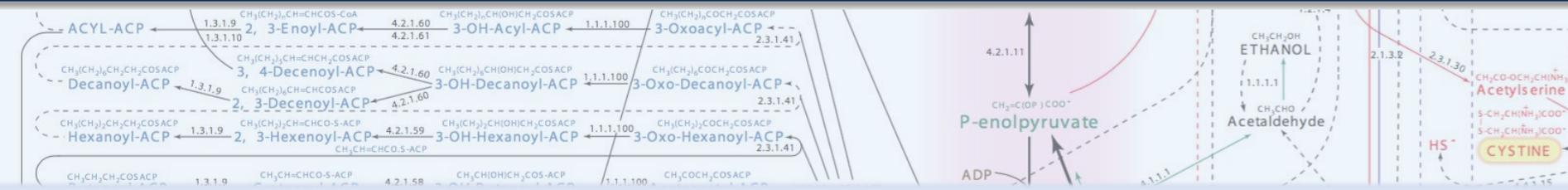


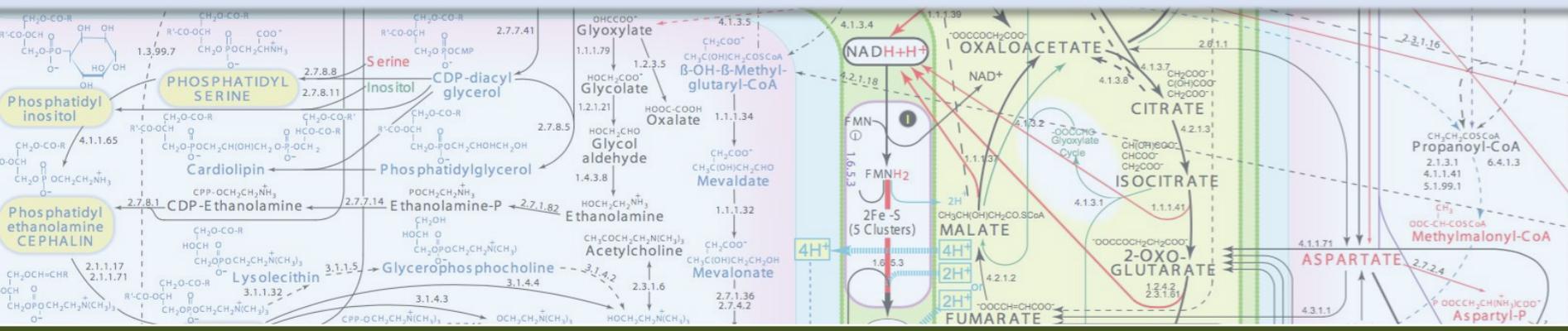
«Патобиохимия»

Курс лекций кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ



Тема лекции:

«Патологии белкового обмена».



- К настоящему времени идентифицировано более 200 протеинопатий белков неферментной природы, которые обнаруживаются в плазме крови, биологических жидкостях и тканях.
- Отсутствие одного из таких белков, или содержание ниже физиологических величин ведет к нарушению функционирования ткани, органа и организма в целом.
- Снижение количества неферментативного белка проявляется изменением функционирования одной или более систем организма.
- В отдельных случаях возможны множественные дефекты, включающие в себя не только отсутствие или дефицит неферментативного белка, но нередко и белков, обладающих каталитическими свойствами.

Типы протеинопатий белков плазмы крови

- 1) дефекты индивидуальных белков плазмы крови.
- 2) дефекты белков системы свертывания крови.
- 3) дефекты гемоглобина (гемоглобинопатии).
- 4) дефекты белков системы комплемента.
- 5) нарушения белков калликреин-кининовой системы.

Изменения содержания общего белка в сыворотке крови

Концентрация общего белка сыворотки крови у здоровых взрослых людей составляет 65-85 г/л, в плазме эта величина в среднем больше на 3 г/л за счет фибриногена и белков свертывания крови.

Изменение количества белка в сыворотке крови может быть **относительным** (вследствие колебания объема внутрисосудистой жидкости) и **абсолютным** (связанным с нарушением поступления, снижением синтеза или увеличением потери белка).

Изменения содержания общего белка в сыворотке крови

Основные группы белков плазмы и их представители

альбумины	альбумин, пре-альбумин (транстиретин);
α_1-глобулины	α_1 -антитрипсин, ЛПВП, протромбин, кислый α_1 -гликопротеин, транскортин
α_2-глобулины	церулоплазмин, гаптоглобин, α_2 -макроглобулин, антитромбин III
β-глобулины	ЛПНП, трансферрин, фибриноген, транскобаламин, С-реактивный белок
γ - глобулины	IgG, IgA, IgM, IgE

Изменения содержания общего белка в сыворотке крови

Гиперпротеинемия – увеличение концентрации общего белка >85 г/л.

Абсолютная гиперпротеинемия чаще всего обусловлена увеличением γ -глобулиновой фракции и наблюдается при: ревматоидном артрите, коллагенозах, миеломной болезни, хронической обструктивной болезни легких.

Относительная гиперпротеинемия наблюдается при гипогидратации организма (рвота, понос).

Изменения содержания общего белка в сыворотке крови

Диспротеинемия – изменение качественного и количественного состава отдельных белковых фракций сыворотки крови при нормальном уровне общего белка.

Изменения содержания общего белка в сыворотке крови

Гипопротеинемия – снижение концентрации общего белка ниже 65 г/л.

Абсолютная гипопротеинемия наблюдается при недостаточном поступлении белков с пищей (голодание), потере белка через кожные покровы (ожоги), с мочой (гломерулонефрит, нефротический синдром), через желудочно-кишечный тракт (гастроэнтеропатии), нарушениях биосинтеза белка в печени (гепатиты, цирроз печени), повышенном катаболизме белков (септические состояния, раковая кахексия).

Снижение общего белка в сыворотке крови ниже 45 г/л при концентрации альбумина ниже 20 г/л является опасным для жизни.

Первичные гипопроотеинемии

Эти состояния обусловлены генетическими дефектами, приводящими к полному прекращению или замедлению синтеза определенных белковых фракций, а также синтезу белков с измененными свойствами.

Вторичные гипопропротеинемии

В зависимости от причины вторичные гипопропротеинемии могут быть обусловлены:

- Недостаточностью белка в питании, нарушением переваривания и всасывания белков в ЖКТ.
- Приобретенными дефектами переваривания и всасывания белков (мальабсорбция).
- Нарушением синтеза белков (например, при поражении печени).
- Усиленной потерей белка (острые и хронические кровопотери, большие раневые поверхности, синдром длительного сдавливания, обширные ожоги, потери через желудочно-кишечный тракт).
- Усиленной потерей белка (острые и хронические кровопотери, большие раневые поверхности, синдром длительного сдавливания, обширные ожоги, потери через желудочно-кишечный тракт).

Парапротеины

- При некоторых заболеваниях в сыворотке находят протеины, отличающиеся от нормальных сывороточных белков по физико-химическим свойствам и биологической активности.
- Каждый из этих необычных белков представляет собой измененный аналог одного из нормальных иммуноглобулинов.
- Чаще всего встречаются парапротеины класса IgG (70-80%), реже IgA (13-18%) и еще реже – IgD и IgE.
- Состояния, сопровождающиеся появлением в крови парапротеинов, имеют обобщающий термин парапротеинемии (парапротеинозы).
- К этой группе заболеваний относятся плазмоцитома (миеломная болезнь), макроглобулинемия Вальденштрема, болезнь тяжелых цепей.

Дефекты белков свертывания крови

- В процессе свертывания крови принимают участие различные белки (факторы), находящиеся в плазме и тромбоцитах.
- Оба эти компонента могут быть изменены в результате наследственных причин, что приводит к нарушениям, называемым **коагулопатиями**.

Дефекты белков свертывания крови

- **Афибриногенемия** – редкое заболевание аутосомно-рецессивной природы, характерным признаком которого являются тяжелые кровотечения (геморрагии).
- Причина заболевания – полное или, в более легких случаях, частичное отсутствие фибриногена в плазме, что можно установить с помощью электрофореза или иммунохимически.

Дефекты белков свертывания крови

- **Дисфибриногенемия** – аутосомное наследственное заболевание, проявляющееся во многих формах.
- Количество фибриногена может быть нормальным, но может изменяться первичная структура. В результате изменения аминокислотного состава и конфигурации молекул фибриногена его превращение в фибрин затрудняется, в результате чего увеличивается время кровотечения.
- Отдельные формы модифицированного фибриногена отличаются электрофоретической подвижностью или иммунохимически.

Дефекты белков свертывания крови

- **Гемофилия** – группа нарушений свертывания крови, проявляющихся сильными кровотечениями даже при незначительных ранениях.
- Причиной является отсутствие одного из факторов, необходимых для процесса свертывания крови.
- Чаще всего встречается **гемофилия А**, при которой отмечается дефицит или молекулярные аномалии фактора VIII.
- При **гемофилии В** (встречается в пять раз реже, чем форма А) отсутствует фактор IX, а при **гемофилии С** – фактор XI.

Гемоглобинопатии

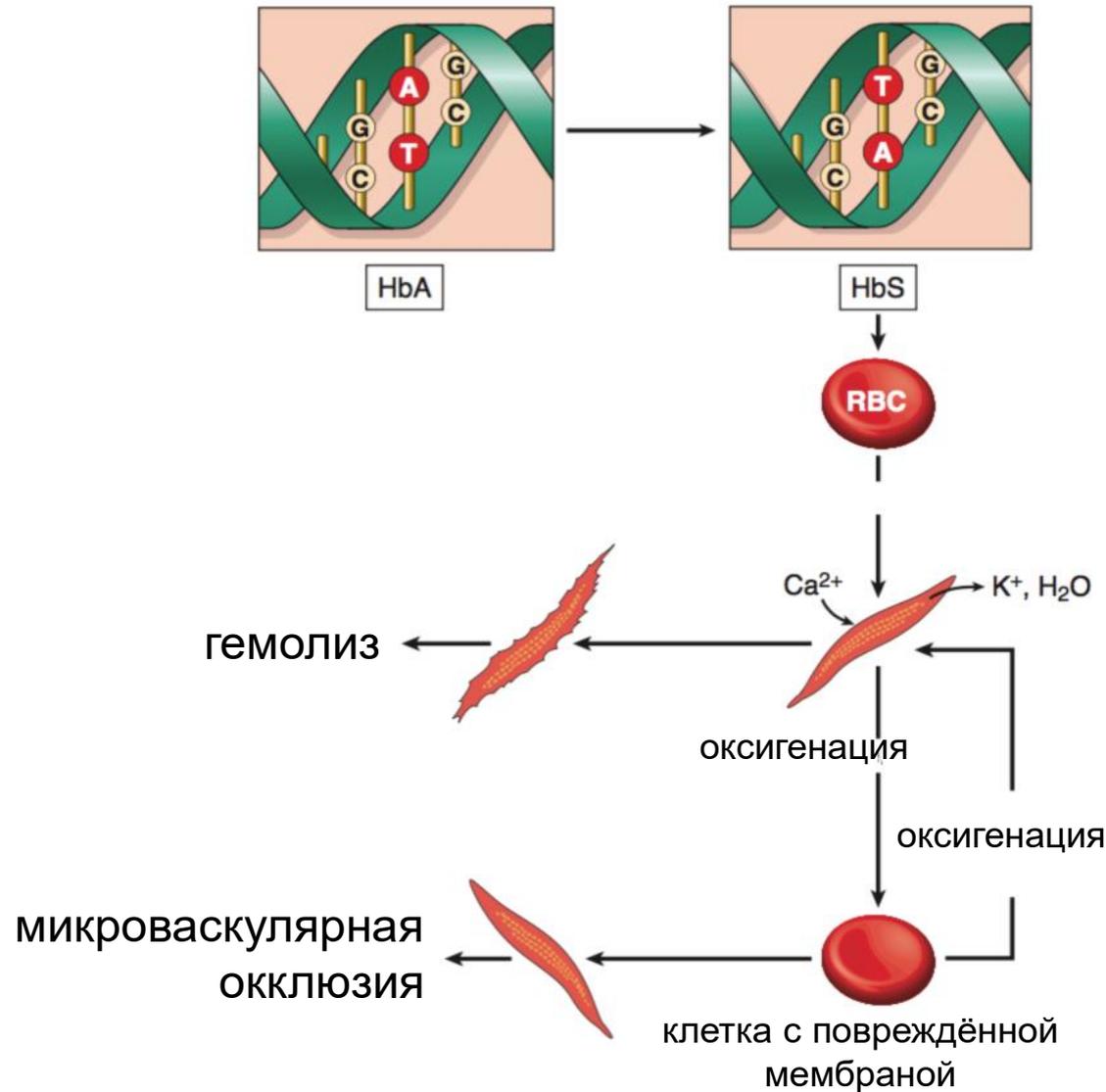
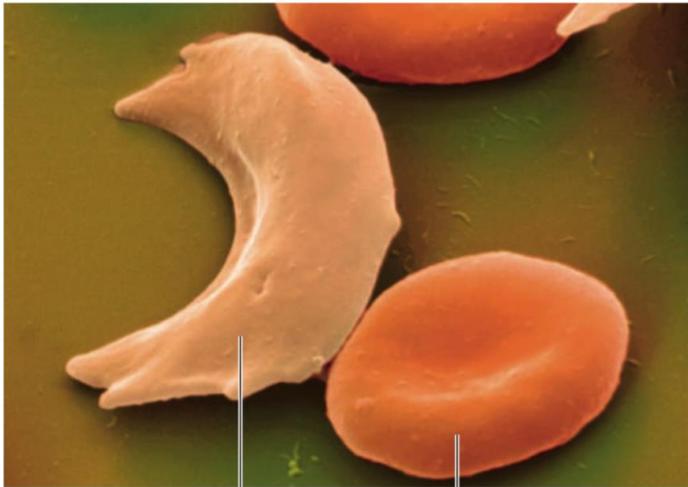
- К этой группе заболеваний относятся протеинопатии, вызванные нарушениями синтеза белкового компонента гемоглобина при нормальной структуре гема.
- Известно более 200 вариантов гемоглобинопатий.
- Из них лишь некоторые проявляются в виде заболеваний, в основе которых лежит нарушение транспорта кислорода или накопление метгемоглобина.

Гемоглинопатии

Дефекты, обусловленные заменой аминокислоты в полипептидной цепи гемоглобина

- Известно более 20 видов гемоглобина, в α - или β -цепи которых одна из аминокислот заменена другой.
- Такая замена изменяет ряд физико-химических свойств белка, в частности электрофоретическую подвижность, что позволяет идентифицировать вариант гемоглобина.
- **Серповидноклеточная анемия** сопровождается присутствием в эритроцитах пациента аномального гемоглобина (HbS), описываемого формулой $\beta_6\text{Глу} \rightarrow \text{Вал}$ (в β -цепях Hb остаток Глу в положении 6 заменен на остаток Вал).

Гемоглинопатии: серповидно-клеточная анемия



Гемоглинопатии: талассемии

Талассемии - наследственные заболевания, обусловленные отсутствием или снижением скорости синтеза α - или β -цепей гемоглобина.

β -талассемия

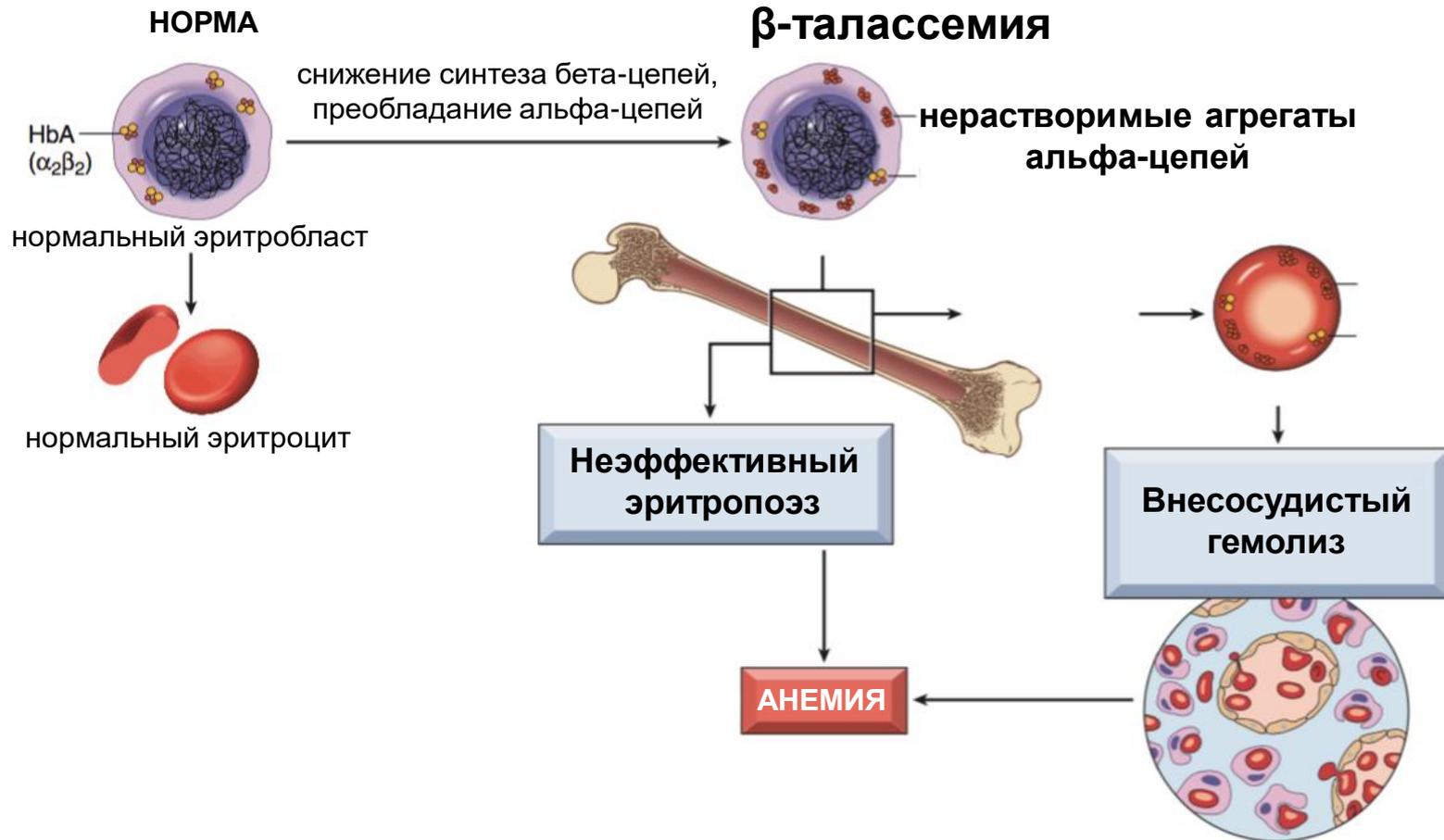
- не синтезируются β -цепи гемоглобина, вследствие чего образуется гемоглобин, содержащий только α -цепи;
- состояние совместимо с жизнью.

α -талассемия

- не синтезируются α -цепи гемоглобина, вследствие чего не образуется фетальный гемоглобин (HbF);
- ребёнок с такой патологией погибает внутриутробно или вскоре после рождения.

Гемоглинопатии: талассемии

Патогенез β -талассемия



Гемоглобинопатии

Дефекты, обусловленные заменой аминокислоты в полипептидной цепи гемоглобина

- Указанное замещение существенно отражается на свойствах белка – HbS в восстановленной форме образует длинные ассоциированные цепи и его растворимость снижается на 50% по сравнению с растворимостью окисленной формы.
- Эти особенности Hb определяют укорочение жизни эритроцитов в связи со снижением их устойчивости к гемолизу.

Гемоглобинопатии

Дефекты, обусловленные заменой аминокислоты в полипептидной цепи гемоглобина

- У взрослых спокойное течение болезни характеризуется умеренной анемией, слегка снижающей трудоспособность. Кризы (повышенный гемолиз, острая боль вследствие эритростаза, боли в костях) провоцируются инфекциями, стрессовыми факторами.

Гемоглобинопатии

Дефекты, обусловленные заменой аминокислоты в полипептидной цепи гемоглобина

- Серповидноклеточная анемия весьма распространена в регионах мира, эндемичных по малярии, причём пациенты с серповидноклеточной анемией, а также гетерозиготы-носители обладают повышенной устойчивостью к заражению, что и объясняет высокую частоту этого вредного аллеля в африканских популяциях.

Гемоглобинопатии

Дефекты, обусловленные заменой аминокислоты в полипептидной цепи гемоглобина

- **М-гемоглобинемии** – группа гемоглобинопатий, при которых имеется дефект, затрудняющий восстановление железа из трех – в двухвалентное состояние ($\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$).
- У этой группы гемоглобинов остаток гистидина, участвующий в связывании железа, замещен другими аминокислотами – тирозином, глутаматом. Замещение остатка гистидина приводит к тому, что в измененной цепи атом железа в составе гема окислен до трехвалентного состояния.

Гемоглинопати

Дефекты, обусловленные нарушением синтеза цепей гемоглобина

- **α -Талассемия** – в основе заболевания лежит нарушение синтеза α -цепей, что ведет к уменьшению образования всех физиологических видов гемоглобина.
- Избыточно появляющиеся β - и γ -цепи не могут взаимодействовать с мутантными α -цепями, вследствие чего возникают два вида гемоглобина: $Hb\beta_4$ (HbH) и $Hb\gamma_4$ (гемоглобин Бартса).

Гемоглобинопатии

Дефекты, обусловленные нарушением синтеза цепей гемоглобина

- **β -Талассемия** – вызвана нарушением синтеза β -цепей, что приводит к относительному избытку α -цепей и сопровождается усиленным образованием гемоглобина F ($\alpha_2\gamma_2$) и A₂ ($\alpha_2\delta_2$).
- Последняя форма гемоглобина обладает достаточной способностью к транспорту кислорода, обеспечивающей компенсацию дефицита гемоглобина A.

Гемоглинопати

Дефекты, обусловленные нарушением синтеза цепей гемоглобина

- У гомозигот гемоглобин представлен преимущественно гемоглобином Бартса – гибель наступает в период внутриутробного развития. У гетерозигот присутствует смесь гемоглобина Бартса и гемоглобина Н – проявление заболевания сводится к легкому гемолизу без существенных последствий для состояния.

Гемоглобинопатии

Дефекты, обусловленные нарушением синтеза цепей гемоглобина

- **σ -Талассемия** – связана с торможением синтеза β и σ -цепей, что ведет к увеличенной продукции гемоглобина F ($\alpha_2\gamma_2$).
- При всех видах талассемии нарушается продукция эритроидных клеток в костном мозге и насыщение эритроцитов гемоглобином.