

«БИОХИМИЯ ПЕЧЕНИ»

Подготовил: Аден А.Е.

План лекции

- ▣ 1. Биохимический состав печени
- ▣ 2. Особенности обменных процессов в печени
- ▣ 3. Механизмы и роль печени в детоксикации
- ▣ 4. Роль печени в пигментном обмене
- ▣ 5. Лабораторные синдромы поражения печени

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ОРГАНИЗМЕ

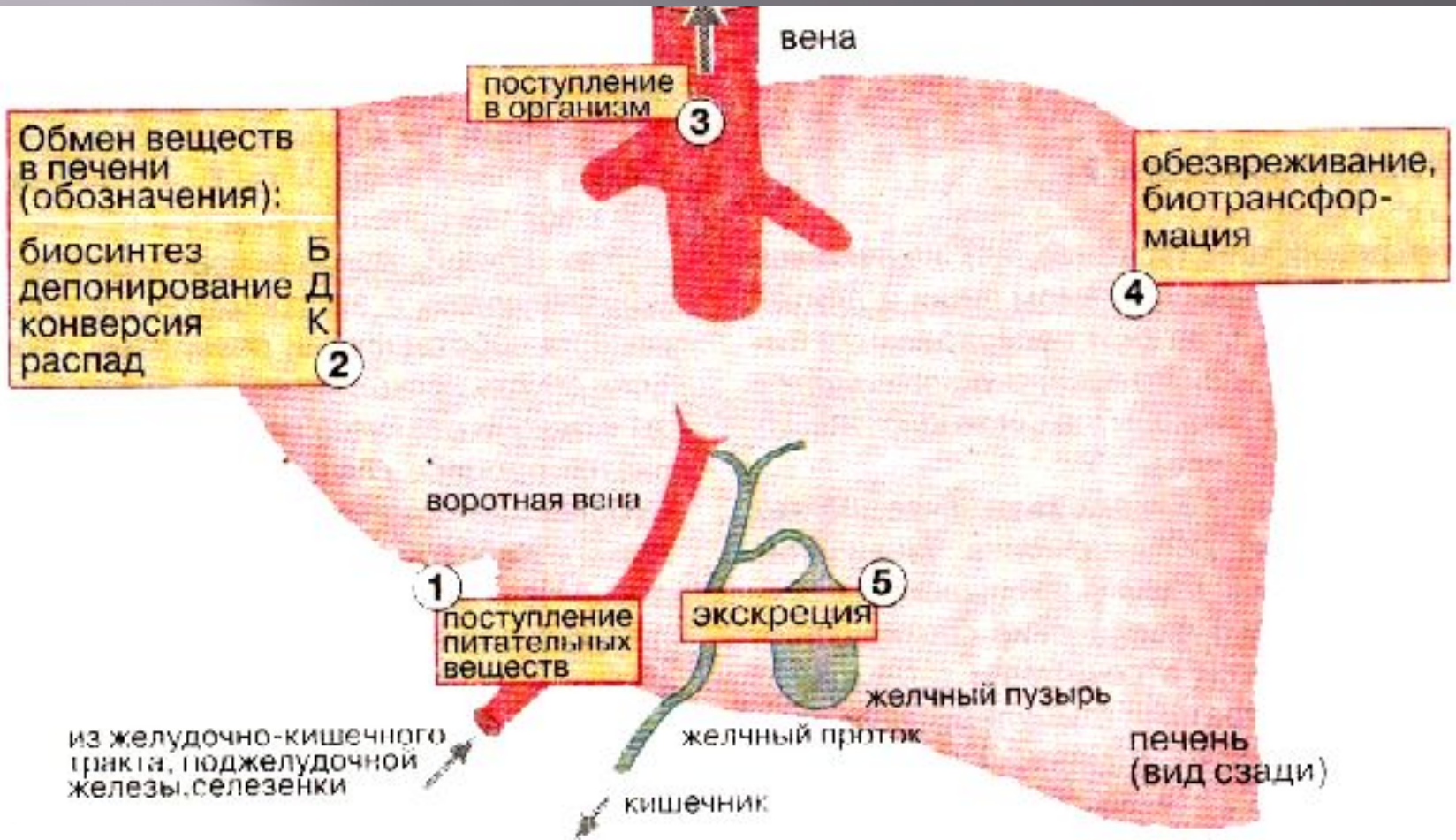
Участие печени во всех видах метаболизма делает этот орган уникальным.

Постоянно меняющаяся концентрация поступающих в организм веществ и относительное ее постоянство во внутренней среде обеспечивают многофункциональную активность печени.

Основная роль печени заключается в поддержании **гомеостаза** внутренней среды организма.

Хотя этому органу присущи многие химические процессы, происходящие и в других органах, но в некоторых из них печень играет главную роль.

Печень



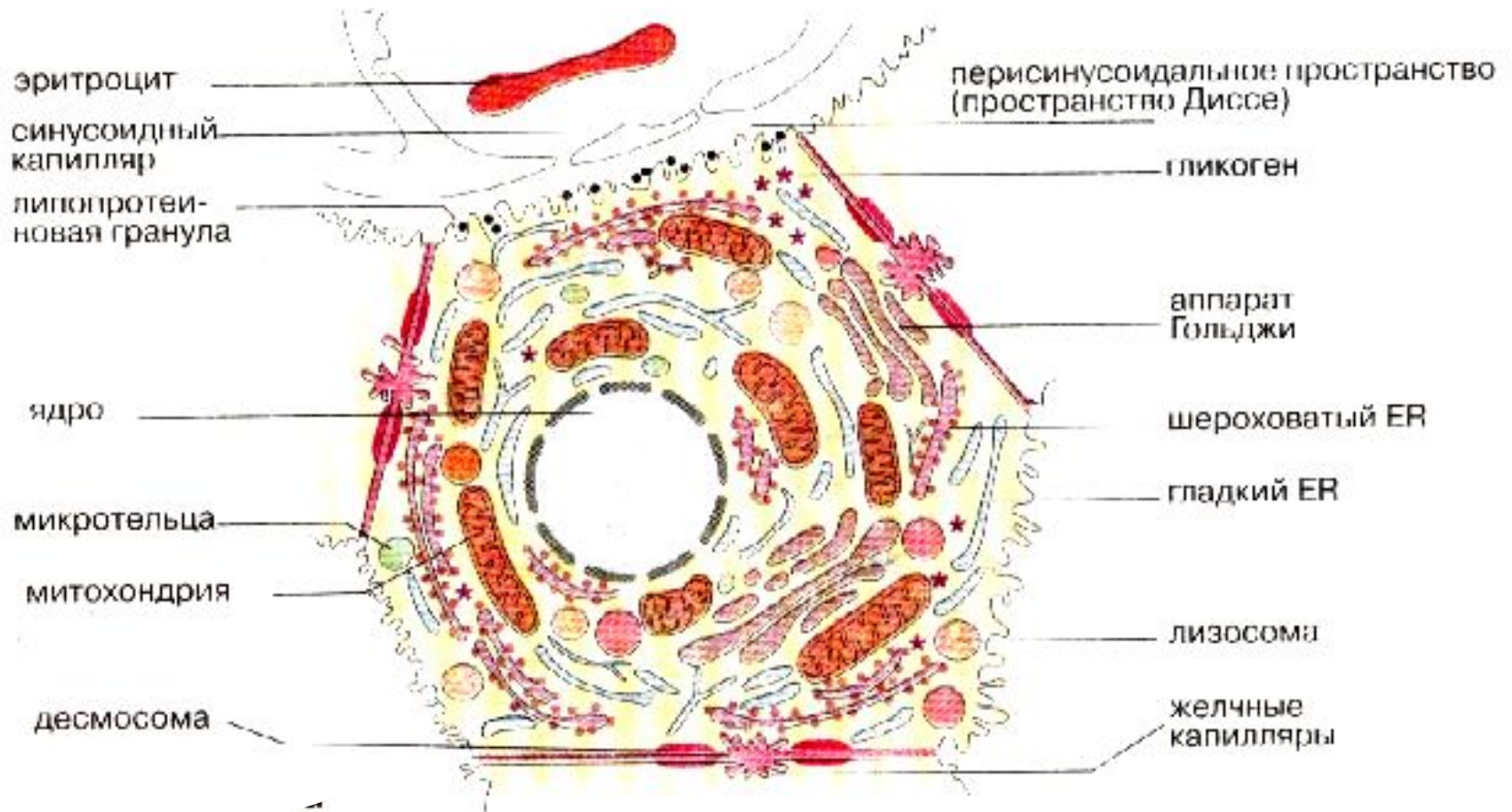
КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ

Гепатоциты 60%

Купферовские клетки
Эпителиальные клетки 40%

Тканевые лимфоциты
Жиросодержащие клетки

Гепатоцит



Гепатоциты содержат ядра, в которых 4 гр. ДНК

Цитозоль 12 гр. РНК

Митохондрии 18 % об. гепатоцита, выполняют энергетическую функцию

Аппарат Гольджи участвует в образовании альбуминов и ЛПОНП

Лизосомы содержат протеолитические ферменты

Эндоплазматический ретикулум - здесь синтезируются прямой билирубин, ХС, альбумин, факторы свертывающей системы, ферм., детоксикация ядовитых веществ.

Химический состав печени

Компонент	%
Вода	70-75
Сухой остаток	25-30
Белки	12-24
Углеводы	2-8
(Гликоген)	(150-200 гр)
Липиды:	2-6
ТГ	1,5-2
ФЛ	1,5-3
ХС	0,3-0,5

Содержание витаминов в печени

Витамин	мг/100г веса
А	7,5
Е	2,3
С	15,0
В ₁	0,1
В ₂	2,0
В ₆	4,0
РР	15,0
В ₃	10,0
Н	0,3

Минеральные компоненты печени

Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu

Активные формы витаминов

Каротин

витами́н А

В₆

ПФ

В₁

ТДФ

В₂

ФАД, ФМН

рибофлавин-5'-фосфат

D₃

25(OH)D₃

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПЕЧЕНИ

1. По сравнению с другими органами в печени много углеводов (в виде гликогена до 200 гр.).
2. Высокое содержание белков, витаминов (особенно жирорастворимых), неорганических компонентов.
3. Относительно невысокое содержание липидов

Содержание отдельных компонентов в печени меняется при различной патологии.

При отеках количество воды достигает 80% массы органа, а при значительном отложении жира оно снижается до 55%.

Количество липидов в норме составляет 2-6%, а при жировой инфильтрации печени оно может достигать до 30-40%.

Содержание гликогена в печени 150 гр., повышение его содержания приводит к увеличению размеров печени (диабетический гликогеноз, врожденные гликогенозы), резко увеличивается содержание железа в печени при гемохроматозе, в печени накапливается труднорастворимый гемосидерин.

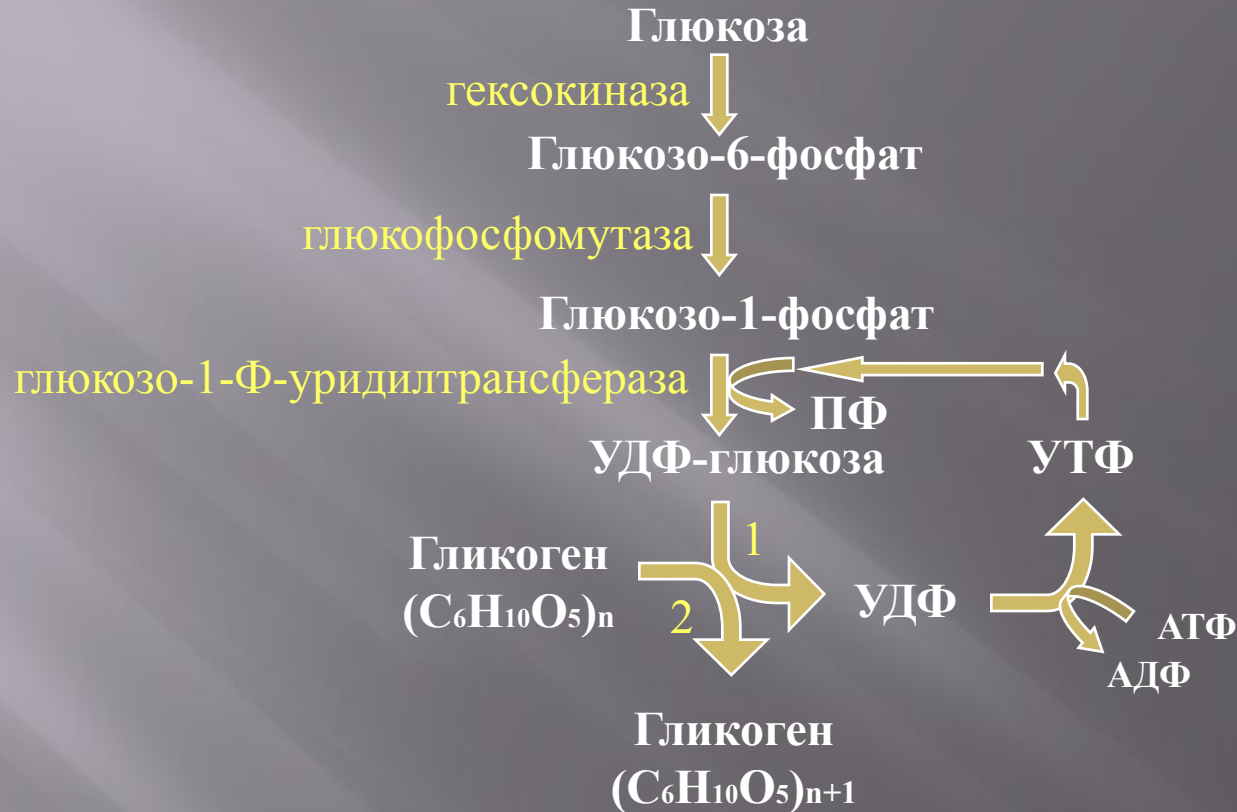
РОЛЬ ПЕЧЕНИ В УГЛЕВОДНОМ ОБМЕНЕ

Печень обеспечивает постоянную концентрацию глюкозы в крови
3.3-6.2 ммоль/л.

Поступающая по воротной вене кровь после приема пищи содержит в несколько раз больше глюкозы, чем периферическая.

Синтез гликогена

В печени очень высока активность **гексокиназы** и **глюкокиназы**.



1. гликогенсинтаза (глюкозил-ТФ- α (1-4)-гликозидаза)

2. ветвящий фермент (амилоза-1-4 – 1,6-глюкозил-ТФ)

Синтез триглицеридов

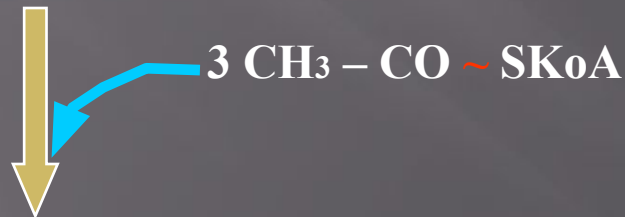
(при избытке глюкозы)

Далее глюкоза включается в гликолитический путь
→ $2\text{ПВК} \xrightarrow{\text{аэр. усл.}} \text{CO}_2$ и H_2O . Такой путь в др. органах является основным источником энергии, однако печень получает энергию за счет распада ЖК.

Глицеральдегид-3-фосфат



Глицерол-3-фосфат



триглицерид

6 глюкозо-6-фосфат

В печени глюкоза расходуется и по пентозному пути, при этом образуются пентозы, необходимые для синтеза НК и НАДФН2

6 фосфоглюколактон

6 фосфоглюконат

6 рибулозо-5-фосфат

2 рибозо-5-фосфат

2 ксилулозо-5-фосфат

2 ксилулозо-5-фосфат

2 седогептулозо-7-фосфат

2 глицеральдегид-3-фосфат

2 фруктозо-6-фосфат

2 эритрозо-4-фосфат

2 глюкозо-6-фосфат

2 фруктозо-6-фосфат

2 глюкозо-6-фосфат

2 глицеральдегид-3-фосфат

фруктозо-1,6-бисфосфат

фруктозо-6-фосфат

глюкозо-6-фосфат

ХС

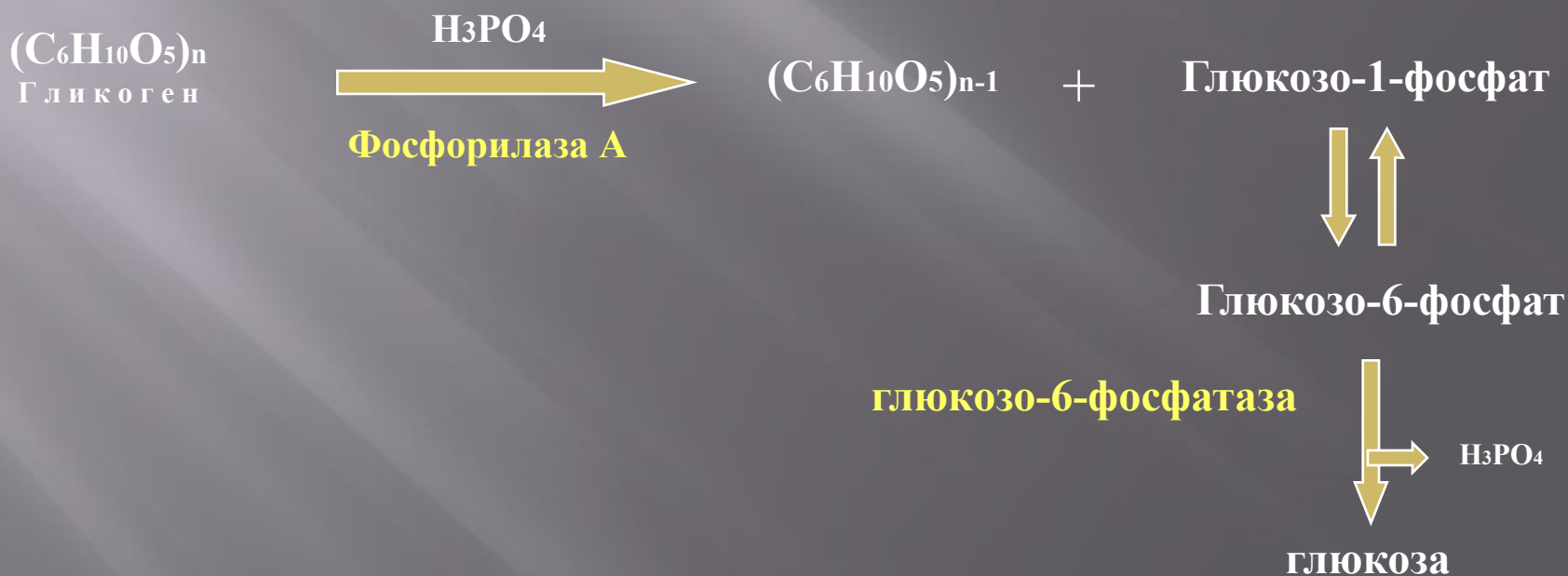
ЖК

Стероидные гормоны

Часть глюкозы в печени превращается в глюкуроновую кислоту, участвующую в обезвреживании токсичных веществ путем образования конъюгатов

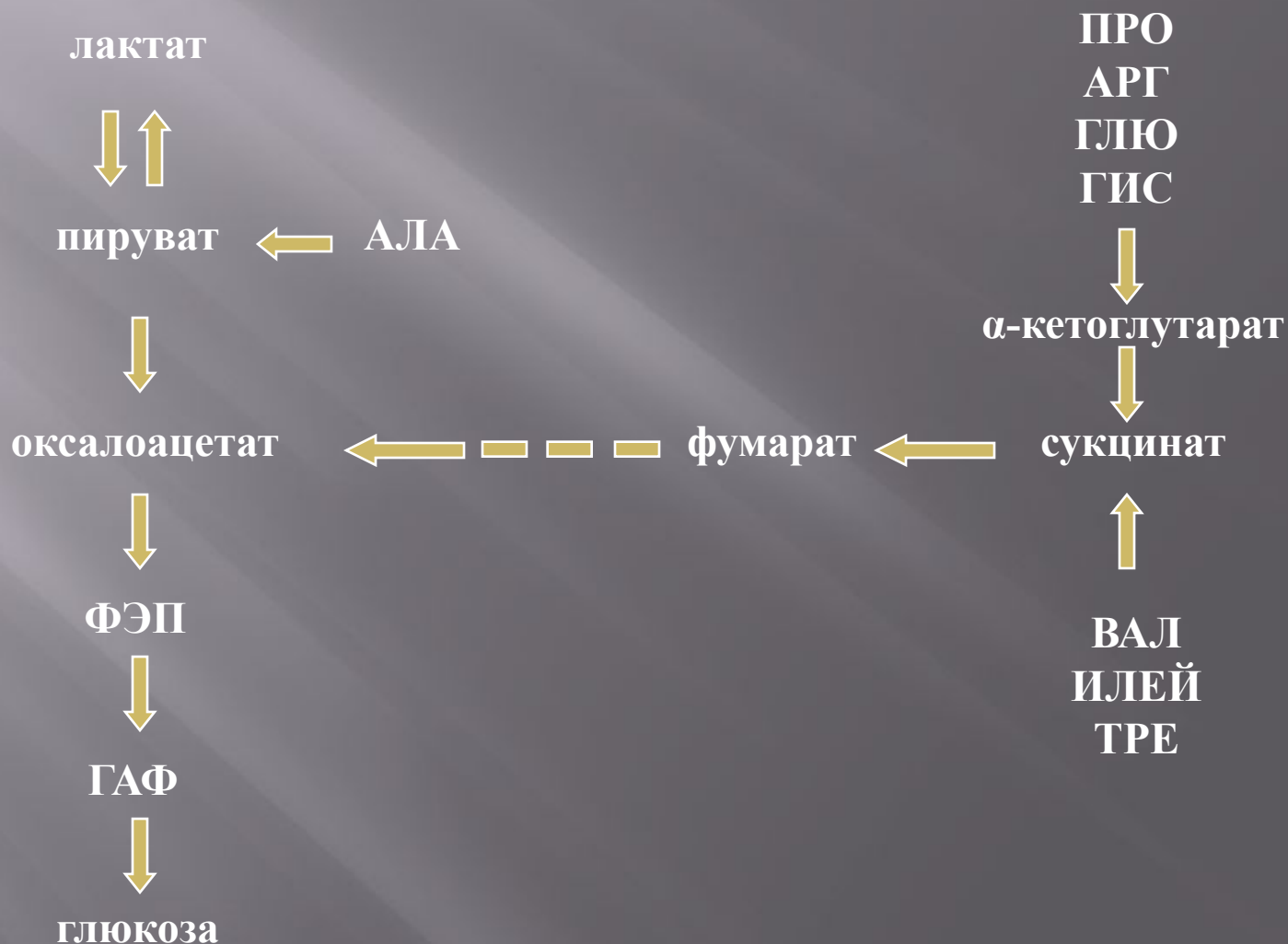
При **недостатке** глюкозы в крови восстановление ее идет опять же при участии печени. Для этого существует несколько механизмов.

1. Распад гликогена

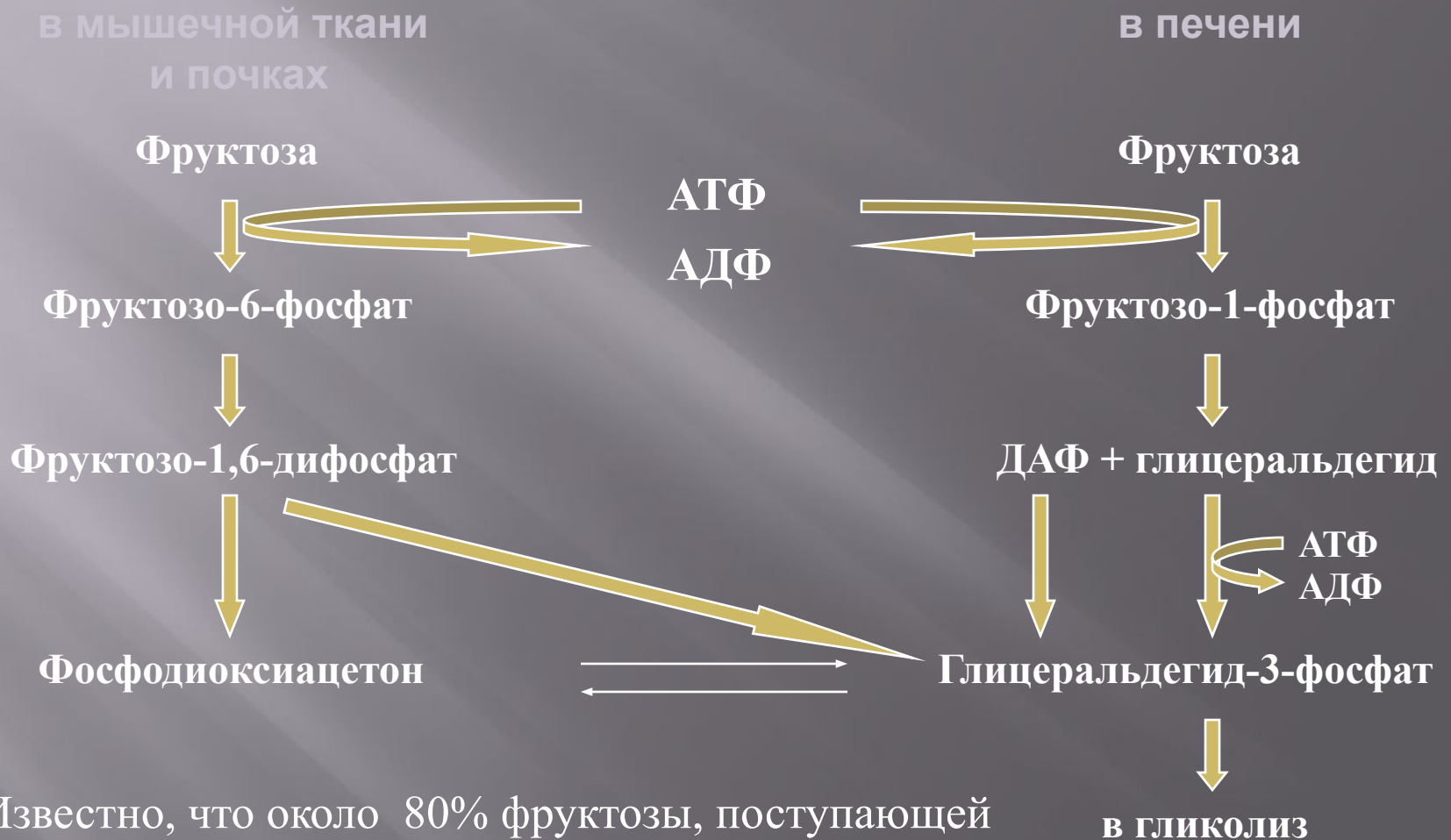


2. Глюкоогенез

Глюконеогенез осуществляется из АК(кроме ЛЕЙ), ПВК, молочной кислоты

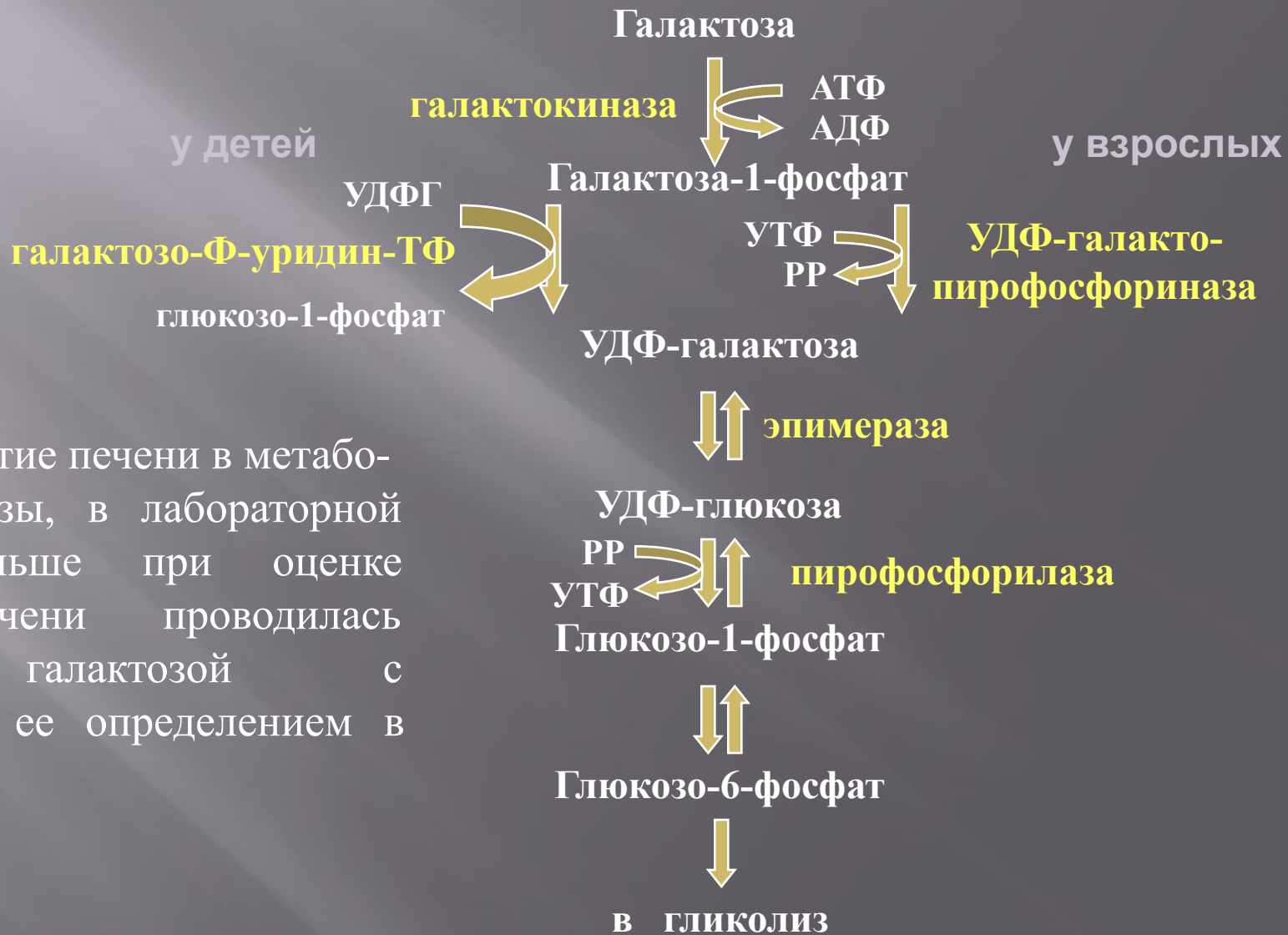


Окисление фруктозы



Известно, что около 80% фруктозы, поступающей с пищей, окисляются в печени

Окисление галактозы



Учитывая участие печени в метаболизме галактозы, в лабораторной практике раньше при оценке функций печени проводилась нагрузка галактозой с последующим ее определением в моче.

Метаболизм глюкозы

При смешанном питании:

3% глюкозы в гликоген
30% глюкозы в жирные кислоты
70% глюкозы окисляется

При обильной углеводной пище:

10% глюкозы в гликоген
40% глюкозы в жирные кислоты
50% глюкозы окисляется

Роль печени в липидном обмене

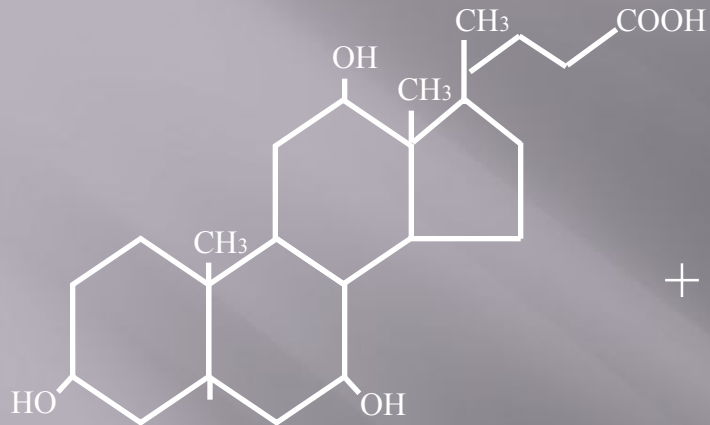
Состав жёлчи

Переваривание липидов начинается в кишечнике.
Необходимым компонентом является жёлчь.

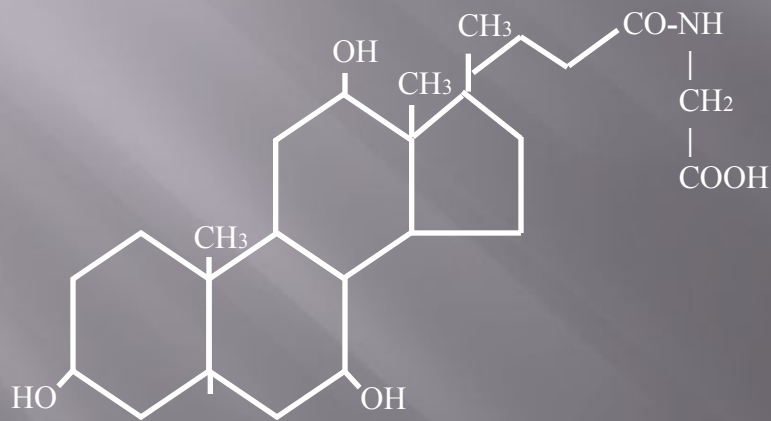
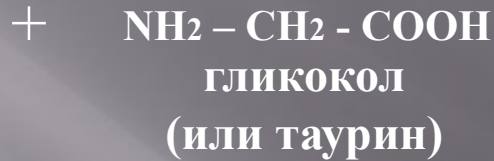
Химический состав жёлчи

Показатель	%
Жёлчные кислоты	50-70
ФЛ	20-25
ХС	5
Билирубин	2
Белки	1
Неорганические компоненты	< 1,5

Жёлчные кислоты

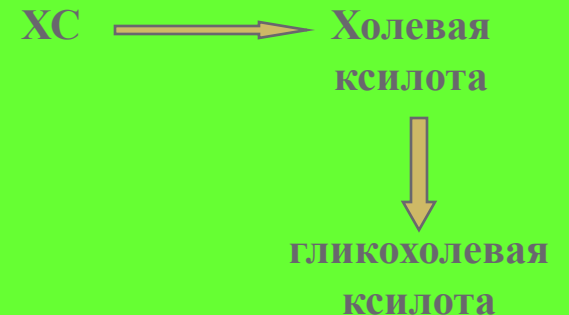


Холевая кислота



Гликохолевая кислота

Синтез желчных кислот
идет из холестерина



Суточный пул ЖК составляет 2-4 г

Химический состав желчи

Показатель	Печеночная (г/л)	Пузырная (г/л)
Сухое вещество	23-33	180
Азот	0,8	4,9
Холин	0,4-0,9	5,5
Желчные кислоты	7-14	115
Жирные кислоты	1,6-3,4	24
Лецитин	1,0-5,8	35
ХС	0,8-2,1	4,3
Белок	1,4-2,7	4,5
Билирубин	0,3-0,6	1,4

Сопоставление этих данных показывает, что в желчном пузыре происходит концентрация почти всех компонентов. Основным компонентом являются **желчные кислоты** - холевая, дезоксихолевая, хенодезоксихолевая, литохолевая. Желчные кислоты находятся в виде парных соединений, которые участвуют в образовании мицелл.

Роль желчных кислот

Поступившие в кишечник ЖК:

- эмульгируют жиры, облегчая действие липазы
- активируют липазу
- участвуют во всасывании ЖК, образуя с ними гидрофильные комплексы - мицеллы

ЖК повторяют этот процесс неоднократно - 5-6 раз

В печени происходят как интенсивный синтез, так и интенсивный распад липидов

Здесь синтезируются:
ТГ, ФЛ, ХС, ЛП, ЖК,
кетонные тела

Здесь окисляются:
ТГ, ФЛ, ЛП, ЖК

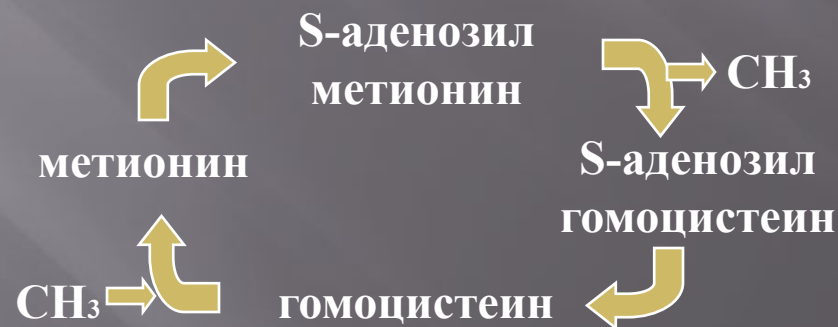
Одной из распространенной форм нарушения липидного обмена является жировая инфильтрация, т.н. жировая печень. В гепатоцитах отмечается повышение триглицеридов.

Наиболее частой причиной жирового перерождения печени является систематическое употребление алкоголя.

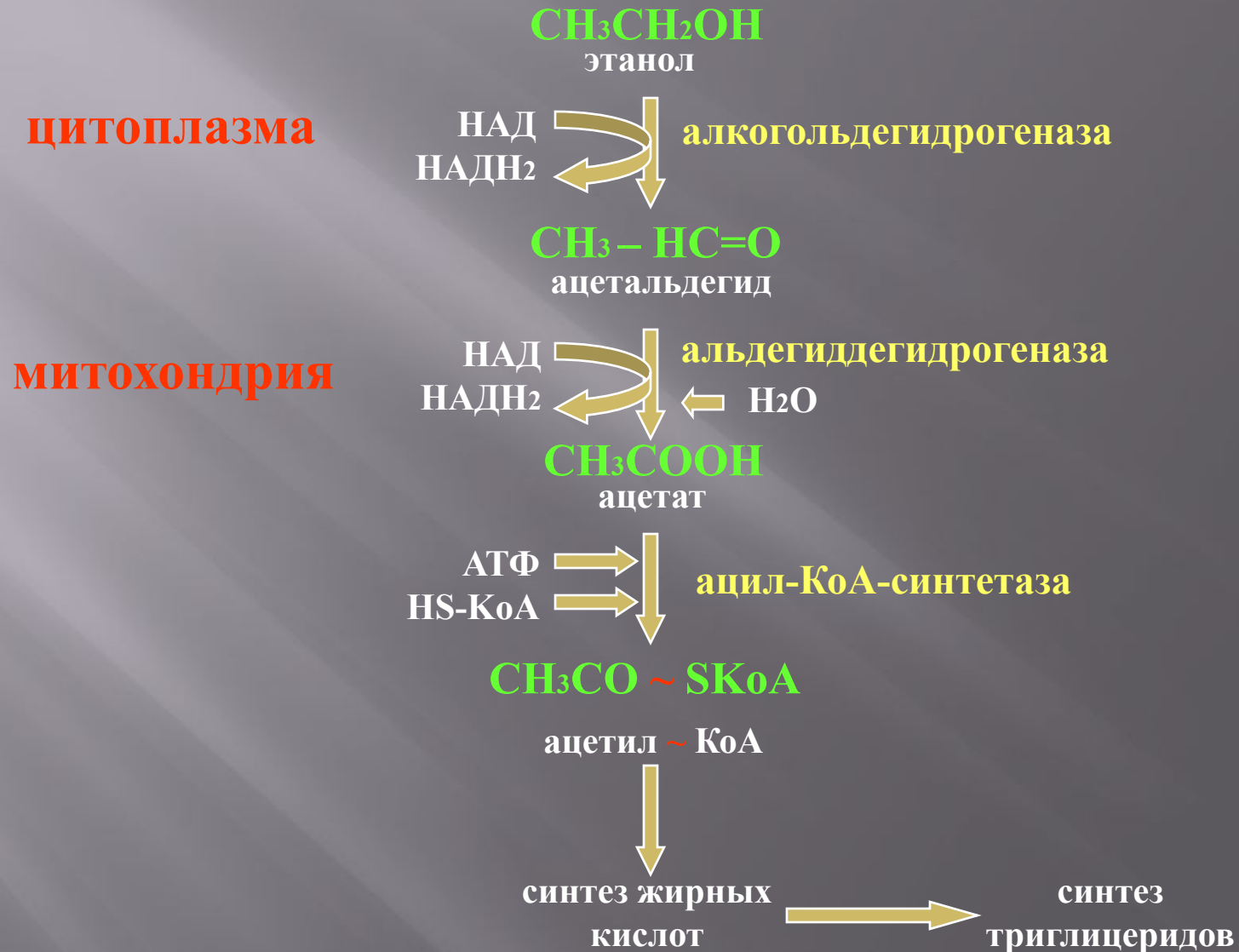
Ежедневный прием алкоголя в течение нескольких лет (у женщин 20 г, мужчин 60 г), может вызвать жировую дистрофию печени, так как в процессе его окисления образуется ацетоальдегид, который переходит в ацетат $\text{TT} \rightarrow$

Этанол, кроме того, способствует притоку жирных кислот из жировой ткани в печень.

Жировая инфильтрация печени может наблюдаться и при недостатке в пище липотропных веществ (холин, метионин, лецитин, казеин, инозит, фолиевая кислота, витамин В₁₂), играющих главную роль в синтезе ФЛ (холина).



Окисление этанола



Роль печени в белковом обмене

В гепатоцитах печени синтезируются:

- весь альбумин
- факторы свертывания крови
- 90% альфа-глобулинов
- 50% бета-глобулинов
- часть гамма-глобулинов (остальная часть в селезенке и лимфоидной ткани)

также:

- преА
- церулоплазмин
- альфа-антитрипсин
- бета-макроглобулин

Определение содержания этих белков перспективно при оценке функционального состояния печени

- гаптоглобин
- ф. I (фибриноген)
- ф. II (протромбин)
- ф. V (проакцелерин)
- ф. VII (проконвертин)
- ф. IX (фактор Кристмаса)
- ф. X (фактор Стюарта-Прауэра)
- ф. XII (фактор Хагемана)
- ф. XIII (фибринстабилизирующий)

Ферменты печени

- АсАТ и АлАТ
- щелочная фосфатаза
- ЛДГ (4 и 5)
- изоцитрДГ
- ХЭ
- ЛАП
- ГГТП
- 5-нук
- фр-1ф-АЛД

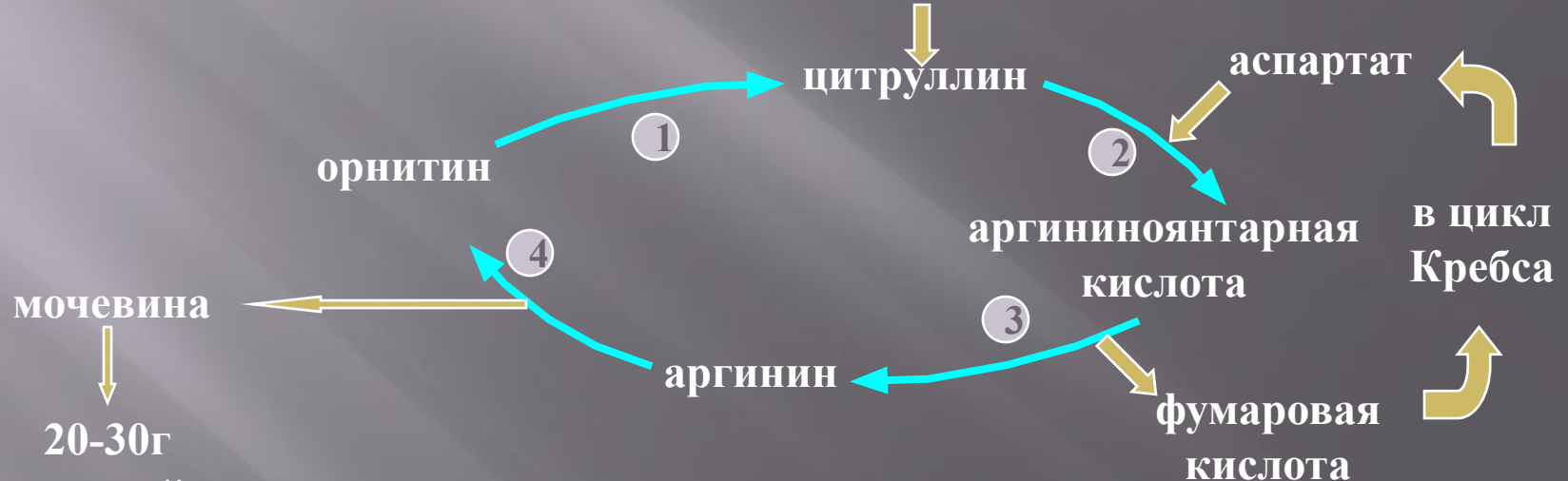
Наиболее часто в лабораторной практике проводится определение нескольких ферментов: АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ и ХЭ.

В печени происходит также интенсивный катаболизм аминокислот: дезаминирование и переаминирование. В метаболизм интенсивно вступают ароматические аминокислоты, метионин и другие.

Образующийся при дезаминировании аммиак идет на синтез мочевины. При патологии печени количество синтезируемой мочевины уменьшается. Здесь синтезируются также креатин и мочевая кислота.

Детоксикация различных веществ в печени

1. Обезвреживание NH_3 - биосинтез мочевины

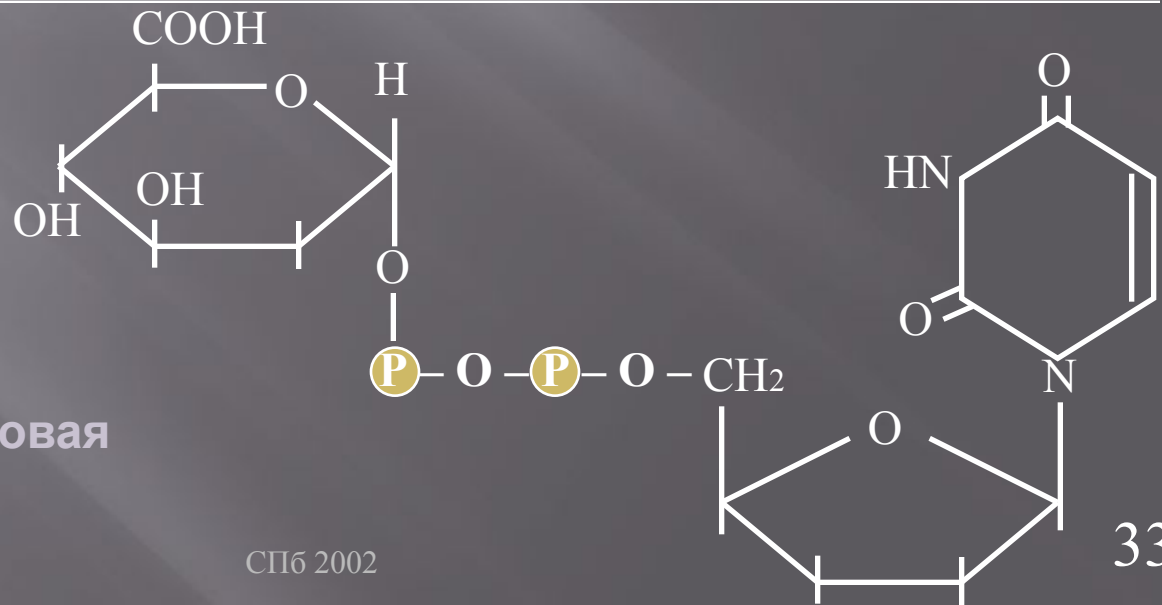
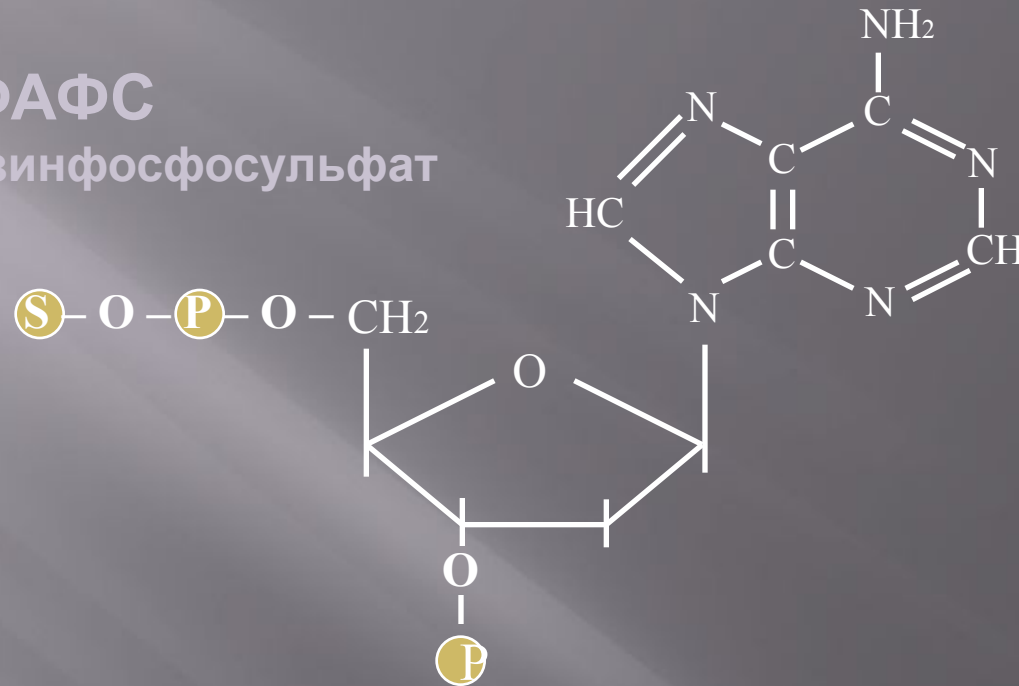


- 1 орнитин-карбамоил-трансфераза
- 2 аргининосукцинат-синтаза
- 3 аргининосукцинат-лиаза
- 4 аргиназа

2. Образование парных соединений

ФАФС

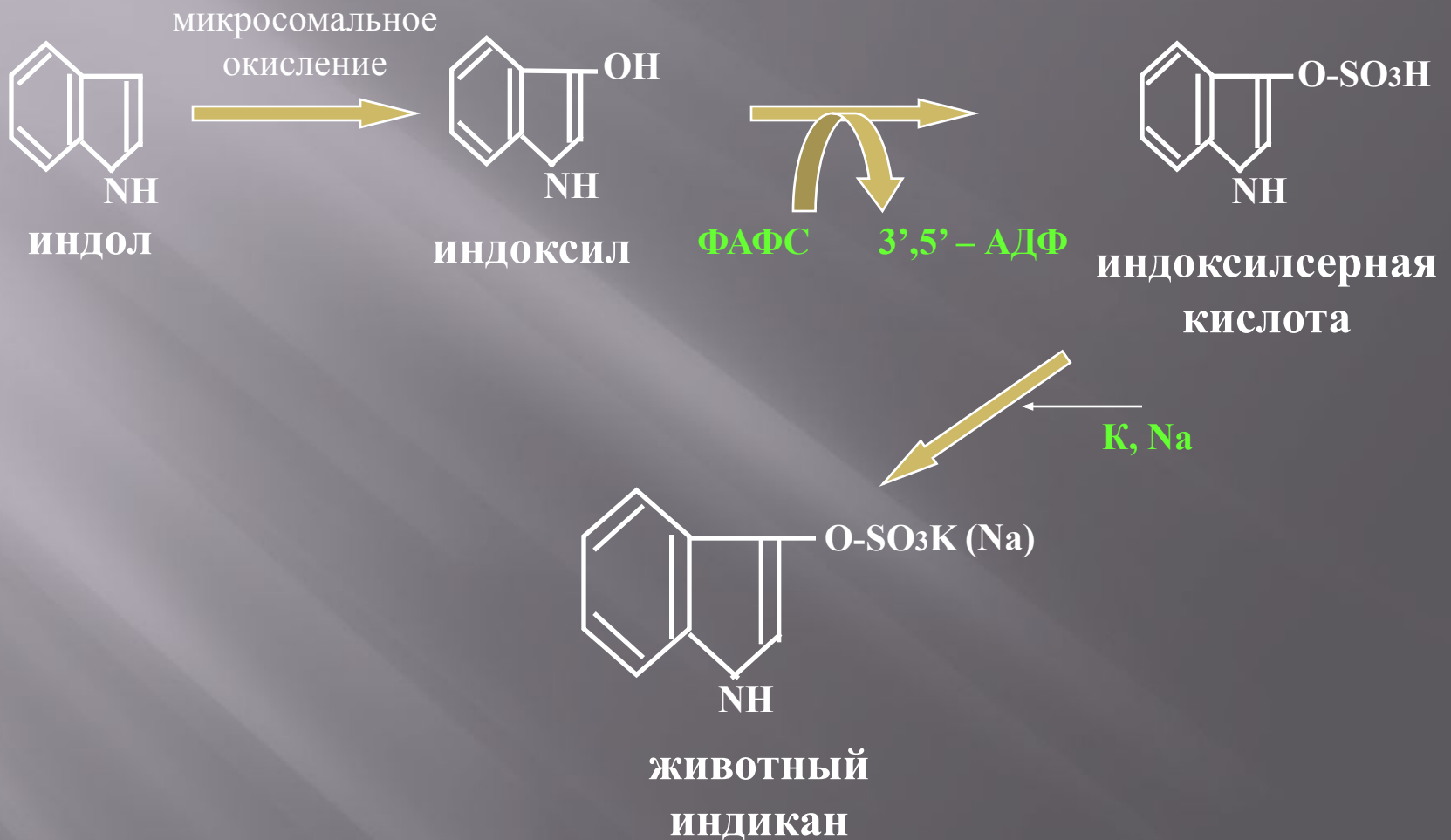
фосфоаденозинфосфосульфат



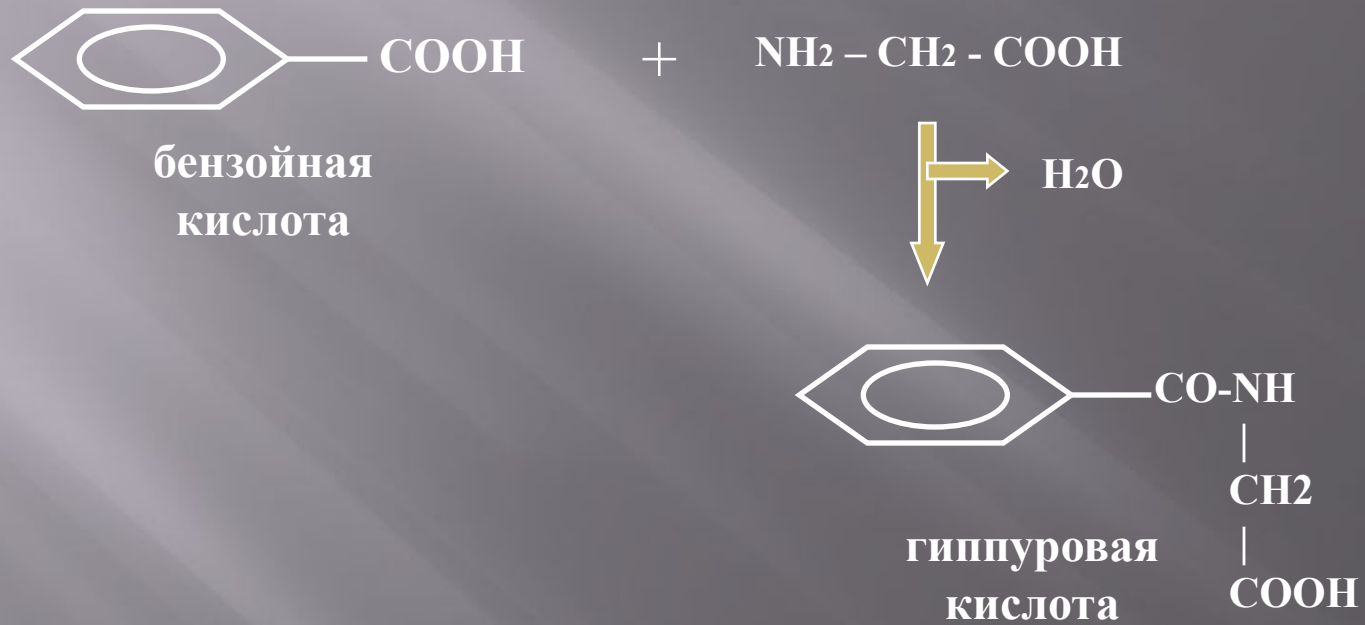
УДФГК

уридинфосфоглюкуроновая
кислота

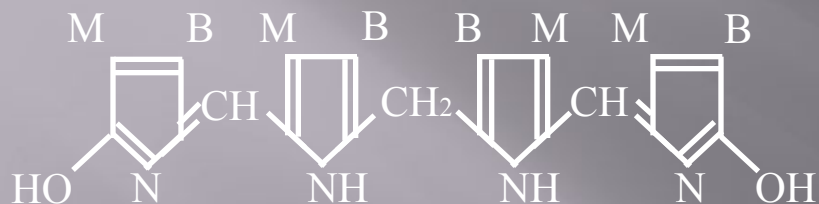
Образование индикана



3. Обезвреживание бензойной кислоты



4. Обезвреживание билирубина

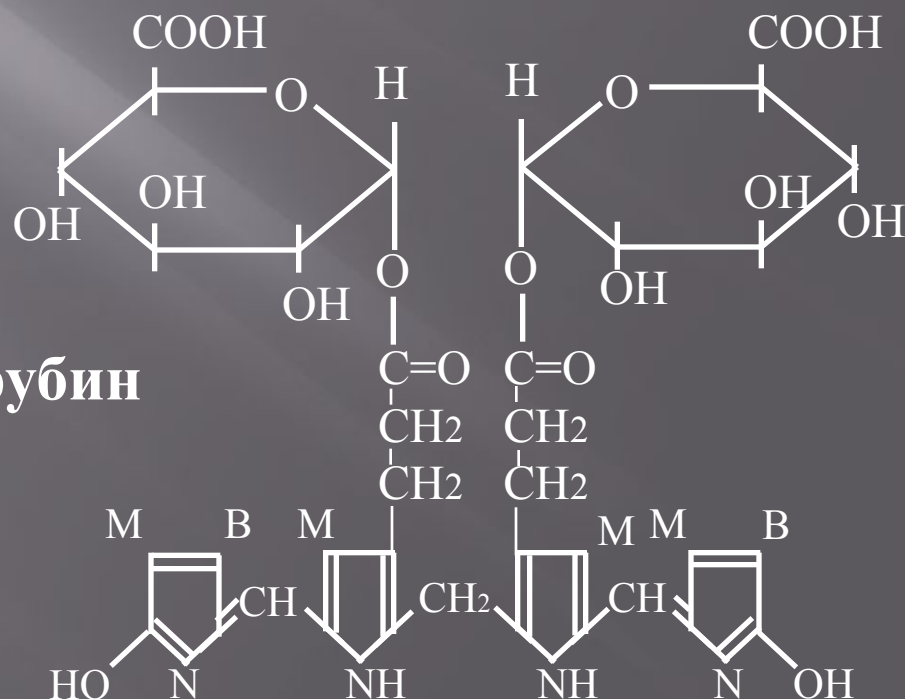


непрямой билирубин

М -- CH₃
В -- CH=CH₂

УДФ-глюкоронил
трансфераза

УДФГК



прямой билирубин

- 5. Белковые гормоны инактивируются путем протеолиза**
- 6. Гормоны щитовидной железы подвергаются дейодированию, дезаминированию, разрыву тиронинового кольца.**
- 7. Стероидные гормоны инактивируются путем конъюгации с УДФГК.**
- 8. Именно печень является основным, хотя и не единственным органом метаболизма лекарственных средств. Известно примерно 40 гепатотоксических препаратов.**

Гепатотоксические лекарственные вещества

АНТИБИОТИКИ:

- тетрациклины;
- макролиды;
- циклические полипептиды;
- левомицетины;

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ:

- стрептоцид;
- сульфапиридазин;

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ:

- бензогексоний;
- пирилен;

НЕОПИОДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ:

- анальгин;
- парацетамол;
- ацетилсалициловая кислота;
- ибупрофен;
- кеторолак

ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ

ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРАТОВ:

- фенобарбитал;
- эстимал;

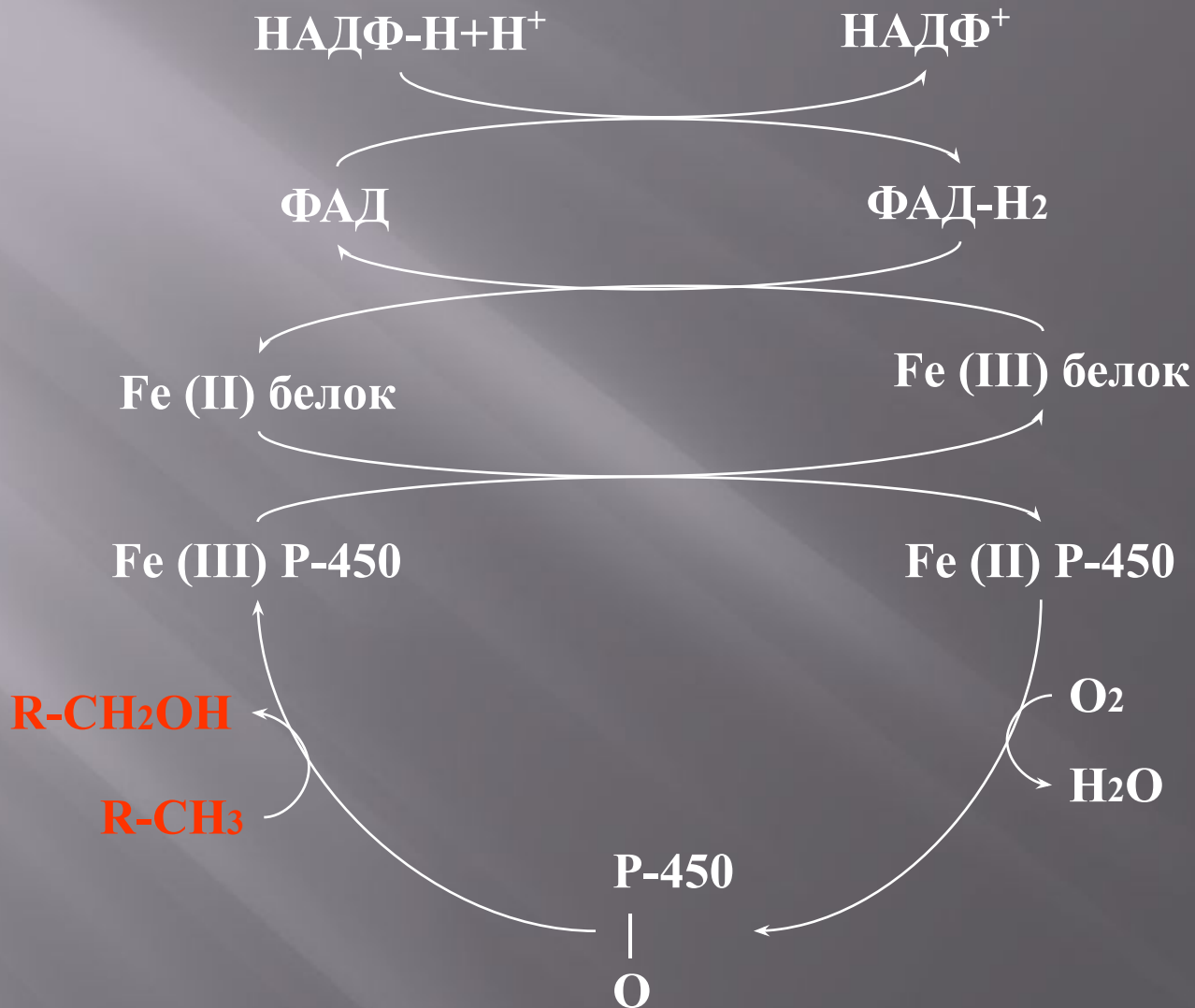
**9. Сульфаниламиды в процессе метаболизма
подвергаются ацетилированию.**

10. Никотиновая кислота и др. - метилированию.

Учитывая, различие химической природы лекарственных веществ, невозможно представить какой-то единый метаболизм их обезвреживания. В общем он сводится к биотрансформации веществ и их удалению.

Большинство реакций окисления и восстановления ЛВ катализируется микросомальными ферментами, содержащимися в ЭПР. Ключевым ферментом микросомальной окислительной системы является цитохром Р-450.

Микросомальное окисление



Имеется точка зрения, что разная чувствительность людей к лекарственным препаратам определяется содержанием в печени цитохрома Р-450 (генетическая особенность печени).

В дальнейшем оксипроизводный лекарственный препарат образует конъюгат с УДФГК или аминокислотой.

Образование конъюгатов повышает растворимость, что способствует выведению веществ с мочой или с желчью. По такому пути идет метаболизм салициловой кислоты, морфина, левомецетина и др.

Суммируя этот раздел, можно сказать, что существуют различные механизмы обезвреживания в печени и их много, но возможности защитных сил печени ограничены.

Роль печени в пигментном обмене

Печени принадлежит ведущая роль в распаде окрашенных сложных белков - хромопротеидов. При этом образуются желчные пигменты. Определение этих пигментов в крови и моче, а также продуктов их превращения широко используются для диагностики заболеваний печени.

Ежедневно в организме распадается 7-9 г Hb. Начальный этап - образование вердоглобина - происходит в РЭС (Купферовские клетки печени, селезенка, костный мозг).

глобин Fe^{+3} **биливердин** (депонируется в печени в виде ферритина)

Печень взрослого человека содержит приблизительно 700 мг Fe

билирубин непрямой (250-300 мг в сутки)

прочно связан с альбуминами и в таком виде доставляется в печень (1 моль альбуминов связывает 2 моль билирубина)

альбумин

билирубин образует комплекс с печеночным белковым лигандом (мешает выходу в кровь)

УДФГК

прямой билирубин

Часть билирубина связывается с ФАФС, некоторая - с глюкозой или ксилозой, фосфорной кислотой. Таким образом его молекула становится растворимой и выводится с желчью в кишечник.

ферменты бактерий

глюкуроновая кислота

восстановление

в печень, распад до

пирролов

мезобилирубин

15%

по воротной вене

мезобилиноген

(в тонком кишечнике)

5% почки,

в большой круг

кровообращения

стеркобилиноген

(250-300 мг)

4 мг с мочой

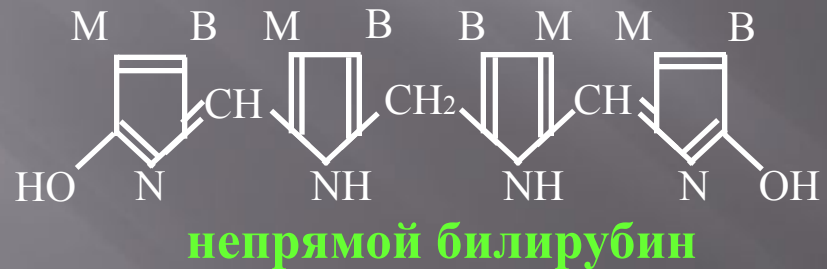
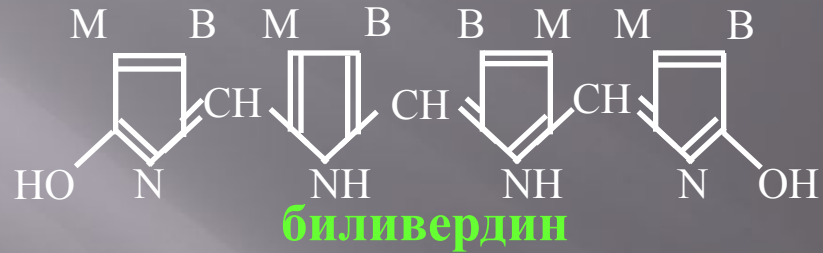
Таким образом, моча здорового человека не содержит мезобилиногена и лишь следы стеркобилиногена. Желчные пигменты, выводимые из организма с мочой называются уробилиновыми телами.

Основной источник желчных пигментов

Нв эритроцитов	85%
другие хромопротеиды разрушение	10%
созревшие эритроциты в костном мозге	5%

Биливердин

M -- CH₃
B -- CH=CH₂



Лабораторная диагностика желтух

1. НАДПЕЧЕНОЧНАЯ (ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ)

- N ЩФ, АлАТ, АсАТ, ГГТФ;
- повышение в крови непрямого билирубина;
- отсутствие уробилинурии;
- повышение стеркобилина в кале;

- ВНУТРИПЕЧЕНОЧНАЯ (ЛЕКАРСТВЕННАЯ, НАСЛЕДСТВЕННАЯ)

- повышение билирубина (непрямого) (нарушение захвата билирубина печенью)
- понижение конъюгации билирубина;
- отсутствие билирубина в моче;
- отсутствие уробилинурии;
- N ЩФ, АлАТ, АсАТ, ГГТФ, ХС;
- понижение (или N) стеркобилина;

3. ПОДПЕЧЕНОЧНАЯ (МЕХАНИЧЕСКАЯ)

- повышение общего билирубина;
- повышение прямого билирубина;
- значительное повышение АлАТ, АсАТ, ЩФ;
- понижение ХС;
- билирубинурия;
- уробилинурия;
- снижение содержания стеркобилина.

Синдромы поражения печени

1. **Синдром нарушения целостности гепатоцитов (синдром цитолиза)**
 - увеличение индикаторных ферментов: АсАТ, АлАТ, ЛДГ (ЛДГи и ЛДГв)
 - увеличение специфических печеночных ферментов: фр-1-Ф-А, СДГ
 - увеличение также: билирубина (прямой), сыворот.Фе, ферритин, В12
- **Синдром холестаза (нарушение экскреторной функции)**
 - повышение ЩФ, ЛАП, ГГТП;
 - увеличение ФЛ, ХС, бета-ЛП, прямого билирубина, желчных кислот;
 - понижение экскреции брансульфалеина, радиофармакологических препаратов;
3. **Синдром печеночно-клеточной недостаточности**
 - понижение общих белков сыворотки крови, альбумина, трансферрина, ХС, ХЭ, альфа-ЛП, II, V, VII факторы свертывающей системы;
 - повышение билирубина (непрямого);
4. **Мезенхимально-воспалительный синдром**
 - повышение гамма-глобулинов;
 - белково-осадочные пробы;
 - СОЭ, С-реактивный белок;
 - Ig;
 - изменяются иммунные реакции