

Лекция N 19:

Обмен гемсодержащих хромопротеинов

Профессор Грашин Р.А.

План:

- 1. Распад гема.*
- 2. Синтез гемоглобина.*
- 3. Регуляция синтеза гемоглобина.*

1. РАСПАД ГЕМА

ГЕМОГЛОБИН

+ гаптоглобин → комплекс

(MetHb)

2-3 O₂
надфн₂

P-450
ЭПР

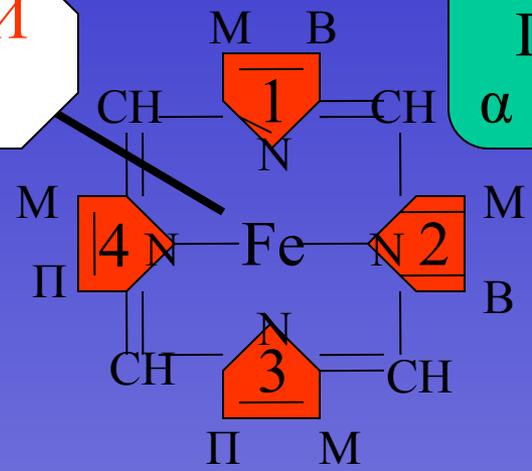
надф⁺
H₂O

гемоксигеназа
(кл.РЭС)

ГАПТОГЛОБИН

**ГЛОБИ
Н**

**ГАПТО-
ГЛОБИН**
α₂-глобулин



ВЕРДОГЛОБИН

Разрыв первого метинового мостика

Вит С
Fe⁺²

ФН_y

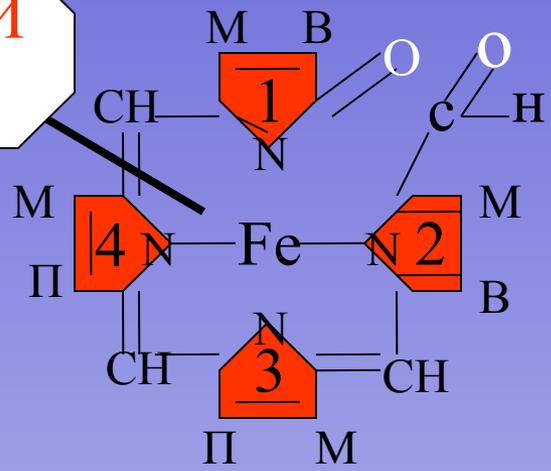
CO

N^{5,10}-метенил-ФН_y

Fe⁺³

ГЛОБИН

**ГЛОБИ
Н**



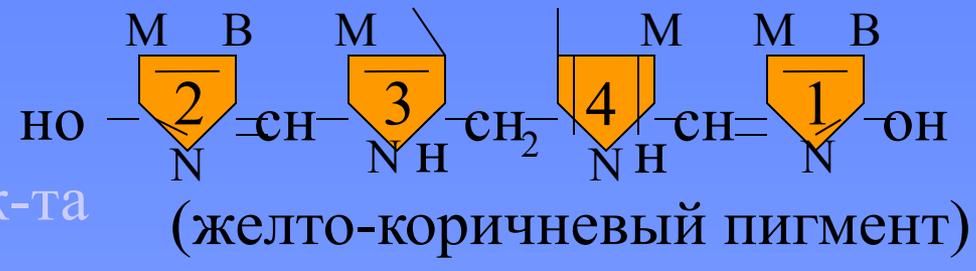
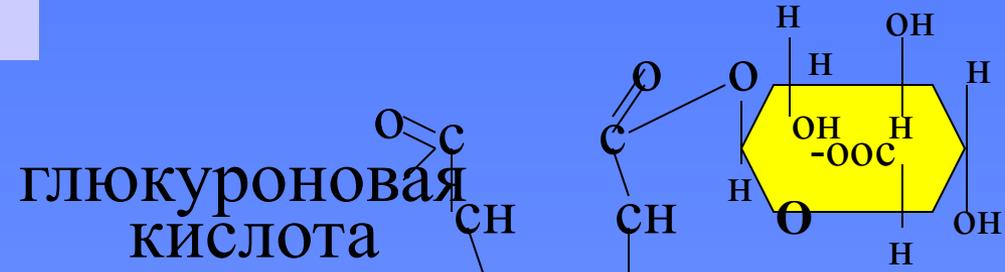
БИЛИВЕРДИН



БИЛИРУБИН



БИЛИРУБИН



ПРЕВРАЩЕНИЕ БИЛИРУБИНА В КИШЕЧНИКЕ

БИЛИРУБИН

(В -CH=CH₂)

4H⁺ →

восстановление



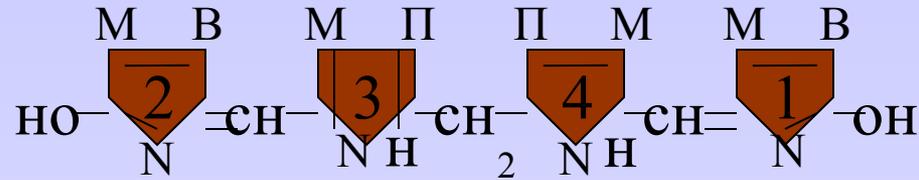
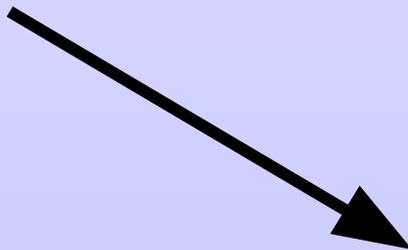
МЕЗОБИЛИРУБИН

4H⁺ →

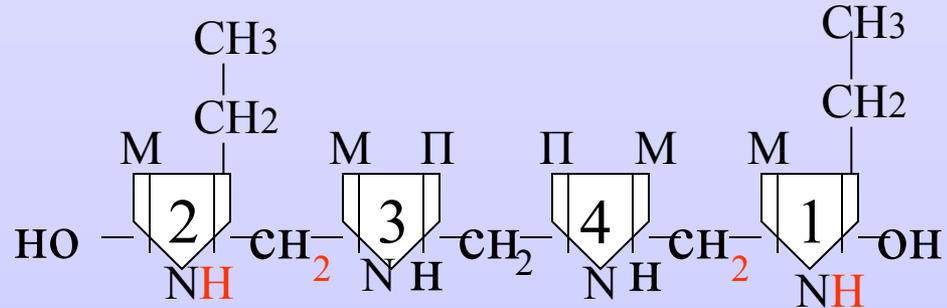
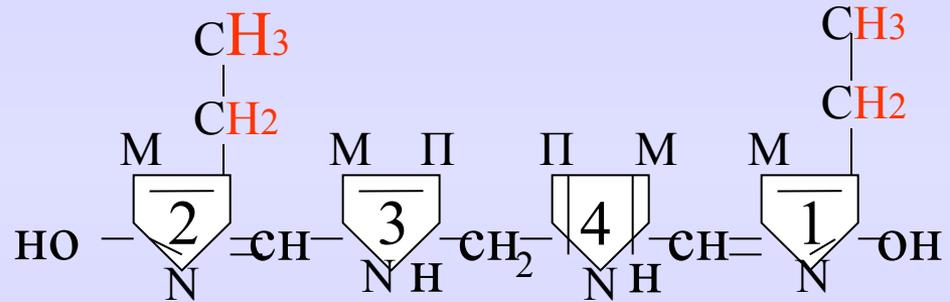


МЕЗОБИЛИНОГЕН

(уробилиноген)



(Красно-коричневый пигмент)

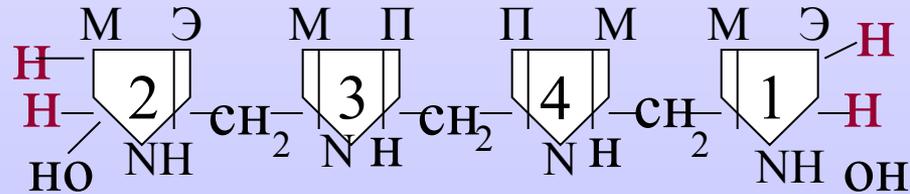


(бесцветный)

мезобилинген

+4H

СТЕРКОБИЛИНОГЕН
(толстый кишечник)



(бесцветный)

геморроидальные
вены

КРОВЬ

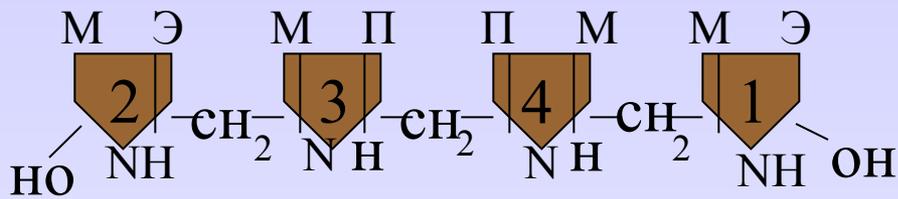
ПОЧКИ

ВОЗДУХ
СВЕТ

+O₂

-H₂

СТЕРКОБИЛИН
(фекалии)



Стеркобилин

Стеркобилиноген мочи

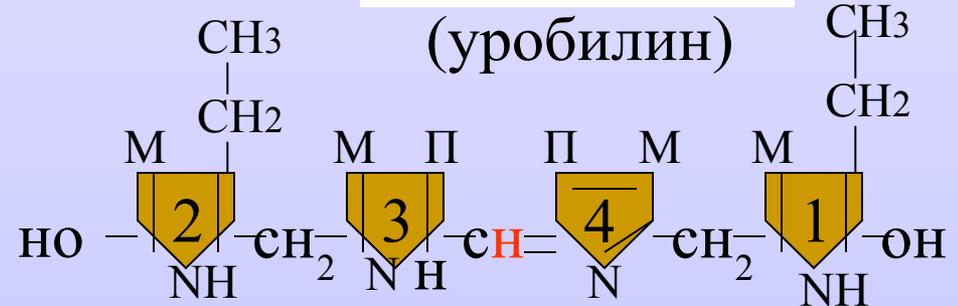
МЕЗОБИЛИНОГЕН

(уробилиноген)

-2H

МЕЗОБИЛИН

(уробилин)



(оранжево-желтый)

V.portae

ПЕЧЕНЬ

обезвреживание

V.portae

Экскреция
с желчью

МОНО- и
дипирролы

КИШЕЧНИК

ПОЧКИ

Частично
всасывается
в кровь

Моно-, дипирролы
мочи

кал

Билирубин в крови (норма) :

- общий 7,0 – 24,5 мкмоль/л.
- «прямой» 0,0 – 7,0 мкмоль/л. (~25%)
- «непрямой» 7,0 – 24,5 мкмоль/л. (~ 75%)

Гипербилирубинемия свыше 35 мкмоль/л или > 2мг/дл сопровождается желтухой.

В норме ~250 – 300 мг/сутки билирубина почти полностью выводится в виде стеркобилиногена (до 300 мг) с калом и мочой (до 4 мг/сутки).

~ 5 – 20 мг/сутки билирубина выделяется в неизменном виде с калом.

ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

обусловлены:

1. **Усиление гемолиза эритроцитов** (гемолитическая желтуха)
2. **Нарушение функции гепатоцитов** (паренхиматозные желтухи)
3. **Задержка оттока желчи** (механическая желтуха)
4. **Аномалии билирубинового обмена.**
 - **врожденная гипербилирубинемия** (шунтирование синтеза гема на обмен билирубина).
 - **болезнь Жильбера – Мейеленграхта** (нарушен транспорт билирубина из крови в гепатоцит по градиенту концентрации)
 - **синдром Дубинина – Джонсона** (нарушен транспорт билирубина из гепатоцита в желчь, вследствие этого повышение «прямого» билирубина) в крови.
 - **синдром Криглера – Найяра** (дефект УДФ – глюкоуронил-трансферазы).

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ ЖЕЛТУХИ

1. *Гемолитическая*

- увеличен общий билирубин
- увеличен «непрямой» билирубин
- «прямой» билирубин в норме
- много стеркобилина в кале (кал гиперхромный)
- моча нормального цвета (быстро темнеет при стоянии)

2. *Механическая*

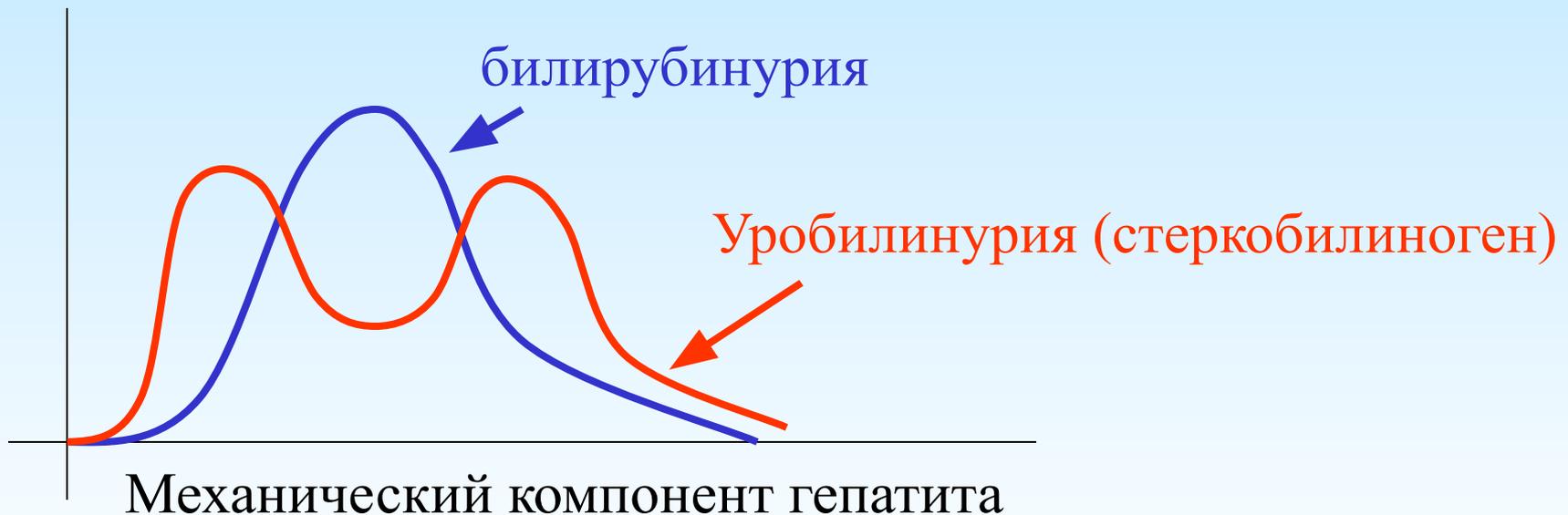
- увеличен билирубин в крови в основном за счёт прямого
- прямой билирубин в моче (моча тёмно-коричневая)
- кал светло-серый (до белого) гипохоличный, жирный

3. *Печоночная (паренхиматозная)*

- билирубин увеличен в крови вначале за счёт прямого
- мезобилиноген в моче
- «прямой» билирубин в моче (темно-коричневая).
- кал обесцвечен, гипохоличный

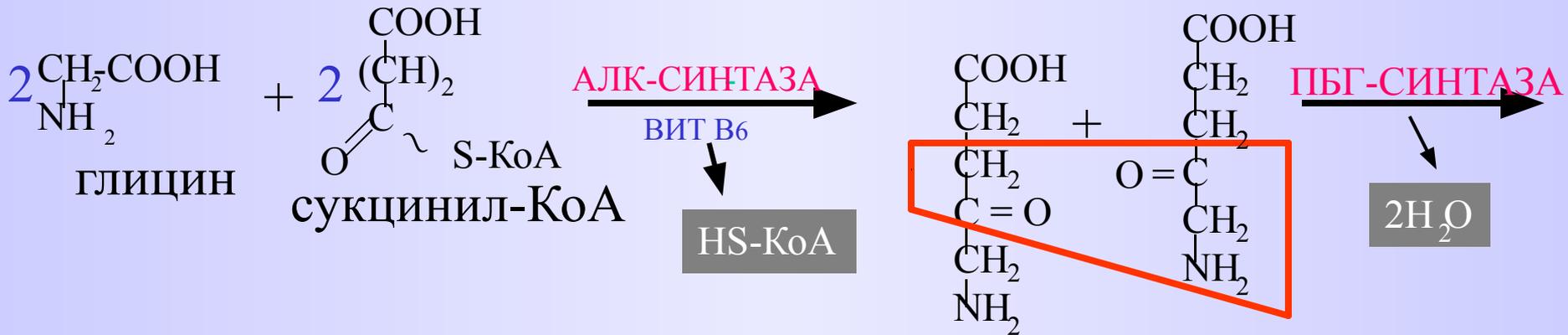
Смешанный тип желтухи при инфекционном гепатите А

- 1) **Гипербилирубинемия** (за счет увеличения количества «прямого» билирубина)
- 2) **Уробилиногенурия** (мезобилиноген, но не стеркобилиноген)
- 3) **Билирубинурия** («прямой» билирубин диглюкуронид)

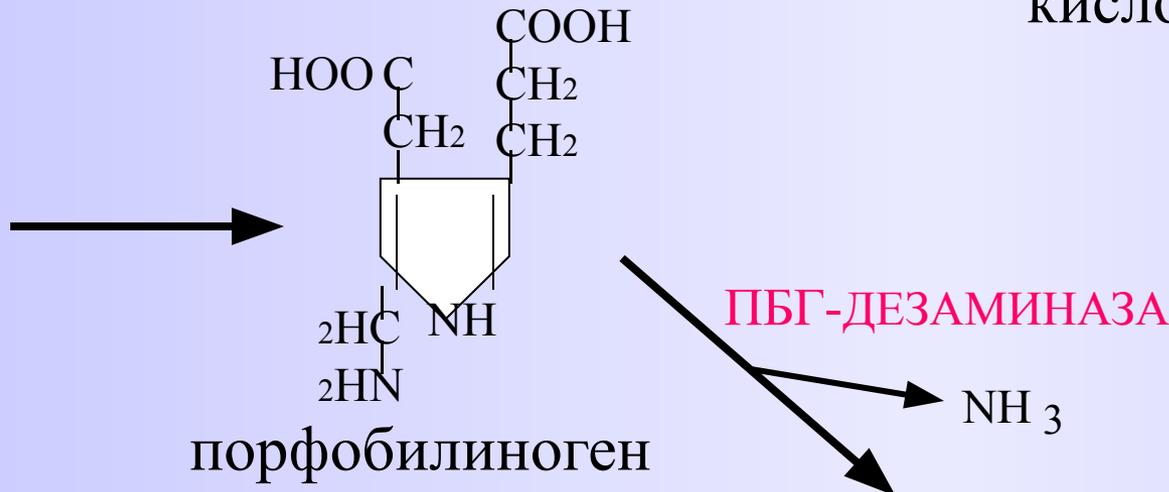


3. СИНТЕЗ ГЕМОГЛОБИНА

СИНТЕЗ ГЕМА



б-аминолевулиновая
кислота



моно-, ди-, трипирролы
гидроксиметилбилан

МОНО-,ДИ-, ТРИПИРРОЛЫ
ГИДРОКСИМЕТИЛБИЛАН

УПГ III-СИНТАЗА
(изомераза) (E4)

ПБК-
ДЕЗАМИНАЗА

уропорфирин III

уропорфирин I

уропорфириноген I

уропорфириноген III

копропорфириноген I

копропорфирин I

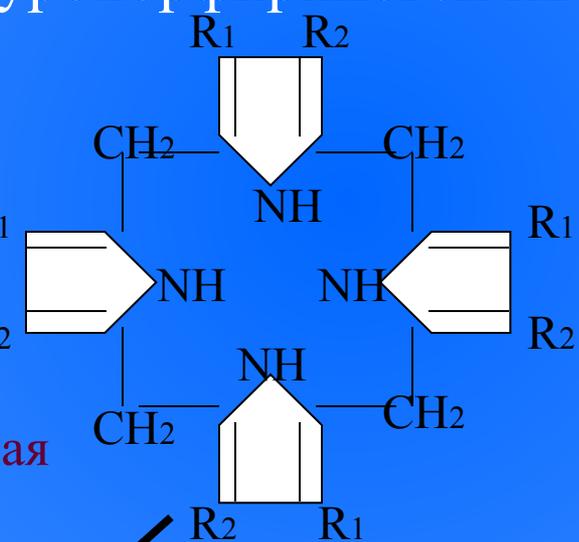
уксусная
кислота

пропионовая
кислота

УПГ-ДЕКАРЬОКСИ-
СИЛАЗА (E5)

копропорфириноген III

копропорфирин III



NH4+

NH3

6H

СВЕТ

6H

СВЕТ

(E5)

4CO2

СВЕТ

6H

4H

4 CO2

СВЕТ

6H

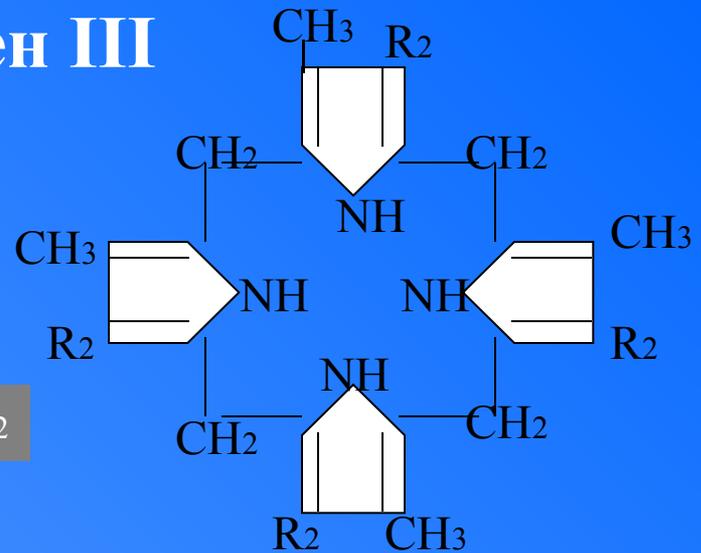
копропорфириноген III

окислительное
декарбоксилирование
КПГ III (тяжелые металлы
ингибируют E₆)

КПГ-ОКСИДАЗА
ДЕКАРБОКСИ-
СИЛАЗА (E₆)

4H

2CO₂



протопорфириноген IX

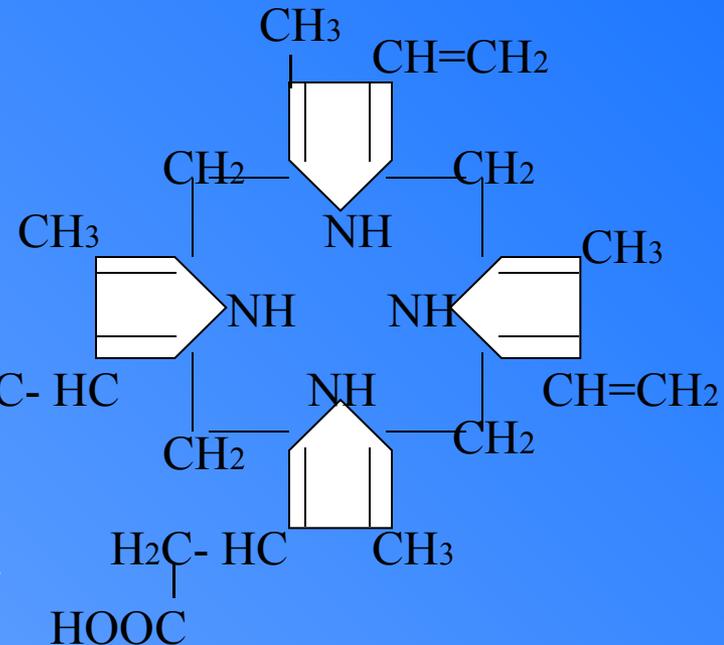
ППГ-ОКСИДАЗА
(E₇)

на свету или
In vitro

O₂

6H

HOOC- H₂C- HC

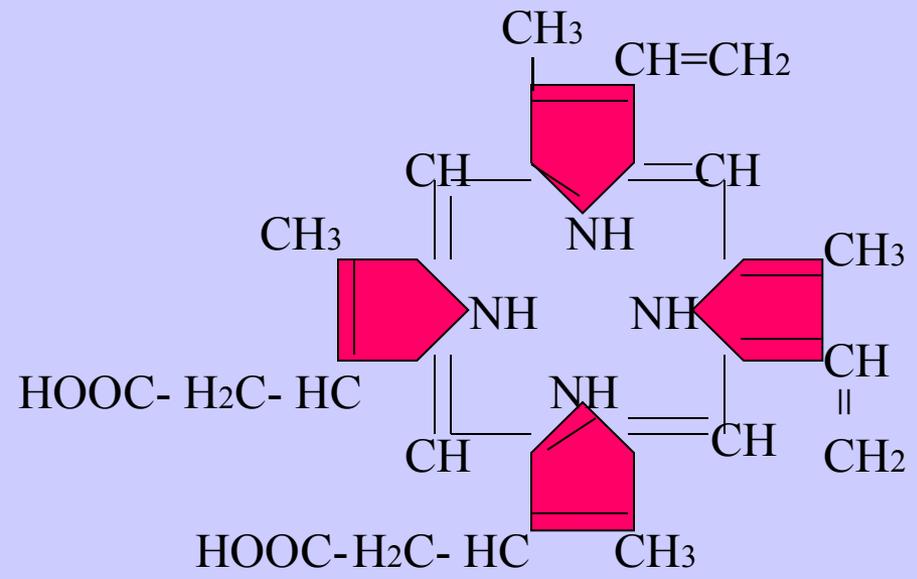


протопорфирин IX

HOOC

протопорфирин IX

ФЕРРОХЕЛАТАЗА
(ГЕМСИНТАЗА)
(E₈)



прогем IX

белок

1

2

3

4

5

6

гемоглобин

миоглобин

каталаза

цитохромы

ОБРАЗОВАНИЕ И ПРЕВРАЩЕНИЕ УРО- И КОПРОПОРФИРИНОГЕНА



ПОРФИРИНЫ

В норме в плазме крови обнаруживается только КОПРОПОРФИРИН (до 1 мг/л), остальные порфирины-отсутствуют или «следы». Связаны с альбумином, гемопексином. Выводятся из организма:

- 1.С МОЧОЙ: предшественники порфиринов и порфирины с 4-мя и более –СООН –группами, ди- и трипирролы; содержание уропофрина в моче колеблется от 0 до 40 мкг/сут, копропорфрина – 20-80 мкг/сут, б-АЛК – до 2,5 мг/сут, ПБК – до 1,5 мг/сут.
- 2.С ЖЕЛЧЬЮ: порфирины с 2-мя и 4-мя –СООН – группами, протопорфирин.

Нарушения обмена порфиринов

Увеличение содержания порфиринов в организме
(эритробласты, эритроциты, печень, кровь, моча, кал)

Порфиринурии:(в основном увеличение копропорфирина III в моче)

- 1) первичные – при врожденной или приобретенной порфирии
- 2) вторичные – чаще как следствие различных анемий
- 3) токические – действие хим. веществ при алкоголизме (Pb, P, F, Tl, тяж. Металлы)

Фотодерматозы

2 типа порфирий: (Шмидт, 1954 г.)

1). Эритропоэтическая порфиринопатия (врожденная = уропорфирия = болезнь Гюнтера);

2). Группа печеночных порфирий:

- острая перемежающаяся порфирия
- протокопропорфирия - смешанная
- уропорфирия - поздняя кожная порфирия
- наследственная копропорфирия

Первичные порфиринопатии (энзимопатии):

фермент	наследственная порфирия	накопление порфиринов
1.б-АЛК-синтаза	не встречается	
2.порфобилиноген-синтаза	ПБГ-синтаза – дефицитная порфирия	АЛК
3.ПБК-дезаминаза (УПГ-I-синтаза)	острая перемежающаяся порфирия (печеночная, шведская, пирролопорфирия)	АЛК,ПБК
4.УПГ-III-синтаза (УПГ- изомераза), косинтаза	врожденная эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера, уропорфирия)	уро- и копропорфирины

фермент	наследственная порфирия	накопление порфиринов
5.УПГ-декарбоксилаза	урокопропорфирия (поздняя кожная порфирия, гепатоэритропоэтическая порфирия)	уро- и гептакарбоксил порфирины
6.Копропорфириноген- оксидаза (КПГеназа)	врожденная копропорфирия (наследственная)	АЛК, ПБК, копропорфирины редко
7.Протопорфириноген- оксидаза	протокопропорфирия (смешанная порфирия, <i>variegata</i> p., южно-африканская, печеночная порфирия)	АЛК, ПБК, протопорфирин
8.Феррохелатаза (гемсинтаза)	врожденная эритропоэтическая протопорфирия	протопорфирин (АЛК и ПБК в норме)

Печеночные порфирии



области дефицита ферментов при:

1. острой перемежающейся порфирии

$E_3 = \text{УПГ-1-синтаза и косинтаза} \downarrow \longrightarrow \uparrow \delta\text{-АЛК, ПБК}$

аутосомно-доминантный тип наследования;

$\text{ПБК мочи} \xrightarrow{\text{свет}} \text{Уропорфирин}$

темно-красный цвет мочи

барбитураты, эстрогены, др. лекарственные вещества

индуцируют **АЛК-синтазу** \longrightarrow состояние обостряется

2. врожденной копропорфирии

E₆ = декарбоксилаза и оксидаза копропорфириногена ↓ →

↑ копропорфирина в кале, норма протопорфирина, ↑ б-АЛ,
↑ ПБГ, ↑ копропорфирина в моче, норма порфиринов
в эритроцитах

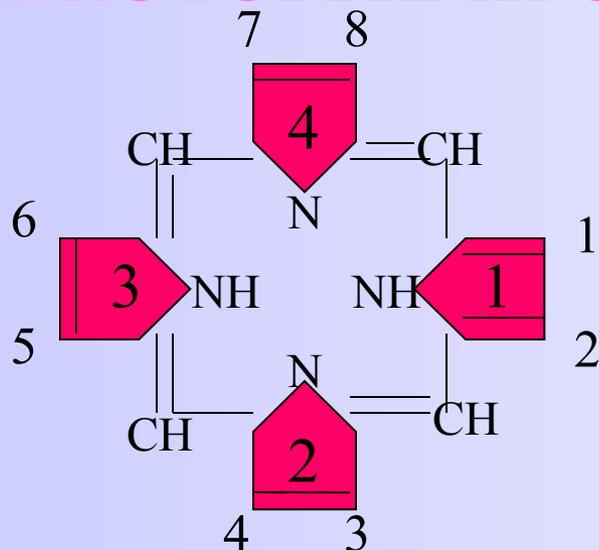
Аутосомно-доминантный тип наследования

Барбитураты, транквилизаторы – индуцируют фермент

3. porphyria variegata (смешанной) южно-африканский тип

E₇ = протопорфирин оксидаза ↓ → ↑ порфиринов в кале (больше
прото-, чем копро-), ↑ б-АЛК и ПБК в моче (больше
копро-, чем уро-), норма порфиринов в эритроцитах.

НЕКОТОРЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПОРФИРИНОВ



ПОРФИРИН

А-ацетил

Н-водород

М-метил

В-винил

Э-этил

П-пропил

производные	позиция радикала замещения							
	1	2	3	4	5	6	7	8
III-изомеры:								
уро-	А	П	А	П	А	П	П	А
гептакарбоксил-	А	П	А	П	А	П	П	М
гексакарбоксил-	М	П	А	П	А	П	П	М
пентакарбоксил-	М	П	М	П	А	П	П	М
копро-	М	П	М	П	М	П	П	М
изокопро-	М	В	М	П	М	П	П	М
IX-изомеры:								
прото-	М	В	М	В	М	П	П	М
дейтеро-	М	Н	М	Н	М	П	П	М
мезо-	М	Э	М	Э	М	П	П	М
I-изомеры:								
уро-	А	П	А	П	А	П	А	П
копро-	М	П	М	П	М	П	М	П

3. РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ГЕМОГЛОБИНА

Вит.Е, стероиды

АЛК-синтаза

Нь

гли +
сукцинил-КоА

β-АЛК

β-АЛК

ПБГ

УПГ I

УПГ III

ГЕМ

про-
порфирин IX

КПГ III

КПГ III

синтез гема

Ингибитор инициации

ГЕМ

Мет-тРНК_Ф+40S-суб.

комплекс

ГЕМИН

инициация

глобин

и-РНК

Недостаток Fe

синтез гемоглобина

синтез глобина

ТИРОКСИН
АКТГ
ГЮКОКОРТИКОИДЫ
КОБАЛЬТ
АНДРОГЕНЫ
АНЕМИЯ

ГИПОКСИЯ
→
⊕

ПОЧКИ

← ГИПЕРОКСИЯ
⊖

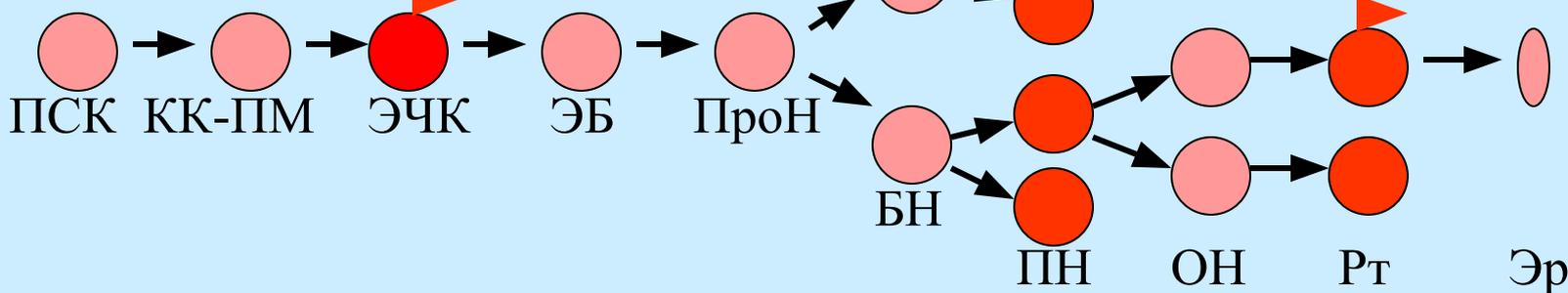
↑ масса эритроцитов
↑ pO₂ крови

Почечный эритроцитарный фактор (РЕФ)

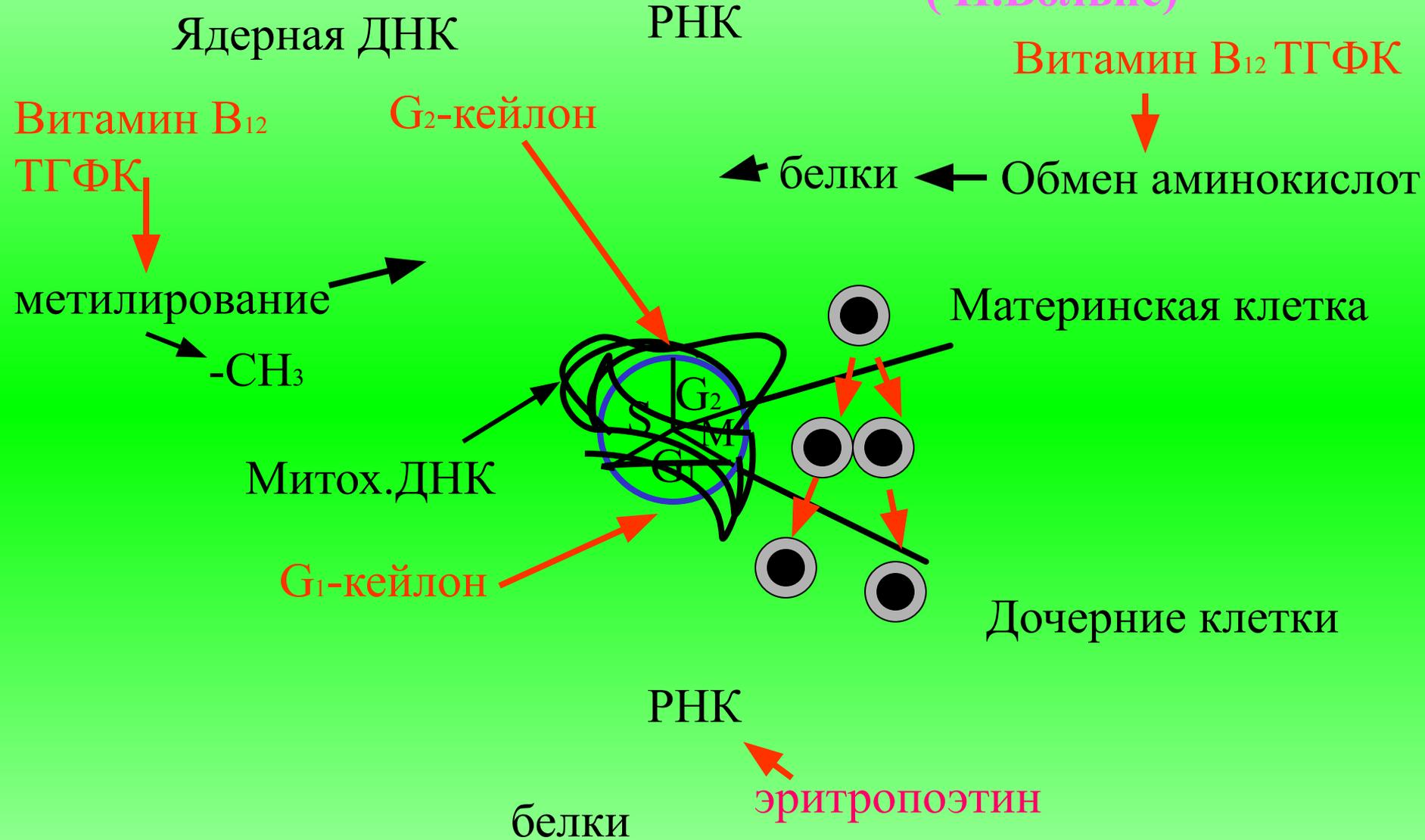
+ α-глобулин плазмы

Активный эритропоэтин (ESF)

Коммитированные эритропоэтинчувствительные клетки КМ



Регуляция клеточного цикла эритроидных клеток КМ (П.Вольпе)



МАССА ГЕМОГЛОБИНА

$$M_{Hb} = 145 + 1,86H + 3,53M = \quad [г]$$

H-длина тела (см)

M-масса тела (кг)

$$OЦК = \frac{M_{Hb}}{[Hb]} = \frac{708г}{150г/л} = 4,72л$$

$$[Hb]_{\text{крови}} \begin{cases} \text{Мужчины} & 130-160 \text{ г/л} \\ \text{Женщины} & 120-140 \text{ г/л} \end{cases}$$

Мужчины < 120

Женщины < 110 г/л



анемия