

# БИОХИМИЯ ПЕЧЕНИ

## Печень: общие сведения

Печень — самый крупный орган в организме человека и животных; у взрослого человека она весит 1,5 кг. Хотя печень составляет 2-3% массы тела, на нее приходится от 20 до 30% потребляемого организмом кислорода.

Печень состоит примерно из 300 млрд клеток, 80% из которых составляют гепатоциты. Клетки печени занимают центральное место в реакциях *промежуточного метаболизма*. Поэтому в биохимическом отношении гепатоциты являются как бы прототипом всех остальных клеток.

эритроцит

синусоидный  
капилляр

липопротеи-  
новая гранула

перисинусоидальное пространство  
(пространство Диссе)

гликоген

аппарат  
Гольджи

ядро

шероховатый ER

микротельца

гладкий ER

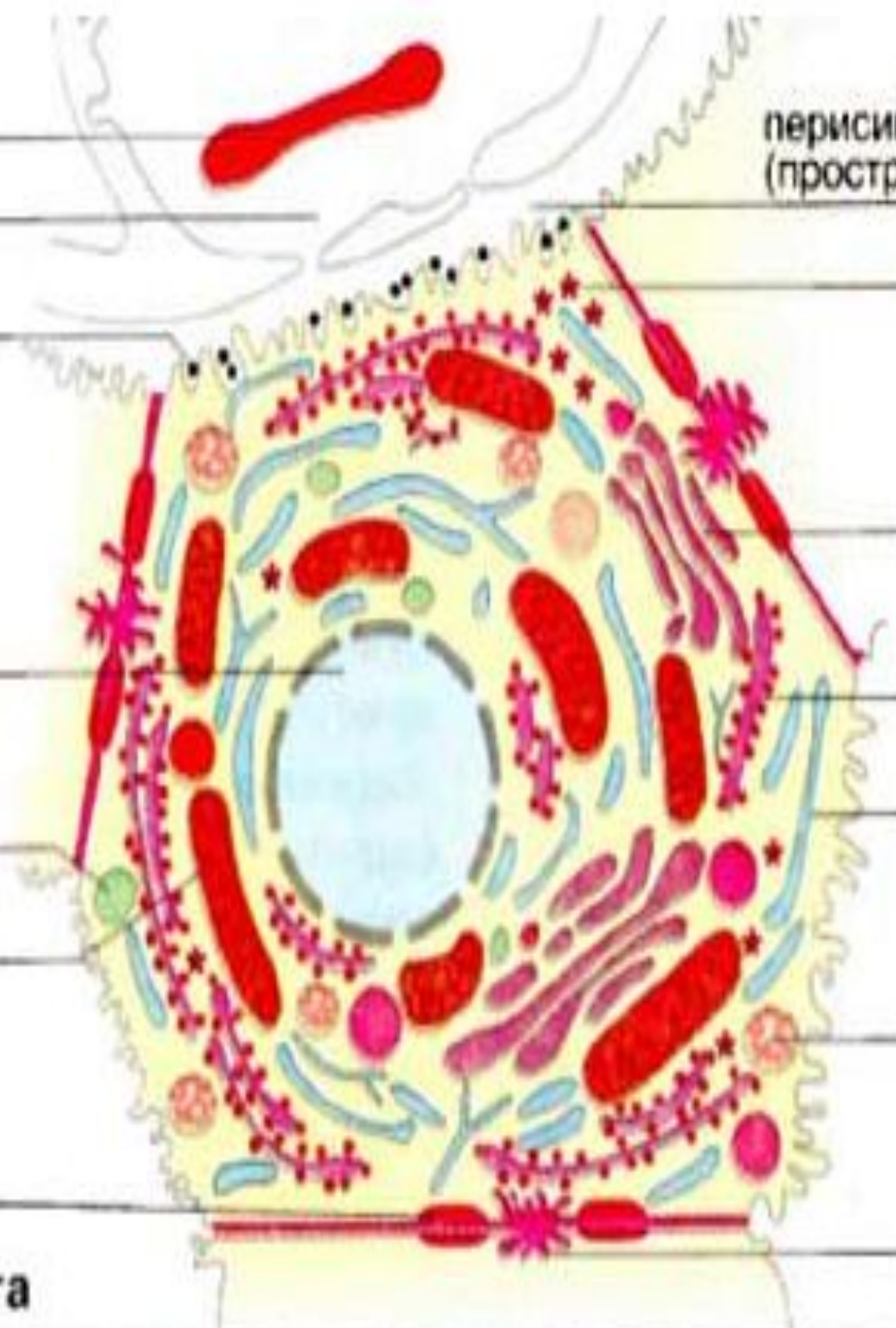
митохондрия

лизосома

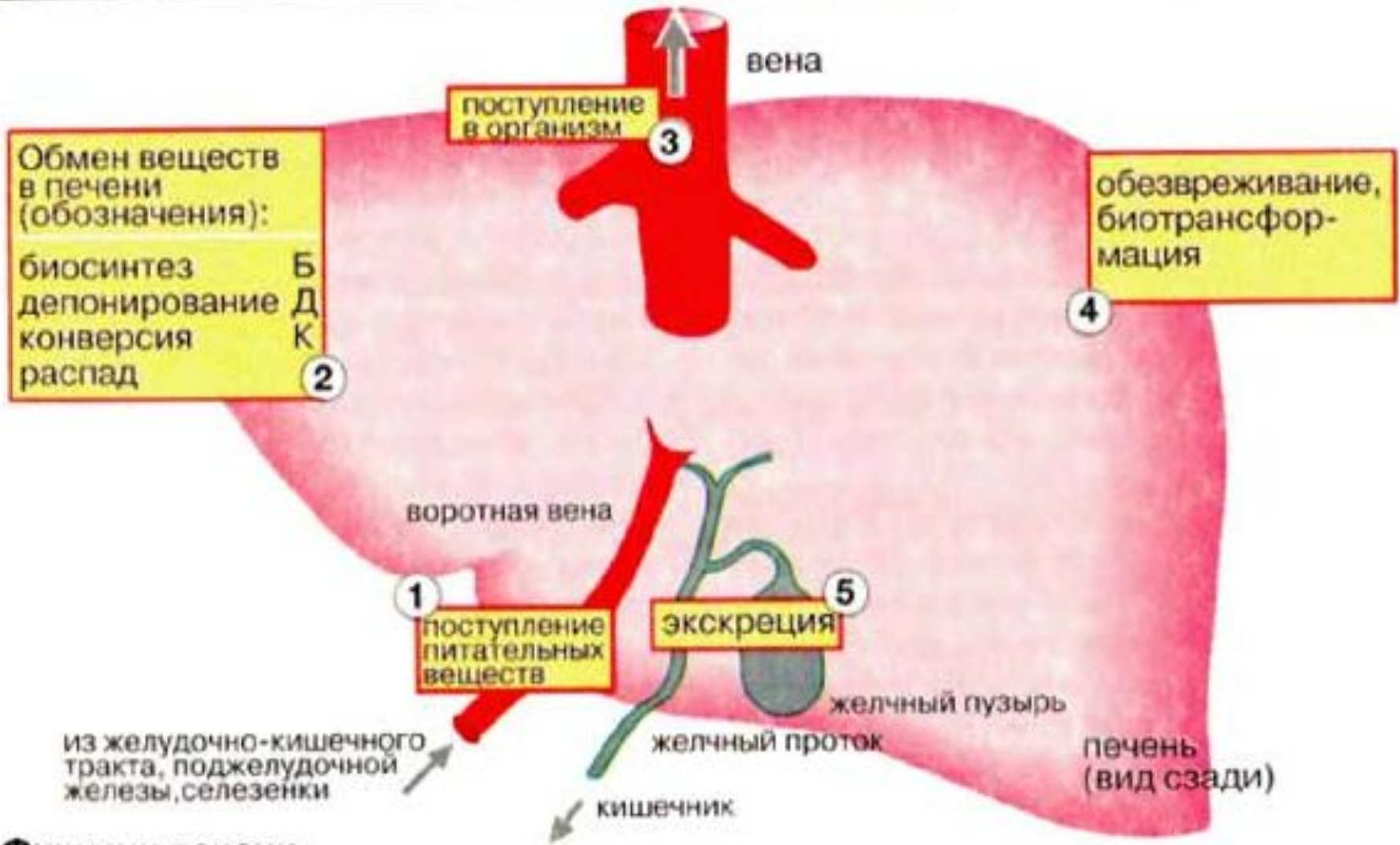
десмосома

желчные  
капилляры

А. Схема гепатоцита



# Функции печени



## Б. Функции печени

метаболическая, депонирующая, барьерная, экскреторная и гомеостатическая.

# **Метаболическая (2Б, К).**

Продукты расщепления питательных веществ поступают в печень (1) из пищеварительного тракта через воротную вену. В печени протекают сложные процессы обмена белков и аминокислот, липидов, углеводов, биологически активных веществ (гормонов, биогенных аминов и витаминов), микроэлементов, регуляция водного обмена. В печени синтезируются многие вещества (например, желчи), необходимые для функционирования других органов.

## **Депонирующая (2Д).**

В печени происходит накопление углеводов (например, гликогена), белков, жиров, гормонов, витаминов, минеральных веществ. Из печени в организм постоянно поступают макроэргические соединения и структурные блоки, необходимые для синтеза сложных макромолекул (3).

## **Барьерная (4).**

В печени осуществляется обезвреживание (биохимическая трансформация) чужеродных и токсичных соединений, поступивших с пищей или образовавшихся в кишечнике, а также токсических веществ экзогенного происхождения (2К).

## **Экскреторная (5).**

Из печени различные вещества эндо- и экзогенного происхождения либо поступают в желчные протоки и выводятся с желчью (более 40 соединений), либо попадают в кровь, откуда выводятся почками.

## **Гомеостатическая** (на схеме не приведена).

Печень выполняет важные функции по поддержанию постоянного состава крови (гомеостаза), обеспечивая синтез, накопление и выделение в кровь различных метаболитов, а также поглощение, трансформацию и экскрецию многих компонентов плазмы крови.

# Обмен веществ в печени

## Метаболизм углеводов.

Глюкоза и другие моносахариды поступают в печень из плазмы крови. Здесь они превращаются в глюкозо-6-фосфат и другие продукты гликолиза (см. с. [302](#)). Затем глюкоза депонируется в виде резервного полисахарида гликогена или превращается в жирные кислоты. При снижении уровня глюкозы печень начинает поставлять глюкозу за счет мобилизации *гликогена*. Если запас гликогена оказывается исчерпанным, глюкоза может синтезироваться в процессе *глюконеогенеза* из таких предшественников, как лактат, пируват, глицерин или углеродный скелет аминокислот.



### Метаболизм углеводов

глюкоза	БДК
галактоза	К
фруктоза	К
манноза	К
пентозы	БК
лактат	К
глицерин	БК
гликоген	БДК

### Метаболизм липидов

жирные кислоты	БК
жиры	БК
кетоновые тела	Б
холестерин	БКЭ
желчные кислоты	БЭ
витамины	ДК

### Метаболизм аминокислот

аминокислоты	БК
мочевина	Б

### Метаболизм белков плазмы крови

липопротеины	БК
альбумин	БК
факторы коагуляции	БК
гормоны	БК
ферменты	БК

### Биотрансформация

стероидные гормоны	КЭ
желчные пигменты	КЭ
этанол	К
лекарственные вещества	КЭ

### Обозначения:

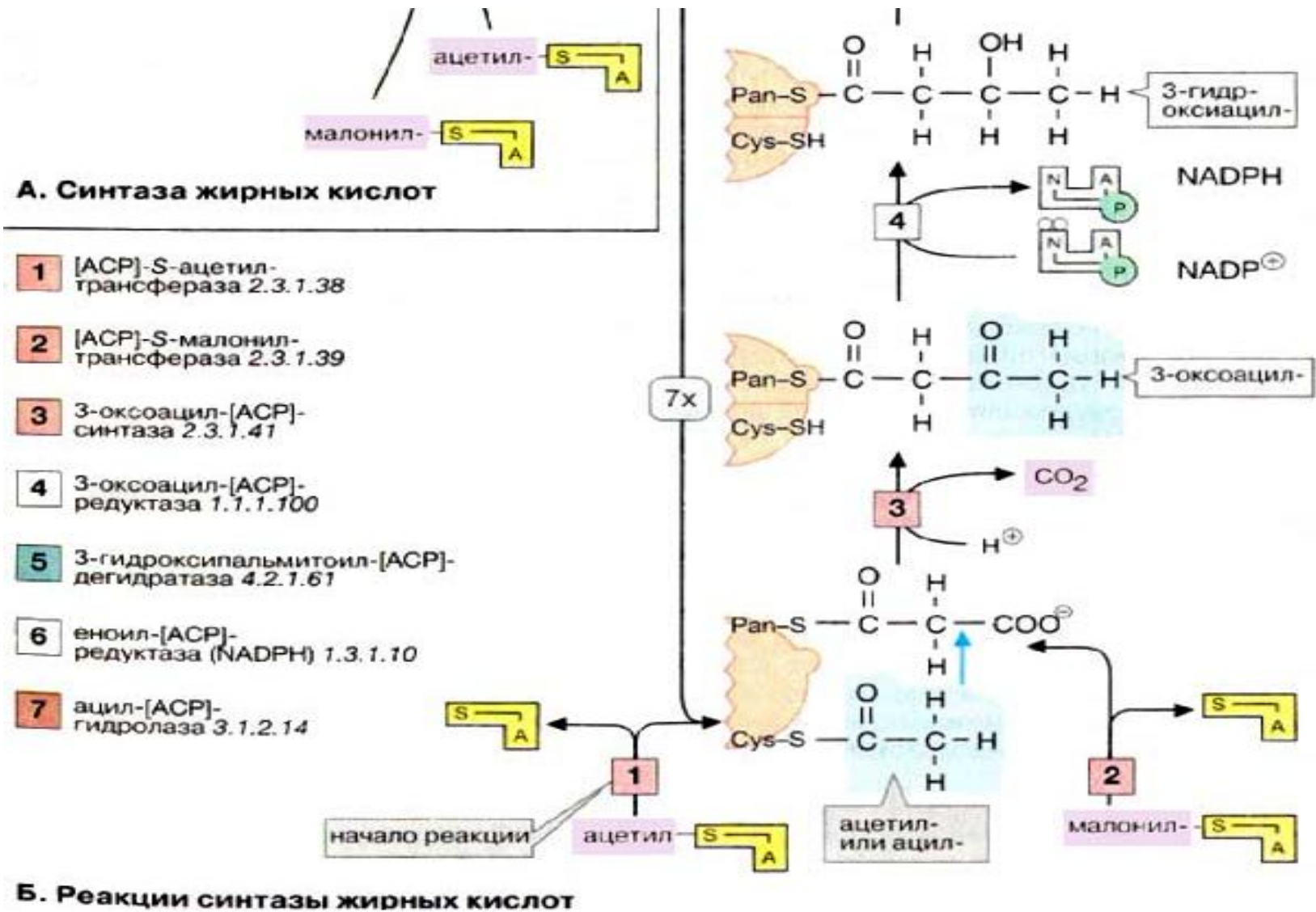
Б	биосинтез
Д	депонирование
К	конверсия
Э	экскреция

## В. Обмен веществ в печени

# Метаболизм липидов.

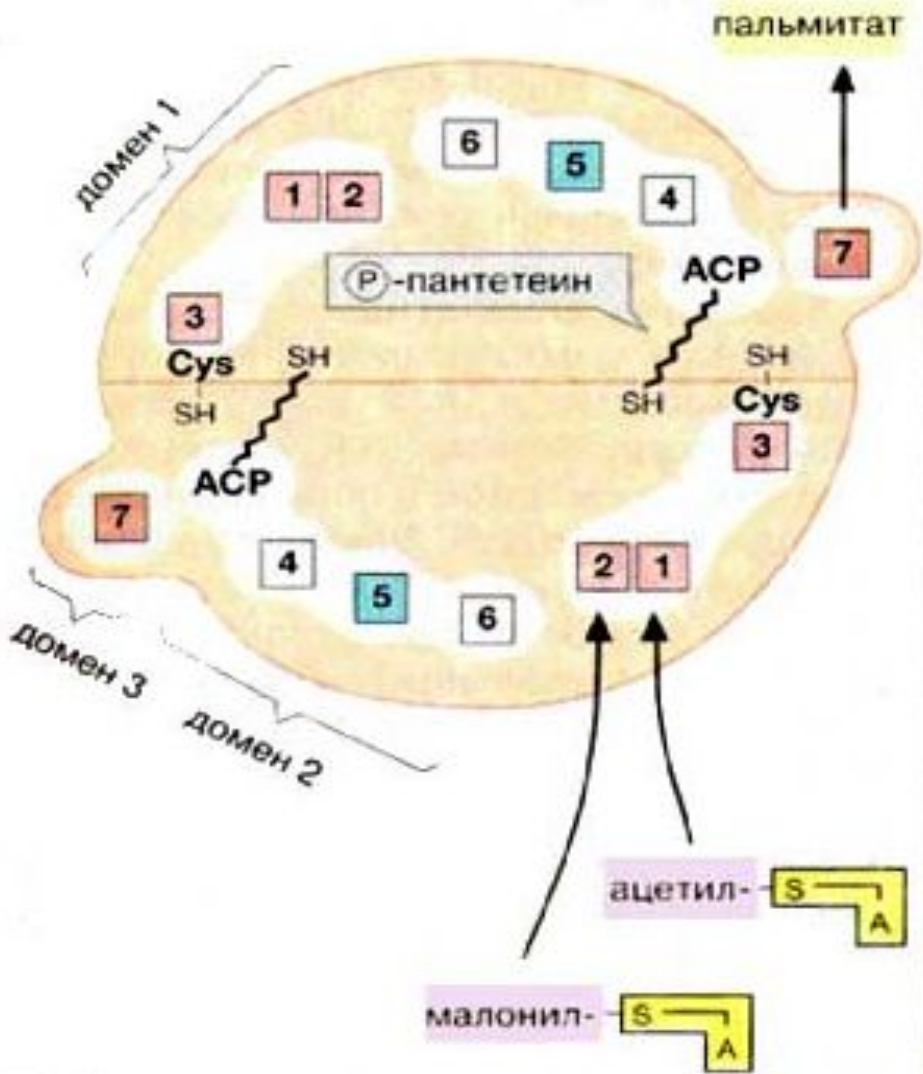
# Метаболизм липидов.

Жирные кислоты синтезируются в печени из ацетатных блоков. Затем они включаются в состав жиров и фосфолипидов, которые поступают в кровь в форме *липопротеинов*.

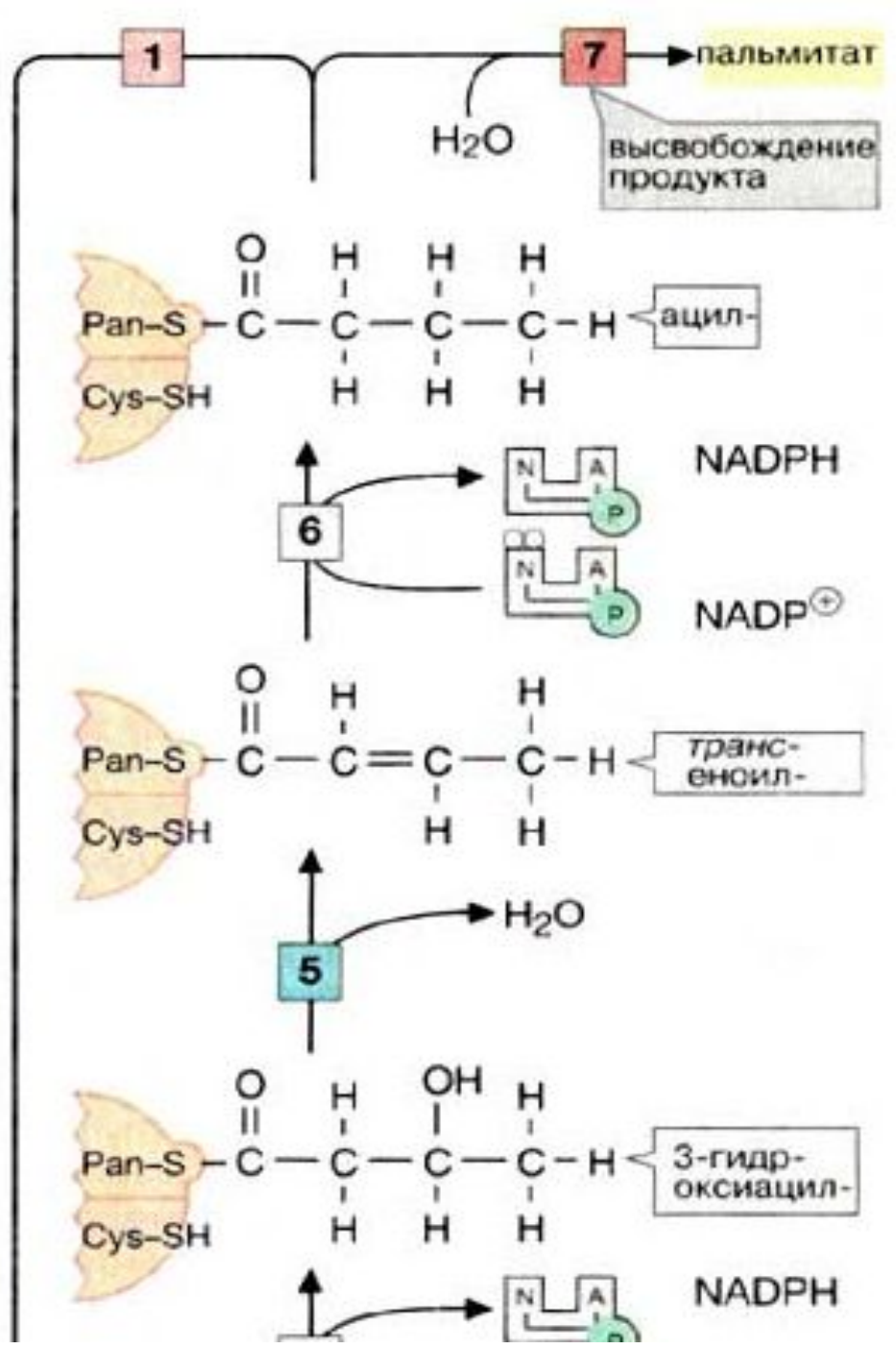


## Б. Реакции синтазы жирных кислот

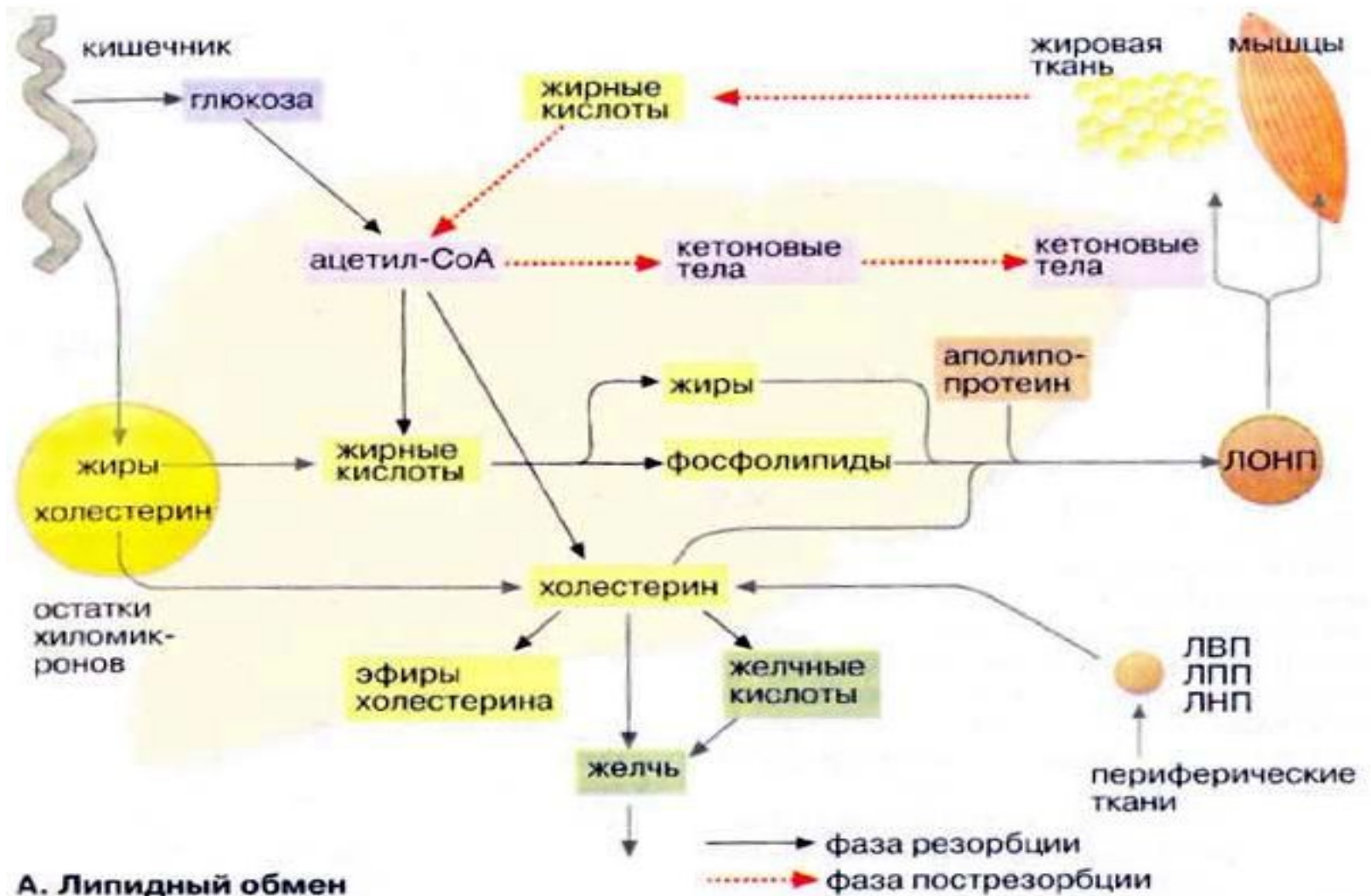
- 1 присоединение субстратов к АСР
- 2 отщепление воды
- 3 удлинение цепи
- 4 восстановление
- 5 отщепление воды
- 6 восстановление
- 7 высвобождение продукта



**А. Синтаза жирных кислот**



В то же время жирные кислоты поступают в печень из крови. Для энергообеспечения организма большое значение имеет свойство печени конвертировать жирные кислоты в *кетоновые тела*, которые затем вновь поступают в кровь.



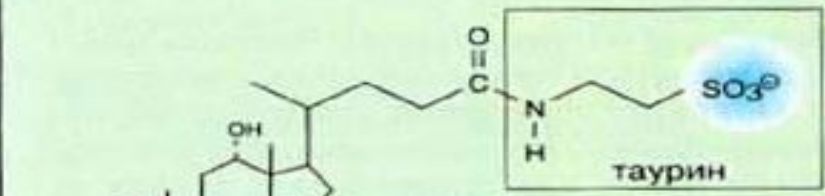
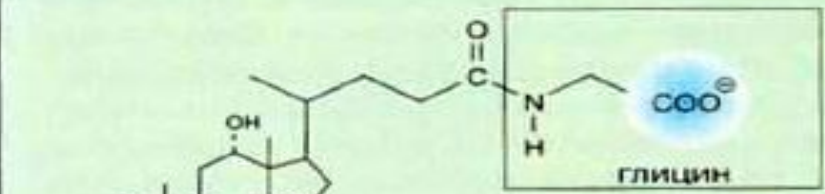
В печени идет синтез холестерина из ацетатных блоков. Затем холестерин в составе липопротеинов транспортируется в другие органы. Избыток холестерина превращается в желчные кислоты или выводится из организма с ж



Желчная кислота	Положение OH-групп		
Холевая	C-3	C-7	C-12
Хенодезоксихолевая	C-3	C-7	-
Дезоксихолевая	C-3	-	C-12
Литохолевая	C-3	-	-



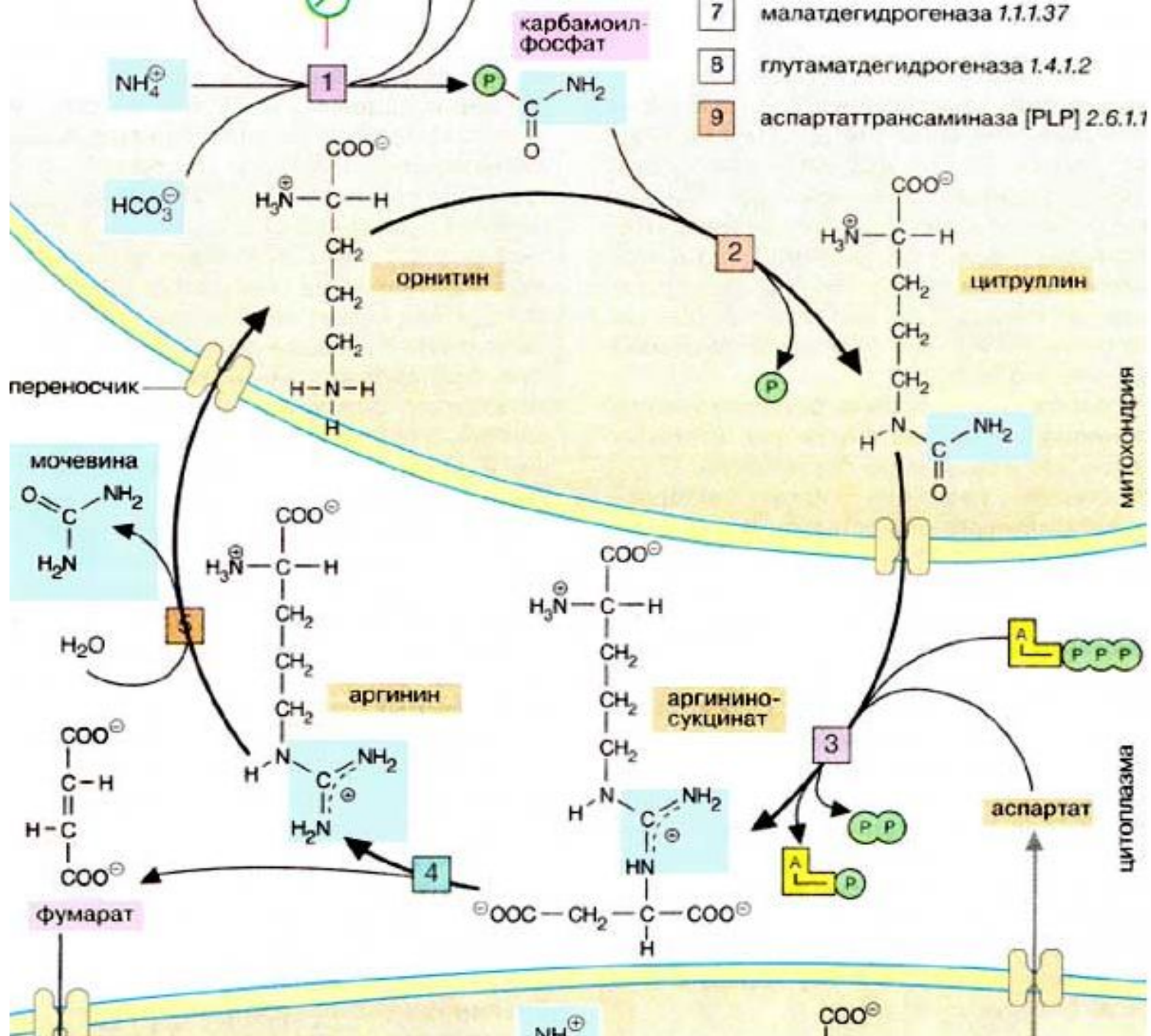
Соли желчных кислот = конъюгаты желчных кислот



**соли желчных кислот**  
**Б. Желчные кислоты и соли желчных кислот**

## Метаболизм аминокислот и белков.

Уровень аминокислот в плазме крови регулируется печенью. Избыточные аминокислоты расщепляются, аммиак связывается в цикле мочевины (см. с. [184](#)), мочевины переносится в почки. Углеродный скелет аминокислот включается в промежуточный метаболизм как источник для синтеза глюкозы (глюконеогенез) или как источник энергии. Кроме того, в печени осуществляется синтез и расщепление многих белков плазмы крови.





# Биохимическая трансформация.

Стероидные гормоны и билирубин, а также лекарственные вещества, этанол и другие ксенобиотики поступают в печень, где они инактивируются и конвертируются в высоко полярные соеди

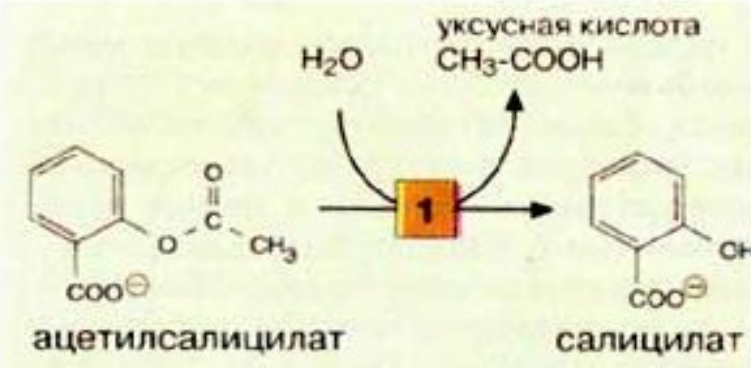
<p><b>Чужеродные вещества:</b></p> <p>ксенобиотики, лекарственные вещества, консерванты, средства смягчения воды, красители, пестициды и др.</p>	<p><b>Эндогенные вещества:</b></p> <p>стероидные гормоны и др. низкомолекулярные сигнальные вещества, желчные пигменты</p>
--	--

плохо растворимы в воде, биологически активны, отчасти токсичны



**Реакция I (модификация):**

гидролитическое расщепление (гидролиз), гидроксилирование, эпоксилирование, дезалкилирование, дезаминирование, восстановление, метилирование, десульфирование



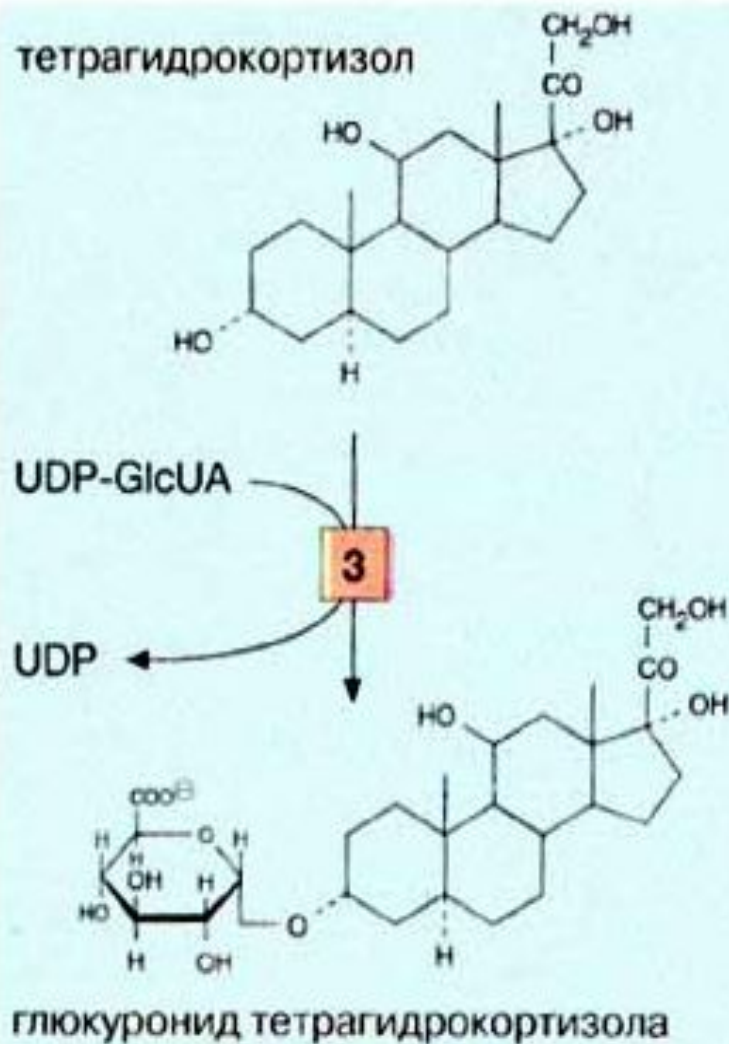
1. Гидролиз лекарственного препарата



2. Метилирование гормона или нейромедиатора



### А. Биохимическая трансформация

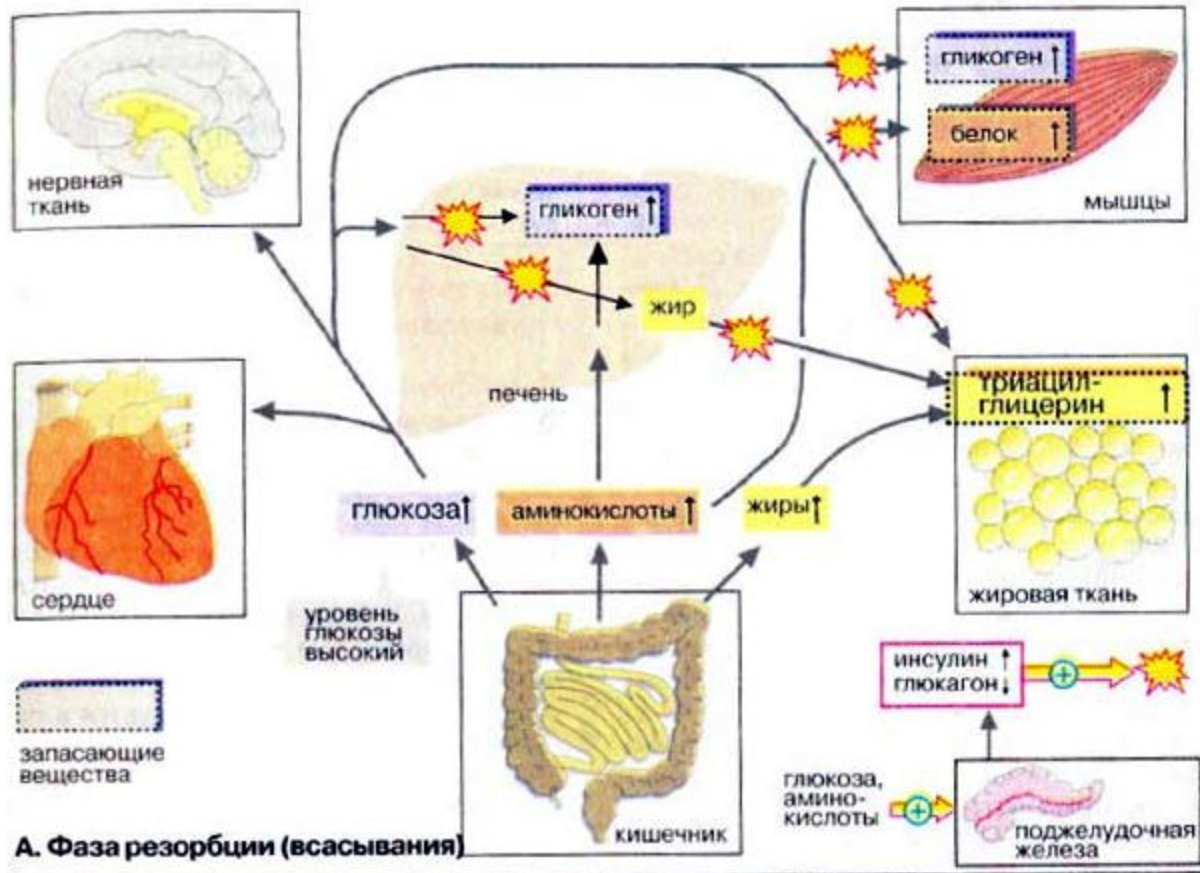


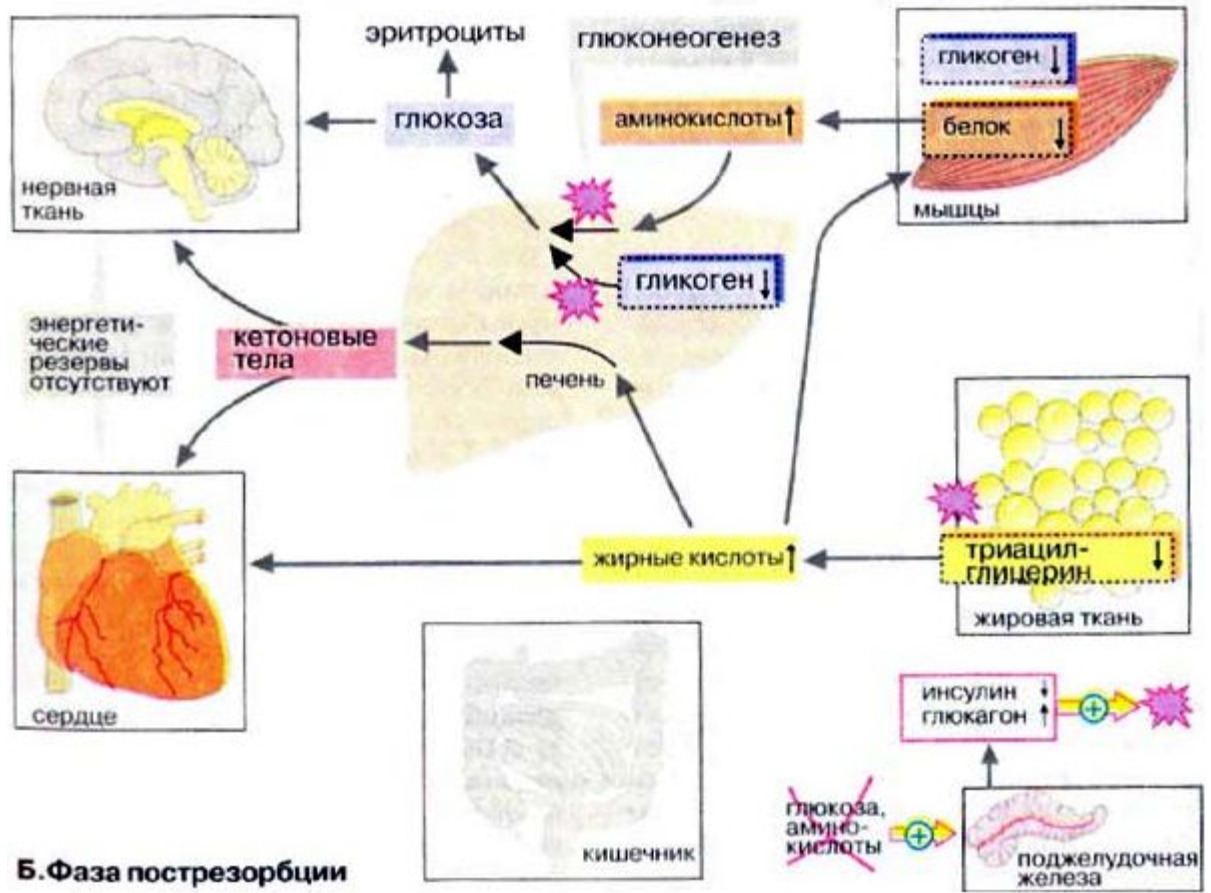
### 3. Глюкуронирование гормона

- 1** арилэстераза 3.1.1.2
- 2** катехол-О-метилтрансфераза 2.1.1.6
- 3** глюкуронозилтрансфераза 2.4.1.17

## **Депонирование.**

Печень служит местом депонирования энергетических резервов организма (содержание гликогена может достигать 20% массы печени) и веществ-предшественников; здесь также депонируются многие минеральные вещества, следовые элементы, ряд витаминов, в том числе железо (около 15% всего железа, содержащегося в организме), ретинол, витамины А, D, К, В<sub>12</sub> и фолиевая кислота.





**Б. Фаза пострезорбции**

# Компенсаторные функции печени

Ткани высших организмов нуждаются в постоянном притоке макроэргических веществ и предшественников для синтеза более сложных макромолекул. Потребности организма обеспечиваются за счет питания, однако оно бывает нерегулярным и неравномерным. Перерывы в поступлении питательных веществ компенсируются печенью, которая вместе с другими тканями, прежде всего жировой тканью, выполняет **компенсаторные и депонирующие функции.**

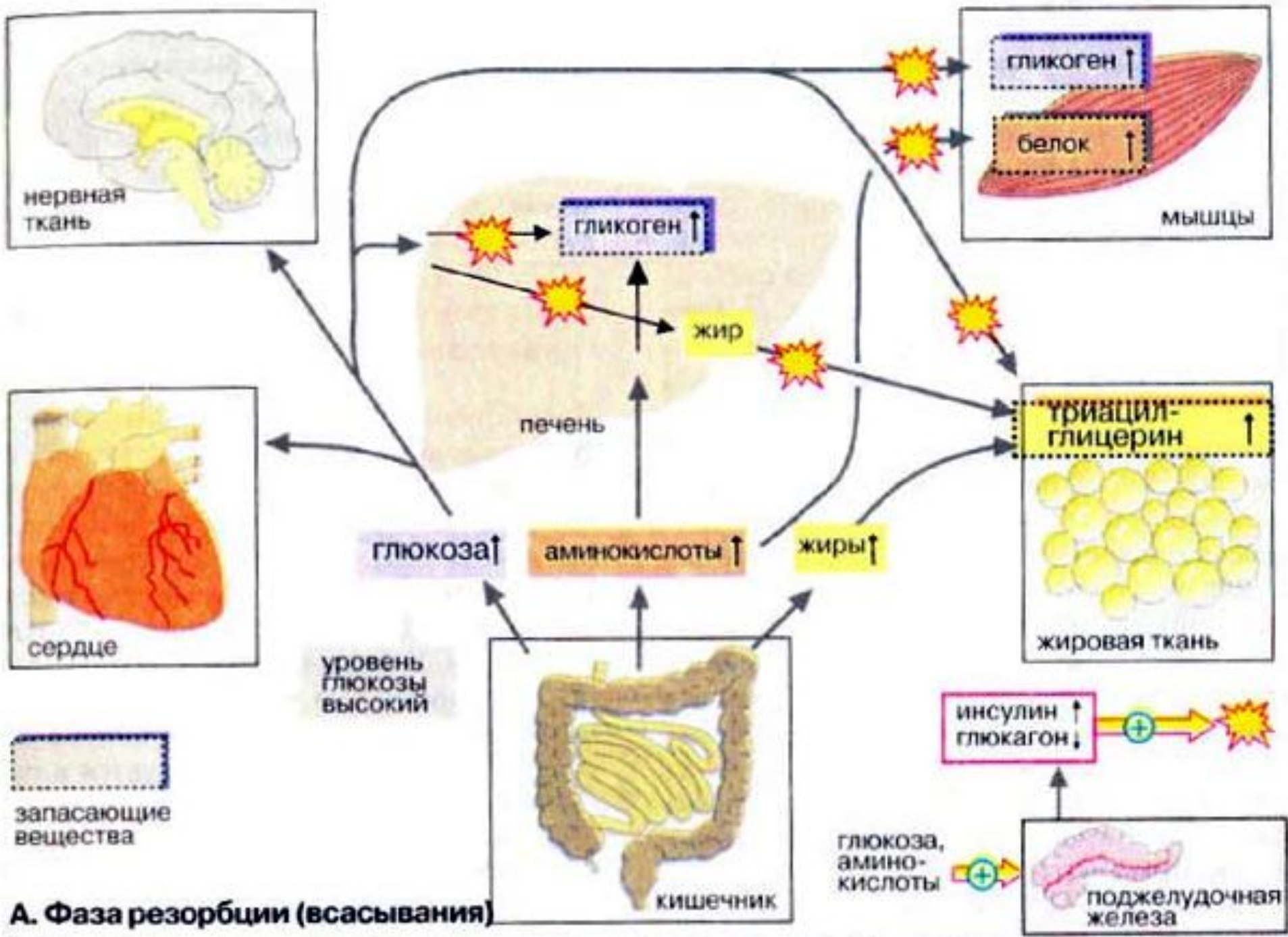
В биохимии питания принято различать **фазу резорбции и фазу пострезорбции** которая охватывает состояния организма во время разгрузочных дней (в том числе при соблюдении поста) вплоть до полного голодания. Переход между этими двумя фазами определяется концентрацией макроэргических соединений в плазме крови и регулируется гормонами и вегетативной нервной системой.

# Фаза резорбции

Фаза резорбции (всасывания) начинается непосредственно с приемом пищи и длится примерно 2-4 ч. За счет переваривания пищи в плазме крови временно увеличивается концентрация глюкозы, аминокислот и жиров (триглицеринов).

Поджелудочная железа отвечает на это изменением выброса гормонов: увеличением секреции инсулина и уменьшением секреции глюкагона. Увеличение соотношения инсулин/глюкагон в сочетании с богатыми энергией субстратами стимулирует переход тканей (особенно печени, мышечной и жировой тканей) в анаболическую фазу.

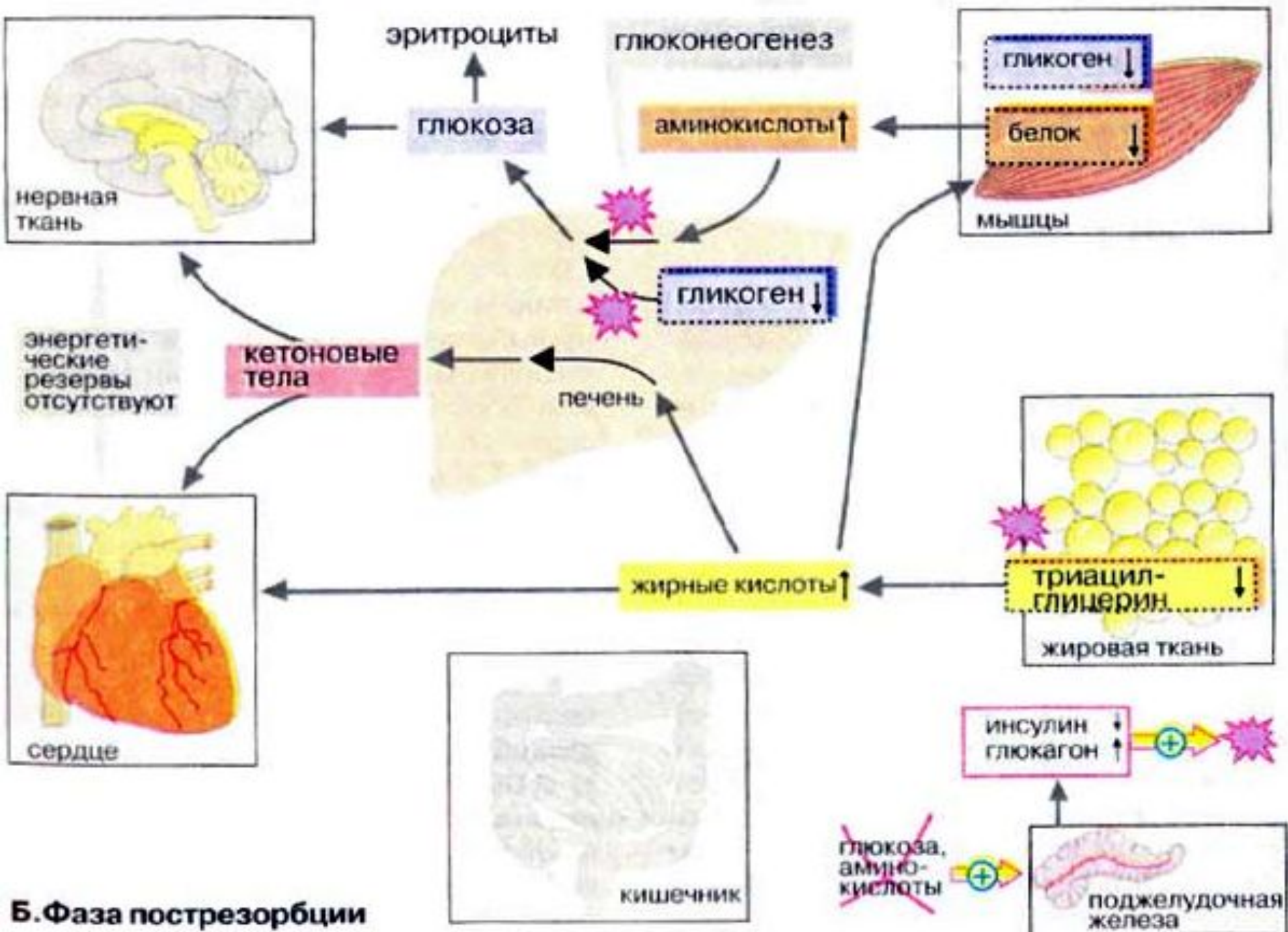
В печени из поступающих субстратов синтезируются гликоген и жиры. Гликоген депонируется в печени, жиры в виде липопротеинов очень низкой плотности [ЛОНП (VLDL)] поступают в кровь.





# Фаза пострезорбции

При прекращении поступления пищи вскоре начинается фаза *пострезорбции*. Эта стадия начинается с изменения секреции гормонов **поджелудочной железы**: теперь А-клетки секретируют больше *глюкагона*, а В-клетки прекращают секрецию *инсулина*. **Низкое соотношение инсулин/глюкагон** в плазме крови запускает процесс промежуточного метаболизма в обратном направлении. Теперь организм должен вернуться к использованию собственных энергетических резервов. В организме начинается **расщепление запасных веществ** — гликогена, жиров, белков, и запускается производство макроэргических субстратов в печени.



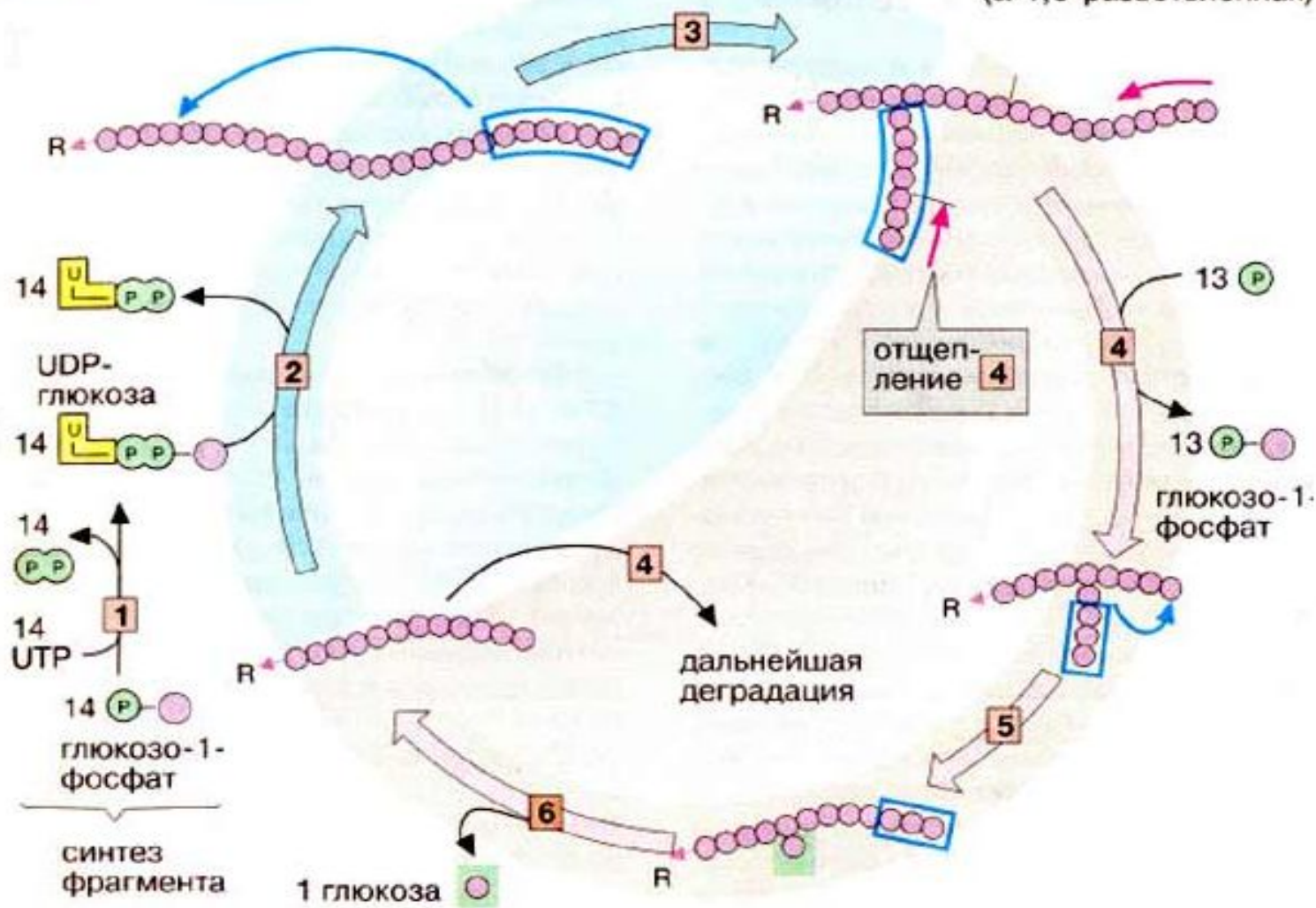
**Б. Фаза пострезорбции**

**В печени** происходит мобилизация гликогена (*гликогенолиз*, см. с. [158](#)), Полученная глюкоза используется для обеспечения других тканей, прежде всего мозга, коры надпочечников и эритроцитов, не располагающих собственными резервами глюкозы. Если спустя несколько часов резервы глюкозы в печени окажутся исчерпанными, усиливается процесс *глюконеогенеза* (см. с. [156](#)). Субстраты поступают из мышц (аминокислоты) и жировой ткани (глицерин). Высвободившиеся жирные кислоты используются печенью для синтеза кетоновых тел (*кетогенез*, см. с. [304](#)), которые направляются в кровь и служат важнейшим источником энергии в пострезорбционной фазе.

**В мышцах** разнообразные резервы глюкозы используются исключительно для собственных нужд (см. с. [238](#)). Аминокислоты, образующиеся за счет медленного расщепления белков, поступают в печень и утилизируются в процессе глюконеогенеза.

цепь 1,4- $\alpha$ -глюкана

цепь 1,4- $\alpha$ -глюкана  
( $\alpha$ -1,6-разветвленная)



- 1** UDP-глюкозо-1-фосфат-уридилтрансфераза 2.7.7.9
- 2** гликоген-синтаза 2.4.1.11
- 3** глюкан-разветвляющий фермент 2.4.1.18

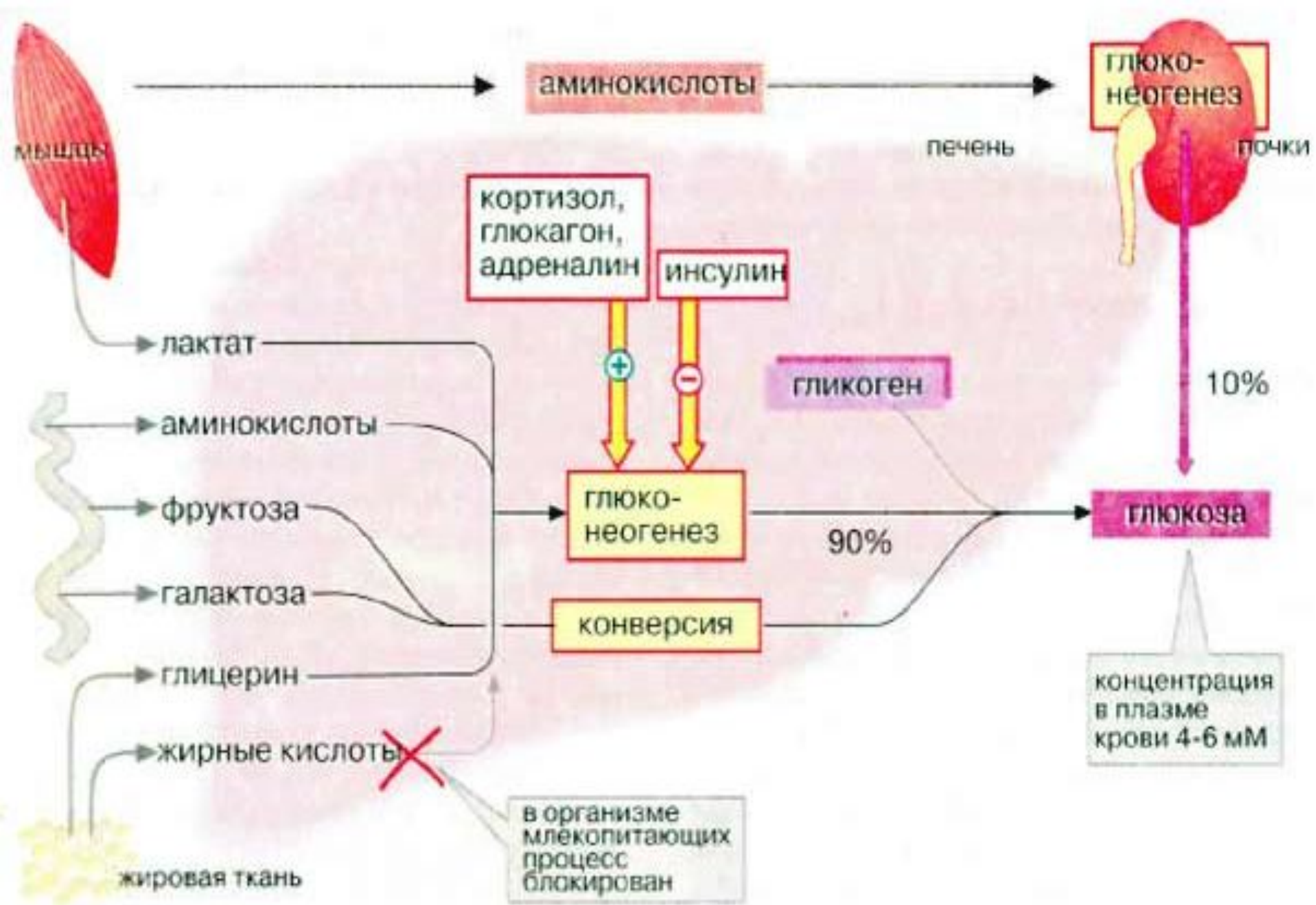
- 4** гликоген-фосфорилаза 2.4.1.1
- 5** 4'- $\alpha$ -глюканотрансфераза 2.4.1.25
- 6** амило-1,6-глюкозидаза 3.2.1.33

### А. Метаболизм гликогена

В жировой ткани гормоны инициируют липолиз с образованием глицерина и жирных кислот. Жирные кислоты служат источником энергии во многих тканях (за исключением мозга и эритроцитов). Важным приемником жирных кислот является печень, где они используются для синтеза кетоновых тел.

## Метаболизм углеводов

Глюкоза, наряду с жирными кислотами и кетоновыми телами, является важнейшим источником энергии. Уровень *глюкозы* в крови поддерживается постоянным 4-6 мМ (0,8-1,0 г/л) благодаря тонкой регуляции процессов ее поступления и потребления. Глюкоза поступает из кишечника (за счет переваривания пищи), печени и почек. При этом печень выполняет функцию «глюкостата»: в *фазе резорбции* глюкоза поступает в печень из крови и накапливается в виде гликогена. При дефиците глюкозы (*фаза пострезорбции*, голодание) печень, напротив, поставляет глюкозу, которая образуется за счет процессов гликогенолиза и глюконеогенеза (см. с. [300](#)).

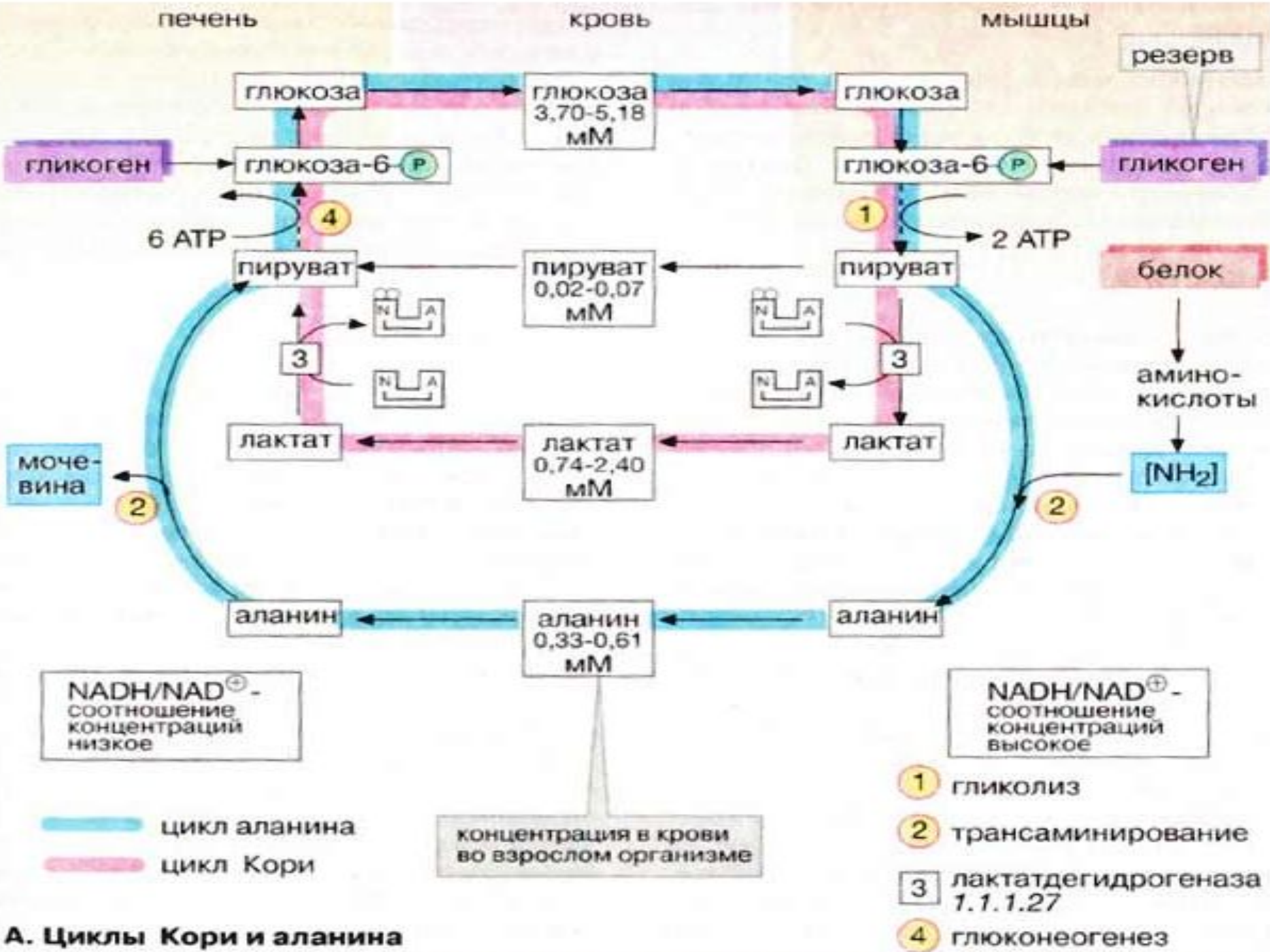


**А. Глюконеогенез: общие сведения**

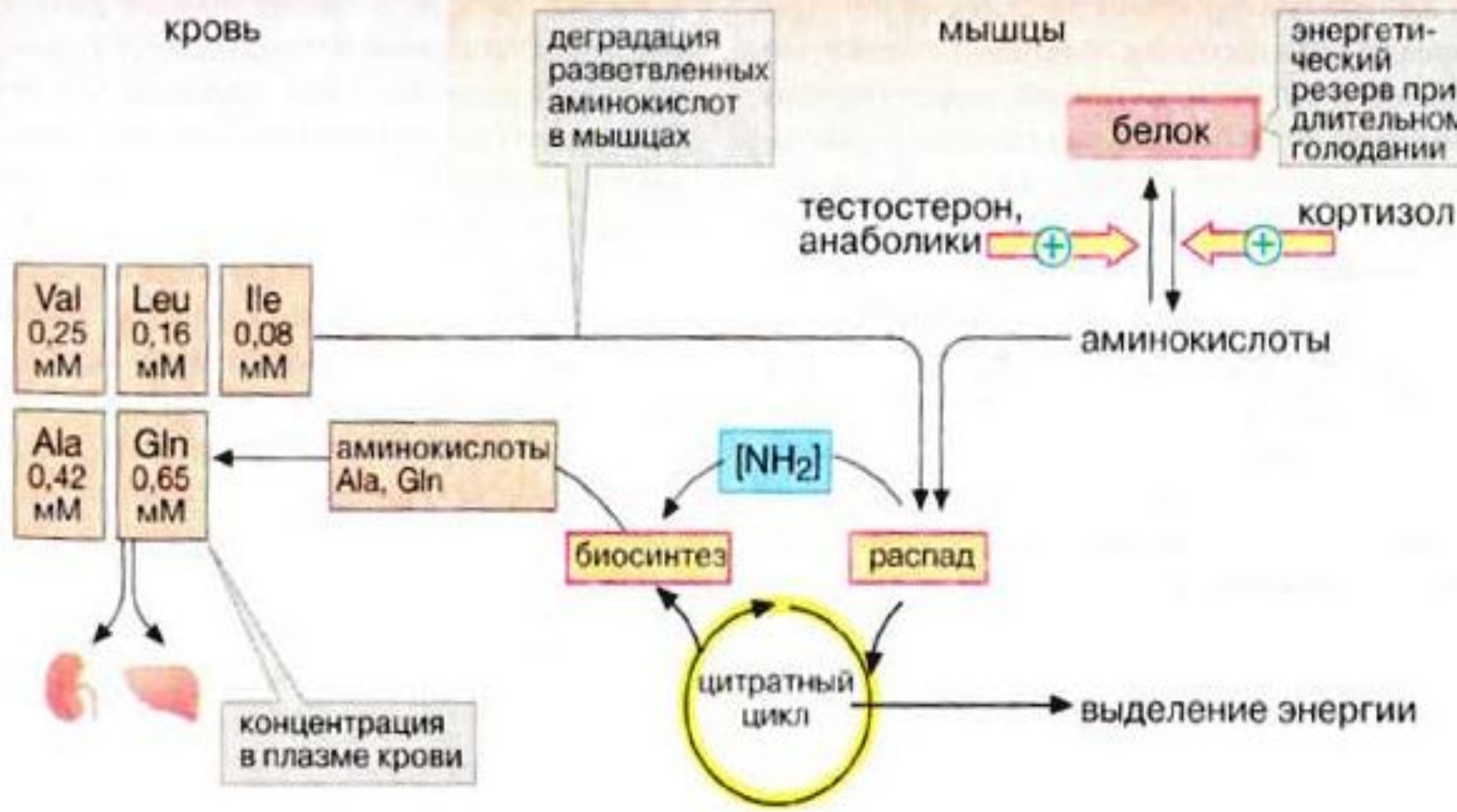
Печень обладает свойством **синтезировать** **глюкозу из других сахаров**, например **фруктозы** и **галактозы**, или из других продуктов промежуточного метаболизма. Превращение лактата в глюкозу в *цикле Кори* (см. с. [330](#)) и аланина в глюкозу в *цикле аланина* (см. с. [330](#)) играет особую роль в обеспечении эритроцитов и мышечных клеток.

Необходимыми условиями активного углеводного обмена в печени является обратимый транспорт сахаров через плазматическую мембрану гепатоцитов (при отсутствии контроля инсулином) и наличие фермента *глюкозо-6-фосфатазы*, высвобождающего глюкозу из глюкозо-6-фосфата.





**А. Циклы Кори и аланина**

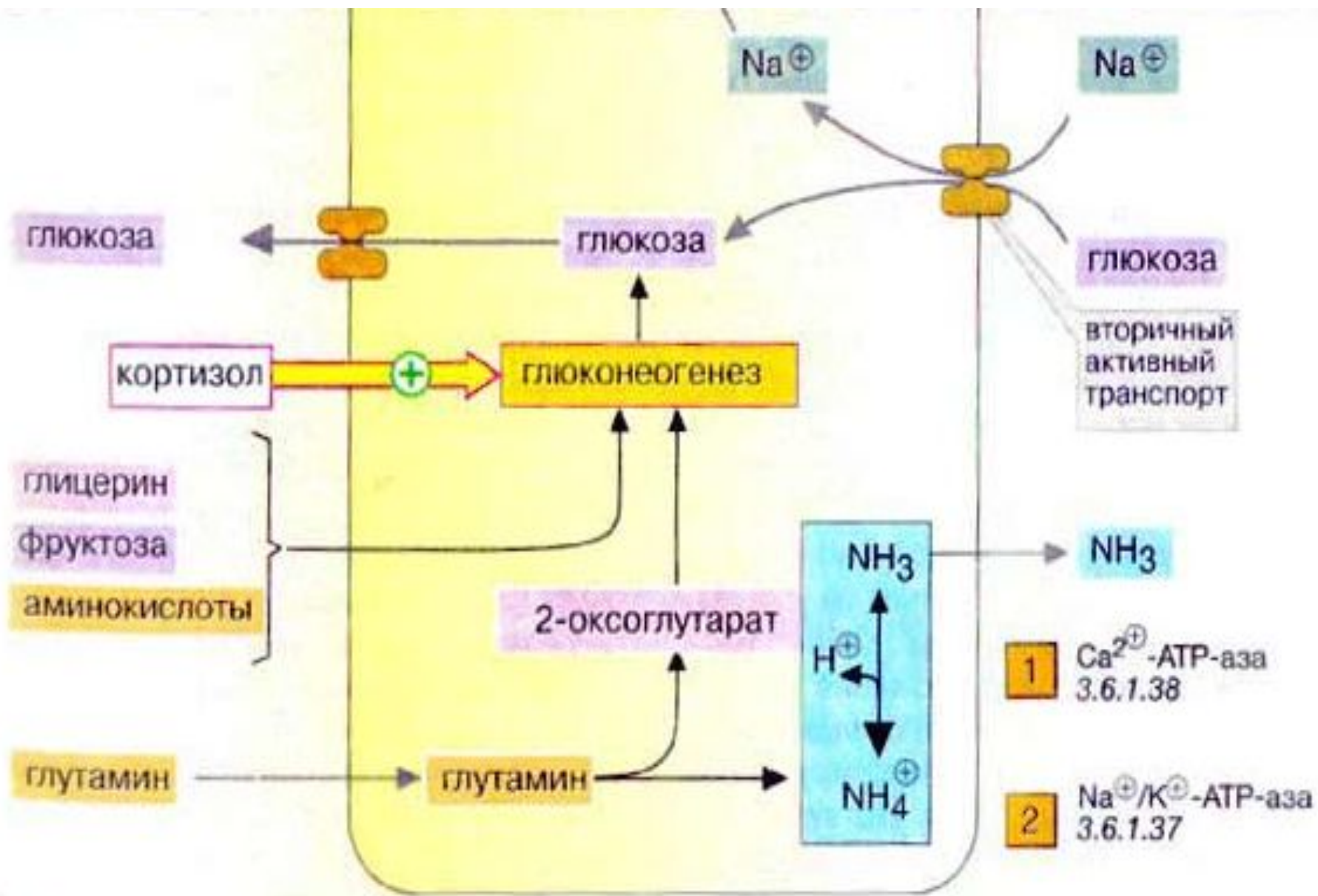


**Б. Метаболизм белков и аминокислот**

## Глюконеогенез: общие сведения

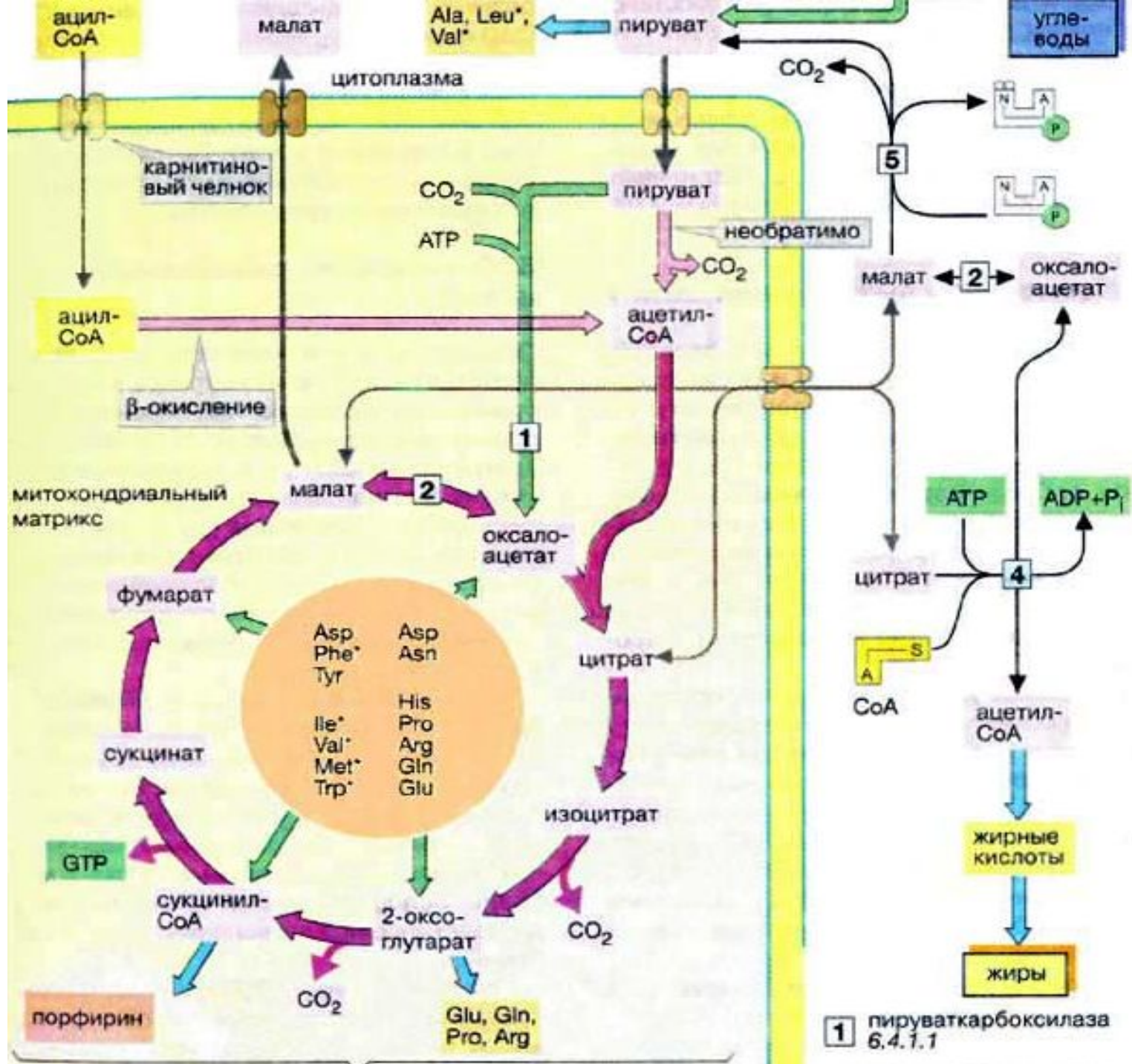
Синтез глюкозы *de novo* (до 250 г в сутки) происходит в основном в печени. Процесс глюконеогенеза может идти и в почках, однако из-за небольших размеров почек их вклад в синтез глюкозы составляет всего 10%. Глюконеогенез контролируется гормонами. *Кортизол*, *глюкагон* и *адреналин* стимулируют этот процесс, а *инсулин*, напротив, подавляет.

При глюконеогенезе в печени наиболее важными субстратами являются лактат, поступающий из мышечной ткани и эритроцитов, аминокислоты из желудочно-кишечного тракта (глюкогенные аминокислоты) и мышц (аланин), а также глицерин из жировых тканей. В почках в качестве субстрата служат главным образом аминокислоты (см. с. [320](#)).



**Б. Глюконеогенез и реабсорбция глюкозы**

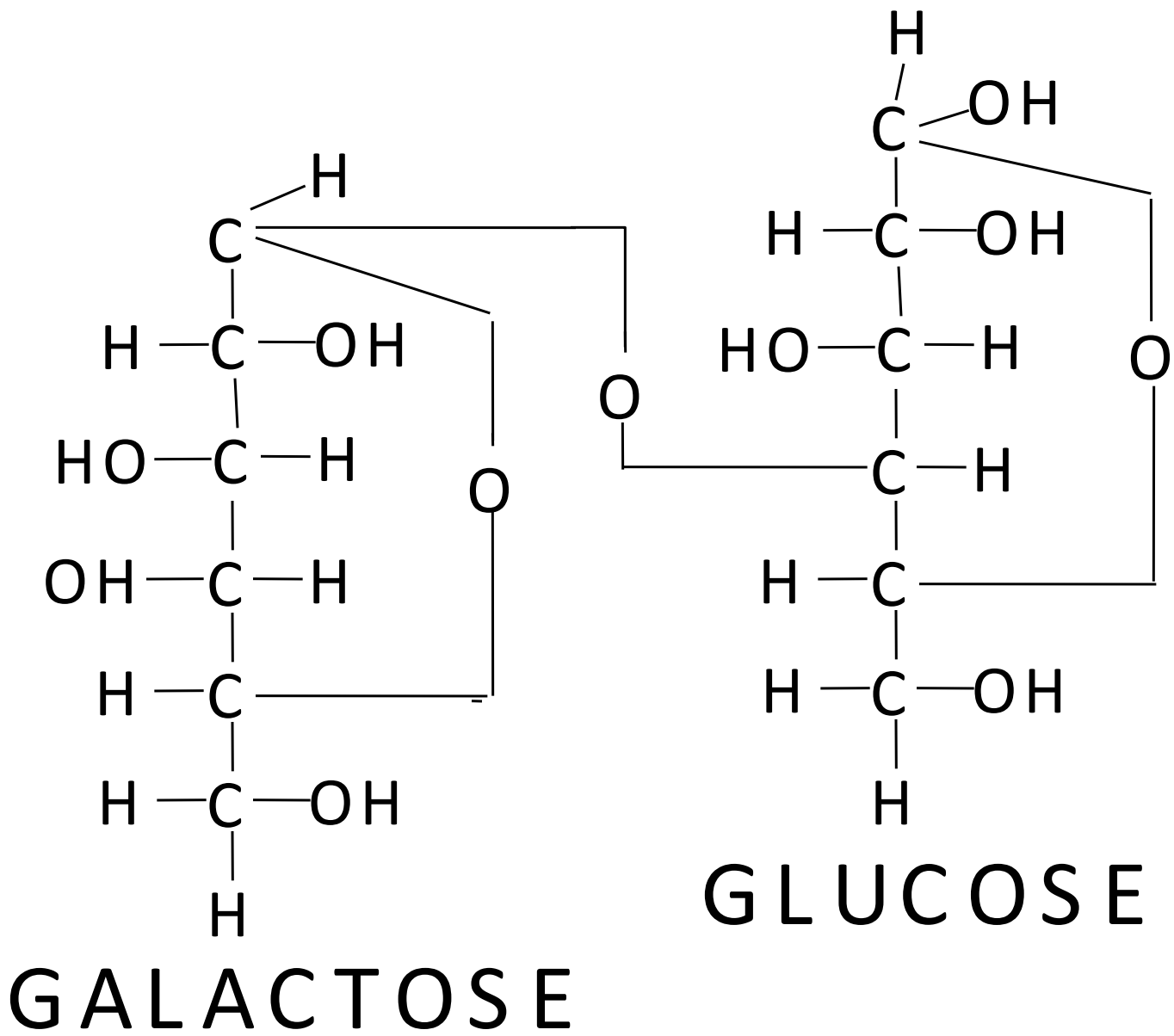
Жирные кислоты и другие источники ацетил-КоА не могут использоваться в организме млекопитающих для биосинтеза глюкозы, поскольку ацетил-КоА, образующийся при  $\beta$ -окислении в цитратном цикле (см. с. [140](#)), полностью окисляется до  $\text{CO}_2$ , в то время как в глюконеогенезе исходным продуктом является оксалоцетат.



## Метаболизм фруктозы и галактозы

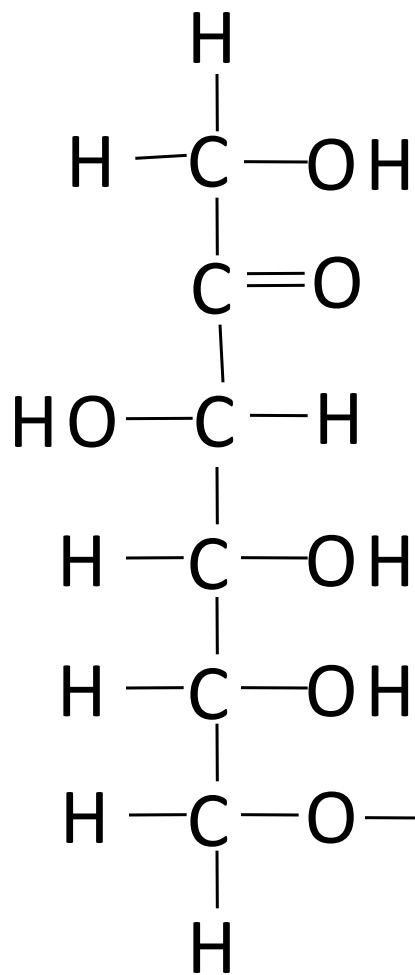
Метаболизм фруктозы осуществляется превращением ее в глюкозу (на схеме слева). Вначале фруктоза фосфорилируется при участии фермента *кетогексокиназы* (фруктокиназы) [1] с образованием фруктозо-1-фосфата, который далее расщепляется альдолазой до глицеральдегида (глицералья) и дигидроксиацетон-3-фосфата [2]. Последний уже является промежуточным продуктом гликолиза (в центре схемы), а глицераль фосфорилируется в присутствии *триокиназы*, образуя глицераль-3-фосфат [3].

Затем глицеральдегид частично восстанавливается до глицерина [4] или окисляется до глицерата. После фосфорилирования оба соединения вновь включаются в гликолиз (на схеме не приведено). При восстановлении глицеральдегида [4] расходуется НАДН (NADH). Поскольку при конверсии этанола лимитирующим фактором является низкое соотношение концентраций  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  ( $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ ). Этот процесс ускоряется в присутствии фруктозы (см. с. [312](#)).



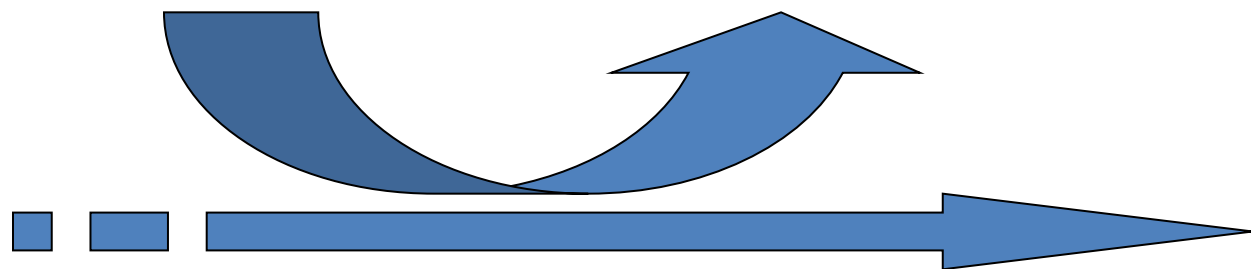
ЛАКТОЗА





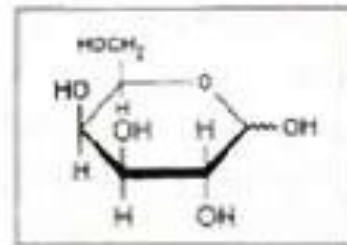
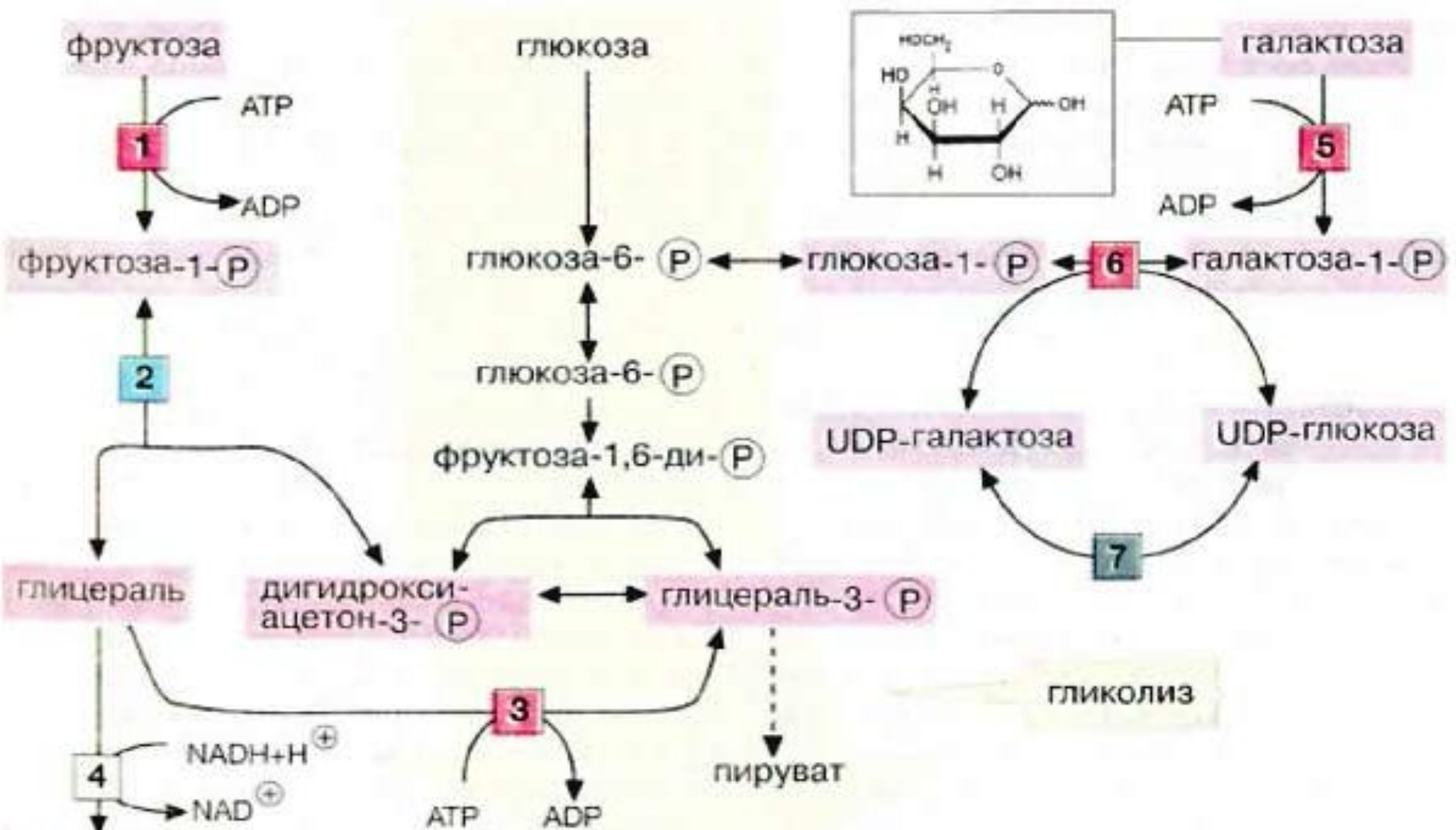
АТФ

АДФ



Фосфофрукто-киназа

ФРУКТОЗО-6-ФОСФАТ



- |   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| <b>1</b> кетогексокиназа<br>2.7.1.3             | <b>3</b> триокиназа<br>2.7.1.28         | <b>5</b> галактокиназа<br>2.7.1.6                       | <b>7</b> UDP-глюкозо-4-эпимераза<br>5.1.3.2 |
| <b>2</b> фруктозодифосфат-альдолаза<br>4.1.2.13 | <b>4</b> альдегид-редуктаза<br>1.1.1.21 | <b>6</b> гексозо-1-фосфат-уридилтрансфераза<br>2.7.7.12 |   |

**Б. Метаболизм фруктозы и галактозы**

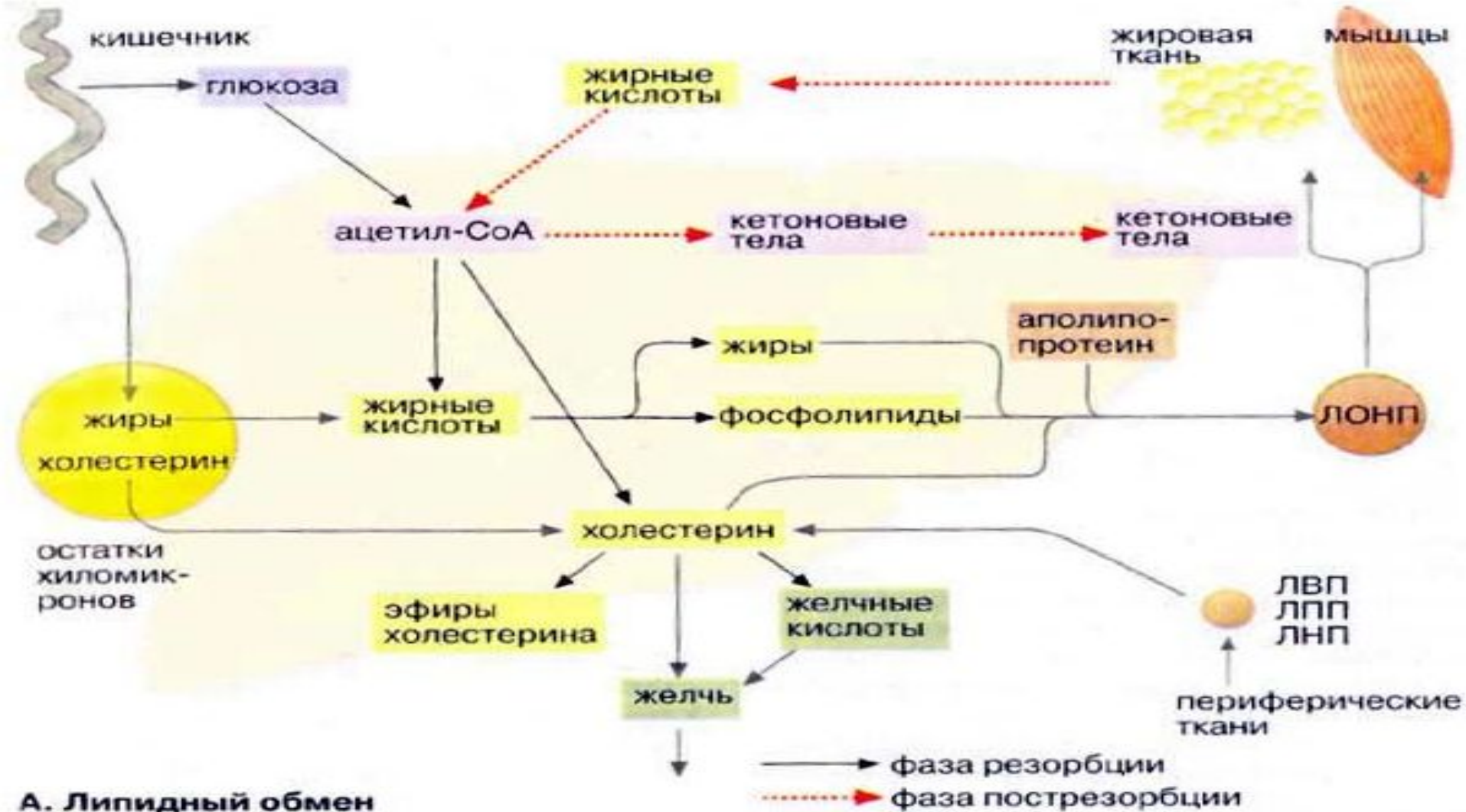
# **Метаболизм липидов**

# Метаболизм липидов

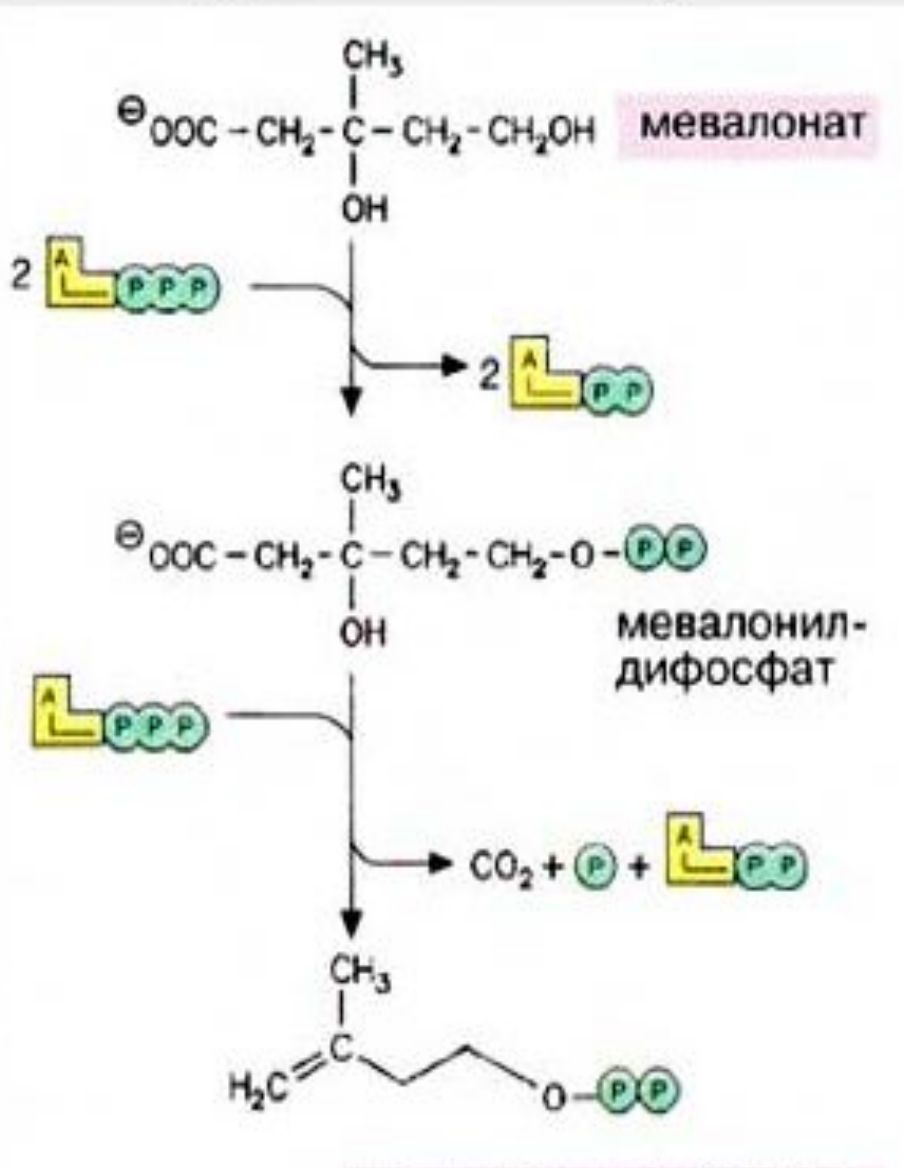
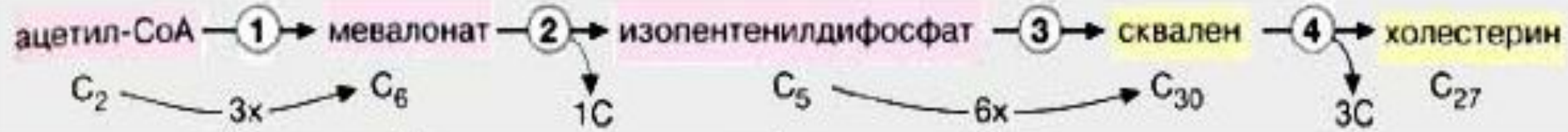
Печень является главным местом синтеза *жирных кислот, жиров, кетонových тел* и *холестерина*. Жиры могут также синтезироваться в жировой ткани, однако ее основной функцией остается депонирование липидов.

Обмен липидов в печени тесно связан с превращением углеводов и аминокислот. При поступлении питательных веществ в *фазе резорбции* (см. с. [300](#)) глюкоза через промежуточное образование ацетил-КоА (ацетил-СоА) конвертируется в **жирные кислоты**. Печень может также извлекать жирные кислоты из липопротеинов, поступающих из желудочно-кишечного тракта (в виде *хиломикронов*) и других тканей (см. с. [272](#)). Жирные кислоты используются для биосинтеза **триглицеридов** и **фосфолипидов**. При связывании жиров с аполипипотеинами образуются липопротеиновые комплексы очень низкой плотности [ЛОНП (VLDL), см. с. [272](#)]. Они попадают в кровь и переносятся в другие ткани, прежде всего в жировую и мышечную ткани.

В фазе *пострезорбции* (см. с. [300](#)), особенно в период поста или голодания, обмен липидов идет в обратном направлении, организм обращается к собственным запасам. В этих условиях жиры поступают из жировой ткани в кровь, переносятся в печень, распадаются в результате  $\beta$ -окисления до ацетил-КоА и, наконец, превращаются в **кетоновые тела**.



**Холестерин** поступает в организм из двух источников — с пищей и за счет эндогенного синтеза, причем большая часть холестерина синтезируется в печени. Биосинтез холестерина начинается с ацетил-КоА (см. с. [174](#)). Полученный холестерин используется в синтезе **желчных кислот** (см. с. [306](#)), встраивается в клеточные мембраны (см. с. [216](#)), депонируется в жировых каплях в составе эфиров жирных кислот. Остальная часть поступает в кровь в составе липопротеиновых комплексов [ЛОНП (VLDL)] и переносится в другие ткани. Печень способствует обмену холестерина благодаря тому, что служит местом, куда поступают с кровью и где подвергаются расщеплению липопротеиновые комплексы [ЛВП, ЛПП, ЛНН (HDL, IDL, LDL), см. с. [272](#)], содержащие холестерин и его эфиры с жирными кислотами.

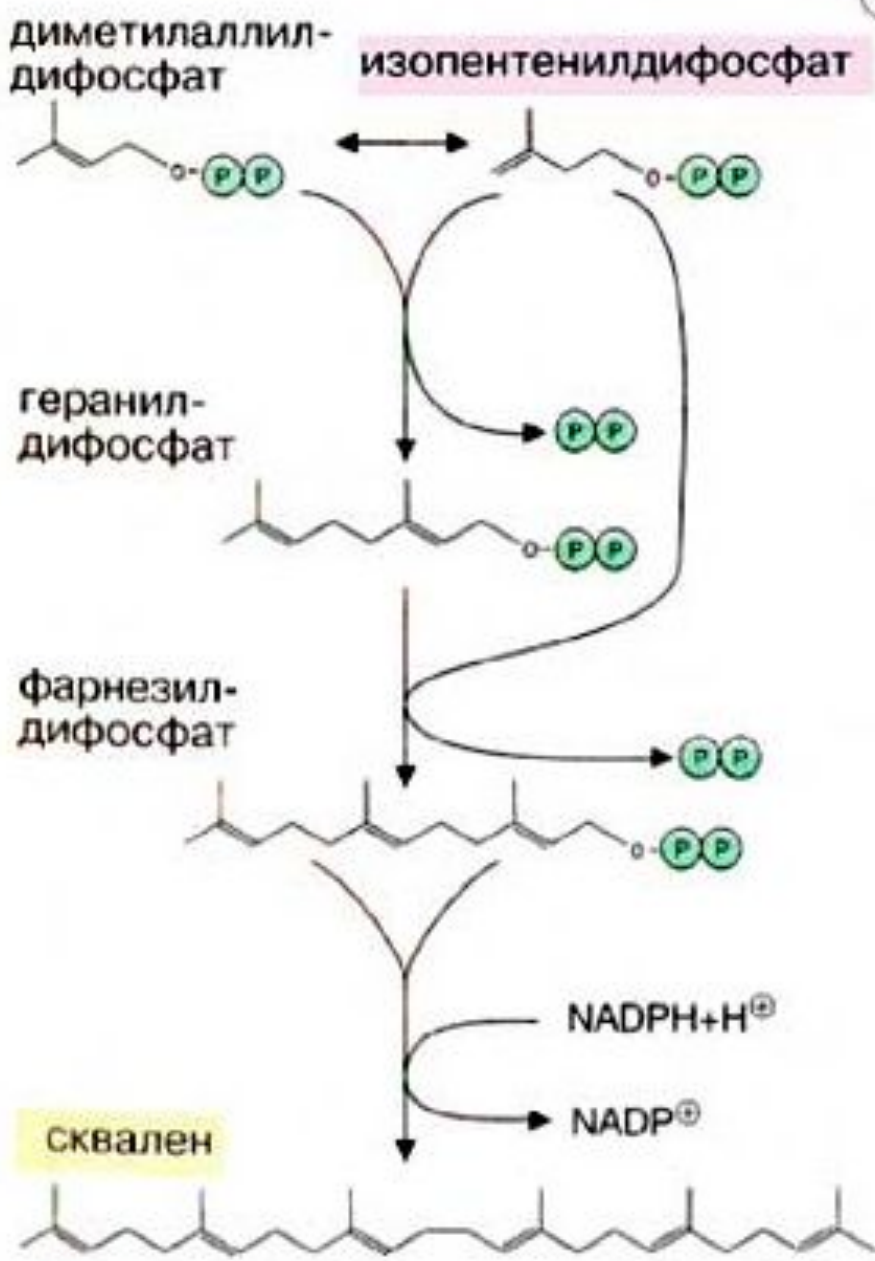


мевалонат

изопентенилдифосфат

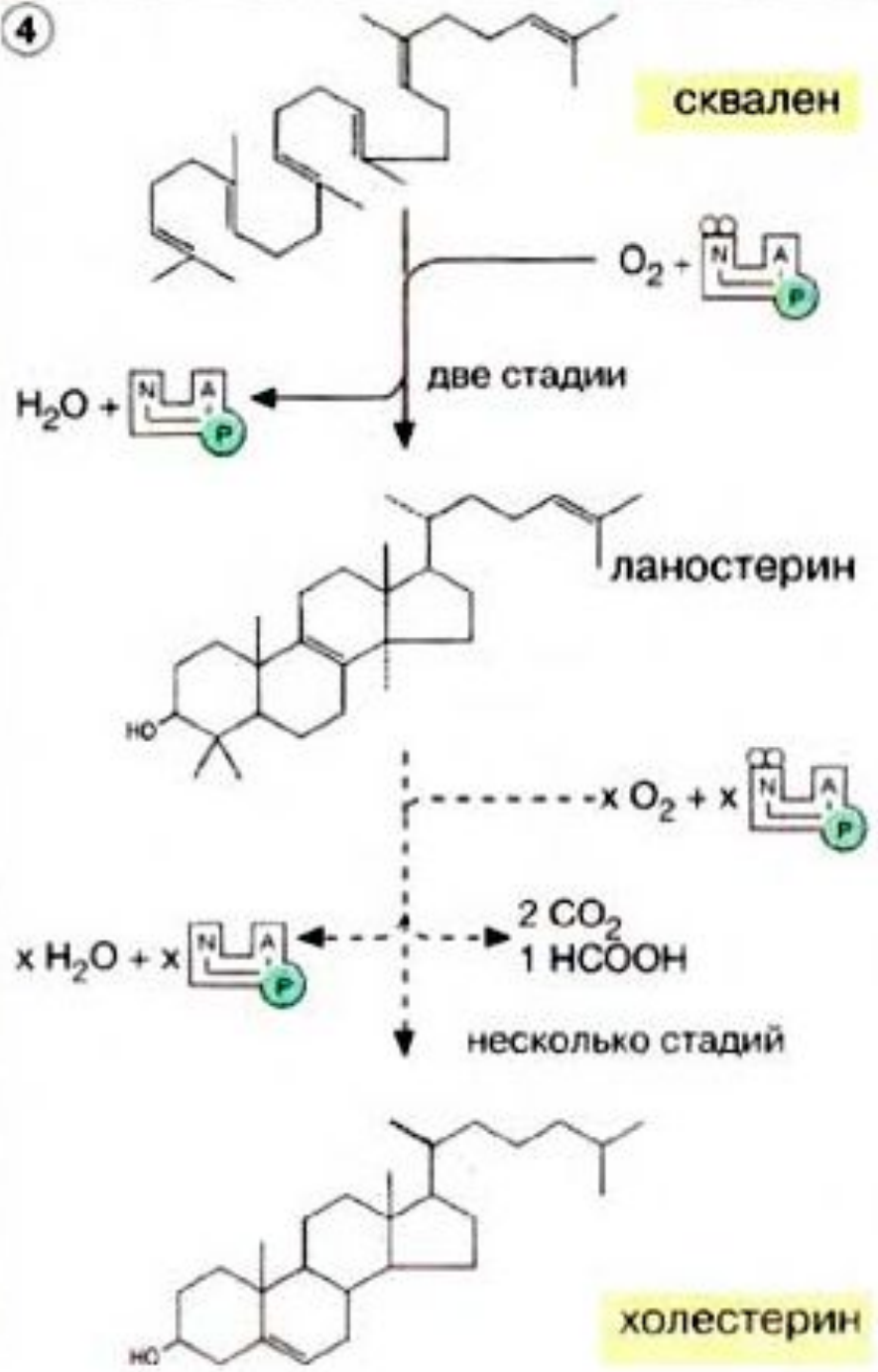
1 2

3



**А. Биосинтез холестерина**

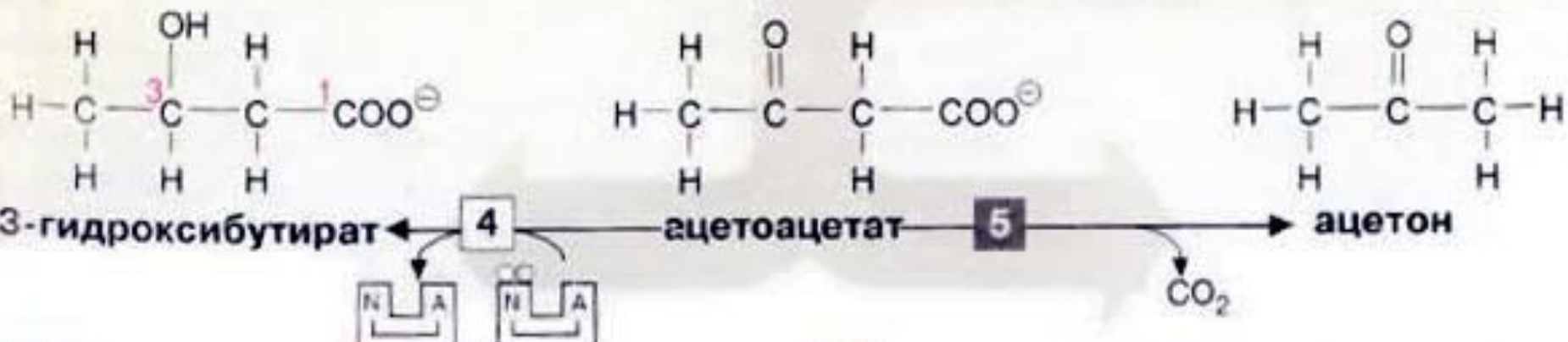
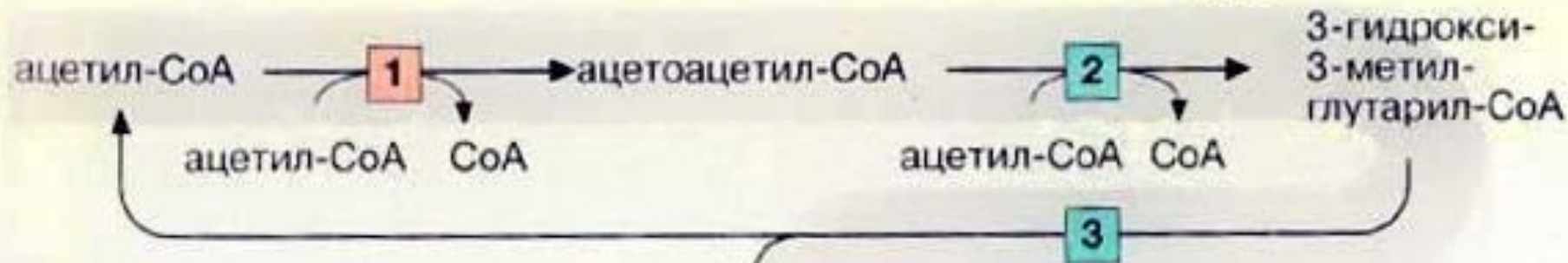
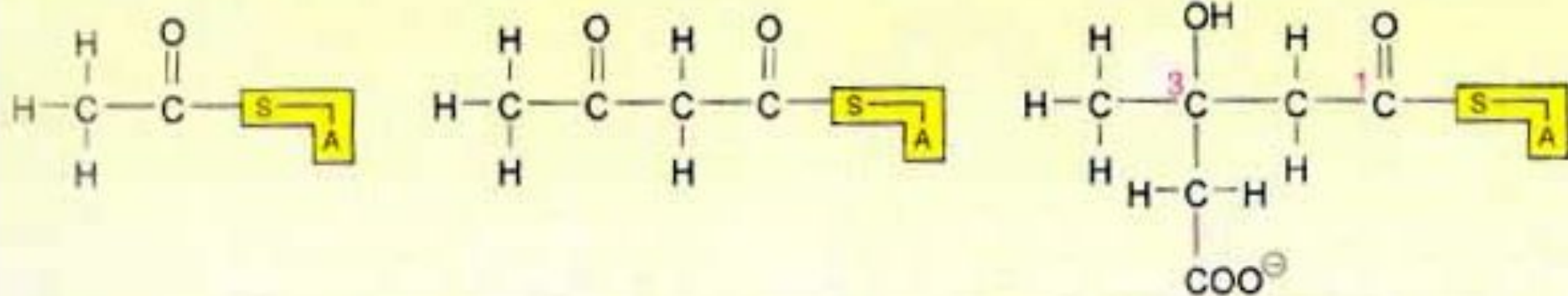
4





# Биосинтез кетоновых тел

При высокой концентрации ацетил-КоА в митохондриях гепатоцитов происходит конденсация двух молекул ацетил-КоА с образованием **ацетоацетил-КоА** [1]. Присоединение еще одной ацетильной группы [2] приводит к 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) [3], который после отщепления ацетил-КоА превращается в ацетоуксусную кислоту (ацетоацетат) (*цикл Линена*). При восстановлении последней получается **3-гидроксибутират** [4], а при неферментативном декарбоксилировании — **ацетон** [5]. Все три соединения принято называть «кетоновыми телами», что не совсем правильно, поскольку в 3-гидроксимасляной кислоте отсутствует кетогруппа!



- 1** ацетил-CoA-C-ацилтрансфераза 2.3.1.16
- 2** гидроксиметилглутарил-CoA-синтаза 4.1.3.5
- 3** гидроксиметилглутарил-CoA-лиаза 4.1.3.4
- 4** 3-гидроксибутиратдегидрогеназа 1.1.1.30
- 5** неферментативная реакция

**Б. Биосинтез кетоновых тел**

Кетоновые тела поступают из печени в кровь, где они хорошо растворимы. Концентрация кетоновых тел в крови возрастает в фазе пострезорбции (фаза голодания). Наряду с жирными кислотами 3-гидроксибутират и ацетоацетат в этот период являются основными энергоносителями. Ацетон, не имеющий метаболической ценности, удаляется через легкие. После 1-2 недели голодания кетоновые тела начинают использоваться в качестве источника энергии нервными тканями. Однако при этом для обеспечения цитратного цикла необходимо минимальное количество глюкозы.

Если биосинтез кетоновых тел превышает потребности организма, они накапливаются в крови (*кетонемия*) и, наконец, выводятся с мочой (*кетонурия*). Оба феномена наблюдаются во время длительного голодания (углеводная недостаточность) и при заболеваниях диабетом (*Diabetes mellitis*). Хотя 3-гидроксимасляная кислота является слабой кислотой ( $pK_a$  примерно 4), возрастание концентрации кетоновых тел вызывает изменение pH в крови (*кетоацидоз*, см. с. [280](#)). Кетонурия и кетоацидоз могут быстро привести к электролитному сдвигу (нарушению ионного гомеостаза) и потери сознания (*кетоацидозной коме*) и, следовательно, опасны для жизни.

# Желчные кислоты

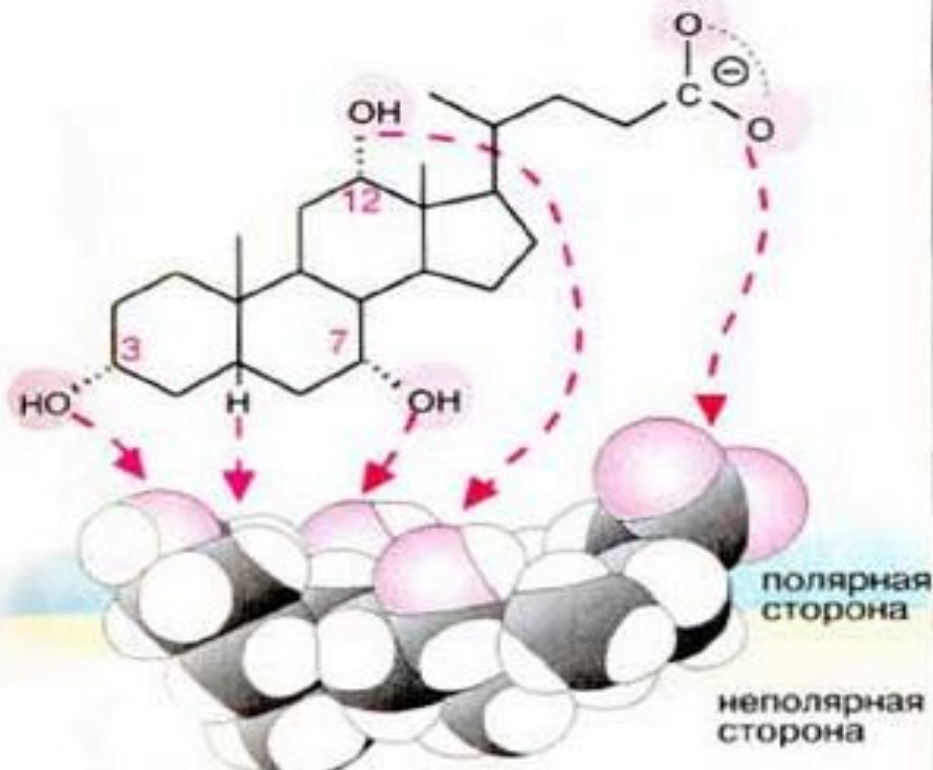
## Холевая кислота

В печени из холестерина образуются *желчные кислоты* (см. с. [304](#)). Эти стероидные соединения с 24 атомами углерода являются производные холановой кислоты, имеющими от одной до трех  $\alpha$ -гидроксильных групп и боковую цепь из 5 атомов углерода с карбоксильной группой на конце цепи. В организме человека наиболее важна **холевая кислота**. В желчи при слабощелочном pH она присутствует в виде **холат-аниона**.

# Желчные кислоты и соли желчных кислот

Кроме холевой кислоты в желчи содержится также хенодезоксихолевая кислота. Она отличается от холевой отсутствием гидроксильной группы при С-12. Оба соединения принято называть первичными желчными кислотами. В количественном отношении это наиболее важные конечные продукты обмена холестерина.

Другие две кислоты, дезоксихолевая и литохолевая, называются вторичными желчными кислотами, поскольку они образуются путем дегидроксилирования по С-7 первичных кислот в желудочно-кишечном тракте. В печени образуются конъюгаты желчных кислот с аминокислотами (глицином или таурином), связанные пептидной связью. Эти конъюгаты являются более сильными кислотами и присутствуют в желчи в форме солей (холатов и дезоксихолатов  $Na^{\pm}$  и  $K^{\pm}$ , называемых солями желчных кислот).

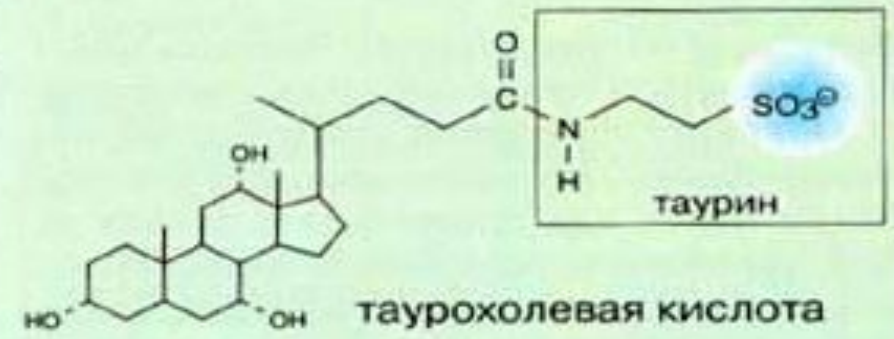


**A. Холевая кислота**



Желчная кислота	Положение OH-групп		
Холевая	C-3	C-7	C-12
Хенодезоксихолевая	C-3	C-7	-
Дезоксихолевая	C-3	-	C-12
Литохолевая	C-3	-	-

соли желчных кислот = конъюгаты желчных кислот



**соли желчных кислот**

**B. Желчные кислоты и соли желчных кислот**

# Мицеллы

В связи с наличием в структуре  $\alpha$ -гидроксильных групп желчные кислоты и соли желчных кислот являются *амфифильными соединениями* и обладают свойствами детергентов (см. с. [34](#)). Основные функции желчных кислот состоят в образовании мицелл, эмульгировании жиров и солюбилизации липидов в кишечнике. Это повышает эффективность действия панкреатической липазы и способствует всасыванию липидов (см. с. [264](#)).

На рисунке показано, как молекулы желчных кислот фиксируются на мицелле своими неполярными частями, обеспечивая ее растворимость. *Липаза* агрегирует с желчными кислотами и гидролизует жиры

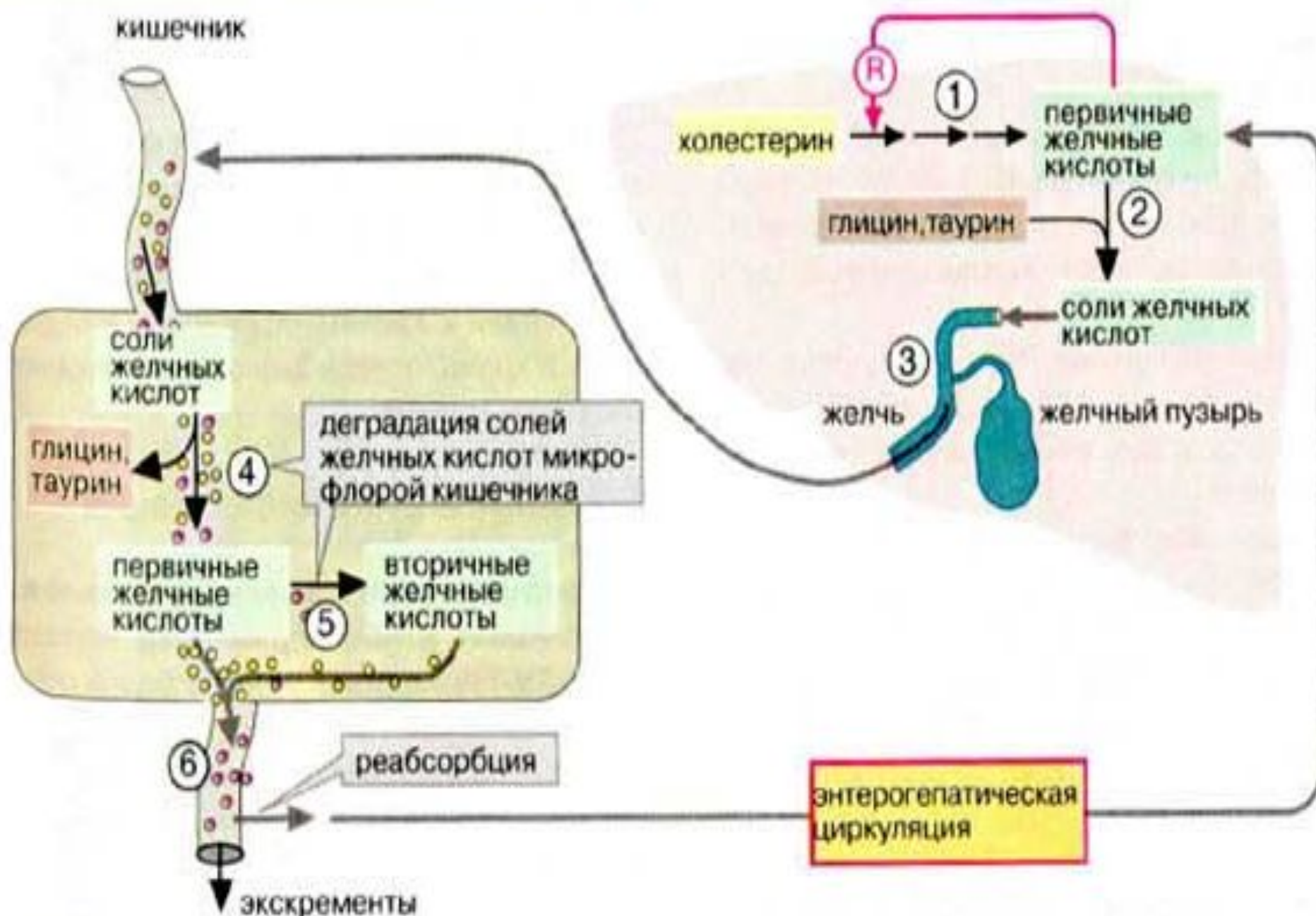


# Метаболические превращения желчных кислот

Первичные желчные кислоты образуются исключительно в цитоплазме клеток печени. Процесс биосинтеза (1) начинается с гидроксирования холестерина по С-7 и С-12, и эпимеризации по С-3, затем следует восстановление двойной связи в кольце В (см. рис. [63](#)) и укорачивание боковой цепи на три углеродных атома.

Лимитирующей стадией является гидроксирование по С-7 с участием *7 $\alpha$ -гидроксилазы*. Холевая кислота служит *ингибитором реакции*, поэтому желчные кислоты регулируют скорость деградации холестерина.

Конъюгирование желчных кислот проходит в две стадии. Вначале образуются КоА-эфиры желчных кислот, а затем следует собственно стадия конъюгации с **глицином** или **таурином** (2) с образованием, например, *гликохолевой* и *таурохолевой кислот*. Желчь дренируется во внутripеченочные желчные протоки и накапливается в



**Г. Метаболические превращения желчных кислот**

Кишечная микрофлора продуцирует ферменты, осуществляющие химическую модификацию желчных кислот (4). Во-первых, пептидная связь гидролизуется (деконъюгирование), и, во-вторых, за счет дегидроксилирования С-7 образуются вторичные желчные кислоты (5). Однако большая часть желчных кислот всасывается кишечным эпителием (6) и после попадания в печень вновь секретруется в составе желчи (*энтерогепатическая циркуляция желчных кислот*). Поэтому из 15-30 г солей желчных кислот, ежедневно поступающих в организм с желчью, в экскрементах обнаруживается только около 0,5 г. Это примерно соответствует ежесуточному биосинтезу холестерина *de novo*.

При неблагоприятном составе желчи отдельные компоненты могут кристаллизоваться. Это влечет за собой отложение *желчных камней*, которые чаще всего состоят из холестерина и кальциевых солей желчных кислот (холестериновые камни), но иногда эти камни включают и желчные пигменты

# Биохимическая трансформация

В животные организмы чужеродные вещества попадают с пищей или из окружающей среды через кожу и легкие. Эти вещества могут быть **природного происхождения** (*ксенобиотики*) или продуктами жизнедеятельности человека. Многие из них оказывают на организм токсическое действие, в особенности при высоких концентрациях. Однако организм располагает эффективным механизмом инактивации и выведения чужеродных веществ путем их *биохимической трансформации*. Механизм превращения чужеродных веществ в сущности аналогичен ферментативной модификации обычных **эндогенных субстратов**, таких, как желчные пигменты и стероиды. Биотрансформация происходит главным образом в *печени*.

**Реакция I** (модификация). Реакции типа I осуществляются путем введения в неполярную молекулу функциональных групп или модификации уже имеющихся функциональных групп. Как правило, это влечет за собой увеличение *полярности* молекулы и уменьшение *биологической активности* или *токсичности*. Однако в ряде случаев чужеродные вещества (некоторые лекарственные вещества и канцерогены) приобретают биологическую активность именно в результате подобного рода модификаций.

## **К наиболее важным реакциям типа I относятся следующие:**

— *гидролитическое расщепление (гидролиз)* эфиров и пептидов, в качестве примера на схеме приводится гидролиз болеутоляющего средства, **ацетилсалициловой кислоты (1)**;

— *реакции окисления*: гидроксилирование, введение эпоксидной группы, образование сульфоксидов, дезалкилирование, дезаминирование;

— *реакции восстановления*: восстановление карбонильной группы, азо- или нитросоединений, дегалогенирование;

— *метилирование*: в качестве примера приводится инактивация катехоламина **норадреналина (2)** (см. с. [342](#));

— *десульфирование*.

Реакции протекают в гепатоцитах на гладком эндоплазматическом ретикулуме. Реакции окисления катализируются системой **цитохрома P450** (см. с. [310](#)). Эта система "индуцибельна", т. е. ее активность возрастает в присутствии субстратов, после чего она может осуществлять метаболическую трансформацию различных субстратов. Исключение составляют субстратспецифичные ферменты стероидного обмена (см. с. [364](#)).

## Чужеродные вещества:

ксенобиотики, лекарственные вещества, консерванты, средства смягчения воды, красители, пестициды и др.

## Эндогенные вещества:

стероидные гормоны и др. низкомолекулярные сигнальные вещества, желчные пигменты

плохо растворимы в воде, биологически активны, отчасти токсичны

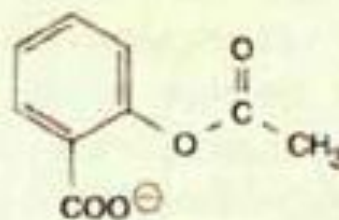
индукция субстратом

реакция типа I

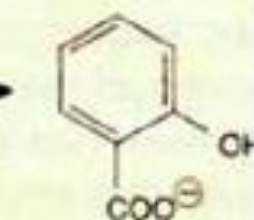
### Реакция I (модификация):

гидролитическое расщепление (гидролиз), гидроксирование, эпексидирование, дезалкилирование, дезаминирование, восстановление, метилирование, десульфирование

$H_2O$  уксусная кислота  $CH_3-COOH$



ацетилсалицилат

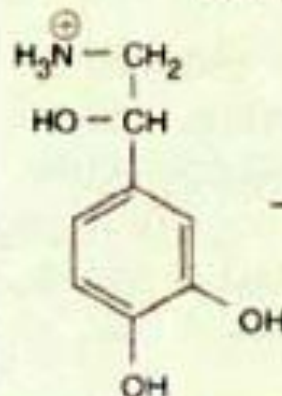


салицилат

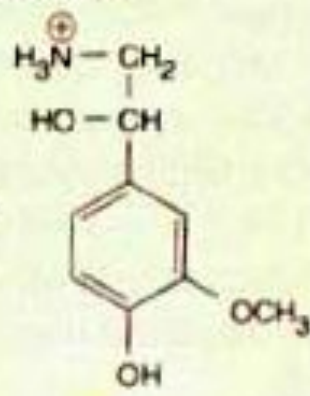
## 1. Гидролиз лекарственного препарата

S-аденозил-метионин

S-аденозил-гомоцистеин



норадреналин



O-метил-норадреналин

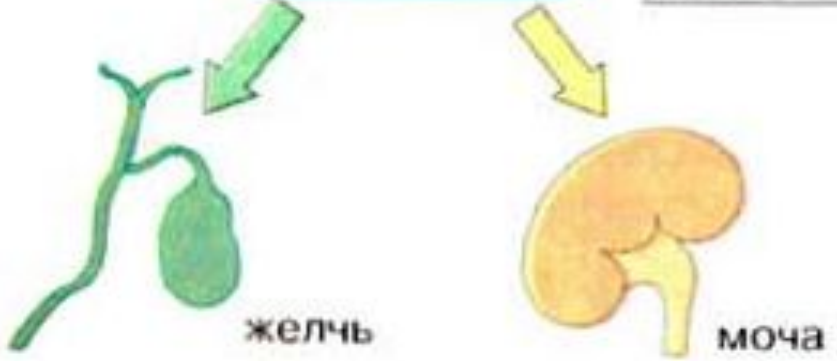
## 2. Метилирование гормона или нейромедиатора

модифицированный продукт

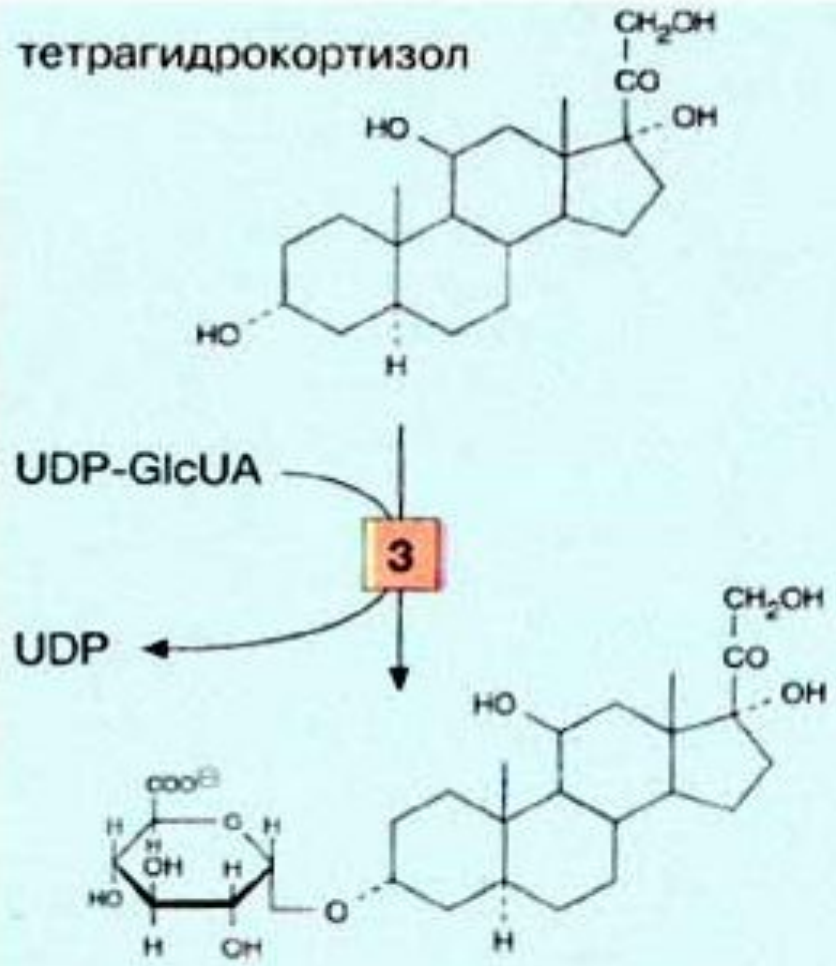


**Реакция II (образование конъюгатов):**  
 глюкуронидов, сернокислых эфиров, амидов с глицином и глутаминовой кислотой

**конъюгат**  
 водорастворимы, неактивны, нетоксичны



**А. Биохимическая трансформация**



глюкуронид тетрагидрокортизола

**3. Глюкуронирование гормона**

- 1** арилэстераза 3.1.1.2
- 2** катехол-О-метилтрансфераза 2.1.1.1
- 3** глюкуронозилтрансфераза 2.4.1.17



**Реакция II (конъюгация).** Реакции типа II заключаются в связывании субстрата (билирубина, стероидного гормона, модифицированного ксенобиотика или лекарственного вещества) с высокополярным соединением, несущим отрицательный заряд. Эти реакции катализируются исключительно трансферазами, а продукты реакции носят названия **конъюгатов**.

Чаще всего в качестве полярного соединения выступает *глюкуроновая кислота (GlcUA)*, а продуктами реакции (конъюгатами) являются О- и N-глюкурониды. Коферментом в этих реакциях является уридиндифосфатглюкуроновая кислота (UDP-GlcUA), *активная форма глюкуроновой кислоты* (см. с. [112](#)). Связывание с полярной молекулой глюкуроновой кислоты придает неполярным (гидрофобным) соединениям высокую растворимость, что облегчает их выведение из

Образование конъюгатов может осуществляться путем биосинтеза сернокислых эфиров с участием *фосфоаденозинфосфосульфата* (3'-фосфо-5'-аденилилсульфата), поставляющего «активный сульфат» (см. с. [112](#)), или путем образования амидов с *глицином* и *глутамином*.

По сравнению с исходными соединениями конъюгаты гораздо лучше растворимы в воде и легко экскретируются. Из печени конъюгаты выводятся рецепторзависимой экскрецией в желчные *капилляры* или попадают в кровь, откуда выводятся почками за счет фильтрации.

## Дополнительная информация

**Обезвреживание тяжелых металлов.** В связывании и обезвреживании металлов (см. с. [350](#)) принимает участие белок печени *металлотioneин*. Этот белок с высоким содержанием остатков цистеина обладает высоким сродством к ионам двухвалентных металлов, таким, как  $Cd^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$  и  $Zn^{2+}$ . Ионы таких металлов являются индукторами биосинтеза металлотioneина.

# Система цитохрома P450

На первой фазе биотрансформации менее реакционноспособные соединения подвергаются ферментативному гидроксилированию. Такая модификация делает возможной последующую конъюгацию с полярным веществом (см. с. [308](#)). Вообще гидроксилирующие ферменты являются *монооксигеназами*, включающими в качестве кофермента железосодержащий **гем** (см. с. [108](#)). Восстановленная форма гема связывает оксид углерода (CO) и приобретает характерное поглощение света при 450 нм. Поэтому такая группа ферментов носит название **цитохромы P450** (цитP450).

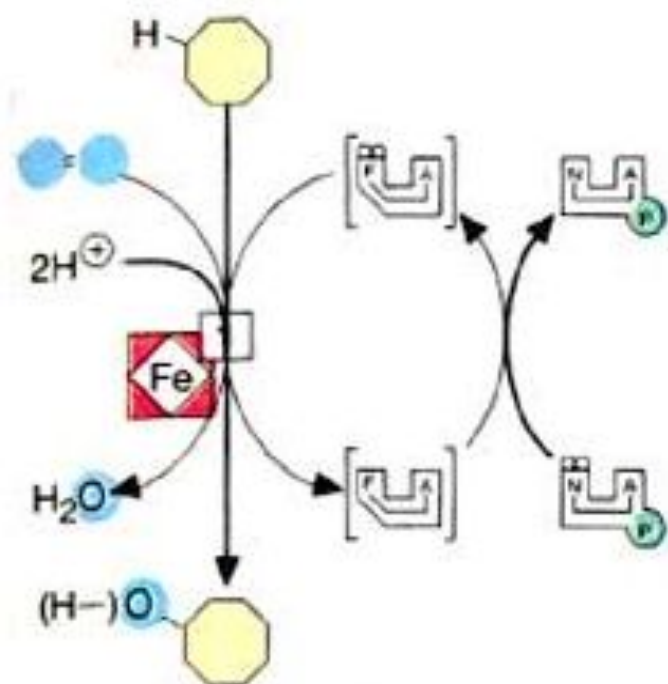
Система цитP450 принимает участие во многих процессах обмена веществ, например в биосинтезе стероидных гормонов (см. сс. [174](#), [364](#)), желчных кислот (см. с. [306](#)) и эйкозаноидов (см. с. [376](#)), а также в образовании ненасыщенных жирных кислот (см. рис. [397](#)).

# Реакции, катализируемые системой цитР450

ЦитР450-зависимые монооксигеназы катализируют расщепление веществ разного типа с участием НАДФН и молекулярного кислорода ( $O_2$ ). При этом один атом кислорода присоединяется к субстрату, а второй освобождается в составе молекулы воды. В реакции принимает участие флавопротеин, выполняющий функцию переносчика восстановительного эквивалента с кофермента НАДФН +  $H^+$  на собственно монооксигеназу, которая переносит электроны на молекулярный кислород.

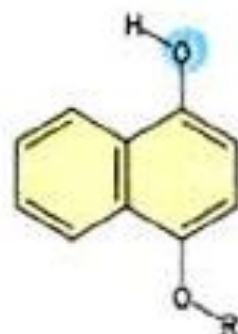
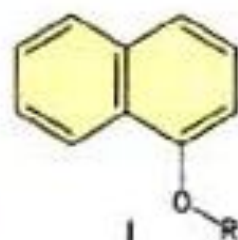
В печени, а также в железах, продуцирующих стероидные гормоны, и в других органах встречаются разные формы фермента цитР450. Субстратная специфичность фермента печени невелика. Наиболее эффективно он катализирует окисление неполярных соединений с алифатическими или ароматическими кольцами. К ним относятся эндогенные субстраты организма, например стероидные гормоны, а также лекарственные вещества, инактивированные путем модификации. Превращение этилового спирта в печени также катализирует фермент цитР450 («микросомальная система окисления этанола», см. с. [312](#)). Так как спирт и лекарственные вещества являются субстратами одной и той же ферментативной системы, их совместное воздействие на организм может быть опасным для жизни. Поэтому фермент цитР450 представляет особый интерес для фармакологии.

неполярный субстрат

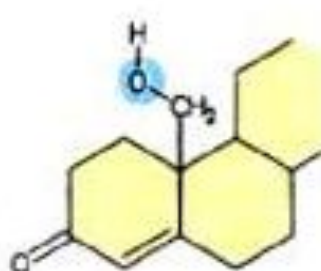
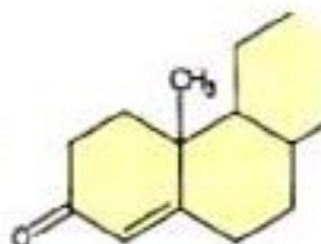


окисленный продукт реакции

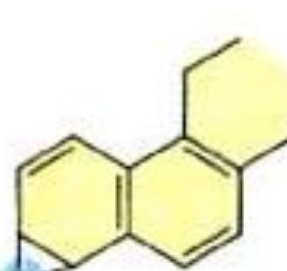
**1** монооксигеназа  
1.14.n.n [гем P450]



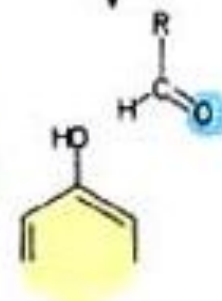
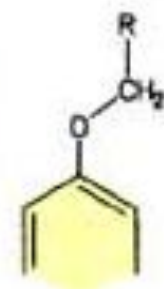
а) гидроксилирование ароматического кольца



б) гидроксилирование метильной группы

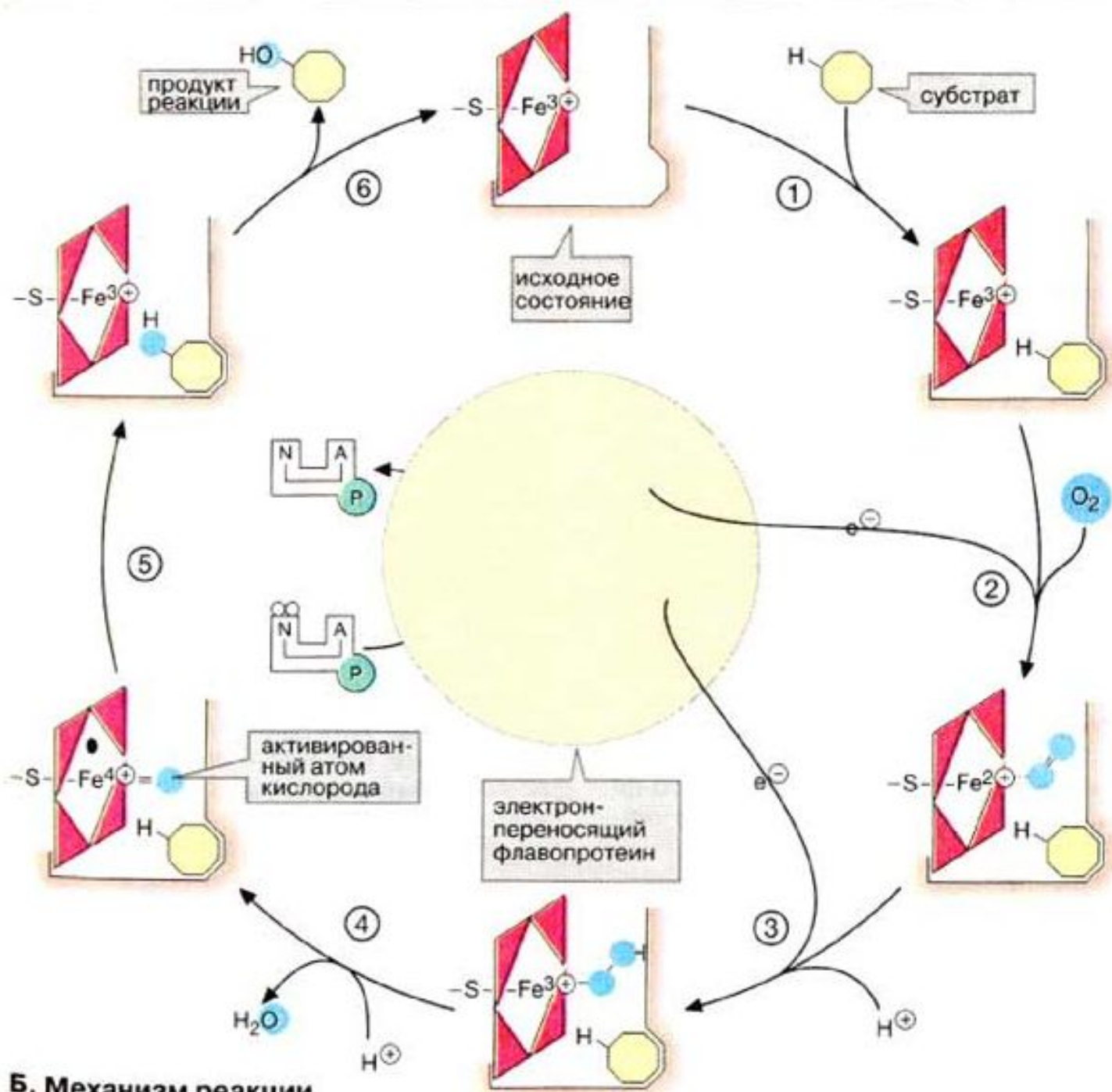


в) образование эпоксигруппы



г) дезалкилирование

## А. Реакции, катализируемые системой цит-Р450



**Б. Механизм реакции**

# МЕТАБОЛИЗМ ЭТАНОЛА

- Содержание этанола в напитках
- Поступление и всасывание
- Метаболизм



# Содержание этанола в алкогольных напитках и в организме человека

Следы этанола (EtOH, этиловый спирт) можно обнаружить во фруктах. В алкогольных напитках этанол присутствует в существенно более высоких концентрациях. Содержание этанола принято указывать в объемных процентах. Нормы потребления этанола и концентрацию в крови целесообразно давать в граммах (плотность этанола 0,79 кг/л). Например, в одной бутылке пива (0,5 л, 4% EtOH) содержится 20 мл = 16 г этанола, в одной бутылке вина (0,7 л, 12% EtOH) — 84 мл = 66 г этанола.

После поступления в организм этанол быстро всасывается за счет диффузии; максимальная концентрация в крови достигается спустя 60-90 мин. Кроме того, *скорость всасывания* зависит от самых разных факторов. Так, пустой желудок, высокая температура напитка (например, грога), наличие сахара и углекислоты (например, в шампанском) стимулируют всасывание этанола. Напротив, всасывание этанола замедлено при обильной трапезе. В организме этанол очень быстро распределяется, поступая преимущественно в мышцы и мозг, существенно меньше в жировую и костную ткани, т. е. в ткани и органы, которые составляют примерно 70% общей массы тела. При быстром и полном всасывании этанола, содержащегося в одной бутылке пива (16 г), и массе тела 70 кг (этанол поступает в ткани организма, масса которых составляет  $70 \text{ г} \times 0,7 = 49 \text{ кг}$ ) в крови создается концентрации  $16 \text{ г} / 49 \text{ кг} = 0,33 \text{ промилле (7,2 мМ)}$ . Летальная концентрация составляет примерно 3,5 промилле (76 мМ).



**А. Содержание этанола в алкогольных напитках и в организме человека**

# Метаболизм этанола

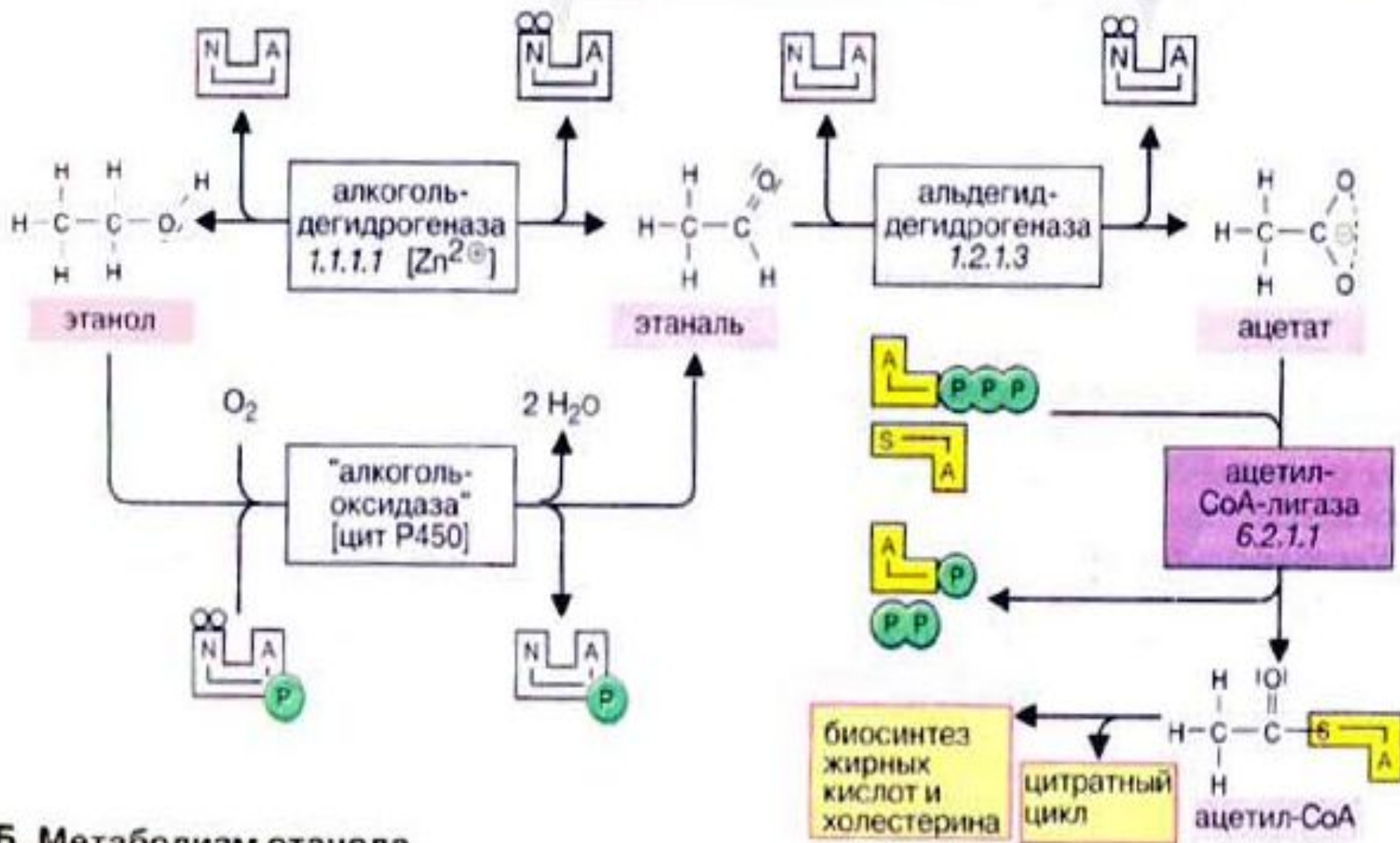
Основным местом метаболической трансформации этанола является печень, в этом процессе может также принимать участие эпителий желудка. Этанол дегидрируется *алкогольдегидрогеназой* в этаналь (ацетальдегид), а затем *альдегиддегидрогеназой* переводится в ацетат. Уксусная кислота в реакции, катализируемой *ацетат-КоА-лигазой* (тиокиназой) в присутствии АТФ, превращается в ацетил-КоА (ацетил-СоА). Следует отметить, что весь процесс промежуточного метаболизма хорошо согласован. Наряду с цитоплазматической *алкогольдегидрогеназой* в метаболизме этанола принимают ограниченное участие каталаза и "индуцибельная" *микросомальная алкогольоксидаза*

Скорость трансформации этанола в печени лимитируется главным образом активностью алкогольдегидрогеназы. Другим лимитирующим фактором является наличие НАД<sup>+</sup>. Максимальная скорость реакции наблюдается даже при небольших концентрациях этанола. Поэтому уровень этанола в организме понижается с постоянной скоростью (расщепление этанола — реакция нулевого порядка).

«Энергетическая ценность» этанола составляет 29,4 кДж/г (7 ккал/г). Поэтому алкогольные напитки обеспечивают организм значительной частью энергоресурсов (особенно при алкоголизме).

Хотя исследование механизма действия этанола на организм представляется крайне актуальным, этот вопрос все еще остается недостаточно изученным. Вместе с тем действие больших количеств этанола напоминает действие наркотика, что можно объяснить прямым воздействием этанола на мембраны нейронов.

накопление

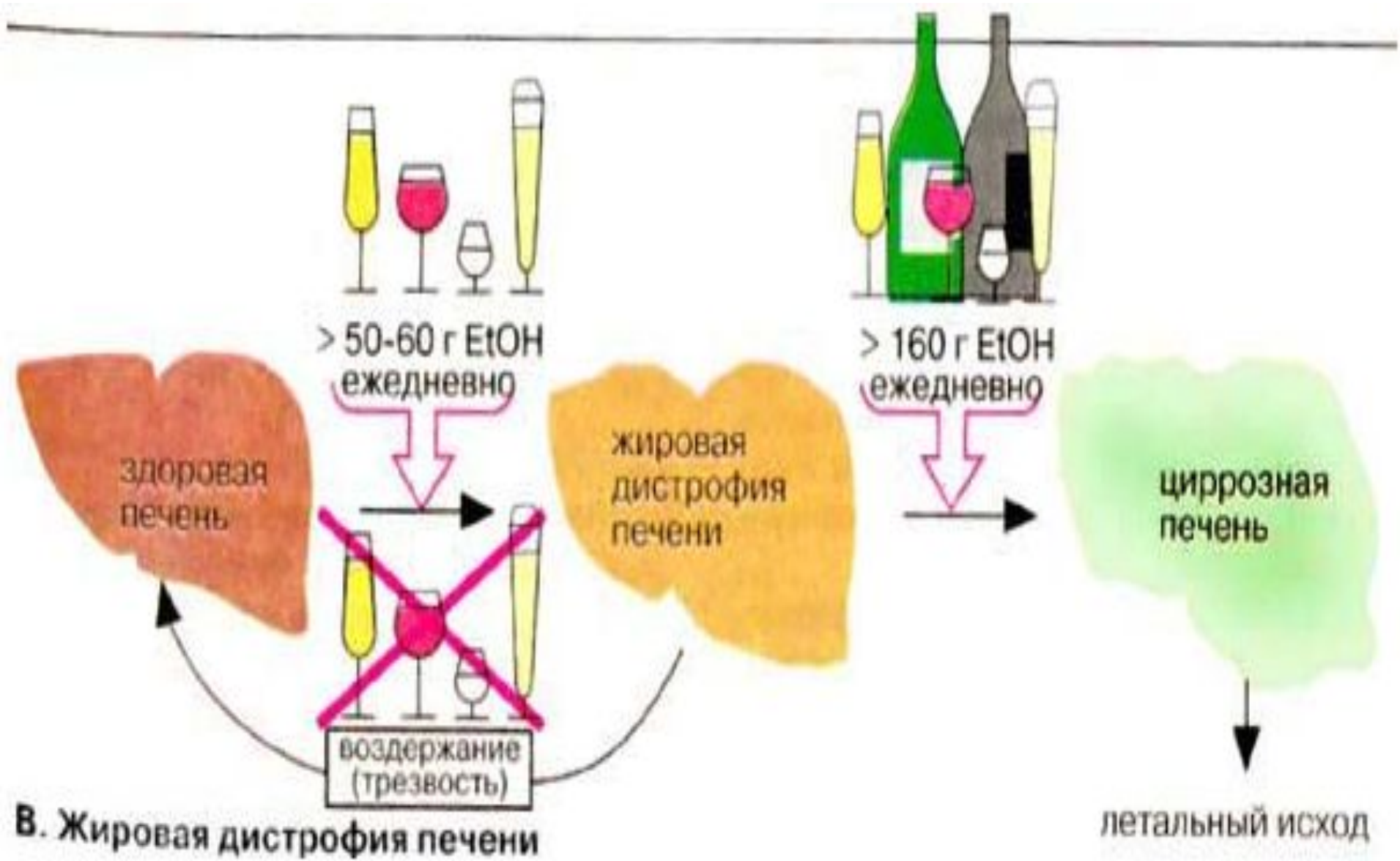


Б. Метаболизм этанола

# Жировая дистрофия печени

Предельная норма этанола для здорового человека при ежедневном приеме составляет 60 г для мужчин и 50 г для женщин. Эта величина зависит от массы, состояния здоровья, а также от приема лекарственных препаратов. Повышенное потребление этанола в течение года вызывает заболевание печени. Из-за высокого уровня НАДН и ацетил-КоА, вызванных приемом этанола, в печени тормозится цитратный цикл и кетогенез, нарушается биосинтез нейтральных жиров и холестерина, наблюдается повышенное **отложение жира** (жировая дистрофия). Отложение жира (от 5 до 50% по сухой массе) чаще всего процесс обратимый. При гибели гепатоцитов из-за хронического алкоголизма наступает фиброз печени (избыточное развитие соединительной ткани). При циррозе печени заболевание переходит в необратимую форму, для которой характерно прогрессирующее отключение функций печени.





**В. Жировая дистрофия печени**