



БИОХИМИЯ КРОВИ

ФУНКЦИИ КРОВИ

1.Интегрирующая

2. Транспортная:

- дыхательная функция
- трофическая функция
- выделительная функция

3. Регуляторная:

- доставка сигнальных молекул
- терморегуляторная функция

4.Защитная:

- клеточный и гуморальный иммунитет
- способность крови свёртываться с образованием тромба
- поддержание кислотно-щелочного и водного баланса организма.

Химический состав крови



Функции гемоглобина

- Перенос кислорода
- Перенос углекислого газа
- Поддержание постоянства pH крови (буферное действие)

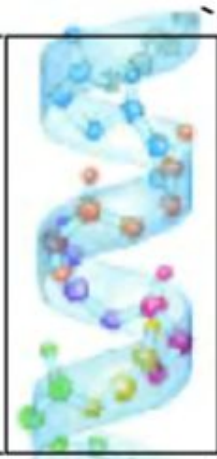
Структура гемоглобина

Первичная

Lys
Lys
Gly
Gly
Leu
Val
Ala
His

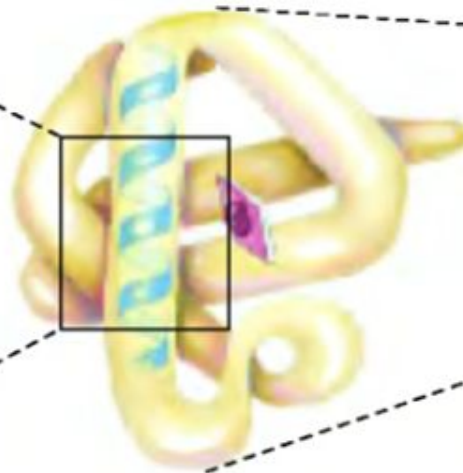
остатки
аминокислот

Вторичная



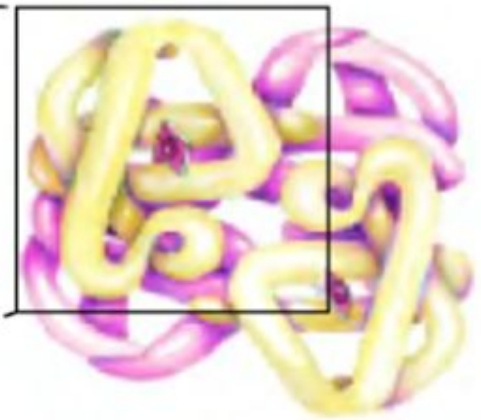
α -спираль

Третичная



3-D глобула

Четвертичная



Глобулярный
тетрамер

Гемоглобин – тетрамерный белок

Гемоглобин А состоит из 4 протомеров (2 альфа и 2 бета).



Генетические варианты гемоглобина человека

В геноме человека закодировано 6 полипептидных цепей (α , β , γ , δ , ϵ , ξ).

Из этих цепей создаются следующие тетрамеры:

$HbA = \alpha_2 \beta_2$ (90-95%),

$HbA_2 = \alpha_2 \delta_2$ (3-4%),

$HbF = \alpha_2 \gamma_2$ (2-3%),

Минорные варианты:

$\alpha_2 \epsilon_2$

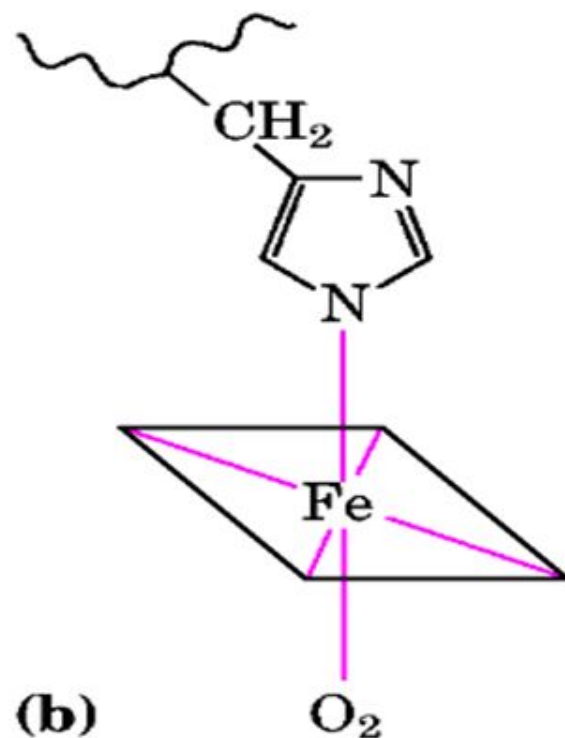
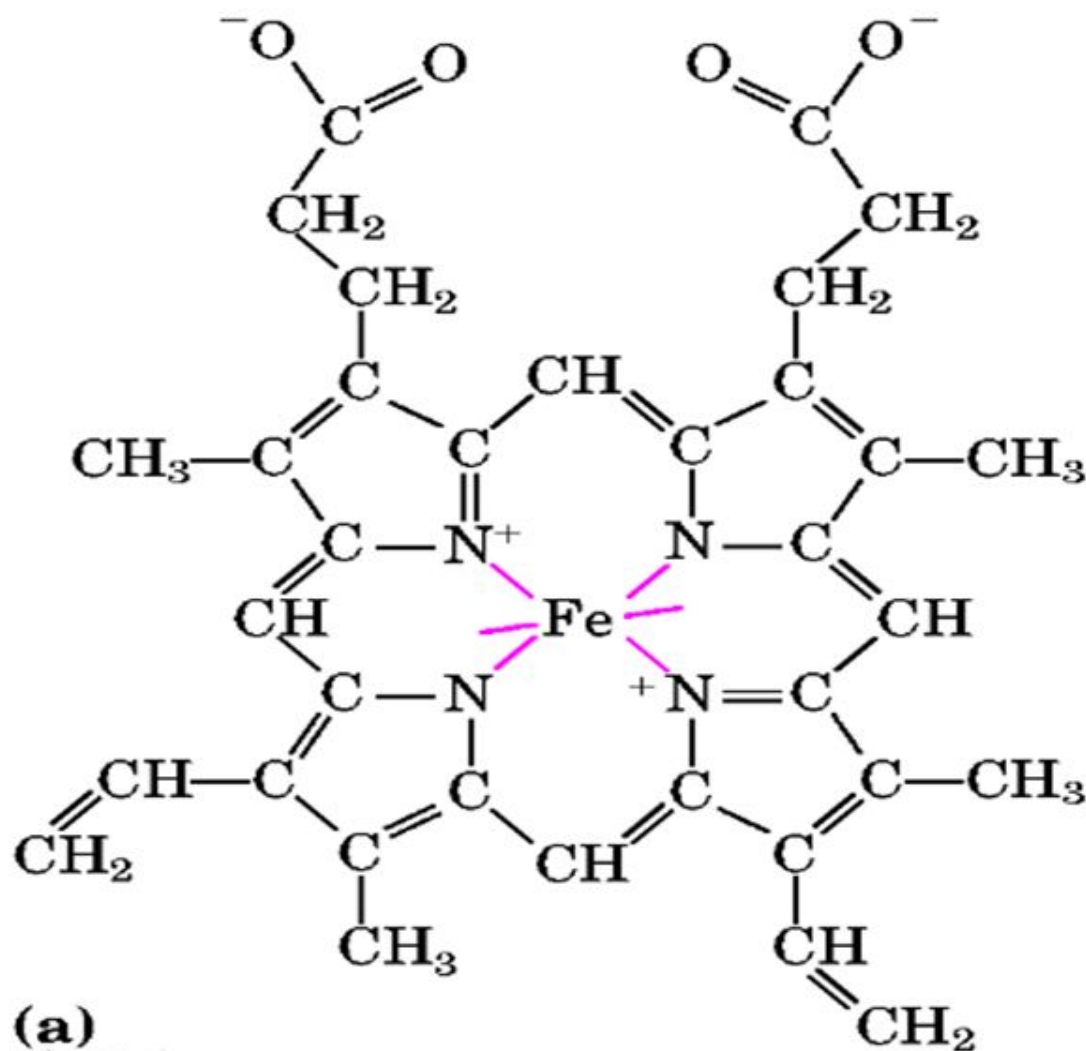
$\alpha_2 \xi_2$

$\epsilon_2 \xi_2$

ϵ_4 и др.

Гемоглобин – сложный белок.

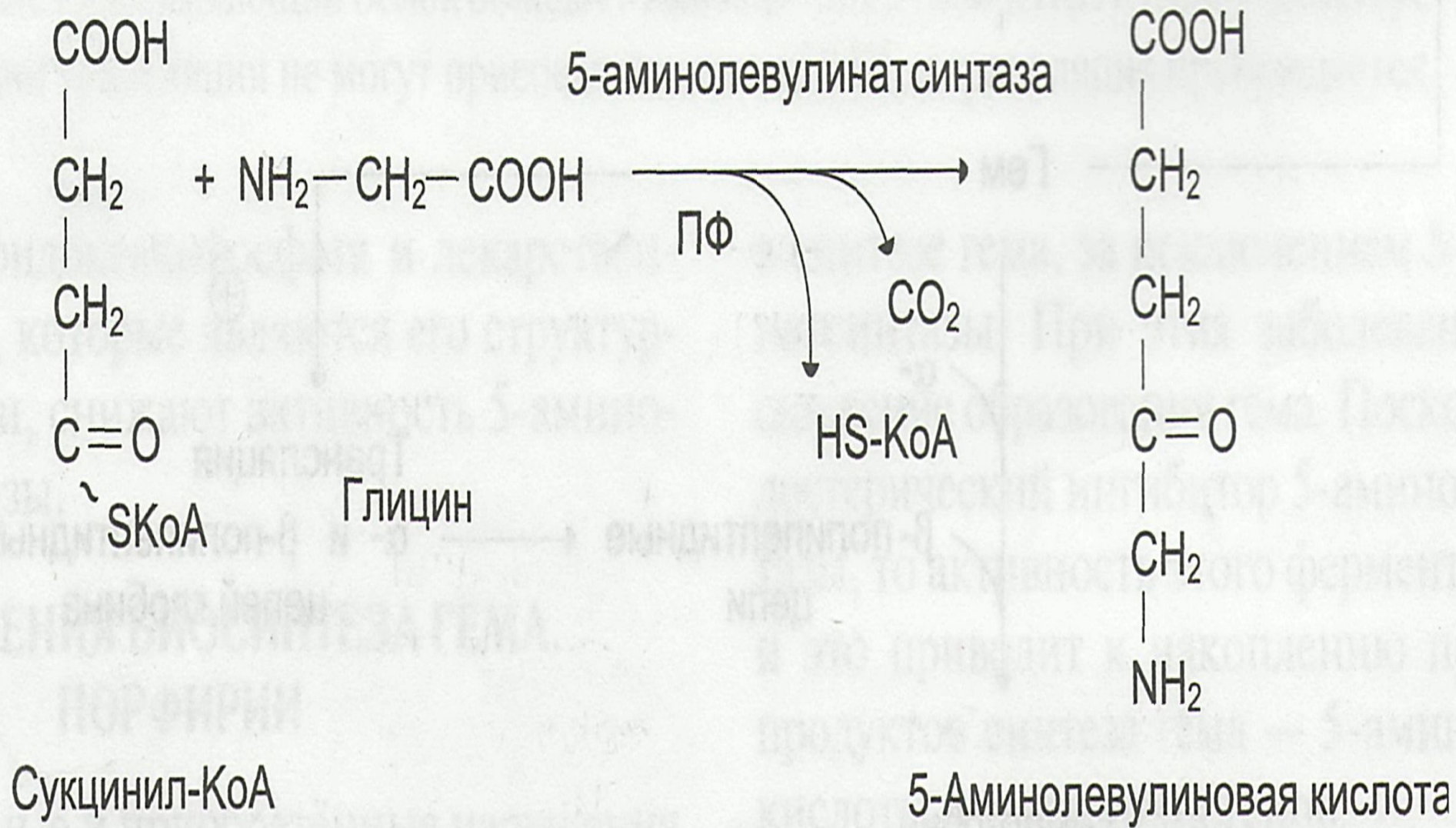
Структура гема.

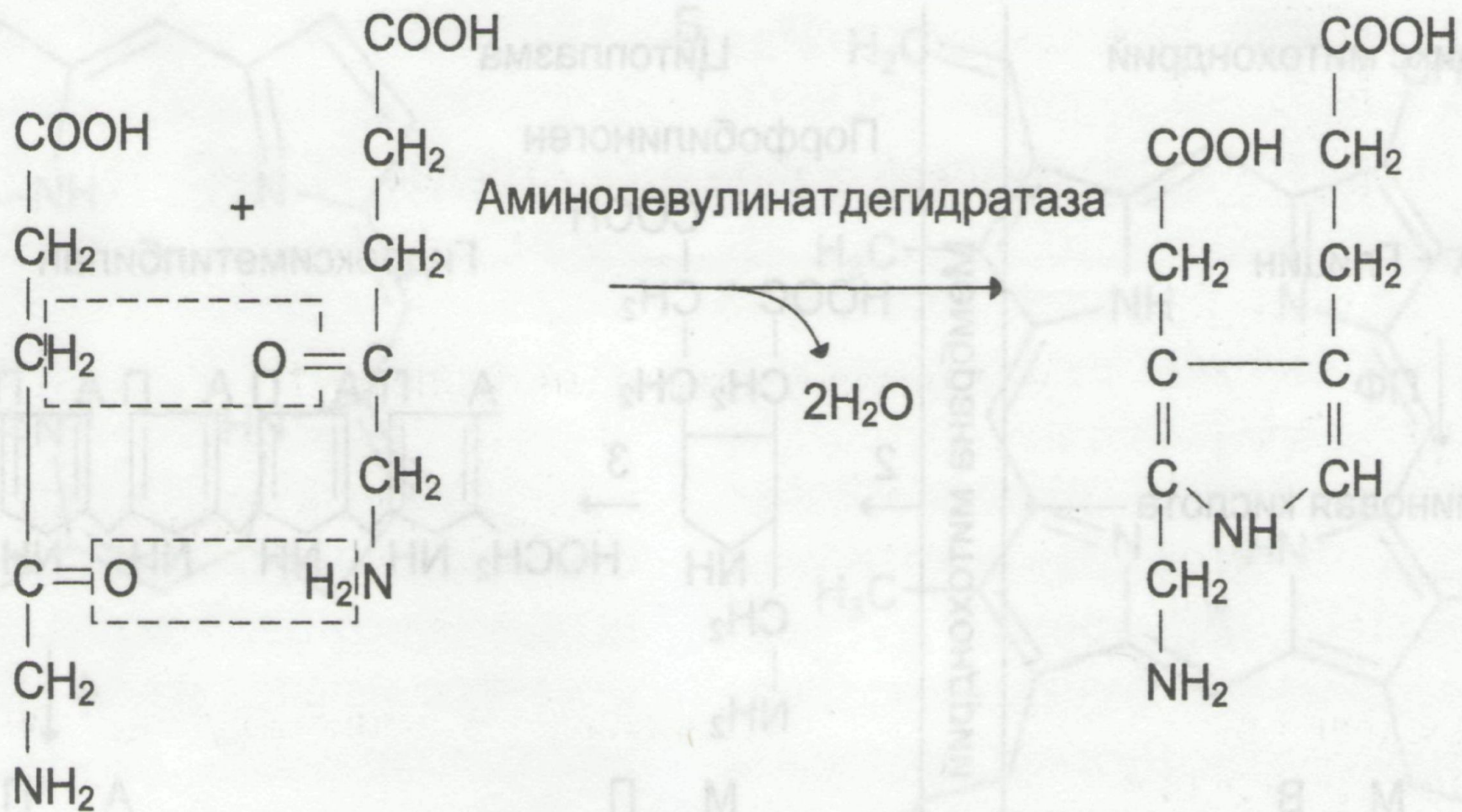


Синтез гемоглобина

Происходит каждый раз *de novo*.
Основной частью синтеза является
гемовая структура.

На образование гемовой структуры
используется сукцинил-КоА и глицин,
с промежуточным образованием
аминолевулиновой кислоты, 2
молекулы которой используются на
построение порфобилиногена.

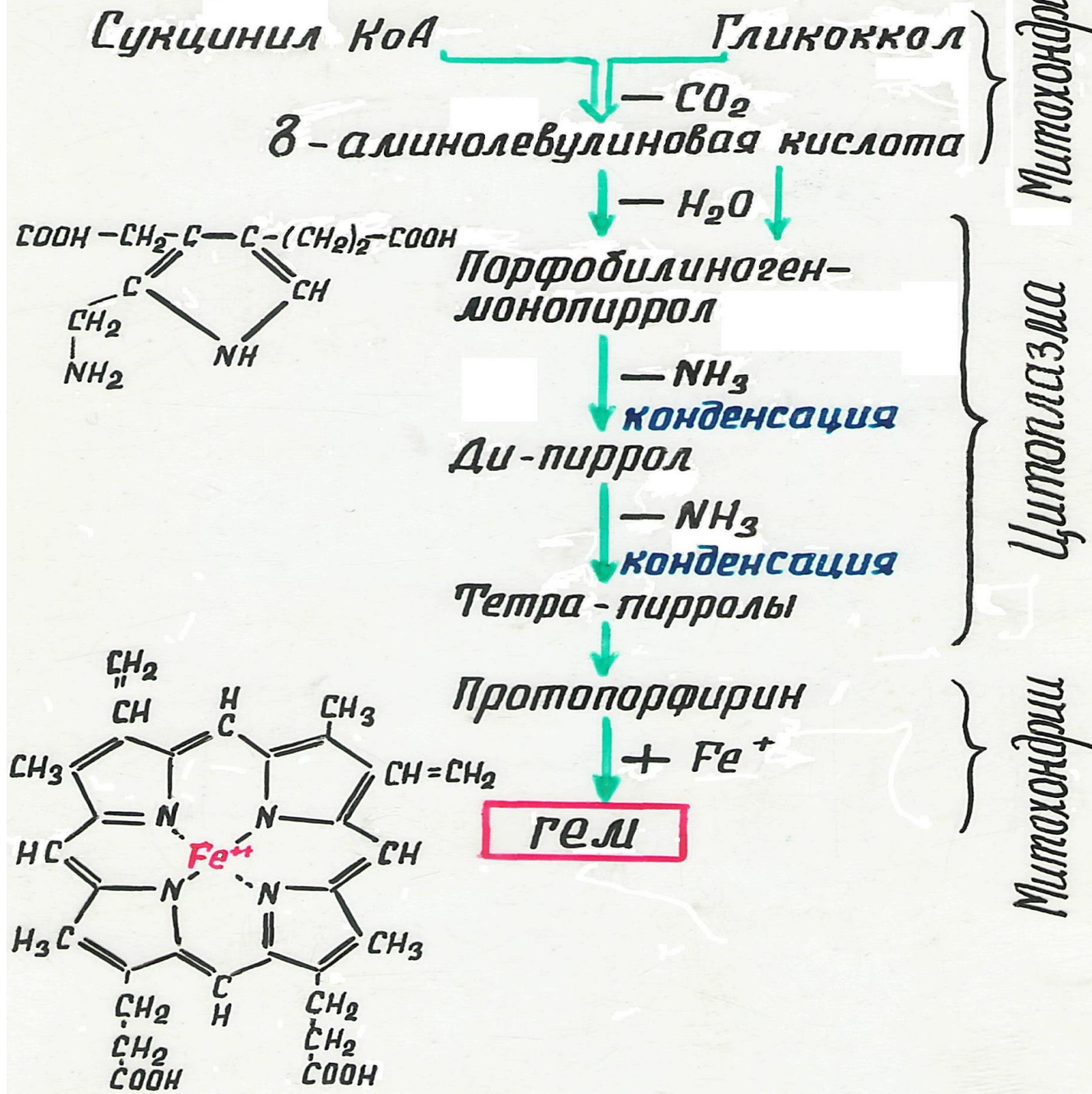




Две молекулы
аминолевулиновой кислоты

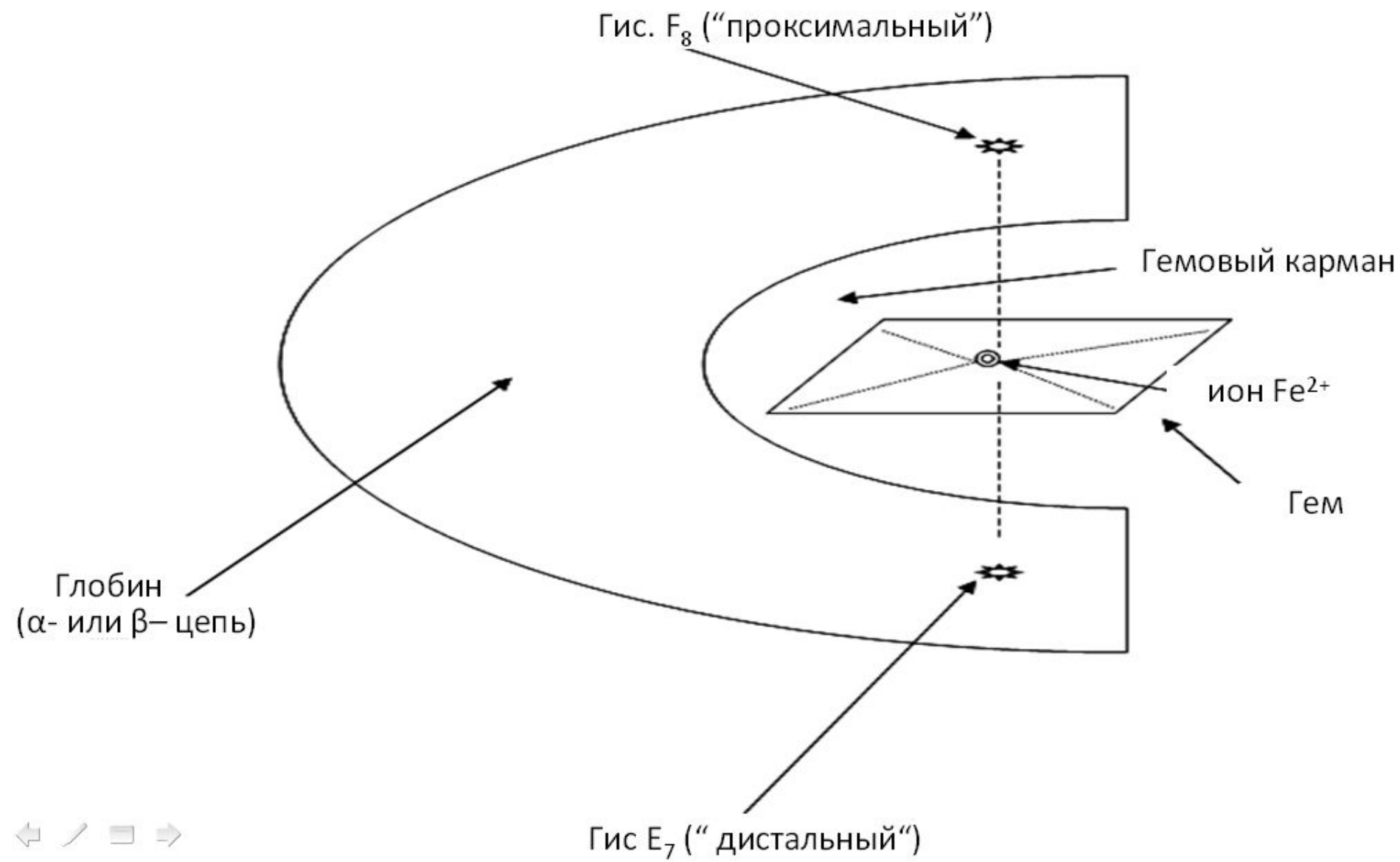
Порфобилиноген

Синтез гемовой структуры

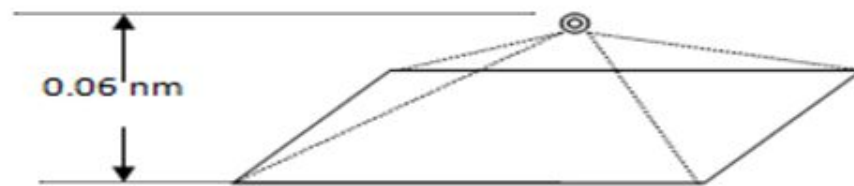


Структура гемоглобина.

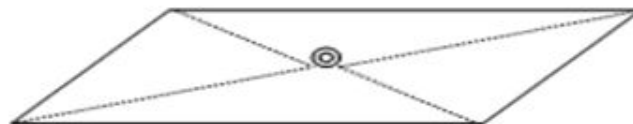
Гемовый карман



Т и R состояния гемоглобина

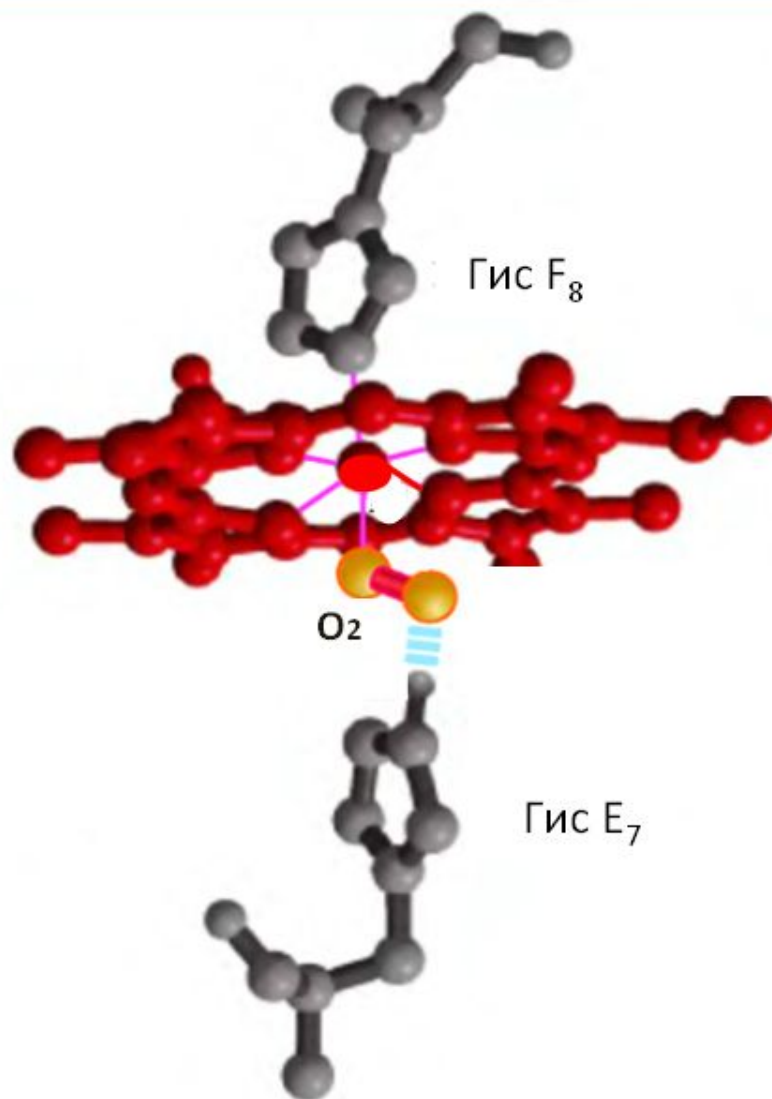


Деоксигенированный гемоглобин (Т-состояние)

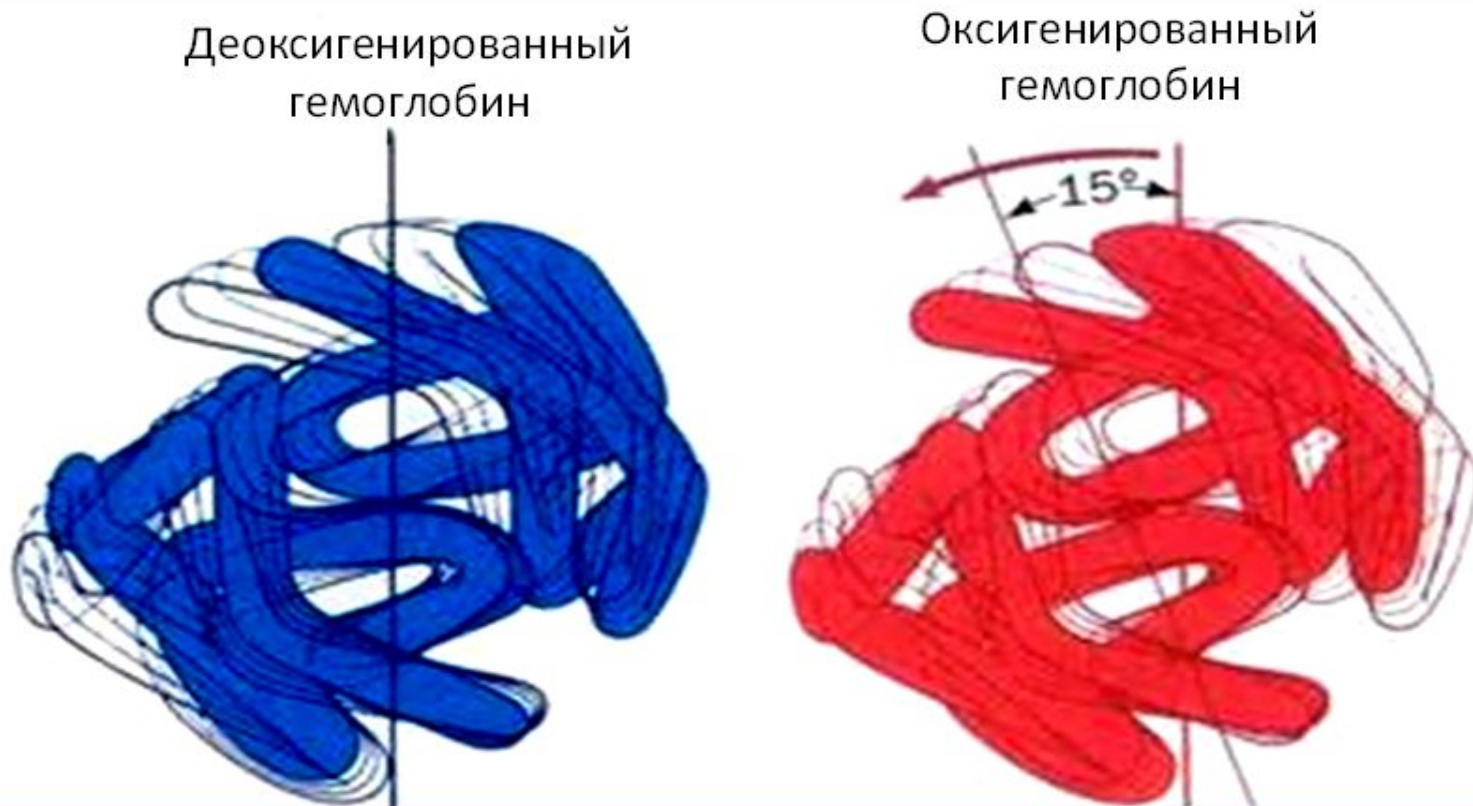


Оксигенированное состояние (R-состояние)

Т и R состояния гемоглобина

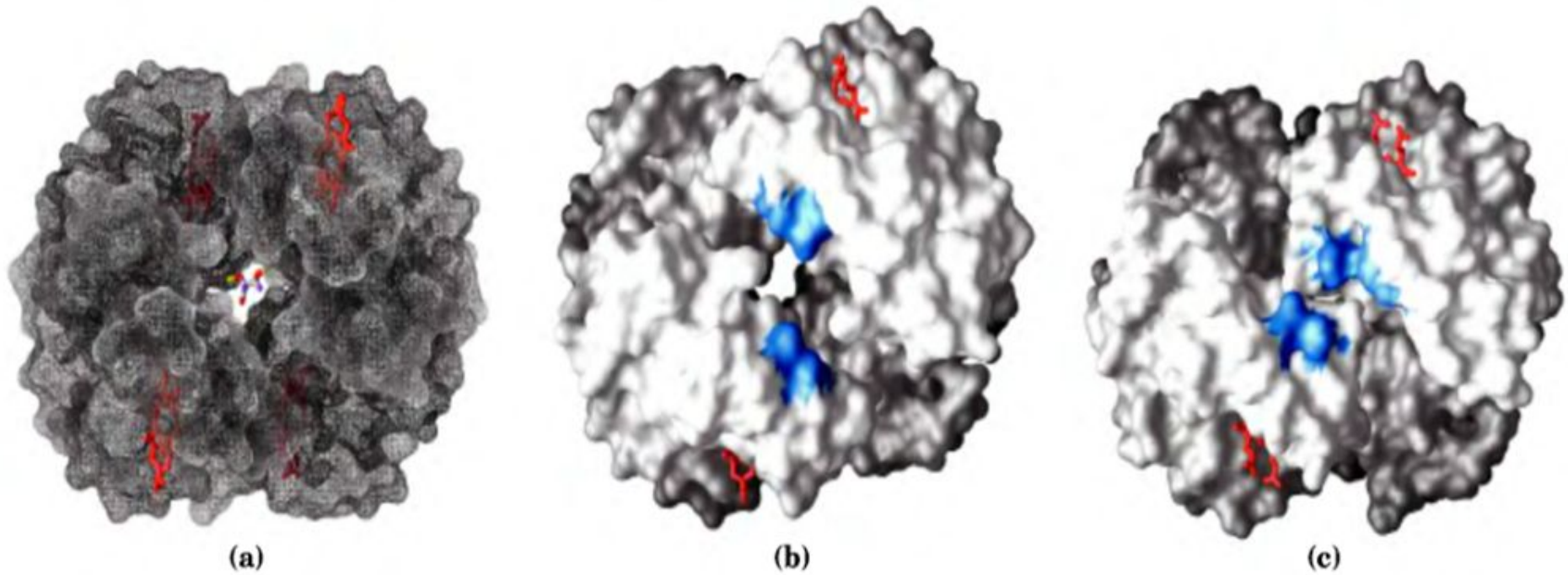


Конформационные изменения молекулы гемоглобина при оксигенации

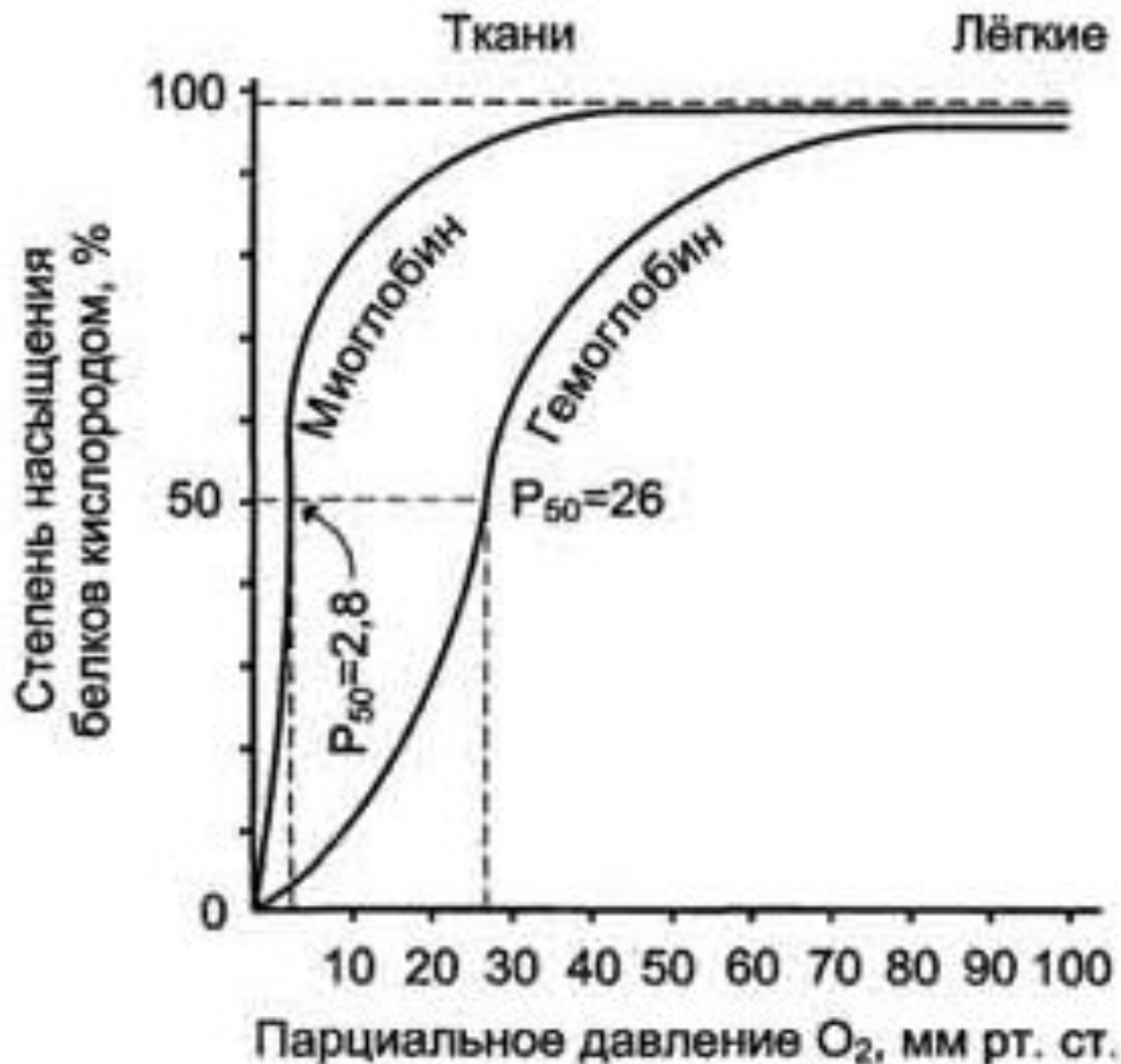


При переходе от дезокси- (Т-состояния) к окси- (R-состоянию), альфа₁бета₂ димер поворачивается относительно другого димера на угол 15 градусов.

Конформационные изменения молекулы гемоглобина при оксигенации



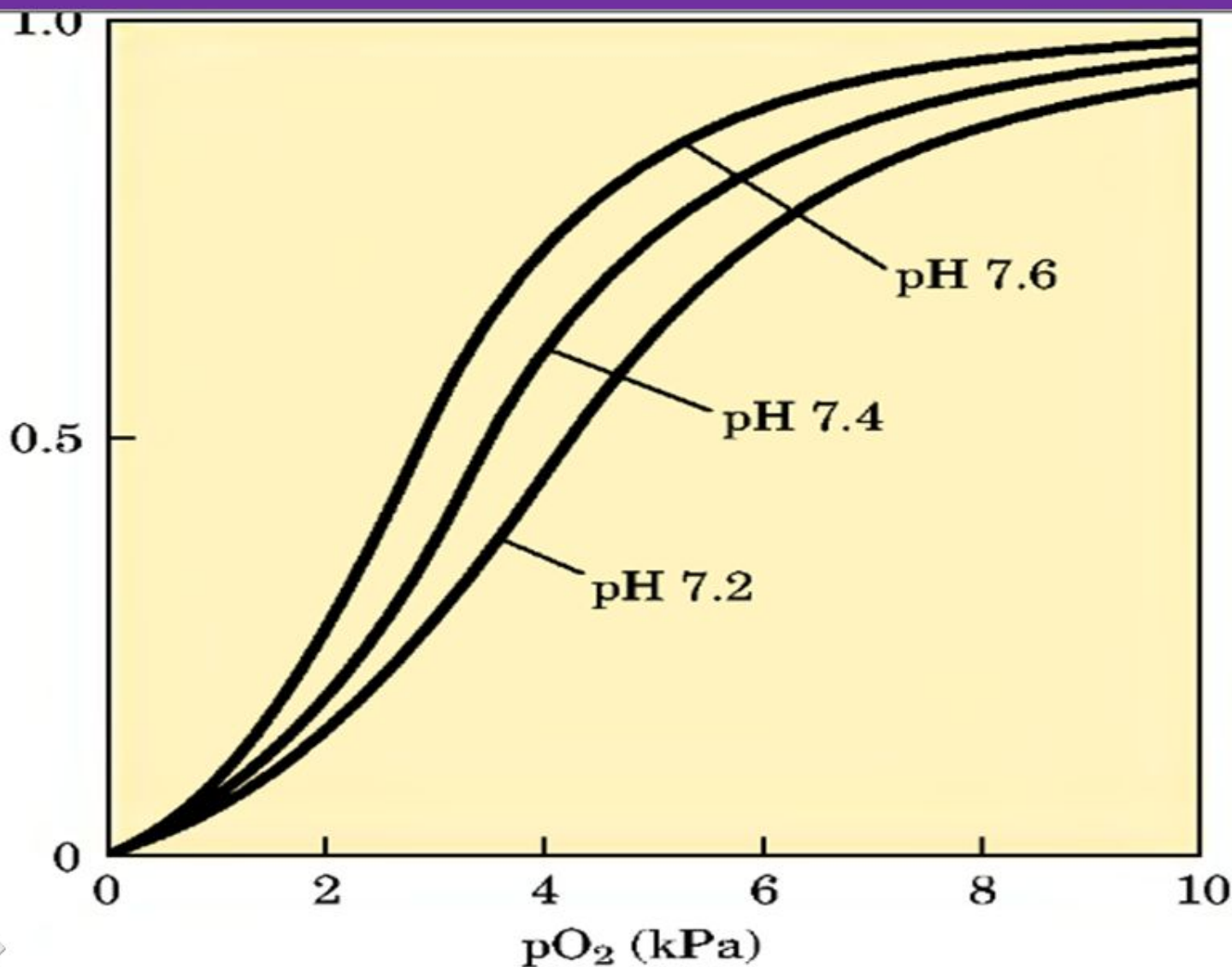
Кривые насыщения O_2 для миоглобина и гемоглобина



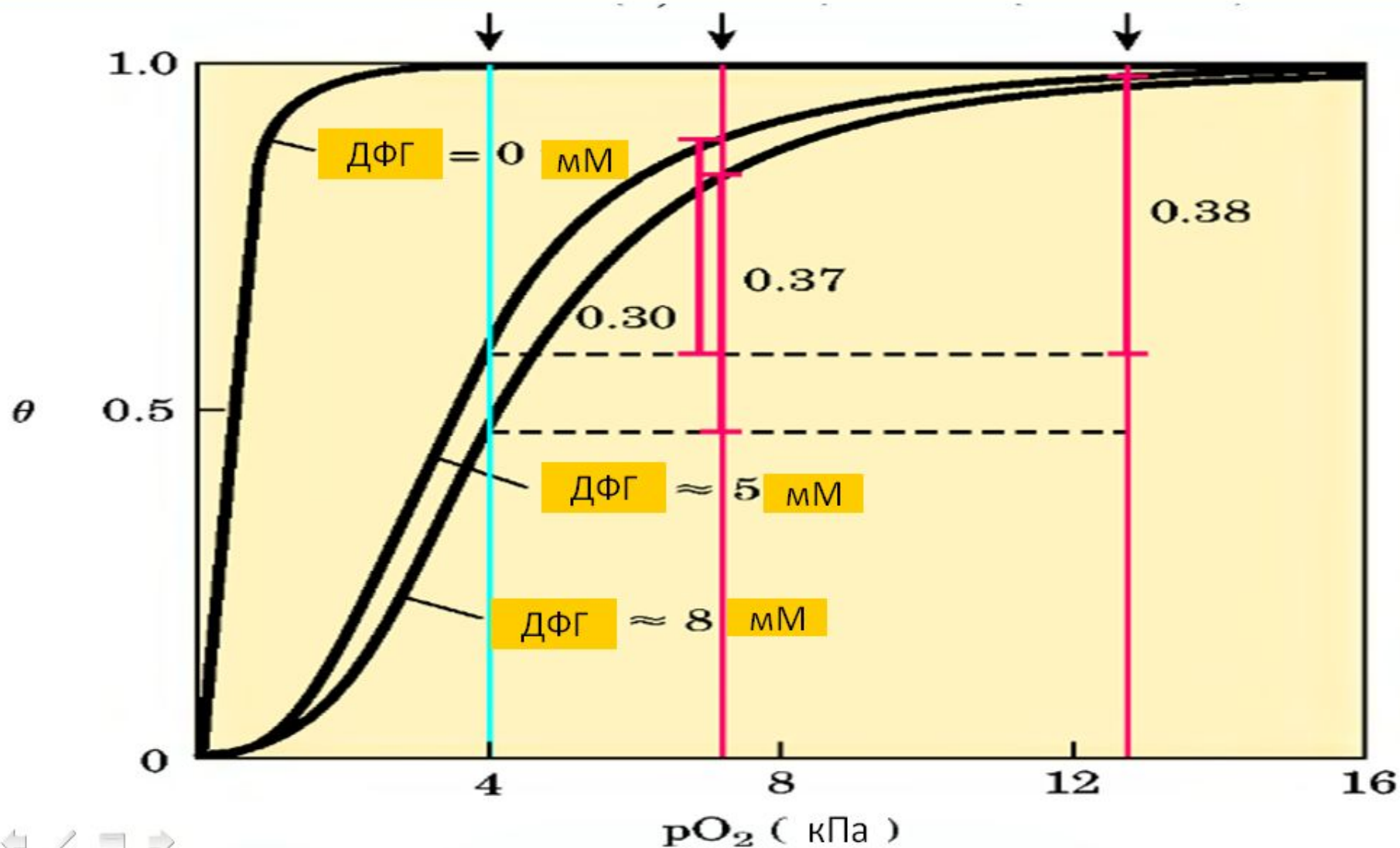
Факторы, влияющие на сродство гемоглобина к кислороду

- 1. Кислотность среды**
- 2. Парциальное давление углекислого газа**
- 3. Концентрация **2,3**- дифосфоглицерата**
- 4. Температура**

Кинетика насыщения гемоглобина кислородом при различных значениях pH



Кинетика связывания кислорода гемоглобином. Влияние 2,3 дифосфоглицерата.



Транспорт углекислого газа осуществляется:

- 1. В растворенном виде в плазме крови-7%**
- 2. В виде карбгемоглобина-13%**
- 3. В составе бикарбоната (HCO_3^-)- 80%**

Перенос углекислого газа

Карбгемоглобин - ионный комплекс между NH_3^+ протонированной аминогруппой на N-конце полипептидной цепи α - или β -протомера гемоглобина и HCO_3^- , (анион бикарбоната из CO_2) образуется за счет электростатического притяжения.

Так может переноситься около 13% всего CO_2 , удаляемого из организма.



Перенос углекислого газа

гемоглобин является посредником при транспорте CO_2 в составе бикарбонатов эритроцитов и плазмы. Таким путем удаляется порядка 80% от общего объема CO_2 . $\text{HHb} < \text{H}_2\text{CO}_3 < \text{HHbO}_2$

В периферических капиллярах:



В легких:

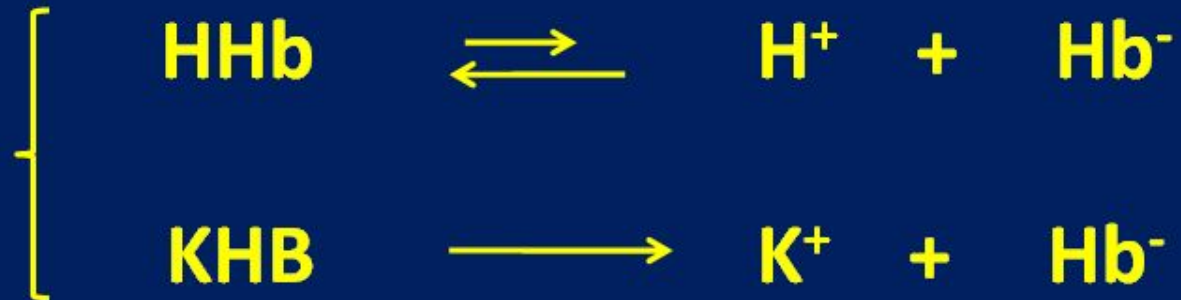


Буферные системы крови

- 1. Гемоглобиновый буфер- 75% от всей буферной емкости крови.**
- 2. Бикарбонатная буферная система- 10% всей буферной емкости крови.**
 H_2CO_3 - донор протона/ HCO_3 -акцептор протона
- 3. Фосфатная буферная система 1% всей буферной емкости крови.**
 NaH_2PO_4 - донор протона/ Na_2HPO_4 -акцептор протона,
- 4. Белковая буферная система имеет меньшее значение, но эффективна в области физиологических значений $\text{pH}=7,2-7,4$.**
Белки образуют буферную систему благодаря наличию кислотно-основных групп в молекуле белков.

Регуляция кислотно-щелочного состояния организма (регуляция pH)

- Гемоглобин – самый мощный буфер крови:



75% общей буферной ёмкости крови принадлежит гемоглобиновому буферу

- Гемоглобин принимает участие в удалении CO_2 , который является потенциальной кислотой

Негенетические (посттрансляционные) варианты гемоглобина взрослых людей

- 1. Гликозилированный гемоглобин** **Ковалентный комплекс гемоглобина А с глюкозой. Его концентрация возрастает при сахарном диабете**
- 2. Комплекс гемоглобина А с глутатионом (HbAz),**
- 3. Метгемоглобин** **Гемоглобин с измененной степенью окисления железа (Fe^{3+}). Образуется под действием сильных окислителей (нитратов, нитритов, H_2O_2 , и др.)**
- 4. Карбоксигемоглобин** **Это комплекс гемоглобина А с монооксидом углерода (Hb-CO)**

Молекулярные болезни, связанные с нарушением нормальной структуры гемоглобина (гемоглобинопатии)

- Болезни, обусловленные мутациями первичной структуры α - или β -цепи гемоглобина (напр. серповидноклеточная анемия),
- Патологические состояния, связанные с изменением степени окисления железа ($\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$): врожденные метгемоглобинопатии, обусловленные мутациями гена метгемоглобинредуктазы,
- Приобретенные метгемоглобинопатии, вызванные действием сильных окислителей (отравления сильными окислителями типа нитритов, лидокаина, производных бензола, бертолетовой соли и т.д.),
- Болезни связанные с нарушениями синтеза полипептидных цепей гемоглобина (талассемии):
 - α -талассемия,
 - β -талассемия,
- синдромы, связанные с нарушениями ферментов синтеза гема (порфирии):
 - врожденные (энзимопатии ферментов синтеза гема),
 - приобретенные (ингибирующее действие токсинов и побочное действие некоторых лекарств на ферменты синтеза гема).

Основные белки плазмы крови, их функции и изменения при патологических состояниях

БЕЛОК	ФУНКЦИЯ	Патологические состояния, связанные с изменениями концентрации данного белка	
		Сниженный уровень	Повышенный уровень
А Л Б У М И Н Ы (55-50%)			
Преальбумин	Связывание и транспорт тироксина и ретинола		
Альбумин	Онкотическое давление, связывание и транспорт жирных кислот, альдостерона, Ca^{2+} , ряда лекарств	Нефрозы, нефриты, цирроз печени, голодание, отеки, анальбуминемия	Дегидратация

Основные белки плазмы крови, их функции и изменения при патологических состояниях

Г Л О Б У Л И Н Ы (40-45%)

α -1-глобулины

α -1-глобулин
(орозомукоид)

Иммуно-
модулятор

Воспаление,
травма,
ревматоидный
артрит, опухоли

Ретинол-
связывающий
белок

Транспорт ретинола

Антитрипсин

Ингибитор
протеолитических
ферментов

Воспаление,
инфекции

Основные белки плазмы крови, их функции и изменения при патологических состояниях

Тироксин-связывающий белок	Связывает и транспортирует тироксин		
α_1 -фетопротеин	Избирательное связывание жирных кислот в плаценте и перенос их из крови матери в кровь и клетки эмбриона		Острый гепатит, цирроз печени, беременность
Транскортин	Связывает и транспортирует кортизол и кортикостерон		

Основные белки плазмы крови, их функции и изменения при патологических состояниях

α_2 глобулины			
Церулоплазмин	Транспорт меди и регуляция ферроксидазной и полиамин-оксидазной активности	Болезнь Вильсона	
Гаптоглобин	Связывает гемоглобин и предупреждает его потерю с мочой		Воспаление, инфекции, ревматизм, рак
α_2 -макроглобулин	Ингибитор эндопептидаз		У детей его содержание выше в 2,5 раза

Основные белки плазмы крови, их функции и изменения при патологических состояниях

β-глобулины			
Трансферрин	Связывает и транспортирует железо	Острые и хронические инфекции, болезни печени	Беременность и хроническая недостаточность железа
Гемопексин	Связывание и устранение гема	Гемолитические болезни	Инъекции порфиригенных лекарственных препаратов
С-реактивный белок	Иммуномодулятор, модулятор воспаления		Острые инфекции

Основные белки плазмы крови, их функции и изменения при патологических состояниях

γ-глобулины	Антитела	Иммунодефицитные состояния	Многие инфекционные заболевания
--------------------	-----------------	-----------------------------------	--

Нарушения нормального белкового состава плазмы крови

- Гипопротеинемия,
- Гиперпротеинемия,
- Диспротеинемия,
- Дефекты отдельных белков (напр.
 - анальбуминемия,
 - агаммаглобулинемия),
- Парапротеинемия (напр. появление белков Бенс-Джонса).

ФЕРМЕНТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ



СЕКРЕТОРНЫЕ

ЭКСКРЕТОРНЫЕ

ИНДИКАТОРНЫЕ

синтезируются в
печени, в норме
выделяются в
плазму крови
(ферменты
свертывания
крови,
холинэстераза)

синтезируются в
печени, в норме
выделяются с желчью
(щелочная фосфатаза,
лейцинаминопептидаза)

тканевые ферменты, в норме
активность в плазме мала
(креатинкиназа, АсАт, АлАт, ЛДГ)