

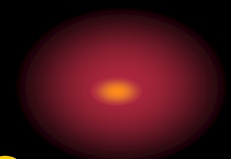


**Функционална биохемија
на црн дроб**

Проф. Јасна Богданска
jasna.bogdanska@medf.ukim.edu.mk

Користена литература



- Цекова-Стојкова С и сор. Стр: 671-687
 - Карлсонс, Биохемија. Стр:656-666
- 

Црн дроб



Најголема жлезда

Кај возрасни – 2,5% од телесната тежина

Фетус – 5% од телесната тежина

Се наоѓа под дијафрагмата во горниот десен дел на стомакот

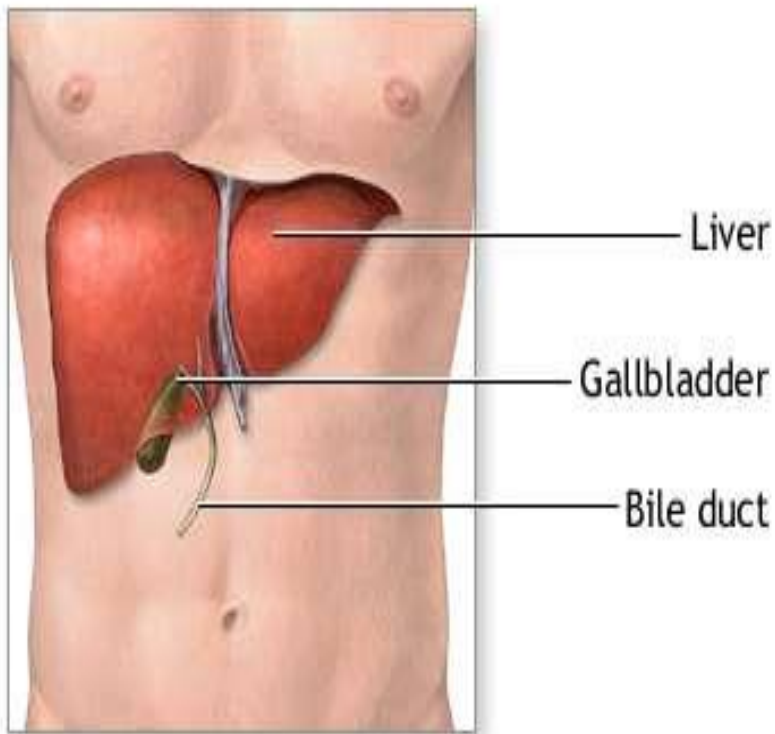


**Црниот дроб е најважна
„биохемиска лабораторија на
организмот“**

**Се одвиваат повеќе од 500 различни
активности**

**Ако закаже функцијата – смрт во тек на 10
часа**

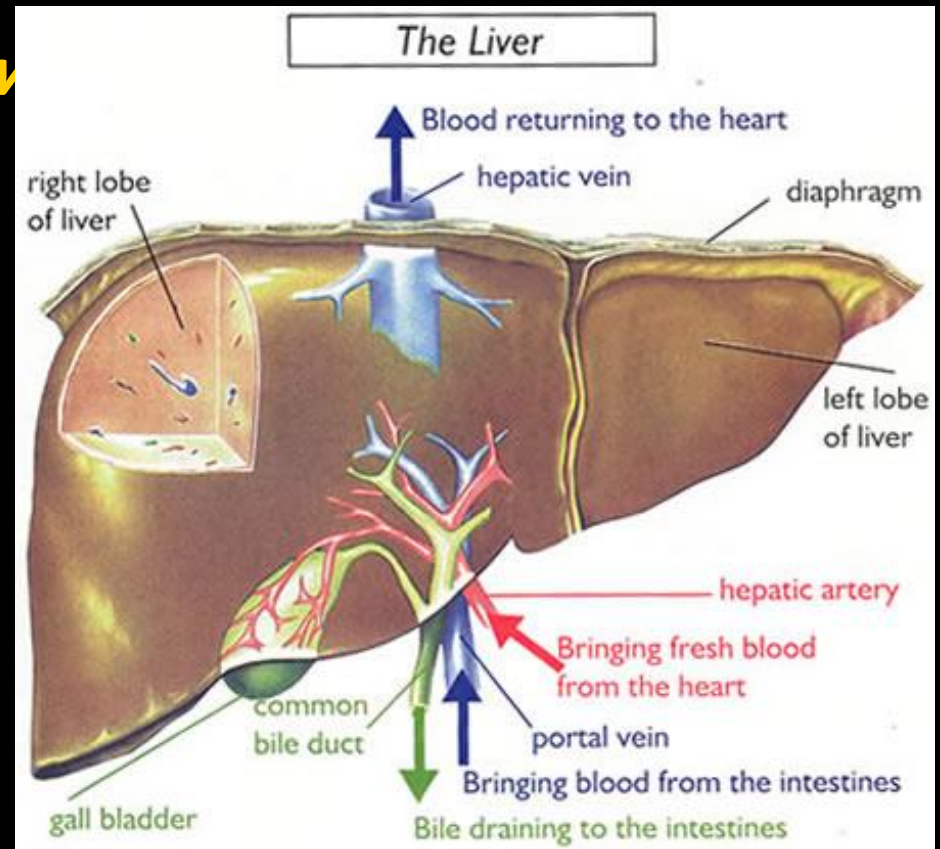
Карактеристики на црниот дроб



- ❑ Сместен во горниот десен дел од абдоминалната празнина;
- ❑ Тежи околу 1.5 кг;
- ❑ Има конусна форма со темно црвена боја;
- ❑ Способност за саморегенерација.

Анатомија на црниот дроб

- ❖ 2 лобуси (секој од нив содржи мултипли лобуси);
- ❖ Капсула-конективно ткиво околу целиот црн дроб и во внатрешноста.



Анатомија на црниот дроб

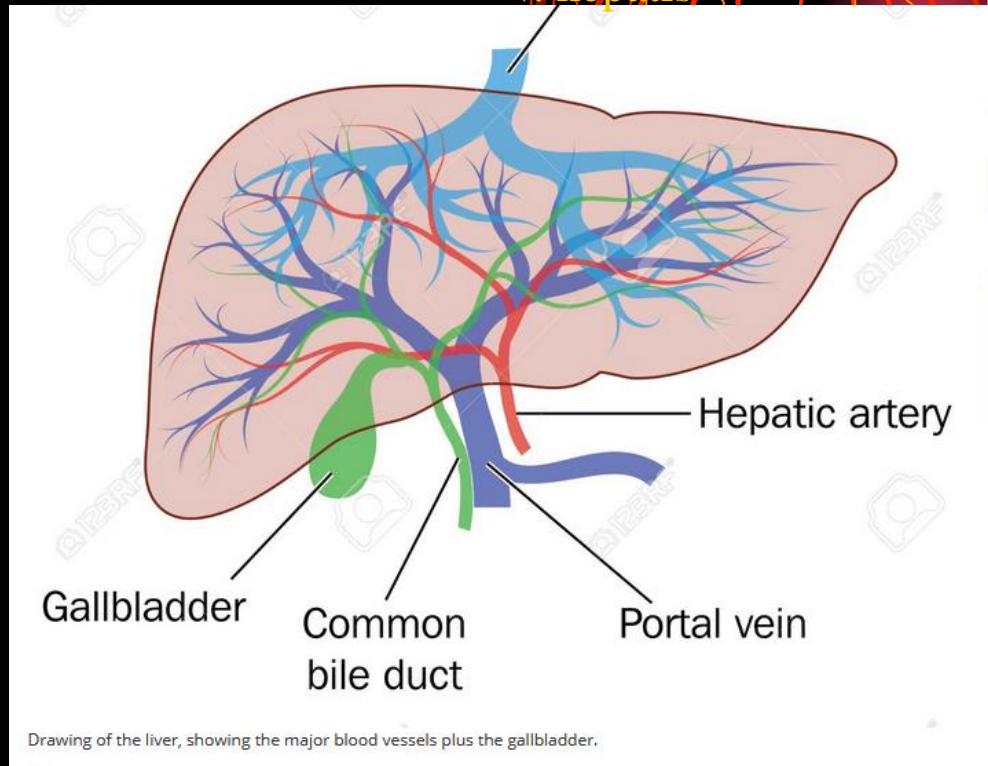
❖ Крвоток:

❖ V.portae (75% од снабдувањето со крв)

❖ A.hepatis (25% од снабдувањето со крв)

❖ V.hepatis

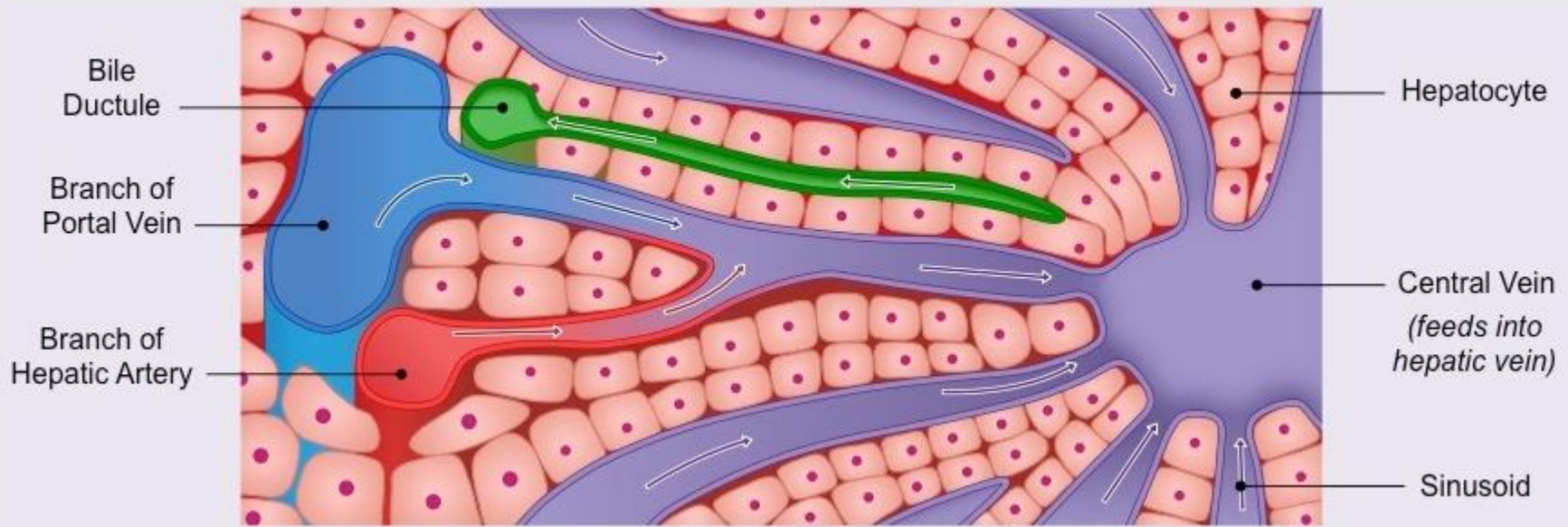
➤ За една минута поминува 1400 мл крв.



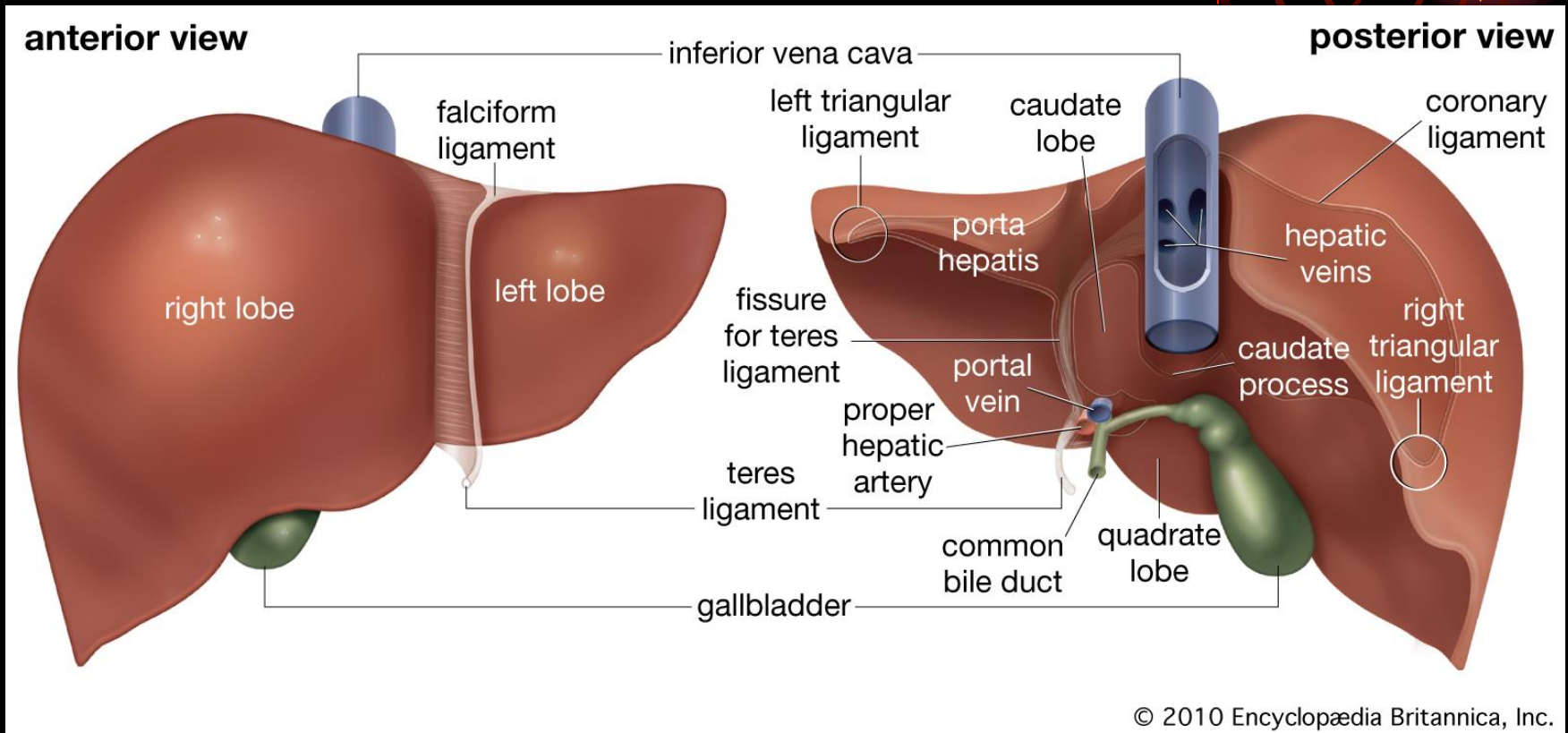
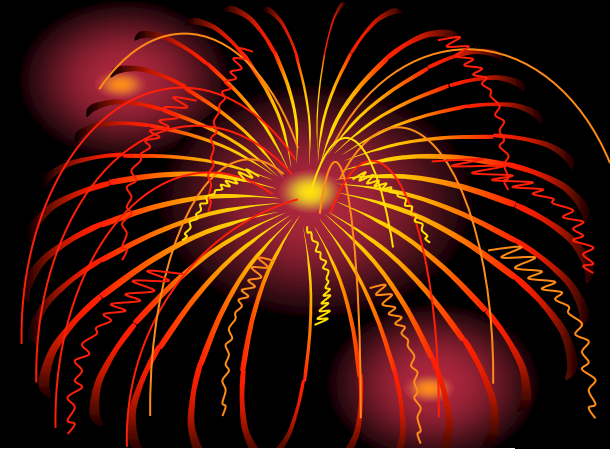
Синусоиди-растегливи васкуларни канали

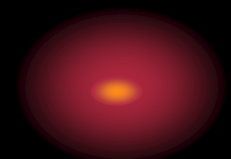
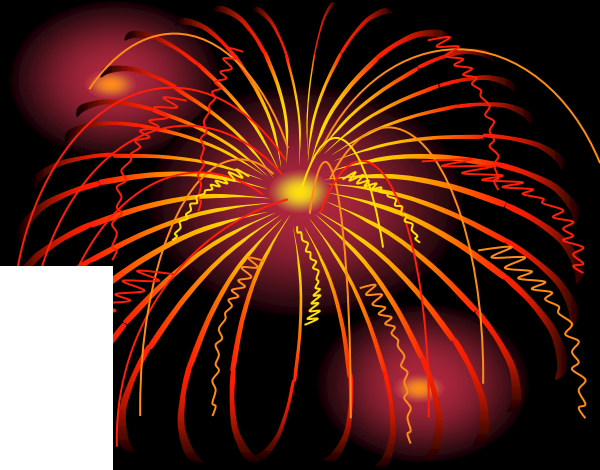
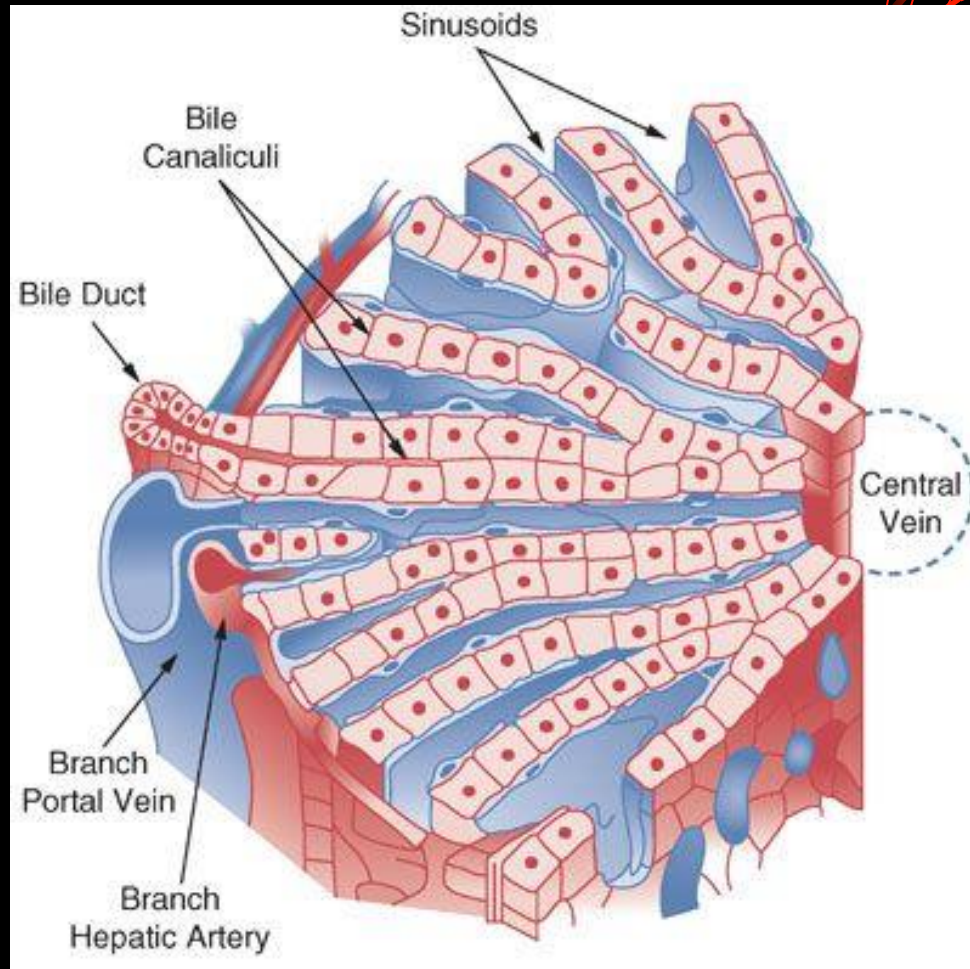


Cross-Section of a Liver Lobule



Црниот дроб како егзокрин орган

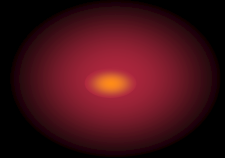




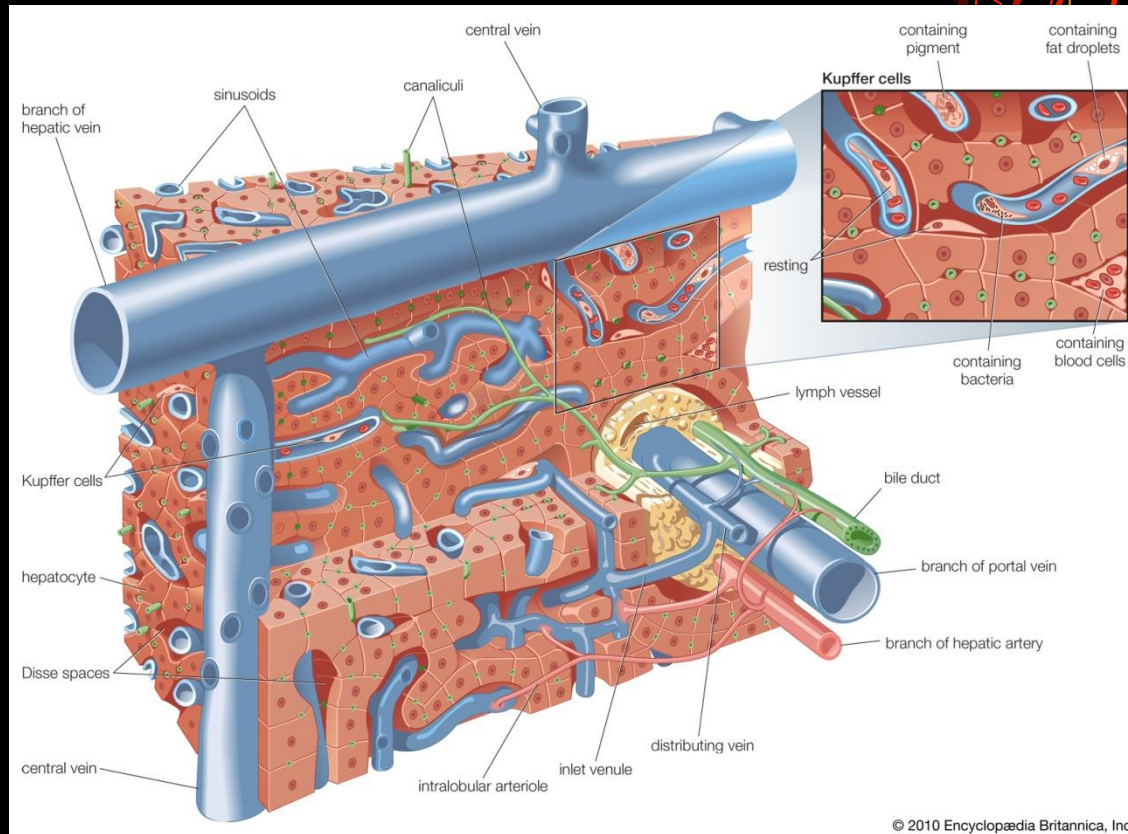
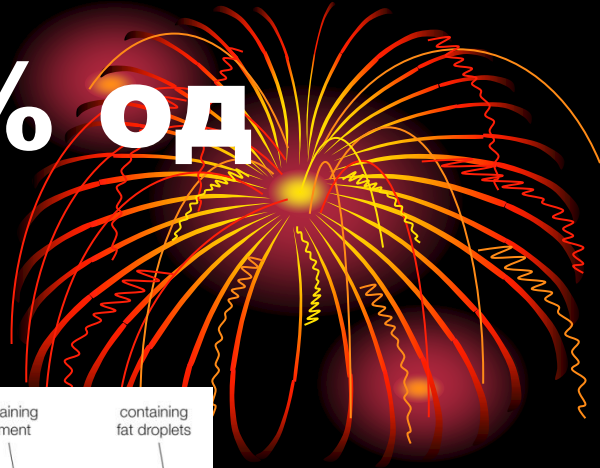
Типови на клетки на црниот дроб



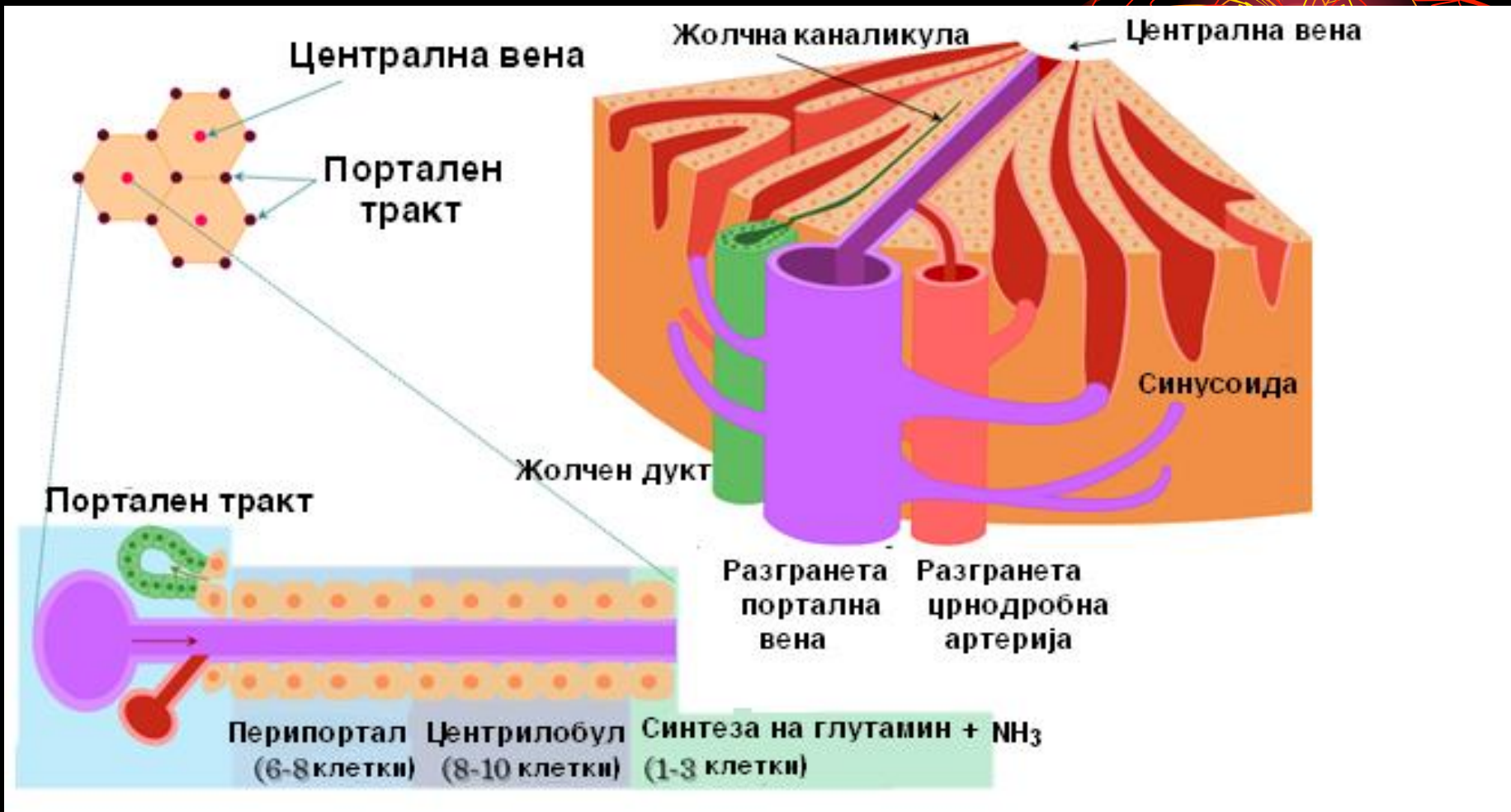
- **ХЕПАТОЦИТИ**
- **ЕНДОТЕЛИАЛНИ КЛЕТКИ**
- **КУПФЕРОВИ КЛЕТКИ**
- **ХЕПАТАЛНИ ЗВЕЗДЕСТИ КЛЕТКИ**
- **ЛИМФОЦИТИ АСОЦИРАНИ СО ЦРНИОТ ДРОБ.**



Хепатоцити - 55-65% од масата на хепарот

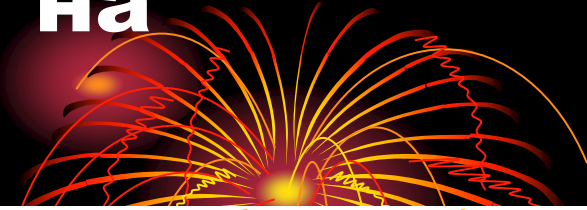


Две групи хепатоцитите според локацијата



Перипортални хепатоцити – го врамуваат почетниот дел на синусоидите
Перивенозни хепатоцити – локализирани на крајниот дел од синусоидите

Метаболна хетерогеност на хепатоцитите

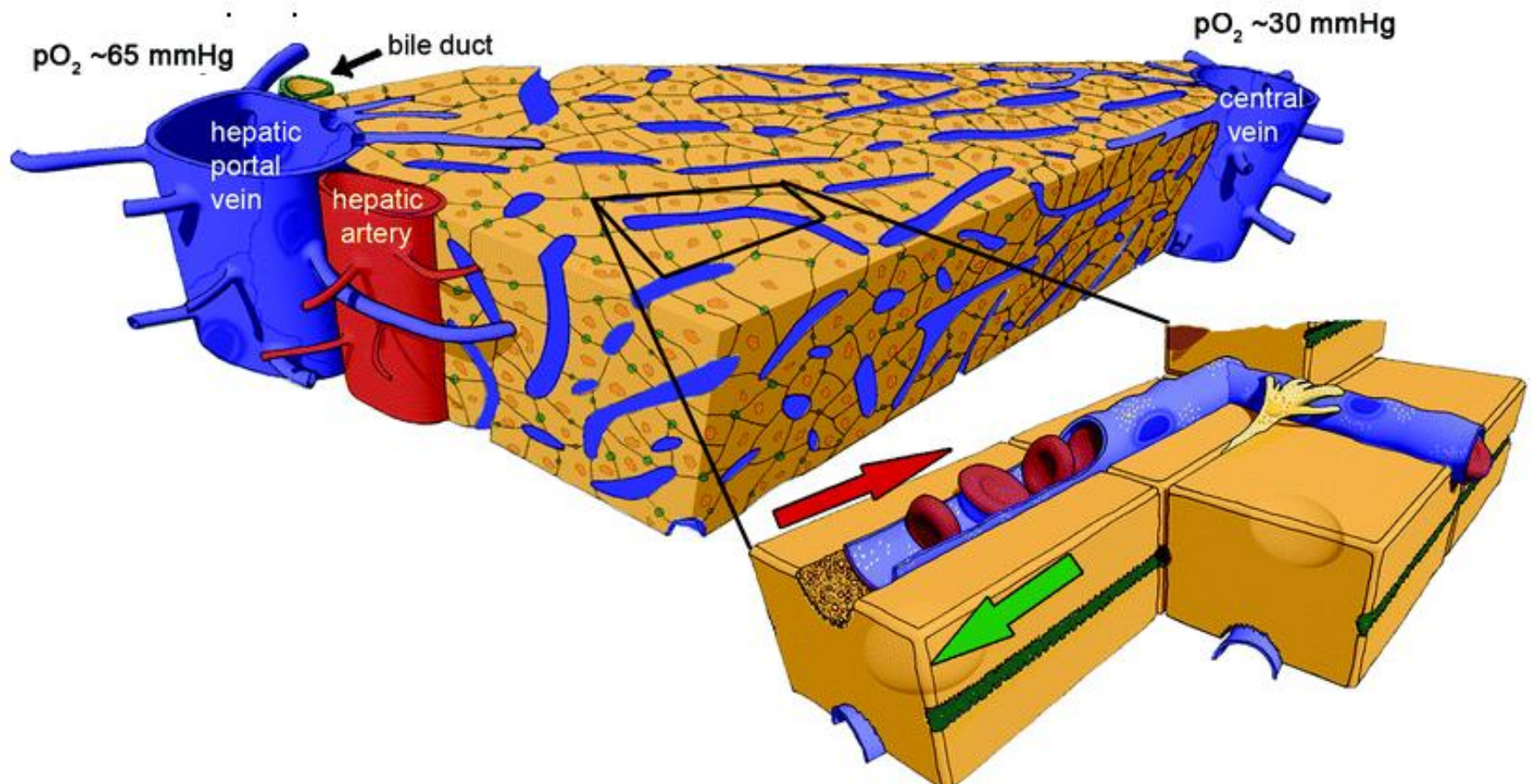


Перипортална зона (хепатоцити)

Глуконеогенеза
Бета-оксидација
Синтеза на уреа
Сулфатирање
Глутатион пероксидација
Формирање жолчка

Перивенозна зона (хепатоцити)

Гликолиза
Липонеогенеза, кетогенеза
Синтеза на глутамин
Монооксигеназа P450
Глукуронизација

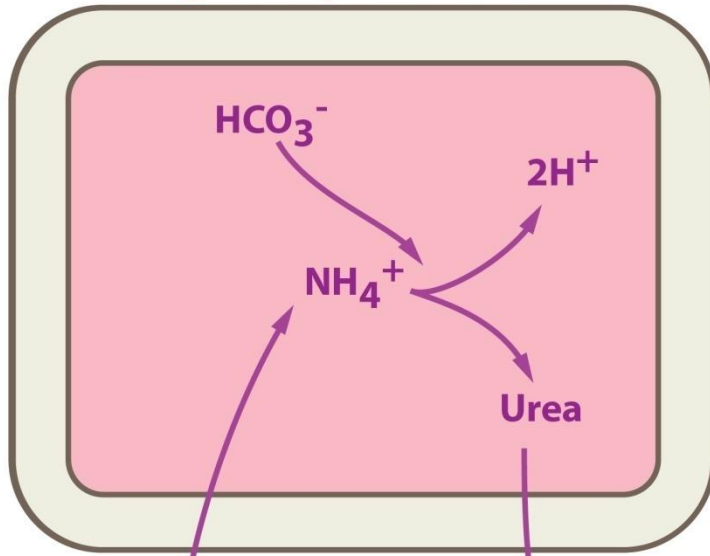


Метаболна хетерогеност на хепатоцитите

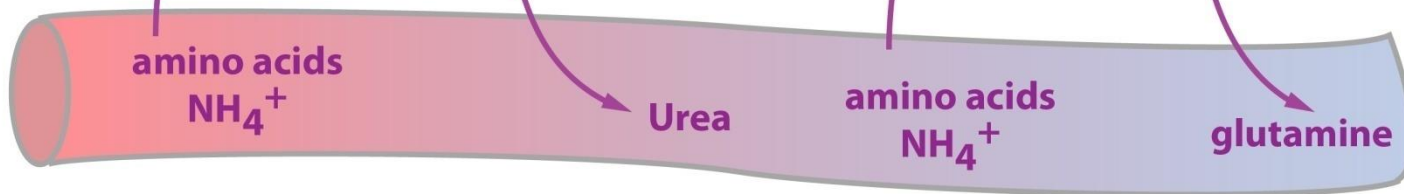
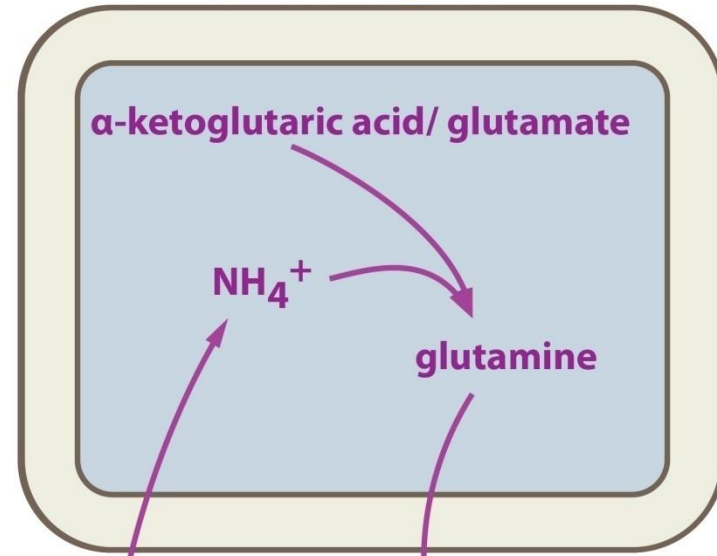


- **Перипорталните** хепатоцити први добиваат крв од порталната вена и хепаталната артерија со висок парцијален притисок на кислород и крв богата со хранливи супстанции. Овие хепатоцити содржат повеќе митохондри и преминаваат оксидативниот метаболизам. Детоксикацијата од амонијак е преку синтеза на уреа.
- **Перивенозните** хепатоцити заради нивната локација, (близина на централните вени) се снабдуваат со крв која е посиромашна со кислород (мал парцијален притисок) и со хранливи супстанции. Во овие хепатоцити преминаваат редуцирачките процеси. Детоксикацијата од амонијак е преку синтеза на глутамин

Zone I
periportal hepatocyte
(alkalosis)
proton-productive



Zone III
perivenous hepatocyte
(acidosis)
proton-negative



Hepatic artery

amount of oxygen in blood

Central vein

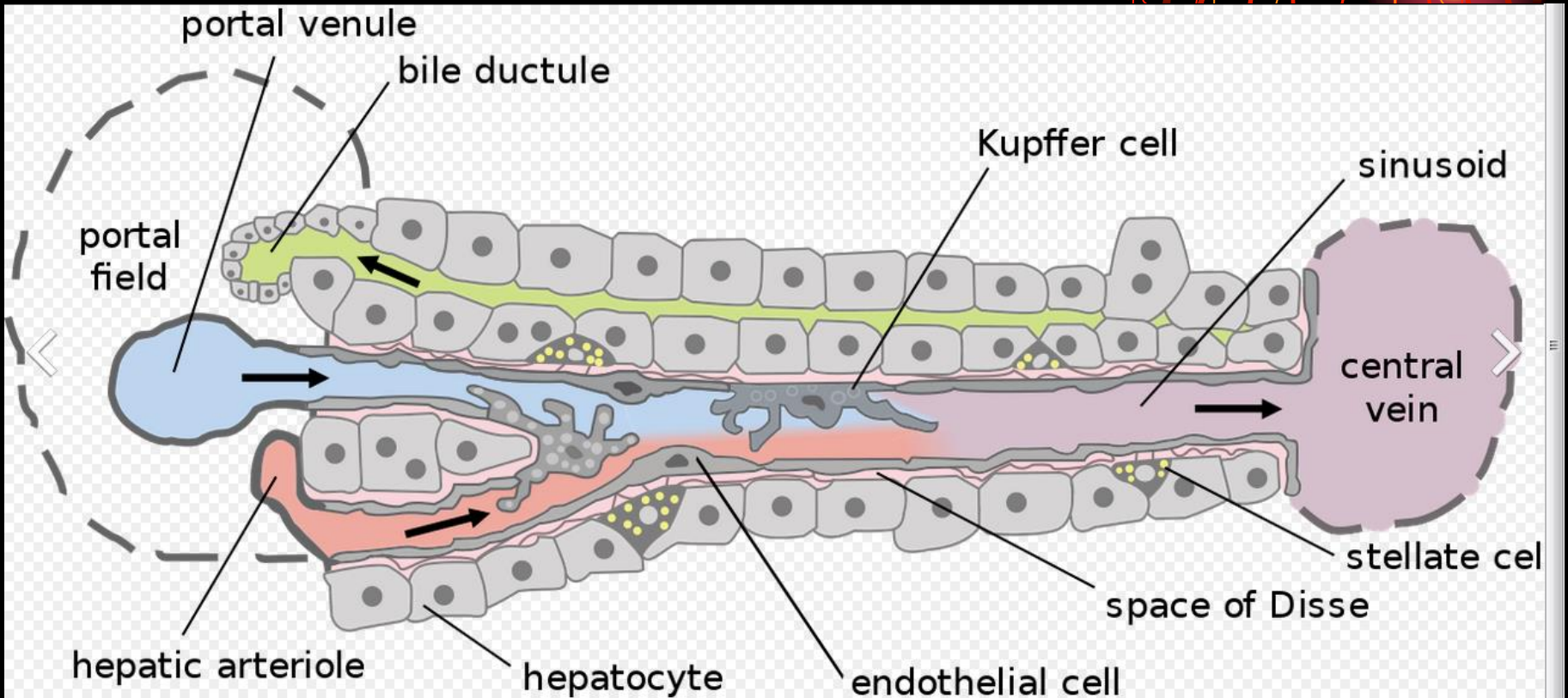


Функции на хепатоцитите



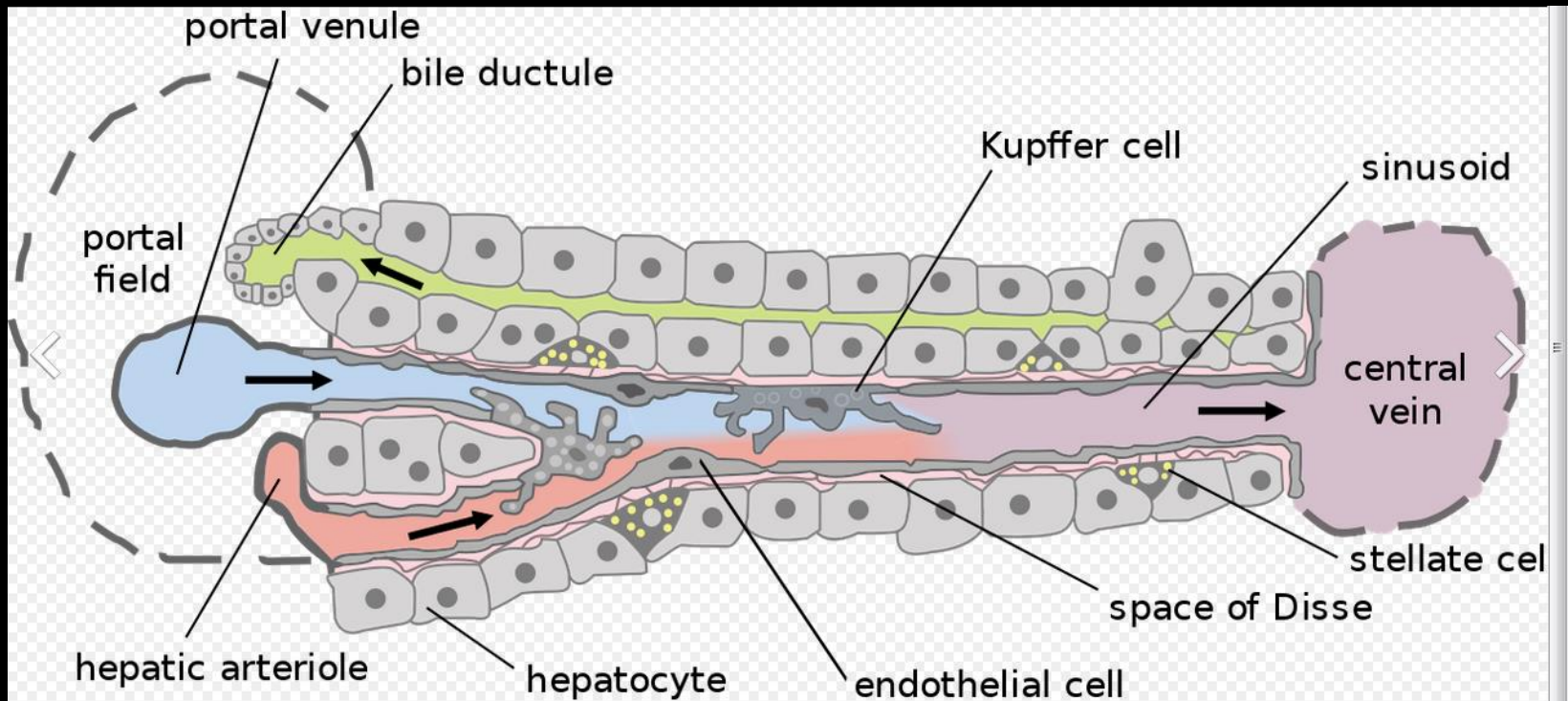
- **Скоро сите метаболички патишта се одвиваат во хепатоцитите;**
- **Овие метаболички патишта се регулирани од страна на сигналните молекули (хормоните) кои се поврзуваат со рецепторите површината на мембраната на хепатоцитите;**

Ендотелиални клетки



Не формираат цврста базална мембрана и врска помеѓу себе

Купферови клетки



Купферови клетки



- **Ткивни макрофаги со ендоцитозен и фагоцитозен капацитет;**
- **Фагоцитираат: денатуриран албумин, бактерии и имуни комплекси.**
- **Ги отстрануваат оштетените еритроцити од циркулацијата.**

Купферови клетки



- **Протективна улога: го штитат црниот дроб од продуктите на бактериите и од супстанции-продукти ослободени во гастроинтестиналниот тракт;**

Купферови клетки



- Секретираат потентни медијатори на инфламаторен одговор-улога во црниот дроб во одбраната на имуниот систем преку ослободување на цитокини;
- Инактивација на страни сусптанции;

Перисинусоидални клетки- свездести клетки (Ito клетки)



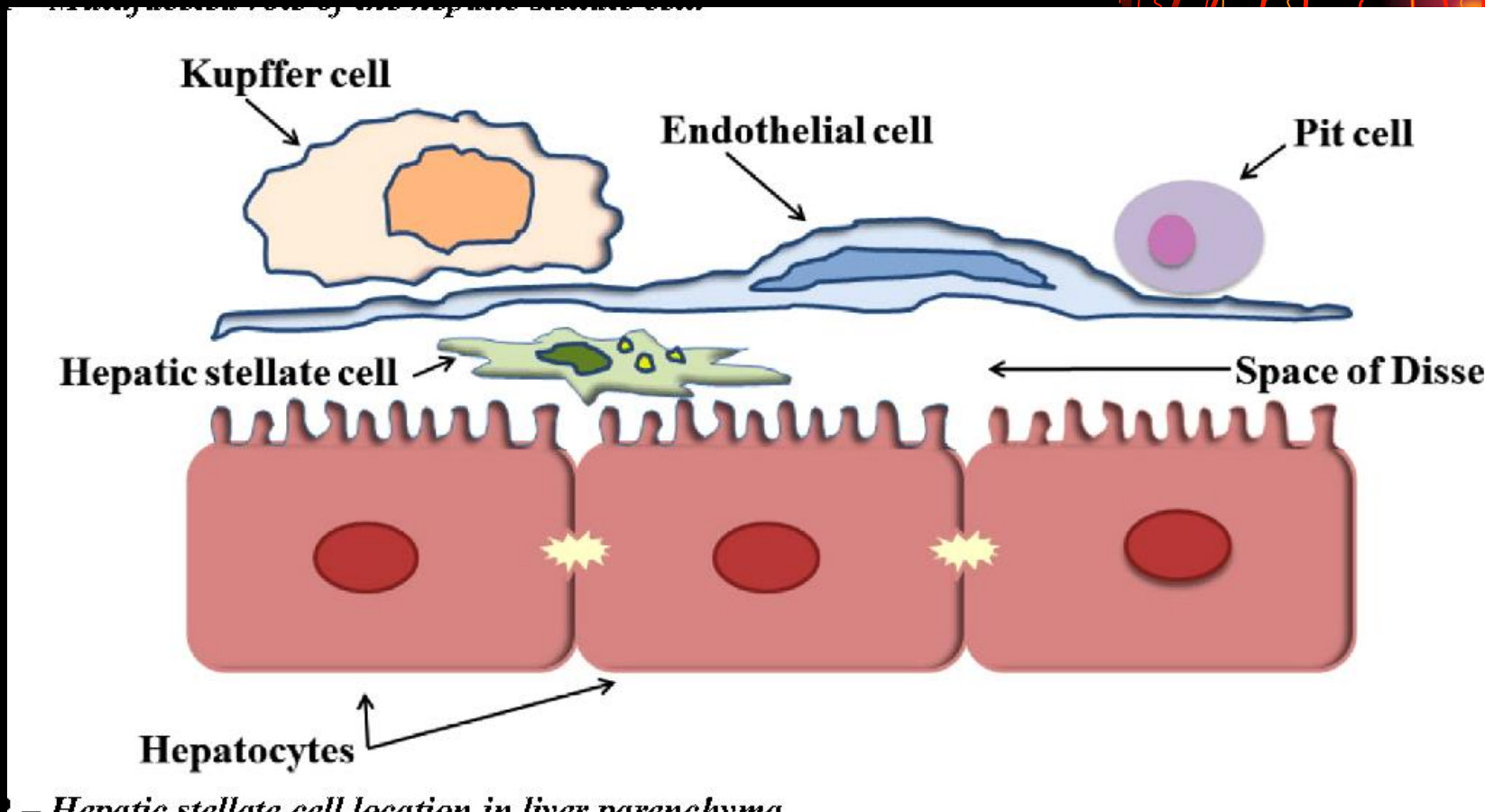
- **5-20 клетки/100 хепатоцити;**
- **Исполнети се со липиди,**
- **Примарно складирање на витамин А;**
- **Го контролираат turn-over-от на екстрацелуларниот матрикс и сврзното ткиво на хепарот.**

Перисинусоидални клетки (Ito клетки)



- **Ја регулираат контракцијата на синусоидите;**
- **Во присуство на cirrosis под дејство на различни сигнали се стимулира создавањето на екстрацелуларниот матрикс, кој се инфилтрира во хепарот.**

Големи гранулирани лимфоцити НКС (Pit cells)




Hepatic stellate cell location in liver parenchyma

Хемиски состав на црниот дроб



- **Вода, 70-80%**
- **Јаглехидрати, 1,8%, (по обилен оброк со јаглехидрати и до 5%)**
- **Протеини, 15%, (по обилен оброк и 19%)**
- **Липиди, 4-5%, релативно постојани**
- **Fe^{+3} , Fe^{+2} , (околу 5%), Cu^{+} , Zn^{+2} , Mn^{+2} , Al^{+3} и др.**

Супстанци погодни за функција на црниот дроб



1. Јаглехидрати – гликоген

2. Протеини – извор на:

- Албумин
- Фибриноген
- Протромбин
- а и b глобулини во серум (најмногу од црн дроб)
- Хетероглукани (хепарин)

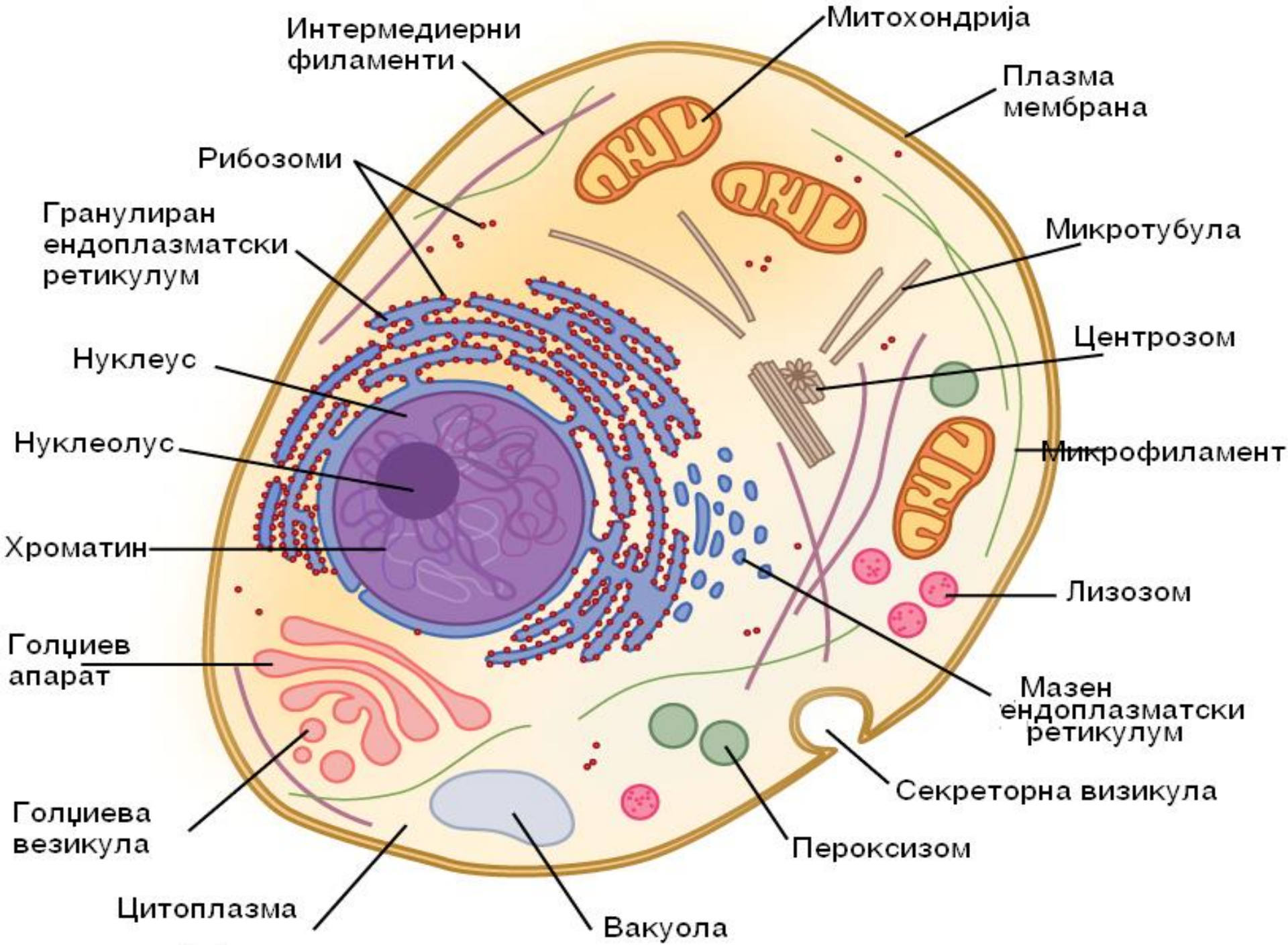
3. Липиди

- Триацилглицероли
- Фосфолипиди
- Холестерол

Функции на црниот дроб



- **Метаболизам на сите материи**
 - Катаболизам и анаболизам
- **Складиште на супстанции**
 - Депо на гликоген, масти (масен црн дроб), минерали (Fe, Cu), витамини
- **Детоксикација на крвта и метаболизам на лекови**
 - Претворба на амонијак во уреа
 - Претворба на порфирин во билирубин и билирубин-глукуронид
 - Претворба на пурины во мочна киселина
 - Инактивација на лекови
- **Синтеза на жолчни киселини**
 - Одстранување холестерол, варење и апсорпција на липиди и липосолубилни витамини
- **Имунолошка**
- **Синтетеза**
 - Албумин, фактори на коагулација



Субцелуларни структури на црниот дроб



□ **Митохондрии - генерирање на големи количества енергија (оксидативна фосфорилација, бета-оксидација на масни киселини)**

□ **Лизозоми**

- **Хидролази – хидролиза на протеини**
- **Депонирање Fe, жолчни пигменти и бакар**

□ **Гранулиран ендоплазматски ретикулум – синтеза на протеини (албумин, фактори на коагулација, ензими) и триацилглицероли**

Субцелуларни структури на црниот дроб

- **Голдциев комплекс – секреција на разни супстанции (албумин, жолчни кис.), синтеза на VLDL и гликозилација на протеини**
- **Пероксизоми – во близина на ендоплазматскиот ретикулум оксидази – модификација на многу супст. со ослободување H_2O_2 , бета-оксидација на масни кис. со долги синџири, метаболизам на етанол**
- **Мазен ендоплазматски ретикулум – конјугација на билирубин, детоксикација (цитохром P450-зависни ензими), метаболизам на лекови, синтеза на стероидно јадро, холестерол, жолчни киселини**



Улога на црниот дроб во метаболизмот на јаглехидратите

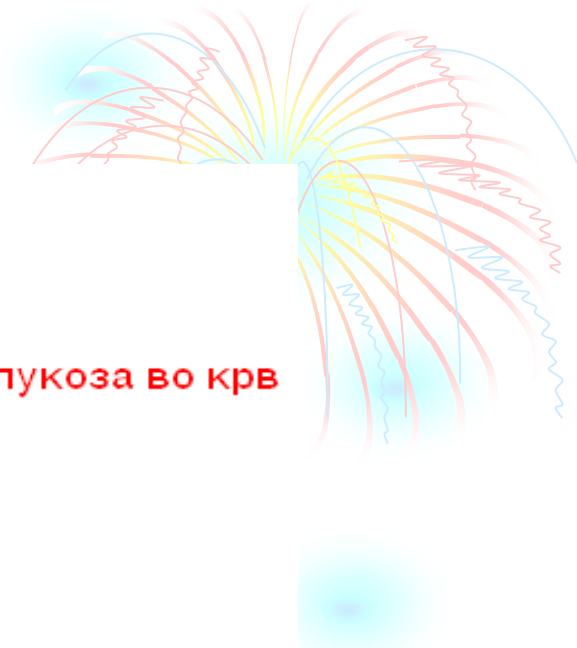
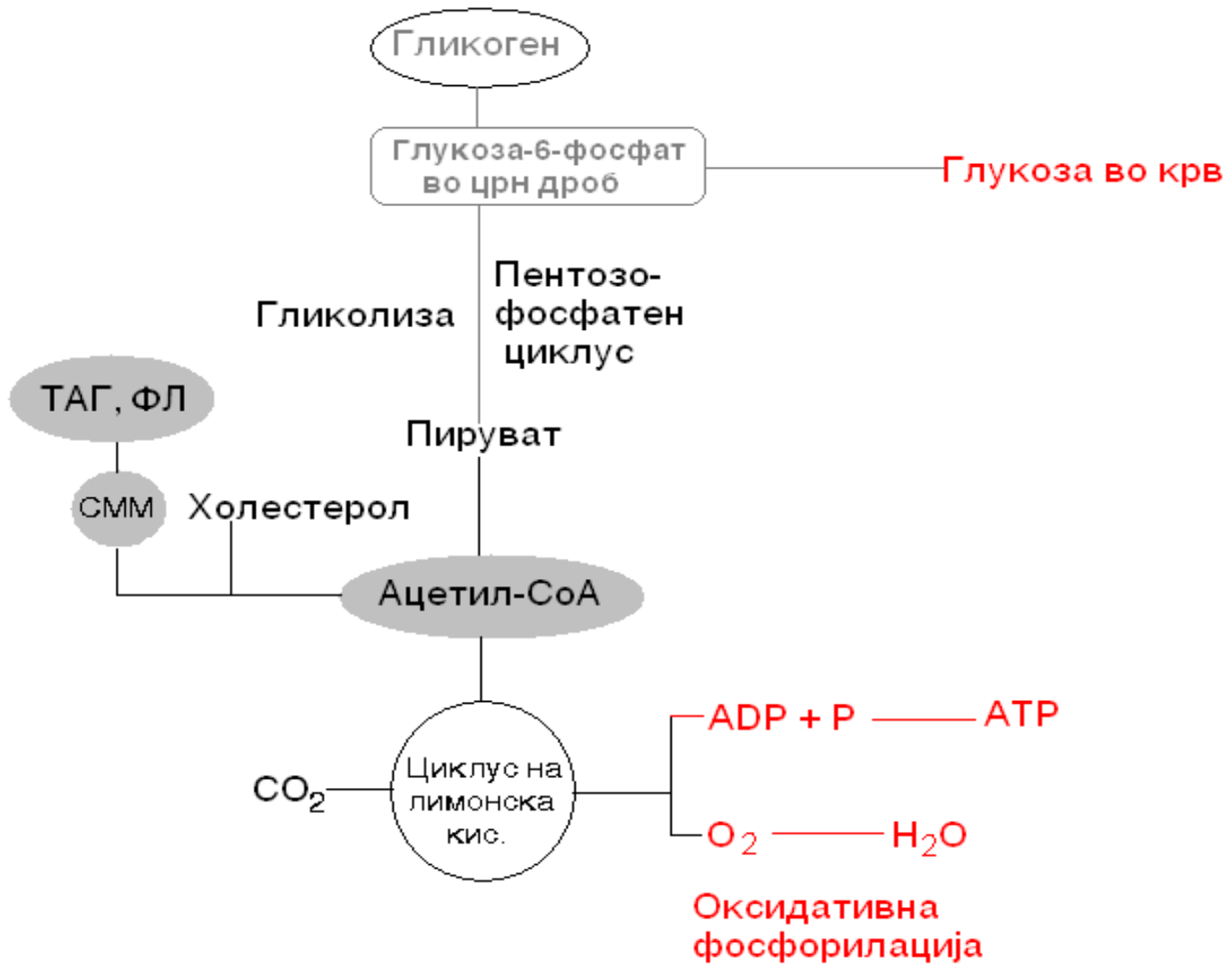


- **Гликолиза**
- **Пентозо-фосфатен циклус**
 - **Рибозо-5-фосфат, пиримидински нуклеотиди (RNA)**
 - **Гликогенеза**
 - **Гликогенолиза- посовршена во регулација од мускулите**
 - **Глукоза-6-фосфатаза (Глукоза-6-фосфат глукоза)**
 - **NADPH – редуцирачки агенс за анаболни реакции**
 - **Синтеза на масни кис. со долги синџири**
 - **Синтеза на тетрахидрофолат**
 - **Синтеза на стероидни хормони**
 - **За редукција на оксидиран глутатион**

Улога на црниот дроб во метаболизмот на јаглехидратите



- Трансформација на фруктоза и галактоза во глюкоза
- Глуконеогенеза – лактат, аминокиселини, глицерол
- Cori-ев циклус (лактат → глюкоза) и аланински циклус (аланин → глюкоза)



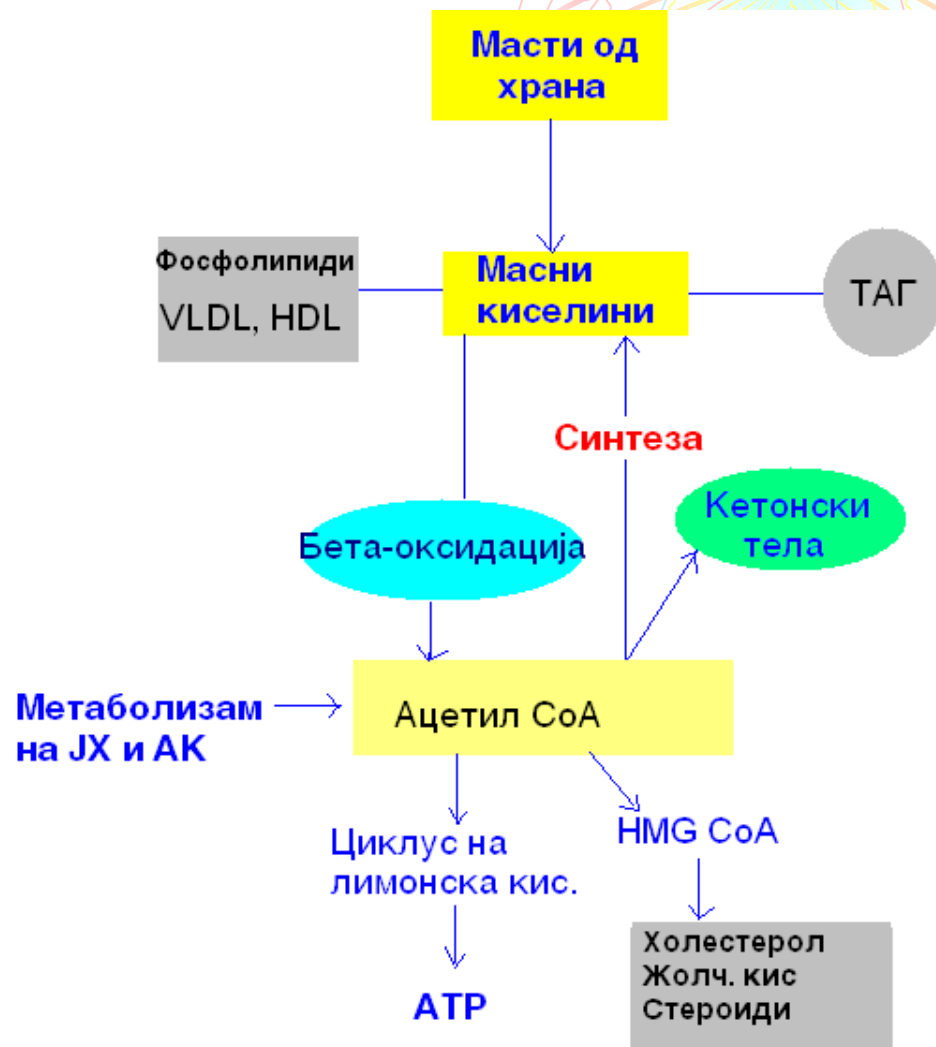
ТАГ, триацилглицероли
 ФЛ, фосфолипиди
 СММ, слободни масни киселини

Улога на црниот дроб во метаболизмот на липиди



- **Липогенеза**
- **Липолиза – оксидација на масни кис.**
- **Синтеза на масни кис. од јаглехидрати и протеини**
- **Синтеза на:**
 - **Фосфолипиди**
 - **Холестерол**
 - **Липопротеини**

Улога на црниот дроб во метаболизмот на липиди



ТАГ, триацилглицероли

СМК, слободни масни киселини

АК, аминокиселини

HMG CoA, 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А

Фосфолипиди



- **90% се синтетизираат во црн дроб, остатокот 10% во еритроцити**

1. Глицерофосфолипиди

2. Сфингофосфолипиди

УЛОГА

- **Градивно-структурна (мембрани)**
- **Мијалински листови-сфингомиелини**
- **Транспортна (липопротеини)**
- **Донори на фосфатни радикали**
- **Протективна (сурфанктанти)**

Улога на црниот дроб во метаболизмот на липидите



При гладување или шеќерна болест:

- **Мастите и масните киселини од масното ткиво преку крвта се транспортираат во црниот дроб**
 - **Се снабдува со енергија (b-оксидација)**
 - **Синтетизира ацетоацетат, односно 3-хидрокси бутират (кетогенеза)**
 - **Зголемени масни кис. и кетонски тела – масна инфилтрација**

Улога на црниот дроб во метаболизмот на липидите



- **Синтеза на ендоген холестерол (2g/24 часа)**
- **Претворба на холестерол во жолчни кис.**
- **Транспорт на масни киселини (150 mg/L)**

Улога на црниот дроб во метаболизмот на протеините



- **Плазма протеини**
- **Албумини и фибриноген (само во хепатоцити)**
 - **Албумин (осмоларност на плазмата)**
 - **Транспорт на масти, холестерол**
 - **Транспортери за стероиди и тиреоидни хормони**
 - **Фактори на коагулација, комплемент**

Улога на црниот дроб во метаболизмот на протеините



- **80% глобулини се создаваат во хепатоцити (остатокот во плазмоцитите)**
- **Максимална брзина на создавање е 150 g/ден**

Улога на црниот дроб во метаболизмот на протеините



- **Синтеза на црнодробни и серумски протеини**
 - **Ја одржуваат структурата и функцијата.**
 - **Се предаваат во крвта и имаат улога на:**
 - **коагулациони фактори и фибринолитички протеини**
 - **транспортери (албумин, алфа1-антитрипсин, фибриноген, церулоплазмин, трансферин, хаптоглобин)**
 - **Феритин (23% железо) важен за синтеза на хемоглобин**
 - **Аполипопротеини (AI, AII, апо B100, апо C)**

Улога на црниот дроб во метаболизмот на протеините

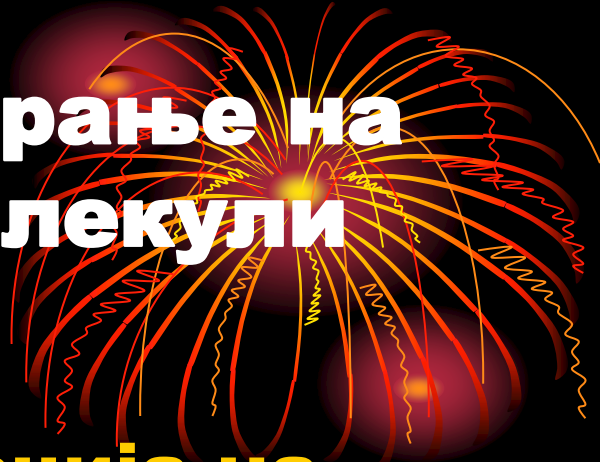


- **Фактори на коагулација**
 - **Се синтетизира фактор I (фибриноген), II (протромбин), V, VII, IX и X, протеин S и антитромбин**

Улога на црниот дроб во метаболизмот на протеините



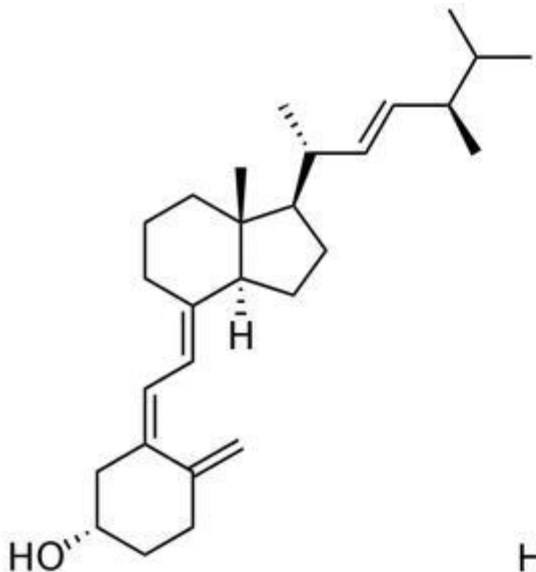
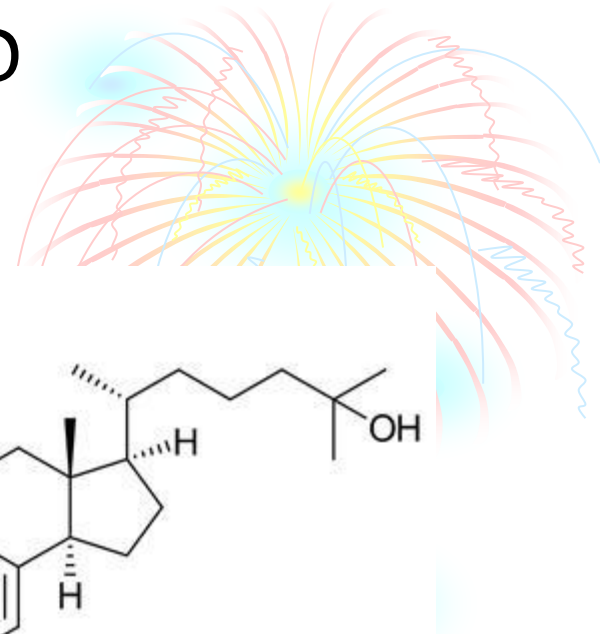
Активирање и деактивирање на хормони и сигнални молекули од црниот дроб



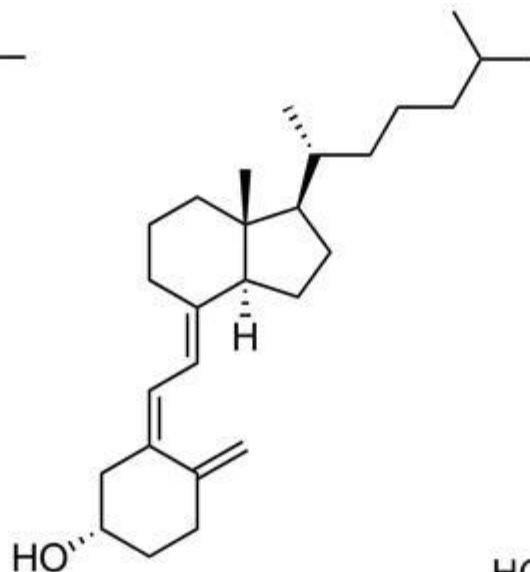
- Главен орган во трансформација на тироксин во сигнална молекула, тријодтиронин
- Трансформација на витамин D₃ (холекалциферол) во делотворен за скелетот и цревата, „витамин-D-хормони“ (1 α ,25-дихидрокси витамин D₃)
- Синтеза на сигнални молекули, пр. еикозаноиди *

(* Деривати на арахидонска кис. се супатанци кои ги опфаќаат просатагландините, тромбоксаните кои се одговорни на само за мазната мускулатура (контракција/релаксација) и посебно проток на крв (спазам на крвните садови) дел се готово на сите клеточни процеси кои се одвиваат во телото.

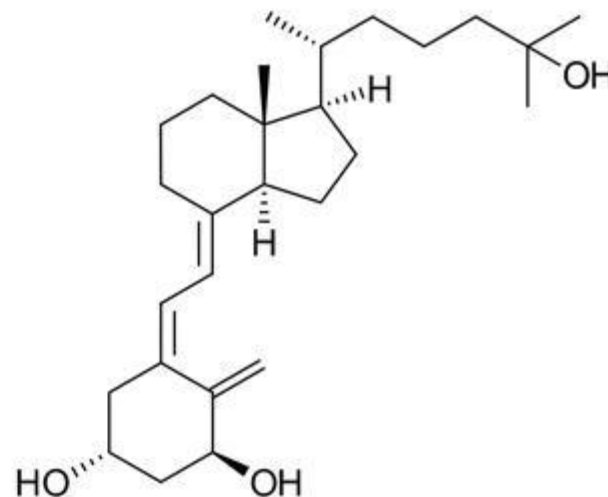
Трансформација на витамин D



Витамин D2
(ергокалциферол)



Витамин D3
(Холекалциферол)



1 α ,25-дихидроксивитамин D3
(Калцитриол)

1 α ,25-дихидроксивитамин D3, хормонски активна форма на витамин D со три хидроксилни групи. Го зголемува нивото на Ca²⁺ во крвта преку зголемување на внесот на калциум од цревата во крвта и можност за зголемо отпуштање калциумот од коските во крвта.

Улога на црниот дроб во метаболизмот на хормоните

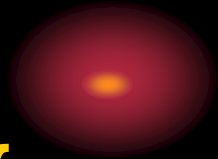


- **Тироксин**
 - **Кортизон, кортизол**
 - **Тестостерон, естрадиол**
- Се поврзуваат со глукуронска киселина и како глукурониди се отстрануваат со жолчката преку цревата

Неразјаснето (сеуште) за другите хормони – најверојатно ги инактивира.

Улога на црниот дроб во метаболизмот на витамини

- Провитамин → витамин, депонирање витамини
- Каротеини → витамин А →
- 25-хидроксилација на провитамин D
- Раскинување на бочен синџир на витамин K
- Депонирање на витамини:
 - Витамин B₁₂ – една година и подолго
 - Витамин D – 2 - 4 месеци
 - Витамин A – 5 - 10 месеци
- Синтеза на никотинска киселина
- Создавање коензими од B витамин (TPP, FAD, NAD, NADP, тетрахидрофолна кис. коензим A, пиридоксал фосфат, аденозил кобаламин)



Улога на црниот дроб во метаболизмот на минерали



- Депо на железо – феритин – 3,5 – 5 g
- Депонирање и метаболизам на микроелементи (Cu, Mn, Co, Mo, Zn.....)
- Дејодинизација на тиреоидни хормони
→ I⁻ (јодид)

Екскреторна функција на црниот дроб

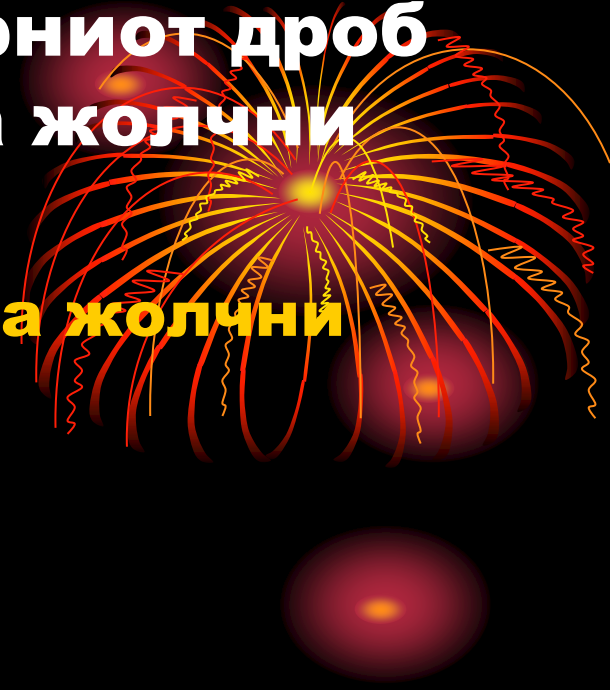
Формирање и екскреција на жолчни киселини

- **Регулација на метаболизмот на жолчни киселини преку:**
 - **Синтеза**
 - **Конјугација**
 - **Секреција**

Преку овие процеси:

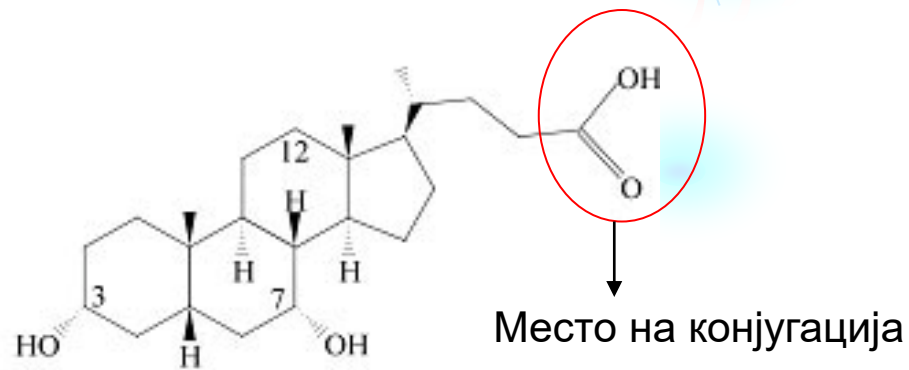
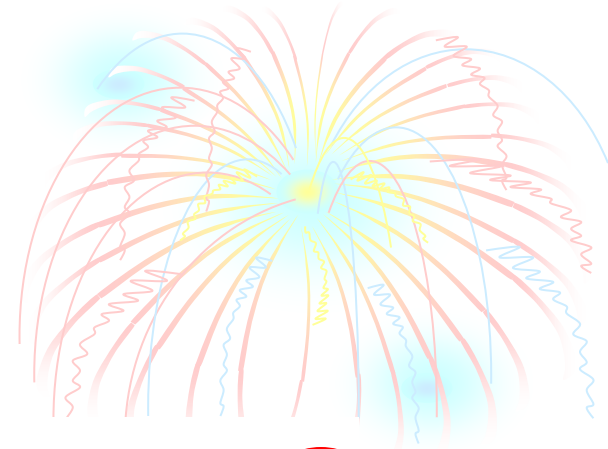
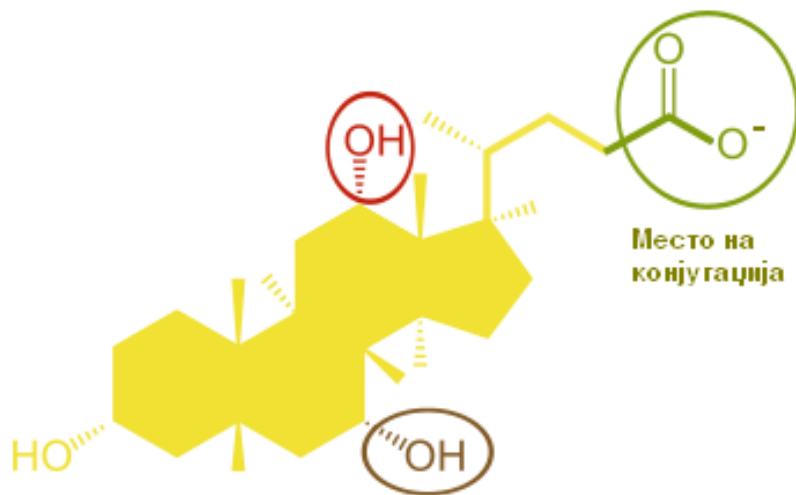
- Се одржува рамнотежата на холестерол
- Се обезбедуваат површински активни детергентски молекули

Трансформирање на холестеролот во жолчни кис. и способноста да го солубилизираат во жолчката, главен механизам за елиминација на холестеролот од организмот



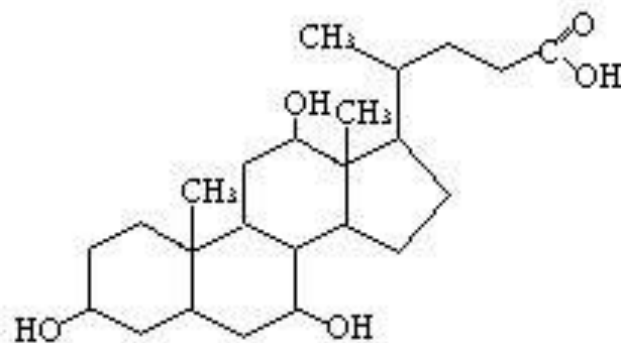
Примарни жолчни киселини

Холна киселина

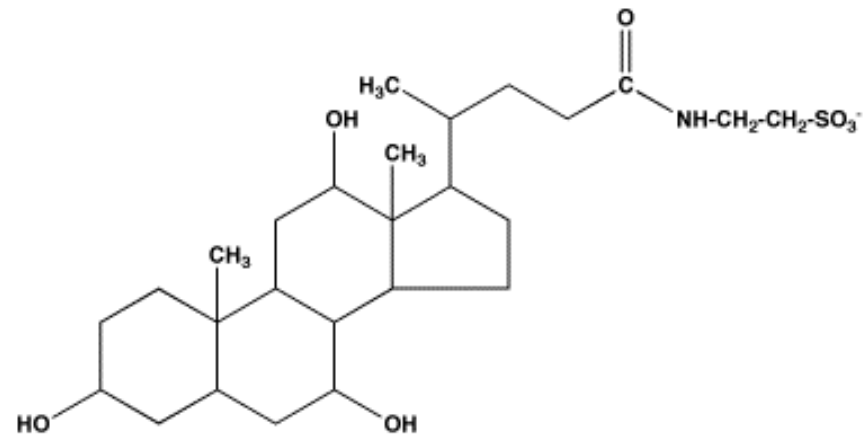
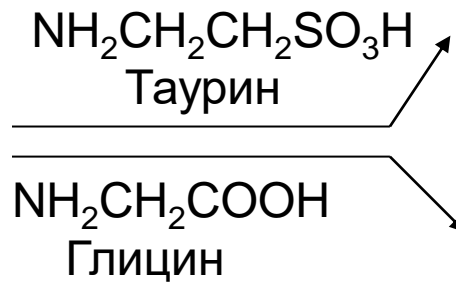


Хенодезоксихолна киселина

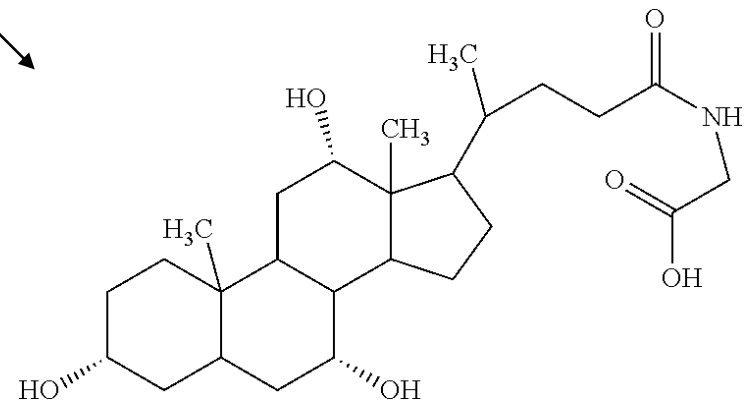
Се синтетизираат во црниот дроб од холестерол
Најчесто се во форма на натриумови соли



Холна киселина



Таурихолна киселина



Гликохолна киселина

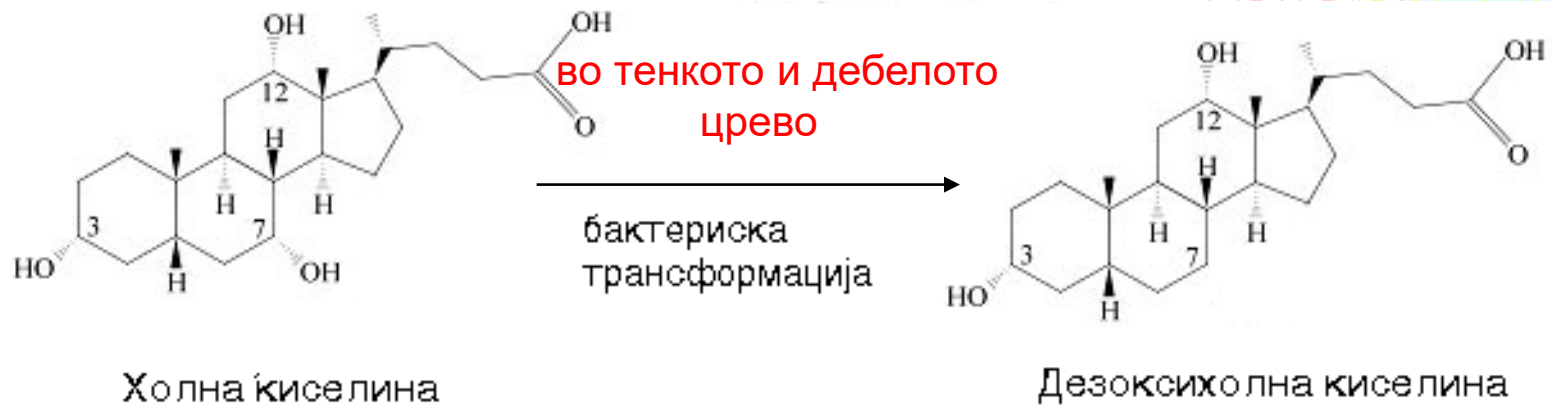
Пред да се екскретираат примарните жолчни кис.
 во пероксизомите се конјугираат со таурин и глицин

Влијание на бактериската флора врз солите на жолчните киселини

- Бактериите во дуоденумот може да ги одстранат глициноот и тауриноот, регенерирајќи ги жолчните кис.**
- Претвораат дел од примарните жолчни кис. во секундарни, со одстранување на хидроксилната група**
- И секундарните жолчни киселини се конјугираат со глицин и таурин во црниот дроб**



Конверзија на примарни во секундарни жолчни киселини кои се конјугираат со глицин и таурин во црниот дроб



Секундарните жолчни киселини се резултат на бактериска активност во дебелото црево

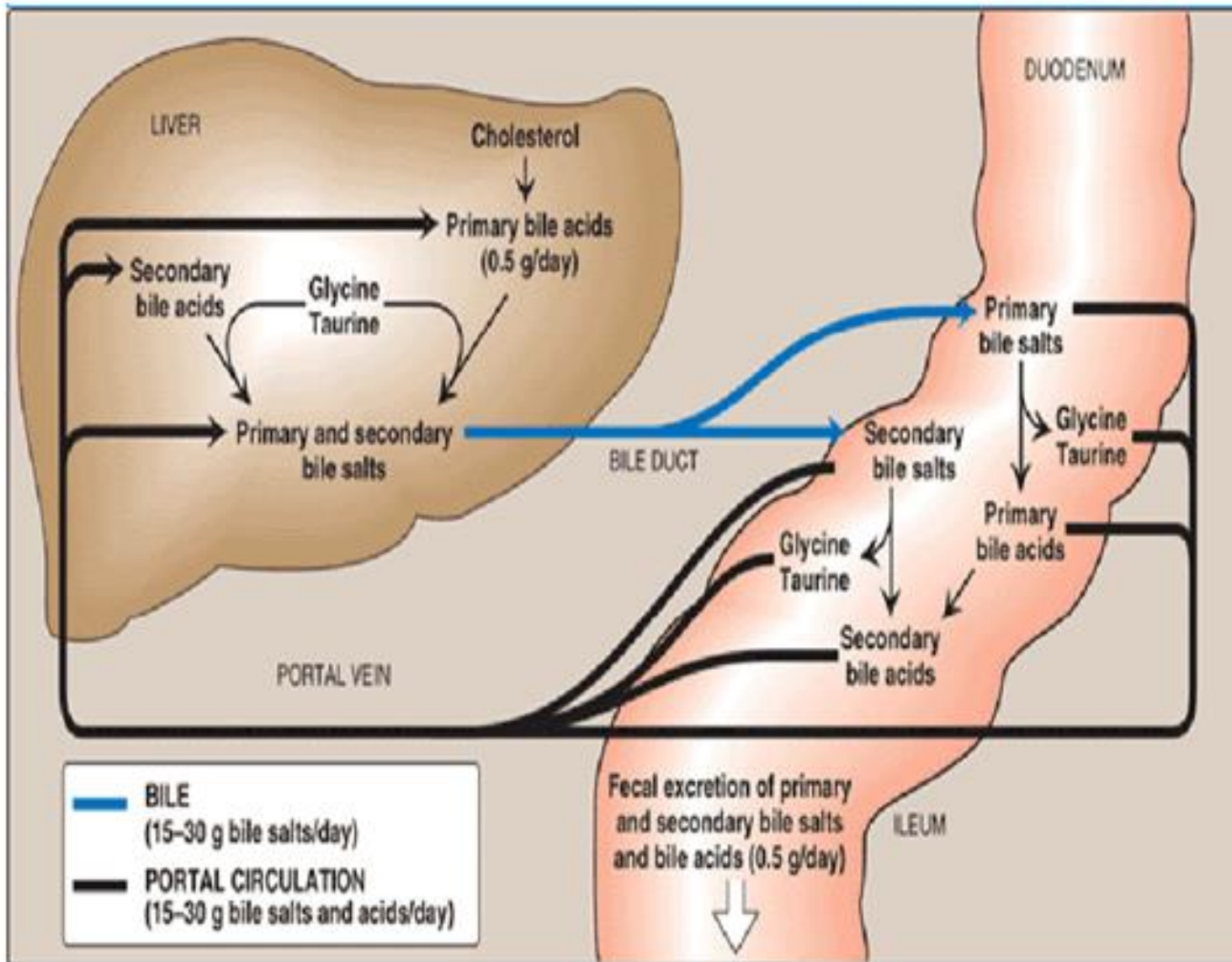
Зошто се конјугираат жолчните киселини?



- ❑ Конјугирани жолчни киселини често се наречени соли на жолчни киселини заради нивните киселинско-базни особини. pK_a на неконјугираните жолчни киселини е 5-6,5, а pH во дуоденумот во граници од 3-5
- ❑ Неконјугираните жолчни киселини, се скоро секогаш протонирани (HA форма), што ги прави нив релативно нерастворливи во вода.
- ❑ Конјугирањето со аминокиселините ја намалува pK_a меѓу 1-4.
- ❑ Конјугираните жолчни кис. се скоро секогаш во нивната депротонирана форма (A^-), заради што повеќе се растворливи во вода
- ❑ Во оваа форма тие ги имаат физиолошките својства, емулгирање на мастите

Ентерохепатска циркулација на жолчни киселини





Улога на жолчни киселини



1. Емулгирање на масти

- триацилглицероли
- фосфолипиди
- холестерол
- го олеснуваат дејството на липазата

2. Екскреција на:

- билирубин
- вишок на холестерол

Екскреторна функција на црниот дроб

Формирање и екскреција на жолчни киселини



- **Црниот дроб за 24 часа создава 250-1200 ml жолчка (примарни/секундарни жолчни киселини)**
- **Состав на хепаталната жолчка:**
 - **Билирубин и жолчни пигменти (0,3%)**
 - **Жолчни соли (65%)**
 - **Фосфолипиди (20%)**
 - **Холестерол (4%)**
 - **Електролити со слична конц. како во плазмата**
 - **Мало количество протеини (5%)**

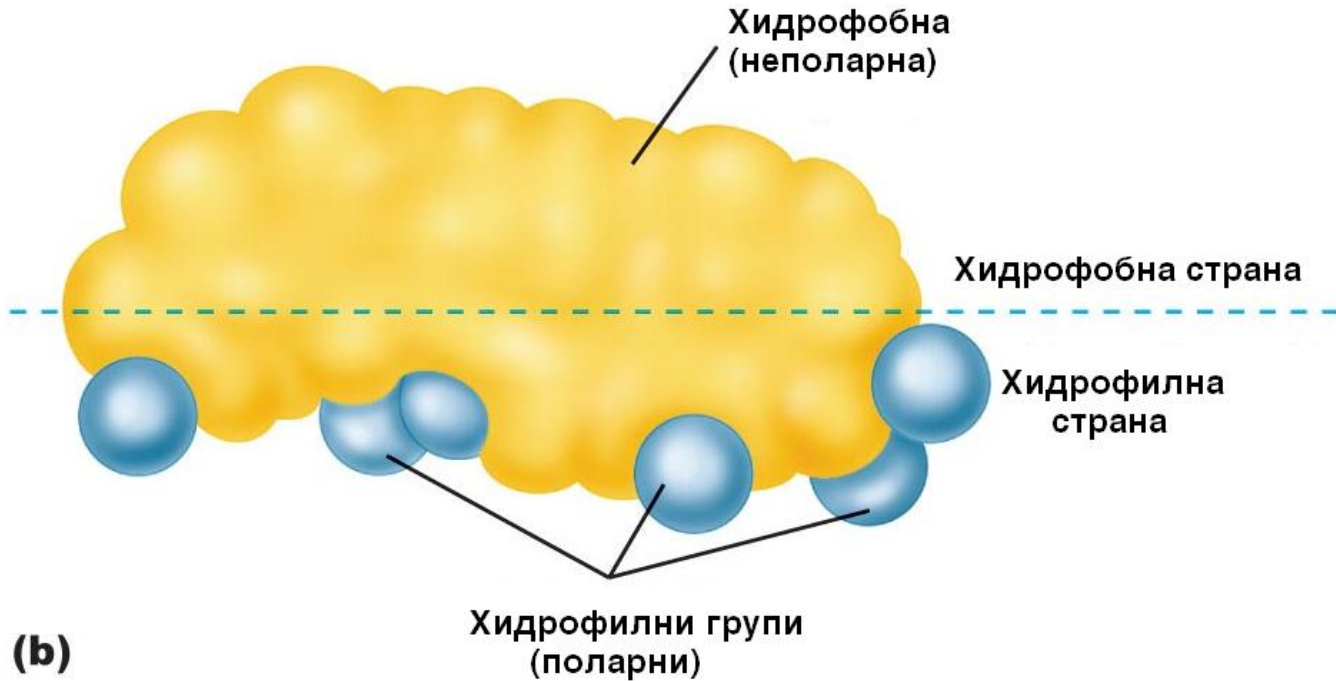
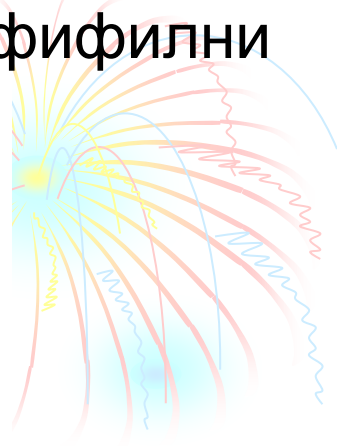
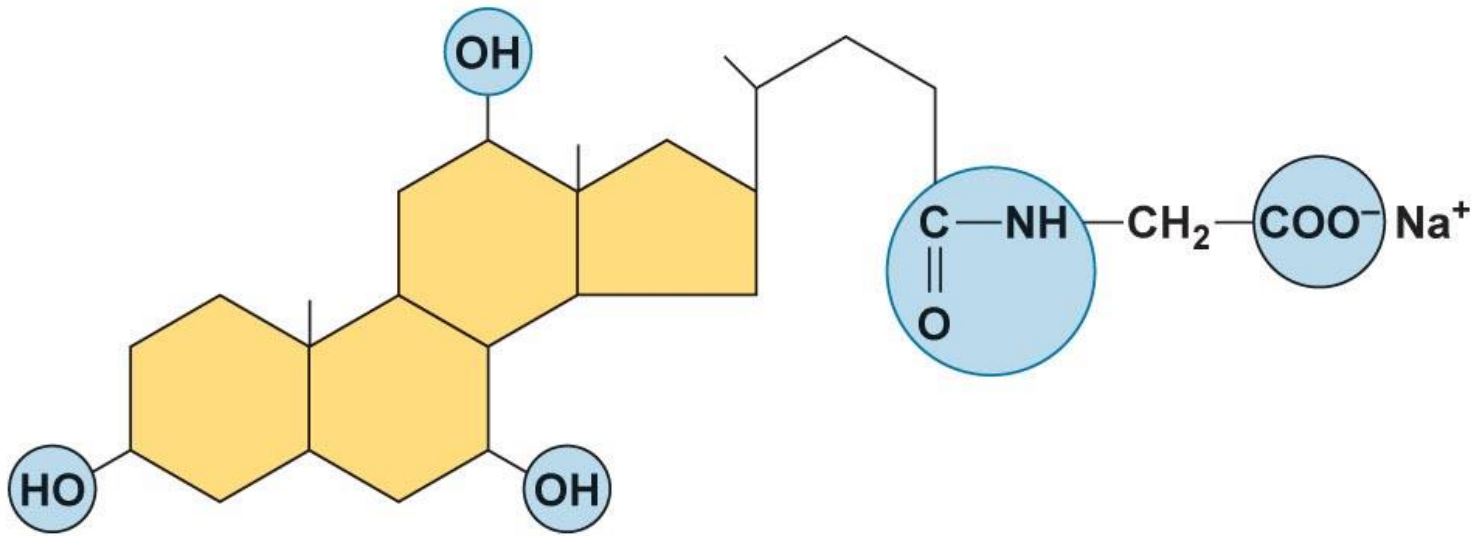
Екскреторна функција на црниот дроб

Формирање и екскреција на жолчни киселини



- **Жолчката од жолчниот меур не се елиминира континуирано во тенкото црево**
- **Како одговор на храната и холецистокинин се релаксира сфинктерот Oddi - контракција на жолчниот меур**
- **Состав на жолчка во жолчниот меур:**
 - **10 пати поконцентрирана од хепаталната жолчка**
 - **Главен катјон – натриум**
 - **Главен анјон – жолчни киселини.**
 - **Конјугиран билирубин, холестерол, фосфолипиди**
 - **Бикарбонати, хлориди и изоосмотско количество вода**

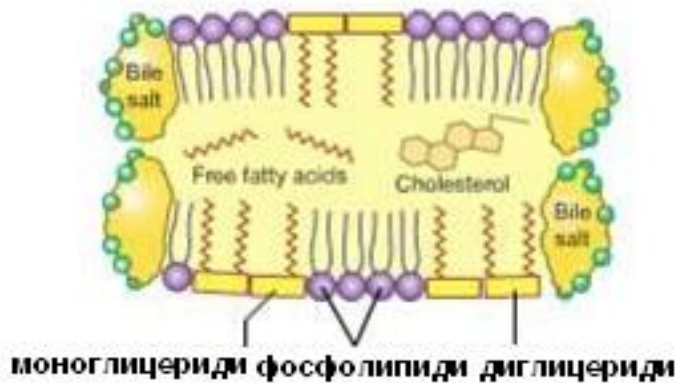
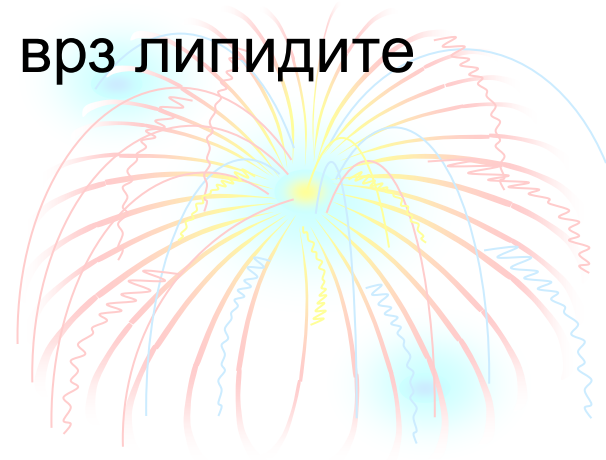
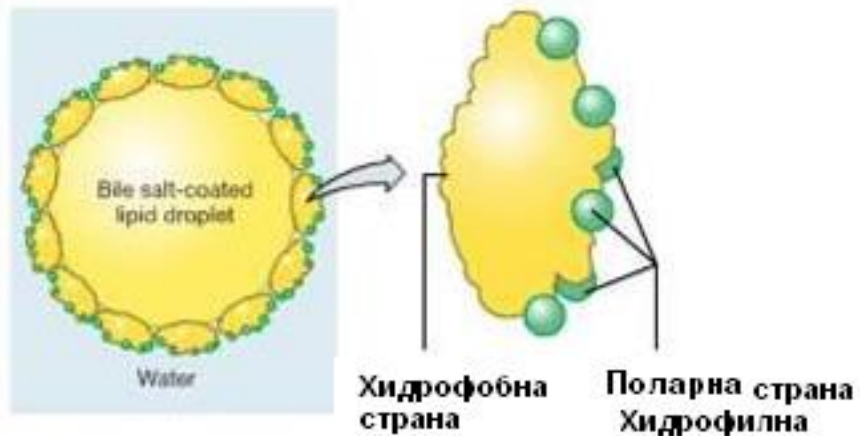
Жолчните киселини се амфибилни



(b)

Дејство на солите на жолчните киселини врз липидите

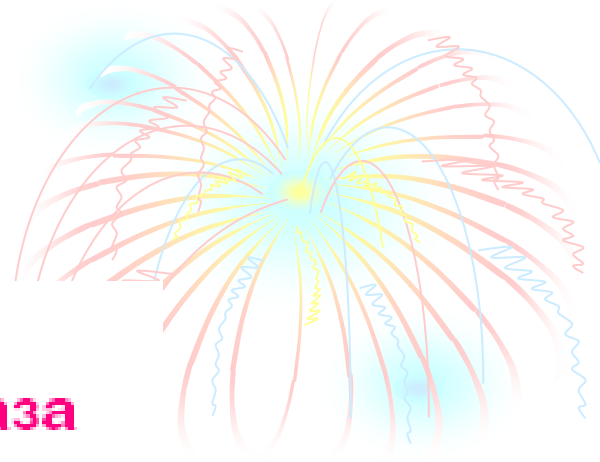
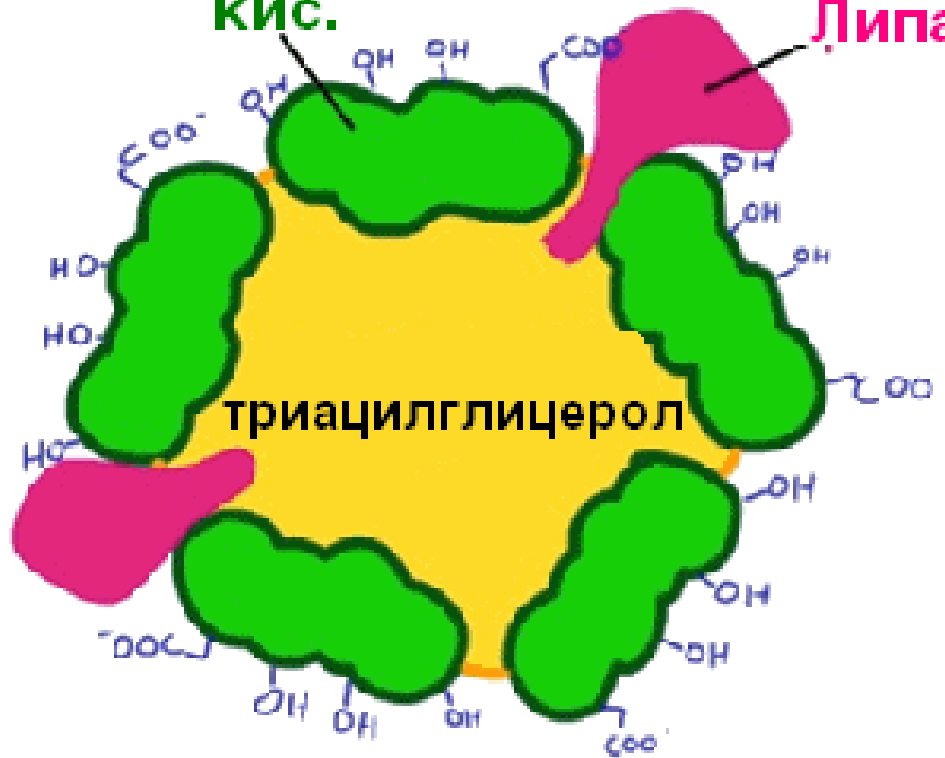
Емулгирање на масти



Соли на жолчни

кис.

Липаза



Секреција на жолчни киселини од хепатоцитите



- **Почива врз осмотска филтрација**
- **Зависна од транспортот на супстанции, осмолити, од хепатоцитите во жолчните каналчиња**
- **Најважни осмолити се жолчните**
Протоколот на жолчта – пропорционална со
киселини
секреција на жолч. кис.
- **Фракција на проток – условена од жолч. кис.**

Секреција на жолчни киселини од хепатоцитите



- **Други осмолити од хепатоцитите делотворни за секреција на жолч. кис.**
 - **Органски анјони, глутатион, конјугати на глукуронска кис., NaHCO_3**
 - **За органските анјони постојат транспортни протени на мембраната на каналикулите**
 - **За глутатионот – посебен транспортен протен на мембраната на каналикулите**
 - **NaHCO_3 се излачува со размена на Cl^- јони**

Екскреција на билирубин

- Билирубинот од РЕС оди во крвта поврзан со албумин
- Преку хепаталните синусоиди влегува во хепаталниот паренхим
- Се одделува албуминот
- Во ЕПР се конјугира со глукуронска киселина
- Реакција катализирана од микрозомалниот ензим UDP-глукуронил трансфераза
- Конјугиран или директен билирубин-растворлив во вода
- Се концентрира на површината на мембраните на жолчните каналчиња и се излачува во жолчта
- Преку жолчта се елиминира во тенкото црево и се трансформира во жолчни пигменти (уробилин, стеркобилин)
- Погolem дел од жолч.пигменти се исфрлаат преку изметот
- Мал дел од жолч.пигменти повторно се ресорбираат во

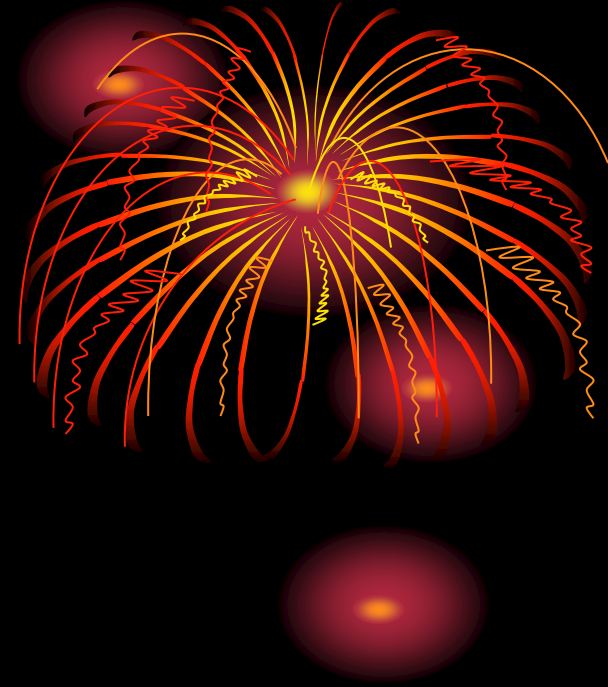


Биотрансформација

Фаза 1

1. Воведување или измена на функционалните групи:

OH, -O-, -NH₂, -COOH, -CH₂-O-CO- и -SH





- **1. Хидроксилации (најважна)**
- 2. Образување епоксиди (цикличен етер)**
- 3. Образување сулфоксиди**
- 4. Редукции**
- 5. Алкилации**
- 6. Деалкилации**
- 7. Дисоцијации на естерите**

Биотрансформација

Фаза 1

- **Хидроксилација** - катализирана од монооксигенази или цитохром P450
- **Редукции** – стероидни кетони во алкохоли, нитро-групи во амини
- **Дисоцијација на естри** – хидролиза на ацетилхолин, салицилна кис., метилирање на N од аминокрупите или на O од OH групите кај фенолите (деактивирање на норадреналин или адреналин)
- **Создавање „пролекови“** – со реакции од фаза 1 се активираат некои лекови кои се примаат како неефикасни прекурсори



Биотрансформација

Фаза 2

2. Образување конјугати со поларни групи преку врзување со:

- 1. Глукуронат**
- 2. Сулфат**
- 3. Глицин**
- 4. Глутамин**
- 5. Таурин**
- 6. Цистеин**
- 7. Ацетилцистеин**



Биотрансформација

Фаза 2



- **Најважна – конјугирање со глукуронска кис.**
- **Активирана глукуронска кис. (UDP-глукуронат) може да пренесе:**
 - Хидрокси групи
 - Карбокси групи
 - Амино групи
- **Најважни супстрати се:**
 - Билирубин
 - Стероидни хормони
 - Салицилна киселина

Улога на црниот дроб во неспецифични одбрамбени процеси

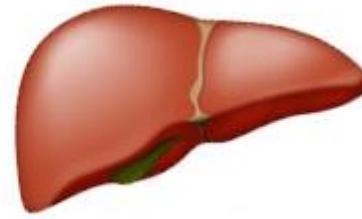


- **Солите на жолчните киселини и IgA антителата го инхибираат растењето на бактериите во интестинумот**
- **За неспецифичната одбрана служи мононуклеарниот фагоцитен систем**
- **Купферови клетки - специјализирани макрофаги, дел од мононуклеарниот фагоцитен систем**
- **Бактерии, и нивни ендотоксини, вируси макромолекули се фагоцитираат во купферовите клетки**

Локална повреда
пр., инфекција



Црн дроб



Неспецифична одбрамбена улога на црниот дроб

Леукоцити
Макрофаги $\xrightarrow{\text{IL6}}$ Синтеза на APP(протеини во акутна фаза)

Коагулација \leftarrow Антитромбин

Фибринолиза \leftarrow α_2 -антиплазмин

Комплемент \leftarrow C_1 -инхибитор

Кинини \leftarrow α_2 -антиплазмин

Еластаза
Катепсин G \leftarrow α_2 -антитрипсин

Протеините од акутната фаза имаат дејство на антипротеази

Израчување

Важни транспортни системи во црниот дроб



Транспортер

Синусоидно

1. Натриум-таурохолат-котранспортирачки полипептид
2. Na^+/K^+ -АТФ-аза
3. Транспортен полипептид за органски анјони
4. Транспортер на органски анјони
5. Транспортер на органски катјони

Каналикуларно

6. Пумпа за експорт на жолчни соли
7. Гликопротеин 1 отпорен на повеќе лекови
8. Гликопротеин 3 отпорен на повеќе лекови
9. Протеин асоциран со отпорност на повеќе лекови
10. Транспортер на глутатион
11. Хлорид-бикарбонатен анјонски изменувач

Супстрат

Конјугирани жолч. кис.

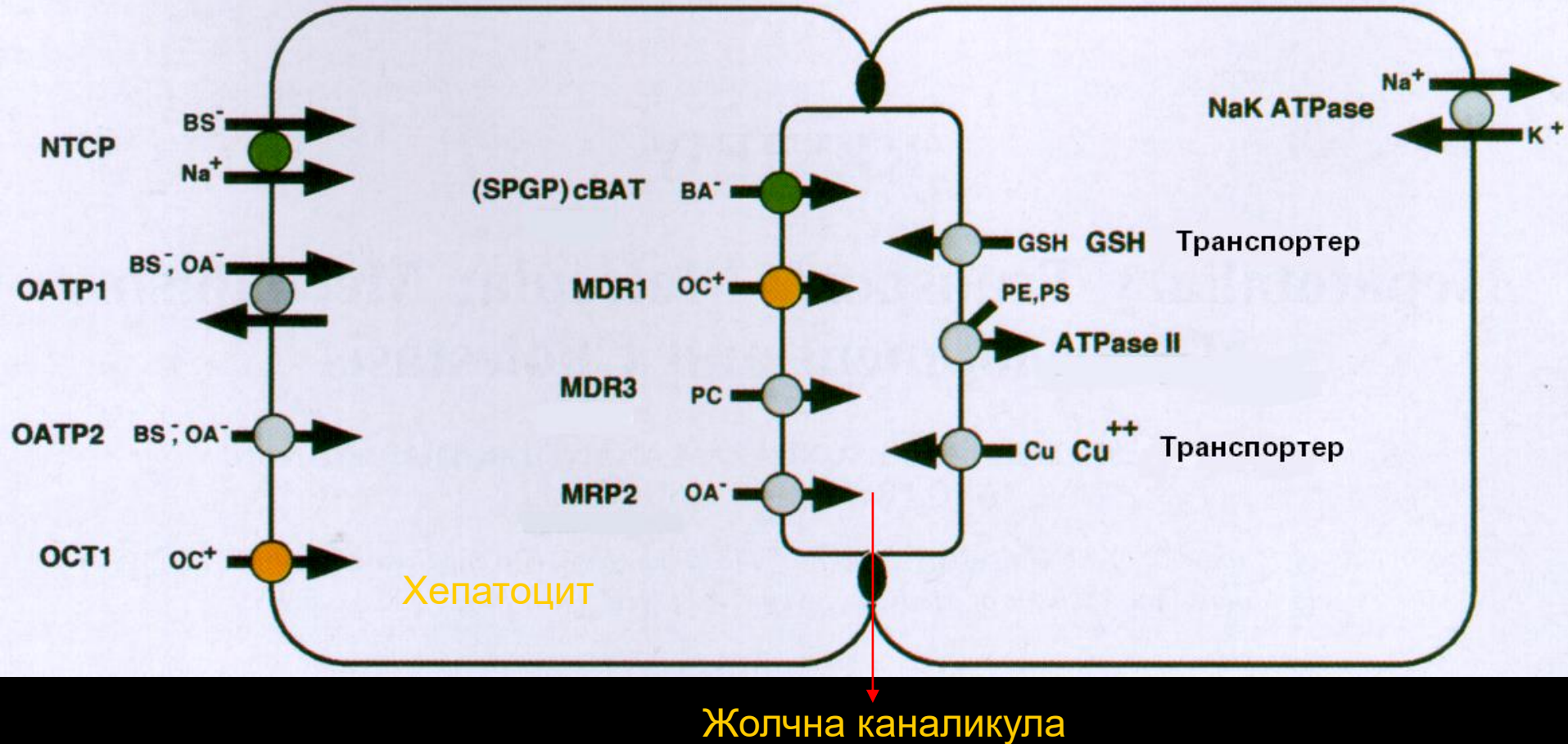
Na^+, K^+

Неконјугирани жолч. кис.
билирубин, мн.фармак. продукти
Органски анјони
Ксенобиотици, фармаколошки
продукти со позитивен полнеж

Конјугирани жолч.кис.

Ксенобиотици, цитостатици
Транслокација на фосфолипиди
Глукуронски, глутатионски,
сулфатни конјугати на ксенобиотици
Глутатион (неконјугиран)
Секреција на бикарбонати

Важни транспортни протеини во црниот дроб



NTCP, натриум-таурихолат-котранспортирачки полипептид

OATP1и2, транспортни полипептиди за органски анјони

OCT1, транспортер на органски катјони

MDR1и3, гликопротеини 1и3 отпорен на повеќе лекови

MRP2, Протеин асоциран со отпорност на повеќе лекови