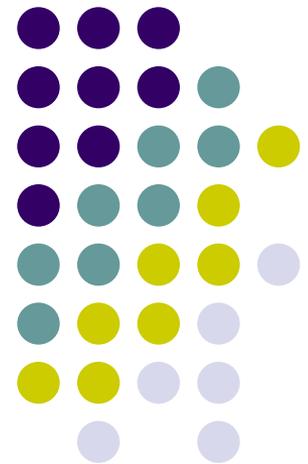


**Обмен холестерина
Кетоновые тела
Нарушения липидного**

**обмена
Биологические
мембраны**



План лекции



- Ацетил-КоА, источники, пути использования
- Обмен холестерина
 - Источники холестерина
 - Биологическая роль
 - Биосинтез холестерина
 - Выведение холестерина
- Кетоновые тела, биосинтез кетоновых тел
- Нарушения липидного обмена
 - Нарушения обмена холестерина
 - Жировое перерождение печени
 - Ожирение
 - Нарушение обмена липопротеинов
 - Болезни накопления липидов (липидозы)
- Биологические мембраны, строение, роль
- Перекисное окисление липидов (ПОЛ)

Ацетил-КоА, источники, пути использования



УГЛЕВОДЫ

Глюкоза



Пируват



ЛИПИДЫ

β -окисление ВЖК

БЕЛКИ

Кетогенные
аминокислоты



цикл Кребса
(12 АТФ)

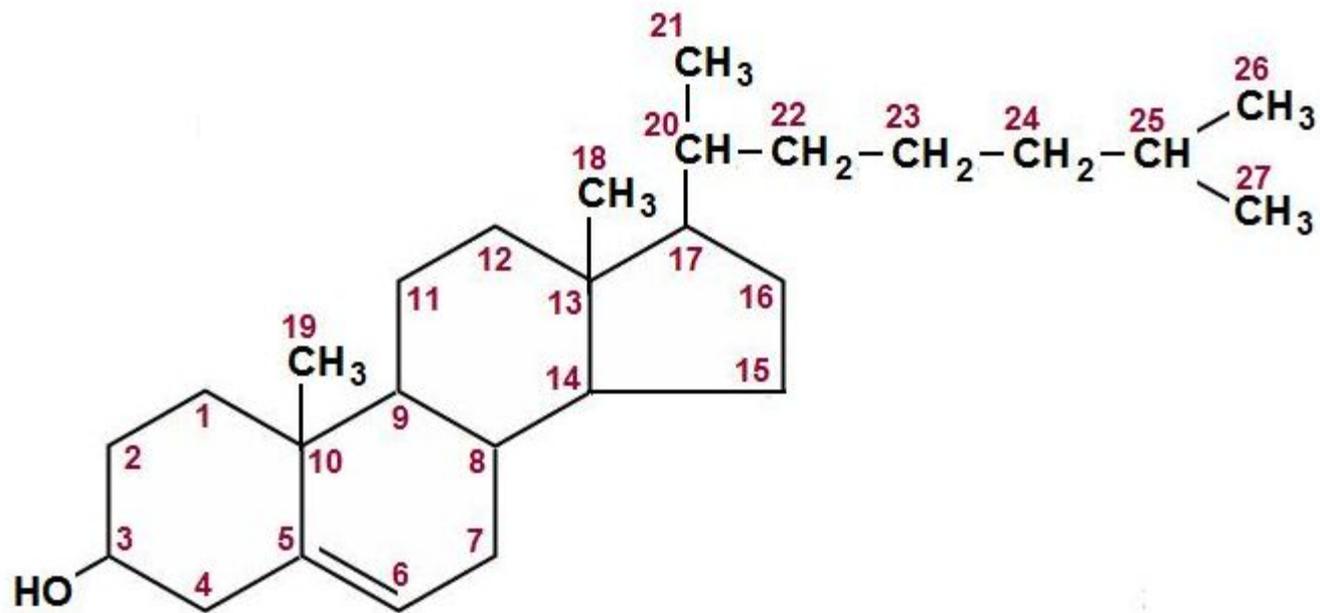
Синтез ВЖК

Синтез
холстерина

Синтез
кетоновых тел



Холестерин



Переваривание экзогенного холестерина



- Холестерин поступает с пищей в виде свободного или связанного (в виде холестероида – эфира холестерина)
- Свободный холестерин в ЖКТ не переваривается
- Связанный холестерин переваривается в тонком кишечнике по следующей схеме

Эфир холестерина $\xrightarrow{\text{холестролэстераза}}$ **холестерин + ВЖК**

- Холестерин всасывается в тонком кишечнике в виде **ХОЛЕИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ**

Транспортные формы холестерина



- ЛПНП (β -липопротеины)
- ЛПОНП (пре- β -липопротеины)
- ЛПНП+ЛПОНП - атерогенные липопротеины
- ЛПВП (альфа- ЛП) - антиатерогенные
липопротеины

Биосинтез холестерина



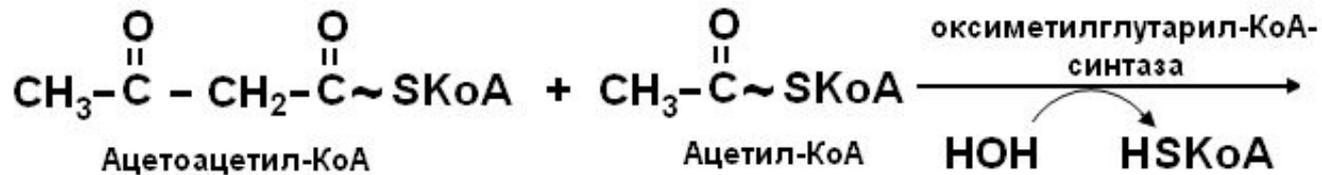
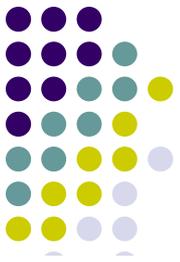
За сутки синтезируется 0,3 – 0,5 г до 1 г/сут **эндогенного** холестерина:

- 80% в печени
- 10 % в клетках кишечника
- 5 % в коже

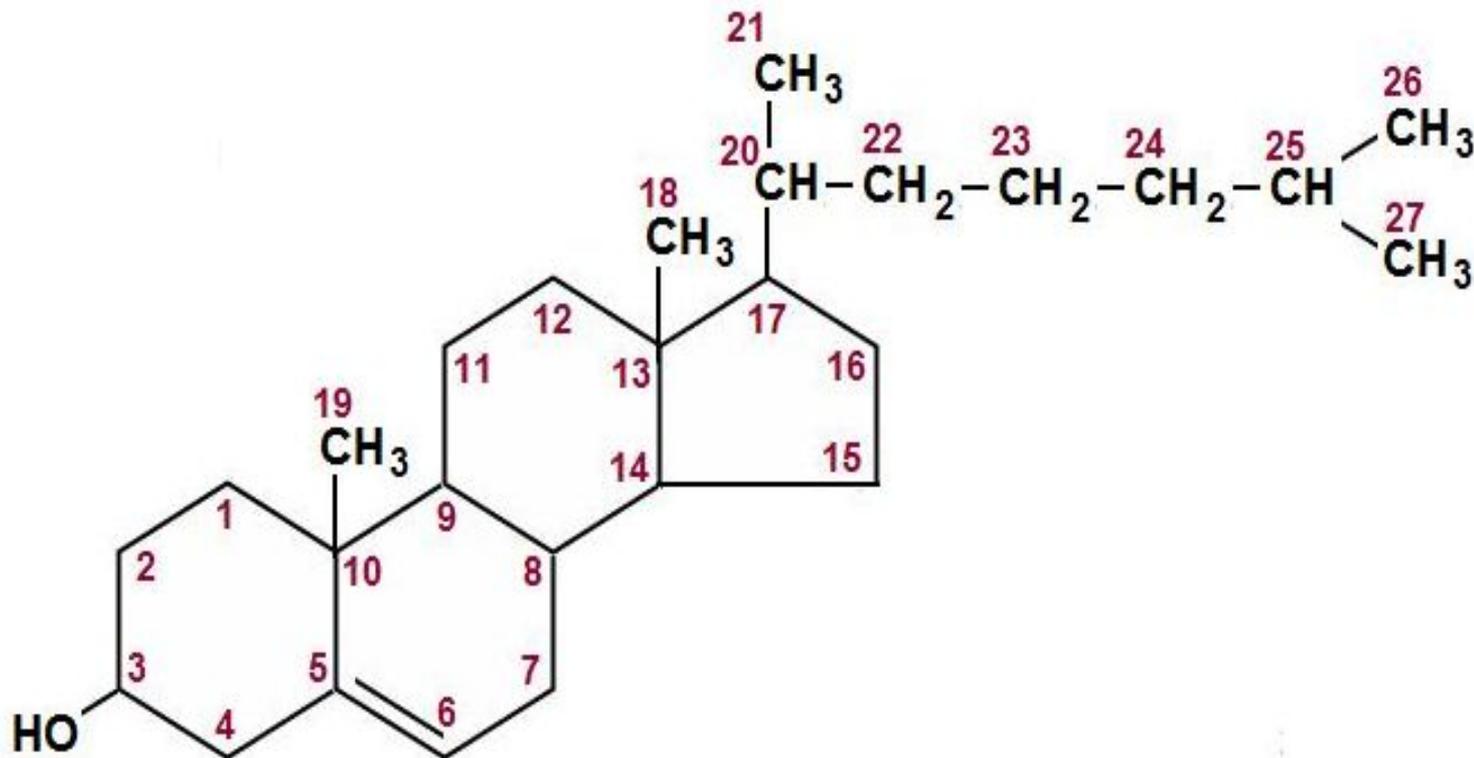
Условно в биосинтезе холестерина можно выделить **3 стадии**:

1. превращение Ацетил-КоА в мевалоновую кислоту
2. образование из мевалоновой кислоты сквалена
3. циклизация сквалена в холестерин

1. Образование мевалоновой кислоты



2. Мевалоновая кислота → сквален
3. Сквален → ланостерин → холестерин



Регуляция биосинтеза холестерина



- Биосинтез холестерина регулируется по принципу отрицательной обратной связи: чем больше в организм человека поступает экзогенного холестерина, тем меньше синтезируется эндогенного.
- Лимитирующей скоростью биосинтеза холестерина в организме является **ОМГ-КоА-редуктазная реакция**, она необратимая.
- Экзогенный холестерин угнетает фермент ОМГ-КоА-редуктазу.

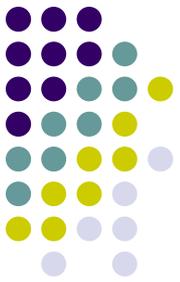
Выведение холестерина



- Ежедневно из организма человека выводится около 1,0 г холестерина:
 - Около 50 % с калом в виде желчных кислот
 - Около 50 % с калом в виде копростанола, который образуется в толстом кишечнике под воздействием микрофлоры
 - 0,1 г/сут сальными железами

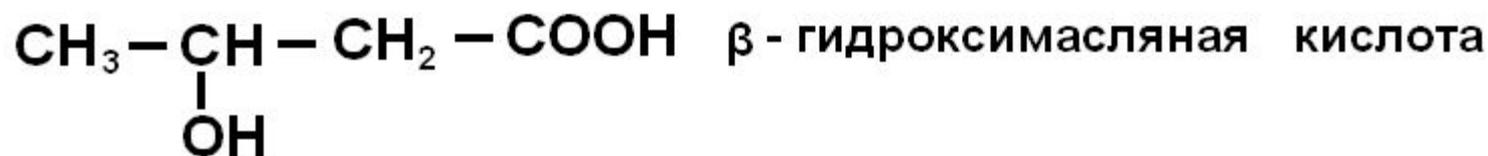
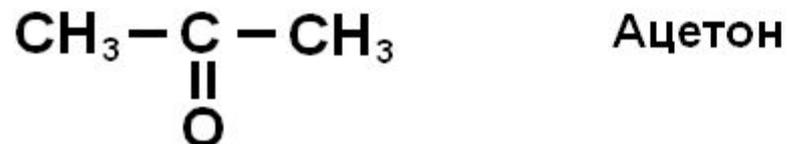
Общая схема обмена холестерина





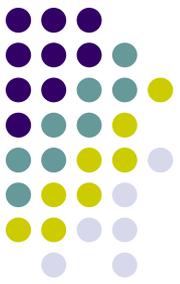
Кетоновые тела

Кетоновые тела



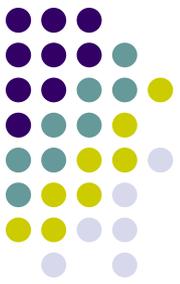
Биосинтез идет в печени.

Биороль энергетический материал для мышц, почек, миокарда.



- В крови здорового человека кетоновые тела содержатся в очень небольших концентрациях
- **Кетонемия** – повышение уровня кетоновых тел в крови (голодание, сахарный диабет). При этом скорость образования кетоновых тел превышает способность периферических тканей их утилизировать.
- **Кетонурия** – появление кетоновых тел в моче вследствие кетонемии.

Нарушения липидного обмена



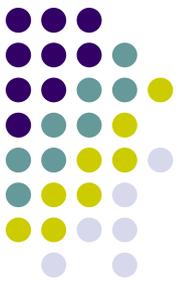
1. Нарушения обмена холестерина

- Атеросклероз

Атеросклероз – накопление холестерина и его эфиров в интиме сосудов. (В первую очередь артерий).

Начальным, пусковым механизмом развития атеросклероза является проникновение атерогенных липопротеинов (ЛПОНП и ЛПНП) через эндотелий сосудов в субэндотелиальное пространство.

Лабораторный контроль атеросклероза осуществляется по следующим показателям:



- Гиперхолестеринемия;
- Увеличение содержания атерогенных липопротеинов (ЛПНП+ЛПОНП)
- Рост коэффициента атерогенности больше 4
$$\frac{\text{ЛПНП+ЛПОНП}}{\text{ЛПВП}}$$

(в норме этот показатель меньше 4)
- Снижение содержания антиатерогенных липопротеинов (ЛПВП);
- Снижение содержания фосфолипидов

2. Жировое перерождение печени

Из-за недостатка холина, метионина, незаменимых ВЖК, витаминов В₃ и В₆ может возникнуть метаболический блок образования фосфолипидов и, как следствие, липопротеинов плазмы крови. Это приводит к увеличению содержания свободных ВЖК в крови, их постепенному накоплению в тканях, в особенности в печени. При этом печень теряет свою основную функцию – обезвреживающую.





3. Ожирение – чрезмерное накопление нейтрального (резервного) жира.

Причины:

- Чрезмерное питание, в особенности углеводами;
- Эндокринные заболевания;
- Наследственная патология



4. Нарушение обмена липопротеинов

Наследственные заболевания, приводящие к гиперлипопроотеинемии или гиполлипопроотеинемии

Гиперлипопроотеинемии:

I тип. **Гиперхиломикронемия.** Характеризуется медленным выведением ХМ, которые постепенно накапливаются в крови. Резко увеличивается в крови концентрация триглицеридов.

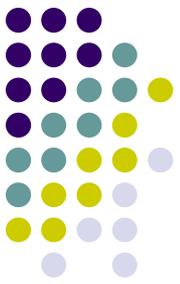


II тип. Гипер- β -липопротеинемия.

IIa – характеризуется увеличением в крови преимущественно ЛПНП

IIб – характеризуется одновременным увеличением в крови ЛПНП и ЛПОНП.

При этом типе значительно возрастает концентрация холестерина в крови, что увеличивает вероятность развития атеросклероза



III тип. Дис- β -липопротеинемия.

Характеризуется появлением в крови липопротеинов с необычно высоким содержанием холестерина. Такие липопротеины накапливаются в крови вследствие нарушения превращения ЛПОНП в ЛПНП

IV тип. Гиперпре- β -липопротеинемия.

Характеризуется значительным ростом ЛПОНП при нормальном содержании в крови ЛПНП. При этом уровень холестерина повышен незначительно.

V тип. Гиперпре- β -липопротеинемия и хиломикронемия.

Характеризуется одновременным ростом в крови содержания ЛПОНП и ХМ

Болезни накопления липидов (Липидозы)



- **Сфинголипидозы** – в тканях, в особенности в нервной, накапливаются **сфинголипиды**.

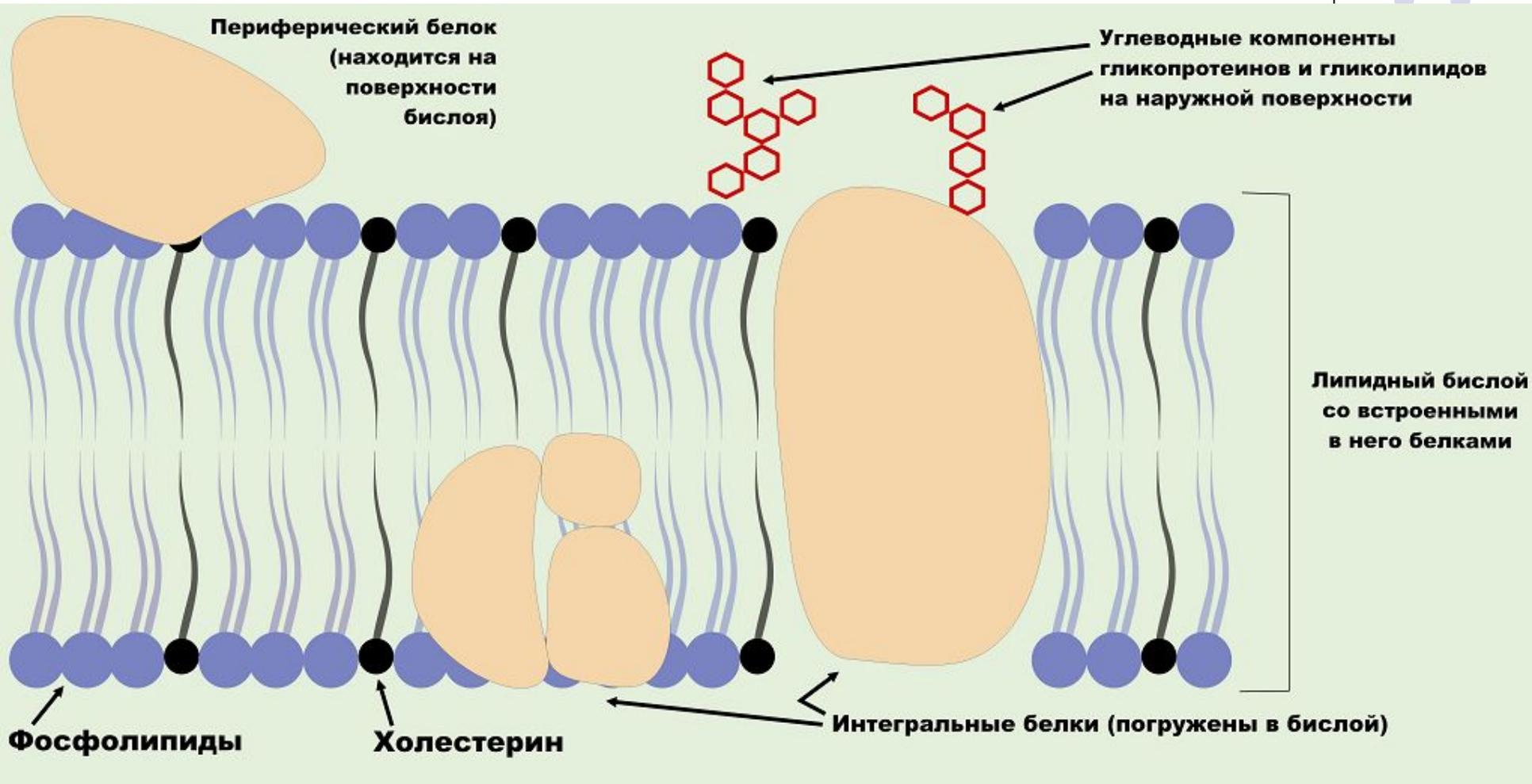
При этом нарушен распад запасаемых липидов, тогда как скорость биосинтеза сфинголипидов сравнима со скоростью биосинтеза их у здоровых людей

Биологические мембраны

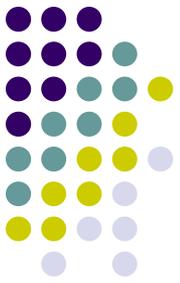


- Вязкие, пластичные структуры, окружающие все живые клетки
- **Мембраны** обладают избирательной проницаемостью и являются барьером, с помощью которого поддерживается различный химический состав **вне-** и **внутриклеточной** среды.
- В мембранах локализованы **ферменты**, обеспечивающие ответ на нервное возбуждение и **ферменты**, участвующие в преобразовании энергии в клетке.

Строение биологической мембраны



Химический состав мембран



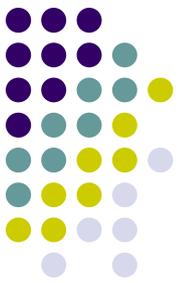
1. Липиды (~50 %)

- **Фосфолипиды**
- **Холестерин**

2. Белки (~50 %)

- **Поверхностные (рецепторные)**
- **Интегральные**

3. Углеводы (до 10 %) представлены углеводными компонентами гликолипидов и гликопротеинов



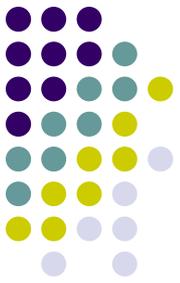
- В различных мембранах различное соотношение **белки/липиды**
 - Мембрана миелинового волокна – **0,23**
 - Мембрана эритроцита – **1,1**
 - Мембрана саркоплазматического ретикулума – **2,0**
 - Внутренняя митохондриальная мембрана – **3,2**

Факторы, определяющие скорость диффузии веществ через мембраны



- Трансмембранный концентрационный градиент веществ;
- Трансмембранная разность электрических потенциалов;
- Коэффициент проницаемости мембраны для данного вещества;
- Градиент гидростатического давления на мембране;
- Температура.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ)



- **ПОЛ** – цепная реакция, обеспечивающая расширенное воспроизводство свободных радикалов, которые инициируют дальнейшее распространение ПОЛ.





Повреждающее действие на липиды мембран оказывают свободные радикалы (ROO^* , RO^* , OH^*), которые образуются под действием активных форм кислорода

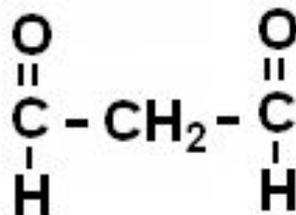
- OH^* – гидроксильный радикал;
- O_2^- – супероксиданион
- H_2O_2 – гидроперекись

Наиболее чувствительны к действию активных форм кислорода полиеновые жирные кислоты, локализованные преимущественно в фосфолипидах биологических мембран

Механизмы токсического действия ПОЛ

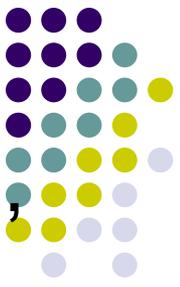


- В клетке возрастает концентрация Ca^{++} . При этом Na^+ и H_2O поступают в клетку и субклеточное пространство, что приводит к набуханию и разрушению клетки.
- Свободные радикалы проникая в ядро и митохондрии клетки повреждают молекулы ДНК, что может привести к мутациям.
- Образующийся при ПОЛ малоновый диальдегид



вызывает в мембранах денатурацию белков.

Регулирование процессов ПОЛ



Используются **антиоксиданты**, вещества, снижающие повреждающий эффект ПОЛ на биологические мембраны и уменьшающие скорость инициации данной реакции

- Ферменты (каталаза, пероксидаза, супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза);
- Витамины (Е – токоферол, С – аскорбиновая кислота)
- Провитамины (каротин)
- Фенолы. Ароматические амины



Спасибо за внимание!