




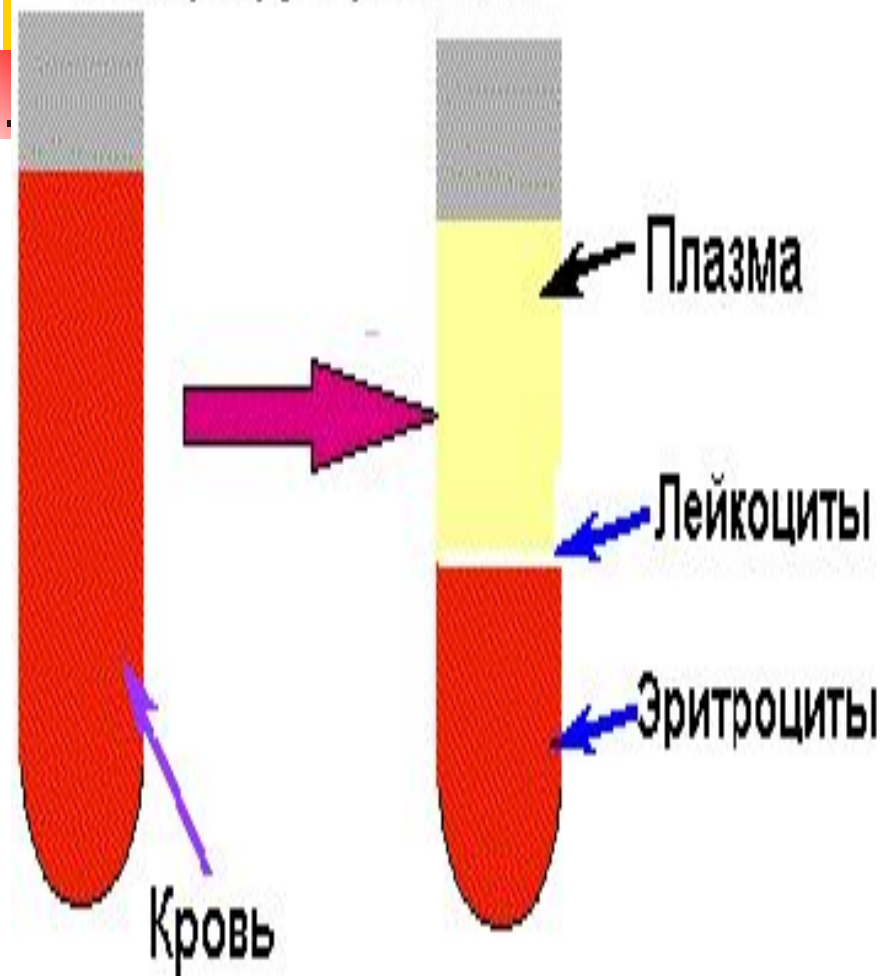
Биохимия крови - 1

д.м.н., проф. Грицук А. И.



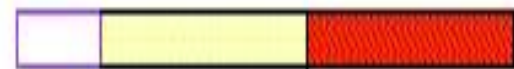
Внутренняя среда организма формируется совокупностью биологических жидкостей (кровь, лимфа, тканевая жидкость), омывающих клетки и структуры тканей. Эти жидкости функционально тесно взаимосвязаны, они постоянно обмениваются между собой клетками и молекулами.

центрифугирование

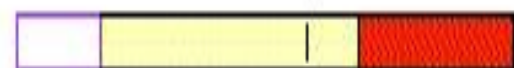


У мужчин 40-50 %

У женщин 36-45 %



Анемия



Полицитемия

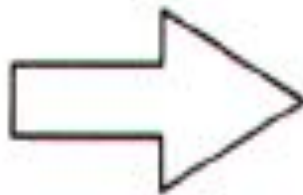


$$\text{Гематокрит} = \frac{\text{Объем клеток крови}}{\text{Общий объем}} \times 100$$

Химический состав плазмы



содержит



Плазма
(46–63%)

Вода 92%


Белки 7%

др вещества 1%

**Форменные
элементы**
(37–54%)



Функции крови

- 
- **Дыхательная** - транспорт кислорода от легких к тканям и CO_2 от тканей к легким
 - **Выделительная** - транспорт конечных продуктов метаболизма к органам выделения (почкам, легким, коже, потовым железам, кишечнику) для удаления.
 - **Защитная** (иммунитет, гемостаз и др.)
 - **Транспортная**
 1. **Трофическая** - транспорт субстратов (поступающих с пищей и метаболитов), обеспечивающих основные жизненные потребности клетки
 2. **Регуляторная** (КОС, водно-электролитный баланс, t° , метаболизма – транспорт БАВ и др.).

Химический состав крови

Большую часть этих функций выполняют компоненты плазмы крови.

■ Плазма крови состоит на **90-93%** из воды и **10-7%** сухого остатка – белки, углеводы, липиды,, органич. метаболиты и электролиты

- Сухой остаток на **6,6-8,5%** состоит из белков плазмы крови и **1,5-3,5%** - органических метаболитов (углеводы, липиды, азотосодержащие продукты) и электролитов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- и др.).
- Водный и электролитный состав плазмы очень похож на состав др. внеклеточных биологических жидкостей.
- Лабораторный мониторинг уровней Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- и pH крови важны для оценки состояния метаболизма.

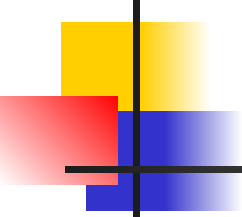
Характеристика белков плазмы крови

1. содержатся в плазме крови
2. синтезируются в печени или РЭС (реже в специализированных тканях)
3. проявляют основную функцию в пределах сосудистой системы
4. секретируются в кровь, а не попадают в результате повреждения тканей
5. находятся в плазме в концентрации большей, чем в других биологических жидкостях
6. проявляют генетический полиморфизм, имеют варианты формы, не связанные с тканевым происхождением
7. не являются продуктами катаболизма в плазме, но могут быть продуктами ограниченного протеолиза
8. имеют большее время биологического полураспада в плазме, чем время транспорта по крови.

Состав белков плазмы крови

- В плазме обнаружено более **100** разных белков соответствующих этим критериям, содержание которых колеблется в широких пределах
- Изучение их функций, содержания, состава при патологии — одна из важных задач клинической биохимии.
- Уровень **~10** белков составляющих **90 %**, и называемых **главными** достигает высоких значений (альбумин – 40 г/л).
- Остальные **10 % минорные**, следовые белки. приходится свыше 100 различных белков, содержание которых может быть в пределах 50 – 200 мкг/л. Это

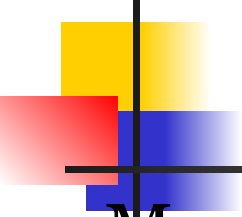
Остаточный азот



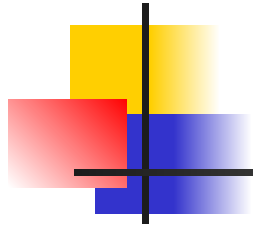
Все азотсодержащие вещества плазмы образуют общий пул азота, состоящий из:

- *Азота белкового* – осаждаемого кислотами
- *Азота небелкового (остаточного) (ОА)*, представленного конечными продуктами обмена *АК, ФЛ, АО, Амины* и др. азотсодержащих в-в, которые остаются после осаждения белков

Состав ОА

- 
-
- Мочевина - 50% (главный компонент)
 - АК - 25% (~ 10% ГЛУ и ГЛН)
 - Ураты - 8%
 - Креатинин - 2.5%
 - NH_3 и индикан - 0.5%
 - билирубин, нуклеотиды, биогенные амины, метаболиты АК, АО, холин, олигопептиды и др

Ds значение ОА

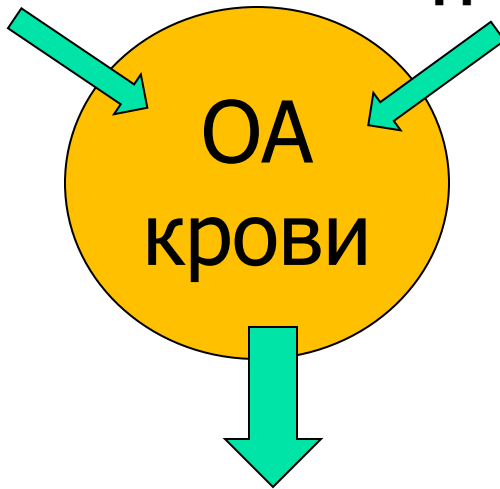


Уровень ОА зависит от:

- **Интенсивности катаболизма**
 - Травмы (*ожоги, краш-синдром*)
 - Распад тканей (*tbc, c-r, etc*)
 - Гнойно-воспалит процессы
 - О радиационные травмы и др.
- **Питания**
 - Кол-во белка, НК и др.
- **Экскреторной функции почек**
 - ОПН, ХПН, др поражения почек
 - Нарушение кровообращения почек


Обмен в-в

Диета



Экскреция с мочой

Азотемия - повышение уровня ОА в крови

- 
- **Ретенционная** – задержка компонентов ОА в организме из-за нарушения экскреторной функции почек
 - **Почечная** азот мочевины составляет **90%** ОА крови (**норма 50%**) (ОПН, ХПН – отравления, травмы, гломерулонефриты, пиелонефриты и др поражения почек)
 - **Внепочечная** азотемия возникает при снижении почечного кровотока из-за недостаточности кровообращения, снижения АД (шок, коллапс, большая кровопотеря)
 - **Продукционная** – увеличение продукции ОА за счет катаболизма
 - **Комбинированная**

Общие понятия КОС

КОС – система гомеостаза рН внутри- и внеклеточной среды организма.

Единицы измерения : $pH = -\lg [H^+]$,

сдвиг рН: на **1ед** соответствует **10 кратному** изменению $[H^+]$

на **2ед** соответствует **100 кратному** изменению $[H^+]$

• рН внутри клеток $pH_i \sim 6.9 - 7.0$

• рН вне клеток $pH_o = 7.40 \pm 0.04$ $[H^+] \sim \underline{40 \pm 0.5 \text{ нМ/л}}$

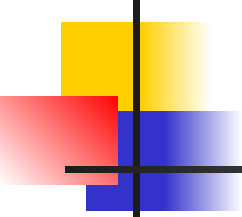
• **Кислоты** – доноры H^+

• **Основания** – акцепторы H^+

• **Щелочи** - доноры OH^-

• **Буфер** система состоит из слабой кислоты и ее соли, образованной сильным основанием, стабилизирует рН,

pH – производное метаболизма

- 
1. За сутки организм *hs* образует **50-100 мМ** [H⁺] на 15-20л ВКЖ.
 2. Весь метаболизм представлен преимущественно обменом кислот (Г6Ф, ЖК, АК и др.):
 - Распад 100г Б дает ~ **30 мМ H₂SO₄** и **100 мМ H₂PO₄⁻**
 - Распад 100 г Л дает ~ **17 мМ H₂PO₄⁻**
 - постоянно образуется **ПВК, лактат, ацетат** и др.
 - накопление оснований идет значительно меньше: **ОН⁻, NH₃, основных АК, креатинина** и др, которые вместе с буферами стабилизируют pH

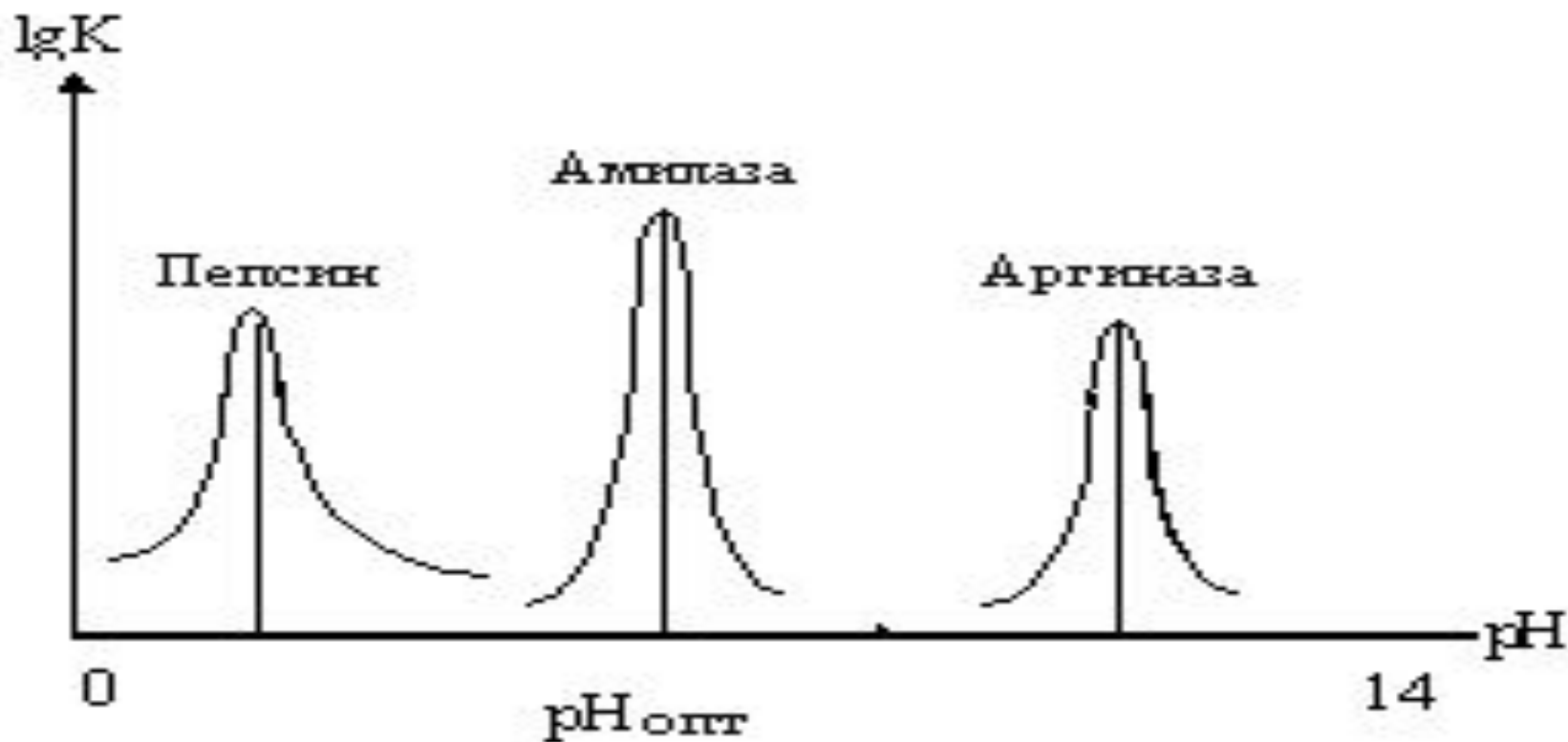


Стабильный pH - необходимое условие метаболизма

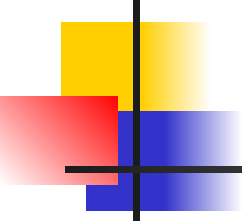
Изменение pH приводит к изменению: заряда и функции белков (*ферментов, каналов, рецепторов и др.*), что обуславливает:

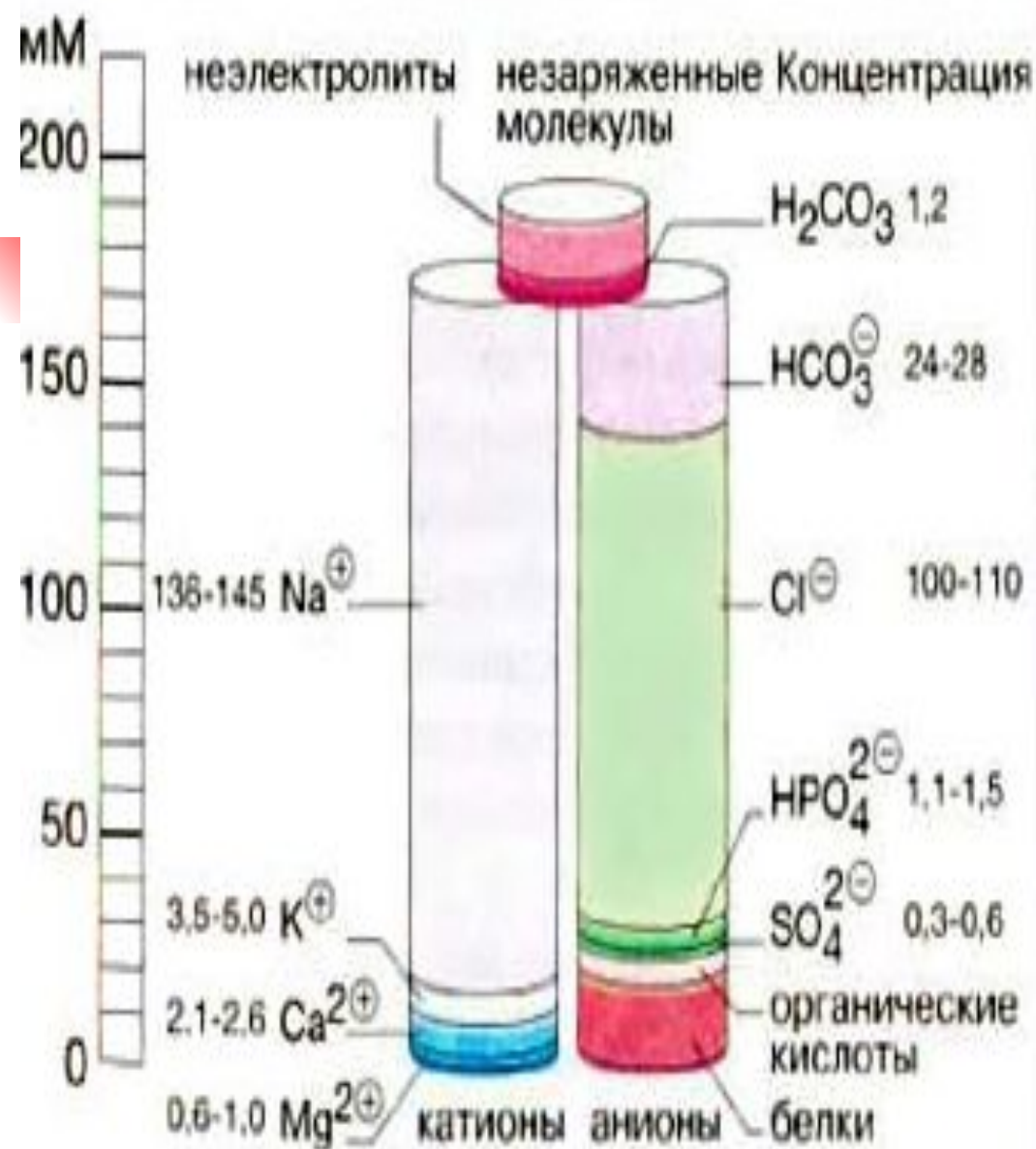
- pH зависимость всех б/х реакций и многих физиологических процессов в организме
- Наличие мощной гомеостатической системы стабилизации pH

Оптимум pH разных ферментов



Принципы организации КОС

- 
-
- **Изоосмолярность** — осм. давление = **310 осМ/л** - *const*
любые изменения должны поддерживать эту константу
 - **Электронейтральность** — *(по **155 мм**- катионов и анионов)*
 - **Постоянство pH**



Метаболит	Концентрация, мМ
Глюкоза	3,6 - 6,1
Лактат	0,4 - 1,8
Пируват	0,07 - 0,11
Мочевина	3,5 - 9,0
Мочевая кислота	0,18 - 0,54
Креатинин	0,06 - 0,13
Аминокислоты	2,3 - 4,0
Аммиак	0,02 - 0,06
Липиды (суммарные)	5,5 - 6,0 г/л
Триацилглицерин	1,0 - 1,3 г/л
Холестерин	1,7 - 2,1 г/л

Состав плазмы крови

Механизмы регуляции КОС

1. Физико-хим – действует в автоматическом режиме и представлен:
 - разбавлением т.е. выходом H^+ или др. иона из одного компартмента в др. (*из клетки в МКЖ или наоборот*)
 - активность буферных систем (см типы, мех-мы действия БС)
2. Физиологические – функция экскреторных органов (выделение или задержка H^+ или др. иона) – легкие, почки, ЖКТ и др.

Классификация нарушений КОС

- $pH_o = 7.40 \pm 0.04$

$pH = 7.35$ и ниже – *ацидоз*
 $pH = 7.45$ и выше – *алкалоз*

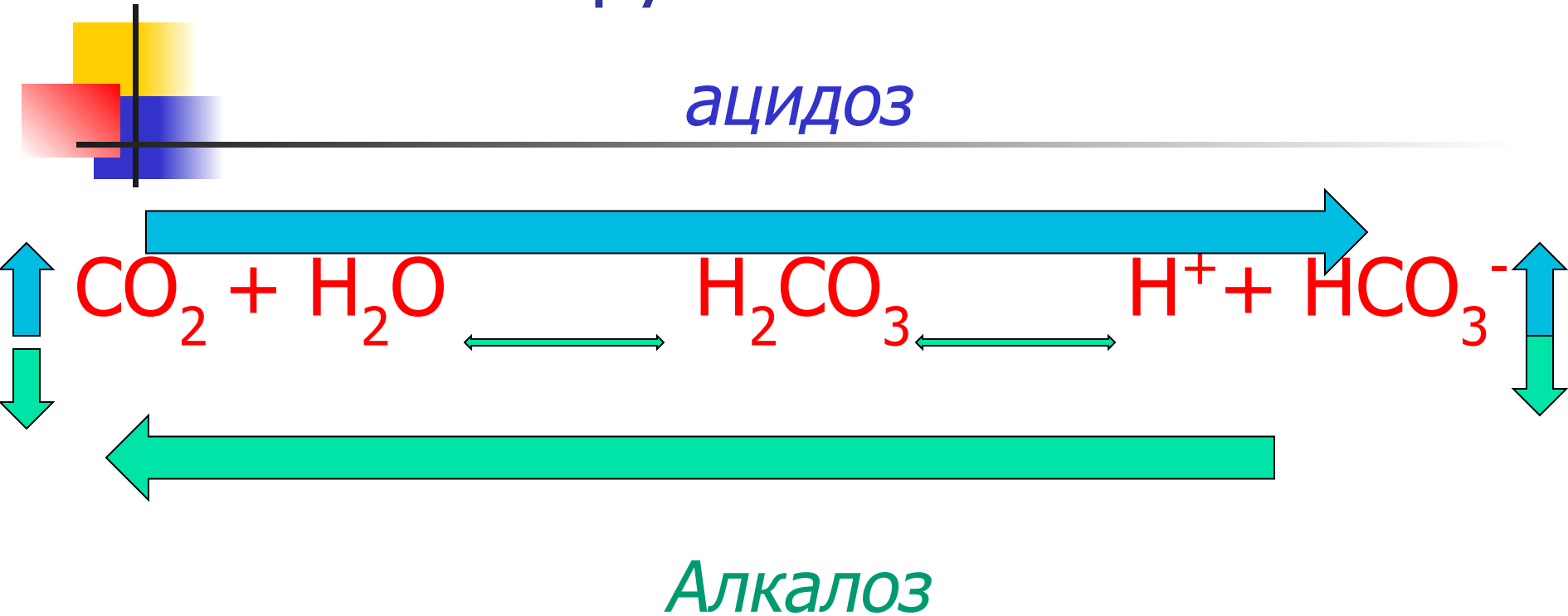
По этиологии:

1. Респираторный (дыхательный, газовый)
2. Метаболический
3. Выделительный
4. Смешанный

По степени компенсации:

1. Компенсированный
2. Декомпенсированный (выраженное истощение буферных систем и сдвиг значений pH)

Механизм развития респираторных нарушений КОС



Причины: изменение частоты дыхания (гипо- или гипервентиляция)

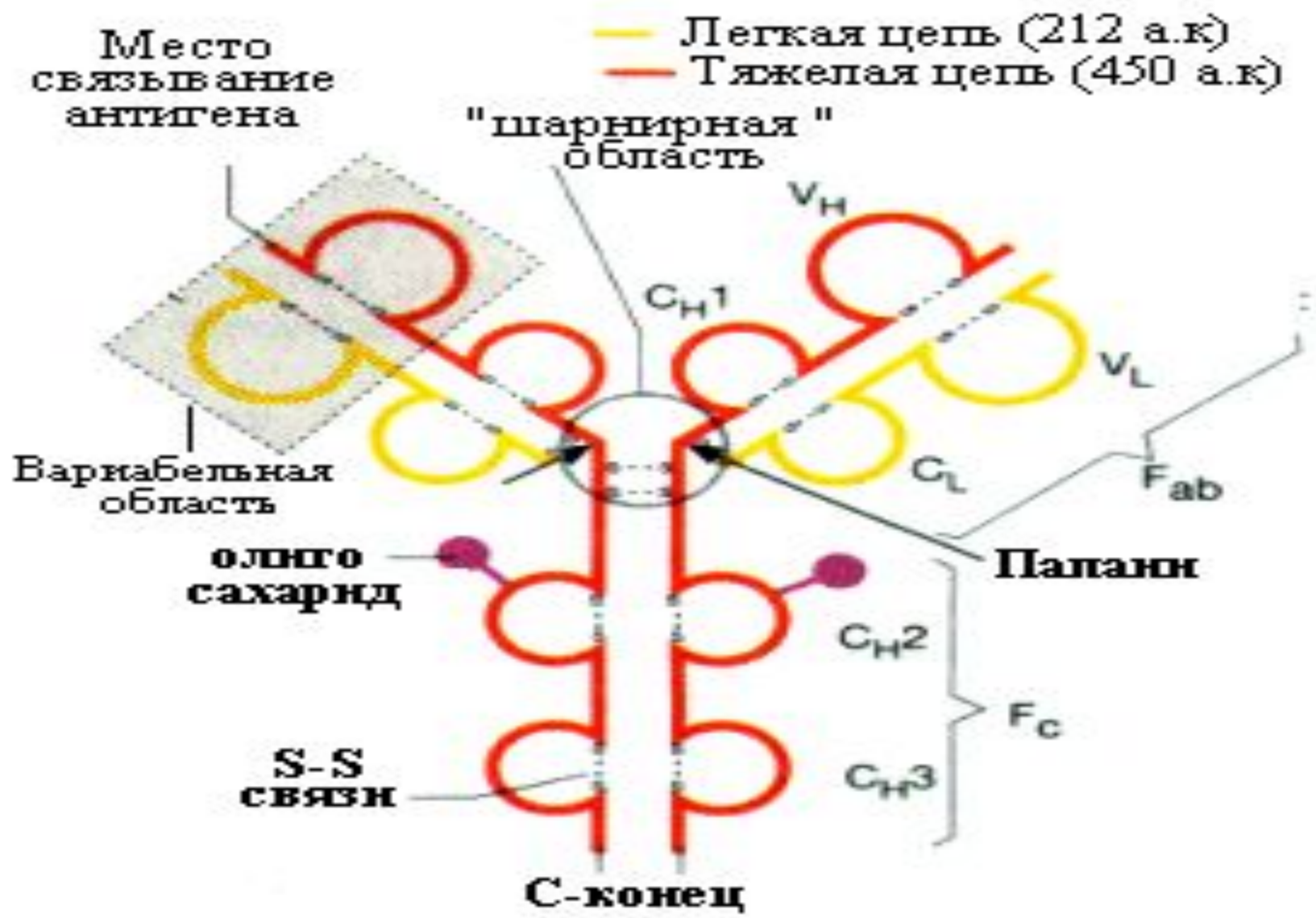
Межорганное взаимодействие в регуляции рН

Если этих респираторных механизмов недостаточно, то активируются др. экскреторные системы.

- В печени снижение рН ингибирует биосинтез мочевины.



- В почках – ацидо- и аммиогенез – подкисление мочи и одновременно «подщелачивание» крови (за счет поступления HCO_3^- в плазму). Детоксикация NH_3 происходит путем аммиогенеза



IgA
360-720 kDa



IgD
172 kDa



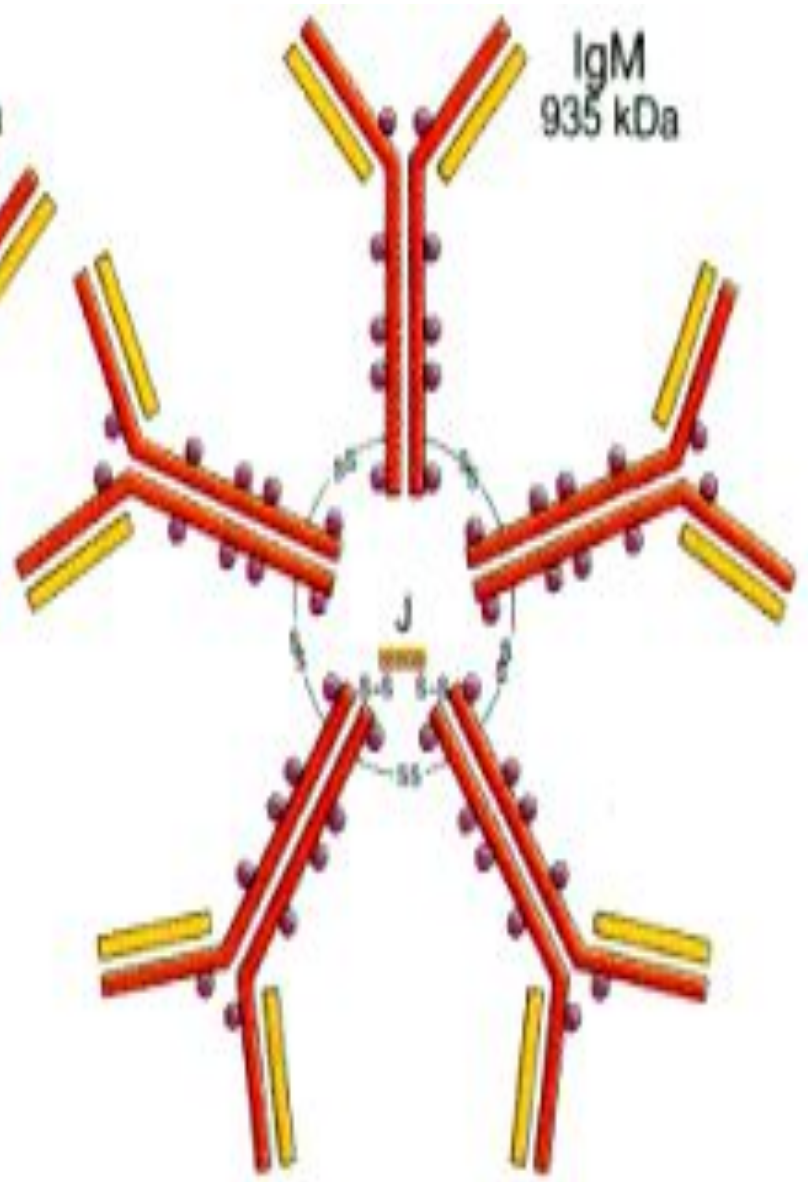
IgE
196 kDa

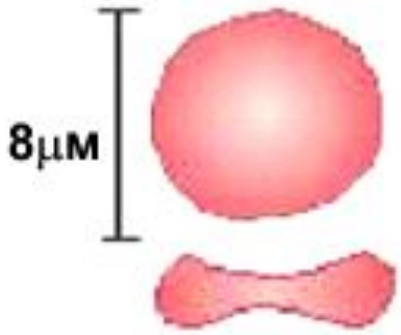


IgG
150 kDa



IgM
935 kDa

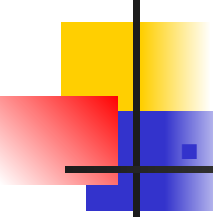




Эритропоэтин (Эпо)

- **Эпо** – цитокин, специфический регулятор эритропоэза в костном мозге
- **Эпо** человека – гликопротеид, состоит из 193 АК (ММ -21,28 kDa), синтезируется почками и печенью, скорость его секреции в кровоток возрастает при гипоксии.
- **Эпо** взаимодействует в костном мозге с клетками-мишенями при участии рецептора со свойствами тирозинкиназы способствуя их пролиферации и дифференцировке. Тип вторичного посредника и специфичные гены к настоящему времени точно не установлены.
- Действие **Эпо** усиливается другими факторами (ИЛ-3 и ИПФР).
- Рекомбинантный **Эпо** используется в лечении анемий.

Э общий обзор



- Кол-во Э у мужчин - 4.6-6.2 млн/мкл крови, а у женщин - 4.2-5.4 млн/мкл. Общее количество Э в кровотоке $\sim 2.5 \times 10^{13}$.

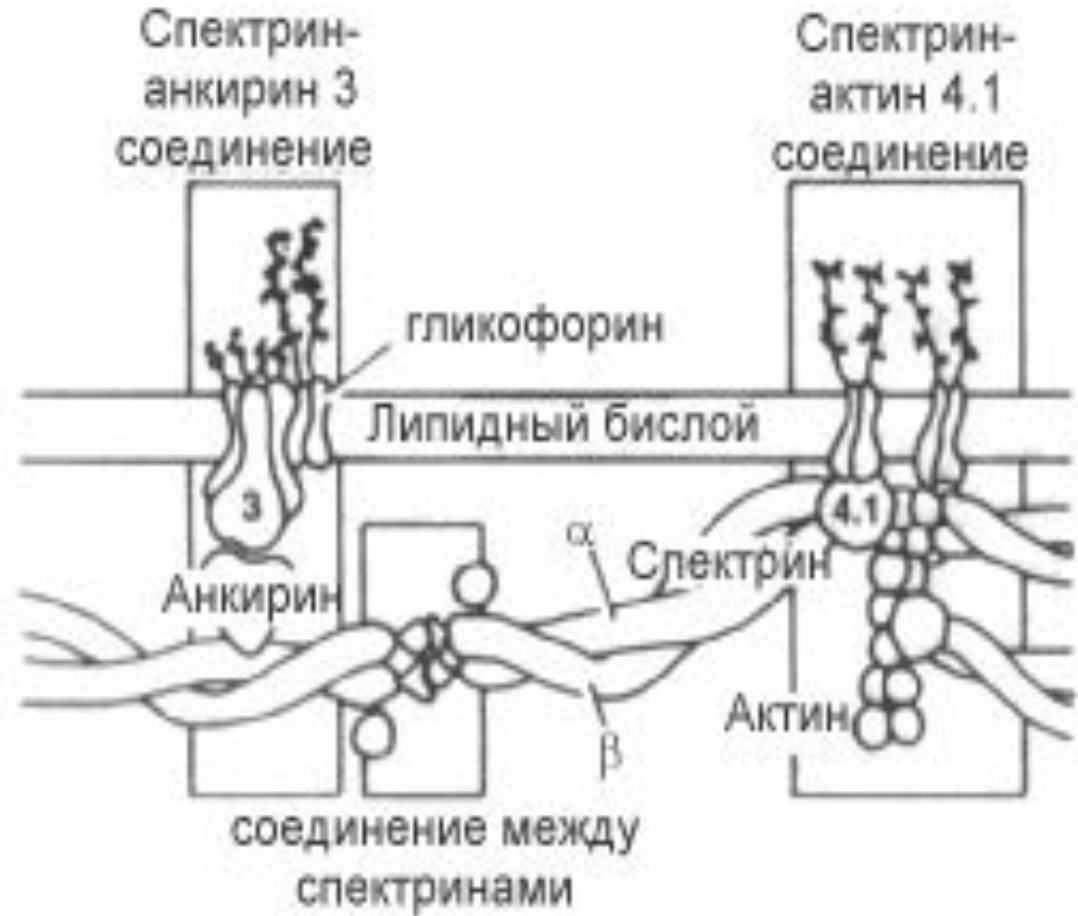
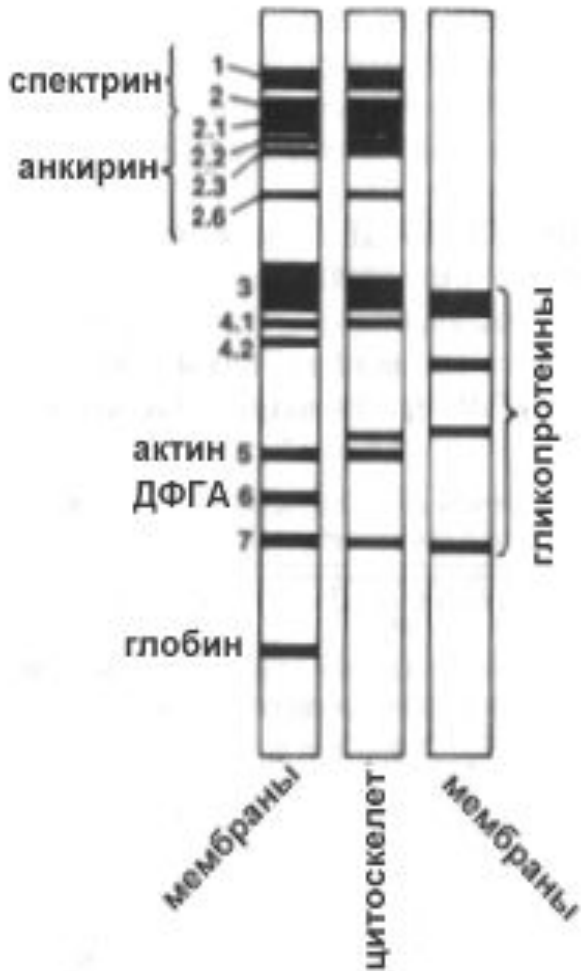
- Продолжительность жизни Э - 120 суток.

- Ежедневно обновляется $\sim 1\%$ популяции Э кровеносного русла (200 млрд клеток или 2 млн/сек).

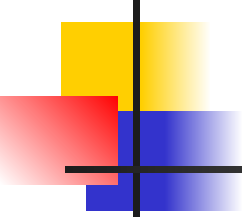
- «Старые» Э разрушаются клетками РЭС (селезенка, костный мозг и печень). Образующиеся при распаде гема желчные пигменты выделяются, а Fe и АК глобина используются повторно.

- Увеличение кол-ва Э в крови называют полицетемией, снижение – анемией.

Цитоскелет Э



Структура цитоскелета Э

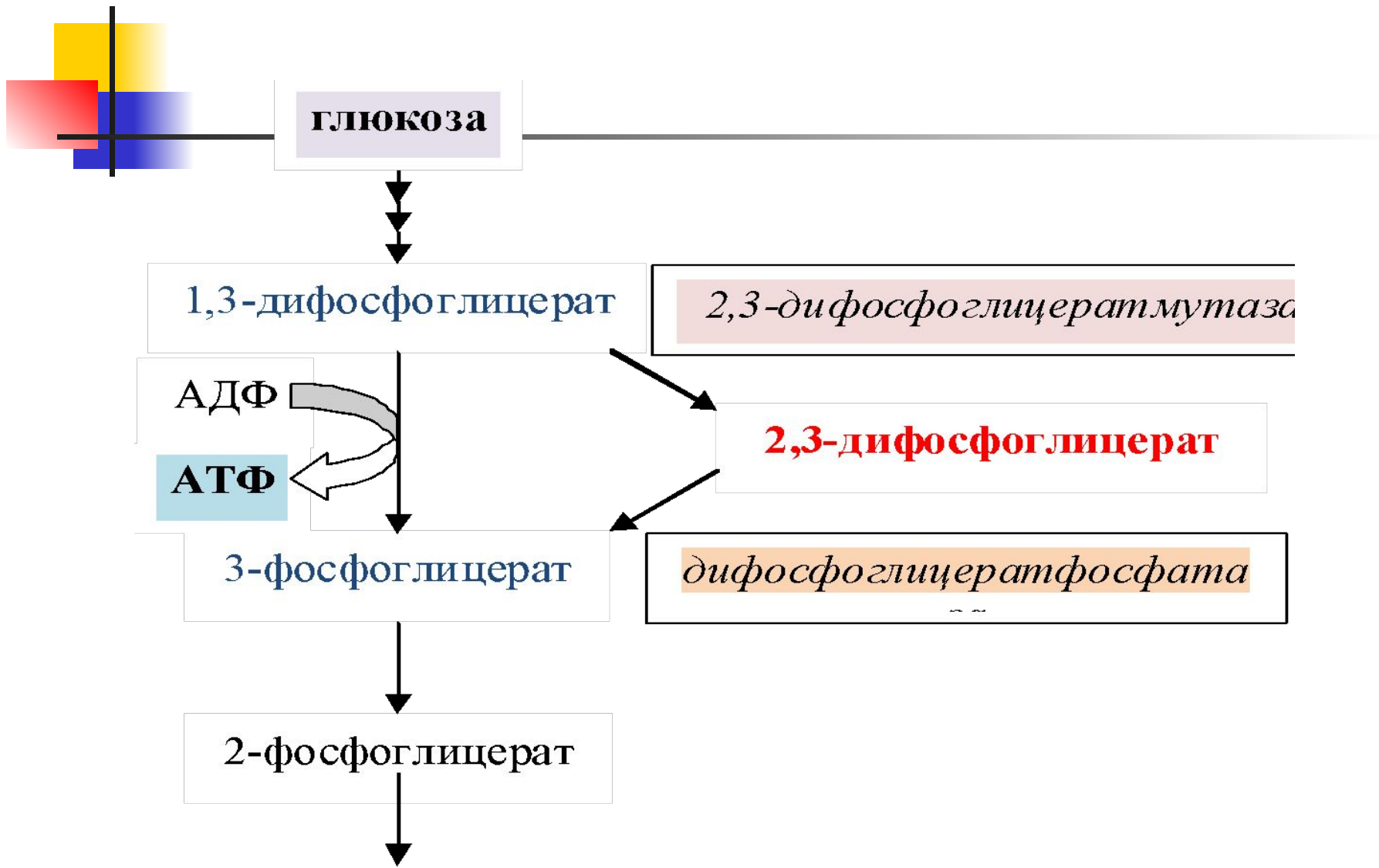
- 
- Большинство мембран Э - интегральные Б, гликопротеиды.
 - Б без углеводной части находятся на внутренней поверхности:
 1. Ферменты - ЗФГА ДГ,
 2. структурные белки (спектрин или актин) и Нв.
 3. анкирин 3 обеспечивает, связь спектрина с цитозольном концом белка полосы 3 с бислоем ФЛ
 - актиновые филаменты взаимодействуют с несколькими молекулами спектрина, формируется единая молекулярная сеть в мембране эритроцита.

Метаболизм глюкозы в Э

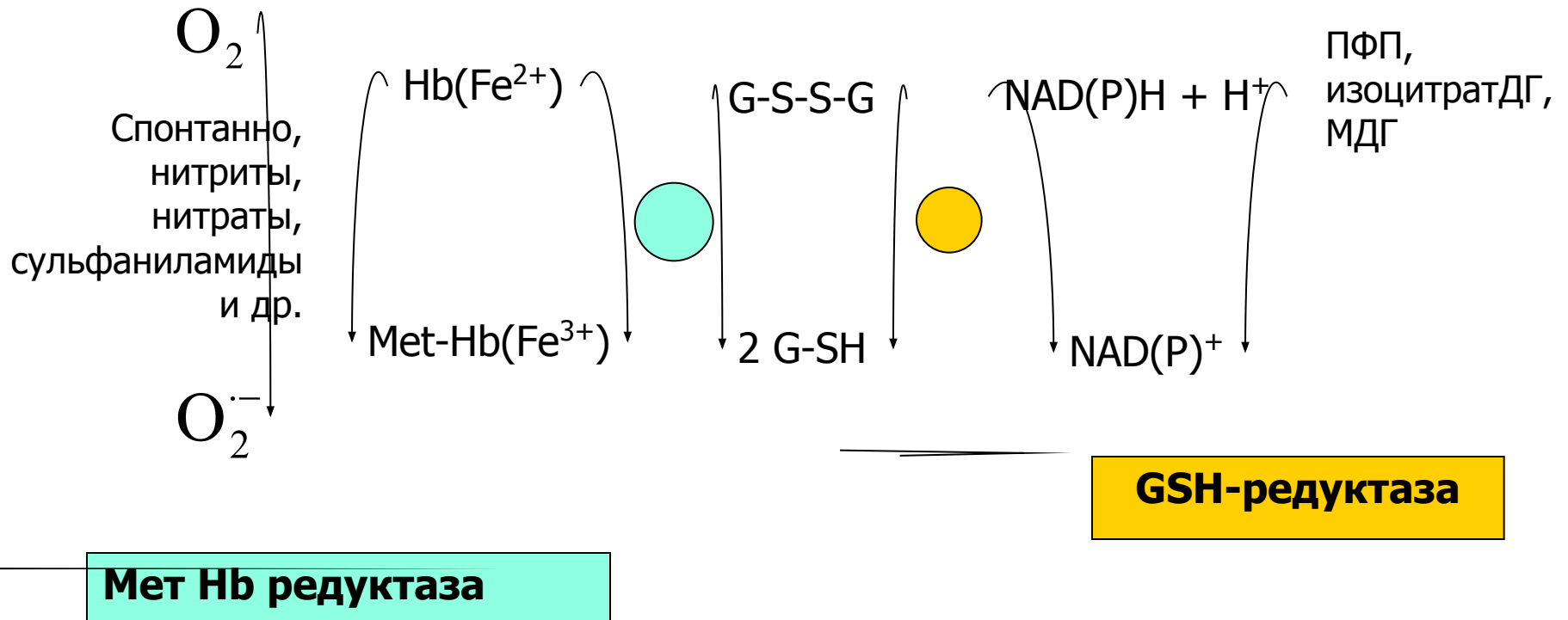
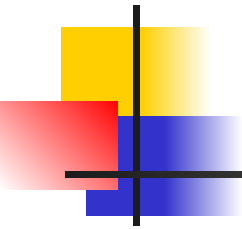
Глюкоза в Э используется в:

- Гликолизе (90-95%) – образование АТФ
- ПФП (10-5%) - образование NADPH (АОЗ)
- Особенностью обмена в Э является боковой путь, ответвляющийся на уровне 1.3-ди ФГК (*шунт Раппопорта*).

Особенности метаболизма Э (шунт Раппопорта)

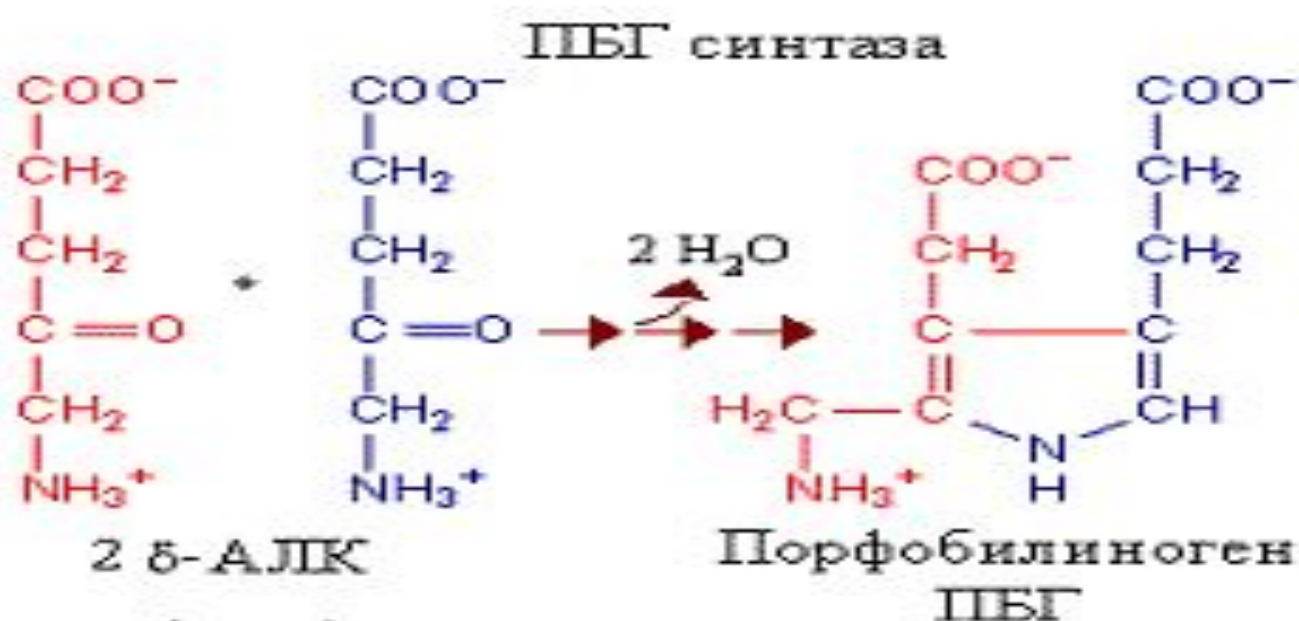
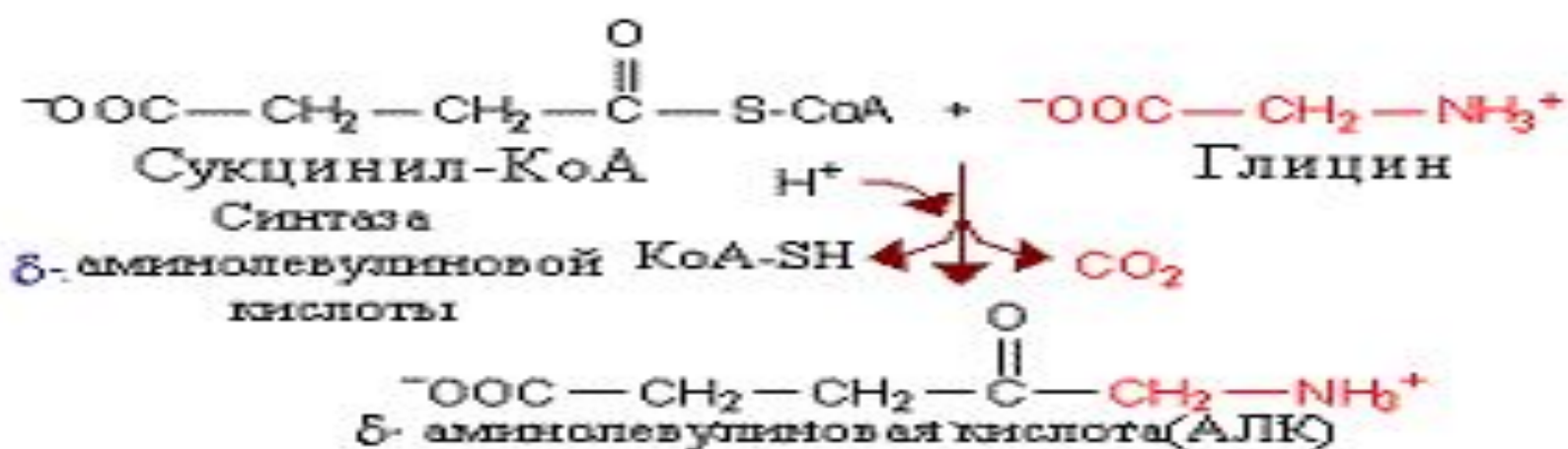


Мет Hb редуктазная система Э

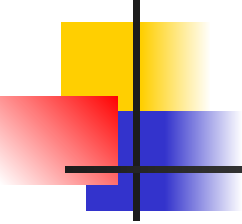


Синтез порфобилиногена и гема

- Первая реакция б/с гема происходит в Мх и происходит путем конденсации **гли и сукцинил-КоА** при участии пиридоксаль-фосфат содержащего фермента – синтазы ***d*-аминолевулиновой кислоты (ДАЛК)**.
 - Эта реакция регуляторная и скорость-лимитирующая в синтезе гема
 - Из Мх ***ДАЛК*** транспортируется в цитозол, где ***ДАЛК*** ***дегидратаза (синтаза порфобилиногена)*** димеризует 2 молекулы ***ДАЛК*** с образованием пиррольного кольца порфобилиногена

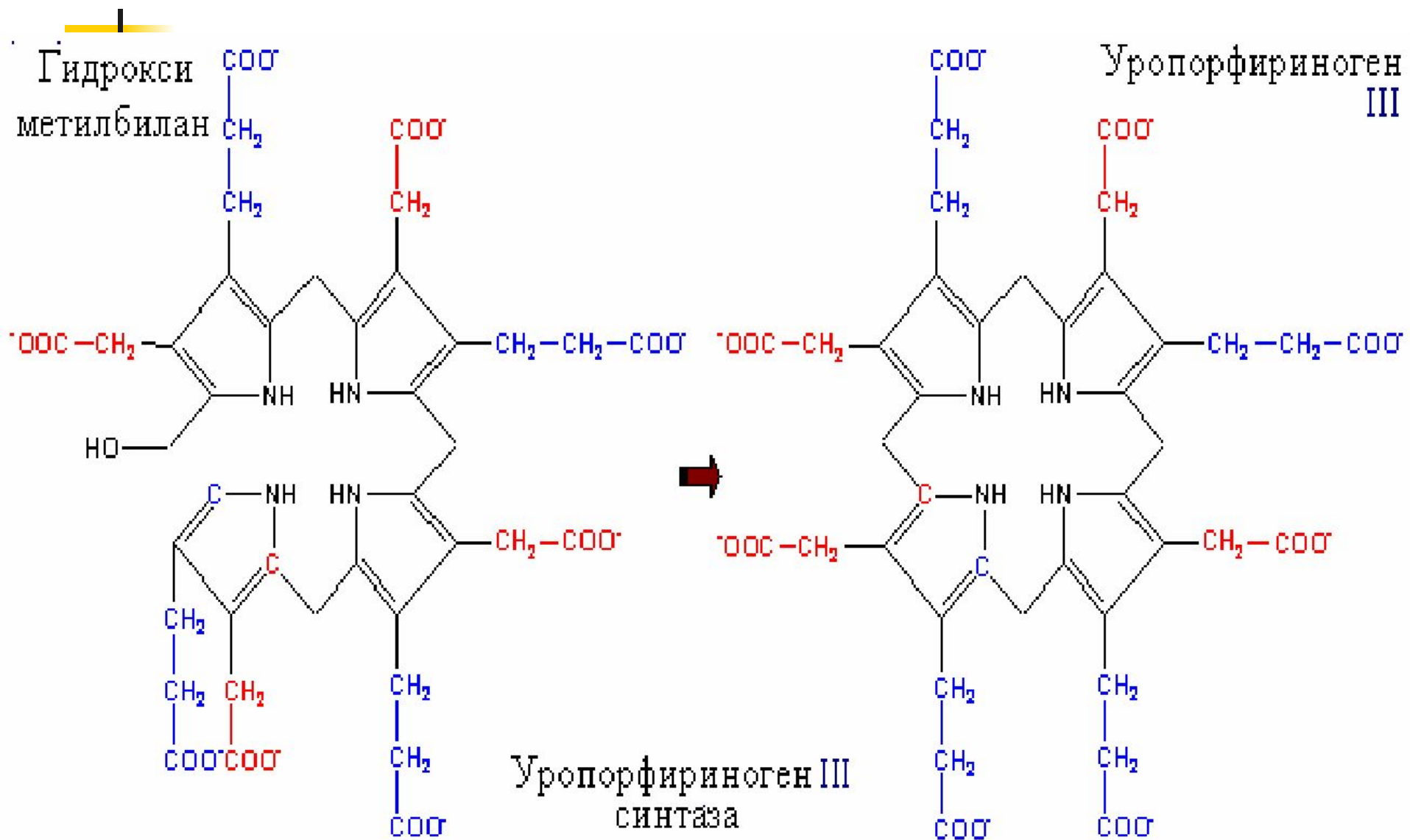


Синтез порфобилиногена и гема (прод)

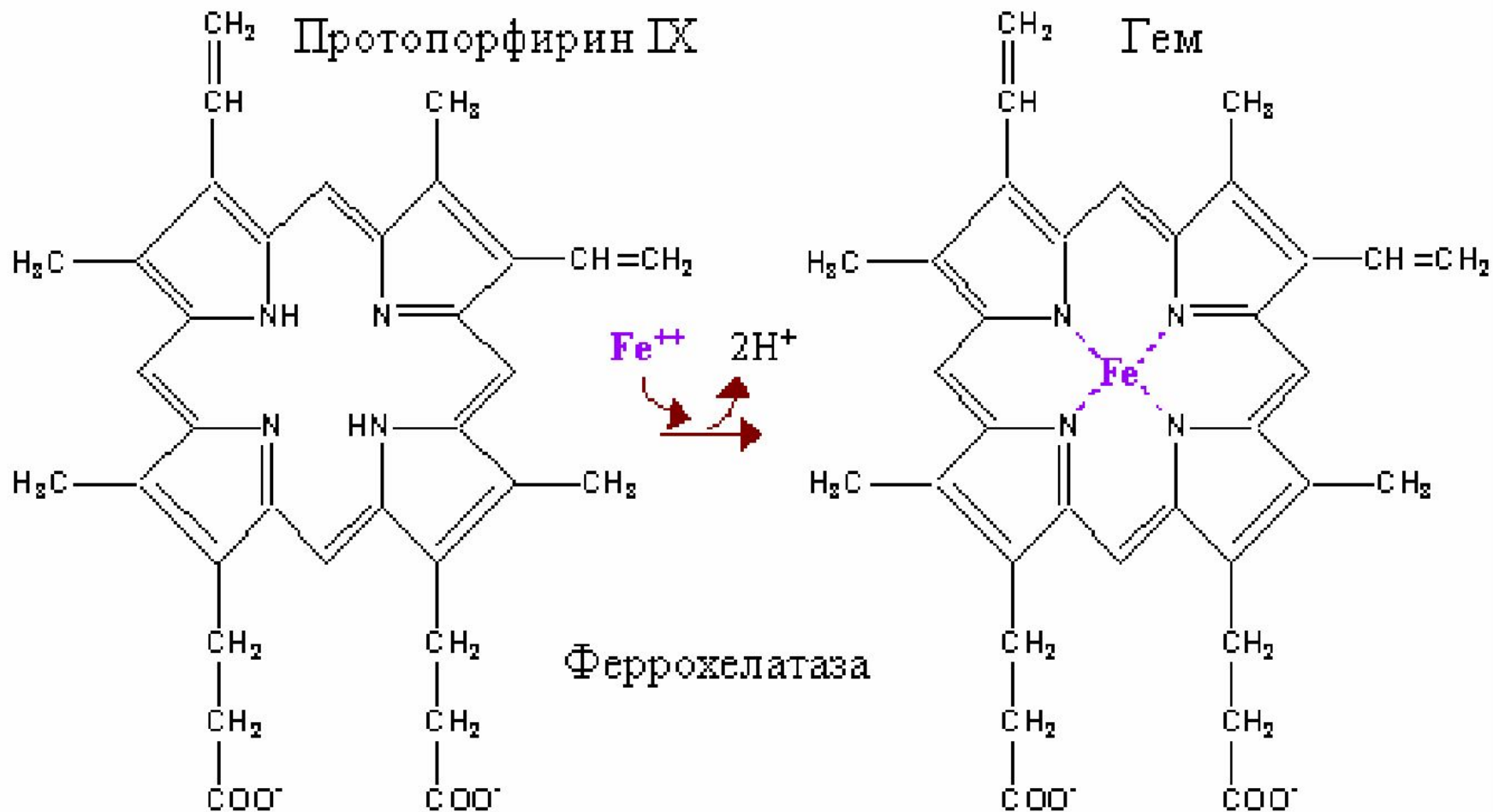


- Затем следует этап конденсации (голова-хвост) 4 молекул порфобилиногена с образованием линейного тетрапиррола – *гидроксиметилбилана* при участии фермента *порфобилиноген деаминаза* (*уропорфирин I синтаза*)
- *Гидроксиметилбилан* превращается в *Уропорфириноген III* и далее в гем (фермент *уропорфириноген синтаза*)

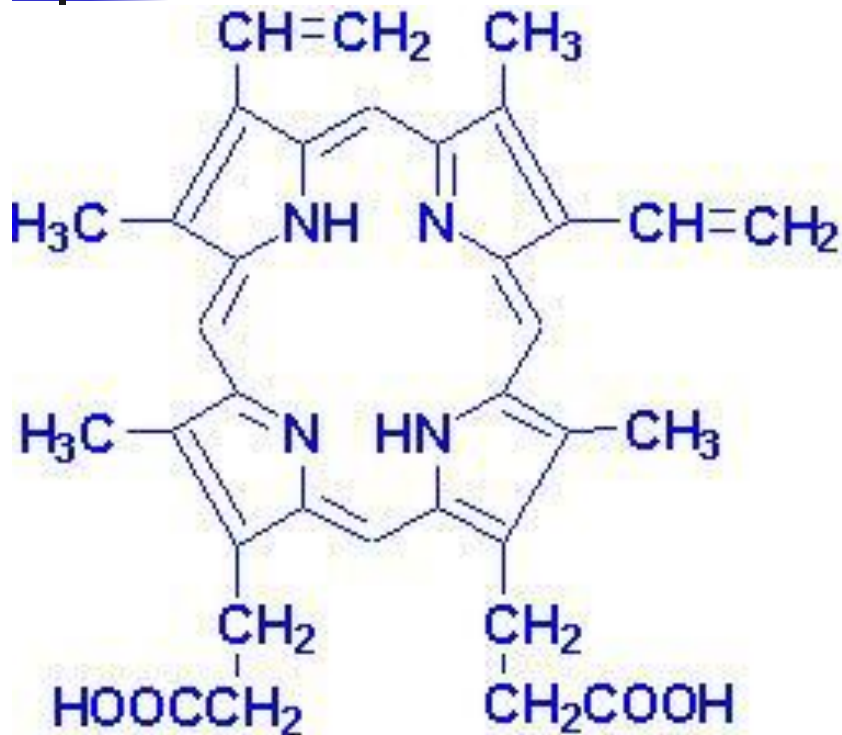
Б/с гема



Б/с гема (прод)

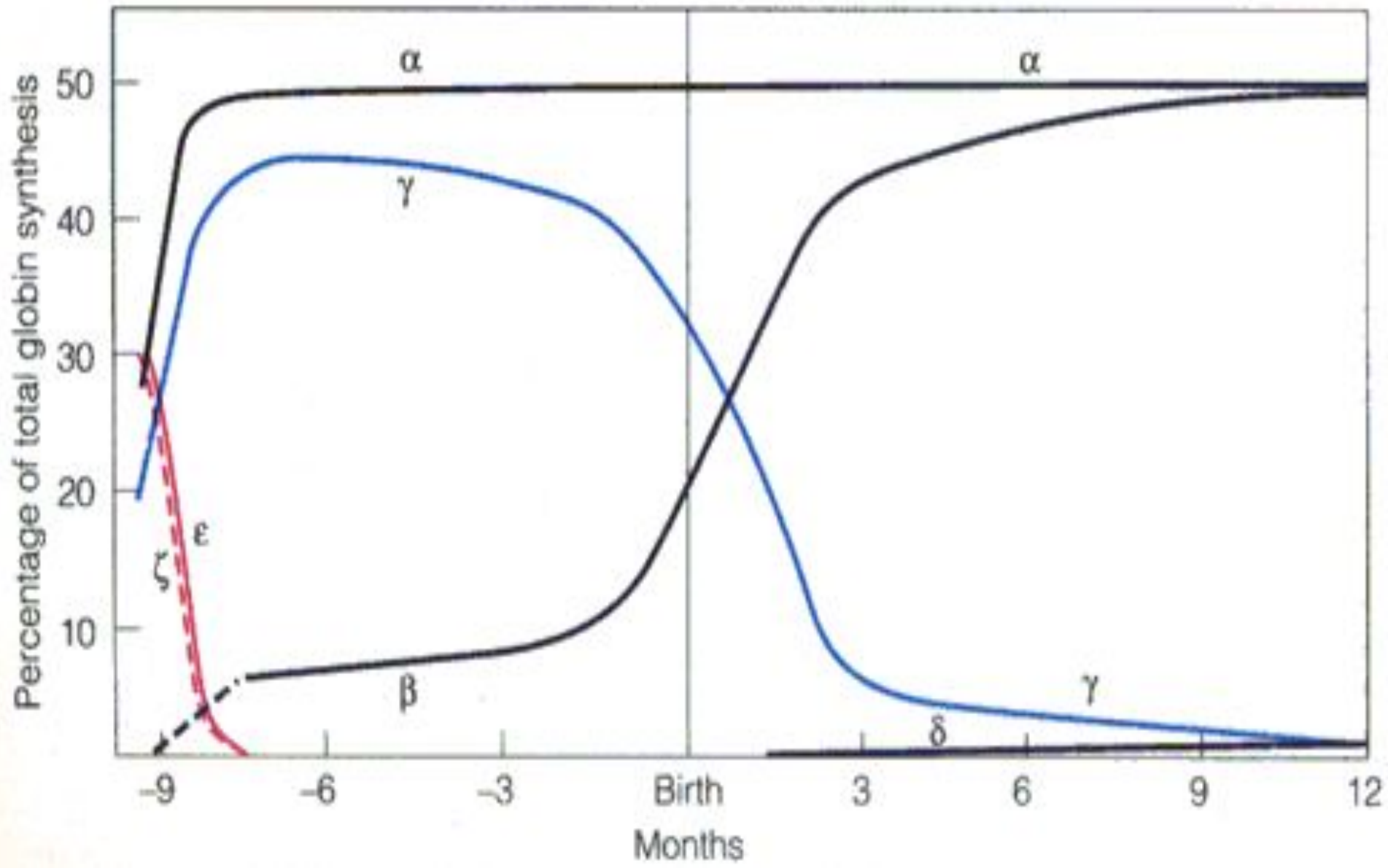


Протопорфирин и Pb



- SH-содержащие ферменты - *Феррохелатаза, синтаза дАЛК и дАЛК дегидратаза* высокочувствительны к действию тяжелых металлов
- Характерный признак для интоксикации Pb - возрастание в крови содержания дАЛК

Экспрессии субъединиц глобина



Кривая диссоциации HbO_2

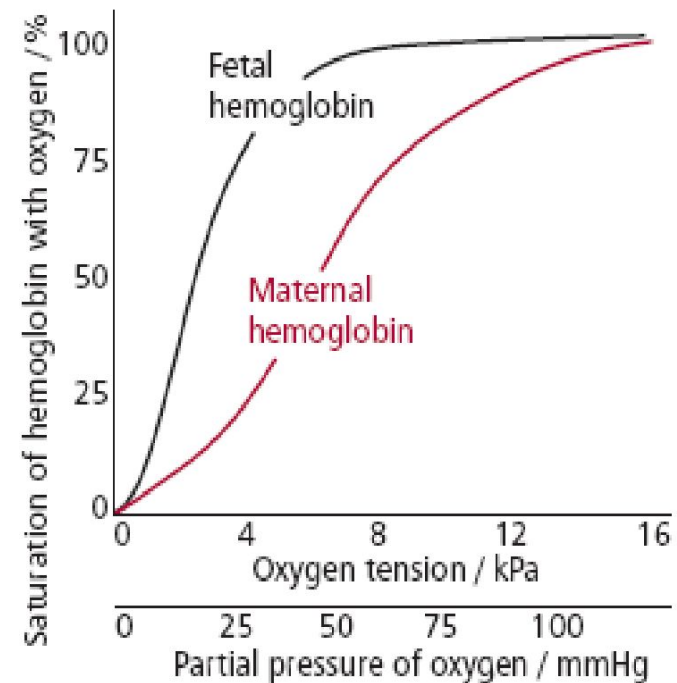
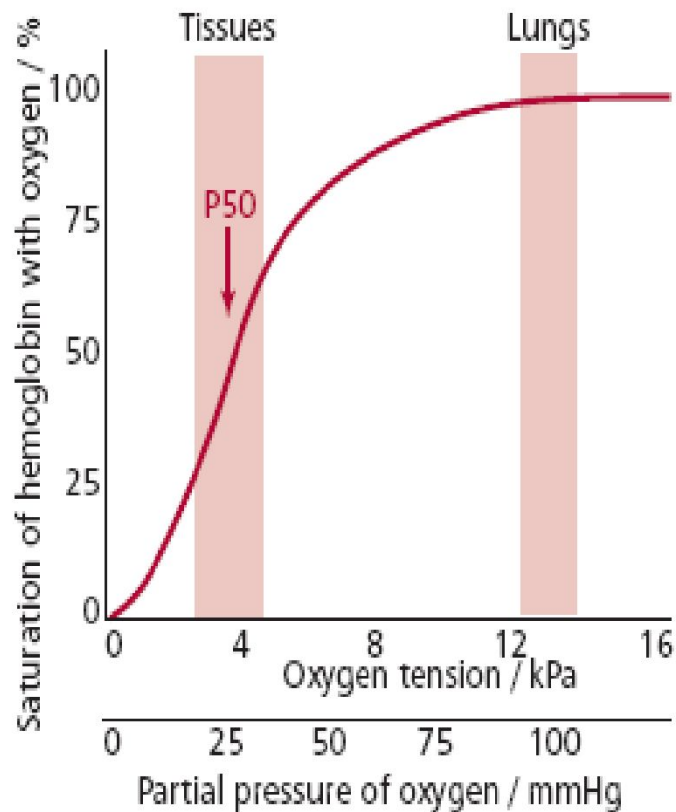
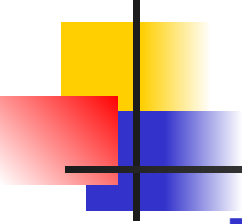


Figure 13.8 Graph showing that fetal hemoglobin has a higher affinity for oxygen than adult, maternal hemoglobin. This allows the fetus to obtain oxygen from the maternal blood.

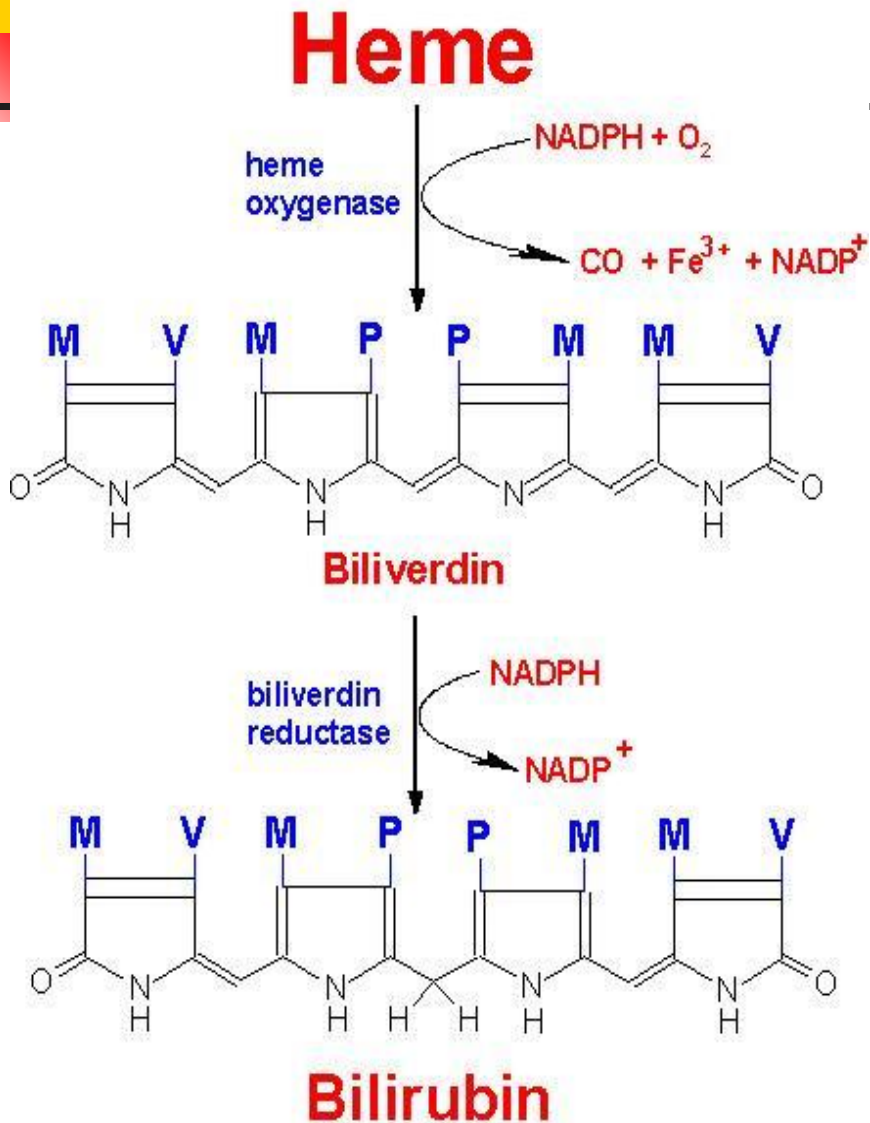
Распад гема

- 
- Продолжительность жизни **Э** ~ 120 дней, ежедневный оборот **Нв** ~ 6 г/день.
 - Гем из старых **Э** и др источников (цитохромы и др. гем-содержащие ферменты) освобождаются в РЭС.
 - Глобин деградирует обычным путем и АК реутилизируются.
 - Гем окисляется в ЭПС **гем оксигеназой** с разрывом цикла и образованием линейного тетрапиррола – **биливердина**, выделения Fe^{3+} и **СО**.
 - Стадия окисления The oxidation step requires heme as a substrate, and any hemin (Fe^{3+}) is reduced to heme (Fe^{2+}) prior to oxidation by heme oxygenase. The oxidation occurs on a specific carbon producing the linear tetrapyrrole **biliverdin**, ferric iron (Fe^{3+}), and carbon monoxide (CO).
 - СО выделяется легкими и его количество является показателем активности **гем оксигеназы** I.

Образование билирубина

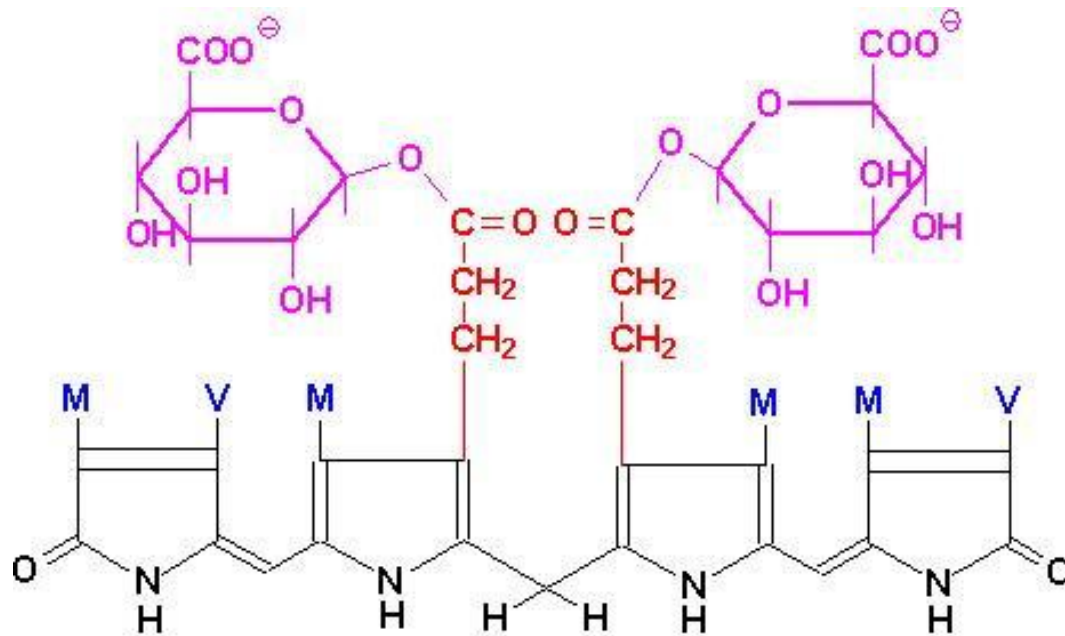
- Следующий этап CH_2 мост (между кольцами III и IV) **биливердина** восстанавливается **биливердин редуктазой** до **билирубина**, с соответствующим изменением цвета
 - Деградация гема отражается при прогрессирующем «цветении» гематом-синяков **темно-синий** → **красно-желтый** → **желтый**.
 - **Билирубин** гидрофобен поэтому транспортируется в виде комплекса с альбумином в печень, где подвергается дальнейшей деградации путем конъюгации с глюкуронидами.

Деградация гема



- **M= Метил,**
P= Пропионил
V= Винил

Билирубин-диглюкуронид



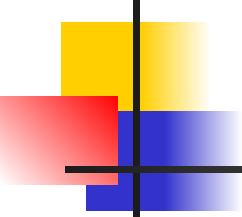
- В гепатоцитах **УДФ-глюкуронил трансфераза** присоединяет 2 остатка ГК к **билирубину** с образованием гидрофильного **билирубина-диглюкуронида**, что облегчает его экскрецию.

- **Билирубин и его метаболиты** называются **желчными пигментами**.

Клинические аспекты метаболизма гема

- представлены в виде:
 - Дефектов ферментов и нарушения б/с гема – **порфирий**, которые сопровождаются увеличением содержания в крови и моче интермедиатов б/с гема .
 - Врожденные и приобретенные нарушения метаболизма и экскреции билирубина – гипербилирубинемии (желтухи).

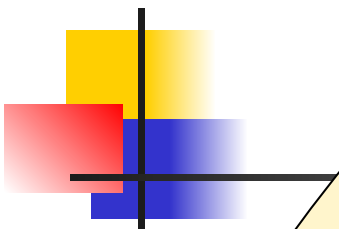
Желтухи

- 
- Гипербилирубинемия проявляется в виде желтух – желтой пигментации кожи и слизистых.
 - В норме в кишечнике билирубин при участии бактерий превращается в **уробилиноген (мезобилиноген)**, который выделяется с фекалиями.
 - Bilirubin and its catabolic products are collectively known as the bile pigments.

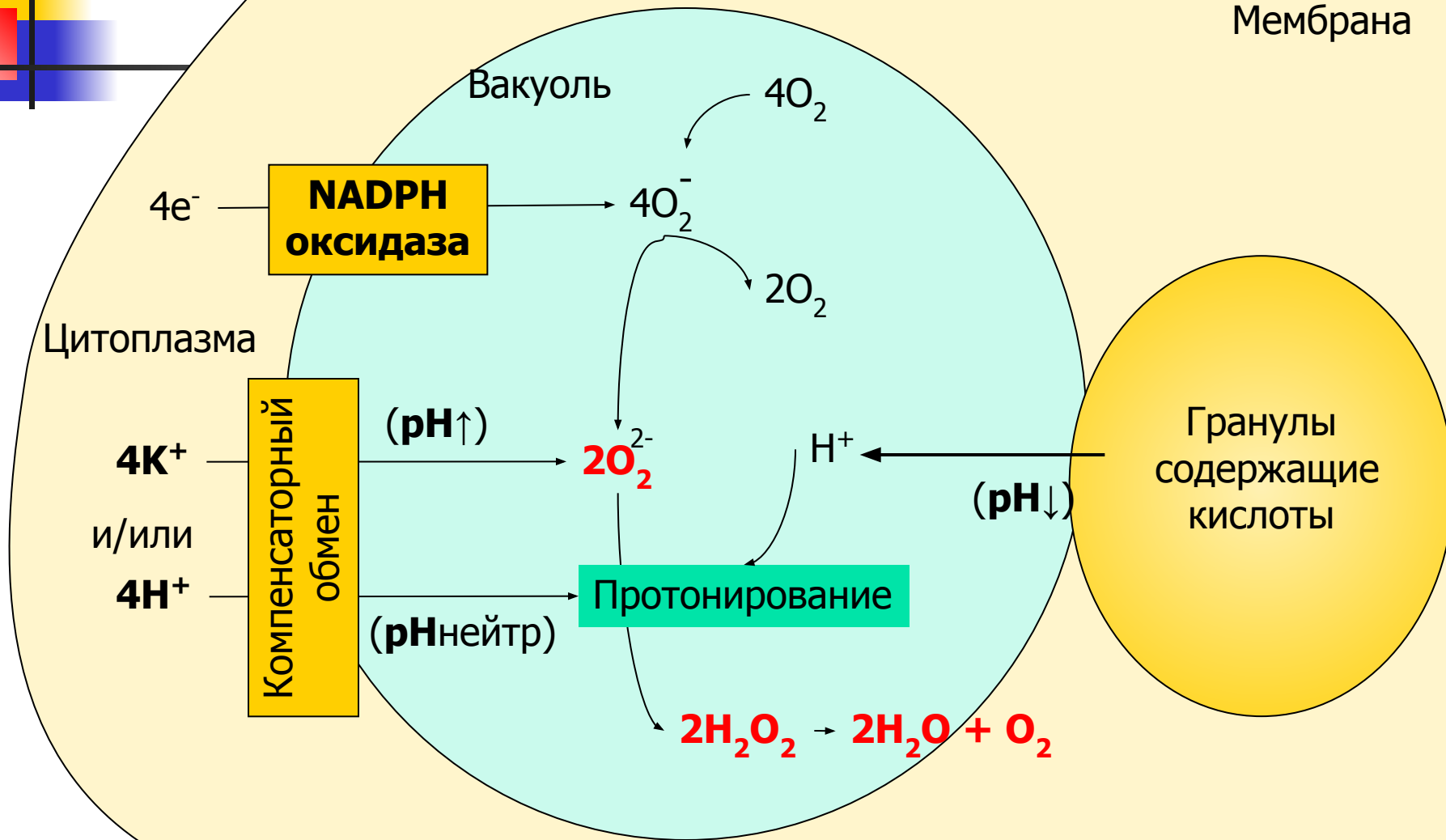
Нейтрофилы (гранулоциты) – полиморфноядерные лейкоциты:

- обладают выраженной способностью к фагоцитозу,
- Хорошо развитый, подвижный цитоскелет,
- Активное Мх и Мс - окисление
- Систему продукции NADPH (*ПФП и др.*)
- Систему генерации АФК
- Богаты гранулами (*определяющие название*), в состав которых входят гидролазы - протеазы: *эластаза, коллагеназа или катепсин G* и гликозидазы: *лизоцим (мураминидаза)*, лизирующие бактерии

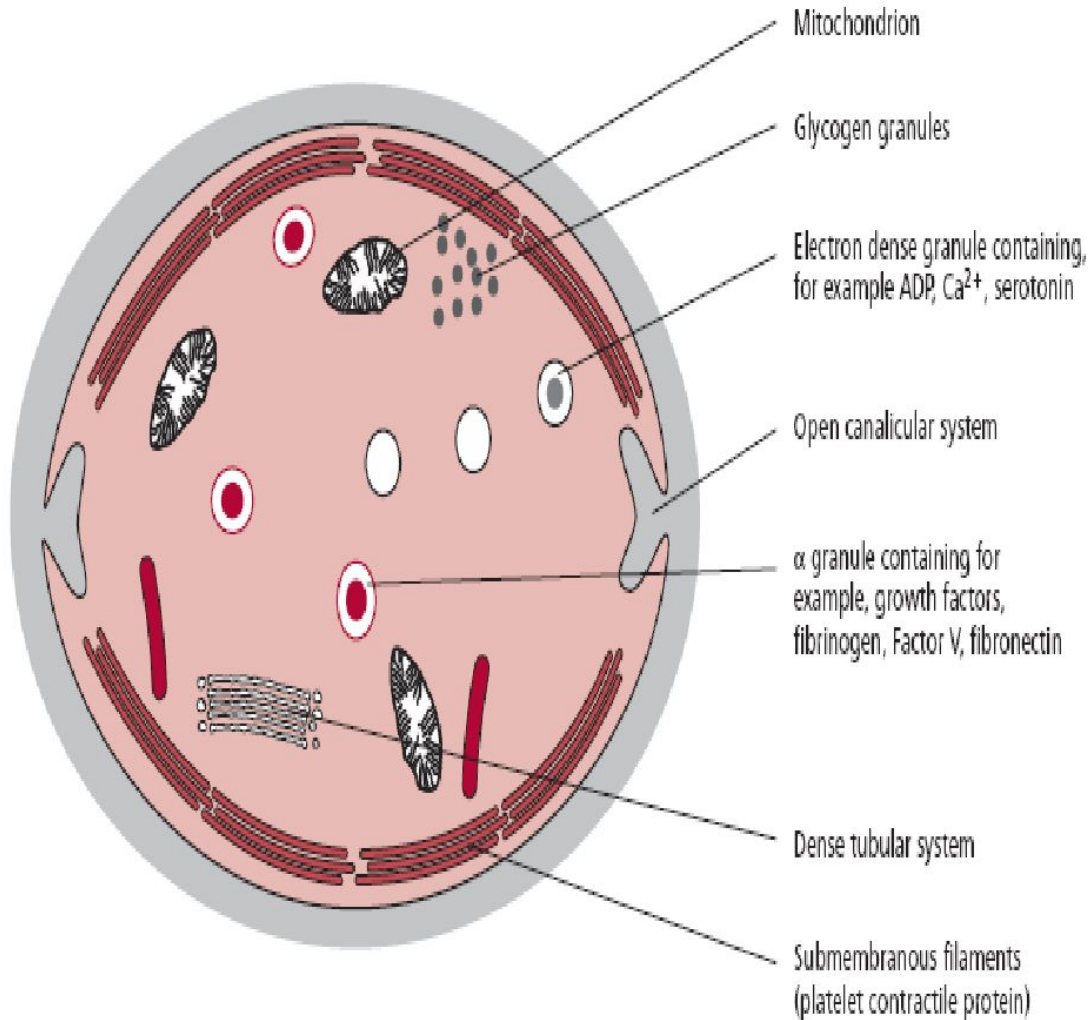
Плазмалемма



Мембрана



Структура тромбоцита



- Тромбоцит имеет Мх (ЦТК, β-окисление ЖК, ДЦ)
- Депо гликогена
- Субмембранные сократительные филаменты
- Гранулы содержащие АДФ, Ca²⁺, серотонин
- Гранулы содержащие ФР, фибриноген, фибронектин, фактор V
- Ионные каналы

Figure 13.5 Schematic of a blood platelet. The platelet is packed with granules that have a major role in blood clotting.