

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ**

ОБМІН ХРОМОПРОТЕЇНІВ.

д.б.н., професор Швець Володимир Миколайович

Запоріжжя
2019

Гемопротеїни — складні білки, що містять у складі порфіринову молекулу (з катіоном заліза або міді) і білковий компонент. Часто формують четвертинну структуру.

Класифікація гемопротеїнів:

- * гемоглобін - залізопорфірин з білком глобіном в еритроцитах;
- * міоглобін - в скелетних м'язах;
- * цитохроми - в дихальному ланцюзі;
- * каталази - антиоксиданти;
- * Триптофанпіролаза - окислення триптофану у формілкінуренін.

Функції гемопротейнів:

- *Транспорт і запасання кисню;
- *Транспорт вуглекислого газу;
- *Транспорт електронів;
- *Утилізація перекису водню;
- *Метаболізм лікарських з'єднань;
- *Метаболізм триптофану;
- *Участь у синтезі білірубину;
- *Участь у метаболізмі заліза.

Бета-ланцюг

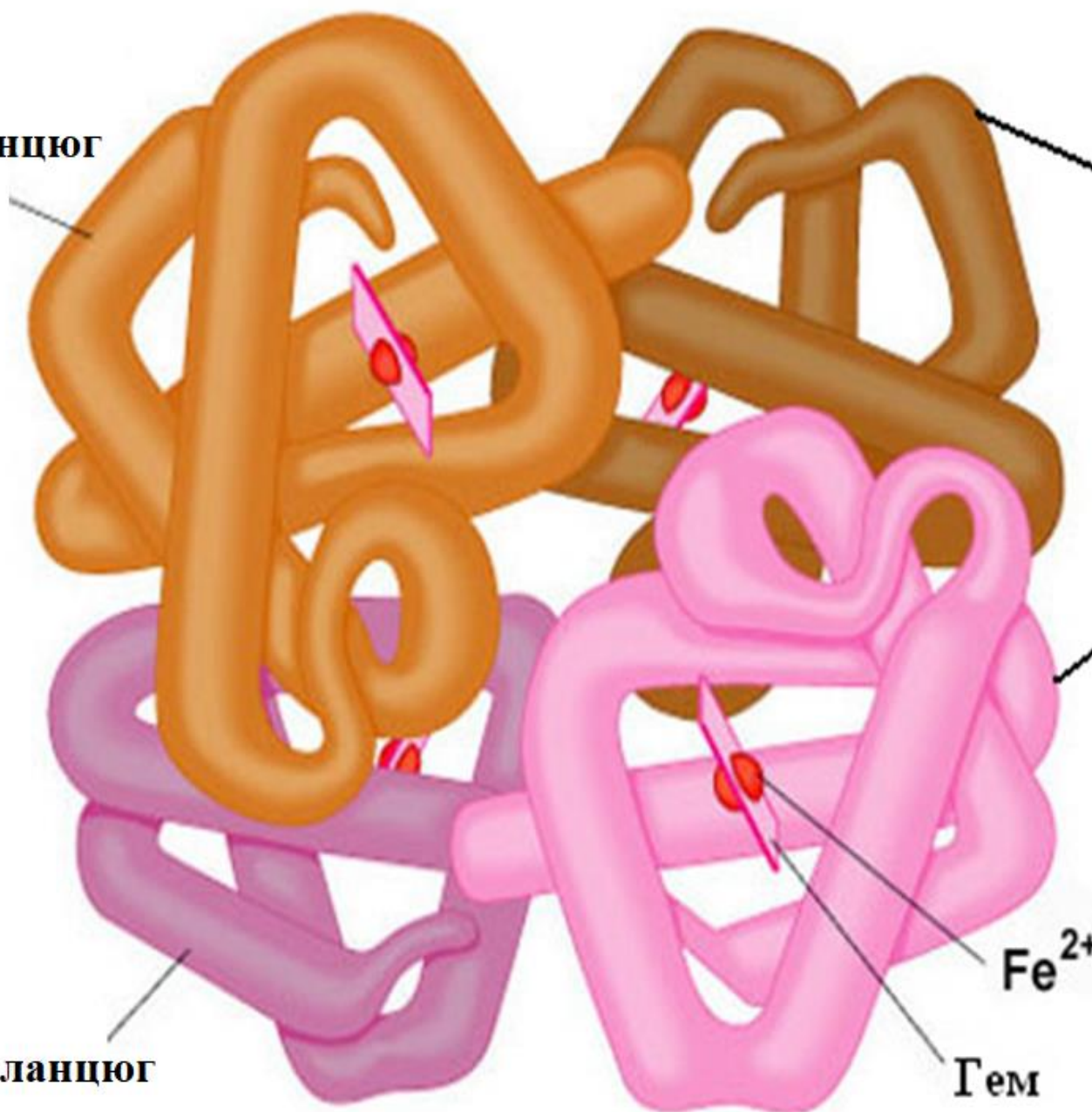
Альфа-ланцюг

Бета-ланцюг

Альфа-ланцюг

Fe^{2+}

Гем



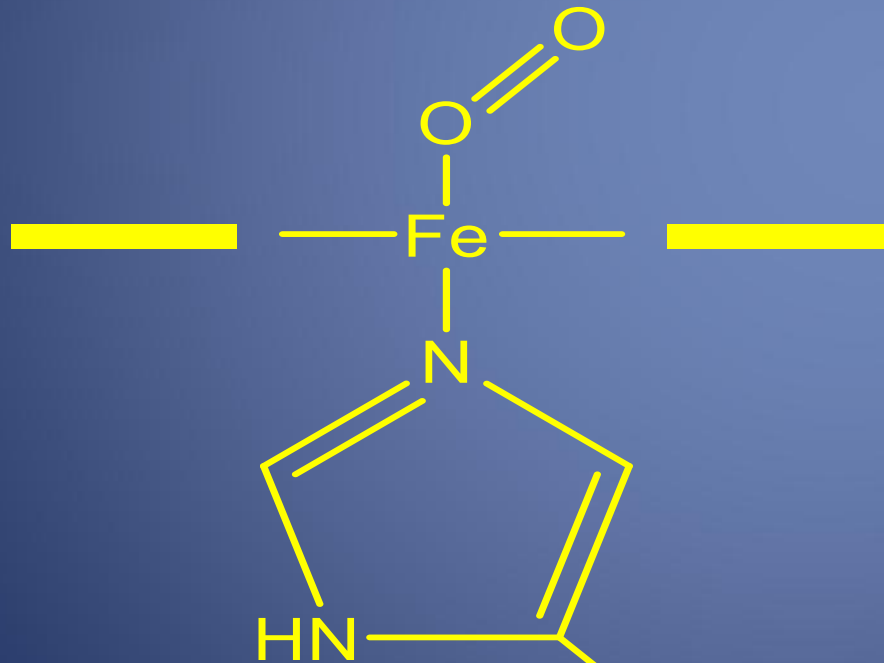
Класифікація :

- 1) В процесі розвитку людини в нормі виділяють:
- 2) *фетальний гемоглобін;
- 3) *нормальний гемоглобін дорослої людини;
- 4) *мінорний гемоглобін дорослої людини.
- 5) Функціонально розрізняють в нормі - оксигемоглобін і карбгемоглобін, при патології - карбоксигемоглобін, метгемоглобін, глікозильований гемоглобін



Дезоксигемоглобін

Оксигемоглобін



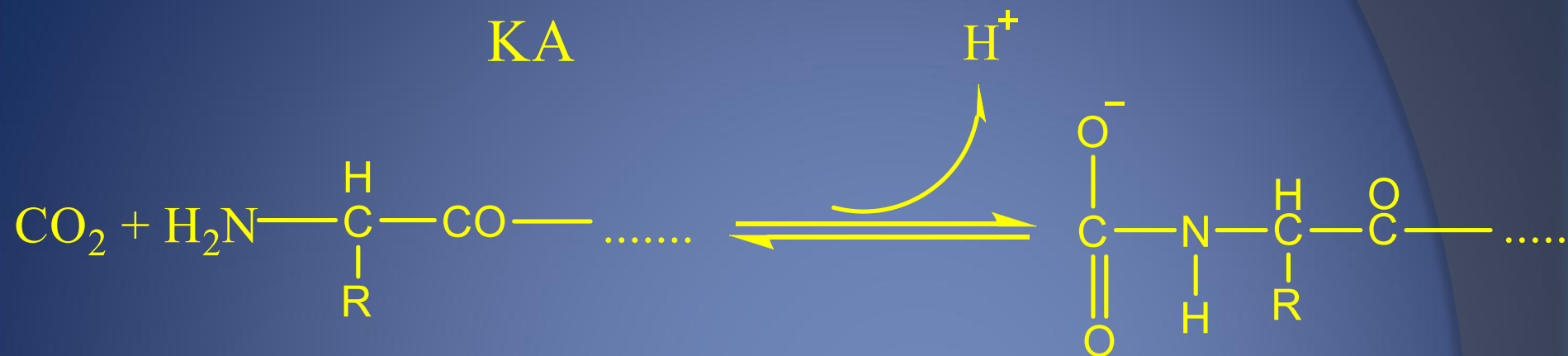
Поліпептидний ланцюг

Карбоксигемоглобін

Карбоксигемоглобін — утворюється при отруєнні монооксидом вуглецю. Оскільки спорідненість CO до гемоглобіну значно (приблизно в 250 разів) вища, ніж у кисню, то навіть при невеликих концентраціях його в крові він швидко сполучається з гемоглобіном.

Після ремонту автомобіля в гаражному приміщенні водій поступив до лікарні з симптомами отруєння вихлопними газами. Зміст якої речовини в крові буде підвищено?

1. Карбоксигемоглобіну
2. Карбгемоглобіну
3. Глікозильованого гемоглобіну
4. Оксигемоглобіну
5. Метгемоглобіну



N- кінцева амінокислота Нв Карбаміногемоглобін

Карбгемоглобін - гемоглобін зв'язується із CO_2 . Проте CO_2 приєднується не до гему, а до NH_2 -груп глобіну:



Причому, дезоксигемоглобін зв'язує швидше CO_2 , ніж оксигемоглобін. Утворення карбгемоглобіну використовується для перенесення CO_2 із тканин до легень. Цим шляхом виводиться 10-15% CO_2 з організму.

Метгемоглобін

Hb (Fe^{++})



В еритроцитах існує спеціальна ферментна система: **НАДФ•H₂-залежна метгемоглобінредуктаза (діафораза)**, яка каталізує відновлення метгемоглобіну в гемоглобін.

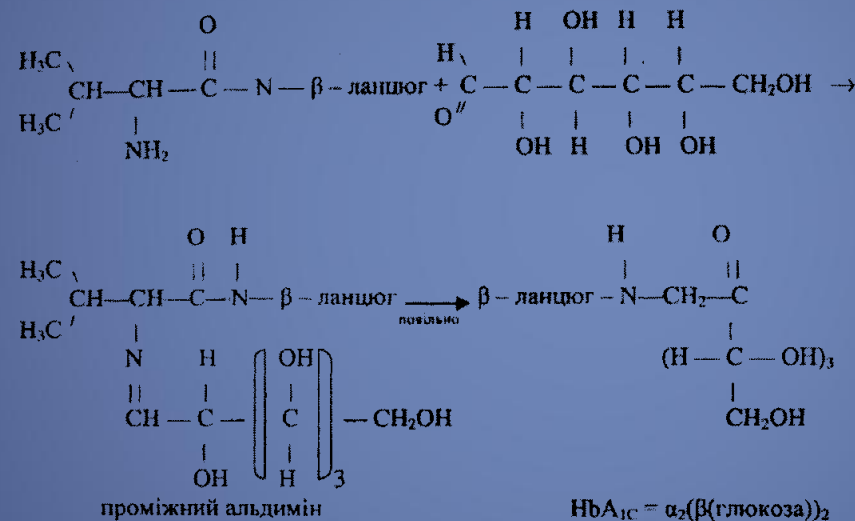
Метгемоглобін

В групі дітей, які їли солодкий соковитий кавун, у двох з'явилися ознаки отруєння: різка слабкість, запаморочення, головний біль, рвота, задишка, тахікардія, синюшність губ, вух, кінчиків пальців. Лабораторний аналіз кавуна показав високий вміст нітратів. Який провідний механізм у патогенезі отруєння тільки двох дітей?

1. Недостатність мет-Hb-редуктази
2. Блокада цитохромоксидази
3. Недостатність супероксиддисмутази
4. Недостатність глутатіон-пероксидази
5. Недостатність каталази

Глікозильований гемоглобін

HbA_{1C} — глікозильований Hb, який з'являється в еритроцитах за умов некомпенсованого цукрового діабету. Цей Hb — стабільний комплекс глюкози з мінорною A_{1C} фракцією Hb, який утворюється між аміногрупою валіну - N-кінцевою амінокислотою β-глобіну і карбоксильною групою вуглеводу:



У нормі концентрація HbA_{1C} становить 5-7% від загальної кількості, тобто 8-10 г/л. Гіперглікемія на протязі 10-12 годин сприяє збільшенню кількості глікозильованого гемоглобіну. Глікозилювання гемоглобіну підвищує його спорідненість до кисню в тканинах, крім цього, затруднює приєднання 2,3-ДФГ.

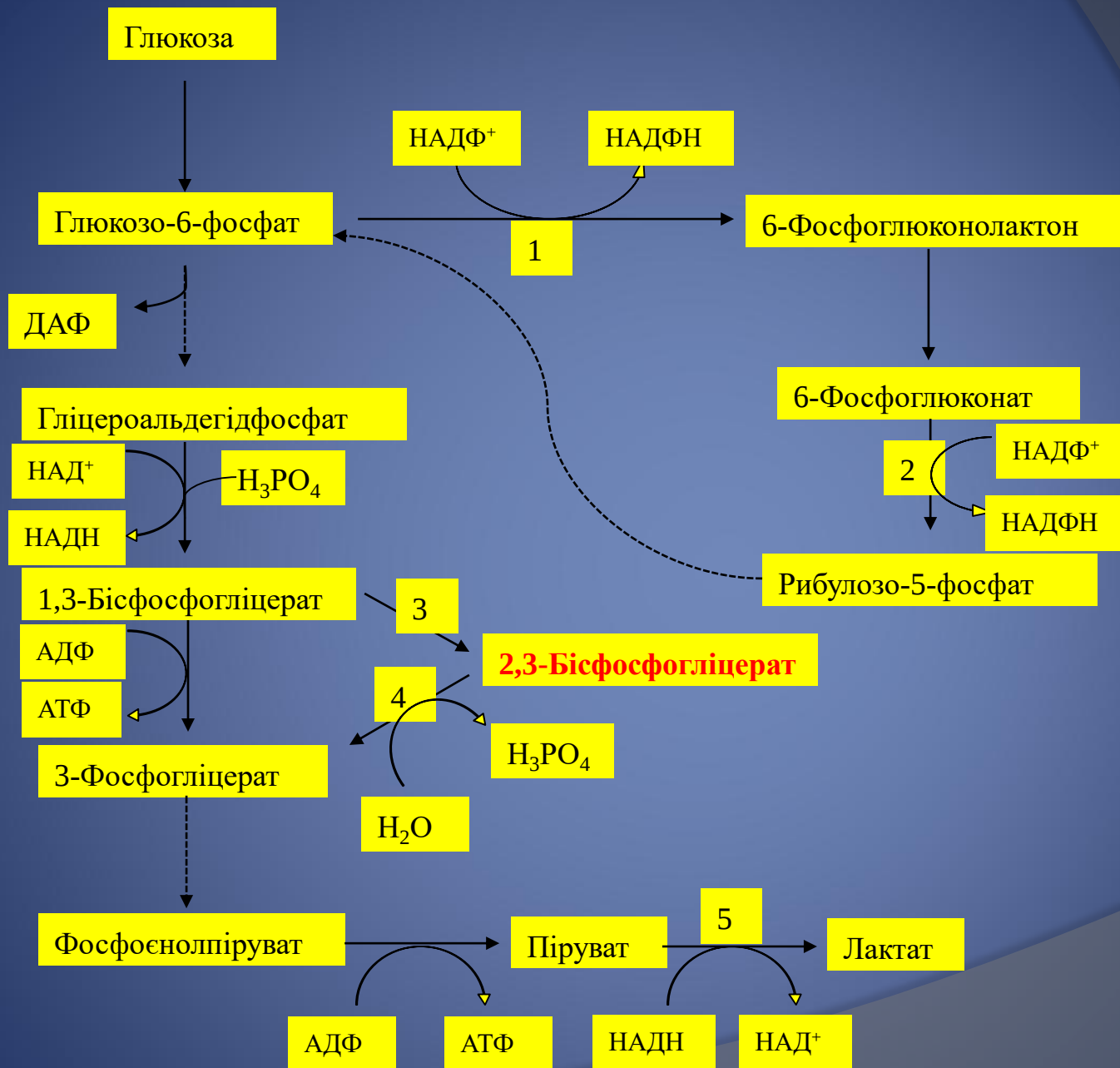
Людина хворіє на цукровий діабет, що супроводжується гіперглікемією натщесерце більше 7,2 ммоль/л. Рівень якого білка плазми крові дозволяє ретроспективно (за попередні 4–8 тижні до обстеження) оцінити рівень глікемії?

- A. Глікозильований гемоглобін
- B. Церулоплазмін
- C. С-реактивний білок
- D. Фібриноген
- E. Альбумін

Що з наступного найкраще вказує на те, що рівень глюкози в крові у цього пацієнта був підвищений протягом декількох тижнів?

- A. наявність кетонових тіл
- B. гіперглікемія
- C. ліпемія
- D. підвищений рівень HbA_{1c}
- E. ліпопротеїнліпаза

Вірна відповідь: HbA_{1c} є глікозильованим HbA і продукується повільно щоразу, коли рівень глюкози в крові підвищений. Це продовжується до тих пір, поки еритроцити не зруйнуються і Hb не розпадеться, і тому Гемоглобін HbA_{1c} корисний в якості довгострокового індикатора рівня глюкози у хворих.





44-річний чоловік родом з провінції Лімпопо в Південній Африці, який проживає в Сполучених Штатах і отримує антибіотикотерапію з діагнозом «Інфекція сечовивідних шляхів» має такі симптоми: епізодичний гемоліз, біль в спині та жовтяницю. Мазок периферичної крові виявляє несфероцитарну, нормоцитарну анемію, а в деяких еритроцитах спостерігаються тіла Хайнца. Який з наступних генетичних дефектів, швидше за все, пов'язаний з цим типом гемолізу?

- A. Гомоцистеїнметилтрансферази
- B. Піруваткінази
- C. Дигідрофолатредуктази
- D. Феррохелатази
- E. Глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Вірна відповідь: Варіант вірної відповіді: глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа. Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази призводить до зниження продукції НАДФН, який в еритроцитах переводить окислений глутатіон у відновлений. Останній попереджує перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) мембран, захищає від окислення SH-групи білків, підтримує відновлений стан заліза в гемоглобіні. Зниження продукції НАДФН призводить до зниження рівня в еритроцитах відновленого глутатіону і, як наслідок, гемолізу еритроцитів. Еритроцити які містять велику кількість кисню схильні спонтанно генерувати активні форми кисню (АФК). У присутності АФК гемоглобін утворює осад, який має назву тіла Хайнца. Накопичення цитотоксичних продуктів ПОЛ викликає пошкодження мембрани еритроцитів та їх гемоліз. Розвивається гемолітична анемія.

Обмін гемоглобіну :

Синтез гемоглобіну протікає у вигляді двох що сходяться анаболічних процесів - біосинтез гема і біосинтез глобіну.

Синтез глобіну протікає на гранулярній ендо-плазматичній мережі

відповідно до центральної догми молекулярної біології. Утворення гемоглобіну закінчується в апараті Гольджи з'єднанням гема і глобіну з формуванням четвертинної структури.

- *Синтез;

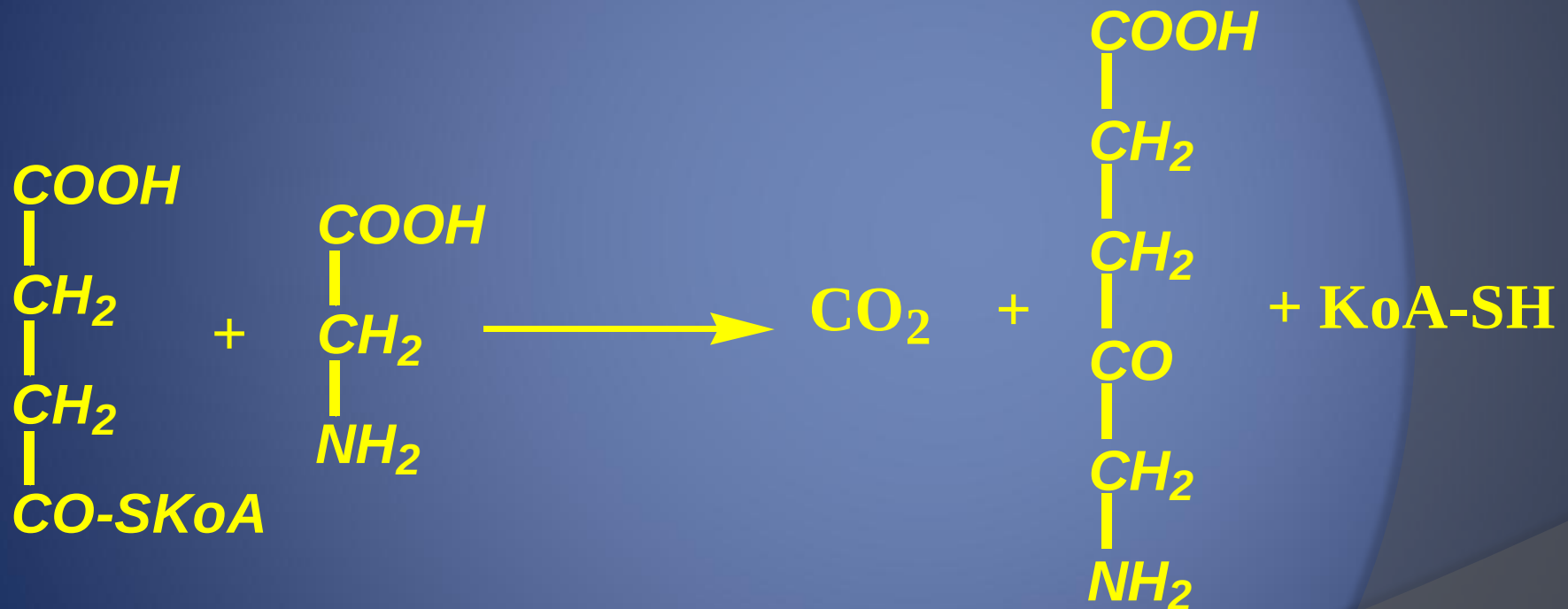
- *Розпад;

- *Патологія.

Синтез гема включає 4 послідовних стадії:

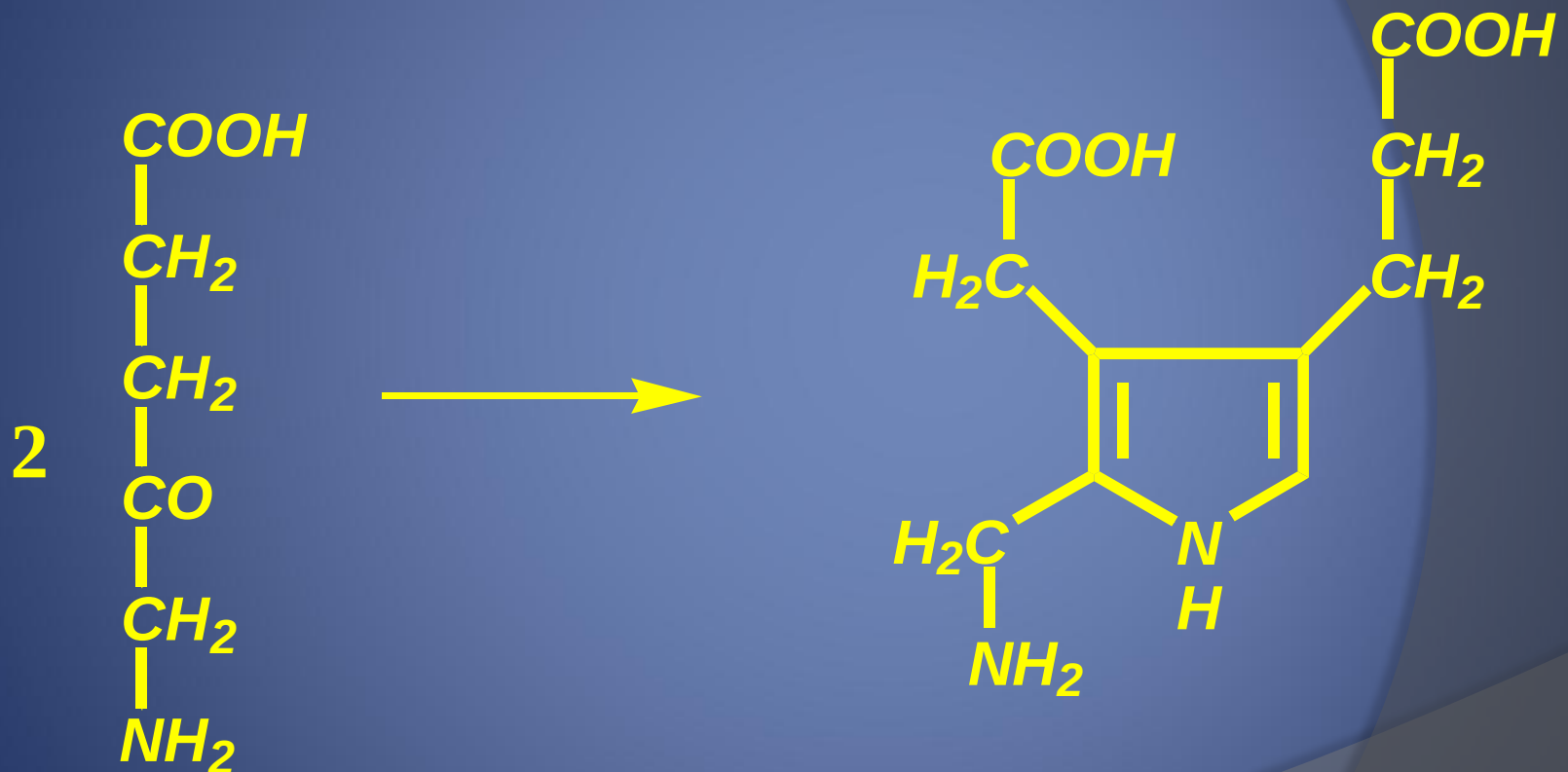
- Синтез дельта-амінолевуліната (АЛК) з сукциніл-КоА і гліцину в мітохондріях. Ключовий фермент - АЛК-синтаза (кофермент - піридоксальфосфат, блокується катіонами свинцю);
- Утворення порфобіліногену з 2 молекул АЛК АЛК-дегидратазою (кофермент - катіон цинку) в цитозолі;
- Синтез протопорфірину IX з 4 молекул порфобіліногену складним ферментативним шляхом;
- Утворення гема ферментом ферохелатазою в мітохондріях.

Дельта-амінолевулінатсинтазна реакція



дельта-амінолевулінова
кислота

Порфобіліногенсинтазна реакція



порфібіліноген

4 молекули порфобіліногену

Уропорфіриноген
синтаза

Уропорфіри-

ноген III-косинтаза

Уропорфіриноген I-
синтаза

Уропорфіриноген III

Уропорфіриноген I

CO₂

Копропорфіриноген I

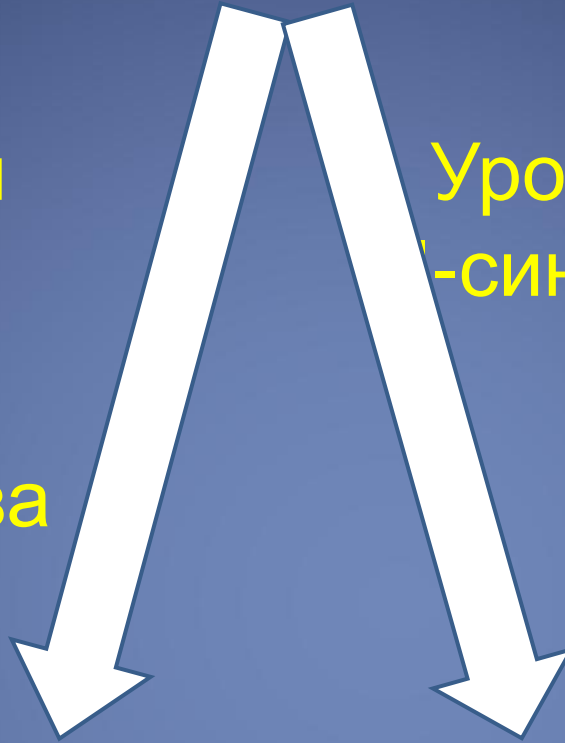
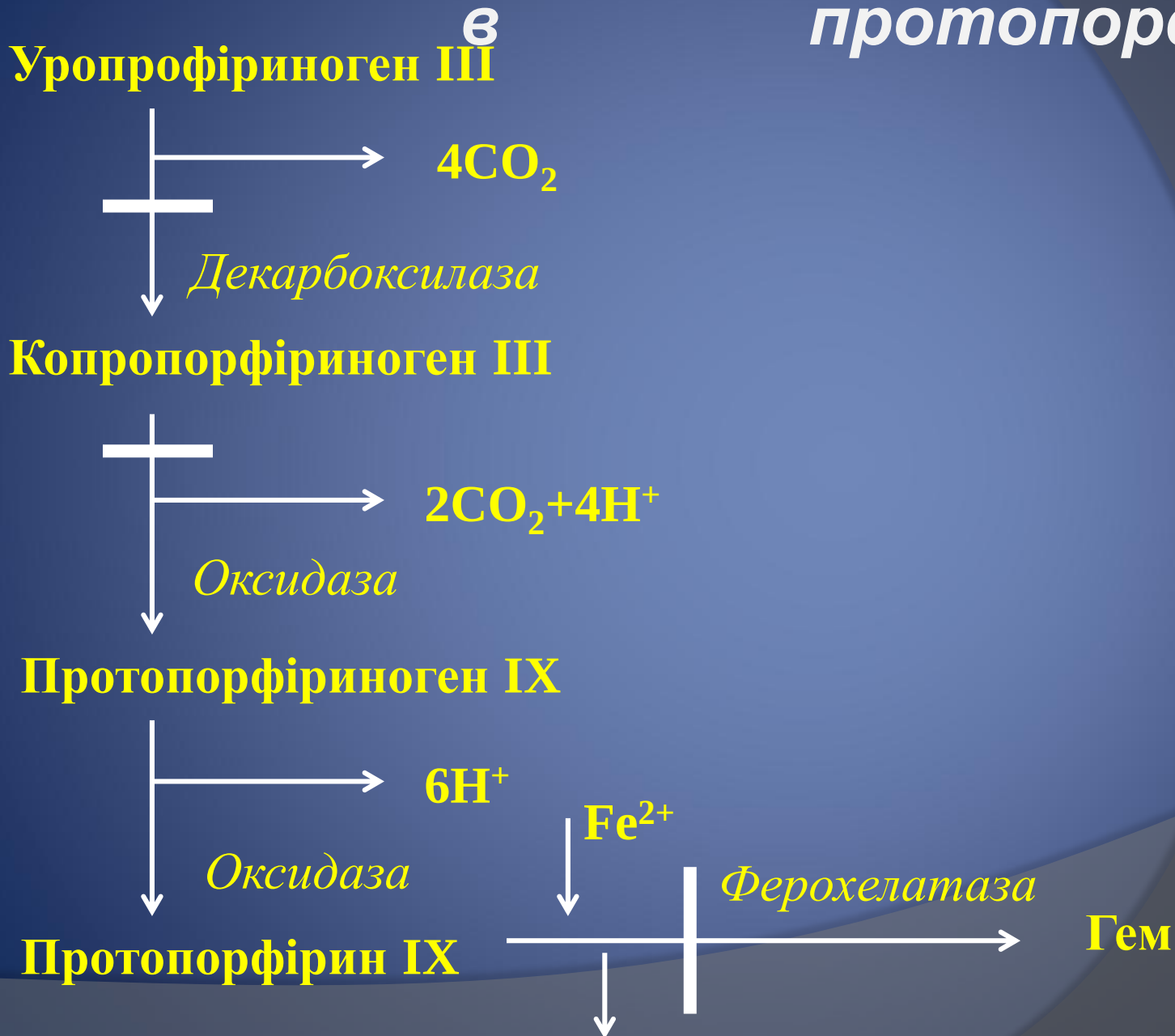
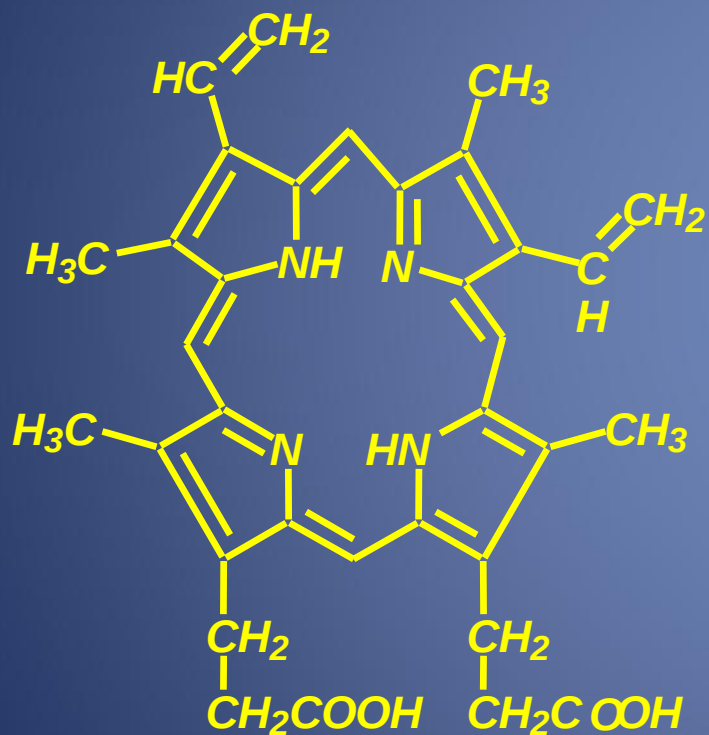
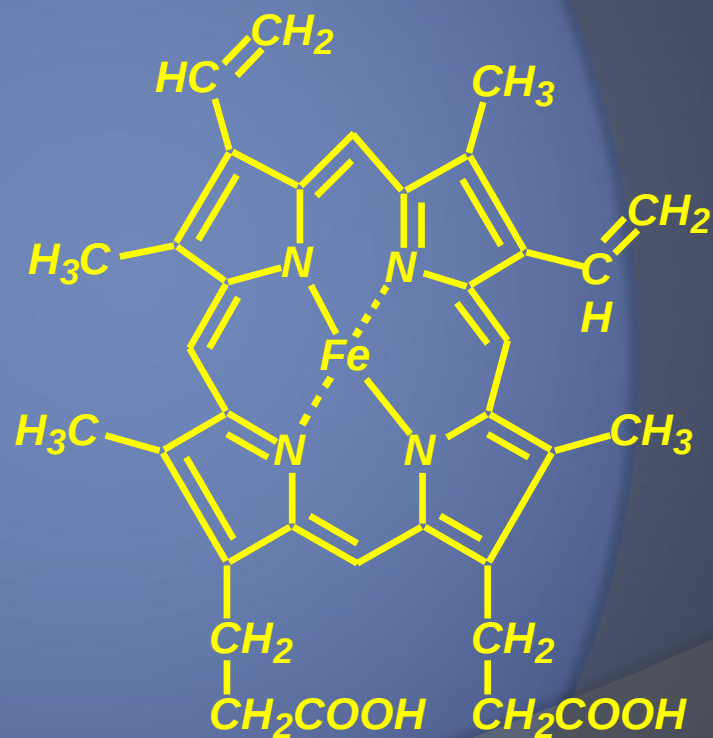


Схема перетворення порфобіліногену в протопорфірин IX





Протопорфірин IX



Гем

Піридоксаль
фосфат

+



Естрогени
Андрогени

+



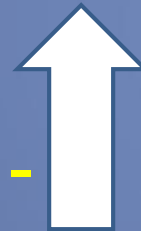
Дельта - амінолевулінат синтаза

-



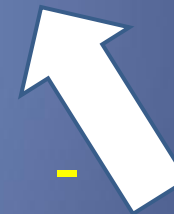
Гем

-



Гематин

-



Глюкоза

У 48-річного чоловіка виникла черевна коліка, біль у м'язах і втома. Після 3-тижневої госпіталізації, спочатку була діагностована гостра переміжна порфірія на основі високого рівня дельта-амінолевуленової кислоти. Подальший аналіз циркулюючих еритроцитів пацієнта показав, що 70% містили підвищений рівень цинк-протопорфірину, і діагноз був виправлений. Вкажіть найімовірніший діагноз :

- A. протопорфірія
- B. вроджена еритропоетична порфірія
- C. отруєння свинцем
- D. залежність від барбітуратів
- E. нестача заліза

Вірна відповідь: Свинець інгібує ферохелатазу (підвищує цинк-протофорфірин) і дельта-амінолевуленатдегідразу (підвищення дельта-амінолевуленової кислоти).

Компоненти жовчі:

- Вода;
- Жовчні кислоти;
- Жовчні пігменти;
- Холестерин;
- Фосфоліпіди, білки.

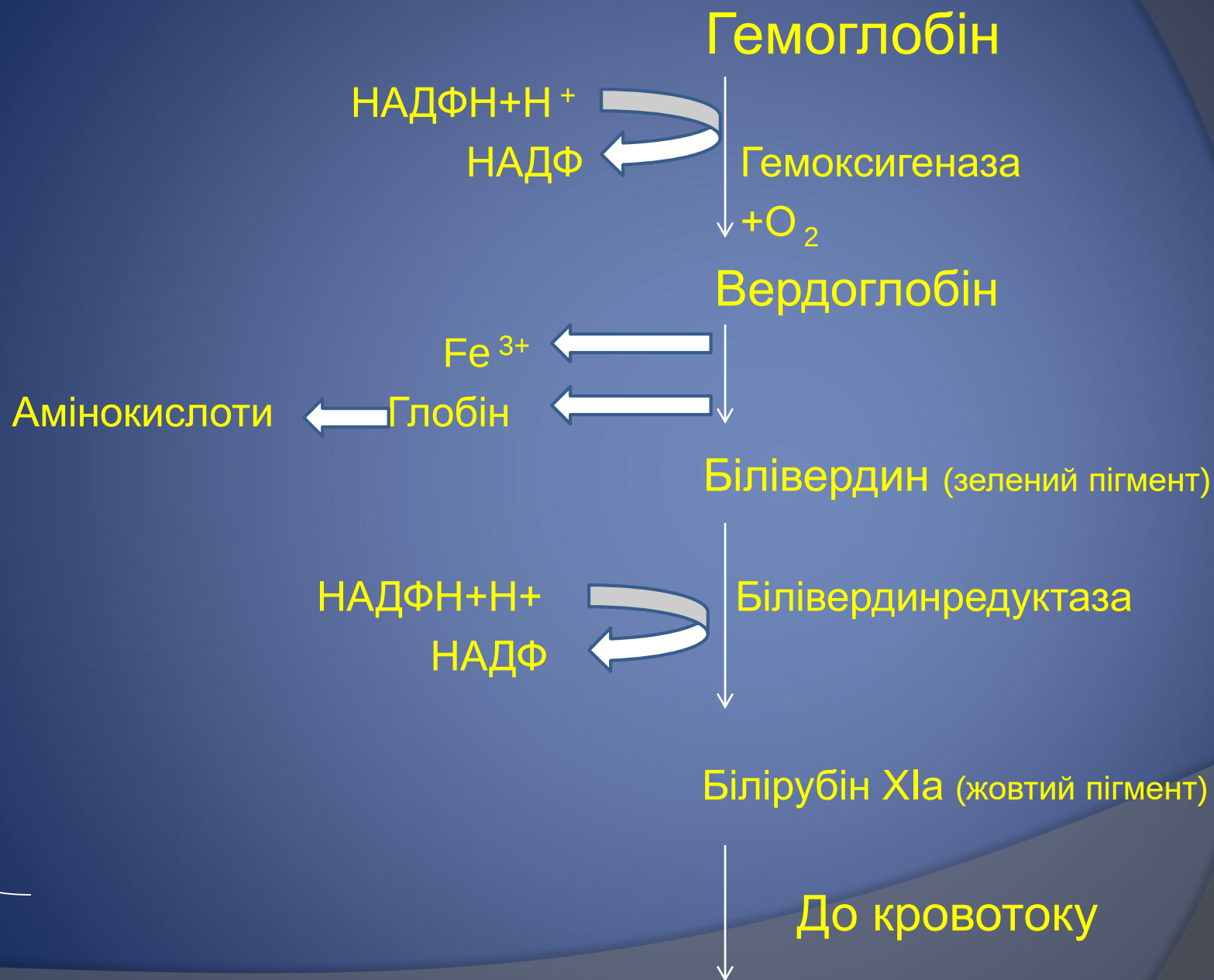
Розпад гемоглобіну здійснюється у міру старіння еритроцитів - в клітинах ретикулоендотеліальної системи.

Гем відділяється від глобіну, глобін розпадається до амінокислот.

Від гема відділяється залізо і відбувається синтез білірубіну за схемою гем - гемін - білівердин - білірубін в микросомальній гем-оксигеназній системі.

Далі білірубін з білками плазми транспортується в печінку.

● Розпад можливий в селезінці



До кровотоку

Альбуміни плазми крові

Непряма форма білірубіну (Б)
комплекс Б з альбумінами

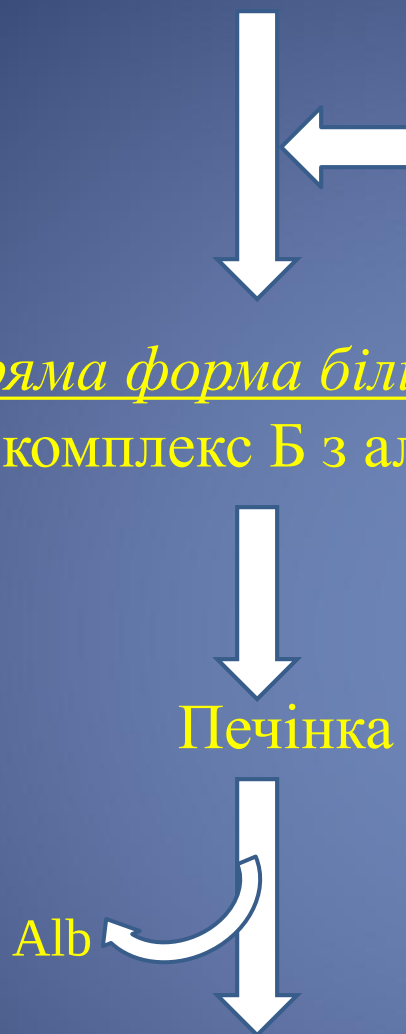
До печінки через кровотік

Печінка

У печінці

Аль

Білірубін



Білірубін

+

УДФ-глюкуронова кислота



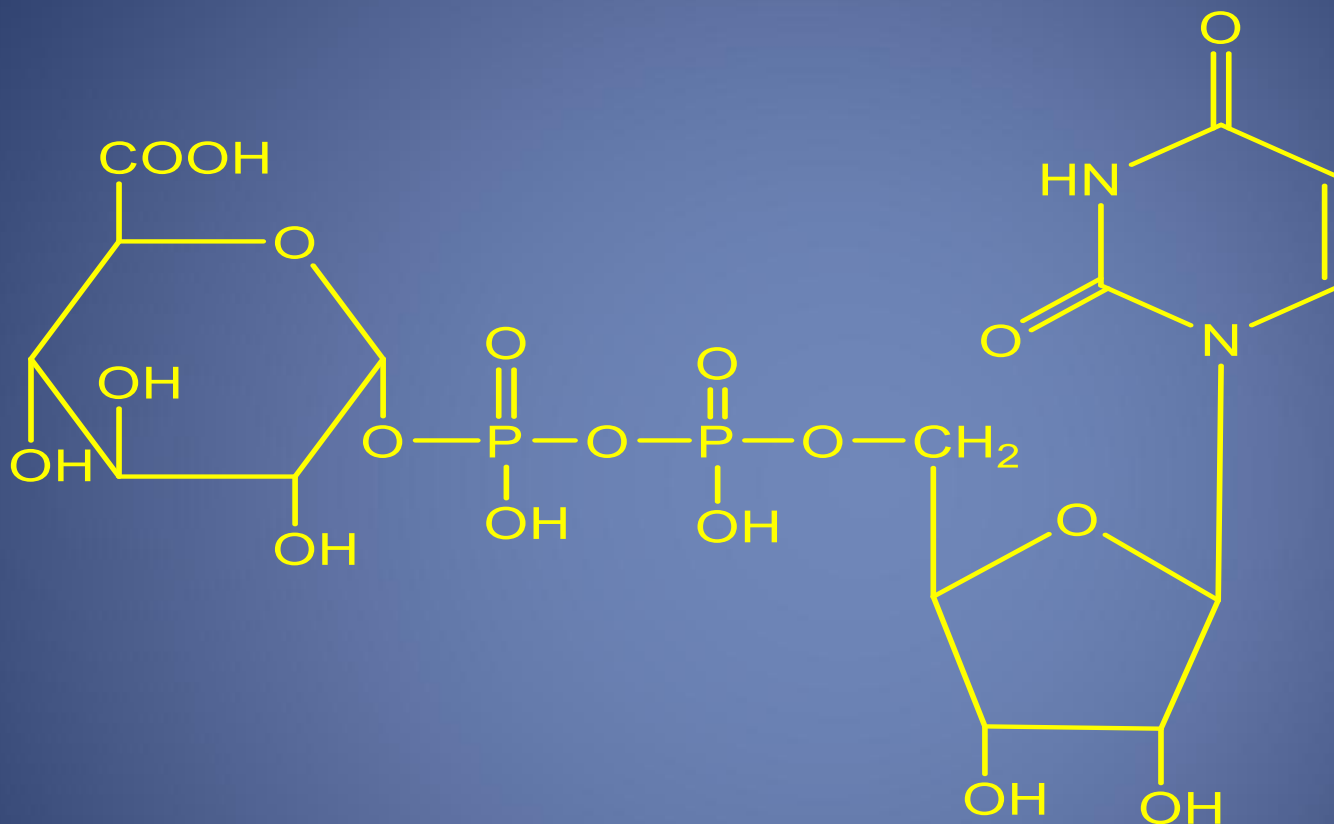
Моноглюкуронид білірубину

+

УДФ-глюкуронова кислота



Диглюкуронид білірубину



УДФ-глюкуронова кислота

Тонка кишка

Кишечник

Товста
кишка

Білірубін



Мезобіліноген

*Реабсорбція
vena portae*



Уробіліноген



Печінка:
Розпад
до
піролів



Стеркобіліноген

*Окиснення
киснем
повітря*



Стеркобілін
(Кал)

*Реабсорбція
vena
hemorrhoidalis*



Кров



Нирки

Фільтрація



Стеркобіліноген



*Окиснення
киснем
повітря*

Стеркобілін
(уробілін)
Сеча

Жовтяниця - збільшення вмісту білірубіну в крові з подальшим фарбуванням тканин в жовтий колір.

Типи жовтяниць :

- Фізіологічна жовтяниця новонароджених;
- Гемолітична жовтяниця;
- Паренхіматозна жовтяниця;
- Обтураційна жовтяниця.

Позначення: Н- норма, (+) – визначається, (-) – не визначається

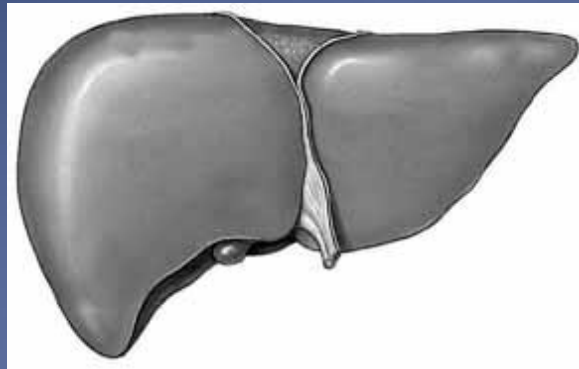
Типи ЖОВТЯНИЦЬ	Сеча			Кал	Кров	
	білірубін	стеркобіліноген	уробіліноген	стеркобіліноген	Прямий білірубін (зв'язаний)	Непрямий білірубін (вільний)
Гемолітична	0	++	0	++		↑↑↑
Паренхіматозна	+	+	++	0	↑↑↑	↑
Обтураційна	+	0	0	0	↑↑↑	↑

Жовтяниця

Кров

Кал

Механічна
(Обтураційна)
(Післяпечінкова)



Знебарвлення
Стеркобіліноген ↓

Прямий ↑
(Коньюгований) ↑
(Зв'язаний) ↑
Непрямий Бн-Н ↑

3) Хворий страждає хронічним калькульозним холециститом, пред`являє скарги на різкі болі в правому підребер'ї, свербіж і жовтушність шкірних покривів, множинні дрібні точкові крововиливи, омилений і знебарвлений кал (стеаторея). Який тип жовтяниці спостерігається у хворого:

*механічна

Жовтяниця

Печінкова
(Паренхіматозна)
(Хвороба Боткіна)

Кров

Непрямий ↑



Сеча

Уробіліноген ↑

Кал

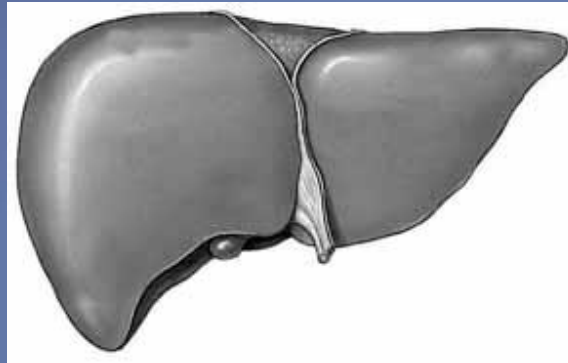
Стеркобіліноген ↓ або N

Жовтяниця

Гемолітична
(Передпечінкова)

Кров

Непрямий ↑
(Неконьюгований) ↑
(Вільний)
Прямий Бн-N



Сеча

Уробіліноген ↓ або N

Кал

чорний

Стеркобіліноген ↑

1) У хворого жовтяницею встановлено: підвищення в плазмі крові вмісту непрямого білірубину, у калі й сечі – високий вміст стеркобіліну, рівень прямого білірубину – в межах норми. Який вид жовтяниці має місце у хворого

*гемолітична

44-річний чоловік родом з провінції Лімпопо в Південній Африці, який проживає в Сполучених Штатах і отримує антибіотикотерапію з діагнозом «Інфекція сечовивідних шляхів» має такі симптоми: епізодичний гемоліз, біль в спині та жовтяницю. Мазок периферичної крові виявляє несфероцитарну, нормоцитарну анемію, а в деяких еритроцитах спостерігаються тіла Хайнца. Який із наведених нижче результатів лабораторних досліджень, швидше за все, був би отриманий у цього пацієнта?

A.	Прямий білірубін	Непрямий білірубін	Білірубін сечі
B.	Збільшення	Збільшення	Відсутній
C.	Збільшення	Збільшення	Присутній
D.	Нормальне	Збільшення	Відсутній
E.	Нормальне	Зниження	Присутній
F.	Збільшення	Зниження	Присутній

Вірна відповідь: Для гемолітичної жовтяниці характерний нормальний вміст прямого білірубіна та збільшення непрямого білірубіна в крові. Однак накопичення непрямого білірубіна в крові не супроводжується його появою в сечі (Білірубін в сечі відсутній).

⊙ Плазма крові

⊙ Комплекс: Білірубін + Alb

⊙ (1) Поглинання

Хвороба Жильбера

Печінка

Alb

Печінковий білірубін

Жовтяниця новонароджених

⊙ (2) Кон'югація

Токсична жовтяниця

Синдром Криглера – Найяра

Білірубину глюкуроніди

⊙ (3) Екскреція з жовчу

Синдром Дубіна-Джонсона

Ротора синдром

У жовчній протоці:

Білірубину глюкуроніди

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!