

# **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 O<sub>2</sub>.
- **Пентозный цикл** – 10% глюкозы → НАДФН<sub>2</sub>, 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 –  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  и др. (синтезируются в нормобластах).
- Гем – всегда одинаков.

## Структура глобина:

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

# Гемоглобин

$\beta$ -глобин

$\beta$ -глобин

Плоскость гема

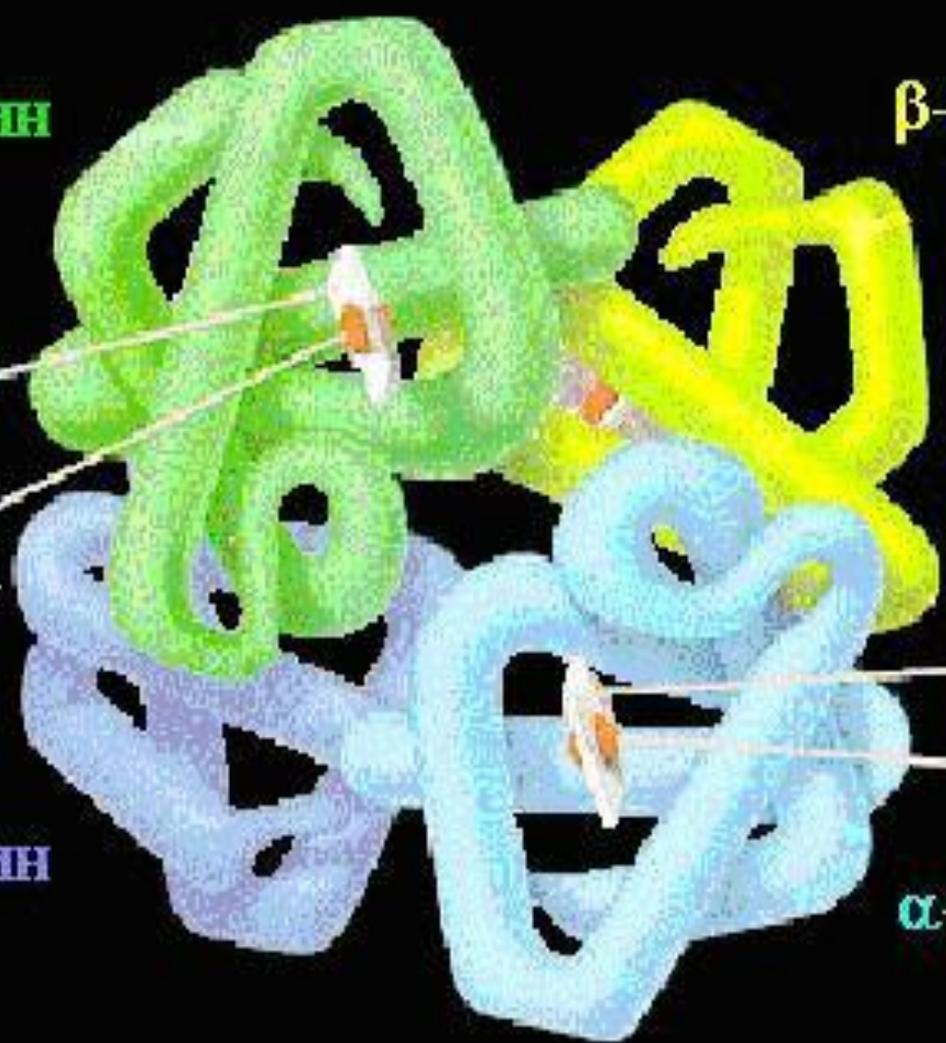
Атом железа

Плоскость гема

Атом железа

$\alpha$ -глобин

$\alpha$ -глобин



# Виды гемоглобина

Различны:

по АМК составу,

по электрофоретической подвижности,

по физико-химическим свойствам.

- Нб  $A_1 \approx 98\%$  у взрослых (2 $\alpha$ -цепи по 141 АМК, 2 $\beta$ -цепи по 146 АМК)
- Нб  $A_2 \approx 2\%$  от общего Нб (2 $\alpha$ -цепи, 2 $\delta$ -цепи),
- Нб F  $\approx$  менее 1% у взрослых (2 $\alpha$ -цепи, 2 $\gamma$ -цепи) – высокое сродство к  $O_2$ , но менее устойчив к действию окислителей; 80% у новорожденных, к концу 1 года заменяется на Нб $A_1$ .
- Нб P (эмбриональный) (2 $\alpha$ -цепи, 2 $\varepsilon$ -цепи - Говар II) - синтезируется в первые 3 месяца внутриутробного развития.

## Гемоглобины крови

- НвО<sub>2</sub> (оксигемоглобин) – связан с кислородом,
- НвСО<sub>2</sub> (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  $\beta$ -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  $\alpha$ -,  $\beta$ - цепей, уменьшение физиологических видов гемоглобина (Нв А). Микроцитоз, гипохромия, гемолитическая анемия.

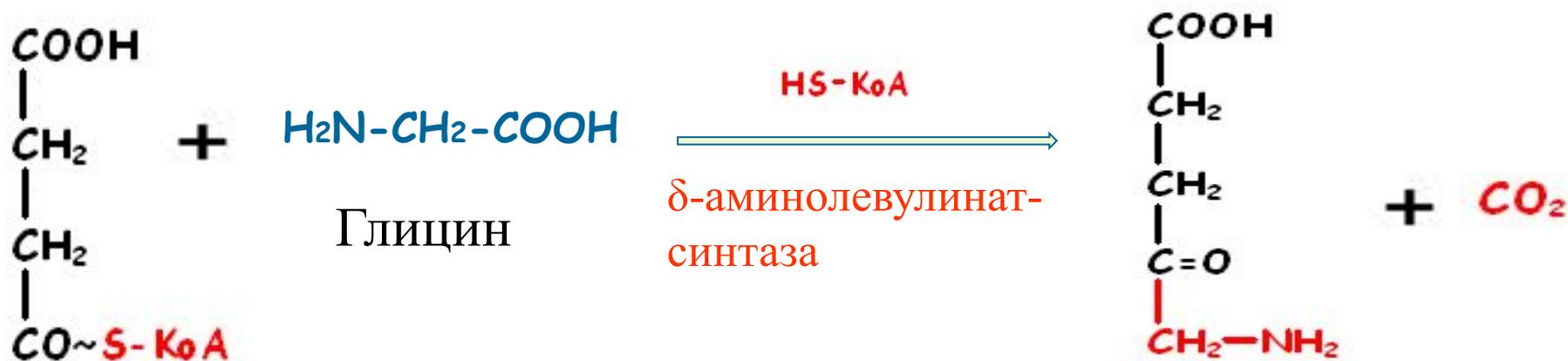
# СИТНЕЗ ГЕМА

- 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  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты ( $\delta$ -АЛК)
- Эту стадию катализирует специфический фермент  $\delta$ -аминолевулинатсинтаза – ключевой, аллостерический фермент синтеза тетрапирролов.

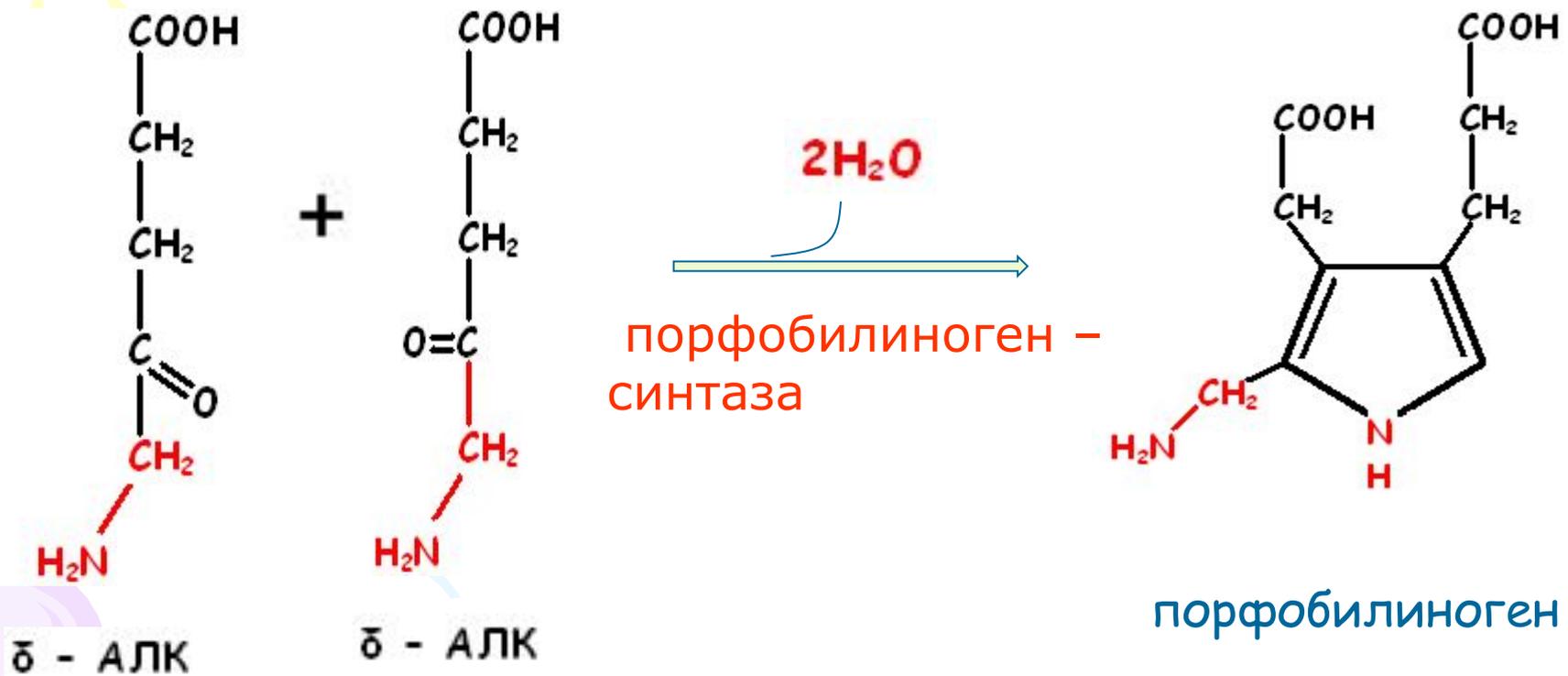


Сукцинил-КоА

$\delta$ -аминолевулиновая  
кислота

# Вторая стадия

- Конденсация 2 молекул  $\delta$ -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 B<sub>12</sub>, ТГФК (B<sub>C</sub>).

**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  $\delta$ -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  $\delta$ -АЛК-синтетазы).

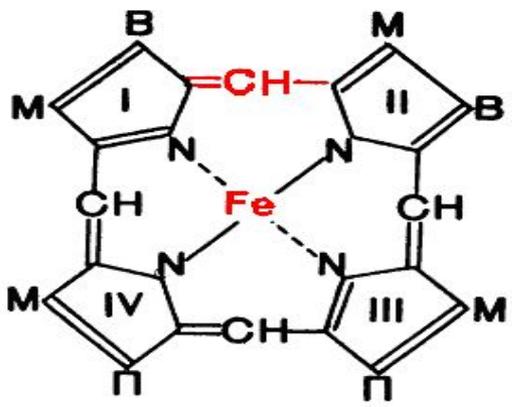
# Распад гемоглобина

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

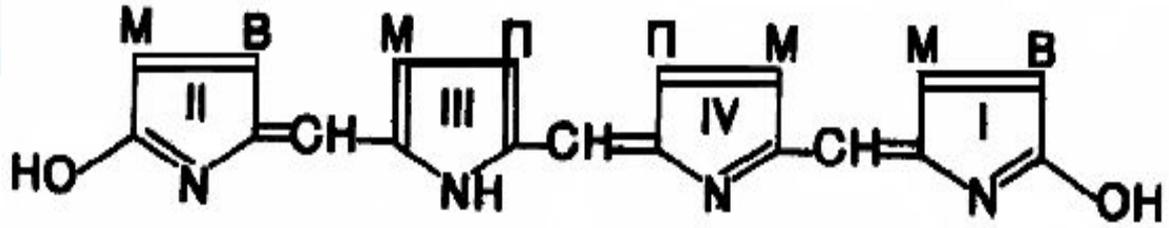
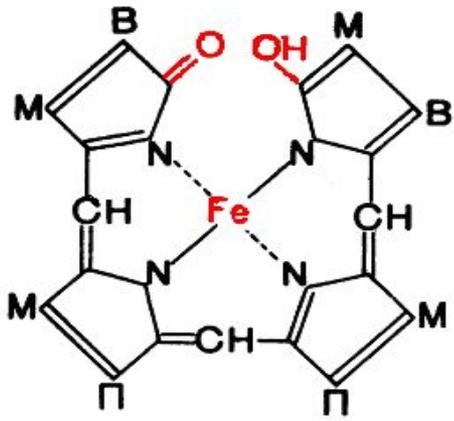
красный  
**гемоглобин**

CO

зеленый  
**вердоглобин**



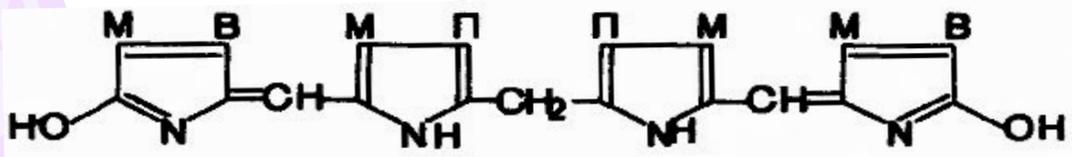
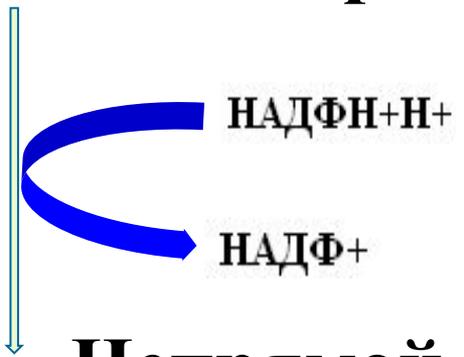
**ГЕМОКСИГЕНАЗА**



**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.

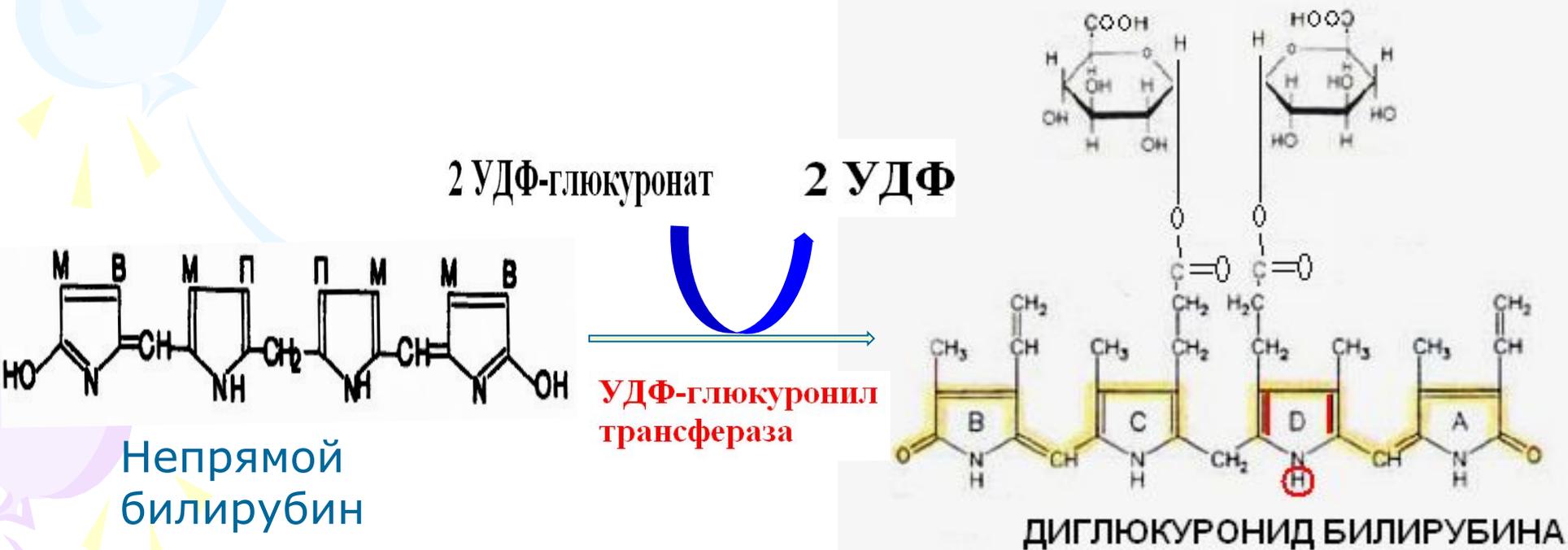
## Токсичность непрямого билирубина:

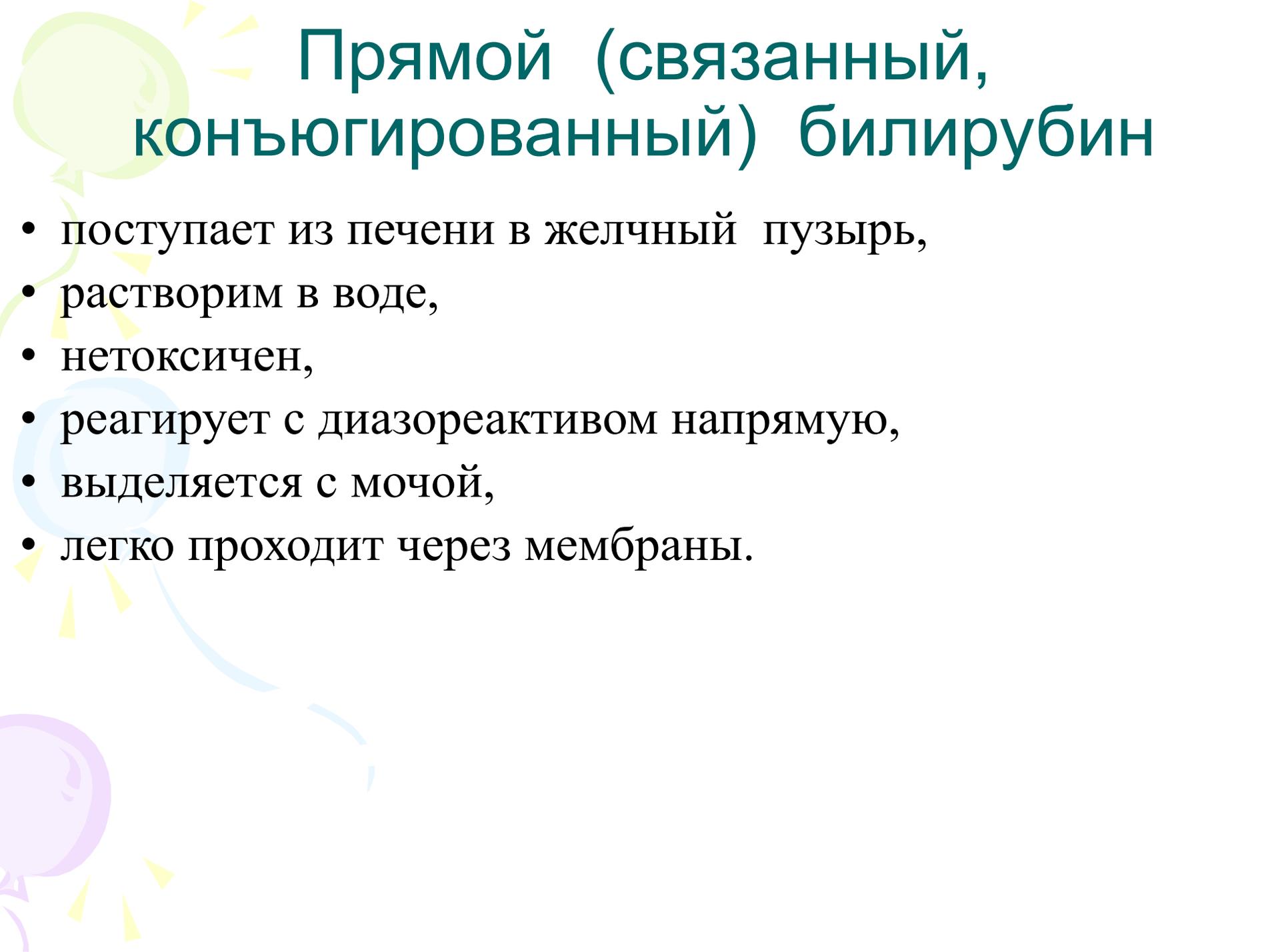
- снижает потребление кислорода,
- повреждает мембраны,
- снижает активность дегидрогеназ,
- замедляет пробег электронов в дыхательной цепи,
- разобщитель тканевого дыхания

# 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, ЛДГ<sub>4-5</sub>, 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, -NH<sub>2</sub>), 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!**