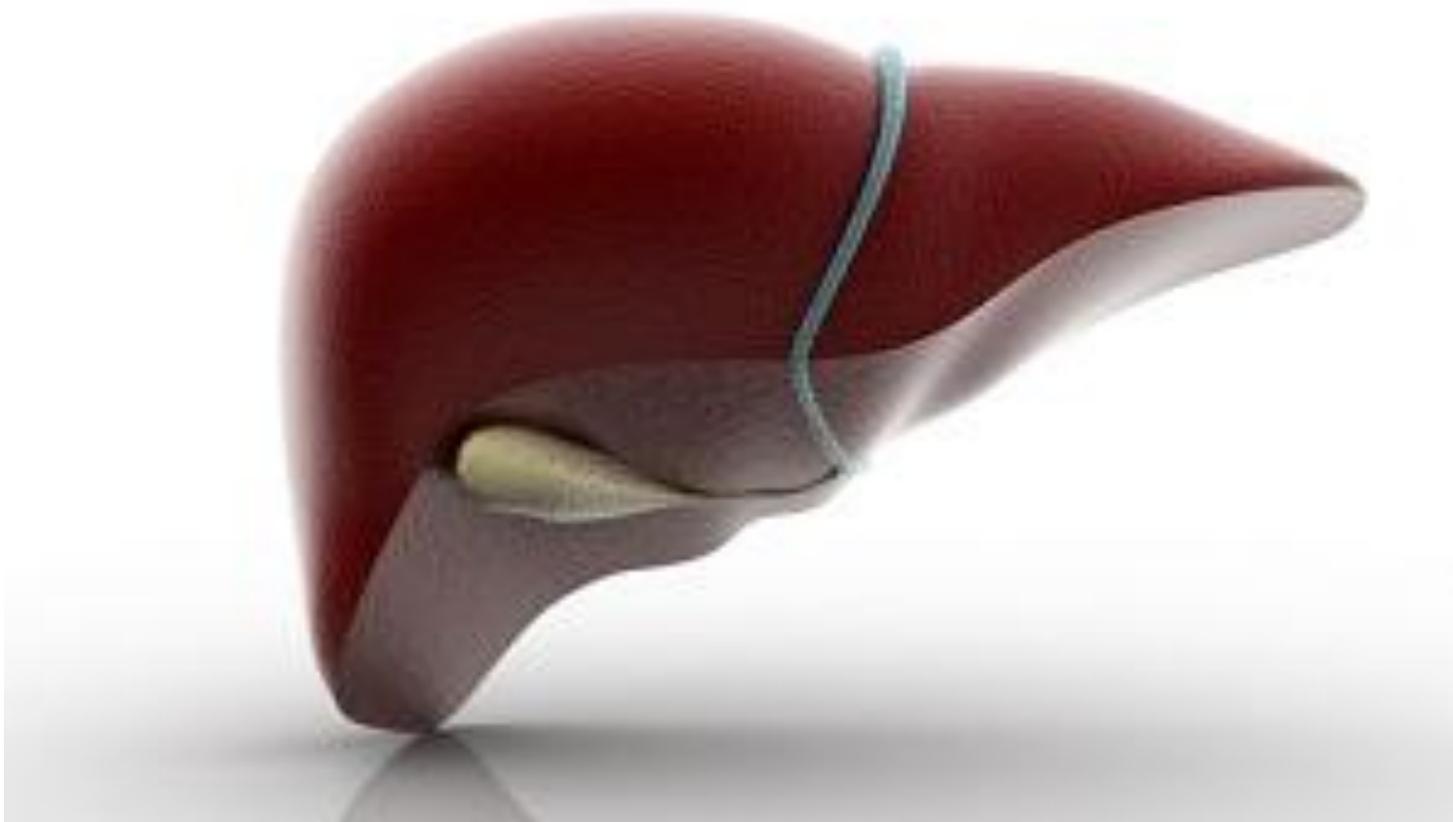
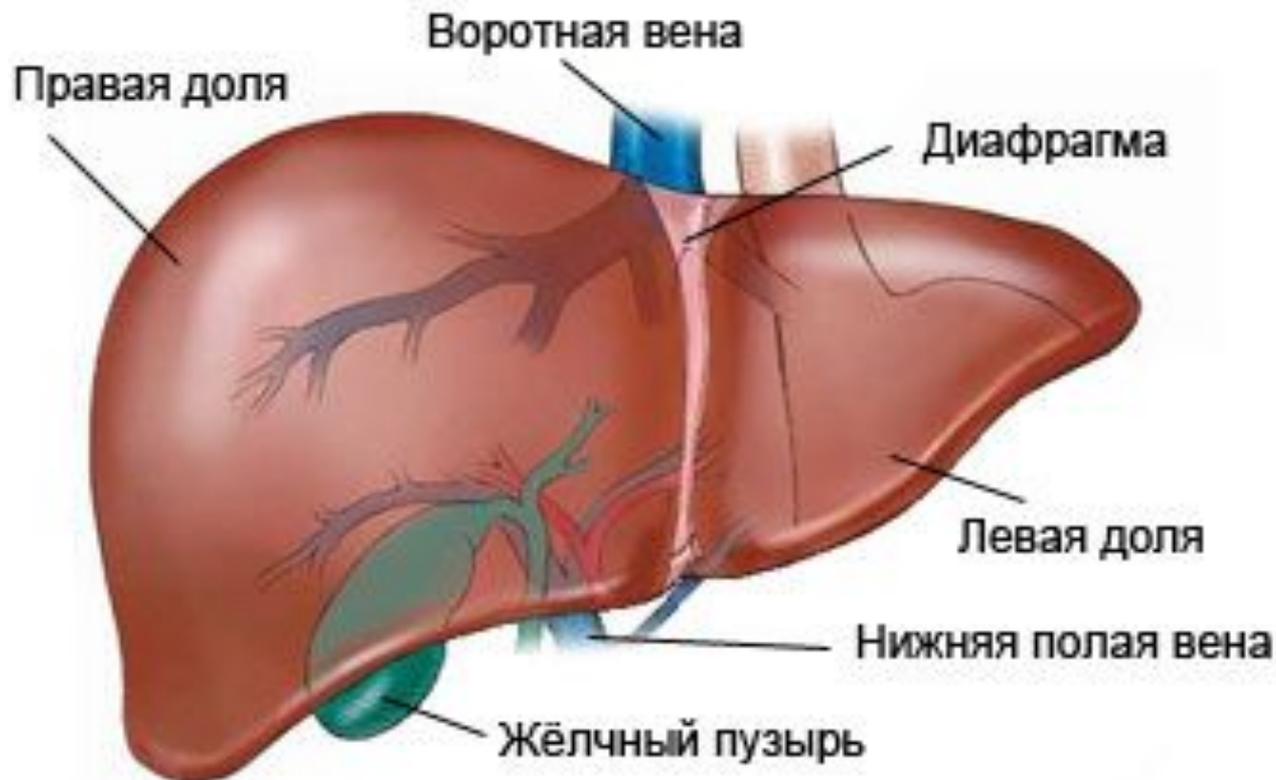


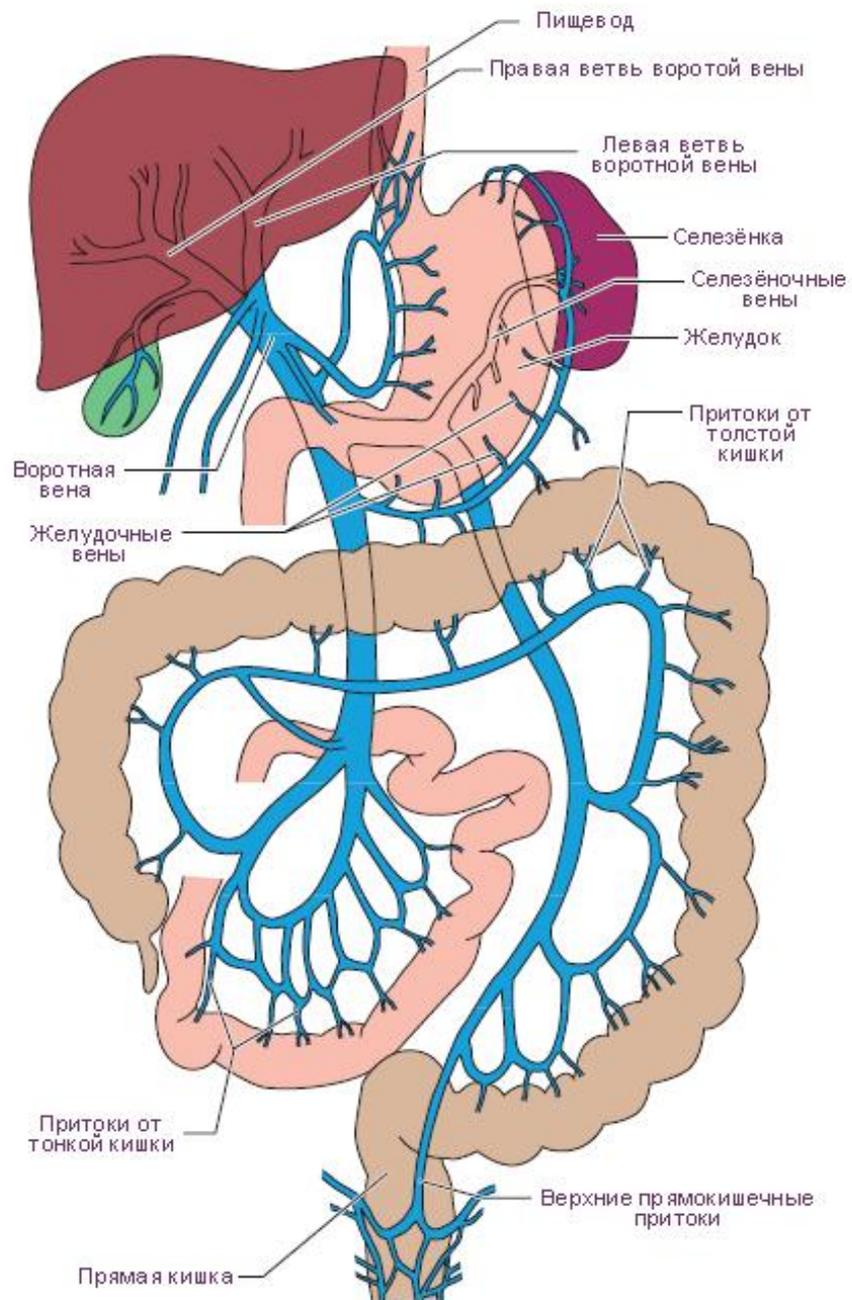
# БИОХИМИЯ ПЕЧЕНИ

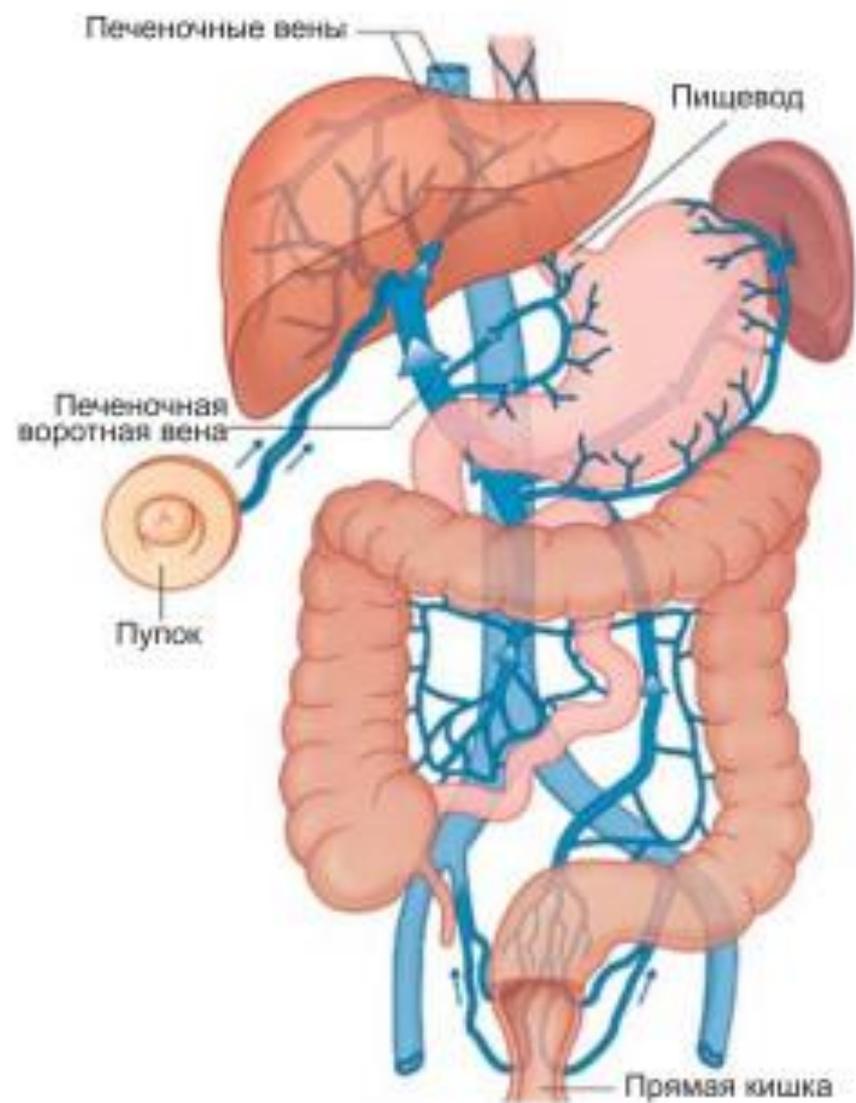


**Печень – самый крупный орган в организме человека**, состоит примерно из 300 млрд клеток, 80% из которых составляют гепатоциты. Масса печени достигает 1,5 кг, что составляет 2-3% от массы тела взрослого человека. На печень приходится от 20 до 30% потребляемого организмом кислорода. Клетки печени занимают центральное место в реакциях промежуточного метаболизма и поддержании гомеостаза крови. Поэтому в биохимическом отношении гепатоциты являются как бы прототипом всех остальных клеток

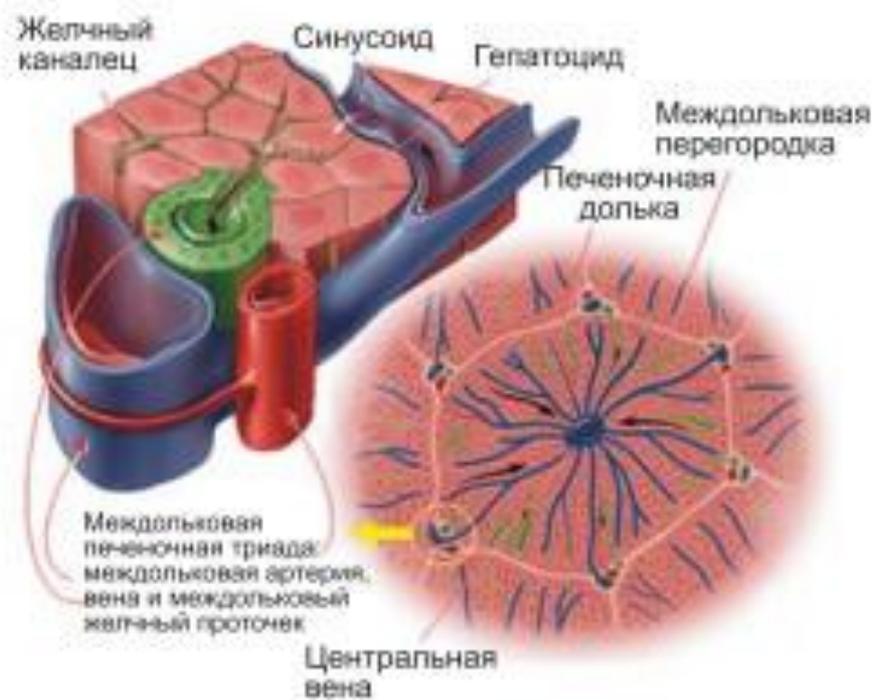


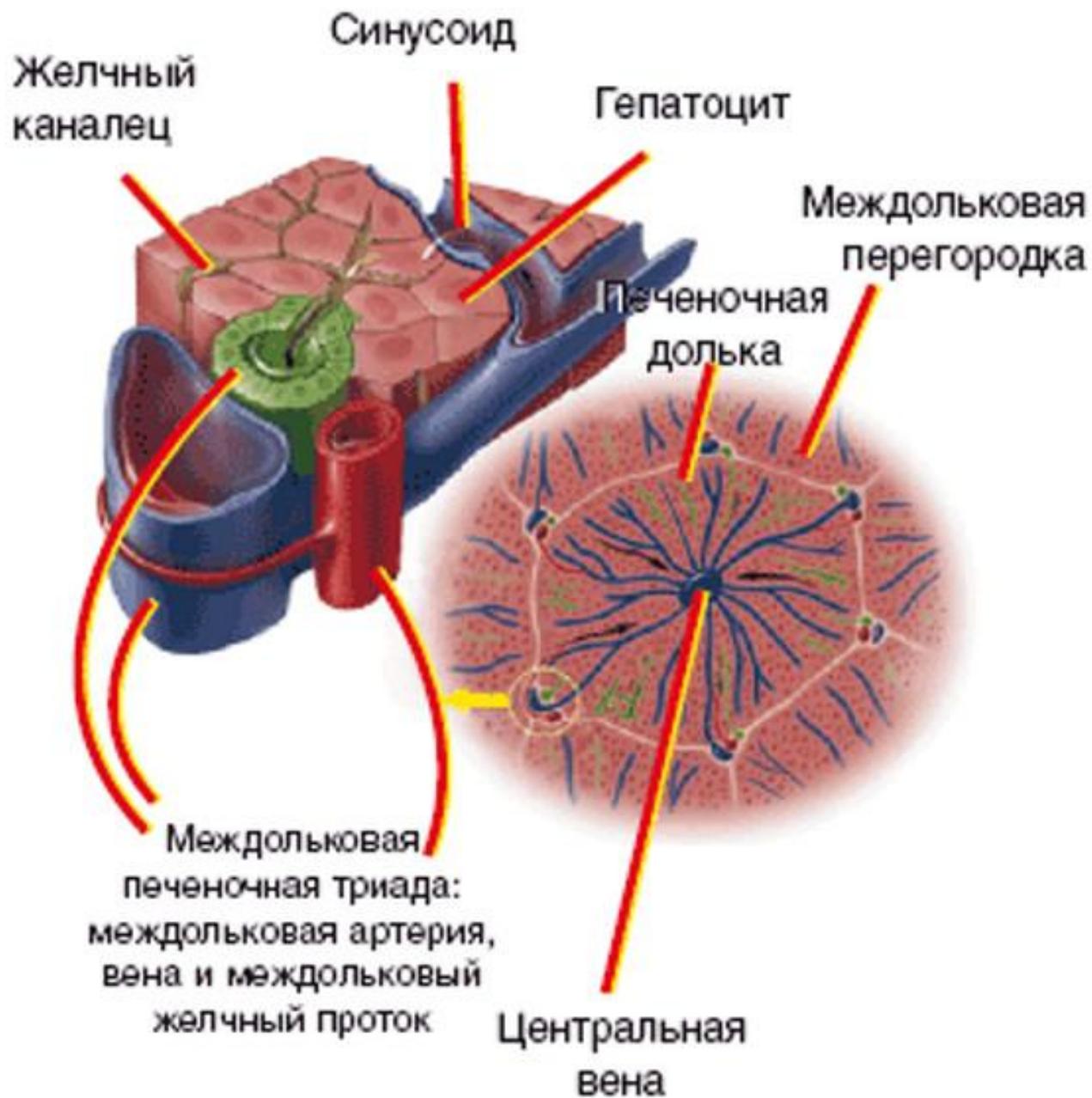
**Артериальная кровь**, поступающая по печёночной артерии, и **кровь воротной вены** от желудка, селезёнки, кишечника, поджелудочной железы и других органов брюшной полости, проходит к центру печеночной дольки по общей для них разветвленной сети капилляров между рядами гепатоцитов, называемой **синусоидами**. Синусоиды соприкасаются с каждым гепатоцитом. В отличие от капилляров других тканей синусоиды не имеют базальной мембраны, их стенка представлена только **эндотелиальными клетками**. Между эндотелием и гепатоцитами расположено перисинусоидальное пространство – **пространство Диссе**.





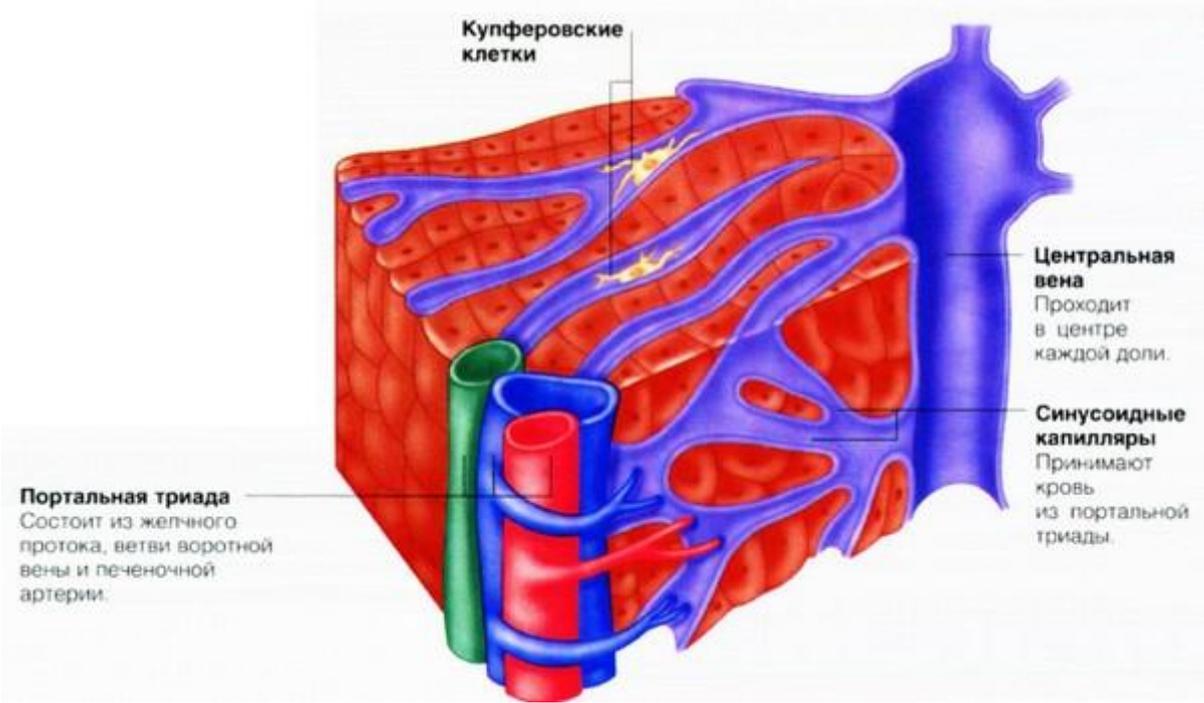
## Строение дольки печени





Вдоль синусоид располагаются клетки ретикуло-эндотелиальной системы – **клетки Купфера**. После взаимодействия с гепатоцитами кровь из капилляров поступает в центральные вены, которые далее впадают в нижнюю полую вену. В зонах соприкосновения мембран двух или более гепатоцитов формируются желчные каналцы, которые поначалу не имеют собственных стенок – ими служат цитоплазматические мембраны гепатоцитов. На периферии печеночной дольки они сливаются в более крупные желчные ходы.

Поверхность печеночной капиллярной сети достигает 400 м<sup>2</sup> и обеспечивает прохождение через печень около 2 тыс. литров крови в сутки, при этом 80% её поступает по системе воротной вены, а 20% — через печёночную артерию.



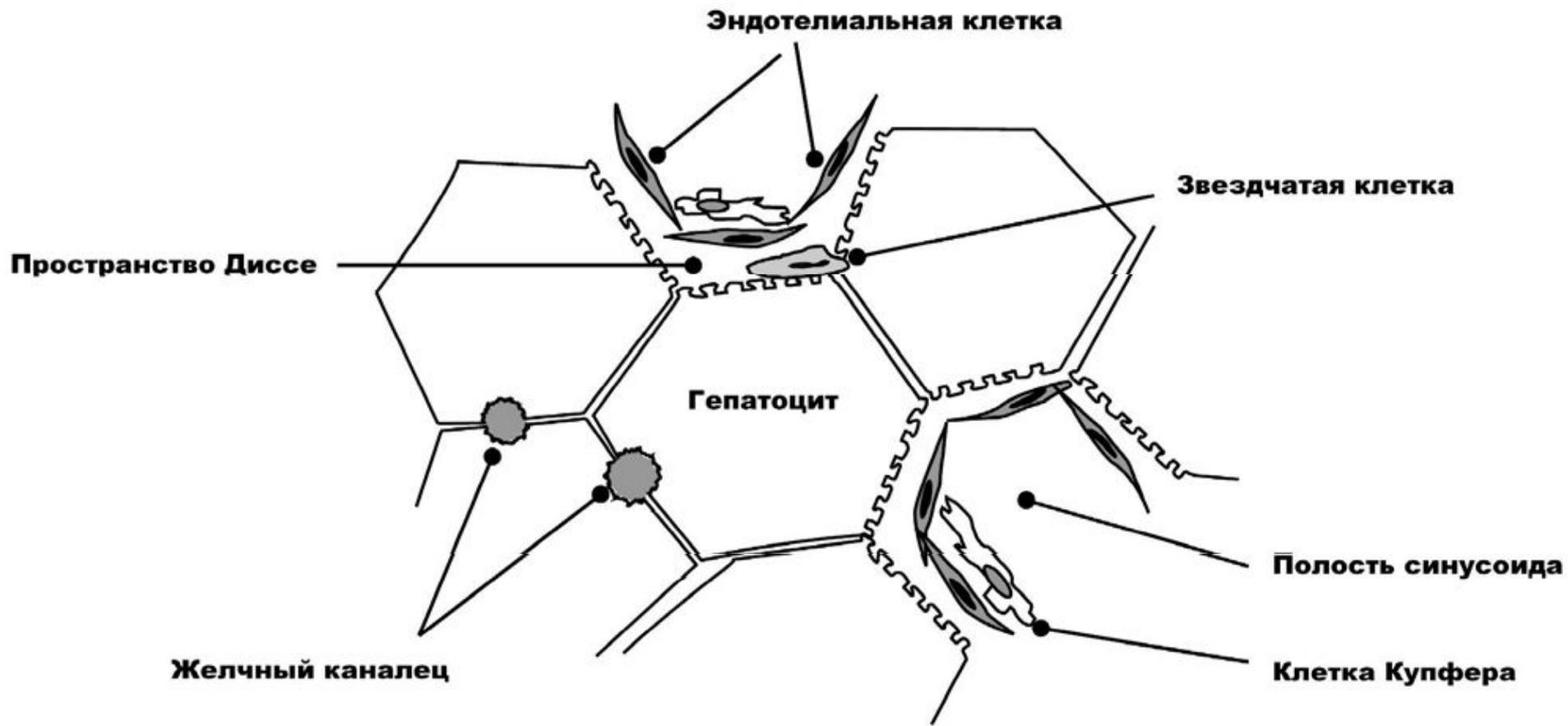


Схема расположения гепатоцитов и других клеток печени

# ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

- 1. Пищеварительная** – печень является крупнейшей пищеварительной железой. Она образует желчь, включающую воду (82%), желчные кислоты (12%), фосфатидилхолин (4%), холестерол (0,7%), прямой билирубин, белки, продукты распада стероидных гормонов, электролиты, лекарственные средства и их метаболиты.  
Желчь обеспечивает эмульгирование и переваривание жиров пищи, стимулирует перистальтику кишечника.  
Из крови воротной вены желчные кислоты поглощаются симпортом с ионами  $\text{Na}^+$ . В желчный капилляр синтезированные *de novo* и используемые вторично желчные кислоты секретируются АТФ-зависимым транспортом.
- 2. Экскреторная** функция, близка к пищеварительной – с помощью желчи выводятся билирубин, немного креатинина и мочевины, ксенобиотики и продукты их обезвреживания, холестерол. Последний выводится из организма только в составе желчи.
- 3. Секреторная** – печень осуществляет биосинтез и секрецию в кровь альбумина и некоторых белков других фракций, белков свертывающей системы, липопroteинов, глюкозы, кетоновых тел, 25-оксикальциферола, креатина.
- 4. Депонирующая** – здесь находится место депонирования энергетических резервов

## ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

участвует в регуляции объема крови и кровотока в организме

синтез витаминов А и В12

Хранилище витаминов и ряда микроэлементов, необходимых для правильного функционирования организма

Регуляция уровня глюкозы (сахара) в крови

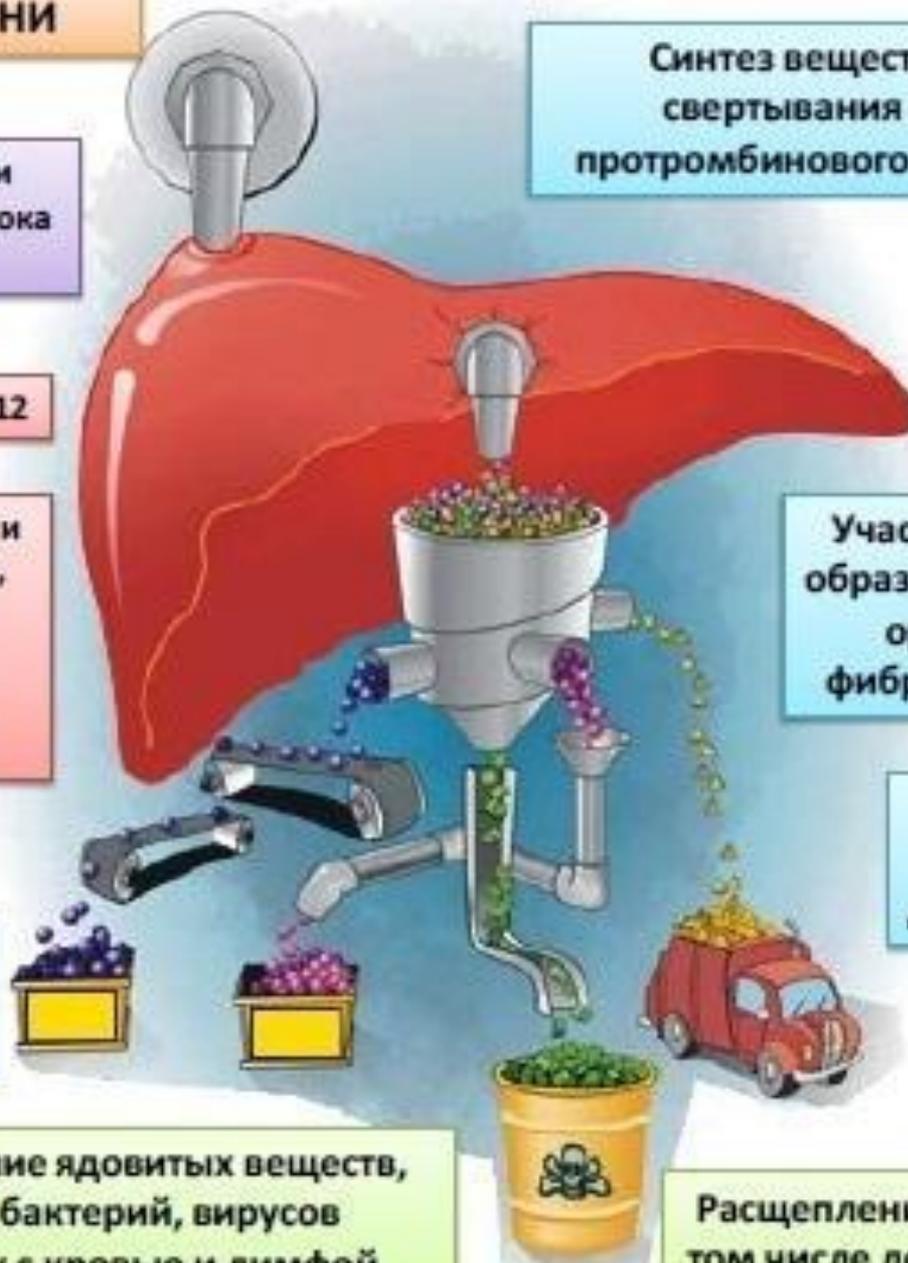
Обезвреживание ядовитых веществ, микробов, бактерий, вирусов поступающих с кровью и лимфой

Синтез веществ, необходимых для свертывания крови, компоненты протромбинового комплекса, фибриноген

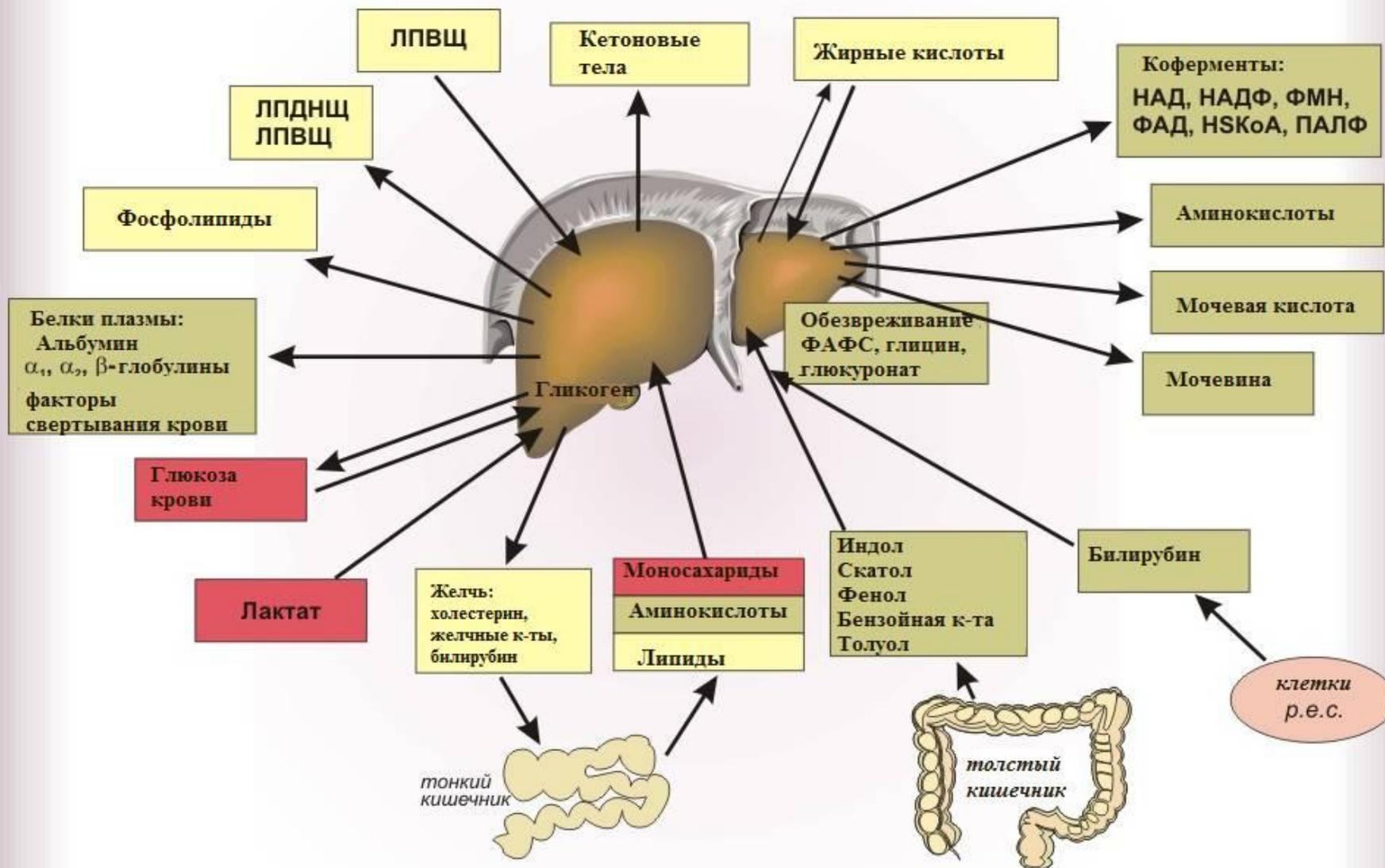
Участие в белковом обмене: образование необходимых для организма альбумина, фибриногена и протромбина

Участие в обмене железа, необходимого для синтеза гемоглобина

Расщепление химических веществ, в том числе лекарственных препаратов



# Роль печени в обмене веществ



## Просвет синусоидного капилляра

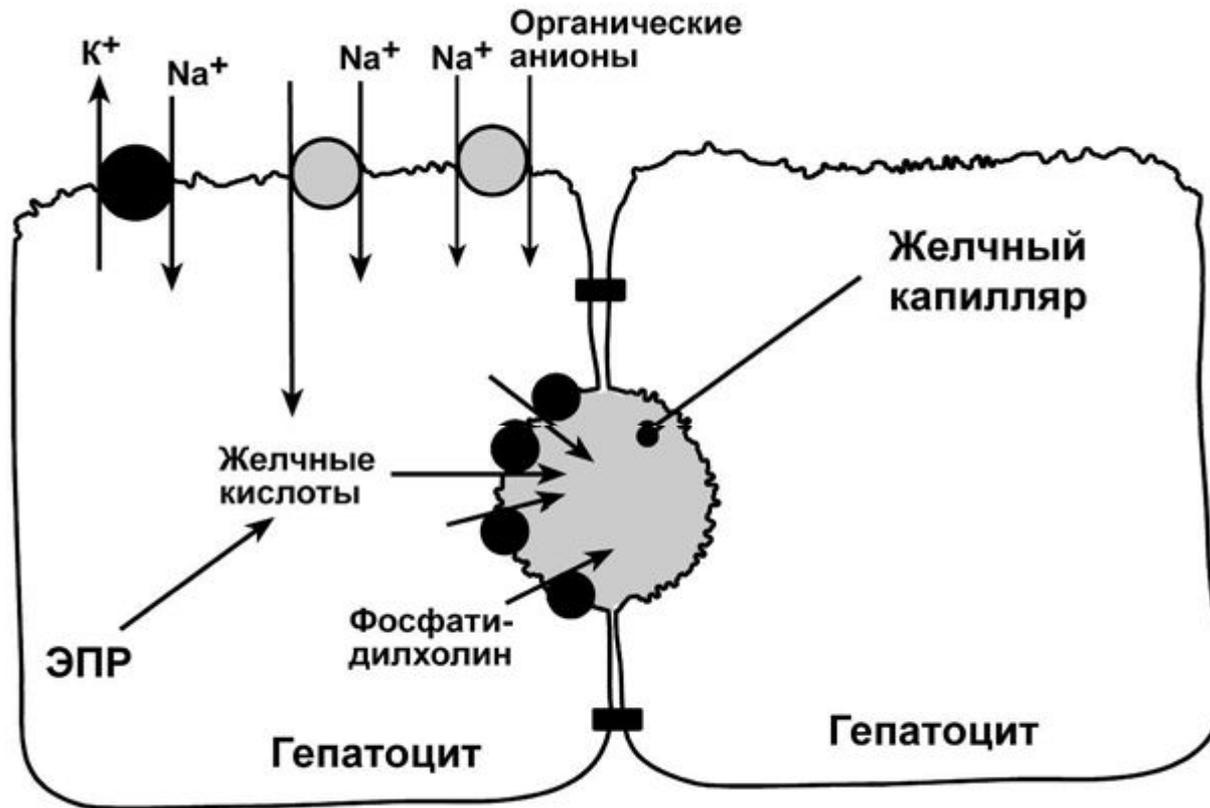


Схема захвата и секреции желчных кислот в гепатоците

# МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ

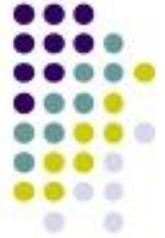
Печень является центральным органом метаболизма.

## Углеводный обмен

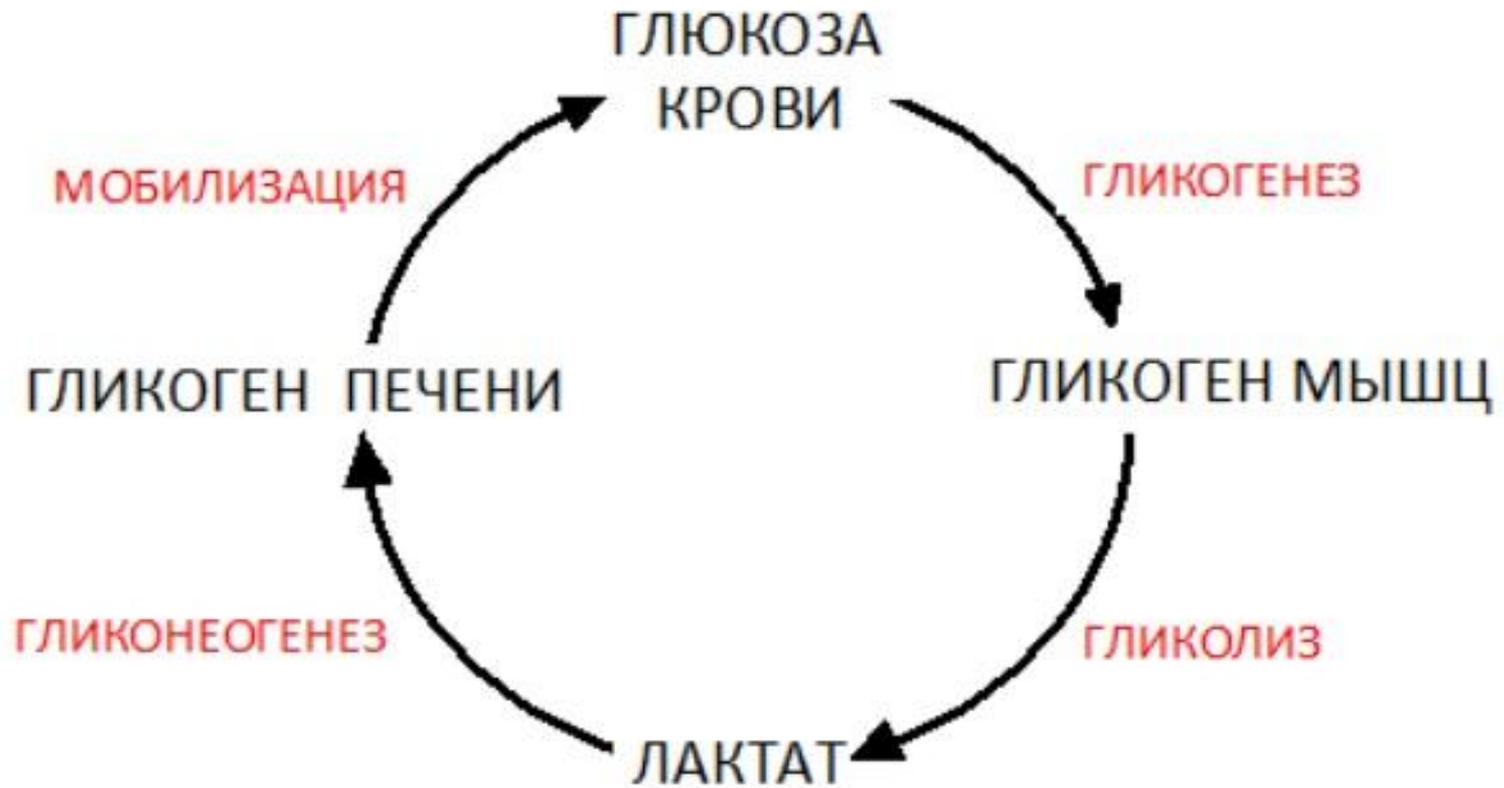
В гепатоцитах активно протекают процессы углеводного обмена. Благодаря синтезу и распаду гликогена печень поддерживает концентрацию глюкозы в крови. Активный **синтез гликогена** происходит после приема пищи, когда концентрация глюкозы в крови воротной вены достигает 20 ммоль/л. Запасы гликогена в печени составляют от 30 до 100 г. При кратковременном голодании происходит **гликогенолиз**, в случае длительного голодания основным источником глюкозы крови является **глюконеогенез** из аминокислот и глицерина.

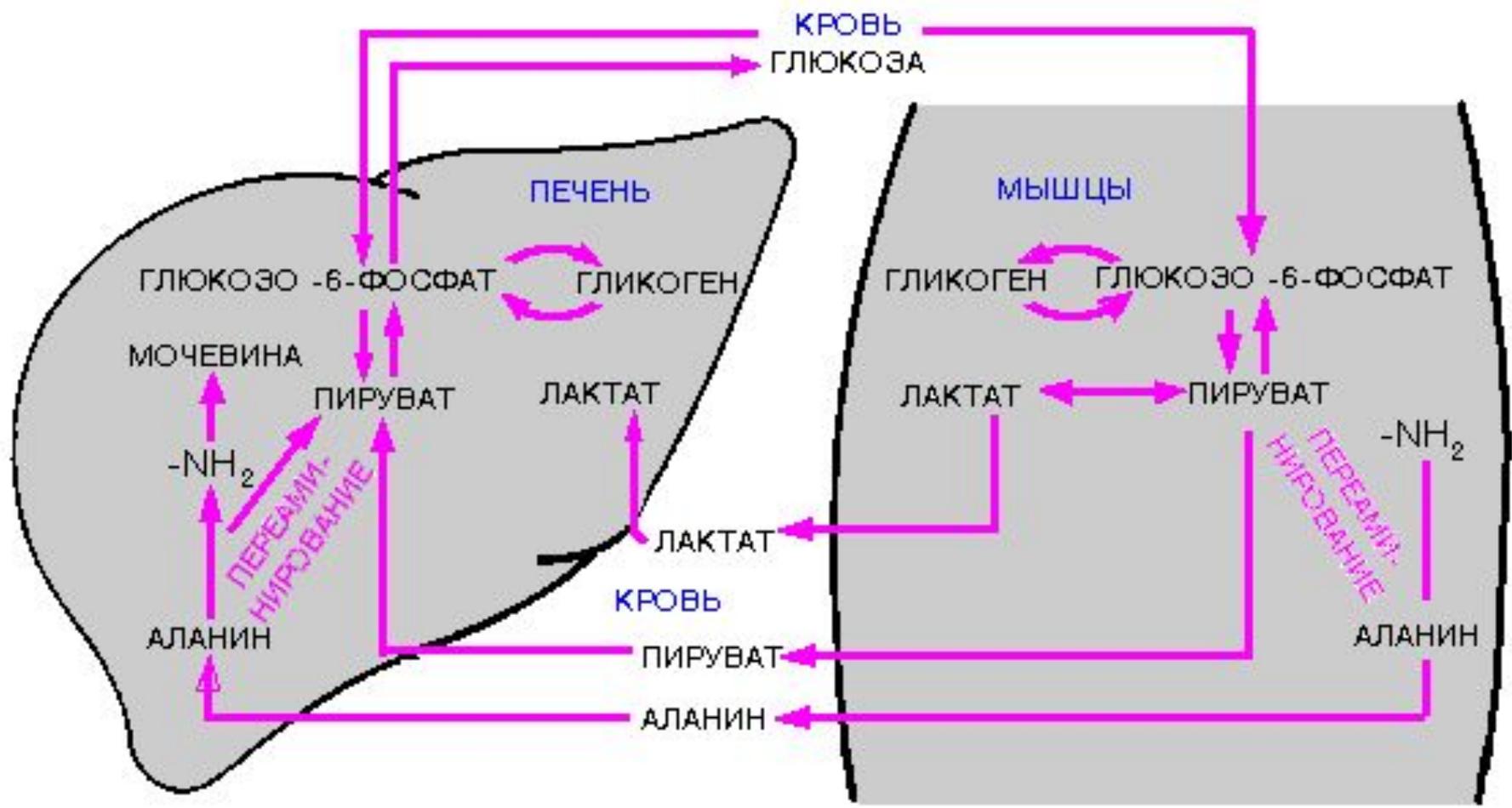
Печень осуществляет **взаимопревращение сахаров**, т.е. превращение гексоз (фруктозы, галактозы) в глюкозу.

Активные реакции пентозофосфатного пути обеспечивают наработку **НАДФН**, необходимого для микросомального окисления и синтеза жирных кислот из глюкозы.



# Цикл Кори



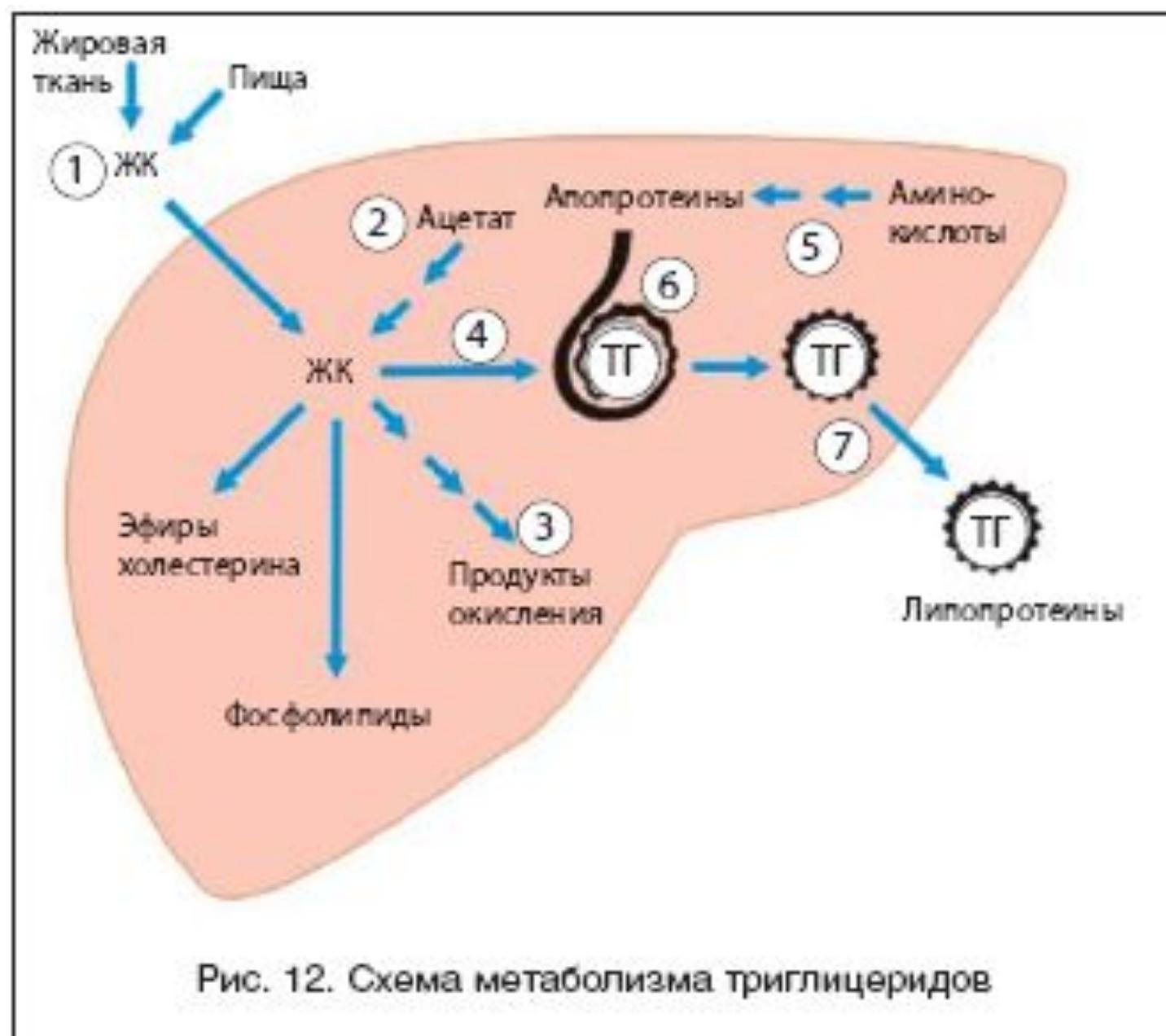


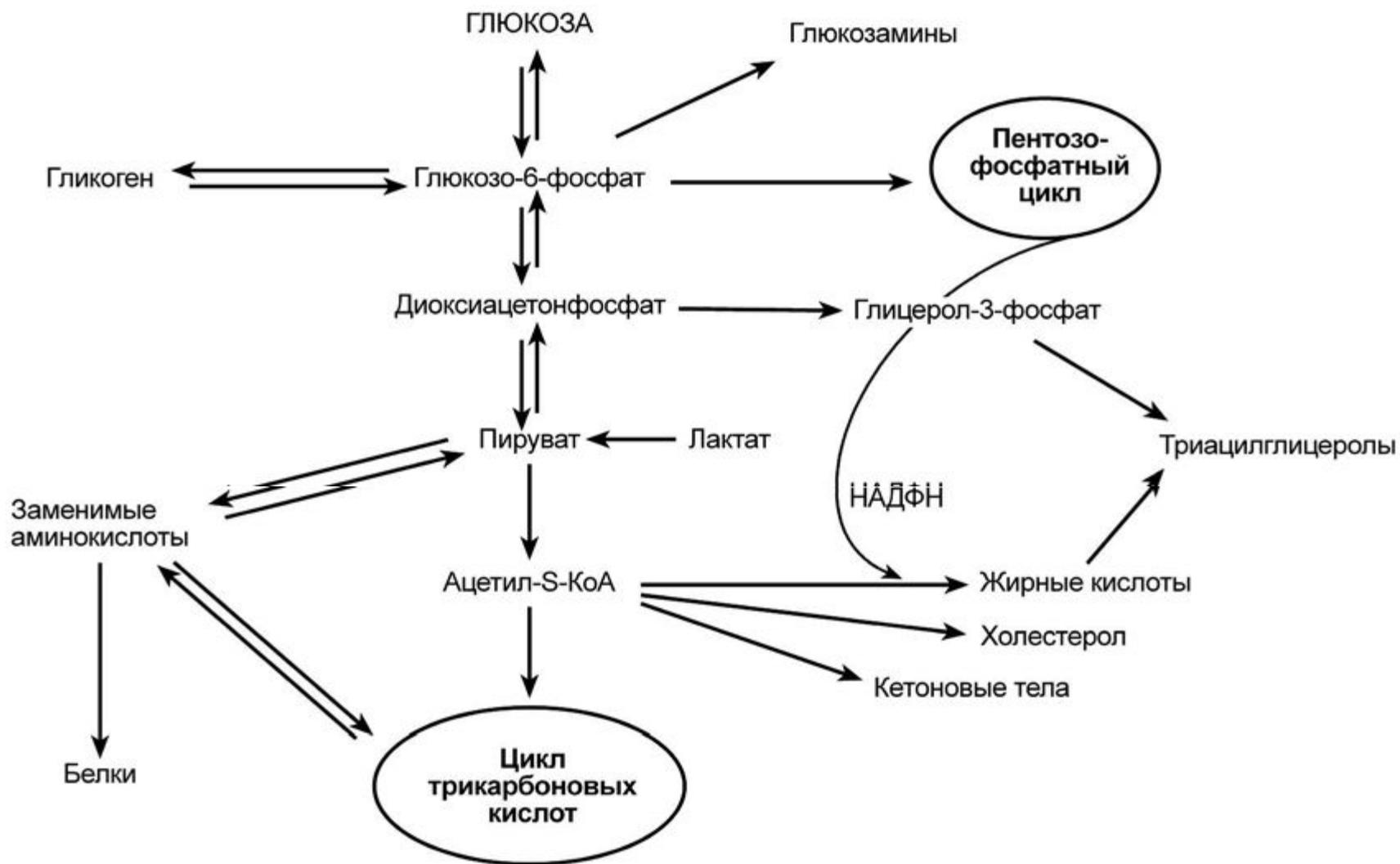
## Липидный обмен

Если во время приема пищи в печень поступает избыток глюкозы, который не используется для синтеза гликогена и других синтезов, то она превращается в липиды – холестерол и триацилглицеролы. Поскольку запастись ТАГ печень не может, то их удаление происходит при помощи липопротеинов очень низкой плотности (**ЛПОНП**).

Холестерол используется, в первую очередь, для синтеза **желчных кислот**, также он включается в состав липопротеинов низкой плотности (**ЛПНП**) и **ЛПОНП**.

При определенных условиях – голодание, длительная мышечная нагрузка, сахарный диабет I типа, богатая жирами диета – в печени активизируется синтез **кетоновых тел**, используемых большинством тканей как альтернативный источник энергии.





Взаимосвязь белкового, липидного и углеводного обменов в печени

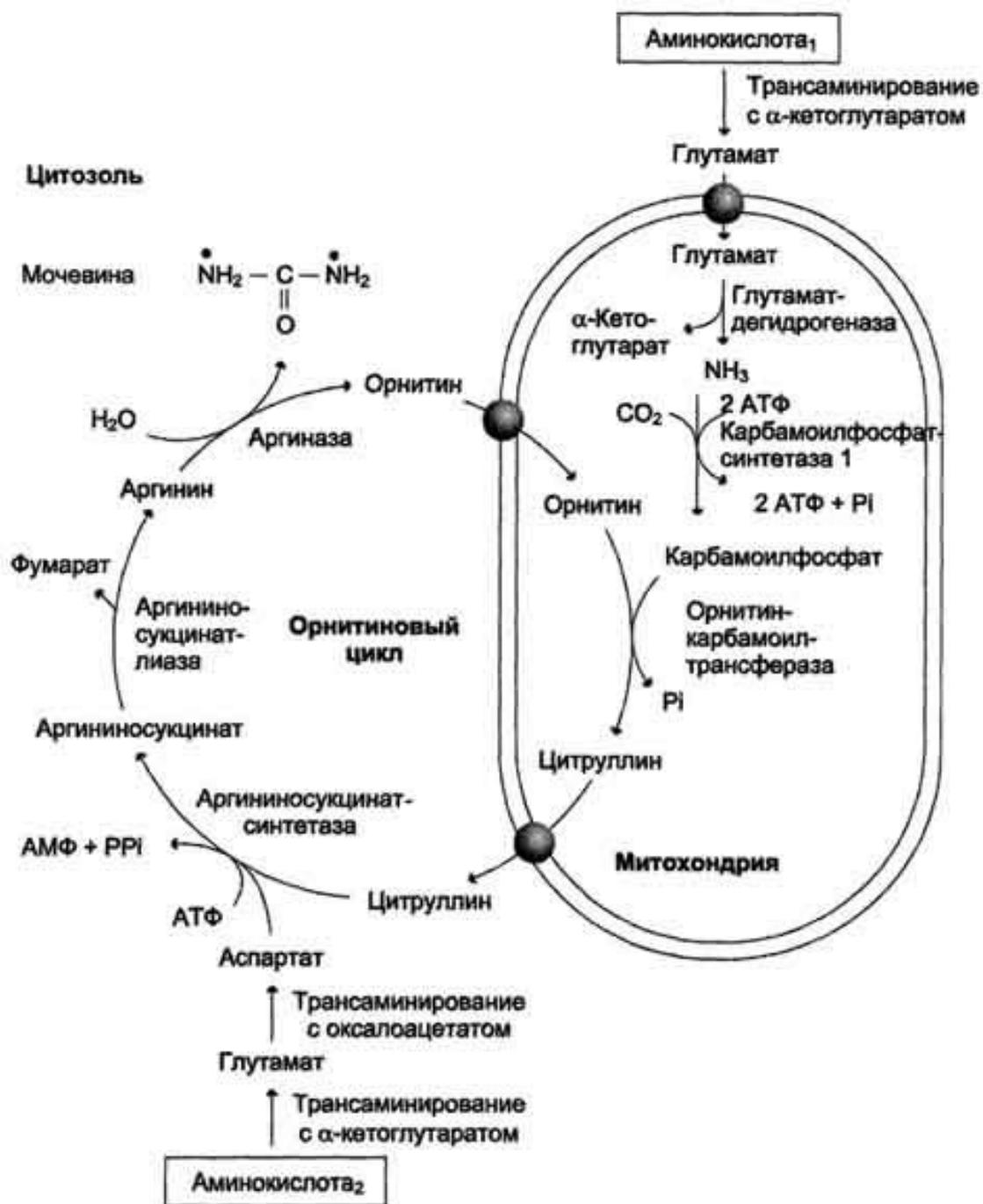
## Белковый обмен

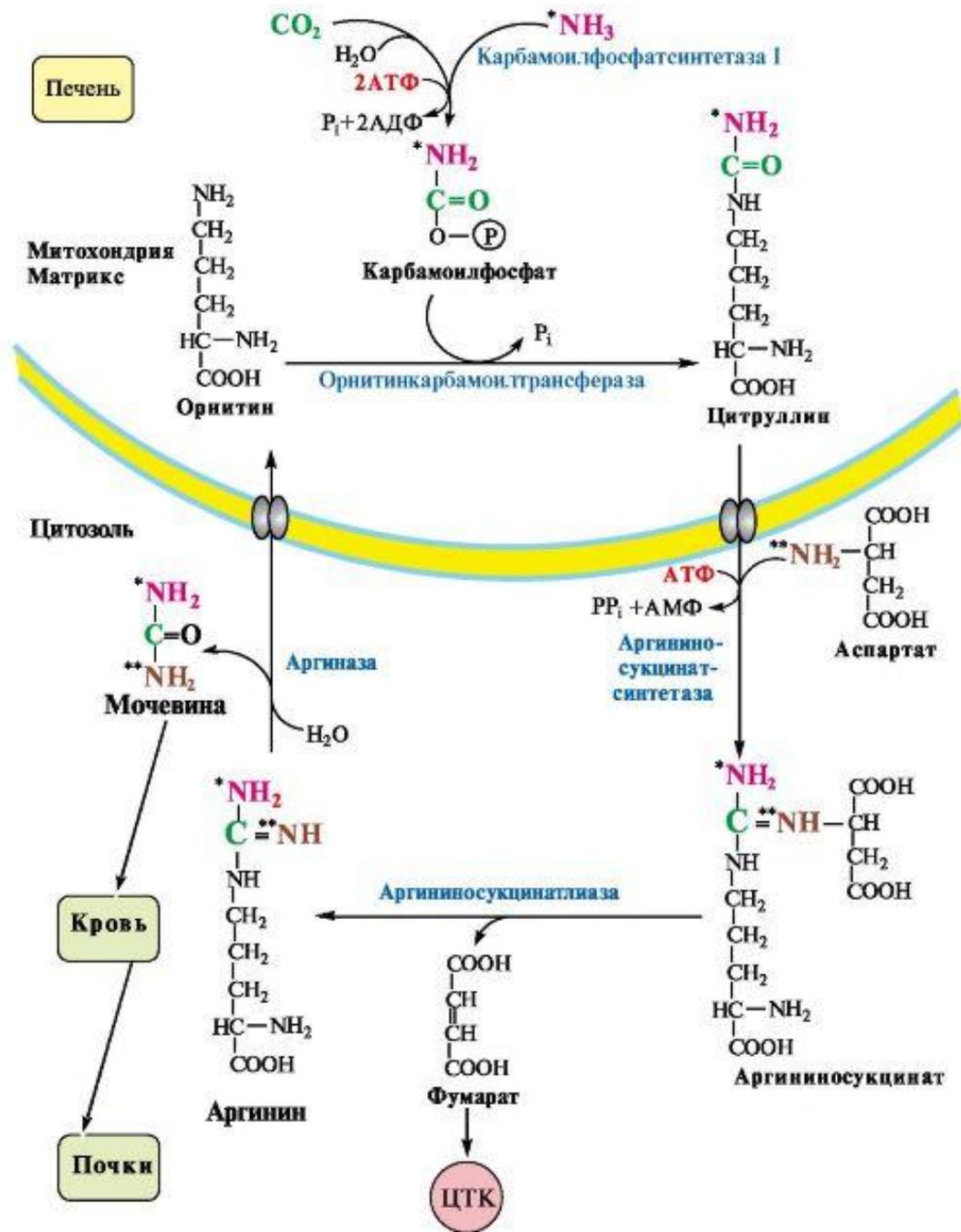
Больше половины синтезируемого за сутки в организме белка приходится на печень.

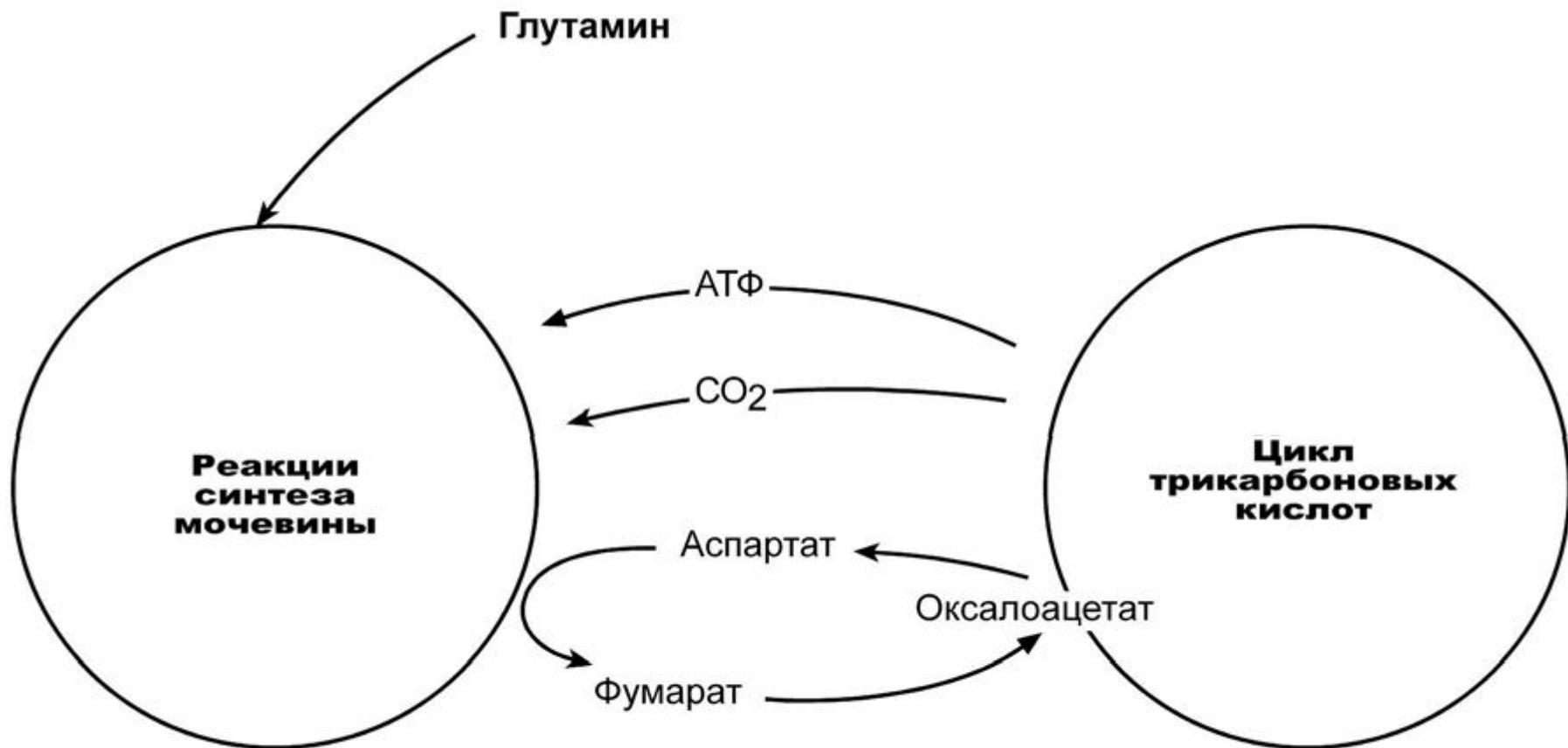
Скорость обновления всех белков печени составляет 7 суток, тогда как в других органах эта величина соответствует 17 суткам и более. К ним относятся не только белки собственно гепатоцитов, но и идущие на "экспорт" – **альбумины**, многие **глобулины**, **ферменты крови**, а также **фибриноген** и **факторы свертывания** крови.

**Аминокислоты** подвергаются трансаминированию, дезаминированию, декарбоксилированию с образованием биогенных аминов. Происходят реакции синтеза **холина** и **креатина** благодаря переносу метильной группы от аденозилметионина. В печени идет утилизация избыточного азота и включение его в состав **мочевины**.

Реакции синтеза мочевины теснейшим образом связаны с циклом трикарбоновых кислот.





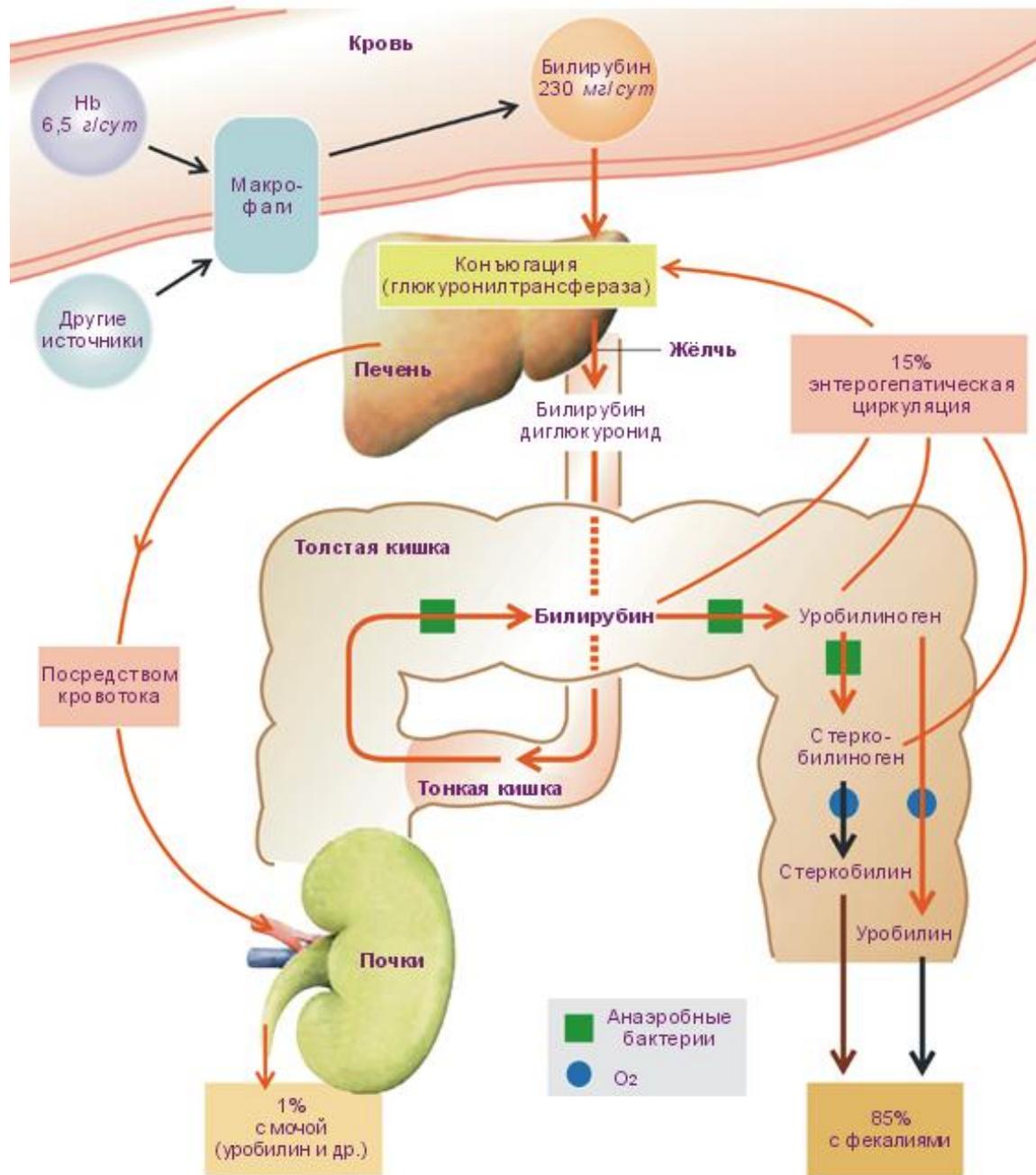


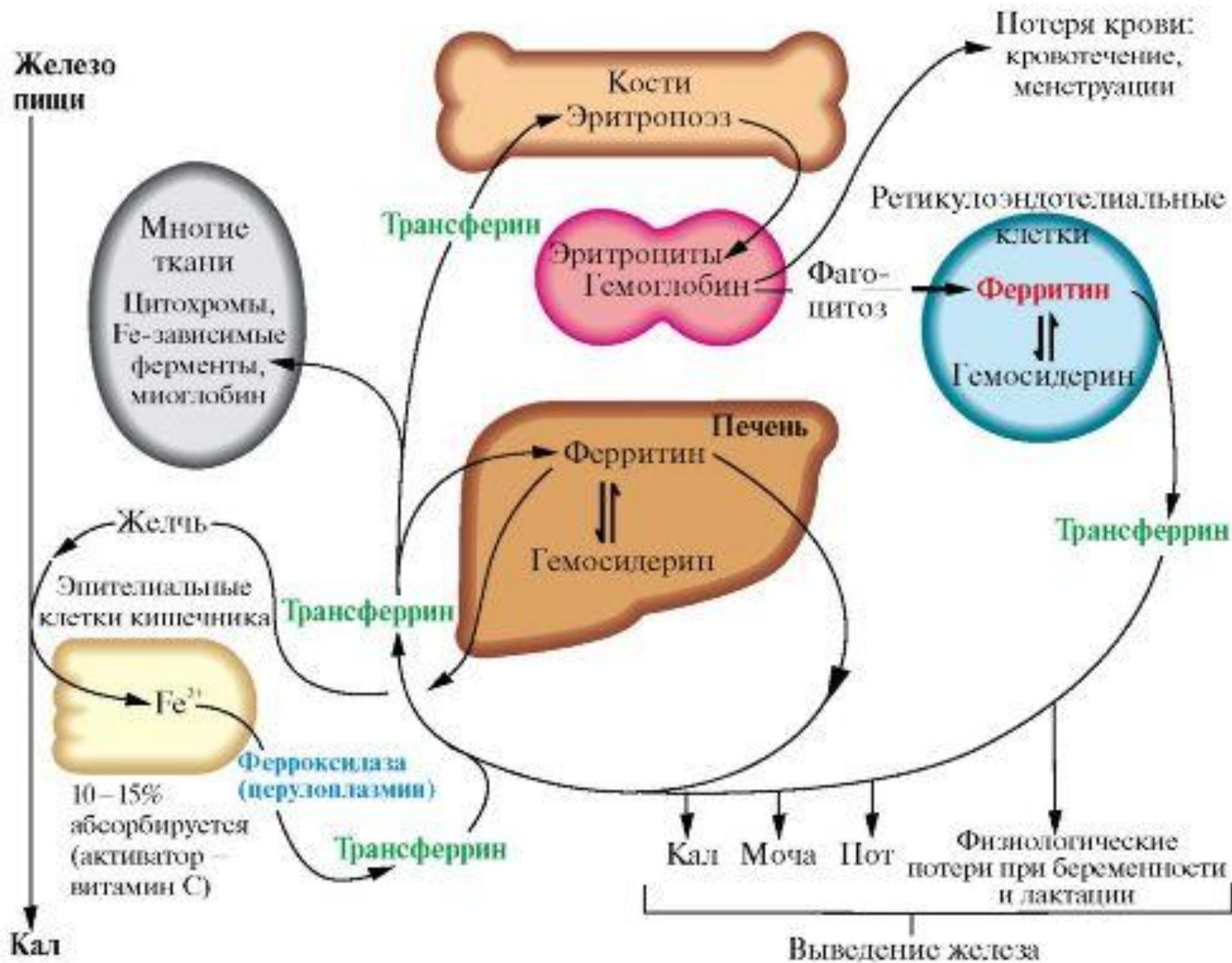
Взаимосвязь цикла трикарбоновых кислот и синтеза мочевины

## Пигментный обмен

Участие печени в пигментном обмене заключается в превращении гидрофобного билирубина в гидрофильную форму и секреция его в желчь.

Пигментный обмен, в свою очередь, играет важную роль в обмене железа в организме. в гепатоцитах находится железосодержащий белок **ферритин**.





Железо  
пищи

Многие  
ткани  
Цитохромы,  
Fe-зависимые  
ферменты,  
миоглобин

Кости  
Эритропоэз

Эритроциты  
Гемоглобин

Ретикулоэндотелиальные  
клетки  
**Ферритин**  
Гемосидерин

Печень  
**Ферритин**  
Гемосидерин

Желчь  
Эпителиальные  
клетки кишечника

Fe<sup>2+</sup>  
Ферроксилаза  
(цериулоплазмин)

10–15%  
абсорбируется  
(активатор –  
витамин С)

Кал

Кал Моча Пот  
Физиологические  
потери при беременности  
и лактации

Выведение железа

Потеря крови:  
кровотечение,  
менструации

## **Оценка метаболической функции**

В клинической практике существуют приемы оценки той или иной функции:

Участие в **углеводном** обмене оценивается:

- по концентрации глюкозы крови,
- по крутизне кривой теста толерантности к глюкозе,
- по "сахарной" кривой после нагрузки галактозой,
- по реакции печени на введение гормонов (адреналин).

Роль в **липидном** обмене рассматривается:

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

$$\text{Коэффициент атерогенности} = \frac{\text{ХолестеринЛПВП}}{\text{Общий холестерин} - \text{ХолестеринЛПВП}}$$

## **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.

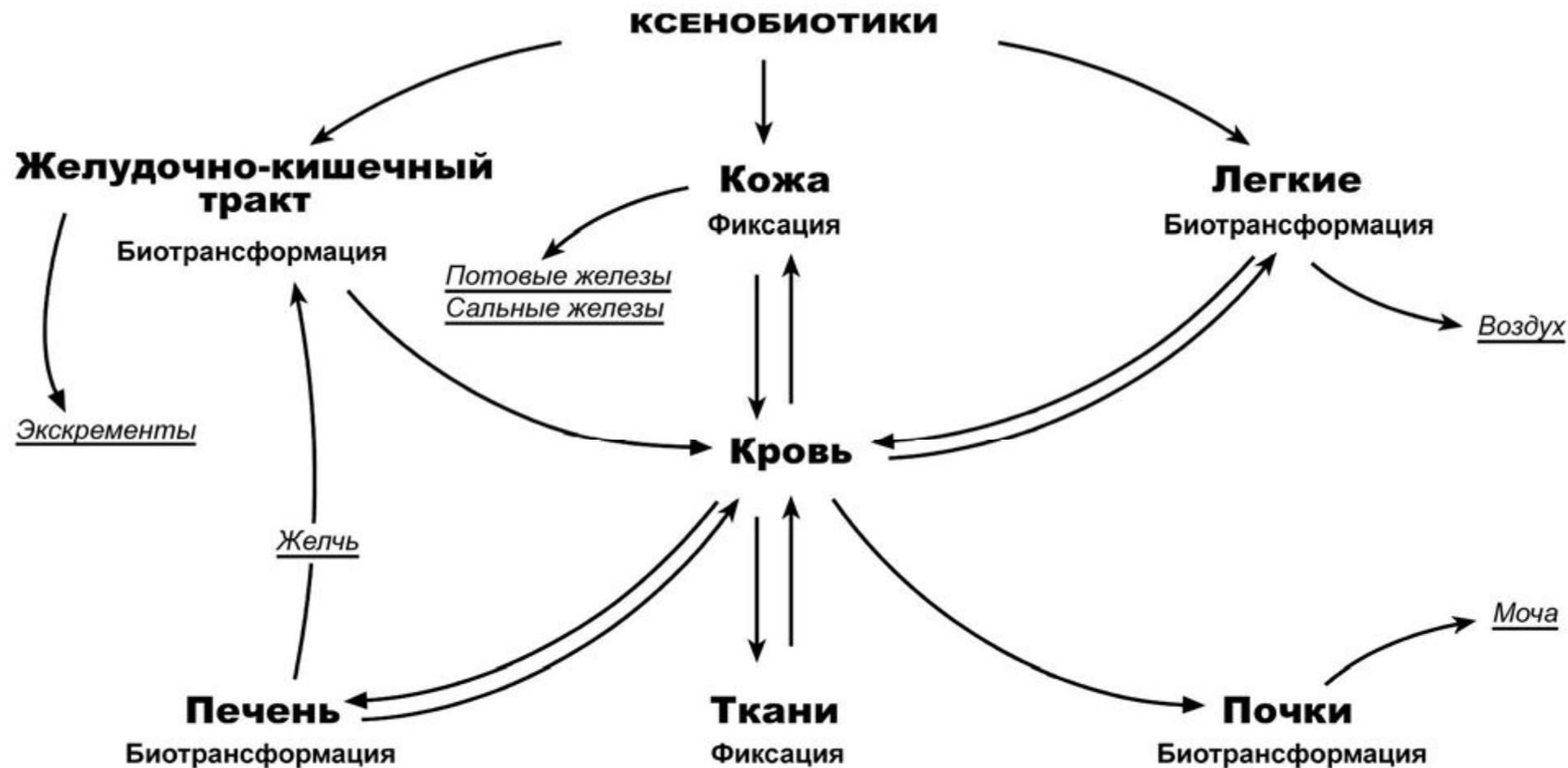
## **Пигментный обмен оценивается:**

- по концентрации общего и прямого билирубина в сыворотке крови.

# ОБЕЗВРЕЖИВАЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ

Детоксикация (биотрансформация) естественных метаболитов и чужеродных соединений (ксенобиотиков) протекает в гепатоцитах. **Ксенобиотики** – вещества, которые не используются как источник энергии, не встраиваются в структуры организма и не используются для пластических целей. Например биотрансформации подвергаются следующие вещества:

- стероидные и тиреоидные **гормоны**, инсулин, адреналин,
- **продукты распада гемопротеинов** (билирубин) и триптофана (индол),
- **продукты жизнедеятельности микрофлоры**, всасывающихся из толстого кишечника – кадаверин (производное лизина), путресцин (производное аргинина), крезол и фенол (производное фенилаланина и тирозина) и других токсинов,
- **ксенобиотики** (токсины, лекарственные вещества и их



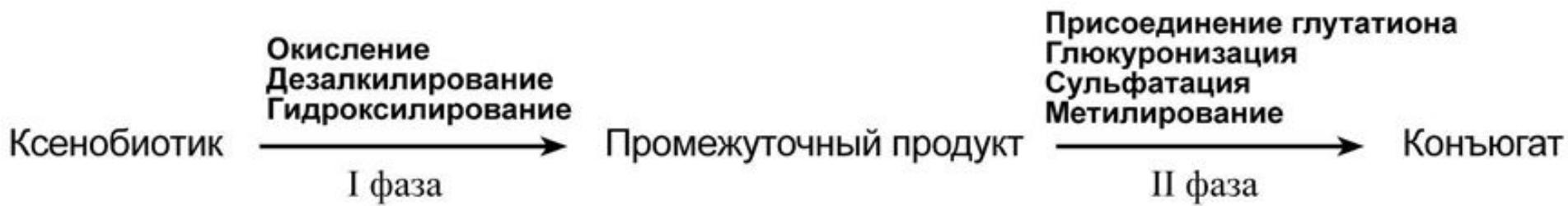
Участки биотрансформации, фиксации и выведения ксенобиотиков



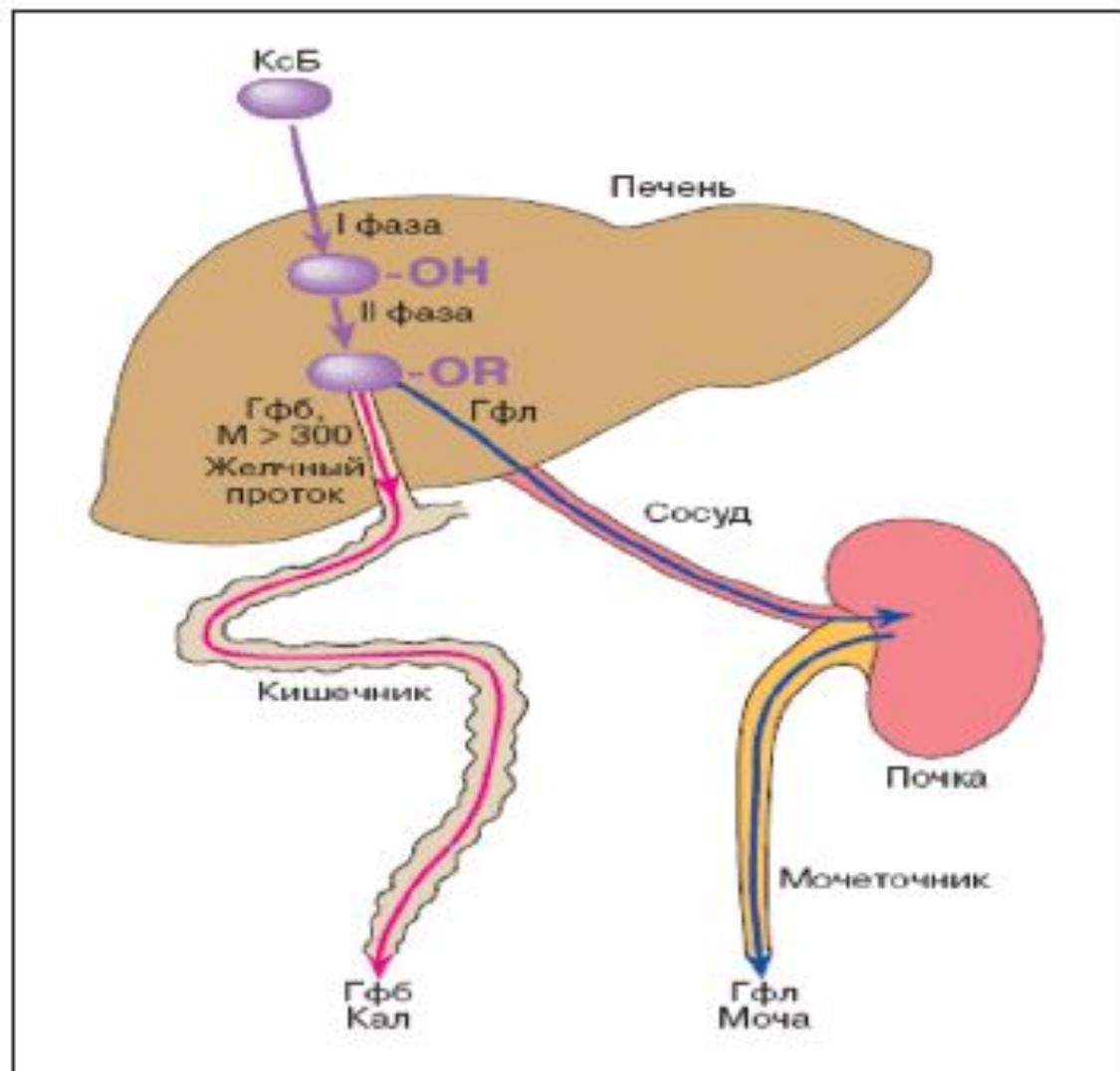
В целом все реакции биотрансформации делят на две группы или фазы:

- **реакции I фазы** – реакции превращения исходного вещества в более полярный метаболит путем введения или раскрытия функциональной группы (-ОН, -NH<sub>2</sub>, -SH). Эти метаболиты часто неактивны, хотя в некоторых случаях активность не исчезает, а только изменяется. Если эти метаболиты достаточно полярны, они могут легко экскретироваться,

- **реакции II фазы** – отличительным признаком этой фазы являются реакции конъюгации с глюкуроновой, серной, уксусной кислотами, с глутатионом или аминокислотами. Оба типа реакций совершенно самостоятельны и могут идти независимо друг от друга и в любом порядке. Для некоторых веществ после реакций I и II фазы вновь могут наступить реакции фазы I.



Фазы биотрансформации ксенобиотиков



**Рис. 1. Метаболизм и выведение ксенобиотиков**

Примечание: КсБ – ксенобиотик;  
 Гфб – гидрофобные;  
 Гфл – гидрофильные; М – молекулярная масса.

## ***РЕАКЦИИ МИКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ***

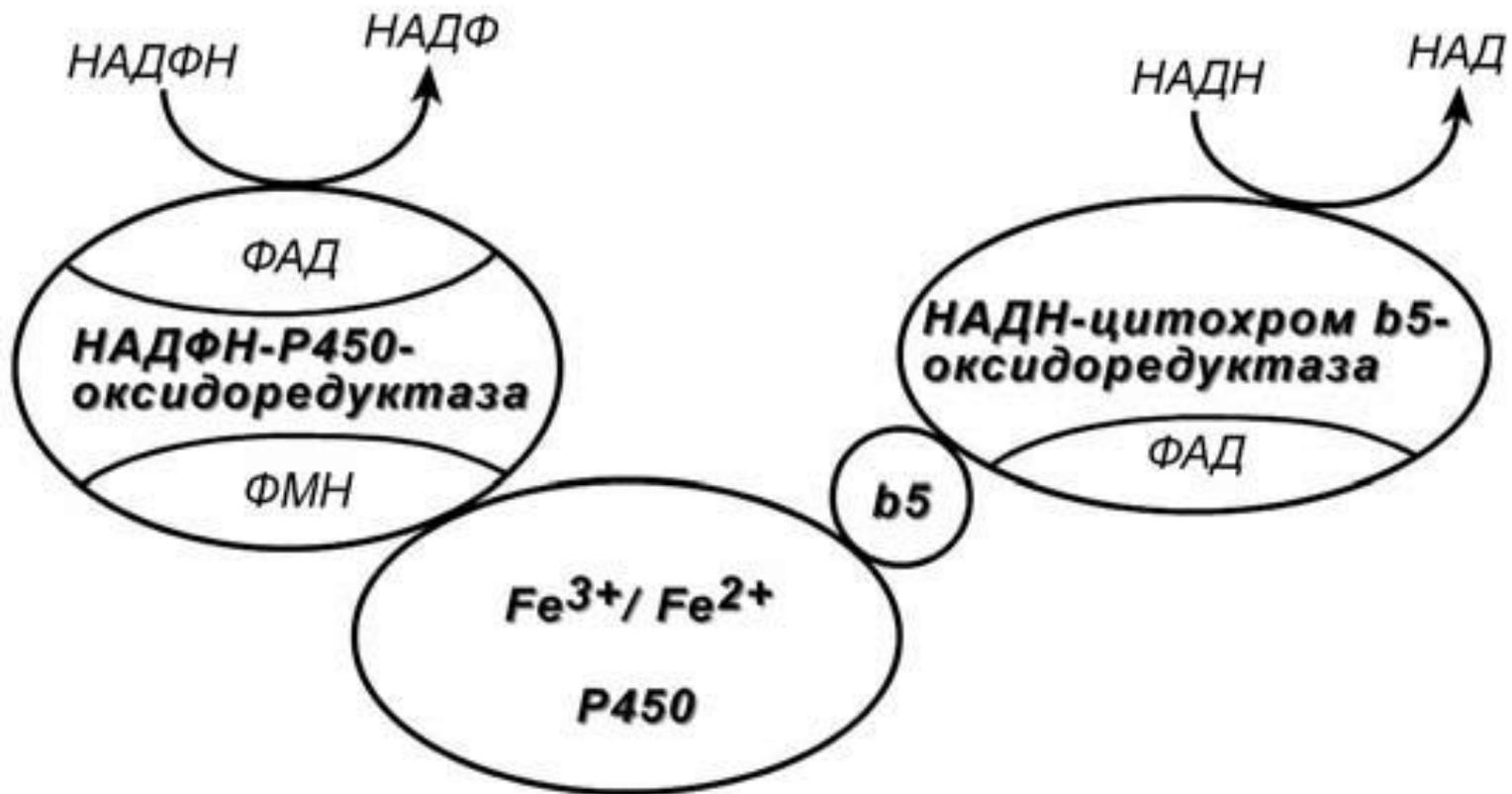
Реакции микросомального окисления относятся к **реакциям фазы I** и предназначены для придания гидрофобной молекуле полярных свойств и/или повышения ее гидрофильности, усиления реакционной способности молекул для участия в реакциях II фазы. В реакциях окисления происходит образование или высвобождение гидроксильных, карбоксильных, тиоловых и аминогрупп, которые являются гидрофильными.

Ферменты микросомального окисления располагаются в гладком эндоплазматическом ретикулуме и являются **оксидазами со смешанной функцией** (монооксигеназами). Основным белком этого процесса является гемопротейн – **цитохром P450**. В природе существует до 150 изоформ этого белка, окисляющих около 3000 различных субстратов. У млекопитающих идентифицировано 13 подсемейств цитохрома P450. Считается, что ферменты одних семейств участвуют в биотрансформации ксенобиотиков, других – метаболизируют эндогенные соединения (стероидные гормоны, простагландины, жирные кислоты и др.).

Работа цитохрома P450 обеспечивается двумя ферментами:

- 1. НАДН-цитохром b5-оксидоредуктаза, содержит ФАД,**
- 2. НАДФН-цитохром P450-оксидоредуктаза, содержит ФМН и ФАД.**

Оба фермента получают электроны от соответствующих восстановленных эквивалентов и передают их на цитохром P450. Этот белок, предварительно присоединив молекулу восстановленного субстрата, связывается с молекулой кислорода. Получив еще один электрон, он осуществляет окисление субстрата и восстановление одного атома кислорода до воды. Второй атом кислорода включается в состав гидрофобного субстрата.



Схематичное расположение ферментов микросомального окисления

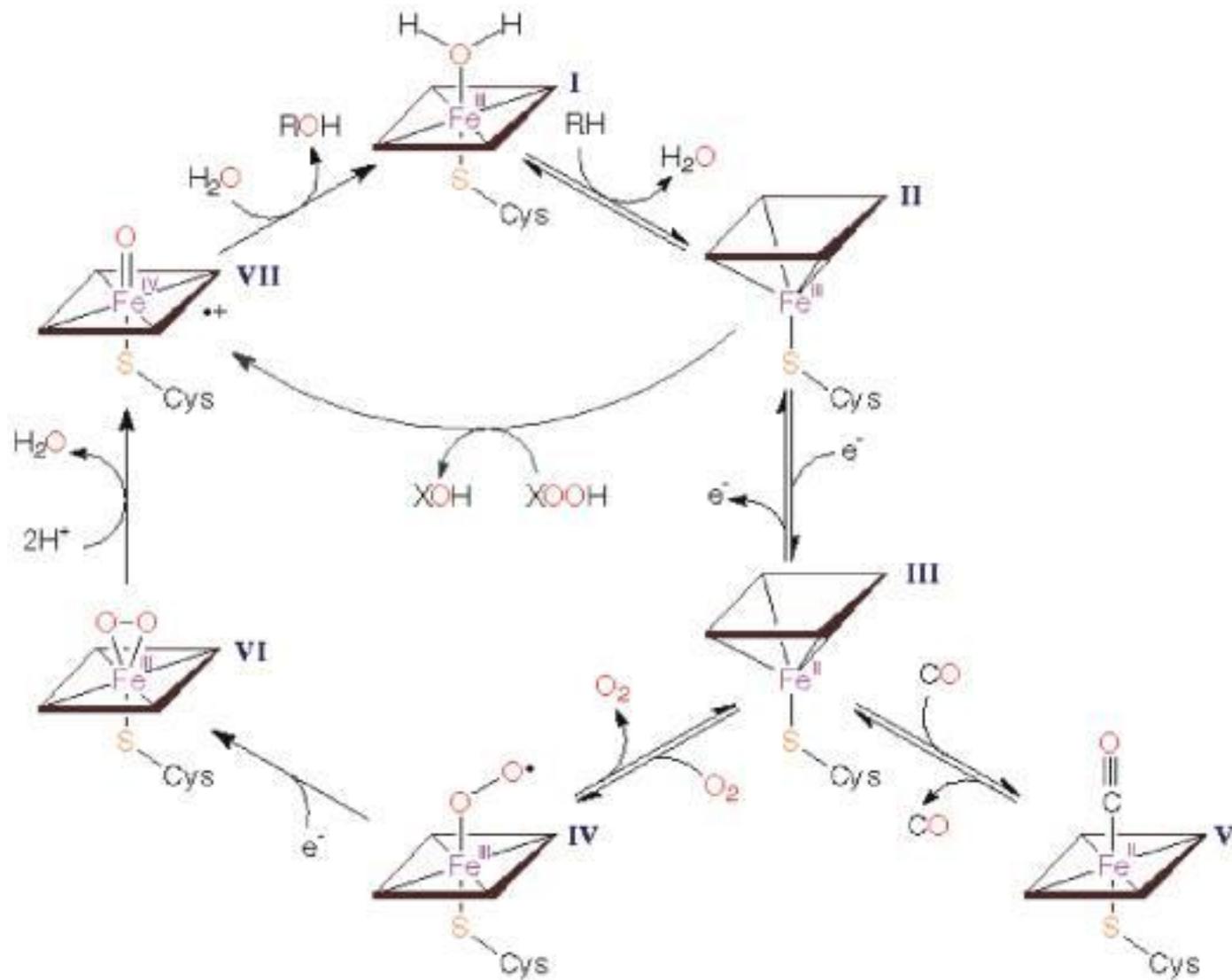
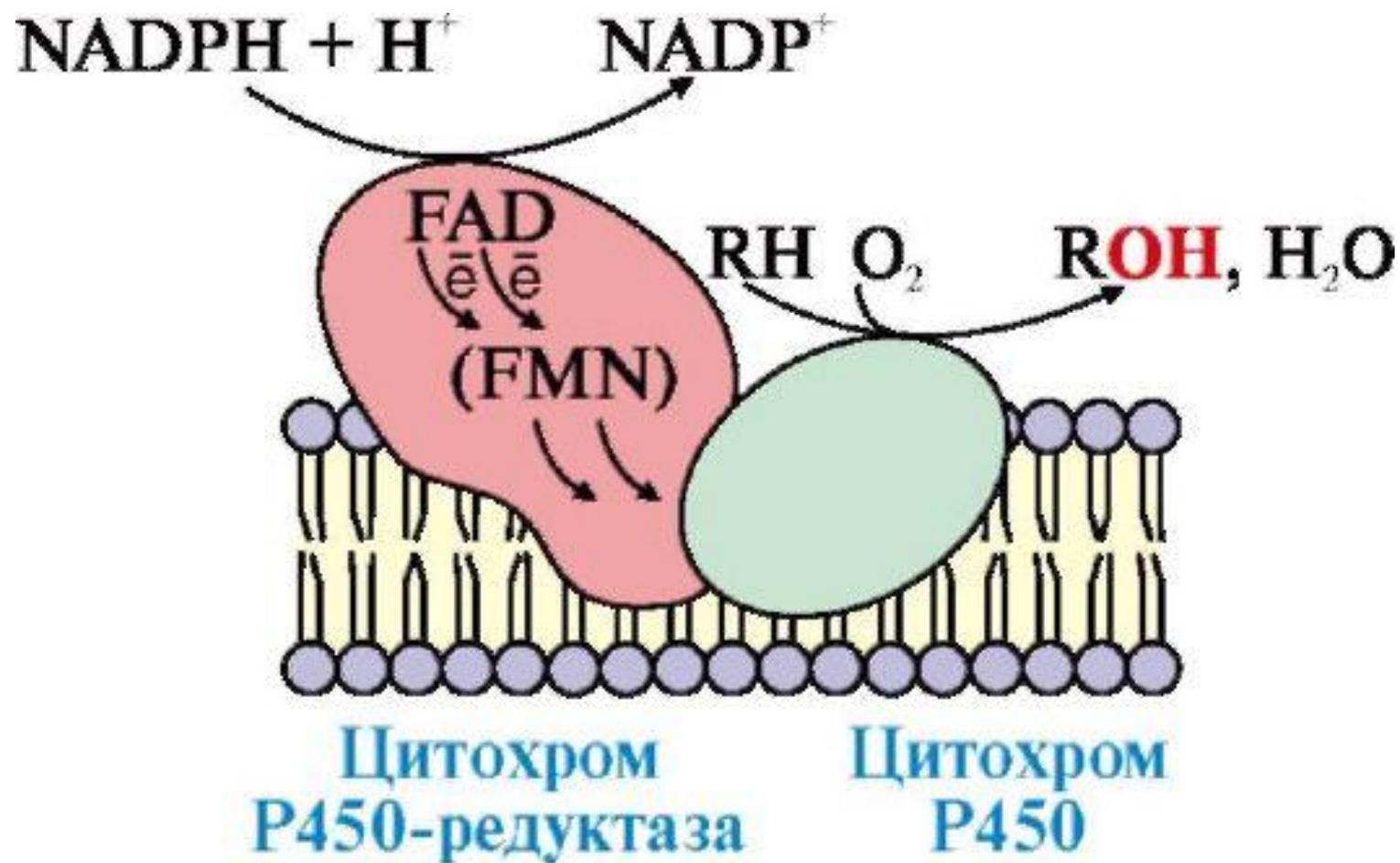
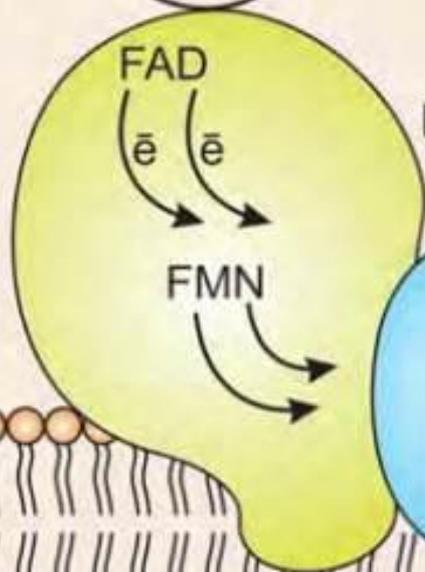


Рис. 6. Стадии оксигеназного цикла цитохрома P-450 [Guengerich F.P., 2000; Арчаков А.И., 2000].



$\text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NADP}^+$



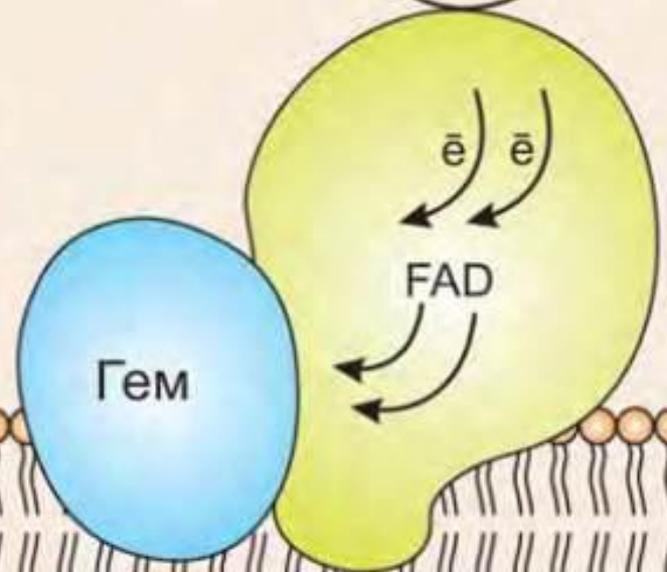
$\text{RH} + \text{O}_2 \rightarrow \text{ROH}, \text{H}_2\text{O}$



Цитохром P450-редуктаза

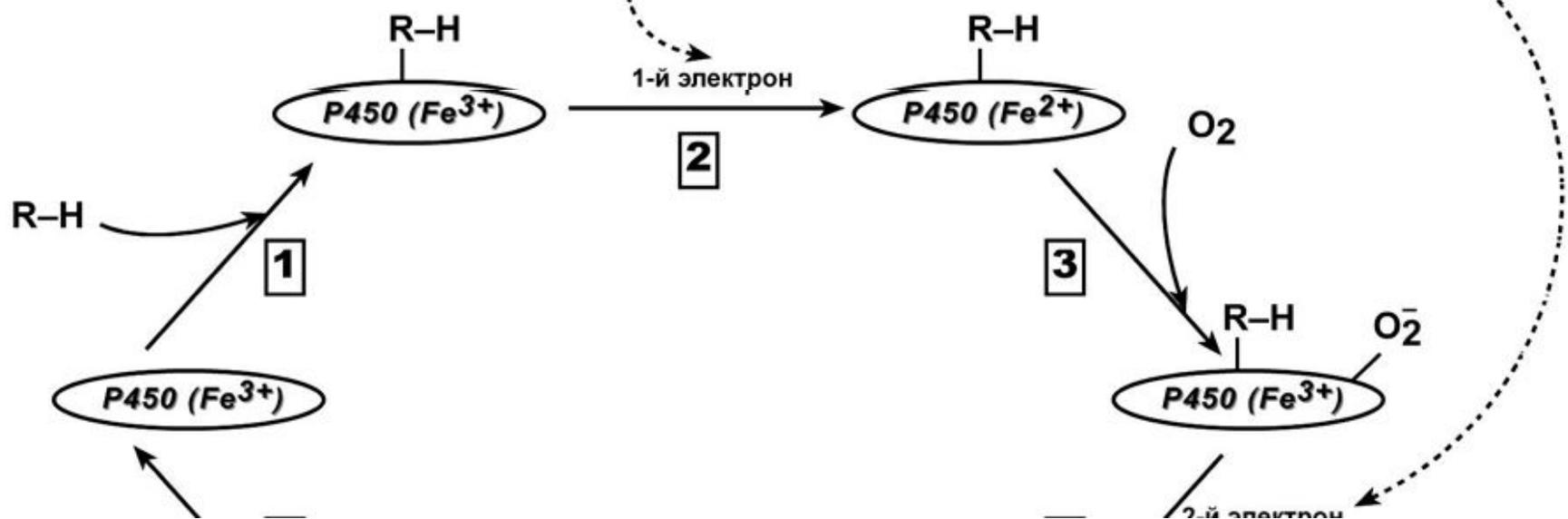
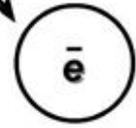
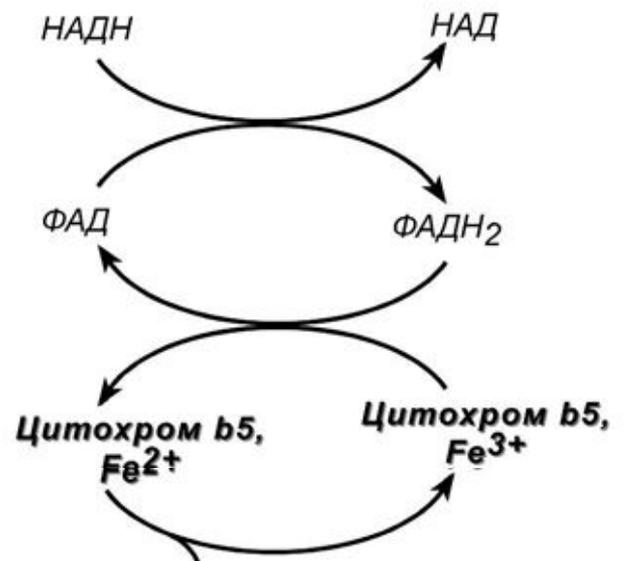
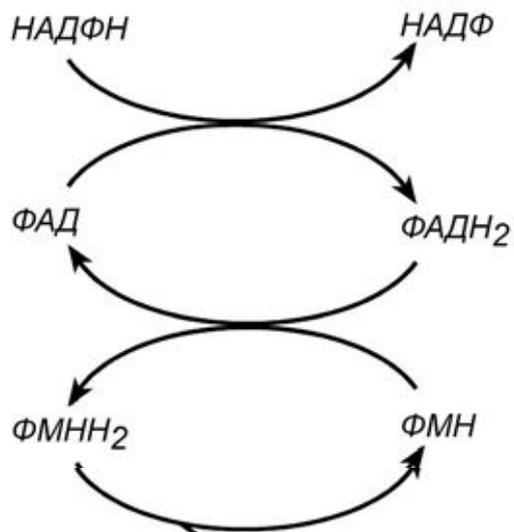
Цитохром P450

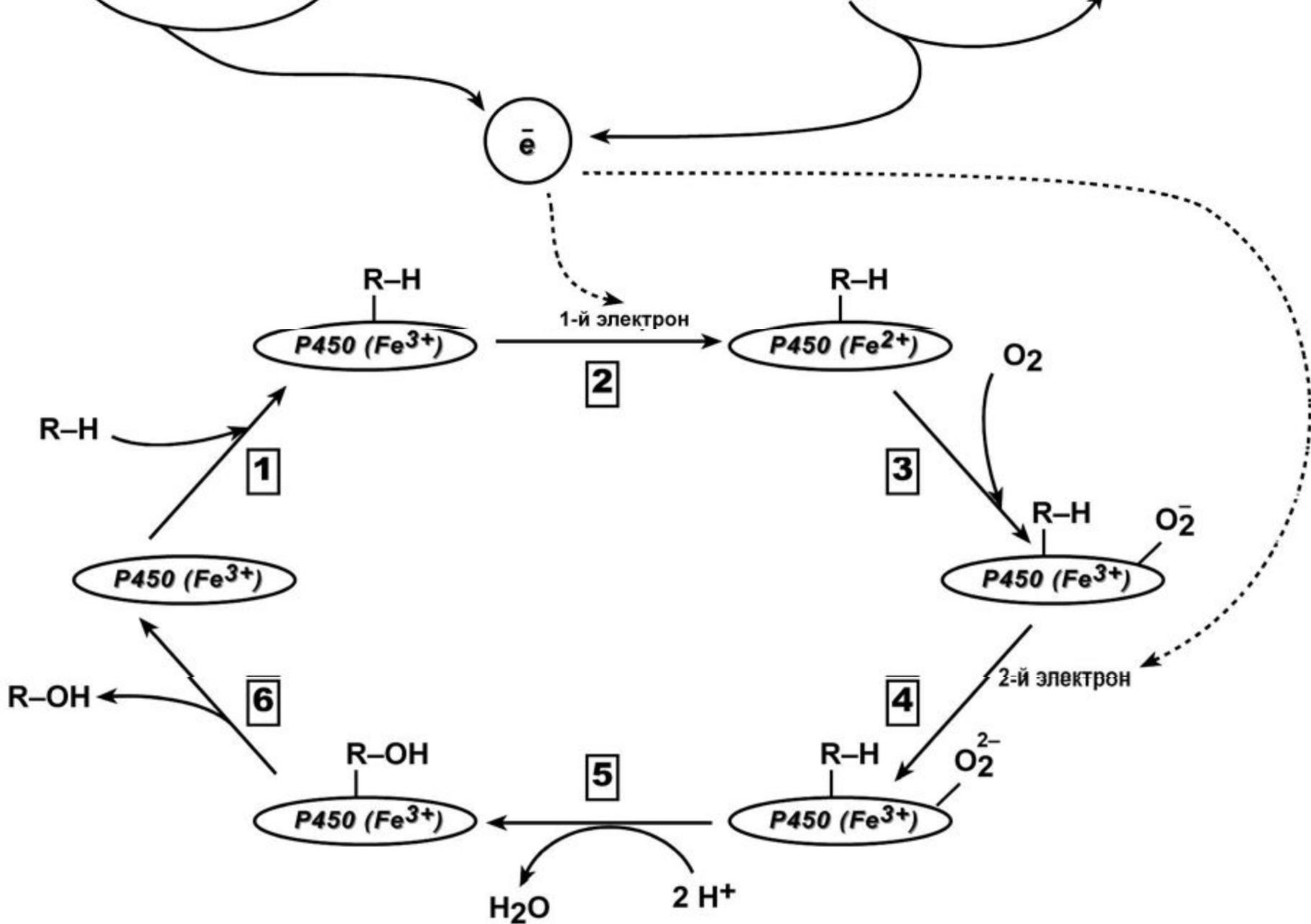
$\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}$



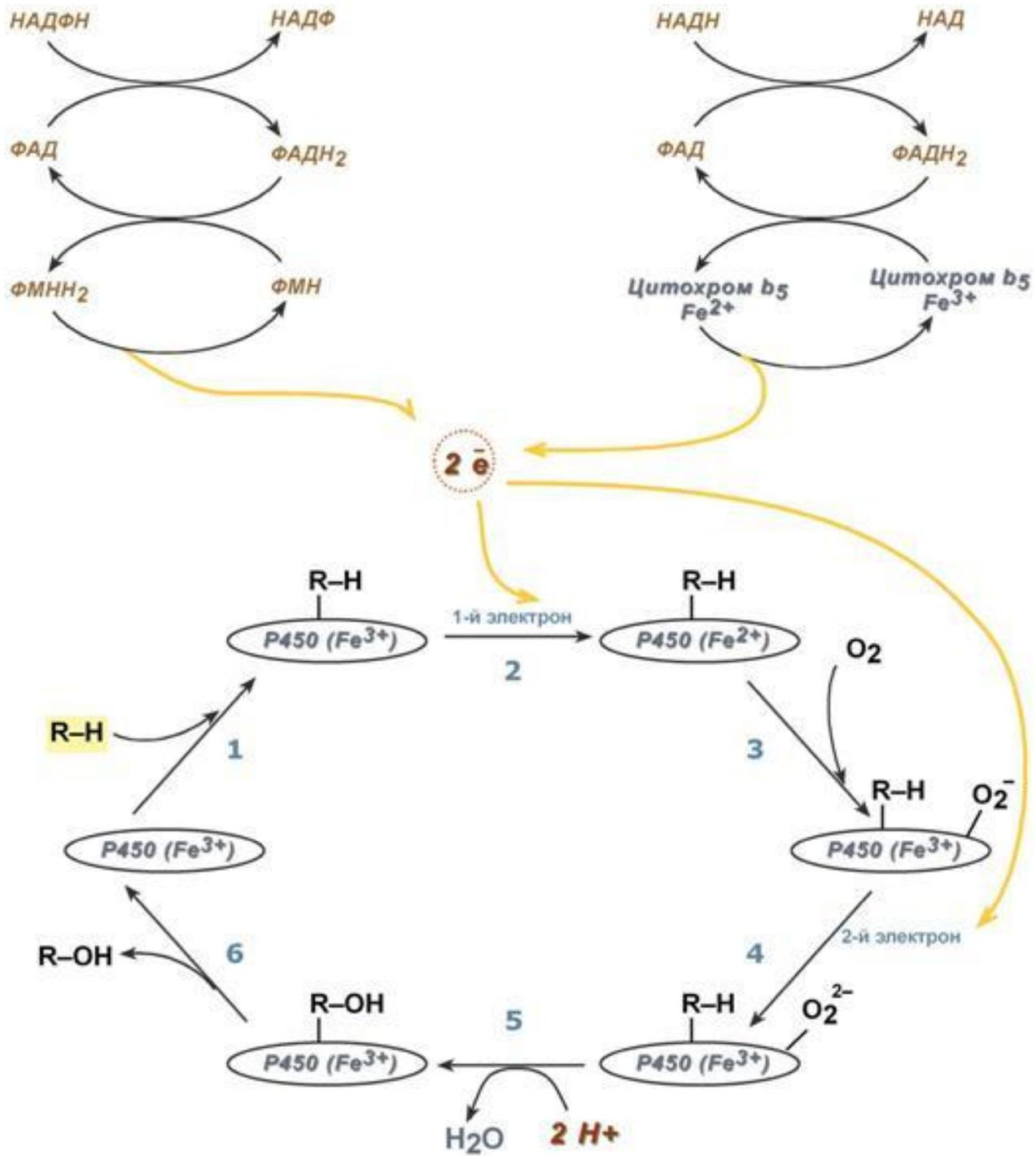
Цитохром b<sub>5</sub>

Цитохром b<sub>5</sub>-редуктаза





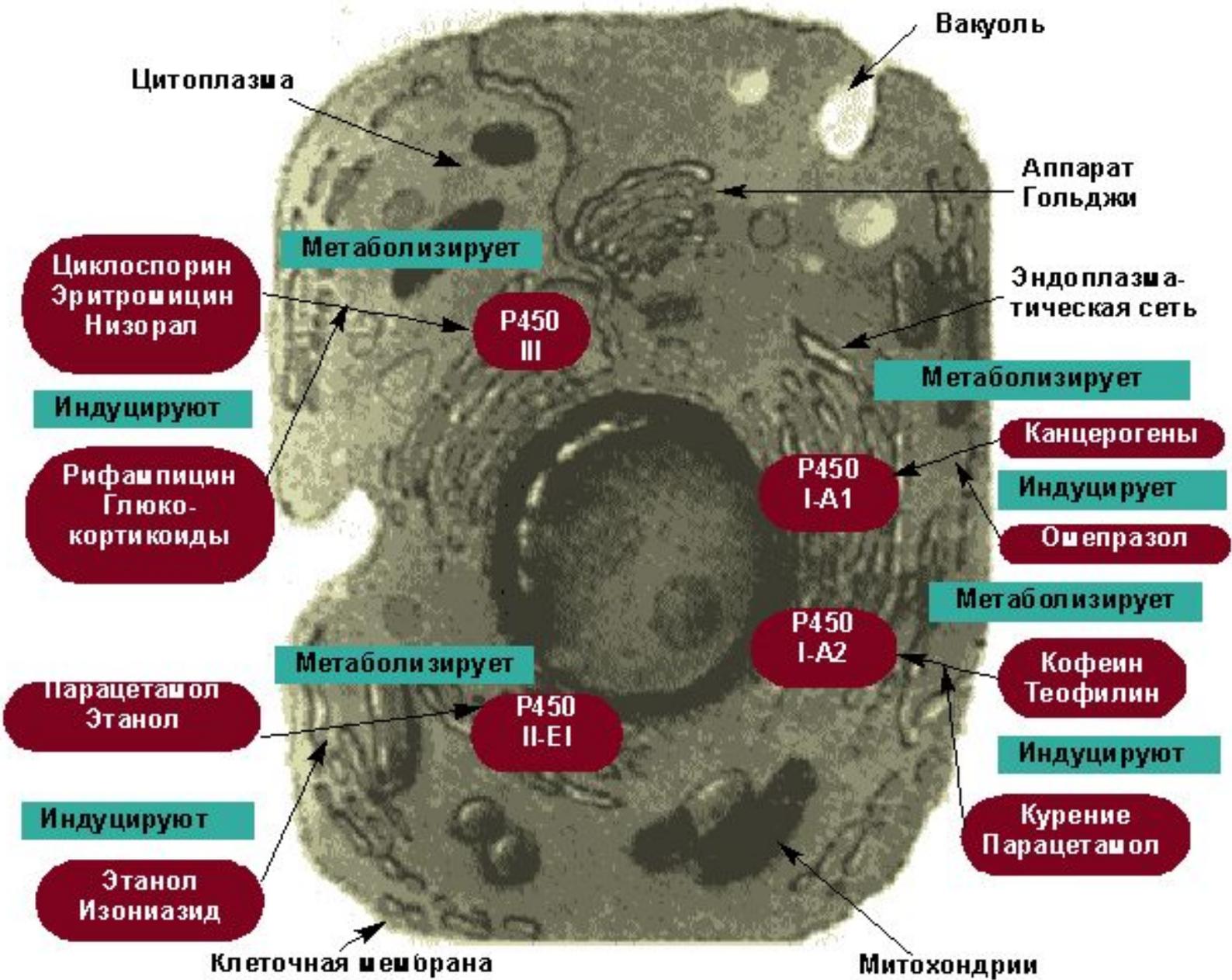
Последовательность реакций микросомального окисления



Существенной особенностью микросомального окисления является способность к **индукции**, т.е. **увеличению мощности процесса**. Индукторами являются вещества, **активирующие синтез цитохрома P450 и транскрипцию соответствующих мРНК**. Классическим индуктором считаются производные барбитуровой кислоты – **барбитураты**. Поскольку существует много изоформ цитохрома, то имеется избирательность среди индукторов. Ингибиторы микросомального окисления связываются с белковой частью цитохрома или с железом гема – спиронолактон, эритромицин.

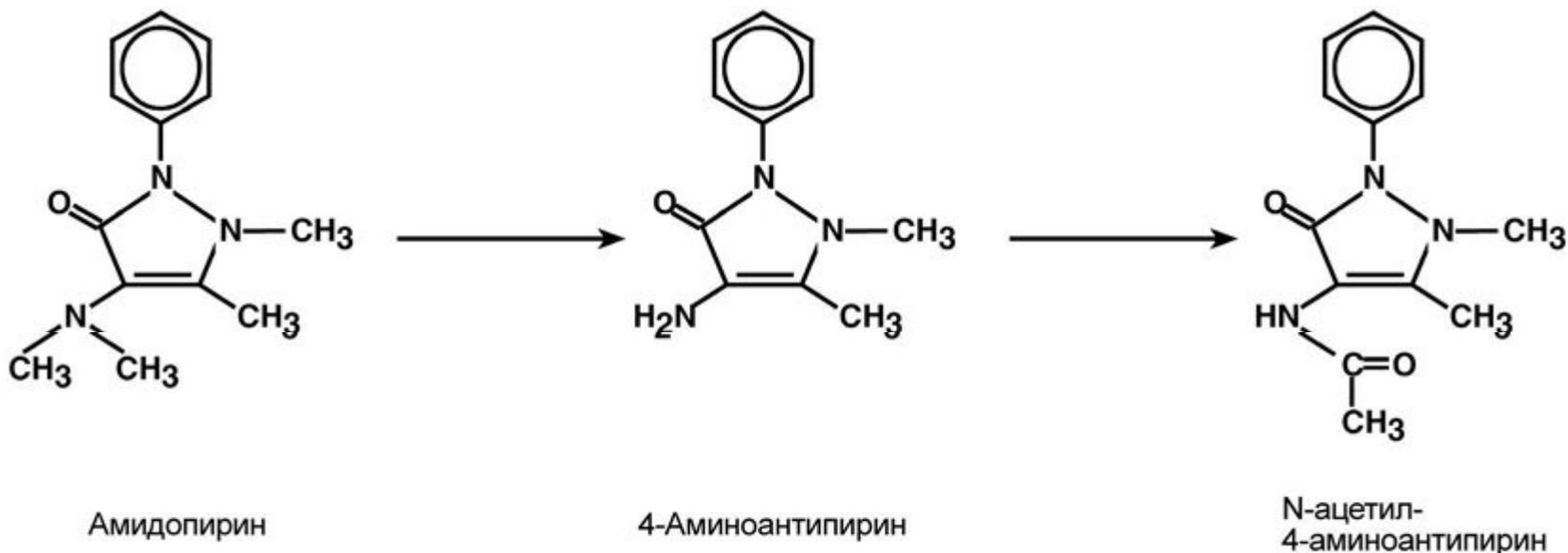
Оценку микросомального окисления можно проводить следующими способами:

- определение активности микросомальных ферментов после биопсии,
- по фармакокинетике препаратов,
- с помощью метаболических маркеров (антипирин).



## Антипириновая проба

Обследуемый принимает утром натощак амидопирин из расчета 6 мг/кг веса. Собирается 4 порции мочи в интервале соответственно от 1 до 6 часов, 6-12, 12-24 и 45-48 часов. Объем мочи измеряется. Не позже, чем через 24 часа моча центрифугируется или фильтруется. Далее исследуется концентрация 4-аминоантипирин и его метаболита N-ацетил-4-аминоантипирин в моче.

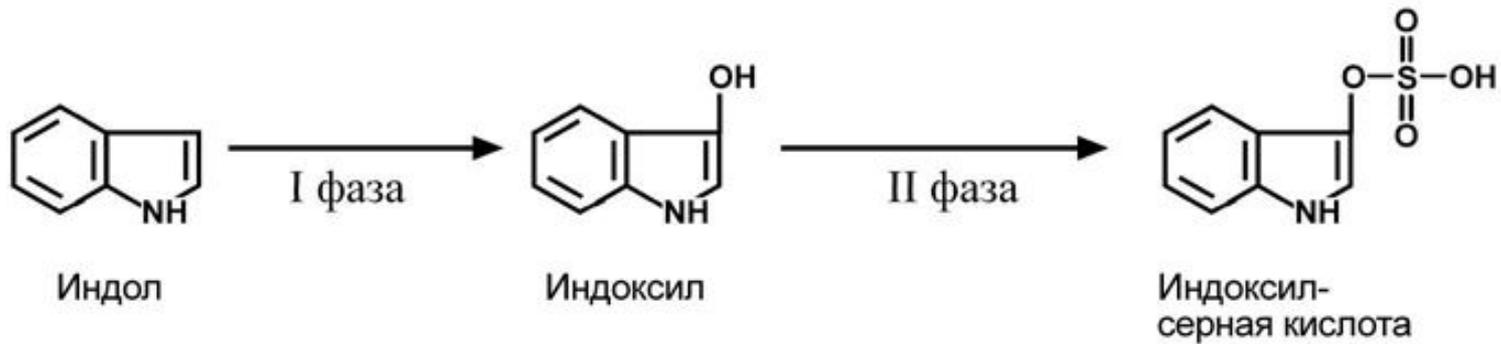


Превращения амидопирина в печени

## РЕАКЦИИ КОНЪЮГАЦИИ

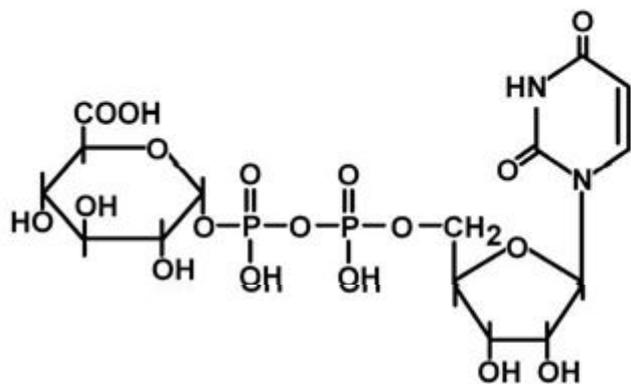
Продукты метаболизма чужеродных веществ, образовавшихся в первой фазе биотрансформации, подвергаются дальнейшей детоксикации с помощью ряда реакций второй фазы.

Образующиеся при этом соединения менее полярны, благодаря этому легко удаляются из клеток. Соединения, обладающие активными группами, в гепатоцитах связываются с глутатионом, глюкуроновой, серной и уксусной кислотами, с глицином, глутамином, также могут метилироваться. Конечная цель этих взаимодействий – маскировка токсичных групп в составе молекулы и придание ей большей гидрофильности.

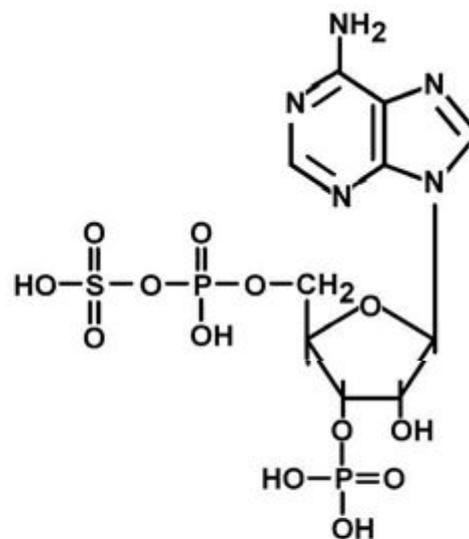


Превращение индола в I и II фазах биотрансформации

Наиболее активны в печени реакции конъюгации, катализируемые глутатион-S-трансферазой, сульфотрансферазой и УДФ-глюкуронилтрансферазой. Конъюгаты веществ с глутатионом, серной и глюкуроновой кислотами выводятся из организма преимущественно с мочой. Конъюгацию с глутатионом, приводящую к образованию меркаптуровых кислот, принято рассматривать в качестве основного механизма детоксикации. Глутатион представляет собой трипептид.

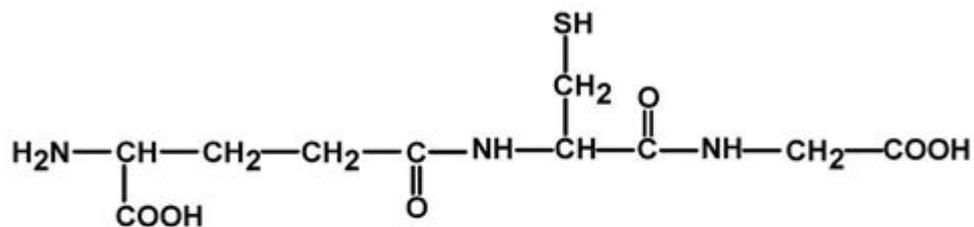


Уридилдифосфоглюкуроновая кислота (УДФГК)



Фосфоаденозинфосфосерная кислота (ФАФС)

### Строение активных форм глюкуроновой и серной кислот



Глутаминовая  
кислота

Цистеин

Глицин

### Строение глутатиона

# БИОТРАНСФОРМАЦИЯ СОБРАЗОВАНИЕМ ТОКСИЧНЫХ ПРОДУКТОВ

Реакции биотрансформации обеспечивают превращение молекул в **полярные, гидрофильные вещества, которые лучше удаляются с мочой**. Но иногда такие соединения не детоксицируются, а наоборот, становятся более реакционно способными и являются более токсичными, чем их предшественники. В обычных условиях подобные ситуации встречаются редко и не выражены, т.к. мощности систем конъюгации и окисления достаточно. Однако при субстратной перегрузке этих систем, их истощении или при заболеваниях печени доля подобных реакций возрастает и может иметь клиническое значение, что выражается в **органотоксичности и химическом канцерогенезе**.

## **Органотоксичность**

В качестве примера рассмотрим метаболизм **парацетамола**. Обычно парацетамол (ацетаминофен) большей частью конъюгирует с глюкуроновой и серной кислотами и небольшая его доля окисляется цитохромом P450 и далее связывается с глутатионом. При неблагоприятных ситуациях доля окисленного парацетамола возрастает, и он начинает взаимодействовать с клеточными белками, ингибируя их и вызывая гибель клеток.

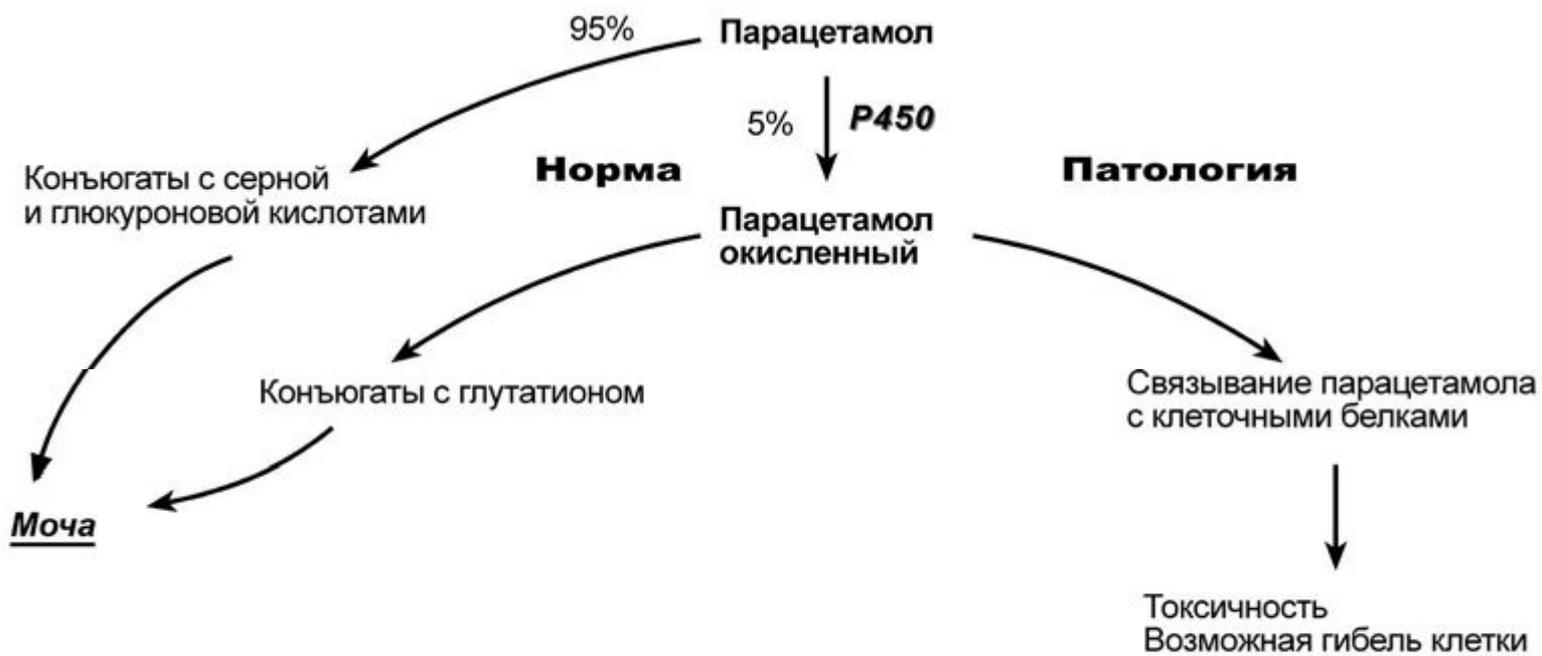


Схема метаболизма парацетамола

## Химический канцерогенез

В настоящее время насчитывают до 150 соединений, могущих вызвать онкологические заболевания, им приписывают от 5% до 20% случаев всех опухолей. Все канцерогены подразделяют на:

о **природные**, например, вулканический дым и пепел, металлы (мышьяк, ртуть), о **антропогенные**, например, тиомочевина, бензол.

В промышленности широко используется около 20 канцерогенных веществ: это **амины** (рак мочевого пузыря), соединения **кадмия** (рак простаты), **хрома** (рак легких), **никеля** (рак носовой полости и легких).

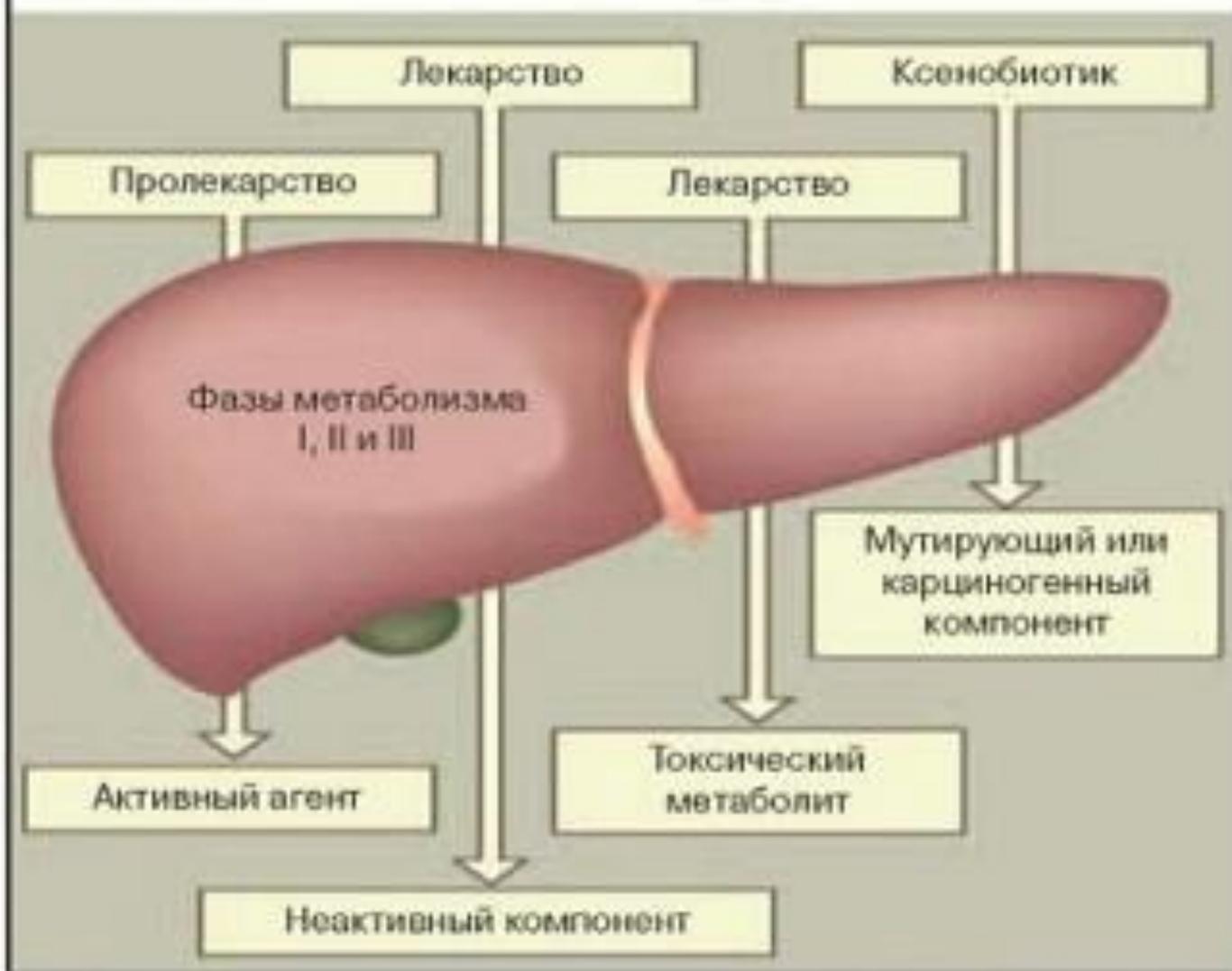
Канцерогены могут быть **полные**, которые вызывают опухоль в месте нанесения, и **проканцерогены**, когда безвредное соединение, подвергаясь превращениям, становится токсичным. По одной из теорий канцерогенеза, развитие раковых заболеваний стимулируют

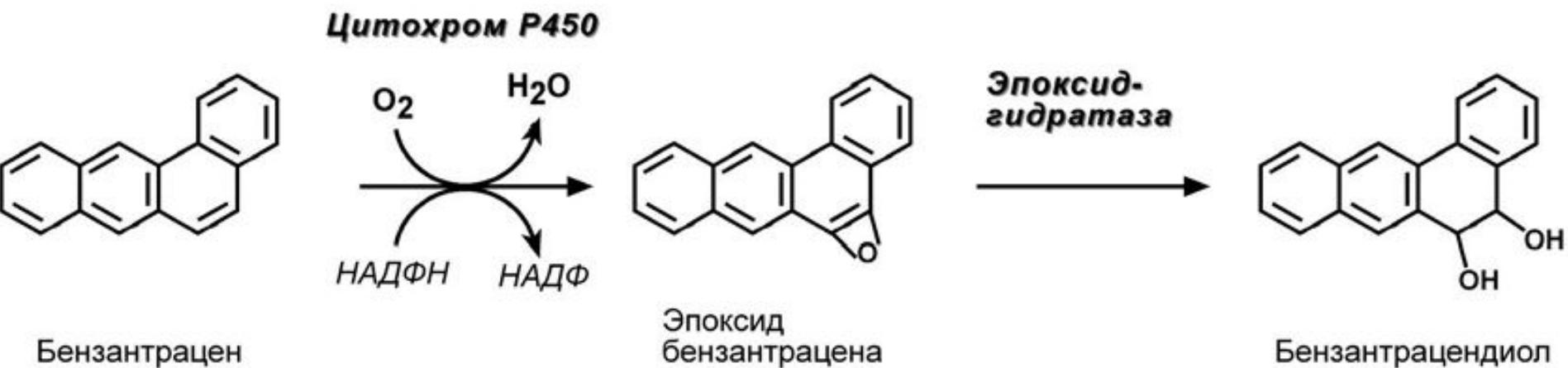
**ароматические** соединения, подвергающиеся **микросомальному окислению**.

К примеру, находящийся в каменноугольной смоле **бензантрацен** после окисления цитохромом P450

превращается в канцерогенные эпоксид и бензантрацендиол.

Рис. 1. Биотрансформация и фазы метаболизма лекарственных средств в печени (адаптировано [14]).





Реакции образования эпоксидов