

**ЛЕКЦИЯ**  
**«Биохимия эритроцита.**  
**Структура гемоглобина.**  
**Синтез гема»**

# ЭРИТРОЦИТЫ

*Эритроциты* (erythrocytus) это форменные элементы крови.

## Функция эритроцитов:

1. Основные функции эритроцитов - регуляция в крови КОС,
2. Транспорт по организму  $O_2$  и  $CO_2$ .

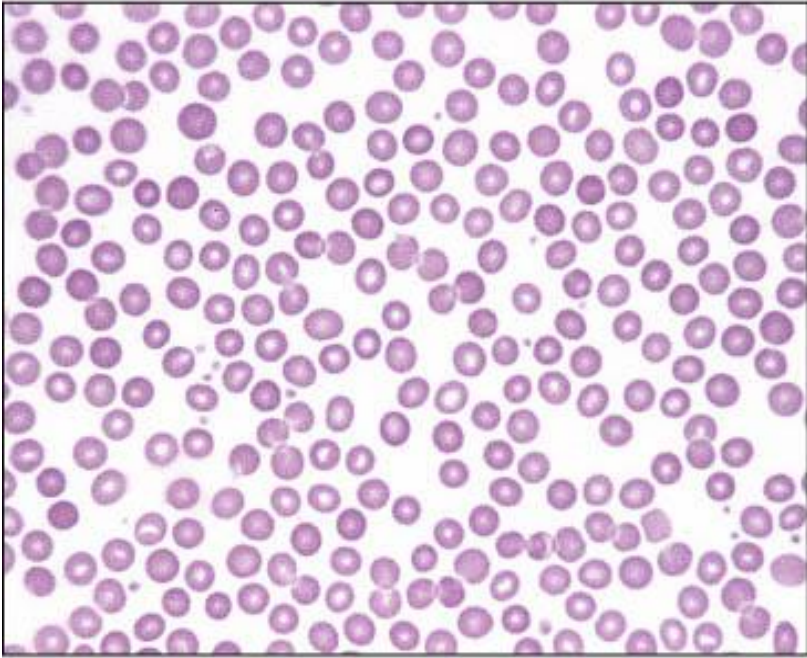
*Эти функции реализуются с участием гемоглобина.*

3. Эритроциты на своей клеточной мембране адсорбируют и транспортируют аминокислоты, антитела, токсины и ряд лекарственных веществ.

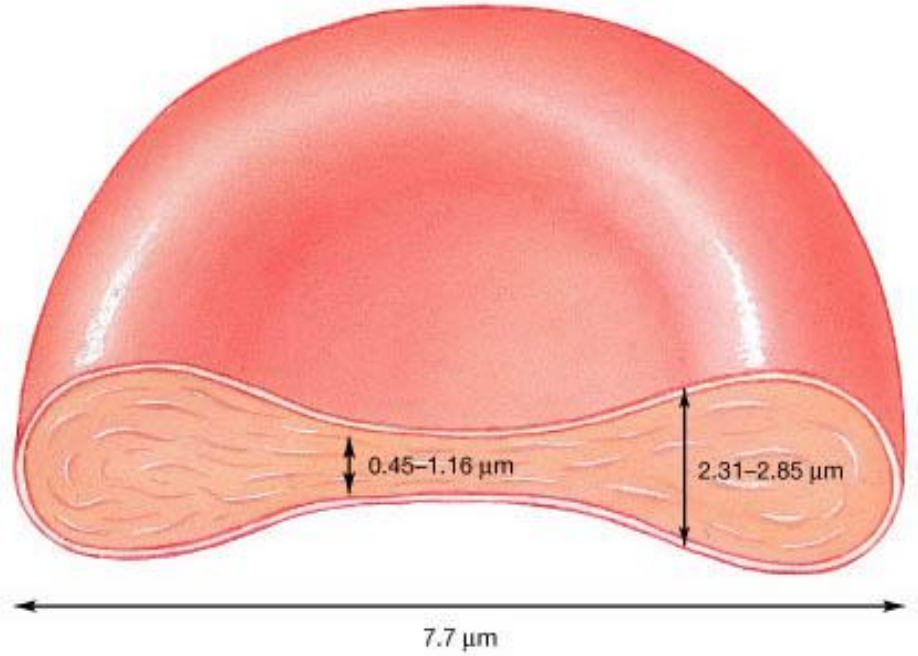
# Строение и химический состав эритроцитов

Эритроциты в токе крови обычно (80%) имеют форму двояковогнутых дисков и называются *дискоцитами*.

- Это создаёт наибольшую площадь поверхности по отношению к объёму, что обеспечивает максимальный газообмен, а также обеспечивает большую пластичность при прохождении эритроцитами мелких капилляров.
- Диаметр Эр у человека колеблется от 7,1 до 7,9 мкм, толщина эритроцитов в краевой зоне - 1,9 - 2,5 мкм, в центре - 1 мкм.
- 75% всех эритроцитов - *нормоциты*;
- большие размеры (свыше 8,0 мкм) - 12,5 % - *макроциты*.
- может быть 6 мкм и меньше - *микроциты*.



(a) Blood smear



(d) Sectional view of RBC

# Плазмолемма эритроцитов

- Плазмолемма эритроцитов имеет толщину около 20 нм.
- Она состоит из примерно равного количества липидов и белков, а также небольшого количества углеводов.

# *Липиды*

*Бислой плазмолеммы образован:*

- глицерофосфолипидами,
- сфингофосфолипидами,
- гликолипидами,
- холестеринном.

**Внешний слой** содержит гликолипиды (около 5% от общего количества липидов) и много холина (фосфатидилхолин, сфингомиелин)

**Внутренний** - много фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина.

# Белки

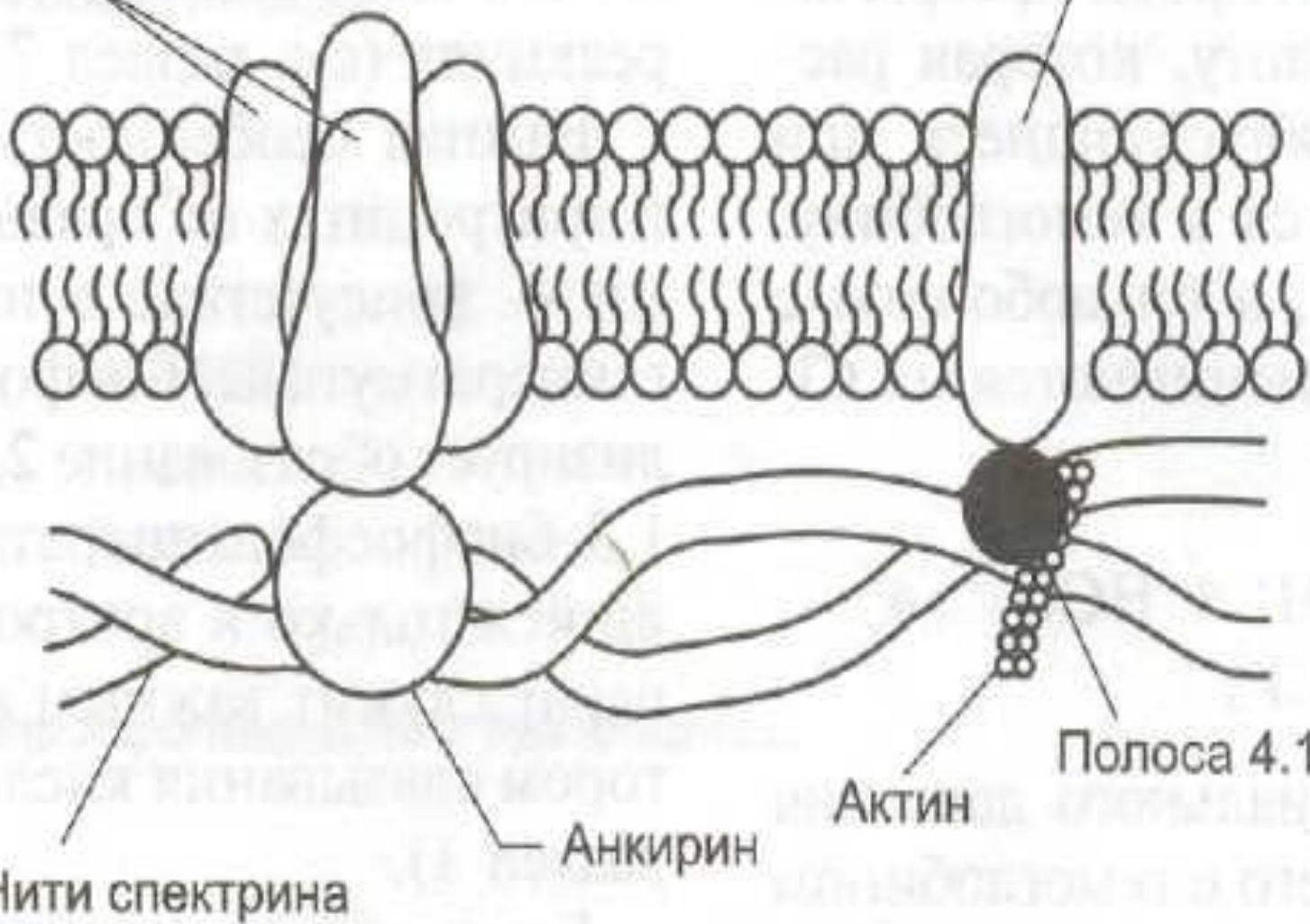
В плазмолемме эритроцита идентифицировано 15 главных белков.

Более 60% всех мембранных белков приходится на *спектрин*, *гликофорин* (есть только в мембране эритроцитов) и *белок полосы 3*.

Б

Полоса 3

Гликофорин



Актин

Полоса 4.1

Нити спектрина

Анкирин



В

Узловой комплекс

Димер спектрина

Актин

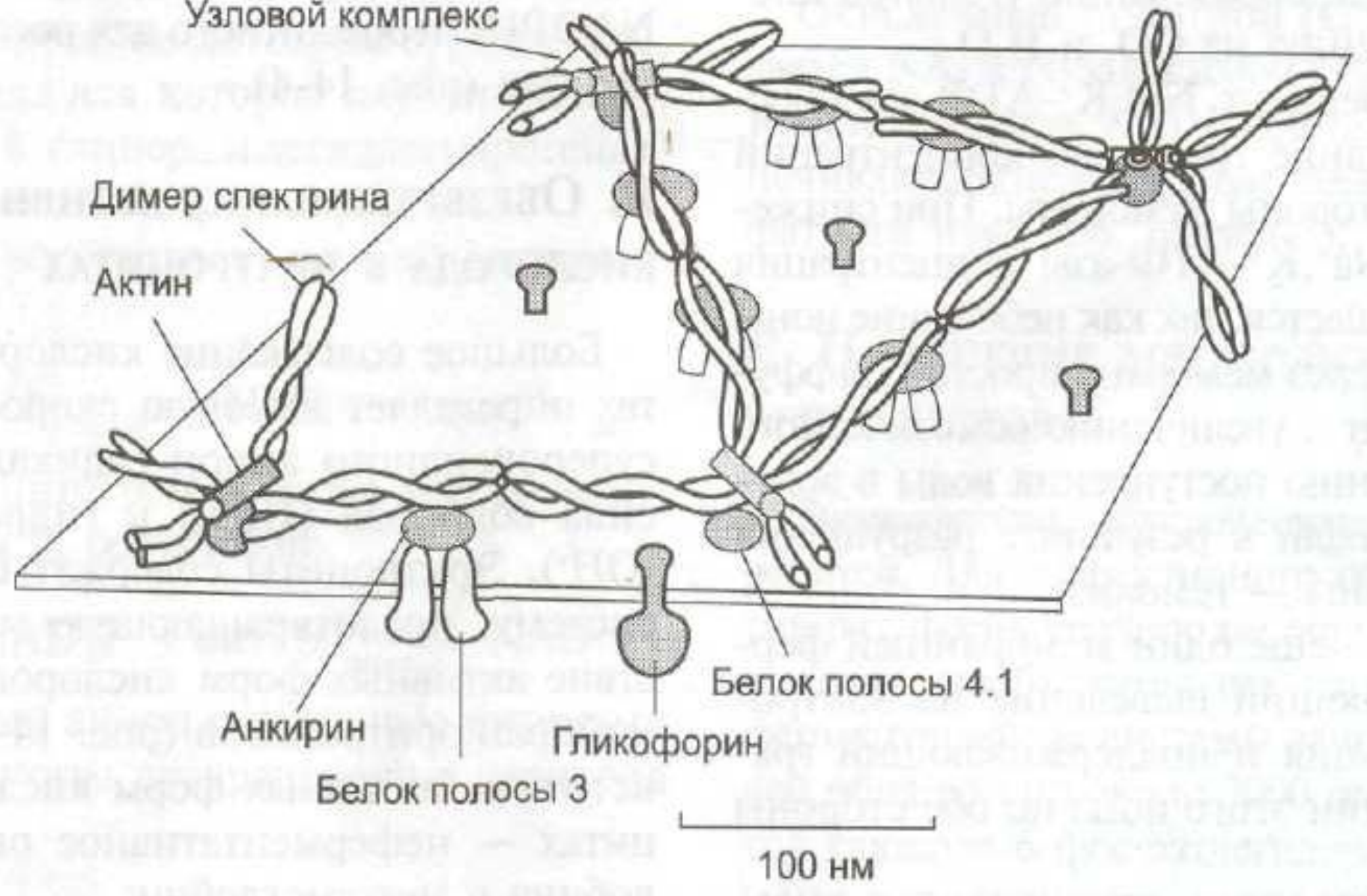
Анкирин

Белок полосы 3

Гликофорин

Белок полосы 4.1

100 нм



***Спектрин*** - основной белок цитоскелета эритроцитов, имеет вид фибриллы, состоящей из двух антипараллельно перекрученных друг с другом цепей  $\alpha$ -спектрина и  $\beta$ -спектрина.

***Белок полосы 3*** - трансмембранный гликопротеид, его полипептидная цепь много раз пересекает бислоем липидов.

- является компонентом цитоскелета и анионным каналом, который обеспечивает трансмембранный антипорт для ионов  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{Cl}^-$ .

*Гликофорин* - трансмембранный гликопротеин, который пронизывает плазмолемму в виде одиночной спирали.

- Гликофорины формируют цитоскелет и, через олигосахариды, выполняют рецепторные функции.

***Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФ-аза*** мембранный фермент, обеспечивает поддержание градиента концентраций Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> по обе стороны мембраны.

***Ca<sup>2+</sup>-АТФ-аза*** — мембранный фермент, осуществляющий выведение из эритроцитов ионов кальция и поддерживающий градиент концентрации этого иона по обе стороны мембраны.

## Углеводы

- Олигосахариды (сиаловая кислота и антигенные олигосахариды) гликолипидов и гликопротеидов, расположенные на наружной поверхности плазмолеммы, образуют *гликокаликс*.  
Олигосахариды гликофорина определяют антигенные свойства эритроцитов.  
Агглютиногены появляются на мембране на ранних стадиях развития эритроцита.
- На поверхности эритроцитов имеется также агглютиноген - резус-фактор (Rh-фактор). Он присутствует у 86% людей, у 14% отсутствует.

# Цитоплазма эритроцитов

содержится около 60% воды и 40% сухого остатка.

- 95% сухого остатка составляет гемоглобин
- 5% сухого остатка приходится на органические (глюкоза, промежуточные продукты ее катаболизма) и неорганические вещества.

*В цитоплазме эритроцитов присутствуют ферменты гликолиза, ПФЦ, АОЗ и метгемоглобинредуктазной системы, карбоангидраза.*

# Особенность белкового обмена в эритроцитах:

1. В зрелом эритроците белки не синтезируются, т.к. у него нет рибосом, ЭПР, аппарата Гольджи и ядра. Однако в цитоплазме синтезируется пептид глутатион.

Биосинтез глутатиона осуществляется в 2 стадии:

- 1 стадия катализируется  $\gamma$ -глутамилцистеинсинтетазой,
- 2 стадия – глутатионсинтетазой.

2. Катаболизм белков в эритроците неферментативный: разрушаются и инактивируются под действием неблагоприятных факторов (СРО, гликозилирования, взаимодействия с тяжелыми металлами и токсинами).



# Особенность обмена нуклеотидов в эритроцитах:

## В зрелом эритроците:

1. из ФРПФ (из рибозо-5ф) и аденина может синтезироваться АМФ.
2. АМФ с участием АТФ превращается в АДФ.
3. В реакциях субстратного фосфорилирования (гликолиз) АДФ превращается в АТФ.
4. В гликолизе  $\text{НАД}^+$  восстанавливается в  $\text{НАДН}_2$ , который используется для регенерации гемоглобина из метгемоглобина.
5. В ПФЦ  $\text{НАДФ}^+$  восстанавливается в  $\text{НАДФН}_2$ , который используется для функционирования антиоксидантной системы.

# Особенность липидного обмена в эритроцитах:

1. В зрелом Эр липиды не синтезируются, однако Эр может обмениваться липидами с липопротеинами крови.
2. Катаболизм липидов неферментативный, повреждение и разрушение липидов происходит в реакция ПОЛ.

# Особенность углеводного обмена в эритроцитах:

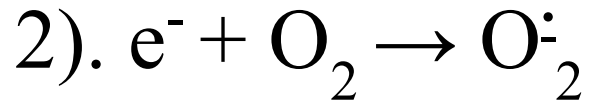
1. В зрелых Эр углеводы не синтезируются.
  2. Катаболизм углеводов происходит на 90% в анаэробном гликолизе и на 10% в ПФЦ, основной субстрат – глюкоза.
- В процессе гликолиза с участием *фосфоглицераткиназы* и *пируваткиназы* образуется АТФ, а с участием *3-ФГА дегидрогеназы* восстанавливается НАДН<sub>2</sub>. В окислительной стадии ПФЦ с участием *глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы* и *6-фосфоглюконат дегидрогеназы* восстанавливается НАДФН<sub>2</sub>.
  - Конечный продукт анаэробного гликолиза лактат выходит в плазму крови и направляется преимущественно в печень для глюконеогенеза.

# Энергетический обмен в эритроцитах:

1. Образующаяся в анаэробном гликолизе АТФ используется для работы АТФаз, для работы цитоскелета и синтеза некоторых веществ.
  - За 1 час все эритроциты крови потребляют 0,7г глюкозы.
2. Генетический дефект любого фермента гликолиза приводит к уменьшению образования АТФ, в результате падает активность *Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФ-азы*, повышается осмотическое давление и возникает осмотический шок.

# Обезвреживание активных форм кислорода в эритроцитах:

Источники АФК:



□ различные окислители - нитраты, сульфаниламиды и т.д.

Для сдерживания СРО в эритроците функционирует ферментативная антиоксидантная система. Для ее работы необходим *глутатион и НАДФН<sub>2</sub>*.

# Образование эритроцитов

- образуются из полипотентных стволовых клеток костного мозга. Стволовая клетка превращается в эритроцит за две недели.
- Размножение стимулирует ростовой фактор *интерлейкин-3* (цитокин).
- Дальнейшую пролиферацию и дифференцировку регулирует гормон *эритропоэтин*, который синтезируется в почках.
- На стадии *эритробласта* происходят интенсивный синтез гемоглобина, конденсация хроматина, уменьшение размера ядра и его удаление. Образующийся *ретикулоцит* ещё содержит глобиновую мРНК и активно синтезирует гемоглобин. Циркулирующие в крови ретикулоциты лишаются рибосом, ЭР, митохондрий и в течение двух суток превращаются в *эритроциты*.

# Количество эритроцитов

Организм взрослого человека содержит около  $25 \cdot 10^{12}$  эритроцитов.

## *Концентрация эритроцитов*

у мужчины составляет  $3,9 \cdot 10^{12}$  -  $5,5 \cdot 10^{12}$  /л,  
у женщины -  $3,7 \cdot 10^{12}$  -  $4,9 \cdot 10^{12}$ /л.

- Более высокое содержание эритроцитов у мужчин обусловлено стимулирующим эритропоэз влиянием андрогенов. Женские половые гормоны, наоборот тормозят эритропоэз.
- Увеличение числа эритроцитов называют *эритроцитозом* (эритремией), а уменьшение - *эритропенией* (анемией). Они бывают абсолютными и относительными.

***Абсолютный эритроцитоз*** (увеличение числа эритроцитов в организме) – при снижении барометрического давления (на высокогорье), у больных с хроническими заболеваниями лёгких и сердца вследствие гипоксии, которая стимулирует эритропэз.

***Относительный эритроцитоз*** (увеличение числа эритроцитов в единице объёма крови без увеличения их общего количества в организме) - наблюдается при сгущении крови (при обильном потении, ожогах, холере и дизентерии). Он возникает при тяжёлой мышечной работе вследствие выброса эритроцитов из кровяного депо.



***Абсолютная эритропения*** развивается вследствие пониженного образования, усиленного разрушения эритроцитов или после кровопотери.

***Относительная эритропения*** возникает при разжижении крови за счёт быстрого увеличения жидкости в кровотоке.

# Старение и гибель эритроцитов

## При старении в эритроцитах:

1. Уменьшается активность ферментов гликолиза и ПФЦ. Нарушается процесс образования АТФ, НАДН<sub>2</sub>, НАДФН<sub>2</sub>.
2. Снижение активности Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> АТФ-азы и увеличение проницаемости мембраны сопровождается выходом ионов калия в плазму и увеличением в эритроцитах содержания натрия.
3. Ухудшает отдачу O<sub>2</sub> тканям.
4. Увеличивается чувствительность к осмотическому давлению и механическим воздействиям.

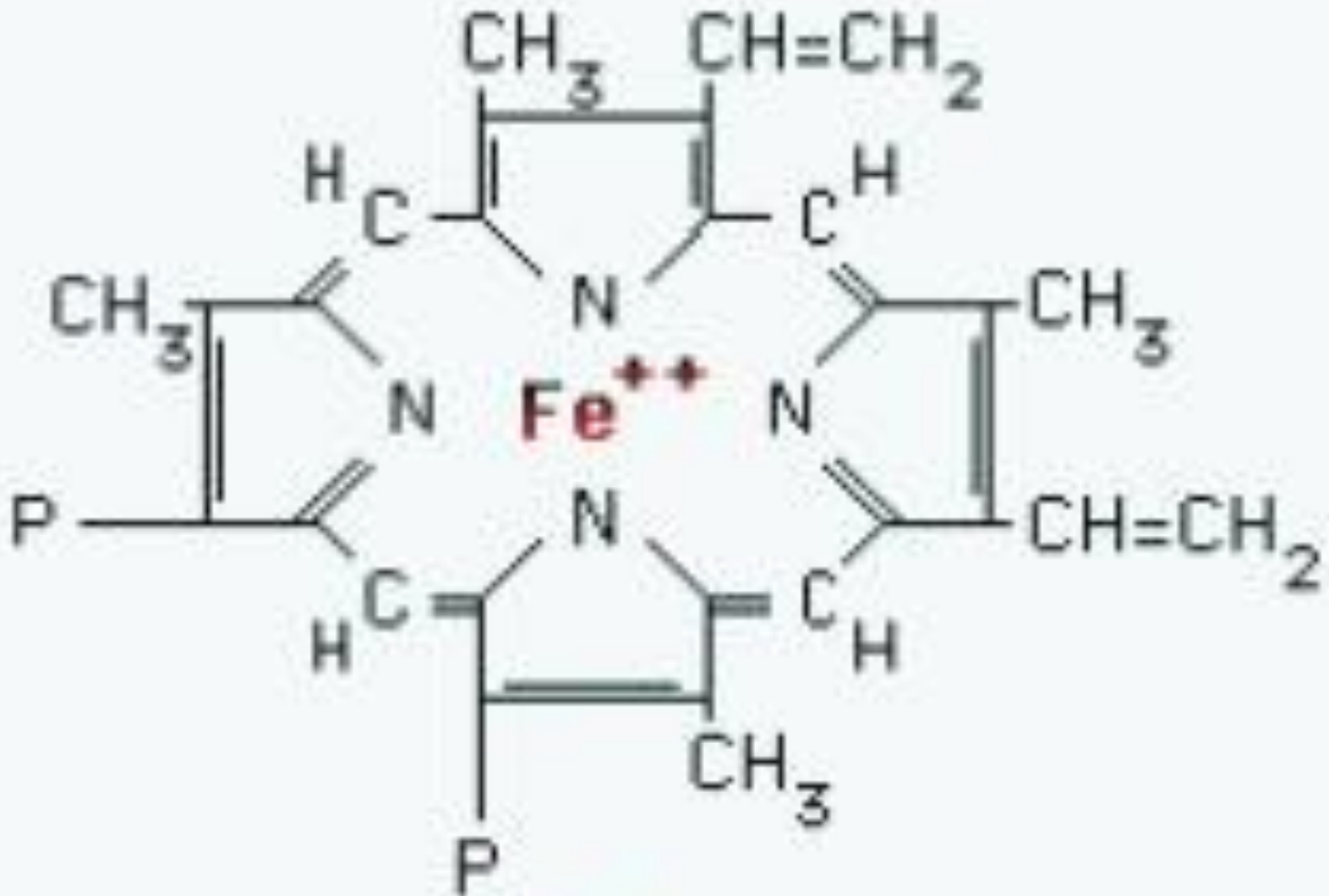
5. Снижение активности ферментов антиоксидантной системы способствует активации ПОЛ.
6. Снижение активности метгемоглобинредуктазной системы способствует накоплению в эритроцитах метгемоглобина и нарушению их газообменной функции.
7. При деградации белков в плазмолемме появляются рецепторы к аутоантителам
8. В гликокаликсе снижается содержание сиаловых кислот, определяющих отрицательный заряд оболочки. Отмечаются изменения цитоскелетного белка спектрина: преобразование дисковидной формы в сферическую.

- Эр циркулируют в крови около 120 дней и потом разрушаются макрофагами в печени, селезёнке и костном мозге.
- В сутки обновляется 1% эритроцитов, т.е. в течение одной секунды в кровотоке поступает около 2 млн эритроцитов.

# ГЕМ

- это порфирин, в центре которого находится  $\text{Fe}^{2+}$ .  $\text{Fe}^{2+}$  включается в молекулу порфирина с помощью 2 ковалентных и 2 координационных связей.
- В основе *порфиринов* находится *порфин*, который представляет собой конденсированную систему из 4 пирролов, соединенных между собой метиленовыми мостиками (-CH=).
- Молекула гема имеет плоское строение. При окислении железа, гем превращается в *гематин* ( $\text{Fe}^{3+}$ ).

# Строение гема



Гем

# Использование гема

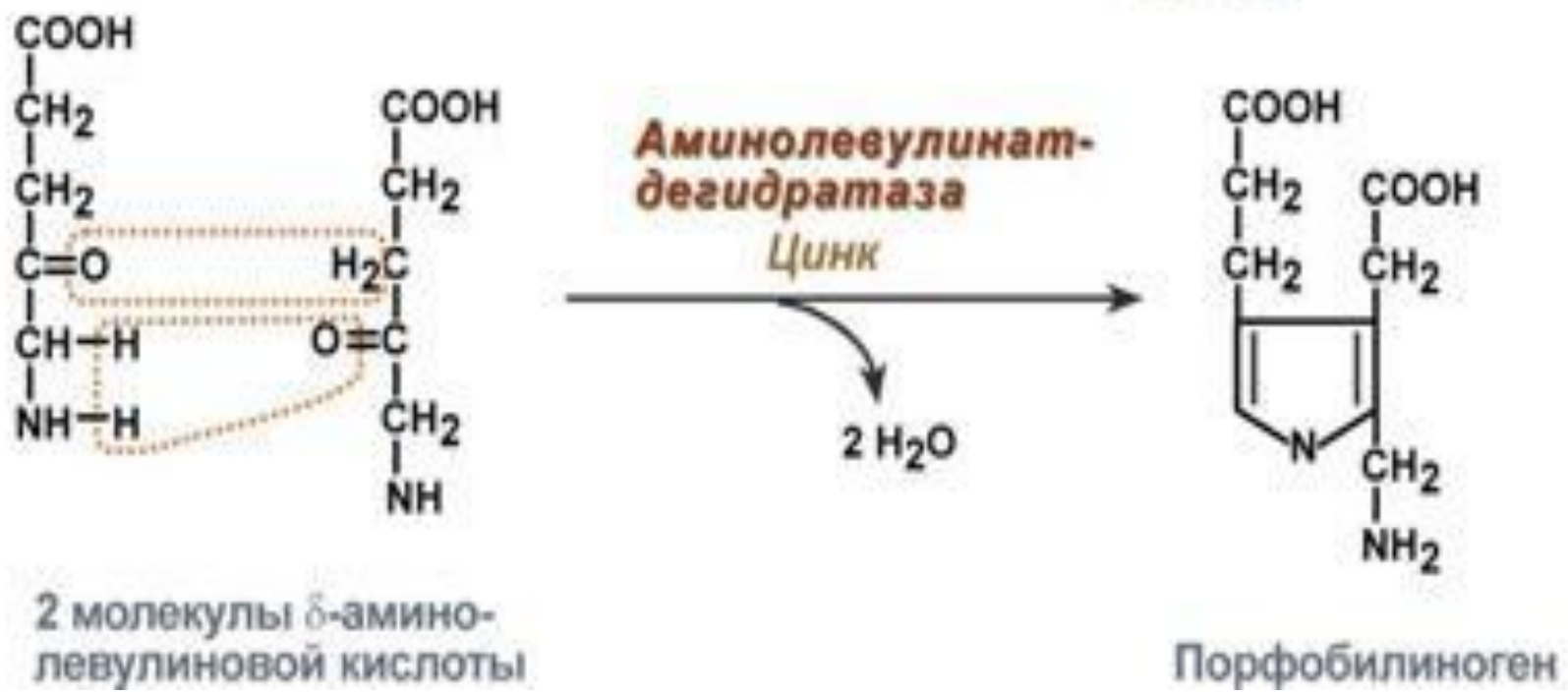
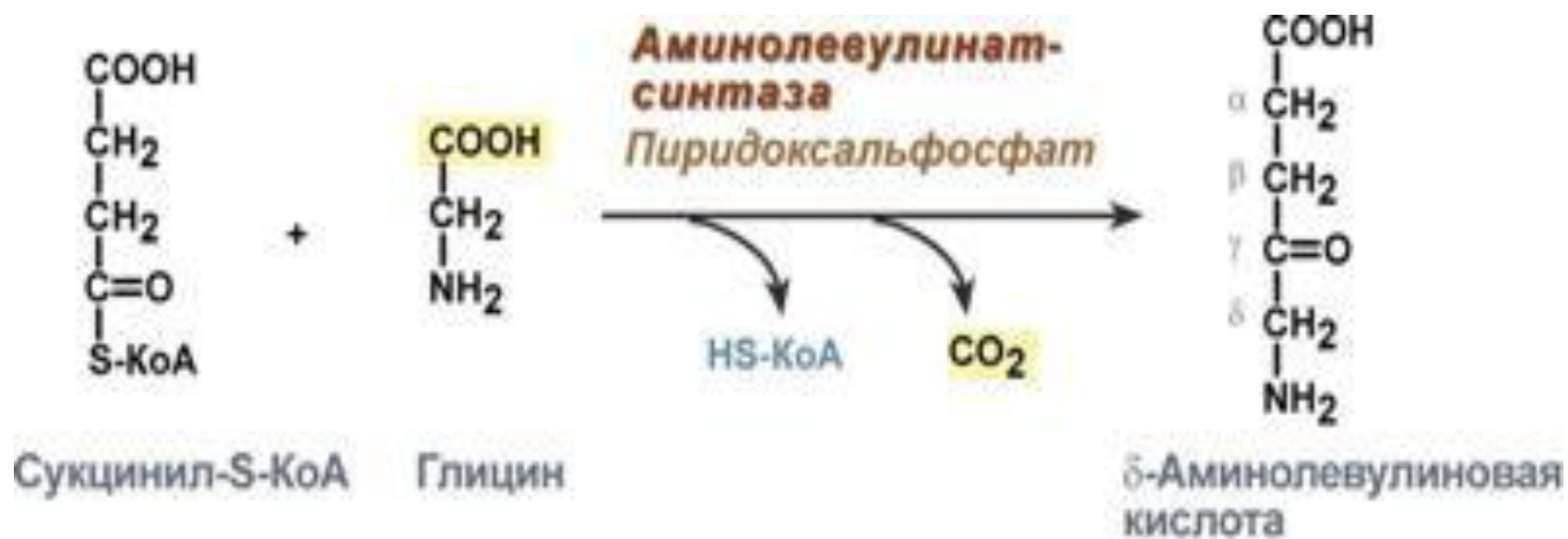
- Гем является простетической группой многих белков: гемоглобина, миоглобина, цитохромов митохондриальной ЦПЭ, цитохрома P<sub>450</sub>, ферментов каталазы, пероксидазы, цитохромоксидазы и др.
- Наибольшее количество гема содержат Эр, заполненные гемоглобином, мышечные клетки, имеющие миоглобин, и клетки печени, содержащие цитохром P<sub>450</sub>.

## Синтез гема

Для синтеза гема требуются глицин, сукцинил-КоА. Синтез гема начинается в Мх, затем продолжается в цитозоле и снова переходит в Мх.

1. Первая реакция синтеза с участием  **$\delta$ -аминолевулинат-синтазы** (греч. "дельта") происходит в митохондриях. Реакцию ингибирует и репрессирует гем.
2. Следующая реакция при участии **аминолевулинатдегидратазы** протекает в цитозоле. Реакцию ингибирует гем.





3. После синтеза порфобилиногена четыре его молекулы конденсируются в тетрапиррол.

Различают два вида тетрапирролов -  
**уропорфириноген типа I** и  
**уропорфириноген типа III.**

В синтезе обоих видов порфиринов принимает участие **уропорфириноген I-синтаза**, в образования уropорфириногена III дополнительно принимает участие фермент **уропорфириноген III-косинтаза.**

4. Далее уропорфириногены превращаются в соответствующие **копропорфириногены**.

Копропорфириноген III окисляется в **протопорфириноген IX** и далее в **протопорфирин IX**. Последний после связывания с железом образует гем, реакцию катализирует **феррохелатаза** (гемсинтаза).

4 молекулы порфобилиногена

**Уропорфириноген I  
-синтаза**

**Уропорфириноген I  
-синтаза**

**Уропорфириноген III  
-косинтаза**

Уропорфириноген III

Уропорфириноген I

CO<sub>2</sub>

**Декарбоксилаза**

CO<sub>2</sub>

Копропорфириноген III

Копропорфириноген I

**Оксидаза**

Протопорфириноген IX

**Оксидаза**

Протопорфирин IX

Fe<sup>2+</sup>

**Феррохелатаза**

Гем

# Регуляция синтеза гема

1. Скорость синтеза глобиновых цепей зависит от наличия **гема**, он ускоряет биосинтез "своих" белков.
2. Основным регуляторным ферментом синтеза гема является **аминолевулинатсинтаза**.

# Подавление гемом синтезом аминолевулинатсинтазы



# Стимуляция синтеза

## аминолевулинатсинтазы ионами железа



# Нарушения синтеза гема. Порфирии

*Порфирии* - гетерогенная группа заболеваний, вызванная нарушениями синтеза гема вследствие дефицита одного или нескольких ферментов.



# Классификации порфирий

Порфирии делят по причинам на:

**Наследственные.** Возникают при дефекте гена фермента, участвующего в синтезе гема;

**Приобретенные.** Возникают при ингибирующем влиянии токсических соединений (гексохлорбензол, соли тяжелых металлов - свинец) на ферменты синтеза гема.

# Синтез гемоглобина

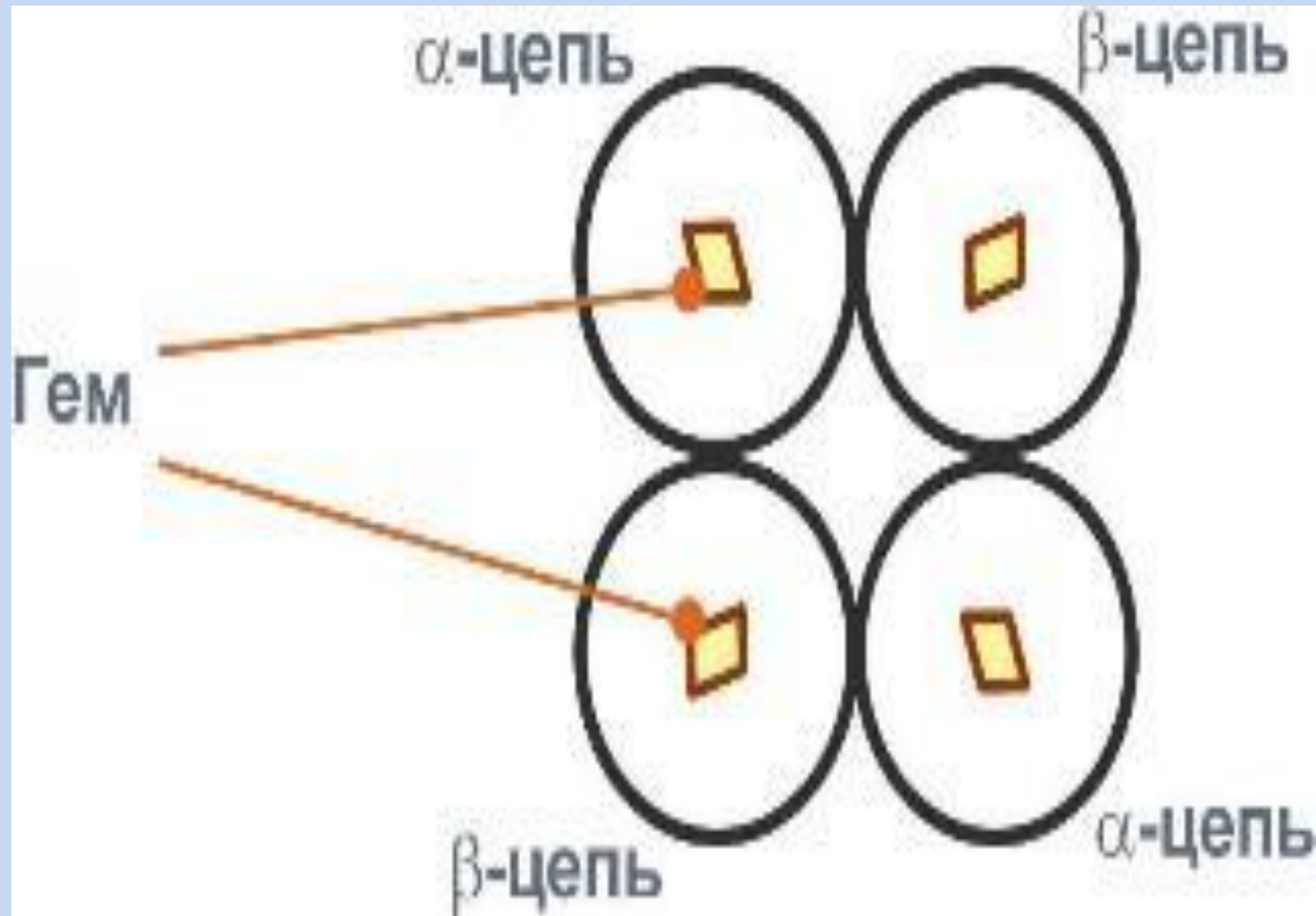
- Синтезированный в митохондриях гем индуцирует синтез цепей глобина на полирибосомах. Гены цепей глобина расположены в 11 и 16 хромосоме.
- Цепи глобина формируют глобулы и соединяются с гемом. 4 глобулы нековалентно соединяются в гемоглобин.

## Строение гемоглобина

Hb представляет собой белок, включающий 4 гемсодержащие белковые субъединицы. Между собой протомеры соединяются гидрофобными, ионными, водородными связями по принципу комплементарности.

- Белковые субъединицы в нормальном Hb могут быть представлены различными типами полипептидных цепей:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\xi$ . В состав молекулы гемоглобина входят по две цепи двух разных типов.
- Гем соединяется с белковой субъединицей, во-первых, через остаток **гистидина** координационной связью железа, во-вторых, через гидрофобные связи пиррольных колец и гидрофобных аминокислот.

# Строение гемоглобина А



# Функции гемоглобина

1. Обеспечивают перенос кислорода от легких к тканям;
2. Участвует в переносе углекислого газа и протонов от тканей к легким;
3. Регулирует КОС крови.

## **производных гемоглобина:**

- **оксигемоглобин**  $\text{HbO}_2$  ( $\text{Fe}^{2+}$ ) – соединение молекулярного кислорода с гемоглобином. Процесс называется оксигенацией; обратный процесс - дезоксигенацией.
- **карбоксигемоглобин**  $\text{HbCO}$  ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Связь гема с СО в двести раз прочнее, чем с  $\text{O}_2$ . В норме в крови содержится 1%  $\text{HbCO}$ . При отравлении СО, из-за недостаточного снабжения тканей кислородом может наступить смерть.
- **метгемоглобин**  $\text{HbOH}$  ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Образуется при воздействии на гемоглобин окислителей (оксидов азота, метиленового синего, хлоратов). В норме в крови содержится <1%  $\text{HbOH}$ . Накопление метгемоглобина при некоторых заболеваниях (например, нарушение синтеза ГЛ-6-фосфатДГ), отравлении окислителями может стать причиной смерти, так как метгемоглобин не способен к переносу кислорода;
- **цианметгемоглобин**  $\text{HbCN}$  ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Образуется при присоединении  $\text{CN}^-$  к метгемоглобину. Эта реакция спасает организм от смертельного действия цианидов. Поэтому для лечения отравлений цианидами применяют метгемоглобинообразователи (нитрит Na);

□ **Карбгемоглобин** образуется, когда гемоглобин связывается с  $\text{CO}_2$ . Однако  $\text{CO}_2$  присоединяется не к гему, а к  $\text{NH}_2$  – группам глобина, с образованием карбаматов:



□ **Дезоксигемоглобин**  $\text{Hb} (\text{Fe}^{2+})$ . Форма гемоглобина не связанная с кислородом. Дезоксигемоглобин связывает больше  $\text{CO}_2$ , чем оксигемоглобин.

□ **В цитохромах** гем присоединяется к белковой части через 5 и 6 координационные связи железа.

## Виды гемоглобинов

### *Нормальные формы гемоглобина:*

**HbP** – примитивный гемоглобин, встречается в эмбрионе между 7-12 неделями жизни,

**HbF** – фетальный гемоглобин, содержит 2 $\alpha$ - и 2 $\gamma$ -цепи, появляется через 12 недель внутриутробного развития и является основным после 3 месяцев,

**HbA** – гемоглобин взрослых, доля составляет 98%, содержит 2 $\alpha$ - и 2 $\beta$ -цепи, у плода появляется через 3 месяца жизни и к рождению составляет 80% всего гемоглобина,

**HbA<sub>2</sub>** – гемоглобин взрослых, доля составляет 2%, содержит 2 $\alpha$ - и 2 $\delta$ -цепи,

**HbO<sub>2</sub>** – оксигемоглобин, образуется при связывании кислорода в легких, в легочных венах его 94-98% от всего количества гемоглобина,

**HbCO<sub>2</sub>** – карбогемоглобин, образуется при связывании углекислого газа в тканях, в венозной крови составляет 15-20% от всего количества гемоглобина.



## Патологические формы гемоглобина

**HbS** – гемоглобин серповидно-клеточной анемии.

**MetHb** – метгемоглобин, форма гемоглобина, включающая трехвалентный ион железа вместо двухвалентного. Такая форма обычно образуется спонтанно. Образующийся metHb не способен связывать кислород и возникает гипоксия тканей.

**Hb-CO** – карбоксигемоглобин, образуется при наличии CO (угарный газ) во вдыхаемом воздухе. Он постоянно присутствует в крови в малых концентрациях, но его доля может колебаться от условий и образа жизни.

**HbA<sub>1c</sub>** – гликозилированный гемоглобин. Концентрация его нарастает при хронической гипергликемии и является хорошим скрининговым показателем уровня глюкозы крови за длительный период времени.

# Болезни гемоглобинов

Болезни гемоглобинов называют *гемоглобинозами*, их насчитывают более 200.

Гемоглобинозы делятся на гемоглобинопатии и таласемии.

**Гемоглобинопатии**, возникают в результате точечных мутаций в структурных генах, кодирующих полипептидные цепи гемоглобина. Поэтому в крови появляется аномальный гемоглобин.

**Талассемия** – генетическое заболевание, обусловленное отсутствием или снижением синтеза одной из цепей гемоглобина. При данном заболевании отсутствуют дефекты в структурных генах, кодирующих  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  -цепи.

**Для всех этих заболеваний характерны некоторые общие закономерности:**

- 1). нарушаются пропорции в составе гемоглобина крови.
- 2). эритроциты приобретают не нормальную форму (мишеневидную, каплевидную). Такие эритроциты в пределах 1 дня захватываются ретикулярной соединительной тканью (например, селезенкой) и подвергаются распаду (по этой причине селезёнка оказывается гипертрофированной), что приводит к развитию гемолитической анемии.