

БИОХИМИЯ ПЕЧЕНИ



**Зав. кафедрой биохимии
профессор В.В. Лелевич**

**Масса печени составляет $1,2 - 2$ кг
у взрослого человека**



ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПЕЧЕНИ

ВОДА – 70%

СУХОЙ ОСТАТОК – 30% :

БЕЛКИ – 12-24%

ГЛИКОГЕН – 2-6%

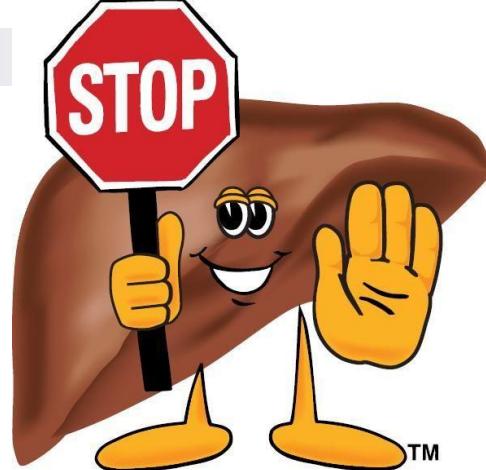
ЛИПИДЫ – 2-6%

ТРИГЛИЦЕРИДЫ – 1,5-2,0%

ФОСФОЛИПИДЫ – 1,5-3,0%

ХОЛЕСТЕРОЛ – 0,3-0,5%

**Печень занимает центральное
место в метаболизме
вследствие своего особого
анатомического положения**



ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ:

- ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ
- ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ
- ВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ (ЭКСКРЕТОРНАЯ)
- БИОСИНТЕТИЧЕСКАЯ
- ОБЕЗВРЕЖИВАЮЩАЯ**
- ИНАКТИВАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В УГЛЕВОДНОМ ОБМЕНЕ

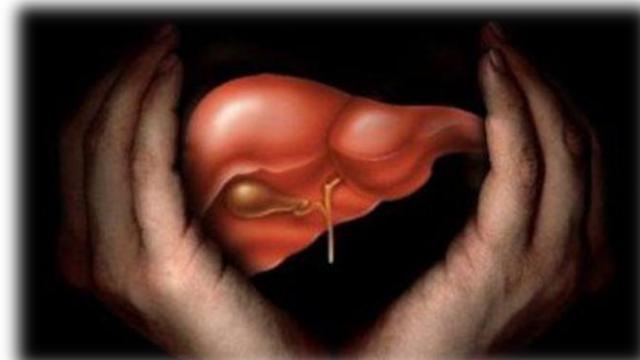
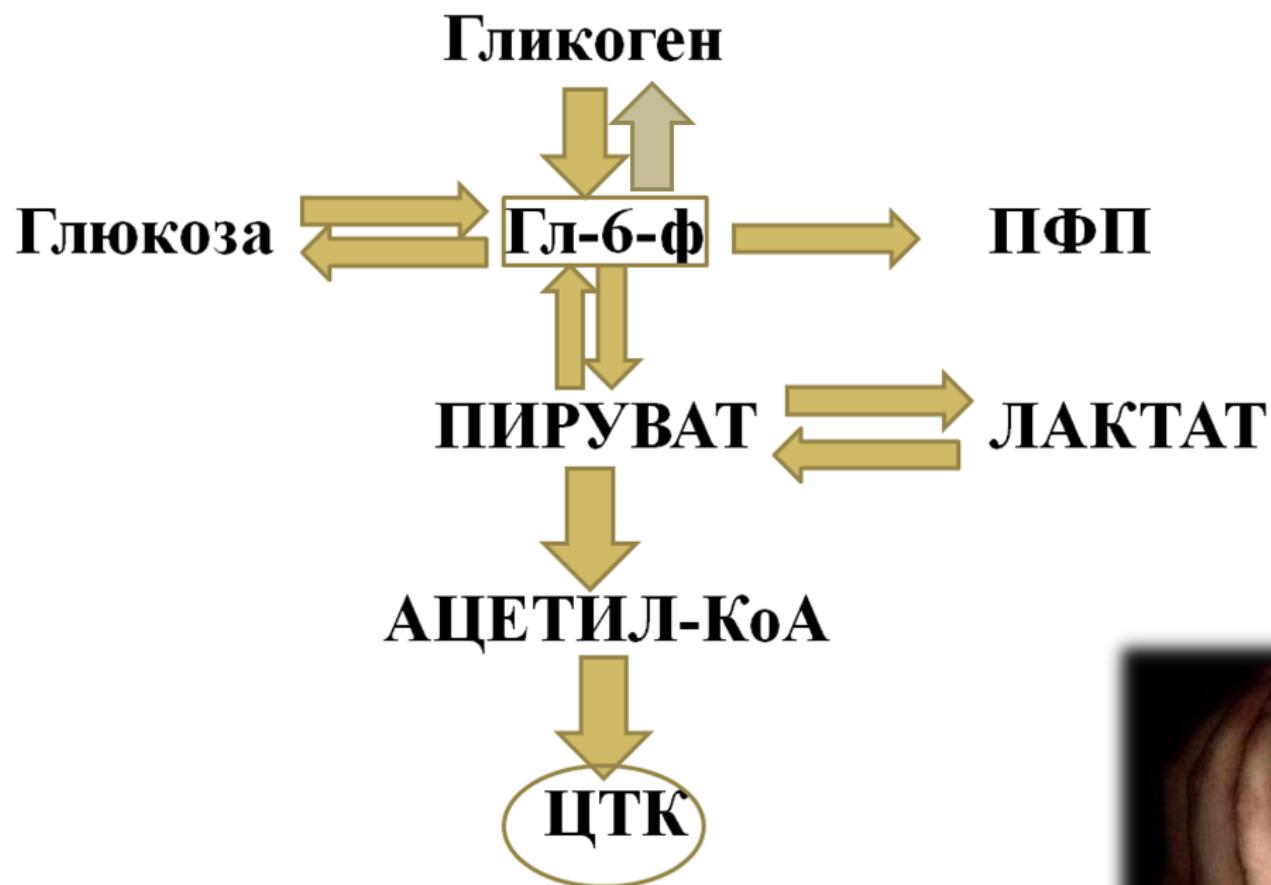
- участвует в поддержании нормогликемии**
- наличие в печени фермента глюкокиназы**
- синтез и распад гликогена**
- активно протекает глюконеогенез**
- превращение фруктозы и галактозы в глюкозу**
- синтез глюкуроновой кислоты**

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕКСОКИНАЗЫ И ГЛЮКОКИНАЗЫ

ПАРАМЕТР	ГЛЮКОКИНАЗА	ГЕКСОКИНАЗА
K_m для глюкозы	10 мМ	0,1 мМ
Ингибирование глюкозо-6-фосфатом	нет	да
Максимальная скорость (мкМоль/мин/г)	1,5	0,1

**Глюкокиназа содержится только в
печени и β -клетках островков Лангерганса**

ОСНОВНЫЕ ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ В ПЕЧЕНИ



РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ЛИПИДНОМ ОБМЕНЕ

- синтез желчных кислот и образование желчи
- β-окисление жирных кислот
- биосинтез жирных кислот
- биосинтез кетоновых тел
- биосинтез и распад триглицеридов
- биосинтез и распад фосфолипидов
- биосинтез холестерола и его эфиров
- биосинтез ЛПОНП и ЛПВП
- гидроксилирование витамина D



ЖИРОВАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ ПЕЧЕНИ

ЖИРОВАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ ПЕЧЕНИ

НАКОПЛЕНИЕ ТРИГЛИЦЕРИДОВ
более 2% от массы ПЕЧЕНИ.

**ДЕФИЦИТ ЛИПОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ
(ХОЛИН, МЕТИОНИН)**



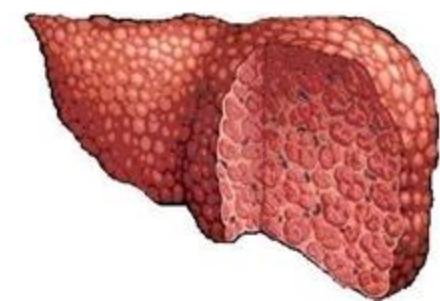
НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА ФОСФОЛИПИДОВ



АКТИВИЗАЦИЯ СИНТЕЗА ТРИГЛИЦЕРИДОВ

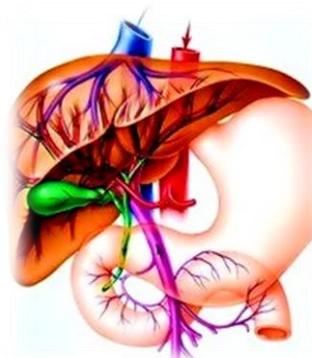


**ОТЛОЖЕНИЕ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В
ГЕПАТОЦИТАХ**



РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ОБМЕНЕ БЕЛКОВ И АМИНОКИСЛОТ

- биосинтез белков плазмы крови
- **100 % альбуминов**
- **75-90 % α-глобулинов**
- **50 % β-глобулинов**
- биосинтез белков свертывания крови –
фibrиноген, протромбин, проконвертин,
проакцелерин



РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ОБМЕНЕ БЕЛКОВ И АМИНОКИСЛОТ

- биосинтез мочевины**
- биосинтез мочевой кислоты**
- глюконеогенез из гликогенных аминокислот**
- кетогенез из кетогенных аминокислот**
- образование α -кетокислот путем трансаминирования и дезаминирования аминокислот**
- синтез креатина и холина**



ОБМЕН ГОРМОНОВ

- метаболизм и выделение стероидных гормонов
- метаболизм полипептидных гормонов

Депонирование веществ

- гликоген
- витамин А
- витамин В12
- железо



ОБЕЗВРЕЖИВАЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ

Печени принадлежит важнейшая роль в обезвреживании как поступающих в организм чужеродных веществ (**ксенобиотиков**), так и естественных (образующихся в самом организме) метаболитов

ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ МЕТАБОЛИТОВ

- Пигментов (**билирубин**)
- Аммиака (**биосинтез мочевины**)
- Инактивация **гормонов**



ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ КСЕНОБИОТИКОВ

I. ФАЗА ХИМИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ:

- разрыв связей
- присоединение дополнительных групп
- удаление функциональных групп

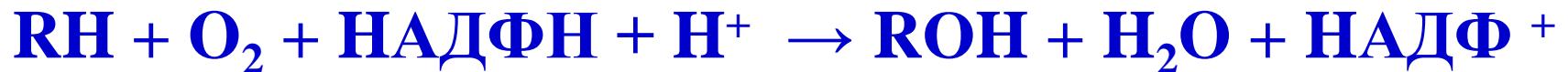
ТИПЫ ХИМИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ:

- окисление (микросомальное)
- восстановление
- изомеризация
- ацетилирование, метилирование
- гидролиз

- **Микросомальное окисление – важный этап I фазы обезвреживания ксенобиотиков.**
- **Ферменты микросомального окисления локализованы на цитоплазматической поверхности эндоплазматического ретикулума.**
- **Ключевую роль в I фазе обезвреживания ксенобиотиков имеет цитохром Р 450. Он широко распространен в тканях, однако наибольшая его концентрация отмечается в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов.**

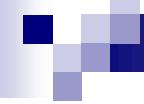
- У человека к настоящему времени известно более 50 изоформ цитохрома Р 450. Все они кодируются суперсемейством генов.
- Каждая из изоформ цит Р 450 имеет много субстратов, как эндогенных, так и экзогенных (ксенобиотики, лекарственные препараты).
- Характерным свойством ферментов из суперсемейства цит Р 450 является низкий уровень их базальной экспрессии в отсутствии субстрата и существенное увеличение синтеза в присутствии субстрата или других соединений – индукторов.

- Суммарное уравнение реакции гидроксилирования вещества RH при микросомальном окислении



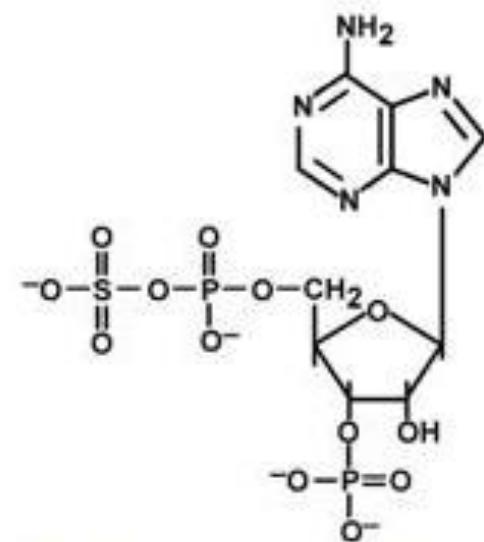
- Субстратами **цитохрома Р 450** могут быть многие гидрофобные вещества, как экзогенного (лекарственные препараты, ксенобиотики), так и эндогенного (стериоиды, жирные кислоты, и др.) происхождения.

- Таким образом, в результате первой фазы обезвреживания с участием цитохрома Р 450 происходит модификация веществ с образованием функциональных групп, повышающих растворимость гидрофобного соединения.
- В результате такой модификации возможна потеря молекулой ее биологической активности или формирование более активного соединения, чем вещество, из которого оно образовалось.

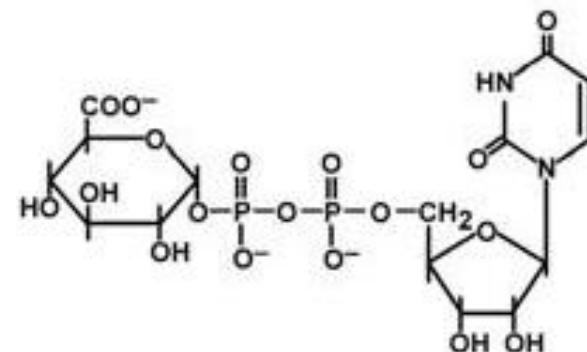


II. ФАЗА КОНЬЮГАЦИИ ПРИ ОБЕЗВРЕЖИВАНИИ КСЕНОБИОТИКОВ

- образование парных соединений с серной кислотой (**ФАФС**) – индикан
- ацетилирование
- образование парных соединений с глюкуроновой кислотой



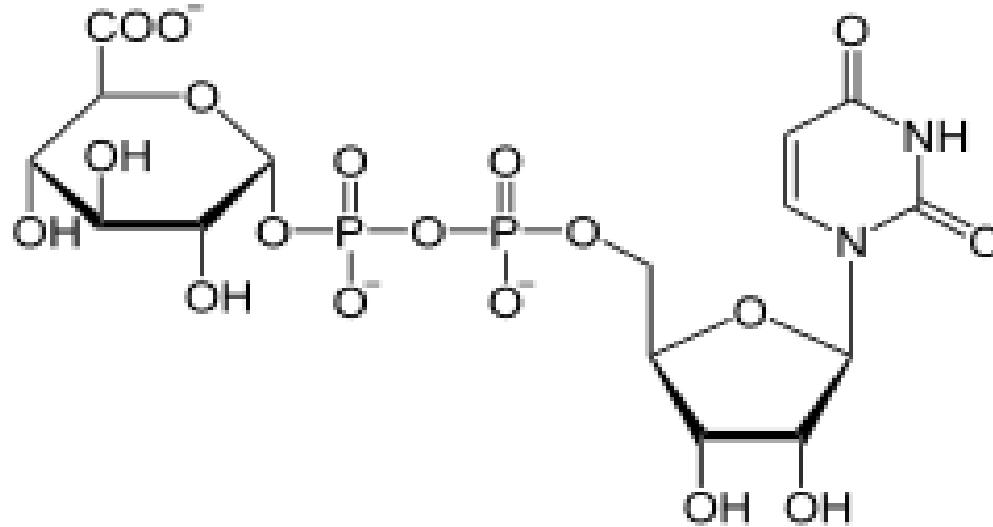
Фосфоаденозинфосфосерная кислота



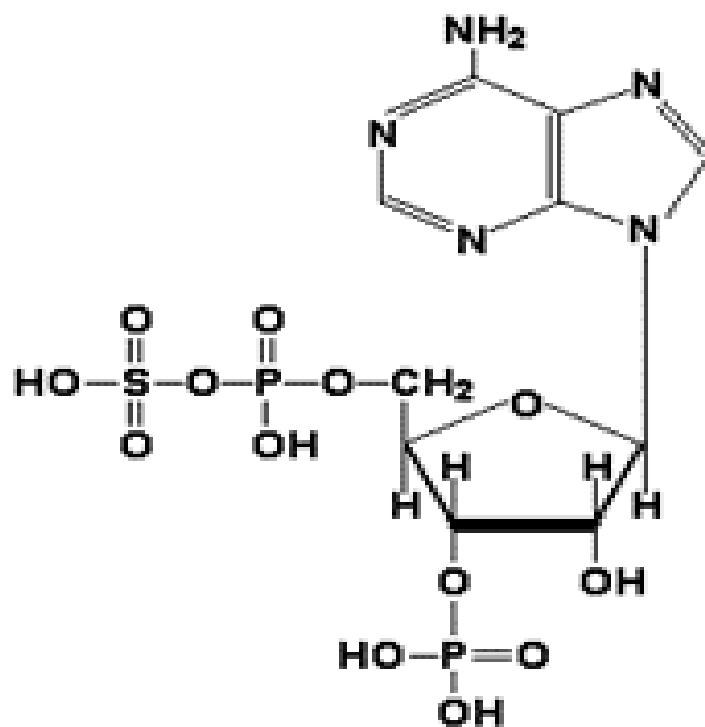
Уридилдифосфоглюкуроновая кислота

Ферменты и метаболиты, участвующие в конъюгации

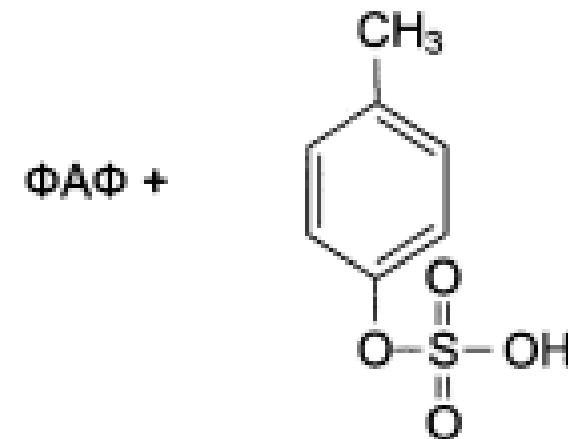
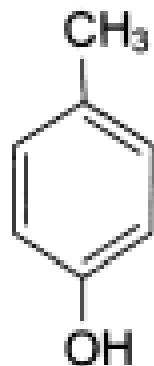
<i>Фермент</i>	<i>Метаболит, используемый для конъюгации</i>	<i>Активная форма метаболита</i>
Глутатион-трансфераза	Глутатион (GSH)	Глутатион (GSH)
УДФ-глюкуронил-трансфераза	Глюкуронат	УДФ-глюкуронат
Сульфотрансфераза	Сульфат	ФАФС
Ацетилтрансфераза	Ацетат	Ацетил КоA
Метилтрансфераза	Метил	SAM



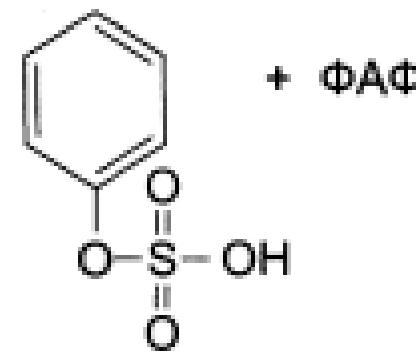
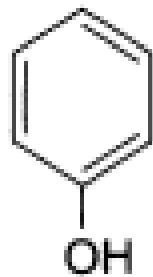
Уридинифосфат-
глюкуроновая
кислота,
УДФ-глюкуронат



3'-фосфоаденозил-5'-
фосфосульфат,
ФАФС



Крезол

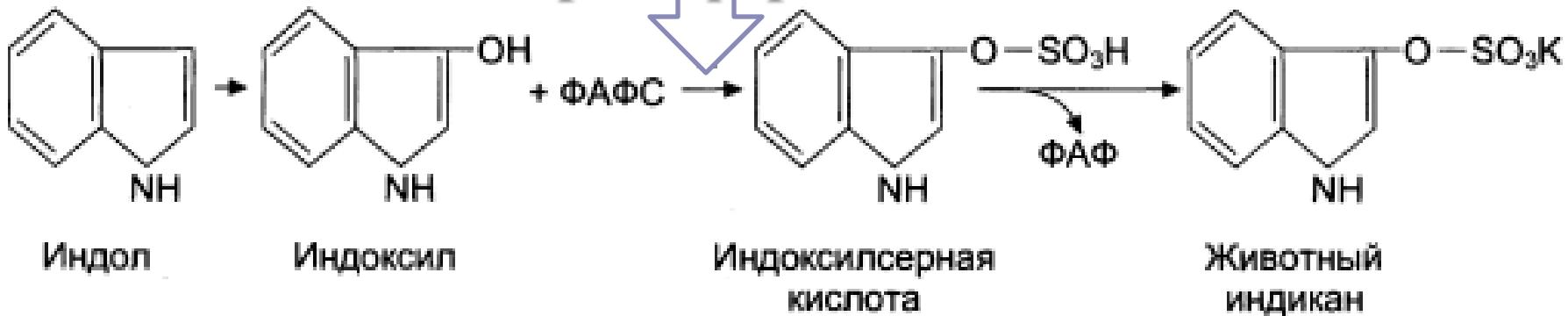


Фенол

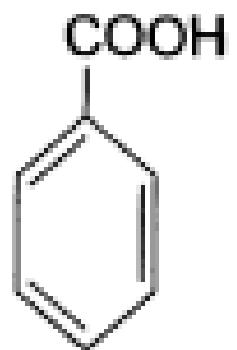
Фенолсерная кислота

Конъюгация фенола и крезола с ФАФС.

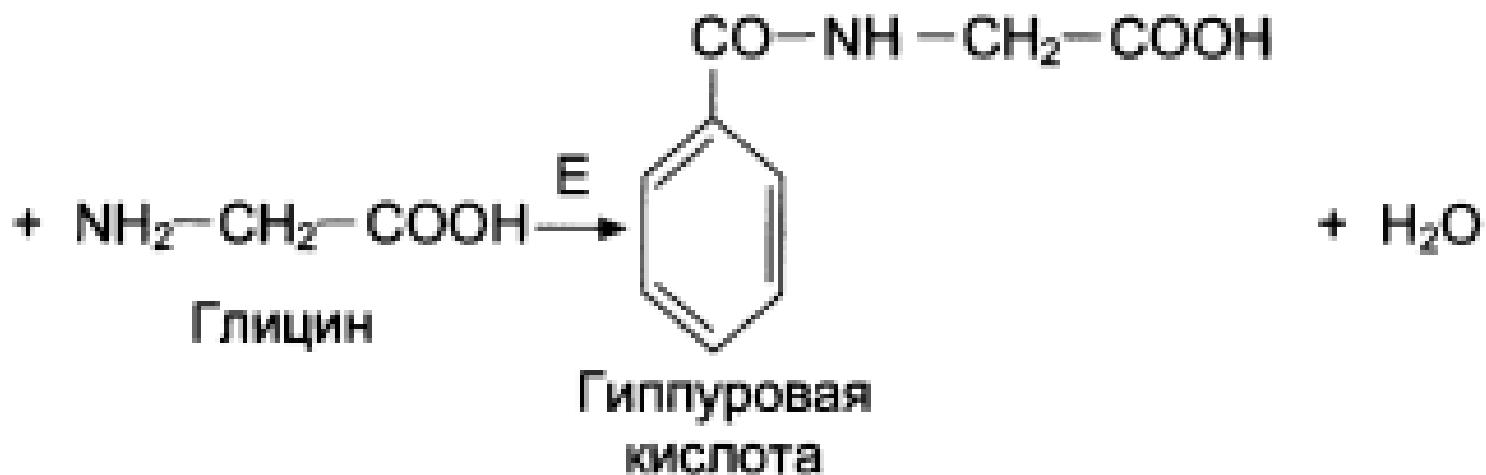
Сульфо-трансфераза



Участие сульфотрансферазы в обезвреживании индола.



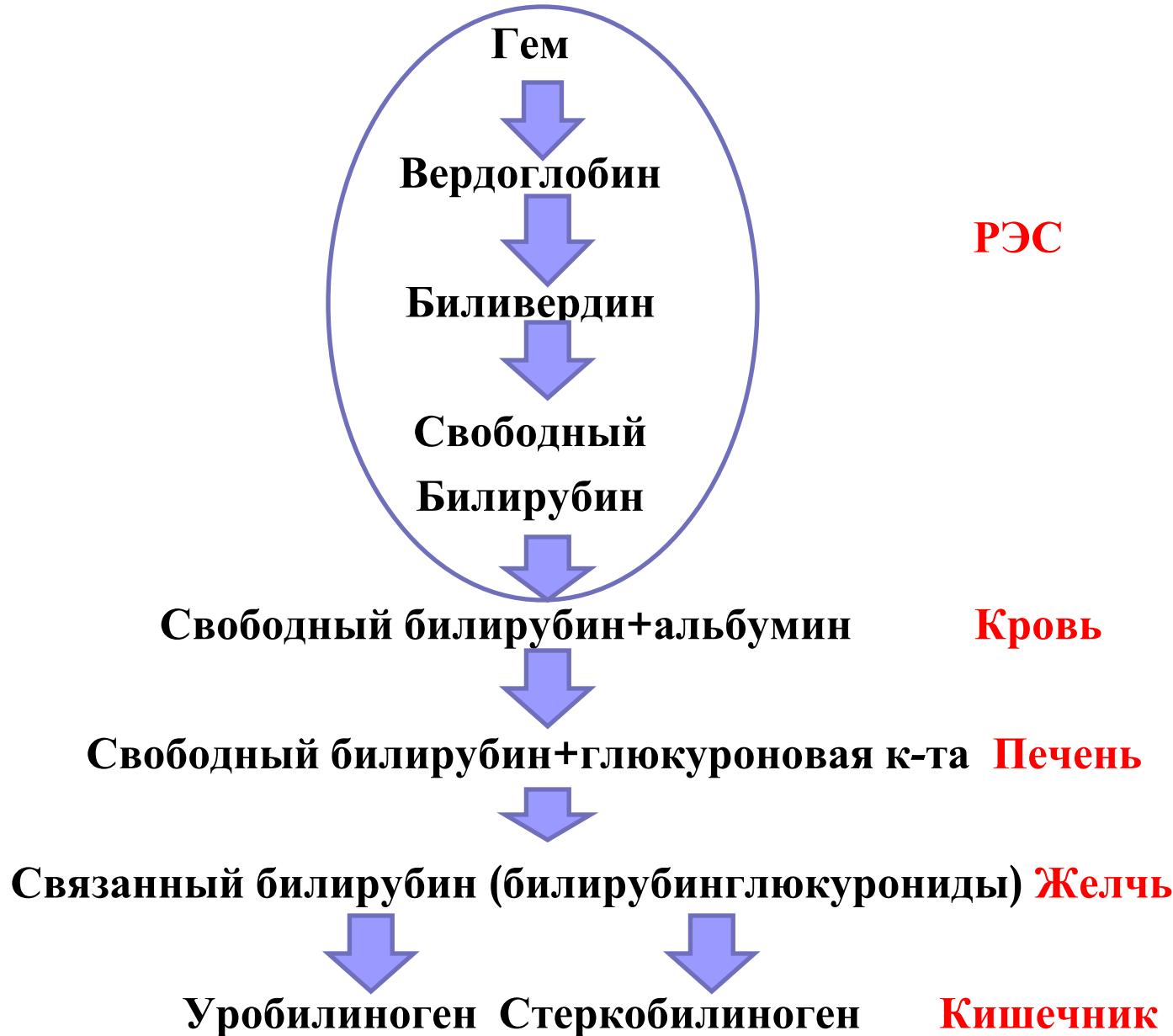
Бензойная
кислота



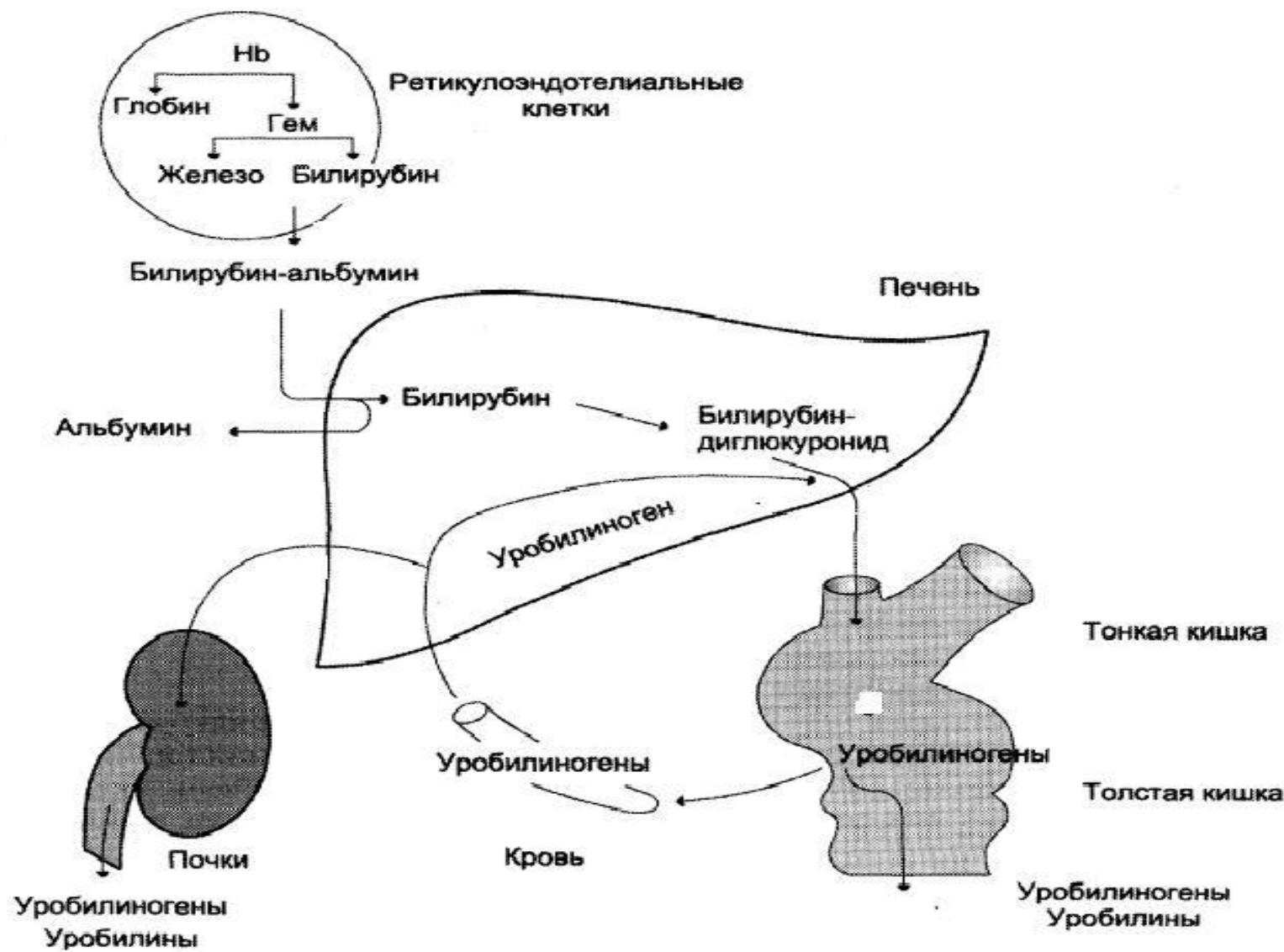
Образование гиппуровой кислоты из бензойной кислоты и глицина.

E – глицинтрансфераза.

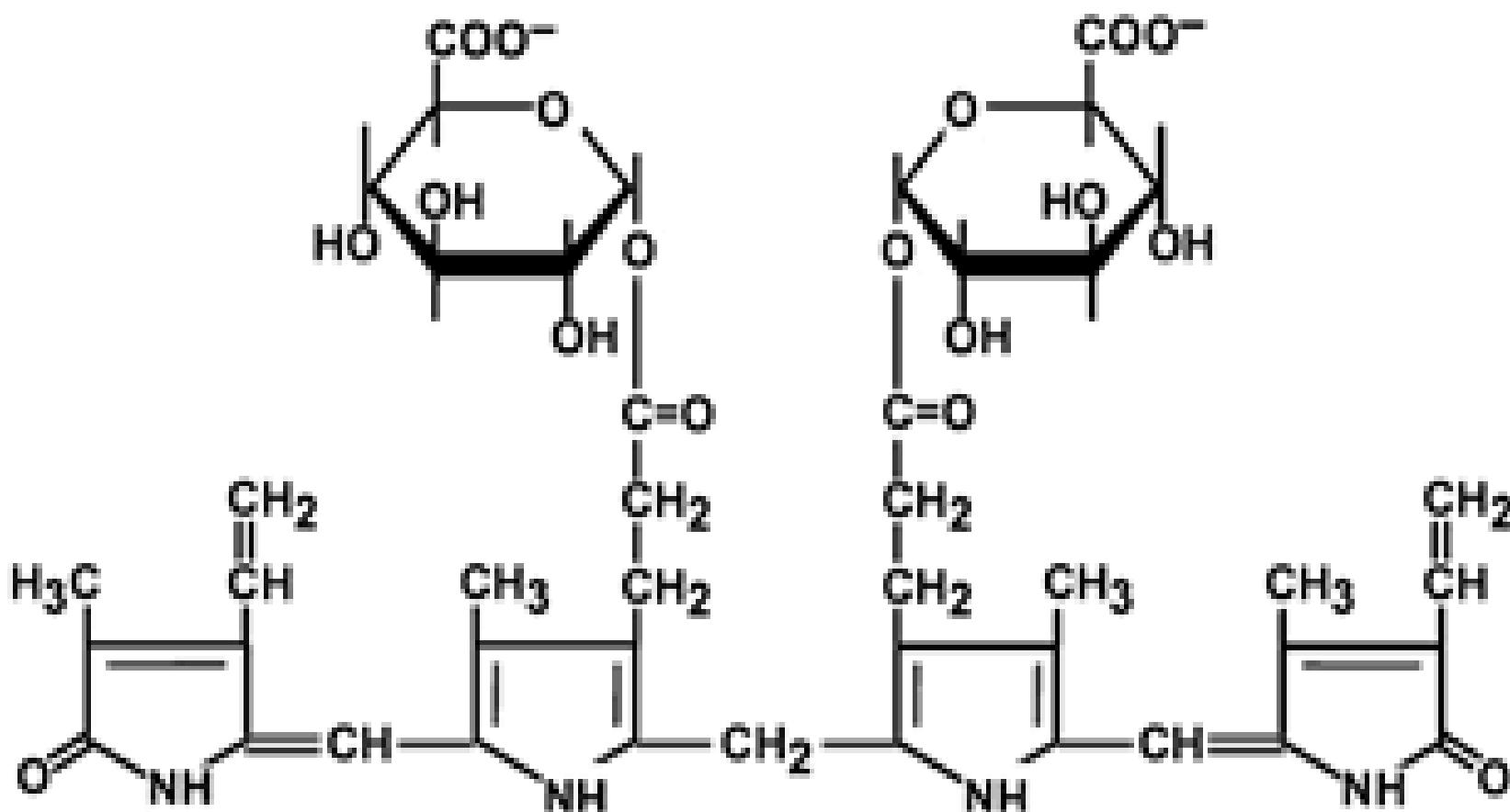
МЕТАБОЛИЗМ БИЛИРУБИНА



Образование и обмен билирубина



Диглюкуронид билирубина (прямой билирубин)



РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЧНЫХ ПИГМЕНТОВ В НОРМЕ

КРОВЬ: общий билирубин

8,55-20,52 мкмоль/л

непрямой (свободный) билирубин

1,7 – 17,1 мкмоль/л

прямой (связанный) билирубин

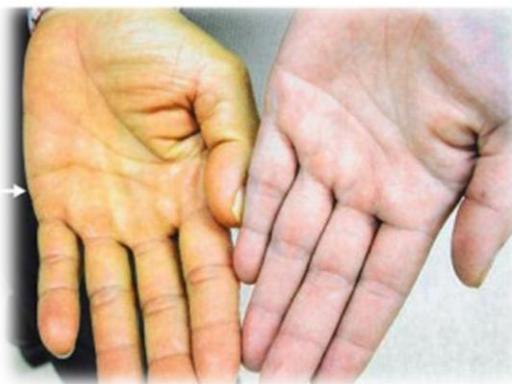
2,2 – 5,1 мкмоль/л

МОЧА: следы стеркобилиногена

КАЛ: стеркобилиноген (стеркобилин) **250 мг в сутки**

ЖЕЛТУХИ (ГИПЕРБИЛИРИУБИНЕМИИ)

- **гемолитическая (надпеченочная)**
- **паренхиматозная (печеночная)**
- **обтурационная (подпеченочная, механическая)**
- **физиологическая желтуха новорожденных**



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХ

ВИД ЖЕЛТУХ	КРОВЬ		МОЧА			КАЛ
	Пр.б.	Непр.б.	Бил.	Стеркобил.	Уробил.	Стерко- билин
норма	±	+	-	+	-	+
паренхиматозная	↑↑	↑	+	+	+	+
обтурационная	↑↑↑	+	++	-	-	-
гемолитическая	±	↑↑↑	-	↑↑	-	↑↑

ЖЕЛТУХА НОВОРОЖДЕННЫХ

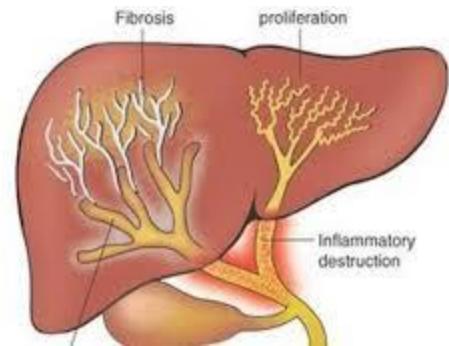
- Наблюдается в первые дни жизни ребенка. Повышается концентрация непрямого билирубина в крови.
- Причины желтухи новорожденных:
 - Ускоренный гемолиз;
 - Недостаточная функция белков и ферментов печени, ответственных за конъюгацию билирубина;
 - Сниженная активность **УДФ-глюкуронилтрансферазы**.
- Для индукции УДФ-глюкуронилтрансферазы новорожденных с желтухой назначают **фенобарбитал**.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ПРИЧИНЫ:

Острые и хронические гепатиты

- Алкогольный цирроз и циррозы другой этиологии**
- Опухоли печени**
- Сепсис**
- Отравления гепатотропными ядами и лекарственными препаратами**
- Обширные травмы, ожоги.**



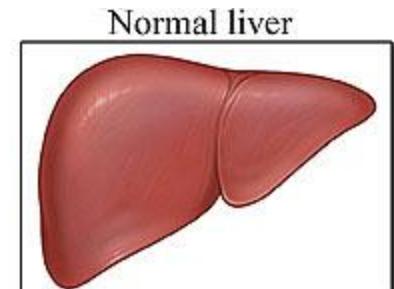
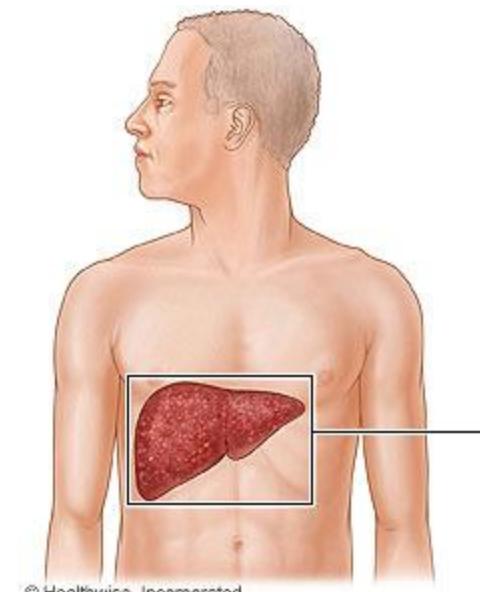
ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ПРИЗНАКИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ :

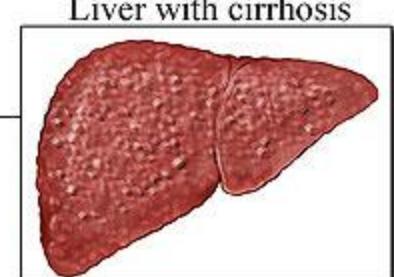
- гипопротеинемия, гипоальбуминемия**
- снижения уровня факторов свертывания крови (II, VII, IX, X)**
- гипербилирубинемия**
- гипергликемия**
- накопление аммиака в крови**
- гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия**
- накопление в крови фенолов, ароматических и серосодержащих аминокислот, низкомолекулярных жирных кислот**

БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

- Содержание белков крови (снижение А/Г коэффициента)
- Билирубин и его фракции
- Снижение уровня мочевины в крови
- Энзимодиагностика :
 - АлАТ, АсАТ, коэффициент де Ритиса
 - ГГТП
 - Щелочная фосфатаза
 - ЛДГ
 - Глутаматдегидрогеназа
- Осадочные пробы :
 - тимоловая
 - сулемовая



Normal liver



Liver with cirrhosis

БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

- Содержание белков в крови.
- Диспротеинемии.

Изменение коэффициента А/Г (в норме = 1,7).

При остром поражении паренхимы печени коэффициент А/Г снижается, т.к. уменьшается уровень альбуминов.



БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

- Определение колloidной устойчивости белков плазмы крови – **тимоловая и сулевовая пробы.** Эти пробы **положительны** – при паренхиматозной желтухе, **отрицательны** – при механической желтухе.
- Снижение уровня мочевины в крови.
- Билирубин и его фракции.



БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Энзимодиагностика

(повышается активность в сыворотке крови)

- АЛТ
- АСТ, коэффициент де Ритиса
- ГГТП
- ЛДГ5
- сорбитолдегидрогеназа
- глутаматдегидрогеназа
- щелочная фосфатаза





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

