

**Хромопротеиды:
биологическая роль. Синтез и
распад гема. Метаболизм
билирубина.**

План лекции:

1. Понятие о хромопротеинах, их классификация.
2. Строение и функции гемопротеинов.
3. Биосинтез гема.
4. Распад гемопротеинов.
5. Клинико-биохимические аспекты метаболизма гемопротеинов.

1. Понятие о хромопротеинах, их классификация.

- **Белки бывают простые и сложные. У сложных белков имеется небелковая часть – простетическая группа.**

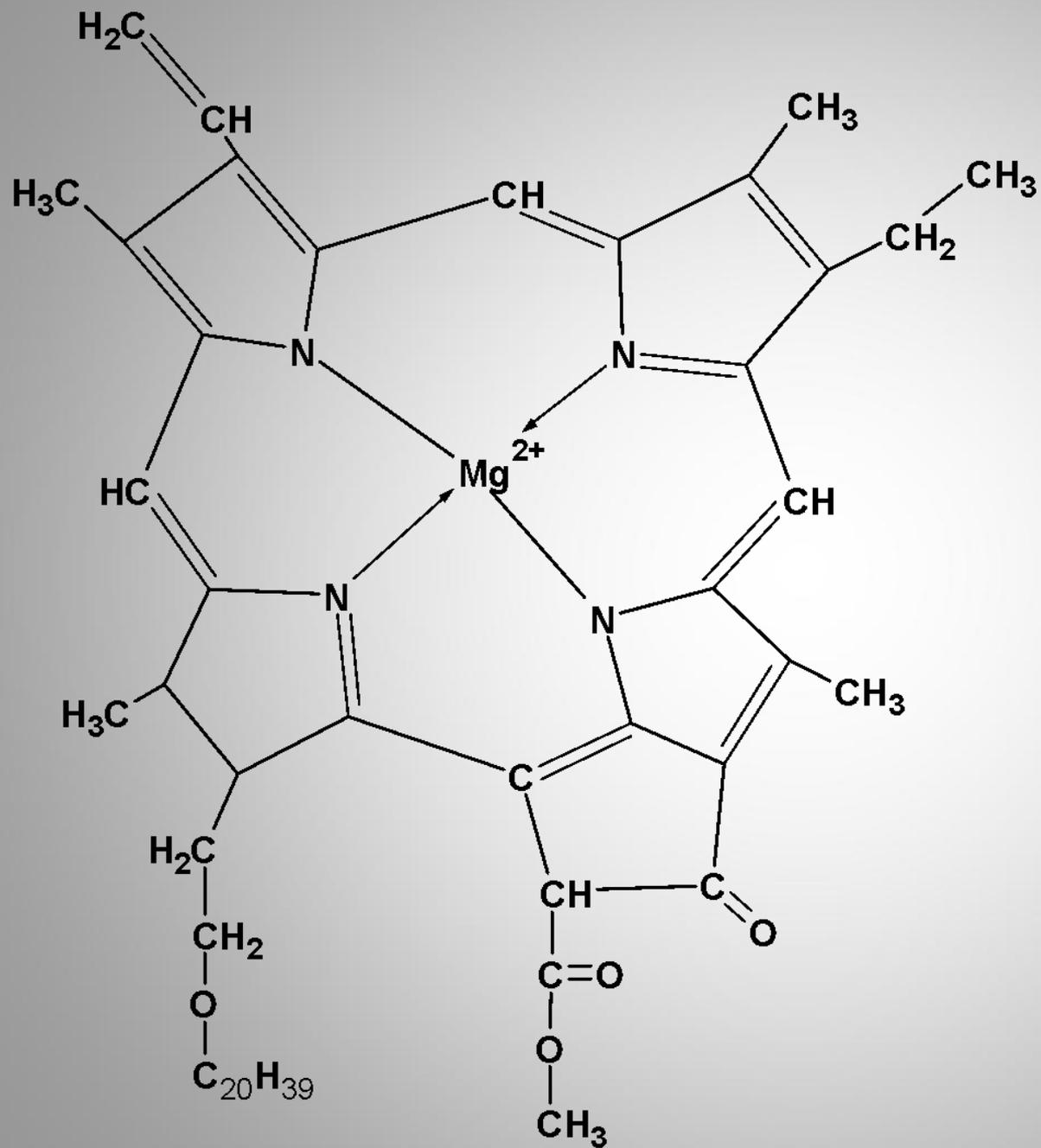
- **Хромопротеины – это сложные белки, содержащие окрашенную простетическую группу. По этой причине молекулы хромопротеинов окрашены в определённый цвет (chromos - краска).**

**В природе известны
следующие виды
хромопротеинов:**

- магнийпорфирины
(хлорофилл)**
- флавопротеины
(рибофлавин)**
- гемопротейны (гем)**

Магнийпорфирины – это зелёные хлорофиллы содержащие белки. Они образуются в растениях и сине-зелёных водорослях.





- Структура хлорофилла

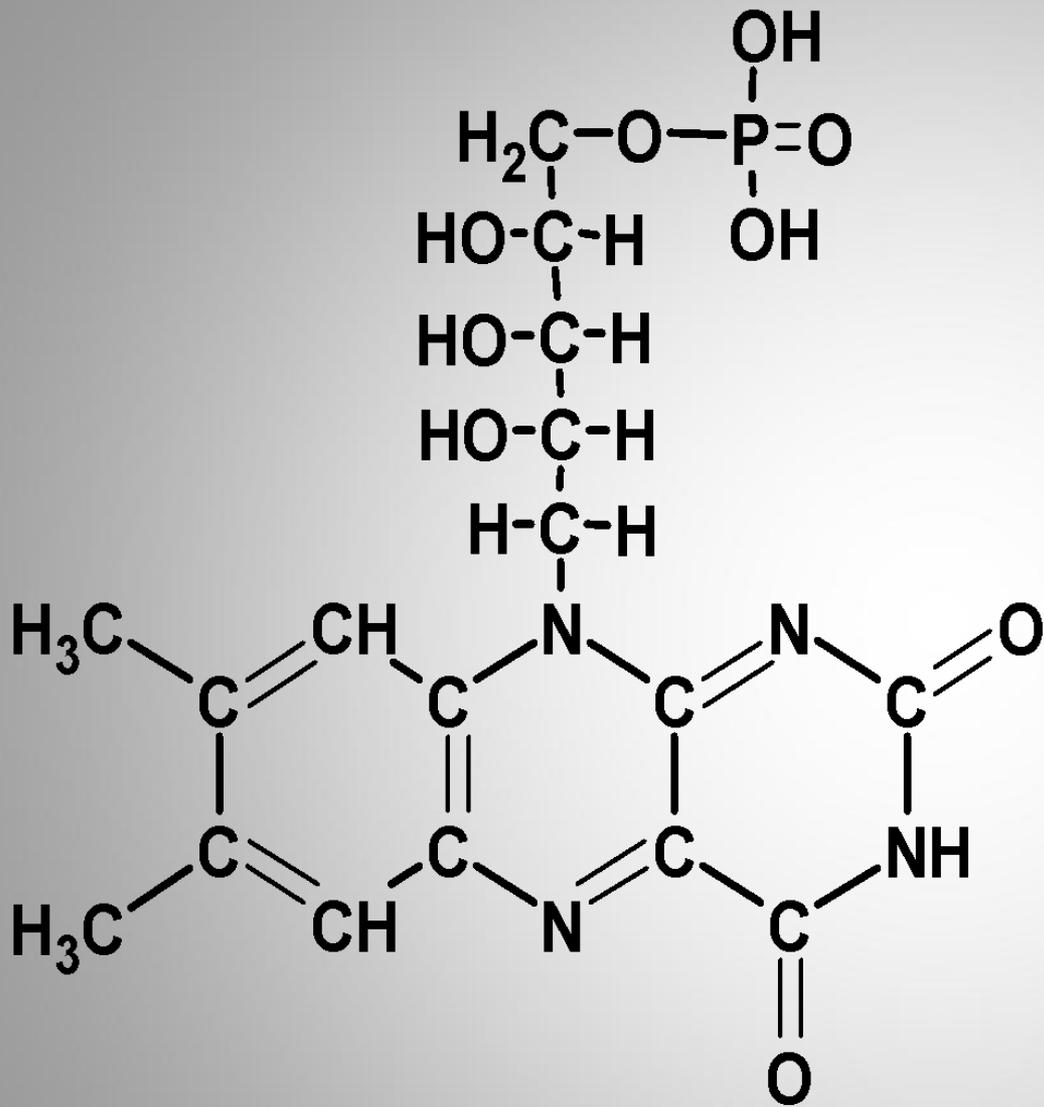
- Их функция – это преобразование солнечной энергии в энергию макроэргических связей АТФ. Кроме того, именно хлорофилл инициирует реакцию фотохимического разложения воды:



- Благодаря этой реакции в атмосферу постоянно выделяется кислород, а для растений O_2 – всего лишь побочный продукт.

Флавопротеины

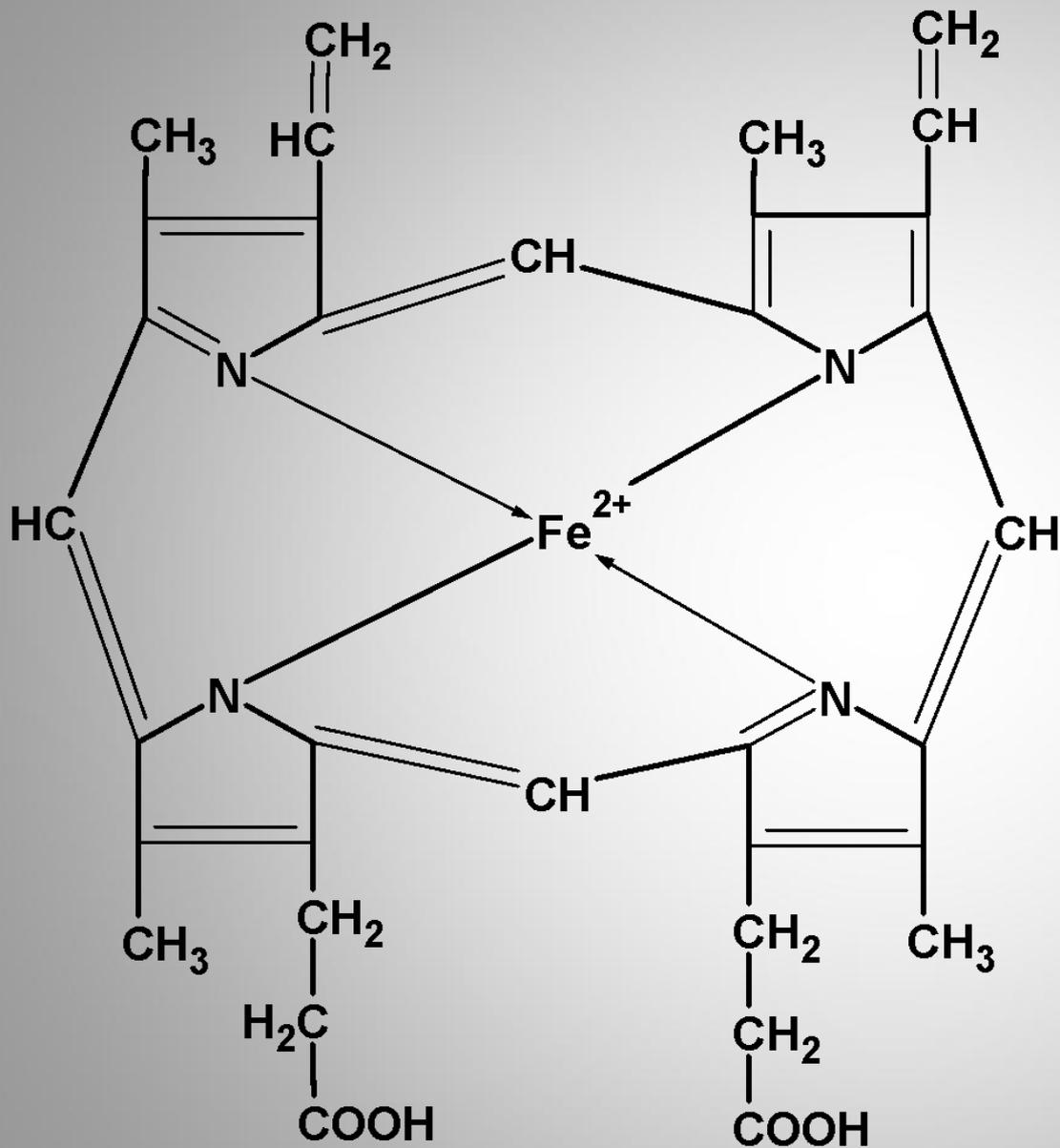
- Это жёлтые белки, содержащие рибофлавин. Все они являются ферментами класса оксидоредуктаз. Играют большую роль в реакциях окислительного метаболизма.
- Нам они известны, как ФМН- и ФАД-зависимые дегидрогеназы. Для образования флавопротеинов организму животных требуется поступление в достаточном количестве витамина В₂ – рибофлавина



• Структура ФМН

Гемопротейны

- В состав гемопротейнов входит гем, который придаёт им красное окрашивание.
- Гем – тетрапиррольный цикл, содержащий ион двухвалентного железа.



- Структур
а гема

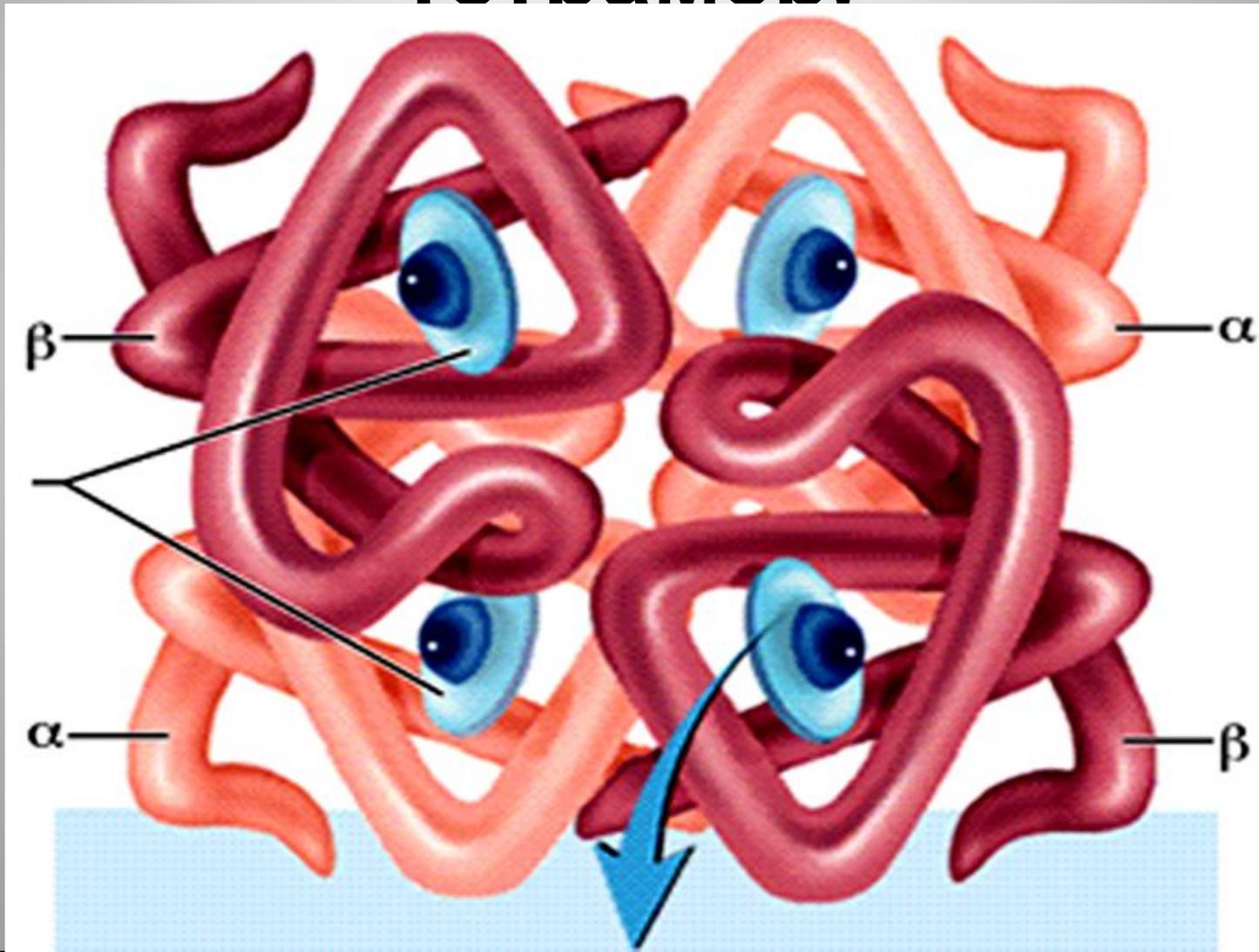
2. Строение и функции гемопротейнов.

Гемопротейны

подразделяются на:

- Дыхательные белки
(гемоглобин, миоглобин)**
- Ферменты**

Гемоглобин – белок четвертичной структуры, тетрамер.



- Два олигомера α -цепей состоят из 141 аминокислотных остатка, и два олигомера β -цепей – из 146 аминокислотных остатка.
- Каждая субъединица нековалентно связана с гемом. В одной молекуле гемоглобина содержится 4 гема.
- Молекулярная масса гемоглобина составляет около 68 000. В одном эритроците насчитывается до 340 млн. молекул гемоглобина.

- Атом железа в гемоглобине может быть в состоянии Fe^{2+} или Fe^{3+} , но только Fe^{2+} способен переносить кислород. Связывая кислород, атом железа не меняет степени окисления.
- Процесс связывания гемоглобина с кислородом называется **оксигенацией**. Одна молекула гемоглобина способна переносить 4 молекулы кислорода.

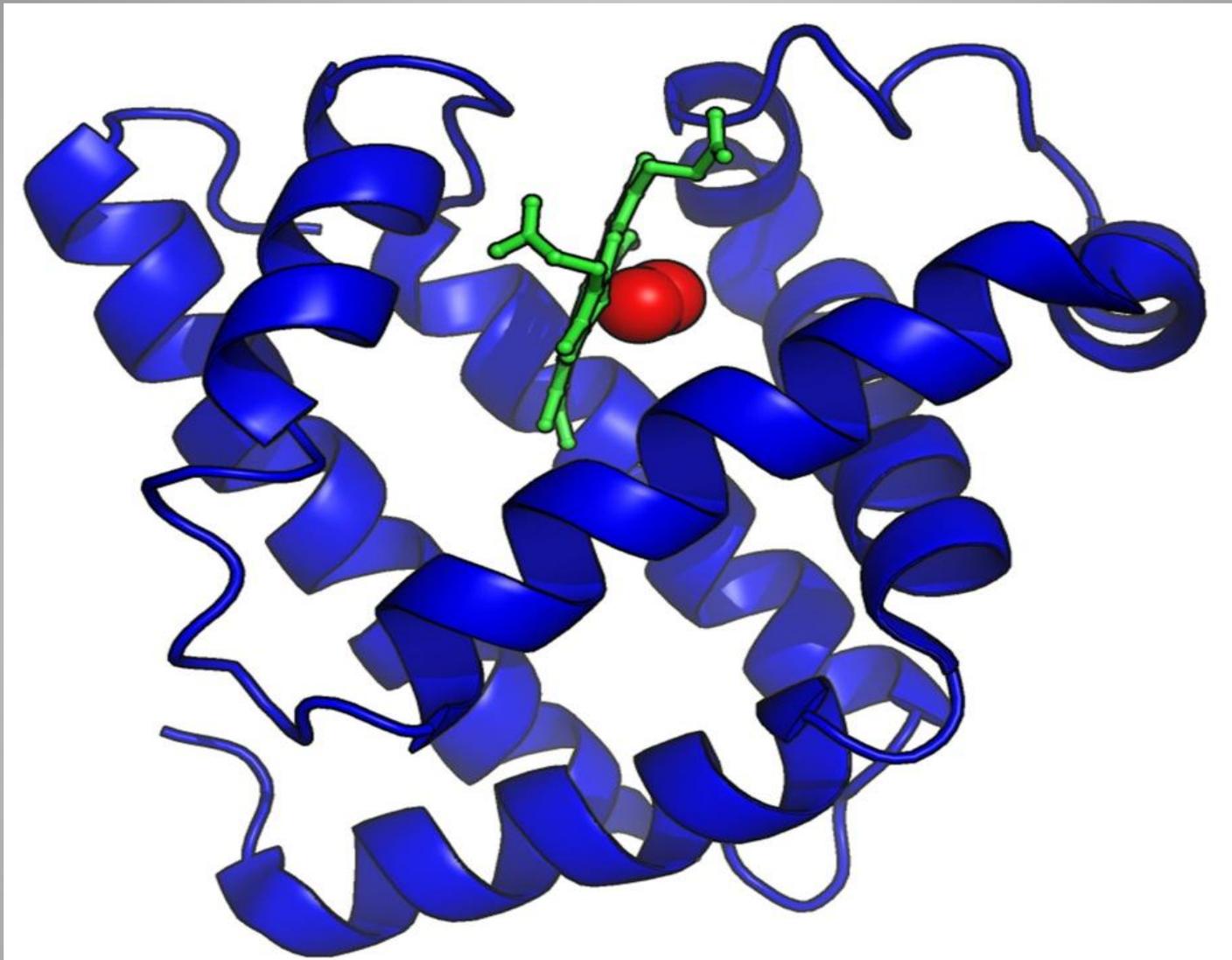
Оксигенированный гемоглобин

- Гемоглобин способен транспортировать и углекислый газ – от тканей к лёгким (в виде *карбогемоглобина*). Но углекислый газ присоединяется к свободным аминокетильным группам молекулы глобина, а не к гему.

- Очень высокое сродство гемоглобина к окиси углерода (СО). При их взаимодействии образуется устойчивая молекула **карбоксигемоглобина**. Она теряет способность к транспорту кислорода.
- Гемоглобин в присутствии некоторых токсикантов окисляется до **метгемоглобина** (Fe^{3+}), который также теряет транспортную функцию.

Миоглобин

- **Миоглобин (молекулярная масса 16 000, состоит из 153 аминокислот) имеет третичную структуру, одну полипептидную цепь, один гем и может связывать одну молекулу кислорода.**
- **Функция миоглобина заключается в создании в мышцах кислородного резерва, который расходуется по мере необходимости, восполняя временную нехватку кислорода.**



Миоглобин

Гем-содержащие ферменты

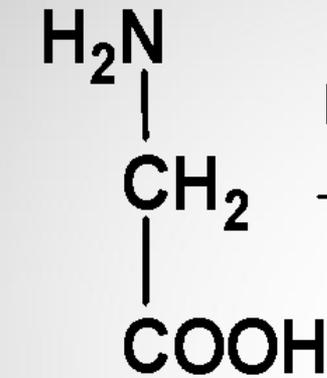
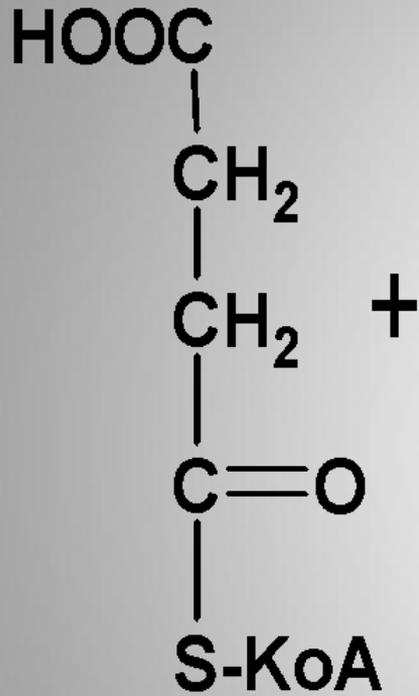
- Если в составе дыхательных гемопротеинов степень окисления железа не меняется, то в составе ферментов обязательно проявляется переменная степень окисления железа. Это необходимо для переноса электронов.
- Все гем-содержащие ферменты относятся к окислительно-восстановительным (класс

Важнейшие гем-содержащие ферменты:

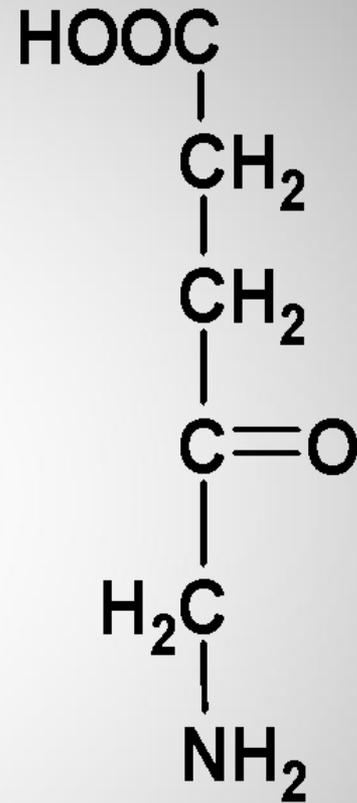
- каталаза
- цитохромы
- пероксидазы

3. Биосинтез гема

- Гем синтезируется во всех тканях, но с наибольшей скоростью в костном мозге и печени.
- Первая реакция синтеза гема - образование 5-аминолевулиновой кислоты из глицина и сукцинил-КоА идёт в матриксе митохондрий.
- Реакцию катализирует фермент ***аминолевулинатсинтаза***
(содержит витамин В₆)



Ãëëöëí



+ HS-KoA

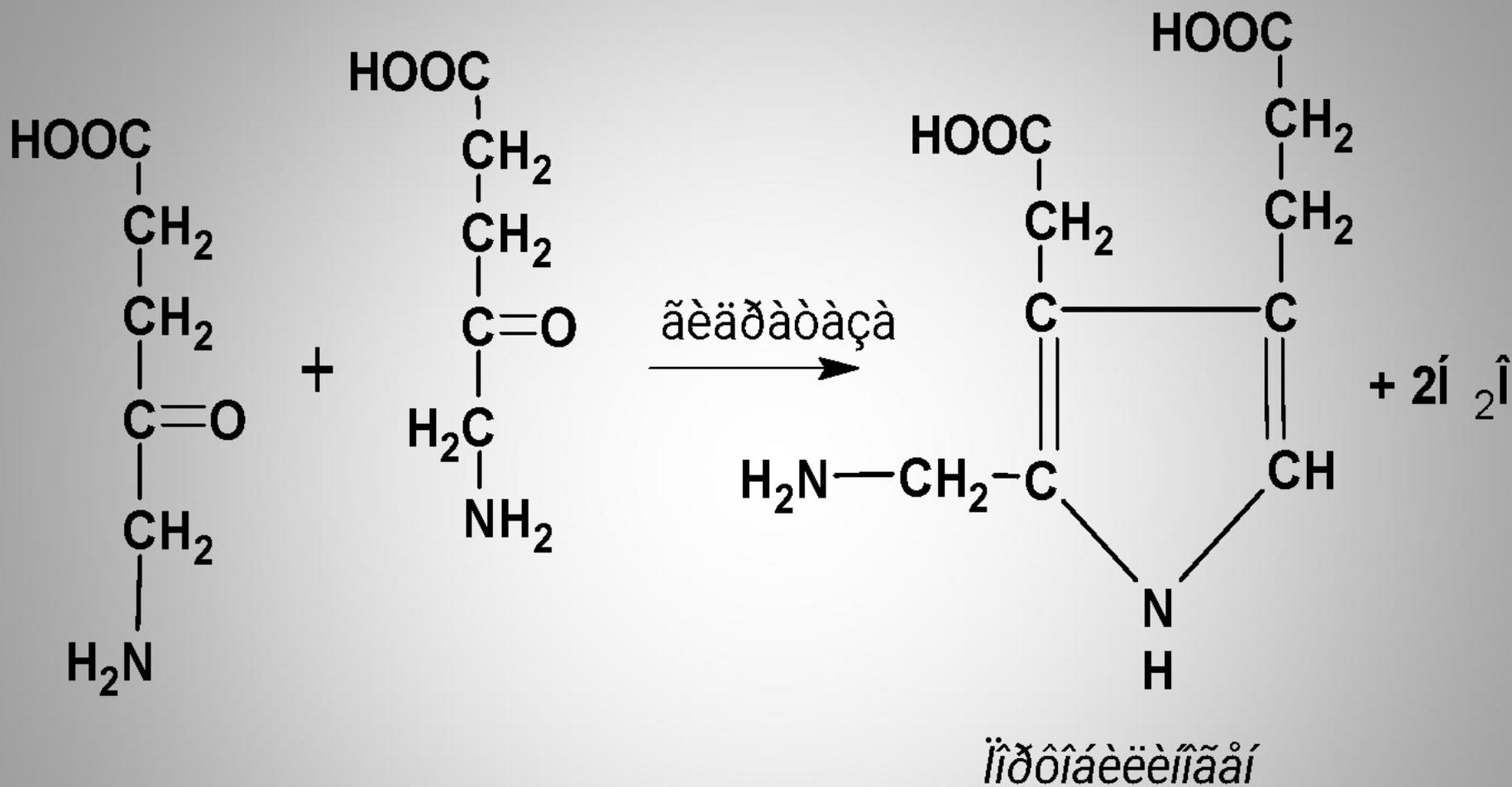
+ CO₂

Ñóëöëíëë-ÊîÀ

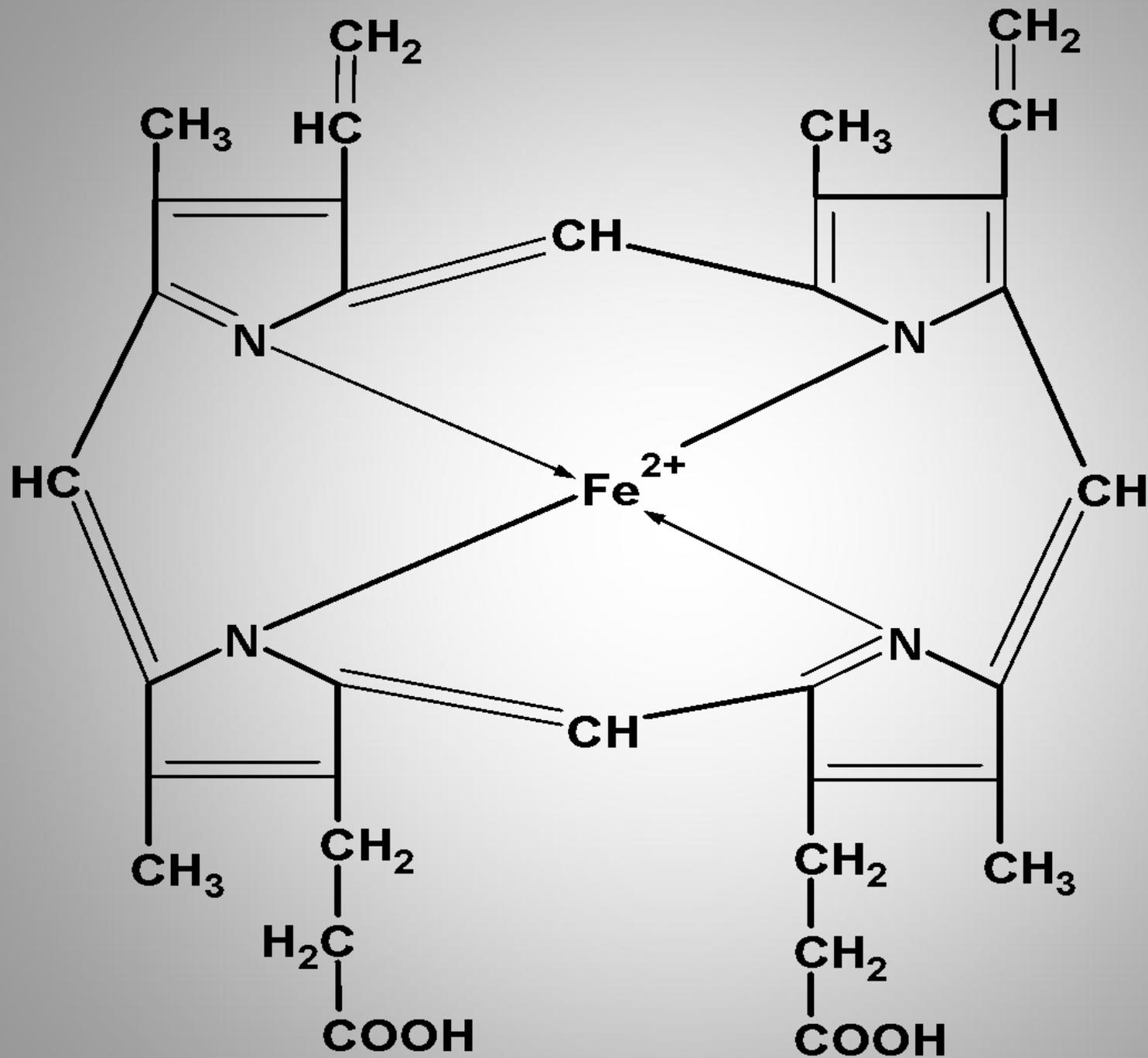
Àìèíîëââóëëíîâÿ

êèñëíòà

- Из митохондрий 5-аминолевулиновая кислота поступает в цитоплазму. В цитоплазме проходят промежуточные этапы синтеза гема. Рассмотрим следующую реакцию.
- Под влиянием *аминолевулингидратазы* происходит конденсация двух молекул 5-аминолевулиновой кислоты с образованием



- Затем происходит ряд последовательных реакций, в результате которых образуется тетрапиррольный цикл – протопорфирин. Фермент *феррохелатаза*, присоединяя к протопорфирину двухвалентное железо, превращает его в гем.



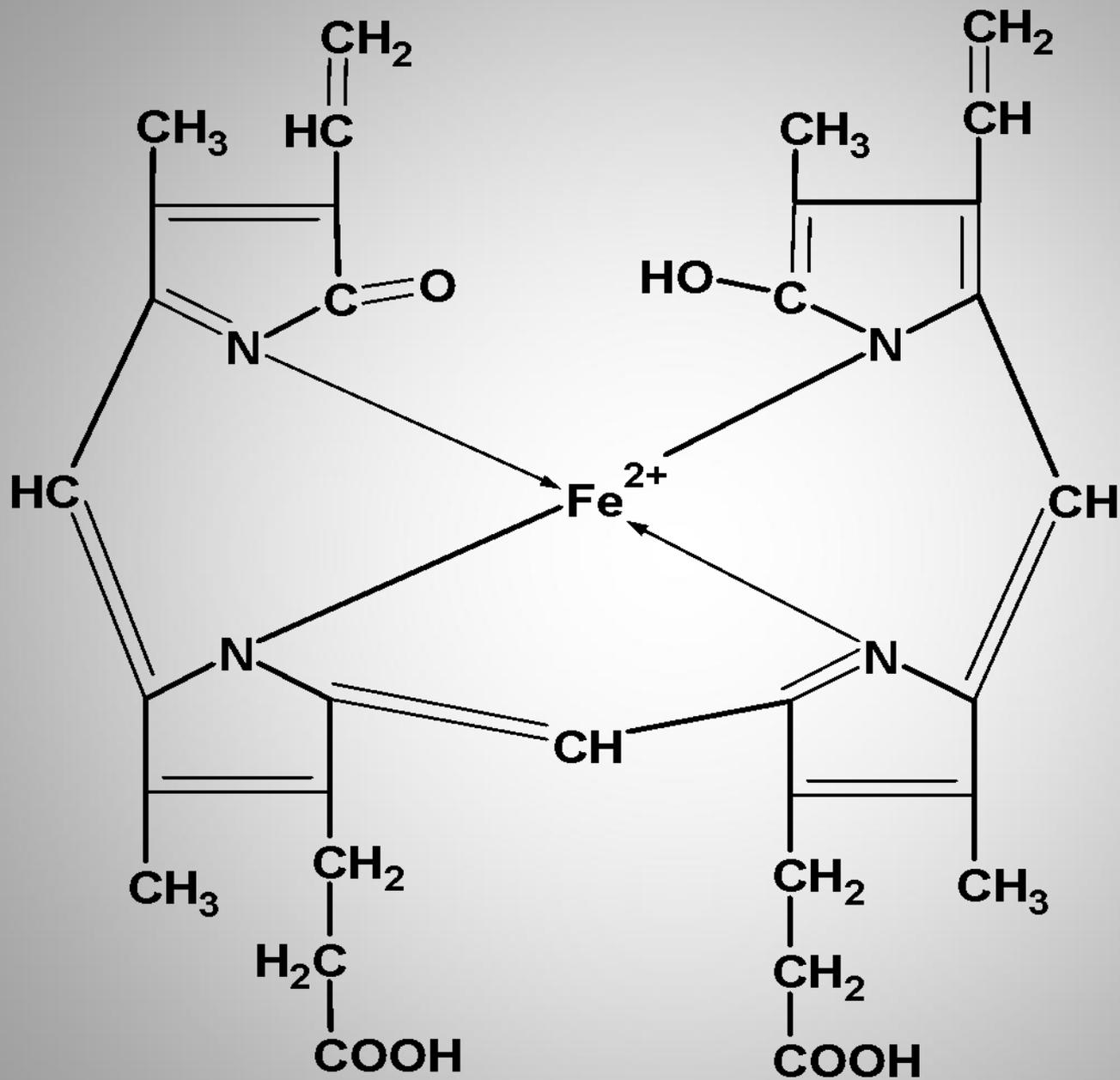
- **Источником железа для синтеза гема служит депонирующий железо белок ферритин. Синтезированный гем, соединяясь с α и β -полипептидными цепями глобина, образует гемоглобин.**
- **Гем регулирует синтез глобина: при снижении скорости синтеза гема синтез глобина в ретикулоцитах тормозится.**

4. Распад гемопротеинов

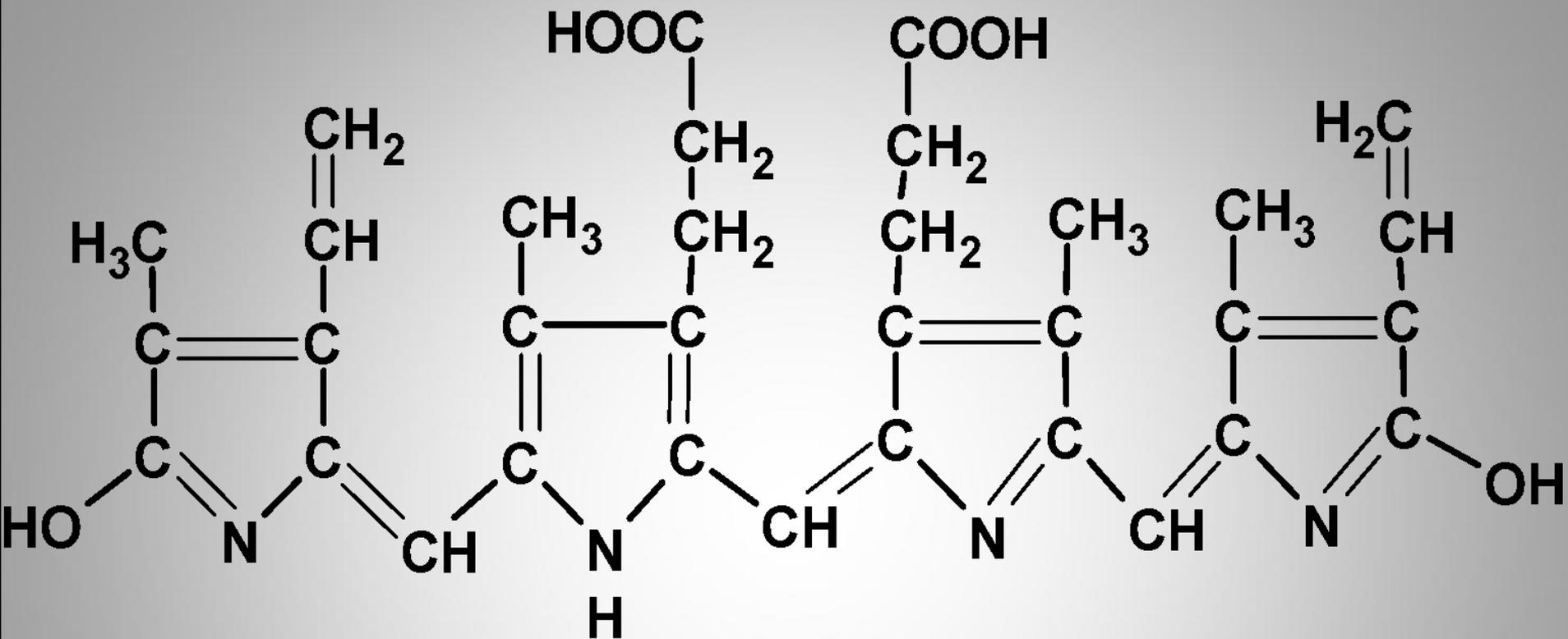
- **Рассмотрим распад хромопротеинов на примере гемоглобина, который количественно превосходит все другие белки этой группы.**
- **Продолжительность существования эритроцитов в крови животного составляет 90–120 суток, а затем они разрушаются с освобождением молекул гемоглобина.**
- **Их катаболизм происходит главным образом в ретикулоэндотелиальных клетках селезёнки, лимфатических узлов, костного мозга и печени.**

- **В течение суток в организме животного разрушается 1–2 % эритроцитов крови. В одну секунду в организме животного разрушаются 3 млн. эритроцитов крови.**

- Распад гема начинается с разрыва одного метинового мостика между двумя пиррольными кольцами с сохранением на этой стадии атома железа, глобина и циклической структуры. Это приводит к получению вердоглобина.
- Эта реакция катализируется ферментом *гемоксигеназой* с участием 2O_2 и НАДФН_2

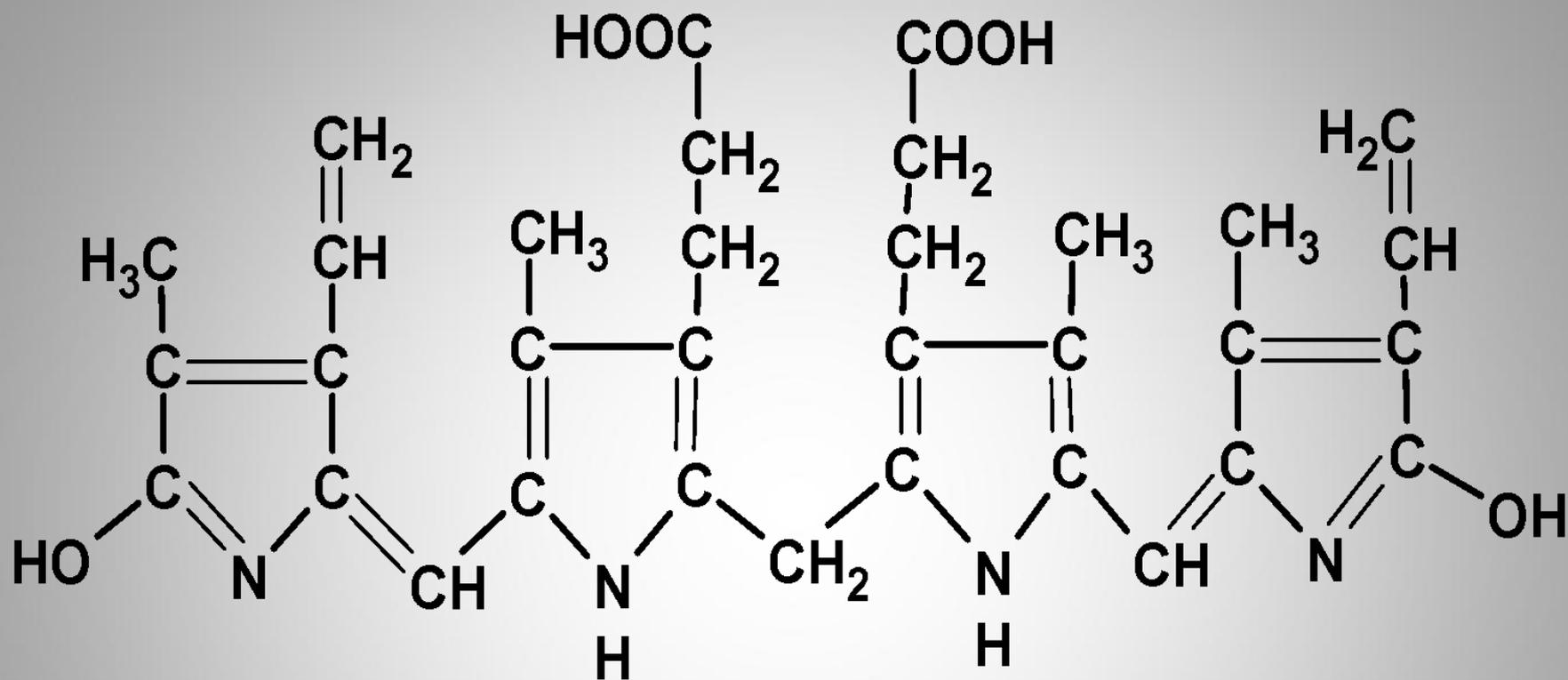


- **Далее, от вердоглобина отщепляется ион железа и белок глобин. В результате образуется биливердин, который имеет линейную структуру.**



Биливердин

- Под влиянием *биливердин-редуктазы* биливердин при участии НАДФН_2 восстанавливается в другой желчный пигмент – билирубин:



Билирубин

- Образовавшийся в селезенке билирубин поступает в кровь. Билирубин плохо растворим в воде, поэтому он связывается с альбумином и транспортируется в печень.
- Билирубин в комплексе с альбумином называется свободный (**неконъюгирован-ный**) или **непрямой** билирубин. Образование таких комплексов не позволяет выделяться билирубину с мочой.

- Из сосудистого русла в гепатоциты билирубин попадает с помощью белков-переносчиков.
- Далее при участии белка лигандина он транспортируется в ЭПР, где протекает реакция с участием фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы

Билирубин + УДФ-глюкуроновая кислота



Билирубин-глюкуронид

- Кроме глюкуроновой кислоты, в реакцию могут вступать сульфаты, фосфаты, глюкозиды.
- Билирубин-глюкуронид получил название **связанный (конъюгированный)** или **прямой** билирубин. Он хорошо растворим в воде

- После конъюгации билирубин секретируется в желчные протоки, в желчный пузырь и далее в кишечник.
- В начальных отделах тонкого кишечника прямой билирубин не всасывается в кровь.

- В подвздошной и ободочной кишках конъюгаты билирубина атакуются бактериями и деконъюгируются.
- Бактериальные ферменты восстанавливают билирубин до **уробилиногена**.
- Часть этих продуктов обратно всасывается в кровь, они вновь попадают в печень и реэксcretируются через кишечник.
- Лишь 1 – 2 % из них выделяется с мочой. Во внешней среде происходит их окисление кислородом воздуха, в результате образуется **уробилин** – жёлтый пигмент мочи.

- **Уробилиноген в толстом кишечнике с помощью бактериальных ферментов может присоединять четыре атома водорода и переходить в **стеркобилиноген.****

- Большая часть метаболитов билирубина выводится из организма через кишечник. Во внешней среде они окисляются до **стеркобилина** – пигмента каловых масс.

**5. Клинико-биохимические
аспекты метаболизма
гемопротеинов.**

Количество гемоглобина в крови животных разных видов (г/л)

Коровы	Лошади	Свиньи	Собаки	Кошки	Куры
100 – 130	80 – 140	90 – 110	110 – 170	100 – 140	80 - 120

Основные причины снижения концентрации гемоглобина:

- Дефицит железа
- Дефицит витаминов (B_6 , B_{12} , фолиевой кислоты)
- Кровопотери
- Алиментарное истощение
- Почечная недостаточность (терминальная стадия)
- Злокачественные новообразования

Основные причины повышения концентрации гемоглобина:

- Обезвоживание**
- Гипоксия**

Концентрация общего билирубина в крови животных разных видов (мкмоль/л)

Коровы	Лошади	Свиньи	Собаки	Кошки
0,5 – 10,0	5,5 – 39,0	0,5 – 7,0	0,5 – 5,0	0,3 – 4,0

Причины увеличения концентрации билирубина:

- Гемолиз эритроцитов (повышается концентрация непрямого билирубина)**
- Цитолиз гепатоцитов (повышается в первую очередь прямой билирубин и в меньшей степени непрямой)**
- Нарушение эвакуации желчи, холестаза (повышается прямой билирубин, непрямой остаётся в норме). Прямой билирубин всасывается в кровь из желчных протоков и желчного пузыря**

- **Если билирубин обнаруживается в моче, то это может быть только прямой билирубин (непрямой в мочу не фильтруется, так как связан с альбумином)**

**Спасибо за
внимание!**