

Курс «Биологическая химия»

Тема 2. Гемоглобин

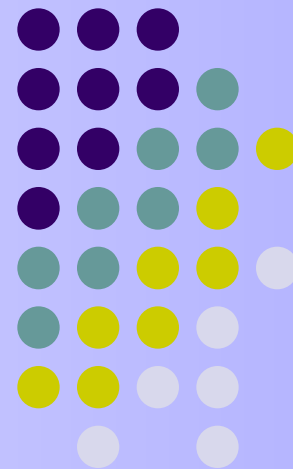
Осташкова Валентина Викторовна

доцент, к.б.н.

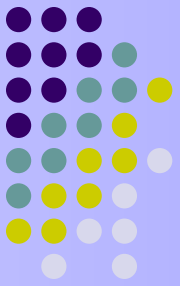
кафедра молекулярной биологии,
биологической и органической химии ПетрГУ

osnash@petrsu.ru

Тел. 784697

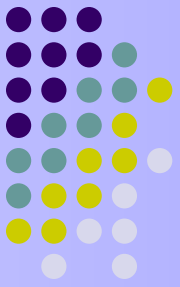


План лекции

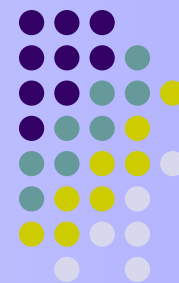


1. Историческая справка
2. Функции гемоглобина
3. Состав и строение гемоглобина:
 - Состав и строение гема
 - Особенности строения глобина в олигомере, полиморфизм гемоглобина
4. Функционирование
5. Нарушение обмена гемоглобина

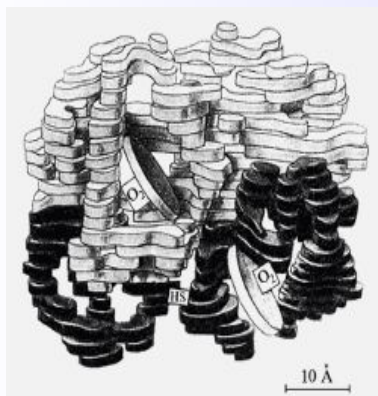
Ключевые понятия темы



- Хромопротеины
- Тетрапорфирины
- Гем
- Кооперативный эффект
- Гемоглобинозы
- Гемоглобинопатии
- Талассемии
- Порфирии
- Желтухи
- Билирубин прямой
- Билирубин конъюгированный
- Стеркобилин
- Уробилин



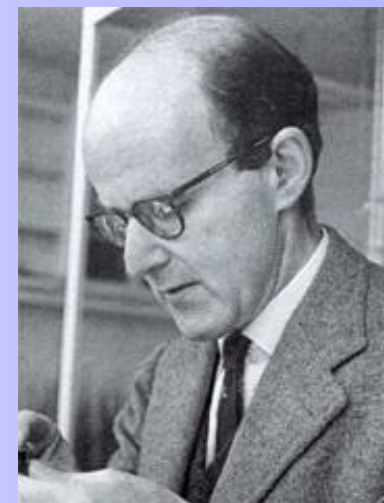
Историческая справка



Модель гемоглобина
(1962 г.)

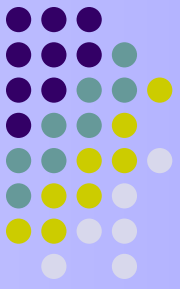
Гемоглобин (Hb) относится к хромопротеинам, простетической группой которого является тетрапиррольное производное – гем

- **Строение гема было изучено в 1884 г. Марцелием Ненцким**
- **Полная расшифровка строения гемоглобина осуществлена в 1962 г. Марцелием Перутцем и Джоном Кендрю**



*М. Перутц, лауреат
Нобелевской премии
(1962 г.)*

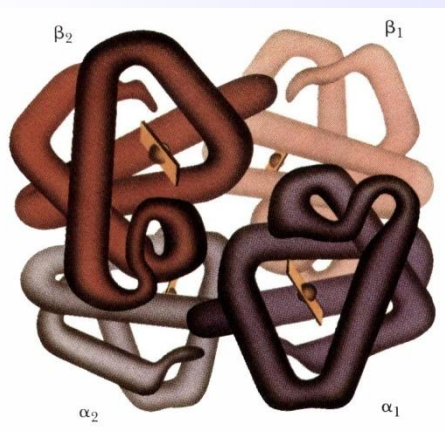
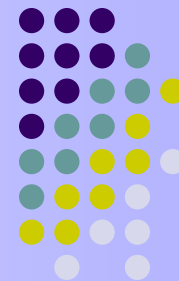
Функции гемоглобина



Гемоглобин выполняет **3** основные функции:

- **Транспортную** - обеспечивает транспорт CO_2 из тканей в легкие и O_2 из легких в различные органы
- **Дыхательную**
- Является самой мощной **буферной системой крови**

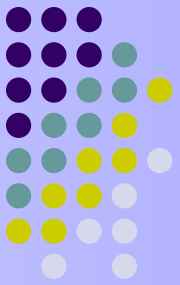
Состав гемоглобина



- Гемоглобин – **тетрамер**, состоит из 4 полипептидных цепей, каждая из которых соединена с гемом
- В зависимости от состава полипептидных цепей различают **4 нормальные формы гемоглобина**:

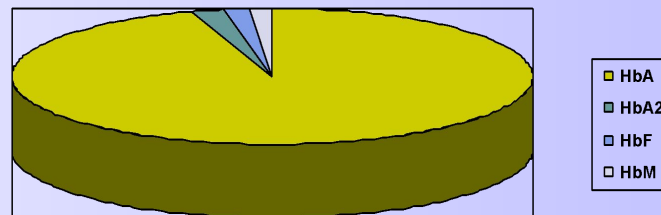
НвА (гемоглобин взрослого)	2 α	2 β	4 гема
НвА ₂	2 α	2 δ	4 гема
НвF (фетальный)	2 α	2 γ	4 гема
Нв эмбриональный	2 α	2 ϵ	4 гема

Состав гемоглобина

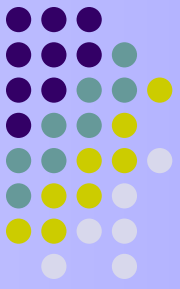


Состав полипептидных цепей в гемоглобине **изменяется в процессе онтогенеза** :

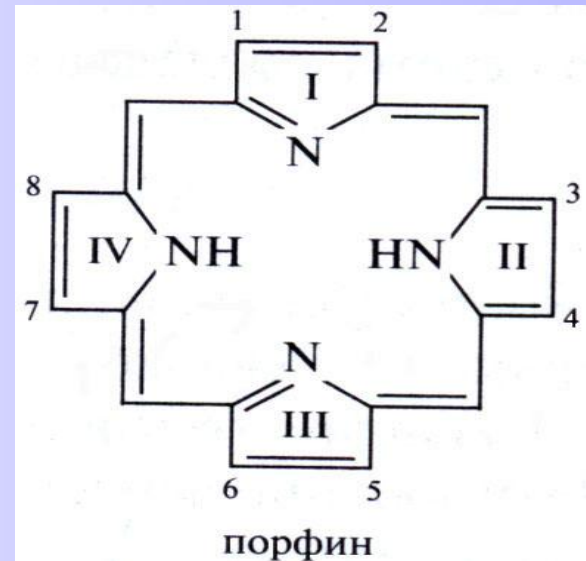
- У эмбриона и на первых этапах развития плода - эмбриональный гемоглобин
- **HbF** (новорожденных, или **фетальный**) начинает синтезироваться через 2 недели после формирования печени у плода, в течение первого года после рождения он заменяется на HbA, у взрослых на его долю приходится не более 1,5%
- **HbA** – **основной гемоглобин** в крови **взрослых** (95%), **HbA₂** составляет около 2%



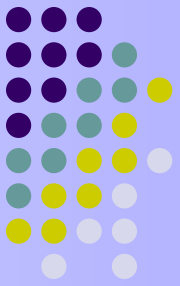
Состав и строение гема



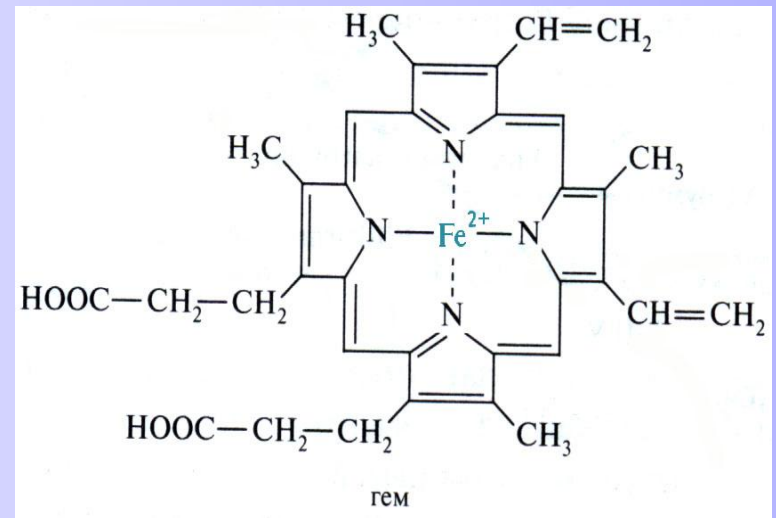
- Гемопротейны (к которым относится гемоглобин) – сложные белки, в состав простетической группы которых входят ион металла и порфириновое ядро
- Родоначальник ряда порфиринов – тетрапиррольный порфирин
- Производные порфирины содержат в 1-8 положениях различные радикалы (чаще всего метильные, этильные, и винильные группы или остатки пропионовой кислоты)
- Наиболее важны для организма:
 - Этиопорфирины
 - Мезопорфирины
 - Копропорфирины
 - Протопорфирины



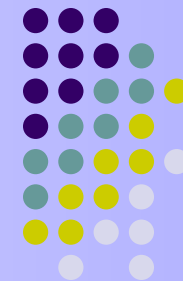
Состав и строение гема



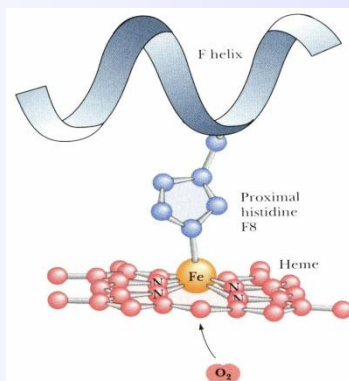
- Комплекс протопорфирина IX с двухвалентным железом называется гемом
- В состав гема входит:
 - 4 пиррольных кольца
 - 4 метиновых группы ($-\text{CH}=\text{}$)
 - 4 метильных радикала ($-\text{CH}_3$)
 - 2 винильных радикала ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)
 - 2 остатка пропионовой кислоты ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$)
 - Fe^{2+}
- Химическое название гема:
1,3,5,8-тетраметил-2,4-дивинил-6,7-дипропионовокислый железосодержащий протопорфирин IX



Состав и строение гема



- Все атомы протопорфирина лежат в одной плоскости
- атом Fe двумя ковалентными связями соединяется со 2- и 4-м и двумя координационными связями с 1- и 3-м пиррольными кольцами
- 1 координационной связью - с белковой частью молекулы (глобином)
- 1 донорно-акцепторная связь используется для соединения с лигандом (O_2 , CO и др.)



Модель соединения гема с гис глобина и лигандом

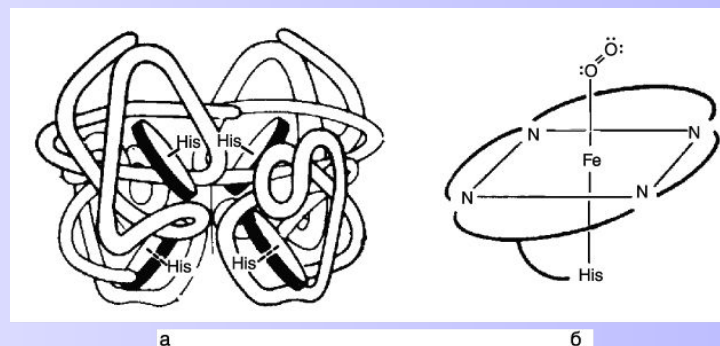
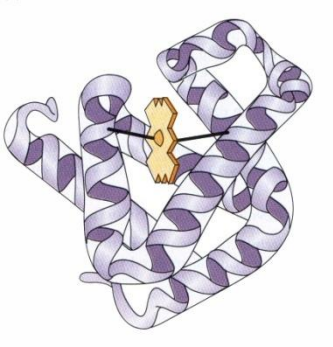
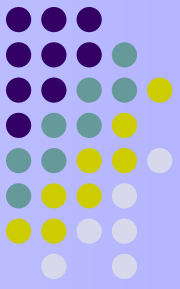
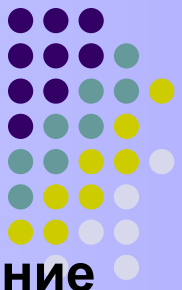


Схема расположения гема в Hb (a) и соединения с лигандом и глобином (б)

Строение полипептидных цепей HbA



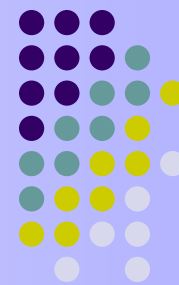
- α -цепь состоит из 141 аминокислотного остатка, на N-конце *вал* на C-конце *арг*
- в β -цепи 146 аминокислотных остатков, на N-конце *вал* на C-конце *гис*
- α - и β -цепи имеют 8 спирализованных участков; их принято обозначать заглавными латинскими буквами (A, B, C...)
- Участки E и F (содержащие *гис 7* и *гис 8*) формируют полость для связывания гема (или гидрофобный карман)
- Субъединица состоит из 1 α - и 1 β -цепи
- В центре между 2 субъединицами формируется полость связывания с аллостерическим эффектором (2,3-дифосфоглицератом), который регулирует присоединение Hb к кислороду



Полиморфизм гемоглобинов

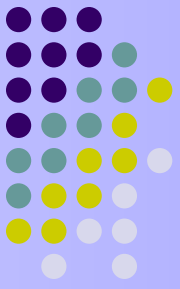
- **Полиморфизм** – генетически обусловленное существование белка в нескольких молекулярных формах
- Причина полиморфизма – гетерогенность (разнообразие) генов отвечающих за синтез разных цепей Hb
- Причины полиморфизма:
 - Адаптация организма в процессе онтогенеза
 - Адаптация к действию различных факторов
 - Мутации в геноме (существует более 300 патологических форм гемоглобина)
- **Формы** гемоглобина **отличаются**:
 - Аминокислотным составом и строением полипептидных цепей
 - Свойствами
 - Функцией

Функционирование гемоглобина



- **Лигандами** называют соединения, с которыми взаимодействует определенный участок (или домен) гемоглобина
- Существует **4 типа доменов**, обеспечивающих функционирование гемоглобина:
 - Домен связывания с кислородом (или CO)
 - Домен связывания углекислого газа (15% CO₂ транспортируется глобином)
 - Участок взаимодействия с аллостерическим эффектором (расположен в центре олигомера, связывание обеспечивают «+»-заряженные аминокислоты β-цепей: лиз 82, гис 143 и N-концевые аминокислоты)
 - Специфические участки транспорта H⁺ (их 6 - гис 122 в α-цепи, гис 146 - в β-цепи, N-концевые участки α-цепей)

Функционирование гемоглобина



- При присоединении кислорода к гемоглобину образуется **оксигемоглобин**, углекислого газа - **карбогемоглобин** и угарного газа – **карбоксигемоглобин**; при окислении гемоглобина сильными окислителями образуется **метгемоглобин (Hb-OH)**, содержащий Fe^{3+}
- Оксигенация гемоглобина сопровождается конформационными изменениями в молекуле белка:
 - ось в α цепи смещается на 16° или на 2,1 нм, в β -цепи соответственно - на 13° и 1,9 нм
 - Атом железа перемещается в плоскость гема (на 0,25 нм)

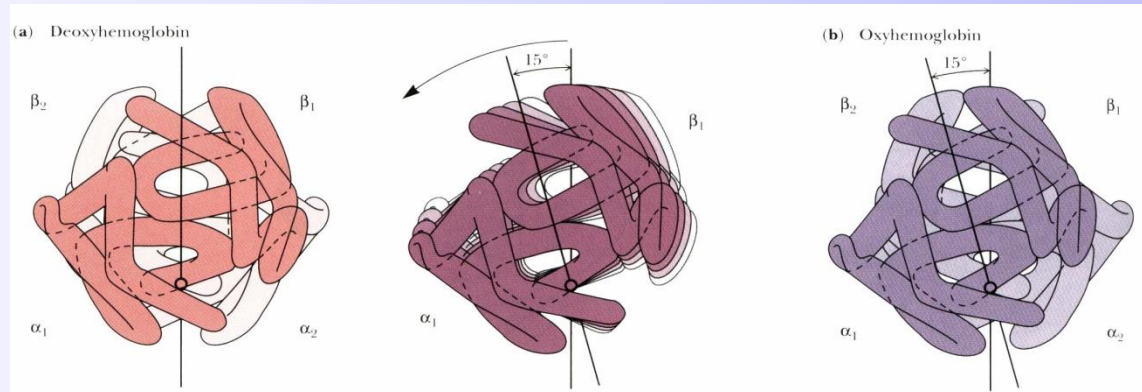
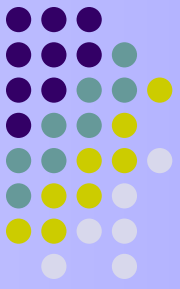


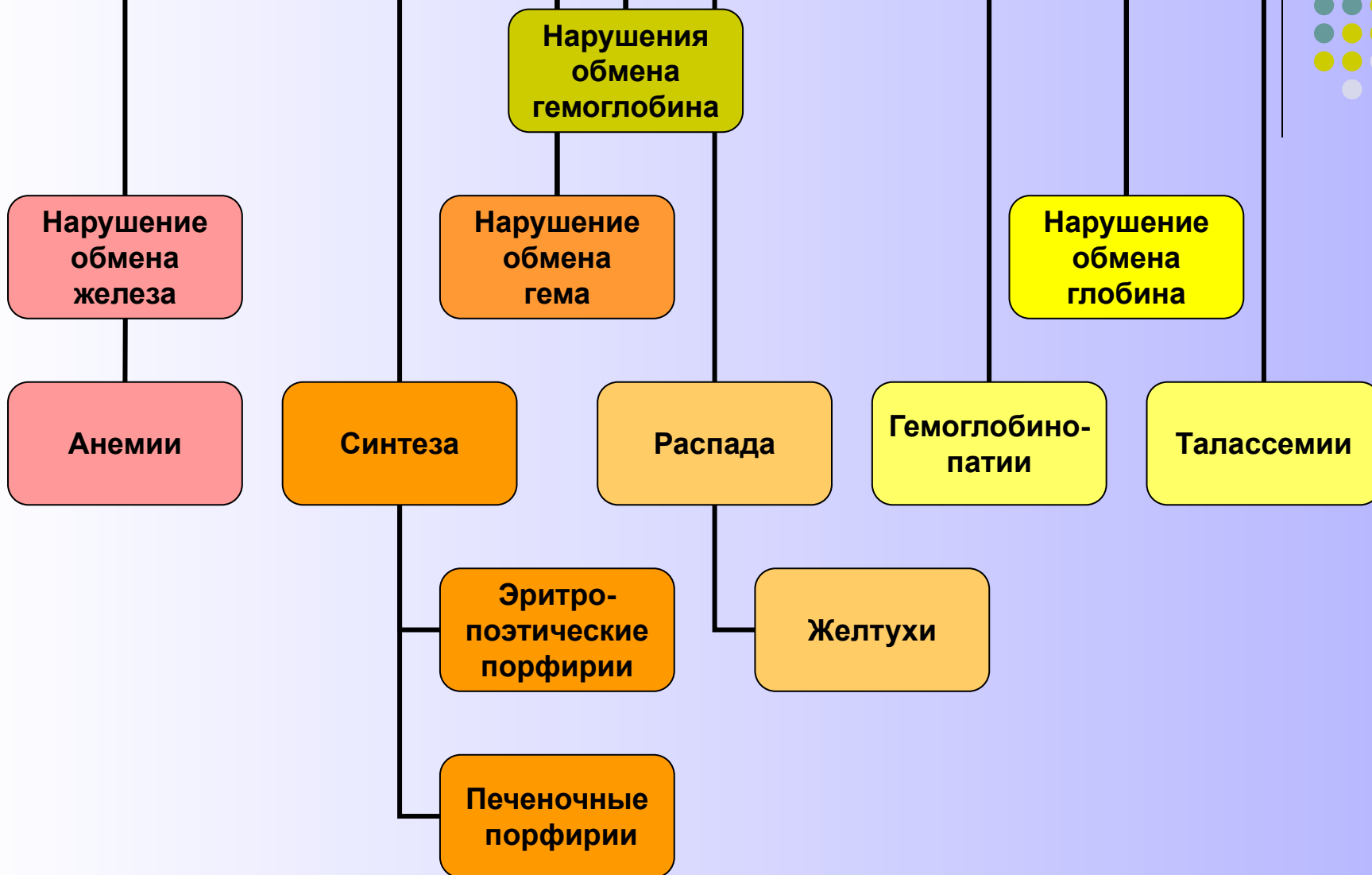
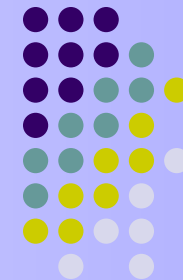
Схема конформационных изменений в молекуле гемоглобина при оксигенации

Функционирование гемоглобина

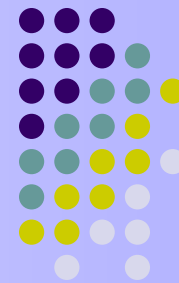


- Такие изменения называются **кооперативными изменениями олигомера**
- Кооперативный эффект обеспечивает повышение сродства гемоглобина к кислороду – в результате этого присоединение молекулы кислорода к четвертому протомеру происходит в 300 раз быстрее, чем к первому
- Насыщение гемоглобина кислородом зависит от следующих факторов:
 - Концентрации O_2 и CO_2
 - pH среды (концентрации H^+ – эффект Бора)
 - Действия аллостерического эффектора гемоглобина – 2,3-дифосфоглицерата (присоединение его к Hb понижает сродство гемоглобина к лиганду, и он легче отдает кислород в условиях гипоксии и низкого парциального давления O_2 в тканях)

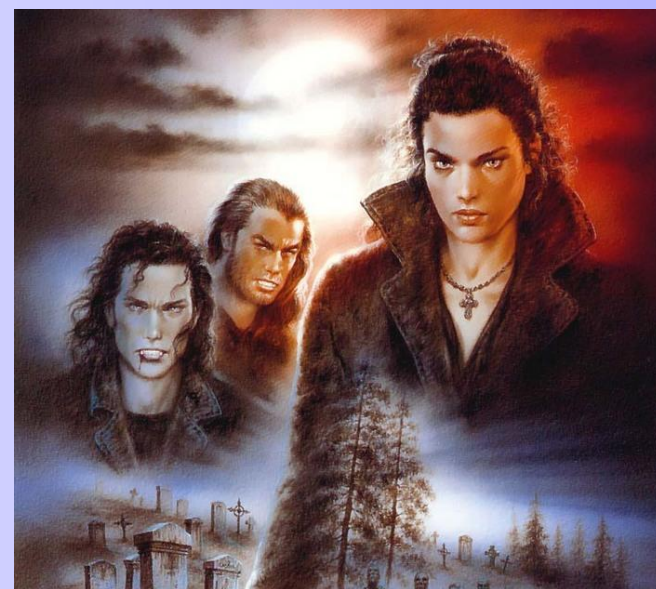
Нарушения обмена гемоглобина



Порфирии

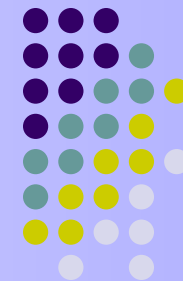


- Причиной **первичных** порфирий являются наследственные дефекты ферментов, участвующих в синтезе гема
- В зависимости от локализации патологического процесса подразделяются на 2 вида:
 - Эритропоэтические
 - Печеночные
- Основные клинические симптомы:
 - Анемия
 - Светобоязнь
 - Отставание в развитии (возможно)
 - Бледность кожных покровов
 - Повышенная утомляемость
 - Раздражительность

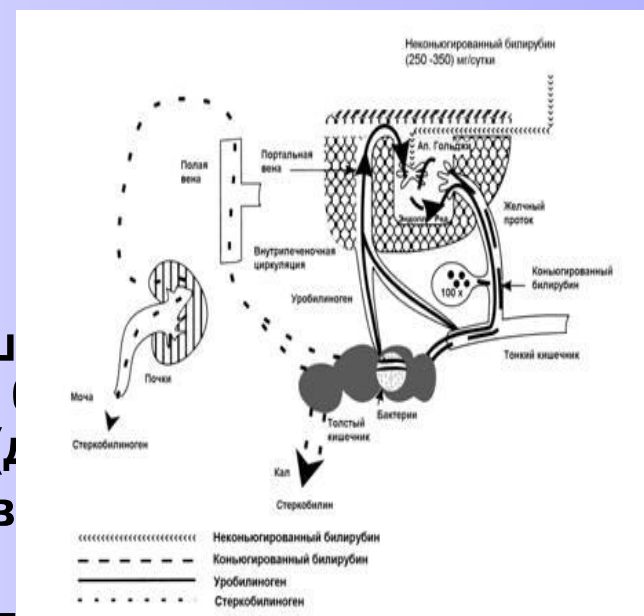


Вампиры, дракулы ... (это больные порфирией)

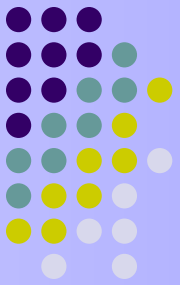
Нарушение распада гемоглобина



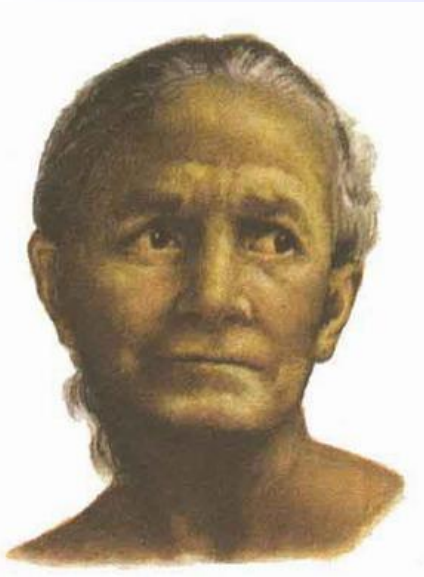
- Распад гемоглобина начинается в РЭС
- Сначала образуется вердоглобин, затем от него отщепляется глобин и атом железа – образуется биливердин (или зеленый пигмент)
- Биливердин превращается в **непрямой билирубин** (неконъюгированный)
- Он поступает в печень, где обезвреживается в результате реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой – образуется **прямой билирубин**
- Прямой билирубин из печени поступает в киш в мезобилиноген, а затем в стеркобилиноген, в виде **стеркобилина** выводится из организма (до 200 мг в сутки)
- Небольшая часть мезобилиногена повторно в тонком кишечнике превращается в виде **уробилина** выводится через почки с мочой (до 4 мг в сутки)
- Незначительная часть мезобилиногена после повторного всасывания поступает в печень и распадается до моно- и дипиррольных производных



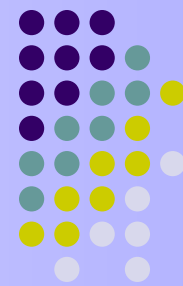
Желтухи



- В норме содержание общего билирубина в крови в среднем составляет 15 мкмоль/л, выше нормы - **гипербилирубинемия**
- При увеличении содержания общего билирубина больше 36-50 мкмоль/л развивается **желтуха** (так как билирубин диффундирует в ткани, окрашивая их в желтый цвет)
- Причины гипербилирубинемии:
 - Усиление распада гемоглобина
 - Нарушение функции печени
 - Нарушение секреции билирубина в составе желчи (при закупорке желчных протоков)
 - Наследственные дефекты или незрелость фермента УДФ-глюкуронил-трансферазы, обеспечивающего превращение непрямого билирубина в прямой)
- У взрослых различают 3 вида желтух :
 - Гемолитическая (надпеченочная)
 - Печеночно-клеточная (печеночная)
 - Механическая, или абтурационная (подпеченочная)



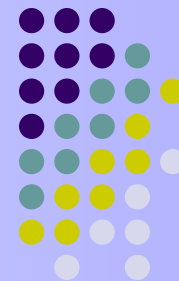
Внешний вид пациента при механической желтухе



Гемоглобинозы

- **Гемоглобинозы** – заболевания, обусловленные нарушением синтеза белковой части гемоглобина
- Основная причина таких заболеваний – мутации в гене, отвечающего за синтез белка
- Различают 2 вида нарушений:
 - **Гемоглобинопатии**, когда синтезируется дефектная цепочка (α - или β -цепь), с измененной первичной структурой
 - **Талассемии** – при этом заболевании блокирован полностью синтез одной из цепей, соответственно талассемии подразделяются на α - и β -талассемии

Заключение



- Гемоглобин – сложный белок, у которого **впервые** была изучена **четвертичная структура**
- Гемоглобин – хромопротеин, тетрамер, содержит 4 полипептидные цепочки и 4 гема
- Гем по химической структуре – производное тетрапиррола
- Многообразие гемоглобинов и различия в их свойствах и функциях обусловлены различием первичной структуры полипептидной цепи
- Полиморфизм гемоглобина обусловлен различными факторами (адаптацией в процессе развития организма, к действию различных факторов среды, мутацией в геноме)
- Гемоглобин выполняет 3 основные функции (транспортную, дыхательную, поддерживает постоянную величину рН в крови)
- Способен взаимодействовать с несколькими разными лигандами, и соответственно – содержит 4 разных участка их связывания
- Нарушение обмена гемоглобина (синтеза и распада) приводят к различным заболеваниям