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

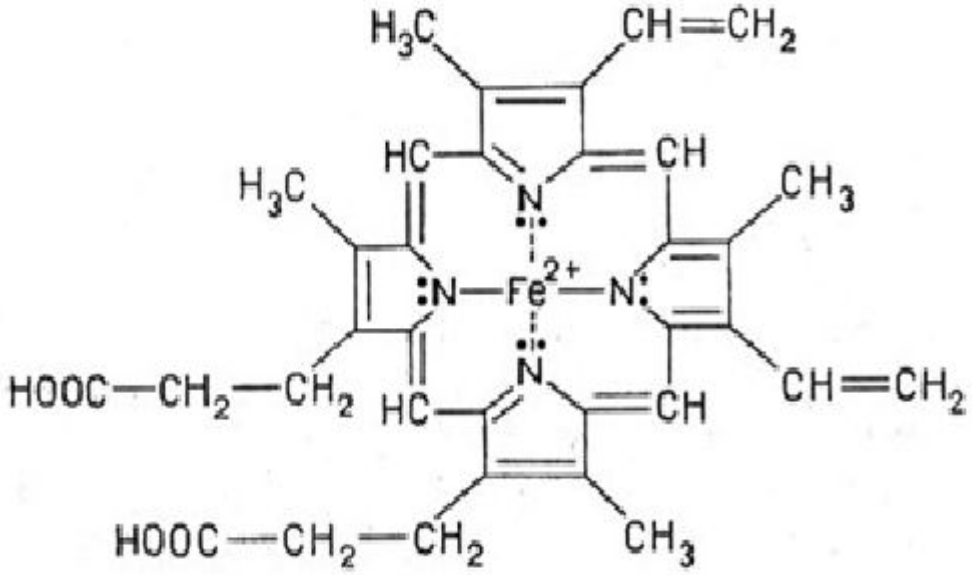
- поддержание кислотно-щелочного и водного баланса организма.

Химический состав крови

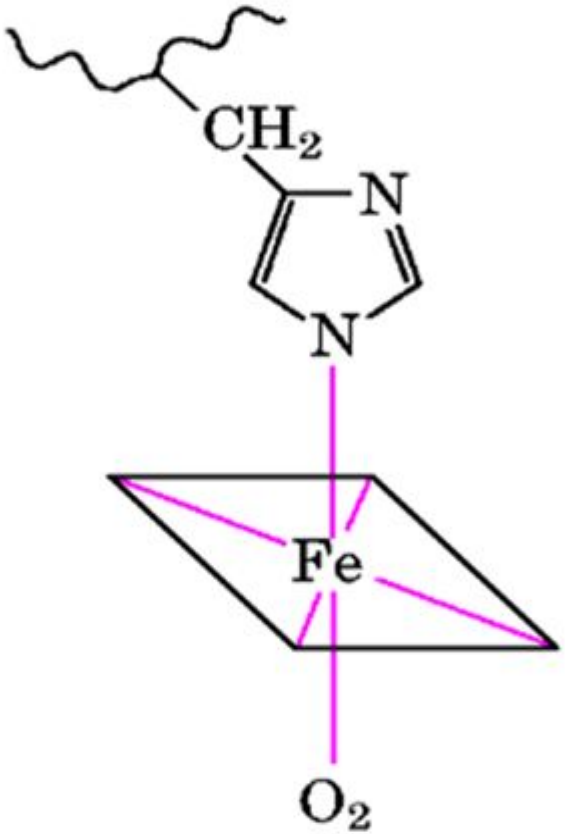
Кровь

- Вода (75-80%)
- Плотный остаток (15-25%)
  - Белки
    - Внутриклеточные белки крови (Гемоглобин, 13-16 г/дл)
    - Белки плазмы крови (6.5-8.5 г/дл)
  - Небелковые низкомолекулярные вешества
    - Глюкоза (3.3-5.5 мМ/л)
    - Минеральные вещества (Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++}, Cl^-, $PO_3H_2^-$, $HCO3^-$, и другие катионы и анионы)
    - Небелковые азотсодержащие вещества («остаточный азот", 14-28мМ/л)

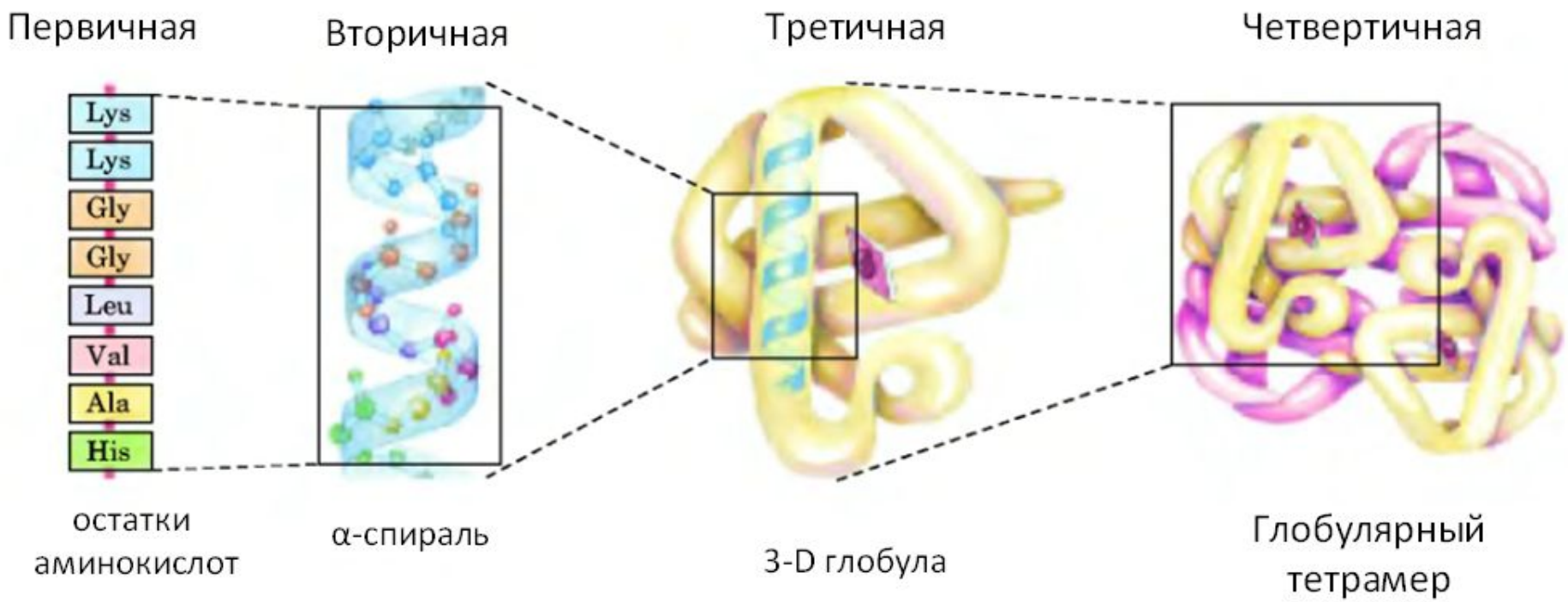
Гемоглобин – сложный белок. Структура гема.



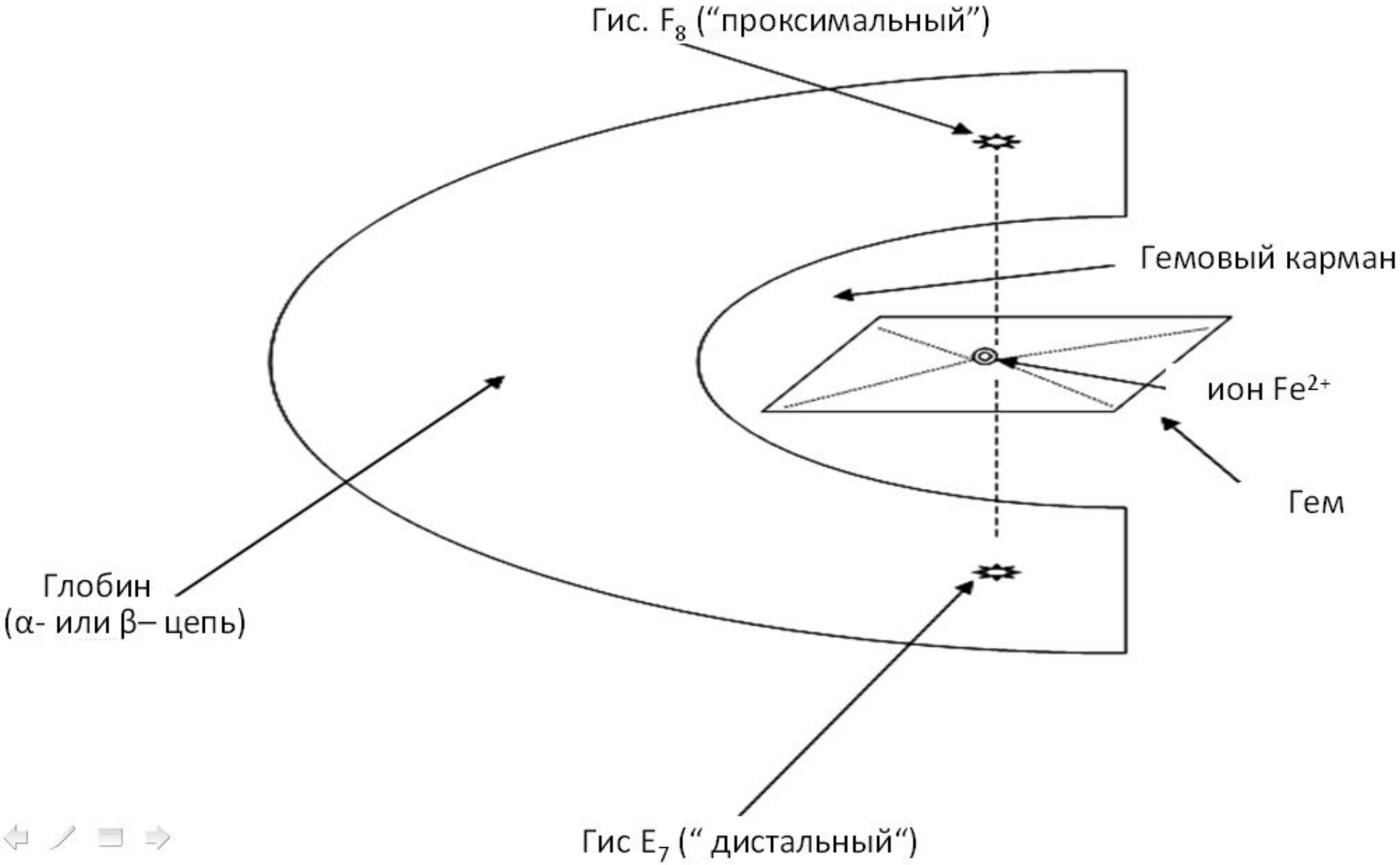
ферропротопорфирин (гем)



Структура гемоглобина



Структура гемоглобина. Гемовый карман



Гемоглобин – тетрамерный белок

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

$HbA = 2\alpha 2\beta$

Генетические варианты гемоглобина человека

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

Из этих цепей создаются следующие тетрамеры:

НвА= $\alpha_2 \beta_2$ (90-95%),

НвА$_2$= $\alpha_2 \delta_2$ (3-4%),

НвF= $\alpha_2 \gamma_2$ (2-3%),

Минорные варианты:

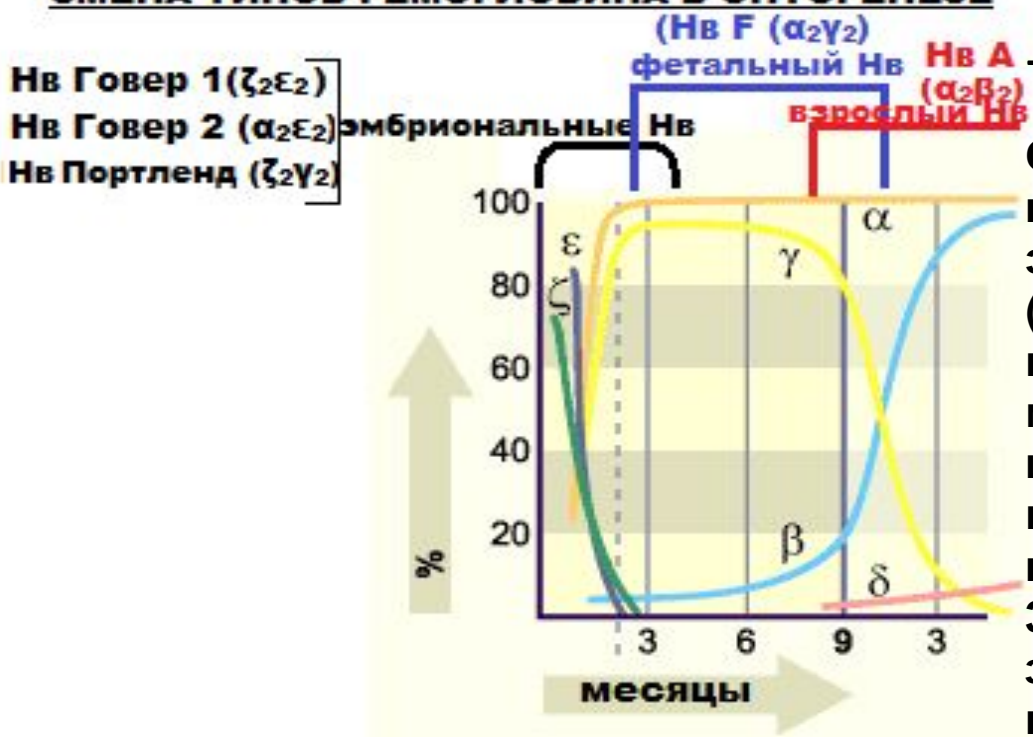
$\alpha_2 \varepsilon_2$

$\alpha_2 \xi_2$

$\varepsilon_2 \xi_2$

ε 4 и др.

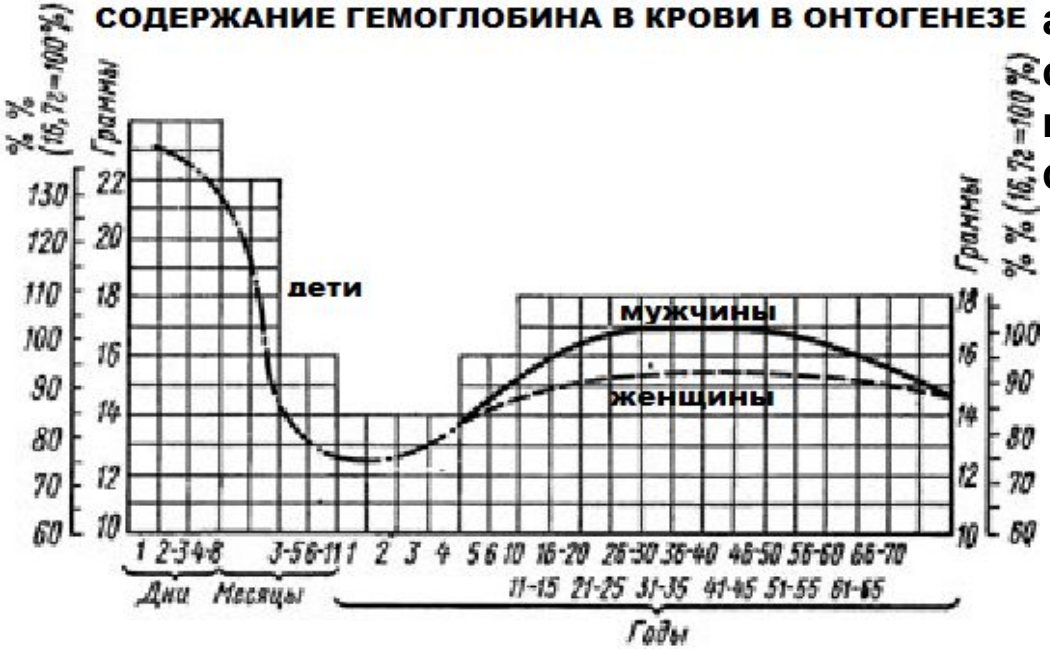
СМЕНА ТИПОВ ГЕМОГЛОБИНА В ОНТОГЕНЕЗЕ



Смену типов Hb определяют :
-парциальное давление O_2
- смена органов кроветворения.

Синтез эмбриональных гемоглобинов начинается на 1 неделе жизни эмбриона: Нв *Gower 1* (ζ2ε2), *Gower 2* (α2ε2) и *Portland*(ζ2γ2) . Их образование в основном осуществляется в мезенхиме желточного мешка. На шестой неделе развития начинается второй период эритопоэза, 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=2α2γ).

СОДЕРЖАНИЕ ГЕМОГЛОБИНА В КРОВИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

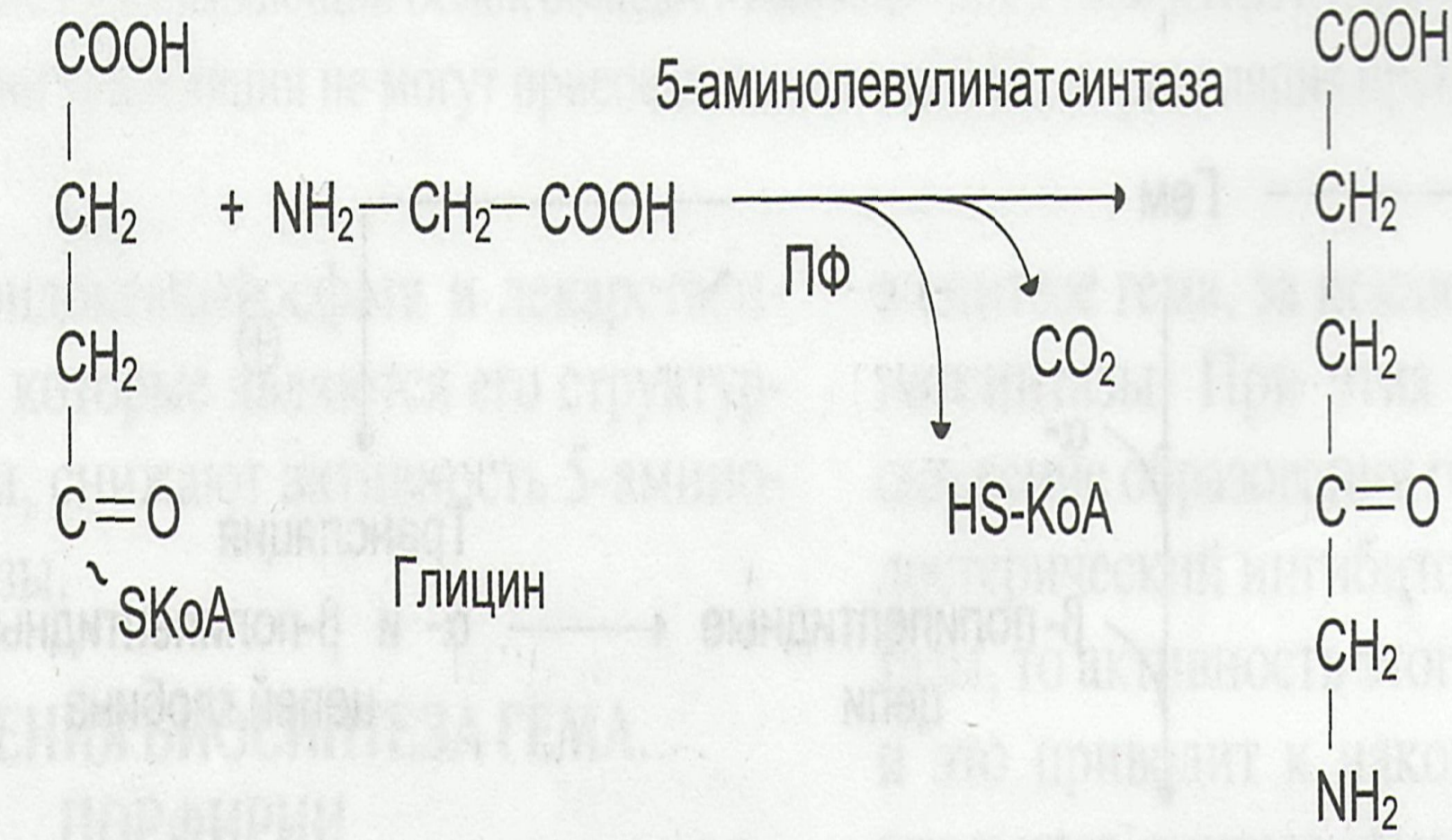


Hb при рождении выше, чем у взрослых (170-180 г/л). 2 месяца ≈ 160 г/л. Снижение содержания гемоглобина продолжается до конца 1г. (105-110 г/л). Возрастает со 2г.; в период полового созревания становится таким же, как у взрослых.

Синтез гемоглобина

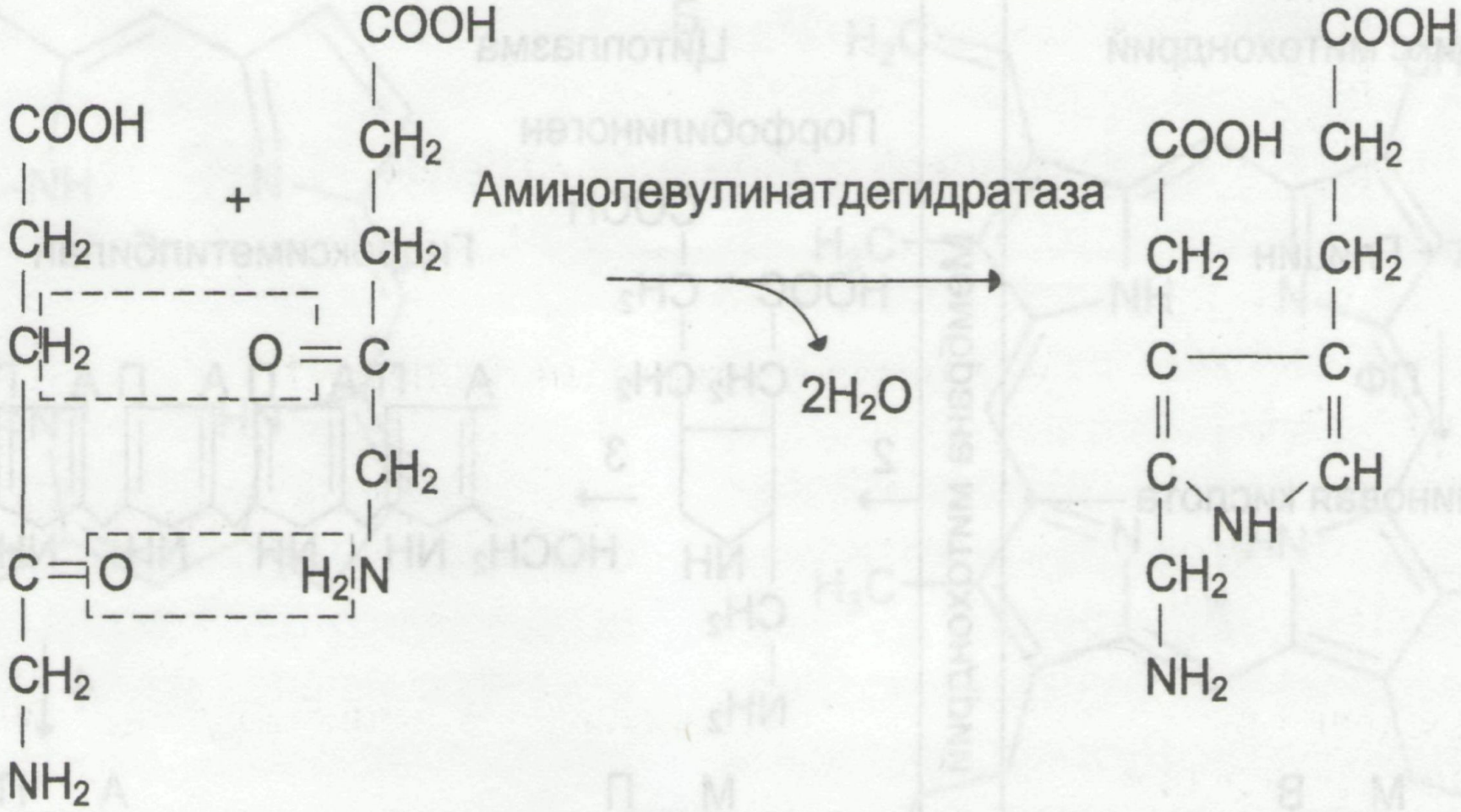
Происходит каждый раз de novo. Основной частью синтеза является гемовая структура.

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



Сукцинил-КоА

5-Аминолевулиновая кислота



Две молекулы аминолевулиновой кислоты

Порфобилиноген

Синтез гемовой структуры

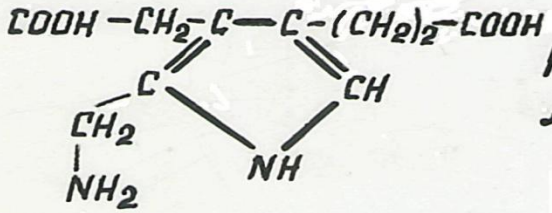
Сукцинил КоА — Гликоколл

$-CO_2$

δ-алинолевулиновая кислота

Митохондрии

$-H_2O$



Порфобилиноген-монопиррол

$-NH_3$

конденсация

Ди-пиррол

$-NH_3$

конденсация

Тетра-пирролы

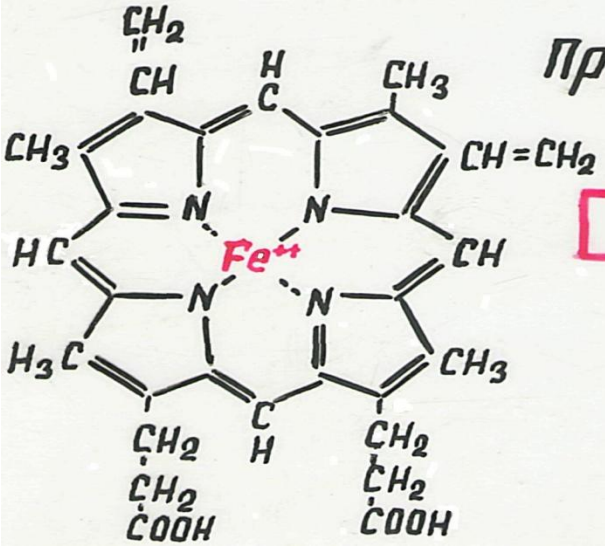
Цитоплазма

Протопорфирин

$+ Fe^{+}$

гем

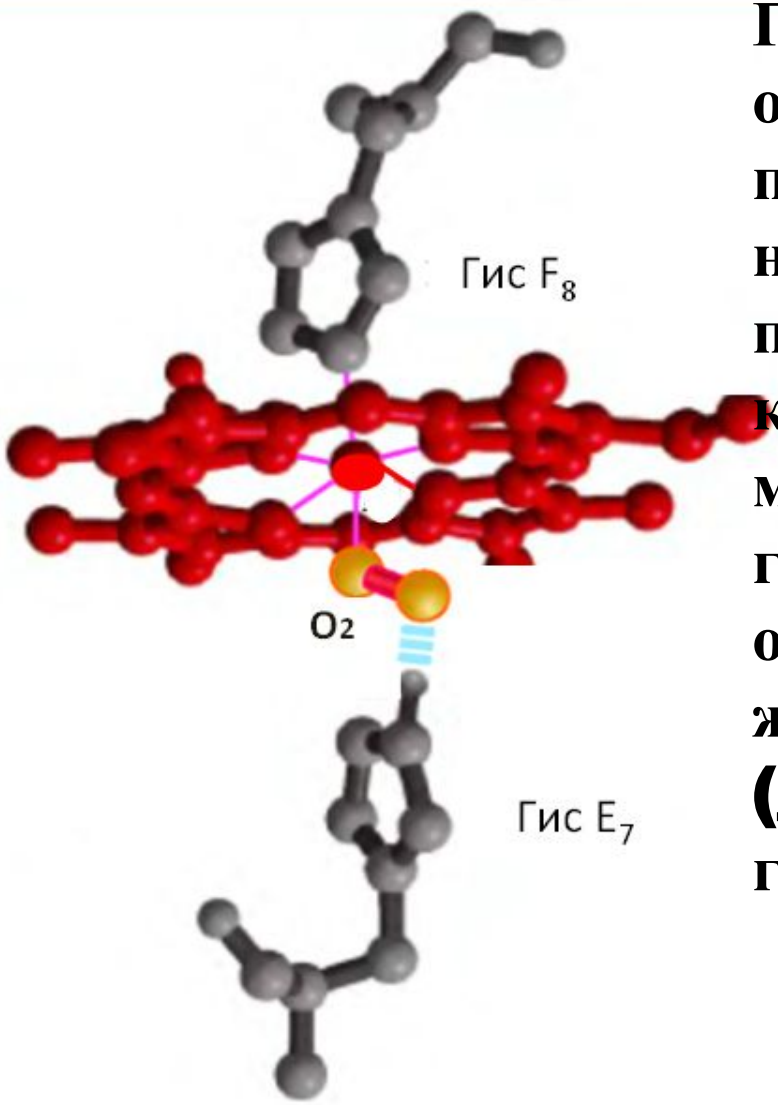
Митохондрии



Функции гемоглобина

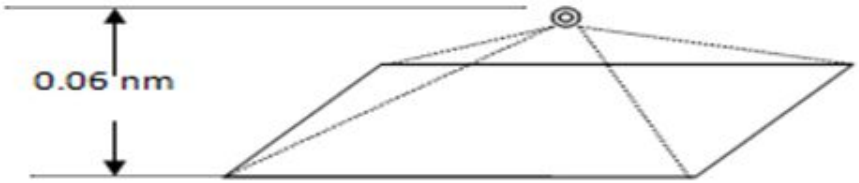
- Перенос кислорода
- Перенос углекислого газа
- Поддержание постоянства pH крови (буферное действие)

T и R состояния гемоглобина

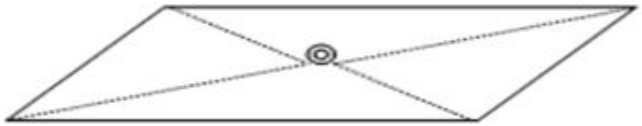


Перенос кислорода осуществляется путем нековалентного присоединения кислорода к молекуле гемоглобина в области между ионом железа и Гис Е7 (дистальным гистидином).

T и R состояния гемоглобина

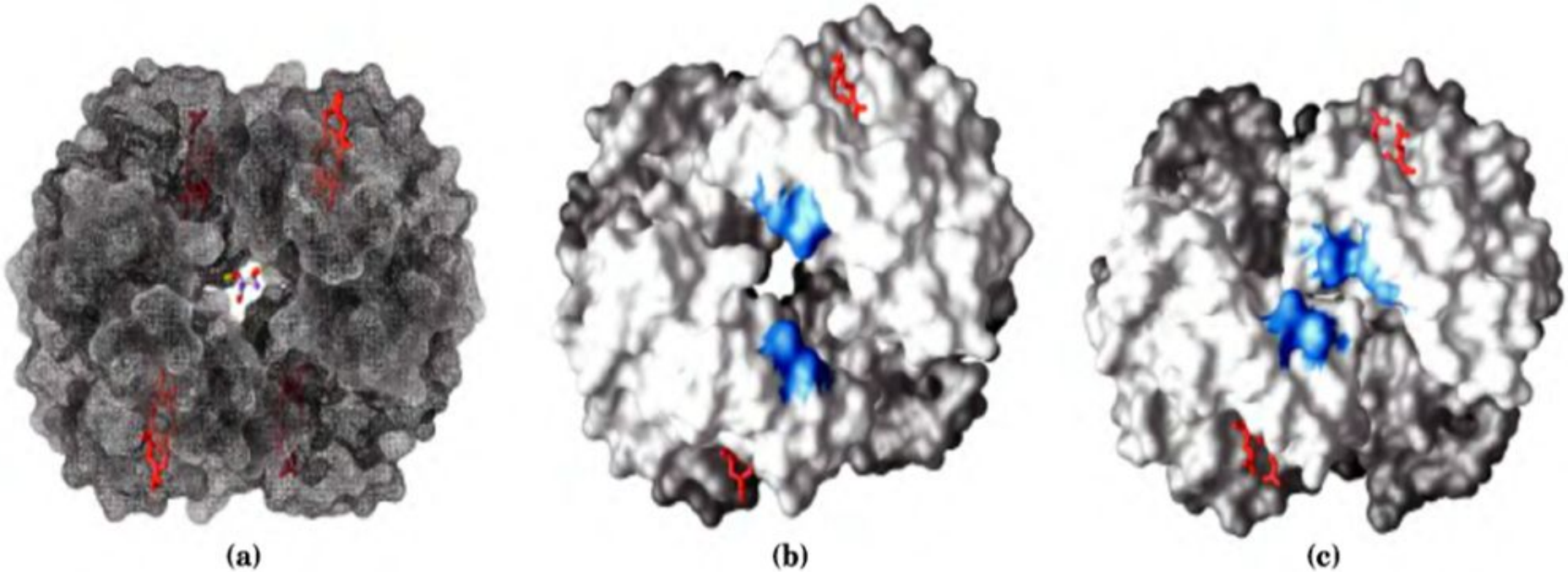


Деоксигенированный гемоглобин (T-состояние)

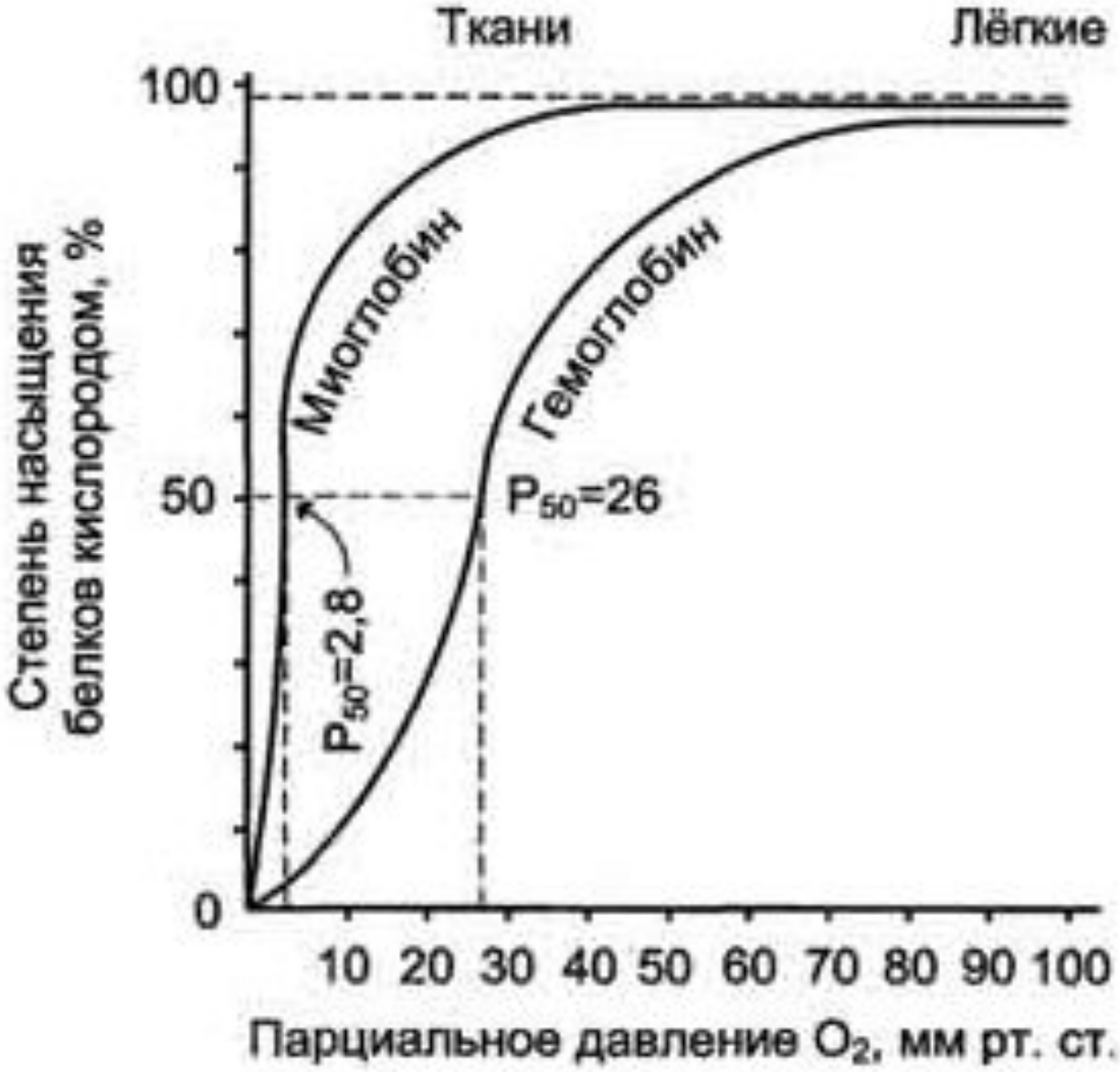


Оксигенированное состояние (R-состояние)

Конформационные изменения молекулы гемоглобина при оксигенации



Кривые насыщения O_2 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 NH3+ (протонированной аминогруппой на N-конце полипептидной цепи α- или β-протомера гемоглобина) и HCO3-,(анион бикарбоната из CO2) образуется за счет электростатического притяжения.

Так может переносится 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. **$HHb < H_2CO_3 < HHbO_2$**

В периферических капиллярах:

$KHbO_2 \rightarrow O_2 + KHb$.

$CO_2 + H_2O \underset{\text{карбоангидраза}}{\leftrightarrow} H_2CO_3$

$KHb + H_2CO_3 \rightarrow KHCO_3 + HHb$

В легких:

$HHb + O_2 \rightarrow HHbO_2$

$HHbO_2 + KHCO_3 \rightarrow KHbO_2 + H_2CO_3$

$H_2CO_3 \underset{\text{карбоангидраза}}{\leftrightarrow} CO_2 + H_2O$

Регуляция кислотно-щелочного состояния организма (регуляция pH)

- **Гемоглобин – самый мощный буфер крови:**

$$HHb \rightleftarrows H^+ + Hb^-$$

$$KHB \longrightarrow K^+ + Hb^-$$

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 pH=7,2-7,4.**

Белки образуют буферную систему благодаря наличию кислотно-основных групп в молекуле белков.

Негеннетические (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 (HbAз),***

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 струкуры 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 нарушенями синтеза полипептидных цепей гемоглобина (талассемии):

-α-талассемия,

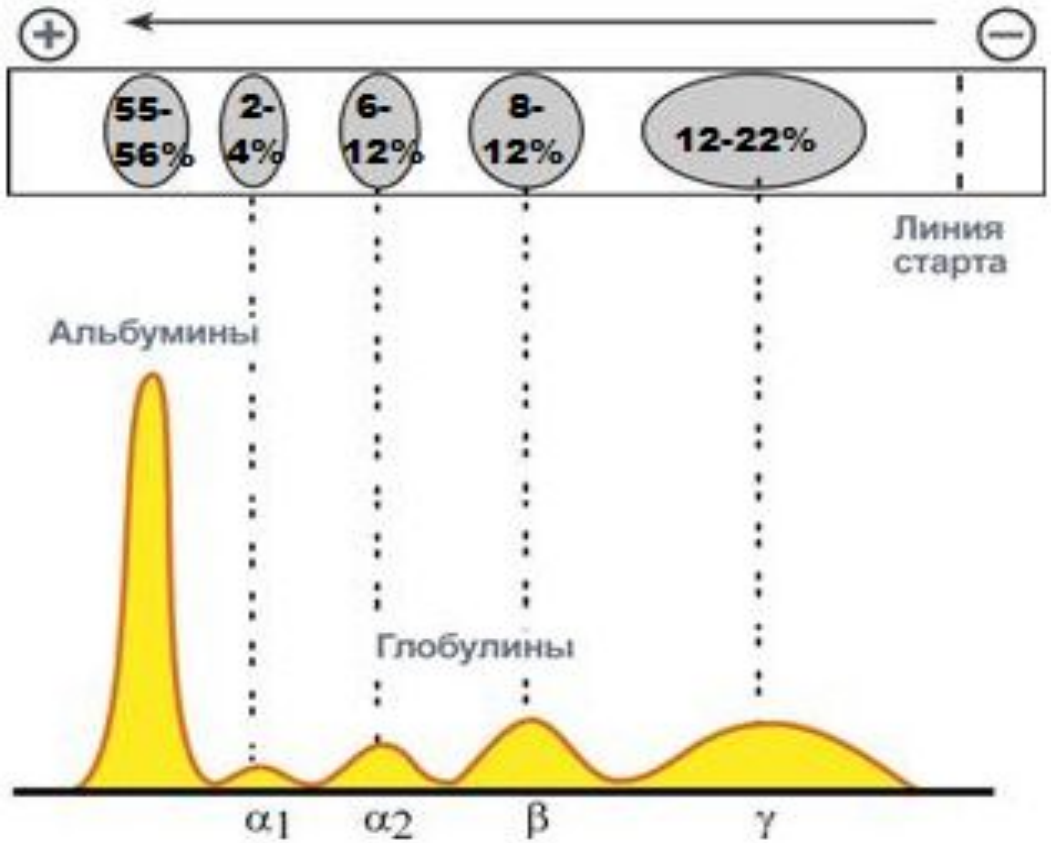
-β-талассемия,

- 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



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/лС возрастом происходит увеличение содержания белков в плазме крови: у детей первого года жизни=57-73г/л, в 6

Функции белков плазмы крови

1) Поддержание онкотического давления

2)Транспорт различных веществ

3)Образуют белковую буферную систему, поддерживая pH 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

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 Ь 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 транспор-тирует тироксин		
α_1- фетопротеин	**Избирательное связывание жирных кислот в плаценте и перенос их из крови матери в кровь и клетки эмбриона**		**Острый гепавтит, 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

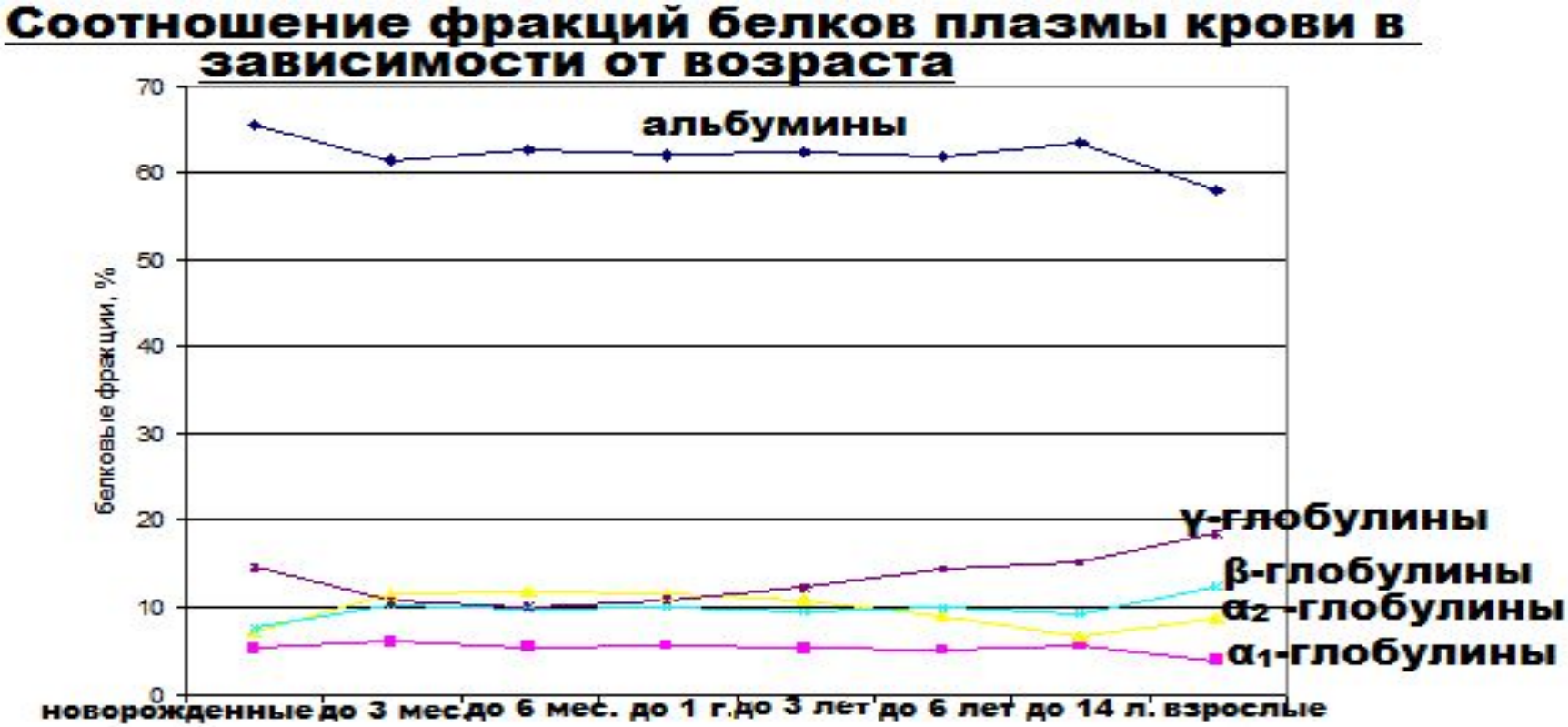
β-глобулины			
Трансферрин	Связывает и транспортирует железо	Острые и хронические инфекции, болезни печени	Беременность и хроническая недостаточность железа
Гемопексин	Связывание и устранение гема	Гемсолитические болезни	Инъекции порфирогенных лекарственных препаратов
С-реактивный белок	Иммуномодулятор, модулятор воспа-ления		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),
- Парапротеинемия (напр. появление белков Бенс-Джонса).



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

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

ЭКСКРЕТОРНЫЕ

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

ИНДИКАТОРНЫЕ

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