

БИОХИМИЯ КРОВИ

**Метаболизм эритроцитов.
Синтез и распад гемоглобина.**

Эритроциты –

безъядерные клетки, в них нет митохондрий, рибосом, наполнены гемоглобином.

Состав эритроцита:

65% - вода,

33% - гемоглобин,

2% - негемоглобиновые белки, липиды, глутатион, метаболиты (2,3-дифосфоглицерат).

Ферменты эритроцитов:

все ферменты гликолиза и пентозного цикла,

аденилатциклаза,

СОД,

кислая фосфатаза,

аденозиндезаминаза,

АЛТ,

каталаза.



Обмен в эритроцитах:

направлен на обеспечение их функции как переносчиков кислорода и на выполнении роли посредников при переносе углекислого газа.

- **Гликолиз** – 90% окисления глюкозы до лактата → 2 АТФ, используется на работу К/Na-АТФ-азы (работу К-Na канала, поддержания структуры эритроцита).
2,3-дифосфоглицерат → регулирует сродство Hb к O₂.
- **Пентозный цикл** – 10% глюкозы → НАДФН₂, используется на восстановление глутатиона → защита мембраны (липидов) от действия окислителей; поддержание Fe в двухвалентном состоянии (чтобы железо могло связывать кислород).

Эритроцитарные

Энзимопатии
врожденные наследственные заболевания, которые развиваются из-за нарушения синтеза какого-либо фермента гликолиза или пентозного цикла в эритроцитах.

- Дефицит Г-6-ФДГ наследуется как сцепленный с X-хромосомой признак, поэтому среди заболевших лиц преобладают мужчины (блокируется реакция окисления Гл-6-Ф в пентозо-фосфатном цикле, уменьшается образование восстановленной формы глутатиона).

В результате снижается осмотическая стойкость эритроцитов, у больного приступы гемолитической анемии.

Структура гемоглобина

- Гемоглобин – глобулярный белок, железосодержащий хромопротеин, М.м. Нв \approx 64500.
- Гемоглобин состоит из 4 цепей белка глобина и четырёх гемов.
- Глобины – α , β , γ , δ , ϵ и др. (синтезируются в нормобластах).
- Гем – всегда одинаков.

Структура глобина:

1° - Много гистидина (связан с гемом), 2° - На 70% α -спираль, 3° - Всегда глобула, 4° - 4 цепи уложены в пространстве относительно друг друга. Молекула гема связана с каждой из 4-х цепей глобина.

Гемоглобин

β -глобин

β -глобин

Плоскость гема

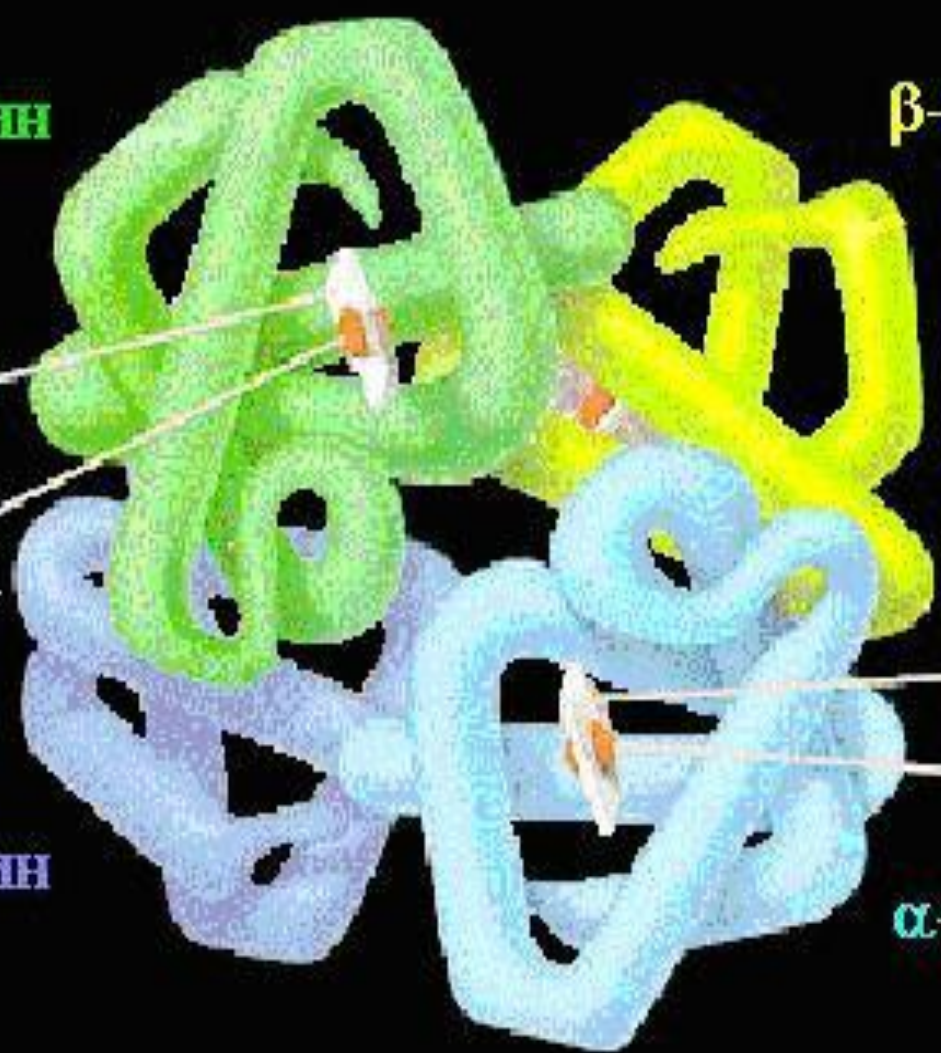
Атом железа

Плоскость гема

Атом железа

α -глобин

α -глобин



Виды гемоглобина

Различны:

по АМК составу,

по электрофоретической подвижности,

по физико-химическим свойствам.

- Нв А₁ ≈ 98% у взрослых (2α-цепи по 141 АМК, 2β-цепи по 146 АМК)
- Нв А₂ ≈ 2% от общего Нв (2α-цепи, 2δ-цепи),
- Нв F ≈ менее 1% у взрослых (2α-цепи, 2γ-цепи) – высокое сродство к O₂, но менее устойчив к действию окислителей; 80% у новорожденных, к концу 1 года заменяется на НвА₁.
- Нв P (эмбриональный) (2α-цепи, 2ε-цепи - Говар II) - синтезируется в первые 3 месяца внутриутробного развития.

Гемоглобины крови

- НвО₂ (оксигемоглобин) – связан с кислородом,
- НвСО₂ (карбгемоглобин) – связан с углекислым газом,
- НвСО (карбоксигемоглобин) – связан с окисью углерода,
- МетНв (метгемоглобин) – железо в 3-х валентном состоянии, не связывает кислород.

Гемоглобинозы

Наследственные нарушения первичной структуры и функций глобина (более 200):

1. Гемоглобинопатии – изменение структуры глобина.

НвS – серповидно-клеточная анемия – в β -цепи ГЛУ заменена на ВАЛ (эритроциты в форме полумесяца, не переносят кислород)

М-гемоглобины – гистидин, участвующий в связывании Fe замещен другими аминокислотами (восстановление в 2-х вал. состоянии затруднено или не происходит)

2. Талассемии – нарушен синтез α -, β - цепей, уменьшение физиологических видов гемоглобина (Нв А). Микроцитоз, гипохромия, гемолитическая анемия.

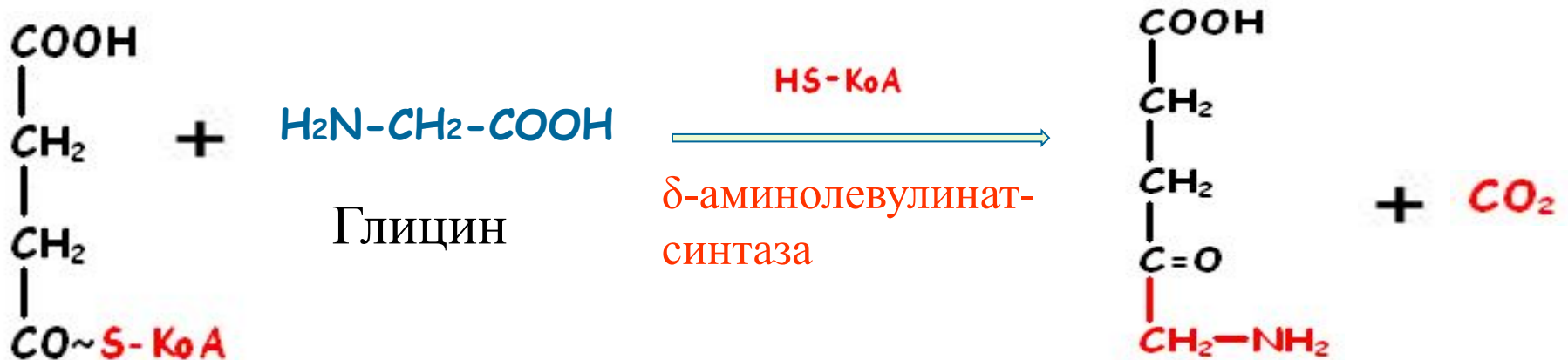
СИТНЕЗ ГЕМА

- Гем - это соединение циклического тетрапиррола (порфирина) с железом.
- Является составной частью O_2 -связывающих белков и коферментом различных оксидоредуктаз.
- Атом железа имеет 6 связей:
 - четыре – с атомами азота пиррольных колец,
 - пятая – с гистидином глобина,
 - шестая – для связывания с кислородом.
- Почти на 85% биосинтез гема происходит в костном мозге и лишь небольшая часть — в печени.
- Синтез гема протекает в митохондриии и цитоплазме.



Первая стадия

- Сукцинил-КоА взаимодействует с глицином с образованием δ -аминолевулиновой кислоты (δ -АЛК)
- Эту стадию катализирует специфический фермент δ -аминолевулинатсинтаза – ключевой, аллостерический фермент синтеза тетрапирролов.

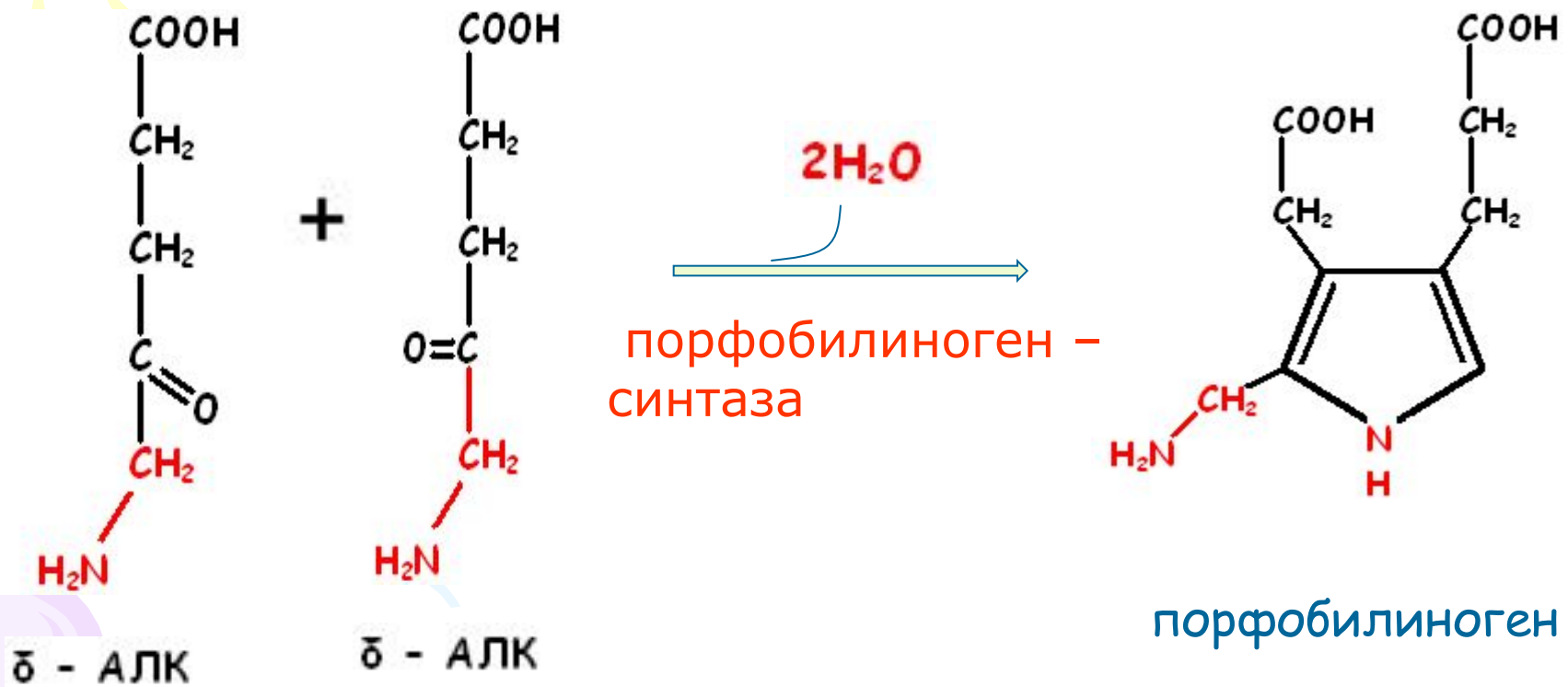


Сукцинил-КоА

δ -аминолевулиновая
кислота

Вторая стадия

- Конденсация 2 молекул δ -АЛК с образованием первого монопиррольного соединения – порфобилиногена (ПБГ).



- В следующей многоступенчатой стадии из 4 монопиррольных молекул ПБГ синтезируется тетрапиррольный комплекс протопорфирин IX.
- В заключительной стадии **протопорфирин IX** присоединяет молекулу железа при участии **феррохелатазы** и образуется гем.



Регуляция синтеза гема

Синтез гема - энергозависимый процесс.

Стимуляторы синтеза:

- ионы железа (из трансферрина),
- ионы меди (способствуют включению Fe в структуру гема),
- витамин B₁₂, ТГФК (B_C).

δ-Аминолевулинатсинтаза - ингибируется гемом, активируется стероидами.

Эритропоэтин (синтезируется в мозговом слое почек) стимулирует синтез ферментов образования гема.

Порфирии

Ряд заболеваний, вызванных нарушениями порфиринового синтеза. Характерно повышение порфирина в тканях, крови и моче.

- **Первичные** – генетический дефект ферментов. Некоторые из них протекают очень тяжело. Многие из этих заболеваний приводят к выделению предшественников гема с калом или мочой, которая вследствие этого может быть окрашена в темно-красный цвет.
- Также наблюдается отложение порфиринов в коже. При воздействии света это приводит к образованию трудноизлечимых волдырей. При порфириях часты также неврологические нарушения.

- **Болезнь Гюнтера** – врождённая порфирия (или порфиринурия): блок синтеза гема, активность фермента увеличивается, накапливается δ -АЛК и порфирины. С мочой выделяются уро- и копропорфирины. Клиника: фотодерматоз, розовые зубы, красная моча, нейро-психические расстройства, гепатосленомегалия.
- **Вторичные** порфирии возникают при:
 - поражении печени (гепатит, цирроз)
 - отравлении свинцом
 - приеме сульфаниламидов, барбитуратов, стероидов
 - Аллергии
 - В период полового созревания, когда идет выброс стероидов (повышенная активность δ -АЛК-синтетазы).

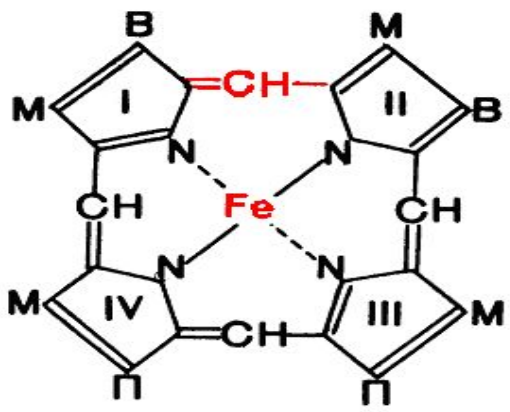
Распад гемоглобина

- Срок жизни эритроцита ≈ 120 дней
- Распад гемоглобина происходит в микросомальной фракции ретикулоэндотелиальных клеток печени, селезенки и костного мозга.
- В сутки у человека обновляется ≈ 6 г Нв.

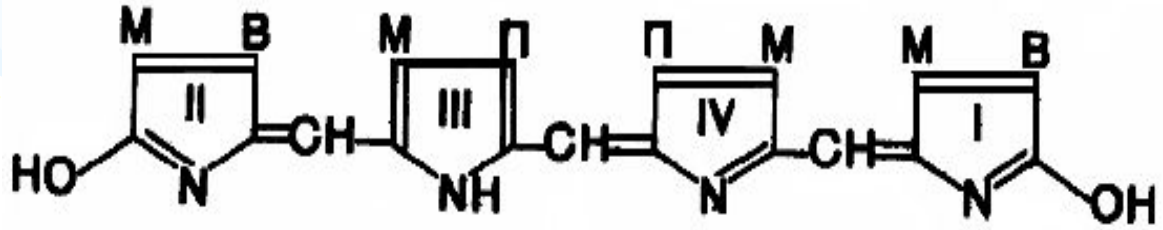
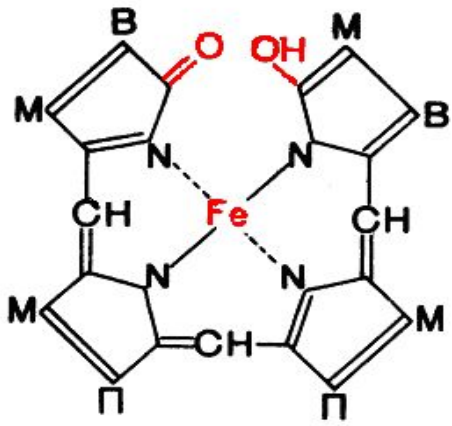
красный
гемоглобин

CO

зеленый
вердоглобин

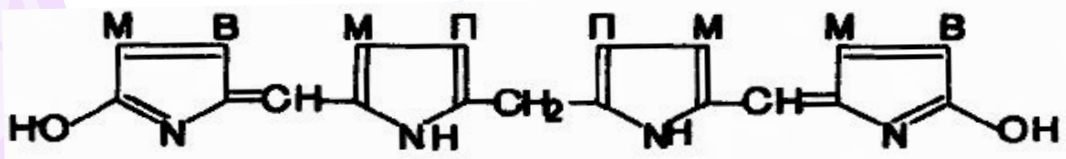
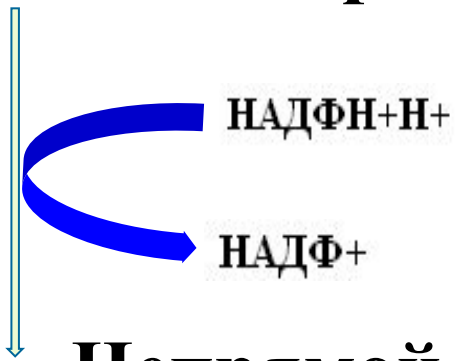


ГЕМОКСИГЕНАЗА



биливердинредуктаза

желто-зеленый
биливердин



желто-оранжевый

Непрямой билирубин

Непрямой (свободный, неконъюгированный) билирубин

- нерастворим в воде, в мочу не выделяется
- растворим в липидах,
- токсичен,
- проникает через ГЭБ
- даёт непрямую реакцию с диазореактивом Эрлиха (после обработки сыворотки крови спиртом),
- транспортируется с альбуминами.

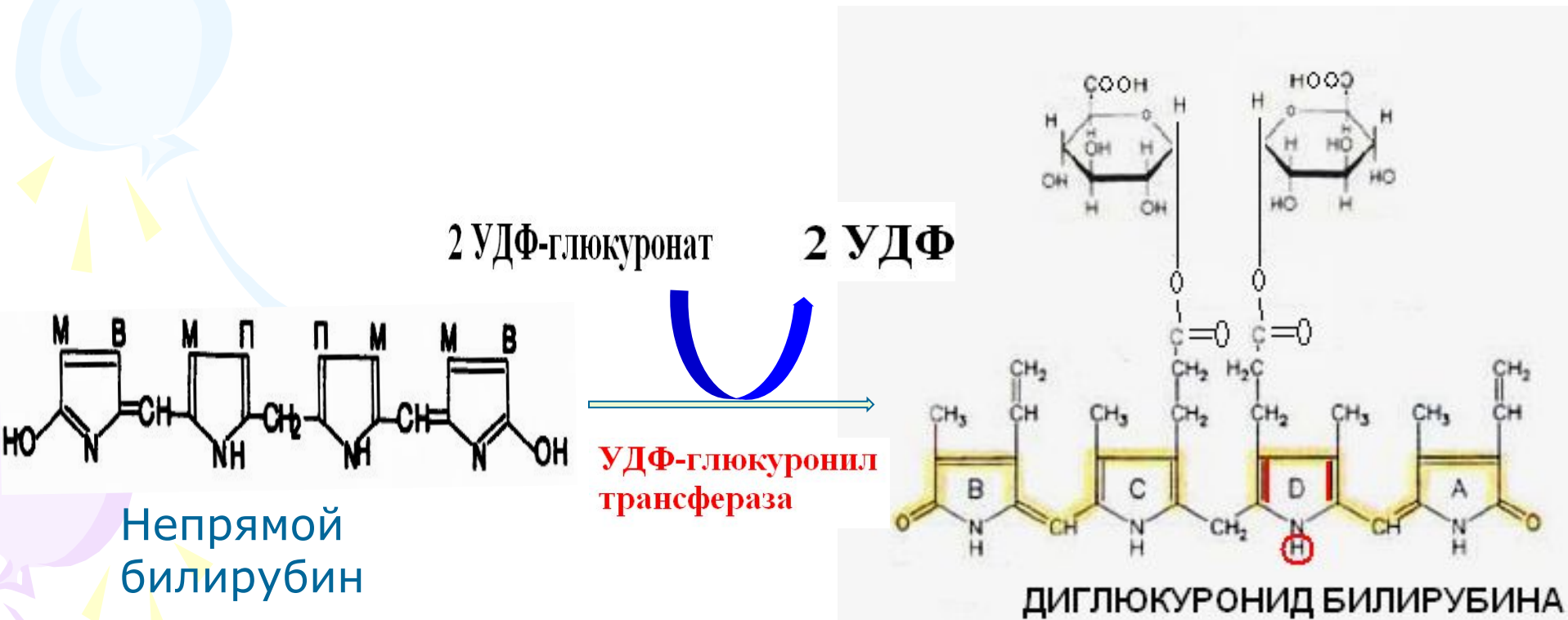
Токсичность непрямого билирубина:

- снижает потребление кислорода,
- повреждает мембраны,
- снижает активность дегидрогеназ,
- замедляет пробег электронов в дыхательной цепи,
- разобщитель тканевого дыхания

Метаболизм билирубина в печени

Этапы:

- поглощение непрямого билирубина клетками печени,
- конъюгация билирубина с УДФ-глюкуроновой кислотой,
- Образование прямого билирубина и его выведение.





Прямой (связанный, конъюгированный) билирубин

- поступает из печени в желчный пузырь,
- растворим в воде,
- нетоксичен,
- реагирует с диазореактивом напрямую,
- выделяется с мочой,
- легко проходит через мембраны.

- Секреция прямого билирубина в желчь идёт с помощью механизма активного транспорта.
- Часть прямого билирубина из печени всасывается в кровь

В норме содержание общего билирубина в крови

1,7 - 20,5 мкмоль/л:

- **75%** от общего билирубина составляет **непрямой** билирубин (1,7 - 17,1 мкмоль/л).
- **25%** от общего билирубина в крови приходится на **прямой** билирубин (0,96 - 5,1 мкмоль/л).

- **В тонком кишечнике** под действием бактериальных ферментов из прямого билирубина образуются **уробилиногены** (отщепление глюкуроновой кислоты, восстановление тетрапиррольных соединений).

мезобилирубиноген ► **стеркобилиноген**

Воротная вена

В печени
распадаются
до ди- и три-
пирролов

Выводятся
с мочой и
калом

Толстый кишечник

восстанавливается в
стеркобилин
(пигмент кала)

Геморроидальные
вены

Минует печень,
образуется
уробилин
(пигмент мочи)

Ежедневно с калом 200 - 300 мг,
с мочой 1 – 2 мг желчных пигментов

Классификация желтух.

Диагностическое значение определения прямого и непрямого билирубина.

При *гипербилирубинемии* более 34 мкмоль/л желчные пигменты придают желтую окраску коже и слизистым – симптом желтухи.

3 вида желтух:

- Гемолитическая
- Механическая (обтурационная)
- Паренхиматозная (печеночная)

Гемолитическая желтуха

Возникает при ускоренном распаде (гемолизе) эритроцитов:

- Врождённые и приобретённые гемолитические анемии,
- Интоксикации ядами, фосфором, лекарствами,
- Переливание несовместимой крови,
- Резус-конфликт матери и плода

- В крови увеличен общий билирубин за счет непрямого билирубина
- Положительная реакция на уробилиноген (за счет повышенного попадания в кровь и мочу стеркобилиногена, а в тяжелых случаях – и за счет мезобилиногена, не утилизирующегося печенью);
- В моче много уробилина, цвет насыщенный желтый.
- Билирубина в моче нет (непрямой билирубин не фильтруется почками),
- Кал темный, интенсивно окрашен (много стеркобилина).

Механическая желтуха

Возникает при нарушении оттока желчи:

- опухоль головки поджелудочной железы,
 - желчнокаменная болезнь,
 - глистная инвазия
 - атрезия желчевыводящих путей
- Печень увеличена из-за застоя желчи, увеличивается давление → боли в правом подреберье, элементы желчи (билирубин, холестерин, желчные кислоты) попадают в кровь.

- В крови увеличивается общий билирубин за счет прямого билирубина
- Кожный зуд (желчные кислоты выделяются через кожу, раздражение нервных окончаний)
- В моче билирубин (прямой) – темная моча (цвета пива)
- Уробилина в моче нет
- В кале нет стеркобилина (стул серо-белый с жирным блеском - стеаторея)
- Увеличена ЩФ (выделяется эндотелием желчных путей), холестерин

Паренхиматозная желтуха

Возникает при:

- вирусных гепатитах,
 - токсических гепатитах (гепатотропные яды) ,
 - циррозах,
 - паразитарных заболеваниях печени.
-
- развиваются воспалительно-деструктивные процессы в печени, цитолиз гепатоцитов, нарушение функций.


- В крови увеличивается общий билирубин за счет прямого и непрямого билирубина

Прямой → клетка воспалена, отек, повышенная проницаемость. Непрямой → пораженные гепатоциты слабо захватывают билирубин из крови


- В моче билирубин (темная моча, цвета пива)
- Уробилин в моче,
- Стеркобилина в кале мало (светлый стул)
- В крови увеличены печеночные ферменты (АЛТ, АСТ, ЛДГ₄₋₅, Аргиназа, ...);
диспротеинемия (↓ альбуминов, ↑ глобулинов);
- положительная реакция на уробилиноген



Роль печени в углеводном обмене

- Поддержание физиологического уровня глюкозы в крови.
 - Поступление с пищей →
 - 1. синтез гликогена (10-15%),
 - 2. окислительный распад (более 60%),
 - 3. синтез ЖК (до 30%). При избыточном поступлении синтез гликогена увеличивается - роль фермента глюкокиназы (поступление глюкозы в печень).
- 

- При гипогликемии – распад гликогена.
 - 1. Образование глюкозы, поступление ее в кровоток.
 - 2. Пентозно-фосфатный путь ($\text{НАДФН}_2 \rightarrow$ процессы синтеза ЖК, холестерина в печени)
- Глюконеогенез. Основные предшественники ГЛЮКОЗЫ:
 - лактат и аланин – из мышц,
 - глицерол – из жировой ткани,
 - глюкогенные аминокислоты – с пищей.
- Изомеризация моносахаров (галактоза, фруктоза) в глюкозу.



Роль печени в липидном обмене

- Главная роль в метаболизме липидов.
- При дефиците глюкозы ускоряется окисление ЖК
- При избытке глюкозы используются ЖК для синтеза ФЛ, ТАГ.
- Избыточное образование Ац-КоА стимулирует липогенез, синтез холестерина, образование кетоновых тел
- Синтез желчных кислот
- Депо жирорастворимых витаминов
- Активация витаминов (провитамин → витамин)
- Образование ЛПОНП и ЛПВП



Роль печени в белковом обмене

- Биосинтез белков крови (90%)
- Биосинтез ферментов
- Обмен аминокислот: трансаминирование, дезаминирование
- Обмен хромопротеинов
- Синтез БАВ из аминокислот
- Синтез пуриновых и пиримидиновых оснований
- Обезвреживание аммиака (синтез мочевины)
- Образование мочевой кислоты
- Синтез холина и креатина

Обезвреживание токсических соединений в печени

- Токсические вещества образуются в процессе метаболизма организма, а также поступают извне (ксенобиотики).
- Токсические вещества могут блокировать или разрушать структуру рецепторов, что изменяет клеточный метаболизм.
- Детоксикация – химическая модификация (метаболические превращения веществ) – **биотрансформация** → превращение в менее токсичные или индифферентные вещества.

Цель – повышение гидрофильности, что облегчает выведение. Обезвреживание с помощью двух фаз или любой из них.

2 фазы биотрансформации:

1. окисление, восстановление, гидролиз → с образованием полярных группы (-ОН, -СООН, -SH, -NH₂), что облегчает их выведение.

- Микросомальные ферментные системы (ключевой фермент цитохром Р-450, имеющий огромное количество изоферментов)

2. конъюгация – присоединение к полярным группам донаторов:

- Глюкуроновой кислоты (УДФ-глюкоронат) - образование глюкуронидов,
 - Серной кислоты (ФАФС) - сульфирование,
 - Ацетила (АцКоА) - ацетилирование,
 - Метильной группы - метилирование,
 - присоединение глутамина, глицина (на место АцКоА).
-
- Выведение продуктов обезвреживания в основном с желчью или мочей.

Обезвреживание нормальных метаболитов:

- Билирубин, аммиак,
- инаktivация гормонов (инсулиназа → до 80% инсулина; стероидные гормоны – конъюгация с ФАФС и УДФ-глюкоронатом; тироксин – трансаминирование → кетопроизводное)
- Катехоламины → дезаминирование, метилирование, конъюгация.
- Обезвреживание продуктов гниения аминокислот.

- Чужеродные соединения (ксенобиотики):
- Чем ниже растворимость чужеродного вещества, тем большая часть его метаболизируется.
- Индивидуальные различия в способности метаболизировать ксенобиотики (чувствительность к алкоголю, лекарственным препаратам) – различный набор изоферментов.



Благодарю за внимание!