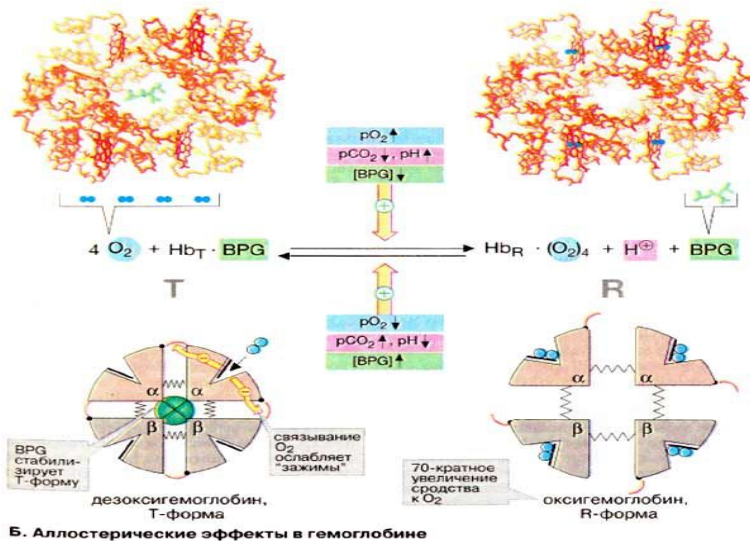
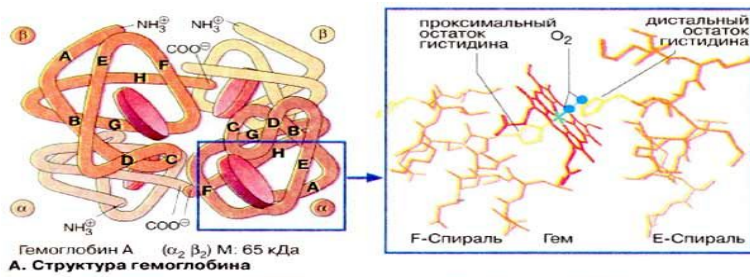


БИОХИМИЯ ЭРИТРОЦИТА

проф. Шарапов В.
И.

31.05.01 - Лечебное дело
Б1.Б.14 - Биохимия



1. Биохимия эритроцита
2. Структура гемоглобина
3. Функции гемоглобина
4. Синтез гема, регуляция
5. Катаболизм гемоглобина

Лечебный факультет

2017г.

АКТУАЛЬНОСТЬ

- Кровь транспортирует из легких в ткани около 600л O_2 в сутки. Весь O_2 транспортируется в ткани гемоглобином эритроцитов.
- От гемоглобина зависит количество получаемого тканями O_2 и интенсивность метаболизма.
- Цель лекции: сформировать представление о строении, функции, синтезе и катаболизме гемоглобина.

ПЛАН ЛЕКЦИИ

- 1. Биохимия эритроцита**
- 2. Синтез гема**
- 3. Гемоглобинопатии.
Талассемии**
- 4. Распад гемоглобина**
- 5. Желтухи**

ЭРИТРОЦИТЫ

Эритроциты (erythrocytus) это форменные элементы крови.

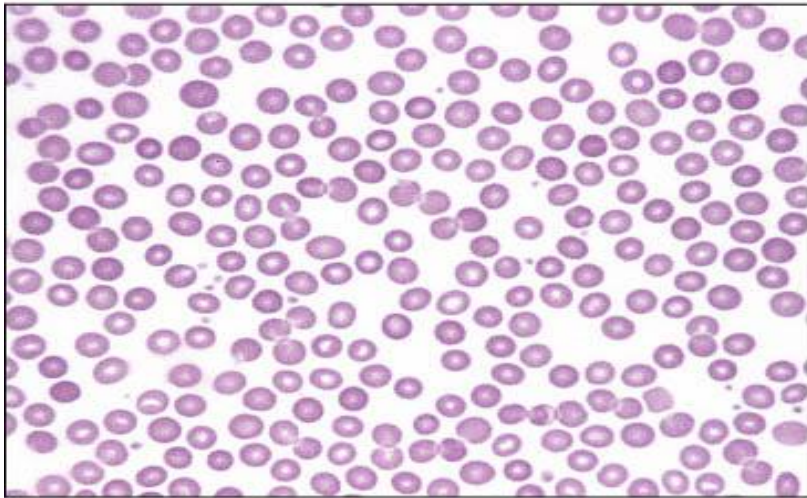
Функция эритроцитов:

1. Регуляция в крови кислотно-основного состояния,
2. Транспорт по организму O_2 и CO_2 .

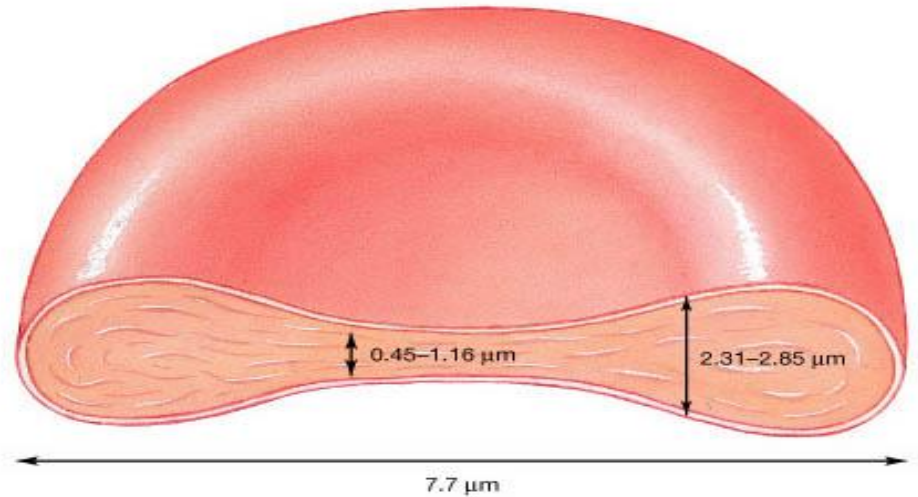
Эти функции реализуются с участием гемоглобина.

3. Транспорт на мембране аминокислот, антител, токсинов, лекарственных веществ.

ЭРИТРОЦИТ



(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%) и холин (фосфатидилхолин, сфингомиелин).

Внутренний - фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин.

Белки

В плазмолемме эритроцита идентифицировано 15 главных белков.

Более 60% всех мембранных белков приходится на:

- *спектрин,*
- *белок полосы 3,*
- *гликофорин.*

СПЕКТРИН

Спектрин - основной белок цитоскелета эритроцитов.

Имеет вид фибриллы, состоящей из двух антипараллельно перекрученных друг с другом цепей α -спектрина и β -спектрина.

БЕЛОК ПОЛОСЫ 3

Трансмембранный гликопротеид, его полипептидная цепь много раз пересекает бислоем липидов.

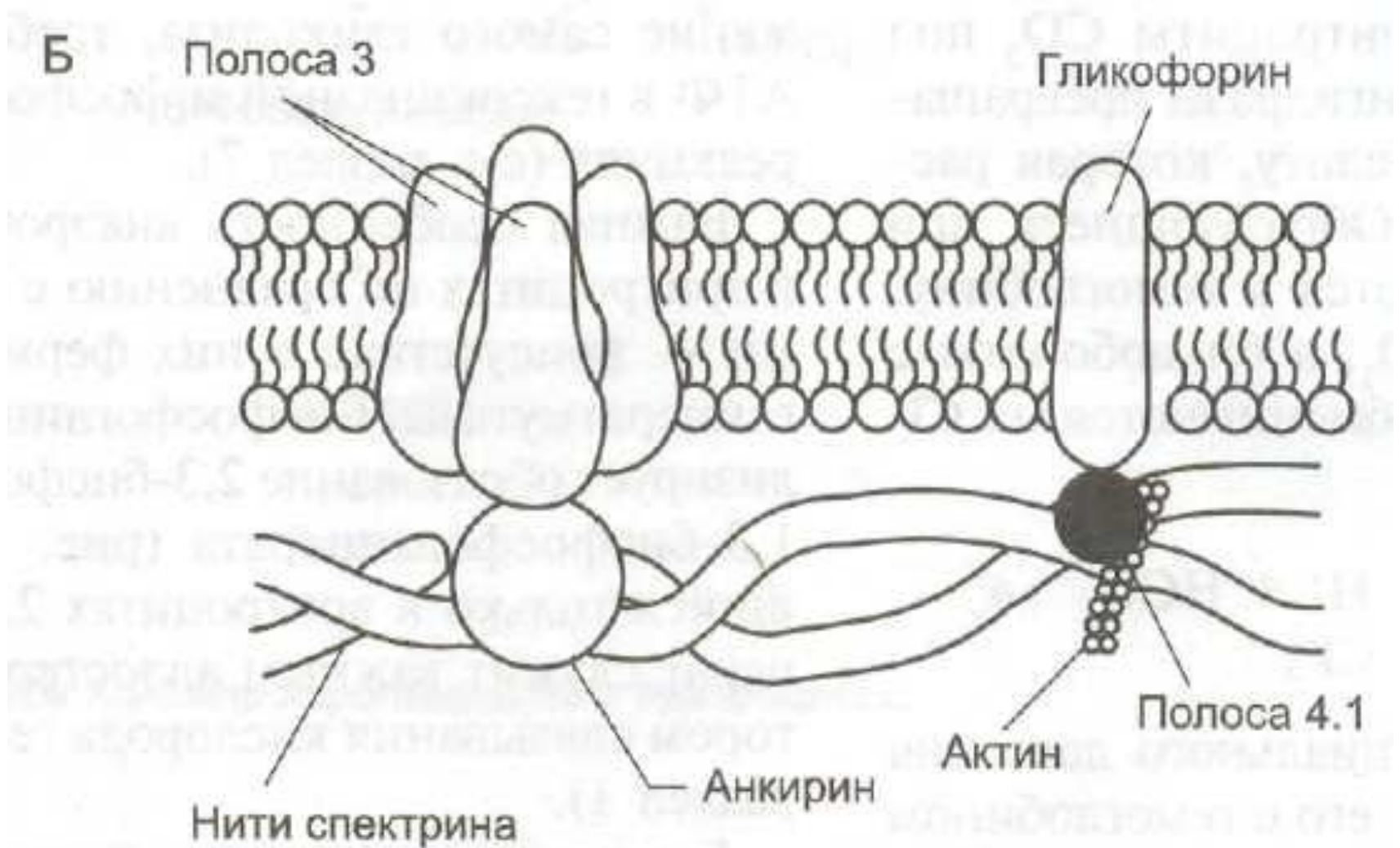
- Является компонентом цитоскелета ,
- Является анионным каналом - трансмембранный антипорт для ионов HCO_3^- и Cl^- .

ГЛИКОФОРИН

трансмембранный гликопротеин,
пронизывающий плазмолемму в виде
одионочной спирали.

- Гликофорины формируют цитоскелет,
- Выполняют рецепторные функции.

БЕЛКИ ЭРИТРОЦИТА



Цитоплазма эритроцитов

содержится около 60% воды и 40% сухого остатка.

- 95% сухого остатка составляет гемоглобин
- 5% сухого остатка приходится на органические и неорганические вещества.

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

Особенность обмена нуклеотидов в эритроцитах

1. Из ФРПФ (из рибозо-5ф) и аденина синтезируется АМФ.
2. В реакциях гликолиза АДФ фосфорилируется в АТФ.
3. Образующаяся АТФ используется для работы АТФаз:
 - *Na⁺, K⁺-АТФ-аза* обеспечивает поддержание градиента концентраций Na⁺ и K⁺ по обе стороны мембраны.
 - *Ca²⁺-АТФ-аза* — выводит из эритроцитов ионы кальция и поддерживающий градиент его концентрации по обе стороны мембраны.
 - для работы цитоскелета и синтеза некоторых веществ.

Особенность углеводного обмена в эритроцитах

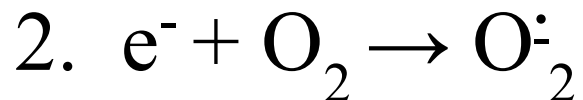
1. В зрелых Эр углеводы не синтезируются.
 2. Катаболизм углеводов происходит на **90%** в **анаэробном гликолизе** и на **10% в ПФЦ**, основной субстрат – глюкоза.
- В процессе гликолиза восстанавливается **НАДН₂** (регенерации гемоглобина из метгемоглобина).
 - В окислительной стадии ПФЦ восстанавливается **НАДФН₂** (функционирование антиоксидантной системы)
 - Конечный продукт анаэробного гликолиза - лактат выходит в кровь и захватывается печенью для глюконеогенеза.

2,3- Дифосфоглицерат (2,3-ДФГ)

- Синтезируется из промежуточного продукта гликолиза – 1,3-дифосфоглицерата
- **2,3- ДФГ** - снижает сродство гемоглобина к кислороду и увеличивает отдачу его в ткани.
- Сродство гемоглобина к O_2 снижается:
 - при увеличении синтеза **2,3- ДФГ**,
 - увеличении концентрации CO_2 и H^+ → **увеличивается транспорт O_2 в ткани**

Обезвреживание активных форм кислорода в эритроцитах

Источники активных форм кислорода (АФК):



□ различные окислители - нитраты, сульфаниламиды и т.д

□ Антиоксидантная защита ЭР:

Глутатион (синтезируется в ЭР) и НАДФН₂ (восстанавливается в ПФЦ)

ГЕМ

- это порфирин, в центре которого находится Fe^{2+} .
 Fe^{2+} включается в молекулу порфирина с помощью 2 ковалентных и 2 координационных связей.
- В основе *порфиринов* находится *порфин* - конденсированная система из 4 пирролов, соединенных между собой метиленовыми мостиками (-CH=).
- При окислении железа, гем превращается в *гематин* (Fe^{3+}).

Строение гема

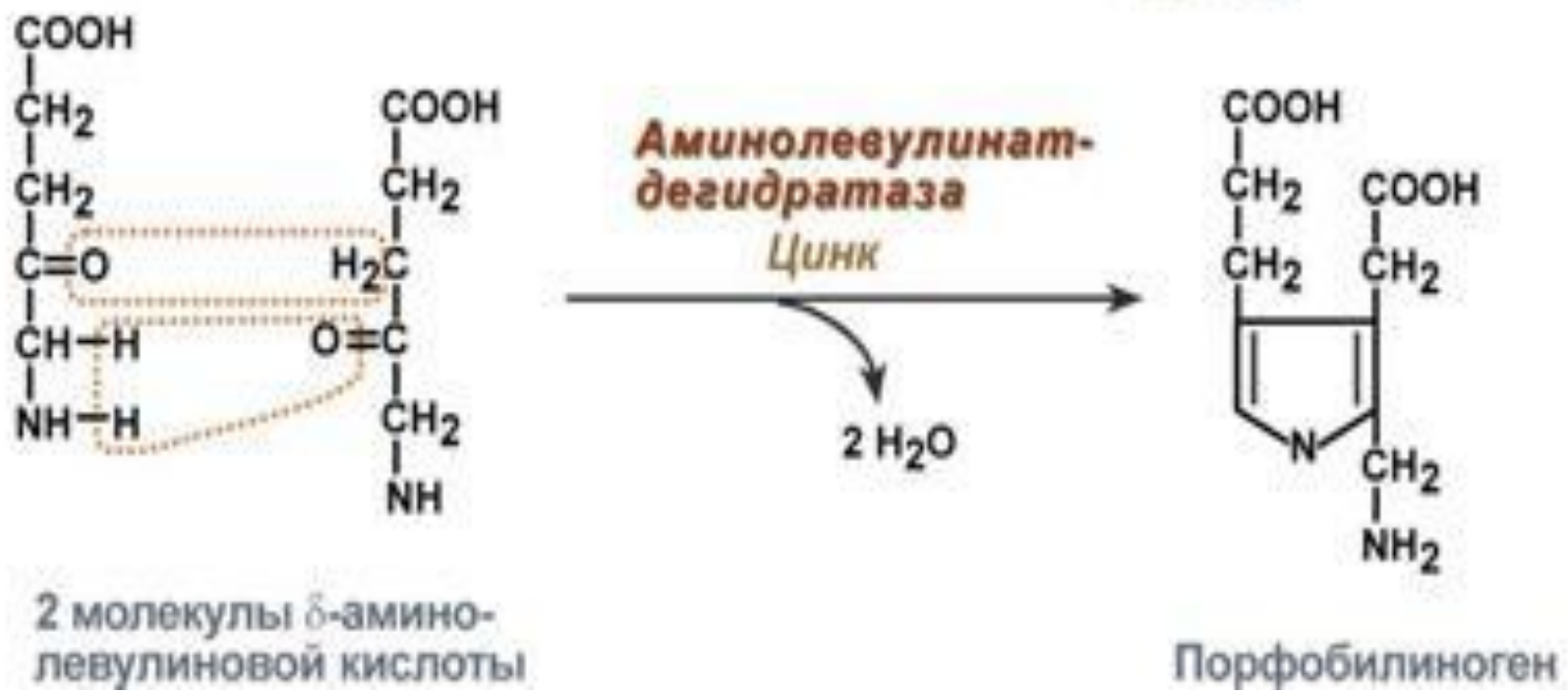
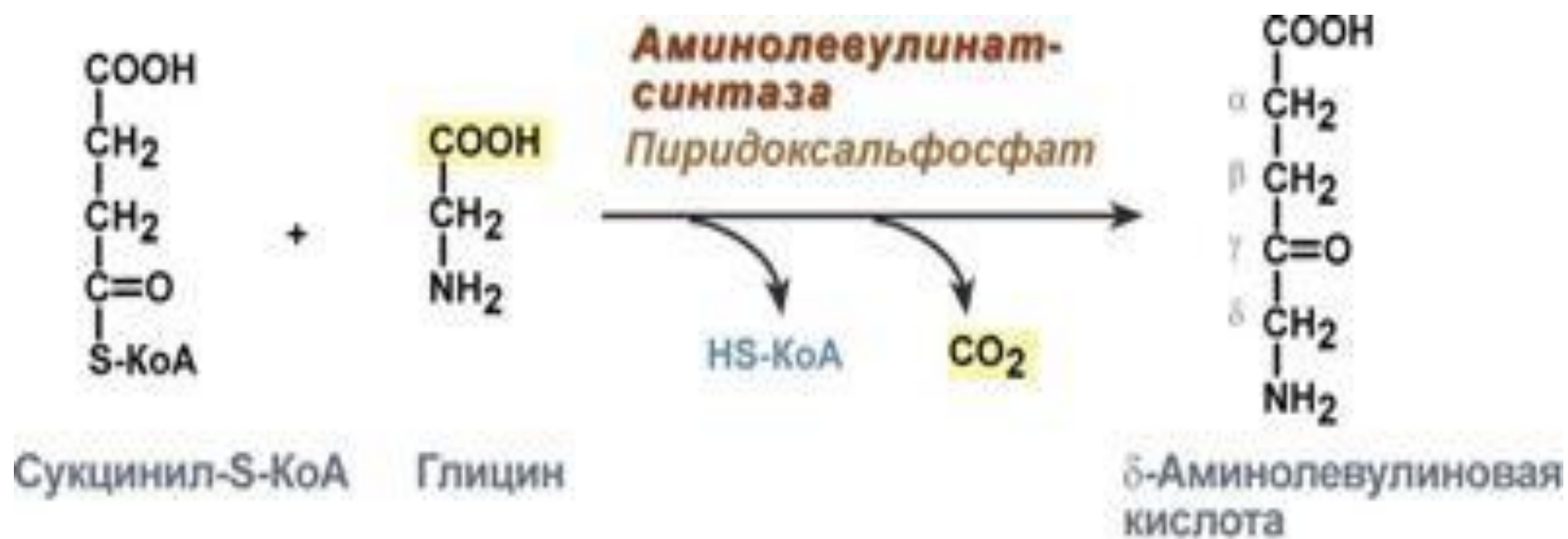


Гем

СИНТЕЗ ГЕМА

Для синтеза гема требуются: глицин, сукцинил-КоА. Синтез гема протекает в митохондриях и в цитозоле.

1. Первая реакция синтеза с участием **δ -аминолевулинат-синтазы** происходит в митохондриях.
Кофермент – пиридоксальфосфат
2. Вторая реакция: при участии **аминолевулинатдегидратазы** образуется **ПОРФОБИЛИНОГЕН**



СИНТЕЗ ГЕМА

3. Третья реакция: конденсация 4-х молекул

порфобилиногена в тетрапиррол

Различают два вида тетрапирролов -
уропорфириноген типа I,
уропорфириноген типа III.

В их синтезе принимает участие

уропорфириноген I-синтаза,

в образования уropopфириногена III

дополнительно принимает участие фермент

уропорфириноген III-косинтаза.

СИНТЕЗ ГЕМА

4. Уропорфириногены превращаются в соответствующие копропорфириногены.

Копропорфириноген III → окисляется в протопорфириноген IX →

протопорфирин IX → связывает Fe^{2+} →

ГЕМ

фермент **феррохелатаза (гемсинтаза)**.

4 молекулы порфобилиногена

**Уропорфириноген I
-синтаза**

**Уропорфириноген I
-синтаза**

**Уропорфириноген III
-косинтаза**

Уропорфириноген III

Уропорфириноген I

CO₂

Декарбоксилаза

CO₂

Копропорфириноген III

Копропорфириноген I

Оксидаза

Протопорфириноген IX

Оксидаза

Протопорфирин IX

Fe²⁺

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
 δ -аминолевулинат-синтаза

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;

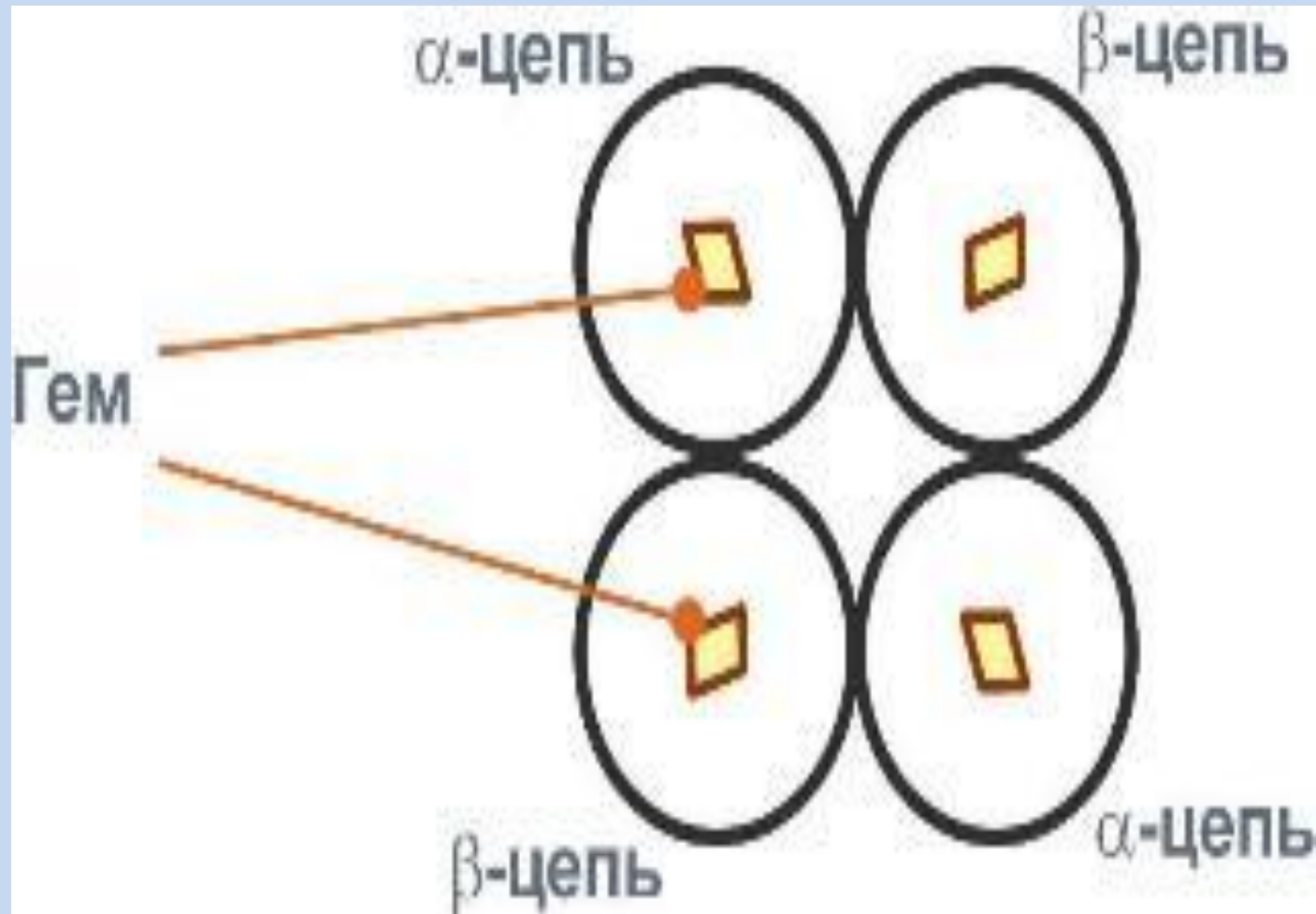
Приобретенные. Возникают при ингибирующем влиянии токсических соединений на ферменты синтеза гема (гексохлорбензол, соли тяжелых металлов - свинец)

СТРОЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНА

Hb состоит из 4-х гемсодержащих белковых субъединиц (протомеров) соединенных гидрофобными, ионными, водородными связями по принципу комплементарности.

- Протомеры представлены различными типами полипептидных цепей: α , β , γ , δ , ξ .
- В состав молекулы гемоглобина входят по две цепи двух разных типов.

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.

Производные гемоглобина

- *Оксигемоглобин* HbO_2 (Fe^{2+}) – соединение молекулярного кислорода с гемоглобином.
- *Карбоксигемоглобин* HbCO (Fe^{2+}). Связь гема с CO в двести раз прочнее, чем с O_2 .
- *Метгемоглобин* HbOH (Fe^{3+}). Образуется при воздействии на гемоглобин окислителей (оксидов азота, метиленового синего, хлоратов).

Производные гемоглобина

- *Цианметгемоглобин* $\text{HbCN} (\text{Fe}^{3+})$.
Образуется при присоединении CN^- к метгемоглобину.
- *Карбгемоглобин* $\text{HbCO}_2 (\text{Fe}^{2+})$ – соединение гемоглобина с CO_2 . CO_2 присоединяется к NH_2 – группам глобина: $\text{HbNH}_2 + \text{CO}_2 = \text{HbNHCOO}^- + \text{H}^+$ (карбаматы).
- *Дезоксигемоглобин* $\text{Hb} (\text{Fe}^{2+})$. Форма гемоглобина не связанная с кислородом.

Виды гемоглобинов

Нормальные виды гемоглобина:

HbP – примитивный гемоглобин (у эмбриона 7-12 нед.),

HbF – фетальный гемоглобин (**2 α - и 2 γ -цепи**) у эмбриона с 3мес.,

HbA – гемоглобин взрослых (**2 α - и 2 β -цепи**) - 98%, у плода с 3 мес., к рождению - 80% всего гемоглобина,

HbA₂ – гемоглобин взрослых (**2 α - и 2 δ -цепи**) - 2%,

HbO₂ – оксигемоглобин, 94-98% от всего гемоглобина,

HbCO₂ – карбгемоглобин, 15-20% от всего гемоглобина.

Патологические виды гемоглобина

HbS – гемоглобин серповидно-клеточной анемии (в β -цепях **Глу** заменен **вал**)

MetHb – метгемоглобин, форма гемоглобина, включающая трехвалентный ион железа

HbCO – карбоксигемоглобин, образуется при наличии CO (угарный газ) во вдыхаемом воздухе.

HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин. Концентрация его нарастает при хронической гипергликемии

Болезни гемоглобинов - ГЕМОГЛОБИНОЗЫ

Описано более 200 гемоглобинозов

РАЗЛИЧАЮТ:

Гемоглобинопатии - возникают в результате точечных мутаций в структурных генах. В крови появляется аномальный гемоглобин.

Талассемия – генетическое заболевание, обусловленное отсутствием или снижением синтеза одной из α , β , γ , δ цепей гемоглобина.

Гемоглобинозы

Характерно:

1. Нарушаются пропорции в составе гемоглобина крови.
2. Эритроциты теряют нормальную форму (мишеневидные, каплевидные) и быстро подвергаются распаду (в селезёнке)
Развивается гемолитическая анемия.

РАСПАД ГЕМА

За сутки у человека распадается около 9 г гемопротеинов, в основном это гемоглобин эритроцитов.

Эритроциты живут 90-120 дней, после чего лизируются в **кровеносном** русле или в **селезенке**.

4 основные этапа распада гема:

I этап - внутри эритроцита старый гемоглобин подвергается частичной денатурации.

II этап - катаболизм гема, освобождённого из любых гемовых белков, осуществляется в микросомальной фракции ретикуло–эндотелиальных клеток системой гемоксигеназы.

III этап - превращения билирубина в печени: поглощение билирубина паренхиматозными клетками печени, конъюгация и секреция билирубина в желчь

IV этап - метаболизм билирубина в кишечнике.

1-й этап - внутриэритроцитарный

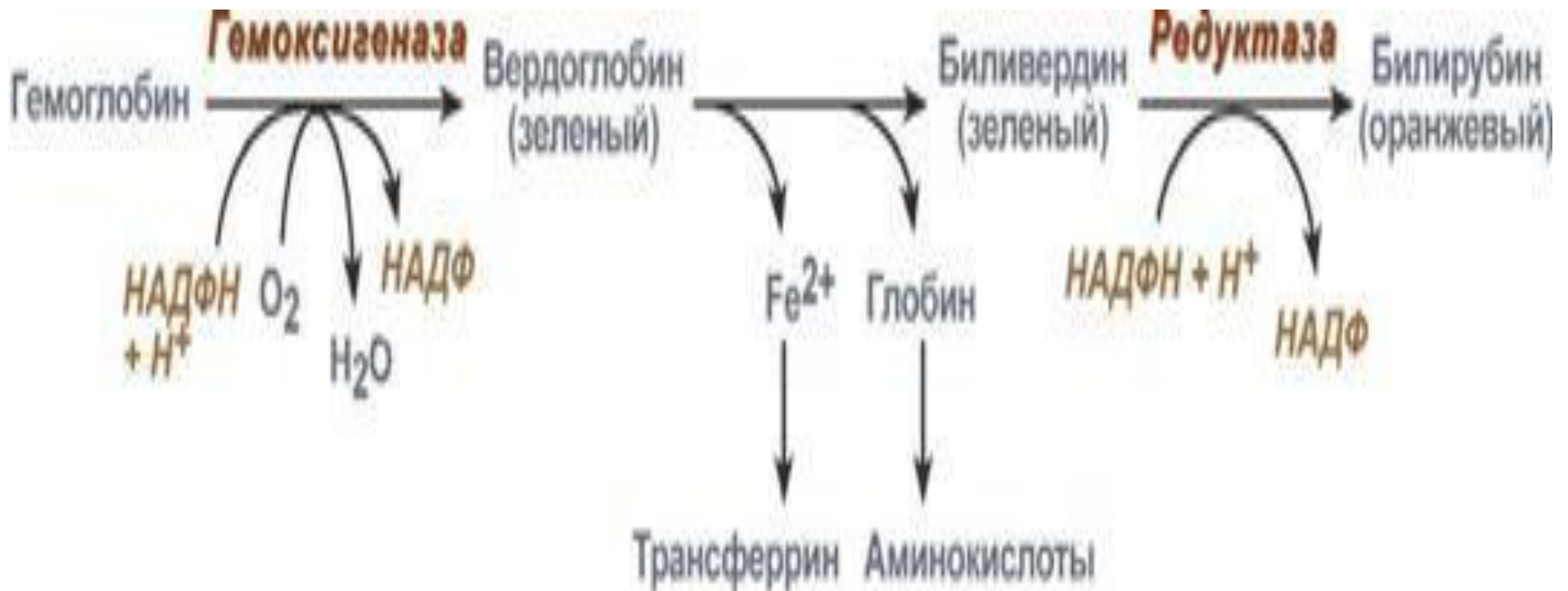
Образование гемоглобин- гаптоглобинового комплекса:

Гемоглобин при разрушении эритроцитов в кровеносном русле образует комплекс с белком-переносчиком **гаптоглобином**, который захватывается **клетками ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС)** (селезенка, печень и костный мозг).

2-й этап - эритрофагальный

- Весь эритроцит фагоцитируется эритрофагами - клетками ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) селезенки, печени и костного мозга.

ОБРАЗОВАНИЕ ГЕМБИЛИРУБИНА В РЭС



СВОЙСТВА ГЕМБИЛИРУБИНА

- Не растворим в воде (растворим в жирах),
- Токсичен для нейронов,
- Дает непрямую реакцию с диазореактивом,
- Связывается с альбуминами плазмы.
- **Синонимы:**
 - **гембилирубин,**
 - **непрямой билирубин,**
 - **свободный билирубин,**
 - **неконъюгированный билирубин.**

3-й этап – гепато-целлюлярный



СВОЙСТВА ХОЛЕБИЛИРУБИНА

- Растворим в воде,
- Малотоксичен для нейронов,
- Дает прямую реакцию с диазореактивом,
- Связан с глюкуроновой кислотой.
- Синонимы:
 - **холебилирубин,**
 - **прямой билирубин,**
 - **связанный билирубин,**
 - **конъюгированный билирубин.**

ОБЩИЙ БИЛИРУБИН КРОВИ

- В крови в норме одновременно присутствуют две **формы** билирубина:
 - - **гембилирубин** (свободный), попадающий сюда из клеток РЭС (**около 80%** общего билирубина),
 - - **холебилирубин** (связанный), попадающий из желчных протоков (**до 20%** общего билирубина).
- - **норма: общий билирубин – 4,7-20,5 мкМ/л**
- **гембилирубин – 3,2-15,4 мкМ/л**
- **холебилирубин – 1,0-5,1 мкМ/л**

4-й этап - энтеральный

- В кишечнике при участии бактериальной β -глюкуронидазы холебилирубин превращается в гембилирубин.

Гембилирубин восстанавливается под действием микрофлоры до мезобилиногена (уробилиногена)



10% всасывается
в кровоток

90% в толстый
кишечник

4-й этап - энтеральный

- Всосавшийся (10%) в кровоток **мезобилиноген** попадает в печень, где окисляется до **ди- и трипирролов**.
- В норме **мезобилиногена** (уробилиногена) в крови и моче **нет**, он полностью окисляется в гепатоцитах до **ди-, трипирролов** и **выводится с мочой**.

4-й этап - энтеральный

- **В толстом кишечнике:**
- **мезобилиноген** восстанавливается до **стеркобилиногена** и выделяется из организма, окрашивая кал.
- Часть стеркобилиногена попадает в большой круг кровообращения и выделяется с мочой. На воздухе стеркобилиноген превращаются, соответственно, в **стеркобилин (в кале)** и **уробилин (в моче)**.

КАТАБОЛИЗМ ГЕМОГЛОБИНА



ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ

1. Увеличение образования билирубина
(гемолитическая желтуха)
2. Поражение печени - угнетение
КОНЬЮГАЦИОННЫХ ИЛИ ВЫДЕЛИТЕЛЬНЫХ
МЕХАНИЗМОВ ПЕЧЕНИ
(паренхиматозная желтуха)
3. Нарушение нормального пассажа желчи
(механическая желтуха)

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА

- **Гемолитическая или надпеченочная желтуха** – причина - внутрисосудистый гемолиз.
- **Кровь:** увеличение гембилирубина,
холебилирубин в норме,
- **Кал:** увеличение стеркобилина,
- **Моча:** увеличение уробилина, пирролов.
Гембилирубин отсутствует

ПАРЕНХИМАТОЗНАЯ ЖЕЛТУХА

- Перенхиматозная или печеночная желтуха – причина – патология печени
- **Кровь:** увеличение холебилирубина, увеличение гембилирубина,
- **Кал:** снижение или норма стеркобилина,
- **Моча:** **появление** холебилирубина, **появление** мезобилиногена

ОБТУРАЦИОННАЯ ЖЕЛТУХА

Обтурационная или подпеченочная желтуха –

причина – патология желчных путей

- **Кровь:** резкое увеличение холебилирубина, увеличение гембилирубина,

Кал: снижение стеркобилина (обесцвечен),

- **Моча:** появление холебилирубина,

нет мезобилиногена,

нет пирролов.

Физиологическая (транзиторная) желтуха новорожденных

Причины

- относительное снижение активности **УДФ-глюкуронилтрансферазы** в первые дни жизни, связанное с повышенным распадом фетального гемоглобина,
- абсолютное снижение активности **УДФ-глюкуронилтрансферазы** в первые дни жизни,
- дефицит лигандина,
- слабая активность желчевыводящих путей.

Гемолитическая болезнь новорожденного

Причины: Несовместимость крови матери и плода по группе или по резус-фактору. Накопление **гембилирубина** в подкожном жире → желтушность кожи. Накопление **гембилирубина** в сером веществе мозга и ядрах ствола → развитие "ядерной желтухи" .

Лабораторная диагностика:

В крови выявляются выраженная анемия, ретикулоцитоз, эритро- и нормобластоз.

Гипербилирубинемия за счет **гембилирубина** (100 до 342 мкмоль/л), в дальнейшем увеличение **холебилирубина**. Уровень билирубина быстро нарастает и к 3-5 дню жизни достигает максимума.

Наследственные формы паренхиматозной желтухи

СИНДРОМЫ:

- Жильбера-Мейленграхта,**
- Дубина-Джонсона,**
- Криглера-Найяра.**

Синдром Жильбера-Мейленграхта

Причины:

наследуется по аутосомно-доминантному типу **низкая активность УДФ-глюкуронилтрансферазы.**

Нарушается элиминация билирубина из плазмы крови, Выявляется в юношеском возрасте. Наблюдается у 2-5% населения, мужчины страдают чаще женщин (соотношение 10:1).

Лабораторная диагностика:

- Периодическое повышение содержание **гембилирубина** (свободного), связанное с провоцирующими факторами.

Синдром Дубина-Джонсона

Причины:

Аутосомно-доминантная недостаточность выведения конъюгированного билирубина из гепатоцитов в желчные протоки.

- Встречается чаще у мужчин, выявляется в молодом возрасте, реже после рождения.

Лабораторная диагностика:

- Увеличение содержания **гем- и холебилирубина** в плазме. Характерны билирубинурия, понижение содержания уробилина в кале и моче.

Синдром Криглера-Найяра

Причины:

Полное отсутствие активности **УДФ-глюкуронилтрансферазы** вследствие аутосомно-рецессивного генетического дефекта.

Лабораторная диагностика:

- Гипербилирубинемия появляется в первые дни (часы) после рождения. Характерна интенсивная желтуха. Непрерывное возрастание содержания **гембилирубина** в плазме до 200-800 мкмоль/л (в 15-50 раз выше нормы). Отсутствие конъюгированного билирубина в желчи.

ЛИТЕРАТУРА

- **Биологическая химия с упражнениями и задачами : учебник / ред. С.Е. Северин.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013.- 624 с.**
- **Биохимия с упражнениями и задачами : Гриф УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России./ Е.С. Северин, Г.И., Г. А..- Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2010.**
- **Биохимия : Гриф УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России./ Под ред. Северина Е.С., Е.С. Северин. – Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2012.**