

Proceedings of International Educators Conference

Hosted online from Rome, Italy.

Date: 25th May, 2023

ISSN: 2835-396X

Website: econferenceseries.com

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ

Бахриддинов А., Бурханова А., Гофурова Н.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Научный руководитель- Зиямутдинова З.К.

Введение

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) является важным ферментом анаэробного метаболического пути. Он принадлежит к классу оксидоредуктаз с номером комиссии по ферментам ЕС 1.1.1.27. Функция фермента заключается в катализе обратимого превращения лактата в пируват с восстановлением НАД⁺ в НАДН и наоборот. Фермент присутствует в различных организмах, включая растения и животных. Он повсеместно присутствует во всех тканях и служит важной контрольной точкой глюконеогенеза и метаболизма ДНК. Общевидовой анализ ЛДГ демонстрирует ее хорошо сохранившуюся структуру с небольшими изменениями аминокислотной последовательности у разных видов. Структурное сходство с небольшими изменениями аминокислот обеспечивает логическую платформу для разработки функциональных молекул для модуляции каталитического потенциала и экспрессии фермента. В этой статье основное внимание будет уделено биохимической функции, методам тестирования и клинической значимости фермента ЛДГ.

Проблемы

Лактатдегидрогеназа представляет собой фермент, присутствующий практически во всех тканях организма. Состояния, которые могут вызвать повышение уровня ЛДГ в крови, могут включать заболевания печени, анемию, сердечный приступ, переломы костей, мышечные травмы, рак и инфекции, такие как энцефалит, менингит, энцефалит и ВИЧ. ЛДГ также является неспецифическим маркером обновления тканей, что является нормальным метаболическим процессом. Многие виды рака вызывают общее повышение уровня ЛДГ или увеличение одного из ее изоферментов. Таким образом, это может быть неспецифический онкомаркер, бесполезный для идентификации типа рака. Поскольку ЛДГ неспецифичен, а рутинное измерение изоферментов обычно недоступно в клинических лабораториях, измерения ЛДГ дают неполную информацию, и необходимы альтернативные анализы, такие как КФК для мышц, АЛТ для печени, тропонин для сердечных



Proceedings of International Educators Conference

Hosted online from Rome, Italy.

Date: 25th May, 2023

ISSN: 2835-396X

Website: econferenceseries.com

заболеваний и т. д. Кроме того, на активность ЛДГ влияет гемолиз образца крови. Поскольку эритроциты (эритроциты) содержат собственный белок ЛДГ, гемолиз вызывает искусственное увеличение, что приводит к ложноположительным высоким результатам. Кроме того, любой клеточный некроз может привести к повышению концентрации в сыворотке крови, а его повсеместное распространение в тканях серьезно препятствует его более широкому клиническому применению в качестве биомаркера.

Клеточный уровень

ЛДГ представляет собой цитоплазматический фермент, присутствующий почти во всех тканях, но в высоких концентрациях в мышцах, печени и почках. Красные кровяные тельца также содержат умеренные концентрации этого фермента. ЛДГ представляет собой пять изомерных форм, собранных в тетрамеры любого из двух типов субъединиц, а именно мышечной (М) и сердечной (Н). Изоформы, называемые изоферментами, называются от ЛДГ-1 до ЛДГ-5, каждая из которых имеет разную экспрессию в разных тканях. Эта дифференциальная экспрессия ЛДГ является основой ее важности в качестве клинического диагностического маркера. Изофермент ЛДГ-1 состоит из четырех сердечных субъединиц (4Н) и является основным изоферментом, присутствующим в ткани сердца. Изофермент ЛДГ-2 состоит из трех сердечных и одной мышечной субъединицы (3Н1М) и является основным изоферментом ретикулоэндотелиальной системы и эритроцитов. Изофермент ЛДГ-3 состоит из двух сердечных и двух мышечных субъединиц (2Н2М) и является основным изоферментом легких. Изофермент ЛДГ-4 имеет одну сердечную и три мышечные субъединицы (1Н3М) и является основным изоферментом, присутствующим в почках. Изофермент ЛДГ-5 состоит из четырех мышечных субъединиц (4М) и в значительной степени экспрессируется в печени и скелетных мышцах. Эти пять изоформ, хотя и катализируют одну и ту же общую реакцию, различаются по своему сродству к субстрату, концентрации ингибирования, изоэлектрической точке и электрофоретической подвижности. Эти пять изоформ можно визуализировать в активном состоянии с помощью зимографии ЛДГ.

Хотя ЛДГ является преимущественно цитоплазматическим ферментом, ее митохондриальное присутствие также продемонстрировано различными исследованиями. Наличие митохондриальной L-лактатдегидрогеназы (мЛ-



Proceedings of International Educators Conference

Hosted online from Rome, Italy.

Date: 25th May, 2023

ISSN: 2835-396X

Website: econferenceseries.com

ЛДГ) было подтверждено у дрожжей, растений и животных. L-лактат, который является субстратом для mL-LDH, транспортируется в митохондрии через симпортер L-лактат/Н и антипортеры L-лактат/пируват и L-лактат/оксалоацетат. Впоследствии mL-LDH способствует окислению L-лактата в пируват в митохондриальном матриксе. Многие раковые клетки перепрограммируют митохондриальные процессы, чтобы удовлетворить свои более высокие потребности в энергии. Гликолиз повышается в раковых клетках, и, следовательно, mL-LDH может играть роль в ускорении окислительного фосфорилирования.[8]

Функция: Лактатдегидрогеназа является одним из ферментов переноса водорода (оксидоредуктазы), который катализирует обратимое превращение пирувата в лактат с использованием НАДН. В основном этот фермент участвует в анаэробном метаболизме глюкозы при отсутствии или ограниченном поступлении кислорода.

Пируват + НАДН + Н⁺ --> Лактат + НАД⁺

Когда клетки подвергаются воздействию анаэробных или гипоксических условий, производство АТФ путем окислительного фосфорилирования нарушается. Этот процесс требует от клеток производства энергии посредством альтернативного метаболизма. Следовательно, ЛДГ активируется в таких условиях, чтобы удовлетворить потребность в производстве энергии. Однако лактат, образующийся при анаэробном превращении глюкозы, сталкивается с тупиковой стадией метаболизма. Он не может подвергнуться дальнейшему метаболизму ни в каких тканях, кроме печени. Следовательно, лактат высвобождается в кровь и транспортируется в печень, где ЛДГ осуществляет обратную реакцию превращения лактата в пируват через цикл Кори.

Во время тренировки, когда мышцы истощают кислород, пируват катализируется в молочную кислоту под действием фермента лактатдегидрогеназы. В эритроцитах пируват не подвергается дальнейшему метаболизму из-за отсутствия митохондрий, а остается в цитоплазме, превращаясь в конце концов в лактат. В этой реакции НАДН окисляется до НАД⁺. Наличие высоких внутриклеточных концентраций НАД необходимо для осуществления подготовительной фазы гликолиза. Чистая продукция АТФ при анаэробном гликолизе составляет всего 2 АТФ на молекулу глюкозы



Proceedings of International Educators Conference

Hosted online from Rome, Italy.

Date: 25th May, 2023

ISSN: 2835-396X

Website: econferenceseries.com

по сравнению с окислительным фосфорилированием, при котором образуется 36 АТФ на молекулу глюкозы. ЛДГ также может катализировать дегидрирование 2-гидроксибутират, но он менее предпочтительный субстрат для ЛДГ, чем лактат.

Состав субъединиц фермента ЛДГ (субъединицы Н и М) различается в разных тканях (упоминалось ранее в разделе «клеточный»). Это изменение связано с разницей в скорости метаболизма, потребности в энергии и функции тканей, что отражается в их соотношении LDHA: LDHB. Почти 40% лактата в кровотоке высвобождается из скелетных мышц. Этот лактат далее поглощается в основном печенью и почками, где он подвергается окислению для синтеза глюкозы. В головном мозге около 10% лактата окисляется, чтобы обеспечить 8% потребности мозга в энергии в состоянии покоя, а оставшийся лактат высвобождается в кровоток. Однако гиперлактатемия и физические нагрузки могут привести к поглощению лактата, который обеспечивает 60% метаболизма головного мозга, при этом вклад церебрального окисления лактата составляет лишь до 33%.

В раковых клетках функция ЛДГ, особенно ЛДГК, изменена по сравнению с нормальными клетками. Раковые клетки используют ЛДГ для увеличения своего аэробного метаболизма (гликолиз и производство АТФ, а также производство лактата) даже в присутствии кислорода. Этот процесс известен как эффект Варбурга. Аномальные раковые клетки выигрывают от переключения на анаэробный метаболический фенотип, избегая создания окислительного стресса ЕТС. Кроме того, раковые клетки также получают доступ к метаболическим промежуточным продуктам цикла трикарбоновых кислот, генерируемым через глюкозу и пируват, для синтеза липидов и нуклеиновых кислот для быстрой пролиферации клеток.

Клиническое значение: ЛДГ служит общим индикатором острых и хронических заболеваний. Повышение активности ЛДГ в сыворотке следует изоферментным закономерностям, характерным для различных заболеваний. Повышение уровня ЛДГ может служить прогностическим маркером прогрессирования рака при различных видах рака. ЛДГ также служит одним из важных диагностических маркеров кожной лимфомы. Концентрация ЛДГ-5 продемонстрирована как предиктор ответа на лучевую и химиотерапию у онкологических больных. ЛДГ полезен при оценке пациентов с



Proceedings of International Educators Conference

Hosted online from Rome, Italy.

Date: 25th May, 2023

ISSN: 2835-396X

Website: econferenceseries.com

метастатическим раком. Напротив, ЛДГ-5 служит маркером радиосенсибилизации. Ферменты могут функционировать для мониторинга прогрессирующих состояний, таких как мышечная дистрофия или ВИЧ-инфекция. В спортивной медицине ЛДГ потенциально указывает на мышечную реакцию на тренировку с увеличением скелетных и сердечных мышц после 3-5 часов тренировки. Если обнаруживается, что ЛДГ-1 больше, чем ЛДГ-2, это указывает на инфаркт миокарда с «перевернутым» соотношением ЛДГ-1/ЛДГ-2 больше 1. Повышение ЛДГ сохраняется примерно в течение десяти дней. Он увеличивается в 12 часов и достигает пика в 24-48 часов. Таким образом, очень высокий уровень указывает на острый инфаркт миокарда. Повышение уровня ЛДГ-5 в сыворотке крови является маркером мышечной дистрофии. Десятикратное увеличение ЛДГ в сыворотке свидетельствует о токсическом гепатите с желтухой. Увеличение ЛДГ-3 связано с массивным разрушением тромбоцитов, как при легочной эмболии. ЛДГ используется для оценки природы или патологического накопления плевральной, перитонеальной или перикардальной жидкости. ЛДГ сыворотки по сравнению с ЛДГ серозной жидкости помогает отличить экссудат от выпота трансудата. У пациентов с несеминоматозным раком яичка ЛДГ используется в качестве маркера стадии (классификация S). Аномально низкие уровни ЛДГ очень редки и обычно не считаются вредными.

Список литератур:

1. Шуман Г., Бонора Р., Сериотти Ф., Клерк-Рено П., Ферреро К.А., Ферар Г., Франк П.Ф., Гелла Ф.Дж., Хоэлзель В., Йоргенсен П.Дж., Канно Т., Кесснер А., Клауке Р., Кристиансен Н., Лессингер Дж.М., Линсингер Т.П., Misaki H, Panteghini M, Pauwels J, Schimmel HG, Vialle A, Weidemann G, Siekmann L. Первичные эталонные процедуры IFCC для измерения концентраций каталитической активности ферментов при 37 градусах С. Часть 3. Эталонная процедура для измерения каталитической концентрации лактатдегидрогеназы. Clin Chem Lab Med. 2002 г., июнь; 40 (6): 643-8.
2. Холмс Р.С., Голдберг Э. Вычислительный анализ лактатдегидрогеназ млекопитающих: ЛДГ человека, мыши, опоссума и утконоса. Компьютер Биол Хим. 2009 г., 33 октября (5): 379-85.



Proceedings of International Educators Conference

Hosted online from Rome, Italy.

Date: 25th May, 2023

ISSN: 2835-396X

Website: econferenceseries.com

3. Дрент М., Коббен Н.А., Хендерсон Р.Ф., Воутерс Э.Ф., ван Диен-Виссер М. Полезность лактатдегидрогеназы и ее изоферментов как индикаторов повреждения или воспаления легких. *Eur Respir J.* 1996 Aug;9(8):1736-42.
4. Читайте JA, Winter VJ, Eszes CM, Sessions RB, Brady RL. Структурные основы измененной активности М- и Н-изоферментных форм лактатдегидрогеназы человека. *Белки.* 2001 01 мая; 43 (2): 175-85.
5. Хан А.А., Аллемайлем К.С., Альхумайди Ф.А., Гаудер С.Дж.Т., Рахмани А.Х. Биохимические и клинические перспективы лактатдегидрогеназы: фермента активного метаболизма. *Endocr Metab Цели для лечения иммунных расстройств.* 2020;20(6):855-868.
6. Пассарелла С., Шурр А. L-Лактатный транспорт и метаболизм в митохондриях клеток гепатита G2 - новый взгляд на цикл Кори. *Фронт Онкол.* 2018;8:120.
7. Liang X, Liu L, Fu T, Zhou Q, Zhou D, Xiao L, Liu J, Kong Y, Xie H, Yi F, Lai L, Vega RB, Kelly DP, Smith SR, Gan Z. Упражнение, индуцируемое лактатдегидрогеназой В Регулирует функцию митохондрий в скелетных мышцах. *Дж. Биол. Хим.* 2016 02 декабря; 291(49):25306-25318.
8. де Бари Л., Атланте А. Включая митохондриальный метаболизм L-лактата при метаболическом перепрограммировании рака. *Cell Mol Life Sci.* 2018 авг; 75 (15): 2763-2776.
9. 9.
10. Laughton JD, Charnay Y, Belloir B, Pellerin L, Magistretti PJ, Bouras C. Дифференциальное распределение информационной РНК изоформ лактатдегидрогеназы LDH-1 и LDH-5 в мозге крысы. *Неврология.* 2000;96(3):619-25.
11. Маркерт С.Л., Шапли Д.Б., Уитт Г.С. Эволюция ген. Множественные гены изоферментов ЛДГ представляют собой модель эволюции структуры, функции и регуляции генов. *Наука.* 1975 г., 11 июля; 189 (4197): 102–14.
12. Schueren F, Lingner T, George R, Hofhuis J, Dickel C, Gärtner J, Thoms S. Пероксисомальная лактатдегидрогеназа генерируется трансляционным считыванием у млекопитающих. *Элиф.* 2014, 23 сентября; 3:e03640.
13. Ауэрбах Г., Остендорп Р., Праде Л., Корндорфер И., Дамс Т., Хубер Р., Яенике Р. Лактатдегидрогеназа гипертермофильной бактерии *thermotoga maritima*: кристаллическая структура при разрешении 2,1 Å раскрывает



Proceedings of International Educators Conference

Hosted online from Rome, Italy.

Date: 25th May, 2023

ISSN: 2835-396X

Website: econferenceseries.com

стратегии внутренней стабилизации белка. Состав. 1998 г., 15 июня; 6(6):769-81.

14. Eventoff W, Rossmann MG, Taylor SS, Torff HJ, Meyer H, Keil W, Kiltz HH. Структурные адаптации изоферментов лактатдегидрогеназы. Proc Natl Acad Sci USA. 1977 Jul; 74(7):2677-81.

15. Адева-Андани М., Лопес-Охен М., Функаста-Кальдерон Р., Аменейрос-Родригес Э., Донапетри-Гарсия С., Вила-Альтесор М., Родригес-Сейяс Дж. Всесторонний обзор метаболизма лактата в здоровье человека. Митохондрия. 2014 июль; 17:76-100.

16. Овергаард М., Расмуссен П., Бом А.М., Зайферт Т., Брассард П., Заар М., Хоманн П., Эванс К.А., Нильсен Х.Б., Сечер Н.Х. Гипоксия и физические нагрузки провоцируют как высвобождение лактата, так и окисление лактата мозгом человека. FASEB J. 2012 июль; 26 (7): 3012-20.

17. Либерти М.В., Локасале Дж.В. Эффект Варбурга: как он влияет на раковые клетки? Тенденции биохимических наук. 2016 март; 41(3):211-218.

18. Аль Баваб А.К., Зихлиф М., Джаррар Ю., Шараб А. Непрерывная гипоксия и метаболизм глюкозы: влияние на экспрессию генов в клеточной линии рака молочной железы MCF7. Endocr Metab Цели для лечения иммунных расстройств. 2021;21(3):511-519.

19. Ши Ю, Пинто Б.М. Ингибиторы лактатдегидрогеназы а человека: исследование молекулярной динамики. ПЛОС Один. 2014;9(1):e86365.

20. Сприет Л.Л., Хоулетт Р.А., Хайгенхаузер Г.Дж. Ферментативный подход к производству лактата в скелетных мышцах человека во время физических упражнений. Медицинские спортивные упражнения. 2000 Апрель; 32 (4): 756-63.

21. Валвона С.Дж., Филлмор Х.Л., Нанн П.Б., Пилкингтон Г.Дж. Регуляция и функция лактатдегидрогеназы А: терапевтический потенциал при опухоли головного мозга. Мозговой патол. 2016 янв; 26(1):3-17.

22. Tokinoya K, Ishikura K, Yoshida Y, Ra SG, Sugawara T, Aoyagi A, Nabekura Y, Takekoshi K, Ohmori H. Изофермент ЛДГ 5 является показателем ранней болезненности мышц во время длительного бега. J Sports Med Phys Fitness. 2020 июль; 60 (7): 1020-1026.

23. eng Y, Xiong Y, Qiao T, Li X, Jia L, Nan Y. Лактатдегидрогеназа А: ключевой игрок в канцерогенезе и потенциальная цель в терапии рака. Рак Мед. 2018 дек;7(12):6124-6136.

