

# Метаболизм гема

# Вопросы из билетов по теме

1. Биосинтез гема и его распад.  
Определение прямого и непрямого билирубина в сыворотке крови

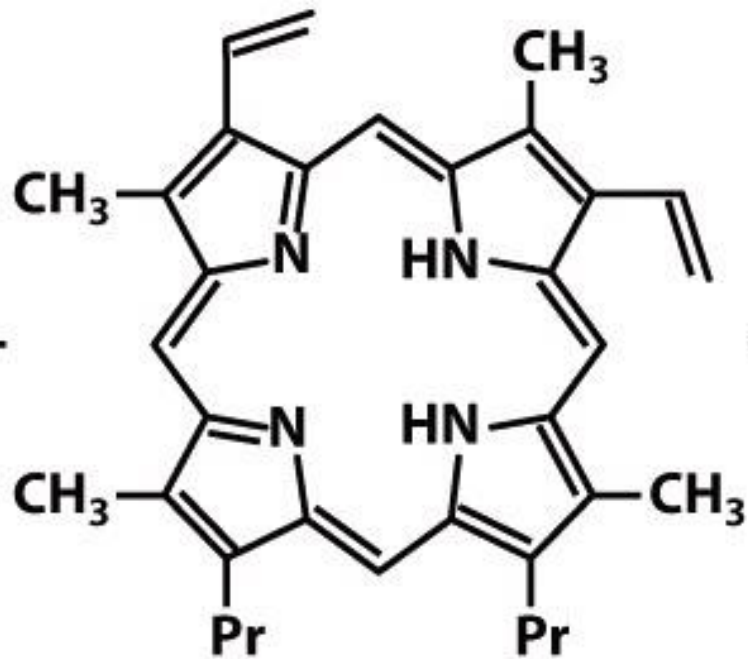
# Структура темы

- Гемопротейны
- Синтез гема
  - Предшественники
  - Болезни при нарушении синтеза
- Распад гема
  - Конъюгированный и неконъюгированный билирубин (прямой/непрямой)
  - Особенности транспорта в крови
- Виды желтух
  - Роль определения видов билирубина и других диагностических признаков при дифференциальной диагностике желтух

# Гемопротейны

- Гемоглобин (перенос  $O_2$ )
- Миоглобин (запасание  $O_2$ )
- Каталаза (защита от активных форм  $O_2$ )
- Пероксидаза (защита от активных форм  $O_2$ )
- Цитохромы (окислительно-восстановительные реакции при синтезе стероидов, метаболизме ксенобиотиков)

# Структура гема



Протопорфири

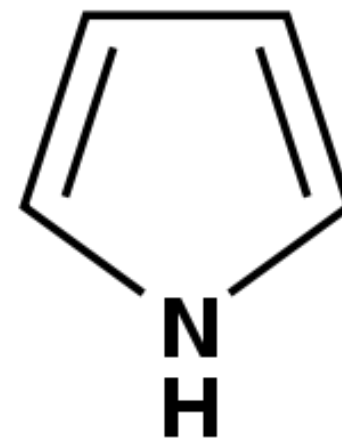
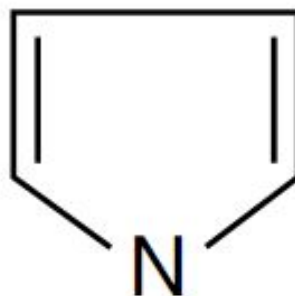
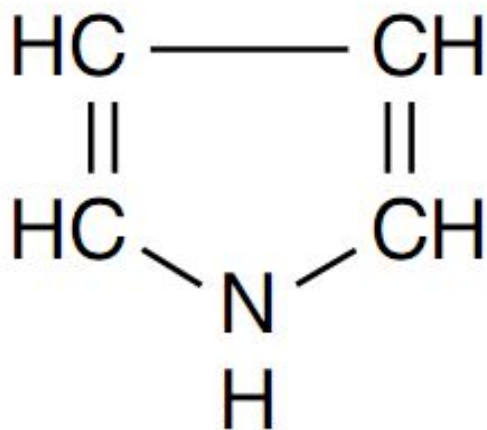
H



Ге

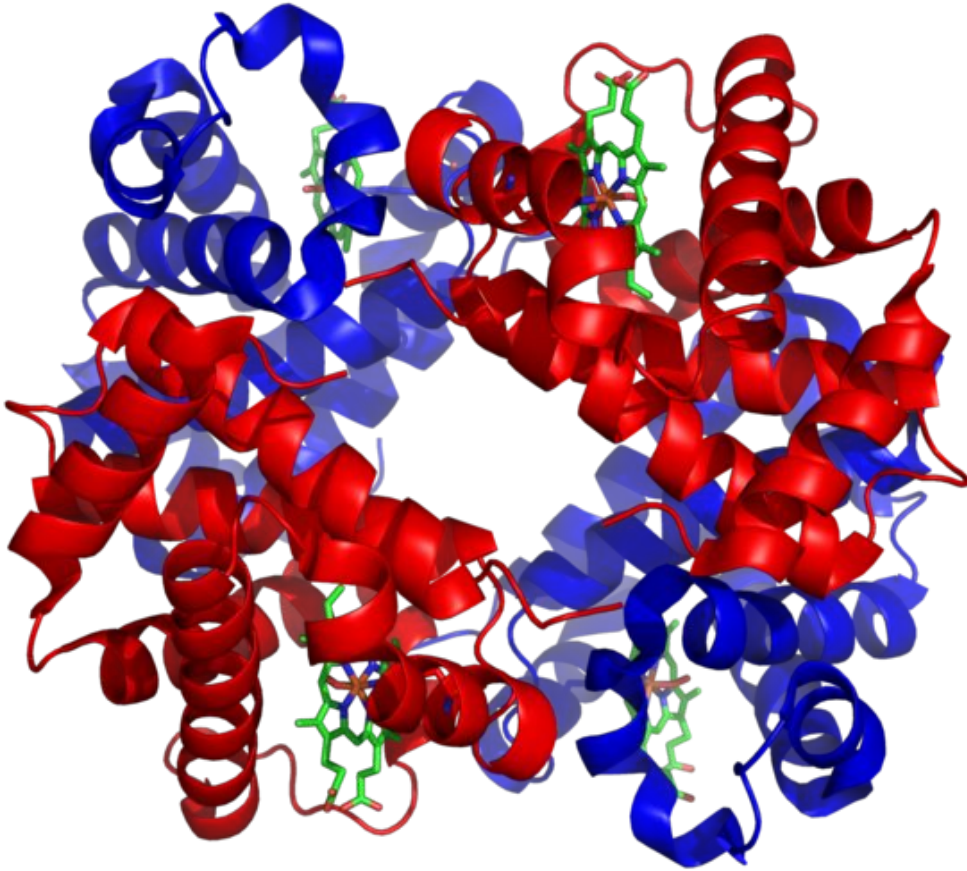
M

Протопорфирин состоит из 4  
пиррольных колец



Пиррол – пятичленный гетероцикл с  
гетероатомом азота

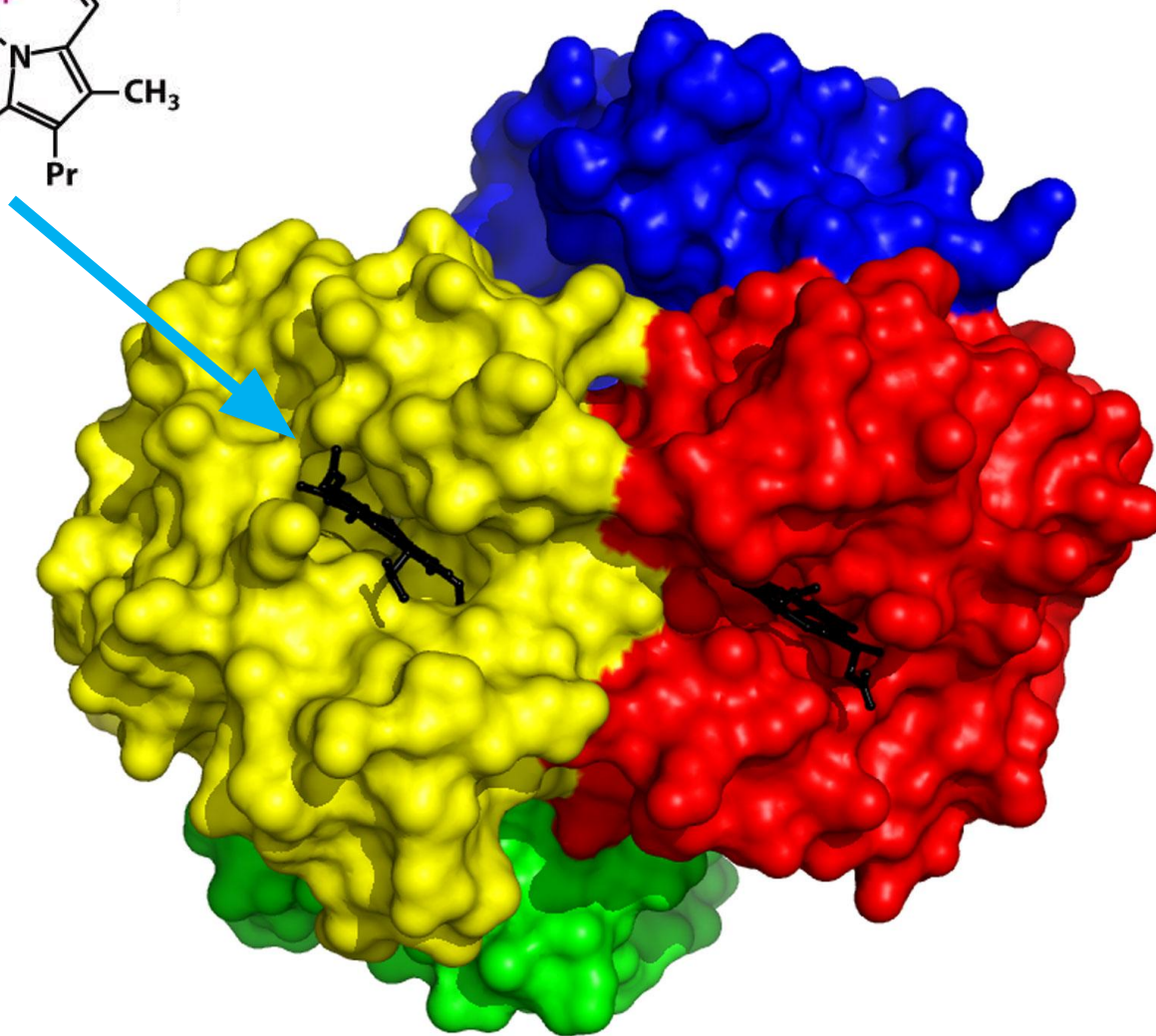
# Четвертичная структура гемоглобина



- 4 субъединицы (полипепетидных цепи)
- Каждая содержит по 1 гему (и в каждом из них – 4 пиррольных кольца)
- Связывает максимум 4 молекулы  $O_2$
- $Fe^{2+}$

А миоглобин существует только в форме мономеров – у него нет IV структуры

# Гемоглобин



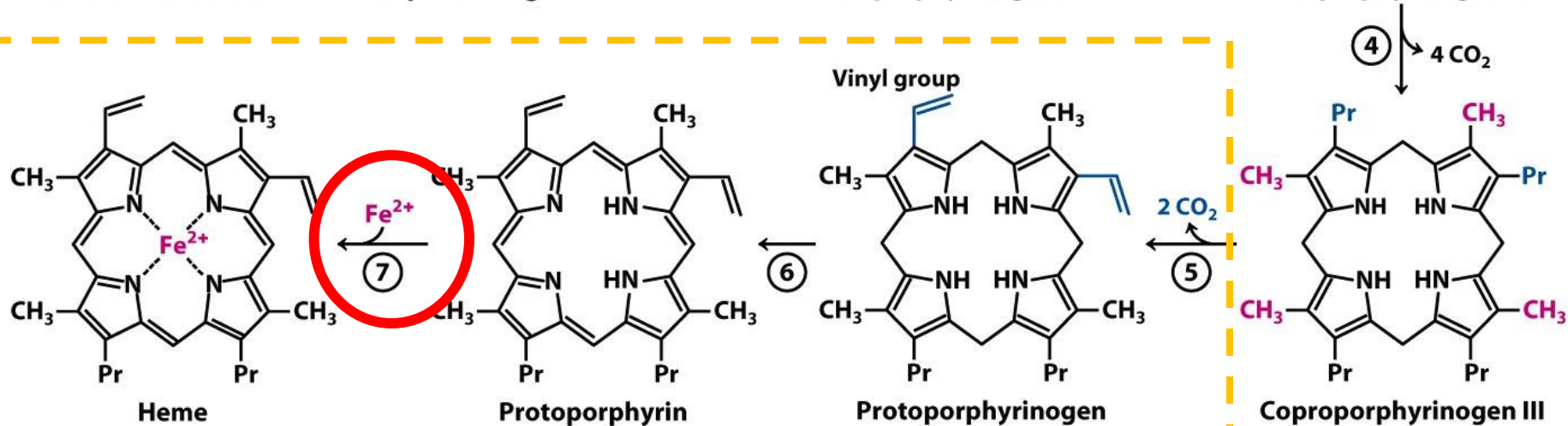
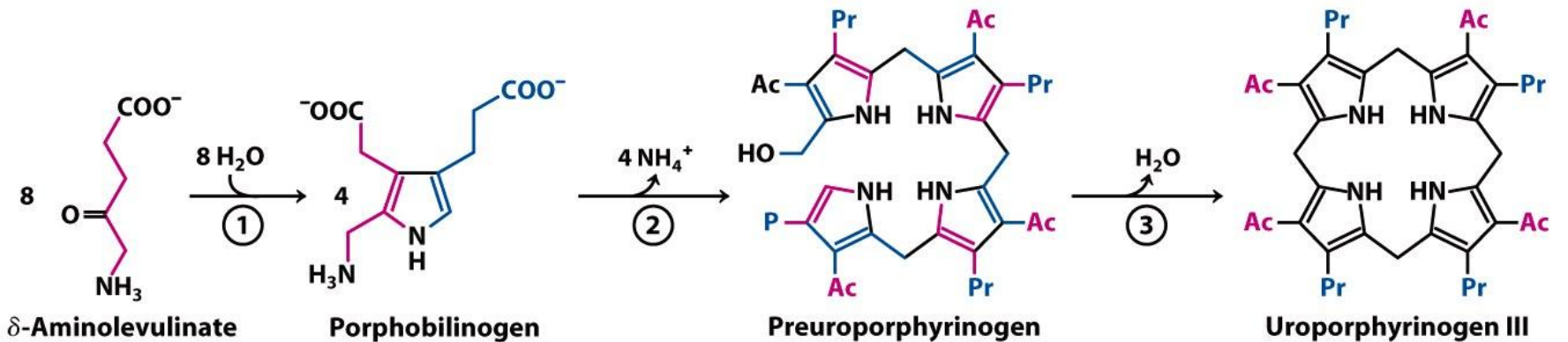


# **СИНТЕЗ ГЕМА**

- Схема:

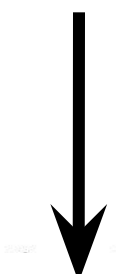


- Функция: синтез небелкового компонента гемопротеинов
- Внутриклеточная локализация: митохондрии – цитозоль – митохондрии
- Тканевая локализация: все клетки (наиболее интенсивно в печени и клетках ретикулоэндотелиальной системы)



- ① porphobilinogen synthase
- ② uroporphyrinogen synthase
- ③ uroporphyrinogen III cosynthase
- ④ uroporphyrinogen decarboxylase

- ⑤ coproporphyrinogen oxidase
- ⑥ protoporphyrinogen oxidase
- ⑦ ferrochelatase

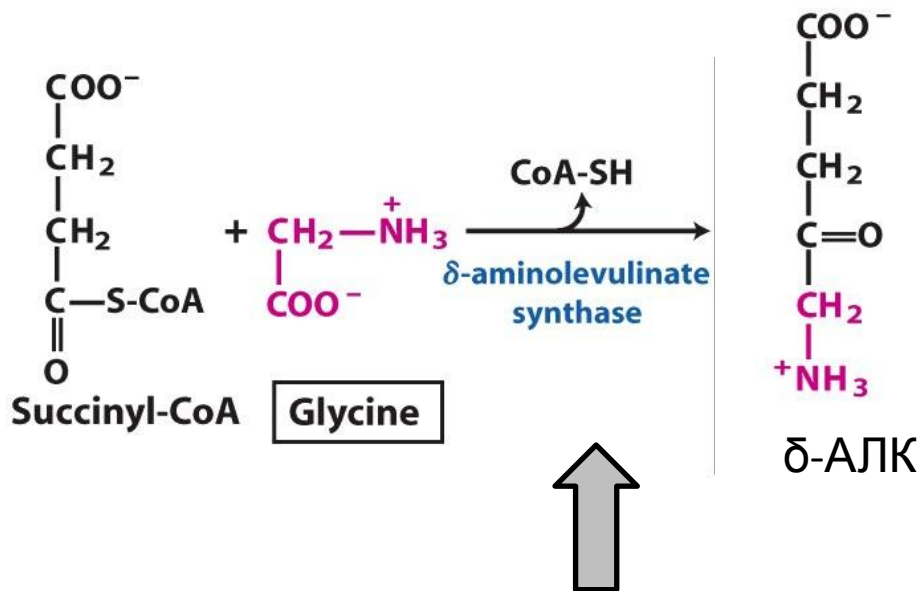


В

МИТОХОНДРИЯХ

- 1-я реакция: синтез  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты ( $\delta$ -АЛК) из глицина и сукцинил-КоА
  - Фермент 1-й реакции: аминолевулинатсинтаза (регуляторный фермент)
  - Кофермент: ПФ (из В6)
- 2-я реакция: соединение 2 АЛК и образование порфобилиногена (содержит 1 пиррольное кольцо)
- 3-я реакция: 4 порфобилиногена соединяются вместе в цепочку, образуется гидроксиметилбилан
- 4-я реакция и последующие:
  - гидроксиметилбилан замыкается сам на себя
  - Модифицируются боковые заместители в кольцах
  - В результате образуется протопорфирин
- Последняя реакция: в протопорфирин включается  $Fe^{2+}$  (фермент феррохелатаза), в результате образуется **гем**

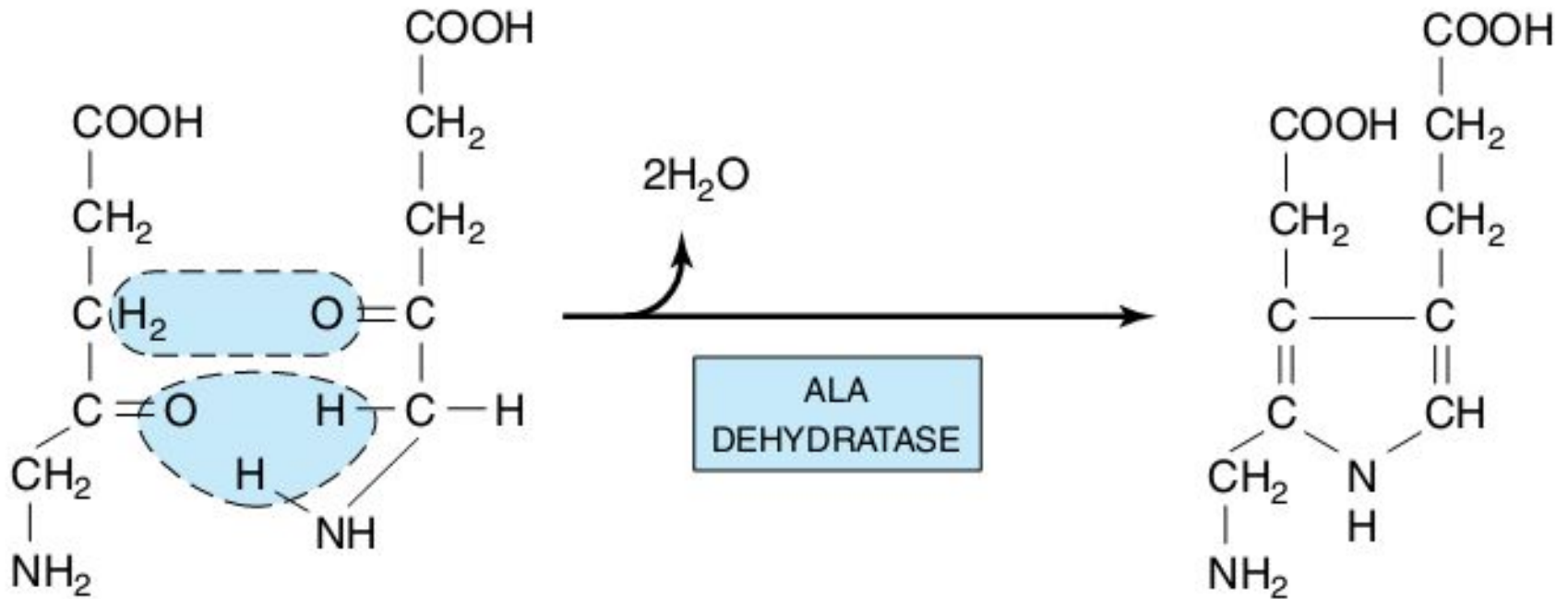
Первая реакция: исходное соединение для синтеза гема ( $\delta$ -аминолевулиновая кислота\*) получается из **глицина** и **сукцинил-КоА** (из ЦТК)



Регуляторный фермент  
(аминолевулинатсинтаза)

Реакция протекает в митохондриях  
(\*  $\delta$  = дельта)

# Вторая реакция



2 молекулы  $\delta$ -АЛК

порфобилиноген

# Регуляция синтеза гема

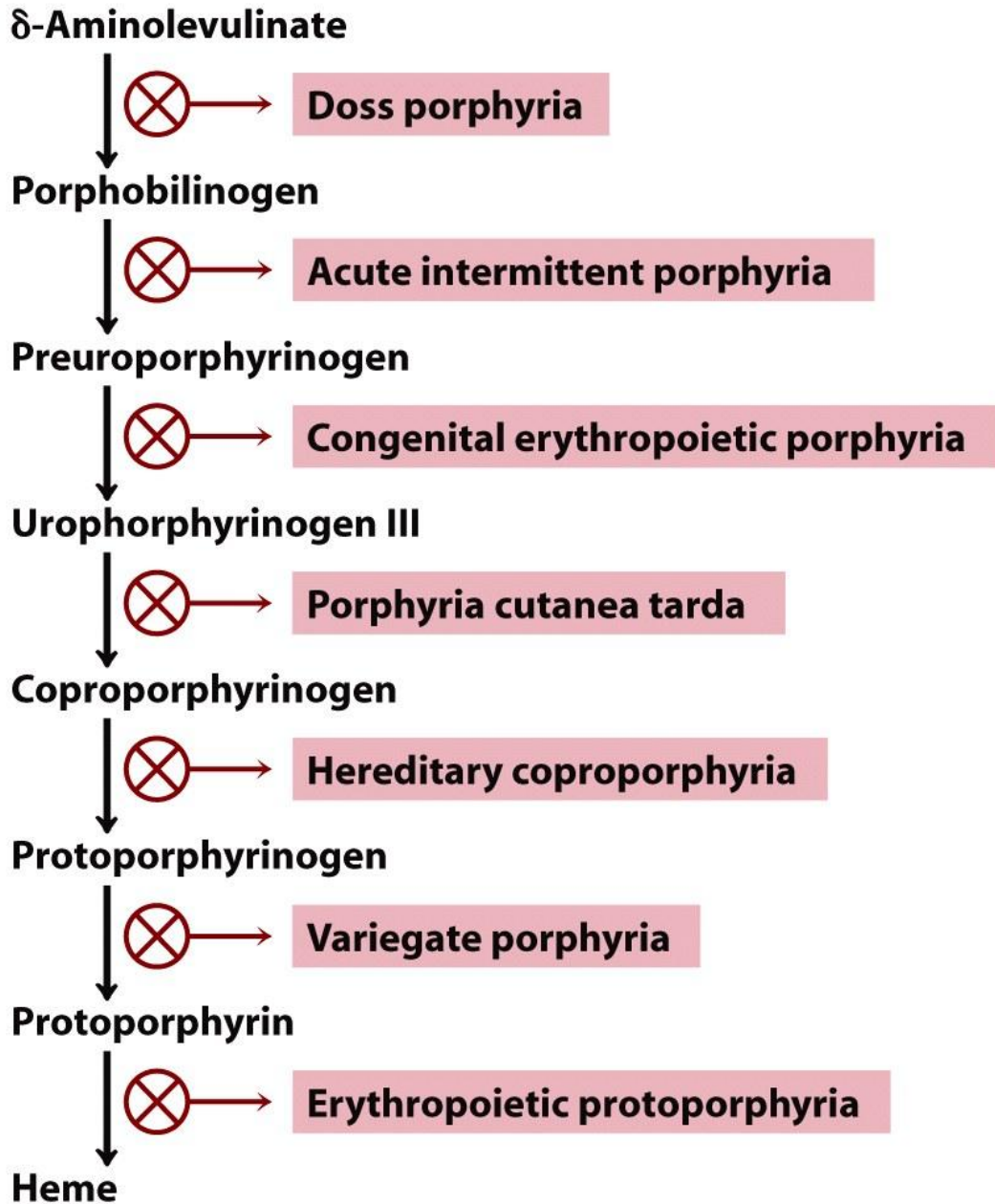
- АЛКсинтаза – регуляторный фермент
- Железо увеличивает количество АЛКсинтазы (регуляция на стадии трансляции). Т.е. в клетке запасена мРНК АЛКсинтазы. Когда железа становится много, оно запускает трансляцию (то есть считывание на рибосоме) этих мРНК.
- Гем ингибирует АЛКсинтазу
- Гем индуцирует синтез цепей глобина

# Нарушения синтеза гема

- Может произойти мутация любого из ферментов синтеза гема
- Наследственная болезнь, которая развивается в этом случае: **порфирия**



# Виды порфирий и их причины



- Показан метаболический путь синтеза гема
- Крестами отмечены этапы, нарушение которых вызывает соответствующую порфирию:
  - порфирия Досса
  - острая перемежающаяся порфирия
  - наследственная эритропоэтическая порфирия
  - поздняя кожная порфирия
  - наследственная копропорфирия
  - varieгатная порфирия
  - эритропоэтическая протопорфирия

# Патогенез

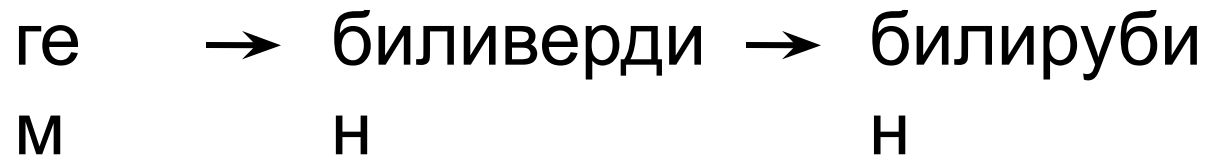
- Промежуточные продукты синтеза гема токсичны
- Фоточувствительность: превращение порфириногенов под действием света в порфирины, реагирующие с кислородом и образующие свободные радикалы

# Некоторые препараты влияют на синтез гема

- Препараты (барбитураты, гризеофульвин) индуцируют CYP450 → усиление синтеза гема
- Увеличение активности АЛКсинтазы усиливает синтез гема, что может быть опасно на фоне порфирии

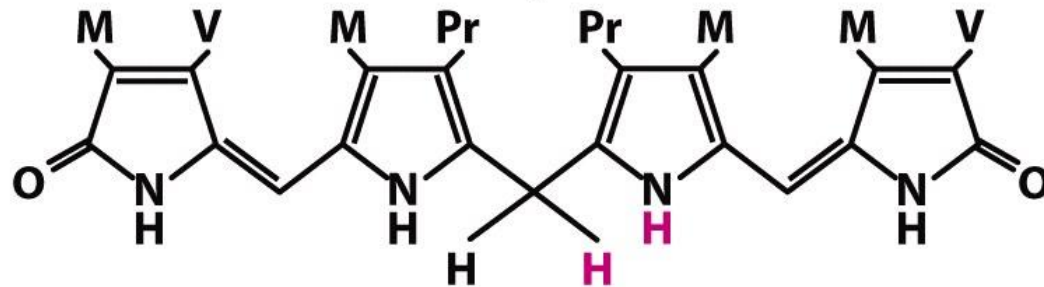
**РАСПАД ГЕМА**

- Схема:



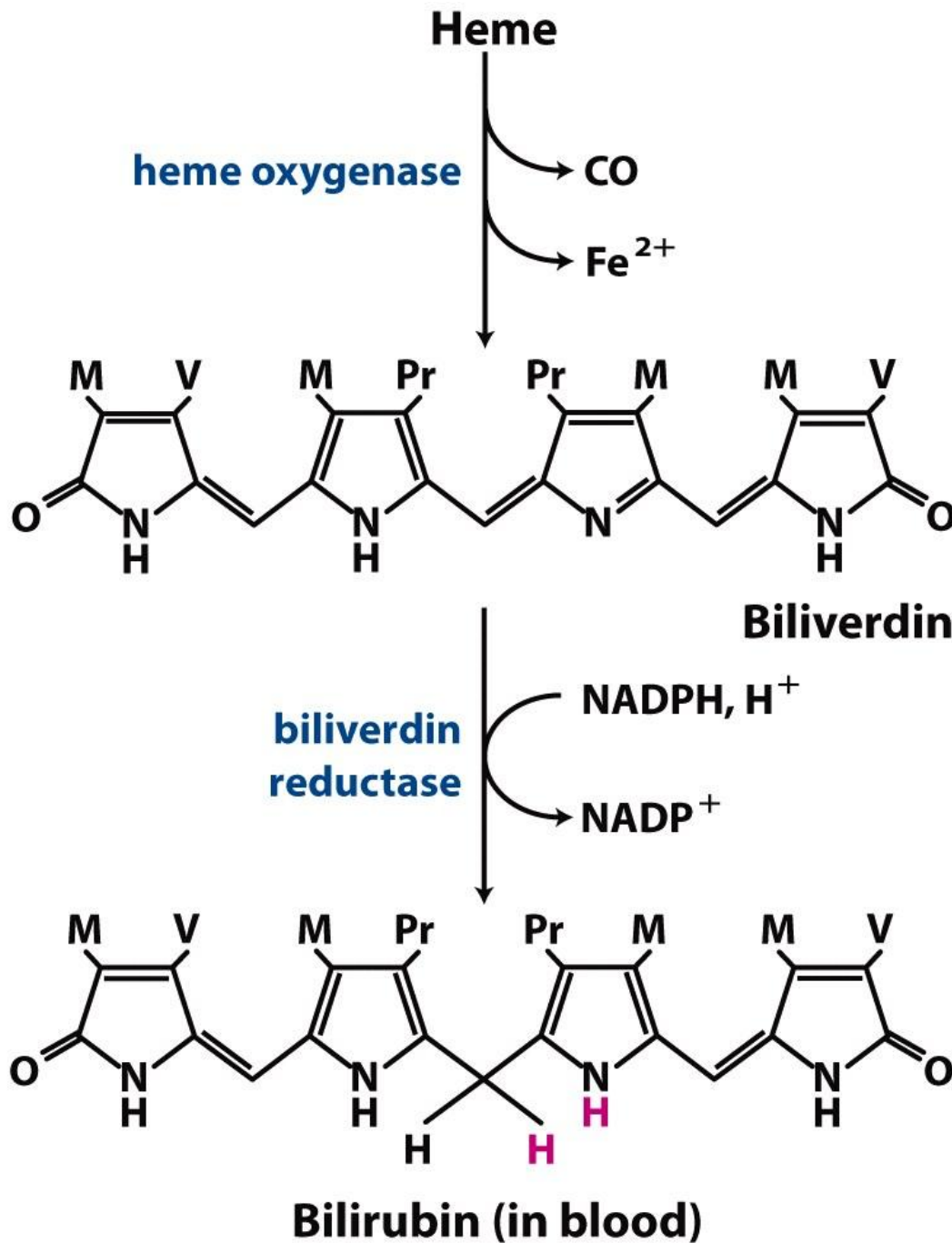
- Конечный продукт распада: билирубин (желчный пигмент)
- Функция: распад гема, источником которого являются гемопротейны (в основном гемоглобин)
- Внутриклеточная локализация: цитозоль
- Тканевая локализация: все ткани, в основном печень, костный мозг, селезенка

# Продукт распада гема: билирубин (желчный пигмент)



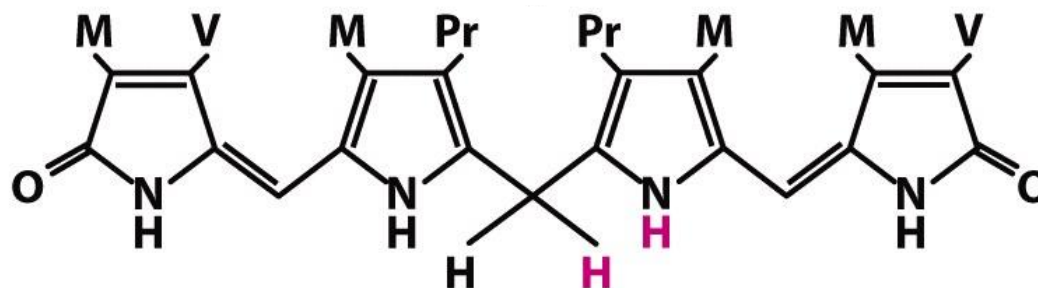
Билирубин образуется в:

- печени
- костном мозге
- селезенке
- и в других тканях, но в меньшем количестве
- появлением билирубина обусловлен цвет кровоподтеков на 7 – 10 день после образования



**зелены  
й**

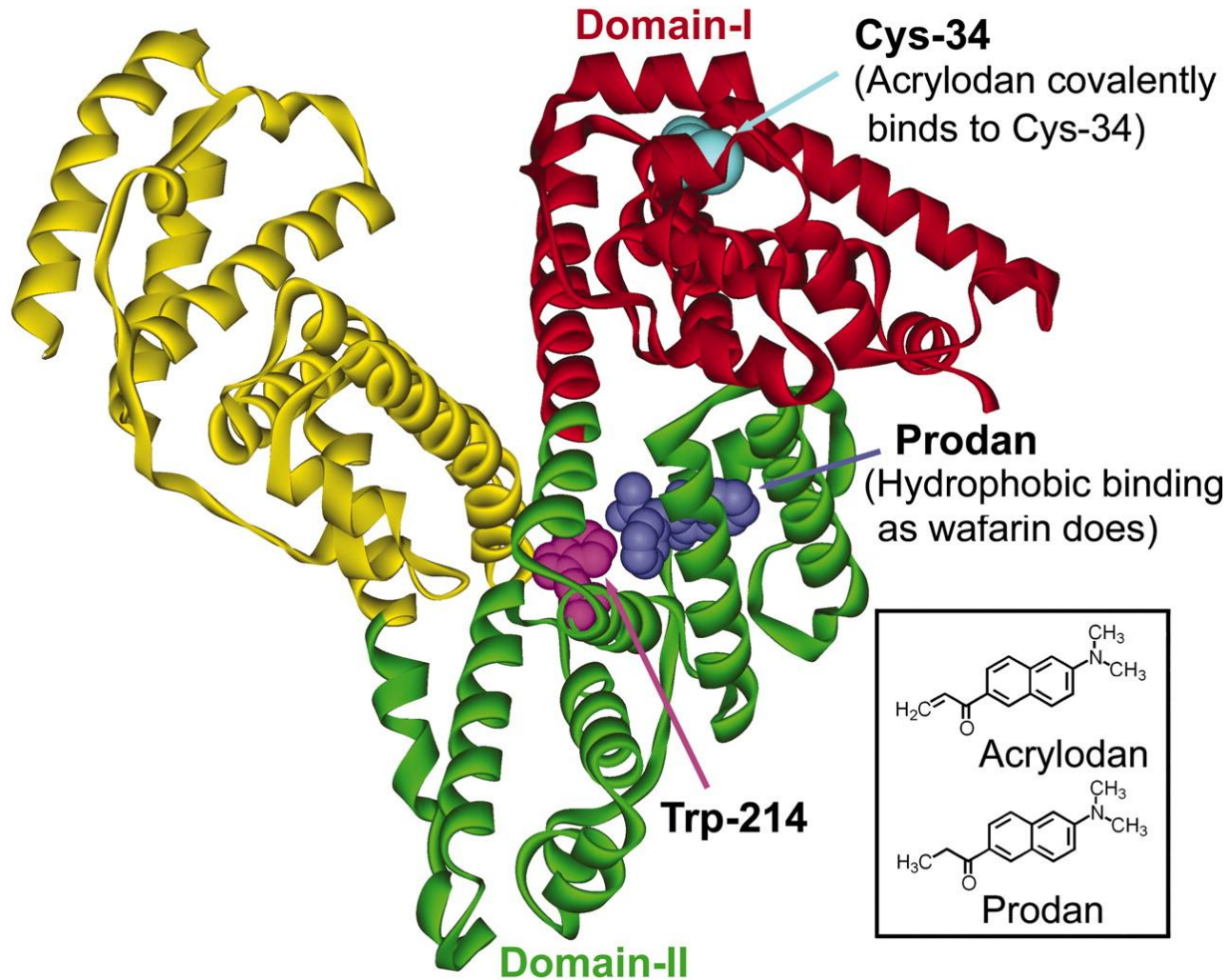
**желты  
й**



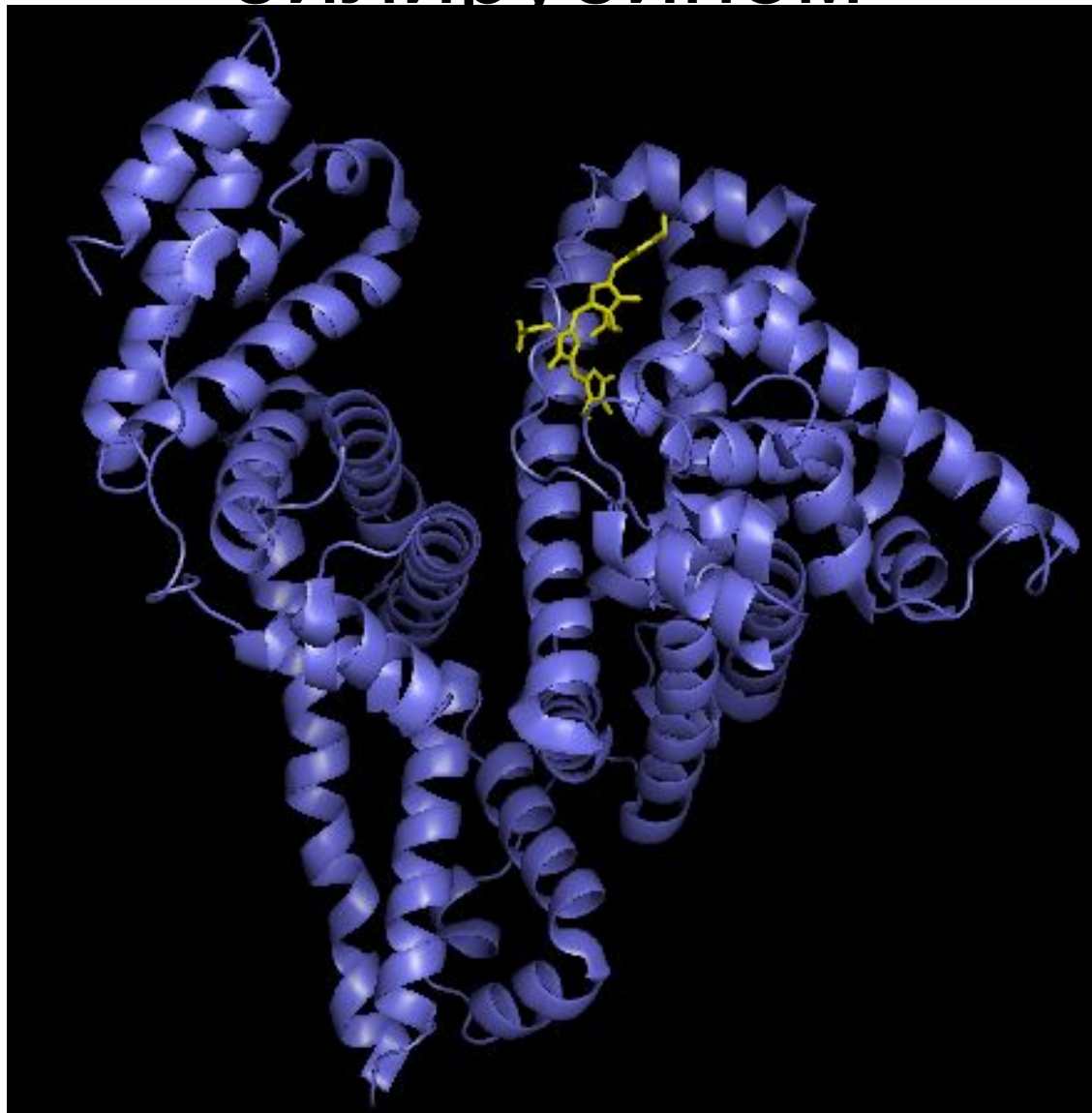
- **Непрямой** (по методу определения в крови: реагирует с реагентом для определения в крови только после добавления спирта. До добавления спирта связан с сывороточным альбумином и недоступен для определения)
- **Неконъюгированный** (по структуре: не связан ковалентно с глюкуроновой кислотой)
- **Гидрофобный** (по свойствам)



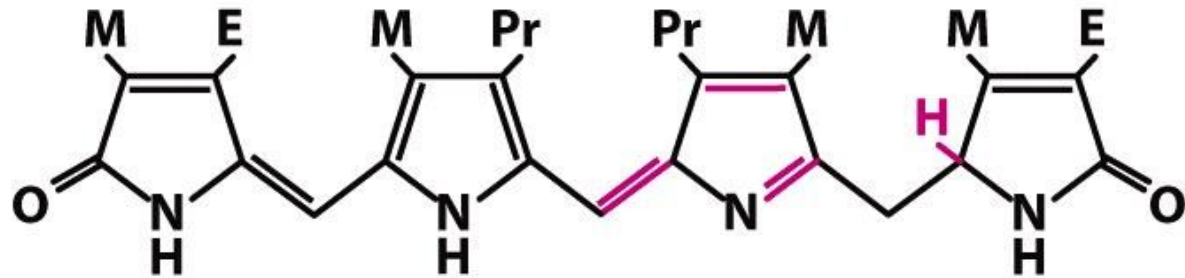
# Транспорт билирубина в печень: сывороточный альбумин



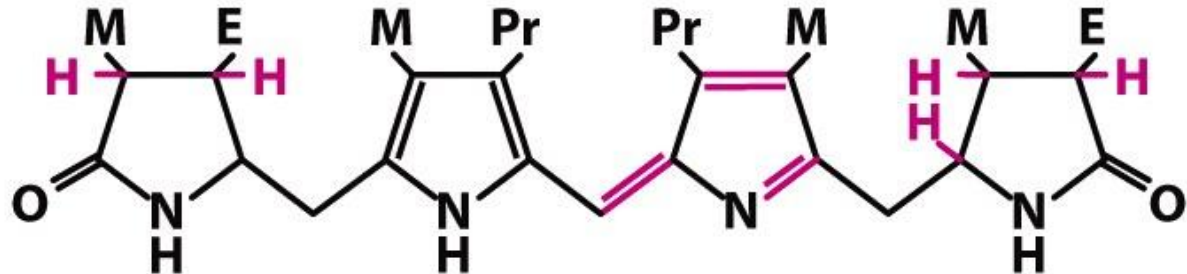
# Альбумин в комплексе с билирубином



# Продукты метаболизма билирубина



**Urobilin**

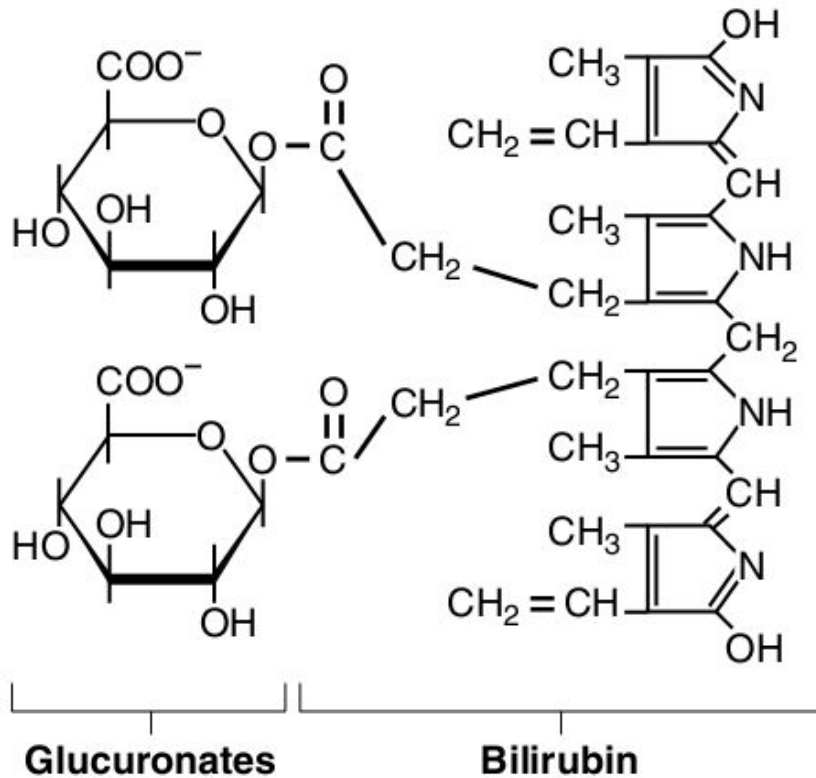


**Stercobilin**

# Модификации билирубина

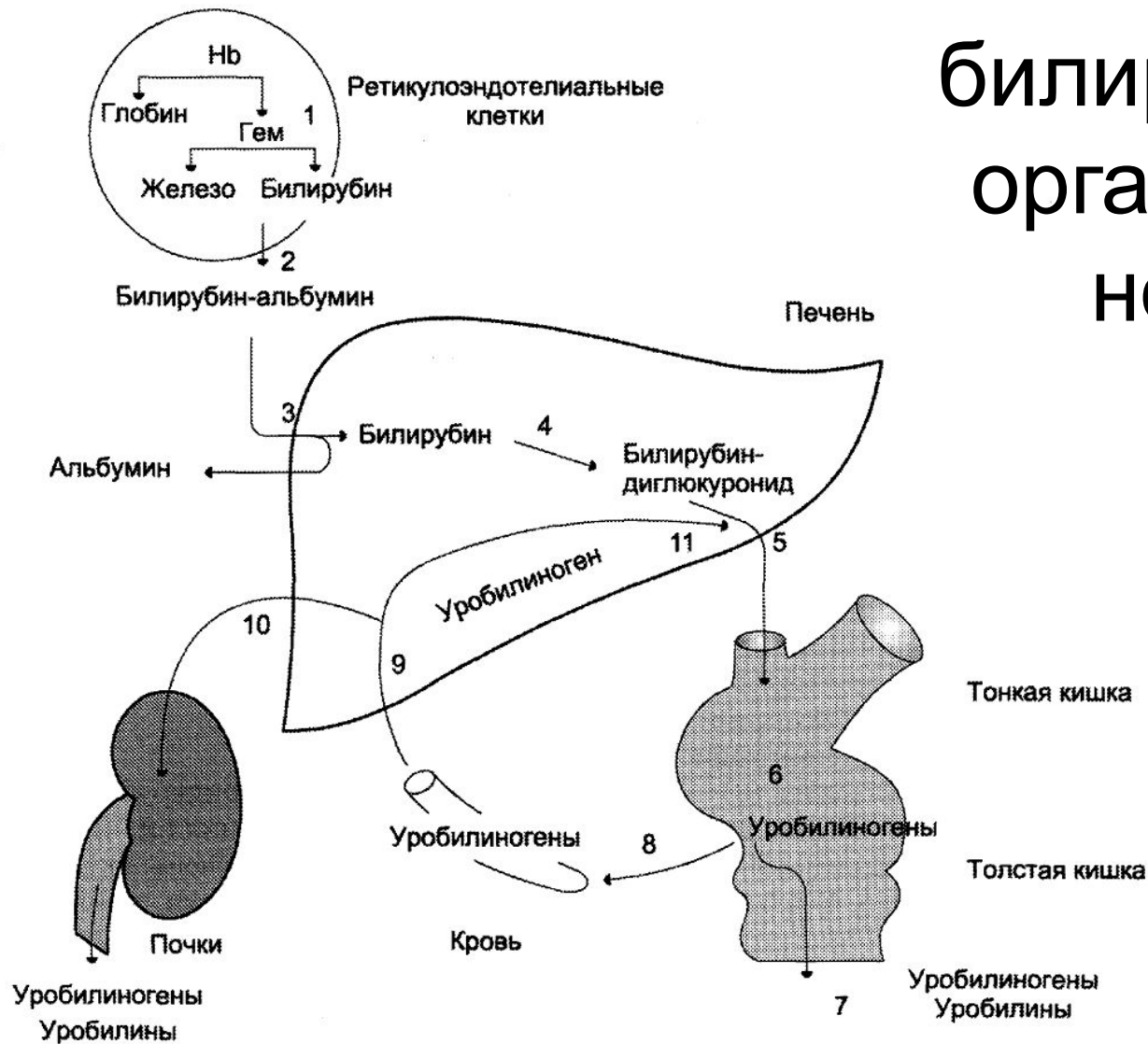
- Билирубин, который образуется сначала, гидрофобный. Его другое название – непрямой, или неконъюгированный
- Такой билирубин образуется в селезенке и костном мозге, после чего выбрасывается в кровь. Он гидрофобный, поэтому связывается с альбумином и в таком виде транспортируется в крови в печень.
- В печени билирубин из крови (а также тот, который образовался непосредственно в гепатоците) соединяется с глюкуроновой кислотой. Такой билирубин становится гидрофильным и называется прямым, или конъюгированным
- **Конъюгация** с глюкуроновой кислотой (**только в печени, фермент глюкуронилтрансфераза**) делает билирубин более растворимым и позволяет легче выводить его из организма
- Билирубин попадает в желчь и с ней – в кишечник
- В кишечнике из билирубина под действием бактерий образуются уробилиноген и стеркобилиноген.
  - Стеркобилиноген превращается в стеркобилин (окрашивает кал)
  - Уробилиноген всасывается и попадает в кровь, а потом выводится почками. В моче уробилиноген превращается в уробилин (желтого цвета, цвет мочи)

# Билирубин, конъюгированный с глюкуроновой кислотой (в печени)



- Прямой (по методу определения в крови: так как гидрофилен, то не связан с сывороточным альбумином, а просто растворен в плазме, поэтому сразу реагирует с реагентом для определения концентрации)
- Конъюгированный (по структуре)
- Гидрофильный (по свойствам)

# Метаболизм билирубина в организме в норме



**Рис. 13-14. Билирубин-уробилиногенный цикл в печени.** 1 — катаболизм Hb в ретикулоэндотелиальных клетках костного мозга, селезёнки, лимфатических узлов; 2 — образование транспортной формы комплекса билирубин-альбумин; 3 — поступление билирубина в печень; 4 — образование билирубин-диглюкуронидов; 5 — секреция билирубина в составе жёлчи в кишечник; 6 — катаболизм билирубина под действием кишечных бактерий; 7 — удаление уробилиногенов с фекалиями; 8 — всасывание уробилиногенов в кровь; 9 — усвоение уробилиногенов печенью; 10 — поступление части уробилиногенов в кровь и выделение почками с мочой; 11 — небольшая часть уробилиногенов секретируется в жёлчь.

# Виды желтух

- Гипербилирубинемия – повышение концентрации билирубина в крови
  - Норма: меньше 25 мкМ (мкмоль/л)
  - От 50 мкМ – заметно профессионалу
  - Выше 100 мкМ – очевидно всем
- Виды:
  - Надпеченочная (гемолитическая): усиление распада гема вследствие гемолиза эритроцитов (при лекарственной гемолитической анемии, ошибочном переливании крови, серповидно-клеточной анемии)
  - Печеночная (паренхиматозная): нарушение работы гепатоцитов (гепатит, отравления)
  - Подпеченочная (обтурационная, механическая): нарушение оттока желчи (закупорка желчного протока камнем, опухолью)

# Причины желтухи

## надпеченочн

### ая Haemolysis

- e.g.
- acquired autoimmune haemolytic anaemia
  - drug-induced, e.g. methyl dopa
  - congenital spherocytosis



RBC

Globin

Hb

Haem

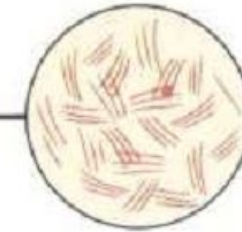
Bilirubin

Hb/Haptoglobin complex

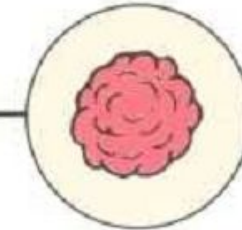
Liver

## подпеченочн

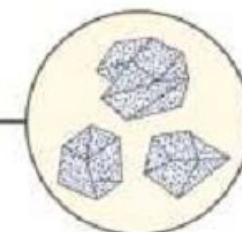
### ая cholestasis



Cirrhosis



Tumour 1° or metastases



Gallstones

## печеночн

### ая

#### Hepatocellular

Toxins

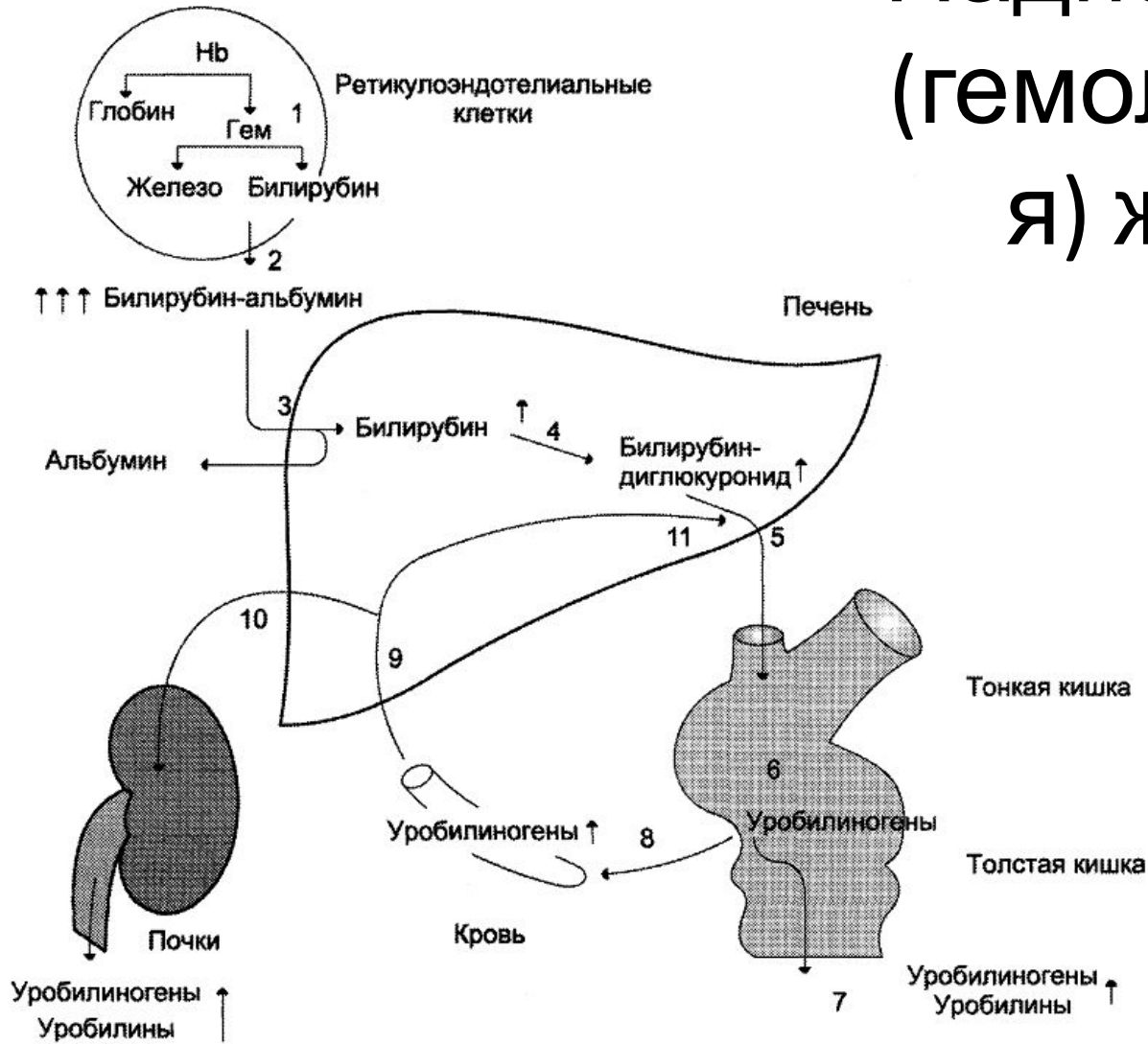


Infections



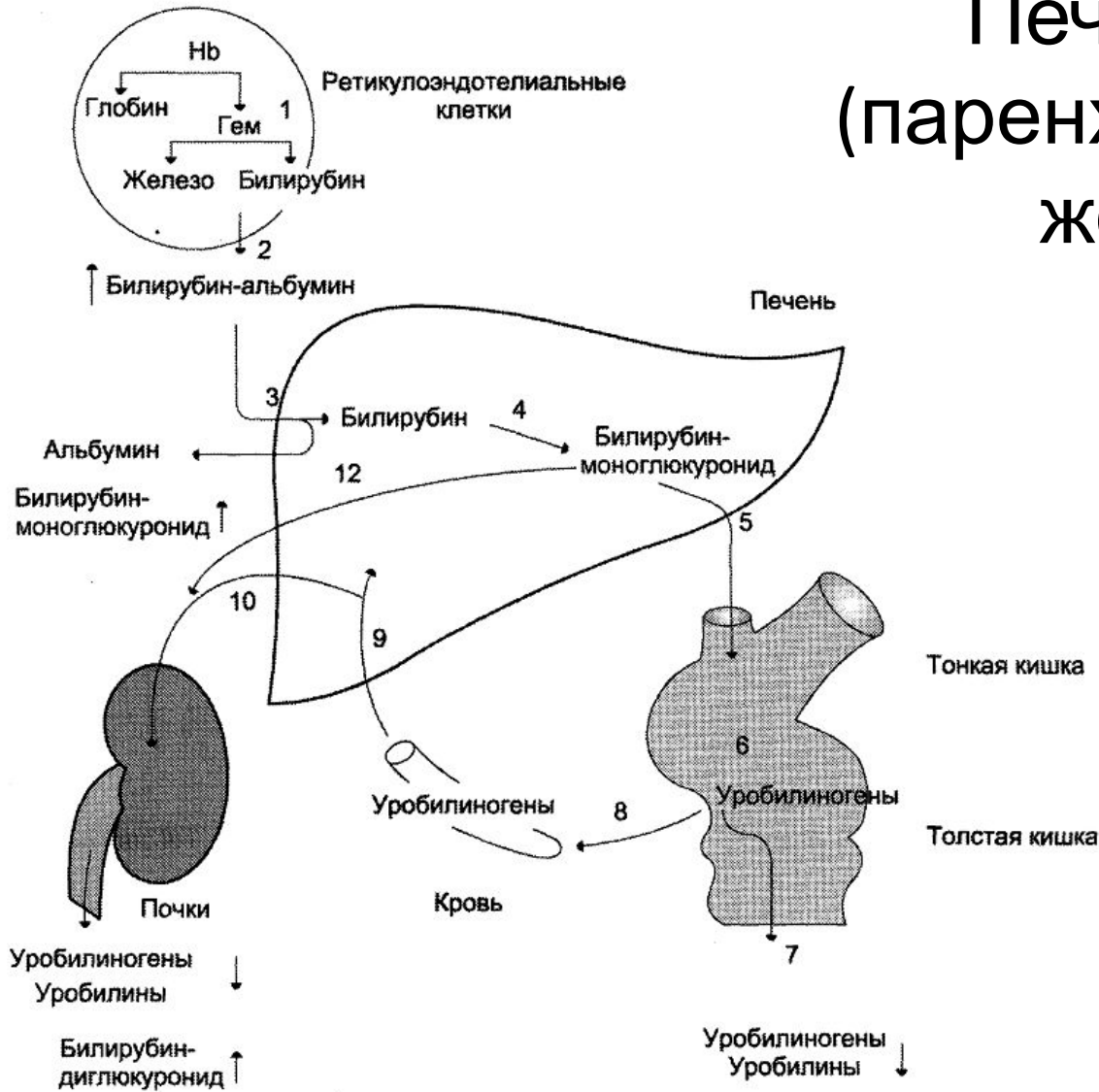


# Надпеченочная (гемолитическая) желтуха



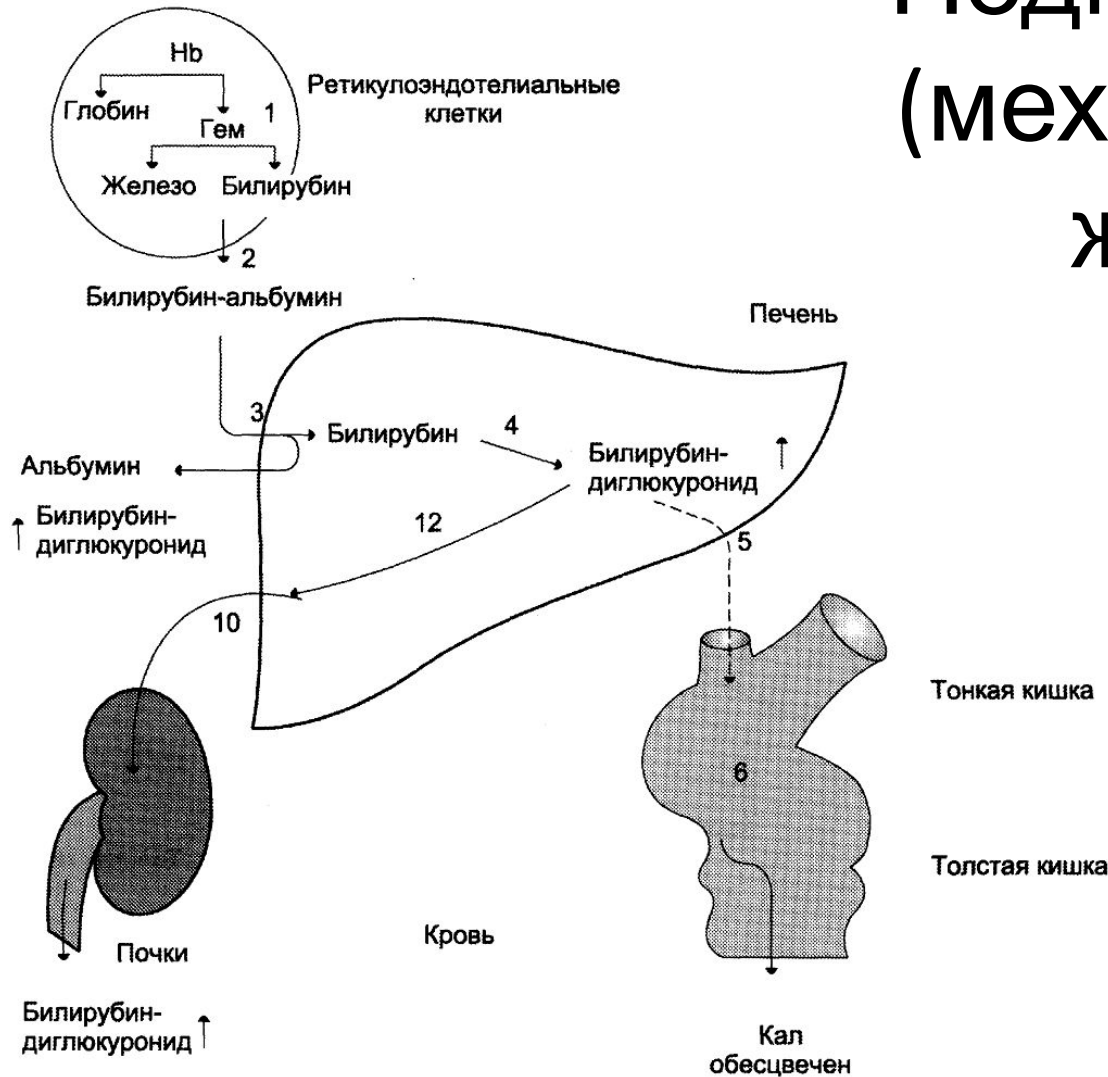
**Рис. 13-16. Билирубин-уробилиногеновый цикл при гемолитической желтухе.** 1 — катаболизм Hb идёт с повышенной скоростью; 2 — в крови примерно в 10 раз повышена концентрация непрямого билирубина; 3 — альбумин высвобождается из комплекса билирубин-альбумин; 4 — активность реакции глюкуронирования возрастает, но она ниже, чем скорость образования билирубина; 5 — секреция билирубина в жёлчь повышена; 6, 7, 10 — повышенное содержание уробилиногенов в кале и моче придаёт им более интенсивную окраску; уробилиноген всасывается из кишечника в кровь (8) и снова попадает в печень по воротной вене (9).

# Печеночная (паренхиматозная) желтуха



**Рис. 13-17. Нарушение билирубин-уробилиногенового цикла при печёночно-клеточной желтухе.** В печени снижена скорость реакции глюкуронирования билирубина (4), поэтому в крови повышается концентрация непрямого билирубина; вследствие нарушения паренхимы печени часть образованного в печени билирубинглюкуронида попадает в кровь (12) и далее с мочой (10) удаляется из организма. В моче больных присутствуют уробилины и билирубинглюкурониды. Остальные цифры соответствуют этапам метаболизма билирубина на рис. 13-16.

# Подпеченочная (механическая) желтуха



**Рис. 13-18. Нарушение билирубин-уробилиногенового цикла при обтурационной желтухе.** Вследствие закупорки жёлчного пузыря билирубинглюкуронид не секретируется в жёлчь (5); отсутствие билирубина в кишечнике приводит к обесцвечиванию кала (6); растворимый билирубинглюкуронид выделяется почками с мочой (10). Уробилинов в моче нет; образующийся в печени билирубинглюкуронид поступает в кровь (12), вследствие этого возрастает содержание прямого билирубина. Остальные цифры соответствуют этапам метаболизма билирубина на рис. 13-16.

# Дифференциальная диагностика желтух

	<b>надпеченочная</b>	<b>печеночная</b>	<b>подпеченочная</b>
<b>Билирубин в крови</b>	↑ непрямой	↑ прямой и непрямой	↑ прямой и непрямой
<b>Билирубин в моче</b>	отсутствует	есть	есть
<b>Ферменты и белки</b>	↓ гемоглобин	↑ АСТ и АЛТ	↑ щелочная фосфатаза
<b>другое</b>	Кал темного цвета	Кал обесцвечен	Кал обесцвечен

# Желтуха новорожденных (гемолитическая)

## Причины:

- Распад эритроцитов (замена HbF на HbA)
- Недостаточность ферментов конъюгации в печени

## Показатели:

- Со 2-го по 10 – 14-й дни
- Билирубин меньше 100 мкМ