

БИОХИМИЯ КРОВИ

**Химический состав крови.
Белки плазмы крови.**

КРОВЬ –

жидкая среда организма, состоящая из
плазмы и форменных элементов

Состав крови:

плазма - 55%,

эритроциты - 44%,

остальные клетки – 1%.



ФУНКЦИИ КРОВИ

- **Транспортная:**
- Дыхательная (перенос газов O_2 , CO_2),
- Трофическая (питательная – от ЖКТ к тканям),
- Выделительная (конечные продукты распада от органов образования к органам выделения),
- Регуляторная (перенос гормонов),
- Защитная (в крови факторы специфической и неспецифической защиты:
 - Специфическая* защита – иммуноглобулины (5 классов G, M, A, D, E)
 - Неспецифическая* – белки системы комплемента, интерфероны, фагоциты.

поддержание постоянства внутренней среды организма:

ИЗООСМИЯ – постоянство осмотического и онкотического давления (7,8 – 8,1 атм) ,

ИЗОГИДРИЯ – постоянство рН (рН 7,36),

ИЗОТЕРМИЯ – постоянство температуры (37-37,5),

ИЗОИОНИЯ – поддержание ионного состава (кислотно-щелочного равновесия).

Отличие плазмы и сыворотки крови

Плазма содержит ряд факторов, которые расходуются в процессе свертывания крови.

Сыворотка содержит продукты деградации этих факторов свёртывания (факторы свёртывания крови отсутствуют).



Состав плазмы крови

90% - вода, 10% - сухой остаток (65 – 85 г/л белка
20 г/л низкомолекулярных соединений)

Основные белки плазмы:

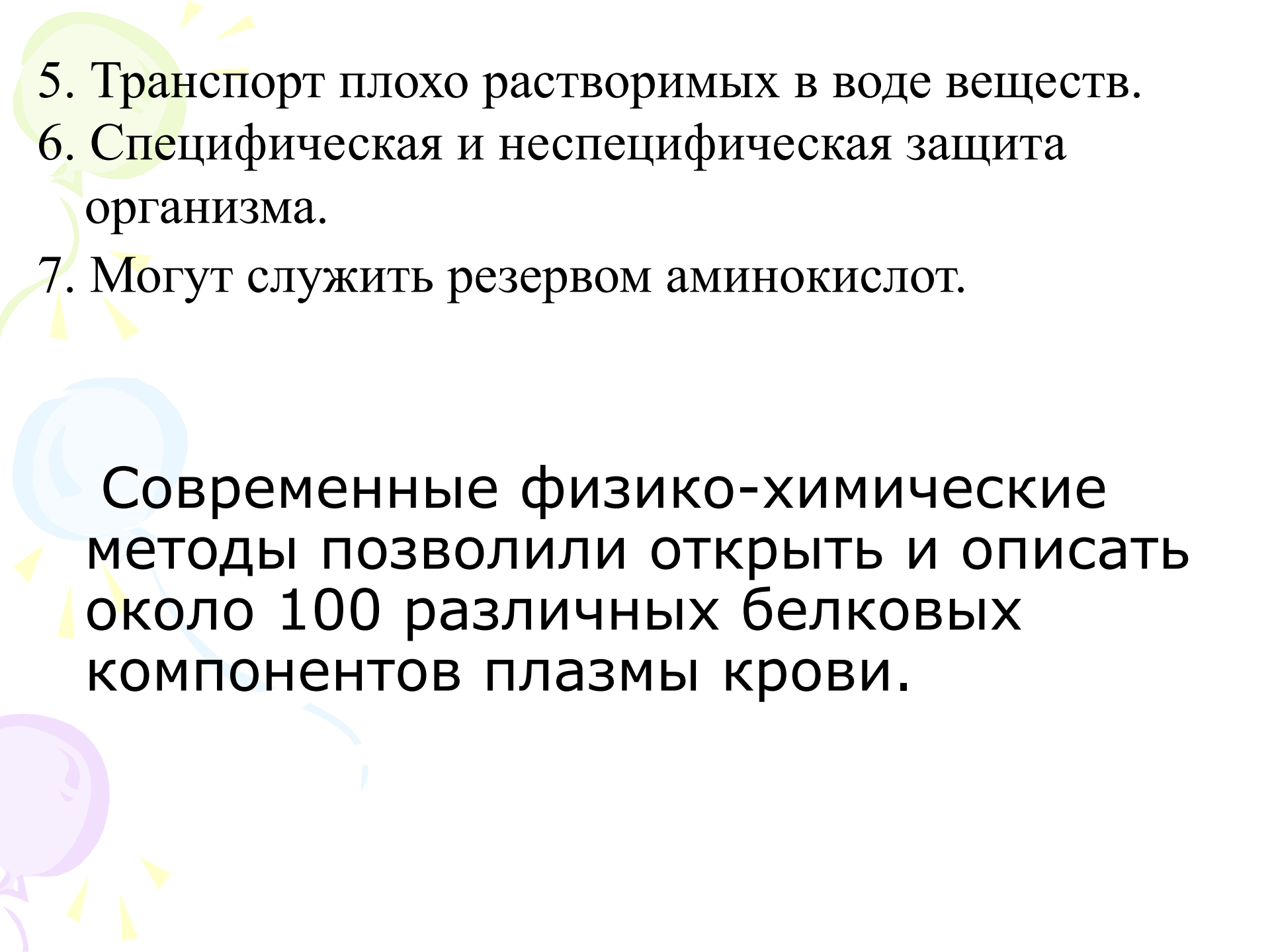
Альбумины – 37 – 55 г/л

Глобулины – 20 – 30 г/л

- $\alpha 1$ -глобулины – 1 – 4 г/л
- $\alpha 2$ -глобулины – 4 – 12 г/л
- β -глобулины – 5 – 11 г/л
- γ -глобулины – 5 – 16 г/л
- Коэффициент А/Г = 1,2 – 2,0

Белки плазмы крови

1. Поддерживают коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление и тем самым постоянный объем крови.
2. Определяют вязкость крови (в 4–5 раз выше вязкости воды) → играет важную роль в поддержании гемодинамических отношений в кровеносной системе.
3. Составляют одну из важнейших буферных систем крови → поддержание постоянного рН крови.
4. Являются основными компонентами системы свертывания крови.

- 
5. Транспорт плохо растворимых в воде веществ.
 6. Специфическая и неспецифическая защита организма.
 7. Могут служить резервом аминокислот.

Современные физико-химические методы позволили открыть и описать около 100 различных белковых компонентов плазмы крови.

В ПААГ (полиакриламидном геле) и крахмальном геле
16 - 18 фракций
иммуноэлектрофорез - около 30 фракций

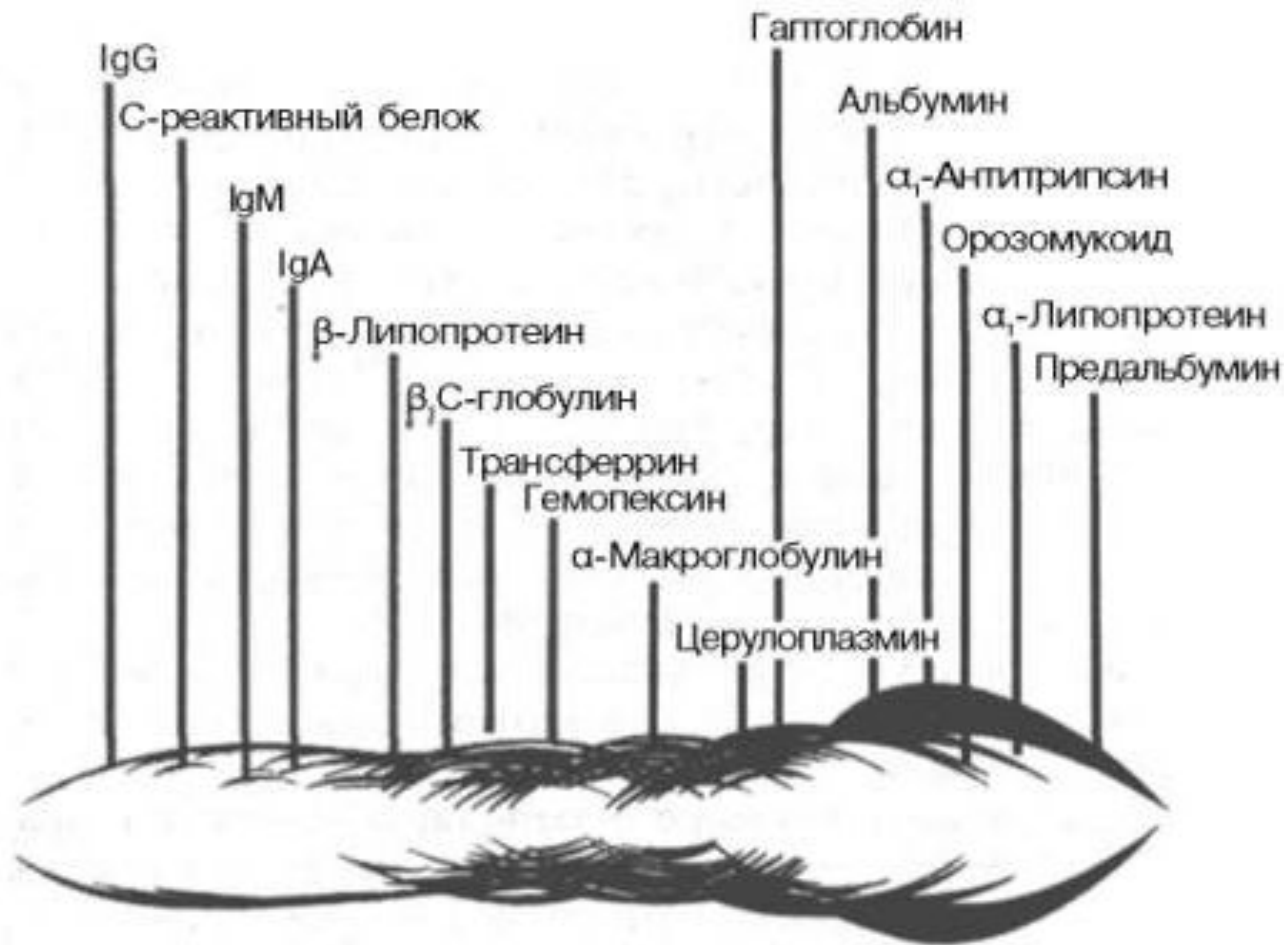


Рис. 17.1. Иммуноэлектрофореграмма белков сыворотки крови человека (по Генри).

В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ЭЛЕКТРОФОРЕЗЕ НА БУМАГЕ ВЫДЕЛЕНО 5 ФРАКЦИЙ БЕЛКОВ:

- альбумины,
- α_1 -глобулины,
- α_2 -глобулины,
- β -глобулины,
- γ -глобулины.

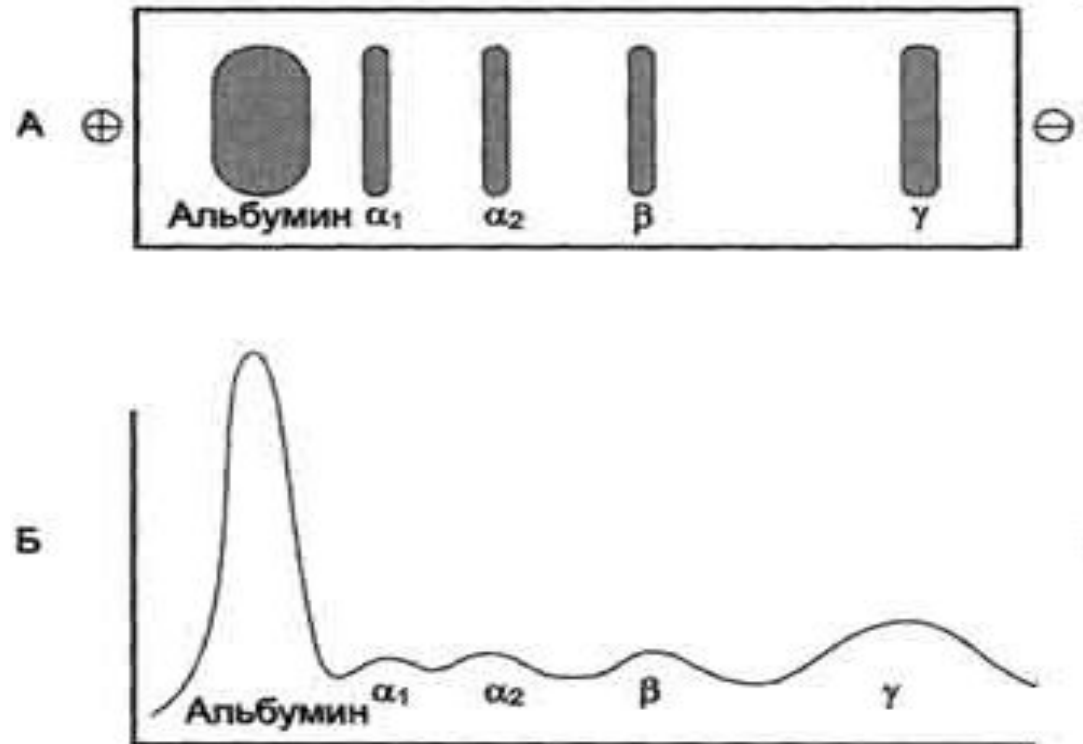

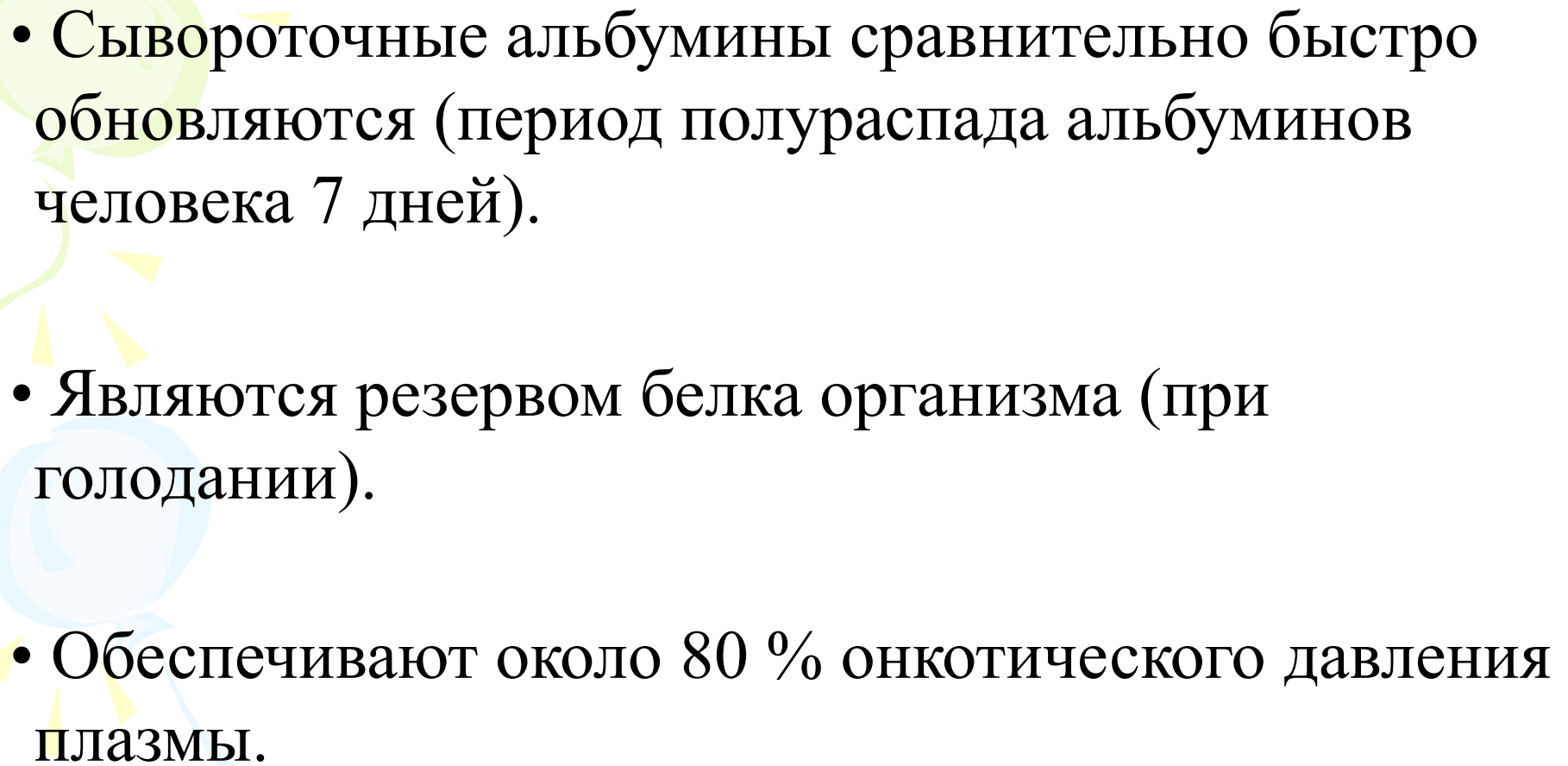


Рис. Электрофореграмма (А) и денситограмма (Б) белков сыворотки крови.



АЛЬБУМИНЫ

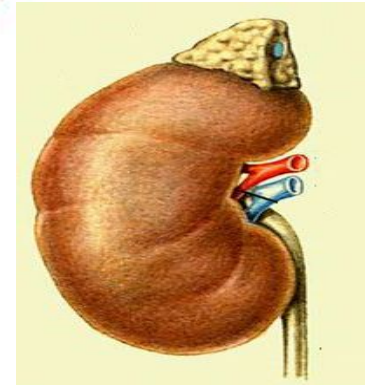
- Простые низкомолекулярные (около 70 кДа, ≈ 600 аминокислот) кислые, гидрофильные белки.
 - Составляют более половины (55 – 60%) белков плазмы крови.
 - Синтезируются в печени.
 - Транспортируют ряд соединений – жирные кислоты, билирубин, стероиды, ионы (Ca^{2+} , Mg^{2+}), многие лекарственные препараты и т.д.
- 

- 
- Сывороточные альбумины сравнительно быстро обновляются (период полураспада альбуминов человека 7 дней).
 - Являются резервом белка организма (при голодании).
 - Обеспечивают около 80 % онкотического давления плазмы.

В патологии альбумины только снижаются – ГИПОАЛЬБУМИНЕМИЯ.

Развивается:

при поражении **печени**,
при голодании (нарушен синтез),
при заболеваниях **почек**
(легко теряются с мочой).



При уменьшении содержания альбуминов в плазме падает онкотическое давление, жидкость выходит из кровяного русла в ткани и развиваются отеки.

α_1 -ГЛОБУЛИНЫ

В эту фракцию входят разнообразные белки.

- Синтезируются в печени.
- Имеют высокую гидрофильность и низкую молекулярную массу.
- При патологии почек легко теряются с мочой. Однако их содержание в плазме крови невелико и потеря не оказывает существенного влияния на онкотическое давление крови.

1. α 1-антитрипсин – (2 – 5 г/л) гликопротеин.

- Синтезируется в печени.
- Защита организма от действия протеолитических ферментов эндогенного и экзогенного происхождения (протеиназ крови, тканей, бактерий, грибков). Ингибитор трипсина, химотрипсина, калликрейна, плазмина, эластазы. (90% ингиб. активности плазмы).
- Содержится в слюне, слезе, бронхиальном и назальном секретах, спинномозговой жидкости ...
- ↑ при воспалительных заболеваниях, при процессах клеточного распада,
- ↓ при тяжелых заболеваниях печени (нарушен синтез).

- Врожденная недостаточность синтеза этого белка способствует переходу острых заболеваний в хронические (бронхит с бронхоэктазами, эмфизема легких).

2. α_1 -гликопротеин (орозомукоид) 0,5 -1,4 г/л, содержит до 40% углеводов,

- транспорт прогестерона и тестостерона.
- иммуномодулятор
- \uparrow при остром воспалении, опухоли
- \downarrow при циррозе печени.

3. α_1 -антихимотрипсин. Он угнетает химотрипсин и некоторые протеиназы форменных элементов крови



4. Протромбин – фактор свертывания крови II.

5. Тироксин-связывающий глобулин – транспорт тироксина и трийодтиронина

6. Транскортин - транспорт кортизола, кортикостерона, прогестерона

7. ЛШВП

α_2 -ГЛОБУЛИНЫ

1. α_2 -макроглобулин – Zn-содержащий гликопротеин (до 11% углеводов). 1,5 - 3 г/л.

- синтезируется в макрофагах
- ингибитор ряда протеолитических ферментов - трипсина, химотрипсина, тромбина, плазмина, калликреина (до 10% ингиб.активности плазмы)
- а также связывает гормон инсулин,
- Регуляция свертывающей, фибринолитической, калликреиновой систем.
- Время полужизни - 5 мин.

- Это универсальный "чистильщик" крови, комплексы " α_2 -макроглобулин-фермент" способны сорбировать на себе иммунные пептиды (интерлейкины, факторы роста, фактор некроза опухолей) и выводить их из кровотока.

↑ при циррозе печени, нефротическом синдроме, сахарном диабете, микседеме.

↓ при парапротеинозах, остром панкреатите.

2. Гаптоглобин – (до 0,35 г/л) связывает и транспортирует свободный гемоглобин (освобождающийся из эритроцитов при внутрисосудистом гемолизе) в клетки РЭС печени, препятствует гемосидерозу тканей и почек.

↑ при остром воспалении

↓ при поражении печени, гемолитической анемии.

3. Церулоплазмин – Cu-содержащий белок, 1 молекула содержит 8 атомов меди. 0,25 – 0,45 г/л.

- Обеспечивает постоянство содержания меди в различных тканях, особенно в печени.
- Антиоксидант.
- Участвует в окислении железа в печени
 $Fe^{++} \rightarrow Fe^{+++}$, что обеспечивает его транспорт трансферрином;
- ↑ при остром воспалении, беременности, ...
- ↓ при хроническом гепатите, циррозе печени.

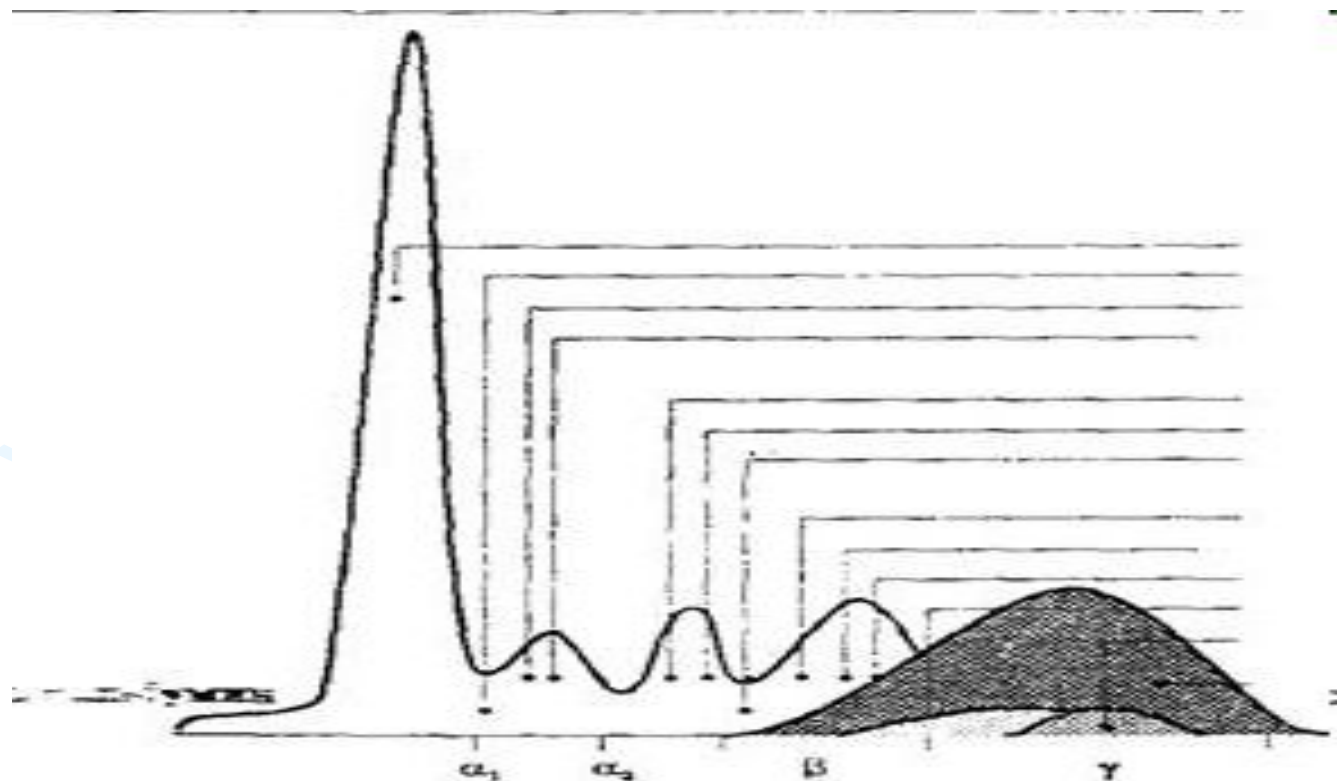
При наследственном заболевании - болезни Вильсона-Коновалова - вследствие этого повышается концентрация меди в мозге и печени, это проявляется развитием неврологической симптоматики.

- 4. Антитромбин III** – ингибирование свертывания крови
- 5. Плазминоген** – предшественник плазмина
- 6. Холинэстераза** – расщепление эфиров холина
- 7. Ретинол-связывающий белок** – транспорт витамина А
- 8. Витамин-Д-связывающий белок** – транспорт кальциферолов

β-ГЛОБУЛИНЫ

1. **Трансферин** - транспорт трехвалентного железа (2 – 4 г/л).
 - ↑ при беременности
 - ↓ при остром воспалении, заболеваниях печени, нефротическом синдроме, опухолях.
2. **Гемопексин** – связывает и переносит гем, порфирин, миоглобин, каталазу в клетки РЭС печени.
 - Обеспечивает реутилизацию железа.
 - ↑ при остром воспалении, опухолях.
 - ↓ при гемолитической анемии, заболеваниях печени, почек.

3. **Фибриноген** – фактор свертывания крови I.
4. **С-реактивный белок** – активация компонента
5. **Транскобаламин** – транспорт витамина B12
6. **Глобулин, связывающий половые гормоны** – транспорт тестостерона, эстрадиола
7. **ЛПНП**



γ-глобулины

- Выделяют 5 классов: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE
- Больше всего в крови IgG 8-18 г/л
- Повышаются при остром и хроническом воспалении, аутоиммунных и аллергических реакциях
- Снижение иммуноглобулинов - синдром дефицита антител.

Врожденный иммунодефицит вызывается дефектом В-лимфоцитов, т.к они синтезируются в В-лимфоцитах.

Проявляется склонностью к инфекционным заболеваниям легких, кишечника, рецидивирующим вирусным инфекциям.

Приобретенный вторичный иммунодефицит

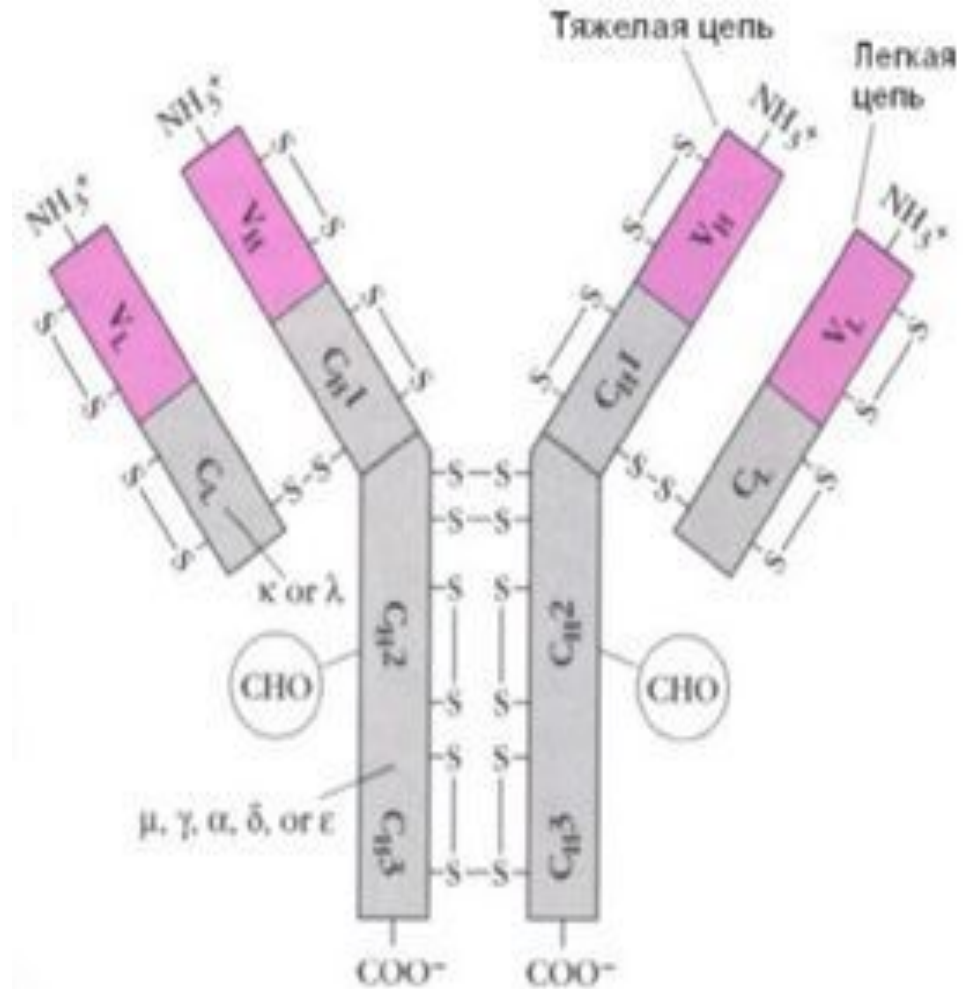
развивается на фоне длительного приема антибиотиков, цитостатиков (протиопухолевые), глюкокортикоидов.

Молекула иммуноглобулина состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей.

Из двух легких (L) цепей (мол. масса 23000) и

двух тяжелых (H) цепей (мол. масса 53000–75000),

образующих тетрамер (L₂H₂) при помощи дисульфидных связей



СИНТЕЗ БЕЛКОВ

1. В-лимфоциты синтезируют иммуноглобулины.
2. Макрофаги синтезируют α_2 -макроглобулины, белки системы комплемента.
3. В печени синтезируются альбумины, 80% глобулинов (в т.ч. фибриноген)

Патология белков плазмы

1. Гипопротеинемия - уменьшение общего количества белка в плазме крови (до 30–40 г/л)

- .
- наблюдается при снижении уровня альбуминов.
- Постоянный и патогенетически выраженный симптом нефротического синдрома.
- Наблюдается при поражении печеночных клеток,
- При белковой недостаточности

2. Гиперпротеинемия - увеличение общего содержания белков плазмы (достигает 100–160 г/л.)

Относительная - при потере воды организмом (и плазмой), что приводит к повышению концентрации белка в крови.

- Диарея, рвота, обширные ожоги.

Абсолютная (чаще гиперглобулинемия)

- при резком повышении Ig (хронические инфекции, пневмония, аутоиммунные, аллергические, паразитарные заболевания).
- повышение белков острой фазы,
- при парапротеинемии

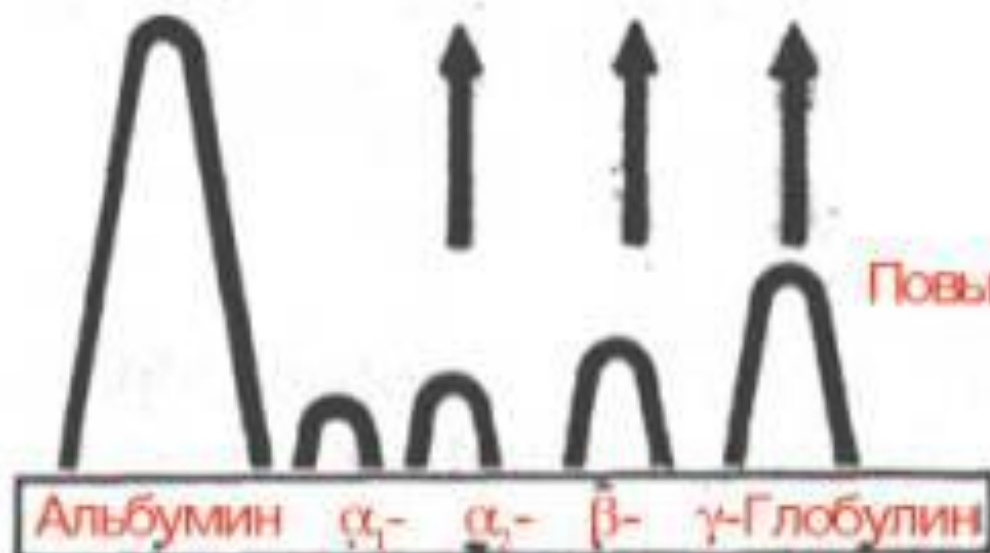
3. Диспротеинемия - изменение процентного соотношения белковых фракций

4. Парапротеинемия - появление белков, которых в норме нет:

Белок Бенс-Джонса - легкие цепи иммуноглобулинов, появляются в крови и выделяются с мочей (при миеломной болезни)

α -фетопротеин – эмбриональный белок (синтезируется в печени плода), к рождению его в крови нет. Появляется при раке печени.

Острые инфекции		Хронические воспаления
Острые некрозы	Застойная желтуха	Хронический полиартрит
Острый ревматизм	Гепатит	Болезнь Бека—Шауманна
Экссудативный туберкулез	Нефроз	Ретикулезы, циррозы печени
Нефроз	β-Миеломы	γ-Миеломы
Карцинома		



Повышение

Характерный признак

Понижение

Недостаток белков
Кахексия, нефроз
Воспаления
Инфекции, цирроз печени
Редко анальбуминемия

Приобретенные
Конституциональные

γ- Гипоглобулинемии

БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ

Понятие «белки острой фазы» объединяет до 30 белков плазмы крови, участвующих в совокупности реакций воспалительного ответа организма на повреждение.

БОФ – маркеры повреждения и воспаления.

Их концентрация повышается при

- воспалении,
- беременности,
- онкологических заболеваниях.

Концентрация увеличивается в течение первых 24 - 48 часов.

Концентрация существенно изменяется и зависит от стадии, течения заболевания, массивности повреждения.

• к белкам «острой фазы» относятся:

- α_1 – гликопротеин,
- α_1 – антитрипсин,
- церулоплазмин,
- гаптоглобин,
- СРБ,
- гемопексин,
- фибриноген.

Белки острой фазы синтезируются в печени.

Особенности БОФ

- Неспецифичность,
- Высокая корреляция концентрации в крови с активностью заболевания, стадией процесса.

Значение БОФ

- Участвуют в осуществлении комплекса реакций, направленных на:
 - удаление повреждающего фактора,
 - локализацию очага повреждения,
 - восстановление нарушенной структуры и функции.

Классификация БОФ

по степени увеличения их концентрации

1. «**Главные**» реактанты острой фазы (увеличение концентрации в 100 – 1000 раз в течение 6 -12 часов)

СРБ, амилоидный белок А сыворотки.

2. «**Умеренные**» реактанты острой фазы (увеличение концентрации в 2 – 5 раз в течение 24 часов)

Орозомукоид, $\alpha 1$ – антитрипсин, гаптоглобин, фибриноген.

3. «**Слабые**» реактанты острой фазы (незначительное увеличение концентрации на 20 – 60% в течение 48 часов)

Церулоплазмин, С3-комплемент, С4-комплемент

4. **«Нейтральные»** реактанты острой фазы. Принимают участие в острой фазе воспаления, а их концентрация остается в пределах нормы.

IgG, IgA, IgM, α_2 -макроглобулин

5. **«Негативные»** реактанты острой фазы. Уровень может снижаться на 30 – 60% в течение 12 – 48 часов.

Альбумин, трансферрин, преальбумин, α -липопротеин.

C-реактивный белок (СРБ)

- синтезируется в печени и клетками иммунной системы,
- в 1000 раз увеличивается при острой фазе,
- ингибитор агрегации тромбоцитов,
- активирует комплемент,
- способен связывать компоненты микроорганизмов, токсинов, частиц повреждённых тканей, препятствуя их распространению,
- связывает фосфатидилхолин, поликатионы, полианионы, липиды, углеводы,
- участвует в формировании гемопротеинов и каталазы.

ФЕРМЕНТЫ КРОВИ

- 1. Экскреторные** – продукты жизнедеятельности тканей (ЩФ, ЛАП, ГГТ)
- 2. Секреторные (плазмоспецифические)** – вырабатываются печенью и выделяются в кровь. (Ферменты свертывающей и противосвертывающей системы крови, ХЭ).
- 3. Индикаторные (клеточные)** – выходят из клеток в кровь при цитолизе.
 - Специфические* – вырабатываются в определенных органах (Аргиназа, ГлДГ)
 - Неспецифические* – многими органами (АЛТ, АСТ, ЛДГ, КК, ...).

Дигностическое значение ферментов

Щелочная фосфатаза (ЩФ) – присутствует во всех органах человека. Выделено 11 изоферментов.

Высокая концентрация в растущих костях, гепатоцитах, плаценте, эпителии тонкой кишки и канальцев почек.
ЩФ – маркер остеобластов

Повышение при:

1. Опухолях костей, рахите, остеомалации
2. Закупорке желчных протоков, новообразованиях печени
3. Беременности

Снижение при гипотиреозе и замедленном росте у детей.

- **Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)** – во всех тканях организма (5 изоферментов).
- ЛДГ₁ – окисление лактата в пируват в тканях с высоким уровнем аэробного обмена (миокард, мозг, почки, эритроциты).
- ЛДГ₅ – превращение пирувата в лактат в тканях с высоким уровнем гликолиза (скелетные мышцы, печень).
- ЛДГ₃ – в лимфоидной ткани, тромбоцитах.

А



Глутаматдегидрогеназа (ГлДГ) –

органоспецифичный, митохондриальный фермент печени.

Используется как критерий выздоровления – активность приходит в норму быстрее, чем морфологическая нормализация гепатоцитов.

Амилаза – образуется в поджелудочной и слюнной железах.

Повышение – при воспалении или закупорке протоков этих желез (пакреатит, паротит).

Калликреин-кининовая система плазмы крови

Кинины – пептиды, местные гормоны.

Освобождаются из неактивных предшественников (кининогенов), присутствующих в межтканевой жидкости ряда тканей и в плазме крови.

Важнейшие кинины плазмы крови:

Брадикинин, каллидин, метионил-лизил-брадикинин.

Эффекты кининов:

Гипотензивный, повышают проницаемость сосудов.

Регулируют тонус гладко-мышечных волокон,

Увеличивают приток крови к верхней части туловища,

Передача сигнала в нервном синапсе,

Кооперативные эффекты с простагландинами, участие в развитии воспаления,

Функции плазменного калликреина

Атака кининогена и активация БАВ

Активирует плазминоген

Активирует компоненты комплемента

Активирует гемокоагуляцию

Активирует фибринолиз

Мощный регулятор в образовании кининов и ангиотензинов

Участвует в выделении протеаз из нейтрофилов.

Система гемостаза

- Защитная система организма, обеспечивающая сохранение крови в жидком состоянии в пределах кровеносных сосудов и образование тромбов в области повреждения стенки сосудов.
- - это многокомпонентная система, в состав которой входят белки, фосфолипиды, обломки клеточных мембран и ионы кальция.
- Условно подразделяется на 3 системы:
 - Свертывания
 - Противосвертывания
 - Фибринолиза.

Компоненты системы свертывания

- Компоненты системы свертывания крови принято называть факторами.
- Факторы бывают тканевыми, плазменными (12 факторов) и тромбоцитарными (около 30).
- Тканевые и плазменные факторы обозначаются римскими цифрами, а тромбоцитарные - арабскими.
- Если фактор является активным, то за цифрой ставится буква "а". Например, переход неактивного двенадцатого фактора в активный можно обозначить так: фXII -----> фXIIa
(неактивный) (активный).

- Большинство белков системы свертывания крови обладает ферментативной активностью.
- 6 плазменных факторов (II, VII, IX, X, XI, XII) и калликреин являются сериновыми протеиназами, которые катализируют реакции **ограниченного протеолиза**.
- В ходе реакций свертывания крови все белки-ферменты сначала выступают в роли субстрата, а затем - в роли фермента.
- Два белка (фV и фVIII), не обладают ферментативной активностью, но специфически ускоряют протекание ферментативной реакции (кофакторы, белки-регуляторы). Обеспечивают связывание активных факторов и их субстратов с фосфолипидами (↑ актив. в сотни тыс. раз).

- Система свертывания - это разветвленная сложная мультиферментная система, работающая по принципу каскадности (усиление первично слабого сигнала), направленная на превращение фибриногена в фибрин, который является основой кровяного сгустка.

Два механизма свертывания крови

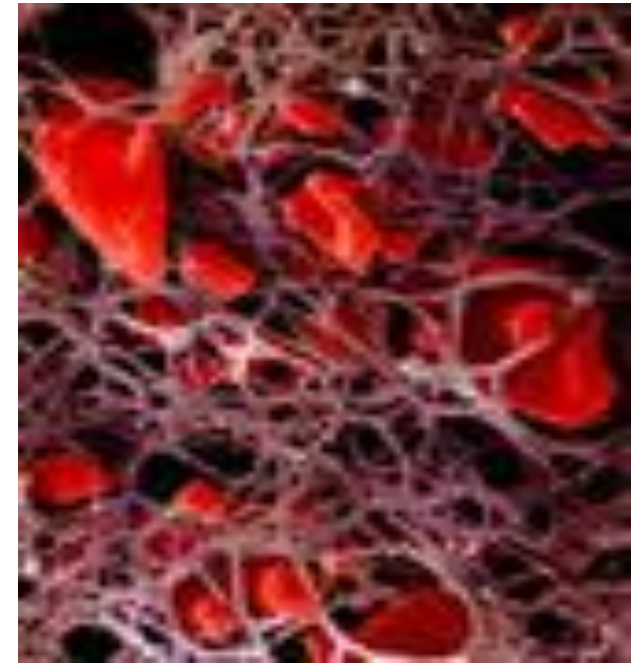
- Внешний механизм - запускается с участием тканевого (тромбопластин) фактора – появляется при повреждении тканей.
- Внутренний - при участии факторов, содержащихся в крови, начинается с контактной активации ф.ХІІ и прекалликреина.

- Различаются эти механизмы только начальными стадиями до активации протромбина (ф. II). Последующие стадии протекают одинаково.
- Тромбин обеспечивает превращение фибриногена в фибрин и активирует ф. XIII, стабилизирующий фибрин.
- от фибриногена (ф. I) отщепляются пептиды, получившие название пептидов А и В, причем фибриноген превращается сначала в фибрин-мономер, а лишь затем в фибрин – полимер (сгусток).



- Фибрин – не растворимый в воде белок, имеющий фибриллярное строение.
- Свертывание крови сопровождается образованием сгустка, имеющим сетчатую структуру, состоящую из нитей фибрина; в ячейках этой сетчатой структуры удерживается большое количество жидкости и форменных элементов крови.

Через некоторое время фибриновый гель сжимается, из него выдавливается значительное количество сыворотки крови и остается более полный сгусток, состоящий из форменных элементов крови и фибрина.



Система противосвертывания

- Естественные антикоагулянты синтезируются в тканях и поступают в кровь, где препятствуют активации факторов свертывания крови. К ним относятся гепарин, антитромбин-III, α -2-макроглобулин и другие (всего 11).
- Процесс тромбообразования постоянно контролируется антитромбином III - ингибитором сериновых протеиназ.
- Гепарин значительно активизирует антитромбин-III.
- α -2-макроглобулин - ингибитор протеаз, в том числе многих ферментов, участвующих в работе системы свертывания крови и фибринолиза (тромбин, плазмин).

Система фибринолиза

После выполнения гемостатической функции и регенерации ткани фибрин должен быть удален для восстановления кровотока.

Система состоит из:

- Профермента (плазминогена)
- Ферментов, превращающих Пг в ПЛ,
- Сложной системы ингибиторов, контролирующих как активацию Пг, так и сам процесс лизиса фибрина.

- Плазмин - сериновая протеиназа, способна гидролизовать фибрин, фибриноген и др. на отдельные пептиды.
- Плазмин образуется из плазминогена под действием активатора плазминогена.
- Тканевой активатор плазминогена неактивен до тех пор, пока не вступит в контакт с фибрином. Когда фибрин будет гидролизован плазмином, активатор плазминогена теряет свою активность.

Роль вит.К и Са

- При дефиците вит.К нарушается образование в гепатоцитах **карбоксилазы** и, соответственно, конечный этап синтеза (карбоксилирование) факторов свертывания II, VII, IX, X.
Нарушается также синтез двух антикоагулянтов: протеина С и протеина S.
- Ионизированный кальций участвует в следующих процессах:
 1. молекулярной конформации факторов свертывания в активную форму;

2. Фиксации взаимодействующих факторов на фосфолипидных матрицах;
3. Ускорение активации отдельных факторов (трансформация протромбина в тромбин ускоряется Ca^{++} в 1000 раз при присоединении его к γ -карбоксиглутамиловому остатку в амино-конце молекулы).





Благодарю за внимание!