

ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

лекция 4

План лекции:

1. Синтез и катаболизм холестерина (ХЛ).
2. Транспорт ХЛ и его нарушения.
3. Дислиппротеидемии
4. Жировая инфильтрация печени.

ХОЛЕСТЕРИН

- Холестерол – стероид, присутствующий в животных организмах. Синтезируется во многих тканях: печень (50%), тонкий кишечник (10-15%), кожа, кора надпочечников, половые железы.
- С пищей холестерина поступает 300-500мг

ФУНКЦИИ холестерина (ХЛ)

1. **Холестерин** – важнейший компонент плазматических мембран. Включаясь в состав мембранных фосфолипидов он изменяет реологические свойства (текучесть) мембраны. Мембрана содержащая ХЛ переходит из жидкокристаллического состояния в гелевое.

Метаболизм холестерина (ХЛ)

- 2. Холестерин выступает предшественником для стероидов (кортикостероиды, минералокортикоиды, половые гормоны, желчные кислоты, Витамина Д).
- 3. ХЛ может как поступать с пищей, так и синтезироваться в организме (главным образом в печени, синтез ХЛ проходит в цитоплазме).

Синтез ХОЛЕСТЕРИНА

1. Образование мевалоновой кислоты.
2. Образование сквалена.
3. Конденсация сквалена.

Образование мевалоновой

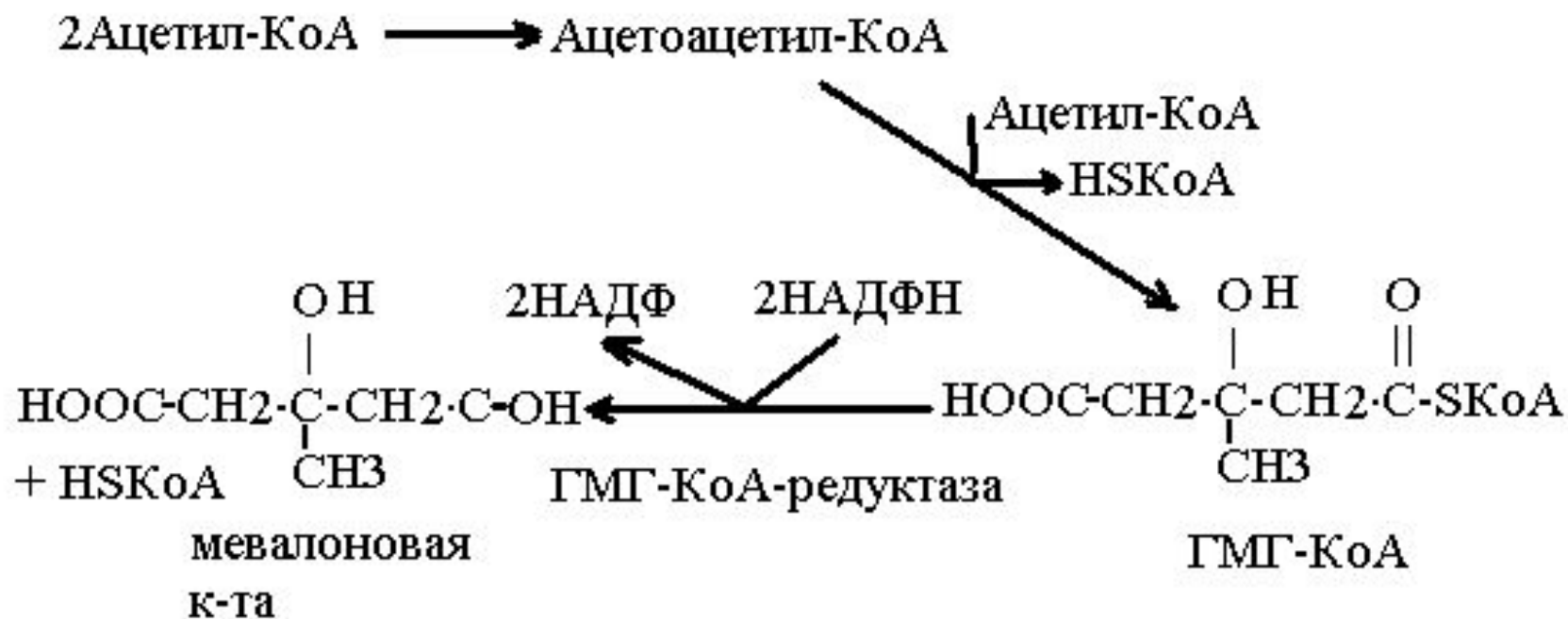
КИСЛОТЫ

- 1. Две молекулы ацетил-КоА превращаются в ацетоацетил-КоА. Фермент – **ацетоацетил-КоА-тиолаза**;
- 2. Ацетоацетил-КоА принимает 3-й ацетильный остаток с ацетил-КоА, образуется 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА (ГМГ). Фермент – **ГМГ-КоА-синтетаза**;
- 3. ГМГ-КоА восстанавливается 2-мя НАДФН, образуется мевалоновая к-та. Фермент – **ГМГ-КоА-редуктаза**.

СИНТЕЗ МЕВАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

- Схема:

Образование мевалоновой КИСЛОТЫ



Образование сквалена

- мевалоновая к-та фосфорилируется
образуется:
 - 5-фосфомевалоновая к-та;**
- фосфорилируется еще раз по С5 – образуется
 - 5-пирофосфомевалоновая к-та;**
- фосфорилируется по С3 – образуется
 - 3-фосфо-5-пирофосмомевалоновая к-та;**
- декарбоксилируется и дефосфорилируется
образуется - **изопентилпирофосфат;**

Образование сквалена

- часть изопентилпирофосфата изомеризуется в **диметилалилпирофосфат**;
- изопентилпирофосфат вместе с диметилалилпирофосфатом образуют **геранилпирофосфат**;
- геранилпирофосфат с изопентилпирофосфатом (или диметилалилпирофосфатом) образуют **фарнезилпирофосфат**;
- две молекулы фарнезилпирофосфата образуют **сквален**.

Конденсация сквалена

- Сквален \Rightarrow ланостерин \Rightarrow зимостерин \Rightarrow десмостерин \Rightarrow **ХОЛЕСТЕРИН**

Регуляция синтеза ХЛ

ГМГ-КоА-редуктаза ингибируется:

- ХЛ (механизм отрицательной обратной связи)
- Лекарственными препаратами (они структурно похожи на мевалоновую кислоту – ловастатин, симвастатин и т. д.).

Катаболизм ХОЛЕСТЕРИНА

- Ферментов окисляющих ХЛ – нет.
- Выводится в виде желчных кислот.
- Желчные кислоты (гликохолевая, таурохолевая) синтезируются в печени из ХЛ (Микросомальная система гидроксилирования).
- Существует печеночно-кишечная циркуляция желчи.
- Потери желчи за сутки 0,5-1 гр.

Катаболизм ХОЛЕСТЕРИНА

- **Расход ХС в сутки – 1,2 г.**
- 0,5 г – синтез желчных кислот
- 0,5 г – экскреция с фекалиями
- 0,1 г – синтез стероидных гормонов, вит Д
- 0,1 г – секрет сальных желез, эпителия кожи
- **Восполнение: синтез в организме – 800 мг**
(80% - печень, 10% - кишечник, 5% - кожа, 5% - другие органы)
- **Поступление с пищей – 400 мг (норма для здорового человека - 0,3-1,5г)**

Катаболизм ХОЛЕСТЕРИНА

Синтез холестерина в организме – 800 мг, из них:

80% - печень – 640 мг,

10% - кишечник – 80 мг,

10% - кожа и другие органы – 80 мг.

На синтез желчных кислот затрачивается 75% ХС (480 мг) синтезированного в печени – 10-15% от 2,8-3,5 г желчных кислот, которые совершают гепатоэнтеральную циркуляцию.

С калом выводится всего 0,5г.

При удалении желчных кислот из кишечника расход ХС на ЖК возрастает в 10 раз **(4,8г)**, а синтез холестерина в кишечнике и в печени возрастает в 10 раз **(7,2г)**

Транспорт ХЛ

- ХЛ из клеток в ЛПВП
- В ЛПВП ХЛ этерифицируется с помощью **лецитин-холестерин-ацил-трансферазы (ЛХАТ)**, образуется эфир ХЛ (эХЛ)
- Часть эХЛ в составе ЛПВП поступает в печень
- Другая часть эХЛ из ЛПВП передается ХМ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП.
- эХЛ в ХМ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП поступает в ткани.

Нарушения

- Нарушения ХЛ-го баланса приводит к отложению ХЛ на эндотелий сосудистой стенки – **атеросклероз**, или отложению в ткани – **ксантоматозу**.
- Одна из причин возникновения атеросклероза – это изменение содержания ЛП в плазме крови – **дислиппротеидемия**.

ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИИ (ДЛП)

- **ДЛП** – изменение содержания ЛП в плазме крови, появление аномальных форм ЛП
- **ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ (ГЛП)** – повышение уровня какого-либо класса (ов) ЛП в сыворотке крови
- **Гиперлипидемия (ГЛ)** – повышение уровня липидов в крови, чаще встречаются гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия

КЛАССИФИКАЦИЯ ДЛП

- 1. Первичная (семейные наследственные заболевания):
 - А. Моногенная
 - Б. Полигенная
 - В. Спровоцированная внешними факторами
- 2. Вторичная (связанная с сом. Заболеваниями)
 - Диабет
 - Гипотиреоз
 - Болезни почек
 - Болезни печени
 - Алкоголизм

ДИСЛИПОПРОДЕИДЕМИИ

- Первичные моногенные ДЛП – редкое заболевание (1:5000)
- Первичные полигенные ДЛП – встречаются часто – нарушен синтез апопротеинов и ферментов липолиза ЛП)
- Риск развития атеросклероза минимальный при повышении ЛПВП и снижении ЛПОНП и ЛПНП

Гиперлипидемии (ГЛП). (по классификации ВОЗ)

- **I. ↑ ХМ (↓ ЛПЛ или апо-С-II) – ↑ ХС** - может привести к острому панкреатиту, ожирению.
- **IIa. - ↑ ЛПНП (↓ рецепторы к ЛПНП) –** приводит к атеросклерозу.
- **IIб. - ↑ ЛПОНП и ↑ ЛПНП (за счет пищи)**
- **III. ↑ ЛПНП (нарушен синтез апо-белка) –** приводит к атеросклерозу.

Гиперлипидемии (ГЛП). (по классификации ВОЗ)

- **IV. ↑ ЛПОНП** (нарушена утилизация) – атеросклероз, ожирение.
- **V. ↑ ХМ и ЛПОНП** (нарушена утилизация) – о. панкреатит, ожирение.
- **VI. ↑ ЛПВП** (наследственная особенность) – вероятность атеросклероза низкая.

ВТОРИЧНЫЕ ДЛП

показатель: КРОВЬ – ХМ - ЛПОНП – ЛПНП - ЛПВП

- ДИАБЕТ: ↑ ТАГ, ХС - ↑ - ↑ ↓
- Гипотиреоз: ↑ ХС ↑ N- ↓
- Бол. почек: ↑ ТАГ, ХС - ↑ - ↑ ↓
- Бол. печени: ↑ ХС ↑ ↓
- Алкоголизм: ↑ ТАГ ↑ N - ↑

Гиперлипопротеидемии (ГЛП). (по классификации ВОЗ)

- Другая важная причина атеросклероза – скэвенджер-путь утилизации липопротеидов.
- Он происходит при модификации ЛП в крови.

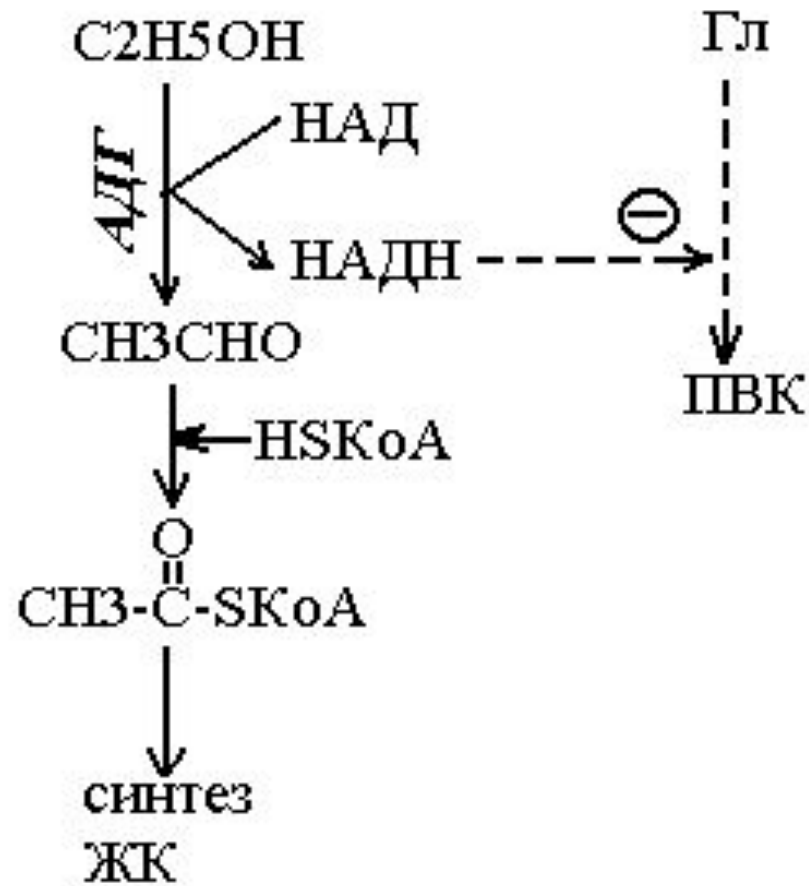
Причины модификации ЛП:

1. Гликозилирование ЛП (неферментативные реакции при сахарном диабете)
2. Перекисное окисление в ЛП (слабая антиоксидантная система крови)
3. Выработка иммуноглобулинов (антител) к ЛП и формирование аутоиммунных комплексов.

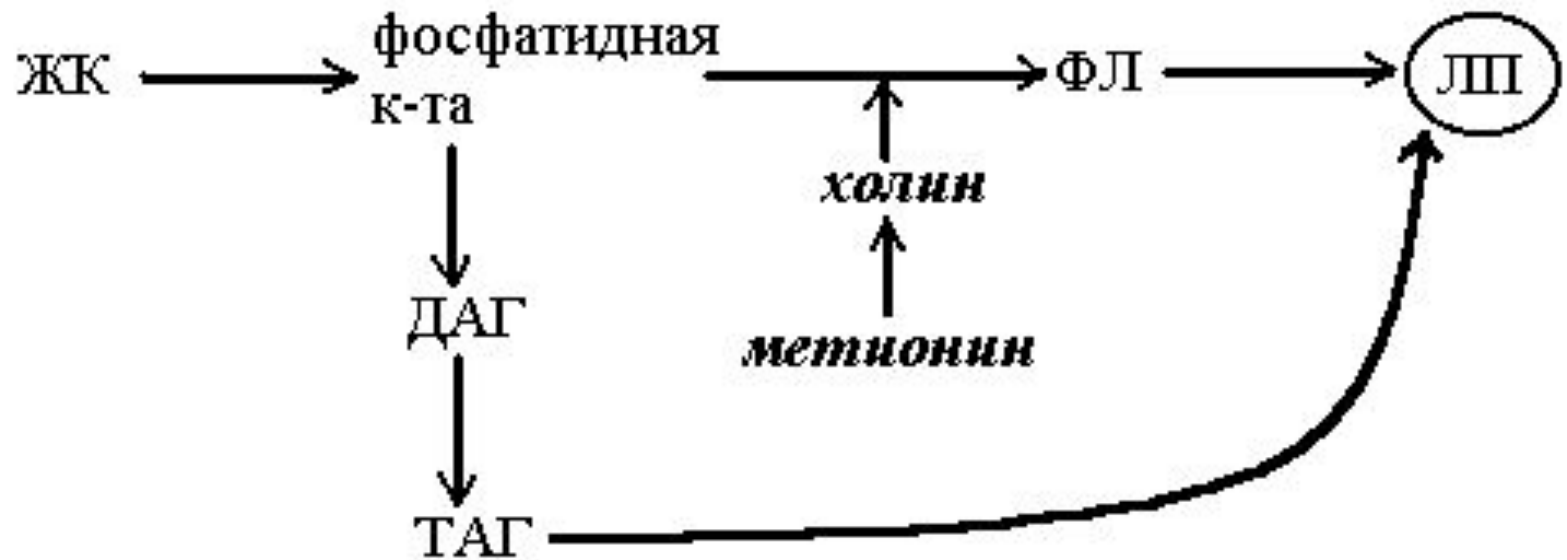
Жировая инфильтрация печени (стеатоз)

- Жировая инфильтрация печени (стеатоз) – накопление липидов (ТАГ) в печени. В норме – 10-20% гепатоцитов содержат ТАГ. Стеатоз – 50% и более.
- Причины:
 1. Снижение белок-синтезирующей функции печени.
 2. Усиленный синтез ЖК (при алкоголизме).

Катаболизм спирта



Лечение стеатоза



ВЗАИМОСВЯЗЬ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ

- Схема:
- Гликоген Глюкоза ПФЦ
- Гликолиз ПФЦ
- Глд-3-ф ↔ ДАФ → ТАГ
- пируват ↑
- ацетил-КоА → ЖК ← НАДФН
- ЦТК