

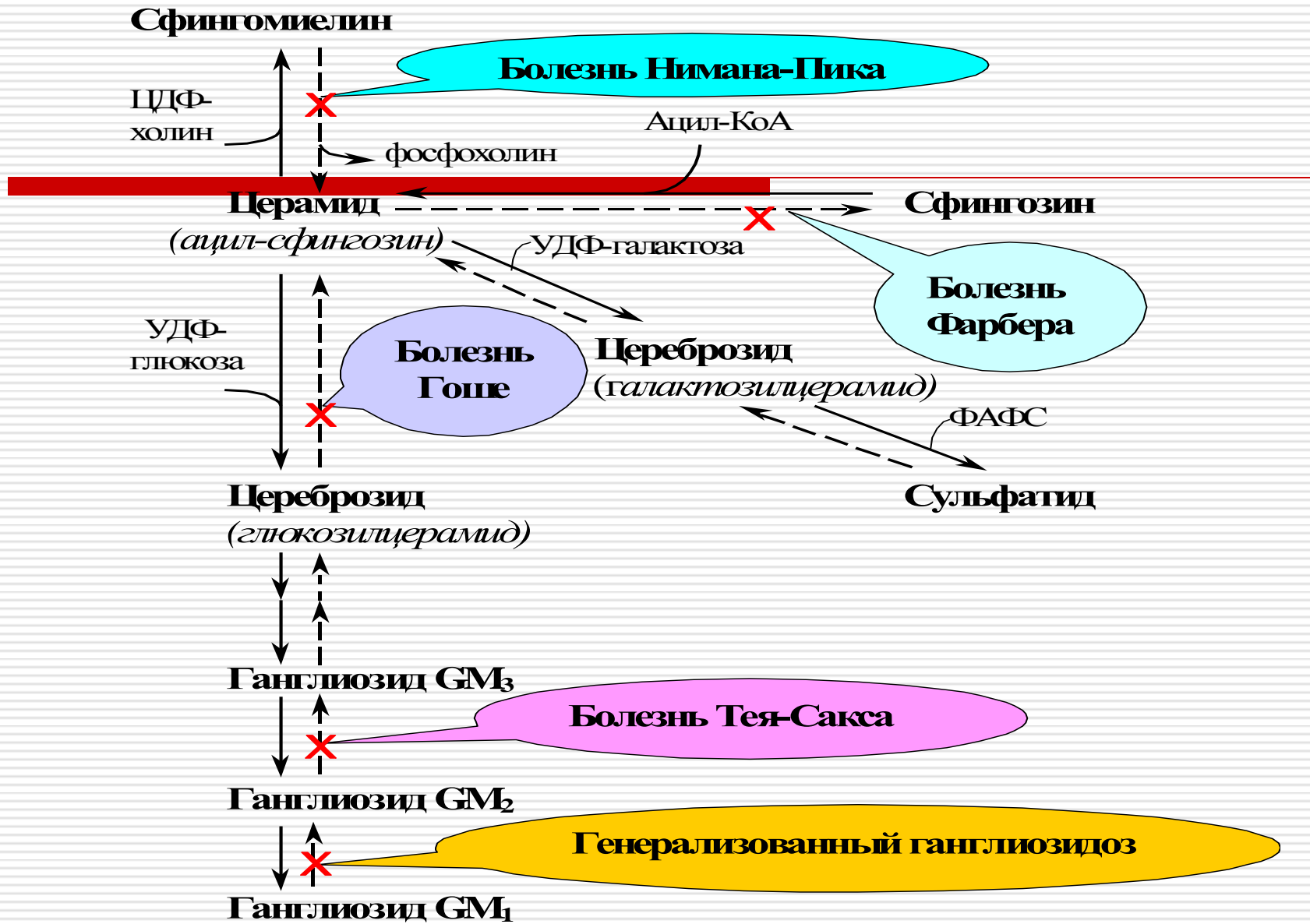
ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН – III

Профессор кафедры биохимии

В.М. Шейбак

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.
-



СФИНГОЛИПИДОЗЫ

ЗАБОЛЕВАНИЕ	НАРУШЕНИЯ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ГАНГЛИОЗИДОЗ	↓ ↑ β - ГАЛАКТОЗИДАЗА ГАЛАКТОЗИД GM ₁ УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ, ГЕПАТОМЕГАЛИЯ
БОЛЕЗНЬ ТЕЯ - САКСА	↓ ↑ ГЕКСОЗАМИНИДАЗА А ГАЛАКТОЗИД GM ₂ УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ, СЛЕПОТА
БОЛЕЗНЬ НИМАНА - ПИКА	↓ ↑ СФИНГОМИЕЛИНАЗА СФИНГОМИЕЛИН СПЛЕНО - ГЕПАТОМЕГАЛИЯ, ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ
БОЛЕЗНЬ ФАРБЕРА	↓ ↑ ЦЕРАМИДАЗА ЦЕРАМИД ДЕФОРМАЦИЯ СКЕЛЕТА, УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ, ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ
БОЛЕЗНЬ ГОШЕ	↓ β - ГЛЮКОЗИДАЗА СПЛЕНО - ГЕПАТОМЕГАЛИЯ, УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ

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 гр 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.

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.
-

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛА

Ключевой фермент синтеза ХС – гидроксиметилглутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза). Она регулируется 2 путями.

- 1. Фосфорилирование (дефосфорилирование ГМГ-КоА-редуктазы.**

Активная форма – дефосфорилированная.

Активатор фермента – инсулин.

Ингибитор – глюкагон.

- 2. 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.

ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРОЛА

- ❑ 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

- 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 внутрь ЛПВП.
-

ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ

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

Первичные желчные кислоты

- Холевая
- хенодезоксихолевая

Конъюгаты с таурином и глицином.

Вторичные желчные кислоты

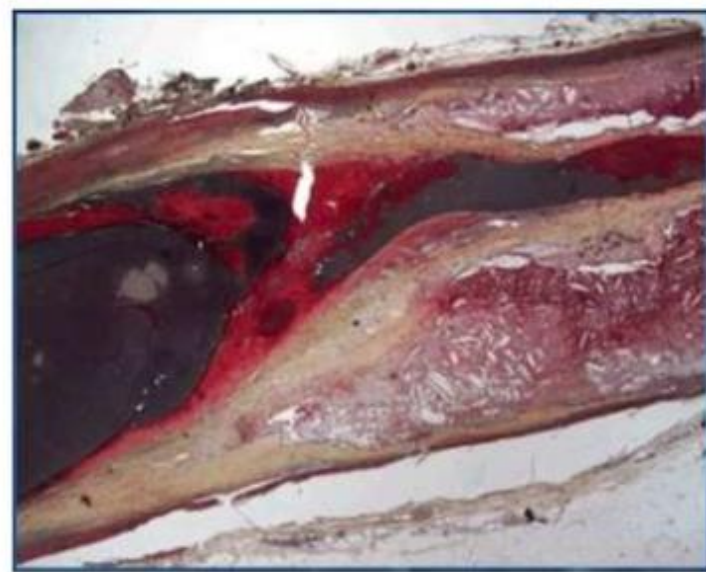
- дезоксихолевая образуется из холевой
- литохолевая образуется из дезоксихолевой

Они хуже растворимы и медленнее всасываются в кишечнике.

Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот (95 % желчных кислот из кишечника возвращаются в печень по воротной вене).

Атеросклероз

- **Атеросклероз** – хроническое прогрессирующее заболевание крупных и средних эластических и мышечно-эластических артерий.
- **Атеросклероз** характеризуется пролиферативно-синтетическим ответом ряда клеток сосудистой стенки и крови – гладкомышечных макрофагов, тромбоцитов, фибробластов на патологические (качественно своеобразные или количественно избыточные) ЛП, с формированием в интиме фиброатером



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 ЛНП 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-антитело (измененные ЛП могут стать причиной образования аутоантител)**

Модификация ЛП делает их более атерогенными.

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Повреждение эндотелия сосудов



Адгезия тромбоцитов



Секреция тромбоцитарного фактора роста

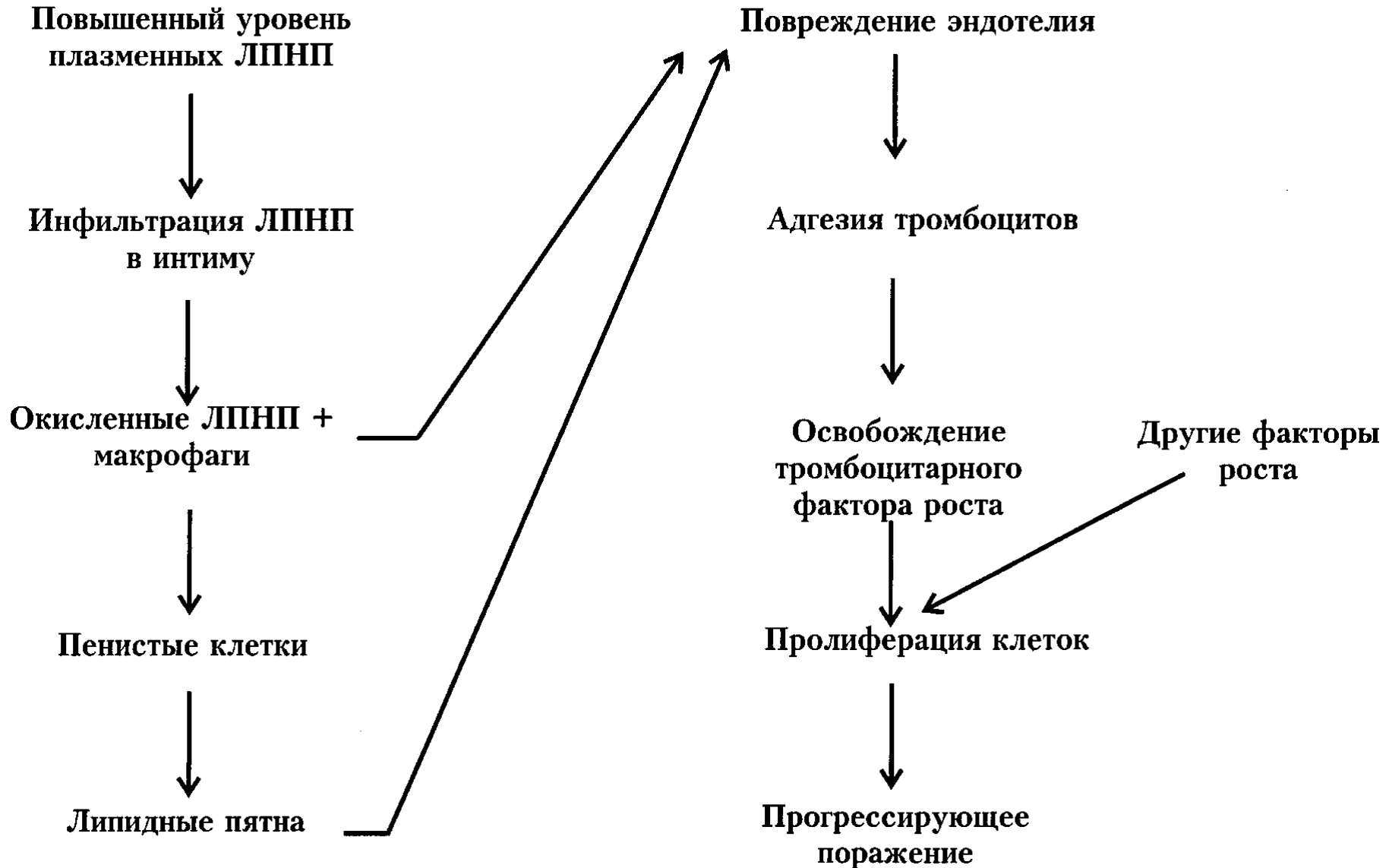


Пролиферация гладкомышечных клеток



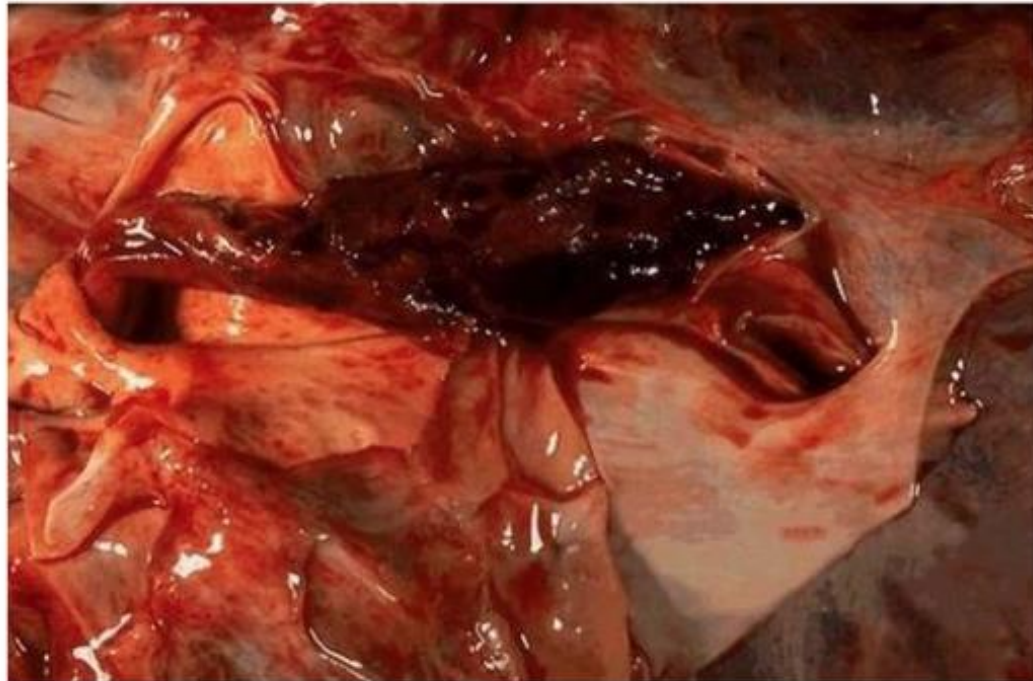
Атеросклеротические образования

ОБРАЗОВАНИЕ ЛИПИДНЫХ ПЯТЕН И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЕ В ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ



Осложнения атеросклероза

- **Образование тромбов → закупорка сосудов → ишемия тканей → некроз тканей → изъязвления стенок сосудов → кровотечения, аневризмы.**
- **Оторвавшиеся тромбы → эмболии сосудов → инфаркты, инсульты, ТЭЛА.**



Биохимические основы профилактики и лечения

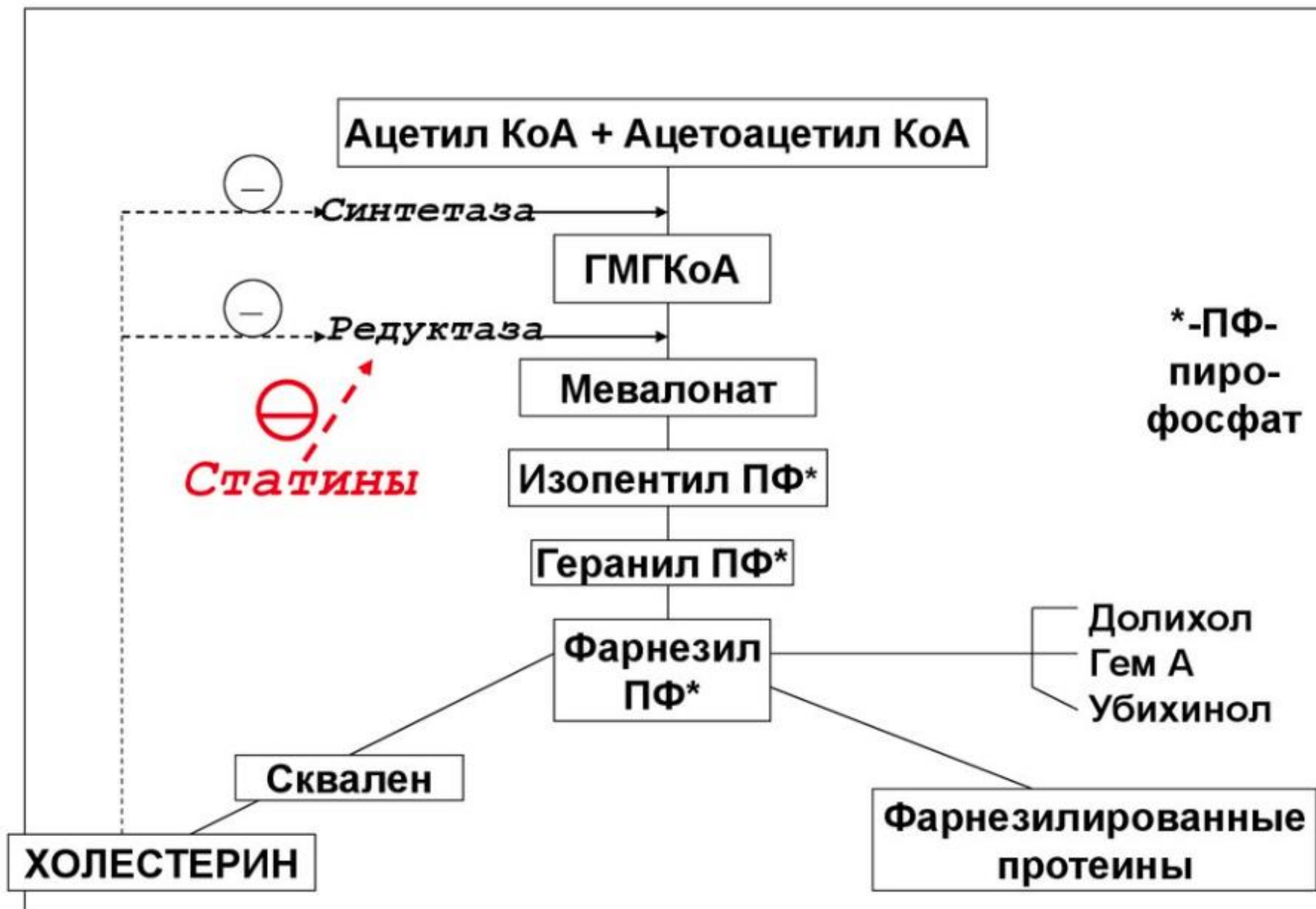
Диета:

- поступление ХС с пищей должно быть не больше 0,3г/сут;
- продукты гипокалорийные, гипохолестериновые, с низким содержанием легкоусвояемых углеводов;
- полиеновые ЖК семейства ω -3 (морепродукты), благодаря которым синтезируются простагландины → подавляют тромбообразование → замедляют развитие атеросклеротической бляшки, способствуют образованию ФЛ и ЛПВП.

Препараты:

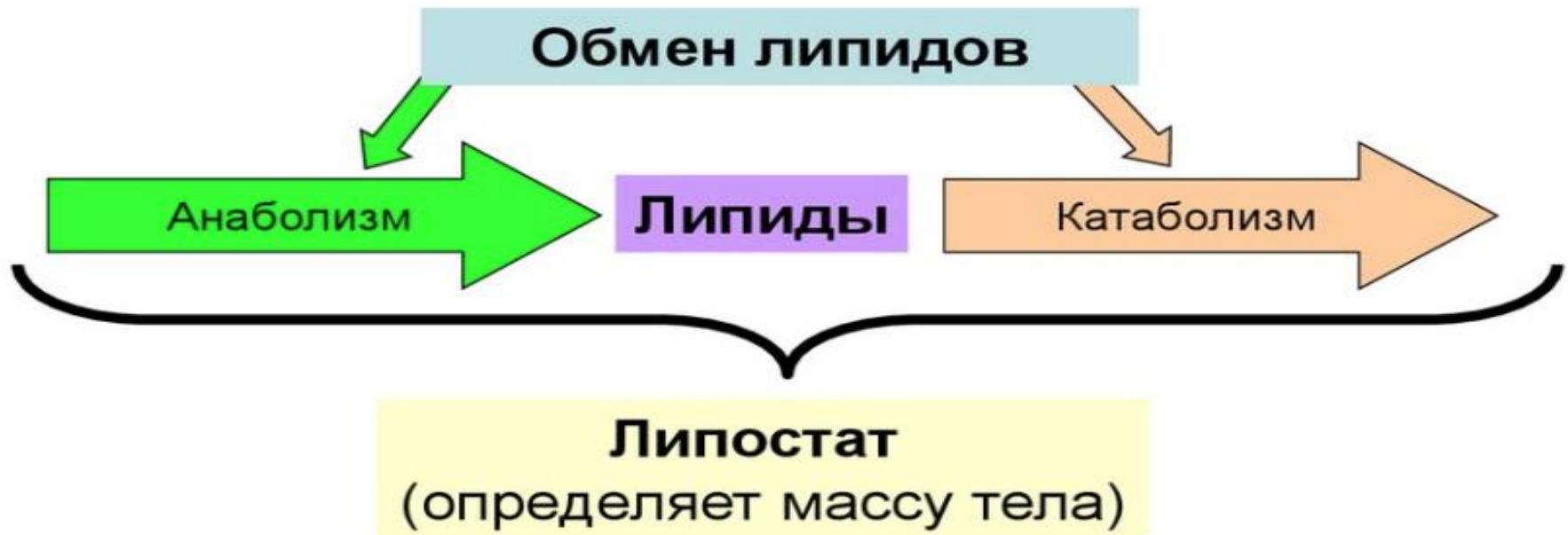
- **Статины** - (ингибиторы редуктазы) - симвастатин, аторвастатин, розувостатин, ловастатин, флувастатин, правастатин. Статины являются блокаторами фермента, регулирующего синтез холестерина в клетках печени;
- **Фибраты** (безафибрат, фенофибрат, ципрофибрат, гемфиброзил) активируют ЛПЛ, увеличивают окисление липидов, улучшают метаболизм глюкозы, питание стенки артерий, укрепляют атеросклеротическую бляшку и оказывают противовоспалительное действие. Назначаются преимущественно при высоком уровне ТГ при невысоком общем ХС;
- **Антиоксиданты** (витамины С, Е, А и другие антиоксиданты) ингибирующие ПОЛ и поддерживающие нормальную структуру ЛПНП и их метаболизм.

Точка приложения действия статинов



- **Никотиновая кислота и ее производные** (никотиновая кислота, эндурацин). Никотиновая кислота в дозе 2-3 г в сутки снижает уровень общего холестерина и триглицеридов, повышает уровень липопротеинов высокой плотности. Эндурацин - никотиновая кислота длительного действия с медленным высвобождением;
- **Секвестранты** желчных кислот (анионообменные смолы) - холестирамин, колестипол. Назначаются при непереносимости статинов. Препараты связывают в кишечнике желчные кислоты и выводят их, учащая стул → уменьшают возврат жёлчных кислот в печень. В печени увеличивается захват ХС из крови для синтеза новых жёлчных кислот.

Регуляция обмена липидов



Регуляция липидного обмена идет на 3 уровнях:

- 1) Центральном (нейроэндокринная система);
- 2) межорганном;
- 3) клеточном (метаболическом).

ЛИПОСТАТ

- *Липостат* (массостат) — условное название системы, контролирующей постоянство веса тела.
- Липостат обеспечивается работой пищевого центра — гипоталамо-лимбико-ретикуло-кортикального комплекса.
- Ведущим отделом пищевого центра являются латеральные ядра гипоталамуса.

Регуляция обмена липидов

1. Центральный уровень

1. Кора мозга → СНС (нервные окончания) → норадреналин → β_3 адренорецепторы белой и бурой жировой ткани → липолиз ТГ
2. Кора мозга → эндокринные железы → органы и ткани

Регуляция обмена липидов

Гормоны активирующие липогенез

- Инсулин
- лактотропин
- эстрогены
- низкий уровень тиреоидных гормонов
- низкий уровень СТГ

Метаболиты активирующие липогенез

- Высокий уровень глюкозы

Регуляция обмена липидов

Гормоны активирующие липолиз

- Глюкагон
- Адреналин
- высокий уровень тиреоидных гормонов
- высокий уровень СТГ

Регуляция обмена липидов

2. Межорганный уровень (цикл Рендла)

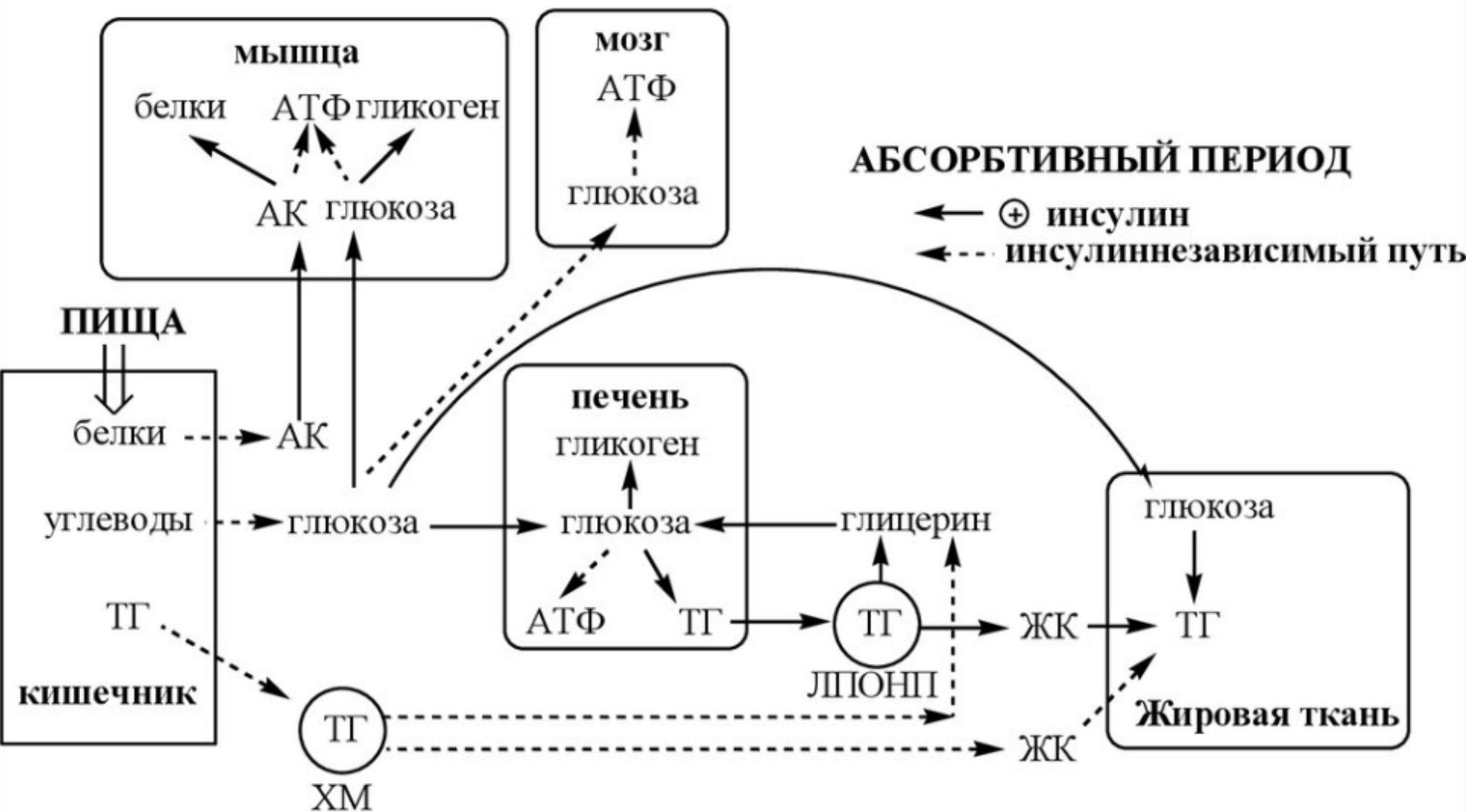
Цикл Рендла заключается в реципрокной утилизации глюкозы и жирных кислот инсулинзависимыми тканями.

Различают 3 периода:

1. абсорбтивный
2. постабсорбтивный
3. голодания

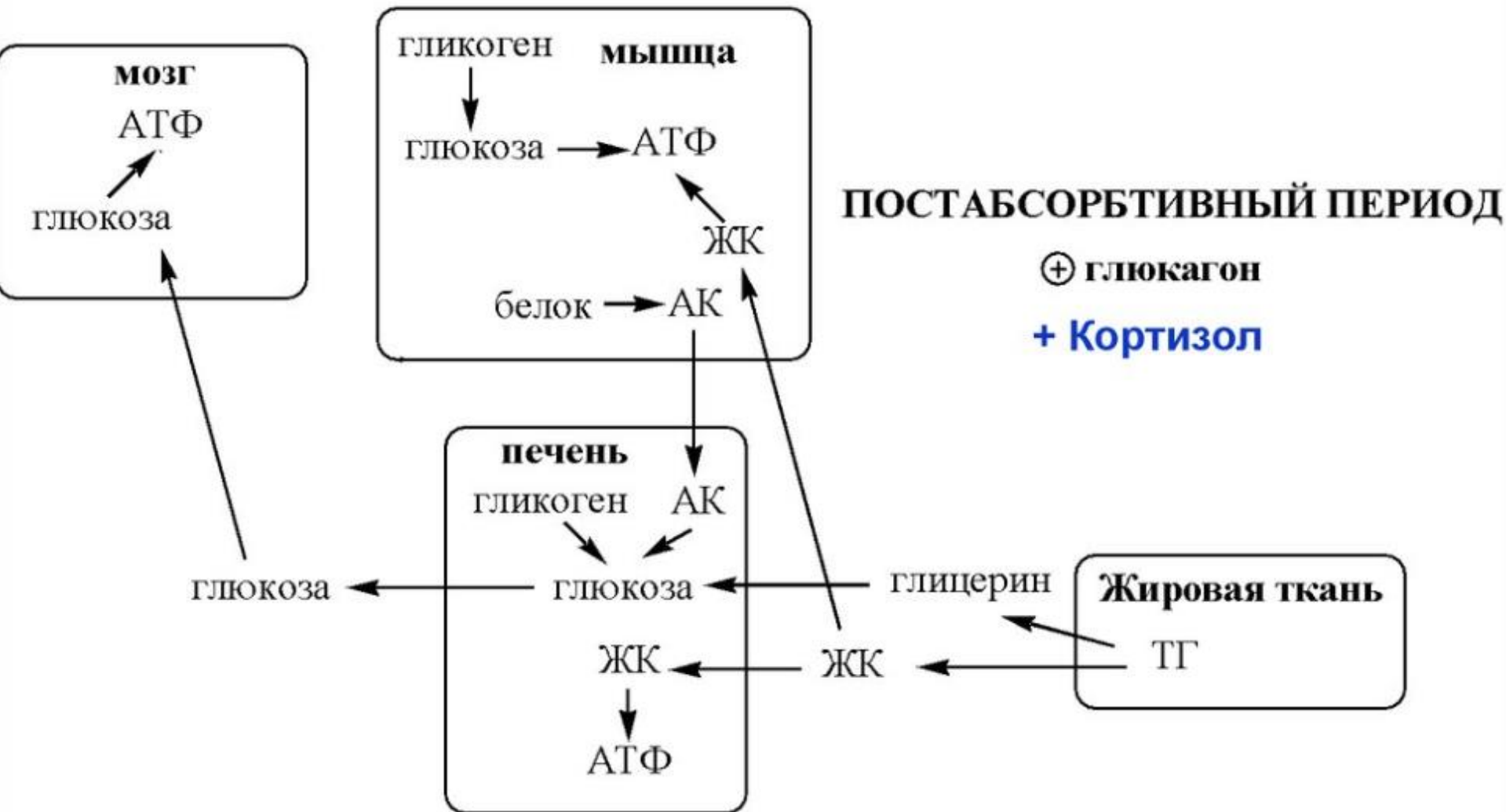
Абсорбтивным называют период пищеварения (до 3 часов)

Происходит поступление с пищей глюкозы, аминокислот и ТГ. Под действием инсулина активен синтез из глюкозы ЖК, липогенез в печени и жировой ткани.



Постабсорбтивным называют период после завершения пищеварения до следующего приёма пищи.

Глюкагон стимулирует липолиз ТГ, окисление ЖК



Голодание - это состояние, когда пища не принимается в течение суток и более.

1. В отсутствие пищи в крови снижается уровень глюкозы, АК и ТГ.
2. При низкой концентрации инсулина и высокой глюкагона, повышается концентрация кортизола.
3. Активен глюконеогенез, липолиз

I фаза голодания (сутки)

Для глюконеогенеза катаболизируют мышечные белки. Липолиз, ЖК, становятся основными источниками энергии. Начинается синтез КТ.

II фаза голодания (неделя)

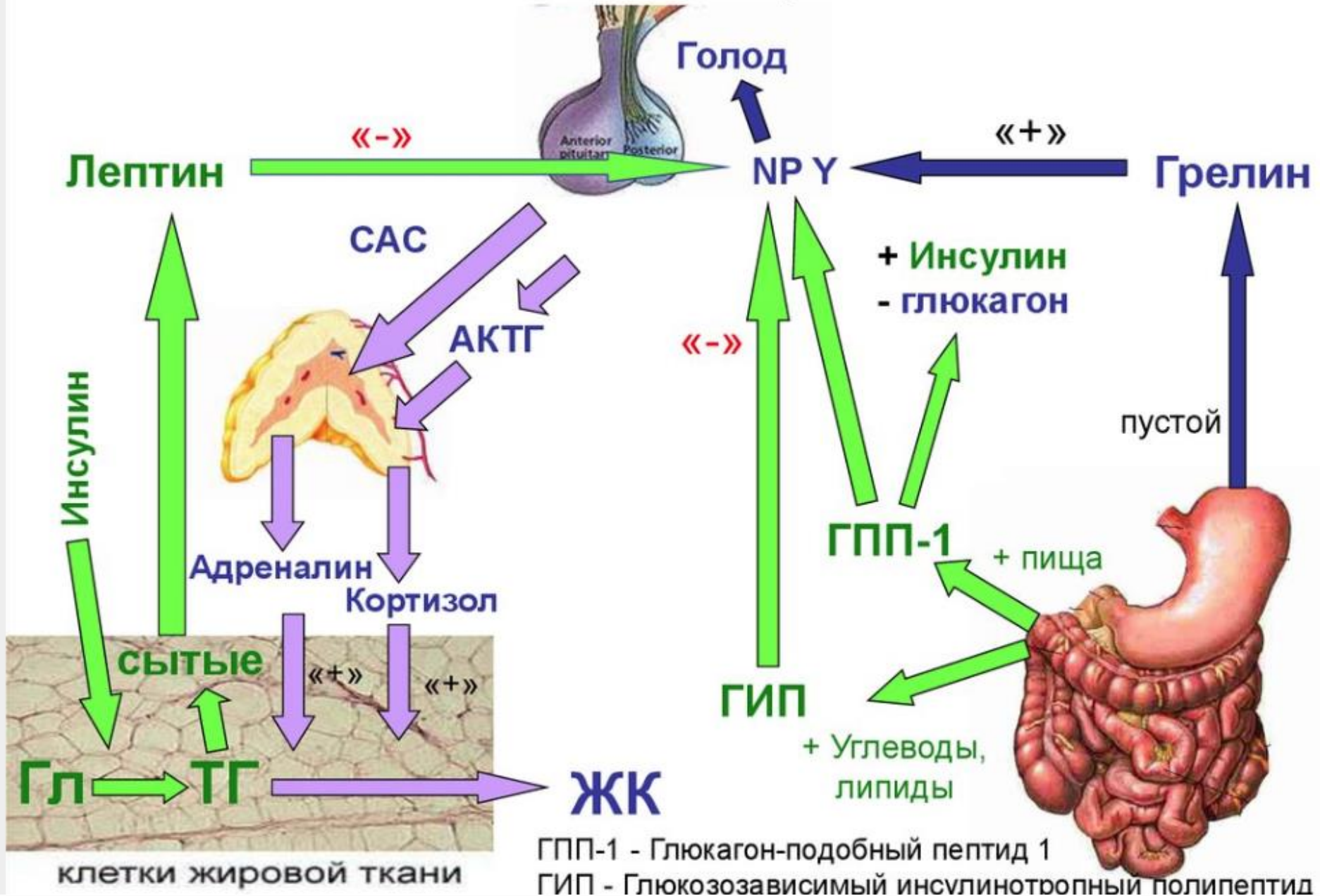
Липолиз, концентрация ЖК в крови ↑ в 3-4 раза по сравнению с постабсорбтивным периодом. Синтеза ↑↑↑ КТ (в крови 20—30 мг/дл, в норме 1-3 мг/дл), они используются, в основном, мышцами и немного мозгом.

III фаза голодания (несколько недель)

↑↑↑ Потребление мозгом КТ, а скорость окисления КТ в мышцах снижается.

При голодании более 3 недель скорость катаболизма белков стабилизируется до 20г/сутки, скорость глюконеогенеза снижается. При голодании более 4 недель развиваются атрофические процессы, при которых происходит значительная потеря белков. При потере 1/2-1/3 белков наступает смерть.

Гипоталамус



3. Клеточный (метаболический) уровень регуляции липидного обмена


1. Осуществляется с участием метаболитов – субстратов, продуктов и других БАВ.
 2. Избыток субстратов стимулирует их использование, а продукты ингибируют свое образование.
 3. Механизм – аллостерическая регуляция активности ферментов, индукция и репрессия ферментов.
-
1. АцетилКоА-карбоксилазу (синтез ЖК) аллостерически активирует цитрат, а ингибирует пальмитоилКоА.
 2. Высокие концентрации ЖК ингибируют аденилатциклазу, ТАГ-липазу, индуцируют ГМГ-КоА-синтазу.
 3. ХС, желчные кислоты (в печени) репрессируют ГМГ-КоА-редуктазу.
 4. Высокая концентрация HSKoA ингибирует ГМГ-КоА-синтазу.

Причины нарушения обмена липидов

- Генетические дефекты
- Патология ЦНС, печени, ЖКТ, жировой ткани
- Эндокринные нарушения
- Несбалансированное питание
- Малоподвижный образ жизни
- Стресс, вредные привычки
- Гиповитаминозы, дефицит ПНЖК, микроэлементов
- Инфекции, воспаления, аутоиммунные реакции

Патологии обмена липидов

- Атеросклероз
- Ксантоматоз
- Стеатоз (жировая инфильтрация печени)
- Ожирение
- Желчекаменная болезнь



Тканевой
липидоз

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!
