

Военно-медицинская академия
Кафедра клинической биохимии и лабораторной
диагностики

Лекция №31.
«Биохимия печени»

План лекции

- 1. Биохимический состав печени
- 2. Особенности обменных процессов в печени
- 3. Механизмы и роль печени в детоксикации
- 4. Роль печени в пигментном обмене
- 5. Лабораторные синдромы поражения печени

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ОРГАНИЗМЕ

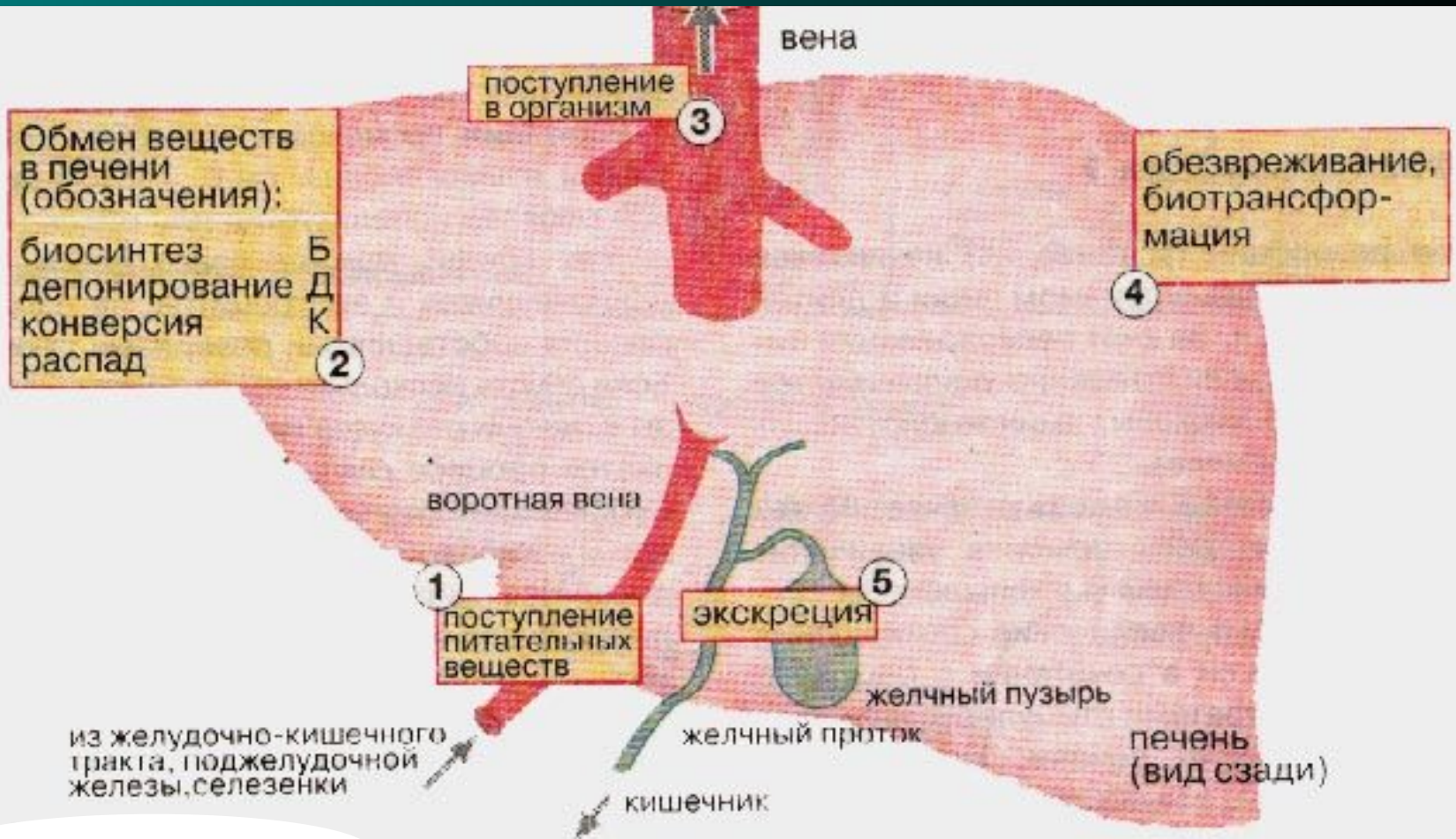
Участие печени во всех видах метаболизма делает этот орган уникальным.

Постоянно меняющаяся концентрация поступающих в организм веществ и относительное ее постоянство во внутренней среде обеспечивают многофункциональную активность печени.

Основная роль печени заключается в поддержании **гомеостаза** внутренней среды организма.

Хотя этому органу присущи многие химические процессы, происходящие и в других органах, но в некоторых из них печень играет главную роль.

Печень



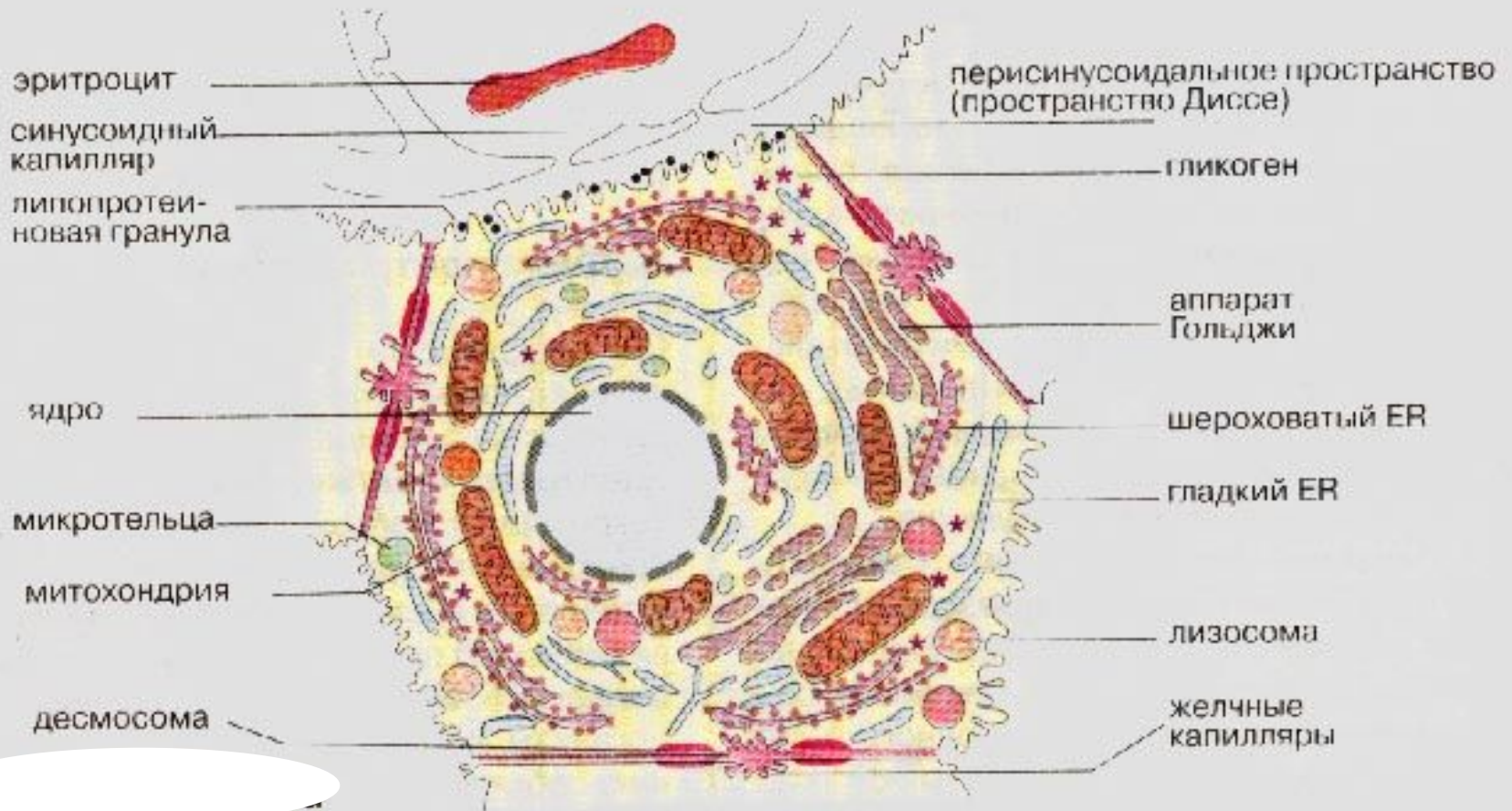
КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ

Гепатоциты 60%

Купферовские клетки
Эпителиальные клетки 40%

Тканевые лимфоциты
Жиросодержащие клетки

Гепатоцит



Гепатоциты содержат ядра, в которых 4 гр. ДНК

Цитозоль 12 гр. РНК

Митохондрии 18 % об. гепатоцита, выполняют энергетическую функцию

Аппарат Гольджи участвует в образовании альбуминов и ЛПОНП

Лизосомы содержат протеолитические ферменты

Эндоплазматический ретикулум - здесь синтезируются прямой билирубин, ХС, альбумин, факторы свертывающей системы, ферм., детоксикация ядовитых веществ.

Химический состав печени

Компонент	%
Вода	70-75
Сухой остаток	25-30
Белки	12-24
Углеводы	2-8
(Гликоген)	(150-200 гр)
Липиды:	2-6
ТГ	1,5-2
ФЛ	1,5-3
ХС	0,3-0,5

Содержание витаминов в печени

Витамин	мг/100г веса
A	7,5
E	2,3
C	15,0
B₁	0,1
B₂	2,0
B₆	4,0
PP	15,0
B₃	10,0
H	0,3

Минеральные компоненты печени

Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu

Активные формы витаминов

Каротин

Витамин А

В₆

ПФ

В₁

ТДФ

В₂

ФАД, ФМН

рибофлавин-5'-фосфат

Д₃

25(ОН)D₃

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПЕЧЕНИ

1. По сравнению с другими органами в печени много углеводов (в виде гликогена до 200 гр.).
2. Высокое содержание белков, витаминов (особенно жирорастворимых), неорганических компонентов.
3. Относительно невысокое содержание липидов

Содержание отдельных компонентов в печени меняется при различной патологии.

При отеках количество воды достигает 80% массы органа, а при значительном отложении жира оно снижается до 55%.

Количество липидов в норме составляет 2-6%, а при жировой инфильтрации печени оно может достигать до 30-40%.

Содержание гликогена в печени 150 гр., повышение его содержания приводит к увеличению размеров печени (диабетический гликогеноз, врожденные гликогенозы), резко увеличивается содержание железа в печени при гемохроматозе, в печени накапливается труднорастворимый гемосидерин.

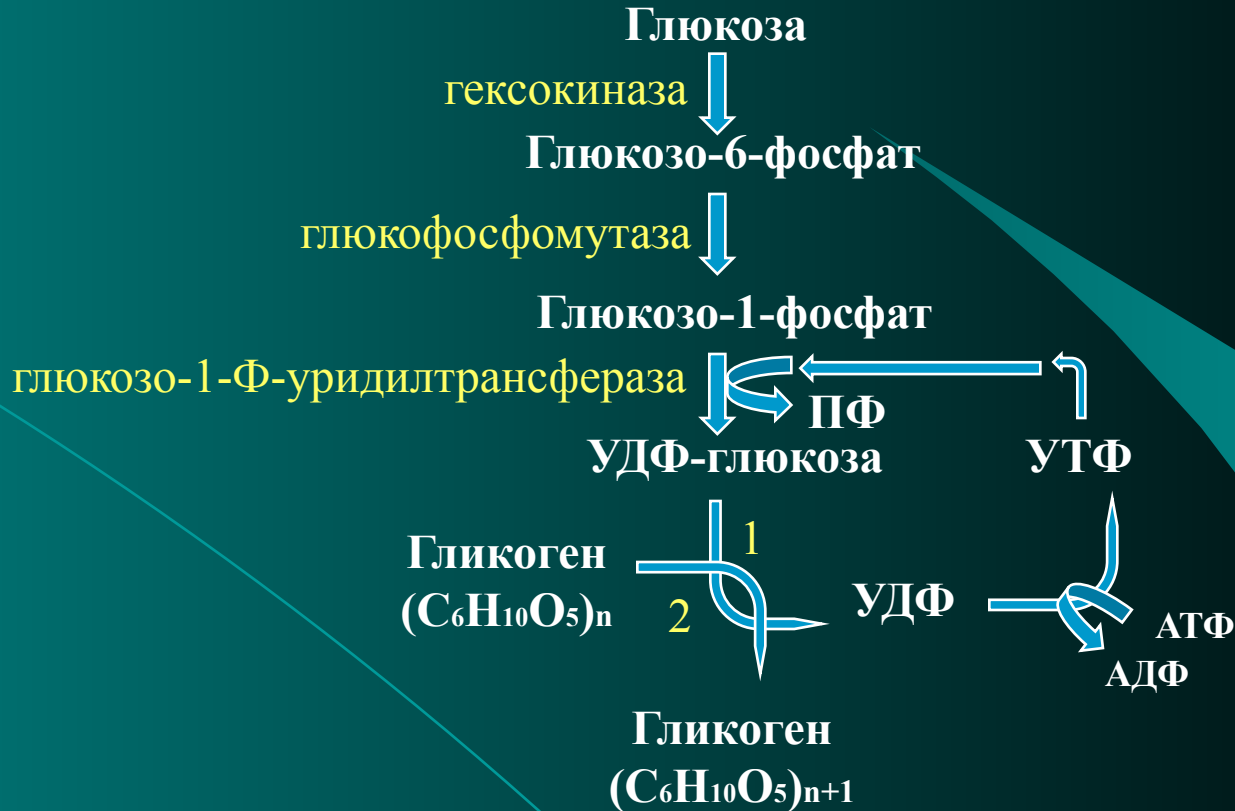
РОЛЬ ПЕЧЕНИ В УГЛЕВОДНОМ ОБМЕНЕ

Печень обеспечивает постоянную концентрацию глюкозы в крови
3.3-6.2 ммоль/л.

Поступающая по воротной вене кровь после приема пищи содержит в несколько раз больше глюкозы, чем периферическая.

Синтез гликогена

В печени очень высока активность **гексокиназы** и **глюкокиназы**.



1. гликогенсинтаза (глюкозил-ТФ- $\alpha(1-4)$ -гликозидаза)
2. ветвящий фермент (амилоза-1-4 – 1,6-гликозил-ТФ)

Синтез триглицеридов

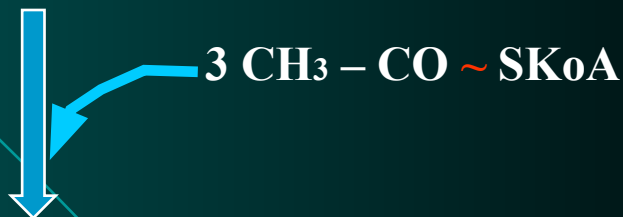
(при избытке глюкозы)

Далее глюкоза включается в гликолитический путь
→ $2\text{ПВК} \xrightarrow{\text{аэр. усл.}} \text{CO}_2$ и H_2O . Такой путь в др. органах является основным источником энергии, однако печень получает энергию за счет распада ЖК.

Глицеральдегид-3-фосфат



Глицерол-3-фосфат



триглицерид

6 глюкозо-6-фосфат

В печени глюкоза расходуется и по пентозному пути, при этом образуются пентозы, необходимые для синтеза НК и НАДФН2

6 фосфоглюколактон

6 фосфоглюконат

6 рибулозо-5-фосфат

2 рибозо-5-фосфат

2 ксилулозо-5-фосфат

2 ксилулозо-5-фосфат

2 седогептулозо-7-фосфат

2 глицеральдегид-3-фосфат

2 фруктозо-6-фосфат

2 эритрозо-4-фосфат

2 глюкозо-6-фосфат

2 фруктозо-6-фосфат

2 глюкозо-6-фосфат

2 глицеральдегид-3-фосфат

фруктозо-1,6-бисфосфат

фруктозо-6-фосфат

глюкозо-6-фосфат

ХС

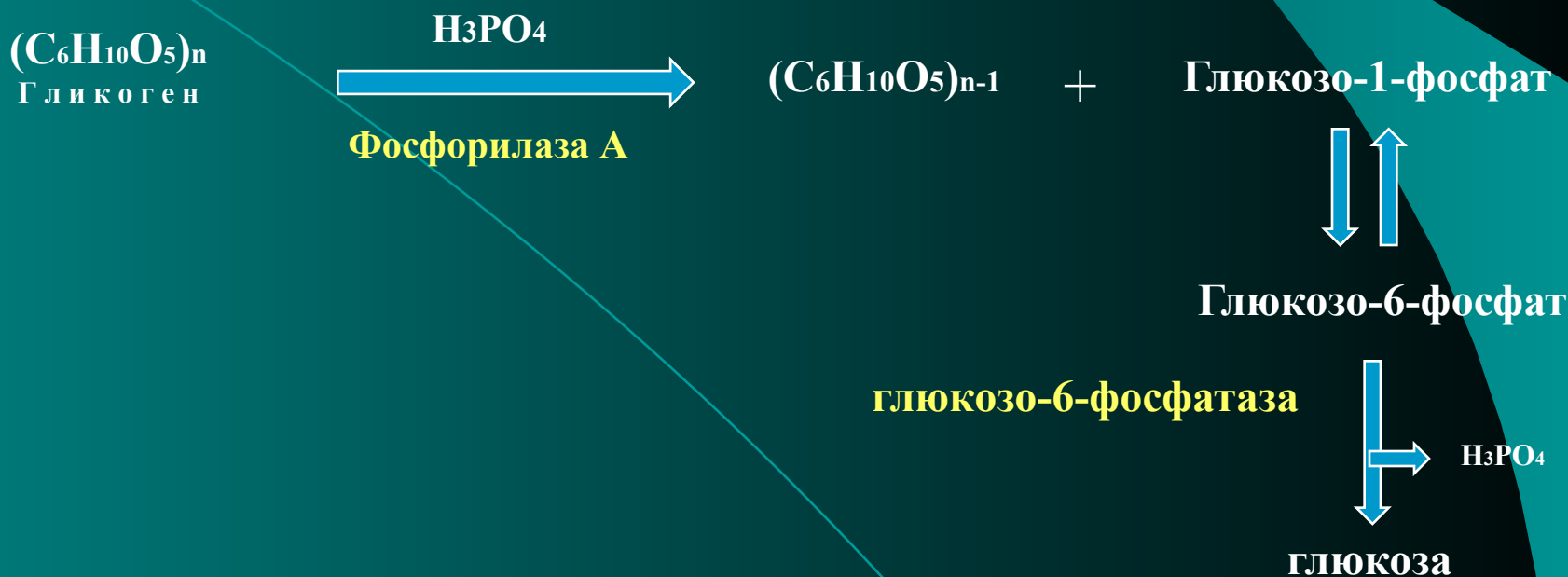
ЖК

Стероидные
гормоны

Часть глюкозы в печени превращается в глюкуроновую кислоту, участвующую в обезвреживании токсичных веществ путем образования конъюгатов

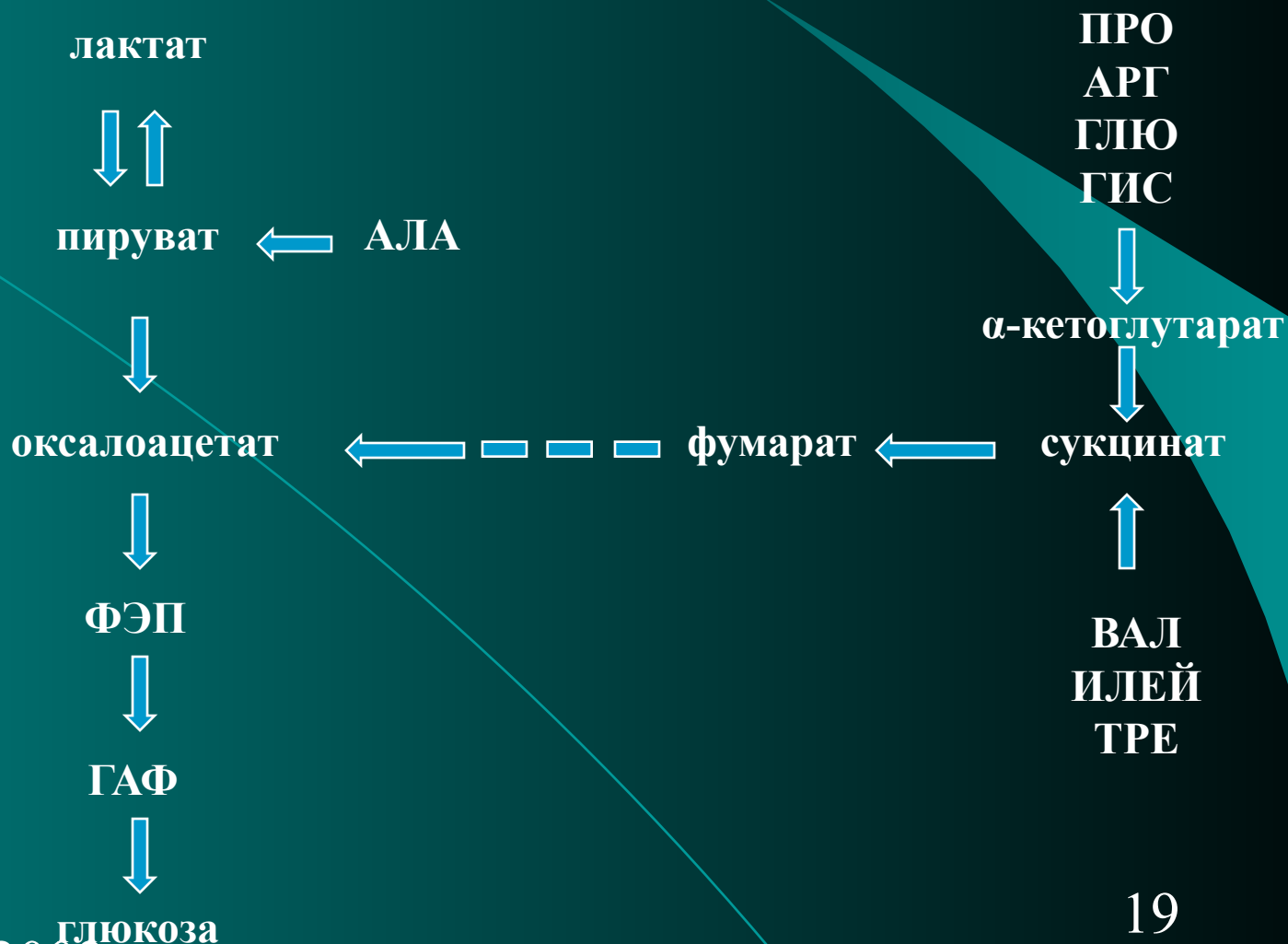
При **недостатке** глюкозы в крови восстановление ее идет опять же при участии печени. Для этого существует несколько механизмов.

1. Распад гликогена



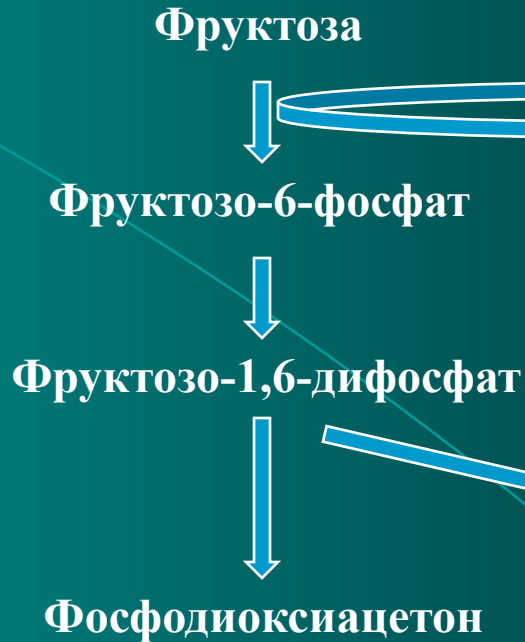
2. Глюкоогенез

Глюкоогенез осуществляется из АК(кроме ЛЕЙ), ПВК, молочной кислоты



Окисление фруктозы

В мышечной ткани
и почках



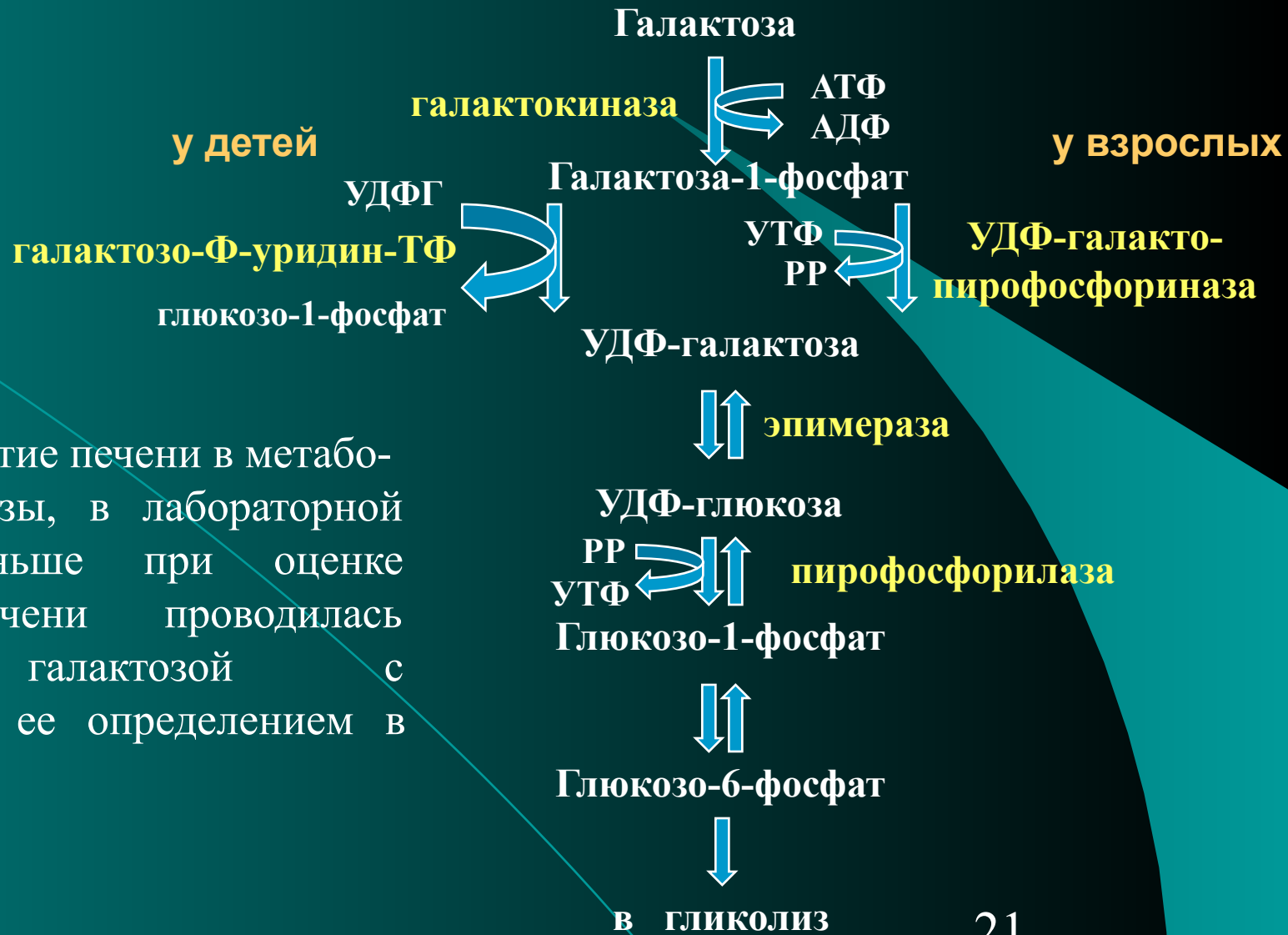
АТФ
АДФ

В печени



Известно, что около 80% фруктозы, поступающей с пищей, окисляются в печени

Окисление галактозы



Учитывая участие печени в метаболизме галактозы, в лабораторной практике раньше при оценке функций печени проводилась нагрузка галактозой с последующим ее определением в моче.

Метаболизм глюкозы

При смешанном питании:

3% глюкозы в гликоген
30% глюкозы в жирные кислоты
70% глюкозы окисляется

При обильной углеводной пище:

10% глюкозы в гликоген
40% глюкозы в жирные кислоты
50% глюкозы окисляется

Роль печени в липидном обмене

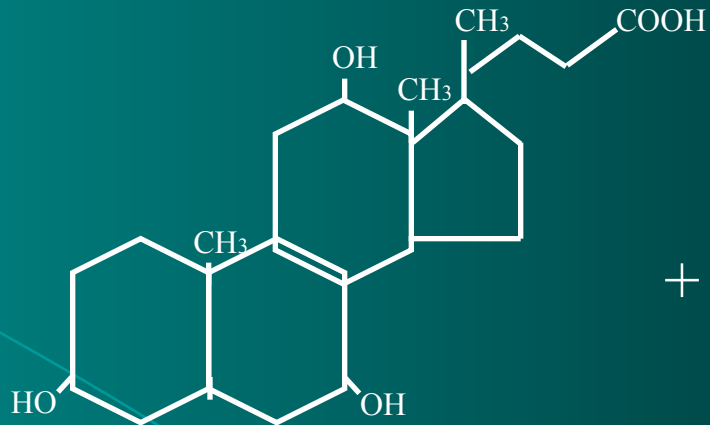
Состав жёлчи

Переваривание липидов начинается в кишечнике.
Необходимым компонентом является жёлчь.

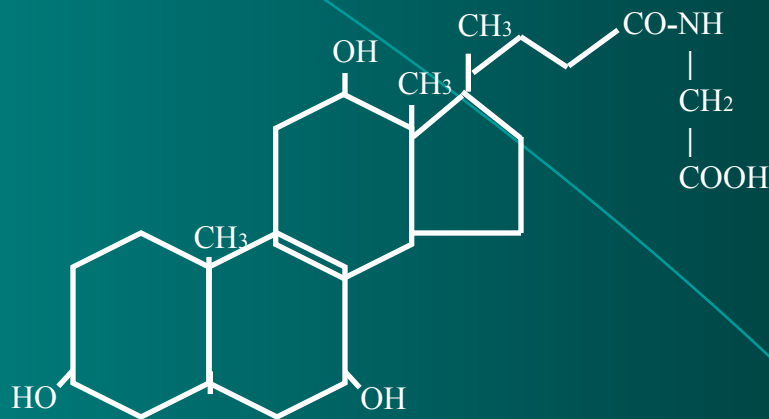
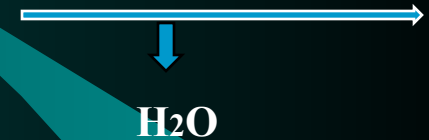
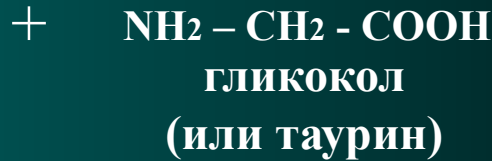
Химический состав жёлчи

Показатель	%
Жёлчные кислоты	50-70
ФЛ	20-25
ХС	5
Билирубин	2
Белки	1
Неорганические компоненты	< 1,5

Жёлчные кислоты



Холевая кислота



Гликохолевая кислота

Синтез желчных кислот
идет из холестерина

ХС \longrightarrow Холевая
кислота

\downarrow
гликохолевая
кислота

Суточный пул ЖК составляет 2-4 г

Химический состав желчи

Показатель	Печеночная (г/л)	Пузырная (г/л)
Сухое вещество	23-33	180
Азот	0,8	4,9
Холин	0,4-0,9	5,5
Желчные кислоты	7-14	115
Жирные кислоты	1,6-3,4	24
Лецитин	1,0-5,8	35
ХС	0,8-2,1	4,3
Белок	1,4-2,7	4,5
Билирубин	0,3-0,6	1,4

Сопоставление этих данных показывает, что в желчном пузыре происходит концентрация почти всех компонентов. Основным компонентом являются **желчные кислоты** - холевая, дезоксихолевая, хенодезоксихолевая, литохолевая. Желчные кислоты находятся в виде парных соединений, которые участвуют в образовании мицелл.

Роль желчных кислот

Поступившие в кишечник ЖК:

- эмульгируют жиры, облегчая действие липазы
- активируют липазу
- участвуют во всасывании ЖК, образуя с ними гидрофильные комплексы - мицеллы

ЖК повторяют этот процесс неоднократно - 5-6 раз

В печени происходят как интенсивный синтез, так и интенсивный распад липидов

Здесь синтезируются:
ТГ, ФЛ, ХС, ЛП, ЖК,
кетоновые тела

Здесь окисляются:
ТГ, ФЛ, ЛП, ЖК

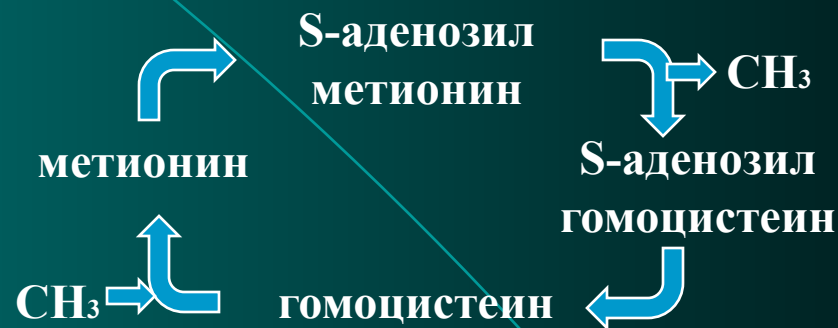
Одной из распространенной форм нарушения липидного обмена является жировая инфильтрация, т.н. жировая печень. В гепатоцитах отмечается повышение триглицеридов.

Наиболее частой причиной жирового перерождения печени является систематическое употребление алкоголя.

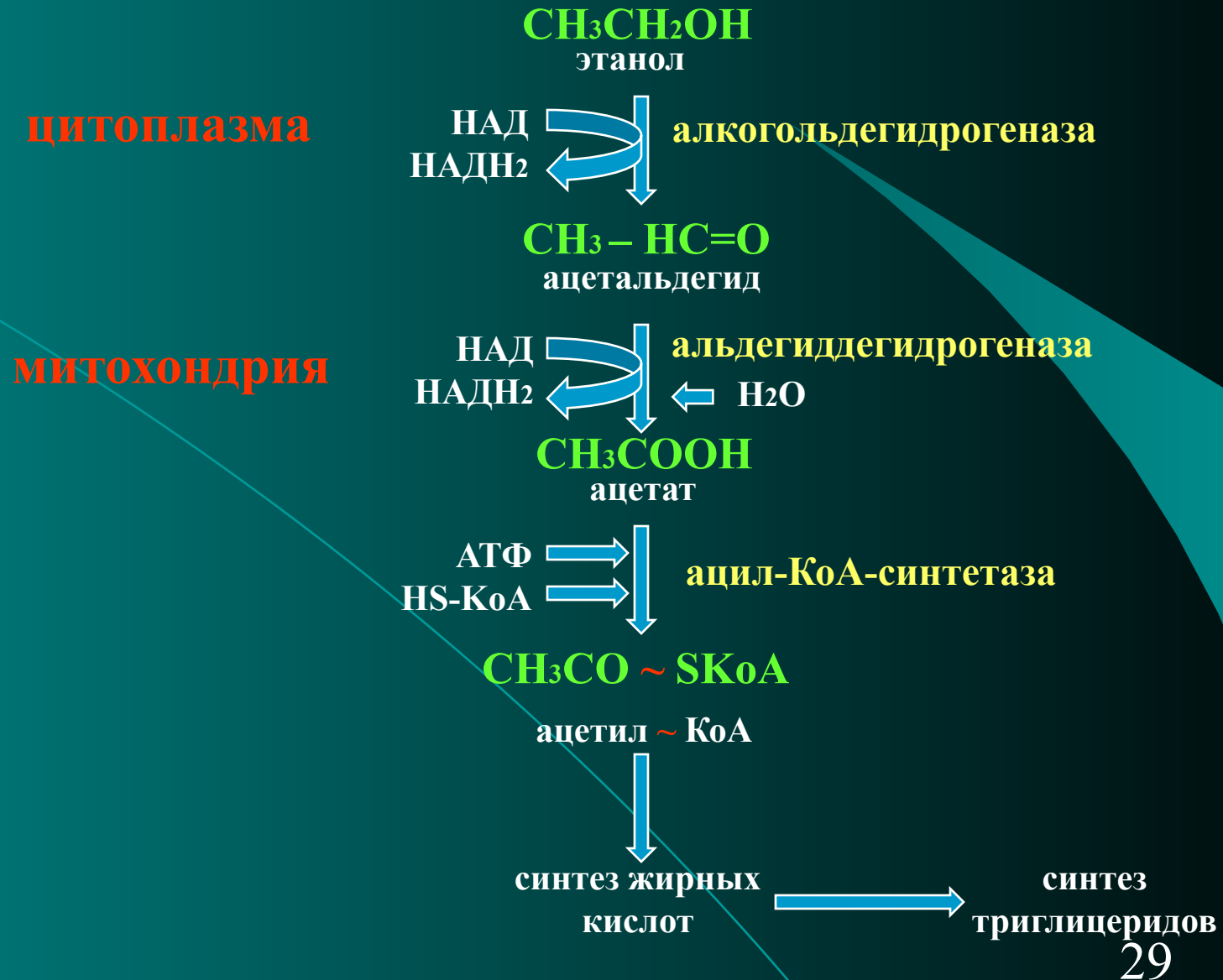
Ежедневный прием алкоголя в течение нескольких лет (у женщин 20 г, мужчин 60 г), может вызвать жировую дистрофию печени, так как в процессе его окисления образуется ацетальдегид, который переходит в ацетат CH_3COO^- .

Этанол, кроме того, способствует притоку жирных кислот из жировой ткани в печень.

Жировая инфильтрация печени может наблюдаться и при недостатке в пище липотропных веществ (холин, метионин, лецитин, казеин, инозит, фолиевая кислота, витамин В₁₂), играющих главную роль в синтезе ФЛ (холина).



Окисление этанола



Роль печени в белковом обмене

В гепатоцитах печени синтезируются:

- весь альбумин
- факторы свертывания крови
- 90% альфа-глобулинов
- 50% бета-глобулинов
- часть гамма-глобулинов (остальная часть в селезенке и лимфоидной ткани)

также:

- преА
- церулоплазмин
- альфа-антитрипсин
- бета-макроглобулин

Определение содержания этих белков перспективно при оценке функционального состояния печени

- гаптоглобин
- ф. I (фибриноген)
- ф. II (протромбин)
- ф. V (проакцелерин)
- ф. VII (проконвертин)
- ф. IX (фактор Кристмаса)
- ф. X (фактор Стюарта-Прауэра)
- ф. XII (фактор Хагемана)
- ф. XIII (фибринстабилизирующий)

Ферменты печени

- АсАТ и АлАТ
- щелочная фосфатаза
- ЛДГ (4 и 5)
- изоцитрдГ
- ХЭ
- ЛАП
- ГГТП
- 5-нук
- фр-1ф-АЛД

Наиболее часто в лабораторной практике проводится определение нескольких ферментов: АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ и ХЭ.

В печени происходит также интенсивный катаболизм аминокислот: дезаминирование и переаминирование. В метаболизм интенсивно вступают ароматические аминокислоты, метионин и другие.

Образующийся при дезаминировании аммиак идет на синтез мочевины. При патологии печени количество синтезируемой мочевины уменьшается. Здесь синтезируются также креатин и мочевая кислота.

Детоксикация различных веществ в печени

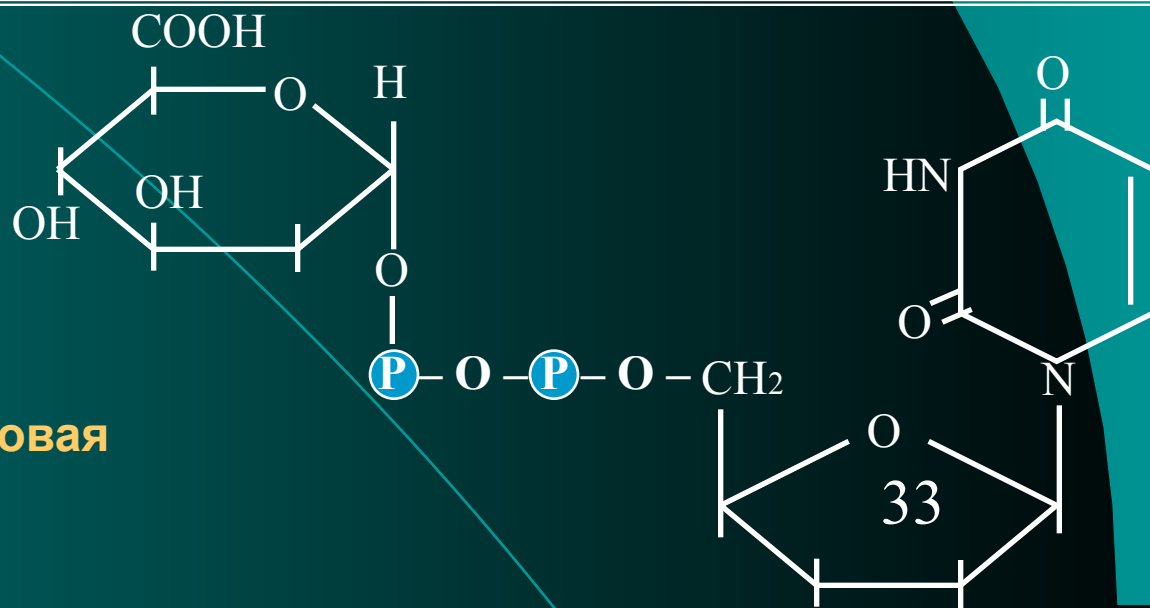
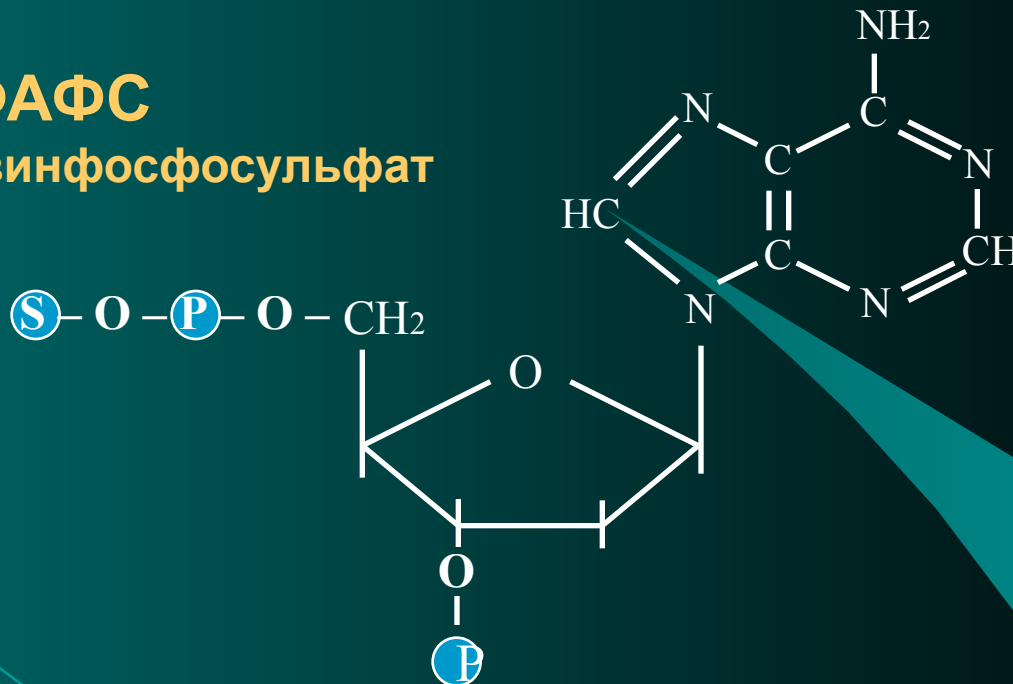
1. Обезвреживание NH_3 - биосинтез мочевины



2. Образование парных соединений

ФАФС

фосфоаденозинфосфосульфат

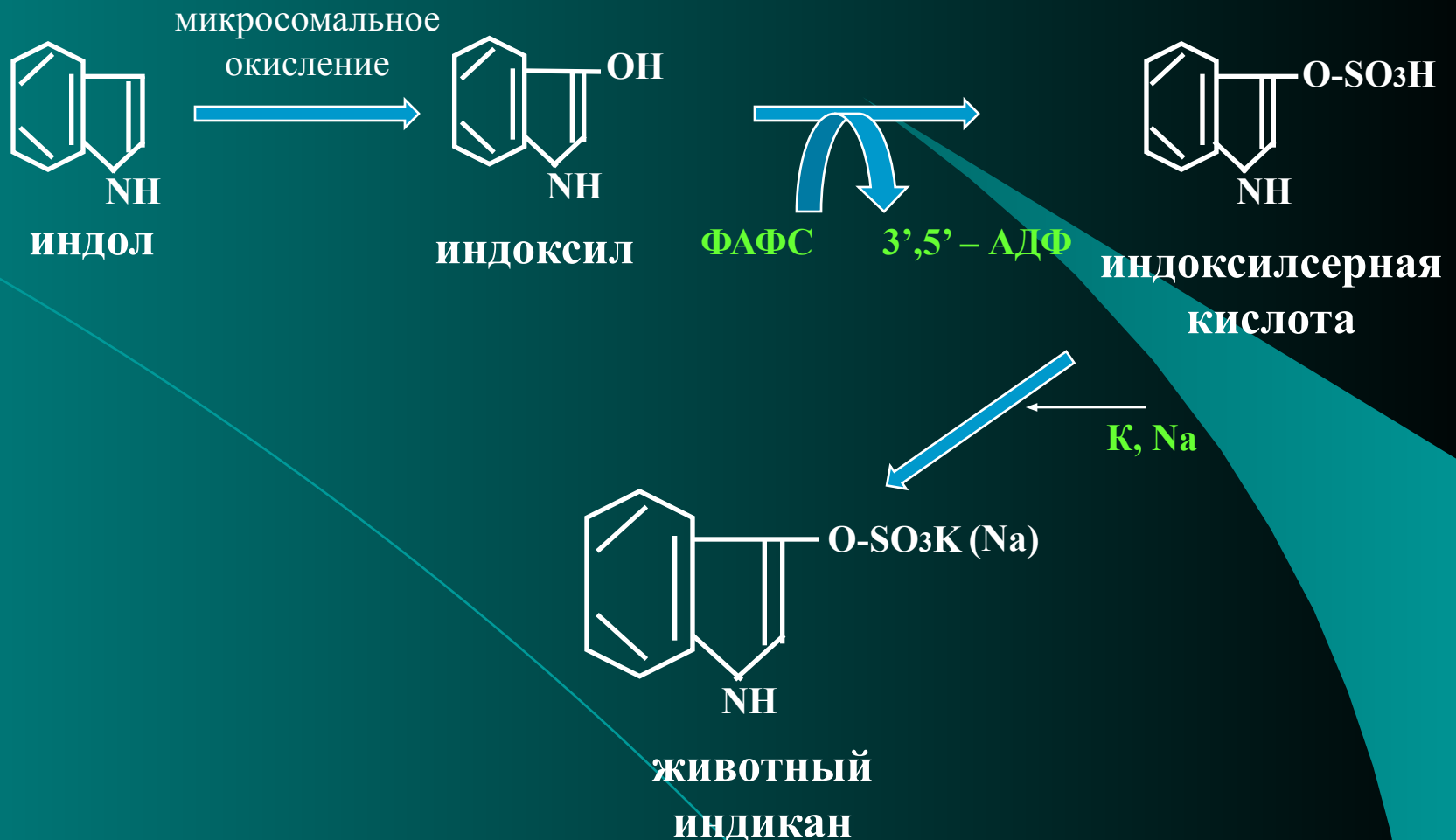


УДФГК

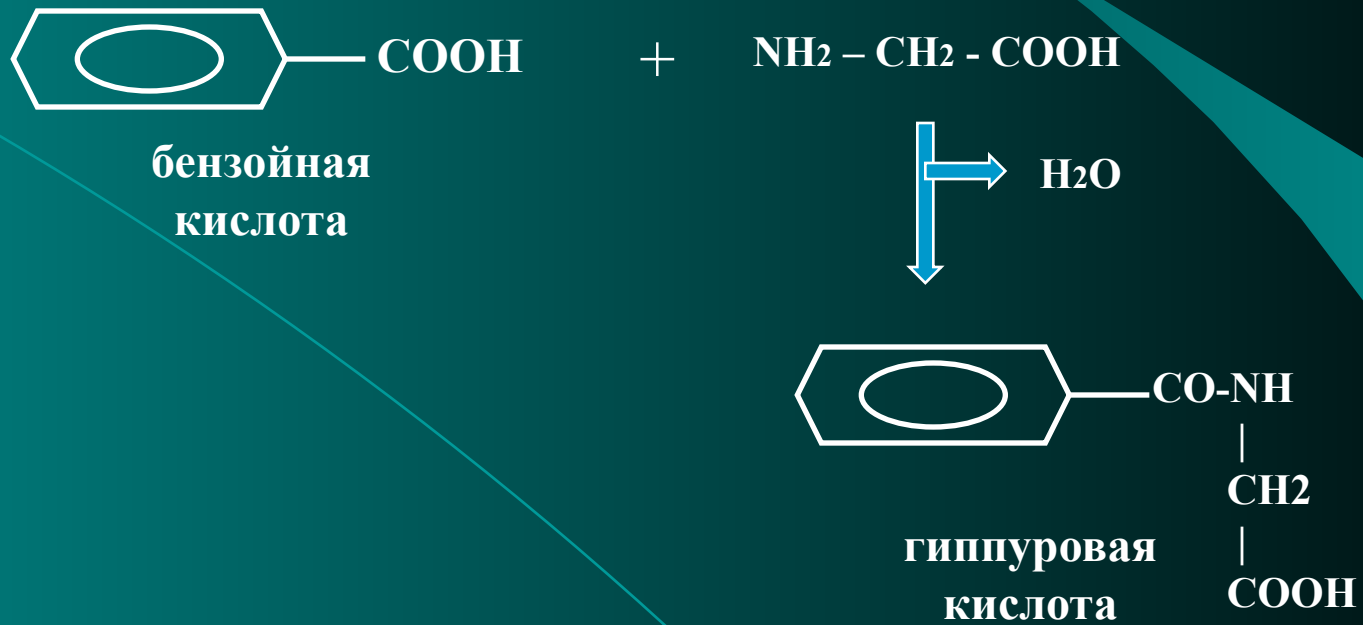
уридинфосфоглюкуроновая
кислота

СПб 2002

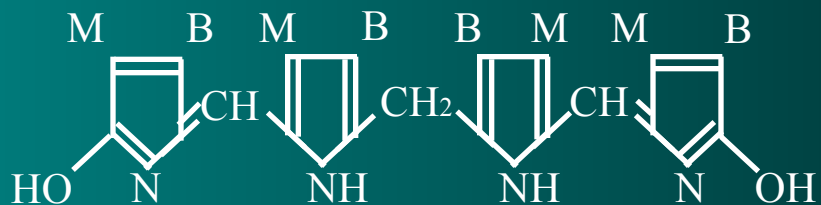
Образование индикана



3. Обезвреживание бензойной кислоты



4. Обезвреживание билирубина

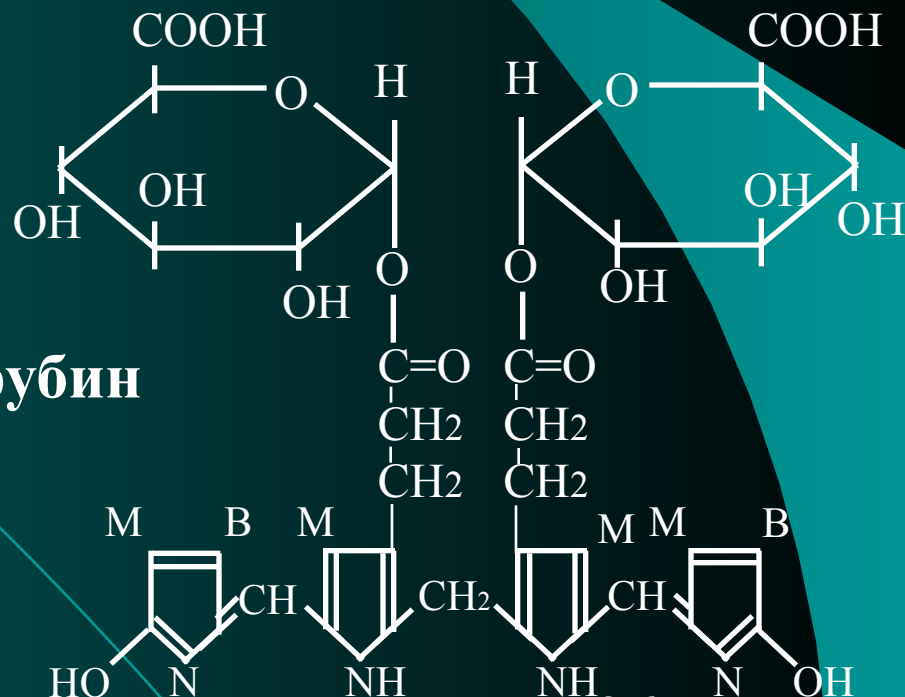


непрямой билирубин

М — —CH₃
В — —CH=CH₂

**УДФ-глюкоронил
трансфераза**

УДФГК



прямой билирубин

36

5. Белковые гормоны инактивируются путем протеолиза

6. Гормоны щитовидной железы подвергаются дейодированию, дезаминированию, разрыву тиронинового кольца.

7. Стероидные гормоны инактивируются путем конъюгации с УДФГК.

8. Именно печень является основным, хотя и не единственным органом метаболизма лекарственных средств. Известно примерно 40 гепатотоксических препаратов.

Гепатотоксические лекарственные вещества

АНТИБИОТИКИ:

- тетрациклины;
- макролиды;
- циклические полипептиды;
- левомицетины;

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ:

- стрептоцид;
- сульфапиридазин;

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ:

- бензогексоний;
- пирилен;

НЕОПИОДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ:

- анальгин;
- парацетамол;
- ацетилсалициловая кислота;
- ибупрофен;
- кеторолак

ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ

ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРАТОВ:

- фенобарбитал;
- эстимал;

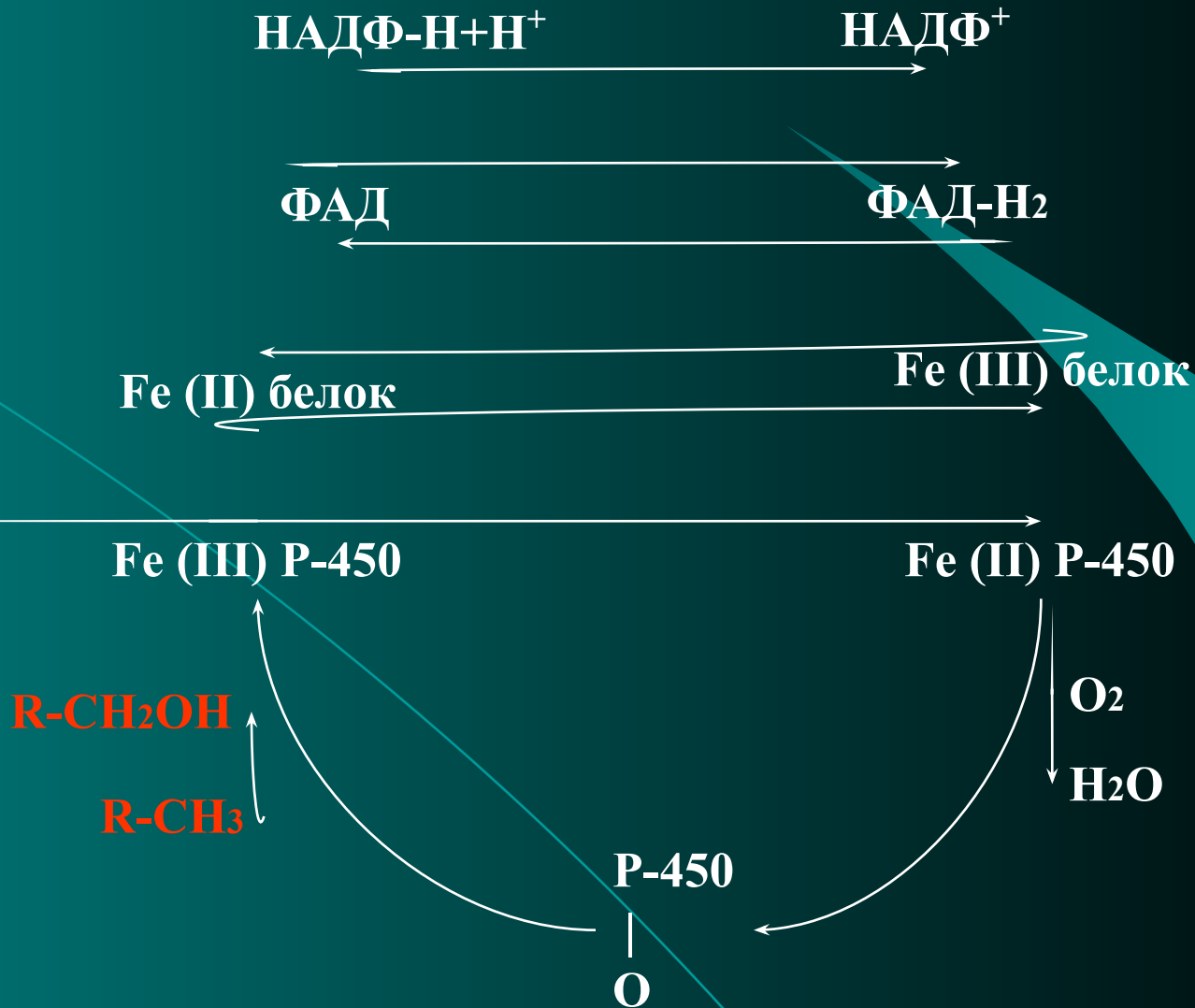
**9. Сульфаниламиды в процессе метаболизма
подвергаются ацетилированию.**

10. Никотиновая кислота и др. - метилированию.

Учитывая, различие химической природы лекарственных веществ, невозможно представить какой-то единый метаболизм их обезвреживания. В общем он сводится к биотрансформации веществ и их удалению.

Большинство реакций окисления и восстановления ЛВ катализируется микросомальными ферментами, содержащимися в ЭПР. Ключевым ферментом микросомальной окислительной системы является цитохром Р-450.

Микросомальное окисление



Имеется точка зрения, что разная чувствительность людей к лекарственным препаратам определяется содержанием в печени цитохрома Р-450 (генетическая особенность печени).

В дальнейшем оксипроизводный лекарственный препарат образует конъюгат с УДФГК или аминокислотой.

Образование конъюгатов повышает растворимость, что способствует выведению веществ с мочой или с желчью. По такому пути идет метаболизм салициловой кислоты, морфина, левомецетина и др.

Суммируя этот раздел, можно сказать, что существуют различные механизмы обезвреживания в печени и их много, но возможности защитных сил печени ограничены.

Роль печени в пигментном обмене

Печени принадлежит ведущая роль в распаде окрашенных сложных белков - хромопротеидов. При этом образуются желчные пигменты. Определение этих пигментов в крови и моче, а также продуктов их превращения широко используются для диагностики заболеваний печени.

Ежедневно в организме распадается 7-9 г Hb. Начальный этап - образование вердоглобина - происходит в РЭС (Купферовские клетки печени, селезенка, костный мозг).

глобин Fe^{+3} **биливердин** (депонируется в печени в виде ферритина)

Печень взрослого человека содержит приблизительно 700 мг Fe

билирубин непрямой (250-300 мг в сутки)

прочно связан с альбуминами и в таком виде доставляется в печень (1 моль альбуминов связывает 2 моль билирубина)

альбумин

билирубин образует комплекс с печеночным белковым лигандом (мешает выходу в кровь)

УДФГК

прямой билирубин

Часть билирубина связывается с ФАФС, некоторая - с глюкозой или ксилозой, фосфорной кислотой. Таким образом его молекула становится растворимой и выводится с желчью в кишечник.

ферменты бактерий

глюкуроновая кислота

восстановление

в печень, распад до

пирролов

мезобилирубин

15%

по воротной вене

мезобилиноген

(в тонком кишечнике)

5% почки,

в большой круг

кровообращения

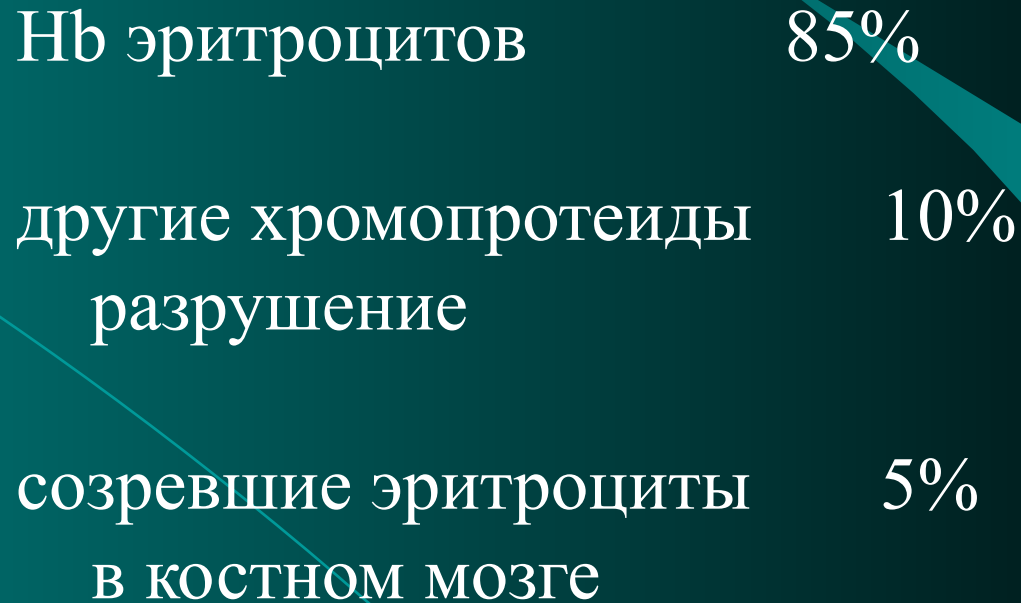
стеркобилиноген

(250-300 мг)

4 мг с мочой

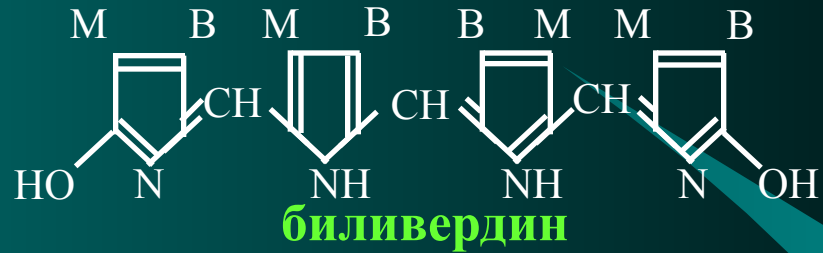
Таким образом, моча здорового человека не содержит мезобилиногена и лишь следы стеркобилиногена. Желчные пигменты, выводимые из организма с мочой называются уробилиновыми телами.

Основной источник желчных пигментов

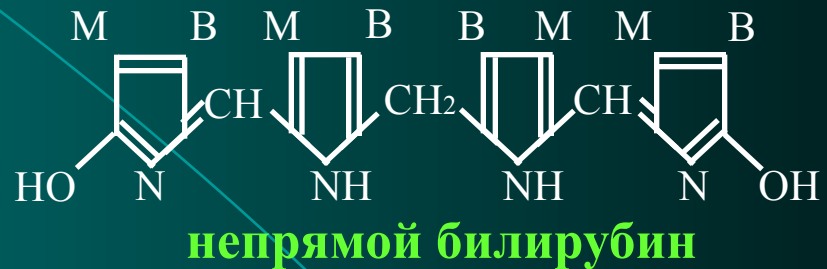


Биливердин

M -- CH₃
B -- CH=CH₂



биливердинредуктаза



Лабораторная диагностика желтух

1. НАДПЕЧЕНОЧНАЯ (ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ)

- N ЩФ, АлАТ, АсАТ, ГГТФ;
- повышение в крови непрямого билирубина;
- отсутствие уробилинурии;
- повышение стеркобилина в кале;

- ВНУТРИПЕЧЕНОЧНАЯ (ЛЕКАРСТВЕННАЯ, НАСЛЕДСТВЕННАЯ)

- повышение билирубина (непрямого) (нарушение захвата билирубина печенью)
- понижение конъюгации билирубина;
- отсутствие билирубина в моче;
- отсутствие уробилинурии;
- N ЩФ, АлАТ, АсАТ, ГГТФ, ХС;
- понижение (или N) стеркобилина;

3. ПОДПЕЧЕНОЧНАЯ (МЕХАНИЧЕСКАЯ)

- повышение общего билирубина;
- повышение прямого билирубина;
- значительное повышение АлАТ, АсАТ, ЩФ;
- понижение ХС;
- билирубинурия;
- уробилинурия;
- снижение содержания стеркобилина.

Синдромы поражения печени

1. **Синдром нарушения целостности гепатоцитов (синдром цитолиза)**
 - увеличение индикаторных ферментов: АсАТ, АлАТ, ЛДГ (ЛДГи и ЛДГв)
 - увеличение специфических печеночных ферментов: фр-1-Ф-А, СДГ
 - увеличение также: билирубина (прямой), сыворот.Фе, ферритин, В12
- **Синдром холестаза (нарушение экскреторной функции)**
 - повышение ЩФ, ЛАП, ГГТП;
 - увеличение ФЛ, ХС, бета-ЛП, прямого билирубина, желчных кислот;
 - понижение экскреции бронсульфалеина, радиофармакологических препаратов;
3. **Синдром печеночно-клеточной недостаточности**
 - понижение общих белков сыворотки крови, альбумина, трансферрина, ХС, ХЭ, альфа-ЛП, II, V, VII факторы свертывающей системы;
 - повышение билирубина (непрямого);
4. **Мезенхимально-воспалительный синдром**
 - повышение гамма-глобулинов;
 - белково-осадочные пробы;
 - СОЭ, С-реактивный белок;
 - Ig;
 - изменяются иммунные реакции