

Метаболизм липидов №3

- 1.Метаболизм глицерофосфолипидов.**
- 2.Метаболизм холестерина. Транспорт холестерина.**

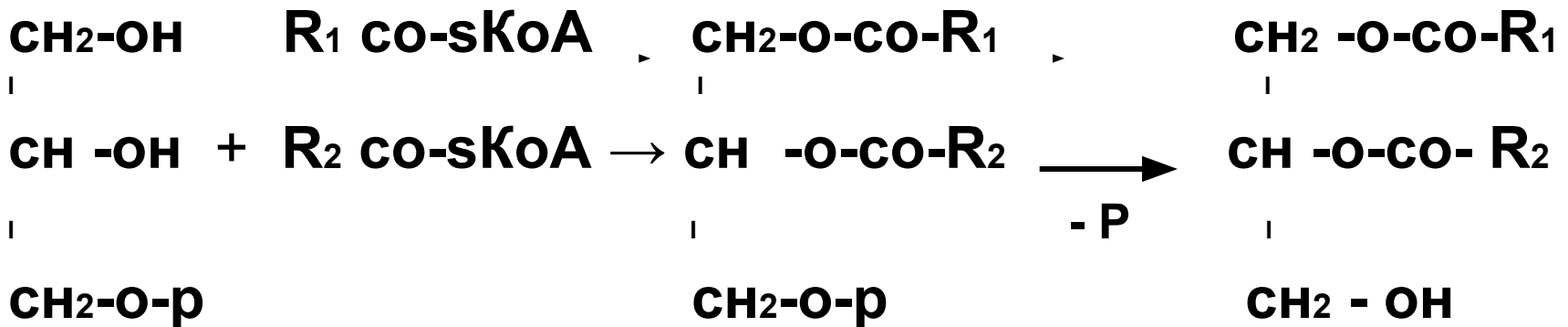
Функции глицерофосфолипидов.

- Компонент клеточных мембран
- Формирование смешанных мицелл
- Формирование липопротеинов- транспортных форм
- Образование в альвеолах легких сурфактанта
- Участие в гемостазе –компонент системы

- Основные глицерофосфолипиды:
 - Фосфотидилэтаноламин;
 - Фосфотидилхолин (лецитин);
 - Фосфотидилсерин.

Синтез глицерофосфолипидов в печени

- Синтез ФЛ в **печени** взаимосвязан с синтезом нейтрального жира.
- Общий промежуточный метаболит синтеза - **фосфатидная кислота**.
- **Общий путь:**



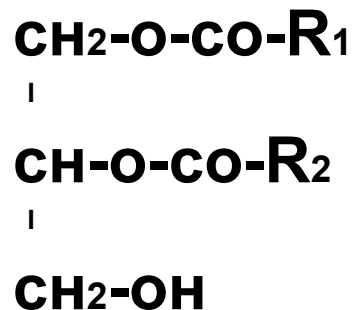
Г-3-ф

фосфатидная кислота

диацилглицерол

Синтез глицеролфосфолипидов (продолжение)

• Частный путь:



Или ЦДФ-серин

Или ЦДФ-холин



ФЭА



или фс



или фх

3 группы СН₃

2 путь образования
фосфатидилхолина



фосфатидилхолин

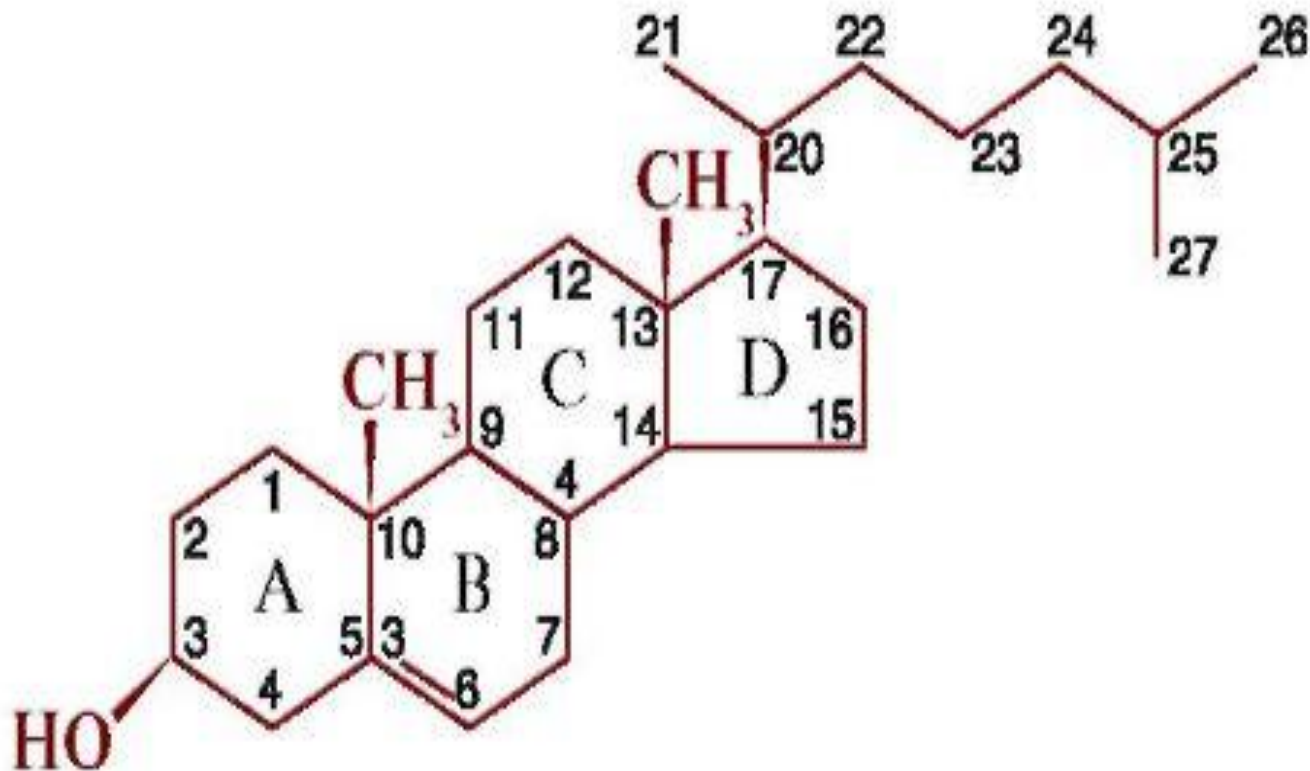
**Доноры метильных групп -
липотропные факторы**

Доноры метильных групп – липотропные факторы

- **S-аденозинметионин (активная форма метионина); витамины В₁₂, В_с (фолиевая кислота, холин):**
 - **Необходимы для синтеза холина; фосфатидилхолина (лецитина) из фосфатидилэтаноламина;**
 - **При их дефиците, возможно значительное замедление синтеза лецитина и фосфатидная кислота с большей скоростью расходуется на синтез ТАГ. ТАГ накапливается в гепатоцитах – жировое перерождение печени.**
(Помним, что синтез ТАГ связано с депонированием, синтез ФЛ- с экспортом).
 - **карнитина –челнок для транспорта ВЖК из цитозоля в митохондрию (ВЖК не могут окисляться и расходуются на синтез ТАГ)**

Строение, функции, обмен холестерина.

Строение холестерина



Стероид животного происхождения: свободный и этерифицированный (эфир)

Биологические функции холестерина и его локализация

1. Компонент мембран клеток, обуславливающий вязкость **(свободный)**;
2. Компонент амфифильного монослоя липидов на поверхности липопротеинов (совместно с ФЛ) – **свободный**;
3. Предшественник желчных кислот, стероидных гормонов, витамина Д₃ (**в метаболизм вступает только свободный**)

Место этерифицированного холестерина:

1. Форма **депонированного** холестерина в клетках, где происходит синтез стероидных гормонов (надпочечники, семенники, яичники);
2. В гидрофобном ядре липопротеинов.

Источники, использование и пути выведения холестерина

Всего в организме холестерина 140 гр:

В клетках - 93%; в крови - 7 - 10 %

Концентрация в крови у здорового человека не должна превышать 5,5 ммоль/л (ВЫШЕ – ГРУППА РИСКА)

Допустимые значения - 3,9 – 5,2 ммоль/л

- Источники:

1. Пища животного происхождения – всасывается в составе смешанных мицелл – около 0,5 г ;

2. Синтез из АцетилКоА – около 0,5 – 1,0 г

- Пути использования и выведения из организма:

Синтез и выведение с калом **желчных кислот**- 0,5-0,7 г в сутки; выведением с калом холестерина желчи 0,5-0,7 г в сутки; синтез витамина Д₃ – 10 мг: синтез стероидных гормонов -40 мг.

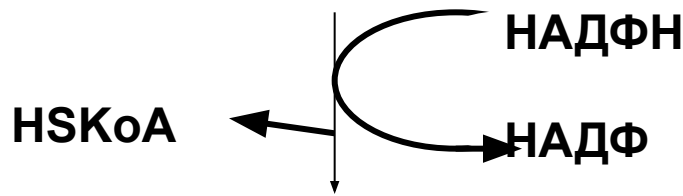
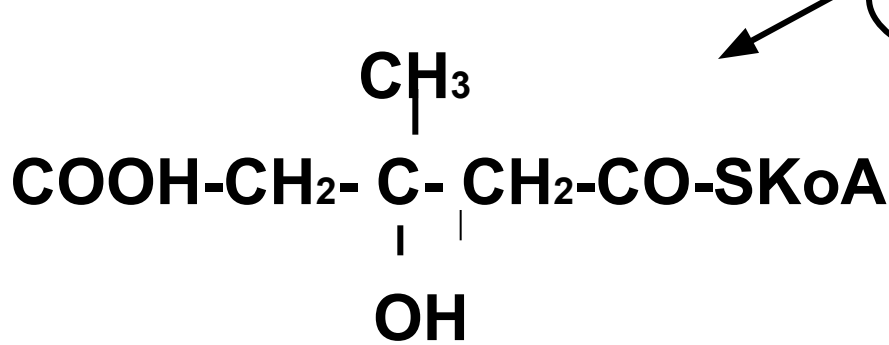
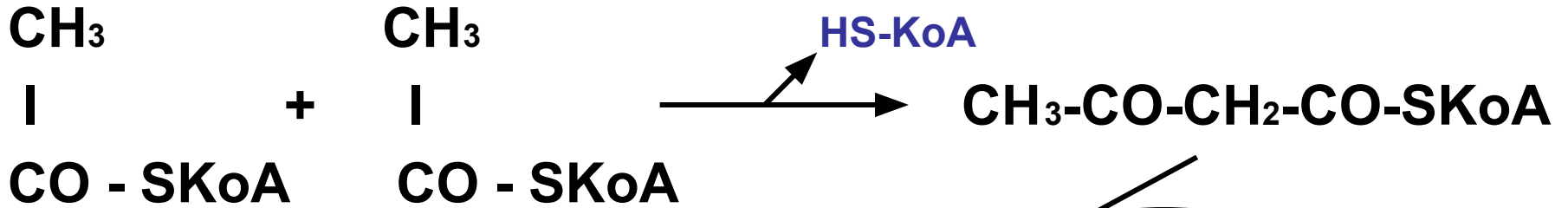
Источники пищевого холестерина

- **В суточном количестве пищи человека содержится около 1 г холестерина, однако всасывается в составе смешанных мицелл приблизительно 0,5 г.**
- **Холестерол - это стероид животного происхождения, поэтому он поступает с животной пищей, особенно много его в мясе, печени, мозге, яичных желтках, сыре.**

Синтез холестерина

- **Синтез холестерина** - в основном в печени (~ 75-80%), тонкой кишке (~15%), коже и железах, продуцирующих стероидные гормоны - коре надпочечников и половых железах.
- **Печень** является главным органом, поставляющим холестерин в другие ткани (на экспорт).
- В цитозоле клеток.
- Исходный субстрат- **ацетил-КоА**. (Все 27 атомов углерода из Ацетил- КоА)
- НАДФН+ (поставщик - ПФП)
- **В абсорбтивный период**, когда в печени активируется гликолиз и пентозофосфатный путь
- В синтезе холестерина участвует около 30 ферментов, и этот метаболический путь является одним из самых длинных в организме.

Синтез холестерина



*гидроксиметил
глутарилКоА-
редуктаза**

Мевалоновая кислота → сквален → ланостерол → холестерол

Формирование кольца – необходим НАДФН

Регуляция синтеза холестерина

- Регуляторный фермент синтеза –
3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктаза
(ГМГ-КоА –редуктаза)
(активна в дефосфорилированном виде !!!!)
- **Активатор- инсулин.** Активация фермента и увеличивается количество Ацетил-КоА и НАДФН
- **Ингибиторы:**
- **глюкагон (гормон голода); кортикостероиды**
холестерин, желчные кислоты.

В записную книжку врача

- Для подавления синтеза эндогенного холестерина в настоящее время применяют ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – **статины**. По структуре они похожи на холестерол поэтому тормозят синтез.

Транспорт экзогенного холестерина из кишечника в печень

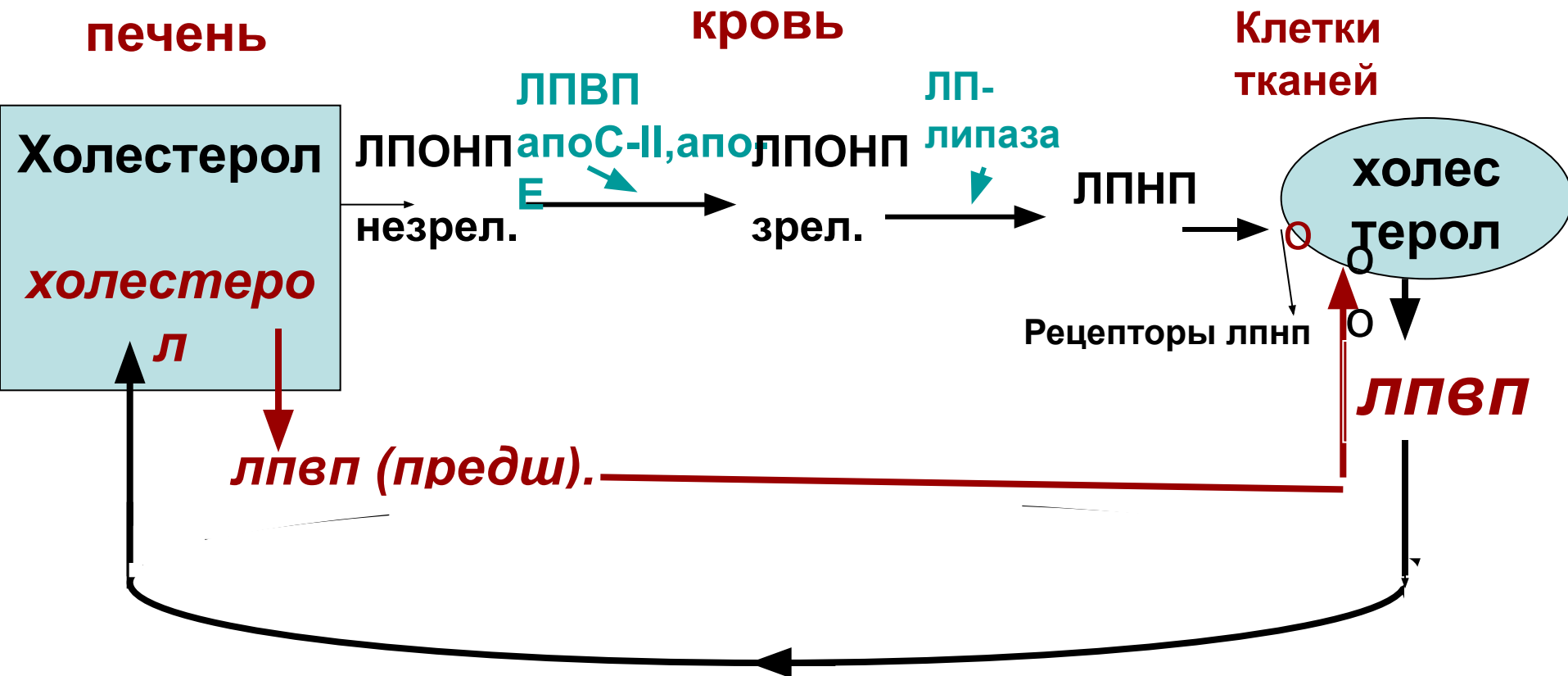


Транспортная форма - хиломикроны

Транспорт холестерина в крови

ЛПНП- транспортная форма X в ткани из печени -атерогенные

ЛПВП- транспор. форма X из тканей в печень-антиатерогенные



Фермент - на поверхности ЛПВП, способствующий насыщению холестерином ЛПВП- предш. – ЛХАТ – катализирует этерификацию своб.холестерола

Образование желчных кислот в печени

- В эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов



Регуляторный фермент – 7-альфа-гидроксилаза

Ингибитор - желчные кислоты

Содержание холестерина в крови

- Концентрация холестерина в крови у здорового взрослого человека - **3,9 – 5,2 мМол/л.**

Больше 5,5 мМол/л -расценивается как группа риска

- Для оценки риска развития атеросклероза определяют, кроме общ. холестерина , холестерол ЛПНП и ЛПВП.

Расчитывают коэффициент атерогенности:

$$K = \frac{\text{Хобщ.-Хлпвп}}{\text{Хлпвп}} \quad \text{это приблизительно равно} \quad \frac{\text{Хлпнп}}{\text{Хлпвп}}$$

Норма 3,0-3,5.

Холестеролемия

Нарушение липидного обмена.

Дислиппротеинемии:

Гиполиппротеинемии – (редко);

Гиперлиппротеинемии:

Тип I - наследственная гиперхиломикронемия – дефект структуры ЛП-липазы. В крови повышен уровень ХМ и ЛПОНП. Нет риска атеросклероза.

Тип II- семейная гиперхолестеролемиа – дефект рецепторов ЛПНП или мутация гена апо-100. В крови повышен ЛПНП, гиперхолестеринемия. Ранний атеросклероз.

Атеросклероз – заболевание , при котором поражается интима сосудов – отложение холестерина в в виде холестериновых бляшек. Нарушается ток крови и возможность образования тромба- инфаркт миокарда, инсульт.

Биохимические подходы к лечению и профилактики атеросклероза.

Изменение питания:

- Снижение потребление холестерина;
- Снижение калорийности питания за счет жиров и углеводов;
- Увеличение потребление антиоксидантов (С.Е);
- Отказ от курения (повышает скорость ПОЛ);
- Увеличение физических нагрузок.

Медикаментозное лечение:

- Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – статинов, которые тормозят синтез холестерина и усиливают захват холестерина из крови для потребности организма;
- Применение препаратов – полимеров, адсорбирующих желчные кислоты и прерывающие энтерогепатический циркуляцию