

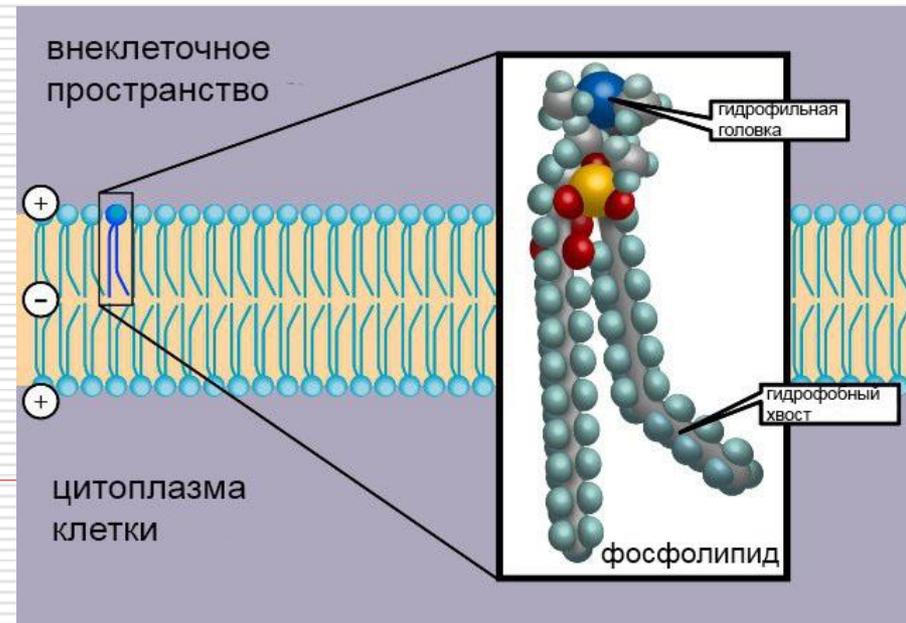
ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН – III



**Зав. кафедрой биохимии
профессор В.В. Лелевич**

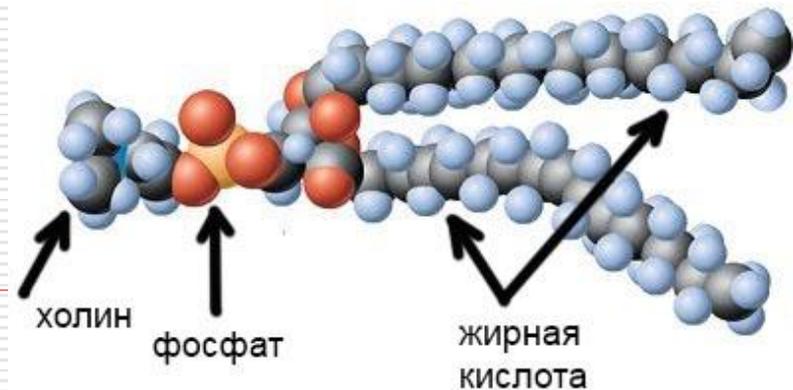
Биологические функции фосфолипидов

- ❑ Образование и разрушение мембранных структур клеток
- ❑ Формирование липопротеинов
- ❑ Образование мицелл желчи
- ❑ Образование в легких поверхностного слоя

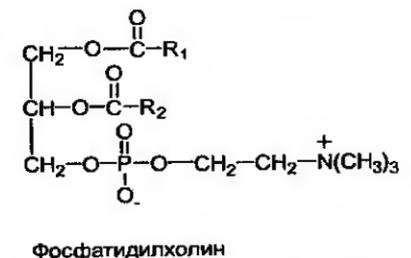
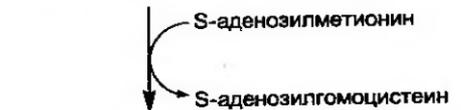
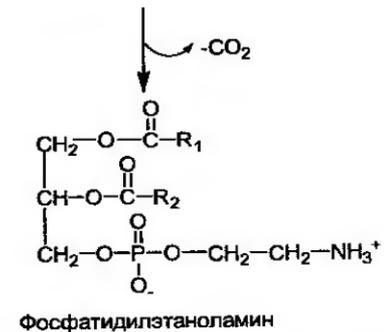
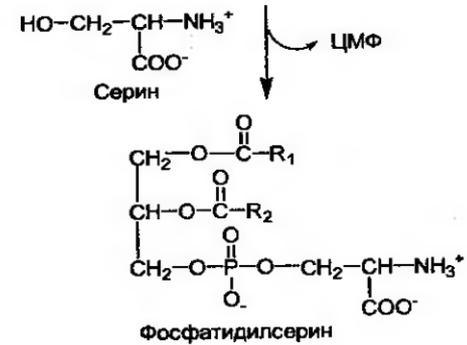
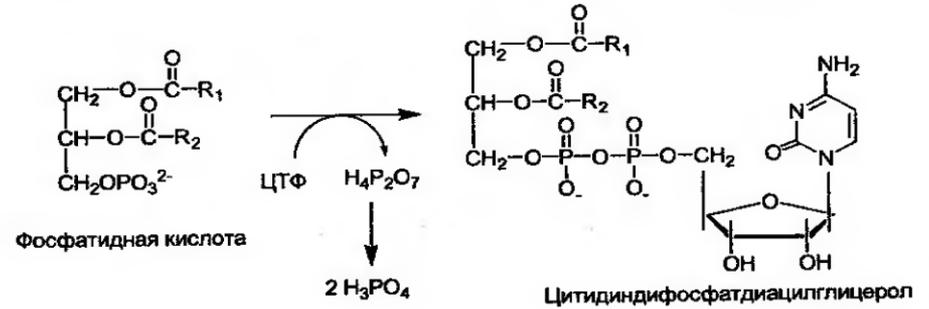


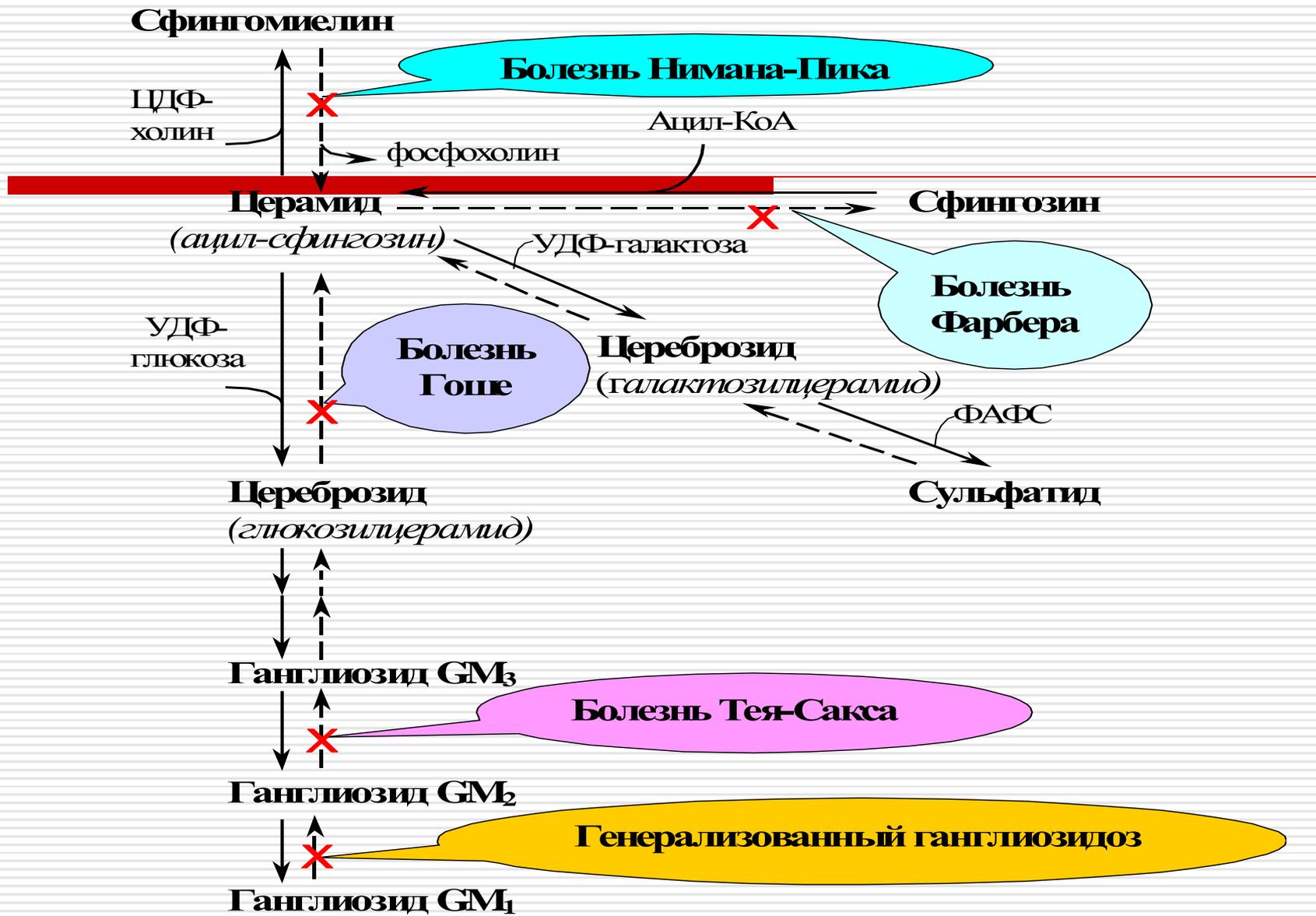
Биосинтез фосфолипидов (ФЛ)

- Образование ФЛ наиболее активно происходит в печени, стенке кишечника, семенниках, яичниках и молочной железе
- Для синтеза фосфатидилхолинов и сфингомиелинов нужны **холин** и **метионин**, потребность в которых в значительной степени покрывается за счет пищевых источников. При их недостатке наблюдается развитие жировой инфильтрации печени.



Синтез глицерофосфо- ЛИПИДОВ





СФИНГОЛИПИДОЗЫ

ЗАБОЛЕВАНИЕ	НАРУШЕНИЯ
<p>ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ГАНГЛИОЗИДОЗ</p>	<p>↓ ↑</p> <p>β - ГАЛАКТОЗИДАЗА ГАЛАКТОЗИД GM₁ УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ, ГЕПАТОМЕГАЛИЯ</p>
<p>БОЛЕЗНЬ ТЕЯ - САКСА</p>	<p>↓ ↑</p> <p>ГЕКСОЗАМИНИДАЗА А ГАЛАКТОЗИД GM₂ УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ, СЛЕПОТА</p>
<p>БОЛЕЗНЬ НИМАНА - ПИКА</p>	<p>↓ ↑</p> <p>СФИНГОМИЕЛИНАЗА СФИНГОМИЕЛИН СПЛЕНО - ГЕПАТОМЕГАЛИЯ ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ</p>
<p>БОЛЕЗНЬ ФАРБЕРА</p>	<p>↓ ↑</p> <p>ЦЕРАМИДАЗА ЦЕРАМИД ДЕФОРМАЦИЯ СКЕЛЕТА, УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ, ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ</p>
<p>БОЛЕЗНЬ ГОШЕ</p>	<p>↓</p> <p>β - ГЛЮКОЗИДАЗА СПЛЕНО - ГЕПАТОМЕГАЛИЯ, УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ</p>

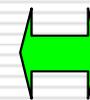
Поступление с пищей
0,3 – 0,5 г/сут

Синтез из ацетил-КоА
до 1 г/сут

Мембраны
клеток



ХОЛЕСТЕРОЛ
в организме 140 г
(93% в клетках, 7-10% в крови)



ЛП
крови

Вит. D₃
~ 10 мг

Стероидные
гормоны
~ 40 мг

Синтез и выведение
желчных кислот
0,5-0,7 г/сут

Выведение с фекалиями
~ 0,5-0,7 г/сут

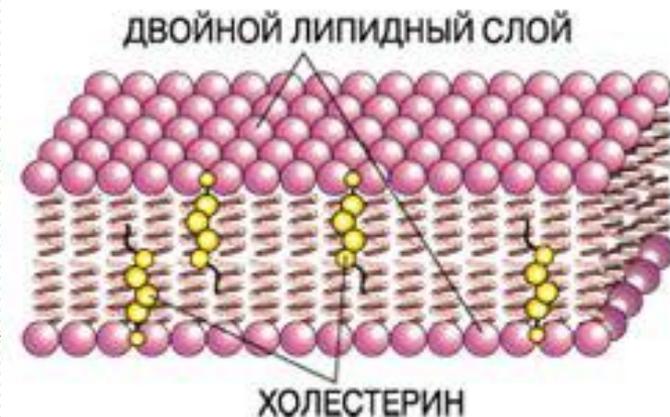
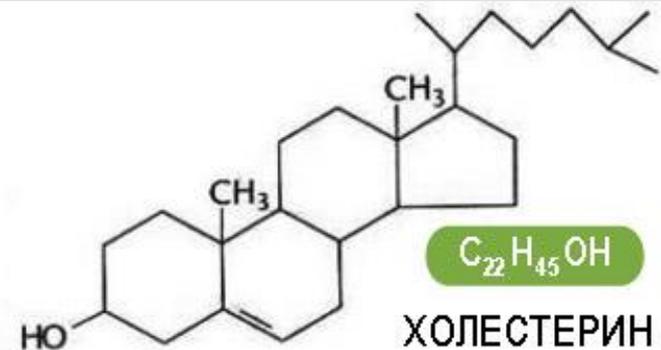
Выделение с
кожным салом
~ 0,1 г/сут

В организме взрослого человека содержится 140 г холестерина (ХС). Он формирует 3 пула:

Пул А – **быстрообменивающийся ХС** (30 гр). Скорость обновления 1 гр в сутки. Печень, плазма крови, кишечная стенка, паренхиматозные органы.

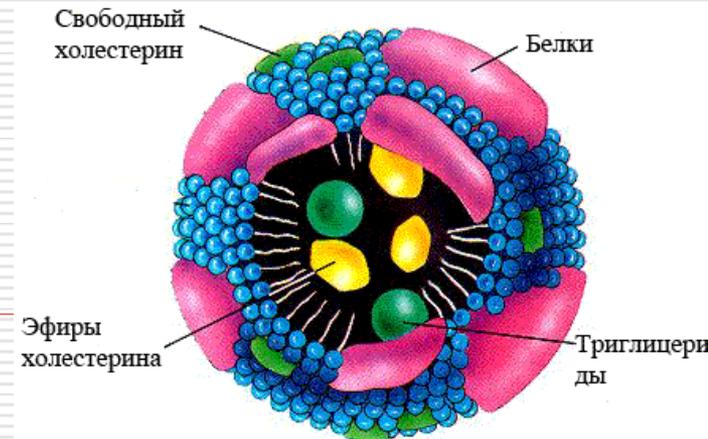
Пул Б – **медленнообменивающийся ХС** (50 гр). Остальные органы и ткани.

Пул В – **очень медленнообменивающийся ХС** (60 гр). Скорость обновления – годы. Головной мозг, периферические нервы, соединительная ткань.



ФУНКЦИИ ХОЛЕСТЕРОЛА

1. Структурная (мембраны).
2. Пищеварительная (желчные кислоты)
3. Предшественник для синтеза:
 - стероидных гормонов,
 - витамина Д
 - желчных кислот.
4. Транспортная (транспорт полиненасыщенных ЖК в липопротеинах).



СИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛА



- В **печени** синтезируется **50%** ХС.
- В **тонком кишечнике** **15-20%** ХС.
- Остальное количество образуется в **коже, коре надпочечников, половых железах.**

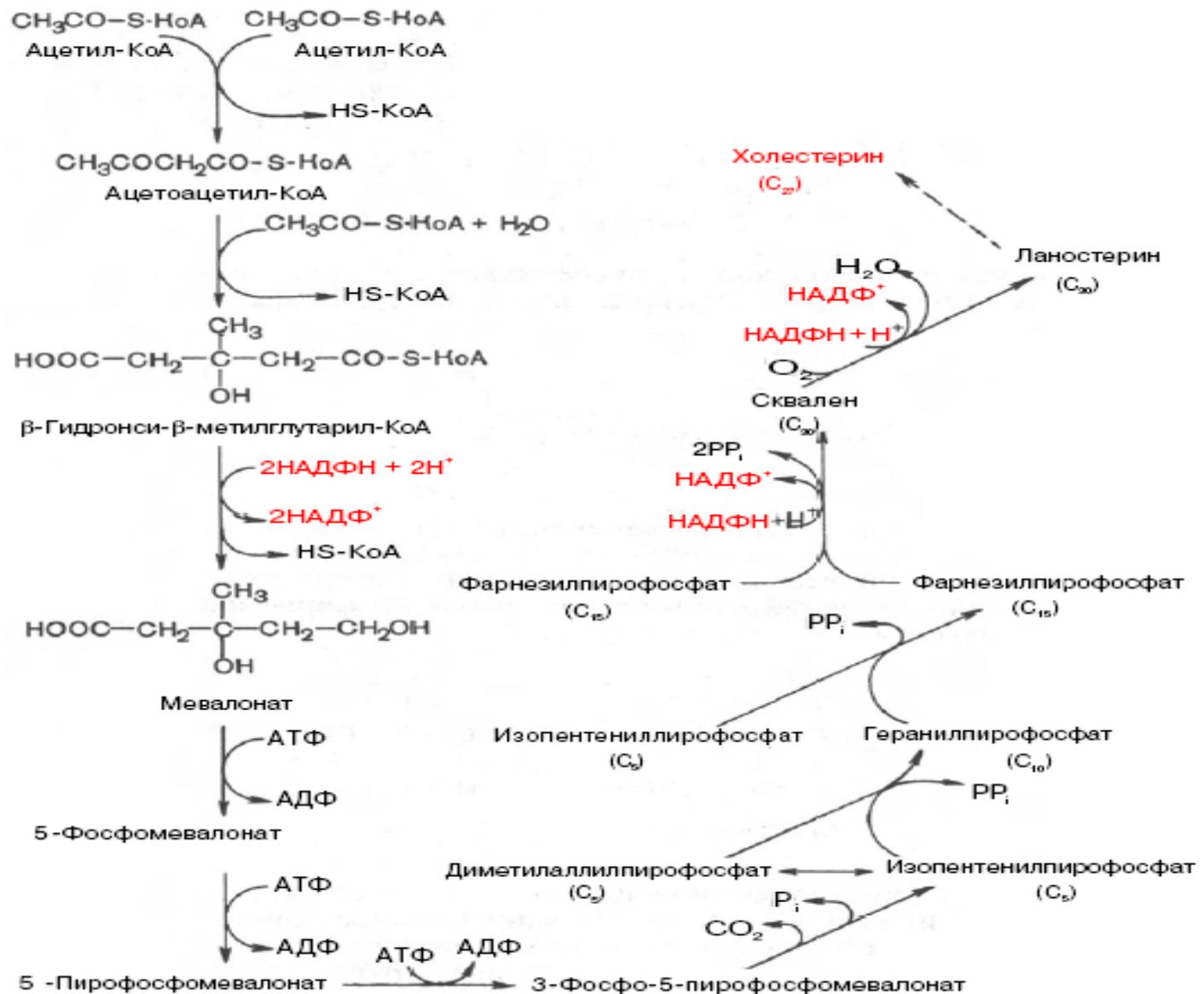


СИНТЕЗ ХС ПРОХОДИТ В ТРИ ЭТАПА:

1. Превращение ацетата в мевалоновую кислоту.
2. Образование сквалена (30 углеродных атомов).
3. Циклизация сквалена в ХС.



СИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛА



РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛА

- Ключевой фермент синтеза ХС –
**Гидроксиметилглутарил-КоА-редуктаза
(ГМГ-КоА-редуктаза).**

Она регулируется 2 путями:

- **Фосфорилирование/ дефосфорилирование ГМГ-КоА-редуктазы.** Активная форма – дефосфорилированная.
Активатор фермента – **инсулин.** **Ингибитор** – **глюкагон.**
-

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛА

Активирующее действие **ИНСУЛИНА** на **ГМК-КоА-редуктазу** осуществляется через 2 фермента:

- **Фосфатазу киназы ГМК-КоА-редуктазы.** Она превращает киназу в неактивное дефосфорилированное состояние.
 - **Фосфатазу ГМК-КоА-редуктазы.** Инсулин ее активизирует.
-

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛА

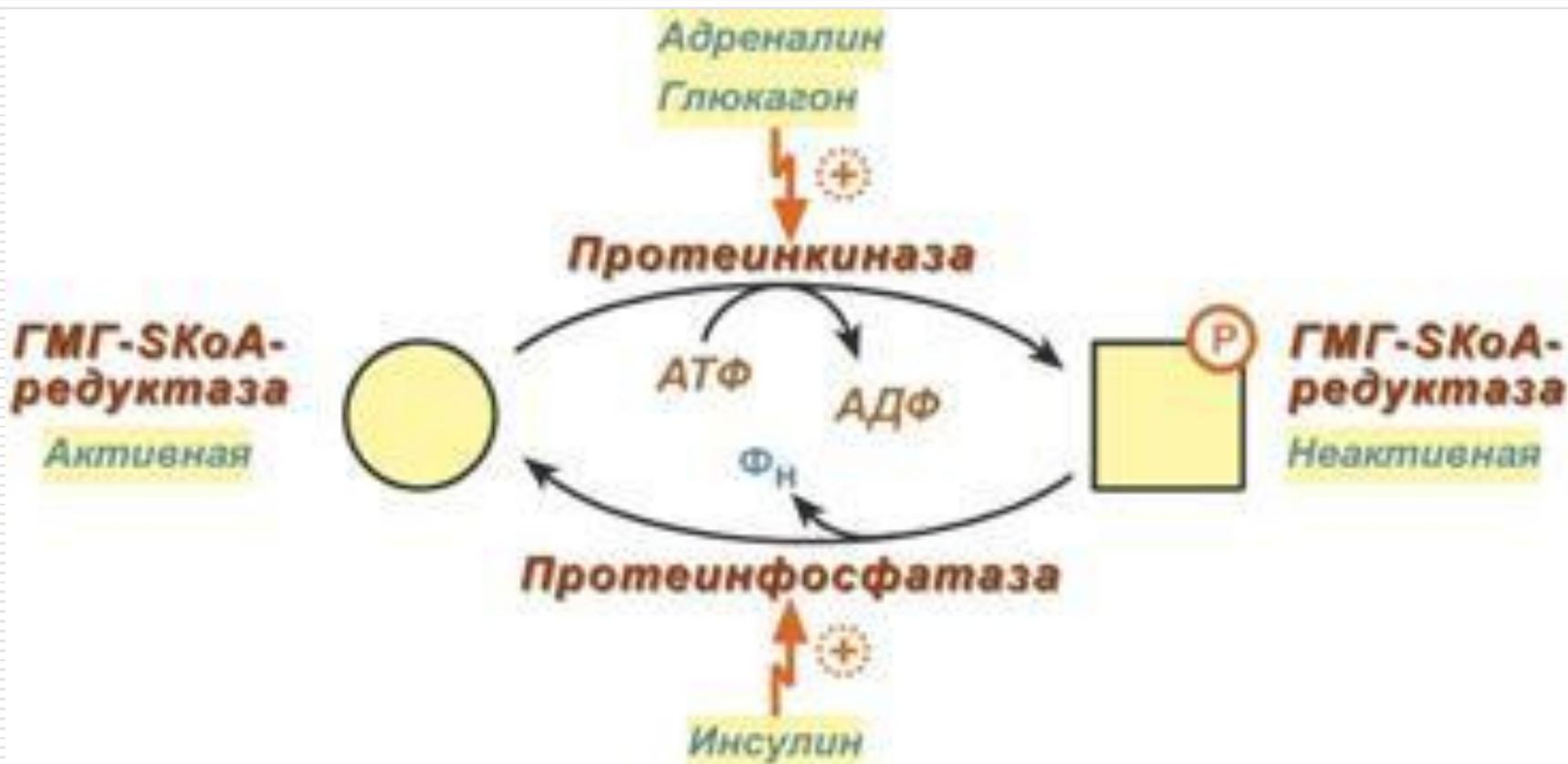
Ингибирование синтеза **ГМГ-КоА-редуктазы**.

- ХС по принципу обратной связи снижает скорость транскрипции гена **ГМГ-КоА-редуктазы**, подавляя ее синтез. Аналогичный эффект вызывают желчные кислоты.

Следовательно синтез **холестерола**:

- **Активизируется** в абсорбтивный период.
 - **Ингибируется** в постабсорбтивный период и при голодании.
-

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛА

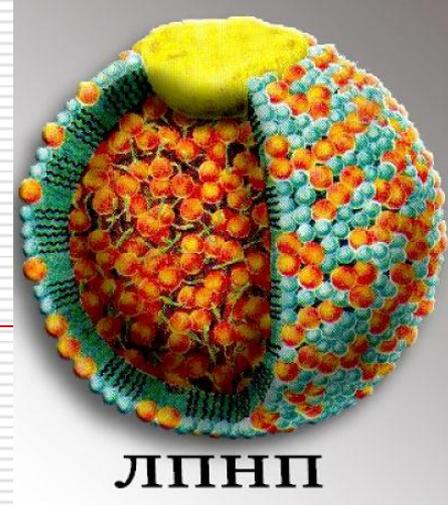


ЭТЕРИФИКАЦИЯ ХОЛЕСТЕРОЛА

- ❑ В некоторых тканях гидроксильная группа холестерина этерифицируется жирными кислотами с образованием более гидрофобных молекул – эфиров холестерина.
- ❑ Реакция этерификации происходит также в крови в ЛПВП.
- ❑ Эфиры холестерина – форма, в которой они депонируются в клетках или транспортируются кровью.

В крови около 75% холестерина находится в виде эфиров.

ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРОЛА



ЛПНП

- Экзогенный ХС доставляется в печень **хиломикронами**.
- В печени ХС “упаковывается” в **ЛПОНП** и секретируется в кровь.
- в крови **ЛПОНП** превращаются в **ЛПНП**, содержащие до 55 % ХС и его эфиров.
- **ЛПНП** основная транспортная форма ХС к тканям (70%) ХС и его эфиры в крови находятся в составе ЛПНП.
- Из крови **ЛПНП** поступают в печень (до 75 %) и другие ткани, которые имеют на своей поверхности рецепторы ЛПНП.

Инсулин, трийодтиронин, половые гормоны –
увеличивают образование рецепторов; **глюкокортикоиды**
– уменьшают.

ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРОЛА

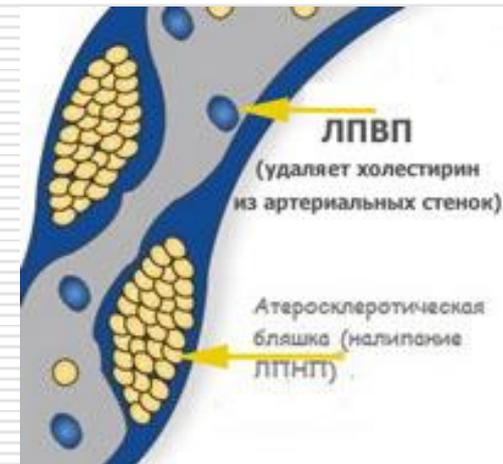
- Холестерол (ХС) транспортируется кровью только в составе **липопротеинов (ЛП)**.
 - **ЛП** обеспечивают поступление в ткани экзогенного ХС, определяют потоки ХС между органами и выведение избытка ХС из организма.
-

ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРОЛА

- Около **70%** ХС и его эфиров в крови находятся в составе **ЛПНП**.
 - Основная функция **ЛПНП** – **транспорт ХС к тканям**.
 - Инсулин, трийодтиронин и половые гормоны **увеличивают** образование рецепторов для ЛПНП, а **глюкокортикоиды** – **замедляют**.
-

ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРОЛА

- в “**обратном транспорте холестерина**”, т.е. возвращении ХС в печень основную роль играют **ЛПВП**
- **ЛПВП** синтезируются в печени в виде незрелых предшественников, практически не содержащих ХС и ТАГ. В крови предшественники **ЛПВП** насыщаются ХС, получая его из других ЛП и мембран клеток
- в переносе ХС в **ЛПВП** участвует фермент **лецитин-холестеролацилтрансфераза**. Этот фермент присоединяет остаток ЖК от фосфатидилхолина (лецитина) к ХС. В результате образуется гидрофобная молекула эфира ХС, которая перемещается **внутри ЛПВП**.



ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ

В печени из ХС синтезируется **500-700 мг** желчных кислот в сутки.

Первичные желчные кислоты

Синтезируются в печени из холестерина и накапливаются в желчном пузыре

- Холевая
- Хенодезоксихолевая

Конъюгация с таурином и глицином:

- Гликохолевая кислота
 - Таурохолевая кислота.
-

ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ

Вторичные желчные кислоты

Образуются в тонком кишечнике под действием микрофлоры.

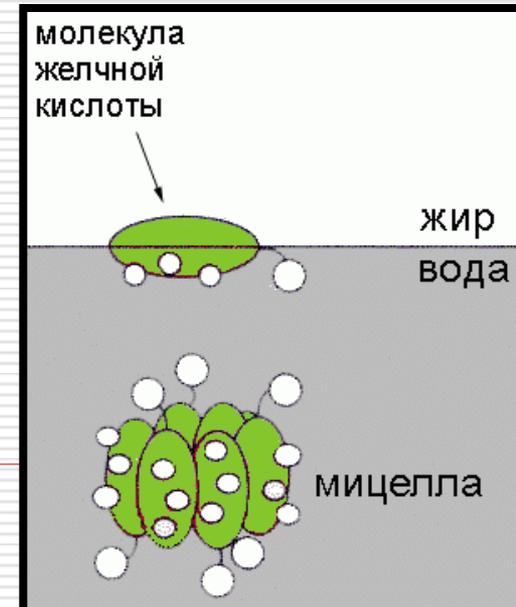
- дезоксихолевая - образуется из холевой
- литохолевая - образуется из дезоксихолевой

Вторичные желчные кислоты хуже растворимы и медленнее всасываются в кишечнике.

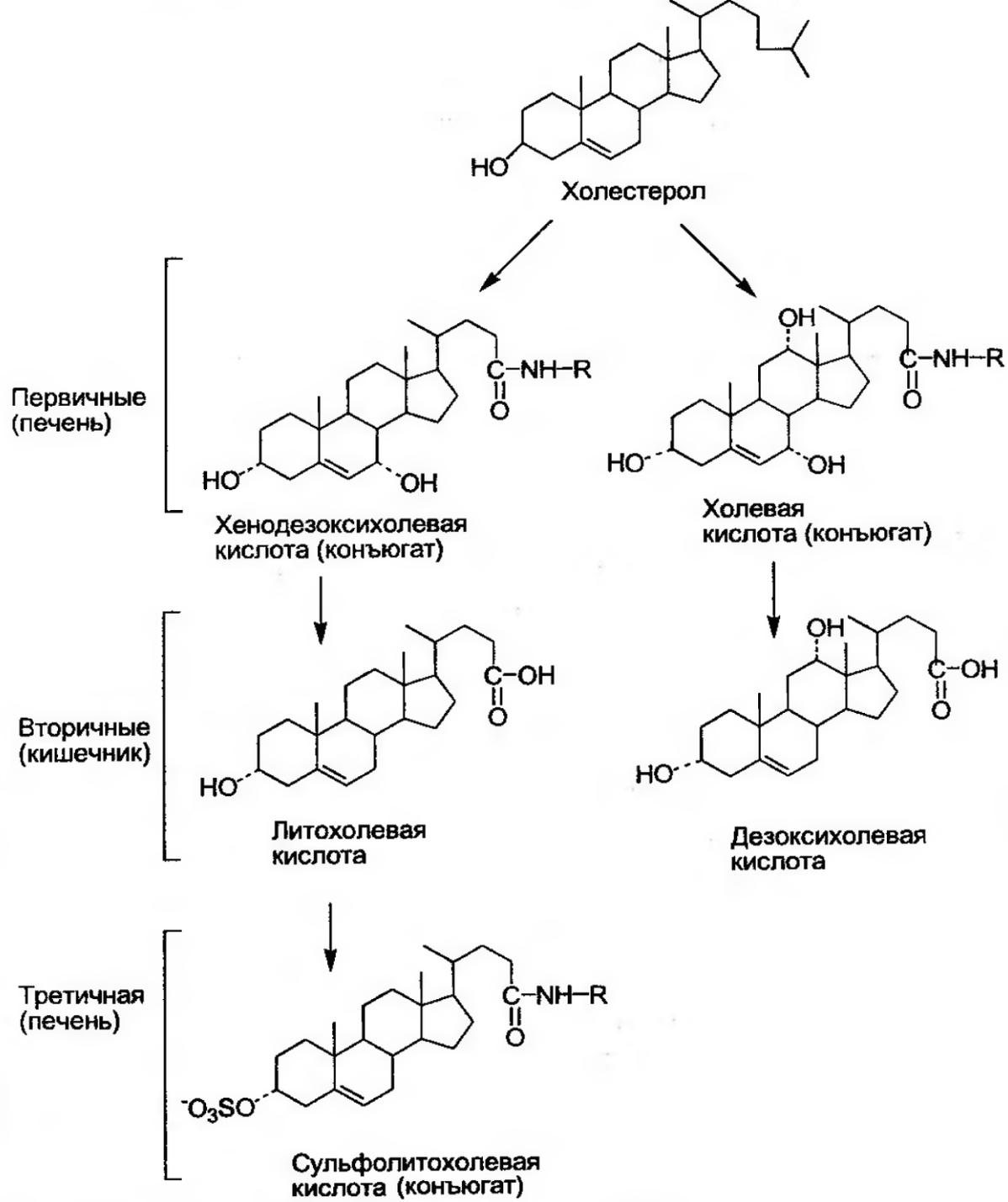
- Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот: **95 %** желчных кислот из кишечника возвращаются в печень по воротной вене.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

- ❑ Обеспечивают эмульгирование липидов
- ❑ Стабилизируют образующуюся эмульсию
- ❑ Обеспечивают всасывание продуктов переваривания липидов
- ❑ Участвуют во всасывании жирорастворимых витаминов и холестерина



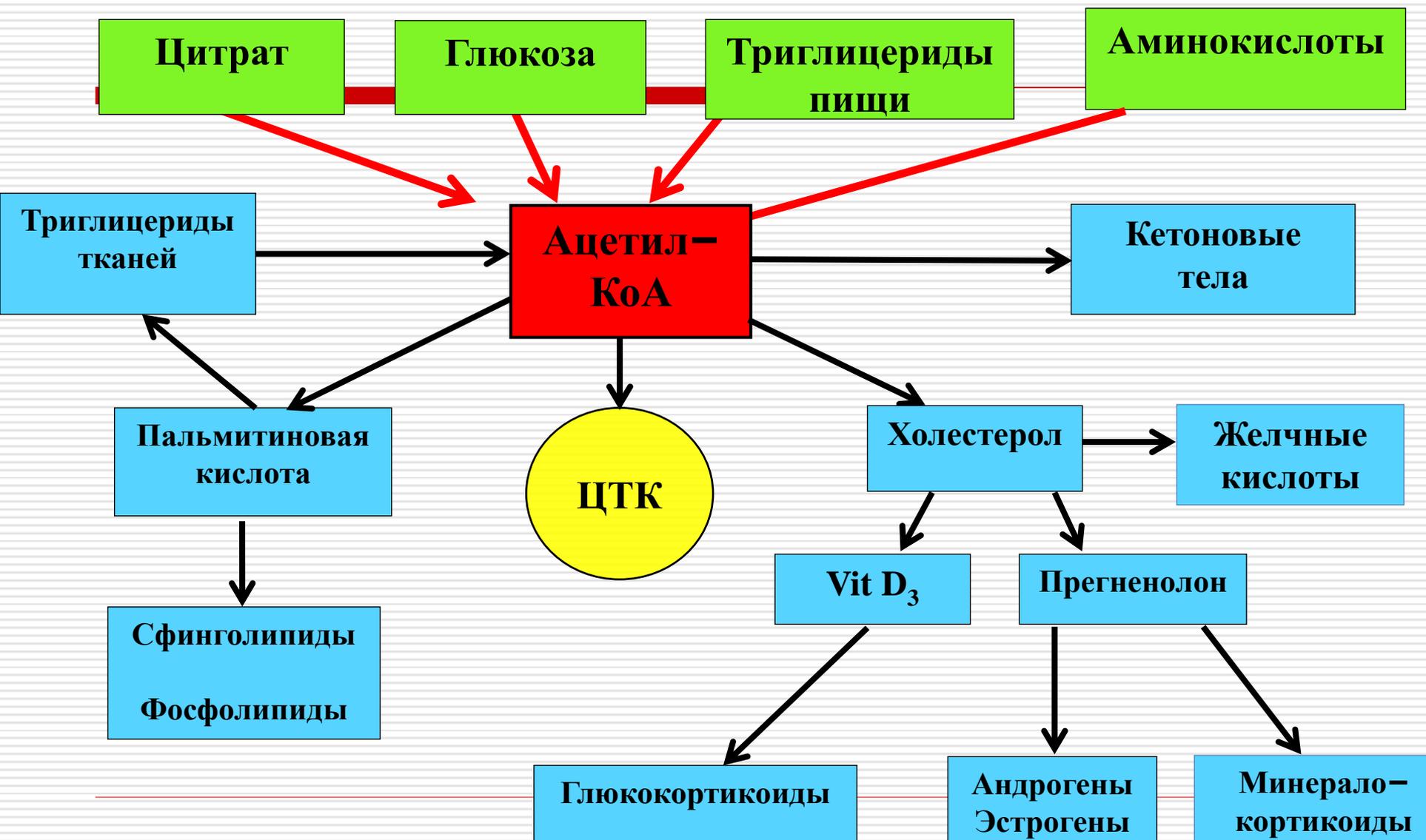
Желчные кислоты



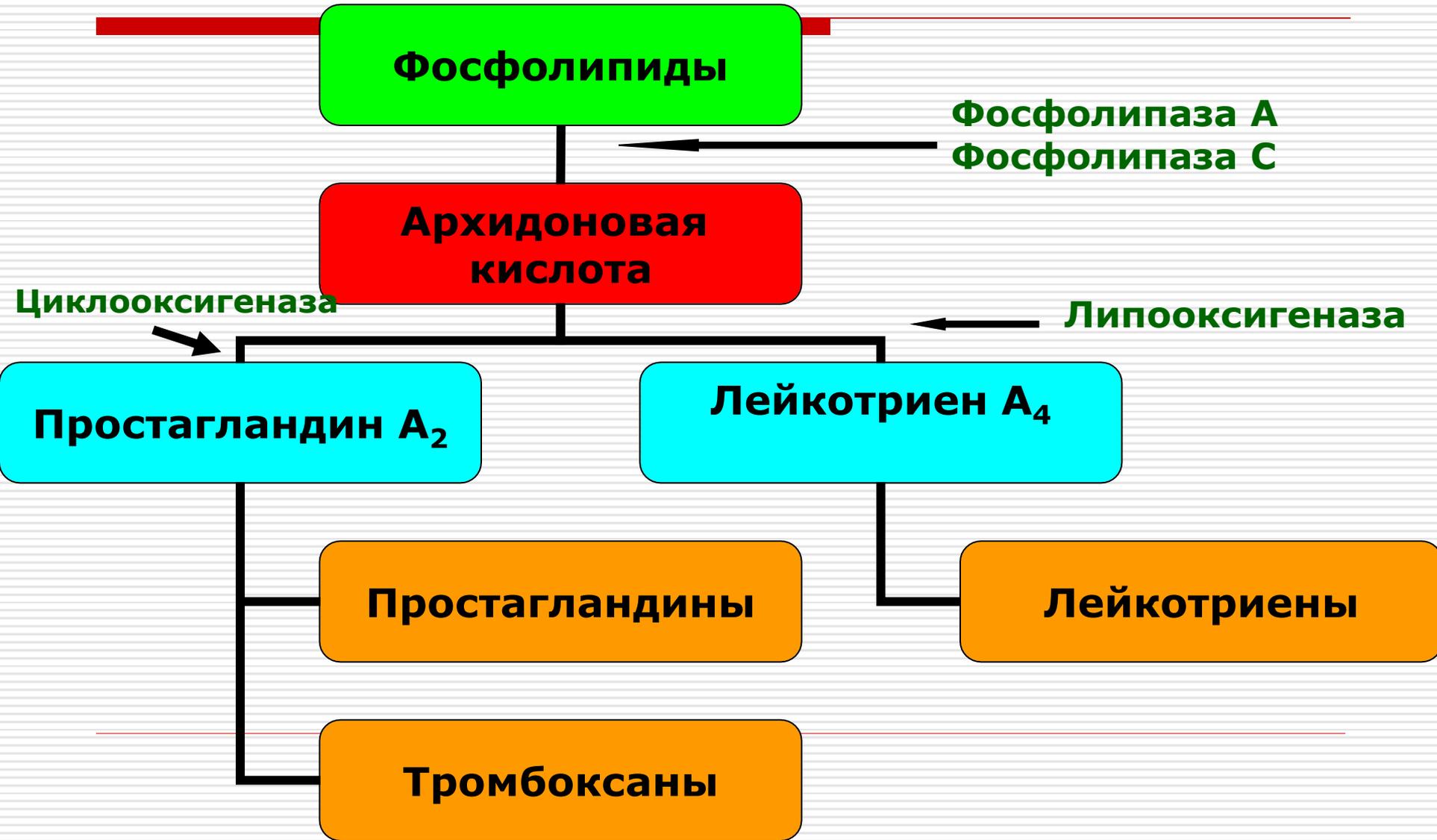
РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

- Регуляторными ферментами синтеза желчных кислот являются **7- α -гидроксилаза** и **ГМГ-КоА-редуктаза**.
 - **Тиреоидные гормоны** – активируют **7- α -гидроксилазу**, **эстрогены** ее ингибируют. Это объясняет почему желчекаменная болезнь встречается у женщин чаще в 3-4 раза, чем у мужчин.
-

Центральная роль Ацетил-КоА в обмене липидов



Эйкозаноиды – производные архидоновой кислоты. Они синтезируются во всех клетках, кроме зрелых эритроцитов и модулируют действие других гормонов, частично через цАМФ и цГМФ.



ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Облегчают регуляцию:

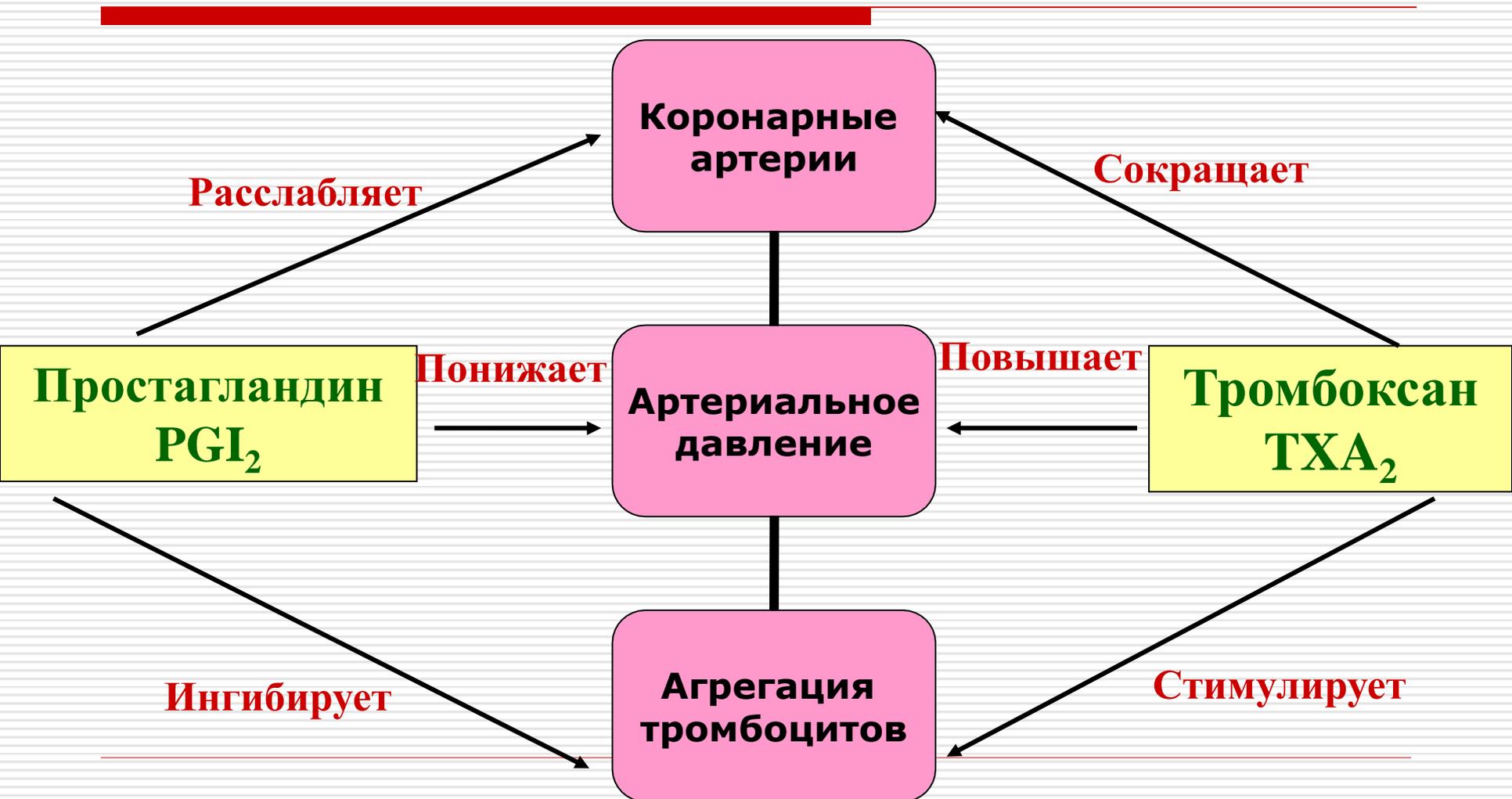
- Тонуса и проницаемости стенок сосудов
- Кровотока в микрососудах
- Системы гемостаза
- Миграции лейкоцитов и фагоцитоза
- Деления и созревания клеток.

Тромбоксаны – вызывают сужение сосудов и способствуют агрегации тромбоцитов и формированию тромба.

Лейкотриены обеспечивают:

- Длительное сокращение гладкомышечных клеток в стенке микрососудов.
 - Развитие ишемии тканей.
 - Регуляцию миграции лейкоцитов и фагоцитоза.
 - Участие в развитии аллергических реакций.
-

Противоположные эффекты некоторых простагландинов и тромбоксанов



БИОХИМИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА



Атеросклероз – это патология, характеризующаяся появлением атерогенных бляшек на внутренней поверхности сосудистой стенки.

Базовой метаболической “предпосылкой” развития атеросклероза является **гиперхолестеролемиа**. Она развивается при:

- избыточным поступлением с пищей ХС, углеводов и липидов.
- генетической предрасположенности, заключающейся в наследственных дефектах структуры рецепторов ЛПНП или апо В-100, а также в повышенном синтезе или секреции апо В-100.



БИОХИМИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

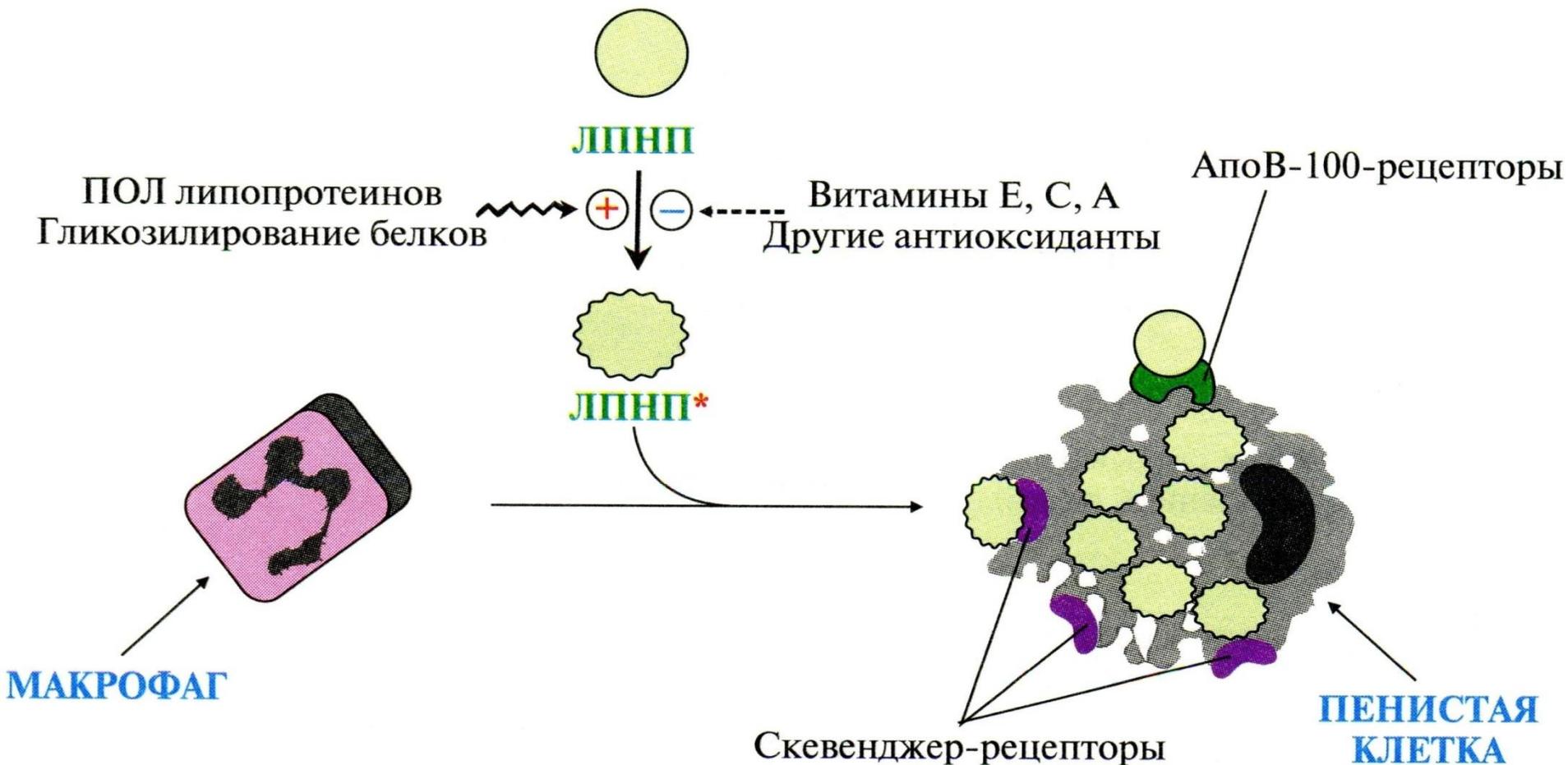
- Важную роль в механизмах развития атеросклероза играет **модифицирование ЛП**. Изменение нормальной структуры липидов и белков в составе ЛП делает их чужеродными для организма и поэтому более доступными для захвата фагоцитами.

Модификация ЛП может происходить по нескольким механизмам:

- 1. гликолизирование апобелков** при увеличении концентрации глюкозы в крови (в большей степени ЛПНП и ЛПВП)
- 2. перекисная модификация**, приводящая к изменениям липидов в ЛП и структуры апо В-100
- 3. формирование аутоиммунных комплексов ЛП-антител** (измененные ЛП могут стать причиной образования аутоантител)

Модификация ЛП делает их более **атерогенными**.

БИОХИМИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА



РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Повреждение эндотелия сосудов



Адгезия тромбоцитов



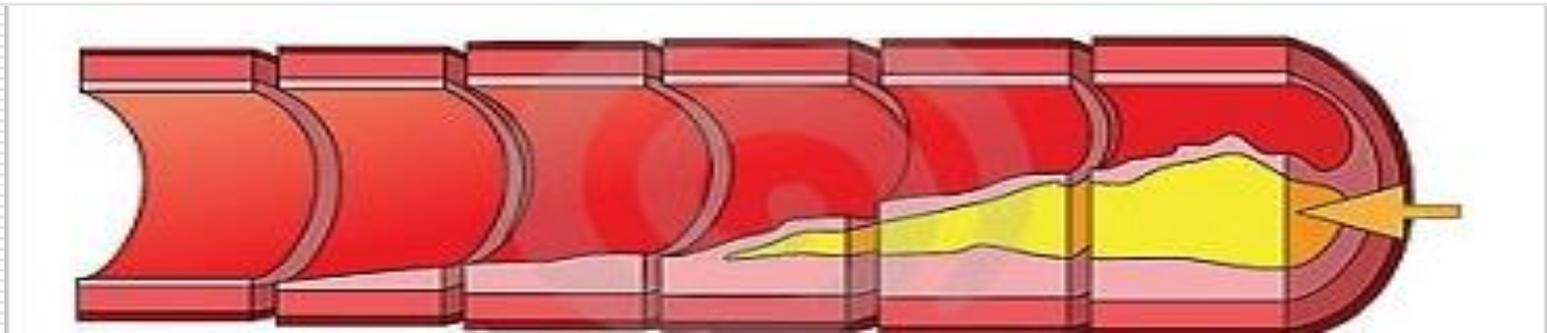
Секреция тромбоцитарного фактора роста



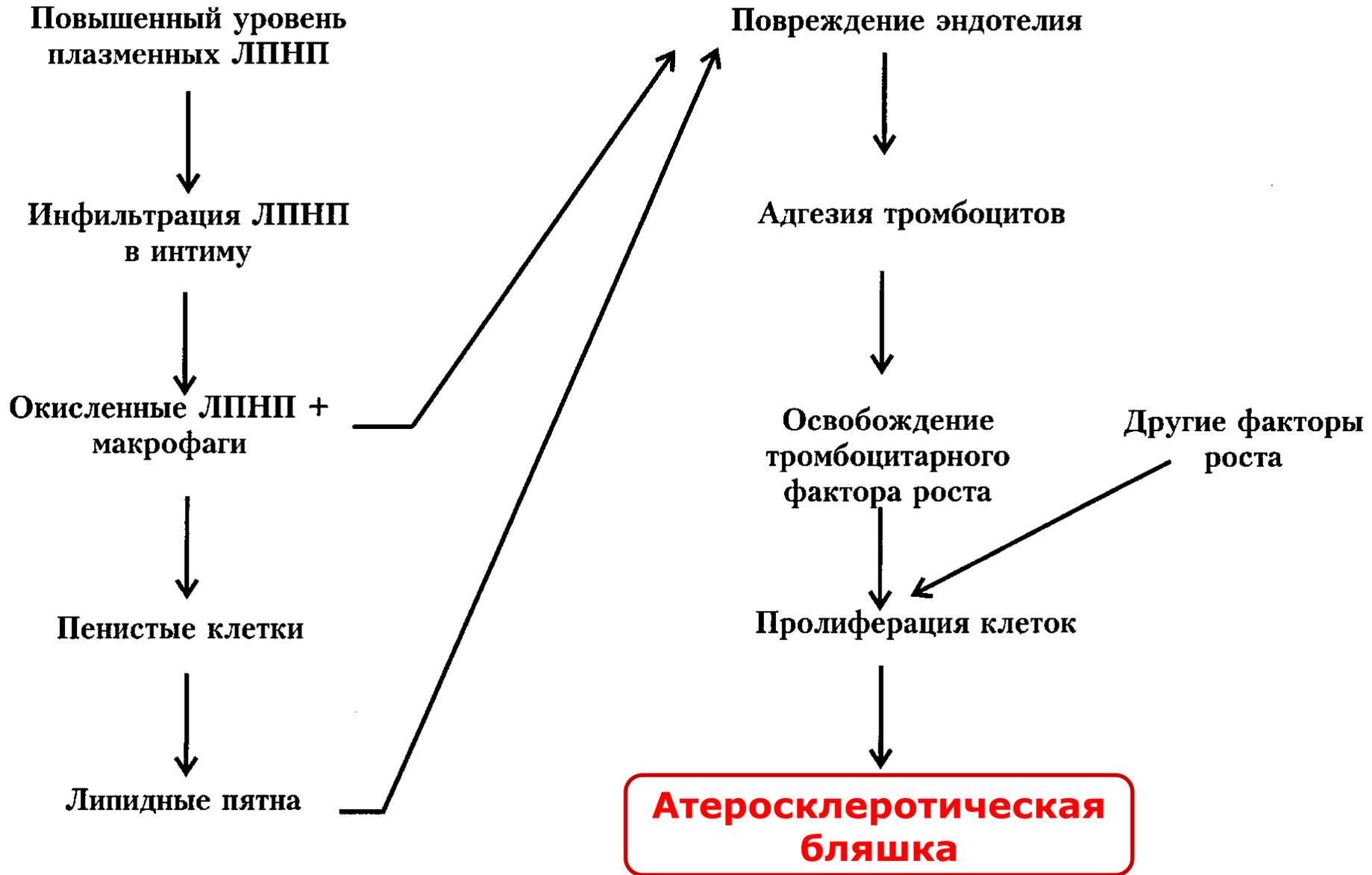
Пролиферация гладкомышечных клеток



Атеросклеротические образования



ОБРАЗОВАНИЕ ЛИПИДНЫХ ПЯТЕН И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЕ В ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ



Биохимические основы лечения атеросклероза



- **Гипокалорийная и гипохолестериновая** диета (поступление холестерина не более 0,3 гр в сутки).
 - Обогащение пищи **полиеновыми жирными кислотами** семейства ω -3.
 - Достаточное потребление **витаминов С, Е, А** (обладают антиоксидантными свойствами, ингибируют ПОЛ, поддерживают нормальную структуру ЛПНП).
-

Биохимические основы лечения атеросклероза



- Прием **секвестрантов** желчных кислот (холестириамин и др.) Повышают выделение желчных кислот с фекалиями.
- Лекарственные препараты **фибраты** – ускоряют катаболизм ЛПОНП, активируют ЛП-липазу.
- Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (**статины**).





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!