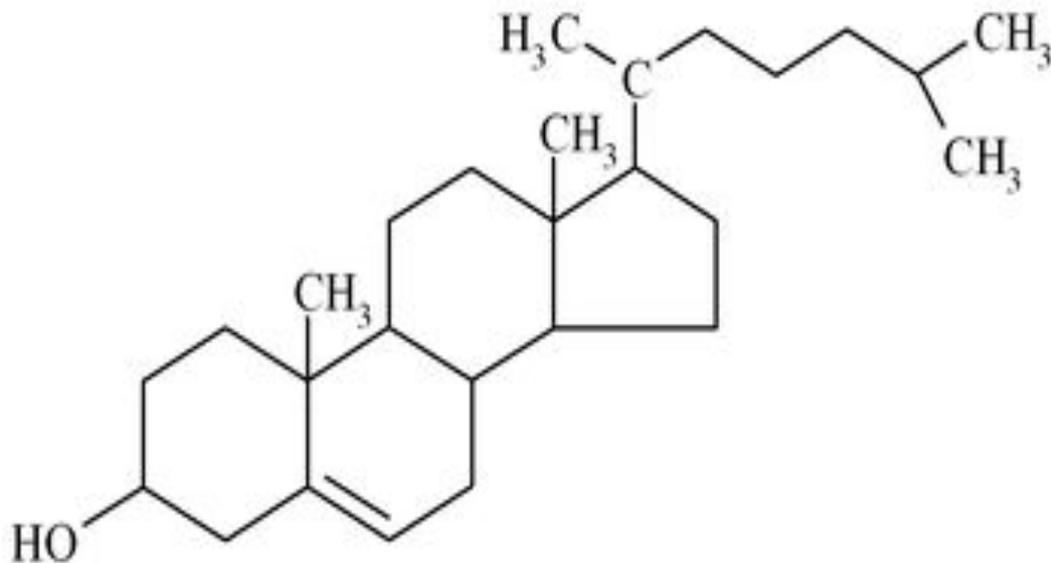


ОБМЕН ФОСФОЛИПИДОВ И СТЕРОИДОВ

Обмен холестерина

- циклический ненасыщенный спирт,
- нерастворим в воде,
- в основе холестерина лежит кольцо **циклопентанпергидрофенантрена.**



Холестерин содержится в

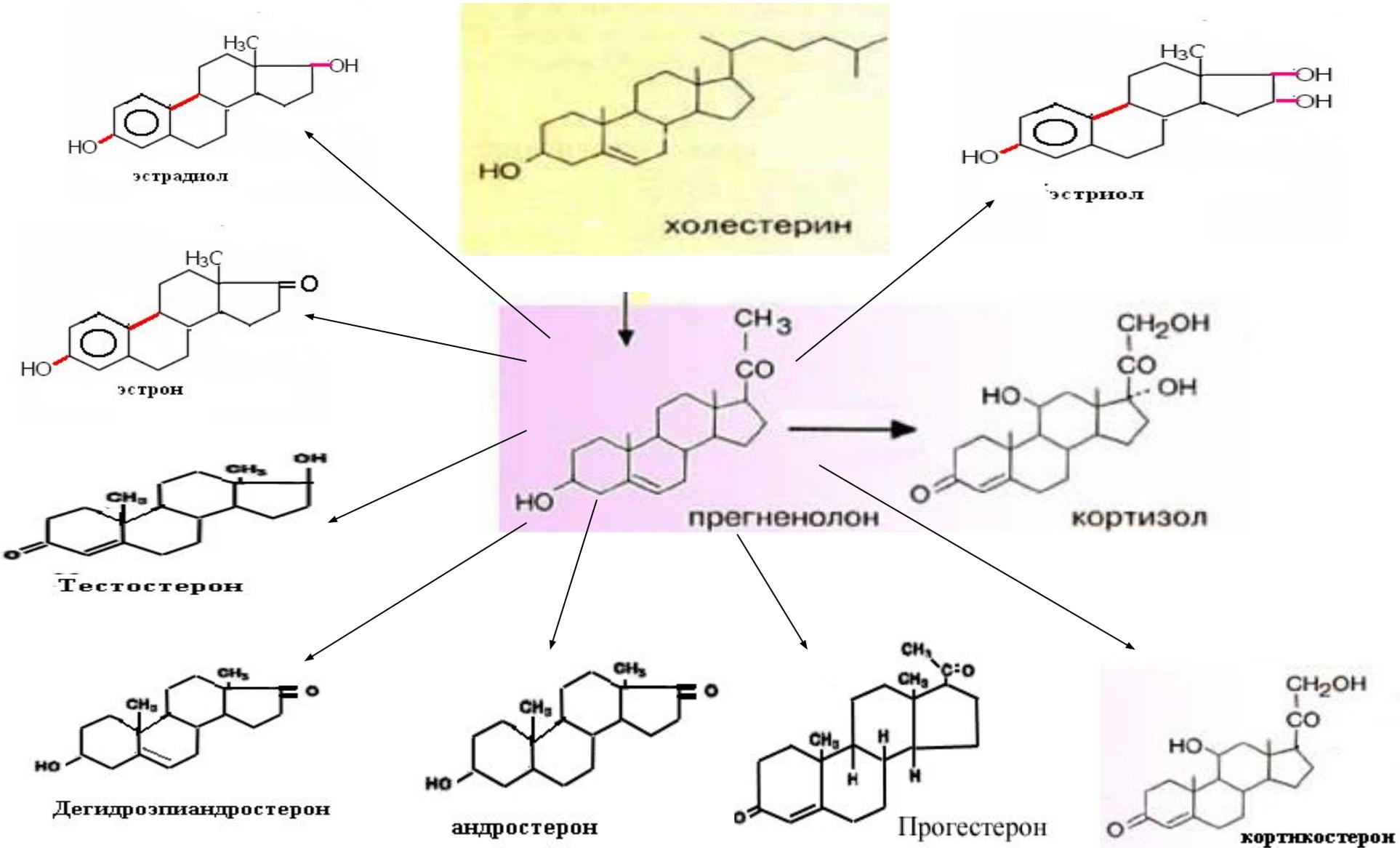
- коре надпочечников,
- мозге,
- нервной ткани,
- мышцах,
- соединительной ткани,
- жировой ткани.

Биологическая роль холестерина

- синтез желчных кислот,
- синтез половых гормонов,
- синтез кортикостероидов,
- синтез витамина D₃,
- входит в состав клеточных мембран, миелиновых оболочек,
- участвует в образовании желчных камней, развитии атеросклероза.

Холестерин – стероидных гормонов

предшественник



40% - холестерина поступает с пищей,
60% - синтезируется в организме.

Пищевые источники холестерина:

- печень,
- яйца,
- мясо,
- мозг,
- икра.

Синтез холестерина осуществляется

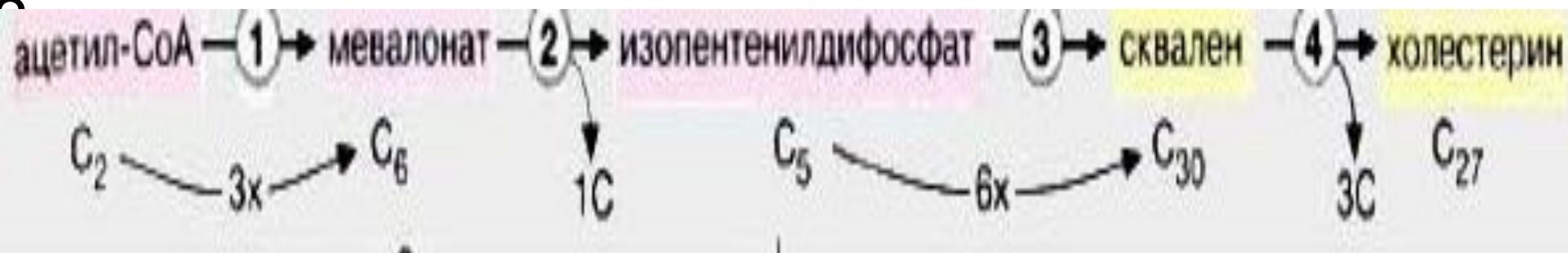
В

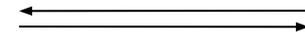
- эндоплазматическом ретикулуме, цитозоле печени (80%),
- коже,
- стенке тонкой кишки.

Синтез холестерина

- включает 35 реакций,
- идёт в 3 стадии:

1. образование из ацетил-КоА мевалоновой кислоты,
2. образование из мевалоновой кислоты сквалена,





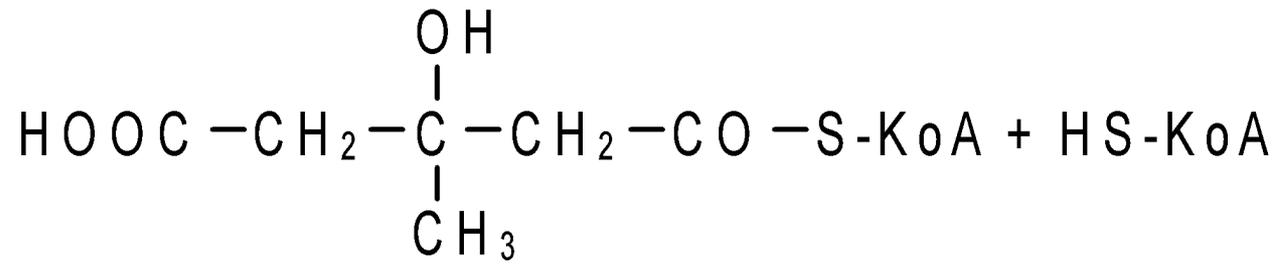
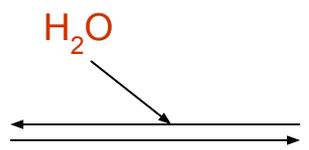
Ацетил-КоА-ацетил
трансфераза



Ацетоацетил-КоА

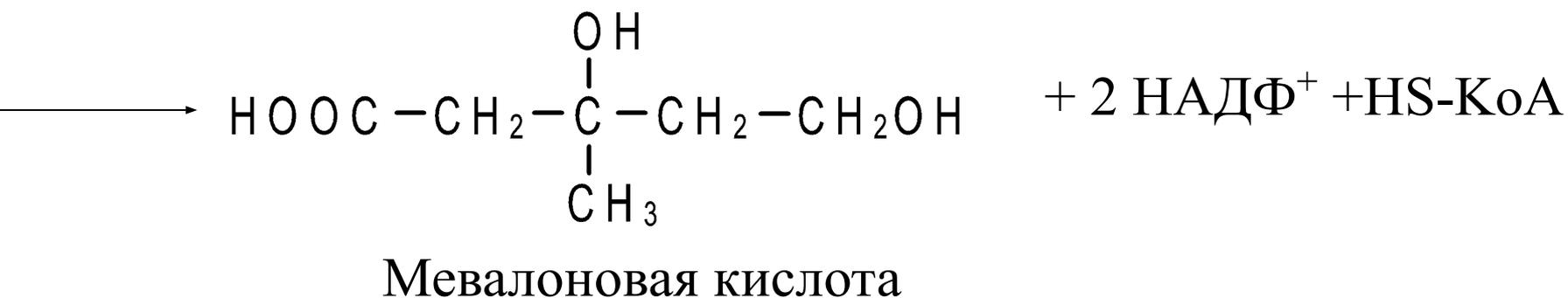
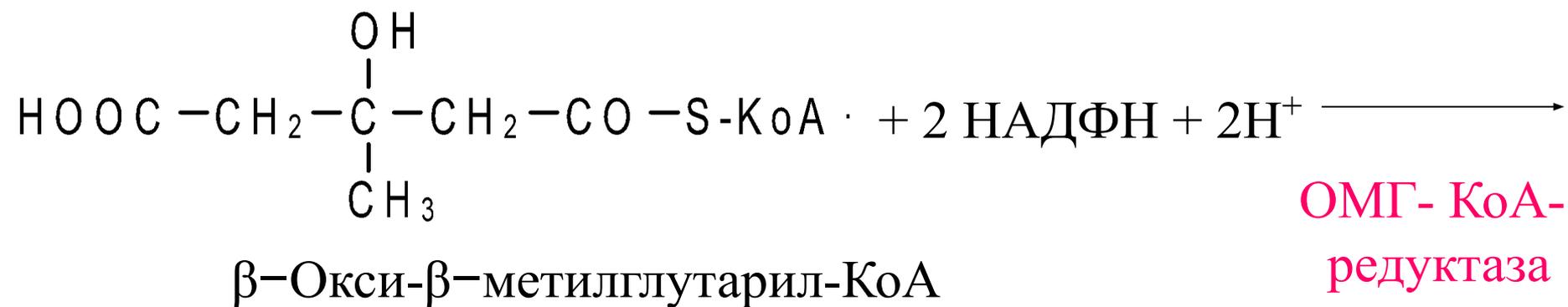


Ацетоацетил-КоА



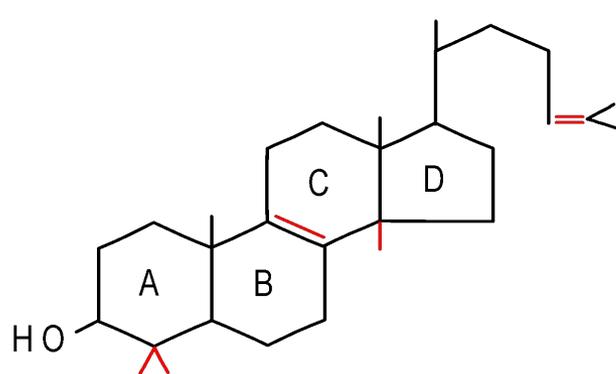
β -Окси- β -метилглутарил-КоА

ОМГ-КоА-
синтаза

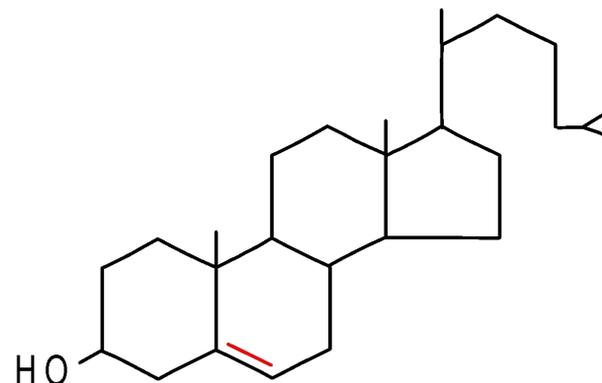
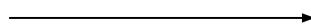


Мевалоновая кислота \longrightarrow \longrightarrow \longrightarrow Сквален

Сквален \longrightarrow Ланостерин

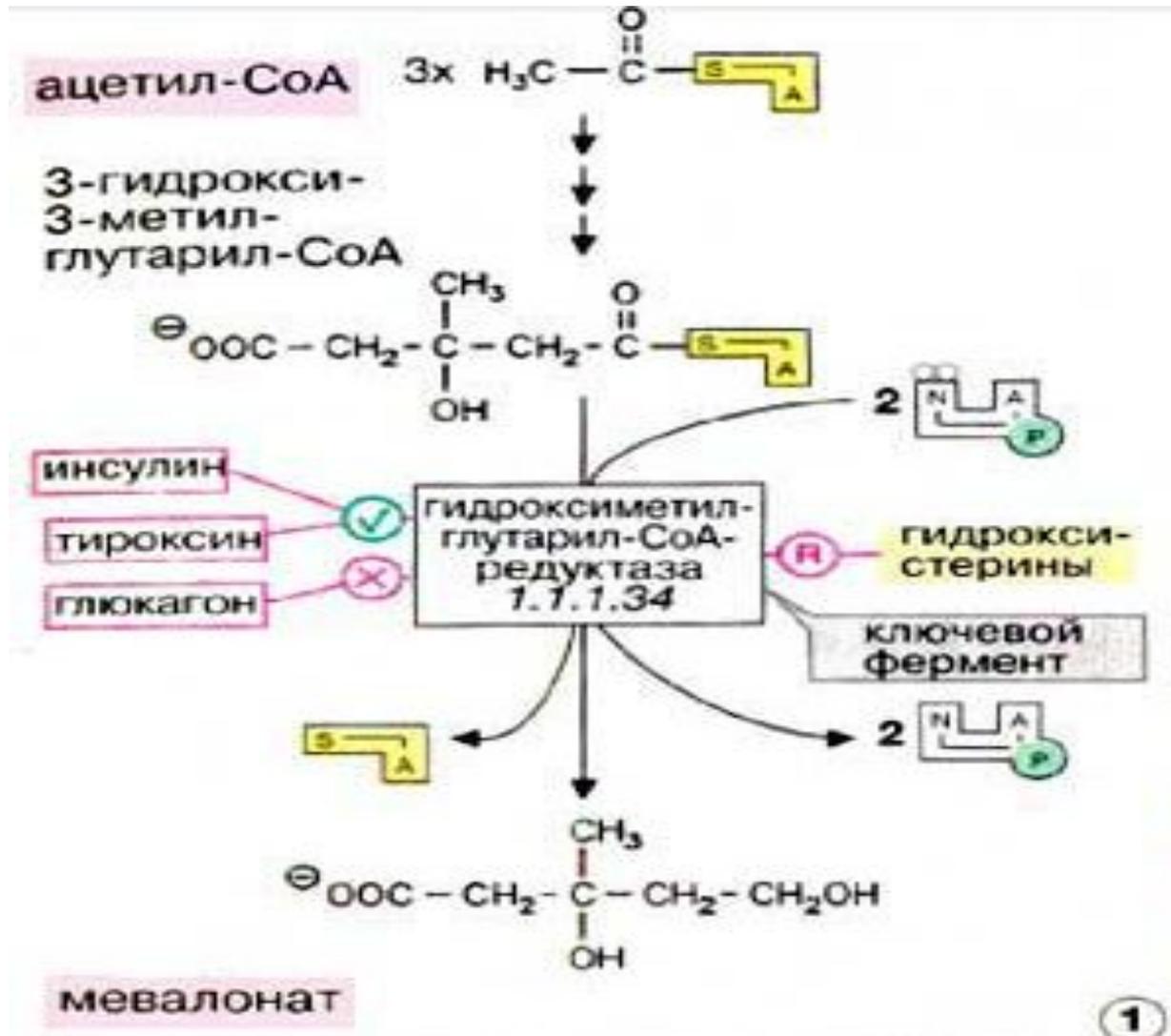


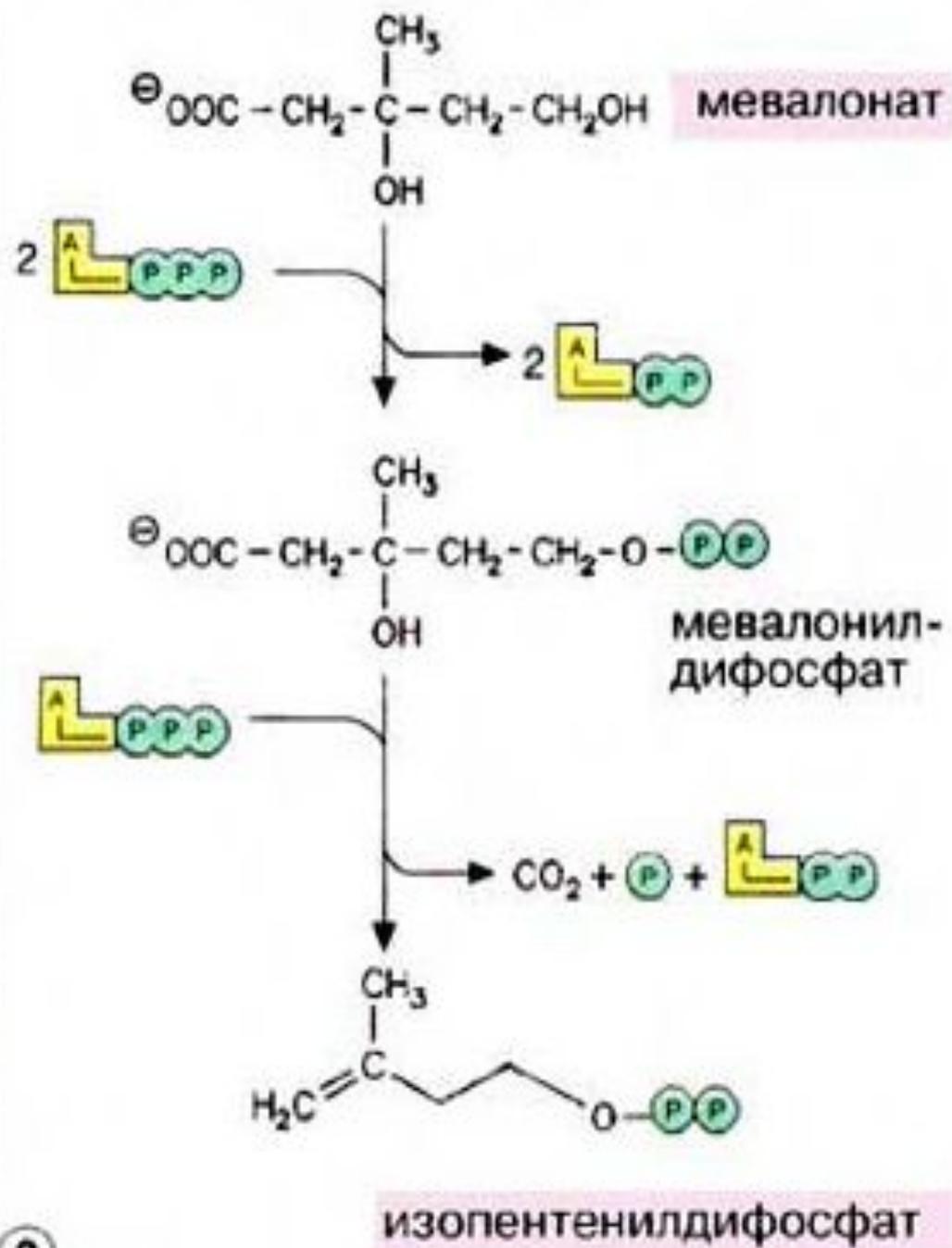
Ланостерин (C₃₀)



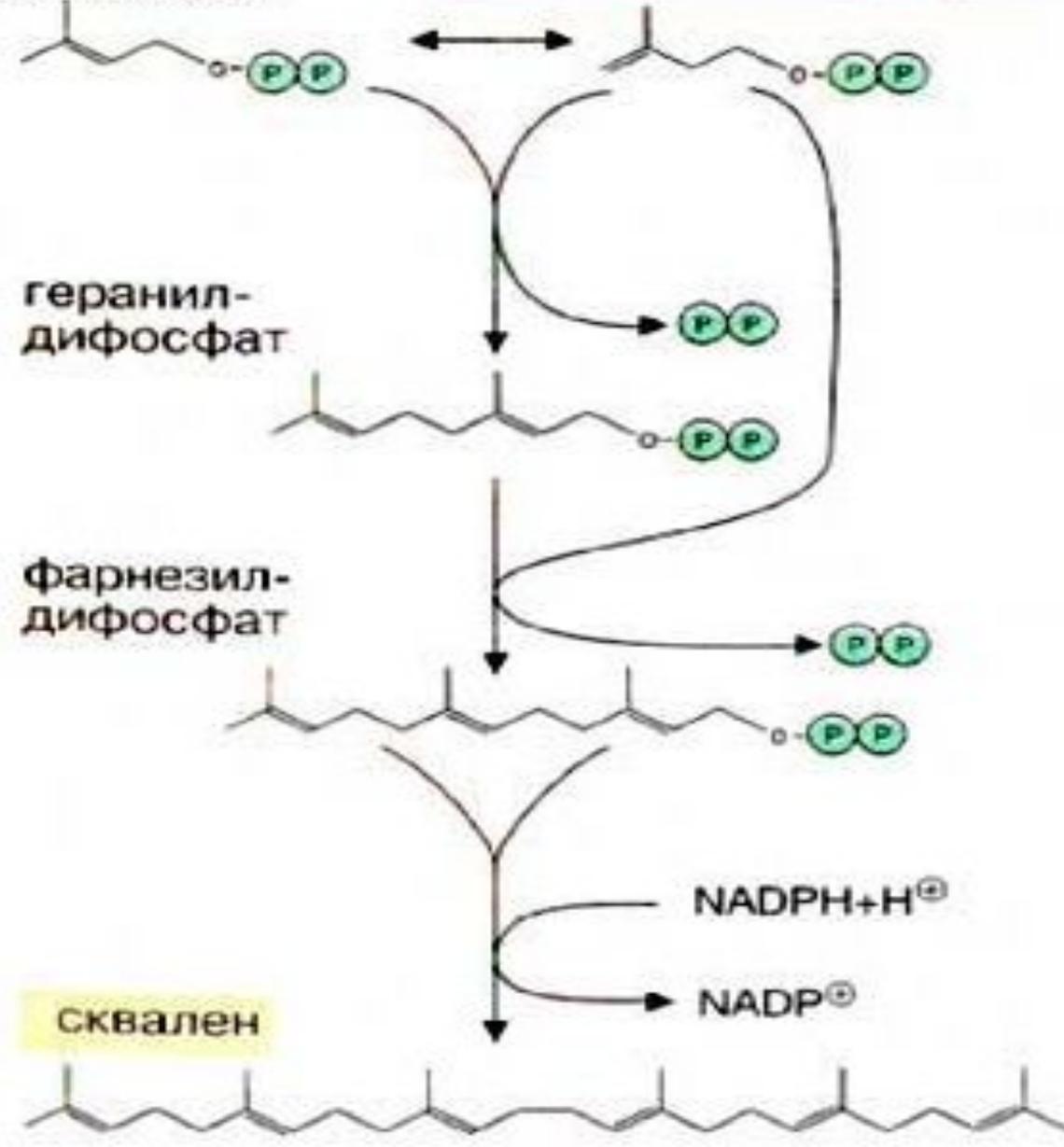
Холестерин (C₂₇)

Синтез холестерина

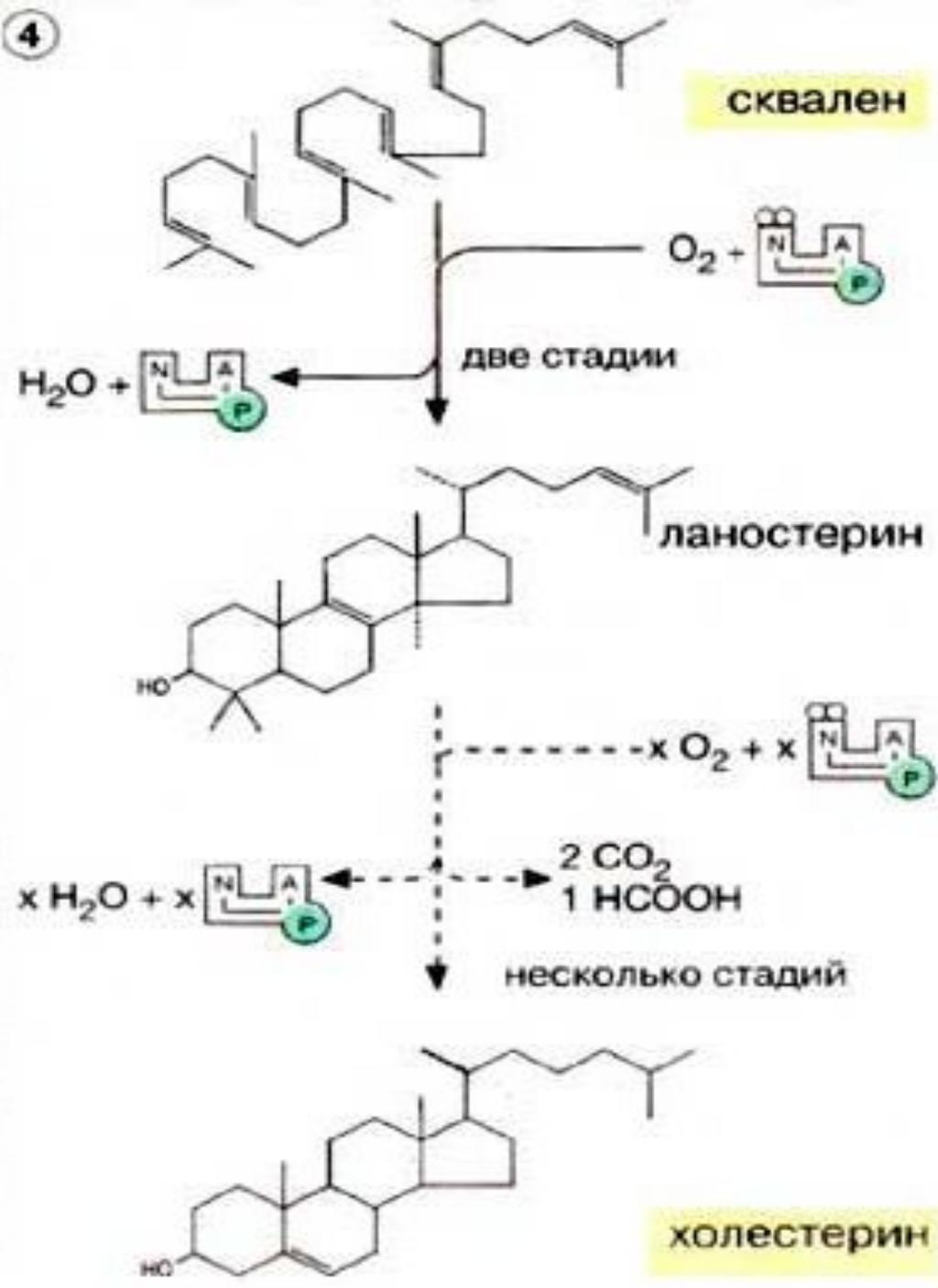




диметилаллил-дифосфат **изопентенилдифосфат**



4



Регуляция синтеза

холестерина

- осуществляется по принципу обратной связи: холестерин угнетает синтез фермента ОМГ-редуктазы.

Если содержание холестерина в пище превышает 1-2 г в сутки, то синтез практически прекращается.

- ОМГ-редуктаза определяет скорость синтеза холестерина. Активность фермента возрастает при ионизирующем излучении, гипофизэктомии.
- Угнетён синтез холестерина при голодании, поступлении в организм пищевого

Скорость обновления холестерина

- высокая в надпочечниках и печени,
- низкая в мозге.

Транспорт холестерина

- холестерин из пищи проникает в стенку сосуда и мембраны клеток с ЛПНП, а удаляется оттуда и идёт в печень с ЛПВП.

Формы холестерина

- внутриклеточный (метаболический),
- мембранный (структурный),
- внеклеточный (транспортный).

В плазме человека холестерин находится в составе ЛП комплексов:

ЛПНП – 70%,

ЛПОНП - 10%,

ЛПВП - 20%.

Индекс атерогенности

общий ХС - (ЛВП-ХС)

ЛВП-ХС

- у новорожденных 1,
- у лиц 30 лет менее 3,
- у больных атеросклерозом 5-6.

Мембранный холестерин

Количество холестерина,
оседающее в мембранах, зависит от:

- активности специфических мембранных рецепторов холестерина,
- соотношения в плазме крови ЛП, одни из которых экстрагируют из мембран холестерин (ЛПВП), а другие способствуют его внедрению в мембраны.

Мембранный холестерин

- В мембранах холестерин оказывает разжижающее и конденсирующее действие.
- Любая клетка не любит свободный холестерин, он для неё токсичен.
- Окисленный холестерин не в состоянии встраиваться в мембраны, не удерживаются в мембранах и эфиры холестерина.

Эфиры холестерина (внутриклеточный холестерин)

- запасная форма холестерина,
- 70 % холестерина находится в виде эфиров.
- При недостатке ЛХАТ происходит накопление холестерина в мембранах клеток крови, на стенках капилляров, в плазматических мембранах клеток почки, селезёнки, роговицы.

Эффективный способ снижения уровня мембранного холестерина

- увеличение в пище количества фосфолипидов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты.

ЛХАТ

- внеклеточную эстерификацию холестерина осуществляет ЛХАТ,
- а внутриклеточную – АХАТ (ацилКоАхолестеролацилтрансфераза).
- ЛХАТ освобождает мембраны от избыточного количества свободного холестерина,
- ЛХАТ несёт транспортную функцию,
- АХАТ способствует внутриклеточному накоплению холестерина в виде эфиров.

Окисление холестерина

- единственный процесс необратимого его устранения из мембран и ЛП комплексов,
- происходит в
 - печени,
 - надпочечниках,
 - половых железах,
- идёт по 2 путям:
 1. биосинтез желчных кислот (60-80%),
 2. биосинтез стероидных гормонов (2-4%).

Скорость окисления холестерина

- регулируется 7 α -гидроксилазой.

Фермент активируется холестерином, ингибируется – желчными кислотами.

Половые гормоны и тироксин активируют фермент, увеличивая скорость окисления холестерина.

Вещества, связывающие в кишечнике желчные кислоты, обладают способностью усиливать окисление холестерина.

Аналогичным образом объясняется гипохолестеринемическое действие морской капусты.

Содержание общего холестерина

3,2 - 6,2 ммоль/л

- 70% эфиры холестерина,
- 30% - свободный холестерин,

Содержание холестерина зависит от возраста:

у новорожденных – в 2 раза меньше, чем у взрослых,

- к 1 году до 4 ммоль/л,

- с 20 лет – повышение содержания холестерина.

Содержание холестерина
более 5,2 ммоль/л -
фактор риска
атеросклероза.

- При концентрации 5,2 - 6,5 ммоль/л надо исследовать содержание холестерина ЛПВП (зона риска).

Снижение холестерина ЛПВП менее 0,9 связано с повышенным риском атеросклероза.

Повышенный уровень холестерина ЛПВП рассматривается как антиатерогенный фактор.

- холестерин ЛПНП в норме менее 3,5 ммоль/л.

Баланс холестерина в тканях

Увеличение холестерина в тканях при:

- захвате ЛПНП рецепторами,
- захвате холестеролсодержащих ЛП без участия рецепторов,
- захвате свободного холестерина клеточными мембранами,
- синтезе холестерина,
- гидролизе эфиров холестерина.

Уменьшение холестерина при

- переходе холестерина из мембран в ЛПВП,
- эстерификации холестерина,
- окислению холестерина (использование холестерина для синтеза желчных кислот, гормонов).

- Риск ИБС увеличивается при уровне холестерина 5,2 ммоль/л.

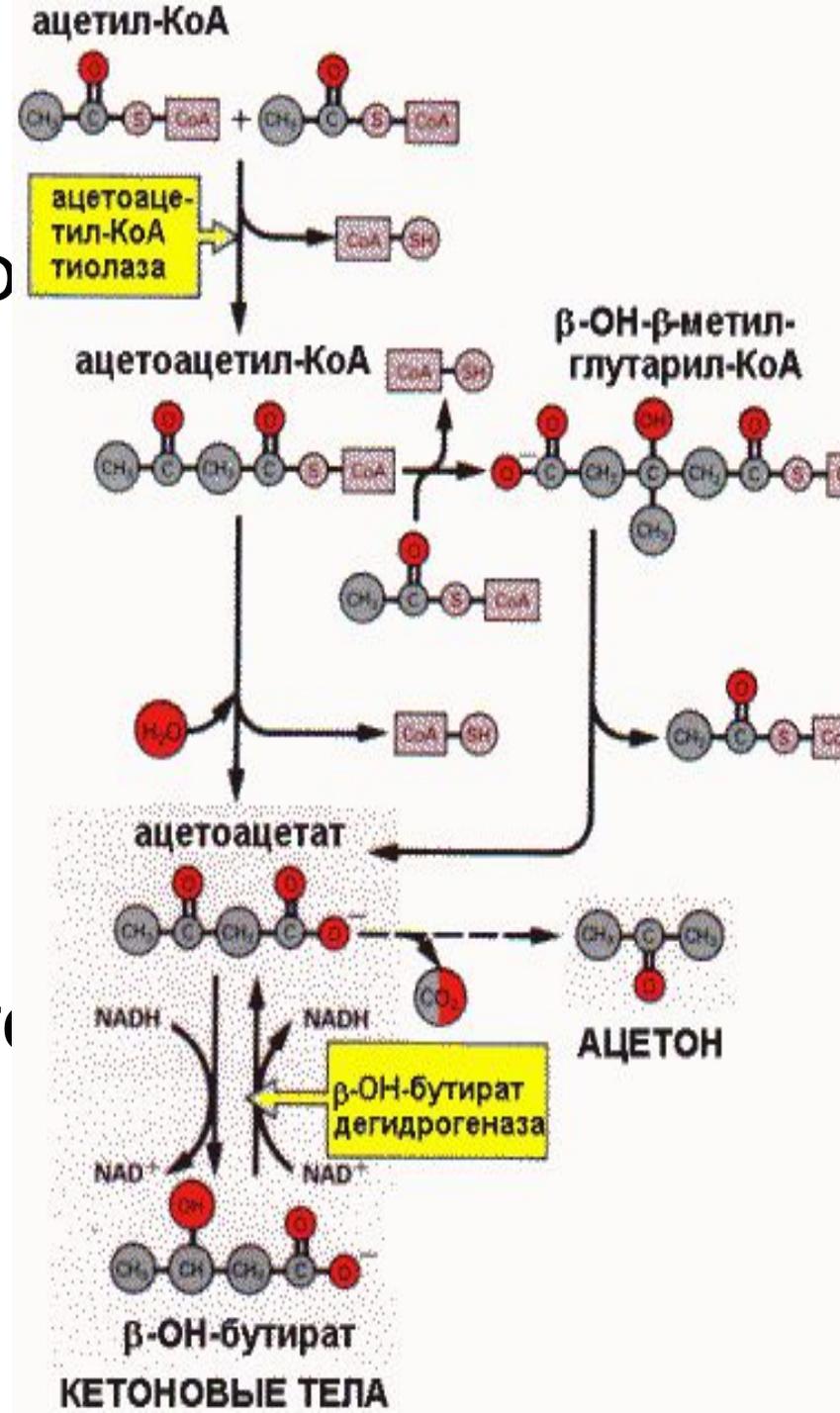
Низкий уровень холестерина свидетельствует о патологии:

- анемии,
- гипертиреозе,
- некрозе клеток печени,
- онкологических заболеваниях.

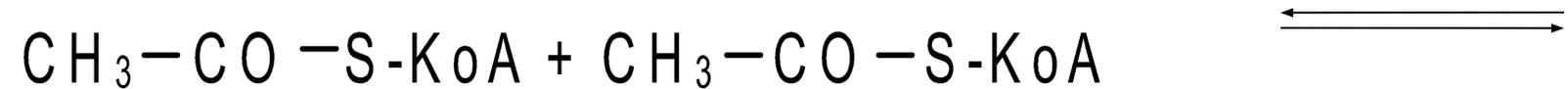
Кетоновые тела

- образуются из ацетил-КоА
- синтезируются в печени.

- Содержание кетоновых тел в крови здоровых людей:
- 0,8 – 1,2 ммоль/л.



Синтез кетоновых тел



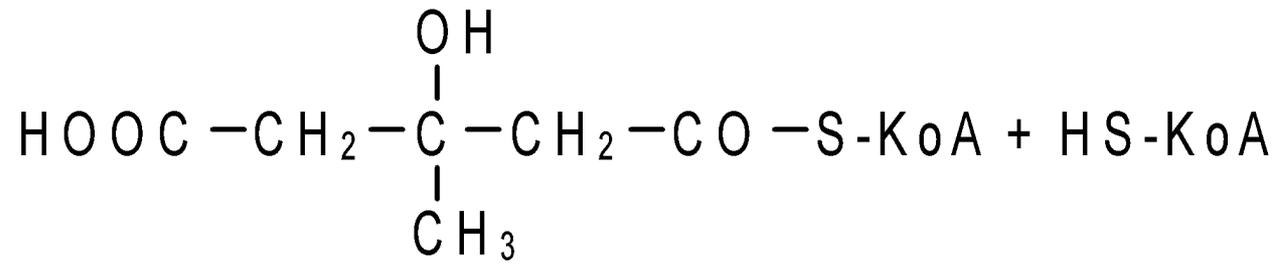
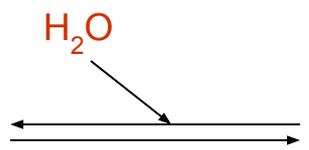
Ацетил-КоА-ацетил
трансфераза



Ацетоацетил-КоА

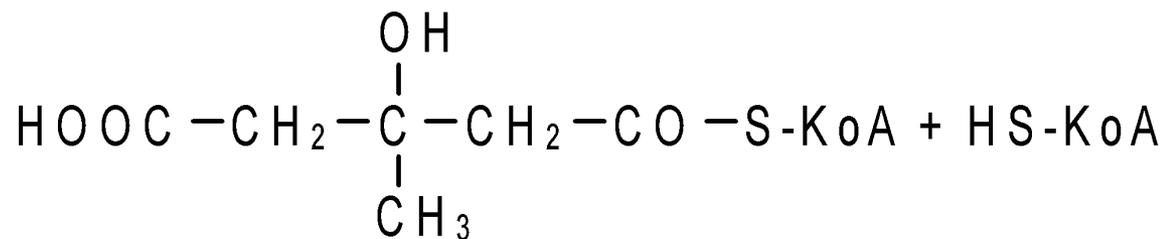


Ацетоацетил-КоА



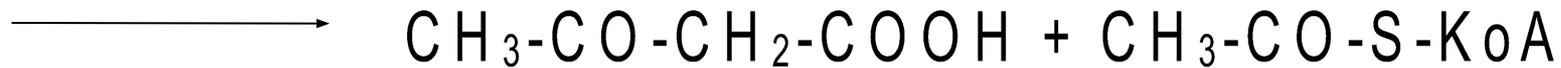
β-Окси-β-метилглутарил-КоА

ОМГ-КоА-
синтаза



β-Окси-β-метилглутарил-КоА

ОМГ-КоА-лиаза



Ацетоацетат



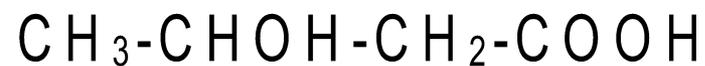
Ацетоацетат

β -оксибутират-
дегидрогеназа

НАДН + H⁺

НАД⁺

CO₂



Ацетон

β -Гидроксимасляная кислота

Источники синтеза кетоновых тел

- жирные кислоты,
- кетопластичные АМК.

Избыток ацетил-КоА, высвобожденный при окислении жирных кислот и не использованный печенью, превращается в кетоновые тела, которые переносятся кровью в периферические ткани, где используются в ЦТК.

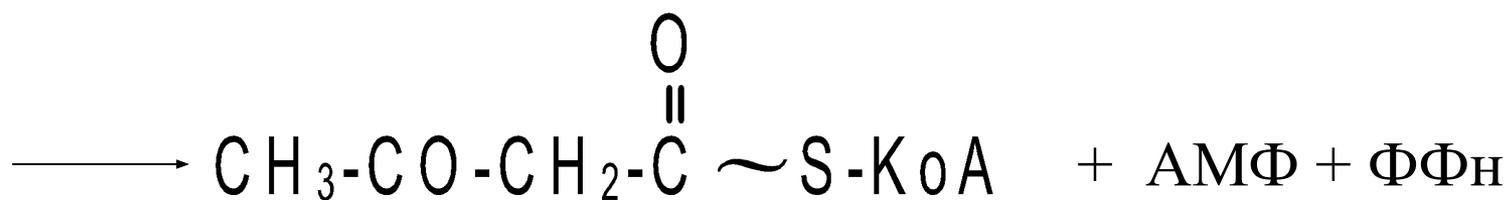
Кетоновые тела – поставщики
топлива для

- мышц,
- почек,
- мозга.

Для мозга основным энергетическим
субстратом

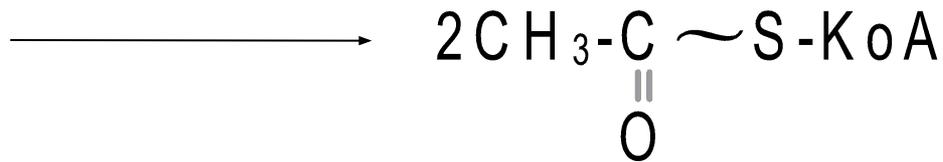
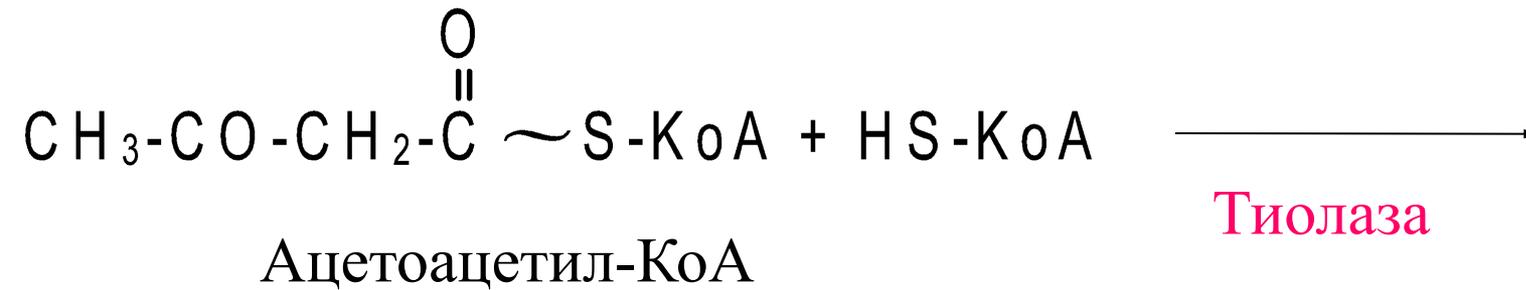
являются глюкоза и кетоновые тела.

Использование ацетоуксусной кислоты



Ацетоацетил-КоА

Использование ацетоуксусной кислоты



Регуляция

Инсулин

- активирует синтез жира,
- тормозит образование ОМГ,
- ингибирует образование ацетоновых тел,

Глюкагон

- активирует синтез ацетоновых тел,
- активирует синтез ОМГ,
- тормозит синтез жирных кислот за счёт блокады ацетил-КоАкарбоксилазы,
- усиливает β -окисление,
- тормозит обмен глюкозы.

Кетонемия, кетонурия наблюдаются при

- сахарном диабете,
- голодании,
- длительной мышечной работе,
- токсикозе беременных,
- приёме пищи, богатой жирами.

Развивается метаболический ацидоз.

В мозге новорожденных

- кетоновые тела потребляются в 3 раза интенсивнее, чем у взрослых.

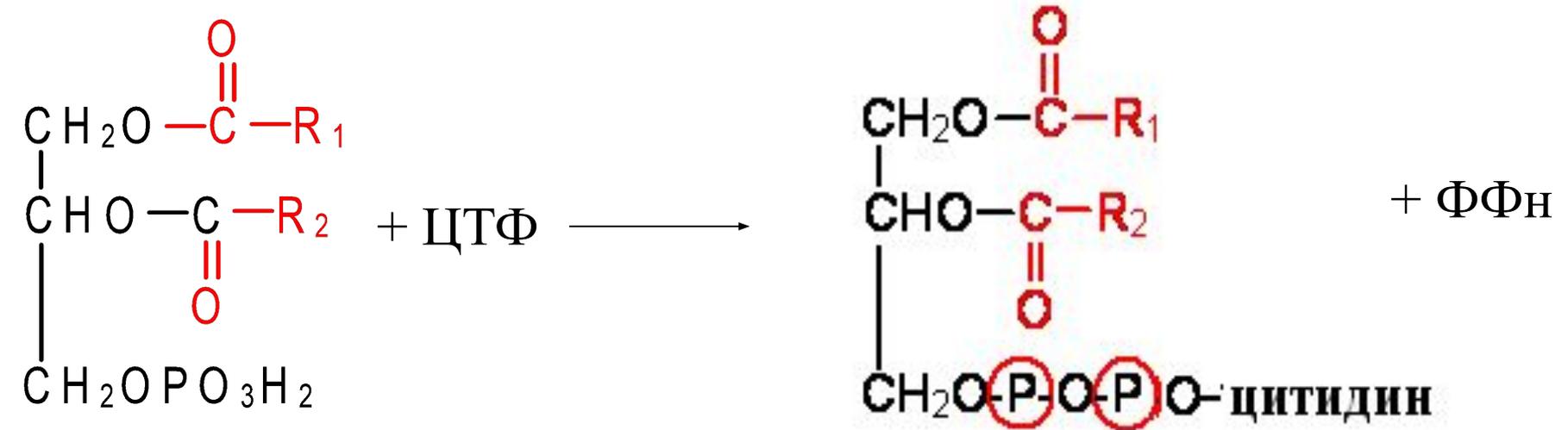
В раннем детстве они используются тканью мозга для синтеза жирных кислот при миелинизации мозга.

Склонность к кетозу

повышена у детей в возрасте от 2 до 10 лет, так как

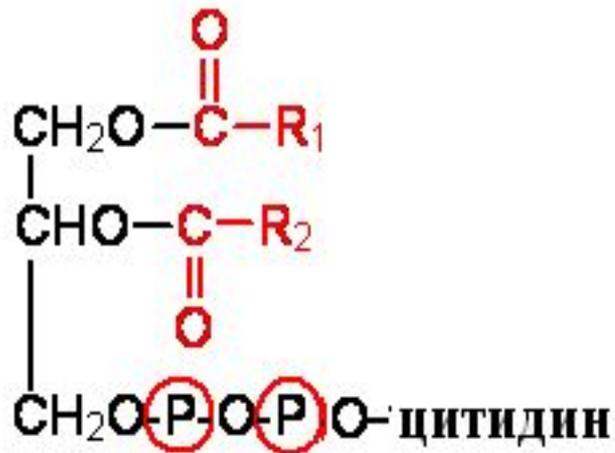
- снижена концентрация глюкозы и повышена концентрация НЭЖК,
- нарушен АМК обмен (кетогенные кислоты).

Синтез фосфолипидов

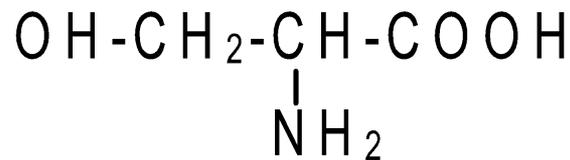


Фосфатидная кислота

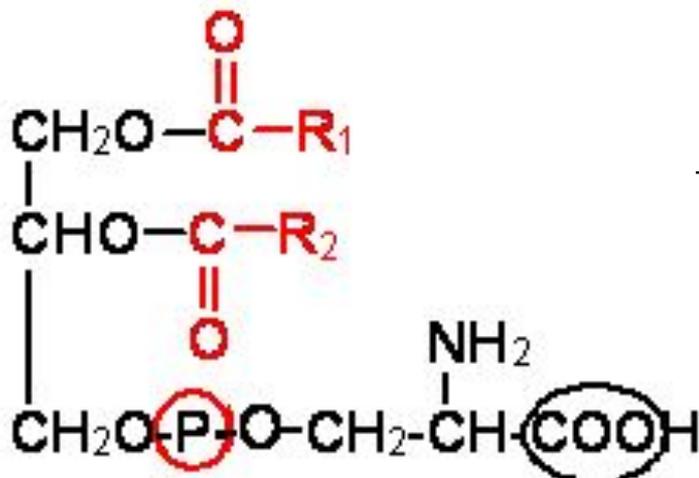
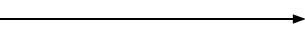
ЦДФ-диацилглицерид



ЦДФ-диацилглицерид

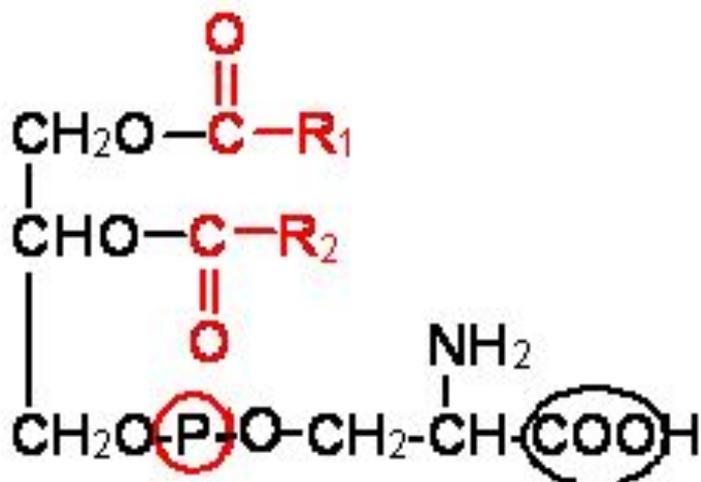


Серин

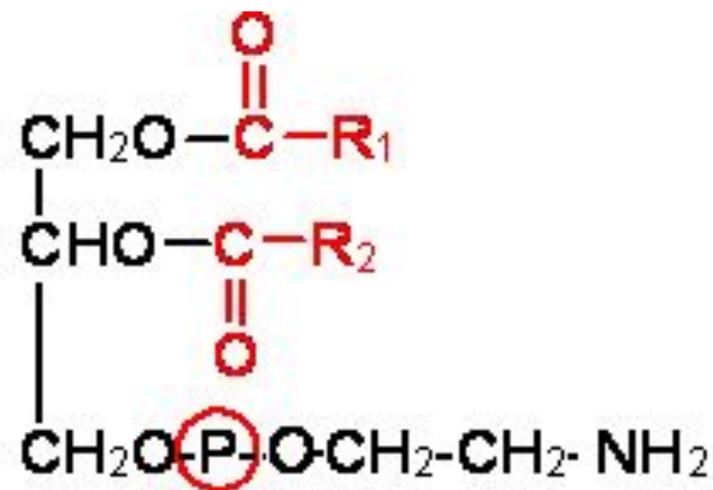
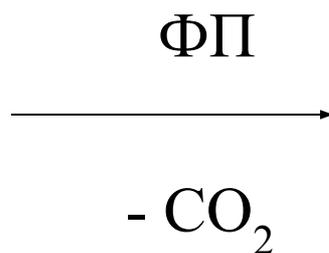


+ ЦМФ

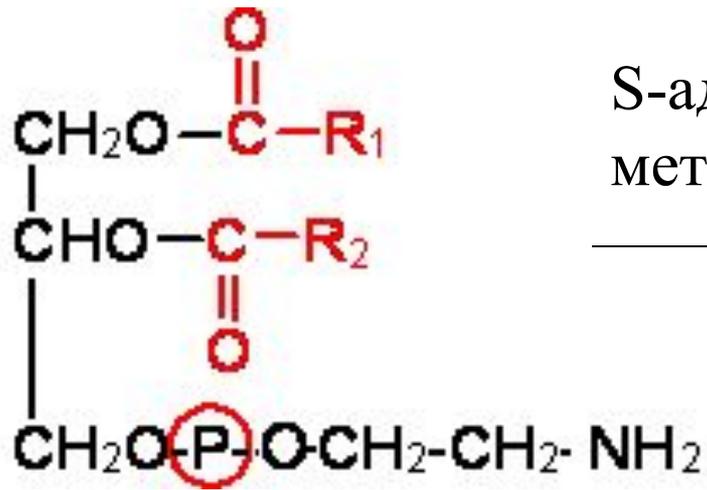
Фосфатидилсерин



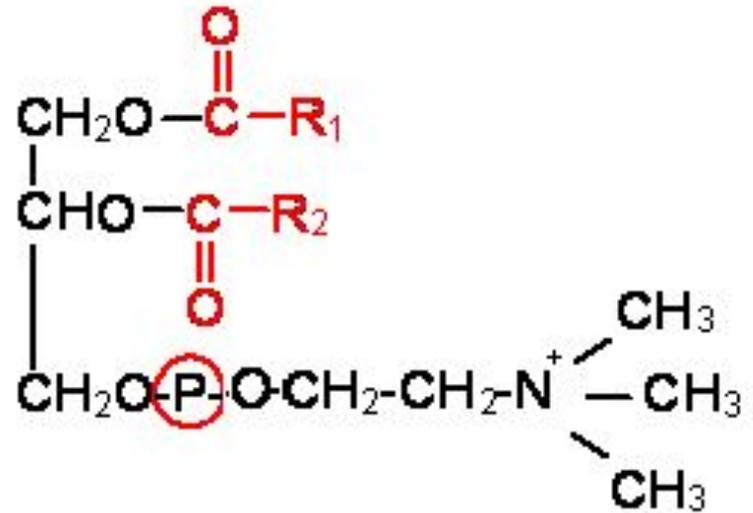
Фосфатидилсерин



Фосфатидилэтаноламин



S-аденозил-
метионин



Фосфатидилэтаноламин

Фосфатидилхолин

Фосфолипиды могут синтезироваться из готовых остатков (резервный путь)

- холин + АТФ $\xrightarrow{\text{ХОЛИНКИНАЗА}}$ фосфохолин + АДФ
- фосфохолин + ЦТФ $\xrightarrow{\text{ХОЛИНКИНАЗА}}$ ЦДФ-холин + ФФН
- ЦДФ-холин + 1,2-диглицерид $\xrightarrow{\text{ХОЛИНКИНАЗА}}$ фосфатидилхолин + ЦМФ

- этаноламин + АТФ → фосфоэтанолламин + АДФ

этанолламинкиназа

- фосфоэтанолламин + ЦТФ → ЦДФ-этанолламин + ФФН

- ЦДФ-этанолламин + 1,2-диглицерид → фосфатидилхолин + ЦМФ

Функции фосфолипидов

- структурная (входят в состав мембран, мозга),
- участвуют в обмене холестерина

лецитин + холестерин Ёлизолецитин+ эфиры ХС,

ЛХАТ

- фосфатидилинозитол – предшественник вторичных посредников при действии гормонов,
- из фосфолипидов идёт синтез тромбоцитаактивирующего фактора, вызывающего агрегацию тромбоцитов, снижение АД,
- дипальмитилфосфатидилхолин образуется в лёгких доношенного плода перед родами. Он входит в состав ПАВ сурфактанта лёгких, что препятствует спадению лёгочных альвеол.

У недоношенных детей при недостатке этого соединения возникают расстройства дыхания.

- При уменьшении молекулярного соотношения ФЛ:ХС менее 3:2 рекомендуются липотропные диеты, богатые ФЛ.

Жировая инфильтрация печени развивается при действии

- гепатотропных ядов,
- вирусов.

Липотропные вещества способны предотвращать жировую инфильтрацию печени

- холин,
- метионин,
- лецитин,
- казеин,
- инозит,
- липокаин,
- витамин В₁₂,
- фолиевая кислота,
- липоевая кислота,
- пангамовая кислота.

Механизм липотропного действия

- Липотропные вещества необходимы для синтеза ЛП (холин). Синтез ЛП – важный путь утилизации организмом липидов печени. В реакциях метилирования (в синтезе холина) участвуют метионин, витамин В₁₂, фолиевая кислота. Казеин богат метионином.
- ФЛ поддерживают функцию клеточных мембран, необходимых для нормального протекания метаболических процессов в гепатоцитах.

Липотропные вещества применяют при

- жировой дистрофии печени,
- гепатитах,
- циррозе,
- атеросклерозе.