

# A máj klinikai kémiája

1. Intermediér anyagcsere
2. Biotranszformáció



Jelentős funkcionális tartalék



Egyszerű funkcionális tesztek nem mindig érzékenyek

pl. plazma bilirubin

## A máj fő funkciói

### Szénhidrát-anyagcsere

glükoneogenezis  
glikogénszintézis és -lebontás

### Zsíryanycsere

zsírsavszintézis  
koleszterinszintézis és -kiválasztás  
lipoproteinszintézis  
ketogenezis  
epesavszintézis  
D-vitamin 25-hidroxilációja

### Fehérjeanyagcsere

plazmafehérjék szintézise (beleértve az alvadási faktorokat, de az immunglobulinokat nem)  
ureaszintézis

### Hormonanyagcsere

szteroid hormonok anyagcséréje és kiválasztása  
polipeptidhormonok anyagcséréje

### Gyógyszerek és idegen vegyületek

anyagcsere és kiválasztás

### Raktározás

glikogén  
A-vitamin  
B<sub>12</sub>-vitamin  
vas

### Bilirubin-anyagcsere és -kiválasztás

Máj enzimek: érzékenyebbek

-Nem szelektívek

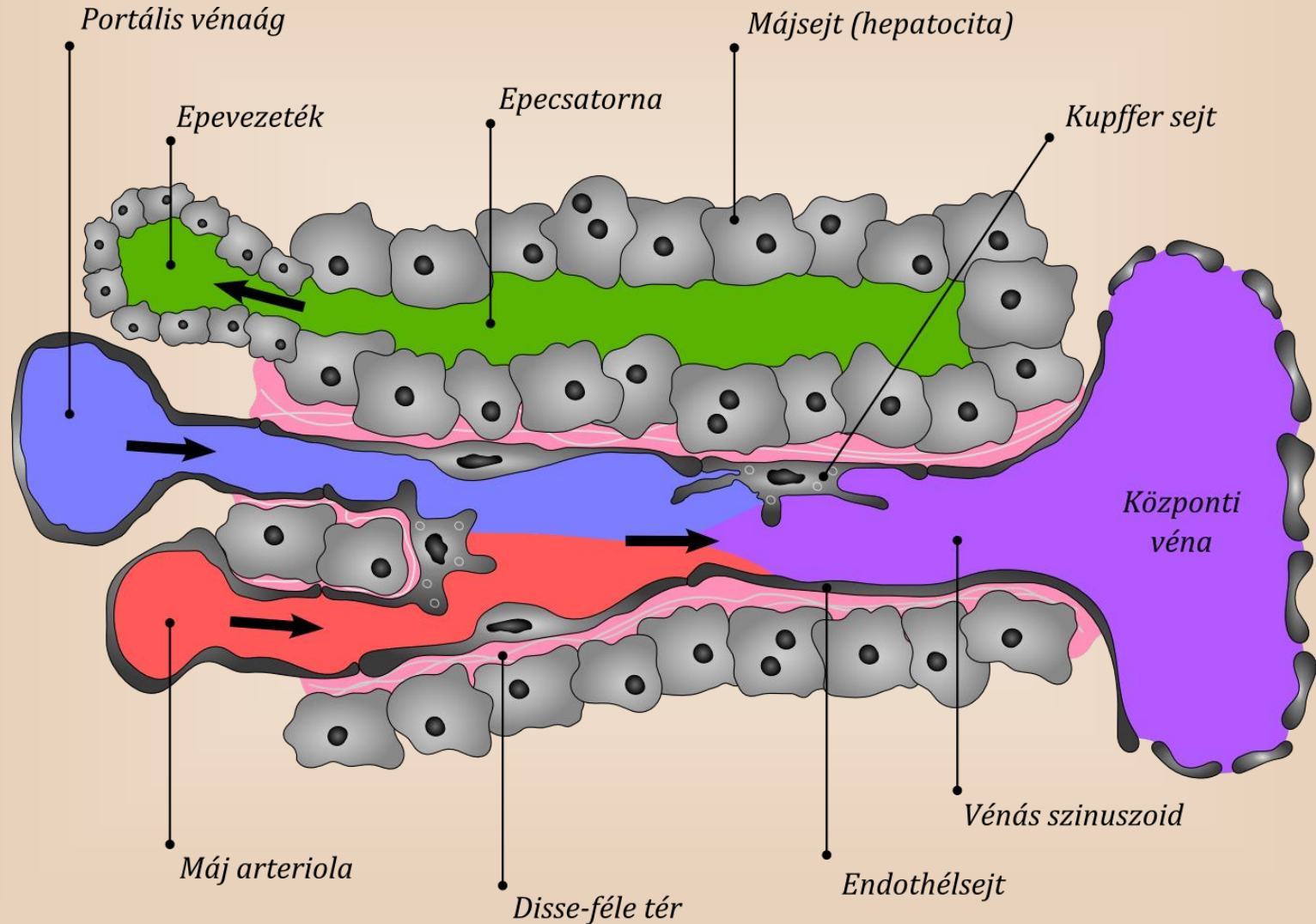
-Nem invazívak

-Más diagnosztikai eljárást indikálhatnak

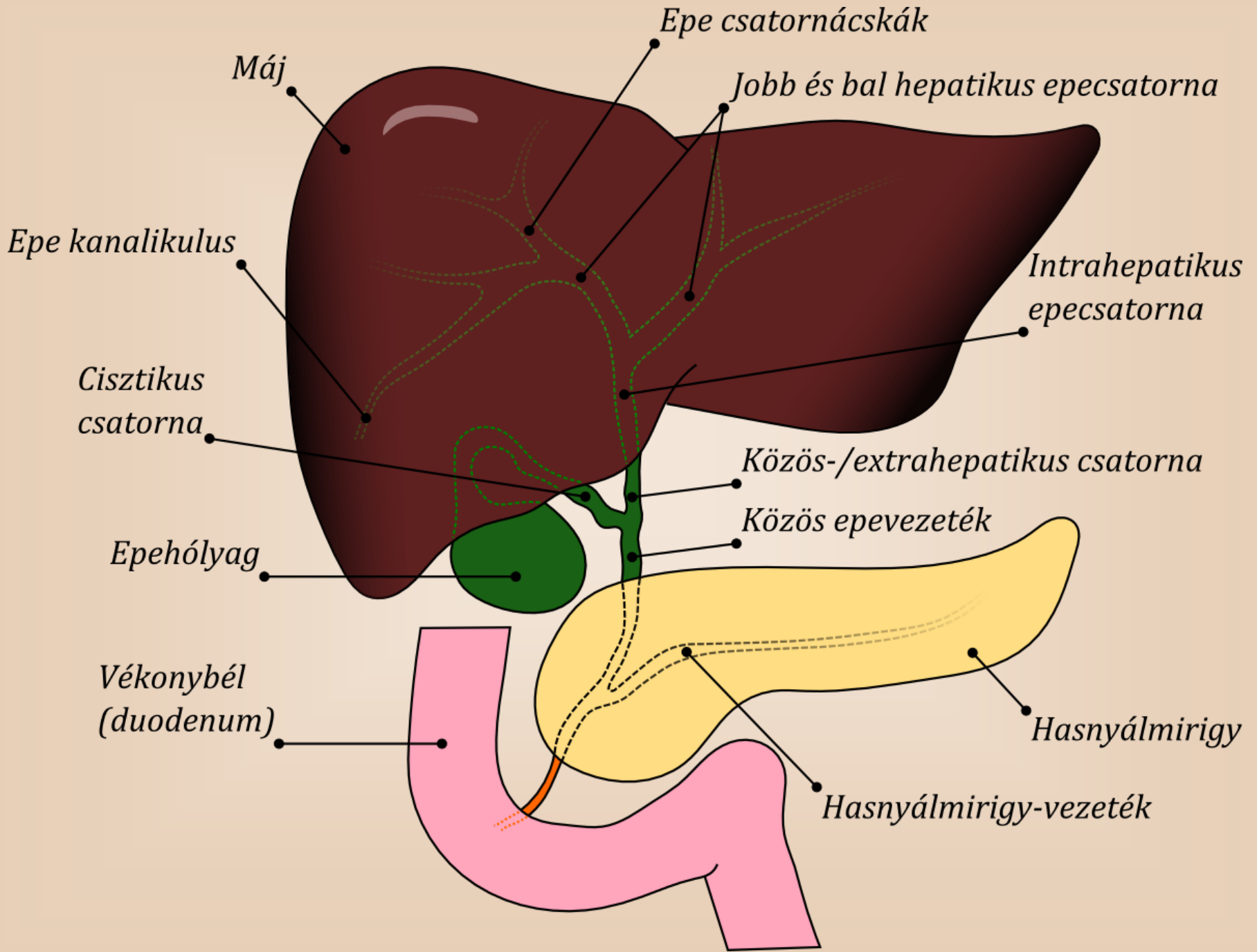
-Lefolyás követése

80% Parenchymasejtek

Kupfer sejtek: retikuloendoteliális rendszer



Máj és eperendszer szoros kapcsolatban vannak



Máj

Epe csatornácskák

Jobb és bal hepatikus epecsatorna

Epe kanalikulus

Intrahepatikus epecsatorna

Cisztikus csatorna

Közös-/extrahepatikus csatorna

Epehólyag

Közös epevezeték

Vékonybél (duodenum)

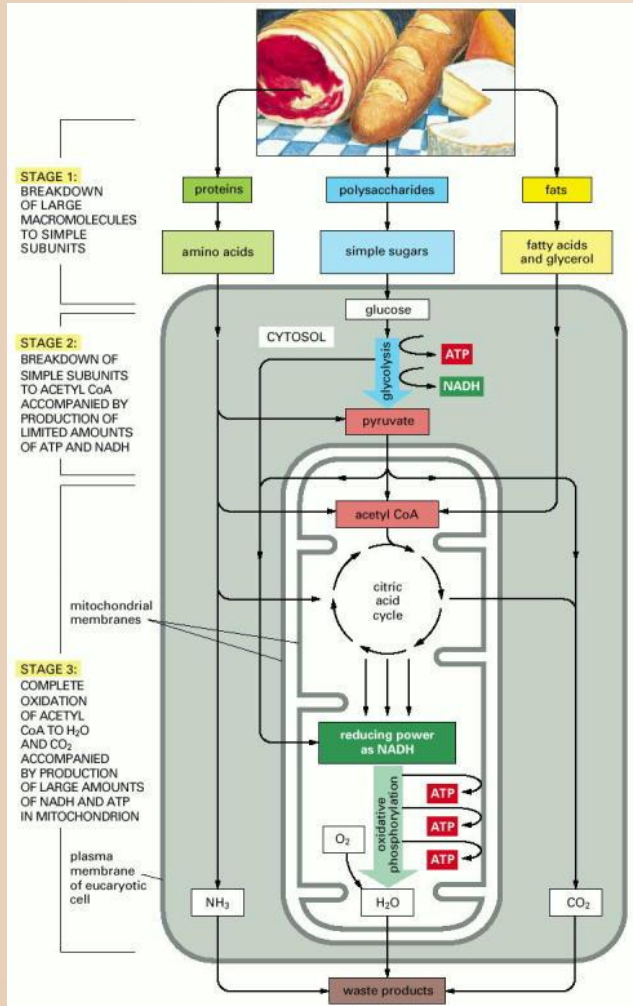
Hasnyálmirigy

Hasnyálmirigy-vezeték

# Méregtelenítés

A szervezetbe kerülő anyagok sorsa:

## 1. Energiaforrások



2. A szervezet nem képes energiát nyerni belőlük: képes átalakítani őket és ezáltal kiválasztani.

A folyamatok összessége:

biotranszformáció

Helye: elsősorban a májsejtek

Enzimei:

Széles szubsztrátspecifitással

Alacsony  $K_M$  értékkel jellemezhetőek

## A biotranszformáció folyamata

- I. Előkészítő 1. fázis: konjugációra alkalmas molekulák kialakítása, 90 %-ban monooxigenázok katalizálják
- II. Konjugációs 2. fázis: a reaktív molekulához valamely általában vízoldható molekula kötése
- III. Transzport 3. Fázis: a vízoldékonyá tett molekula transzportja a sejtből

A már vízoldékony molekula a vérpályán keresztül a vesébe jut, majd a vizelettel ürül, vagy a bélbe jut és a széklettel ürül.

# 1. Előkészítő szakasz citokróm p 450 enzimek

Konjugációra alkalmas csoportok:

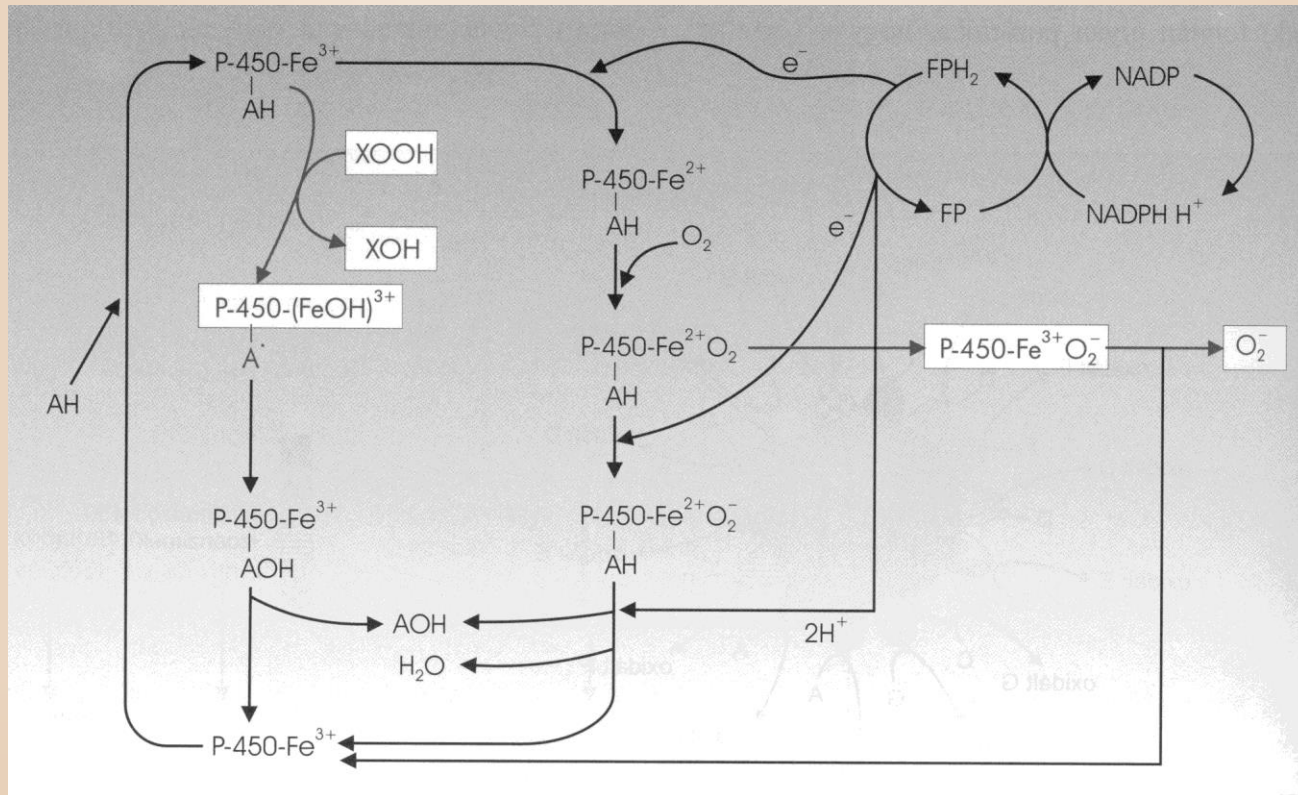
- karboxil (COOH)
- tiol (SH)
- amino (NH<sub>2</sub>)
- hidroxil (OH)

Ezek a következőképpen alakulhatnak ki:

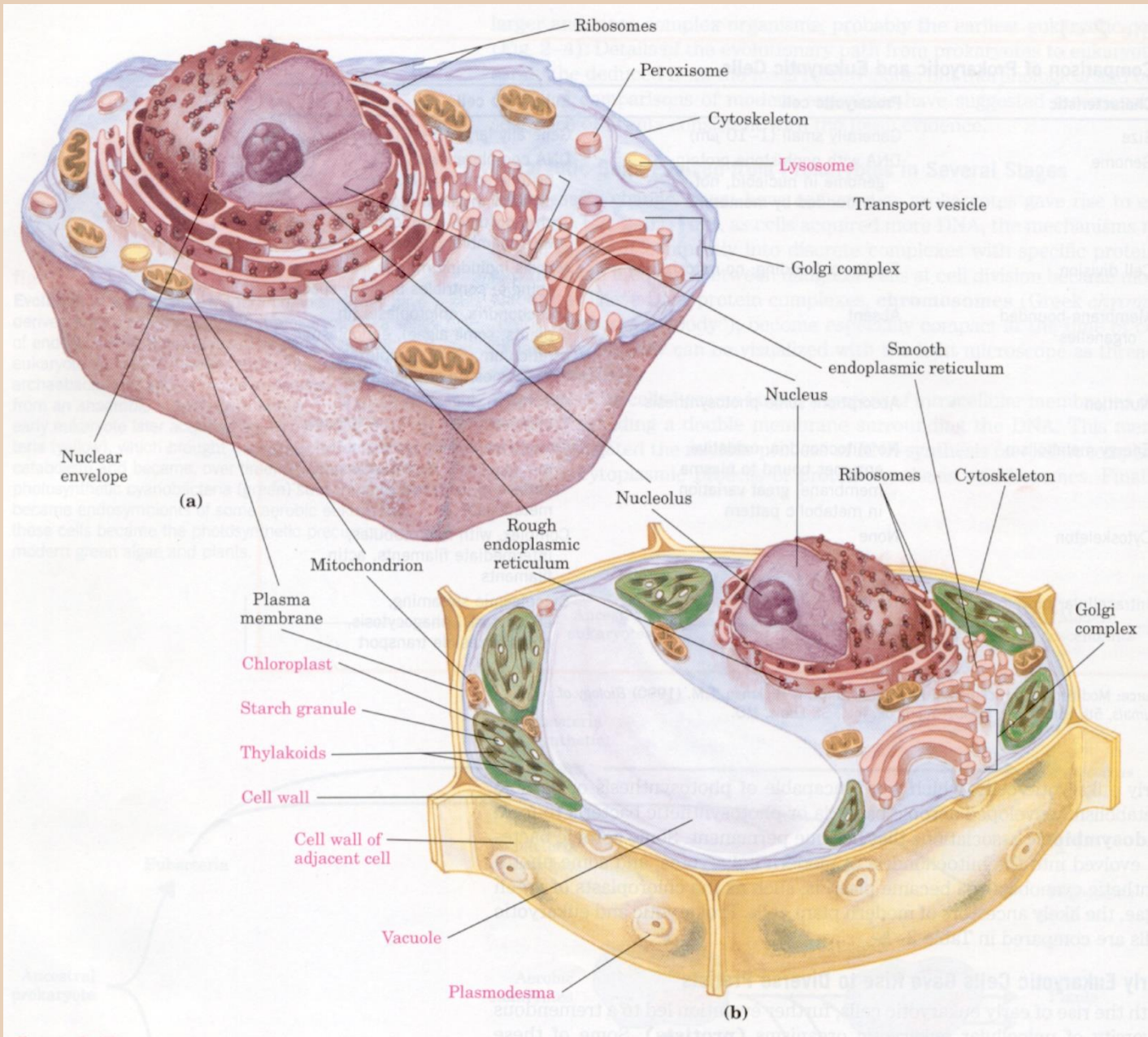
1. Oxidáció (oxigenáció)
2. Redukció
3. Hidrolízis

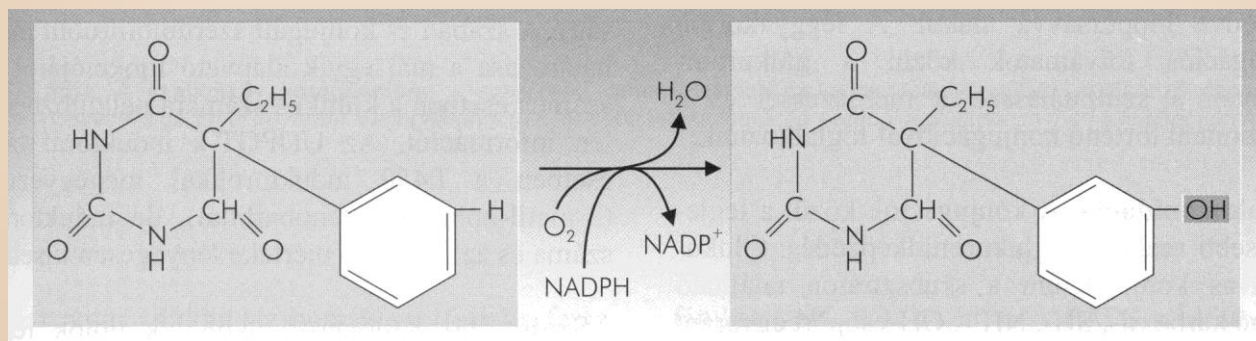
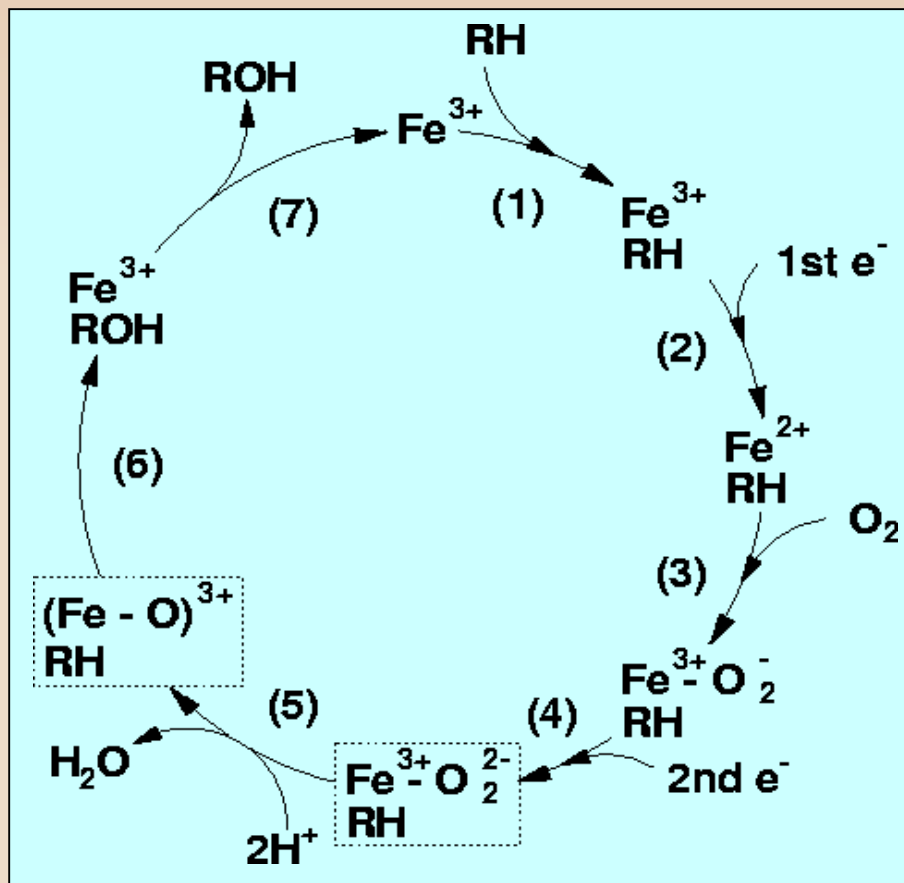
Az oxidációs folyamatokat többkomponensű enzimrendszer katalizálja. Helyszíne az endoplazmás retikulum. Membránhoz kötött, hasonlít a légzési láncra → mikroszómális légzési láncnak nevezték el.

## Citokróm P 450 enzimek









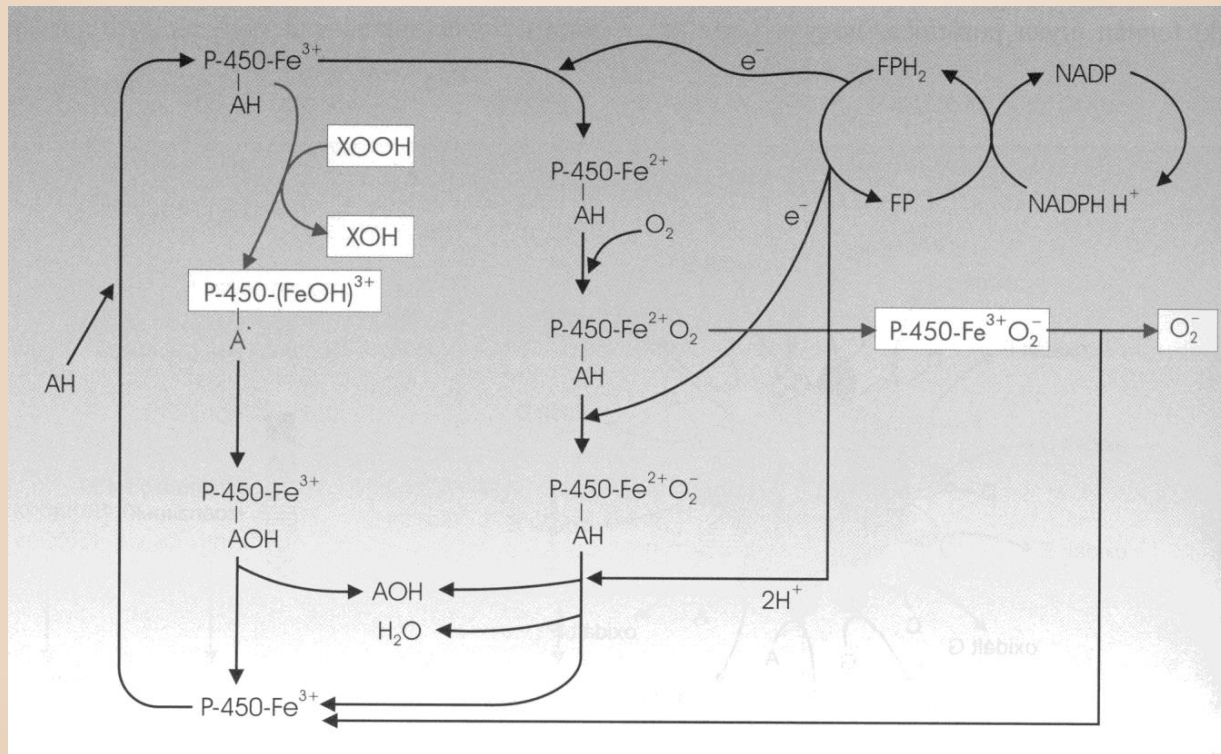
# Mit igényel a mikroszómális oxigenációs rendszer?

- NADPH

- O<sub>2</sub>



Növekvő terhelésnél (pl.:  
gyógyszer) növekvő  
NADPH, O<sub>2</sub> igény



## Citokróm P450 Izoenzimek, szubsztrátspecificitás

Izoenzimek: azonos reakciót katalizáló, de (különböző fehérjeszerkezettel rendelkező) eltérő enzimek.

Jelenleg nagyjából 650 citokróm P450 izoenzim ismert.

A differenciálódás alapja a növényvilág.

A növényi táplálékkal nem hasznosítható vegyületek is a szervezetbe jutnak  Ki kell üríteni

Versengés a növények és az állatok között

A növények védekezése az őket pusztító állatokkal szemben.

Citokróm P450 enzimek védelem ezekkel a növényi „mérgekkel” szemben.

Különböző növények (vegyületek) különböző citokróm P450 enzimek szintézisét fokozzák.

Indukálódás: a fehérjeszintézis fokozása valamilyen behatásra.

Növények

Vegyületek

Fokhagyma, zeller, kelbimbó indol-3-karbinol, diallil-szulfid  
káposzta, répa, petrezselyem psoralen

Néhány citokróm P450 család és induktoraik

CYP1            benzpirén, teofillin, dioxinszármazékok

CYP2            szteroid gyógyszerek, paracetamol, etanol, aceton

CYP3            több antibiotikum, fogamzásgátló

CYP4            klofibrát (hiperlipidémiás gyógyszer)

## Második konjugációs szakasz

Cél: vízoldható molekula

Konjugációs kofaktorok: glukuronsav, metil-, acetil-, szulfát csoport, glutation, aminosavak

Folyamat

Enzimek

Glukuronidáció

UDP-glukuronoziltranszferázok

Szulfatálás

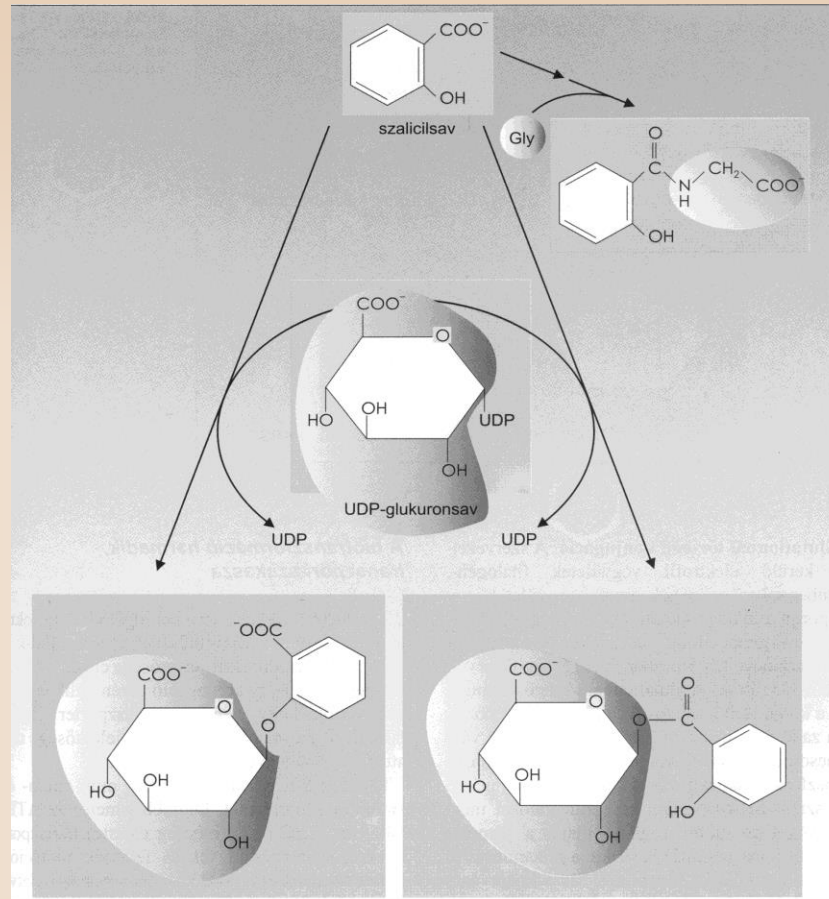
szulfotranszferázok

Konjugáció glutationnal

glutathionil-S-transzferáz

Viszonylag aspecifikus folyamatok: egyazon vegyület ugyanazon csoportja többféle anyaggal is konjugálódhat

Szalicilsav  
glukuronsavval  
történő  
konjugációja



Szalicilsav  
glicinnel  
történő  
konjugációja

Harmadik transzport szakasz

A konjugálódott vízoldékonyá tett anyagok transzporterligandokká válnak és kikerülnek a sejtből

A máj alkalmazkodik a környezeti változásokra

Növekvő méregbevitelre indukálódnak a méregtelenítő enzimek:

- citokróm P450 enzimek 100X-os
- UDG-glukuronozil transzferázok 3-5x-ös indukció

Nem csak külsődleges anyagok lehetnek induktorok: pl. születés után hormonhatásra indukálódnak a méregtelenítés enzimeit.

Koordinált enzimindukció: a kofaktorellátásért és más kapcsolódó folyamatokért felelős enzimek a méregtelenítő enzimekkel együtt indukálódnak

-NADPH ellátás glükóz-6-P dehidrogenáz

-Glukuronsav ellátás

-Konjugációs enzimek pl.: UDP-glukuronozil-transzferáz

-hemszintézis



## Gyakorlati vonatkozások

Gyógyszerek egymás melletti adagolása befolyásolja lebomlásukat

→ átfedő szubsztrátspektrum

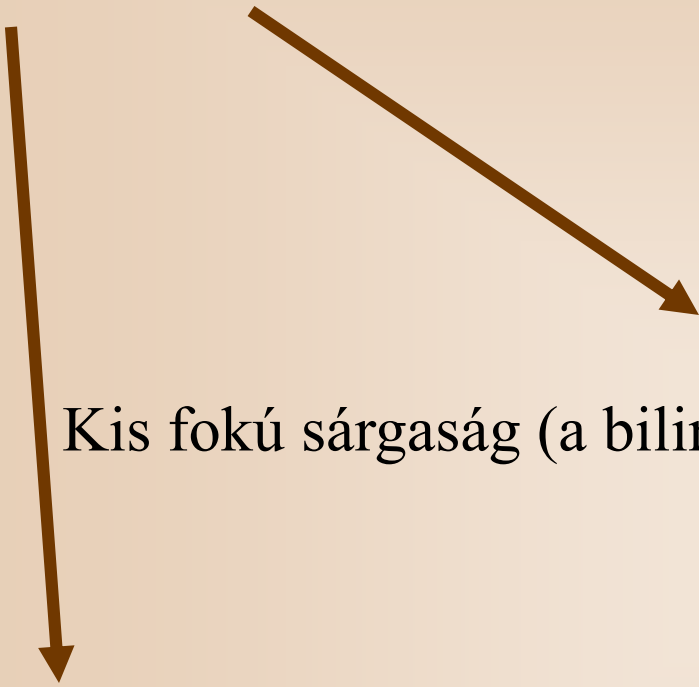
Induktív hatású gyógyszer adagolásának kezdete

Együtt alkalmazott gyógyszer hatása csökken

Induktív hatású gyógyszer adagolásának befejezése

Együtt alkalmazott gyógyszer túladagolása

Újszülöttekben nem indukálódtak még a méregtelenítő enzimek



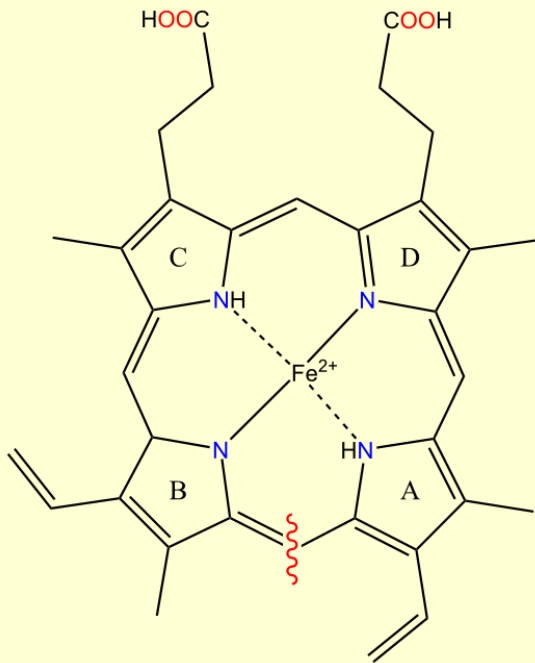
Kis fokú sárgaság (a bilirubin eltávolítása nem tökéletes)

Érzékenyek a gyógyszeres kezelésre (terhes nő kezelése!)

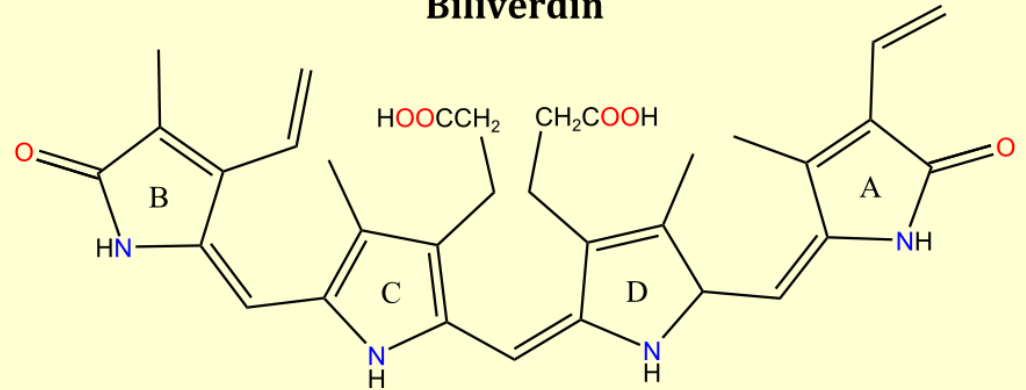
Fötális alkohol szindróma

# A hem lebomlása

## Hem-csoport



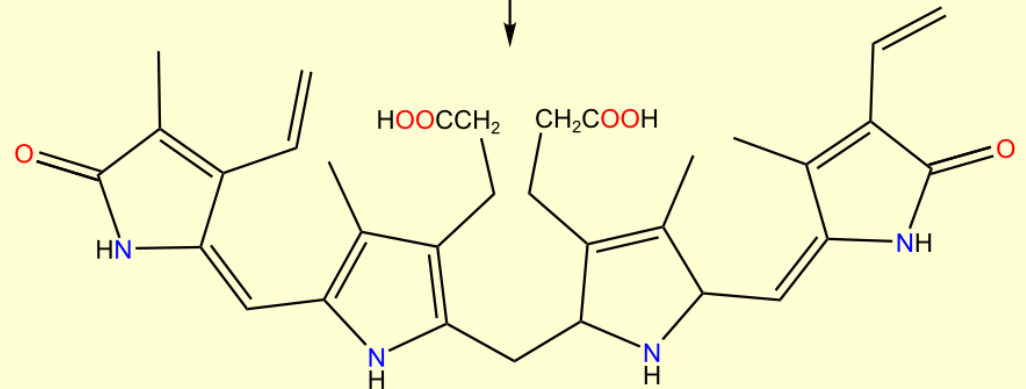
## Biliverdin



## Biliverdin-reduktáz

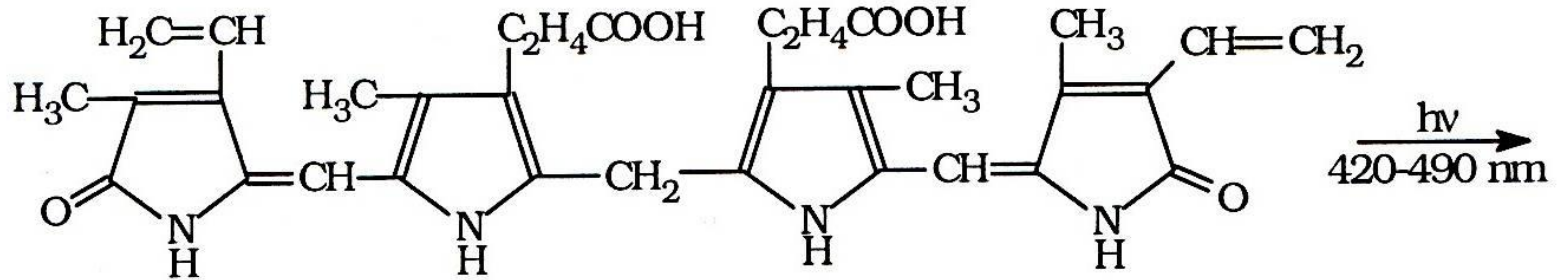
$NADPH + H^+$

$NADP^+$

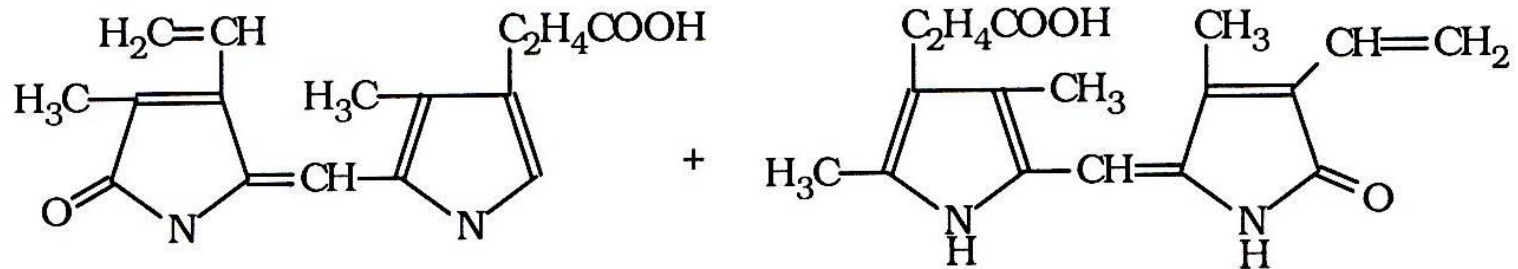


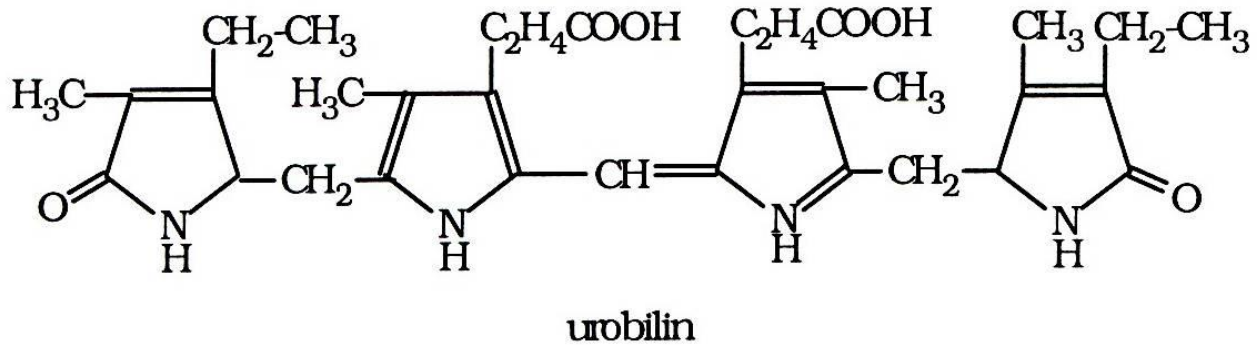
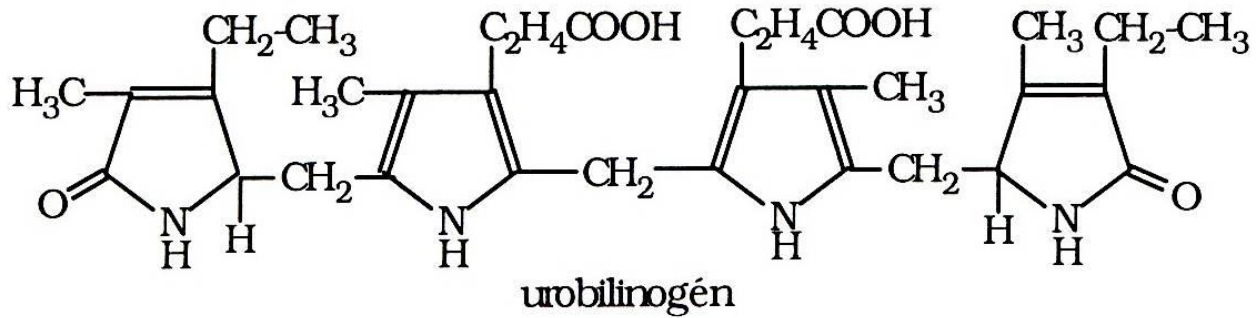
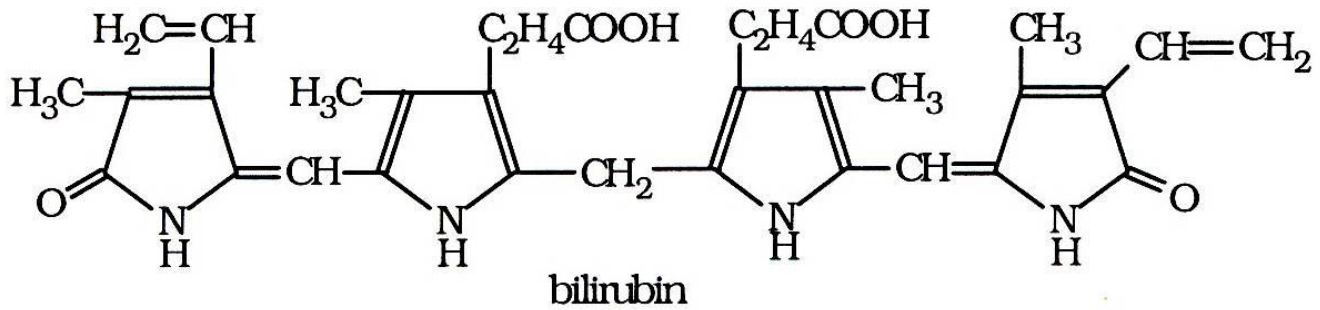
## Bilirubin

# A bilirubin fotolízise

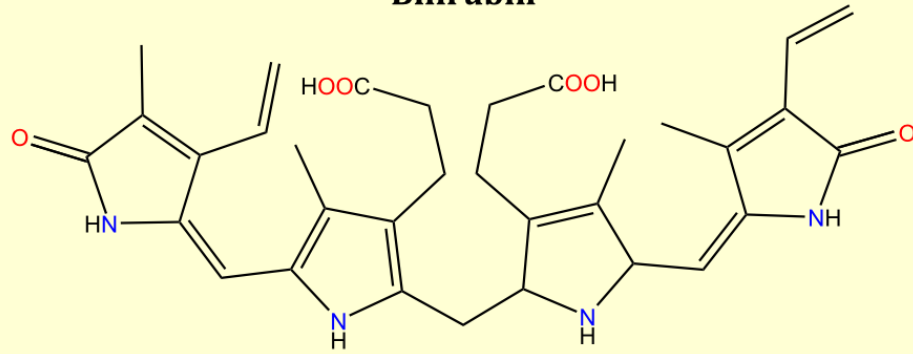


bilirubin

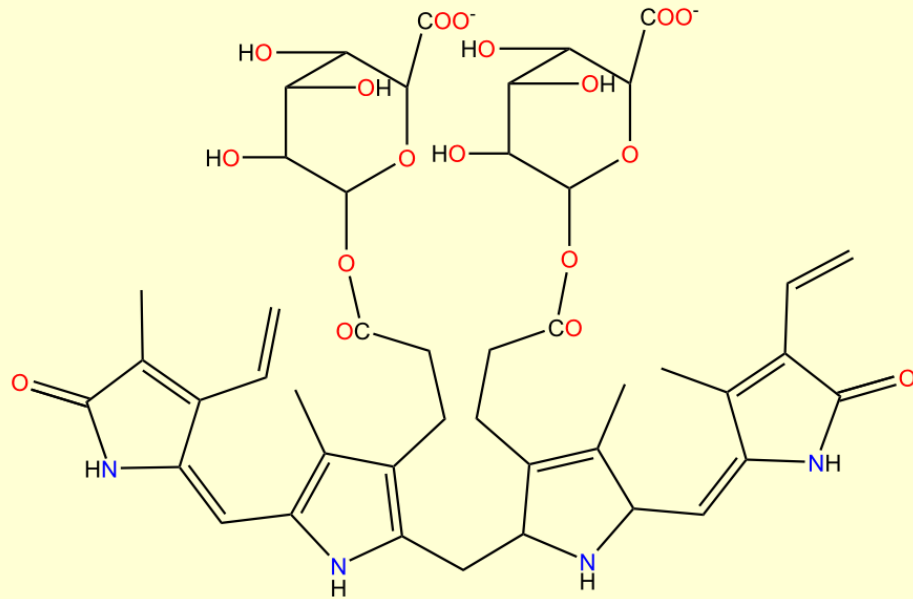




# Bilirubin



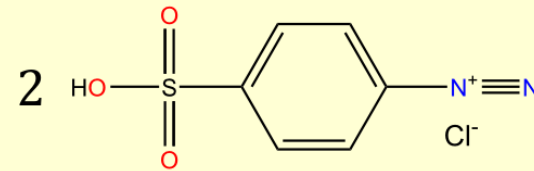
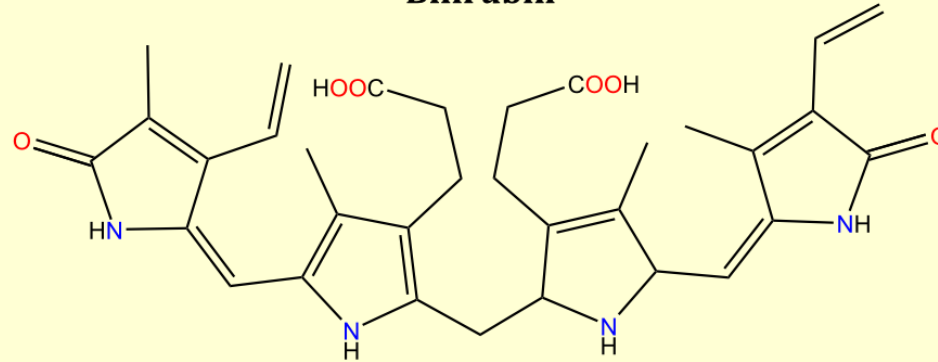
UDP-glükuronil-  
transzferáz



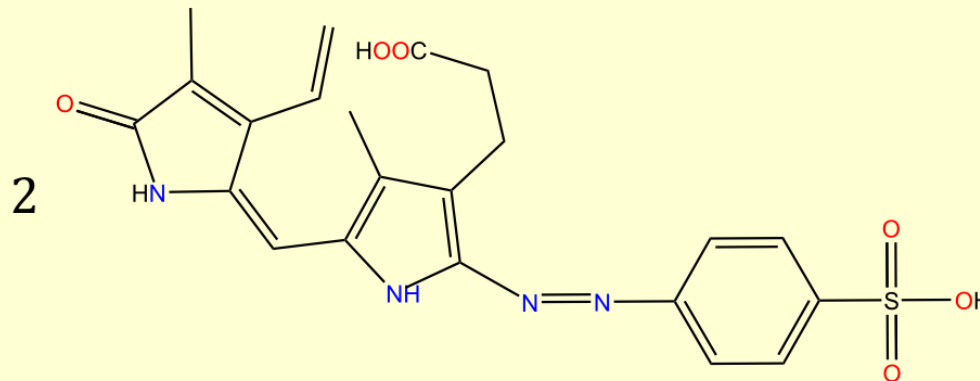
# Bilirubin-di-glükuronid

# A bilirubin meghatározása

**Bilirubin**



**Diazónium só**



Direkt bilirubin: tévesen azt gondolják, hogy a vízoldható (konjugált) rész

Indirekt bilirubin: nem vízoldható (konjugált) frakció

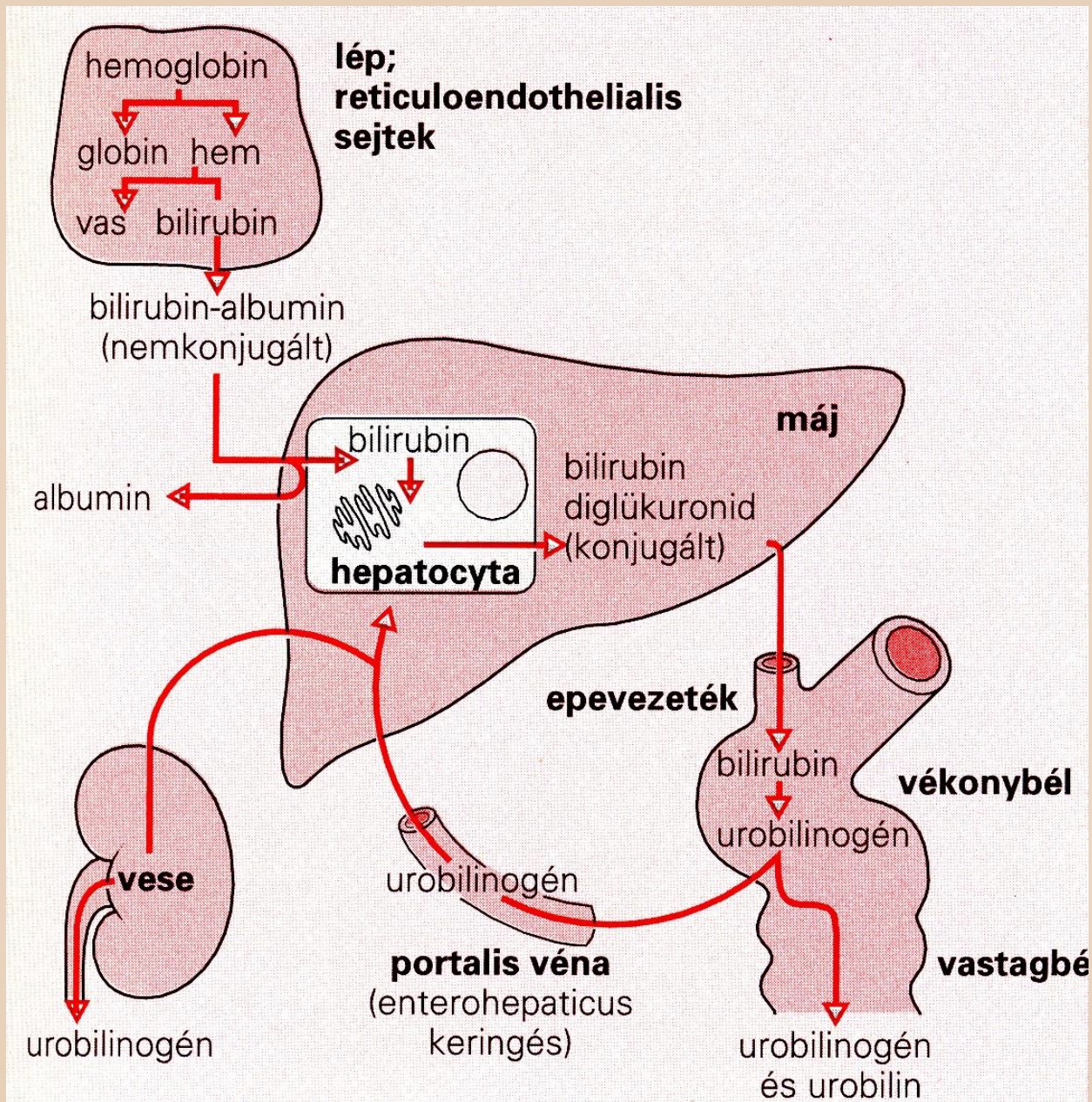
- savas koffein oldat (Jendrassik-Gróf

- DMSO

- savas közegben detergens



# Bilirubin anyagcsere, enterohepatikus körforgás

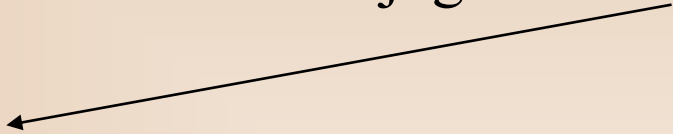


# Máj funkciózavar, hiperbilirubinémiák

300 mg bilirubin/nap (10x kapacitás)

Plazma bilirubin 95%-a konjugálatlan: albumin

Nincs filtráció → nincs a vizeletben



Bilirubinuria: konjugált-bilirubin növekedett szintje, mindig kóros

Icterus: sárgaság

Referencia tartomány felső határ 2,5X

-Fokozott képződés

-Csökkent kiválasztás

-Csökkent metabolizmus

# Nem konjugált hiperbilirubinémia

Ritkán magasabb 100  $\mu\text{mol/l}$

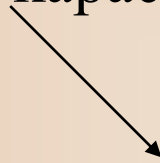
- Májbetegség

- Hemolízis

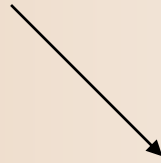
- Gilbert szindróma

# Hemolízis

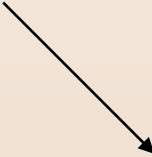
Konjugáló kapacitás telítődik



Feles bilirubin az epében



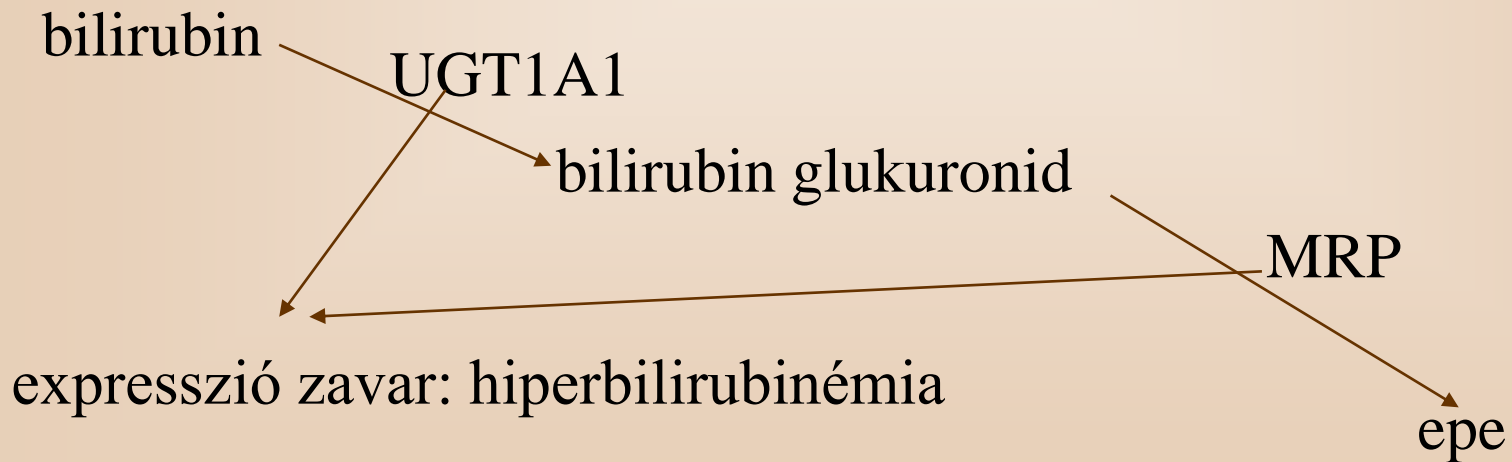
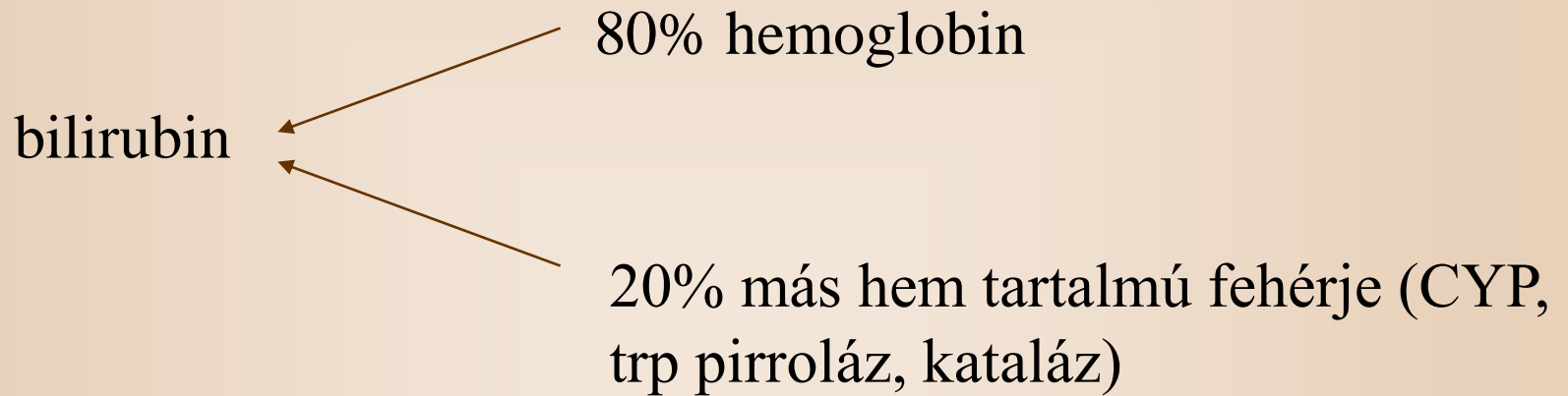
Fokozott UBG szint



Vizelet UBG megnő

## 2. Fázis enzimzavarok

Legnagyobb jelentőség: UGT1A1



Albuminhoz kötődve szállítódik → albumin telítődik  
(300 μM)

vérszintje megnő

→  
vér-agy gáton átjut

↓  
agysejt, gliasejt károsodása:  
kernikterusz

## **1. Gilbert-kór**

Populáció 5-6%-a érintett, szérumbilirubin: 60  $\mu\text{M}$  alatt.

## **2. Crigler-Najjar szindróma**

Két eltérő klinikai forma

I. bilirubin 340  $\mu\text{M}$  felett: azonnali májtranszplantáció a születést követően

II. bilirubin 60-340  $\mu\text{M}$  kezelhető UGT induktorokkal: pl. fenobarbitállal

## **3. Dubin-Johnson szindróma**

Harmadik fázis betegség: MRP2 hiánya okozza

# Konjugált hiperbilirubinémia

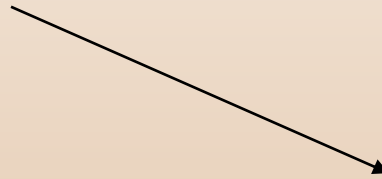
Ok: a hepatocitákból, vagy epeutakból kerül az elfolyás gátlása révén a véréremba a konjugált nagy mennyiségű bilirubin.



Konjugált: vízoldékony

Vizeletbe kerül: sötét narancs, barna színű vizelet

Enterohepatikus körforgás megszakad: bélbe nem jut



világos széklet



# ASAT, ALAT

ASAT: aszpartát-aminotranszferáz

ALAT: alanin-aminotranszferáz

## Lokalizációjuk

ASAT: mitokondrium, citoszól

ALAT: citoszól

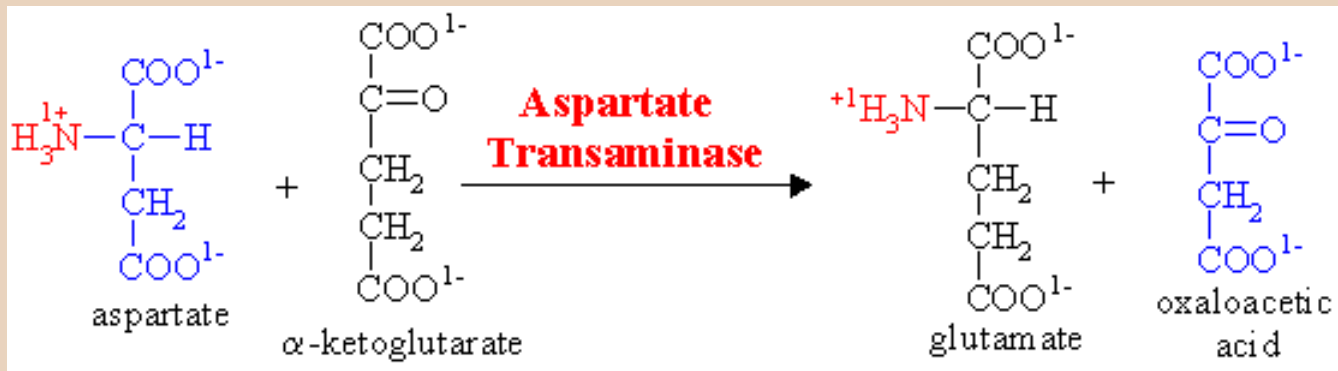
**ASAT/ALAT arány** fontos diagnosztikai paraméter

- $>1$  májsejt szétesés
- $<1$  permeabilitás fokozódás

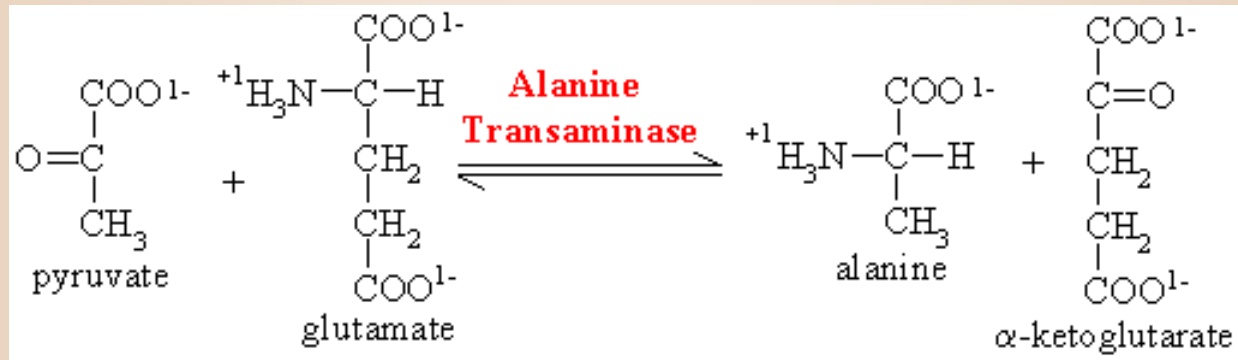


Ilyenkor a mitokondriális ASAT nem szabadul fel

# ASAT



# ALAT



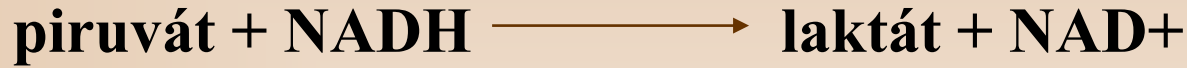
**Meghatározás: a ketosavak redukciójával**

**piruvát + NADH  $\longrightarrow$  L-laktát + NAD<sup>+</sup>**

**oxálacetát + NADH  $\longrightarrow$  L-malát + NAD<sup>+</sup>**

$\lambda = 340 \text{ nm}$

# Laktát dehidrogenáz, LDH



$$\lambda = 340 \text{ nm}$$

5 izoenzim

140 kDa

4 db 35 kDa alegység (2 különféle)

Szív (H) }  
Izom (M) } 5 féle tetramer képződik belőle

A vvt tele van LDH-val, hemolizált mintából nem lehet meghatározni

Minden szövetsérülés esetén emelkedik az LDH (szívinfarktus, májsejt szétesés, hemolítikus anémia stb.)

Különösen magas mononucleosis infectiosában

GGT: gamma glutamil-transzferáz

Alkalikus foszfatáz (hepatikus izoenzim)

Plazmafehérjék (albumin)

# Akut hepatitis

Oka lehet:

Vírusfertőzés: Hepatitis A, B, C, D, E, Epstein-Barr vírus, citomegalovírus

Toxinok: alkohol, acetaminofen,  $\text{CCl}_4$ , gombatoxinok

Tünetek: sárgaság, előtt nem specifikus tünetek (pl. anorexia, fáradékonyság)

Korai stádiumban: bilirubin, UBG vizeletből kimutatható

Később: UBG eltűnik a vizeletből (cholestasis)

Hepatitis oldódása: UBG újra megjelenik

Az ASAT, ALAT 10-12 hét alatt rendeződik

Legtöbb beteg túléli

Hepatitis B, C krónikussá válhat



6 hónapnál tovább tarthat

**Krónikus hepatitis okok:** alkohol, autoimmun folyamat

# Akut májelégtelenség

Tünetek megjelenését követően 6 hónapon belül kialakuló tünet együttes:

- súlyos májkárosodás
- encephalopátia

-hiperakut (<1 hét)

-akut (8-28 nap)

-Szubakut (4-12 hét)

Elvileg reverzibilis: regenerációs képesség



-jelentős anyagcserezavarok

-gyakran társul veseelégtelenséggel

hipoglikémia

Glükoneogenesis hiánya

laktátszint magas

laktátacidózis

Légzőközpont toxikus ingerlése: respiratórikus alkalózis

Ornitinciklus csökkent működése

Alacsony plazmaurea

Ammónia felhalmozódás

Vérzési problémák: vérzékenység, megnyúlt protrombin idő

K-vitamin függő alvadási faktorok (VII faktor 4-6 óra felezési idő)

## **Cirrhosis**

Oka lehet:

1. Túlzott mértékű alkoholfogyasztás
2. Autoimmun betegség
3. Hepatitis B vírus
4. Öröklött anyagcserebetegségek: Wilson-kór, hemokromatózis,  $\alpha$ 1-antitripszin hiány

Encephalopathia: májtoxikózis következtében

Gyakori az együttes veseelégtelenség (alkoholos cirrhosis)

Endokrin zavarok: férfiak feminizációja

Ascites (ozmózis, portális hypertónia)

# Gyógyszerek és a máj

