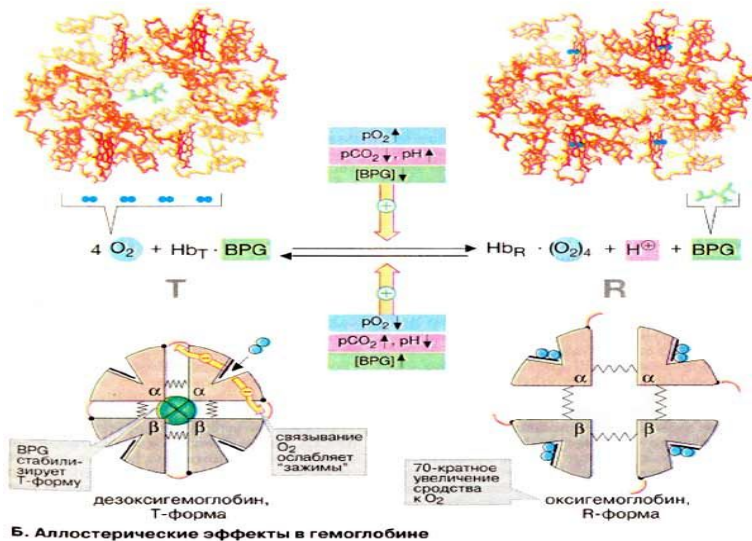
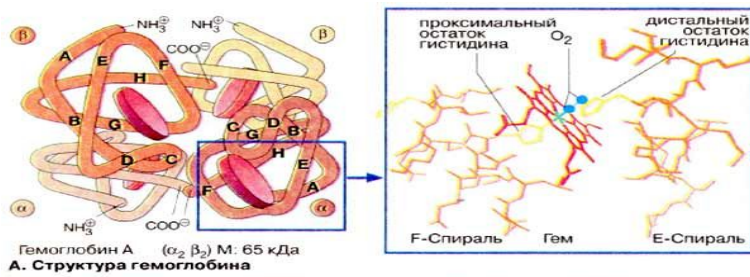


# БИОХИМИЯ ЭРИТРОЦИТА

проф. Шарапов В.  
И.

31.05.01 - Лечебное дело  
Б1.Б.14 - Биохимия



1. Биохимия эритроцита
2. Структура гемоглобина
3. Функции гемоглобина
4. Синтез гема, регуляция
5. Катаболизм гемоглобина

Лечебный факультет

2017г.

# АКТУАЛЬНОСТЬ

- Кровь транспортирует из легких в ткани около 600л  $O_2$  в сутки. Весь  $O_2$  транспортируется в ткани гемоглобином эритроцитов.
- От гемоглобина зависит количество получаемого тканями  $O_2$  и интенсивность метаболизма.
- Цель лекции: сформировать представление о строении, функции, синтезе и катаболизме гемоглобина.

# ПЛАН ЛЕКЦИИ

- 1. Биохимия эритроцита**
- 2. Синтез гема**
- 3. Гемоглобинопатии.  
Талассемии**
- 4. Распад гемоглобина**
- 5. Желтухи**

# ЭРИТРОЦИТЫ

*Эритроциты* (erythrocytus) это форменные элементы крови.

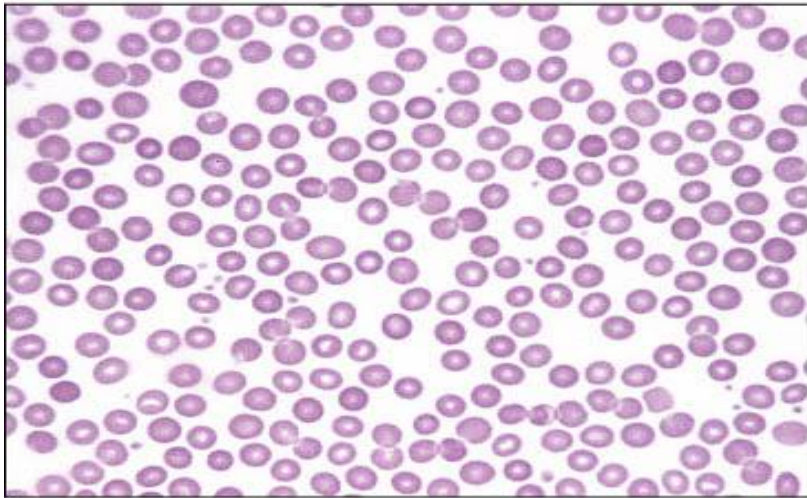
**Функция эритроцитов:**

1. Регуляция в крови кислотно-основного состояния,
2. Транспорт по организму  $O_2$  и  $CO_2$ .

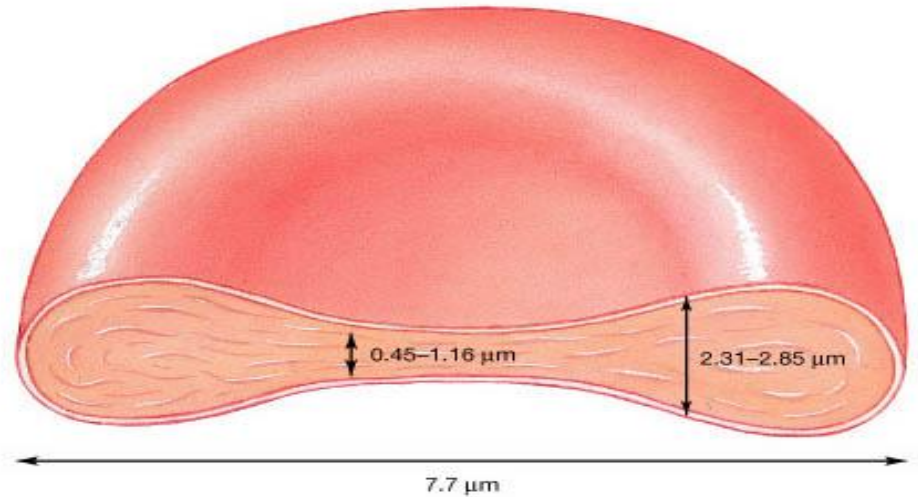
*Эти функции реализуются с участием гемоглобина.*

3. Транспорт на мембране аминокислот, антител, токсинов, лекарственных веществ.

# ЭРИТРОЦИТ



(a) Blood smear



(d) Sectional view of RBC

# Плазмолемма эритроцитов

- Плазмолемма эритроцитов имеет толщину около 20 нм.
- Она состоит из примерно равного количества липидов и белков, а также небольшого количества углеводов.

# *Липиды*

*Бислой плазмолеммы образован:*

- глицерофосфолипидами,
- сфингофосфолипидами,
- гликолипидами,
- холестеринном.

**Внешний слой** содержит гликолипиды (около 5%) и холин (фосфатидилхолин, сфингомиелин).

**Внутренний** - фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин.

# Белки

В плазмолемме эритроцита идентифицировано 15 главных белков.

Более 60% всех мембранных белков приходится на:

- *спектрин,*
- *белок полосы 3,*
- *гликофорин.*



# ***СПЕКТРИН***

**Спектрин - основной белок цитоскелета эритроцитов.**

**Имеет вид фибриллы, состоящей из двух антипараллельно перекрученных друг с другом цепей  $\alpha$ -спектрина и  $\beta$ -спектрина.**

# ***БЕЛОК ПОЛОСЫ 3***

Трансмембранный гликопротеид, его полипептидная цепь много раз пересекает бислоем липидов.

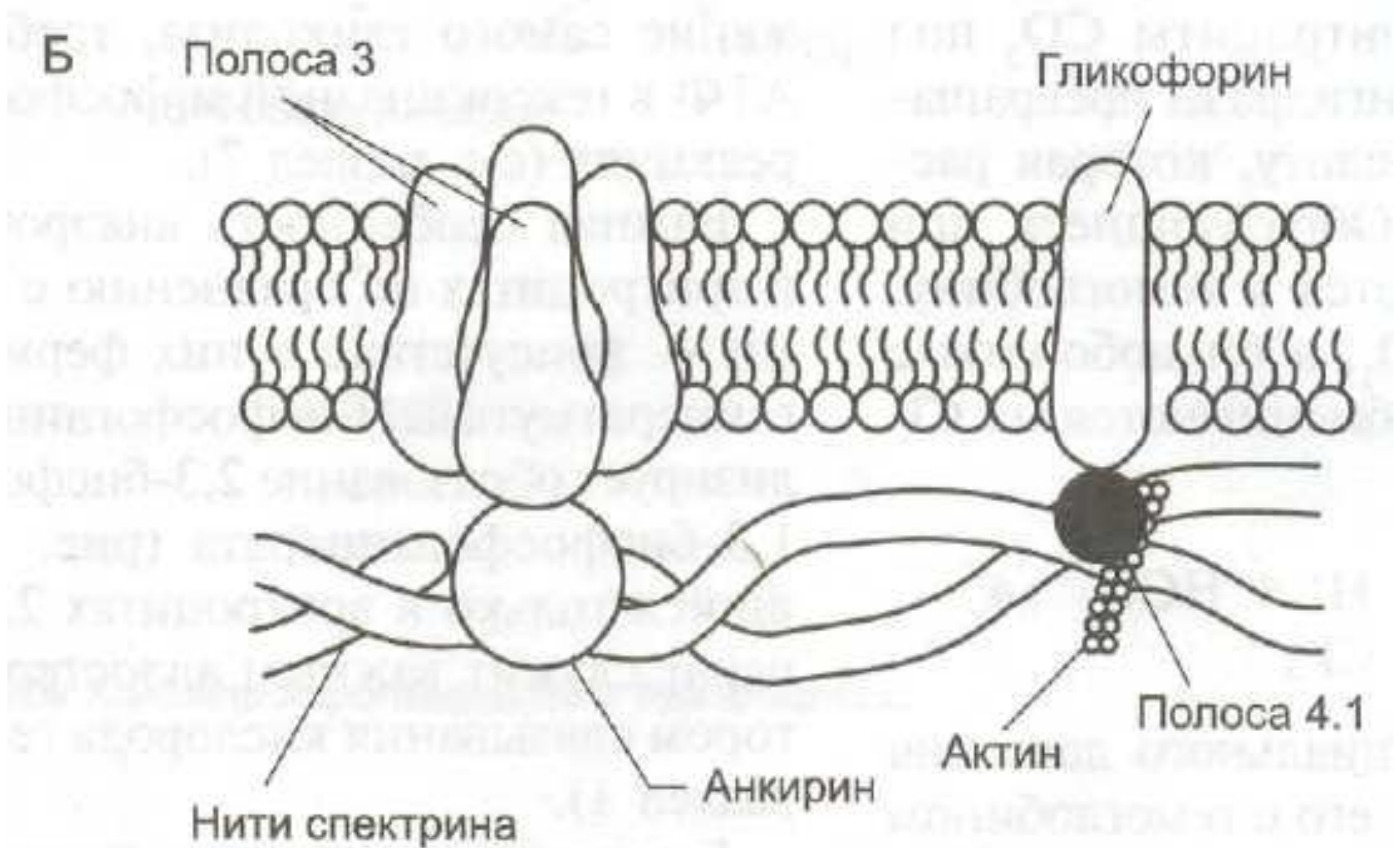
- Является компонентом цитоскелета ,
- Является анионным каналом - трансмембранный антипорт для ионов  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{Cl}^-$ .

# *ГЛИКОФОРИН*

трансмембранный гликопротеин,  
пронизывающий плазмолемму в виде  
одионочной спирали.

- Гликофорины формируют цитоскелет,
- Выполняют рецепторные функции.

# БЕЛКИ ЭРИТРОЦИТА



# Цитоплазма эритроцитов

содержится около 60% воды и 40% сухого остатка.

- 95% сухого остатка составляет гемоглобин
- 5% сухого остатка приходится на органические и неорганические вещества.

*В цитоплазме эритроцитов присутствуют ферменты гликолиза, ПФЦ, АОЗ и метгемоглобинредуктазной системы, карбоангидраза.*

# Особенность обмена нуклеотидов в эритроцитах

1. Из ФРПФ (из рибозо-5ф) и аденина синтезируется АМФ.
2. В реакциях гликолиза АДФ фосфорилируется в АТФ.
3. Образующаяся АТФ используется для работы АТФаз:
  - *Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФ-аза* обеспечивает поддержание градиента концентраций Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> по обе стороны мембраны.
  - *Ca<sup>2+</sup>-АТФ-аза* — выводит из эритроцитов ионы кальция и поддерживающий градиент его концентрации по обе стороны мембраны.
  - для работы цитоскелета и синтеза некоторых веществ.

# Особенность углеводного обмена в эритроцитах

1. В зрелых Эр углеводы не синтезируются.
  2. Катаболизм углеводов происходит на **90%** в **анаэробном гликолизе** и на **10% в ПФЦ**, основной субстрат – глюкоза.
- В процессе гликолиза восстанавливается **НАДН<sub>2</sub>** (регенерации гемоглобина из метгемоглобина).
  - В окислительной стадии ПФЦ восстанавливается **НАДФН<sub>2</sub>** (функционирование антиоксидантной системы)
  - Конечный продукт анаэробного гликолиза - лактат выходит в кровь и захватывается печенью для глюконеогенеза.

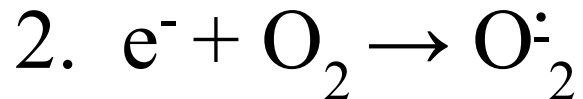
# 2,3- Дифосфоглицерат (2,3-ДФГ)

- Синтезируется из промежуточного продукта гликолиза – 1,3-дифосфоглицерата
- **2,3- ДФГ** - снижает сродство гемоглобина к кислороду и увеличивает отдачу его в ткани.
- Сродство гемоглобина к  $O_2$  снижается:
  - при увеличении синтеза **2,3- ДФГ**,
  - увеличении концентрации  $CO_2$  и  $H^+$  → **увеличивается транспорт  $O_2$  в ткани**



# Обезвреживание активных форм кислорода в эритроцитах

Источники активных форм кислорода (АФК):



□ различные окислители - нитраты, сульфаниламиды и т.д

□ Антиоксидантная защита ЭР:

*Глутатион (синтезируется в ЭР) и НАДФН<sub>2</sub> (восстанавливается в ПФЦ)*

# ГЕМ

- это порфирин, в центре которого находится  $Fe^{2+}$ .  
 $Fe^{2+}$  включается в молекулу порфирина с помощью 2 ковалентных и 2 координационных связей.
- В основе *порфиринов* находится *порфин* - конденсированная система из 4 пирролов, соединенных между собой метиленовыми мостиками (-CH=).
- При окислении железа, гем превращается в *гематин* ( $Fe^{3+}$ ).

# Строение гема

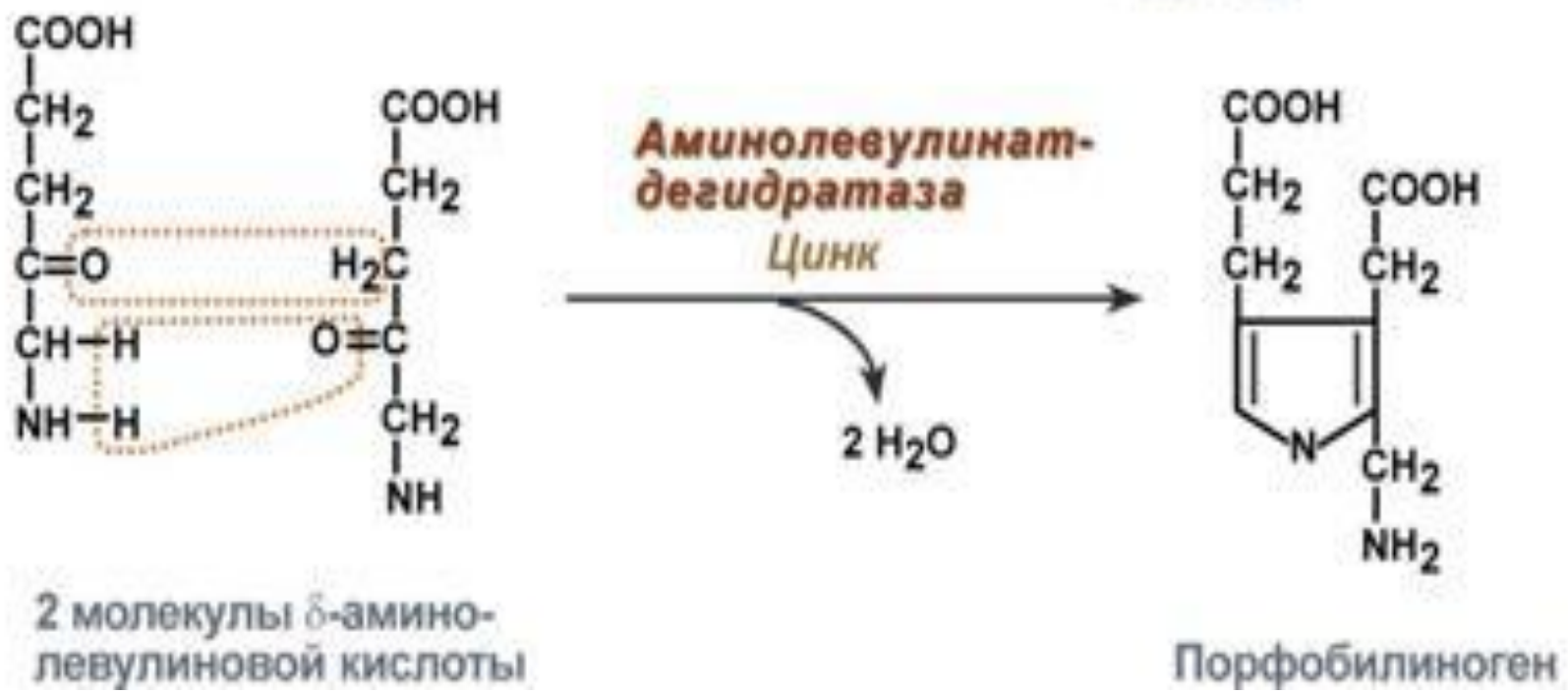
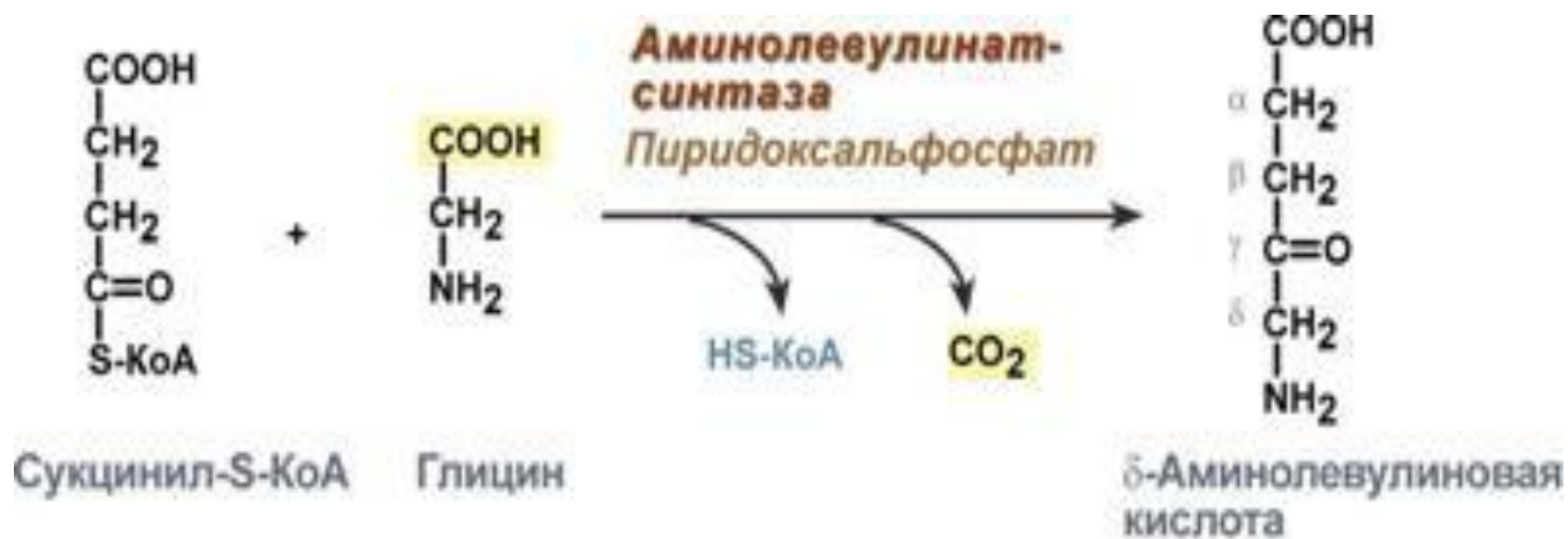


Гем

# СИНТЕЗ ГЕМА

Для синтеза гема требуются: глицин, сукцинил-КоА. Синтез гема протекает в митохондриях и в цитозоле.

1. Первая реакция синтеза с участием  **$\delta$ -аминолевулинат-синтазы** происходит в митохондриях. Кофермент – пиридоксальфосфат
2. Вторая реакция: при участии **аминолевулинатдегидратазы** образуется **ПОРФОБИЛИНОГЕН**



# СИНТЕЗ ГЕМА

3. Третья реакция: конденсация 4-х молекул

порфобилиногена в тетрапиррол

Различают два вида тетрапирролов -  
**уропорфириноген типа I,**  
**уропорфириноген типа III.**

В их синтезе принимает участие

**уропорфириноген I-синтаза,**

в образования уropopфириногена III

дополнительно принимает участие фермент

**уропорфириноген III-косинтаза.**

# СИНТЕЗ ГЕМА

4. Уропорфириногены превращаются в соответствующие копропорфириногены.

Копропорфириноген III → окисляется в

протопорфириноген IX →

протопорфирин IX → связывает  $Fe^{2+}$  →

**ГЕМ**

фермент **феррохелатаза (гемсинтаза)**.

4 молекулы порфобилиногена

**Уропорфириноген I  
-синтаза**

**Уропорфириноген I  
-синтаза**

**Уропорфириноген III  
-косинтаза**

Уропорфириноген III

Уропорфириноген I

CO<sub>2</sub>

**Декарбоксилаза**

CO<sub>2</sub>

Копропорфириноген III

Копропорфириноген I

**Оксидаза**

Протопорфириноген IX

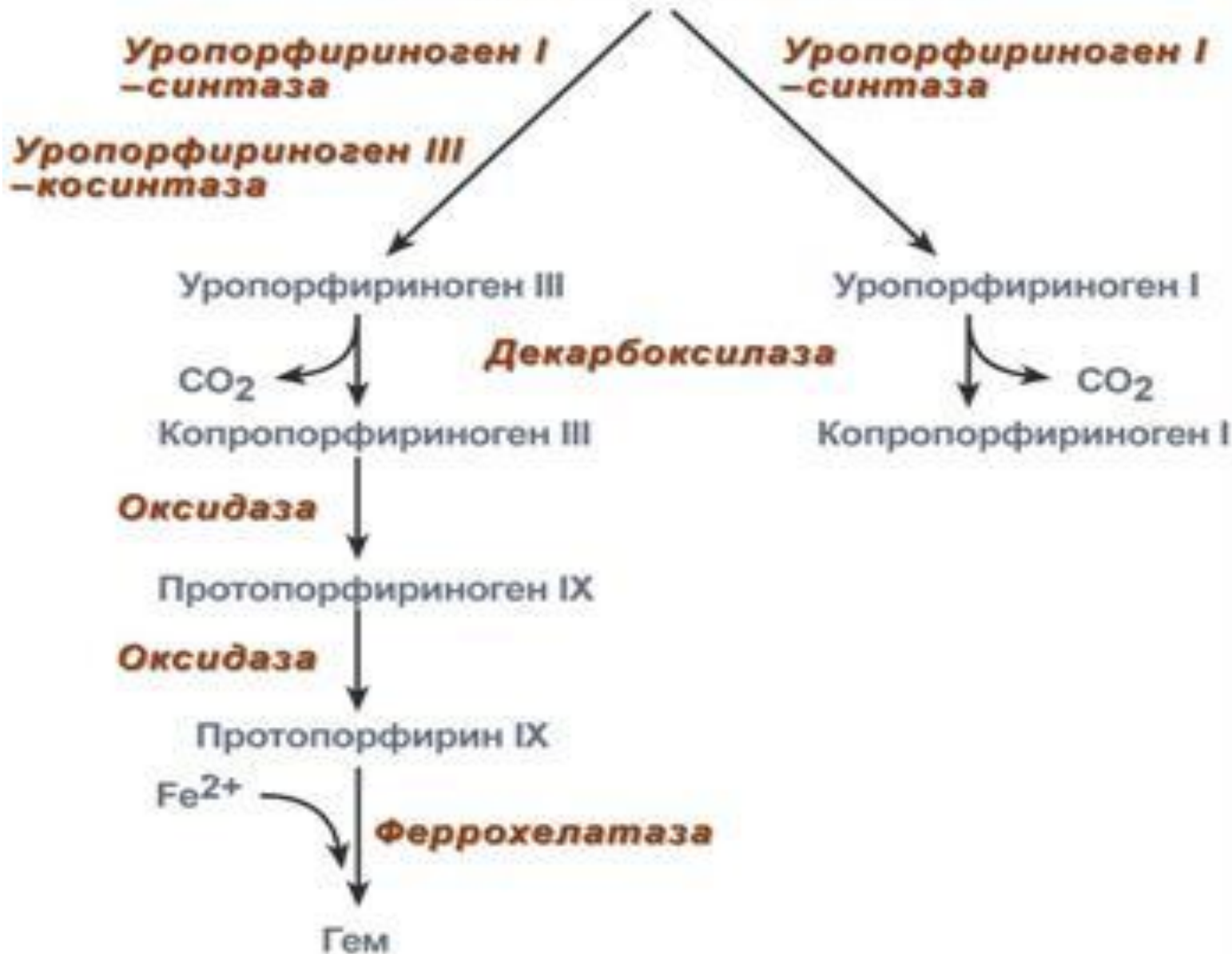
**Оксидаза**

Протопорфирин IX

Fe<sup>2+</sup>

**Феррохелатаза**

Гем





# Регуляция синтеза гема

1. Скорость синтеза глобиновых цепей зависит от наличия гема, он ускоряет биосинтез "своих" белков.
2. Основным регуляторным ферментом синтеза гема является  
 **$\delta$ -аминолевулинат-синтаза**

# Нарушения синтеза гема. Порфирии

*Порфирии* - гетерогенная группа заболеваний, вызванная нарушениями **синтеза** гема вследствие дефицита одного или нескольких ферментов.

# Классификации порфирий

Порфирии делят по причинам на:

**Наследственные:** Возникают при дефекте гена фермента, участвующего в синтезе гема;

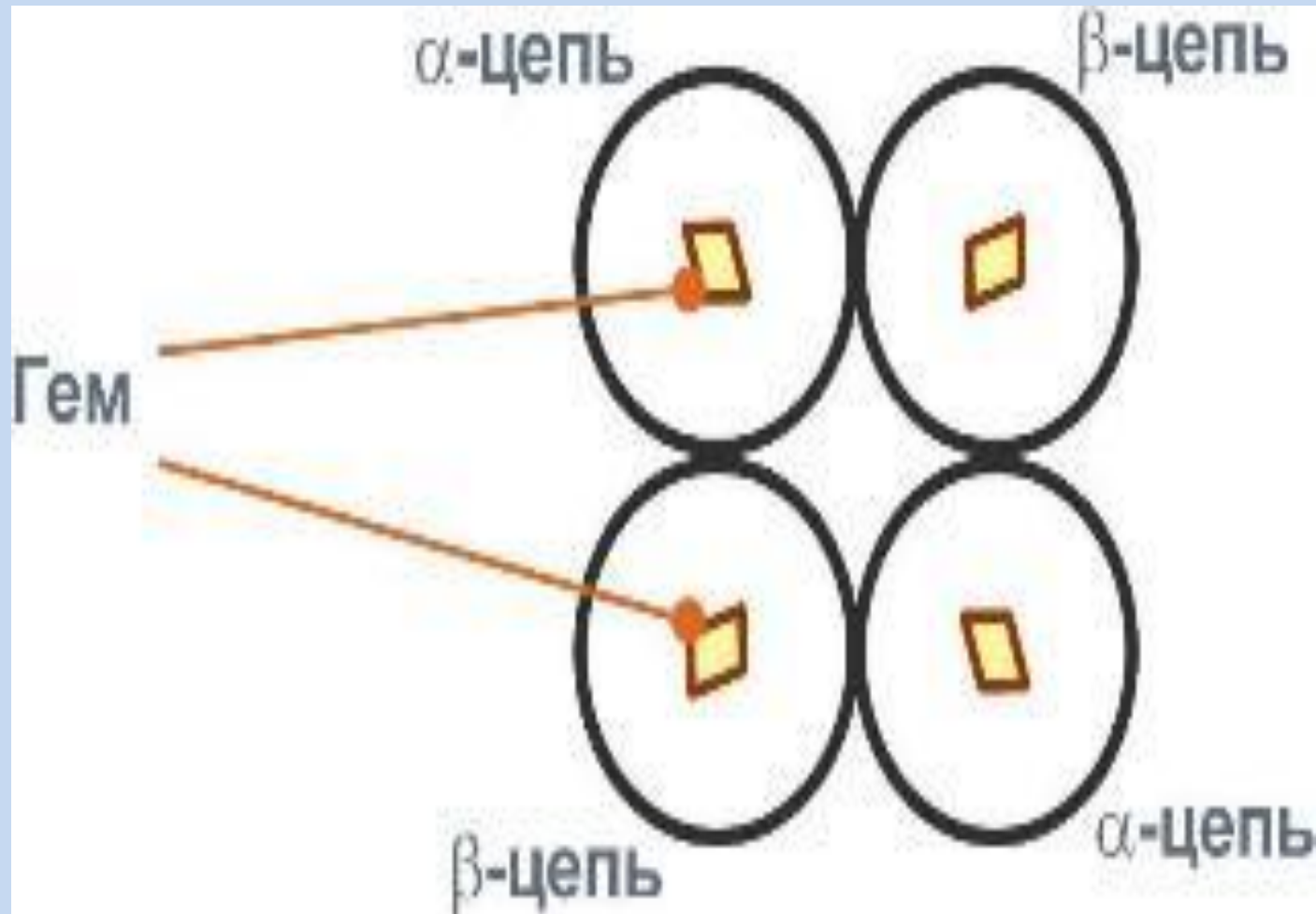
**Приобретенные.** Возникают при ингибирующем влиянии токсических соединений на ферменты синтеза гема (гексохлорбензол, соли тяжелых металлов - свинец)

# СТРОЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНА

**Hb** состоит из 4-х гемсодержащих белковых субъединиц (протомеров) соединенных гидрофобными, ионными, водородными связями по принципу комплементарности.

- Протомеры представлены различными типами полипептидных цепей:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\xi$ .
- В состав молекулы гемоглобина входят по две цепи двух разных типов.

# Строение гемоглобина А



# Функции гемоглобина

1. Обеспечивают перенос кислорода от легких к тканям;
2. Участвует в переносе углекислого газа и протонов от тканей к легким;
3. Регулирует КОС крови.

# Производные гемоглобина

- *Оксигемоглобин*  $\text{HbO}_2$  ( $\text{Fe}^{2+}$ ) – соединение молекулярного кислорода с гемоглобином.
- *Карбоксигемоглобин*  $\text{HbCO}$  ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Связь гема с CO в двести раз прочнее, чем с  $\text{O}_2$ .
- *Метгемоглобин*  $\text{HbOH}$  ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Образуется при воздействии на гемоглобин окислителей (оксидов азота, метиленового синего, хлоратов).

# Производные гемоглобина

- *Цианметгемоглобин*  $\text{HbCN} (\text{Fe}^{3+})$ .  
Образуется при присоединении  $\text{CN}^-$  к метгемоглобину.
- *Карбгемоглобин*  $\text{HbCO}_2 (\text{Fe}^{2+})$  – соединение гемоглобина с  $\text{CO}_2$ .  $\text{CO}_2$  присоединяется к  $\text{NH}_2$  – группам глобина:  $\text{HbNH}_2 + \text{CO}_2 = \text{HbNHCOO}^- + \text{H}^+$  (карбаматы).
- *Дезоксигемоглобин*  $\text{Hb} (\text{Fe}^{2+})$ . Форма гемоглобина не связанная с кислородом.



# Виды гемоглобинов

## *Нормальные виды гемоглобина:*

**HbP** – примитивный гемоглобин (у эмбриона 7-12 нед.),

**HbF** – фетальный гемоглобин (**2 $\alpha$ - и 2 $\gamma$ -цепи**) у эмбриона с 3мес.,

**HbA** – гемоглобин взрослых (**2 $\alpha$ - и 2 $\beta$ -цепи**) - 98%, у плода с 3 мес., к рождению - 80% всего гемоглобина,

**HbA<sub>2</sub>** – гемоглобин взрослых (**2 $\alpha$ - и 2 $\delta$ -цепи**) - 2%,

**HbO<sub>2</sub>** – оксигемоглобин, 94-98% от всего гемоглобина,

**HbCO<sub>2</sub>** – карбгемоглобин, 15-20% от всего гемоглобина.

# Патологические виды гемоглобина

**HbS** – гемоглобин серповидно-клеточной анемии (в  $\beta$ -цепях **Глу** заменен **вал**)

**MetHb** – метгемоглобин, форма гемоглобина, включающая трехвалентный ион железа

**HbCO** – карбоксигемоглобин, образуется при наличии CO (угарный газ) во вдыхаемом воздухе.

**HbA<sub>1c</sub>** – гликозилированный гемоглобин. Концентрация его нарастает при хронической гипергликемии

# Болезни гемоглобинов - ГЕМОГЛОБИНОЗЫ

Описано более 200 гемоглобинозов

РАЗЛИЧАЮТ:

**Гемоглобинопатии** - возникают в результате точечных мутаций в структурных генах. В крови появляется аномальный гемоглобин.

**Талассемия** – генетическое заболевание, обусловленное отсутствием или снижением синтеза одной из  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  цепей гемоглобина.

# Гемоглобинозы

## Характерно:

1. Нарушаются пропорции в составе гемоглобина крови.
2. Эритроциты теряют нормальную форму (мишеневидные, каплевидные) и быстро подвергаются распаду (в селезёнке)  
Развивается гемолитическая анемия.

# РАСПАД ГЕМА

За сутки у человека распадается около 9 г гемопротеинов, в основном это гемоглобин эритроцитов.

Эритроциты живут 90-120 дней, после чего лизируются в **кровеносном** русле или в **селезенке**.

# 4 основные этапа распада гема:

I этап - внутри эритроцита старый гемоглобин подвергается частичной денатурации.

II этап - катаболизм гема, освобождённого из любых гемовых белков, осуществляется в микросомальной фракции ретикуло–эндотелиальных клеток системой гемоксигеназы.

III этап - превращения билирубина в печени: поглощение билирубина паренхиматозными клетками печени, конъюгация и секреция билирубина в желчь

IV этап - метаболизм билирубина в кишечнике.

# **1-й этап - внутриэритроцитарный**

## **Образование гемоглобин- гаптоглобинового комплекса:**

Гемоглобин при разрушении эритроцитов в кровеносном русле образует комплекс с белком-переносчиком **гаптоглобином**, который захватывается **клетками ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС)** (селезенка, печень и костный мозг).

## 2-й этап - эритрофагальный

- Весь эритроцит фагоцитируется эритрофагами - клетками ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) селезенки, печени и костного мозга.



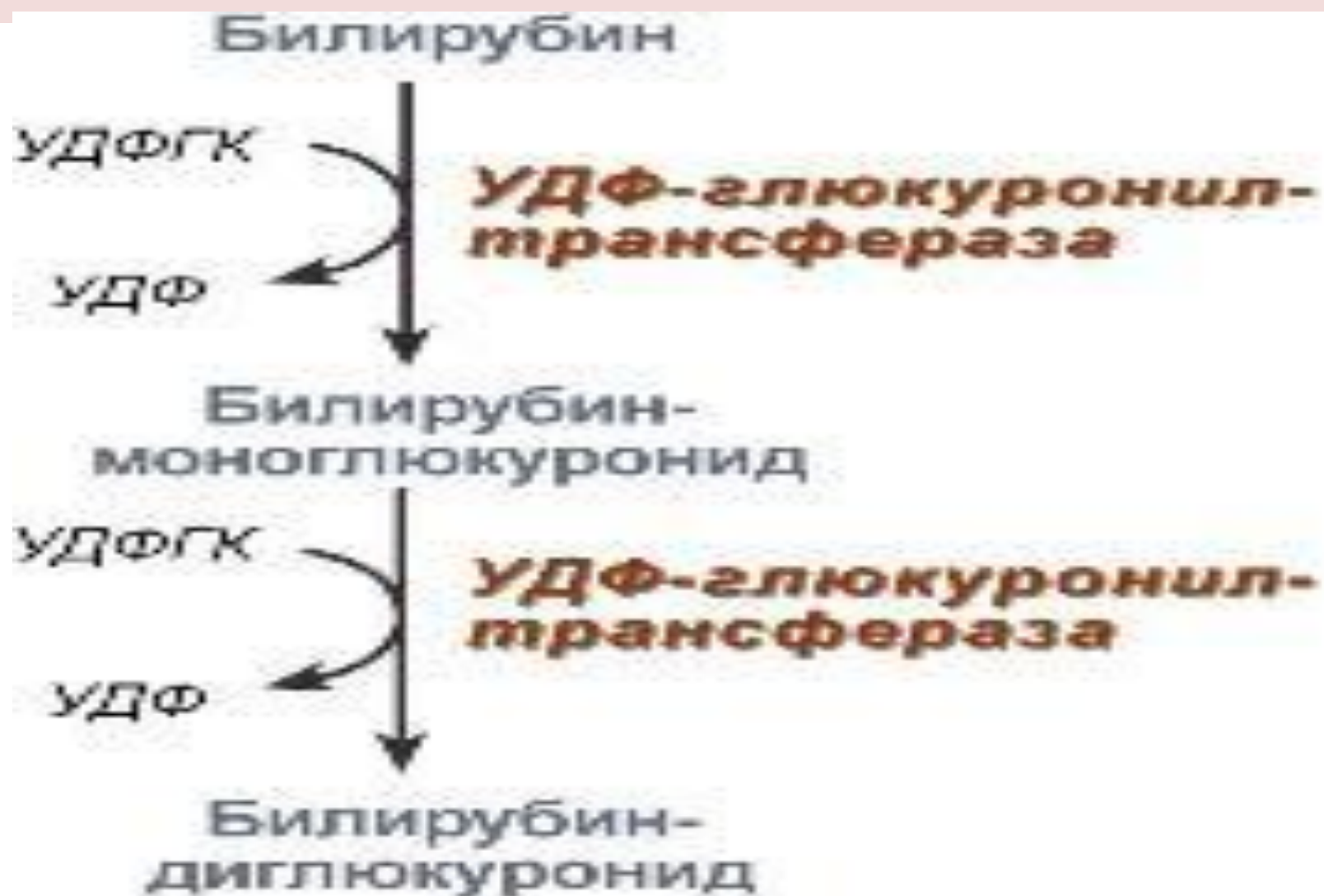
# ОБРАЗОВАНИЕ ГЕМБИЛИРУБИНА В РЭС



# СВОЙСТВА ГЕМБИЛИРУБИНА

- Не растворим в воде (растворим в жирах),
- Токсичен для нейронов,
- Дает непрямую реакцию с диазореактивом,
- Связывается с альбуминами плазмы.
- **Синонимы:**
  - **гембилирубин,**
  - **непрямой билирубин,**
  - **свободный билирубин,**
  - **неконъюгированный билирубин.**

# 3-й этап – гепато-целлюлярный



# СВОЙСТВА ХОЛЕБИЛИРУБИНА

- Растворим в воде,
- Малотоксичен для нейронов,
- Дает прямую реакцию с диазореактивом,
- Связан с глюкуроновой кислотой.
- **Синонимы:**
  - **холебилирубин,**
  - **прямой билирубин,**
  - **связанный билирубин,**
  - **конъюгированный билирубин.**

# ОБЩИЙ БИЛИРУБИН КРОВИ

- В крови в норме одновременно присутствуют две **формы** билирубина:
  - - **гембилирубин** (свободный), попадающий сюда из клеток РЭС (**около 80%** общего билирубина),
  - - **холебилирубин** (связанный), попадающий из желчных протоков (**до 20%** общего билирубина).
- - **норма: общий билирубин – 4,7-20,5 мкМ/л**
- **гембилирубин – 3,2-15,4 мкМ/л**
- **холебилирубин – 1,0-5,1 мкМ/л**

# 4-й этап - энтеральный

- В кишечнике при участии бактериальной  $\beta$ -глюкуронидазы холебилирубин превращаются в гембилирубин.

Гембилирубин восстанавливается под действием микрофлоры до мезобилиногена (уробилиногена)



10% всасывается  
в кровоток

90% в толстый  
кишечник

# 4-й этап - энтеральный

- Всосавшийся (10%) в кровотоки **мезобилиноген** попадает в печень, где окисляется до **ди- и трипирролов**.
- В норме **мезобилиногена** (уробилиногена) в крови и моче **нет**, он полностью окисляется в гепатоцитах до **ди-, трипирролов** и **выводится с мочой**.

# 4-й этап - энтеральный

- **В толстом кишечнике:**
- **мезобилиноген** восстанавливается до **стеркобилиногена** и выделяется из организма, окрашивая кал.
- Часть стеркобилиногена попадает в большой круг кровообращения и выделяется с мочой. На воздухе стеркобилиноген превращаются, соответственно, в **стеркобилин (в кале)** и **уробилин (в моче)**.



# КАТАБОЛИЗМ ГЕМОГЛОБИНА



# ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ

1. Увеличение образования билирубина  
*(гемолитическая желтуха)*
2. Поражение печени - угнетение  
КОНЬЮГАЦИОННЫХ ИЛИ ВЫДЕЛИТЕЛЬНЫХ  
МЕХАНИЗМОВ печени  
*(паренхиматозная желтуха)*
3. Нарушение нормального пассажа желчи  
*(механическая желтуха)*

# ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА

- **Гемолитическая или надпеченочная желтуха** – причина - внутрисосудистый гемолиз.
- **Кровь:** увеличение гембилирубина,  
*холебилирубин* в норме,
- **Кал:** увеличение стеркобилина,
- **Моча:** увеличение уробилина, пирролов.  
Гембилирубин отсутствует

# ПАРЕНХИМАТОЗНАЯ ЖЕЛТУХА

- Перенхиматозная или печеночная желтуха – причина – патология печени
- **Кровь:** увеличение холебилирубина, увеличение гембилирубина,
- **Кал:** снижение или норма стеркобилина,
- **Моча:** **появление** холебилирубина, **появление** мезобилиногена

# ОБТУРАЦИОННАЯ ЖЕЛТУХА

Обтурационная или подпеченочная желтуха –

причина – патология желчных путей

- **Кровь:** резкое увеличение холебилирубина, увеличение гембилирубина,

**Кал:** снижение стеркобилина (обесцвечен),

- **Моча:** появление холебилирубина,

**нет** мезобилиногена,

**нет** пирролов.

# Физиологическая (транзиторная) желтуха новорожденных

## Причины

- относительное снижение активности **УДФ-глюкуронилтрансферазы** в первые дни жизни, связанное с повышенным распадом фетального гемоглобина,
- абсолютное снижение активности **УДФ-глюкуронилтрансферазы** в первые дни жизни,
- дефицит лигандина,
- слабая активность желчевыводящих путей.

# Гемолитическая болезнь новорожденного

**Причины:** Несовместимость крови матери и плода по группе или по резус-фактору. Накопление **гембилирубина** в подкожном жире → желтушность кожи. Накопление **гембилирубина** в сером веществе мозга и ядрах ствола → развитие "ядерной желтухи" .

## **Лабораторная диагностика:**

В крови выявляются выраженная анемия, ретикулоцитоз, эритро- и нормобластоз.

Гипербилирубинемия за счет **гембилирубина** (100 до 342 мкмоль/л), в дальнейшем увеличение **холебилирубина**. Уровень билирубина быстро нарастает и к 3-5 дню жизни достигает максимума.

# *Наследственные формы паренхиматозной желтухи*

## **СИНДРОМЫ:**

- Жильбера-Мейленграхта,**
- Дубина-Джонсона,**
- Криглера-Найяра.**



# Синдром Жильбера-Мейленграхта

## Причины:

наследуется по аутосомно-доминантному типу **низкая активность УДФ-глюкуронилтрансферазы.**

Нарушается элиминация билирубина из плазмы крови, Выявляется в юношеском возрасте. Наблюдается у 2-5% населения, мужчины страдают чаще женщин (соотношение 10:1).

## Лабораторная диагностика:

- Периодическое повышение содержание **гембилирубина** (свободного), связанное с провоцирующими факторами.

# Синдром Дубина-Джонсона

## Причины:

**Аутосомно-доминантная недостаточность выведения конъюгированного билирубина** из гепатоцитов в желчные протоки.

- Встречается чаще у мужчин, выявляется в молодом возрасте, реже после рождения.

## Лабораторная диагностика:

- Увеличение содержания **гем- и холебилирубина** в плазме. Характерны билирубинурия, понижение содержания уробилина в кале и моче.

# Синдром Криглера-Найяра

## Причины:

Полное отсутствие активности **УДФ-глюкуронилтрансферазы** вследствие аутосомно-рецессивного генетического дефекта.

## Лабораторная диагностика:

- Гипербилирубинемия появляется в первые дни (часы) после рождения. Характерна интенсивная желтуха. Непрерывное возрастание содержания **гембилирубина** в плазме до 200-800 мкмоль/л (в 15-50 раз выше нормы). Отсутствие конъюгированного билирубина в желчи.

# ЛИТЕРАТУРА

- **Биологическая химия с упражнениями и задачами : учебник / ред. С.Е. Северин.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013.- 624 с.**
- **Биохимия с упражнениями и задачами : Гриф УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России./ Е.С. Северин, Г.И., Г. А..- Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2010.**
- **Биохимия : Гриф УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России./ Под ред. Северина Е.С., Е.С. Северин. – Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2012.**