




# Биохимия крови - 1

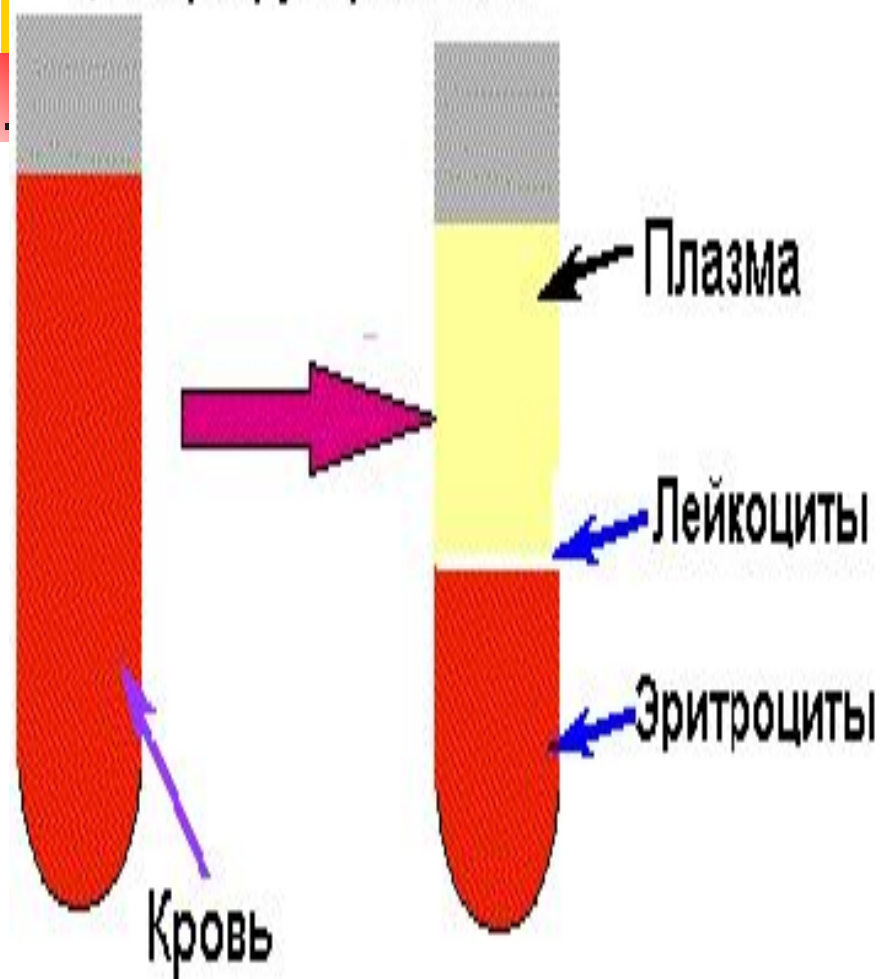
---

д.м.н., проф. Грицук А. И.



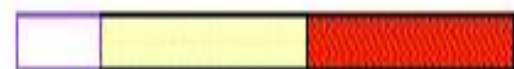
Внутренняя среда организма формируется совокупностью биологических жидкостей (кровь, лимфа, тканевая жидкость), омывающих клетки и структуры тканей. Эти жидкости функционально тесно взаимосвязаны, они постоянно обмениваются между собой клетками и молекулами.

# центрифугирование

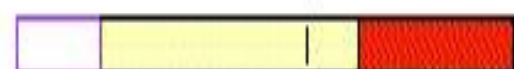


У мужчин 40-50 %

У женщин 36-45 %



Анемия



Полицитемия

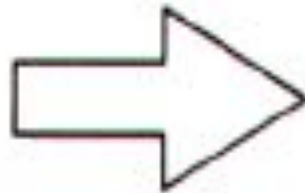


$$\text{Гематокрит} = \frac{\text{Объем клеток крови}}{\text{Общий объем}} \times 100$$


# Химический состав плазмы



содержит



# Функции крови

- 
- **Дыхательная** - транспорт кислорода от легких к тканям и  $\text{CO}_2$  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,  $t^\circ$ , 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

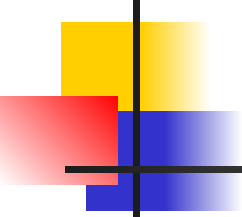
1. содержатся в плазме крови
2. синтезируются в печени или РЭС (реже в специализированных тканях)
3. проявляют основную функцию в пределах сосудистой системы
4. секретируются в кровь, а не попадают в результате повреждения тканей
5. находятся в плазме в концентрации большей, чем в других биологических 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

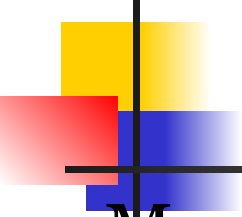


---

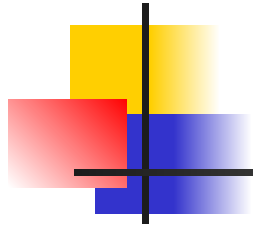
Все азотсодержащие вещества плазмы образуют общий пул азота, состоящий из:

- *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%
  - $\text{NH}_3$  и индикан - 0.5%
  - билирубин, нуклеотиды, биогенные амины, метаболиты АК, АО, холин, олигопептиды и др

# Ds значение ОА

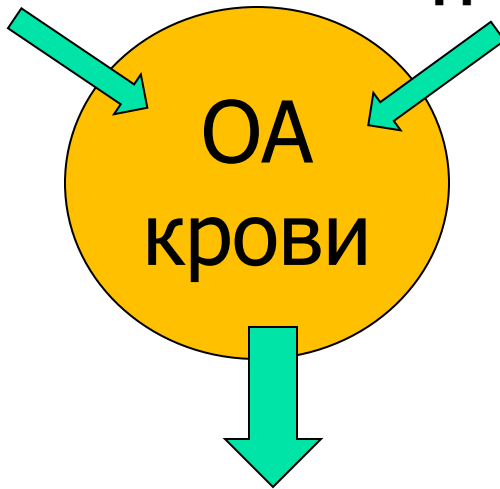


## Уровень ОА зависит от:

- **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

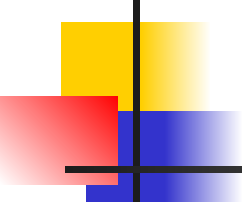
Обмен в-в

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 pH внутри- и внеклеточной среды организма.

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

сдвиг pH: на **1ед** соответствует **10 кратному** изменению  $[\text{H}^+]$

на **2ед** соответствует **100 кратному** изменению  $[\text{H}^+]$

• pH внутри клеток  $\text{pH}_i \sim 6.9 - 7.0$

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

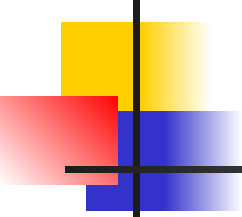
• **Кислоты** – доноры  $\text{H}^+$

• **Основания** – акцепторы  $\text{H}^+$

• **Щелочи** - доноры  $\text{OH}^-$

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

# pH – производное метаболизма

- 
1. За сутки организм *hs* образует **50-100 мМ** [H<sup>+</sup>] на 15-20л ВКЖ.
  2. Весь метаболизм представлен преимущественно обменом кислот (Г6Ф, ЖК, АК и др.):
    - Распад 100г Б дает ~ **30 мМ H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>** и **100 мМ H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>**
    - Распад 100 г Л дает ~ **17 мМ H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>**
    - постоянно образуется **ПВК, лактат, ацетат** и др.
    - накопление оснований идет значительно меньше: **ОН<sup>-</sup>, NH<sub>3</sub>, основных АК, креатинина** и др, которые вместе с буферами стабилизируют pH



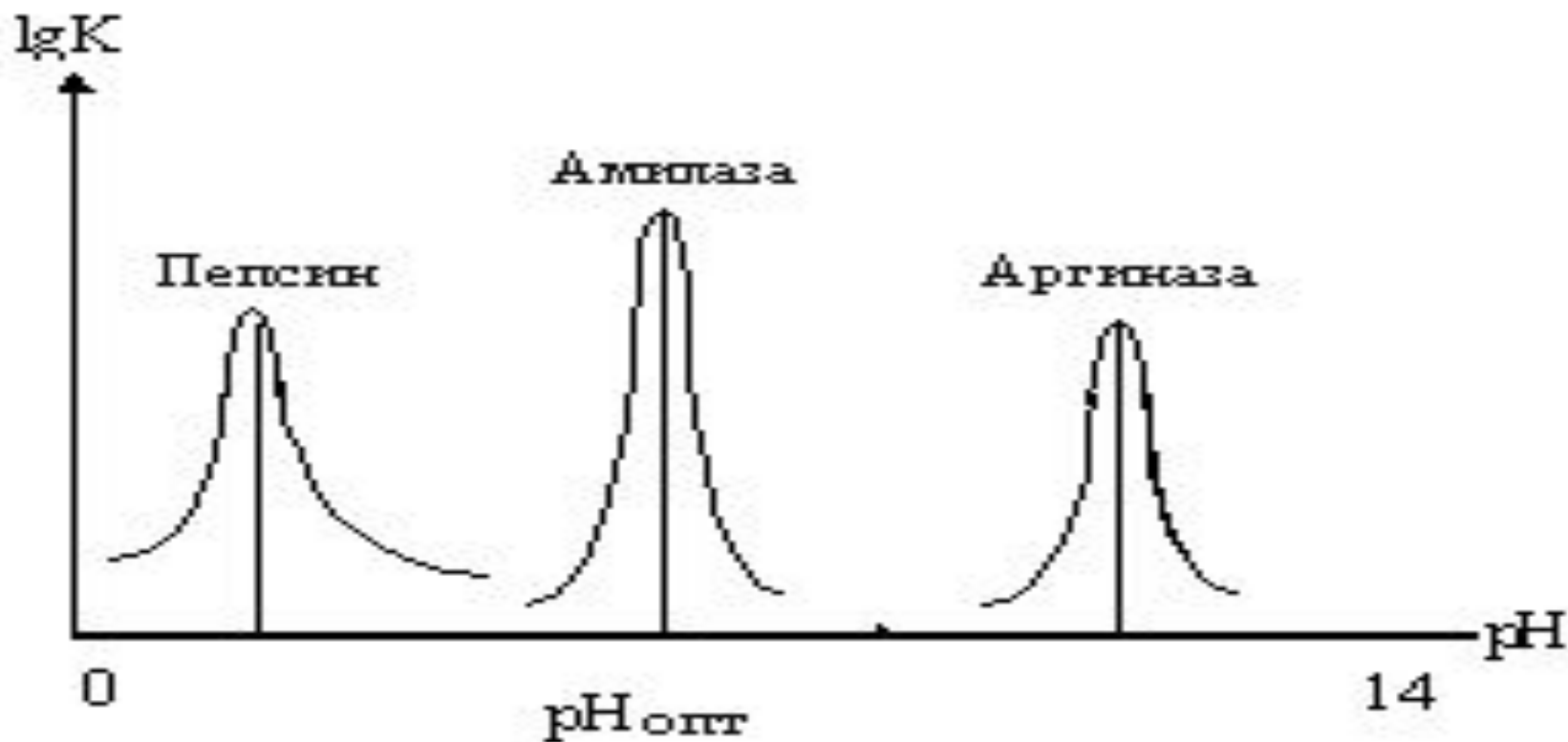
# Стабильный pH - необходимое условие метаболизма

---

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

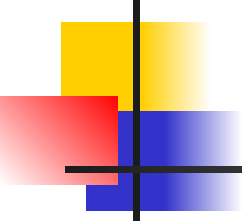
- pH зависимость всех б/х реакций и многих физиологических процессов в организме
- Наличие мощной гомеостатической системы стабилизации pH

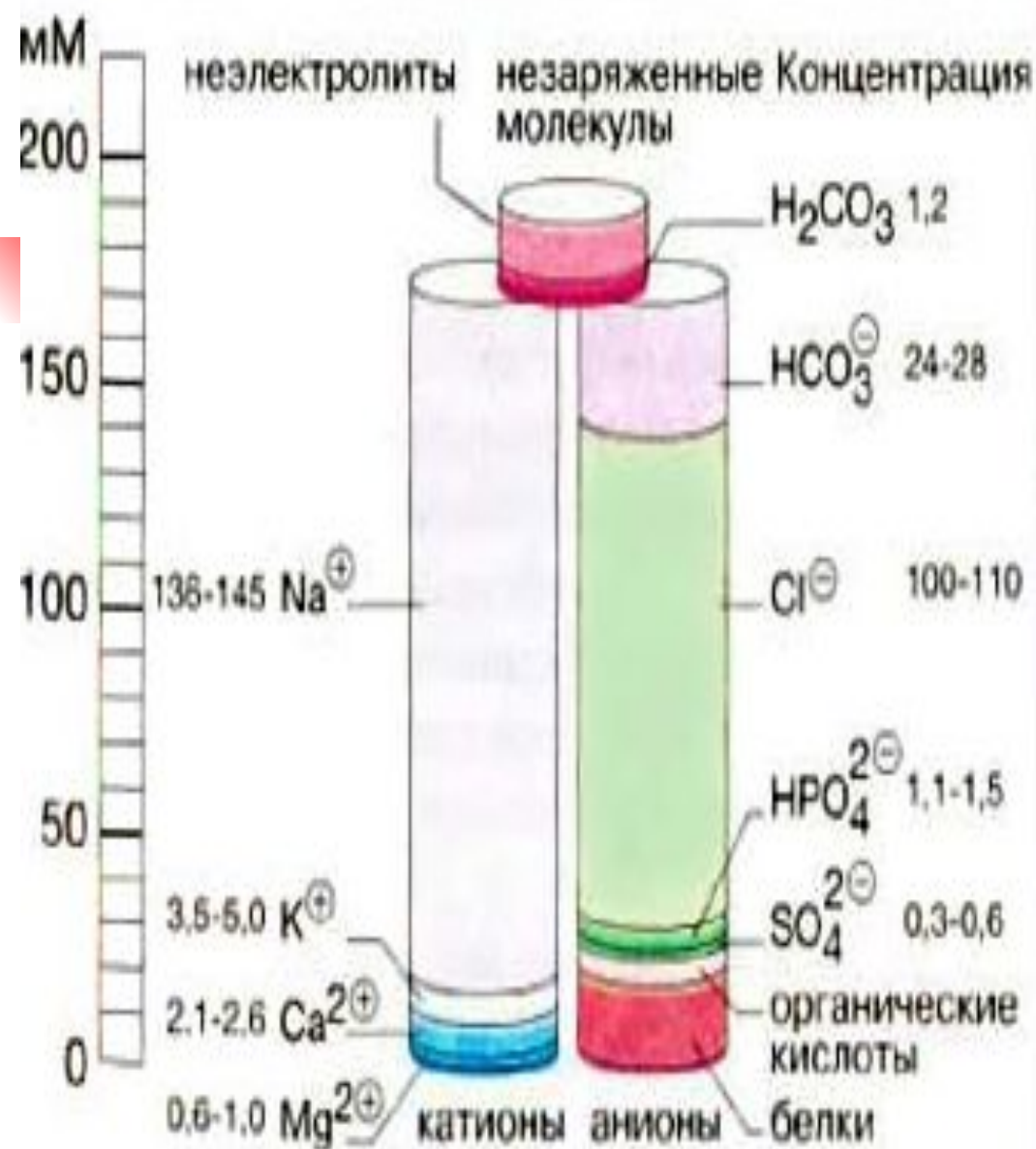
# Оптимум pH разных ферментов





# Принципы организации КОС

- 
- 
- **Изоосмолярность** — осм. давление = **310 осМ/л** - *const*  
любые изменения должны поддерживать эту константу
  - **Электронеutrальность** — (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  $\text{H}^+$  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  $\text{H}^+$  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*

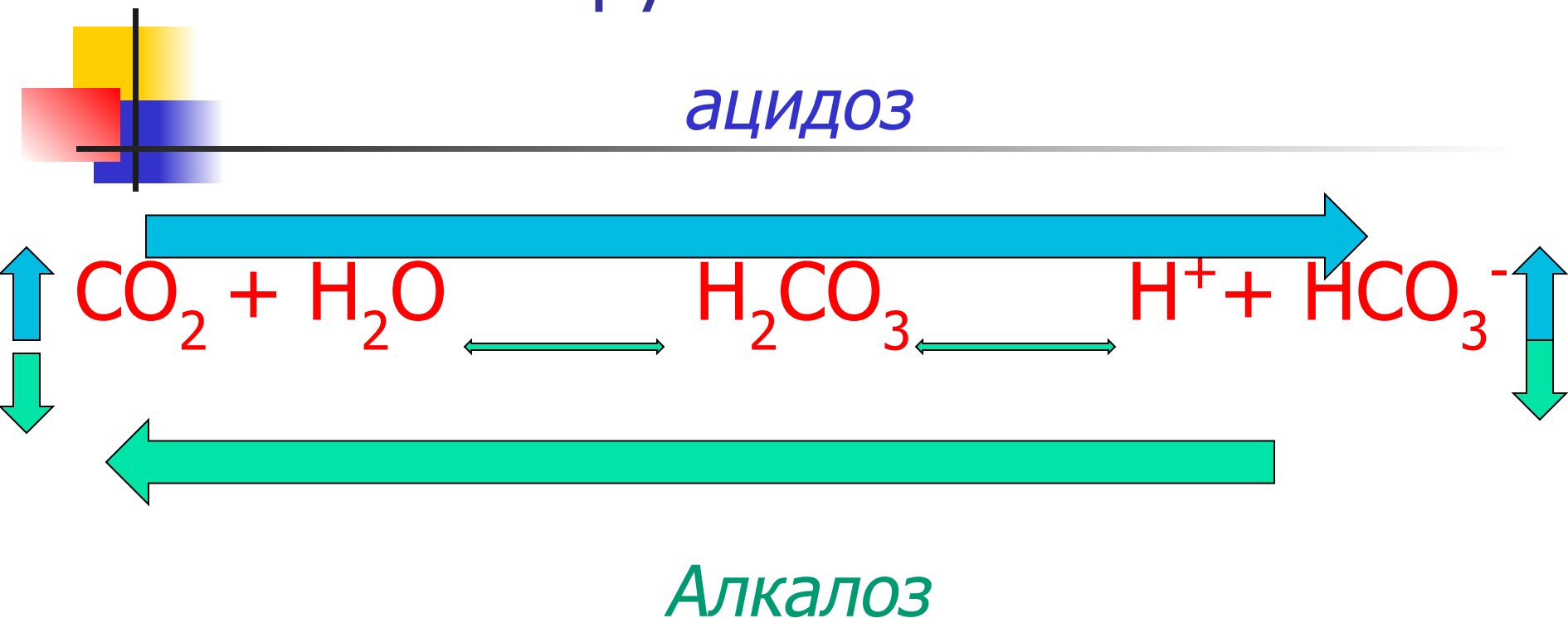
**По этиологии:**

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)

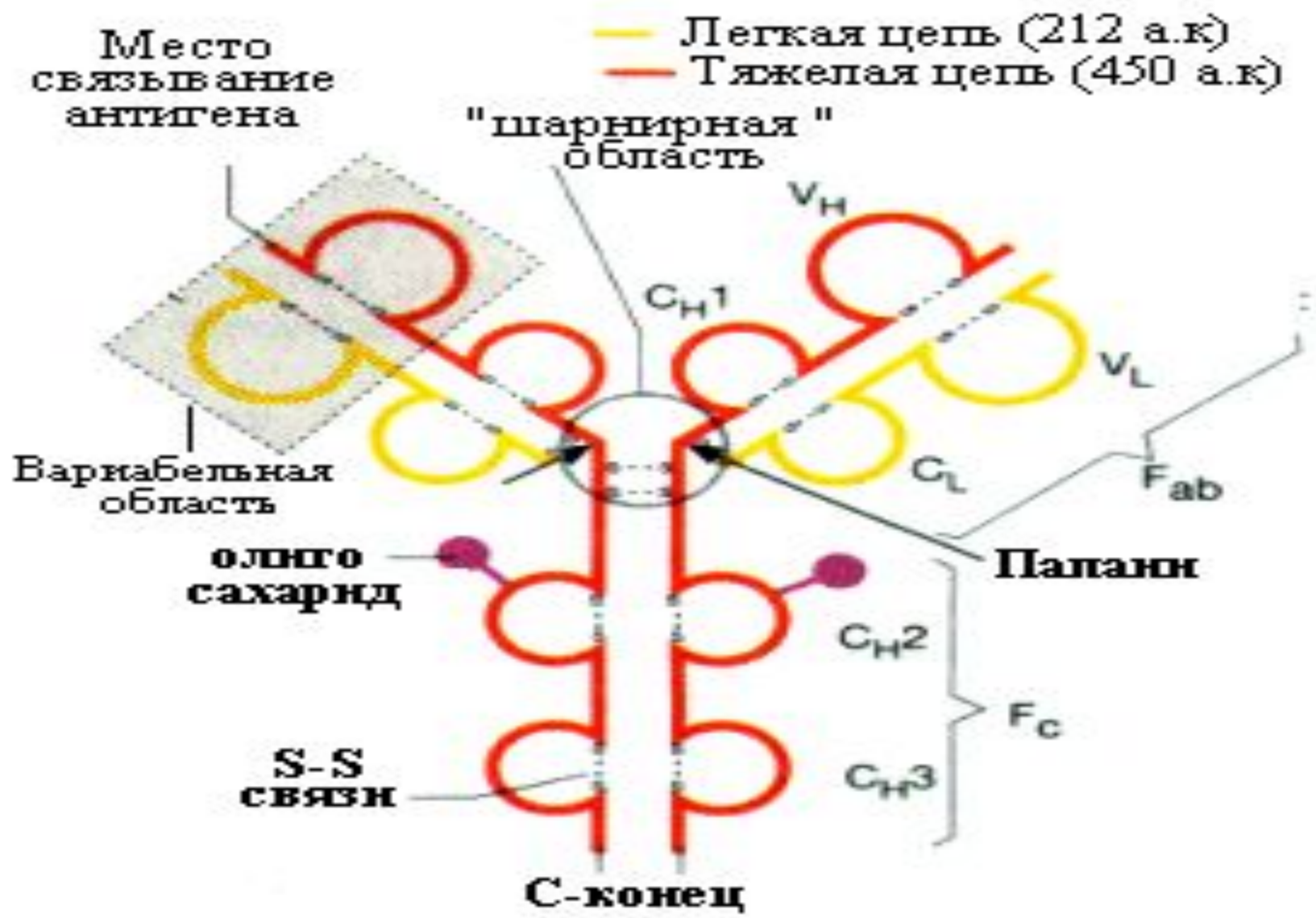
# Межорганное взаимодействие в регуляции рН

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

- В печени снижение рН ингибирует биосинтез мочевины.



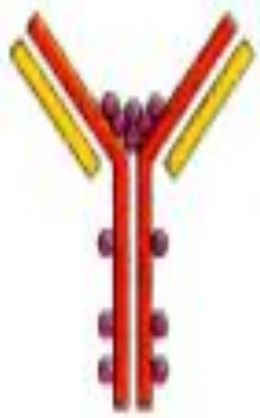
- В почках – ацидо- и аммиогенез – подкисление мочи и одновременно «подщелачивание» крови (за счет поступления  $\text{HCO}_3^-$  в плазму). Детоксикация  $\text{NH}_3$  происходит путем аммиогенеза



IgA  
360-720 kDa



IgD  
172 kDa



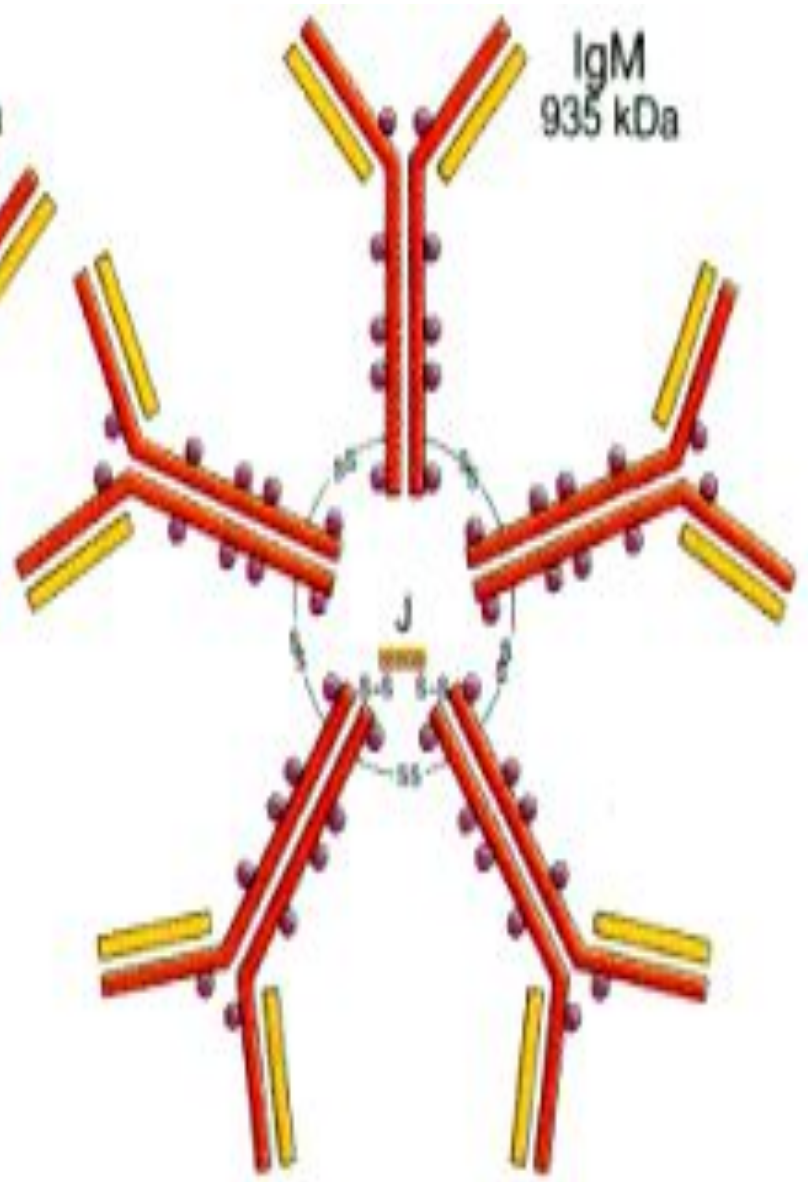
IgE  
196 kDa



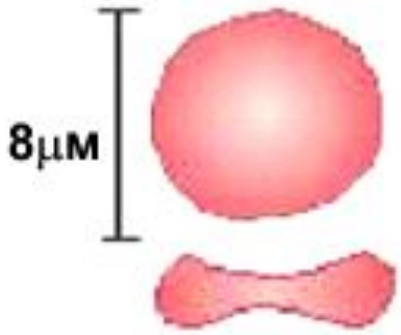
IgG  
150 kDa



IgM  
935 kDa



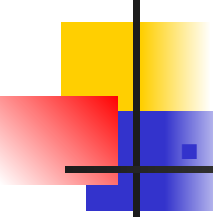




## Эритропоэтин (Эпо)

- **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 кровотоки 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 специфические 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  $\sim 2.5 \times 10^{13}$ .

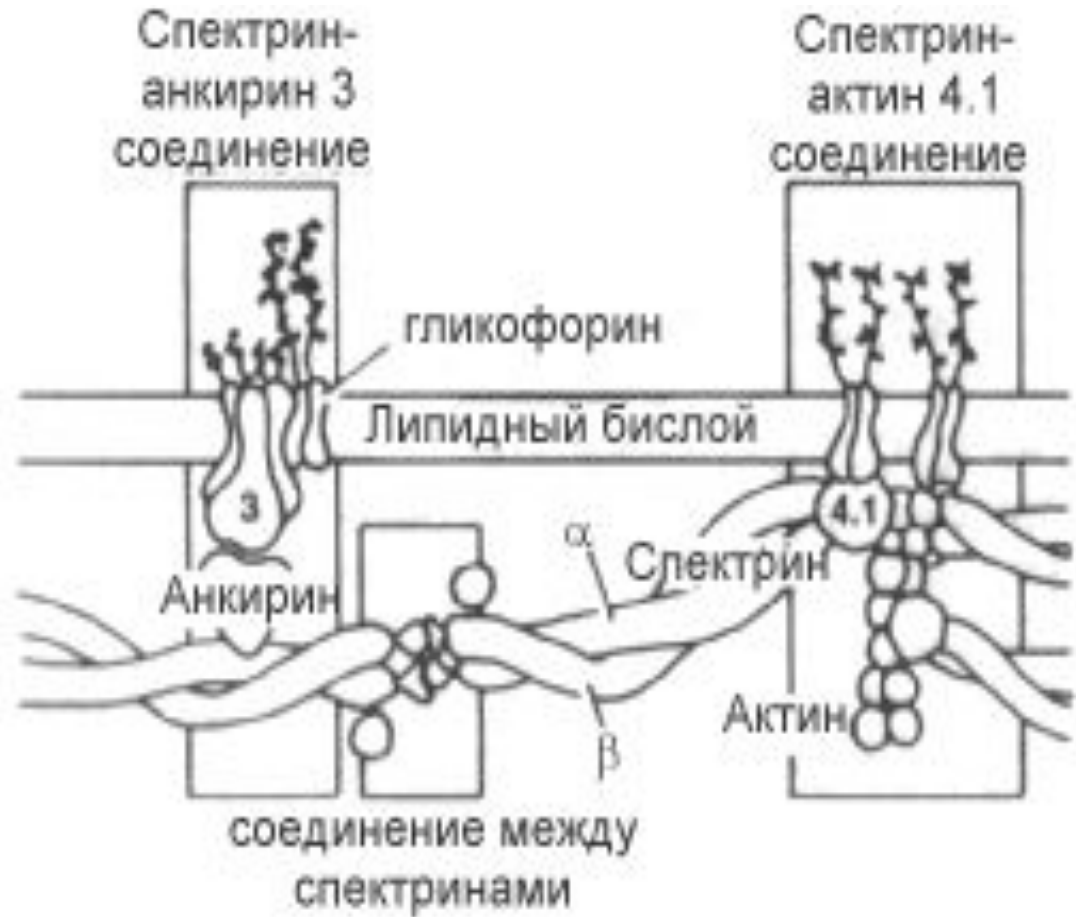
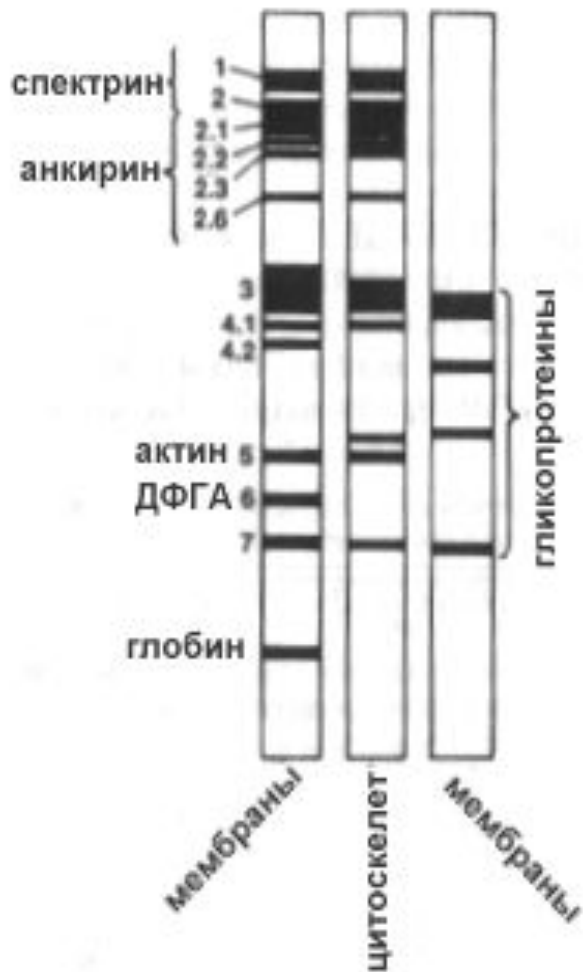
■ Продолжительность жизни Э - 120 суток.

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

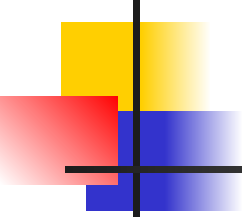
■ «Старые» Э разрушаются клетками РЭС (селезенка, костный мозг и печень). Образующиеся при распаде гема желчные пигменты выделяются, а Fe и АК глобина используются повторно.

■ 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.

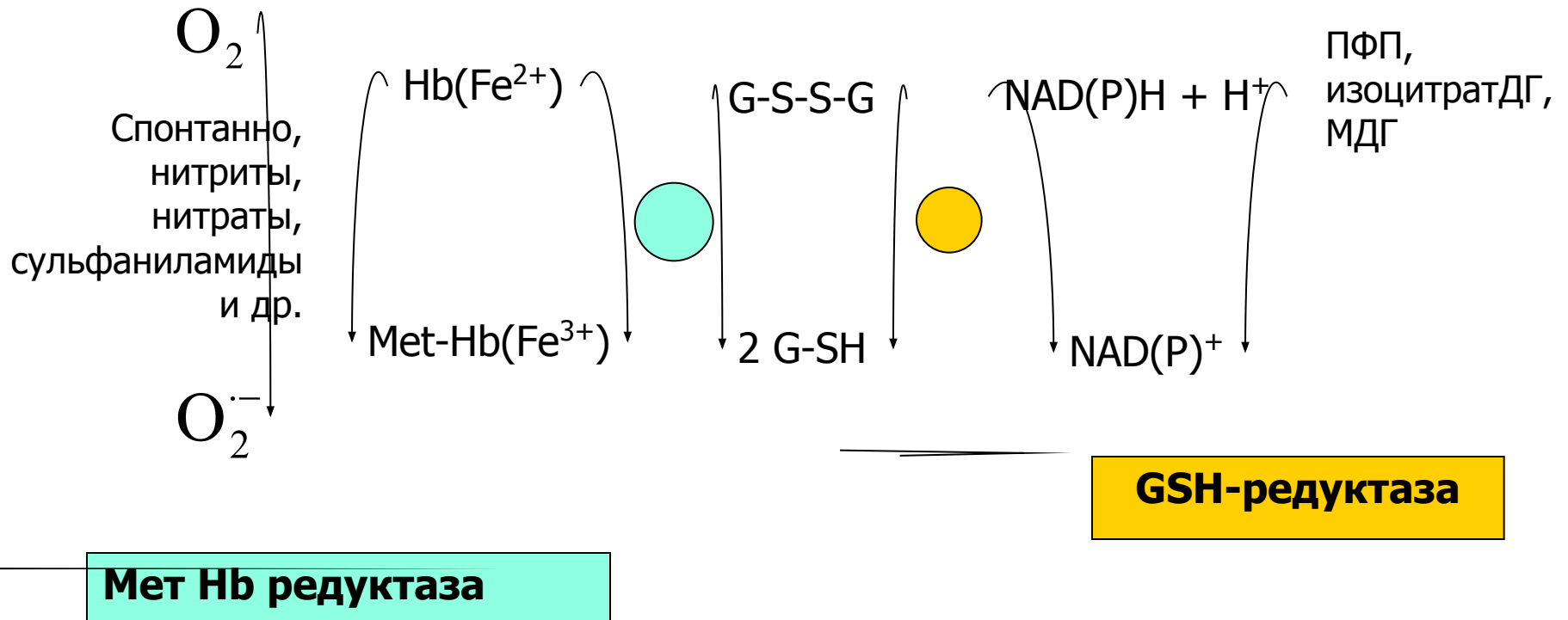
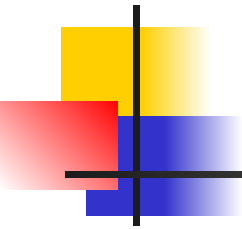
# Метаболизм глюкозы в Э

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*).



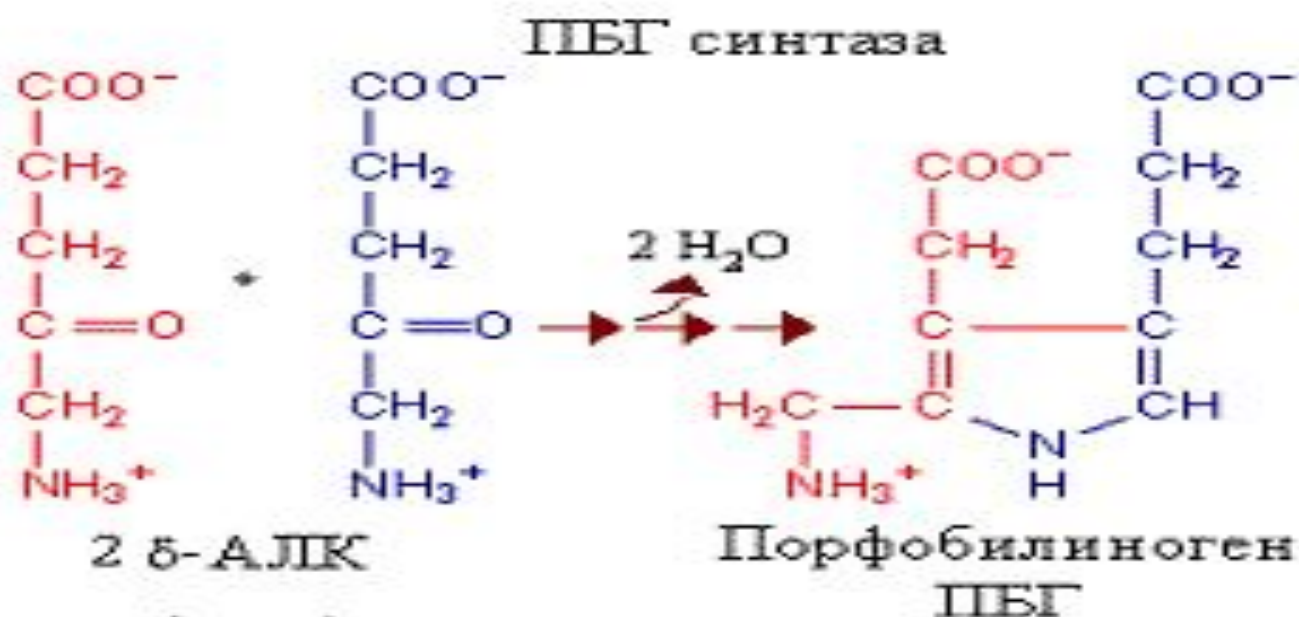
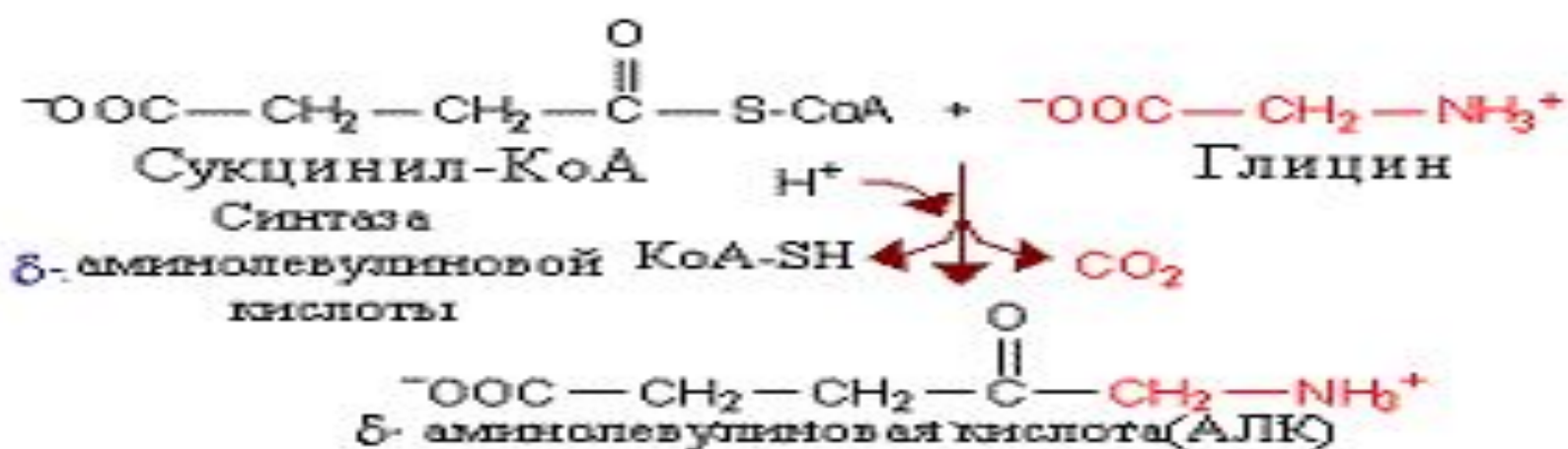
# Мет Hb редуктазная система Э



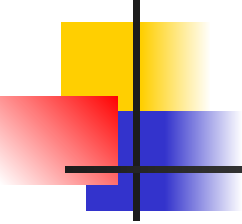
# Синтез порфобилиногена и гема

- 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





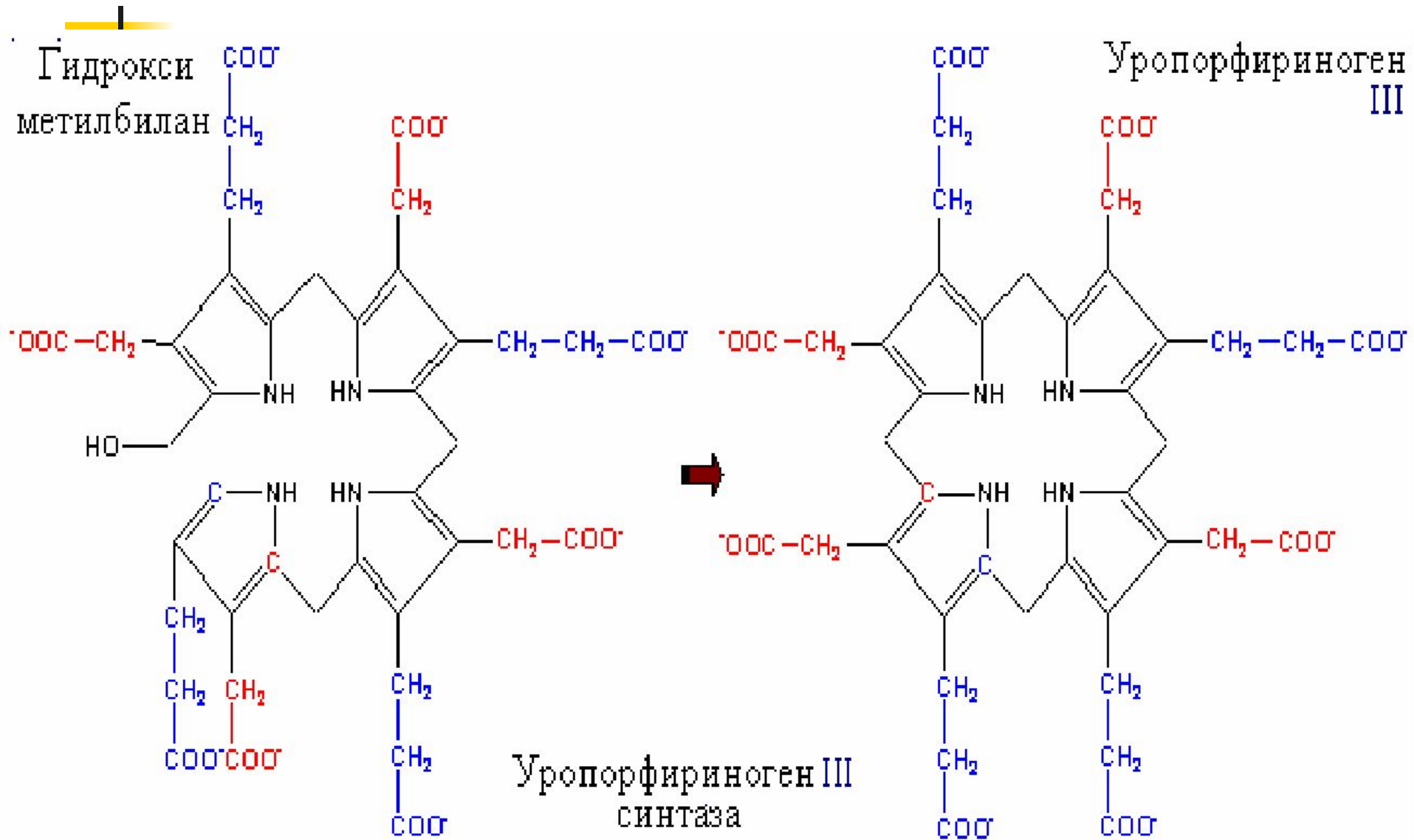
# Синтез порфобилиногена и гема (прод)



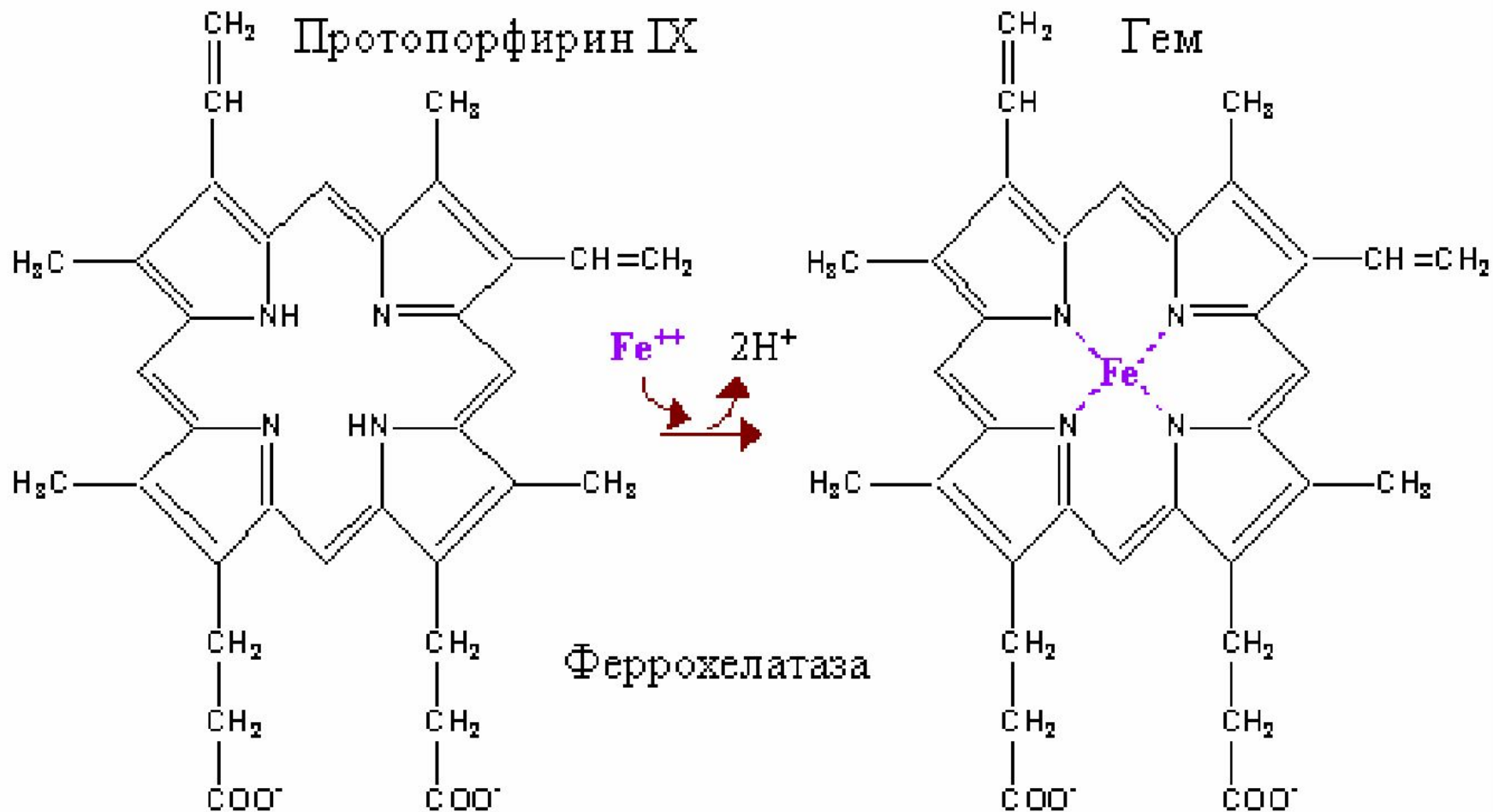
---

- 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*)

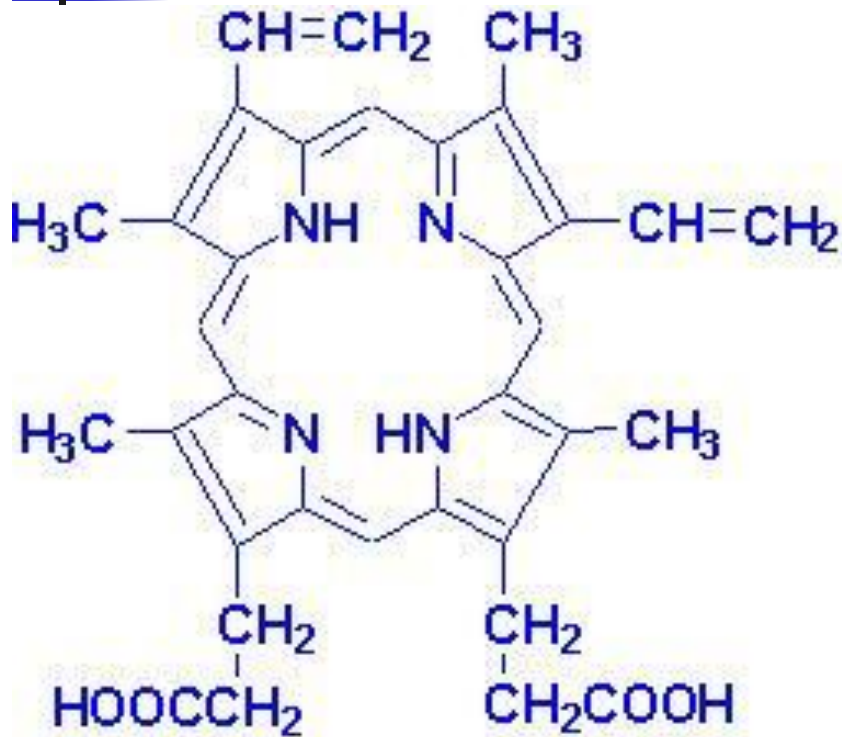
# Б/с гема



# Б/с гема (прод)

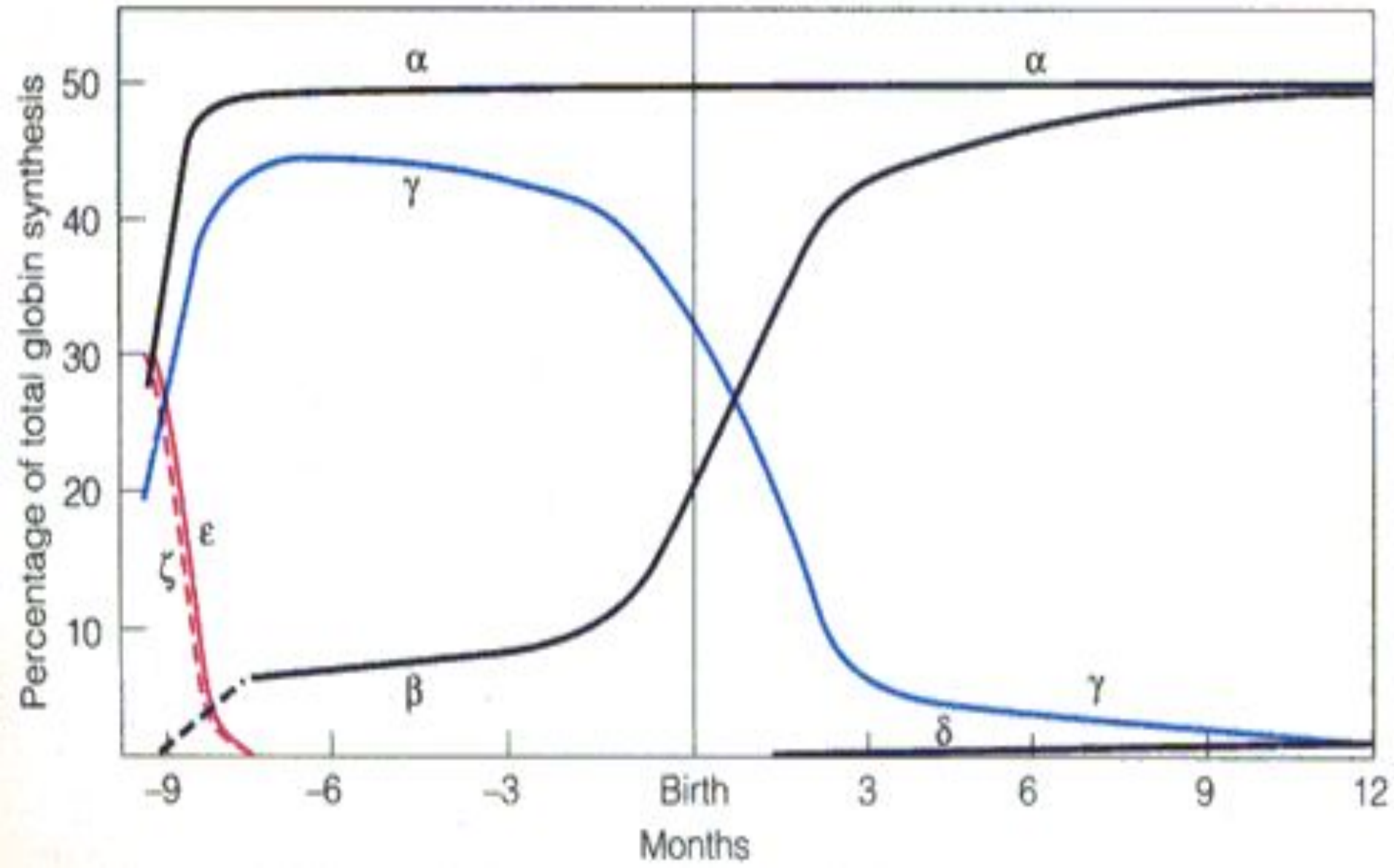


# Протопорфирин и Pb

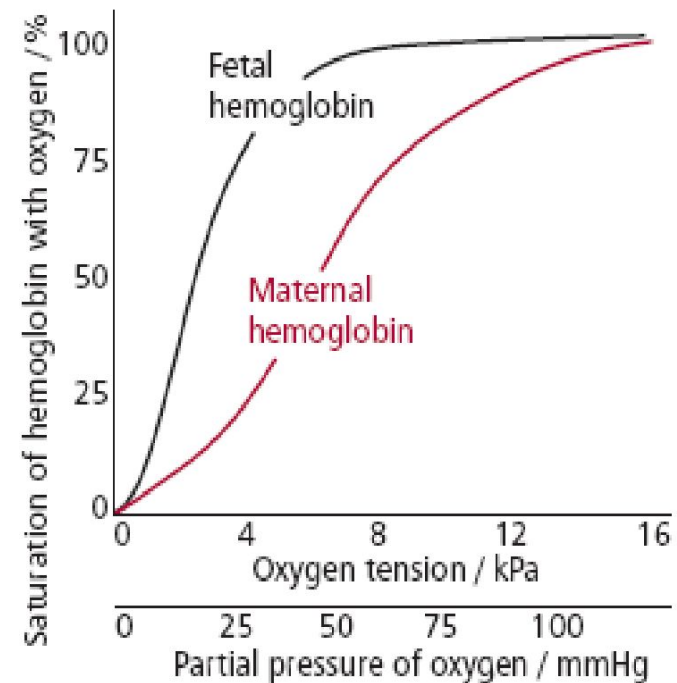
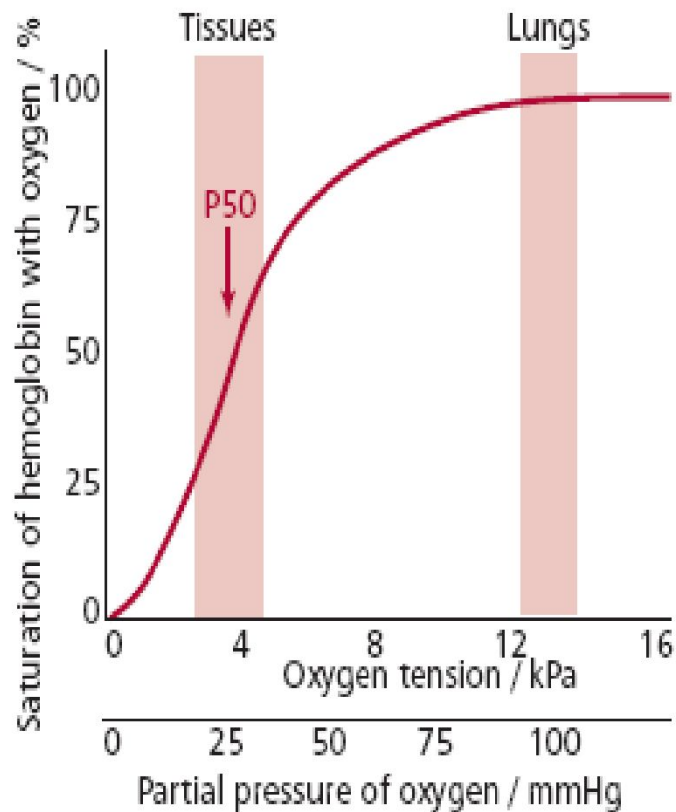


- SH-содержащие ферменты - *Феррохелатаза, синтаза дАЛК и дАЛК дегидратаза* высокочувствительны к действию тяжелых металлов
- Характерный признак для интоксикации Pb - возрастание в крови содержания дАЛК

# Экспрессии субъединиц глобина

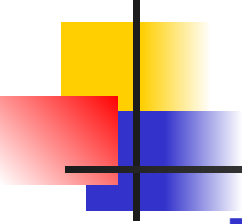


# Кривая диссоциации $\text{HbO}_2$



**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

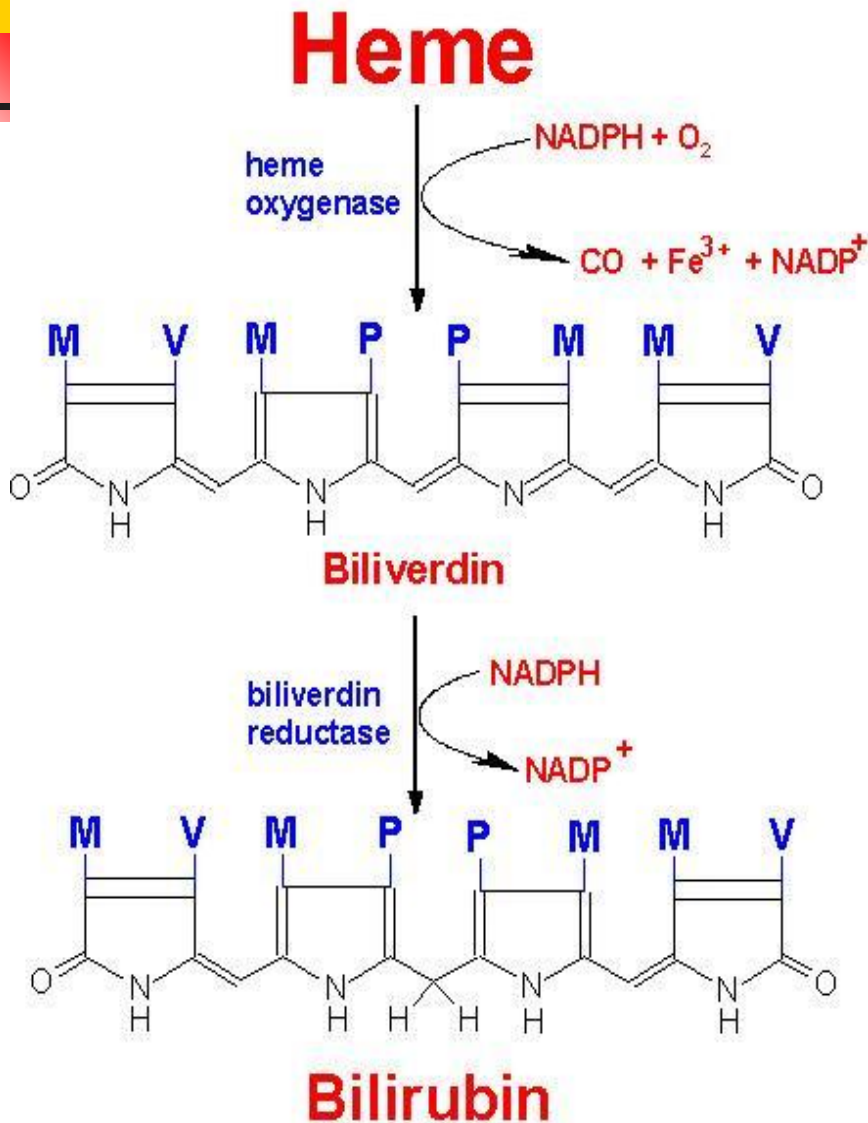
- 
- Продолжительность жизни **Э**  $\sim 120$  дней, ежедневный оборот **Нв**  $\sim 6$  г/день.
  - Гем из старых **Э** и др источников (цитохромы и др. гем-содержащие ферменты) освобождаются в РЭС.
    - Глобин деградирует обычным путем и АК реутилизируются.
    - Гем окисляется в ЭПС **гем оксигеназой**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



# Образование билирубина

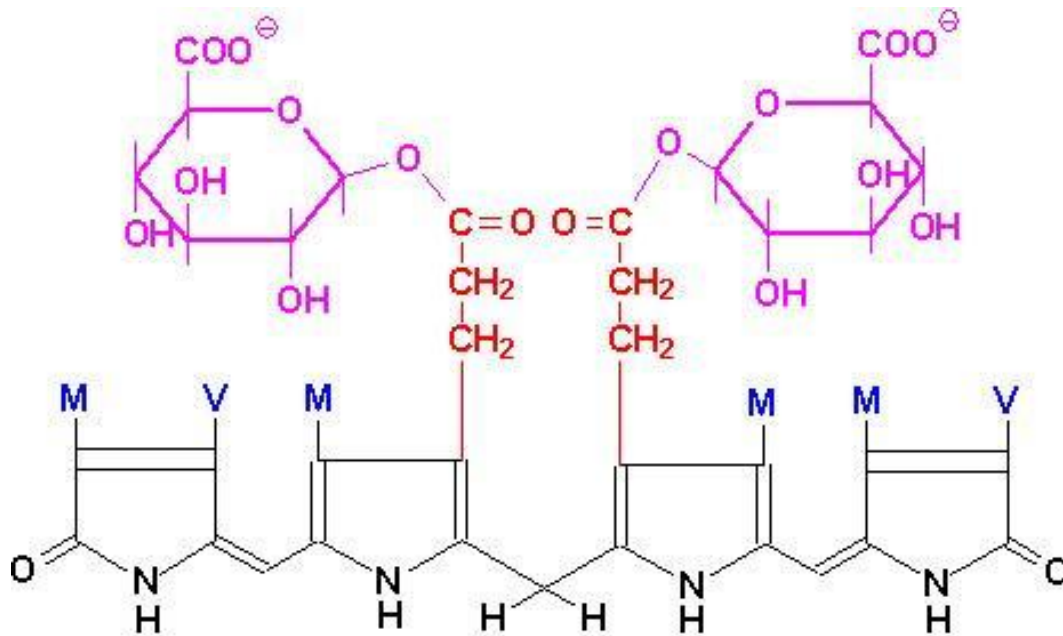
- Следующий этап  $\text{CH}_2$  мост (между кольцами III и IV) **биливердина** восстанавливается **биливердин редуктазой** до **билирубина**, с соответствующим изменением цвета
  - Дегградация гема отражается при прогрессирующем «цветении» гематом-синяков **темно-синий** → **красно-желтый** → **желтый**.
  - **Билирубин** гидрофобен поэтому транспортируется в виде комплекса с альбумином в печень, где подвергается дальнейшей дегградации путем конъюгации с глюкуронидами.

# Деградация гема



- **M= Метил,**  
**P= Пропионил**  
**V= Винил**

# Билирубин-диглюкуронид



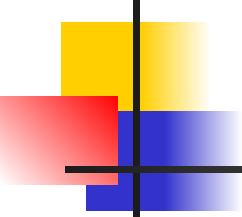
- В гепатоцитах **УДФ-глюкуронил трансфераза** присоединяет 2 остатка ГК к **билирубину** с образованием гидрофильного **билирубина-диглюкуронида**, что облегчает его экскрецию.

- **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).

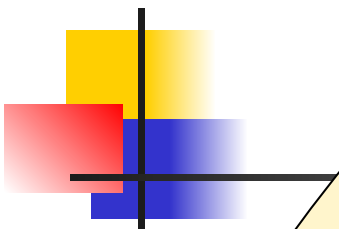
# Желтухи

- 
- 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.

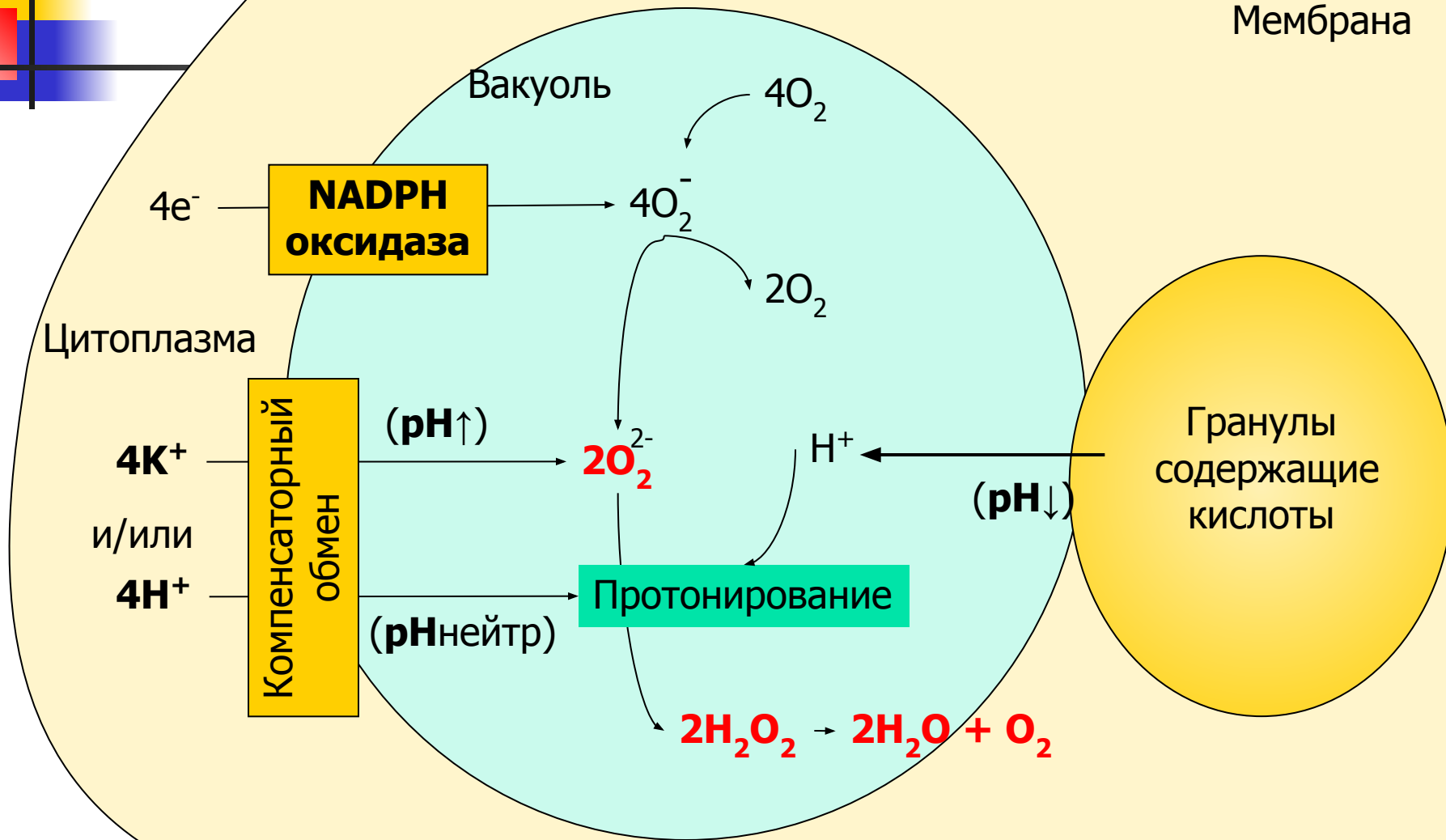
# Нейтрофилы (гранулоциты) – полиморфноядерные лейкоциты:

- 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

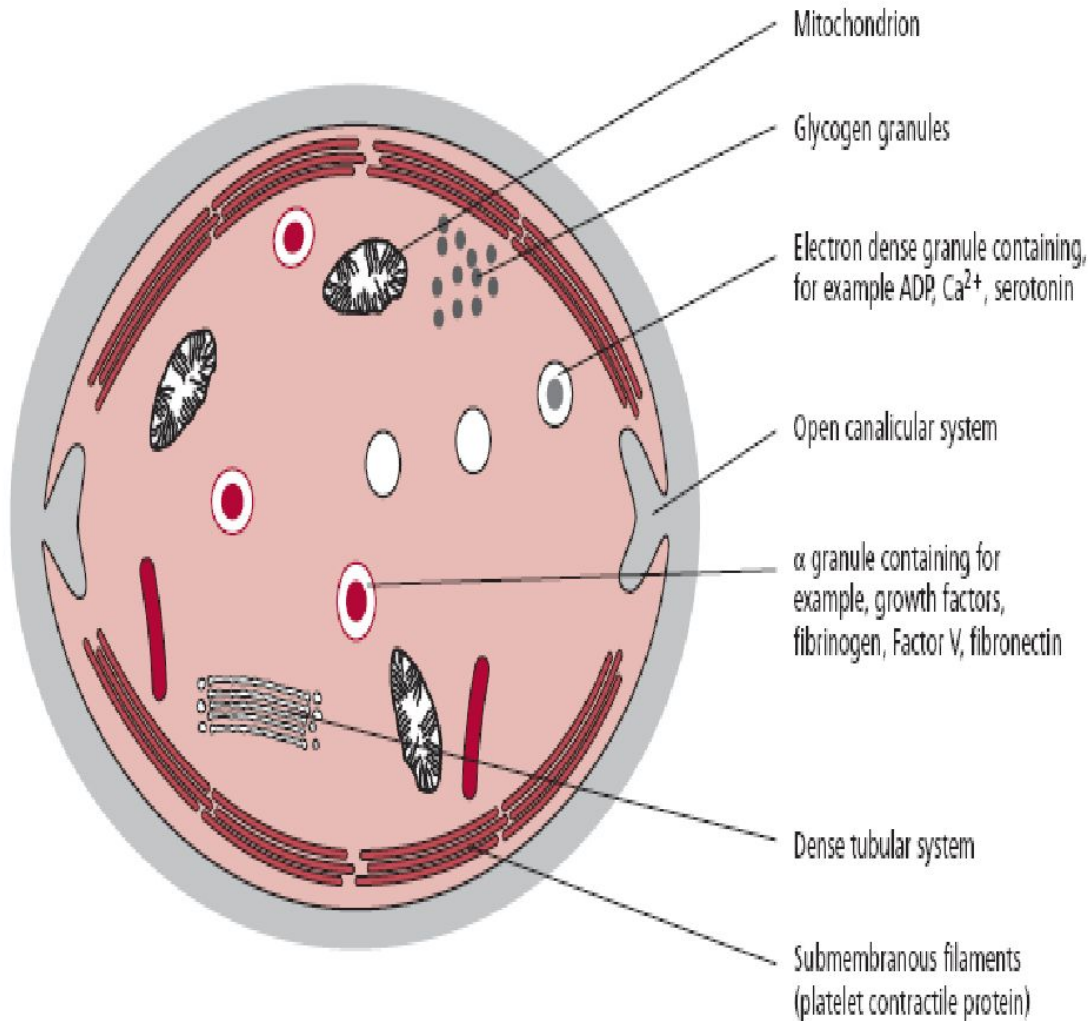
Плазмалемма



Мембрана



# Структура тромбоцита



- Тромбоцит имеет Мх (ЦТК,  $\beta$ -окисление ЖК, ДЦ)
- Депо гликогена
- Субмембранные сократительные филаменты
- Гранулы содержащие АДФ,  $Ca^{2+}$ , 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.