

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%

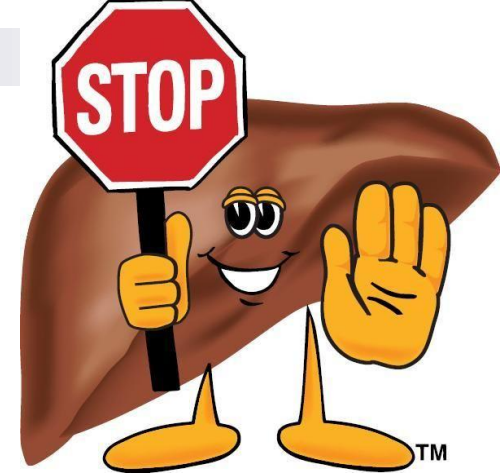
ЛИПИДЫ – 2-6%

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

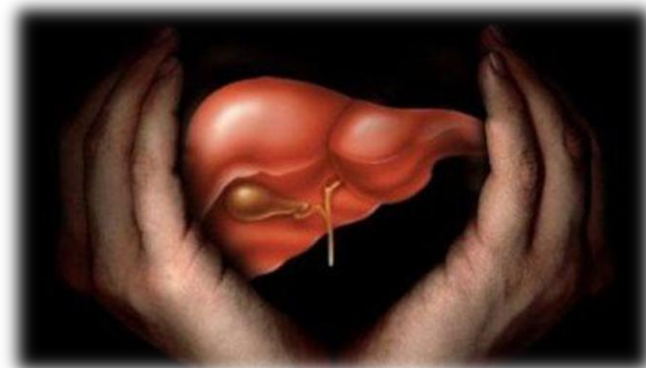
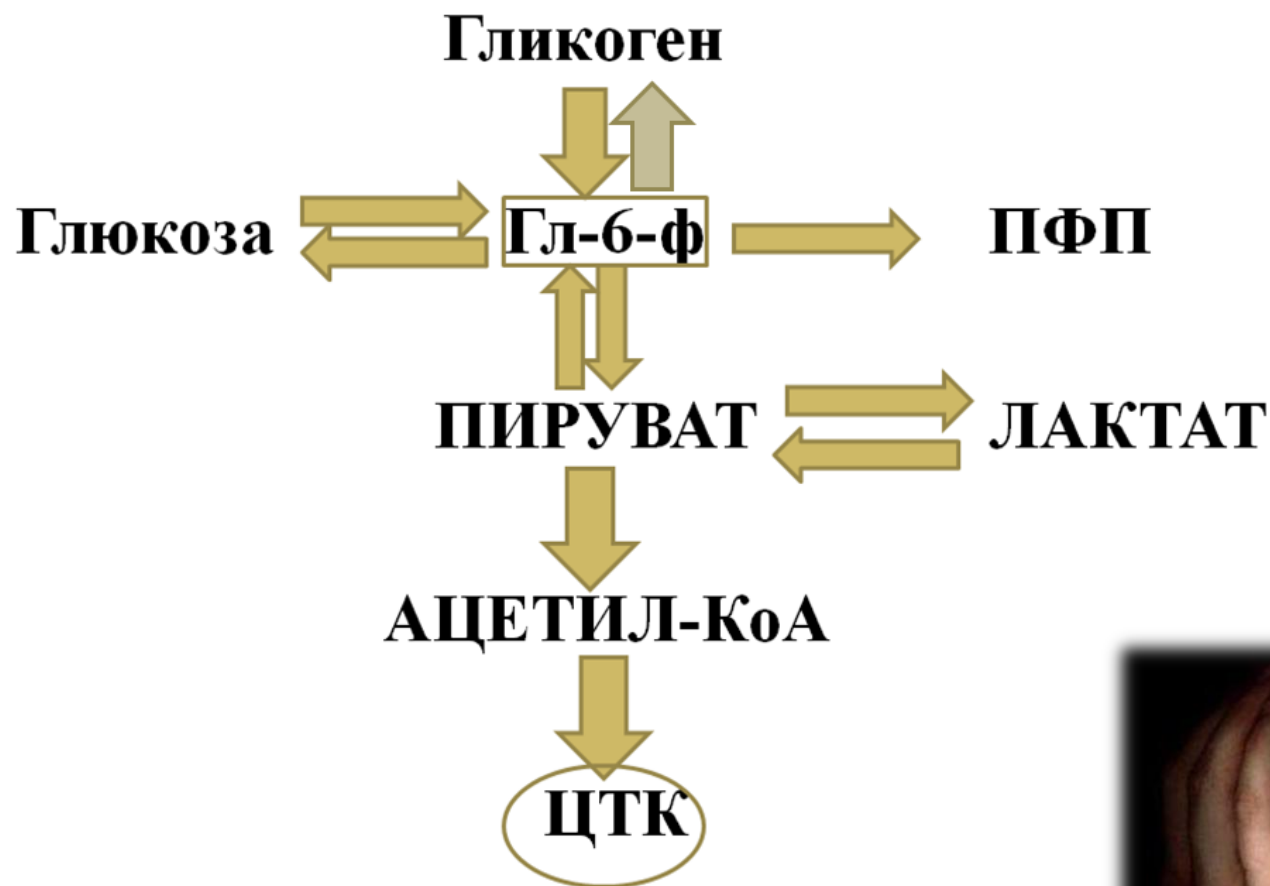
- ❑ участвует в поддержании **нормогликемии**
- ❑ наличие в печени фермента **глюкокиназы**
- ❑ синтез и распад **гликогена**
- ❑ активно протекает **глюконеогенез**
- ❑ превращение **фруктозы** и **галактозы** в **глюкозу**
- ❑ синтез **глюкуроновой кислоты**

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

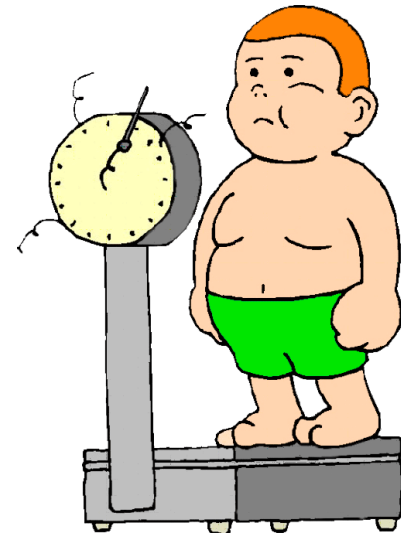
**Глюкокиназа содержится только в
печени и β -клетках островков Лангерганса**

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 холестерина 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)



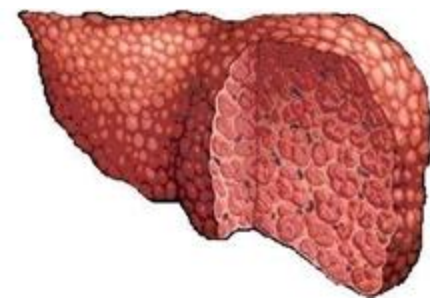
НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА ФОСФОЛИПИДОВ



АКТИВИЗАЦИЯ СИНТЕЗА ТРИГЛИЦЕРИДОВ

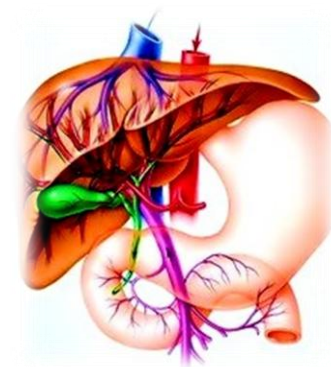


**ОТЛОЖЕНИЕ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В
ГЕПАТОЦИТАХ**



РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ОБМЕНЕ БЕЛКОВ И АМИНОКИСЛОТ

- ❑ биосинтез белков плазмы крови
- ❑ **100 %** альбуминов
- ❑ **75-90 %** α -глобулинов
- ❑ **50 %** β -глобулинов
- ❑ биосинтез белков свертывания крови –
фибриноген, 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 **A**
- витамин **B12**
- железо

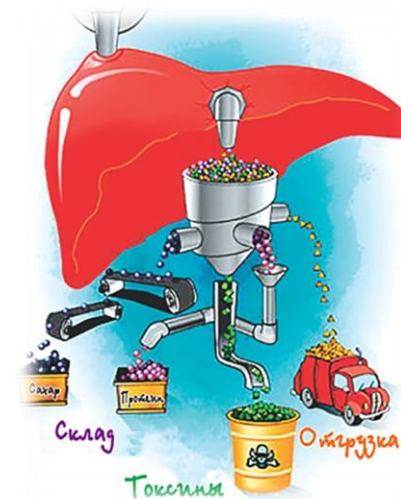


ОБЕЗВРЕЖИВАЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ

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

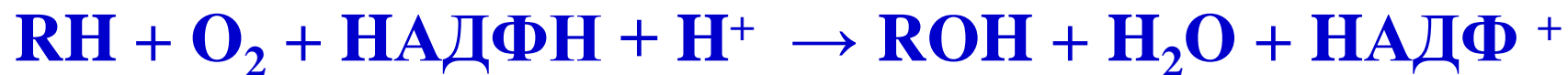
ТИПЫ ХИМИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ:

- 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 P 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 **P 450**. Все они кодируются суперсемейством генов.
- ❑ Каждая из изоформ цит **P 450** имеет много субстратов, как **эндогенных**, так и **экзогенных** (ксенобиотики, лекарственные препараты).
- ❑ Характерным свойством ферментов из суперсемейства цит **P 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

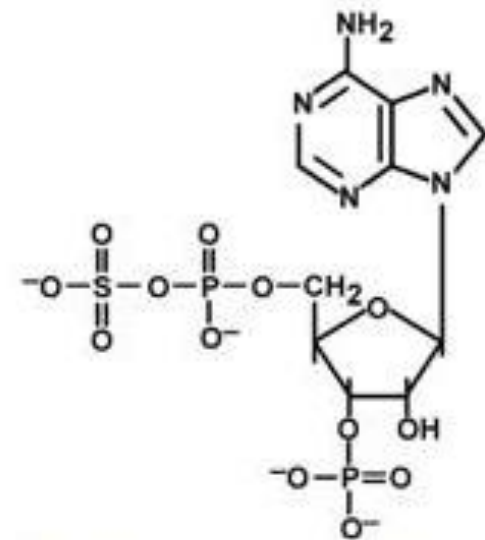


- Субстратами **цитохрома Р 450** могут быть многие гидрофобные вещества, как экзогенного (лекарственные препараты, ксенобиотики), так и эндогенного (стероиды, жирные кислоты, и др.) происхождения.

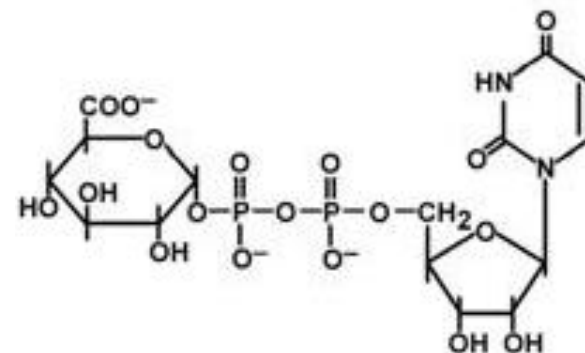
- 
- Таким образом, в результате первой фазы обезвреживания с участием **цитохрома Р 450** происходит модификация веществ с образованием функциональных групп, **повышающих растворимость** гидрофобного соединения.
 - В результате такой модификации возможна потеря молекулой ее биологической активности 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**



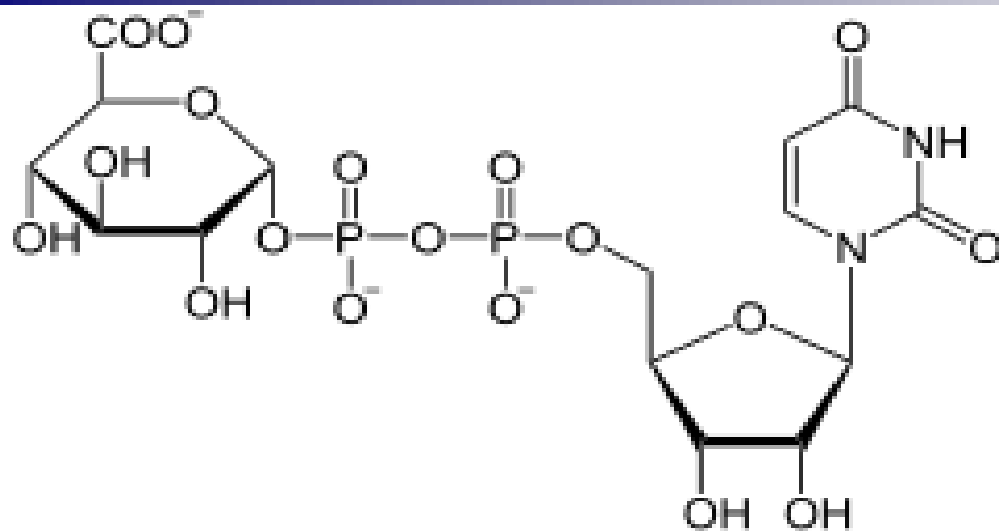
Фосфоаденозинфосфосерная кислота



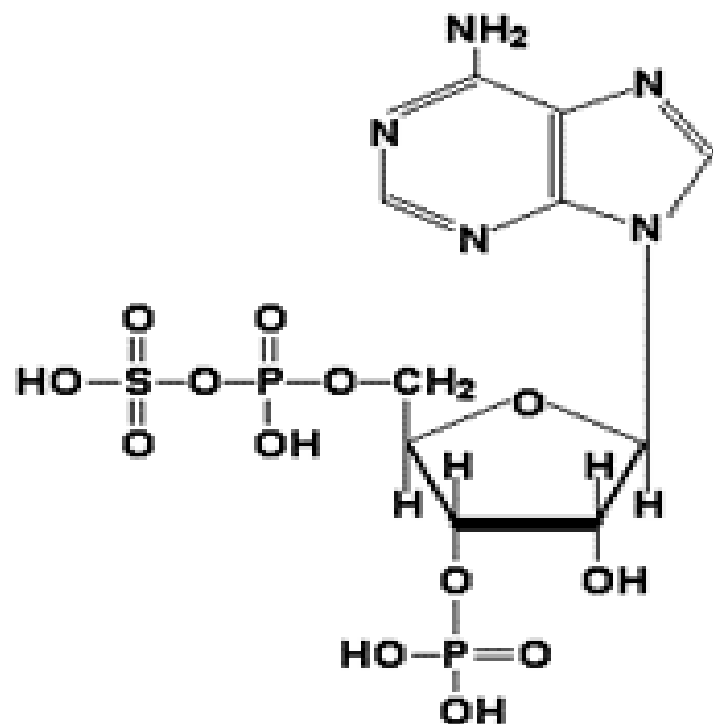
Уридилдифосфоглюкуроновая кислота

Ферменты и метаболиты, участвующие в конъюгации

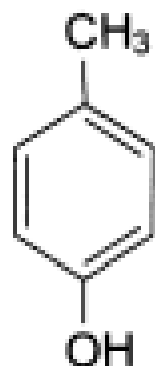
<i>Фермент</i>	<i>Метаболит, используемый для конъюгации</i>	<i>Активная форма метаболита</i>
Глутатион- трансфераза	Глутатион (GSH)	Глутатион (GSH)
УДФ-глюкуронил- трансфераза	Глюкуронат	УДФ-глюкуронат
Сульфотрансфераза	Сульфат	ФАФС
Ацетилтрансфераза	Ацетат	Ацетил КоА
Метилтрансфераза	Метил	SAM



**Уридиндифосфат-
глюкуроновая
кислота,
УДФ-глюкуронат**



**3'-фосфоаденозил-5'-
фосфосульфат,
ФАФС**

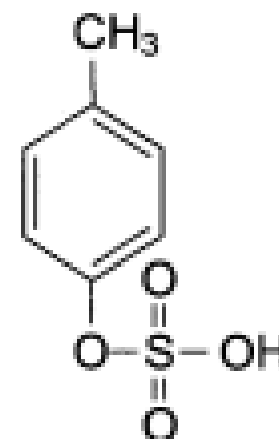


Крезол

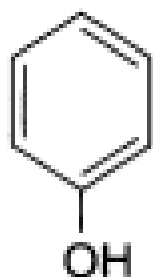
+ ФАФС

**Сульфо-
трансфераза**

ФАФ +



Крезолсерная кислота

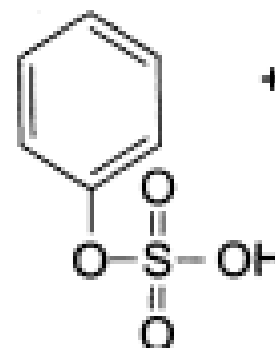


Фенол

+ ФАФС

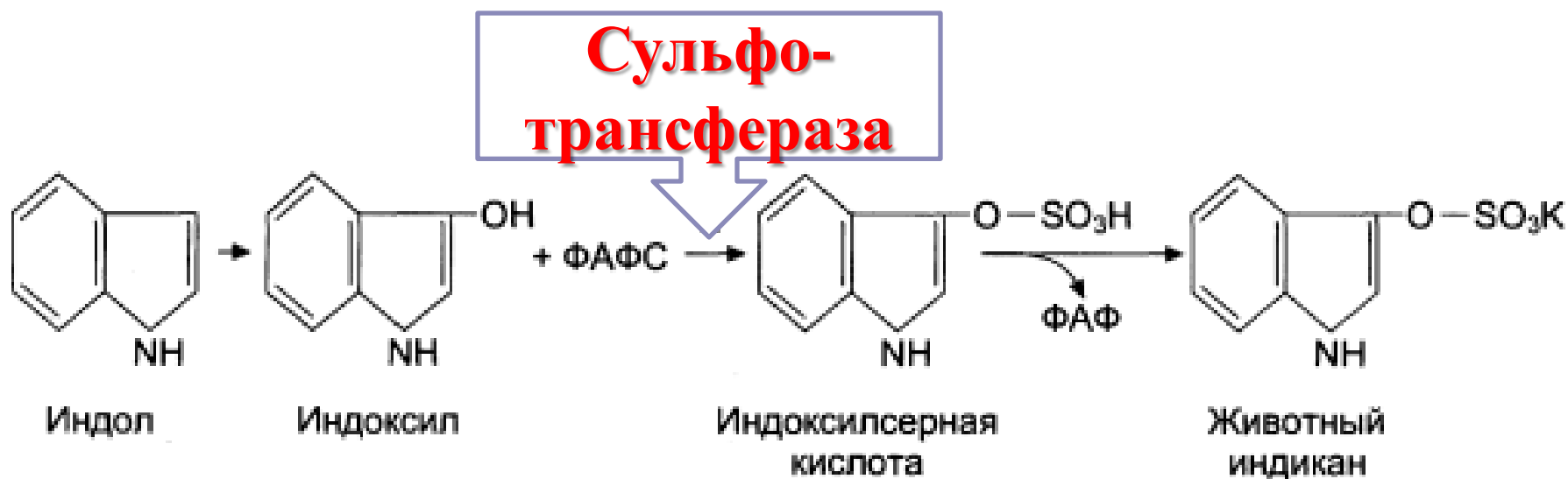
**Сульфо-
трансфераза**

+ ФАФ

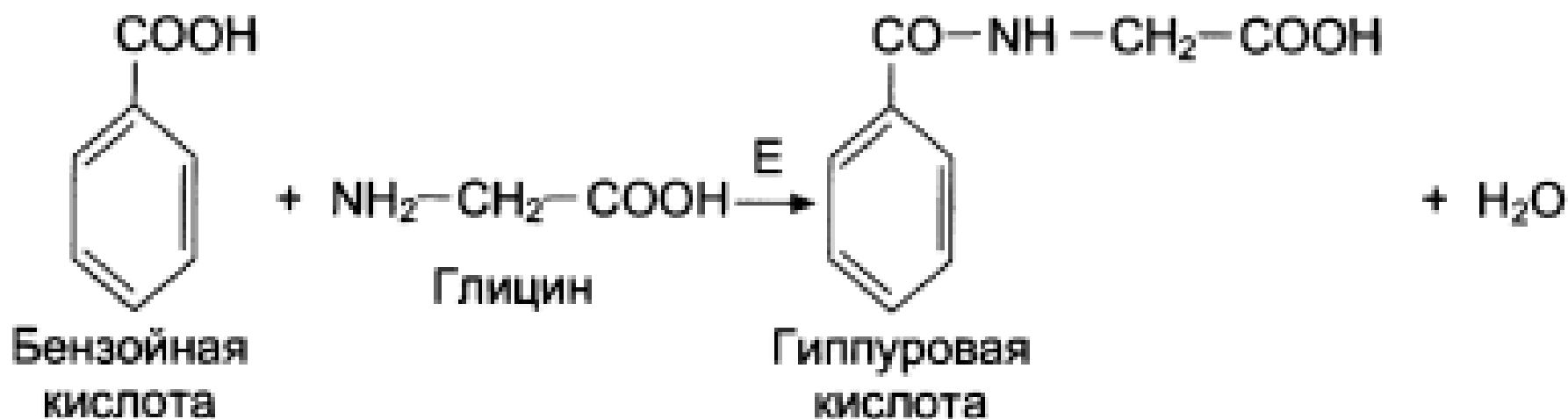


Фенолсерная кислота

Конъюгация фенола и крезола с ФАФС.



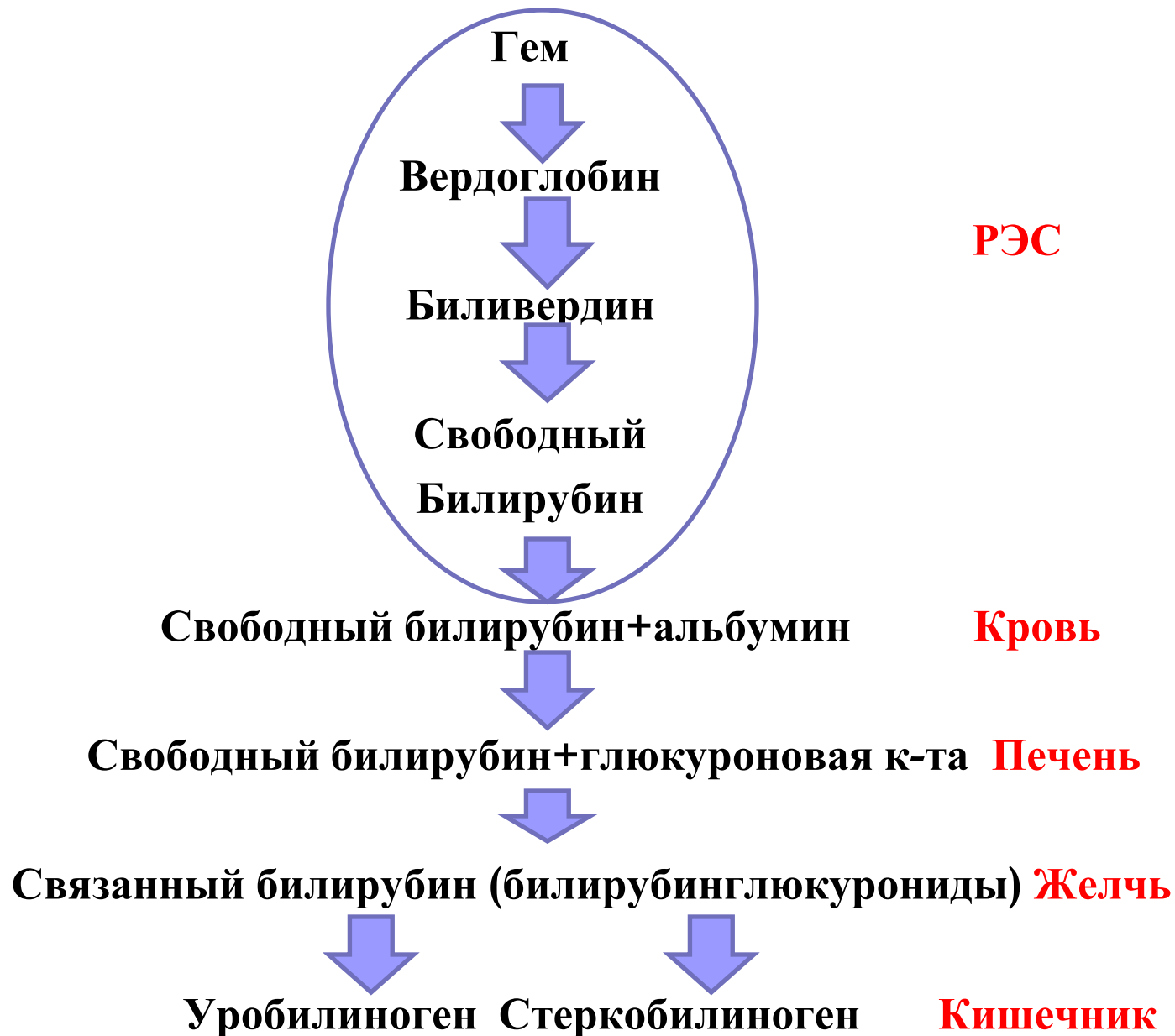
**Участие сульфотрансферазы в обезвреживании
индола.**



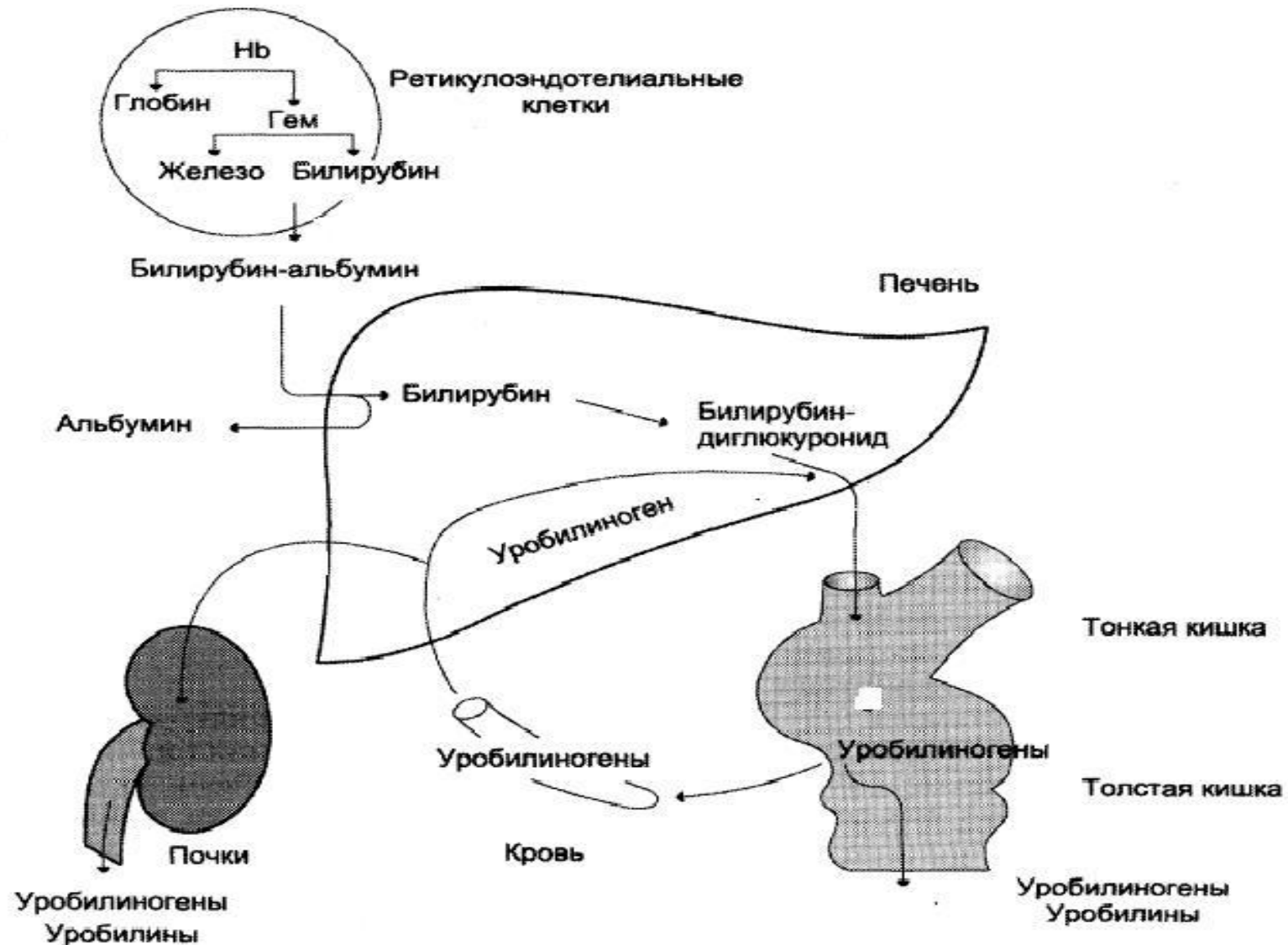
Образование **гиппуровой кислоты** из бензойной кислоты и глицина.

E — глицинтрансфераза.

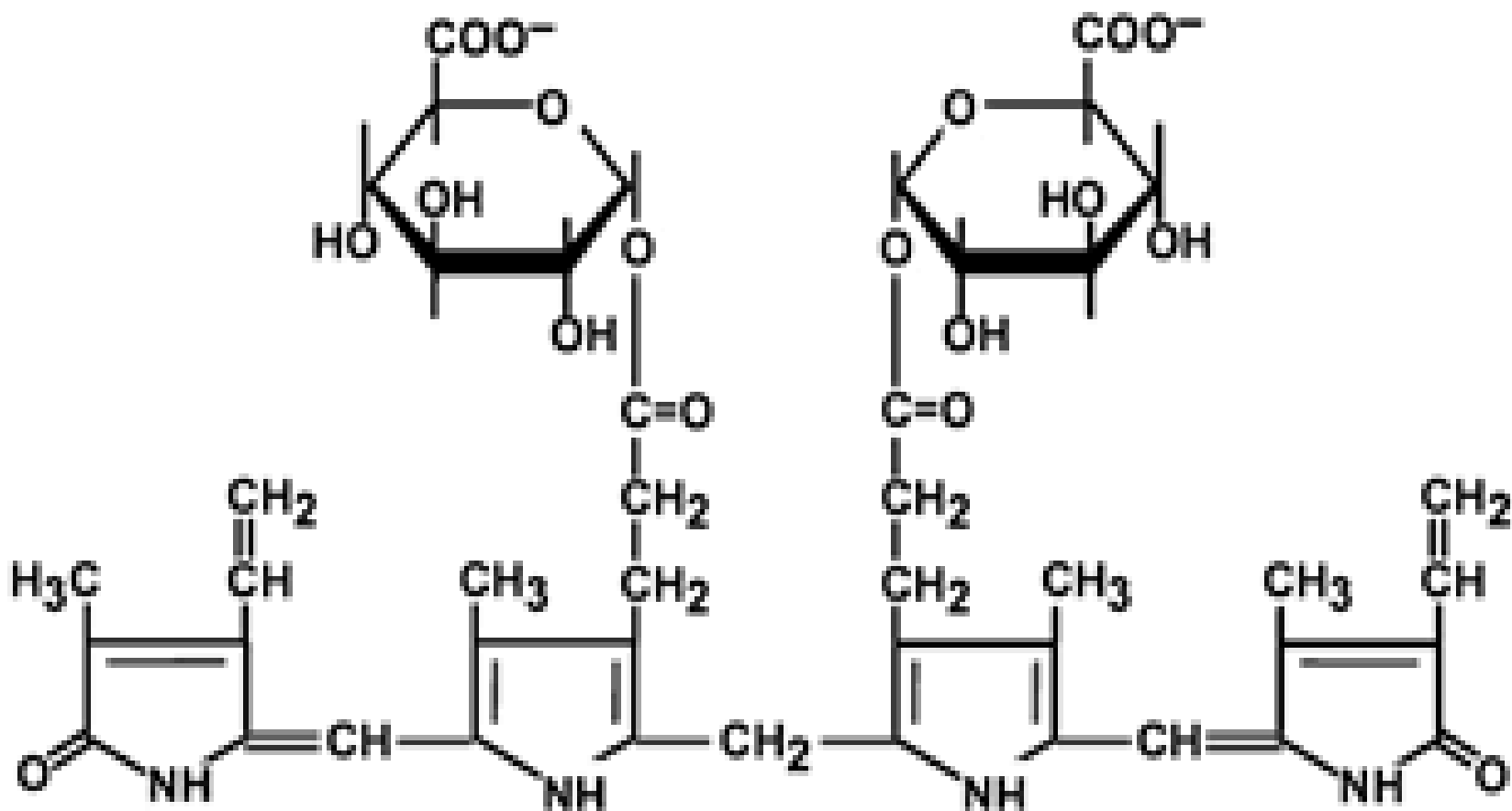
МЕТАБОЛИЗМ БИЛИРУБИНА



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

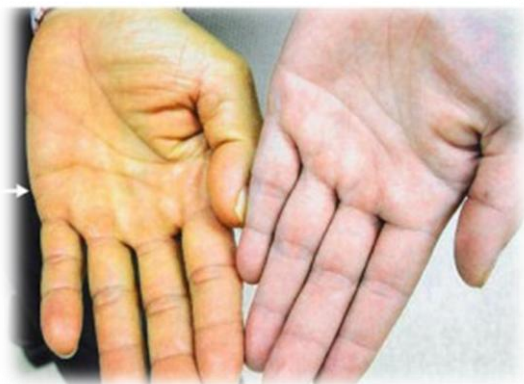
2,2 – 5,1 мкмоль/л

МОЧА: следы стеркобилиногена

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

ЖЕЛТУХИ (ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ)

- **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	±	+	-	+	-	+
паренхима- тозная	↑↑	↑	+	+	+	+
обтурацион- ная	↑↑↑	+	++	-	-	-
гемолитиче- ская	±	↑↑↑	-	↑↑	-	↑↑

ЖЕЛТУХА НОВОРОЖДЕННЫХ

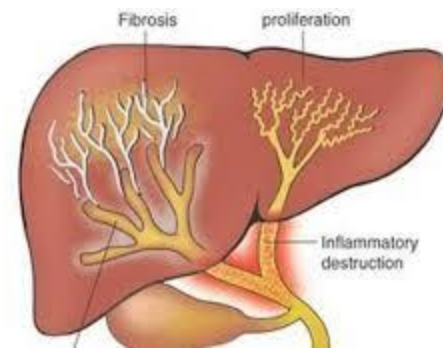
- ❑ Наблюдается в первые дни жизни ребенка. Повышается концентрация непрямого билирубина в крови.
- ❑ Причины желтухи новорожденных:
 - Ускоренный гемолиз;
 - Недостаточная функция белков и ферментов печени, ответственных за конъюгацию билирубина;
 - Сниженная активность **УДФ-глюкуронилтрансферазы**.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



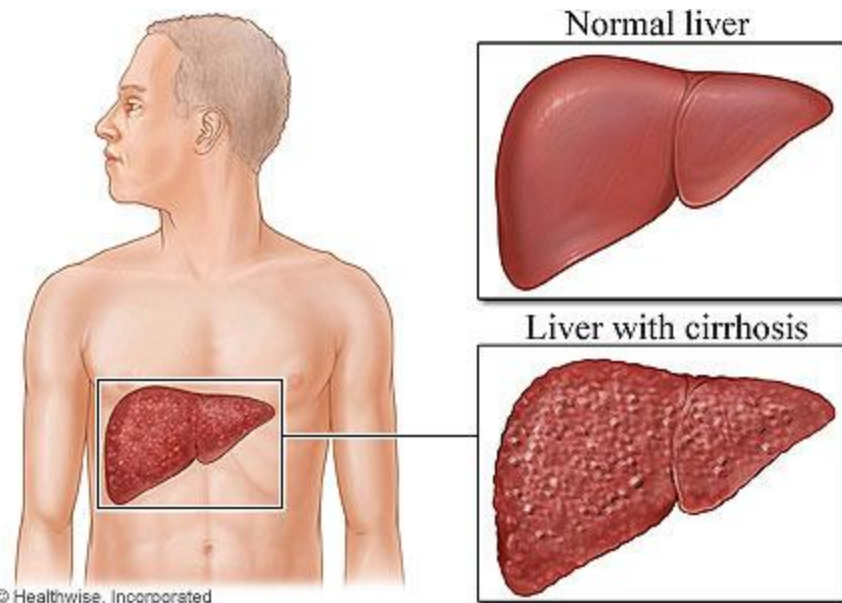
ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ПРИЗНАКИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ :

- ❑ гипопроteinемия, 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



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 коллоидной устойчивости белков плазмы крови – **тимоловая и сулемовая 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!

