

Медицинская биохимия

Раздел биохимии, изучающий нарушения метаболизма, лежащие в основе различных заболеваний

Классификация заболеваний

**Болезни, вызванные
возбудителями**

(бактерии, вирусы,
простейшие, грибы,
черви)

Болезни, вызванные мутациями
(единичные мутации)

**Болезни, вызванные
дефицитом
незаменимых
соединений**

(витамины, минералы)

**Болезни с нарушением обмена
веществ,
вызванные мутациями и
воздействием
окружающей среды**

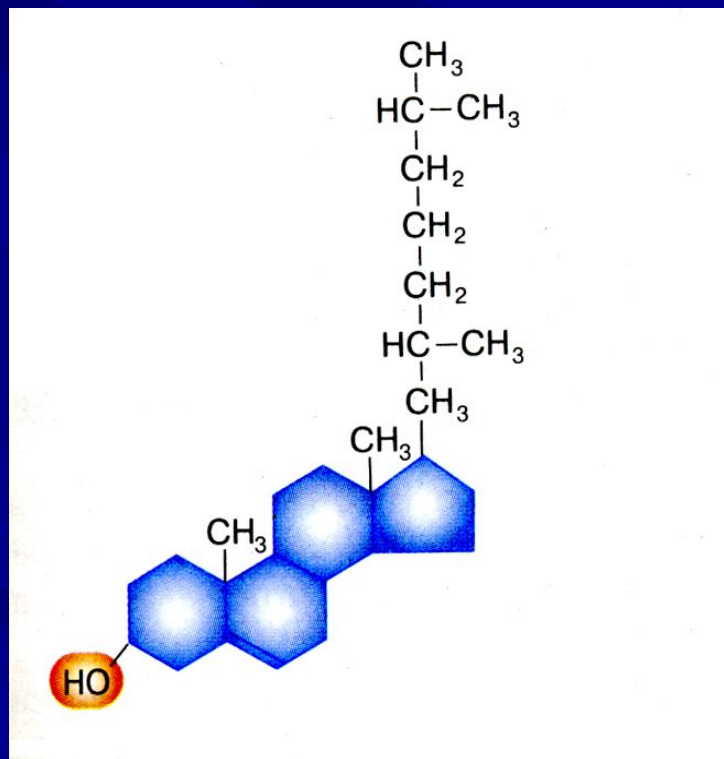
(множественные мутации +
факторы окружающей
среды)

**Онкологические
заболевания**

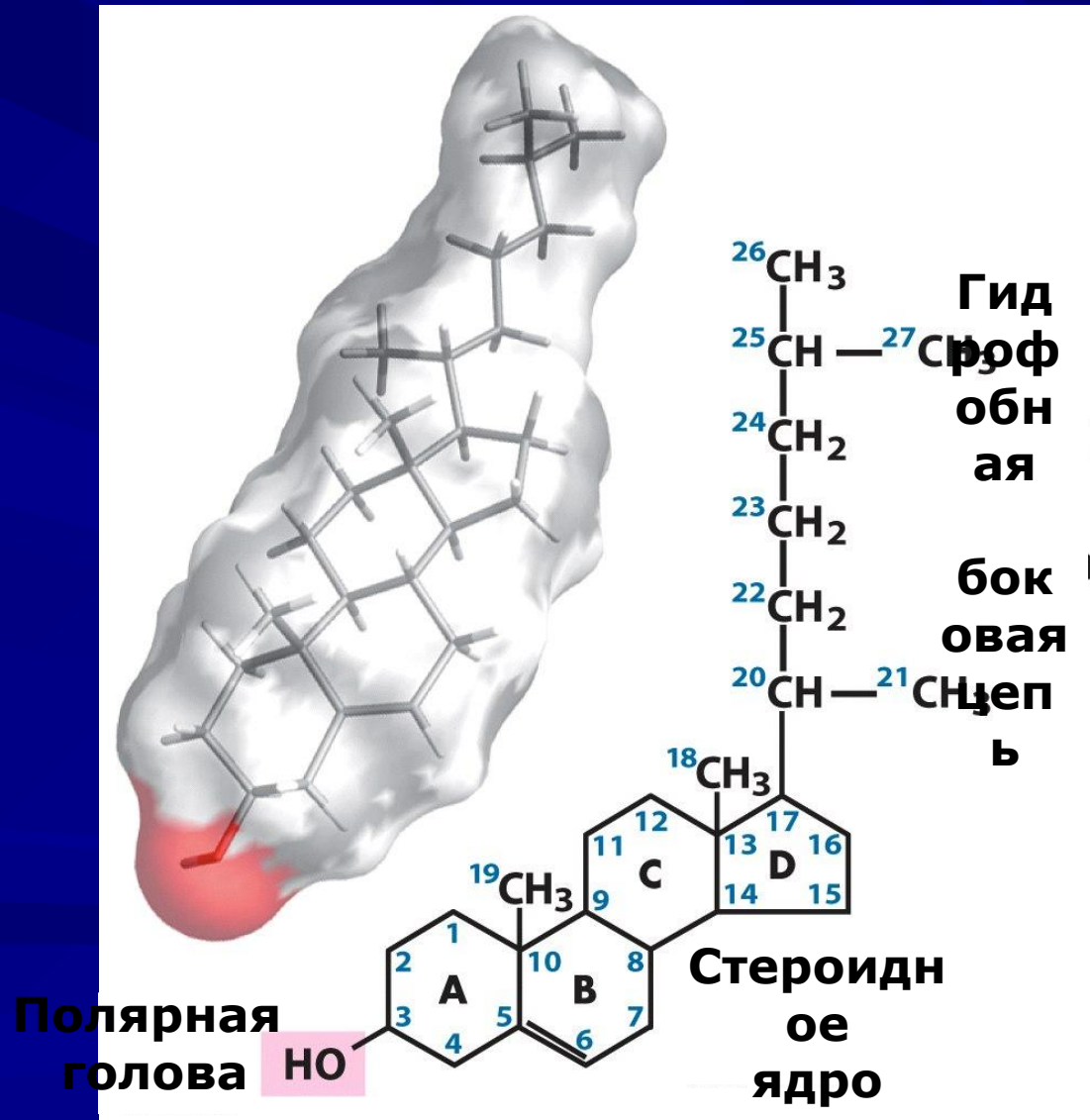
(мутации +
воздействие
окружающей среды)

АТЕРОСКЛЕРОЗ. ОБМЕН ХОЛЕСТЕРИНА

СИНТЕЗ И ОБМЕН ХОЛЕСТЕРИНА У ЛЮДЕЙ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ



Структура холестерина



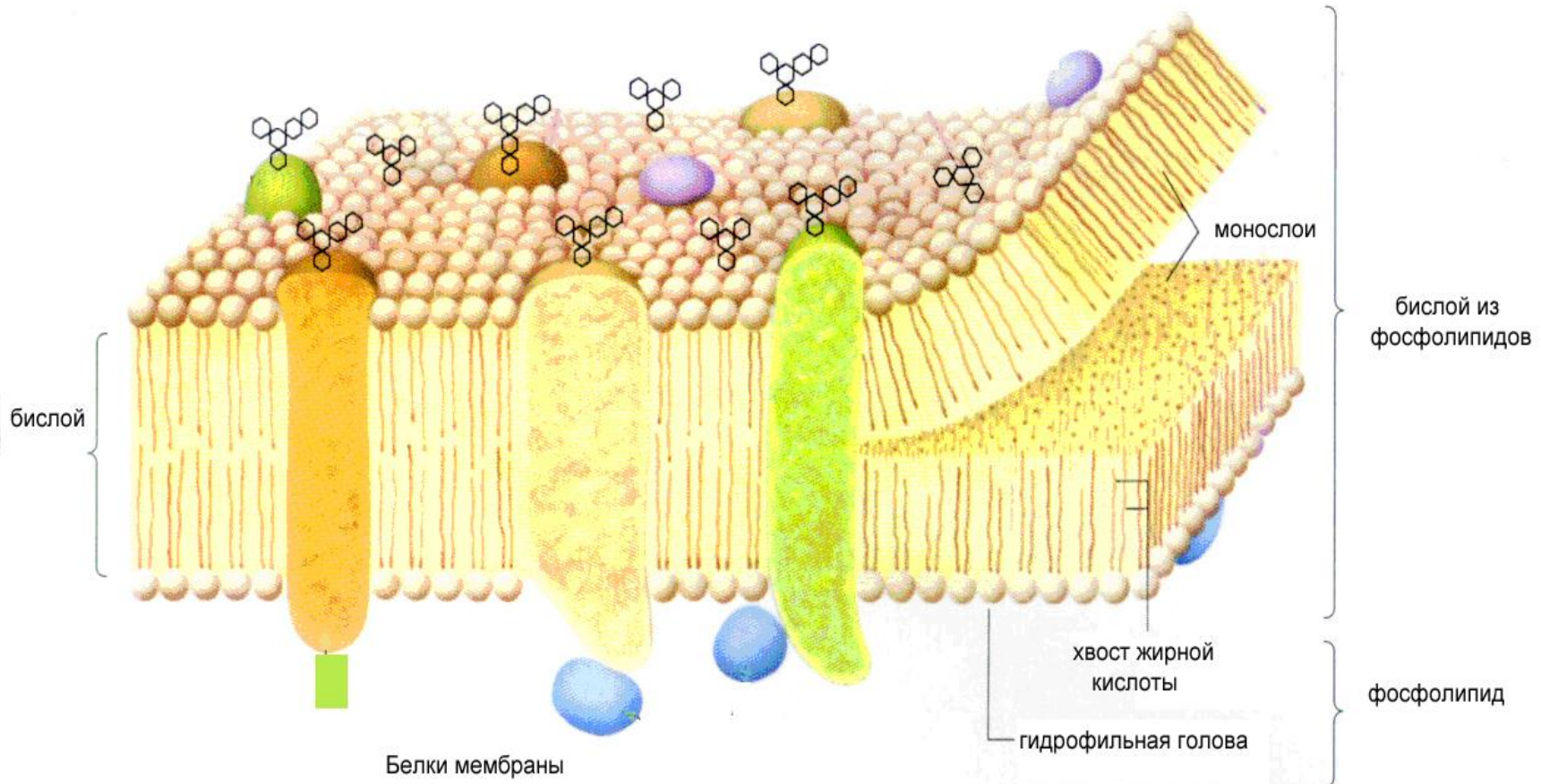
Функции холестерина

Холестерин – стероид, характерный только для животных

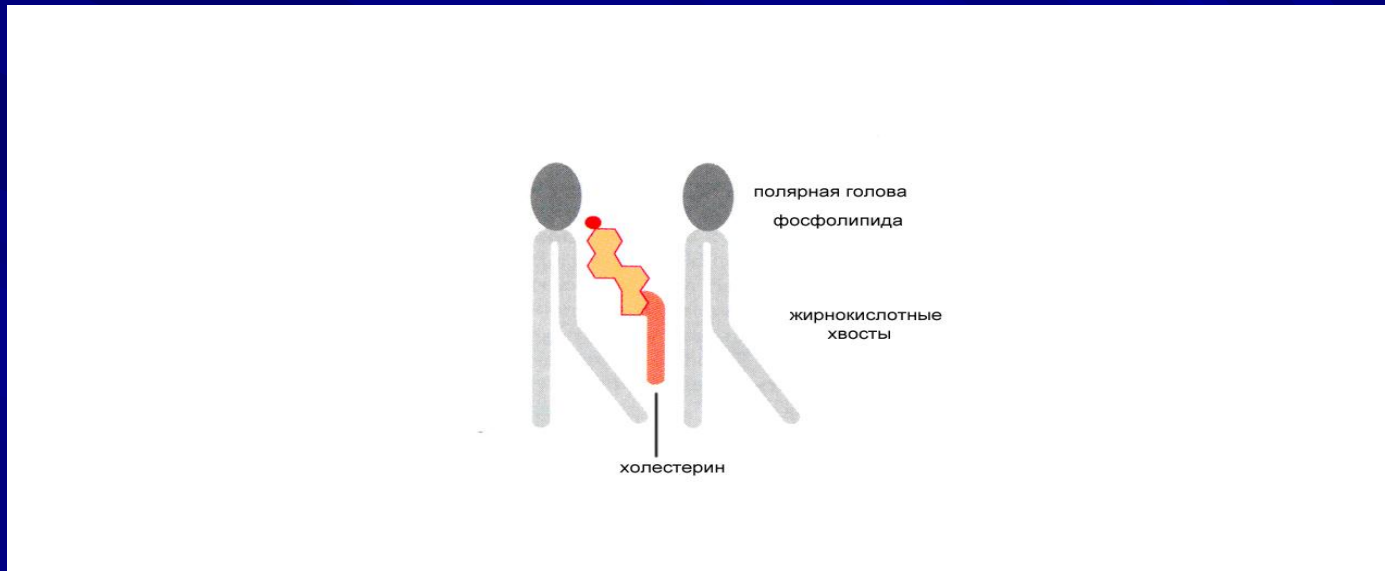
1. Холестерин входит в состав наружных мембран клетки (плазмалеммы) и существенно влияет на их микровязкость:
способствует увеличению жесткости мембраны в области «рафтов»
2. Холестерин является субстратом для синтеза:
желчных кислот
стероидных гормонов
витамина D

Всего в обмене холестерина участвует около 300 белков
В процесс синтеза холестерина вовлечено около 100 белков

Структура мембраны

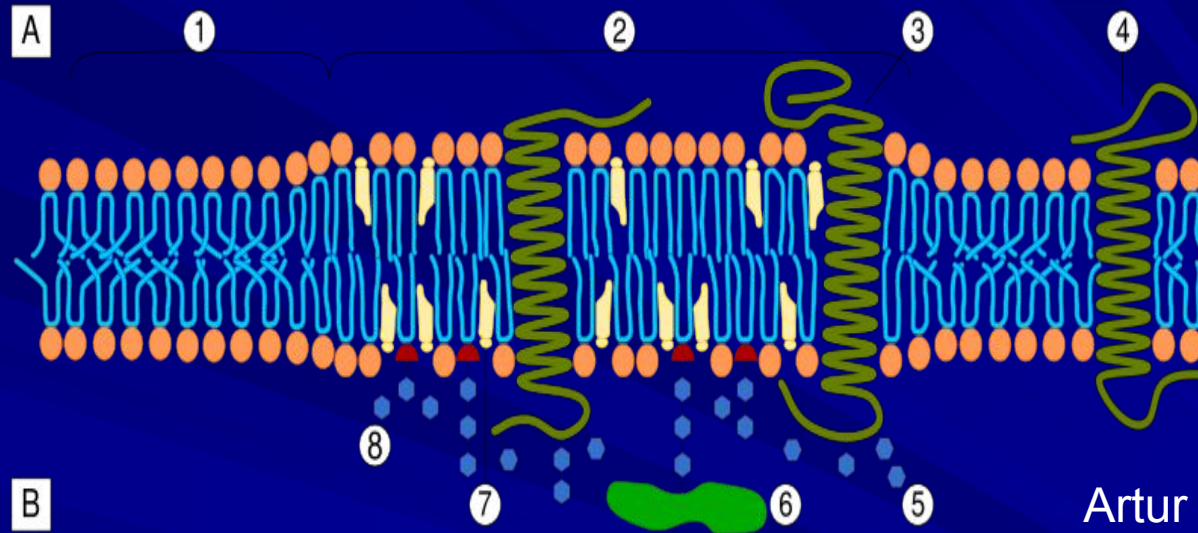


Почему холестерин влияет на микровязкость липидного бислоя мембраны?



Молекулы холестерина расположены в фосфолипидном бислое таким образом, что их полярные гидроксильные группы соседствуют с гидрофильными головками фосфолипидов, а жёсткие углеводородные кольца взаимодействуют с цепями жирных кислот (хвостами фосфолипидов). Такое взаимодействие снижает мобильность наружных участков цепей жирных кислот, делая данный участок мембраны более твёрдым. С другой стороны, молекула холестерина препятствует взаимодействию между цепями жирных кислот, что обеспечивает текучесть плазмалеммы при пониженной температуре.

Холестерин и липидные рафты



Artur Jan Fijałkowski

Холестерин участвует в формировании рафтов — дискретных мембранных доменов, богатых сфинголипидами и холестерином. Рафты представляют собой упорядоченную фазу и обладают отличной от плазмалеммы плотностью и точкой плавления, так что они могут «плавать» на поверхности жидкостно-неупорядоченной плазмалеммы. Рафты имеют размер от 50 до 200 нм, перемещаются в мембране латерально и могут связывать различные мембранные белки. Связывание лигандов к рецепторам или гликофинголипидам, локализующимся в таких рафтах, приводит к их слиянию и запускает эндоцитоз, а также обеспечивает передачу внутриклеточного сигнала.

Важнейшие последствия нарушения обмена холестерина

1. Атеросклероз



2. Желчно-каменная

В Европе и Северной Америке это заболевание встречается у 20-30% женщин и примерно у 10% мужчин. Заболеваемость желчно-каменной болезнью за последние 10 лет почти удвоилось.



Основная причина этих заболеваний – нарушение баланса между поступлением холестерина (с пищей и за счет синтеза) и его выведением из организма

Начало исследований

- Война в Корее. Все погибшие молодые солдаты США подвергались тщательному патолого-анатомическому исследованию. Каково же было изумление патолого-анатомов, когда они обнаружили, что атеросклероз артерий сердца был у 50% погибших солдат в возрасте до 21 года. У некоторых из них сосуды сердца были сужены более чем на 50%. При жизни у этих солдат не было никаких симптомов сосудистых заболеваний, поскольку первые симптомы появляются лишь только тогда, когда просвет сосуда закрыт уже на 75%.

Уровень холестерина в крови

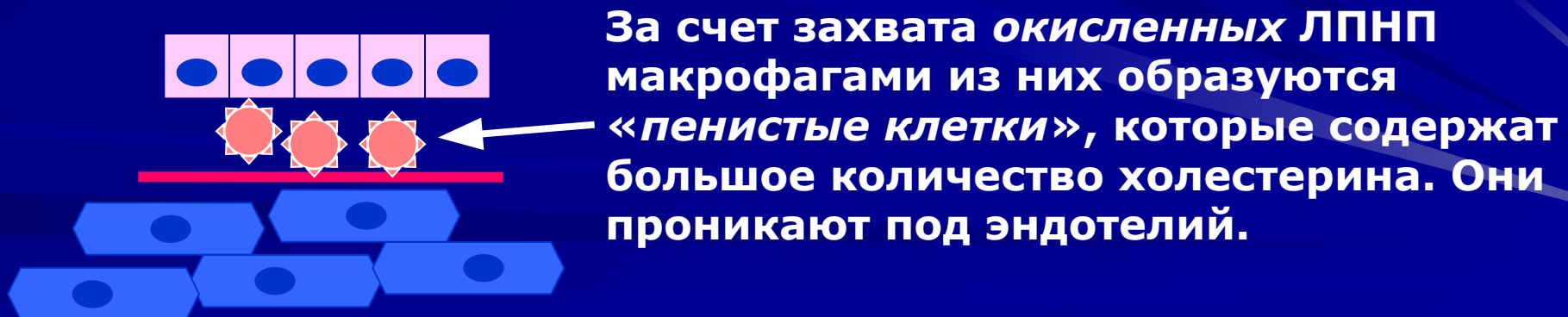
- Норма: менее 5,18 ммоль/л
- Пограничный уровень: 5,18-6,19 ммоль/л
- Повышенный уровень: более 6,2 ммоль/л

Развитие атеросклеротической бляшки в клетках эндотелия

1. Норма

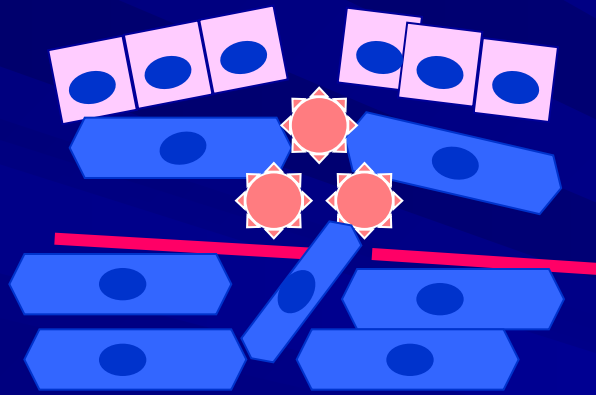


2. Формирование жировых полосок



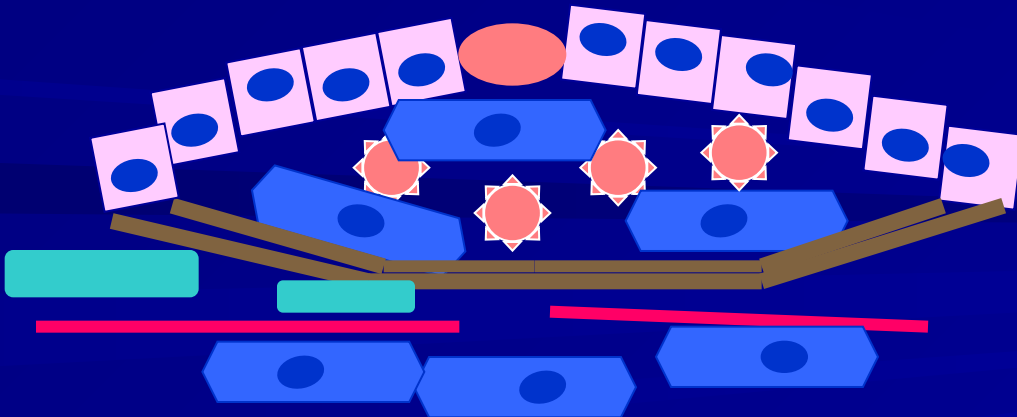
Развитие атеросклеротической бляшки в клетках эндотелия (2)

3. Миграция ГМК в область бляшки



Эндотелий повреждается, активизируется агрегация тромбоцитов

4. Образование фиброзной бляшки



Клетки секретируют коллаген и другие белки, образующие фиброзную оболочку, внутри которой идет некроз клеток

Развитие атеросклеротической бляшки в клетках эндотелия (3)

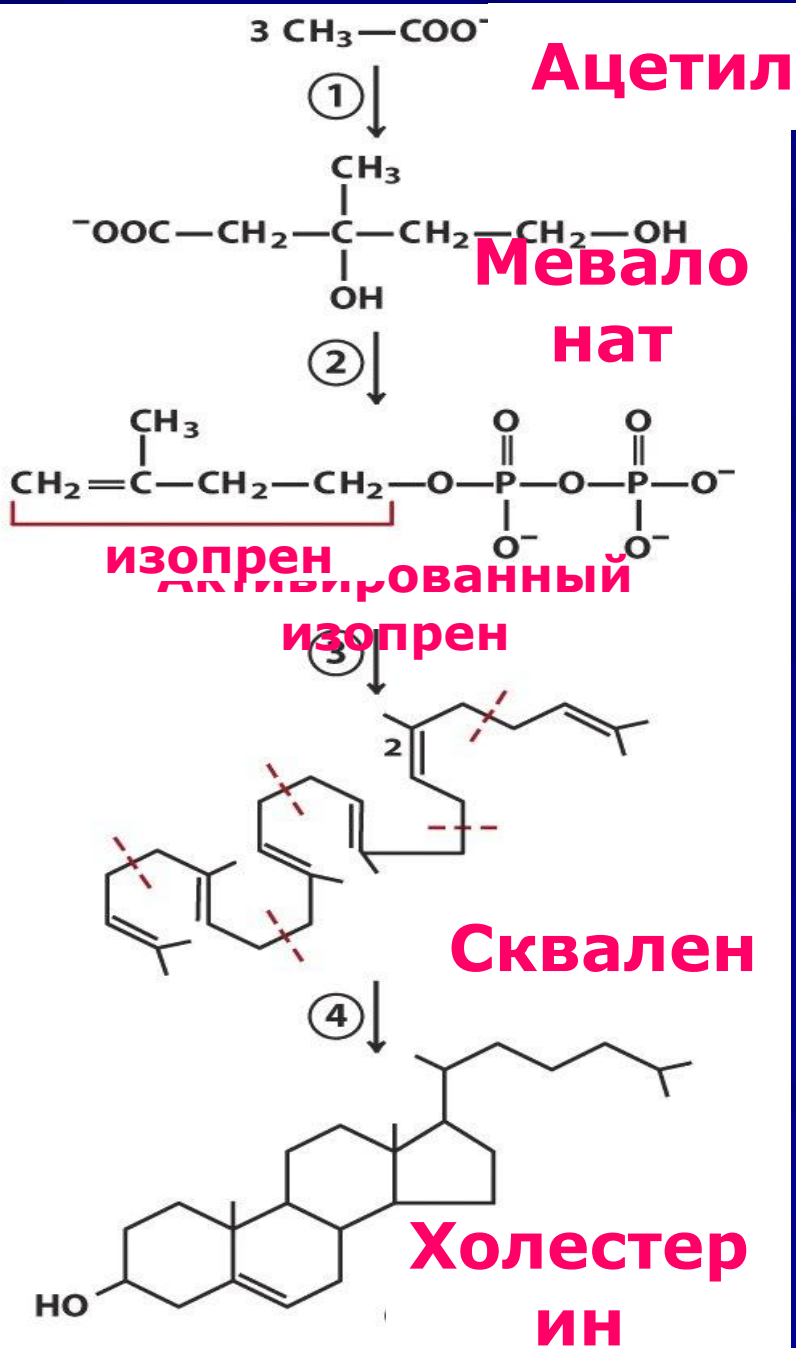


5. В бляшке накапливаются омертвевшие ткани, пропитанные холестерином. Происходит кальцификация бляшки

Баланс холестерина в организме человека



Основные этапы синтеза холестерина



1. Образование мевалоновой кислоты из ацетил-КоА

2. Образование изопентенил-пирофосфата (5 атомов С)

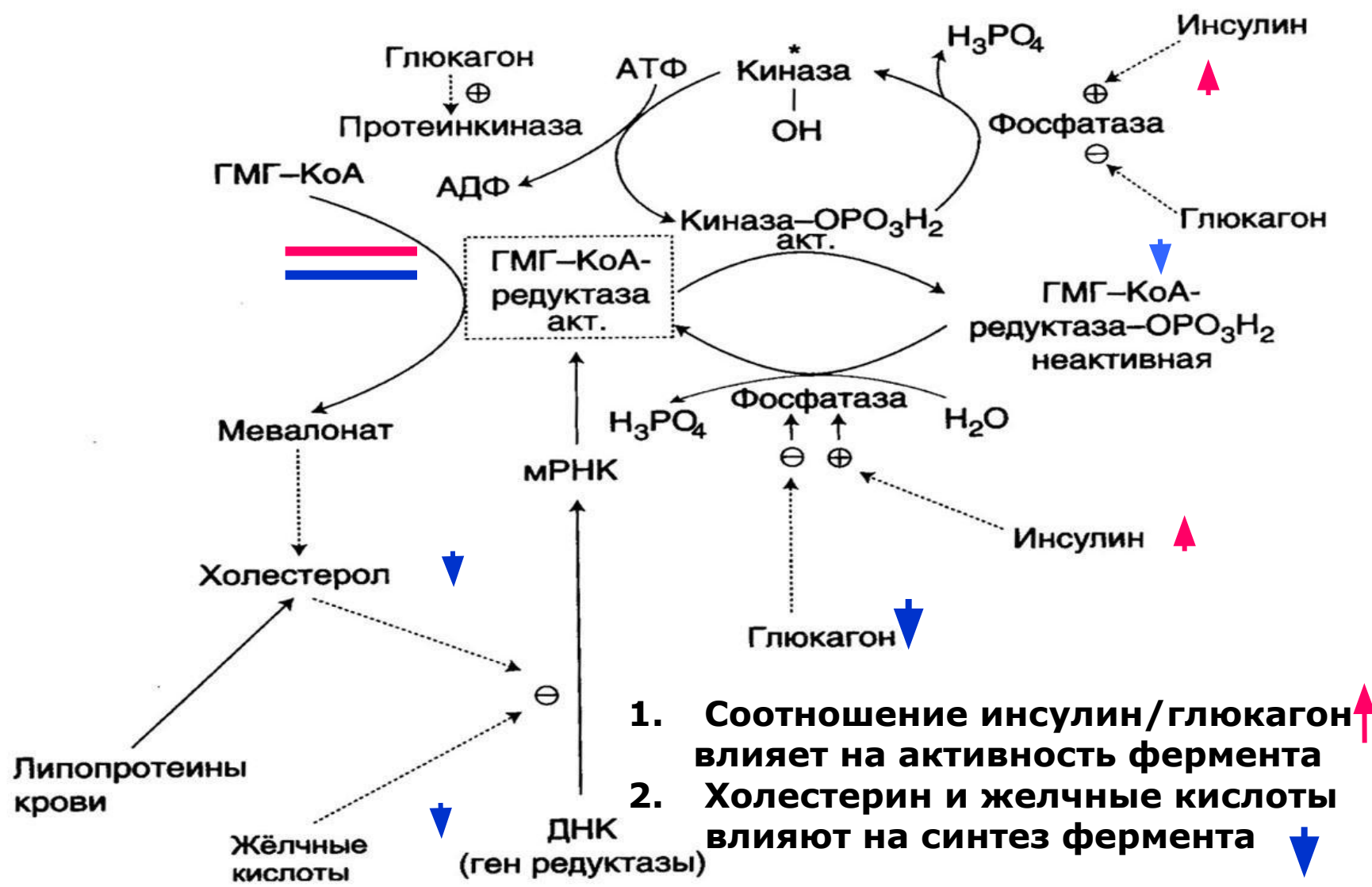
3. Образование сквалена (30 атомов С)

4. Превращение сквалена в холестерин (27 атомов С)

Синтез холестерина

- Половина холестерина синтезируется в печени
- 15-20% синтезируется в тонком кишечнике
- 25-30% - в коже, коре надпочечников, половых железах

3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза – регуляторный фермент

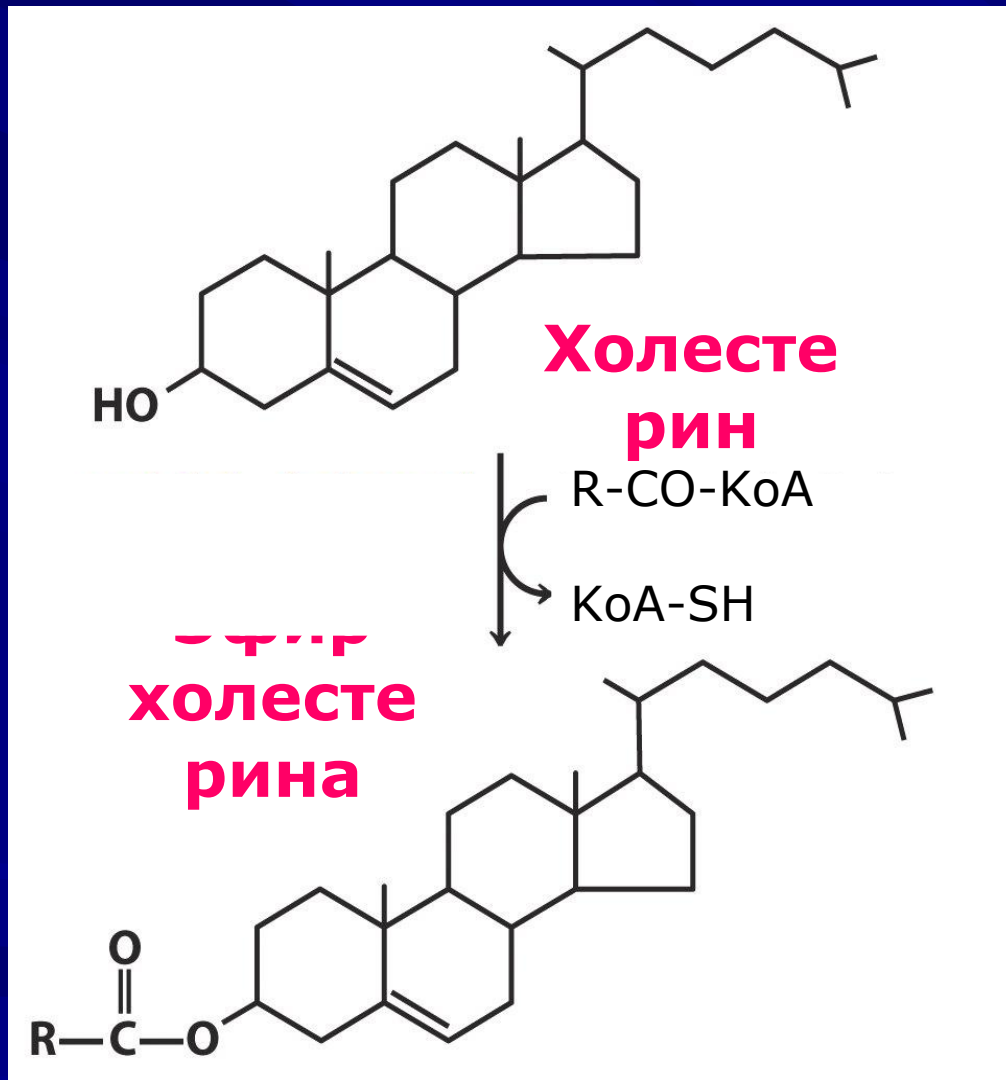


1. Соотношение инсулин/глюкагон \uparrow влияет на активность фермента
2. Холестерин и желчные кислоты \downarrow влияют на синтез фермента

Судьба холестерина, синтезируемого в печени

- Холестерин, синтезируемый в печени, выводится оттуда в трех формах: в виде желчных кислот, свободного холестерина желчи и эфиров холестерина
- Эфиры холестерина образуются под действием фермента ацил-КоА-холестерол ацилтрансферазы
- Эфиры холестерина транспортируются в виде липопротеидных частиц (липопротеиды очень низкой плотности) в другие ткани. Входящий в состав ЛПОНП Apo-CII активирует липопротеидлипазу в капиллярах адипоцитов, скелетных мышц и сердца, насыщая эти ткани свободными жирными кислотами.

Образование эфиров холестерина

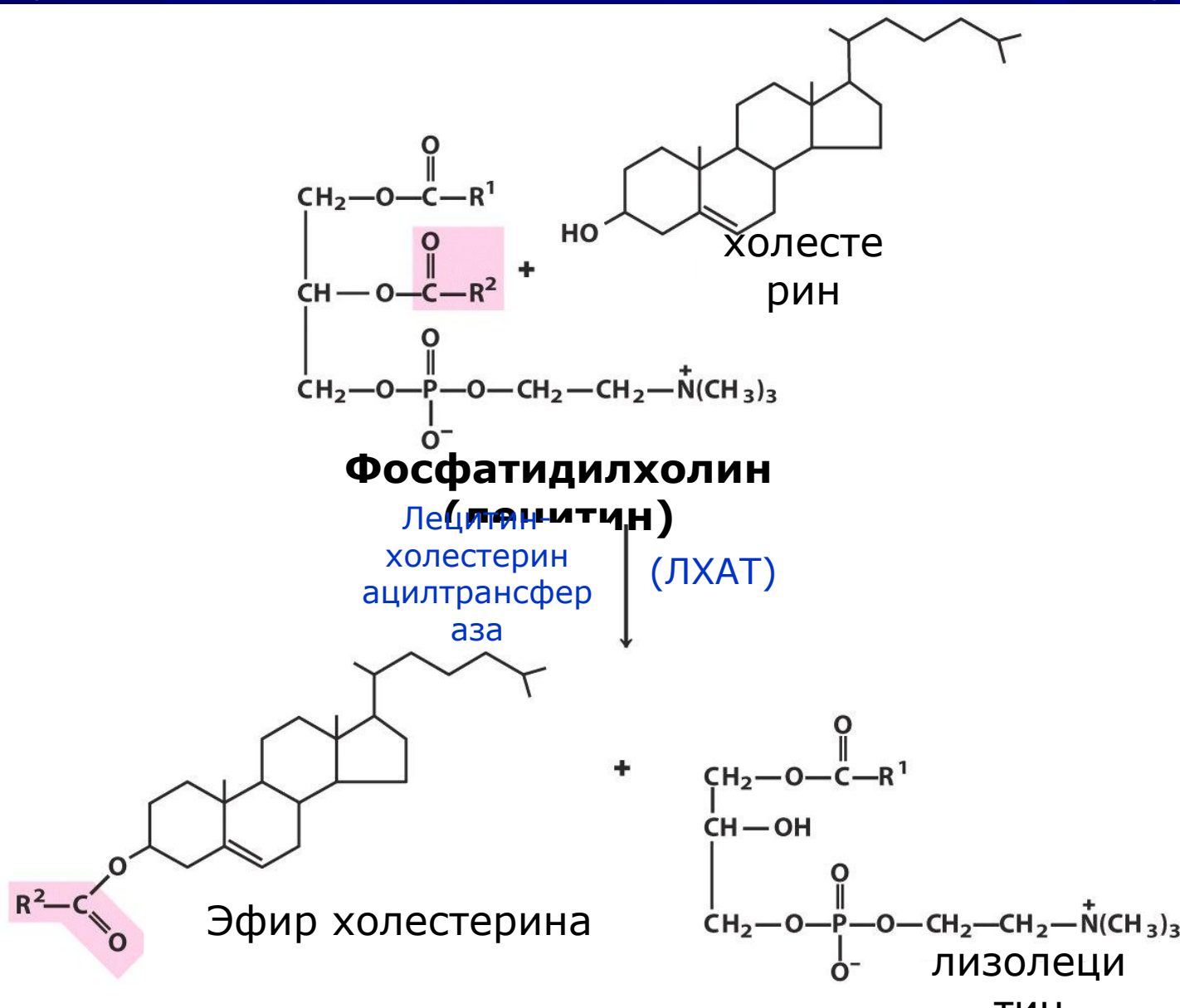


В некоторых тканях гидроксильная группа холестерина этерифицируется с образованием более гидрофобных молекул – эфиров холестерина. В крови около 75% холестерина находится в виде эфиров

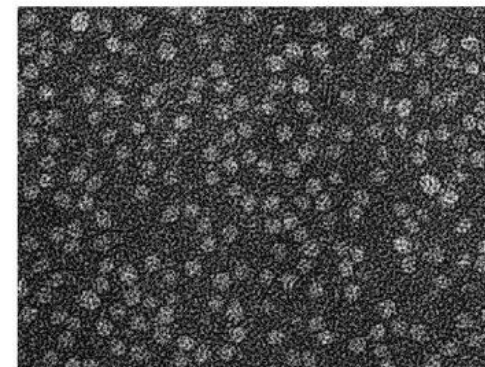
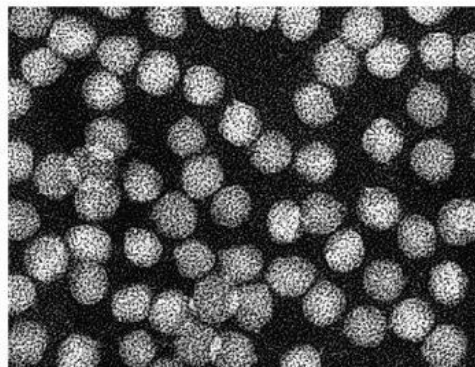
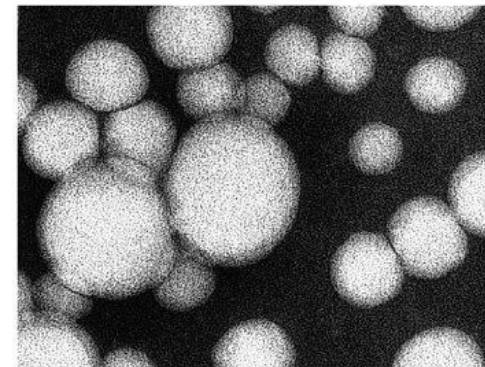
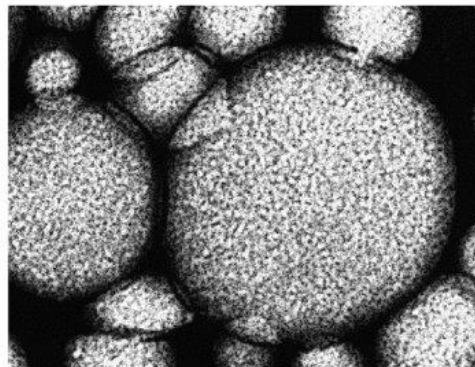
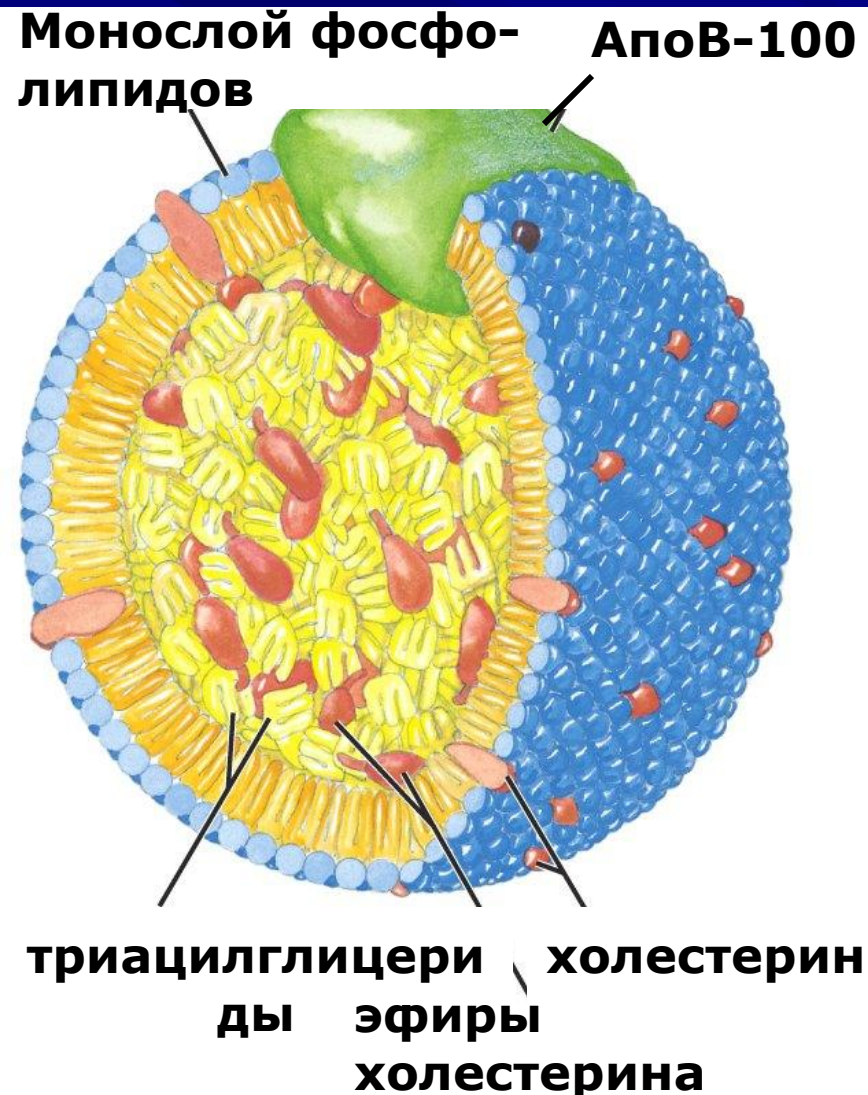
Транспорт и превращения липидов липопротеидами

- Избыток жирных кислот и углеводов в печени превращаются в триацилглицериды (а также эфиры холестерина и холестерин) и упаковываются в липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), после чего поступают в кровь. Они транспортируют липиды в адипоциты и мышцы.
- При потере триацилглицеридов ЛОНП превращаются в липопротеиды низкой плотности (ЛНП). Они обогащены холестерином и эфирами холестерина. ЛНП переносят холестерин к тканям, взаимодействуя с рецепторами с помощью Apo-100.
- Липопротеиды высокой плотности (ЛВП) образуются в печени и поступают в кровь. Они содержат фермент лецитин-холестерол ацилтрансферазу, который обеспечивает образование эфиров холестерина из лецитина и свободного холестерина хиломикронов и ЛПОНП, образуя зрелые частицы, возвращаемые в печень.

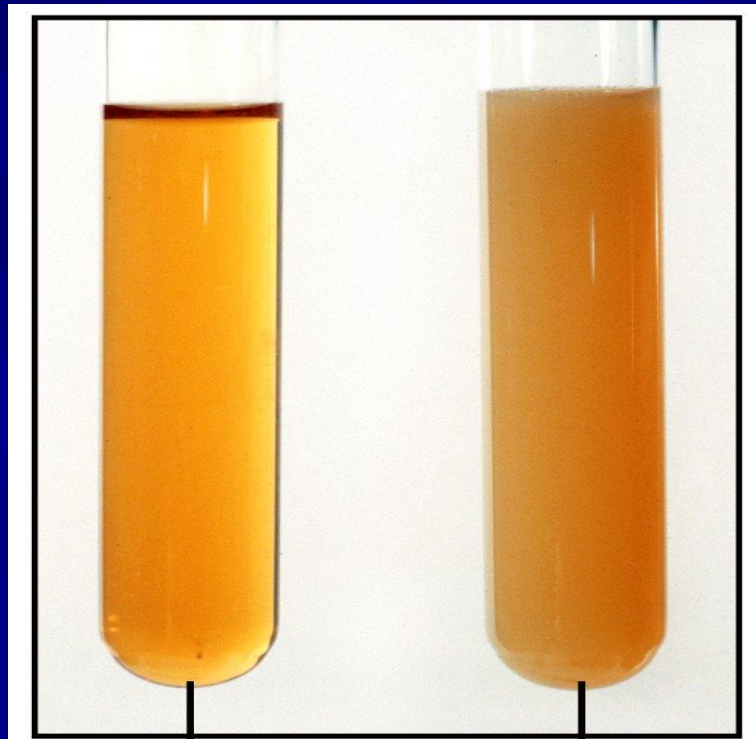
Перенос холестерина в ЛВВП осуществляется ферментативным путем



Структура липопротеидов



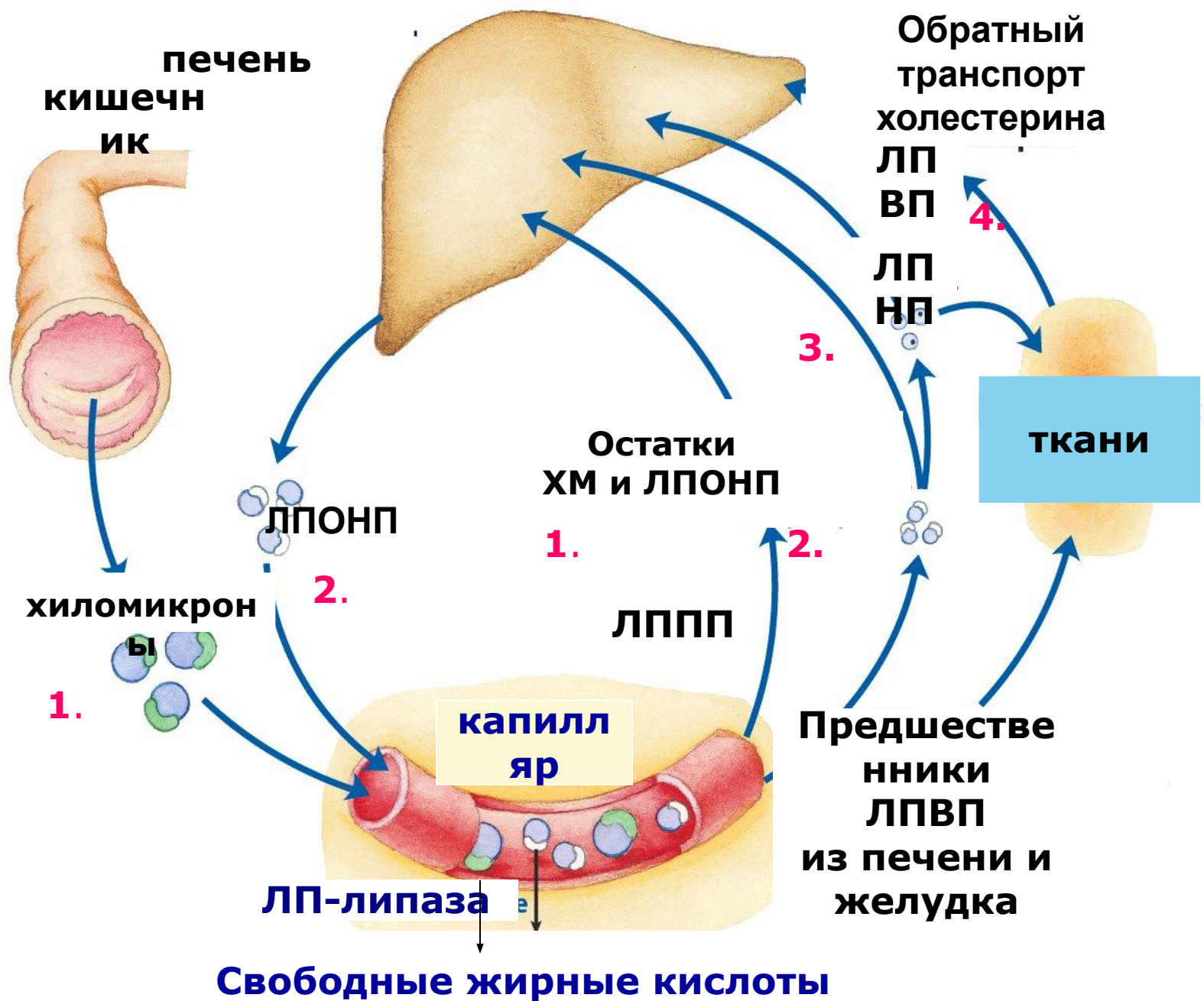
Экзогенный холестерин. Попадание липидов в кровь после еды



Плазма крови до (слева) и после еды (справа)

Транспорт холестерина липопротеидами крови

1. После всасывания экзогенный холестерин и другие липиды транспортируется в другие ткани в составе хиломикронов (ХМ), которые образуются в эпителии тонкого кишечника
2. Эндогенный холестерин секретируется из печени в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП)
3. ЛПОНП под действием ЛП-липазы превращаются в липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП) (содержат около 45% холестерина), которые затем превращаются в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), содержащие около 55% холестерина, транспортирующие холестерин в ткани
4. Обратный транспорт холестерина в печень осуществляется с использованием липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), которые «собирают» холестерин ЛОНП и хиломикронов.



печень
кишечник

Обратный транспорт холестерина
ЛПВП
ЛПНП

ткани

Остатки ХМ и ЛПОНП

хиломикрон
ЛПОНП

ЛППП

капилляр

Предшественники ЛПВП из печени и желудка

ЛП-липаза

Свободные жирные кислоты

Состав различных липопротеидов

Липо-протеид	Плотность (г/мл)	Белок	Фосфолипиды	Свободный холестерин	Эфиры холестерина	Триацил-глицериды
ХМ	Менее 1,006	2	9	1	3	85
ЛПОНП	0,95-1,006	10	18	7	12	50
ЛПНП	1,006-1,063	23	20	8	37	10
ЛПВП	1,063-1,210	55	24	2	15	4

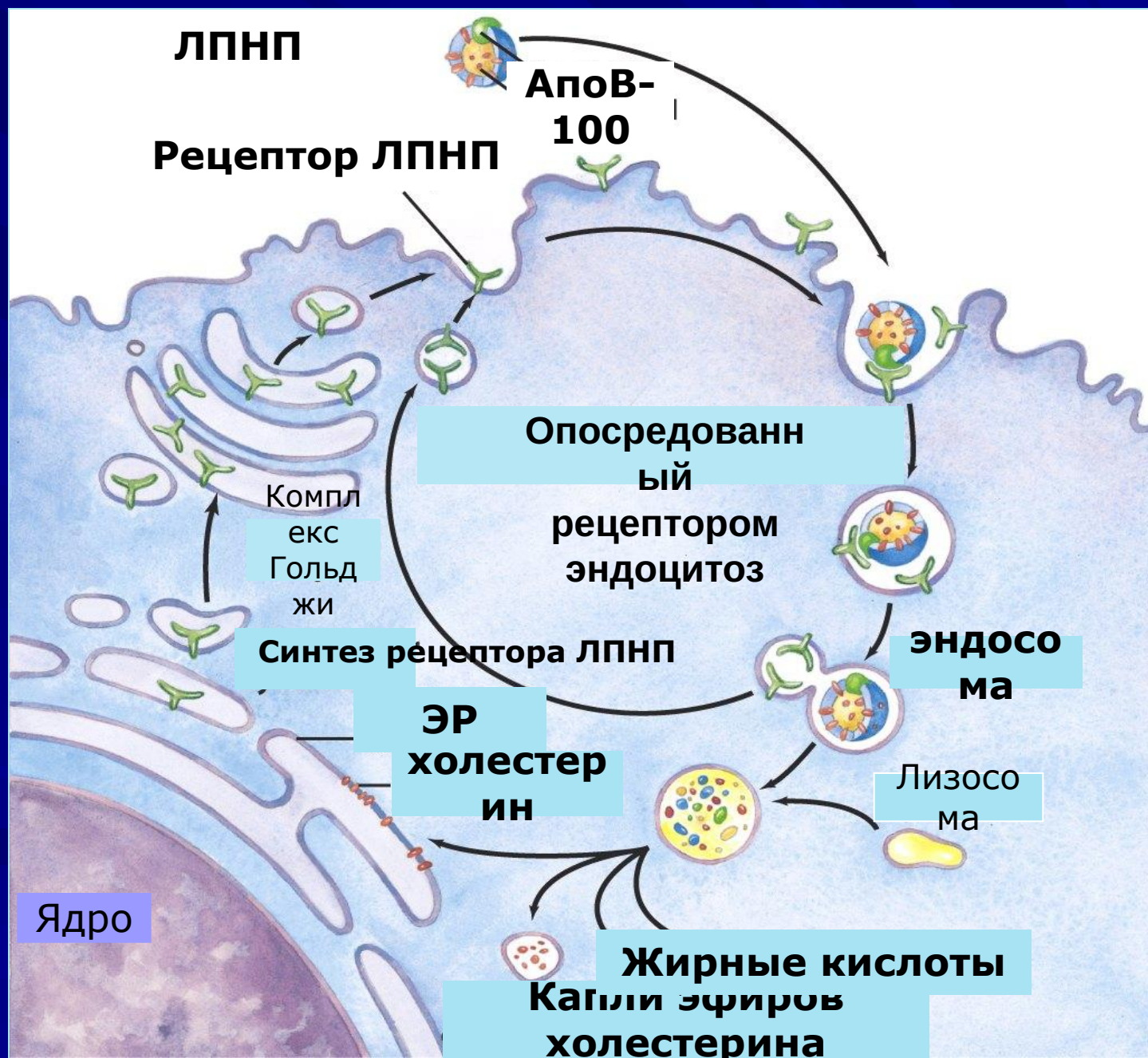
Kritchevsky, D. (1986) Atherosclerosis and nutrition, Nutr. Int. 2, 290-297.

Функция различных липопротеидов

- ХМ - транспорт экзогенных триацилглицеридов
- ЛПОНП – транспорт эндогенных триацилглицеридов
- ЛППП – предшественник ЛПНП
- ЛПНП – транспорт холестерина в ткани
- ЛПВП – обратный транспорт холестерина

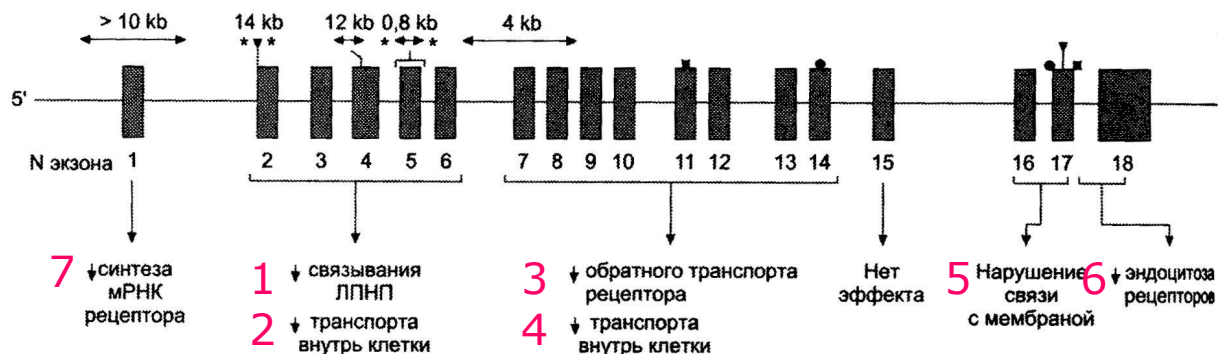
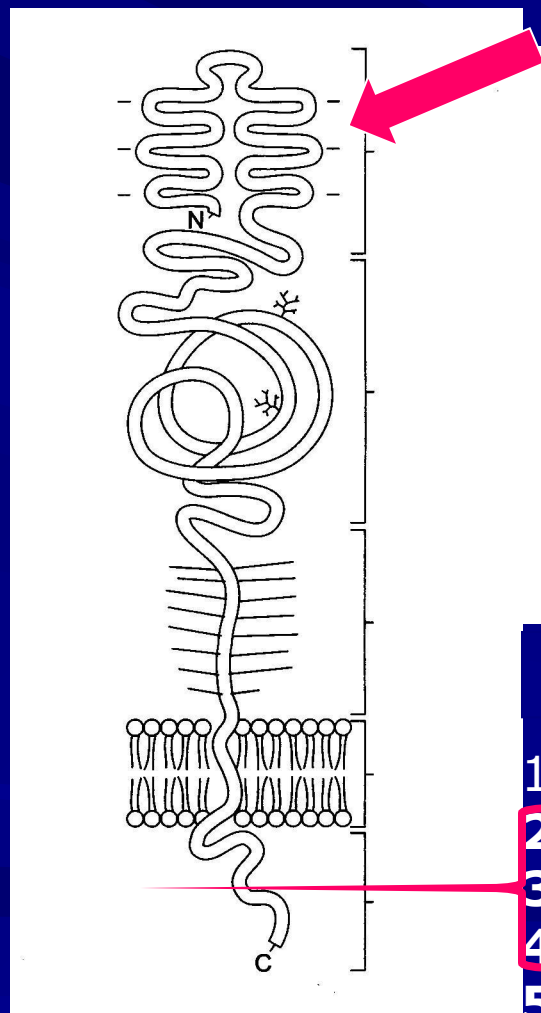
Аполипопротеин	Молекулярный вес (кДа)	Липопротеид	Функция
АпоА-I	28,3	ЛПВП	Взаимодействует с ABC-транспортером
АпоА-II	17,4	ЛПВП	
АпоА-IV	44	ХМ, ЛПВП	
АпоВ-48	240	ХМ	
АпоВ-100	513	ЛПОНП, ЛПНП	Связывается с рецептором ЛПНП
АпоС-I	7	ЛПОНП, ЛПВП	
АпоС-II	8,8	ХМ, ЛПОНП, ЛПВП	Активирует ЛП-липазу
АпоС-III	8,7	ХМ, ЛПОНП, ЛПВП	Ингибирует ЛП-липазу
АпоD	32,5	ЛПВП	Белок, переносящий эфиры холестерина
АпоЕ	34,1	ХМ, ЛПОНП, ЛПВП	Запускает клиренс ЛПОНП и остатков ХМ

Аккумуляция холестерина клетками печени



Структура рецептора ЛПНП и его гена

Связывание ЛПНП



Типы мутаций в гене рецептора ЛПНП

1. Уменьшение связывания ЛПНП
2. Уменьшение транспорта внутрь клетки
3. Уменьшение обратного транспорта рецептора
4. Уменьшение транспорта внутрь клетки
5. Нарушение связи рецептора с мембраной
6. Снижение эндоцитоза рецептора

Рецептор ЛПНП 7. Уменьшение синтеза мРНК рецептора (до -)

Дислипопротеидемии

Тип и название дислипопротеидемии	Генетический дефект	Изменения липидного обмена
Тип I (наследственная недостаточность ЛП-липазы)	Дефект структуры ЛП-липазы Дефект структуры апоС-II	↑ в крови ХМ и ЛПОНП, нет риска атеросклероза, гипертриглицеролемиа
Тип II (семейная гиперхолестеролемиа)	Дефект рецепторов ЛПНП или мутация гена апоВ-100	↑ концентрации ЛПНП, гиперхолестеролемиа, ранний атеросклероз, ксантоматоз
Тип III (семейная комбинированная гиперлипидемиа, нарушение удаления остаточных липопротеинов из крови)	Дефект в структуре апоЕ, синтез изоформы апоЕ ₂ , которая не взаимодействует с рецепторами	↑ концентрации остаточных ХМ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП Гиперхолестеролемиа, гипертриглицеролемиа, ранний атеросклероз, ксантоматоз
Типы IV и V (семейная гипертриглицеролемиа)	Генетически гетерогенная группа заболеваний. Избыточная продукция ЛПОНП как результат гиперинсулинемиа	↑ концентрации ЛПОНП, ЛПНП, гипертриглицеролемиа, умеренная гиперхолестеролемиа Атеросклероз, снижение толерантности к глюкозе, ксантоматоз

Ксантомы



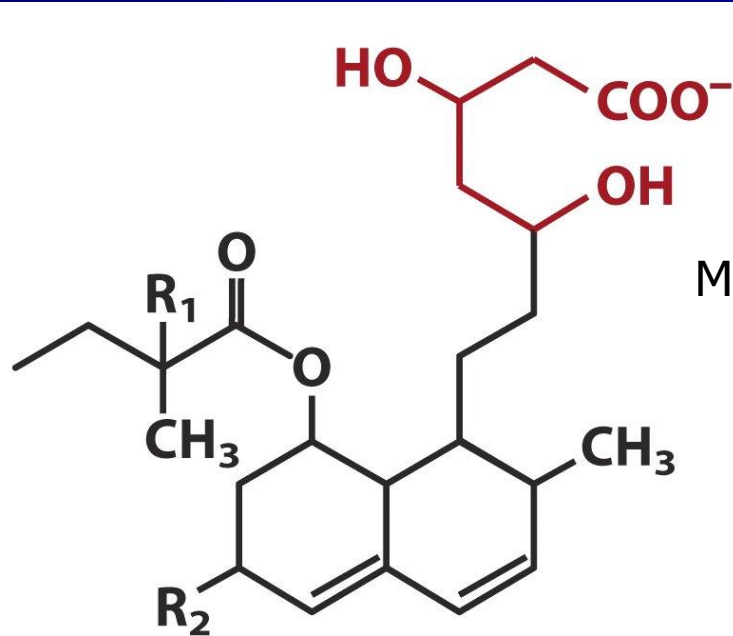
При дефекте рецепторов ЛПНП избыток холестерина откладывается в других клетках, например, в фибробластах, где имеются молекулы адгезии, с которыми способны взаимодействовать лимфоциты. На рисунке представлена ксантома (отложение холестерина) на сухожилиях у 14-летней девочки.

Ксантомы



Туберозные ксантомы ахилловых сухожилий

Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы



R₁ = H

R₁ = CH₃

R₁ = H

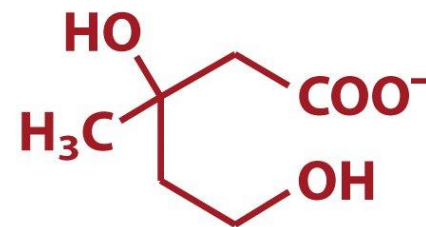
R₁ = H

R₂ = H

R₂ = CH₃

R₂ = OH

R₂ = CH₃



Мевалоновая кислота

Компактин

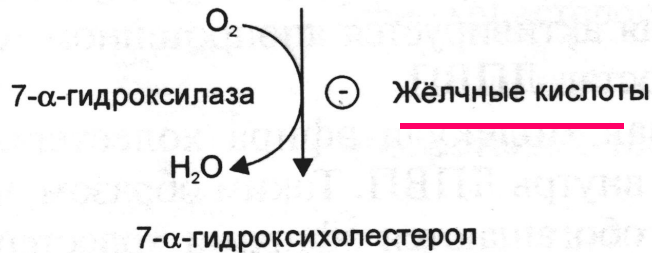
Симвастатин

Правастатин

Ловастатин

Синтез желчных кислот

Холестерин



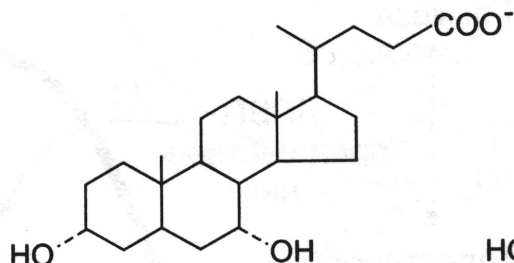
Восстановление,
гидроксилирование

3- α , 7- α -диол

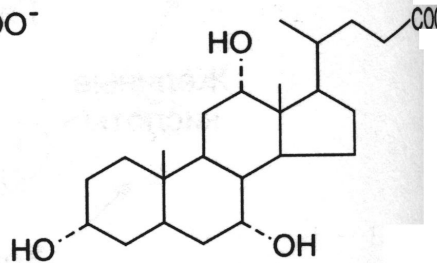
Окисление боковой цепи

3- α , 7- α , 12- α -триол

Окисление боковой цепи



Хенодезоксихолевая



Холевая

7-альфа-гидроксилаза

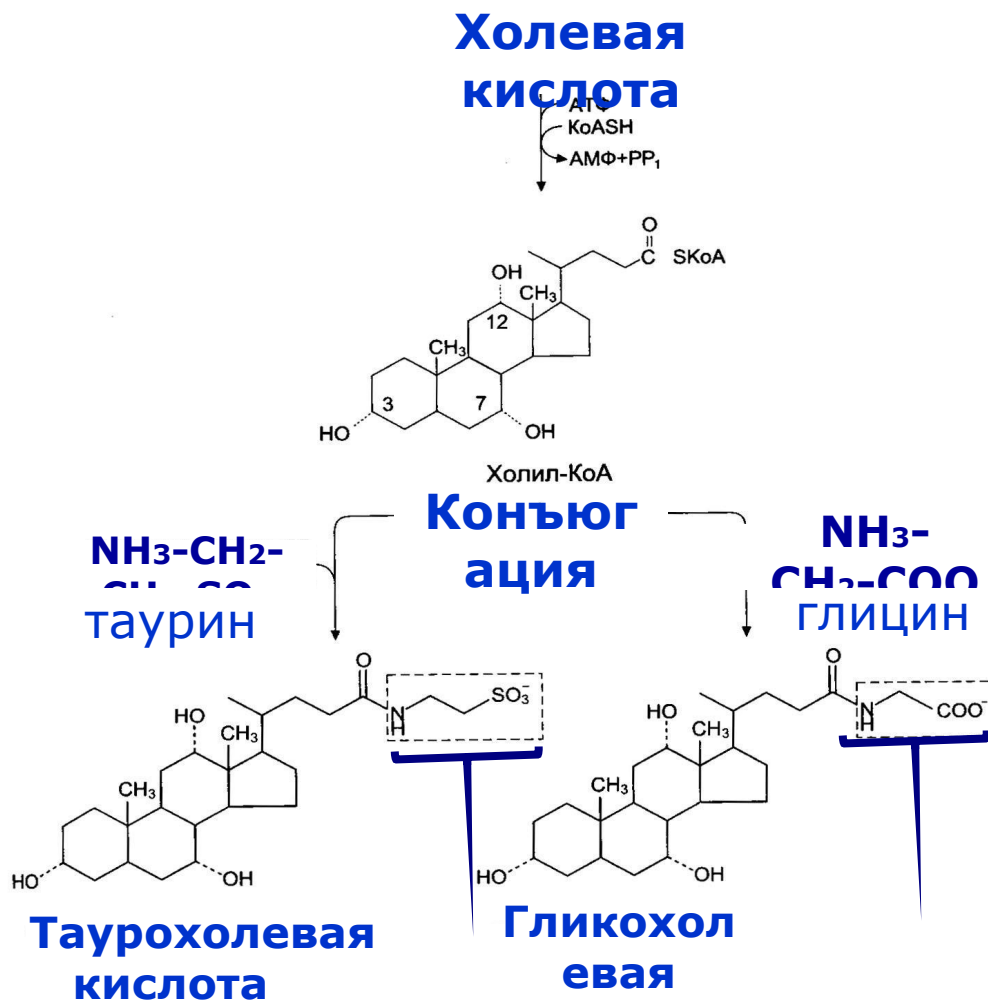
холестерина ингибируется желчными кислотами.

Прерывание циркуляции желчных кислот активирует этот фермент.

У большинства больных желчно-каменной болезнью повышена активность ГМК-КоА-редуктазы и снижена активность 7-альфа-гидроксилазы. В результате увеличен синтез холестерина и снижен синтез желчных кислот, что увеличивает долю холестерина, секретиремого в желчь.

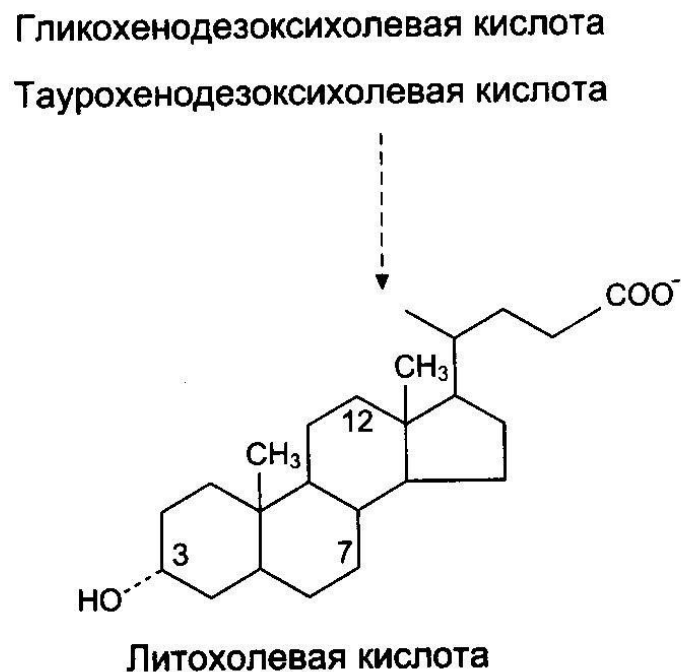
Конъюгация желчных кислот

Конъюгация – присоединение молекул таурина или глицина к карбоксильной группе желчных кислот, усиливает их детергентные свойства. Эти желчные кислоты называются первичными.



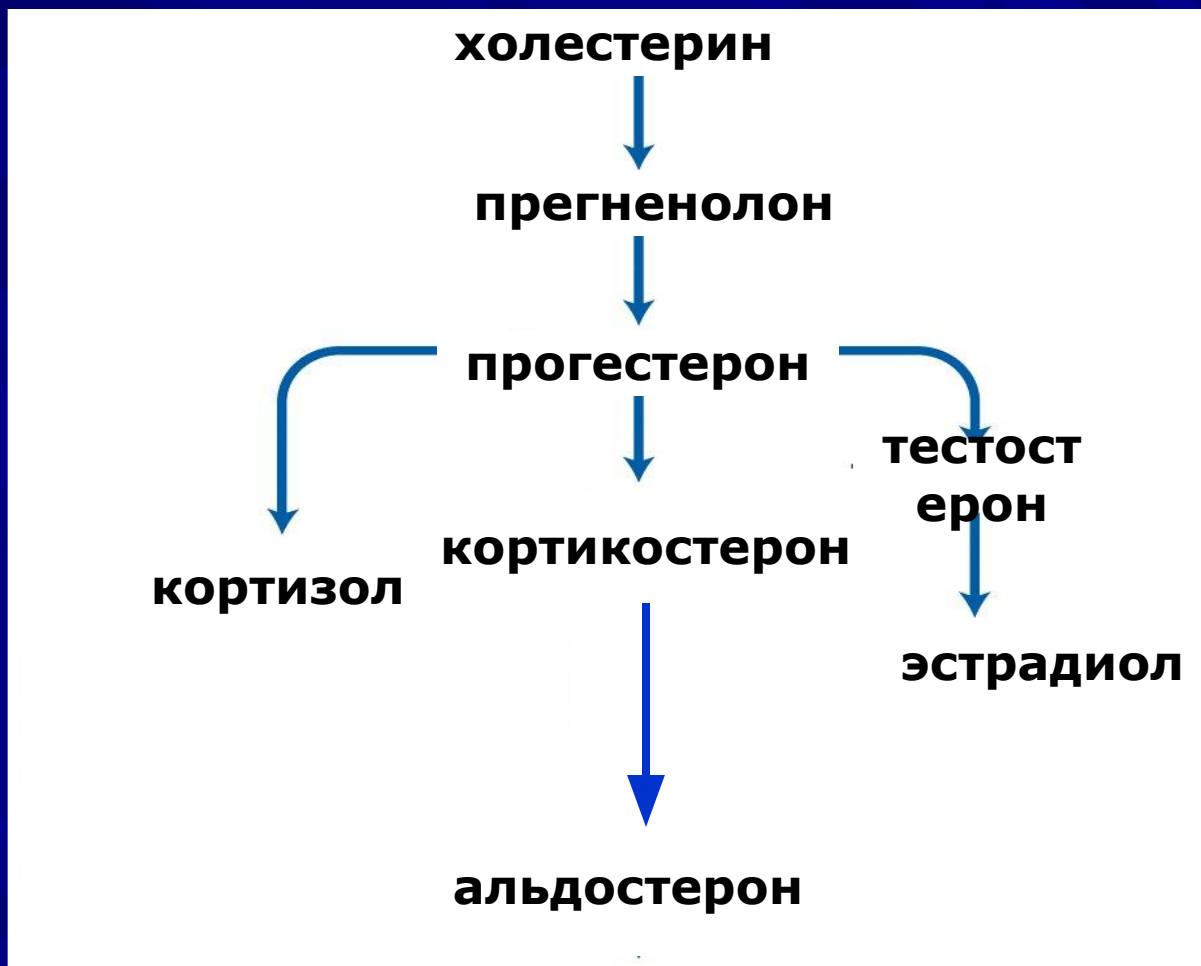
Конъюгация происходит в клетках печени. Большая часть первичных желчных кислот всасывается и возвращается через воротную вену в печень (энтерогепатическая циркуляция).

Образование вторичных желчных кислот в кишечнике

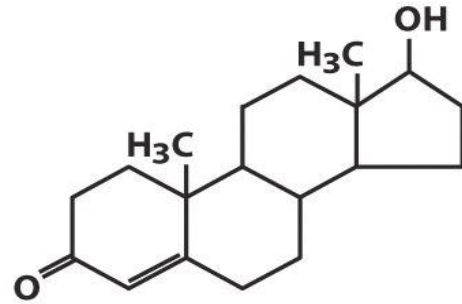


Часть желчных кислот (около 5%) в кишечнике подвергается действию бактерий, которые отщепляют глицин и таурин, а также отщепляют гидроксильную группу в положении 7. Образуются вторичные желчные кислоты, которые выводятся с фекалиями. Путь выведения желчных кислот – основной путь выведения холестерина.

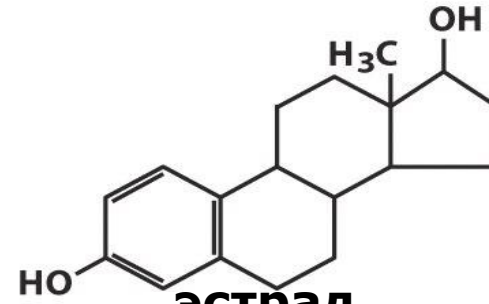
Холестерин как предшественник стероидных гормонов



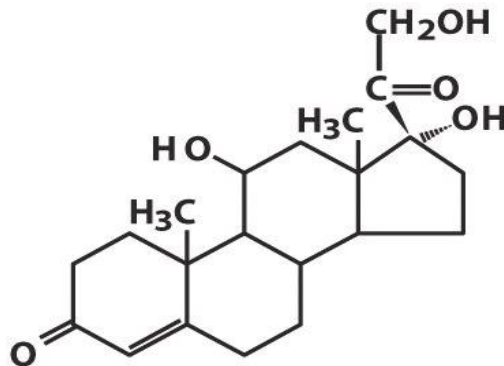
Стероидные гормоны



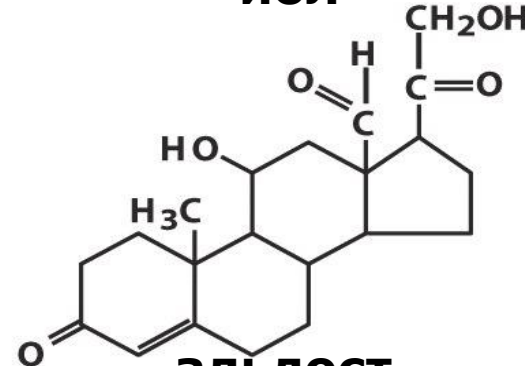
тестостерон



**эстрад
иол**



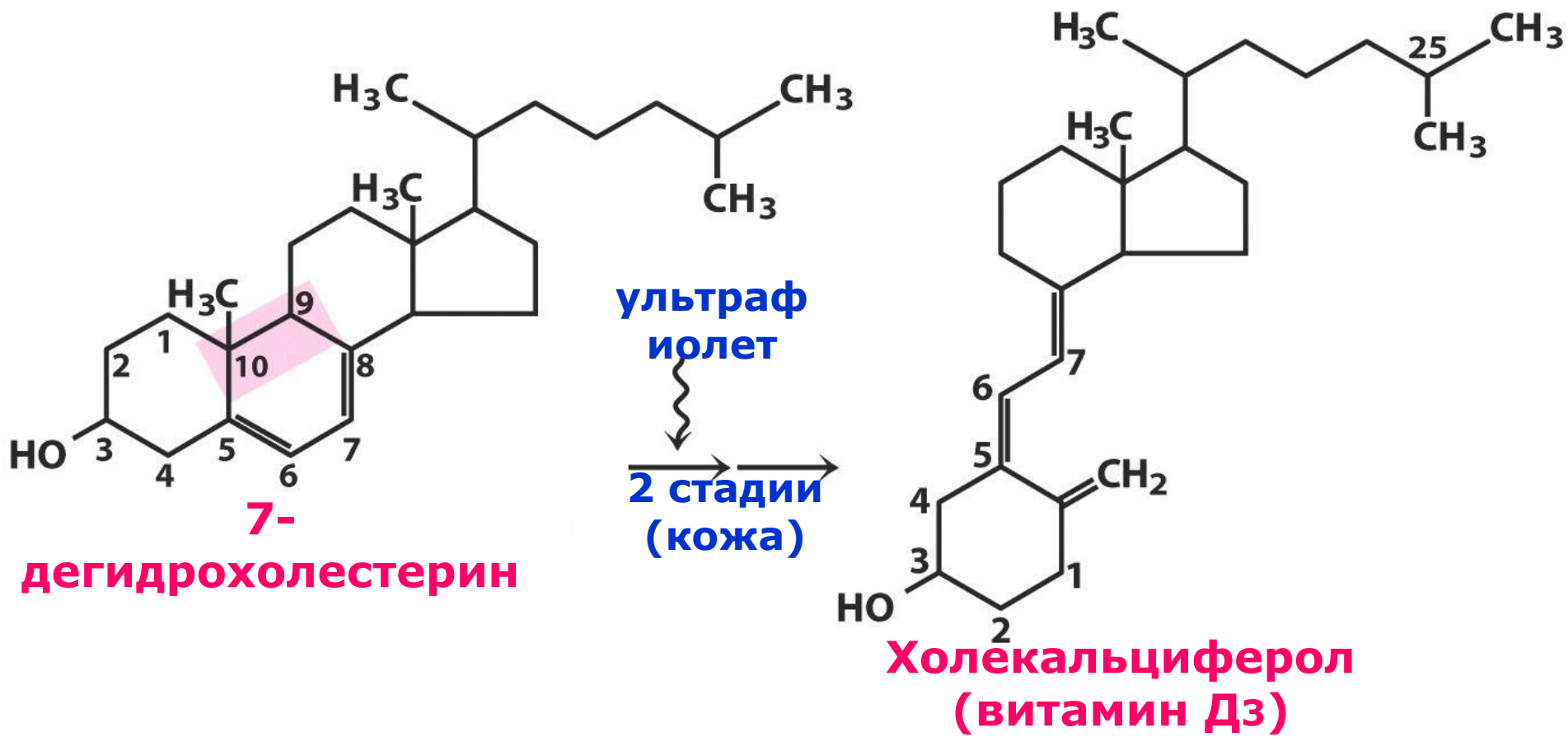
кортизол



**альдост
ерон**

**Вверху – половые гормоны
Внизу – гормоны коры надпочечников:
глюкокортикоид кортизол и
минералокортикоид альдостерон**

Синтез витамина D3 из холестерина

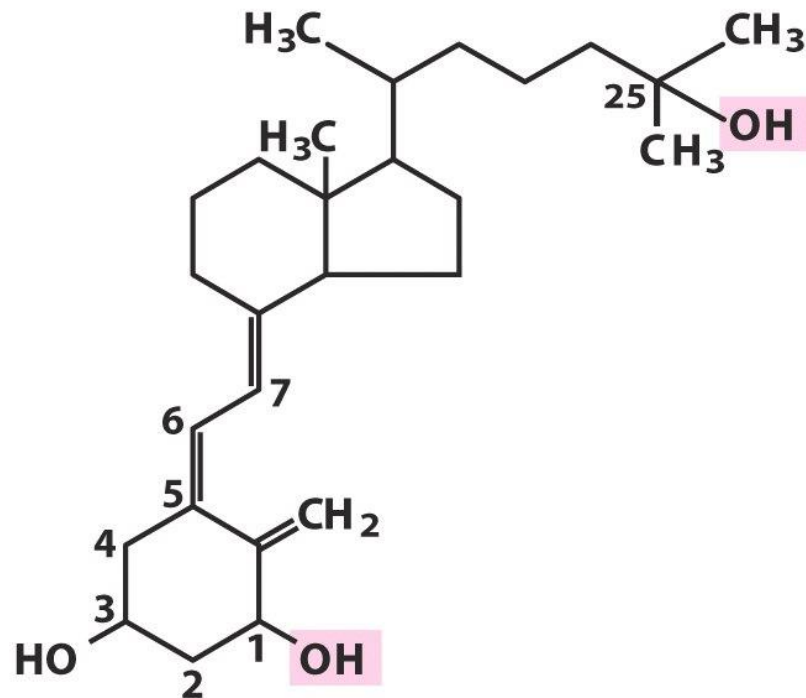


Синтез витамина Д



**Холекальциферол
(витамин Д3)**

→ →
1 стадия в печени
1 стадия в почках



**1,25-
дигидрохолекальциферол**

Пути снижения уровня холестерина в крови

- 1. Низкокалорийная диета с пониженным содержанием холестерина, твердых жиров и повышенным содержанием антиоксидантов, а также растительных стероидов.
- 2. Использование ингибиторов синтеза мевалоновой кислоты.
- 3. Снижение уровня желчных кислот за счет их сорбции в кишечнике с последующим выведением.
- 4. Снижение уровня гормонов, активирующих синтез холестерина (инсулин) и их рецепторов в клетках.

Последствия пониженного уровня холестерина в крови

Очень низкий уровень холестерина в крови также может вызвать различные заболевания. Холестерин крайне необходим организму, при его дефиците увеличивается количество суицидов, легче возникают депрессивные состояния, может наступить бесплодие и некоторые заболевания нервной системы, например, болезнь Паркинсона. Причины этого пока неясны, возможно, это связано с тем, что , холестерин в больших количествах входит в состав миелиновой оболочки нервов, которая обеспечивает изоляцию аксонов нервных клеток и нормальное проведение нервного импульса.