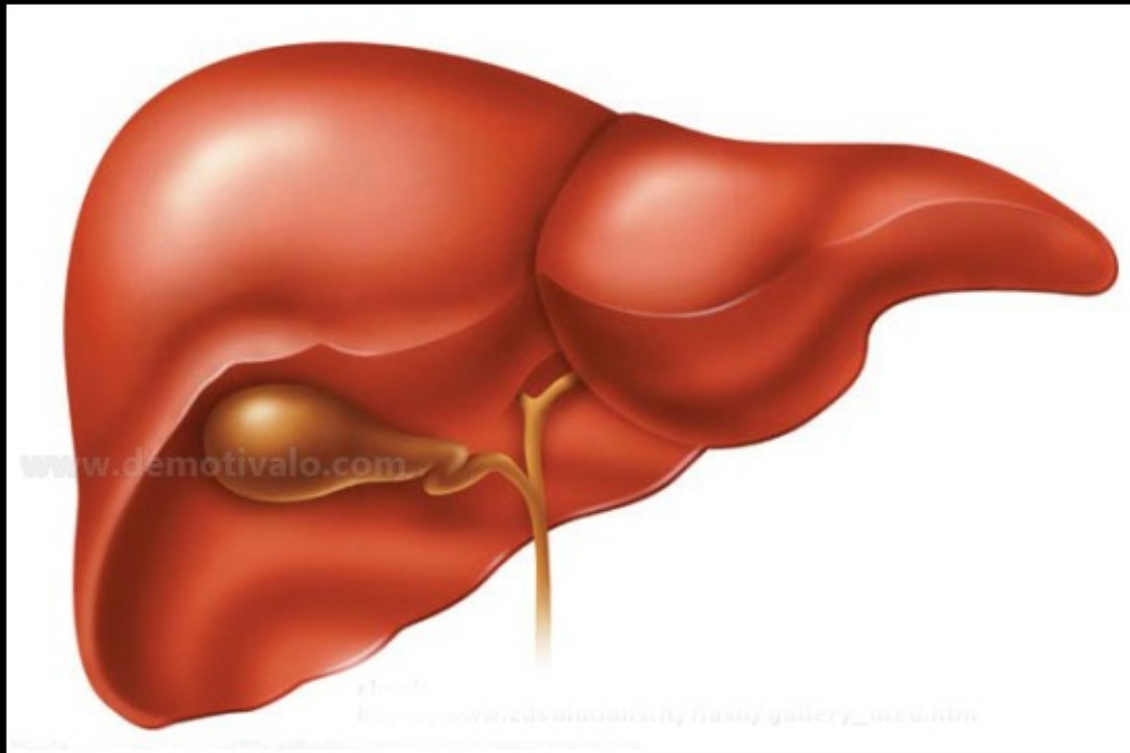


Máj szerepe az anyagcserében

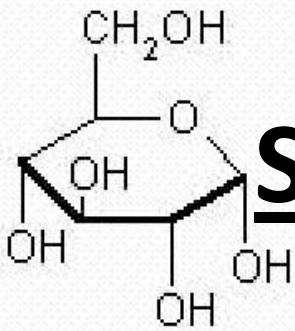


MÁJ

A hónap dolgozója

Funkciói

- Központi szerep az anyagcsere szabályozásban és energiatranszferben
- Bioszintézis: glükóz, plazmafehérjék
- Tárolás: glikogén, fémionok, vitaminok
- Detoxifikáció: biotranszformáció, urea-ciklus, epeképzés



D-glükóz

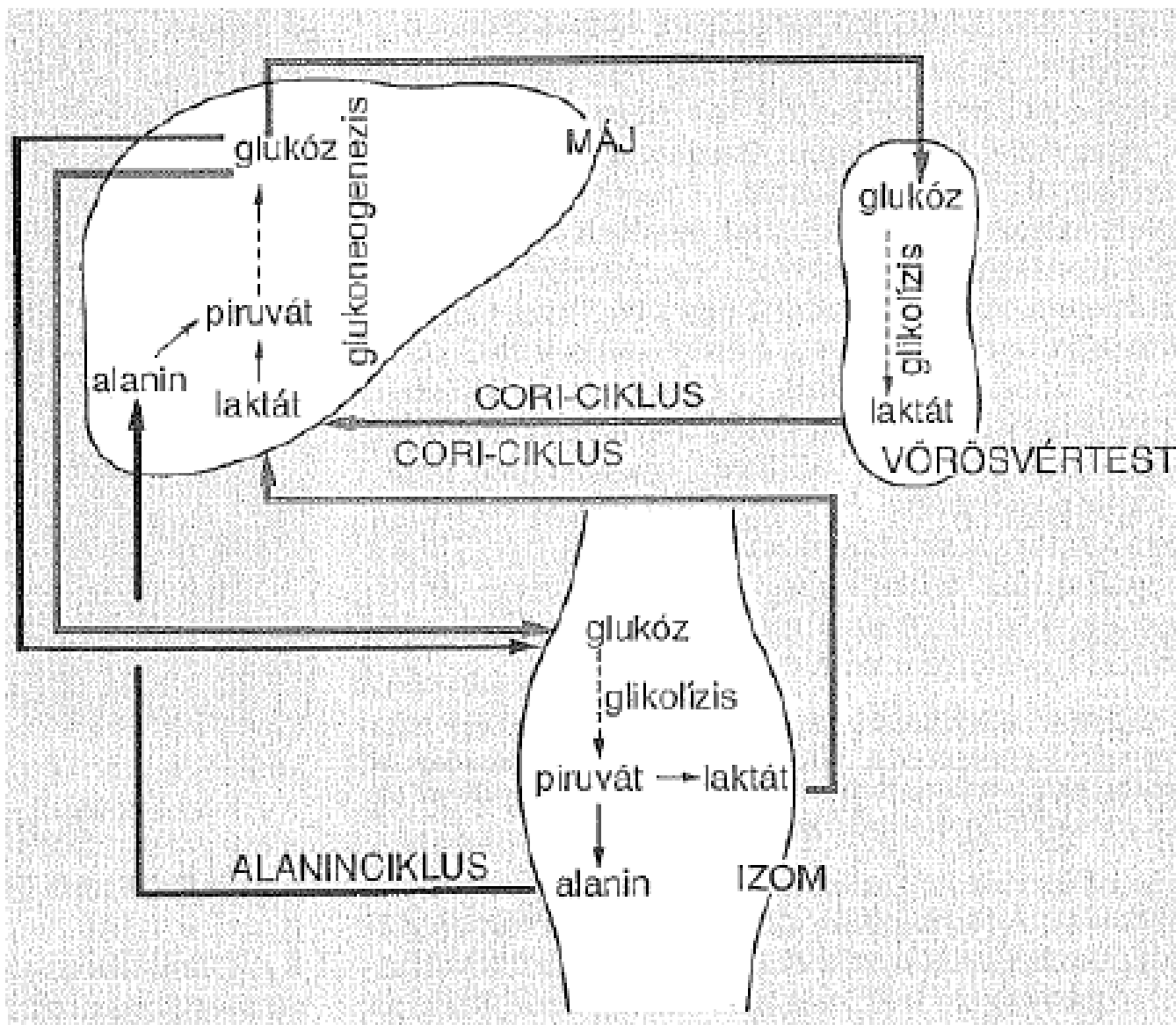
Szénhidrát anyagcsere és a máj

- Alacsony vércukorszint → aktiválódik a glikogenolízis és glükoneogenezis
- Magas vércukorszint → aktiválódik a glikogenezis és glükolízis
- felesleges glükózból: acetyl-CoA → FFA → TG
- HMP-shunt
- Cori-ciklus és glükóz-alanin ciklus

FFA: szabad zsírsav

TG: triglicerid

Cori- és alanin ciklus

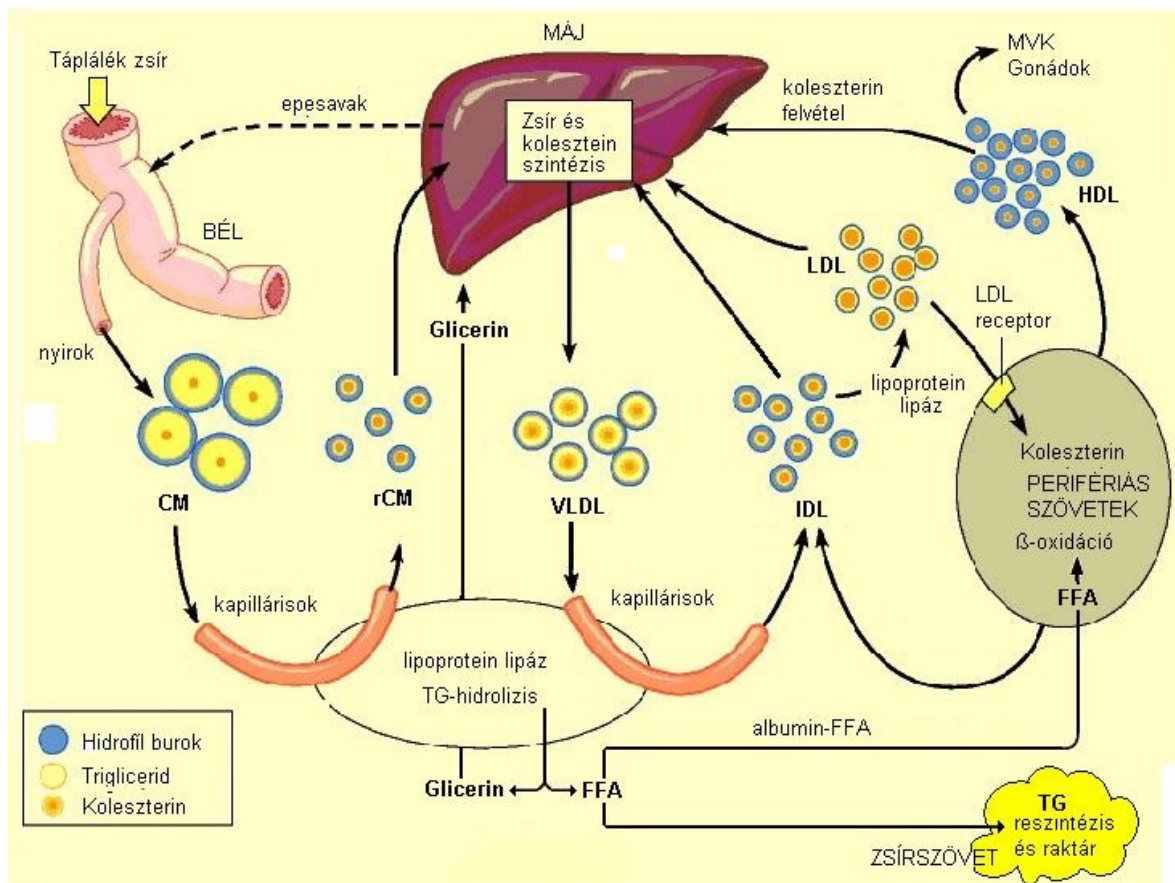


Májspecifikus folyamatok a szénhidrát anyagcserében

- Glükolízis: glükokináz izoenzim
- Glükoneogenezis: glükóz-6-foszfátáz
- Fruktóz metabolizmus
- Galaktóz metabolizmus
- Uronsavak szintézise (pl.: glükoronsav)
- konjugációs folyamatok

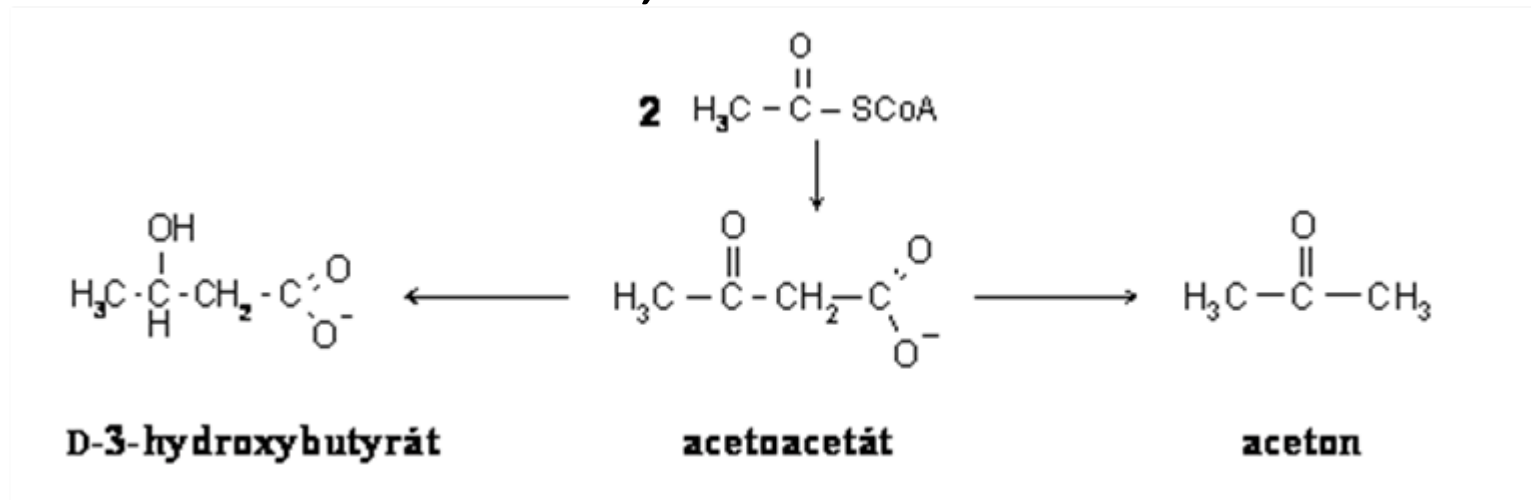
Lipid anyagcsere és a máj

- Vér szabad zsírsav koncentráció szabályozása:
TG szintézis
- Koleszterin szintézis és lipoprotein anyagcsere



Májspecifikus folyamatok a lipid anyagcserében

- Ketontestek szintézise (aceton, acetecetsav, béta-hidroxi-vajsav)
 - alternatív energiaforrások
 - feleslegben lévő acetyl-Koa-ból képződnek
 - felhasználja: agy, szív, harántcsíkolt izom
 - metabolikus acidózis, ozmotikus diurézis



Májspecifikus folyamatok a lipid anyagcserében

- Epesavak szintézise:

- elsődleges ~: kólsav, kenodezoxikólsav

↓ Konjugáció ↓
taurinnal v. glicinnel

másodlagos ~: dezoxikólsav, litokólsav

- enterohepatikus körforgás (Isd. később)

- szerepük:

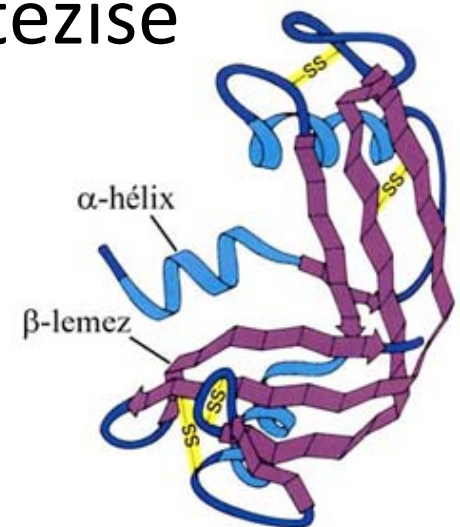
1. zsírok emésztése (emulgeálás)

2. koleszterin eliminálása

Epe: Vizes oldat, mely tartalmaz epesavakat (80%), koleszterint (5%), foszfolipideket (15%), epefestéket, szervetlen, ill. egyéb epével kiválasztódó anyagokat.

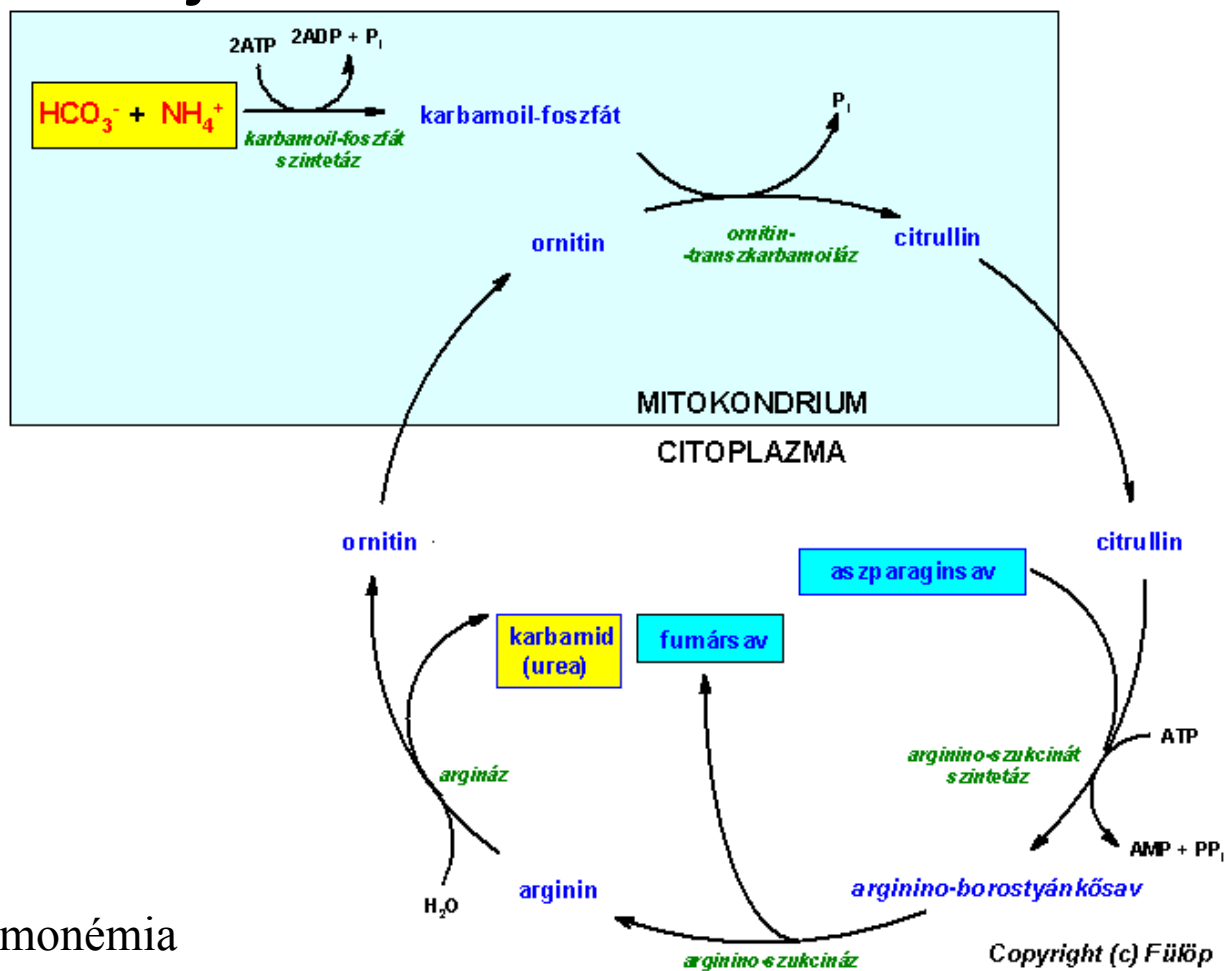
Fehérje anyagcsere és a máj

- Aminósavak felszívódás után májba kerülnek
- Plazma proteinek szintézise (kiv.: Ig)
- Alvadási faktorok szintézise
- Akut fázis fehérjék szintézise
- Nem esszenciális aminosavak szintézise



Májspecifikus folyamatok a fehérje anyagcserében

- Fehérje anyagcsere végtermék: ammónia (NH₃)
- eliminációja: Urea=Karbamid ciklus*

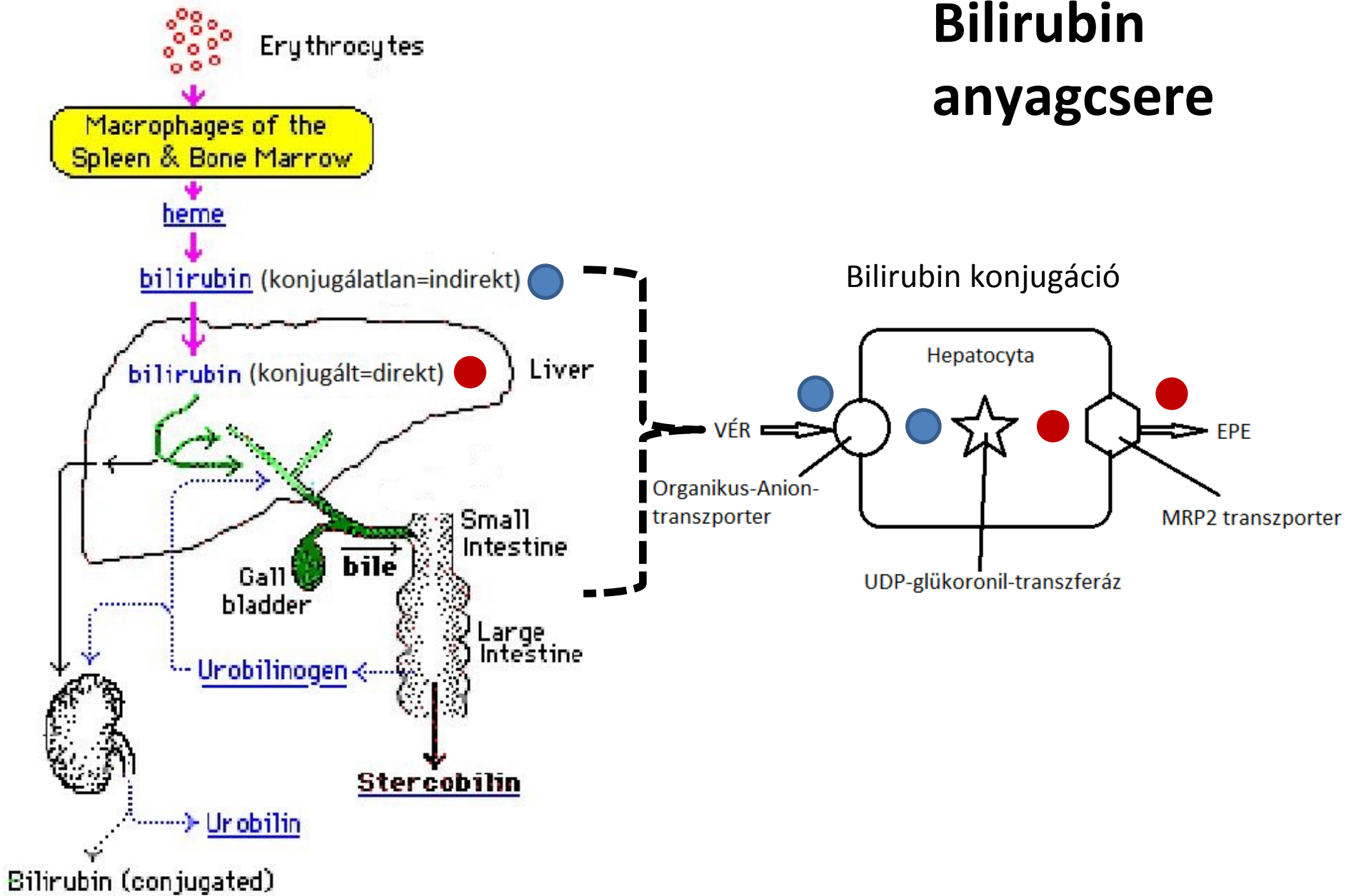


*def.: hiperammonémia

Bilirubin anyagcsere

- Hemoglobin->biliverdin->bilirubin-> albumin szállítja a májhoz: **konjugálatlan=indirekt bilirubin**
- Májban glükoronsavas konjugáció (UDP-glükoronil-transzferáz): **konjugált=direkt bilirubin**
- Epével ürül a bélbe, ahol a bakteriális bontás következtében: **urobilinogén, szterkobilinogén** keletkezik
- Szterkobilinogén->**szterkobilin**: széklet barnás színe
- Urobilinogén visszaszívódik (enterohepatikus körforgás)->**urobilin**: vizelet sárgás színe

Bilirubin anyagcsere



Patobiokémia:

Icterus

- Icterus=hyperbilirubinaemia: se bilirubin >35mol/l (norm. <17 µmol/l)
- Sclera, bőr és látható nyálkahártyák sárgás elszíneződése

• Típusai:

**Szérum
indirekt
bilirubin**

**Szérum
direkt
bilirubin**

**Vizelet
direkt
bilirubin**

**Vizelet
UBG**

Prehepaticus

++

0

0

+(n)

Hepaticus

+

+

+

++

Posthepaticus

0

+

++

0

- Prehepatikus icterus:

- konjugálatlan bilirubin ↑
- fő ok: hemolízis

- Hepatikus icterus:

- konjugált és konjugálatlan bilirubin ↑ (konjugált >50%)
- fő ok: májparenchíma károsodás

- Posthepatikus icterus:

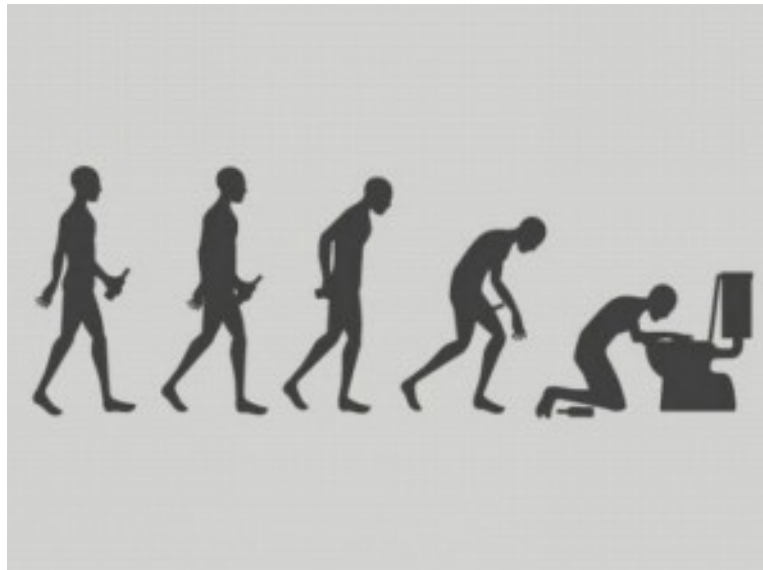
- konjugált bilirubin ↑
- fő ok: epeúti obstrukció

Genetikai hiperbilirubinémiák

- **Konjugálatlan hiperbilirubinémia:**
 - Gilbert-kór: UDP-glükoronil-transzferáz promóter régió def (stressz, éhezés, alkohol váltja ki)
 - Crigler-Najjar sy: UDP-glükoronil-transzferáz defektus

- **Konjugált hiperbilirubinémia:**
 - Dubin-Johnson sy: MRP2 fehérje mutáció
 - Rotor sy:

Biotranszformáció és az alkohol lebontása



Biotranszformáció

- Szerepe:
 1. Méregtelenítő funkció: zsírodékony vegyületből vízoldékony vegyület képzése
 - exogén vagy endogén anyagok
 2. Szignál molekulák szintézise és lebontása, inaktiválása
- Helye: máj
- 3 szakaszból áll

1. Szakasz: Előkészítés

- Konjugációra alkalmas csoportok kialakítása a szubsztráton (pl.: -COOH, -SH, -OH, -NH₂)

- hidrolízis

- redukció

- oxidáció: Mikroszómális légzési lánc:

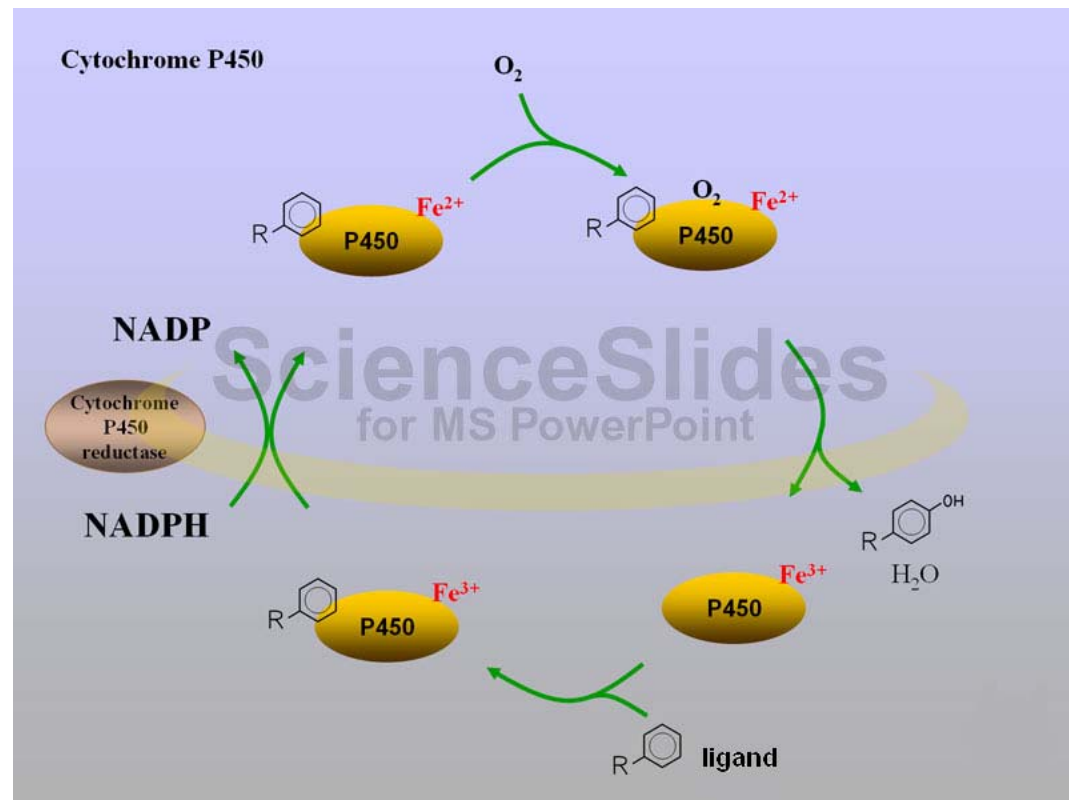
->NADPH-citokróóm

P450-reduktáz

->Citokróóm b₅

->Citokróóm P450

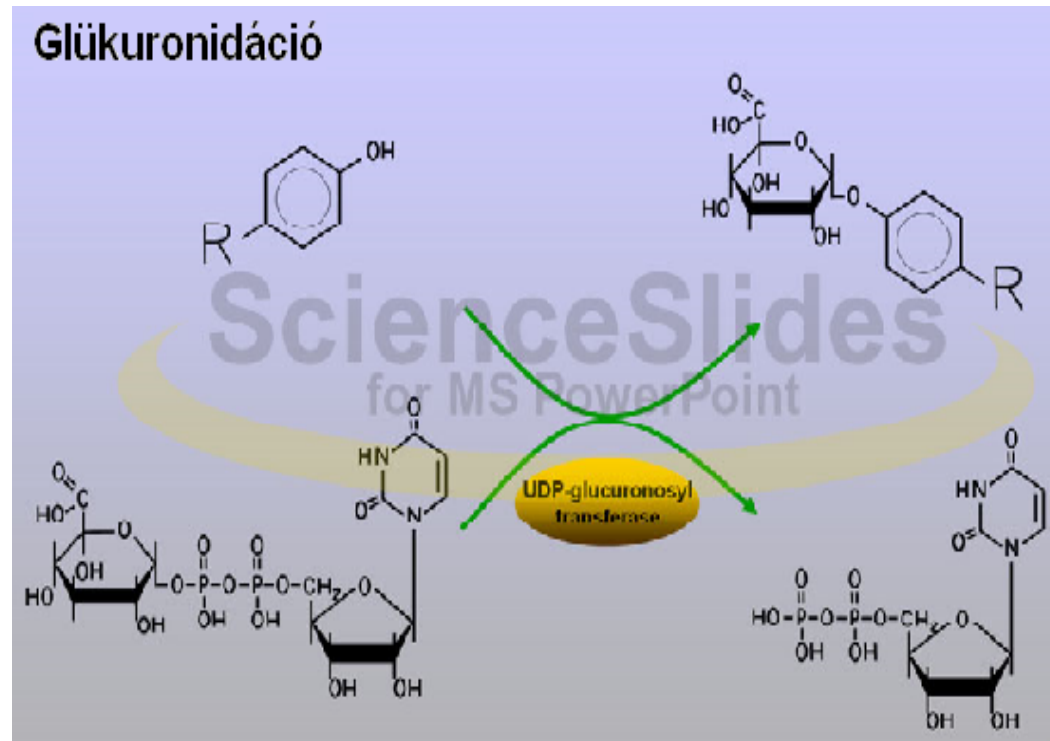
izoenzimek



2. szakasz: Konjugáció

- Az I. fázisban kialakult funkciós csoportokra különböző molekulák kapcsolódnak (pl.: glükuronsav, glutation, aminosav)-> jobb vízoldékonyság

- glükuronidáció
(UDP glükoronil transzferáz)
- szulfatálás (PAPS)
- metilezés (SAM)

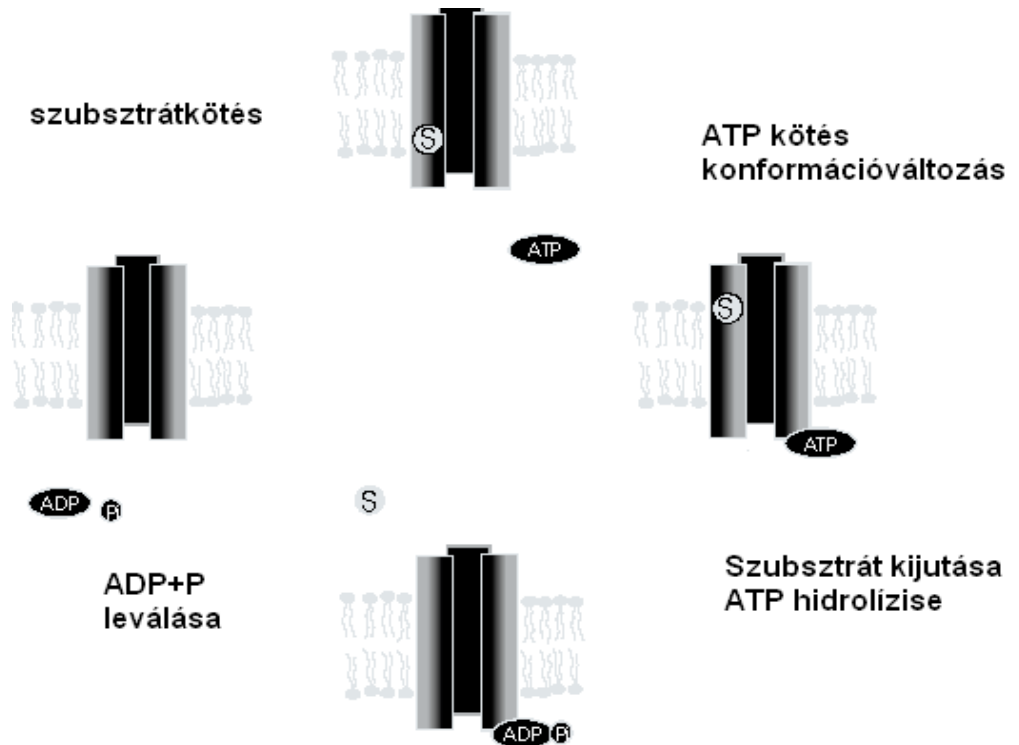


3. szakasz: Transzport

- A keletkezett vegyületek különböző transzporterek által a májsejtekből szecernálódnak epébe, vérbe (aktív transzport)

- ABC transzporter

- p-típusú ATPázok



A biotranszformáció szabályozása

- Enzimindukció: csak a mikroszómális enzimrendszerek indukálhatók
 - endogén induktor: hormonok (pl.: születés után)
 - exogén induktor: gyógyszerek (pl.: antibiotikumok, dioxin)
 - az indukturok a kofaktor ellátást indukálják
- Kofaktorok: I. és II. fázishoz szükségesek
 - I. fázis: NADPH (oxigenáz rendszer)
 - II. fázis: UDP-glükuronsav (glükuronidáció)

Kóros állapotok

- Nem toxikus anyagokból a biotranszformáció során toxikus anyagok is képződhetnek
 - pl.: nitrózamin $\xrightarrow{\text{CYP2E}}$ diazohiroxid \rightarrow mutagén
- Enzimdefektusok
 - pl.: Gilbert-kór, Dubin-Johnson sy (Isd. Máj ea)

Alkohol biokémiai vonatkozása

- Receptor nélküli drog
- Szimpatikus tónus fokozódása (adrenalin ↑)
- Gyorsan felszívódik a gyomor-bélrendszerből
- Metabolizmus:
 - 1-5 mmol/l vérkoncentráció: alkohol-dehidrogenáz
 - >5 mmol/l: mikroszómális etanol oxidáló rendszer

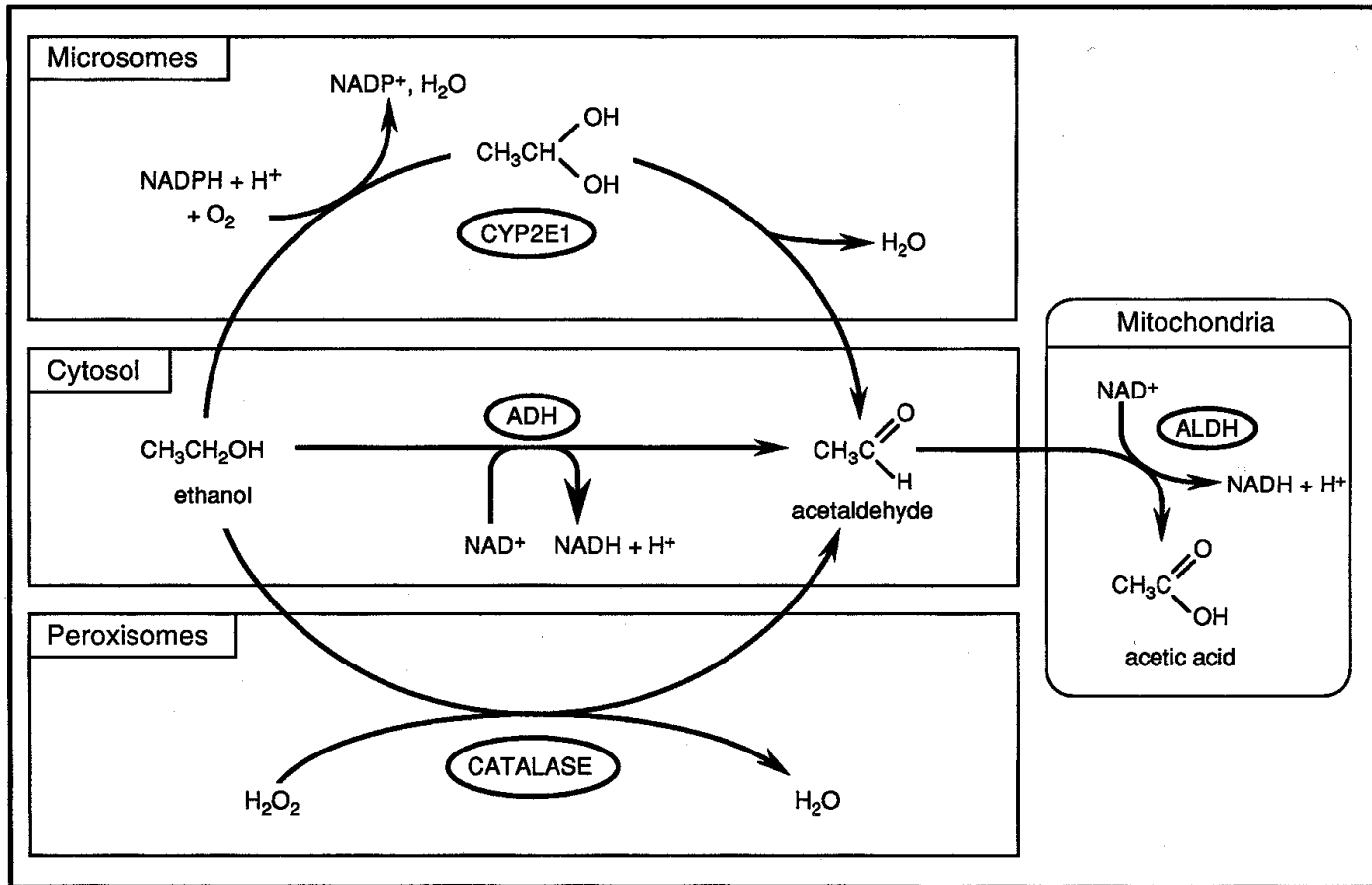
Elsődleges metabolizmus (FPM)

- Gyomorban
- 10-20% bomlik le a nyálkahártyában
- Nagy alkohol koncentráció mellett működik
- Alkohol-DH: $K_m > 500 \text{ mM}$

- FPM(first pass metabolizmus) csökken:
 - éhezés
 - alkohol-DH gátlás
 - kevesebb etanol oxidálódik a gyomorban -> magasabb véralkohol koncentráció
 - nőknél csökkent FPM mutatható ki

Másodlagos metabolizmus

- Májban!!!

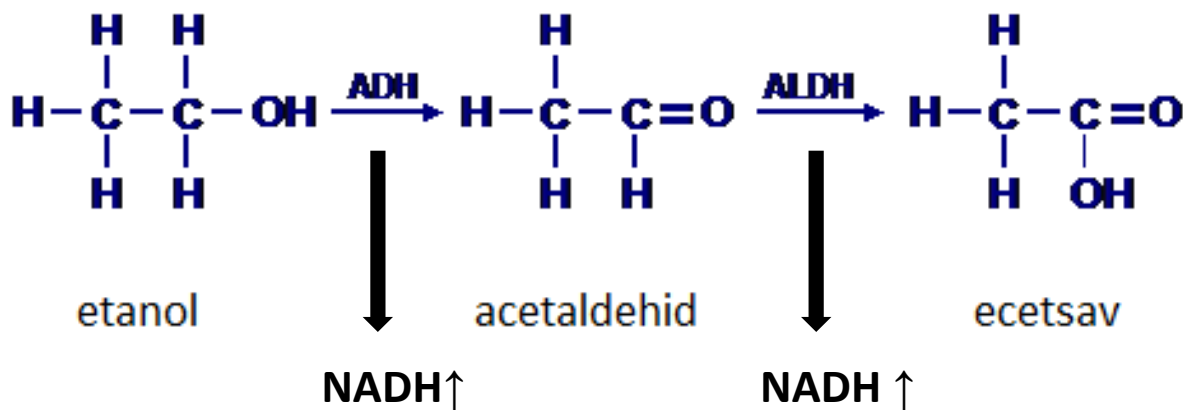


ADH: alkohol-DH
ALDH: aldehyd-DH

CYP2E1: mitokondriális etanol oxidáló rendszer

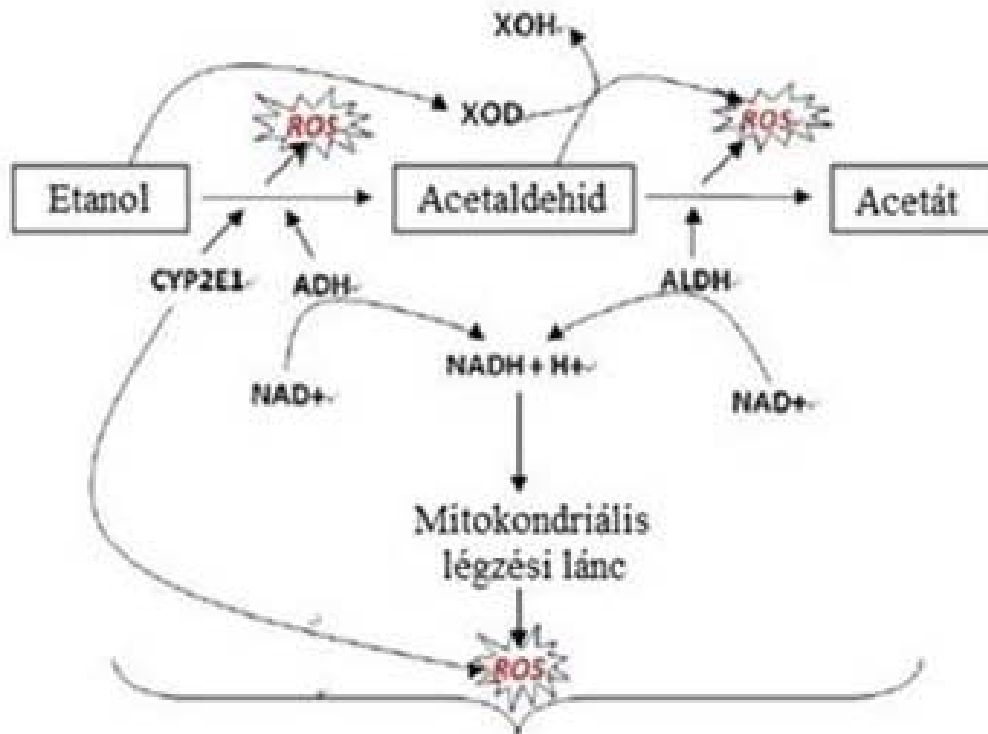
Alkohol okozta károsodások

- **NADH/NAD arány növekedés a metabolizmus során (NADH↑):**
 - zsírsav oxidáció gátlás->TG↑-> zsírmáj
 - glükoneogenezis gátlás-> éhezési hipoglikémia
 - citrátkör gátlás
 - acetyl-CoA↑



Alkohol okozta károsodások

- **Nagy mennyiségű oxigén szabadgyök keletkezése:**
 - Mitokondriális légzési lánc működése->szabadgyök↑
 - Aldehidek adduktumokat képeznek fehérjékkel, lipidekkel->szabadgyök↑
 - Növeli a szabad vasat a sejtekben-> szabadgyök↑
 - Légzőlánc kiindulási anyagának mennyisége
 - Mitokondriális károsodás->ATP produkció↓
 - CYP2E1 enzimrendszer aktiválása-> szabadgyök↑
 - Hat a xantin dehidrogenáz → xantin oxidáz átalakulásra (enzim működéskor szuperoxid gyök keletkezik)
 - Befolyásolja az antioxidáns enzimek és a glutation működését (↓)

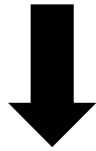


ADH: alkohol-DH
 ALDH: aldehyd-DH
 CYP2E1: mitokondriális etanol oxidáló rendszer
 ROS: reaktív oxigén szabadgyök

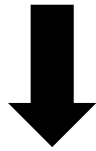


Krónikus alkoholfogyasztás hatása a májra

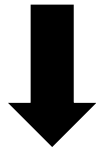
$\text{NADH} \uparrow \rightarrow \text{TG} \uparrow$



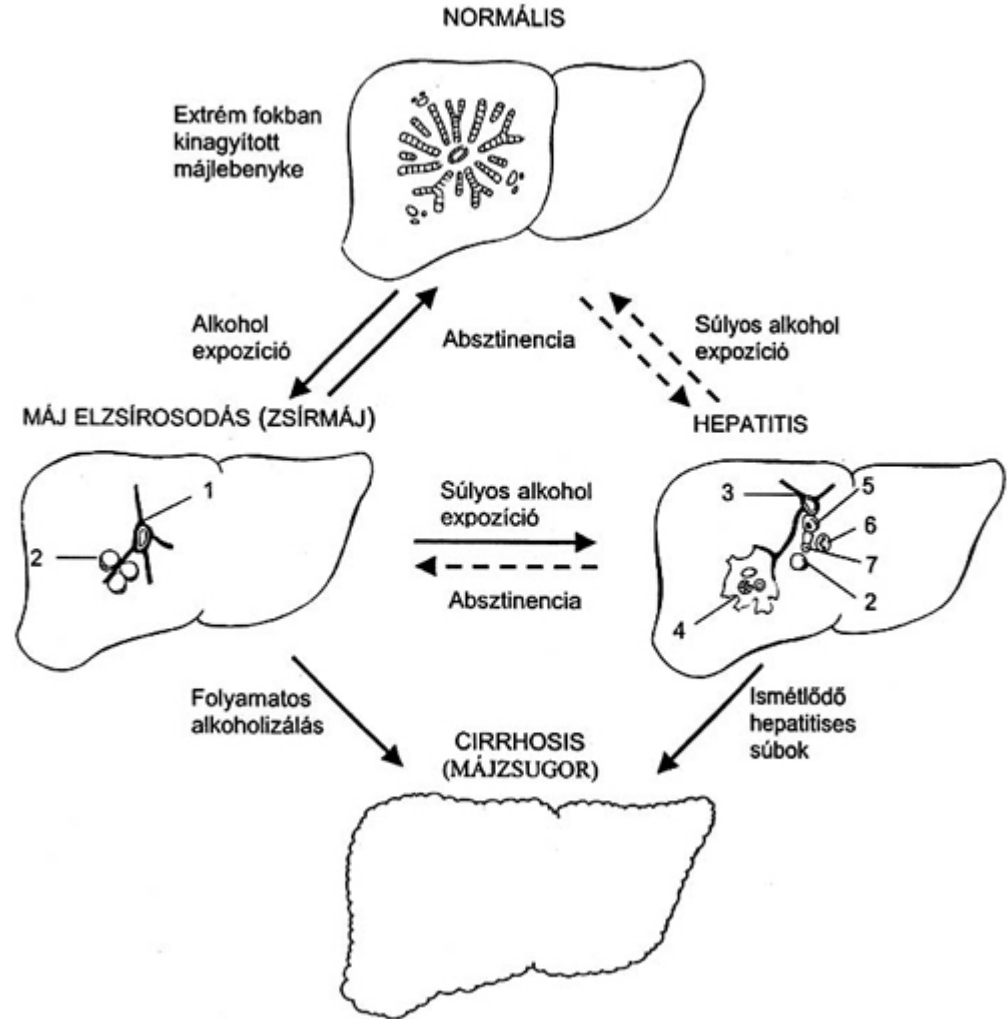
steatosis hepatis



májfibrózis



májcirrhosis



Alkohol hatása a különböző szervrendszerekre

Szerv	Körülmény	Hatás
Központi idegrendszer	Akut	Zavarodottság → kóma
	Krónikus	Emlékezet zavar, pszihózis
	Elvonás	Roham, delírium tremens
Szív-érrendszer	Krónikus	kardiomiopátia
Vázizom	Krónikus	miopátia
Gyomor nyálkahártya	Akut	Iritáció, gyomorhurut
	Krónikus	Fekély
Máj	Krónikus	Zsírmáj → cirrózis
Vese	Akut	vízajtás
Vér	Krónikus	Anémia, trombocita szám csökken
Herék	Krónikus	Impotencia
Magzat	Terhesség	Magzati alkohol szindróma