

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

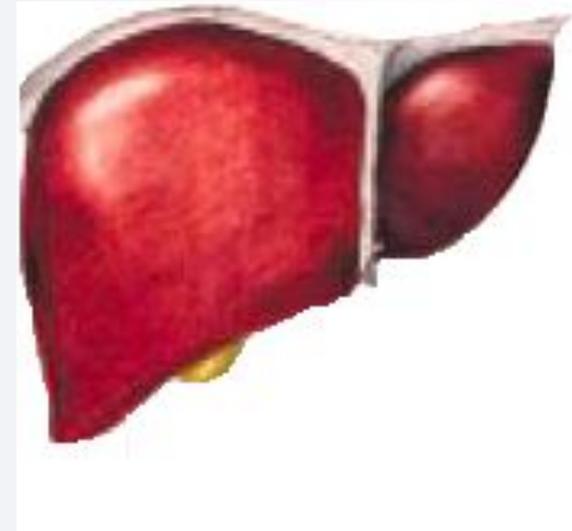
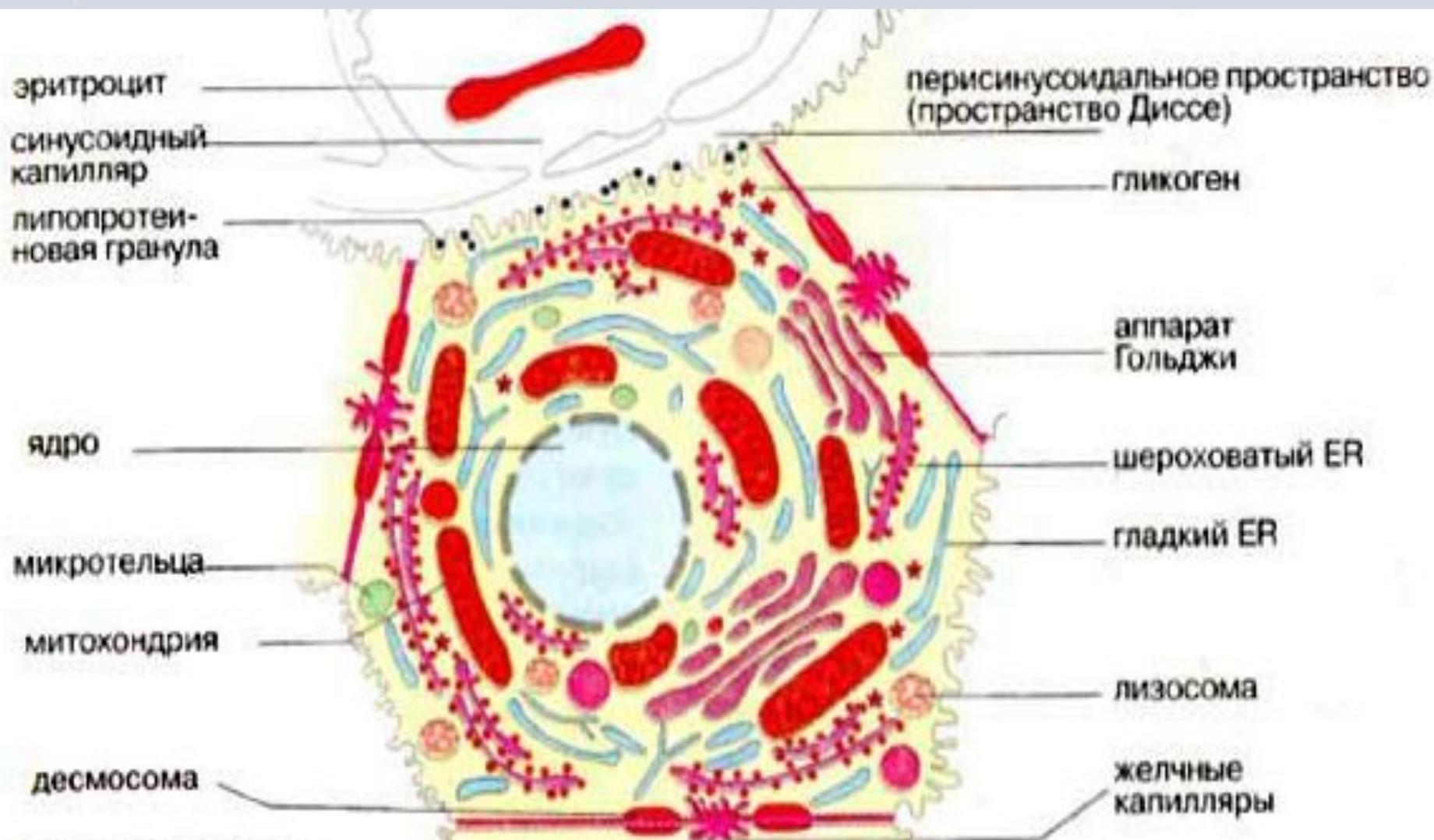


Схема гепатоцита

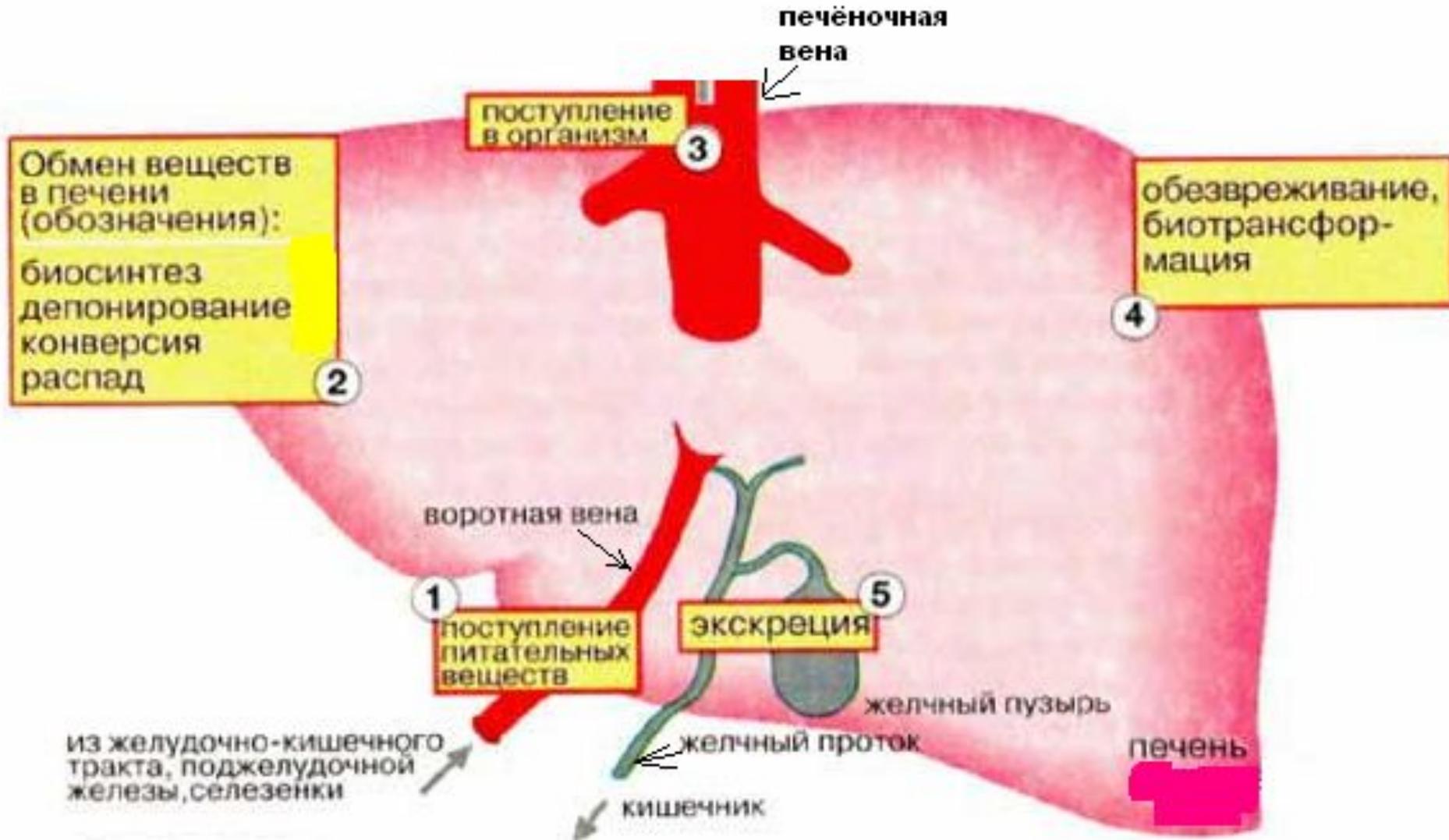


А. Схема гепатоцита

Функции печени

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

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:

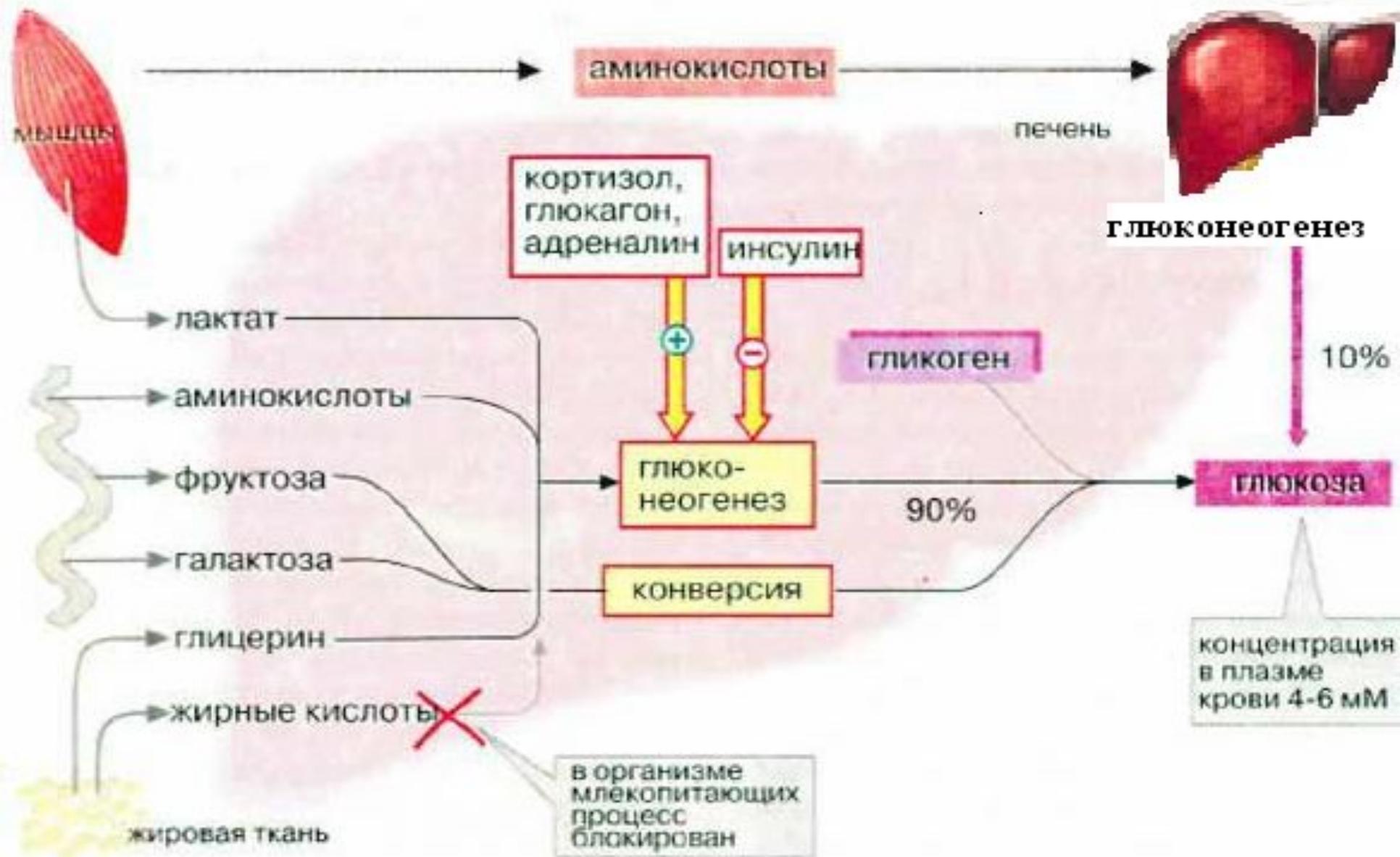
- адреналин,
- глюкагон,
- СТГ,
- тироксин.

Гликогенолиз

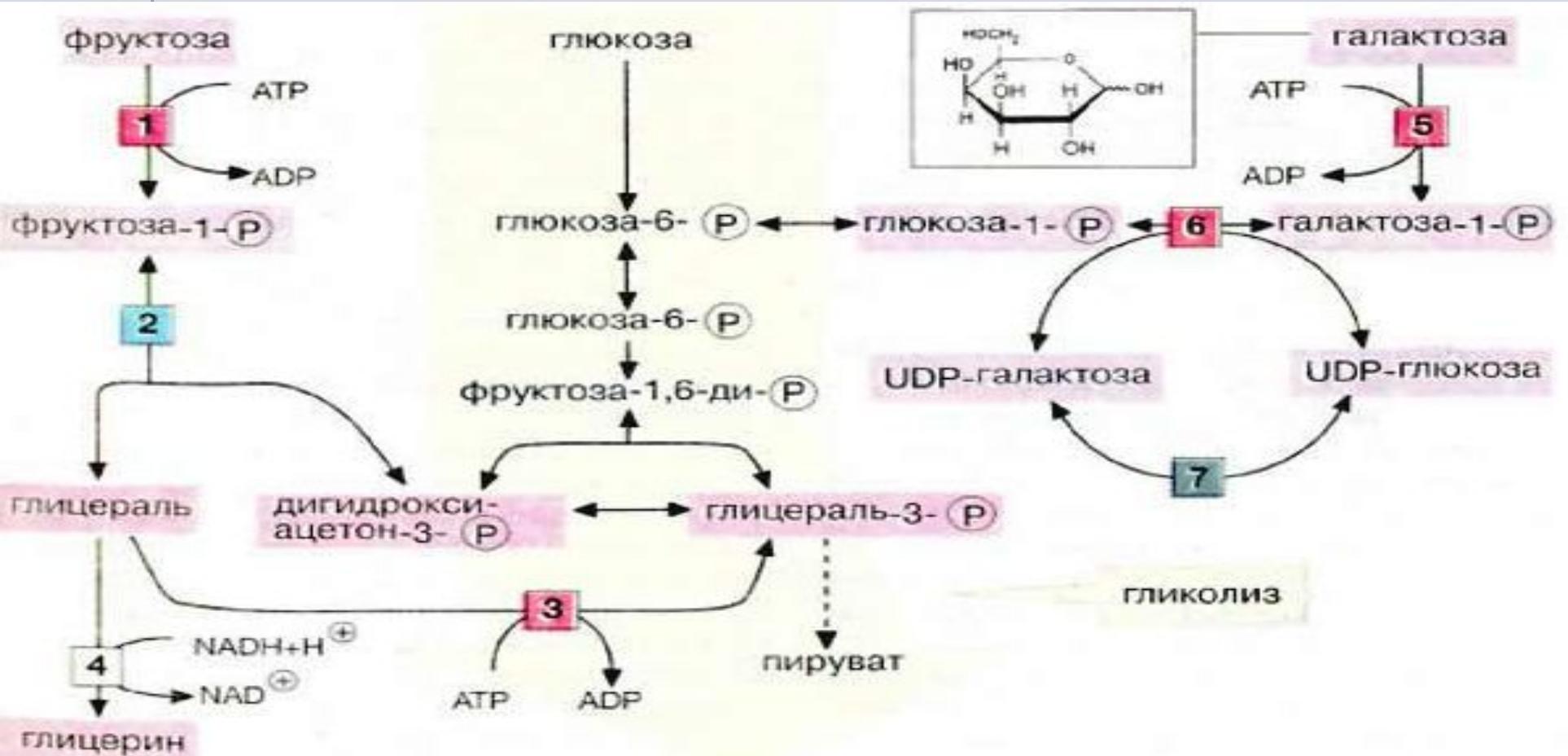
- Нарушение активности ферментов фосфоролиза приводит к накоплению гликогена в печени и далее к гипогликемии.

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

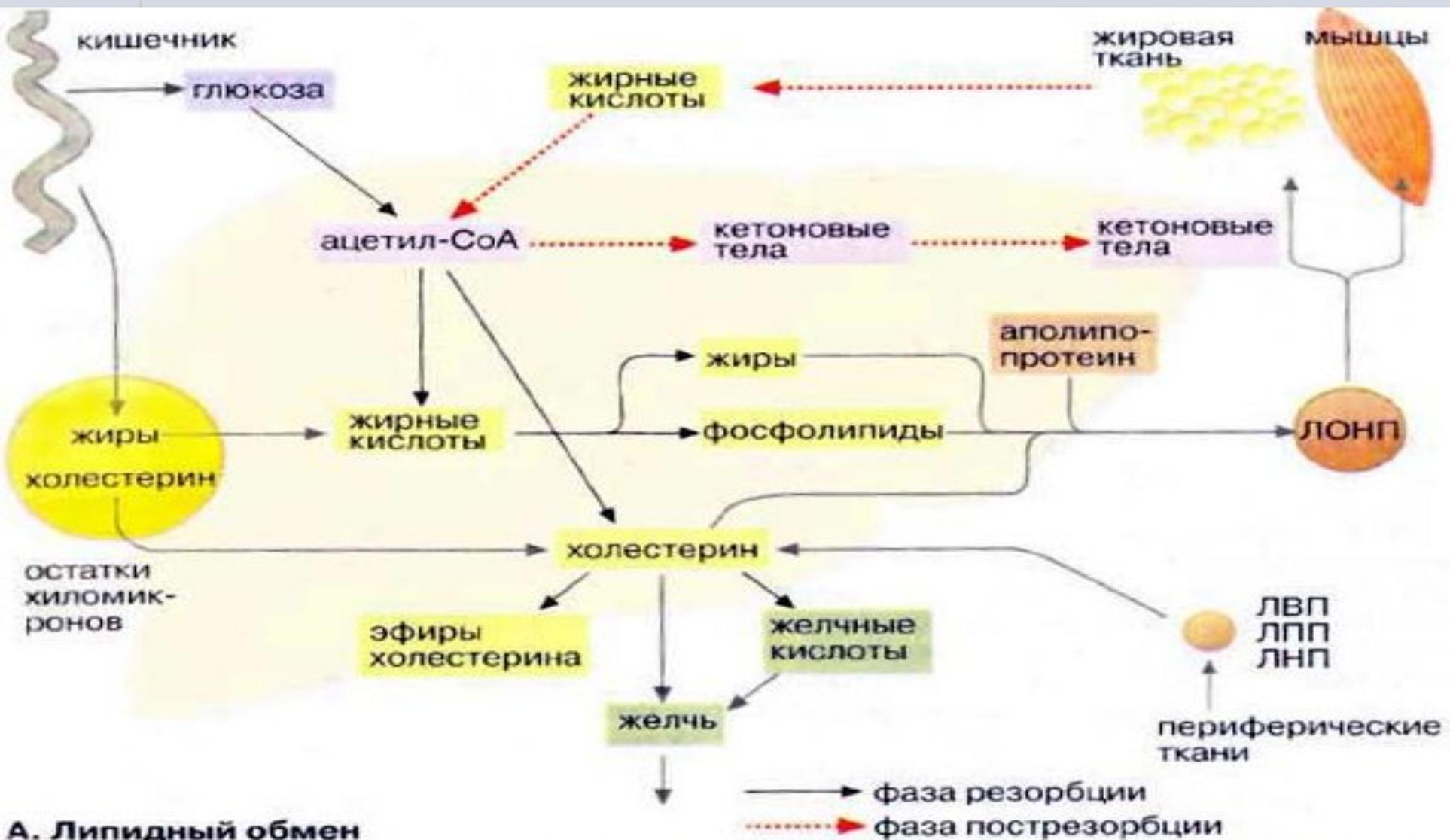
7 UDP-глюкозо-4-эпимераза
5.1.3.2

Роль печени в липидном обмене

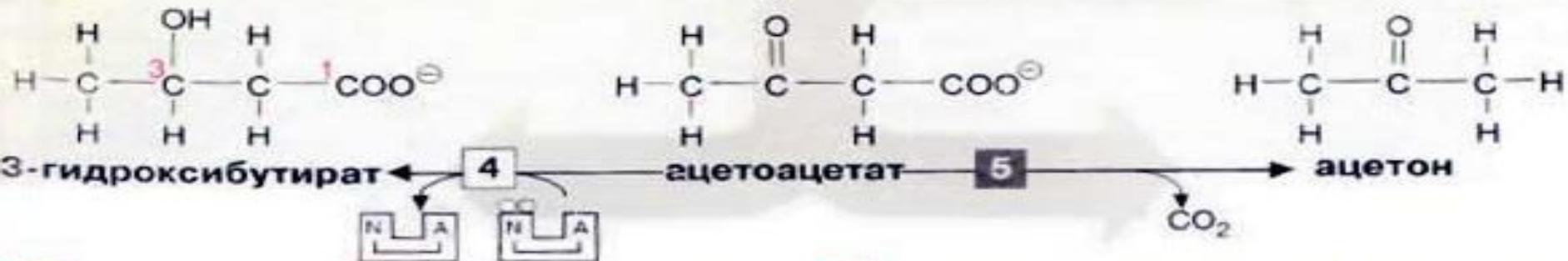
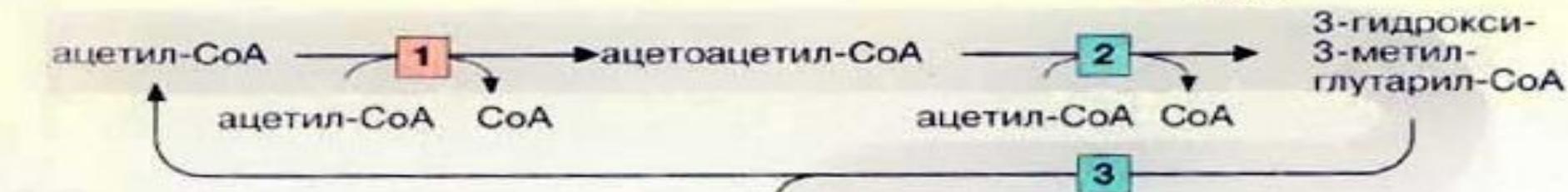
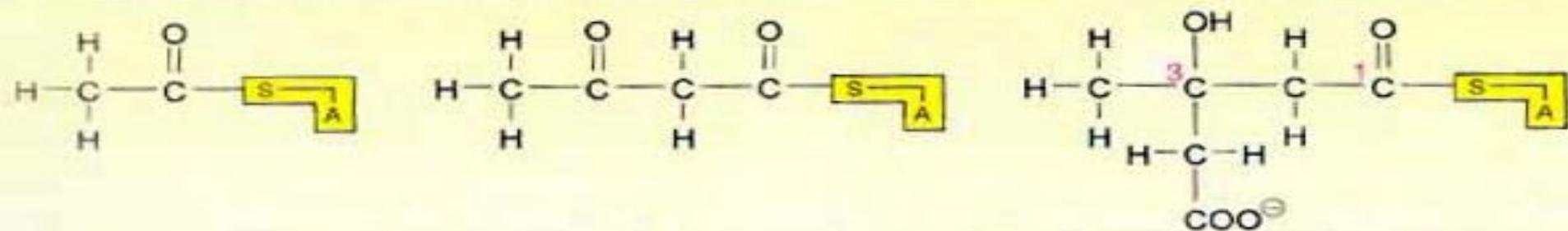
В печени осуществляется:

- 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



1 ацетил-СоА-С-ацилтрансфераза 2.3.1.16

2 гидроксиметилглутарил-СоА-синтаза 4.1.3.5

3 гидроксиметилглутарил-СоА-лиаза 4.1.3.4

4 3-гидроксибутиратдегидрогеназа 1.1.1.30

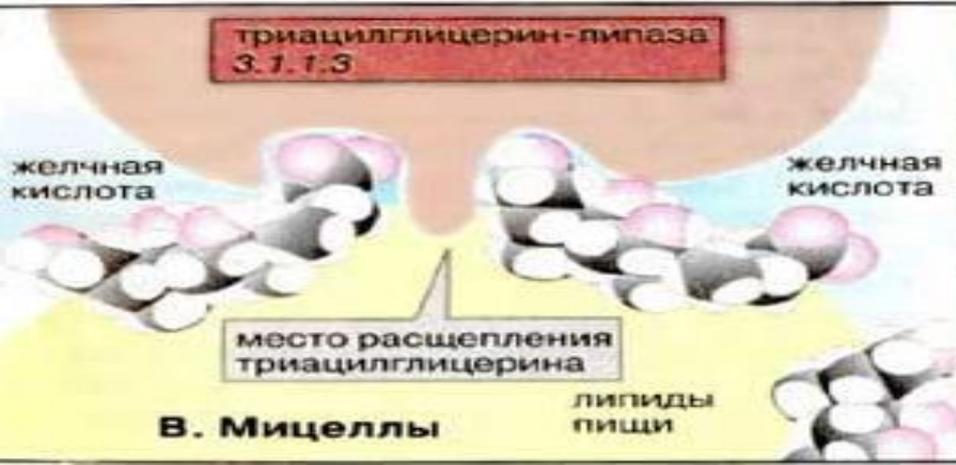
5 неферментативная реакция

Б. Биосинтез кетоновых тел

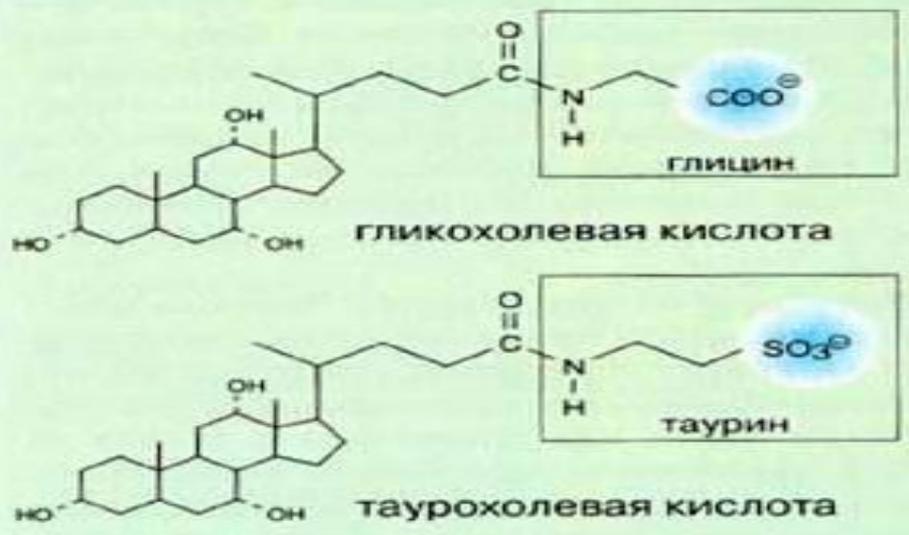
Желчные кислоты



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	-	-



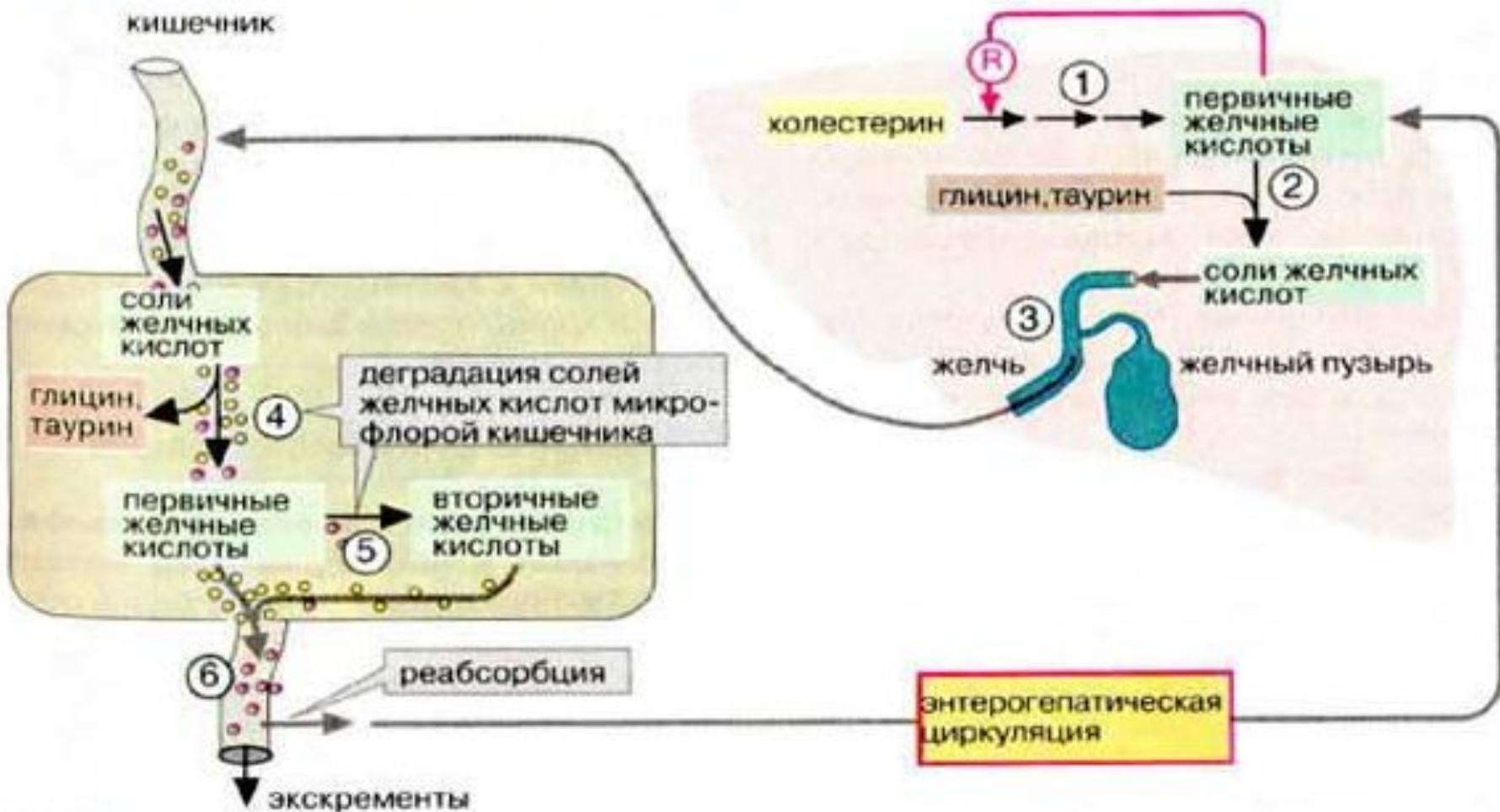
соли желчных кислот = конъюгаты желчных кислот



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 % α -глобулинов,
 - 50 % β -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,
- В₁,
- В₂,
- В₁₂,
- 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

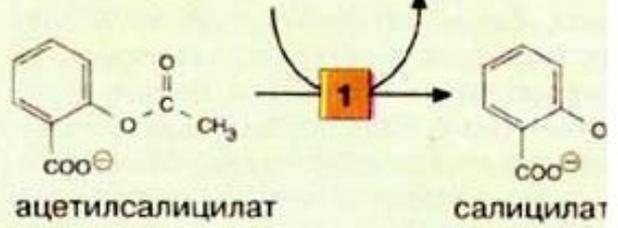
Реакция I (модификация):
 гидролитическое расщепление (гидролиз), гидроксирование, эпоксидирование, дезалкилирование, дезаминирование, восстановление, метилирование, десульфирование

модифицированный продукт

реакция типа II

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

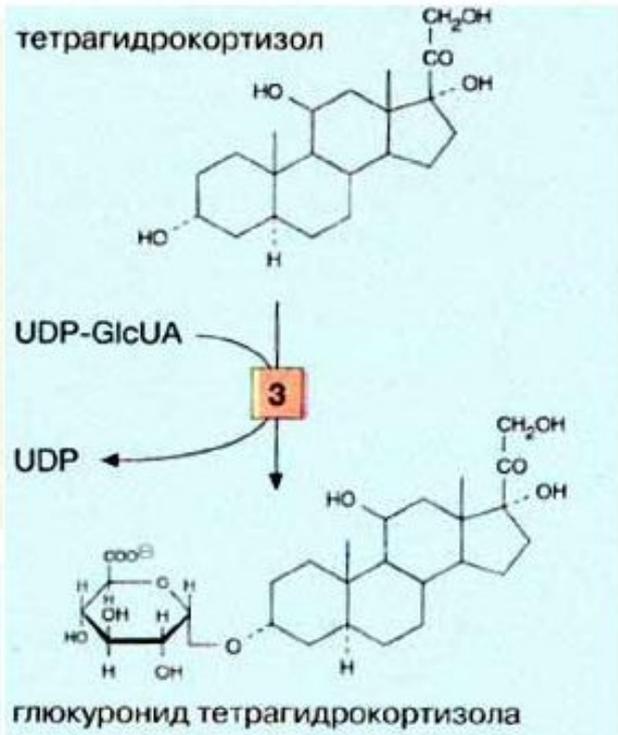
индукция субстратом



1. Гидролиз лекарственного препарата



2. Метилирование гормона или нейромедиатора

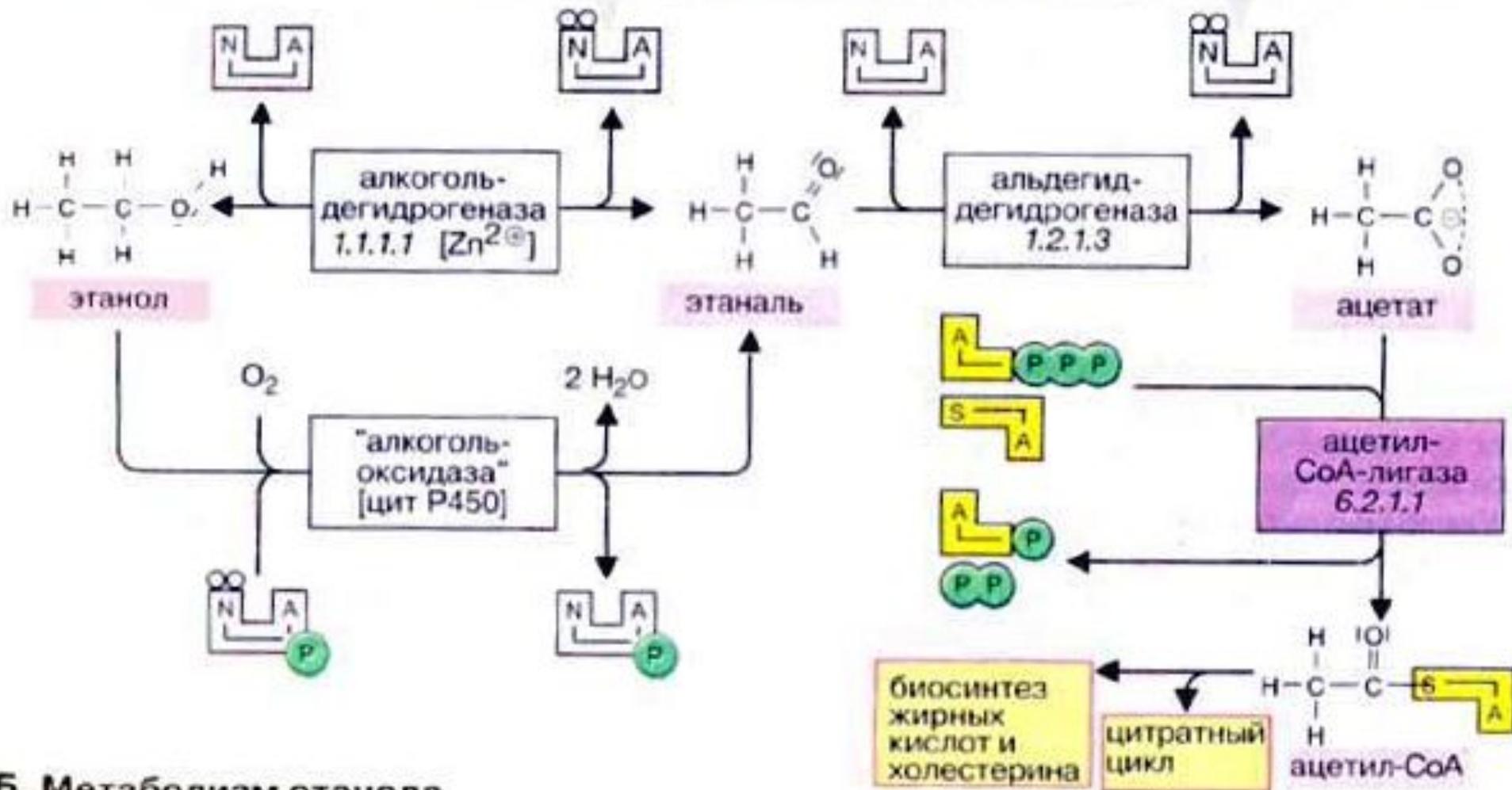


3. Глюкуронирование гормона

конъюгат → водорастворимы, неактивны, нетоксичны

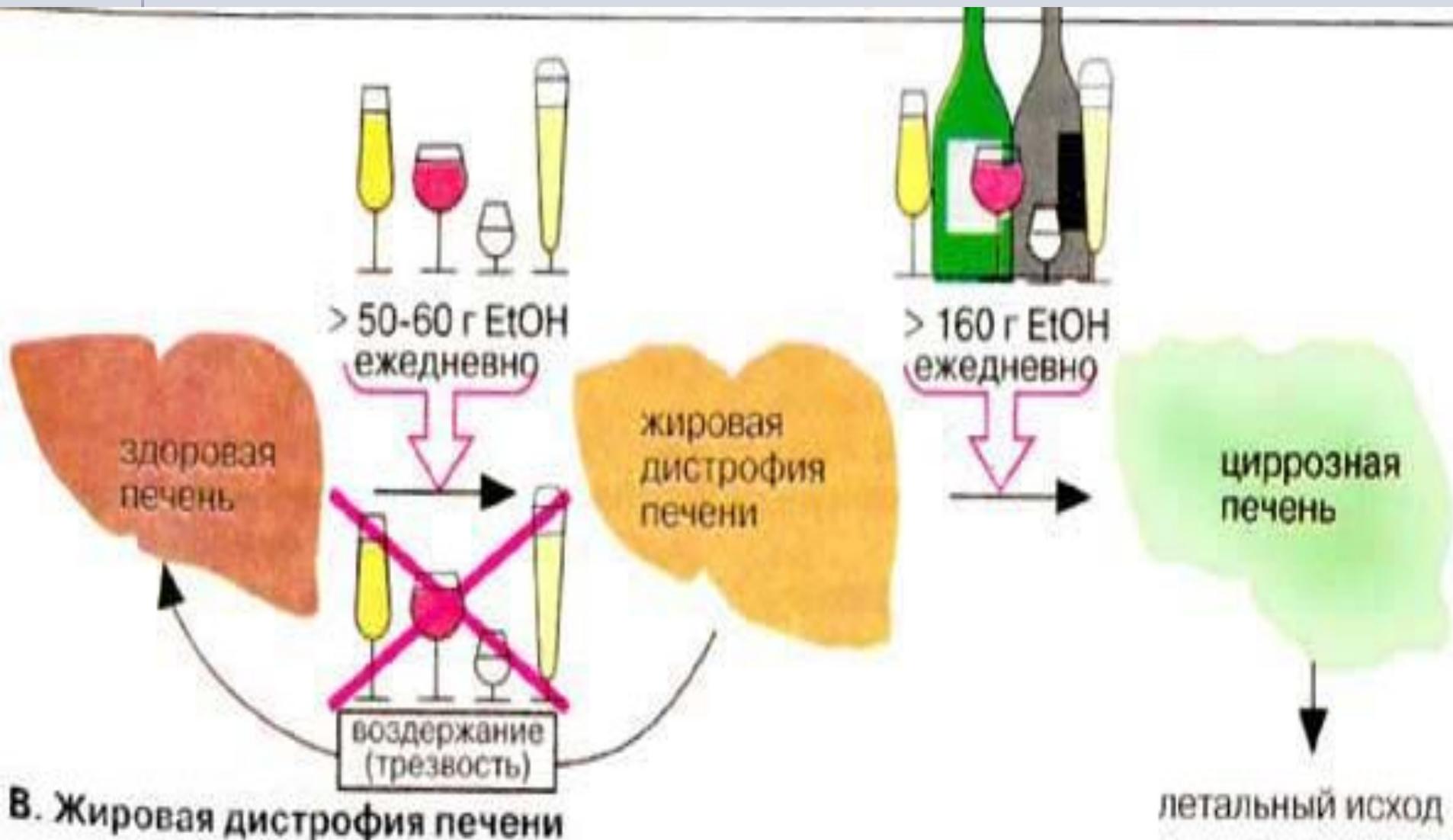


Метаболизм этанола в печени



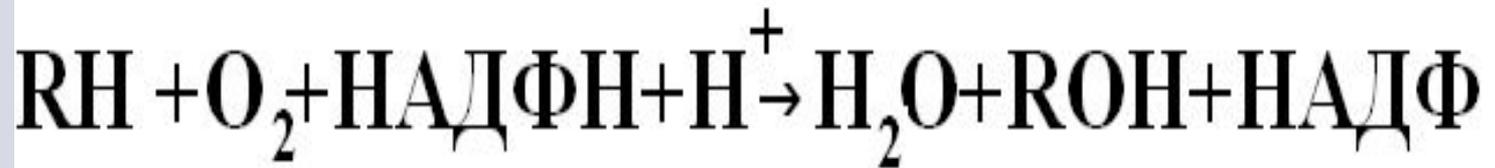
Б. Метаболизм этанола

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 P450.

Монооксигеназы

присоединяют к субстрату один из двух атомов кислорода.

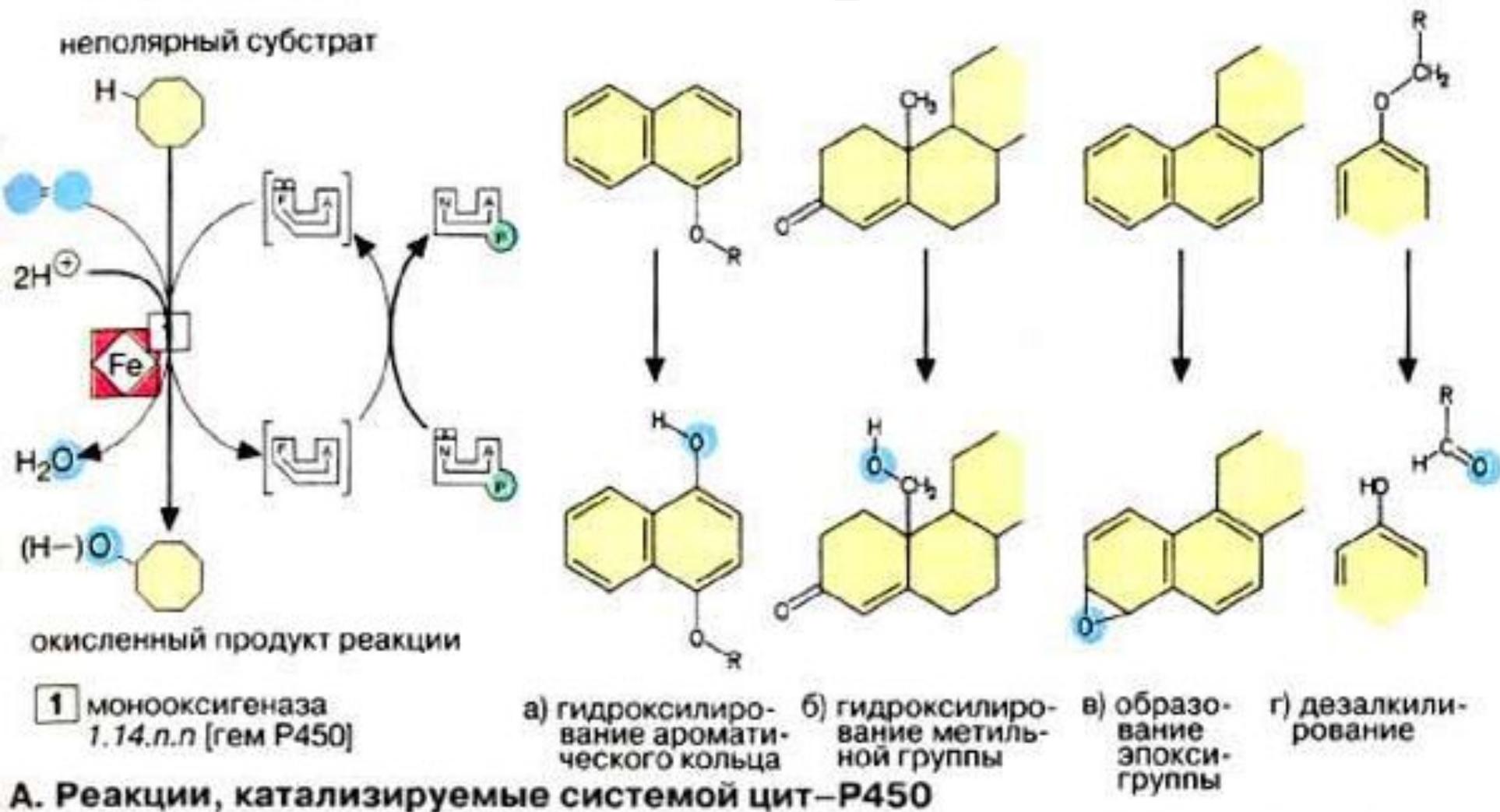
НАДФН+H⁺ - поставщик атомов водорода для восстановления второго атома кислорода до воды.

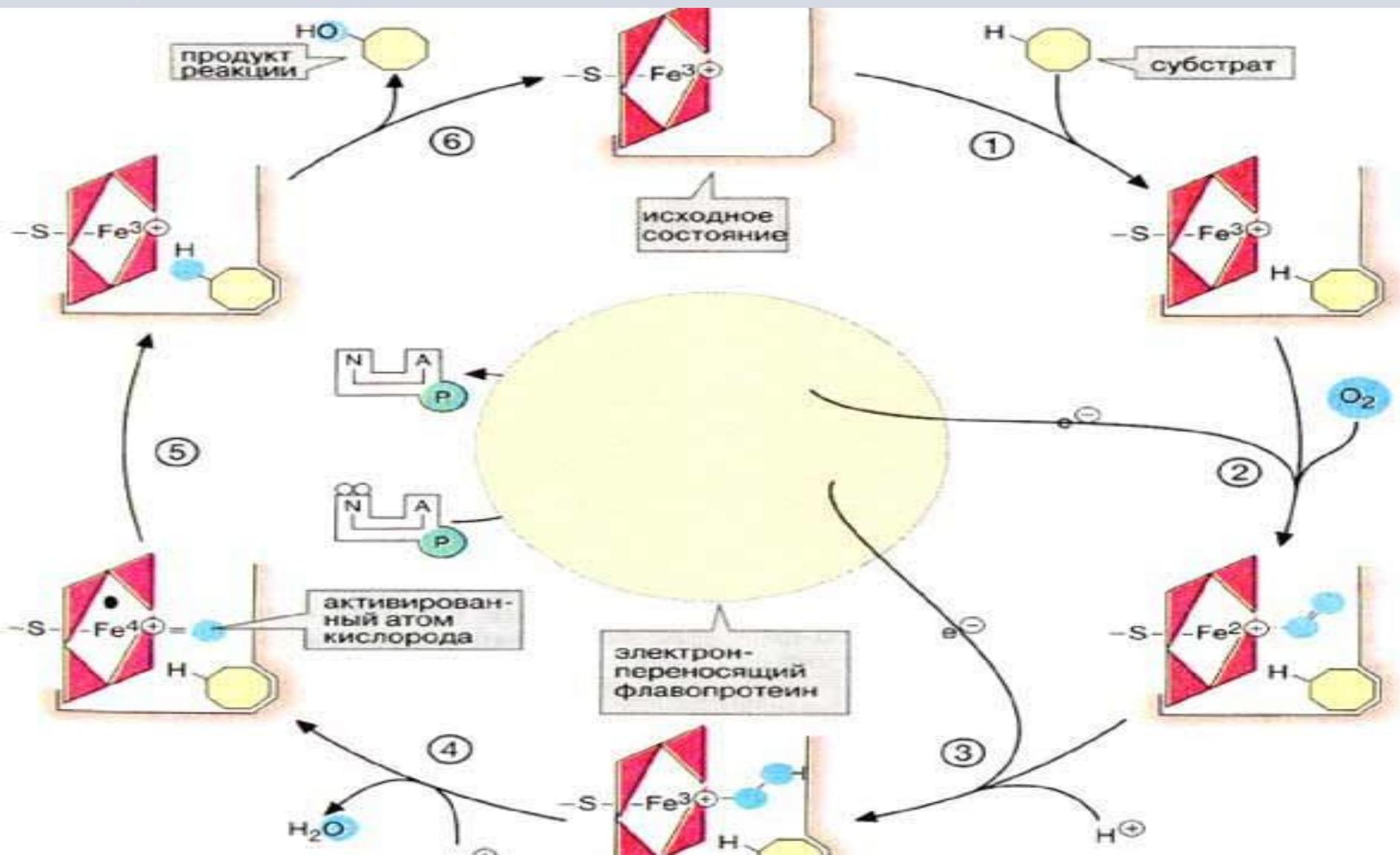
Электрон НАДФН+H⁺ переносится на флавопротеин, затем на белок, содержащий негемовое железо, затем на цитохром P450.

В цепи микросомального окисления образуются свободные радикалы.

Fe(2+) от P450 - радикалообразующий центр.

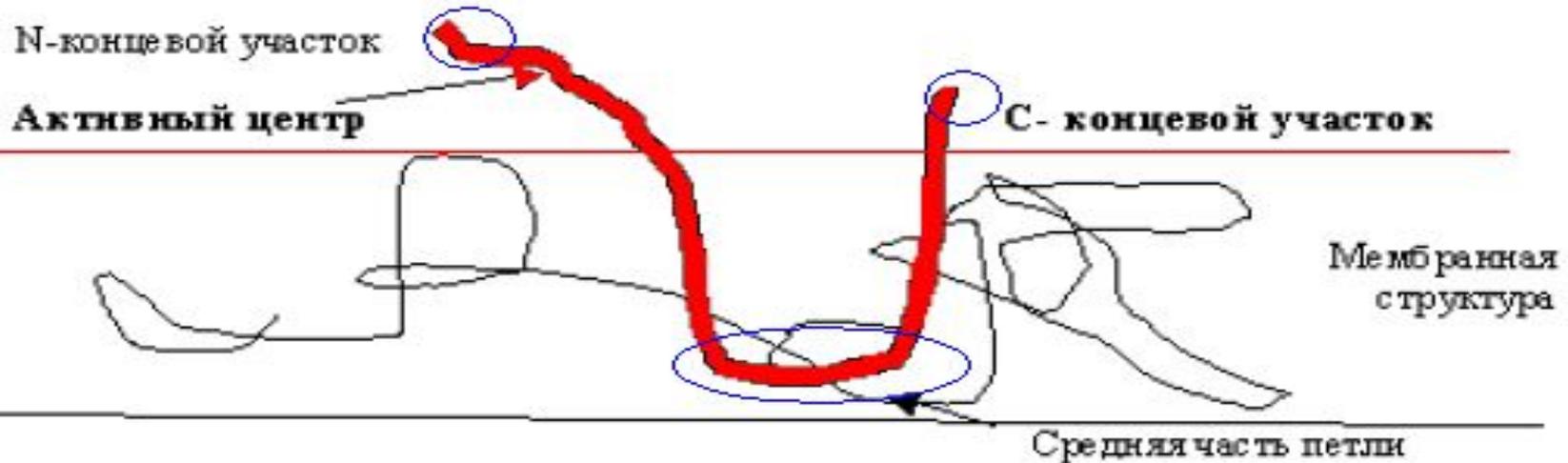
Реакции, катализируемые системой цитохром Р450





Цитохром P450 выполняет двойную функцию:

- цитохром P450 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:

- эпоксидирование,
- сульфоокисление,
- дезалкилирование,
- восстановление нитросоединений.

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

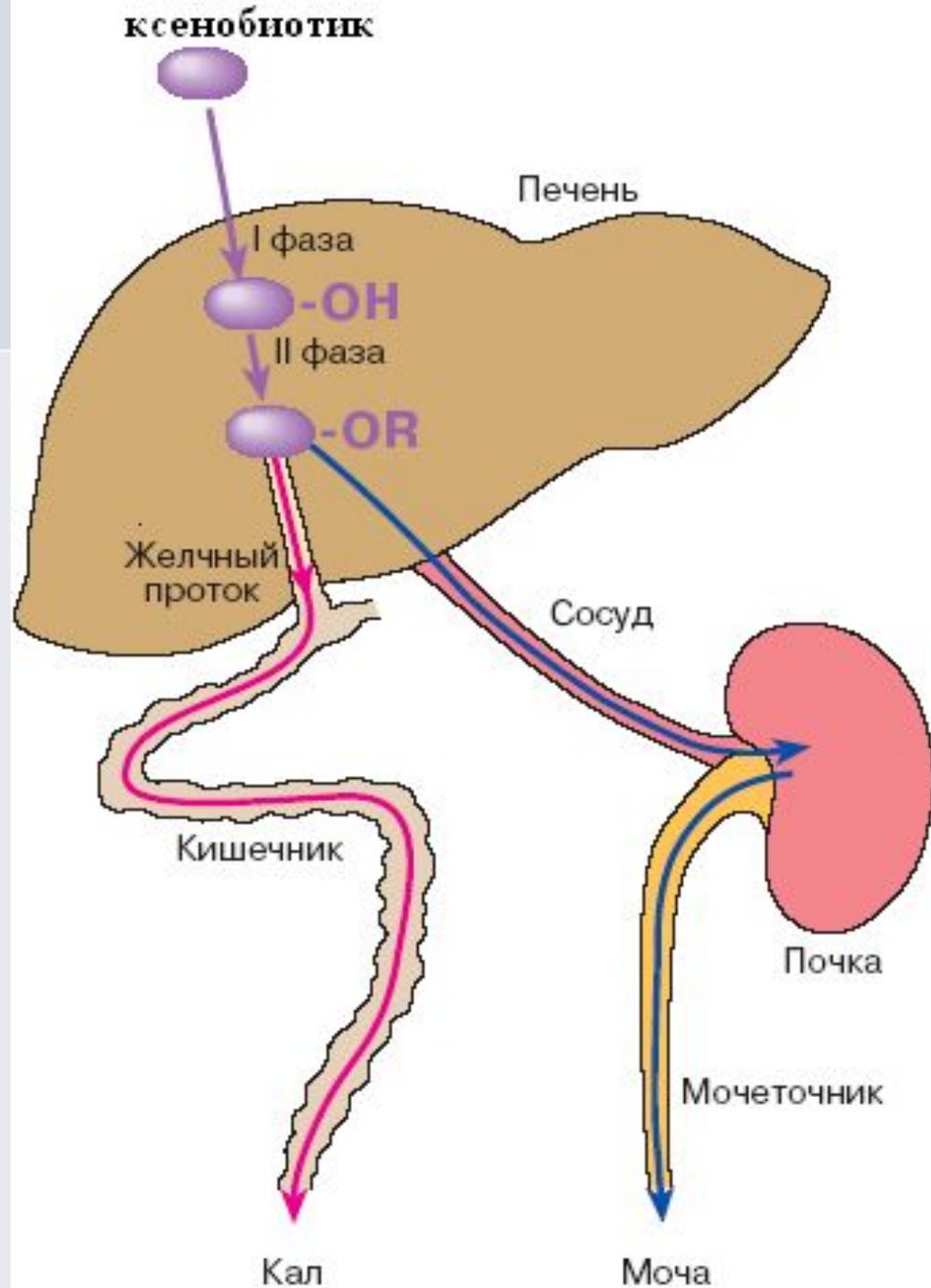
Цитохром Р450

- 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_2 .
 - 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,
 - γ -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,
 - γ -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 γ -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),
- α₁-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 α -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.

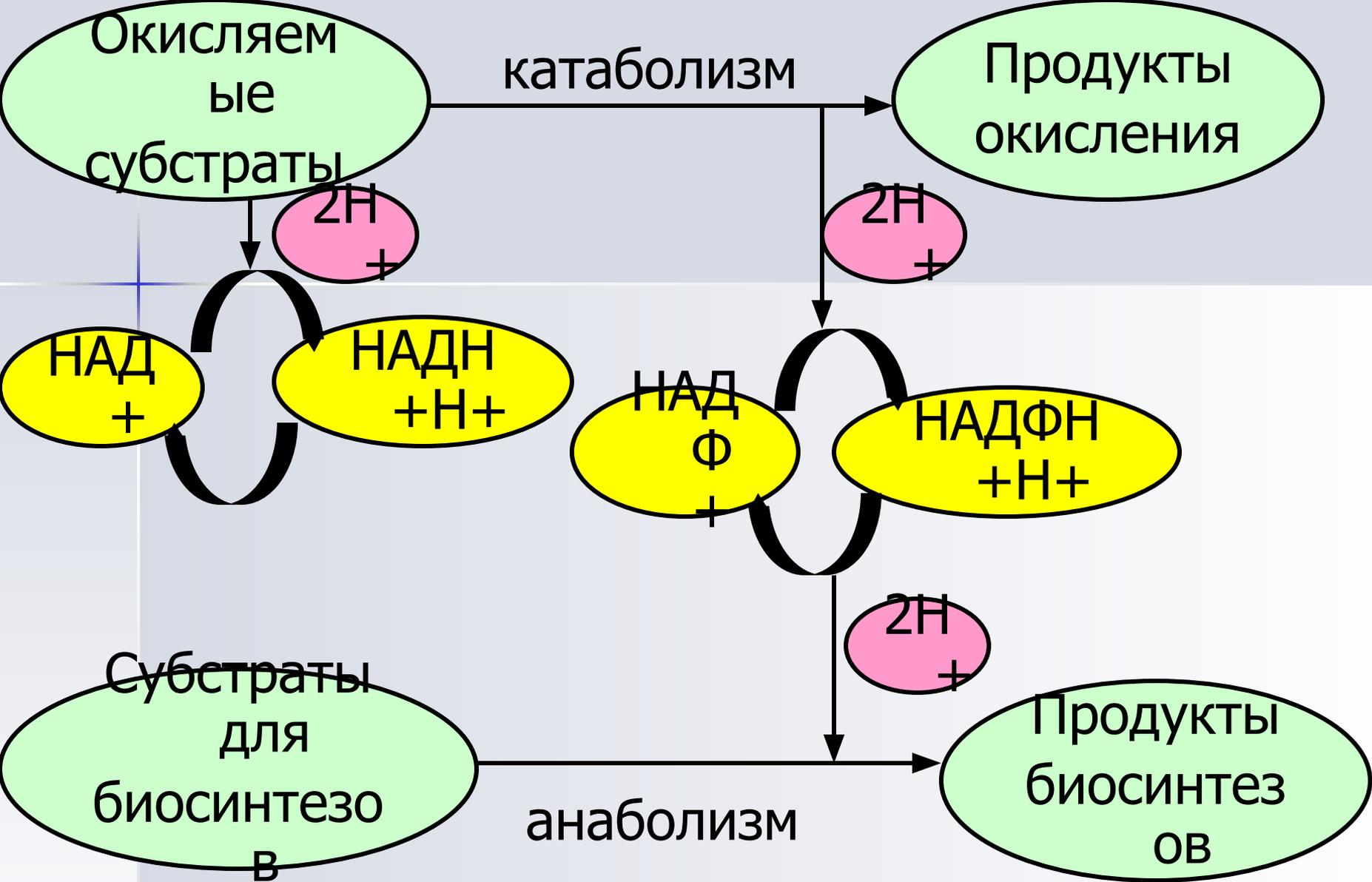
Информационный уровень взаимосвязи



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

Общее энергетическое обеспечение

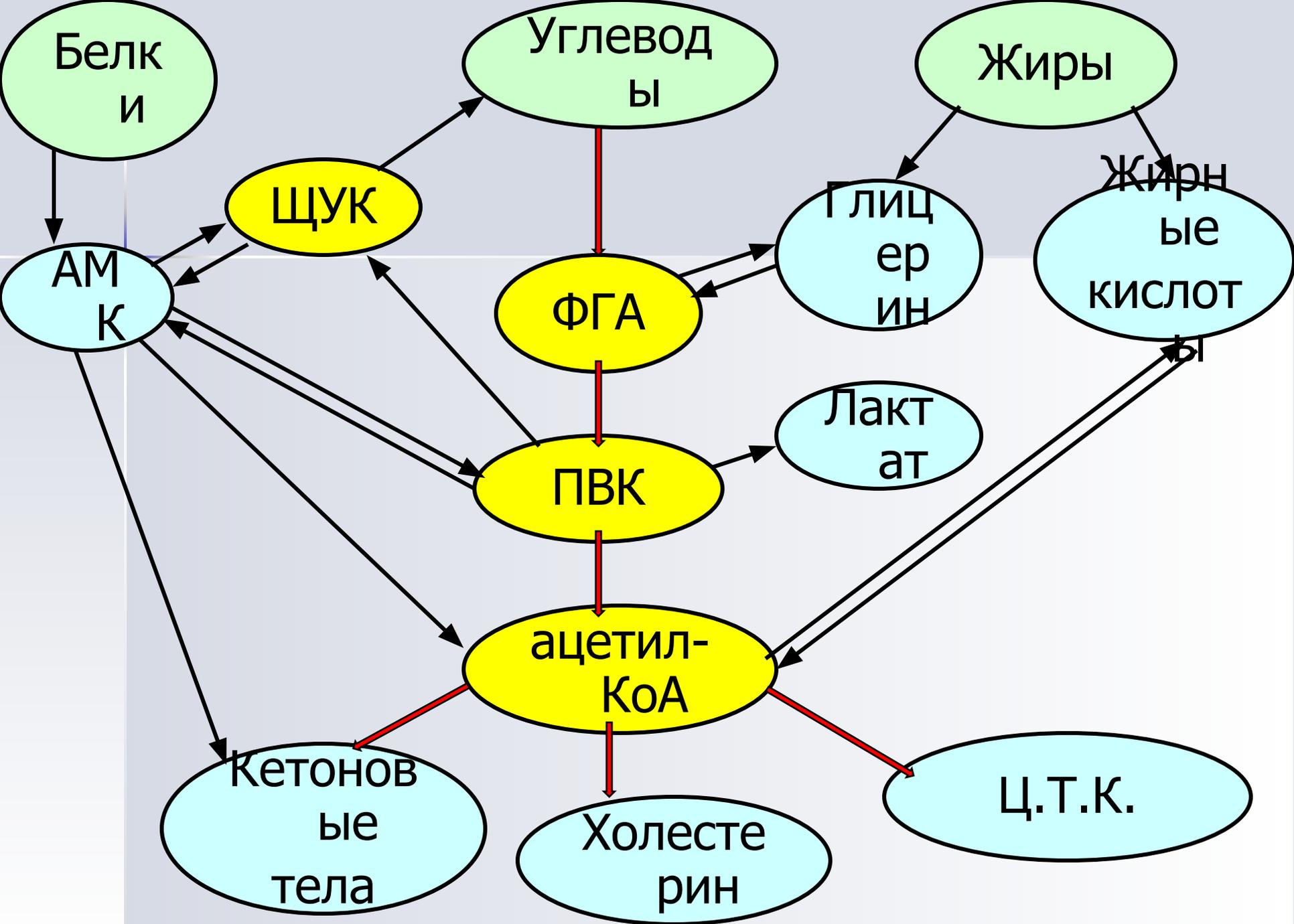
- АТФ – универсальная энергетическая валюта, образующаяся при окислении углеводов, жиров, аминокислот.
- НАДФН₂ – основной донор электронов в восстановительных реакциях биосинтеза.
- Восстановительные эквиваленты, накапливаемые в ходе катаболизма в клетке в виде восстановительных форм НАДФН₂ используются 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

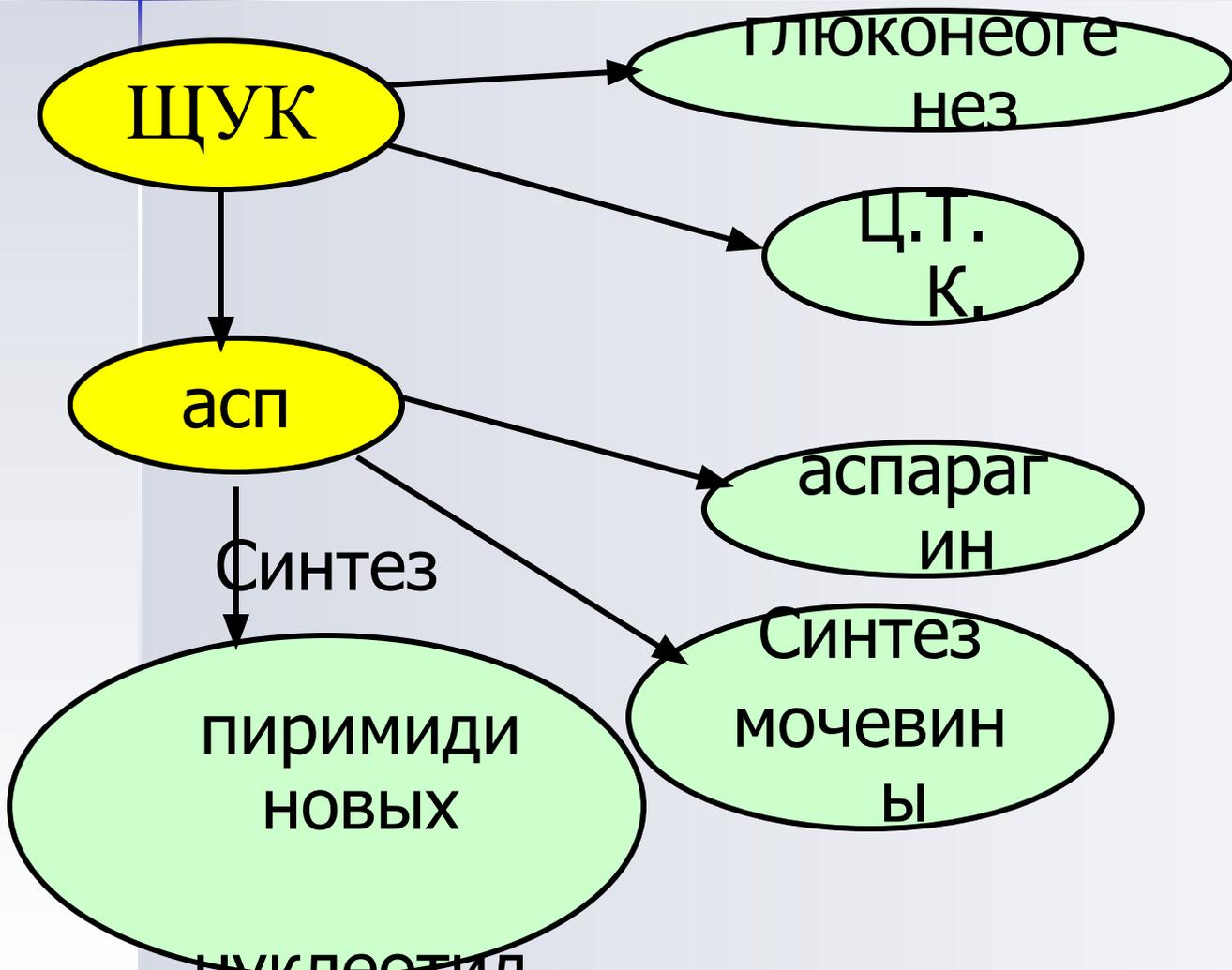
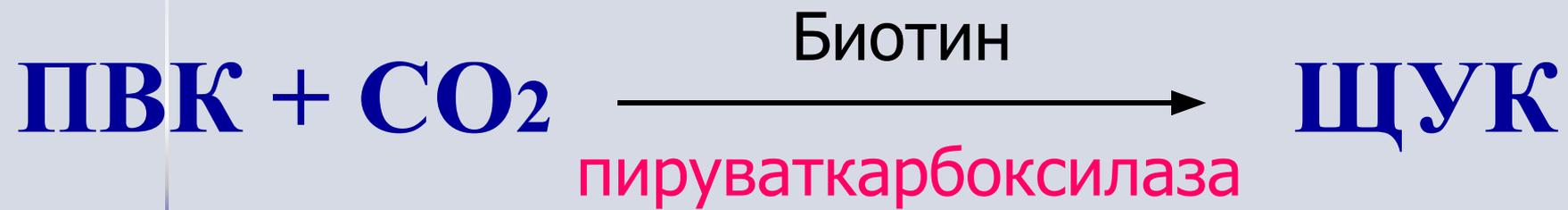
Центральные метаболиты:

- ацетил-КоА,
- ПВК,
- ЩУК,
- ФГА.



Ацетил-КоА образуется

- при окислительном декарбоксилировании ПВК,
- при β -окислении жирных кислот,
- из аминокислот.



Взаимосвязь углеводного и липидного обменов осуществляется через

- ацетил-КоА,
- ФГА,
- НАДФН₂ 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, 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

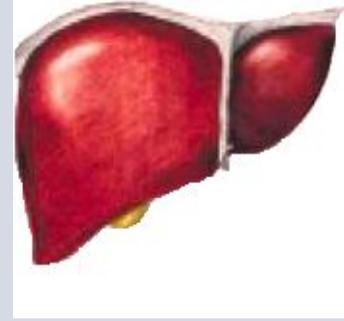
Жирные кислоты с нечётным числом углеродных атомов через пропионил-КоА превращаются в сукцинил-КоА.

- CO_2 ,
- малат

Малик-реакция – источник образования НАДФН₂.

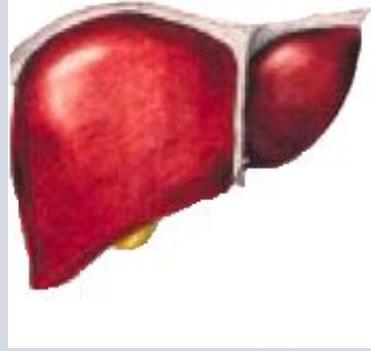
Взаимосвязь обменов на уровне органов и тканей

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.

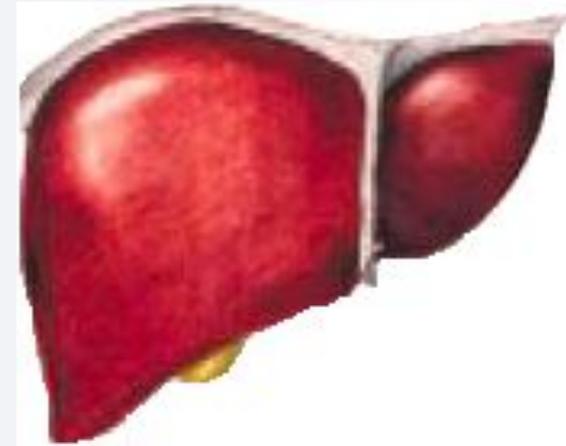
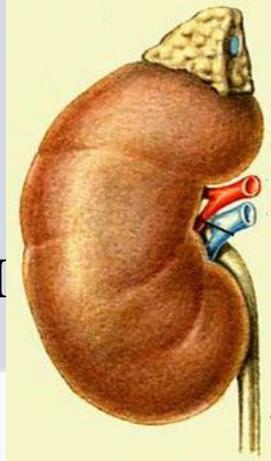
Печень и мозг.



- 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.

