

Översikt leverfunktioner i digestionsfysiologin/föreläsningen

- **Anatomi: Repetition – Blodförsörjning och kärl**
- **Gallproduktion och enterohepatiska kretsloppet**
- **Lipidmetabolism**
- **Aminosyrametabolism**
- **Kolhydratmetabolism**

- **Hormonproduktion** Kalciumupptag
- **Plasmaproteinproduktion** Svält: ↓ blodprotein, ödem.
Järnnivåer.
- **”Läkemedelsmetabolism”** Paracetamol, per oralt

Kärlförsörjning

Unikt dubbelt inlopp!

- *A. Hepatica*, c:a <500 mL/min
- *V. Porta*, c:a 1000 mL/min

Proportioner: C:a 70:30

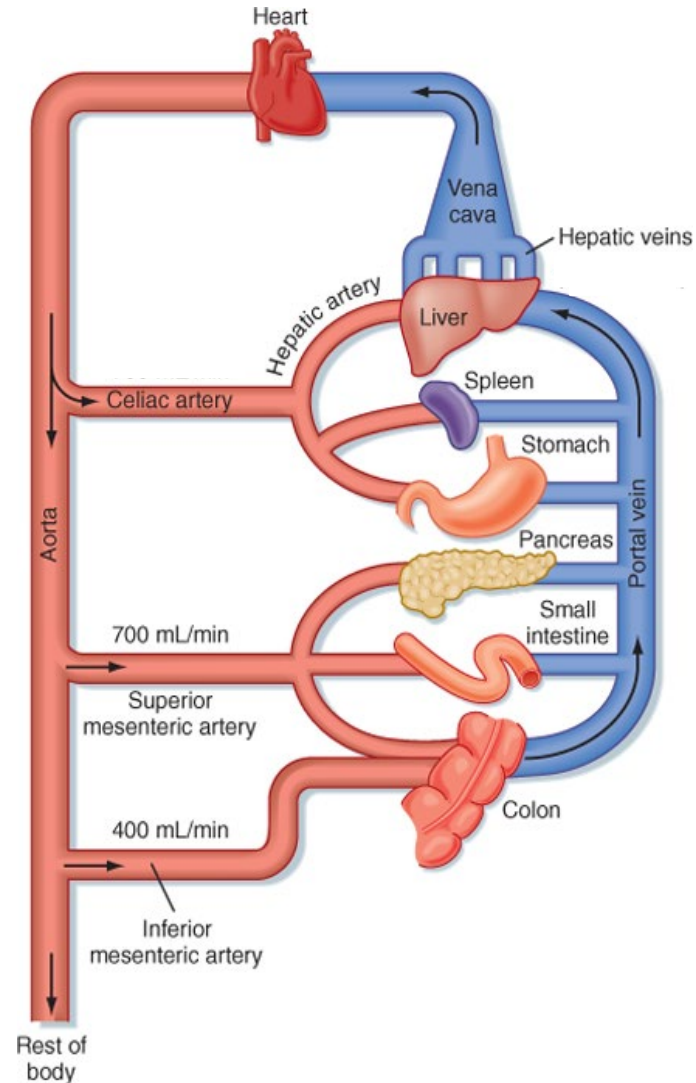
- "Blodreservoar": C:a 500-750 mL (10-15% !)
- Hjärtproblem
- Måltid
- Portal obstruktion, kompensationsmekanism (Hepatic arterial buffer response (HABR))

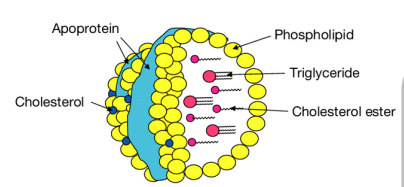
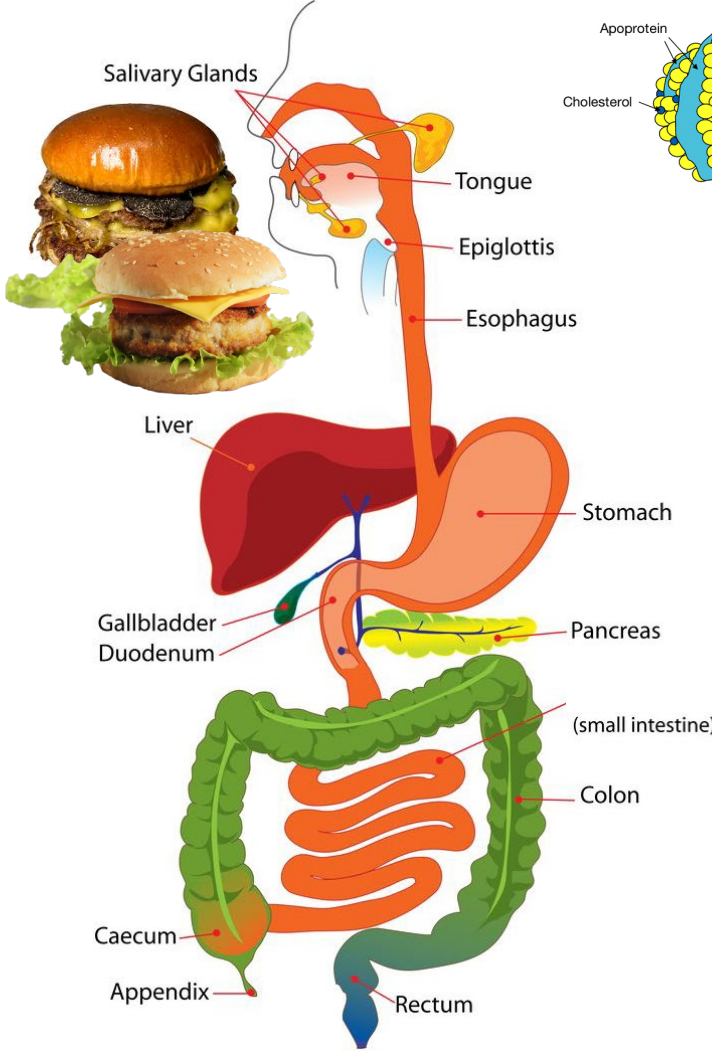
Blodutlopp/avflöde:

Centralvener →

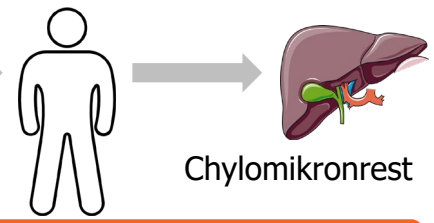
V. Hepaticae (hö+vä+mellersta levervenerna)

→ *v. cava inferior* → → → →

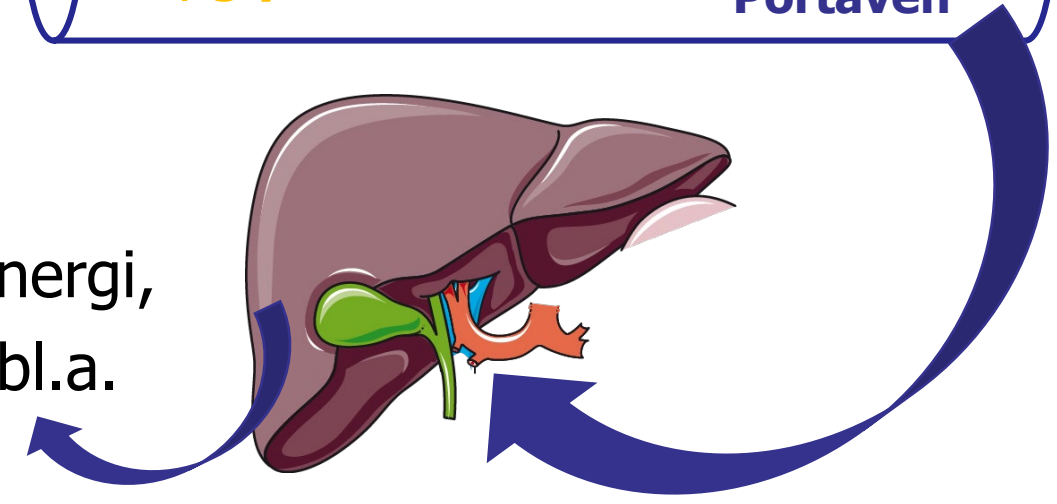




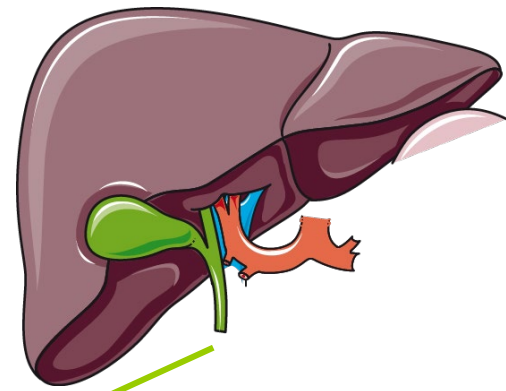
Chylomikroner
Lymfa
Systemkretsløppet



Energi,
bl.a.



- Gallproduktion och enterohepatiska kretsloppet
- Lipidmetabolism
- Aminosyrametabolism
- Kolhydratmetabolism



Galla: Lipidmetabolism

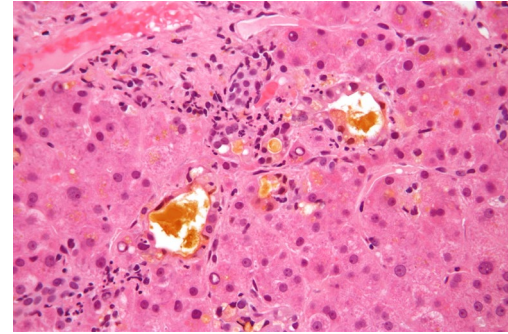
Lipidnedbrytning via emulgering

= finfördelning och blandning av ämnen
som egentligen är oblandbara

för fettupptag

Galla

- 90-95% vatten
- Fett, joner, m.m.
- Övrigt: Bl.a. bilirubin diglukuronid, Glutation



FFA → CCK från enteroendokrina I-celler,
→ CCK-R på vagus i tarmen → ↑ vagusaktivitet (vago-vagal reflex)

CCK blod → CCK-R i gallblåsan + vagusterminaler i blåsan i kombo
→ **Gallblåsekontraktion**

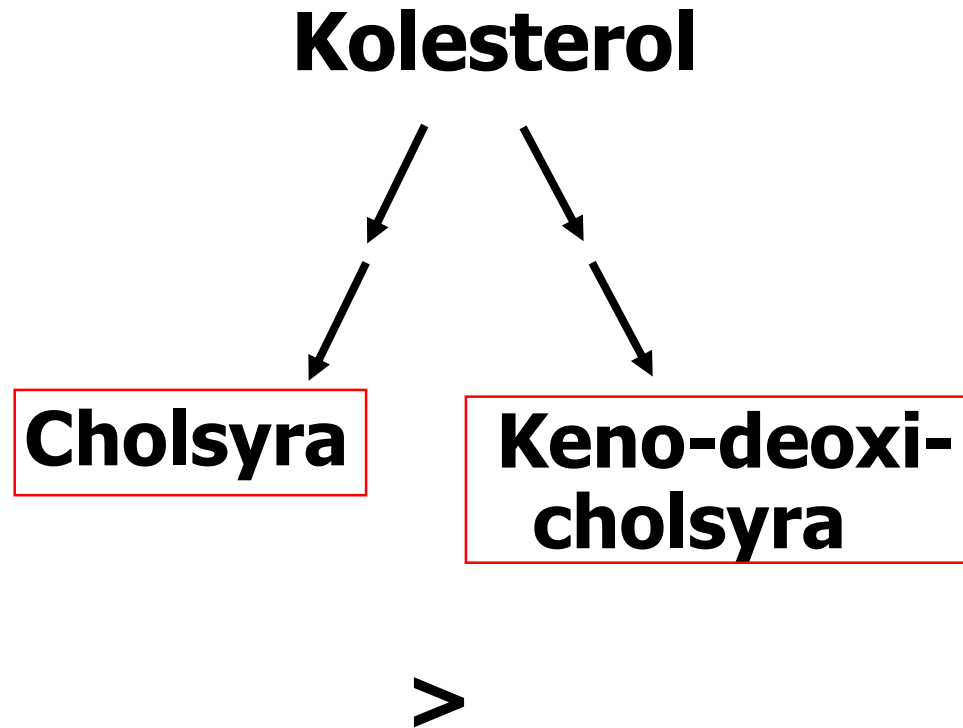
+**Oddi-relaxation** (också CCK) → **galla töms i tunntarmen**

- **Gallblåsa?? Symtom?**

Leversmärta??

- **Gallsalter!**

Primära gallsyror

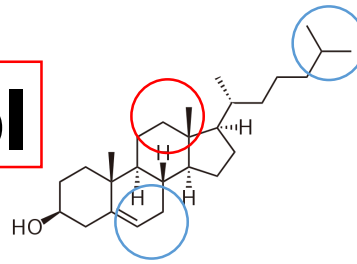
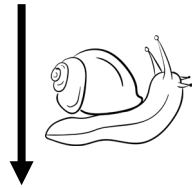


Låt oss använda produktionen av cholsyra som ett exempel för att illustrera gallsyresyntesen

1.

Kolesterol

**CYP7A1
(7-0Has)**



7alfa-hydroxy-kolesterol



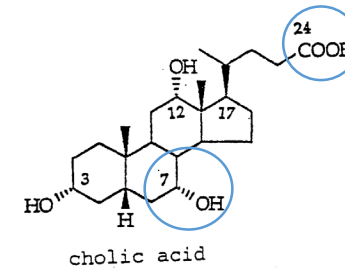
C4

**CYP8B1
(12-0Has)**

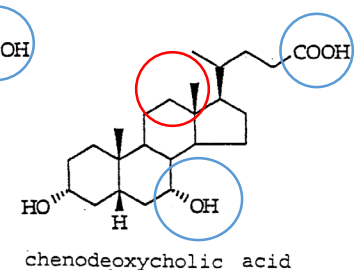


Cholsyra

Keno-deoxi-
cholsyra



**Cholsyra
(kolat)**



**Keno-deoxi-
cholsyra**

2.

Konjugering: glycin eller taurin
(helt eller delvis som gallsalt)

Kolesterol hydrofobt
-> mer polär, vattenlöslig ->

3.

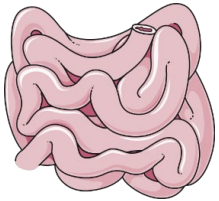
T/G-kolat och T/G-kenodeoxikolat
BSEP över gallmembranet →
gallblåsan → **PRIMÄRA gallsalter**
till tunntarmen

BSEP: Bile Salt Export Pump

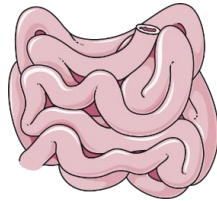
BSEP mutation? Ackumulering, kolestas, ADEK-

Primära gallsalter

**Cholsyra
+ konjugat**



**Keno-deoxi-
cholsyra
+ konjugat**



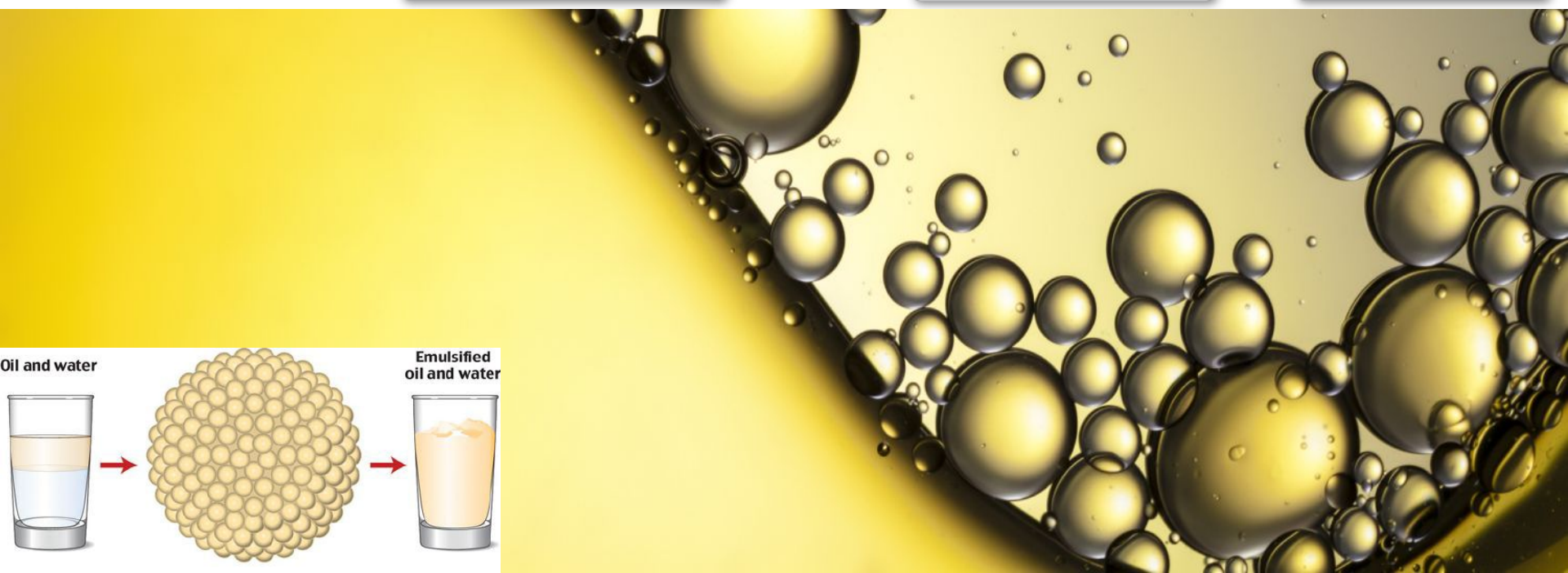
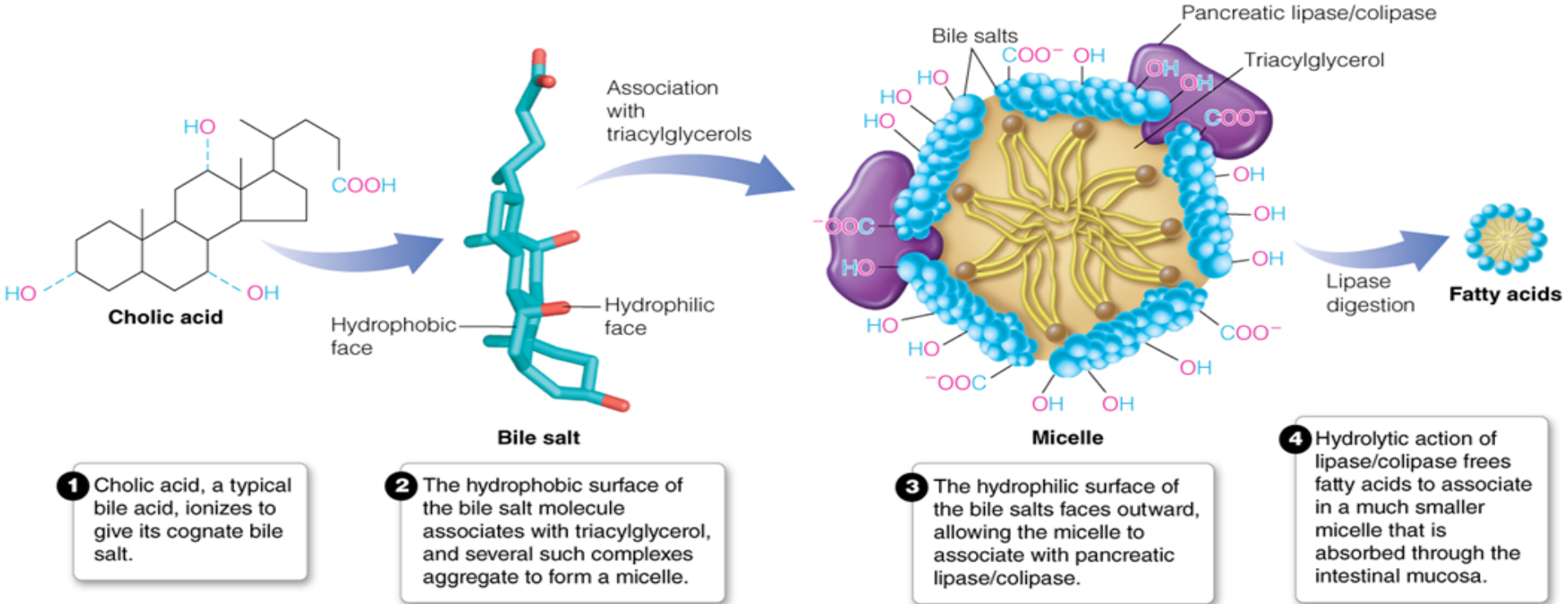
Kolesterol som hydroxylerats
& konjugerats → Amfifila



Emulgering via
Emulsionspartiklar (miceller)

Stor fettdroppe slås sönder

→ Mindre fettdroppar →
Upptag av fett

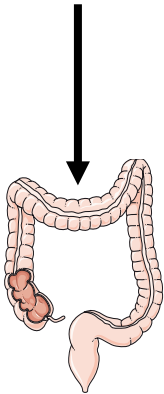


Primära vs. sekundära gallsalter

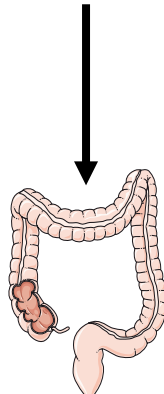
**Cholsyra
+ konjugat**



**Keno-deoxi-
cholsyra
+ konjugat**



**Deoxi-cholsyra
(DCA)**



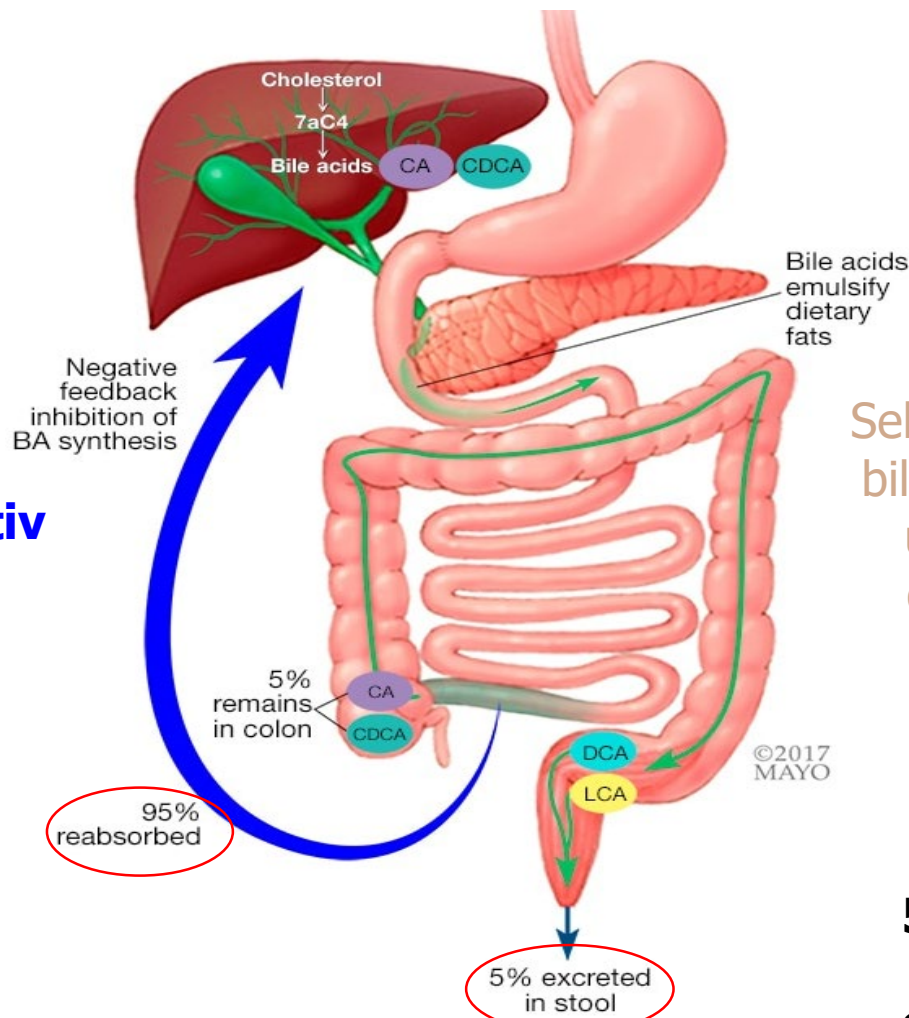
**Lito-cholsyra
(LCA) och ursodeoxi-
cholsyra (UDCA)**



Mikrobiota (tarmbakterier):
DEkonjugering och
Dehydroxylering m.m.



DCA, UDCA, LCA sekundärt bildat
(sekundära gallsalter)



Gallsalter
tas upp från
tunntarmen via **aktiv
transport** och
återcirkuleras till
levern

Sekundära gallsalter bildas i tarmen, tas upp via **passiv diffusion**, och återcirkuleras

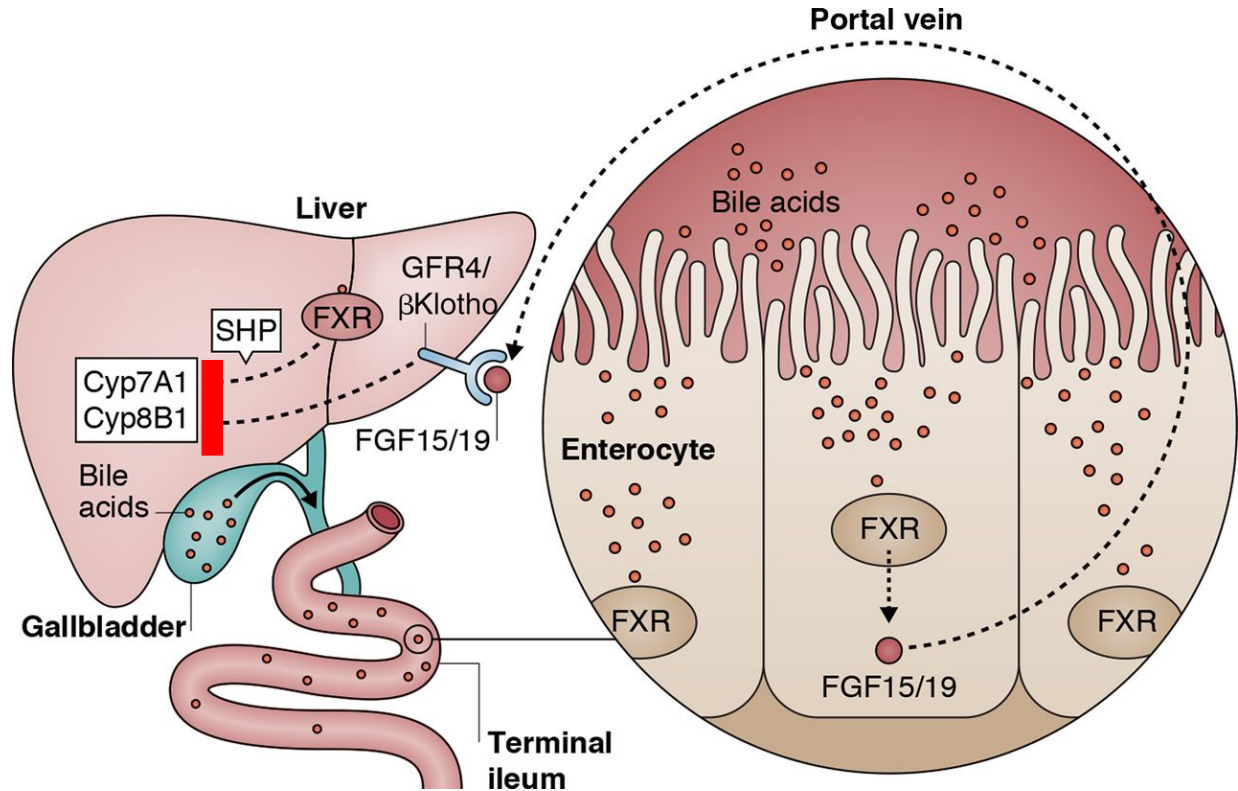
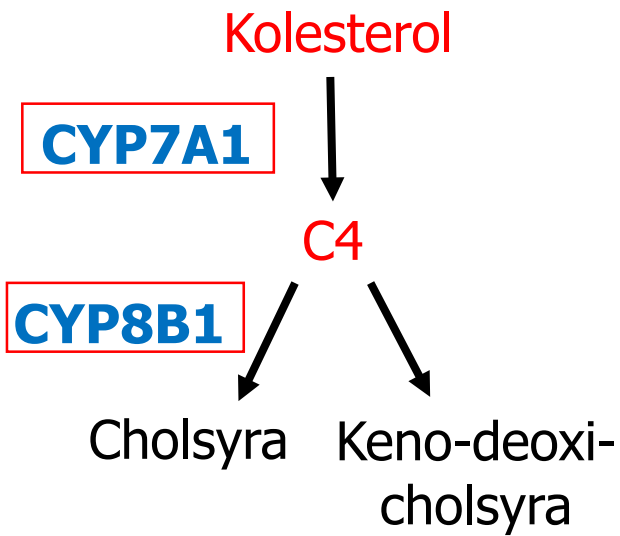
Mäta gallsalter i perifert blod?

5% nyproduceras!

Skydd mot (och finjustering av) gallsalterna??

Återupptag: C:a 95%!
Återvinning!

Reglering av gallsyresyntesen



FXR: Farnesoid X receptor

FGF: Fibroblast growth factor; FGF15 i mus; FGF19 i människa

SHP: Small heterodimer partner

GFR4: Growth Factor Receptor 4 (Fibroblast)

βKlotho: Beta-Klotho ("börjar livets tråd och ger liv.....")

Några extra viktiga punkter I

- Måste kunna vilka kärl som direktförser levern.
- Redogöra för vad de levererar till levern, förstå betydelsen av detta och skillnaderna.
- Vilka är de dominerande primära gallsalterna och de för gallsyntesen kritiska enzymerna? Veta att de är derivat av kolesterol.
- Beskriva översiktligt gallsyresyntesen. Vad är vitsen med hydroxyleringen och konjugeringen?
- Förklara gallsalternas kroppsliga betydelse och hur de bidrar till fettnedbrytning (emulsifiering).
- Vad är sekundära gallsalter, var och hur bildas de?
- Redogöra för det enterohepatiska kretsloppet och dess fördelar.
- Mekanismer för hur gallsyreproduktionen finjusteras och regleras.

Några extra viktiga punkter II - IV

Sist i kompendiet

- Gallproduktion och enterohepatiska kretsloppet



- Lipidmetabolism



- **Aminosyrametabolism**

- **Kolhydratmetabolism**

Galla



Aminosyrametabolism

Levern och aminosyrametabolism

20 aminosyror (AA; amino acids)

10 är **essentiella**

Kroppen producerar AA = **icke-essentiella**

Hur syntetiserar och omvandlar kroppen aminosyror?

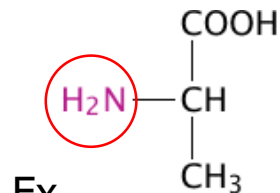
Principen för transaminering, i hepatocyten

Aminosyror och karboxylsyror (ketosyror)

Amingrupp (H_2N)

Karboxylsyragrupp (COOH)

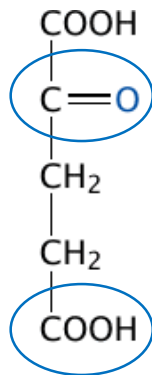
Ketongrupp ($\text{C} = \text{O}$)



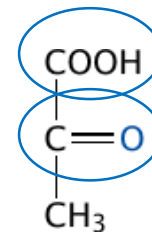
Alanin

Aspartat

Glutamat



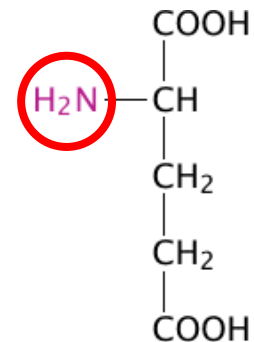
*Enzym
behövs för
att
flytta H_2N !*



Pyruvat

Oxaloacetat

Alfa-ketoglutarat



Alanin

Aspartat

Glutamat

Ketosyran $\rightarrow$ energibildning: **citronsyracykeln** (ATP; ex. pyruvat, acetyl-CoA, oxaloacetat, alfa-keto) eller **glukoneogenes** (ex. alanin, pyruvat, oxaloacetat)

Ny aminosyra $\rightarrow$ **proteinsyntes, fettsyresyntes, TCA-cykeln eller deaminering**

Levern och transaminaser, i hepatocyten

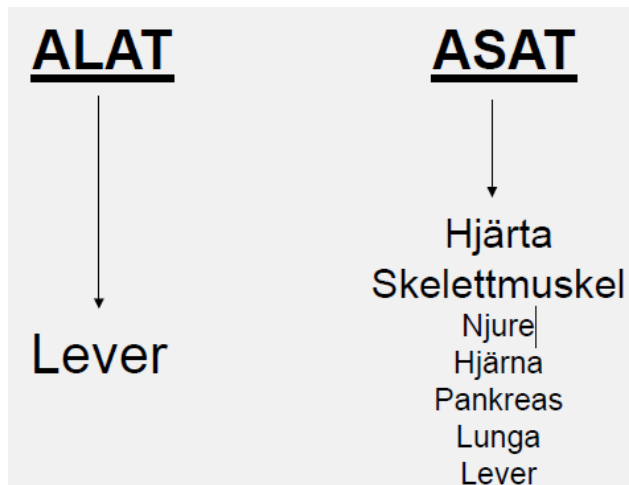
ALAT/ALT (alanin-aminotransferas) och ASAT/AST (aspartat-AT)

ALT

Exempel I. Glutamat + pyruvat $\leftrightarrow$ α -ketoglutarat + **Alanin**

AST

Exempel II. Glutamat + oxalacetat $\leftrightarrow$ α -ketoglutarat + **Aspartat**

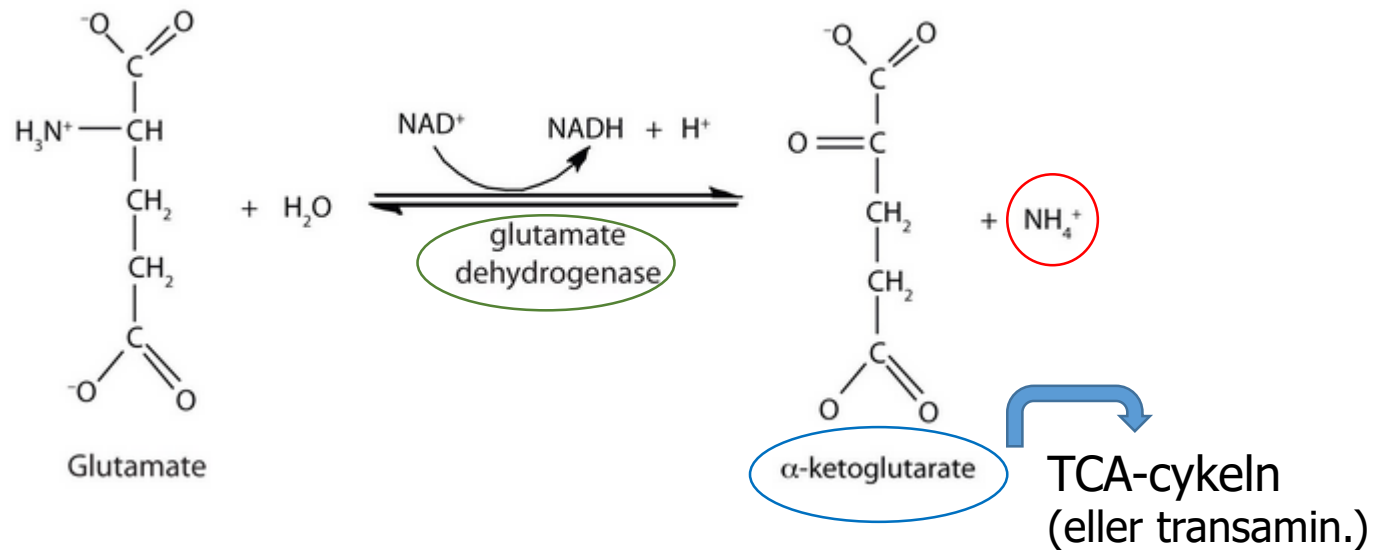


Pågående hepatocellulär skada mäts med ALAT och ASAT (CK "utesluter" muskelsjukdom)

Andra relevanta lever- och gallvägsprover:
Finns fler.....

Levern och aminosyrametabolism

Oxidativ deaminering via deaminaser = nedbrytning av AA och ombildning



- Omfattar inte bara glutamat
- Protein: C, H, O, och **N** Kolhydrat & fett: C, H, O
- När proteiner bryts ned: Kväveinnehållande grupp kvar som restprodukt

Aminosyrametabolism: Ureacykeln i hepatocyten

- I lösning blir H_2N till NH_4^+
- NH_4^+ , ammonium, katjon till NH_3 : $\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{NH}_4^+ + \text{OH}^-$
- Ammoniak (NH_3) måste bort från kroppen (annars leverencefalopati)!
- $\text{NH}_3 \rightarrow \text{Urea} \rightarrow \text{Urin}$, tack vare **ureacykeln** och njurarna.
- Eliminering av kvävegrupper sker efter deaminering av AA men även:
 - Ex. av tjocktarmsbakterier $\rightarrow$ portalvenen
 - **Oavsett källa: NH_3 måste avlägsnas:** Ureacykel 95% & glutamin 5%

○ Gallproduktion och
enterohepatiska kretsloppet



○ Lipidmetabolism



○ Aminosyrametabolism

○ **Kolhydratmetabolism**

Aminosyrametabolism
Proteinmetabolism

->

Kolhydratmetabolism

Glukosmetabolism

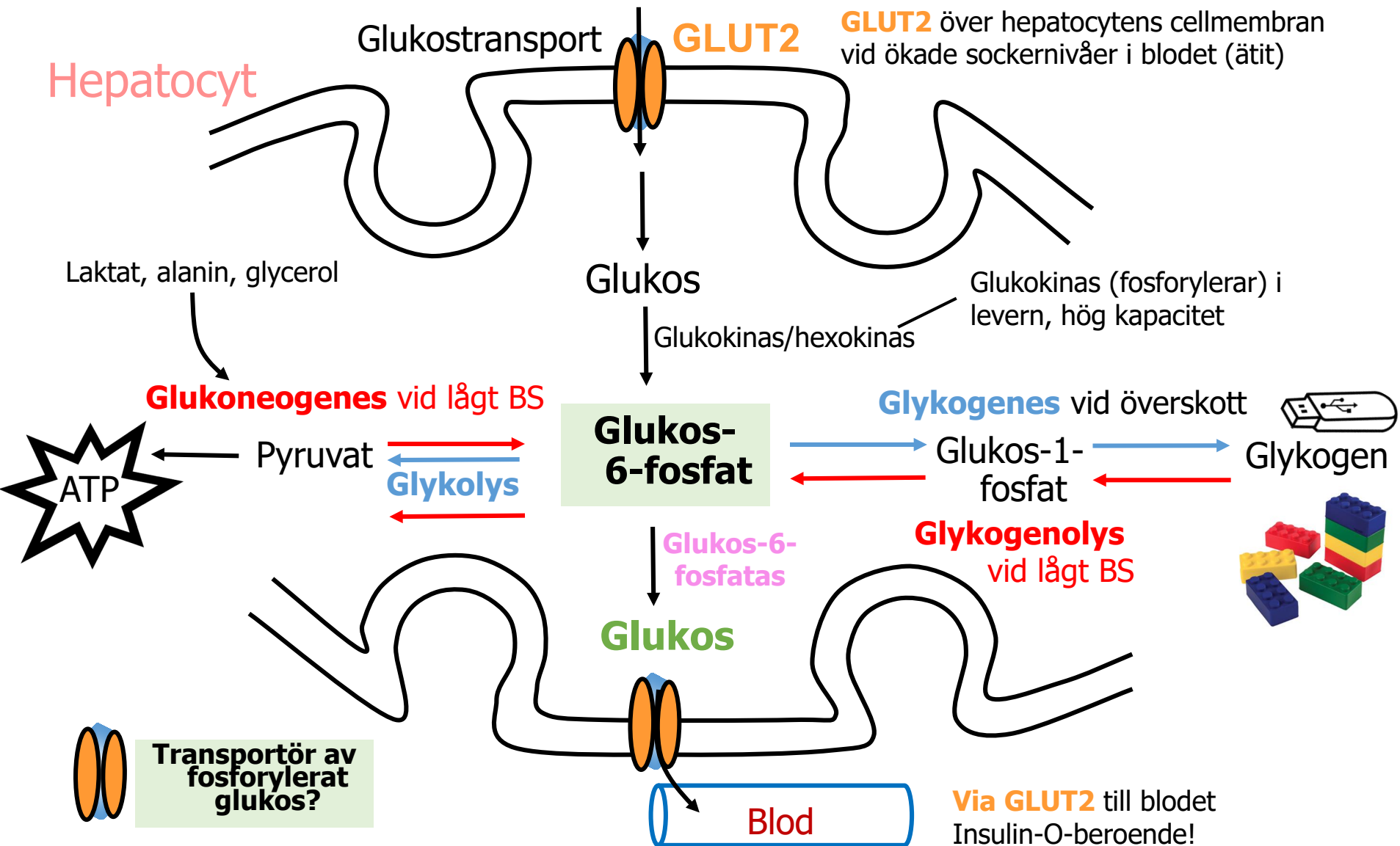
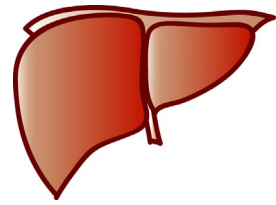
Glykogensyntes

Glykogenolys

Glukoneogenes

Glykolys

Glukosmetabolism: Processer



Glukosmetabolism

Sänker BG

- Fasta/svält
- Insulin!

Höjer BG

- Intag av kalorier
- Glukagon, GH, Adrenalin, Kortisol

Insulin: ↑ Glykogensyntes, ↓ Glykogenolys, ↓ Glukoneogenes, ↑ Glykolys

↑ Glukoneogenes: Glukagon, adrenalin, GH, kortisol

↑ Glykogenolys: Glukagon, adrenalin, (kortisol)

↑ Glykogensyntes: Kortisol...

} "Counter-regulatory hormones"

Kortisol...



1) ↑Glukos blir till lipider. 2) ↑Proteiner blir till lipider. 3) ↑FFA omvandlas inte till glukos. Men 4) Proteiner och glycerol är substrat för glukoneogenesen.

○ Gallproduktion och
enterohepatiska kretsloppet



○ Lipidmetabolism



○ Aminosyrametabolism

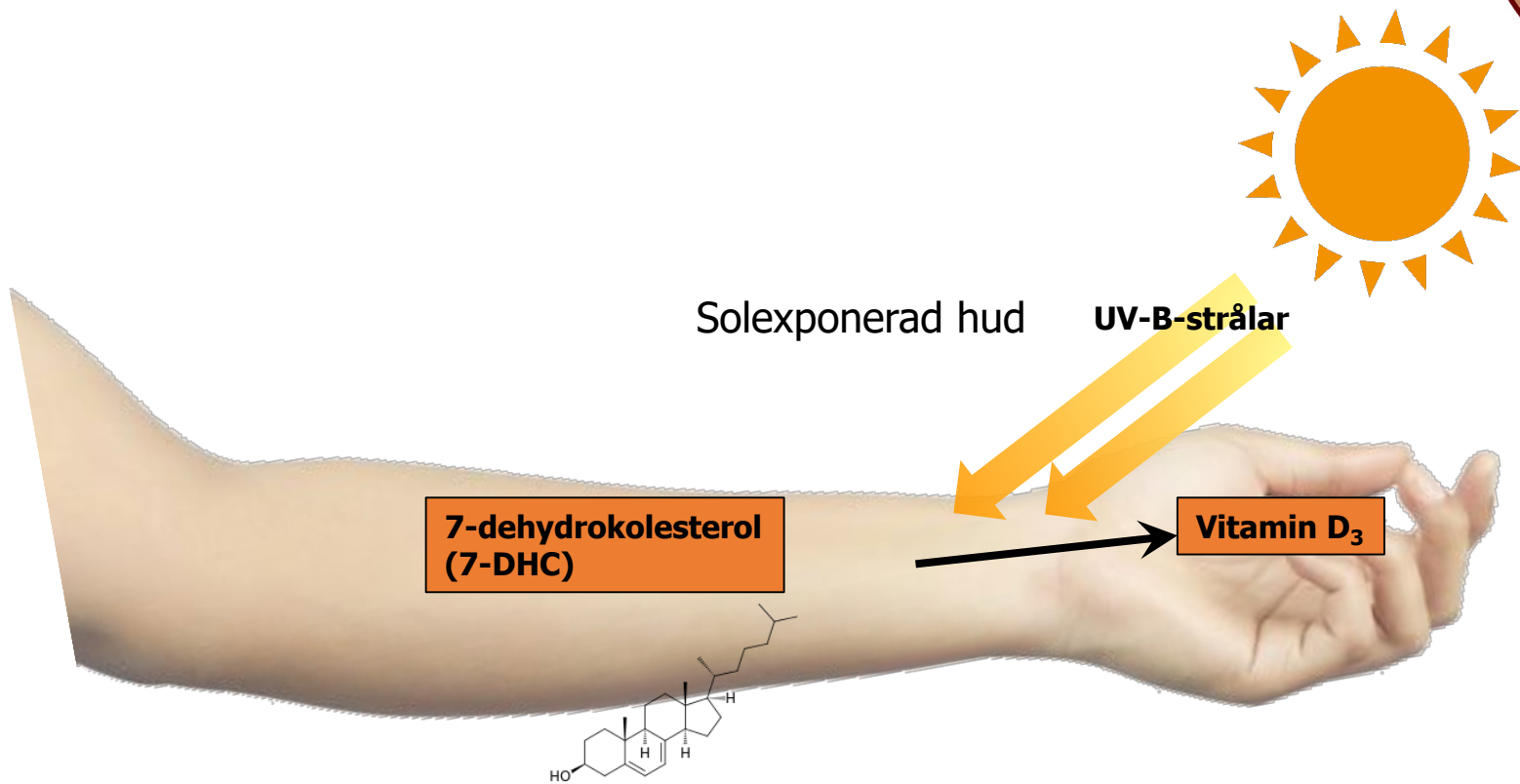
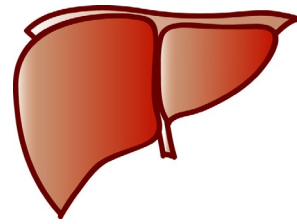


○ Kolhydratmetabolism



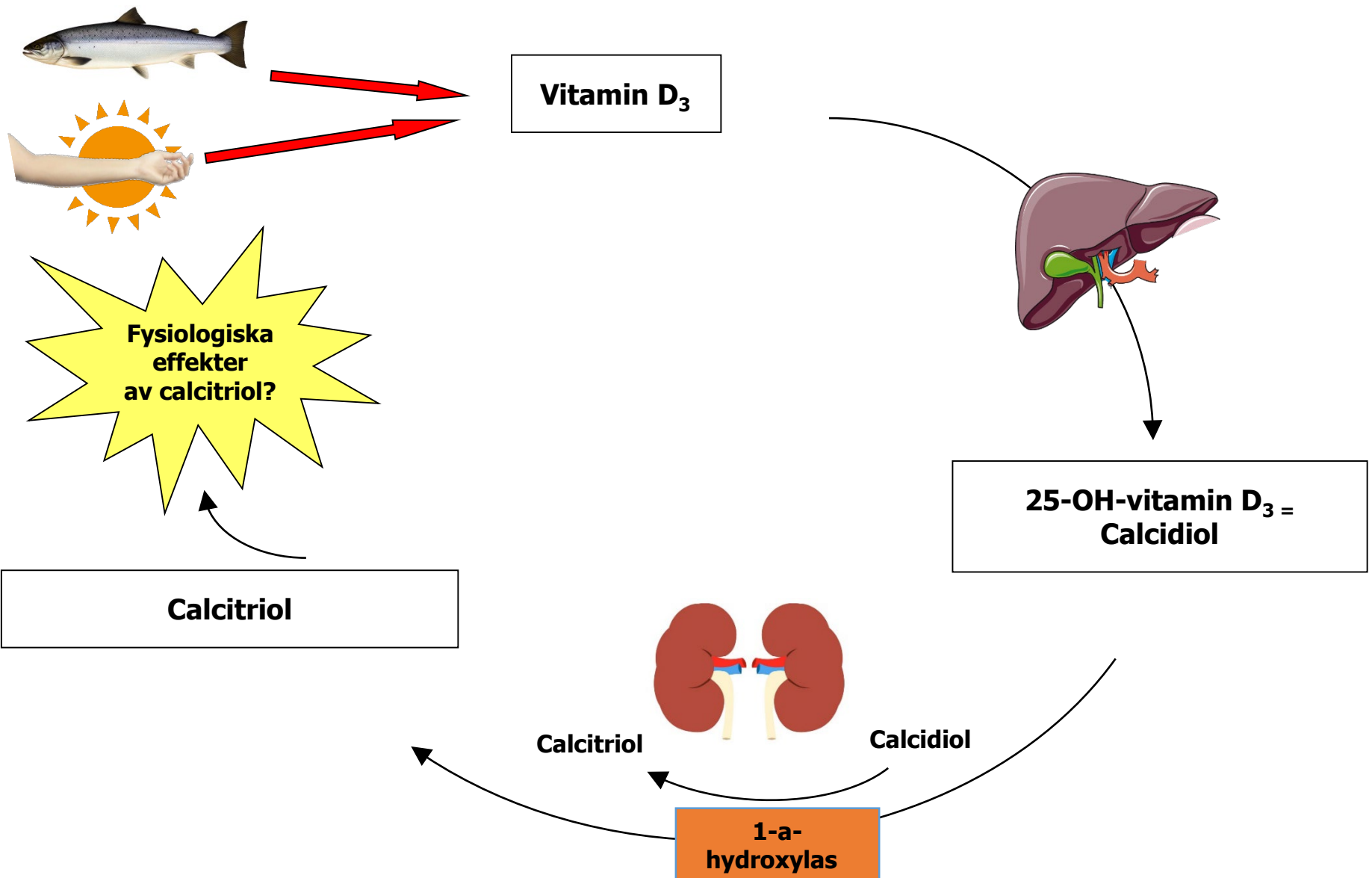
- Hormonproduktion
- Plasmaproteinproduktion
- "Läkemedelsmetabolism",
per os

Hormonproduktion, med systemiska effekter I



Fotokemi i huden!

Hormonproduktion, med systemiska effekter II



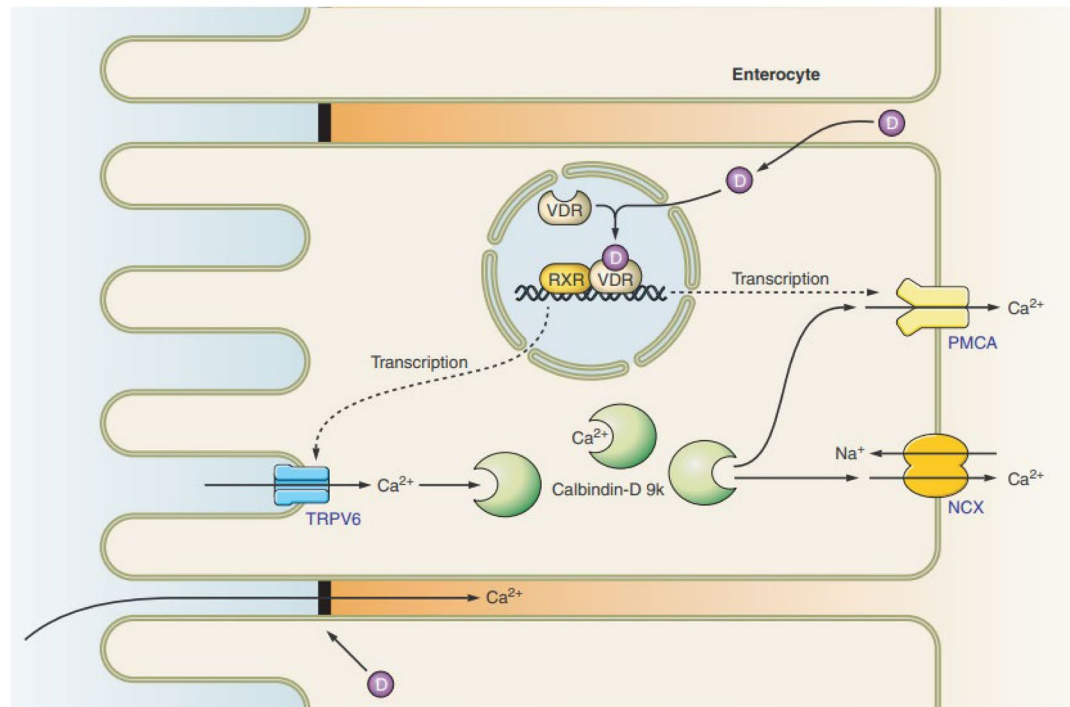
Repetition: Calcitriol och Ca-upptag

Taget från en av Jennys föreläsningar

Absorption Kalcium

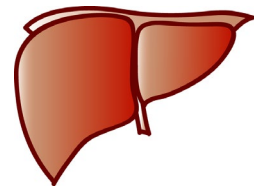
1,25 dehydroxy-vitamin D stimulerar Ca^{2+} upptaget genom att aktivera transkription av:

- 1) TRPV6
- 2) Calbindin
- 3) PMCA (Ca^{2+} ATPase).

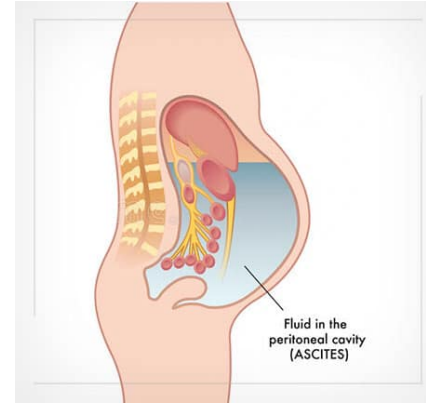


Pssst. Calcitriol stimulerar till ökat $S\text{-}[\text{Ca}]$ via fler mekanismer, men detta är tarmeffekten

Levern producerar flera olika plasmaproteiner



Albumin :: listan är låång.....!!



Osmotiskt tryck!!

Finns många, flera andra leversyntetiserade **transportproteiner**: CBG, RBG, TBG, IGFBP, transkobalamin....

och **leverfrisatta plasmaproteiner**,IGF-1, alfa- och betaglobuliner, akutfasproteiner, koagulationsfaktorer, lipoproteiner, angiotensinogen, ceruloplasmin.....

Men alla ovanför är förvisso inte högrelevanta för digestionsfysiologin

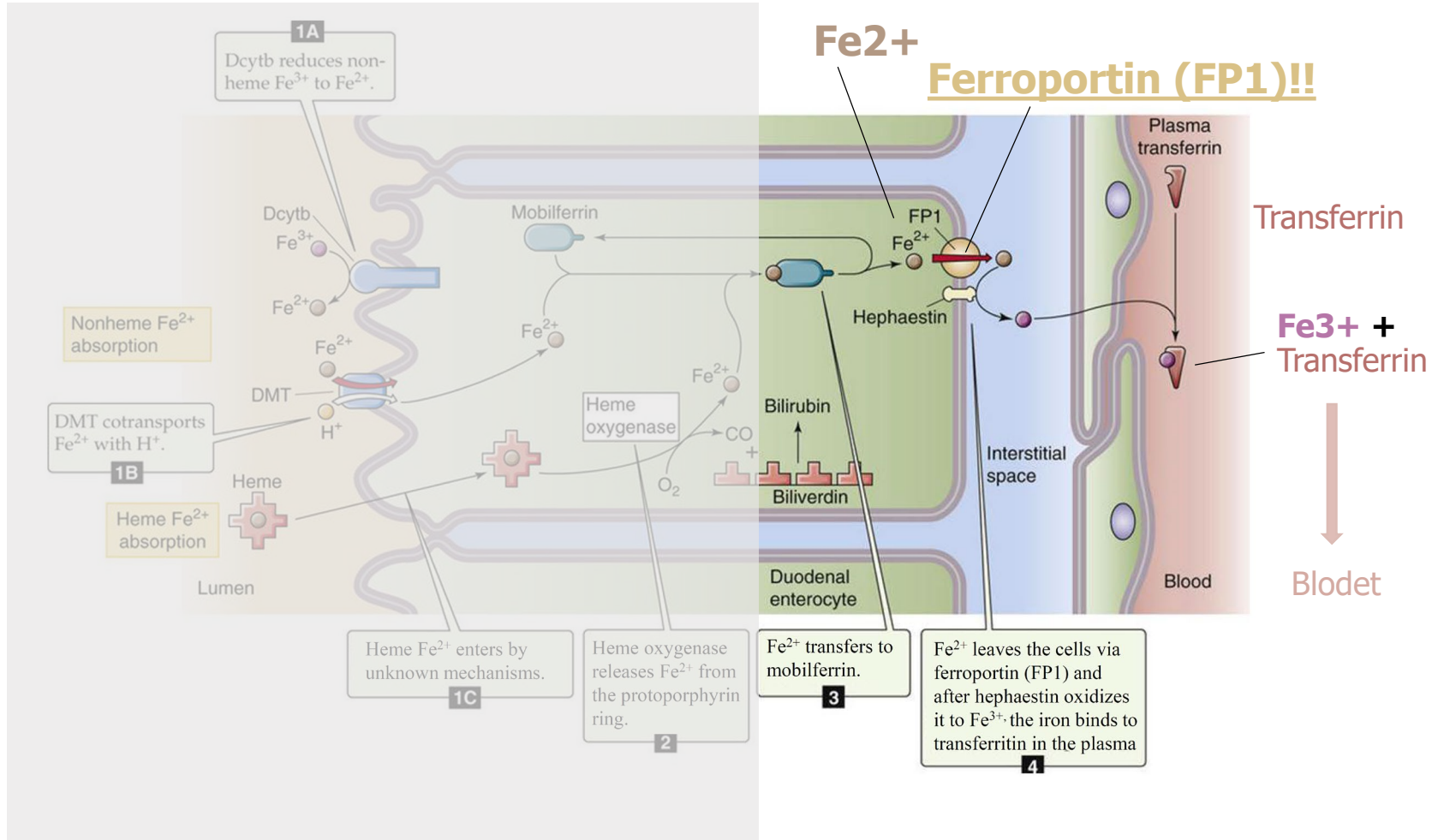
Transferrin: Fe



Hepcidin

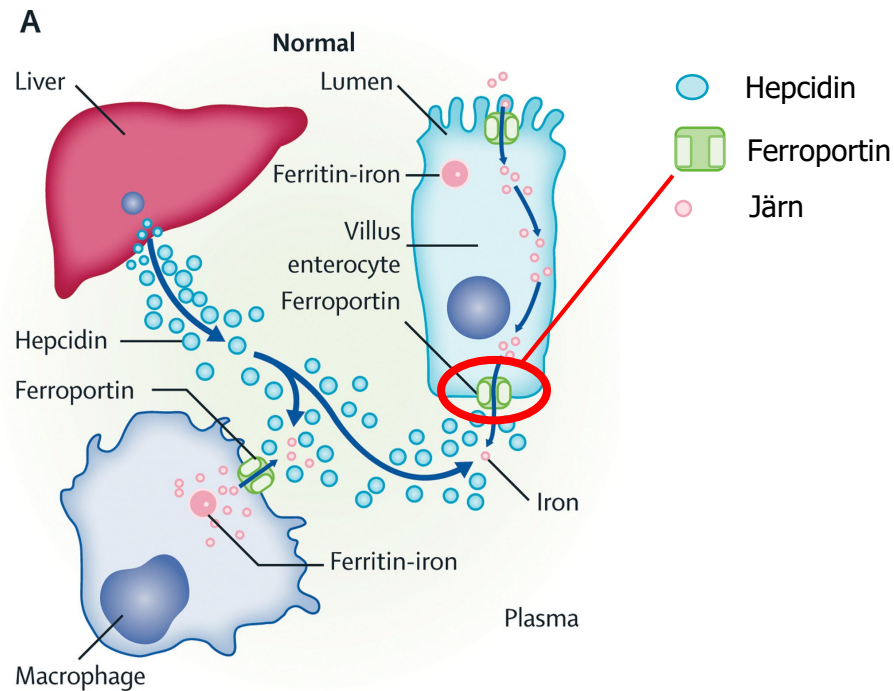
Tillbakablick nummer två

Absorption Järn

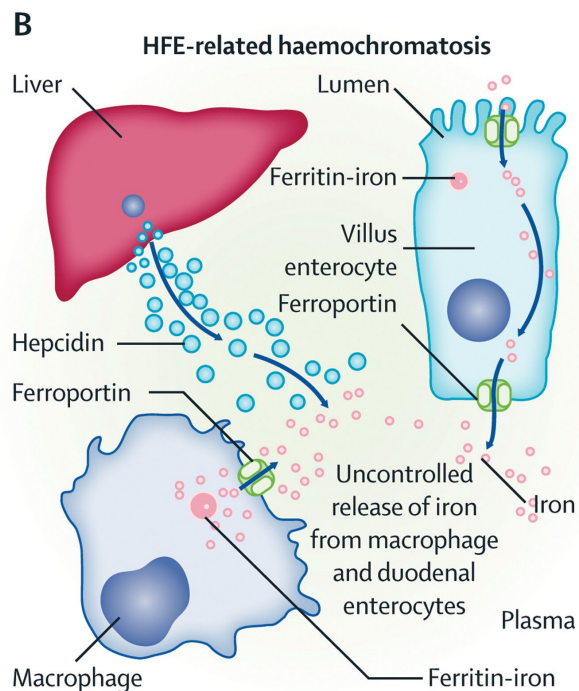
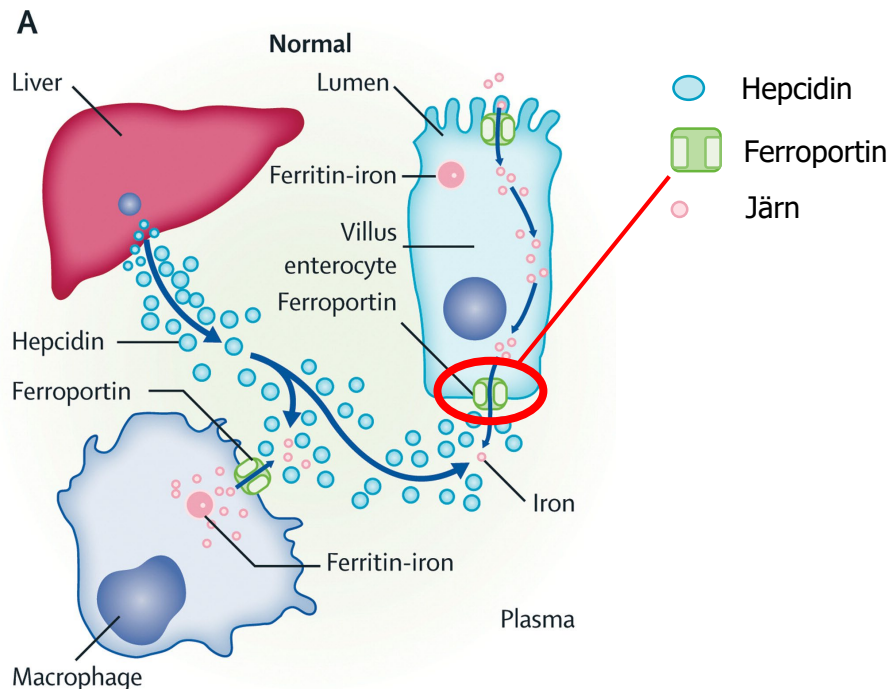


Insöndring av järn:

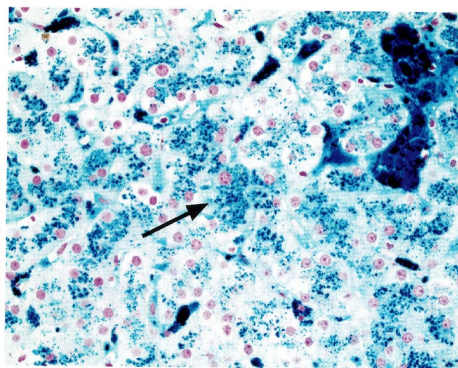
Regleras av
leverfrisatt
hepcidin !



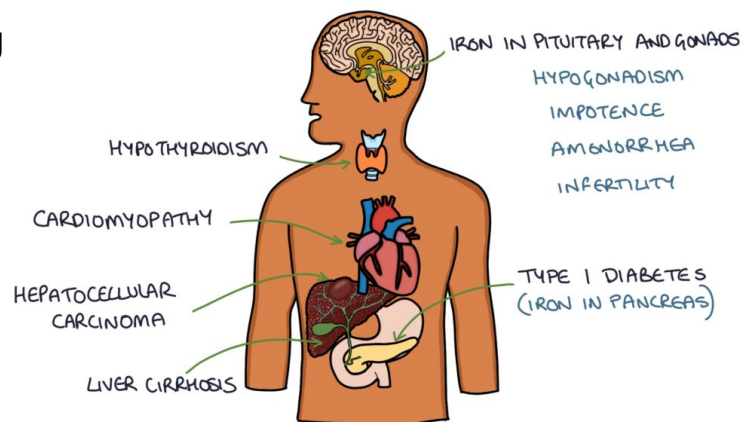
Järnnivåer: Regleras av leverfrisatt hepcidin !



Hemokromatos Leverbiopsi med järninlagring



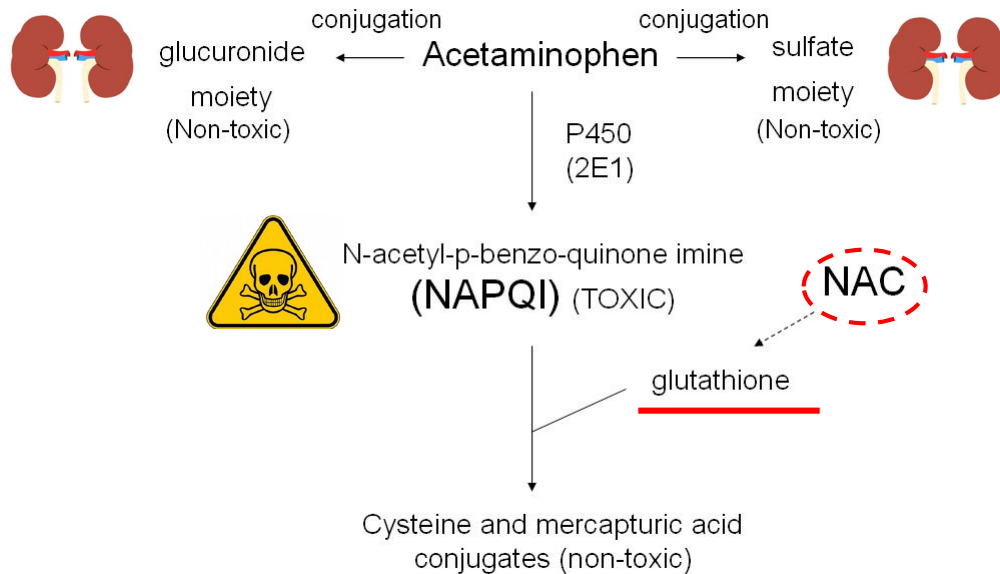
Mutation i: **Hepcidin**



High Fe-genen: **HFE**
Kodar för receptor,
transferrinsensor → styr
hepcidinmängden

Kort om biotransformation/ läkemedelsmetabolism

Paracetamolintoxikation, vanligaste orsaken till akut leversvikt (encefalopati och koagulopati) i Sverige



Konjugering mättad
Alkoholintag
Fasta, svält

Paracetamol

NAPQI

Acetylcystein Glutathion

Avvikande leverprover, främst andra orsaker emellertid: C_2H_5OH , fetma, hepatiter

○ Gallproduktion och
enterohepatiska kretsloppet



○ Lipidmetabolism



○ Aminosyrametabolism



○ Kolhydratmetabolism



○ Hormonproduktion



○ Plasmaproteinproduktion



○ Läkemedelsmetabolism





Men här följer förslag på sammanfattningar och tips...

Några extra viktiga punkter II

- Vad är transaminering? Hur går det till (principen)? Vilka transaminaser är centrala?
- Vad är poängen med transaminering? Ge exempel på AA och ketosyror som ingår och deras destination (i cellen/process).
- Vad "berättar" ASAT- och ALAT-halten i blodet? Vad är den relevansen av en transaminasstegring? Vilket aminotransferas är mer leverspecifikt än det andra och varför?
- Hur eliminerar levern kvävegrupper (NH_3) i samband med aminosyrakatabolism? Vad innebär deaminering? Varför är deaminering viktigt? När sker deaminering?
- Varför är det viktigt att bli kvitt NH_3 ? Vad kan i värsta fall hända annars (neurologiska symtom)?

Några extra viktiga punkter III

- Redogöra översiktligt för leverns roll i sockerbalansen: Begrepp, processer, molekyler,
- Vilken GLUT är viktig i levern? När transporterar denna transportör glukos? Finns det gott om yttransportörer för fosforylerat glukos?
- Vilka hormoner påverkar sockermetabolismen i levern (anabolism, katabolism) och hur kortfattat?
- Vad är glukos-6-fosfatas (G6Pase) och vad åstadkommer enzymet? Kroppsliga situationer som påverkar mängden G6Pase?
- Hur svarar levern på högt blodglukos och hanterar ett överskott av glukos i blodet?
- Hur reagerar levern på lågt blodsocker? Vilka processer bidrar till att höja blodsockret och hur?

Några extra viktiga punkter IV

- Förklara hur levern tar hand om energi efter/i samband med måltid: **Övergripligt**, (inte biokemin på detaljnivå), avseende glukos, energibildning, metabolism av protein och fett intracellulärt och genom vilka mekanismer levern tillgodoser andra vävnaders energibehov. Kurslitteraturen är till hjälp också.
- Namnge plasmaproteiner och förstadier till hormon som levern syntetiserar och beskriva deras kroppsliga uppgift (behöver inte behärska alla olika hormoners/proteiners funktion, men ha koll på några som är extra betydelsefulla för fysiologin och har med digestion att göra, såsom calcidiol (calcitriol), hepcidin, albumin).
- Vad för stygg metabolit kan bildas vid paracetamolöverdosering? Under vilka tänkbara scenarier/situationer kan man tänka sig att risken för leversvikt pga. paracetamolförgiftning ökar? Hur oskadliggör levern NAPQI? Finns det ett antidot för kliniskt bruk (ja!) och vad är dess verkningsmekanism? Beakta fysiologin och glutationets betydelse mer än biotransformation i sammanhanget (ingen kurs i läkemedelsmetabolism)!