

ЛЕКЦИЯ № 3

Тема. Биохимия соединительной ткани. Кровь как своеобразная соединительная ткань. Часть 2.

План:

1. Белки крови. Небелковые компоненты крови.
2. Конститутивные и индикативные ферменты плазмы крови. Дыхательная функция крови.
3. Характеристика основных функционально-структурных компонентов гемостаза.
4. Противосвертывающая система. Понятие о ДВС-синдроме.

1. Белки крови. Небелковые компоненты крови

Функции и состав крови Организм человека имеет специальные системы, которые осуществляют непрерывную связь между органами и тканями и обмен организма продуктами жизнедеятельности с окружающей средой. Одной из таких систем, наряду с интерстициальной жидкостью и лимфой, является кровь. Функции крови следующие.

1. Питание тканей и выделение продуктов метаболизма.
2. Дыхание тканей и поддержание кислотно-щелочного баланса и водно-минерального баланса.
3. Транспорт гормонов и других метаболитов.
4. Защита от чужеродных агентов.
5. Регуляция температуры тела путем перераспределения тепла в организме.

Клеточные элементы крови находятся в жидкой среде - плазме крови. Если свежевзятую кровь оставить в стеклянной посуде при комнатной температуре (20 °С), то через некоторое время образуется кровяной сгусток (тромб), после формирования которого останется жидкость желтого цвета - сыворотка крови. Она отличается от плазмы крови тем, что в ней нет фибриногена и некоторых белков (факторов) системы свертывания крови. В основе свертывания крови лежит превращение фибриногена в нерастворимый фибрин. В нитях фибрина запутываются эритроциты. Нити фибрина можно получить путем длительного перемешивания свежевзятой крови, наматывая на палочку образующийся фибрин. Так можно получить дефибрированную кровь. Для получения цельной крови, пригодной для переливания больному, способной храниться длительное время, в емкость для взятия крови необходимо добавить антикоагулянты (вещества, препятствующие свертыванию крови). Масса крови в сосудах человека составляет примерно 20 % от массы тела. 55 % массы крови составляет плазма, остальная часть приходится - форменные элементы плазмы крови (эритроциты, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты). Состав плазмы крови: 1) 90 % - вода; 2) 6-8 % - белки; 3) 2 % - органические небелковые соединения; 4) 1 % - неорганические соли. Белковые компоненты плазмы крови

Методом высаливания можно получить три фракции белков плазмы крови: альбумины, глобулины, фибриноген. Электрофорез на бумаге позволяет разделить белки плазмы крови на 6 фракций. 1. Альбумины - 54-62 %. 2. Глобулины: γ -глобулины 2,5-5 %. 3. ν_2 -глобулины 8,5-10 %. 4. -

глобулины 12-15 %. 5. -глобулины 15,5-21 %.. 6. фибриноген (остается на старте) - от 2 до 4 % Современные методы позволяют получить свыше 60 индивидуальных белков плазмы крови. Количественные соотношения между белковыми фракциями постоянны у здорового человека. Иногда нарушаются количественные соотношения между различными фракциями плазмы крови. Это явление называется диспротеинемия. Бывает, что содержание общего белка плазмы при этом не нарушается. Иногда содержание общего белка плазмы понижается. Такое явление известно как гипопроteinемия. Может развиваться: а) при длительном голодании; б) когда есть патология почек (потеря белка с мочой). Реже, но иногда встречается гиперпротеинемия - повышение содержания белка в плазме выше, чем 80 г/л. Такое явление характерно для состояний, при которых происходит значительные потери жидкости организмом: неукротимая рвота, профузный понос (при некоторых тяжелых инфекционных заболеваниях: холера, тяжелая форма дизентерии). Характеристика отдельных белковых фракций Альбумины - простые низкомолекулярные гидрофильные белки. В молекуле альбумина содержится 600 аминокислот. Молекулярная масса 67 кДа. Альбумины, как и большинство других белков плазмы крови, синтезируются в печени. Примерно 40 % альбуминов находится в плазме крови, остальное количество - в интерстициальной жидкости и в лимфе. Функции альбуминов. Определяются их высокой гидрофильностью и высокой концентрацией в плазме крови. 1. Поддержание онкотического давления плазмы крови. Поэтому при уменьшении содержания альбуминов в плазме падает онкотическое давление, и жидкость выходит из кровяного русла в ткани. Развиваются "голодные" отеки. Альбумины обеспечивают около 80 % онкотического давления плазмы. Именно альбумины легко теряются с мочой при заболеваниях почек. Поэтому они играют большую роль в падении онкотического давления при таких заболеваниях, что приводит к развитию "почечных" отеков. 2. Альбумины - это резерв свободных аминокислот в организме, образующихся в результате протеолитического расщепления этих белков. 3. Транспортная функция. Альбумины транспортируют в крови многие вещества, особенно такие, которые плохо растворимы в воде: свободные жирные кислоты, жирорастворимые витамины, стероиды, некоторые ионы (Ca^{2+} , Mg^{2+}). Для связывания кальция в молекуле альбумина имеются специальные кальцийсвязывающие центры. В комплексе с альбуминами транспортируются многие лекарственные препараты, например, ацетилсалициловая кислота, пенициллин. Глобулины. В отличие от альбуминов глобулины не растворимы в воде, а растворимы в слабых солевых растворах. *γ-глобулины*. В эту фракцию входят разнообразные белки. *γ-глобулины* имеют высокую гидрофильность и низкую молекулярную массу - поэтому при патологии почек легко теряются с мочой. Однако их потеря не оказывает существенного влияния на онкотическое давление крови, потому что их содержание в плазме крови невелико.

Функции γ_1 -глобулинов. 1. Транспортная. Транспортируют липиды, при этом образуют с ними комплексы - липопротеины. Среди белков этой фракции есть

специальный белок, предназначенный для транспорта гормона щитовидной железы тироксина - тироксин-связывающий белок.

2. Участие в функционировании системы свертывания крови и системы комплемента - в составе этой фракции находятся также некоторые факторы свертывания крови и компоненты системы комплемента.

3. Регуляторная функция. Некоторые белки фракции α_1 -глобулинов являются эндогенными ингибиторами протеолитических ферментов. Наиболее высока в плазме концентрация α_1 -антитрипсина. Содержание его в плазме от 2 до 4 г/л (очень высокое), молекулярная масса - 58-59 кДа. Главная его функция - угнетение эластазы - фермента, гидролизующего эластин (один из основных белков соединительной ткани). α_1 -антитрипсин также является ингибитором протеаз: тромбина, плазмина, трипсина, химотрипсина и некоторых ферментов системы свертывания крови. Количество этого белка увеличивается при воспалительных заболеваниях, при процессах клеточного распада, уменьшается при тяжелых заболеваниях печени. Это уменьшение - результат нарушения синтеза α_1 -антитрипсина, и связано оно с избыточным расщеплением эластина. Существует врожденная недостаточность (α_1 -антитрипсина. Считают, что недостаток этого белка способствует переходу острых заболеваний в хронические. К фракции α_1 -глобулинов относят также α_1 -антихимотрипсин. Он угнетает химотрипсин и некоторые протеиназы форменных элементов крови.

α_2 -глобулины Высокомолекулярные белки. Эта фракция содержит регуляторные белки, факторы свертывания крови, компоненты системы комплемента, транспортные белки. Сюда относится и церулоплазмин. Этот белок имеет 8 участков связывания меди. Он является переносчиком меди, а также обеспечивает постоянство содержания меди в различных тканях, особенно в печени. При наследственном заболевании - болезни Вильсона - уровень церулоплазмينا понижается. Вследствие этого повышается концентрация меди в мозге и печени. Это проявляется развитием неврологической симптоматики, а также циррозом печени.

Гаптоглобины. Содержание этих белков составляет приблизительно 1/4 часть от всех α_2 -глобулинов. Гаптоглобин образует специфические комплексы с гемоглобином, освобождающимся из эритроцитов при внутрисосудистом гемолизе. Вследствие высокой молекулярной массы этих комплексов они не могут выводиться почками. Это предотвращает потерю железа организмом. Комплексы гемоглобина с гаптоглобином разрушаются клетками ретикуло-эндотелиальной системы (клетки системы мононуклеарных фагоцитов), после чего глобин расщепляется до аминокислот, гем разрушается до билирубина и экскретируется желчью, а железо остается в организме, и может быть реутилизировано. К этой же фракции относится и α_2 -макроглобулин. Молекулярная масса этого белка 720 кДа, концентрация в плазме крови 1,5-3 г/л. Он является эндогенным ингибитором протеиназ всех классов, а также связывает гормон инсулин. Время полужизни α_2 -макроглобулина очень малое - 5 мин. Это универсальный "чистильщик" крови, комплексы " α_2 -макроглобулин-фермент" способны сорбировать на себе иммунные пептиды, например, интерлейкины, факторы роста, фактор некроза опухолей, и выводить их из

кровотока. С₁-ингибитор - гликопротеид, является основным регуляторным звеном в классическом пути активации комплемента (КПК), способен угнетать плазмин, калликреин. При недостатке С₁-ингибитора развивается ангионевротический отек.

- *глобулины*. К этой фракции относятся некоторые белки системы свертывания крови и подавляющее большинство компонентов системы активации комплемента (от С₂ до С₇). Основу фракции -глобулинов составляют Липопротеины Низкой Плотности (ЛПНП). С-реактивный белок. Содержится в крови здоровых людей в очень низких концентрациях, менее 10 мг/л. Его функция неизвестна. Концентрация С-реактивного белка значительно увеличивается при острых воспалительных заболеваниях. Поэтому С-реактивный белок называют белком "острой фазы" (к белкам острой фазы относятся также -1-антитрипсин, гаптоглобин). *гамма-глобулины*. В этой фракции содержатся в основном антитела - белки, синтезируемые в лимфоидной ткани и в клетках РЭС, а также некоторые компоненты системы комплемента. Функция антител - защита организма от чужеродных агентов (бактерии, вирусы, чужеродные белки), которые называются антигенами. Главные классы антител в крови: 1) иммуноглобулины G (IgG); 2) иммуноглобулины M (IgM); 3) иммуноглобулины A (IgA), к которым относятся IgD и IgE. Только IgG и IgM способны активировать систему комплемента. С-реактивный белок также способен связывать и активировать С₁-компонент комплемента, но эта активация непродуктивна и приводит к накоплению анафилотоксинов. Накопившиеся анафилотоксины вызывают аллергические реакции. К группе гамма-глобулинов относится также криоглобулины. Это белки, которые способны выпадать в осадок при охлаждении сыворотки. У здоровых людей их в сыворотке нет. Они появляются у больных с ревматическим артритом, миеломной болезнью. Среди криоглобулинов существует белок фибронектин. Это высокомолекулярный гликопротеин (молекулярная масса 220 кДа). Он присутствует в плазме крови и на поверхности многих клеток (макрофагов, эндотелиальных клеток, тромбоцитов, фибробластов). Функции фибронектина: 1) обеспечивает взаимодействие клеток друг с другом; 2) способствует адгезии тромбоцитов; 3) предотвращает метастазирование опухолей. Плазменный фибронектин является опсоином - усиливает фагоцитоз. Играет важную роль в очищении крови от продуктов распада белков, например, распада коллагена. Вступая в связь с гепарином, участвует в регуляции процессов свертывания крови. В настоящее время этот белок широко изучается и используется для диагностики особенно при состояниях, сопровождающихся угнетением системы макрофагов (сепсис и др.). *Интерферон* - это гликопротеин. Имеет молекулярную массу около 26 кДа. Обладает видовой специфичностью. Вырабатывается в клетках в ответ на внедрение в них вирусов. У здорового человека его концентрация в плазме мала. Но при вирусных заболеваниях его концентрация увеличивается. Строение молекулы иммуноглобулина Молекулы всех классов иммуноглобулинов имеют сходное строение. Разберем их строение на

примере молекулы IgG. Это сложные белки, которые являются гликопротеинами и обладают четвертичной структурой. В состав белковой части иммуноглобулина входят всего 4 полипептидные цепи: 2 одинаковые легкие и 2 одинаковые тяжелые цепи. Молекулярная масса легкой цепи составляет 23 кДа, а тяжелой - от 53 до 75 кДа. С помощью дисульфидных (-S-S-) связей (мостиков) тяжелые цепи соединены между собой и легкие цепи также удерживаются около тяжелых цепей. Если раствор иммуноглобулина обработать протеолитическим ферментом папаином, то молекула иммуноглобулина гидролизуется с образованием 2-х переменных участков и одной константной части. Легкая цепь, начиная с N-конца, и такой же по длине участок H-цепи формируют переменный участок - Fab-фрагмент. Аминокислотный состав Fab-фрагмента очень сильно различается у разных иммуноглобулинов. Fab - фрагмент может связываться с соответствующим антигеном слабыми типами связей. Именно этот участок обеспечивает специфичность связи иммуноглобулина со своим антигеном. В пределах молекулы иммуноглобулина выделяют также Fc-фрагмент - константная (одинаковая) для всех иммуноглобулинов часть молекулы. Формируется за счет H-цепей. Есть участки, взаимодействующие с первым компонентом системы комплемента (или с рецепторами на поверхности определенного типа клеток). Кроме того, Fc - фрагмент обеспечивает иногда прохождение иммуноглобулина через биологическую мембрану, например, через плаценту. Взаимодействие Fab-фрагмента со своим антигеном приводит к значительному изменению конформации всей молекулы иммуноглобулина. При этом становится доступным тот или иной участок в пределах Fc-фрагмента. Взаимодействие этого открывшегося центра с первым компонентом системы комплемента или с рецепторами клетки, что приводит к образованию иммунного комплекса "антиген-антитело". Синтез иммуноглобулинов значительно отличается от синтеза других белков. Каждая из L-цепей кодируется группой из 3-х различных генов, а H-цепь - четырьмя генами. Таким образом обеспечивается огромное разнообразие структуры антител, их специфичность к различным антигенам. В организме человека потенциально возможен синтез приблизительно 1 миллиона различных антител. *Фибриноген*. Это белок, на который направлено действие системы свертывания крови. При свертывании крови фибриноген превращается в фибрин, который нерастворим в воде и выпадает в виде нитей. В этих нитях запутываются форменные элементы крови и, таким образом, формируется кровяной сгусток (тромб).

Белки-ферменты плазмы крови По функции белки-ферменты плазмы крови делят на: а) собственно ферменты плазмы - выполняют специфические метаболические функции в плазме. К собственно ферментам плазмы относятся такие протеолитические системы, как система комплемента, система регуляции сосудистого тонуса и некоторые другие; б) ферменты, поступающие в плазму в результате повреждения того или иного органа, той или иной ткани в результате разрушения клеток. Обычно не выполняют в плазме метаболическую функцию. Однако для медицины

представляет интерес определение активности некоторых из них в плазме крови в диагностических целях (трансаминазы, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа и др.). Органические небелковые соединения плазмы делятся на две группы. I группа - азотсодержащие небелковые компоненты. В состав небелкового азота крови входит азот промежуточных и конечных продуктов обмена простых и сложных белков. Раньше небелковый азот называли остаточный азот (остается после осаждения белков): 1) азот мочевины (50 %); 2) азот аминокислот (25 %); 3) низкомолекулярные пептиды; 4) креатин; 5) креатинин; 6) билирубин; 7) индикан; 8) некоторые другие азотсодержащие вещества. При некоторых заболеваниях почек, а также при патологии, сопровождающейся массивным разрушением белков (например, тяжелые ожоги), может повышаться небелковый азот крови, т. е. наблюдается азотемия. Однако наиболее часто нарушается не общее содержание небелкового азота в крови, а соотношение между отдельными компонентами небелкового азота. Поэтому сейчас в плазме определяют азот отдельных компонентов. В понятие "остаточный азот" включают и низкомолекулярные пептиды. Среди низкомолекулярных пептидов есть много пептидов, обладающих высокой биологической активностью (например, гормоны пептидной природы). II группа - безазотистые органические вещества. К безазотистым (не содержат азот) органическим веществам плазмы крови относятся: 1) углеводы, липиды и продукты их метаболизма (глюкоза, ПВК, лактат, кетоновые тела, жирные кислоты, холестерин и его эфиры и др.); 2) минеральные вещества кров.

2. Конститутивные и индикативные ферменты плазмы крови.

Дыхательная функция крови.

Клетки крови и особенности их метаболизма *Эритроциты*. Главная функция - транспорт газов: перенос O_2 и CO_2 . Он возможен благодаря большому содержанию гемоглобина и высокой активности фермента карбоангидразы. Зрелые эритроциты не имеют ядер, рибосом, митохондрий, лизосом. Поэтому обмен эритроцитов имеет ряд особенностей. 1. В зрелых эритроцитах не идут реакции биосинтеза белков. 2. Образование энергии - только путем гликолиза, субстрат - только глюкоза. В эритроцитах существуют механизмы предохранения гемоглобина от окисления. 1. Активно протекает ГМФ-путь распада глюкозы, дающий НАДФ- H_2 . 2. Высока концентрация глутатиона - пептида, содержащего SH-группы. Лейкоциты. Клетки, выполняющие защитные функции - способны к фагоцитозу. В лейкоцитах много активных протеаз, расщепляющих чужеродные белки. В момент фагоцитоза увеличивается выработка перекиси водорода и увеличивается активность пероксидазы, что способствует окислению чужеродных частиц (антибактериальное действие). Лейкоциты богаты внутриклеточными низкоспецифичными протеиназами - катепсинами, локализованными в лизосомах. Катепсины способны к практически тотальному протеолизу белковых молекул. В лизосомах лейкоцитов в

значительных количествах содержатся и другие ферменты: например, рибонуклеазы и фосфатазы. 2. *Главнейшие протеолитические системы крови* Плазма крови содержит несколько протеолитических систем. В составе этих систем - протеиназы, участвующие в защитных и регуляторных реакциях организма. В отличие от тканевых, плазменные протеиназы пространственно не разделены. Поэтому они могут свободно взаимодействовать между собой. Активация плазменных протеиназ относится к группе процессов, объединенных под общим названием "гетерогенный катализ", и протекает эффективно при связывании с чужеродными поверхностями. К основным протеолитическим системам крови относятся, кининовая и ренин-ангиотензиновая. 1. Система свертывания крови и фибринолиза. 2. Система комплемента, как одна из составных частей иммунной защиты организма. 3. Кининовая система.

4. Ренин-ангиотензиновая система. Эти системы обеспечивают различные функции, но в работе их соблюдаются общие принципы.

1. Это - многокомпонентные мультиферментные системы, в которых продукт предыдущей реакции служит ферментом для следующей реакции.

2. Большинство компонентов этих систем является протеолитическими ферментами. Они в виде проферментов циркулируют в крови и активируются только в определенных условиях. 3. Эти системы обладают свойством усиливать первично слабый сигнал. Они работают по принципу каскадности, т. е. их работа приводит к быстрому нарастающему увеличению количества активных форм ферментов. 4. Системы саморегулируются по принципу положительной и отрицательной обратной связи.

3. *Система свертывания крови и фибринолиза.* Это единая система, которая выполняет следующие функции: 1) поддержание крови в сосудах в жидком состоянии; 2) осуществление гемостаза (предотвращение больших кровопотерь).

3. Характеристика основных функционально-структурных компонентов гемостаза.

Гемостаз - сложный ферментативный процесс, в результате которого образуется кровяной сгусток. Система свертывания крови - это многокомпонентная система, в состав которой входят белки, фосфолипиды, обломки клеточных мембран и ионы кальция. Компоненты системы свертывания крови принято называть факторами. Факторы бывают тканевыми, плазменными и тромбоцитарными. Тканевые и плазменные факторы обозначаются римскими цифрами, а тромбоцитарные - арабскими. Если фактор является активным, то за цифрой ставится буква "а". Например, переход неактивного двенадцатого фактора в активный можно обозначить так: XII -----> XIIa (неактивный) (активный). Большинство белков системы свертывания крови обладает ферментативной активностью. Все факторы свертывания крови, кроме фXIII, являются сериновыми протеиназами, которые катализируют реакции ограниченного протеолиза. В ходе реакций свертывания крови все белки-ферменты сначала выступают в роли субстрата, а затем - в роли фермента. Среди белков, участвующих в свертывании крови, есть такие, которые не обладают ферментативной активностью, но

специфически ускоряют протекание ферментативной реакции. Они называются параферментами. Это V и VIII. Большинство факторов свертывания крови синтезируется в неактивной форме в виде проферментов. Проферменты активируются и их действие направлено на протекание прямой реакции свертывания крови - на превращение фибриногена в фибрин, которой является основой кровяного сгустка. Есть два механизма свертывания крови - внешний и внутренний. Внешний механизм запускается с участием внешних (тканевых) факторов, Внутренний - при участии факторов, источником которых служит сама кровь, плазма, собственно ферменты и форменные элементы крови. Различаются внешний и внутренний механизмы только начальными стадиями до активации протромбина II). Последующие стадии протекают одинаково и в том, и в другом случаях. Начальные стадии внешнего механизма. Для пуска внешнего механизма необходим первичный сигнал: повреждение тканей (клеток), оказавшихся в контакте с кровью, или эндотелия сосуда. При этом разрушаются клеточные мембраны и из клеток высвобождается тканевой тромбопластин (III). Он активирует VII. Активация VII, а также все последующие реакции до активации протромбина протекают на матрице, которая состоит из липопротеиновых осколков клеточных мембран. В ходе активации фVII происходит конформационная перестройка его молекулы, в результате формируется активный центр этого белка-фермента. Активный фVIIa образует комплекс с тканевыми фосфолипидами и ионом кальция. Этот комплекс обладает протеолитической активностью и вызывает активацию фактора X. Активный фактор Xa тоже обладает протеолитической активностью и активирует протромбин. Начальные стадии внутреннего механизма Начальные стадии внутреннего механизма называются "контактная фаза" или "контактная стадия". Происходит контакт фXII с чужеродной поверхностью (например, игла шприца, лезвие ножа, стекло). В результате происходит конформационная перестройка фXII и он активируется - переходит в фXIIa. Активация фXII, а также последующие реакции внутреннего механизма, так же, как и при внешнем механизме, протекают на матрице - тромбопластине, который освобождается при разрушении тромбоцитов. XIIa действует на XI, превращая его в XIa. XIa действует на фIX (обязательно в присутствии ионов кальция!), и переводит его в фIXa. IXa образует комплекс с тромбоцитарными фосфолипидами, ионами кальция и параферментом - фVIIIa. В составе этого комплекса фIXa обладает протеолитической активностью и переводит фX в фXa. Следующие стадии, начиная с активации протромбина (фII), протекают одинаково для обоих механизмов свертывания крови. Протромбин - белок, который синтезируется в печени. Для синтеза протромбина необходим витамин "K". Реакция синтеза протромбина катализируется комплексом, состоящим из активного фXa, фосфолипидов, иона кальция и парафермента Va. В ходе этой реакции резко уменьшается сродство данного комплекса к матрице и активный тромбин, или фIIa, освобождается с матрицы и

гидролизует пептидные связи между аргинином и глутаминовой кислотой в молекуле своего субстрата - фибриногена, превращая его в фибрин-мономер. На следующей стадии мономеры фибрина спонтанно агрегируют с образованием регулярной полимерной структуры "мягкого" сгустка растворимого фибрин-полимера. При этом происходит захват фибрин-полимером компонентов крови - формируется тромб (сгусток). Сначала сгусток рыхлый и мягкий, связи между молекулами фибрин-полимера слабые (нековалентные). Но затем под действием активного XIIIa (фибриназа) (XIII активируется фактором IIa - тромбином) происходит прочная ковалентная "сшивка" молекул фибрин-полимера. Образуются межмолекулярные связи между карбоксильными группами глутамина и аминогруппами лизина: так растворимый фибрин-полимер переходит в нерастворимый фибрин-полимер.

1. Противосвертывающая система. Понятие о ДВС-синдроме.

После образования нитей фибрина происходит их сокращение (ретракция кровяного сгустка), которое происходит с затратой АТФ. Процесс тромбообразования постоянно контролируется антитромбином III - ингибитором сериновых протеиназ. Кроме того, протекание большинства реакций свертывания крови на матрице обеспечивает: 1) высокую эффективность процесса; 2) локальность процесса - процесс свертывания протекает только в месте повреждения (это предотвращает процесс диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)). Скорость свертывания крови зависит не только от работы системы свертывания, но и от присутствия естественных антикоагулянтов - веществ, предотвращающих свертывание крови. Естественные антикоагулянты синтезируются в тканях и поступают в кровь, где препятствуют активации факторов свертывания крови. К ним относятся гепарин, антитромбин-III и -2-макроглобулин. Гепарин предотвращает активацию некоторых факторов, но непосредственно на них не действует. Гепарин способен активировать антитромбин-III. Обладая высоким отрицательным зарядом, гепарин связывается с катионными участками антитромбина- III. В результате изменяется конформация антитромбина- III и он приобретает способность инактивировать сериновые протеиназы. -2-макроглобулин - эндогенный ингибитор протеаз, в том числе многих ферментов, участвующих в работе системы свертывания крови и фибринолиза (тромбин, плазмин). Работа параферментов контролируется системой протеина С. Протеин С - это гликопротеин, который содержит карбоксиглутаминовую кислоту, его синтез зависит от витамина "К". Существует в крови в виде профермента, активируется тромбином. Активный протеин С активирует фV и фVIII, переводя их в фVa и фVIIIa путем ограниченного протеолиза. В плазме крови есть эндогенный ингибитор протеина С. Считается, что система свертывания крови работает всегда: одновременно происходит образование и растворение фибриновых сгустков благодаря тому, что работа системы свертывания крови уравновешивается работой системы фибринолиза. Фибринолиз - это расщепление фибринполимера на отдельные пептиды, которое катазируется плазмином.

Плазмин - сериновая протеиназа, способен гидролизовать фибрин, фибриноген и др. Сам плазмин образуется из плазминогена под действием активатора плазминогена. Тканевой активатор плазминогена неактивен до тех пор, пока не вступит в контакт с фибрином. Контактывая с фибрином, он приобретает способность активировать плазминоген. Когда фибрин будет гидролизован плазмином, активатор плазминогена теряет свою активность. Функциональные особенности системы свертывания крови и фибринолиза 1. Это многокомпонентная система, в которой продукт предыдущей реакции служит ферментом для следующей. 2. Система свертывания крови - это разветвленная мультиферментная система, работающая по принципу каскадности (усиление первично слабого сигнала). 3. Оба механизма свертывания сливаются на уровне активации протромбина - это единая система, потому что активация одного механизма приводит к включению другого. Например: активация фXII на поверхности коллагеновых волокон приводит к активации фVII. 4. Система сааморегулируется по принципу обратной связи. Наблюдается положительная обратная связь на начальных стадиях работы системы, что позволяет многократно усиливать первично слабый сигнал (факторы X и VII). Отрицательная обратная связь чаще встречается на конечных стадиях (цель - самоограничение процесса: тромбин и протромбин) 5. На автономную регуляцию процесса накладывается нейрогормональная. Адреналин вызывает освобождение тромбопластина и тканевого активатора плазминогена из эндотелия сосудов, а также превращение фXII в фXIIa. 6. Система свертывания крови представляет собой каскад реакций, а ферменты фибринолиза находятся вне этого каскада. Смысл: система фибринолиза и система свертывания крови работают у нас в организме постоянно, но с чрезвычайно низкой скоростью. В норме у человека уравновешены процессы свертывания и фибринолиза. Это обеспечивает постоянную готовность организма ответить на действие различных повреждающих факторов. В случае травмы организм может очень быстро усилить работу системы свертывания крови. При этом система фибринолиза не может обеспечить значительного прироста активности плазмينا и он не успевает гидролизовать фибрин. Благодаря этому осуществляется гемостаз. В последнее время научные исследования в этой области стали помогать в лечении больных. В период Великой Отечественной войны группой ученых под руководством Палладина был синтезирован викасол - водорастворимый аналог витамина К. Некоторое время назад был синтезирован антивитамины К. Он используется для лечения больных со склонностью к тромбообразованию. Сейчас разработаны препараты фXIII и фIX для лечения больных. Недавно из мочи выделена урокиназа. Этот фермент катализирует превращение плазминогена в плазмин, который обладает высокой протеолитической активностью. 4. Система комплемента Система комплемента - это сложный комплекс сывороточных глобулинов. Это каскадная система протеолитических ферментов предназначена для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов и участвует

в реализации иммунного ответа организма. Белки системы комплемента обеспечивают быстрый и эффективный ответ на на первично слабый сигнал и доведение его до функциональных последствий. Компоненты системы комплемента принято обозначать латинскими буквами. Существуют два механизма активации системы комплемента: 1) классический; 2) альтернативный. Эти механизмы соединяются на уровне 5-го компонента и затем протекают одинаково.

Классический путь. Пусковым механизмом является образование комплекса "антиген-антитело" (АГ-АТ) на поверхности клетки-мишени. При этом в молекуле иммуноглобулина (он обозначается: Ig или АТ) происходят конформационные изменения. В результате этих изменений Ig приобретает способность связывать C1q-компонент комплемента. К ним присоединяются C1r и C1s, и уже весь этот комплекс подвергается конформационной перестройке и превращается в C1-эстеразу, которая действует на C4, отщепляется C4a, а C4b входит в состав комплекса. Затем к комплексу присоединяется C2, формируя новый субстрат для действия C1s, отщепляется C2b, а C2a входит в состав комплекса. Образовавшийся комплекс называется "C3-конвертаза", и под его действием отщепляется пептид C3a, а C3b входит в состав комплекса, который теперь называется "C5-конвертаза". C5-конвертаза действует на C5, отщепляет от него C5a, а C5b входит в состав комплекса. После этого с C5b последовательно связываются C6, C7 и C8. В результате образуется комплекс, способный присоединять 2 молекулы C9. Если этот процесс протекает на поверхности клетки-мишени, то компоненты комплекса C5b-C9 образуют мембраноатакующий комплекс, который формирует на поверхности клетки-мишени трансмембранные каналы, полностью проницаемые для электролитов и воды. Клетка-мишень погибает.

Побочные (неосновные) продукты процесса C3a и C5a обладают свойствами анафилотоксинов. *Регуляция классического пути.* Большинство компонентов активны только в составе комплекса. Их активные формы способны существовать очень короткое время. Если в течение этого времени они не встретятся со следующим компонентом, то активные формы теряют связь с комплексом и становятся неактивными. Если концентрация какого-то компонента ниже пороговой (критической), то работа системы комплемента не приведет к физиологическим последствиям. В регуляции работы системы комплемента также принимают участие эндогенные ингибиторы протеиназ. Самым эффективным из них является C1-ингибитор. Альтернативный путь. Отличие альтернативного пути от классического заключается в том, что для его запуска не нужно образования иммунных комплексов. Пусковым механизмом альтернативного пути является образование C3b из C3 под действием какого-либо пускового фактора: например, полисахаридов бактериальной клеточной стенки. C3b образует комплекс с фактором "В" (C3bB), который подвергается действию протеазы D (всегда активна в плазме крови!). В результате отщепляется "Ba" и образуется комплекс C3bBb, который обладает

протеолитической активностью в отношении С5 - отщепляет от него С5а. После этого реакции протекают так же, как и в классическом пути. Субстратом для С3b является и С3, в результате чего образуется еще большее количество С3b - наблюдается положительная обратная связь. Поэтому достаточно даже небольших количеств С3bBb, чтобы получать все больше и больше его активной формы (усиление первично слабого сигнала). Альтернативный путь в норме работает всегда и очень активно, что обеспечивает быстрый неспецифический ответ на внедрение чужеродных клеток. В регуляции работы системы комплемента принимают участие специфические ингибиторы, которые регулируют скорость работы ферментов ключевых реакций.

5. Система регуляции сосудистого тонуса

В нашем организме есть две взаимосвязанные системы протеолитических ферментов, в результате работы которых регулируется сосудистый тонус.

1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС-система). Работа этой системы направлена на повышение артериального давления.
2. Кининовая система. Направлена на понижение артериального давления.

Активация обеих систем сводится к синтезу биологически активных низкомолекулярных пептидов из их предшественников путем реакций ограниченного протеолиза. Главная роль принадлежит РААС, которая регулирует сосудистый тонус и водно-солевой обмен. В почках в клетках юктагломерулярного аппарата (ЮГА) синтезируется ренин- протеолитический фермент. Ренин участвует в регуляции сосудистого тонуса, превращая ангиотензиноген в декапептид ангиотензин-I путем ограниченного протеолиза. Из ангиотензина-I под действием фермента карбоксикапсина образуется (тоже путем ограниченного протеолиза) октапептид ангиотензин-II. Он обладает сосудосуживающим эффектом, а также стимулирует выработку гормона коры надпочечников - альдостерона. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах - это приводит к увеличению объема крови, циркулирующей в сосудах. В результате повышается артериальное давление. Когда молекула ангиотензина-II выполнит свою функцию, она подвергается тотальному протеолизу под действием группы специальных протеиназ - ангиотенгиназ. Так работает ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Выработка ренина зависит от кровоснабжения почек. Поэтому при снижении артериального давления выработка ренина увеличивается, а при повышении - снижается. При патологии почек иногда наблюдается повышенная выработка ренина и может развиваться стойкая гипертензия (повышение артериального давления). Ренин-ангиотензин-альдостероновая система работает в тесном контакте с другой системой регуляции сосудистого тонуса: калликреин-кининовой системой, действие которой приводит к понижению артериального давления. В почках синтезируется белок кининоген. Попадая в кровь, кининоген под действием сериновых протеиназ - калликреинов превращается в вазоактивные пептиды - кинины: брадикинин и каллидин. Брадикинин и каллидин обладают сосудорасширяющим эффектом - понижают артериальное давление. Инактивация кининов происходит при участии карбоксикапсина - этот

фермент одновременно влияет на обе системы регуляции сосудистого тонуса, что приводит к повышению артериального давления. Ингибиторы карбоксикаптепсина применяются в лечебных целях при лечении некоторых форм артериальной гипертензии. Лимфа. В кровеносные сосуды ежедневно поступает от 1 до 2 л лимфы. Состав лимфы зависит от анатомического строения и расположения лимфатических сосудов и для каждого человека индивидуален. В лимфе, по сравнению с кровью, эритроцитов очень мало, а лимфоцитов - много. Содержание белка в лимфе может быть от 0,2 до 6 %. Соотношение альбуминов и глобулинов = 4 : 1. Это намного выше, чем в плазме крови.