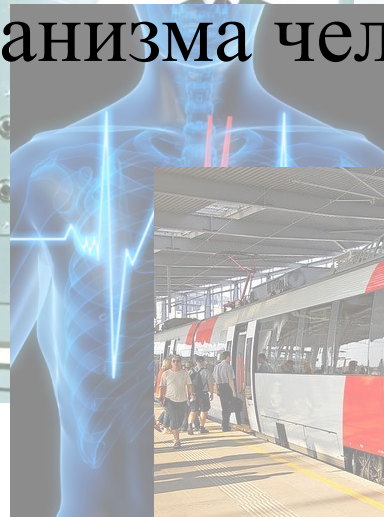


Биохимия крови. Белки, ферменты сыворотки.



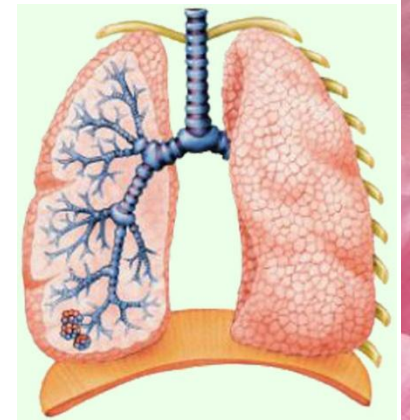
Кровь – является важной жидкой средой
Важнейшие функции крови:
обеспечивающей взаимосвязь всех анато-
мических структур организма человека.

- Дыхательная
- Питательная
- Выделительная
- Защитная
- Регуляторная
- Транспортная



Дыхательная функция

Обеспечивается гемоглобином эритроцитов, переносящим кислород от легких к тканям, и углекислый газ, как конечный продукт обмена, от тканей к легким



Питательная функция

Заключается в переносе кровью аминокислот, углеводов, витаминов и других соединений от кишечника к органам и тканям, а также перераспределение питательных веществ между отдельными органами и тканями



Выделительная функция

Состоит в выведении из тканей конечных, нередко токсических продуктов обмена, которые выделяются из организма почками, легкими, кожей, кишечником.



Защитная функция выражается:

1. Наличием системы белков, обеспечивающих свертывание крови и тем самым защиту от кровопотери
2. В крови содержатся антитела и другие факторы иммунитета, которые защищают организм от патогенных микроорганизмов



Регуляторная функция крови

1. Транспорт гормонов, медиаторов и других биологических активных соединений к соответствующим рецепторам, вызывая изменения в обмене и функциях отдельных органов и систем.

2. Поддержание постоянства осмотического давления, реакции среды клеток и тканей.

3. Клетки крови и плазма служат источником образования внеклеточных регуляторов – гормонов местного действия.

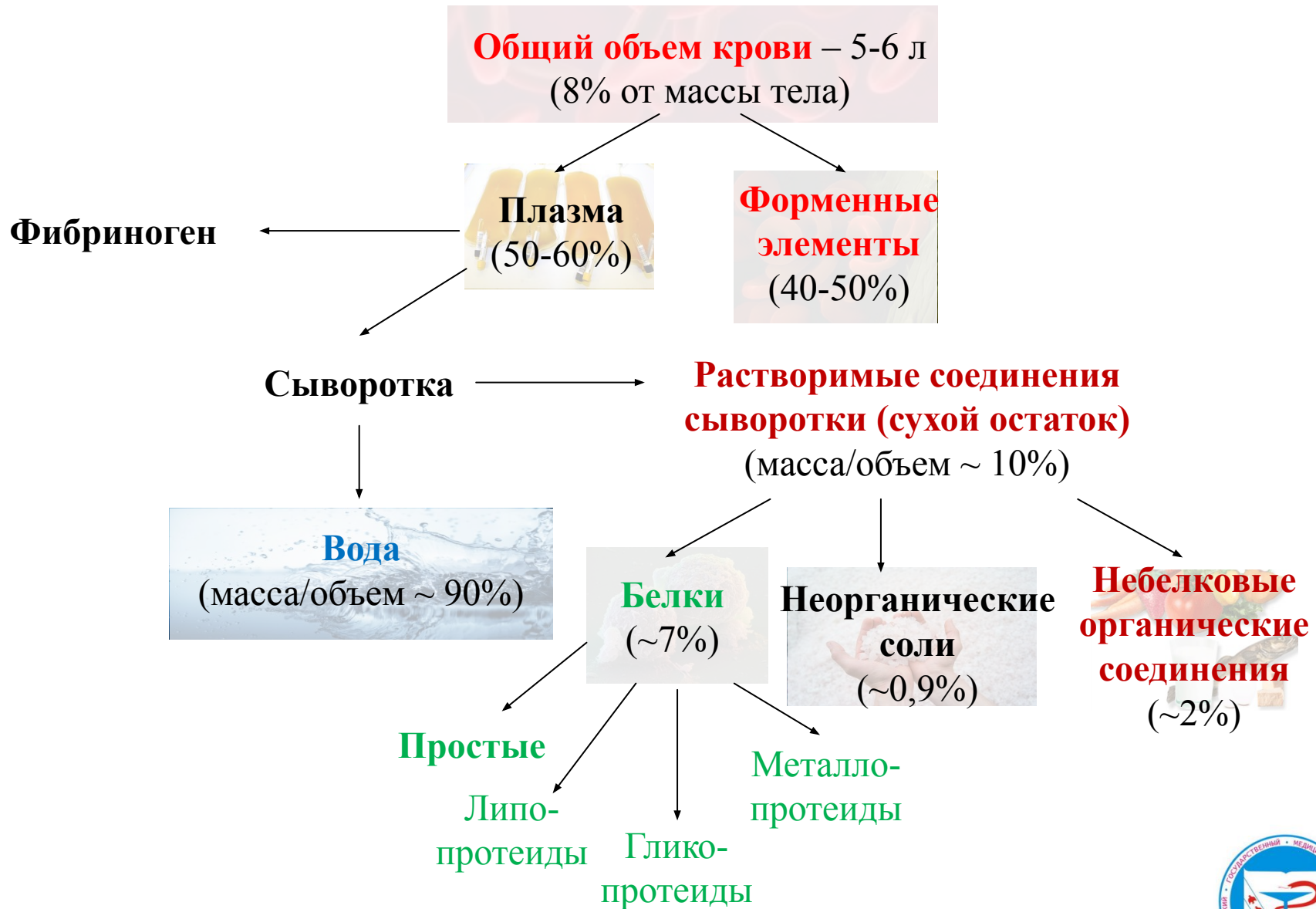
Базофилы –гепарин и гистамин

Эозинофилы – гистамин и серотонин

Тромбоциты – серотонин.



Состав крови



Критерии сывороточного белка

1. Нахождение в кровеносном русле **больше периода полураспада**.
2. **Осуществление функции** в сывортке крови.
3. **Синтез** осуществляется в печени, лимфоидной системе и макрофагально-фагоцитирующей системе.
4. Активная **секреция** в кровь, где его **концентрация выше**, чем в местах синтеза.
5. Проявление **полиморфизма**.



Деление на группы по концентрации в сыворотке крови

1. **Доминирующие** (10-и более г/л; альбумины, IgG).
2. **Постоянные** (1-10 г/л; IgM, IgA, ЦП, трансферрин, гаптоглобин, α_1 –АТ, α_2 – МГ).
3. **Минорные** (0,1-1 г/л; (IgE, IgD, α_1 -гликопротеид, преальбумин, гемопексин)
 - **Следовые** (менее 0,1 г/л; α_1 -фетопротеин, β_2 -микроглобулин, С-реактивный белок (СРБ), амилоидный белок А (SAA)

Во 2-4 группах есть белки, концентрация которых в определенный период может повышаться в 10-50 тыс. раз (IgE, IgD, α_1 -фетопротеин, СРБ, SAA, β -липопротеин беременных)

Концентрация белка в плазме зависит от:

1. Скорости синтеза
2. Скорости удаления (почки, кишечник)
3. Объема распределения



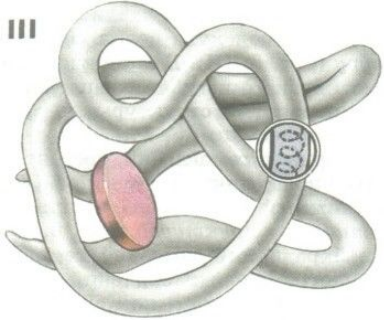
Физиологическая функция белков плазмы

1. Поддержание коллоидно-осмотического (**онкотического**) давления (сохранение объема циркулирующей крови).
2. Участие **в свертывании крови**.
3. Поддержание **pH крови** (7,37-7,44).
4. **Транспортная** функция.
5. Участие **в иммунных процессах**.
6. Поддержание **уровня катионов** в крови путем образования с ними недиализируемых соединений.
7. Сывороточные белки - это своеобразный **«белковый резерв»**.



Белки плазмы

Функциональные группы белков	Пример
Транспортные белки	Трансферрин, тироксинсвязывающий белок.
Белки острой фазы	С-реактивный белок, фибриноген.
Комплемент	С3, С4.
Факторы свертывания	Протромбин, фактор VIII. фибриноген
Ферменты	Амилаза, ренин.
Ингибиторы протеиназ	α 1- Антитрипсин, антитромбин III.
Белковые гормоны	Инсулин, глюкагон, вазопрессин.
Иммуноглобулины	IgG, IgM, IgA
. Белки, поддерживающие онкотическое давление	Все белки, особенно альбумин.
Белки, поддерживающие буферную емкость плазмы	Все белки.



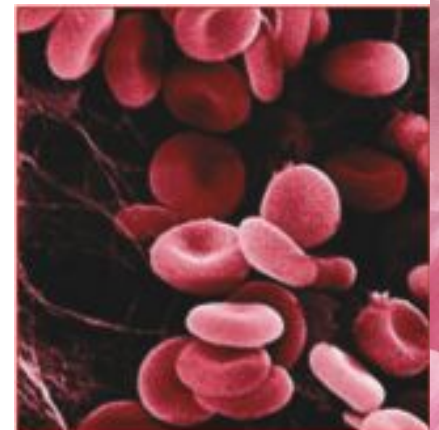
Белки плазмы

Общее количество белков в плазме составляет **65-85 г/л**

Общий белок - большое количество белков присутствующих в плазме, различающихся между собой по структуре, физико-химическим свойствам, функциям.

Основными группами белков плазмы являются:

- **Альбумины** (35-55 г/л)
- **Глобулины** (25-35 г/л)
- **Фибриноген** (2-7 г/л)



Физиологические факторы

(влияние на содержание белка в сыворотке)

Возраст	Недоношенные	36-60 г/л	3,6-6,0 мг/л
	Новорожденные	46-70 г/л	4,6-7,0 мг/л
	1 неделя	44-76 г/л	4,4-7,6 мг/л
	Дети до 1 года	51-73 г/л	5,1-7,3 мг/л
	до 2 лет	56-75 г/л	5,6-7,5 мг/л
	свыше 2 лет	60-80 г/л	6,0-8,0 мг/л
Взрослые		64-83 г/л	6,4-8,3 мг/л
Пол	Мужские и женские половые гормоны влияют на концентрацию многих белков: α -фетопротеин, трансферрин, IgM		
Лекарства	Влияние оказывают оральные контрацептивы, тестостерон, фенотиазины, эстрогены		
Физическая нагрузка	Активная физическая работа повышает белок до 10%		
Генетические факторы	Имеют значение фенотипы, связанные с расовыми различиями, наследственный дефицит отдельных белков		
Питание	Влияет на комплемент, преальбумин, ретинол-связывающий белок		
Беременность	Влияет на транспортные белки, существенно меняет α -фетопротеин		
Сон	Продолжительный сон может менять концентрацию белков		
Окружающая среда	У жителей тропиков уровень иммуноглобулинов выше, чем в зоне с холодным климатом		

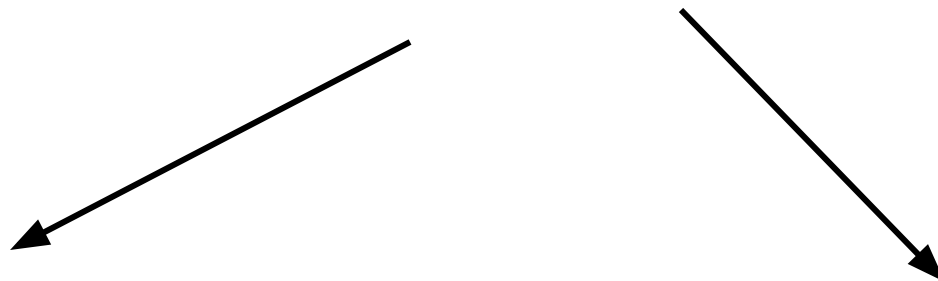
Патологические факторы

(влияние на содержание белка в сыворотке)

Потери	Патологические потери через поврежденный орган, например, при нефротипическом синдроме, клубочковой и канальцевой протеинурии, потери через кишечник
Синтез	Синтез белков плазмы нарушается при заболеваниях печени и почек, возможна фенотипическая недостаточность
Изменение объема циркулирующей крови	Происходит в результате гипер-, гипогидратации или перераспределения между водными пространствами организма
Катаболизм	Усиливается при воспалениях
Скорость утилизации	Меняется при воспалении, заболеваниях почек
Компенсаторные механизмы	Возрастание количества высокомолекулярных белков при нефротипическом синдроме



Гипопротеинемия – уменьшение концентрации белков в крови



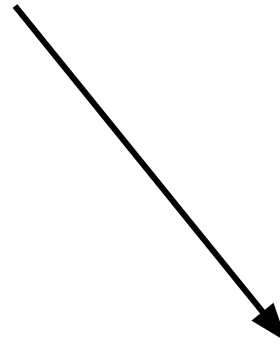
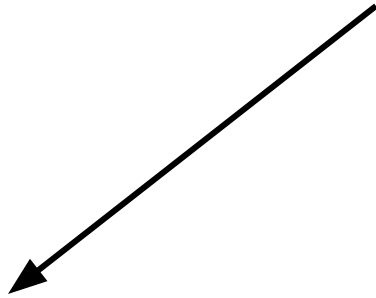
Абсолютная

1. Увеличение выделение белка при патологии почек
2. Нарушение синтеза белка при патологии печени

Относительная

1. Результат избыточной инфузионной терапии
2. Значительное уменьшение количества мочи (олигоурия, анурия)

Гиперпротеинемия – повышение концентрации общего белка в крови



Абсолютная

Повышение концентрации иммуноглобулинов (парапротеинемия)

Относительная

Уменьшение объема плазмы при дегидратации



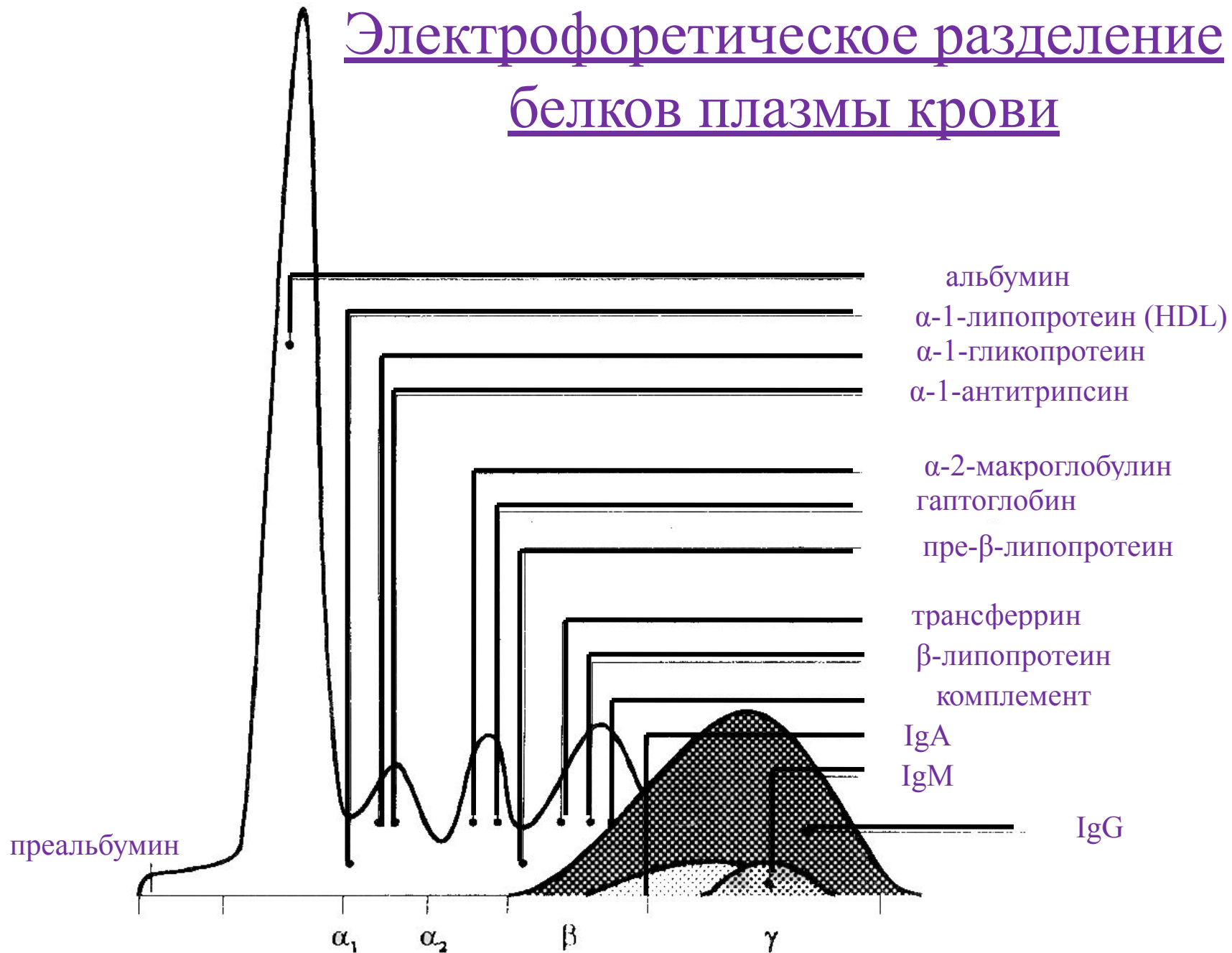
Диспротеинемия

- это количественные и качественные изменения **концентрации белков плазмы** (острое воспаление, цирроз печени, болезни почек, опухоли)

Диспротеинемия может быть обусловлена увеличением или уменьшением концентрации отдельных групп белков или продукцией новых белков, которые до этого не выявлялись.

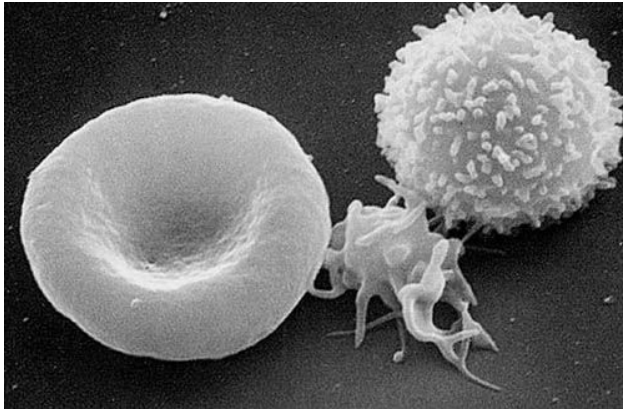


Электрофоретическое разделение белков плазмы крови



Белки плазмы крови

КЛАСС	% при разделении на ацетате целлюлозы	БЕЛОК	Молекулярная масса	Концентрация в сыворотке, г/л
Альбумин	48-61%	преальбумин	54000	0,25
			66000	44
α 1- глобулин	2,5 – 5 %	α 1-антитрипсин α 1- кислый гликопротеин	55000	2,9
			40000	1,0
α 2- глобулин	8-11 %	Гаптоглобин α 2-макроглобулин церулоплазмин	85000	2,0
			800000	2,6
			16000	0,35
β - глобулин	11-15%	Трансферрин β -липопротеиды С3 комплемент	77000	3,0
			300000	1,0
			340000	1,0
γ - глобулины	16-25%	IgG IgA IgM	160000	14,0
			170000	3,5
			900000	1,5



Характеристика отдельных белков



Альбумины плазмы крови – клинико-диагностическое значение



Альбумин (55-60% всех белков сыворотки крови)

Характеристика	М.м.	Функция	Концентрация		
			Норма	Повышение	Снижение
<p>1. В основном простые белки по химической структуре.</p> <p>2. Гетерогенные белки (от 3 до 5 фракций)</p> <p>3. Обладают большой электрофоретической подвижностью</p> <p>4. Хорошо растворимы</p>	65-70 кД	<p>1. Связывание и транспорт катионов (Cu, Zn, Ca), билирубина, жирных к-т, жирорастворимых витаминов, лекарств, гормонов</p> <p>2. Поддерживают онкотическое давление (75-80%)</p> <p>3. Резерв белка (аминокислот)</p>	35-55 г/л	<p>Острое обезвоживание</p> <p>Прием анаболических стероидов</p>	<p>Цирроз печени, голодание.</p> <p>Повышенный катаболизм.</p> <p>Аномальные потери.</p>

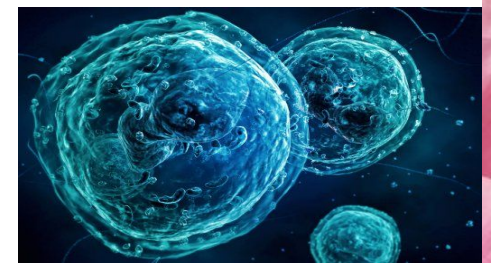


Характеристика глобулинов

Молекулярная масса глобулинов в среднем составляет 160 – 180 Кд.

В зависимости от условий электрофореза выделено пять или более фракций глобулинов, а методом иммуноэлектрофореза – более 30.

Фракции α_1 и α_2 глобулинов характеризуются значительным содержанием углеводов, среди которых преобладают ГЕКСОЗЫ.



Индивидуальные белки

α_1 – Антитрипсин (α_1 –АТ)

Характеристика	М.м.	Функции	Концентрация		
			Норма	Повышение	Снижение
<p>1. Доминирующий белок α_1-глобулинов, гликопротеид.</p> <p>2. Благодаря небольшим размерам он может проникать и функционировать в тканях (легкие, бронхи)</p>	54 кД	<p>1. Основной ингибитор сериновых протеаз: трипсина, химотрипсина, плазмина, каллекреина, ренина, урокиназы.</p> <p>2. α_1 антитрипсин белок острой фазы</p>	1,4-3,2 г/л	<p>Острое воспаление (реакции запускаемые через фактор некроза опухолей, ИЛ-1, ИЛ-6)</p>	<p>1. Врожденный фенотип</p> <p>2. Хронические обструктивные заболевания легких</p> <p>2. Нефротический синдром без воспаления</p>

α_2 – макроглобулин (α_2 – МГ)

Характеристика	М.м.	Функции	Концентрация		
			Норма	Повышение	Снижение
1. Гликопротеид. 2. До 1/3 фракции α_2 глобулинов.	700-800 кД	1. Ингибитор протеиназ. 2. Транспорт некоторых ферментов, гормонов, Zn. 3. Ингибирует бласттрансформацию лимфоцитов. 4. Ингибирует компоненты комплемента.	1,5-4 г/л	1. Нефротический синдром. 2. Беременность 3. Заболевания печени. 4. Сахарный диабет. 5. Бронхопневмония. 6. Наследственные сердечно-сосудистые заболевания	1. Активный фибринолиз. 2. Острый панкреатит. 3. Камни в почках или желчевыводящих путях. 4. Опухоли печени. 5. Инфаркт миокарда. 6. Язва желудка или двенадцатиперстной кишки.

α_1 – фетопротеин

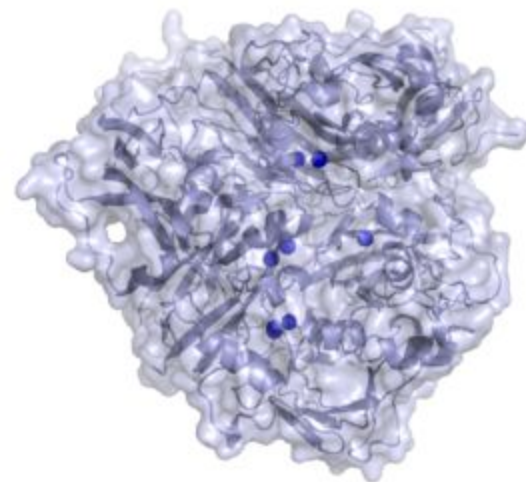
Характеристика	М.м.	Функции	Концентрация		
			Норма	Повышение	Снижение
1. Фетальный белок, гликопротеид 2. Определение проводится в амниотической жидкости и сыворотке матери для дородовой диагностики дефектов развития нервной трубки у эмбрионов	70 кД	1. У плода поддерживает онкотическое давление 2. Обладает иммуносупрессорным действием	8-9 г/л – в сыворотке плода, после рождения через месяц исчезает	1. 20-30 г/л у взрослых маркер гепатоцеллюлярного рака 2. До 20 г/л при беременности	В 30% случаев болезни Дауна концентрация в сыворотке беременных снижается

Гаптоглобин

Характеристика	М.м.	Функции	Концентрация		
			Норма	Повышен ие	Снижени е
<p>1. До 3/4 всех α_2-глобулинов), гликопротеид</p> <p>2. Имеет место генетический полиморфизм: Тип 1-1 – мономер (африканцы, индейцы) Тип 2-1 – димер (европейцы) Тип 2-2 – тетрамер (японцы, персы)</p>	200-250 кД	<p>1. Основное функциональное значение – связывать свободный гемоглобин (сохранение железа, гема)</p> <p>2. Неспецифическая защитная функция</p> <p>3. Ингибитор катепсинов</p> <p>4. Транспорт витамина В₁₂</p> <p>5. Белок острой фазы</p>	0,3-3,0 г/л	Острая фаза воспаления	Гемолитическая анемия

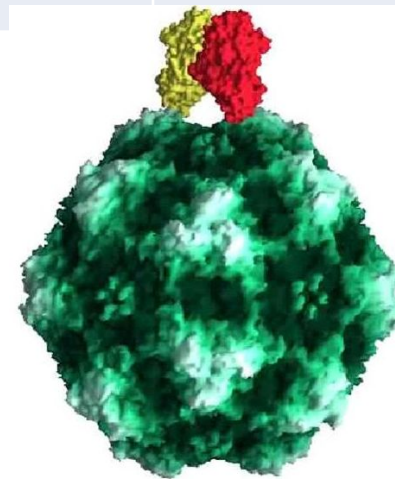
Церулоплазмин

Характеристика	М.м.	Функции	Концентрация		
			Норма	Повышение	Снижение
Медьсодержащий α_2 -гликопротеин, металлопротеин	150-160 кД	<ol style="list-style-type: none">Депонирующий белок для медиАктивирует окисление аскорбиновой кислоты, катехоламинов, серотонина, сульфгидрильных соединенийЛиквидирует супероксидрадикалыБелок острой фазы	2-3 г/л	Острое воспаление	<ol style="list-style-type: none">Болезнь Вильсона-КоноваловаНефротический синдромТяжелые поражения печени



Трансферрин (один из самых древних белков)

Характеристика	М.м.	Функции	Концентрация		
			Норма	Повышени е	Снижение
Относится к β -глобулинам, гликопротеид (углеводный компонент 6%), металлопротеид.	90 кД	<ol style="list-style-type: none"> Основной переносчик железа к клеткам. Одна молекула трансферрина связывает максимум два иона Fe^{3+} Связывание с железом предупреждает его токсический эффект Обратимо связывает медь, цинк, кобальт, кальций. Транспорт витамина D 	2-3 г/л	Железодефицитная анемия	Острое воспаление Повреждение печени



Белки острой фазы (БОФ)

- это белки, концентрация которых резко повышается в острую фазу воспалительного процесса вне зависимости от этиологии заболевания (по химической природе - **гликопротеиды**, почти все **синтезируются в печени**)



Схема реакции острой фазы воспаления

Повреждающие факторы:

- Хирургическое вмешательство
- Ожог
- Бактериальная инфекция
- Рост и развитие опухоли
- Химические агенты
- другие

Местная реакция:

- Изменение просвета кровеносных сосудов
- Агрегация тромбоцитов и тромбообразование
- Активация нейтрофилов и макрофагов
- Освобождение протеаз и др. лизосомальных ферментов
- Образование кининов, простагландинов и других медиаторов

Общая реакция:

- Боль
- ▲ температуры
- Лейкоцитоз
- ▼ Fe и Zn в сыворотке
- ▲ секреции гормонов
- ▲ синтез белков острой фазы

Острая фаза воспаления

Повреждение и некроз клеток

Репаративные процессы



Белки острой фазы

Группа	Белок	
«Главные» реактанты, увеличение в 20-1000 раз в течение 6-12 ч	С – реактивный белок (СРБ) Амилоидный белок А сыворотки (SAA)	
Умеренное увеличение концентрации (в 2-5 раз) в течение 24 ч	α_1 – Антитрипсин α_1 – Кислый гликопротеин Гаптоглобин Фибриноген	
Незначительное увеличение концентрации (на 20-60%) в течение 48 ч	С3 – компонент комплемента С4 – компонент комплемента Церулоплазмин	
«Нейтральные» реактанты острой фазы, уровень остаётся в пределах нормальных значений	IgG IgA IgM α_2 – Макроглобулин	
«Негативные» реактанты острой фазы, уровень может снижаться в течение 12-48 ч	Альбумин Преальбумин Трансферрин Фибронектин АпоА-липопротеин Ретинол-связывающий белок	

Общие функции белков острой фазы

- Опсонизация
- Антипротеазная активность
- Связывание свободных радикалов
- Бактериостатическое действие
- Активация комплемента
- Усиление коагуляции
- **Иммуносупрессорные эффекты**

Общие реакции

- Концентрация белка в сыворотке повышается в период острого воспаления или повреждения
- Повышение в крови связано с действием медиаторов воспаления (кининов, биогенных аминов, пептидов, простагландинов)
- Величина изменения концентрации белков зависит от степени воспалительной реакции
- Эффект изменения концентрации белка направлен на восстановление гомеостаза всего организма в целом
- Неспецифичность эффектов, наиболее эффективны тесты на белки острой фазы при слежении за течением заболевания, лечением

Функции некоторых белков острой фазы

Белок	Функция	Изменение концентрации
С-реактивный белок	Опсонин	+
α_1 – Антитрипсин	Ингибитор протеаз	+
α_1 – Антихимотрипсин	Ингибитор протеаз	+
α_2 – Макроглобулин	Ингибитор протеаз	+
С3-компонент комплемента	Комплемент	+
С4-компонент комплемента	Комплемент	+
Пропердин	Комплемент	+
α_1 – Кислый гликопротеин	Влияет на иммунореактивность	+
Амилоидный белок А сыворотки		+
Фибронектин	Опсонин	+
Фибриноген	Фактор свертывания крови	+
Протромбин	Фактор свертывания крови	+
Фактор VIII	Фактор свертывания крови	+
Плазминоген	Фактор фибринолиза	+
Гаптоглобин	Ингибирование катепсинов	+
Гемпексин	Связывание свободного Hb	+
Церулоплазмин	Транспорт, оксидаза	+
Ферритин	Связывание железа	+
Трансферрин	Транспорт	-
Альбумин	Транспорт	-
Преальбумин	Транспорт	-
АпоА-липопротеин	Транспорт	-

Белки острой фазы (БОФ)

1. Глобулин α_2 и α_1 (или α_1 и α_2) в суворотке вазней, повышается ММ в 20-34 раз (до 3-4 г/л), воспаление подавление аутоиммунных процессов
2. Трансферин (напримёр, от момента травмы до 2-3 часов) эрозомужидб альфа 1 анти трипси н, некоторые альфа и бета-гликопротеиды
3. С-реактивный белок (6 субъединиц, ММ 350 кД) (своротке) крови БОФ. Симуляция гепатоцитов, появление в роте - гликопротеиды, почти все синтезируются в печени)
4. Церулоплазмин.
5. Гептоглобин.



Белки острой фазы (БОФ)

- это белки, концентрация которых резко повышается в острую фазу воспалительного процесса вне зависимости от этиологии заболевания (по химической природе - **гликопротеиды**, почти все **синтезируются в печени**)



ПРЕДСТАВИТЕЛИ

1. **Фибриноген** (синтезируется купферовскими клетками, ММ 320-340 кД, 3-4,5 г/л).
2. **Серомукоид** (совокупность представителей: орозомукоид, альфа-1-антитрипсин, некоторые альфа и бета-гликопротеиды).
3. **С-реактивный белок** (6 субъединиц, ММ 135-136 кД).
4. **Церулоплазмин.**
5. **Гаптоглобин.**



Динамика появления

1. Ранний воспалительный ответ тканей, образование промежуточных гуморальных факторов (например, от момента травмы – до 2,5 часов).
2. Стимуляция гепатоцитов, появление в сыворотке крови БОФ.



Биологическое значение

1 гипотеза – **защитное действие**

2 гипотеза – **подавление аутоиммунных процессов**

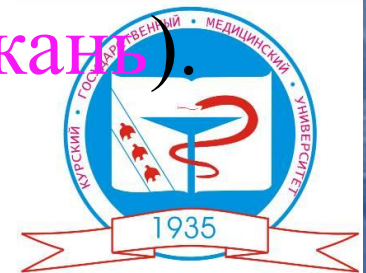


Ферменты крови

1 группа – секреторные (собственные) – (белки свертывающей и противосвертывающей системы, кининовая система, система комплемента, синтезируются в основном в печени).

2 группа – экскреторные (желудочно-кишечные), (трипсин, химотрипсин, липаза и др.).

3 группа – клеточные (тканевые), (основные поставщики: мышцы, печень, кости, клетки крови, сосудистая система, жировая ткань).



Цели сывороточной ЭНЗИМОДИАГНОСТИКИ

1. **Скрининг-исследование** (информация о скрытой патологии).
2. **Органная диагностика** (*определение активности*: спектра ферментов, органоспецифических ферментов, изоферментов, коэффициентов нескольких ферментов).
3. **Диагностика и дифференциальная диагностика.**
4. **Контроль за динамикой и эффективность лечения.**

