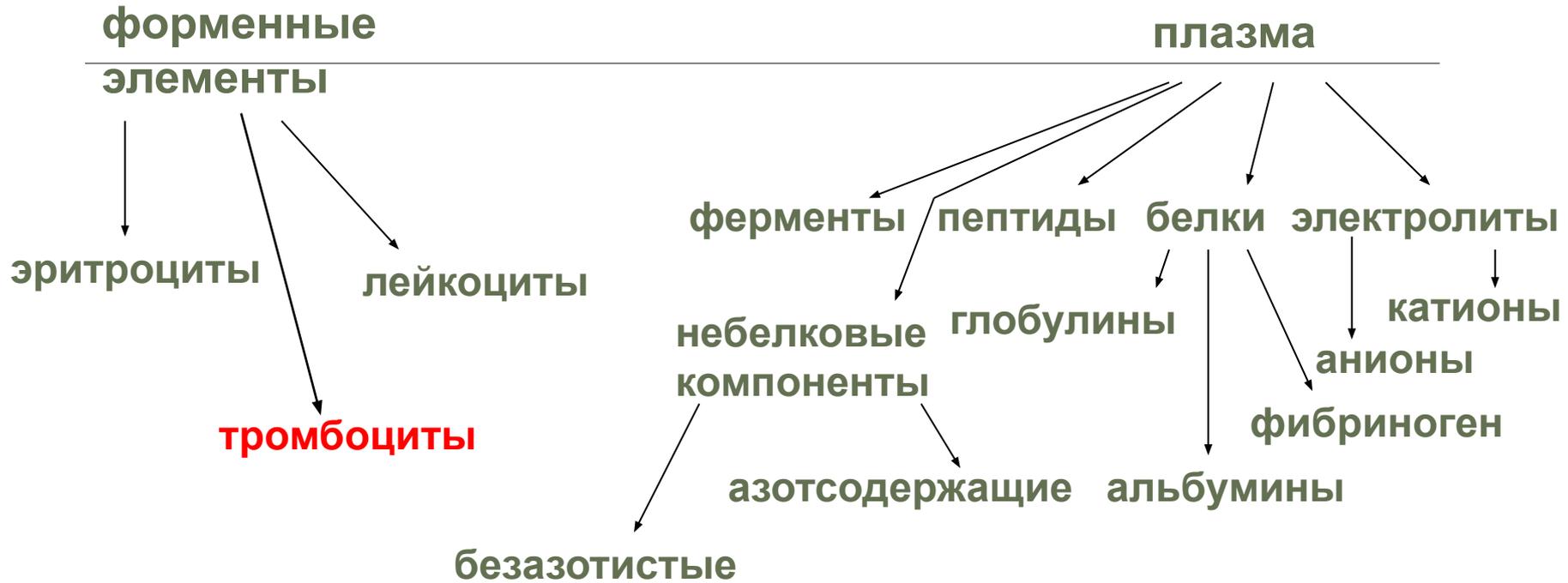


Военно-медицинская академия

кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики

"Белки плазмы крови"

Кровь



Белки плазмы крови

Плазма крови здорового человека содержит более 200 различных белков

Функции:

- поддержание коллоидно-осмотического (онкотического) давления,
 - участие в процессах свертывания крови,
 - регуляция рН крови,
 - транспортная
 - защитная,
 - «белковый резерв».
-

Плазма или сыворотка: в чем разница?

Плазма образуется при оседании форменных элементов, при этом кровь не свертывается – добавлен антикоагулянт!

Сыворотка образуется при свертывании крови!
В ней отсутствует фибриноген!

Кровь = плазма + форменные элементы крови

Эр.	44%
Лейк	
Тромб.	1%

ПЛАЗМА - ФИБРИНОГЕН = СЫВОРОТКА

Плазма-Н₂О- 91%
Сухой остаток - 9% (7%-Белки: 4%-Альбумины, 3% глобулины)

Эритроциты- Н₂О-60-65%
Сухой остаток -35-40% (9/10-Нв)

Гематокрит= $V_{\text{эритроцитов}} / V_{\text{крови}} = (40-48 \text{ М}; 36-42 \text{ Ж})$

$\text{ЦП} = \text{Нв} / \text{Э} (0.86-1.05)$

Протеинограмма

БЕЛОК ОБЩИЙ ----- 65-85 г/л

БЕЛКОВЫЕ ФРАКЦИИ:

Альбумины ----- 50-70%

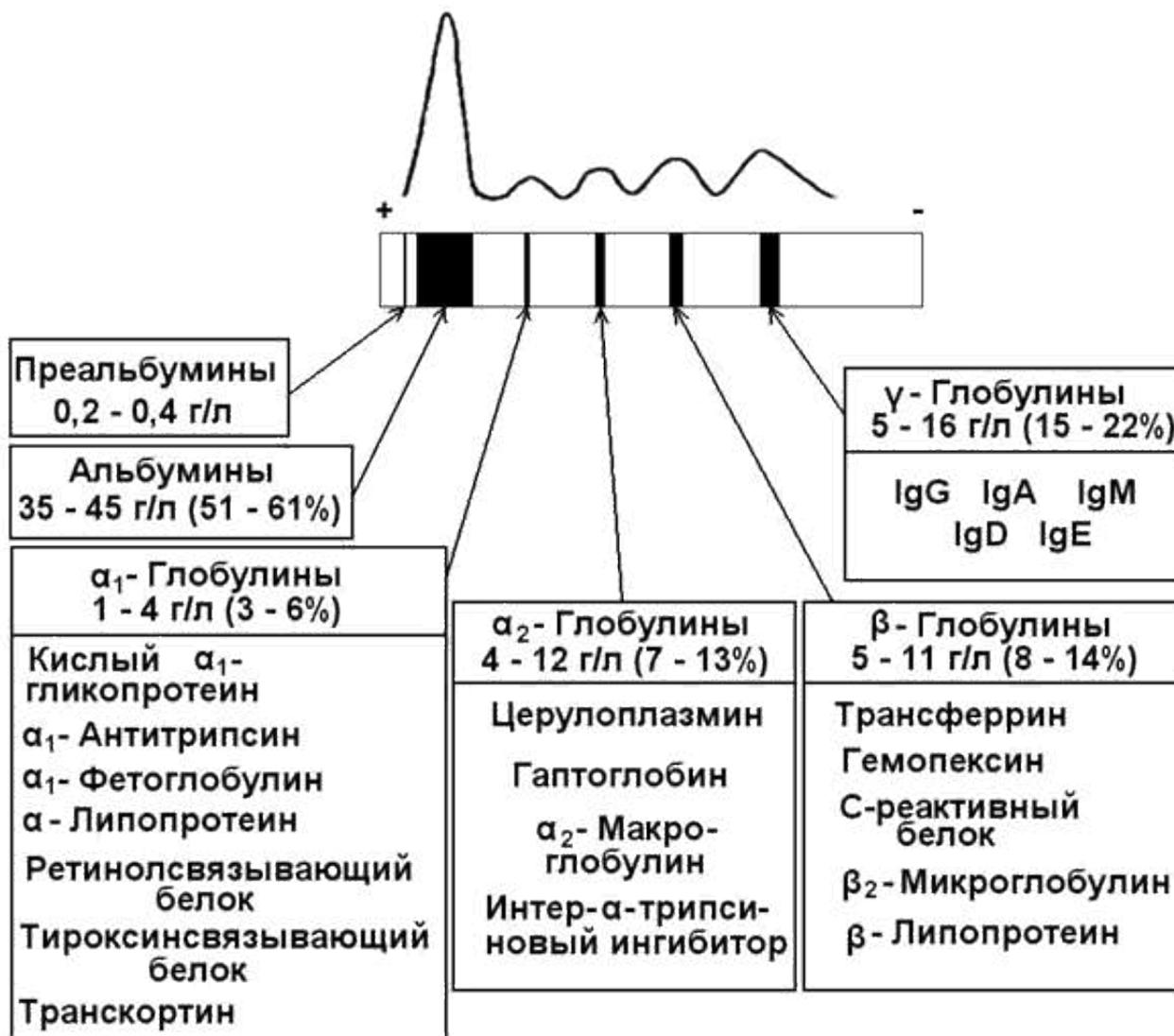
Глобулины ----- 30-50%

α_1 ----- 3-6%

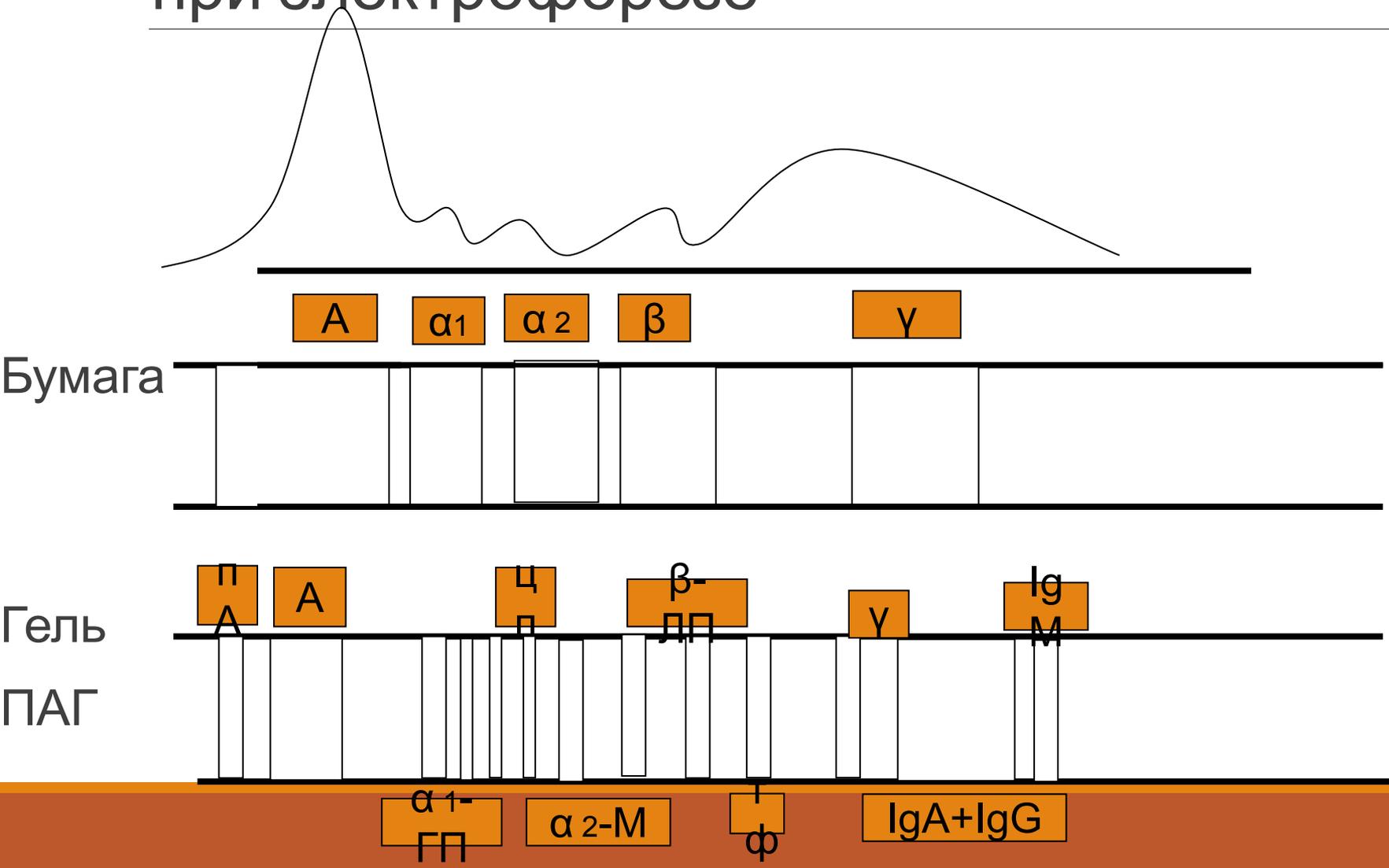
α_2 ----- 9-15%

β ----- 8-18%

γ ----- 15-25%



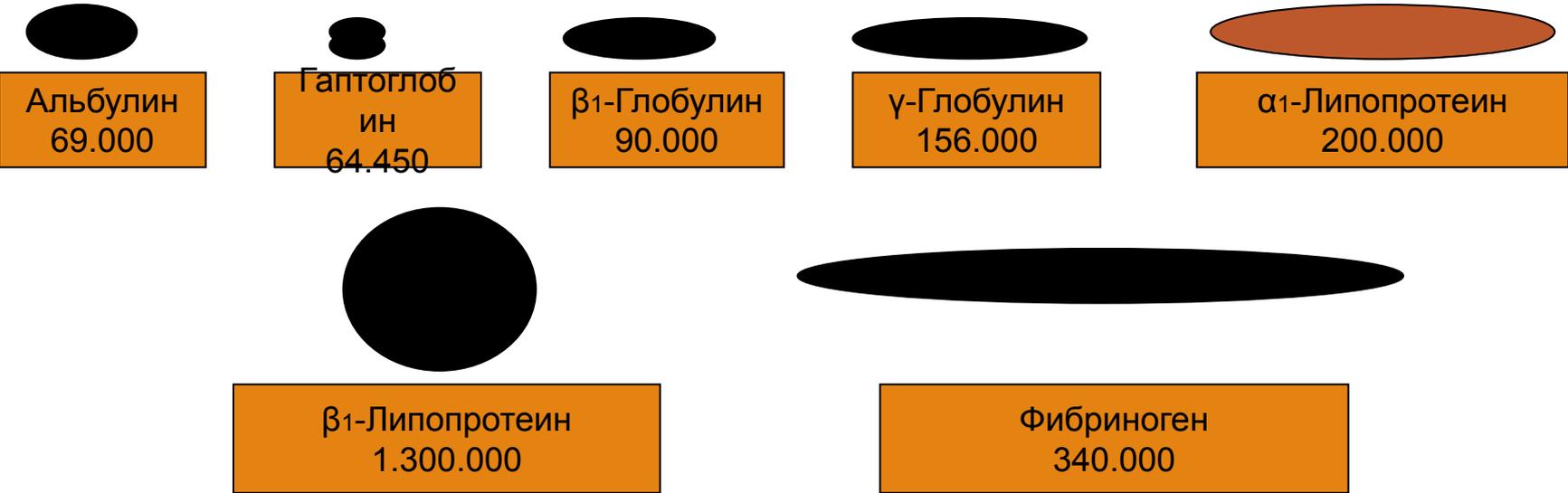
Расположение белков плазмы крови при электрофорезе



ШКАЛА

ШКАЛА

10нм Na+Cr Глюкоза



ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ РАЗМЕРЫ МОЛЕКУЛ
БЕЛКОВ КРОВИ (Oncley)

Преальбумин - Мм 50-60 кДа, изоэлектрическая точка $pI=4,7$.

- 4 полипептидные цепи по 127 аминокислотных остатков.

Концентрация его в крови - около 0,25г/л,

- время полураспада - 2-3 дня.

Функция - связывание с тироксином.

Снижается при болезнях печени, хронических заболеваниях почек, белковом голодании.

Ретинолсвязывающий белок (витамин-А-транспортирующий белок) – М.м. - 21-22 кДа, pI=4,4-4,8.

В крови может находиться в связанной с витамином А и свободной формах.

Концентрация: мужчины ~ 47 мг/л, женщины ~ 42 мг/л (значительно повышается с возрастом).

Синтезируется в печени и поступает в кровь в форме, связанной с витамином А.

Гиповитаминоз А сопровождается снижением содержания белка в плазме крови.

При гипервитаминозе уровень не изменяется.

Альбумин – М.м. 66 кДа, рI=4,7-5,5.

- 17 дисульфидных мостиков, - образовывание димеров и полимеров, сшитых с их помощью.

Функции: связывает большое число различных соединений: среди них жирные кислоты, стероиды, билирубин, а также

гемин, органические красители, лекарственные препараты (салицилаты, сульфаниламидные препараты, барбитураты, антибиотики), ионы кальция, меди и т.д.

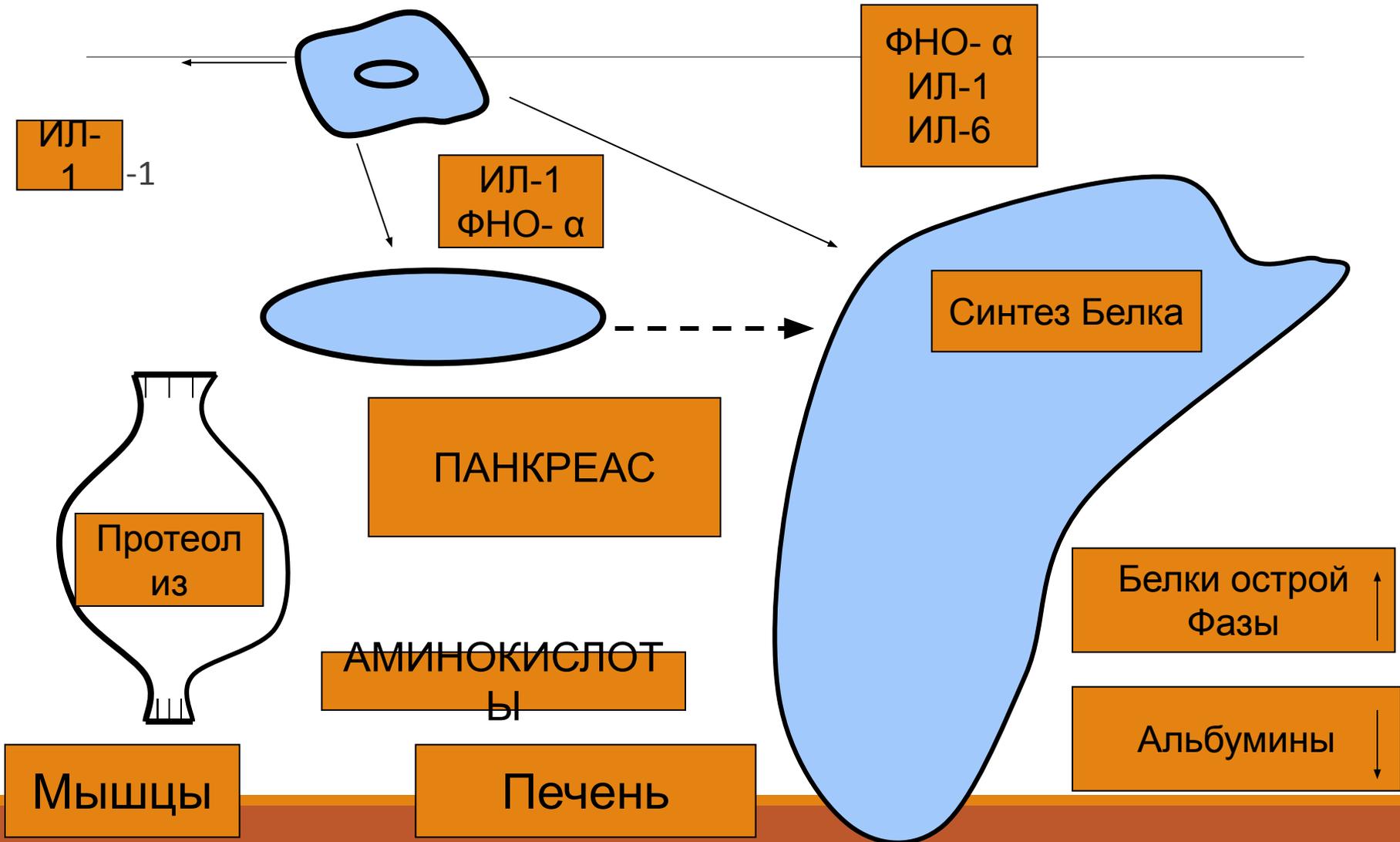
Выполняет 3 функции:

транспортную; регулятора коллоидно-осмотического давления плазмы; белкового резерва организма.

Синтезируется в печени со скоростью 10-12 г/сут.

Во внутрисосудистом русле обычно находится около 120 г альбумина, во внесосудистом -180 г. За сутки разрушается около 10-12 г альбумина, причем до 20% в желудочно-кишечном тракте.

Макрофаг



Белки острой фазы

Группа	белок	Концентрация в крови
Главные реактанты – увеличение в 20-1000 раз в течение 6-12 ч	С-реактивный белок, Аминокислотный белок А (SAA)	< 0.005 0.001-0.03
Умеренное увеличение концентрации (в 2-5 раз) в течение 24 часов	α1-Антитрипсин α 1-Антихимотрипсин α 1-кислый гликопротеин Гаптоглобин Фибриноген	0.3-0.6 0.4-1.3 0.5-3.2 2.0-4.0
Незначительное увеличение концентрации на (20-60%) в течение 48ч	С3-компонент комплемента С4-компонент комплемента	0.5-0.9 0.1-0.4

α_1 -антитрипсин (α_1 -ингибитор протеаз, α_1 -гликопротеин)

М.м. 45-55 кДа, изоэлектрическая точка pI=4,0-4,8.

- 394 аминокислот.
 - синтезируется в печени.
 - Время полураспада - 6 суток.
 - Концентрация в крови - 0,78-2,5 г/л.
-

Недостаточность - эмфизема легких, которая обычно развивается после воспалительного поражения легких.

Наиболее специфическим является его влияние на эластазу нейтрофилов.

Содержание α_1 -антитрипсина значительно уменьшается под влиянием окислителей, **компонентов табачного дыма**. Низкое содержание α_1 -антитрипсина обнаружено у больных с **ювенильным циррозом печени**. Увеличение его концентрации отмечается **при беременности, применении оральных контрацептивов, местных воспалительных повреждениях, после хирургических операций, при нефритах, опухолях, вирусном гепатите, инфаркте миокарда и т.д.**

α_1 -антихимотрипсин – М.м. - 68 кДа.

Специфически связывается с химотрипсином, ингибирует активность лейкоцитарного катепсина G.

Концентрация в крови 480-500 мг/л.

α_1 -антихимотрипсин - белок острой фазы.

- повышается при воспалении.
- регуляция воспалительных реакций, разрушение протеогликановых комплексов соединительной ткани и превращение **ангиотензина II**.

α_1 -кислый гликопротеин (орозомукоид) –
М.м. 40-44 кДа, изоэлектрическая точка $pI=2,7-3,5$.
Концентрация в крови - 0,2-0,4 г/л.

- α_1 -кислый гликопротеин - острофазовый белок,
- концентрация увеличивается при: опухолях, воспалительных поражениях органов, нарушении функции желез внутренней секреции.
 - Снижение - при поражении печени.

α_1 -микροглобулин – М.м. 24-31 кДа.

Концентрация в крови \sim 54 мг/л.

Почки ежесуточно выделяют около 9 мг белка.

Предполагают, что α_1 -микροглобулин является одним из мембранных белков лимфоцитов.

Синтезируется в печени.

Функция окончательно не установлена.

Тироксинсвязывающий глобулин

М.м. 54-64 кДа, изоэлектрическая точка $pI=6,9-8,4$.

Концентрация в крови 15 мг/л.

Функция - транспорт тироксина.

Повышение в крови наблюдается при гипотиреозе, а также во время беременности.

α_2 -макроглобулин – М.м. 625-820 кДа, изоэлектрическая точка - $pI=5,4$.

Синтез - печень. Концентрация в крови у мужчин составляет 1,5-3,5 г/л, у женщин 1,75-2,4 г/л.

α_2 -макроглобулин ингибирует пептидазы всех типов.

- соединяется с аминотрансферазами, белковыми гормонами, пептидами.
- Взаимодействуя с мембранами эндотелия сосудов, защищает их от действия протеолитических ферментов.
- при недостаточности развиваются нарушения в системе свертывания, фибринолиза и других протеолитических системах крови.
- Концентрация α_2 -макроглобулина возрастает при диабете, беременности, опухолях, воспалительных процессах.

Церулоплазмин - медьсодержащий гликопротеин крови, обладающий оксидазной активностью. (Антиоксидант)
М.м. около 134 кДа, изоэлектрическая точка $pI=4,4$.

- церулоплазмин катализирует окисление кислородом различных полифенолов, ароматических полиаминов и других веществ в присутствии аскорбиновой кислоты, соединений двухвалентного железа (ферроксидазные свойства).
- Связывает 90-95% всей меди плазмы крови.

Функция - транспорт меди к тканям.

Синтез - печень.

Увеличение концентрации - при хронических заболеваниях печени, инфаркте миокарда, беременности, шизофрении.

Снижение - при некрозе печени, гипопротейнемиях, нефрозе.

Среди врожденных заболеваний - гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Коновалова-Вильсона).

Концентрация церулоплазмина в плазме крови у взрослого человека составляет 0,18-0,45 г/л.

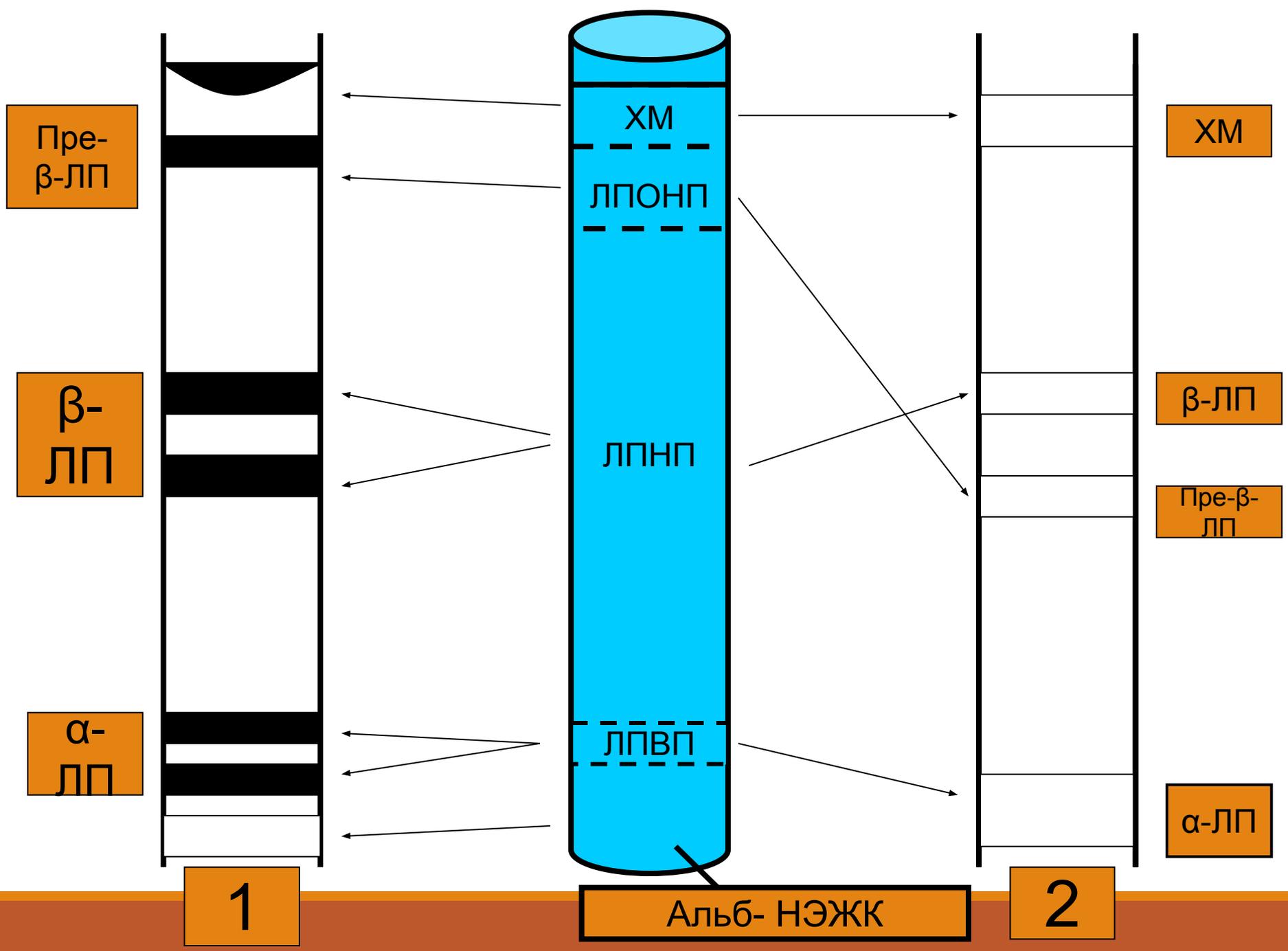
Гаптоглобин - гликопротеин плазмы крови, специфически связывающий гемоглобин.

Различают 3 основные формы гаптоглобина: 1-1, 2-1 и 2-2. Первая форма представляет собой мономер, две другие полимеры.

М.м. (1-1) 99 кДа, изоэлектрическая точка $pI=4,03-4,24$.

Синтезируется в печени.

Концентрация в крови у взрослого человека 0,34-2,15 г/л.



Тип I – гиперхиломикронемия. Характеризуется высоким содержанием хиломикронов (ХМ), нормальным или слегка повышенным содержанием ЛПОНП, резким повышением уровня триглицеридов. Клинически - ксантоматоз.

Тип II - два подтипа: тип **IIa – гипер- β -липопротеинемия** - высокое содержание ЛПНП и тип **IIб – гипер- β -липопротеинемия** - высокое содержание одновременно двух классов липопротеинов (ЛПНП, ЛПОНП). При типе II отмечается высокое, а в некоторых случаях очень высокое содержание холестерина в плазме крови. Уровень триглицеридов в крови может быть либо нормальным (типа IIa), либо повышенным (тип IIб). Клинически проявляется атеросклеротическими нарушениями, обычно развивается ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Тип III – дис- β -липопротеинемия. В крови появляются липопротеины с необычно высоким содержанием холестерина и высокой электрофоретической подвижностью («флотирующие» β -липопротеины). Они накапливаются в крови вследствие нарушения превращения ЛПОНП в ЛПНП. Этот тип ГЛП часто сочетается с различными проявлениями атеросклероза, в том числе с ИБС и поражением сосудов ног.

Тип IV – гиперпре- β -липопротеинемия. Повышение уровня ЛПОНП, нормальное содержание ЛПНП, отсутствие ХМ; увеличение уровня триглицеридов при нормальном или слегка повышенном уровне холестерина. Клинически этот тип сочетается с диабетом, ожирением, ИБС.

Тип V – гиперпре- β -липопротеинемия и гиперхиломикронемия. Повышение уровня ЛПОНП, наличие ХМ. Клинически - ксантоматоз, иногда сочетается со скрытым диабетом. Ишемической болезни сердца при данном типе ГЛП не наблюдается.

Лipoppотеины крови

лиipoppотеины	триглицериды	Холестерин и его эфиры	фосфолипиды	белки	Содержание в крови (ммоль/л)
хиломикрон	83	8	7	2	0,0-0,5
ЛПОНП (пре-β-лиipoppотеины)	55	20	15	10	1,5-2,5
ЛПНП (β-лиipoppотеины)	10	50	20	20	2,5-4,5
ЛПВП (α-лиipoppотеины)	5	20	30	45-50	0,9-2,0

Содержание холестерина — 5,5 — 7,5 ммоль/л,

Коэффициент (индекс) атерогенности:

$X_c(\text{общ}) - X_c \text{ ЛПВП}$

$KA = \frac{\text{-----}}{\text{-----}} = 0 - 3$

$X_c \text{ ЛПВП}$

Трансферрин - β -гликопротеин крови с м.м. 76-77 кДа, pI= 5,5-5,9.

содержание в крови - 1,8-3,8 г/л.

состоит из двух одинаковых доменов, каждый из которых связывает по одному атому железа – Fe⁺³.

С трансферрином также может связываться большое число других металлов: Cu²⁺, Zn²⁺, Cr³⁺, Co³⁺, Mn³⁺, Cd³⁺.

У человека более 20 генетических вариантов трансферрина. Наиболее часто - трансферрин С.

Функциональная активность всех известных трансферринов одинакова.

Синтез-печень.

Концентрация трансферрина возрастает при беременности, железодефицитных анемиях, после введения эстрогенов.

Снижение - цирроз печени, белковое голодание, отравление солями железа.

Различают 4 варианта нарушений:

1. Повышение содержания трансферрина с одновременным снижением уровня железа в плазме крови. Подобное состояние наблюдается при железодефицитных анемиях, беременности, в детском возрасте. Увеличение содержания трансферрина в этих случаях связано с усилением его синтеза.

2. Одновременное повышение концентрации трансферрина и содержания железа в плазме крови. Как правило, подобное состояние отмечается при применении оральных контрацептивов, что объясняется действием эстрогенных гормонов
3. Уменьшение концентрации трансферрина при одновременном увеличении концентрации железа в плазме крови. Подобное состояние обнаруживается в условиях, ведущих к увеличению железа в органах депо: идиопатическом гемохроматозе, гипопластических, гемолитических и мегалобластических анемиях. Снижение концентрации трансферрина в данном случае будет обусловлено угнетением синтеза белка под влиянием высоких концентраций железа.
4. Одновременное уменьшение концентрации трансферрина и уровня железа в плазме крови. Подобная картина наблюдается при многочисленных патологических состояниях: белковом голодании, острых и хронических инфекционных процессах, циррозе печени, хирургических вмешательствах, онкологических заболеваниях и др..

β_2 -микροглобулин - одно-цепочечная молекула из 100 аминокислот, мм - 11,8 кДа.

Содержание в крови 1,0-2,6 мг/л.

β_2 -микροглобулин – компонент ГКС –I обнаружен на поверхности всех клеток.

Повышается: при лимфогрануломатозе, неходжкинских лимфомах, хроническом лимфолейкозе, множественной лимфоме.

Снижается при повреждении почечных канальцев.

При остром лейкозе и лимфоме с вовлечением ЦНС отмечается повышение уровня β_2 -микροглобулина в цереброспинальной жидкости.

Гемопексин (гемсвязывающий β -глобулин) - β -гликопротеин с мм 57 кДа, одна поли-пептидная цепь.

Содержание в крови $\sim 0,85$ г/л.

Синтезируется гемопексин в печени.

Функции: связывание и транспорт гема, который в настоящее время рассматривают как индуктор синтеза гемопексина.

Каждая молекула гемопексина связывает одну молекулу гема.

В составе такого комплекса гем транспортируется в печень.

Витамин-D-связывающий белок – мм. 52-53 кДа, pI=4,8.

Содержание в крови у мужчин 0,56 + 0,02 г/л, у женщин - 0,50 + 0,04 г/л.

Существует в связанной с витамином D и свободной формах.
Синтез - печень.

Иммуноглобулины

G	-----	8-18 г/л
A	-----	0.9-4.5 г/л
M	-----	0.6-2.5 г/л
D	-----	0.05 г/л
E	-----	0.06-6 мг/л

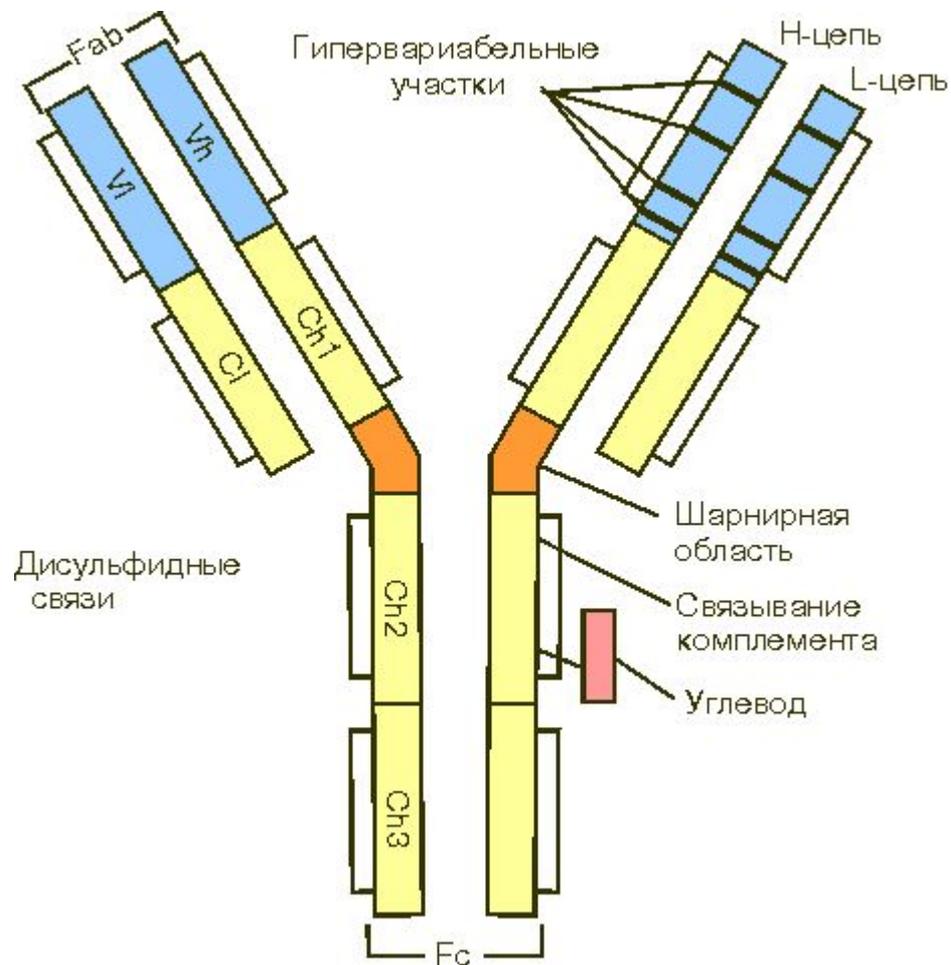
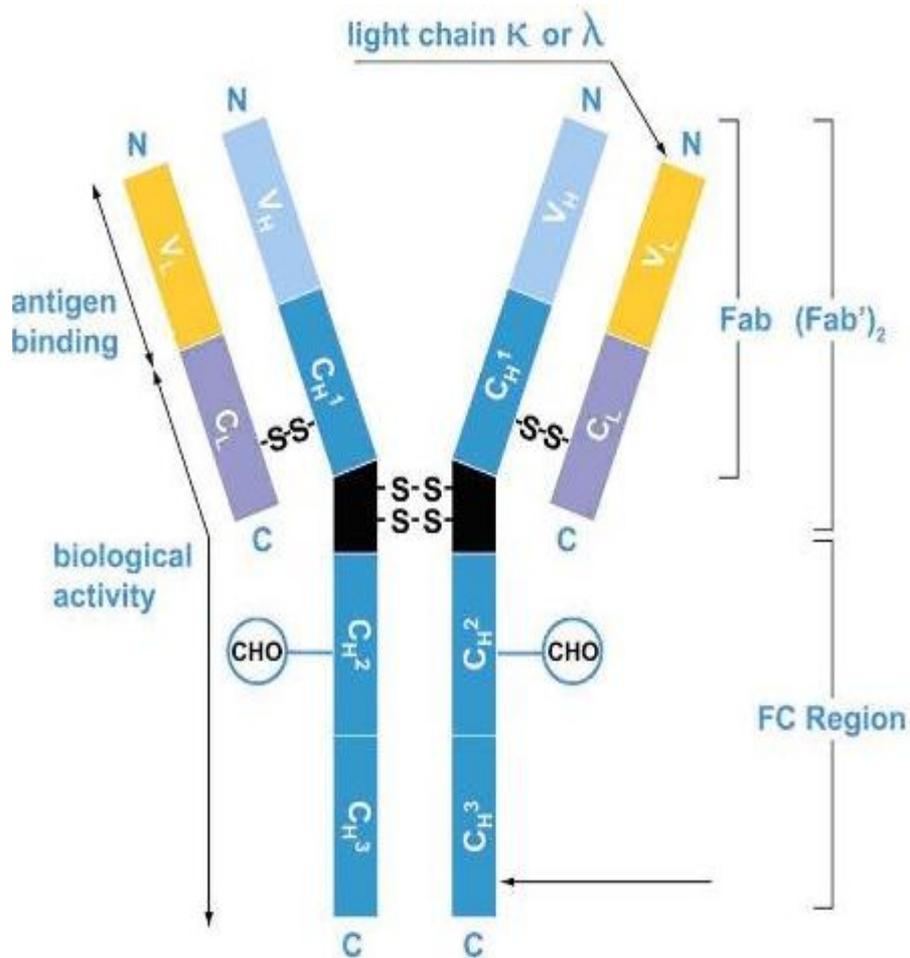
Иммуноглобулины - гликопротеины плазмы крови, образующиеся в ответ на введение в организм чужеродных веществ.

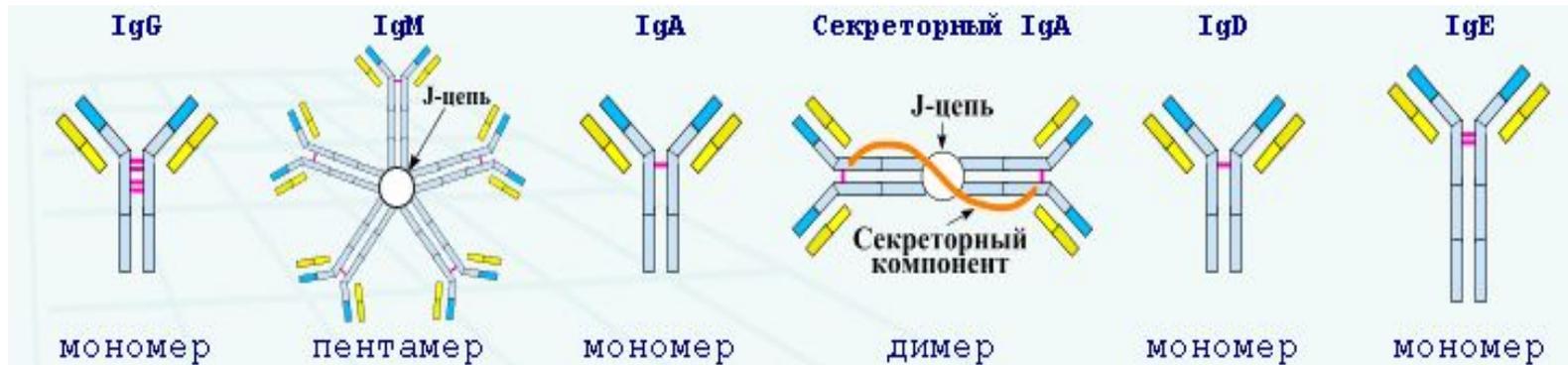
5 классов: IgG, IgM, IgA, IgE и IgD.

Синтез – В-лимфоциты, плазматические клетки и В-клетки памяти.

Общим для иммуноглобулинов является принцип организации пространственной структуры белковой молекулы, которая состоит из 4 полипептидных цепей: двух легких - L-цепи и двух тяжелых - H-цепи.

L-цепь иммуноглобулинов имеет молекулярную массу 22,5 кДа и состоит из 214 аминокислотных остатков. Существуют два типа легких цепей - χ и λ .





H-цепь иммуноглобулинов может быть представлена 5 типами, которые различаются своим аминокислотным составом, последовательностью аминокислот, антигенными свойствами (γ -, μ -, α -, δ - и ϵ -цепи). Именно тяжелые цепи определяют класс иммуноглобулинов и их подклассы.

Иммуноглобулины G - основные антитела плазмы крови. На их долю приходится 70-75% всех иммуноглобулинов. Молекулярная масса IgG составляет 150-160 кДа. В настоящее время различают 4 подкласса IgG: IgG₁, IgG₂, IgG₃ и IgG₄.

Иммуноглобулины A - класс антител, преобладающих в секретах желез слизистых оболочек. Около 40% всех IgA находится в крови. Молекулы данного класса иммуноглобулинов, как правило, образуют полимерные структуры. IgA активируют систему комплемента по альтернативному пути.

Они участвуют в образовании ревматоидных факторов, соединяются с альбуминами, гликопротеинами, взаимодействуют только с нейтрофилами, не дают реакции пассивной кожной анафилаксии и не переносятся через плаценту и стенку кишечника.

Иммуноглобулины М - белки, представляющие собой пентамеры с молекулярной массой каждой субъединицы по 185 кДа. Общая молекулярная масса молекулы IgM составляет 900 кДа. Скорость синтеза данного класса иммуноглобулинов составляет 22 мг/кг/сут, содержание в плазме крови - 0,5-1,5 г/л, время полураспада - 5 суток.

IgM обнаруживаются на ранних стадиях иммунного ответа на введение корпускулярных антигенов. Важнейшей их эффекторной функцией является активирование системы комплемента по классическому пути.

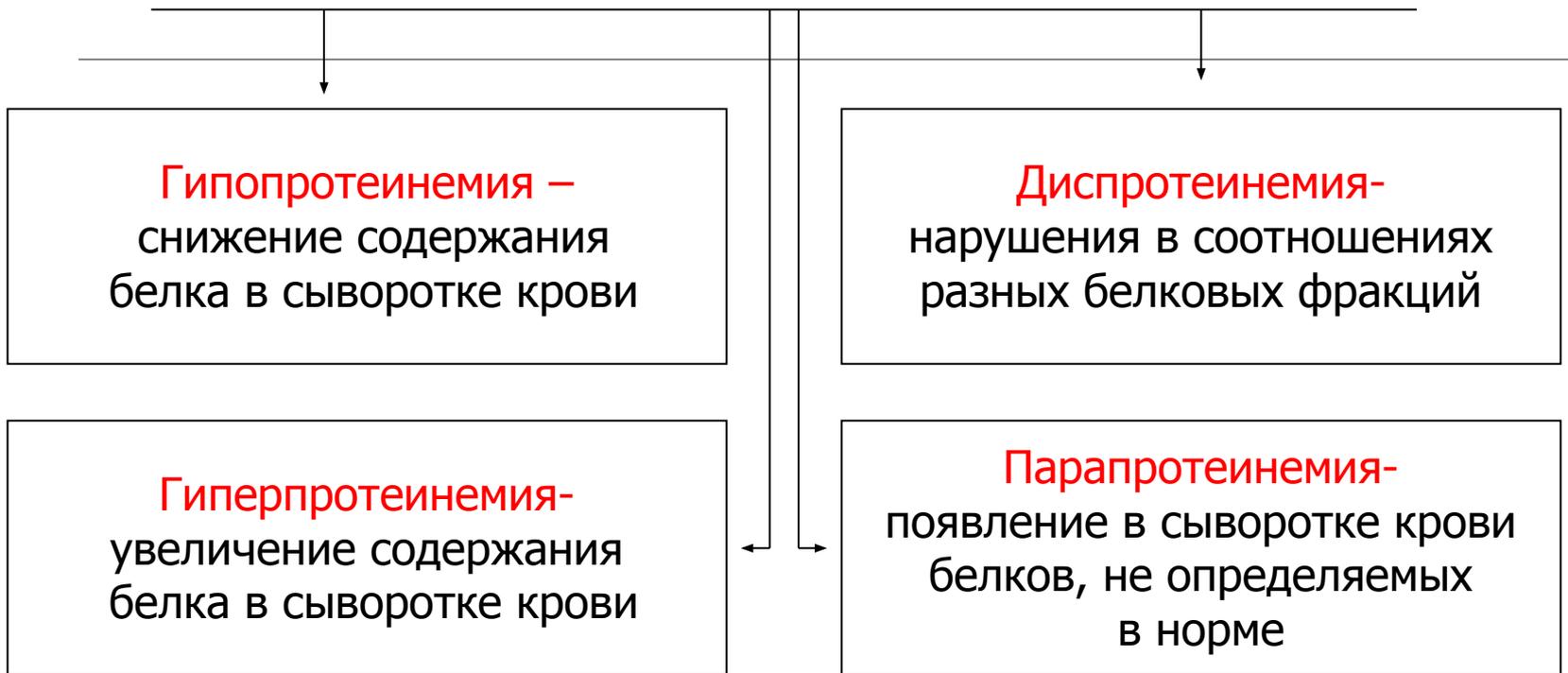
С-реактивный белок - белок, получивший свое название в результате способности вступать в реакцию преципитации с С-полисахаридом пневмококков.

Состоит из 5 субъединиц, мм 115-140 кДа. Синтезируется в печени. Концентрация в крови не превышает 8 мг/л.

СРБ - стимулятор фагоцитоза, способствует удалению эндогенных веществ, образующихся в результате разрушения клеток.

Присоединенный к мембранам микроорганизмов и поврежденным клеткам - СРБ активирует каскад системы комплемента по классическому пути. СРБ также взаимодействует с фрагментами иммуноглобулинов, связанных с лимфоцитами. Способен активировать тромбоциты. По-видимому, основное значение СРБ заключается в распознавании потенциально токсических веществ, образующихся при распаде собственных клеток организма, связывании их с последующей детоксикацией и удалением из крови.

Нарушение содержания белка в сыворотке крови



Изменения концентрации общего белка могут быть как **абсолютными, так и относительными**. Относительные наблюдаются при изменении объема крови. Так, гипергидратация приводит к относительной гипопроотеинемии, дегидратация (обезвоживание) – к относительной гиперпротеинемии.

Наиболее частыми причинами развития абсолютной гипопро-
теинемии являются следующие состояния:

- недостаточное поступление белков с пищей;
- нарушение усвоения белков (снижение активности ферментов же-
лудочно-кишечного тракта и др.);
- понижение процессов биосинтеза белка (поражение паренхимы
печени);
- потеря белка организмом с мочой, кровью и др.

Абсолютная гиперпротеинемия (до 120 г/л и более) – наблюдается при миеломной болезни (белки Бенс-Джонса), макроглобулинемии, хронических воспалительных процессах.

Дис- и парапротеинемии определяются с помощью различных видов электрофореза (на бумаге, ацетатцеллюлозной пленке, полиакриламидном геле и пр.) и методами, основанными на использовании антител к индивидуальным белкам.

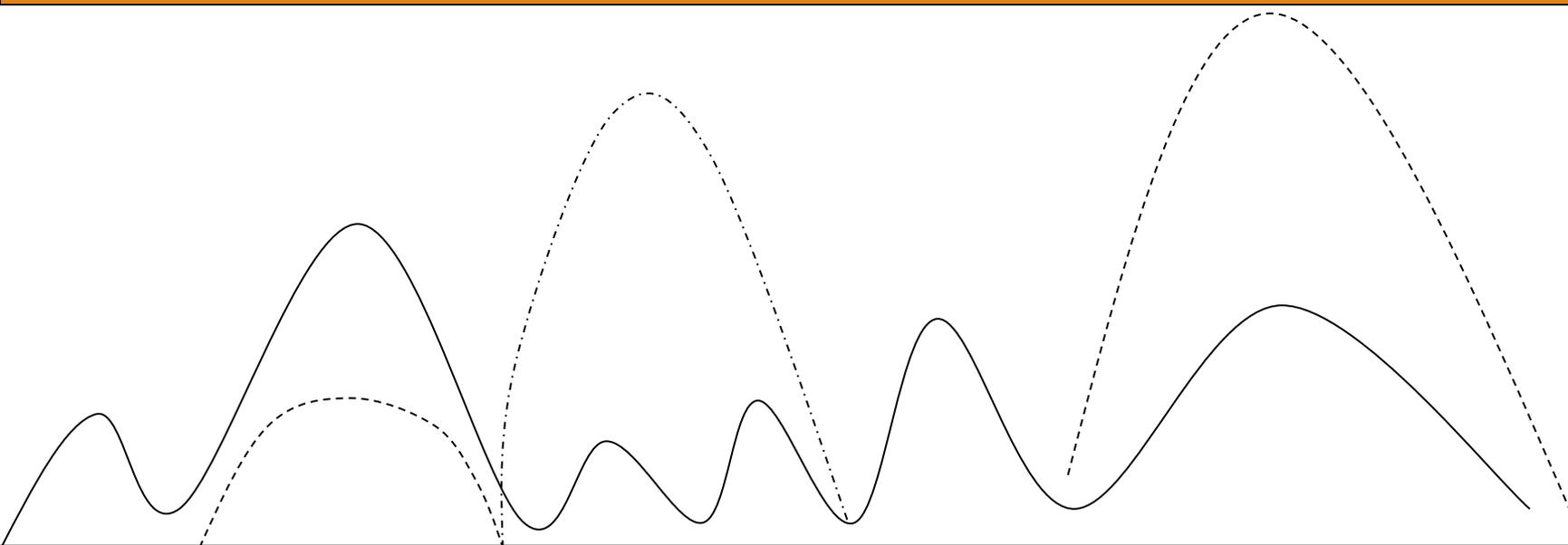
Диспротеинемии – нарушения соотношений белковых фракций – наблюдаются при многих заболеваниях.

Различные патологические процессы характеризуются изменением содержания определенных индивидуальных белков, и вследствие этого изменяется количество белка в соответствующих им фракциях. Принято выделять определенный тип диспротеинемий.

Острое воспаление – альбумины ↓

α_1 α_2 - глобулины ↑

Хрон. процессы – β -глобулины ↑



Пр
е

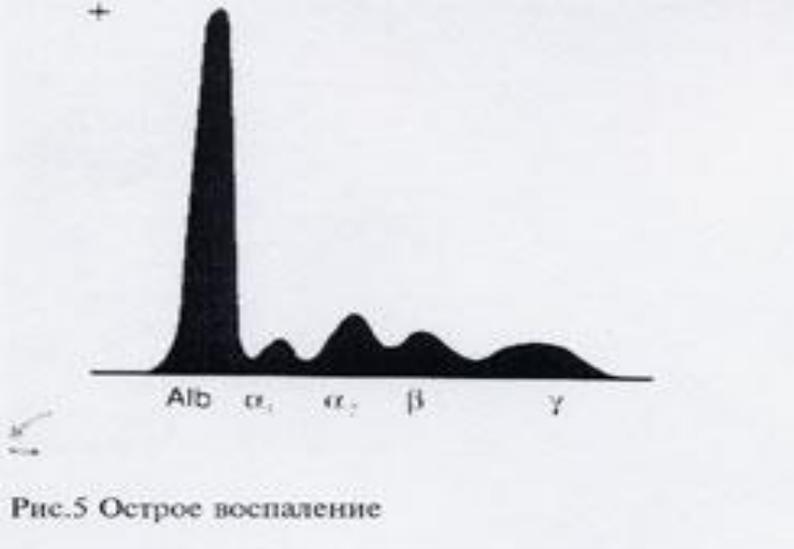
АЛЬБУМИН
ы

α
1

α 2

β

γ



1. Соответствующий острым воспалительным процессам. Характеризуется значительным уменьшением содержания альбуминов и большой выраженностью фракций α_1 - и α_2 -глобулинов; в поздние стадии заболевания обычно отмечается увеличение уровня γ -глобулинов.

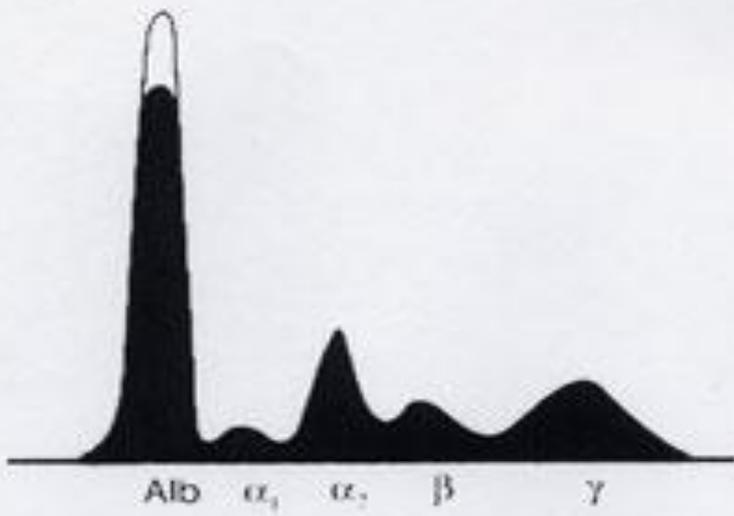


Рис.6 Хроническое воспаление

Характерной особенностью хронического воспалительного процесса является некоторое снижение альбуминовой и, возможно, β -глобулиновой фракций на фоне увеличения α_1 - и α_2 -глобулиновых фракций, а также заметное возрастание γ -глобулинов, носящее поликлональный характер. Данный тип электрофореграммы характерен для длительно текущих инфекционных и аллергических заболеваний, неопластических процессов, заболеваний соединительной ткани.

а)

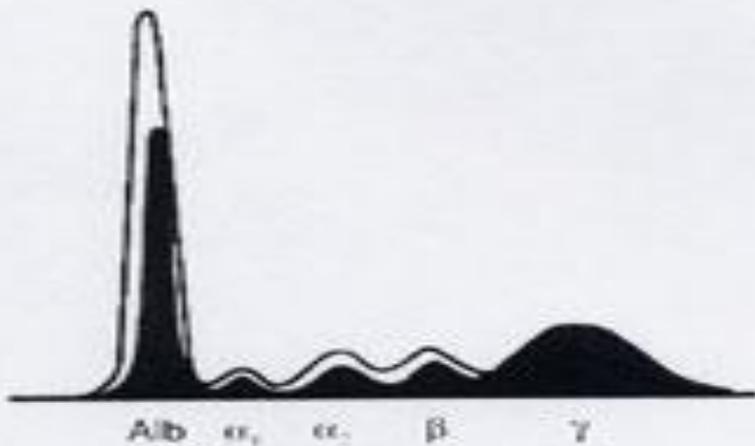


Рис.7 а) Тяжелая форма гепатита

б)



б) Цирроз

Гепатиты. Повреждения паренхимы печени, как правило, приводят к снижению продукции специфических белков и уменьшению площади всех фракций, за исключением γ -глобулиновой. Внешний вид электрофореграммы во многом зависит от типа гепатита, тяжести и длительности заболевания

Электрофоретическая картина при циррозе печени характеризуется снижением альбуминовой и α_1 -, α_2 -глобулиновых фракций при увеличении доли β - и γ -глобулинов. Отличительной особенностью данного типа электрофореграмм является наличие так называемого «мостика» между β - и γ -глобулинами, образующегося в результате возрастания уровня IgA на фоне повышенной продукции IgG.

Парапротеинемии – состояния, характеризующиеся появлением в сыворотке крови белков, не определяемых в норме.

Примеры: обнаружение белков Бенс-Джонса при миеломной болезни, α -фетопротеина при первичном раке печени, антистрептолизина, антистрептокиназы и антистрептогиалуронидазы при ревматизме т.д.

α_1 -фетопротейн - гликопротеин Мм 69 кДа, рI=5,08.

Содержание в плазме 1,5-16,5 мкг/л.

Он может частично возмещать недостаток альбумина, способен связывать эстрогены.

Содержание α_1 -фетопротейна в плазме крови повышается во время беременности,

-при первичных опухолях печени

-тератобластомах.

Низкий уровень отмечается у беременных при пузырном заносе, хорионэпителиоме, в связи с этим определение его концентрации используется для дифференциальной диагностики нормальной беременности и опухоли трофобласта.

Как классифицируется протеинурия и как определяются различные типы протеинурии

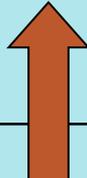
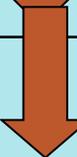


секретор.

индикаторные

эксCRET.

норма

желчь				
печень				
кровь				

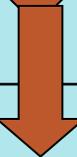
1

2

3

4

патология

желчь				
печень				
кровь				

х/э

АСТ,АЛТ,ЛДГ,КФК

Альфа-амилаза

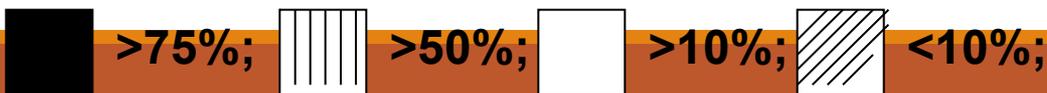
липаза

трипсин

Распределение ферментов среди органов и тканей



Условные обозначения:



Клеточная
пролиферация
и повышенный
синтез

Повышенная
проницаемость
мембран

Некроз
и лизис
клеток

Активация
Ингибирование

Ферменты плазмы

Инактивация
и деградация

Экскреция
с мочой

Удаление и катаболизм
(?-РЭС)

