

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра біологічної та біоорганічної хімії

Омельченко О.Є.

БІОХІМІЯ КРОВІ.

Білки плазми крові: гострої фази запалення, власні та
індикаторні білки

Полтава 2021

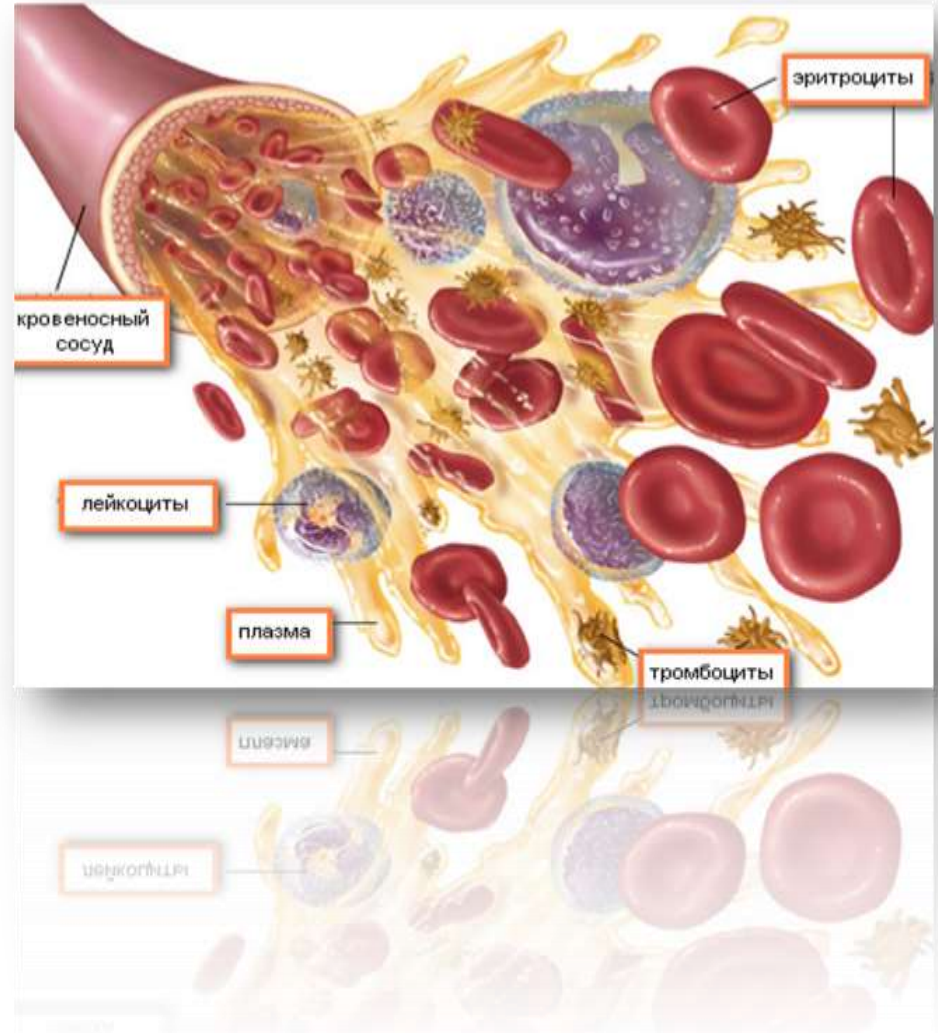
План лекції

- Функції і склад крові
- Фракції білків плазми крові, протеїнограма
- Білки гострої фази запалення
- Ферменти сироватки крові
- Калікреїн-кінінова система

КРОВ – РІДКА ТКАНИНА, ЯКА ЦИРКУЛЮЄ В КРОВОНОСНІЙ СИСТЕМІ ТА ЗАБЕЗПЕЧУЄ ЖИТТЄЗДАТНІСТЬ, КОМУНІКАЦІЮ КЛІТИН І ТКАНИН, БАГАТО В ЧОМУ ВИЗНАЧАЮЧИ ГОМЕОСТАЗ

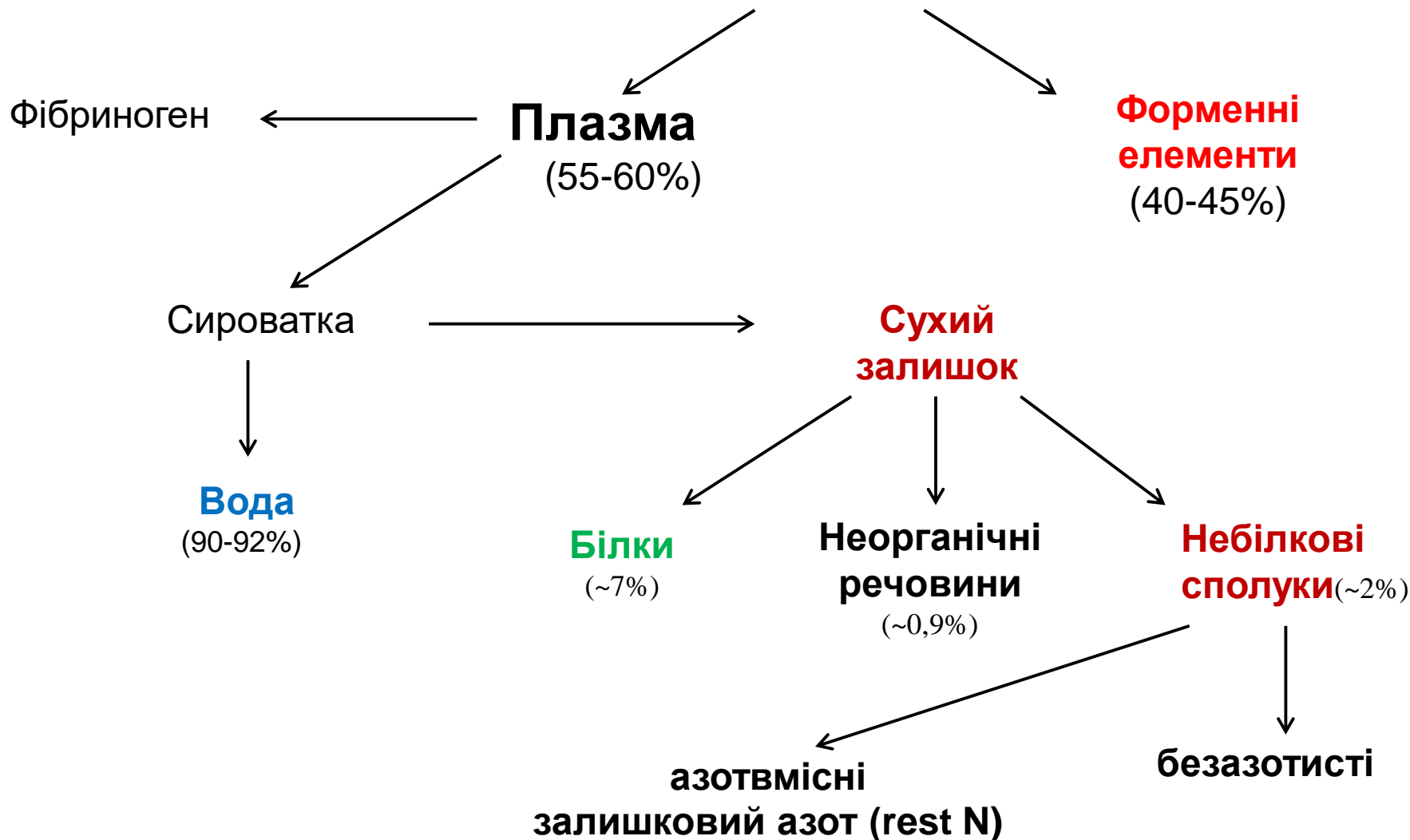
Функції крові:

- Дихальна
- Транспортна
- Захисна
- Видільна
- Трофічна
- Регуляторна
- Гомеостатична
- Температурорегулююча
- Гемостатична



Склад крові

Загальний об'єм крові ~ 5-6 л
(1/13-1/14, 7-8% від маси тіла),
відносна щільність крові – 1,050-1,064, в'язкість 4,0-5,0

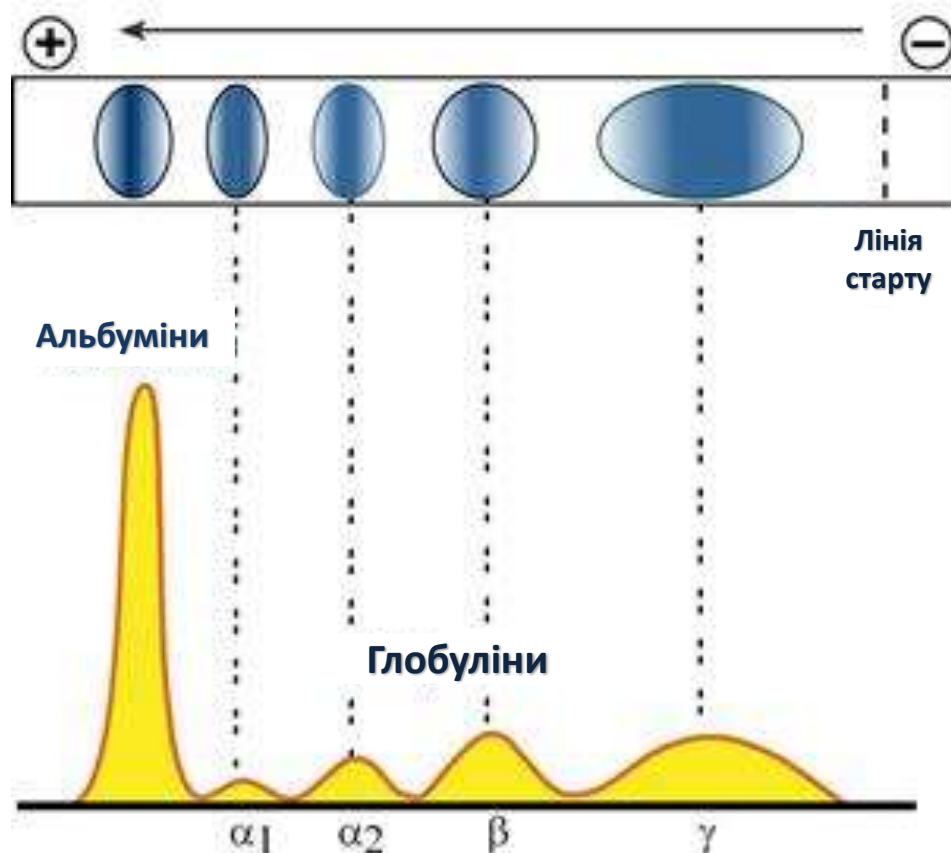


Білки плазми крові

Більше 300 білків плазми (7% її об'єму). Синтезуються в основному в печінці, крім того плазмоцитами і макрофагами, період напіврозпаду коливається від декількох годин до декількох тижнів. Всі білки плазми крові мають надлишковий негативний заряд, що дозволяє фракціонувати їх методом електрофореза і розподілити на 5 фракцій: альбуміни, α_1 -, α_2 -, β -, γ -глобуліни.

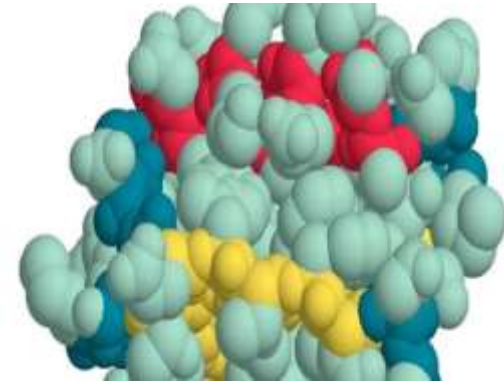
Концентрація загального білка плазми 60-85 г/л, за фракціями:

	відносна	абсолютна
- Альбуміни	55-65%	35-55 г/л
- α_1 -глобуліни	3-6%	1-4 г/л
- α_2 -глобуліни	7-10%	4-8 г/л
- β -глобуліни	8-12%	6-12 г/л
- γ -глобуліни	12-20%	8-16 г/л



Альбуміни

35-55 г/л, багатодисперсна фракція, молекула складається із ~600 амінокислот (17 дисульфідних зв'язків), має надлишковий негативний заряд (-18), за рахунок переважання в первинній структурі глутамата та аспартата, маса 65-70 кДа, на 100% синтезуються печінкою (16-18 г на добу, період напіврозпаду 10-15 діб), 40 % циркулює в плазмі, решта в позаклітинній рідині



Функції:

- Створюють основний внесок в підтримці онкотичного тиску крові, багато в чому визначаючи загальний колоїдно-осмотичний тиск, що регулює розподіл води між судинним, клітинним та позаклітинним водними секторами
- Транспортна – переносять вільні жирні кислоти, жиророзчинні вітаміни, гормони стероїдної і тиреоїдної груп, адреналін, більшість іонів (Ca^{2+} , Mg^{2+}), лікарські речовини, непрямий білірубін
- Буферна – підтримують кислотно-лужний баланс завдяки наявності аміно- і карбоксильних груп (13% від загальної буферної активності плазми крові)
- Депо амінокислот, підтримка пулу амінокислот, які можуть бути використані для синтезу тканинних білків. Умовний «білковий резерв».
- Захисна функція (детоксикація) – зв'язування непрямого білірубіна, важких металів при потраплянні в організм

α_1 -глобуліни

Білок	Мол. маса, кДа	Функція
α_1–антитрипсин (α_1-ПТІ)	51	Білок гострої фази запалення (БГФ), синтез в печінці (1-4 г/л), 90% загальної антипротеолітичної активності плазми, більше 50% позасудинним руслом - контроль тканинних протеїназ (трипсин, хімотрипсин, еластаза, колагеназа, протеаз комплементу, плазміна, реніна, гіалуронідази). Спадкові дефекти синтезу призводять до емфіземи легень та гепатиту, який переходить в цироз, причина емфіземи – неінгібування еластази.
α_1 – антихімотрипсин	58-68	БГФ , інгібітор хімотрипсина, колагенази, еластази, катепсинів
α_1–кислий глікопротеїн (орозомукоїд)	44	БГФ , глікопротеїн – інгібітор агрегації тромбоцитів, реактивності Т-клітин, хемотаксиса, фагоцитоза. Бере участь у транспорті прогестерону.
α-фетопроутейн	70	Виробляється з 5-го тижня розвитку плода, виконує функцію аналогічну альбумінам. Входить до так званого «потрійного тесту» пренатальної діагностики відхилень розвитку плода
α-ліпопротеїни (ЛПВЩ)	200-400	Транспорт холестерола із органів і тканин до печінки – місця утилізації, антиатерогенний ефект
Транскортин	51	Синтезується печінкою (450-650 нмоль/л), транспортує більшість стероїдних гормонів (кортизол, кортикостерон і прогестерон)
Протромбін	68-72	Глікопротеїн, фактор згортання крові II, попередник тромбіна
Тироксинзв'язуючий глобулін	54	Глікопротеїн, синтезується в печінці. Зв'язує і транспортує близько 70% тироксина (Т4) і трийодтироніна (Т3)

α_2 -глобуліни

Білок	Мол. маса, кДа	Функція
Церулоплазмін	135-150	БГФ , синтез в печінці, головний транспортер іонів міді (має 8 ділянок зв'язування), володіє фероксидазною активністю (здатний підтримувати змінну валентність заліза), бере участь в обміні біогенних амінів. Зниження концентрації церулоплазміна супроводжується розвитком хвороби Вільсона-Коновалова (гепатocereбральна дистрофія).
α_2 -макроглобулін (серомукоїд)	725	БГФ , синтезується в подшлунковій залозі, час напіврозпаду 5 хв., інгібує активність головних протеїназ 5 каталітичних класів: серинових, треонінових, тіолових, карбоксипротеїназ, металопротеїназ. Інактивує плазмін і тромбін, транспортує іони цинку.
Антитромбін III	58	Синтезується в ендотелії судин та в печінці. Інгібує процес коагуляції за рахунок інактивації факторів згортання крові VII, IX, X, XI, XII, незворотно зв'язує до 75% тромбіна. При дефіциті ризик розвитку тромбозів.
Холінестераза	около 350	Катаболізм етерів холіна, є маркером синтетичної активності печінки
Гаптоглобін	100	БГФ , утилізує гемоглобін із еритроцитів, захищаючи ниркові канальці від ушкоджень, володіє пероксидазною активністю (антиоксидант), інактивує протеїнази. Зниження концентрації гаптоглобіна спостерігається при всіх видах гемолізу.
Плазміноген	90	Попередник плазміна, маркер системи фібринолізу. Синтезується в печінці і переходить в свою активну форму — плазмін — під дією активаторів плазміногену.
Ангіотензиноген	57	Синтез в печінці. Субстрат для реніну, в результаті утворюється ангіотензин I і запускається ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), рівень ангіотензиногену підвищується під дією кортикостероїдів, естрогенів, ангіотензину II
Ретинол-зв'язуючий глобулін	21	Синтезується в печінці (0,04 г/л). Зв'язує ретинол, забезпечуючи його транспорт і попереджаючи розпад.
Кальциферол-зв'язуючий глобулін	52	Синтезується в печінці (0,4 г/л), забезпечує транспорт всіх форм D2, D3 і їх метаболітів, попереджаючи екскрецію з сечею.
C-1-інгібуючий глікопротеїн	100-110	Володіє естеразною активністю, інгібуючи протеази початкових реакцій запуску системи комплементу, інгібітор плазміну та калікреїн-кінінової системи.

β-глобуліни

Блок	Мол. маса, кДа	Функція
Трансферин	80	БГФ , глікопротеїн, синтезується в печінці. Функція – перенесення тривалентного заліза з током крові до місця депонування або використання.
β-ліпопротеїни (ЛПНЦ)	-	Головна транспортна форма холестеролу в периферійні тканини, є атерогенними ліпопротеїнами.
Фібриноген	330-340	БГФ , I фактор згортання крові, ключовий в процесі коагуляції, з нього утворюється фібрин. Є гетеротримером, який складається з 3-х пар пептидних ланцюгів, на 100% синтезуються печінкою.
Проконвертин (VII фактор)	50	Синтезується в печінці, бере участь в коагуляції, активує X фактор (Стюарта-Провера) і тканинну протромбіназу
Фактор Розенталя (XI)	160	Антигемофільний фактор білкової природи, попередник тромбoplastину плазми.
Транскобаламін	38	Специфічний білок-переносник кобаламіну (віт. B12) в плазмі крові. Утворює активний комплекс голотранскобаламін (HoloTC, всього 10–30% від циркулюючого в крові вітаміну B12), що здійснює транслокацію вітаміну в цитоплазму клітин.
С-реактивний протеїн (СРП)	110	Один із ключових БГФ , в нормі не виявляється, синтезується в печінці. При гострому запаленні ↑ 1000 раз, при хронізації процесу падає до нуля і підвищується при загостренні (корелюючи з тяжкістю). Функції: - аглютинація і преципітація мікроорганізмів та їх токсинів; - фіксація системи комплементу; - активація адгезії лейкоцитів і фагоцитозу, агрегації тромбоцитів; - регулює імунну відповідь шляхом перемикання з гуморального на клітинний; - інгібує протеолітичні ферменти Всі ефекти неспецифічні і опосередковані через інтерлейкіни 1,4,6, ФНП (TNF)
β2-мікроглобулін	11,8	Інваріантна мала субоднина, яка входить до складу білків головного комплексу гістосумісності – 1 (ГКГ-1)
Гемопексин	52	БГФ , зв'язує вільний гем і транспортує його в клітини ретикуло-ендотеліальної системи (РЕС) для реутилізації
Глобулін, зв'язуючий статеві гормони	65	Синтезується печінкою, зв'язується з тестостероном, дигідротестостероном і естрадіолом транспортуючи їх в метаболічно неактивній формі

γ-глобуліни (більш детально буде розглянуто в лекції "Біохімія імунних процесів")

IgG	150	Пізні антитіла
IgM	935	Ранні антитіла
IgA	360	Антитіла, які захищають слизові оболонки
IgD	172	Рецептори В-лімфоцитів
IgE	196	Реагіни

Білки гострої фази (БГФ)

Об'єднує близько **30 білків**, концентрація яких різко підвищується в гостру фазу запального процесу поза залежністю від етіології захворювання, причому ступінь змін залежить як від стадії так і від масивності пошкодження. За хімічною природою – **глікопротеїни**, основне місце синтезу – **печінка** (синтез також можливий в моноцитах, нейтрофілах, плаценті, pancreas). Основним стимулом синтезу БГФ є IL-6, який виробляється клітинами Купфера, також на синтез впливають IL-1, TNF- α та INF- γ . Синтез активується до кінця 3-ї години після ушкодження і досягає максимуму через 12-18 годин.

Захисні механізми, які реалізують БГФ:

- Беруть участь в антибактеріальному захисті шляхом регулювання імунної відповіді
- Зв'язування токсинів, елімінація макро- і мікромолекул пошкоджених клітин
- Антипротеолітичний захист
- Антиоксидантний захист



попередження
вторинного
ушкодження
тканин

Виділяють 5 груп БГФ:

- С-реактивний протеїн, амілоїдний А-білок:** підвищуються при запаленні дуже швидко (в перші 6-8 годин) і значно (в 100-1000 раз) – «головні» БГФ
- Кислий α 1-глікопротеїн (орозомукоїд), α 1-антитрипсин (α 1-ПТІ), фібриноген, гаптоглобін, α 1-антихімотрипсин:** підвищуються в 2-5 рази протягом 18-24 годин
- Церулоплазмін, С3-С4 компоненти системи комплемента:** незначне підвищення концентрації (на 20-60% від вихідної)
- α 2-макроглобулін (серомукоїд), гемопексин, амілоїдний Р-білок сироватки крові, імуноглобуліни:** їх концентрація, як правило, залишається в межах норми.
- Трансферин, ЛПВЩ, преальбуміни:** білки, концентрація яких при запаленні може знижуватись на 30-60%.

Протеїнограми

при різних патологіях

№	Тип протеинограми, соответствующий	Альбумин	Глобулины			
			$\alpha 1$	$\alpha 2$	β	γ
1	Острым воспалительным процессам	↓	↑	↑	-	-
2	Хроническому воспалению	↘	↗	↑	-	↑
3	Нефротическому симптомокомплексу (патология почек)	↓	-	↑	↑	↘
4	Злокачественным новообразованиям	↓	↑	↑	↑	↑
5	Гепатитам	↘	-	-	↗	↑
6	Циррозам печени	↓	-	↓	↑	↑
7	Обтурационной желтухе	↘	-	↗	↗	↗
8	β -глобулиновым плазмоцитомам	↓	↓	↓	↑	↓
9	γ -глобулиновым плазмоцитомам	↓	↓	↓	↓	↑
10	$\alpha 2$ -глобулиновым плазмоцитомам	↓	↓	↑	↓	↓

- «↓» значительное снижение
- «↘» умеренное снижение
- «↑» значительное повышение
- «↗» умеренное повышение
- «-» нормальное значение

Загальний білок плазми

- У дорослих – 65-85 г/л
- У новонароджених менше (50-60 г/л)
- У віці 3-х років вміст білка у дітей і дорослих становиться однаковим.

Зміни вмісту білка в плазмі

1. Гіперпротеїнемії

Абсолютні

Зв'язані з синтезом патологічних білків (парапротеїнів), підвищенням синтезу імуноглобулінів та (або) БГФ:

- Парапротеїнемічні гемобластози
- Хвороба Ходжкіна
- Хронічний поліартрит
- Аутоімунні захворювання
- Саркоїдоз

Відносні

Зменшення об'єму плазми при дегідратації, причини:

- Нецукровий діабет
- Перитоніт, кишкова непрохідність, холера
- Безперервна блювота, діарея
- Патологія нирок у стадії поліурії
- Кетоацидоз
- Великі опіки

2. Гіпопротеїнемії

Абсолютні

- Недостатнє надходження білків в організм, менше 1 г/кг (аліментарного характеру, ентеропатії, стриктури стравоходу)
- Порушення синтезу білків при печінковій недостатності (стеатогепатити, цироз, гепатотропні отрути)
- Захворювання нирок (порушення реабсорбції в канальцях, нефротичний синдром)
- Підвищений катаболізм (травми, інфекційні захворювання, с-м Кушинга)
- Переміщення білка в порожнини (асцит, плеврит)

Відносні

Збільшення об'єму рідкої частини плазми:

- хвороба Кона
- синдром Пархона
- надлишкова інфузійна терапія
- серцева недостатність в стадії декомпенсації
- анурія ниркового генеза

Наслідки гіперпротеїнемії:

- порушення реологічних властивостей крові
- зниження венозного повернення
- порушення мікроциркуляції
- агрегація формених елементів
- розвиток ДВЗ-синдрому, тромбози

Наслідки гіпопротеїнемії (менше 40 г/л – кома):

- зниження онкотичного тиску, генералізований набряк тканин (анасарка)
- порушення транспортних властивостей крові (гіперліпідемія, порушення перенесення електролітів, заліза, віт. В12)
- порушення трофіки судинної стінки
- недостатність імуноглобулінів призведе до імуносупресії
- коагулопатії через дефіцит факторів згортання
- метаболічний ацидоз

3. Диспротеїнемії

це кількісні та якісні зміни в окремих білкових фракціях за нормальної концентрації загального білка. Диспротеїнемія може бути обумовлена збільшенням чи зменшенням концентрації окремих груп білків чи продукції нових білків, які до цього не виявлялись. Спостерігається при гострій запальній реакції, патології печінки (цироз) і нирок (нефротичний синдром), онкопатології.

4. Парапротеїнемії

Зв'язані з появою патологічних (аномальних) білків плазми крові, які в нормі не виявляються:

- кріоглобуліни (кріопивниця, цироз печінки, лейкози, туберкульоз, мієлома, хвороба Вальденстрема, вузликовий ендартеріт);
- білок Бенс-Джонса (мієломна хвороба);
- амілоїд (хронічний туберкульоз, патологія нирок);
- фібриноїд (колагенози та інші системні захворювання сполучної тканини)

Ферменти сироватки крові

Секреторні ферменти

надходять в плазму із клітин для виконання специфічних функцій – справжньоплазмові ферменти. В плазмі їх активність набагато більше, ніж в органах (**холінестераза, ліпопротеїніліпаза, білкові фактори системи згортання крові, фібриноліза і кініногенеза, ренін**). Зниження активності цих ферментів в плазмі буде свідчити про зниження синтетичної здатності клітин або про накопичення інгібіторів в плазмі крові.

Клітинні

Надходять у кров із органів і тканин. Рівень їх сироваткової активності залежить від вмісту ензимів в тканинах, молекулярної маси, внутрішньоклітинної локалізації, міцності зв'язку зі своєю органелою, а також від швидкості елімінації

Екскреторні

екскретуються у вивідні протоки жовчних шляхів, панкреатичні і слинні протоки. В нормі активність таких ферментів в плазмі набагато нижча, ніж в клітинах і має постійне значення. При:

- патології підшлункової залози збільшується активність **ліпази, α -амілази, трипсина**;
- патології жовчовивідних шляхів збільшується активність **печінкової ізоформи лужної фосфатази, γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) і γ -глутамілтрансферази (ГГТФ)**.

Органоспецифічні (індикаторні)

Найбільш інформативні при ензимодіагностиці, їх активність підвищується в плазмі крові у випадку порушення проникності клітинних мембран або їх альтерації і свідчить про патологію даного органа:

- при змінах зі сторони серцевого м'яза відбувається підвищення активності **серцевої ізоформи креатинфосфокінази МВ (КФК-МВ), ізоформ ЛДГ1,2, аспартатамінотрансферази, \uparrow коефіцієнта де Рітіса**;
- при системній патології скелетної мускулатури – **креатинфосфокінази ММ (КФК-ММ), ізоформи ЛДГ5**;
- при патології кісткової тканини – **тарtrat-резистентної кісткової ізоформи кислої фосфатази, ізоформи лужної фосфатази**;
- передміхурової залози – відповідної **ізоформи кислої фосфатази**;
- при патології печінки – **АЛТ, лейцинамінопептидази, сорбітолдегідрогенази, глутаматдегідрогенази, ізоформи ЛДГ4,5, \downarrow коефіцієнта де Рітіса та ін.**

Неспецифічні

Синтезуються в багатьох органах і тканинах, тому при збільшенні їх сироваткової активності тяжко судити про локалізацію первинних патологічних змін

Калікреїн-кінінова система

Кініни – велика група поліпептидів, яка володіє широким спектром фізіологічних і біохімічних функцій. Найбільш функціонально активні 2 кініна: брадикінін і калідин. Брадикінін – нонапептид, калідин – декапептид, який відрізняється від брадикініну наявністю на N-кінці ще одного амінокислотного залишку (Ліз). Калідин і брадикінін утворюються при дії ферменту калікреїну на кініногени, які циркулюють з кров'ю і синтезуються у печінці. Розрізняють високо- та низькомолекулярні кініногени. Попередники калікреїнів (прекалікреїни) знаходяться в плазмі крові і тканинах і активуються різними факторами (наприклад фактор XII (Хагемана), пролілкарбоксіпептидазами та іншими клітинними протеїназами). Брадикінін, що утворився швидко руйнується на неактивні метаболіти в тому числі під дією АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту), що потрібно враховувати в клінічній практиці при призначенні інгібіторів АПФ. Період природного напіврозпаду брадикініну коливається за різними джерелами від 15 до 25 секунд. Свою дію кініни здійснюють через рецептори двох типів: B_2 (конститутивні) і B_1 (індуцибельні) – обидва рецептори Gq-асоційовані.

Біологічні ефекти кінінів

Дія	Тканини / клітини	Рецептори
Вазодилатація	Судини резистивного типу (артеріоло-капілярна система)	B_2, B_1
Проникність капілярів	Капіляри	B_2
Веноконстрикція	Вени	B_2, B_1
Вивільнення гістаміну	Опасисті клітини	B_2
Вивільнення простагландинів (синтез ейкозаноїдів)	Різні типи клітин	B_2, B_1
Міграція клітин	Поліморфноядерні лейкоцити, лімфоцити	B_2
Репарація тканин	Фібробласти	B_2, B_1
Бронхоконстрикція	Гладком'язові клітини бронхіол	B_2, B_1
Інсуліноподібна дія	Клітини периферійних тканин	B_2, B_1

В зв'язку з тим, що кініни відіграють значну роль у патогенезі запалення, в клініці широко використовуються препарати – інгібітори протеаз (контрикал, гордокс, сандостатин та інші), які в тому числі інгібують кініноутворення.

Калікреін-кінінова система

КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА

ПЛАЗМЫ КРОВИ
ПРЕКАЛЛИКРЕИН



БРАДИКИНИН

АПФ
↓
неактивные пептиды

карбоксипептидаза N

дез-Арг⁹-брадикинин

конститутивный B₂R
клеточный ответ
индуцибельный B₁R

ТКАНЕВАЯ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА

ТКАНЕВОЙ ПРОКАЛЛИКРЕИН



БРАДИКИНИН

КАЛЛИДИН

аминопептидаза

АПФ
нейтральная эндопептидаза

неактивные пептидазы

карбоксипептидаза M

дез-Арг¹⁰-каллидин
дез-Арг⁹-брадикинин

АПФ
нейтральная эндопептидаза

Література

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / [Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. та ін.]; за ред. Ю.І. Губського. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – 544 с.
2. Біохімія: підручник / за загальною редакцією професора А.Л. Загайка, проф. К.В. Александрової – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.
3. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. - Київ-Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
4. Тарасенко Л.М. Функціональна біохімія : Підруч. для студ. / Л. М. Тарасенко, В. К. Григоренко, К. С. Непорада. - 2-е вид., доопрац. і доповн. - Вінниця : Нова Кн., 2007. - 379 с.
5. Гонський Я.І. Біохімія людини / Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- 744 с.
6. Биохимия человека / [Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.]. в 2-х т.- М.: Мир, 1993. т.1- 381 с.; т.2- 414 с.
7. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб., ЭЛБИ, 2000. – 688 с.
8. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. - М.: Мир, 1989.- 653 с.
9. Биологическая химия с упражнениями и задачами : учебник / под ред. чл.-корр. РАМН С.Е. Северина. - 2011. – 624с.