Біохімія печінки

Володимир Енгельгардт (1894-1984)

“Печінка є центральною біохімічною лабораторією організму”

Клітинний склад печінки

- 80% паренхіматозні клітини - гепатоцити
- 16% клітини РЕС
- 4% ендотеліальні клітини судин та жовчовивідних шляхів

Функції печінки

1. **Метаболічна:** обмін вуглеводів, ліпідів та білків.
2. **Екскреторна**: секреція **жовчі**
3. **Пігментний обмін:** синтез та катаболізм гему
4. **Детоксикаційна**: знешкодження ендогенних метаболітів, екзогенних чужорідних речовин та ліків.
5. **Депонує** глікоген, віт. А, Д, К, B_9, B_{12}, Fe
6. **Гомеостатична**

Участь печінки у вуглеводному обміні

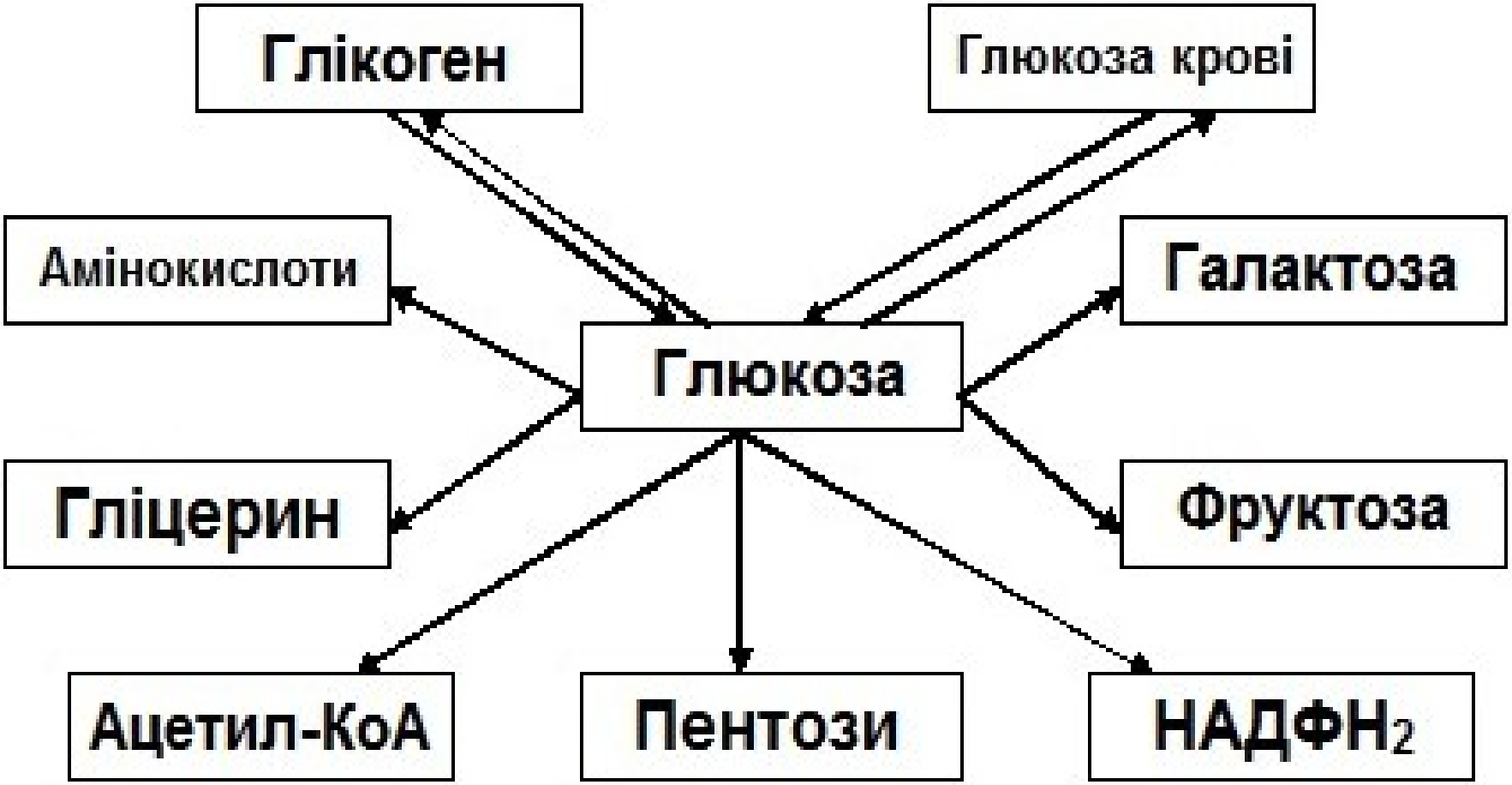
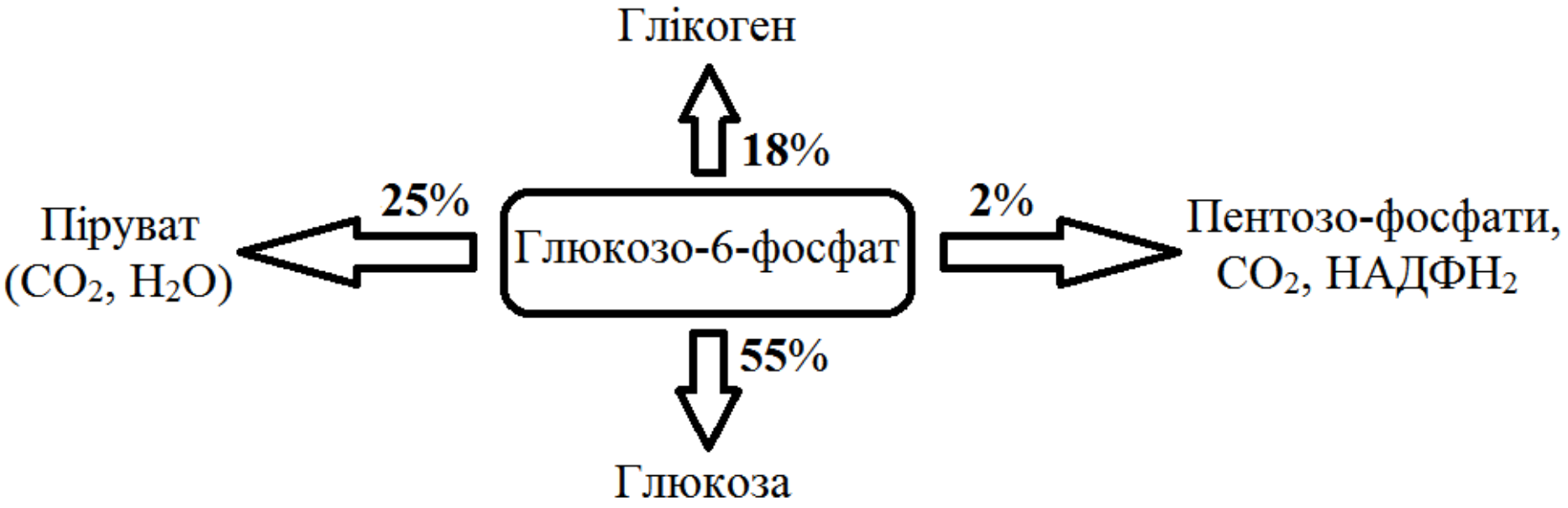
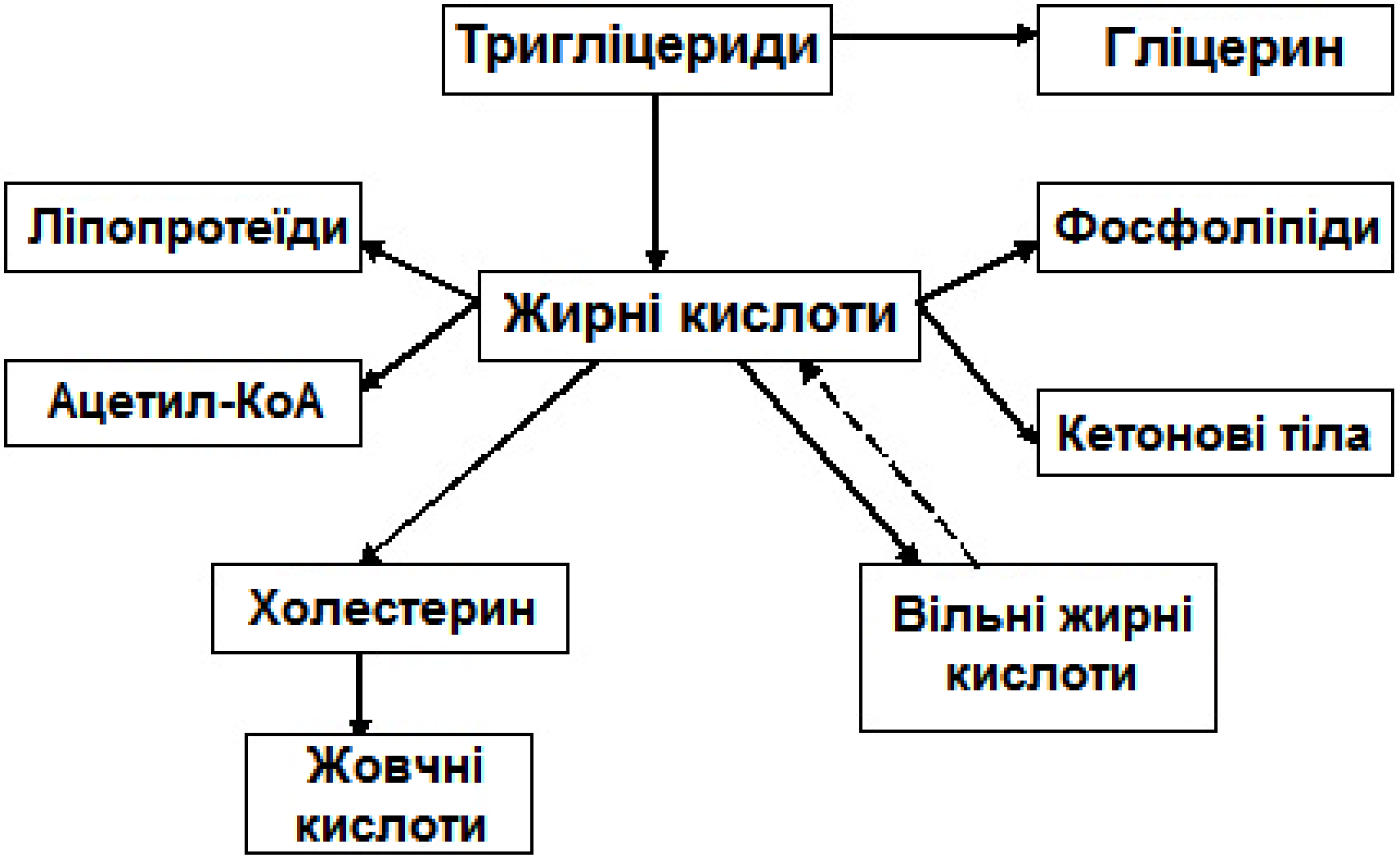


Схема перетворень глюкозо-6-фосфату у гепатоцитах



Участь печінки у ліпідному обміні



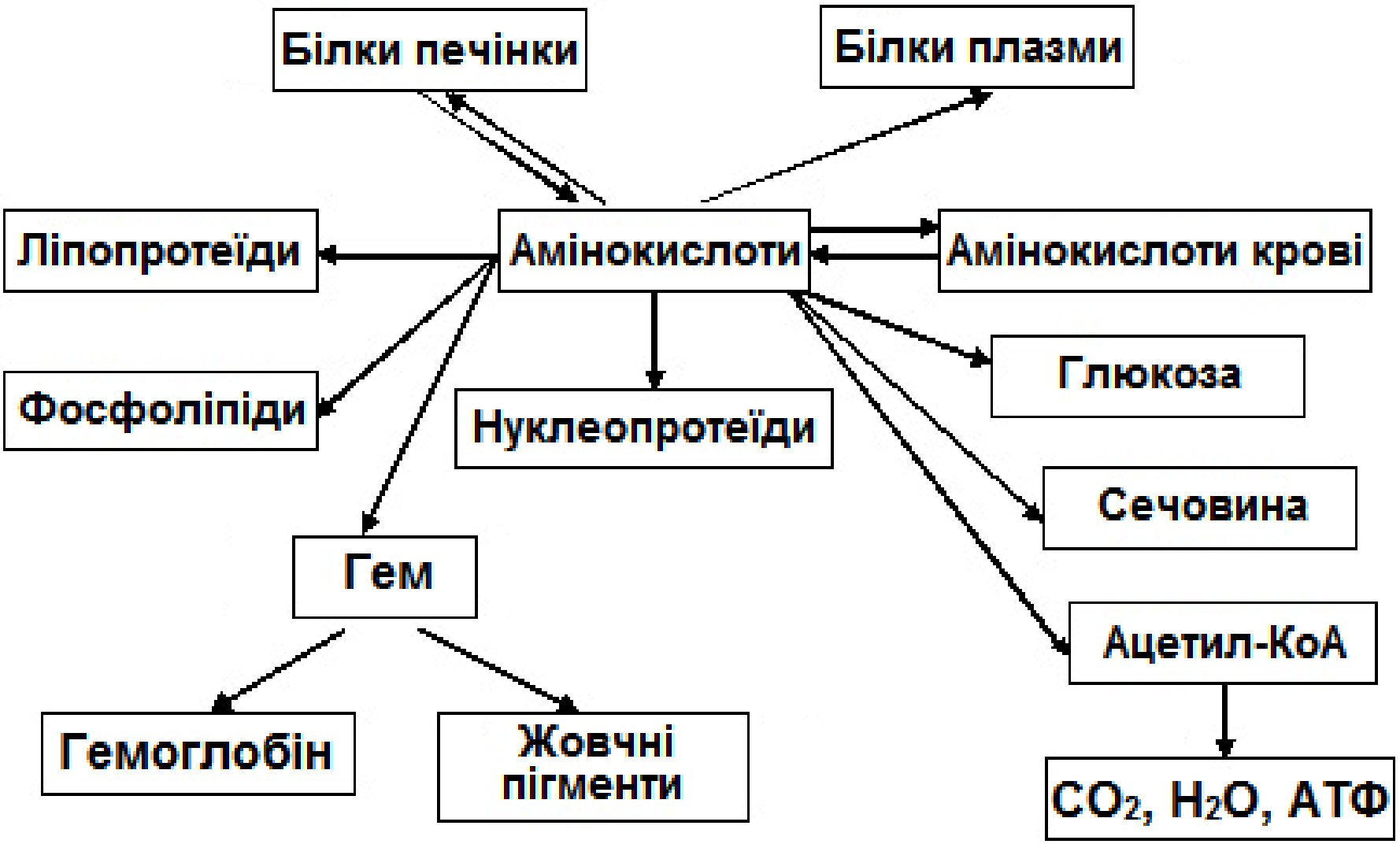
Ліпотропні фактори протидіють жировому переродженню печінки:

- **збалансоване харчування** за білками, жирами та вуглеводами;
- холін, **метіонін**, серин, етаноламін, **віт.** B_6, B_9, B_{12}, B_{15} (участь у синтезі **фосфоліпідів, ЛПДНЩ**)

Ліпогенні фактори викликають жировий гепатоз:

- **нестача білків** та **надлишок жирів** у харчуванні;
- **дефіцит ліпотропних факторів** (віт.групи В, метіоніну, холіну та ін.);
- печінкові **отрути** (етанол, CCL_4 та ін.);
- **ліки** (НПЗЗ, антибіотики)

Участь печінки у білковому обміні

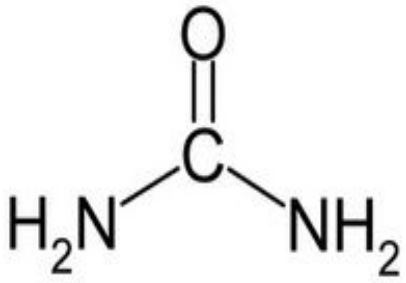


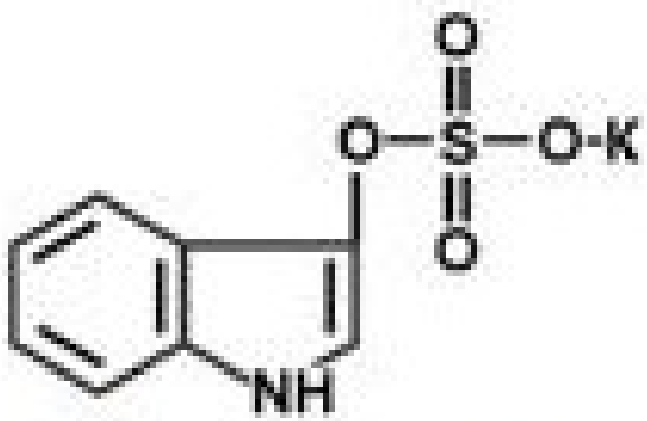
Які білки крові синтезуються у печінці?

- альбуміни (13-18 г/добу);
- α- та β-глобуліни (до 80%);
- фактори згортальної,
- антизгортальної,
- фібринолітичної систем крові;

Знешкоджувальна функція

- Функція **сечовиноутворення.**
- Знешкодження токсичних продуктів **ендогенного й екзогенного** походження (білірубін, фенол, крезол, скатол та індол, бензойна кислота тощо).





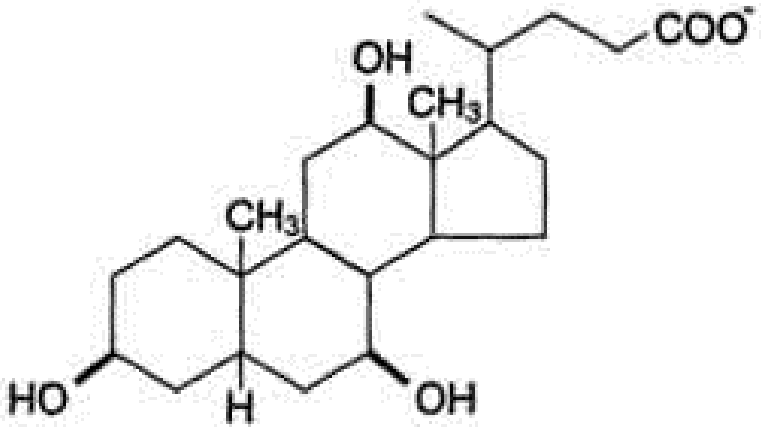
Тваринний індикан

Екскреторна функція

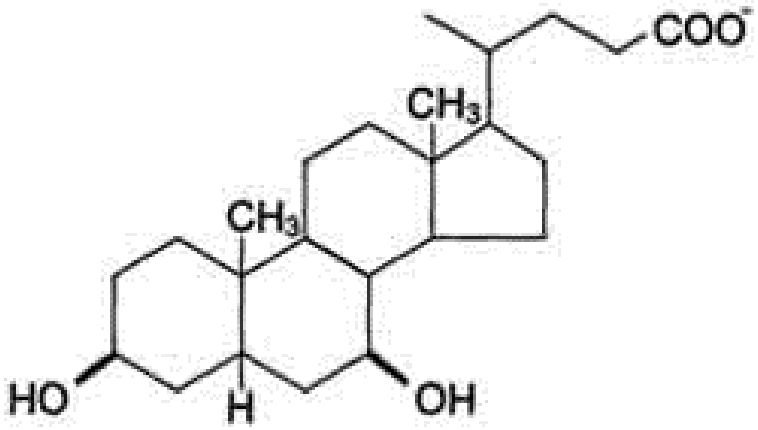
Склад жовчі:

- жовчні кислоти (67% сухого залишку),
- фосфоліпіди,
- холестерин,
- білки,
- іони (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, HCO_3^-),
- білірубін,
- продукти обміну гормонів, вітамінів, ліпофільних ксенобіотиків та ліків.

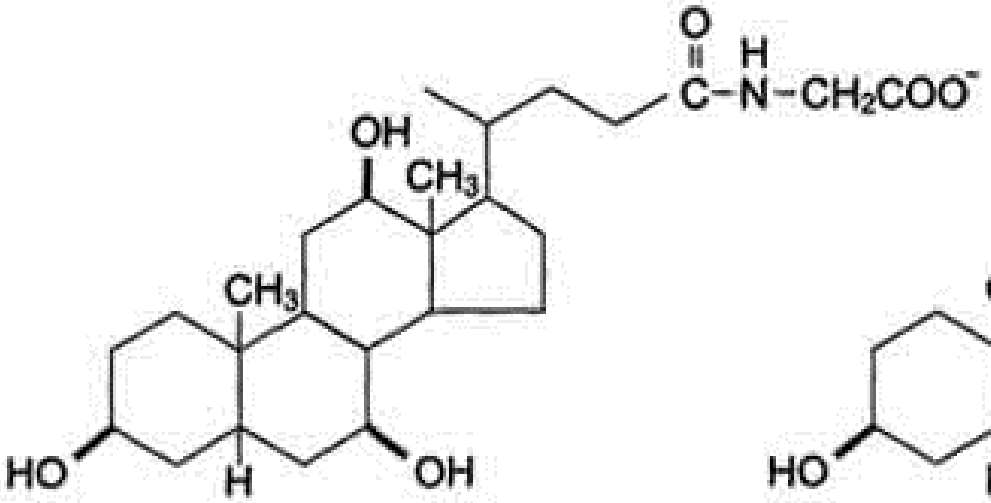
500-700 мл на добу.



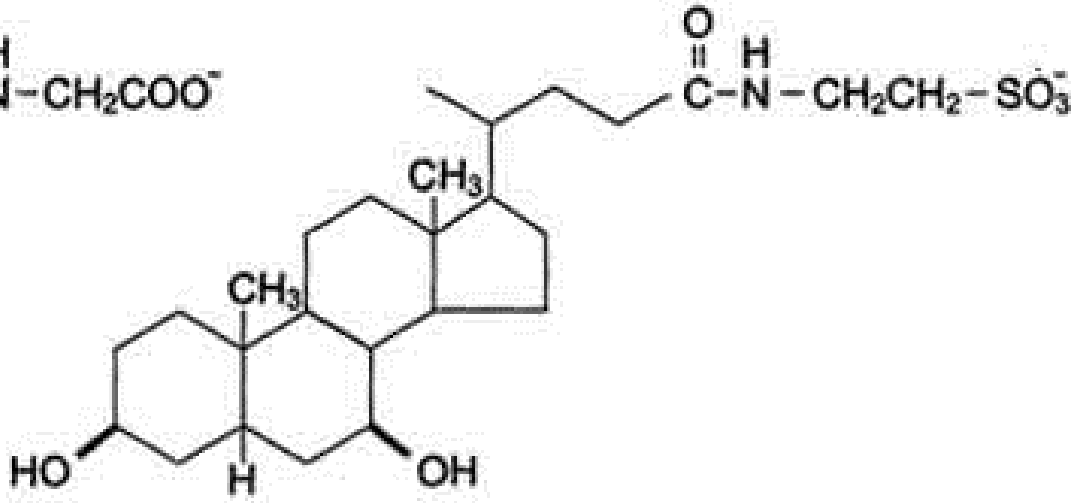
Холева кислота



Хенодезоксихолева кислота



Глікохолева кислота



Таурохенодезоксихолева кислота

Порушення функцій печінки

Печінка – орган з потужними резервними можливостями, 20% непошкодженої паренхіми може забезпечувати її функції.

Ураження 50% гепатоцитів → біохімічні порушення

Ензимодіагностика захворювань печінки

Цитоліз (гепатити):

зростає **АлАТ**, **АсАТ**, **ЛДГ$_{4,5}$**,

лецитинамінопептидаза, альдолаза, урокіназа, сорбітолдегідрогеназа, орнітинкарбамоїлтрансфераза;

Холестаз (обтурація ЖВШ):

зростає **лужна фосфатаза**,

γ-глутамілтрансфераза

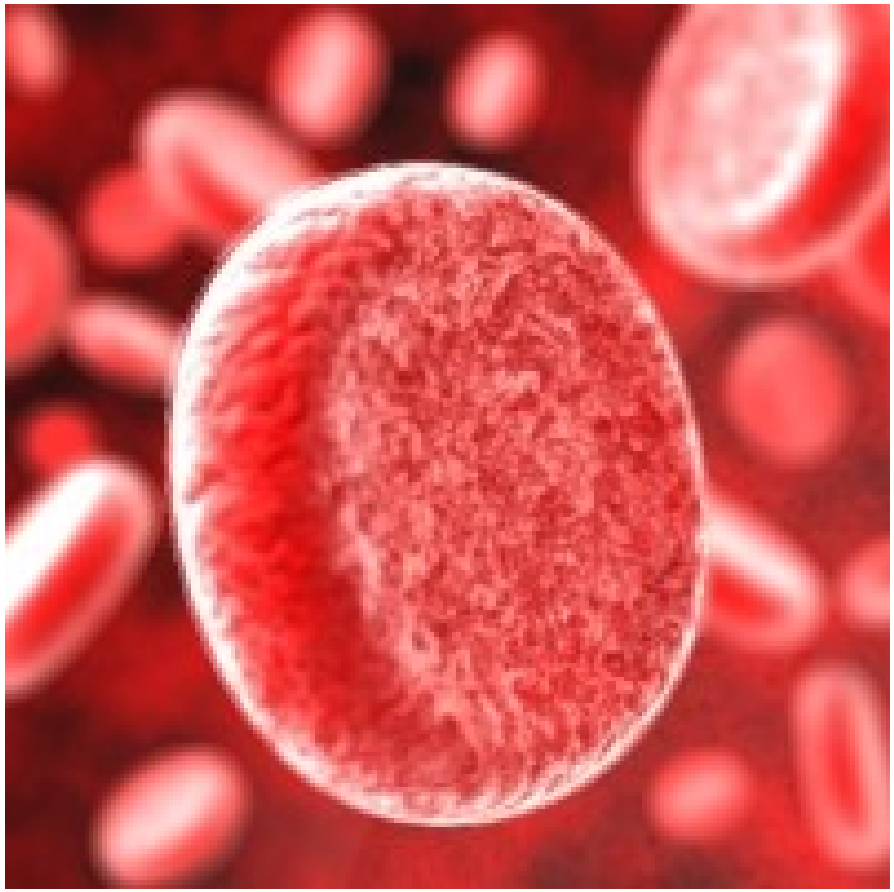
Порушення функцій печінки – зміна вмісту у крові:

Білірубін
Аміак
АК

Сечовина
Фосфоліпіди
Протромбін
Фібриноген

- **Пігментний обмін** - це власне катаболізм **гему** - простетичної групи гемопротеїнів (**гемоглобіну**, міоглобіну, цитохромів, каталази, пероксидази).

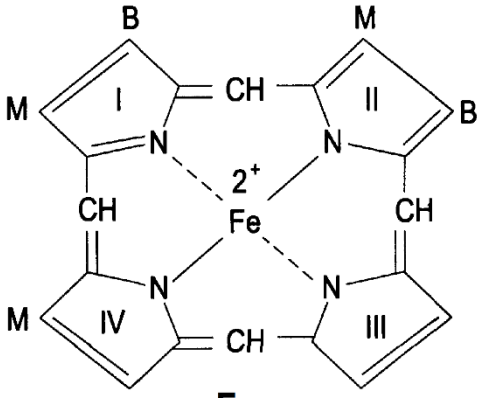
- Еритроцити живуть **120 діб**. Руйнуються в **печінці**, селезінці і кістковому мозку.
- Гемоглобін доставляється **гаптоглобіном** у клітини **РЕС**, головним чином, селезінки, де окиснюється в метгемоглобін.



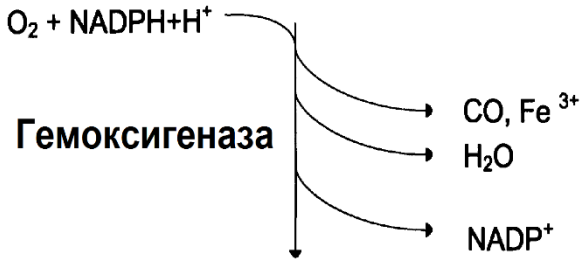
- Розрив α-метиленового зв’язку між I і II пірольними кільцями гему НАДФН-залежною **гемоксигеназою** в присутності **вітаміну С** призводить до утворення **вердоглобіну** (зелений пігмент).
- Від вердоглобіну відщеплюються **залізо** і **глобін** й утворюється **біліверди**н.
- **Залізо** сполучається з **трансферином,** в кістковому мозку відкладається у складі **феритину**.
- **Біліверди**н**редуктаза** відновлює **біліверди**н у **білірубін (червоно-жовтий**).

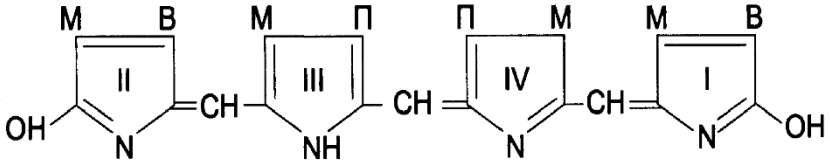
Непрямий білірубін

1. Транспортується з альбумінами
2. Некон'югований
3. Вільний
4. Не дає прямої реакції з реактивом Ерліха
5. Гідрофобний
6. Ліпофільний
7. Токсичний

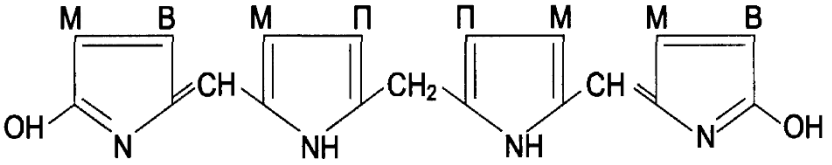


Гем

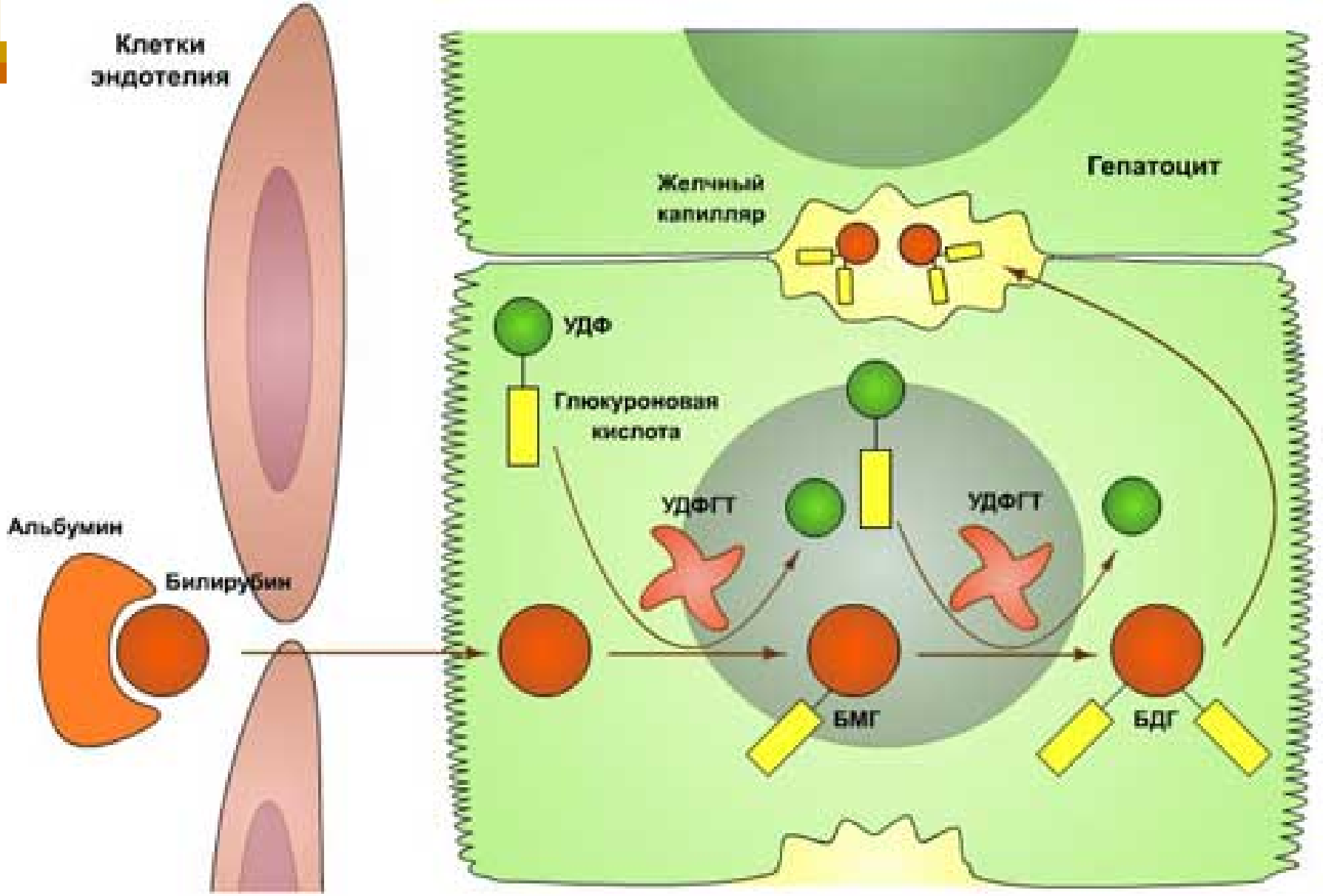




Біліверди



Білірубін непрямий



УДФГТ - уридиндифосфатглюкоронилтрансфераза

УДФ - уридиндифосфат

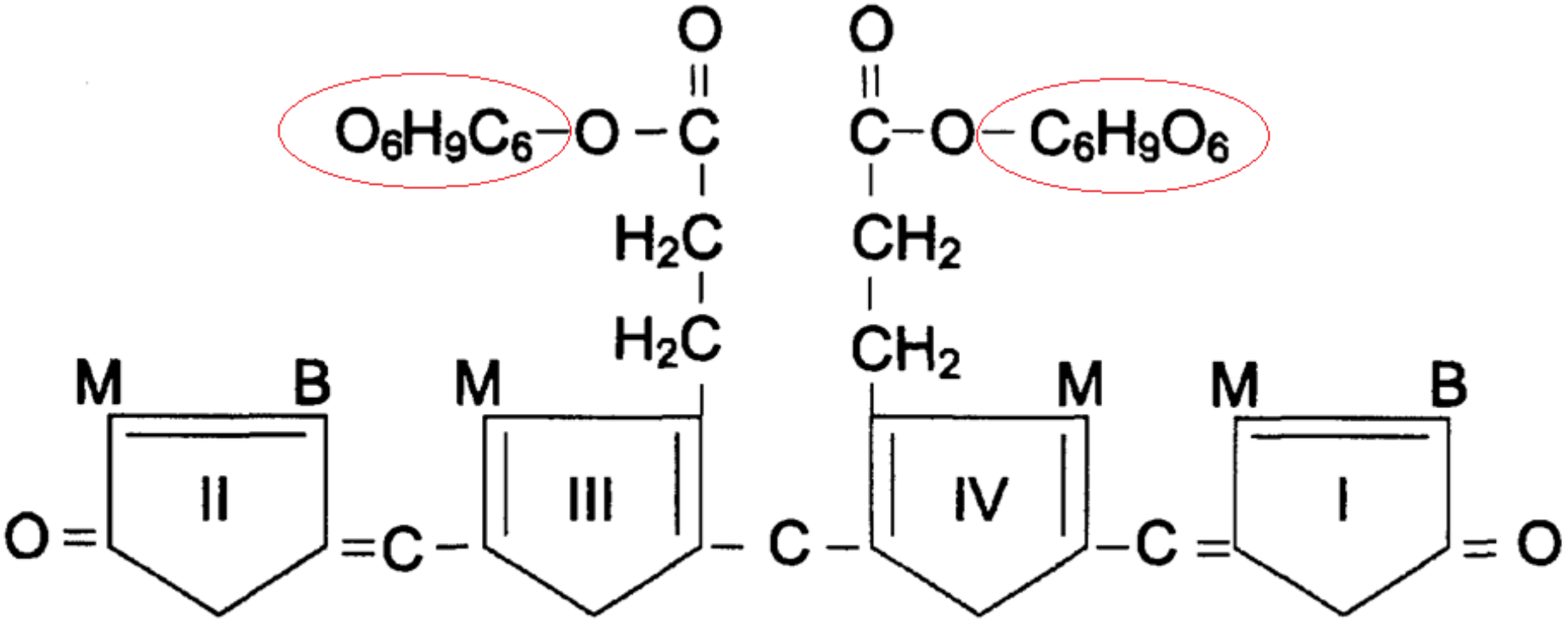
БМГ - билирубинмоноглюкоронид

БДГ - билирубиндиглюкоронид

Білірубін (Н.Б.) + 2УДФ-глюкуронат –

Білірубіндиглюкоронід (П.Б.) + 2УДФ

Ензим: УДФ-глюкуронілтрансфераза



Білірубіндиглюкуронід

1. Кон’югований (зв’язаний)
2. Прямий
3. Гідрофільний
4. Нетоксичний

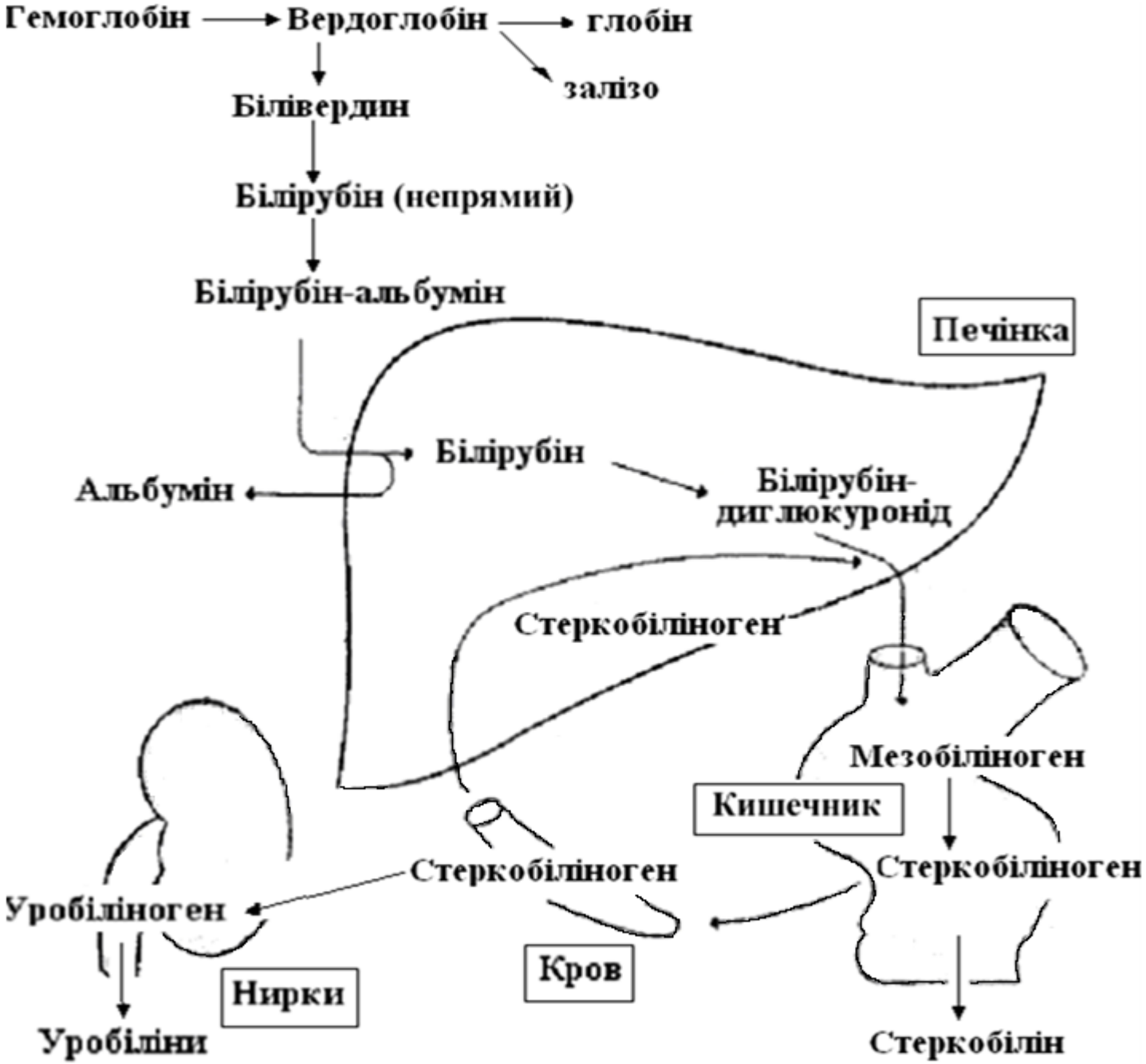
- У нормі вміст загального **білірубіну** в плазмі крові **8,5 - 20,5 мкМ/л**, з них непрямого 75%.

Білірубінглюкуроніди виділяються із жовчю в тонкий кишечник:

- Глюкуронат відщеплюється бактеріальною **β-глюкуронідазою**.
- Білірубін відновлюється редуктазами до **мезобілірубіну**, а потім **мезобіліногену**.
- Частина **мезобіліногену** всмоктується через ворітну вену у печінку, де руйнується до **піролів**.

У товстому кишечнику:

- мезобіліноген відновлюється до **стеркобіліногену**, який виділяється з калом і окиснюється O_2 до **стеркобіліну** – жовтого пігменту калу.
- Частина **стеркобіліногену** по системі гемороїдальних вен потрапляє у велике коло кровообігу, і виводиться із сечею як **уробіліноген**, що окиснюється O_2 до **уробіліну**.

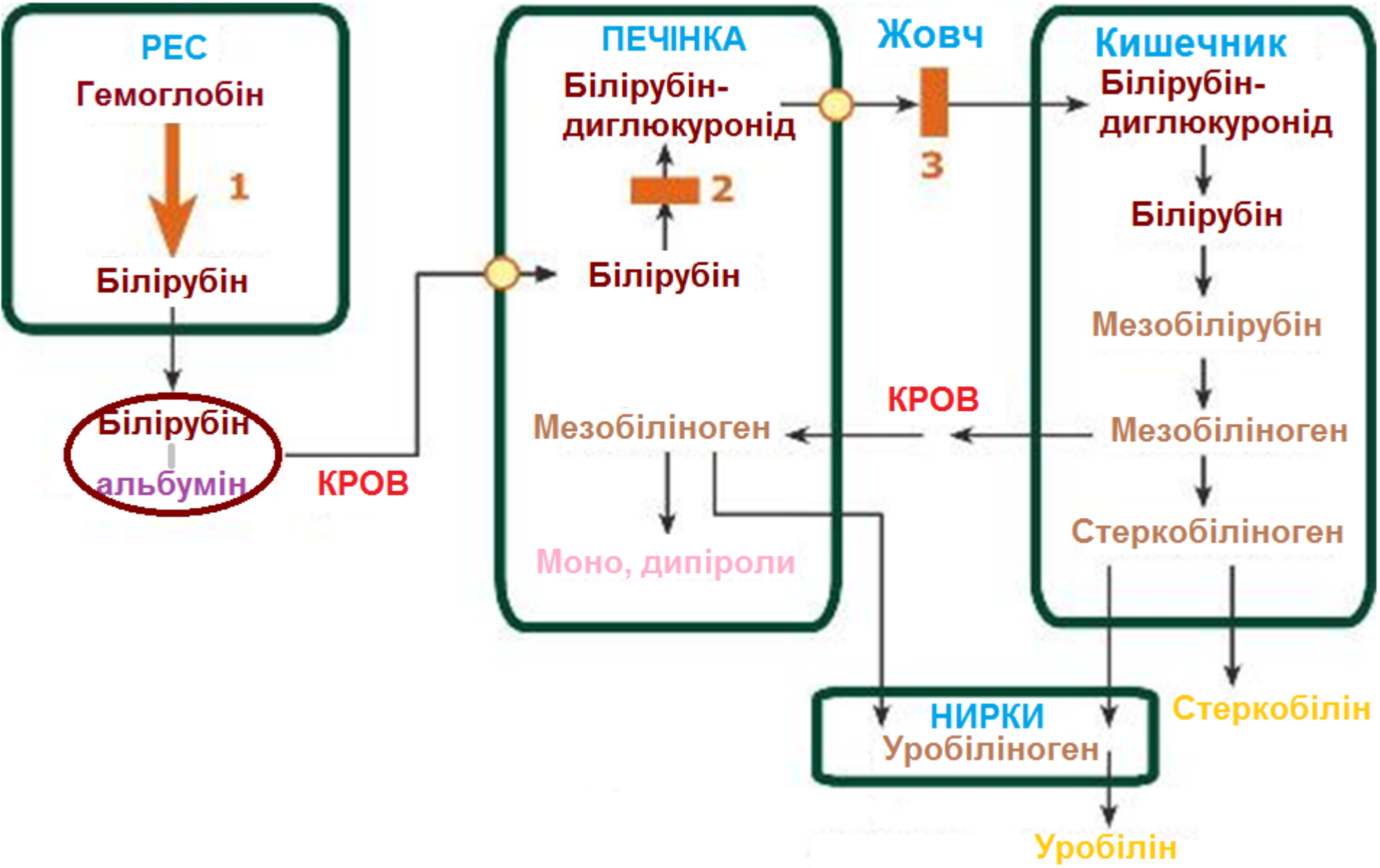

Гемоглобін
Вердоглобін
глобін
залізо
Біливердин
Білірубін (непрямий)
Білірубін-альбумін
Печінка
Білірубін
Альбумін
Білірубін-
диглюкуронід
Стеркобіліноген
Мезобіліноген
Кишечник
Стеркобіліноген
Стеркобіліноген
Уробіліноген
Кров
Нирки
Уробіліни
Стеркобілін

Патологія пігментного обміну

- **Гіпербілірубінемія** – це збільшення рівня білірубіну у крові.
- За концентрації **> 50 мкмоль/л** білірубін дифундує в тканини, профарбовуючи їх у жовтий колір – виникає **жовтяниця**.

Види жовтяниць

1. Гемолітична (надпечінкова);
2. Паренхіматозна (печінкова);
3. Обтураційна (механічна, підпечінкова);
4. Спадкові.


РЕС
Гемоглобін
1
Білірубін
Білірубін
альбумін
КРОВ
ПЕЧІНКА
Білірубін-
диглюкуронід
2
Білірубін
Мезобіліноген
Моно, дипіроли
Жовч
3
КРОВ
Кишечник
Білірубін-
диглюкуронід
Білірубін
Мезобілірубін
Мезобіліноген
Стеркобіліноген
Стеркобілін
НИРКИ
Уробіліноген
Уробілін

Гемолітична жовтяниця

Причини: переливання несумісних груп крові, резус-конфлікт, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази еритроцитів, отруєння сульфаніламідами та ін.

- У крові зростає **непрямий Б**.
- Кал через надлишок **стеркобіліну** темний, а сеча оранжево-жовта (**уробілін**).

Паренхіматозна жовтяниця

Причини: деструкція гепатоцитів (вірусні та токсичні гепатити тощо).

- Порушується кон’югація - в **крові** зростає **непрямий Б**.
- Порушується екскреція **прямого Б.** в жовч - надходить в кров.

- Мало стеркобіліну - **кал** слабко забарвлений (**гіпохолічний**).
- У **сечі прямий Б.** - сеча темна.
- Унаслідок порушення здатності гепатоцитів розщеплювати тетрапіроли (мезобіліноген), вони надходять в сечу (позитивна реакція на **уробілін**).
- В крові зростає активність **АлАТ**, при цирозах і **АсАТ.**

Механічна жовтяниця

Причини: порушення виділення жовчі у кишечник (камені, пухлини, рубці і т.д.)

- Частина білірубіну виходить у **кров** - різко зростає **прямий Б.**
- В кишечнику зменшується утворення **стеркобіліну - кал ахолічний**.
- В **сечі відсутній уробілін**.
- **прямий Б.** з крові переходить у **сечу**, яка набуває оранжево-коричневого кольору (кольору “пива”).

Жовтяниці	Білірубін сироватки						Уробілін сечі			Стерко-білін кала			Прямий білірубін сечі			АлАТ, АсАТ, мкмоль/год/л		
	Прямий			Не-прямий														
Гемолітична	**N**	**N**	**N**	+	+	+	**N**	+	+	**N**	+	+	-	-	-	**N**	**N**	**N**
Паренхіматозна	**N**	+	+	**N**	**N**	+	**N**	**N**	+	**N**	-	-	+	-	-	+	+	+
Обтураційна	+	+	+	**N**	**N**	**N**	-	-	-	-	-	-	+	+	+	**N**	**N**	**N**
Норма	до 5,1 мкмоль/л			до 15,4 мкмоль/л			5-10 мг/л			75-350 мг/добу			відсутній			0,1-0,68		
																0,1-0,45		

Жовтяниця новонароджених

Причина: прискорений гемоліз еритроцитів і дефіцит **УДФ-глюкуронілтрансферази**.

- Підвищений **непрямий Б.** в крові.
- Жовтяниця швидко зникає (2-3 тиж.), у затяжних випадках застосовують **фенобарбітал** як індуктор ферментів печінки.

Спадкові жовтяниці

Є наслідком генетичних ензимопатій, спричинених порушенням експресії генів, що відповідають за синтез в гепатоцитах ферментів кон'югації білірубіну:

- **УДФ-глюкуронілтрансферази**,
- **УДФГ-дегідрогенази**.

1. Синдром **Криглера-Найяра** (**кон'югаційна жовтяниця**)

- Дефіцит УДФ-глюкуронілтрансферази.
- Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Зустрічається рідко.
- Проявляється у новонароджених важкою жовтяницею, з **високим** (> 600 мкМ/л) вмістом **непрямого Б**.

- **Непрямий Б.** проникає через гематоенцефалічний бар’єр в головний мозок і відкладається в базальних гангліях та ядрах стовбура мозку – **“ядерна” жовтяниця**, спричиняючи важкі неврологічні зрушення.

2. Хвороба **Жильбера** (**абсорбційна жовтяниця**)

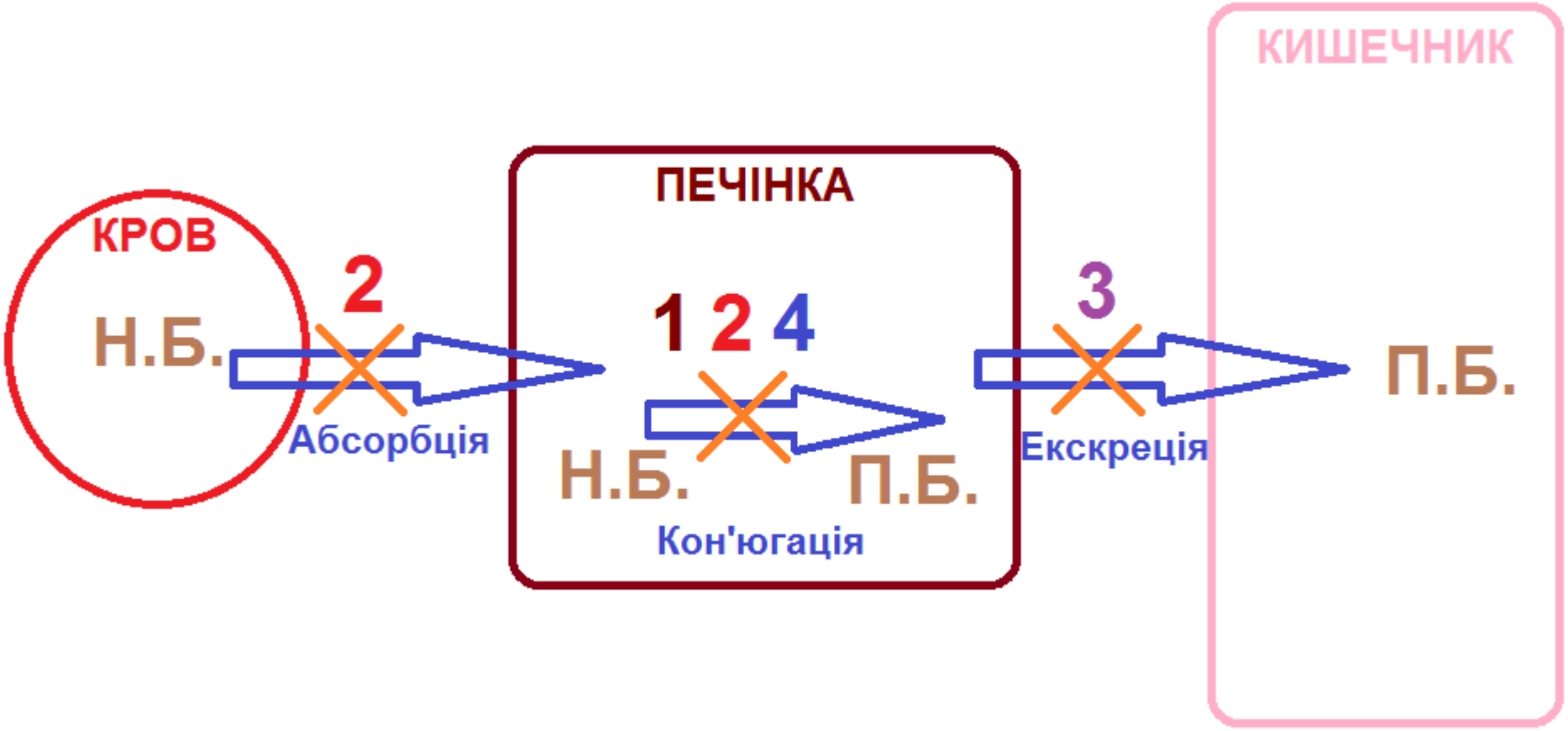
- Порушення синтезу УДФ-глюкуронілтрансферази і здатності гепатоцитів до поглинання білірубіну з крові.
- Гіпербілірубінемія за рахунок непрямого білірубіну.
- Лікують **фенобарбіталом**.

3. Синдром **Дабіна-Джонсона** (**екскреційна жовтяниця**)

- Порушення транспорту білірубінглюкуронідів з гепатоцитів у жовч;
- В крові зростає прямий білірубін;
- В сечі прямий білірубін.

4. Сімейна **гіпербілірубінемія новонароджених**

- Пов’язана з наявністю конкурентних **інгібіторів кон’югації** білірубіну (естрогенів, вільних жирних кислот) в материнському молоці.
- Гіпербілірубінемія зникає при переводі дитини на штучне вигодовування.



1. С. Криглера-Найяра
2. Хв. Жильбера
3. С. Дабіна-Джонсона
4. Сімейна гіпербілірубінемія

Склад жовчі

- Вода 85%
- Жовчні кислоти 6%
- Білірубін 0,5%
- Холестерин 0,3-0,9%
- Фосфоліпіди 0,3%
- Жирні кислоти 0,3-1,2%

Значення жовчі
(*за добу синтезується 1000-1800мл)*

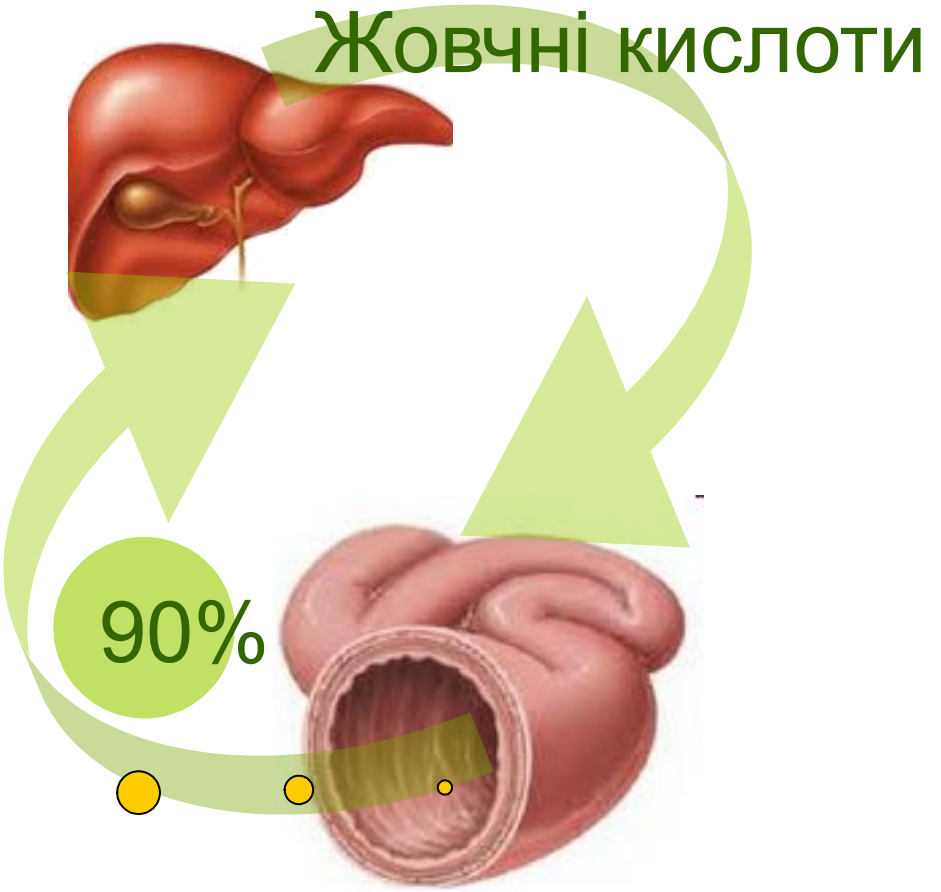
- Емульгує харчові жири, збільшуючи їх площу поверхні для кращого травлення
- Активує травний фермент ліпазу
- Регулює моторну та секреторну діяльність тонкої кишки
- Інактивує шлунковий пепсин в кишківнику
- Регулює pH
- Бактеріостатична дія
- Приймає участь у всмоктуванні ліпідів, вітамінів, амінокислот та мінералів

Жовчні кислоти – це стероїди, які є похідними холестерину

- Активують панкреатичну **ліпазу**
- Забезпечують **емульгування** харчових жирів
- Утворюють **міцели**, забезпечуючи всмоктування ліпідів в кишківнику
- Забезпечують засвоєння жиророзчинних **вітамінів** (А, Д, Е, К)

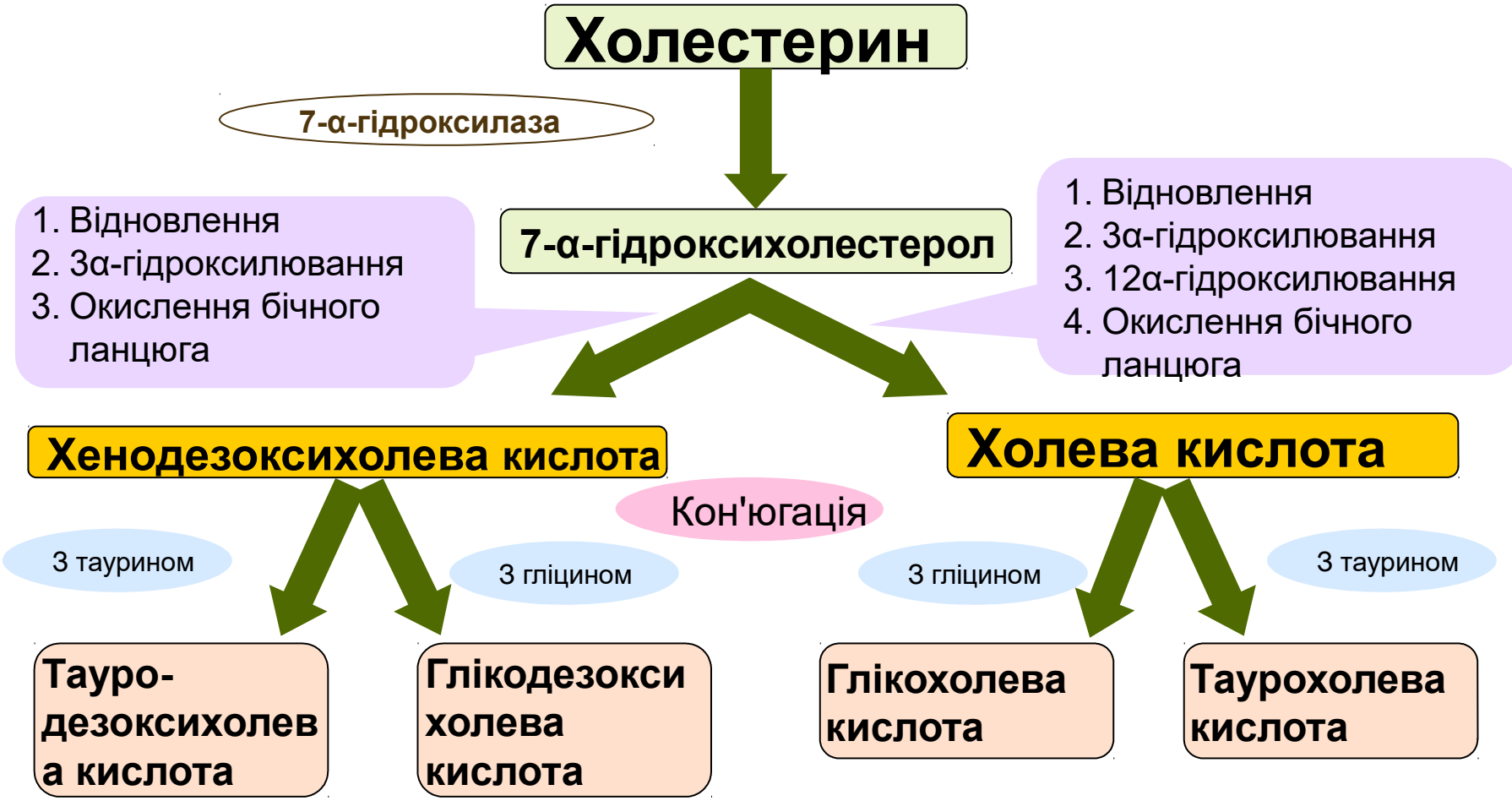
Синтез жовчних кислот

- В/клітинна локалізація: ЕПР
- Топічна локалізація: печінка
- За добу 500-600мг
- Реабсорбція складає 90%, за добу – 6-10 циклів



Виведення 0,5 г за добу

Реакції синтезу жовчних кислот



Регуляція синтезу жовчних кислот

- Регуляторний фермент **7-α-гідроксилаза**

1. Алостерична: **холестерин-активує**; **жовчні** кислоти-інгібують
2. Фосфорилювання-дефосфорилювання: **інсулін** – гальмує; **адреналін, глюкагон** - активують
3. **Тиреоїдні** гормони активують синтез 7-α-гідроксилази, а **естрогени** інгібують синтез 7-α-гідроксилази

Співвідношення жовчних кислот; фосфоліпідів та холестерину в нормі складає ***65:12:5***

Холелітіаз є у 4-5% людей віком 20-30років; на кожні 10років захворюваність ×2