



Биохимия крови. Белковый спектр и протеолитические системы крови. Белки «острой фазы». Особенности метаболизма в эритроцитах. Обмен железа. Синтез и распад гемоглобина.

**Лекция для специальности 31.05.01 «Лечебное дело»
подготовлена доцентом кафедры общей и биологической химии ТГМУ
Артюковой О. А. 2016 – 2017 учебный год**



Основные вопросы лекции:

- **Кровь – часть внутренней среды организма. Главнейшие функции крови.**
- **Белки крови. Альбумины, их транспортная функция и вклад в онкотическое давление плазмы. Глобулины, их характеристика.**
- **Белки «острой фазы».**
- **Ферменты плазмы, «собственные» и поступающие при повреждении клеток. Диагностическая ценность анализа ферментов плазмы.**
- **Небелковые органические компоненты плазмы. Важнейшие азотсодержащие соединения.**
- **Форменные элементы крови. Особенности метаболизма в эритроцитах.**
- **Синтез гема и его регуляция. Обмен железа.**
- **Катаболизм гемоглобина, образование билирубина. Его дальнейшие превращения, судьба желчных пигментов.**
- **Общие представления о желтухах и ее вариантах (гемолитическая, обтурационная, паренхиматозная, желтуха новорожденных, болезнь Жильбера).**



Функции крови:

- Транспорт веществ
- Дыхательная функция.
- Трофическая и выделительная функция
- Коммуникативная функция
- Терморегуляторная функция
- Поддержание кислотно-основного равновесия
- Защита организм от внешних и внутренних вредных факторов
(*неспецифический и специфический иммунитет*)



В результате выполнения перечисленных функций, кровь обеспечивает поддержание в организме гомеостаза.



Для нормального функционирования

- 1) кровь должна находиться в жидком состоянии и присутствовать в кровяном русле в достаточном объеме, что обеспечивается работой свертывающей и противосвертывающей системой крови, почек и ЖКТ.
- 2) кровь должна содержать определенное количество форменных элементов, белков, низкомолекулярных органических веществ, электролитов, что обеспечивается работой органов кроветворения, кроверазрушения, печени, почек, ЖКТ.



В связи с тем, что кровь поддерживает гомеостаз в организме и контактирует со всеми органами и тканями, она является самым хорошим биологическим материалом для выявления большинства заболеваний организма.



**Кровь - это жидкая ткань организма,
разновидность соединительной ткани.**

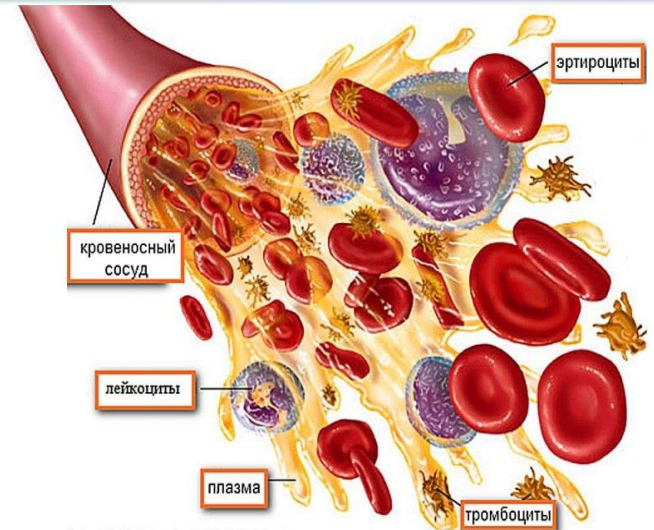
**Объем крови ~ 5 л
(6—8% от массы тела)**

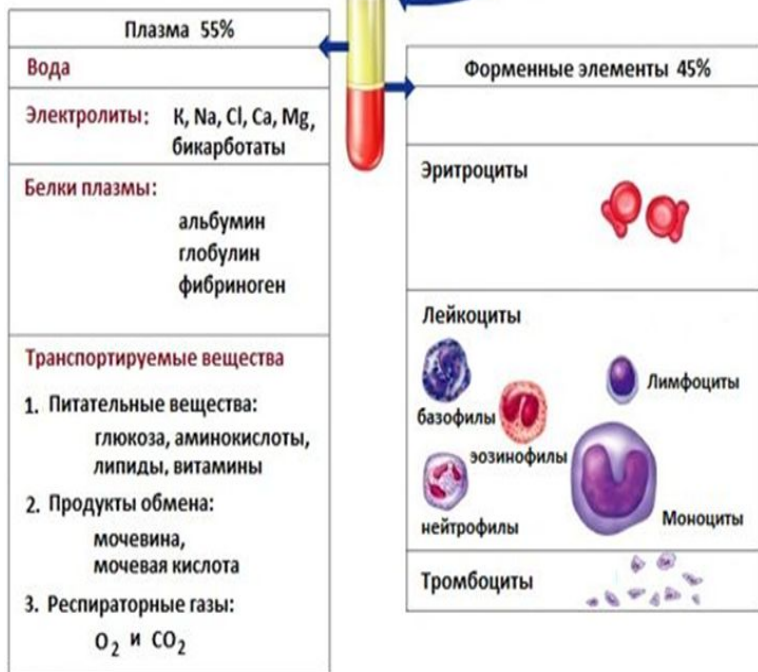
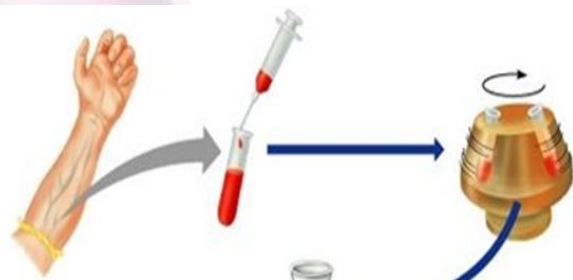
Кровь

**45%
Форменные
элементы**

**55%
Плазма**

**Сыворотка
(- фибриноген)**





Показатель	Границы нормы в международных единицах
Общий белок	65-85 г/л
Альбумины	40-50 г/л
Глобулины	20-30 г/л
Глюкоза	3,9-5,8 ммоль/л
Общие липиды	4,6-10,4 ммоль/л
Холестерин	1,04-2,33 ммоль/л
Сывороточное железо	12,5-30,4 мкмоль/л
Общая железосвязывающая способность сыворотки	45-76 мкмоль/л
Трансферрин	0,0030-0,0040 г/л
Мочевина	3,3-6,6 ммоль/л
Мочевая кислота	0,12-0,38 ммоль/л
Креатинин	0,044-0,141 мкмоль/л
Ферменты:	
Щелочная фосфатаза	1,0-3,0 ммоль/(ч*л)
Аспаратаминотрансфераза	12-32 г/(ч*л)
Электролиты:	
Кальций сыворотки	2,25-3,0 ммоль/л
Магний сыворотки	0,70-0,99 ммоль/л
Калий плазмы	3,48-5,3 ммоль/л
Натрий плазмы	130,5-156,6 ммоль/л



Функции белков плазмы крови

1. Создают онкотическое давление.
2. Участвуют в свертывании крови.
3. Образуют буферную систему.
4. Транспортируют плохо растворимые вещества.
5. Участвуют в иммунных процессах.
6. Выполняют трофическая функцию.
7. Катализируют некоторые реакции (ферменты).
8. Определяют вязкость крови, влияют на гемодинамику.
9. Участвуют в реакциях воспаления.
0. Выполняют антиоксидантную функцию и др.



Плазма крови человека в норме содержит > 100 видов белков.

Синтез белков плазмы крови осуществляют:

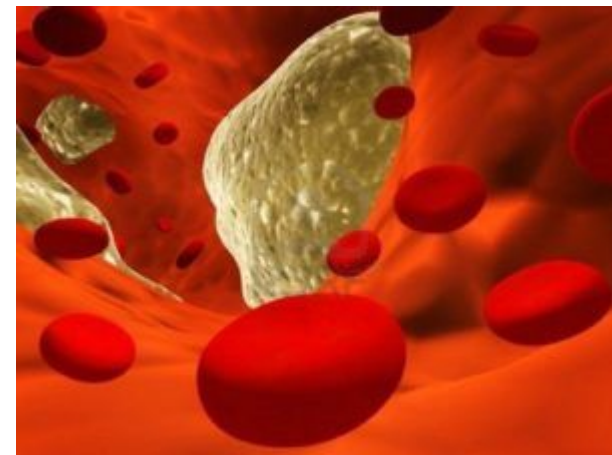
- печень;
 - клетки РЭС костного мозга и лимфатических узлов;
 - макрофаги;
 - почки.
- Синтез белков плазмы крови протекает со скоростью 15 - 20 г/сутки.**



Химическая природа белков плазмы крови

- Альбумины, преальбумины, лизоцим и др. являются **простыми белками**.
- Большинство белков плазмы - **сложные белки** (*гликопротеиды и липопротеиды*).
- Белки плазмы содержат **дисульфидные связи** и небольшое количество свободных тиоловых (-SH) групп. Это имеет важное значение для предотвращения денатурации белков в плазме, которая возможна вследствие высокого парциального давления кислорода.

В биохимическом исследовании крови каждый белок оценивается относительно установленных норм, в границах которых должно находиться значение их концентрации.





Количество общего белка (*Total protein*)
в крови имеет важное диагностическое значение.

Общий белок
60 - 80 г/л



Гипопротеинемия
голодание
поражение печени, почек

Гиперпротеинемия

Абсолютная
до 160 г/л
парапротеинемия

Относительная
обезвоживание



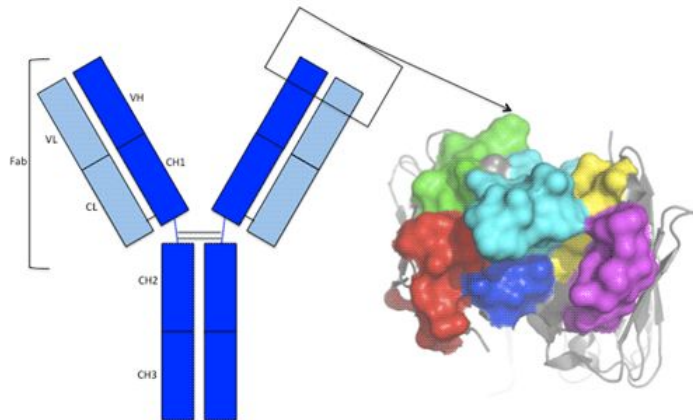
Парапротеинемия - это появление в плазме крови нехарактерных белков (**парапротеинов**).

Парапротеины отличаются от нормальных белков по строению, физико-химическим свойствам, биологической активности.

Парапротеины - это структурно аномальные и функционально инертные белки, относящиеся к иммуноглобулинам (IgG, IgA, IgD), продуцируемые патологическим клоном иммунокомпетентных клеток при миеломной болезни, опухолевом процессе.

Пример: белки Бенс – Джонса (легкие цепи иммуноглобулинов).

Выявление их в моче - одно из необходимых условий для ранней диагностики миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрема.





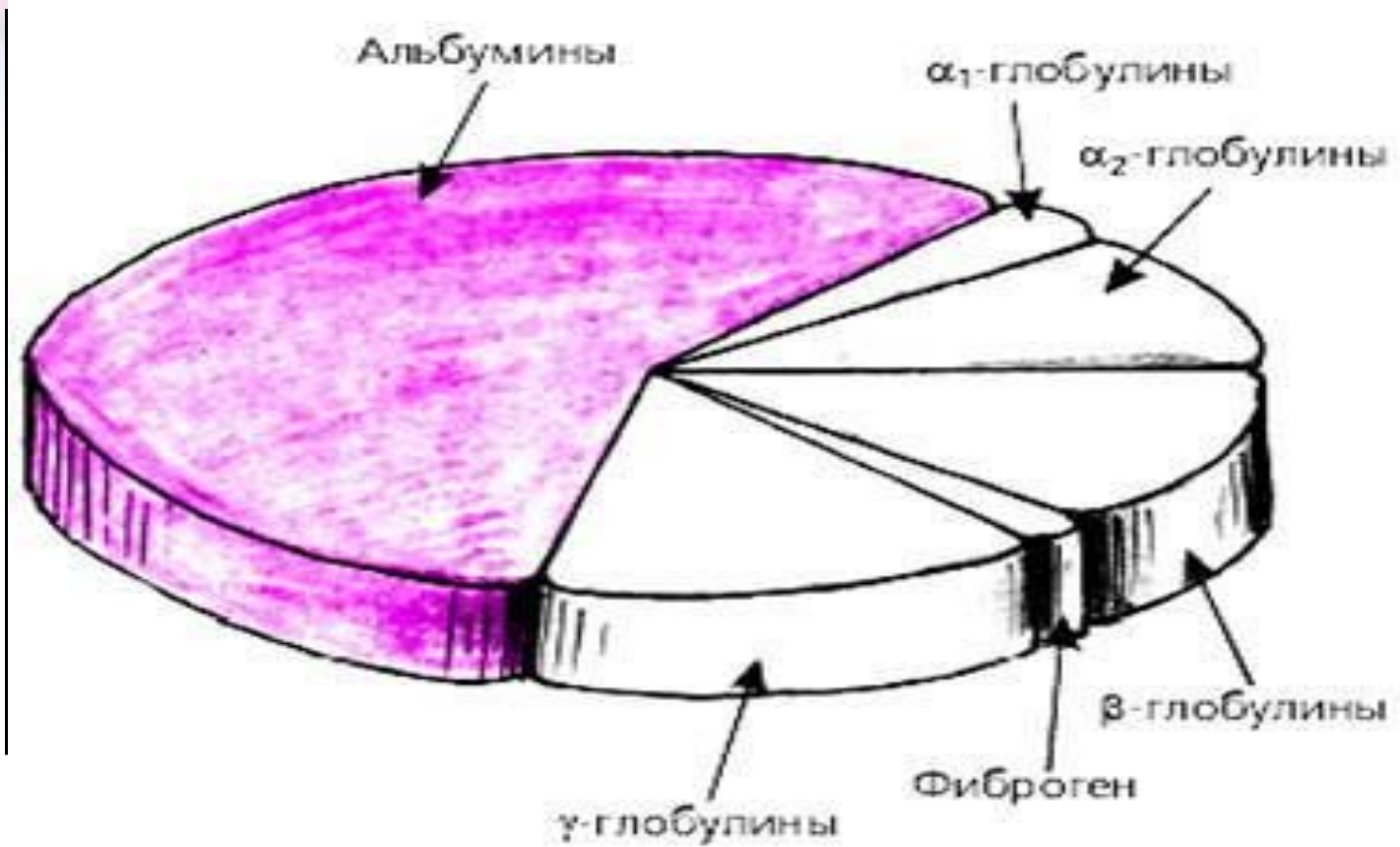
Белковые фракции крови

- В плазме крови определяют содержание отдельных групп(фракций) белков с помощью **электрофореза**.
- Метод заключается в движении заряженных молекул белка под влиянием электрического поля. Молекулы белка с наибольшим отрицательным зарядом и наименьшим размером двигаются быстрее остальных. Наиболее крупные и нейтральные белки оказываются последними.
- Целесообразность разделения белков на фракции связана с тем, что белковые фракции плазмы крови отличаются между собой преобладанием в них белков, с определенными функциями, местом синтеза или разрушения.
- Нарушение соотношения белковых фракций плазмы крови называется **диспротеинемия** (выявление имеет *диагностическое значение*).





Белковые фракции крови





Сывороточные альбумины -

простые низкомолекулярные гидрофильные белки.
600 аминокислот, ММ 60-70 кДа, синтезируются в печени.

Функции альбуминов определяются их гидрофильностью и высокой концентрацией в плазме крови:

Альбумины обеспечивают ~ 80 % онкотического давления.

При \square их содержания в плазме \square онкотическое давление, жидкость выходит из кровяного русла в ткани ("**голодные отеки**").

Легко теряются с мочой при заболеваниях почек ("**почечные отеки**").

- **Резерв свободных аминокислот в организме – 200 г (при голодании)**
- **Транспортная функция.** Переносят в крови гидрофобные вещества: свободные ЖК, жирорастворимые витамины, стероидны, билирубин, Ca^{2+} , Mg^{2+} , лекарственные препараты.
- **Способствуют стабилизации и препятствуют оседанию форменных элементов крови (несут суммарный отрицательный заряд).**
- **Поддерживают кислотно-щелочное равновесие (буферная система).**



Сывороточные альбумины

Таблица 5

Нормальные показатели альбумина

Возраст	Уровень альбумина (г/л)
До 14 лет	38–54
14–60 лет	35–50
Старше 60 лет	34–48



- Альбумин эффективно применяется для коррекции **гипоальбуминемии** различной этиологии, онкотического, коллоидного давления крови, нарушениях гемодинамики, водно-электролитного равновесия, для улучшения усвоения лекарственных препаратов и дезинтоксикационного воздействия.

ВС

при

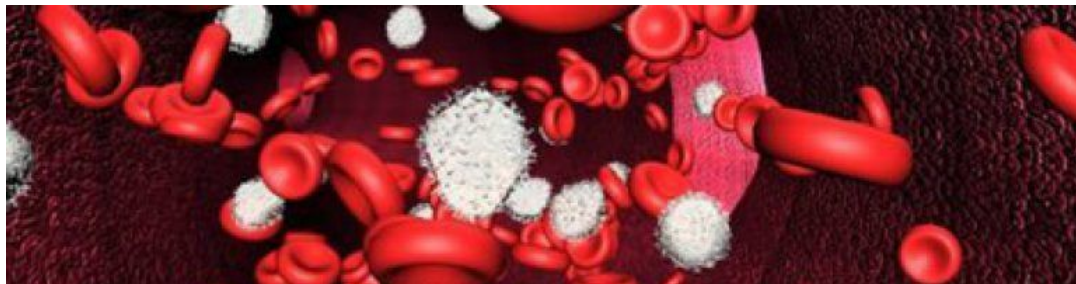




Глобулины – крупнодисперсные молекулы ($MM > 100$ кДа).
Составляют 30–35 % белков плазмы.

Функции глобулинов:

- **Защитная.** Связана с наличием иммуноглобулинов (*антител*), входят в состав защитных систем организма (системы комплемента, обеспечивая неспецифическую резистентность организма).
- **Участвуют в процессах свертывания крови** (*фибриноген*).
Образуют в организме систему фибринолиза (*плазминоген*).
- **Транспортная.** Перенос металлов (*гаптоглобин, церулоплазмин*), транспорт гормонов (*тироксин, кортизол*), ТАГ (*хиломикроны*).
- **Патологическая.** Патологические глобулины образуются в ходе воспалительных реакций, поэтому в норме не обнаруживаются. К ним относятся белки *«острой фазы»*.

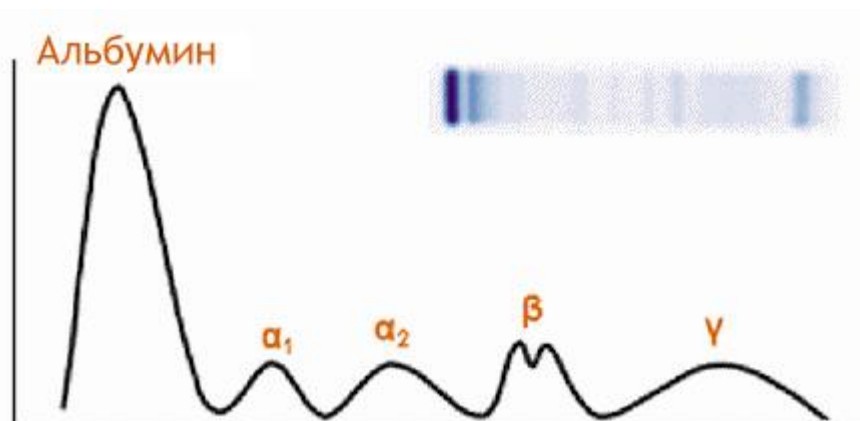




Альбумин - глобулиновый коэффициент (А/Г)

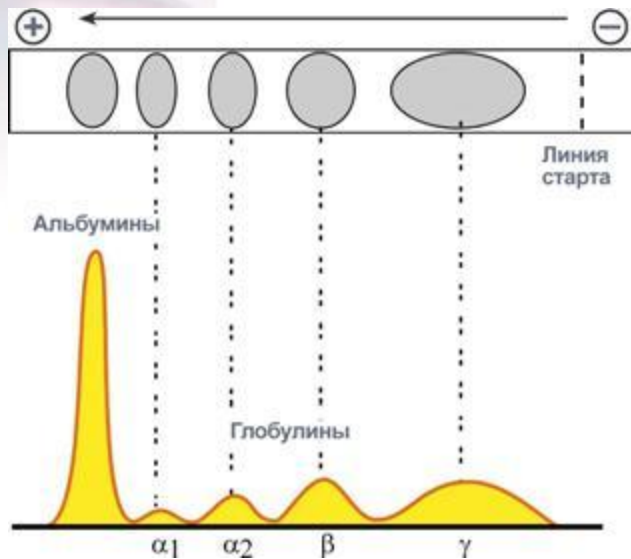
Альбумин - глобулиновый коэффициент — соотношение А/Г крови, величина в норме относительно постоянная (1,5—2,3).

- При определении А/Г коэффициента обычно пользуются методом высаливания или электрофореза сыворотки.
- Уменьшение А/Г коэффициента, характерное для многих патологических состояний, может быть связано как с увеличением глобулиновой фракции (острые инфекции, хронические воспалительные процессы), так и с уменьшением количества альбуминов (заболевания печени, почек)





Протеинограммы – профиль количественного изменения белкового спектра крови при патологии.



Фракция	Изменение в крови
альбумины	↓ голодание, поражение печени, почек
α1-глобулины	↑ воспаление (БОФ)
α2-глобулины	↑ воспаление (БОФ)
β-глобулины	↑ гиперлиппротеинемия, воспаление
γ-глобулины	↑ инфекционные заболевания, ↓ иммунодефицит

Диспротеинемии встречаются часто и они специфичны.



Белки «острой фазы» (БОФ, *acute - phase proteins*) ~ 30 белков плазмы крови.

Многообразие БОФ связано с многокомпонентностью воспалительного ответа. При электрофорезе перемещаются с α - и β -глобулинами.

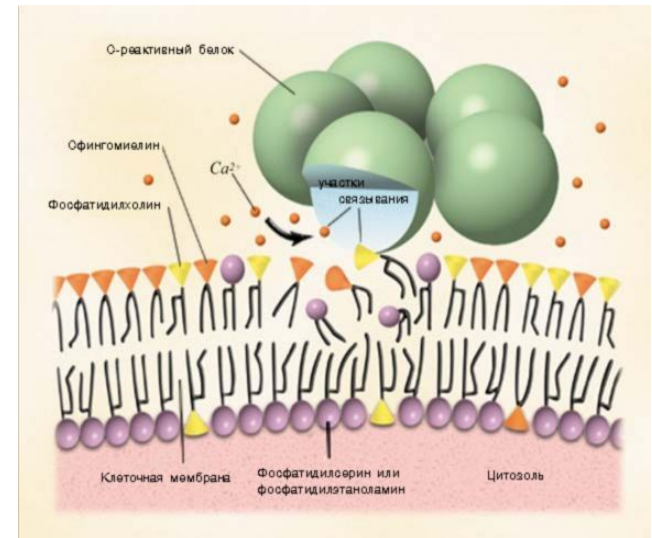


- БОФ синтезируются в печени под действием цитокинов, их уровень резко повышается при наличии любого повреждения тканей, вызванного вирусами, бактериями или некрозом тканей.
- БОФ представляет собой **универсальную защитную реакцию организма**, запуская каскад реакций для отграничения очага воспаления от неповрежденных тканей.



Белки «острой фазы»

С-реактивный белок (англ. *C - reactive protein, CRP*)



- **СРБ** получил свое название из-за способности вступать в реакцию преципитации с С-полисахаридом пневмококков.
- **СРБ** состоит из 5 субъединиц, нековалентно связанных между собой .
- **СРБ** играет важную роль в удалении лизофосфолипидов и ЖК, образующихся при повреждении клеточных мембран, восприимчивых к действию фосфолипазы А2 и ЦОГ, предупреждая превращение арахидоновой кислоты в активные эйкозаноиды.



Белки «острой фазы» С-реактивный белок (англ. *C - reactive protein, CRP*)

- **СРБ** является естественным ингибитором свертывания крови (сериновая протеаза), относится к белкам, зависимым от **витамина К**.
- **СРБ** стимулирует иммунные реакции, в т. ч. фагоцитоз.
- **СРБ** используется в клинической диагностике как маркер воспаления, имеет высокую корреляцию с активностью и стадией процесса.
- **Норма: 0 - 1 мг/л.**
- Содержание > 10 мг/л свидетельствует об остром воспалении, хроническом заболевании, травме и т. д.
- Повышенный уровень СРБ в плазме позволяет прогнозировать риск развития инфаркта миокарда и инсульта даже у практически здоровых мужчин, что в определённой степени свидетельствует в пользу гипотезы о важной роли хронического воспаления в патогенезе атеротромбоза.

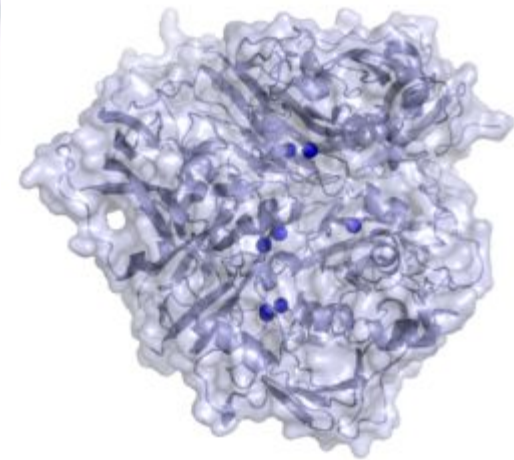


Белки «острой фазы»

- **Гаптоглобин** – белок, связывающий гемоглобин, высвобождающийся из эритроцитов, ингибирующий его окислительную активность.
- **Трансферрин** – гликопротеин плазмы, основной переносчик Fe. При разрушении эритроцитов железо, высвобождаемое из гема, трансферрин транспортирует в костный мозг.
- **α 2- макроглобулин** - белок, обладающий различными функциями. Синтез и секреция осуществляются гепатоцитами, лимфоцитами, моноцитами и макрофагами. Является ингибитором протеиназ, транспортирует многие молекулы (Zn, Ni), ингибитор свертывания крови.
- **α 1- антитрипсин** - гликопротеид, синтезируется печенью. Функция - ингибирование протеиназ, поступающих из гранулоцитов в воспалительные экссудаты и вызывающих вторичное повреждение тканей (*трипсин, химотрипсин, эластаза, калликреин, катепсины, плазмин и др. ферменты*).
- **Фибриноген** – синтезируется в печени. Норма- 2- 4 г/л. При кровотечениях участвует в формировании фибринового тромба.



Белки «острой фазы»



Церулоплазмин – белок фракции α_2 -глобулинов плазмы, в котором содержится 95% Cu крови. *Высокое содержание меди придаёт ему голубой цвет.* Синтезируется клетками печени. Концентрация его в крови \uparrow во время воспаления, инфекции, травматических состояний.

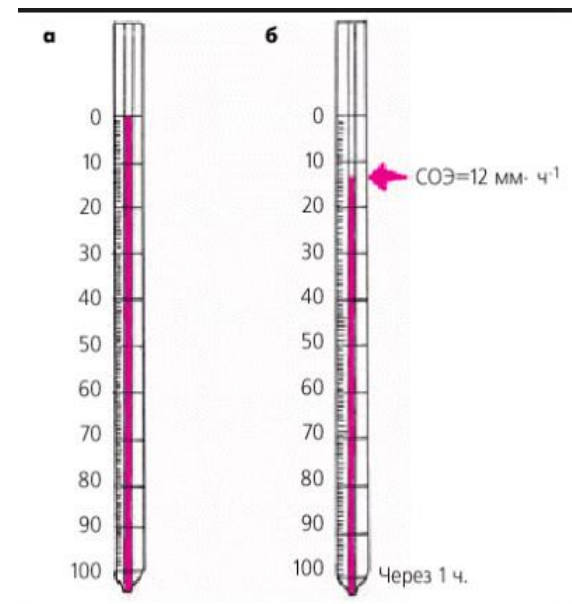
Функции церулоплазмина:

- регулирует процесс окисления железа из Fe^{2+} на Fe^{3+} , что позволяет железу связываться с трансферрином и переносить его тканям;
- участвует в окислительно-восстановительных реакциях, нейтрализуя свободные радикалы;
- активирует окисление ЛПНП, что позволяет его расценивать как маркера риска сердечно-сосудистых заболеваний.



СОЭ — неспецифический лабораторный показатель крови, отражающий соотношение фракций белков плазмы

- Проба основывается на способности эритроцитов в лишённой возможности свёртывания крови оседать под действием гравитации.
- В норме величина СОЭ
- ♀ 2—15 мм/час, ♂ — 1—10 мм/час.
- Агрегация эритроцитов зависит от их электрических свойств и состава белков плазмы. В норме эритроциты несут отрицательный заряд и отталкиваются друг от друга.
- СОЭ повышается при увеличении концентрации в плазме **БОФ**.
- СОЭ снижается при увеличении концентрации альбуминов.





Ферменты плазмы крови, имеющие диагностическое значение.

Принципы энзимодиагностики основаны на следующих позициях:

- при повреждении тканей в крови ↑ внутриклеточные ферменты;
- ферменты локализованы в определённых органах (**органоспецифичность**);
- существуют различия во внутриклеточной локализации ферментов.

Ферменты

Секреторные
ферменты
свертывающей
системы

Индикаторные
маркеры цитолиза

Экскреторные
Выделяются с желчью



При многих заболеваниях наблюдается гиперферментемия (↑↑индикаторные ферменты)

Причины:

- нарушение проницаемости мембраны клеток (*воспалительные процессы*)
- нарушение целостности клеток (*цитолиз, некроз*).

Для энзимодиагностики имеют большое значение знания о субклеточной локализации ферментов (цитоплазматические, митохондриальные).

Уровень активности ферментов в плазме коррелирует со степенью повреждения клеток.

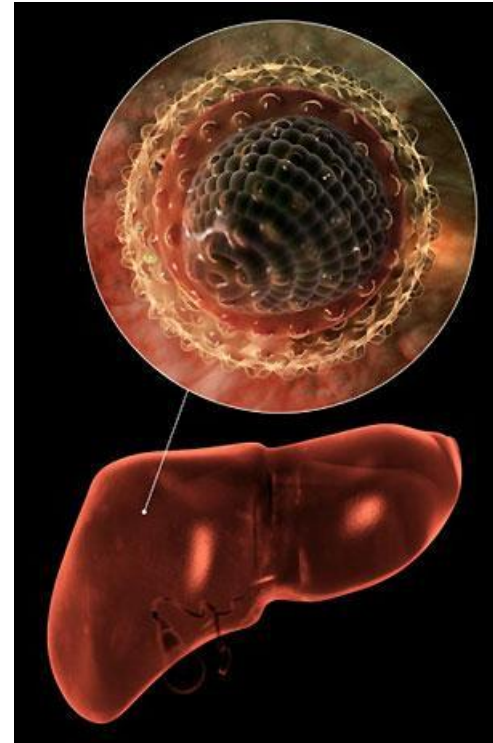
Ферменты крови	Диагностика
ЛДГ (ЛДГ-1)	Инфаркт миокарда
АсТ, КФК (МВ)	Инфаркт миокарда
АлТ, АсТ	Заболевания печени
Кислая фосфатаза	Рак предстательной железы
α - амилаза, липаза	Острый панкреатит





Экскреторные ферменты.

- **Щелочная фосфатаза – показатель холестаза!**
- В печени ЩФ вырабатывается клетками, выстилающими мелкие желчные протоки печени.
- При закупорке желчных протоков ЩФ не выводится и содержание фермента в крови возрастает.
- **Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП, ГГТ, GGTP) – фермент находится в клетках печени и желчевыводящих путей. Тест на ГГТ – самый чувствительный анализ холестаза.**
- Активность ГГТП в крови повышается при злоупотреблении алкоголем.

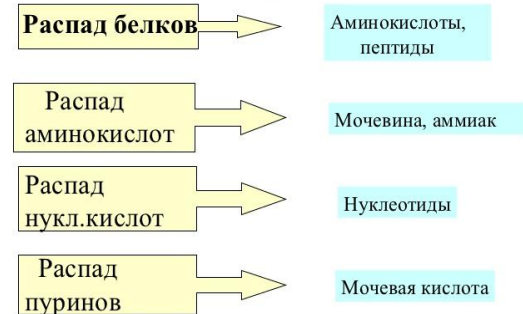




Небелковый азот крови называют **остаточным азотом**, т.е. остающимся в фильтрате после осаждения белков.

Соединения	Нормальные величины	Процентные доли
Остаточный азот	0,02 - 0,04 г/л	100
Азот мочевины	2,5 – 8,3 мкмоль/л	45 – 60
Азот аминокислот	0,02 – 0,05 г/л	25
Мочевая кислота	120 – 240 мкмоль/л	4
Креатин	102-405 мкмоль/л	5
Креатинин	14 – 88 мкмоль/л	2,5 – 7,5
Прочие	18 -40 мкмоль/л	15

ИСТОЧНИКИ НЕБЕЛКОВОГО АЗОТА

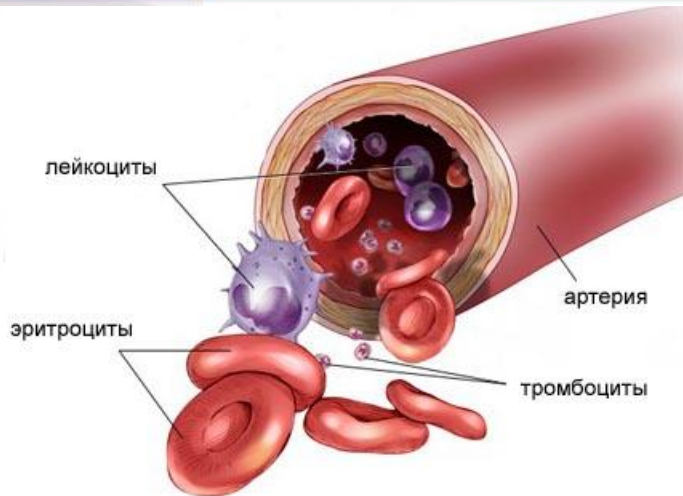


- В состав небелкового азота входит азот конечных продуктов обмена белков.
- Содержание небелкового азота в крови составляет 15 – 25 ммоль/л. Небелковый азот крови включает: азот мочевины (50%), аминокислот (25%), тионеина (8%), мочевой кислоты (4%), креатина (5%), креатинина (2,5%) и др.
- Иногда определяют отношение азота мочевины к остаточному азоту крови (в %)
- В норме это соотношение меньше 48%. При почечной недостаточности оно повышается до 90%, при нарушении функции печени снижается (ниже 45%).

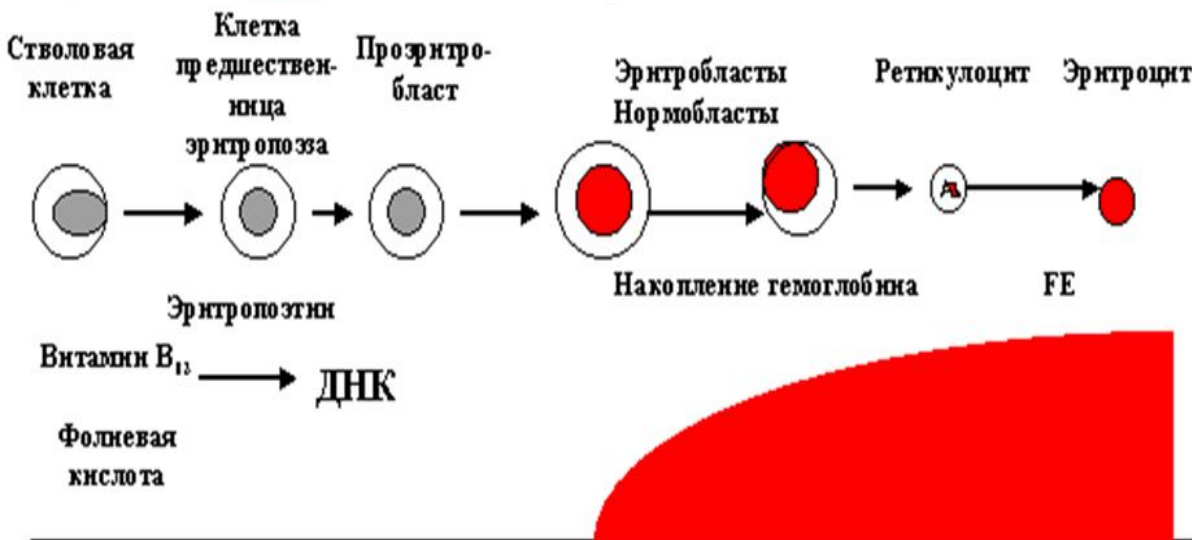
$$\frac{\text{Азот мочевины}}{\text{Остаточный азот}} \times 100.$$



Клетки крови



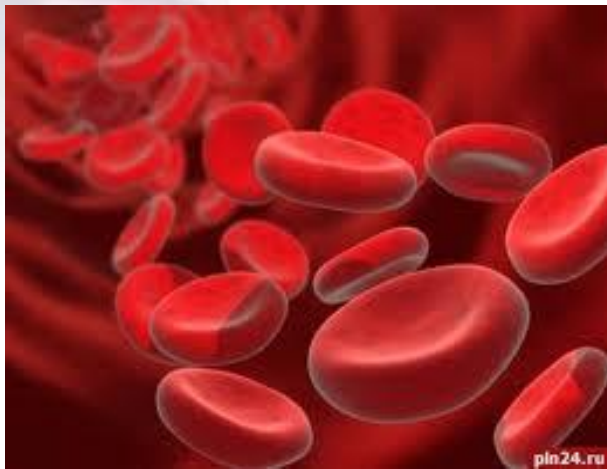
- Основные клетки крови – эритроциты составляют 44% от общего объема, - ♂ $4,0 - 5.1 \cdot 10^{12}/л$, -
♀ $3,7^* - 4.7 \cdot 10^{12}/л$,
- лейкоциты ($4,0 - 8.8 \cdot 10^9/л$)
- тромбоциты ($180 - 320 \cdot 10^9/л$).



Эритроциты образуются из стволовых клеток костного мозга. Пролиферацию и дифференцировку клетки регулирует **эритропоэтин** (синтезируется в почках). Образование эритропоэтина в почках стимулирует гипоксия.



Эритроциты

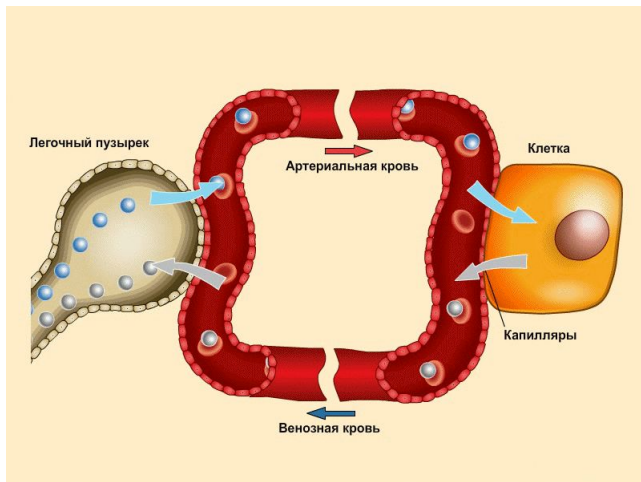


Функции эритроцитов

- транспорт по организму O_2 и CO_2 ,
- регуляция в крови КОР.

Строение эритроцитов:

Эритроциты обычно имеют форму двояковогнутых дисков. Такая форма эритроцитов создаёт наибольшую площадь поверхности по отношению к объёму, что обеспечивает максимальный газообмен, а также большую пластичность при прохождении эритроцитами мелких капилляров.

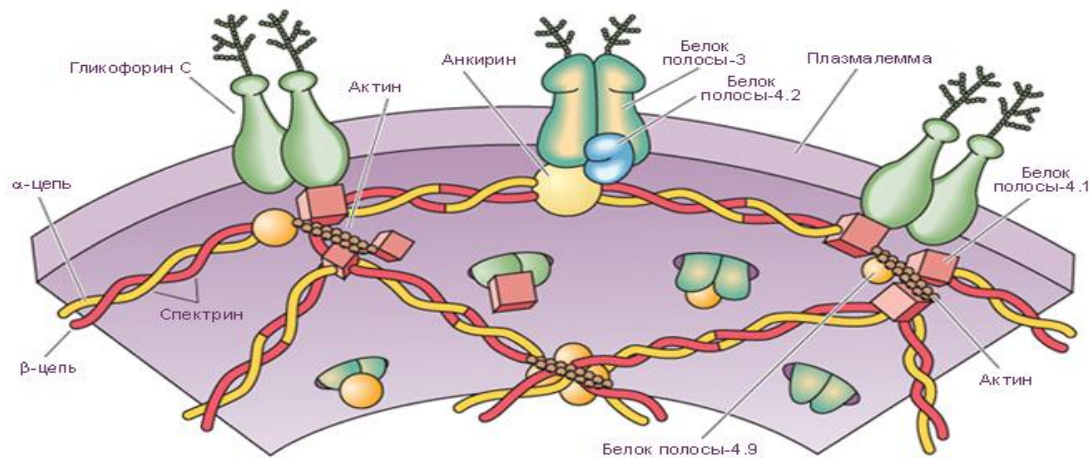


Основной объём O_2 транспортирует Hb.
1 молекула Hb связывает 4 O_2
с образованием оксигемоглобина.



Важную роль в сохранении формы и способности к обратимой деформации эритроцитов играют липиды и белки плазматической мембраны.

- В мембране эритроцитов обнаруживают ~ 15 белков.
- 60% белков приходится на **спектрин, гликофорин и белок полосы 3**.
- **Гликофорин** – гликопротеин, содержит большое количество олигосахаридов (*сиаловых кислот*), отвечает за образование отрицательного заряда на поверхности эритроцитов. Олигосахариды гликофорина - **антигенные детерминанты системы групп крови АВО**.
- **Спектрин** является основным белком цитоскелета эритроцитов, прикрепляется к мембране и с помощью белка **анкирина**.



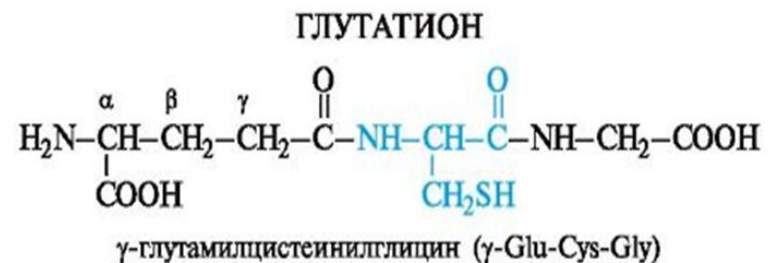


Эритроцит - высокоспециализированная клетка, хорошо приспособленная для транспорта газов.

- 1) Для эритроцита не характерны **анаболические** процессы.
- 2) Необходимые структурные молекулы и ферменты синтезируются в процессе дифференцировки и созревания эритроцитов.
- 3) Зрелый эритроцит не имеет **ядра, митохондрий, рибосом, ЭПР.**
- 4) Зрелые эритроциты не способны к самовоспроизведению и репарации возникающих в них повреждений.

Особенность белкового обмена в эритроцитах

- В зрелом эритроците белки не синтезируются, однако в цитоплазме синтезируется пептид **глутатион** (антиоксидант).
- Катаболизм белков в эритроците происходит **неферментативно!**
- Белки разрушаются под действием неблагоприятных факторов:
- **свободно-радикального окисления,**
- **гликозилирования,**
- **тяжелых металлов и токсинов.**





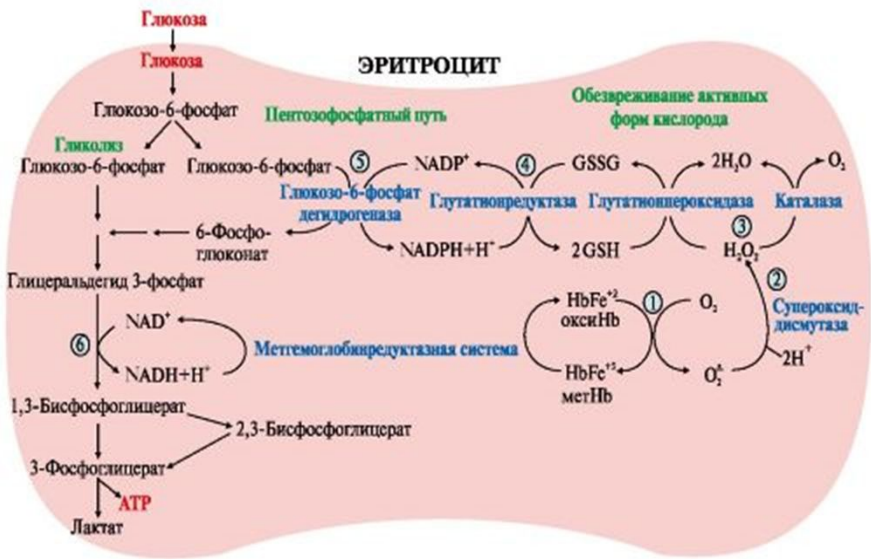
Особенность углеводного обмена в зрелых эритроцитах

В эритроцитах углеводы не синтезируются. Глюкоза поступает в эритроциты путём облегчённой диффузии с помощью **ГЛЮТ-2**. Все эритроциты крови потребляют глюкозу в количестве **0,7 г/час**.

Обмен ГЛЮКОЗЫ

Анаэробный гликолиз
90%

Пентозофосфатный цикл
10%



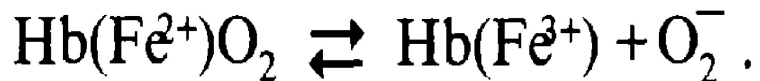
2 АТФ и 2 НАДН₂ используются:

- для работы АТФ-аз,
- для работы цитоскелета,
- для синтеза некоторых веществ.

НАДФН₂.



В течение суток до 3% гемоглобина Hb (Fe²⁺) может спонтанно окисляться в метгемоглобин Met (Fe³⁺)



Метгемоглобин лишен способности переносить кислород.

Метгемоглобинемия > 3% опасна для здоровья!

Метгемоглобин образуется в избыточном количестве при некоторых наследственных болезнях и отравлениях (*селитрой, анилиновыми красителями, нитроглицерином, нитратами*).

Восстановление Met (Fe³⁺) до Hb (Fe²⁺) осуществляет

метгемоглобинредуктазная система, донором водорода служит **НАДН₂**.

O₂- с помощью **супероксиддисмутазы (СОД)** превращается в H₂O₂.

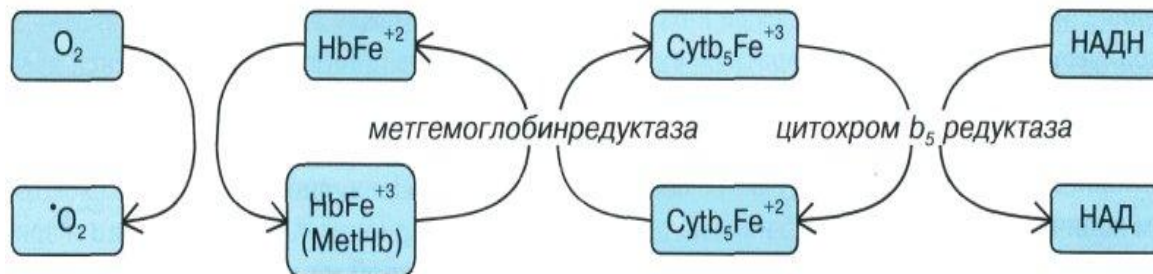


Рис. 60. Образование и удаление метгемоглобина.



Особенность липидного обмена в эритроцитах

В зрелом эритроците липиды не синтезируются.

- Катаболизм липидов мембран происходит неферментативно, повреждение липидов происходит в реакциях ПОЛ.

Кислород в эритроцитах является причиной образования **активных форм кислорода (АФК):** O_2^- , OH^- , H_2O_2 , синглетный кислород, O_3 .



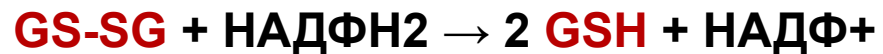
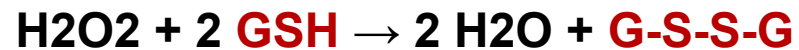
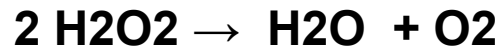
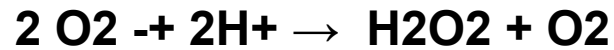
Образующиеся АФК запускают реакции свободно-радикального окисления, которые приводят к ПОЛ и разрушению липидов мембран эритроцитов, что является причиной **старения клеток и гемолиза.**





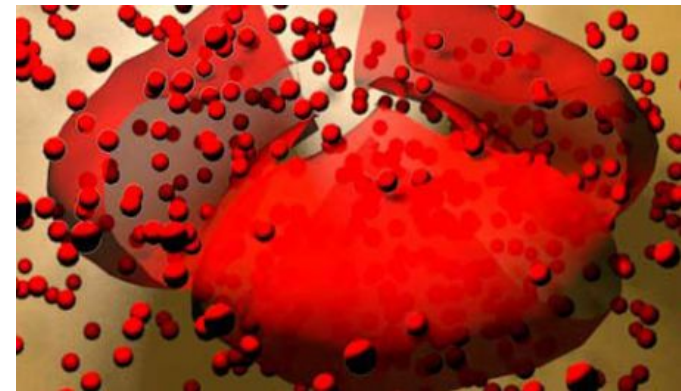
Для сдерживания ПОЛ в эритроците функционирует самая мощная ферментативная антиоксидантная система защиты:

1. Супероксиддисмутаза
2. Каталаза
3. Глутатионпероксидаза
4. Глутатионредуктаза



Недостаток **глутатиона**, **Se**, антиоксидантов (**витамины С, Е и др.**), **НАДФН₂** (пентозофосфатный цикл) приводит к снижению АОЗ и активации ПОЛ, что может стать причиной гемолиза и развития **гемолитической анемии**.

Различные окислители, т.к. *нитраты*, *сульфаниламиды*, *примахин* (противомалярийное лекарство) усиливают гемолиз.



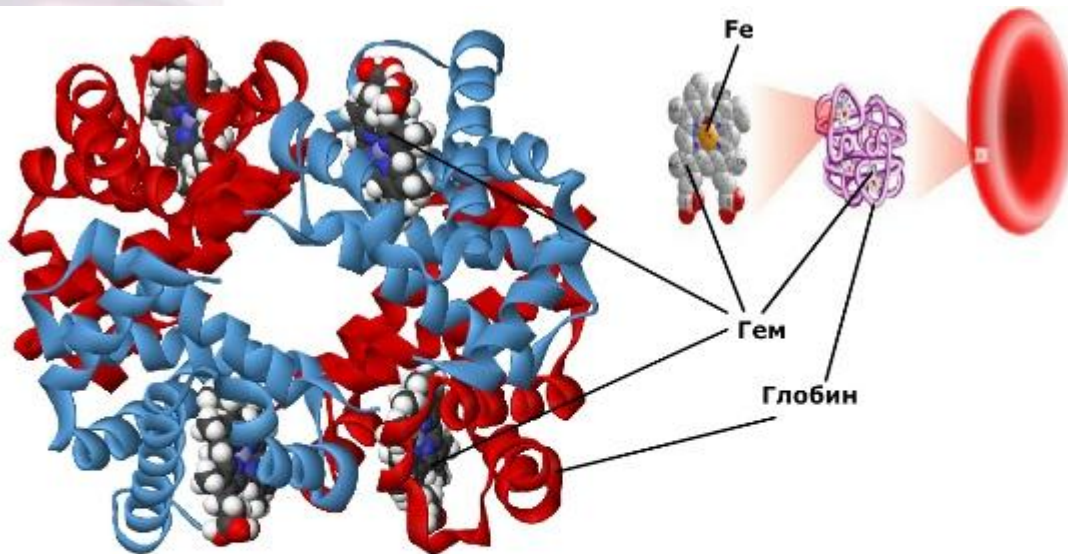


Диапазон колебаний рН крови 7,37-7,44 (в среднем 7,4).

Буферная система	Обеспечение заданных параметров КОР
Бикарбонатная 10%	Сопряжённая кислотно-основная пара, состоящая из молекулы угольной кислоты H_2CO_3 , являющейся источником протона, и бикарбонат-аниона HCO_3^- , выполняющего роль акцептора протона: $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$
Фосфатная 1%	Буфер образован неорганическими фосфатами. Роль кислоты в этой системе выполняет однозамещённый фосфат (NaH_2PO_4), а роль сопряженного основания — двузамещённый фосфат (Na_2HPO_4). При рН 7,4 соотношение $[\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}]$ равняется 1:4.
Белковая	Белки плазмы крови благодаря наличию кислотно-основных групп в молекулах белков (белок— H^+ — кислота, источник протонов и белок— — сопряжённое основание, акцептор протонов) образуют буферную систему, наиболее эффективную в диапазоне рН 7,2—7,4
Гемоглобиновая 75%	Самая мощная буферная система крови (в 9 раз мощнее бикарбонатной).



Строение и функции гемоглобина.



Количество гемоглобина:
у мужчин от 13 до 16 г% (130 - 160 г/л),
у женщин от 12 до 14 г% (120 - 140 г/л).

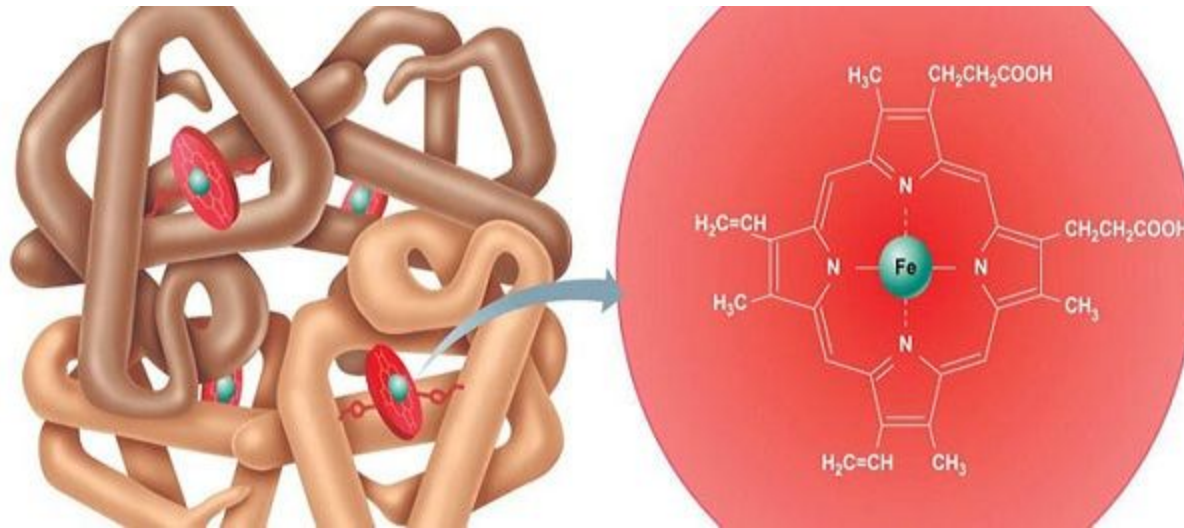
Общее количество гемоглобина в пяти литрах крови - 700 - 800 г.

- Мол. масса 64500 Да,
- состоит из 4 гемов и 4 глобинов.
- Глобины представлены полипептидными цепями различных типов - 2α , 2β

Функции гемоглобина:

- Обеспечивает перенос O_2 от легких к тканям (600 л/сут)
- Регулирует КОС крови.

Метаболизм гема.



Гем является простетической группой белков:

- гемоглобина
- миоглобина
- цитохромов

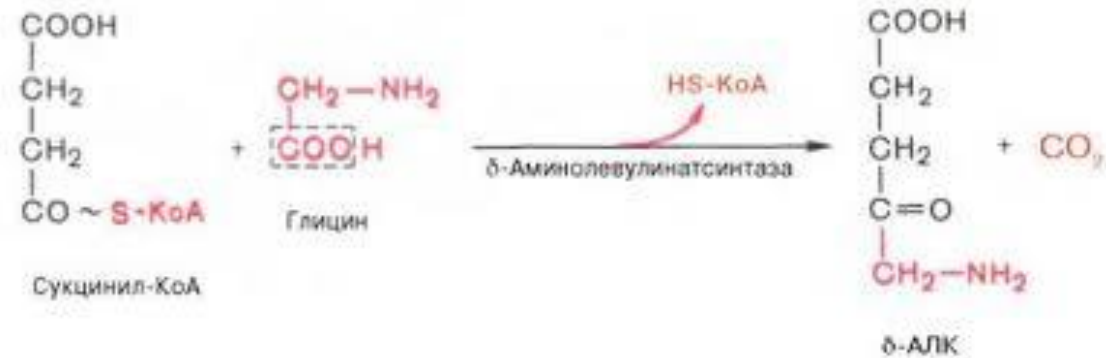
Гем является коферментом ферментов:

- каталазы
- пероксидазы
- цитохромоксидазы

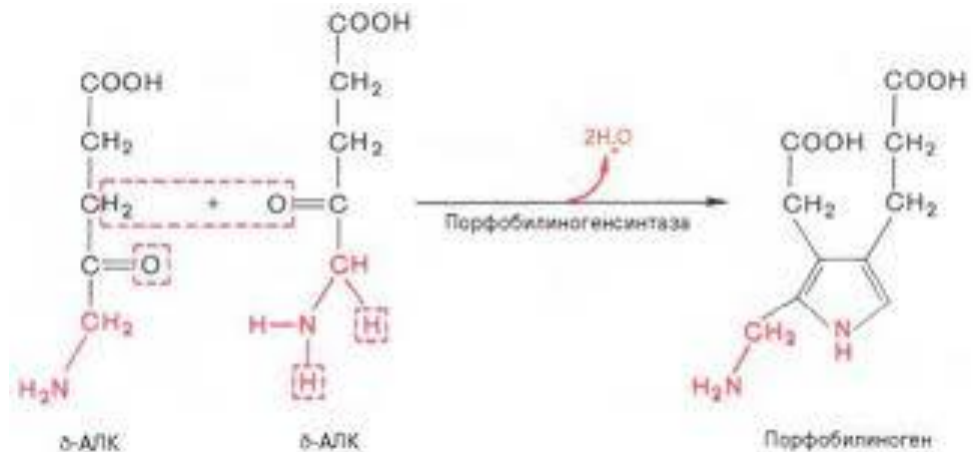


Синтез гема происходит во всех тканях,
но с наибольшей скоростью - в костном мозге, печени.

1. **Аминолевулинатсинтаза**
(ПФ, В6) в матриксе
митохондрий катализирует
образование
δ-аминолевулиновой кислоты
из глицина и сукцинил - КоА.
Реакцию ингибирует гем.

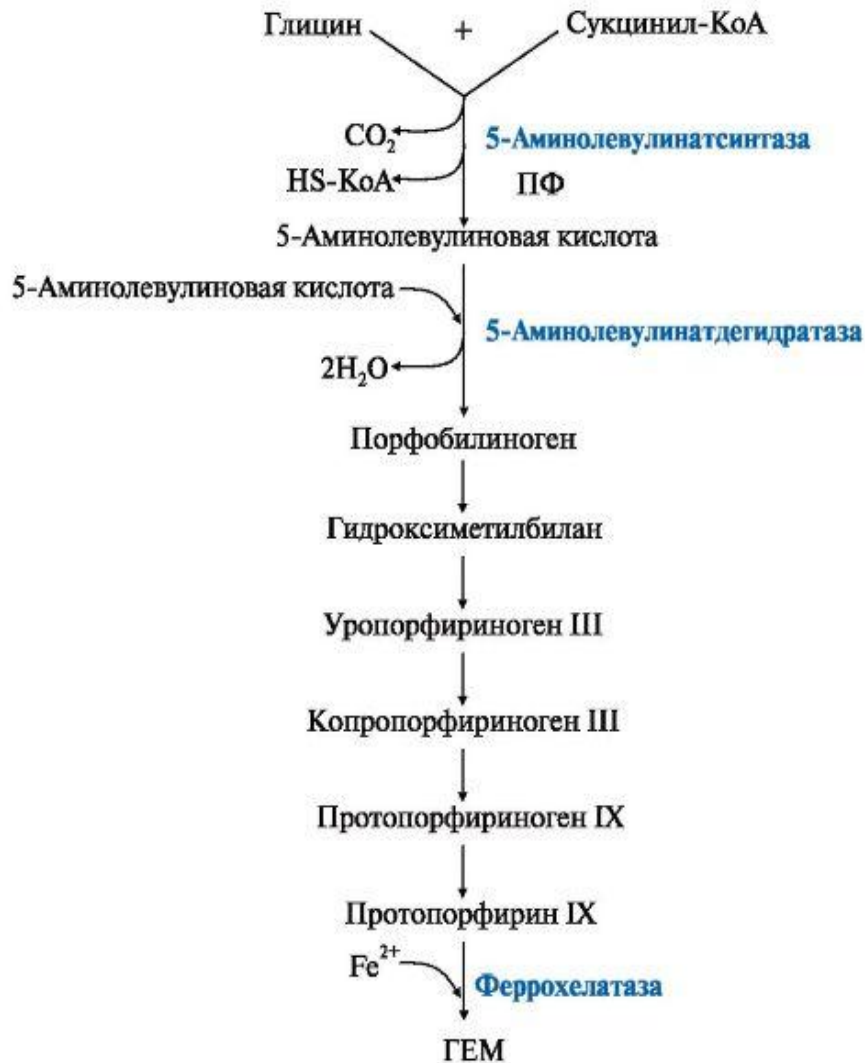


2. **Аминолевулинатдегидратаза**
(Zn²⁺) в цитоплазме
соединяет 2 молекулы
 δ -аминолевулината в
молекулу **порфобилиногена**.





Промежуточные этапы синтеза гема проходят в цитоплазме клеток.



Из 4 молекул **порфобилиногена** последовательно образуются промежуточные метаболиты – **порфириногены**, последний из которых поступает в митохондрии и превращается в **протопорфирин IX**. Фермент **феррохелатаза** завершает образование гема, присоединяя Fe²⁺ к протопорфирину IX. Источником Fe²⁺ служит белок **ферритин**. Синтезированный гем, соединяясь с α и β-цепями глобина, образует **гемоглобин**.



Нарушения синтеза приводят к снижению образования гема.

В результате генетических дефектов или нарушений регуляции и функций ферментов, участвующих в биосинтезе гема, развиваются **порфирии**.

Порфирии сопровождаются повышением содержания промежуточных продуктов синтеза гема - **порфириногенов** и продуктов их окисления в тканях, крови, моче.

«порфирин»
(с греч. - пурпурный)

Порфирии

Наследственные
энзимопатии

Приобретенные
влиянии токсинов,
Pb на ферменты
синтеза

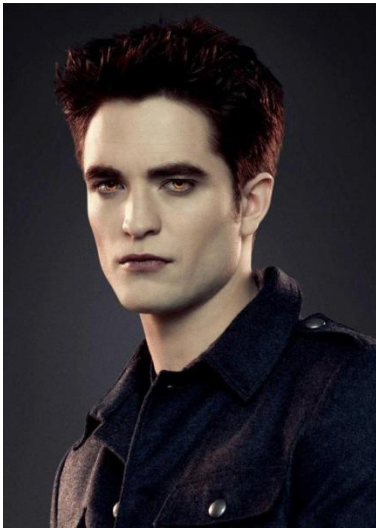


Наследственные порфирии.



Порфириногены на свету легко превращаются в **порфирины**, обладают флуоресценцией при УФО, выделяются с мочой
(моча приобретает розово-красный цвет).

В коже под влиянием УФО в результате взаимодействия с порфиринами образуется синглетный кислород, что вызывает ускорение ПОЛ и разрушение мембран клеток —————> фотосенсибилизация и изъязвление открытых участков кожи *(противопоказан солнечный свет).*



Нейропсихические расстройства связаны с тем, что порфириногены являются нейротоксинами
(«болезнь вампиров»).



Метаболизм железа.

В организме человека содержится 2 - 4 г железа.

- Организм теряет железо с мочой, калом, потом, при лактации и кровотечениях.
- Потери железа восполняются за счет поступления с пищей.
- В суточном количестве пищи содержится 15 - 20 мг железа, всасывается ~ 10 % (1 - 2 мг).

за

Продукт	Мг/100 г
Фасоль	11,0–12,4
Горох	8,0–99,4
Печень (говяжья)	8,0–99,8
Крупа гречневая	7,0–88,0
Язык (говяжий)	4,5–55,0
Крупа овсяная	3,5–33,9
Мясо говяжье	2,6–22,8
Яйцо	2,6–22,7
Хлеб ржаной	2,0–22,6
Хлеб пшеничный	0,9–22,6
Яблоки	0,5–22,2
Абрикосы	1,8–22,1
Шоколад	2,0–22,7
Рыба морская	0,6–22,0



Распределение Fe в организме



Депозит

0,5 – 1,5 г

Ферритин 9- 10%
Гемосидерин 6%

Транспорт

3 - 4 мг

Трансферрин 0,1-0,2%

Функциональное

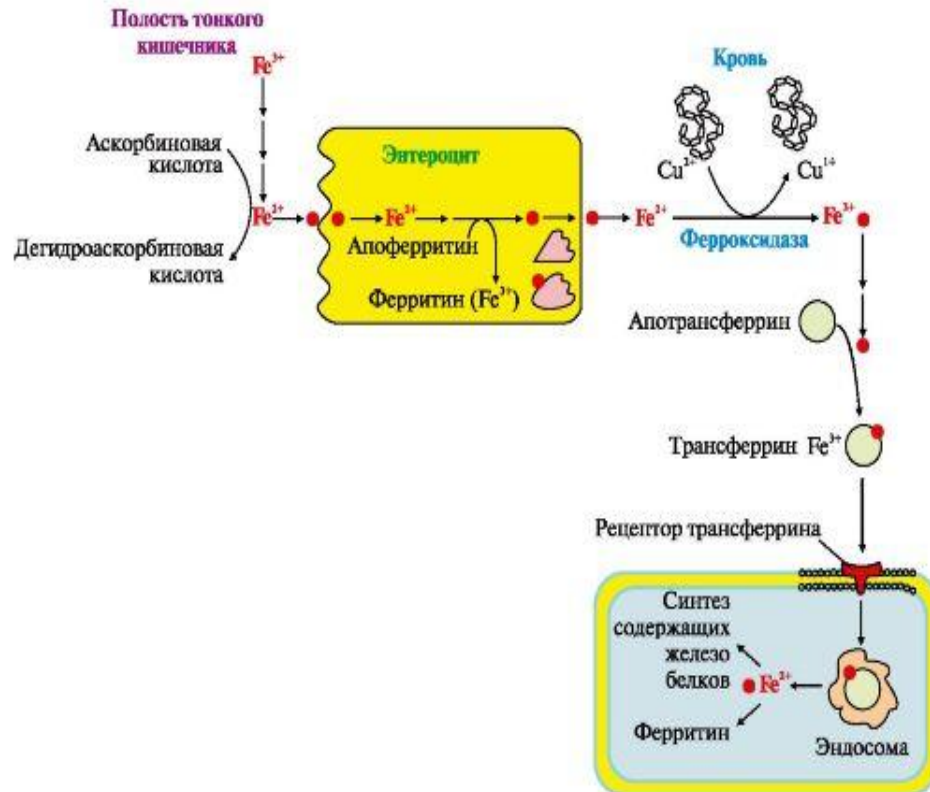
0,5 г

Ферменты 5 - 7%
Миоглобин 7,5 - 8%
Гемоглобин 60 - 65%



Всасывание, транспорт и депонирование железа

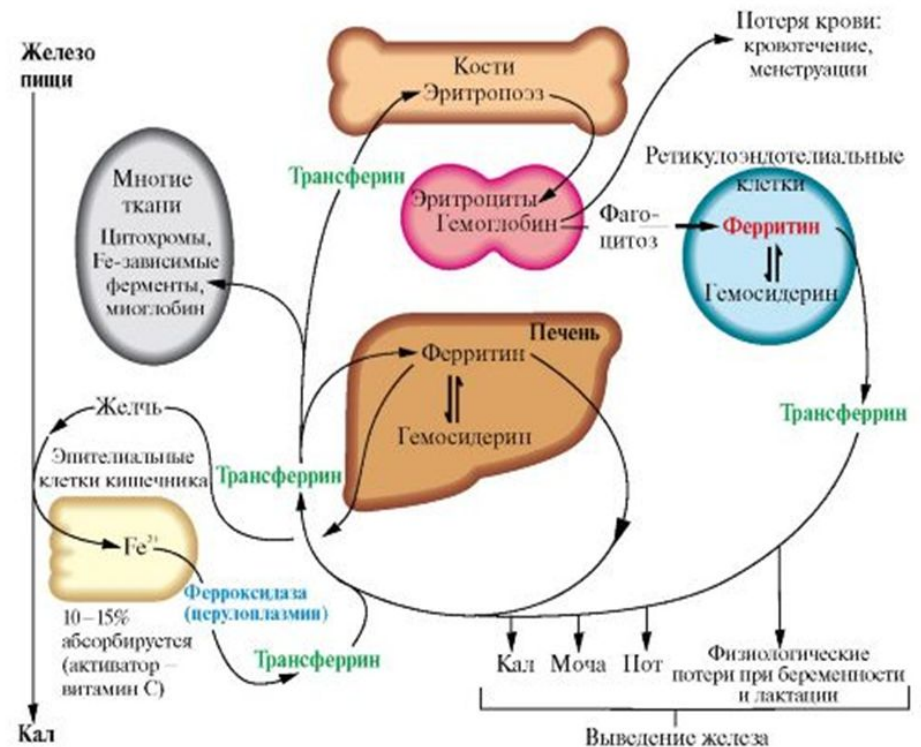
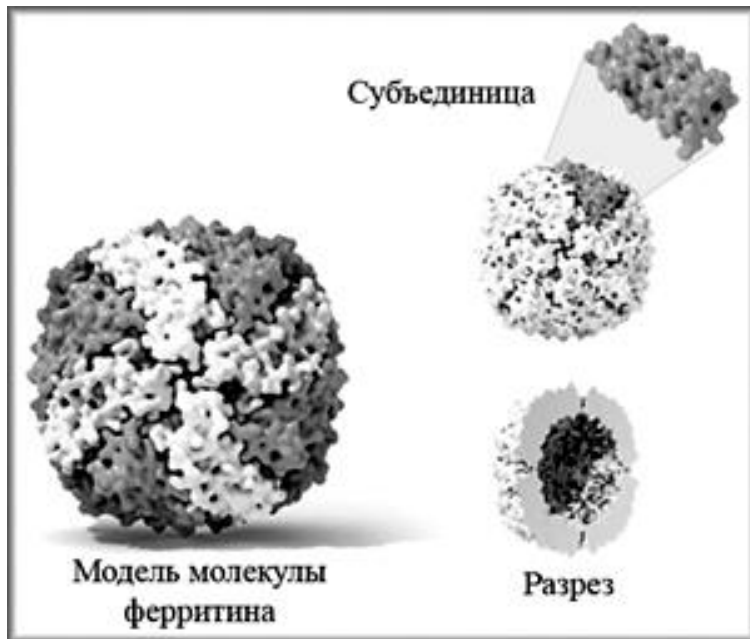
- В пище Fe^{3+} входит в состав белков, солей органических кислот.
- Кислая среда желудка и **вит. С** восстанавливают $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$.
- **Апоферритин** (Fe^{2+}) улавливает железо в клетках слизистой кишечника и превращается в **ферритин** (Fe^{3+}) в энтероцитах.
- Фермент крови **ферроксидаза** (**церулоплазмин**) окисляет железо.
- В крови Fe^{3+} транспортирует белок плазмы **трансферрин**.
- Железо в клетках включается в синтез или депонируется в белке **ферритине** (Fe^{3+}).





Белок ферритин играет роль депо железа в клетках печени, селезенки, костного мозга.

Ферритин – олигомерный белок (24 протомера), образует полую сферу, в которой содержится **> 3000 Fe³⁺** (растворимая и нетоксичная форма). Если количество Fe³⁺ превышает объем депо, то оно откладывается в белковой части ферритина. Ферритин превращается в **гемосидерин** (плохо растворим, токсичен).



Нарушения метаболизма железа

■ Железодефицитная анемия

наблюдается при кровотечениях, беременности, родах, язвах, опухолях ЖКТ, др. При железодефицитной анемии уменьшается размер эритроцитов и количество гемоглобина, развивается **гипоксия** и **гипоэнергетические состояния**.



■ Гемохроматоз (пигментный цирроз).

Накопление гранул гемосидерина в печени, поджелудочной железе, селезёнке и печени приводит к повреждению органов. Клинические симптомы: *гиперпигментация кожи (грифельно-серый цвет с коричневым оттенком), слизистых оболочек и сетчатки, слабость и быстрая утомляемость*).



Норма

Гемохроматоз



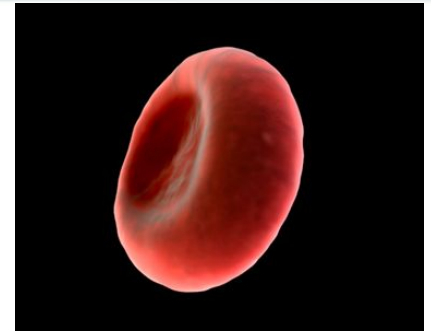
Катаболизм гемоглобина.

Эритроциты имеют короткое время жизни (120 дней).
При физиологических условиях в организме человека разрушается $\sim 1-2 \times 10^{11}$ эритроцитов/сут
(распад гемопротеинов ~ 9 г/сут).

Распад гема происходит в ЭПР клеток селезенки, костного мозга и печени.

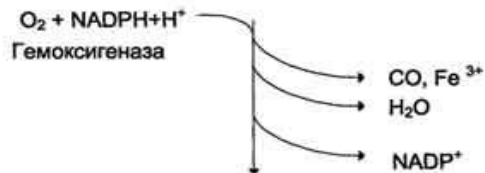
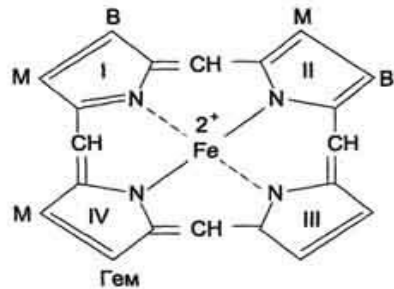
Гем в составе гемоглобина окисляется O_2 .

В реакциях последовательно происходит разрыв метинового мостика между 1-м и 2-м пиррольными кольцами гема с их восстановлением, отщеплением железа и белковой части (глобина) и образованием пигмента билирубина.





Катаболизм гема



Катаболизм гема происходит при участии O_2 , гемоксигеназы (НАДФН2) образуется биливердин (пигмент жёлто-зеленого цвета).

- Биливердин восстанавливается биливердинредуктазой (НАДФН2) до билирубина (пигмент красно-желтого цвета).

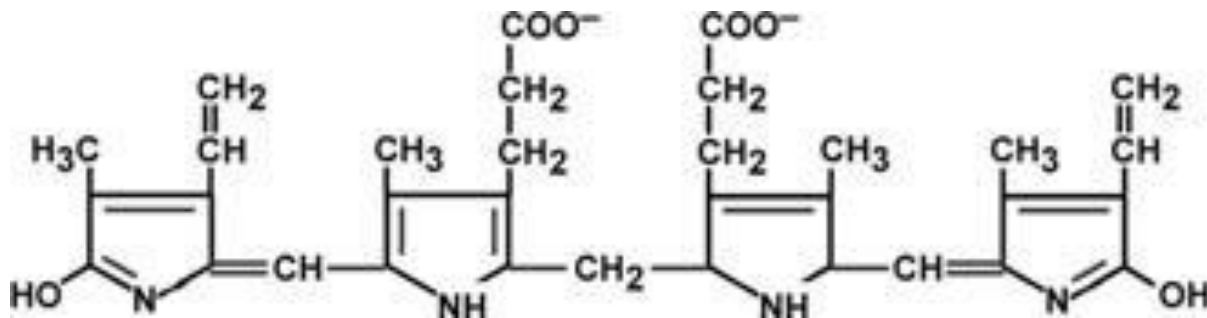
- У взрослого человека образуется ~ 250-350 мг/сут билирубина (токсичен, нерастворим в воде).

- Обезвреживание токсичного гидрофобного билирубина происходит в печени.



Этапы обезвреживания билирубина

- Транспортируется в печень белком плазмы крови **альбумином**.
Эту форму (фракцию) билирубина называют **неконъюгированный, непрямой** (не дает прямую реакцию с диазореактивом), **свободный**.

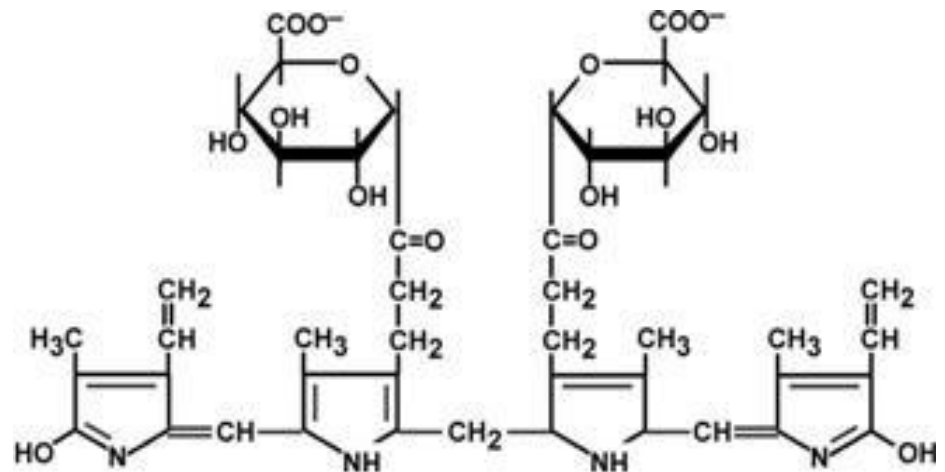
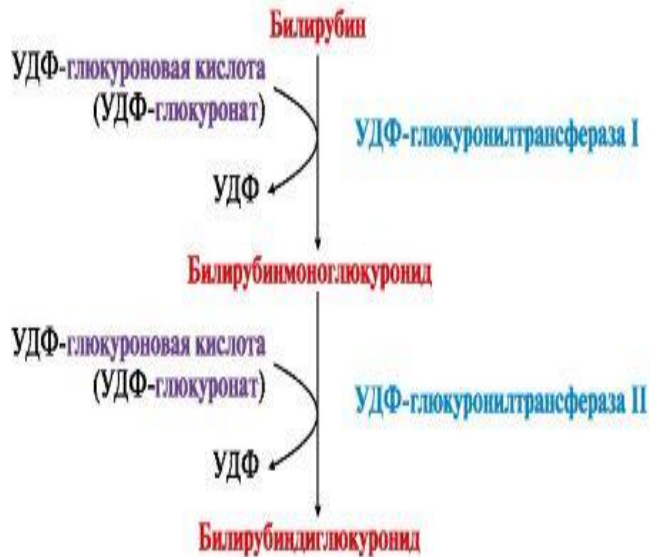


Гидрофобный **неконъюгированный билирубин** легко растворяется в липидах мембран клеток и проникает в митохондрии, разобщает в них дыхание и окислительное фосфорилирование, нарушает синтез белка и др. Проходит гемато-энцефалический барьер, когда его концентрация в плазме превышает уровень насыщения альбумина, что отрицательно сказывается на состоянии ЦНС (**приводит к развитию токсической энцефалопатии**).



Конъюгация билирубина в гепатоцитах печени.

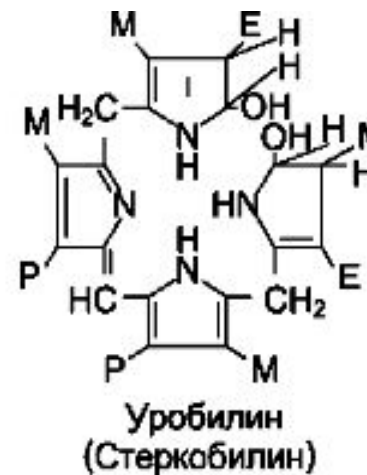
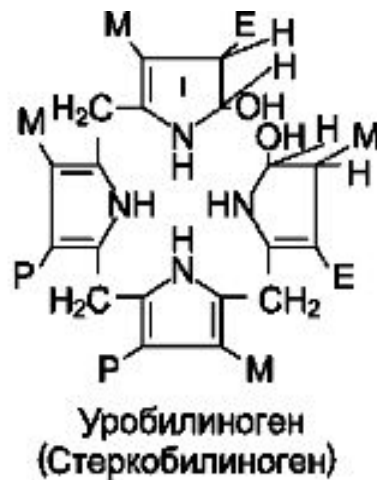
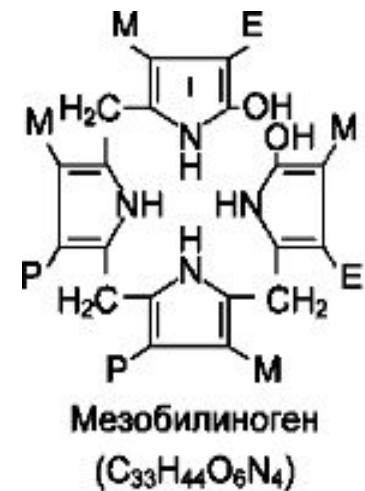
- К билирубину присоединяются 2 молекулы **глюкуроновой кислоты** (реакция **конъюгации**).
- Катализируют процесс ферменты **УДФ-глюкуронилтрансферазы**.
Образуется нетоксичный, растворимый билирубиндиглюкуронид. Эту форму (фракцию) билирубина называют: **конъюгированный (прямой, связанный) билирубин**.
Конъюгированный билирубин секретируется в желчь → кишечник.





Катаболизм билирубина в кишечнике.

- В кишечнике **билирубинглиукурониды** гидролизуются ферментами микрофлоры. Освободившийся билирубин восстанавливается с образованием бесцветных мезобилиногенов (**уробилиногенов**).
- В толстой кишке небольшая часть **уробилиногенов** (15%) всасывается, попадает с кровью в печень, где разрушается.
- Большая часть уробилиногенов окисляется до пигмента коричневого цвета - **стеркобилиногена (стеркобилина)** и удаляется с фекалиями (200-300 мг/сут) и с мочой (1-2 мг/сут).





Диагностическое определение желчных пигментов (билирубина).

Концентрация общего билирубина в крови
3,4 - 17,1 мкмоль/л.



Повышение концентрации билирубина в крови – **гипербилирубинемия**.
При концентрации билирубина в крови > 50 мкмоль/л,
он диффундирует в ткани, окрашивая их в жёлтый цвет.
Пожелтение тканей из-за отложения в них билирубина называют **желтухой**.



Желтухи



Надпеченочная
(гемолитическая)

Печеночная
(паренхиматозная)

Подпеченочная
(механическая,
холестааз)

Причинами гипербилирубинемии могут быть:

- увеличение образования билирубина (гемолиз);
- повреждение печени, приводящее к нарушению обезвреживания и секреции билирубина в желчь;
- закупорка желчевыводящих протоков печени (холестааз).



Гемолитическая (надпеченочная) желтуха – результат интенсивного гемолиза эритроцитов.

Причины гемолиза: отравление, сепсис, лучевая болезнь, несовместимость крови, серповидно-клеточная анемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.

Способность печени образовывать глюкурониды и выделять их в желчь в 3-4 раза превышает их образование в физиологических условиях. Гемолитическая желтуха развивается при исчерпани резервных возможностей печени.

Кровь: повышение общего билирубина (↑ **неконъюгированный непрямой билирубин**)

Кал интенсивно окрашен (↑ **стеркобилинов**)

Моча интенсивно окрашена (↑ **уробилинов**).





Желтуха новорожденных – физиологическая желтуха.



Наблюдается в первые дни жизни ребёнка, вызывает поражение ЦНС.

Причиной повышения концентрации непрямого билирубина в крови служит **ускоренный гемолиз и недостаточность функции ферментов печени**, ответственных за поглощение, конъюгацию и секрецию прямого билирубина (**↓ активность УДФ - глюкуронилтрансферазы**).



Коррекция желтухи:

- фенобарбитал (индуктор синтеза цит. P450)
- фототерапия (длина волны 620 нм)
- переливание крови.



Паренхиматозная (**печеночная**) желтуха обусловлена повреждением гепатоцитов и желчных капилляров.

Возникает при различных поражениях паренхимы **печени** (тяжелые формы вирусного гепатита, отравления гепатотоксическими ядами).

Кровь: ↑ общего билирубина и его фракций
↑↑ **неконъюгированного (непрямого)**
↑ **конъюгированного (прямого)**.

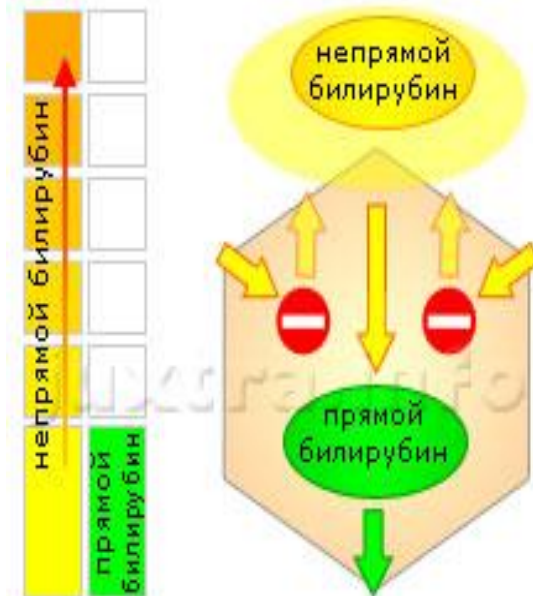
Количество **непрямого билирубина** возрастает за счет функциональной недостаточности гепатоцитов и/или снижения их количества, **прямого** — за счет увеличения проницаемости мембран гепатоцитов.

Кал гипохолчный (↓**стеркобилин**)

Моча интенсивно окрашена

(↑ **уробилины**, ↑ **конъюгированный билирубин**, т.к. хорошо растворим в воде, экскретируется с мочой).

Ферменты-маркеры: ↑ **АлАТ, АсАТ.**





Механическая или обтурационная (подпечёночная) желтуха

Развивается при нарушении желчеотделения (внутрипеченочный холестаз) или закупорке желчных протоков (желчнокаменная болезнь, опухоль и др.). Экскреция желчи нарушена. Конъюгированный билирубин в составе желчи не поступает в кишечник, а попадает в кровь.

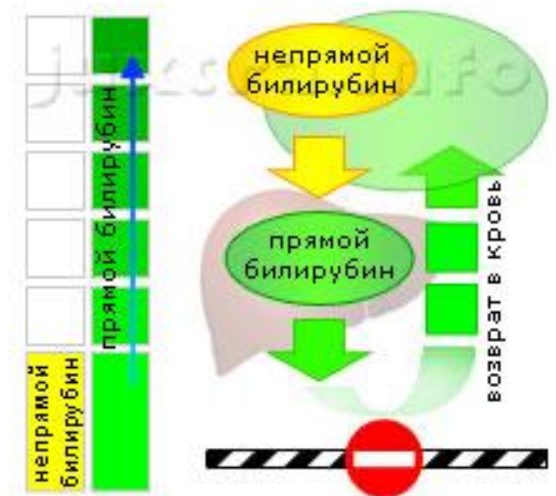
Кровь: ↑ общего билирубина за счет
↑↑↑ конъюгированного (прямого) билирубина.

Кал ахоличный (нет стеркобилина),
стеаторея (нет желчных кислот).

Моча «цвет пива»

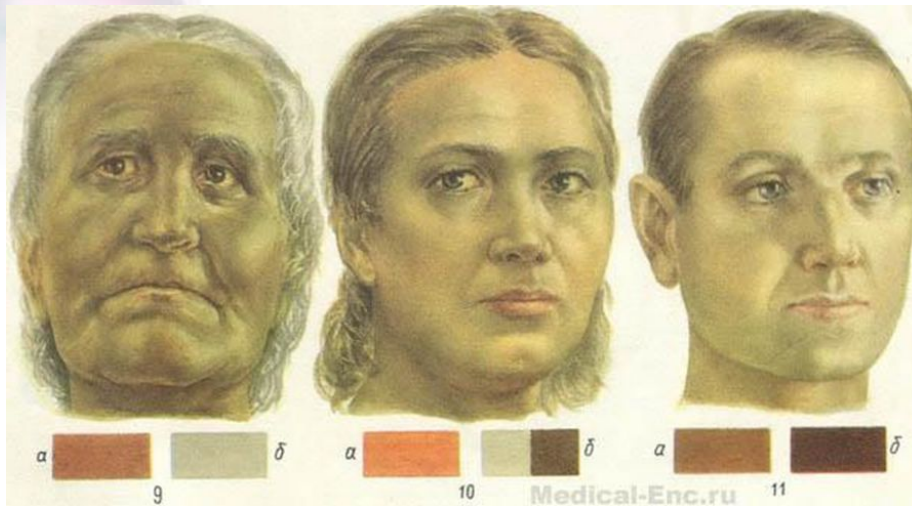
↑↑↑ конъюгированный билирубин
(растворимый, экскретируется с мочой).

Ферменты-маркеры: ↑ ЩФ, ГГТ.





Определение желчных пигментов в диагностике желтух



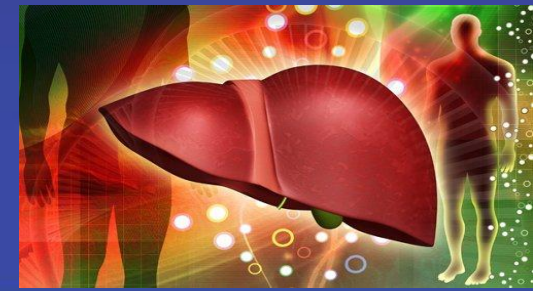
«Желтушная сыворотка крови»
(желтая из-за высокого содержания билирубина)

- 9. Обтурационная желтуха (*рак головки поджелудочной железы*).
- 10. Паренхиматозная желтуха.
- 11. Гемолитическая желтуха.
цвет мочи (а) и кала (б).

Форма желтухи	Билирубин		Уробилин в моче	Стеркобилин в кале
	в крови	в моче		
Механическая	+++	++	—	—
Паренхиматозная	++	+	++	+
Гемолитическая	+++	—	+	++



Наследственный пигментный гепатоз



Наследственные желтухи обусловлены генетическими дефектами белков (ферментов), участвующих в метаболизме билирубина в печени:

Синдром	Причины	Диагностика
Жильбера	Генетические дефекты белков, захватывающих билирубин из крови	Периодическое повышение свободного (непрямого) билирубина, вызванное провоцирующими факторами.
Криглера - Найяра	Снижение активности глюкуронилтрансферазы	Содержания свободного билирубина в плазме в 15- 50 раз выше нормы. Отсутствие конъюгированного билирубина в желчи.
Дубина-Джонсона	Дефект белков, участвующих в экскреции прямого билирубина из гепатоцитов в желчь	Увеличение свободного (непрямого) и связанного (прямого) билирубина в плазме, билирубинурия, понижение содержания уробилина в кале и моче.



Благодарю за внимание!

