

Ведение в обмен веществ. Хромопротеиды

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ (ОЧНО-ЗАОЧНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ) НА ТРЕТИЙ
СЕМЕСТР 2013/2014уч.г.

Кафедра биологической химии (биохимии)
20 сентября 2013

СОДЕРЖАНИЕ ЛЕКЦИИ

- Понятие о катаболизме и анаболизме.
- Основы питания.
- Незаменимые компоненты пищи:
 - *аминокислоты
 - *минеральные вещества
 - *витамины
 - *витаминоподобные факторы
- Хромопротеиды.
- Гемоглобин, синтез гемоглобина.
- Распад гемоглобина, образование пигментов желчи, кала и мочи.
- Нарушение пигментного обмена.

Понятие о катаболизме и анаболизме.

Метаболизм (metabole — греч. изменение, превращение) — это совокупность процессов превращения веществ и энергии в организме, происходящих с участием ферментов. В наиболее употребительном значении термин «метаболизм» равнозначен «обмену веществ». В точном смысле «метаболизм» означает промежуточный обмен, т. е. превращение веществ внутри клеток с момента их поступления до образования конечных продуктов. Вещества, участвующие в метаболизме, называются метаболитами

Понятие о катаболизме и анаболизме.

Функции метаболизма

- 1. Обеспечение организма энергией, полученной при расщеплении богатых энергией пищевых веществ или путем преобразования энергии солнца.**
- 2. Превращение пищевых молекул в предшественники, которые используются в клетке для биосинтеза собственных макромолекул.**
- 3. Сборка макромолекулярных (биополимеры) и надмолекулярных структур живого организма, т. е. пластическое и энергетическое поддержание его структуры.**
- 4. Синтез и разрушение биомолекул, выполняющих специфические функции в организме (мембранные липиды, внутриклеточные посредники и пигменты).**

Понятие о катаболизме и анаболизме.

Фазы метаболизма

Метаболизм складывается из двух фаз — **катаболизма** и **анаболизма**.

Катаболизм — это ферментативное расщепление крупных пищевых или депонированных молекул (углеводов, липидов, белков) до более простых (лактат, H_2O , CO_2 , NH_3) с выделением энергии и запасанием ее в виде АТФ или восстановительных эквивалентов (НАДН, НАДФН, ФАДН₂).

Понятие о катаболизме и анаболизме.

Катаболизм включает 3 стадии.

1 стадия — превращение полимеров в мономеры (крахмал и гликоген — в глюкозу, белки — в аминокислоты, триацилглицеролы — в жирные кислоты и глицерол, нуклеиновые кислоты — в нуклеотиды и т.д.), Первая стадия превращения пищевых молекул протекает в желудочно-кишечном тракте и **называется перевариванием**.

2 стадия (специфические пути катаболизма) — мономеры превращаются в общие промежуточные продукты — пируват и ацетил-КоА.

3 стадия (общий путь катаболизма) — окисление ацетильной группы ацетил-КоА до CO_2 и H_2O .

3 стадия катаболизма включает:

- а) цикл трикарбоновых кислот
- б) цепи переноса электронов
- в) окислительное фосфорилирование.

Понятие о катаболизме и анаболизме.

Анаболизм — ферментативный синтез крупных полимерных молекул из простых предшественников с затратой АТФ или восстановительных эквивалентов НАДН, НАДФН и ФАДН₂.

Стадии анаболизма:

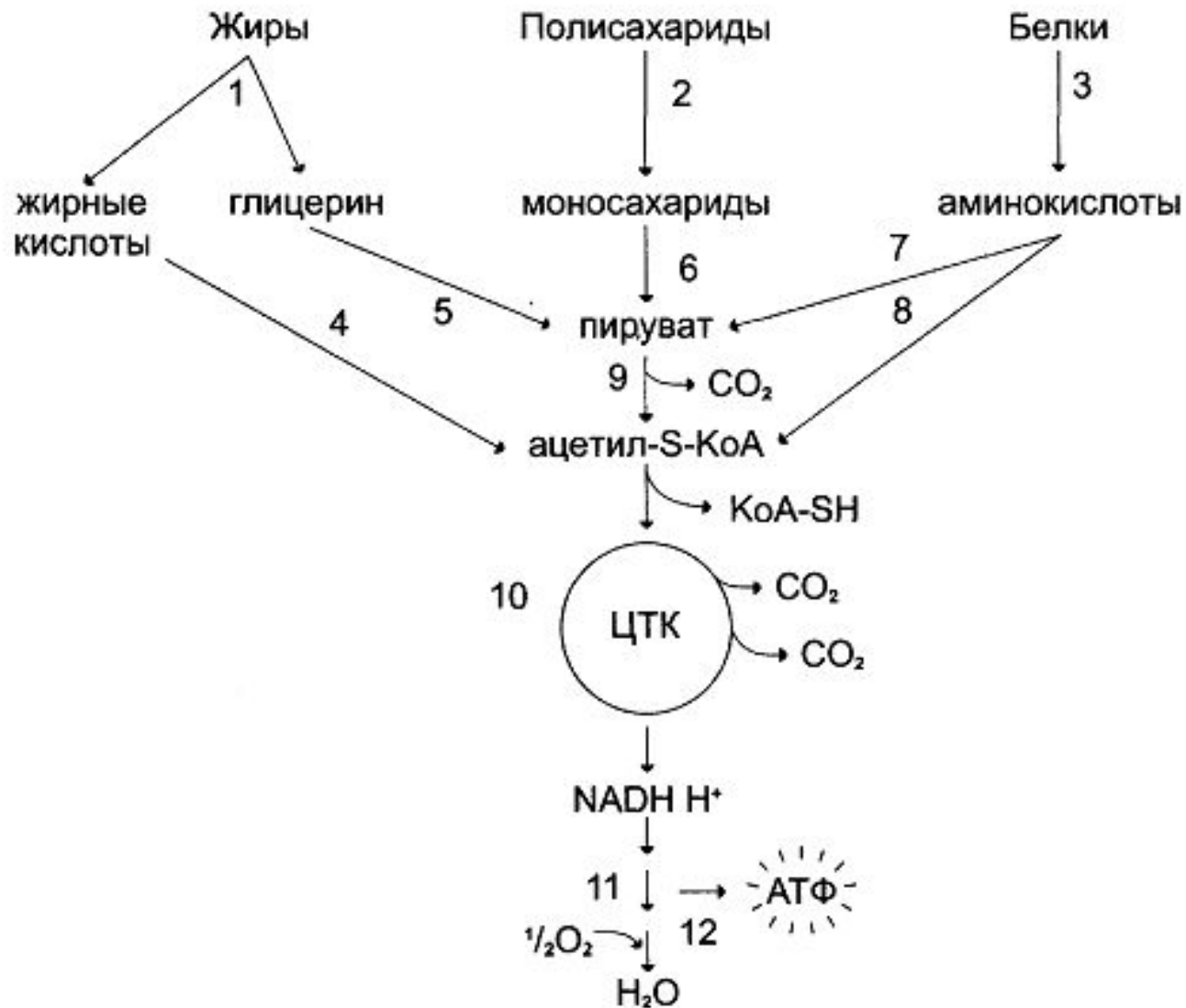
1 стадия — третья стадия катаболизма, т. е. цикл трикарбоновых кислот;

2 стадия — образование мономеров по реакциям, обратным реакциям катаболизма;

3 стадия — синтез полимеров из мономеров.

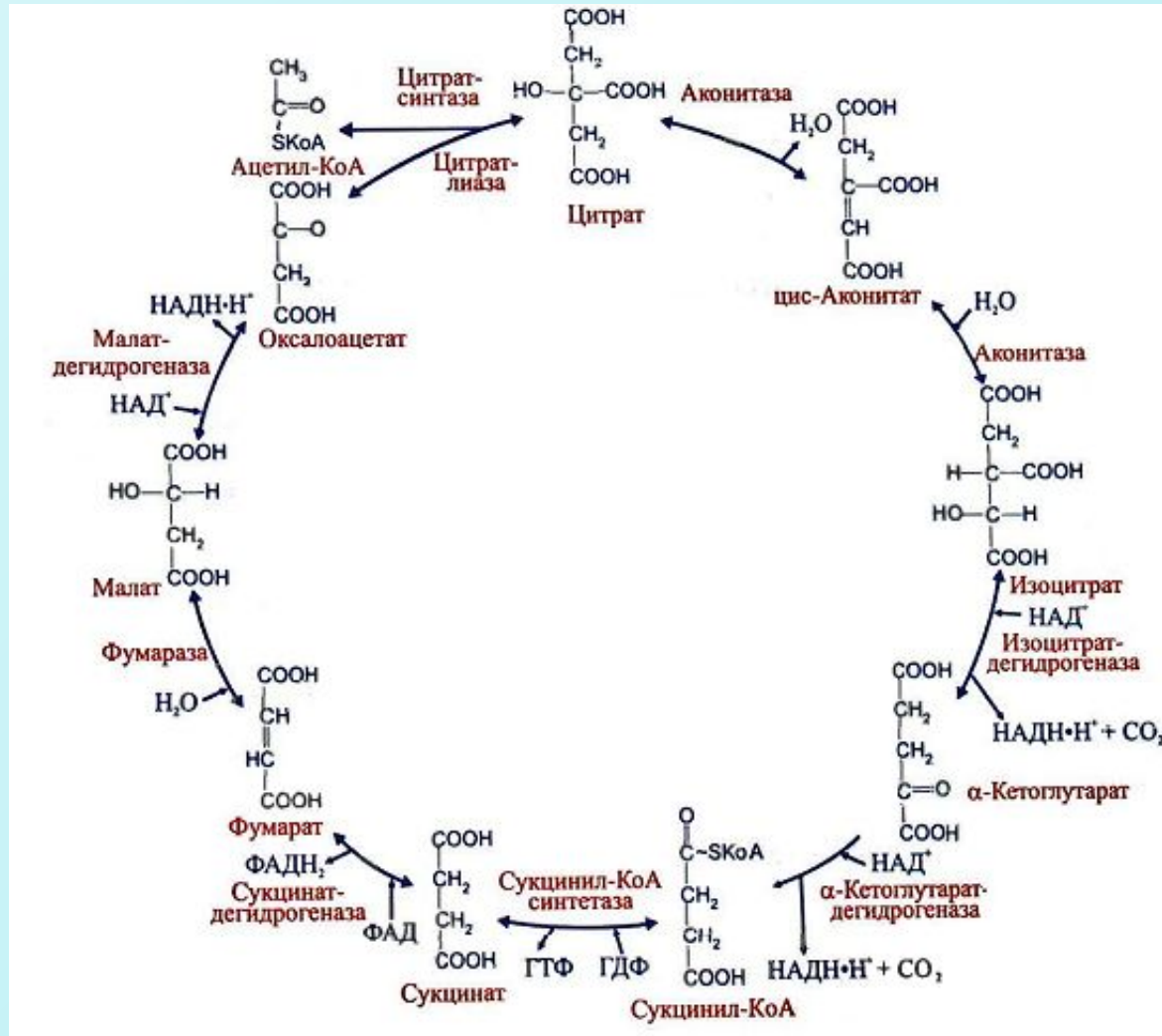
Амфиболические пути расположены в точках переключения метаболизма и связывают анаболизм и катаболизм.

Понятие о катаболизме и анаболизме.



Понятие о катаболизме и анаболизме.

Амфиболическим путем метаболизма является цикл трикарбоновых кислот



Понятие о катаболизме и анаболизме.

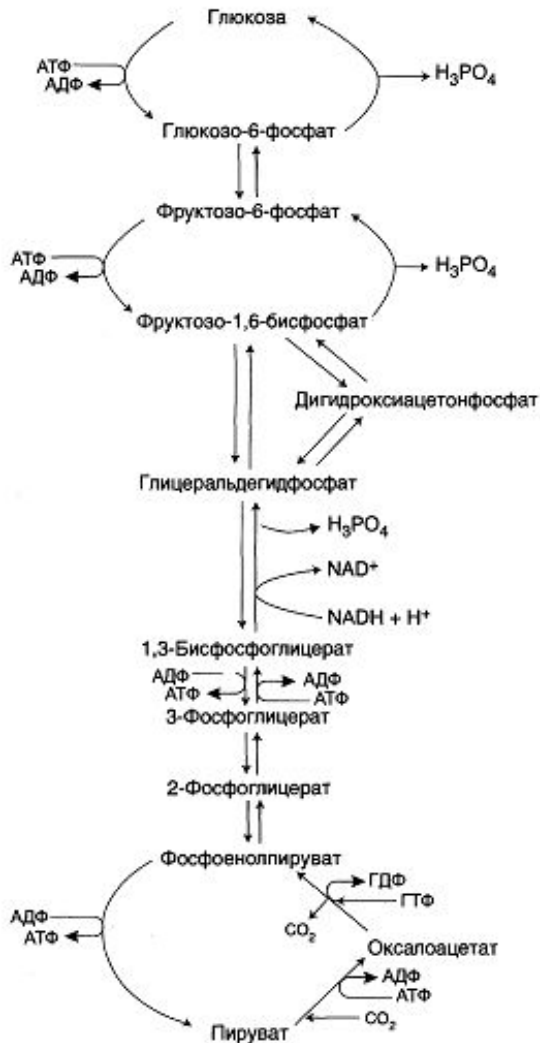
Анаболизм и катаболизм не являются простым обращением реакций.

Катаболические и анаболические пути должны отличаться хотя бы одной из ферментативных реакций, чтобы регулироваться независимо.

Углеводы, жирные кислоты и большинство аминокислот окисляются в конечном счёте через цикл лимонной кислоты до CO_2 и H_2O . Прежде, чем эти вещества вовлекаются в заключительный этап катаболизма, их углеродный скелет превращается в двухуглеродный фрагмент в форме ацетил-КоА. Именно в этой форме большая часть «топливных» молекул включается в цикл лимонной кислоты.

Ацетил-КоА образуется в специфических реакциях катаболизма жирных кислот и некоторых аминокислот. Однако главным источником ацетил-КоА служит пировиноградная кислота, образующаяся в реакциях катаболизма глюкозы и некоторых аминокислот.

Понятие о катаболизме и анаболизме.



Например, специфический путь распада глюкозы до лактата (анаэробный гликолиз) включает 11 реакций; обратный процесс — синтез глюкозы из лактата (глюконеогенез) включает 8 обратимых реакций и 3 дополнительные реакции с новыми наборами ферментов. Именно на этих стадиях за счет направленного изменения активности ферментов регулируются суммарные скорости распада и синтеза глюкозы.

Понятие о катаболизме и анаболизме.

Несмотря на то, что обе стороны метаболизма сопряжены между собой во времени и пространстве, они строго локализованы в отдельных органеллах клетки и образуют самостоятельные метаболические пути. Локализация основных путей метаболизма в органеллах клетки отражена в следующей таблице:

Органелла клетки	Метаболический путь
Ядро	Синтез РНК
Митохондрии	Цепи биохимического окисления и окислительного фосфорилирования
Лизосомы	Гидролитические процессы
Рибосомы	Синтез белка
Эндоплазматическая сеть	Синтез биоллипидов
Мембраны	Транспорт различных молекул, ионов

Если бы эти пути совпадали или отличались лишь направлением процесса, то в обмене возникали бы бесполезные, так называемые фитильные циклы.

Образование таких циклов является причиной ряда заболеваний, при которых происходит бесполезный круговорот метаболитов вследствие реакций, протекающих в патологическом режиме.

Важнейшая черта биохимической формы движения материи заключается в саморегуляции совокупности биохимических превращений, образующих механизм, который обладает свойством обратной связи (положительной или отрицательной).

Необходимо отметить, что каждая из биохимических реакций данного механизма в отдельности не обладает способностью к саморегулированию.

Основы питания.

Сбалансированный пищевой рацион человека должен включать множество различных компонентов. К ним относятся *белки, углеводы, жиры, витамины и минеральные вещества, а также вода*. В зависимости от режима питания относительное и абсолютное содержание питательных веществ в рационе может сильно варьировать. Поскольку некоторые питательные вещества являются *незаменимыми* (эссенциальными — жизненно важными), они должны поступать в организм регулярно. Минимальная суточная потребность в различных питательных веществах дана в рекомендациях ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) и национальных организаций по охране здоровья.

ОСНОВЫ ПИТАНИЯ

Энергетические потребности

Энергетические потребности организма человека зависят от возраста, пола, массы, состояния здоровья и физической активности. При этом рекомендуется, чтобы примерно половина суточного энергообеспечения поступала в виде углеводов, не более трети с жирами, а остальное с белками.

	Содержание в организме, кг	Энергетическая ценность, кДж/г (ккал/г)	Суточная потребность, г			Общие функции в обмене веществ	Незаменимые компоненты
			а	б	в		
Белки	10	17 (4,1)	♂ 37 ♀ 29	55	92	Поставка аминокислот, источник энергии суточная потребность, мг/кг массы	Незаменимые аминокислоты: Val (14) Leu (16) Ile (12) Lys (12) Phe (16) Trp (3) Cys и His – стимуляторы роста Met (10) Thr (8)
Углеводы	1	17 (4,1)	0	390	240-310	Общий источник энергии (глюкоза), энергетический резерв (гликоген), балластные вещества (целлюлоза), опорные вещества (кости, хрящи, слизи)	Незаменимые компоненты отсутствуют
Жиры	10-15	39 (9,3)	10	80	130	Общий источник энергии, важнейший энергетический резерв, растворитель витаминов, источник незаменимых жирных кислот	Полиненасыщенные жирные кислоты: линолевая, линоленовая, арахидоновая (общая суточная потребность 10 г)
Вода	35-40	0	2400	-	-	Растворитель, составная часть клеток, диэлектрик, участник биохимических реакций, регулятор температуры	
Минеральные вещества	3	0				Структурные компоненты, электролиты, кофакторы ферментов	Макроэлементы, микроэлементы (следовые элементы)
Витамины	-	-				Часто предшественники коферментов	Жирорастворимые витамины, водорастворимые витамины

а - минимальная

б - рекомендованная

в - фактическое потребление

ОСНОВЫ ПИТАНИЯ

Минимальная суточная потребность в белке составляет у мужчин 37 г, у женщин 29 г, однако рекомендованные нормы потребления почти вдвое выше. Еще выше нормы потребления для женщин в период беременности и кормления ребенка. При оценке пищевых продуктов важно также учитывать качество белка. При отсутствии или низком содержании незаменимых аминокислот белок считается малоценным. Соответственно такие белки должны потребляться в большем количестве. Так, белки бобовых содержат мало метионина, а белки пшеницы и кукурузы характеризуются низким содержанием лизина. Напротив, животные белки (исключая коллагены и желатину) относятся к полноценным пищевым продуктам.

Белки являются жизненно необходимыми компонентами питания, поскольку они служат источником незаменимых аминокислот, которые не могут синтезироваться в организме человека. Некоторые аминокислоты, в том числе цистеин и гистидин, хотя и не относятся к незаменимым, необходимы для нормального роста и развития. Многие аминокислоты в пищевых продуктах взаимозаменяемы. Так, незаменимая аминокислота тирозин может образовываться в организме человека путем гидроксирования фенилаланина, а цистеин может получаться из метионина.

Основы питания

Углеводы служат общим и легко утилизируемым источником энергии. В пищевых продуктах углеводы присутствуют в виде моносахаридов (например, в меде и фруктах), дисахаридов (в молоке и всех сладостях, содержащих сахарозу), а также полисахаридов растительного (крахмал) и животного (гликоген) происхождения. Несмотря на то, что углеводы вносят существенный вклад в энергообеспечение организма, они не считаются незаменимыми питательными веществами.

Жиры — наиболее важный источник энергии. По энергетической ценности они вдвое превосходят белки и углеводы. Кроме того, жиры выполняют функции переносчиков жирорастворимых витаминов, а также служат источником полиненасыщенных жирных кислот, необходимых для биосинтеза эйкозаноидов.

ОСНОВЫ ПИТАНИЯ

Минеральные вещества

В количественном отношении наиболее важным неорганическим компонентом пищи является вода. У взрослого человека суточная потребность в воде составляет примерно 2,4 л. Эта цифра включает воду, поступающую в организм с твердой и жидкой пищей, в виде напитков, а также воду, образующуюся в дыхательной цепи.

Жизненно необходимые элементы подразделяются на макроэлементы (суточная потребность >100 мг) и микроэлементы (суточная потребность <100 мг). К макроэлементам относятся натрий (Na), калий (K), кальций (Ca), магний (Mg), хлор (Cl), фосфор (P), сера (S) и иод (I). К жизненно важным микроэлементам, необходимым лишь в следовых количествах, относятся железо (Fe), цинк (Zn), марганец (Mn), медь (Cu), кобальт (Co), хром (Cr), селен (Se) и молибден (Mo). Фтор (F) не принадлежит к этой группе, однако он необходим для поддержания в здоровом состоянии костной и зубной ткани. Вопрос относительно принадлежности к жизненно важным микроэлементам ванадия, никеля, олова, бора и кремния остается открытым. Такие элементы принято называть условно эссенциальными.

ОСНОВЫ ПИТАНИЯ

В таблице приведено среднее содержание минеральных веществ в организме взрослого человека (в расчете на массу 65 кг). Среднесуточная потребность взрослого человека в указанных элементах приведена в колонке 4. У детей и женщин в период беременности и кормления ребенка, а также у больных потребность в микроэлементах обычно выше.

Так как многие элементы и вода могут запасаться в организме, отклонение от суточной нормы компенсируется во времени. Вода запасается во всех тканях организма, кальций — в форме апатита костной ткани (см. с. 332), иод — в составе тиреоглобулина в щитовидной железе, железо — в составе ферритина и гемосидерина в костном мозге, селезенке и печени. Местом хранения многих микроэлементов служит печень. Обмен минеральных веществ контролируется гормонами.

ОСНОВЫ ПИТАНИЯ

Минеральные вещества	Содержание*, г	Основной источник	Суточная потребность, г	Функция/местонахождение в организме
Вода	35 000-40 000	Напитки, вода в составе твердой пищи, окислительные процессы (300 г)	1200 900	Растворитель, составная часть клеток, диэлектрик, хладагент, переносчик, участник биохимических реакций
Макроэлементы (суточная потребность > 100 мг)				
Na	100	Поваренная соль	1,1-3,3	Осморегуляция, мембранный потенциал, обмен минеральных веществ
K	150	Овощи, фрукты, зерновые	1,9-5,6	Мембранный потенциал, метаболизм минеральных веществ
Ca	1 300	Молоко, молочные продукты	0,8	Формирование костной ткани, свертывание крови, сигнальное вещество
Mg	20	Зеленые овощи	0,35	Формирование костной ткани, кофактор ферментов
Cl	100	Поваренная соль	1,7-5,1	Обмен минеральных веществ
P	650	Мясо, молоко, зерновые, овощи	0,8	Формирование костной ткани, энергетический обмен, обмен нуклеиновых кислот
S	200	S-содержащие аминокислоты (Cys и Met)	0,2	Обмен липидов и углеводов, образование конъюгатов
Микроэлементы			мг	
Fe	4-5	Мясо, печень, яйца, овощи, картофель, зерновые	10	Гемоглобин, миоглобин, цитохромы, Fe/S-центры
Zn	2-3	Мясо, печень, зерновые	15	Цинксодержащие ферменты
Mn	0,02	Многие пищевые продукты	2-5	Ферменты
Cu	0,1-0,2	Мясо, овощи, фрукты, рыба	2-3	Оксидазы
Co	<0,01	Рыба	Следы	Витамин B ₁₂
Cr	<0,01		0,05-0,2	Не определены
Mo	0,02	Зерновые, орехи, бобовые	0,15-0,5	Оксидоредуктазы
S ^[351]		Овощи, мясо	0,05-0,2	Селенсодержащие ферменты
I	0,03	Морская рыба, йодированная пищевая соль, питьевая вода	0,15	Тироксин
Потребность не определена				● Металлы ● Неметаллы
F		Питьевая вода (фторированная), чай, молоко	0,0015-0,004	Кости, зубная эмаль

А. Минеральные вещества

ОСНОВЫ ПИТАНИЯ

Количество минеральных веществ, абсорбированных из пищи, как правило, зависит от метаболических потребностей организма и в ряде случаев от состава пищевых продуктов. В качестве примера влияния состава пищи можно рассмотреть кальций. Всасыванию ионов Ca^{2+} способствуют молочная и лимонная кислоты, в то время как фосфат-ион, оксалат-ион и фитиновая кислота ингибируют всасывание кальция из-за комплексообразования и образования плохо растворимых солей (фитин).

Дефицит минеральных веществ — явление не столь редкое: оно возникает по различным причинам, например из-за однообразного питания, нарушения усвояемости, при различных заболеваниях. Недостаток кальция может наступить в период беременности, а также при рахите или остеопорозе. Хлородефицит наступает из-за большой потери ионов Cl^- при сильной рвоте. Из-за недостаточного содержания иода в пищевых продуктах во многих районах Центральной Европы распространенным явлением стали иододефицитные состояния и зубная болезнь. Дефицит магния может возникать из-за диареи или из-за однообразного питания при алкоголизме. Недостаток в организме микроэлементов часто проявляется нарушением кроветворения, т. е. анемией.

ОСНОВЫ ПИТАНИЯ

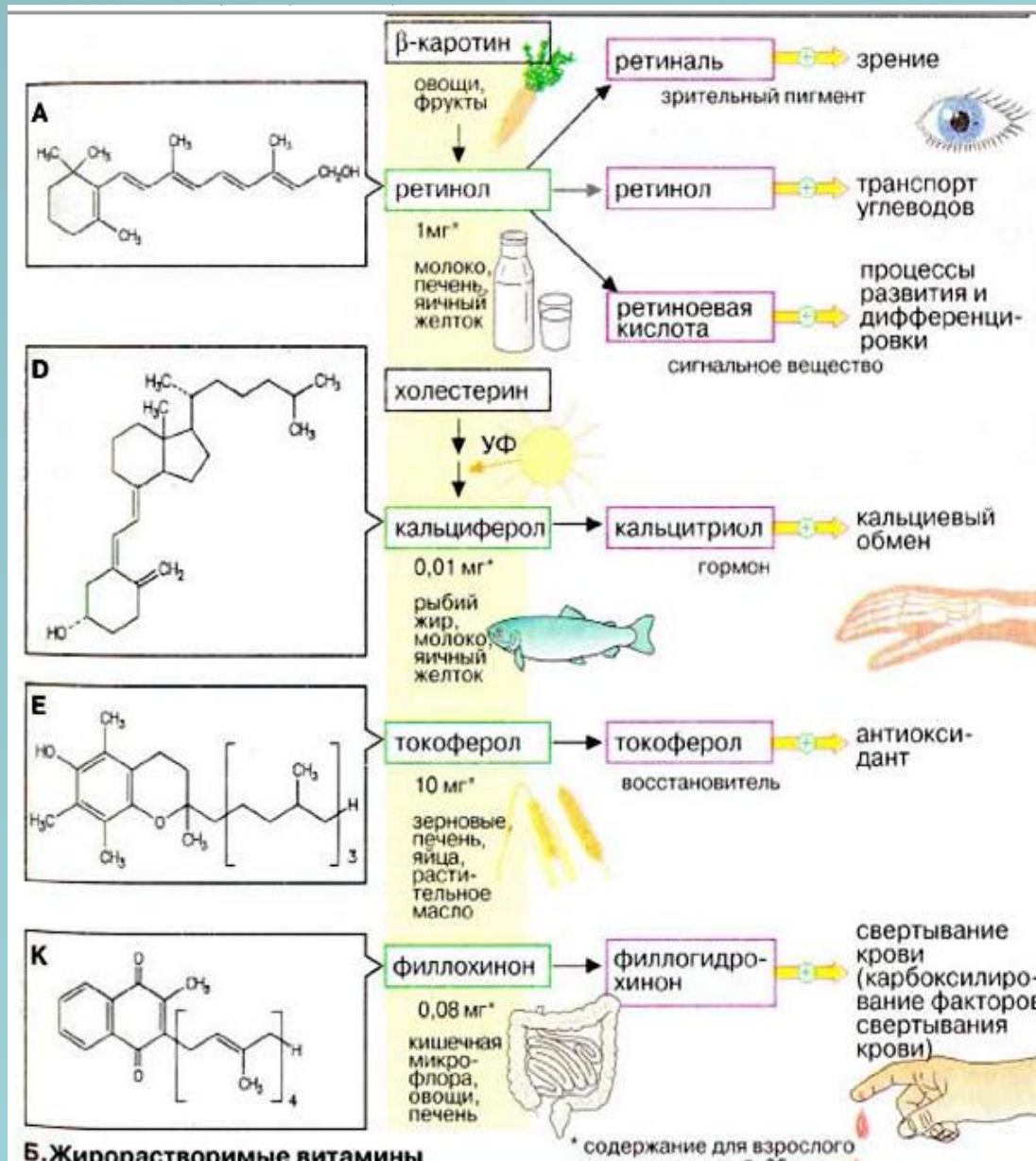
Витамины относятся к жизненно необходимым компонентам пищи. Они нужны животным организмам лишь в очень небольших количествах для синтеза коферментов и сигнальных веществ

При нормальном питании суточная потребность организма в витаминах удовлетворяется полностью. Недостаточное или неполноценное питание (например, несбалансированная диета у пожилых людей, недостаточное питание у алкоголиков, потребление полуфабрикатов) или нарушение процессов усвоения и использования витаминов могут быть причиной различных форм витаминной недостаточности, вплоть до авитаминоза. Важная роль в обеспечении организма рядом витаминов (К, В12, Н) принадлежит микрофлоре пищеварительного тракта. Поэтому дефицит витаминов может возникать вследствие медикаментозного лечения с использованием антибиотиков.

Только немногие из витаминов, такие, как А, D, Е, В12, могут накапливаться в организме. Поэтому витаминная недостаточность быстро влечет за собой болезни витаминдефицита, затрагивающие состояние кожи, клетки крови и нервную систему организма.

Витаминная недостаточность излечивается посредством полноценного питания или с помощью витаминных препаратов. Явление гипервитаминоза касается лишь витаминов А и D. Избыточное количество большинства других витаминов быстро выводится из организма с мочой.

Основы питания



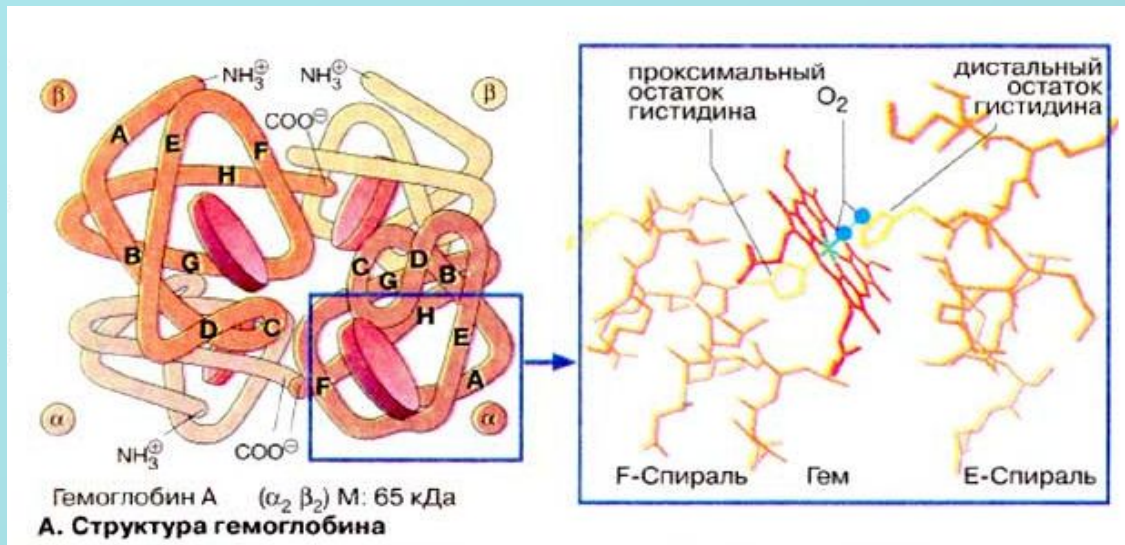
По растворимости витамины подразделяются на жирорастворимые и водорастворимые. В химическом отношении жирорастворимые витамины А, D, Е и К относятся к изопреноидам

Хромопротеиды

- Гемоглобин, синтез гемоглобина.
- Распад гемоглобина, образование пигментов желчи, кала и мочи.
- Нарушение пигментного обмена

Хромопротеиды

Главная функция эритроцитов — транспорт кислорода от легких в ткани и CO_2 от тканей обратно в легкие. Высшие организмы нуждаются для этого в специальной транспортной системе, так как молекулярный кислород плохо растворим в воде: в 1 л плазмы крови растворимо только около 3,2 мл O_2 . Содержащийся в эритроцитах белок гемоглобин (Hb) способен связать в 70 раз больше — 220 мл O_2 /л. Содержание Hb в крови составляет 140-180 г/л у мужчин и 120-160 г/л у женщин, т. е. вдвое выше по сравнению с белками плазмы (50-80 г/л). Поэтому Hb вносит наибольший вклад в образование рН-буферной емкости крови.



Хромопротеиды

Структура гемоглобина

Гемоглобин взрослого организма (HbA, см. ниже) является тетрамером, состоящим из двух α - и двух β -субъединиц с молекулярными массами примерно 16 кДа. α - и β -цепи отличаются аминокислотной последовательностью, но имеют сходную конформацию. Примерно 80% аминокислотных остатков глобина образуют α -спирали, обозначенные буквами А-Н (см. схему). Каждая субъединица несет группу гема с ионом двухвалентного железа в центре. При связывании O_2 с атомом железа в геме (оксигенация Hb) и отщеплении O_2 (дезоксигенация) степень окисления атома железа не меняется. Окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} в геме носит случайный характер. Окисленная форма гемоглобина, метгемоглобин, не способна переносить O_2 . Доля метгемоглобина поддерживается ферментами на низком уровне и составляет поэтому обычно только 1-2%.

Четыре из шести координационных связей атома железа в гемоглобине заняты атомами азота пиррольных колец, пятая — остатком гистидина глобина (проксимальный остаток гистидина), а шестая — молекулой кислорода в оксигемоглобине и, соответственно, H_2O в дезоксигемоглобине.

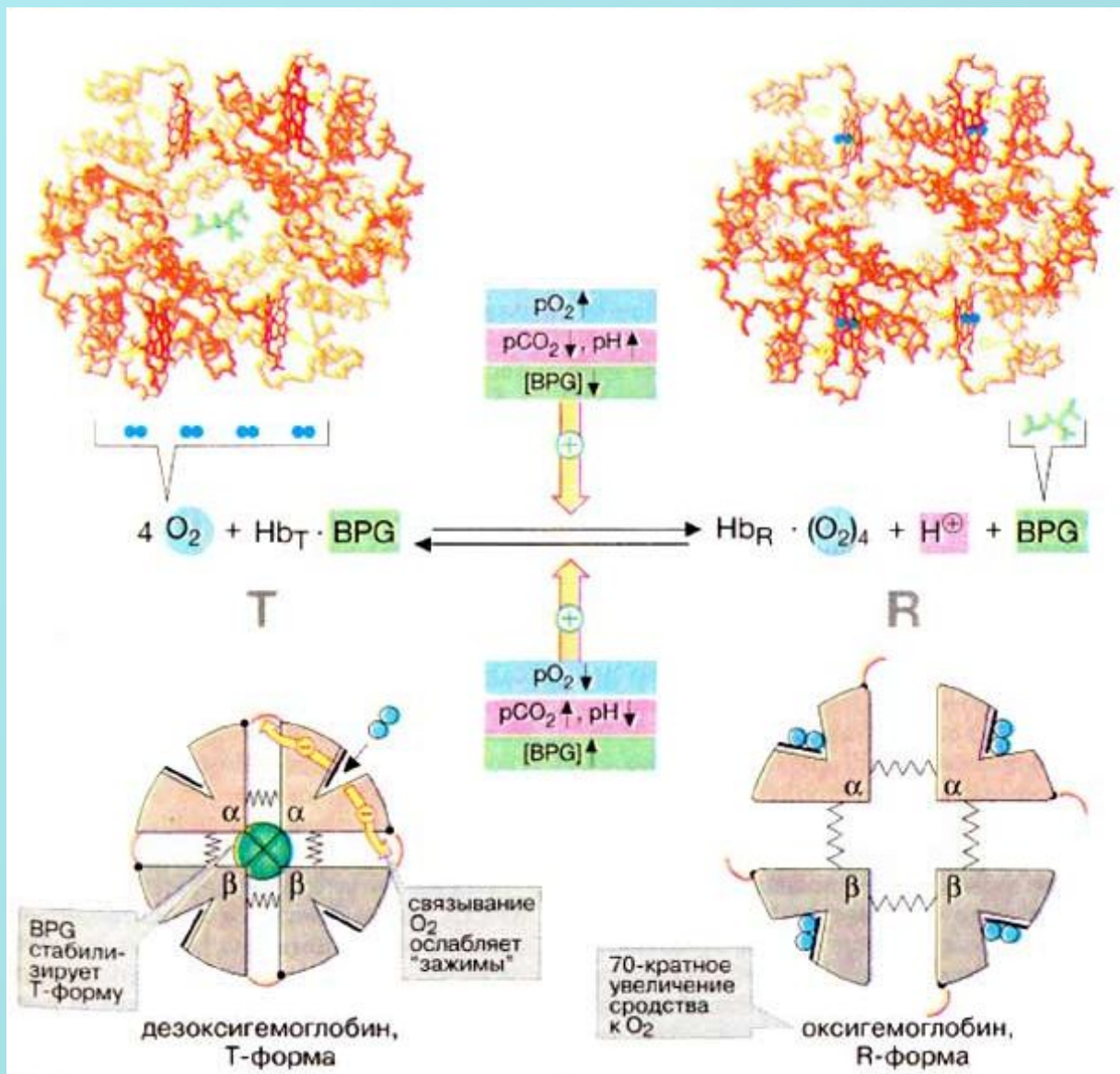
Хромопротеиды

Аллостерические эффекты в гемоглобине

Аналогично аспартат-карбамоилтрансферазе Hb может находиться в двух состояниях (конформациях): обозначаемых как Т- и R-формы соответственно. Т-Форма (напряженная от англ. tense) обладает существенно более низким сродством к O_2 по сравнению с R-формой (на схеме справа). Связывание O_2 с одной из субъединиц Т-формы приводит к локальным конформационным изменениям, которые ослабляют связь между субъединицами. С возрастанием парциального давления O_2 увеличивается доля молекул Hb в высокоаффинной R-форме (от англ. relaxed). Благодаря кооперативным взаимодействиям между субъединицами с ростом концентрации кислорода повышается сродство Hb к O_2 , в результате чего кривая насыщения имеет сигмоидальный вид.

На равновесие между Т- и R-формами влияют различные аллостерические эффекторы, регулирующие связывание O_2 гемоглобином (желтые стрелки). К наиболее важным эффекторам относятся CO_2 , H^+ и 2,3-дифосфоглицерат [ДФГ (BPG)].

Хромопротеиды

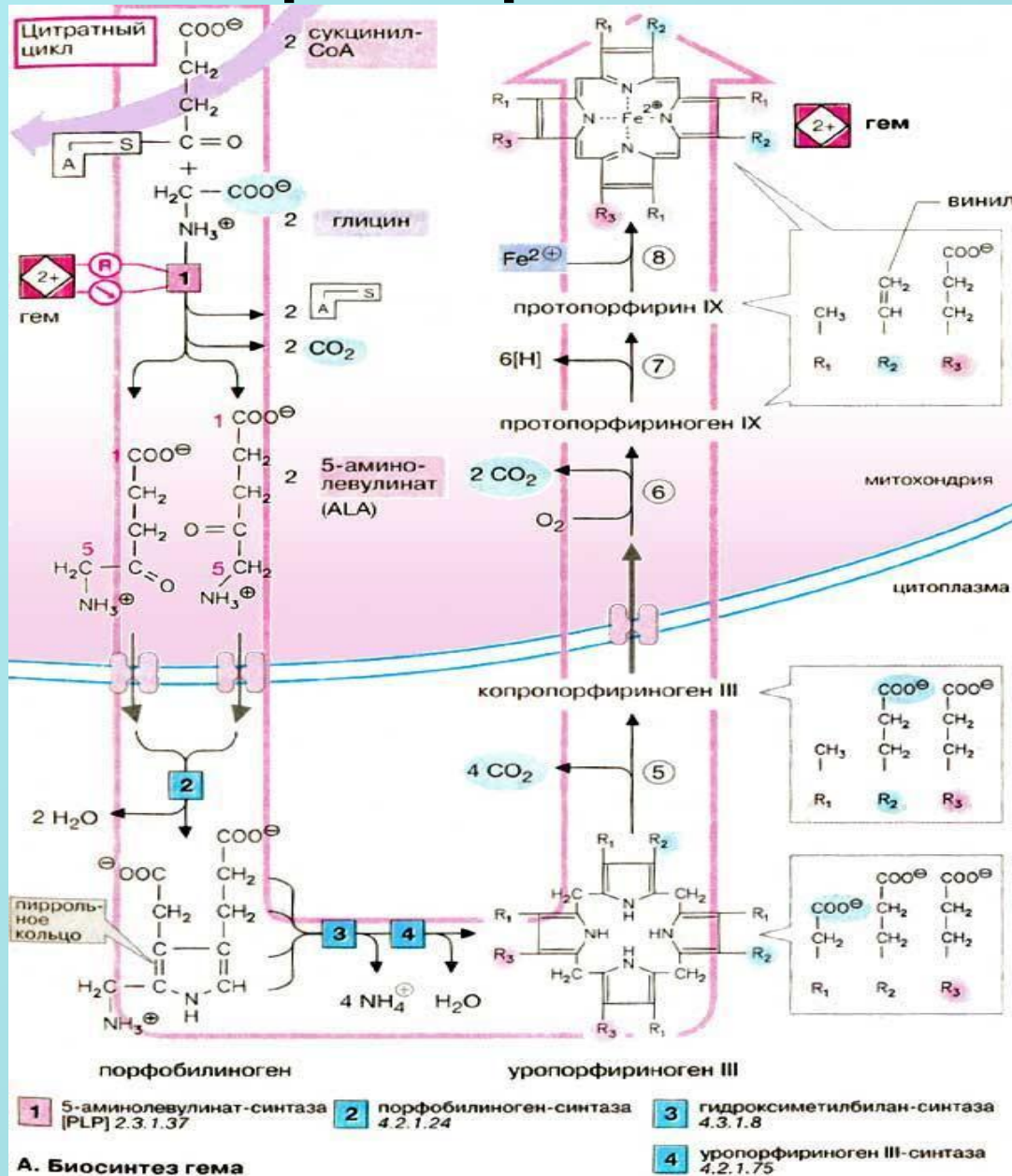


Хромопротеиды

Гем, железосодержащее тетрагидропиррольное красящее вещество, является составной частью O_2 -связывающих белков и различных коферментов оксидоредуктаз. Почти на 85% биосинтез гема происходит в костном мозге и лишь небольшая часть — в печени.

В синтезе гема участвуют митохондрии и цитоплазма.

Хромопротеиды



Хромопротеиды

Синтез тетрагидропиррольных колец начинается в митохондриях. Из сукцинил-КоА (на схеме наверху), промежуточного продукта цитратного цикла, конденсацией с глицином получается продукт, декарбоксилирование которого приводит к 5-аминолевулинату (ALA). Отвечающая за эту стадию **5-аминолевулилат-синтаза (ALA-синтаза)** [1] является ключевым ферментом всего пути. Экспрессия синтеза ALA-синтазы *тормозится* гемом, т. е. конечным продуктом, и имеющимся ферментом. Это типичный случай торможения конечным продуктом, или *ингибирования по типу обратной связи*.

После синтеза 5-аминолевулилат переходит из митохондрий в цитоплазму, где две молекулы конденсируются в порфобилиноген, который уже содержит пиррольное кольцо [2].

Порфобилиноген-синтаза [2] ингибируется ионами свинца. Поэтому при острых отравлениях свинцом в крови и моче обнаруживают повышенные концентрации 5-аминолевулилата.

На последующих стадиях образуется характерная для порфирина тетрапиррольная структура. Связывание четырех молекул порфобилиногена с отщеплением NH₂-групп и образованием уропорфириногена III катализируется **гидроксиметилбилан-синтазой** [3]. Для образования этого промежуточного продукта необходим второй фермент, **уропорфириноген III-синтаза** [4]. Отсутствие этого фермента приводит к образованию «неправильного» изомера — уропорфириногена I.

Тетрапиррольная структура уропорфириногена III все еще существенно отличается от гема. Так, отсутствует центральный атом железа, а кольцо содержит только 8 вместо 11 двойных связей. Кроме того, кольца несут только заряженные боковые цепи R (4 ацетатных и 4 пропионатных остатков). Так как группы гема в белках функционируют в неполярном окружении, необходимо, чтобы полярные боковые цепи превратились в менее полярные. Вначале четыре ацетатных остатка (R1) декарбоксилируются с образованием метильных групп (5). Образующийся копропорфириноген III снова возвращается в митохондрии. Дальнейшие стадии катализируются ферментами, которые локализованы *на/или внутри митохондриальной мембраны*. Прежде всего под действием оксидазы две пропионатные группы (R2) превращаются в винильные (6). Модификация боковых цепей заканчивается образованием протопорфириногена IX.

Хромопротеиды

Деградация гемоглобина

В организме человека в течение 1 ч разрушается примерно 100-200 млн эритроцитов. Разрушение начинается в микросомальной фракции ретикуло-эндотелиальной системы [РЭС (RES)] клеток печени, селезенки и костного мозга. После отделения белковой части (глобина) красный гем расщепляется *гем-оксигеназой* с помощью кислорода и НАДФН на ионы Fe^{2+} , CO (оксид углерода!) и зеленый биливердин. Далее железо утилизируется.

Затем биливердин восстанавливается *биливердинредуктазой* до оранжевого билирубина. Это изменение цвета легко можно наблюдать *in vivo* в виде синяков (гематомах). Интенсивный цвет гема и других *порфиринов* является результатом сопряжения многочисленных двойных связей, которые образуют две резонансно стабилизированные (мезомерные) системы.

Для дальнейшего разрушения билирубин транспортируется кровью в печень. Так как он плохо растворим в плазме, транспорт осуществляется в комплексе с альбумином. В том же участке связывания альбумина сорбируются и лекарственные препараты. Паренхиматозные клетки печени забирают билирубин из крови.

После того как билирубин в печени дважды конъюгируется с активированной глюкуроновой кислотой (УДФ-GlcUA (не показано)), повышается его водорастворимость. Образование конъюгата катализируется *УДФ-глюкуронозилтрансферазой* — ферментом, находящимся в ЭР печени, а также в незначительных количествах в почках и слизистой кишечника.

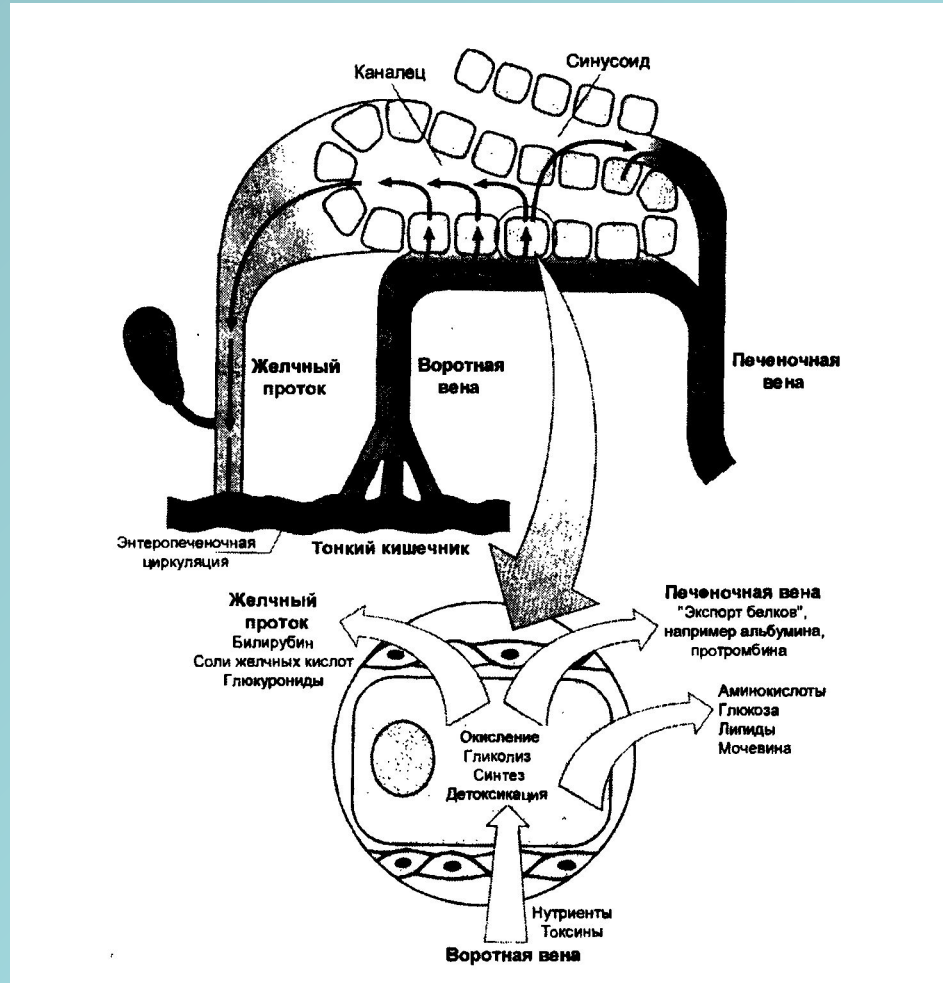
Глюкуроновая кислота присоединяется к пропионатным боковым цепям билирубина сложноэфирными связями. Образующийся диглюкуронид билирубина переносится в желчь путем активного транспорта против градиента концентрации. Этот транспорт является скоростью-лимитирующей стадией метаболической трансформации билирубина в печени. Лекарственные препараты, такие, как, например *фенобарбитал*, могут индуцировать образование конъюгата и транспортный процесс.

В кишечнике конъюгат билирубина снова частично расщепляется бактериальной *β -глюкуронидазой*. Свободный билирубин постепенно восстанавливается до бесцветного уробилиногена и стеркобилиногена, которые далее окисляются кислородом воздуха до уробилина и стеркобилина. Эти конечные продукты метаболической трансформации желчных пигментов в кишечнике окрашены в цвета от оранжевого до желтого. Они выделяются по большей части с калом, а в меньшей степени резорбируются (*энтерогепатическая циркуляция*). При интенсивном процессе разрушения гема в моче внезапно появляется уробилиноген, где он при окислении кислородом воздуха темнеет, превращаясь в уробилин.

Наряду с гемоглобином, по аналогичному пути разрушаются группы гема и у других *гемсодержащих белков* (миоглобина, цитохрома, каталазы, пероксидазы). Однако их вклад в образование желчных пигментов (250 мг в сутки) составляет лишь примерно 10-15%.

Хромопротеиды

Функции печени



Хромопротеиды

Нарушение пигментного обмена

Желтуха представляет собой желтое неестественное окрашивание кожи или склер. Это связано с присутствием в плазме билирубина в концентрациях, превышающих 40 мкмоль/л. В норме концентрация билирубина в плазме менее 22 мкмоль/л.

Хромопротеиды

Нарушение пигментного обмена

Имеются три основные причины повышения уровня билирубина в крови:

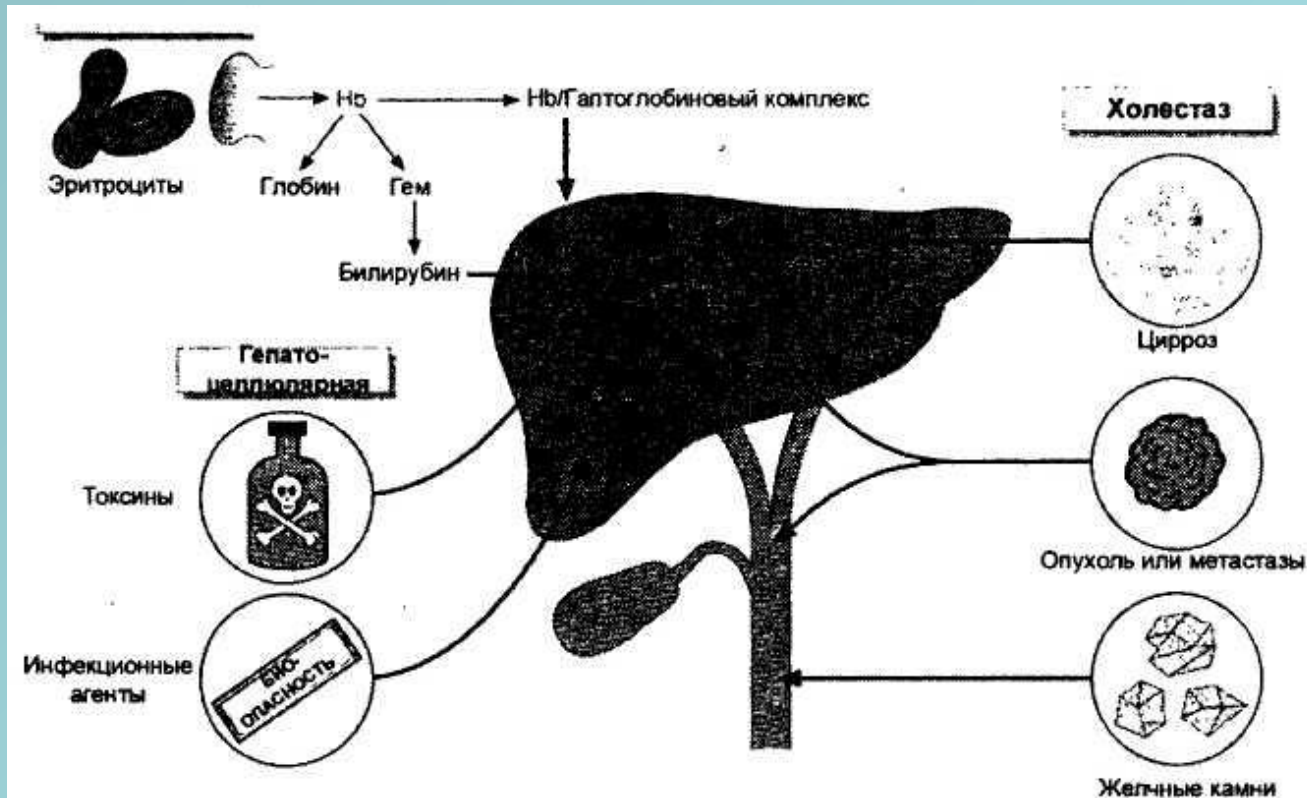
- Скорость синтеза билирубина повышена и превышает выделительную способность печени (*гемолитическая, надпеченочная желтуха*).
- Угнетение конъюгационных и/или выделительных механизмов в печени — снижается способность печени метаболизировать синтезируемый в нормальных количествах билирубин (*печеночная, гепатоцеллюлярная желтуха*).
- Обструкция билиарной системы, препятствующая оттоку желчи (*холестатическая, подпеченочная, механическая, обструкционная желтуха*).

Нарушение пигментного обмена. Причины желтухи

Тип	Механизм	Причина
Надпеченочная	Неэффективный эритропоэз	Пернициозная анемия Талассемия
	Усиленный распад эритроцитов	Гемолиз Внутренние кровотечения
Гепатоцеллюлярная	Незрелость ферментов конъюгации	Желтуха новорожденных
	Наследственные нарушения транспорта билирубина	Заболевание Гилберта Синдром Криглера-Найяра Синдром Ротора Синдром Дубина-Джонсона
	Генерализованная дисфункция гепатоцитов Индукцированная лекарственными препаратами	Гепатит Портальный цирроз Парацетамол Изониазид
Холестатическая	Внутрипеченочная	Гепатит Цирроз желчных путей Анаболическиестероиды Фенотиазины Злокачественные заболевания печени
	Внепеченочная	Желчные камни Опухоли желчевыводного протока Сдавления желчевыводного протока Карцинома головки поджелудочной железы

Хромопротеиды

Нарушение пигментного обмена. Причины желтухи



Хромопротеиды

Нарушение пигментного обмена.
Дифференциальная диагностика желтух

Биологическая жидкость	Кровь			Моча			Кал
	Прямой билирубин	Непрямой билирубин	Уробилин	Прямой билирубин	Непрямой билирубин	Стеркобилиноген	Стеркобилин
Норма	±	+	-	-	-	+	+
Паренхиматозная желтуха	↑↑↑	↑	↑↑↑	+	-	+	+
Обтурационная желтуха	↑↑↑	↑	-	+	-	-	-
Гемолитическая желтуха	±	↑↑↑	-	-	-	↑↑	↑↑

Хромопротеиды

Нарушение пигментного обмена.

Дифференциальная диагностика желтух

Признаки	Гемолитическая желтуха	Гепатоцеллюлярная желтуха	Холестатическая желтуха
Тип билирубина	Неконъюгированный	Смешанный	Конъюгированный
Уровень билирубина	обычно < 75 мкмоль/л	Билирубин ↑ позднее	Билирубин может быть ↑↑↑
Билирубин в моче	нет	есть	есть
Уробилиноген в моче	увеличен	увеличен	снижен
Активность ферментов	ЛДГ ↑	АСТ+АЛТТ ↑↑ ЩФ ↑ позднее	ЩФ обычно в 3 раза больше нормы, АСТ, АЛТ+ ЛДГ обычно умеренно ↑