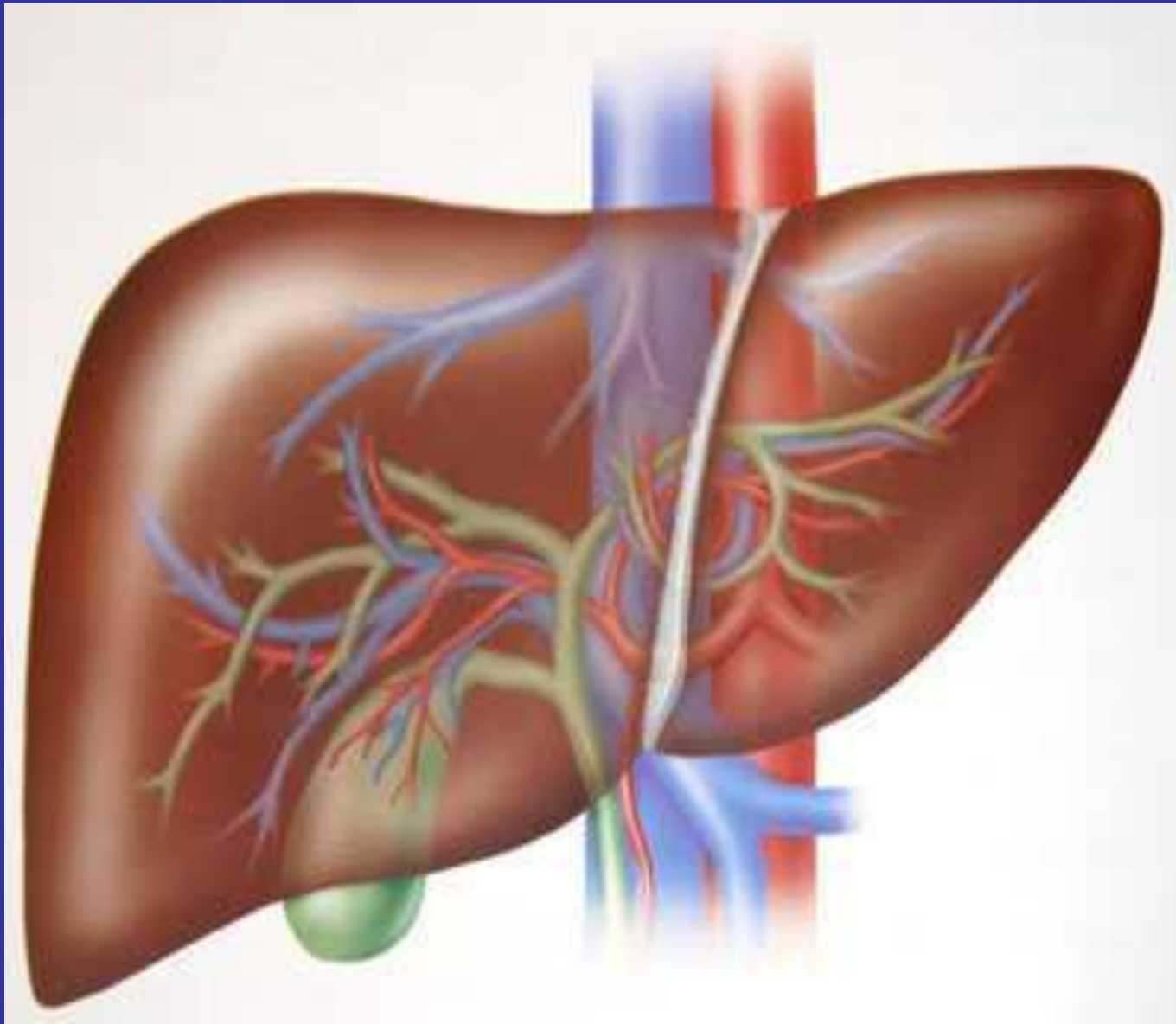


# *Биохимия печени*



# Важнейшие функции печени:

1. Регуляторно-гомеостатическая – представляет процессы, которые преимущественно или исключительно происходят в печени и служат для поддержания постоянства химического состава крови.

Например: синтез белков крови, ацетоновых тел, мочевины, холестерина, глюконеогенез.

2. Желчеобразовательная функция — образование желчи и входящих в нее элементов: желчных кислот и желчных пигментов, источником которых является гемоглобин и серосодержащие аминокислоты.

3. Экскреторная функция — выделение в составе желчи ряда гидрофобных метаболитов, продуктов обезвреживания токсинов и лекарственных веществ.

4. Депонирование – в печени создается запас углеводов в форме гликогена для нужд всего организма.

Происходит также накопление железа, меди, цинка, марганца, молибдена.

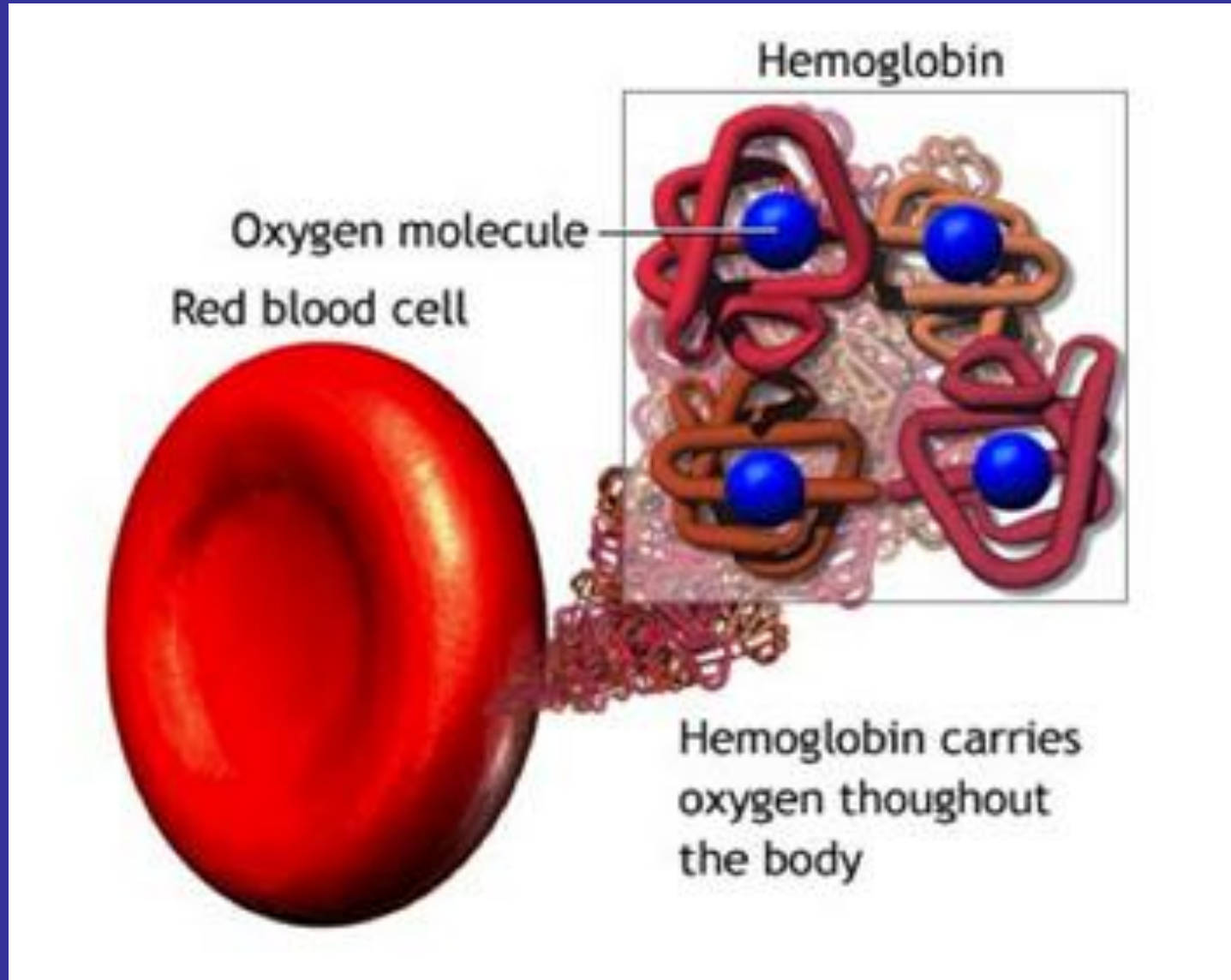
5. Антитоксическая функция — представляет исключительную функцию печени, связанную с обезвреживанием всех эндогенных и экзогенных соединений, обладающих повреждающим действием.

## 6. Образование желчных пигментов

# Гемоглобин (Hb)–

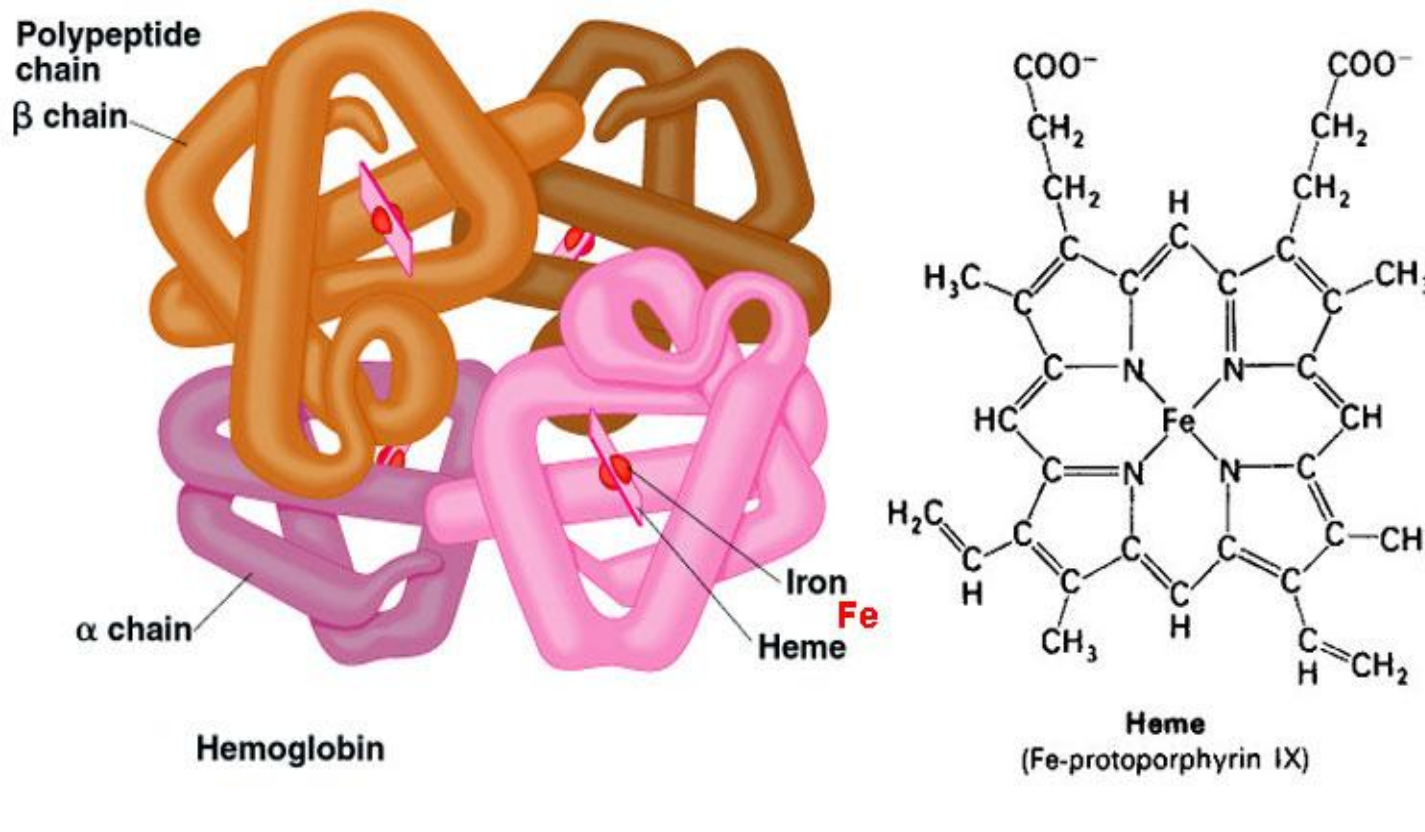
белок

форменных элементов крови



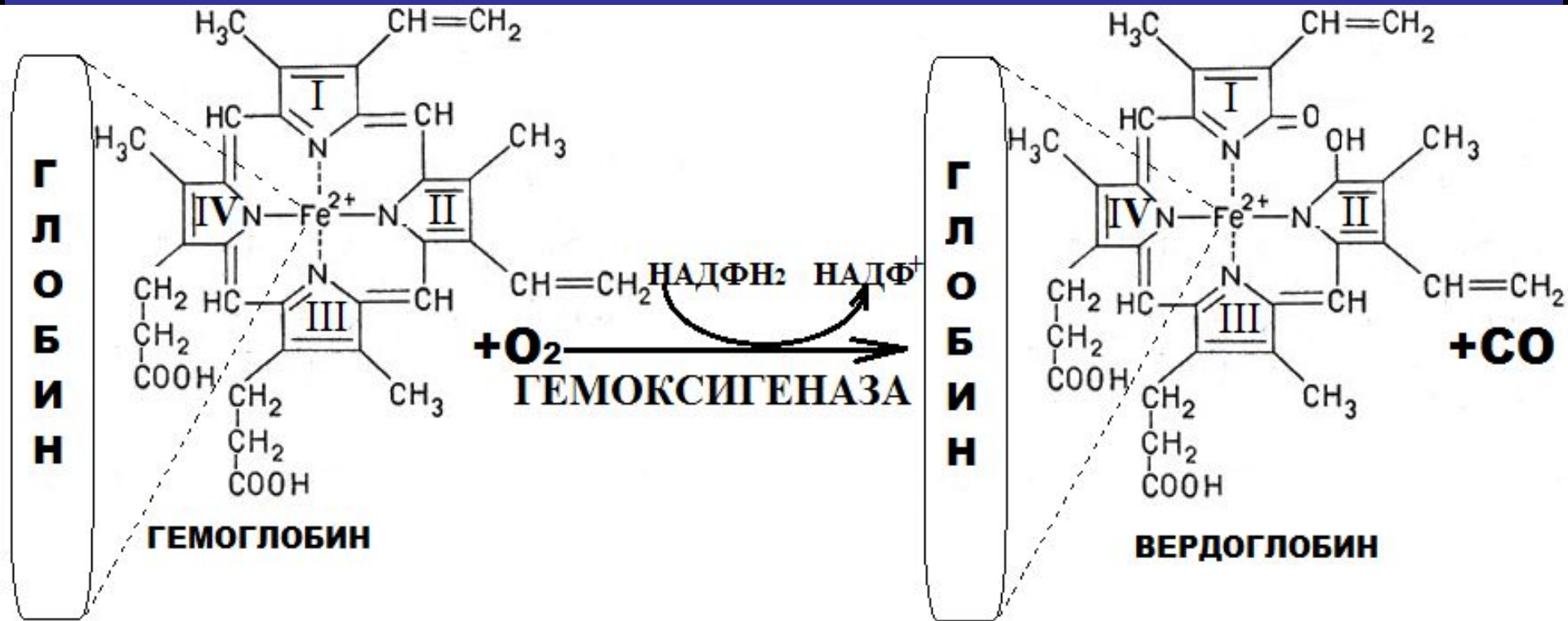


# Гемоглобин-



*Тетрамерный белок, содержащий 4 гемовых группировки и 4 молекулы белка глобина.*

# Гем-оксигеназа

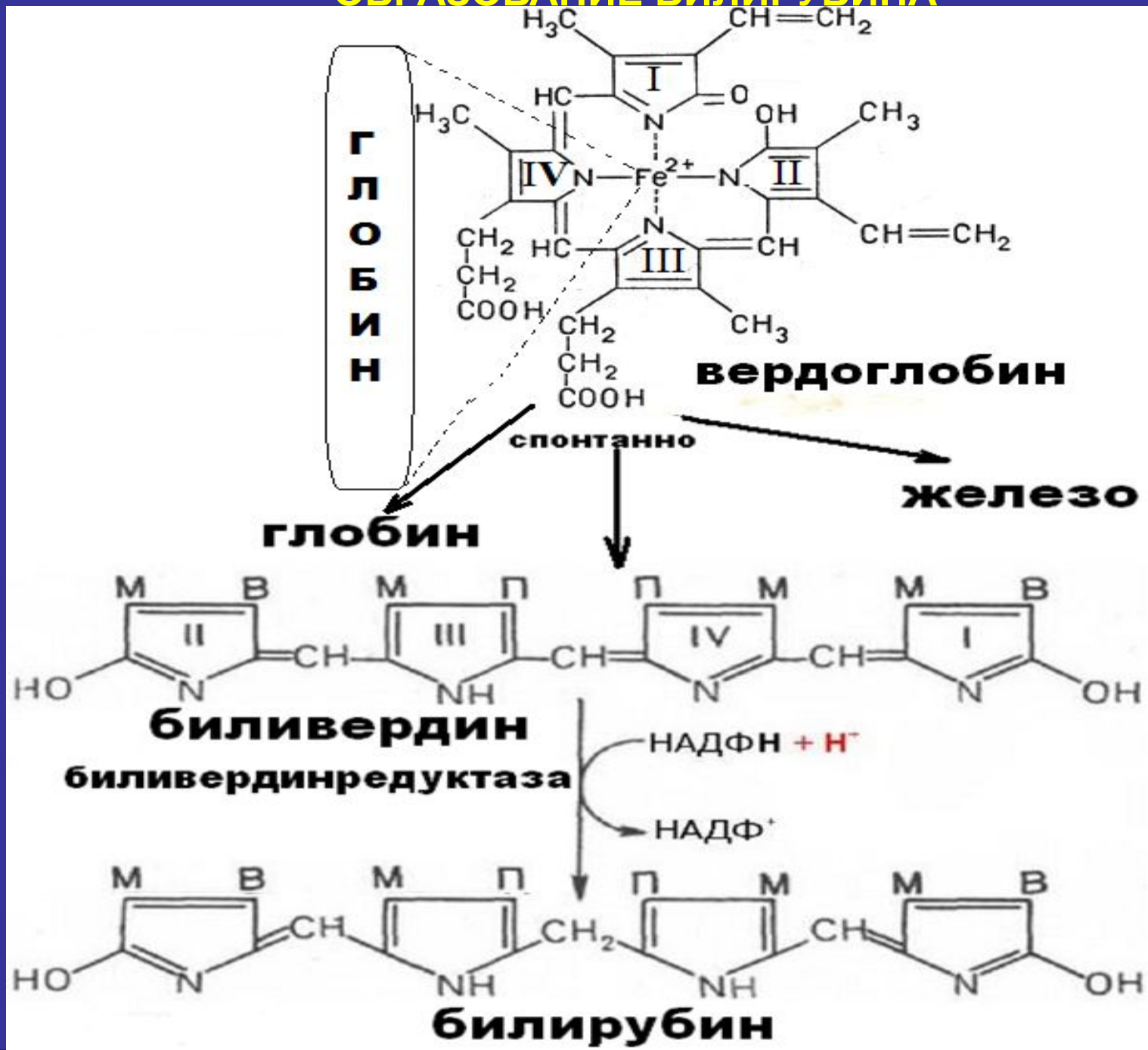


гем-оксигеназа



Желчные пигменты первоначально образуются в клетках ретикуло-эндотелиальной системы. Распад гемоглобина начинается с действия **гем-оксигеназы** с разрушением гемового кольца.

# ОБРАЗОВАНИЕ БИЛИРУБИНА



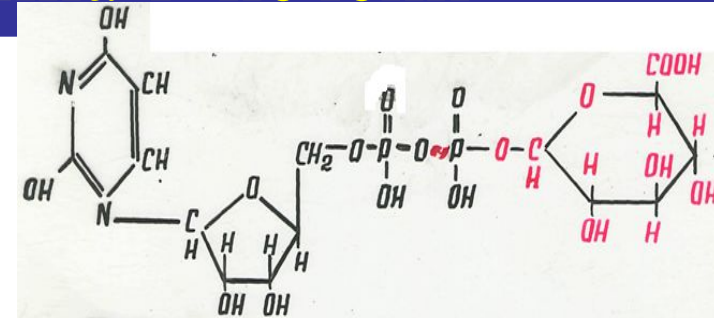
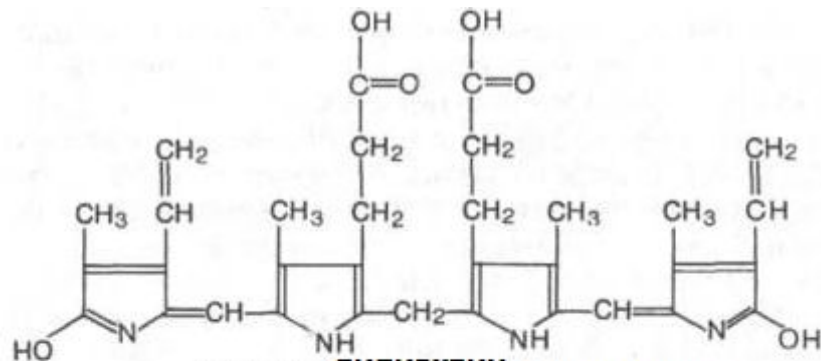


**Билирубин** - нерастворим в воде, по крови транспортируется в комплексе с белком плазмы крови альбумином. Эту форму билирубина называют неконъюгированным билирубином.

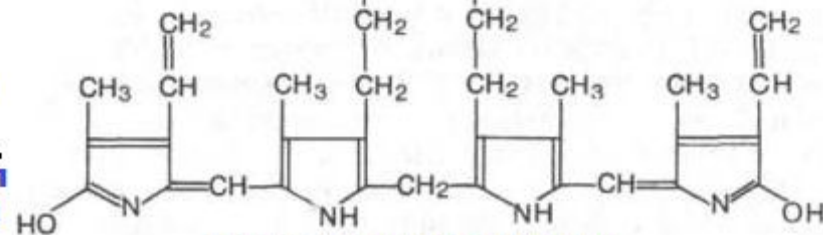
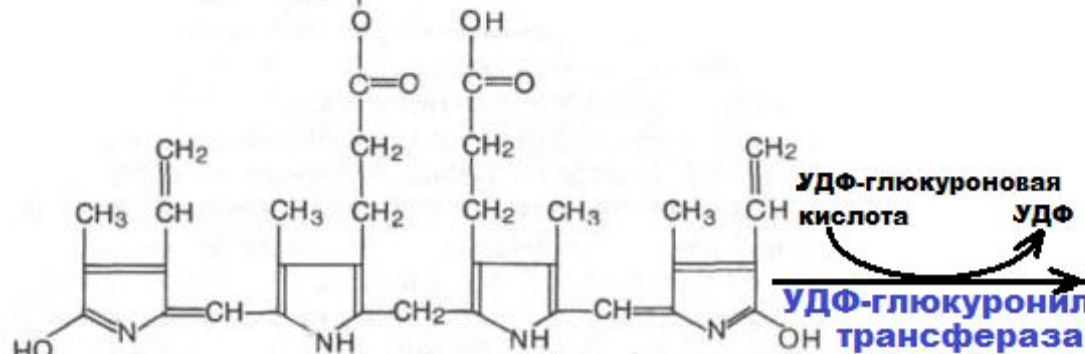
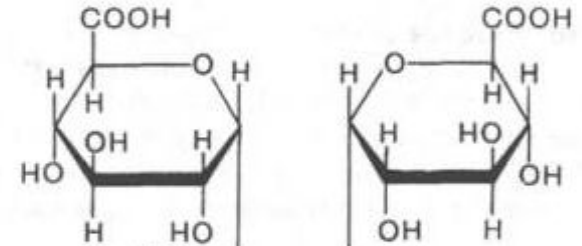
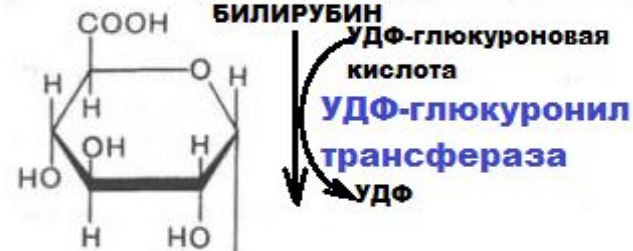


Билирубин хорошо растворим в липидах, легко проходит через липидные мембраны и накапливается в тканях, богатых липидами (мозг). Обладает токсическим эффектом.

# Обезвреживание билирубина в печени



Уридиндифосфат глюкуроновая кислота (УДФГК)



**БИЛИРУБИНМОНОГЛЮКУРОНИД**

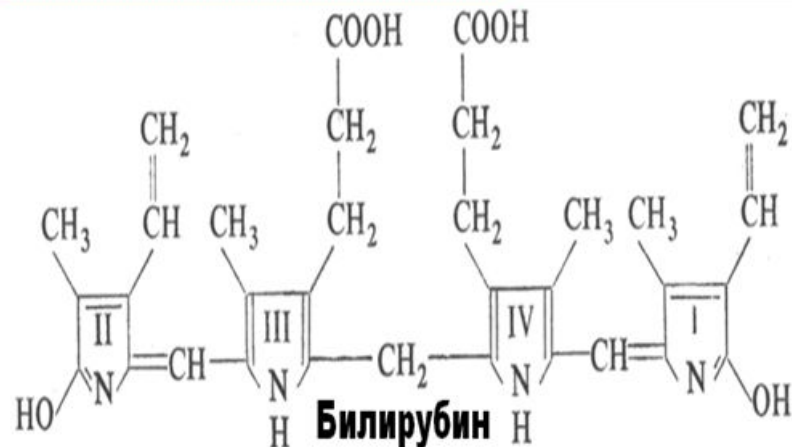
**БИЛИРУБИНДИГЛЮКУРОНИД**

Растворимая форма билирубина- комплекс с глюкуроновой кислотой: билирубин-глюкуронид. Он может иметь в своем составе **1** или **2** остатка глюкуроновой кислоты: моноглюкуронид и диглюкуронид. В норме основная форма диглюкуронид

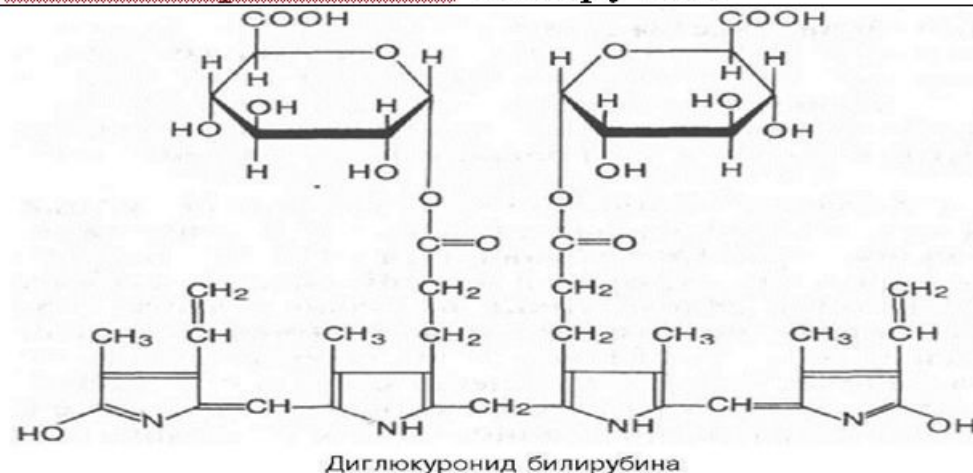
# Общий билирубин крови

## Фракции билирубина крови

### Неконъюгированный билирубин



### Конъюгированный билирубин



### Билирубин-протеин

- непрямой
- несвязанный
- неконъюгированный
- сывороточный
- гемобилирубин

### Билирубин-глюкуронид

- прямой
- связанный
- конъюгированный
- печеночный
- холебилирубин

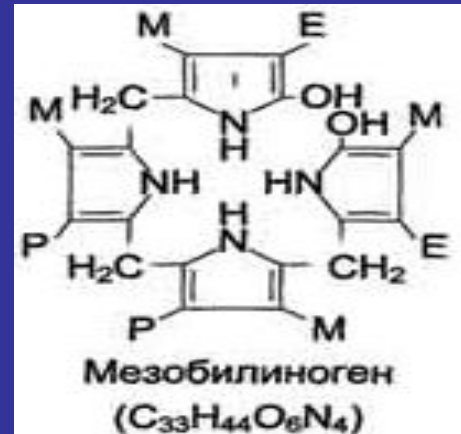
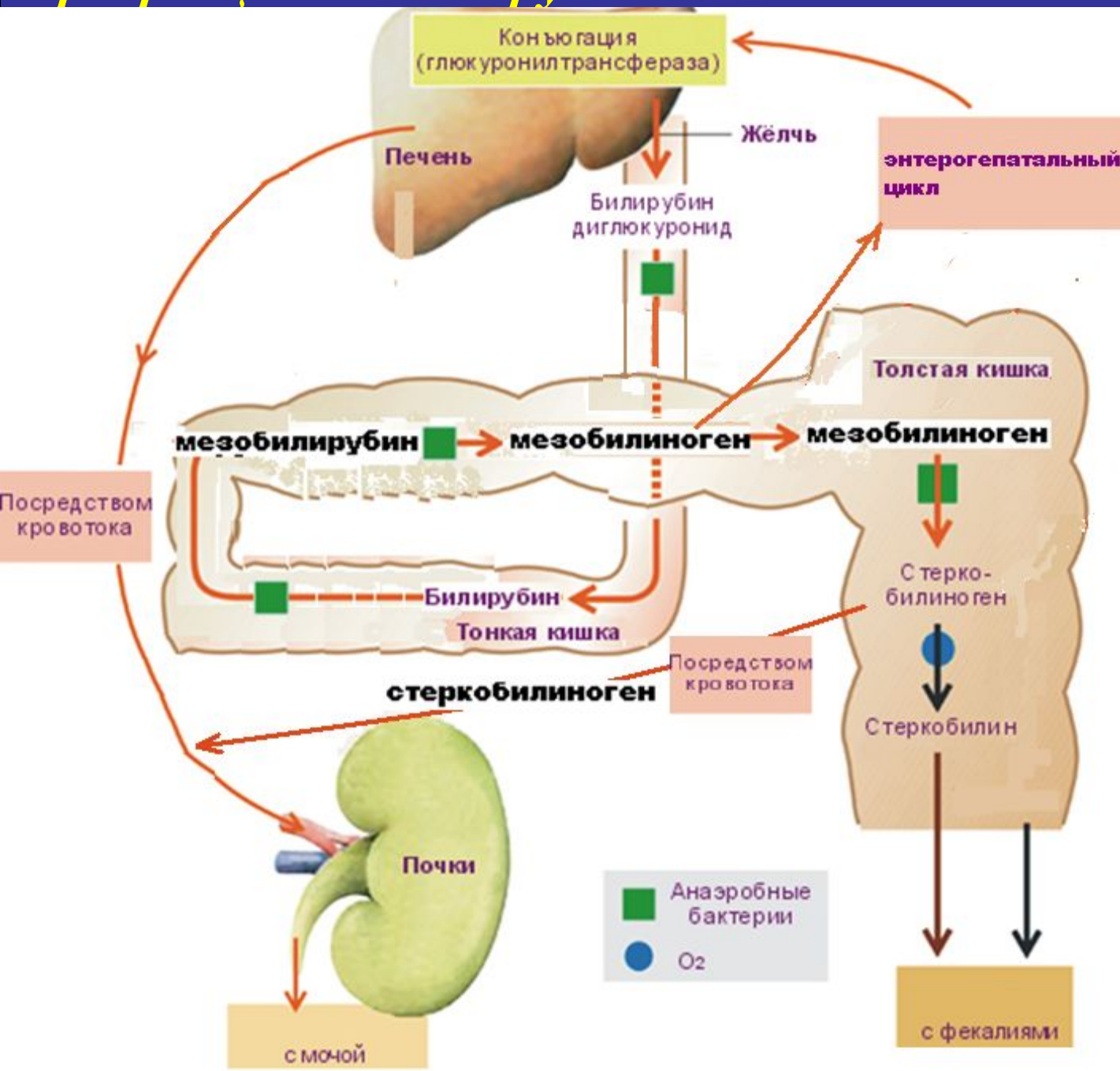
гидрофобный

гидрофильный

75% от общего билирубина крови

25% от общего билирубина крови

# Превращение билирубина в кишечнике

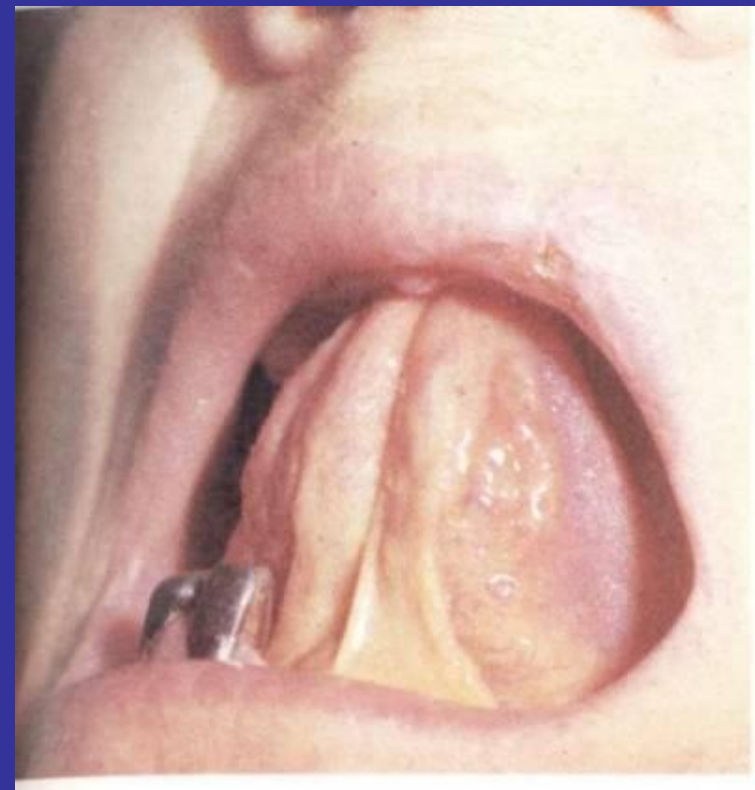


# Желчные пигменты крови, мочи и кала в норме

Кровь	Моча	Кал
Общий билирубин (до 21.5 мкмоль/л)	Стеркобилиноген	Стеркобилиноген
Непрямой билирубин (75% от общего)	-	-
Прямой билирубин (25% от общего)	-	-
Отношение ди-/моно- 4:1	-	-



## Нарушения обмена желчных пигментов. Желтухи



### Гипербилирубинемии

Конечный продукт превращения гемоглобина – билирубин может в избытке накапливаться в сыворотке крови (выше **21,5** мкМ,л), что придает коже и склере глаз желтушное окрашивание. Существует ряд причин для возникновения желтухи.

# Желтухи

```
graph TD; A[Желтухи] --> B[Надпеченочная]; A --> C[Печеночная]; A --> D[Подпеченочная];
```

## Надпеченочная

### Гемолитическая.

Возникает при активном гемолизе эритроцитов и выходе **Hb** в сыворотку крови. Ряд причин, в том числе и токсические соединения.

## Печеночная

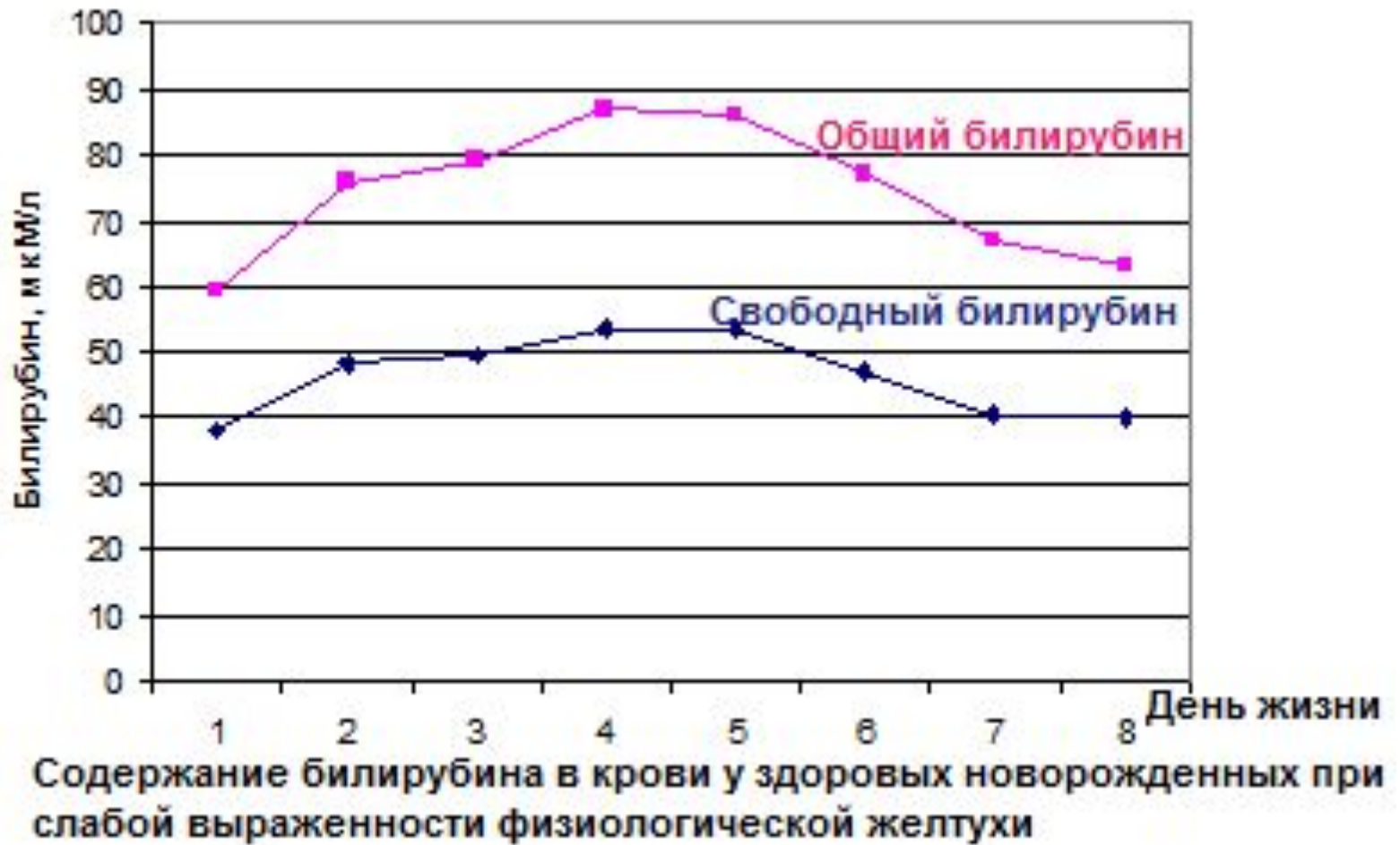
Даренхиматозная. Возникает при заболевании печени, вызванных вирусными возбудителями.

## Подпеченочная

Обтурационная. Развивается при закупорке общего желчного протока, что создает условия для проникновения прямого билирубина в кровь.

# Биохимические показатели желтух

Биохимические параметры	Т и п ж е л т у х и		
	Надпеченочная	Печеночная	Подпеченочная
Непрямой билирубин	Повышен	Повышен	В норме
Прямой билирубин	В норме	Повышен	Повышен
Отношение ди-/моно-	В норме	Снижено	В норме
Стеркобилиноген в кале	Повышен	Следы или отсутствует	Отсутствует
Мезобилиноген в моче	Присутствует только в тяжелых случаях	Как правило присутствует	Отсутствует
Аланинаминотрансфераза в крови	В норме	Повышена	В норме
Щелочная фосфатаза в крови	В норме	Повышена	Повышена
Глюкуронилтрансфераза печени	В норме	Снижена	В норме



В период распада **HbF** содержание билирубина увеличивается в **3-5** раз и более за счет неконъюгированного билирубина

# Желтуха новорожденных

У новорожденных в момент рождения содержание БЛ в крови в **2** раза выше чем у взрослых

## Причины:

- 1) ускоренный гемолиз эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин, длительность жизни эритроцитов у новорожденных = **70-90** дней;**
- 2) высокая активность гемоксигеназы эритроцитов новорожденных;**
- 3) дефицит белка-переносчика, обеспечивающего транспорт билирубина через мембраны гепатоцитов;**
- 4) ограниченный печеночный синтез УДФ-глюкуроновой кислоты, участвующей в образовании билирубин-глюкуронида**
- 5) запаздывание в созревании ферментных систем конъюгации (снижена активность УДФ-глюкуронилтрансферазы)**

# Наследственные нарушения метаболизма билирубина

**Синдром Жильбера** - это наследственное заболевание, которое проявляется постоянным или периодическим повышением уровня непрямого билирубина в крови, вследствие снижения активности УДФ-глюкуронилтрансферазы.

**Синдром Криглера -Найяра** - врождённая наследственная злокачественная неконъюгированная гипербилирубинемия, характеризующаяся желтухой и тяжёлым поражением нервной системы, вследствие полного отсутствия или очень низкой активности УДФ-глюкуронилтрансферазы.

**БИОТРАНСФОРМАЦИЯ,  
как молекулярный путь  
антитоксической функции  
печени**

Ксенобиотики- вещества, поступающие из окружающей среды и не используемые организмом для образования энергии или построения тканей.

- 1)** Индустриальные ксенобиотики: сильные кислоты и основания, диоксины, оксиды азота, монооксид углерода, аммиак, цианиды, ароматические углеводороды, сильные окисляющие агенты
- 2)** Пищевые ксенобиотики: тяжелые металлы, остаточные пестициды, гормоны, биологически активные амины, алкоголь, бактериальные токсины
- 3)** Косметические ксенобиотики: некоторые токсичные вещества в кремах, духах, помадах и т.д.
- 4)** Ксенобиотики сигаретного дыма: никотин, тяжелые металлы, монооксид углерода, полициклические гидрокарбонаты
- 5)** Медицинские ксенобиотики- большинство лекарств

Эндогенные токсины- образующиеся в организме соединения, обладающие при высокой концентрации токсическим эффектом:

Все соединения, обладающие биологической активностью (гормоны, биогенные амины, нейротрансмиттеры, витамины);

Продукты гниения белков (индол, скатол, фенол, крезол);

Продукты автолизиса клеток (ВНиСММ и олигопептиды)

Естественные продукты обмена, требующие детоксикации (билирубин, аммиак);



Ксенобиотики быстрее поступают в ткани с интенсивным кровоснабжением: мозг, печень, почки сердце, легкие (органы первоочередного воздействия токсических веществ). Но мышцы или жировые ткани составляют большой процент от массы тела- токсические в-ва в них накапливаются (депо ксенобиотиков)



**Биотрансформация** - это комплекс процессов, которые обеспечивают антитоксическую функцию печени.

**Антитоксическая функция печени** - это обезвреживание эндогенных токсических соединений и ксенобиотиков.

# Биотрансформация – процесс состоящий из **2** фаз:

УВЕЛИЧЕНИЕ ГИДРОФИЛЬНОСТИ



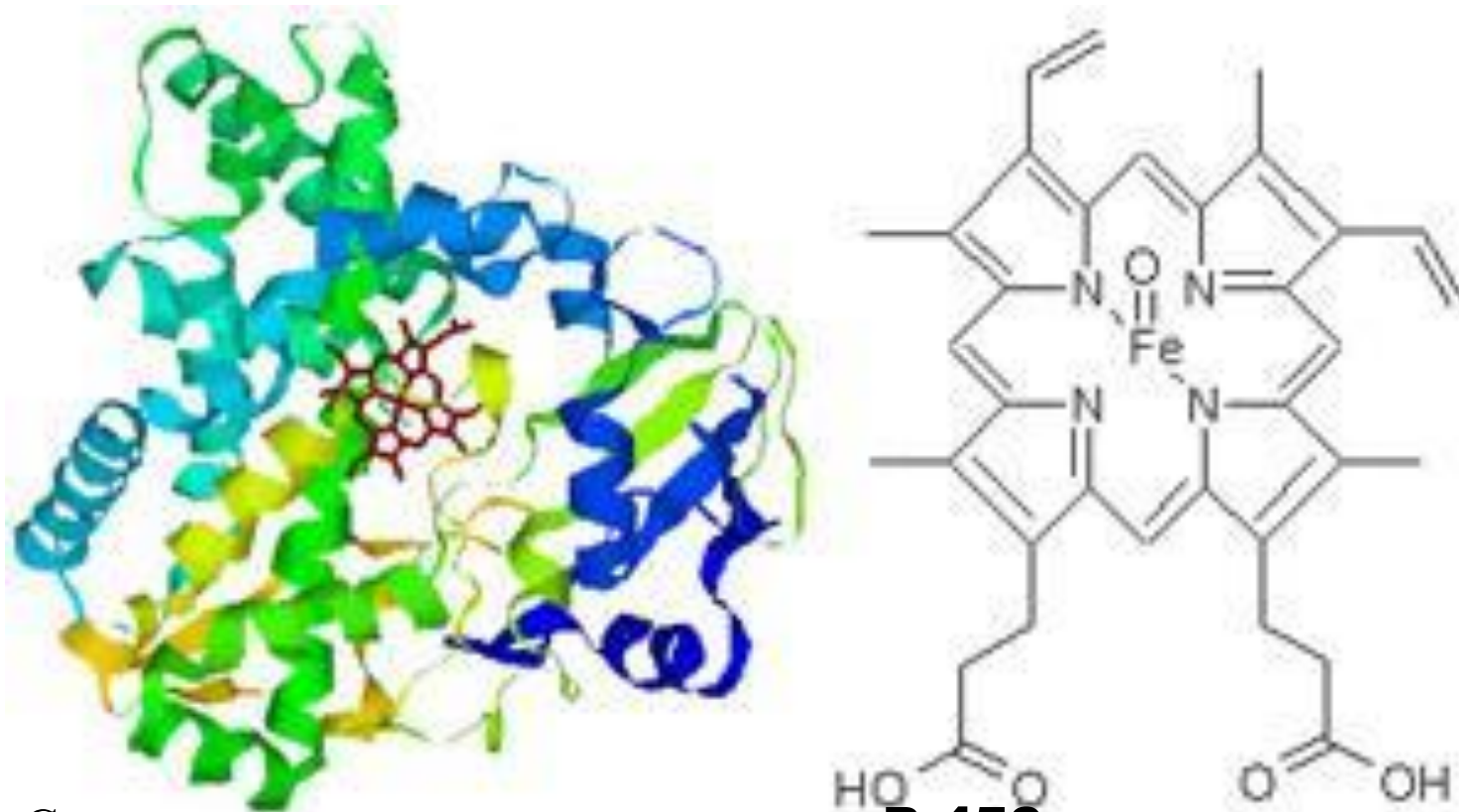
**1фаза:** Несинтетическая – прямое метаболическое превращение с образованием конечных продуктов или в дальнейшем подвергающихся конъюгации

- окисление
- восстановления
- гидролиза

**2фаза:** Синтетическая или конъюгации – связывание ксенобиотика или др. соединений с определенными конъюгатами:

- глюкуронирование
- сульфатирование
- ацетилтрование
- присоединение глутатиона
- присоединение глицина
- метилирование

Все ферменты микросомальной системы - мембранные белки, активные центры которых локализованы на поверхности эндоплазматического ретикулума. Ферменты, катализирующие восстановление одного атома молекулы  $O_2$  с образованием воды и включение другого атома кислорода в окисляемое вещество, получили название микросомальных оксидаз со смешанной функцией или микросомальных монооксигеназ. Ключевым ферментом системы микросомального окисления является цитохром P-450.



Структурная организация цитохрома **P 450**

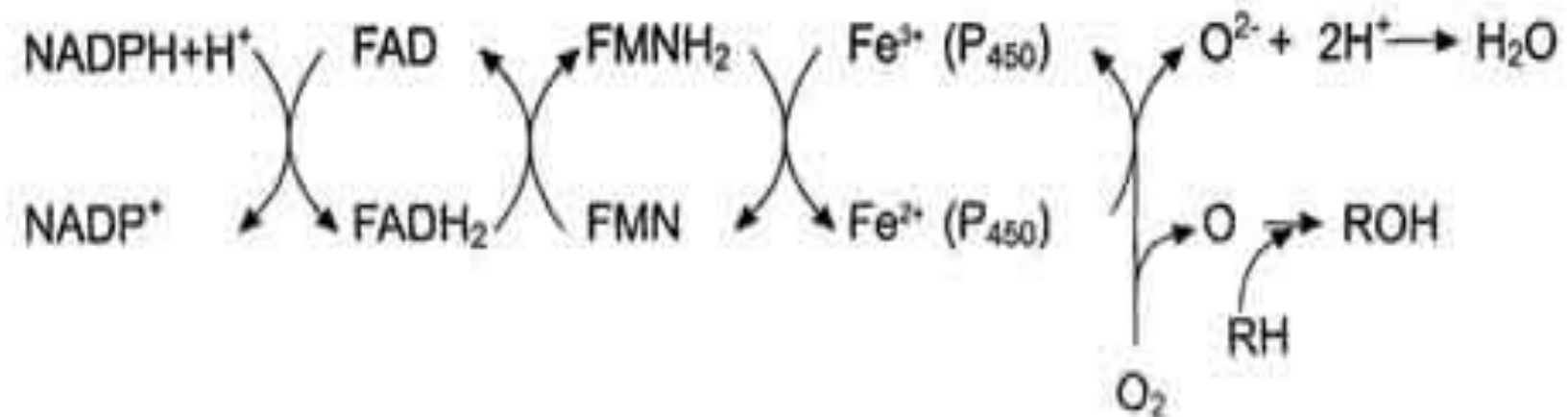
## Монооксигеназная цепь:

Субстрат: НАДФН<sub>2</sub>;

В состав входит: **NADPH-P<sub>450</sub>** редуктаза, коферменты ФАД и ФМН и Цит.**P<sub>450</sub>**, который содержится только в печени.

Цит.**P<sub>450</sub>** передает электроны на O<sub>2</sub>, а так же на окисляемое вещество, гидроксилируя его.

При блокаде Цит.**P<sub>450</sub>** наступает гибель организма.

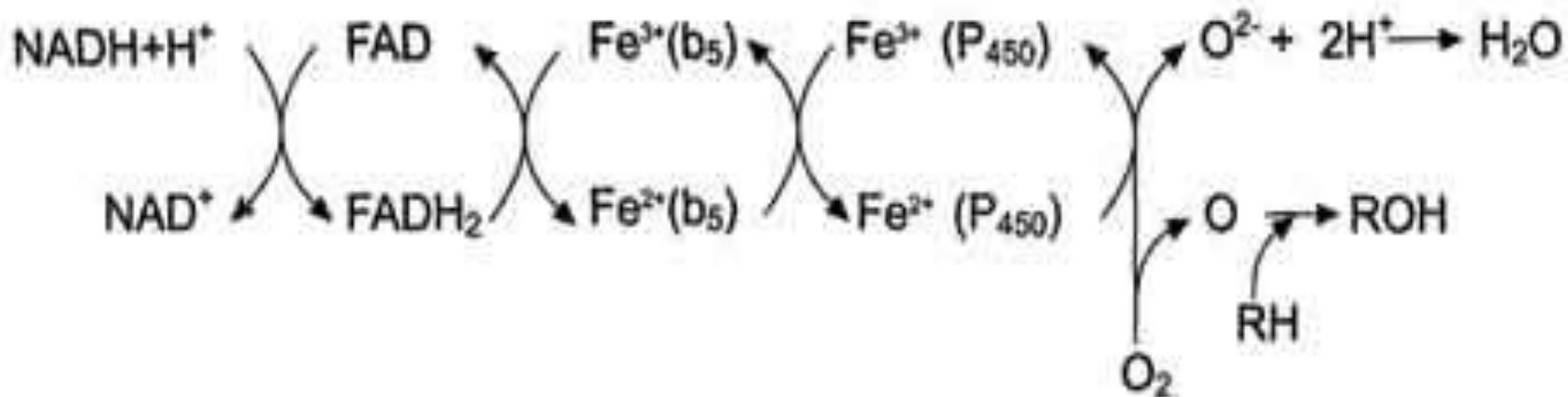


# Редуктазная цепь:

Субстрат: НАДН<sub>2</sub>;

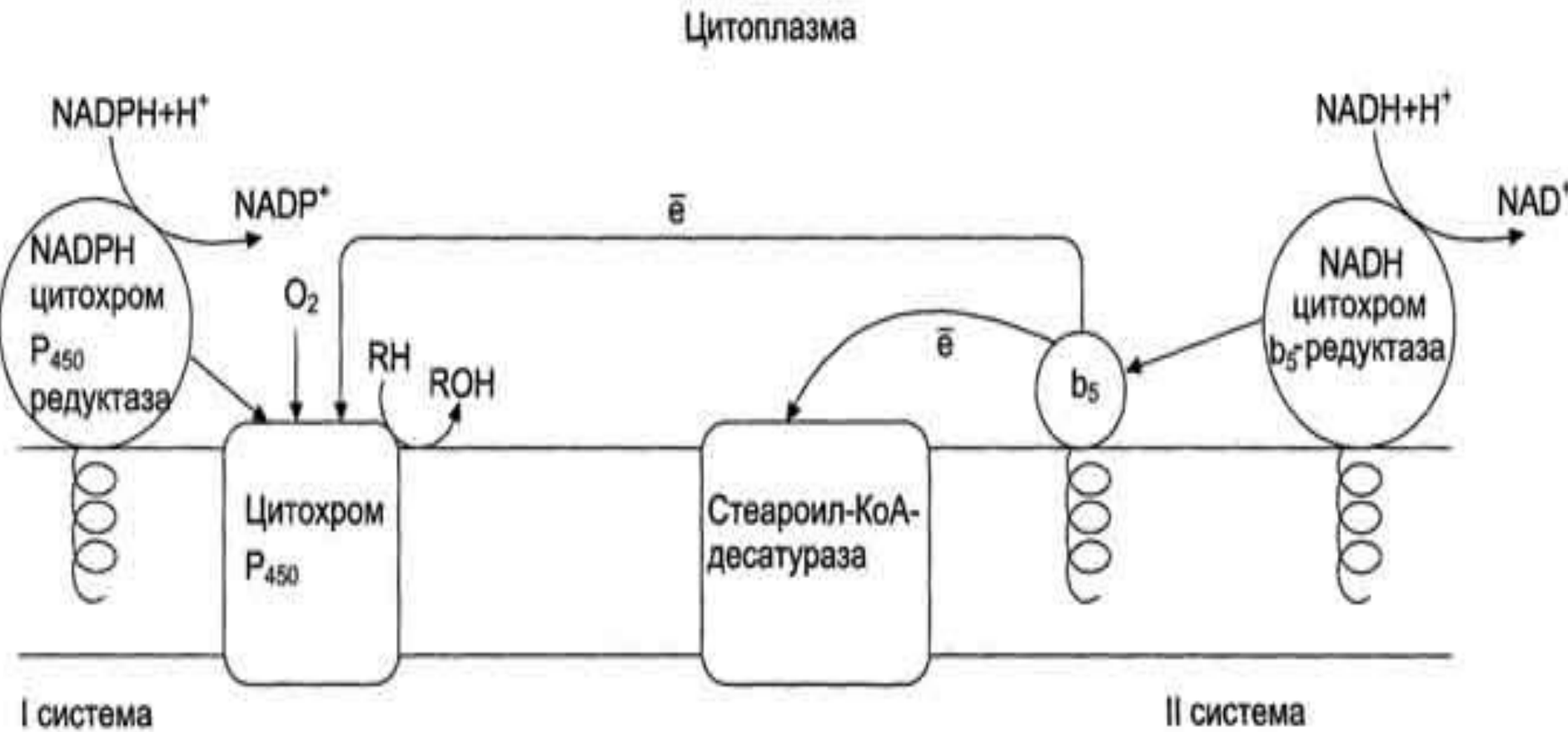
В состав входит: НАДН цитохром **b5**-редуктаза (или ФП<sub>2</sub> ; кофермент ФАД) и Цит. В<sub>5</sub>, который не имеет выхода на молекулярный кислород.

Цит. В<sub>5</sub> передает электроны на моноксигеназную цепь.



В составе микросом имеется особая микросомальная электронтранспортная цепь, которая образована **2-мя** цепями:

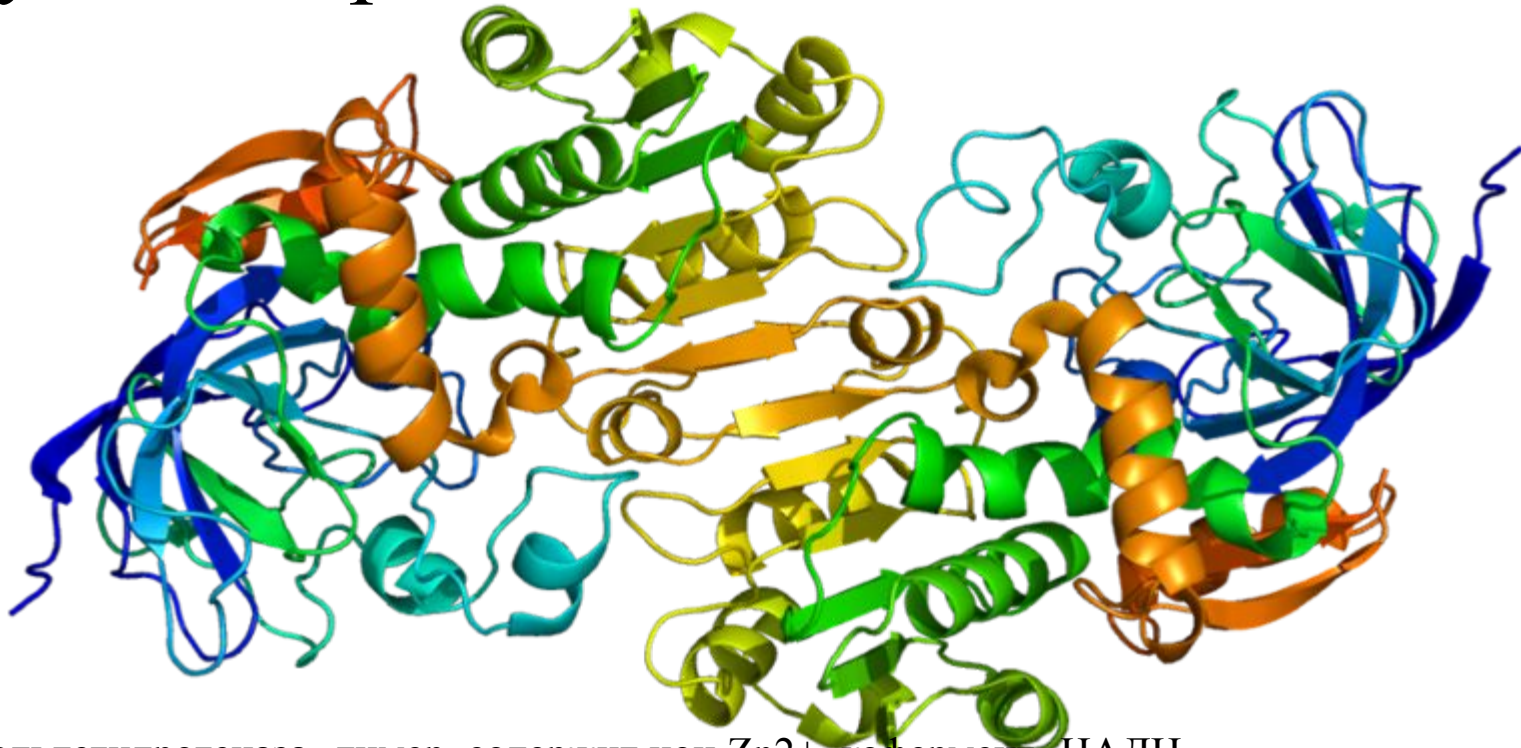
- Монооксигеназная цепь;
- Редуктазная цепь;



**Внемикросомальные процессы** – включают реакции окисления, восстановления и гидролиза, совершающиеся в цитоплазме, лизосомах, пероксисомах и др. органеллах клетки. Окисление спиртов, альдегидов, карбоновых кислот, алкиламинов, неорганических сульфатов, **1,4**-нафтохинонов, сульфоксидов, органических дисульфидов, некоторых эфиров; с его помощью происходит гидролиз эфирной и амидной связей, гидролитическое дегалогенирование



В цитоплазме особую роль играет фермент алкогольдегидрогеназа (АДГ), при участии которого происходит окисление этилового и других спиртов.



Алкогольдегидрогеназа- димер, содержит ион  $Zn^{2+}$ , кофермент- НАДН



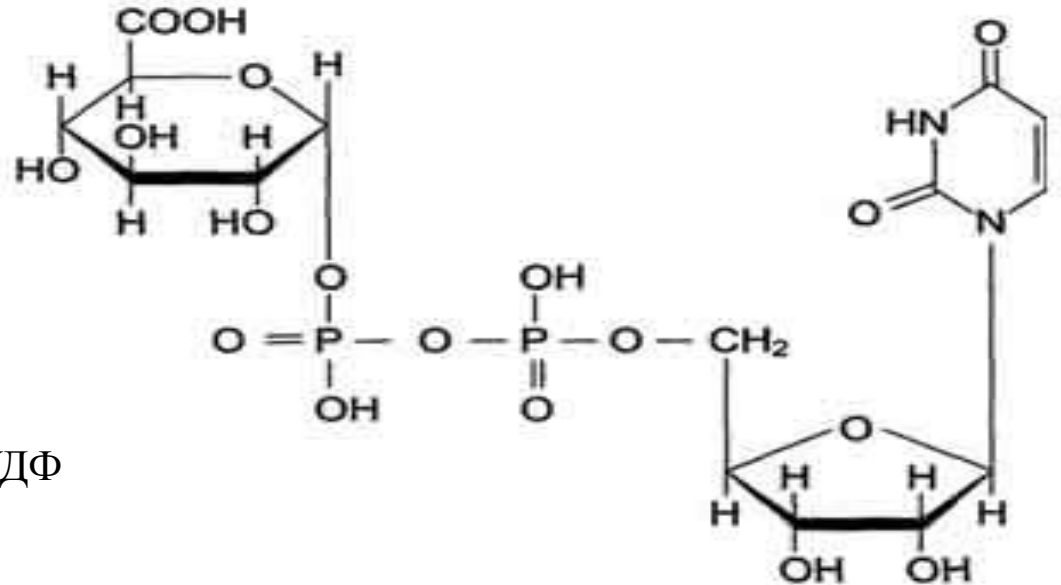
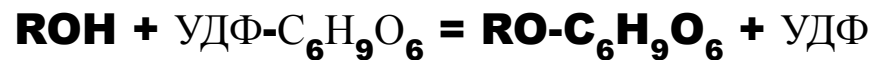
**2 фаза. Синтетическая или Конъюгация!** в реакциях второй фазы модифицированные в ходе первого этапа биотрансформации ксенобиотики ассоциируются **(конъюгируются)** с гидрофильными эндогенными **СОЕДИНЕНИЯМИ**. В результате еще больше увеличивается их гидрофильность и уменьшается токсичность. Все ферменты, функционирующие во второй фазе обезвреживания ксенобиотиков, относят к классу трансфераз. Они характеризуются широкой субстратной специфичностью, локализованы в различных компартментах клеток .

**1. Глюкуронидная конъюгация** – связывание с глюкуроновой кислотой и образование глюкуронидов. Локализована в ЭПР.

Донором глюкуроновой кислоты является УДФ-глюкуроновая кислота. Все глюкурониды приобретают растворимость в воде.

Образование глюкуронидов характерно для билирубина, стероидных гормонов, ароматических аминов, витамина Д и др.

В общем виде реакция с участием УДФ-глюкуронилтрансферазы записывается так:



Уридиндифосфоглюкуроновая кислота (УДФ-С<sub>6</sub>Н<sub>9</sub>О<sub>6</sub>).

## 2. Конъюгация с химическими группировками:

сульфатной, ацетильной, метильной и др. Локализация-

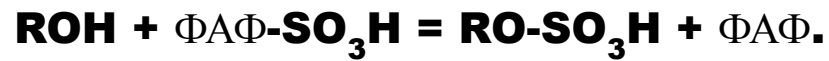
ЦИТОЗОЛЬ

### Основные ферменты и метаболиты, участвующие в конъюгации

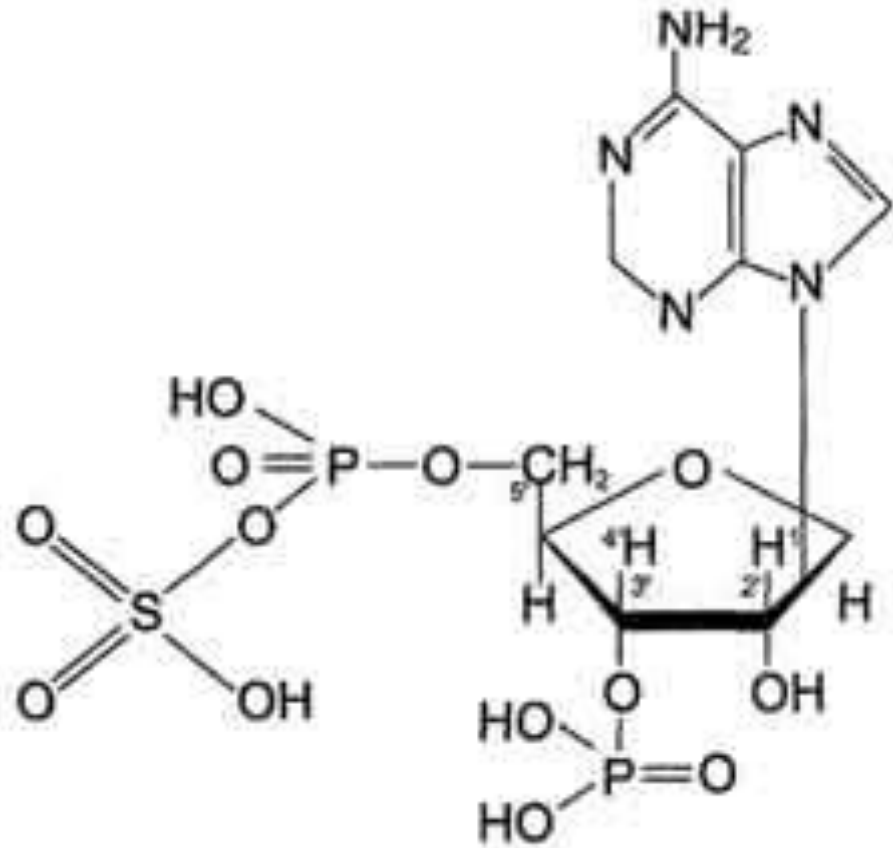
Фермент	Метаболит, используемый для конъюгации	Активная форма метаболитов
Сульфотрансфераза	Сульфат	ФАФС
Ацетилтрансфераза	Ацетат	Ацетил КоА
Метилтрансфераза	Метил	SAM

Наиболее распространена сульфатная конъюгация с участием сульфатных анионов, источником которых являются серосодержащие аминокислоты.

Реакция с участием сульфотрансферазы в общем виде записывается так:

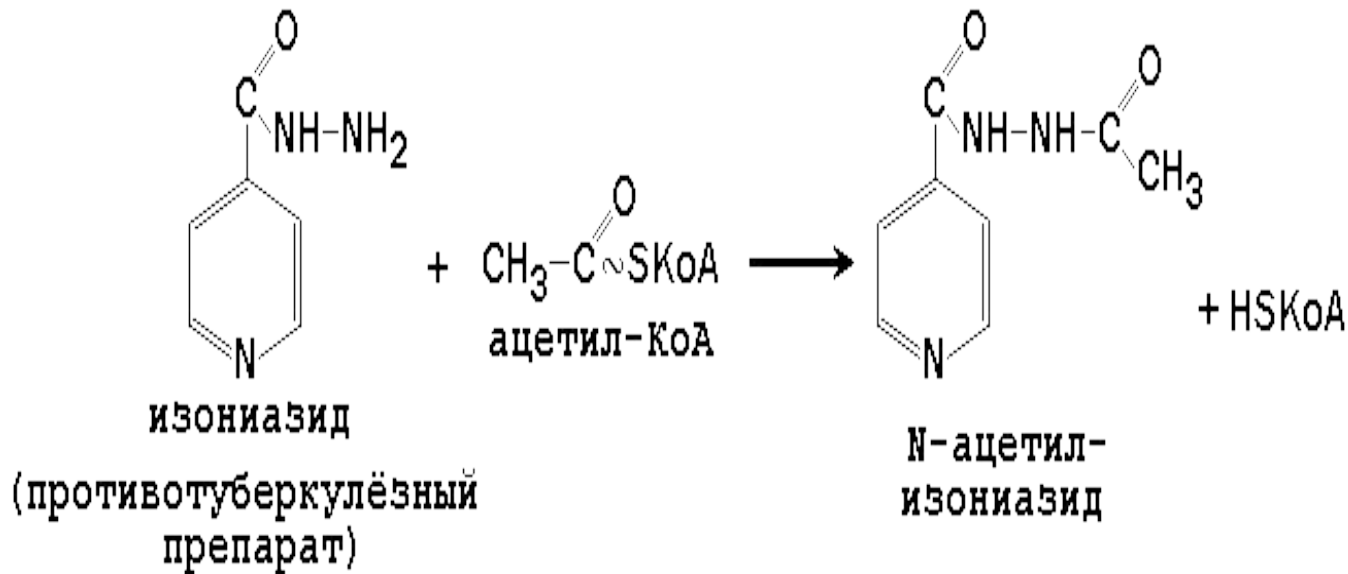


Переносчиком сульфатных анионов является 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат (**ФАФС**) (к фенолам, спиртам, аминокислотам);

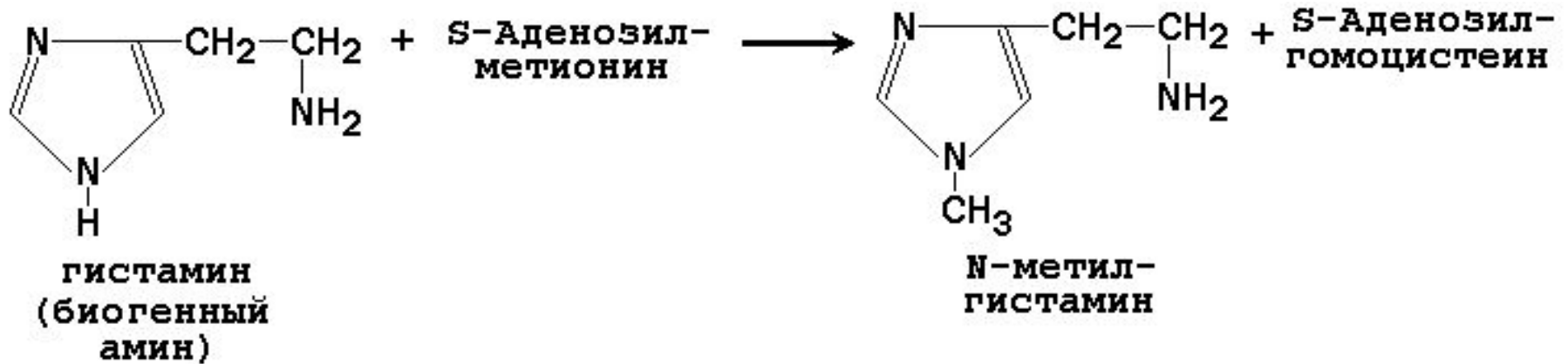


**3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат (ФАФС)**

**Ацетильная конъюгация** - связывание токсиканта с ацетильным остатком от ацетил-КоА. Осуществляют ацетилтрансферазы, локализованные в цитоплазме. Так обезвреживаются ароматические амины, сульфаниламиды, гидразины, биогенные амины.

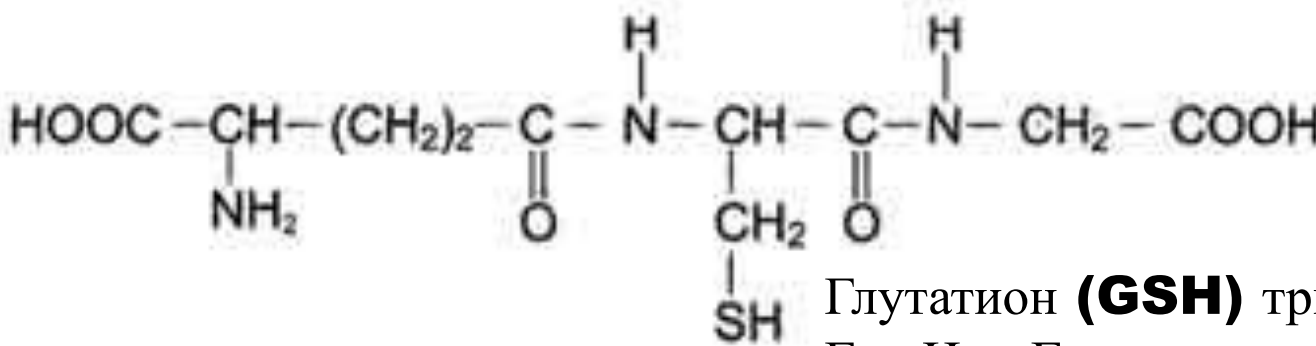


**Метильная конъюгация**- связывание токсиканта с ацетильным остатком от S-аденозилметионина (SAM). Катализируют реакции метилтрансферазы, локализованные в основном в цитоплазме, в меньшей степени на мембранах. Субстратами для метилтрансфераз служат фенолы, тиолы и амины, в том числе и эндогенные вещества: гуанидинацетат, норадреналин, фосфатидилэтаноламин, гистамин.





**3. Глутатионовая защита**, которая включает участие глутатиона, а так же ферментов глутатионтрансферазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы. ГТ играют важную роль в инактивации собственных метаболитов: стероидных гормонов, простагландинов, билирубина, жёлчных кислот, продуктов ПОЛ.



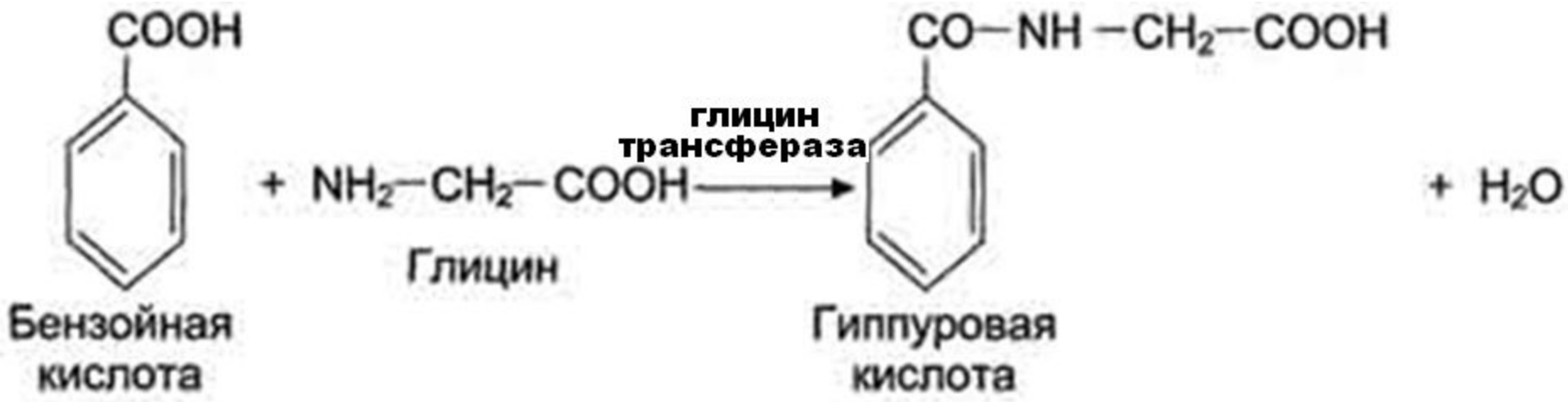
Глутатион (**GSH**) трипептид  
Глу-Цис-Гли

Глутатион конъюгирует с обезвреживаемым веществом с участием глутатионтрансферазы. Это наиболее мощный путь детоксикации.



Конъюгация субстрата (**R**) с  
глутатионом

**4. Пептидная конъюгация** – связывание с аминокислотой глицин и другими аминокислотами. Характерно для ароматических карбоновых кислот (бензойная к-та).



5. Тиоционатная конъюгация - для обезвреживания эндогенного цианистого иона;



**Наиболее существенными процессами в биотрансформации считается:**

- Глюкуронидная конъюгация;
- Сульфатная конъюгация;
- Глутатионовая конъюгация

# Клиническая оценка процесса биотрансформации.

## 1 фаза оценивается по:

- Антипириновая проба на Цитохром  $P_{450}$ ;
- АДГ-активность как тест на латентную недостаточность печени (у детей);

## 2 фаза оценивается в основном по глутатионовой защите:

- Содержание глутатиона в его окисленной и восстановленной форме;
- Активность глутатионтрансферазы;
- Содержание глутатиона совместно со всеми ферментами глутатионовой защиты

Функционирование Р-гликопротеина (транспортная АТФ-аза)

# ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА БИОТРАНСФОРМАЦИЮ

- 1) ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ**
- 2) ВИДОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ**
- 3) ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ**
- 4) ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ**
- 5) ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНОВ**
- 6) БЕРЕМЕННОСТЬ**
- 7) ПИТАНИЕ И ДИЕТА**
- 8) СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ**
- 9) ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

## РЕАКЦИИ БИОАКТИВАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ

Реакции биотрансформации, в которых образуются продукты, имеющие большую токсичность по сравнению с исходным ксенобиотиком, называют реакциями БИОАКТИВАЦИИ



Реакция превращения инсектицида паратиона в параоксон. Паратион-тиофосфат, нейротоксичность основана на взаимодействии ферментом ацетилхолинэстеразой. Сродство этого фермента к параоксону во много раз выше, чем к исходному соединению- паратиону.

Тяжесть отравления этиленгликолем прямо пропорциональна степени окисления его до щавелевой кислоты. В ходе биопревращения щавелевая кислота, способная повреждать паренхиматозные органы и, в частности, почки.



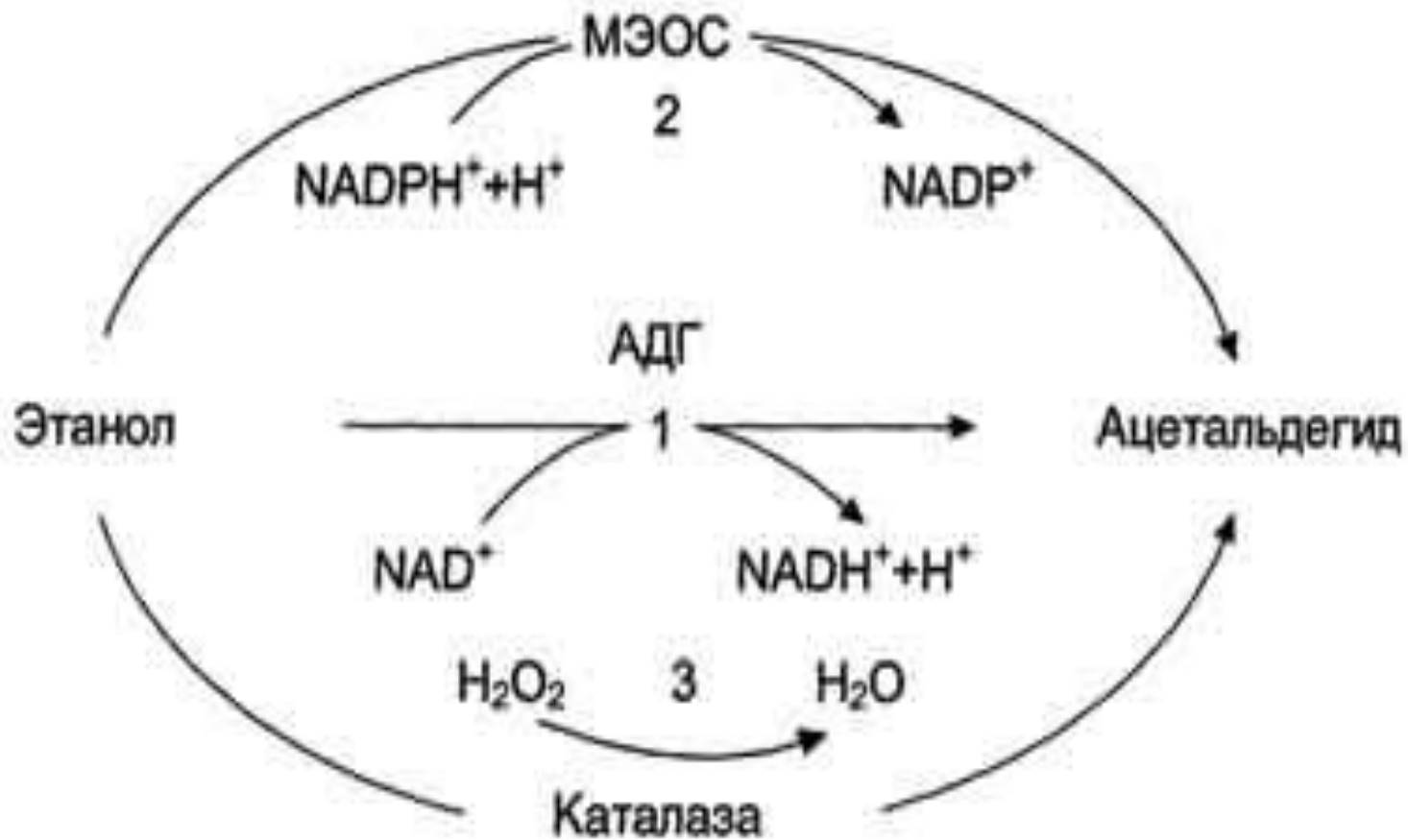
# ВЛИЯНИЕ КСЕНОБИОТИКОВ НА АКТИВНОСТЬ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ

Многие ксенобиотики влияют на синтез или активность микросомальных монооксигеназ. Наиболее важно их влияние на цит P-450.



Этот феномен объясняет привыкание к лекарственным препаратам, если их метаболиты фармакологически неактивны

# ПУТИ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ЭТАНОЛА В ПЕЧЕНИ

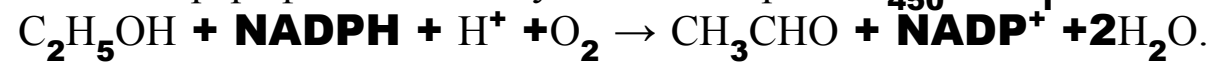


- 1** - окисление этанола  $\text{NAD}^+$ - зависимой алкогольдегидрогеназой (АДГ);
- 2** - МЭОС - микросомальная этанолокисляющая система;
- 3** - окисление этанола каталазой

## Цитохром P<sub>450</sub>-зависимая микросомальная

этанолокисляющая система (МЭОС) локализована в мембране

гладкого ЭР гепатоцитов. МЭОС играет незначительную роль в метаболизме небольших количеств алкоголя, но индуцируется этанолом, барбитуратами и приобретает существенное значение при злоупотреблении ими. При хроническом алкоголизме окисление этанола ускоряется на **50 - 70%** за счёт гипертрофии ЭР и индукции цитохрома P<sub>450</sub> II E<sub>1</sub>.



## Окисление этанола каталазой

Второстепенную роль в окислении этанола играет каталаза, находящаяся в пероксисомах цитоплазмы и митохондрией клеток печени. Этот фермент расщепляет примерно **2%** этанола, но при этом утилизирует пероксид водорода.

