

Лекция: Биохимия крови

Вопросы:

1. Кровь. Функции крови.
2. Белковые фракции крови.
3. Система свертывания крови.

1. КРОВЬ. ФУНКЦИИ КРОВИ:

1. Питание тканей и выделение продуктов метаболизма.
2. Дыхание тканей и поддержание кислотно-щелочного баланса и водно-минерального баланса.
3. Транспорт гормонов и других метаболитов.
4. Защита от чужеродных агентов.
5. Регуляция температуры тела путем перераспределения тепла в организме.

- Масса крови в сосудах человека составляет примерно 20% от массы тела. 55% массы крови составляет плазма, остальная часть приходится - форменные элементы плазмы крови (эритроциты, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты).
- СОСТАВ ПЛАЗМЫ КРОВИ:
 - 90% - вода
 - 6-8% - белки
 - 2% - органические небелковые соединения
 - 1% - неорганические соли

БЕЛКОВЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ

- *Методом высаливания* можно получить три фракции белков плазмы крови: альбумины, глобулины, фибриноген. Электрофорез на бумаге позволяет разделить белки плазмы крови на 6 фракций:
- Альбумины - 54-62%
- Глобулины: α_1 -глобулины 2,5-5%
- α_2 -глобулины 8,5-10%
- β -глобулины 12-15%
- γ -глобулины 15,5-21%
- фибриноген (остаётся на старте) - от 2 до 4%.

- Снижение общего белка плазмы - ГИПОПРОТЕИНЕМИЯ.

Может развиваться: а) при длительном голодании; б) когда есть патология почек (потеря белка с мочой).

- Повышение содержания белка в плазме выше, чем 80г/л- ГИПЕРПРОТЕИНЕМИЯ.

Такое явление характерно для состояний, при которых происходит значительные потери жидкости организмом: неукротимая рвота, профузный понос (при некоторых тяжелых инфекционных заболеваниях: холера, тяжелая форма дизентерии).

-

3. БЕЛКОВЫЕ ФРАКЦИИ КРОВИ

АЛЬБУМИНЫ

- Альбумины – простые низкомолекулярные гидрофильные белки. В молекуле альбумина содержится 600 аминокислот. Молекулярная масса 67 кДа. Альбумины, как и большинство других белков плазмы крови, синтезируются в печени. Примерно 40% альбуминов находится в плазме крови, остальное количество - в интерстициальной жидкости и в лимфе.

-

ФУНКЦИИ АЛЬБУМИНОВ

1. Поддержание онкотического давления плазмы крови.

Поэтому при уменьшении содержания альбуминов в плазме падает онкотическое давление, и жидкость выходит из кровяного русла в ткани. Развиваются "*голодные отеки*". Альбумины легко теряются с мочой при заболеваниях почек. Поэтому они играют большую роль в падении онкотического давления при таких заболеваниях, что приводит к развитию «*почечных отеков*».

2. Альбумины – это резерв свободных аминокислот в организме, образующихся в результате протеолитического расщепления этих белков.

3. Транспортная функция. Транспортируют в крови плохо растворимы вещества в воде: свободные жирные кислоты, жирорастворимые витамины, стероиды, некоторые ионы (Ca^{2+} , Mg^{2+}). Для связывания кальция в молекуле альбумина имеются специальные кальцийсвязывающие центры. В комплексе с альбуминами транспортируются многие *лекарственные препараты*, например, ацетилсалициловая кислота, пенициллин.

ГЛОБУЛИНЫ

В отличие от альбуминов глобулины не растворимы в воде, а растворимы в слабых солевых растворах.

α_1 -ГЛОБУЛИНЫ

Функции α_1 -глобулинов

- 1. Транспортная.** Транспортируют липиды, при этом образуют с ними комплексы - липопротеины. Среди белков этой фракции есть специальный белок, предназначенный для транспорта гормона щитовидной железы тироксина - тироксин-связывающий белок.
- 2. Участие в функционировании системы свертывания крови и системы комплемента.**
- 3. Регуляторная функция.** α_1 -глобулинов являются эндогенными ингибиторами протеолитических ферментов. Наиболее высока в плазме концентрация α_1 -антитрипсин - угнетение эластазы - фермента, гидролизующего эластин ; протеаз- тромбина, плазмина, трипсина, химотрипсина и некоторых ферментов системы свертывания крови. Количество этого белка увеличивается при воспалительных заболеваниях, при процессах клеточного распада, уменьшается при тяжелых заболеваниях печени. К фракции α_1 -глобулинов относят также α_1 -антихимотрипсин. Он угнетает химотрипсин и некоторые протеиназы форменных элементов крови.

α_2 -ГЛОБУЛИНЫ

- Высокомолекулярные белки. Эта фракция содержит регуляторные белки, факторы свертывания крови, компоненты системы комплемента, транспортные белки. Сюда относится и церулоплазмин - является переносчиком меди, а также обеспечивает постоянство содержания меди в различных тканях, особенно в печени. При наследственном заболевании - болезни Вильсона - уровень церулоплазмина понижается - повышается концентрация меди в мозге и печени, что приводит к неврологической симптоматики, а также циррозом печени.
- **Гаптоглобины.** Содержание этих белков составляет приблизительно 1/4 часть от всех α_2 -глобулинов. Гаптоглобин образует специфические комплексы с гемоглобином, освобождающимся из эритроцитов при внутрисосудистом гемолизе. Вследствие высокой молекулярной массы этих комплексов они не могут выводиться почками. Это предотвращает потерю железа организмом.

- **α_2 -макроглобулин.** Молекулярная масса этого белка 720 кДа, концентрация в плазме крови 1.5-3 г/л. Он является эндогенным ингибитором протеиназ всех классов, а также связывает гормон инсулин. Время полужизни α_2 -макроглобулина очень малое - 5 минут. Это универсальный “чистильщик” крови, комплексы “ α_2 -макроглобулин-фермент” способны сорбировать на себе иммунные пептиды, например, интерлейкины, факторы роста, фактор некроза опухолей, и выводить их из кровотока.
- **C_1 -ингибитор** - гликопротеид, является основным регуляторным звеном в классическом пути активации комплемента (КПК), способен угнетать плазмин, калликреин. При недостатке C_1 -ингибитора развивается ангионевротический отек.

β-ГЛОБУЛИНЫ

- Основу фракции β-глобулинов составляют **Липопротеины Низкой Плотности (ЛПНП)**
- **С-реактивный белок** . Содержится в крови здоровых людей в очень низких концентрациях , менее 10 мг/л. Концентрация С-реактивного белка значительно увеличивается при острых воспалительных заболеваниях. Поэтому С-реактивный белок называют белком "острой фазы" (к белкам острой фазы относятся также альфа-1-антитрипсин, гаптоглобин).

γ-ГЛОБУЛИНЫ

В этой фракции содержатся в основном **АНТИТЕЛА** - белки, синтезируемые в лимфоидной ткани и в клетках РЭС, а также некоторые компоненты системы комплемента.

Функция антител - защита организма от чужеродных агентов (бактерии, вирусы, чужеродные белки), которые называются **АНТИГЕНАМИ**.

Главные классы антител в крови:

- иммуноглобулины G (IgG)
- иммуноглобулины M (IgM)
- иммуноглобулины A (IgA), к которым относятся IgD и IgE.

ФИБРИНОГЕН

- Это белок, на который направлено действие системы свертывания крови. При свертывании крови фибриноген превращается в фибрин, который нерастворим в воде и выпадает в виде нитей. В этих нитях запутываются форменные элементы крови и, таким образом, формируется кровяной сгусток (тромб).

БЕЛКИ-ФЕРМЕНТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ.

- а) Собственно ферменты плазмы - выполняют специфические метаболические функции в плазме. К собственно ферментам плазмы относятся такие протеолитические системы, как система комплемента, система регуляции сосудистого тонуса и некоторые другие.
- б) Ферменты, поступающие в плазму в результате повреждения того или иного органа, той или иной ткани в результате разрушения клеток. Обычно не выполняют в плазме метаболическую функцию.

3. СИСТЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Система свертывания крови - это многокомпонентная система, в состав которой входят белки, фосфолипиды, обломки клеточных мембран и ионы кальция. Компоненты системы свертывания крови принято называть "факторами". Факторы бывают тканевыми, плазменными и тромбоцитарными. Тканевые и плазменные факторы обозначаются римскими цифрами, а тромбоцитарные - арабскими.

1) Поддержание крови в сосудах в жидком состоянии.

2) Осуществление гемостаза (предотвращение больших кровопотерь).

Гемостаз - сложный ферментативный процесс, в результате которого образуется кровяной сгусток.

- В ходе реакций свертывания крови все белки-ферменты сначала выступают в роли субстрата, а затем - в роли фермента. Среди белков, участвующих в свертывании крови, есть такие, которые не обладают ферментативной активностью, но специфически ускоряют протекание ферментативной реакции. Они называются параферментами. Это фV и фVIII.
- Большинство факторов свертывания крови синтезируется в неактивной форме в виде проферментов. Проферменты активируются и их действие направлено на протекание прямой реакции свертывания крови - на превращение фибриногена в фибрин, который является основой кровяного сгустка.

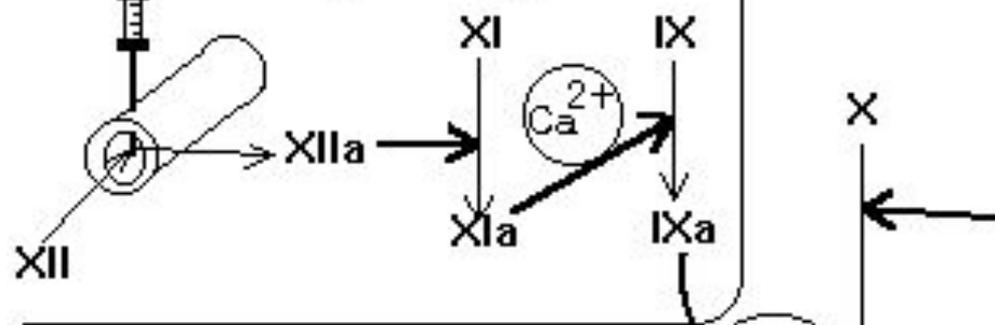
2 механизма свертывания
крови

ВНЕШНИЙ механизм запускается с участием внешних (тканевых) факторов

ВНУТРЕННИЙ - при участии факторов, источником которых служит сама кровь, плазма, собственно ферменты и форменные элементы крови

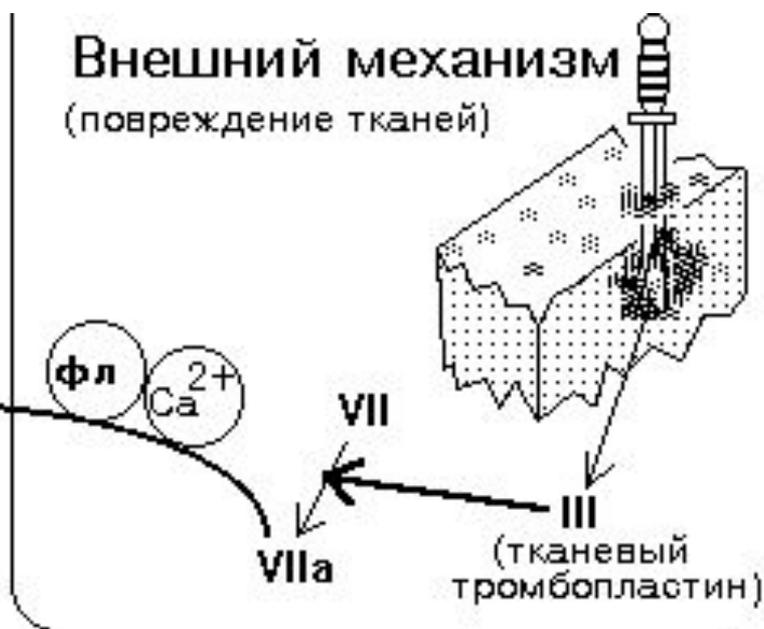
Внутренний механизм

(чужеродная поверхность
внутри сосуда)



Внешний механизм

(повреждение тканей)



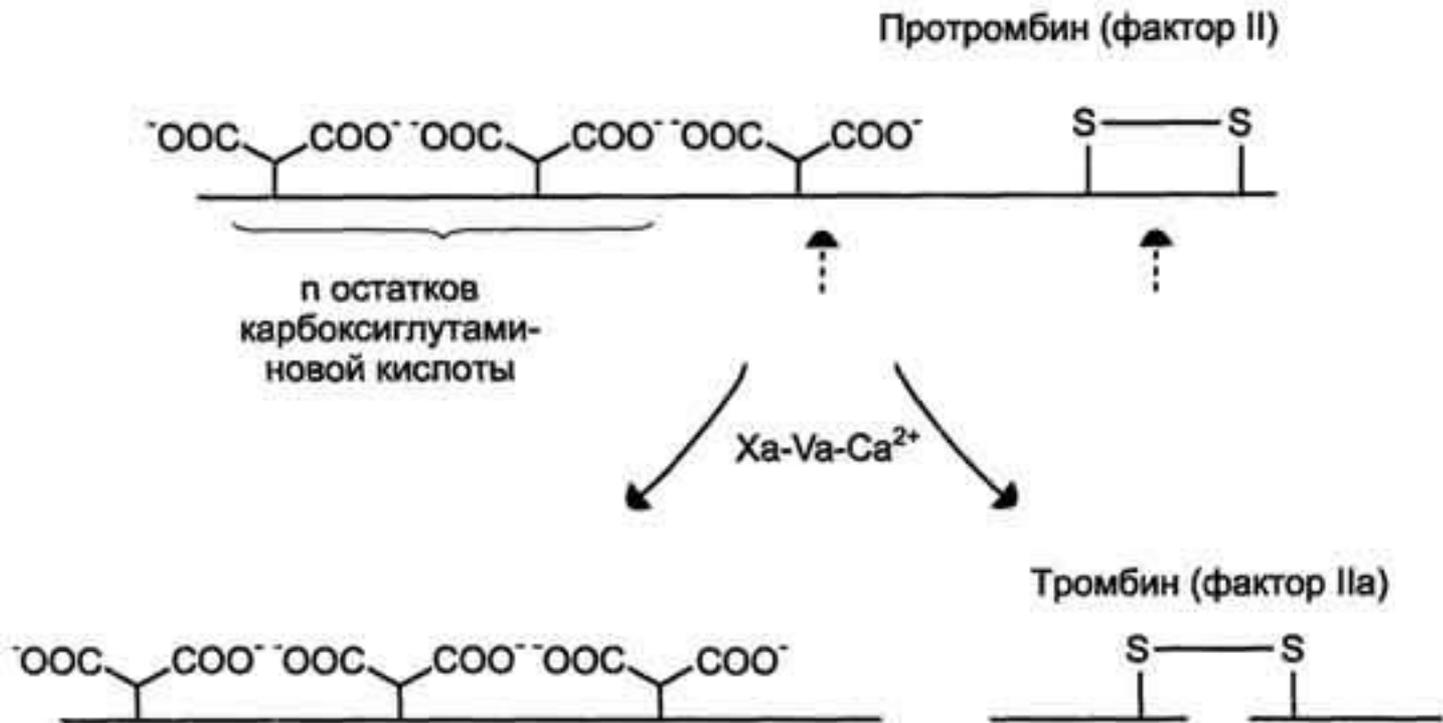
НАЧАЛЬНЫЕ СТАДИИ ВНЕШНЕГО МЕХАНИЗМА

- Для пуска внешнего механизма необходим первичный сигнал: повреждение тканей (клеток), оказавшихся в контакте с кровью, или эндотелия сосуда. При этом разрушаются клеточные мембраны и из клеток высвобождается тканевой тромбопластин (фIII). Он активирует фVII.
- Активация фVII, а также все последующие реакции до активации протромбина протекают на матрице, которая состоит из липопротеиновых осколков клеточных мембран. В ходе активации фVII происходит конформационная перестройка его молекулы, в результате формируется активный центр этого белка-фермента.
- Активный фVIIa образует комплекс с тканевыми фосфолипидами и ионом кальция. Этот комплекс обладает протеолитической активностью и вызывает активацию фактора X.
- Активный фактор Xa тоже обладает протеолитической активностью и активирует протромбин.

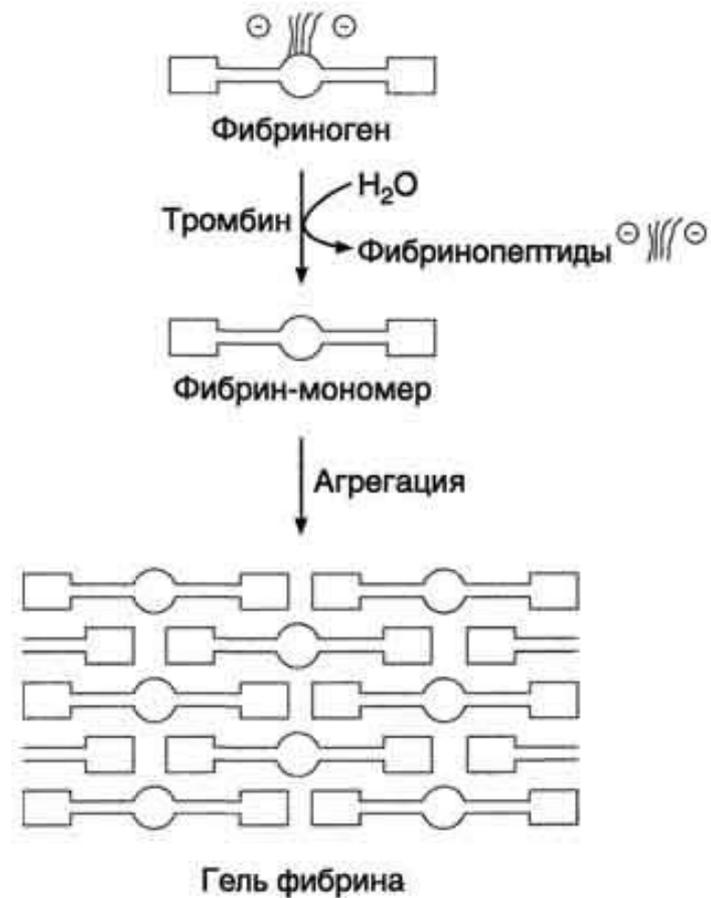
НАЧАЛЬНЫЕ СТАДИИ ВНУТРЕННЕГО МЕХАНИЗМА

- Начальные стадии внутреннего механизма называются "контактная фаза" или "контактная стадия". Происходит контакт фXII с чужеродной поверхностью (например, игла шприца, лезвие ножа, стекло). В результате происходит конформационная перестройка фXII и он активируется - переходит в фXIIa.
- Активация фXII, а также последующие реакции внутреннего механизма, также, как и при внешнем механизме, протекают на матрице - тромбопластине, который освобождается при разрушении тромбоцитов.
- XIIa действует на XI, превращая его в XIa.
- XIa действует на фIX (обязательно в присутствии ионов кальция!), и переводит его в фIXa.
- фIXa образует комплекс с тромбоцитарными фосфолипидами, ионами кальция и параферментом - фVIIIa. В составе этого комплекса фIXa обладает протеолитической активностью и переводит фX в фXa.

- Протромбин - белок, который синтезируется в печени. Для синтеза протромбина необходим витамин "К". Реакция синтеза протромбина катализируется комплексом, состоящим из активного фХа, фосфолипидов, иона кальция и парафермента Va. В ходе этой реакции резко уменьшается сродство данного комплекса к матрице и активный тромбин, или фIIa, освобождается с матрицы и гидролизует пептидные связи между аргинином и глутаминовой кислотой в молекуле своего субстрата - фибриногена, превращая его в фибрин-мономер.



- На следующей стадии мономеры фибрина спонтанно агрегируют с образованием регулярной полимерной структуры "мягкого" сгустка растворимого фибрин-полимера. При этом происходит захват фибрин-полимером компонентов крови - формируется тромб (сгусток).
- Сначала сгусток рыхлый и мягкий, связи между молекулами фибрин-полимера слабые (нековалентные). Но затем под действием активного фХIIа (фибриназа) (фХIII активируется фактором IIa - тромбином) происходит прочная ковалентная "сшивка" молекул фибрин-полимера. Образуются межмолекулярные связи между карбоксильными группами глутамина и аминогруппами лизина: так растворимый фибрин-полимер переходит в нерастворимый фибрин-полимер.



- После образования нитей фибрина происходит их сокращение (ретракция кровяного сгустка), которое происходит с затратой АТФ.
- Процесс тромбообразования постоянно контролируется антитромбином III - ингибитором сериновых протеиназ. Кроме того, протекание большинства реакций свертывания крови на матрице обеспечивает:
 - 1) высокую эффективность процесса
 - 2) локальность процесса - процесс свертывания протекает только в месте повреждения (это предотвращает процесс диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)).
- Скорость свертывания крови зависит не только от работы системы свертывания, но и от присутствия естественных антикоагулянтов - веществ, предотвращающих свертывание крови.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ.

- Естественные антикоагулянты синтезируются в тканях и поступают в кровь, где препятствуют активации факторов свертывания крови. К ним относятся ГЕПАРИН, АНТИТРОМБИН-III и альфа-2-МАКРОГЛОБУЛИН.
- ГЕПАРИН предотвращает активацию некоторых факторов, но непосредственно на них не действует. Гепарин способен активировать АНТИТРОМБИН-III. Обладая высоким отрицательным зарядом, гепарин связывается с катионными участками антитромбина- III. В результате изменяется конформация антитромбина- III и он приобретает способность инактивировать сериновые протеиназы.
- альфа-2-МАКРОГЛОБУЛИН - эндогенный ингибитор протеаз, в том числе многих ферментов, участвующих в работе системы свертывания крови и фибринолиза (тромбин, плазмин).
- Работа параферментов контролируется СИСТЕМОЙ ПРОТЕИНА "С". Протеин "С" - это гликопротеин, который содержит карбоксиглутаминовую кислоту, его синтез зависит от витамина "К". Существует в крови в виде профермента, активируется тромбином. Активный протеин "С" активирует фV и фVIII, переводя их в фVa и фVIIIa путем ограниченного протеолиза. В плазме крови есть

