

**Биохимия печени.**

**Механизмы обезвреживания  
токсических веществ в  
организме.**

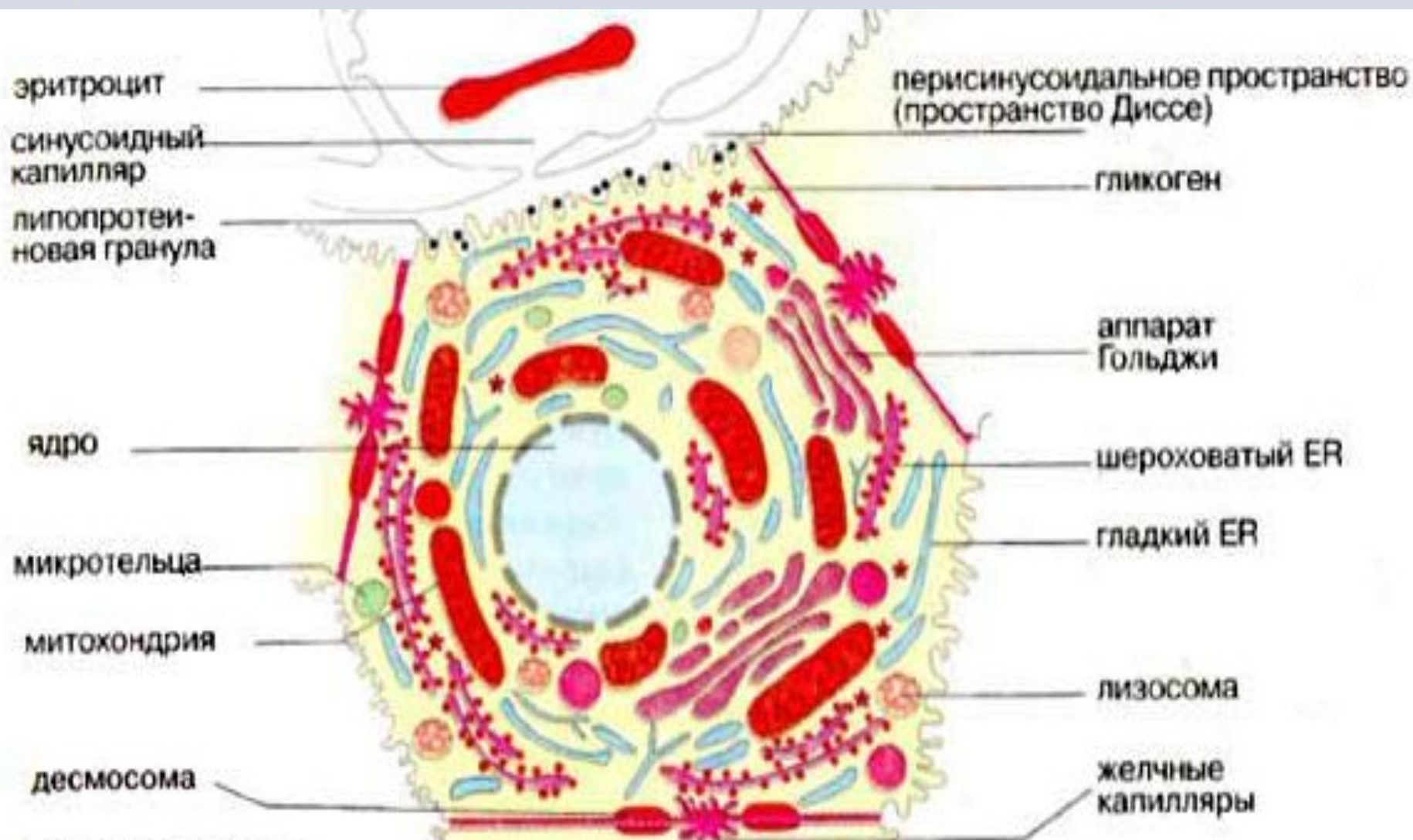
# Печень –

посредник между кишечником и другими органами и тканями.

У взрослого человека вес печени - 1,5 кг



# Схема гепатоцита

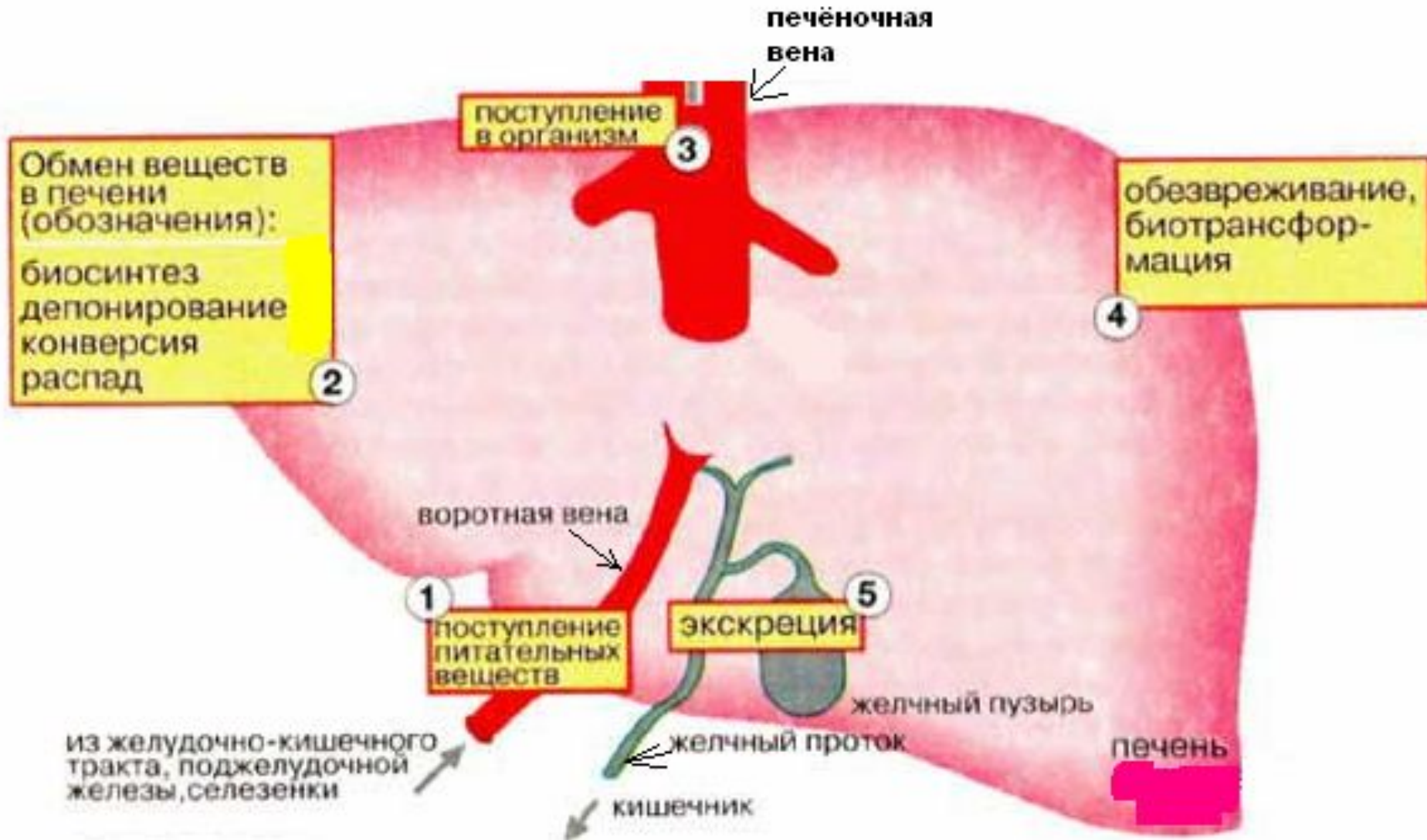


А. Схема гепатоцита

# Функции печени

<b>Метаболическая</b>	<b>Обмен липидов</b> <b>Обмен углеводов</b> <b>Обмен белков и аминокислот</b>
<b>Депонирующая</b>	<b>Депозит гликогена (до 20% массы печени)</b> <b>Депозит минеральных веществ</b> <b>Депозит витаминов А, D, К, В12 и фолиевой кислоты</b>
<b>Экскреторная</b>	<b>вещества эндо- и экзогенного происхождения через желчные протоки выводятся с желчью (более 40 соединений), либо попадают в кровь, откуда выводятся почками</b>
<b>Гомеостатическая</b> (поддержание постоянного состава внутренней среды)	<b>синтез, накопление и выделение в кровь различных метаболитов</b> <b>поглощение, трансформация, экскреция компонентов плазмы крови</b>
<b>Детоксикационная</b>	<b>Трансформация и инактивация: стероидных гормонов, этанола, лекарств, билирубина.</b>

# Функции печени



# Химический состав печени

Составные части	Содержание, %
Вода	75
Сухой остаток	25
Белок	12-24
Липиды	2-6
Триацилглицеролы	1,5-2,0
Фосфолипиды	1,5-3,0
Холестерин	0,3-0,5
Гликоген	2-8
Железо	0,02

# Роль печени в углеводном обмене

Печень – депо гликогена.

Печень обеспечивает постоянный уровень глюкозы в крови, регулируя соотношения между синтезом и распадом гликогена.

В печени протекают:

- гликолиз,
- гликогенолиз,
- глюконеогенез,
- гликогеногенез,
- превращение фруктозы и галактозы в глюкозу,
- синтез гепарина.

# Регуляция синтеза и распада гликогена

Увеличивают содержание гликогена в печени:

- АКТГ,
- глюкокортикоиды,
- инсулин.

Стимулируют распад гликогена:

- адреналин,
- глюкагон,
- СТГ,
- тироксин.

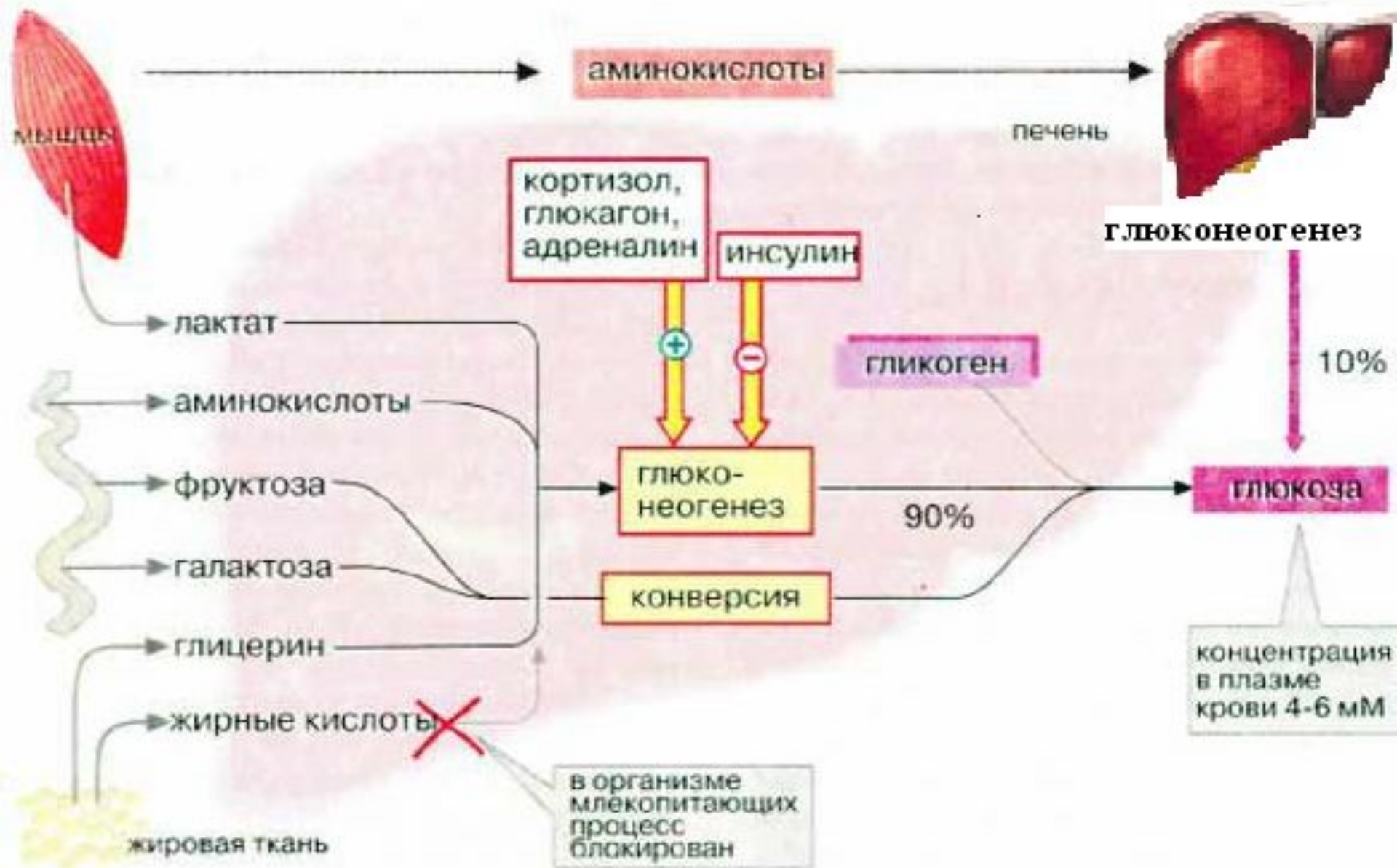


# Гликогенолиз

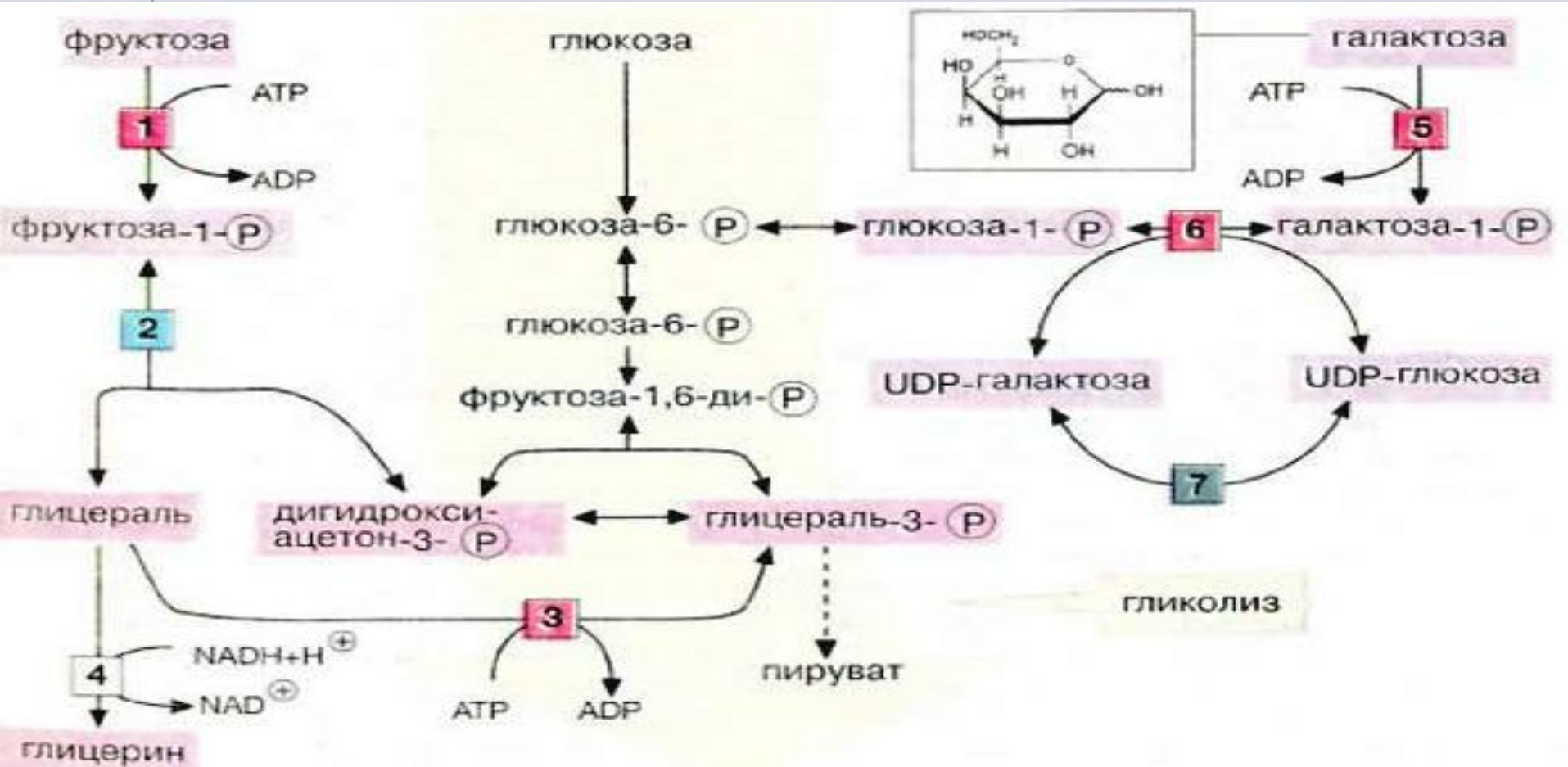
- Нарушение активности ферментов фосфоролиза приводит к накоплению гликогена в печени и далее к гипогликемии.

Это наблюдается при гликогенозах.

# Глюконеогенез в печени



# Метаболизм фруктозы и галактозы



**1** кетогексокиназа  
2.7.1.3

**2** фруктозодифосфат-альдолаза  
4.1.2.13

**3** триокиназа  
2.7.1.28

**4** альдегид-редуктаза  
1.1.1.21

**5** галактокиназа  
2.7.1.6

**6** гексозо-1-фосфатуридилтрансфераза  
2.7.7.12

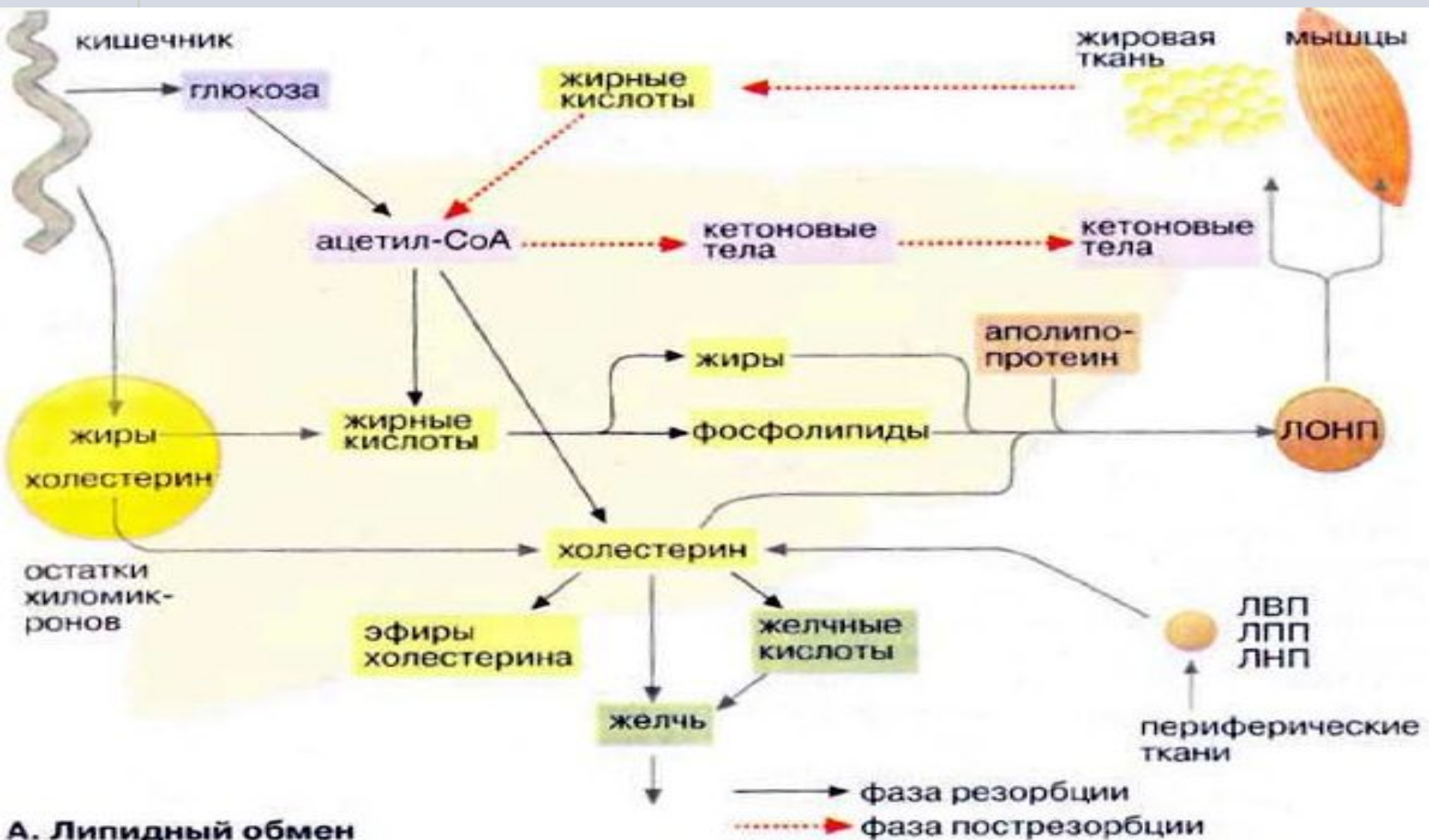
**7** UDP-глюкозо-4-эпимераза  
5.1.3.2

# Роль печени в липидном обмене

В печени осуществляется:

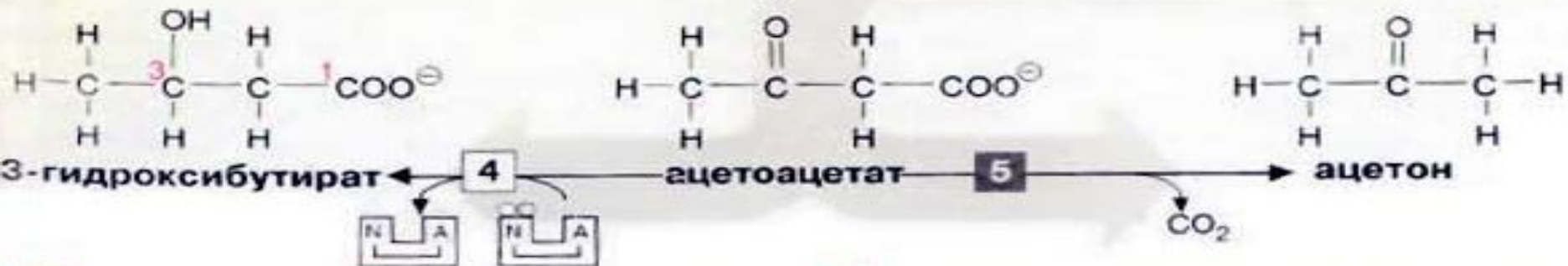
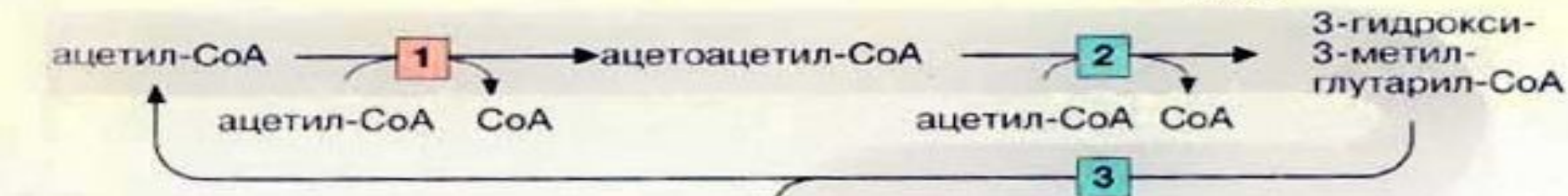
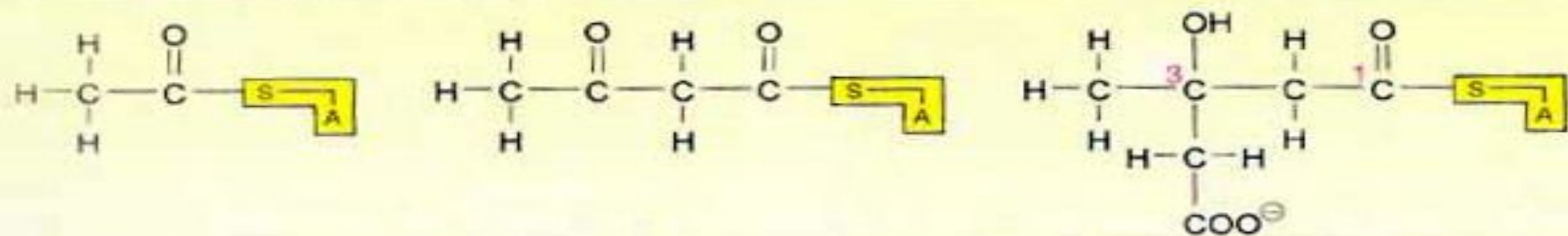
- синтез желчных кислот (желчь необходима для переваривания и всасывания липидов),
- синтез фосфолипидов (при дефиците АТФ и липотропных факторов фосфатидная кислота используется для синтеза нейтрального жира),
- синтез холестерина (98%), его этерификация,
- синтез ЛПВП,
- синтез жирных кислот,
- липолиз,
- кетогенез,
- распад фосфолипидов.

# Обмен липидов в печени





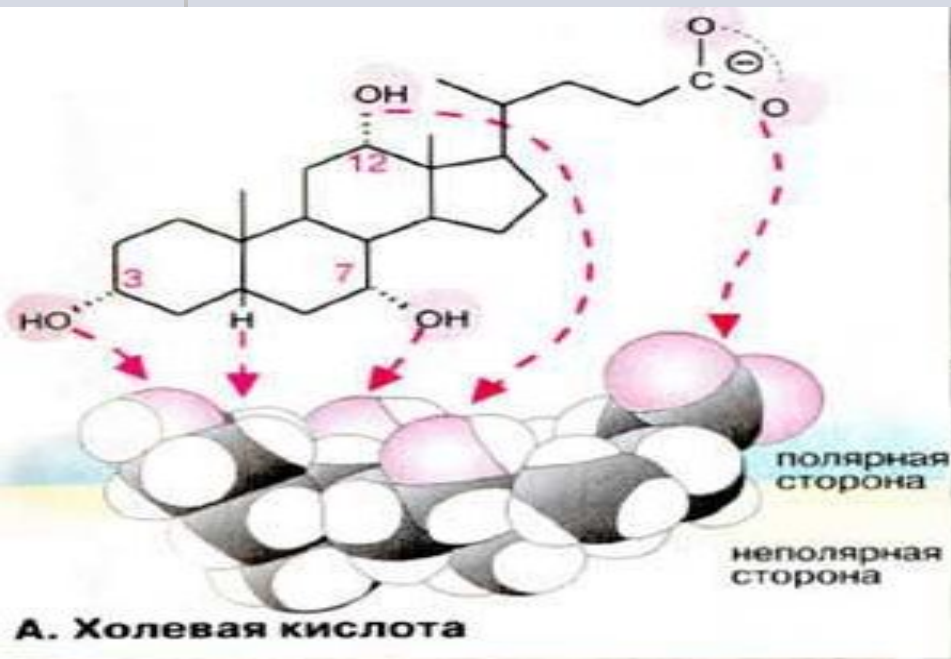
# Биосинтез кетоновых тел



- |  |  |
|--|--|
| <b>1</b> ацетил-CoA-C-ацилтрансфераза 2.3.1.16     | <b>3</b> гидроксиметилглутарил-CoA-лиаза 4.1.3.4 |
| <b>2</b> гидроксиметилглутарил-CoA-синтаза 4.1.3.5 | <b>4</b> 3-гидроксибутиратдегидрогеназа 1.1.1.30 |
| <b>5</b> неферментативная реакция                  |  |

## Б. Биосинтез кетоновых тел

# Желчные кислоты



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	-	-



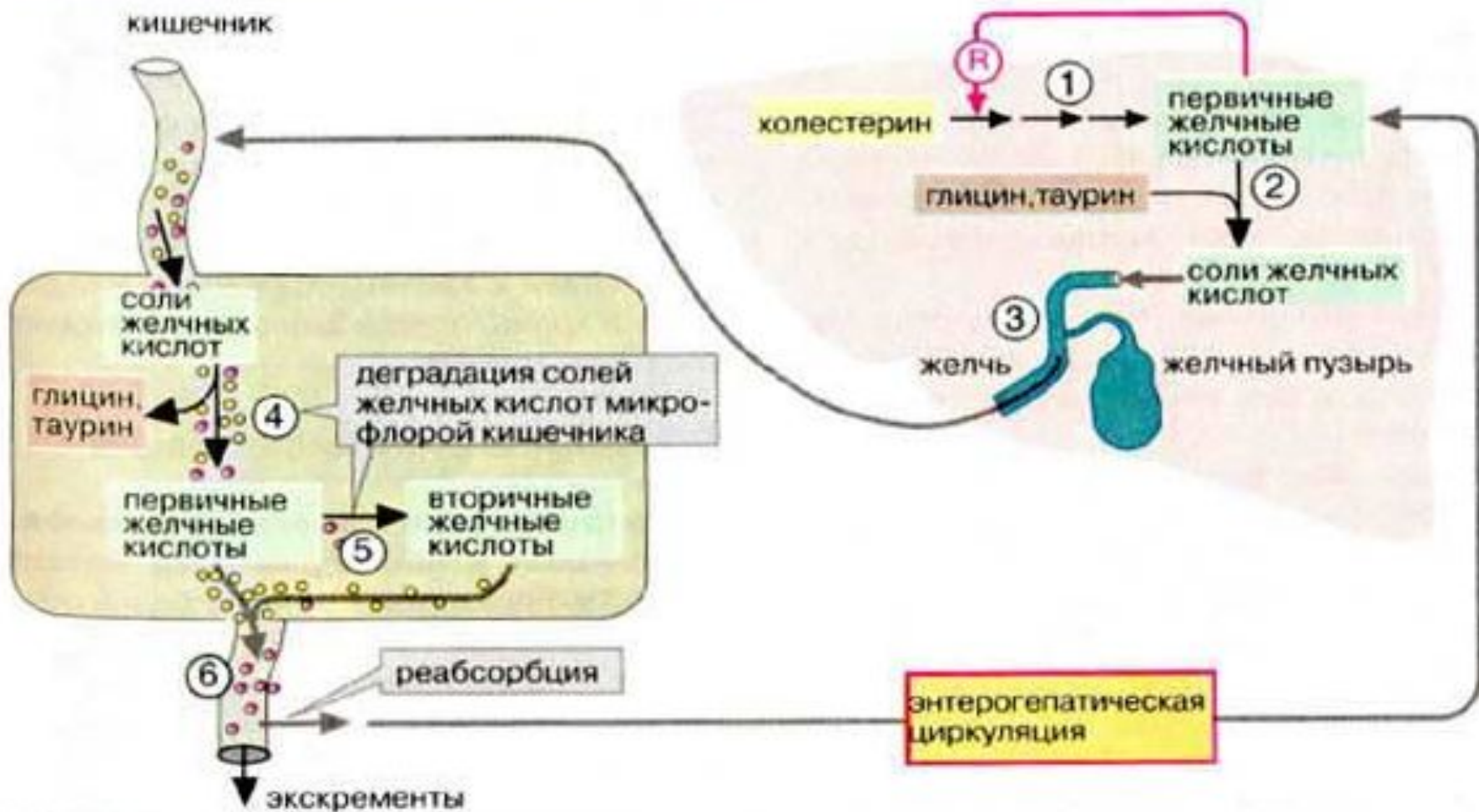
соли желчных кислот = конъюгаты желчных кислот



соли желчных кислот

Б. Желчные кислоты и соли желчных кислот

# Метаболизм желчных кислот



Г. Метаболические превращения желчных кислот



# Роль печени в обмене белков

В печени протекает:

- синтез белков (за сутки обновляется около 9 % собственных белков, 1/4 альбуминов плазмы):
  - альбуминов плазмы,
  - 80 %  $\alpha$ -глобулинов,
  - 50 %  $\beta$ -глобулинов,
  - ряда ферментов, аминокислот.
- трансаминирование и окислительное дезаминирование аминокислот,
- синтез мочевины и мочевой кислоты,
- синтез холина, креатинина,
- синтез протромбина, фибриногена, проакцелерина.

# Метаболизм гормонов в печени

Инактивация:

- стероидных гормонов,
- тироксина,
- АДГ,
- альдостерона,
- эстрогенов,
- инсулина.

Синтез:

- транскортина,
- дофамина.

# Печень, витамины, микроэлементы

Печень - депо витаминов А, Д, К, РР.

В большом количестве содержатся витамины

- С,
- В<sub>1</sub>,
- В<sub>2</sub>,
- В<sub>12</sub>,
- фолиевая кислота.

В печени находятся запасы:

- железа,
- меди,
- цинка,
- марганца,
- молибдена.

# Роль печени в обезвреживании метаболитов и токсических веществ

Обезвреживание происходит путем:

- окисления,
- восстановления,
- метилирования,
- ацетилирования,
- конъюгации.

# Обезвреживание токсических веществ в печени

В печени происходит синтез мочевины (обезвреживание аммиака).

Путем образования парных соединений с ФАФС или глюкуроновой кислотами обезвреживаются:

- продукты гниения аминокислот в кишечнике: индол, скатол, фенол, крезол,
- билирубин (путем образования моно- и диглюкуронидов),
- стероидные гормоны (в виде глюкуронидов).

Образование парных соединений в печени протекает также с участием гликокола и таурина:

- желчные кислоты находятся в желчи в виде соединений с гликоколом и таурином,
- бензойная кислота, соединяясь с гликоколом, превращается в гиппуровую кислоту.

При участии моно- и диаминооксидаз (МАО, ДАО) в печени происходит окислительный распад - адреналина и гистамина.

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

стероидные гормоны и др. низкомолекулярные сигнальные вещества, желчные пигменты

плохо растворимы в воде, биологически активны, отчасти токсичны

индукция субстратом

реакция типа I

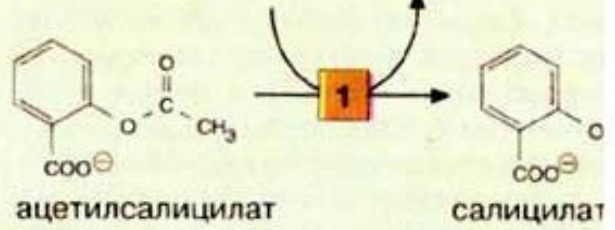
**Реакция I (модификация):**  
 гидролитическое расщепление (гидролиз), гидроксирование, эпоксидирование, дезалкилирование, дезаминирование, восстановление, метилирование, десульфирование

модифицированный продукт

реакция типа II

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

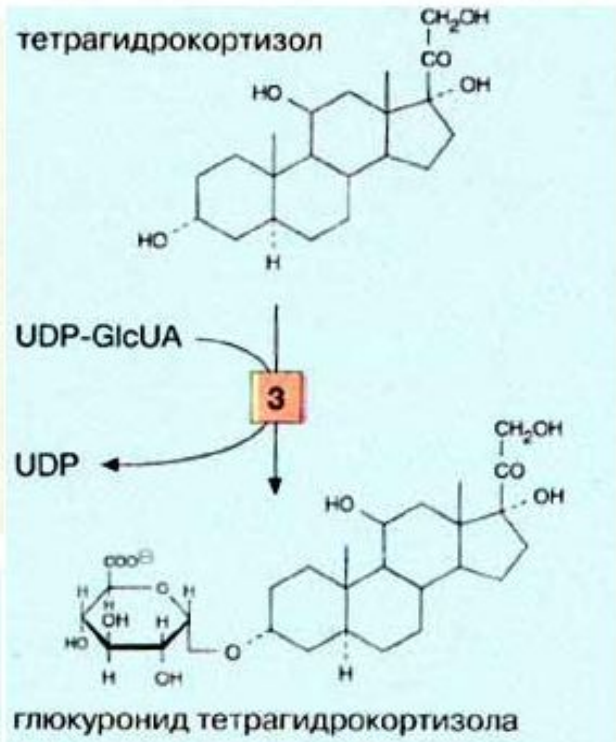
индукция субстратом



1. Гидролиз лекарственного препарата



2. Метилирование гормона или нейромедиатора



3. Глюкуронирование гормона

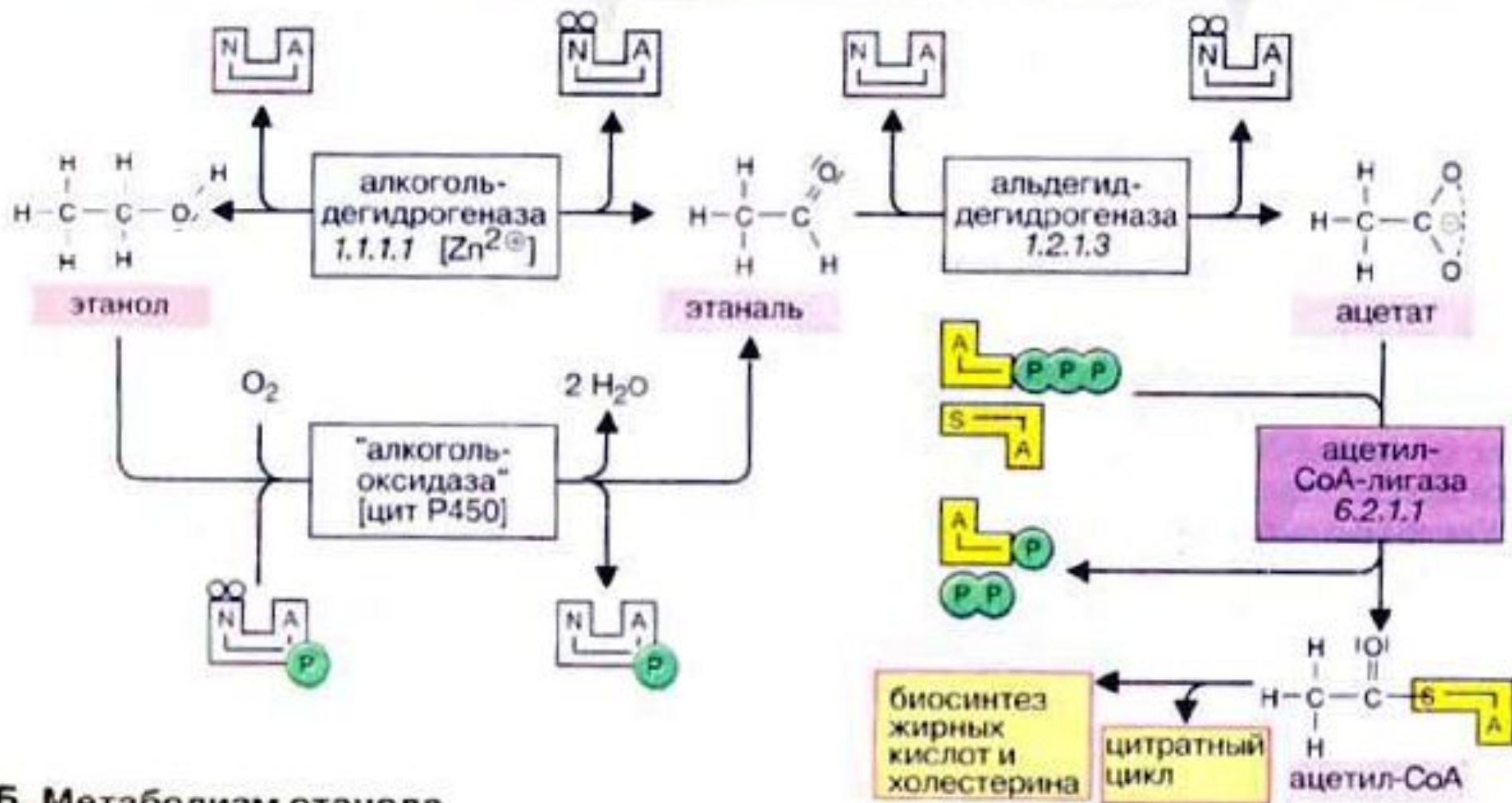
конъюгат

водорастворимы, неактивны, нетоксичны



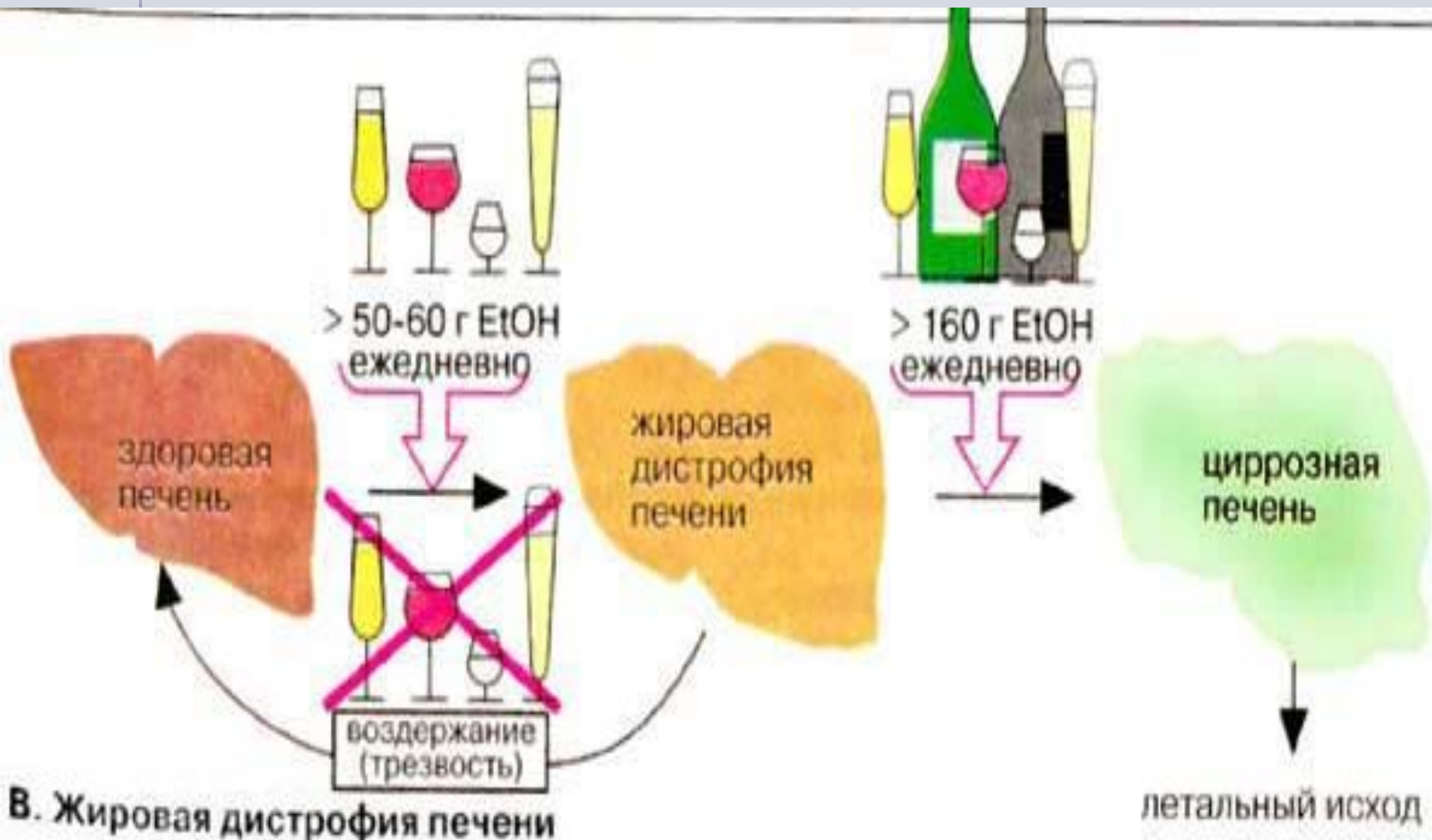


# Метаболизм этанола в печени



Б. Метаболизм этанола

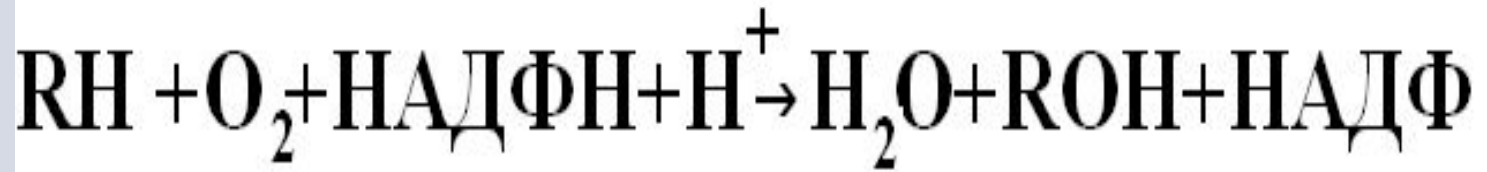
# Жировая дистрофия печени





# Микросомальное окисление

- Микросомы – морфологически замкнутые везикулы, в которые превращается эндоплазматический ретикулум при гомогенизации тканей.
- Функция микросомального окисления:  
использование кислорода с «пластическими» целями.
- Микросомальное окисление осуществляется во фракции микросом печени и надпочечников, но может встречаться и в любой другой ткани.



Монооксигеназная система состоит из трех компонентов:

- НАДФ-специфичного ФАД - содержащего флавопротеина,
- железосерного белка,
- цитохрома Р450.

Монооксигеназы

присоединяют к субстрату один из двух атомов кислорода.

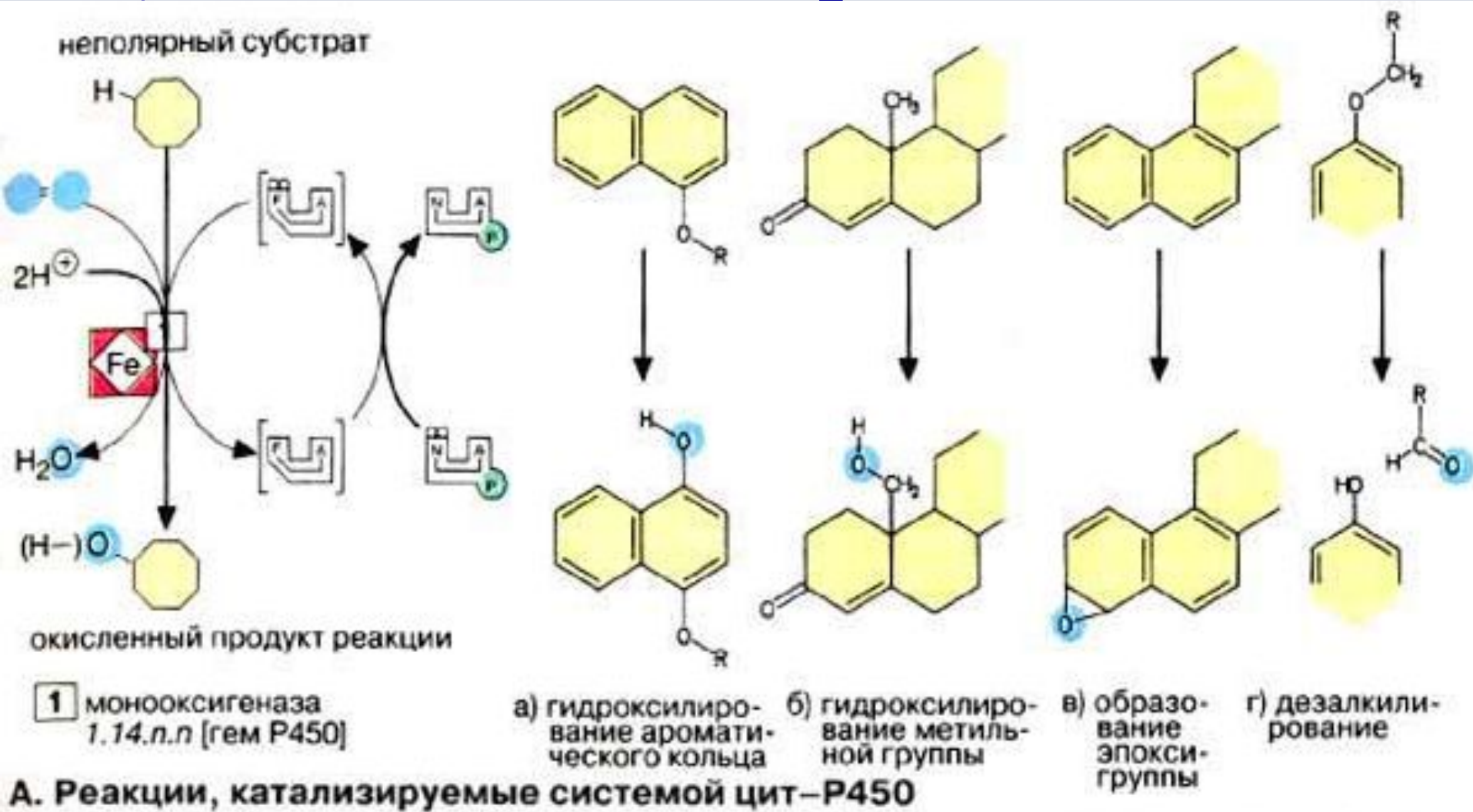
НАДФН+H<sup>+</sup> - поставщик атомов водорода для восстановления второго атома кислорода до воды.

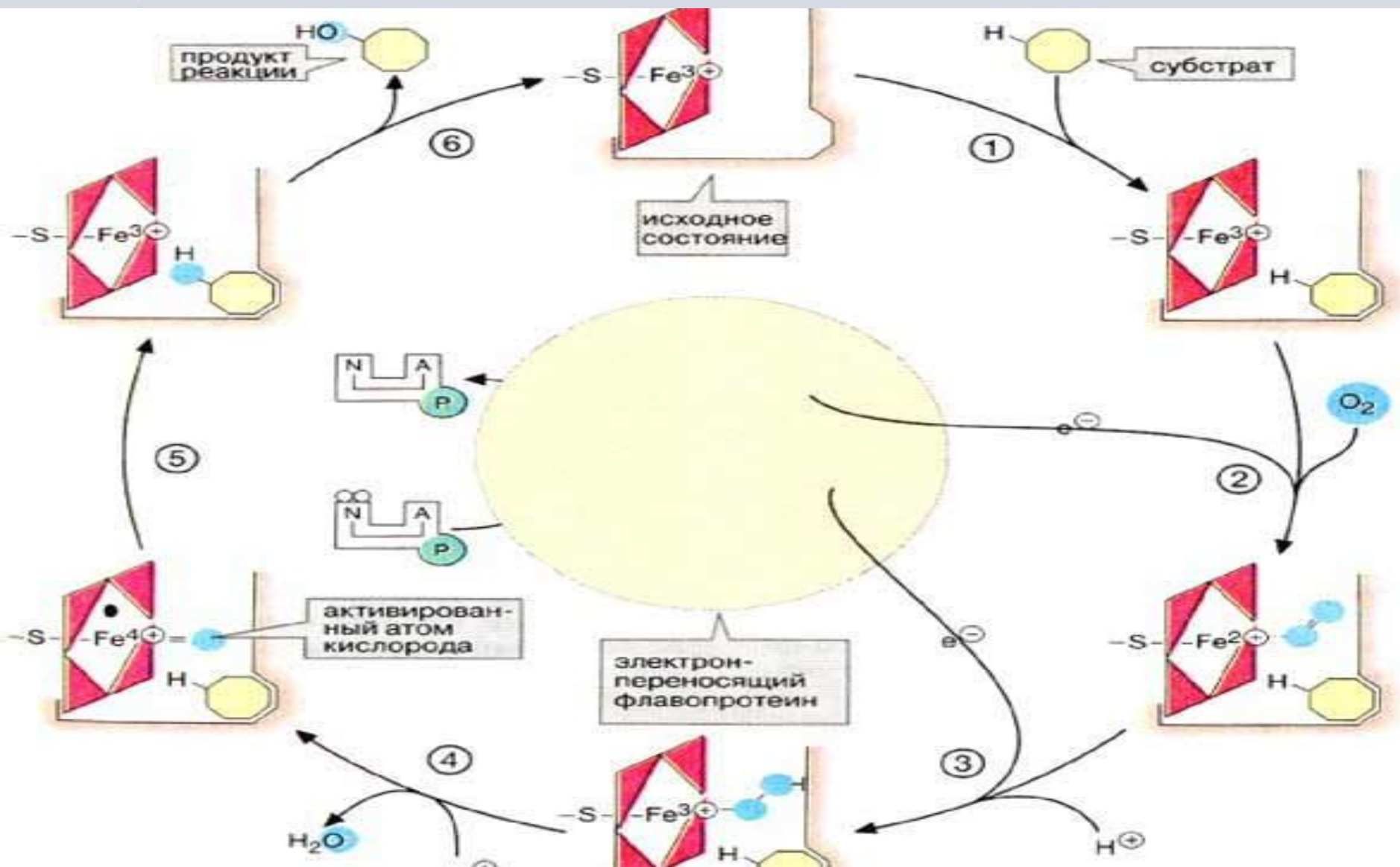
Электрон НАДФН+H<sup>+</sup> переносится на флавопротеин, затем на белок, содержащий негемовое железо, затем на цитохром Р450.

В цепи микросомального окисления образуются свободные радикалы.

Fe(2+) от Р450 - радикалообразующий центр.

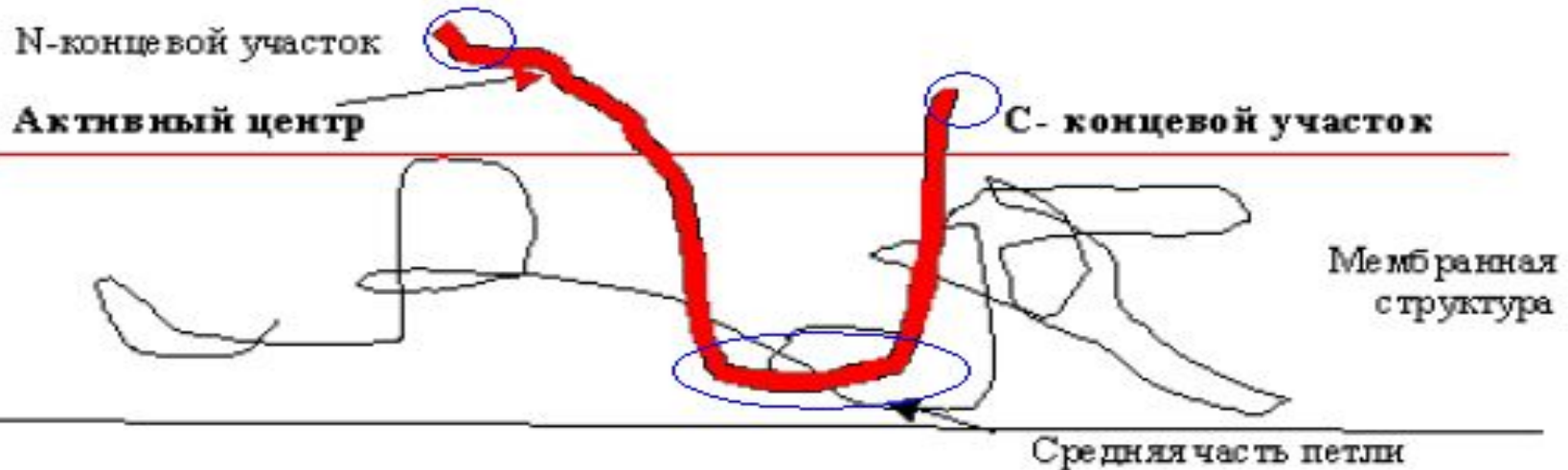
# Реакции, катализируемые системой цитохром Р450





# Цитохром Р450 выполняет двойную функцию:

- цитохром Р450 связывает субстрат гидроксирования,
- на нём происходит активация молекулярного кислорода.



Схематичное изображение расположения молекулы цитохрома  $b_5$  в мембране.

# Цепь микросом печени

- универсальная биологическая система, окисляющая неполярные соединения любого происхождения:
- эндогенные субстраты – стероидные гормоны, холестерин, витамины, ненасыщенные жирные кислоты.
- экзогенные субстраты (ксенобиотики) - гидрофобные загрязнители окружающей среды, канцерогены, лекарства, пестициды.

Ключевым ферментом в элиминации, детоксикации и метаболической активации экзогенных субстратов является цитохром P450.



## **Элиминация.**

Окисление молекулярным кислородом приводит к увеличению гидрофильности чужеродных соединений.

## **Детоксикация.**

Химическая модификация приводит к потере молекулой её биологической активности, токсичности.

## **Метаболическая активация.**

Продукт реакции становится более активным, чем молекула, из которой он образовался.

Микросомальные гидроксилазы могут катализировать не только гидроксилирование, но и другие реакции:

- эпоксидование,
- сульфоокисление,
- дезалкилирование,
- восстановление нитросоединений.

Полиспецифичность микросомального окисления объясняется тем, что цитохром P450 существует в виде различных изоферментов.



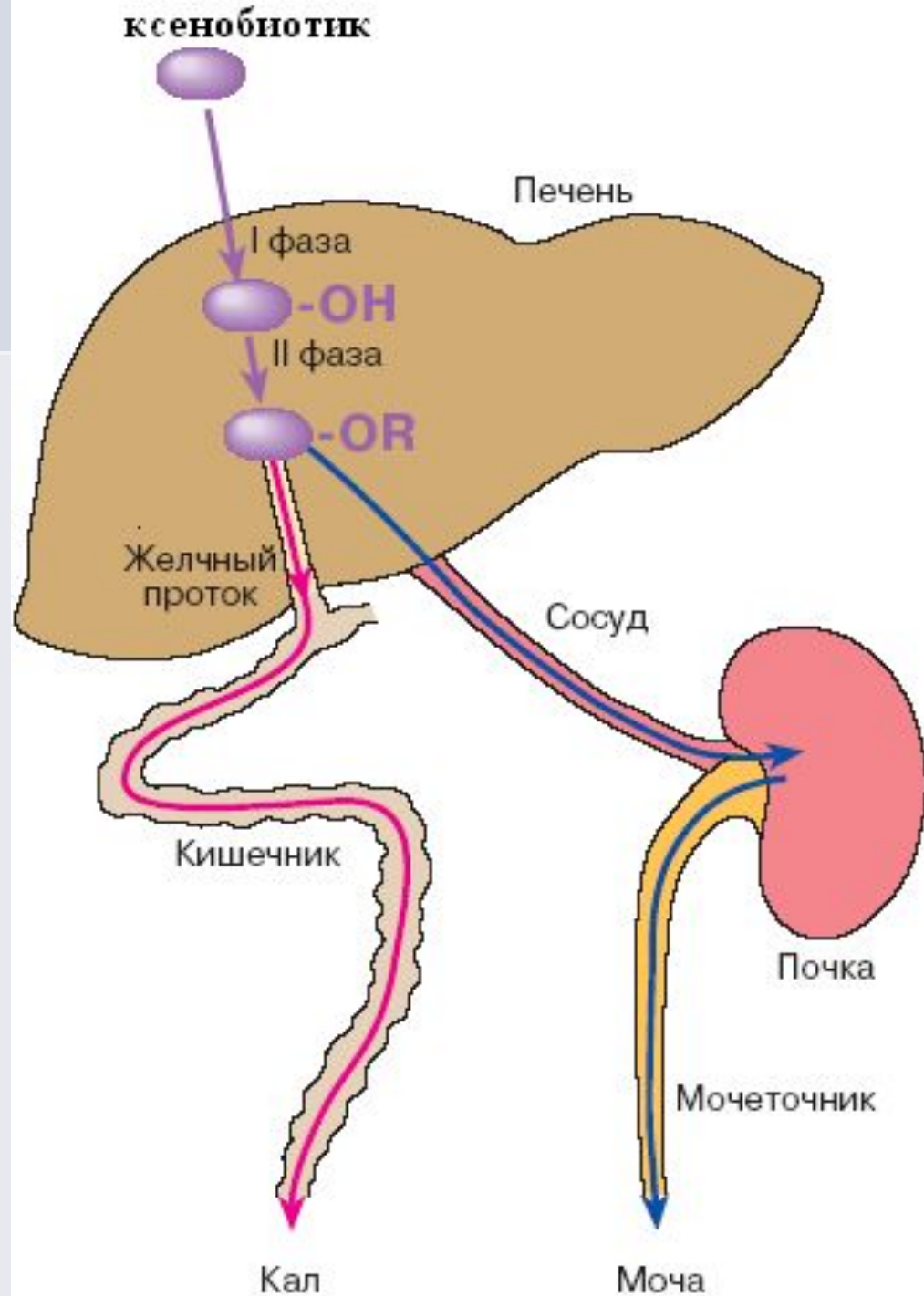
# Цитохром Р450

- инактивируется *in vitro* окисью углерода и тиоловыми ядами,
- реактивируется – тиоловыми антиоксидантами.
- В печени обезвреживание веществ заключается в их химической модификации в две фазы:
  - 1) Вещество окисляется, восстанавливается или гидролизуется.  
При этом образуется OH, COOH, SH, NH<sub>2</sub>.
  - 2) К этим группам присоединяется глюкуроновая кислота, серная кислота, глицин, глутамин, глутатион, метильная или ацетильная группа (реакции конъюгации).

# Внутриклеточная локализация основных видов конъюгации

Типы конъюгации	Внутриклеточная локализация реакции	Донор макроэргов
Глюкуронидная	ЭПР	УДФ-глюкуроновая кислота
Сульфатная	Цитозоль	ФАФС
Ацетилирование	Цитозоль	Ацетил-КоА
Метилирование	Цитозоль и ЭПР	S-аденозилметионин
Глутатионовая	Цитозоль и ЭПР	G-SH/ НАДФН
Конъюгация с АМК	Митохондрии и ЭПР	КоА-SH/ АТФ

# Метаболизм и выведение ксенобиотиков из организма



# Субклеточная локализация ферментных систем в печени

- Ядро гепатоцита служит хранилищем информации и может быть источником генетических дефектов и аномалий белков и ферментов печени или плазмы крови.
- Цитозоль гепатоцита содержит ферменты гликолиза и пентозного цикла, лейцинаминопептидазу, АЛТ, АСТ, сорбитолдегидрогеназу, ферменты глюконеогенеза.
- В митохондриях локализованы ферменты цикла Кребса и окислительного фосфорилирования окисления жирных кислот, карбомиилфосфатсинтетаза, глутаматдегидрогеназа, АСТ.
- На рибосомах локализованы ферменты синтеза белков.
- На гладкой ЭПС располагаются глюкозо-6-фосфатаза ферменты биотрансформации и конъюгации.
- Лизосомы гепатоцитов содержат кислые гидролазы.

# Биохимические показатели при цитолитическом синдроме

- Повышение в сыворотке крови активности:
  - АЛТ,
  - АСТ,
  - альдолазы,
  - ГЛДГ,
  - сорбитолдегидрогеназы,
  - ЛДГ 5
  - орнитинкарбамойлтрансферазы,
  - $\gamma$ -ГТП.
- Повышение в крови содержания общего билирубина и прямого билирубина.
- Повышение содержания железа в сыворотке крови.

## ■ **Соотношение АСТ/АЛТ:**

АЛТ сосредоточен в цитозоле.

АСТ – в цитозоле и митохондриях.

■ При вирусном гепатите первично поражается мембрана клетки. В кровь попадает больше АЛТ.

■ При циррозе АСТ выше, чем АЛТ:

□ Воспалительный тип: АСТ/АЛТ < 1,

□ Некротический тип: АСТ/АЛТ > 1.

■ **Соотношение АСТ + АЛТ/ГЛДГ:**

□ при метастазах в печень < 10,

□ при обструктивной желтухе 5-20,

□ при остром вирусном гепатите > 50.

■ **Соотношение ЛДГ/АСТ:**

□ при гемолитической желтухе > 12,

□ при гепатоцеллюлярной желтухе < 12.

# Биохимические показатели при синдроме холестаза (исследование сыворотки крови)

- Повышение активности:
  - щелочной фосфатазы (стимуляция биосинтеза ЩФ на поверхности гепатоцитов  $\longrightarrow$  поступление в синусоиды  $\longrightarrow$  проникновение в кровь)
  - лейцинаминопептидазы (ЛАП),
  - 5'-нуклеотидазы,
  - $\gamma$ -ГТП.
- Повышение содержания фосфолипидов, холестерина, ЛПНП, желчных кислот.
- Гипербилирубинемия.

# Биохимические показатели при мезенхимально-воспалительном синдроме (исследование сыворотки крови)

- Рост содержания иммуноглобулинов:  
IgM при острых воспалениях,  
IgG и IgA - при хронических;
- Повышение содержания  $\gamma$ -глобулинов,  
снижение – альбуминов,
- Повышение белков острой фазы:  
гаптоглобина, орозомукоида,

Изменение белкового спектра сыворотки крови выявляют осадочные пробы: тимоловая, сулемовая.



# Индикаторы гепато-депрессивного синдрома (малой недостаточности печени)

## ■ Показатели выделительной функции:

Скорость выведения бромсульфолеина 10-16 мг краски/мин

## ■ Тесты на обезвреживающую функцию:

- антипириновая проба,
- кофеиновая проба.

При остром гепатите - снижение клиренса до 80%

## ■ Тесты, связанные с синтезом прокоагулянтов:

При повреждениях печени снижается синтез витамин К-зависимых факторов свёртывания крови: II, VII, IX, X.

- Холестерин сыворотки крови (3,9-6,5 ммоль/л)
- Аммиак (0,1-0,3 мг/л).

## Индикаторы гепатодепрессии, связанные с синтезом белка

- альбумины (35-50 г/л),
- фибронектин (333±8,6 мкг/мл),
- церулоплазмин (0,15-0,6 г/л),
- α<sub>1</sub>-АТ (2-4 г/л),
- псевдохолинэстераза  
(160 - 340 мкмоль/г\*мл).

## Биохимические показатели при синдроме печеночно-клеточной недостаточности (исследования сыворотки крови)

- понижение активности холинэстеразы,
  - гипопроteinемия и диспротеинемия с понижением содержания альбуминов.
  - снижение концентрации протромбина, фибриногена,
  - снижение содержания холестерина,
  - гипербилирубинемия.
- Повышается содержание неконъюгированного билирубина.

# **Биохимические показатели при синдроме портокавального шунтирования**

- Возникает этот синдром за счет развития мощных венозных коллатералей с поступлением из кишечника в общий кровоток большого количества веществ, подлежащих в норме преобразованию в печени (аммиак, фенолы, аминокислоты, меркаптены).
- Определение аммиака в сыворотке крови для выявления портально-печеночной недостаточности.

## **Биохимические показатели при синдроме регенерации и опухолевого роста печени.**

Повышение в сыворотке крови содержания  $\alpha$ -фетопротейна.

# Взаимосвязь обменов

осуществляется благодаря интегрирующим системам:

- нервной,
- эндокринной,
- сосудистой.

Взаимосвязь обеспечивается различными уровнями:

- информационный уровень,
- структурный уровень,
- общее энергетическое обеспечение,
- на уровне общих метаболитов,
- на уровне Ц.Т.К.



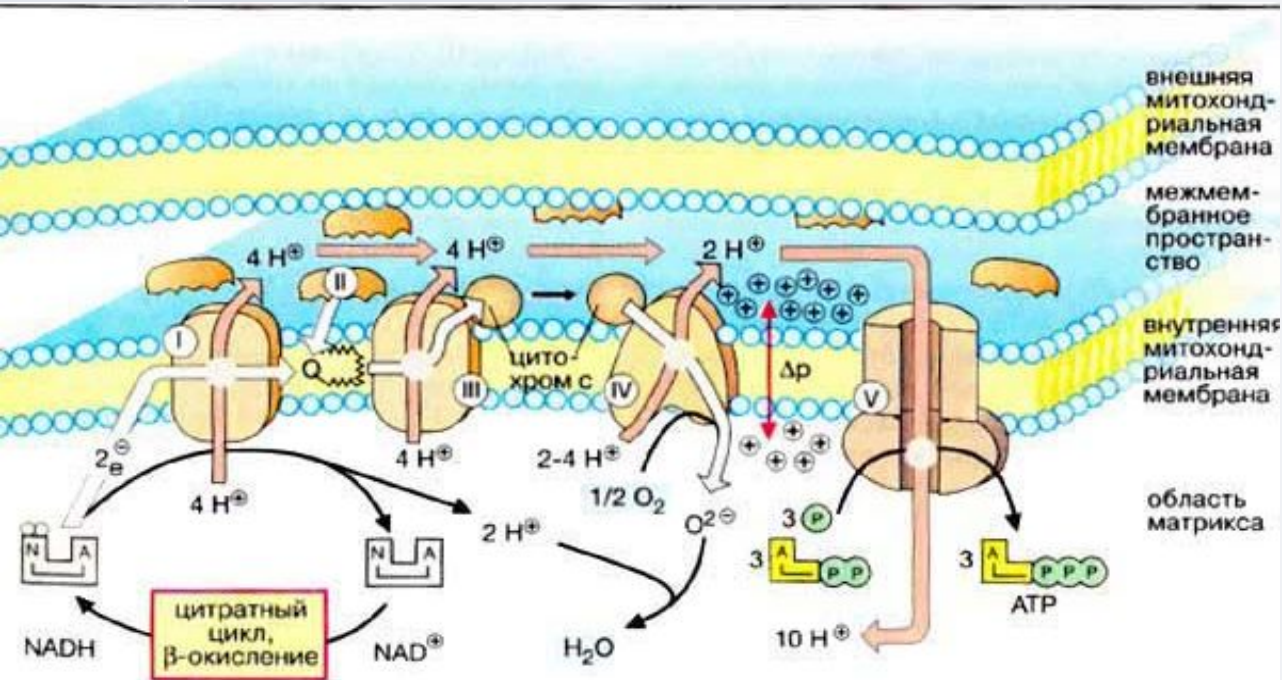
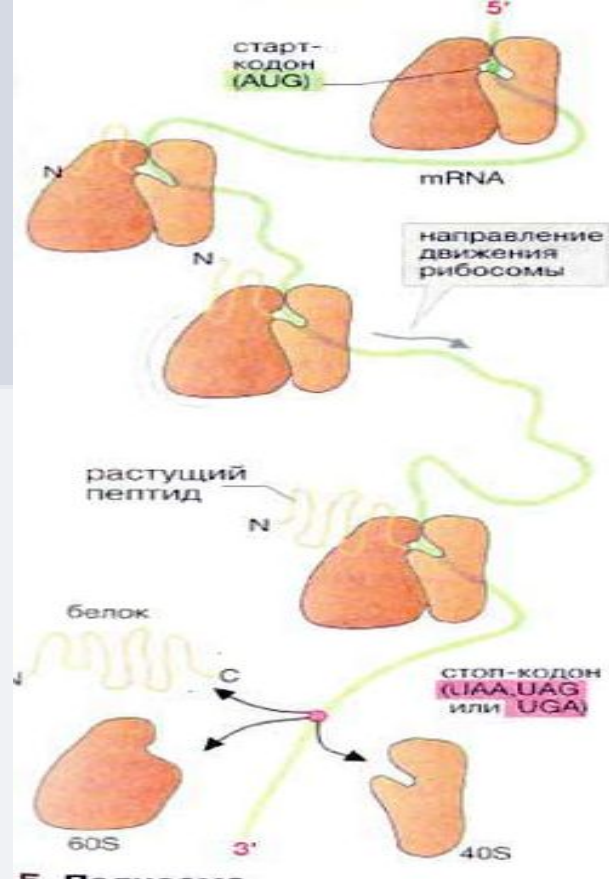
# Информационный уровень взаимосвязи



- В геноме клеток заложена информация о структуре и функциональной активности различных белков, принимающих участие в структурной и динамической организации живых систем.

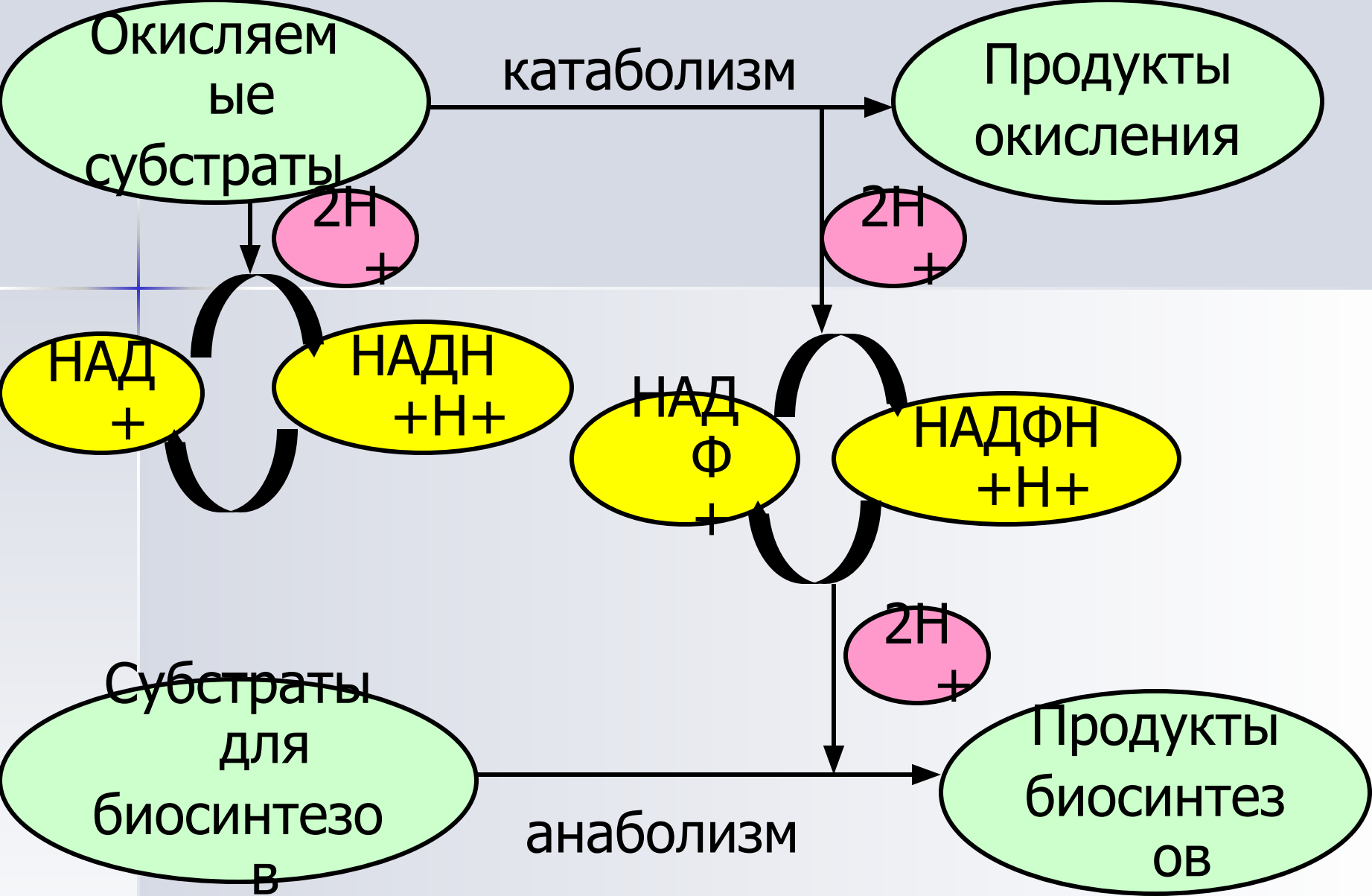
# Структурный уровень взаимосвязи

- мембранный аппарат клеток,
- рибосомы.



# Общее энергетическое обеспечение

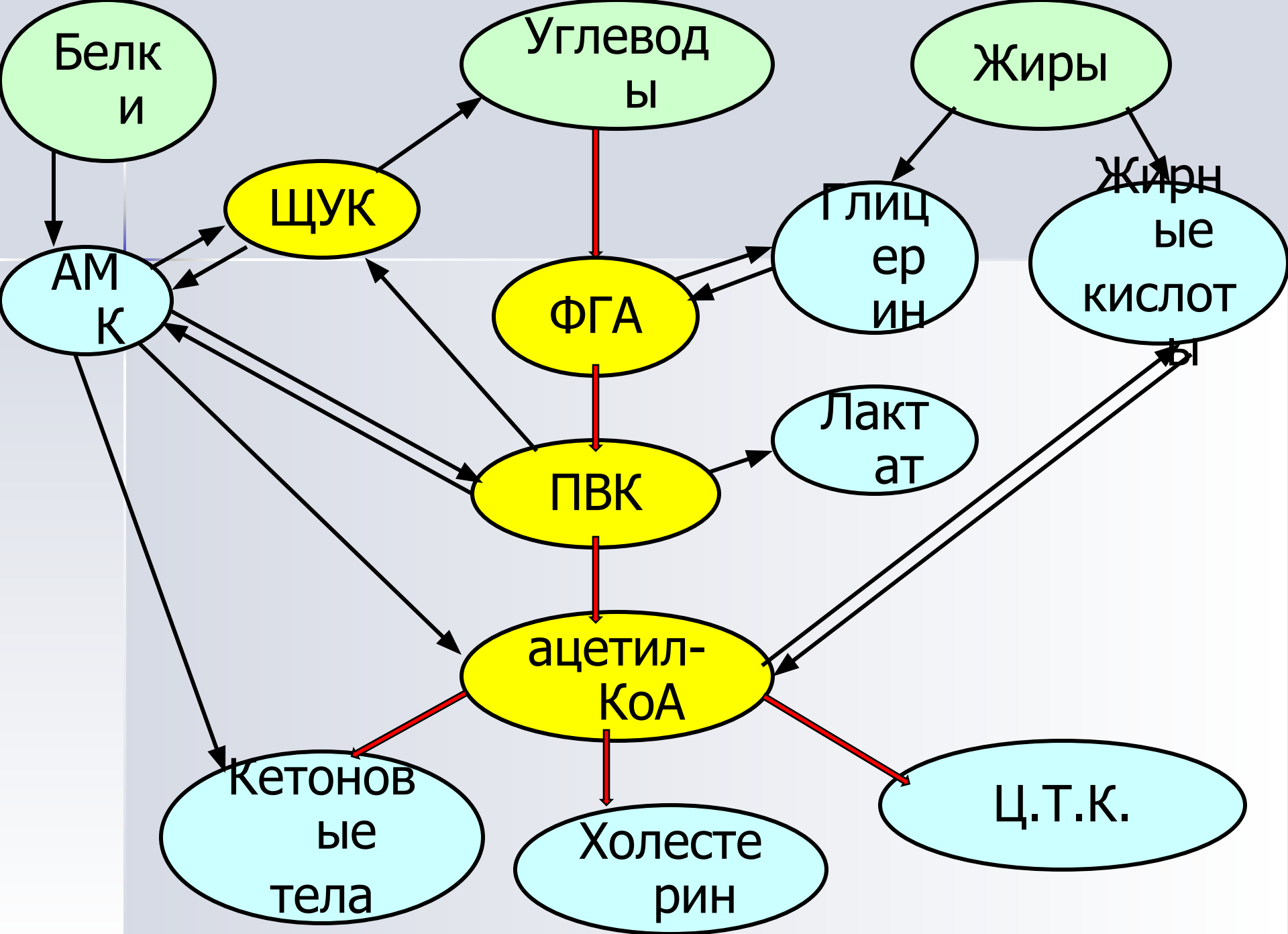
- АТФ – универсальная энергетическая валюта, образующаяся при окислении углеводов, жиров, аминокислот.
- НАДФН<sub>2</sub> – основной донор электронов в восстановительных реакциях биосинтеза.
- Восстановительные эквиваленты, накапливаемые в ходе катаболизма в клетке в виде восстановительных форм НАДФН<sub>2</sub> используются в восстановительных реакциях клеточного анаболизма, связывая таким образом, катаболические и анаболические процессы в единую систему.
- Синтез одного соединения (жира) происходит за счёт катаболизма другого (глюкозы).



# Взаимосвязь на уровне общих метаболитов

Центральные метаболиты:

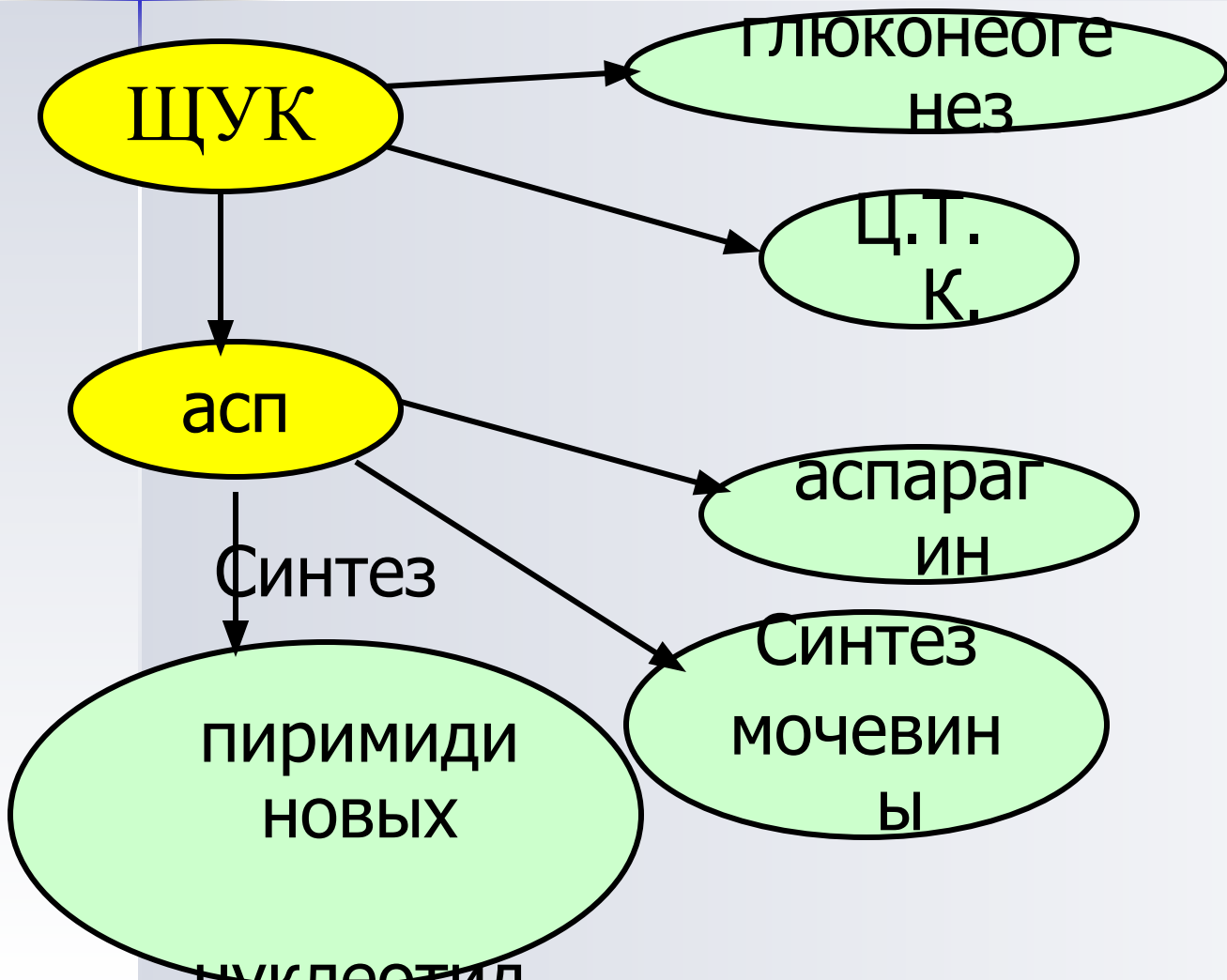
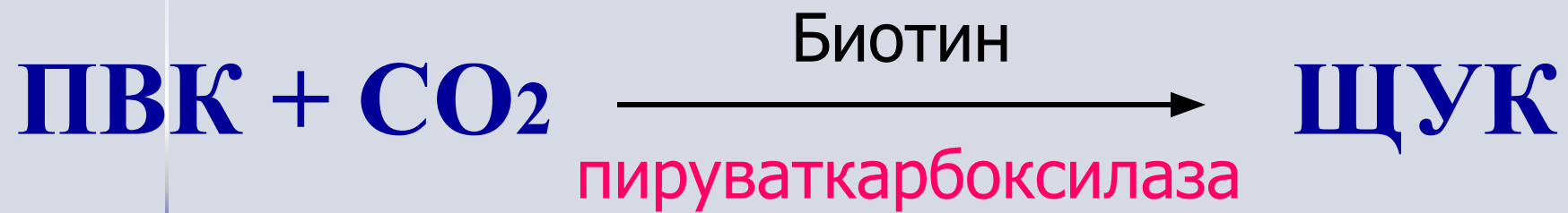
- ацетил-КоА,
- ПВК,
- ЩУК,
- ФГА.





# Ацетил-КоА образуется

- при окислительном декарбоксилировании ПВК,
- при  $\beta$ -окислении жирных кислот,
- из аминокислот.



# Взаимосвязь углеводного и липидного обменов осуществляется через

- ацетил-КоА,
- ФГА,
- НАДФН<sub>2</sub> из пентозного цикла идёт на синтез жирных кислот,
- ЩУК нужен для работы Ц.Т.К.

Жиры сгорают в пламени углеводов.

При избытке в пище углеводов возникает ожирение.

ФГА и ацетил-КоА – источники глицерина и жирных кислот

При спячке у животных происходит образование углеводов из жиров.

# Взаимосвязь белкового и жирового обменов на уровне

- ПВК,
- ацетил-КоА,
- кетоновых тел.

Из белков осуществляется синтез жира.

# Взаимосвязь углеводного и белкового обменов на уровне

- ПВК,
- ЩУК,
- ацетил-КоА,
- пентоз,
- глюкопластичных и кетопластичных аминокислот.

Углеродные скелеты АМК вступают в Ц.Т.К.  
Возможно образование углеводов из белков (ГНГ)  
и белков из углеводов (из ПВК образуется аланин).

# Сопряжение на уровне Ц.Т.К.

- углеродные скелеты АМК включаются в Ц.Т.К,
- все кислоты Ц.Т.К. превращаются в ЩУК (ГНГ)
- взаимосвязь Ц.Т.К. с синтезом мочевины через фумарат, асп,  $\text{CO}_2$ ,



- Ц.Т.К обеспечивает энергией все обмены.



# Связь липидного обмена с Ц.Т.К. осуществляется через

- цитрат
  - активатор ацетил-КоА-карбоксилазы,
  - перенос в цитоплазму ацетил-КоА,
- Сукцинил-КоА

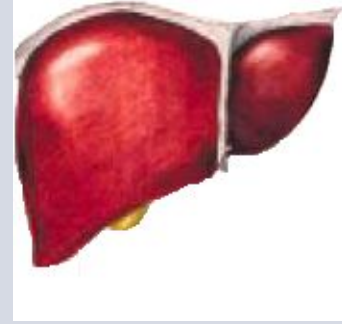
Жирные кислоты с нечётным числом углеродных атомов через пропионил-КоА превращаются в сукцинил-КоА.

- $\text{CO}_2$ ,
- малат

Малик-реакция – источник образования НАДФН<sub>2</sub>.

# Взаимосвязь обменов на уровне органов и тканей

## Печень и мышцы.



- В покое мышцах субстрат энергетического обмена – свободные жирные кислоты и кетоновые тела, доставляемые с кровью из печени.
- При умеренной нагрузке присоединяется аэробный распад глюкозы.
- При тяжёлой физической нагрузке источник энергии – гликоген мышц (гликогенолиз). Лактат идёт из мышц в печень, где превращается в глюкозу.
- При длительном голодании происходит распад белков мышц. Аммиак переносится на ПВК, образуется аланин, который является источником глюконеогенеза.

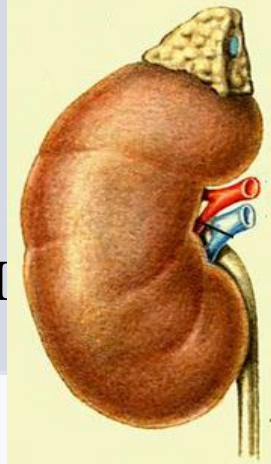
# Печень и мозг.



- Глюкоза из печени с кровью поступает в мозг.
- В ткани мозга содержится много АТФ для синтеза нейромедиаторов.
- Обезвреживание аммиака путем синтеза глутамина.
- При голодании источники глюкозы для мозга сначала – гликоген, затем – белки мышц.

# Почки и печень.

- Глюконеогенез происходит в почках и печени
- Почки зависят от поступления из печени глутамина, который служит источником аммиака, необходимого для нейтрализации экскретируемых ионов водорода
- Печень отвечает за синтез, а почки за экскрецию мочевины.



# Жировая ткань и печень.



- В обеих тканях идёт синтез триацилглицеридов, в жировой ткани из ГЛЮКОЗЫ.
- Жирные кислоты могут быть использованы вместо ГЛЮКОЗЫ в мышечной ткани.

