

Глава 11.

Обмен хромопротеинов

11.1. Характеристика порфиринов

11.2. Гемоглобин крови

11.2.1. Структура гемоглобина

11.2.2. Формы гемоглобина

11.2.3. Производные гемоглобина

11.2.3.1. Оксигемоглобин

11.2.3.2. Карбоксигемоглобин

11.2.3.3. Метгемоглобин

11.2.3.4. Карбгемоглобин

11.3. Миоглобин

11.4. Гемопротеины-ферменты

11.5 Катаболизм гемоглобина

11.5.1. Распад гемоглобина и образование желчных пигментов

11.5.2. Нарушение процессов распада гемоглобина. Желтухи.

11.5.2.1. Надпеченочная (гемолитическая) желтуха

11.5.2.2. Печеночная (паренхиматозная) желтуха

11.5.2.3. Подпеченочная (обтурационная) желтуха

11.5.2.4. Наследственные желтухи

11.5.2.5. Желтуха новорожденных

11.6. Синтез гемоглобина

11.6.1. Синтез порфиринов

11.6.2. Порфирии

11.6.3. Синтез глобина

11.7. Обмен железа в организме

Контрольные вопросы.

Хромопротеины - сложные белки, имеющие определенную окраску (chromos-цвет).

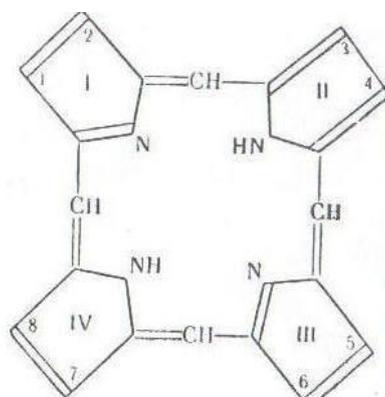
В состав их простетической группы, как правило, входят металлы, благодаря чему эти белки называют также металлопротеинами. Именно характером металла во многом и определяется цвет всего белка в целом. Так, магнийсодержащие хромопротеиды (хлорофилл) имеют зеленую окраску, медьсодержащие (церулоплазмин, дыхательные пигменты беспозвоночных) – голубую, железосодержащие (гемопротеины) – красную.

Наибольшее значение для человека и животных имеют гемопротеины. В состав простетической группы этих белков входит гем.

Гем - железосодержащий протопорфирин, являющийся производным ядра порфина.

11.1.Характеристика порфиринов.

Порфин - гетероциклическое соединение, состоящее из четырех пиррольных ядер, связанных друг с другом метиновыми группировками (=CH-).



Два из пиррольных ядер, входящих в состав порфина, являются кислыми (II и IV), а два остальных (I и III) – основными

Продукты замещения атомов водорода в ядре порфина называются порфинами.

В зависимости от химической природы групп, находящихся в боковой цепи, различают 4 порфина:

- **Протопорфирин** -1,3,5,8-тетраметил-2,4-дивинил-6,7дипропионовокислый порфин. Этот порфирин входит в состав гема. Всего возможно 15 вариантов пространственного расположения заместителей, однако в биологических системах имеется лишь один из пространственных изомеров - протопорфирин IX.

- **Формилпорфирин** - отличается от протопорфирина тем, что во 2^{ом} положении вместо винильного содержится изопреновый радикал, а в 8^{ом} положении вместо метила – формил. Он входит в состав цитохромоксидазы, занимающей терминальное положение в дыхательной цепи.

Два остальных представителя – уро- и копропорфирин – являются промежуточными метаболитами синтеза протопорфиринов.

Порфирины - аморфные вещества красного цвета, обладающие красной флуоресценцией. Являются оптическими сенсбилизаторами, т.е. повышают чувствительность организма к свету. Доказательством этого могут служить следующие наблюдения:

- при добавлении порфиринов к культуре инфузорий и облучении её инфракрасными лучами все инфузории погибают;
- при введении порфиринов в организм мышей появляется светобоязнь, слезотечение, дерматиты, и животные выживают лишь в темноте;
- при введении в организм человека развивается выраженный фотодерматоз - покраснение, отёчность, зуд и шелушение кожных покровов, светобоязнь, слезотечение.

В свободном виде в организме порфирины присутствуют в незначительных количествах (с мочой ежедневно выделяется лишь до 300 мкг порфиринов), так как находятся в связанном состоянии с белками и входят в состав гемопротеинов.

К гемопротеинам относятся:

- **гемоглобин крови,**
- **миоглобин,**
- **гемопротеины-ферменты: каталаза и пероксидаза.**

11.2. Гемоглобин крови

11.2.1. Структура гемоглобина

Гемоглобин (Hb)- белок, состоящий из простетической группы (гема) и простого белка (глобина).

Гем - железосодержащий протопорфирин.

Железо в составе гемоглобина является двухвалентным.

Оно соединяется двумя ковалентными связями с кислотными пиррольными ядрами (II и IV), двумя координационными связями - с основными (I и III), пятой координационной связью - с остатком гистидина белковой части и шестой - с лигандами (в отсутствии лигандов - со свободной гидроксильной группой) (рис.1).

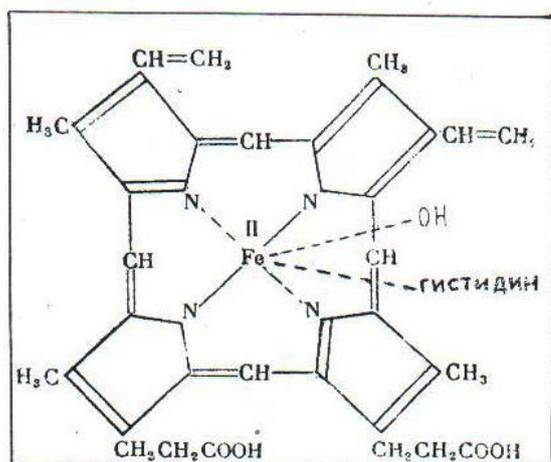


Рис.1. Структура гема

Глобин- простой белок, содержащий в своём составе большое количество диаминомонокарбоновых кислот (изоэлектрическая точка гемоглобина лежит при рН 7,5-8,1).

Молекула глобина, выделенная из состава гемоглобина взрослого человека, состоит из двух α - и двух β -олипептидных цепей - ($\alpha_2\beta_2$). α -цепь включает 141 аминокислотный остаток, а β -цепь - 146. α -цепи накладываются на β -цепи и внедряются между ними, в результате чего образуется достаточно плотная их упаковка. Каждая из этих цепей имеет третичную структуру и располагается в углах тетраэдра. Так как эти цепи неравнозначны, то молекулы гемоглобина имеют сферическую форму.

Связь гема и глобина осуществляется, во-первых, за счет координационной связи атома железа с гистидином глобина, а во-вторых, за счет гидрофобных взаимодействий радикалов аминокислот глобина с метильными и винильными радикалами гема.

Макроструктура. Гемоглобин - классический олигомерный белок, имеющий четвертичную структуру, состоящую из четырёх субъединиц.

Субъединицей гемоглобина является гем, связанный с одной полипептидной цепью.

Каждая из субъединиц имеет молекулярную массу 16-17 тысяч (молекулярная масса гемоглобина 66-68 тысяч). Отдельные субъединицы связаны друг с другом ионными (солевыми) связями.

Гем располагается в «гемовом кармане», образованном полипептидными цепями, и как бы обернут со всех сторон молекулой белка (рис.2). При таком расположении, с одной стороны, повышается растворимость гема и его функциональная способность связываться с кислородом (за счёт белка), а с другой стороны, увеличивается способность глобина к кристаллизации и определяется характерная форма его кристаллов (за счет гема).

Расстояние между двумя ближайшими атомами железа составляет 25 А. При этом каждая α -цепь контактирует с обеими β -цепями, в то время

как взаимодействия между двумя α - или между двумя β -цепями незначительны.

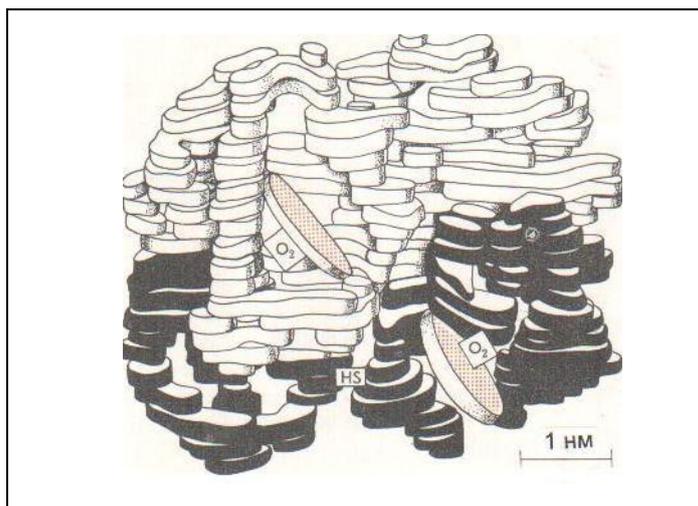


Рис.2. Макроструктура гемоглобина

11.2.2. Формы гемоглобина

В эритроцитах человека обнаружено несколько форм гемоглобина, отличающихся друг от друга белковой частью - количеством или качественным составом аминокислот, входящих в состав глобина.

Нормальными формами гемоглобина являются:

- | | |
|-------------------------|---------------------------|
| -Нв А (adult- взрослый) | - $\alpha_2\beta_2$ |
| -Нв А ₂ | - $\alpha_2\delta_2$ |
| -Нв F (foetus- плод) | - $\alpha_2\gamma_2$ |
| -Нв Р | - $\alpha_2\varepsilon_2$ |

α -цепи присутствуют в молекуле гемоглобина на протяжении всей жизни человека. На ранних стадиях эмбрионального развития они соединяются с ε -цепями ($\alpha_2\varepsilon_2$) с образованием **Нв Р** - примитивного гемоглобина; у трёхмесячного эмбриона гемоглобин Р заменяется на гемоглобин F.

Нв F состоит из двух α - и двух γ -цепей ($\alpha_2\gamma_2$). В γ -цепи содержится 141 аминокислотный остаток, из которых 37 отличаются от гемоглобина А. Характерными его особенностями являются высокое сродство к кислороду, однако меньшая продолжительность жизни. К моменту рождения Нв F составляет до 80% всего гемоглобина, но к концу первого года жизни практически полностью заменяется на Нв А и у взрослого на долю Нв F приходится лишь 1,5%. Помимо Нв А в крови содержится 2,5% Нв А₂ ($\alpha_2\delta_2$).

Наряду с нормальными различают **мутантные или патологические формы гемоглобина**. В настоящее время известно около 150 мутантных

форм и поэтому для их обозначения используются как буквы латинского алфавита, так и названия тех мест, где они были впервые обнаружены (Hb «Волга», Hb «Канзас», Hb «Бостон» и т.д.). Эти формы появляются в крови отдельных людей в результате точечных мутаций и отличаются от нормальных заменой одной или нескольких аминокислот в белковой части гемоглобина, величиной заряда, формой и другими признаками.

Состояния, связанные с появлением в крови мутантных форм гемоглобинов, называются гемоглобинозами.

Гемоглобинозы делятся на:

- **гемоглобинопатии**, характеризующиеся качественными изменениями структуры гемоглобина,
- **талассемии**, при которых нарушается синтез одной или нескольких цепей, т.е. в молекуле гемоглобина появляются уже количественные изменения.

Гемоглобинопатии, в свою очередь, подразделяются на аномалийные и манифестные (рис.3).

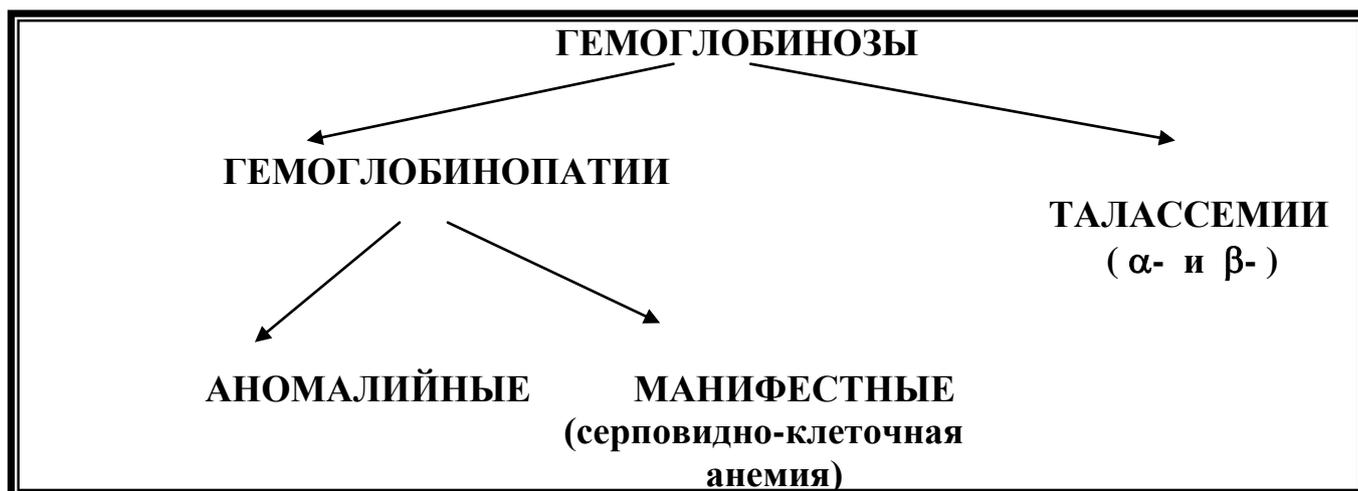


Рис.3 . Классификация гемоглобинозов

Аномалийные гемоглобинопатии не сопровождаются клиническими проявлениями и наследуются по гетерозиготному типу. В настоящее время считается, что один человек из 600 на земном шаре является гетерозиготным носителем мутантных гемоглобинов.

Манифестные гемоглобинопатии наследуются по гомозиготному типу и характеризуются выраженными клиническими проявлениями, нередко приводящими к смертельному исходу. Типичным примером такой гемоглобинопатии является **серповидно-клеточная анемия**. При этом заболевании в крови появляется Hb S. Он образуется за счет замены в 6-ом положении β-цепи гидрофильной глутаминовой кислоты на гидрофобный валин. В результате этого понижается растворимость гемоглобина и при

низких парциальных давлениях кислорода Нв выкристаллизовывается на дне эритроцита в виде серпа. Для этого заболевания характерны:

- тенденция к гелеобразованию, нарушение микроциркуляции, склонность к тромбозам,
- быстрое разрушение эритроцитов, в результате чего развивается анемия.

Среди различных форм талассемии наиболее распространена **β-талассемия**. В результате нарушения синтеза β-цепи гемоглобин F не переходит в Нв А и поэтому в крови содержание Нв F доходит до 60%. Увеличивается также до 15 % количество Нв А₂. Ввиду более быстрого разрушения этих форм, эритроциты приобретают мишеневидную форму. Талассемия сопровождается гиперплазией и разрушением костного мозга, поражением печени и селезенки, изменениями лицевого скелета. Увеличивается содержание сывороточного железа, развивается гемосидероз внутренних органов. Человек погибает чаще всего от сердечной недостаточности, развившейся на почве гемосидероза миокарда.

11.2.3. Производные гемоглобина

Производными гемоглобина называются продукты его взаимодействия с различными лигандами. К ним относятся:

- **оксигемоглобин,**
- **карбоксихемоглобин,**
- **метгемоглобин,**
- **карбгемоглобин.**

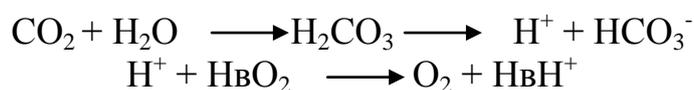
11.2.3.1. Оксигемоглобин (НвО₂) - соединение гемоглобина с молекулярным кислородом. Основная функция гемоглобина - перенос кислорода от лёгких к тканям. Кислород мало растворим в воде. Один литр крови без гемоглобина способен связать лишь 3 мл кислорода, а в присутствии Нв эта способность повышается в 60-70 раз. Учитывая, что 1 г гемоглобина связывает 1,34 мл кислорода, а в 100 мл крови содержится 13-16 г гемоглобина и он насыщается кислородом на 96%, 100 мл крови будет содержать $15 \times 1,34 \times 96/100 = 19,3$ мл О₂/100 мл крови.

Образование оксигемоглобина сопровождается **кооперативным эффектом**, который заключается в том, что связывание кислорода одной из субъединиц облегчает его присоединение к последующим. Это обусловлено тем, что при взаимодействии кислорода с первой субъединицей изменяется её конформация, что приводит к последовательному изменению конформации и других субъединиц, в

результате чего они приобретают более высокое сродство к кислороду. При присоединении кислорода субъединицы поворачиваются друг относительно друга, в результате чего их геммы сближаются, расстояние между ними уменьшается; при распаде же оксигемоглобина расстояние между β -цепями вновь увеличивается. Поэтому М.Перутц (США) даже назвал гемоглобин «д ы ш а щ е й» молекулой.

Оксигемоглобин доставляется с током артериальной крови к тканям, где происходит его диссоциация. Способствуют распаду оксигемоглобина в тканях низкое парциальное давление кислорода, повышенная по сравнению с лёгкими температура, а также более низкое значение рН среды.

В тканях реализуется эффект Бора, который заключается в том, что протоны водорода и CO_2 способствуют высвобождению кислорода из состава оксигемоглобина.



H^+ способен присоединяться к остатку гистидина в α - и β -цепях гемоглобина, что снижает его сродство к кислороду и облегчает проникновение последнего в ткани.

Способствует диссоциации оксигемоглобина также и 2,3-дифосфоглицерат (ДФГ), содержащийся в эритроцитах примерно в той же молярной концентрации, что и гемоглобин. Это соединение понижает сродство Hb к кислороду в 26 раз. Связывание гемоглобина с 2,3-ДФГ и кислородом являются взаимоисключающими процессами. При низком парциальном давлении кислорода 2,3-ДФГ присоединяется к дезоксигемоглобину и облегчает высвобождение кислорода в тканях:

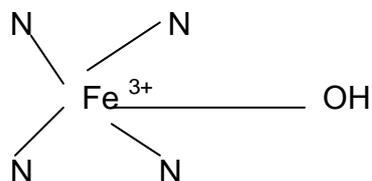


11.2.3.2. Карбоксигемоглобин (HbCO) - соединение гемоглобина с угарным газом.

Сродство гемоглобина к угарному газу в 200 раз выше, чем к кислороду. Поэтому даже при концентрации 0,05% CO во вдыхаемом воздухе 50% гемоглобина переходит в HbCO , а при образовании 70% HbCO наступает смерть. Разложение

HbCO протекает в 30 раз медленнее, чем диссоциация оксигемоглобина. Поэтому труп человека, отравившегося угарным газом, долгое время сохраняет розовый цвет, т.к. образовавшийся HbCO не восстанавливается в гемоглобин.

2.2.4.3. Метгемоглобин (НвОН). Образование метгемоглобина происходит в месте ушибов, а также при соприкосновении крови с воздухом (заборе крови, гематурии).



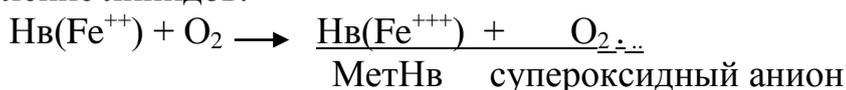
В норме около 0,5% гемоглобина в крови превращается в метгемоглобин, однако концентрация его в крови не превышает 1 г %, так как под влиянием метгемоглобинредуктазы с участием НАДН2 он вновь переходит в гемоглобин.



При наследственной заболевании- семейной метгемоглобинемии – активность этого фермента резко падает, содержание метгемоглобина в крови достигает 40% и наступает выраженный гемолиз эритроцитов.

Метгемоглобин образуется при отравлении бертолетовой солью нитратами и другими соединениями, способствующими окислению Fe^{++} в Fe^{+++} . В результате гемоглобин теряет способность переносить кислород, развивается гипоксемия, а затем гипоксия тканей. При образовании 75% метгемоглобина в крови наступает аноксия и смертельный исход.

Помимо этого при окислении гемоглобина происходит образование супероксидного иона, который, как известно, способен индуцировать перекисное окисление липидов.

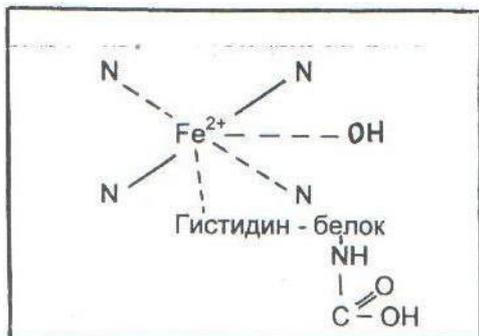


В норме супероксидный анион обезвреживается с участием супероксиддисмутазы, которая превращает его в H_2O_2 , разрушаемую каталазой. Однако в том случае, если происходит образование больших количеств метНв, антиоксидантная система не справляется с устранением супероксидных анионов, в результате чего повреждаются мембраны эритроцитов и наступает гемолиз.

При усиленном образовании метгемоглобина для спасения больного вводят в организм редуцирующие соединения - аскорбиновую кислоту, глюкозу, метиленовую синь, которые восстанавливают трёхвалентное железо метгемоглобина в двухвалентную форму

Метгемоглобин обладает пероксидазными свойствами, т.е. способен расщеплять перекись водорода. На этой способности метгемоглобина основаны пробы для обнаружения крови в биологических жидкостях (моче, желудочном соке), в частности, бензидиновая проба

11.2.3.4. Карбгемоглобин (HbCO_2) - соединение гемоглобина с углекислым газом.



В отличие от всех остальных производных CO_2 присоединяется не к гему, а к белковой части по типу образования карбаминовой кислоты.

Карбгемоглобин имеет темную краску, обуславливая цвет венозной крови. Выполняет транспортную функцию, осуществляя перенос части CO_2 , образовавшегося в тканях, к легким.

11.3. Миоглобин

Миоглобин - мышечный гемоглобин (пигмент красных мышц) – является типичным гемопротеином, содержащимся преимущественно в тех мышцах, которые выполняют большой объем работы (сердечной, жевательных), мышцах диких животных, а также ныряющих млекопитающих (моржей, тюленей).

Миоглобин выполняет 2 основные функции:

- депонирует кислород в мышцах, являясь его резервным источником;
- облегчает транспорт кислорода в мышечные клетки.

Миоглобин отличается следующими особенностями:

- молекула миоглобина состоит из одного гема и одной полипептидной цепи из 153 аминокислотных остатков;
- пептидная цепь характеризуется высокой степенью α -спирализованности (до 75%), напоминает «длинную колбасу», причудливо скрученную в пространстве. Все α -спирали являются правозакрученными (рис.4);
- связывание миоглобином кислорода не сопряжено с кооперативным эффектом;
- миоглобин имеет большее сродство к кислороду, чем гемоглобин и легче с ним связывается, т.к. не регулируется 2,3-ДФГ;
- диссоциация оксимиоглобина не связана с эффектом Бора и

протекает быстро в первые 3-10 сек после сокращения мышцы;

- к СО миоглобин проявляет меньше сродства, чем гемоглобин; меньше образуется и метмиоглобина.

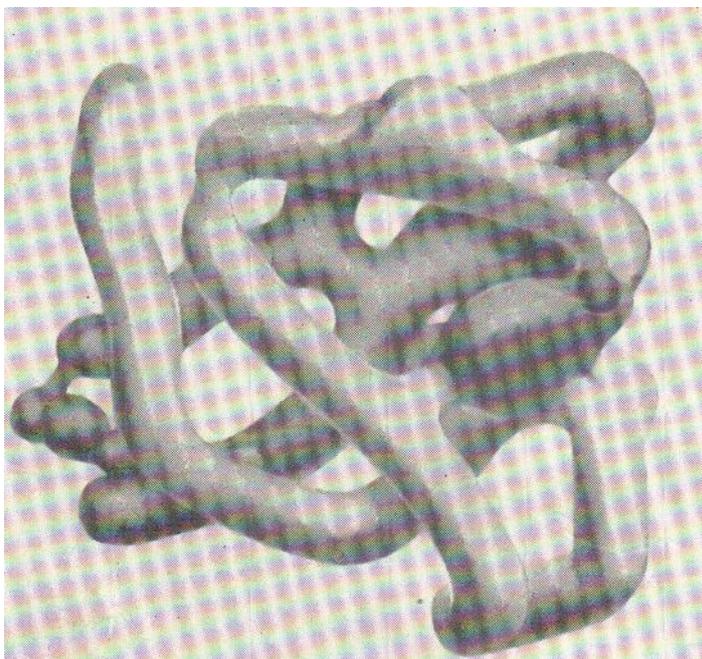


Рис.4. Модель молекулы миоглобина.

Из мышц миоглобин поступает в кровь, где в отличие от гемоглобина, не соединяется с гаптоглобином и появляется в моче, увеличиваясь при тяжелой физической работе (маршевая миоглобинурия), а также при инфаркте миокарда.

2.4. Гемопротеины-ферменты

К гемопротеинам-ферментам относятся **каталаза и пероксидаза**, участвующие в расщеплении H_2O_2 , образующейся при пероксидазном типе окисления, а также **цитохромы**, являющиеся компонентами дыхательной цепи. Подробная характеристика этих ферментов была представлена ранее.

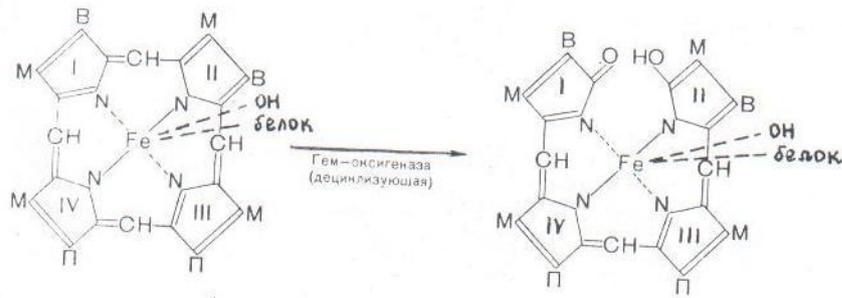
11.5. Катаболизм гемоглобина

11.5.1. Распад гемоглобина и образование желчных пигментов

Срок жизни эритроцитов, сухое вещество которых на 90-95% состоит из гемоглобина, составляет 110-120 дней.

Катаболизм гемопротеинов протекает в селезенке, которую образно называют «кладбищем» эритроцитов; помимо этого небольшая часть гемоглобина распадается в красном костном мозге и звездчатых клетках печени.

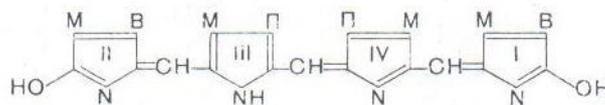
В распаде гемоглобина можно выделить несколько этапов. Вначале гемоглобин переходит в метгемоглобин, в котором в результате окисления метиновой группы между I и II пиррольными кольцами протопорфирина при участии микросомальной гемоксидазы и НАДФН₂ происходит разрыв связи и образуется пигмент **вердоглобин** зеленого цвета.



Гемоглобин

Вердоглобин

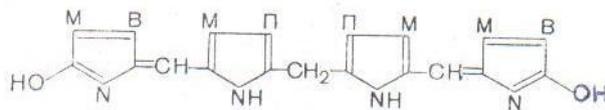
Образовавшийся вердоглобин затем спонтанно распадается на железо, белок и **биливердин**, также имеющий зеленую окраску



Биливердин

Отщепление белка и железа от молекулы гемоглобина лишь после того, как перестало существовать порфириновое кольцо имеет большое биологическое значение, т.к. при этом в организме не накапливаются свободные порфирины, что имело бы место, если бы последовательность реакций была изменена. Это, в свою очередь, привело бы к развитию порфирии.

Биливердин представляет собой линейное тетрапиррольное соединение и у птиц является основным желчным пигментом. У животных и человека биливердин подвергается дальнейшему восстановлению и превращается в **билирубин** - соединение красно-коричневого цвета, имеющее тетрапиррольную структуру, содержащую в 6-м и 7-м положении остатки пропионовой кислоты.



Билирубин

Билирубин является гидрофобным и токсичным соединением, которое необходимо транспортировать из макрофагов с током крови для обезвреживания в печень.

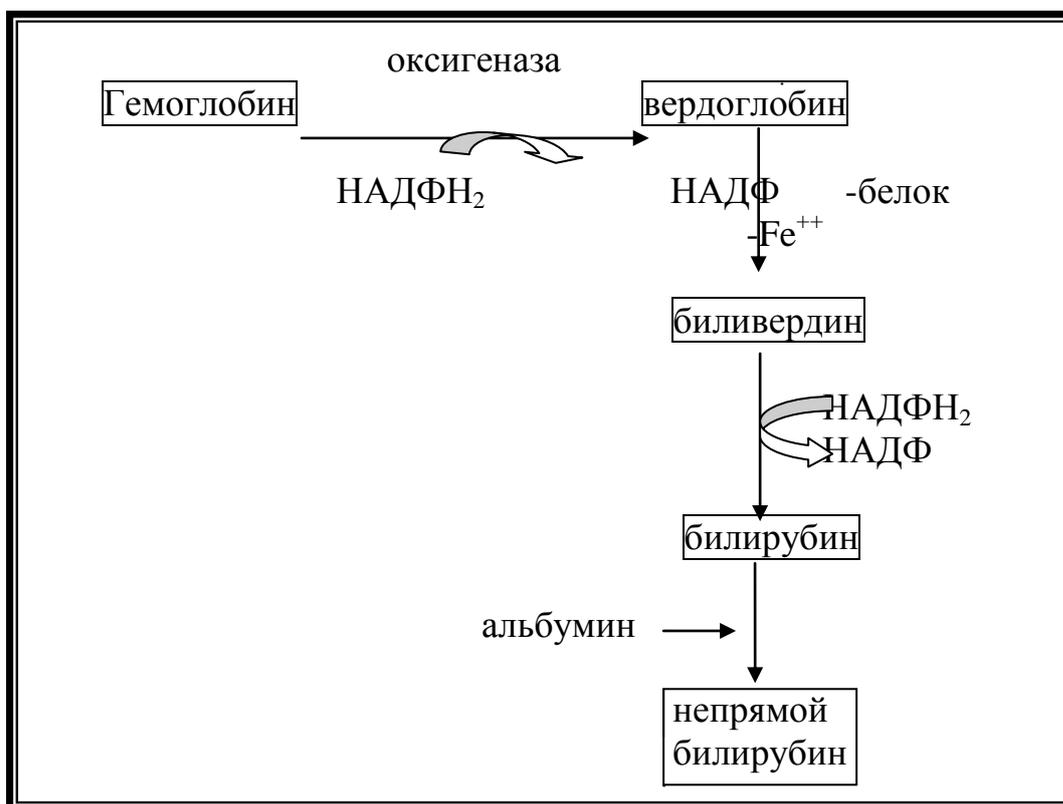


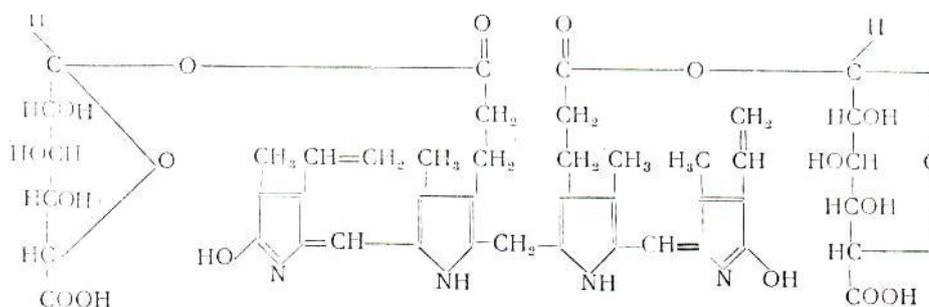
Рис.5. Схема образование непрямого билирубина

Поэтому, поступая в кровь, билирубин образует комплексное соединение с альбумином (рис.5). Благодаря этому:

- преодолевается его гидрофобность,
- понижается токсичность,
- предупреждается потеря билирубина с мочой.

Такой билирубин называется **н е п р я м ы м** **(свободным,неконъюгированным)**, так как он не дает прямой реакции с диазореактивом Эрлиха. Положительная реакция непрямого билирубина с этим реактивом возможна только после осаждения альбумина спиртом.

Непрямой билирубин транспортируется в печень, где после отщепления альбумина соединяется с активированной при взаимодействии с УТФ глюконовой кислотой – УДФГ. При участии УДФГК-трансферазы глюконовая кислота присоединяется к карбоксильной группе одного или двух пропионовых остатков билирубина с образованием билирубинглюкуронидов – билирубинмоноглюкуронида (30%) и билирубиндиглюкуронида (70%).



Билирубиндиглюкуронид

Билирубиндиглюкурониды хорошо растворимы в воде, нетоксичны; дают прямую реакцию с диазореактивом Эрлиха и поэтому называются **прямым** (конъюгированным) билирубином.

Прямой билирубин экскретируется из гепатоцитов в желчные капилляры и выделяется в составе желчи в тонкий кишечник. Одновременно незначительная часть прямого билирубина из гепатоцитов попадает в кровь. Поэтому в норме в крови наряду с непрямым билирубином может обнаруживаться небольшое количество прямого билирубина, составляющие в сумме общий билирубин крови.

Нормальное содержание общего билирубина крови колеблется в пределах от 3,7 до 17,1 ммоль/л, причем на долю прямого билирубина приходится 75-100%, а на долю прямого – от 0 до 25%

В верхнем отделе тонкого кишечника под действием бактериальных ферментов от прямого билирубина гидролитически отщепляется глюкуроновая кислота и освободившийся билирубин восстанавливается до **мезобилиногена (уробилиногена)**. Следует отметить, что до 10% мезобилиногена может образоваться ещё в желчевыводящих путях.

Небольшая часть мезобилиногена всасывается в тонкой кишке и по воротной вене поступает обратно в печень, где подвергается ферментативному разрушению до моно-, ди- и трипирролов. Поэтому в норме в крови мезобилиноген отсутствует.

Основная часть мезобилиногена поступает в толстый кишечник, где восстанавливается в **стеркобилиноген**. Незначительное количество стеркобилиногена всасывается и через геморроидальные вены попадает в кровь. Он легко проходит через почечный фильтр, выводится с мочой и окисляется на воздухе в стеркобилин, придающий ей соломенно-жёлтый цвет. В норме с мочой выделяется до 4 мг стеркобилина (рис.6).

Большая же часть стеркобилиногена (300 мг) экскретируется из организма с калом, обуславливая его желто-коричневый цвет.

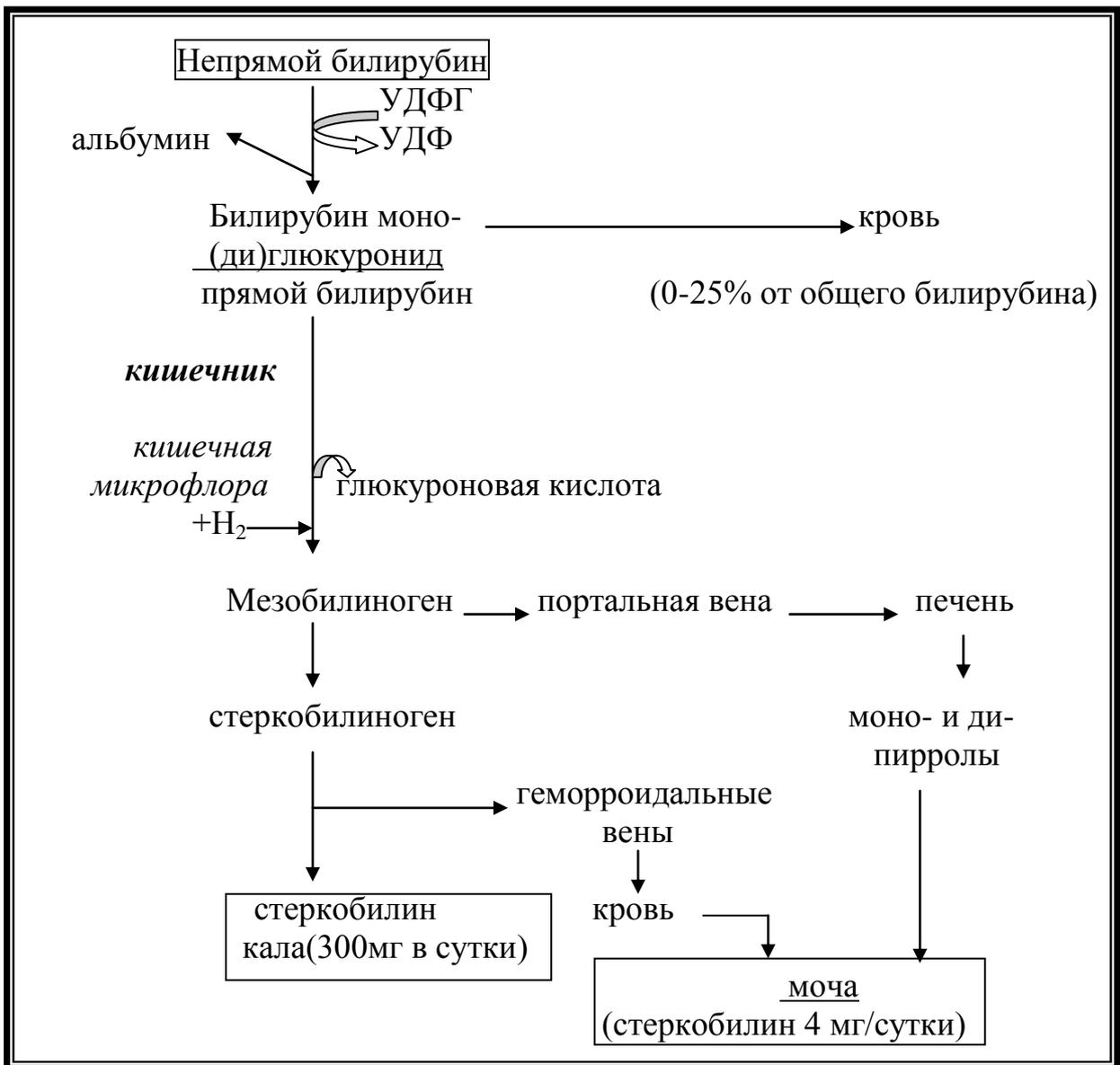


Рис.6. Образование пигментов мочи и кала

11.5.2. Нарушение процессов распада гемоглобина.Желтухи

Желтуха - синдром, характеризующийся окрашиванием в желтый цвет кожи, слизистых оболочек и склер вследствие накопления в крови, а затем и в тканях избыточного количества билирубина.

В зависимости от причин нарушения обмена желчных пигментов различают приобретённые и наследственные желтухи, а также желтуху новорожденных.

К приобретённым желтухам относятся надпеченочная (гемолитическая), печеночная (паренхиматозная) и подпеченочная (обтурационная).

11.5.2.1 .Надпеченочная (гемолитическая) желтуха

Причиной развития надпечёночной желтухи является усиленное разрушение (гемолиз) эритроцитов или (реже) их незрелых предшественников.

При четырехкратном повышении интенсивности распада эритроцитов и появлении в крови соответствующего количества непрямого билирубина печень не справляется с его захватом, транспортом и трансформацией в прямой билирубин. **Поэтому содержание непрямого билирубина в крови резко возрастает.** Наряду с этим, в условиях развивающейся гипоксии происходит частичное ограничение активности УДФГК-трансферазы, участвующей в образовании прямого билирубина, что в ещё большей степени повышает уровень непрямого билирубина в крови.

Поскольку количество непрямого билирубина, поступающего в печень, значительно, **в печени образуется много прямого билирубина;** он в большем количестве выделяется в кишечник, в результате чего **увеличивается образование мезобилиногена, а затем – стеркобилиногена.**

Мезобилиноген (уробилиноген), поступивший в повышенном количестве по воротной вене обратно в печень, расщепляется неполностью из-за снижения активности соответствующих ферментов, обусловленного гипоксией. Поэтому уробилиноген может пройти через печёночный барьер, оказаться в крови и **выделиться с мочой в виде уробилина.**

Повышенное образование стеркобилиногена в кишечнике приводит к увеличению содержания стеркобилина в кале и моче, что придает **им более яркую окраску** (рис.7).

При массивном гемолизе эритроцитов количество высвобождающегося в кровь гемоглобина может превысить связывающую способность гаптоглобина, что приводит к появлению гемоглобинурии.

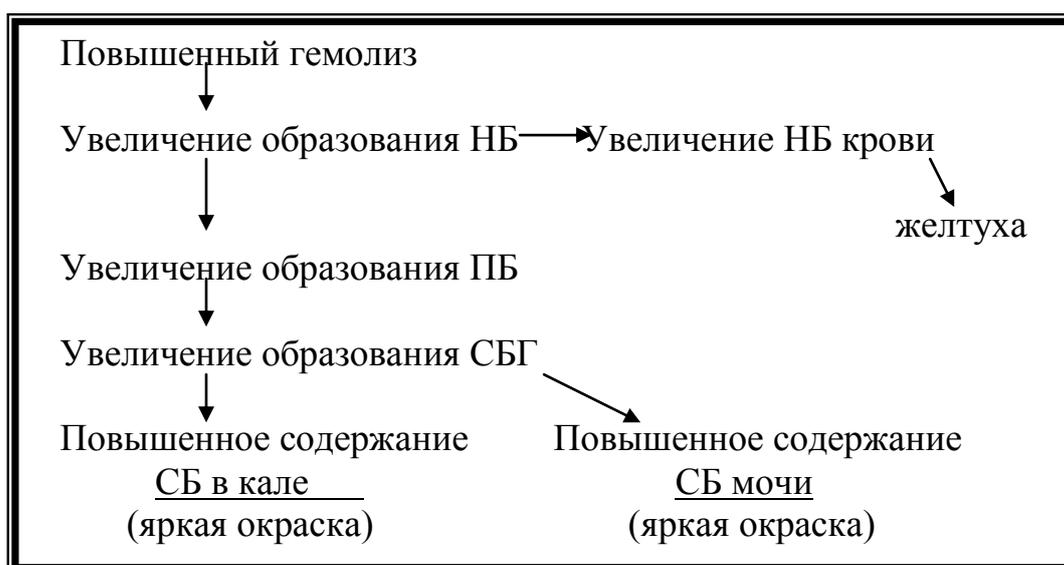


Рис.7. Схема нарушений пигментного обмена при надпечёночной (гемолитической) желтухе.

11.5.2.2. Печеночная (паренхиматозная) желтуха

Печеночная (паренхиматозная) желтуха развивается чаще всего при вирусном гепатите или токсическом поражении печени, что приводит к нарушению желчеобразовательной и желчевыделительной функции

При этой форме желтухи уменьшается переход непрямого билирубина из крови в печень из-за недостаточности лигандина; снижается процесс конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой вследствие недостаточной активности УДФГК-трансферазы. Эти факторы приводят к **увеличению содержания в крови непрямого билирубина.**

Несмотря на снижение, но не прекращение образования прямого билирубина в печени, содержание его в крови повышается. Это обусловлено двумя причинами. Во-первых, вследствие отека гепатоцитов происходит сдавление желчных капилляров и возникает внутripеченочный холестааз, препятствующий выделению прямого билирубина в кишечник. Во-вторых, в результате повышения проницаемости плазматических мембран гепатоцитов, а также их деструкции, прямой билирубин в составе желчи поступает в кровь. Таким образом, **содержание общего билирубина крови возрастает за счет непрямого и преимущественно прямого билирубина, на долю которого приходится более 50%, особенно в разгар желтухи.**

Прямой билирубин фильтруется почками и выводится с мочой, придавая ей **тёмный цвет («цвет пива»).**

Ввиду меньшего образования и поступления прямого билирубина из печени в кишечник **уменьшается количество мезобилиногена и стеркобилиногена.** Это приводит к снижению содержания последнего в моче и кале, в результате чего **кал начинает обесцвечиваться** (рис.8).

В то же время в связи с утратой способности гепатоцитов разрушать уробилиноген (мезобилиноген), поступающий по воротной вене из кишечника, в крови и моче появляется мезобилиноген.



Рис. 8. Схема нарушений пигментного обмена при печеночной (паренхиматозной) желтухе

11.5.2.3. Подпеченочная (обтурационная) желтуха

Обтурационная желтуха развивается при нарушении выведения желчи из печени в кишечник вследствие желчнокаменной болезни, опухоли головки поджелудочной железы, дискинезии желчевыводящих путей, холецистита.

При этом практически отсутствует последний этап преобразования билирубина в кишечнике, что особенно наглядно наблюдается при полной обтурации желчевыводящих путей.

В результате нарушается образование мезобилиногена и стеркобилина, что приводит к **обесцвечиванию кала («ахоличный» кал)**.

Так как прямой билирубин не может экскретироваться в кишечник, он поступает в кровь, а затем выделяется с мочой, придавая ей **характерный цвет «пива»**. В кровь поступают также желчные кислоты; в результате того, что они обладают гемолитическим действием происходит усиленный распад гемоглобина и, следовательно, **повышается содержание в крови непрямого билирубина** (рис.9).

Помимо этого, желчные кислоты вызывают раздражение нервных окончаний и местное расширение мелких сосудов кожи, что проявляется кожным зудом и появлением на коже «сосудистых звездочек».

Уменьшение выведения в желчные протоки желчных кислот сопровождается нарушением переваривания и всасывания жиров, что приводит к выраженной стеаторее.

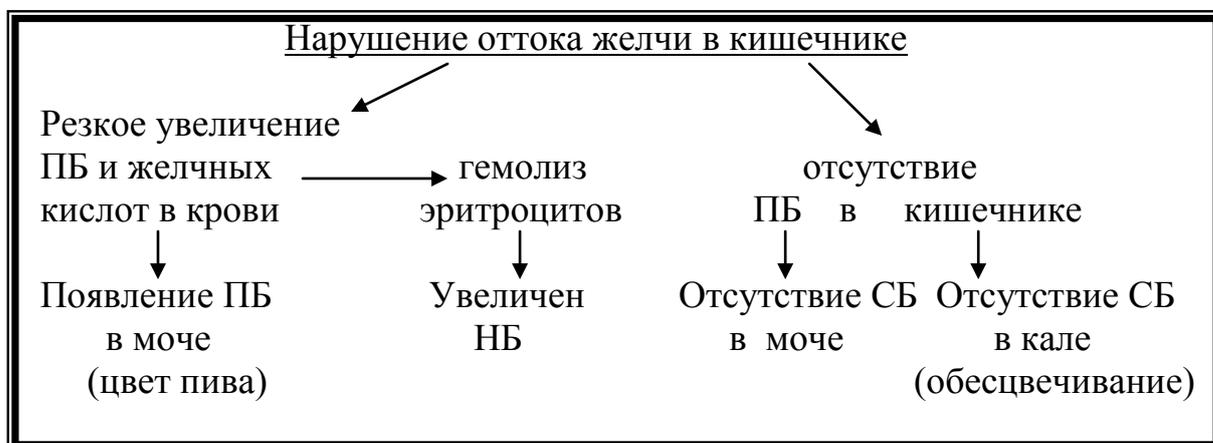


Рис.9. Схема нарушений пигментного обмена при подпечёночной (обтурационной) желтухе

11.5.2.4. Наследственные желтухи

Наследственные желтухи - энзимопатические паренхиматозные желтухи, обусловленные нарушением метаболизма билирубина в гепатоцитах

Таблица 2

Дифференциальная диагностика приобретенных желтух

Показатели	Норма			Надпеченочная желтуха			Печеночная желтуха			Подпеченочная желтуха		
	Кровь	Моча	Кал	Кровь	Моча	Кал	Кровь	Моча	Кал	Кровь	Моча	Кал
Непрямой билирубин	+	-	-	+++	-	-	++	-	-	+	-	-
Прямой билирубин (0-25%)	++	-	-	-	-	-	++	+	-	+++	+++	-
Уробилиноген	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-
Стеркобилин	+	+	+	+++	+++	+++	+	+	+	-	-	-
Окраска		Светло-желтая	Коричневый		Яркая	Яркий		Темная (цвет пива)	Светлый		Темная	Обесцвеченная (ахолия)

В зависимости от причин выделяют следующие формы энзимопатических желтух, которые являются доброкачественными.

- **Синдром Жильбера** - развивается вследствие дефекта синтеза ферментов, ответственных за захват и транспорт непрямого билирубина из крови в гепатоцит.

В результате содержание непрямого билирубина крови повышено, а стеркобилина в кале и моче понижено.

- **Синдром Криглера-Найяра** - обусловлен дефицитом фермента УДФГК-трансферазы, обеспечивающего превращение непрямого билирубина в прямой, что сопровождается повышением содержания прямого билирубина в крови и уменьшением содержания стеркобилина в кале и моче.

- **Синдром Дабина-Джонсона и Ротора** - возникает из-за нарушения активности ферментов, обеспечивающих экскрецию прямого билирубина из гепатоцита в кишечник. Это приводит к повышению содержания прямого билирубина в крови, билирубинурии, снижению стеркобилина в кале и моче.

11.5.2.5. Желтуха новорожденных

Энзимопатическая желтуха новорожденных является физиологической, так как возникает у большинства новорожденных, как правило, в первые сутки после рождения и полностью проходит через две недели

Её возникновение обусловлено несколькими причинами:

- У плодов и новорожденных количество эритроцитов и концентрация гемоглобина выше, чем у взрослых. В течение нескольких недель после рождения оно приближается к показателям взрослых. Следовательно, в этот период относительная скорость распада эритроцитов увеличена, что обуславливает повышенное образование непрямого билирубина.
- Печень обладает низкой способностью извлекать непрямой билирубин из крови в связи с дефицитом транспортного белка лигандина.
- В печени не происходит трансформация непрямого билирубина в прямой из-за запаздывания включения генов, кодирующих синтез УДФГК-трансферазы.

В результате в крови увеличивается содержание непрямого билирубина, который и обуславливает желтуху. Ввиду нарушения перехода непрямого билирубина в прямой в печени в кале и моче отсутствует стеркобилин.

11.6. Синтез гемоглобина

Для синтеза гемоглобина необходимы порфирины, глобин и ионы железа.

11.6.1. Синтез порфиринов

Биосинтез порфиринов был впервые описан Дэвидом Шеминым (США) и его коллегами в 1945 г. на основании серии экспериментов с введением радиоактивных изотопов.

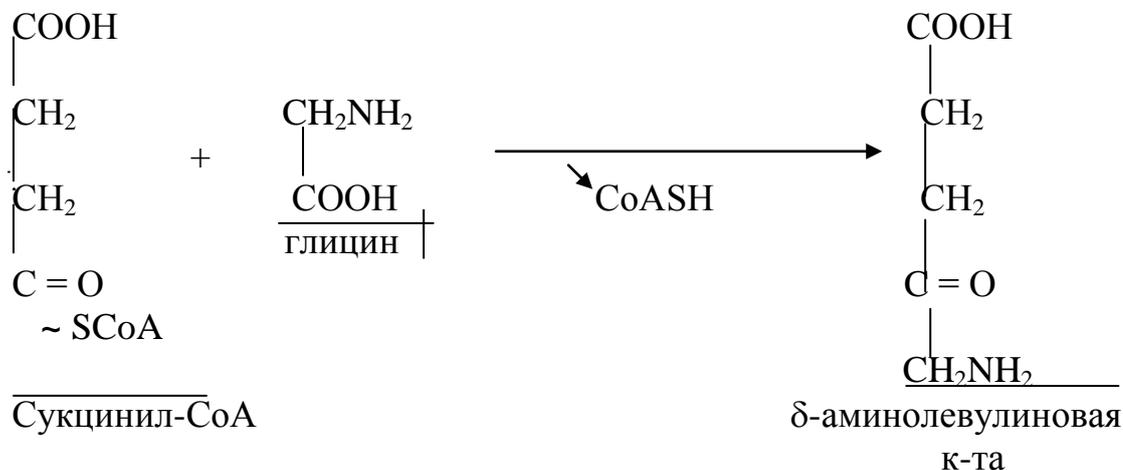
Исходными веществами для синтеза порфиринов являются глицин и сукцинил-СоА.

Поэтому путь синтеза порфиринов получил название янтарно-глицинового цикла Шемина. Для нормального течения цикла необходимы также витамин В₁₂, тетрагидрофолат, ионы Cu и Co.

1. Начинается биосинтез с реакции конденсации сукцинил-СоА с глицином, протекающей при участии фермента δ-аминолевулинатсинтаз

δ-Аминолевулинатсинтаза является ключевым аллостерическим ферментом, определяющим скорость всего процесса в целом. Он локализован

в митохондриях; его коферментной группой является пиридоксаль. Активируется фермент эстрогенами и некоторыми лекарственными препаратами, в частности, барбитуратами и сульфаниламидами; ингибируется по принципу обратной связи гемом, гемоглобином и другими гемопротейнами.



2. На второй стадии две молекулы δ -аминолевулиновой кислоты конденсируются с образованием порфобилиногена

3. Четыре молекулы порфобилиногена взаимодействуют друг с другом, образуя линейный тетрамер – тетрапиррол, который через ряд последовательных реакций циклизуется, превращаясь в уропорфириноген III с асимметричным расположением боковых заместителей. Образование этого соединения происходит при участии двух ферментов - уропорфириноген-I-синтазы (УП-I-синтаза) и уропорфириноген-III-косинтазы (УП-III-косинтаза). УП-I-синтаза соединяет четыре молекулы порфобилиногена друг с другом по принципу «голова к хвосту», в результате чего образуется симметричный продукт – уропорфириноген I. Косинтаза разворачивает IV молекулу порфобилиногена и присоединяет её по принципу «голова к голове», образуя асимметричный изомер уропорфириноген III. Поэтому в норме образуется исключительно изомер типа III и лишь некоторое количество уропорфириногена I с симметричным расположением заместителей под влиянием только УП-I-синтазы.

В последующем происходит модификация боковых цепей уропорфириногена III, повышается неопределённость ядра и через ряд промежуточных продуктов (копропорфириногена III, протопорфириногена III) образуется протопорфирин IX. В его состав вводится атом железа при помощи феррохелатазы (гемсинтазы) и образуется гем (рис.28).

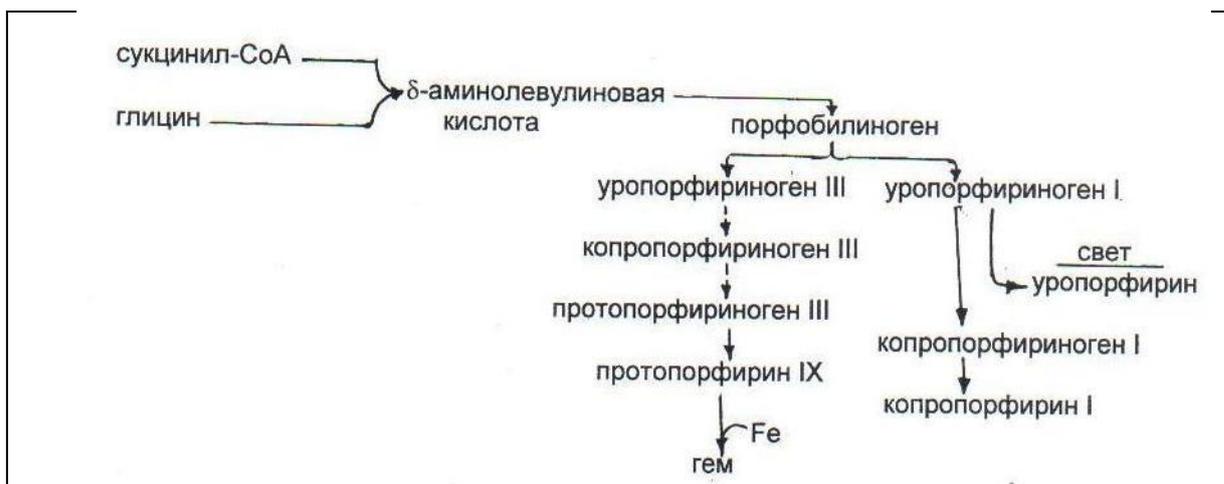


Рис. 10. Схема образования гема

11.6.2. Порфирии

Нарушение янтарно-глицинового пути приводит к возникновению порфирии.

Порфирии - заболевания, характеризующиеся нарушениями синтеза гема и сопровождающиеся появлением большого количества порфиринов или их предшественников в моче

Различают несколько видов порфирии, среди которых наиболее выражены две формы:

1. **Врожденная эритроцитарная порфирия.** Основным дефектом является нарушение синтеза УП-III-косинтазы, в результате чего в организме накапливается уропорфириноген I, который не используется для синтеза гема и вместе с продуктами его дальнейших превращений (копропорфириногеном, копро- и уропорфирином) выделяется с мочой. Наибольшая концентрация уропорфириногена I отмечается в клетках костного мозга. Для заболевания характерны преждевременное разрушение эритроцитов, порфиринурия; моча приобретает красный цвет из-за выделения большого количества УП-I, зубы флуоресцируют ярко красным цветом, появляется выраженная фоточувствительность кожи. Возникающий при этом относительный дефицит гема в эритроцитах приводит к индукции АЛК-синтазы, в результате чего повышается образование δ-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена, превращающегося затем в уропорфириноген I. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

2. **Острая перемежающаяся порфирия (печеночная).** Её причиной является недостаточность уropopфириноген-I-синтазы (рис.29). В результате за счёт активации аминолевулинатсинтазы усиленно образуются предшественники гема. С мочой выделяется аминолевулиновая кислота, порфобилиноген и порфирины. Моча при освещении приобретает тёмно-красный винный цвет. Частой причиной возникновения этой формы порфирии является злоупотребление лекарственными препаратами, в частности, барбитуратами.

В клинической картине заболевания можно отметить появление разнообразных симптомов со стороны ряда систем и органов – болей в животе, рвоты, запоров, сердечно-сосудистых, нервных и психических расстройств. Однако повышенной чувствительности кожи к свету при этом не наблюдается, так как метаболическое нарушение локализовано на стадии, предшествующей образованию уropopфириногена. Наследуется по аутосомно-доминантному типу.

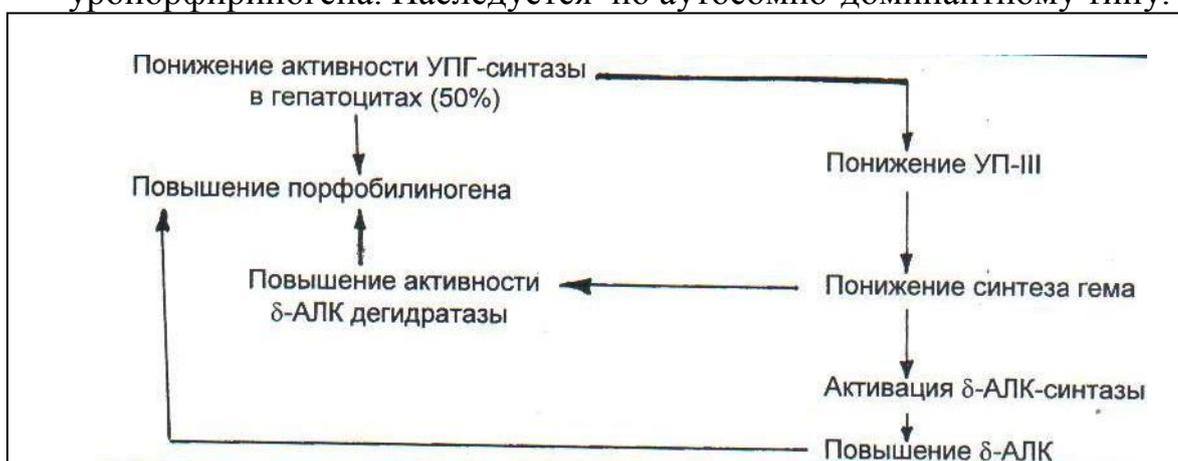


Рис.11. Патогенез печёночной порфирии

11.6.3 Синтез глобина

После того, как гем синтезирован, осуществляется связывание его с полипептидными цепями глобина с образованием соответствующих гемопротеинов. Механизм синтеза глобина не отличается от механизма образования других белков, однако, необходимо подчеркнуть, что в ретикулоцитах происходит **скоординированный синтез гема и глобина**. Ни один из этих компонентов не образуется в избыточном или недостаточном количестве. Так, при низкой концентрации гема активируется ингибитор инициации белкового синтеза, и образование глобина прекращается. И, наоборот, при недостаточном количестве белка синтезированный в избытке гем ингибирует АЛК-синтазу, что прекращает его дальнейшее образование.

Около 85-90% образовавшегося гема включается в состав гемоглобина; 10% его используется на синтез миоглобина и 1% - на образование всех других гемопротеинов (цитохромы, каталаза).

11.7. Обмен железа в организме

Третьим компонентом, необходимым для синтеза гема, является железо.

В организме содержится 3-5 г железа, распределённого по четырём основным фондам:

- эритроцитарном, содержащем 60-70% железа (около 3 г);
- резервном (20-30%, 1-1,5 г);
- тканевом (15%, около 250 мг).
- транспортном (0,15%, 3-4 мг);

Органами, наиболее богатыми железом являются печень (500-600 мг), мышцы (400-450 мг) и костный мозг (250-300 мг).

Биологическая роль железа.

- Связывание и транспорт кислорода в крови от лёгких к тканям (в составе гемоглобина).
- Внутриклеточный транспорт кислорода к митохондриям и его депонирование (в составе миоглобина).
- Утилизация кислорода в митохондриях (в составе цитохромов).
- Инактивация перекиси водорода (в составе каталазы и пероксидазы).
- Участие в обезвреживании токсических продуктов (в составе цитохрома р-450).

Накопление железа в организме в больших количествах может оказать токсическое воздействие на организм. Оно проявляется в:

- сильном раздражающем действии на слизистые оболочки;
- повреждении сосудистой стенки («сосудистый яд»);
- инициации ПОЛ (закисное железо – Fe^{++} - является прооксидантом).

Механизмы, предохраняющие от проявления токсических эффектов:

- связывание ионов железа с белками на всех этапах обмена, начиная с поступления железа и всасывания;
- регуляция скорости всасывания железа.
- превращение Fe^{++} в Fe^{+++}

Потребность в железе составляет – 10 мг у мужчин, 18 мг у женщин

Его источниками являются, в основном, продукты животного происхождения, в которых содержится Fe^{++} , легко всасываемое в кишечнике. В растительных продуктах (овощах, фруктах) в основном содержится Fe^{+++} и поэтому для его всасывания необходимо поступление аскорбиновой кислоты, переводящей Fe^{+++} в Fe^{++} .

Всасывание железа происходит в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тонкого кишечника

Fe^{++} соединяется со специфическим белком и связывается с рецепторами мембраны энтероцита. Поступившее внутрь клетки железо переносится к противоположной стороне мембраны специфическим белком, который отдаёт железо в кровь, а сам разрушается в лизосомах. При дефиците железа в организме происходит расширение зон всасывания на слизистой оболочке верхнего отдела подвздошной кишки, сопровождающееся усилением синтеза железосвязывающего белка.

**Всасывается лишь 5-10% железа, поступившего в организм
(около 1 мг в сутки)**

Всасыванию способствуют витамин E, фолиевая кислота, HCl. Тормозят абсорбцию железа ионы Ca и P (поэтому препараты железа нельзя запивать молоком), а также фитиновая кислота (её много в крупах).

Поступление железа из энтероцитов в кровь регулируется синтезом особого белка энтероцитов – **апоферритина**, который способен связывать абсорбированное железо, что снижает возможность всасывания последнего в капилляры крови из клеток кишечника. При этом из апоферритина образуется ферритин. При дефиците железа в организме последний отдаёт железо в кровь, а если такой необходимости нет, то через несколько дней внутриклеточный ферритин выделяется с калом при десквамации эпителиальных клеток.

Транспорт железа в плазме крови осуществляется трансферрином (ТФ)

Трансферрин – гликопротеин с молекулярной массой 88000, циркулирующий в крови вместе с β -глобулинами. Одна молекула ТФ связывает 1 или 2 иона железа, образуя моноферри- или биферритрансферрин. ТФ синтезируется в печени, кишечнике, молочной железе, яичниках, тестикулах в виде апотрансферрина. ТФ связывает лишь окисленное железо (Fe^{+++}), которое образуется под влиянием церулоплазмينا (ферриоксидазы), содержащегося в крови.

ТФ взаимодействует со специфическими рецепторами и поступает в клетки различных органов. Наибольшее количество рецепторов к ТФ локализовано в красном костном мозге (105-300 тысяч на клетку) и в печени (36 тысяч/клетку) и поэтому скорость поступления железа в эти клетки очень велика: за 1 минуту костный мозг поглощает 10^6 атомов железа.

В печени железо из состава ТФ связывается с апоферритином и депонируется в составе ферритина. Ферритин – белок с молекулярной массой 440 тыс.; одна его молекула способна связать до 5000 атомов железа. Он выполняет следующие функции:

- создаёт запасы железа;
- быстро мобилизует его по мере необходимости;

- лишает свободное железо токсичности.

Избыточное количество железа, поступившее в клетки, аккумулируется в печени и других тканях в составе гемосидерина, представляющего собой комплекс белков, полисахарида и Fe^{+++} , который в отличие от ферритина плохо растворим в воде. Поэтому накопление его гранул в ретикулоэндотелиоцитах печени и селезёнки (гемохроматоз) может привести к повреждению функций этих органов.

Трансферрином переносится также эндогенное железо, освободившееся при распаде гемоглобина (около 25 мг в сутки), а также от паренхиматозных клеток, где железо депонировалось, к красному костному мозгу.

Потери железа из организма практически постоянны. Ежедневно выделяется 1-1,5 мг железа с отшелушивающимися эпителиальными клетками кишечника и кожи, а также выводится из организма с желчью, мочой, потом, волосами, ногтями. У женщин детородного возраста к этим путям прибавляются также потери с менструальной кровью (15-30 мг).

При недостаточном поступлении железа в организм, нарушении его утилизации или больших потерях развивается железодефицитная анемия.

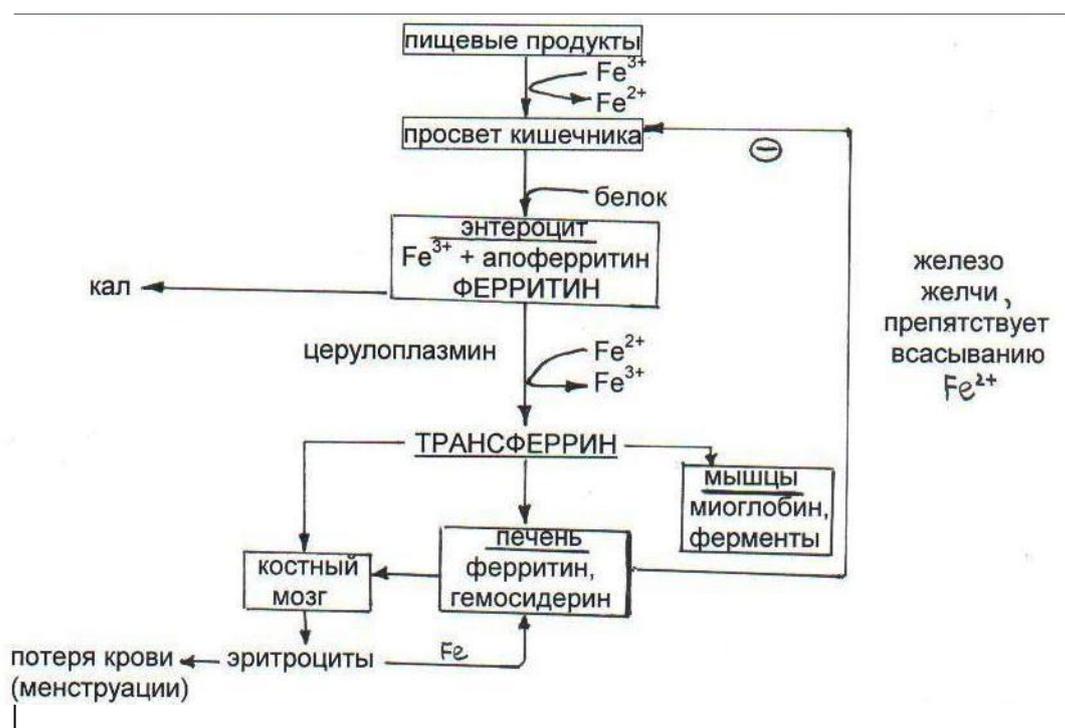


Рис. 12.Схема обмена железа в организме.

Контрольные вопросы

Из предложенных ответов выберите один правильный

1. При механической желтухе в моче:

а) отсутствует стеркобилин, появляется прямой билирубин;

- б) появляется непрямой билирубин, отсутствует стеркобилин;
- в) появляется прямой и непрямой билирубин;
- г) появляется мезобилиноген, отсутствует стеркобилин.

2. При паренхиматозной желтухе пигментный спектр крови изменяется следующим образом:

- а) увеличиваются непрямой билирубин, прямой билирубин, появляется мезобилиноген и уменьшается стеркобилиноген;
- б) увеличивается непрямой билирубин, прямой билирубин – в норме, мезобилиноген отсутствует, стеркобилиноген увеличен;
- в) увеличиваются непрямой билирубин и прямой билирубин, отсутствуют мезобилиноген и стеркобилиноген;
- г) увеличивается непрямой билирубин, уменьшаются прямой билирубин и стеркобилиноген.

3. Гем:

- а) ингибирует синтазу δ -аминолевулиновой кислоты;
- б) активирует синтазу δ -аминолевулиновой кислоты;
- в) не оказывает влияния на синтазу δ -аминолевулиновой кислоты;
- г) активирует феррохелатазу ;
- д) не оказывает влияния на феррохелатазу.

4. Коферментом синтазы δ -аминолевулиновой кислоты является активная форма:

- а) витамина В₆;
- б) витамина РР;
- в) витамина В₂;
- г) витамина Е;
- д) фолиевой кислоты.

5. Метгемоглобин образуется:

- а) в результате окисления Fe^{2+} в Fe^{3+} молекулярным кислородом;
- б) в результате присоединения O_2 к Fe^{2+} гема координационной связью;
- в) в результате восстановления Fe^{3+} витамином С;
- г) за счёт присоединения к Fe^{2+} окиси углерода;
- д) за счёт протонирования Нв.

6. 2,3-дифосфоглицерат:

- а) снижает сродство Нв к O_2 ;
- б) повышает сродство Нв к O_2 ;
- в) депонирует O_2 в тканях;
- г) препятствует отдаче O_2 в тканях;

- д) способствует присоединению O_2 в лёгких.
- 7. Наибольшее сродство к кислороду имеет:**
- а) Нв F;
 - б) Нв А;
 - в) Нв S;
 - г) МетНв.
- 8. В отсутствии витамина B_6 снижается активность:**
- а) синтазы δ -АЛК;
 - б) дегидратазы δ -АЛК;
 - в) синтазы уропорфириногена III;
 - г) косинтазы уропорфириногена III;
 - д) феррохелатазы.
- 9. Нормальный пигментный спектр мочи представлен:**
- а) стеркобилином;
 - б) прямым билирубином и стеркобилином;
 - в) мезобилином и стеркобилином;
 - г) мезобилином;
 - д) уробилином.
- 10. Врождённая эритропоэтическая порфирия обусловлена недостаточностью:**
- а) косинтазы уропорфириногена III;
 - б) синтазы уропорфириногена III;
 - в) феррохелатазы;
 - г) синтазы δ -АЛК;
 - д) дегидратазы δ -АЛК.
- 11. Отсутствие кооперативного эффекта у миоглобина обусловлено:**
- а) отсутствием четвертичной структуры;
 - б) особенностями третичной структуры гемоглобина;
 - в) большим количеством аминокислот в полипептидной цепи миоглобина, чем в β -цепи Нв;
 - г) большим сродством к кислороду, чем у Нв;
 - д) наличием гема.
- 12. При образовании карбоксигемоглобина лигандом служит:**
- а) CO;
 - б) O_2 ;
 - в) CO_2 ;
 - г) H^+ ;
 - д) 2,3-дифосфоглицерат.
- 13. Какие из двух лигандов Нв имеют один и тот же центр связывания:**
- а) O_2 и CO;
 - б) O_2 и CO_2 ;
 - в) CO_2 и H^+ ;
 - г) 2,3-дифосфоглицерат и O_2 ;
 - д) CO и CO_2 .

14. Для синтеза гема необходимы следующие витамины:

- а) В₁, В₂, В₃, РР, липоевая кислота, В₆, ТГФК, Е, В₁₂, С;
- б) фолиевая кислота, липоевая кислота, аскорбиновая кислота, В₁₂, В₆;
- в) В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, фолиевая кислота, аскорбиновая кислота;
- г) В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, ТГФК;
- д) В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, С, ТГФК.

15. При механической желтухе :

- а) увеличиваются непрямой билирубин, прямой билирубин, отсутствует стеркобилиноген;
- б) увеличивается непрямой билирубин, уменьшается прямой билирубин и стеркобилиноген;
- в) увеличиваются непрямой билирубин, прямой билирубин, появляется мезобилиноген и уменьшается стеркобилиноген;
- г) увеличивается непрямой билирубин, прямой билирубин в норме, стеркобилиноген увеличен.

16. При острой перемежающейся порфирии снижена активность:

- а) синтазы уропорфириногена III;
- б) косинтазы уропорфириногена III;
- в) феррохелатазы;
- г). синтазы δ-АЛК;
- д) дегидратазы δ-АЛК.

17. Сукцинил-СоА образуется в митохондриях из:

- а) глутамата
- б) цитрата;
- в) α-кетоглутарата;
- г) малата.

18. При окислении гемоглобина кислородом образуется:

- а) метгемоглобин;
- б) дезоксигемоглобин;
- в) оксигемоглобин;
- г) карбоксигемоглобин;
- д) карбгемоглобин.

19. Выберите утверждение, противоречащее истине:

- а) сродство НвF к О₂ меньше, чем у НвА;
- б) при талассемии не синтезируется либо α-, либо β-цепь;
- в) карбоксигемоглобин – патологическое производное гемоглобина;
- г) НвА – основная форма гемоглобина взрослого;
- д) формы гемоглобина отличаются друг от друга структурой глобина.

20. Укажите верную последовательность распада гемоглобина в организме:

- а) гемоглобин - вердоглобин – биливердин - непрямой билирубин - прямой билирубин - мезобилиноген - моно- и дипирролы стеркобилиноген;
- б) гемоглобин - вердоглобин - биливердин - прямой билирубин - непрямой билирубин - мезобилиноген - стеркобилиноген;
- в) гемоглобин - вердоглобин - биливердин - прямой билирубин - непрямой билирубин - мезобилиноген;
- г) гемоглобин - вердоглобин - биливердин - непрямой билирубин - прямой билирубин - стеркобилиноген - стеркобилин кала и мочи.

Эталоны ответов

1а, 2а, 3а, 4а, 5а, 6а, 7а, 8а, 9а, 10а, 11а, 12а,13а, 14а, 15а, 16а, 17в, 18а,19а,20а

