

КАФЕДРА
БИОХИМИИ

им.проф.Г.Я.Городисской



БИОХИМИЯ КРОВИ

Лекция профессора кафедры
биохимии им. Г.Я. Городисской
Обуховой Ларисы Михайловны

ФУНКЦИИ КРОВИ

1. Интегрирующая

2. Транспортная:

-дыхательная функция

-трофическая функция

-выделительная функция

3. Регуляторная:

-доставка сигнальных молекул

-терморегуляторная функция

4. Защитная:

-клеточный и гуморальный иммунитет

-способность крови свёртываться с образованием тромба

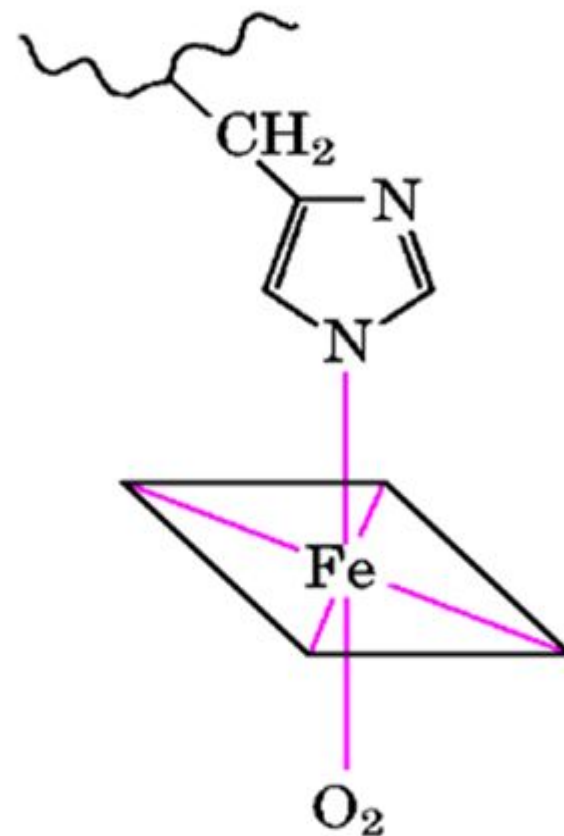
- поддержание кислотно-щелочного и водного баланса организма.

Химический состав крови



Гемоглобин – сложный белок.

Структура гема.



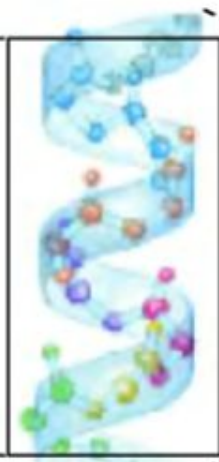
Структура гемоглобина

Первичная



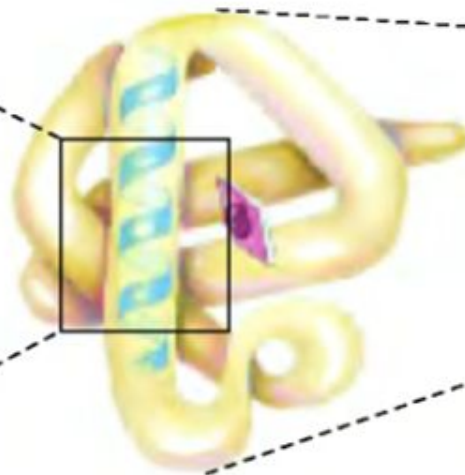
остатки
аминокислот

Вторичная



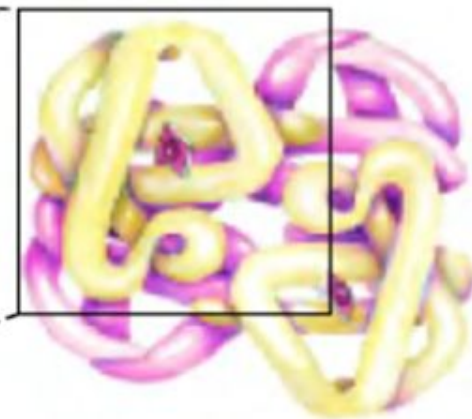
α-спираль

Третичная



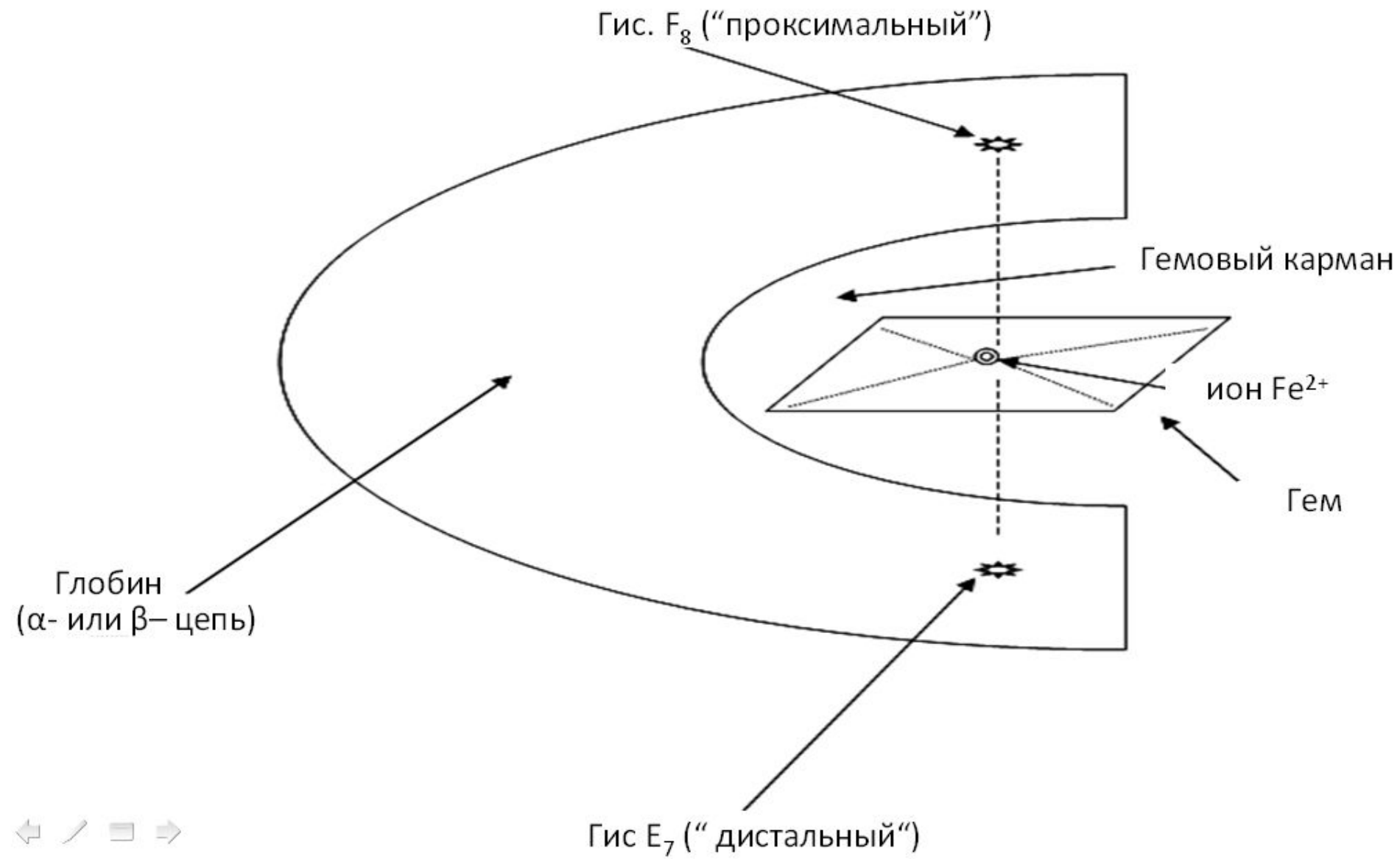
3-D глобула

Четвертичная



Глобулярный
тетрамер

Структура гемоглобина. Гемовый карман



Гемоглобин – тетрамерный белок

Гемоглобин А состоит из 4 протомеров (2 альфа и 2 бета).



Генетические варианты гемоглобина человека

В геноме человека закодировано 6 полипептидных цепей (α , β , γ , δ , ε , ξ).

Из этих цепей создаются следующие тетрамеры:

$$\text{HbA} = \alpha_2 \beta_2 \quad (90-95\%),$$

$$\text{HbA}_2 = \alpha_2 \delta_2 \quad (3-4\%),$$

$$\text{HbF} = \alpha_2 \gamma_2 \quad (2-3\%),$$

Минорные варианты:

$$\alpha_2 \varepsilon_2$$

$$\alpha_2 \xi_2$$

$$\varepsilon_2 \xi_2$$

ε_4 и др.

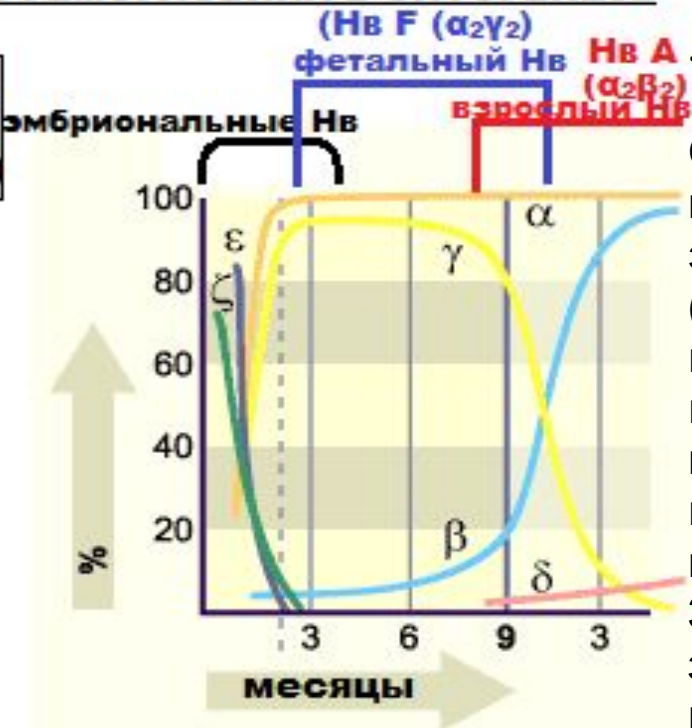
СМЕНА ТИПОВ ГЕМОГЛОБИНА В ОНТОГЕНЕЗЕ

Смену типов Hb определяют :

- парциальное давление O₂
- смена органов кроветворения.

Синтез эмбриональных гемоглобинов начинается на 1 неделе жизни эмбриона: Hb Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$), Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) и Portland ($\zeta_2\gamma_2$). Их образование в основном осуществляется в мезенхиме желточного мешка. На шестой неделе развития начинается второй период эритропоэза, протекающий в основном в печени. Зета-глобиновые цепи полностью заменяются на альфа глобиновые, начинается синтез гамма и бета цепей, а синтез эпсилон-цепей резко снижается. Между 12 и 32 неделями гемоглобины Говера заменяются на фетальный гемоглобин (Hb F = $2\alpha_2\gamma_2$).

Hb Говер 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$)
 Hb Говер 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$)
 Hb Портленд ($\zeta_2\gamma_2$)



СОДЕРЖАНИЕ ГЕМОГЛОБИНА В КРОВИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

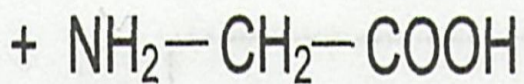
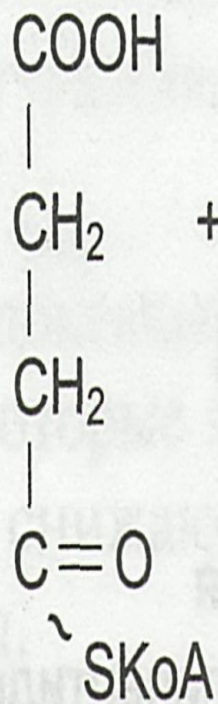


Hb при рождении выше, чем у взрослых (170-180 г/л). 2 месяца ≈ 160 г/л. Снижение содержания гемоглобина продолжается до конца 1г. (105-110 г/л). Возрастает со 2г.; в период полового созревания становится таким же,

Синтез гемоглобина

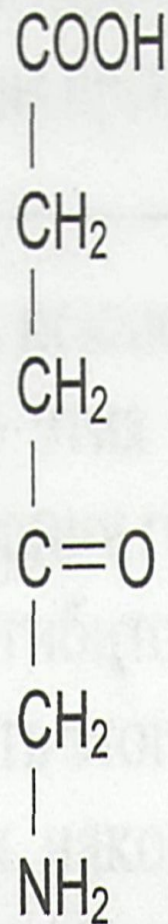
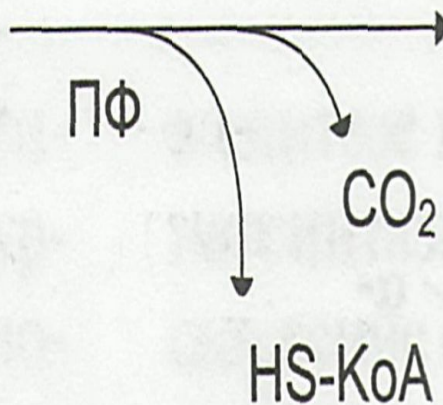
Происходит каждый раз *de novo*.
Основной частью синтеза является гемовая структура.

На образование гемовой структуры используется сукцинил-КоА и глицин, с промежуточным образованием аминолевулиновой кислоты, 2 молекулы которой используются на построение порфобилиногена.



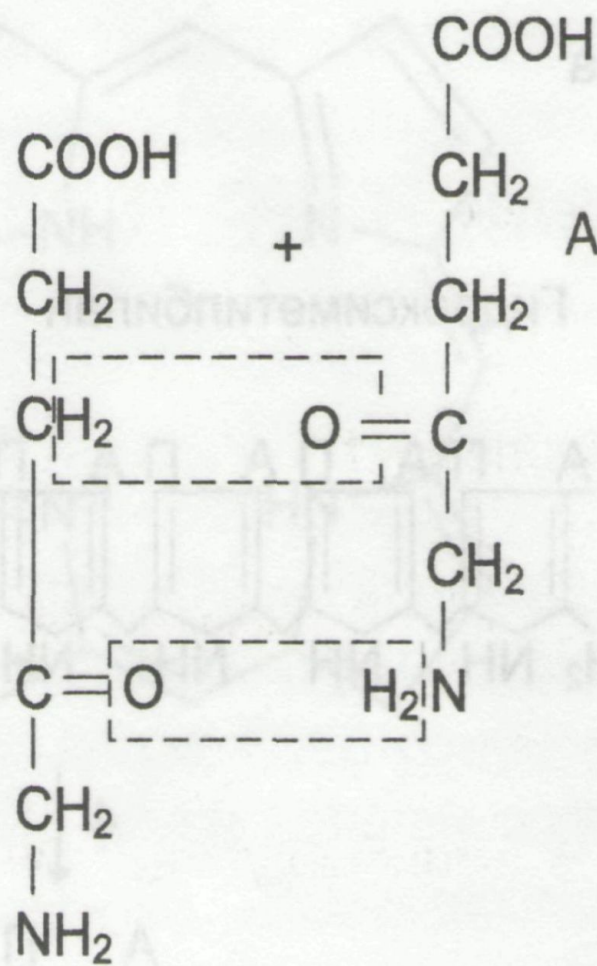
Глицин

5-аминолевулинатсинтаза



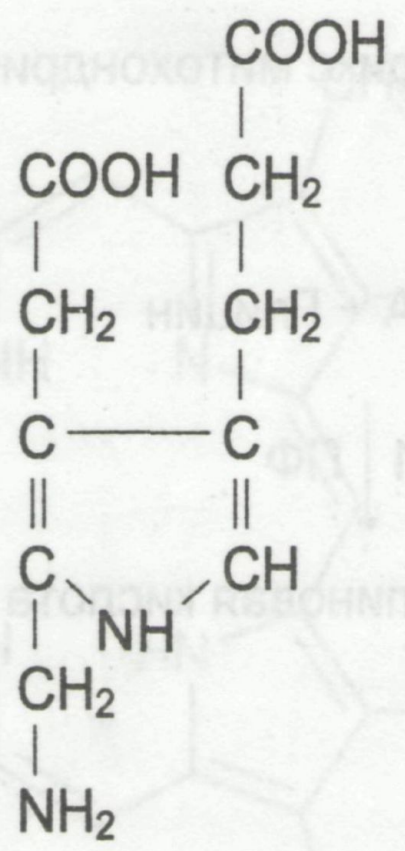
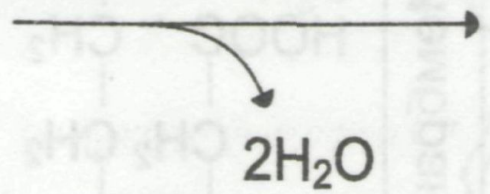
Сукцинил-КоА

5-Аминолевулиновая кислота



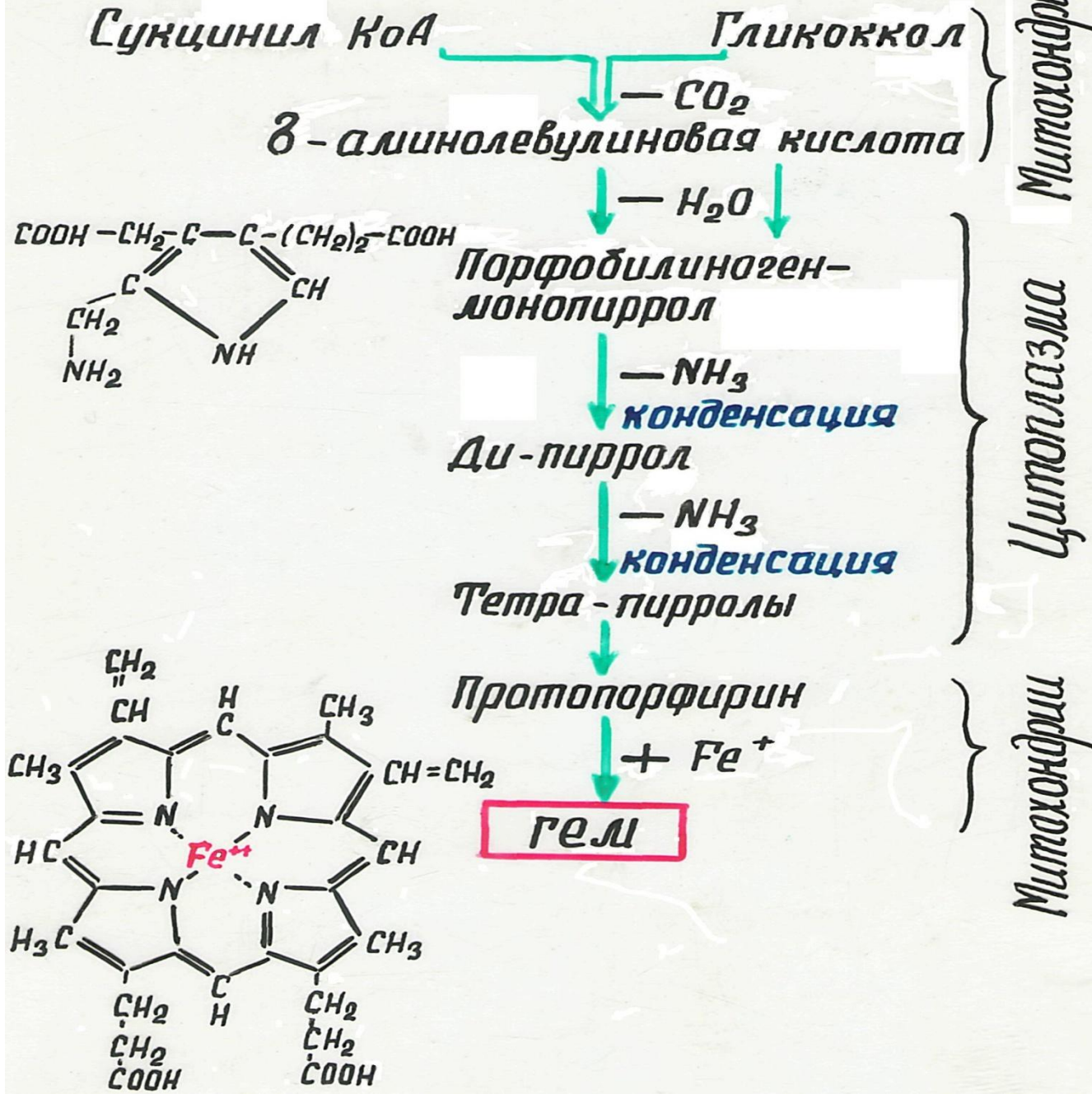
Две молекулы
аминолевулиновой кислоты

Аминолевулинатдегидратаза



Порфобилиноген

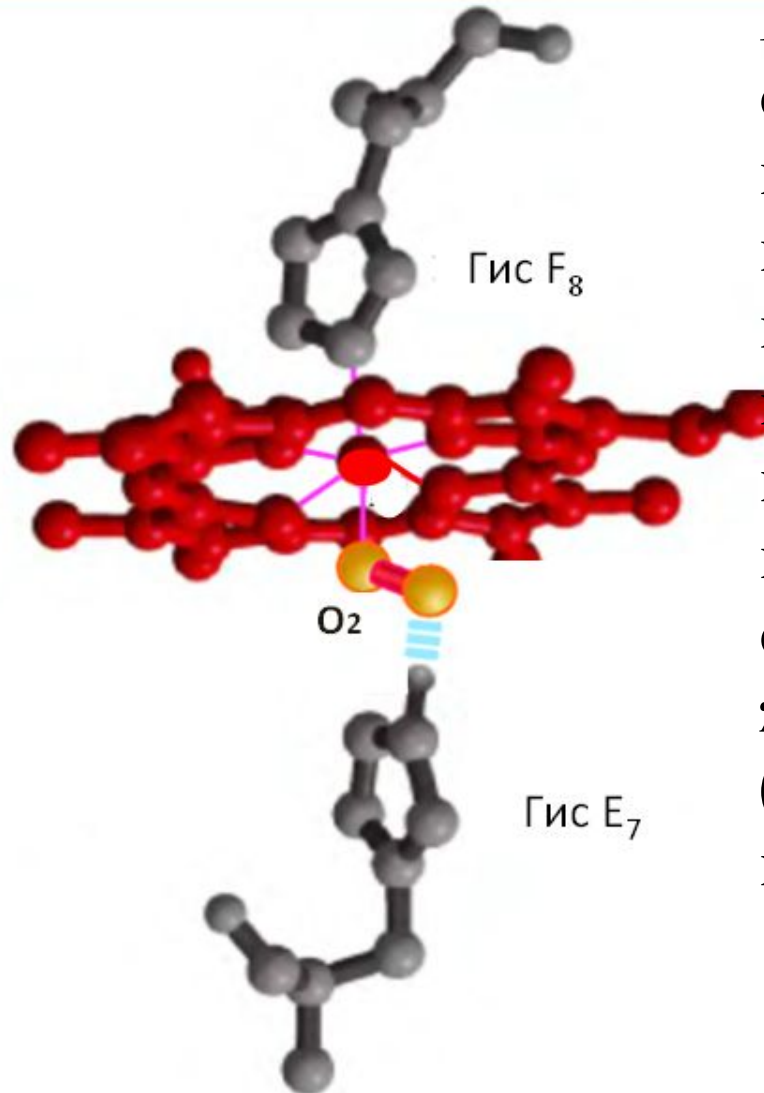
Синтез гемовой структуры



Функции гемоглобина

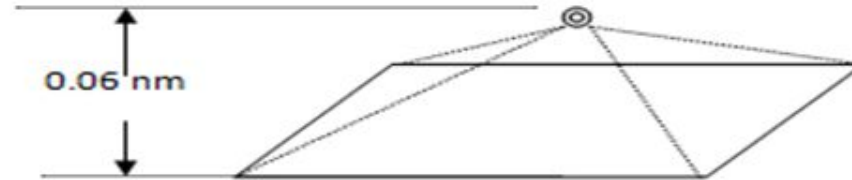
- Перенос кислорода
- Перенос углекислого газа
- Поддержание постоянства рН крови (буферное действие)

Т и R состояния гемоглобина

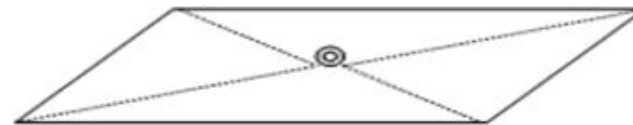


Перенос кислорода осуществляется путем нековалентного присоединения кислорода к молекуле гемоглобина в области между ионом железа и Гис E7 (дистальным гистидином).

T и R состояния гемоглобина

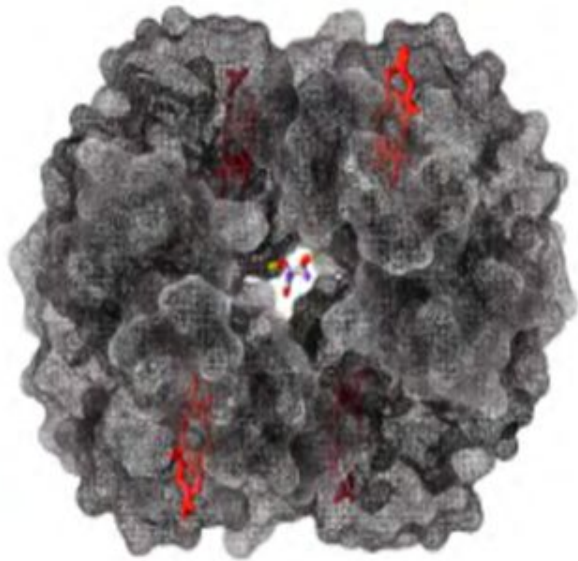


Деоксигенированный гемоглобин (T-состояние)

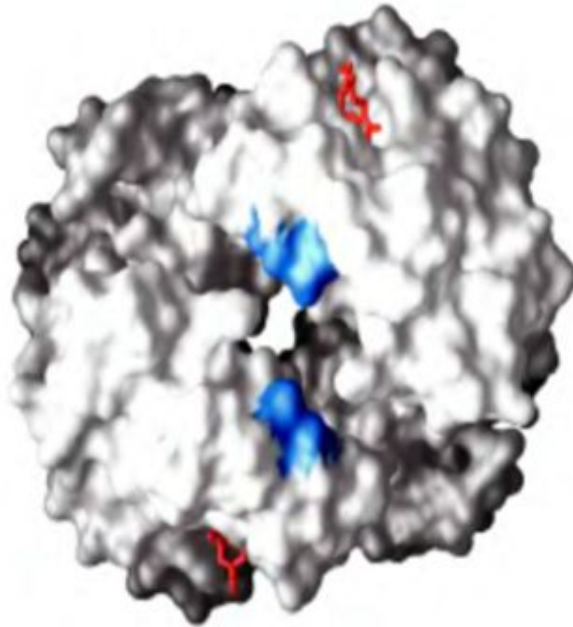


Оксигенированное состояние (R-состояние)

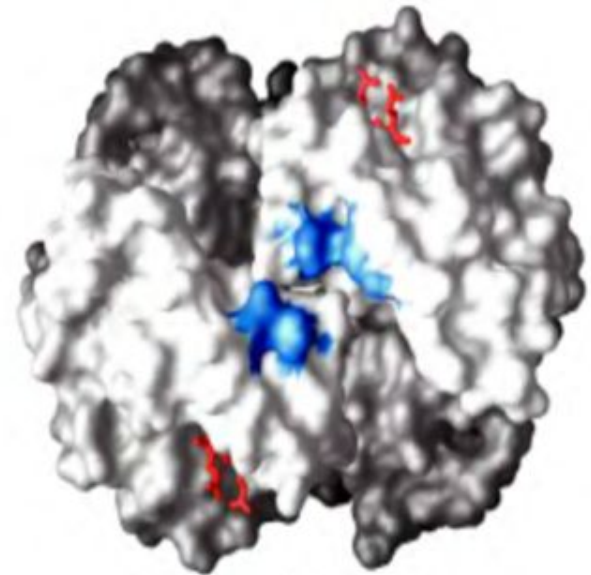
Конформационные изменения молекулы гемоглобина при оксигенации



(a)

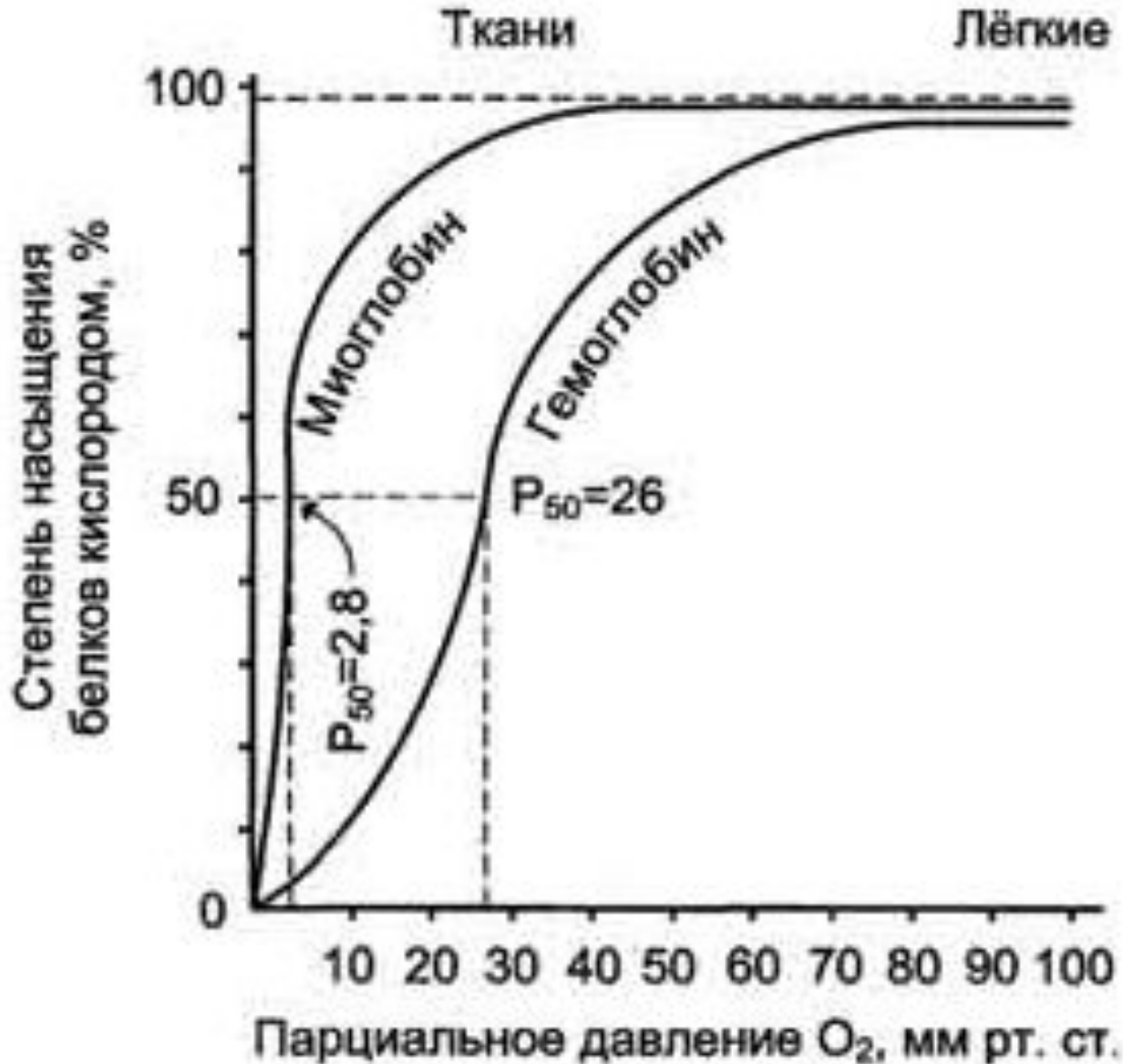


(b)



(c)

Кривые насыщения O₂ для миоглобина и гемоглобина



*Факторы, влияющие на сродство гемоглобина
к кислороду*

- 1. Кислотность среды**
- 2. Парциальное давление углекислого газа**
- 3. Концентрация **2,3**- дифосфоглицерата**
- 4. Температура**

Транспорт углекислого газа осуществляется:

- 1. В растворенном виде в плазме крови-7%**
- 2. В виде карбгемоглобина-13%**
- 3. В составе бикарбоната (HCO_3^-)- 80%**

Перенос углекислого газа

Карбгемоглобин - ионный комплекс между NH_3^+ (протонированной аминогруппой на N-конце полипептидной цепи α - или β -протомера гемоглобина) и HCO_3^- , (анион бикарбоната из CO_2) образуется за счет электростатического притяжения.

Так может переноситься около 13% всего CO_2 , удаляемого из организма.



Перенос углекислого газа

Гемоглобин является посредником при транспорте CO_2 в составе бикарбонатов эритроцитов и плазмы. Этим путем удаляется порядка 80% от общего объема CO_2 . $\text{Hb} < \text{H}_2\text{CO}_3 < \text{HbO}_2$

В периферических капиллярах:



В легких:



Регуляция кислотно-щелочного состояния организма (регуляция рН)

- Гемоглобин – самый мощный буфер крови:



75% общей буферной ёмкости крови принадлежит гемоглобиновому буферу

- Гемоглобин принимает участие в удалении CO_2 , который является потенциальной кислотой

Буферные системы крови

- 1. Гемоглобиновый буфер- 75% от всей буферной емкости крови.**
- 2. Бикарбонатная буферная система- 10% всей буферной емкости крови.**
 H_2CO_3 - донор протона/ HCO_3^- -акцептор протона
- 3. Фосфатная буферная система 1% всей буферной емкости крови.**
 NaH_2PO_4 - донор протона/ Na_2HPO_4 -акцептор протона,
- 4. Белковая буферная система имеет меньшее значение, но эффективна в области физиологических значений $\text{pH}=7,2-7,4$.**
Белки образуют буферную систему благодаря наличию кислотно-основных групп в молекуле белков.

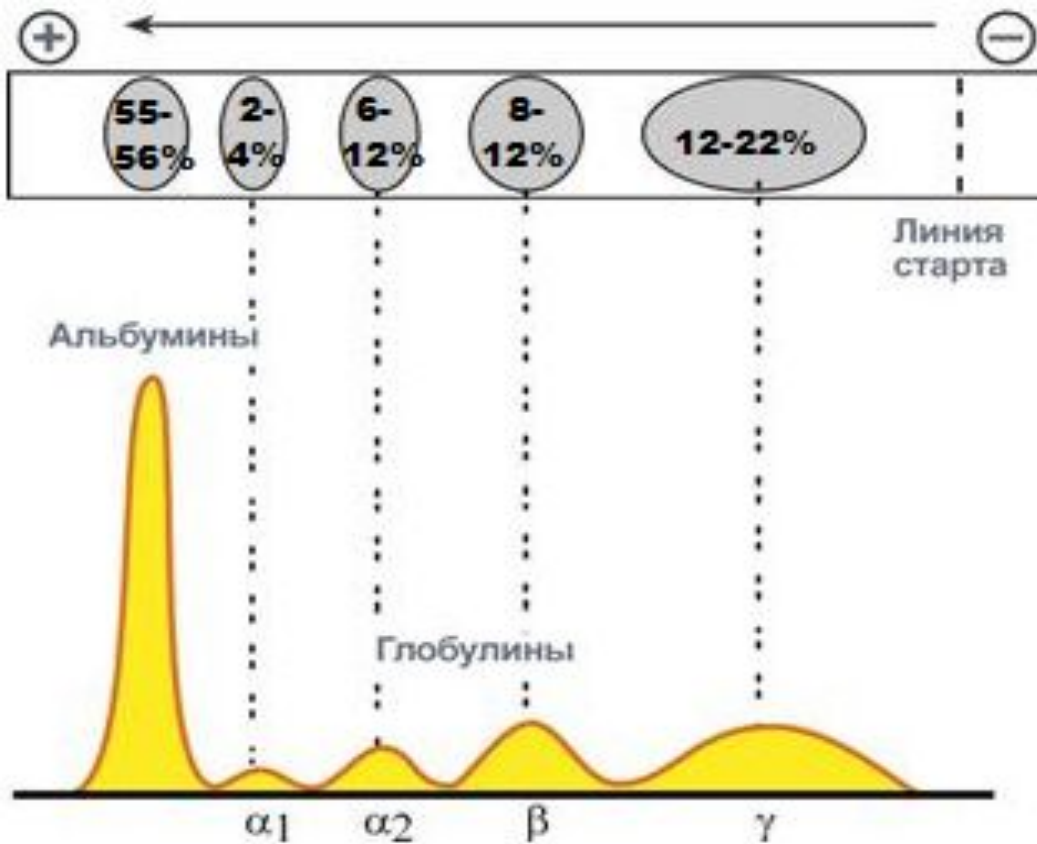
Негенетические (посттрансляционные) варианты гемоглобина взрослых людей

- 1. Гликозилированный гемоглобин** *Ковалентный комплекс гемоглобина А с глюкозой. Его концентрация возрастает при сахарном диабете*
- 2. Комплекс гемоглобина А с глутатионом (HbAz),**
- 3. Метгемоглобин** *Гемоглобин с измененной степенью окисления железа (Fe^{3+}). Образуется под действием сильных окислителей (нитратов, нитритов, H_2O_2 , и др.)*
- 4. Карбоксигемоглобин** *Это комплекс гемоглобина А с монооксидом углерода (Hb-CO)*

Молекулярные болезни, связанные с нарушением нормальной структуры гемоглобина (гемоглобинопатии)

- Болезни, обусловленные мутациями первичной структуры α - или β -цепи гемоглобина (напр. серповидноклеточная анемия),
- Патологические состояния, связанные с изменением степени окисления железа (Fe^{2+}/Fe^{3+}): врожденные метгемоглобинопатии, обусловленные мутациями гена метгемоглобинредуктазы,
- Приобретенные метгемоглобинопатии, вызванные действием сильных окислителей (отравления сильными окислителями типа нитритов, лидокаина, производных бензола, бертолетовой соли и т.д.),
- Болезни связанные с нарушениями синтеза полипептидных цепей гемоглобина (талассемии):
 - α -талассемия,
 - β -талассемия,
- синдромы, связанные с нарушениями ферментов синтеза гема (порфирии):
 - врожденные (энзимопатии ферментов синтеза гема),
 - приобретенные (ингибирующее действие токсинов и побочное действие некоторых лекарств на ферменты синтеза гема).

БЕЛКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ



Функции белков плазмы крови

1) Поддержание онкотического давления

2) Транспорт различных веществ

3) Образуют белковую буферную систему, поддерживая рН крови в пределах 7,37 - 7,4.

4) Поддерживают вязкость крови, обеспечивая гемодинамику кровеносной системы.

5) Являются резервом аминокислот при голодании.

6) Защитная функция:

- свертывающая система крови;

- ренин-ангиотензиновая система;

- калликреин-кининовая

Нормальная концентрация белков в плазме крови у взрослого человека 65 - 85 г/л, у новорожденных 47-65 г/л. У недоношенных содержание общего белка в плазме крови меньше- около 50 г/л. С возрастом происходит увеличение содержания белков в плазме крови: у детей первого года жизни=57-73г/л, в 6

Основные белки плазмы крови, их функции и изменения при патологических состояниях

БЕЛОК	ФУНКЦИЯ	Патологические состояния, связанные с изменениями концентрации данного белка	
		Сниженный уровень	Повышенный уровень
А Л Б У М И Н Ы (55-50%)			
Преальбумин	Связывание и транспорт тироксина и ретинола		
Альбумин	Онкотическое давление, связывание и транспорт жирных кислот, альдостерона, Ca^{2+} , ряда лекарств	Нефрозы, нефриты, цирроз печени, голодание, отеки, анальбуминемия	Дегидратация

Основные белки плазмы крови, их функции и изменения при патологических состояниях

Г Л О Б У Л И Н Ы (40-45%)

α -1-глобулины

α -1-глобулин
(орозомукоид)

Иммуно-
модулятор

Воспаление,
травма,
ревматоидный
артрит, опухоли

Ретинол-
связывающий
белок

Транспорт ретинола

Антитрипсин

Ингибитор
протеолитических
ферментов

Воспаление,
инфекции

Основные белки плазмы крови, их функции и изменения при патологических состояниях

Тироксин-связывающий белок	Связывает и транспортирует тироксин		
α_1 -фетопротеин	Избирательное связывание жирных кислот в плаценте и перенос их из крови матери в кровь и клетки эмбриона		Острый гепатит, цирроз печени, беременность
Транскортин	Связывает и транспортирует кортизол и кортикостерон		

Основные белки плазмы крови, их функции и изменения при патологических состояниях

α_2 глобулины			
Церулоплазмин	Транспорт меди и регуляция ферроксидазной и полиамин-оксидазной активности	Болезнь Вильсона	
Гаптоглобин	Связывает гемоглобин и предупреждает его потерю с мочой		Воспаление, инфекции, ревматизм, рак
α_2 -макроглобулин	Ингибитор эндопептидаз		У детей его содержание выше в 2,5 раза

Основные белки плазмы крови, их функции и изменения при патологических состояниях

β-глобулины			
Трансферрин	Связывает и транспортирует железо	Острые и хронические инфекции, болезни печени	Беременность и хроническая недостаточность железа
Гемопексин	Связывание и устранение гема	Гемолитические болезни	Инъекции порфирирогенных лекарственных препаратов
С-реактивный белок	Иммуномодулятор, модулятор воспаления		Острые инфекции

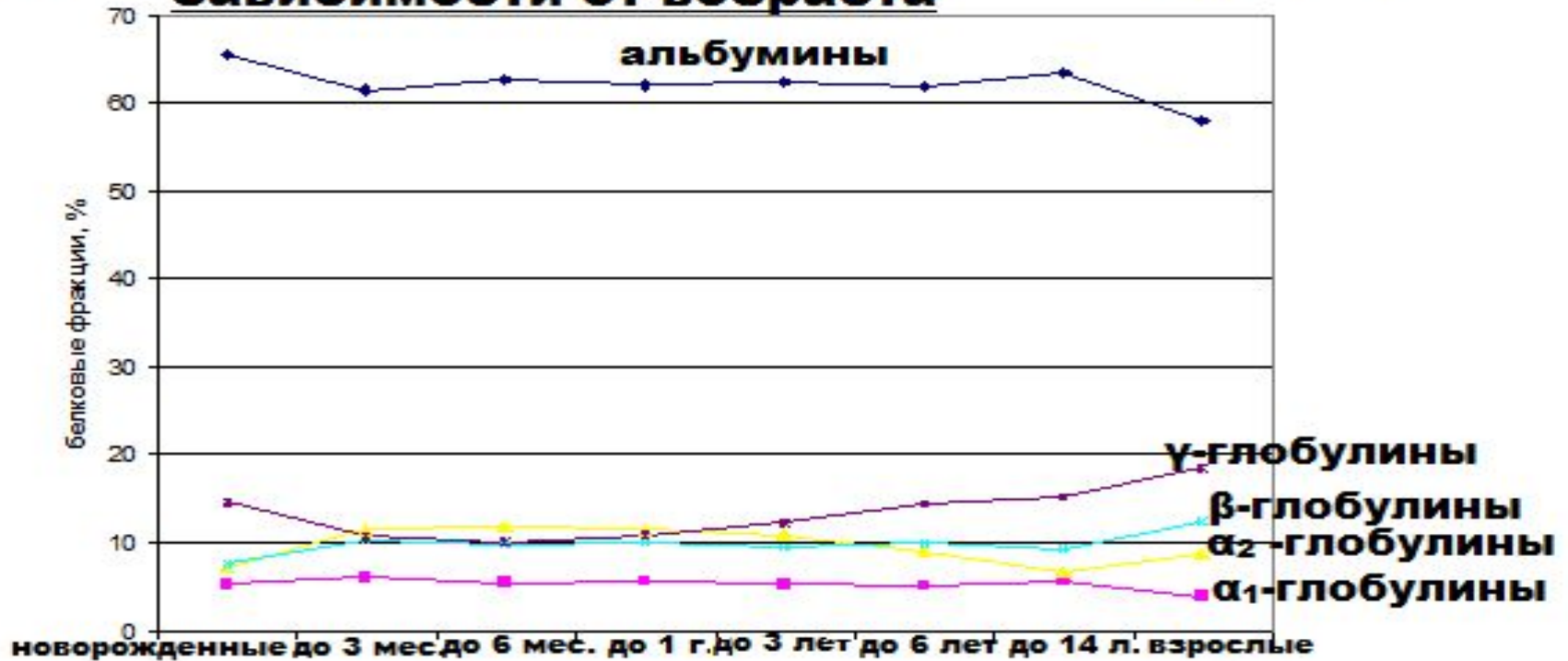
Основные белки плазмы крови, их функции и изменения при патологических состояниях

γ-глобулины	Антитела	Иммунодефицитные состояния	Многие инфекционные заболевания
--------------------------------------	-----------------	-----------------------------------	--

Нарушения нормального белкового состава плазмы крови

- Гипопротеинемия,
- Гиперпротеинемия,
- Диспротеинемия,
- Дефекты отдельных белков (напр.
 - анальбуминемия,
 - агаммаглобулинемия),
- Парапρωтеинемия (напр. появление белков Бенс-Джонса).

Соотношение фракций белков плазмы крови в зависимости от возраста



К моменту рождения наивысшей интенсивности достигает синтез альбуминов, снижено образование α- и β-глобулинов, ограничен синтез γ-глобулинов. Снижение уровня альбуминов на начальном этапе развития объясняется использованием их как субстратов для образования энергии, а также потерей с мочой из-за повышенной проницаемости мембран почечных канальцев. Показатели общего белка и белковых фракций крови полностью достигают уровня взрослого организма только к первому году жизни, но синтез γ-глобулинов остается сниженным. Их уровень приближается к уровню взрослых только к **3-4** годам жизни ребенка.

ФЕРМЕНТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ



СЕКРЕТОРНЫЕ

ЭКСКРЕТОРНЫЕ

ИНДИКАТОРНЫЕ

синтезируются в печени, в норме выделяются в плазму крови (ферменты свертывания крови, холинэстераза)

синтезируются в печени, в норме выделяются с желчью (щелочная фосфатаза, лейцинаминопептидаза)

тканевые ферменты, в норме активность в плазме мала (креатинкиназа, АсАт, АлАт, ЛДГ)