

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

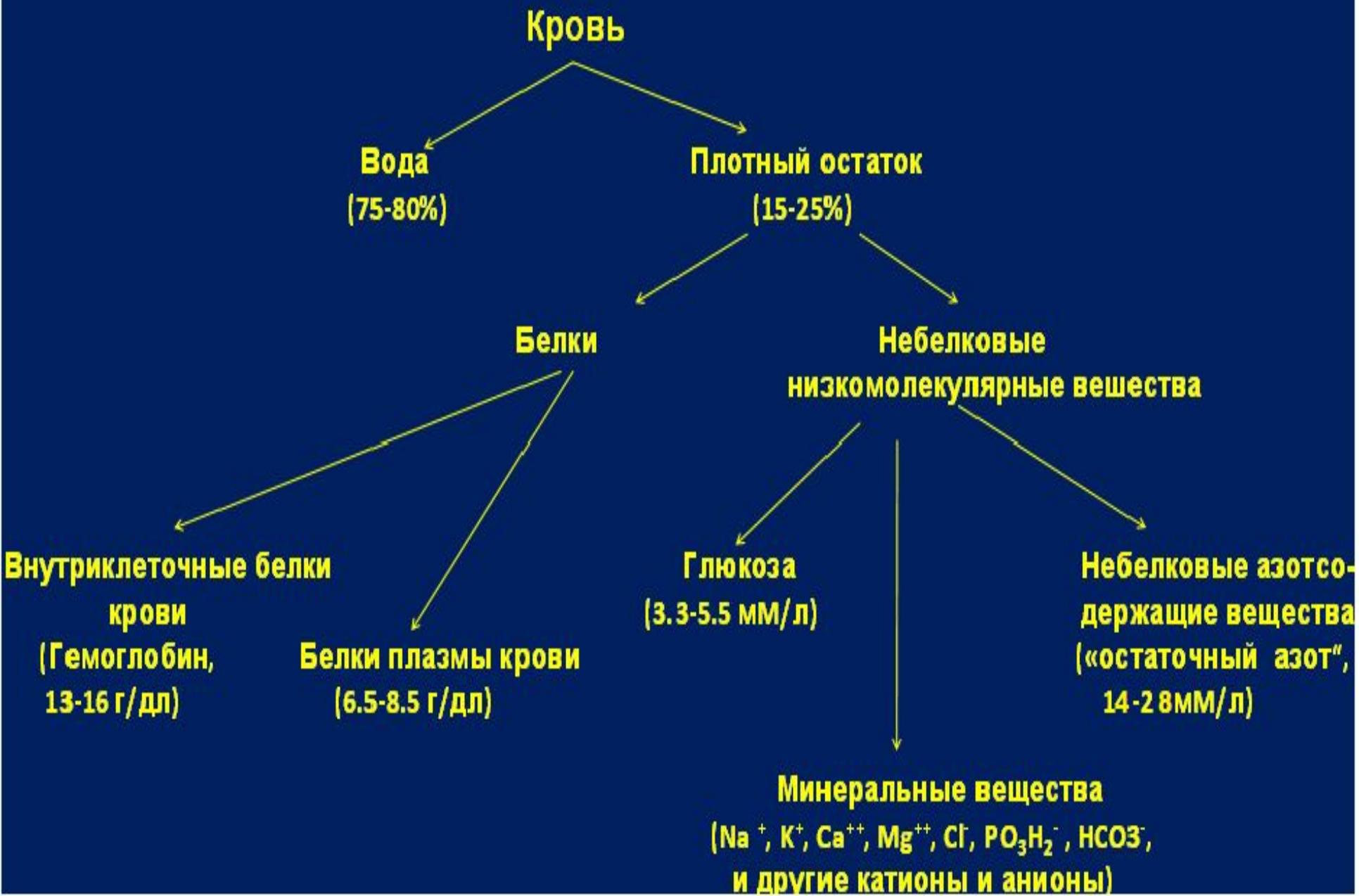
**4. Защитная:**

-клеточный и гуморальный иммунитет

-способность крови свёртываться с образованием тромба

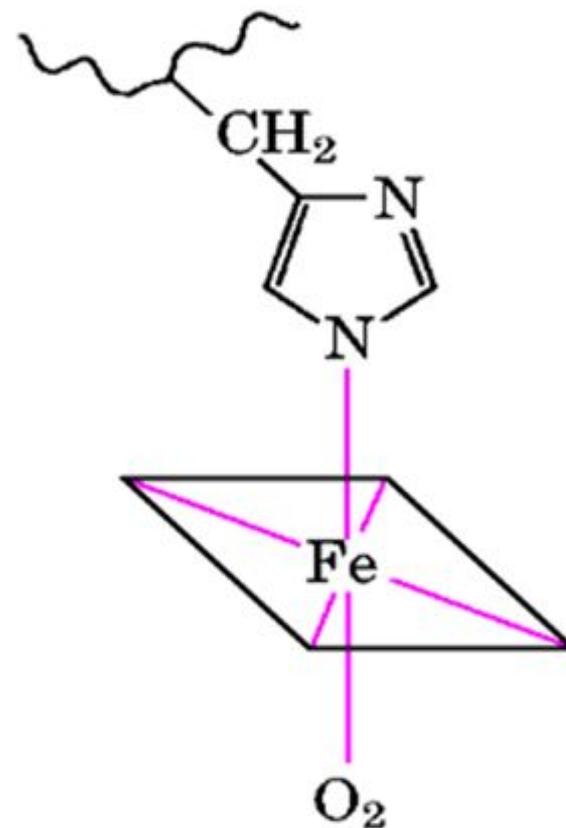
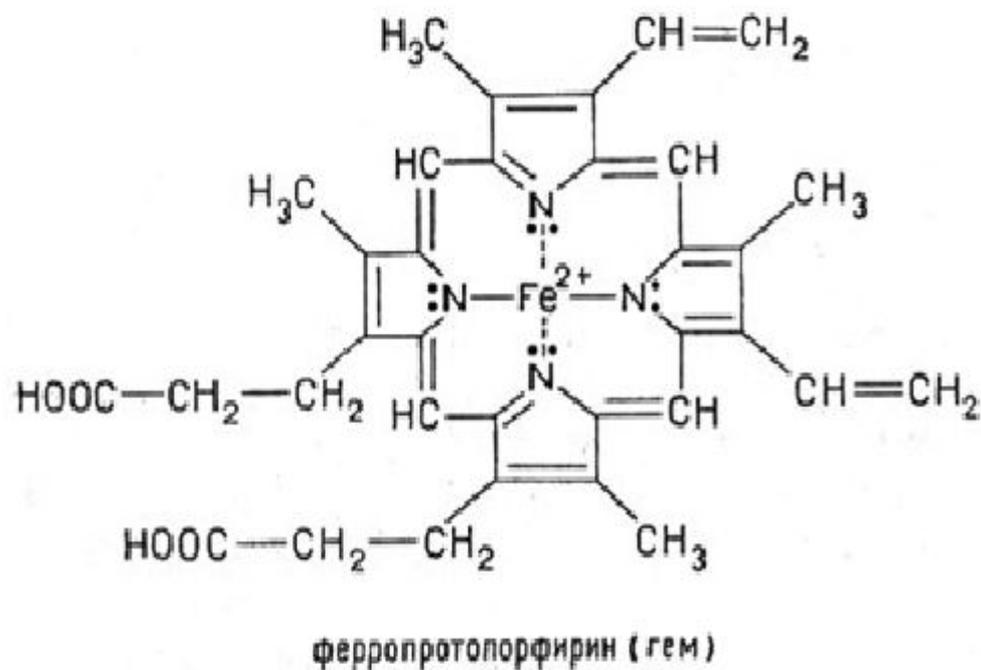
- поддержание кислотно-щелочного и водного баланса организма.

# Химический состав крови



# Гемоглобин – сложный белок.

## Структура гема.



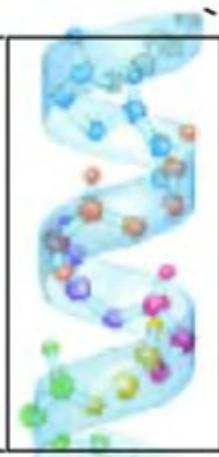
# Структура гемоглобина

Первичная



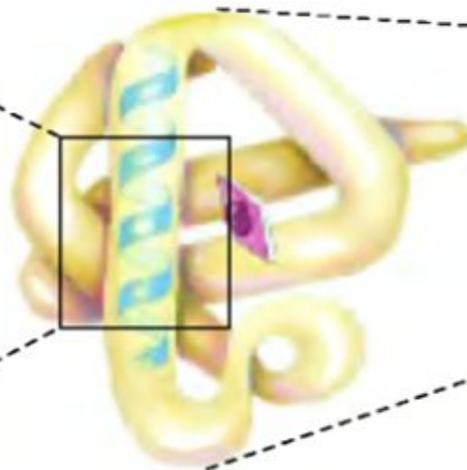
остатки  
аминокислот

Вторичная



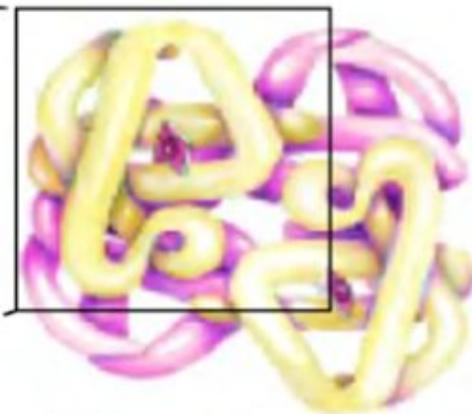
α-спираль

Третичная



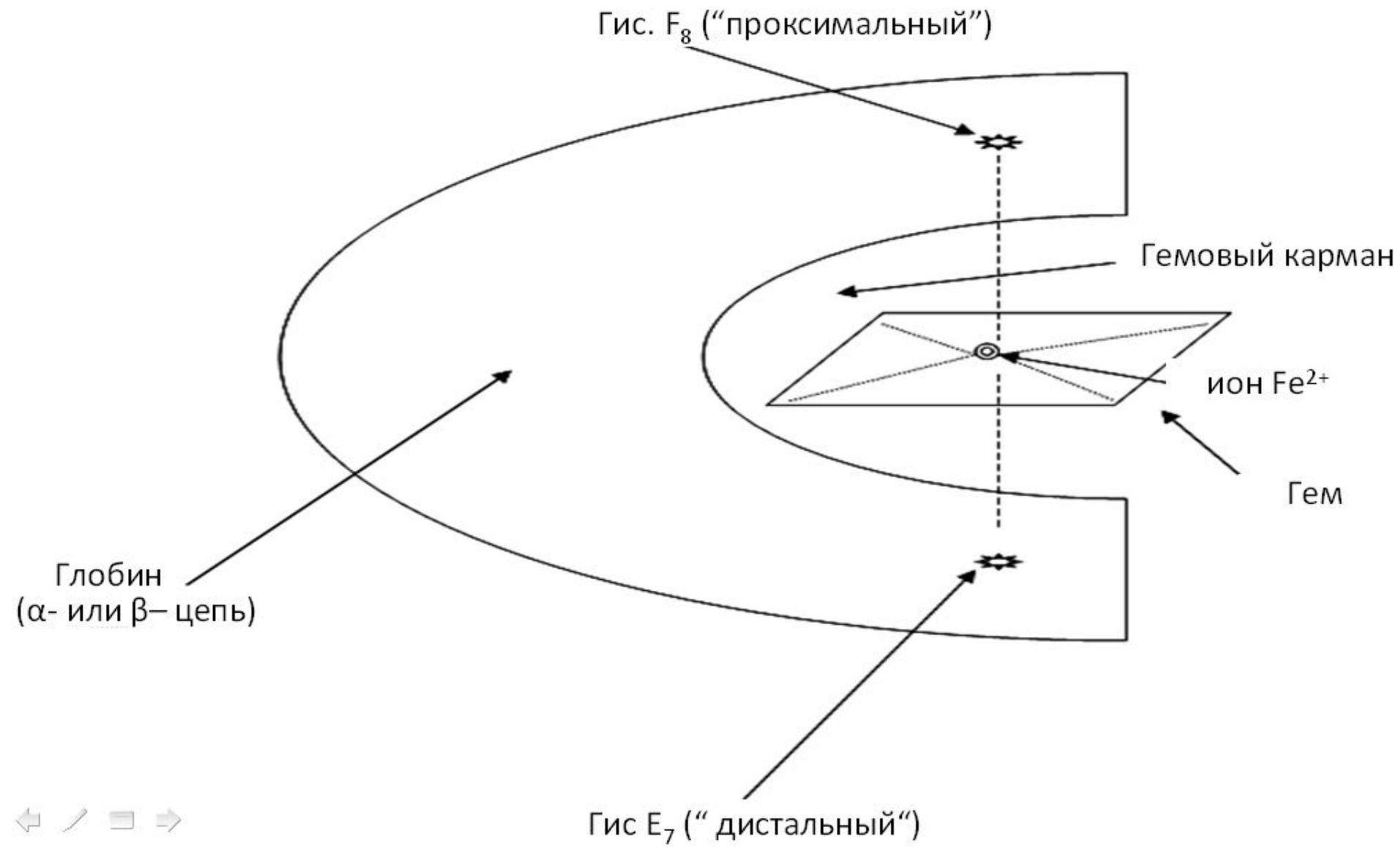
3-D глобула

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 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\xi$ ).

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:**

$$\alpha_2 \epsilon_2$$

$$\alpha_2 \xi_2$$

$$\epsilon_2 \xi_2$$

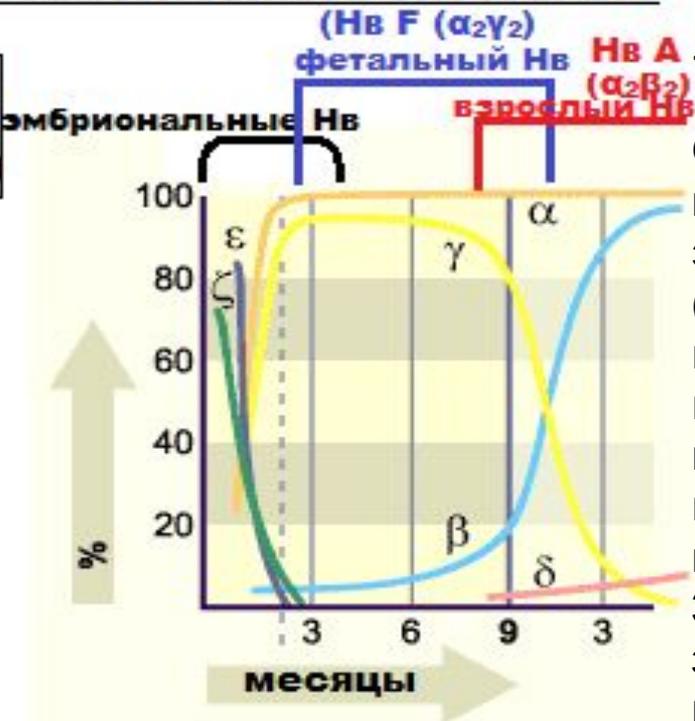
$\epsilon_4$  и др.

## СМЕНА ТИПОВ ГЕМОГЛОБИНА В ОНТОГЕНЕЗЕ

Смену типов Hb определяют :

- парциальное давление  $O_2$
  - 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

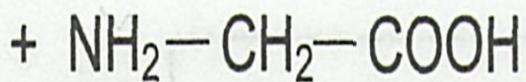
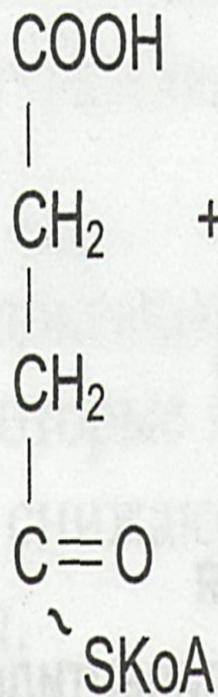


Hb при рождении выше, чем у взрослых (170-180 г/л). 2 месяца  $\approx$  160 г/л. Снижение содержания гемоглобина продолжается до конца 1г. (105-110 г/л). Возрастает со 2г.; в период полового созревания становится таким же,

# Синтез гемоглобина

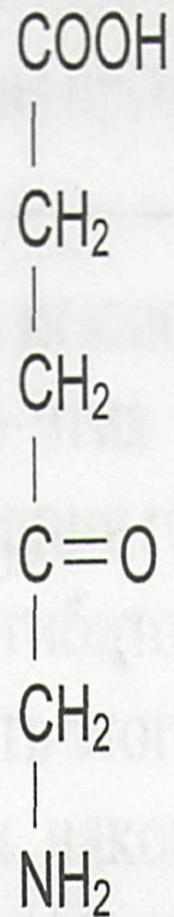
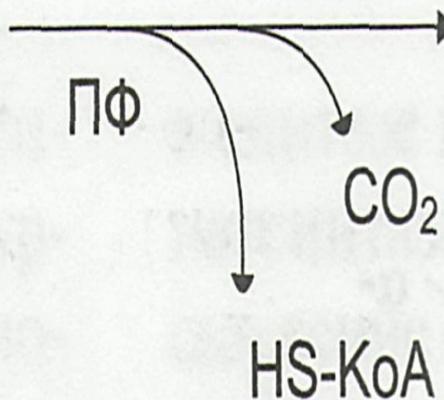
Происходит каждый раз *de novo*.  
Основной частью синтеза является  
гемовая структура.

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



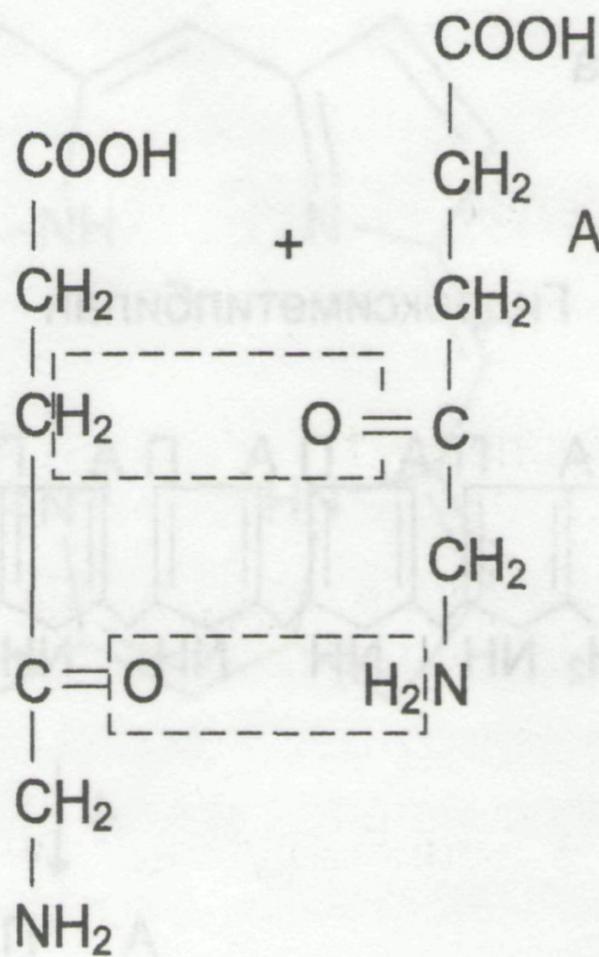
Глицин

5-аминолевулинатсинтаза



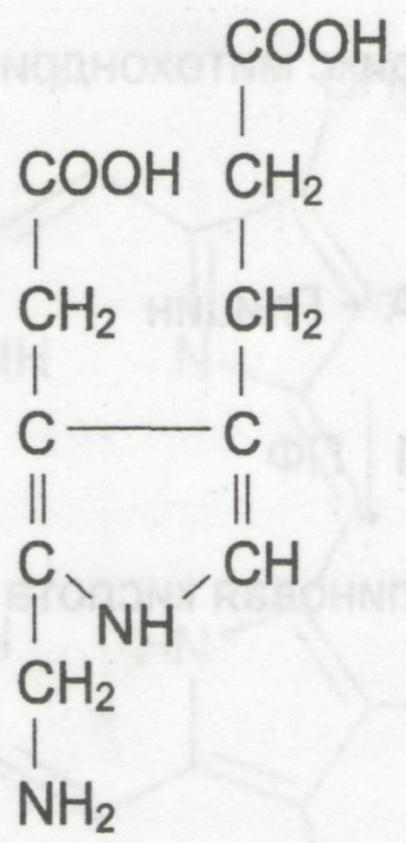
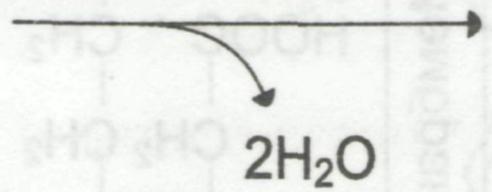
Сукцинил-КоА

5-Аминолевулиновая кислота



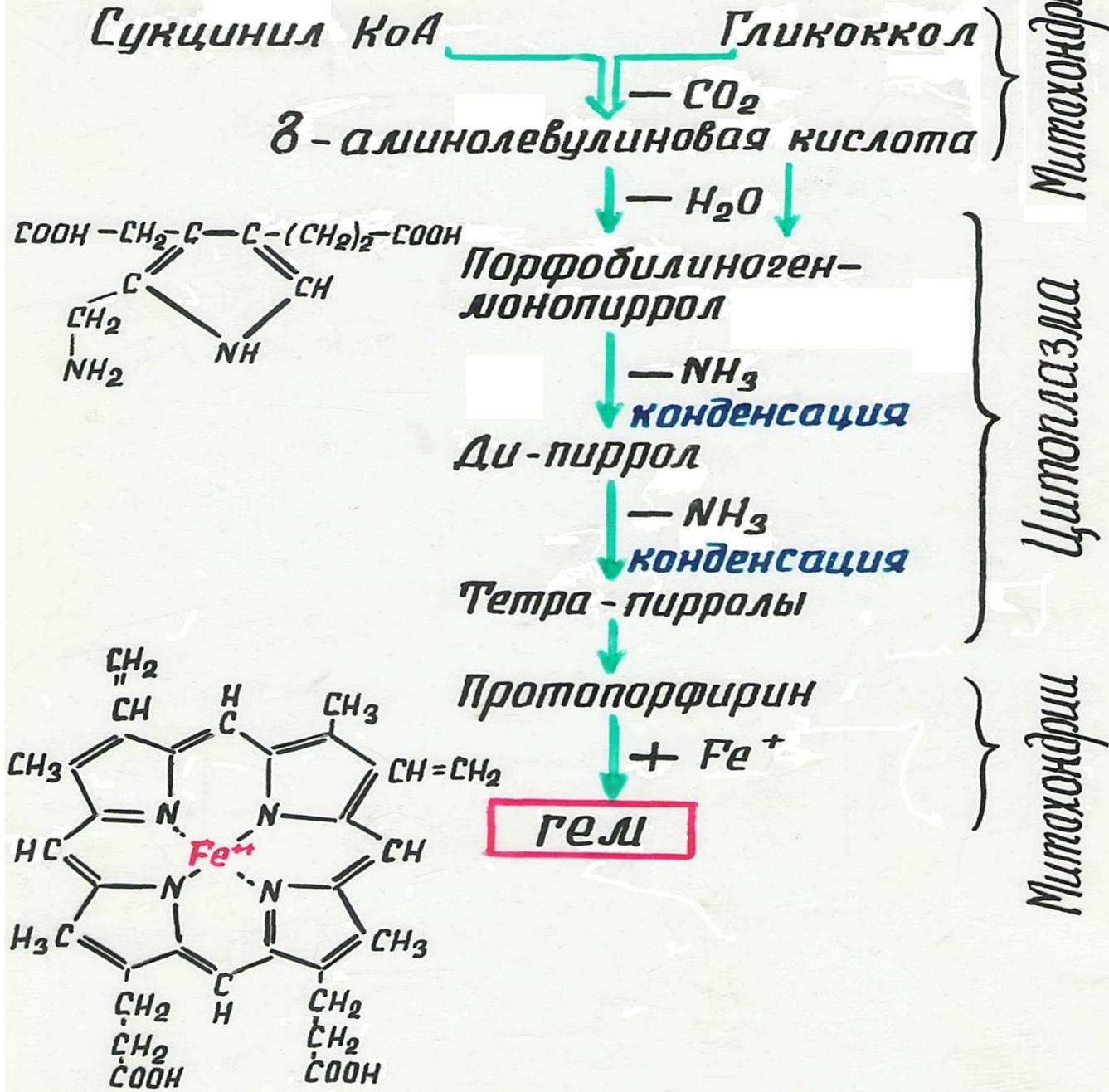
Две молекулы  
аминолевулиновой кислоты

Аминолевулинатдегидратаза



Порфобилиноген

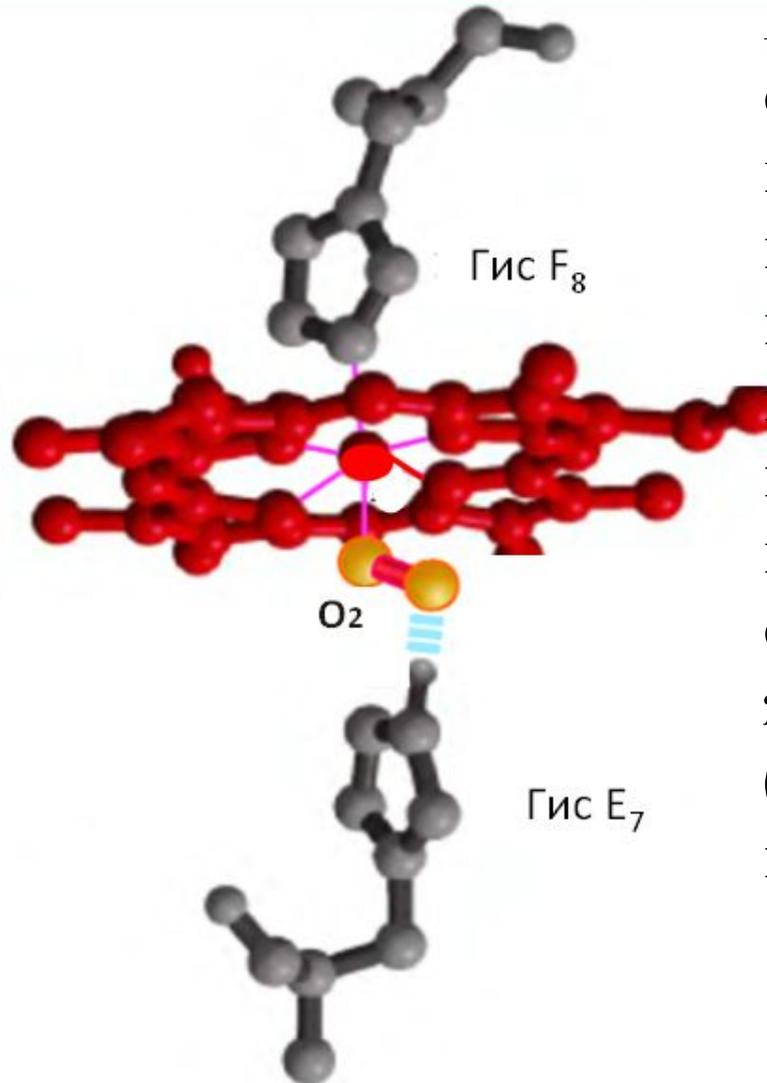
# Синтез гемовой структуры



# Функции гемоглобина

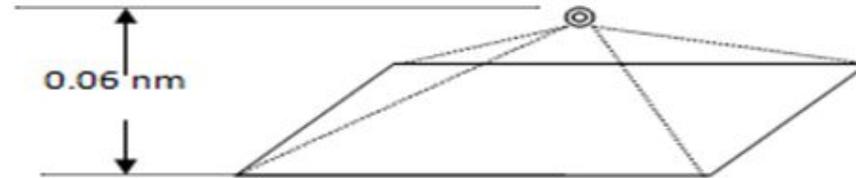
- Перенос кислорода
- Перенос углекислого газа
- Поддержание постоянства рН крови (буферное действие)

# Т и R состояния гемоглобина

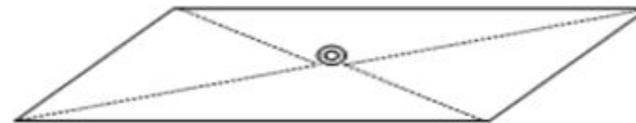


**Перенос кислорода осуществляется путем нековалентного присоединения кислорода к молекуле гемоглобина в области между ионом железа и Гис E7 (дистальным гистидином).**

# T и R состояния гемоглобина

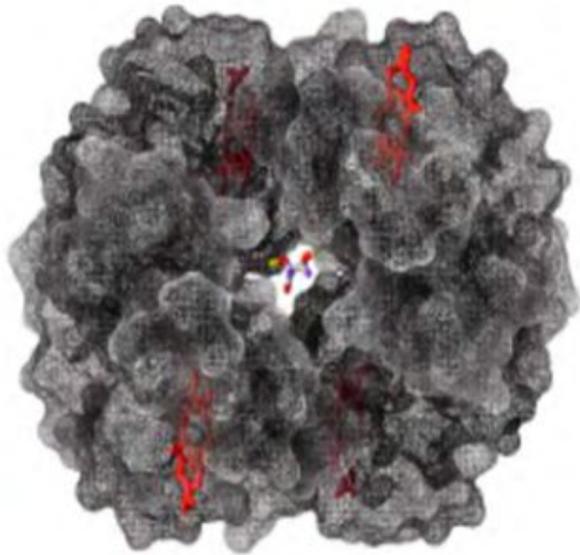


Деоксигенированный гемоглобин (T-состояние)

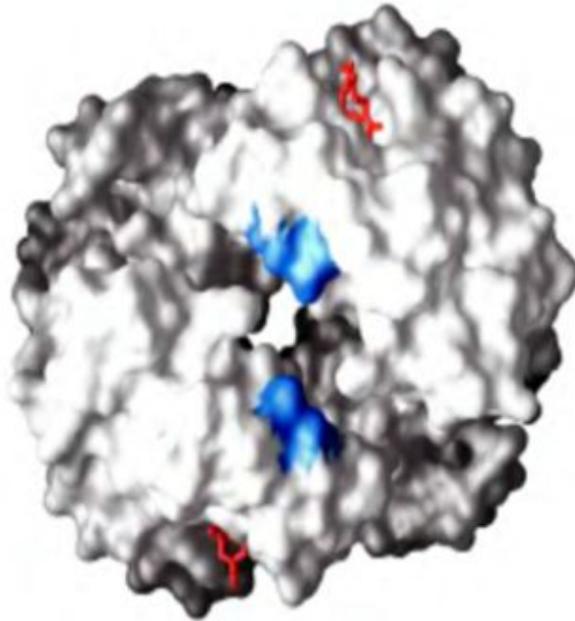


Оксигенированное состояние (R-состояние)

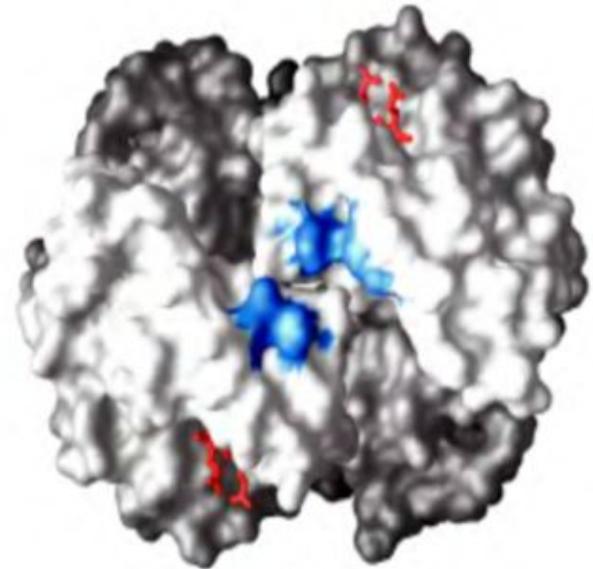
# Конформационные изменения молекулы гемоглобина при оксигенации



(a)

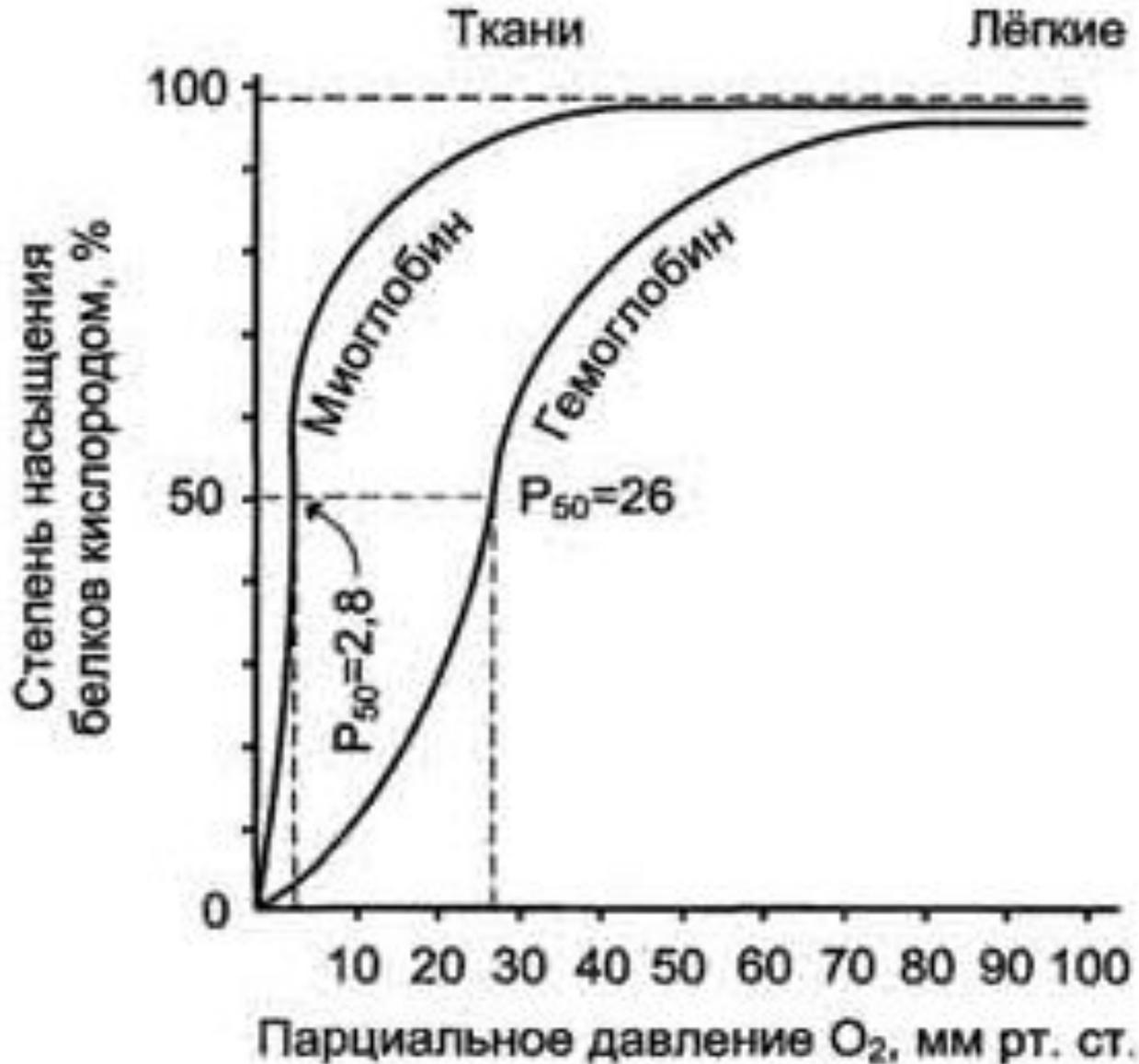


(b)



(c)

# Кривые насыщения O<sub>2</sub> 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 ( $\text{HCO}_3^-$ )- 80%**

# Перенос углекислого газа

**Карбгемоглобин** - ионный комплекс между  $\text{NH}_3^+$  (протонированной аминогруппой на N-конце полипептидной цепи  $\alpha$ - или  $\beta$ -протомера гемоглобина) и  $\text{HCO}_3^-$ , (анион бикарбоната из  $\text{CO}_2$ ) образуется за счет электростатического притяжения.

Так может переноситься около 13% всего  $\text{CO}_2$ , удаляемого из организма.



# Перенос углекислого газа

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

В периферических капиллярах:

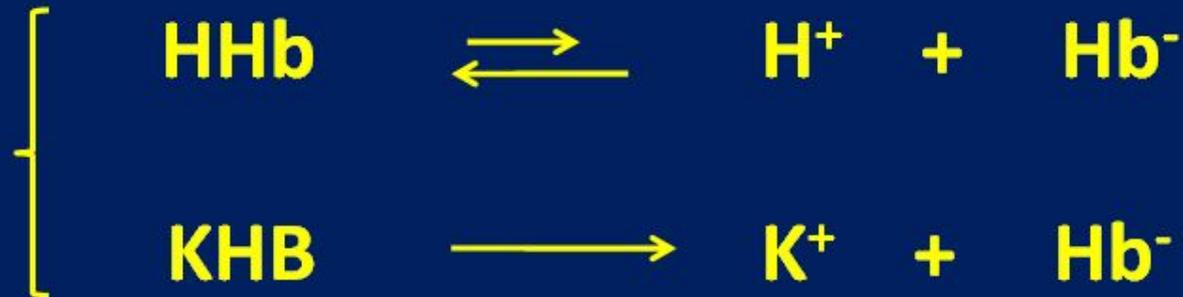


В легких:



# 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  $\text{CO}_2$ , 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.**  
 **$\text{H}_2\text{CO}_3$ - донор протона/  $\text{HCO}_3$ -акцептор протона**
- 3. Фосфатная буферная система 1% всей буферной емкости крови.**  
 **$\text{NaH}_2\text{PO}_4$ - донор протона/ $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -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.**

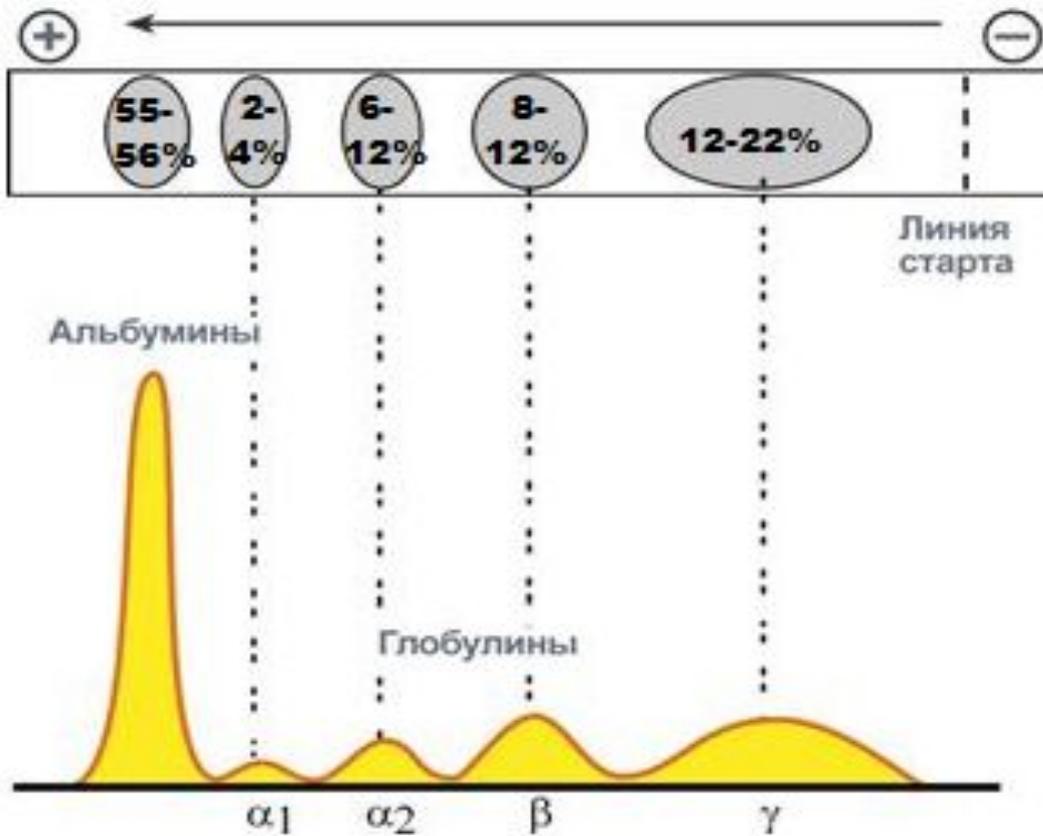
# Негенетические (посттрансляционные) варианты гемоглобина взрослых людей

- 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  $\alpha$ - или  $\beta$ -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):
  - $\alpha$ -талассемия,
  - $\beta$ -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
<b>А Л Б У М И Н Ы (55-50%)</b>			
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%)

### $\alpha$ -1-глобулины

$\alpha$ -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		
$\alpha_1$ -фетопротеин	<b>Избирательное связывание жирных кислот в плаценте и перенос их из крови матери в кровь и клетки эмбриона</b>		<b>Острый гепатит, цирроз печени, беременность</b>
Транскортин	Связывает и транспортирует кортизол и кортикостерон		

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

$\alpha_2$ 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
$\alpha_2$ -макроглобулин	Ингибитор эндопептидаз		У детей его содержание выше в 2,5 раза

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

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

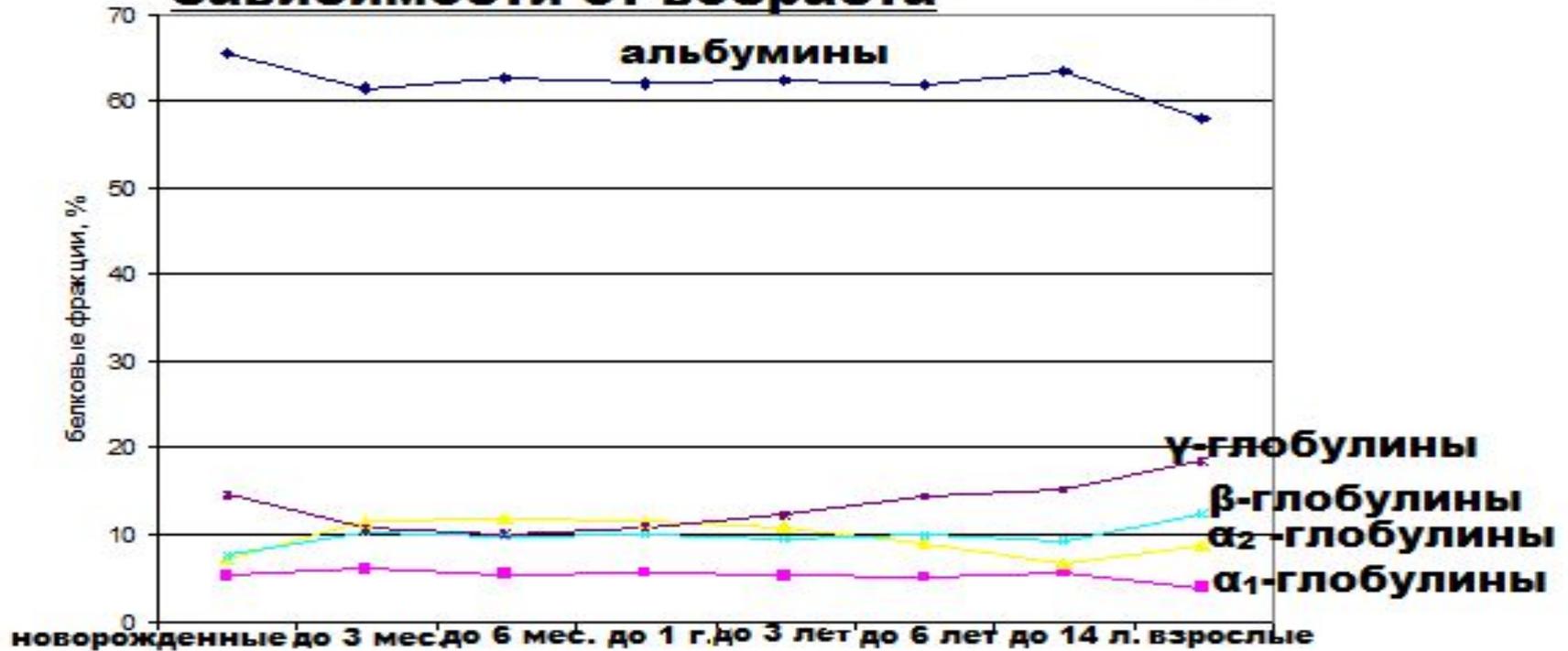
# Основные белки плазмы крови, их функции и изменения при патологических состояниях

<b><math>\gamma</math>-глобулины</b>	<b>Антитела</b>	<b>Иммунодефицитные состояния</b>	<b>Многие инфекционные заболевания</b>
--------------------------------------	-----------------	-----------------------------------	--

# Нарушения нормального белкового состава плазмы крови

- Гипопротеинемия,
- Гиперпротеинемия,
- Диспротеинемия,
- Дефекты отдельных белков (напр.
  - анальбуминемия,
  - агаммаглобулинемия),
- Парипропротеинемия (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)