

**Обмен холестерина
Кетоновые тела**

**Нарушения липидного
обмена**



Ацетил-КоА, источники, пути использования



УГЛЕВОДЫ

Глюкоза



Пируват

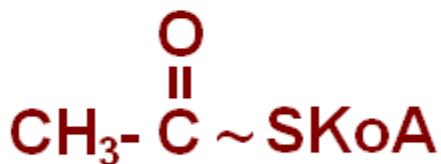


ЛИПИДЫ

β -окисление ВЖК

БЕЛКИ

Кетогенные
аминокислоты



цикл Кребса
(12 АТФ)

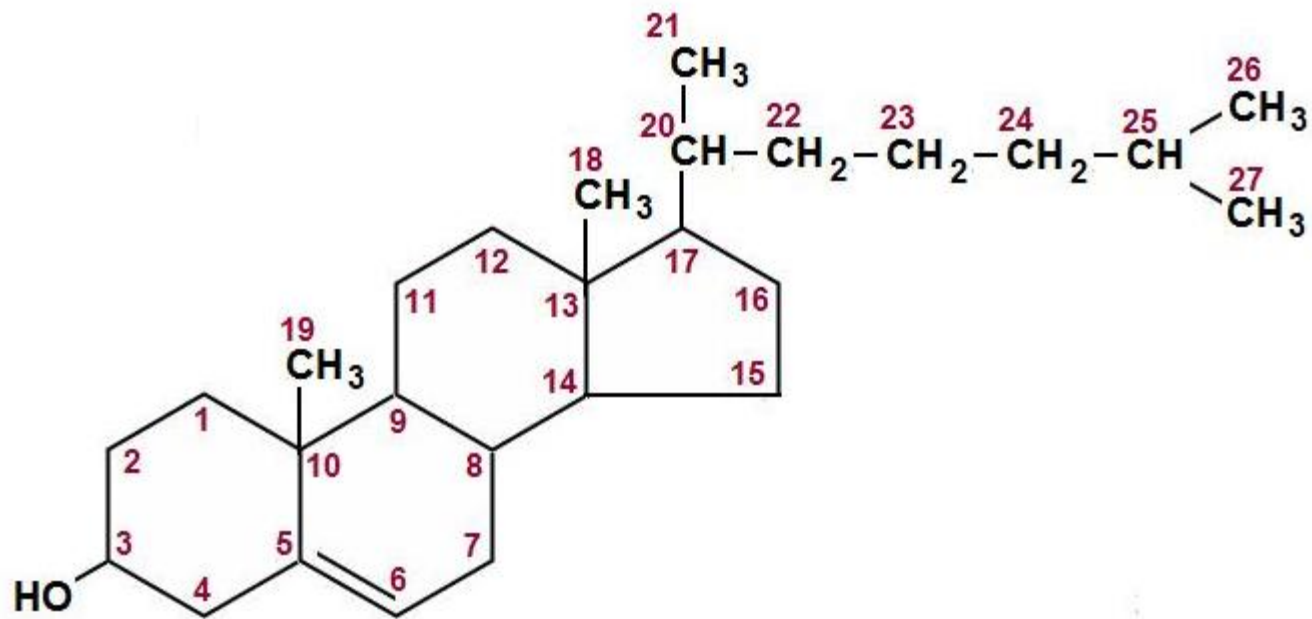
Синтез ВЖК

Синтез
холстерина

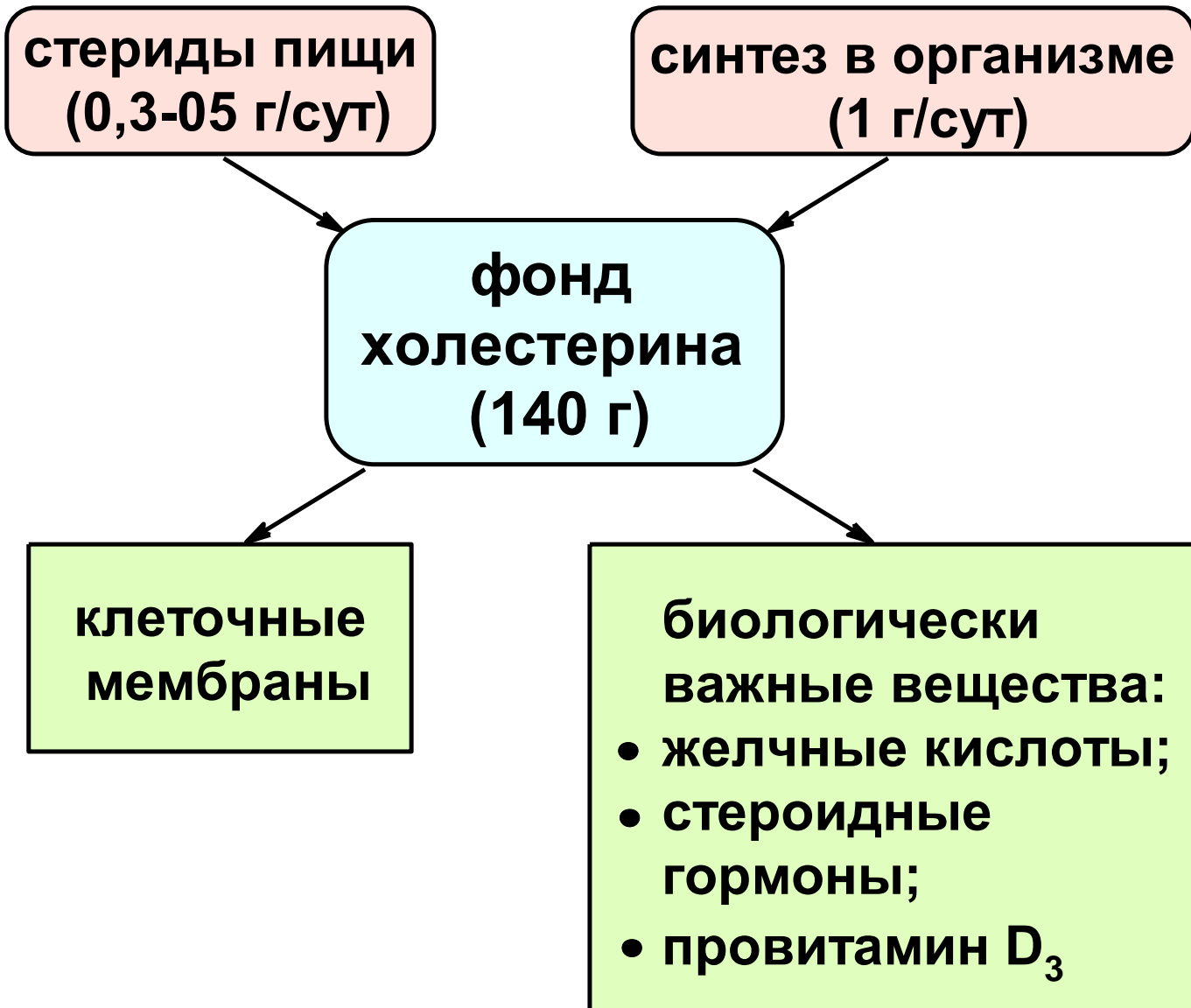
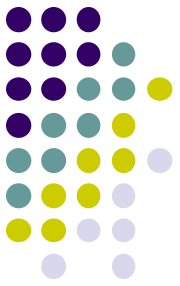
Синтез
кетоновых тел



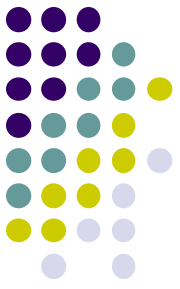
Холестерин



Источники и пути использования холестерина



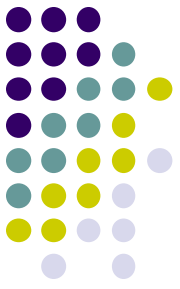
Переваривание экзогенного холестерина



- 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**

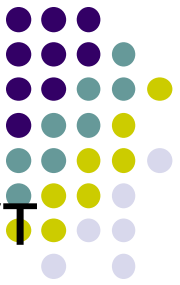
- Холестерин всасывается в тонком кишечнике в виде **холеиновых комплексов**



Транспортные формы холестерина

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

Биосинтез холестерина



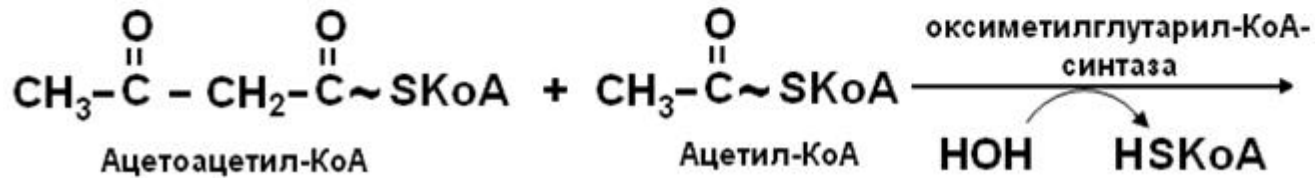
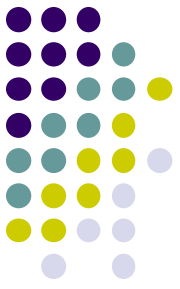
За сутки синтезируется 0,3 – 0,5 г до 1 г/сут **эндогенного** холестерина:

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

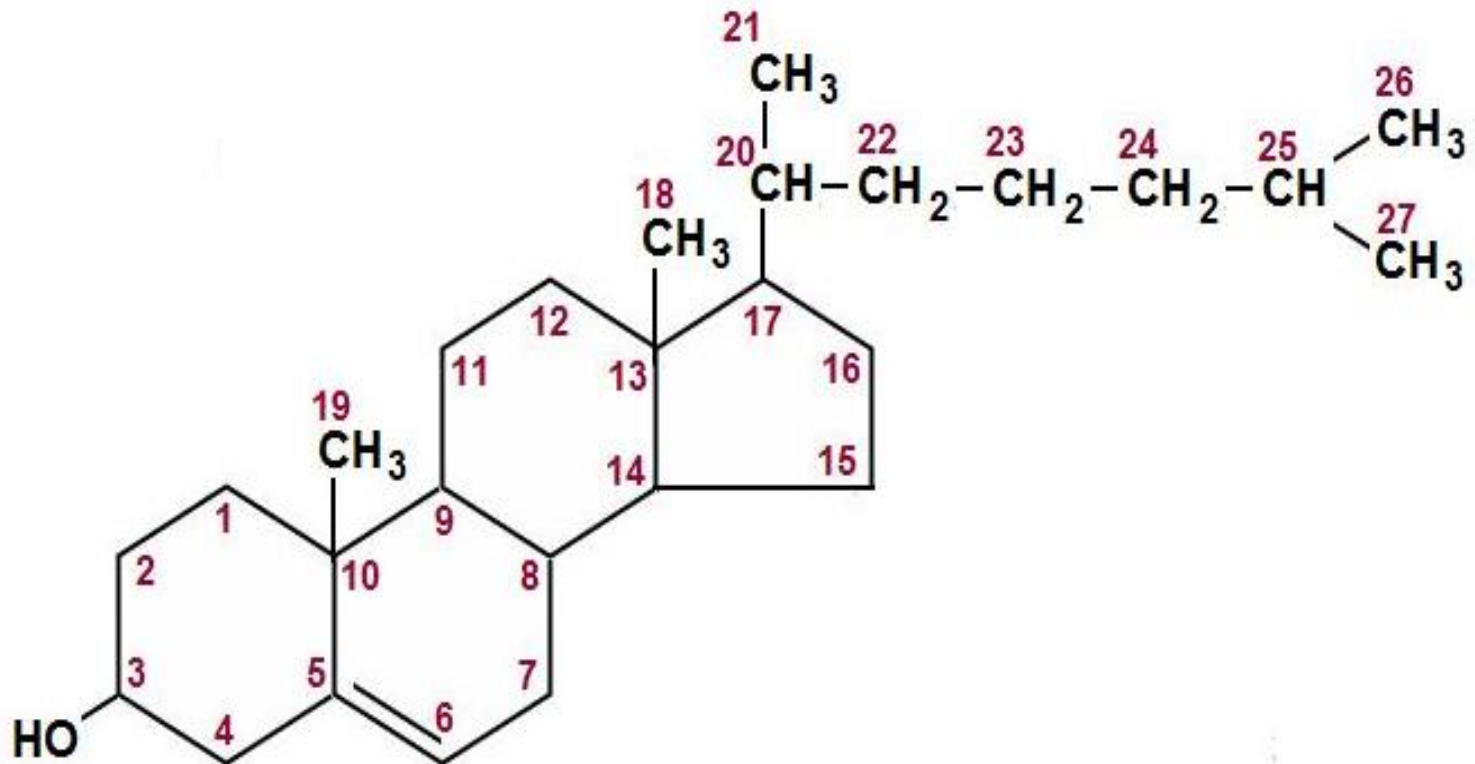
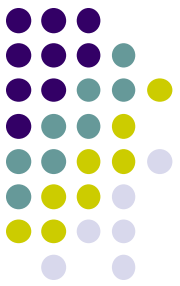
Условно в биосинтезе холестерина можно выделить **3 стадии**:

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

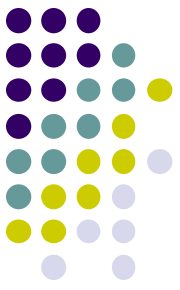
1. Образование мевалоновой кислоты



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

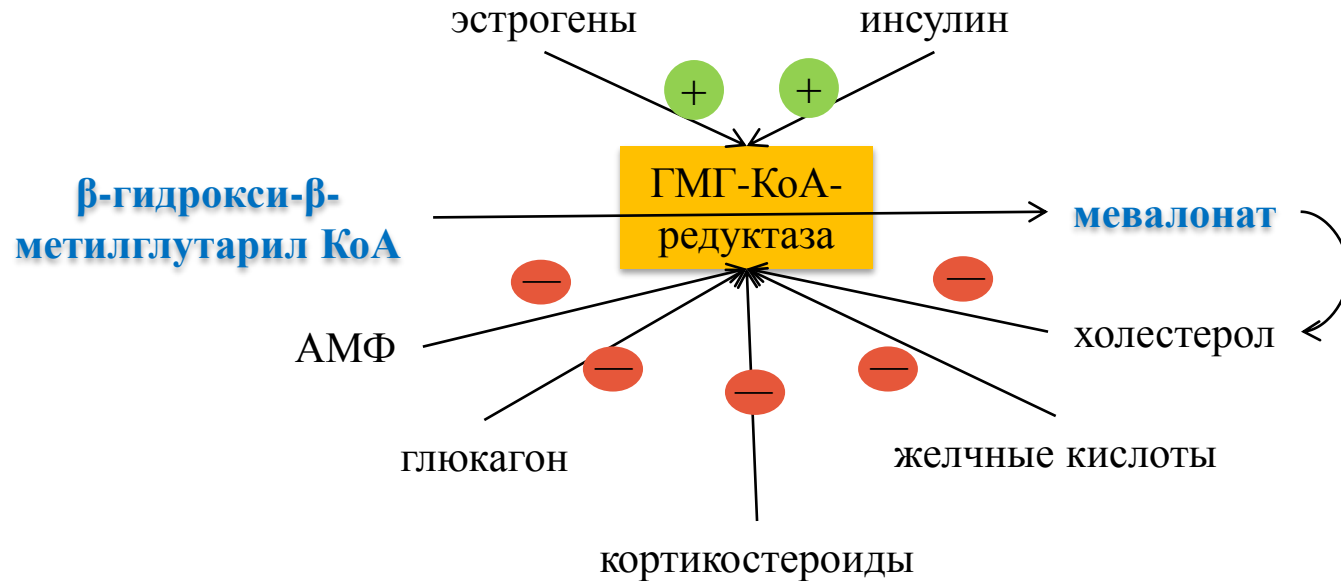
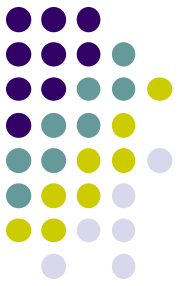


Регуляция биосинтеза холестерина



- 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 **ГМГ-КоА-редуктазная реакция**, она необратимая.
- Экзогенный холестерин угнетает фермент ГМГ-КоА-редуктазу.

Регуляция синтеза холестерина



Субстратно-гормональный механизм изменения активности ГМГ-КоА-редуктазы:

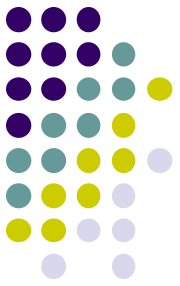
синтез фермента

протеолиз

фосфорилирование

дефосфорилирование

Выведение холестерина

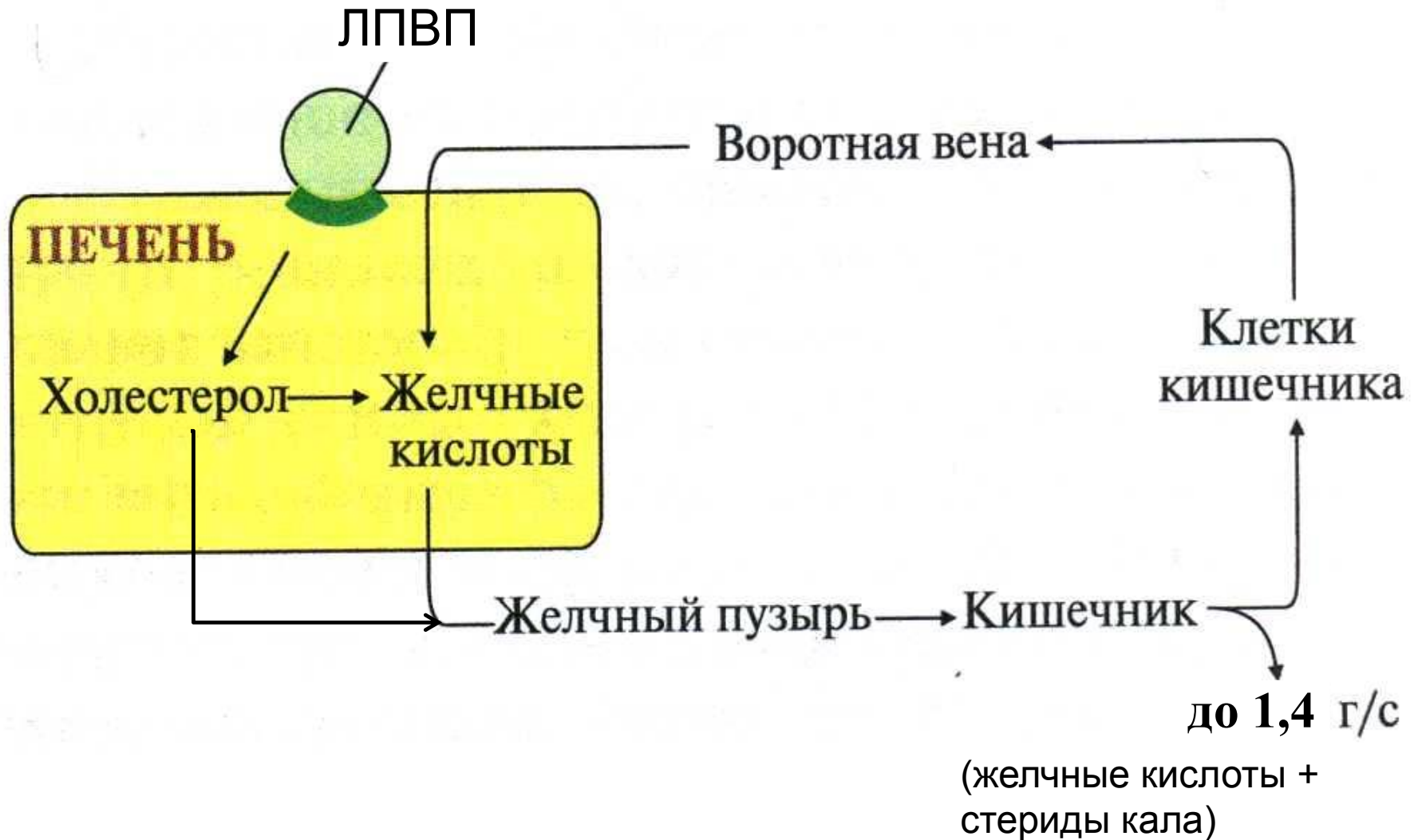


- Ежедневно из организма человека выводится около 1,0 г холестерина:
 - Около 50 % с калом в виде желчных кислот
 - Около 50 % с калом в виде копростанола, который образуется в толстом кишечнике под воздействием микрофлоры
 - 0,1 г/сут сальными железами

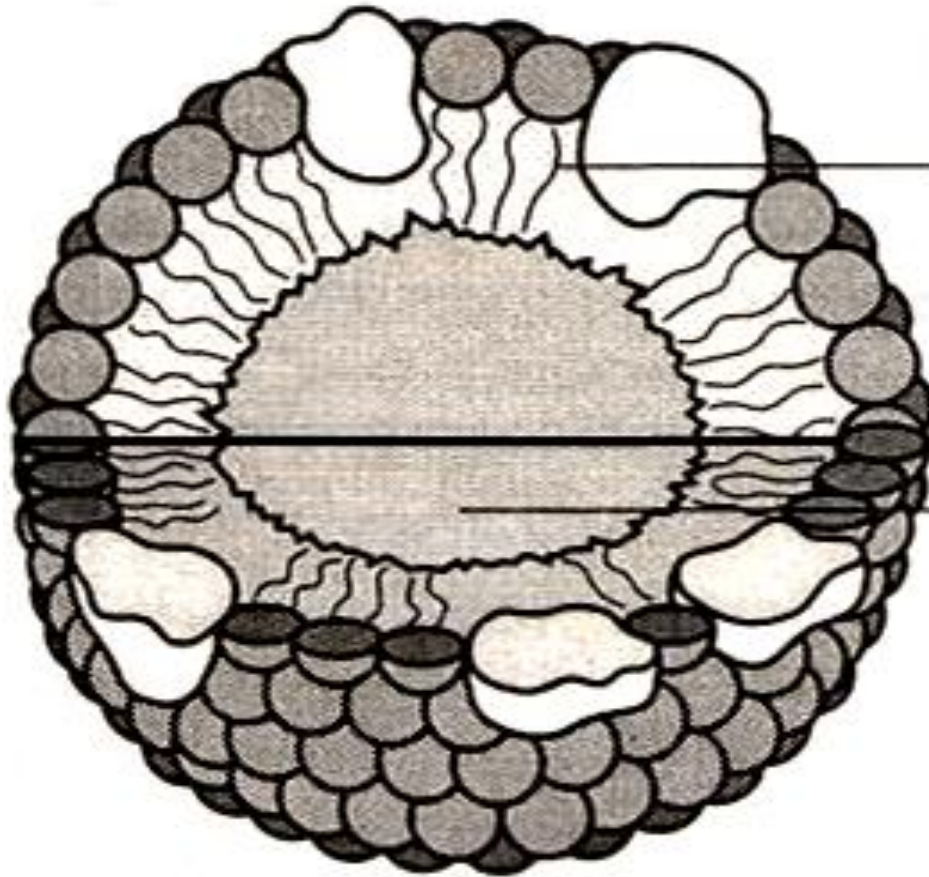
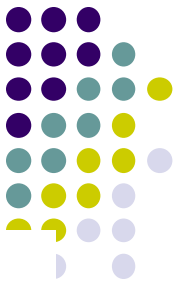
Общая схема обмена холестерина



Выведение стеридов через кишечник



Транспортные формы ЛИПИДОВ

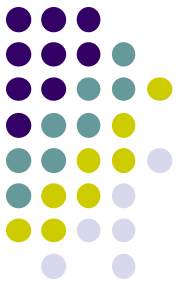


Полярный липидный
поверхностный слой
(фосфолипид,
холестерин,
апопротеин)

Неполярная
липидная
сердцевина
(триглицерид,
эфиры холестерина)

липопротеин

Классификация липопротеинов



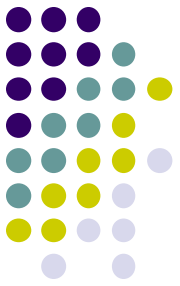
- Хиломикроны (самая низкая плотность)
- Липопротеины очень низкой плотности – ЛПОНП (пре β -липопротеины)
- Липопротеины промежуточной плотности – ЛППП
- Липопротеины низкой плотности – ЛПНП (β -липопротеины)
- Липопротеины высокой плотности – ЛПВП (α -липопротеины)

Состав липопротеинов



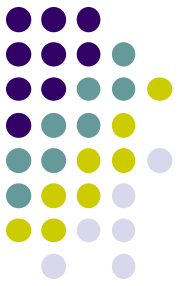
липопротеин	состав липопротеинов, %			
	ТАГ	Х + ЭХ	апопротеины	ФЛ
ХМ	88	5-7	2	3
ЛПОНП	55	17	10	18
ЛПСП	26	38	11	25
ЛПНП	7	50	22	21
ЛПВП	3	20	50	27

Холестерол используется как переносчик полиненасыщенных жирных кислот



- Транспорт холестерина и его эфиров осуществляется липопротеинами низкой и высокой плотности.

Лipopppoтeины вьсокой плотности



Общая характеристика

- образуются в **печени** *de novo*, в **плазме** крови при распаде хиломикронов, некоторое количество в стенке **кишечника**,
- в составе частицы примерно половину занимают белки, еще четверть фосфолипиды, остальное холестерин и ТАГ (50% белка, 25% ФЛ, 13% эфиров ХС и 5% свободного ХС, 7% ТАГ),
- структурным апобелком является **апо А1**, также содержат **апоЕ** и **апоСII**.

Функция

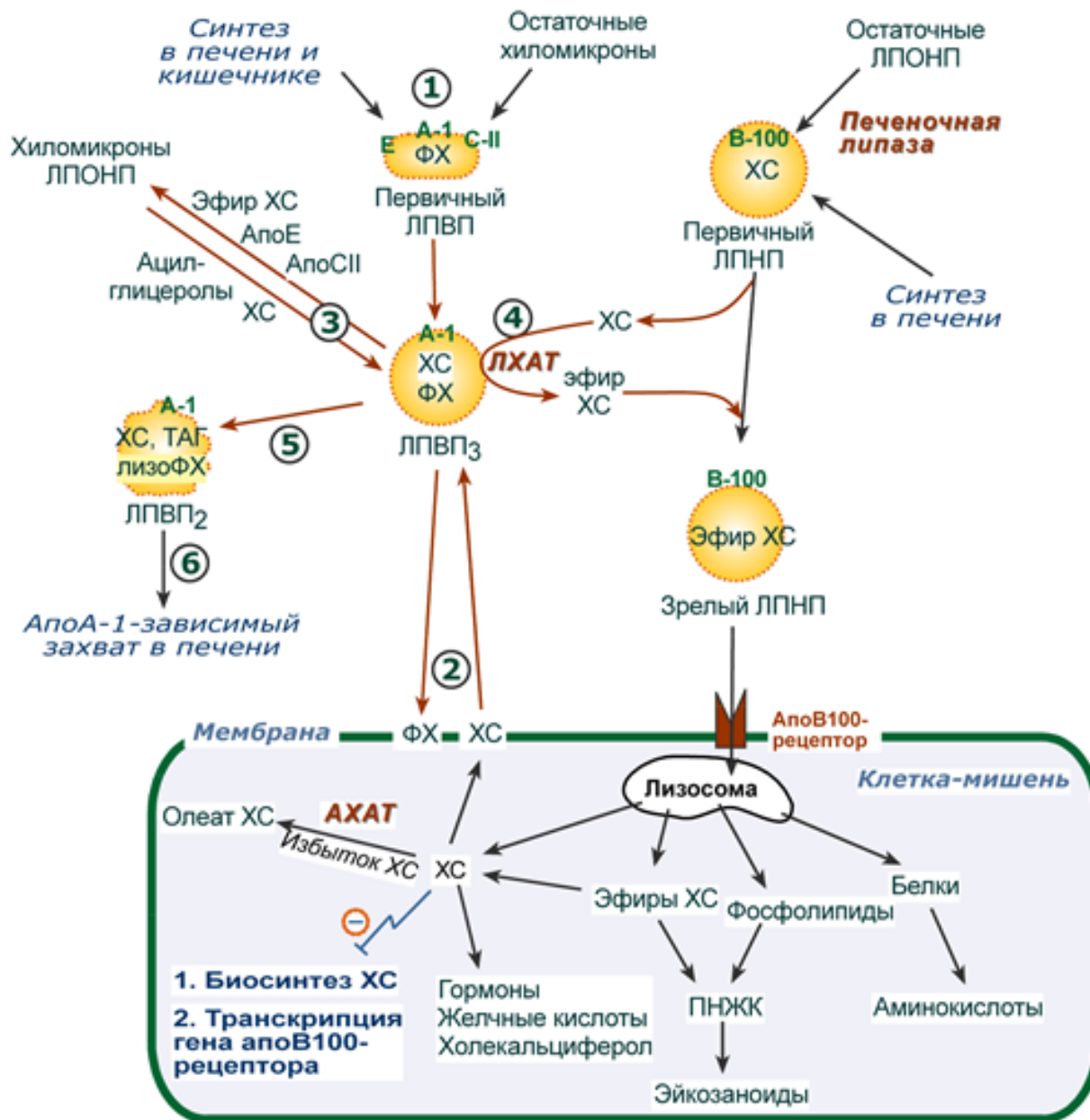
- Транспорт свободного ХС от тканей к печени.
- Фосфолипиды ЛПВП являются источником полиеновых кислот для синтеза клеточных фосфолипидов и эйкозаноидов.

Метаболизм

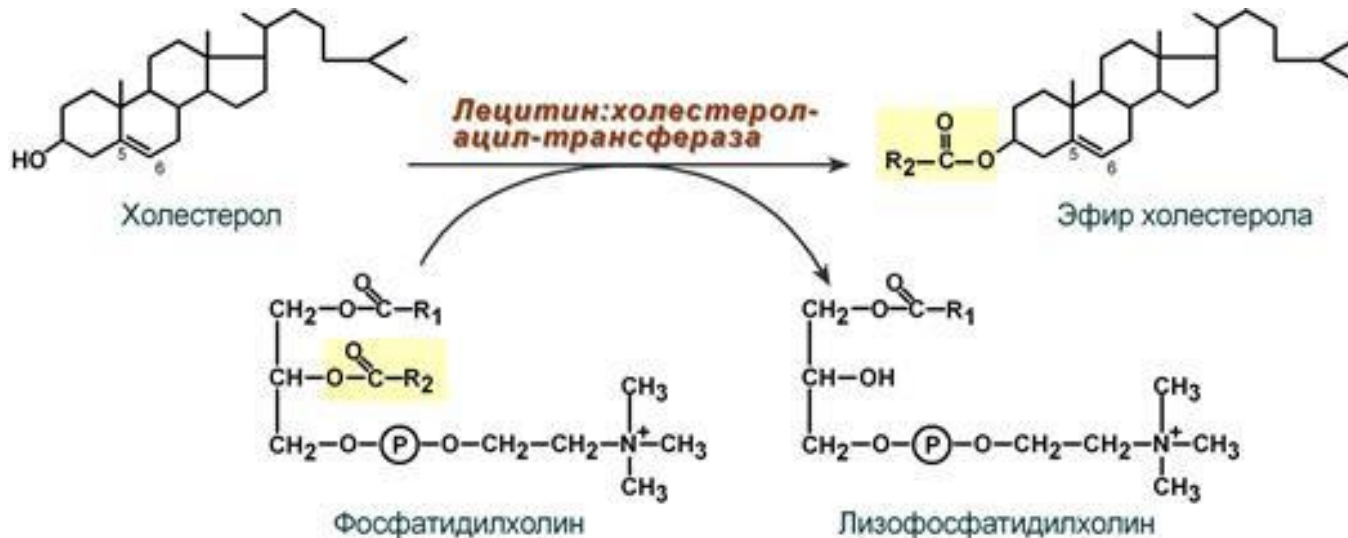
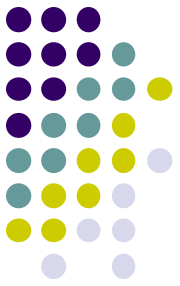


1. Синтезированные в печени частицы (насцентные или первичные ЛПВП) содержат в основном фосфолипиды и апобелки. Остальные липидные компоненты накапливаются в ЛПВП по мере метаболизма в плазме крови.
2. В плазме крови насцентный ЛПВП сначала превращается в ЛПВП₃ (условно его можно назвать "зрелый"). В этом превращении главным является то, что ЛПВП забирает от клеточных мембран **свободный холестерин** при непосредственном контакте или при участии специфических транспортных белков, взаимодействуя с мембранами клеток, отдает им часть **фосфолипидов** из своей оболочки, доставляя таким образом **полиеновые жирные кислоты** в клетки, тесно взаимодействует с ЛПНП и ЛПОНП, получая от них **свободный холестерин**. В обмен ЛПВП₃ отдают эфиры ХС, образованные благодаря переносу жирной кислоты от фосфатидилхолина (ФХ) на холестерин (**ЛХАТ-реакция**).

Транспорт холестерина и его эфиров в организме

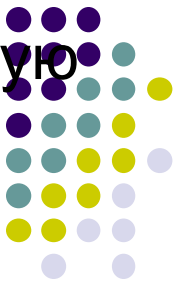


Реакция этерификации холестерина при участии лецитин:холестеролацилтрансферазы



Внутри ЛПВП активно протекает реакция при участии **лецитин:холестеролацилтрансферазы** (ЛХАТ-реакция). В этой реакции остаток **полиненасыщенной** жирной кислоты переносится от 2-го положения **фосфатидилхолина** (из оболочки самого ЛПВП) на получаемый свободный **холестерин** с образованием лизофосфатидилхолина (лизоФХ) и эфиров ХС. ЛизоФХ остается внутри ЛПВП, эфир холестерина отправляется в ЛПНП.

В результате первичный ЛПВП постепенно, через зрелую форму ЛПВП₃, преобразуется в ЛПВП₂ (остаточный, ремнантный). При этом происходят и дополнительные события:

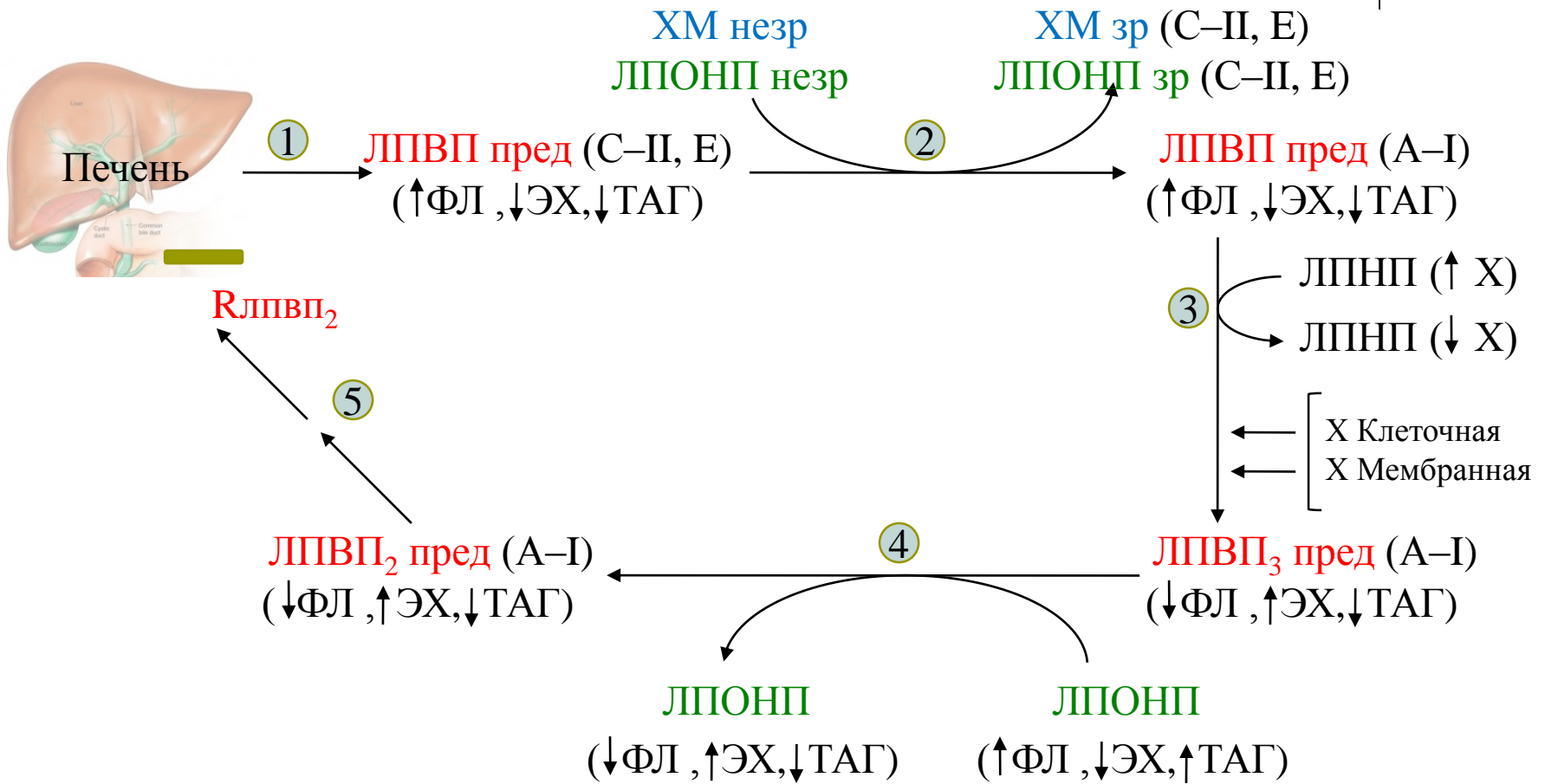


- взаимодействуя с разными формами ЛПОНП и ХМ, **ЛПВП** получают ацил-глицеролы (МАГ, ДАГ, ТАГ), и обмениваются холестерином и его эфирами,
- **ЛПВП** отдают апоЕ- и апоСII-белки на первичные формы ЛПОНП и ХМ, и потом забирают обратно апоСII-белки от остаточных форм.

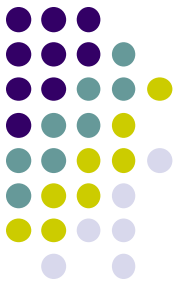
Таким образом, при метаболизме ЛПВП в нем происходит накопление свободного ХС, МАГ, ДАГ, ТАГ, лизоФХ и утрата фосфолипидной оболочки. Функциональные способности ЛПВП **снижаются**.

Далее ЛПВП₂ захватывается гепатоцитами при помощи апоА-1-рецептора, происходит эндоцитоз и частица разрушается.

Метаболизм липопротеинов высокой плотности



Лipoppотеины низкой плотности



Общая характеристика

- образуются в гепатоцитах *de novo* и в сосудистой системе печени под воздействием печеночной ЛП-липазы из ЛПОНП,
- в составе преобладают холестерол и его эфиры, другую половину массы делят белки и фосфолипиды (38% эфиров ХС, 8% свободного ХС, 25% белки, 22% фосфолипидов, 7% триацилглицеролов),
- основным апобелком является apoB-100,
- нормальное содержание в крови 3,2-4,5 г/л,
- самые атерогенные.

Функция ЛПНП



1. Транспорт холестерина в клетки, использующих его:

- для реакций синтеза [половых гормонов](#)

(половые железы), [глюкокортикоидов](#) и [минералокортикоидов](#) (кора надпочечников),

- для превращения в [холекальциферол](#) (кожа),
- для образования [желчных кислот](#) (печень),
- для выведения в составе желчи (печень).

2. Транспорт полиеновых жирных кислот в виде эфиров ХС в некоторые клетки рыхлой соединительной ткани (фибробласты, тромбоциты, эндотелий, гладкомышечные клетки), в эпителий гломерулярной мембраны почек, в клетки костного мозга, в клетки роговицы глаз, в нейроны, в базофилы аденогипофиза.

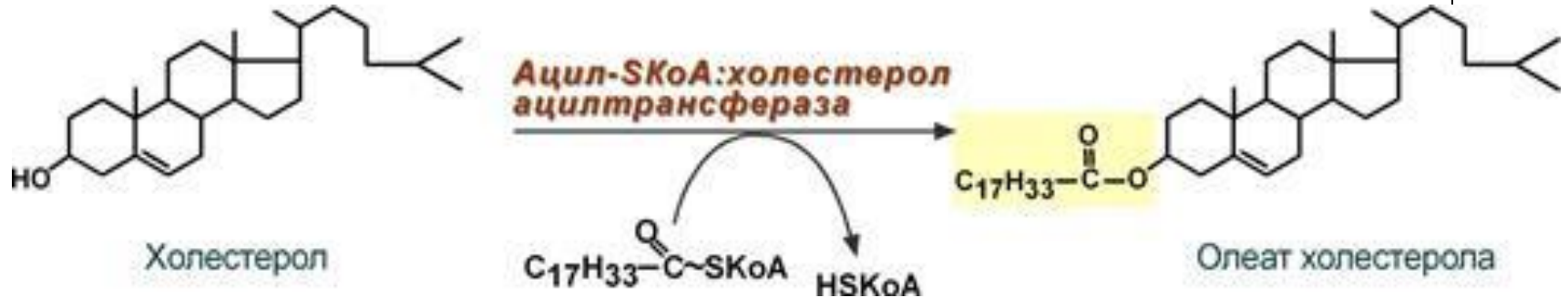
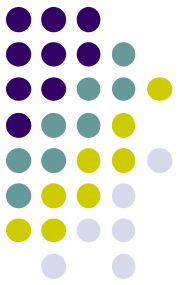
Клетки рыхлой соединительной ткани активно синтезируют [эйкозаноиды](#). Поэтому им необходим постоянный приток полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), что осуществляется через апо-В-100-рецептор, т.е. регулируемым поглощением ЛПНП, которые несут ПНЖК в составе эфиров холестерина.

Метаболизм



- В крови первичные ЛПНП взаимодействуют с ЛПВП, отдавая свободный ХС и получая этерифицированный. В результате в них происходит накопление эфиров ХС, увеличение гидрофобного ядра и "выталкивание" белка **апоВ-100** на поверхность частицы. Таким образом, первичный ЛПНП переходит в зрелый.
- 2. На всех клетках, использующих ЛПНП, имеется высокоафинный рецептор, специфичный к ЛПНП – **апоВ-100-рецептор**. Около 50% ЛПНП взаимодействует с апоВ-100-рецепторами разных тканей и примерно столько же поглощается гепатоцитами.

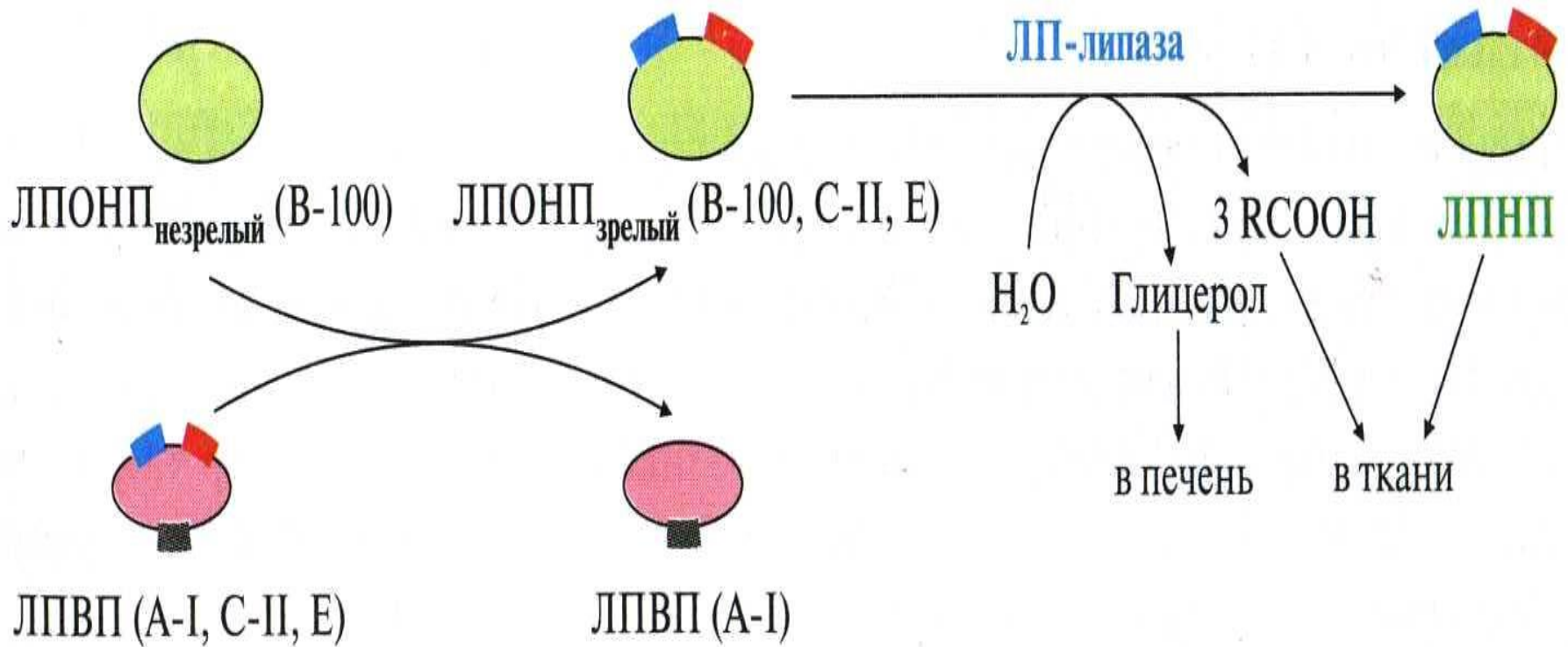
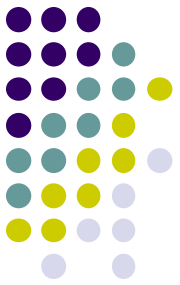
Синтез олеата холестерина при участии ацил-SКоА-холестерол-ацилтрансферазы (АХАТ-реакция)



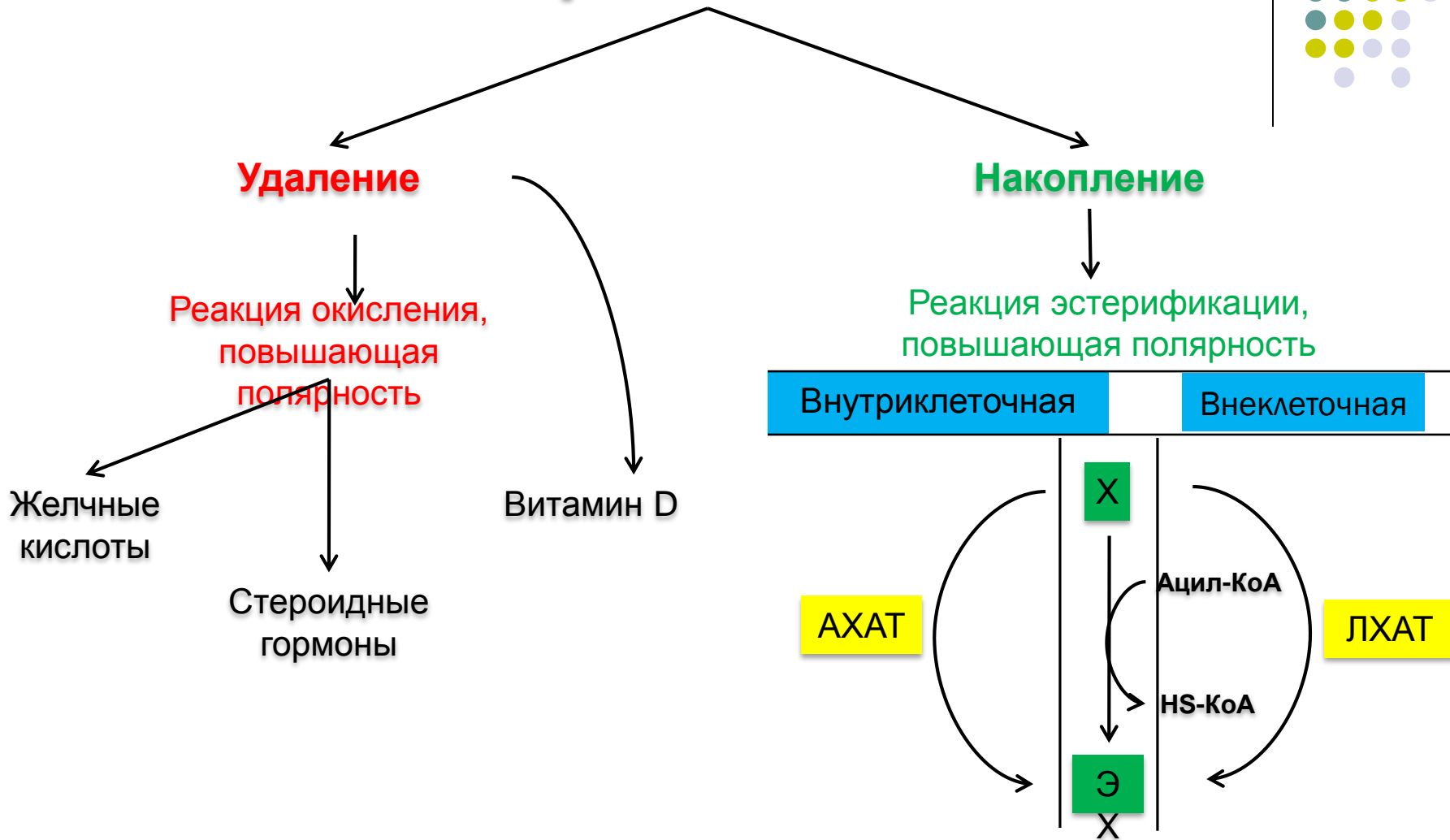
При взаимодействии ЛПНП с рецептором происходит **эндоцитоз** липопротеина и его лизосомальный распад на составные части – фосфолипиды, белки (и далее до аминокислот), глицерол, жирные кислоты, холестерол и его эфиры.

- ХС превращается в **гормоны** или включается в состав **мембран**,
- излишки мембранного ХС **удаляются** с помощью ЛПВП,
- принесенные с эфирами ХС ПНЖК используются для синтеза **эйкозаноидов** или **фосфолипидов**.
- при невозможности удалить ХС часть его **этерифицируется** с олеиновой или линолевой кислотами ферментом **ацил-SКоА:холестерол-ацилтрансферазой** (АХАТ-реакция),

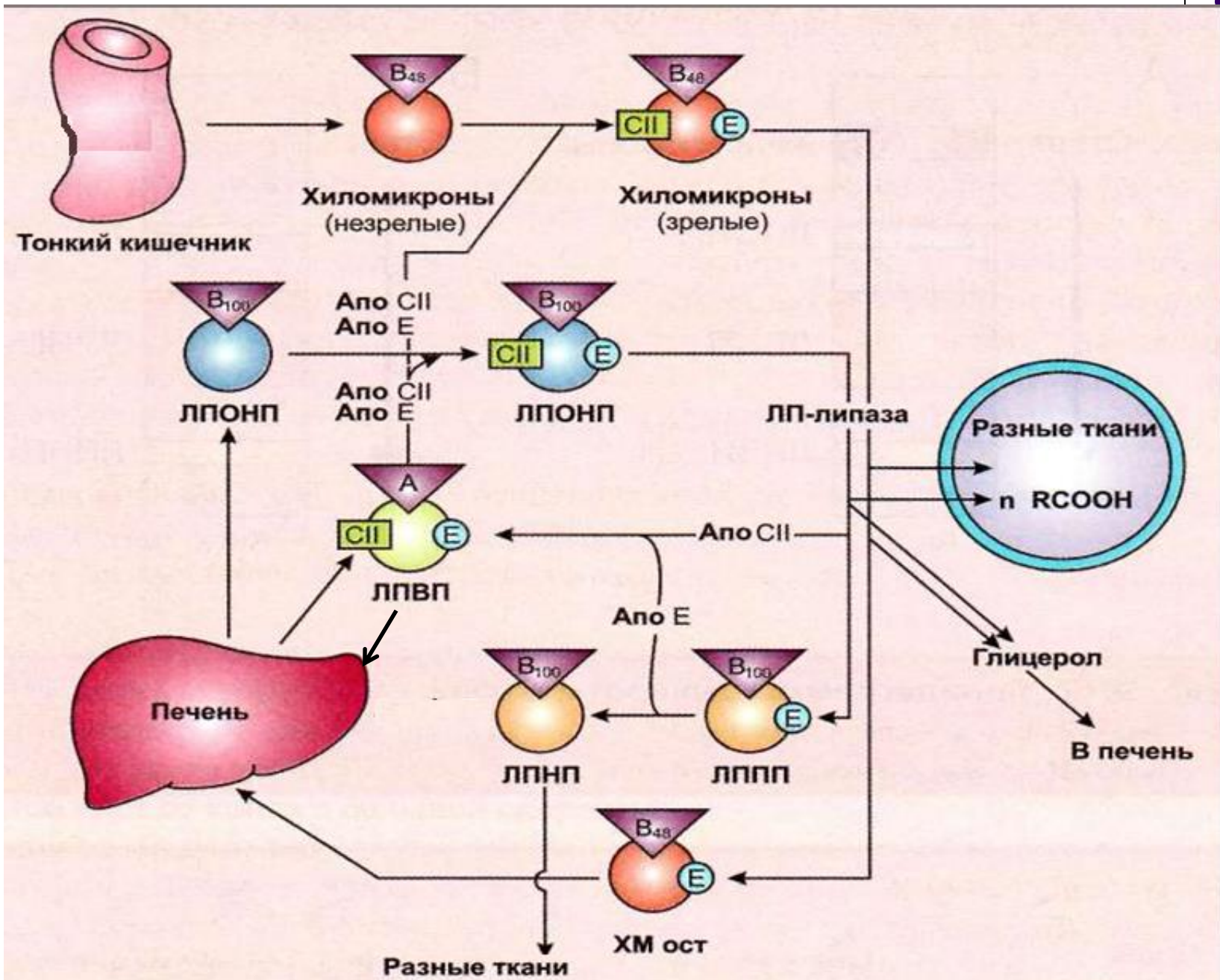
Обмен ЛПОНП



Превращение холестерина в организме



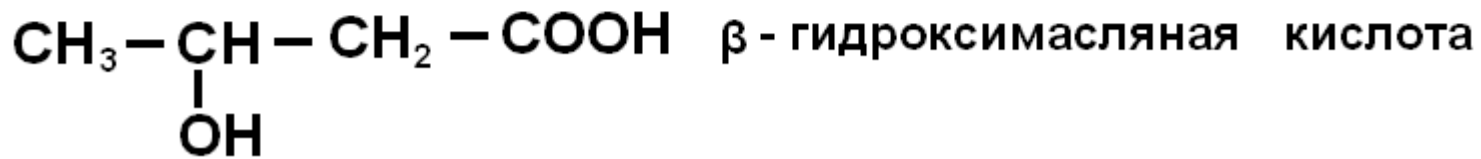
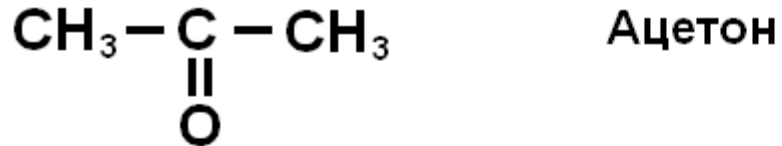
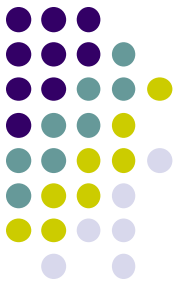
ВЗАИМОПРЕВРАЩЕНИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ





Кетоновые тела

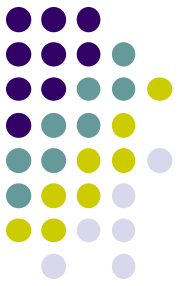
Кетоновые тела



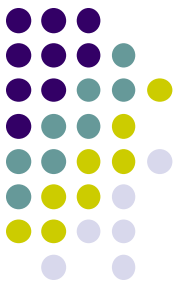
Биосинтез идет в печени.

Биороль энергетический материал для мышц, почек, миокарда.

Кетоновые тела - это способ транспорта ацетильной группы



Стимулом для образования кетоновых тел служит поступление большого количества жирных кислот в печень. Как уже указывалось, при состояниях, **активирующих липолиз в жировой ткани**, не менее 30% образованных жирных кислот задерживаются печенью. К таким состояниям относится **голодание**, [сахарный диабет I типа](#), длительные **физические нагрузки**. Так как синтез ТАГ в этих условиях невозможен, то жирные кислоты из цитозоля попадают в митохондрии и окисляются с образованием кетоновых тел.



- В крови здорового человека кетоновые тела содержатся в очень небольших концентрациях, менее 0,1 мкмоль/л
- **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.

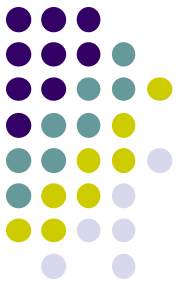


Для понимания причин развития кетонемии при различных ситуациях необходимо понимать роль оксалоацетата для регуляции цикла трикарбоновых кислот. При **голодании** соотношение инсулин/глюкагон низкое и поэтому в печени активно идет глюконеогенез, для которого используется оксалоацетат. Поэтому при голодании жирные кислоты, поступающие в большом количестве в печень, не сгорают в ЦТК, а уходят в синтез кетоновых тел. При **длительной мышечной нагрузке** резервы гликогена в печени истощаются, развивается тенденция к гипогликемии и секретировается глюкагон, который усиливает глюконеогенез, при этом количество оксалоацетата снижается, и жирные кислоты, попавшие в печень, будут окисляться с образованием кетоновых тел. При голодании синтез кетоновых тел ускоряется в **60 раз** (повышение в крови до **0,6 г/л** при норме менее **0,01 г/л**), при сахарном диабете I типа – в **400 (!) раз** (до **4 г/л**).



- Синтез **ацетоацетата** происходит только в митохондриях печени, далее он либо восстанавливается до **3-гидроксибутирата**, либо декарбоксилируется до **ацетона**. После синтеза все три соединения поступают в кровь и разносятся по тканям. Ацетон, как летучее вещество, легко удаляется с выдыхаемым воздухом и потом. Все кетоновые тела могут выделяться с мочой.
- Используются кетоновые тела клетками **всех тканей**, кроме печени и эритроцитов. Особенно активно, даже в норме, они потребляются миокардом и корковым слоем надпочечников.
- В тканях реакции утилизации кетоновых тел в целом совпадают с обратным направлением реакций синтеза. В **цитозоле** клеток 3-гидроксибутират окисляется, образующийся ацетоацетат проникает в **митохондрии**, активируется за счет сукцинил-SКоА и превращается в ацетил-SКоА, который сгорает в ЦТК.

Патология обмена липидов



Приобретенная

Врожденная

Патология обмена
нейтральных жиров

Патология обмена
холестерола

Дислиппро-
теинемии

Сфинголи-
пидозы

1. Ожирение
2. Жировое перерождение печени

1. Желчекаменная болезнь
2. Атеросклероз



НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРИНА



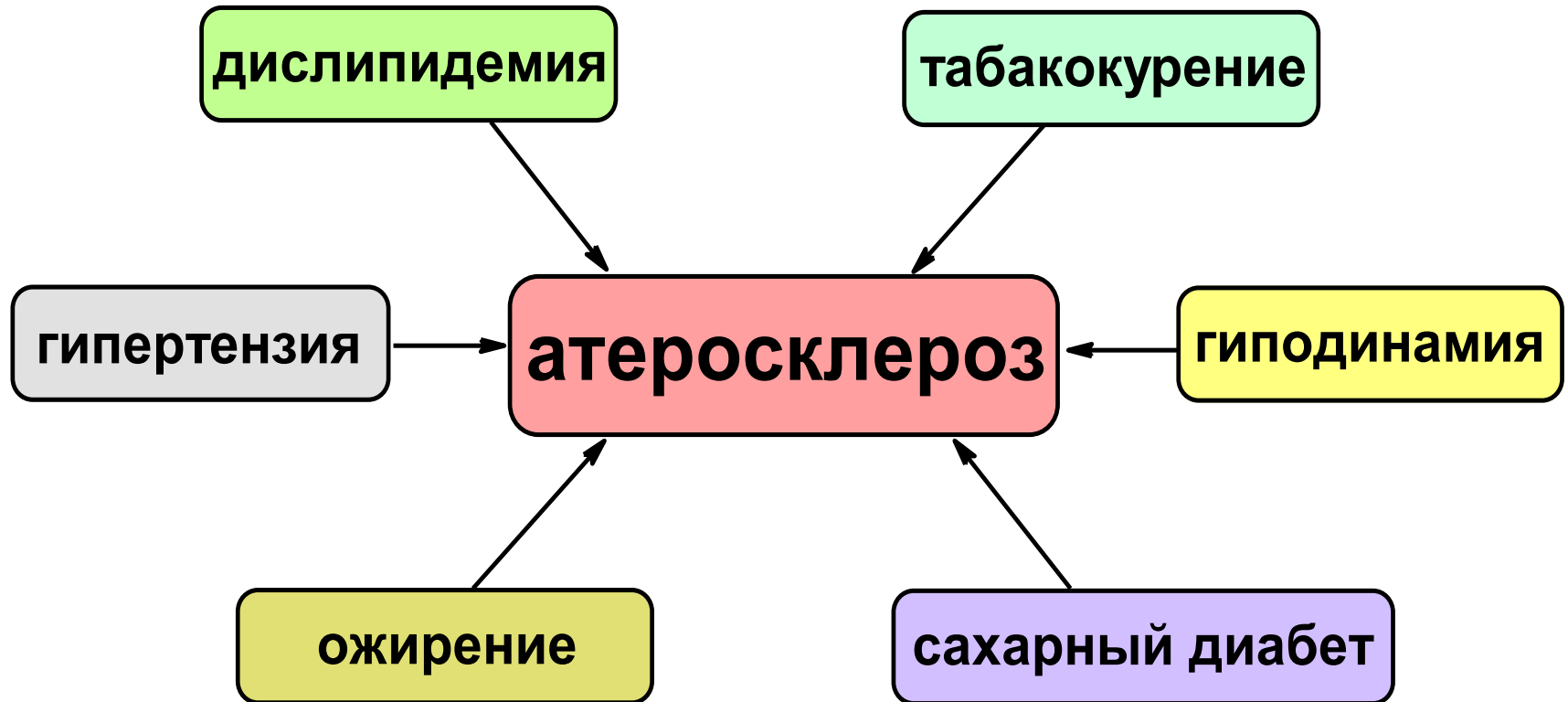
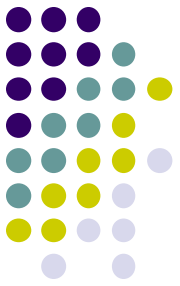
ХОЛЕСТЕРИН



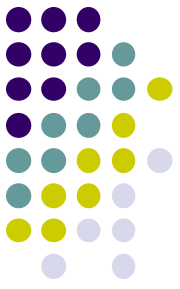
**ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ
БОЛЕЗНЬ**

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атерогенные факторы



Нарушения липидного обмена



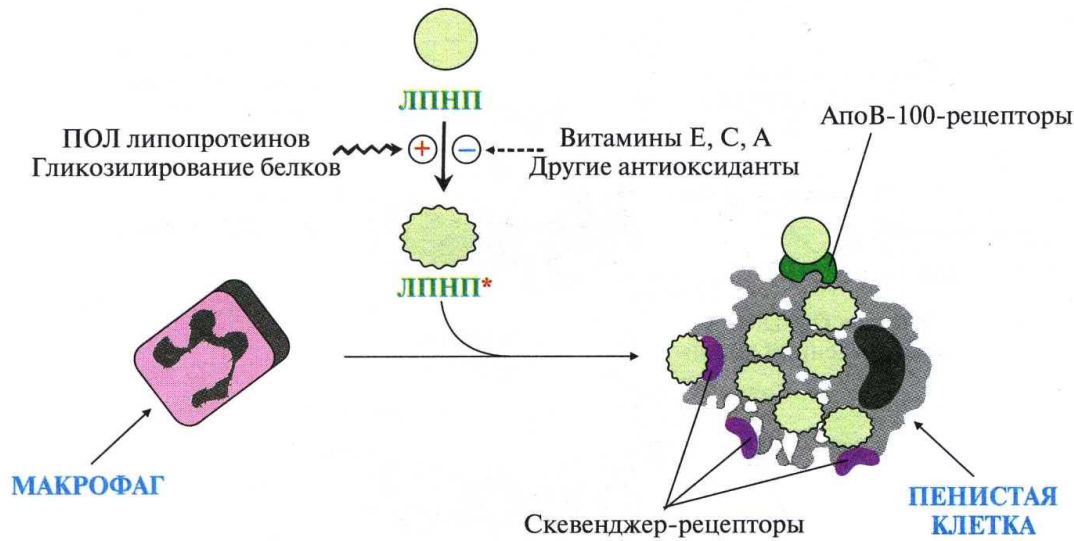
1. Нарушения обмена холестерина

- Атеросклероз

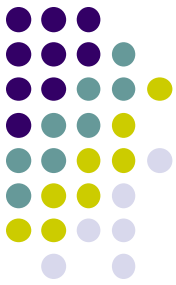
Атеросклероз – накопление холестерина и его эфиров в интиме сосудов. (В первую очередь артерий).

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

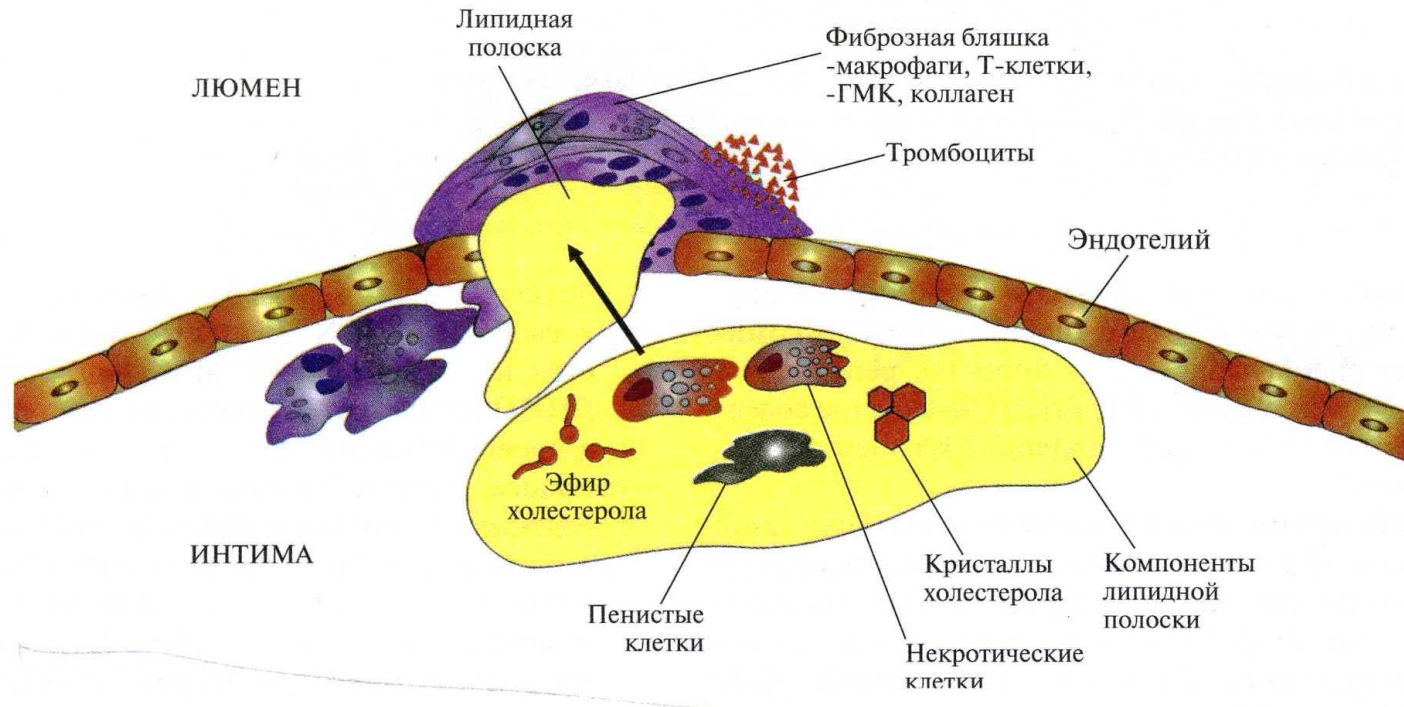
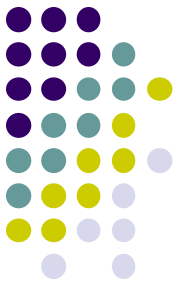
Развитие атеросклероза



- Повышается содержание ЛПНП в крови
- Повышается время жизни ЛПНП
- Повышается содержание в крови поврежденных в результате ПОЛ и гликозилирования ЛПНП
- Понижается поглощение ЛПНП клетками тканей
- Повышается поглощение ЛПНП макрофагами с помощью сквенджер рецепторов
- Перегруженные холестерином макрофаги превращаются в «пенистые» клетки



Возникновение атеросклеротической бляшки



- «Пенистые» клетки проникают под слой эндотелиальных клеток
- Повышение количества «пенистых» клеток вызывает повреждение эндотелия
- На поврежденной поверхности происходит агрегация тромбоцитов

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



ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ

Концентрация в плазме, ммоль/л	Желательная	Погранично высокая	Высокая
Холестерин общий	< 5,2	5,2 – 6,5	> 6,5
ХС-ЛПНП	< 3,36	3,36 – 4,14	> 4,14
ХС-ЛПВП *	> 1,0	0,9 – 1,0	< 0,9
Триглицериды	< 2,0	2,0 – 2,5	> 2,5
Индекс атерогенности	< 3,0	3 - 4	> 4



Биохимические принципы профилактики и лечения атеросклероза



Вторичная профилактика начинается после осложнений атеросклероза (инсульт, инфаркт миокарда и т.д.), по существу это лечебные мероприятия:

Изменение питания

- снижение потребления **холестерина**
- снижение **калорийности** за счет жиров и углеводов
- увеличение потребления **витаминов** с антиоксидантным действием (С, Е, Р, А)

Изменение образа жизни

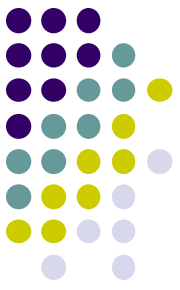
- отказ от **курения** (никотин повышает ПОЛ, в т.ч. ЛПНП)
- увеличение **физической** нагрузки (повышает синтез ЛПВП)
- снижение **стрессорных** нагрузок

Эфферентные методы лечения

- гемосорбция, плазмасорбция

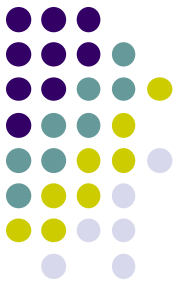
Медикаментозное лечение

- полимеры, **адсорбирующие** желчные кислоты (холестид, холестероламин и др.)
- ниацин и производные (снижают образование **ЛПОНП**)
- фибраты (клофебрат и др.) -повышают содержание **ЛПВП**
- препараты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты (омакора и др.)
(снижают риск **тромбообразования**)
- **ингибиторы** ГМГ-СоА-редуктазы – статины (мевакор, закор и др.)



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



Спасибо за внимание!