

# 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, ФАДН<sub>2</sub>).

# 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  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .

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 ФАДН<sub>2</sub>.**

**Стадии анаболизма:**

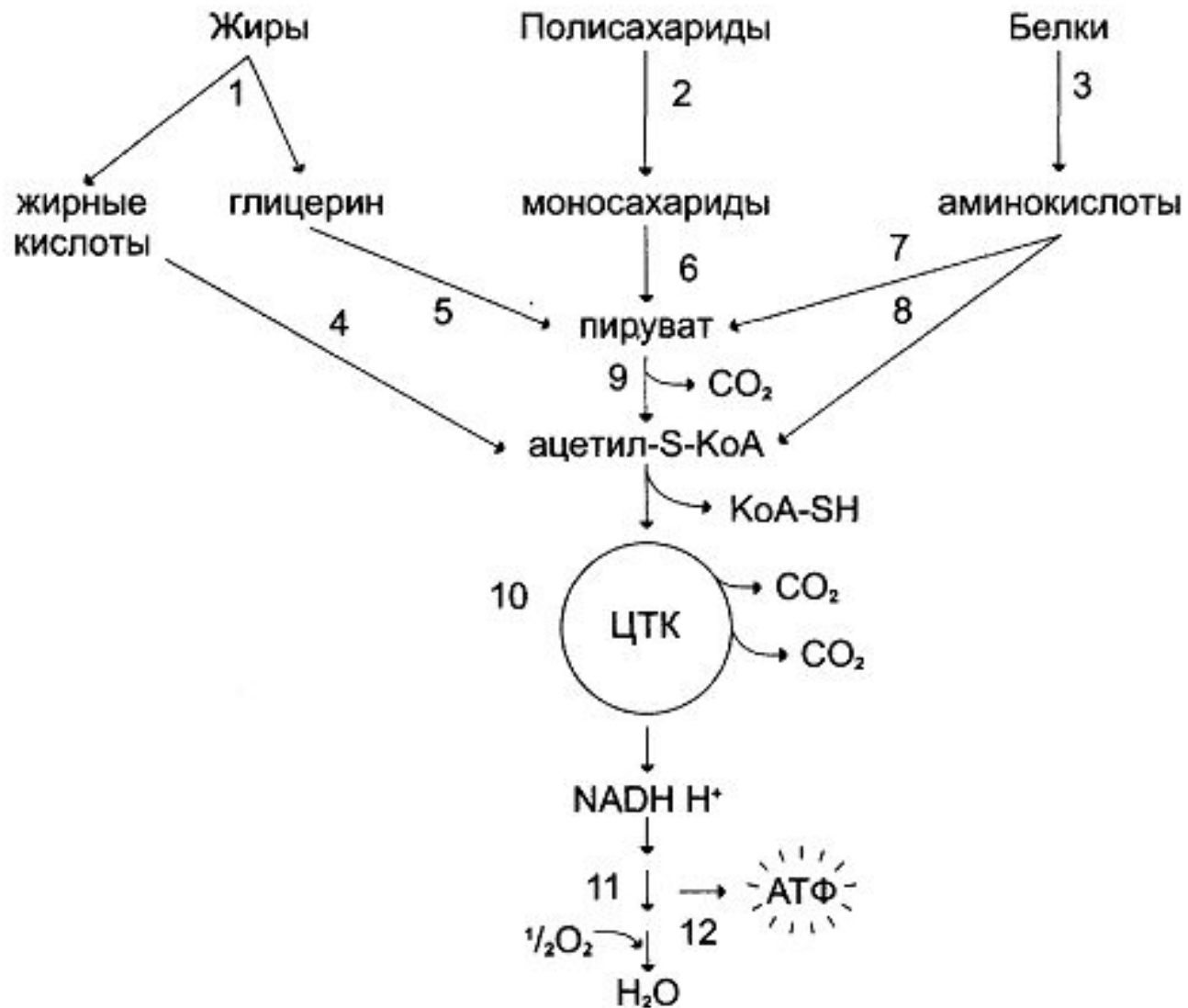
**1 стадия — третья стадия катаболизма, т. е. цикл трикарбоновых кислот;**

**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.**

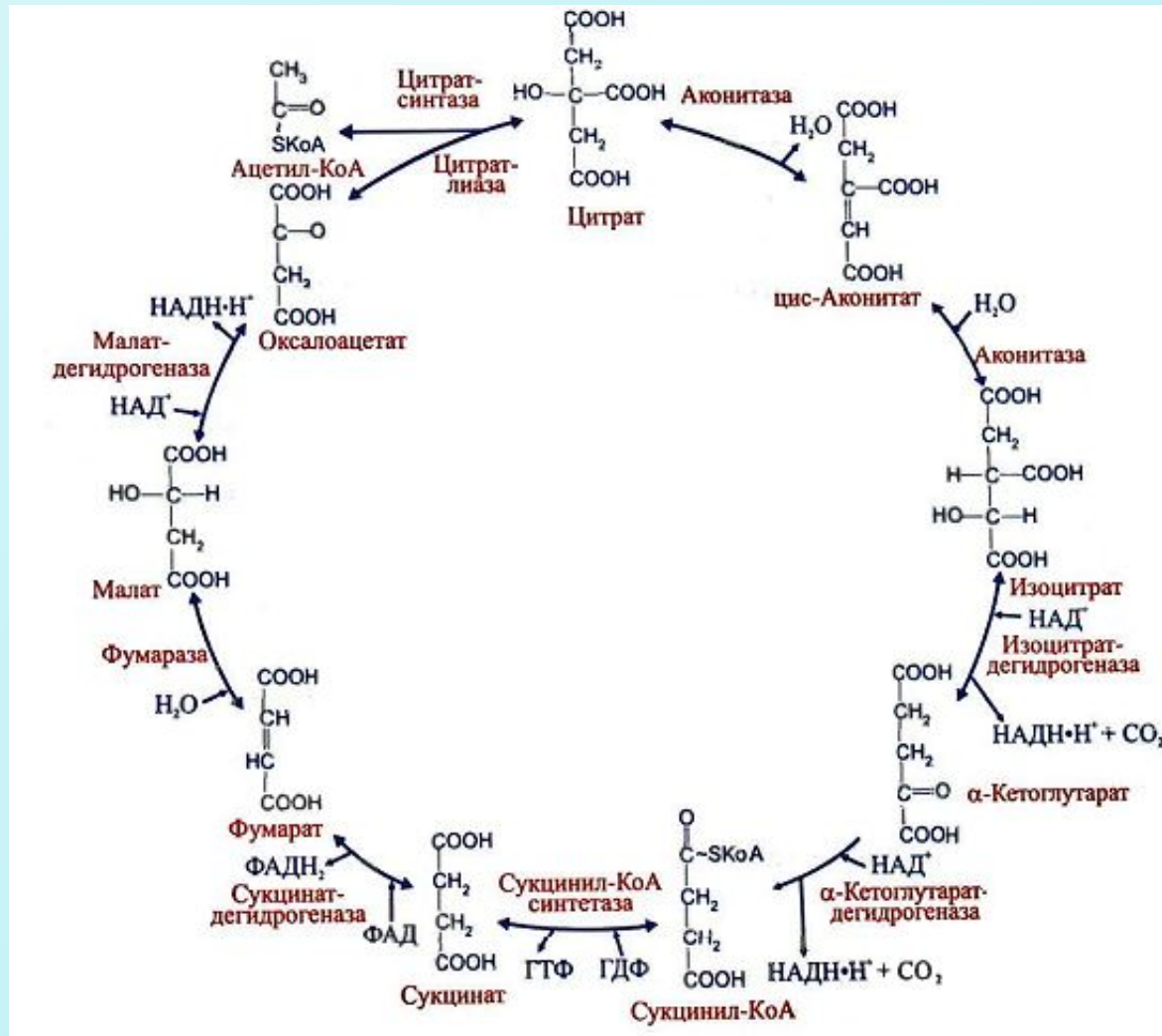
# Понятие о катаболизме и анаболизме.





# Понятие о катаболизме и анаболизме.

Амфиболическим путем метаболизма является цикл трикарбоновых кислот



# Понятие о катаболизме и анаболизме.

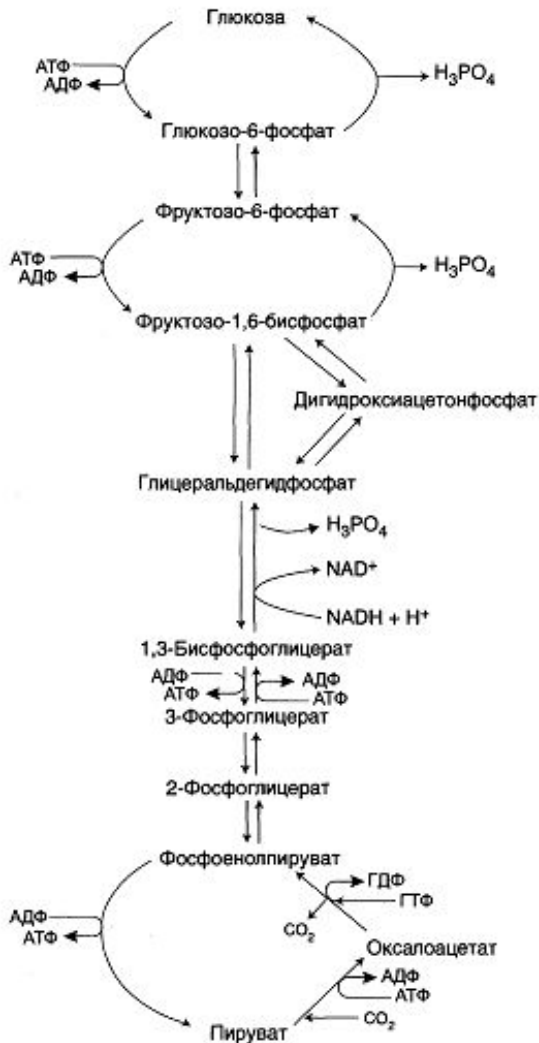
Анаболизм и катаболизм не являются простым обращением реакций.

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  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . 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 <sub>12</sub>
Cr	<0,01		0,05-0,2	Не определены
Mo	0,02	Зерновые, орехи, бобовые	0,15-0,5	Оксидоредуктазы
S <sup>[351]</sup>		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  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Cl}^-$  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 гипervитаминоза касается лишь витаминов А и D. Избыточное количество большинства других витаминов быстро выводится из организма с мочой.

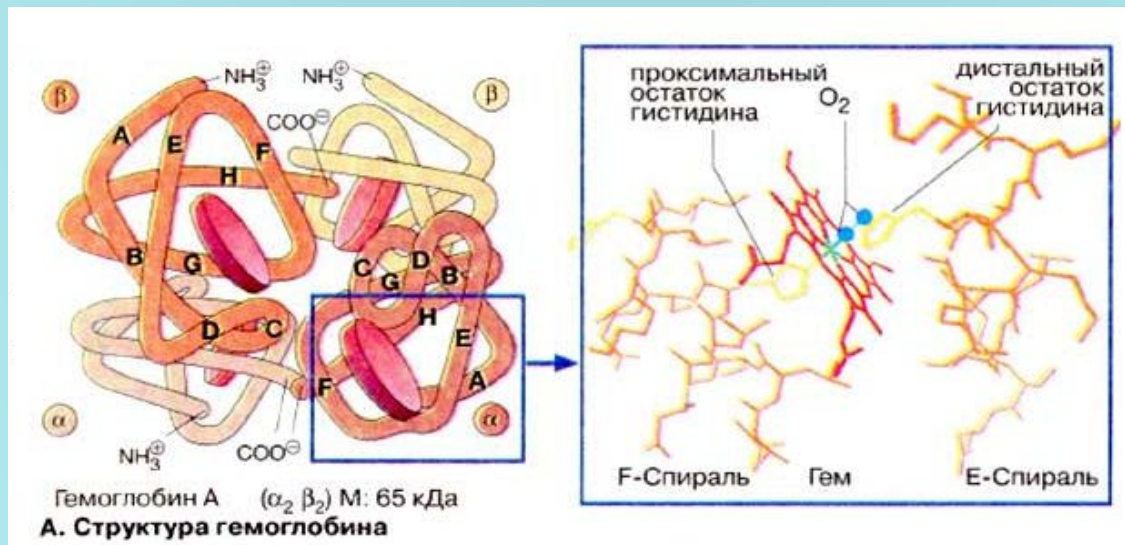


# Хромопротеиды

- 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  $\text{CO}_2$  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  $\text{O}_2$ . Содержащийся в эритроцитах белок гемоглобин (Hb) способен связать в 70 раз больше — 220 мл  $\text{O}_2$ /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  $\alpha$ - и двух  $\beta$ -субъединиц с молекулярными массами примерно 16 кДа.  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи отличаются аминокислотной последовательностью, но имеют сходную конформацию. Примерно 80% аминокислотных остатков глобина образуют  $\alpha$ -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.

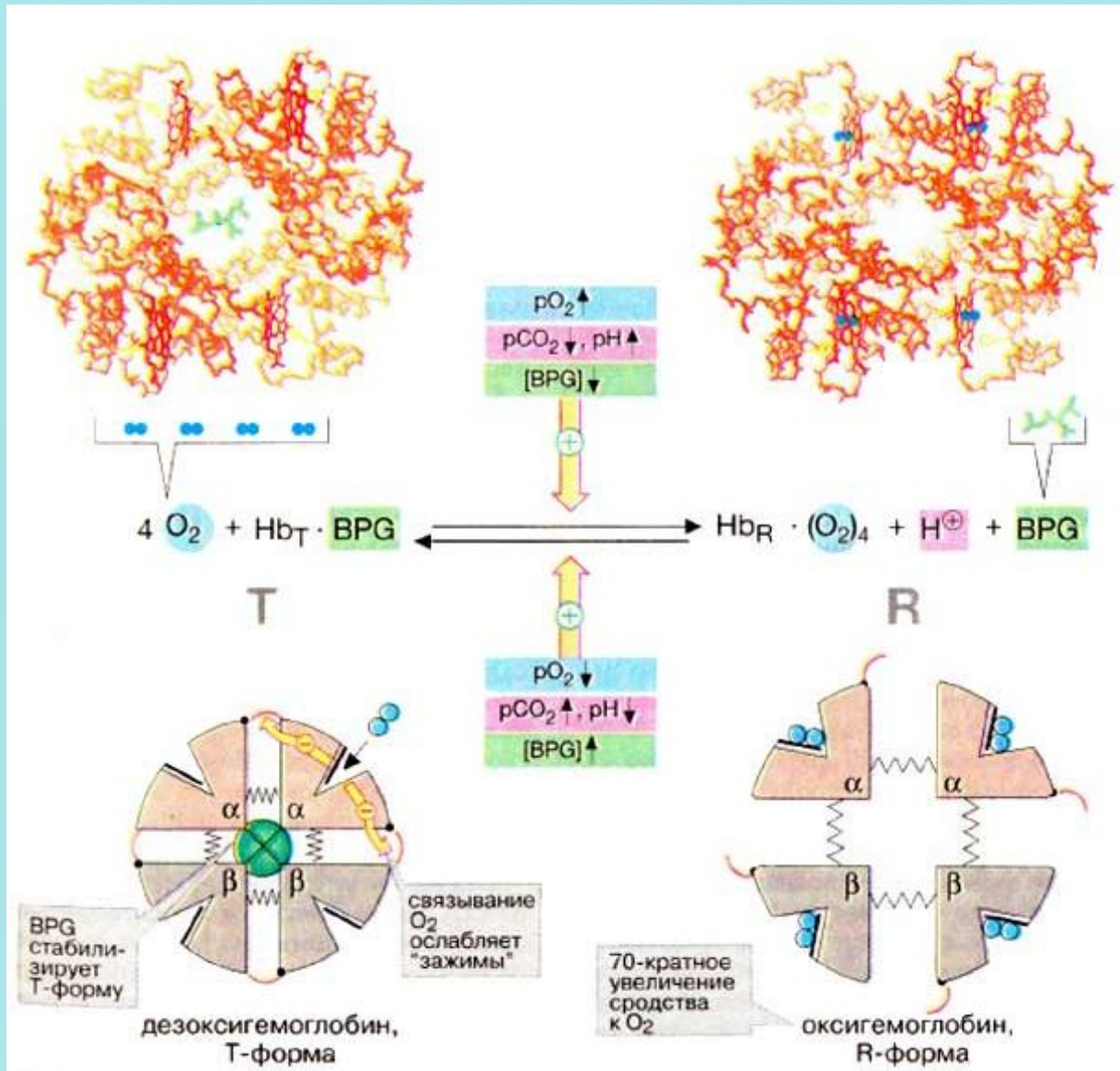
# Хромопротеиды

## Аллостерические эффекты в гемоглобине

Аналогично аспартат-карбамоилтрансферазе Hb может находиться в двух состояниях (конформациях): обозначаемых как T- и R-формы соответственно. T-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 T-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 T- 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

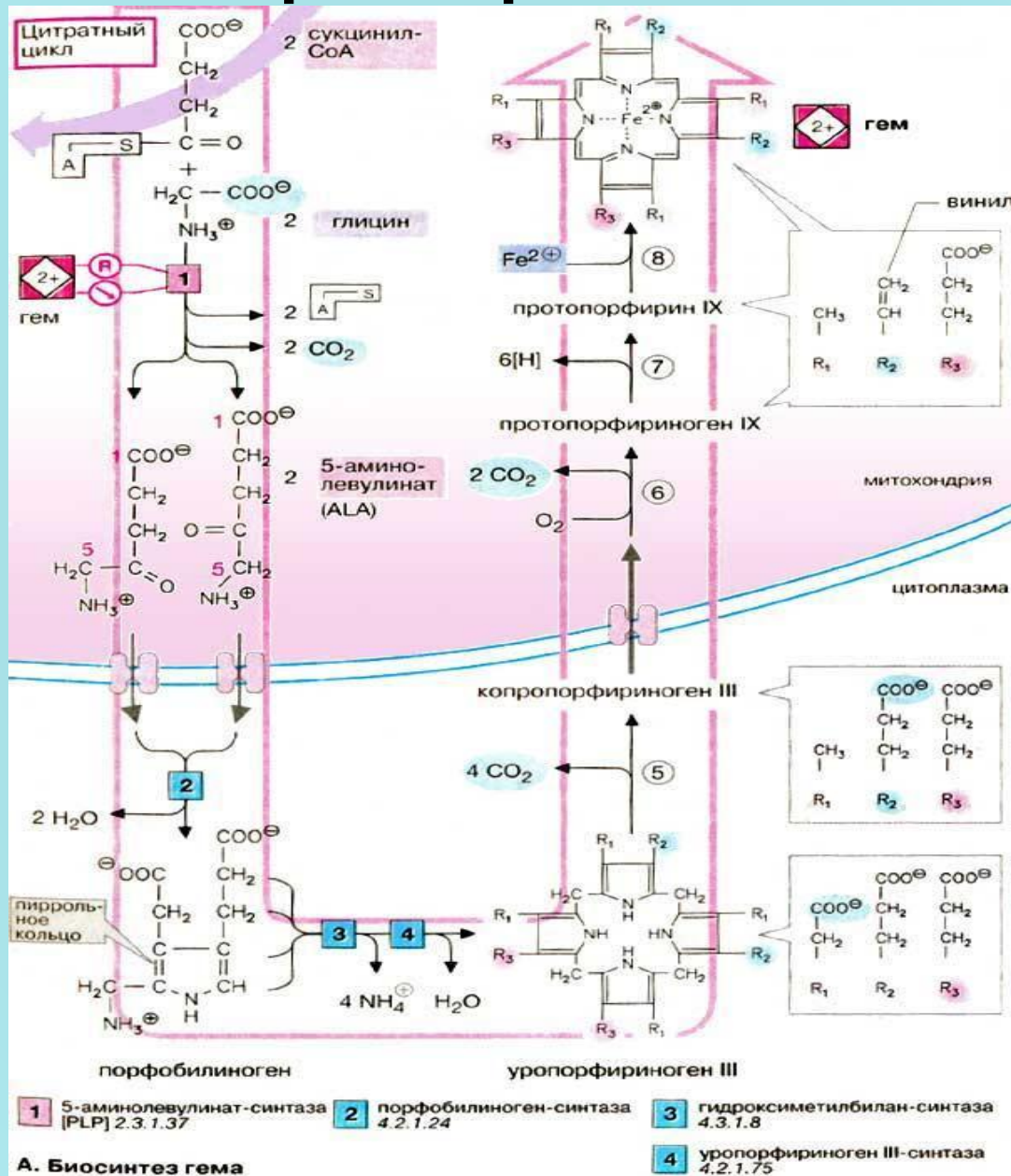


# Хромопротеиды

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*.

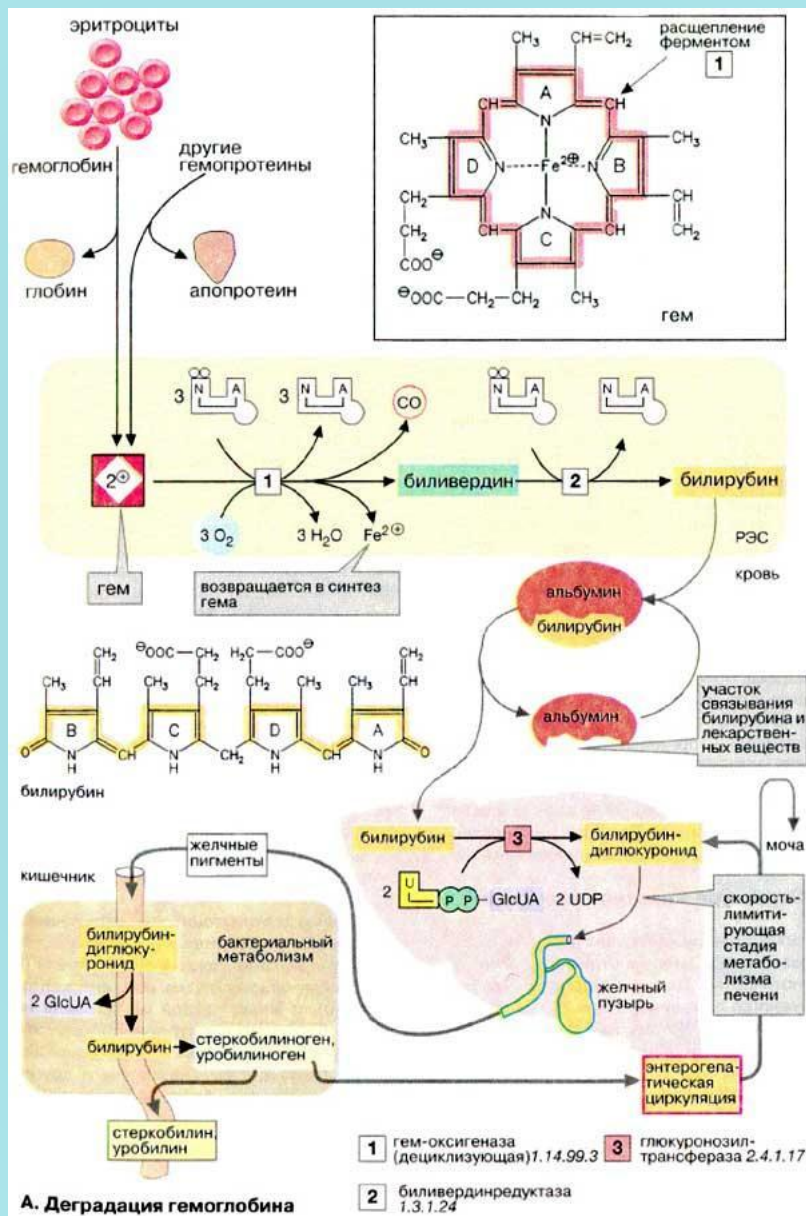
После синтеза 5-аминолевулилат переходит из митохондрий в цитоплазму, где две молекулы конденсируются в порфобилиноген, который уже содержит пиррольное кольцо [2].

**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 NH<sub>2</sub>-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



# 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.

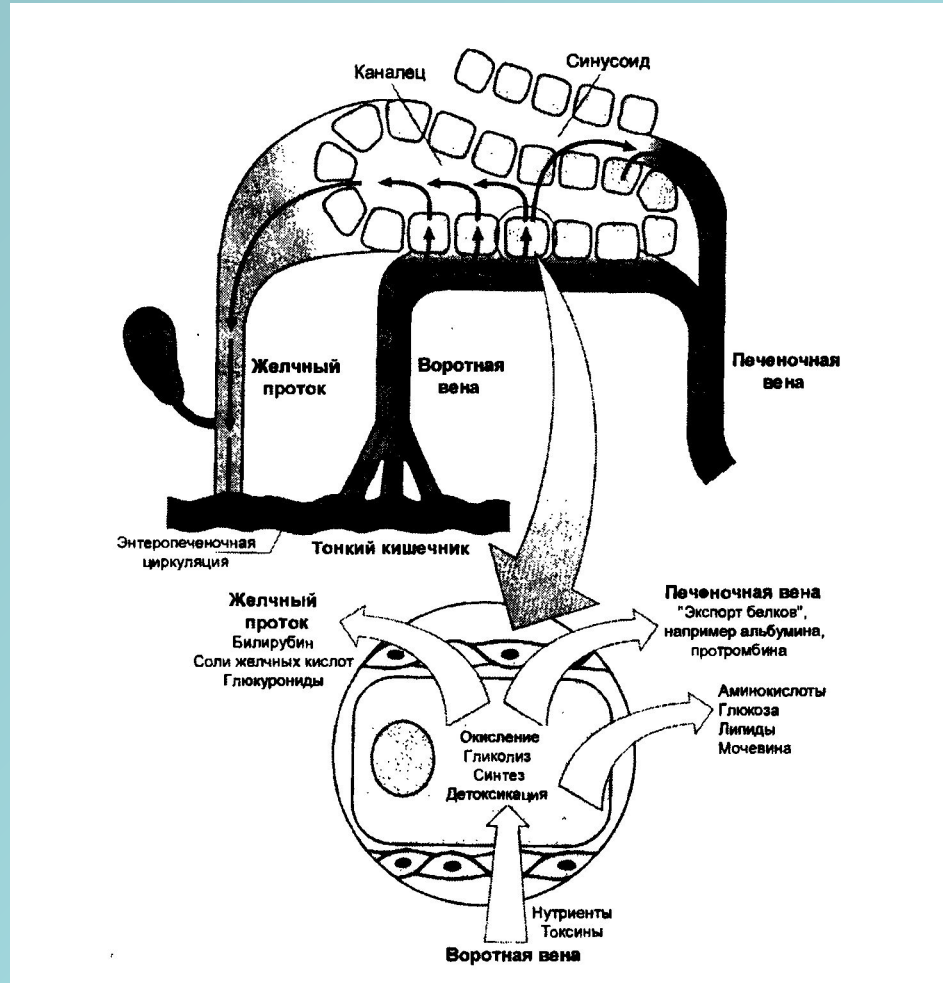
В кишечнике конъюгат билирубина снова частично расщепляется бактериальной  *$\beta$ -глюкуронидазой*. Свободный билирубин постепенно восстанавливается до бесцветного уробилиногена и стеркобилиногена, которые далее окисляются кислородом воздуха до уробилина и стеркобилина. Эти конечные продукты метаболической 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:

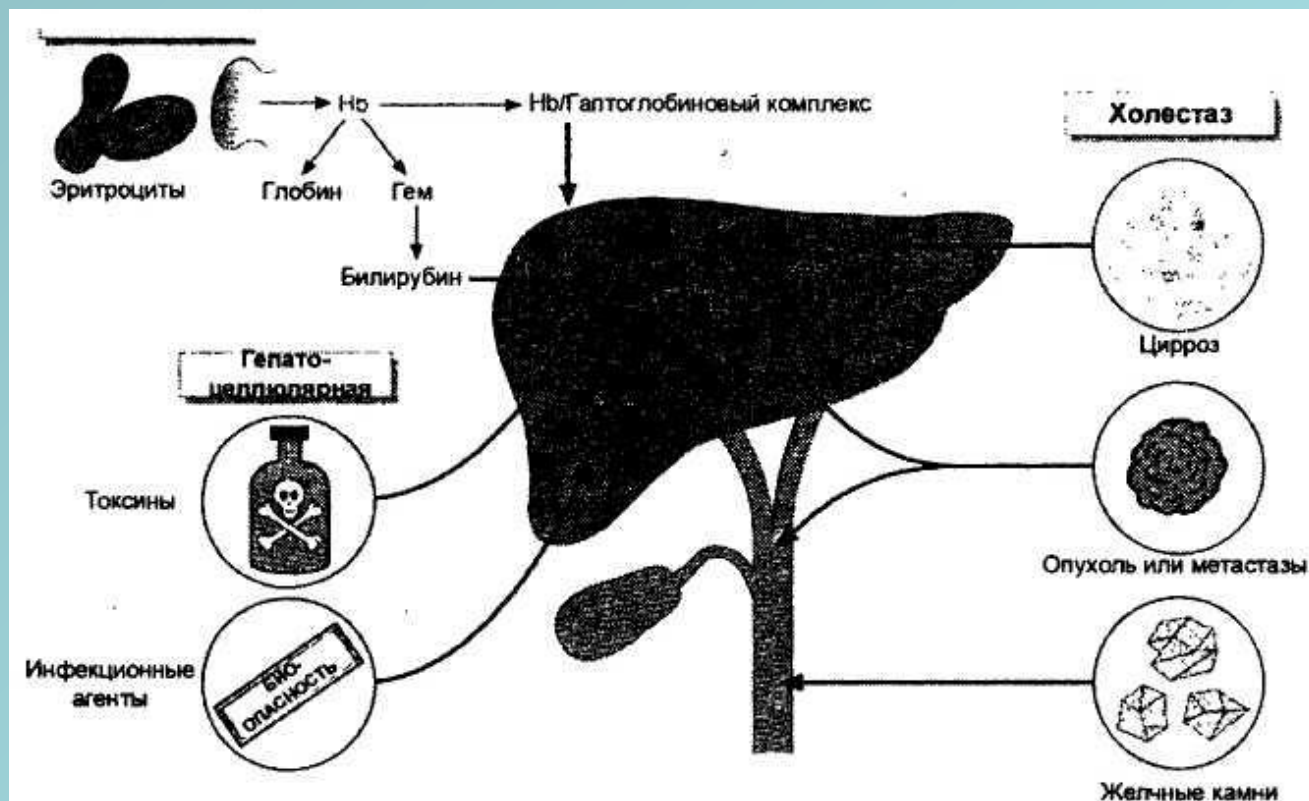
- Скорость синтеза билирубина повышена и превышает выделительную способность печени (*гемолитическая, надпеченочная желтуха*).
- Угнетение конъюгационных и/или выделительных механизмов в печени — снижается способность печени метаболизировать синтезируемый в нормальных количествах билирубин (*печеночная,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

## Нарушение пигментного обмена. Причины желтухи

Тип	Механизм	Причина
<b>Надпеченочная</b>	Неэффективный эритропоэз	Пернициозная анемия Талассемия
	Усиленный распад эритроцитов	Гемолиз Внутренние кровотечения
<b>Гепатоцеллюлярная</b>	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
<b>Холестатическая</b>	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 ↑