

РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Биохимия печени

**КАФЕДРА БИОХИМИИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ ЛФ
ШЕСТОПАЛОВ А.В.**

МОСКВА 2020

Функции печени

- Гомеостатическая
- Метаболическая
- Депонирующая
- Защитная
- Экскреторная

Функции печени

около 500 отдельных биохимических процессов в
одном гепатоците

- 1) Кислотно-основное состояние (КЩС)
- 2) Деградация этанола
- 3) Метаболизм белков и аминокислот
- 4) Метаболизм желчных кислот
- 5) Метаболизм билирубина
- 6) Биотрансформация и детоксикация
- 7) Метаболизм углеводов
- 8) Метаболизм гормонов
- 9) Метаболизм липидов и липопротеинов
- 10) Метаболизм порфиринов
- 11) Метаболизм микроэлементов
- 12) Метаболизм витаминов

Функции печени

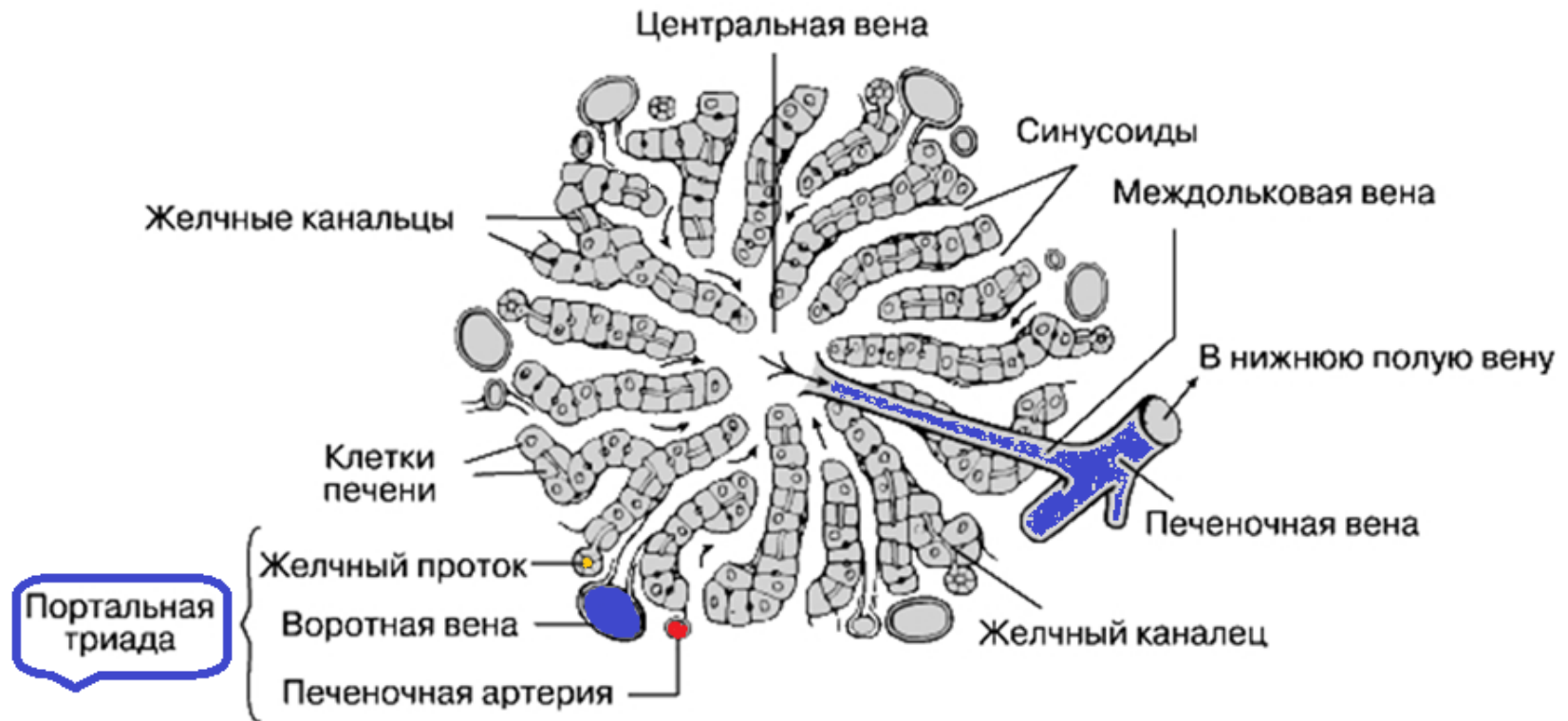
центральная роль в метаболизме

- Регуляция концентрации веществ в крови
- Регуляция депонирования и запасаения энергии
- Синтез молекул для других тканей
- Взаимопревращение нутриентов
- Депонирование некоторых веществ
- Образование и экскреция желчи

Анатомо-функциональные особенности печени

- Важнейшее значение печени в обмене веществ в первую очередь определяется анатомическим положением
- Это промежуточный орган между кишечником и системой общего кровотока
- 70% крови поступает в печень по воротной вене, 30 % - по печеночной артерии
- Печень не может использовать продуктивно глюкозу или кетоновые тела в качестве энергетических субстратов. Предпочитает жирные кислоты и α -кетокислоты в качестве источников энергии
- Кровь воротной вены омывает всасывающую поверхность кишечника, и в результате большая часть веществ, всасывающихся в кишечнике, проходит через печень. Печеночная артерия поставляет кровь, богатую кислородом.
- Для печени характерная зональная морфо-функциональная гетерогенность

Особенности строения печеночной дольки



Зональная гетерогенность

	Перипортальная зона	Перивенозная зона
гепатоциты	мелче	крупнее
митохондрии	крупнее	мелче
Комплекс Гольджи	↑	↓
Гликоген Гольджи	↑	↓
Гладкий ЭР	↓	↑
Лизосомы	↓	↑
Фенестры	↓	↑
Клетки Купффера	↑	↓
Клетки Ито	↑	↓
PII-клетки	↑	↓

Зональная гетерогенность

Перипортальная зона

Больше кислорода, нутриентов и высокая активность окислительных реакций

Глюконеогенез

β -окисление ВЖК

Синтез мочевины

Гидролиз глутамина

Деградация аминокислот

Гликогеногенез из лактата и АК

Мобилизация гликогена

Синтез холестерина

ЦТК

Окислительное фосфорилирование

Отложение пигментов

Мощная антиоксидантная
глутатионовая система

Перивенозная зона

Меньше кислорода, нутриентов и высокая активность восстановительных процессов

Гликолиз

Липогенез

Синтез глутамина

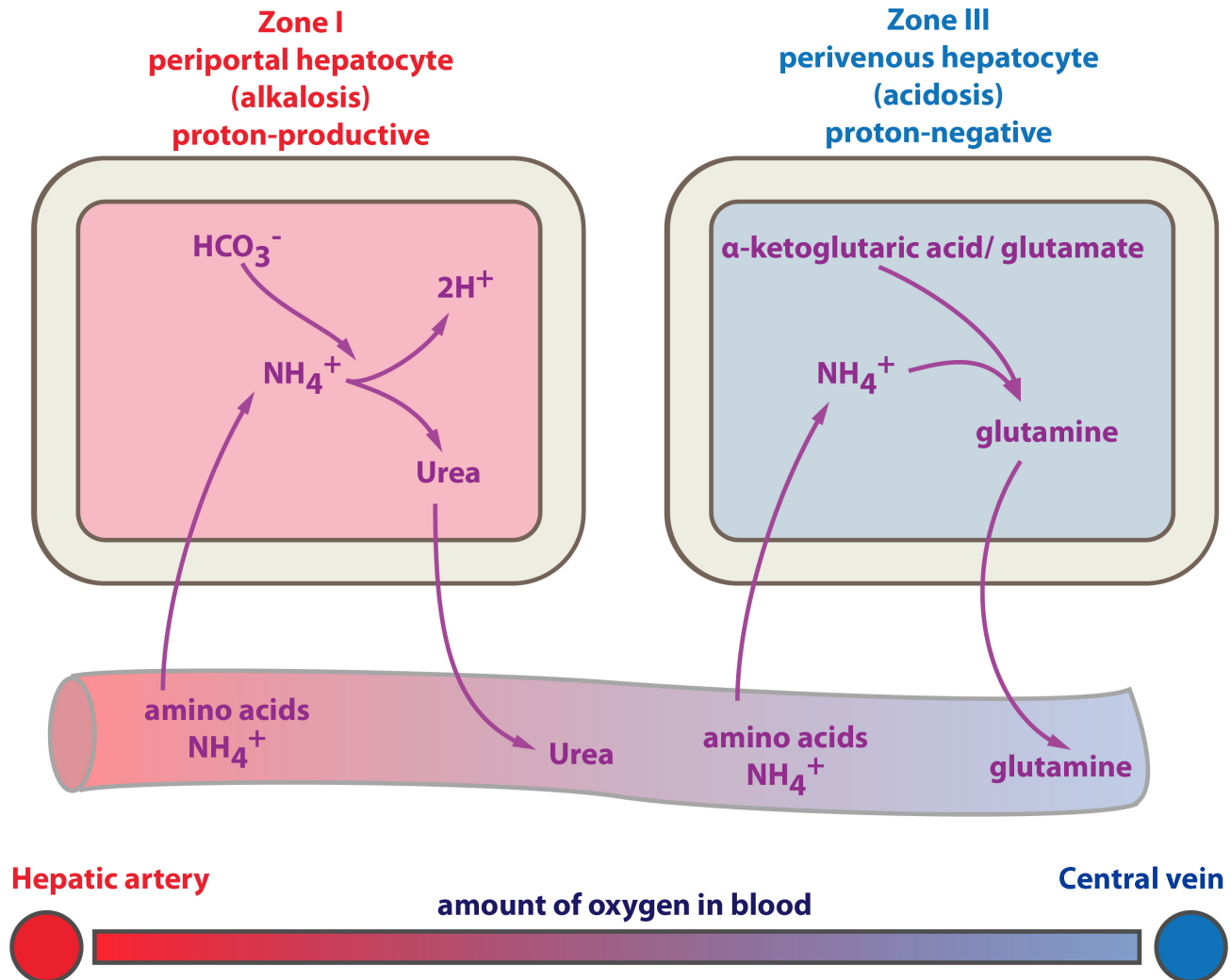
Гликогеногенез из глюкозы

Гликогенолиз (до лактата)

Биотрансформация

Кетогенез

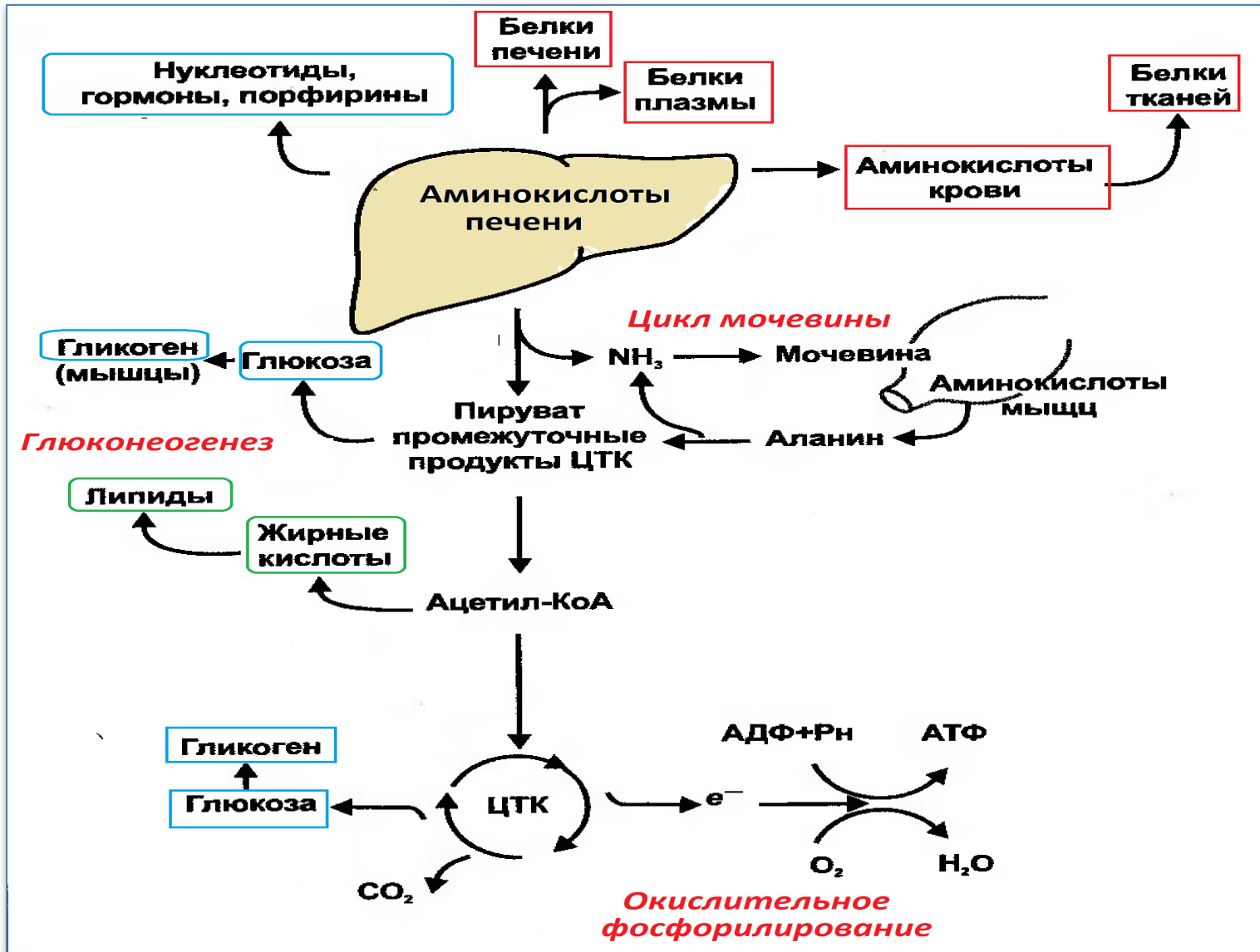
Зональная гетерогенность



Метаболизм аминокислот и белков

- Синтез и расщепление белков плазмы крови
- Синтез факторов свертывания крови
- Синтез белков острой фазы
- Регуляция уровня аминокислот в плазме крови
- Синтез заменимых аминокислот
- Расщепление аминокислот
- Синтез мочевины в орнитиновом цикле – обезвреживание аммиака
- Синтез мочевой кислоты
- Синтез холина и креатина
- Синтез глюкозы из аминокислот

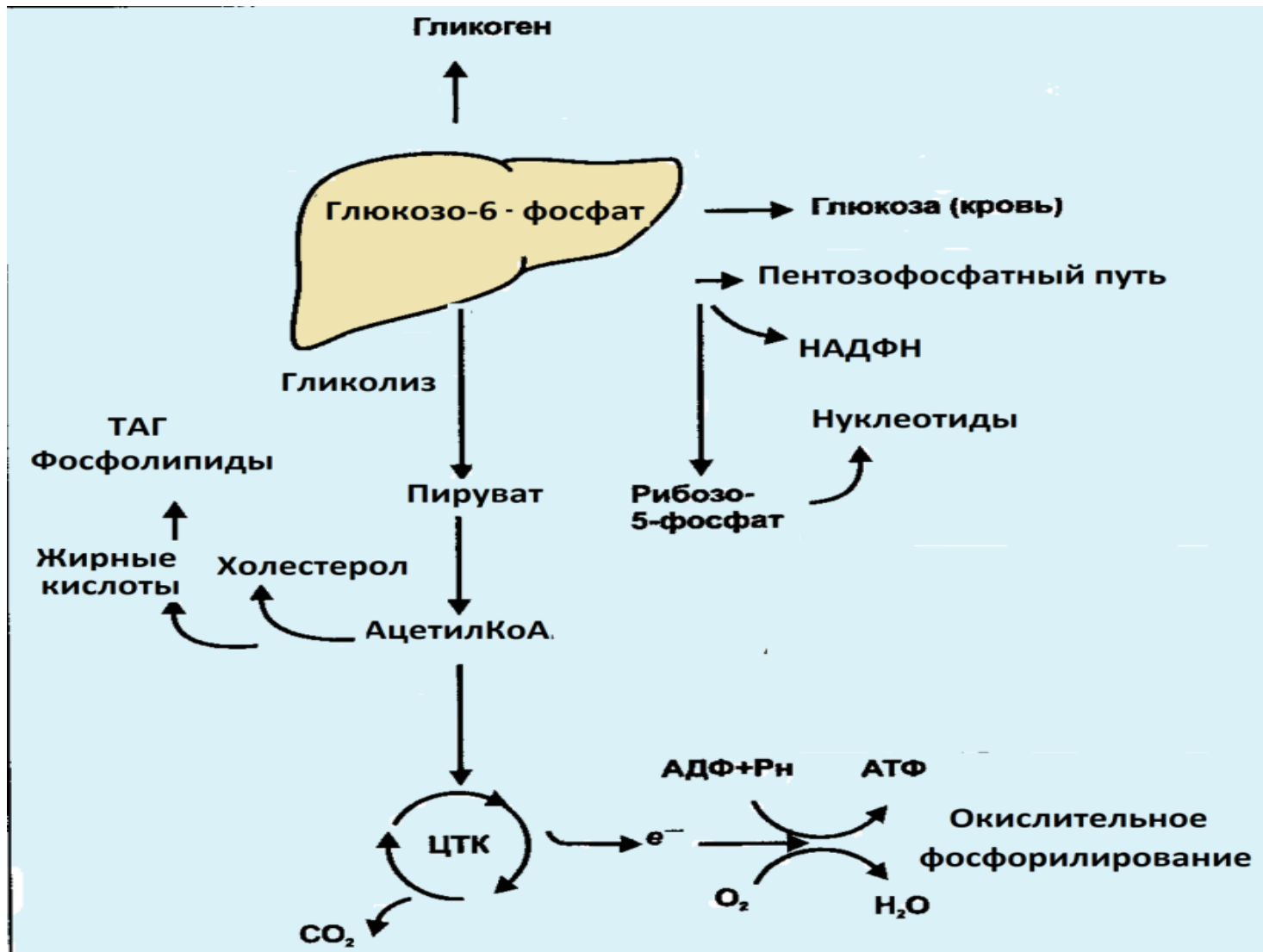
Роль печени в обмене белков и АК



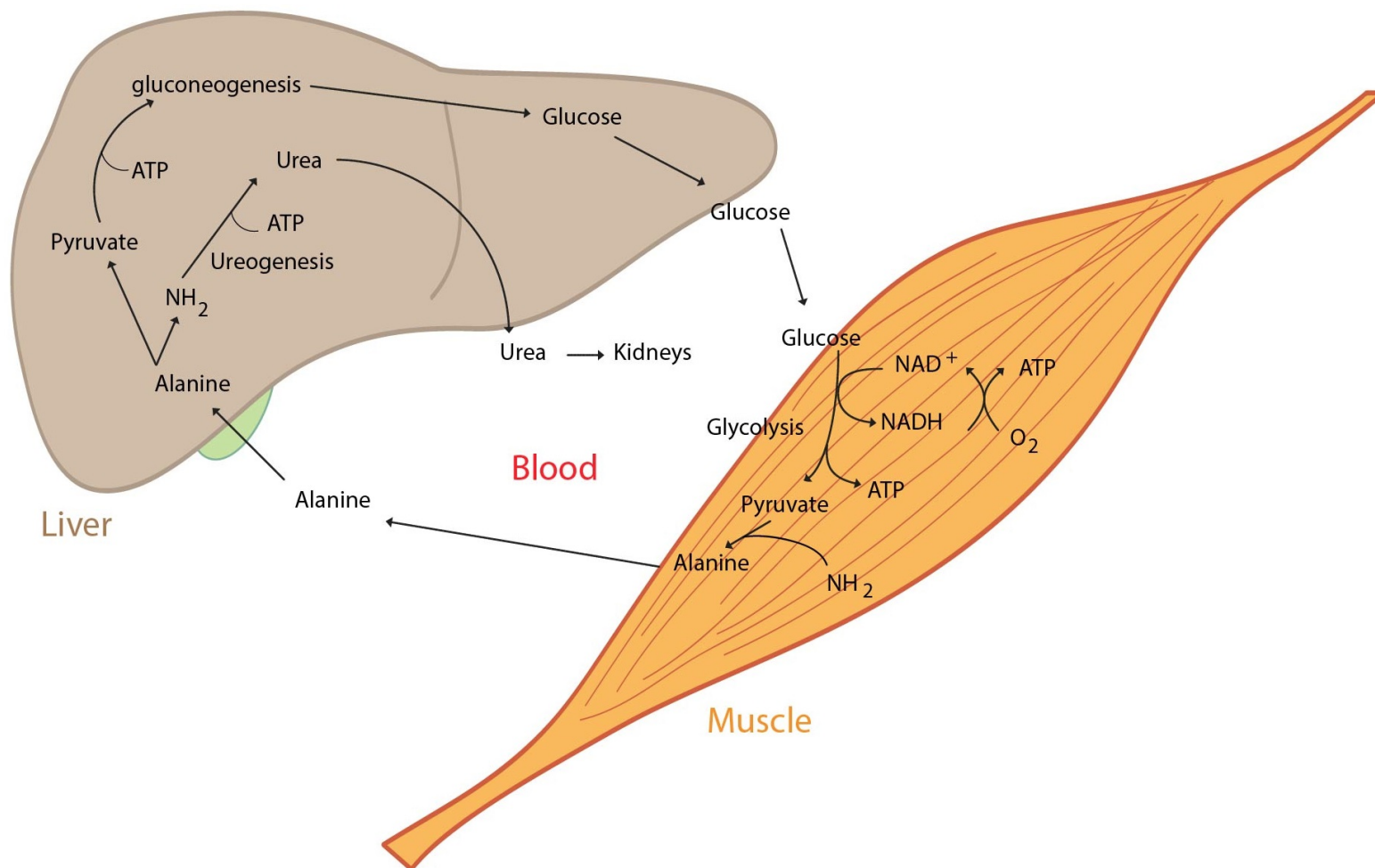
Метаболизм углеводов

- Регуляция уровня глюкозы в крови
- Гликолиз (глюкокиназа)
- Депо гликогена
- Синтез жирных кислот (избыток глю – ВЖК – ТАГ)
- Мобилизация гликогена
- Глюконеогенез из лактата, пирувата, глицерина, аминокислот (глюкозо-6-Ф-аза)
- Цикл Кори, глюкозо-аланиновый цикл
- Пентозофосфатный путь расщепления глюкозы
- Превращение фруктозы (фруктокиназа, альдолаза В)
- Превращение галактозы (галактокиназа, эпимераза)
- Синтез уроновой кислоты и аminosахаров
- Деградация инсулина и глюкагона

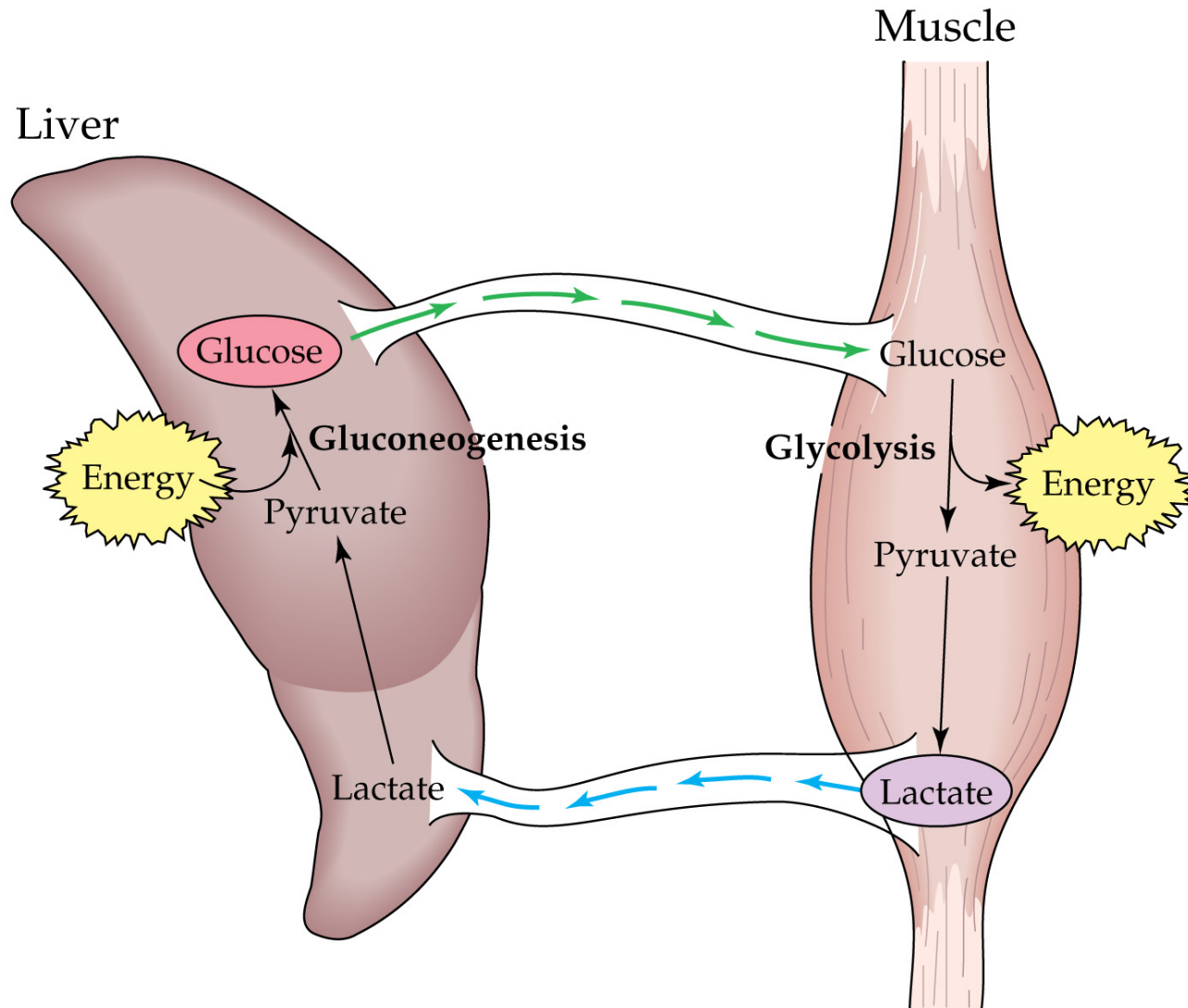
Метаболизм углеводов



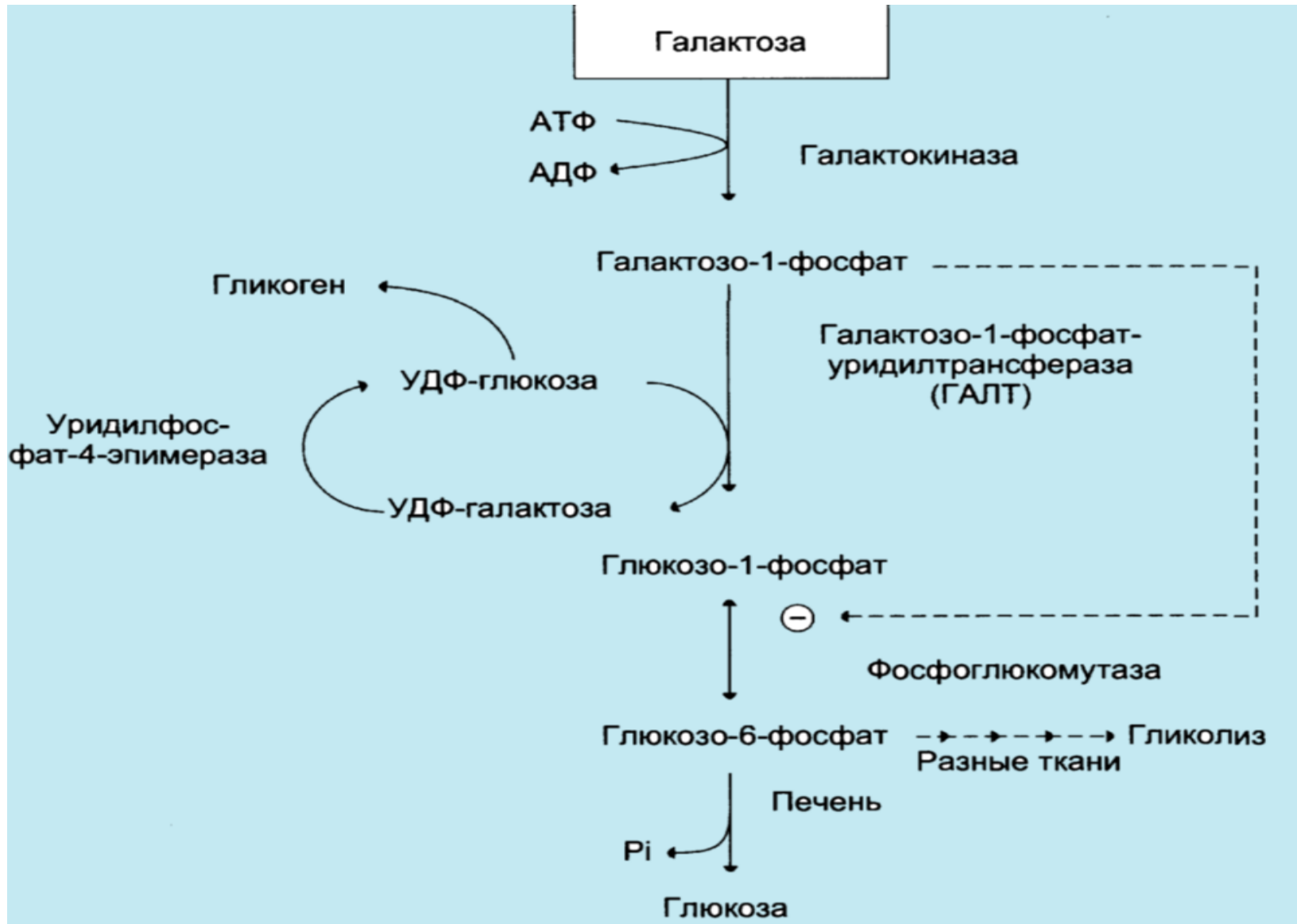
Глюкозо-аланиновый цикл



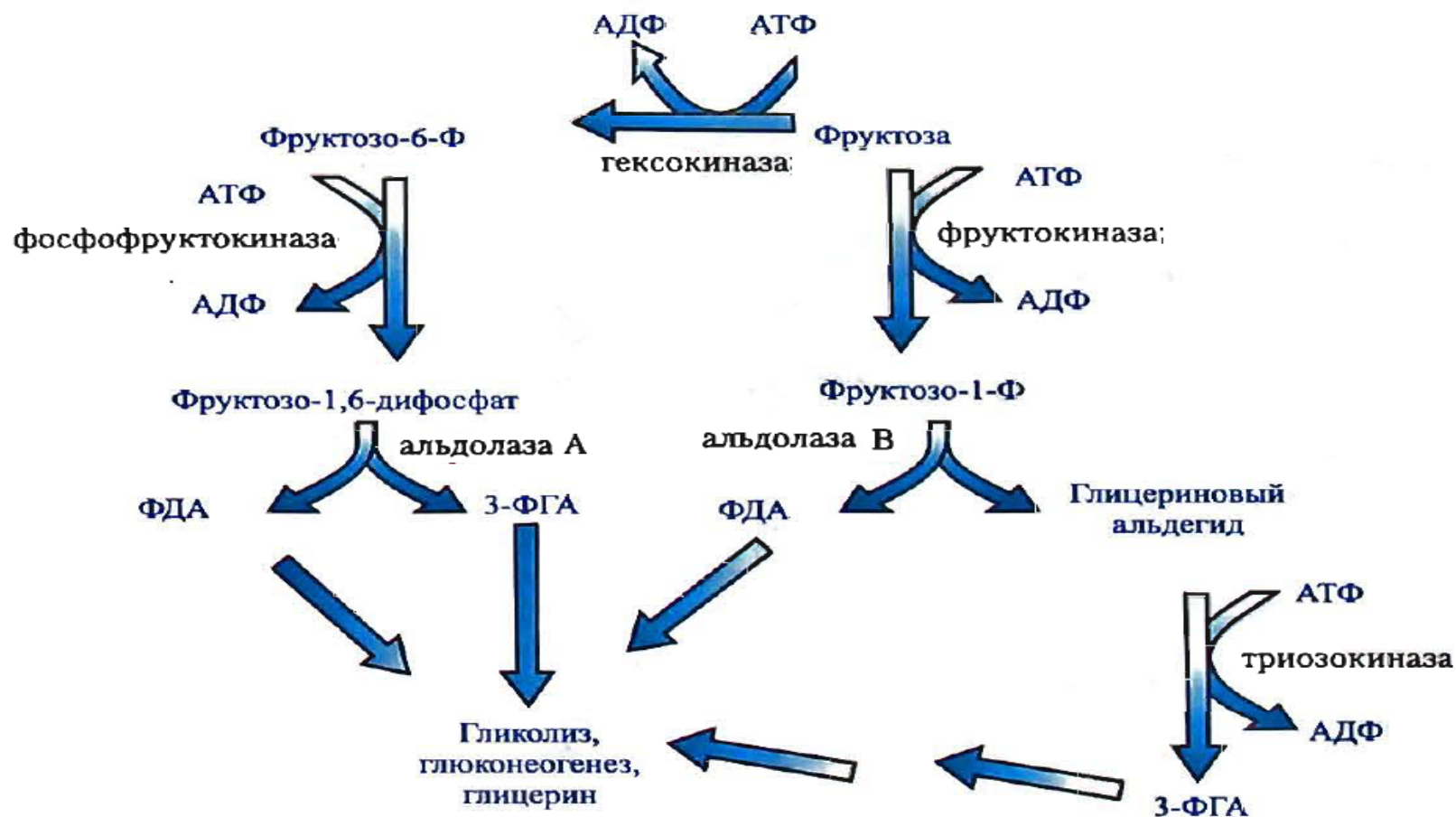
Цикл Кори



Метаболизм галактозы



Обмен фруктозы



Метаболизм липидов в печени

- Контроль концентрации НЭЖК в крови
- Получение энергии при β -окислении ВЖК
- Синтез жирных кислот из ацетил-КоА
- Синтез ТАГ (глицеролкиназа)
- Синтез и распад жиров и фосфолипидов
- Образование липопротеинов (ЛПОНП и ЛПВП)
- Поглощение плазменных ЛП (apoE-R, VLDL-R, SR-B1-R)
- Синтез кетоновых тел
- Синтез холестерина из ацетил-КоА
- Синтез желчных кислот

Центральная роль в метаболизма ХС

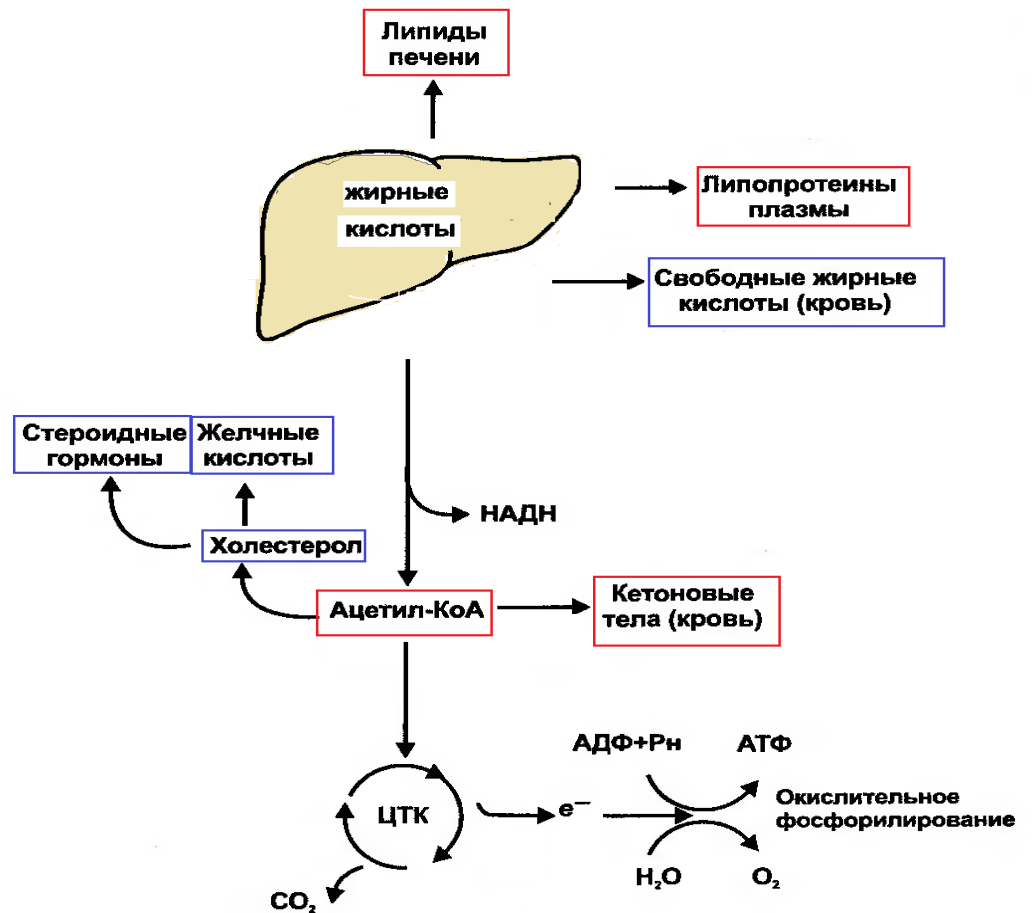
1. Поступление пищевого холестерина
2. Синтез эндогенного ХС из ацетил-КоА
3. Транспорт ХС на периферию (в составе ЛОНП и ЛНП)
4. Обратный транспорт ХС в печень (ЛВП, SR-B1)
5. Окисление ХС в желчные кислоты

Метаболизм липидов

Используются для синтеза ТАГ

Трансформируются в кетоновые тела

Окисляются до CO_2 и H_2O

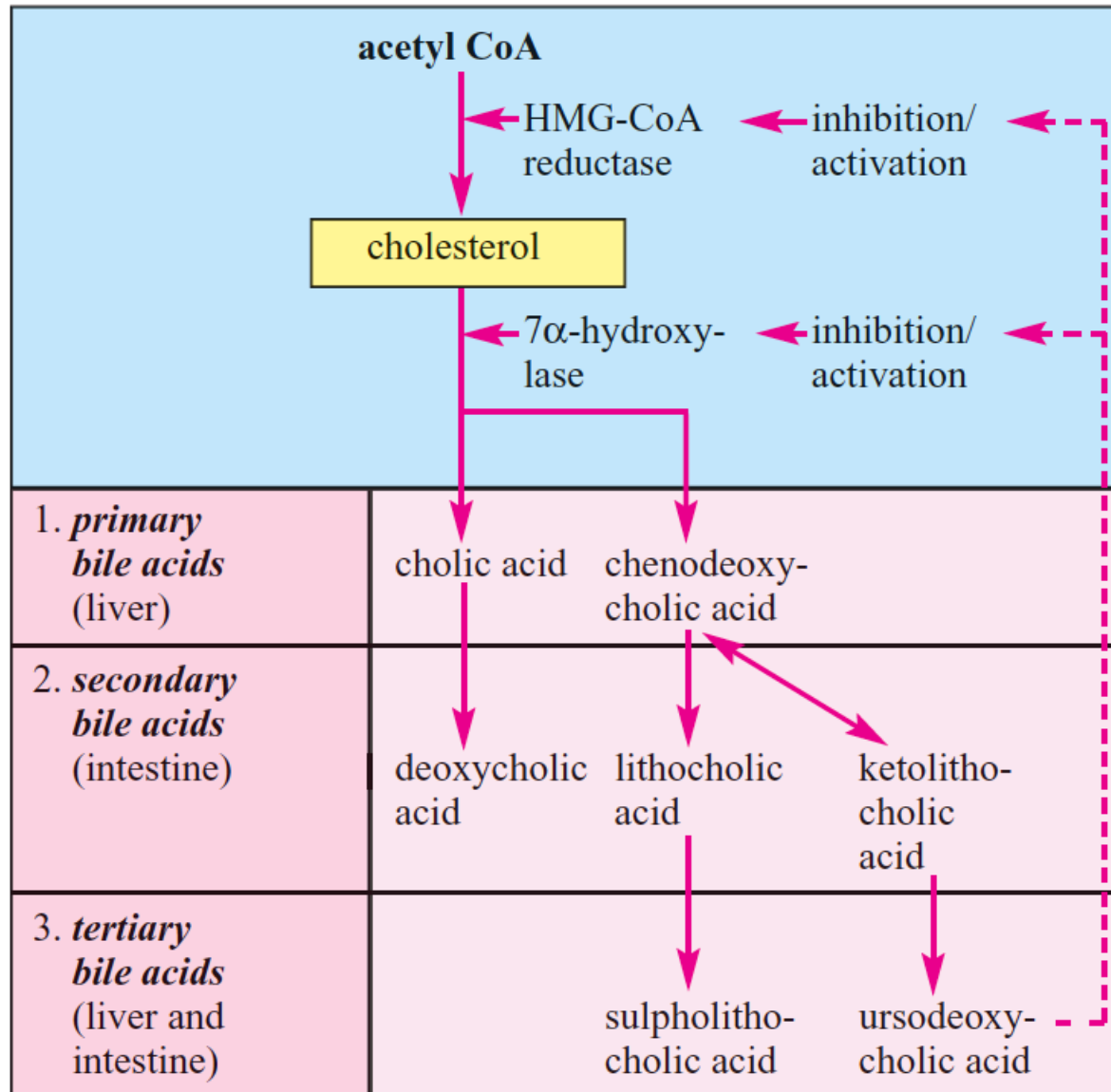


Экскреторная функция

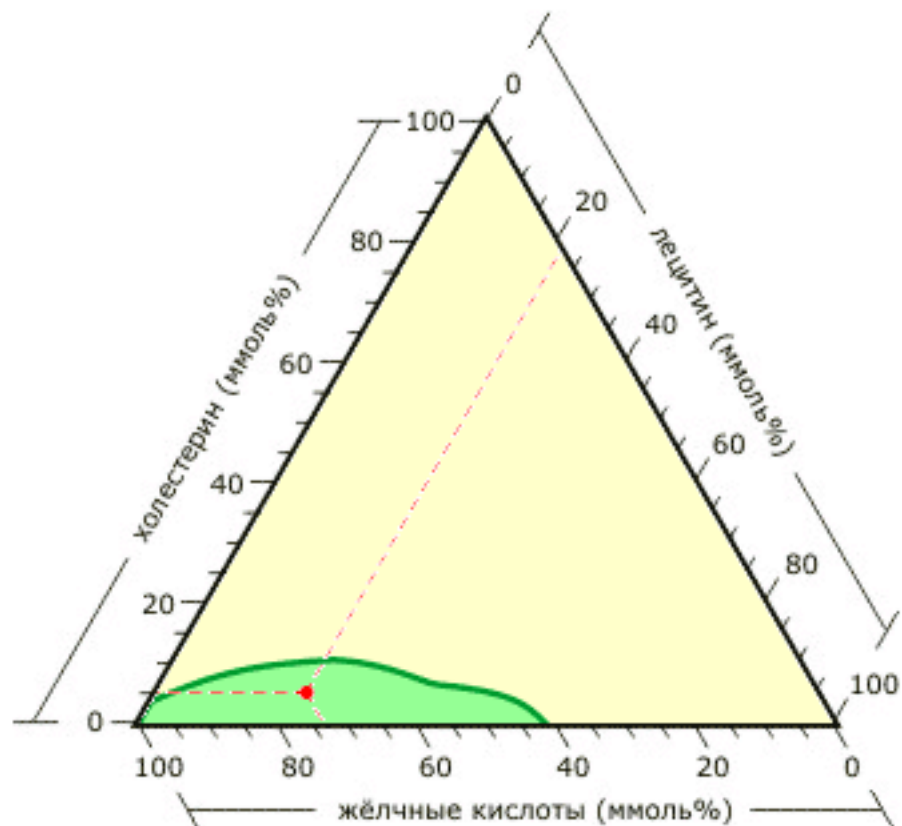
Состав желчи

- **Желчные пигменты** - билирубин, биливердин - продукты распада гема после потери им железа. Образуются, главным образом, в селезёнке.
- **Желчные кислоты** - холевая, хенодезоксихолевая – образуются из холестерина в гепатоцитах. Необходимы для эмульгирования в просвете кишечника и всасывания гидрофобных веществ (липидов, жирных кислот, жирорастворимых витаминов).
- **Холестерин** - предшественник желчных кислот и других стероидных соединений.

Метаболизм желчных кислот



Литогенность желчи (7:2:1)



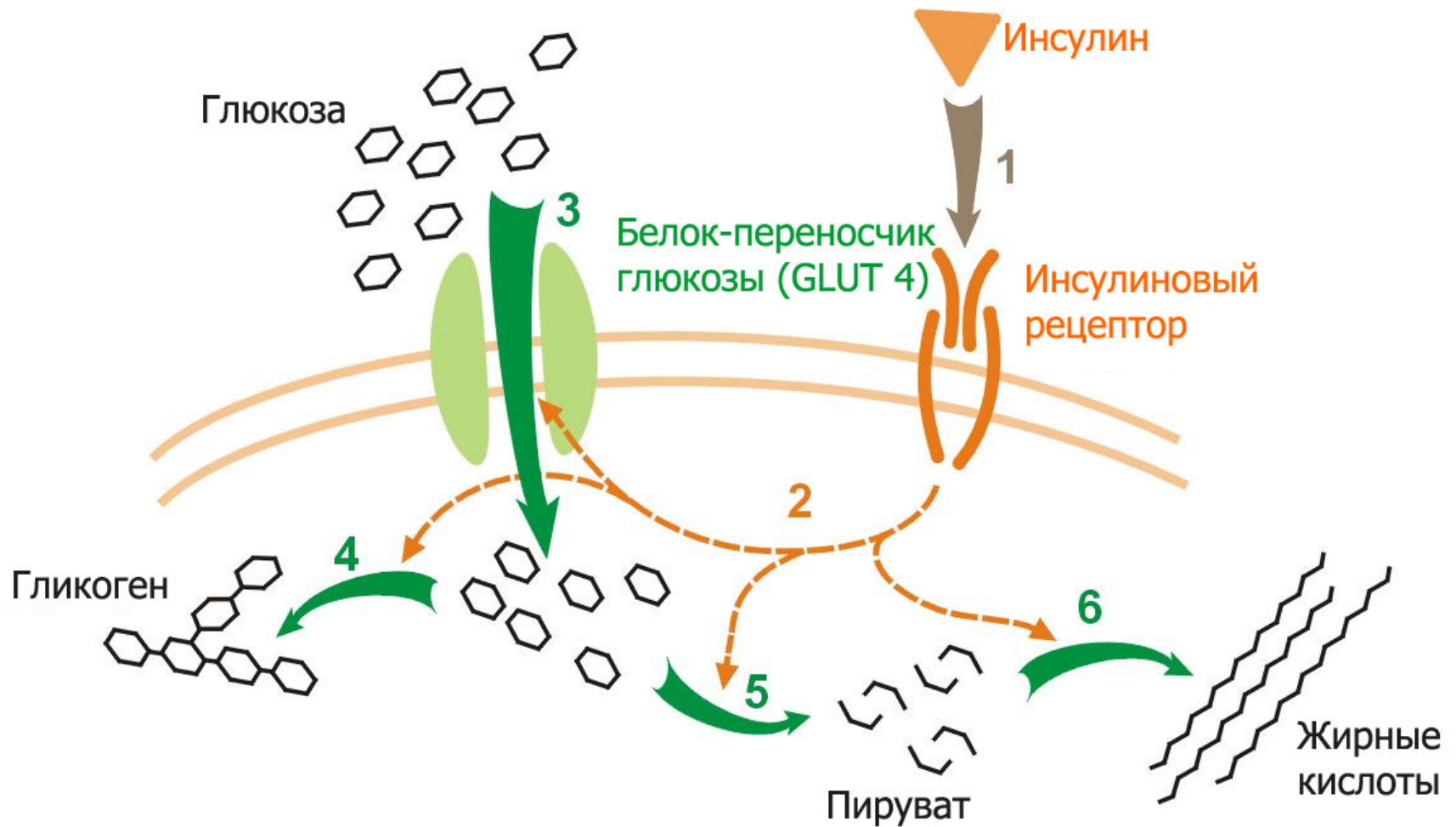
Метаболизм витаминов

- **провитамины → витамины, депонирование витаминов**
- каротины → **витамин А**
- 25-гидроксилирование провитамина Д
- Расщепление боковой цепи витамина К
- Депонирование витамина **B₁₂**
- Синтез никотиновой кислоты из триптофана
- **Образование коферментов из вит группы В**

Метаболизм минеральных веществ

- депонирование **железа** (ферритин)
- Регуляция метаболизма железа (гепсидин)
- Депонирование и метаболизм других **микроэлементов** (Cu, Mn, Co, Mo, Zn,...)
- Синтез транспортных белков
(трансферрин, церулоплазмин)
- Деиодирование тиреоидных гормонов → I⁻

Влияние инсулина на печень



Влияние стероидных гормонов

Глюкокортикоиды

1. Повышают глюконеогенез
2. Повышают синтез белка
3. Регулируют метаболизм аминокислот
4. Повышают эффективность синтеза мочевины
5. Ингибируют фагоцитарную активность
Купфферовских клеток

Андрогены

1. Повышают синтез гема
2. Стимулируют синтез специфических белков
3. Повышают активность цитохром P450
4. Снижают захват ЖК (снижают FABP)

Влияние стероидных гормонов

Эстрогены

1. Повышают захват ЖК (повышают FABP)
2. Стимулируют синтез белка
3. Стимулируют фагоцитарную активность Купфферовских клеток
4. Ингибируют цит P450
5. Увеличивают литогенность желчи
 - повышают экскрецию ХС
 - снижают экскрецию желчных кислот
 - снижают секрецию желчи

Прогестерон

1. Индуцирует синтез гема
2. Ограниченно стимулирует синтез белка
3. Регулирует (субстрат-зависимо подавляет или ингибирует цитP450)

Влияние тиреоидных гормонов

1. Повышают синтез белка
2. Повышают глюконеогенез
3. Повышают кетогенез
4. Повышают поглощение аминокислот
5. Регулируют метаболизм желчных кислот
 - Повышают синтез желчных кислот
 - Повышают экскрецию ХС
 - Повышают ток желчи
6. Повышают оборот вит К-зависимых факторов
7. Увеличивают количество и размер митохондрий
8. Гипертрофия гладкого ЭР

Защитная функция

- Стероидные гормоны и билирубин, а также лекарственные вещества, этанол, чужеродные и токсичные эндогенные и экзогенные соединения поступают в печень, где они инактивируются и конвертируются в высоко полярные соединения (микросомальное окисление, конъюгация)
- Фагоцитоз и лизис чужеродных клеток

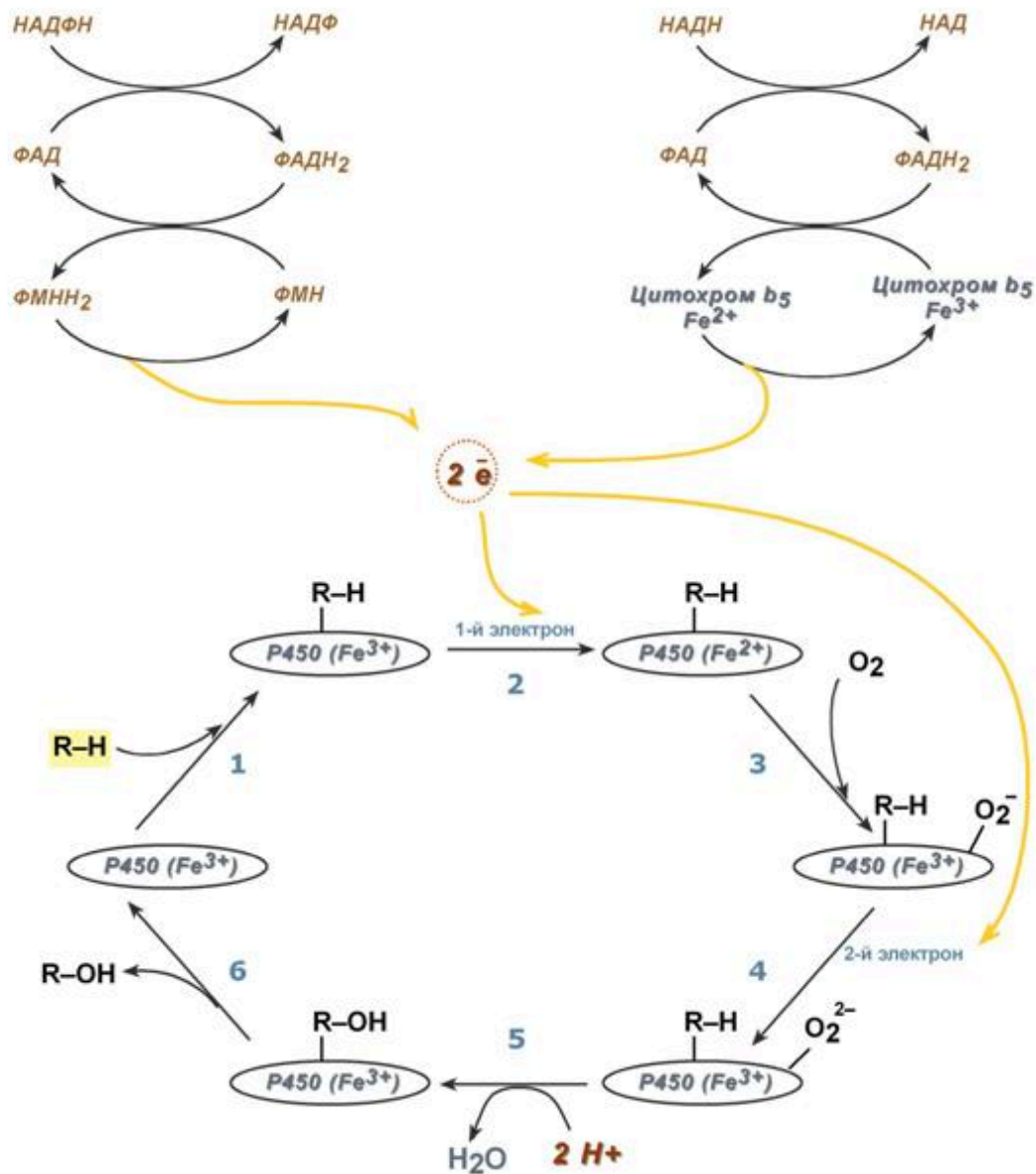
Метаболизм и выведение ксенобиотиков



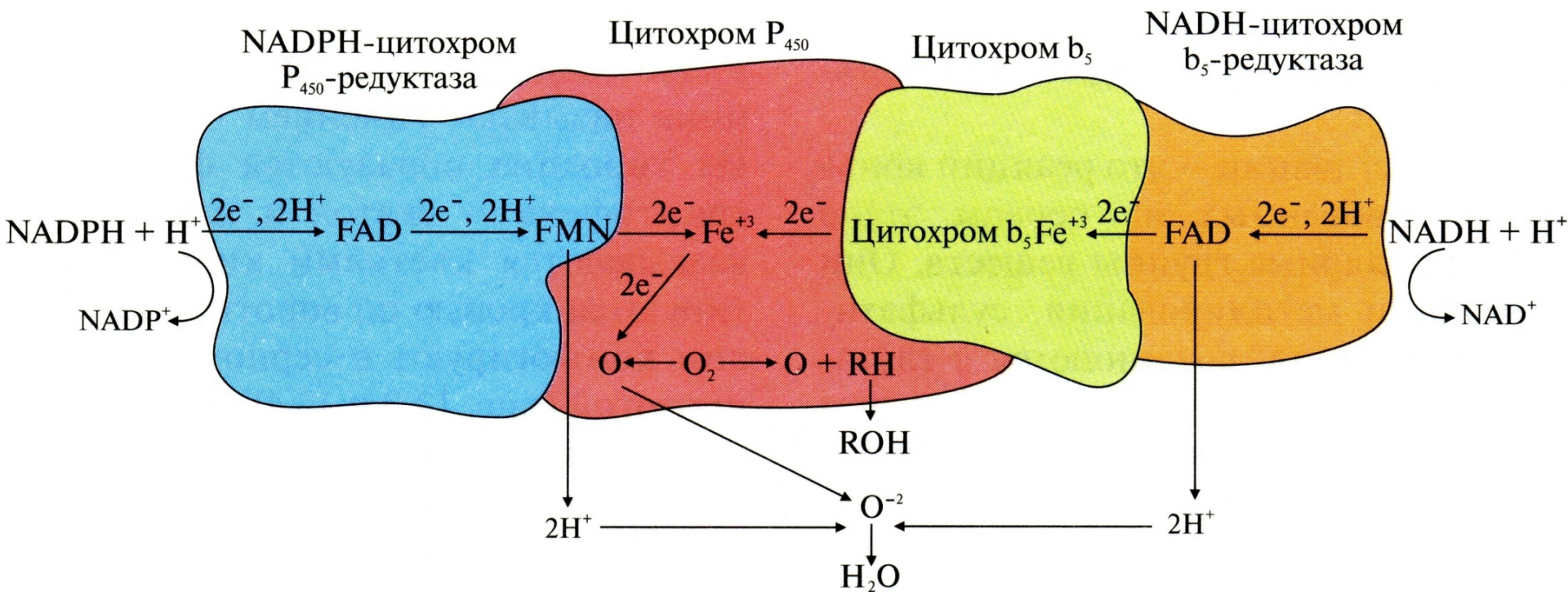
Последовательность реакций микросомального окисления

- 1. **Цитохром P450** связывает в активном центре гидрофобный субстрат и молекулу кислорода
- 2. Один атом **$O + 2e \rightarrow O^{2-}$**
- 3. Донором e и $+H^+$ является **НАДФН+H⁺**, который окисляется цитохром P450 редуктазой
- 4. Затем **$O^{2-} + 2H^+ \rightarrow H_2O$**
- 5. Второй атом кислорода встраивается в субстрат **$RH \rightarrow ROH$**

Монооксигеназная система печени



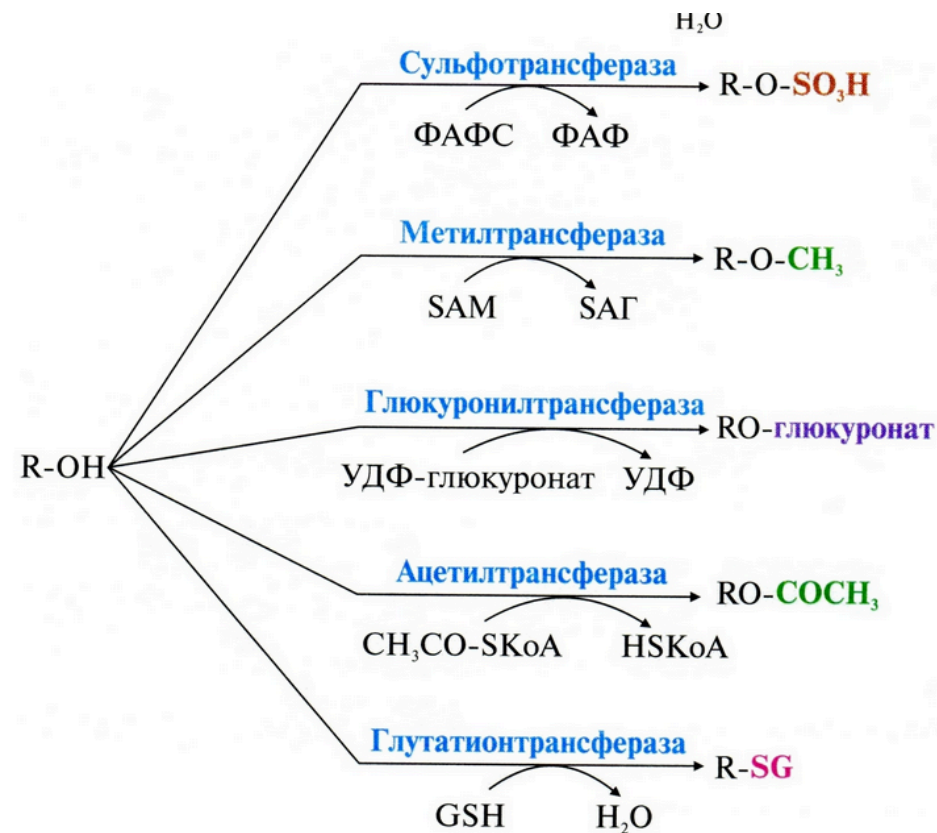
Структурная организация монооксигеназной системы



Реакции конъюгации

с УДФГК	$RDH + \text{УДФГК} \rightarrow R\text{ОГК} + \text{УДФ}$
глюкуронилтрансфераза	
с ФАФС	$RDH + \text{ФАФС} \text{SO}_3\text{H} \rightarrow R\text{ОSO}_3\text{H} + \text{ФАФС}$
сульфотрансфераза	
с Глютатионом	$R + \text{ГSH} \rightarrow \text{ГS R H}$
глутатионтрансфераза	
S-аденозилметионином	$RDH \xrightarrow{\text{S-аденозилметионином}} R\text{OCH}_3 + \text{аденозилгомоцистеин}$
метилтрансфераза	
с ацетилКоА	$RDH + \text{CH}_3\text{COS CoA} \rightarrow R\text{COCH}_3 + \text{HS CoA}$
ацетилтрансфераза	
с Глицином	$RDH + \text{глицин} \rightarrow R\text{О гли} + \text{H}_2\text{NH}$
глицилтрансфераза	

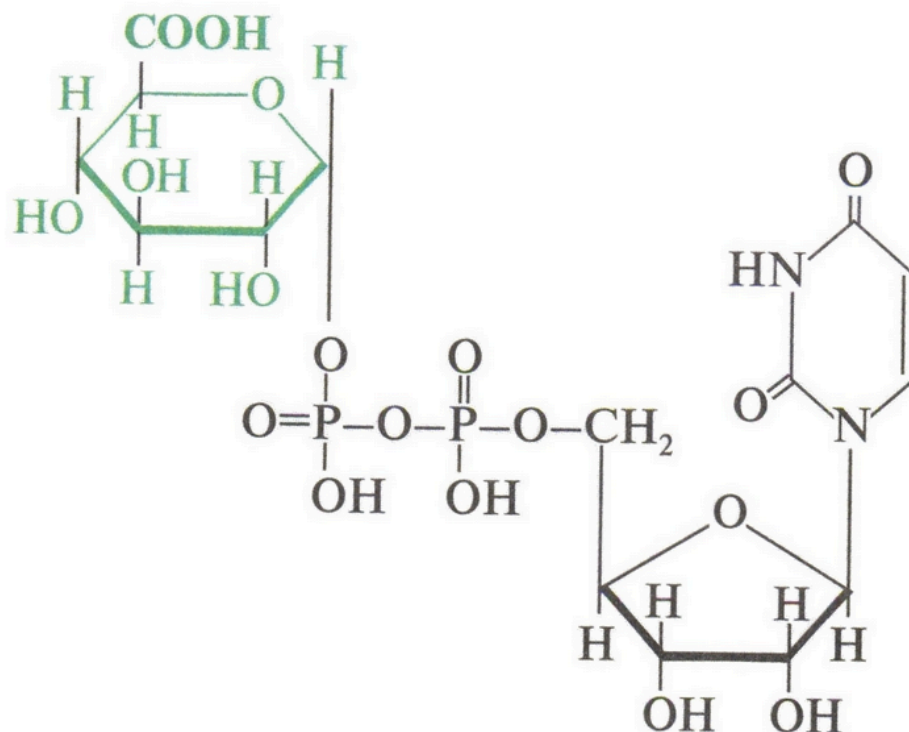
Реакции конъюгации

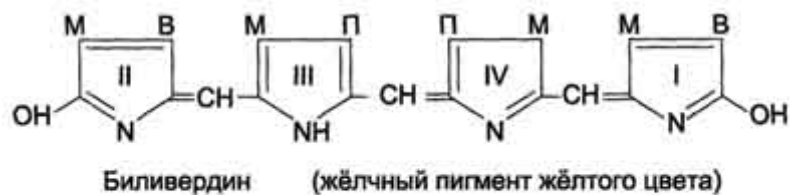
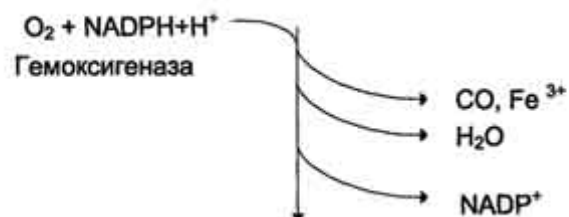
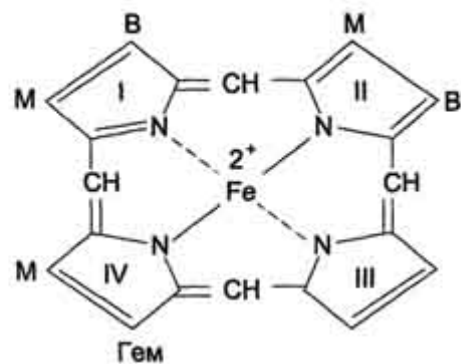


1. Присоединение остатка *глюкуроновой*-к-ты.

Ферменты: УДФ-глюкуронилтрансферазы

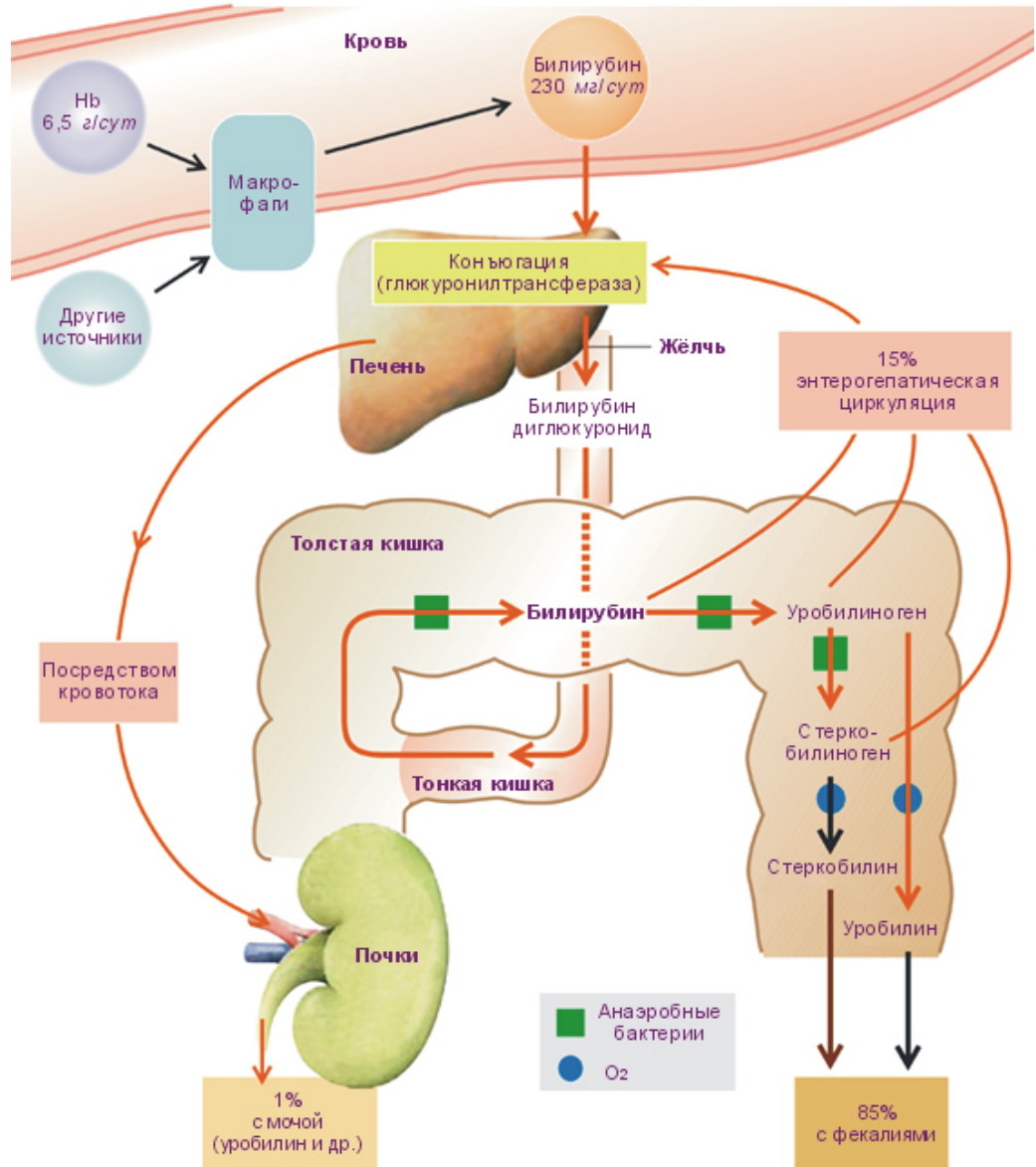
Активная форма: УДФ-глюкуронат:





Этапы метаболизма билирубина в гепатоцитах

1. Захват – облегченная диффузия (лигандин, протеин Z)
2. Конъюгация
3. Экскреция

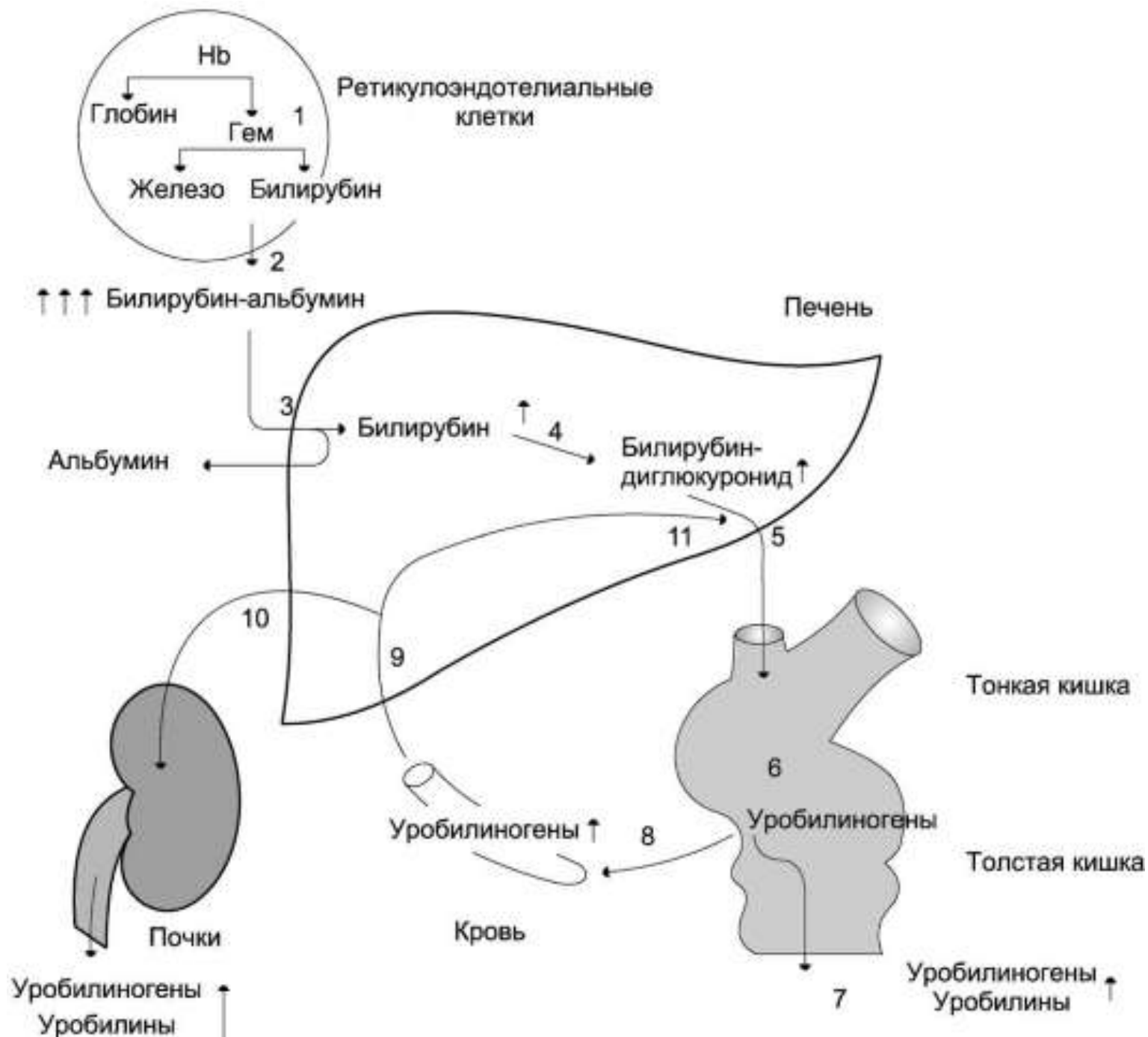


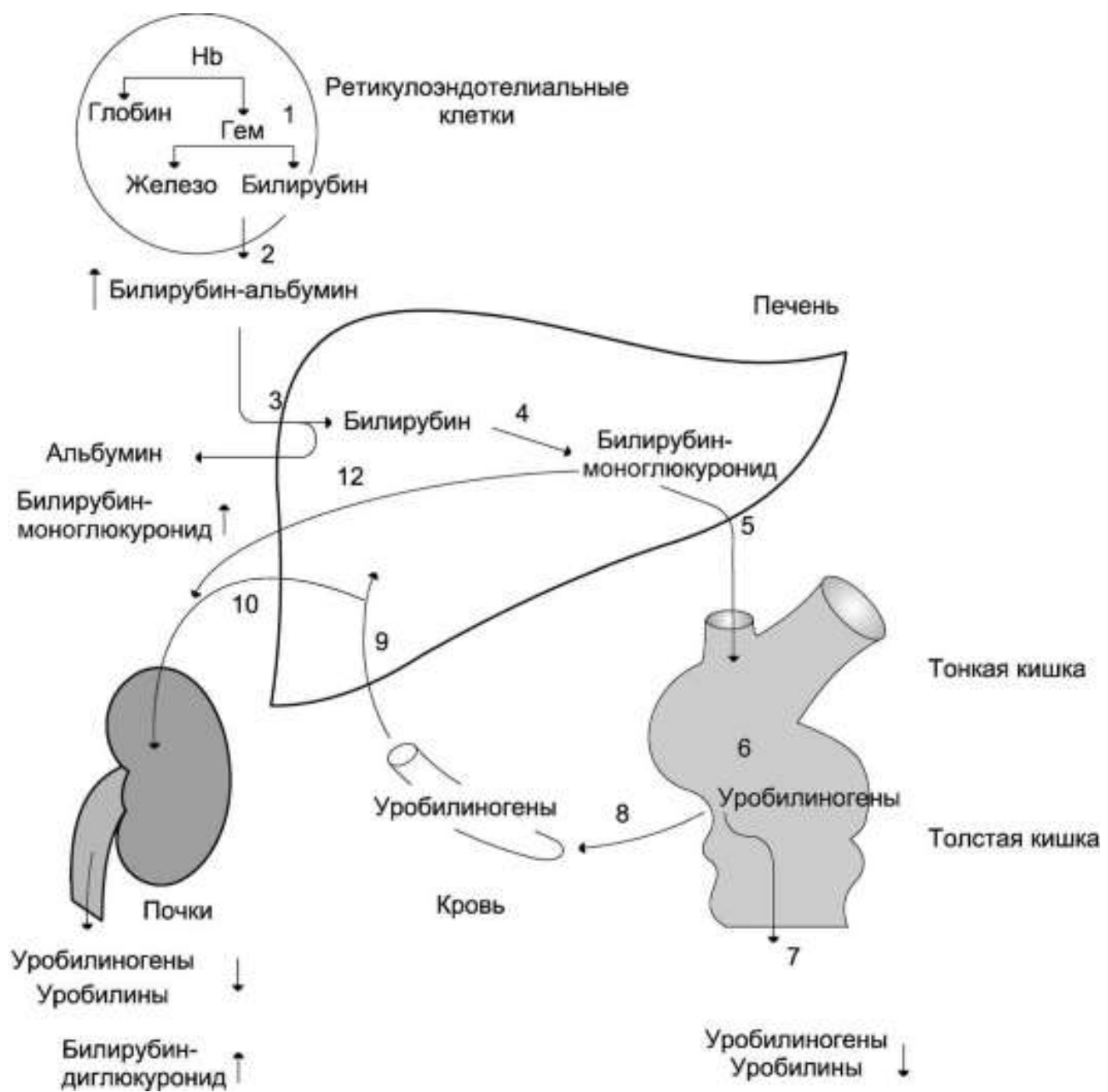
желтухи

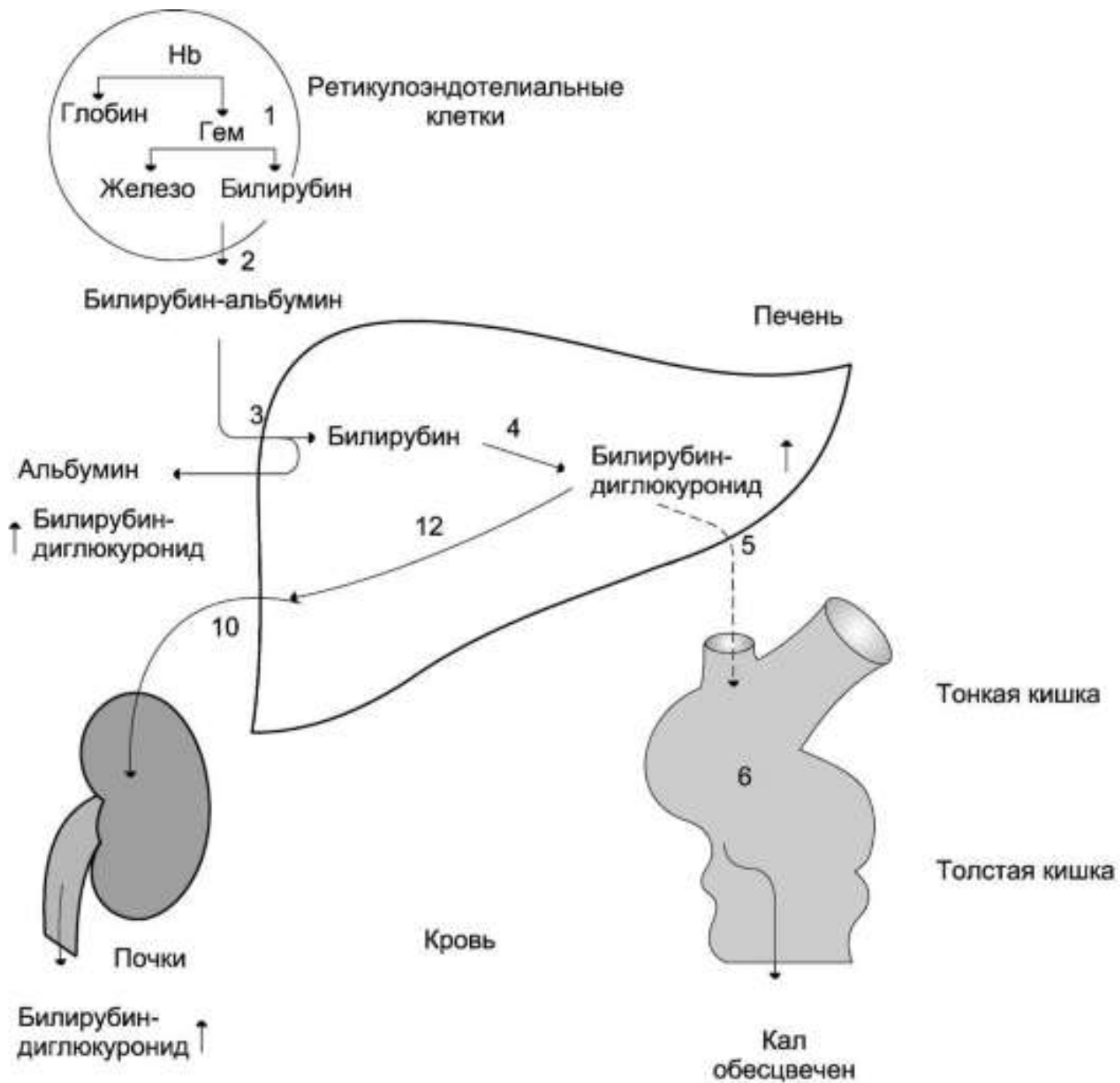
- Желтухой называется синдром, развивающийся вследствие накопления в крови избыточного количества билирубина.
- Желтуха и иктеричность склер заметны клинически тогда, когда уровень сывороточного билирубина достигает 50 мкмоль/л и выше
- Интенсивность желтухи зависит от кровоснабжения органа или ткани.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЧНЫХ ПИГМЕНТОВ

- **Виды желтух**
- надпеченочная (**гемолитическая**)
- печеночная (**паренхиматозная**)
- подпеченочная (**обтурационная**)
- новорожденных
- наследственная







Лабораторные показатели при желтухе

показатели	надпеченочная	печеночная	холестатическая
билирубин	50-150 Мм/л	50-350	100-750
АЛТ	норма	> 8-300 N	> 1-12 N
ЩФ	норма	> 1-2,5 N	> 3 N
ГГТП	норма	> 1-5 N	> 4- 25 N
Альбумин	норма	20-50 г/л	30-50 г/л
ПВ	норма	> 1-3 N	> 1-3 N
гемолиз	+	-	-

Желтухи новорожденных

«Физиологическая» желтуха- обусловлена незрелостью конъюгирующих ферментов печени, происходящим в норме послеродовым гемолизом и кишечно-печеночной циркуляцией билирубина. Превращение билирубина в уробилиноген в кишечнике невозможно, пока не произойдет колонизация кишечника бактериями.

Патологические желтухи новорожденных

Причины желтухи, не конъюгированного билирубина:

- Гемолиз (несовместимость по Rh и ABO; дефекты ферментов эритроцитов- дефицит глюкозо-6-дегидрогеназы и пируваткиназы).
 - Синдром Криглера-Найяра
 - Гипотиреоз
 - Желтуха, связанная с грудным молоком. Доброкачественная, вероятно за счет вмешательства свободных ЖК в процесс конъюгации билирубина.
- >350 мкмоль/л- риск развития ядерной желтухи.

Риск нарастает при сниженном количестве альбумина

Гемолитическая болезнь новорожденных

- Гемолиз эритроцитов ребенка в результате иммунологической несовместимости матери и ребенка
- Гипербилирубинемия у недоношенных новорожденных
- Токсическое действие непрямого билирубина на органы новорожденного (прежде всего на ЦНС)



ФОТОТЕРАПИЯ

Оценка метаболической функции

Участие в углеводном обмене оценивается:

по концентрации глюкозы крови,
по крутизне кривой теста толерантности к глюкозе,
по "сахарной" кривой после нагрузки галактозой,
по величине гипергликемии после введения гормонов (например, адреналина).

Роль в липидном обмене рассматривается:

по уровню в крови триацилглицеролов, холестерина, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП,
по коэффициенту атерогенности.

Белковый обмен оценивается:

по концентрации общего белка и его фракций в сыворотке крови,
по показателям коагулограммы,
по уровню мочевины в крови и моче,
по активности ферментов АСТ и АЛТ, ЛДГ-4,5, щелочной фосфатазы,
глутаматдегидрогеназы.

Пигментный обмен оценивается:

по концентрации общего и прямого билирубина в сыворотке крови.

Основные биохимические синдромы

- 1. Цитолитический, синдром уклонения ферментов**
- 2. Холестатический**
- 3. Малой печеночной недостаточности**
- 4. Иммунно-воспалительный**
- 5. Портального шунтирования**
- 6. Опухолевого роста**

Дефицит липотропных веществ

- для синтеза фосфолипидов необходимы фосфаты и азотистые основания
- при недостатке холина (и невозможности его синтеза) нейтральный жир не может преобразовываться в фосфатидилхолины
- нейтральный жир откладывается в печени
- => жировая инфильтрация печени
- => жировой гепатоз

Гипоонкотические отеки

- поражение паренхимы печени или недостаток белка в пище ведет к нарушению синтеза альбумина
- содержание альбумина в плазме падает
- снижается онкотическое давление плазмы, кровь теряет способность «удерживать» жидкость
- => отеки, водянки