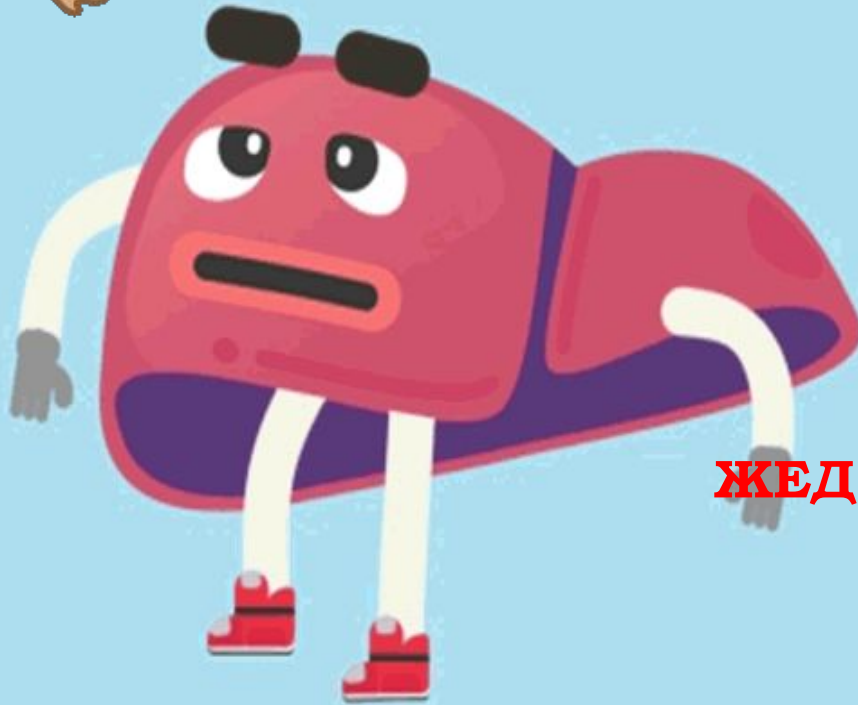


КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра клинической биохимии



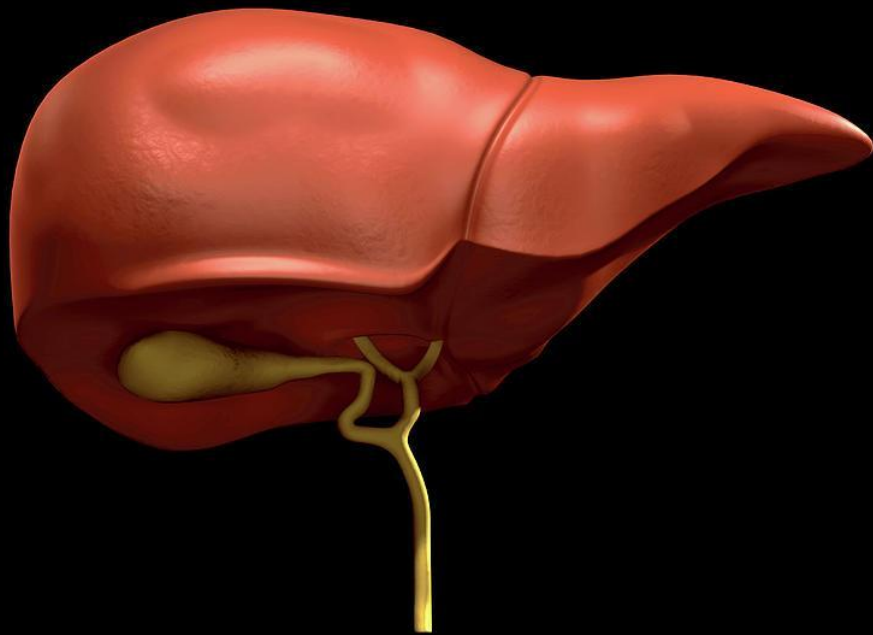
«Биохимия печени»



ЖЕДИГЕРОВОЙ ДИНАРЫ
ЛД18-15

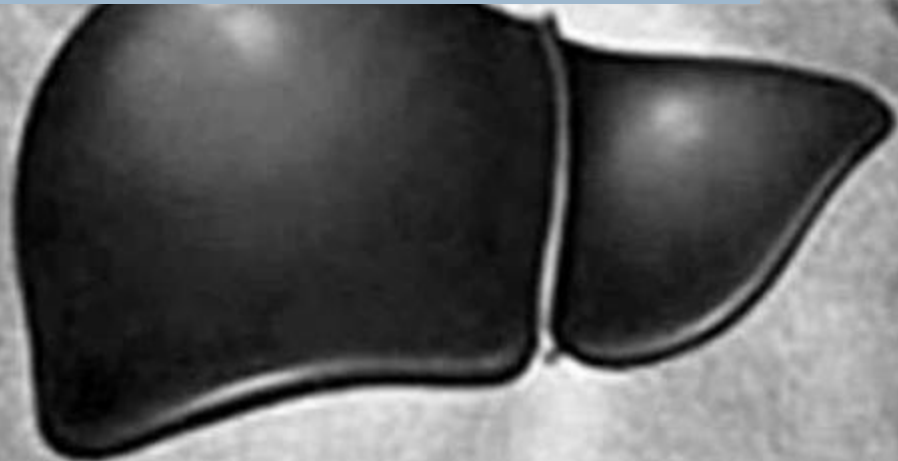
РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ОРГАНИЗМЕ

- она является промежуточной станцией между портальным и общим кругом кровообращения
- В печень человека более 70% крови поступает через воротную вену, остальная кровь попадает через печеночную артерию. Кровь воротной вены омывает всасывающую поверхность кишечника, и в результате большая часть веществ, всасывающихся в кишечнике, проходит через печень (кроме липидов, транспорт которых в основном осуществляется через лимфатическую систему). Таким образом, печень функционирует как первичный регулятор содержания в крови веществ, поступающих в организм с пищей.

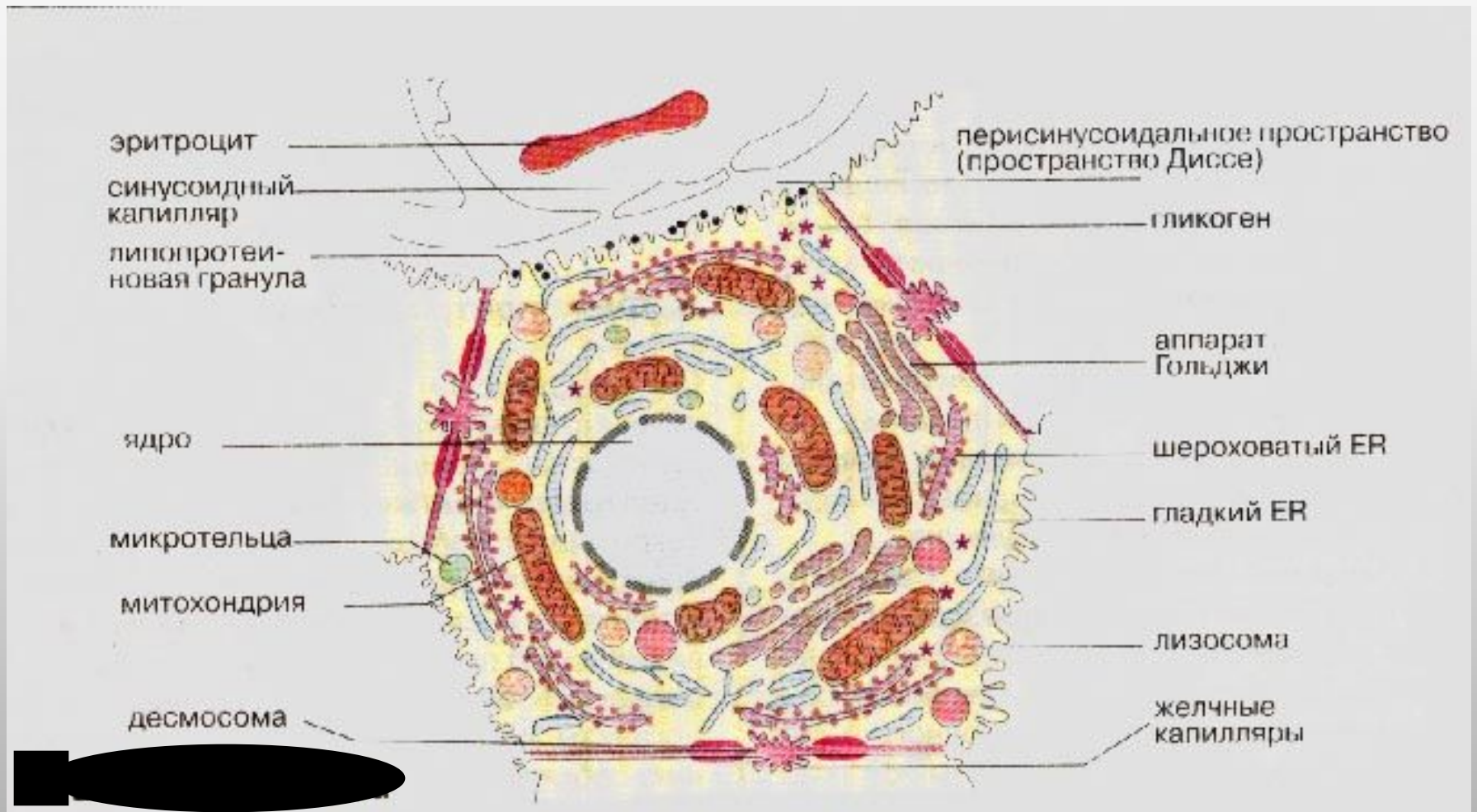


У взрослого здорового человека масса печени составляет в среднем 1,5 кг. Некоторые исследователи считают, что эту величину следует рассматривать как нижнюю границу нормы, а диапазон колебаний от 20 до 60 г на 1 кг массы тела

С.А.А.А.А.



Гепатоцит



КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ

Гепатоциты 60%

Купферовские клетки

Эпителиальные клетки 40%

Тканевые лимфоциты

Жиросодержащие клетки

Гепатоциты содержат ядра, в которых 4 гр. ДНК

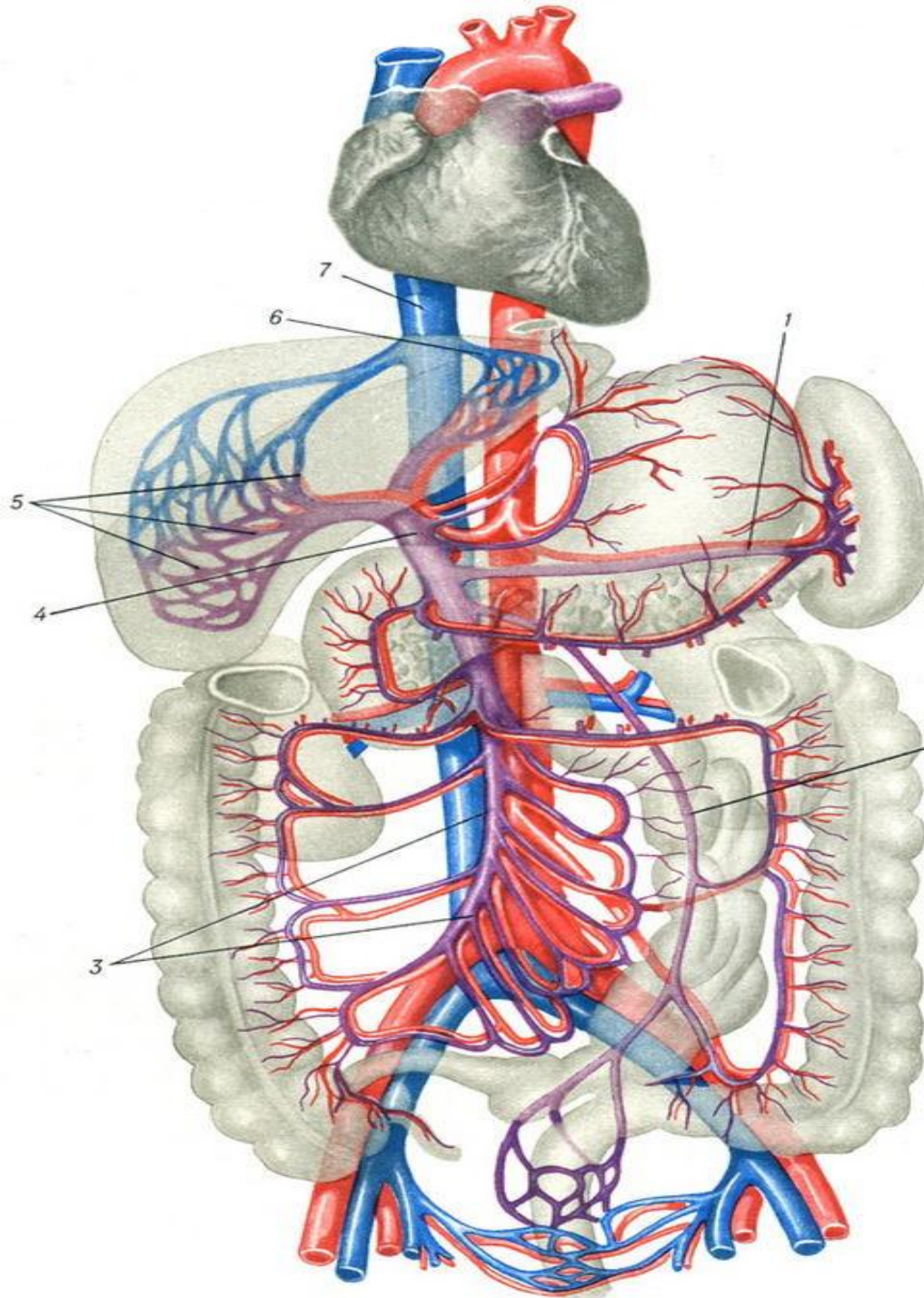
Цитозоль 12 гр. РНК

Митохондрии 18 % об. гепатоцита, выполняют энергетическую функцию

Аппарат Гольджи участвует в образовании альбуминов и ЛПоНП(транспорт эндогенных триглицеридов)

Лизосомы содержат протеолитические ферменты

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



несмотря на то что всасывание питательных веществ из кишечника в кровь происходит прерывисто, непостоянно, в связи с чем в портальном круге кровообращения могут наблюдаться изменения концентрации ряда веществ (глюкоза, аминокислоты и др.), в общем круге кровообращения изменения в концентрации указанных соединений незначительны. Все это подтверждает важную роль печени в поддержании постоянства внутренней среды организма

Функции печени

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

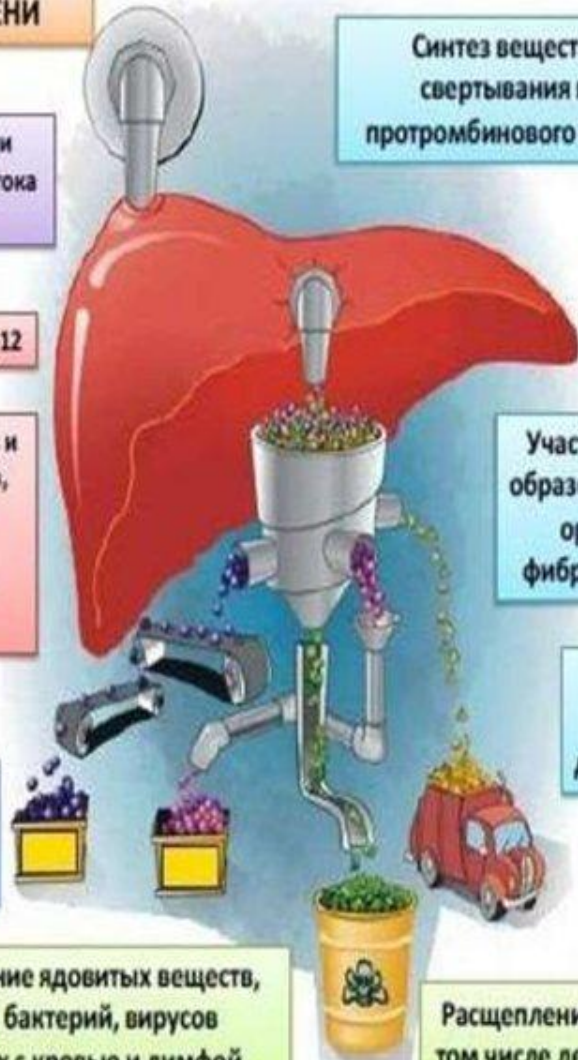
Обезвреживание ядовитых веществ, микробов, бактерий, вирусов поступающих с кровью и лимфой

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

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

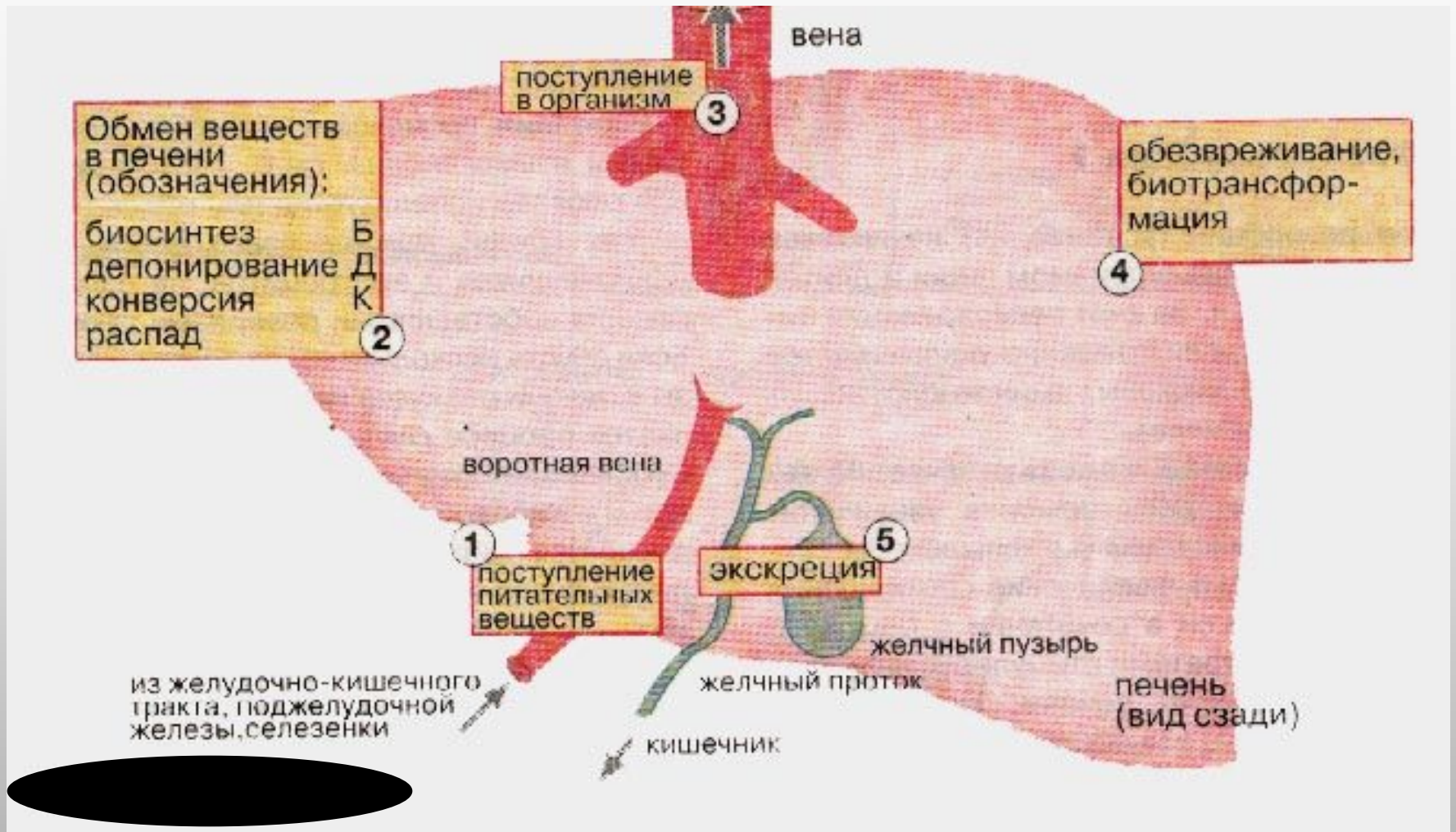
Участие в обмене железа, необходимого для синтеза гемоглобина

Расщепление химических веществ, в том числе лекарственных препаратов

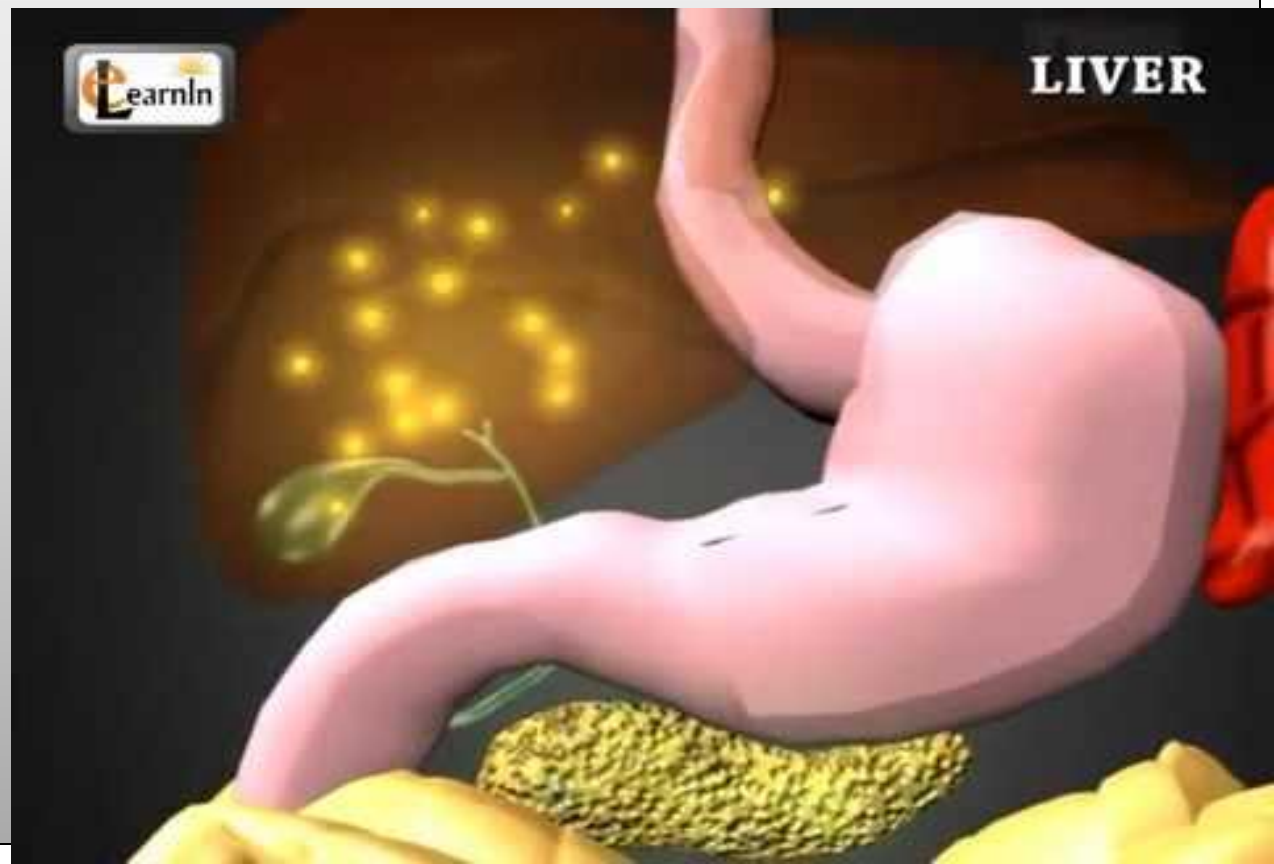


- Детоксикационная или барьерная
- Пищеварительная
- Депонирующая
- Метаболическая
- Гомеостатическая
- Экскреторная

Печень



эксреторная функция, связанная с ее детоксикационной функцией. В целом без преувеличения можно констатировать, что в организме нет путей обмена веществ, которые прямо или косвенно не контролировались бы печенью



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

Активные формы витаминов

Каротин

~~Витамин А~~ →

B₆

~~Пиридоксальфосфат~~

B₁

~~Тиаминдифосфат~~ →

B₂

~~ФАД, ФМН~~ →

рибофлавин-5'-фосфат

D₃

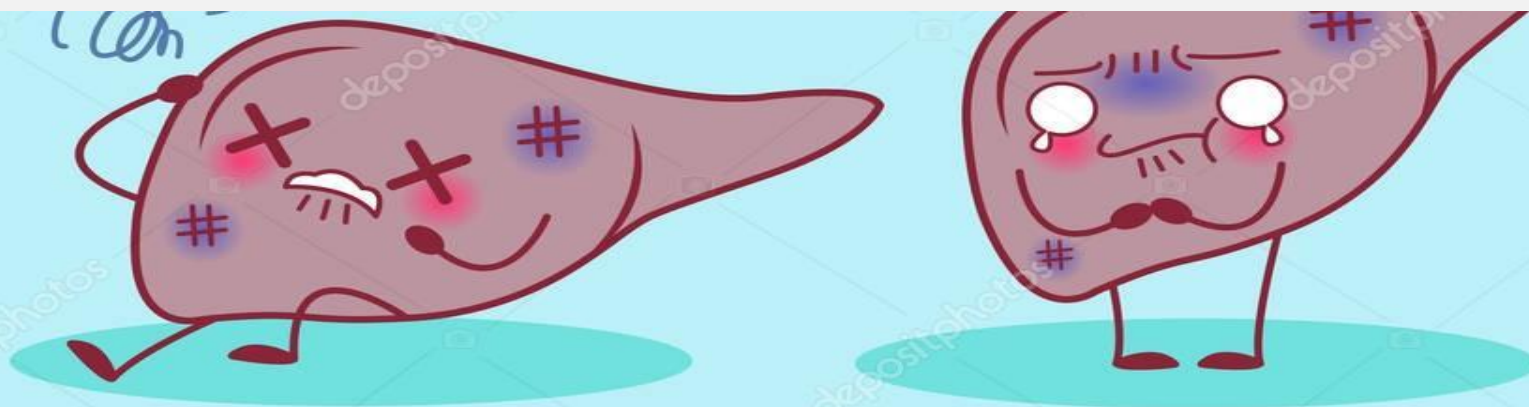
~~25(OH)D₃~~ →

Составные части	Содержание, %	Составные части	Содержание, %
Вода	70–75	Фосфолипиды	1,5–3,0
Сухой остаток	25–30	Холестерин	0,3–0,5
Белок	12–24	Гликоген	2–8
Липиды	2–6	Железо	0,02
Триацилглицеролы	1,5–2,0		

более 70% от массы печени составляет вода. Однако следует помнить, что масса печени и ее состав подвержены значительным колебаниям как в норме, так и особенно при патологических состояниях. Например, при отеках количество воды может составлять до 80% от массы печени, а при избыточном отложении жира в печени – снизиться до 55%. Более половины сухого остатка печени приходится на долю белков, причем примерно 90% из них – на глобулины



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.



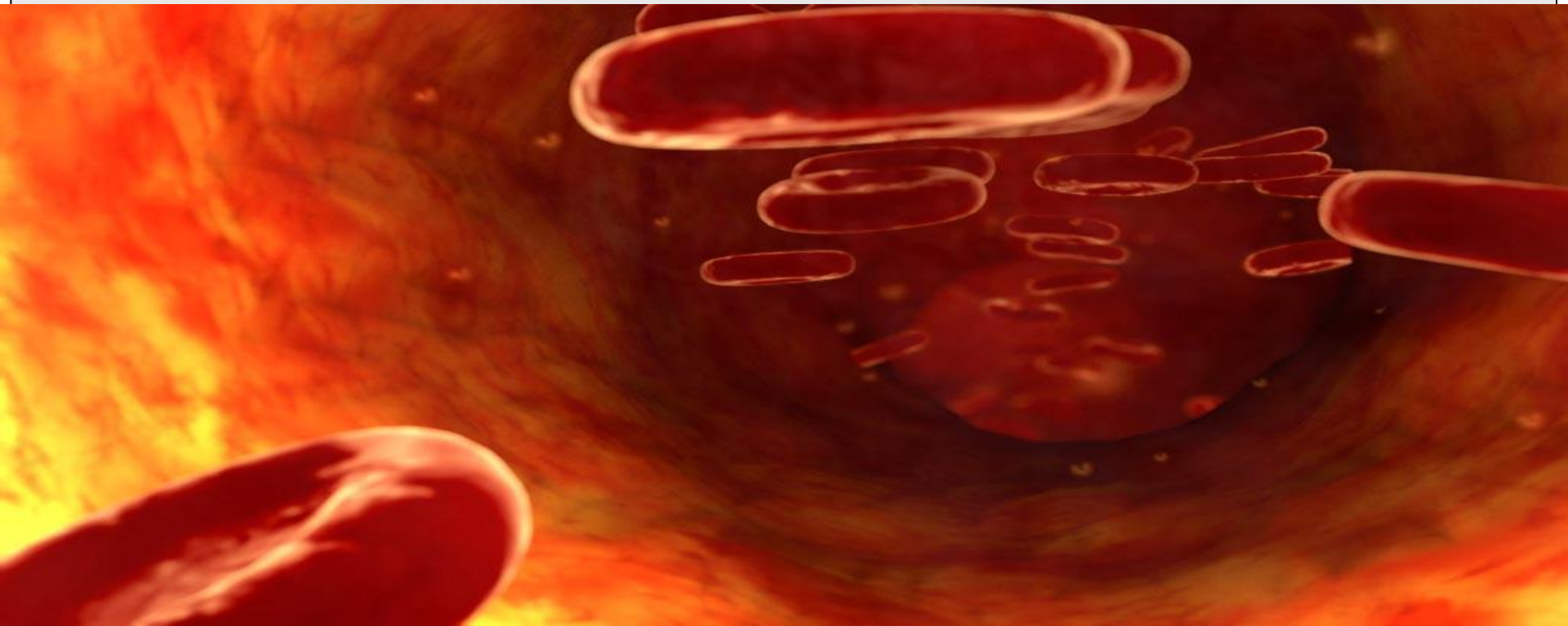
ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПЕЧЕНИ

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

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В УГЛЕВОДНОМ ОБМЕНЕ

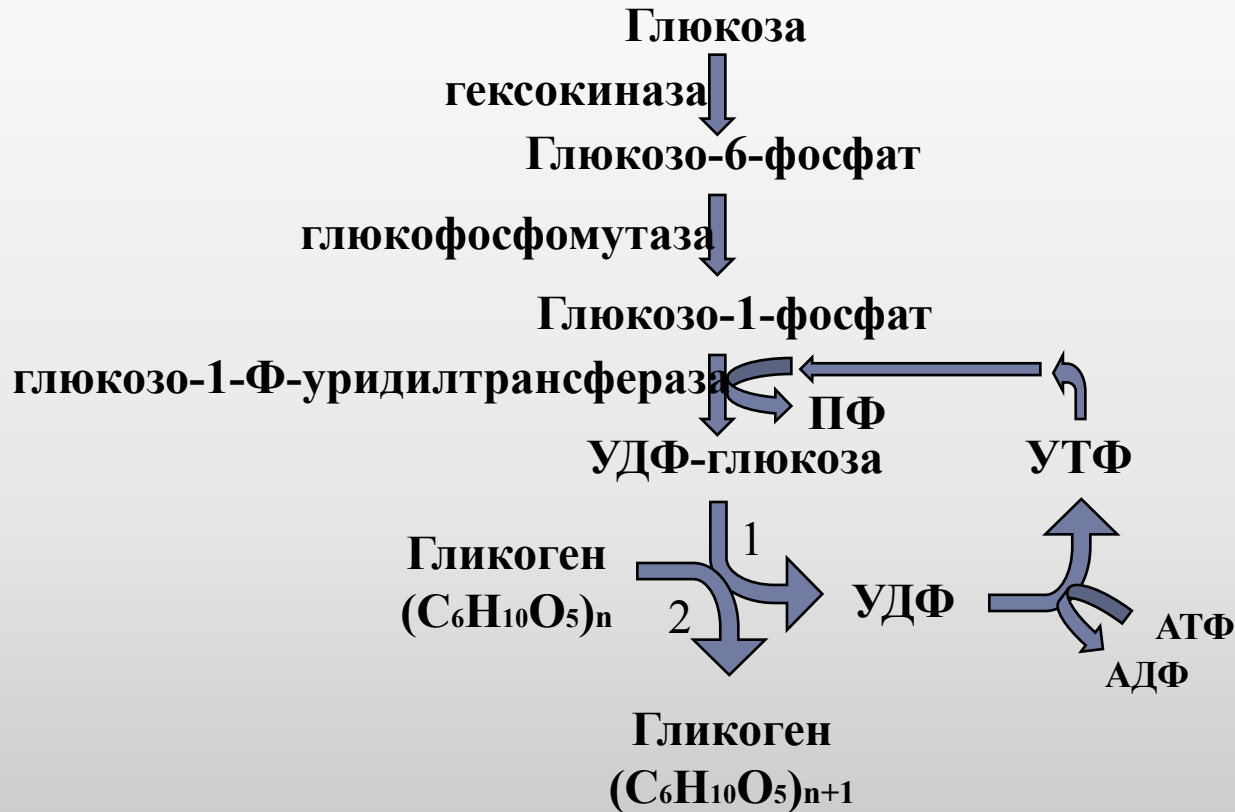
Печень обеспечивает постоянную концентрацию глюкозы в крови
3.3-6.2 ммоль/л.

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-глюкозил-ТФ)

Синтез триглицеридов

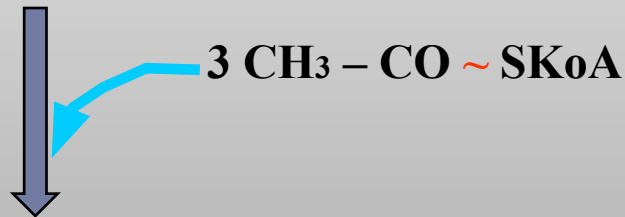
(при избытке глюкозы)

Далее глюкоза включается в гликолитический путь
→ 2ПВК $\xrightarrow{\text{аэр. усл.}}$ CO₂ и H₂O. 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

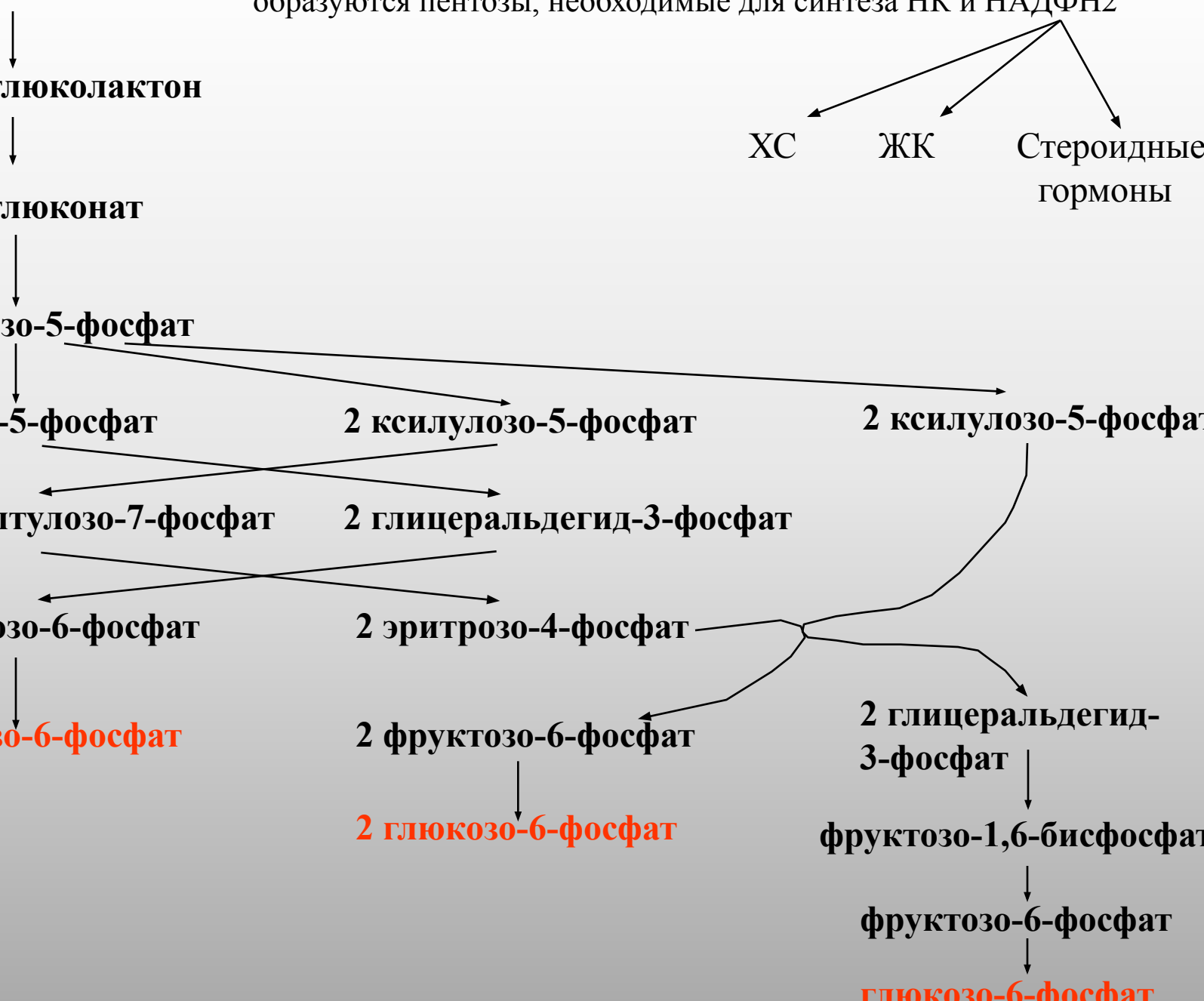
фруктозо-6-фосфат

глюкозо-6-фосфат

ХС

ЖК

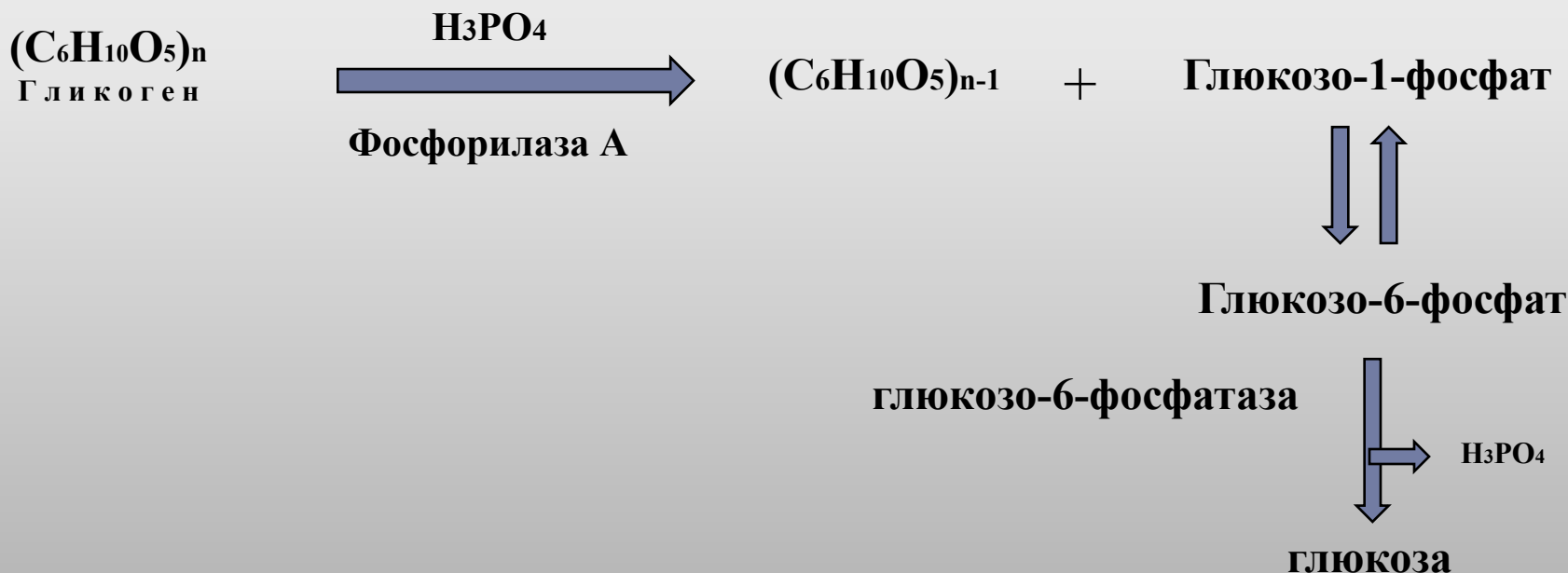
Стероидные
гормоны



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

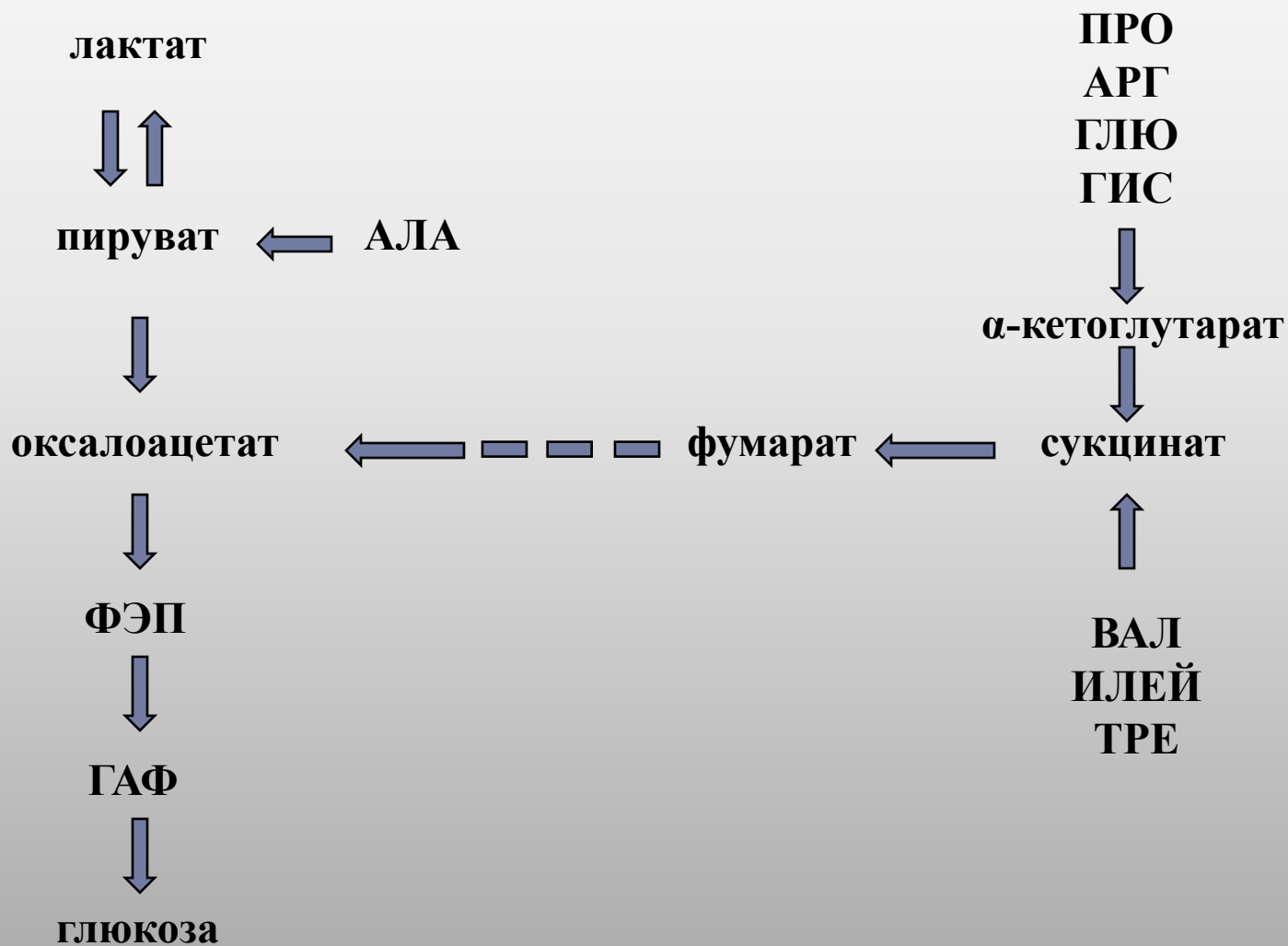
При **недостатке** глюкозы в крови восстановление ее идет опять же при участии печени. Для этого существует несколько механизмов.

1. Распад гликогена

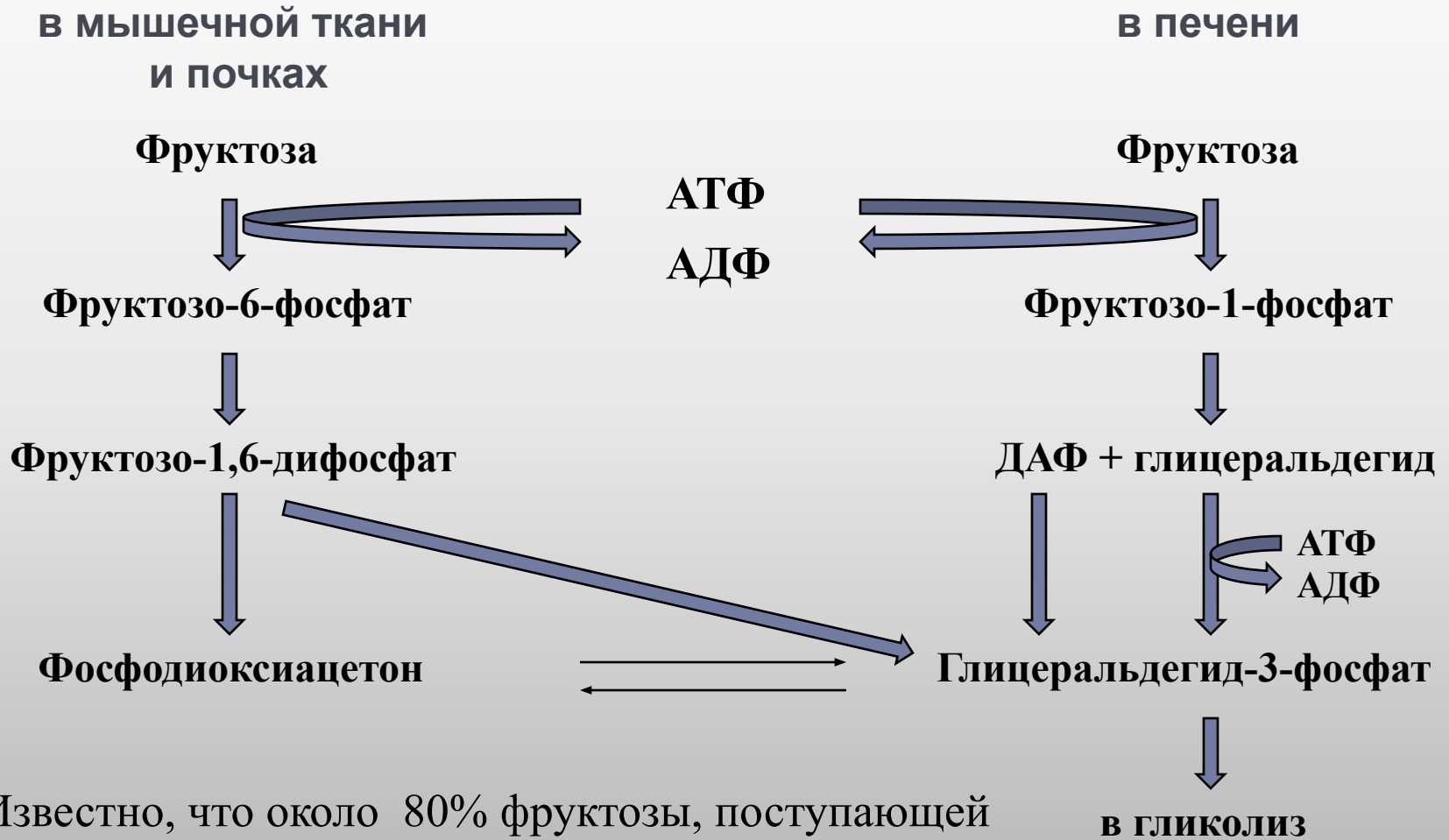


2. Глюкоогенез

Глюкоогенез осуществляется из АК(кроме ЛЕЙ), ПВК, МОЛОЧНОЙ КСЛОТЫ

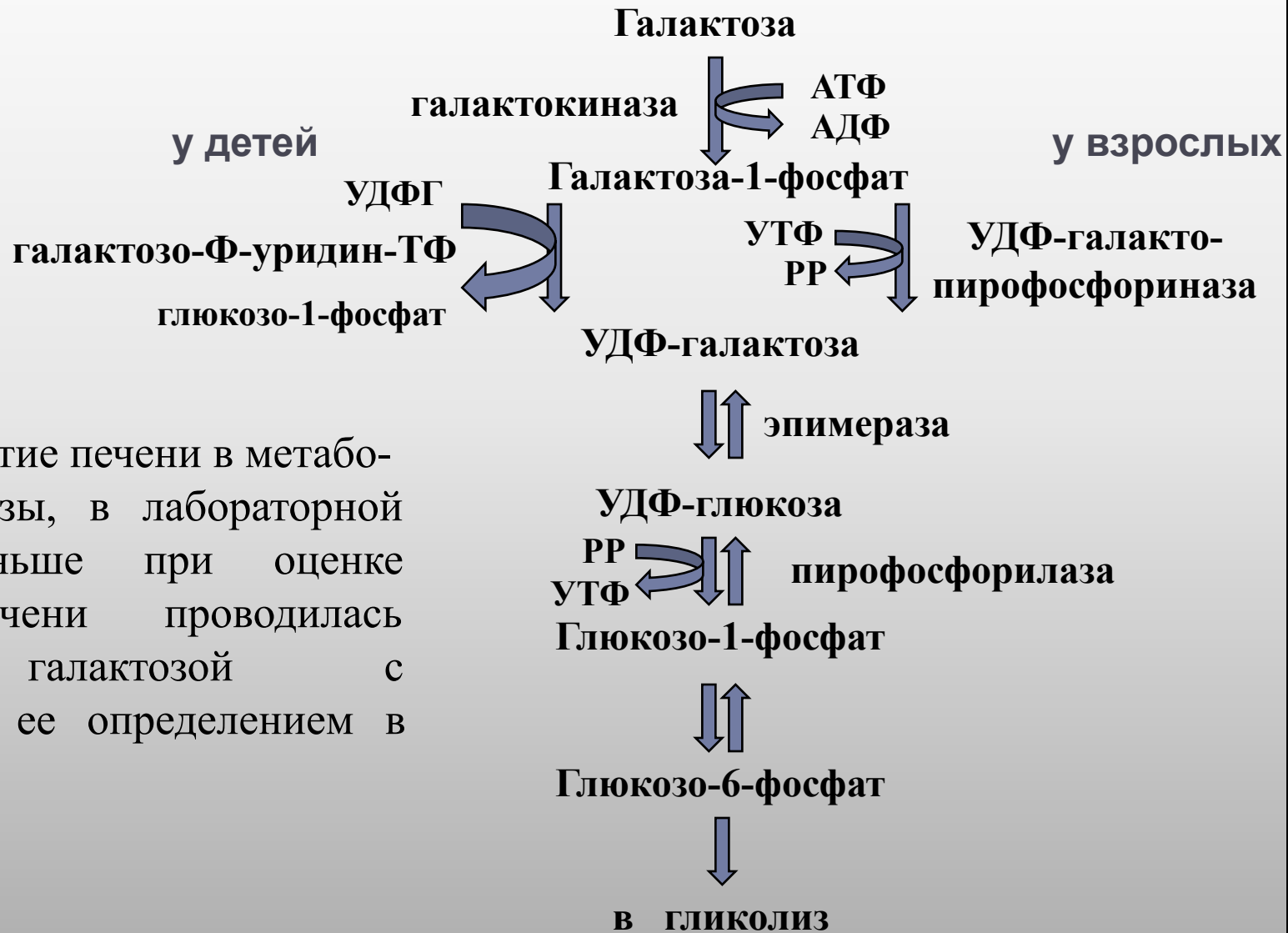


Окисление фруктозы



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.

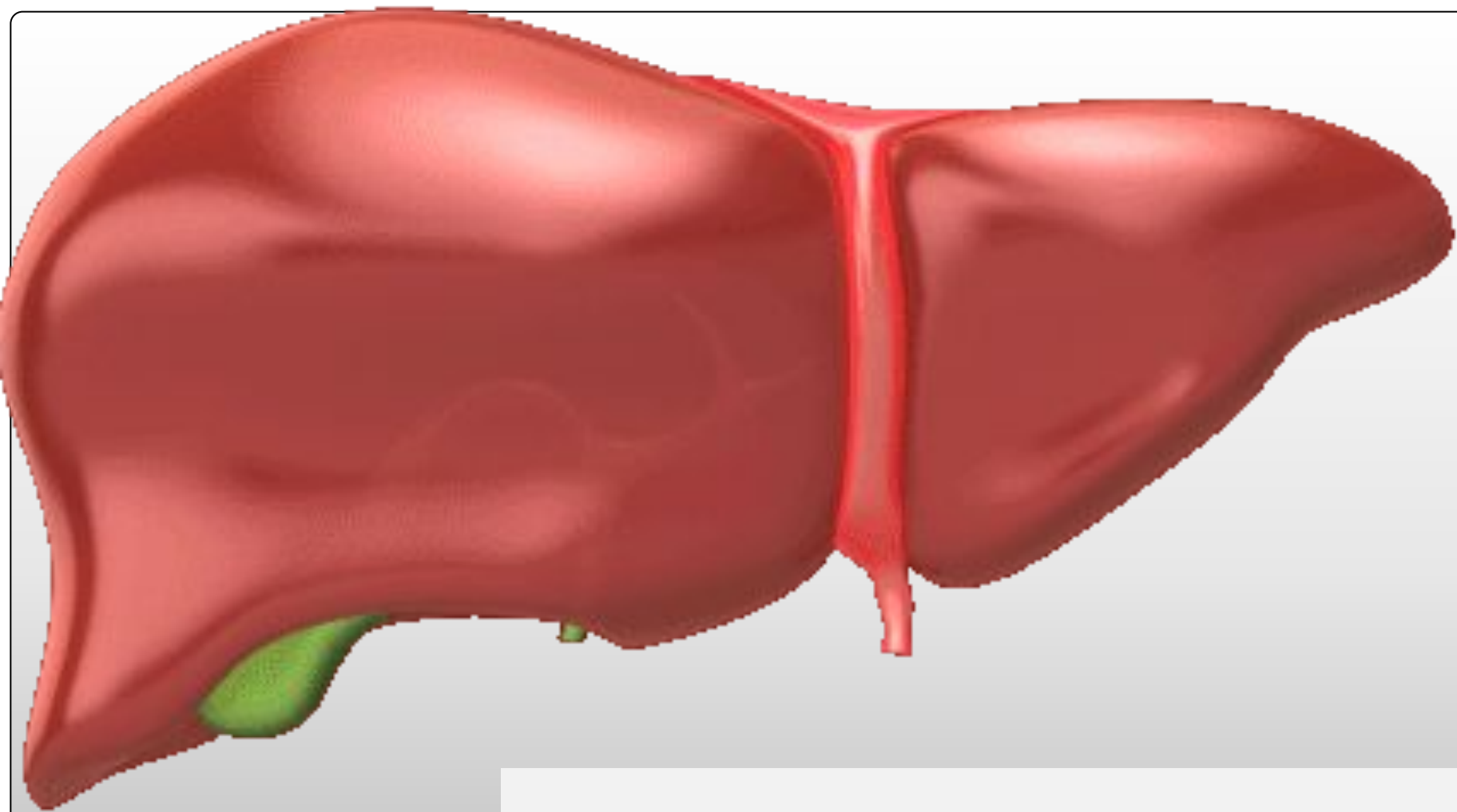
Метаболизм глюкозы

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

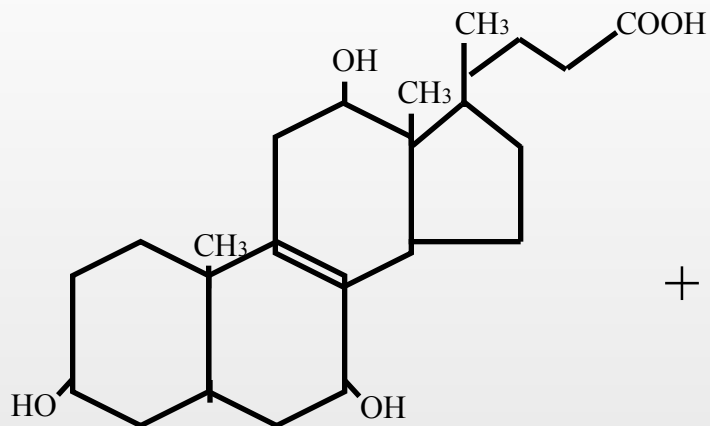
Состав жёлчи

Переваривание липидов начинается в кишечнике.
Необходимым компонентом является жёлчь.

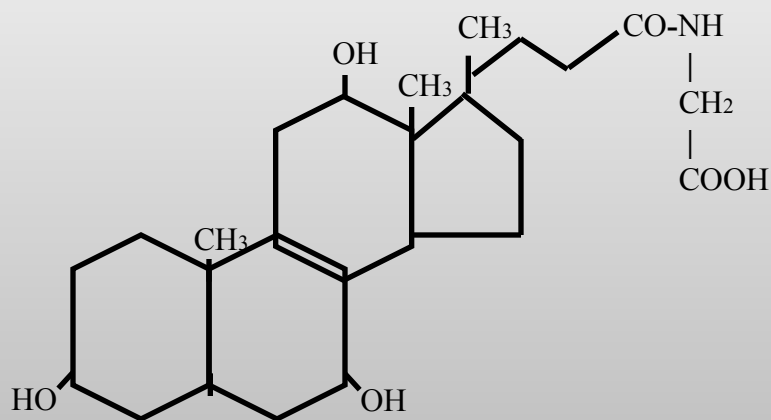
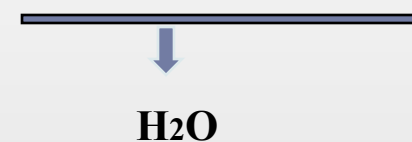
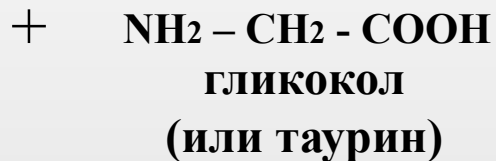
Химический состав жёлчи

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

Жёлчные кислоты

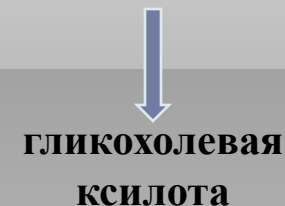
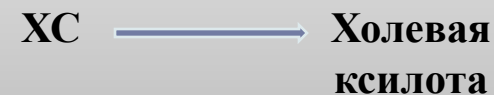


Холевая кислота



Гликохолевая кислота

**Синтез желчных кислот
идет из холестерина**



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**

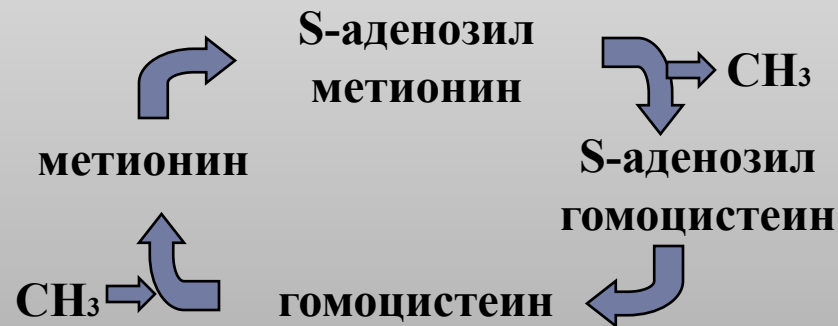
Одной из распространенной форм нарушения липидного обмена является жировая инфильтрация, т.н. жировая печень. В гепатоцитах отмечается повышение триглицеридов.

Наиболее частой причиной жирового перерождения печени является систематическое употребление алкоголя.

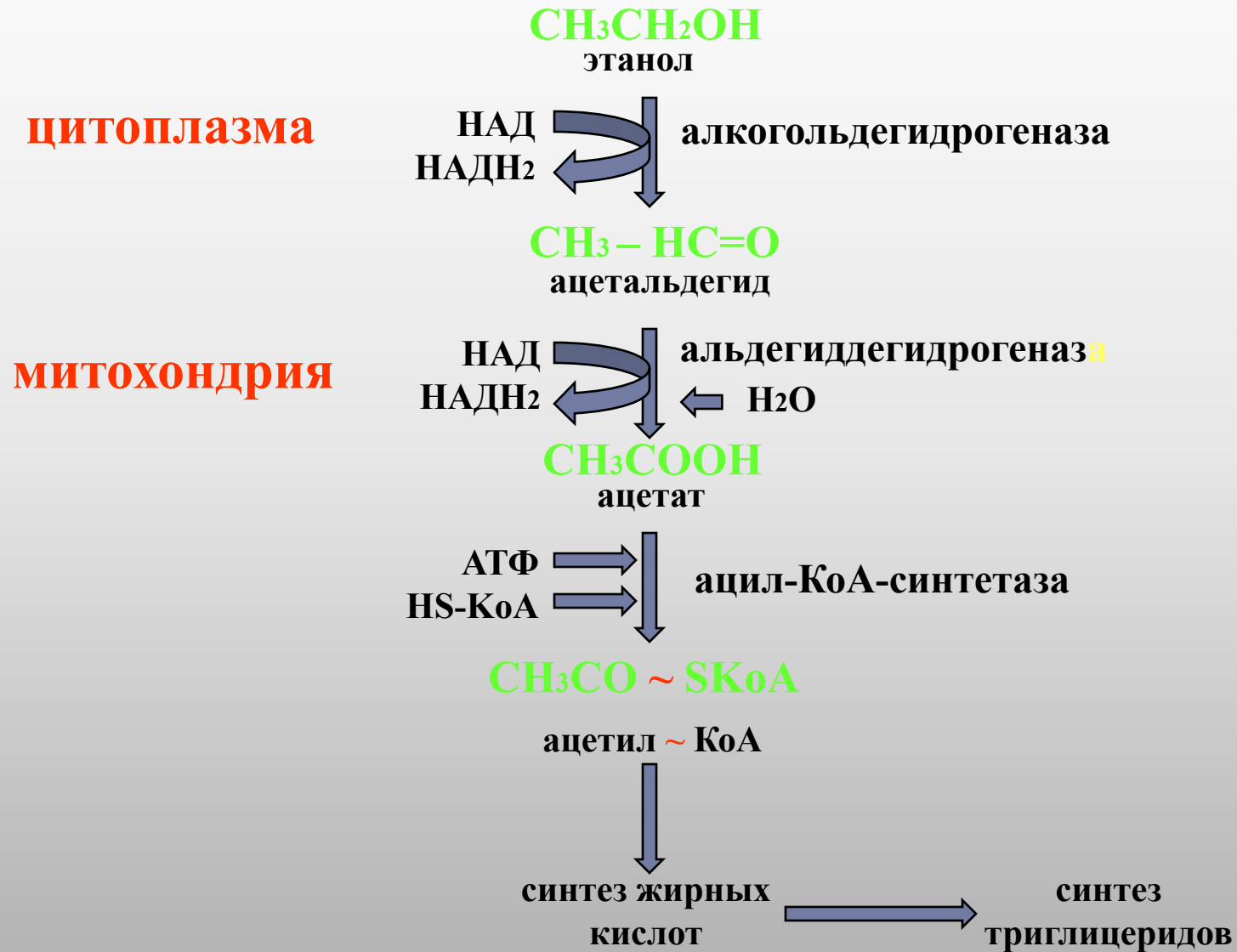
Ежедневный прием алкоголя в течение нескольких лет (у женщин 20 г, мужчин 60 г), может вызвать жировую дистрофию печени, так как в процессе его окисления образуется ацетальдегид, который переходит в ацетат $\text{CH}_3\text{CO}\text{OH}$

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

Ферменты печени

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

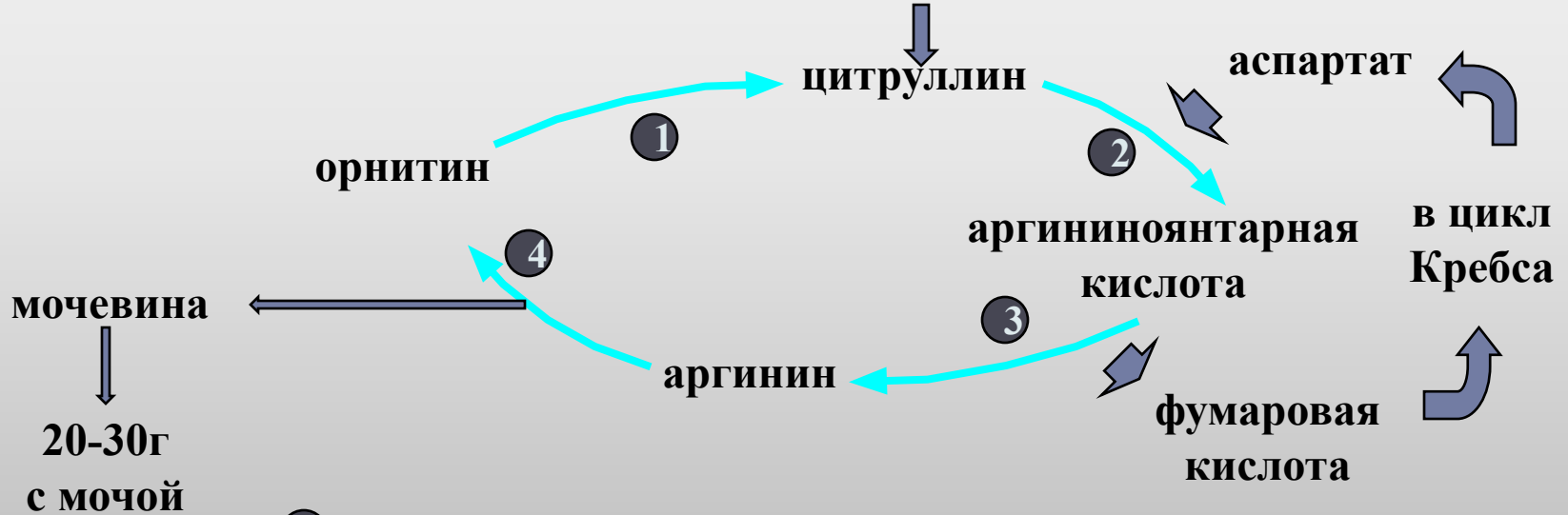
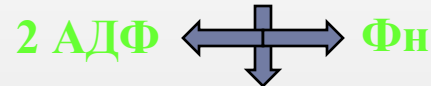
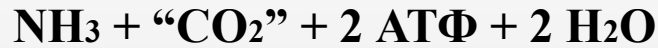
Наиболее часто в лабораторной практике проводится определение нескольких ферментов: АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ и ХЭ.

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

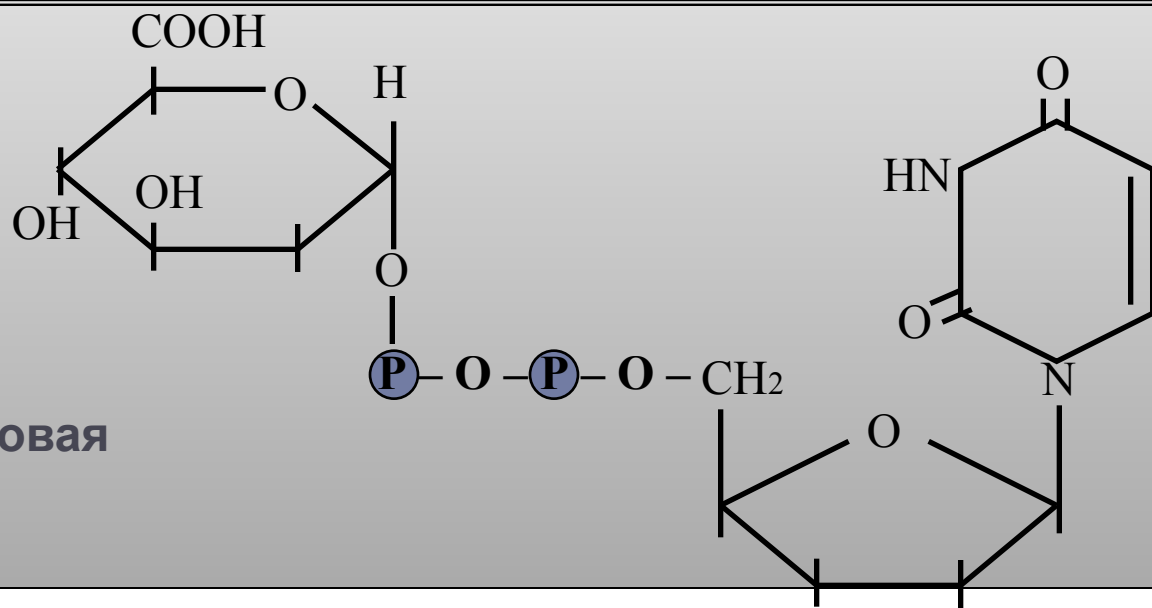
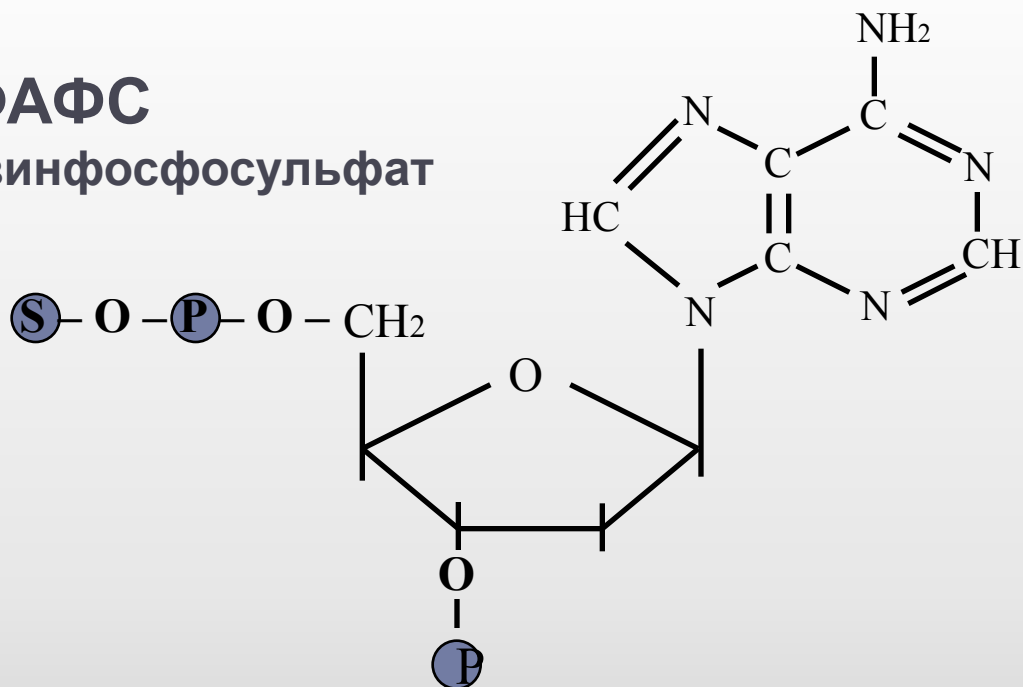


- 1 орнитин-карбамоил-трансфераза
- 2 аргининосукцинат-синтаза
- 3 аргининосукцинат-лиаза
- 4 аргиназа

2. Образование парных соединений

ФАФС

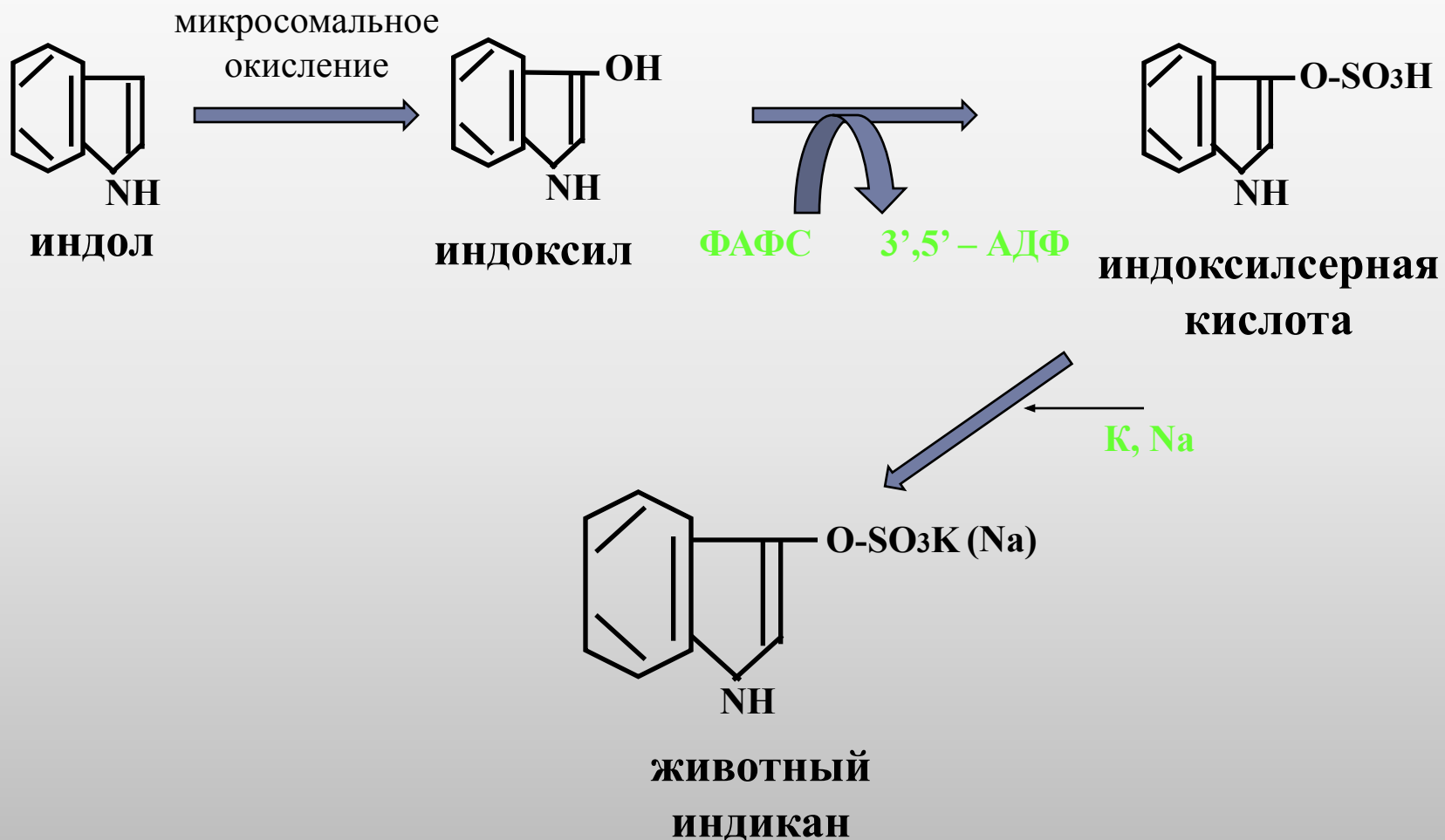
фосфоаденозинфосфосульфат



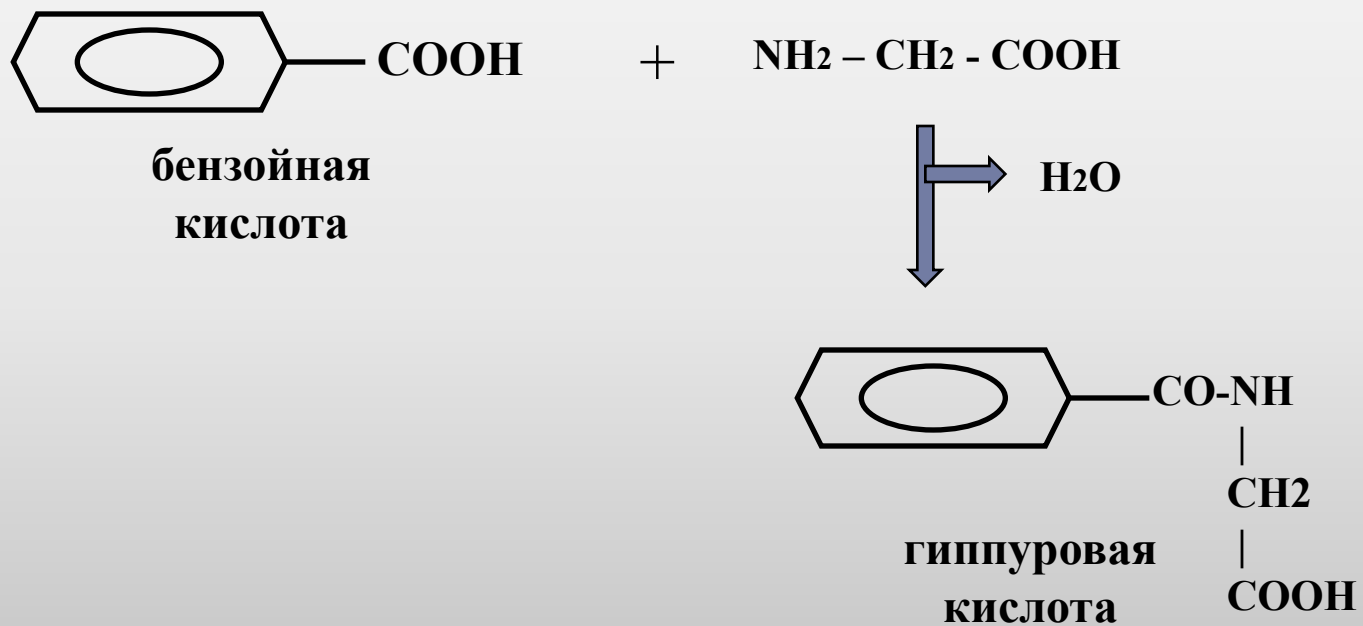
УДФГК

уридинфосфоглюкуроновая
кислота

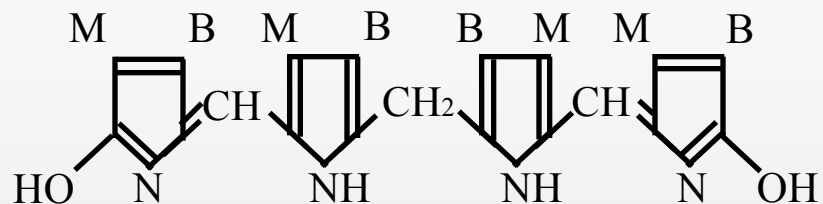
Образование индикана



3. Обезвреживание бензойной кислоты



4. Обезвреживание билирубина



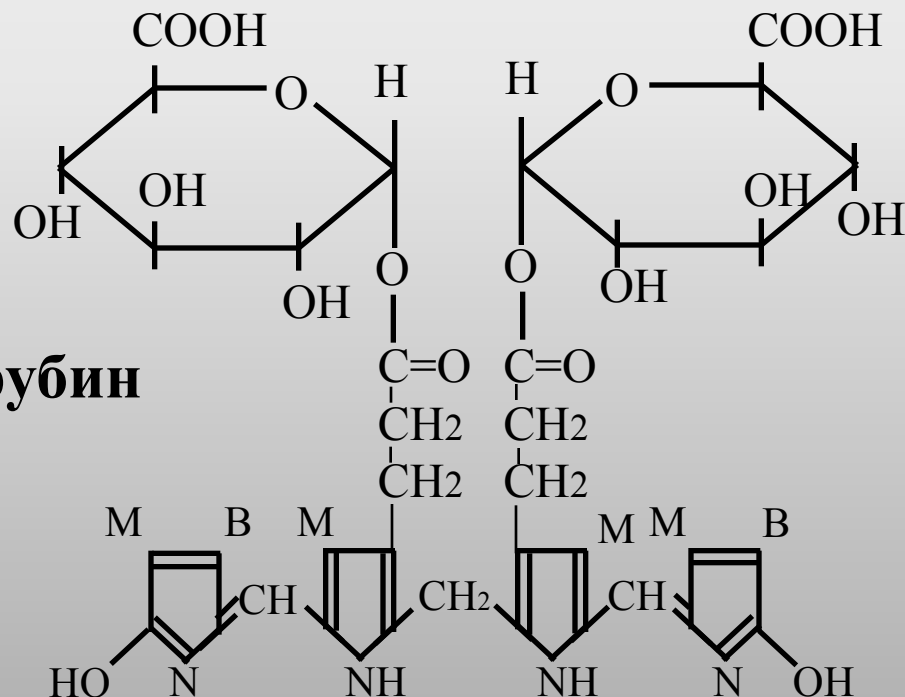
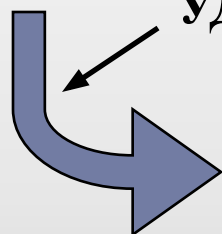
непрямой билирубин

М -- --CH_3

В -- --CH=CH_2

**УДФ-глюкоронил
трансфераза**

УДФГК



прямой билирубин

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;

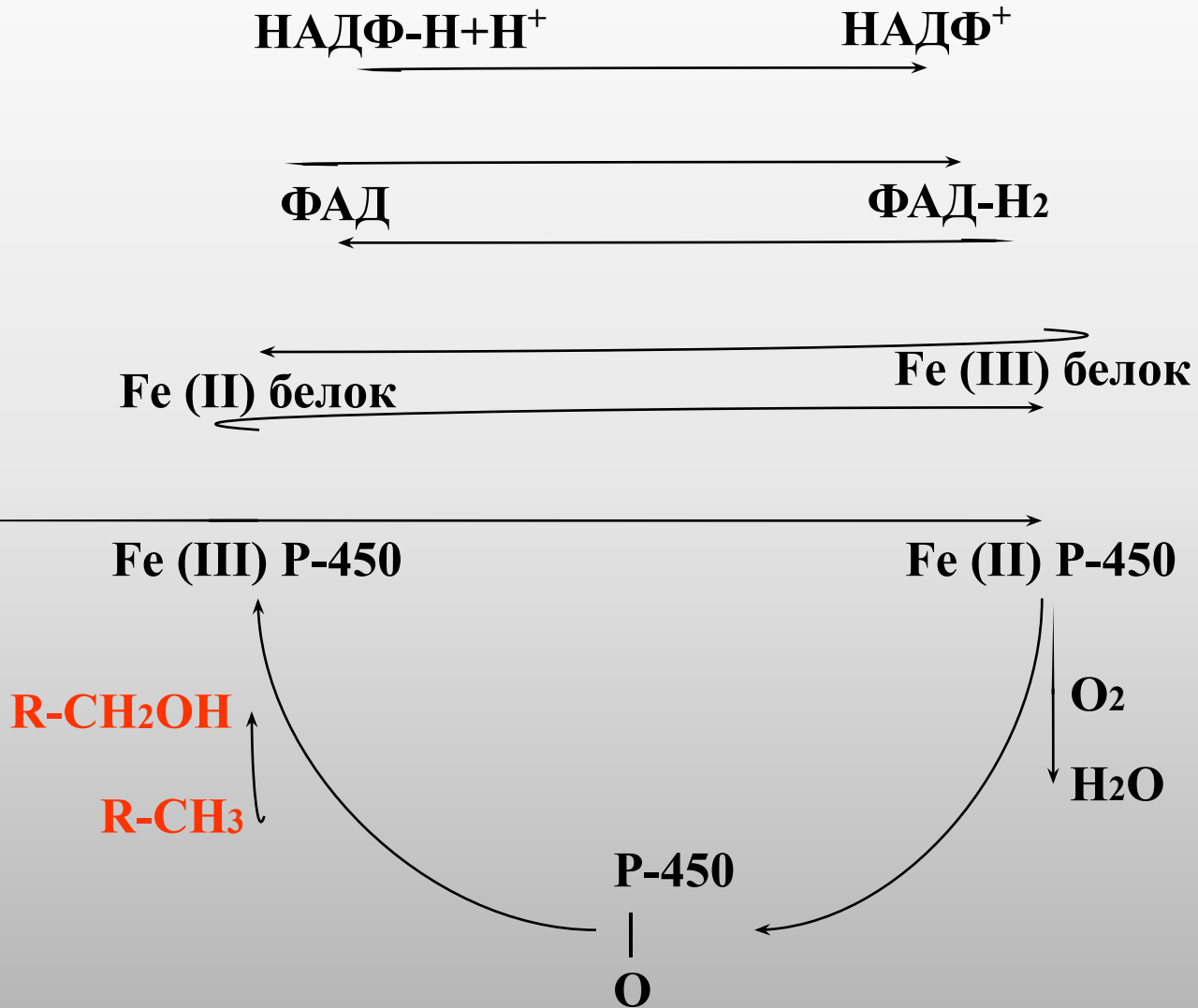
**9. Сульфаниламиды в процессе метаболизма
подвергаются ацетилированию.**

10. Никотиновая кислота и др. - метилированию.

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 Нв. 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)

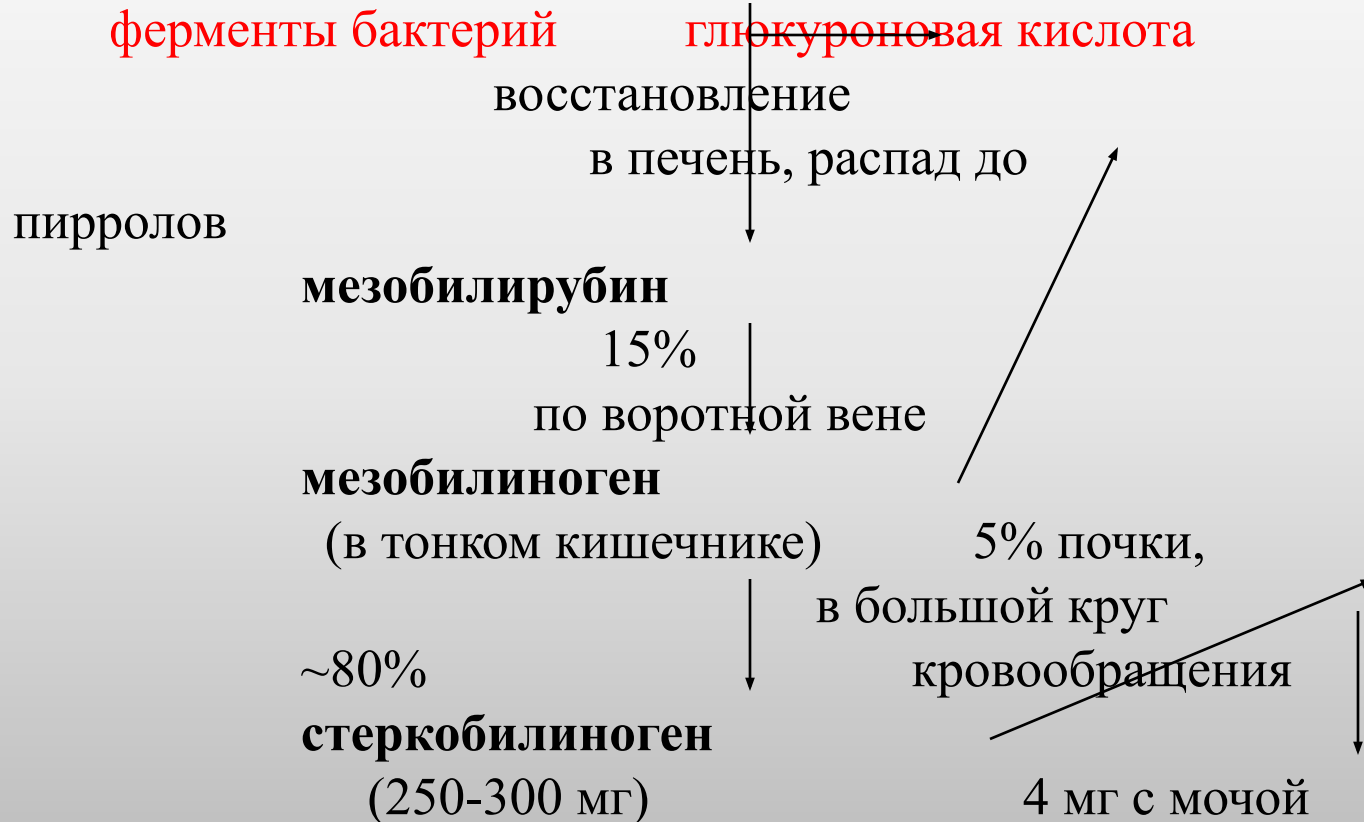
прочно связан с альбуминами и в таком виде доставляется в печень
(1 моль альбуминов связывает 2 моль билирубина)

альбумин

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

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.



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

Hb эритроцитов 85%

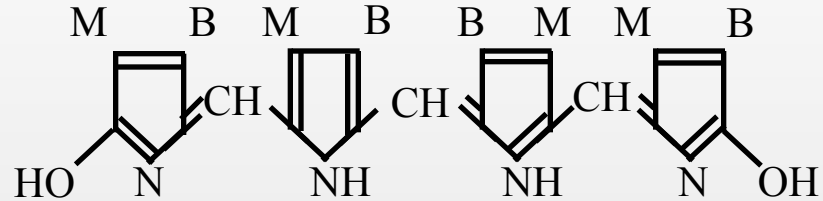
другие хромопротеиды 10%
разрушение

созревшие эритроциты 5%
в костном мозге

Биливердин

М -- $-\text{CH}_3$

В -- $-\text{CH}=\text{CH}_2$



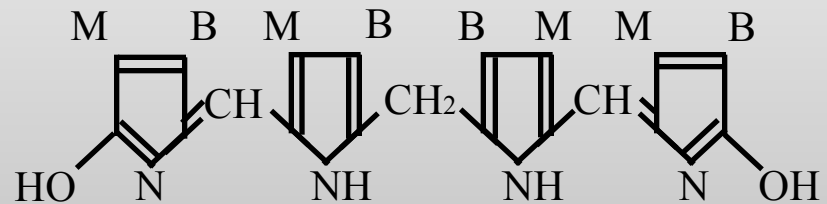
биливердин

биливердинредуктаза



НАДФН₂

НАДФ⁺



непрямой билирубин

Спасибо за внимание

