



JÁTRA

METABOLISMUS

© Biochemický ústav LF MU (V.P.) 2007

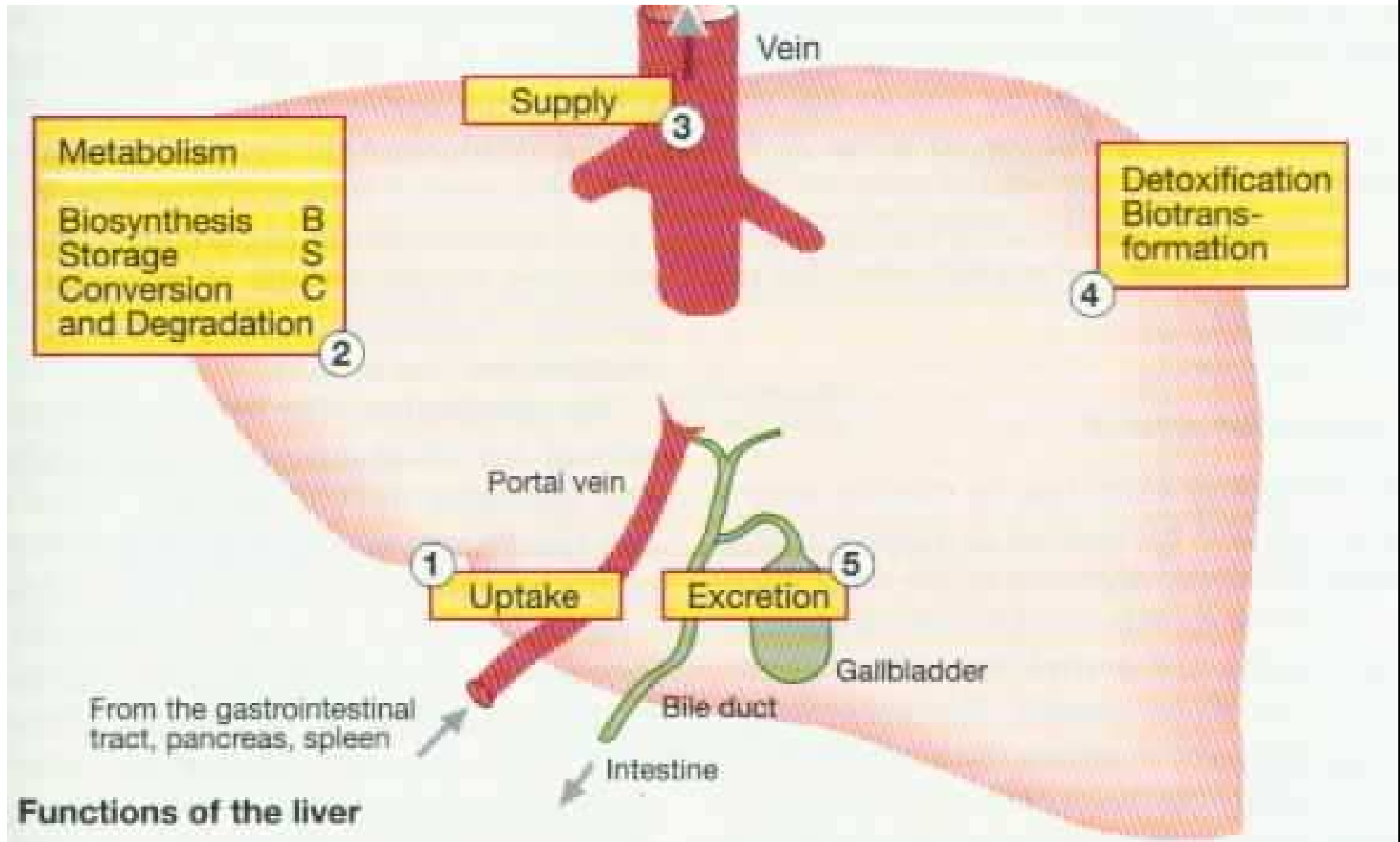
Biochemické funkce jater:

Játra metabolizují:

- 1/ sacharidy
- 2/ lipidy
- 3/ dusíkaté látky
- 4/ žlučová barviva
- 5/ hormony
- 6/ cizí látky / léčiva
- 7/ vitaminy
- 8/ minerální látky

Funkce jater:

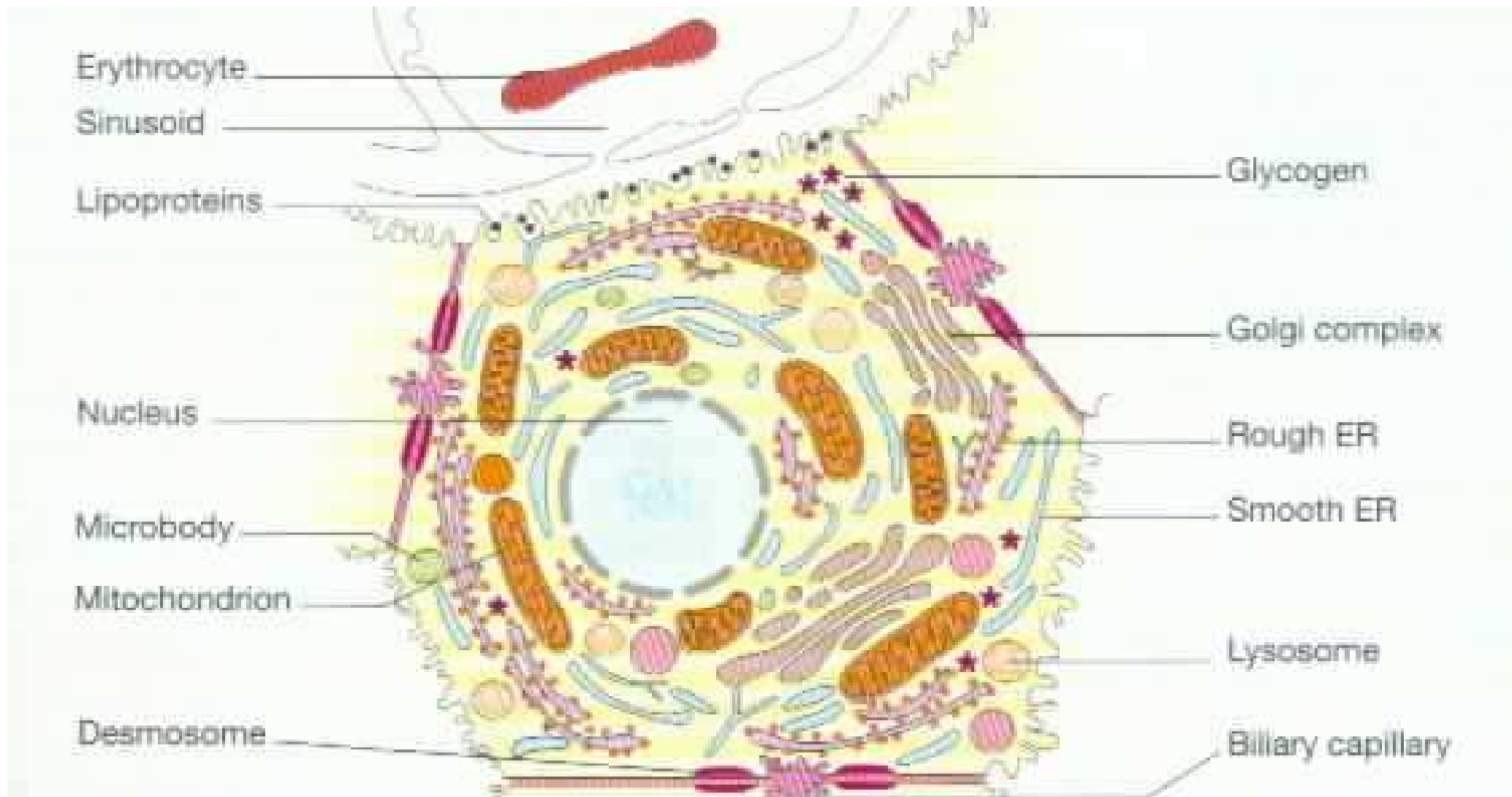
- 1/ příjem látek
- 2/ metabolismus / skladování
- 3/ zásobování látkami
- 4/ detoxikace / biotransformace
- 5/ vylučování látek



Funkce jater:

- 1/ příjem většiny živin z GIT
- 2/ řízené zásobování základními sloučeninami: glukosa,
VLDL,
ketolátky,
plasmatické proteiny
- 3/ ureosyntéza
- 4/ biotransformace xenobiotik (detoxikace)
- 5/ exkrece: cholesterol,
bilirubin,
hydrofobní látky,
některé kovy

Jaterní buňka



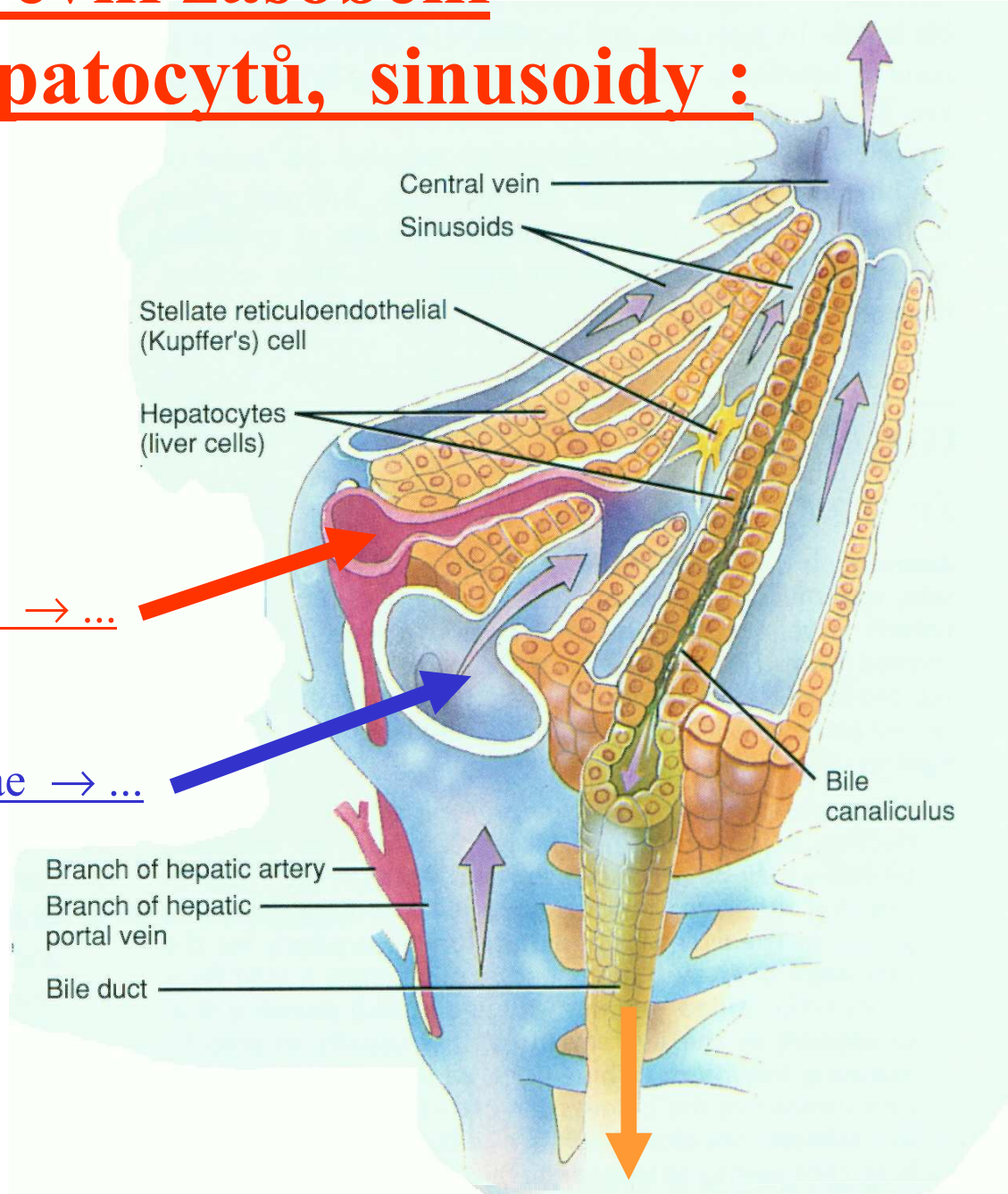
Krevní zásoben

v. centralis → v. hepatica → v. cava inferior

hepatocytů, sinusoidy :

a. hepatica → ...

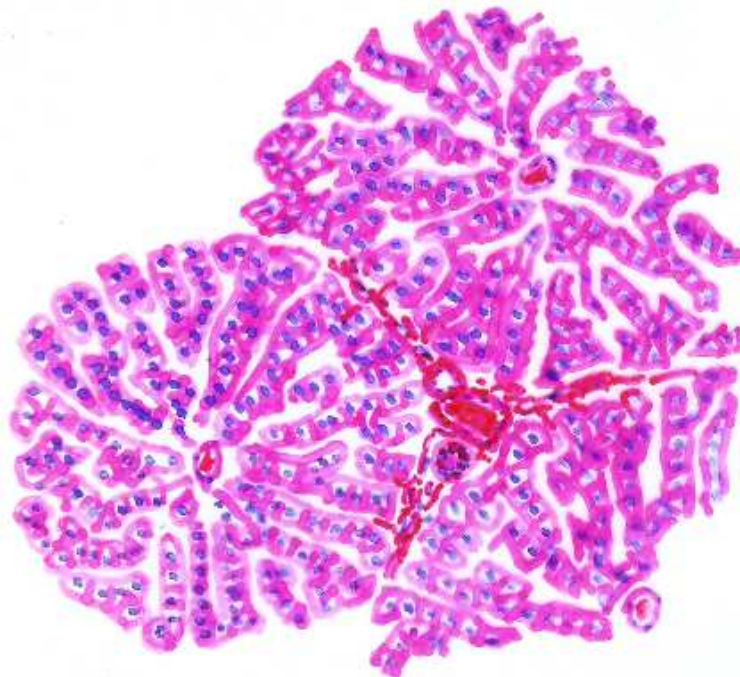
v. portae → ...



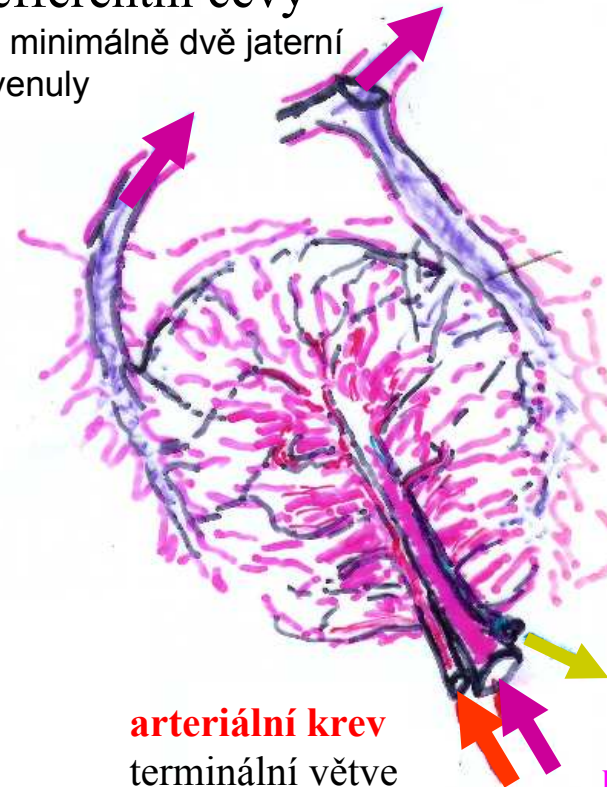
ductus choledochus

funkční jednotkou je **játerní acinus** :

Hexagonální lalůčky kolem
terminálních hepatických venul
nejsou funkčními jednotkami



efferentní cévy
- minimálně dvě játerní
venuly

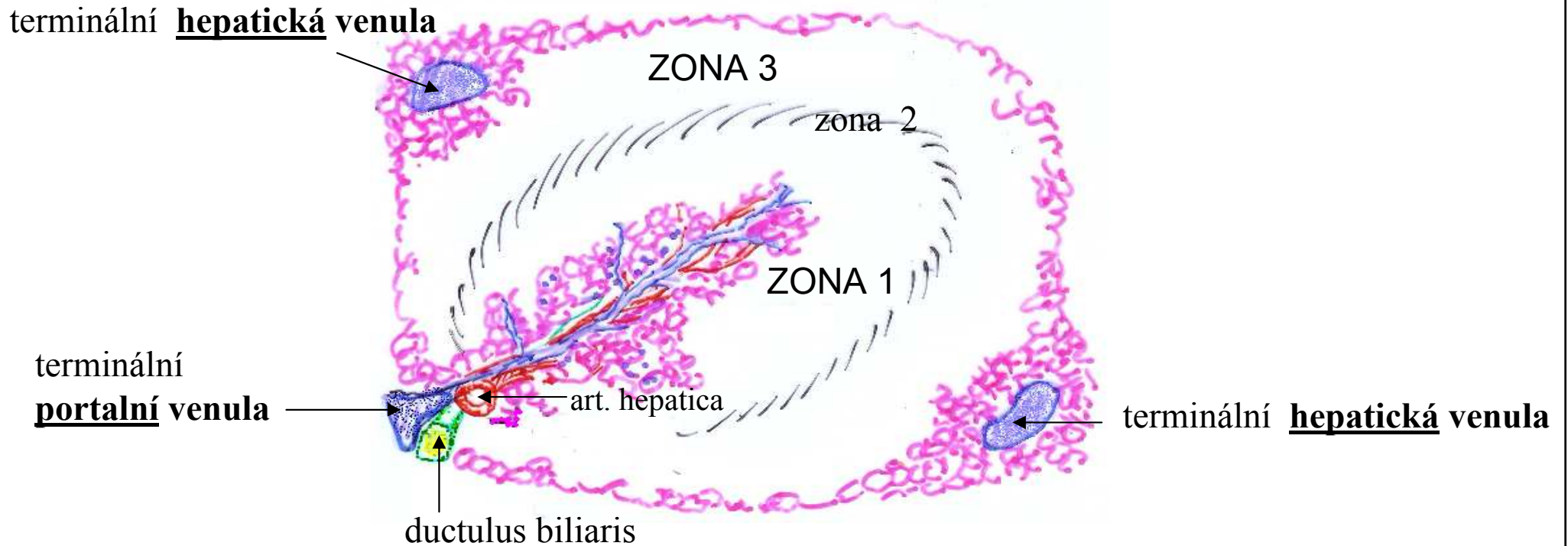


arteriální krev
terminální větve
aa. hepaticae

žlučové kanálky
portální (venosní) krev
ze střev, pankreatu a
sleziny

portální oblast s afferentními cévami

Metabolické oblasti v acinu :



Zona 1 – periportální oblast

vysoké pO_2

cytogeneze, mitóza

četné mitochondrie

glykogeneze a glykogenolyza

proteosyntéza

ureosyntéza

Zona 3 – microcirkulační periferie

nízké pO_2

vysoká aktivita ER (cyt P450, detoxikace)

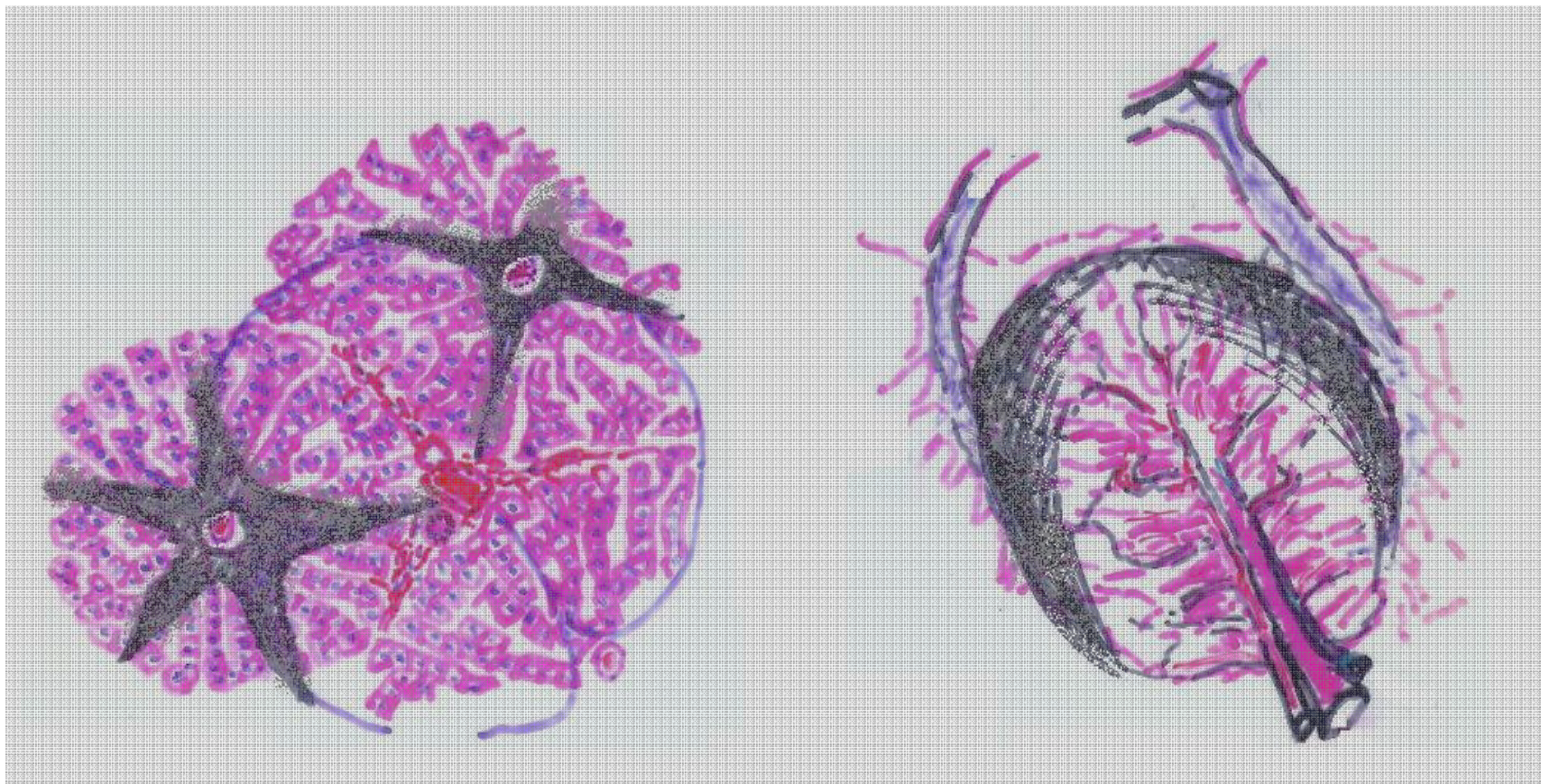
pentozový cyklus

hydrolytické enzymy

zásoby glykogenu, zásoby tuku a barviv

syntéza glutaminu

Játra pacienta, který zemřel na jaterní koma :



Nekrotické léze ve tvaru mořské hvězdice kolem terminální hepatické venuly.
Tento tvar vzniká nekrozou šířící se podél zony 3 acinu.

JÁTRA SACHARIDY

Játra a sacharidy:

- **regulace glykémie**
- **skladování glykogenu (~ až 90 g)**
 - glykogenese**
 - glykogenolysa**
(insulin vs. glukagon + glukokortikoidy)
- **glukoneogenese**
(laktát, Ala, glycerol → glukosa)

poznámka: samotná játra preferují využití mastných kyselin jako zdroje energie, glukosu „šetří“ pro úpravy glykémie a pro zásobování ostatních tkání

Játra – enzymy sacharidového metabolismu:

- **specifické jaterní enzymy**

glukokinasa → - 6 - P

frukto- → - 1 - P

galakto- → - 1 - P

- **jiné enzymy**

Gal-1-P uridyl transferasa

aldolasa

hexokinasa

Regulace glykemie (postprandiální stav)

v. portae



až
22 mmol / l

játra

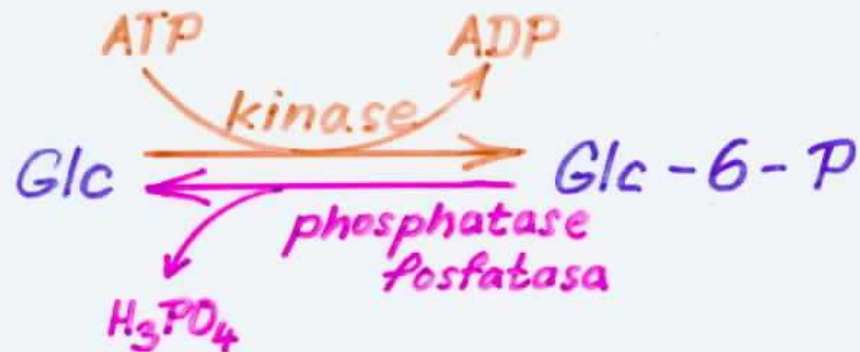
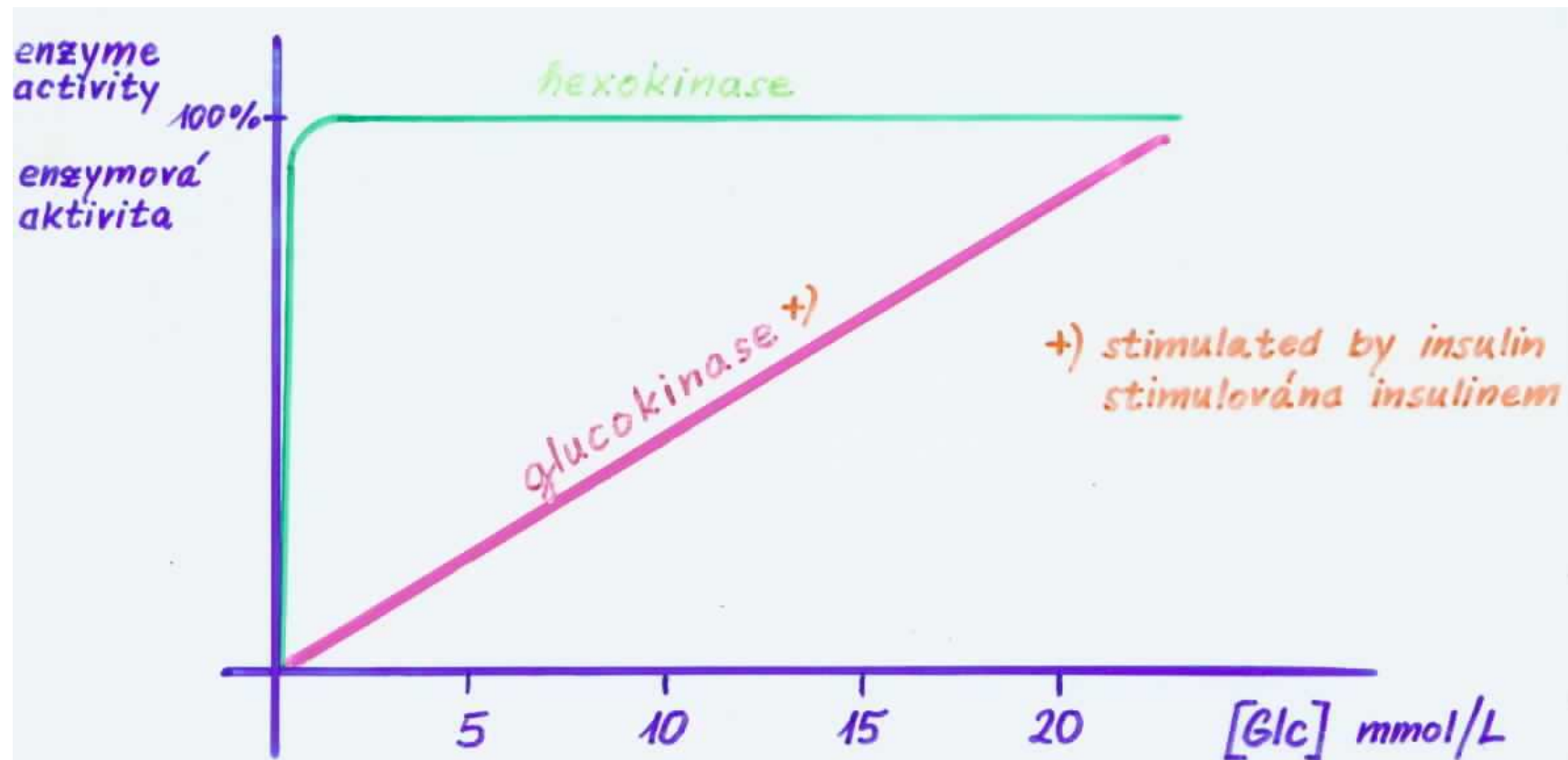
(1/2 až 2/3 Glc → hepatocyty)



až
11 mmol / l

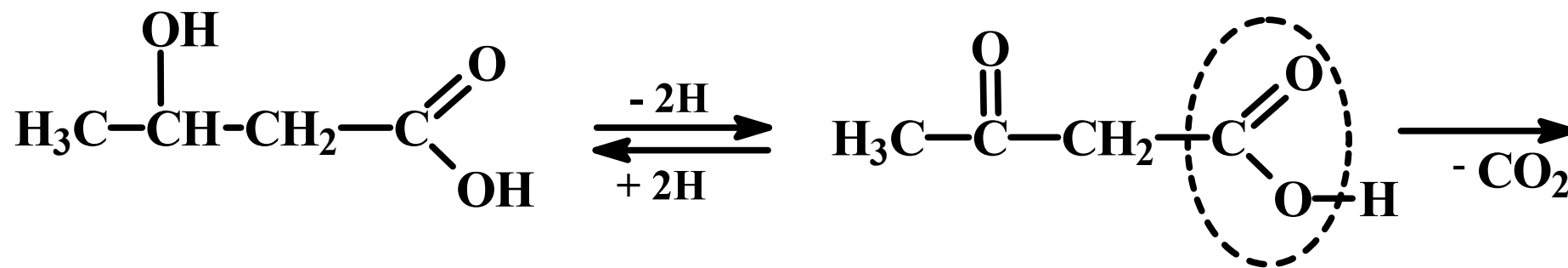
krev

Hexokinasa a glukokinasa



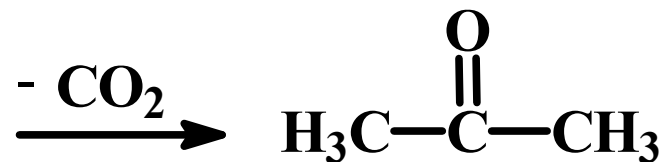
JÁTRA KETOLÁTKY

Ketolátky



β -hydroxymáseľná kys.

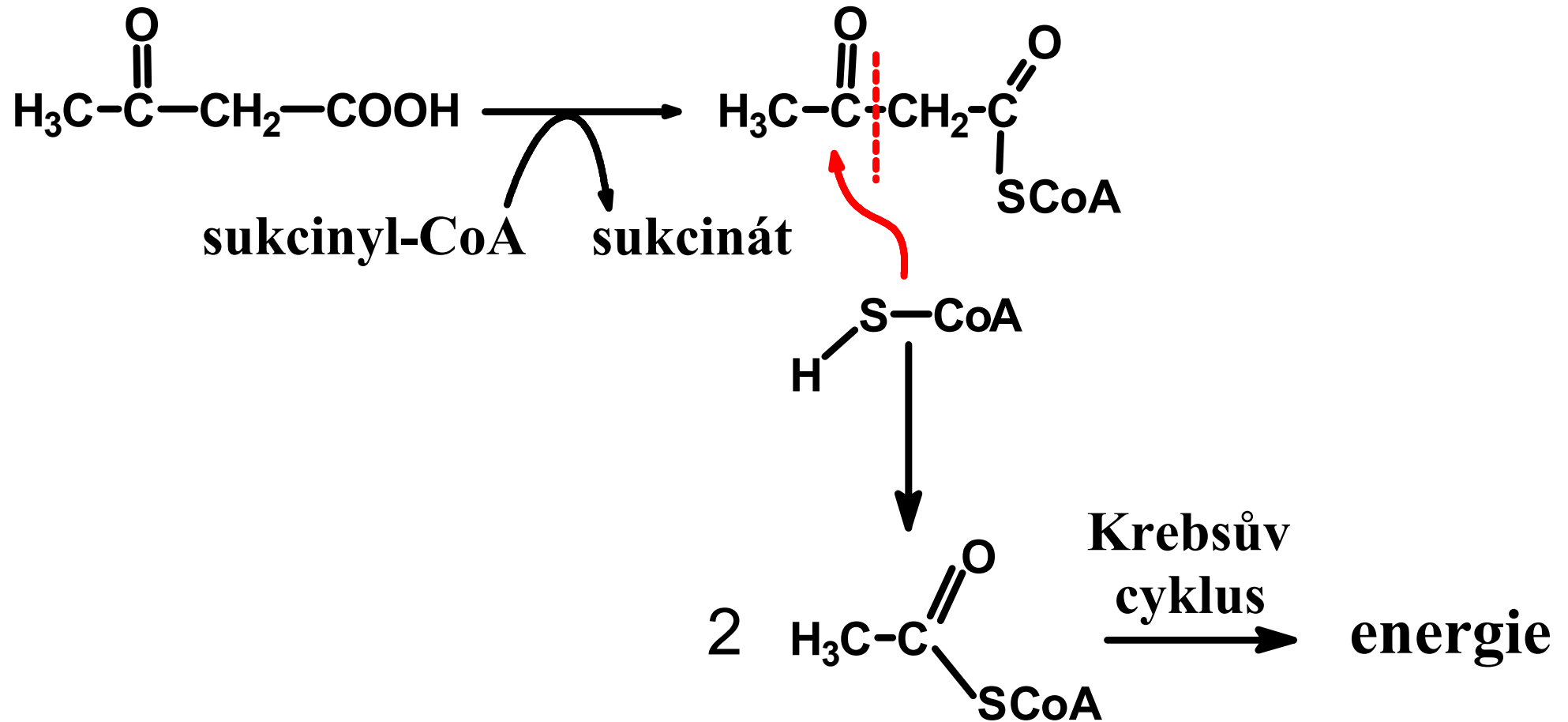
acetoctová kys.



aceton

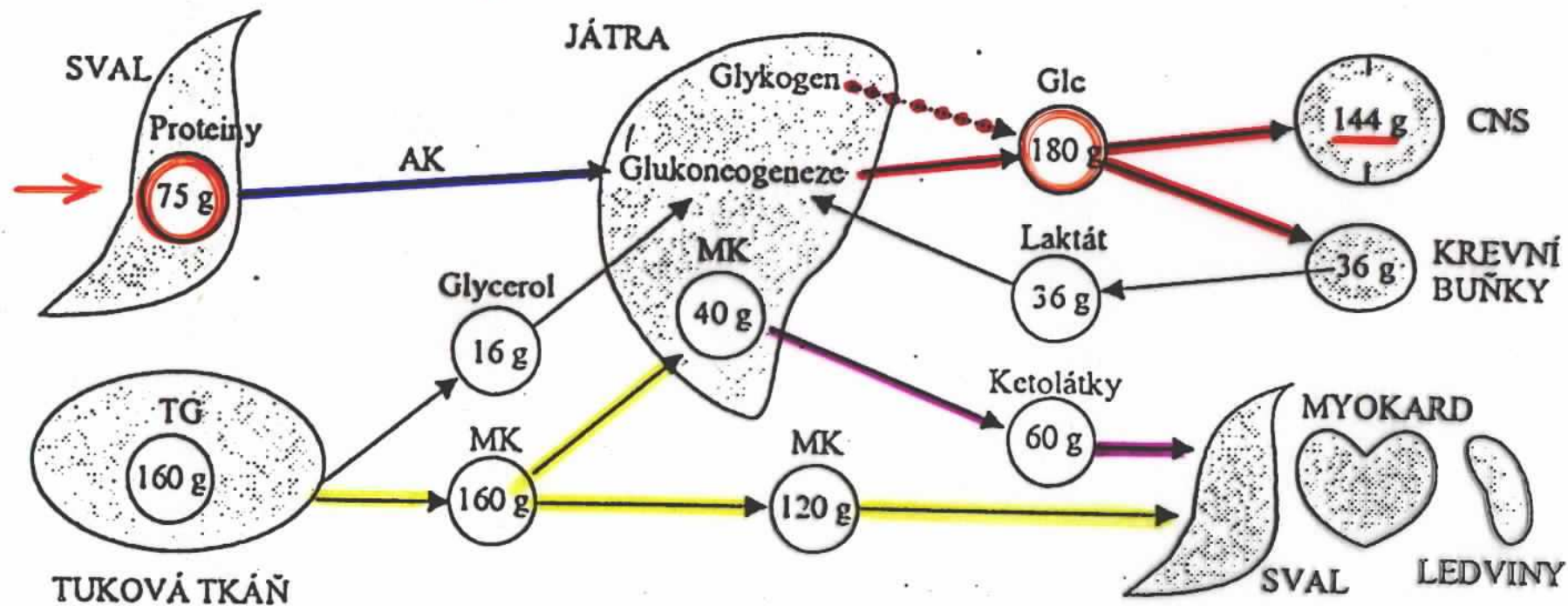
Kyselina	pK _A
Acetoctová	3,52
β -Hydroxymáseľná	4,70

Ketolátky jako zdroj energie (1)



Ketolátky jako zdroj energie (2)

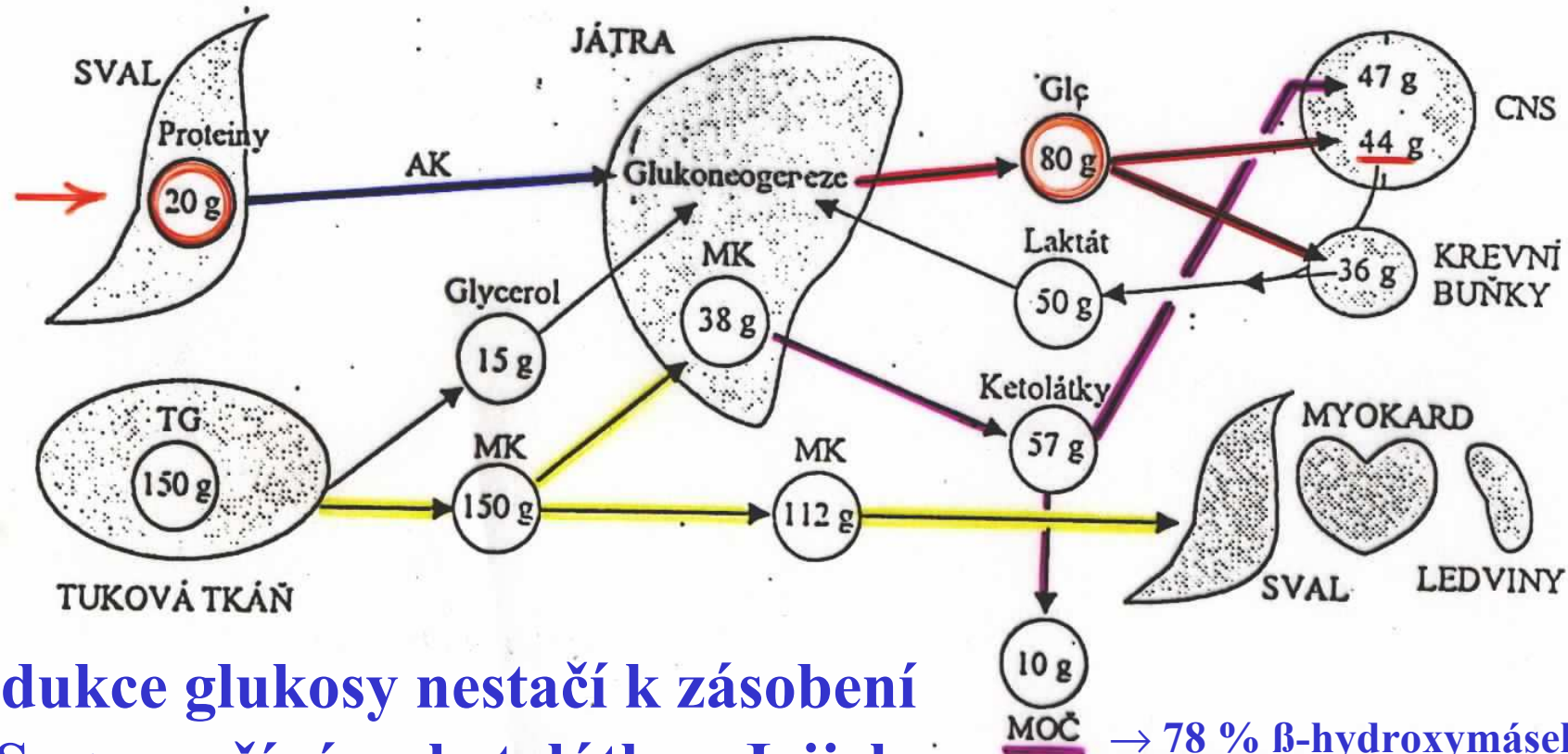
(značný katabolismus bílkovin → výrazná glukoneogeneze, např. krátkodobé hladovění - 12 h – 3 dny)



Výrazná glukoneogeneze umožňuje dostatečně zásobovat glukosou CNS. Ketolátky mohou být využívány dalšími orgány.

Ketolátky jako zdroj energie (3)

(omezený katabolismus bílkovin → snížená glukoneogeneze, např. dlouhodobé hladovění - 5-6 týdnů)



Produkce glukosy nestačí k zásobení CNS → využívány ketolátky. Jejich vstup do kosterního svalu, myokardu a ledvin zastaven (glukagon).

→ 78 % β -hydroxymáselná kys.
20 % acetoctová kys.
2 % aceton

JÁTRA HORMONY

Metabolismus steroidů – inaktivace

a zvýšení rozpustnosti ve vodě:

- 1/ redukce dvojných vazeb (včetně oxo-skupin)
- 2/ konjugace za tvorby glukosiduronátů
a sulfátů
- 3/ hlavní lokalizace: játra, ale také ledviny
- hlavní místo exkrece

ale: **testosteron** → **5 α -dihydrotestosteron**
(účinný metabolit !!)

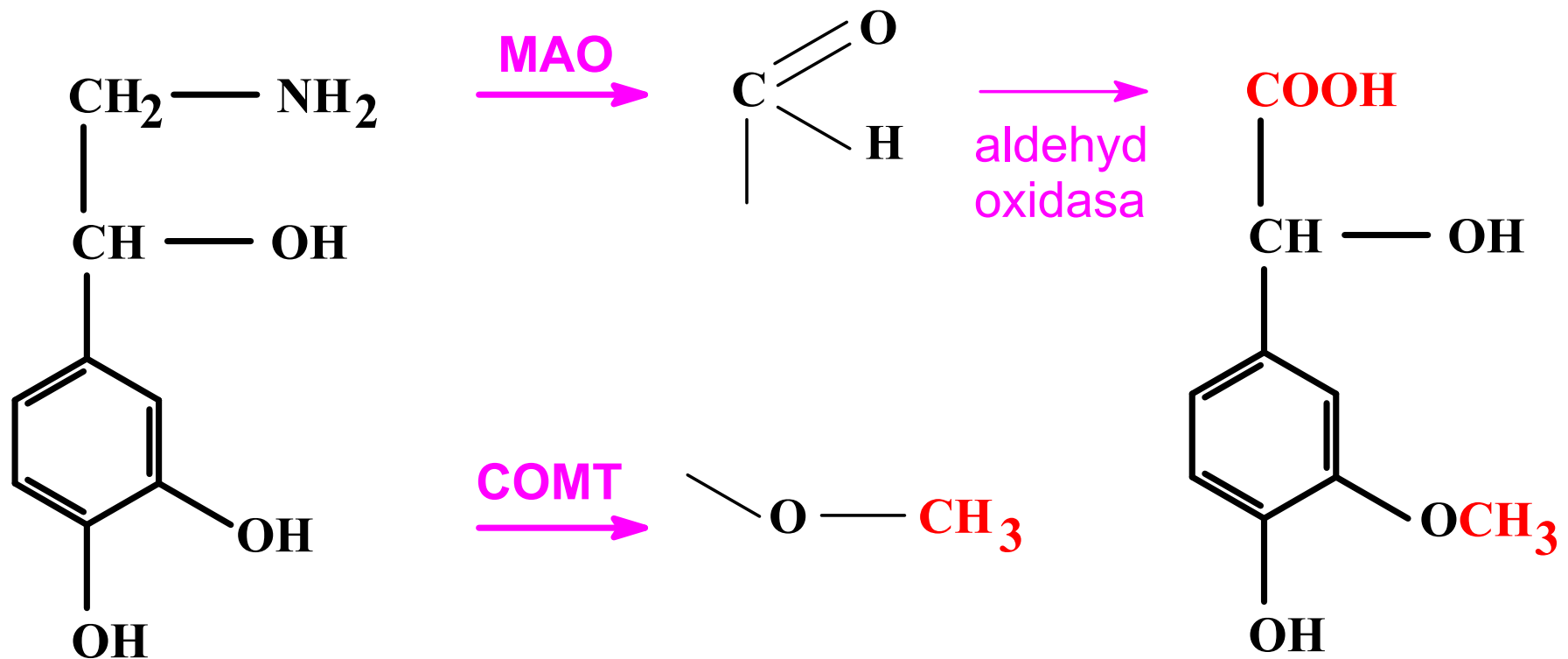
Metabolismus thyroxinu a insulinu

- **thyroxin** → deiodace → konjugace
(glukuronová kys., H_2SO_4)
- **insulin** → inaktivace cca 50 % (40-60)
při jediném průtoku krve játry

GSH insulin transhydrogenasa:



Metabolismus katecholaminů :



noradrenalin

vanilmandlová
kyselina

JÁTRA VITAMINY

Játra – vitaminy :

- **skladování liposolubilních vitaminů**

(také skladování esterů retinolu
a skladování cyanokobalaminu – B₁₂)

- **provitaminy → vitaminy**

(vit. D → 25 –OH vit. D,
β-karoten → retinol)

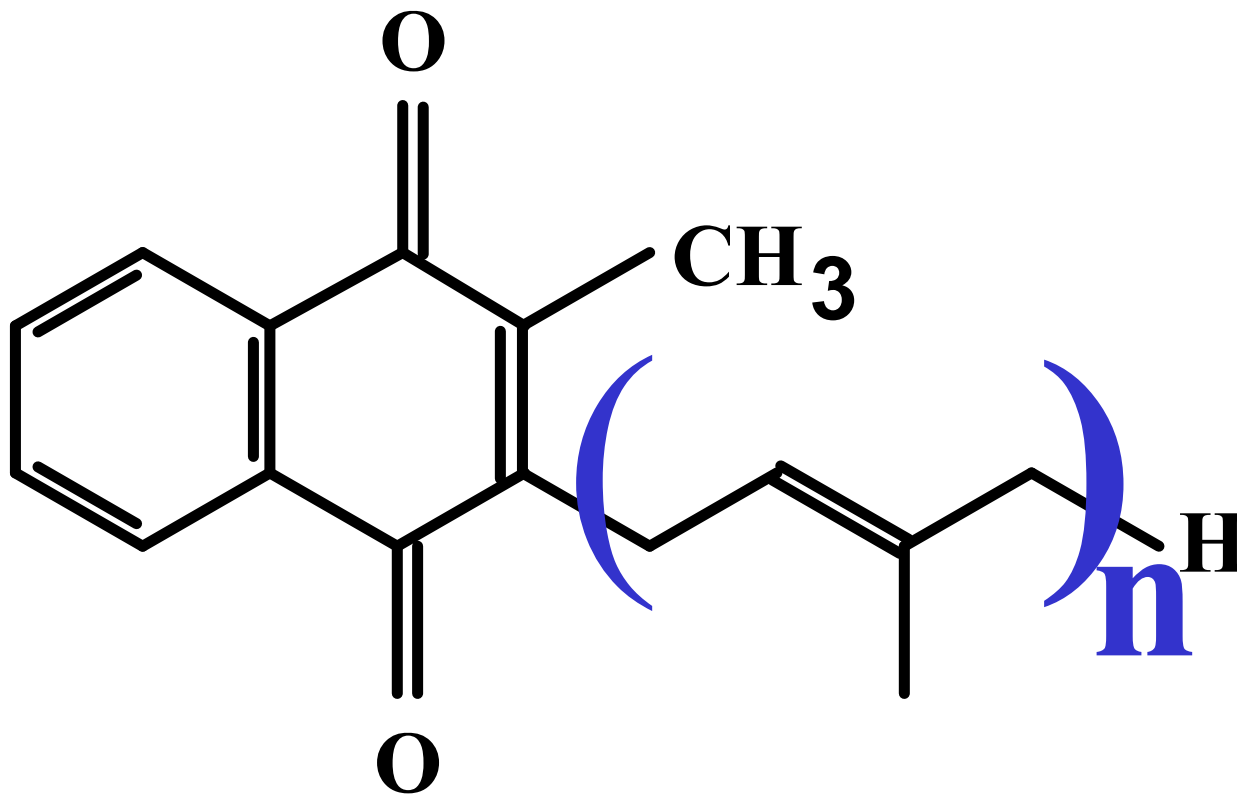
- **vitaminy → koenzymy**

Vitamin K :

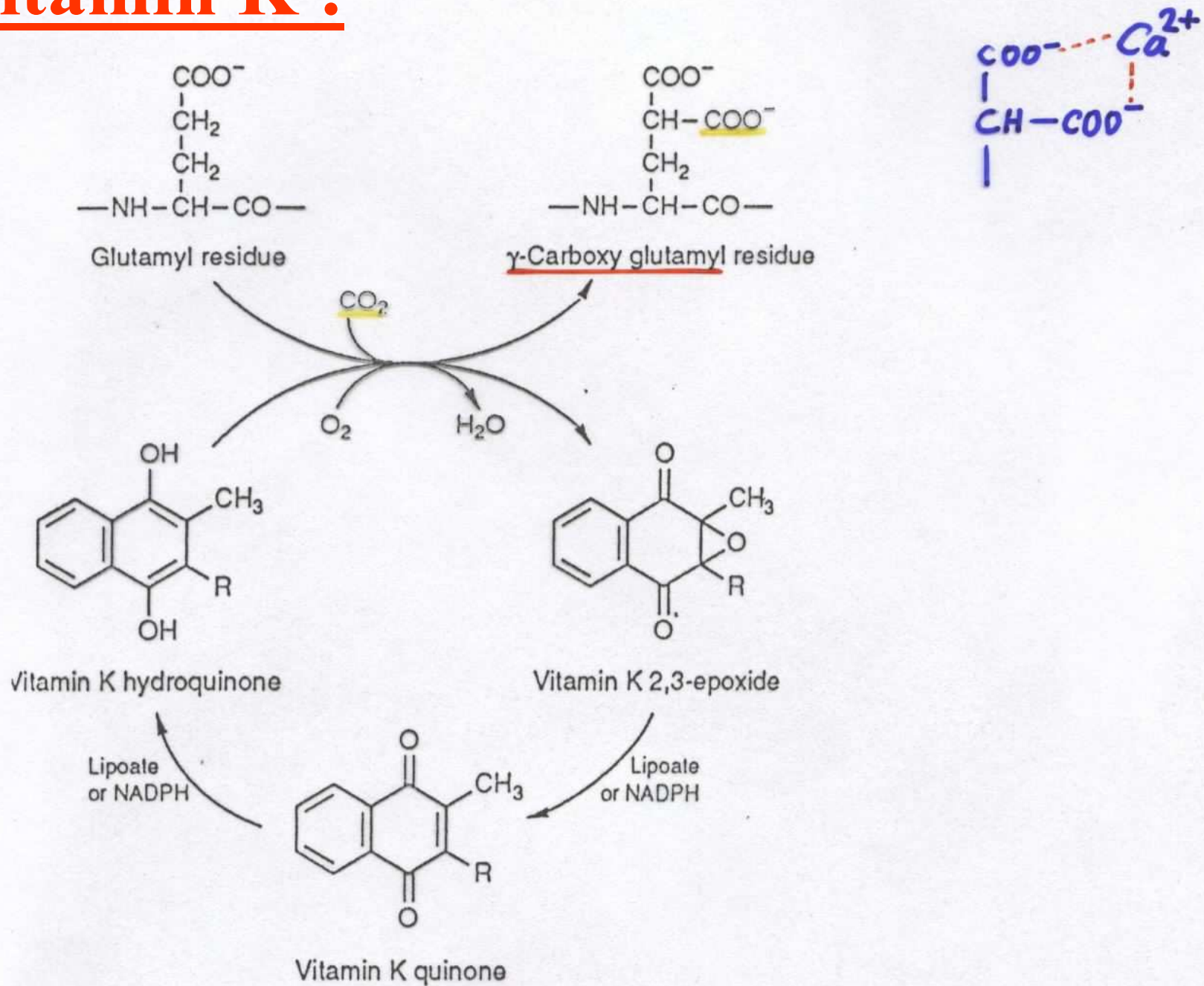
vitamin K_1 ($n = 4$)

K_2 ($n = 6$)

K_3 ($n = 0$)



Vitamin K :



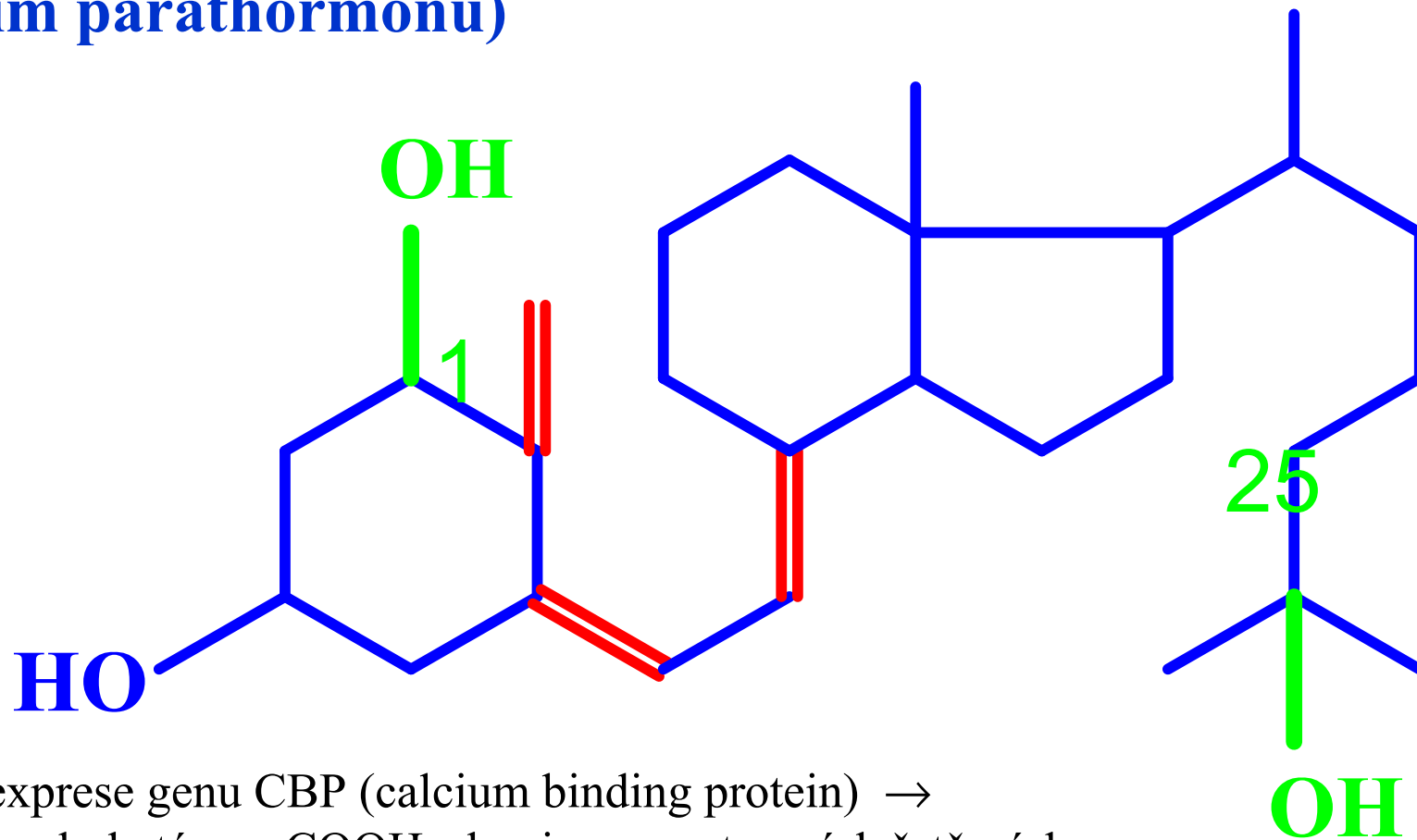
Změna vitamínu na hormon

→ „kalcitriol“:

25 - OH v játrech

1 - OH v ledvinách

(působením parathormonu)



Kalcitriol → exprese genu CBP (calcium binding protein) →
syntéza bílkoviny bohaté na -COOH skupiny v postranních řetězcích →
vazba Ca^{2+}

JÁTRA
LIPIDY
DUSÍKATÉ LÁTKY
ENZYMY
XENOBIOTIKA

Játra – lipidy :

- **specifické jaterní funkce:**

- **tvorba ketolátek** (ketolátky nelze oxidovat / využít v játrech !)
- **cholesterol → žlučové kys.**
↓
konjugace (Gly, taurin)
- **synteza VLDL a HDL**

Játra – lipidy :

● funkce i v jiných orgánech:

- syntéza a oxidace mastných kys.
- syntéza TAG a fosfolipidů
- syntéza cholesterolu (tenké střevo a játra
→ 90 % syntézy cholesterolu)

HMG – CoA → mevalonová kys.

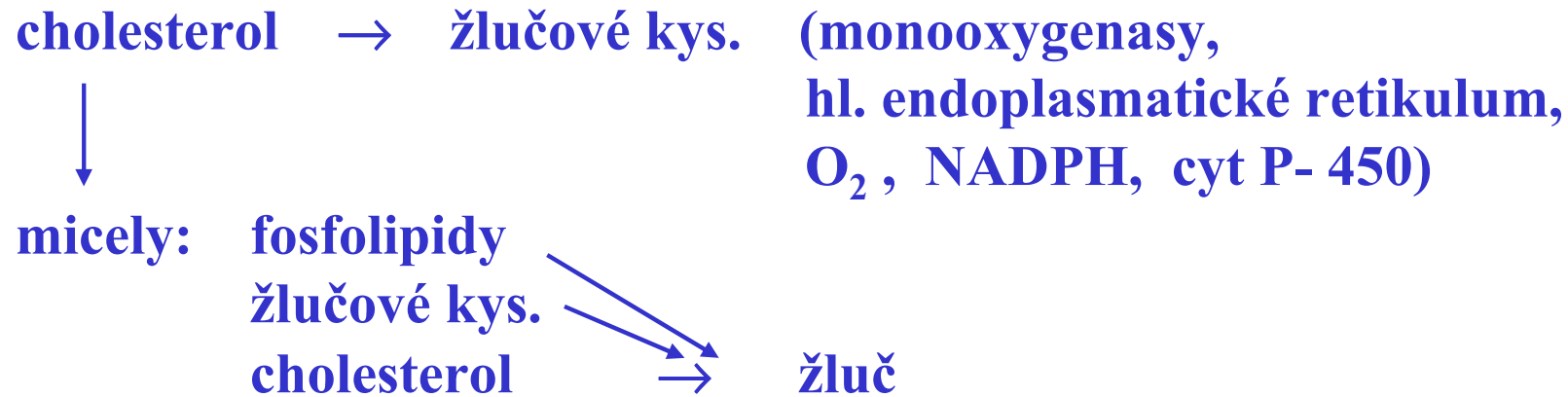


apoB-cholesterol, žlučové kyseliny

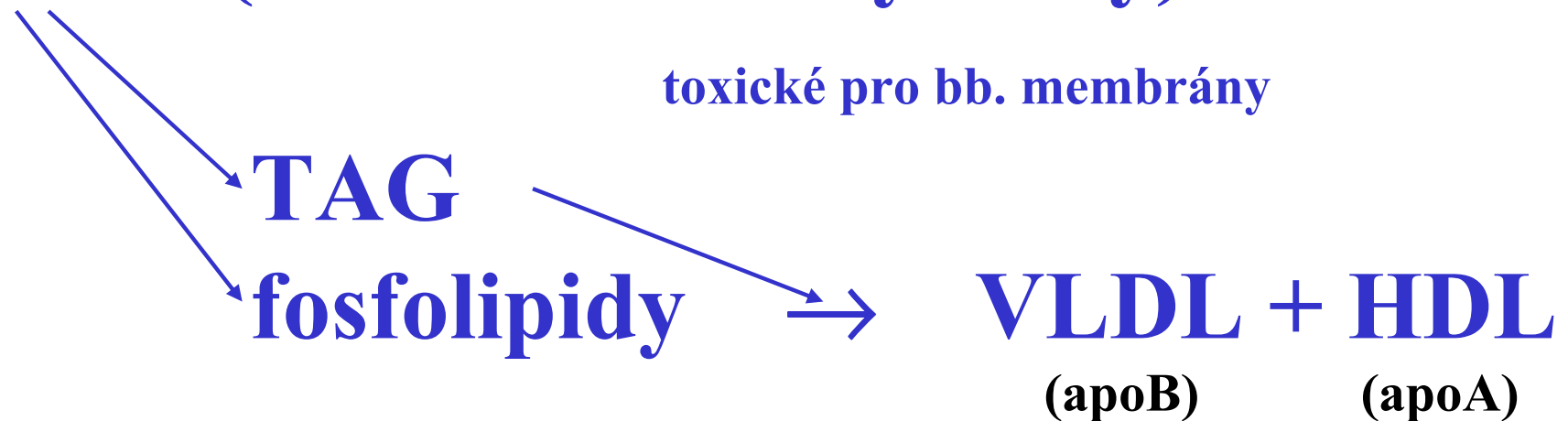
- steroidy

skelet neumí odbourat → žluč (cholesterol, žlučové kys.) → stolice
→ hydrofilní deriváty → moč

Játra – lipidy :



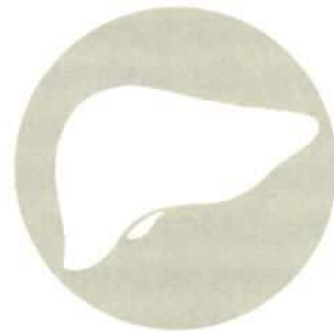
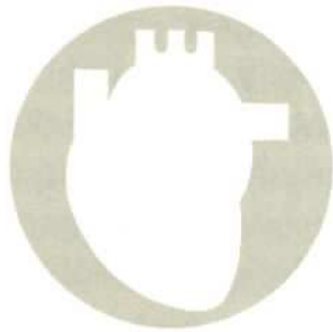
● FFA (volné mastné kyseliny)



Játra – dusíkaté látky :

- **bílkoviny krevní plasmy (s výjimkou Ig)**
 - albumin, fibrinogen, faktory srážení krve, ...
 - karboxylace γ -Glu- (vit. K) v endoplasmatickém retikulu
- **metabolismus AA (aminokyselin)**
 - (homeostasa AA v plasmě)
- **syntéza močoviny**
- **puriny \rightarrow kys. močová**
- **syntéza kreatininu + cholinu**
- **„přestup“ enzymů do plasmy**
 - (LD, ALT, AST, OCT, GMT, ALP)

ZASTOUPENÍ ENZYMŮ V ORGÁNECH



AST

ALT

GMD

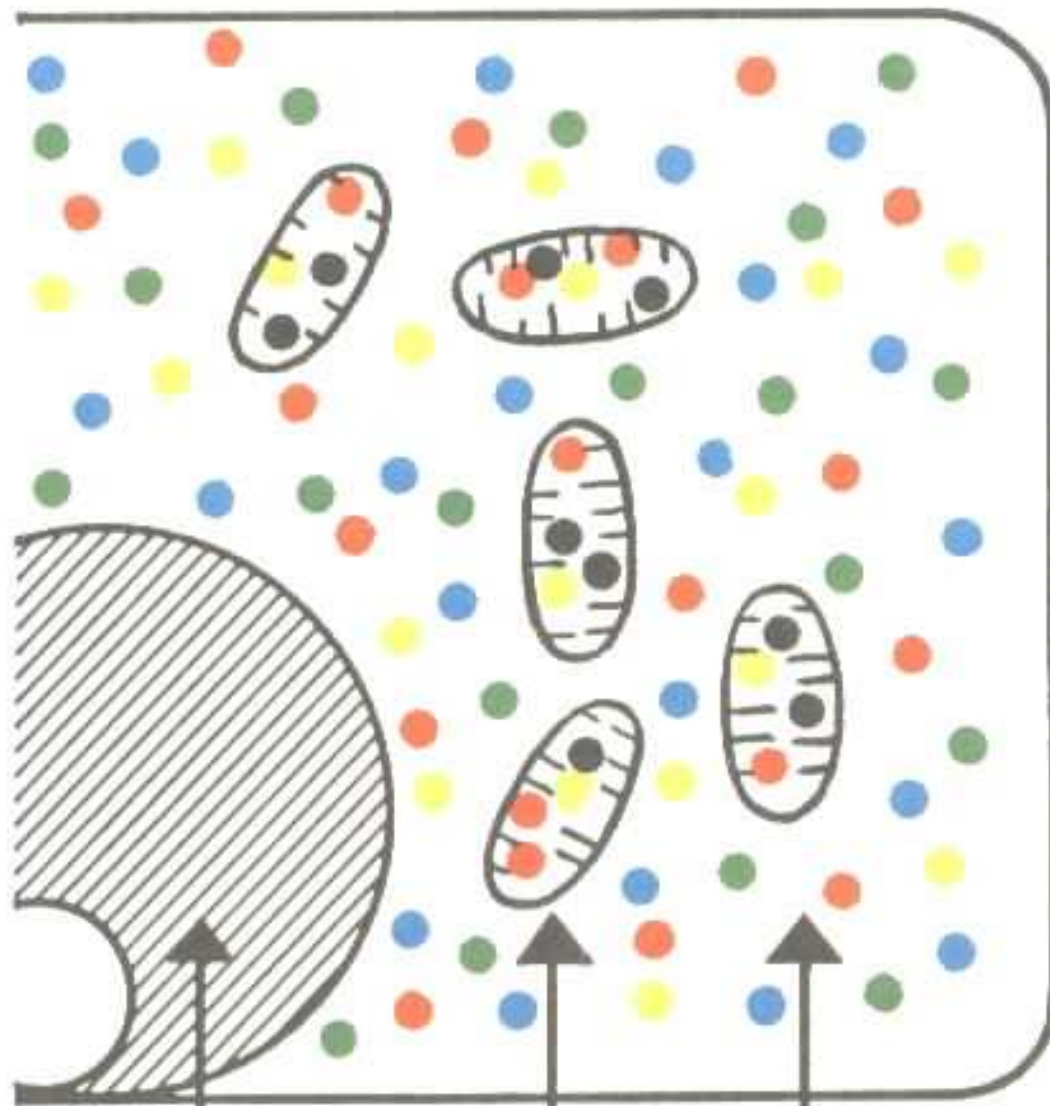
ID

CK

LD



glutamátdehydrogenasa
iditoldehydrogenasa
(= sorbitoldehydrogenasa)



jádro

mitochondrie

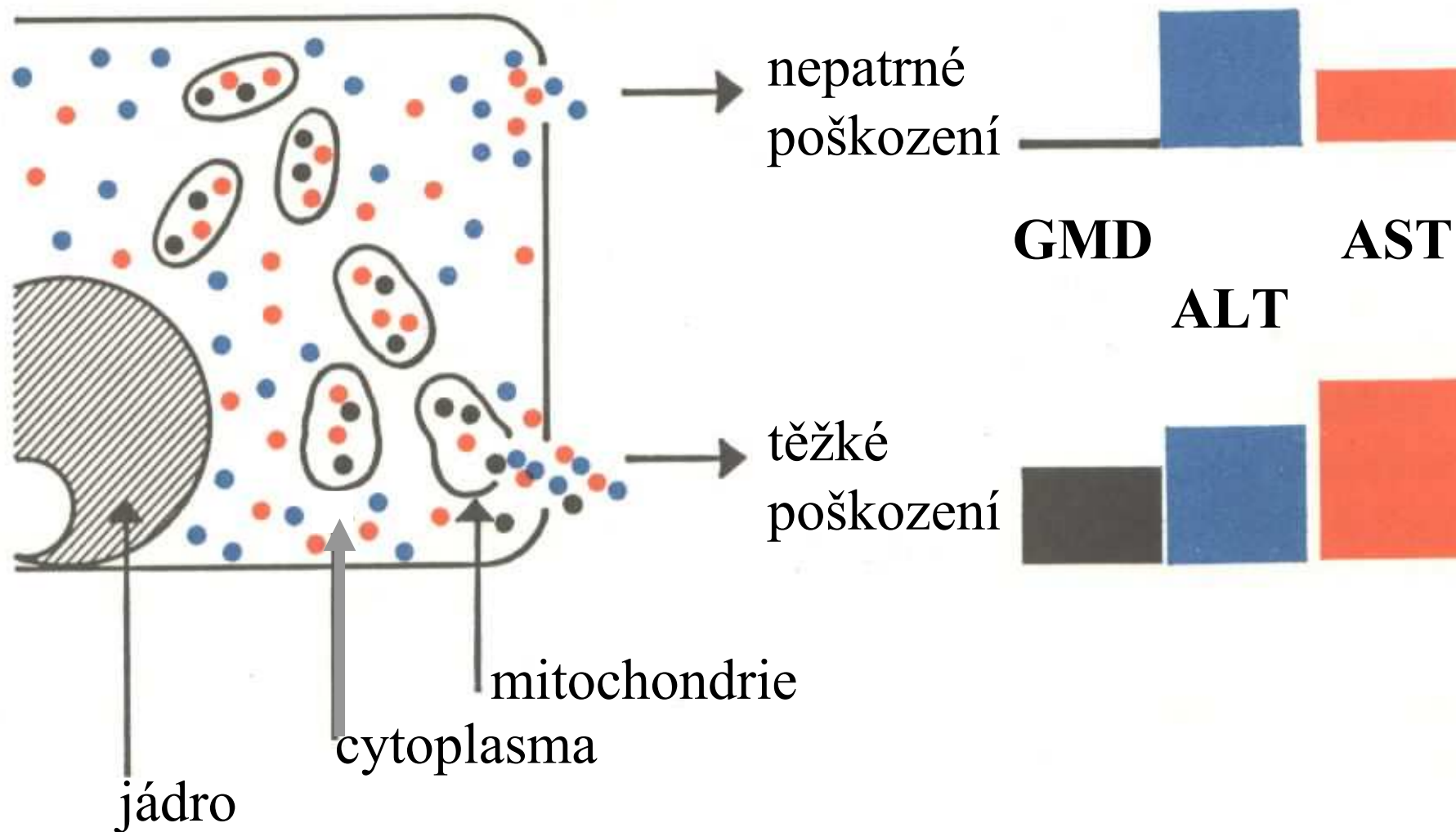
cytoplasma

- **AST** ** 70 % mitAST, 30 % cytAST
- **ALT**
- **GMD**
- **LD**
- **MD** **

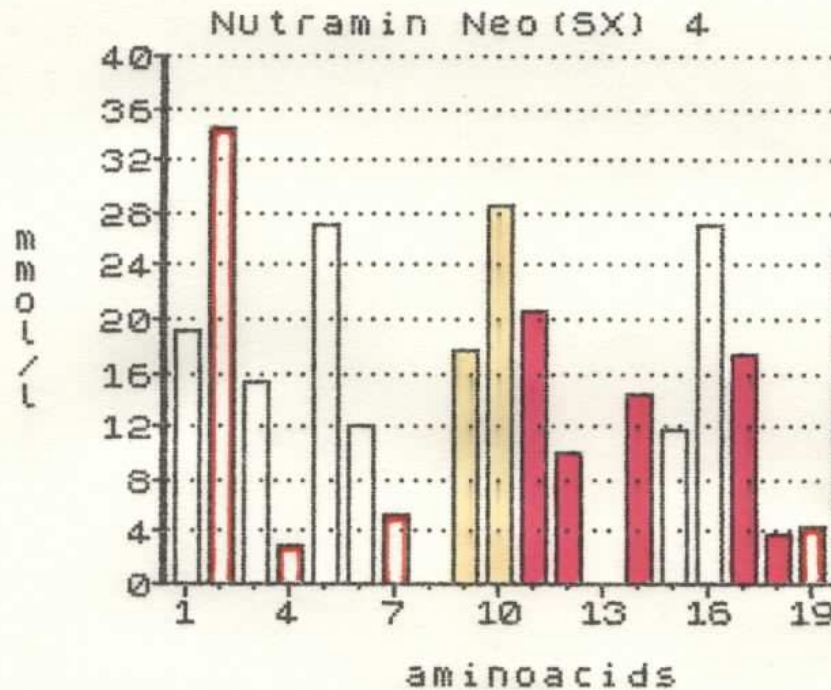
LOKALIZACE ENZYMŮ V JATERNÍ BUŇCE

** = „bilokulární“
enzymy

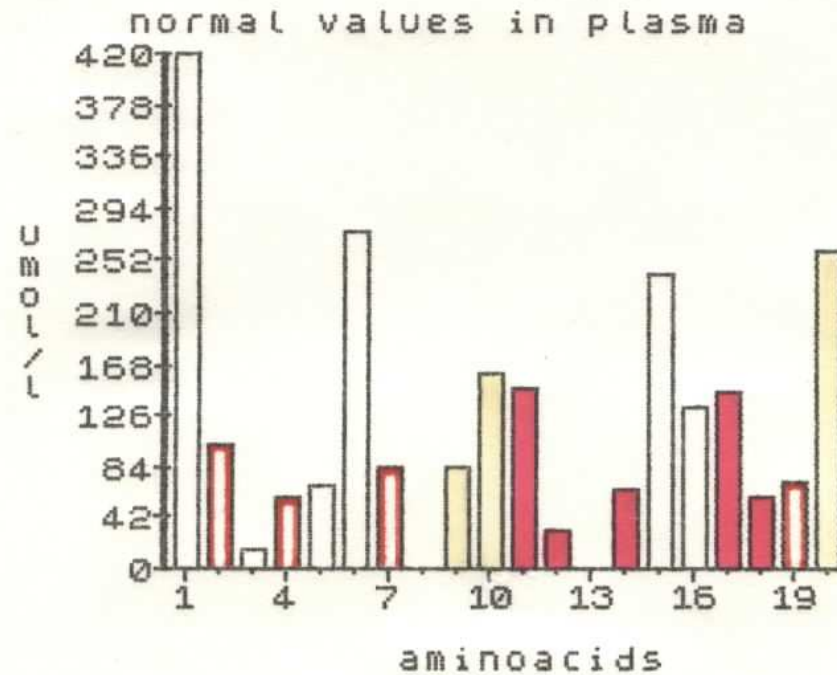
ENZYMOVÝ OBRAZ POŠKOZENÍ JATERNÍ BUŇKY (aktivity enzymů v krvi)



infúzní roztok aminokyselin :



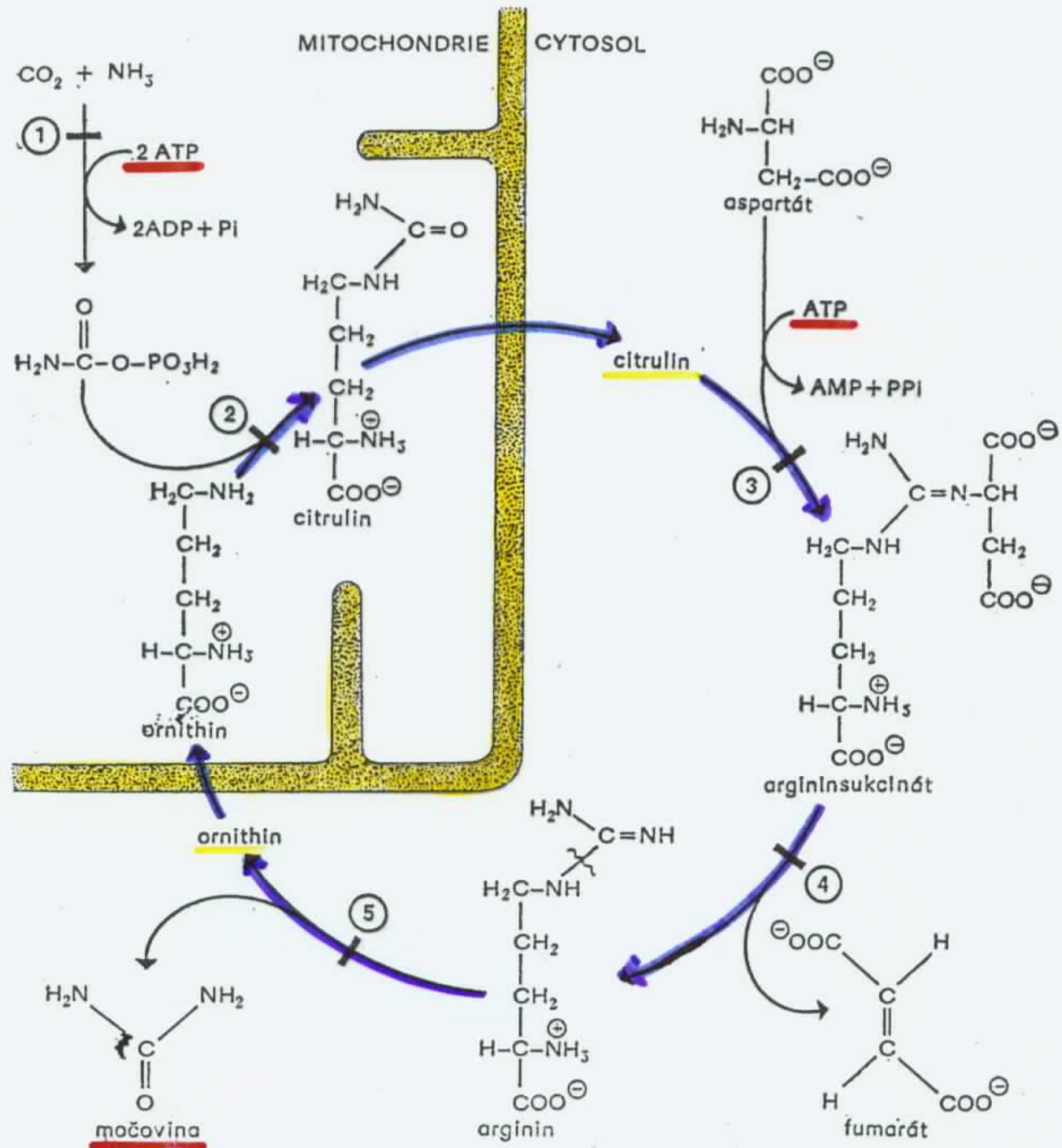
aminogram krevní plasmy :



Udržování homeostázy aminokyselin :

Koncentrace a vzájemné poměry aminokyselin v infúzním roztoku jsou zvoleny podle metabolické aktivity jater pro jednotlivé aminokyseliny (i jejich skupiny) a tedy jsou zcela odlišné od aminogramu krevní plasmy.

Po průchodu směsi podaných aminokyselin játry má být dosaženo stavu, odpovídajícího normálnímu aminogramu.



Cyklus tvorby močoviny :

Játra – cizí látky / léčiva :

- **lipofilní → hydrofilní** - hydroxylace
 - redukce/oxidace
 - hydrolyza/konjugace
(glukuronová kys., sírová kys., Gly, ...)
- **indukovatelnost „biotransformací“**
- **NH_3 → urea**

Hb - degradace

Játra - barviva

Přeměna Hb

Rozpad erytrocytů a přeměna Hb na bilirubin (RES):

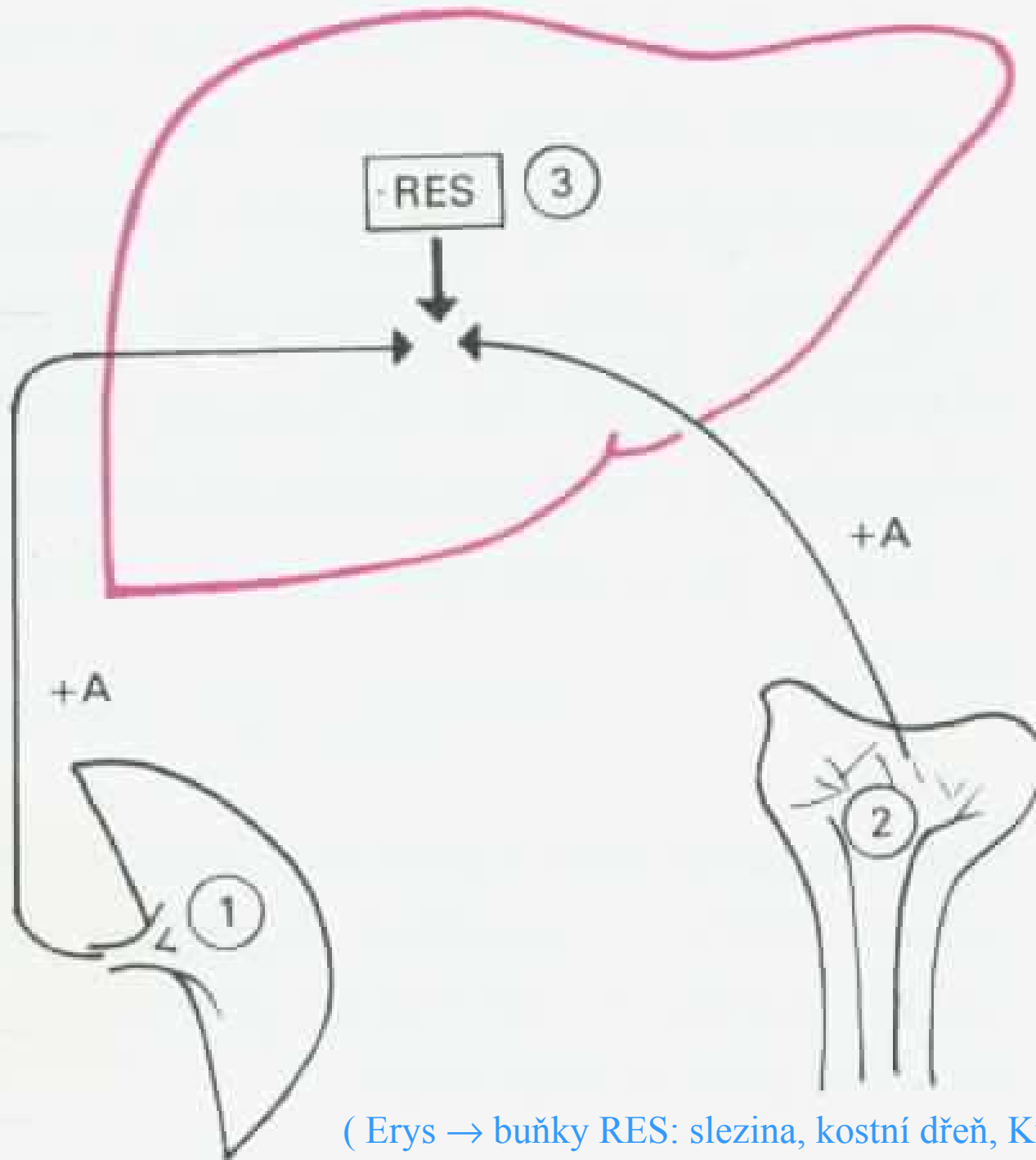
1/ slezina

2/ kostní dřeň

3/ játra

Přenos bilirubinu plasmou ve vazbě na albumin

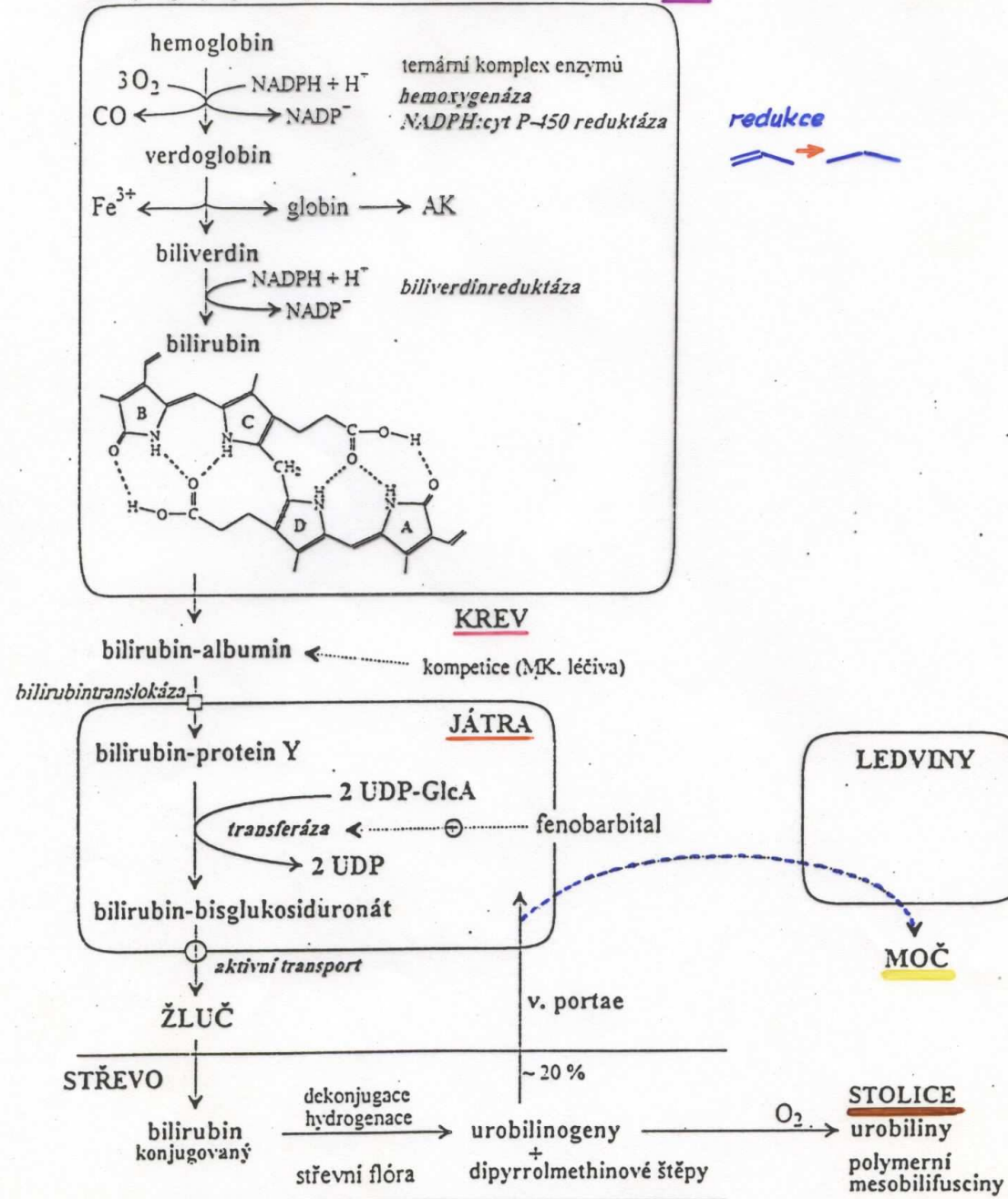
(v obrázku: „+A“)

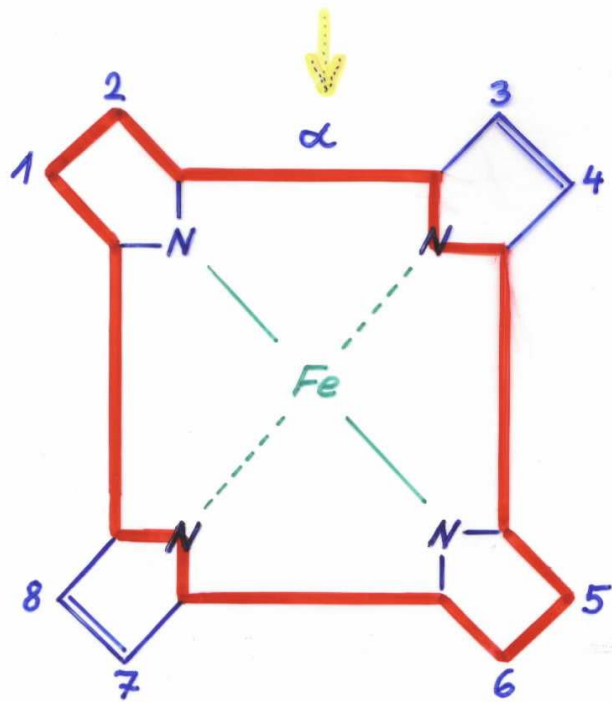


(Erys → buňky RES: slezina, kostní dřeň, Kupferovy bb. jater)

Katabolismus hemu

Buňky fagocytujícího systému sleziny, kostní dřeně a jater (RES)





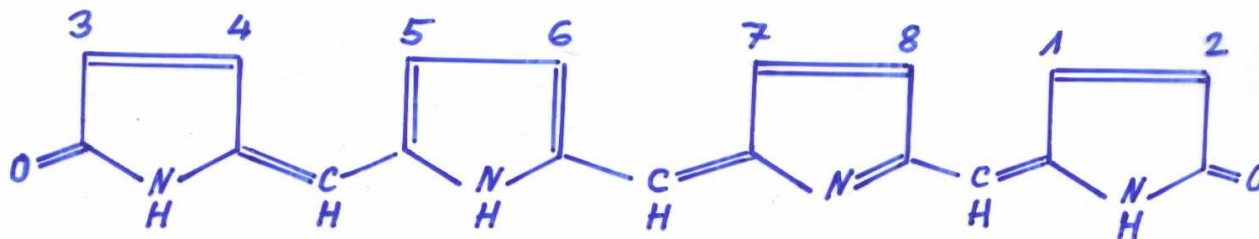
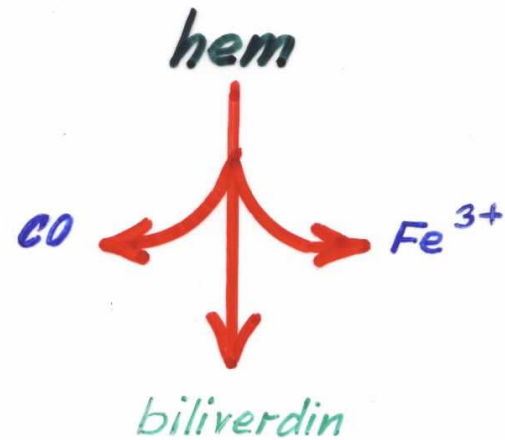
Hem = ferro·proto·
porfyrin

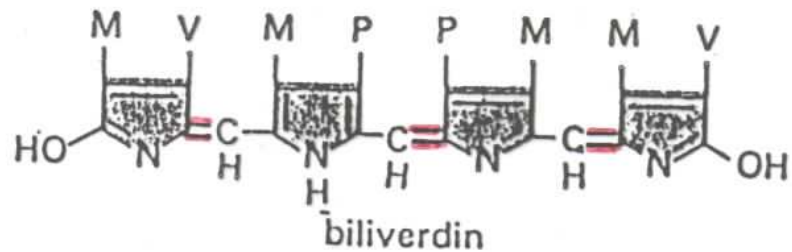
Protoporfyrin

1,3,5,8 - tetramethyl-
2,4 - divinyl-
PORFIN

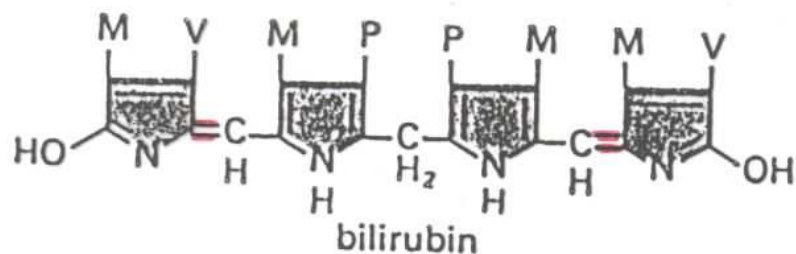
6,7 - dipropionová
kyselina

— konjugované vazby
(mesomerní systémy)
— CH= methinové můstky

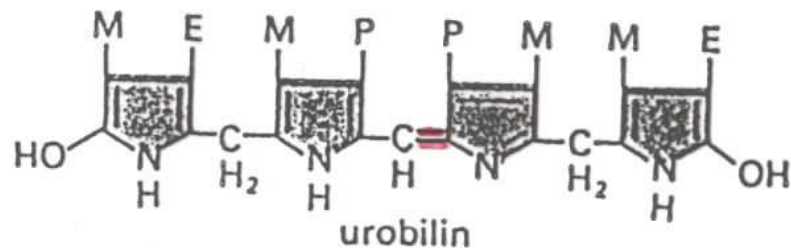




biliterien

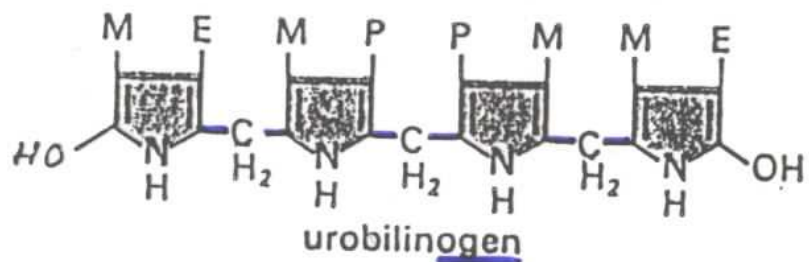


bilidien



bilien

(sterkobilin)

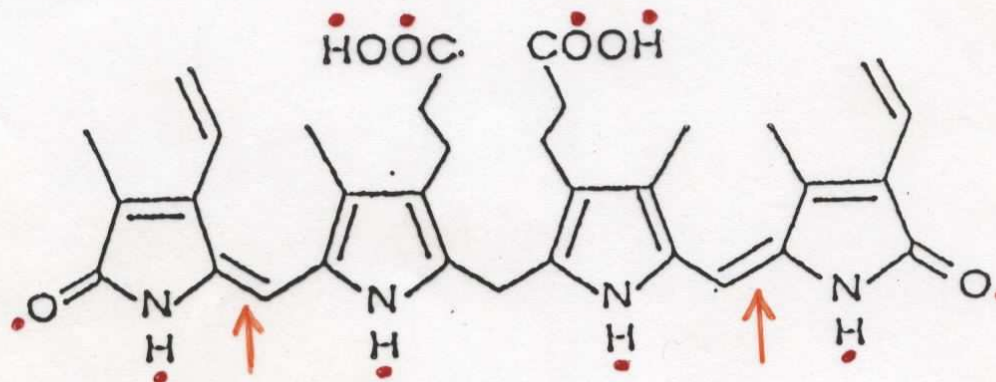
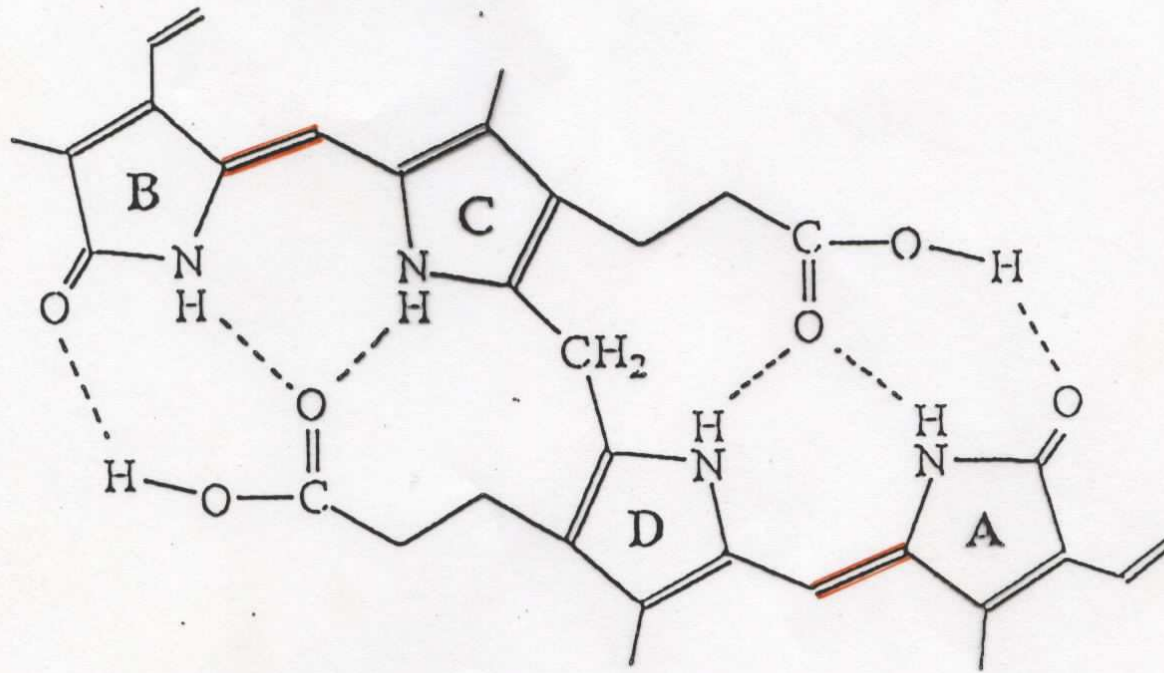


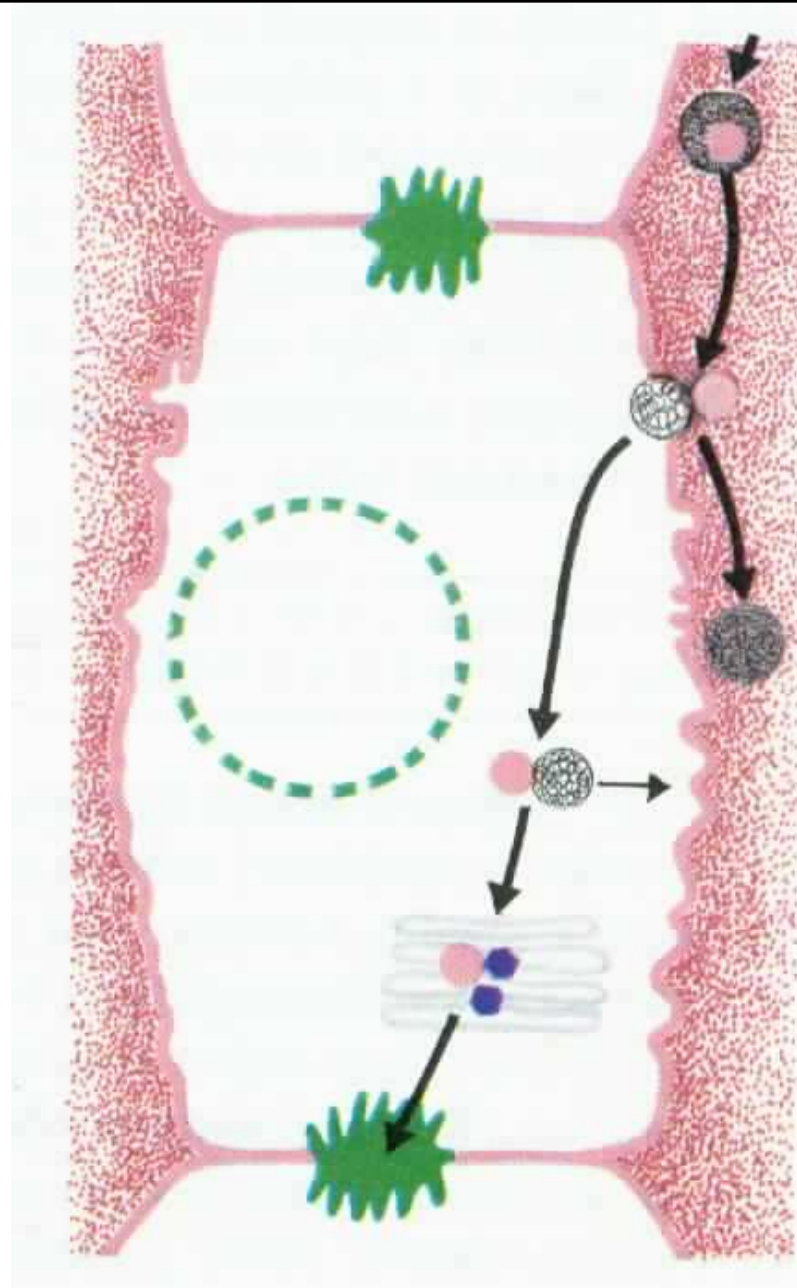
(sterkobilinogen)

urobilinOGEN

úplně hydrOGENovaný

Bilirubin





bilirubin vázán na albumin

bilirubin vázán na ligandin
(= protein Y)

albumin

ER: konjugace bilirubinu
na bisglukosiduronát
(UDP-glukuronosyltransferasa)

Konjugace bilirubinu

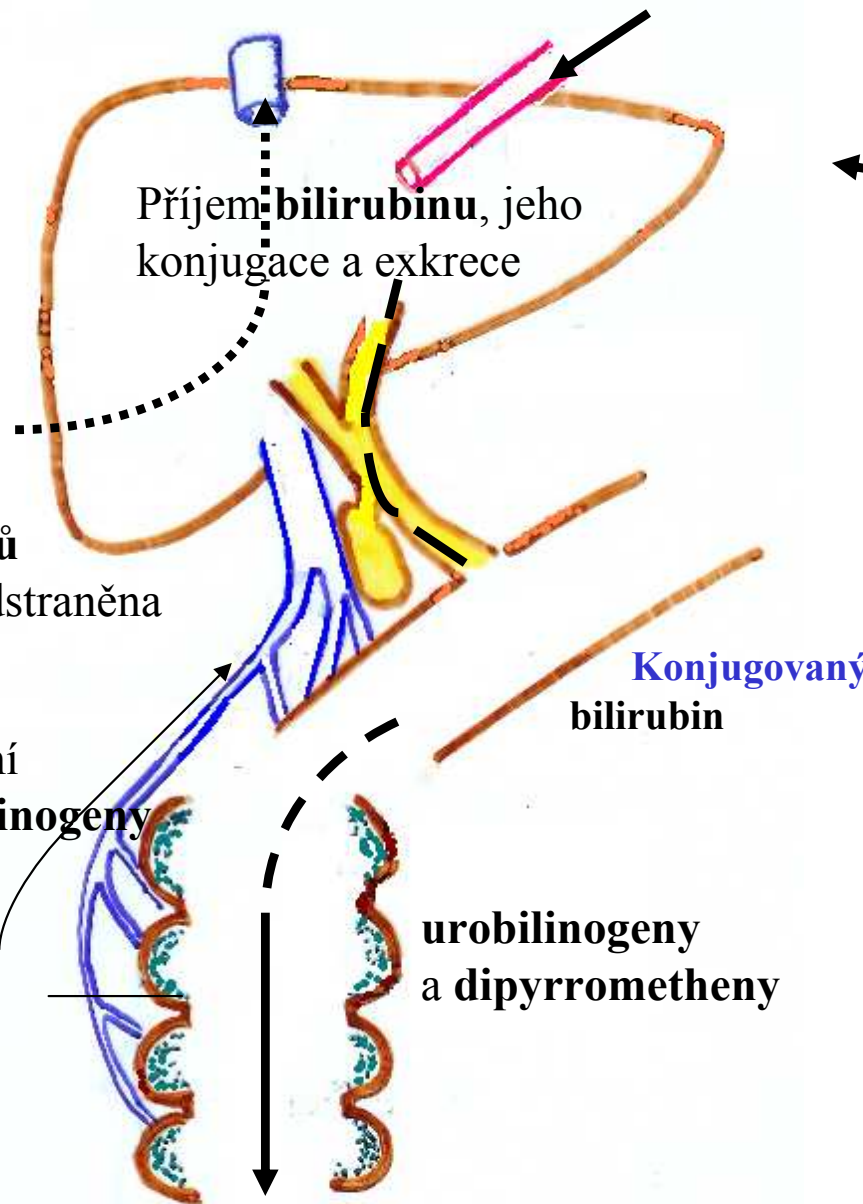
Játra – žlučová barviva:

Hb → **biliverdin** → **bilirubin**
1 g → **35 mg**
6 – 8 g / d

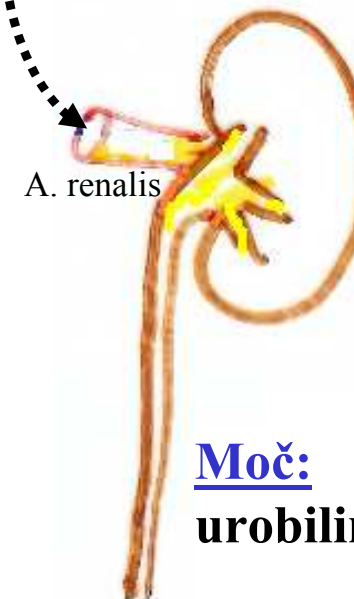
- **cytosolové vazebné proteiny**
(pro bilirubin + aniontová barviva - BSP)
- **UDP-glukuronyl transferasa**
(endoplasmatické retikulum)
- **enterohepatální oběh** (urobilinogeny, ~~bilirubin~~)
- **δ-aminolevulát synthasa**

Bilirubin – zdravý člověk :

Plasma: nekojugovaný bilirubin
(v komplexu s albuminem)
< 20 $\mu\text{mol} / \text{l}$



Malá množství urobilinogenů neodstraněná játry

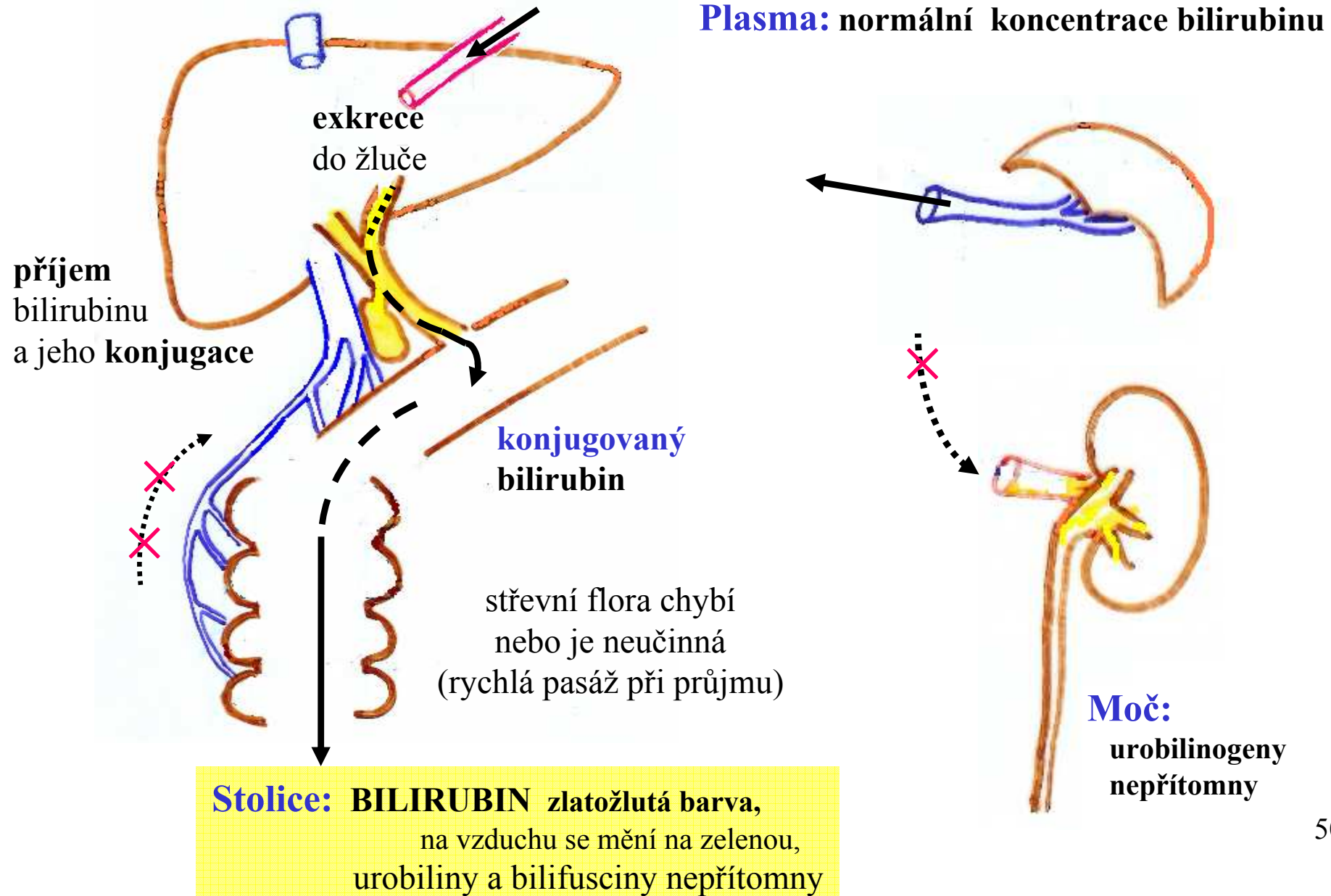


Moč:
urobilinogeny < 5 mg / d

Stolice:
urobilinoidy a bilifusciny ~ 200 mg / d

Bilirubin – chybějící střevní mikroflora :

(novorozenec, dospělý po léčbě širokospektrými antibiotiky)



Hyperbilirubinémie

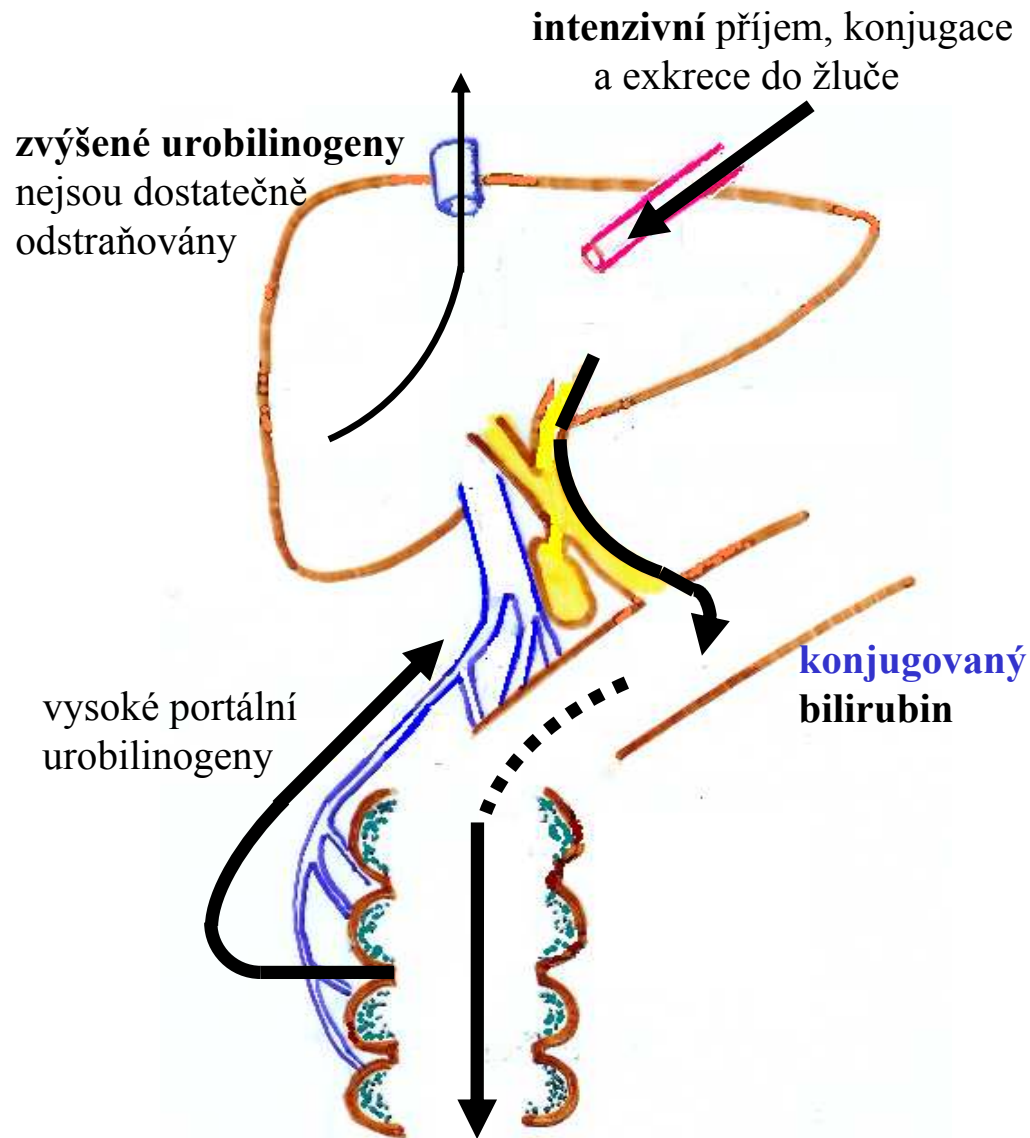
- Příčina:
- 1) zvýšená tvorba bilirubinu
 - 2) snížené vychytávání bilirubinu hepatocyty
 - 3) snížená konjugace bilirubinu
 - 4) porucha vylučování bilirubinu do žluče
 - 5) extrahepatální porucha odtoku žluče

Základní typy hyperbilirubinémie (N normální, ↑↑ značné zvýšení, ↓ snížení, θ chybí)

Typ	Bilirubin			Urobilinogeny	
	v krvi	v moči	deriváty ve stolici	v krvi	v moči
<u>Hemolytický</u> (prehepatální)	↑↑	θ	polycholická stolice	↑	↑
<u>Hepatocelulární</u> (hepatální) <i>ve vrcholu poruchy</i>	↑↑	↑	N ↓	↑↑ ↓	↑↑ ↓ až θ
<u>Obstrukční</u> (posthepatální)	↑↑	↑	↓ až θ acholická stolice	↓ až θ'	↓ až θ

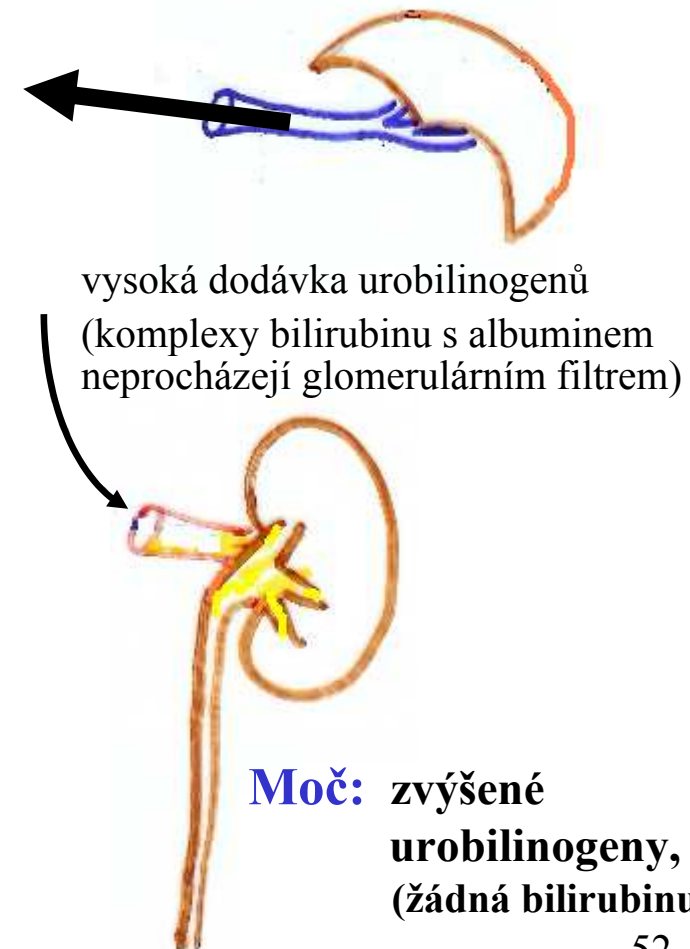
Prehepatální (hemolytická) hyperbilirubinemie :

– nadměrný rozpad erytrocytů



Stolice: polycholická (velká množství urobilinoidů a bilifuscinů)

Krevní sérum:
nekonjugovaný bilirubin zvýšen



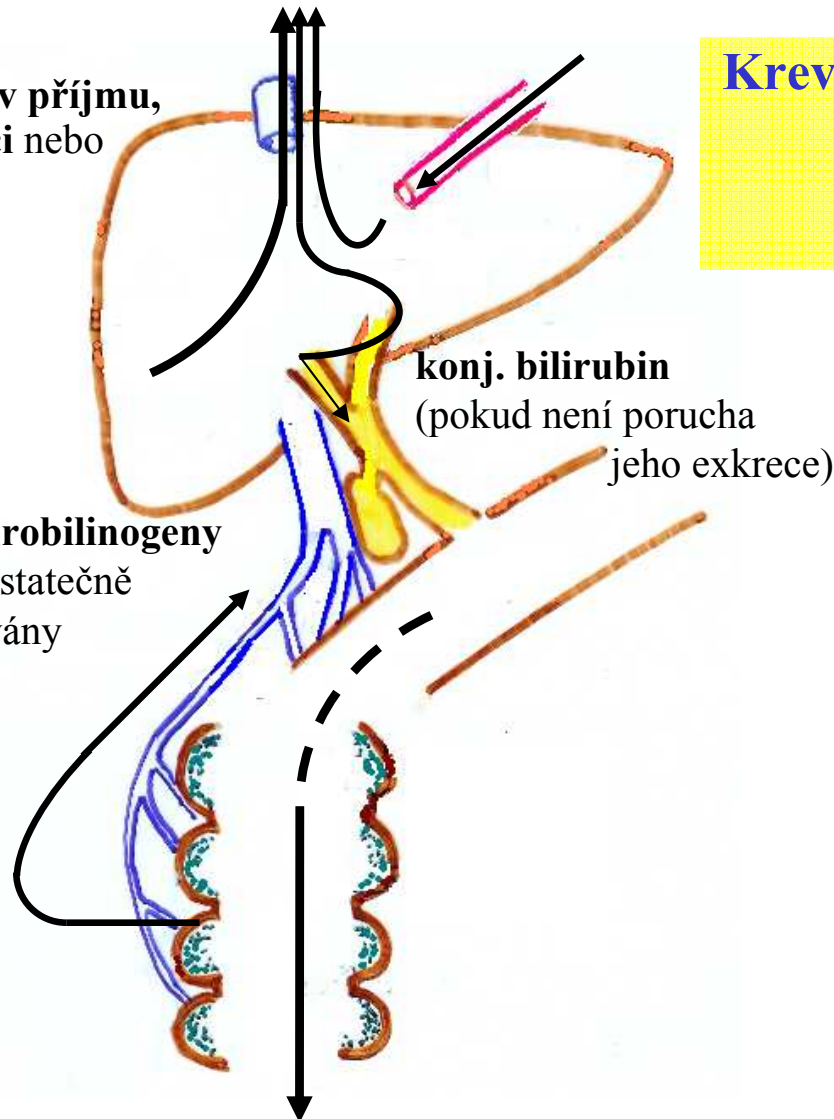




Hepatoceulární hyperbilirubinemie :

Výsledky biochemických testů záleží na tom, zda převažuje porucha **příjmu, konjugace** nebo **exkrece** bilirubinu játry.

porucha v příjmu,
konjugaci nebo
exkreci



Stolice: normální skladba
(pokud není porušena exkrece)

Krevní sérum: nekonjugovaný bilirubin je zvýšen, jestliže je porušen jeho příjem nebo konjugace
konjugovaný bilirubin je zvýšen, jestliže je porušena jeho exkrece nebo odtok

ALT (a AST) mají zvýšené katalytické koncentrace

urobilinogeny a konjugovaný bilirubin přechází do moče (nikoliv nekonjug. bilirubin v komplexu s albuminem)

Moč: zvýšené urobilinogeny
(pokud není porušena exkrece bilirubinu)

bilirubinurie
(když se zvyšuje konjugovaný bilirubin v plasmě)

Hepatocelulární ikterus způsoben

- zánětlivým onemocněním (infekční hepatitis)
- hepatotoxickými látkami (ethanol, acetaminofen = paracetamol = „Paralen“, „Panadol“, ...)
- autoimunitním onemocněním

chronická hepatitida může vyústit v jaterní cirhosisu
(fibrosu jaterních lalůčků)

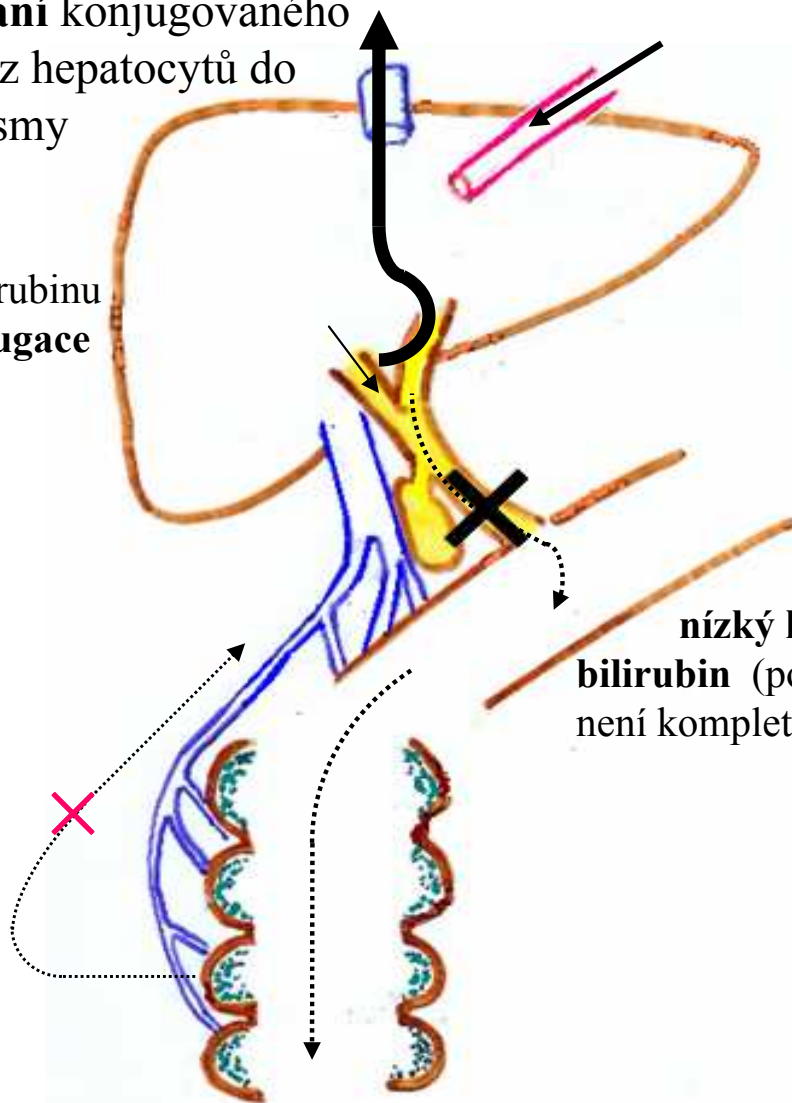
Hyperbilirubinemie sérový bilirubin $> 20 - 22 \mu\text{mol} / \text{l}$

Ikterus (žloutenka) žlutavé zbarvení sklér a kůže
sérový bilirubin obvykle $> 30 - 35 \mu\text{mol} / \text{l}$

Obstrukční (posthepatální) hyperbilirubinemie :

prosakování konjugovaného bilirubinu z hepatocytů do krevní plasmy

příjem bilirubinu a jeho konjugace

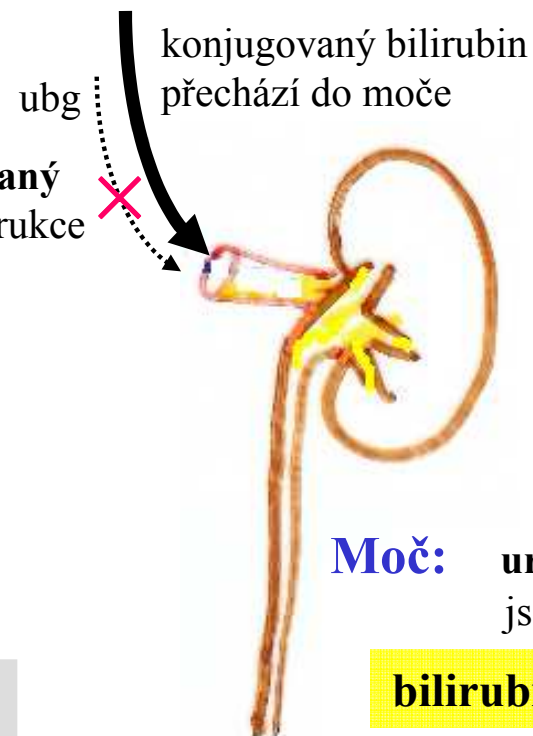


Krevní sérum:

konjugovaný bilirubin je zvýšen

koncentrace žlučových kyselin zvýšena,
katalytická koncentrace ALP zvýšena

nízký konjugovaný bilirubin (pokud obstrukce není kompletní)



Moč: urobilinogeny jsou sníženy nebo chybí

bilirubinurie

Stolice: urobilinoidy and bilifusciny sníženy nebo chybí (šedá, acholická stolice)

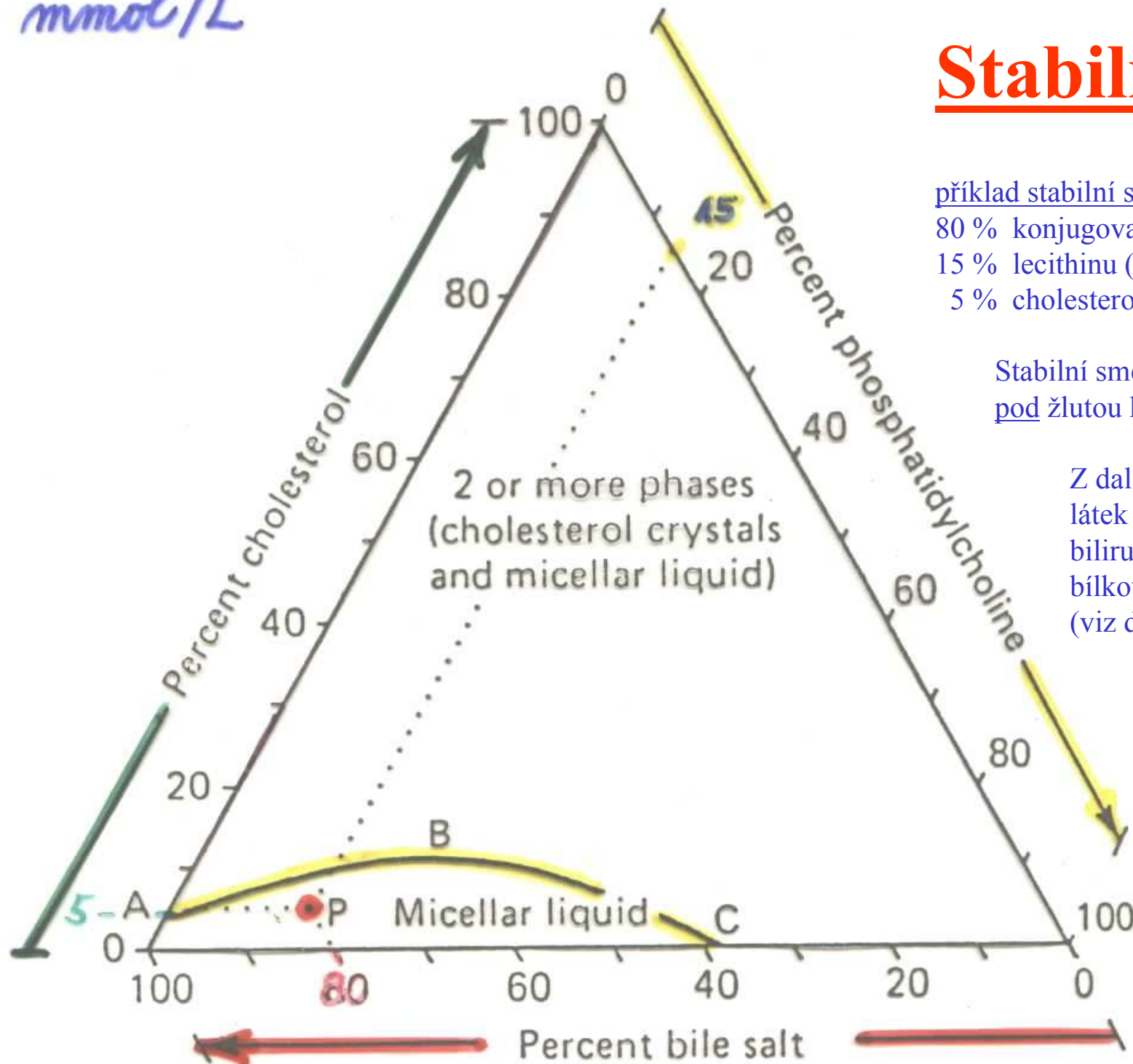
mmol/L

Stabilita žluči

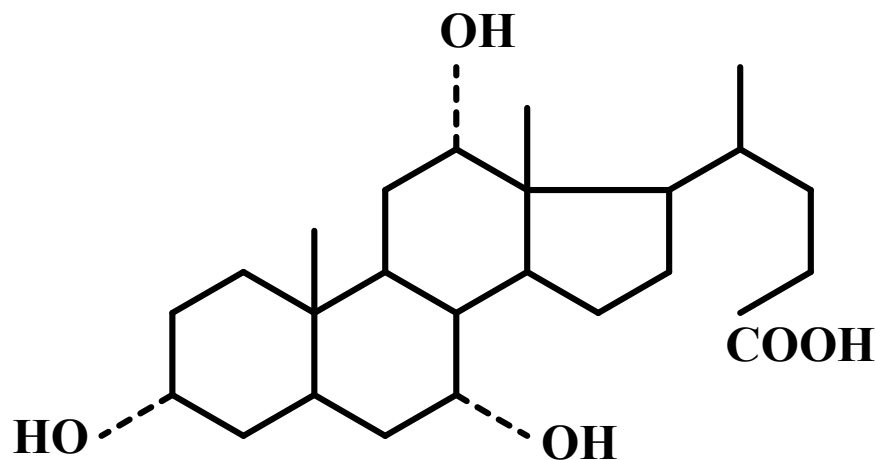
příklad stabilní směsi (viz graf, bod „P“):
80 % konjugovaných žlučových kyselin
15 % lecithinu (fosfatidylcholin)
5 % cholesterolu

Stabilní směs má bod svého složení pod žlutou křivkou ABC.

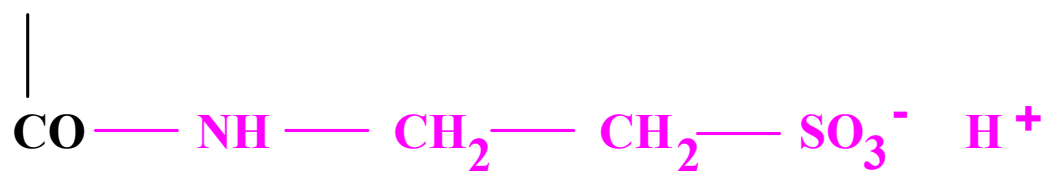
Z dalších (zde neuvedených) látek žluč obsahuje především bilirubinglukosiduronáty, bílkoviny a anorganické soli (viz dále)



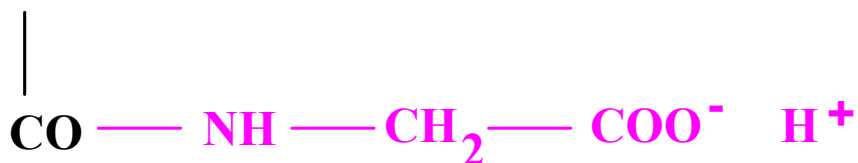
Játra – konjugované žlučové kyseliny („soli“ žlučových kyselin)



kyselina taurocholová →



kyselina glykocholová →



Názvu „soli“ je použito pouze pro podobnost disociace konjugovaných žlučových kyselin s disociací (anorganických) solí.

Játra – tvorba žluče :

žluč	jaterní	žlučníková
anorganické soli	8,4	6,5
žlučové kyseliny	7 - 14	32 - 115
cholesterol	0,8 – 2,1	3,1 – 16,2
bilirubin glukosiduronáty	0,3 – 0,6	1,4
fosfolipidy	2,6 – 9,2	5,9
proteiny	1,4 – 2,7	4,5
pH	7,1 – 7,3	6,9 – 7,7

uvedeny jsou hmotnostní koncentrace (g / l)

Funkce žluče :

Žlučové kyseliny emulzifikují ve střevě lipidy a vitamíny rozpustné v tucích.

Vysoké koncentrace žlučových kyselin a fosfolipidů stabilizují micelární disperzi cholesterolu ve žluči

(krystalizace cholesterolu → cholesterolové žlučníkové kameny)

Exkrece cholesterolu a žlučových kyselin je hlavním způsobem odstraňování cholesterolu z těla.

Žluč také odstraňuje hydrofobní metabolity, léky, toxiny a kovy (např. Cu, Zn, Hg)

Neutralizace kyselých trávenin (ve spojení s HCO_3^- z pankreatu)

JÁTRA
MINERÁLY
Fe

Játra – minerály :

Fe 2/3 rezerv ve ferritinu (patologicky v hemosiderinu), transferrin (= siderofilin)

Cu ceruloplasmin, syntéza

Mn, Co, Mo, ~~Zn~~ - střádání

I deiodace thyroxinu

Fe

$M_r = 55,847$

(n-1)d prvek → nerozpustné oxidy a hydroxidy

P(S)-Fe = 14 – 26 $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (muž)

P(S)-Fe = **11** – 22 $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (**žena**)

denní výkyvy: ráno o 10-30 % vyšší hodnoty

- **sideropenické anémie**

(*sidēros* = železo, *peniā* = chudoba)

- mikrocytární hypochromní anémie

- **solubilní transferrinové receptory**

v séru krevním = nejcitlivější indikátor nedostatku Fe v buňce. Ta tvoří až dvojnásobek receptorů, které se uvolní do krve.

- **není vztah úměrnosti mezi koncentrací Fe v plasmě a rozsahem absorpce Fe**

Fe

4 – 5 g celkem

**3/4: hemoglobin + myoglobin
... ferritin**

resorpce:



Vstřebávání Fe

(hl. duodenum a jejunum)

nedisociovatelné
komplexy

fytáty*)

fosfáty

uhličitany

šťavelany

redukující látky → Fe²⁺
(podpora vstřebávání)

askorbová kys.

jantarová kys.

fruktosa

ethanol

aminokyseliny (Cys)

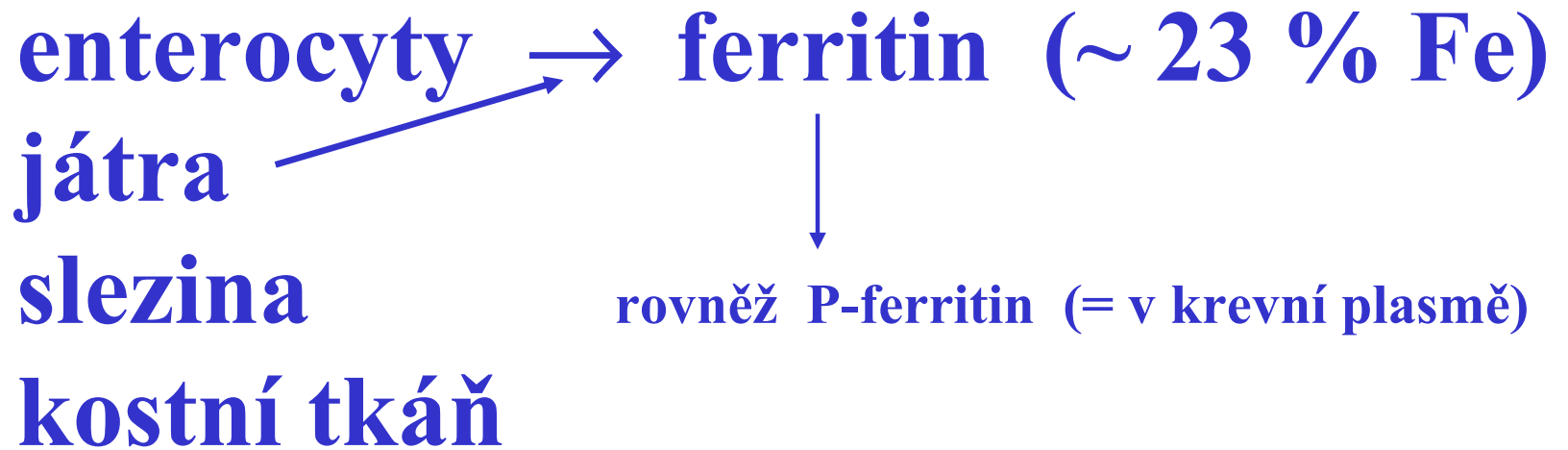
glutathion

*) fytová kyselina (v zelenině)

= myo-inositol hexakis(dihydrogenfosfát)

= inositol hexafosforečná kyselina

skladování:



vyčerpání kapacity ferritinu (játra)

→ hemosiderin, $\text{Fe}(\text{OH})_3 \sim 35 \% \text{ Fe}$

transport (plasma):

transferrin (= siderofilin)

2 Fe^{3+} / mol,

1/3 kapacity využita ⁶⁷

Transferrin (Trf) siderofilin

β_1 -globulin, glykoprotein, $M_r = 79.600$

$P(S)\text{-Trf} = 2 - 4 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$

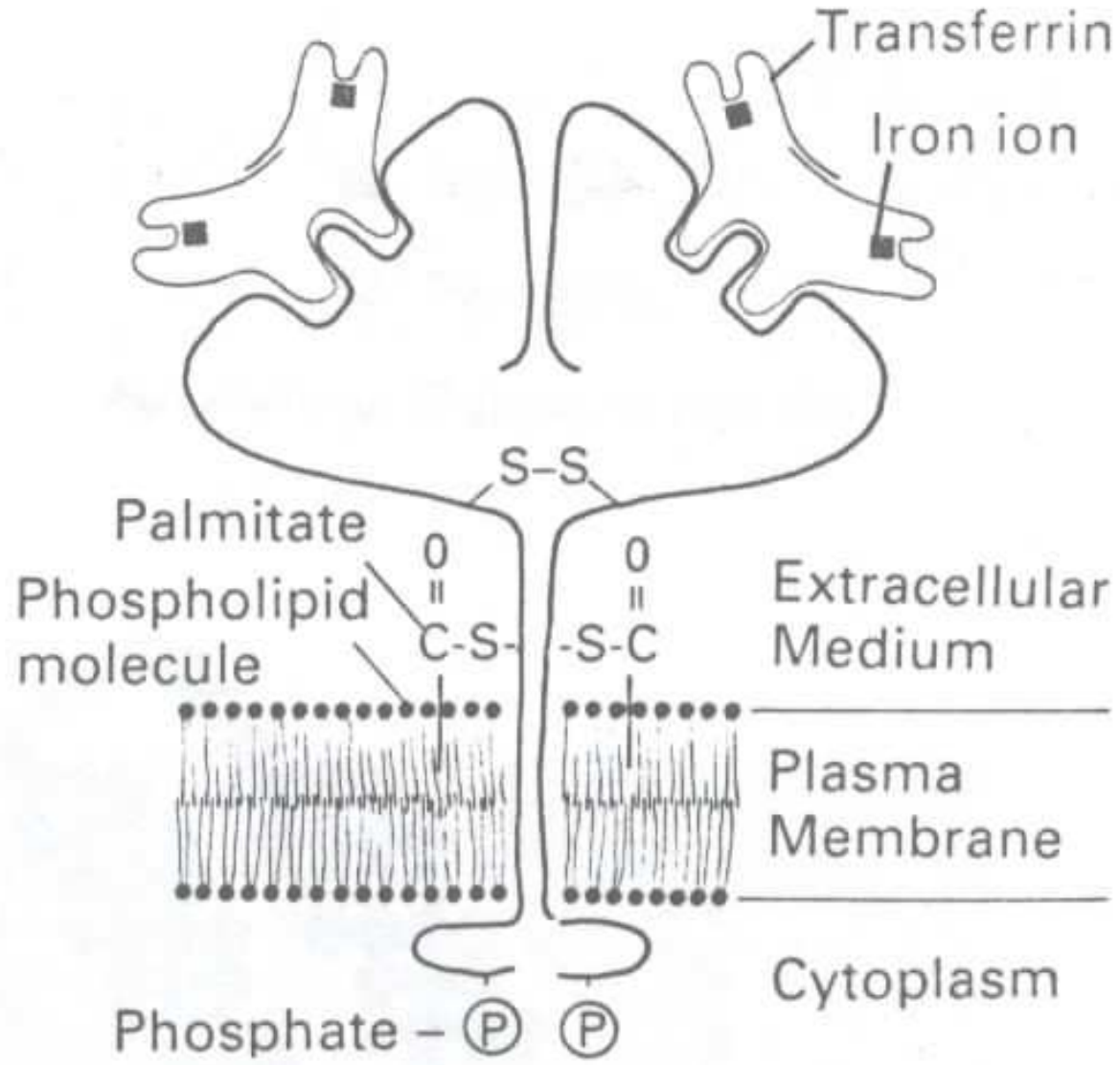
2 vazebná místa pro Fe^{3+} , využita cca z 1/3
($P(S)\text{-Fe} = 11 - 26 \text{ umol} \cdot \text{l}^{-1}$)

TIBC = total iron binding capacity
celková vazebná kapacita pro železo
($45 - 72 \text{ umol} \cdot \text{l}^{-1}$)

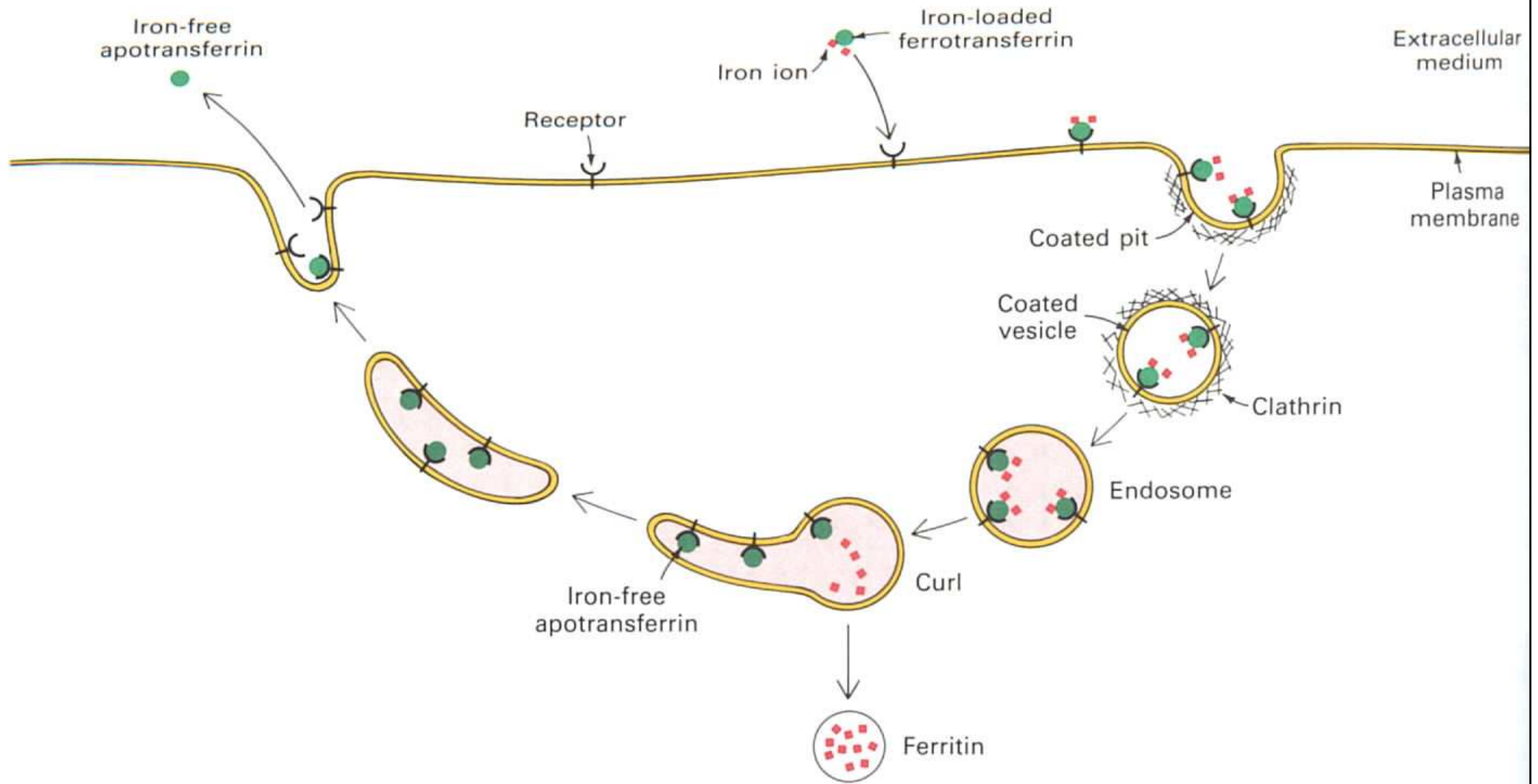
volná vazebná kapacita

u sideropenických anémií: zvýšení Trf i TIBC

Transferrin receptor



Vstup Fe do buňky



Ferritin

- **bílkovina, obsahující zásoby železa**
- **játra, slezina, kostní dřeň, střevní sliznice,
(krevní buňky)**
- **malý podíl se uvolňuje do krevního oběhu**
- **koncentrace ferritinu je přímo úměrná
zásobám Fe ve tkáních**
- **sideropenie: hodnota ferritinu klesá dříve
než vzroste [Trf]**

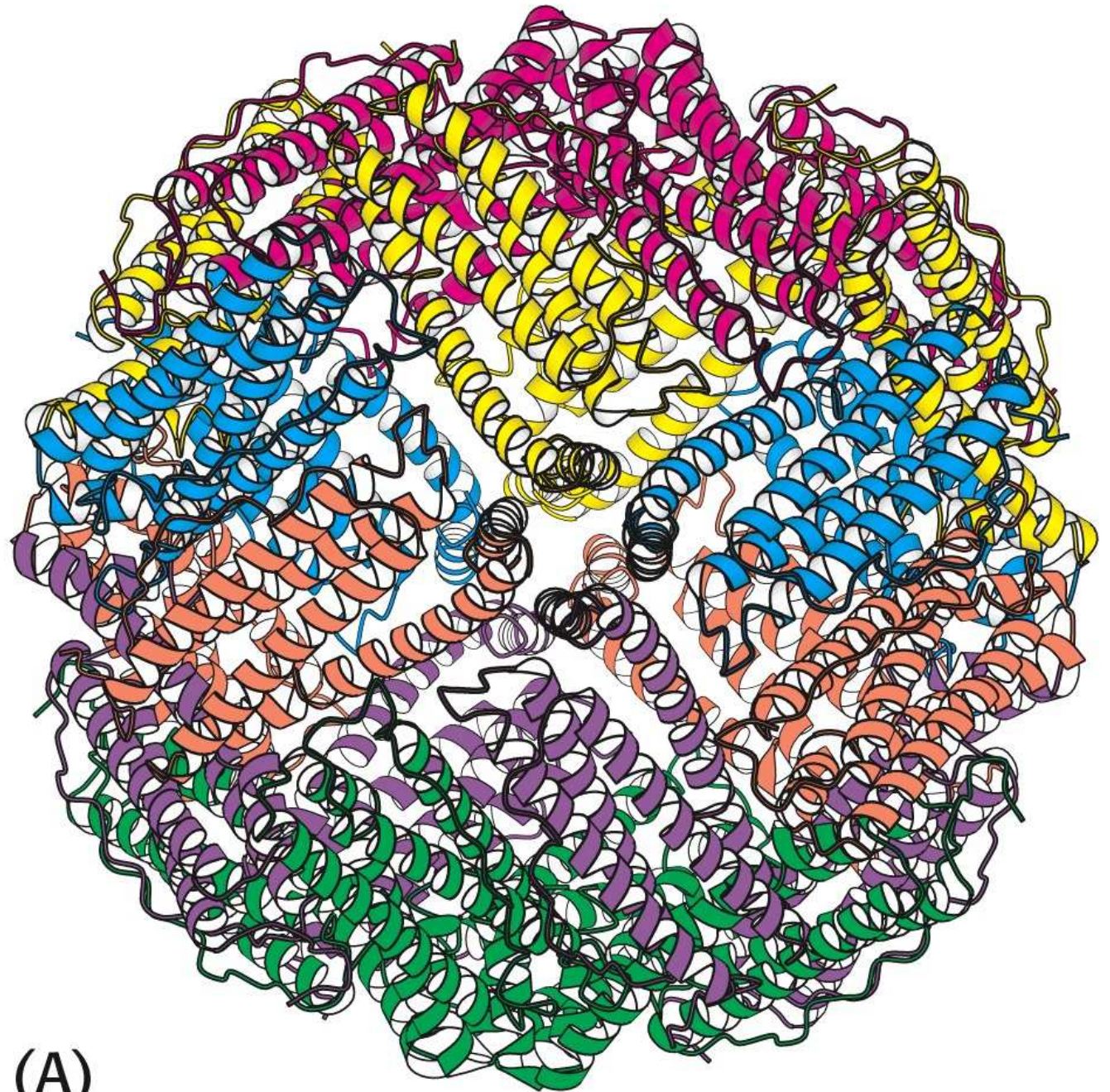
Siderin (hemosiderin)

při extrémním zatížení Fe → agregace ferritinu do většího komplexu = „siderin“ (hemosiderin).

Organismus není vybaven přirozeným mechanismem, schopným vyloučit nadbytečné železo !!

Ferritin

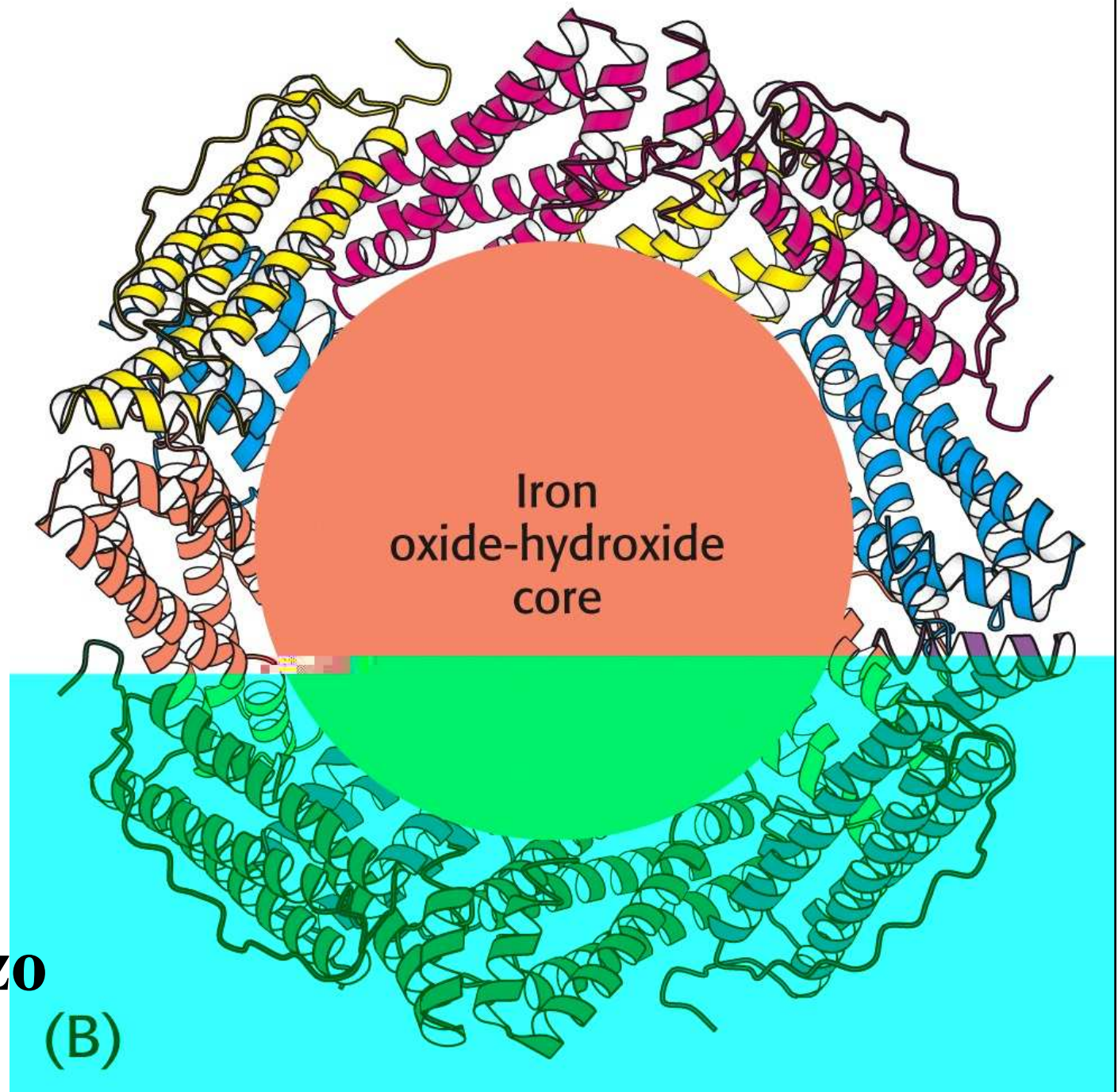
**24 shodných
podjednotek
ferritinu →
téměř kulovitá
slupka**



(A)

Ferritin

- průřez:
jádrová část
obsahuje železo



prof. MUDr. Dr.h.c.

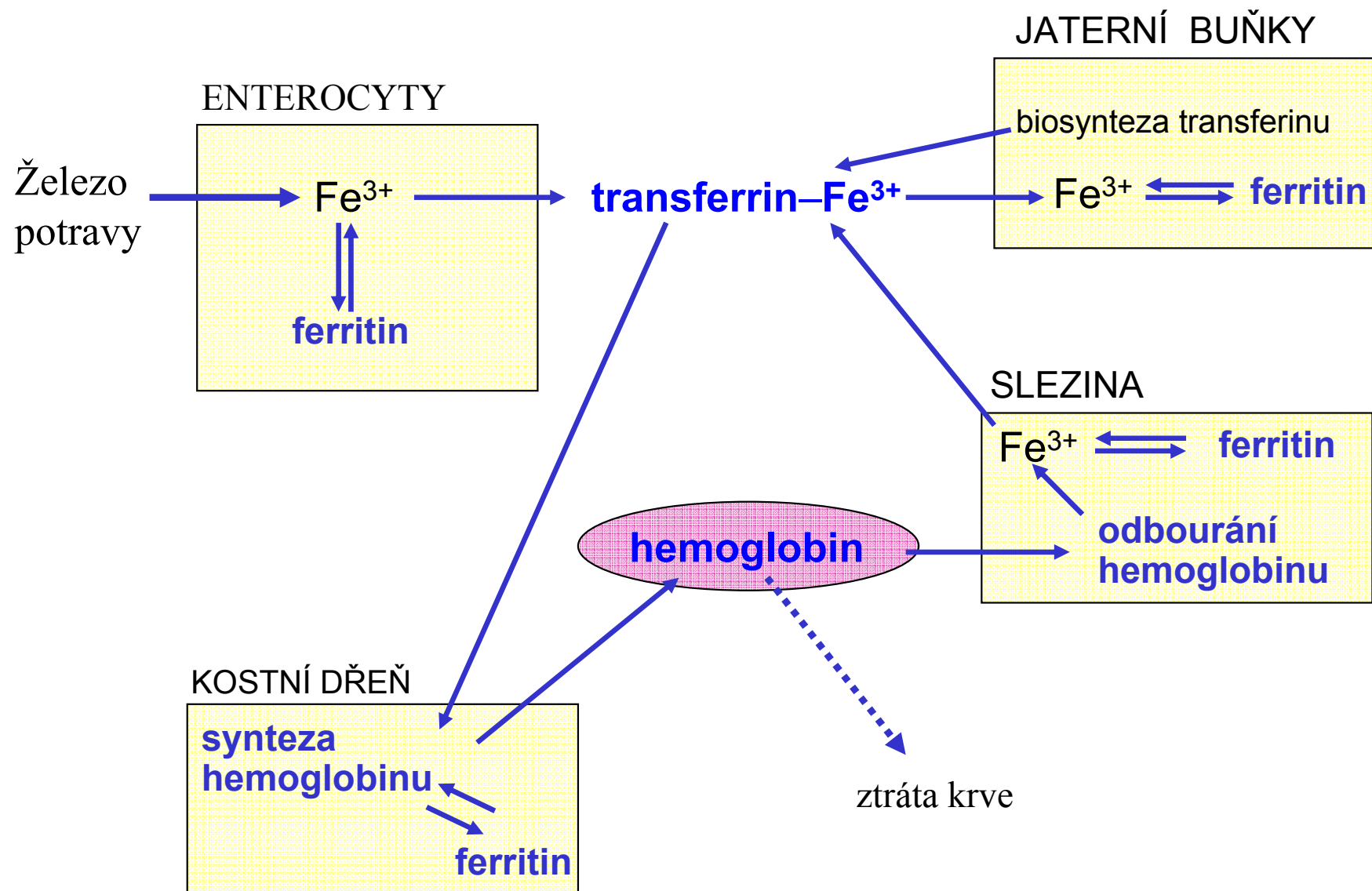
Vilém LAUFBERGER,

DrSc.

(děkan LF MU 1932-33)

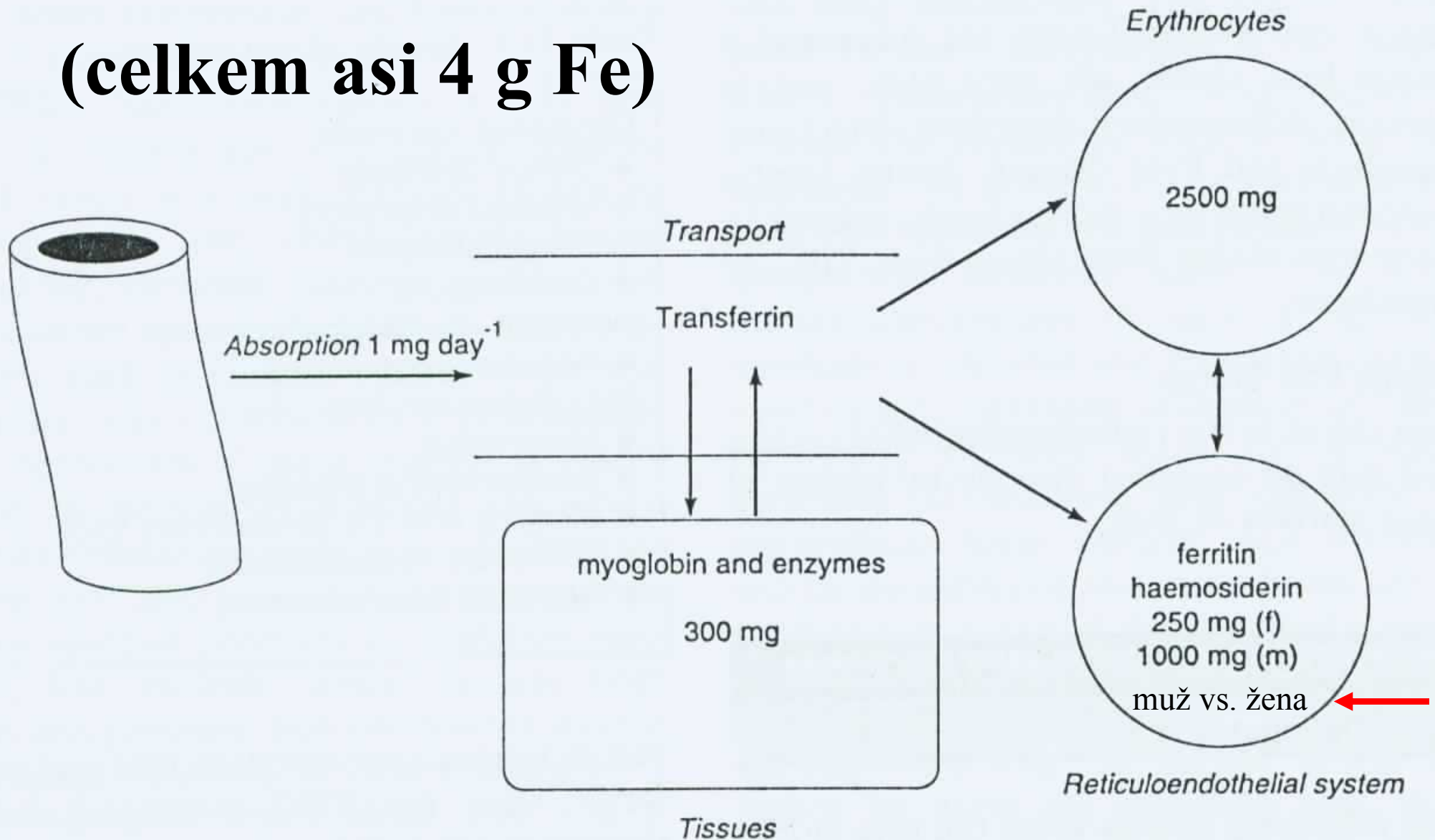
objev ferritinu 1934

Distribuce Fe v organismu



Distribuce Fe v organismu

(celkem asi 4 g Fe)



Syntéza hemu v játrech :

U dospělého člověka nejsou játra důležitým hematopoetickým místem, ale přesto probíhá v játrech podstatná syntéza hemu.

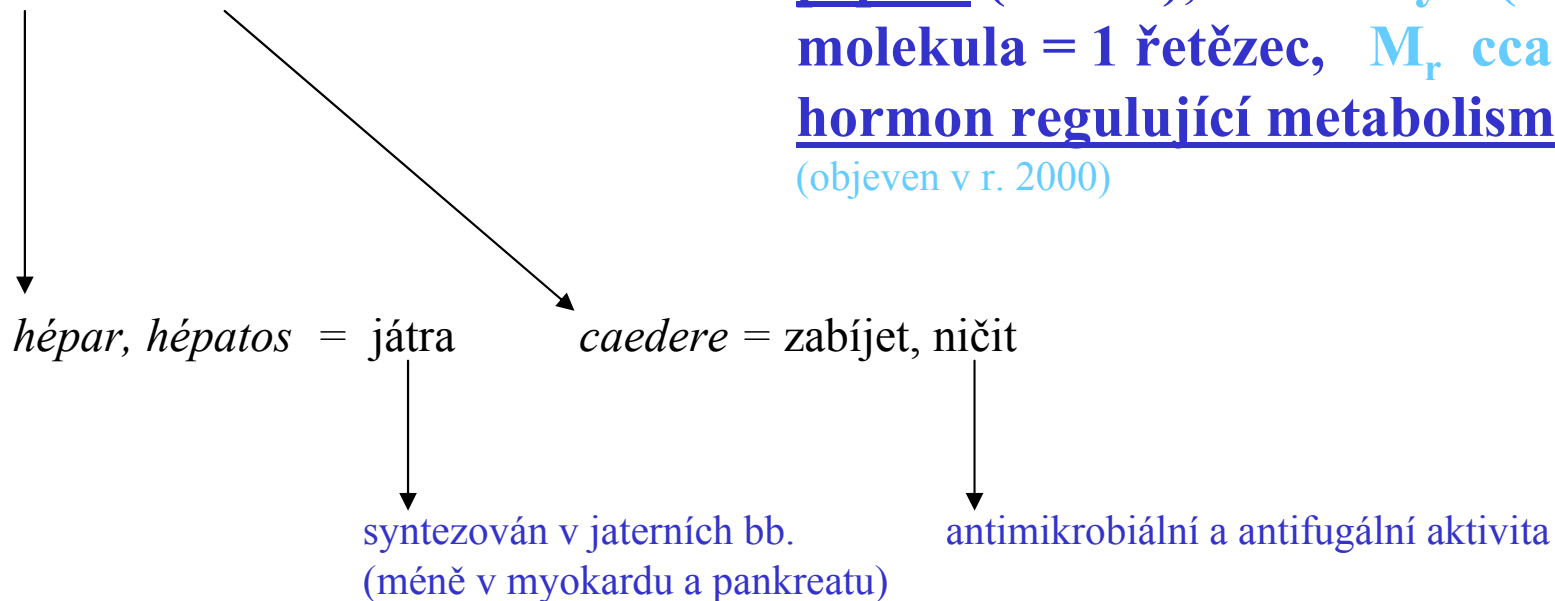
Kolem 85 % jaterního hemu je zabudovááno do cytochromu P_{450} (součásti monooxygenasy hladkého endoplasmatického retikula).

Obměna cytochromu P_{450} je velmi rychlá.

Proto důsledkem deficitu Fe může být snížení detoxikace léčiv a j. xenobiotik.

Hepcidin (1) :

peptid (25 AA), z 1/3 Cys (8 Cys),
molekula = 1 řetězec, M_r cca 2.000
hormon regulující metabolismus Fe
(objeven v r. 2000)



jiný (dřívější) název: **LEAP-1 = liver-expressed antimicrobial peptide ⁺**
„jaterní antimikrobiální peptid“

- Hepcidin:
- hormonální regulátor zásob a recyklace Fe
 - snižuje absorpci Fe v duodenu
 - brání uvolnění recyklovatelného Fe z makrofágů
 - inhibuje transport Fe přes placentu
 - snižuje dostupnost Fe pro pronikající patogeny → protizánětlivý účinek
(může však dojít ke kombinaci tohoto „obraného“ mechanismu s „autoagresivním“ působením,
kdy se vyvine těžká anemie z nedostatku Fe = „sideropenická anemie“)

⁺) [livə iks'prest ,aentimai'krəubiəl peptaid]

Hepcidin (2) :

„Hepcidin = signál inhibující absorpci železa“

Koncentraci hepcidinu zvyšuje: 1/ zánětlivá stimulace (IL-6, glukokortikoidy)
2/ zátěž železem (transfuze)
= Fe stimuluje syntézu hepcidinu

Syntézu hepcidinu snižuje: hemolytická neb posthemorhagická anemie

Hepcidin je filtrován do primární moče,
v tubulech není resorbován → U-[hepcidin] ukazuje rozsah jeho syntézy

U-[hepcidin] \longleftrightarrow P-[ferritin]
korelace

hepcidin je „zrcadlovým obrazem“ transferinu (syntéza transferinu je zánětlivými faktory i zátěží železem *inhibována*,
syntéza hepcidinu je za stejných podmínek *stimulována*)

Hepcidin = „protein akutní fáze 2. typu“

sem dále patří: fibrinogen

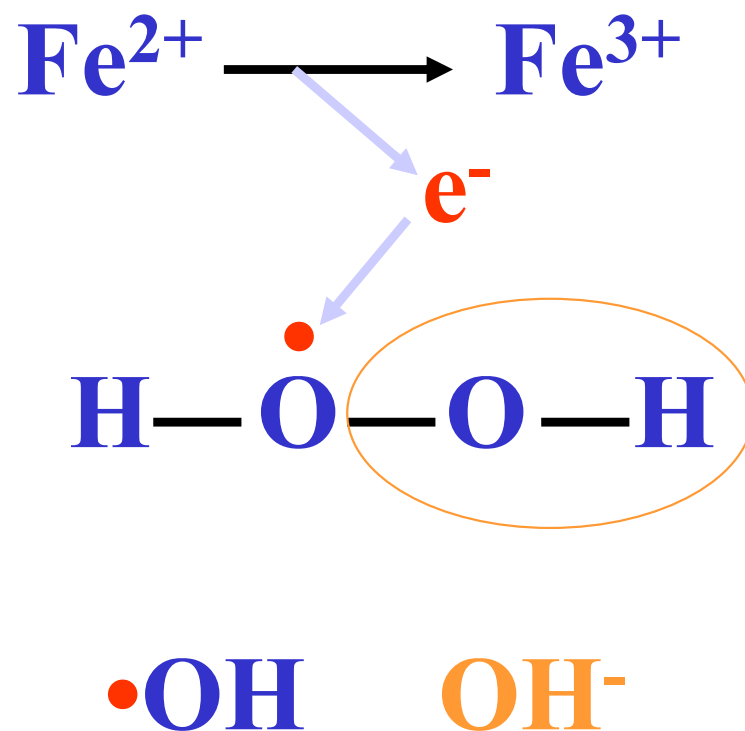
α_2 -makroglobulin

ceruloplasmin

SERPINY (= inhibitory serinových proteáz =

α_1 -antitrypsin, α_1 -antichymotrypsin, ...

Fentonova reakce (1) :



Fentonova reakce (2) :

Zpravidla se takto popisuje přeměna superoxidového anionradikálu $\bullet\text{O}_2^-$ (za přítomnosti peroxidu vodíku) na hydroxylový radikál $\bullet\text{OH}$ (hydroxylový anion a dikyslík).

Hydroxylový radikál je vysoce reaktivní !!

