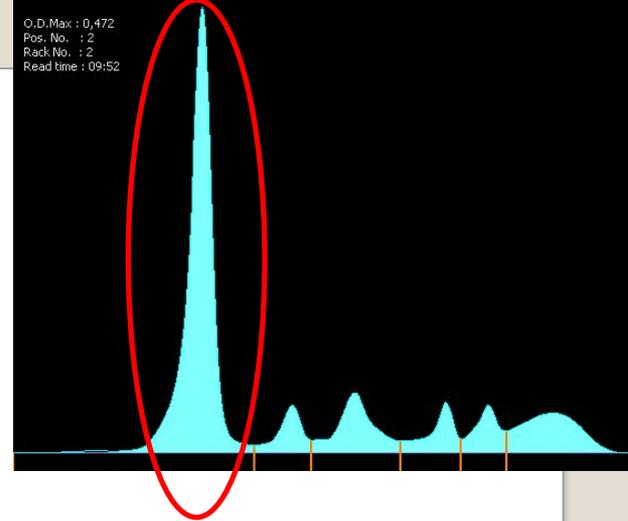
# Альбумин

- Доминирующий белок сыворотки.
- Функции:
  - \* поддержка онкотического давления
  - \* основной транспортный белок
  - \* Резерв аминокислот
- Нормальная концентрация в сыворотке 38-48 г/л



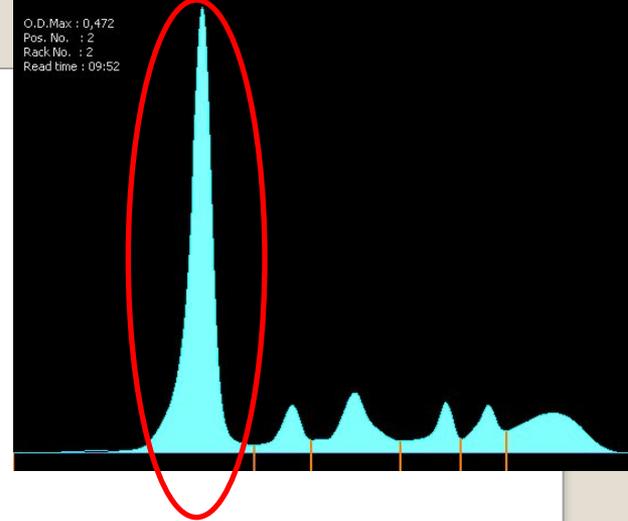
# Альбумин

- Гипоальбуминемия:
  - \* заболевания печени
  - \* недоедание
  - \* потеря белка (через почки, желудочно-кишечный тракт, ожоги, неоплазии)
- Гиперальбуминемия:
  - \* бессимптомна у большинства пациентов (биологическая вариация?)
  - \* обезвоживание



# Альбумин

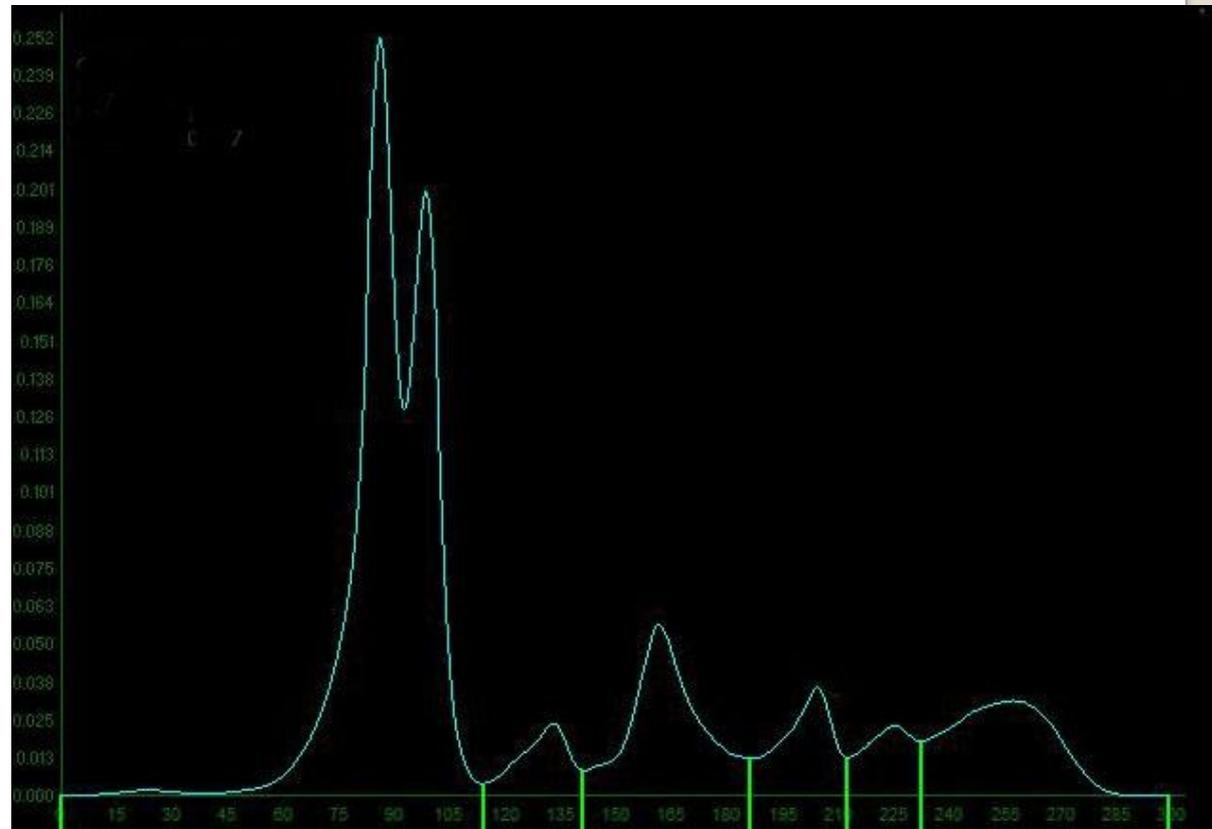
- Бисальбуминемия:
  - \* наследственная
  - \* лекарственного происхождения
  - \* связанная с панкреатитом
  
- Анальбуминемия
  - \* Наследственная (сопровождается повышением уровня всех глобулинов)



# Бисальбуминемия



Hydrasys 2

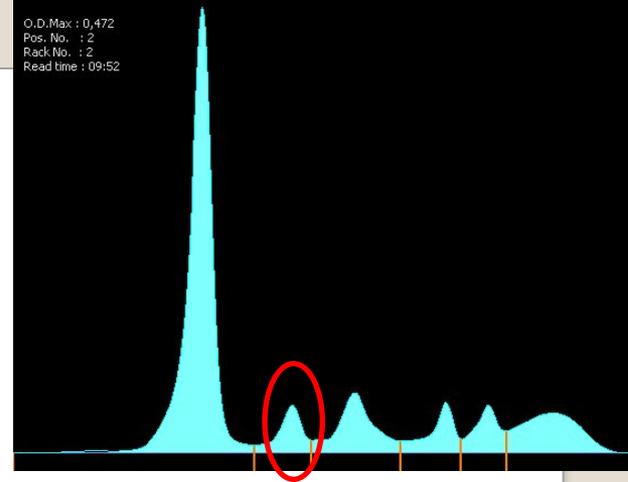


Minicap

# Альфа 1

Орозомукоид (α1 кислый гликопротеид)

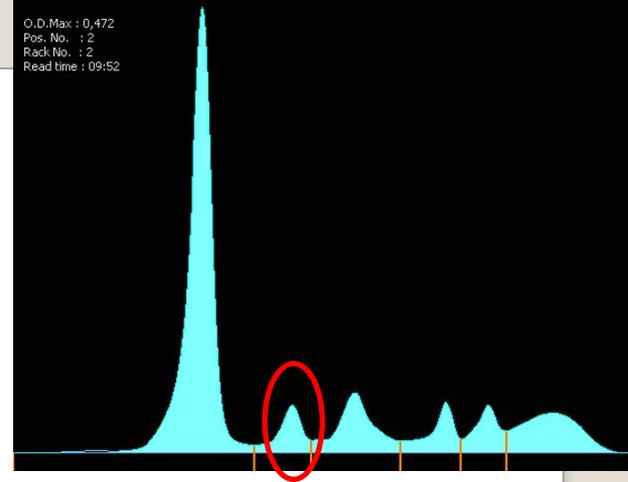
- Гликопротеин (41-43 кДа, рI 2,8 - 3,8)
- Один из основных белков острой фазы
- Концентрация орозомукоида увеличивается в ответ на воспалительные, инфекционные процессы, системные повреждения тканей



# Альфа 1

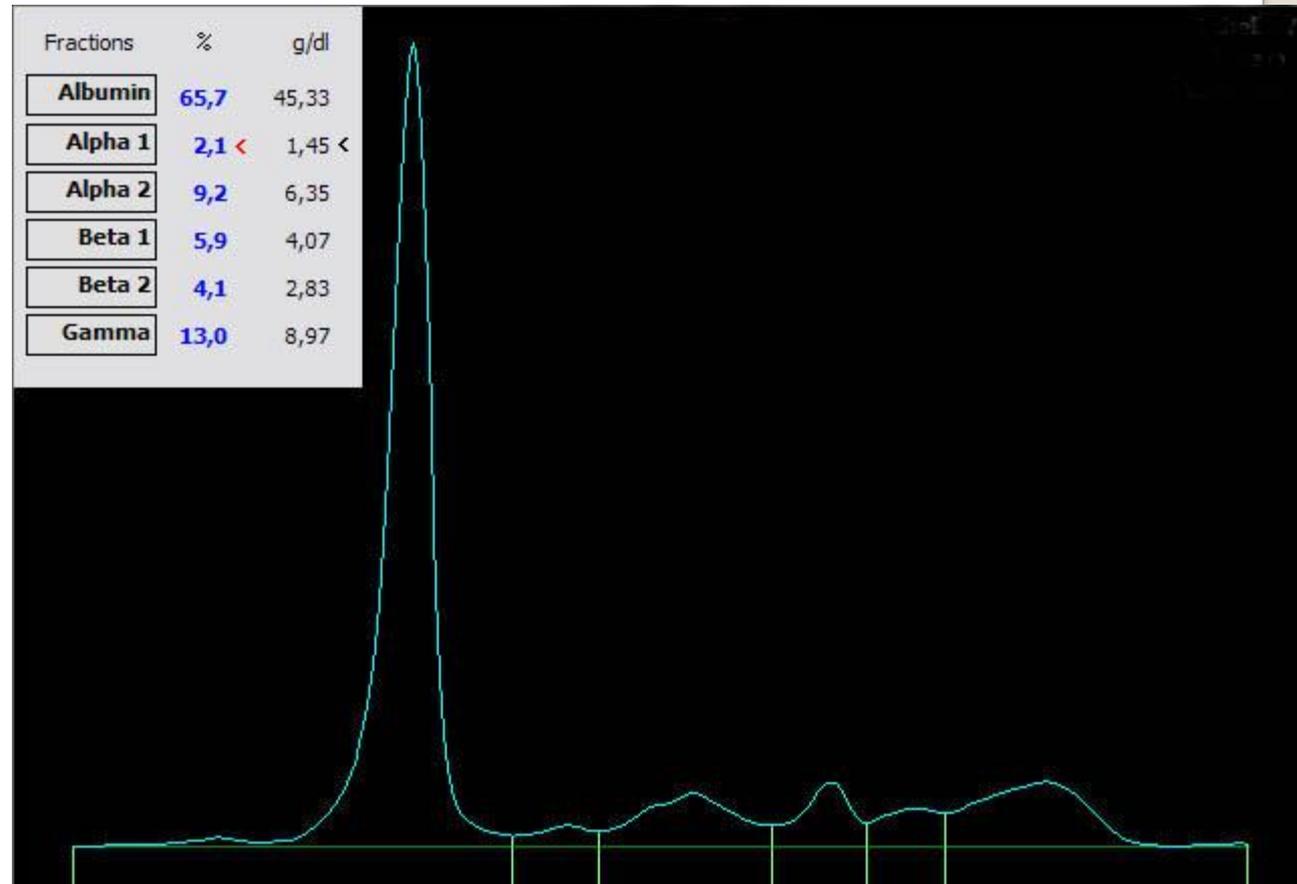
## α1 антитрипсин

- Молекулярная масса - 53 кДа
- Белок острой фазы
- Ингибирует активность эластазы, катепсина G, трипсина и других протеолитических ферментов
- Дефицит α1 антитрипсина ассоциируют с развитием эмфиземы и заболеваний печени (холестаза, желтуха, цирроз)



# Дефицит А1АТ

A1AT = 0.17 г/л  
(нормальные значения:  
0.97 – 1.93 г/л)

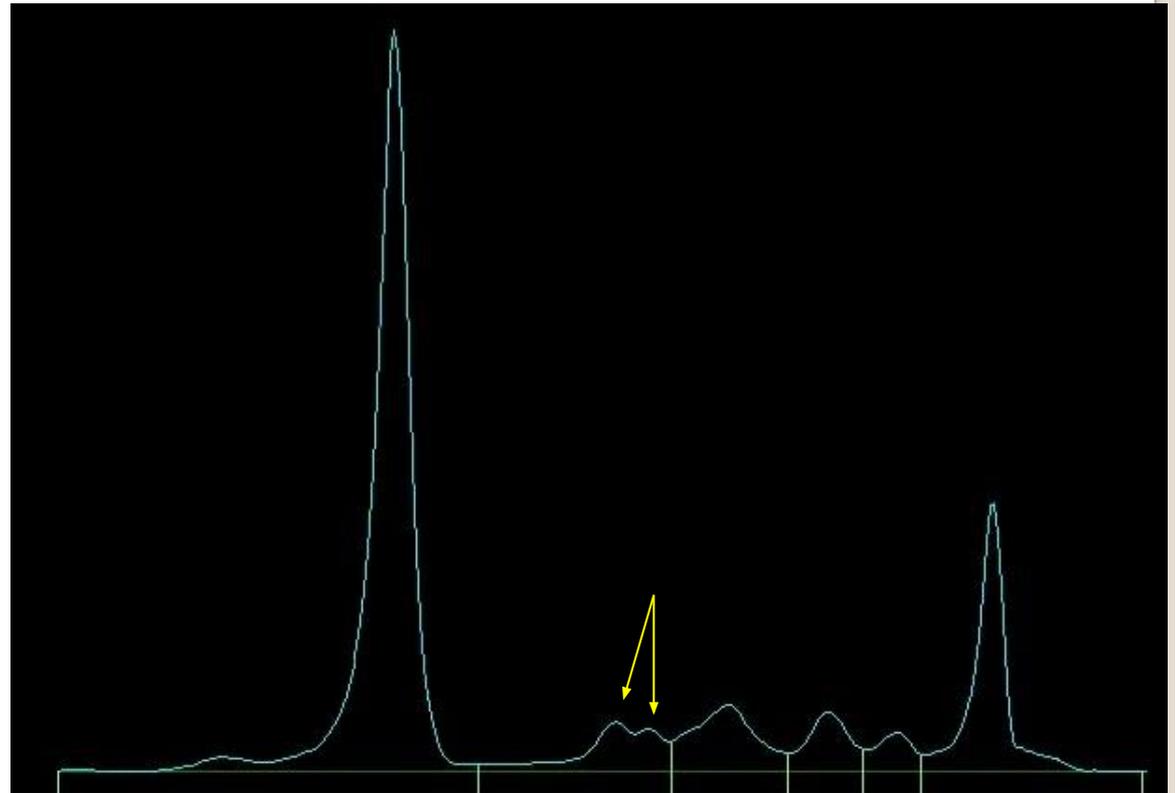


Minicap

# Гетерозигота А1АТ



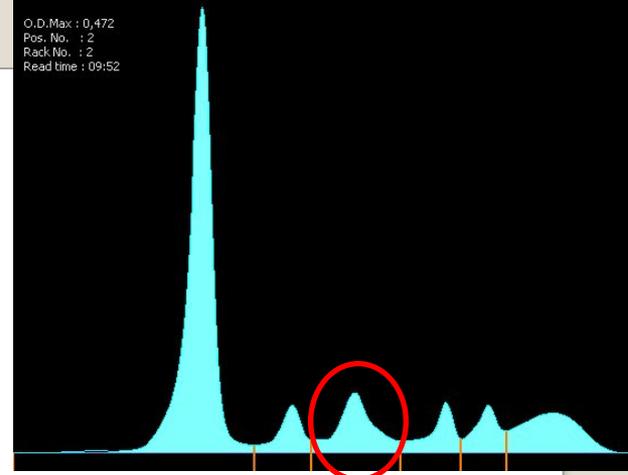
Hydrasys 2



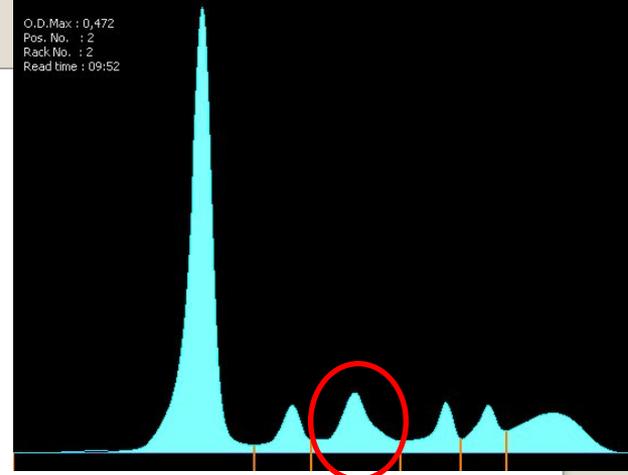
Minicap

# Альфа 2

- В нормальной сыворотке обычно выглядит как единый пик
- Гетерогенная фракция. В состав входят:
  - \* гаптоглобин (двойной пик в  $\alpha_2$  зоне может возникать в случае гетерозиготы)
  - \*  $\alpha_2$  макроглобулин
  - \* Минорные компоненты – церулоплазмин, Gc глобулин



# Альфа 2



Снижение альфа 2 фракции:

- \* внутрисосудистый гемолиз

Увеличение альфа 2 фракции:

- \* острое воспаление
- \* нефротический синдром
- \* гемолиз *in vitro*

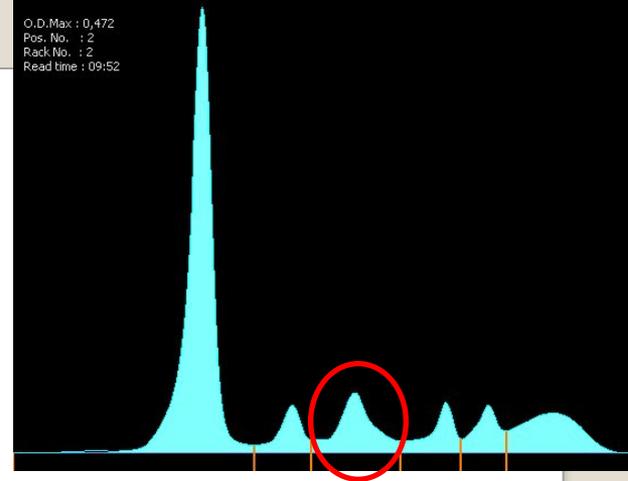
# Альфа 2

## α<sub>2</sub> макроглобулин

- Ингибитор протеаз

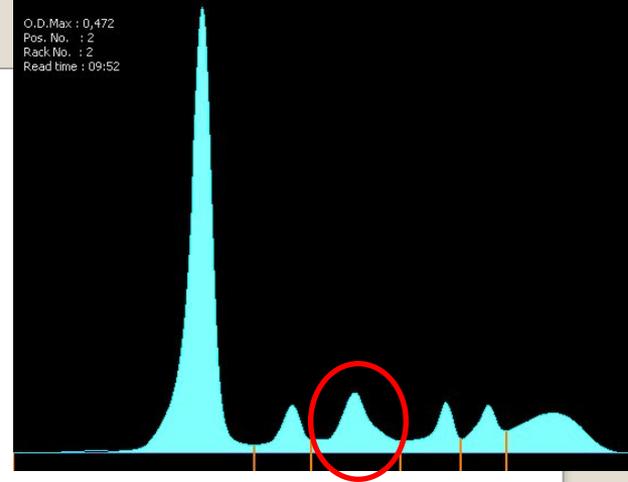
- Концентрация в сыворотке: 1,5 – 3,5 г/л

- α<sub>2</sub> макроглобулин не выводится почками из-за своего большого размера; его концентрация при нефрозах может увеличиваться в 10 раз



# Альфа 2

## гаптоглобин



- Связывает свободный оксигемоглобин (образование комплексов)

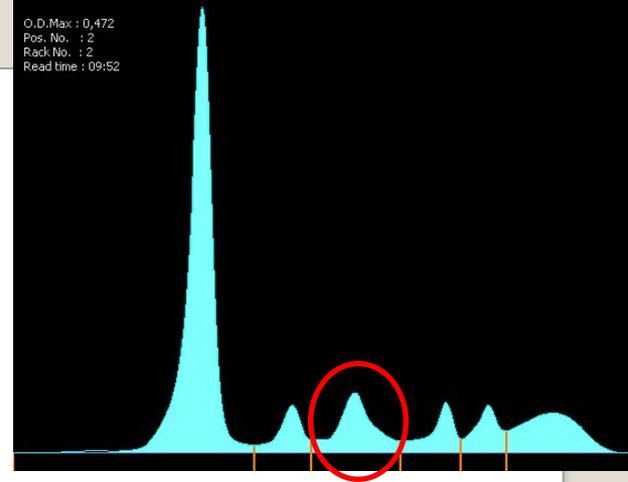
- **Функции:**

- \* белок острой фазы (концентрация возрастает при воспалении)

- \* нейтрализация гемоглобина в случае гемолиза

# Альфа 2

## гаптоглобин



- Увеличение концентрации:

\* гипопролиферативная анемия, дефицит железа, гемолиз

*in vitro*

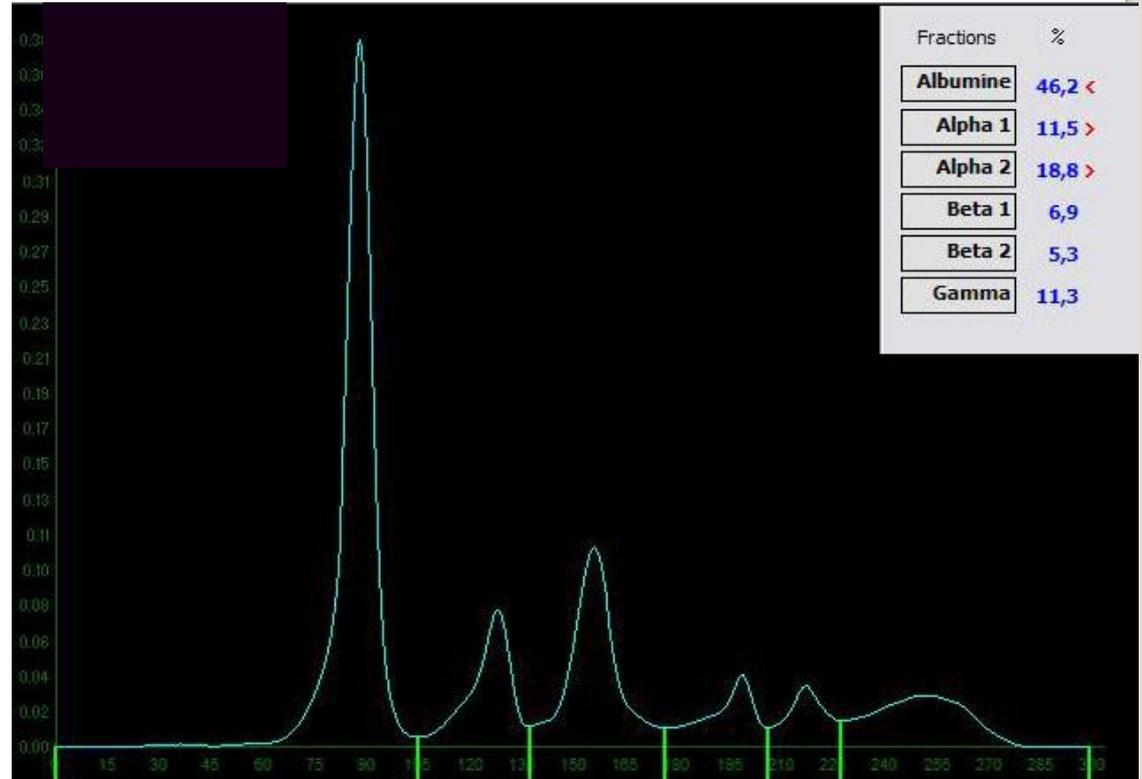
- Снижение концентрации:

\* внутрисосудистый гемолиз, гемолитическая анемия, малярия...

# Воспалительный синдром

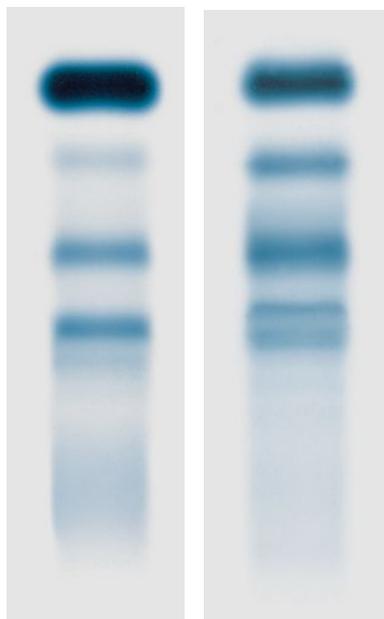


Hydrasys 2



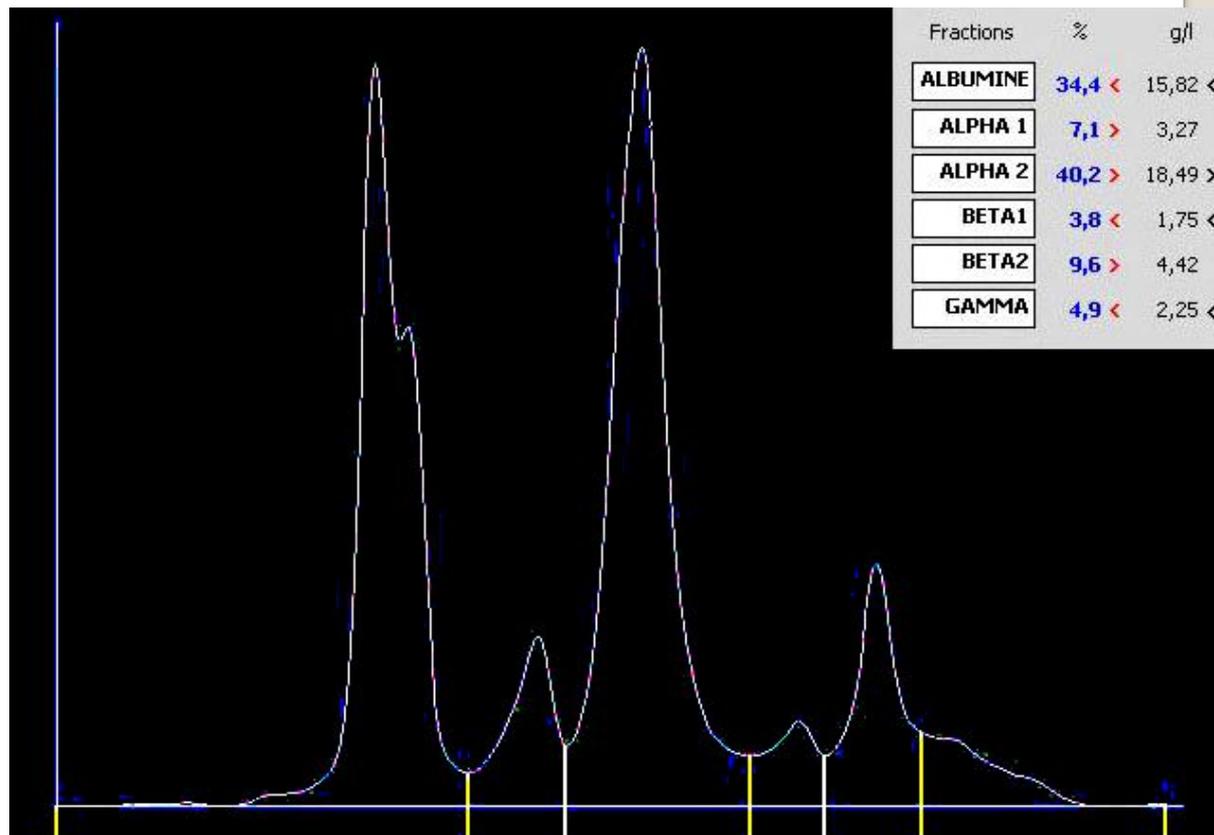
Minicap

# Нефротический синдром



N P

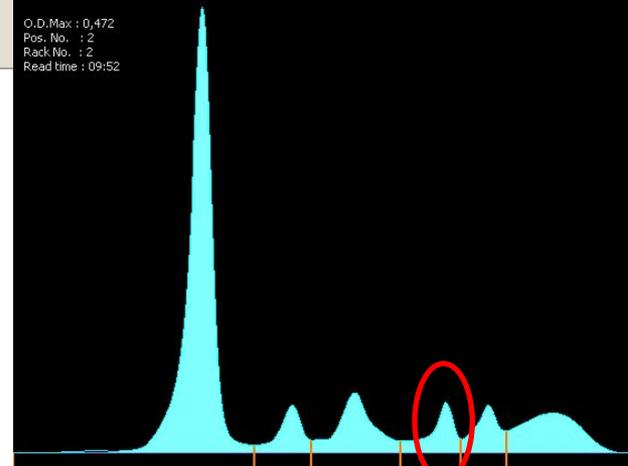
Hydrasys 2



Minicap

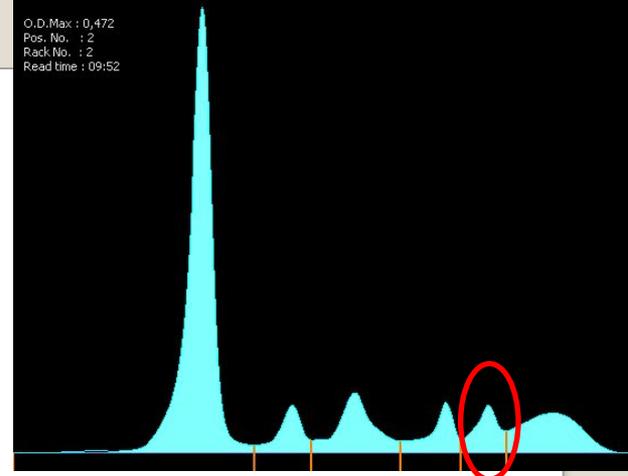
# Бета 1

- Трансферрин: основной переносчик железа в организме
- Связывает свободное железо (высвобождаемое в результате катаболизма гемоглобина/поступившее из ЖКТ) и переносит его в ткани
- Увеличение концентрации: железодефицитная анемия
- Снижение концентрации: острое/хроническое воспаление



# Бета 2

## С3 компонент комплемента

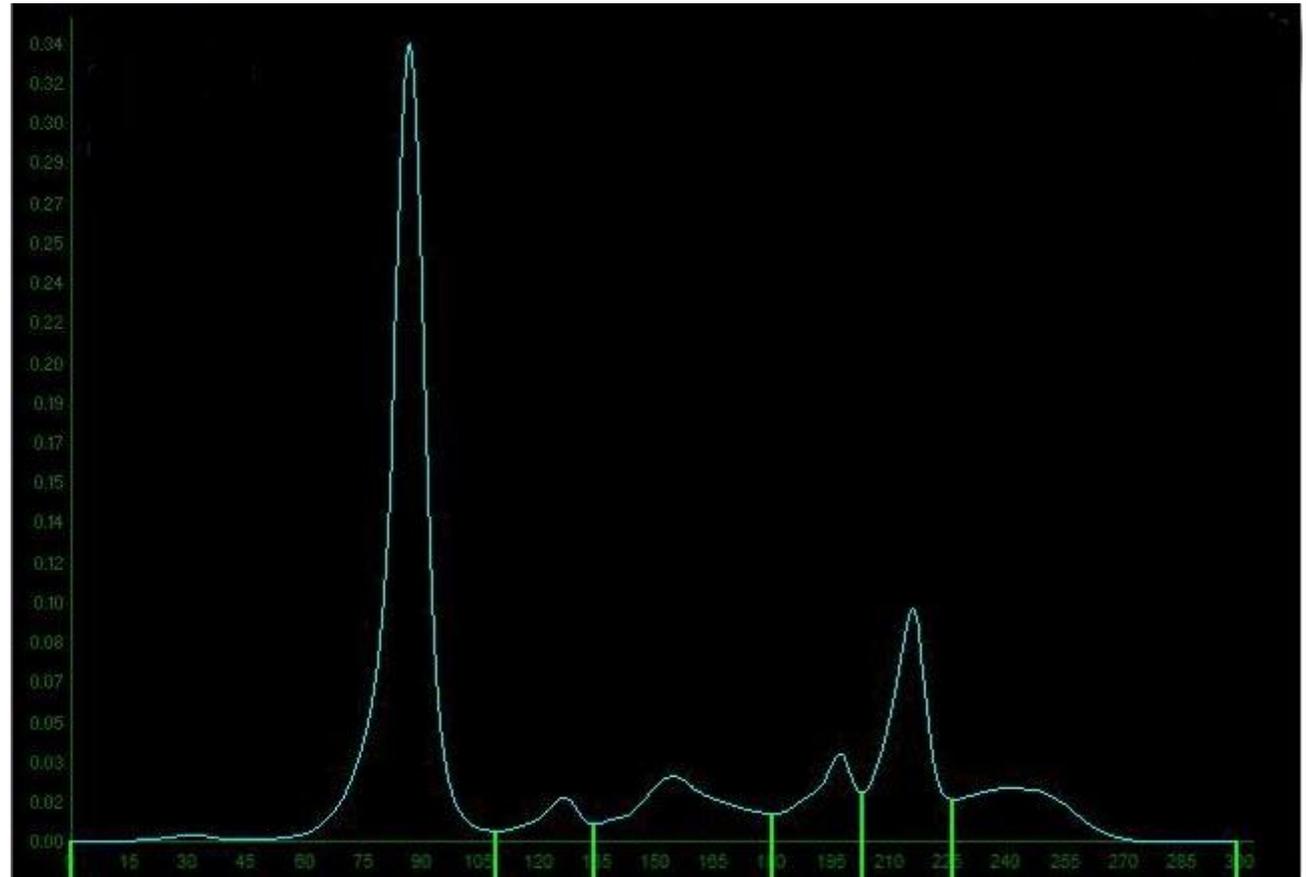


- Нормальные значения: 2,0 – 5,4 % от общего белка
- Повышение концентрации: острое воспаление или ко-мигрирующий М-компонент
- Снижение концентрации: старые образцы (> 3 дней)

# Моноклональный пик в бета-зоне

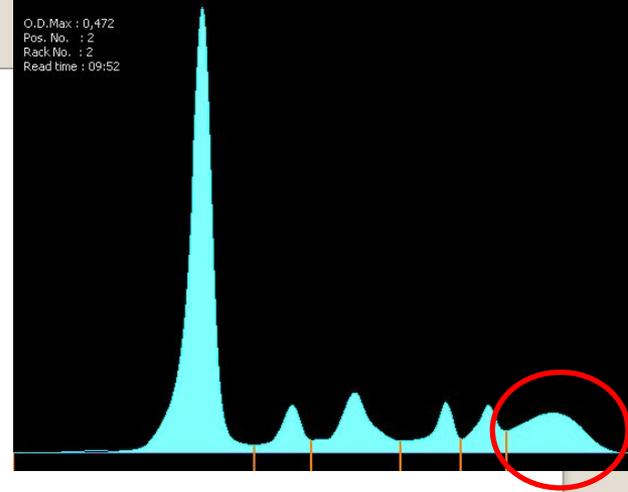


Hydrasys 2



Minicap

# Гамма

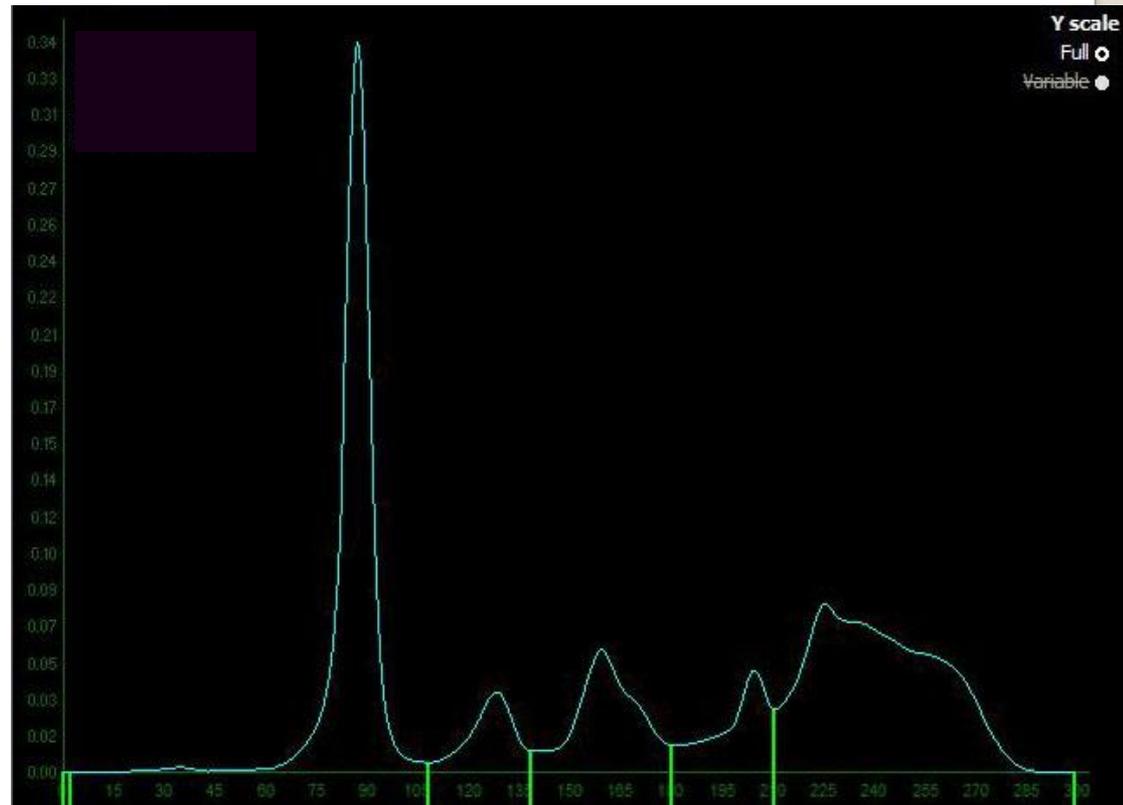


- Иммуноглобулины IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, свободные легкие цепи каппа и лямбда
- Снижение уровня: наследственный иммунодефицит у пожилых людей, прием иммуносупрессоров
- Увеличение: лимфопролиферативные заболевания (М-компонент), острые инфекции (СПИД...), хроническое воспаление, хронические заболевания печени

# Блок бета-гамма



Hydrasys 2

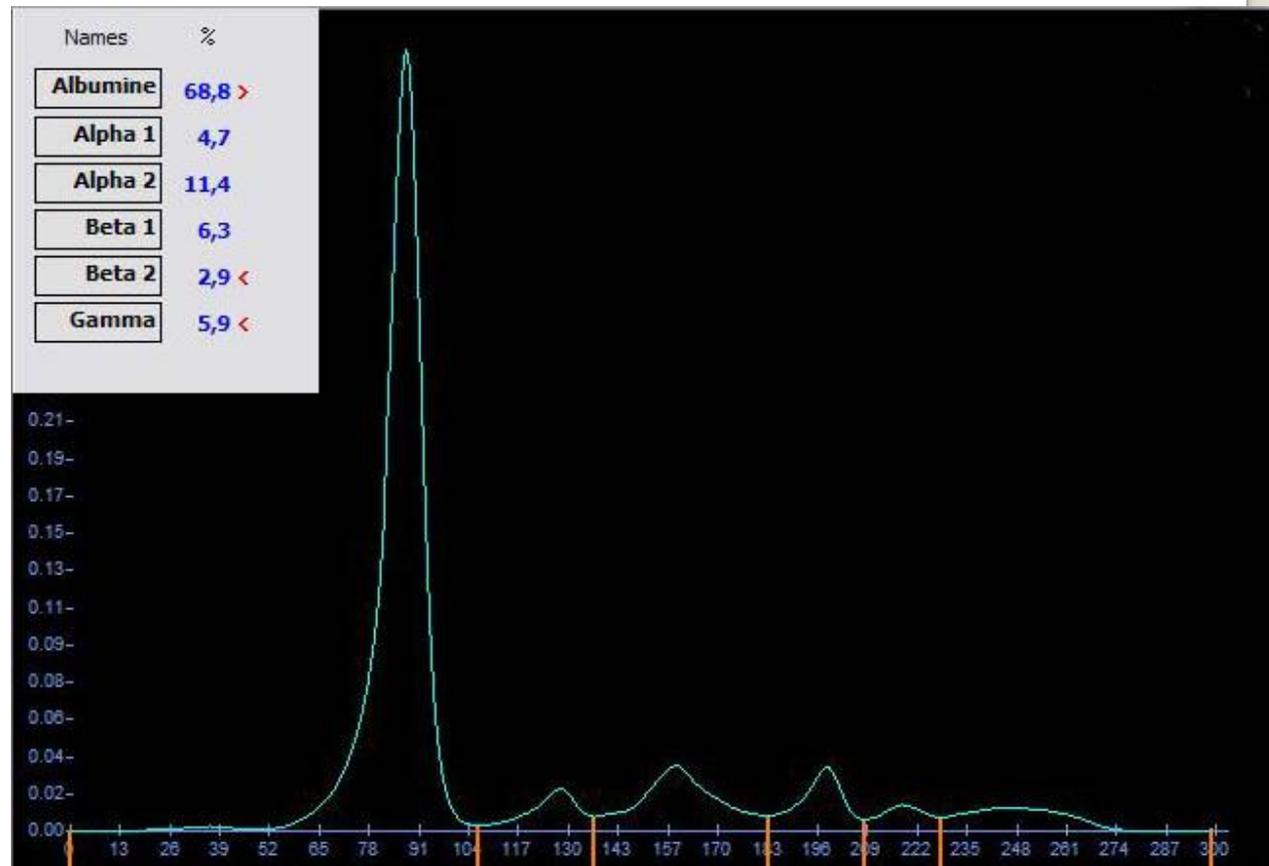


Minicap

# Гипогаммаглобулинемия



Hydrasys 2

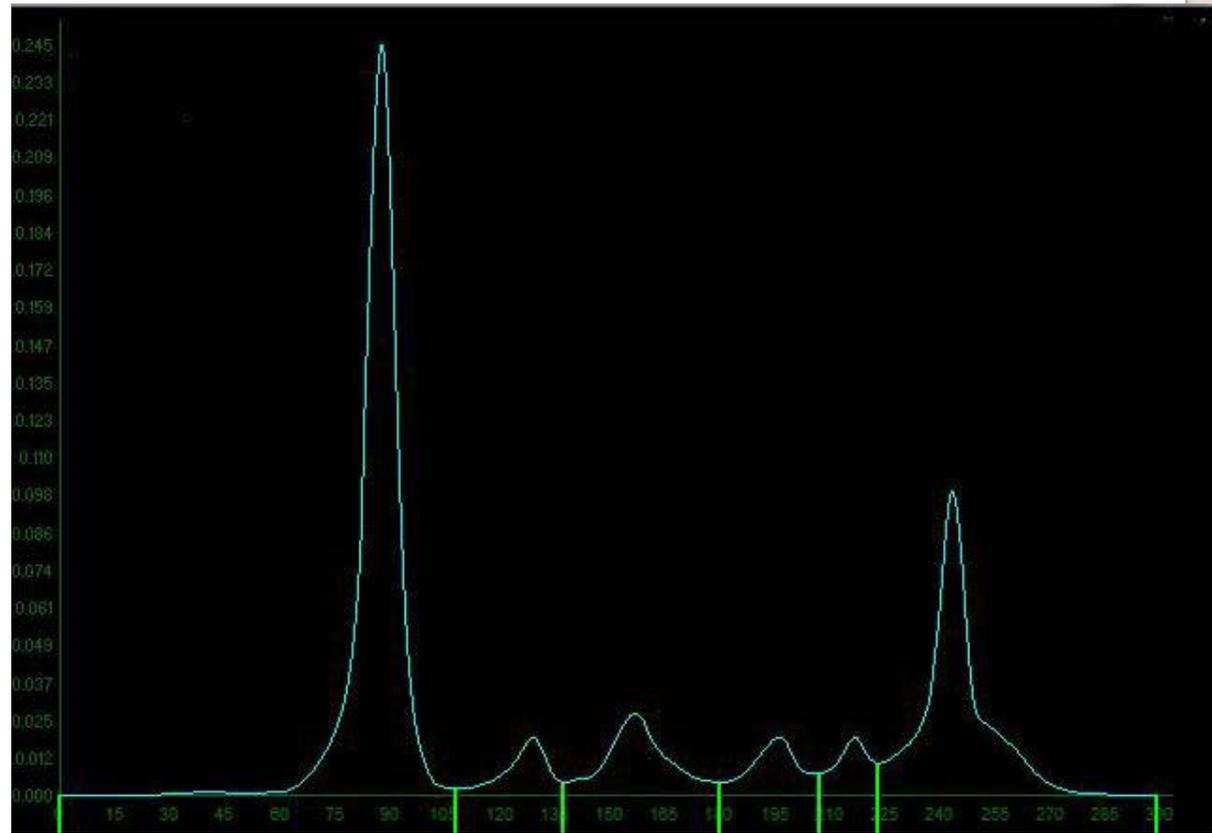


Minicap

# Моноклональный пик в гамма-зоне



Hydrasys 2



Minicap

|   | ОБ | Alb | $\alpha$ -1 | $\alpha$ -2 | $\beta$ | Расщ<br>епл.<br>$\beta$ | $\beta$ - $\gamma$<br>блок | $\gamma$ |
|---|----|-----|-------------|-------------|---------|-------------------------|----------------------------|----------|
| Острое воспаление/<br>Гиперэстрогенизм              |    | ↓   | ↑           | ↑           |         |                         |                            |          |
| Хроническое воспаление                              |    | ↓   | ↑           | ↑           |         |                         |                            | ↑        |
| Моно- или поли-клональная<br>гаммапатия (ИФ/ИТ !)   |    |     |             | +/-         | +/-     |                         |                            | +/-      |
| Заболевания печени/Цирроз                           |    | ↓   |             |             |         |                         | +/-                        | ↑        |
| Нефротический синдром                               | ↓  | ↓   | +/-         | ↑           | ↑       | +/-                     |                            | ↓        |
| Недоедание/Потеря белка                             | ↓  | ↓   | ↓           | ↓           | ↓       |                         |                            | ↓        |
| Аутоиммунные заболевания                            |    |     | ↑           | ↓           |         |                         |                            | ↑        |
| Дефицит $\alpha$ 1-антитрипсина                     |    |     | ↓↓          |             |         |                         |                            |          |
| Гипогаммаглобулинемия<br>(электрофорез мочи !)      | ↓  |     |             |             |         |                         |                            | ↓↓       |
| Гемолитические анемии/<br>Насл. дефекты гемоглобина |    |     |             | ↓           |         |                         |                            |          |