

Обмен железа. Структура и роль гемопротеинов

Лекция 25-27 марта 2020г.

ХРОМОПРОТЕИНЫ -

это сложные белки, имеющие окраску

**т.к. в состав простетической группы
входят, как правило, металлы**

Fe (гемопротейны)

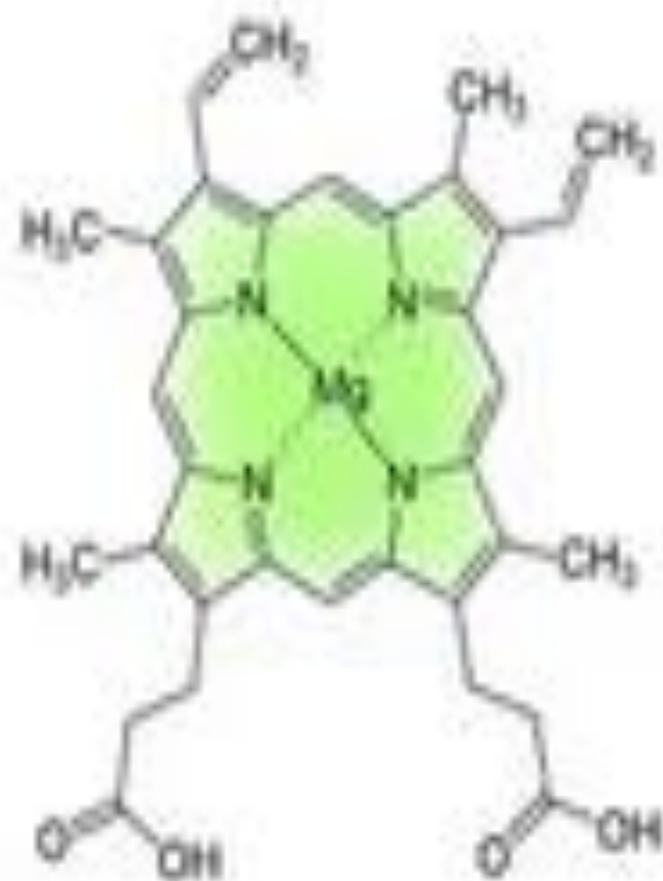
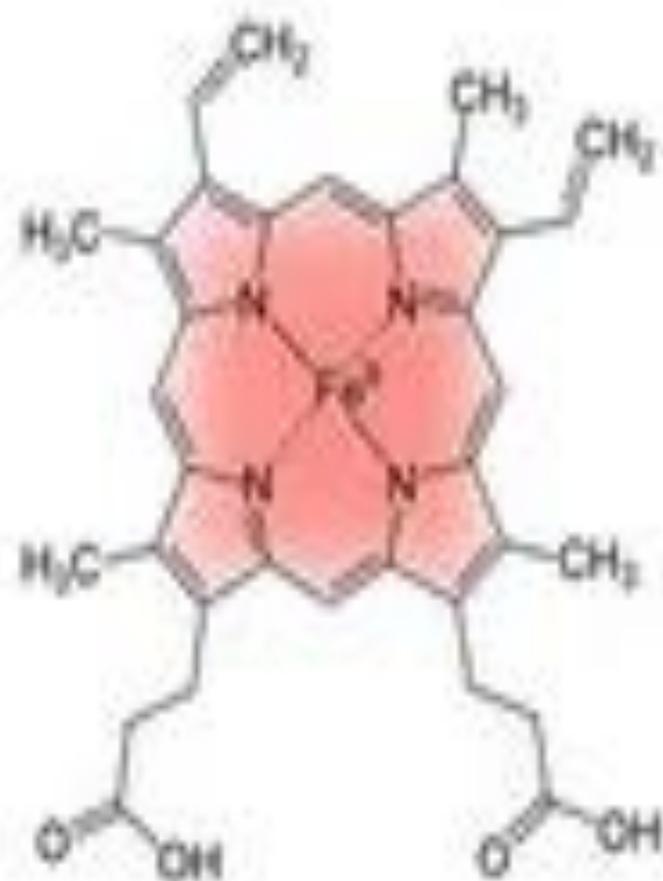
Mg (хлорофилл)

Cu (церулоплазмин)

СРАВНИТЕ

Гемоглобин

Хлорофилл

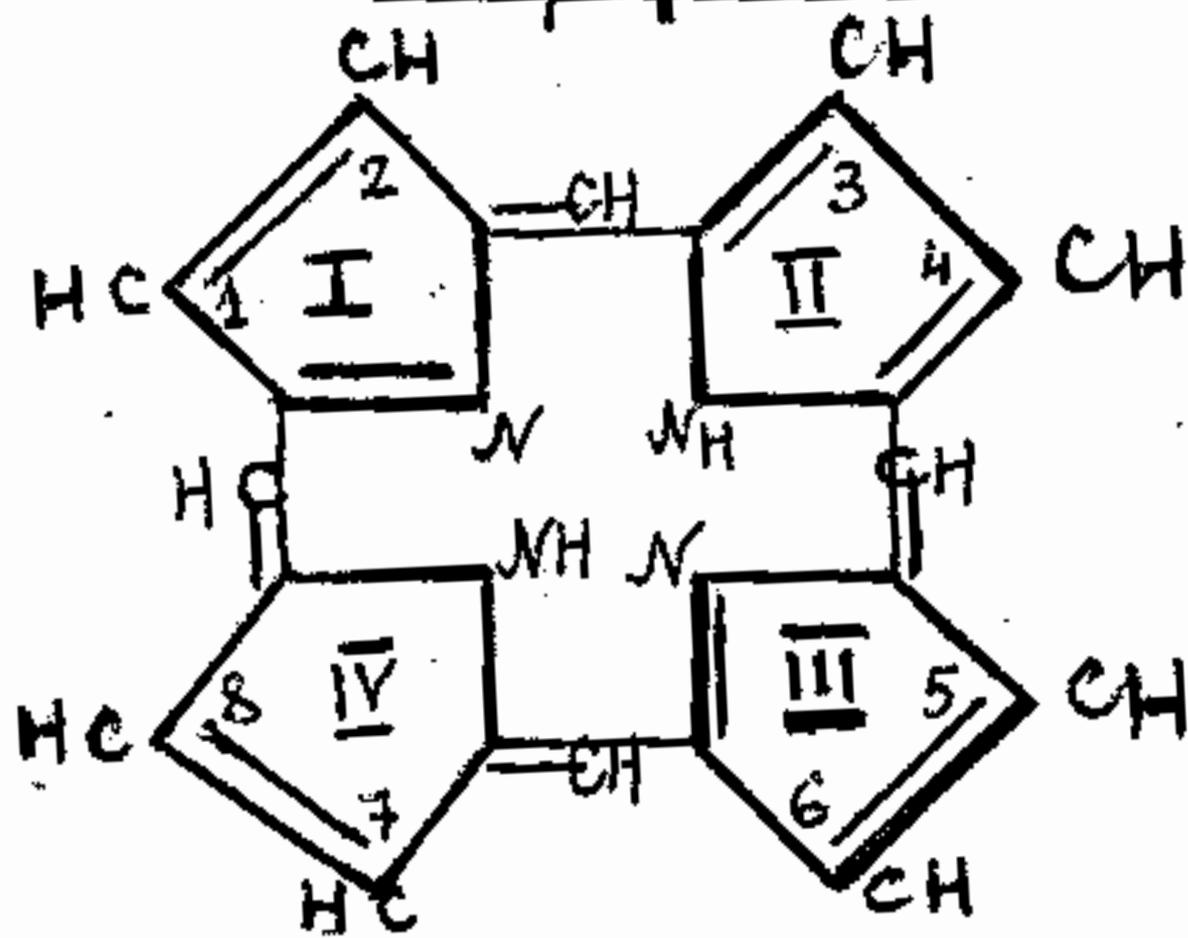


Гемопротейны

в состав простетической группы входит **гем** – железосодержащий **протопорфирин** - производный ядра порфина

Порфин – гетероциклическое соединение, состоящее из 4-х пиррольных ядер, соединенных между собой геминовыми мостиками (=CH-).

Порфин



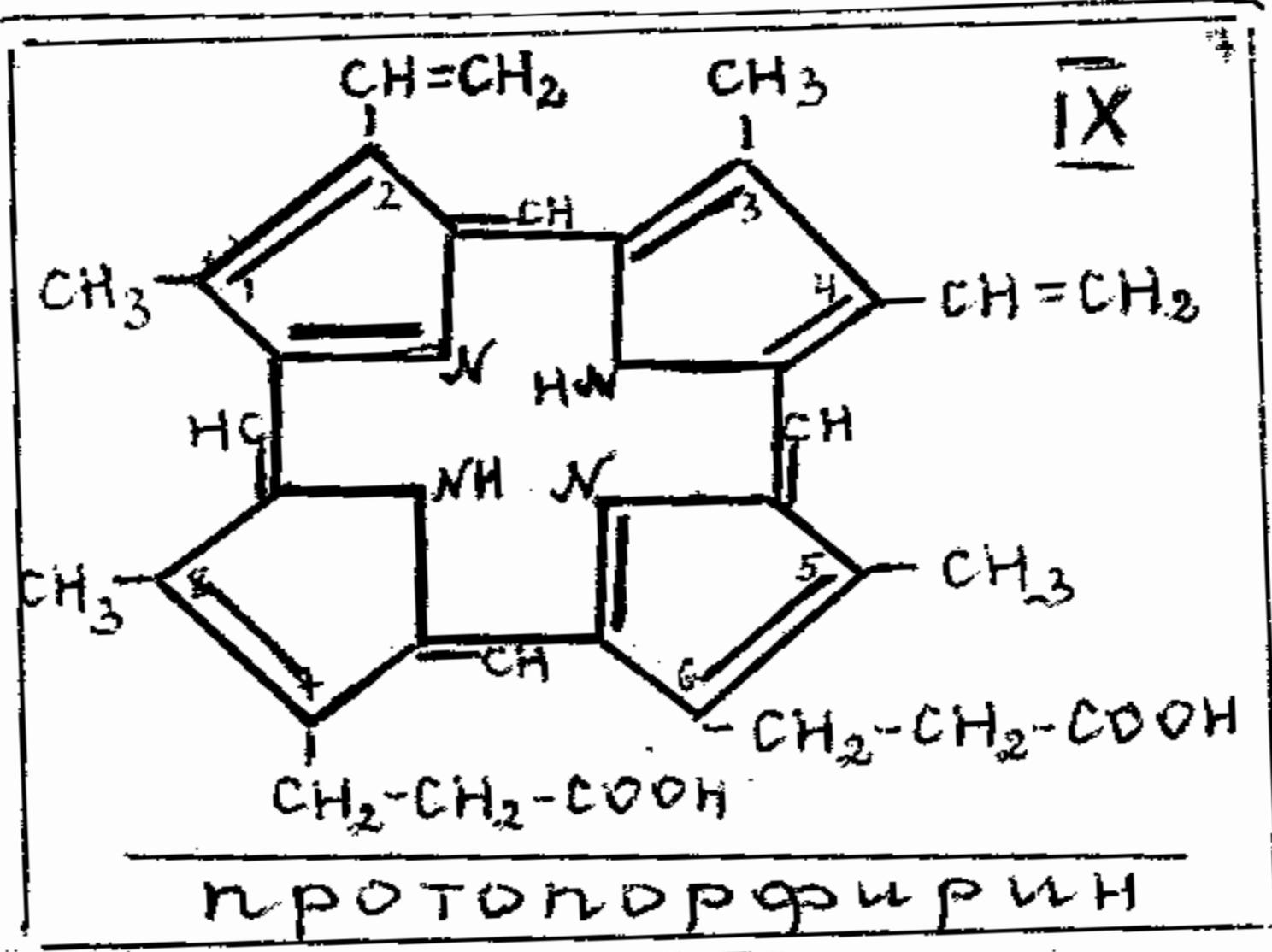
Протопорфирин IX

продукт замещения атомов водорода
в ядре порфина:

1,3,5,8 – тетраметил -

2,4 – дивинил -

6,7 - дипропионовокислый порфин

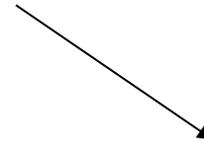
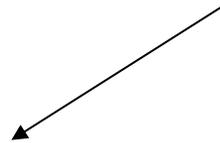


Гемопротейны

- Гемоглобин и его производные
- Миоглобин
- Ферменты:
 - каталаза, пероксидаза
 - цитохромы дыхательной цепи

Гемоглобин (Hb)

Сложный белок

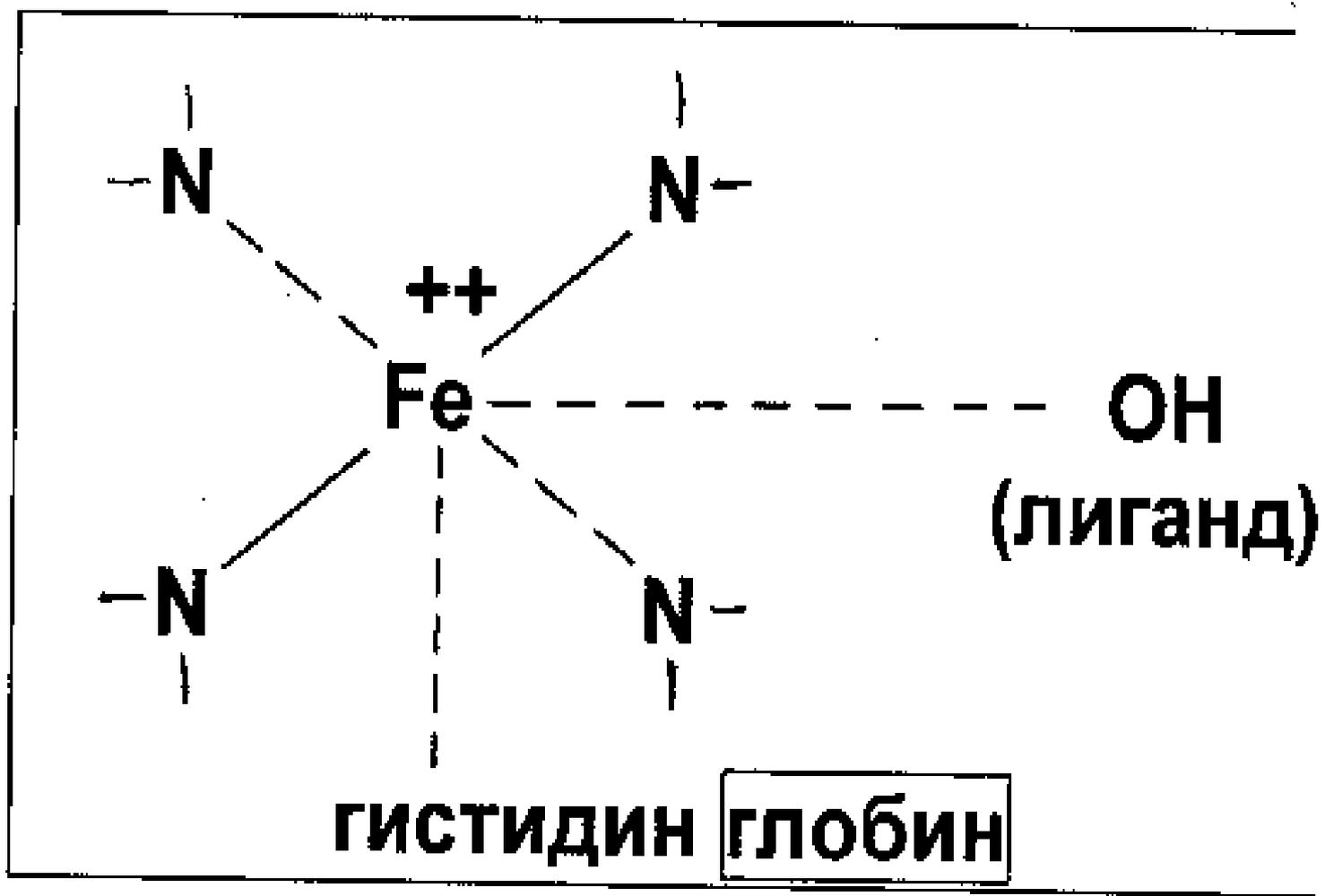


простой белок

гем

глобин

**Fe-содержащий
протопорфирин**



Глобин

Простой белок с большим количеством диаминомонокарбоновых кислот

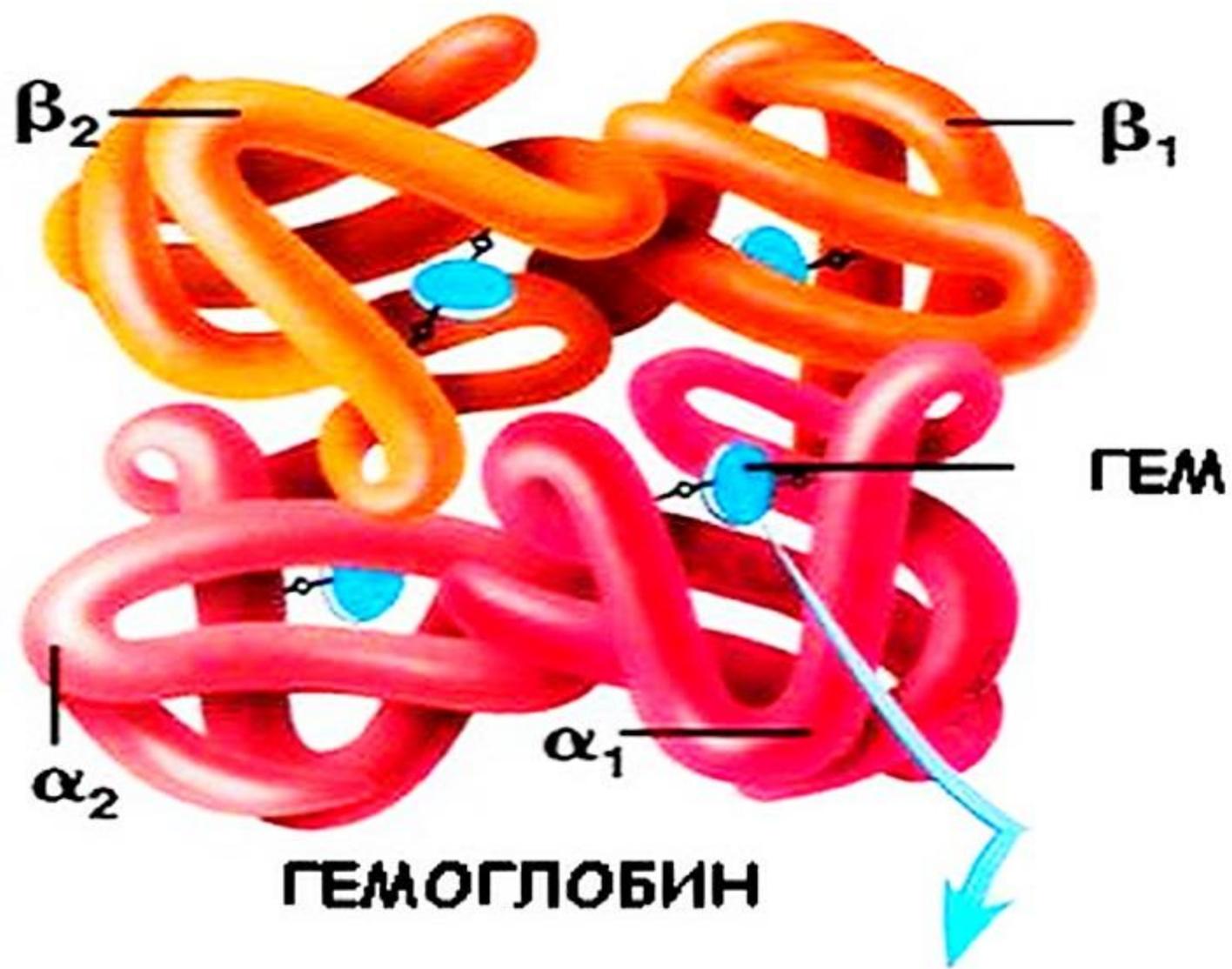
Содержит **4 полипептидные цепи:**

2 α и 2 β ($\alpha_2\beta_2$)

α -цепь включает 141 аминокислоту

β –цепь – 146

Каждая имеет третичную структуру



Связь гема и глобина:

- за счет координационной связи между железом и гистидином глобина
- гидрофобных взаимодействий

Гемоглобин –

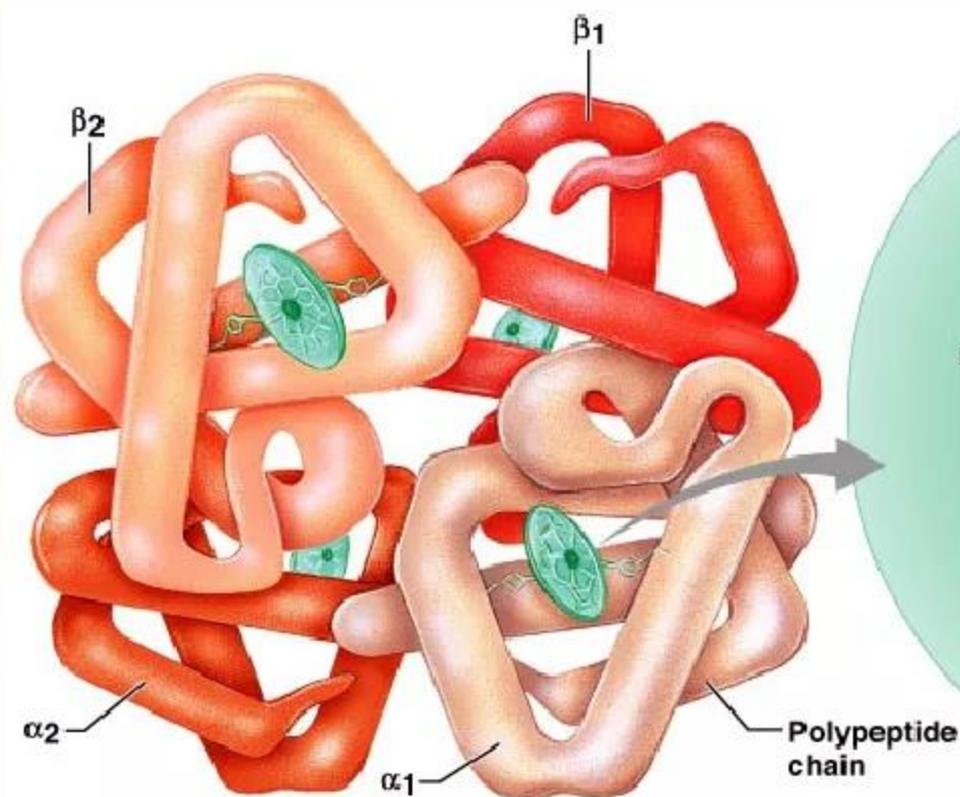
олигомерный белок с четвертичной структурой из **4-х субъединиц**

Субъединица – одна полипептидная цепь + гем («в гемовом кармане»)

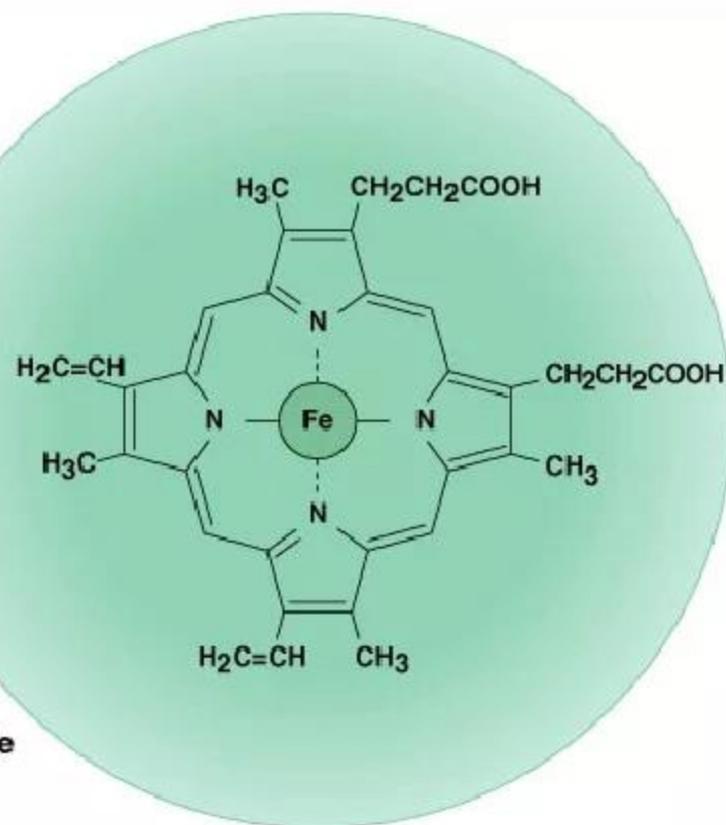


25 μ m

Строение гемоглобина



(a) Hemoglobin



(b) Iron-containing heme group

Обмен железа

В организме 4 фонда железа (3-5г):

- **Эритроцитарный** (60-70% железа)
- **Резервный** (20-30%)
- **Транспортный** (0,15%)
- **Тканевый** (до 15%)

Наибольшее содержание в печени,
селезенке, мышцах и костном мозге

Биологическая роль железа

- Связывание и транспорт кислорода от легких к тканям
- Внутриклеточный транспорт кислорода к митохондриям и депонирование
- Утилизация кислорода в митохондриях
- Инактивация перекиси водорода
- Участие в обезвреживании токсических продуктов (микросомальное окисление)

Токсическое воздействие железа

- Раздражающее действие на слизистые
- «сосудистый яд» - действие на эндотелий сосудов
- Инициация ПОЛ

Предохраняющие механизмы:

- Связывание железа с белком на всех этапах обмена
- Регуляция скорости всасывания (уменьшение рецепторов в энтероцитах)

Потребность в железе

у мужчин – 10 мг в сутки

у женщин – 18 мг в сутки

Источники:

Продукты животного происхождения (мясо, печень)

В растительных продуктах связано с фитиновой кислотой и плохо усваивается



0,7 мг/100 г



1 мг/100 г



0,1-0,5 мг/100 г

Бытует мнение, будто яблоки, гранаты и свёкла содержат большое количество железа, поэтому активно рекомендуются для "повышения гемоглобина". Тем не менее, это очередное заблуждение. Для сравнения - содержание железа в овсянке, фасоли и гречке.

Сергей и Ольга Макаровы

4 мг/100 г



5 мг/100 г



7 мг/100 г



УСВОЕНИЕ ЖЕЛЕЗА ОРГАНИЗМОМ

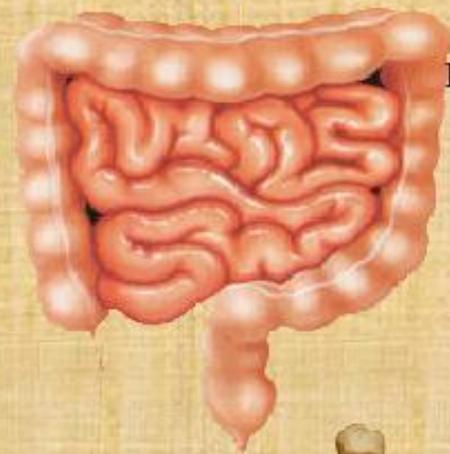


- Из всего железа, которое находится в пище, усваивается 2-20%, причём немаловажно и то, что из продуктов растительного происхождения усваивается только 2-8%



Поступление железа с пищей (суточная потребность 10-20 мг)

Распределение железа в организме



Всасывание в кишечнике
(1-2 мг в день)

Белок трансферрин
(переносчик железа)

Выводится 1-2 мг в день

75%

10-20%

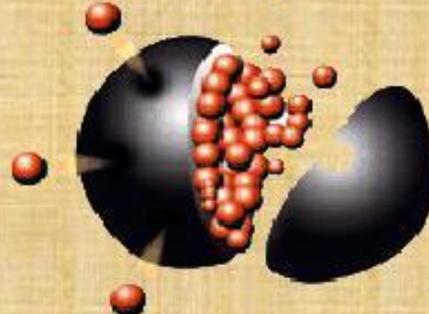
5-15%

Костный мозг:
образование гемоглобина



Другие процессы

Ферритин – белок, запасующий железо в печени и других органах



Метаболизм железа

Всасывание происходит практически только в 12-перстной кишке, где в мембранах энтероцитов встроены рецепторы, которые связываются с

2-х-валентным железом

Всасывается 5-10% железа, поступившего за сутки

Способствуют этому – HCl, вит. С,Е,ФК
(переводят в двухвалентное состояние)

Тормозят – Са и Р

Транспорт в крови

осуществляется трансферрином (ТФ)

Это белок-гликопротеин, β -глобулин

Синтезируется в печени, кишечнике,
молочной железе

Переносит Fe^{3+}

Взаимодействует с рецепторами клеток

различных органов (особенно в красном
костном мозге и печени)

Депонируется Fe в печени

в связанном состоянии с белком **ферритином**

Избыток железа может откладываться в виде **гемосидерина**, плохо растворимого и **ТОКСИЧНОГО**

При распаде Hb освобождается, переносится трансферрином и **реутилизируется** до 25 мг железа в сутки

Потеря железа (до 1,5 мг в сутки)

происходит с мочой, потом, эпителиальными клетками кишечника и кожи, желчью, у женщин с менструальной кровью.

Поэтому при недостаточном поступлении возникает **железодефицитная анемия**

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

ЭТИОЛОГИЯ

- *1. Хроническая кровопотеря:*
 - – желудочно-кишечные кровотечения;
 - – маточные кровотечения;
 - – носовые кровотечения
- *2. Нарушение всасывания железа:*
 - – воспалительные заболевания тонкого кишечника;
 - – синдром мальабсорбции;
 - – пострезекционный синдром
- *3. Повышенная потребность или повышенный расход железа:*
 - – беременность, лактация;
 - – интенсивный рост, пубертатный период
- *4. Нарушение транспорта железа:*
 - – гипопротеинемии;
 - – алиментарная недостаточность

Железодефицитная анемия

- Уменьшение размера и пигментации эритроцитов (гипохромная анемия)
- Уменьшение содержания гемоглобина в эритроцитах
- Понижение насыщения железом трансферрина
- Снижение концентрации в тканях и в крови ферритина.

Симптомы ЖДА

Анемический синдром

- Слабость, утомляемость.
- Головокружение, обмороки.
- Шум в ушах.
- «Мелькание мушек» перед глазами.
- Сердцебиение.
- Одышка при физической нагрузке.

Сидеропения (недостаточность железа в организме)

- Сухость кожи.
- Ломкость и слоистость ногтей.
- Расслаивание кончиков волос.
- Необычное пристрастие к некоторым запахам.
- Головная боль, головокружение.
- Беспокойство, раздражительность.
- Снижение памяти.
- Снижение и извращение аппетита.
- Запор / диарея.
- Симптомы гастрита.

Реутилизация (25 мг)



Формы гемоглобина

отличаются друг от друга

количественным и качественным составом
белковой части

Hb A (adult) - $\alpha_2\beta_2$ (взрослый)

HbA₂ - $\alpha_2\delta_2$ (2,5%)

HbF (foetus)- $\alpha_2\gamma_2$ (с 3-х месяцев у плода)

HbP - $\alpha_2\varepsilon_2$ (примитивный, у эмбриона)

Это нормальные формы

Гемоглобинозы

появление в крови **мутантных форм** гемоглобина

Гемоглобинопатии – связаны с качественными изменениями белковой структуры

Талассемии – нарушается синтез одной или нескольких цепей (изменения их количества)

Гемоглобинопатии

1. Аномалийные

- наследуются по гетерозиготному типу
- не сопровождаются клиническими проявлениями

(один человек из 600 на земном шаре)

2. Манифестные

- наследуются по гомозиготному типу
- **Пример: серповидно-клеточная анемия (HbS)**
сопровождается анемией и гипоксией, тромбозами, ЖКБ, гиперплазией селезенки

Серповидноклеточная анемия.

- Это наследственная гемолитическая анемия, обусловленная качественными нарушениями синтеза цепей гемоглобина. Эритроциты больных с СКА содержат гемоглобин S (HbS), отличающийся по электрофоретической подвижности и качественному составу от гемоглобина здорового человека. При СКА в 6 - й позиции В - цепи гемоглобина глутаминовая кислота заменена на валин.

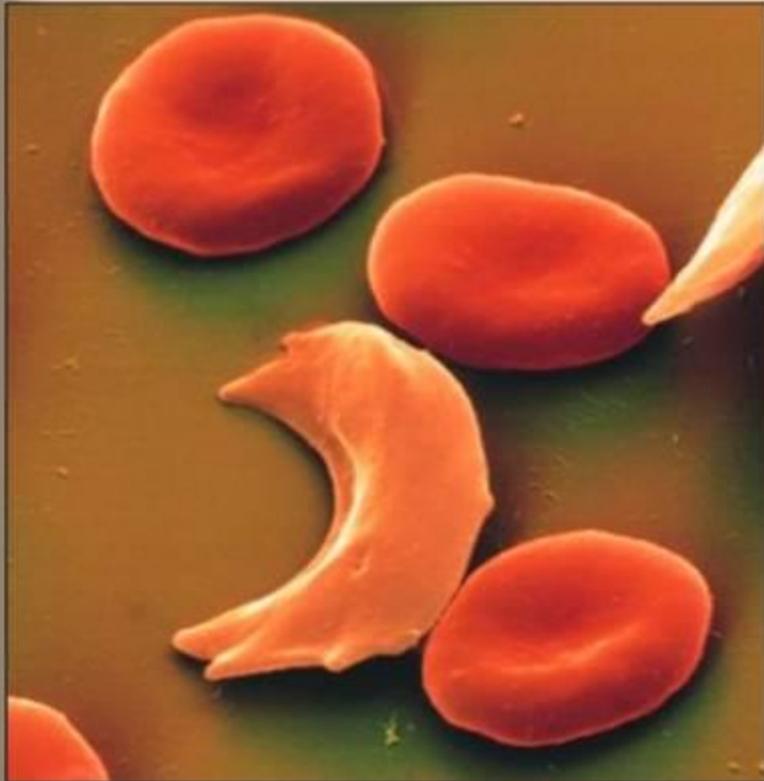


1	2	3	4	5	6	7	8	
НбА :	Вал	-Гис	-Лей	-Тре	-Про	-Глу	-Глу	-Лиз...
НбS :	Вал	-Гис	-Лей	-Тре	-Про	-Вал	-Глу	-Лиз...

Серповидноклеточная анемия



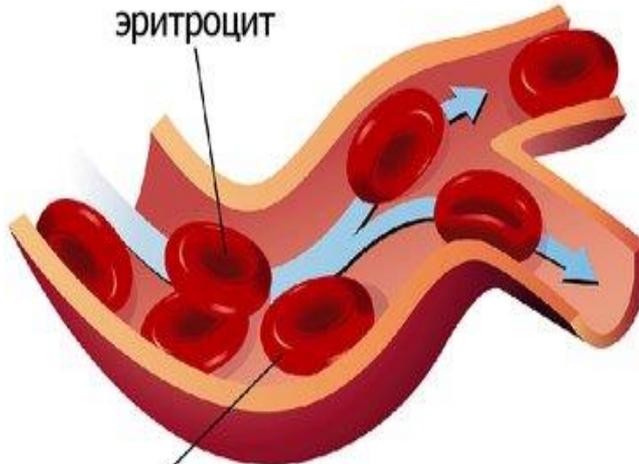
Серповидноклеточная анемия



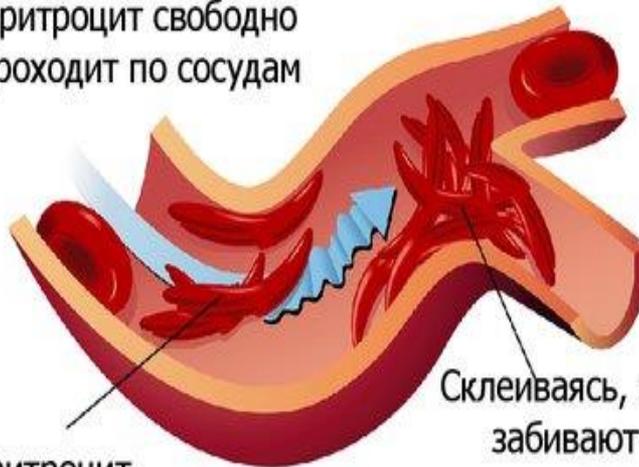
- Наследственное заболевание связанное с нарушением строения белка гемоглобина, при котором он приобретает особое строение. Под микроскопом эритроциты имеют характерную серпообразную форму
- Такие эритроциты, обладают пониженной стойкостью и плохо транспортируют кислород, поэтому у больных с повышено разрушение эритроцитов в селезенке.

Серповидноклеточная анемия

Нормальный эритроцит

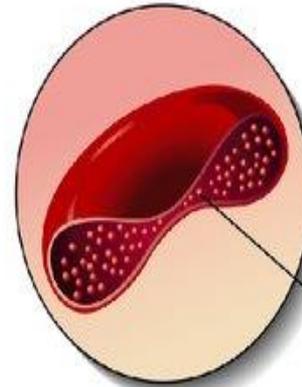


Эритроцит свободно проходит по сосудам



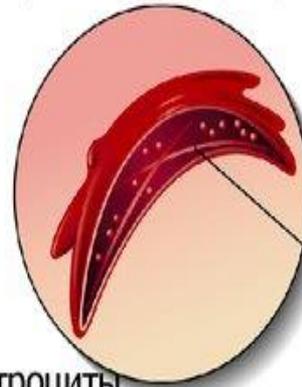
Склеиваясь, эритроциты забивают просвет сосуда

Нормальный эритроцит в разрезе



Нормальный гемоглобин

Серповидный эритроцит в разрезе



Аномальный гемоглобин формирует тяжи, обуславливающие серповидную форму эритроцитов

Серповидный эритроцит

Талассемии

- α - талассемии

- Связана с мутациями в генах HBA1 и HBA2.

Есть всего 4 локуса, кодирующего α -цепи.

- Наличие мутации в одном из локусов приводит к минимальным клиническим проявлениям.
- Нарушения в двух локусах выражаются лёгкой формой анемии.

- При мутациях в трёх локусах возникает значительное уменьшение продукции α -глобина. При этом избыточные цепи β -глобина образуют тетрамеры — гемоглобин Н. Эта форма носит также название гемоглобинопатии Н.
- Присутствие мутаций во всех четырёх аллелях альфа-глобина не совместимо с жизнью. Ребёнок с такой патологией погибает внутриутробно или вскоре после рождения.

- **β-талассемия**

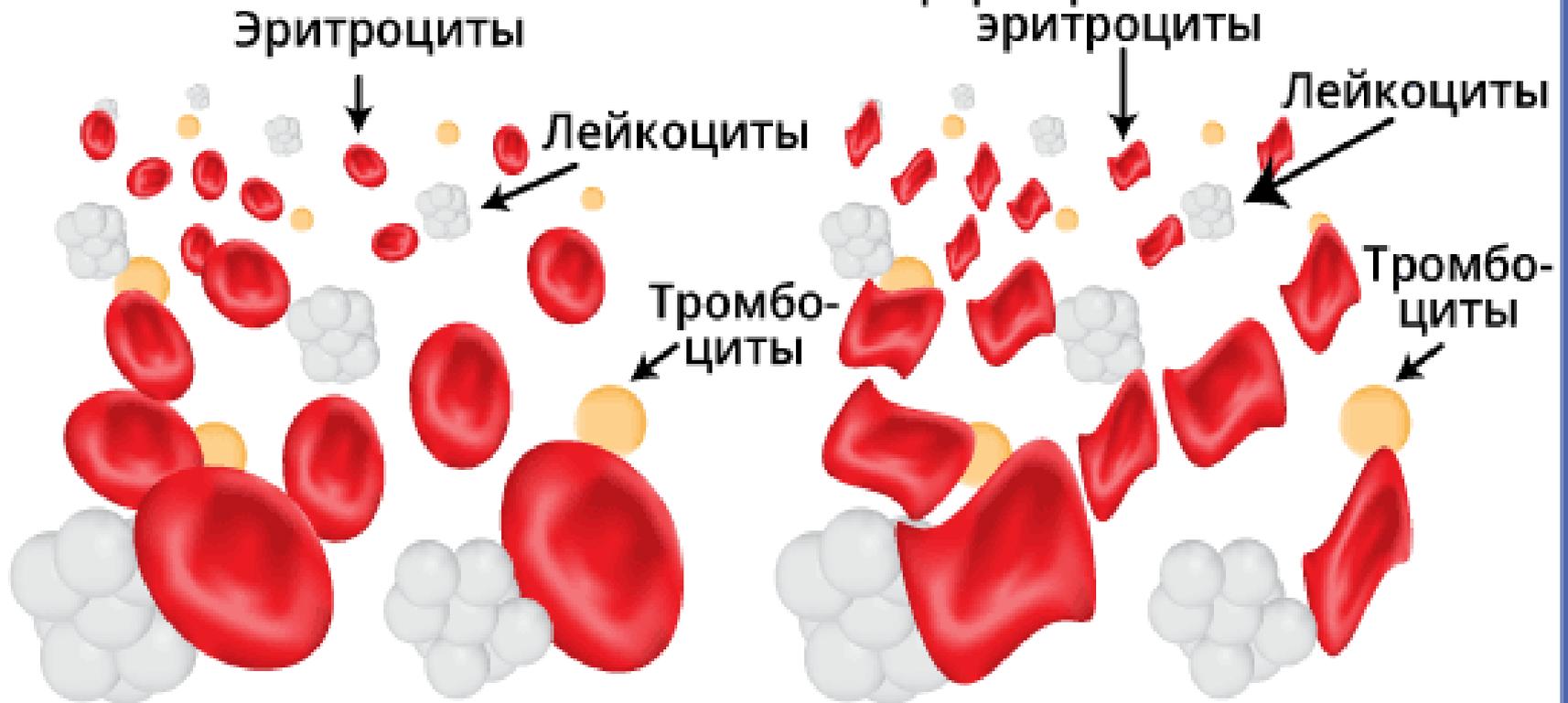
- гемоглобин F не переходит в Hb → в крови содержание Hb F до 60% и Hb A₂ до 15 %.
- Hb F обладает **большим сродством к кислороду и плохо отдает его тканям** → тканевая гипоксия
- гиперплазия и разрушение костного мозга, поражение печени и селезенки. Компенсаторная гиперплазия костного мозга ведёт к нарушениям в строении лицевого черепа. Череп может стать квадратным, башенным; нос приобретает седловидную форму; нарушается прикус и расположение зубов.
- увеличение содержания сывороточного железа
- гемосидероз внутренних органов

ТАЛАССЕМИЯ

Норма

Талассемия

Неправильно сформировавшиеся эритроциты



Производные гемоглобина

продукты его взаимодействия с различными лигандами.

Нормальные:

- Оксигемоглобин
- Карбгемоглобин

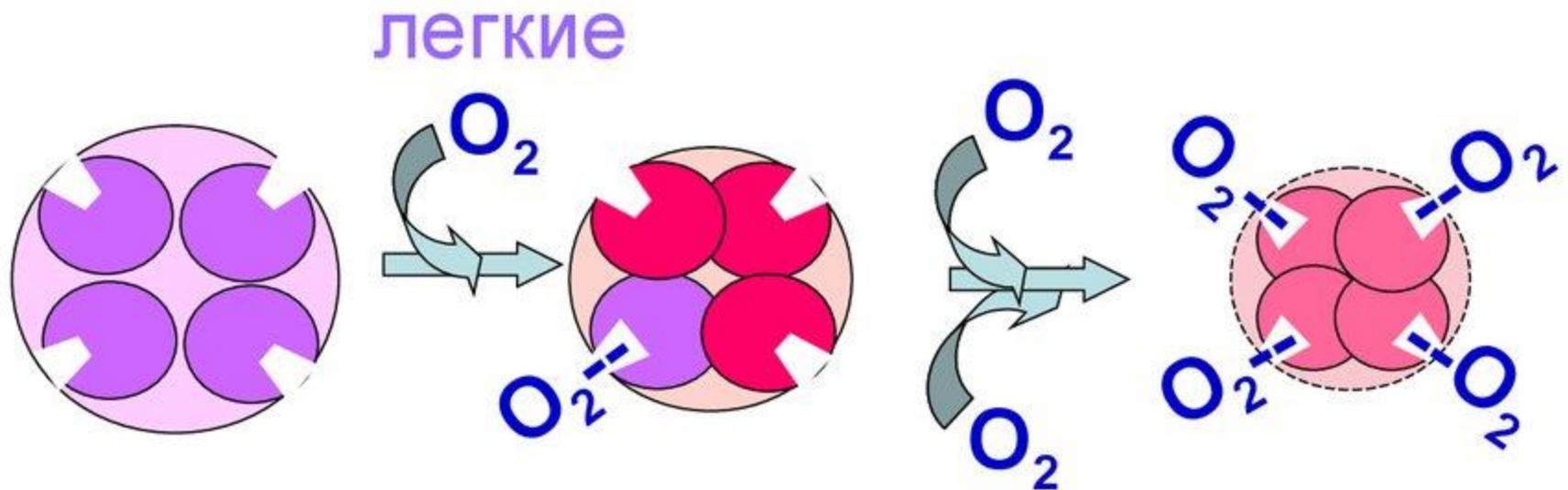
Патологические:

- Метгемоглобин
- Карбоксигемоглобин

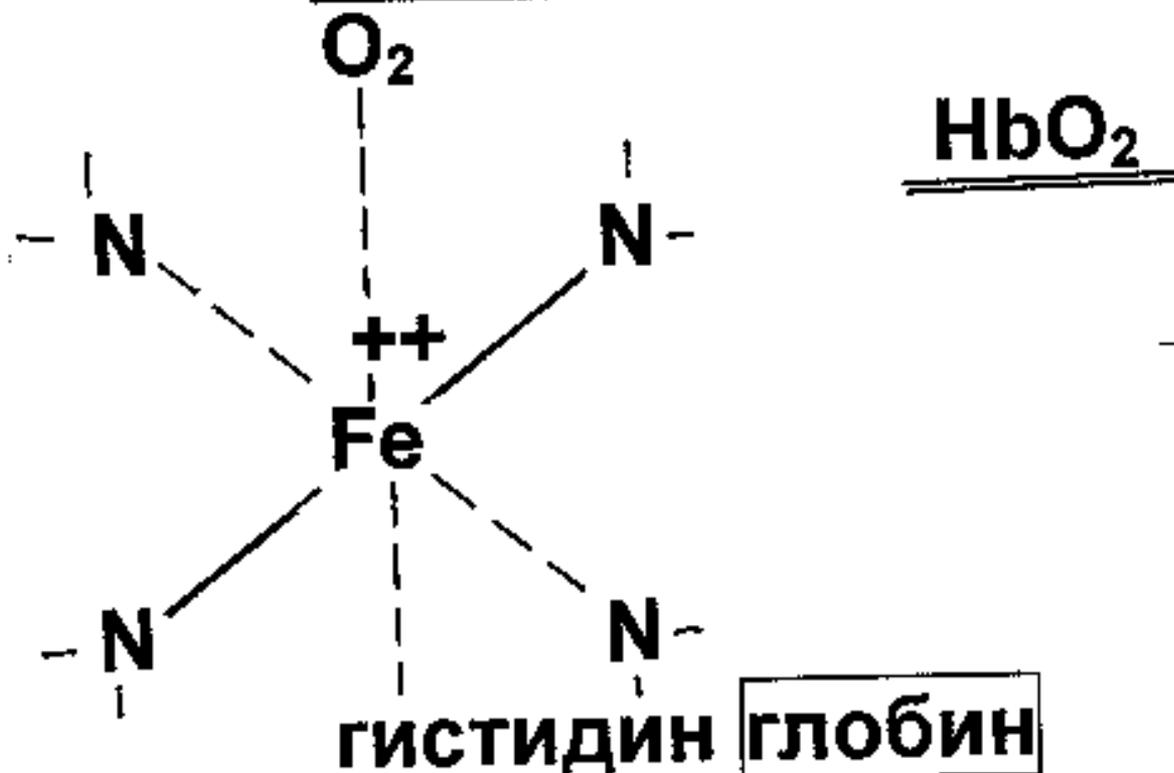
Оксигемоглобин (HbO_2)

- Железо в геме каждой субъединицы гемоглобина связывает молекулярный кислород координационной связью
- Образование оксигемоглобина сопровождается кооперативным эффектом
- Непрямая зависимость между парциальным давлением кислорода и степенью насыщения гемоглобина кислородом (кривая диссоциации HbO_2 имеет S-образную форму)

Кооперативные изменения конформации протомеров гемоглобина при присоединении O_2



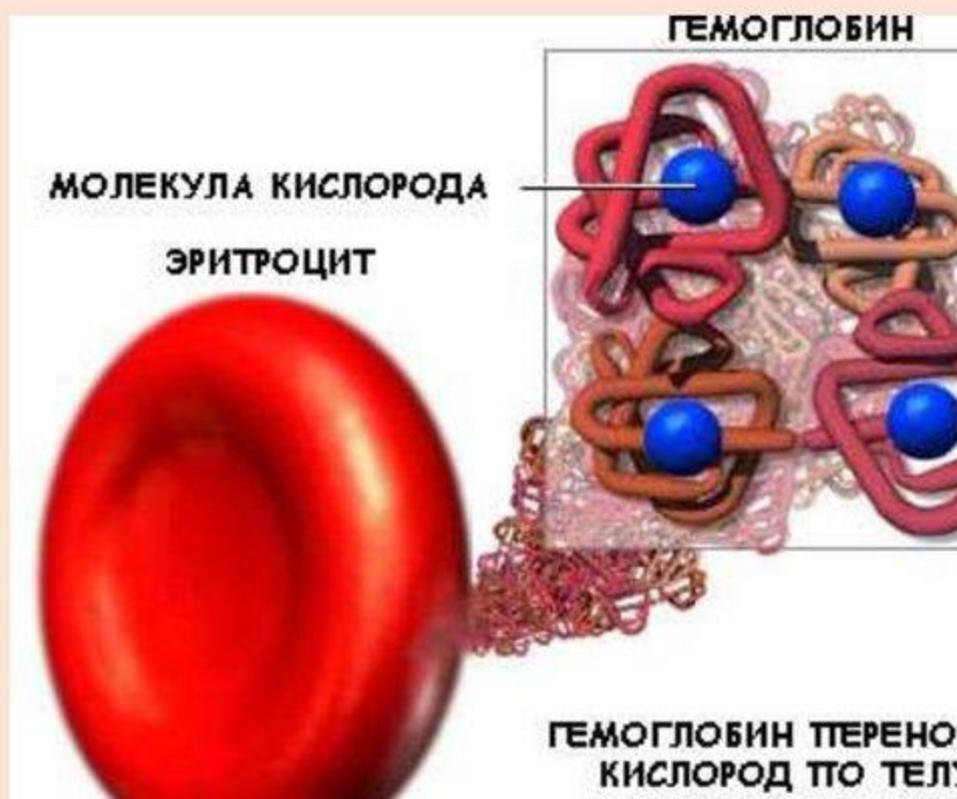
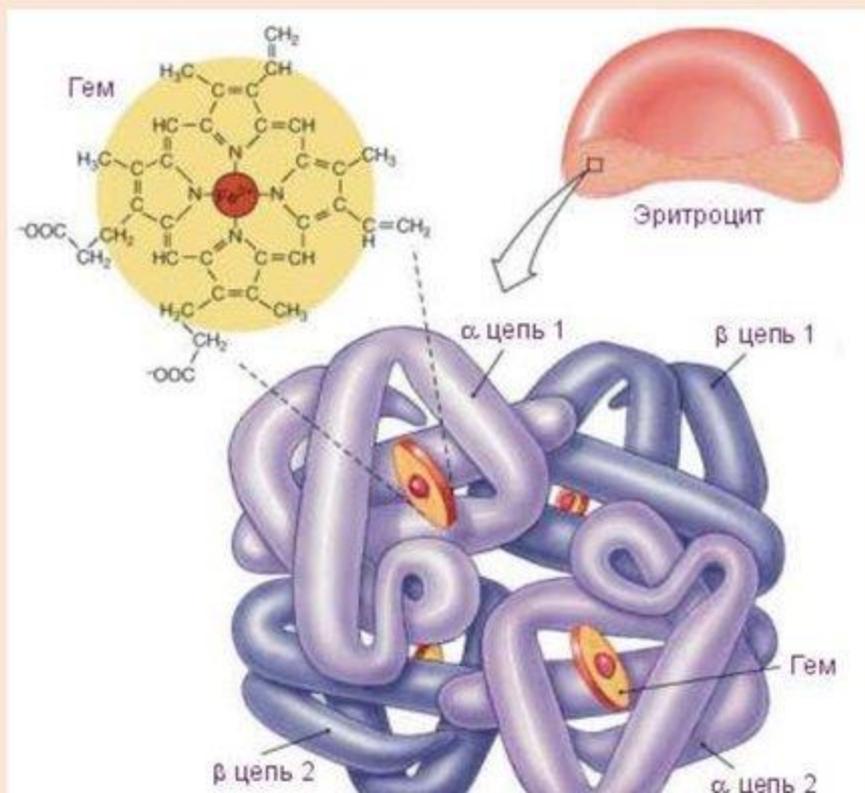
Оксигемоглобин



ГЕМОГЛОБИН - железосодержащий белок – занимает 95 % массы ЭРИТРОЦИТА

Молекула гемоглобина состоит из железосодержащей части — гема, и белковой части — глобина.

Одна молекула гемоглобина способна переносить четыре молекулы кислорода.



Эффект Бора

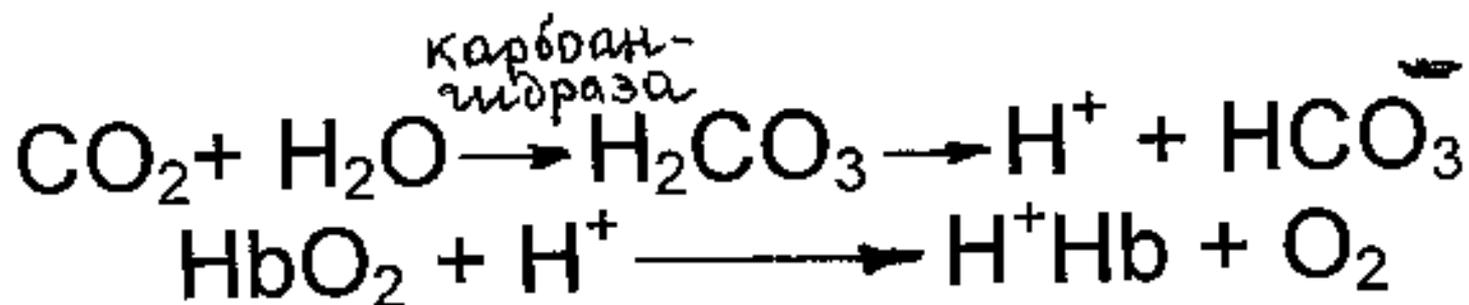
диссоциации оксигемоглобина в тканях способствует:

- низкое парциальное давление кислорода
- повышенная по сравнению с легкими температура
- более низкое значение рН среды

(H^+ соединяется с гистидином в белковых цепях гемоглобина и это снижает его сродство к кислороду)

ЭФФЕКТ БОРА

H^+ и CO_2 способствуют
высвобождению O_2 из HbO_2



В эритроцитах способствует диссоциации
оксигемоглобина **2,3-дифосфолицерат (2,3-
ДФГ)**

При низком парциальном давлении кислорода
2,3-ДФГ присоединяется к оксигемоглобину и
облегчает высвобождение кислорода в тканях



Карбгемоглобин (HbCO₂)

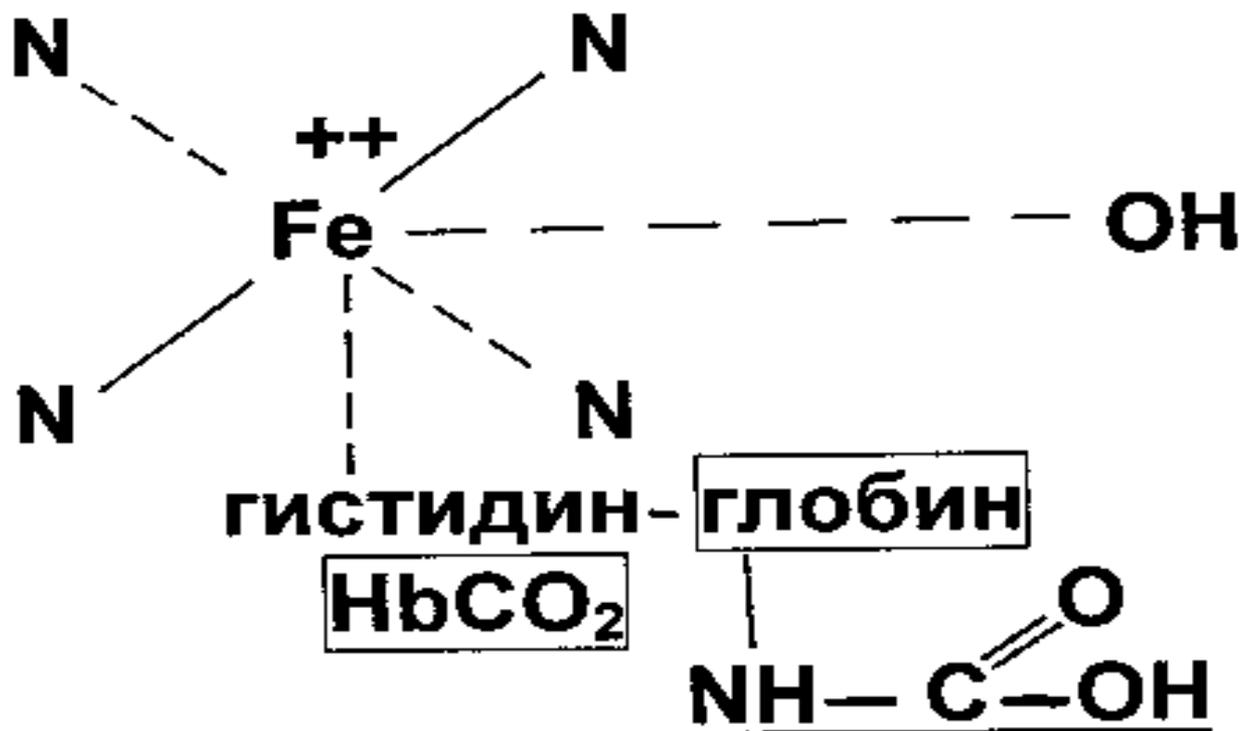
Соединение гемоглобина с углекислым газом.

CO₂ присоединяется не к гему, а к белковой части по типу образования карбаминовой кислоты.

Имеет темную окраску (венозная кровь).

Переносит углекислый газ от тканей к легким

Карбгемоглобин



Карбоксигемоглобин (HbCO)

Соединение гемоглобина с угарным газом.

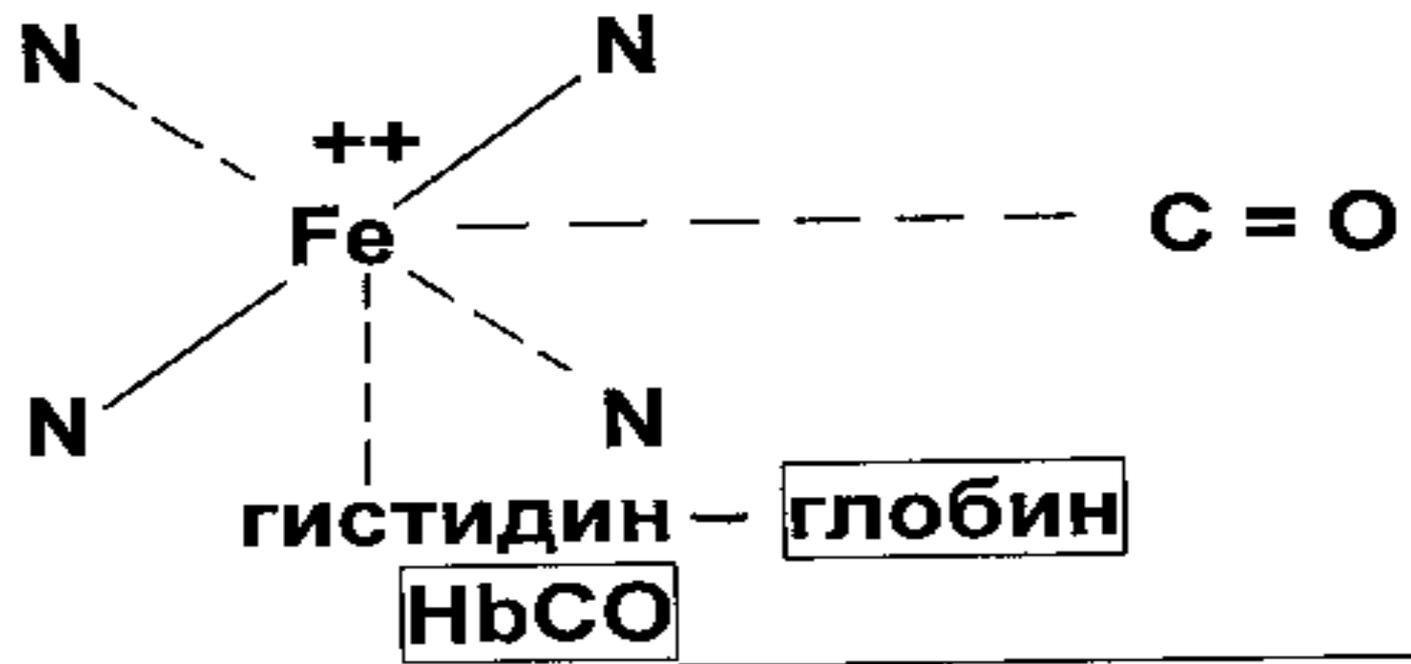
СО соединяется с Fe^{2+} в геме

а сродство к нему у Hb в 200 раз выше, чем к кислороду.

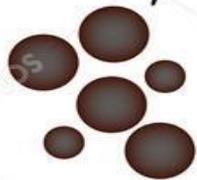
При концентрации СО в воздухе 0,05%

- 50% гемоглобина превращается в карбоксигемоглобин.
- При образовании 70% HbCO наступает смерть

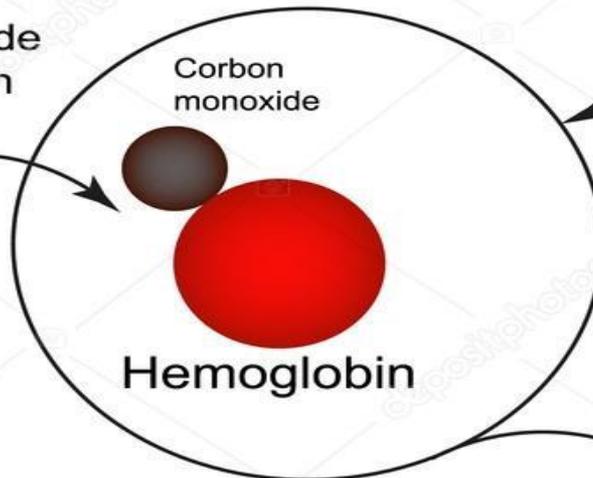
карбоксигемоглобин



Carbon monoxide easily binds with hemoglobin

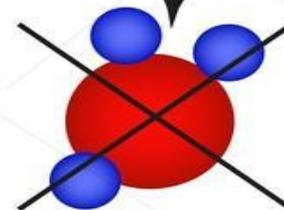


Carbon monoxide



Hemoglobin

Carboxyhemoglobin
(stable compound)



Carboxyhemoglobin cannot bind with, and carry, oxygen

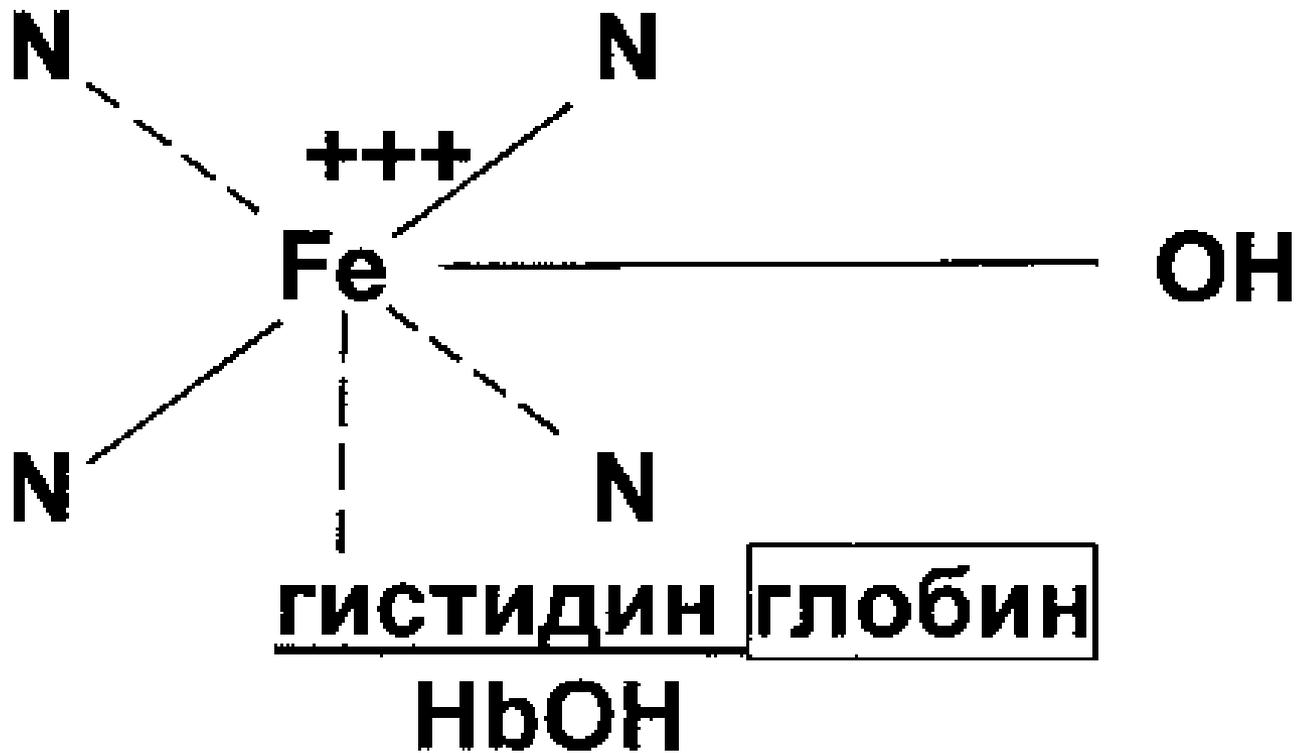
Метгемоглобин (НbОН)

**Продукт окисления железа в геме
гемоглобина**

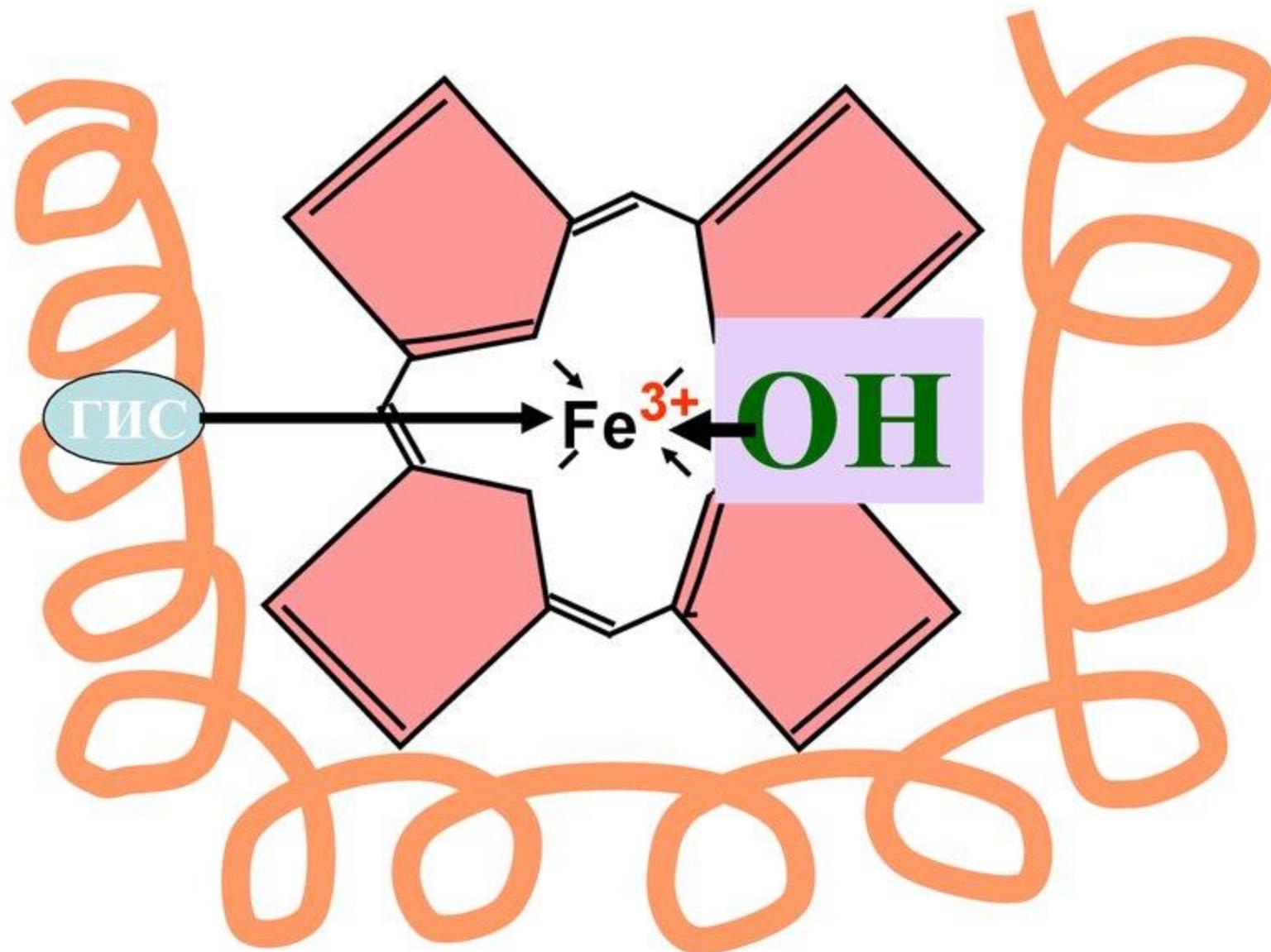
(также образуется при соприкосновении с воздухом, в
месте ушибов и т.п.)

В норме в крови 0,5%,
но не превышает 0,1г%

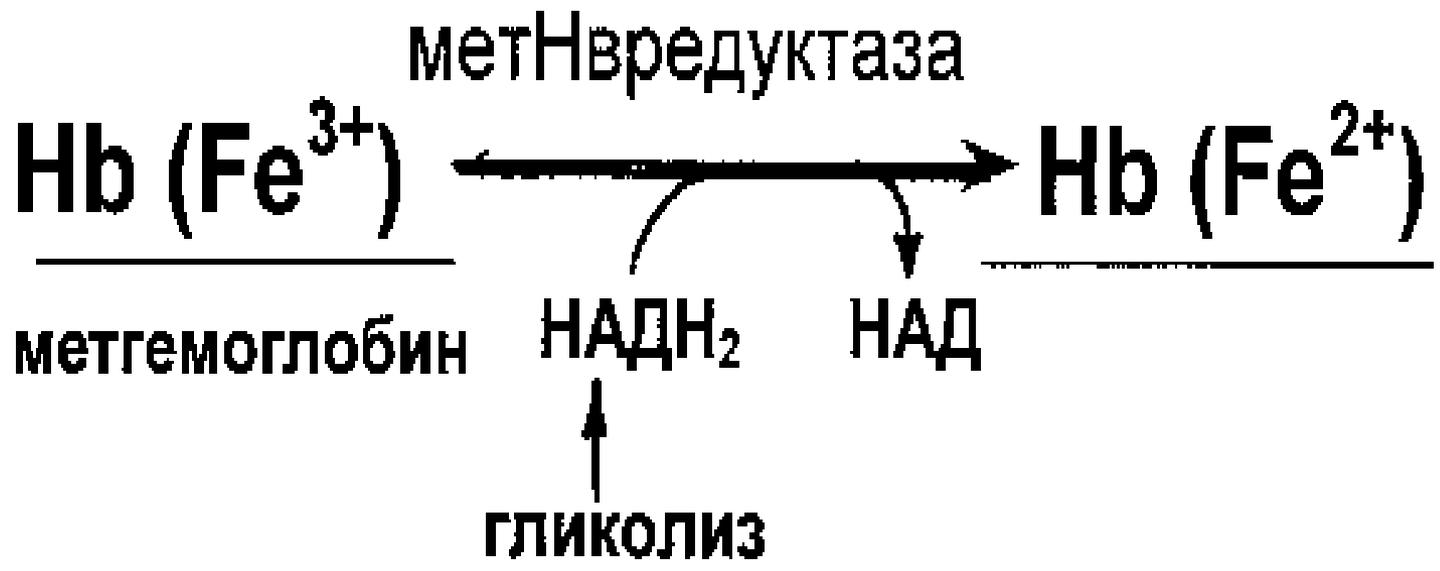
Метгемоглобин



Метгемоглобин





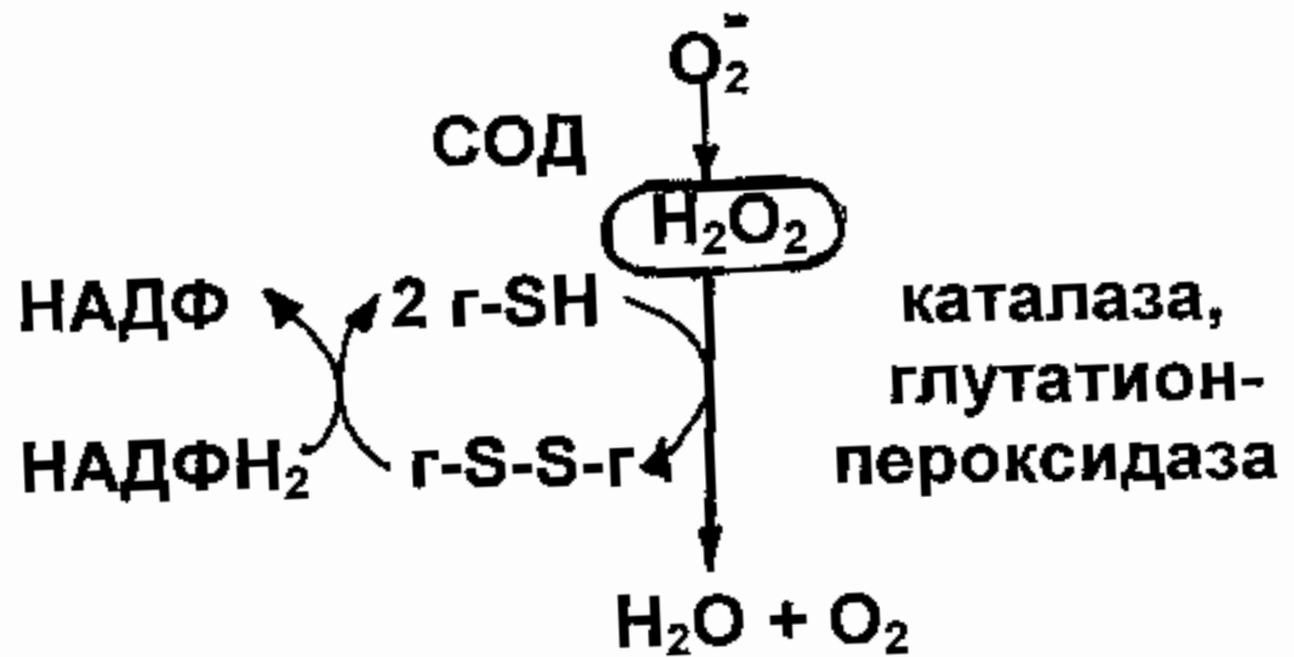
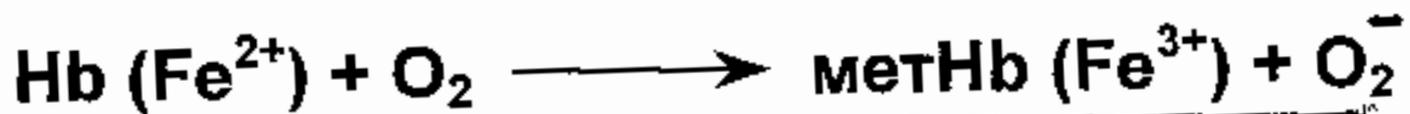


Семейная метгемоглобинемия

- наследственное заболевание с недостаточностью метгемоглобинредуктазы.

Количество метгемоглобина достигает 40% и наступает выраженный гемолиз эритроцитов

Повышение метгемоглобина при отравлении нитратами, бертолетовой солью и др. приводит к гипоксемии и гемолизу вследствие усиления ПОЛ



МИОГЛОБИН

мышечный гемоглобин, гемопротеин

Содержится в большом количестве в активно работающих мышцах

2 функции:

- **Депонирует кислород в мышцах (для интенсивных физических нагрузок)**
- **Облегчает транспорт кислорода в мышечные клетки**

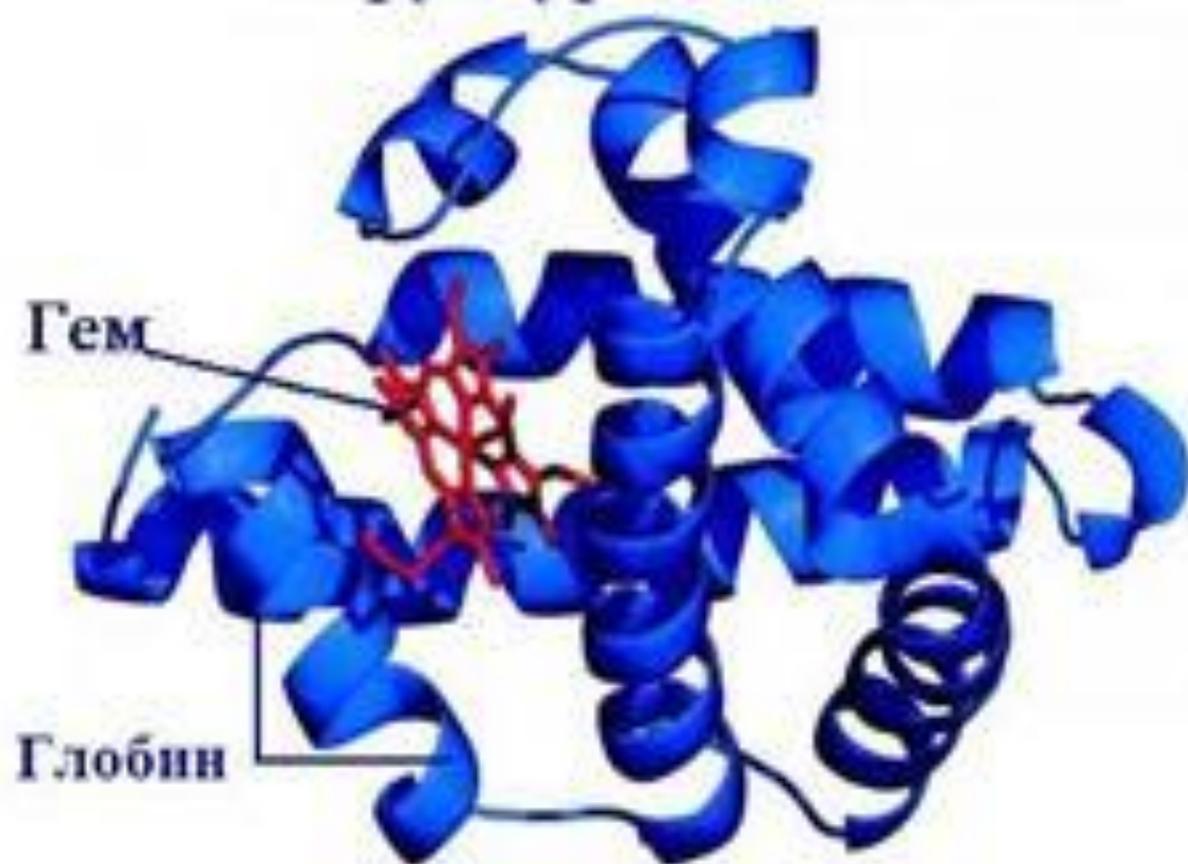
Особенности структуры

- **Имеет третичную структуру - состоит только из одного гема и одной полипептидной цепи**
- **Полипептидная цепь высокой степени спирализованности**
- **Не связывается с СО и не окисляется до трехвалентной формы**

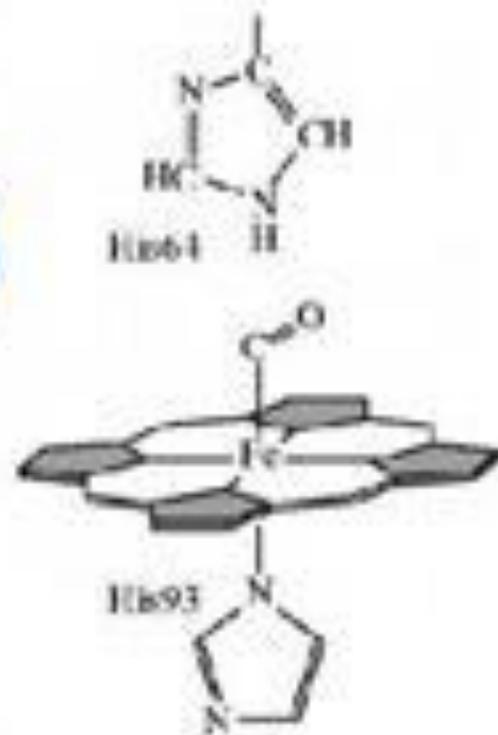
В отличие от гемоглобина:

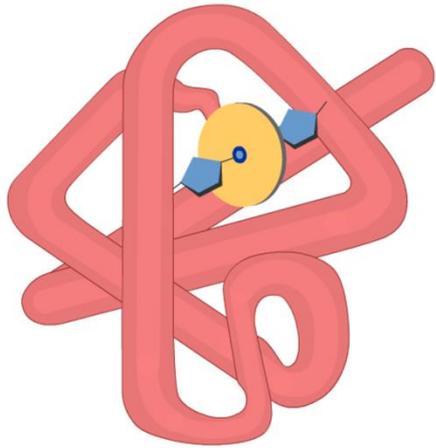
- Нет кооперативного эффекта
- Имеет большее сродство к кислороду, т.к. не регулируется 2,3-ДФГ
- Его диссоциация не связана с эффектом Бора
- Имеет меньшее сродство к СО и меньше образует метгемоглобина
- Из мышц поступает в кровь, **НЕ связан с гаптоглобином и может появляться в моче**

Структура миоглобина

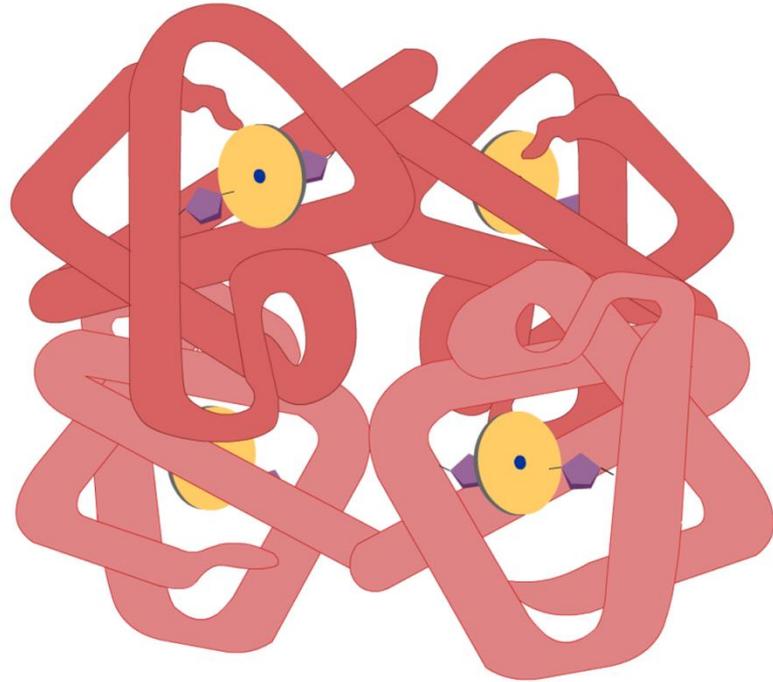


Гем находится в центре молекулы миоглобина





Myoglobin



Hemoglobin

Миоглобин

- Инфаркт миокарда
- Краш-синдром
- деструкция клеток скелетной мускулатуры (полимиозит, токсические поражения, лихорадка при инфекциях)

Краш-синдром часто встречается:

- при больших землетрясениях,
- при повреждении домов, строений во время бомбардировок или терактов,
- при обвалах в шахтах,
- иногда при автодорожных травмах.

Миоглобинурия

1. “Маршевая”
 2. инфаркт миокарда
 3. мышечная дистрофия
-

Спасибо за внимание!

**Пройдите пожалуйста тестирование по
ссылке**

[https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSc
MUXb87TCzSuWpKhyMCECkeEINKaTPyN0r77RY
L9vwKvhVWg/viewform](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScMUXb87TCzSuWpKhyMCECkeEINKaTPyN0r77RYL9vwKvhVWg/viewform)