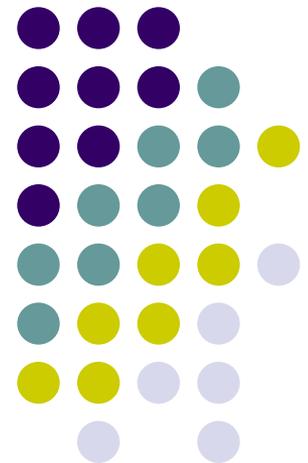


# Биохимия почек и печени

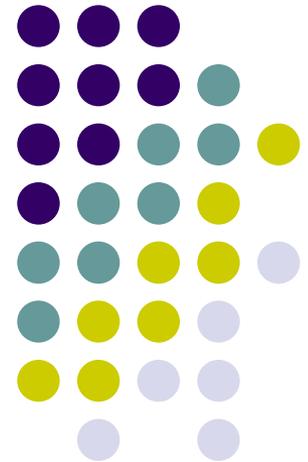
Лекции № 30-31

Лектор проф. А.И. Грицук



# Биохимия почек для студентов 2 курса

Лектор проф. А.И. Грицук

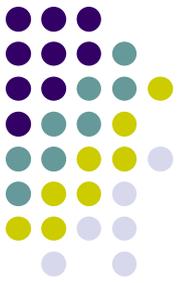




# Содержание

1. Обзор функций почек
  - Метаболизм почек
2. Обзор функций печени
  - Метаболизм печени
    - Метаболизм ксенобиотиков
    - Механизм детоксикации
    - Функциональные пробы печени

# Гомеостатические функции почек



- Экскреторная
  - Наиболее важная (удаление «шлаков»)
  - Продукция мочи
- Неэкскреторная - Регуляция
  - водно-электролитного баланса и КОС
  - ОЦК и АД (ренин)
  - эритропоеза (эритропоэтин)
  - Са-Р обмена - образование вит D<sub>5</sub> (кальцийтриола)
  - Гормонального баланса (катаболизм гормонов)
  - Метаболическая (ГНГ и др.)

# Функции почек



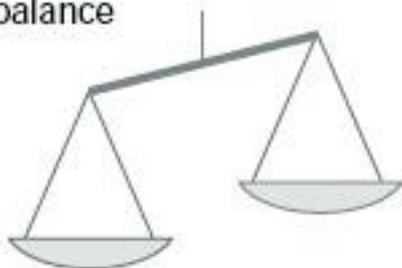
## 1. Excretion

Water  
Salts  
Metabolic wastes  
Foreign substances

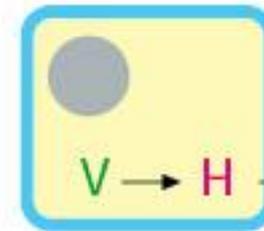


## 2. Homeostasis

Acid-base balance  
Electrolyte balance

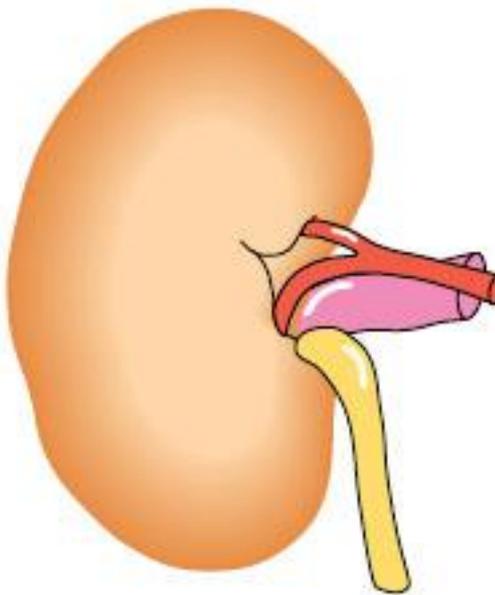
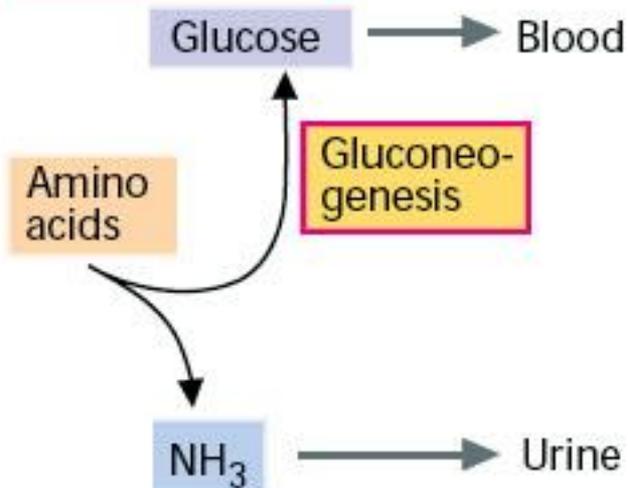


## 3. Hormone synthesis



Erythropoietin  
Calcitriol

## 4. Metabolism



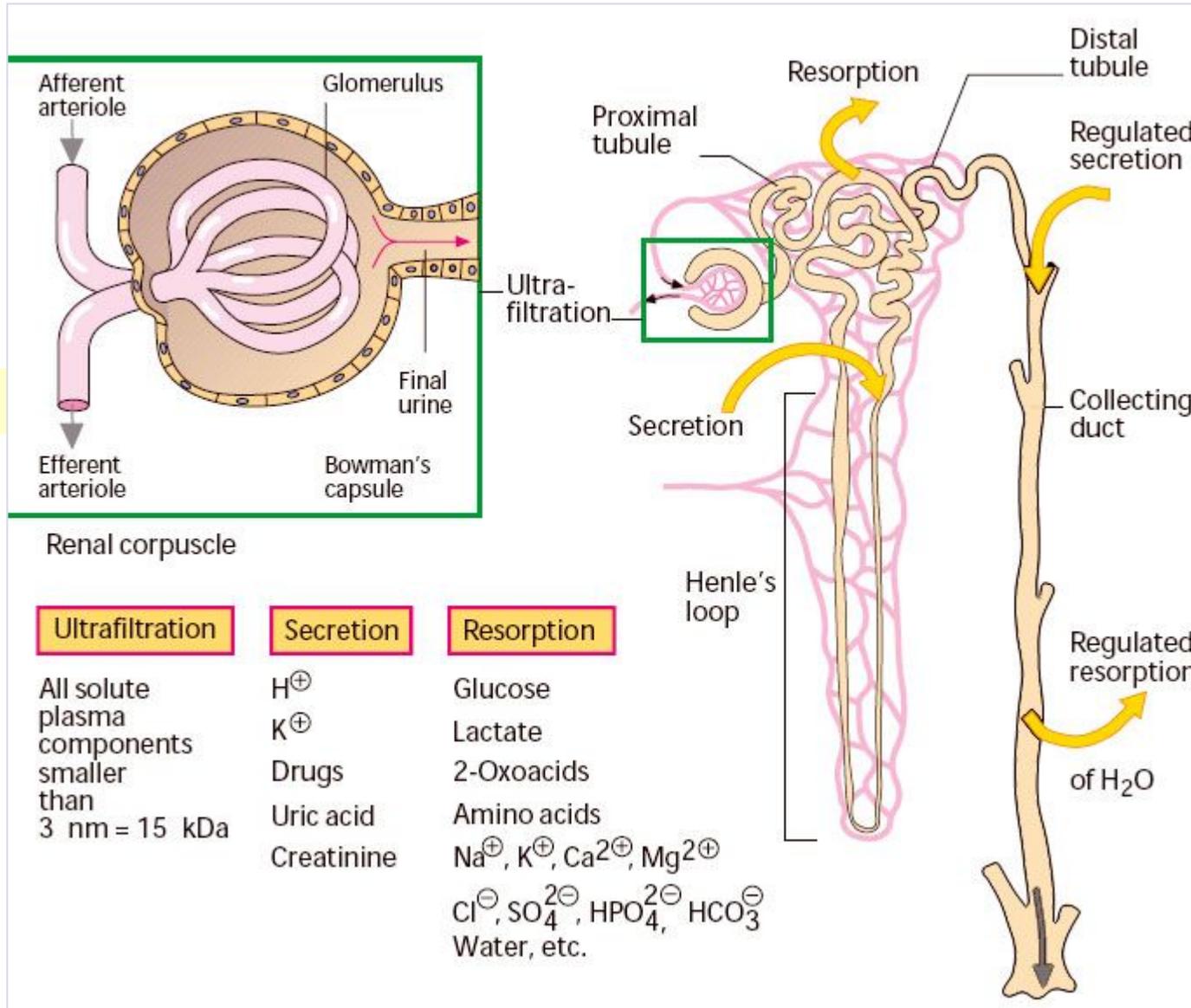
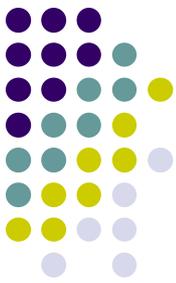
*Koolman, 2005*

# Экскреция компонентов мочи



компонент	г/сутки	Азот (мм)
$H_2O$	1000	-
$SO_4^{2-}$	2-5	-
$HPO_4^{2-}$	2-5	-
$K^+$	1-2	-
мочевина	12-20	400-650
креатинин	1-1.8	25-50
Моч. к-та	0.2-0.8	4-16
$NH_4^+$	0.2-1 (до 10 при ацидозе)	11-55 (до 550 при ацидозе)

# Образование мочи

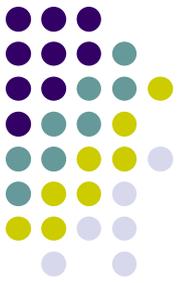


## Структурно-функциональная единица почки- нефрон

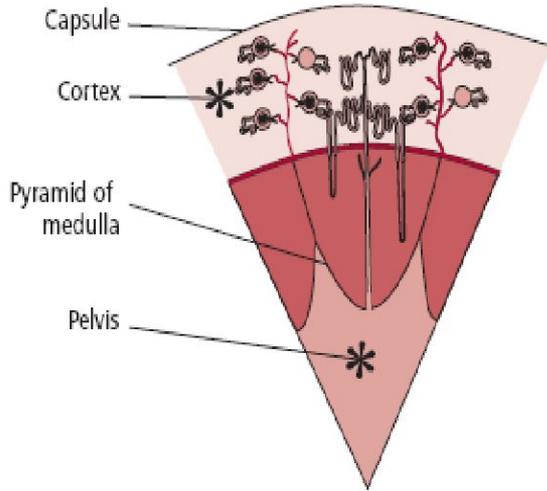
- Ультрафильтрация
- Реабсорбция
- Секреция
- Клиренс

Koolman, 2005

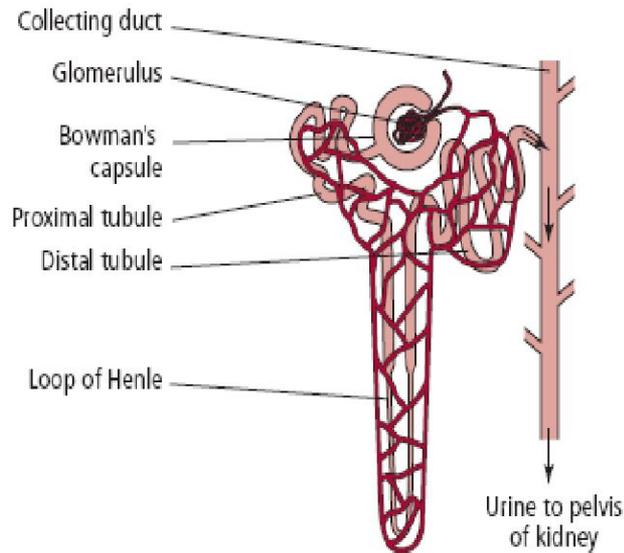
# Структура нефрона



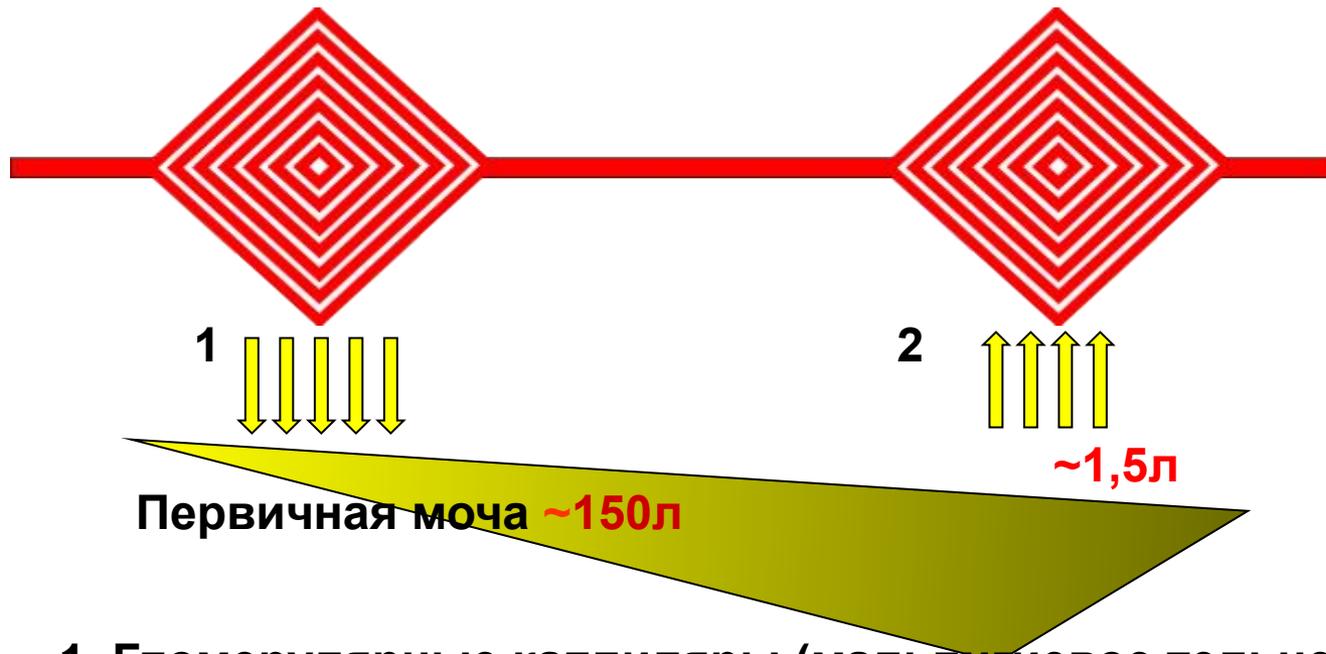
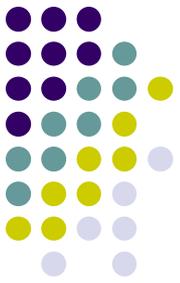
A)



B)

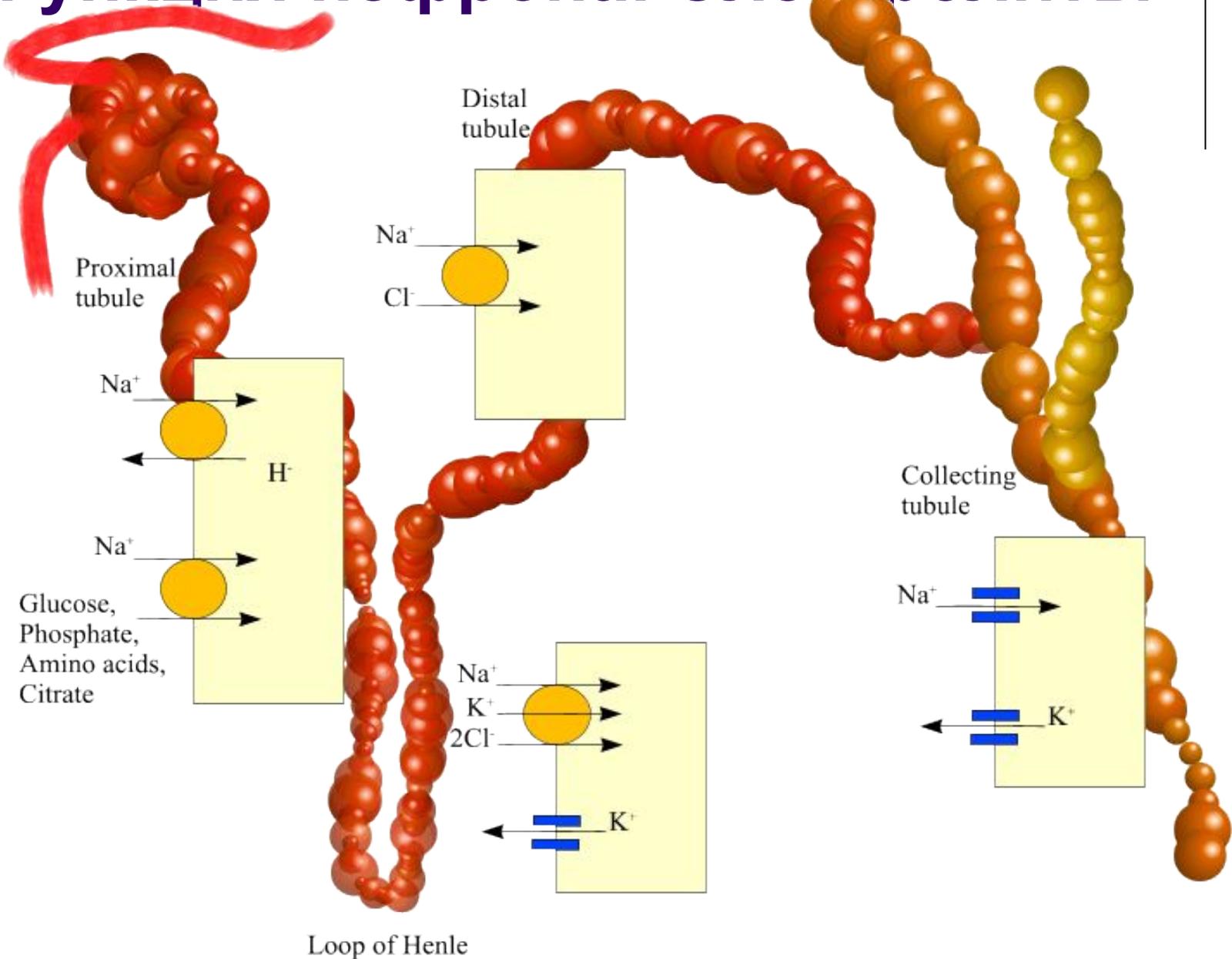
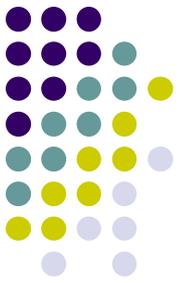


# «Чудесная» сеть капилляров



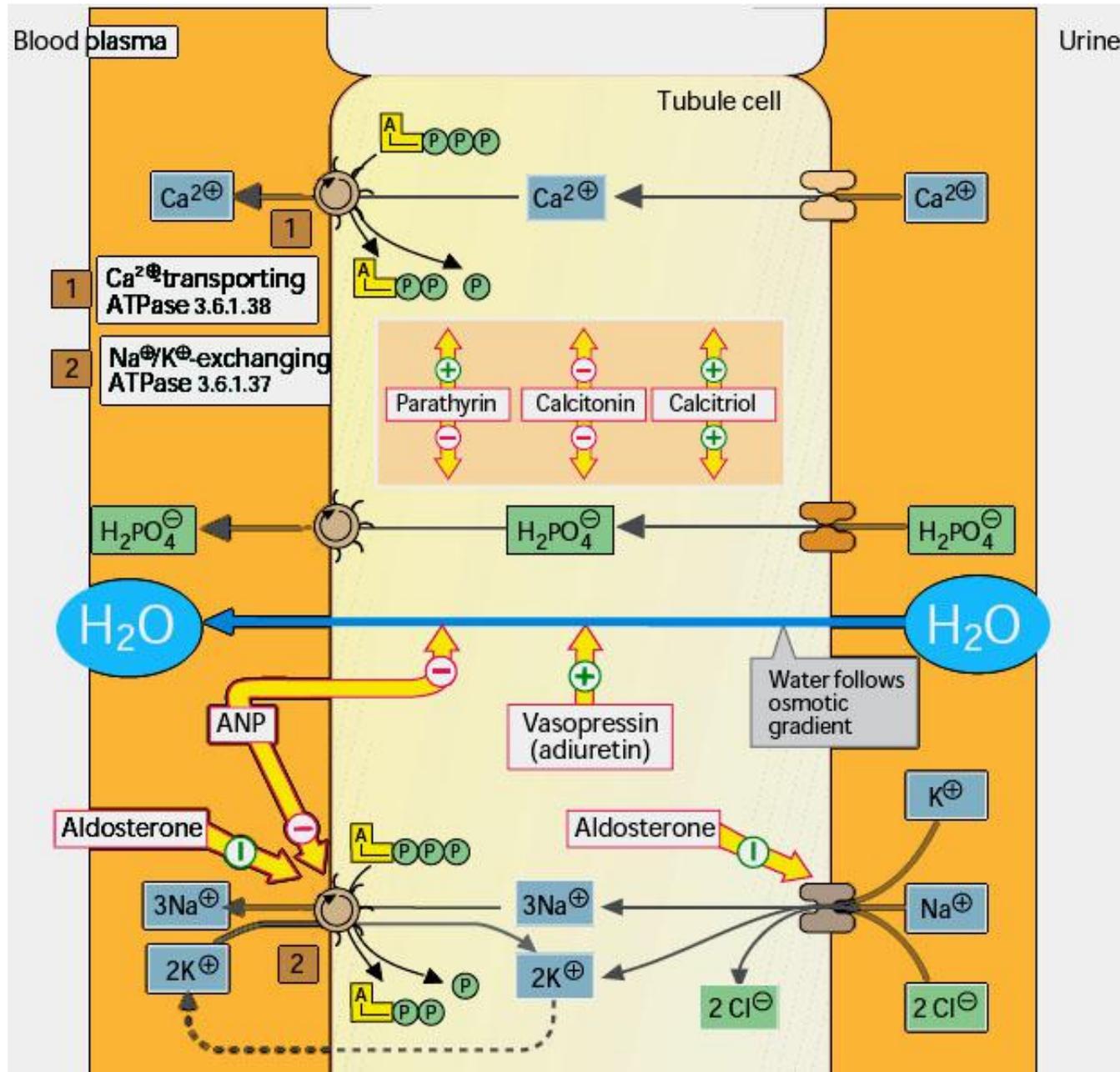
1. Гломерулярные капилляры (мальпигиевое тельце)
2. Канальцевые капилляры

# Функция нефрона: Электролиты





# Почки: Рециркуляция электролитов и воды

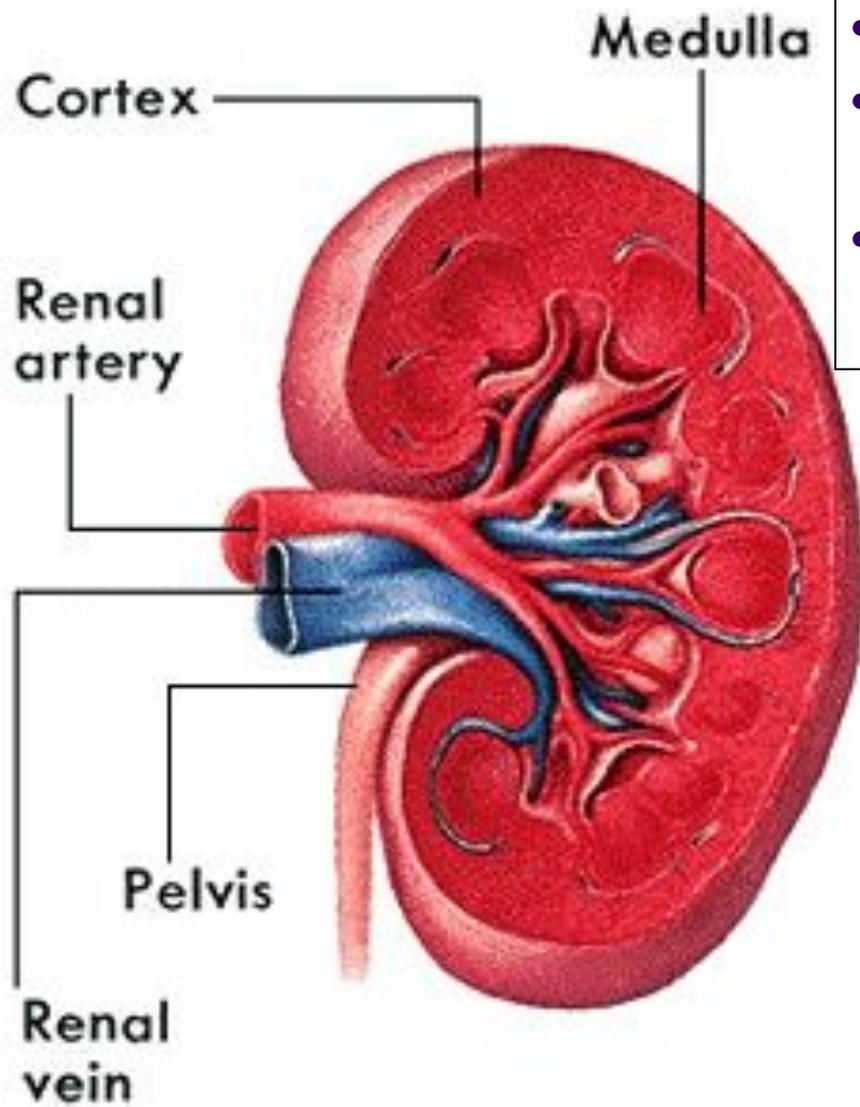


*Koolman, 2005*

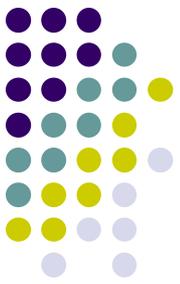


# Метаболизм почек

- **В коре**
  - Аэробный обмен
  - Аэробный гликолиз



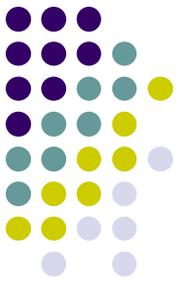
- В мозговом слое
- Анаэробный обмен
- Анаэробный гликолиз



## Концентрирование мочи и реабсорбция в почках требует много энергии

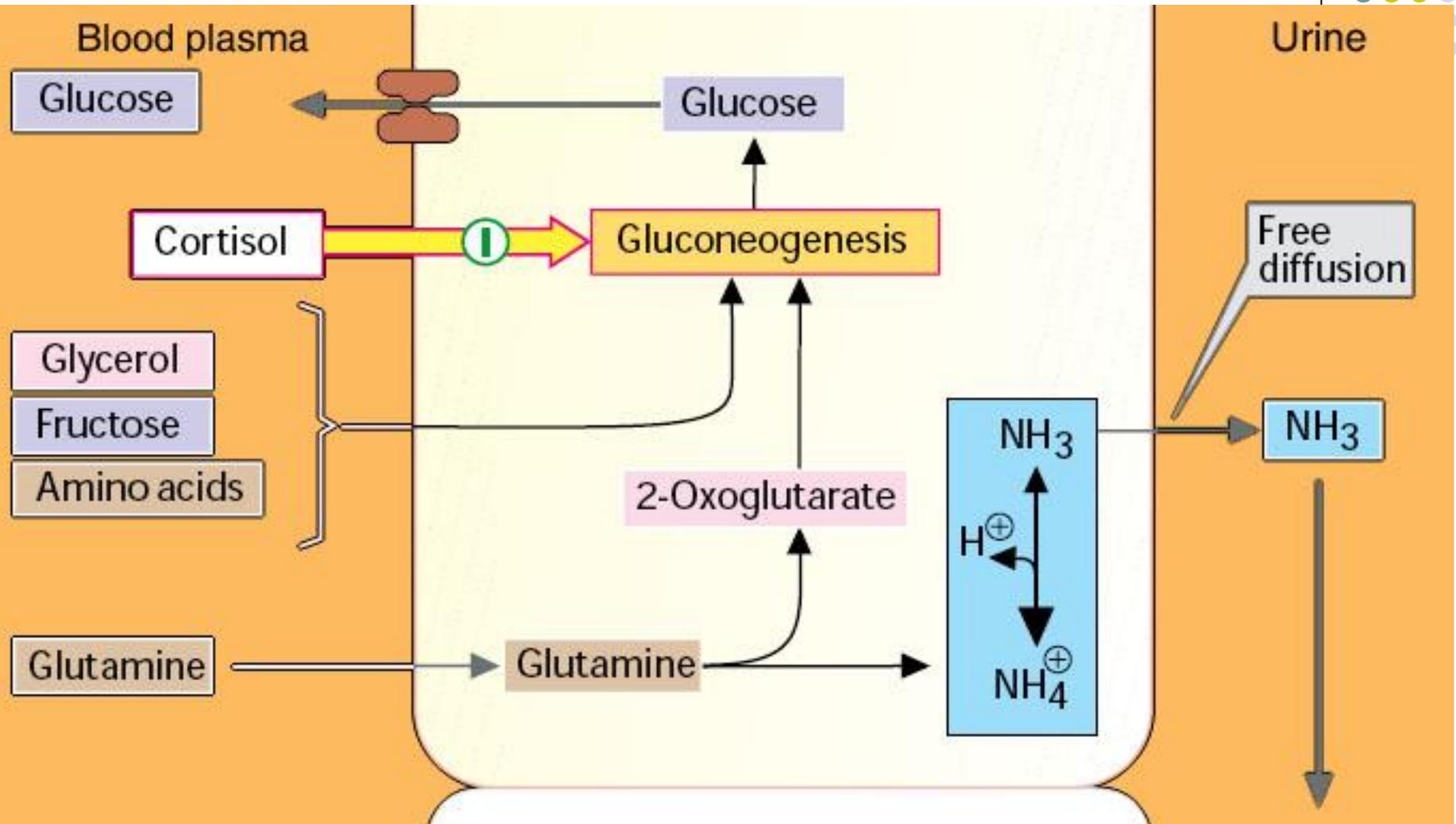
- В проксимальных канальцах продукция АТФ за счет  $\beta$ -окисления ЖК, кетоновых тел и некоторых АК
- Меньше: лактат, глицерол и ЦТК.
- В дистальных канальцах и петле Генле, главный субстрат - глюкоза.
- Эндотелиальные клетки проксимальных канальцев способны к ГНГ.
  - Субстраты – АК
  - $-\text{NH}_2 \rightleftharpoons \text{NH}_3$  (забуферевание мочи).
- В почках имеются высокоактивные ферменты деградации пептидов и метаболизм АК ( оксидазы АК., оксидазы аминов, глутаминаза).

# Метаболизм углеводов в почках

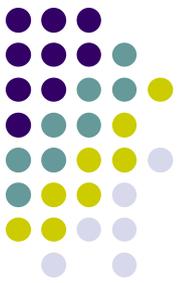


- *Регуляция уровня глюкозы в крови*
- *Почечный порог для глюкозы = 10мМ/л*
- *Пентозный цикл*
  - NADPH:
    - детоксикация,
    - Синтез ЖК, холестерина, АК, пентоз
- *ГНГ*
  - 50% всего ГНГ в почках и (50% в печени)
  - рН зависимый (активируется при ацидозе)
  - Менее чувствителен к гормонам, по сравнению с печенью
  - Предпочтительные субстраты – лактат, ПВК, субстраты ЦТК

# ГНГ в почках



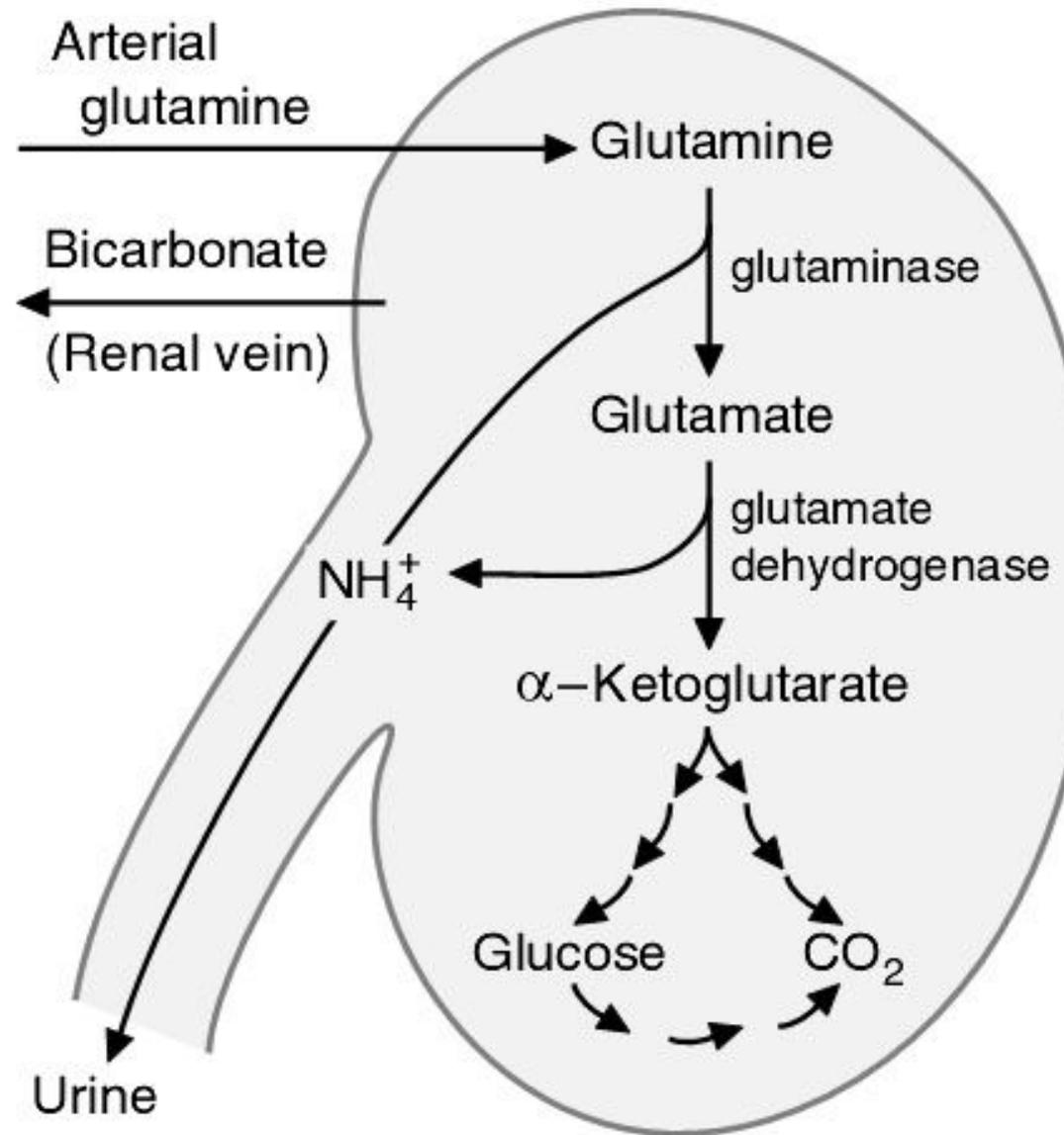
*Koolman, 2005*



# Метаболизм белка в почках

- Большинство белков ( $M > 60\ 000\ D$ ) фильтруются и реабсорбируются путем эндоцитоза в канальцах.
- Все АК реабсорбируются путем нескольких транспортных систем
  - Отрицательно заряженные АК (глу, асп)
  - Основные АК (арг, лиз, орн)
  - Нейтральные АК (ала, лей и др.)
  - Малые АК (гли).
- До 40% инсулина деградирует в почках.

# Метаболизм глутамин в почках

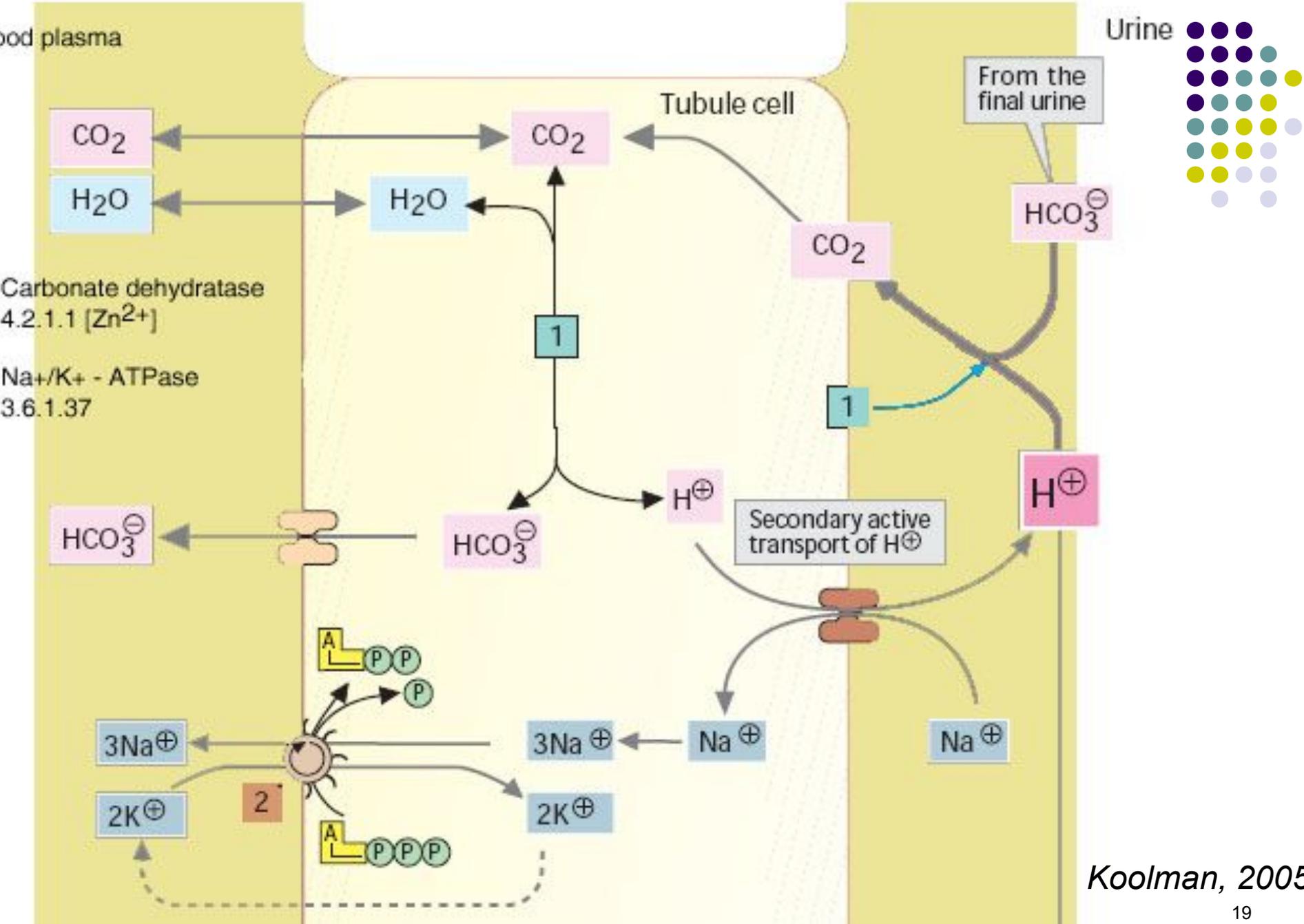


Marks, 2000

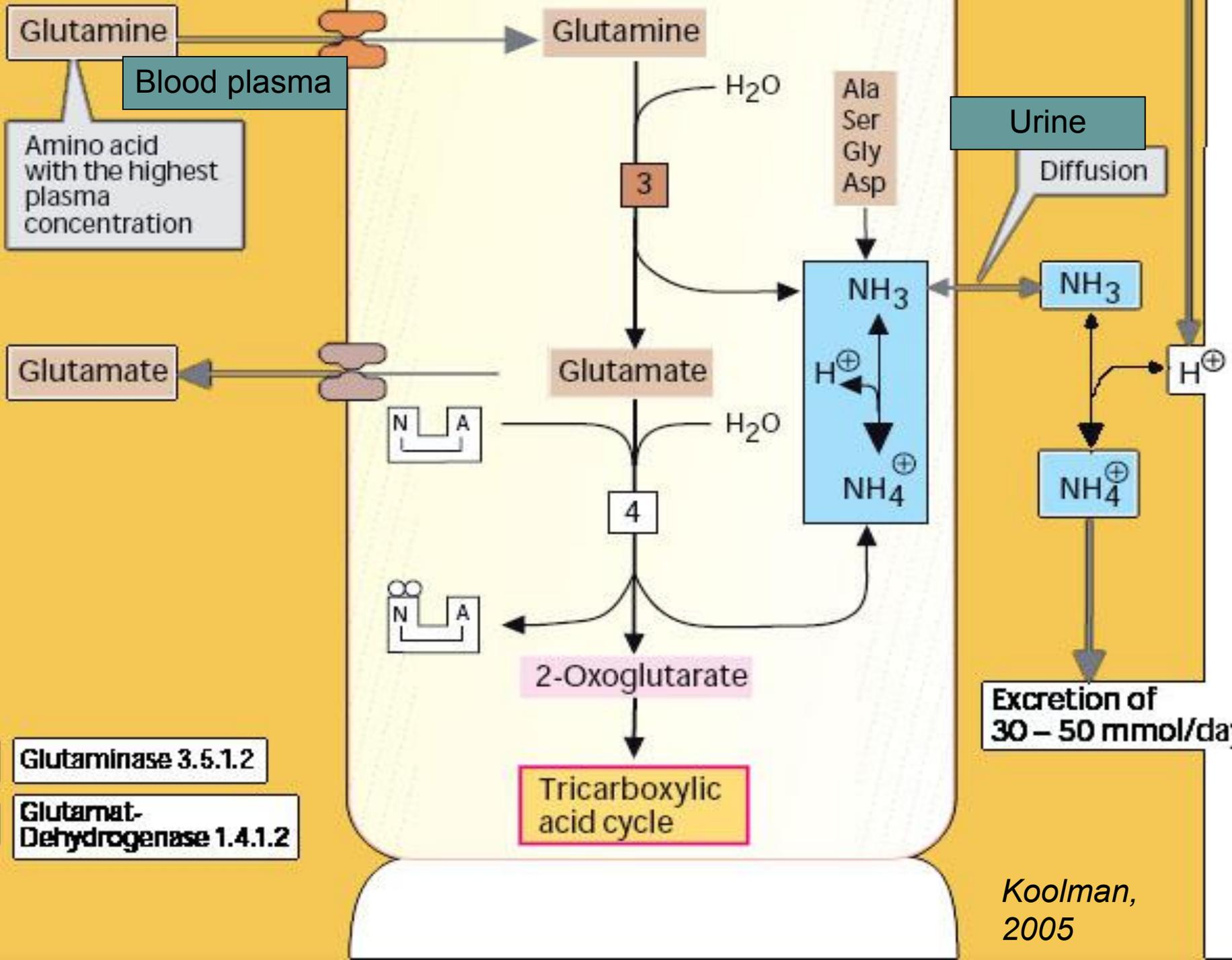
# Метаболизм липидов в почках



- ЛПОНП, ЛПНП, ЛВП метаболизируют в почках
- Почки активно синтезируют холестерол.
- Почки используют кетоновые тела
- Вит  $D_4 \rightarrow D_5$  и его дальнейший метаболизм



*Koolman, 2005*





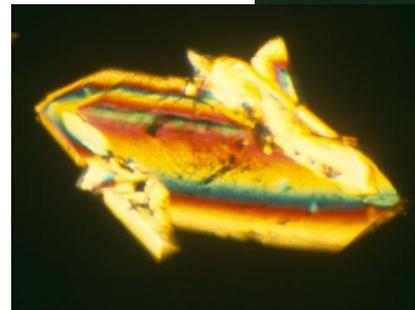
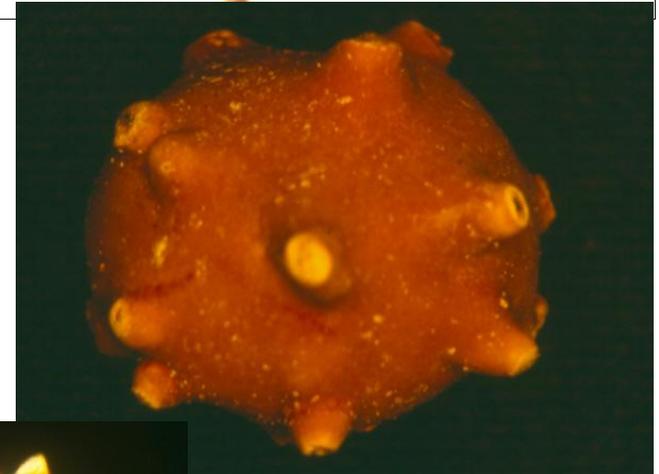
# Действие диуретиков



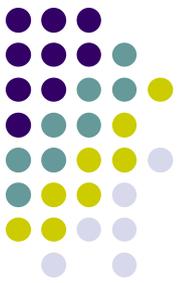
Место действия и ингибируемый транспортер	Препарат	% экскреции профильтрованного $\text{Na}^+$	Действие на др. ионы
Прокс. каналцы $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменник	Ацетазоламид	Лимитирующее действие	Увеличивает экскр. $\text{HCO}_3^-$ и $\text{K}^+$
Петля Генле $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ транспортер	Фуросемид, Буметанид, Этакринов. к-та	$\leq 25$	Увеличивает экскр. $\text{K}^+$ и $\text{H}^+$
Дист. каналцы $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ котранспортер	Тиазиды, Хлорталидон, Металазон	$\leq 3-5$	Увеличивает экскр. $\text{K}^+$ и $\text{H}^+$
Собирательные трубки, $\text{Na}^+$ канал	Амилорид, Спиронолактон, Триамтерен	1-2	Снижает экскрецию $\text{K}^+$ и $\text{H}^+$

# Камни почек

- Камни почек – твердые конкременты (крист. агрегаты) нерастворимые в моче. Часто повторяют форму лоханки или мочеточников
- Наличие камней в почках - нефролитиаз
- Наличие камней в мочевых путях почках – уролитиаз
- Камни м.б. разных размеров



*From Wikipedia.org*



# Камни почек

- Камни почек удаляются из организма с потоком мочи.
- Камни диаметром 2-3 мм могут закупорить проток, **вызывая очень сильные боли** – почечную колику, которая часто
- Протекает с тошнотой и рвотой

# Этиология нефролитиаза



- Чаще всего главный компонент – Са в виде оксалата, который кристаллизуется
- Другие компоненты камней почек:
  - struvite трипельфосфаты (магний-аммоний-фосфат) – связаны с микрофлорой, обладающей уреазной активностью *Proteus mirabilis*.
  - Ураты – ассоциированы с высоким уровнем в крови мочевой кислоты – подагра, лейкемия/лимфомы леченные химиотерапией (вторичная подагра вызванная гибелью лейкозных клеток) и нарушением КОС
  - Кальций-фосфат связаны гиперпаратиреидизмом, передозировкой вит. D и почечным канальцевым ацидозом
  - Цистиновые - образуются только при наличии высокой концентрации цистина у людей, страдающих цистинурией)
- Камни почек при почечном канальцевом ацидозе, болезни Дента и медуллярном спонгиозе почек

# Этиология нефролитиаза (прод.)

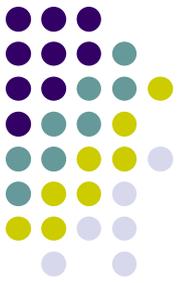


**Дефицит белков стабилизаторов** (*гликопротеидов*) **МОЧИ** препятствующих образованию Са-содержащих камней:

- **уромодулина** - гликопротеина *Tamm-Horsfall.*, наиболее многочисленного белка мочи млекопитающих, а также:
- **уропонтина и нефрокальцина**

*У человека мутации гена (UMOD) локализованного на участке p13.1-p12.3 хромосомы 16 предрасполагают к заболеванию*

# Условия формирования камней



## Перенасыщение

↓ *Нуклеация*

**Ядро**

↓ *Рост кристалла*

↓ *Агрегация кристалла*

↓ *Эпитаксиальный рост*

**Камень**

# Почечная недостаточность



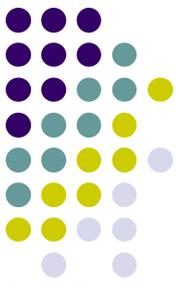
- Резкое снижение функций почек - прежде всего, снижение - **СКФ** скорости клубочковой фильтрации
- Клинически проявляется нарастанием азотемии

**Почечная  
недостаточность**

**ОПН**

**ХПН**

# ОПН



Прогрессирующее снижение функции почек,  
которое проявляется в виде:

- **Олигурии** (обр. мочи **< 400 мл/сутки** у взрослых, **< 0.5 мл/кг/час** у детей или **<1мл/кг/час** у подростков
  - **Нарушение водно-электролитного баланса**
- Этапы: **олигурия** при благоприятном исходе сменяется **полиурией**
- Лечение: ликвидация причин, гемодиализ

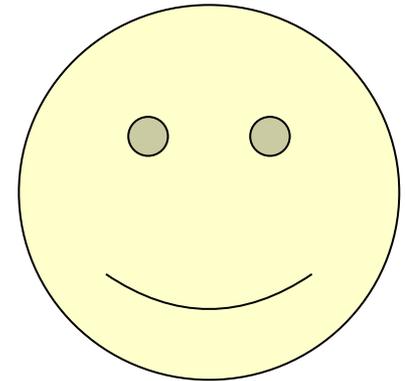
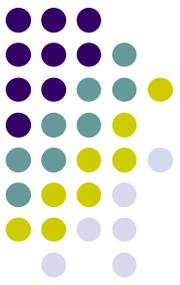
# ХПН



Медленно развивающееся состояние при наличии слабой манифестации

- **Заболевания почек** *нефриты, пиелонефриты, гломерулонефриты, обструкция мочевых путей, системные заболевания, сахарный диабет* и др.
  - Начальные стадии – полиурия (при снижении экскр. функции возрастает кол-во мочи)
  - Терминальная стадия – олигурия
  - Лечение – гемодиализ, пересадка почек.

# Antimilitary Function of Urine





Thank you  
for your attention!

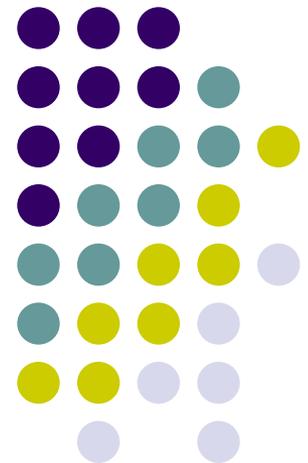
# Метаболизм печени

## Метаболизм ксенобиотиков

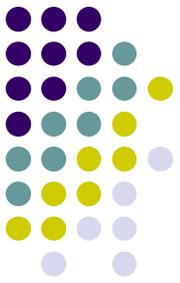
---

Лекция 31

Лектор проф. А.И. Грицук

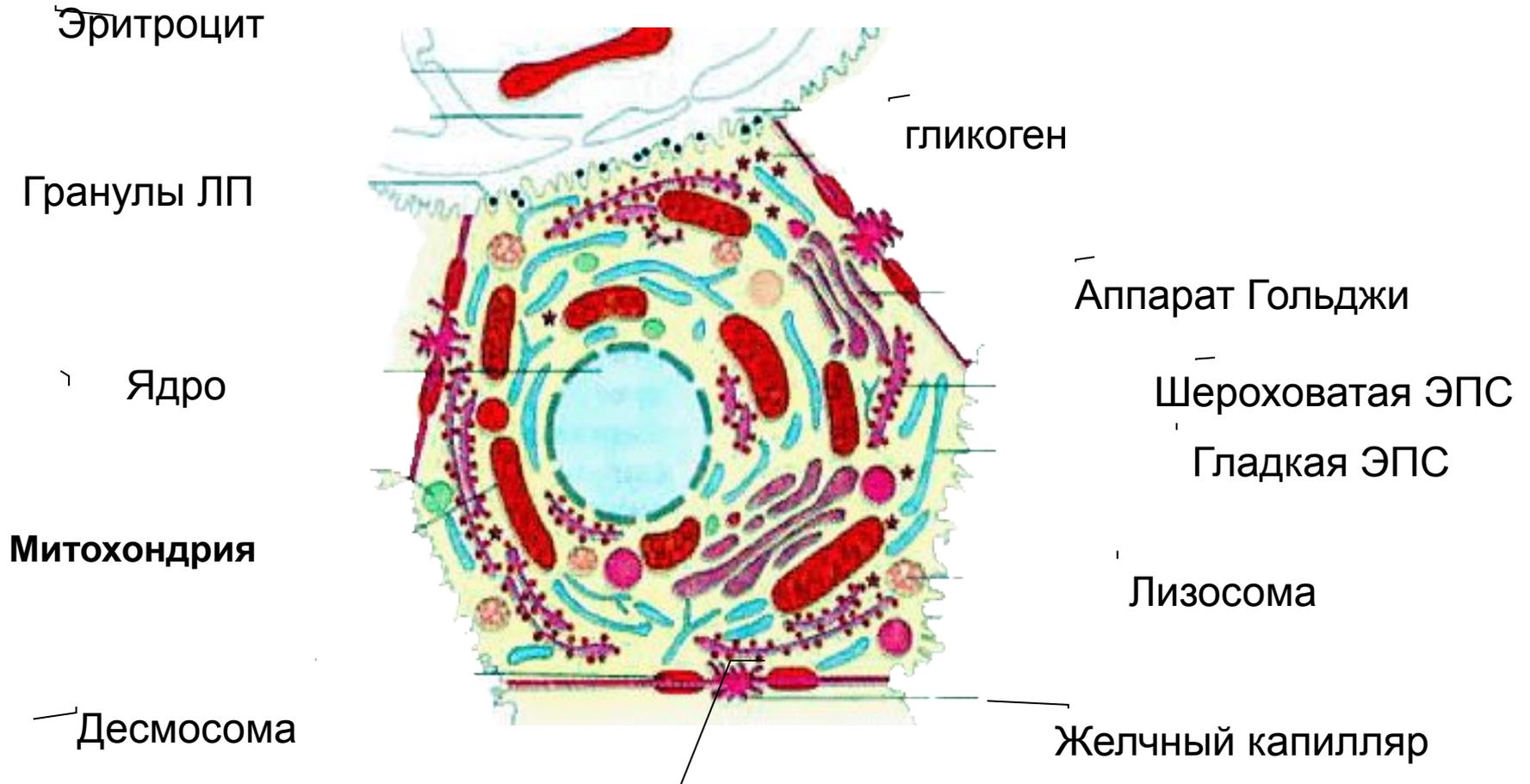
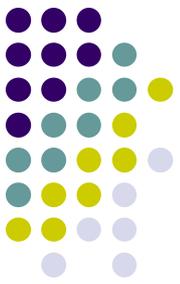


# Общая характеристика метаболизма печени

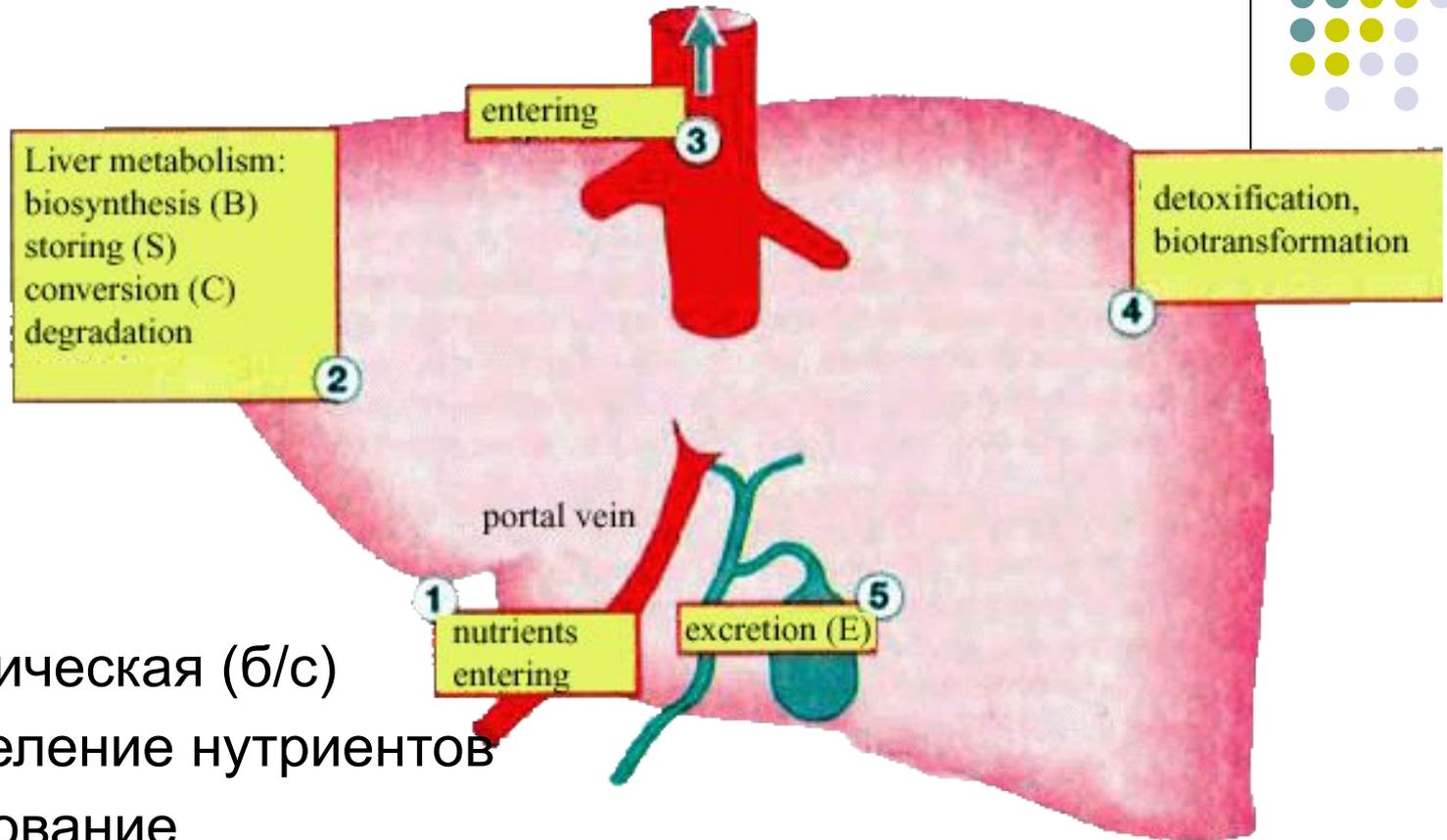
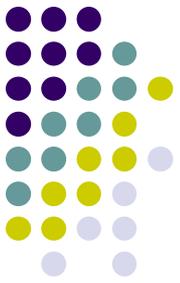


- Вес печени **1.5 кг – 2-3 %** от веса тела
- Потребление  $O_2$  – **20 – 30 %** от общего потребления  $O_2$  организмом

# Структура гепатоцита



# Гомеостатические функции печени



1. Метаболическая (б/с)
2. Распределение нутриентов
3. Депонирование
4. Детоксикация (барьерная)
5. Экскреторная

# Метаболизм печени

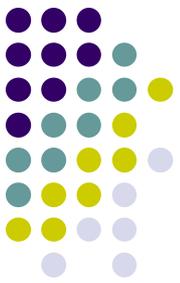


Углеводы	Липиды	АК	Белки плазмы	Биотрансформац
Глюкоза гликоген (БДП) галактоза фруктоза манноза лактат (П), пентозы глицерин (БП)	ЖК, Жир (БП), Кетонов. тела (Б), Холест-р (БСП) Желчн. к-ты (БЭ), Витам (ДП)	АК (БП), Мочевина (Б)	Альбумин, ЛП, Факторы гемостаза Гормоны, Ферм-ты (БП),	Стероиды, Желчные пигменты, лекарства (ПЭ), Этанол (П),

Расшифровка функций:

Б - биосинтез, Д - депонирование, П превращение, Э – экскреция<sup>37</sup>

# Экспрессия 5 различных GLUT – в разных тканях



## GLUT

## Ткань

## $K_m$

GLUT-1

Э, МОЗГ

5-7 mM

GLUT-2

Печень, Почки,  
Панкр.  $\beta$ -клетки

7-20 mM

GLUT-3

МОЗГ

1.6 mM

GLUT-4  
(*insulin-чувствит*)

М-цы, Жировая  
ткань

5 mM

GLUT-5

12-п кишка

5 mM  
(фруктоза)

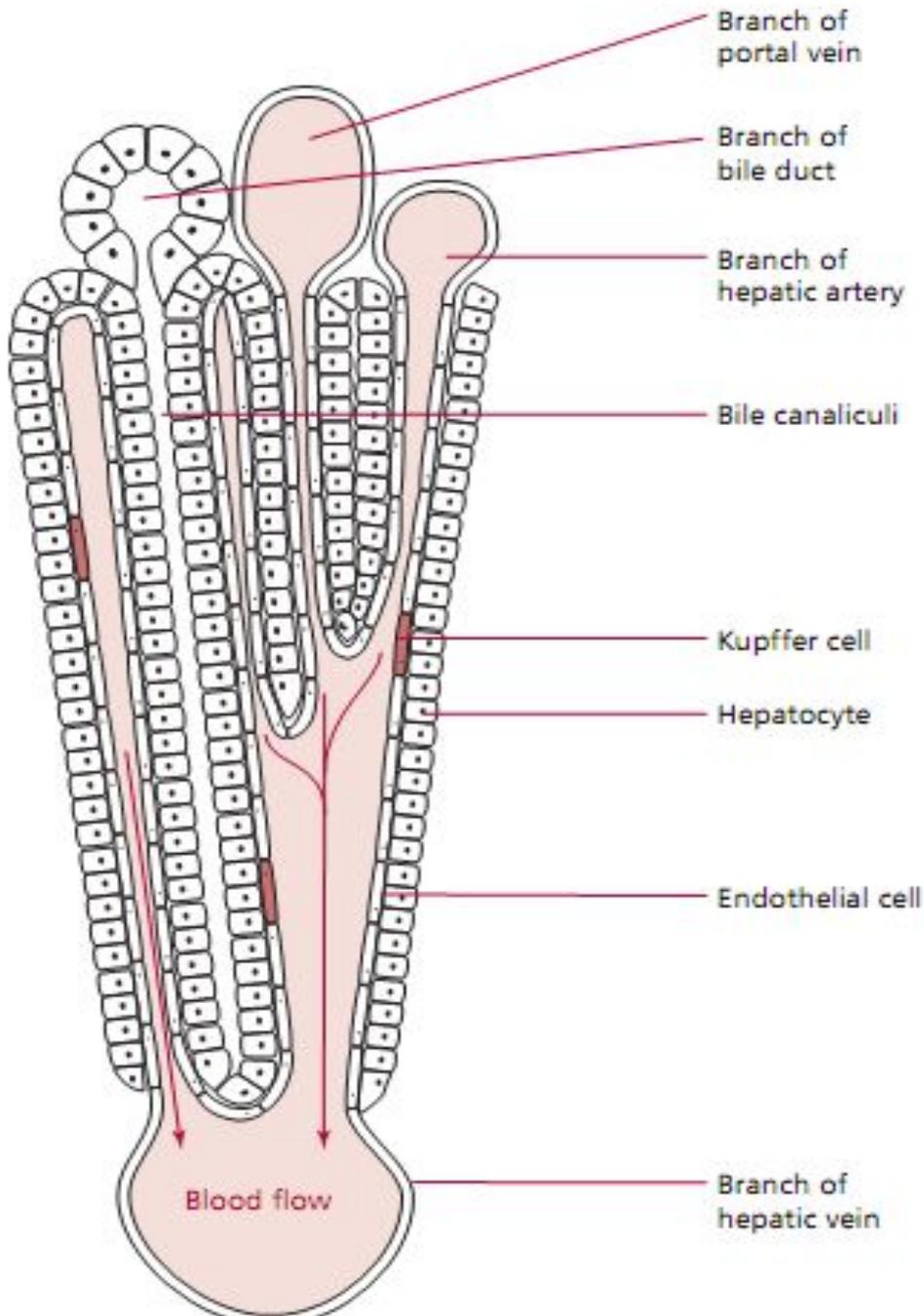
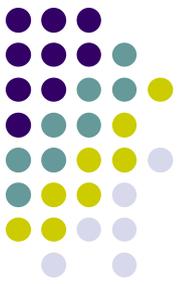
# Кровообращение в печени



***Два источника кровоснабжения:***

1. **A. hepatica** – 20% кровоснабжения тела
2. **V. porte** – 80% кровоснабжения тела  
приносит кровь прямо из кишечника и  
эндокринной части *pancreas*
  - Уникальная система снабжения нутриентами

# Строение дольки печени



Branch of  
portal vein

Branch of  
bile duct

Branch of  
hepatic artery

Bile canaliculi

Kupffer cell

Hepatocyte

Endothelial cell

Branch of  
hepatic vein

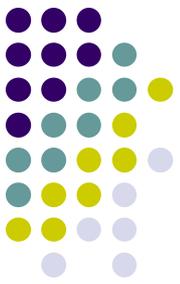
Blood flow

# Метаболическая гетерогенность гепатоцитов



1. **Перипортальные** гепатоциты находятся в зоне **V. porte** - доминирует анаэробный обмен:
  - Анаэробный гликолиз
  - Б/с гликогена - депонирование пищевой глюкозы
  - Детоксикация  $\text{NH}_3$  – образование **Глн**
  - Б/с альбумина
  - МС окисление
2. **Периартериальные** гепатоциты находятся в зоне **A. hepatica** - доминирует аэробный обмен:
  - Мх окисление ( $\beta$ -окисление ЖК, кетогенез, аэробный гликолиз)
  - Б/с гликогена - ГНГ
  - Детоксикация  $\text{NH}_3$  – ЦСМ

# Особенности обмена углеводов в печени

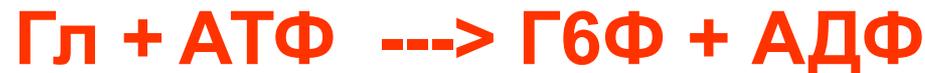


**GLUT-2 (транспортер с высокой  $K_m$  7-20 mM)**

Обеспечивает депонирование глюкозы в гепатоцитах, при ее высокой концентрации в *V. porte* (до 20 mM)

**Глюкокиназа** фосфорилирует Гл → Г6Ф

- более высокая  $K_m$  чем у Гексокиназы
- не ингибируется высокой [Гл]
- не ингибируется высокой [Г6Ф] (нет ретроингибирования)

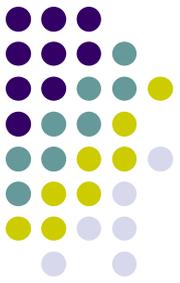


# Превращение Г6Ф в печени:



- Б/с гликогена (*гликоген-синтетаза*)
- Образование Гл (*гидролиз Г6Ф-азой*)
- Образование ПВК и лактата (*гликолиз*)
- **ЦТК** (*аэробный гликолиз*)- небольшое кол-во
  - Большая часть образованного Ацетил КоА идет на синтез ЖК
- Образование NADPH и риб-5Ф (*ПФП*)

# Роль печени в обмене углеводов

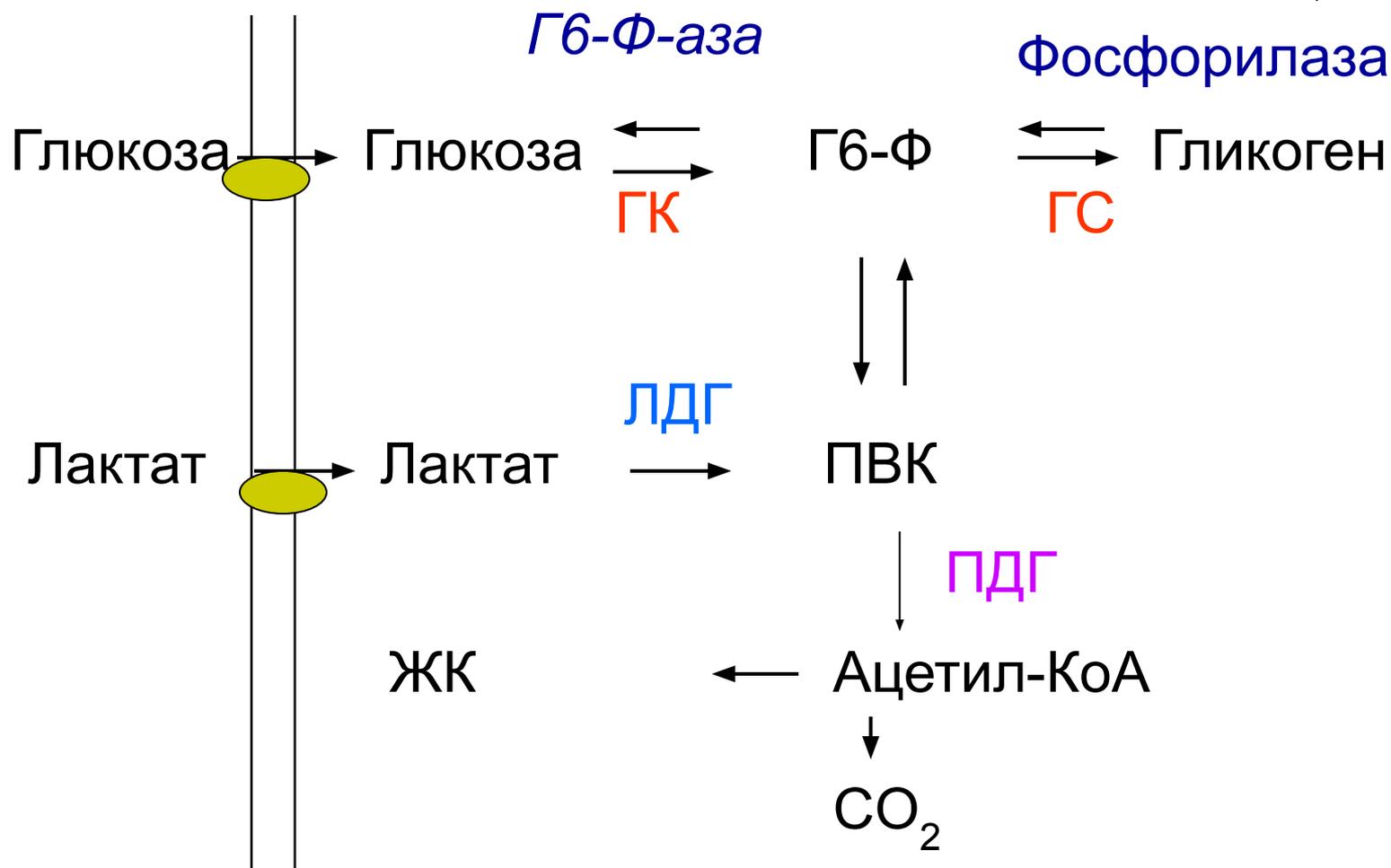


Печень - эффективный «**глюкостат**»:

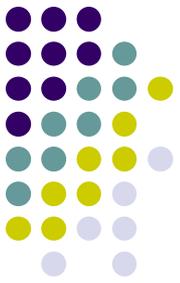
- депонирует глюкозу крови
- освобождает при необходимости
- трансформирует избыток в ТГ (ЛПОНП)

**NB:** большую часть энергии печень получает за счет  $\beta$ -окисления ЖК и распада АК

# Роль печени в обмене углеводов (2)



# Регуляция обмена углеводов печени

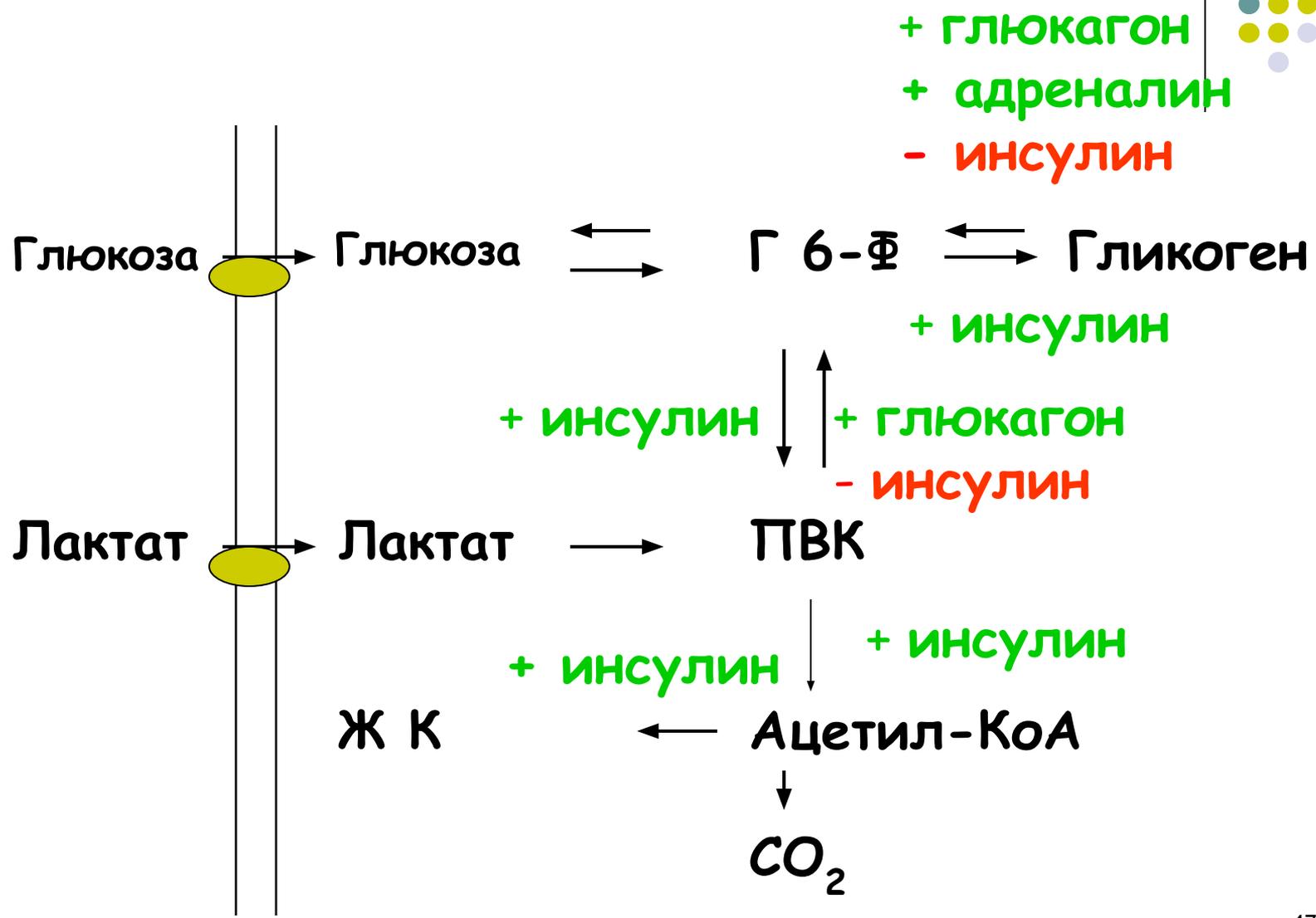


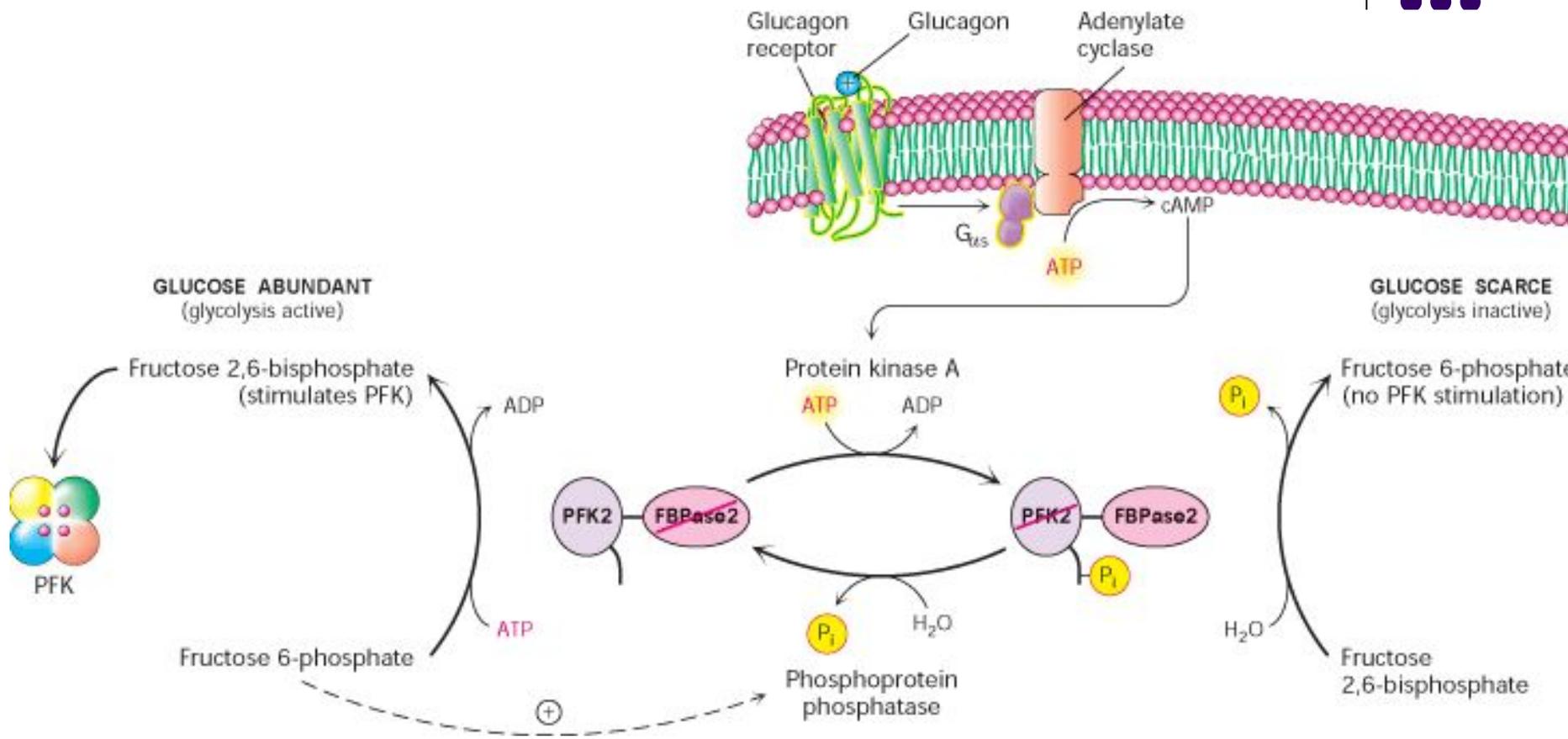
1. **В сытом состоянии** высокая [Гл] в крови стимулирует:

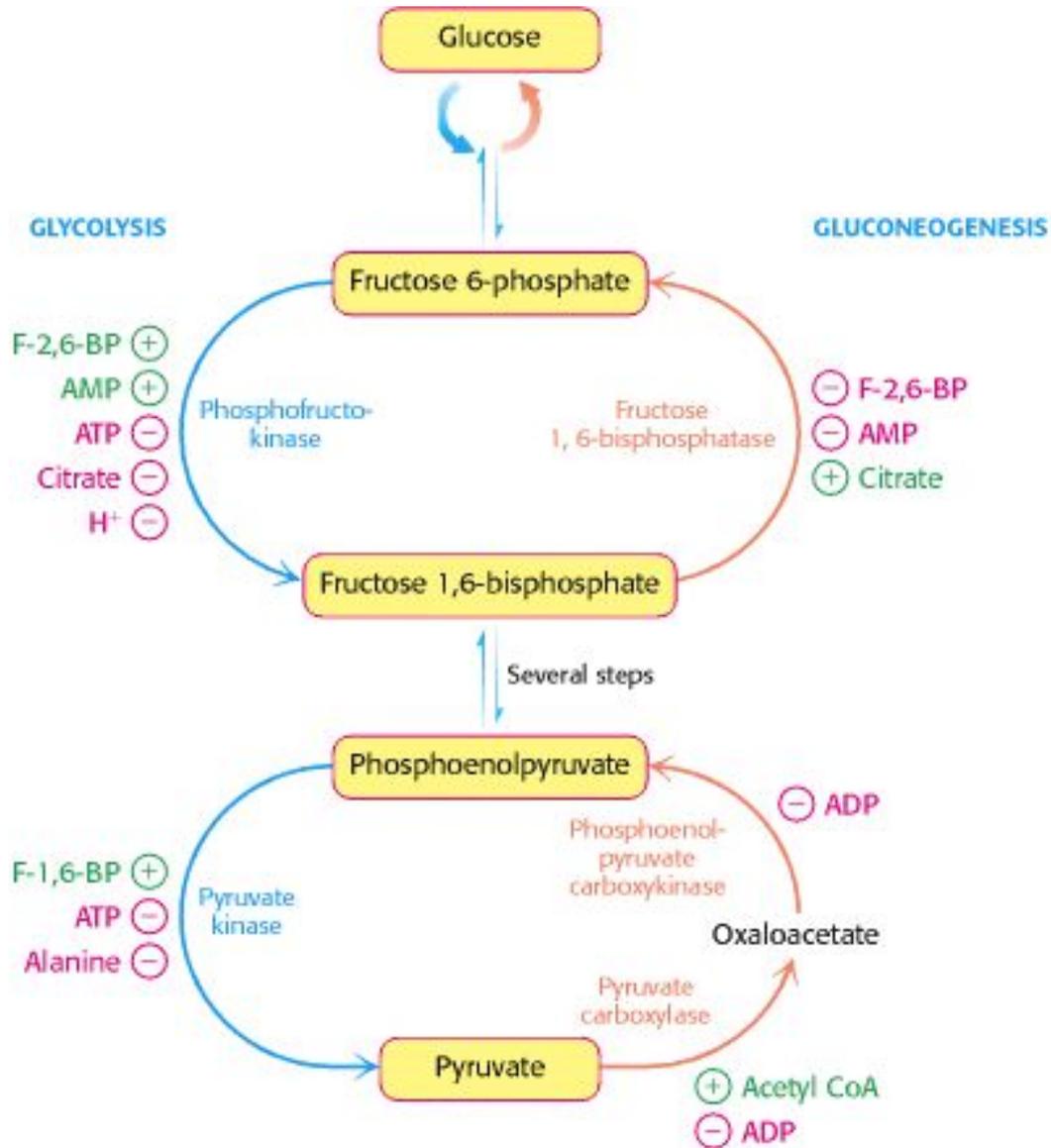
- ❖ секрецию инсулина, активирующей гликоген-синтетазу и синтез гликогена
- ❖ ингибирует распад гликогена

2. **При голодании и снижении** [Гл] выделяются глюкагон и адреналин, которые стимулируют:

- ❖ распад гликогена до  $G1-Ф \rightarrow G6-Ф$  и далее
- ❖ активность G6 Ф-азы превращающей  $G6-Ф \rightarrow Гл$ , поступающей в кровоток



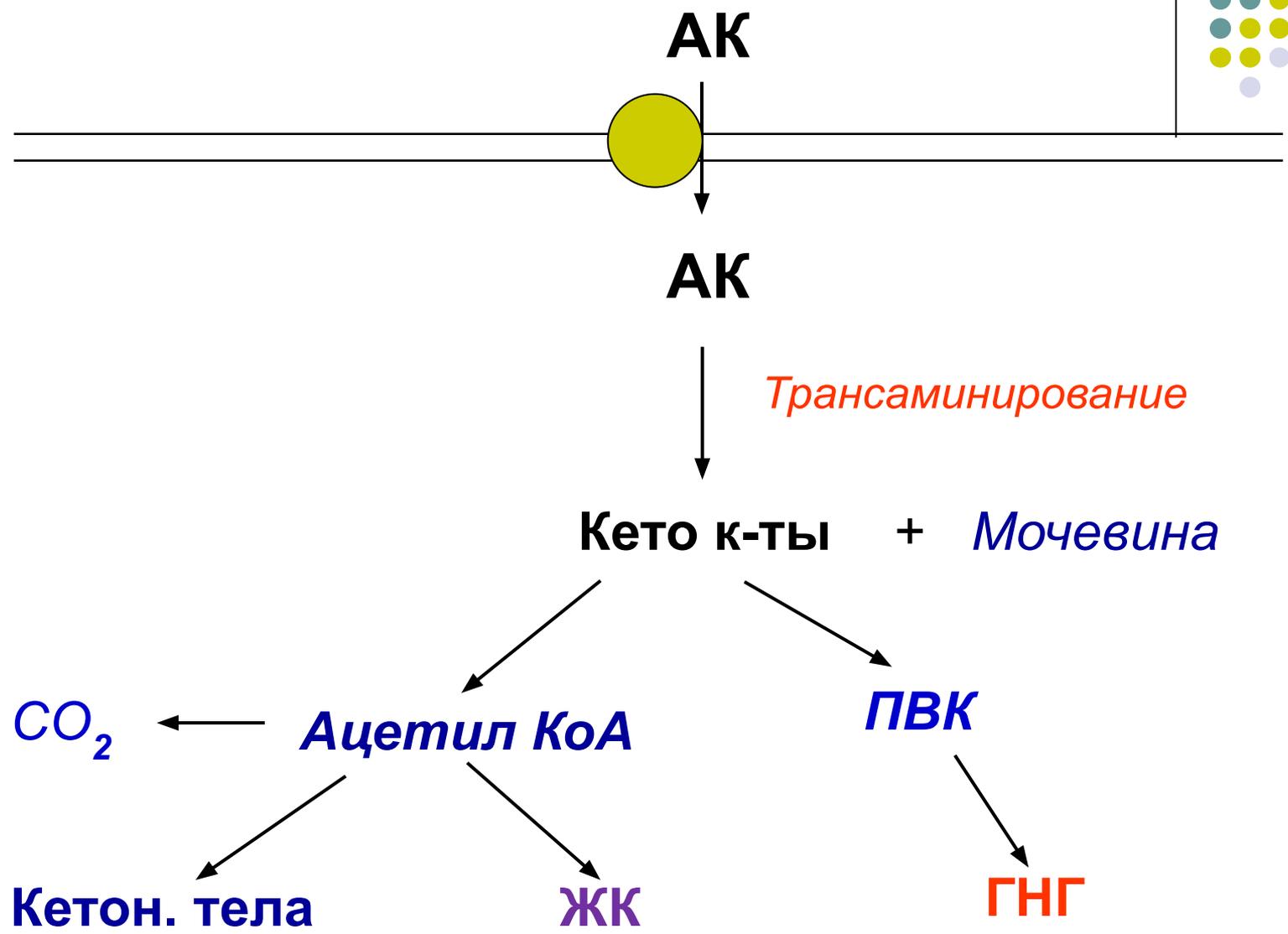




# Роль печени в АК (белковом) обмене



- Потребление АК из *v. Porte*, из тканей и органов
- Взаимное превр. АК (пул АК крови и др. тканей)
- Б/с альбумина и др. белков
- Б/с азотсодержащих в-в (гем, ФЛ, Азот осн и др.)
- АК - субстраты для ГНГ (глюк-ала цикл Фелига), синтеза ЖК и КТ.
- АК - покрывают ~ **50%** потребности печени в энергии
- Детоксикация  $\text{NH}_3$



# Роль печени в обмене ЖК



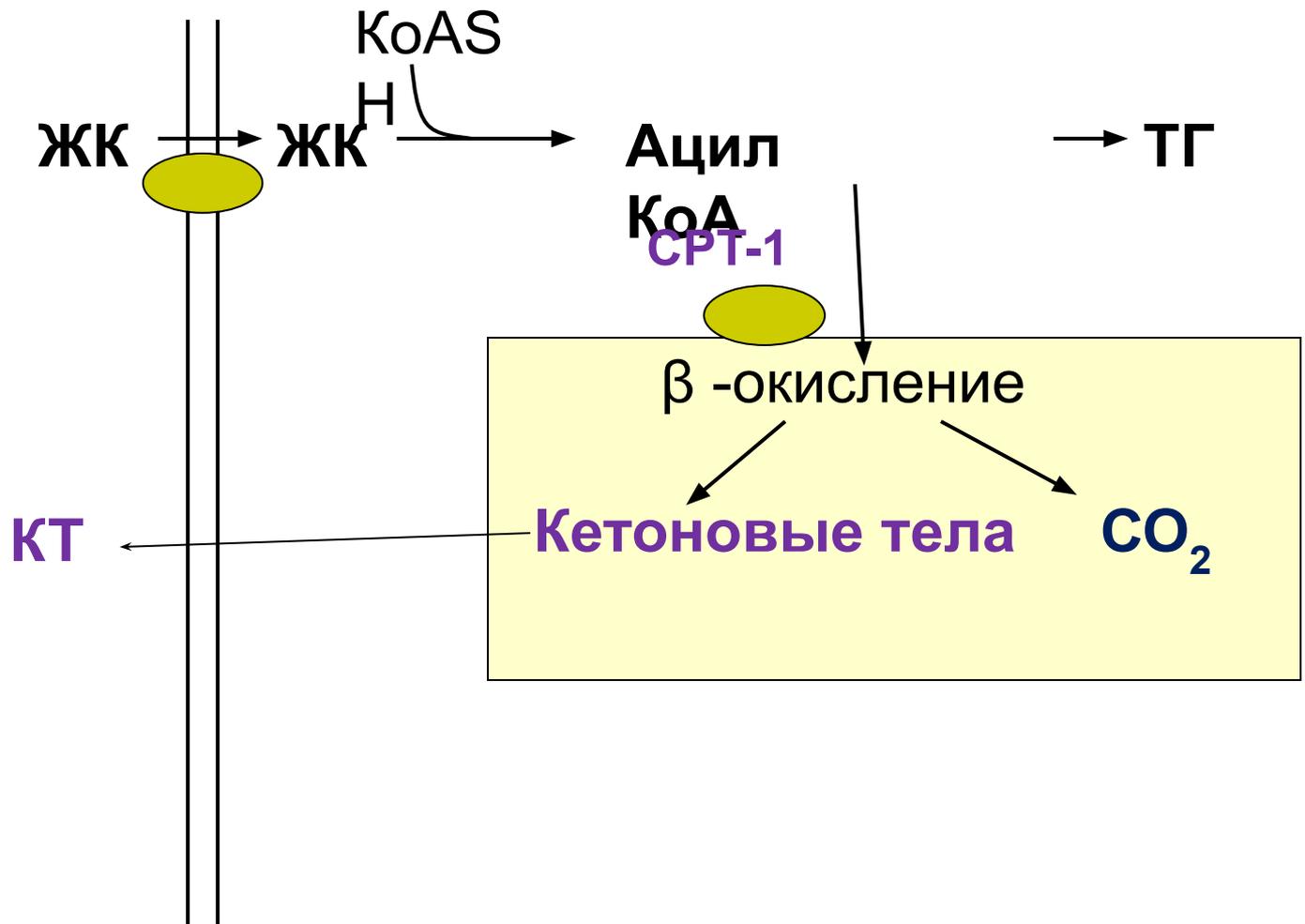
Печень поглощает из плазмы СЖК на основные цели:

1.  $\beta$ -окисление (основной источник энергии для печени)
2. Образование ТГ депонирование в печени ТГ для энергетических нужд или образование ЛПОНП
3. Б/с КТ
4. Б/с ФЛ
5. Б/с эйкозаноидов (*Pg, LT, TXA*)

# Гепатоцит



Кровь



## Метаболизм ЖК в печени



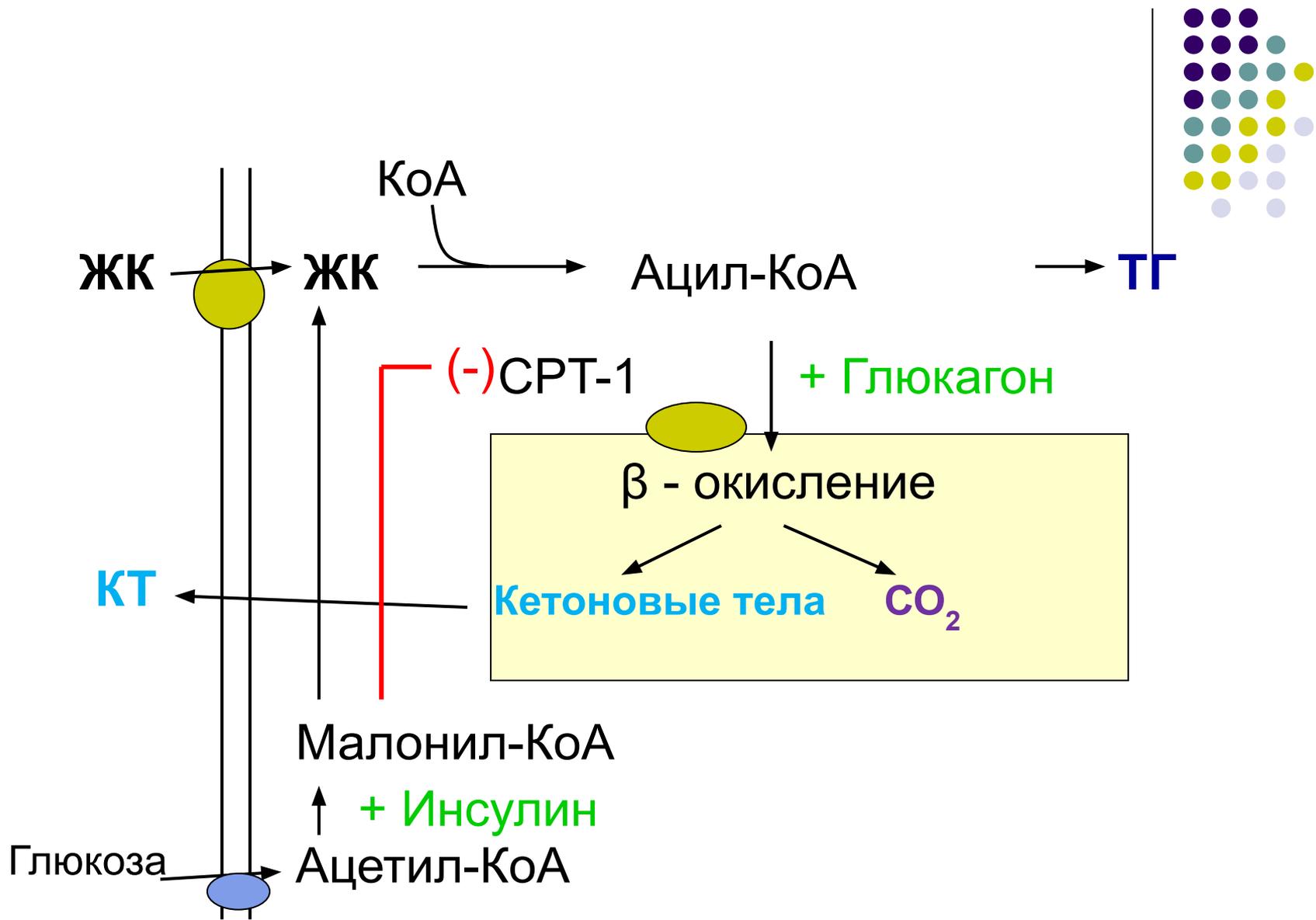
# Регуляция инсулином и глюкагоном

## Сытое состояние

- [инсулин] возрастает
- [малонил КоА] возрастает,
- СРТ-1 ингибирован
- ЖК эстерифицируются в ТГ

## Голодное состояние

- [глюкагон] возрастает
- активирует СРТ-1
- предпочтительный субстрат окисления ЖК.

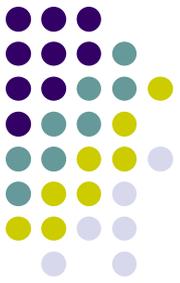


# Ксенобиотики (ξενος – греч.) – чужеродные вещества



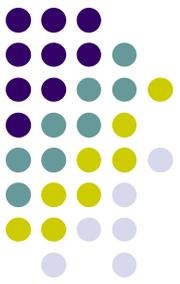
- Биомедицинское значение:
  - Фармакотерапия,
  - Фармация,
  - Токсикология,
  - Наркомания
  - Канцерогенез,

# Детоксикация



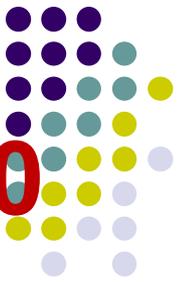
- 2 фазы:
  - **Фаза 1:** окисление, восстановление, гидролиз.
  - **Фаза 2:** реакции конъюгации (глюкуронат, гли, АК, сульфат, ацетат, метилирование)
- Около 30 различных реакций участвуют в метаболизме ксенобиотиков

# Детоксикация: Фаза 1



- **Окислению** подвергаются:
  - *спирты, альдегиды, амины, ароматические углеводороды и серосодержащие соединения.*
- В целом алифатические соединения окисляются легче, чем ароматические.
- **Цитохром P450**
  - Другое название – монооксигеназа. Оксидаза со смешанной функцией.
  - Связан с микросомами.
  - Максимум поглощения при 450 нм (СО-производное)
    - $RH + O_2 + NADPH + H^+ \rightarrow R-OH + H_2O + NADP^+$
  - Другие реакции: дезаминирование, дегалогенизация, десульфирование, эпоксидирование, пероксидация и восстановление.

# Субстраты для цитохрома P450



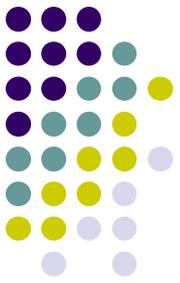
- Экзогенные:
  - Лекарства
  - Канцерогены
  - Пестициды
  - Нефтепродукты
  - Поллютанты
- Эндогенные:
  - Некоторые стероиды
  - Эйкозаноиды
  - ЖК
  - Ретиноиды
- При этом **гидрофобные** субстраты превращаются в **гирофильные** путем гидроксирования.
- ~50% лекарств у человека метаболизируются различными изоформами цитохрома P450.

# Главные характеристики цит P450

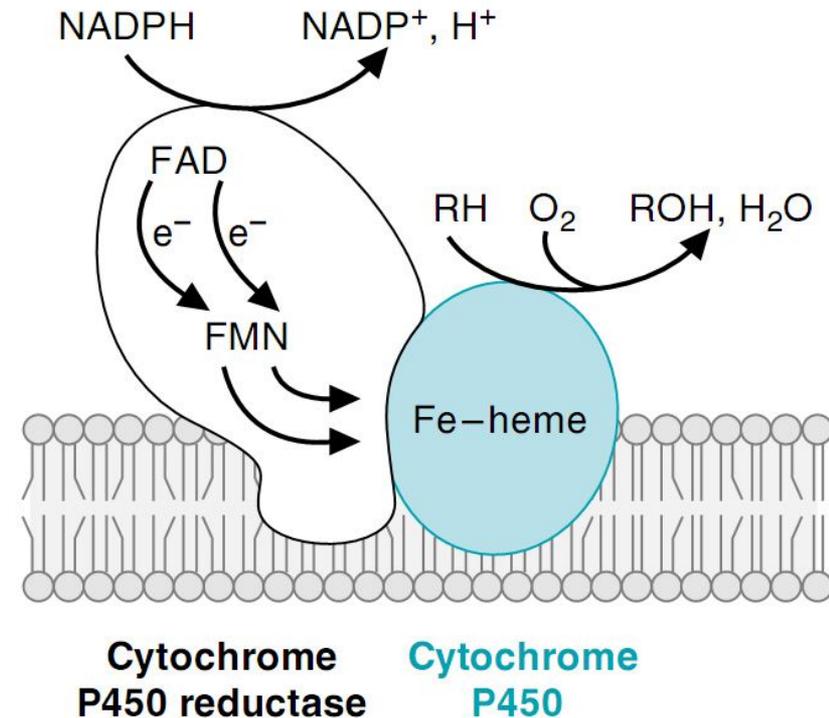


1. Множественные формы: 35 – 60 (до 200), 14 семейств
  - Систематика:
    - CYP1A1 – цитохром P450, член семейства 1, подсемейства A, первый по счету в этом подсемействе.
    - Курсивом (*CYP1A1*) – ген, кодирующий CYP1A1.
2. Гемопротейны.
3. В избытке в печени (микросомы ГЭР), тонком кишечнике и надпочечниках (митохондрии и ЭР).
  - Митохондриальный цитохром P450 использует **аденодоксин редуктазу** и **аденодоксин**. Ограниченная субстратная специфичность.

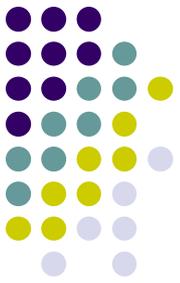
# Важные характеристики цитохромов P450 (прод.)



4. NADPH-зависимый фермент.
  - NADPH-цитохромредуктаза.
  - Восстановительное активирование молекулярного кислорода.
  - Цитохром b5 – донор электронов.
5. **Фосфатидилхолин** входит в состав цитохрома P450.
6. Индуцибельный фермент.
  - Фенобарбитал и другие лекарства – 3-4-кратное увеличение количества цитохрома P450 в течение 4-5 дней.

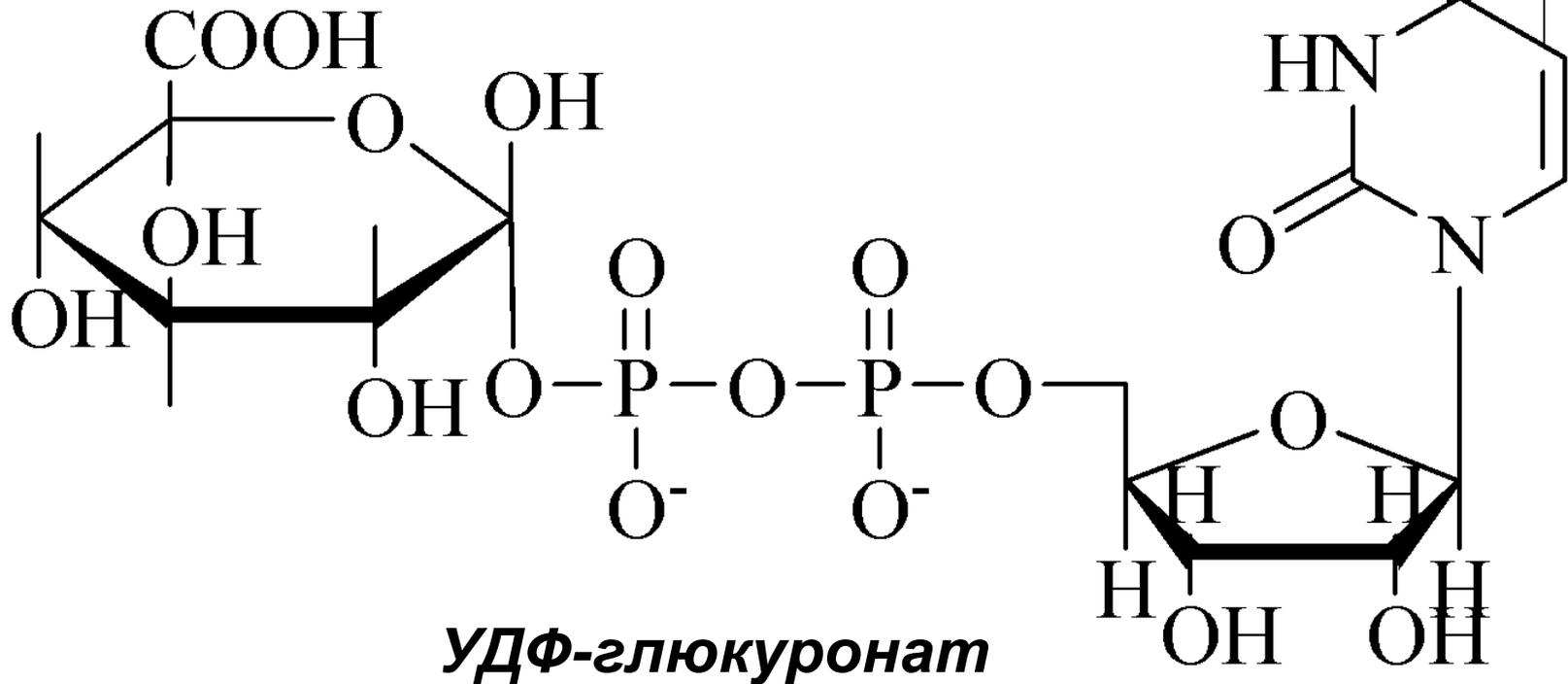


# Детоксикация: Фаза 2



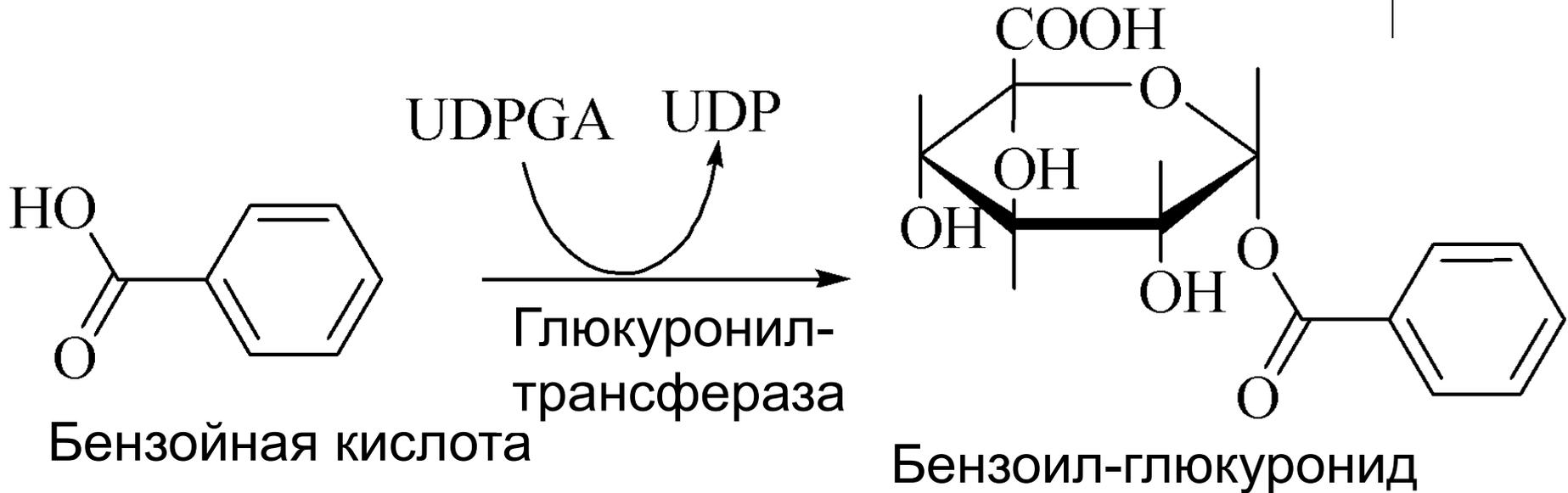
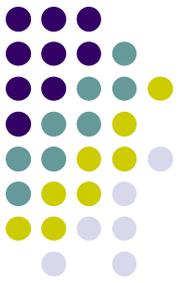
- Реакции конъюгации, 5 типов:
  - Глюкуронидирование
  - Сульфатирование
  - Конъюгация с глутатионом
  - Ацетилирование
  - Метилирование

# Глюкуронидирование



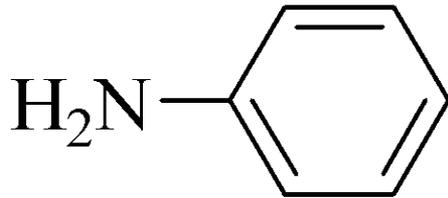
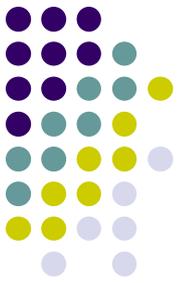
- УДФ-глюкуроновая кислота – донор глюкуронила в ряде реакций.

# Глюкуронидирование (прод.)

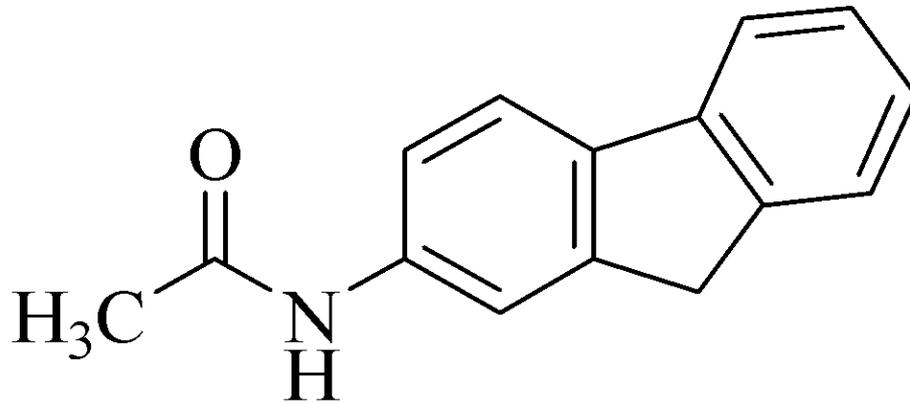


- Глюкуронидирование бензойной кислоты.
  - Здесь глюкуроновая кислота присоединяется к кислороду,
  - возможно также присоединение к атомам азота или серы в субстрате.

# Глюкуронидирование (прод.)



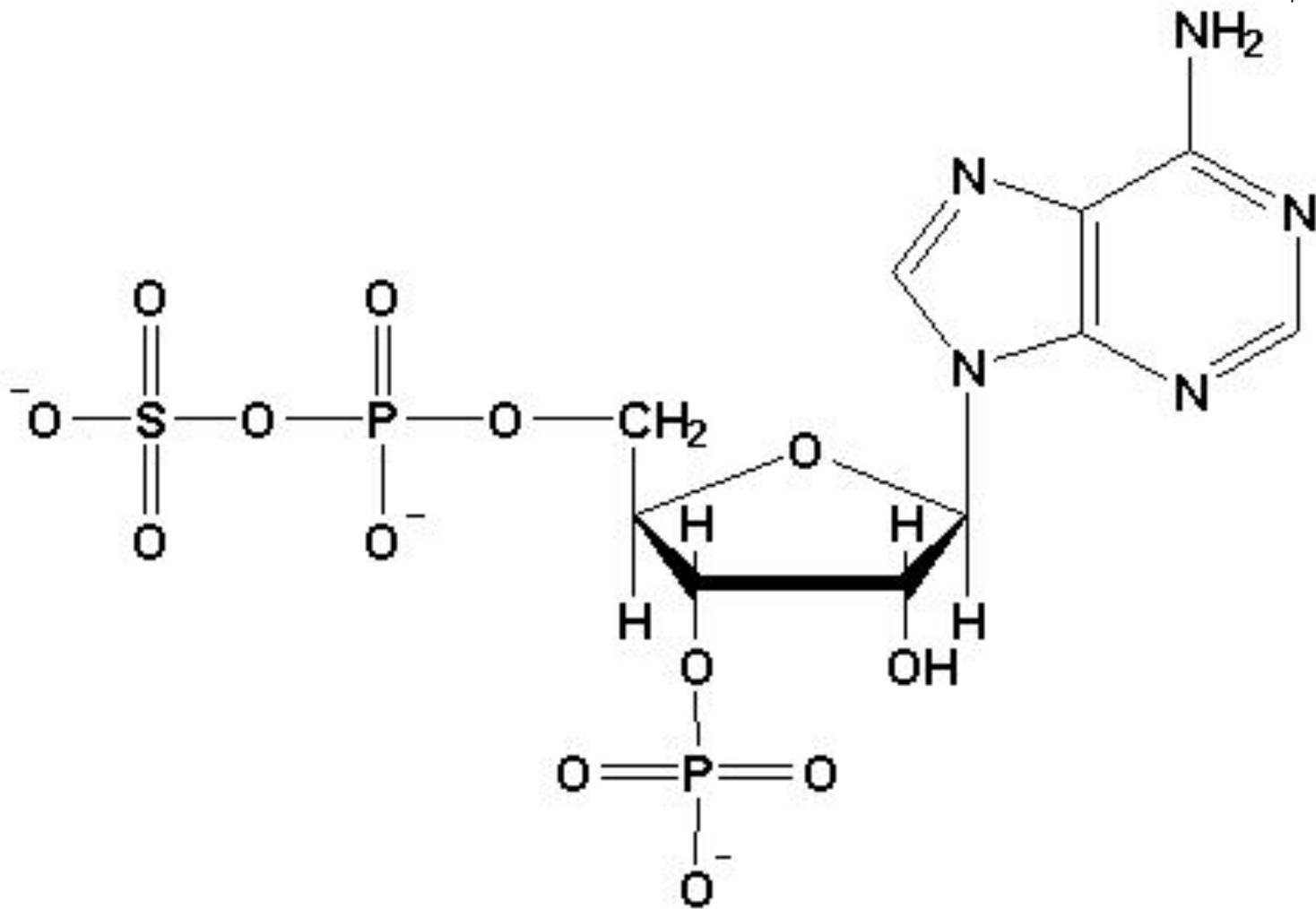
анилин



2-ацетаминофлуорен

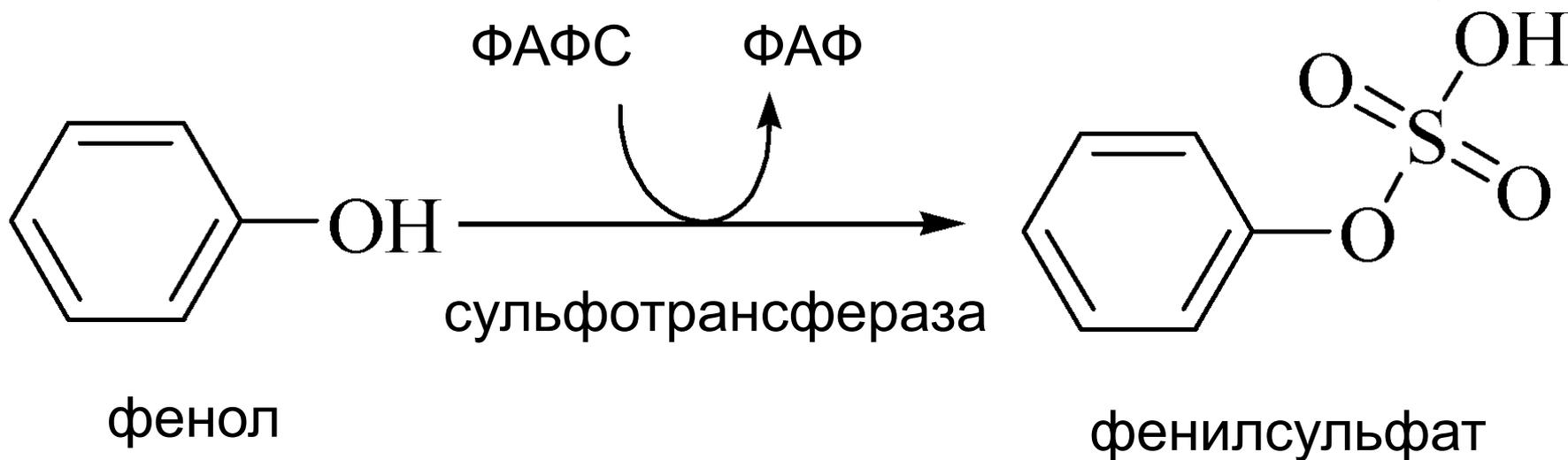
- Такие молекулы как
  - 2-ацетаминофлуорен,
  - анилин,
  - мепробамат,
  - фенол
  - многие стероиды
- экскретируются в виде глюкуронидов.

Cy



3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (ФАФС)

# Сульфатирование (прод.)



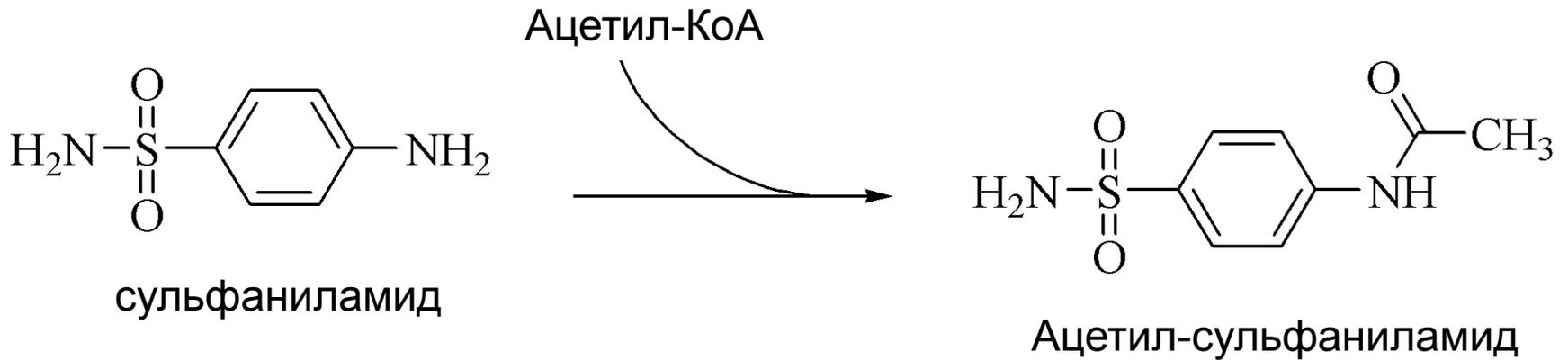
- Некоторые **алифатические** и **ароматические** соединения подвергаются сульфатированию.

# Конъюгация с глутатионом



- Глутатион (GSH):  $\gamma$ -глу-цис-гли.
  - $R + GSH \rightarrow R-S-G$
  - Ферменты – различные глутатион S-трансферазы.
  - GSH – важен в механизмах защиты.
    - Участвует в разложении потенциально токсических веществ ( $H_2O_2$ ).
    - Поддерживает эссенциальные –SH группы в восстановленном состоянии.
    - Участвует в транспорте некоторых аминокислот через мембрану в почках.
    - $AK + GSH \rightarrow \gamma\text{-глу-AK} + \text{цис-гли}$
    - Фермент:  $\gamma$ -глутамилтрансфераза (ГГТ)

# Ацетилирование



- Общая реакция
  - $X + \text{Ацетил-КоА} \rightarrow \text{Ацетил-X} + \text{HS-КоА}$
  - X – ксенобиотик.



# Метилирование

- Некоторые ксенобиотики подвергаются метилированию ферментами *метилтрансферазами* с участием **S-аденозилметионина** в качестве донора метильной группы.

# Летальный синтез, или супертоксичность



- В ряде случаев система цитохрома P450 образует более токсичные продукты, чем сам ксенобиотик например:
  - **Бензопирен** табачного дыма и **афлатоксин В** из *Aspergillus flavus* превращается в исключительно канцерогенные веществ - **ЭПОКСИДЫ**

# Заключение



- Печень – гетерогенный, метаболически активный орган.
- Осуществляет много функций:
  - Синтез, запасание, детоксикация, барьерная, и др.
- В гепатоците проходят ряд реакций:
  - Синтез, гидроксילирование, конъюгация.



**Спасибо за внимание!**