



Хромопротеиды

(от. греч. *chroma* — цвет, окраска + протеиды) – сложные белки, простетическая группа которых окрашена

Железосодержащие порфирипротеины (гемопротеины)

Флавопротеины (содержащие ФАД или ФМН)

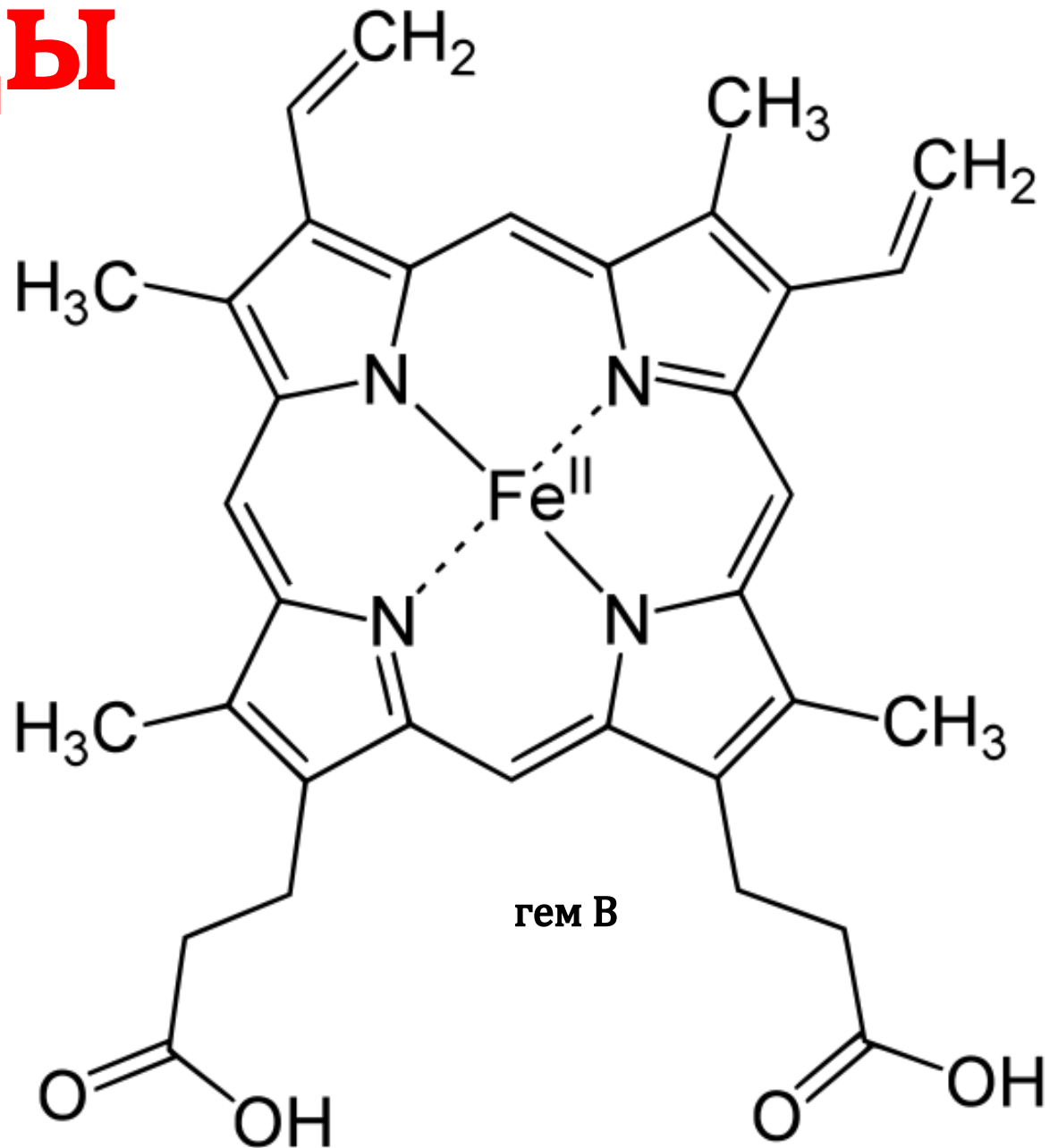
Ретинальпротеины (содержат производные витамина А)

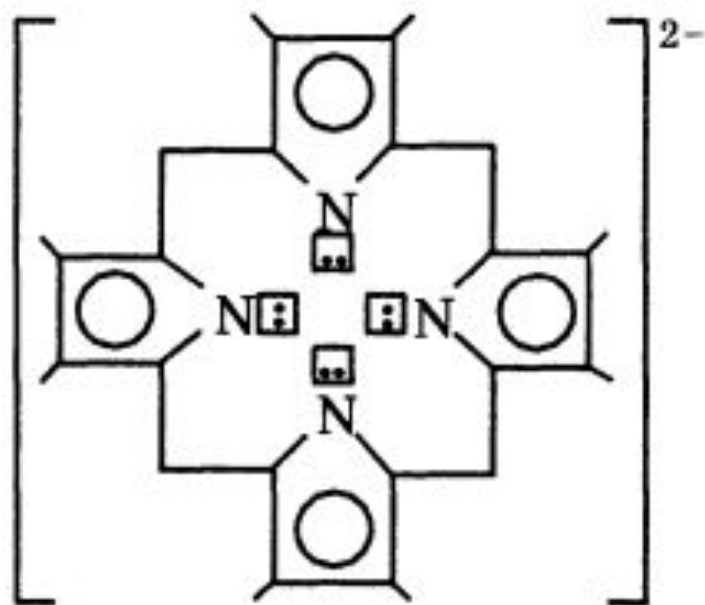
Кобаламинпротеиды (содержат производные витамина B_{12})

Гемопротейды

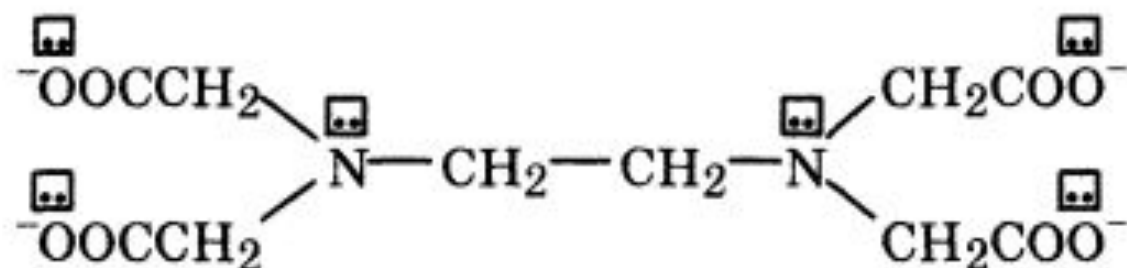
1. Гемоглобин
2. Миоглобин
3. Цитохромы
4. Сукцинатдегидрогеназа
5. Каталаза
6. Миелопероксидаза
7. Гуанилатциклаза
8. NO-синтазы
9. Циклооксигеназы
10. Тиреопероксидаза
11. Гомогентизатоксидаза
12. Нейроглобин
13. Цитоглобин

Гемы (от др.-греч. αἷμα — «кровь») — комплексные соединения порфиринов с железом

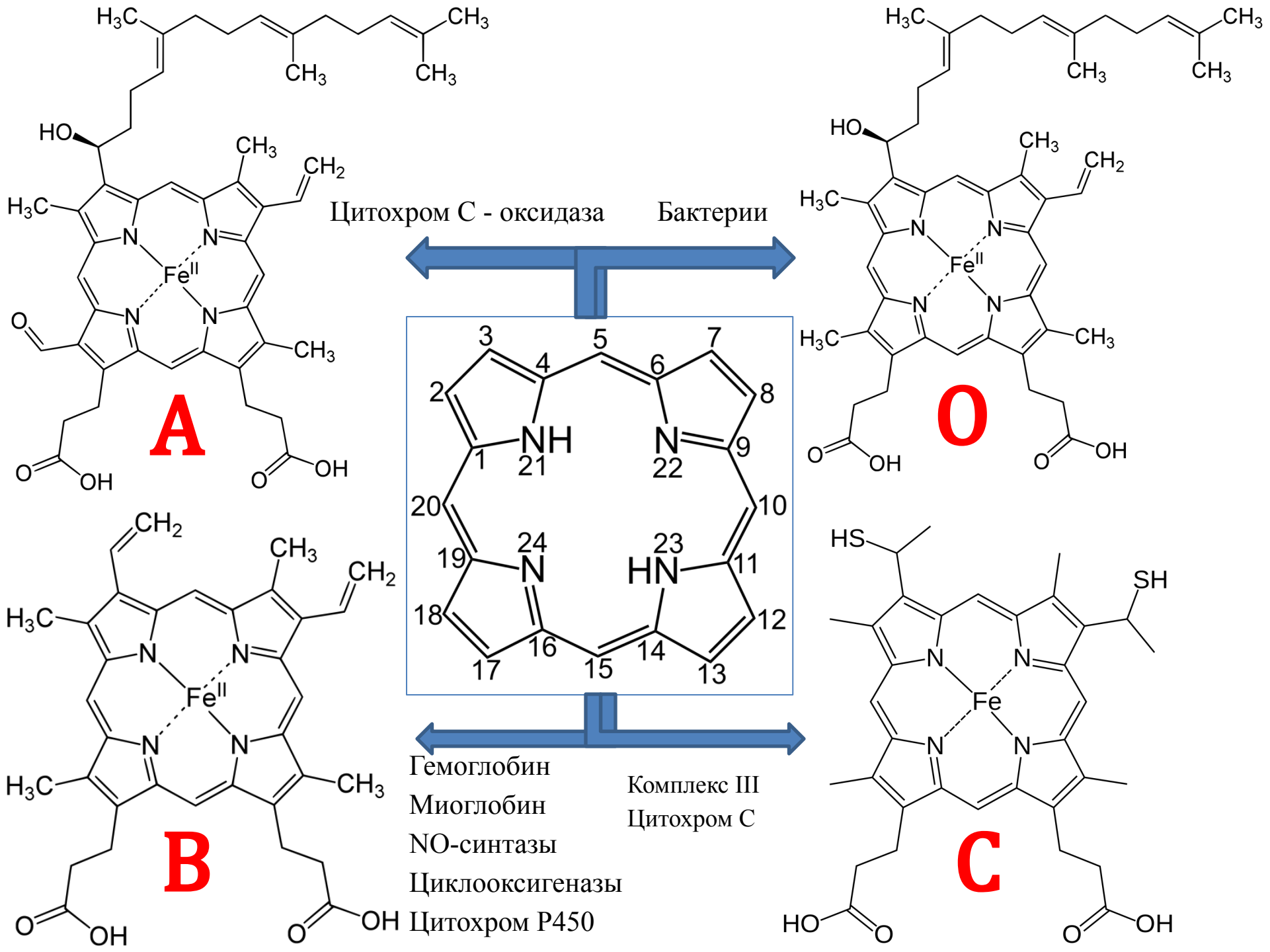




дианион порфирина
4-дентатный лиганд

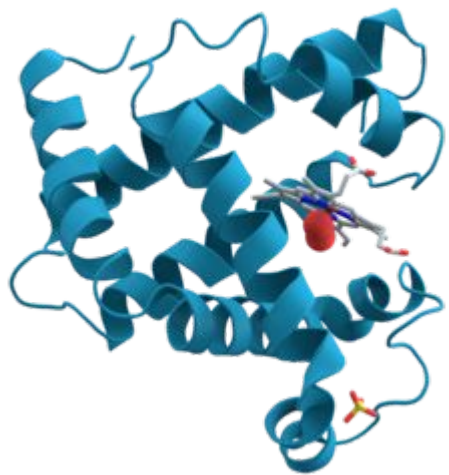


тетраанион этилендиаминтетрауксусной
кислоты (EDTA)
6-дентатный лиганд

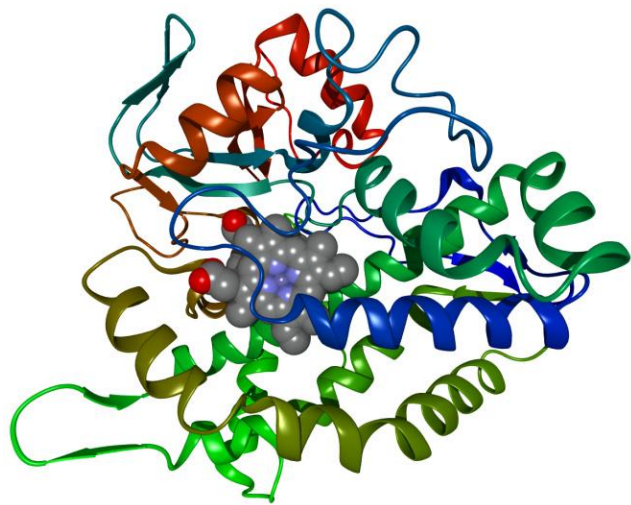


Известен ряд различных гемов, отличающихся заместителями порфиринового ядра:

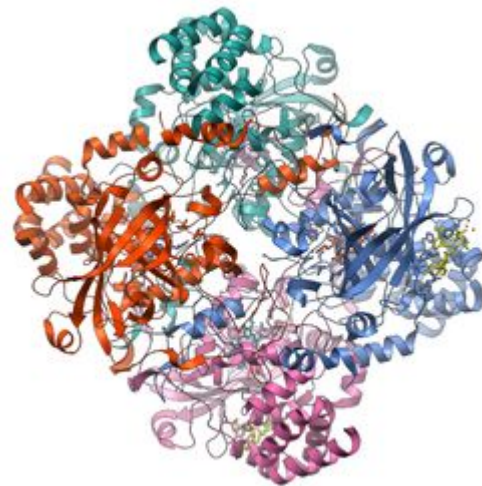
Гем	Заместитель при			Гемопротейны
	C ₃	C ₈	C ₁₈	
A	—CH(OH)CH ₂ Far	—CH=CH ₂	—CH=O	Цитохром С - оксидаза
B	—CH=CH ₂	—CH=CH ₂	—CH ₃	Гемоглобин Миоглобин NO-синтазы Циклооксигеназы Цитохром Р450
C	—CH(цистеин-S-ил)CH ₃	—CH(цистеин-S-ил)CH ₃	—CH ₃	Комплекс III ДЦ митохондрий Цитохром С
O	—CH(OH)CH ₂ Far	—CH=CH ₂	—CH ₃	У человека не выявлен используется бактериями. Например, E. coli.



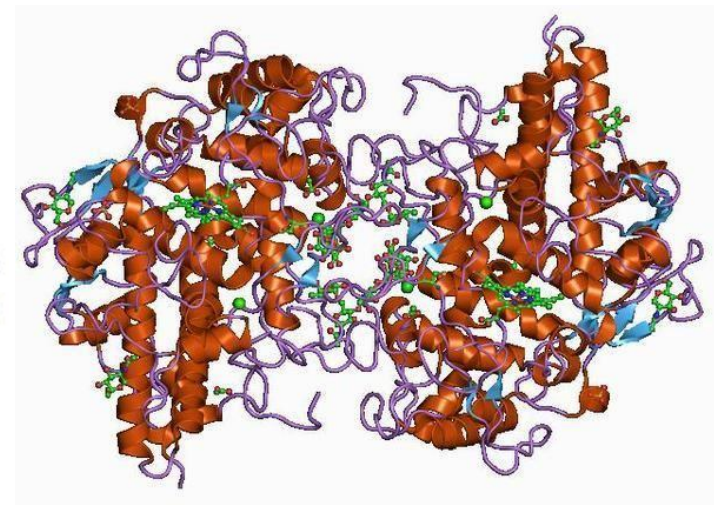
Миоглобин



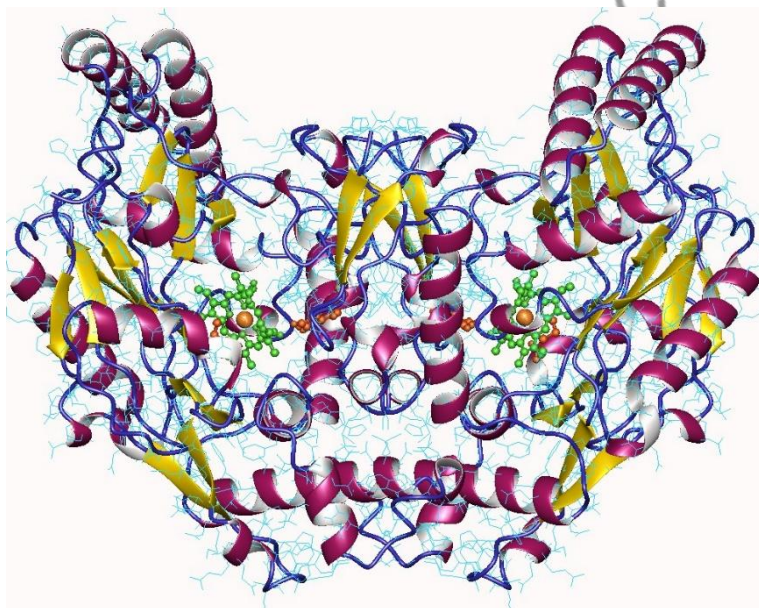
Цитохром



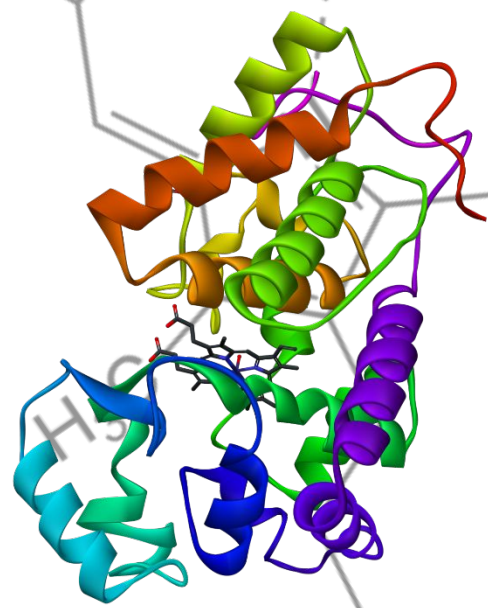
Каталаза



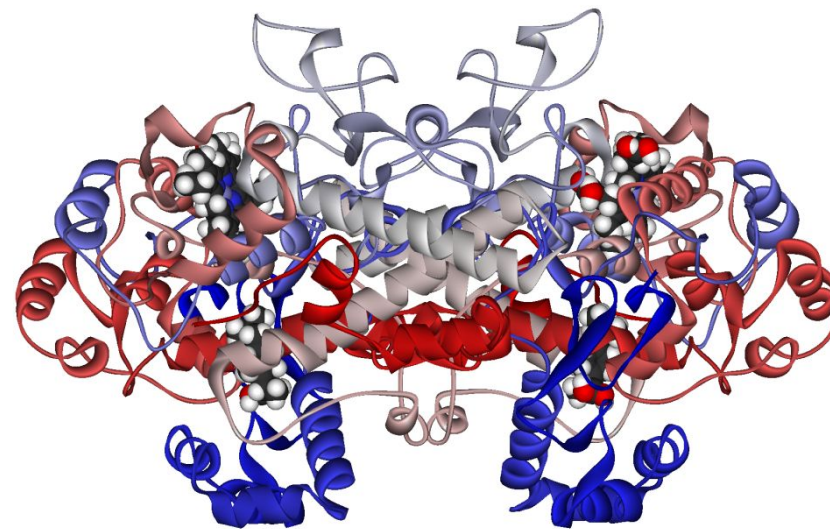
Миелопероксидаза



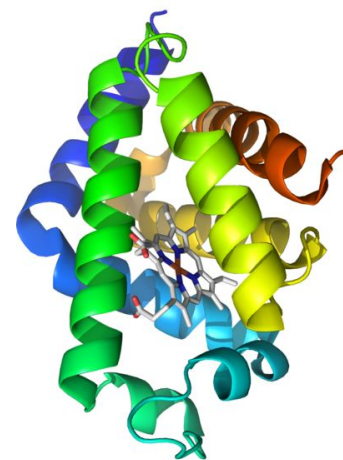
NO-синтаза



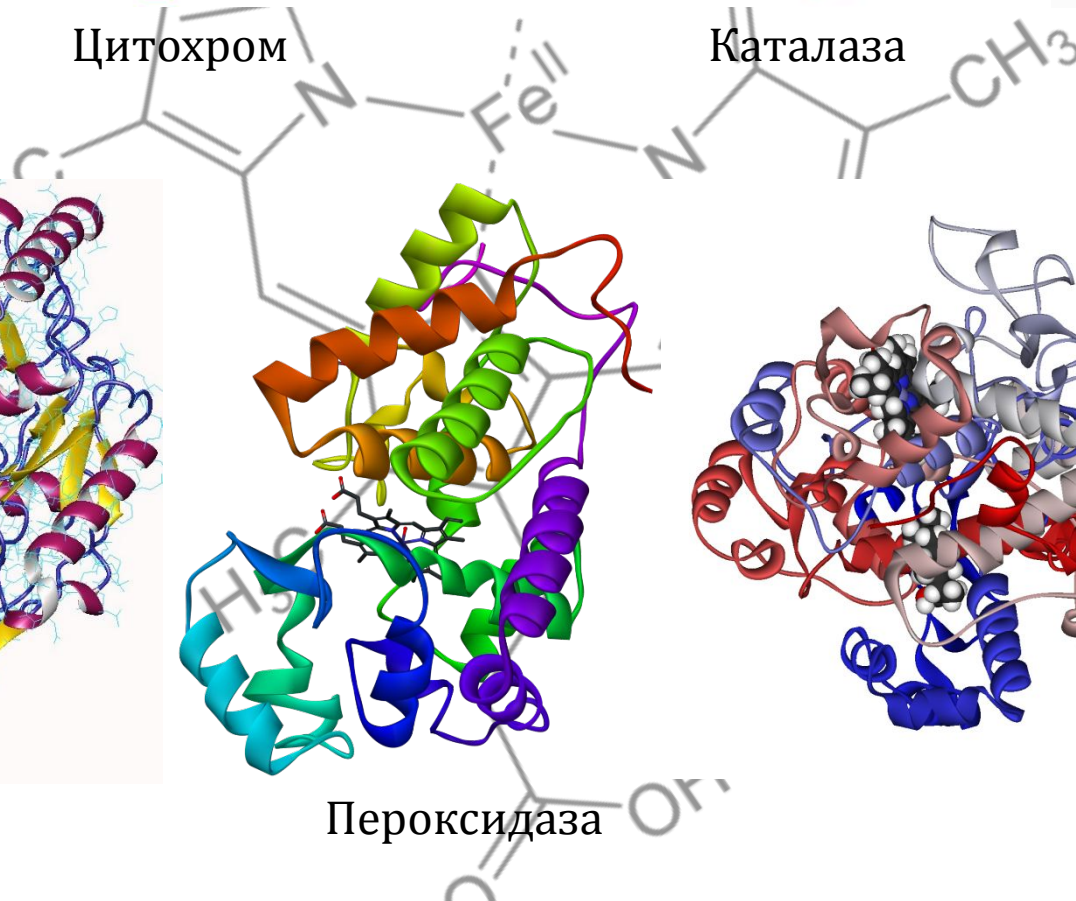
Пероксидаза

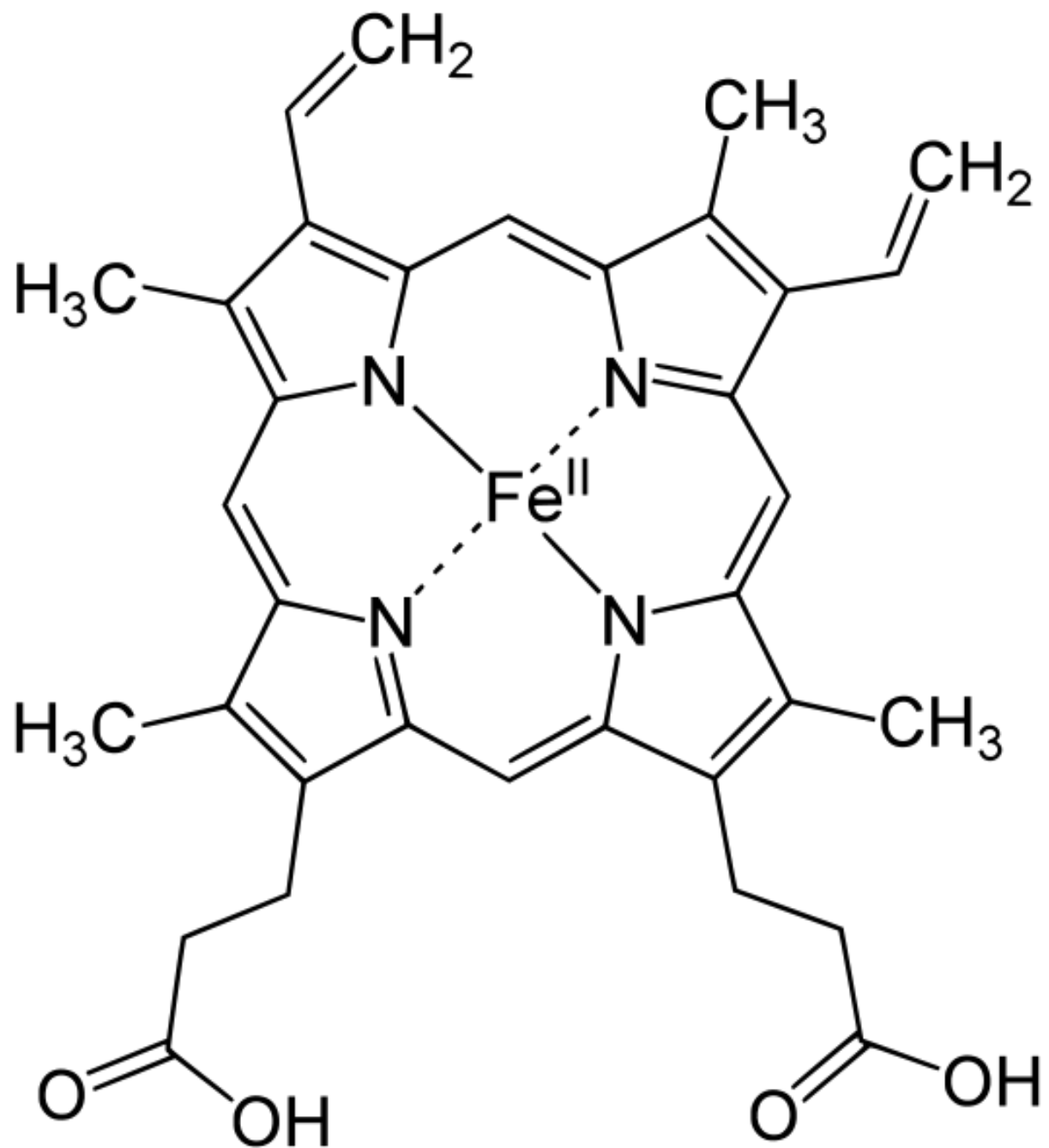


ЦОГ



Нейроглобин





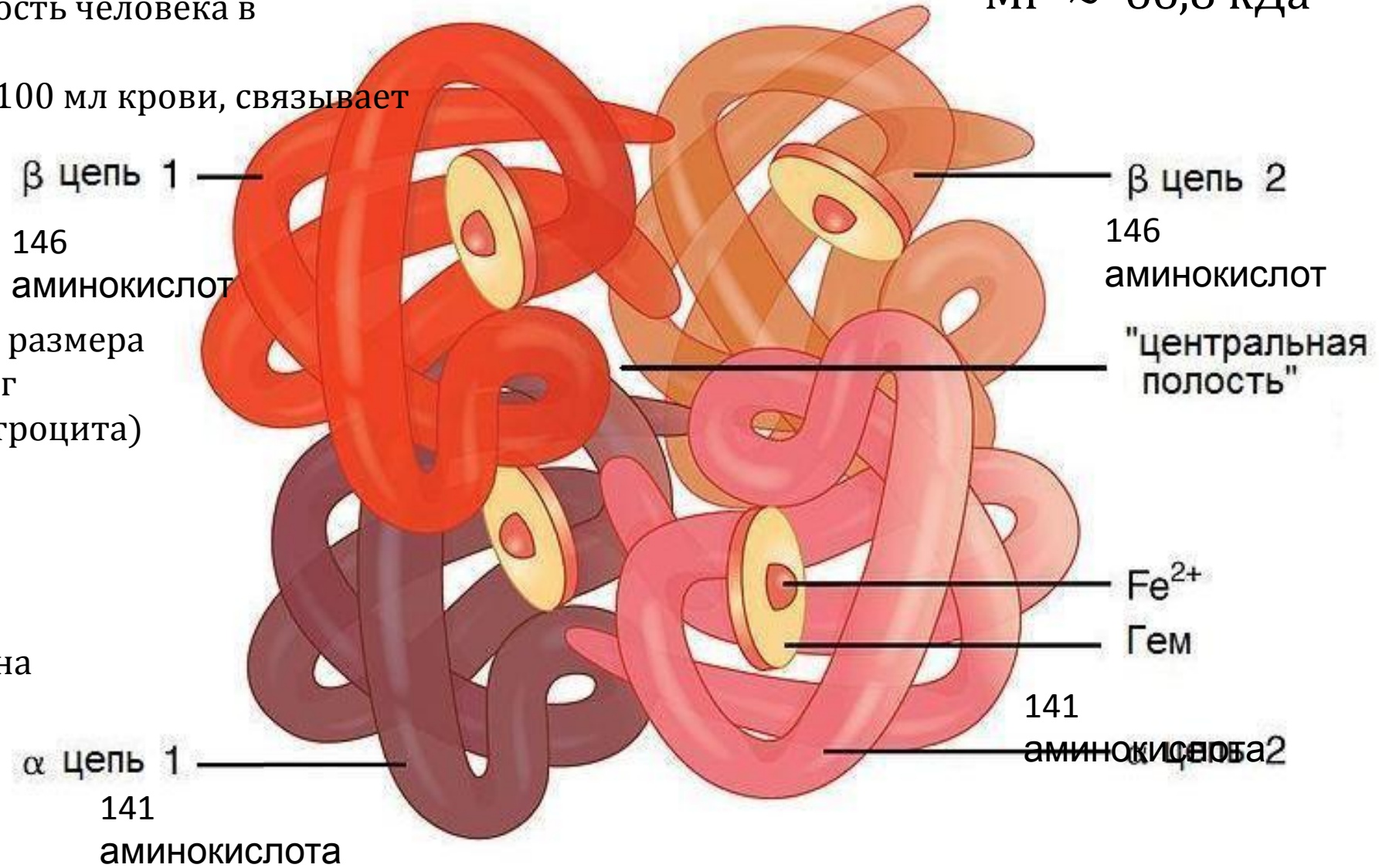
Гемоглобин — гемопrotein, содержащийся в эритроцитах, способный обратимо связываться с кислородом, обеспечивая его перенос в ткани

- Растворимость O_2 в воде (н. у.): 4,9 мл / 100 мл.
- Ежедневная средняя потребность человека в газообразном $O_2 \approx 600$ л
- Гемоглобин, содержащийся в 100 мл крови, связывает ≈ 20 мл O_2

- В одном эритроците среднего размера (7 мкм) содержится 15–20 мкг гемоглобина (35% массы эритроцита)
- «Почетный фермент»

- Размер молекулы $\approx 3,6$ нм
- $pI=6,8$
- Высокое содержание гистидина
- Гем – 4% молекулы
- Глобин – 96% молекулы

$M_r \approx 66,8$ кДа



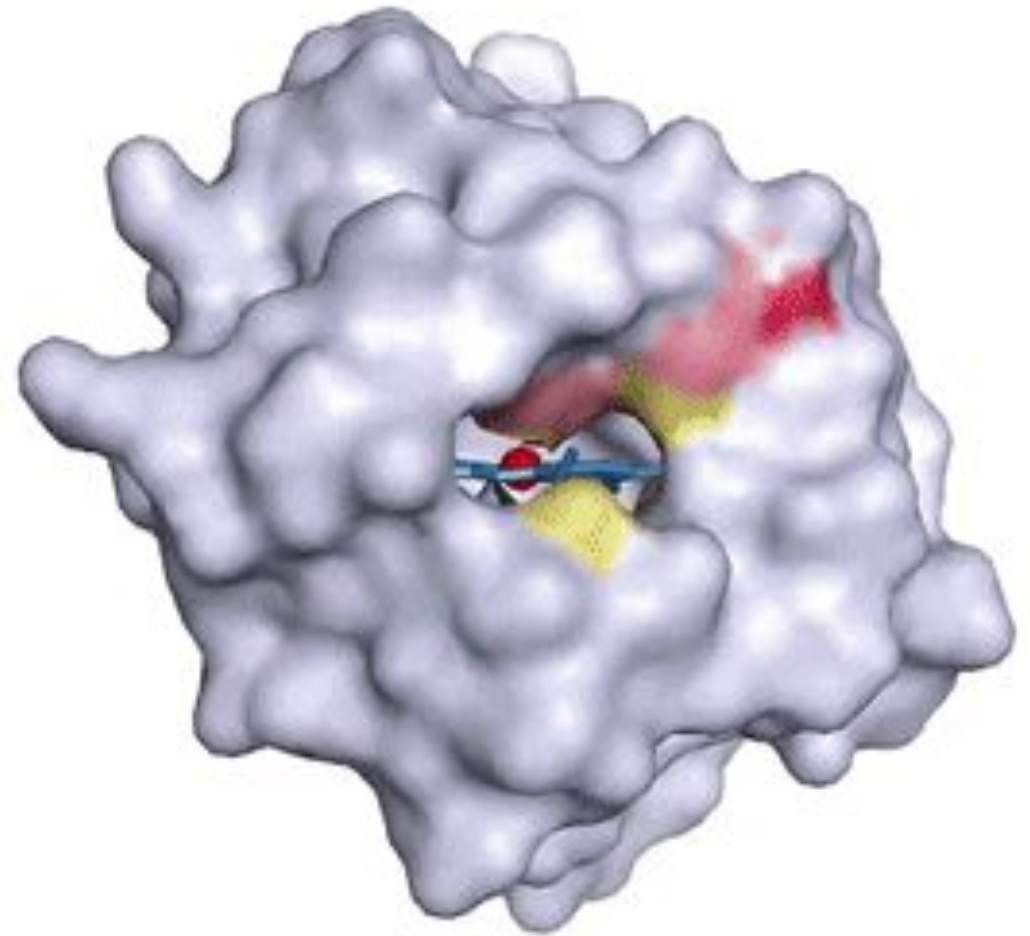
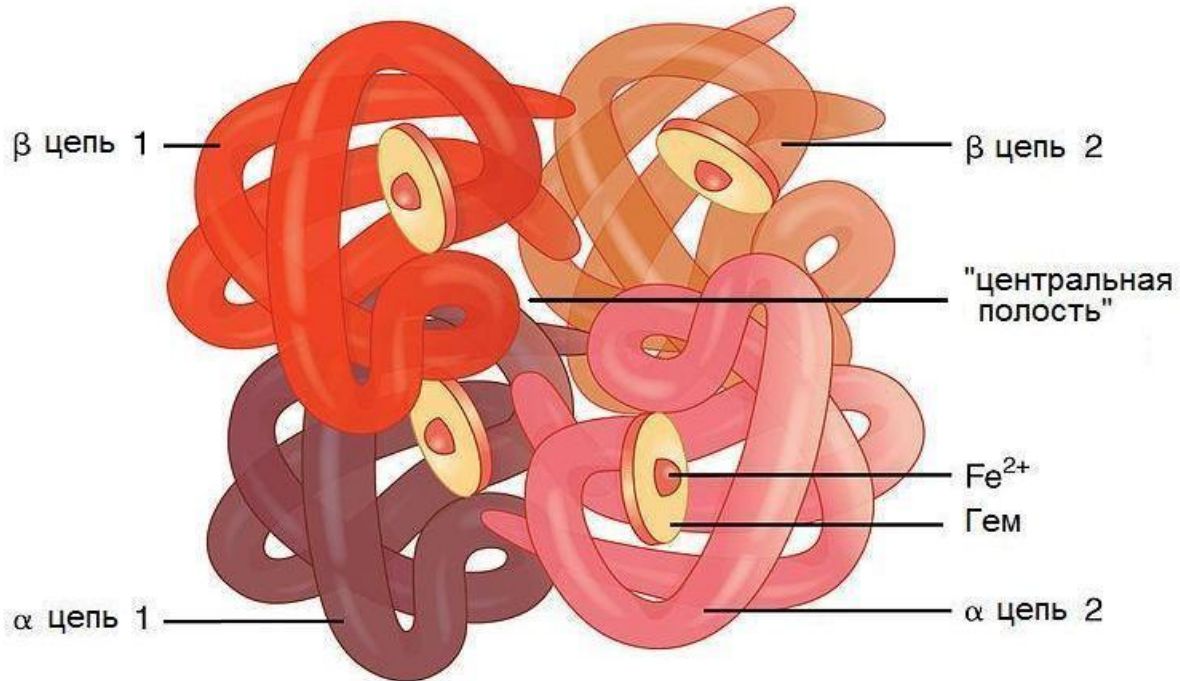
Тетрамер гемоглобина – сфероид

- длиной 64Å,
- шириной 55Å
- высотой 50Å

Стабилизация субъединиц:

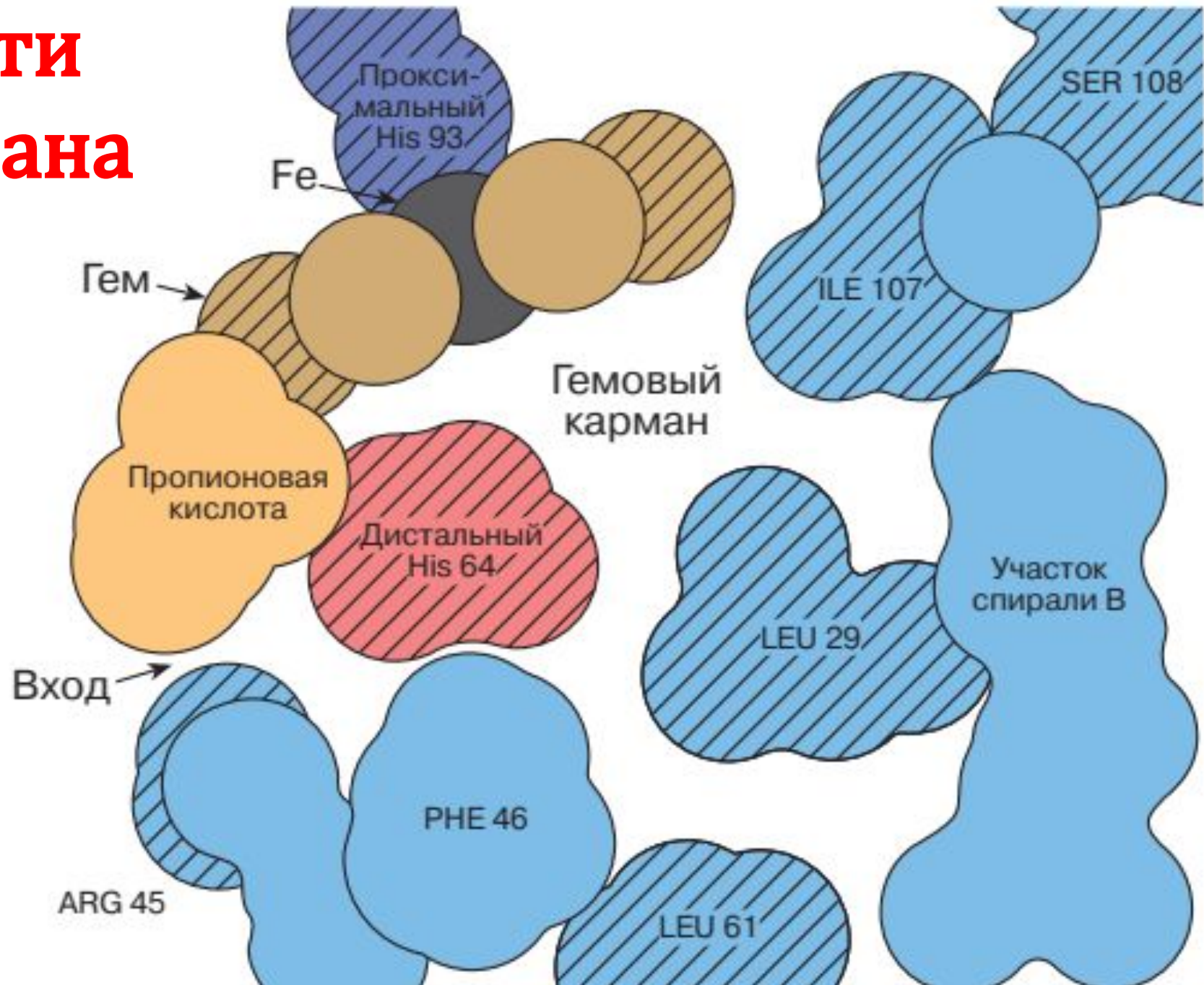
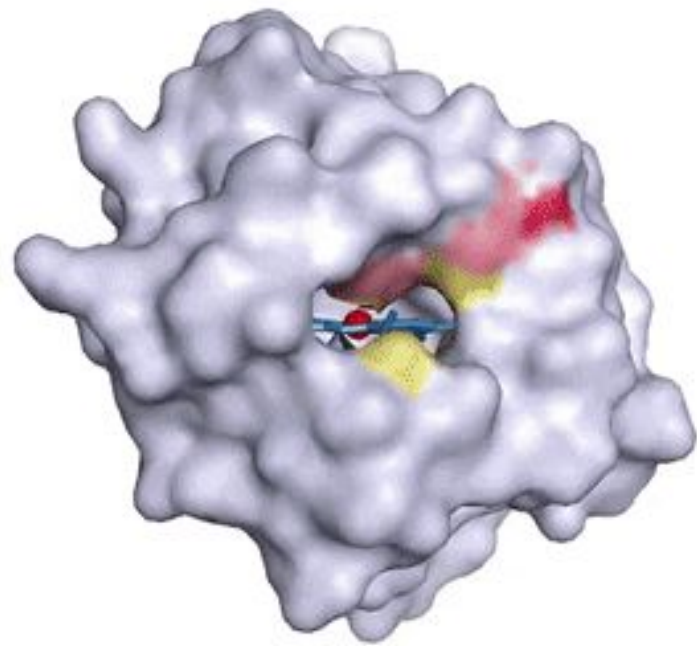
водородные, ионные, гидрофобные связи

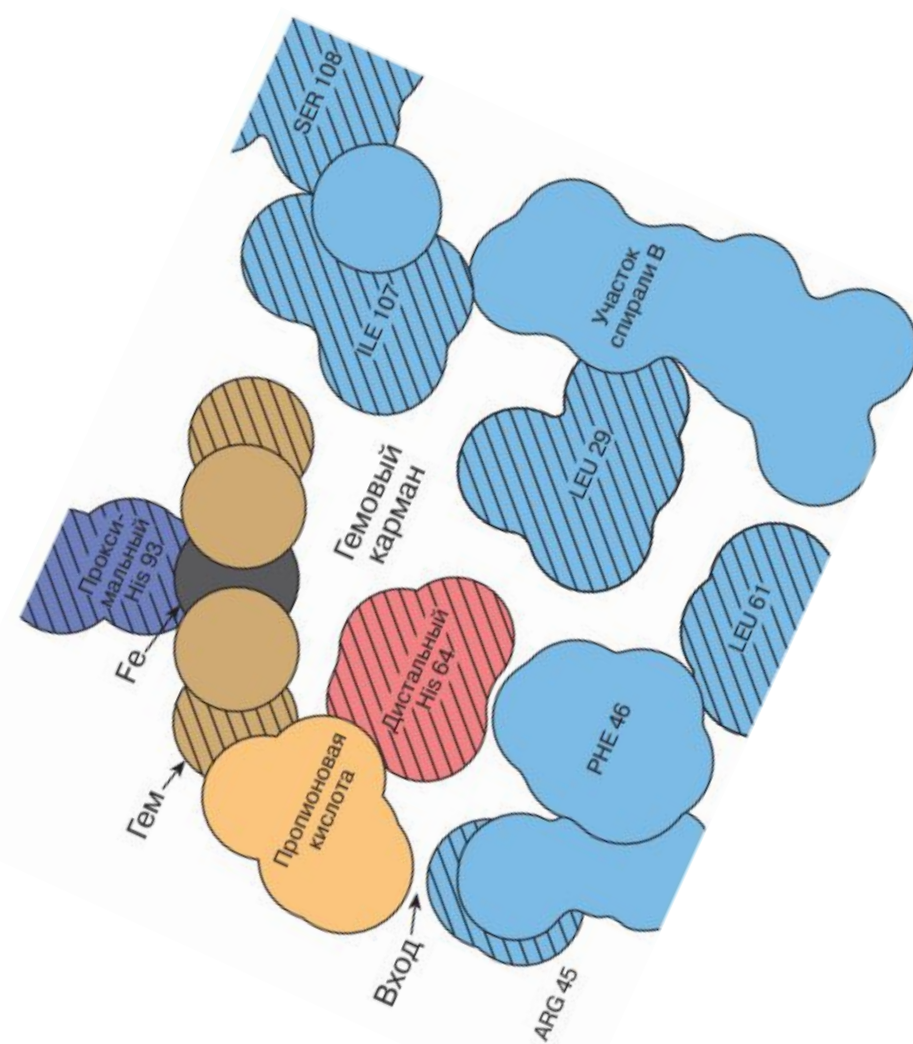
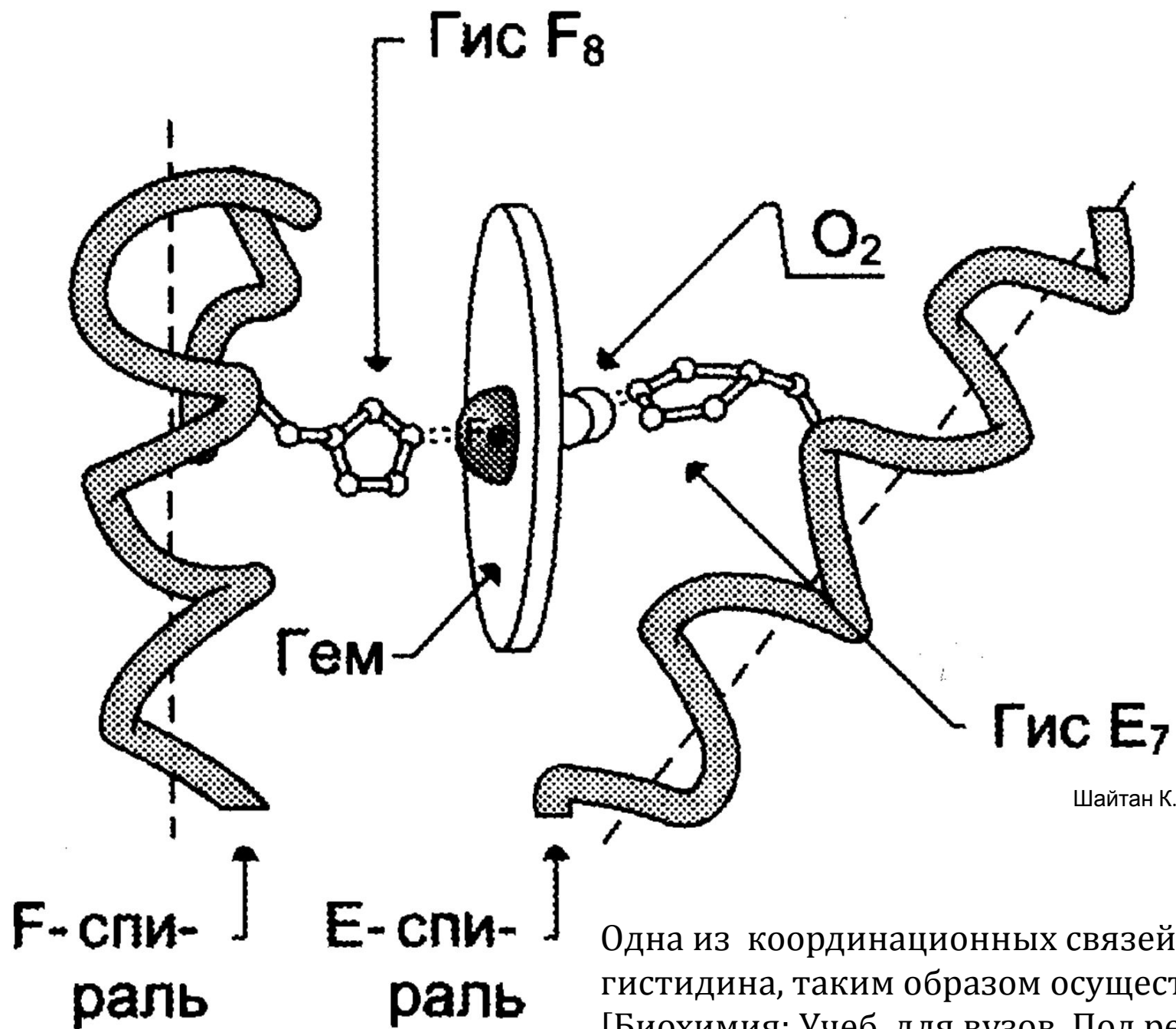
Неполярные гидрофобные связи, обращенные внутрь белка, играют главную роль в стабилизации четвертичной структуры гемоглобина



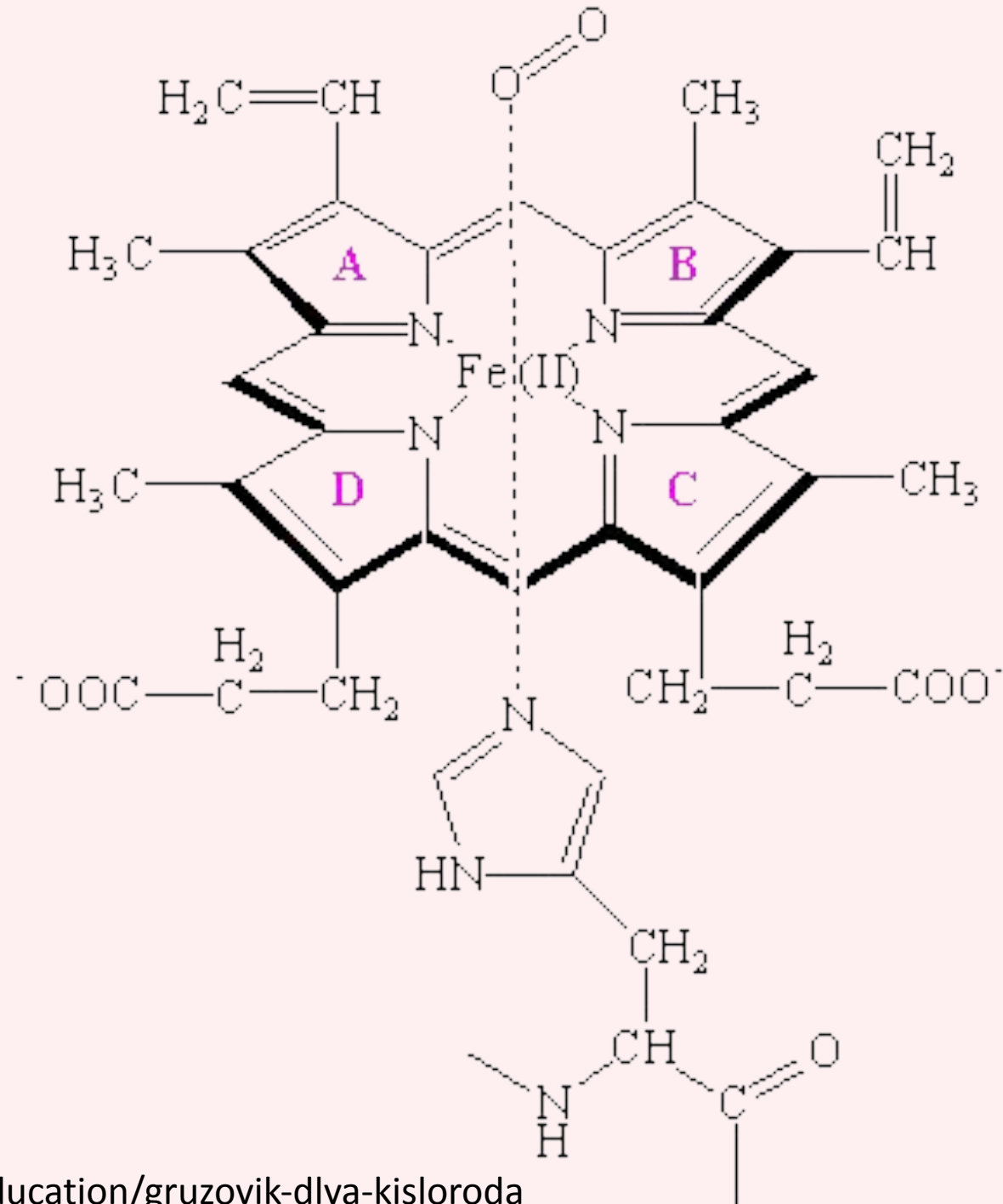
Гемовая группа локализована в гидрофобном «гемовом кармане» каждой из четырёх субъединиц

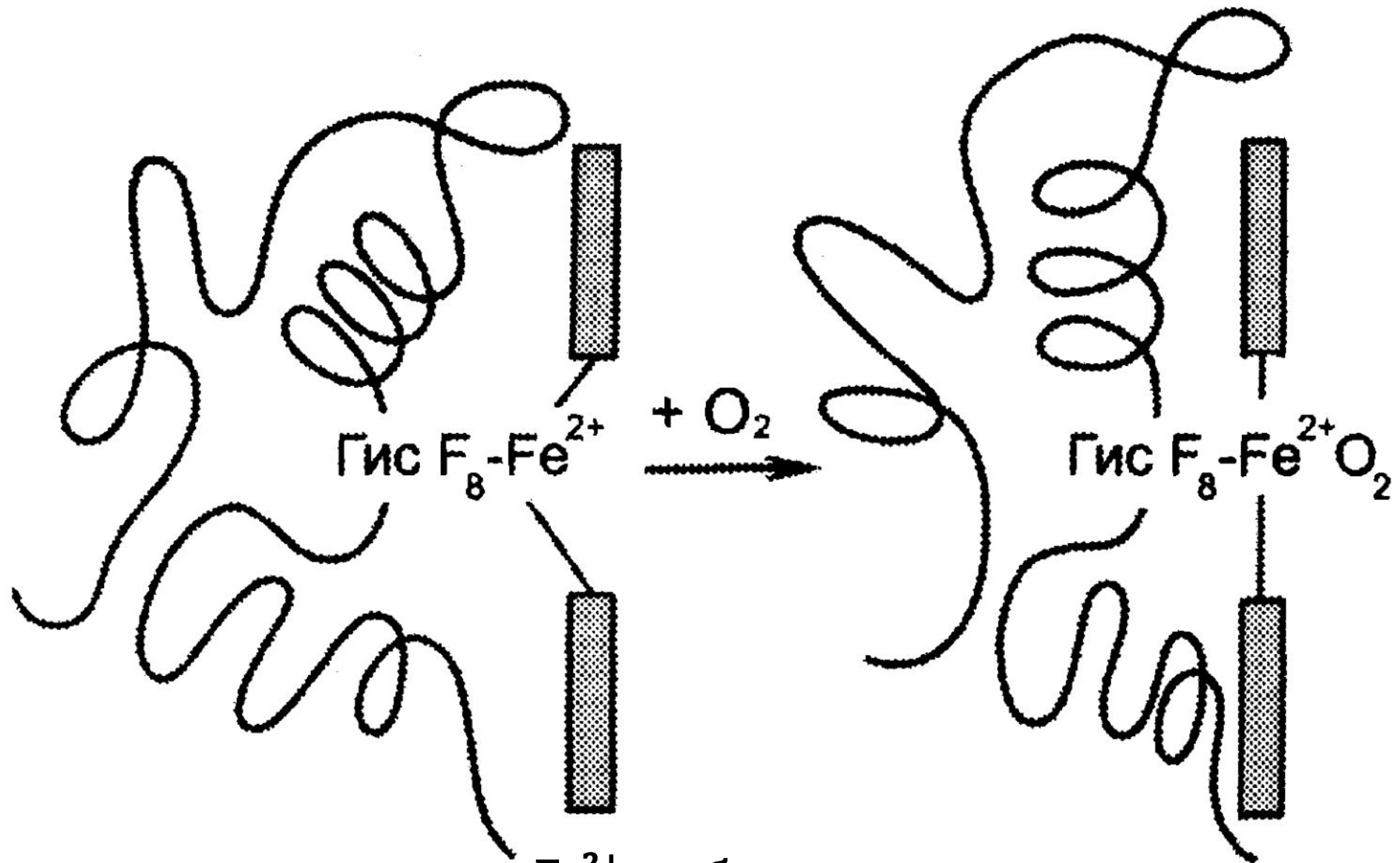
Сечение области гемового кармана миоглобина





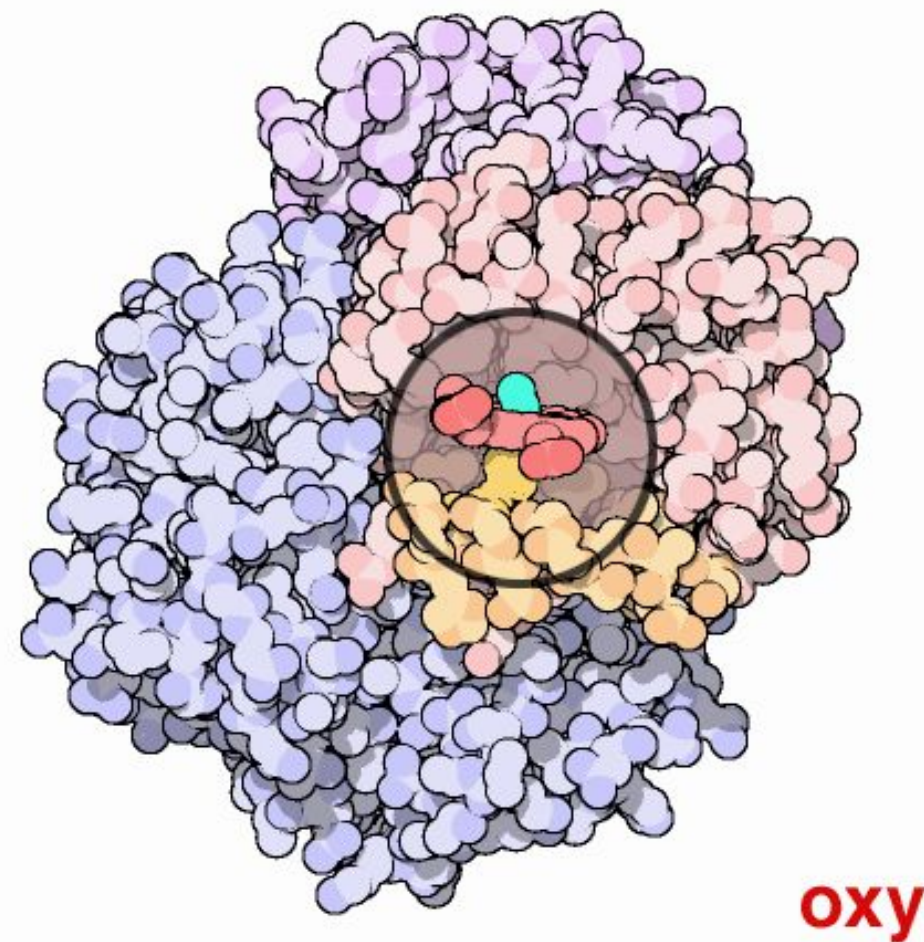
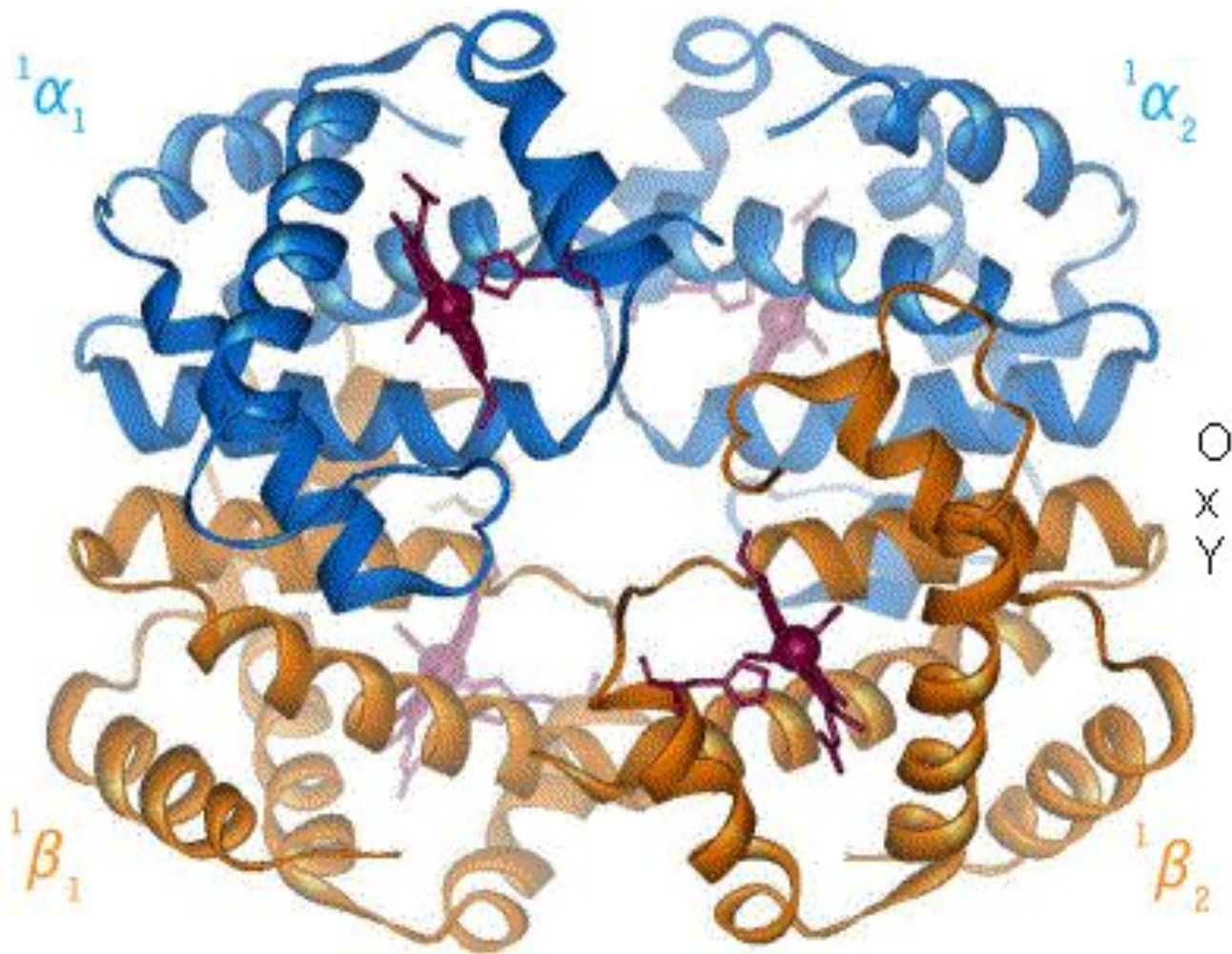
Шайтан К. В., Шайтан К. В. Диффузия лигандов в белках //СОЖ. – 2000. – №. 6. – С. 8.





«Втягивание» оксигенированного Fe^{2+} в область пиррольных колец при оксигенировании

[Биохимия: Учеб. для вузов, Под ред. Е.С. Северина, 2003. 779 с.].

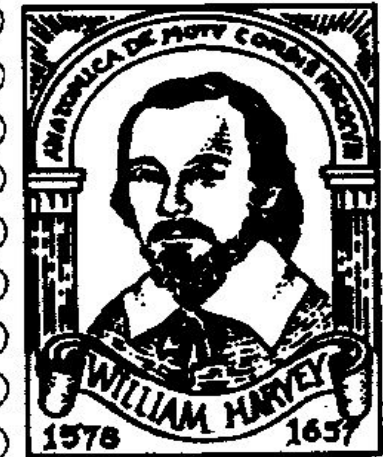
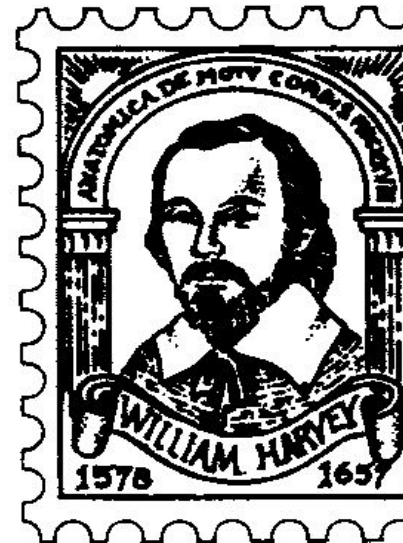
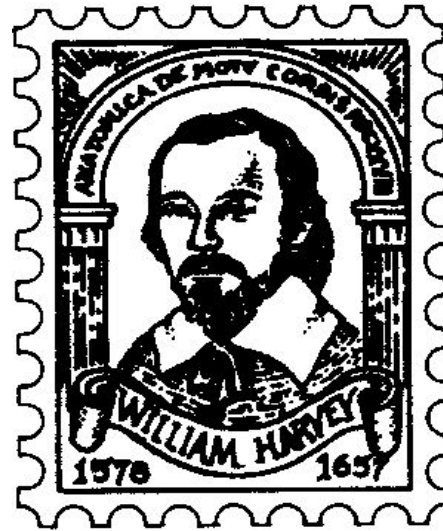
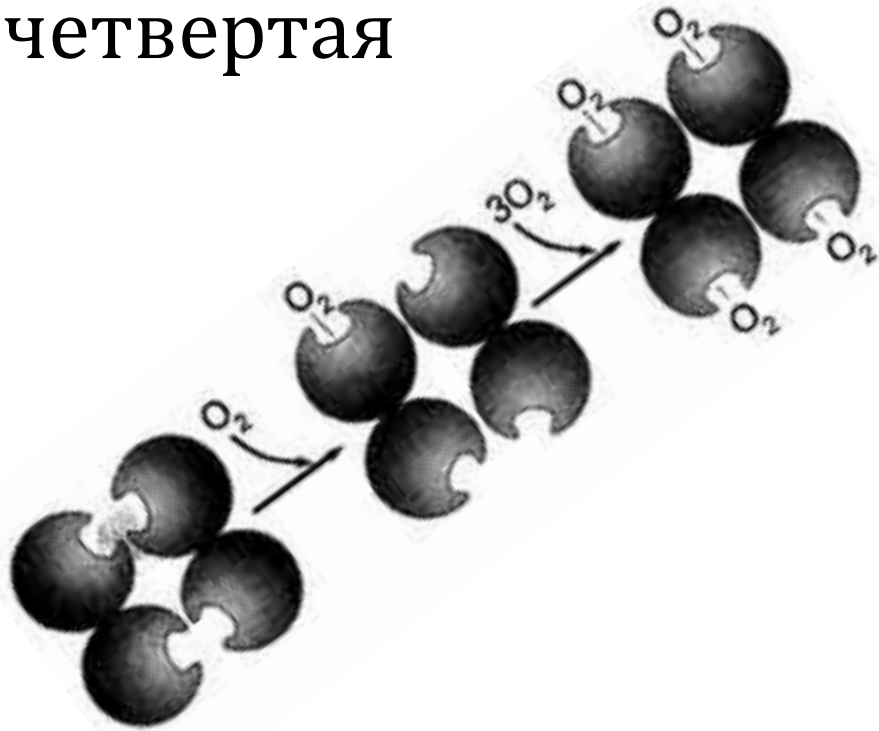


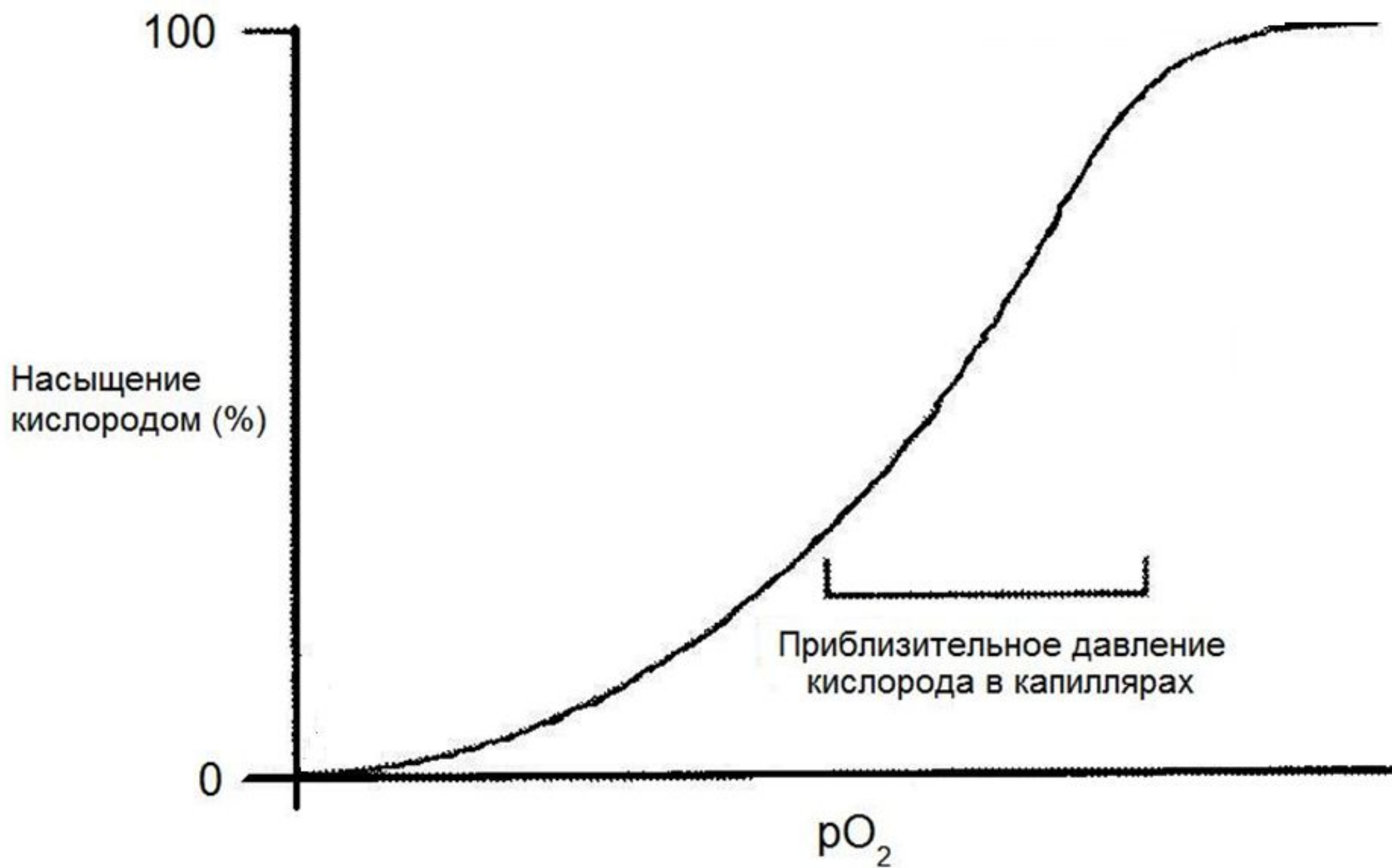
Молекула может существовать в двух конформациях: Т- и R- формах (одна хорошо отдает, другая – связывает кислород)

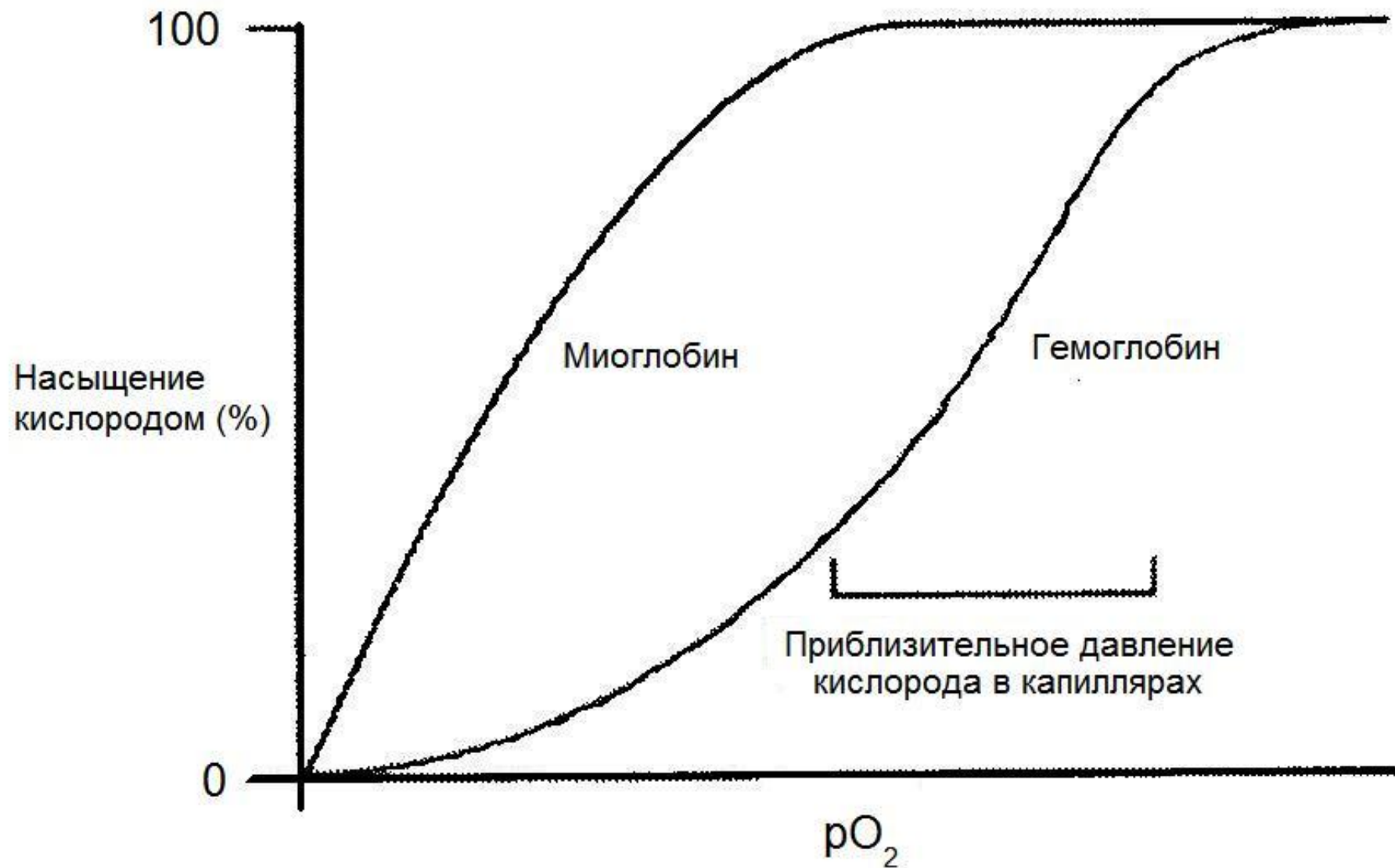
<http://www.sbras.info/articles/education/gruzovik-dlya-kisloroda>

<https://pdb101.rcsb.org/motm/41>

Первая молекула
кислорода
присоединяется к
гемоглобину
в 200 раз медленнее,
чем четвертая



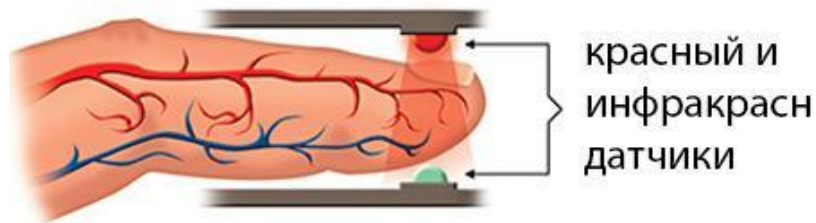




Кривая насыщения гемоглобина кислородом. Более высокое сродство к кислороду у миоглобина по сравнению с гемоглобином: миоглобин в мышцах забирает кислород из крови

[Страйер Л. Биохимия: Пер. с англ.-М.: Мир, 1984.-Т.1 - 232 с.].

Сатурация крови кислородом (SpO_2) - усредненный процент насыщения молекулами кислорода молекул гемоглобина. При 100% сатурации условно говорят о наличии четырех присоединённых молекул кислорода к каждой из молекул гемоглобина

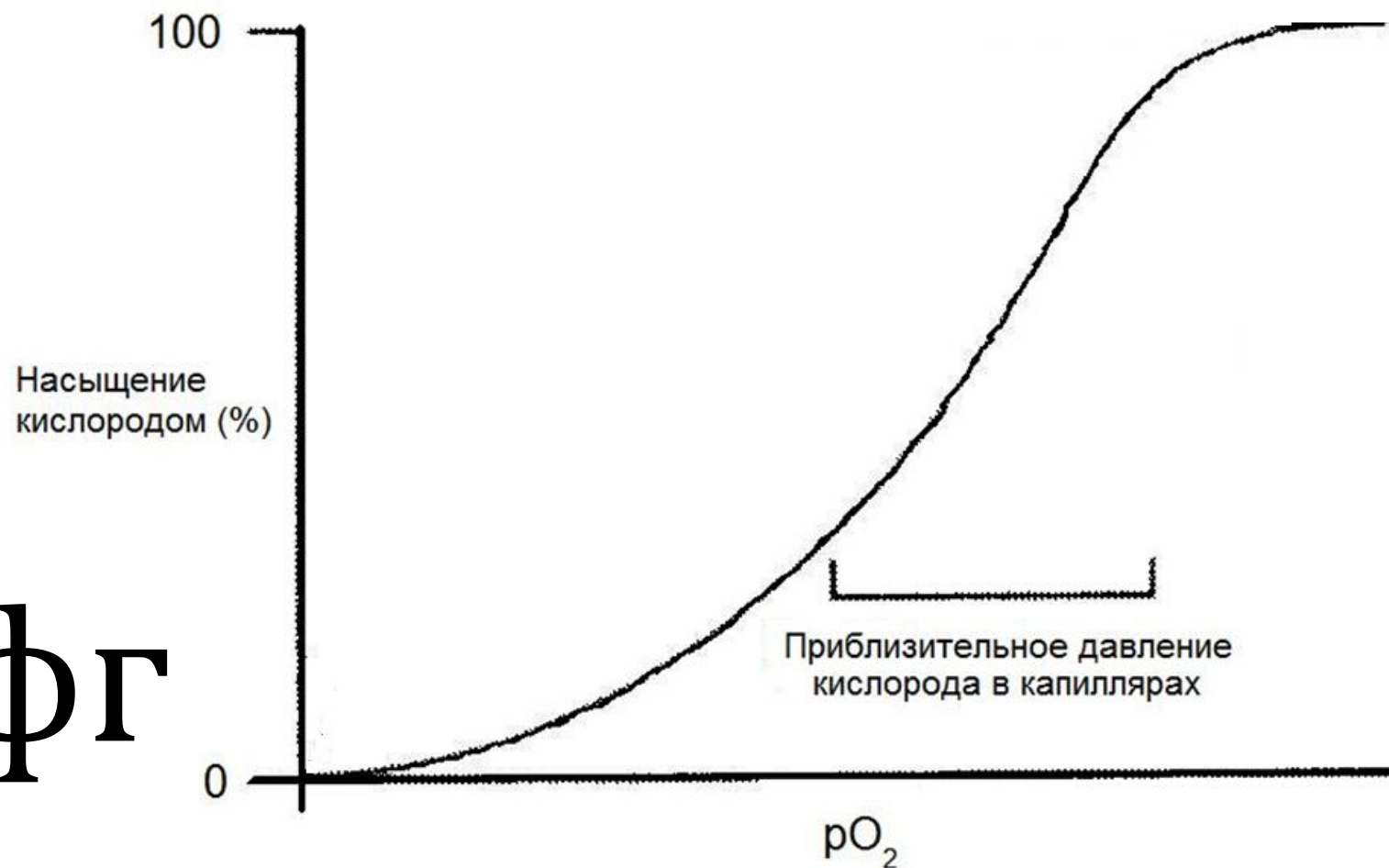


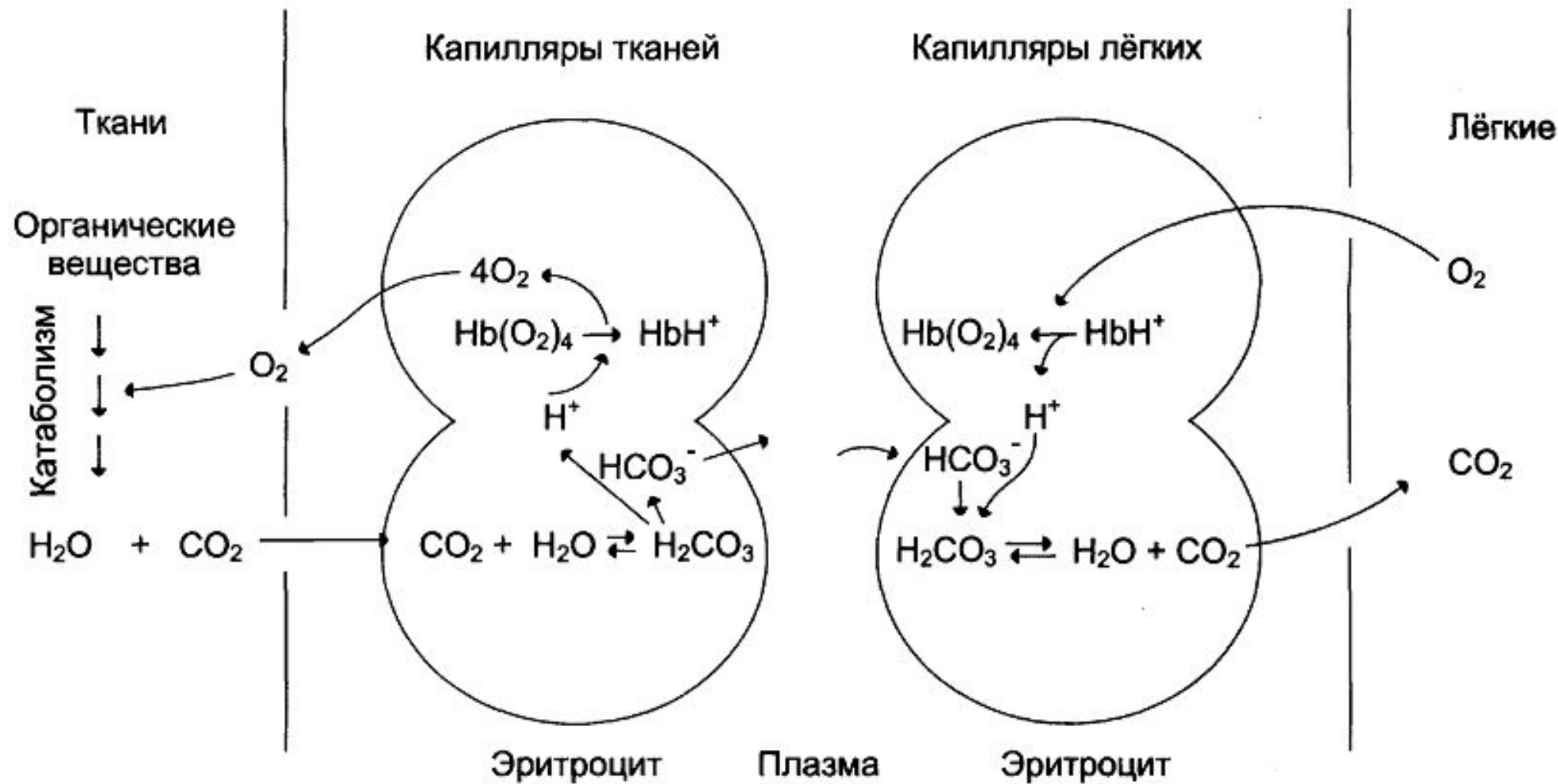
<http://www.thermometerguide.com>



<http://www.pocvoda.ru/product/neonatal-monitor-star8000b-58.html>

- pO_2
- pCO_2
- pH
- 2,3-бфг
- Температура





Эффект Бора (Вериго - Бора) - увеличение освобождения O_2 гемоглобином в зависимости от концентрации $\text{H}^+(\text{CO}_2)$.

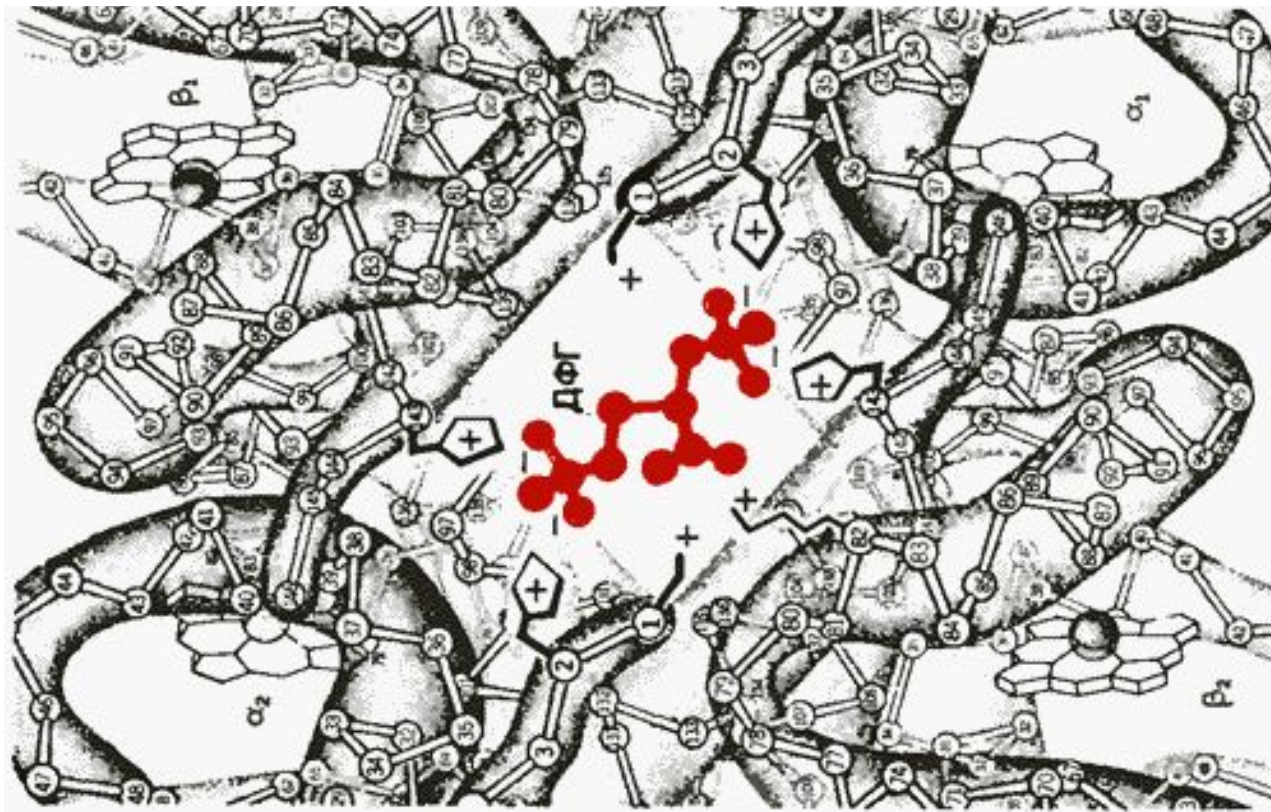
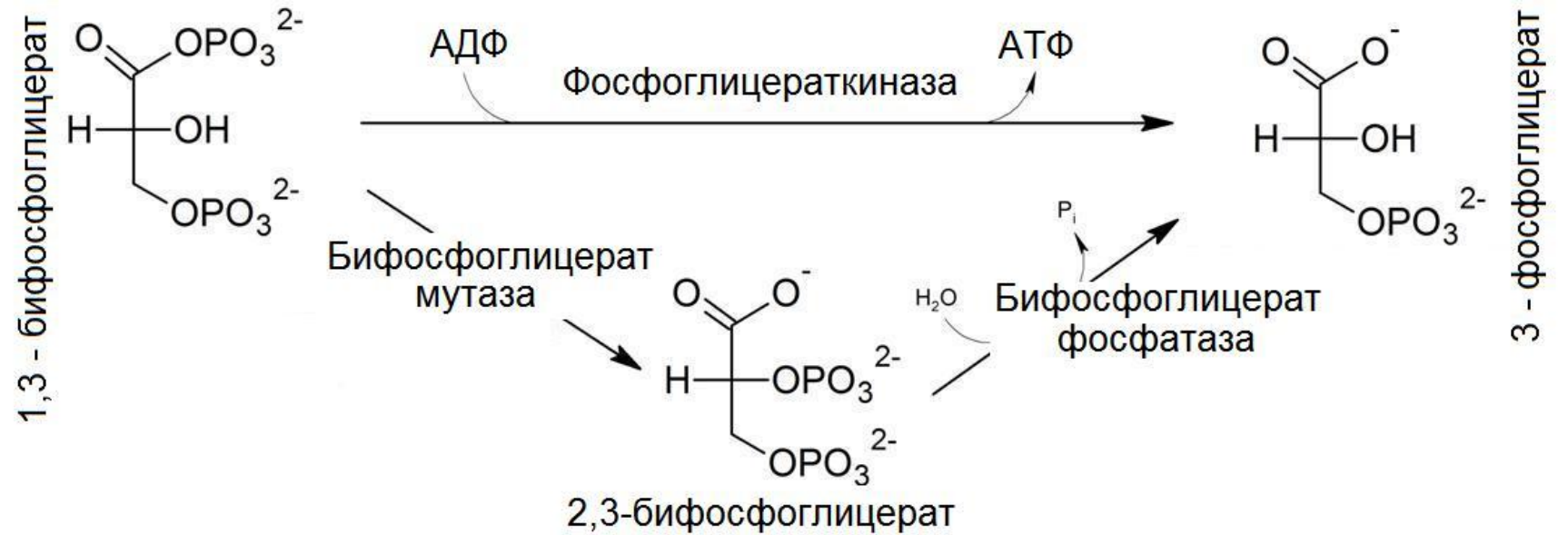
Эффект открыт независимо друг от друга
Б. Ф. Вериго (1892) и К. Бором (1904).

Транспорт CO_2 в крови

Биохимия: Учеб. для вузов, Под ред. Е.С. Северина., 2003. 779 с.

Шунт Рапопорта - Люберинга

(2,3-дифосфолицератный шунт) в эритроцитах



Взаимодействие 2,3-
бифосфолицерата с
аминокислотными
остатками центральной
полости дезоксигемоглобина

Ленинджер А. Основы биохимии: В 3-х т. Т. 1. Пер. с
англ.-М.: Мир, 1985.-367 с.

ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕМОГЛОБИНА

Функциональные (нормальные) формы Нб

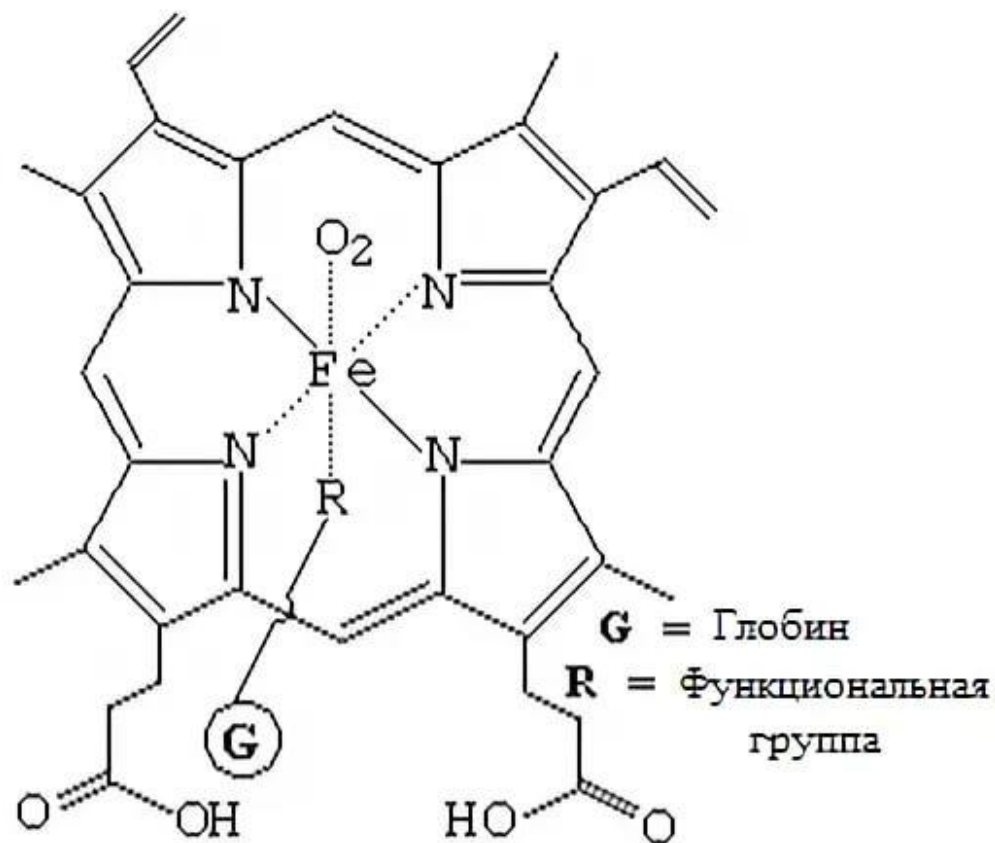
$\text{HbFe}^{2+}\text{O}_2$ Оксигемоглобин
гемоглобин, присоединивший O_2

HbFe^{2+} Дезоксигемоглобин
(восстановленный, редуцированный, феррогемоглобин), отдавший O_2

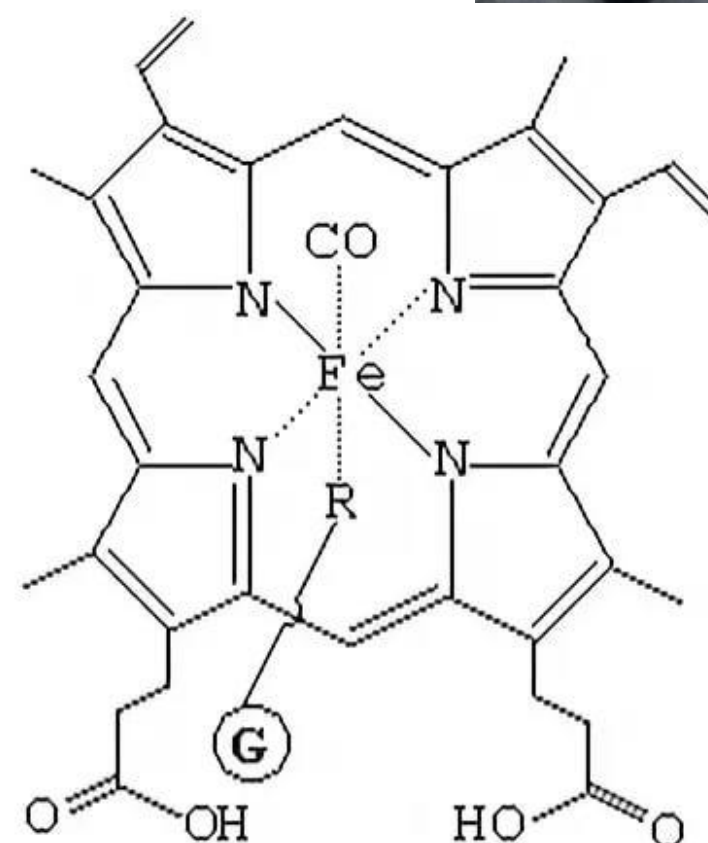
$\text{HbFe}^{2+}\text{CO}_2$ Карбогемоглобин через аминокруппы
связывается с CO_2 , благодаря чему переносится от **10 до 20% всего**
транспортируемого кровью CO_2



Карбоксигемоглобин



Оксигемоглобин



Карбоксигемоглобин

Метгемоглоби



Метгемоглобинообразователи:

Бертолетова соль

Нитриты (азотистокислые соли натрия)

Анилин

Динитробензол

Нитроглицерин

Сульфаниламиды

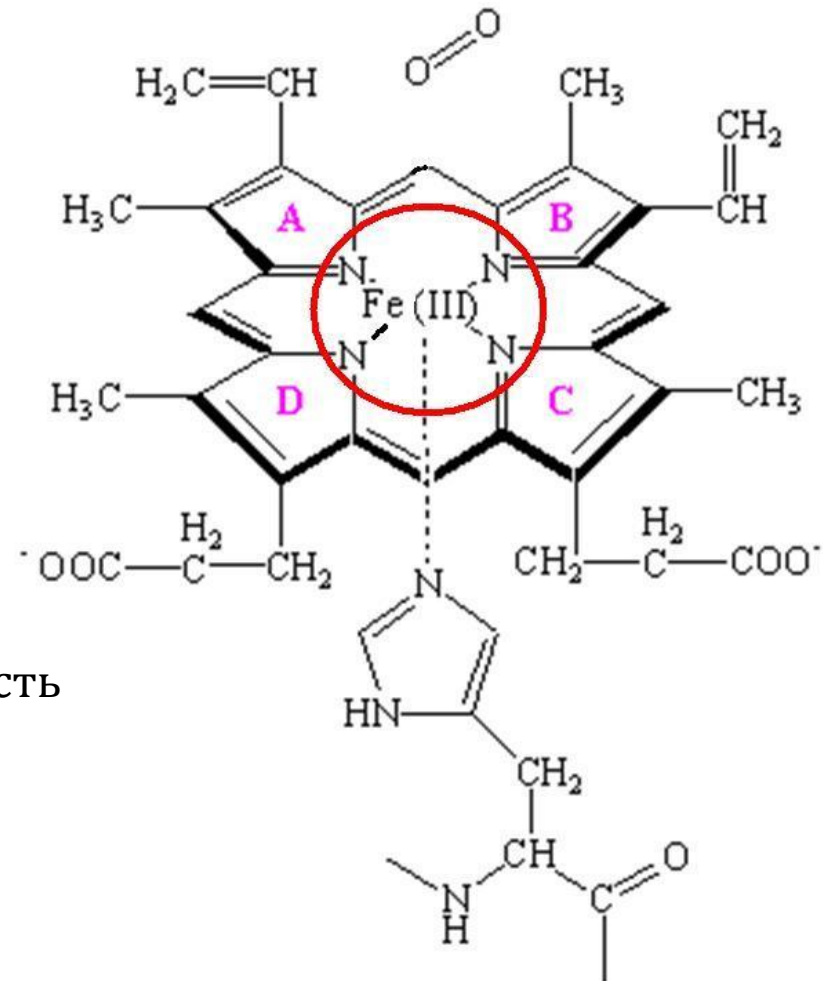
3-15% – появляется характерный оттенок кожи

15-20 % – цианоз

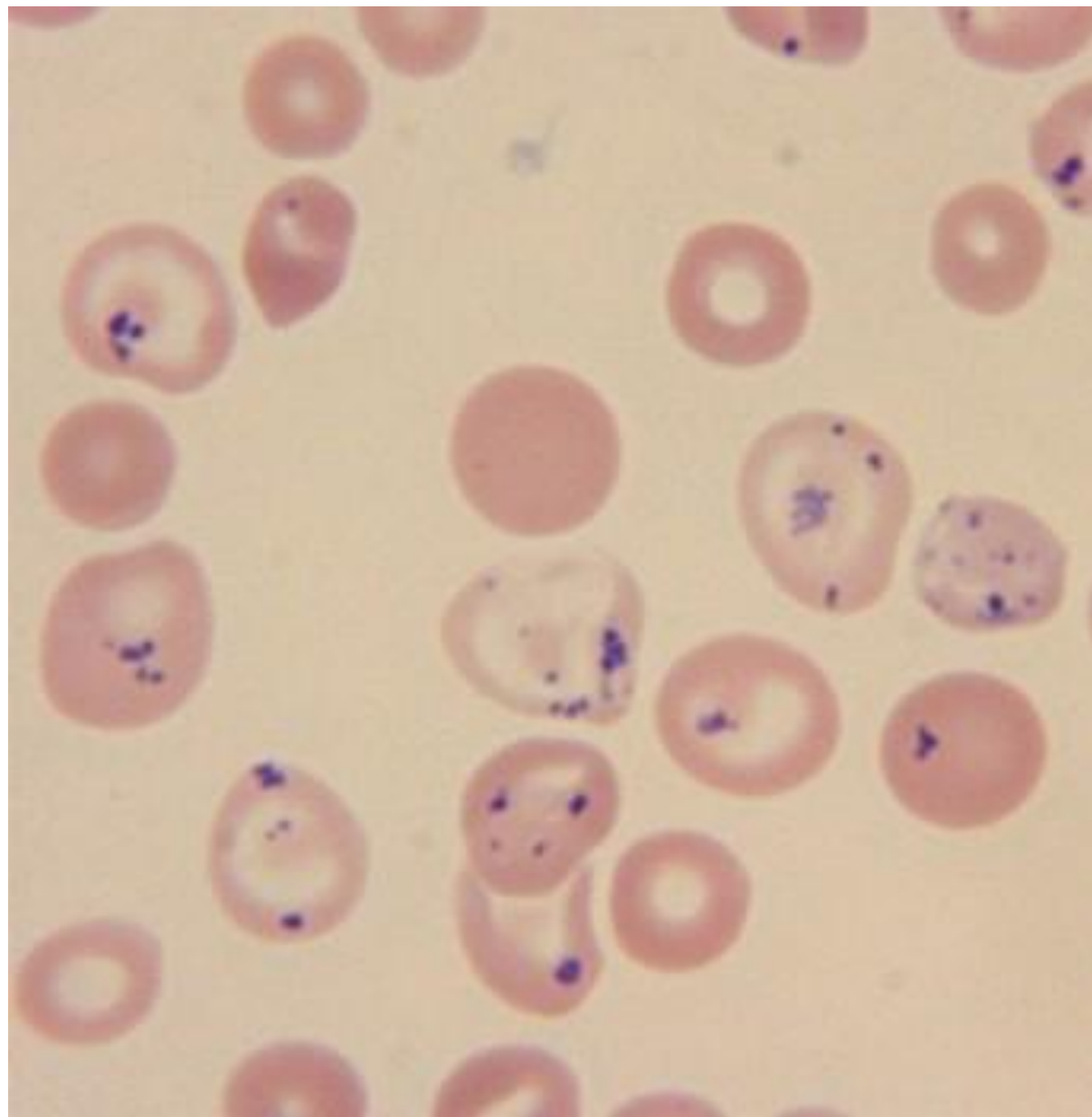
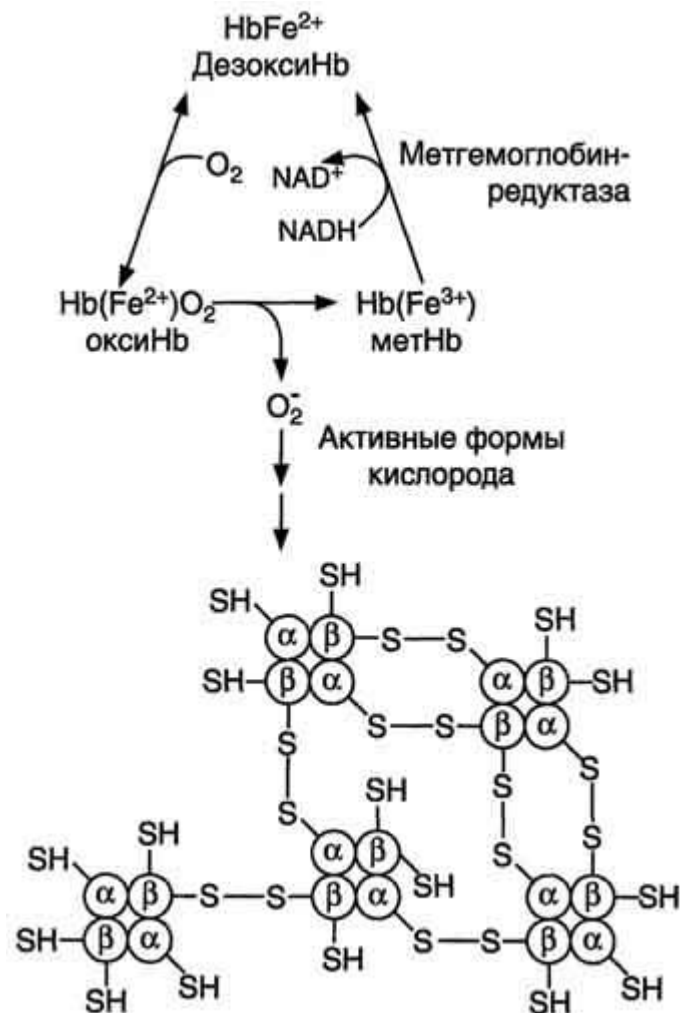
25-50% – мигрень, слабость, одышка, боль в груди, спутанность сознания.

50-70% – обмороки, галлюцинации, судороги, кома.

более 70% – летальный исход

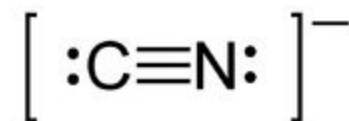
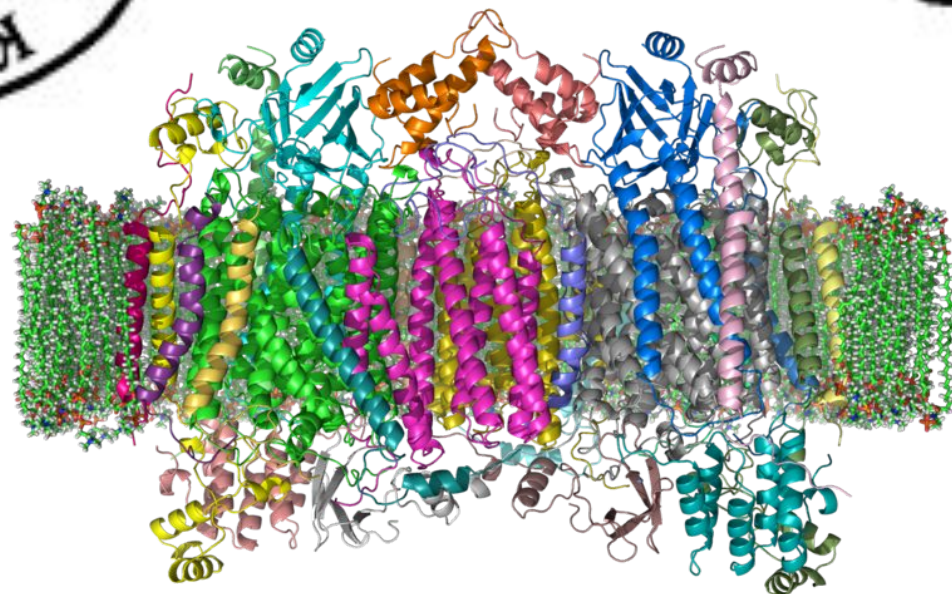


Тельца Гейнца - Эрлиха

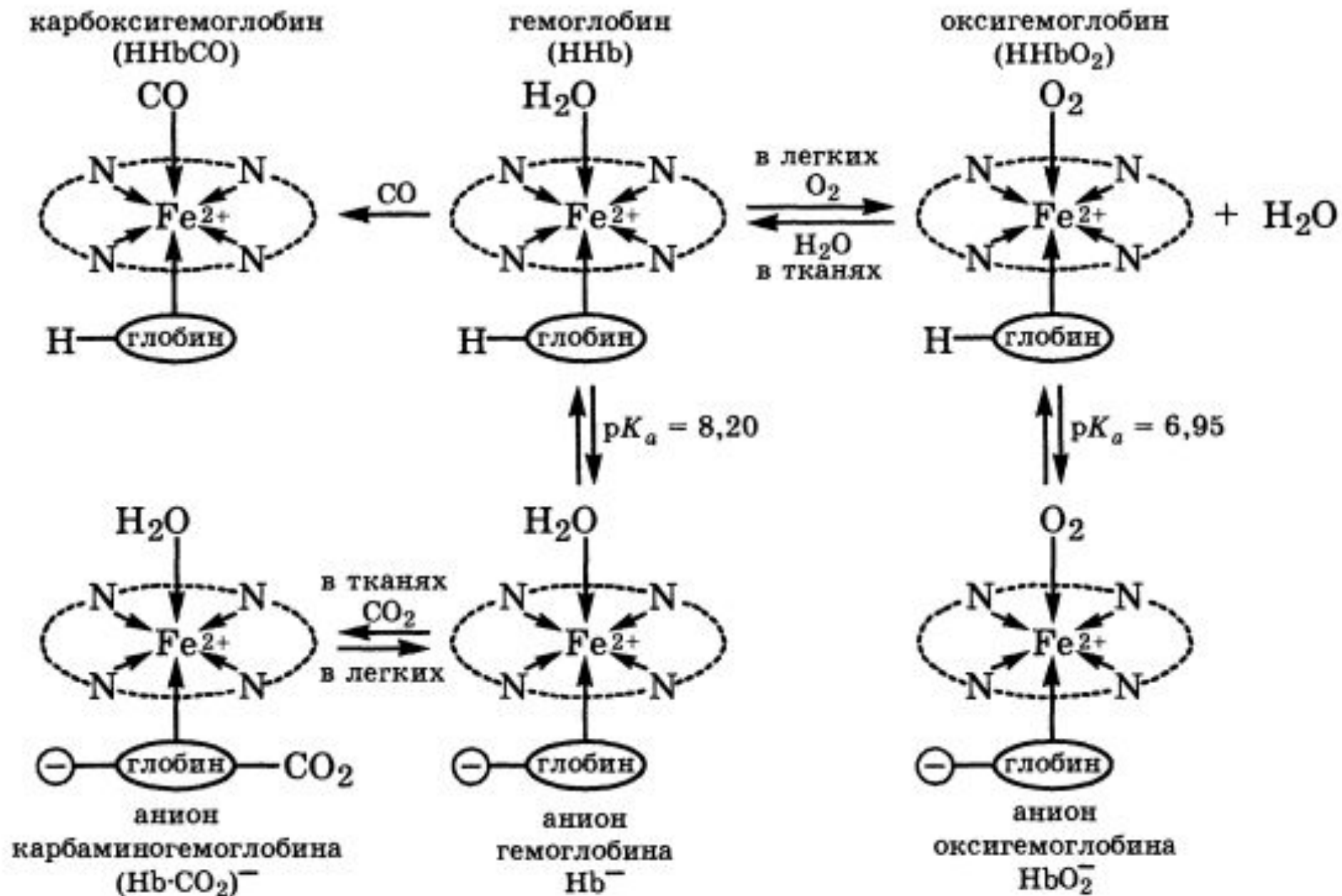


Биохимия: Учеб. для вузов, Под ред. Е.С. Северина., 2003. 779 с.

<http://omedicine.info/anemii-svyazannye-s-naruseniem-struktury-tsepej-globina.html>



Метгемоглобин - антицианид



Возраст, пол		Уровень гемоглобина, г/дл
1 день - 14 дней		13,4 - 19,8
14 дней - 4,3 недели		10,7 - 17,1
4,3 недели - 8,6 недель		9,4 - 13,0
8,6 недель - 4 месяца		10,3 - 14,1
4 месяца - 6 месяцев		11,1 - 14,1
6 месяцев - 9 месяцев		11,4 - 14,0
9 месяцев - 12 месяцев		11,3 - 14,1
12 месяцев - 5 лет		11,0 - 14,0
5 лет - 10 лет		11,5 - 14,5
10 лет - 12 лет		12,0 - 15,0
12 лет - 15 лет	Женщины	11,5 - 15,0
	Мужчины	12,0 - 16,0
15 лет - 18 лет	Женщины	11,7 - 15,3
	Мужчины	11,7 - 16,6
18 лет - 45 лет	Женщины	11,7 - 15,5
	Мужчины	13,2 - 17,3
45 лет - 65 лет	Женщины	11,7 - 16,0
	Мужчины	13,1 - 17,2
> 65 лет	Женщины	11,7 - 16,1
	Мужчины	12,6 - 17,4

Типы гемоглобинов человека

- Современная номенклатура типов гемоглобина была принята на X Международном гематологическом конгрессе в Стокгольме в 1964 г.
- Типы гемоглобина обозначают буквами латинского алфавита от А до G и S
- Для обозначения новых гемоглобинов не рекомендуется использовать остальные буквы алфавита – их называют по месту открытия
- Полипептидные цепи гемоглобинов обозначаются греческими буквами
- Все многообразие типов гемоглобина можно разделить:
 - на постоянно присутствующие в крови человека (HbA1, HbA2)
 - появляющиеся только на определенных этапах развития организма (HbP, HbF)
 - патологические формы (HbS, HbC, HbE и др.)

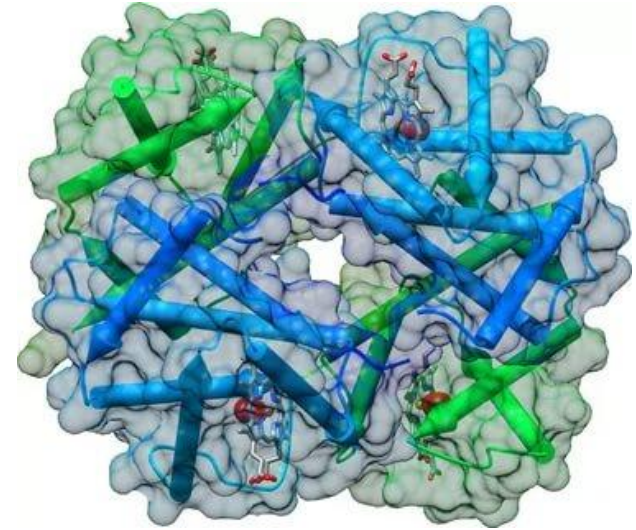
Типы гемоглобинов человека

Гемоглобин А $2\alpha 2\beta$

(от лат. adultus — взрослый) – основной гемоглобин взрослого организма, около **98%** от общего количества гемоглобина

Гемоглобин А₂ $2\alpha 2\delta$

2 - 3% гемоглобина («медленный» Hb)



Гемоглобин Е (Р) ζ и ϵ

Эмбриональные типы гемоглобина

1-6 недели внутриутробного развития:

Gower 1 - $\zeta 2\epsilon 2$,

Gower 2 - $\alpha 2\epsilon 2$,

Portland 2 - $\zeta 2\beta 2$



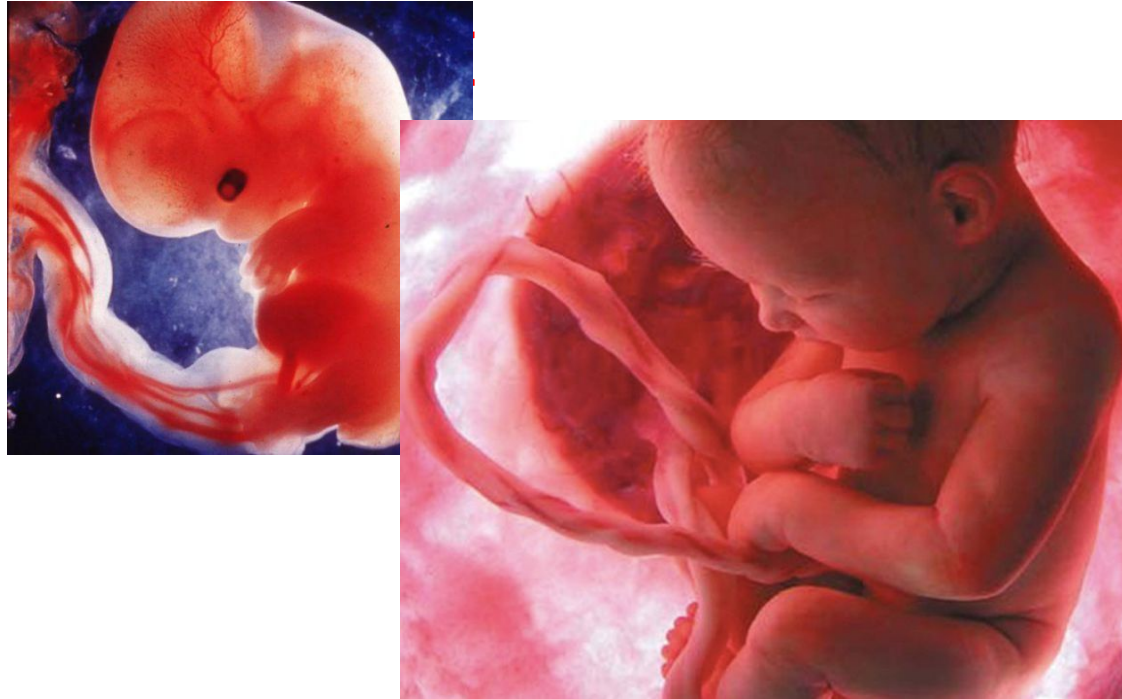
Гемоглобин F $2\alpha 2\gamma$

С 6 недели внутриутробного развития до рождения с 25 по 105 день **после рождения уровень HbF снижается до безопасного для взрослого человека значения — не больше 1 % от общего количества вещества в крови**

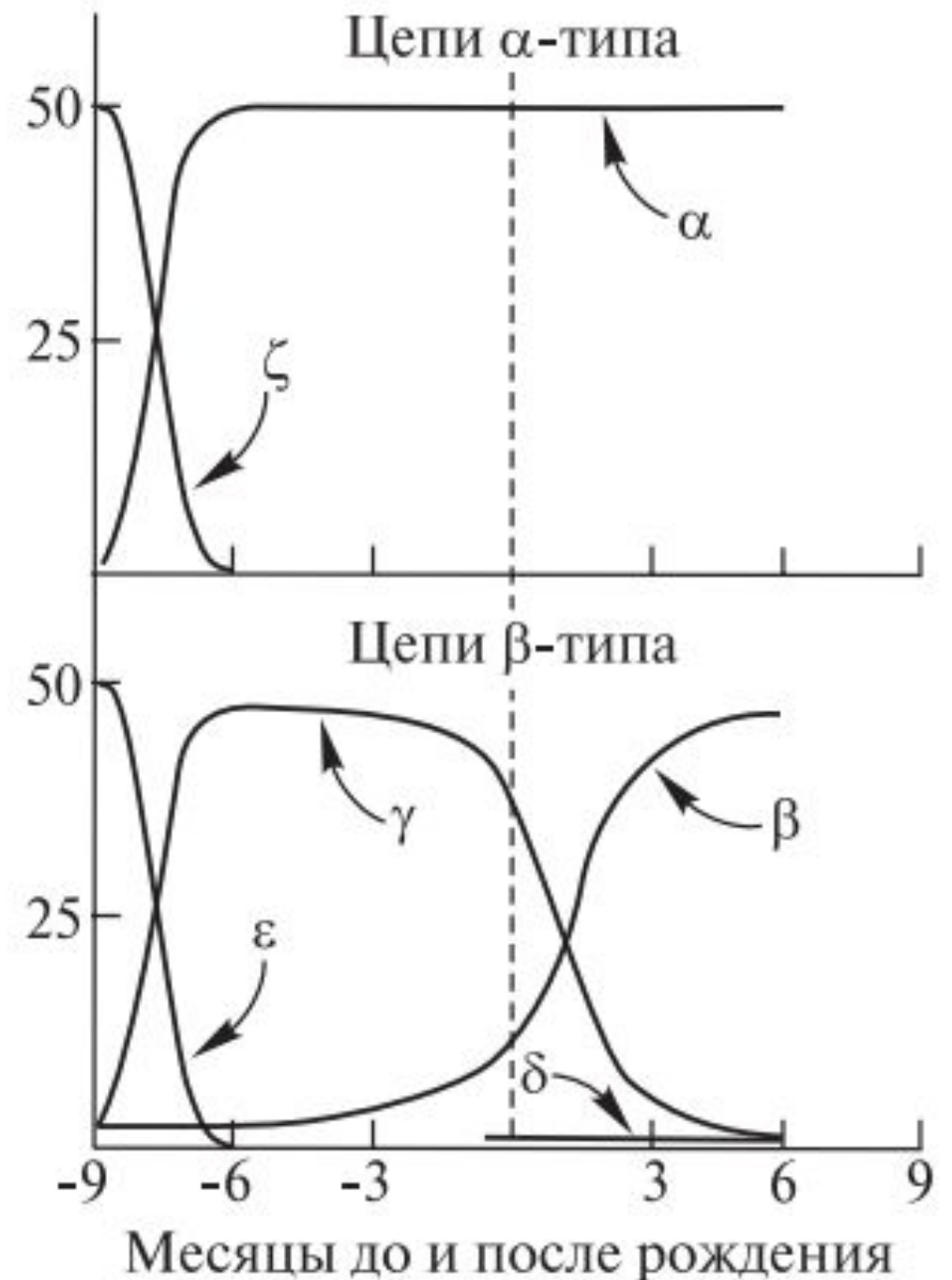
Повышение
после 105 дня возможно при:
талассемиях
гемолитических анемиях
железодефицитной анемии
лейкозах
гипопластической анемии



Смена гемоглобинов в процессе индивидуального



Топунов А. Ф., Петрова Н. Э. Гемоглобины: эволюция, распространение и гетерогенность //Успехи биол. химии. – 2001. – Т. 41. – С. 199-228.



Типы гемоглобинов человека

- Помимо физиологических типов Hb, в настоящее время известно около 200 патологических его вариантов
- Наличие в эритроцитах людей аномальных или патологических гемоглобинов определяет состояния, обозначаемые как гемоглобинозы или гемоглобинопатии. Это наследственные аномалии кроветворения, при которых молекулы патологических гемоглобинов имеют измененную структуру, поэтому подобные заболевания относятся к группе так называемых молекулярных болезней.
- Причиной возникновения патологических Hb является повреждение генов, отвечающих за синтез той или иной цепи гемоглобина (α , β , γ , ϵ).
- Патологические типы гемоглобина, как и нормальные, различаются не по структуре протопорфиринового кольца, а по строению глобина.

HbS(B), HbC, HbD, HbE, HbG, HbH, HbI, HbJ, HbK, HbL, HbM, HbN, HbO, HbP, HbQ, Hb-Бартс

Аномальные гемоглобины, в которых замещены аминокислотные остатки в области, сближенной с гемом

Обозначения аномальных гемоглобинов	Замещения	Влияние замещений на оксигенирование и другие свойства
M Iwate	His F8(87) α →Tyr	α -Цепи окислены, β -цепи имеют малое сродство к кислороду
M Hyde Parc	His F8(92) β →Tyr	α - Цепи имеют малое сродство к кислороду, β -цепи окислены
M Boston	His E7(58) α →Tyr	α -Цепи окислены, β -цепи имеют малое сродство к кислороду
M Saskatoon	His E7(63) β →Tyr	α -Цепи имеют малое сродство к кислороду, β -цепи окислены
Zurich	His E7(63) β →Arg	Очень высокое сродство, уменьшенная кооперативность
M Mivaukee	Val E11(67) β →Glu	α -Цепи окислены, COO ⁻ может образовывать солевой мостик с Fe(III)
Bristol	Val E11(67) β →Asp	Низкое сродство; COO ⁻ может закрыть лигандный карман, образуя солевой мостик с His E7
Sydney	Val E11(67) β →Ala	Неустойчив, гемы легко отделяются от β -цепи
Hammersmith	Phe CD1(42) β →Ser	Низкое сродство – результат экранирования гема в лигандированной конформации

Кривенцев Ю. А., Бисалиева Р. А., Носков А. И. Гемоглобины человека //Вестник Астраханского государственного технического университета. – 2007. – №. 6.

Талассеми

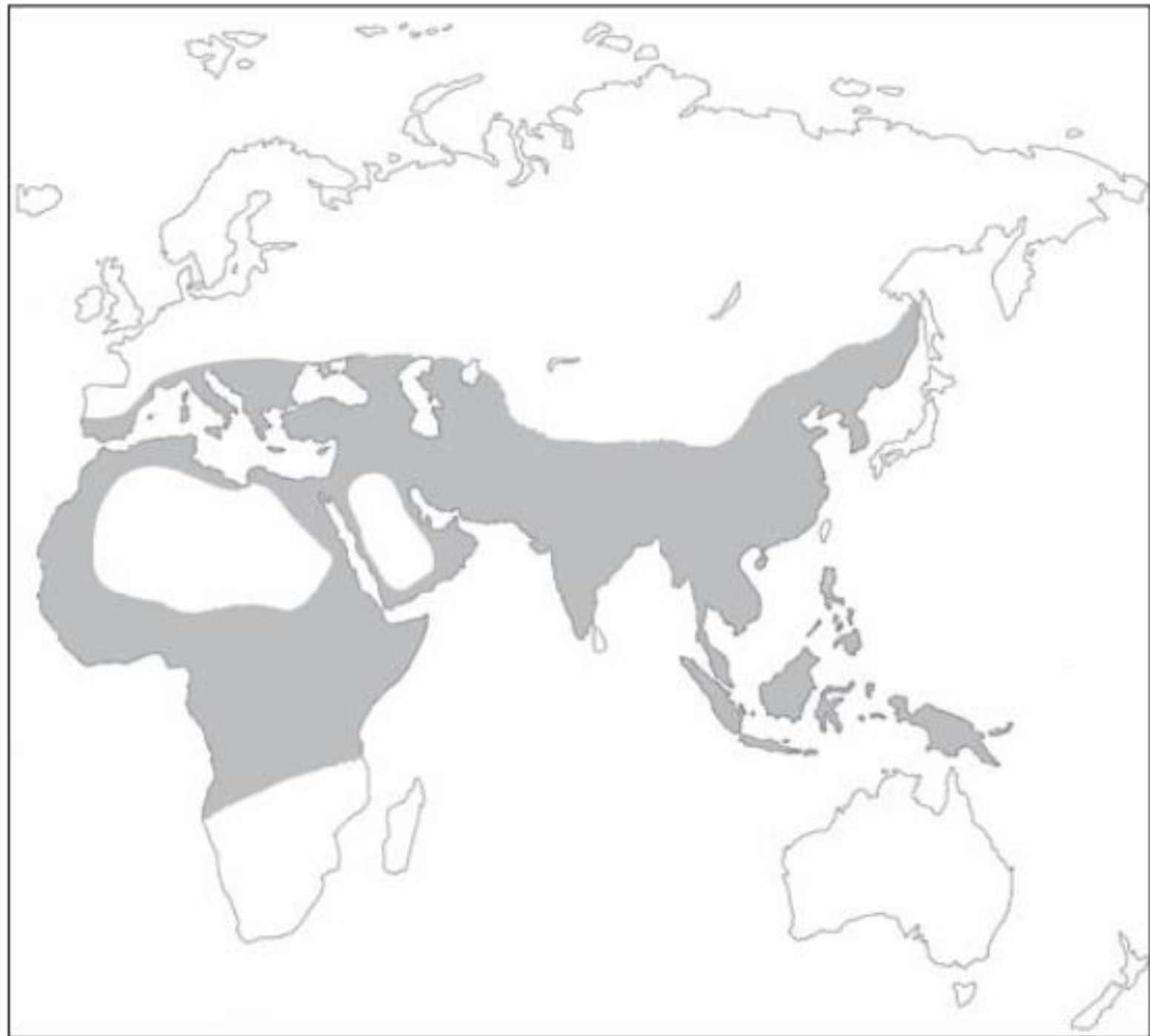
и Группа врожденных микроцитарных гемолитических анемий, которые характеризуются дефектом синтеза гемоглобина.

Альфа-талассемия распространена среди лиц африканского, средиземноморского, или южноазиатского происхождения.

Бета-талассемия распространена у лиц средиземноморского, ближневосточного, южноазиатского и индийского происхождения.

Анемия, гемолиз, спленомегалия, гиперплазия костного мозга, при многократных гемотрансфузиях может наблюдаться перегрузка железом.

Лохматова М. Е., Сметанина Н. С., Финогенова Н. А.
Эпидемиология гемоглобинопатий в Москве //Педиатрия.
Журнал им. ГН Сперанского. – 2009. – Т. 87. – №. 4.



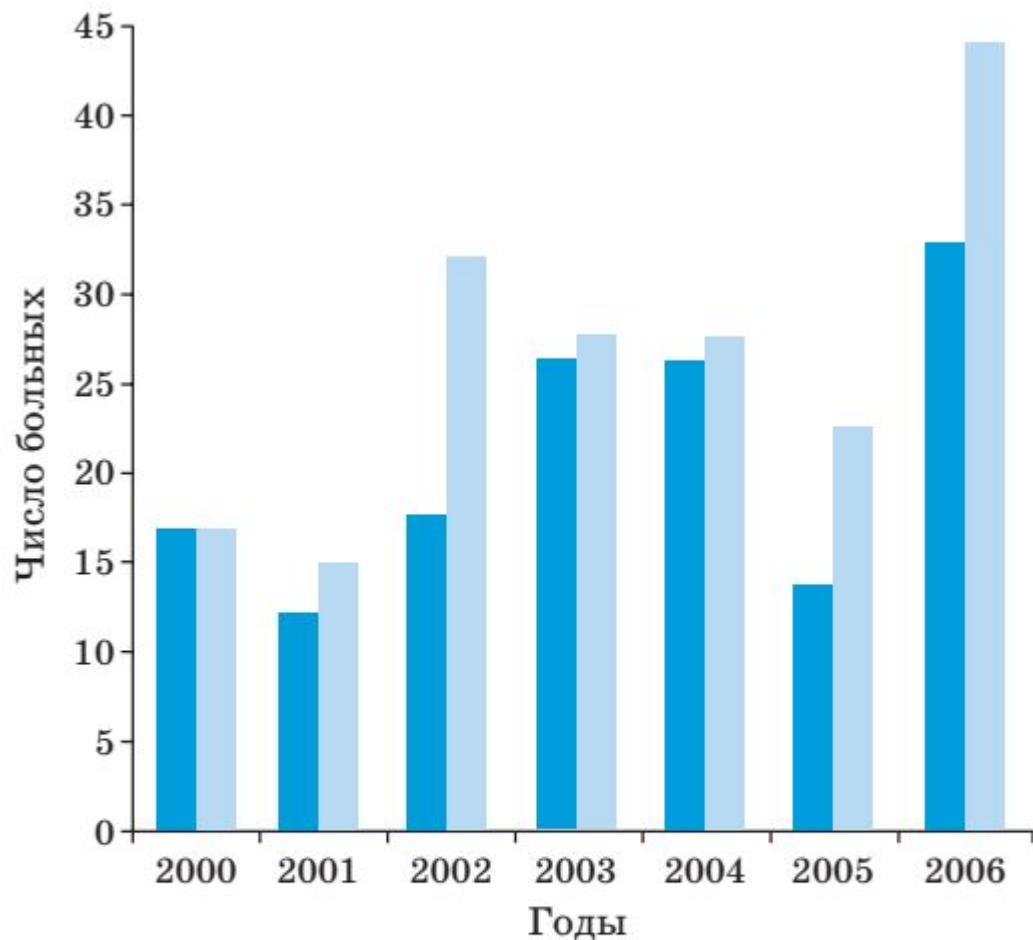


Рис. 1. Количество детей с впервые выявленной наследственной анемией (по данным гематологического центра МДГКБ).

■ — талассемия, ■ наследственные гемолитические анемии.

Лохматова М. Е., Сметанина Н. С., Финогонова Н. А. Эпидемиология гемоглобинопатий в Москве //Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2009. – Т. 87. – №. 4.

Таблица 1

Число детей с впервые поставленным диагнозом талассемии в Морозовской детской клинической больнице, г. Москва (2000–2010) [адаптировано из 3 и 4]

Год	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2010
Число детей	17	15	18	26	25	23	33	37

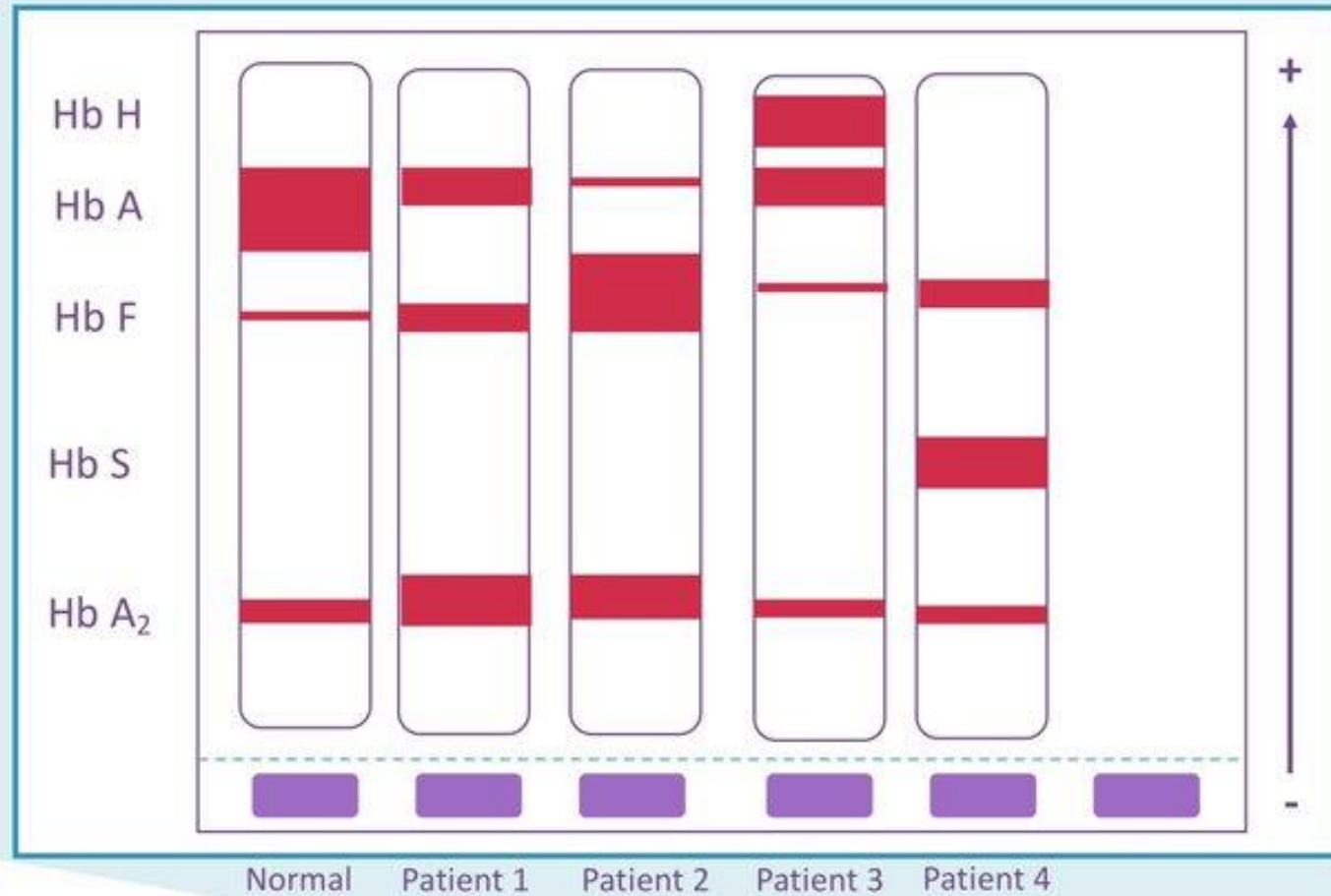
Таблица 2

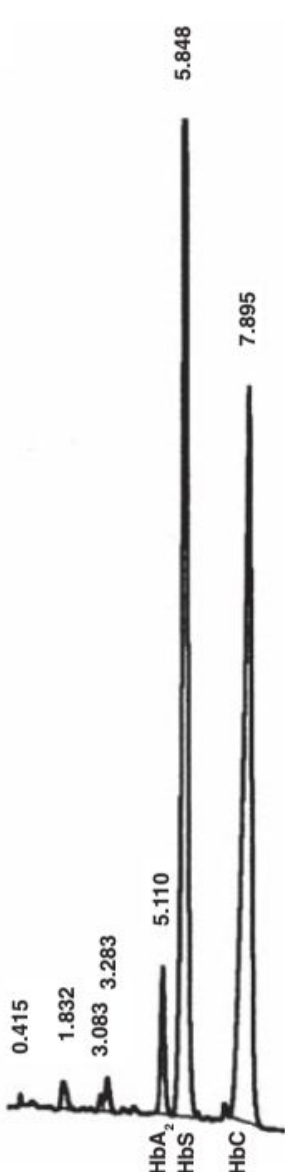
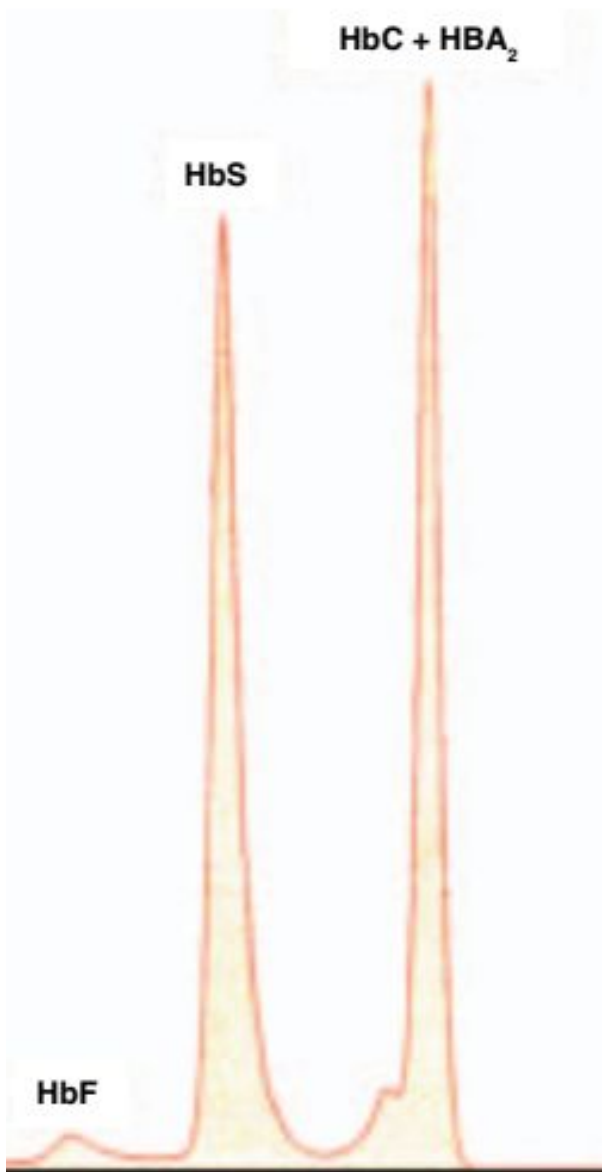
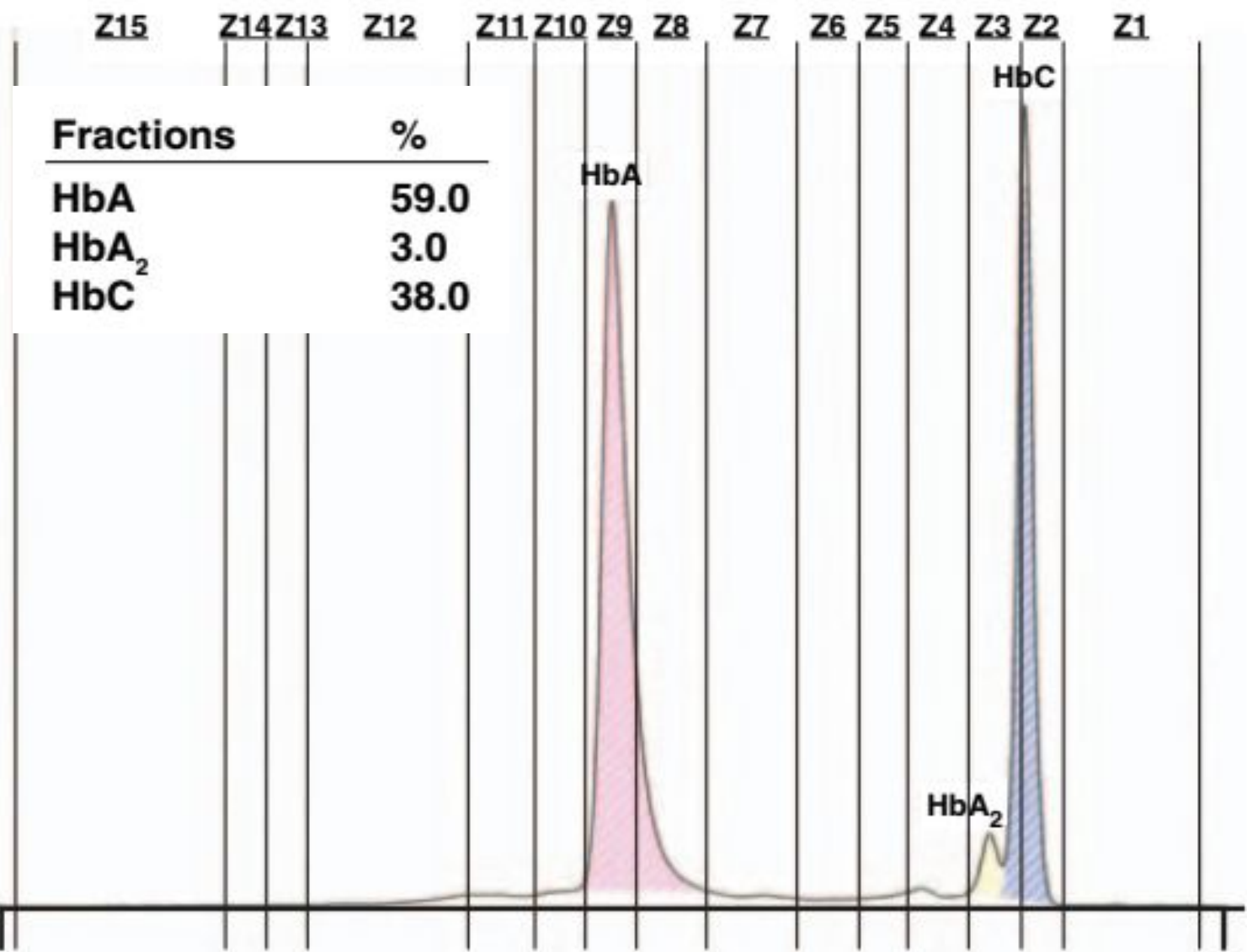
Причины гипохромных состояний у детей в Консультативно-диагностическом центре для детей, г. Санкт-Петербург (2010–2012)

Вид патологии	2010 г.	2011 г.	2012 г.
ЖДА, число наблюдений	1 224	1 206	1 111
ЖДА, процент в структуре гипохромных состояний	90,4	88,6	85,4
АХЗ, число наблюдений	30	28	32
АХЗ, процент в структуре гипохромных состояний	2,2	2,1	2,4
Талассемия, число наблюдений	100	127	158
Талассемия, процент в структуре гипохромных состояний	7,4	9,3	12,2
Всего	1 354	1 361	1 301

Жиленкова Ю. И., Пшеничная К. И., Ивашикина Т. М.
Распространённость гемоглобинопатий среди детей г. Санкт-Петербурга //Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 1. – №. 2. – С. 29-31.

Hemoglobin electrophoresis





Capillary Hemoglobin Electrophoresis

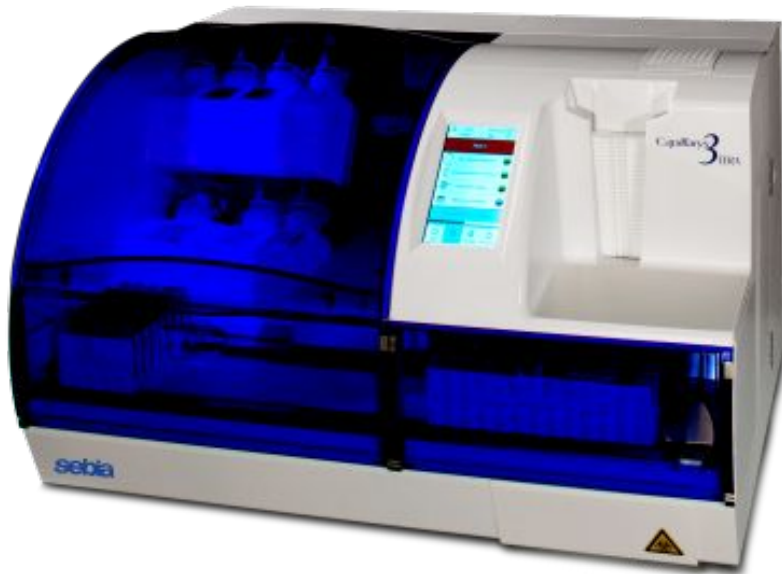
Keren D. F. et al. Comparison of Sebia Capillarys capillary electrophoresis with the Primus high-pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies //American journal of clinical pathology. – 2008. – T. 130. – №. 5. – C. 824-831.

НbA1С Гликированный гемоглобин

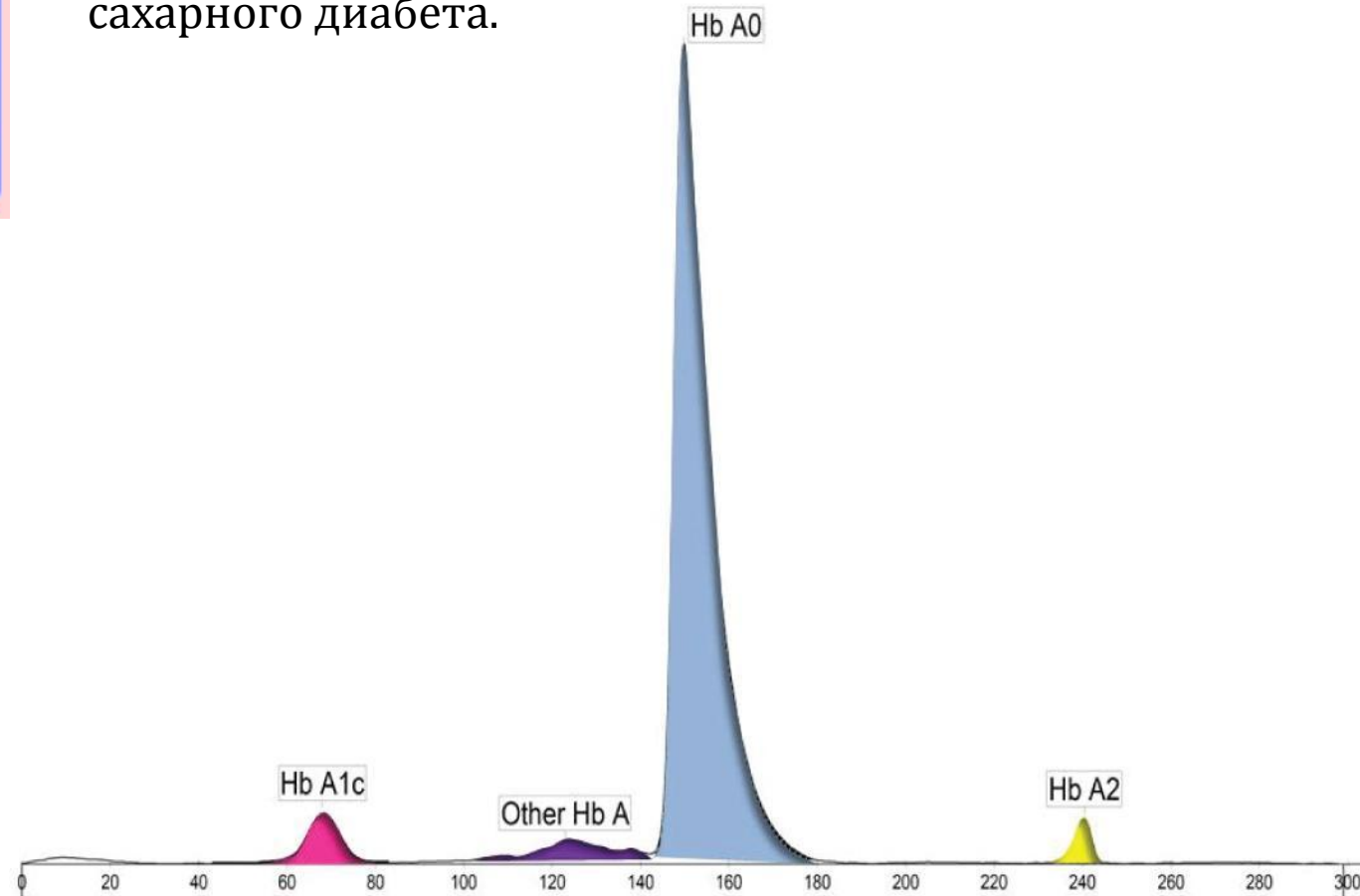
	ОТЛИЧНО			ХОРОШО			ВЫСОКИЙ РИСК				
НbA1c	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0	11,0	12,0	13,0	14,0
Глюкоза, мг%	50	80	115	150	180	215	250	280	315	350	380
Глюкоза, ммоль/л	2,6	4,7	6,3	8,2	10,0	11,9	13,7	15,6	17,4	19,3	21,1

← Все об анализах крови и здоровье →

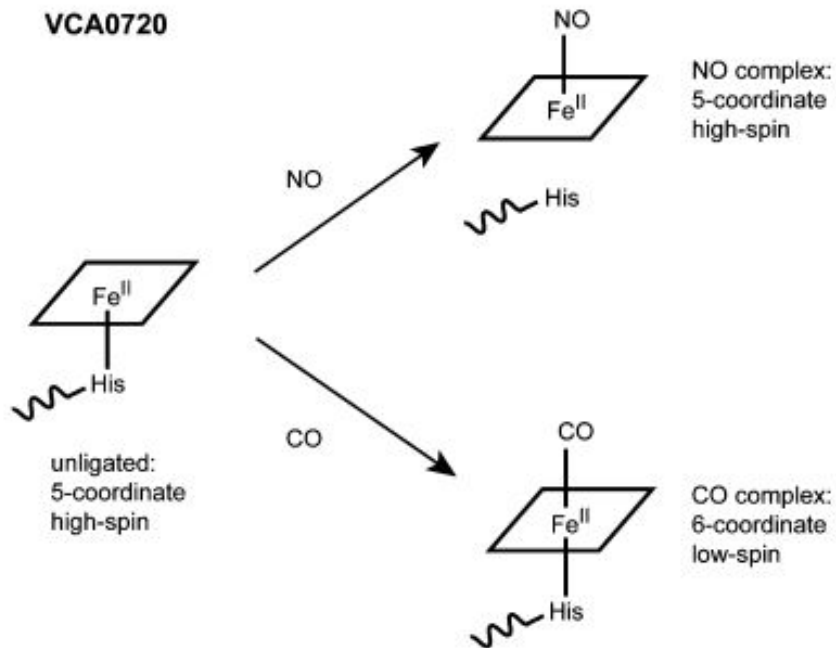
- Соединение гемоглобина с глюкозой.
- Образуется в результате медленного неферментативного присоединения глюкозы к гемоглобину А, содержащемуся в эритроцитах.
- В соответствии с рекомендациями ВОЗ признан оптимальным и необходимым для контроля сахарного диабета.



<http://www.sebia.com/en-EN/produits/capi-3-hb-a1c>

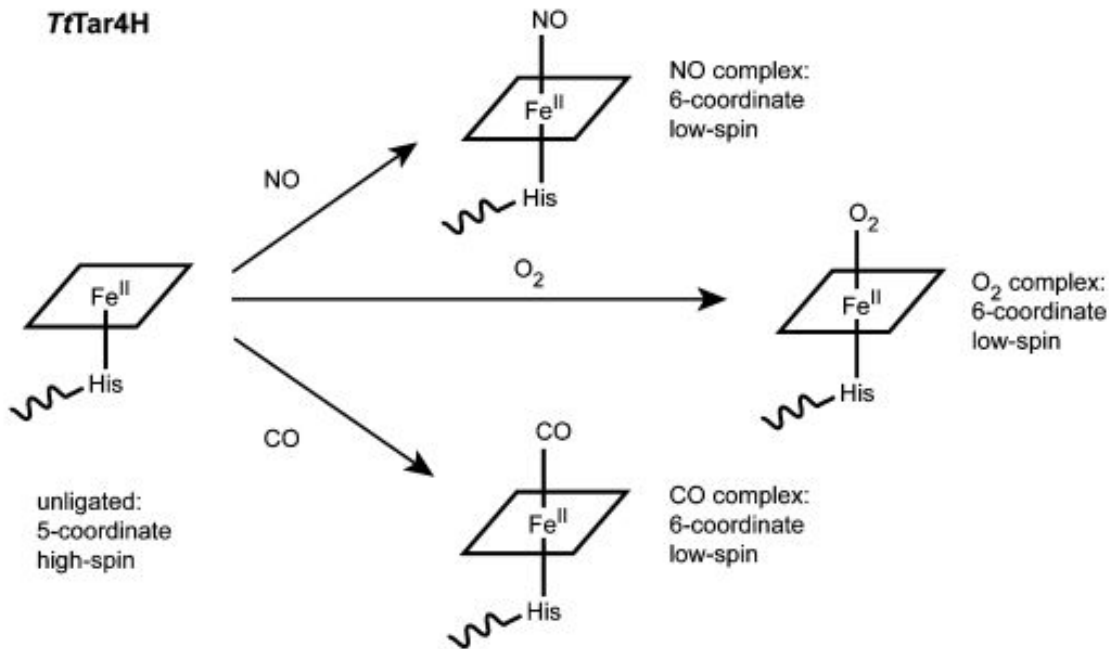


VCA0720

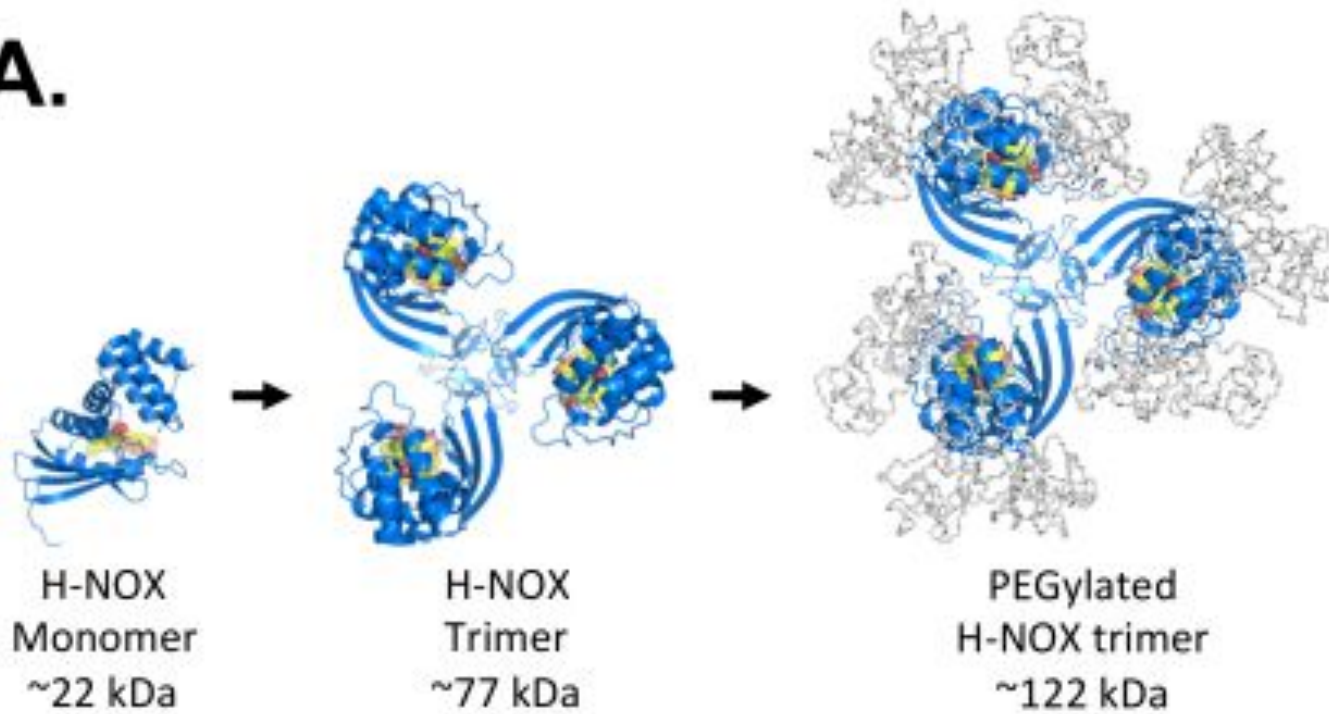


Karow D. S. et al. Spectroscopic characterization of the soluble guanylate cyclase-like heme domains from *Vibrio cholerae* and *Thermoanaerobacter tengcongensis* // *Biochemistry*. – 2004. – T. 43. – №. 31. – C. 10203-10211.

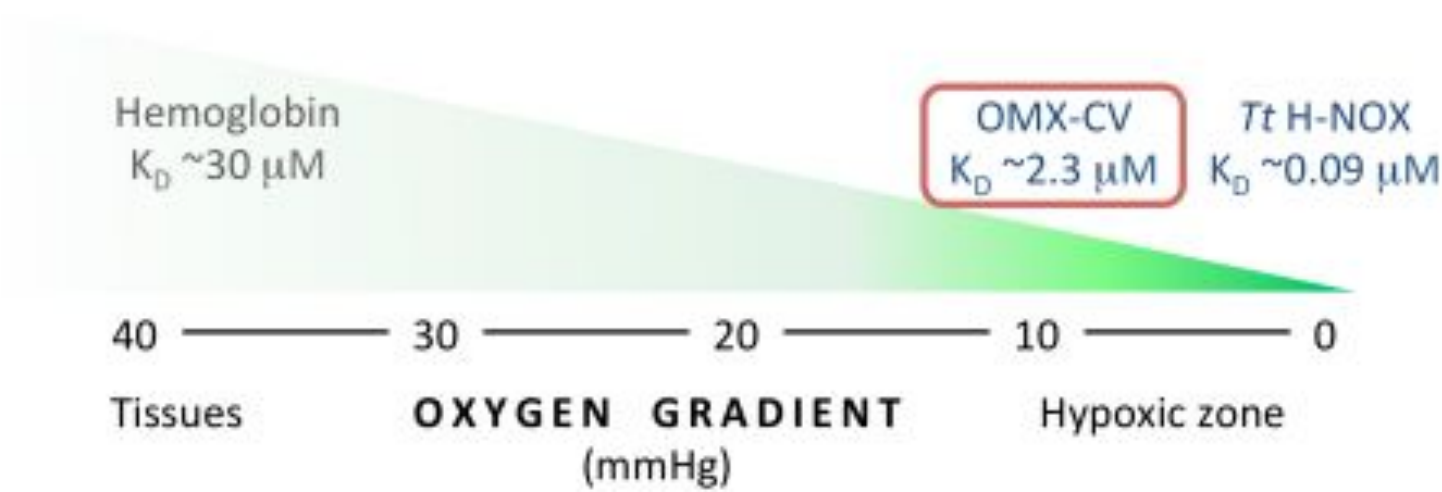
TtTar4H



VCA0720 forms stable complexes with NO and CO but not with O₂ and therefore has ligand-binding properties similar to those of the NO receptor soluble guanylate cyclase. TtTar4H, on the other hand, is isolated as a ferrous-oxy complex and has spectral properties similar to those of the globin family and, like the globins, forms stable complexes with NO and CO.

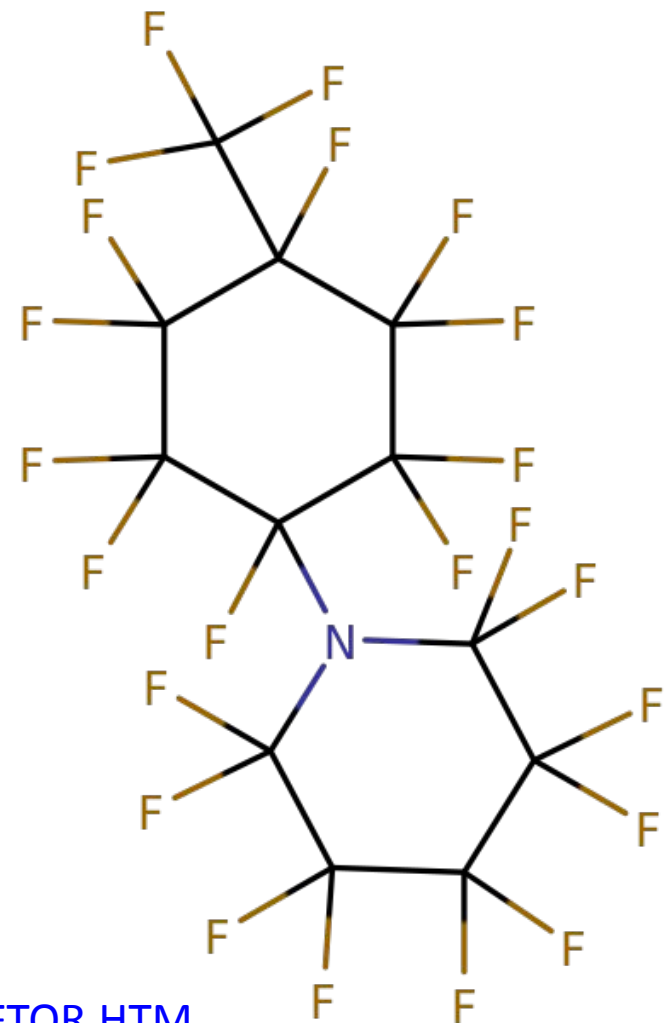
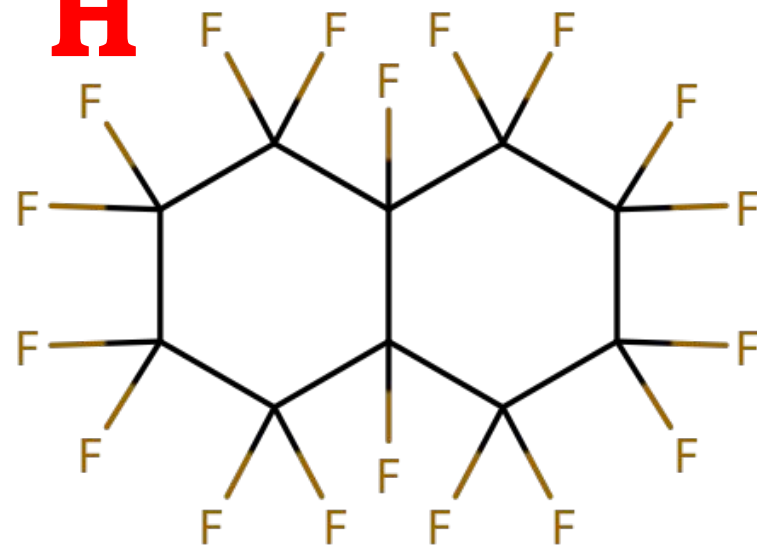
A.

Boehme J. et al. Preservation of myocardial contractility during acute hypoxia with OMX-CV, a novel oxygen delivery biotherapeutic // PLoS biology. – 2018. – T. 16. – №. 10. – C. e2005924.

B.

Перфтора

Н



https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_6209.htm

<https://www.m24.ru/articles/nauka/21012015/64542>

<http://vivovoco.astronet.ru/VV/JOURNAL/VRAN/PF/PERFTOR.HTM>

http://www.ng.ru/science/2004-02-25/13_blood.html

<https://nasledie.pravda.ru/1105417-belojarzev/>

https://ru.wikipedia.org/wiki/Белоярцев,_Феликс_Фёдорович

https://tvkultura.ru/video/show/brand_id/20954/episode_id/1151468/video_id/1109921/

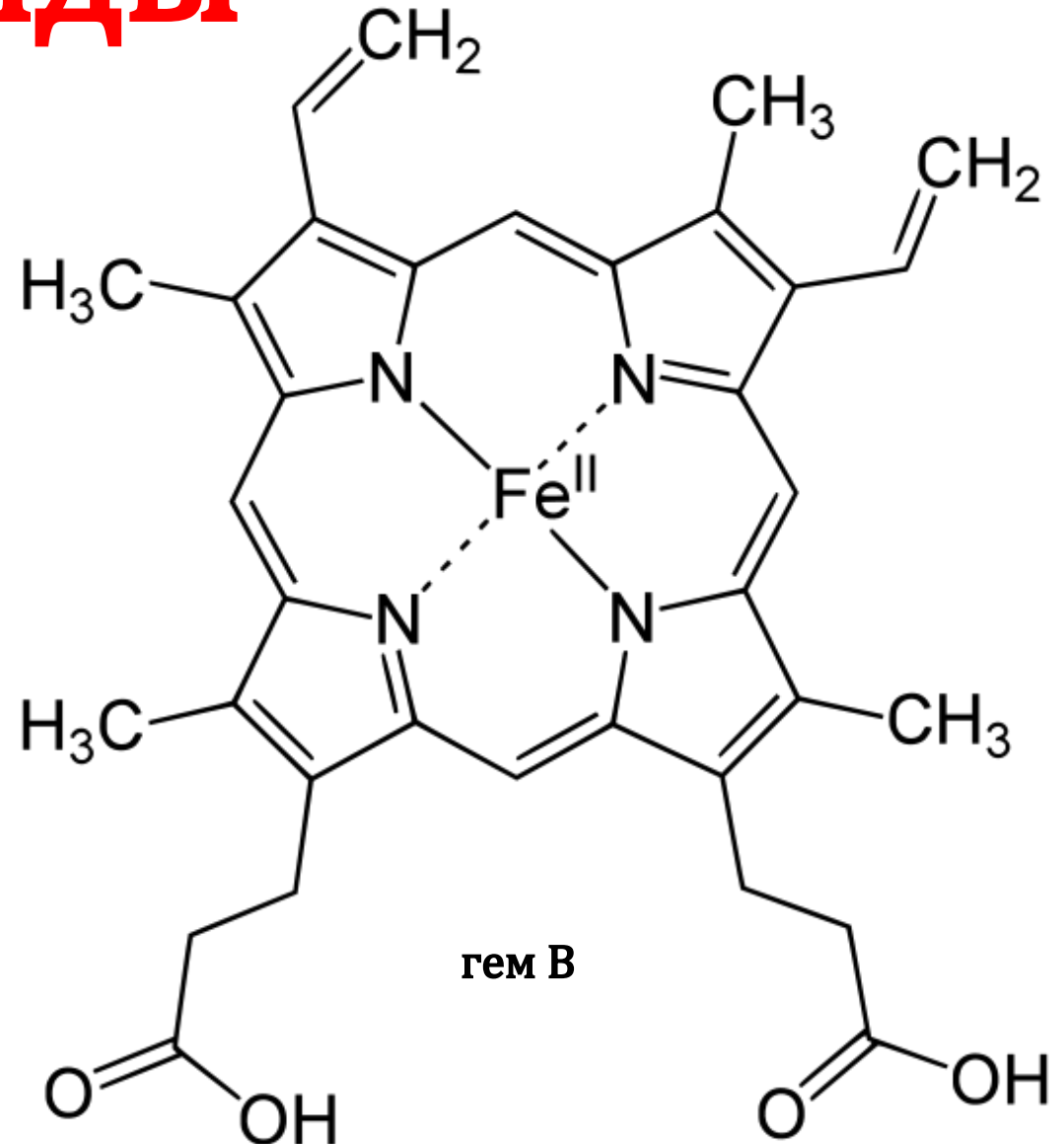
https://www.youtube.com/watch?v=_APmLCGrS5c

<https://ru.wikipedia.org/wiki/Перфтора>

Гемопротейды

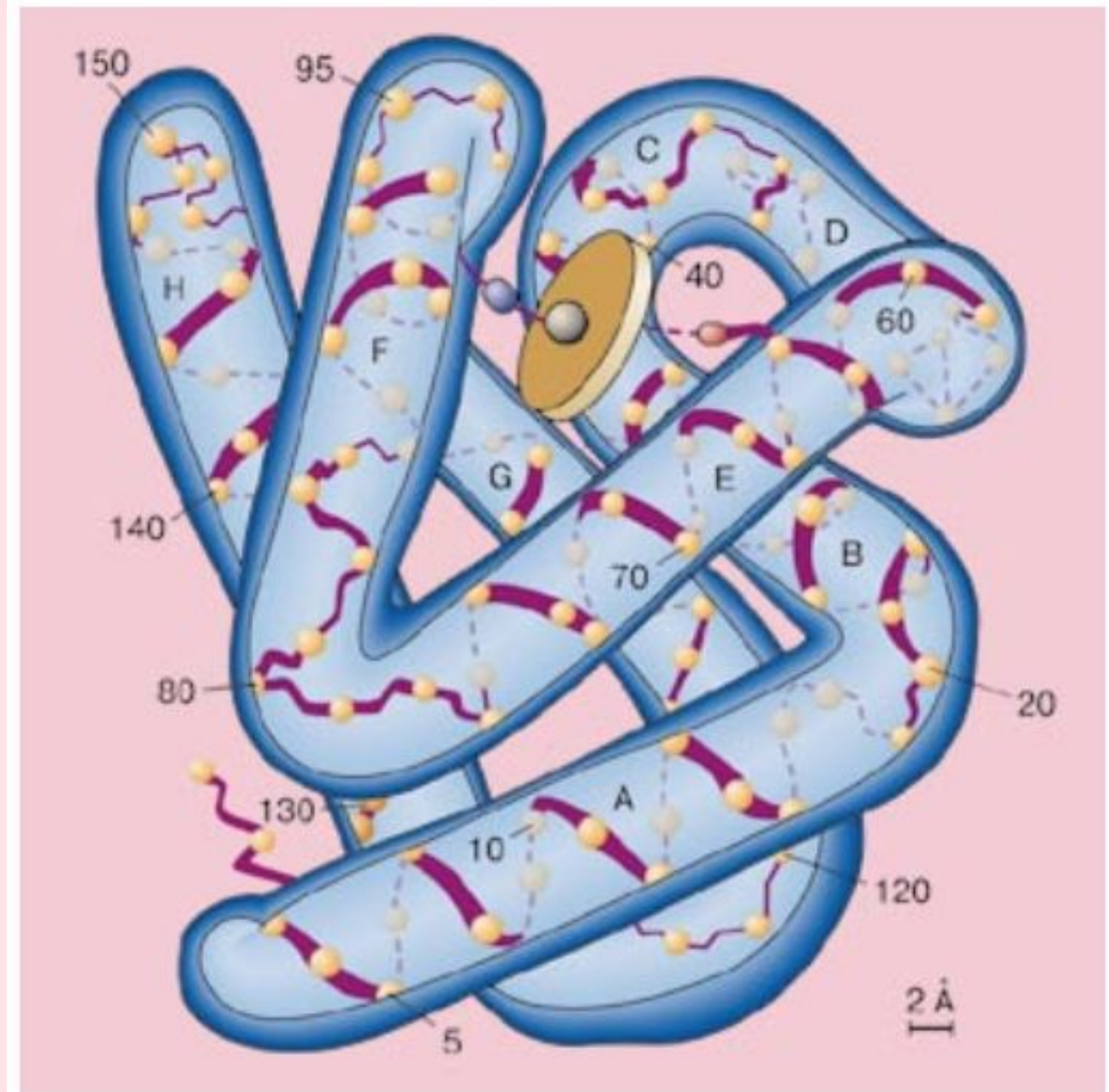
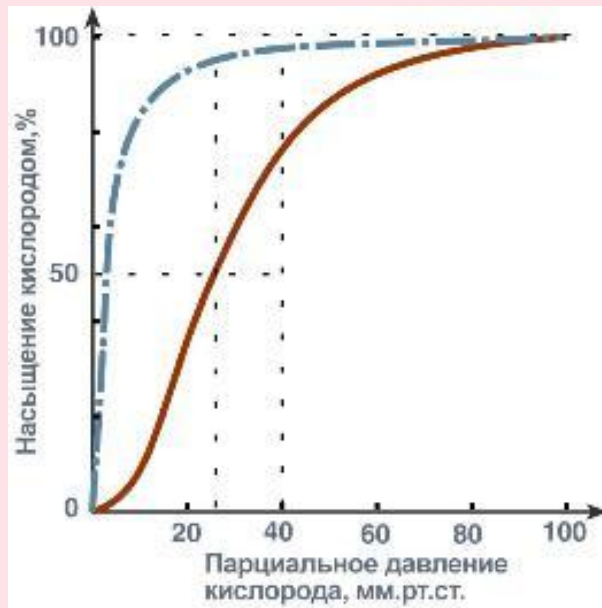
1. Гемоглобин
2. Миоглобин
3. Цитохромы
4. Сукцинатдегидрогеназа
5. Каталаза
6. Миелопероксидаза
7. Гуанилатциклаза
8. NO-синтазы
9. Циклооксигеназы
10. Тиреопероксидаза
11. Гомогентизатоксидаза
12. Нейроглобин
13. Цитоглобин

Гемы (от др.-греч. αἷμα — «кровь») — комплексные соединения порфиринов с железом



Миоглобин

- 153 аминокислот
- 17 кДа
- по структуре сходен с β -цепью гемоглобина
- Обладает более высоким сродством к кислороду по сравнению с гемоглобином

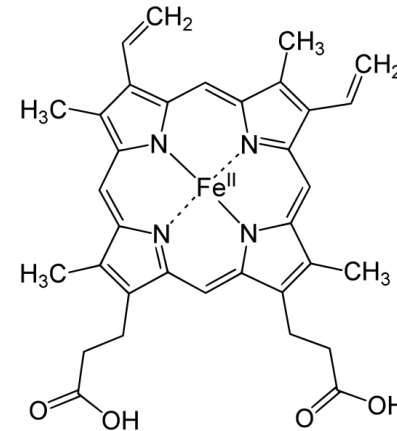
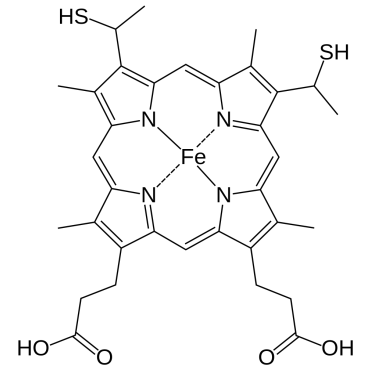
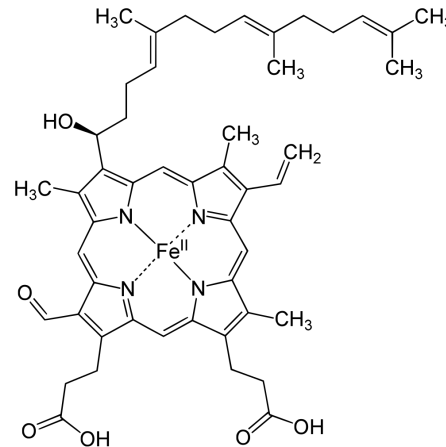


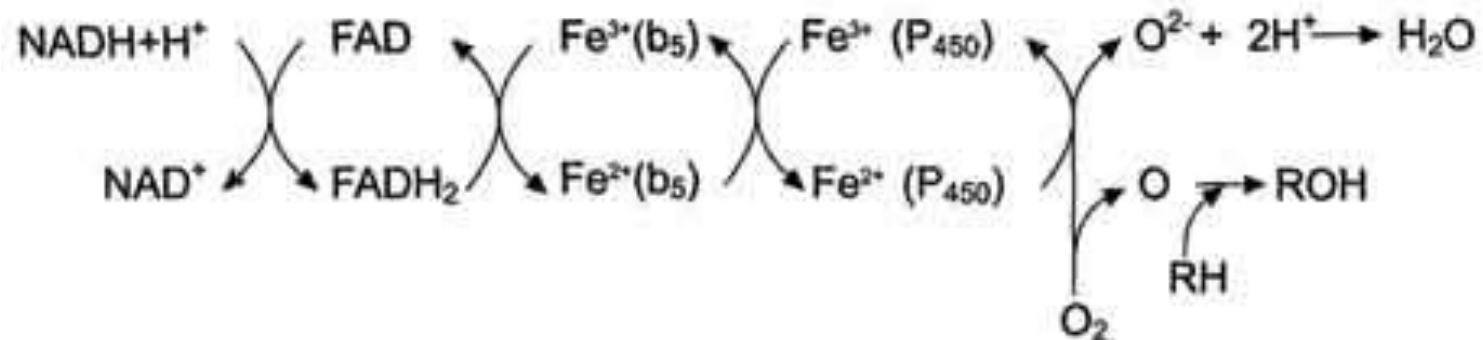
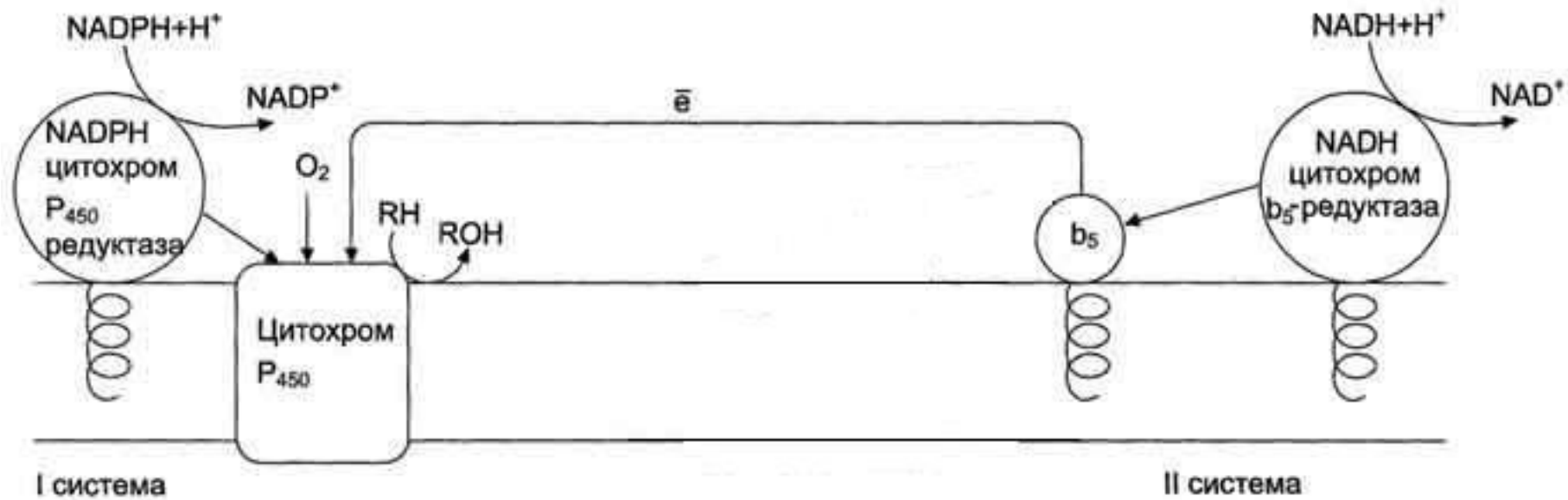
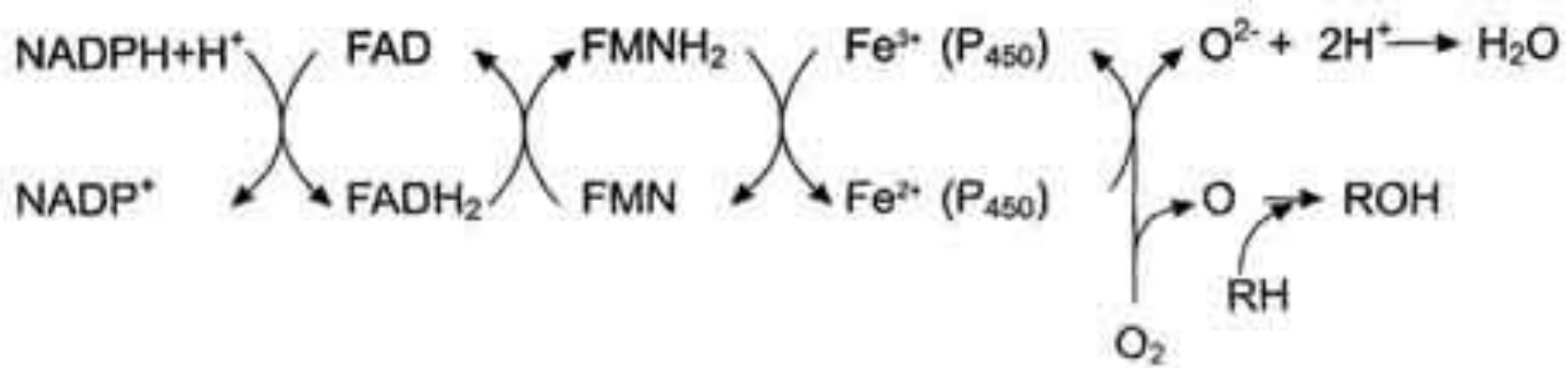
Цитохромы

Известно около 30 видов цитохромов. Все они содержат гем в качестве простетической группы и различаются структурами боковых и полипептидных цепей. В зависимости от типа гема выделяют 8 классов цитохромов. В зависимости от спектров поглощения, цитохромы делят на группы a, b, c

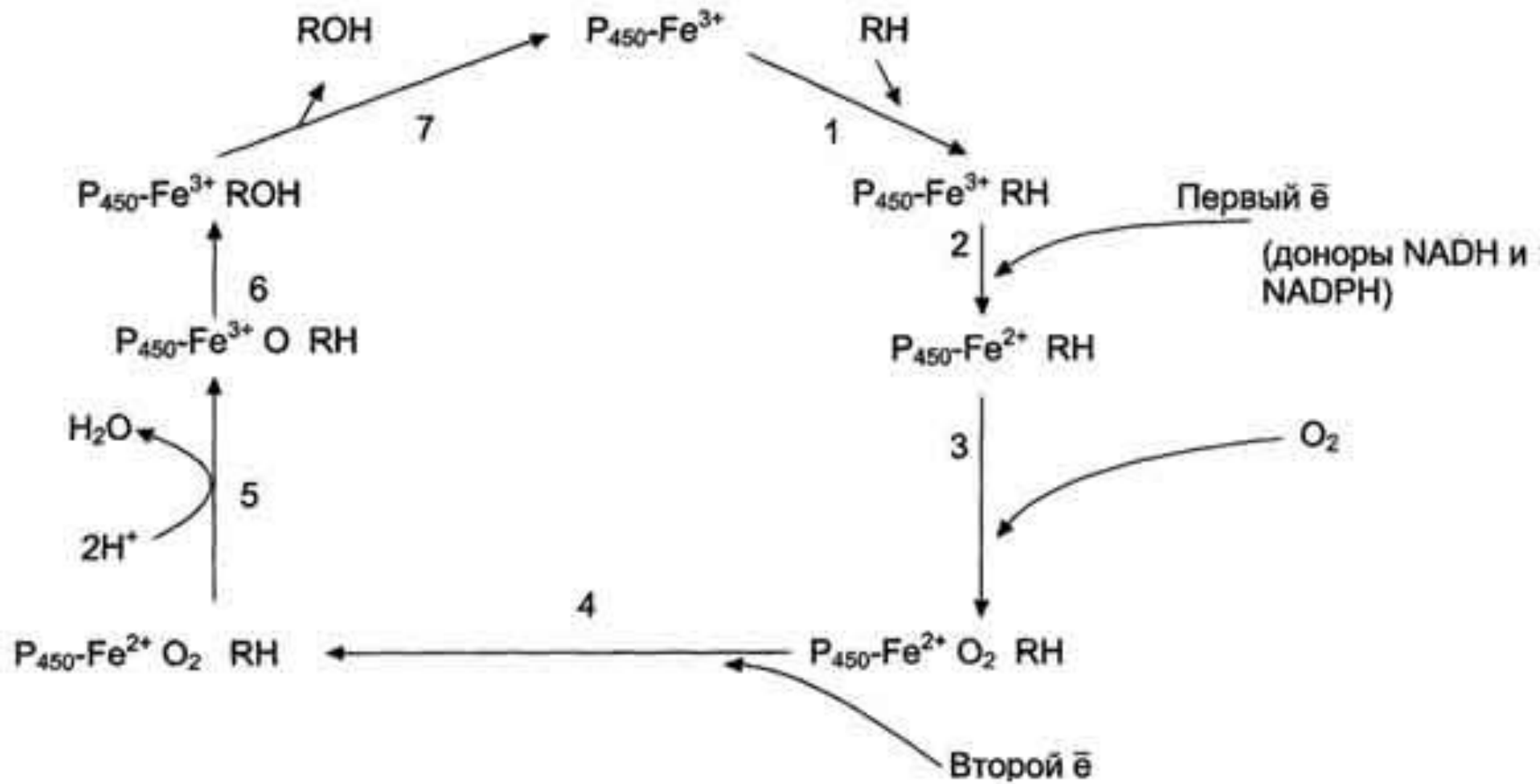
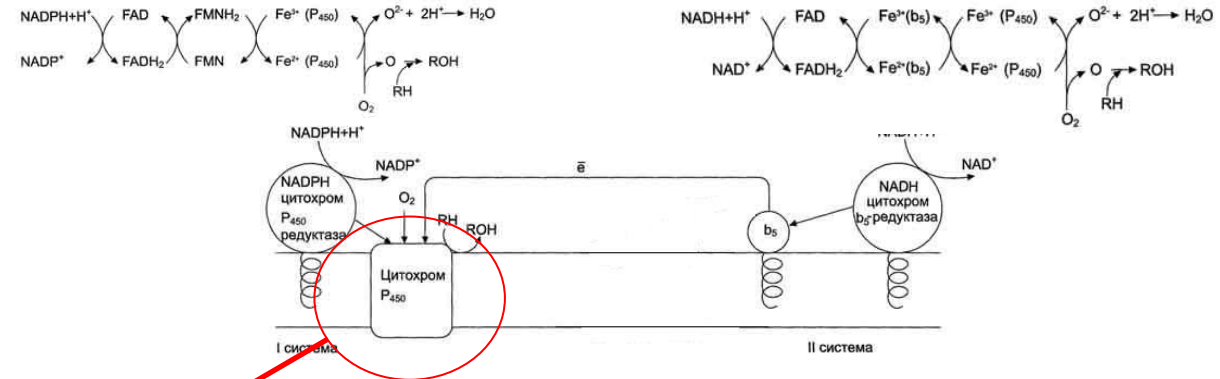
Практически все (кроме цитохрома c) связаны с мембранами
Функционируют во взаимосвязи с ЭТЦ митохондрий или ЭПС

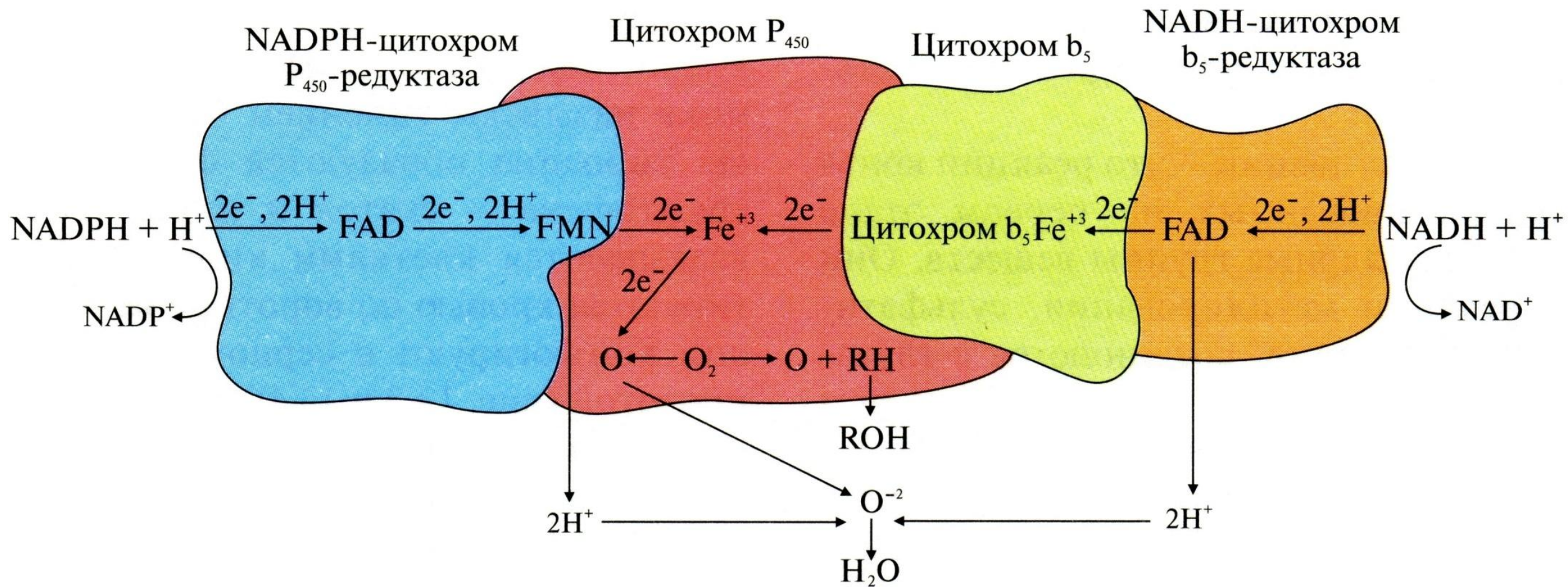
- Цитохромы a
- Цитохромы b
- Цитохром c
- Цитохром P450





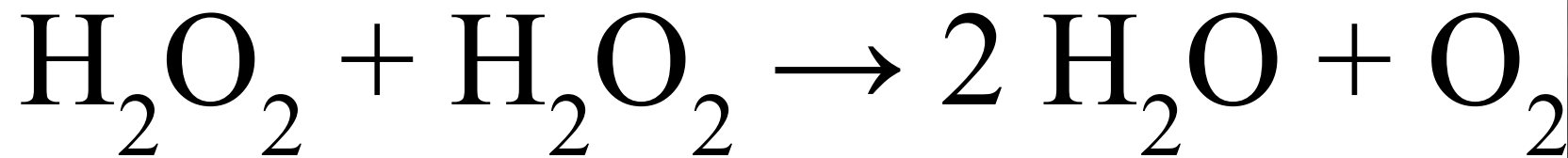
ПФ
П



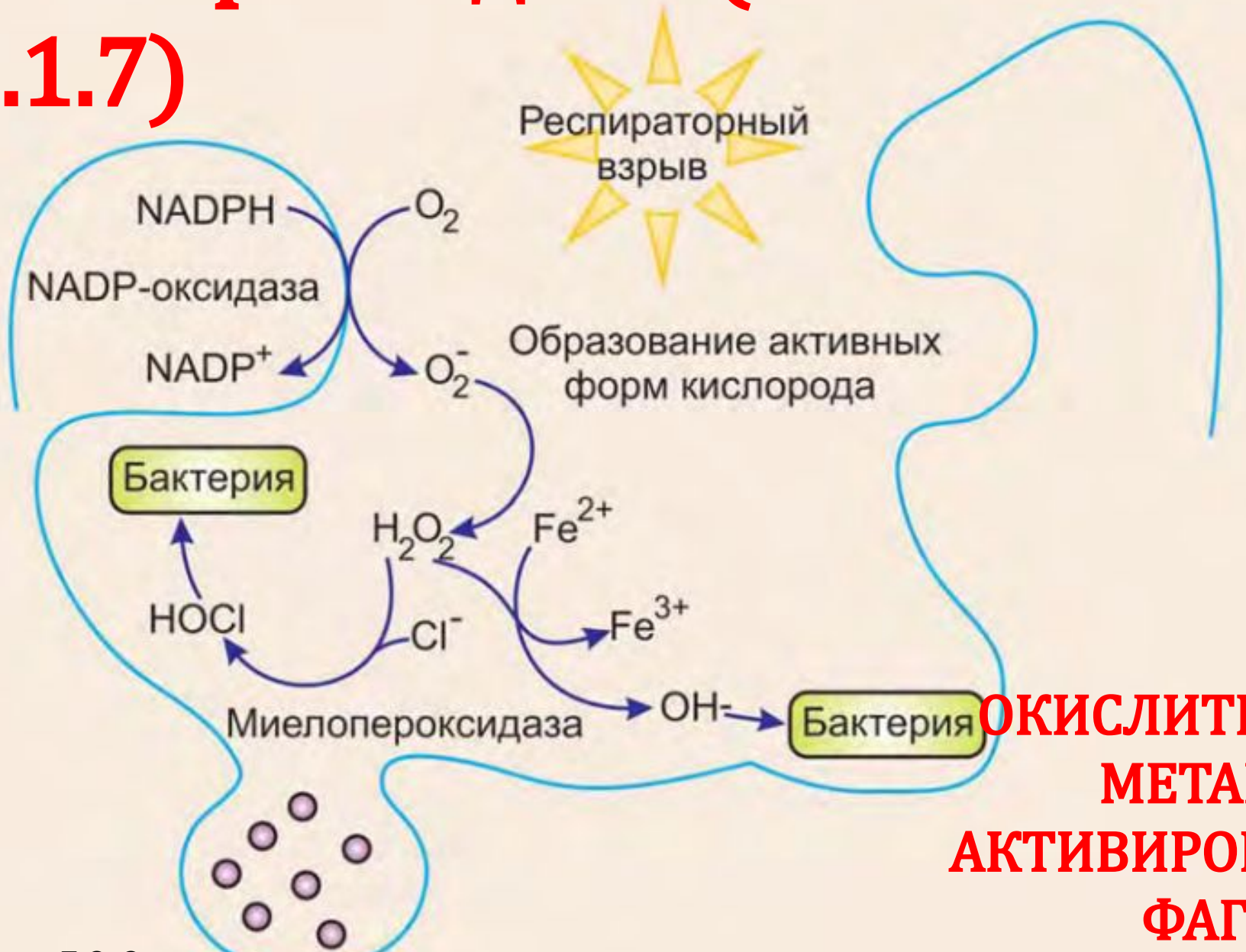
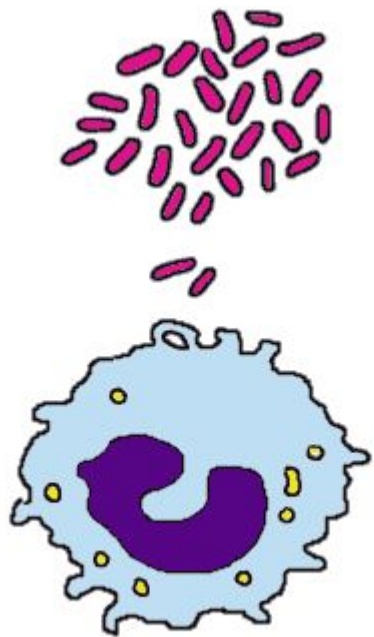


Каталаза (КФ 1.11.1.6)

- Главный фермент, который расщепляет перекись водорода до продуктов, не обладающих высокой реактивностью.
- Присутствует во всех аэробных клетках, имеет очень высокую активность и уникальную способность расщеплять перекись водорода до воды и молекулярного кислорода.
- По строению напоминает гемоглобин. Состоит из четырех одинаковых субъединиц, содержащих гем, железо которого находится в окисленной форме.



Миелопероксидаза (КФ 1.11.1.7)



**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ
МЕТАБОЛИЗМ
АКТИВИРОВАННЫХ
ФАГОЦИТОВ**

<https://eozin.narod.ru/dima.gif>

Ферменты биологического окисления

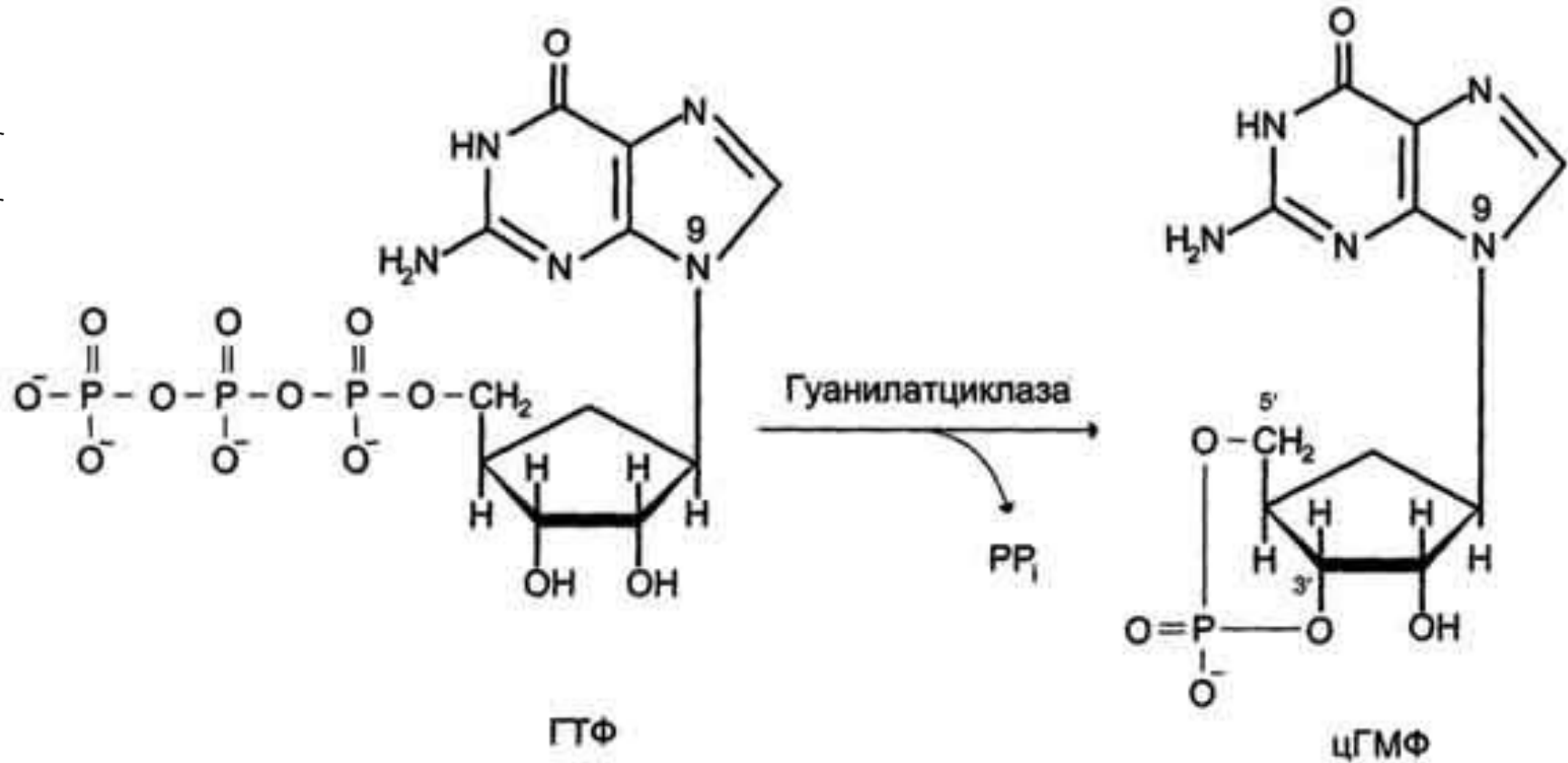
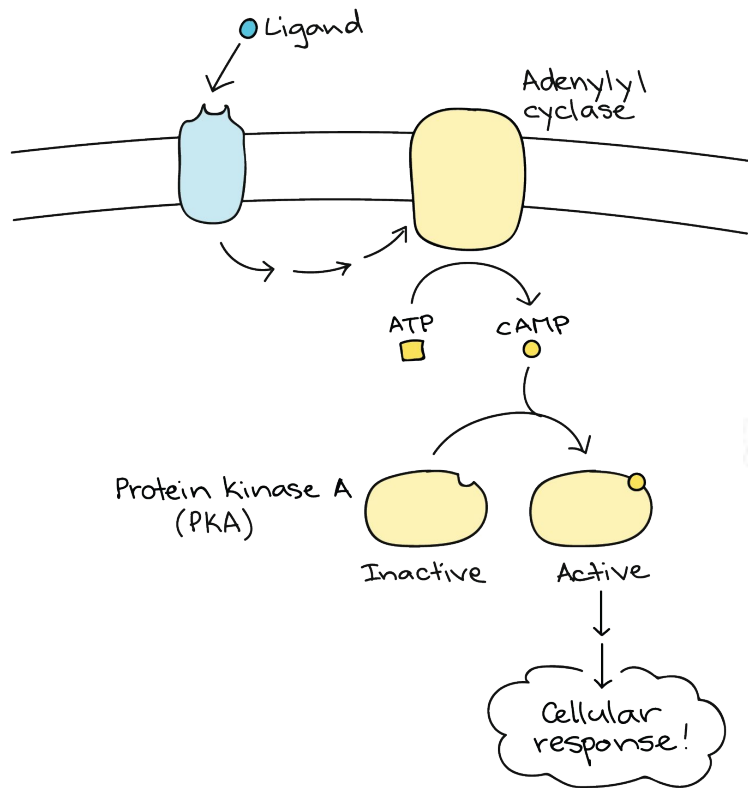
Гидроксипероксидазы

✓ Субстрат - **перекись водорода** или органические перекиси

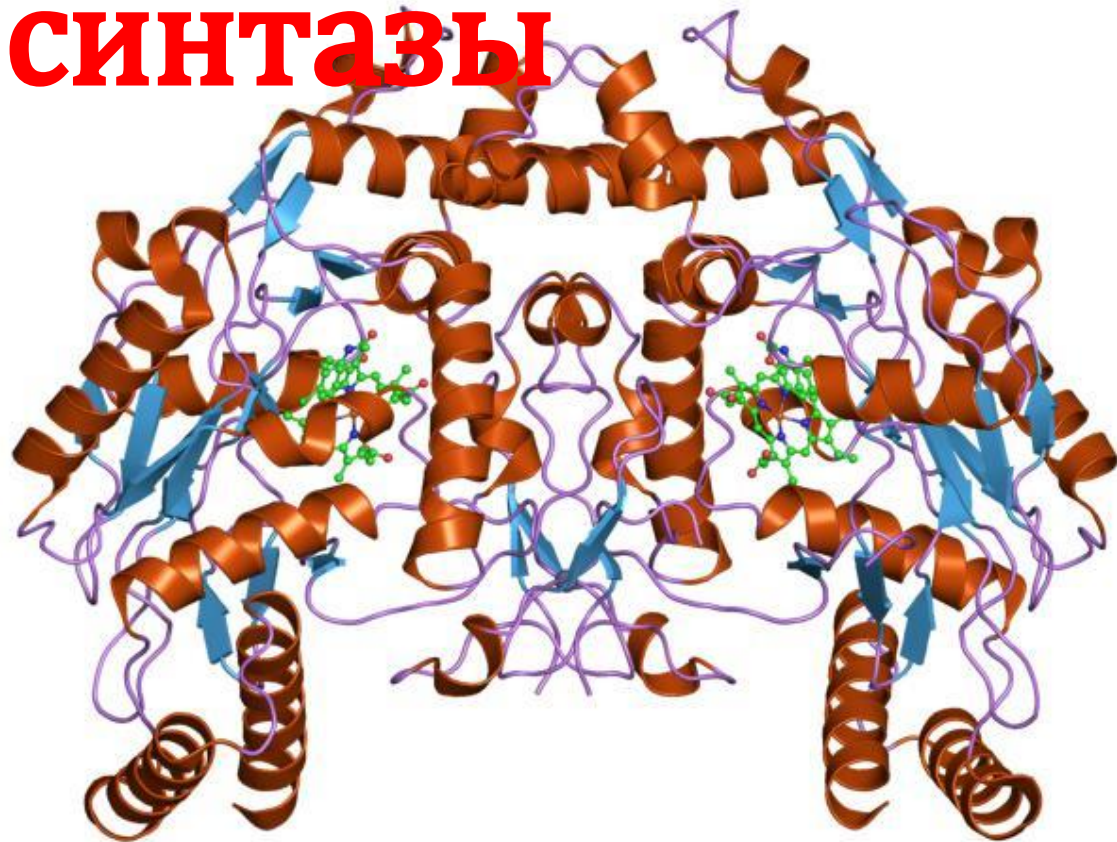


Гуанилатциклаз

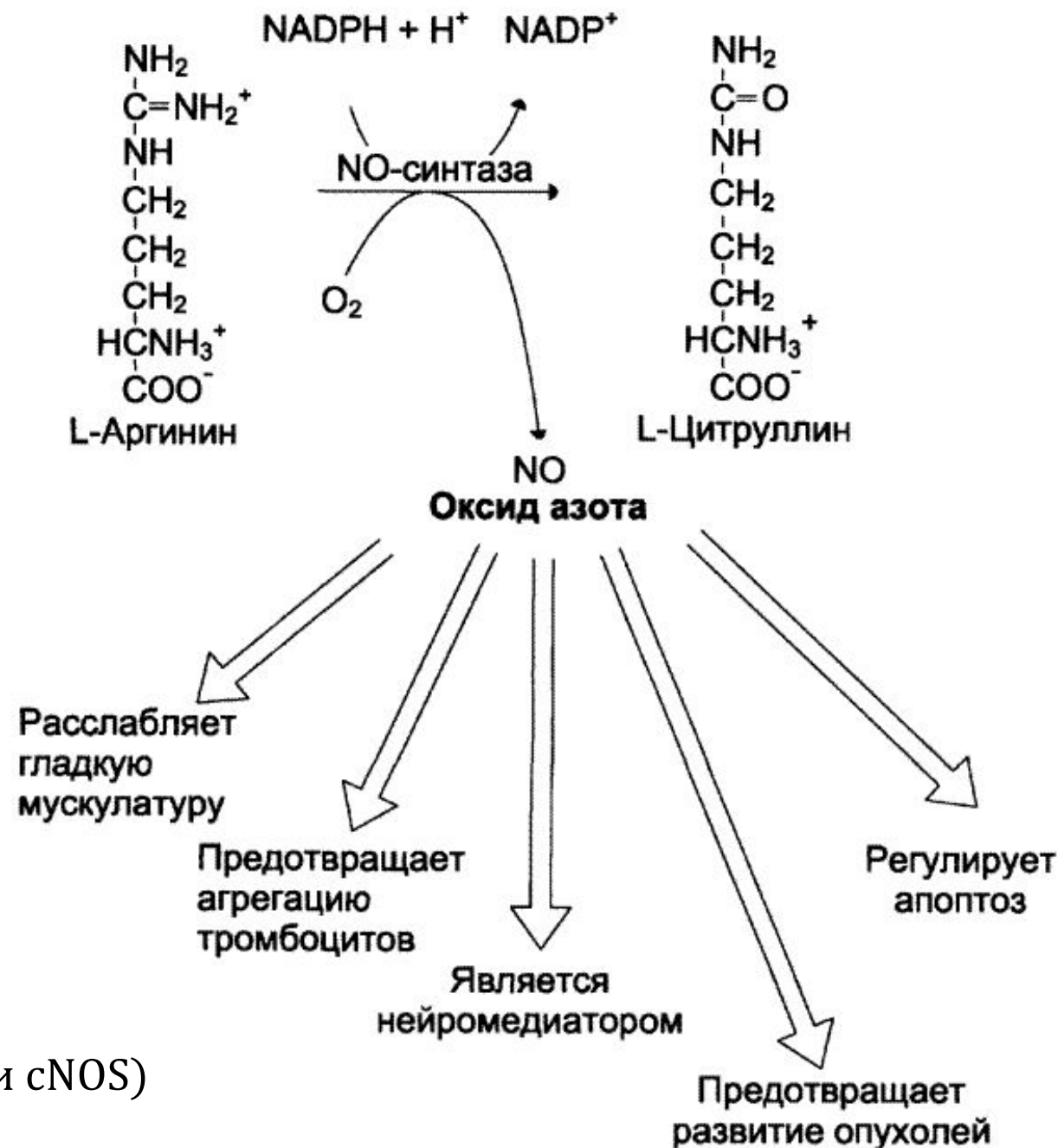
Гуанилатциклазы (ГЦ) - семейство ферментов-циклаз, катализирующих реакцию превращения гуанозинтрифосфата (ГТФ) в гуанозин-3',5'-циклофосфат (цГМФ)



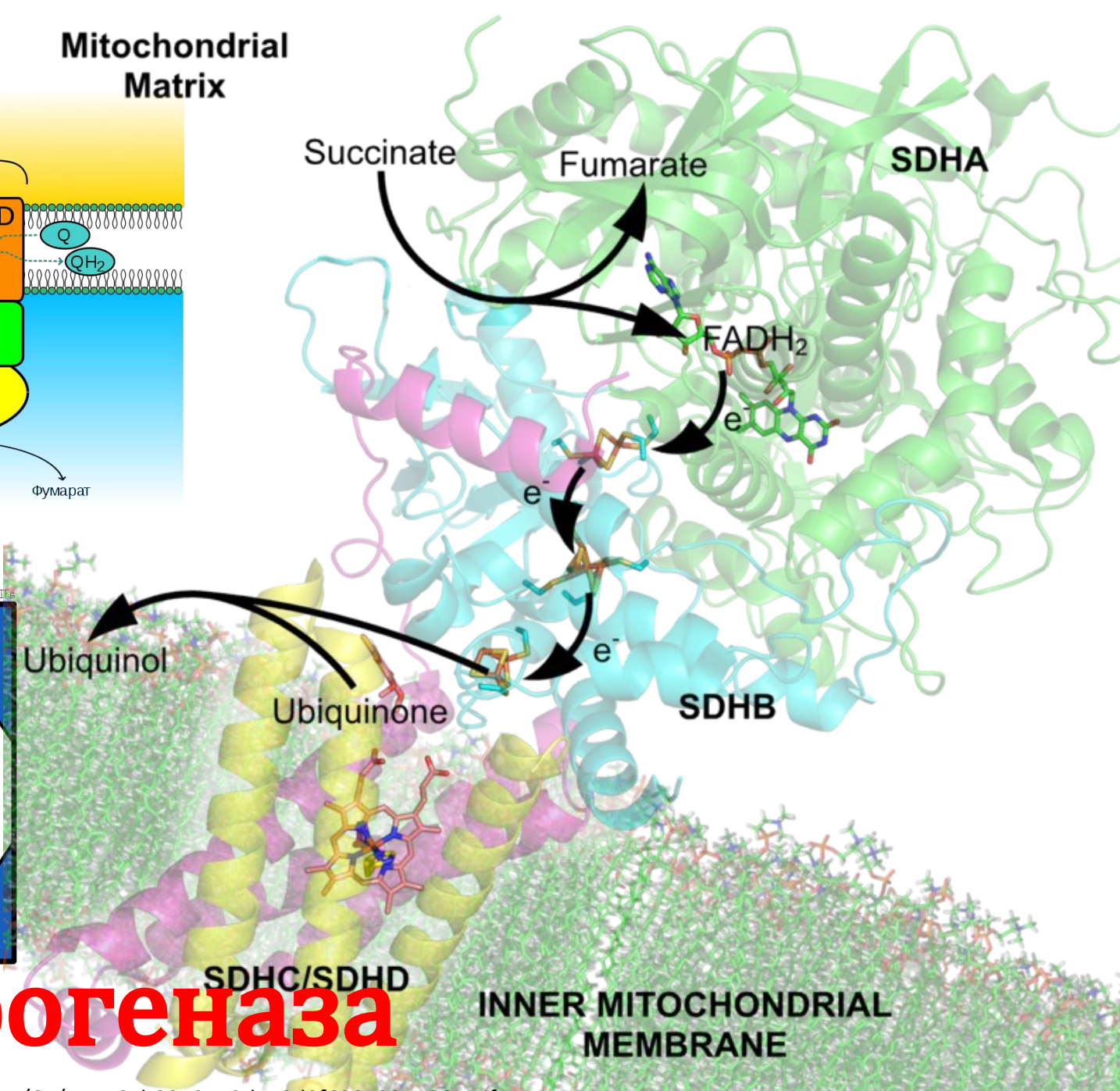
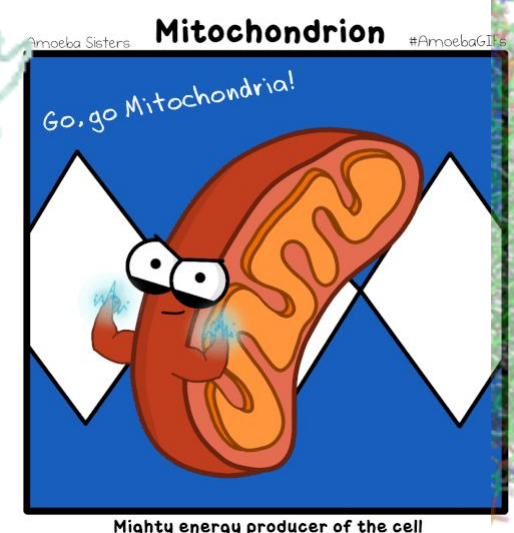
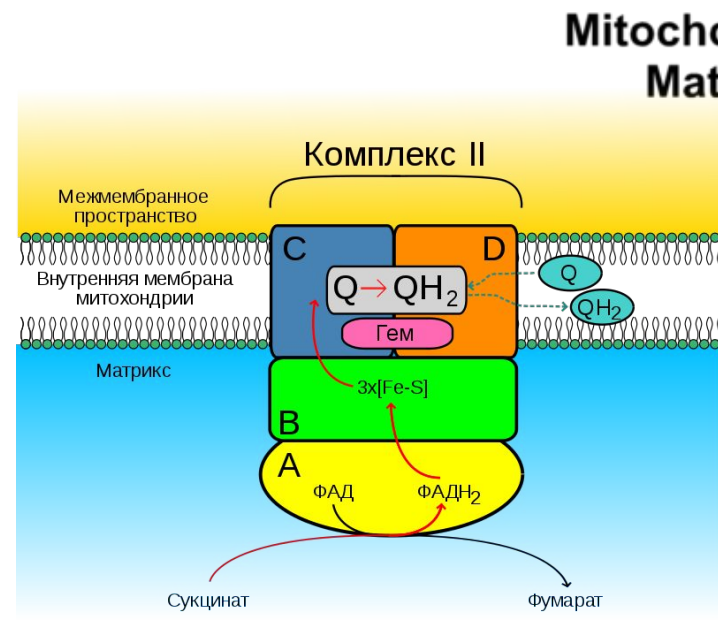
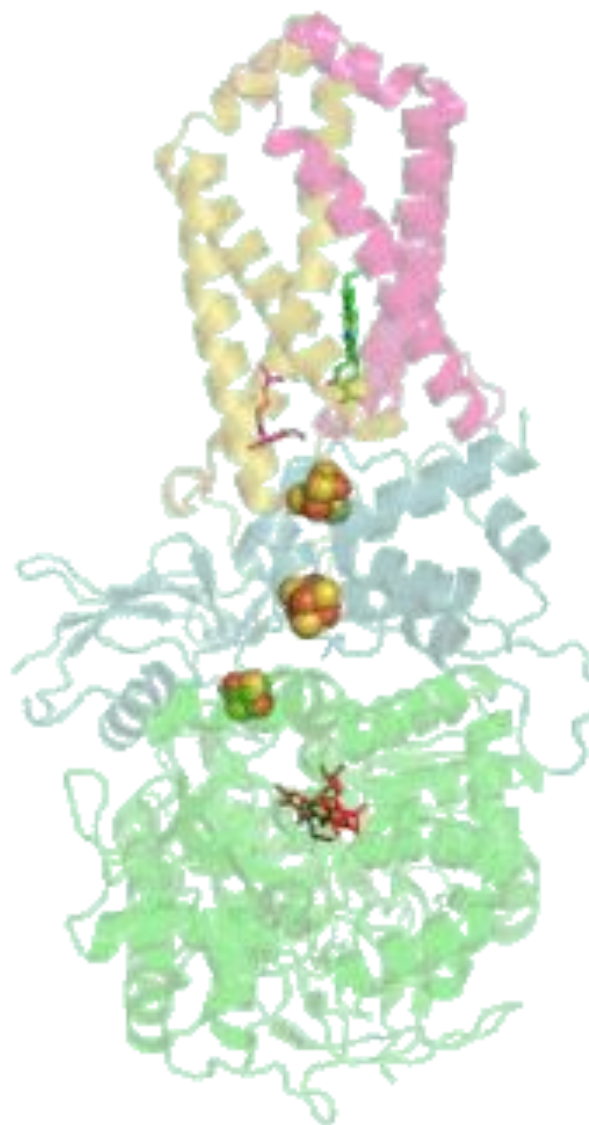
NO- синтазы



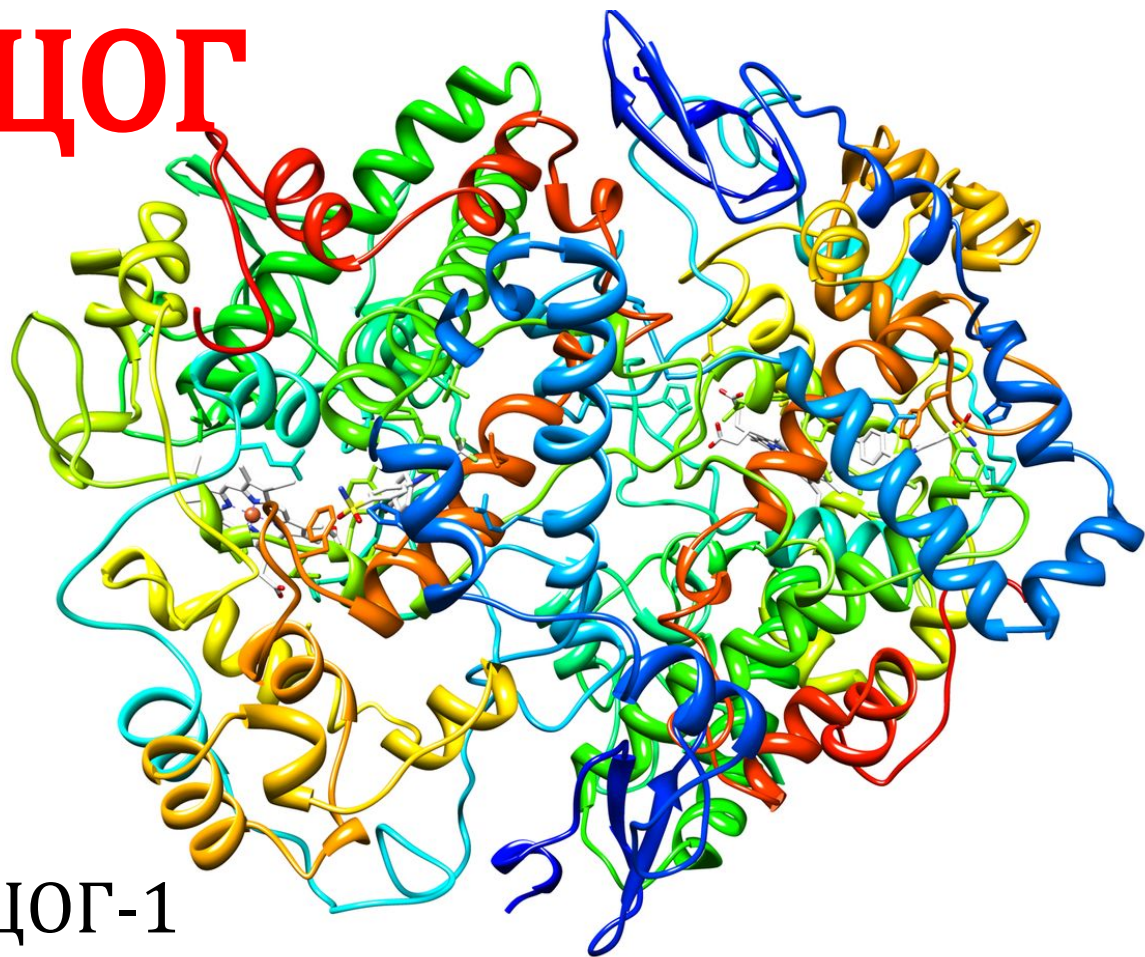
Нейрональная NO-синтаза (nNOS или NOS1)
 Индуцируемая NO-синтаза (iNOS или NOS2)
 Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS или NOS3 или cNOS)



Сукцинатдегидрогеназа

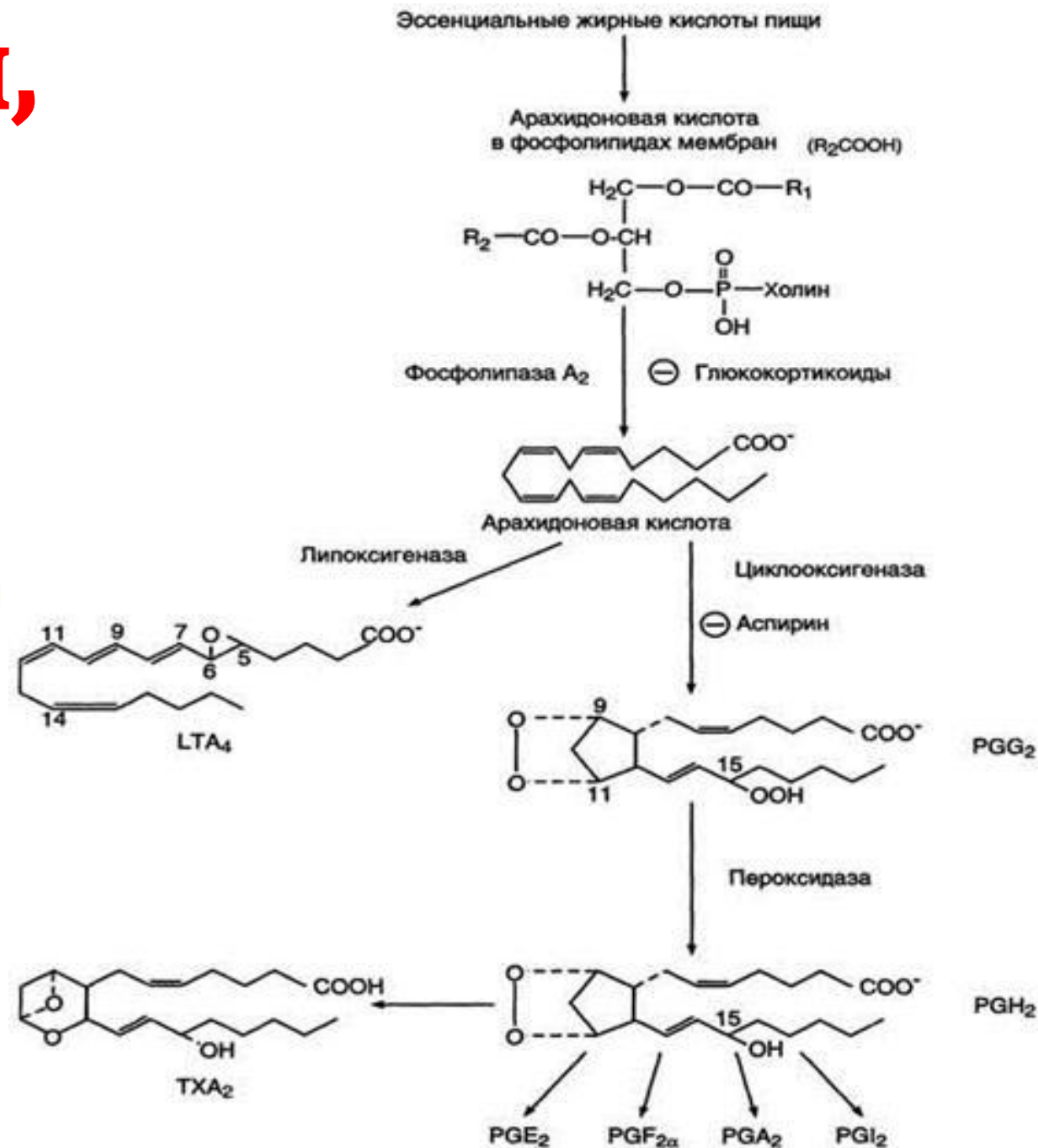


Циклооксигеназы, ЦОГ



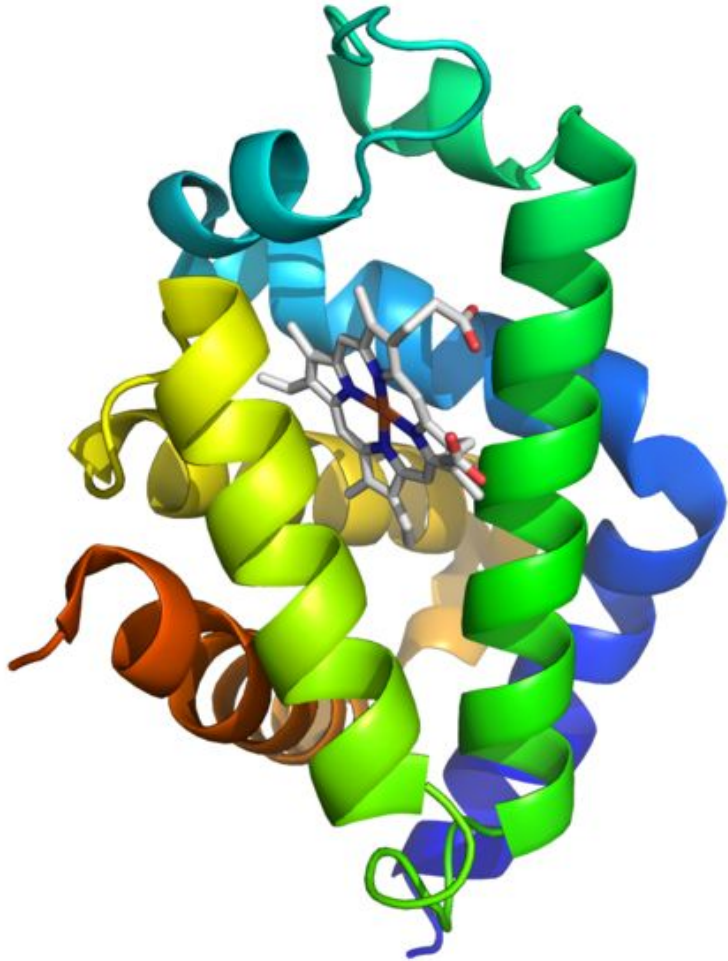
ЦОГ-1
ЦОГ-2
ЦОГ-3?

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e6/Cyclooxygenase-2.png>



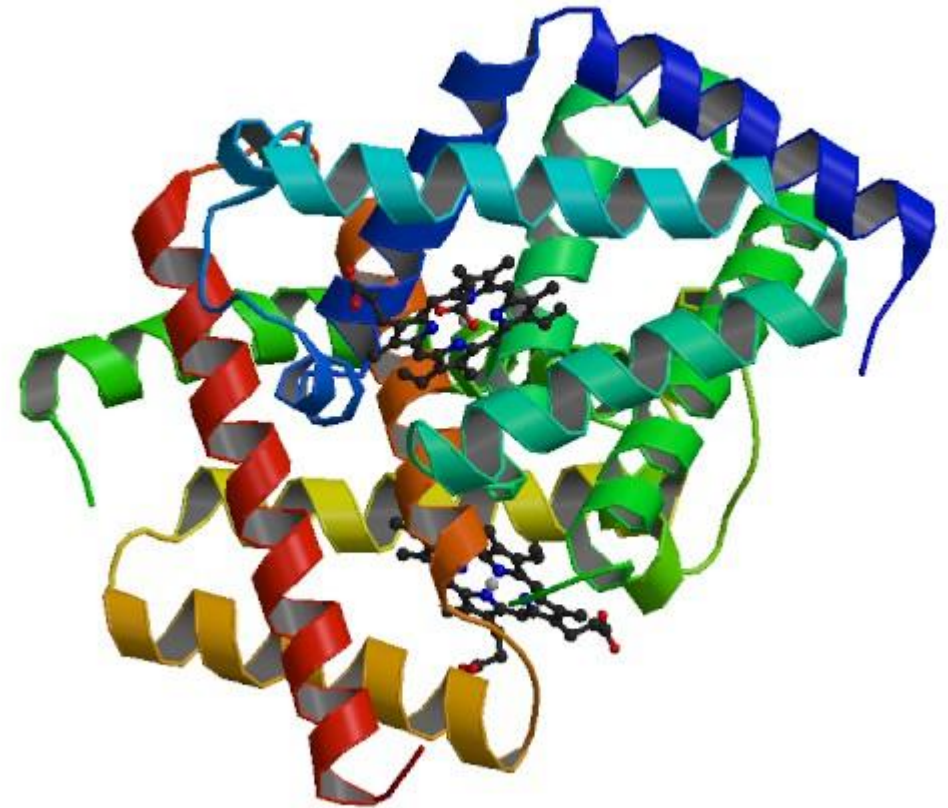
Нейроглоби

]

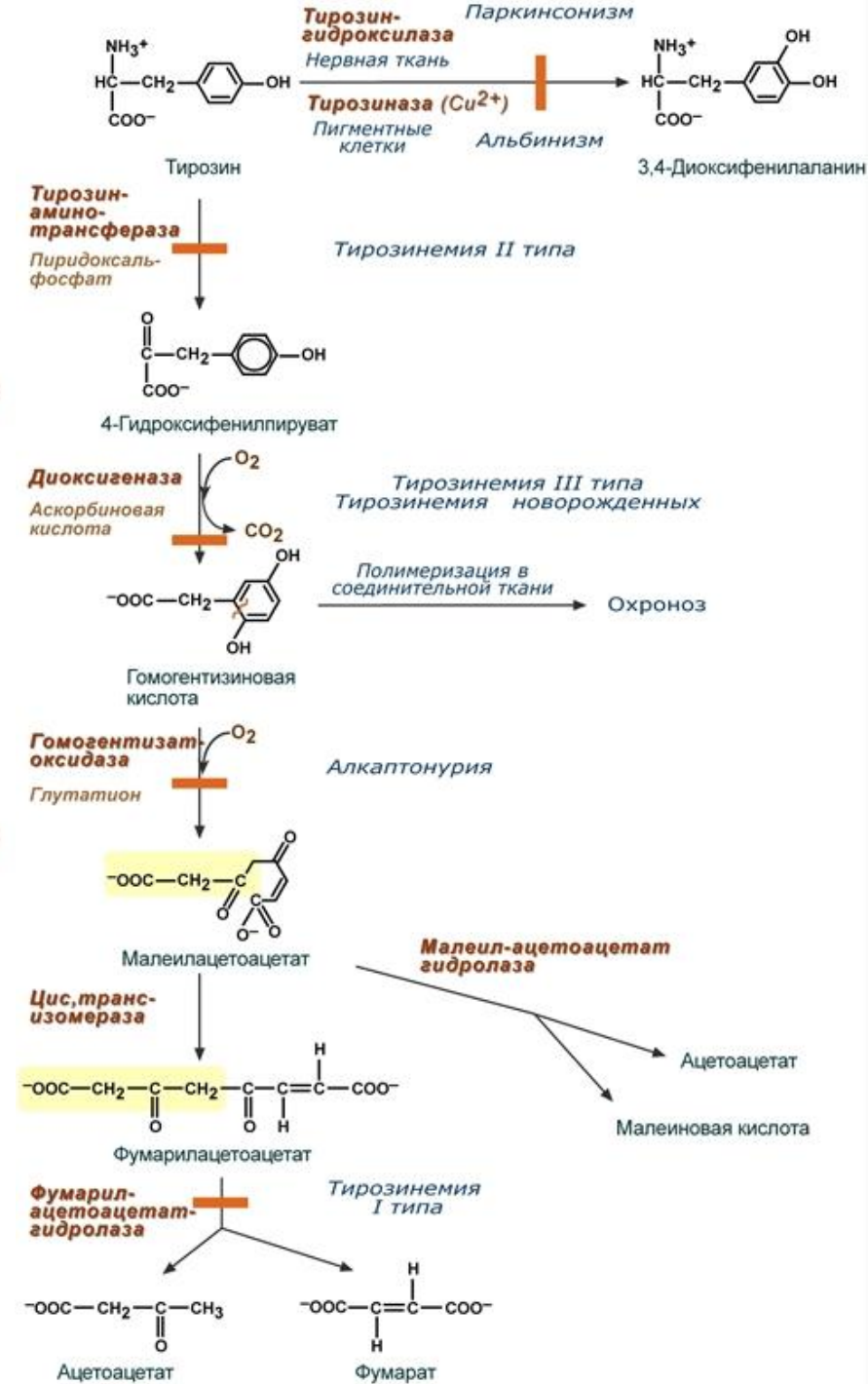
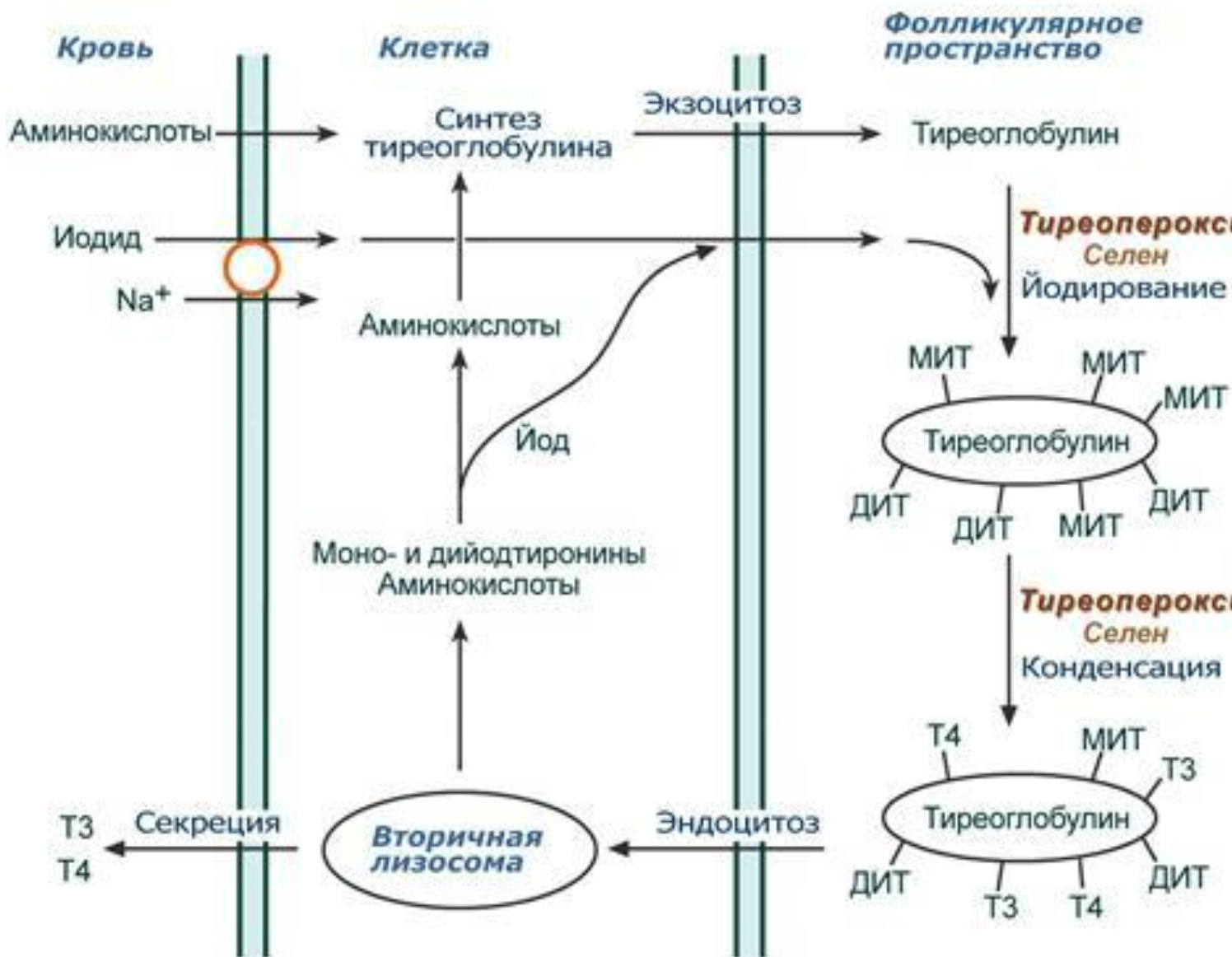


<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/ce/Neuroglobin.png/471px-Neuroglobin.png>

Цитоглоби



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6f/PBB_Protein_CYGB_image.jpg



https://youtu.be/H3DHvJ_MEtk

<https://wellcomelibrary.org/item/b30011851#?c=0&m=0&s=0&cv=0>

https://youtu.be/_gkbxvlo_nw

<https://youtu.be/bsNlKKFdmrA>

https://youtu.be/LWtXthfG9_M

<https://youtu.be/Qv-KExGKAYw>

https://youtu.be/uWFFfRCpHU0Q?list=PL5SFCa6cu2rwgDTRRfvvc88t_B86tBf-0

<https://youtu.be/HYbvwMSzqdY>

<https://youtu.be/BYGPkRFvzOc>

<https://youtu.be/9ygRzW-oMVk>

<https://youtu.be/WXOBJEXxNEo>

https://youtu.be/u4YGmLhwwkU?list=PL5SFCa6cu2rwgDTRRfvvc88t_B86tBf-0