

Слайд 1



Липиды 3

Галина Петровна Дудченко

Слайд 2

Кетоновые тела

ацетоуксусная кислота (ацетоацетат)
 $\text{CH}_3\text{COCCH}_2\text{COOH}$

β -оксимасляная кислота (β -оксибутират)
 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}$

ацетон $\text{CH}_3\text{COCCH}_3$

Слайд 3



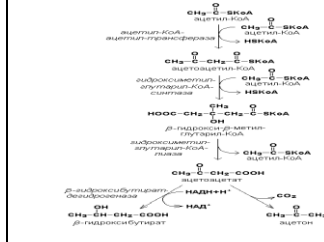
Слайд 4

В норме образуется небольшое количество кетоновых тел (их содержание в крови составляет 10–30 мг/л, т.е. до 0,2 ммоль/л).

Увеличение концентрации кетоновых тел в крови – КЕТОНЕМИЯ, выделение кетоновых тел с мочой – КЕТОНУРИЯ. Накопление кетоновых тел в организме приводит в кетоацидозу: уменьшению щелочного резерва, а в тяжелых случаях – к сдвигу pH, так как β-гидроксипирилат и ацетоацетат являются водорастворимыми органическими кислотами, способными к диссоциации. Ацидоз достигает опасных величин при сахарном диабете. Содержание кетоновых тел в крови при этом заболевании увеличивается в 100 и более раз, достигая концентрации 4–5 г/л. Тяжелая форма ацидоза – одна из основных причин смерти при сахарном диабете.

Слайд 5

Схема синтеза кетоновых тел



Слайд 6

Регуляция синтеза кетоновых тел

ГМГ-КоА-синтаза – регуляторный фермент

Способы регуляции:

■ **Индукция синтеза фермента** под действием глюкагона и адреналина

■ **Алостерическая регуляция** ингибируется высокими [HS-CoA]

Если поступление ЖК в клетки печени ↓, HS-CoA связывается с пилом. ГМГ-КоА-синтаза активна; Если поступление ЖК ↑, то HS-CoA ингибирует фермент.

Слайд 7



Слайд 8



Слайд 9

Энергетический эффект окисления кетоновых тел

Образующийся ацетил-CoA окисляется в цикле Кребса. Энергетический баланс окисления ацетоацетата до конечных продуктов составляет 23 молекулы АТФ, полного окисления β-гидроксибутирата - 26 молекул АТФ.

Слайд 10

Биохимический механизм накопления кетоновых тел
(при сахарном диабете, голодании)

- При ↓ инсулин / глюкагон в крови ↑ липолиз в жировой ткани, ↑ поступление ЖК в печень, ↑ скорость β-окисления.
- При ↓ оксалоацетата (субстрат глюконеогенеза) ↓ скорость реакций ЦТК, способности ЦТК окислять ацетил-КоА.
- Из ацетил-КоА, накапливающегося в МТХ печени → синтез кетоновых тел → кетонемия → кетонурия → кетоацидоз.

Слайд 11

ОБМЕН ХОЛЕСТЕРИНА
ИСТОЧНИКИ И ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА

Уровень ХС в крови взрослого 200 ± 40 мг/дл
($5,2 \pm 1,3$ ммоль/л)

Слайд 12

СУДЬБА ХОЛЕСТЕРИНА

90% в клеточных мембранах
90% в крови

ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ + СВОБОДНЫЙ ХОЛЕСТЕРИН

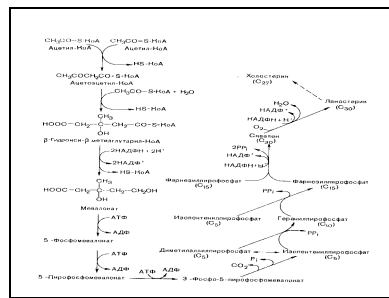
ЛИПОП (свободный холестерин) ЛПНП ЛПВП (свободный холестерин)

Слайд 13

выведение холестерина из организма

- желчные кислоты (0,5-0,7 г)
- стериды кала (0,5-0,7 г)
- 17-кетостероиды мочи (до 0,05 г)
- стериды кожного сала (до 0,1 г)

Слайд 14

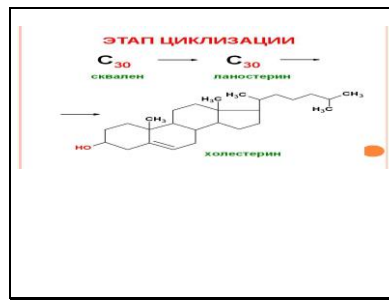


Слайд 15

В организме 2 формы холестерина:

- свободный ХС (ХС мембран, ХС фосфолипидного монослоя ЛПД крови)
- эфиры ХС (в содержимом ядра ЛПД)

Слайд 19



Слайд 20

Регуляция синтеза ХС

ГМГ-КоА-редуктаза - регулируемый фермент

Способы регуляции

1. Фосфорилирование – дефосфорилирование

В абсорбтивный период ГМГ-КоА-редуктаза дефосфорилируется и переходит в активное состояние.

Действие инсулина осуществляется через 2 фермента, активность которых также регулируется Фосфорилированием-дефосфорилированием.

- Фосфатазу ГМГ-КоА-редуктазы, путем превращения её в дефосфорилированное активное состояние.
- Фосфатазу киназы ГМГ-КоА-редуктазы, превращающей киназу в неактивное дефосфорилированное состояние.

Слайд 21

Регуляция синтеза ХС

В постабсорбтивный период ГМГ-КоА-редуктаза фосфорилируется и переходит в неактивное состояние.

При ↓ соотношения инсулин/глюкагон, глюкагон через ПК А ↑ фосфорилирование ГМГ-КоА-редуктазы, переводя её в неактивное состояние, а также ↓ фосфорилирование и инактивацию фосфатазы ГМГ-КоА-редуктазы и фосфорилирование фосфатазы киназы ГМГ-КоА-редуктазы, переводя её в неактивное состояние, и следовательно киназу ГМГ-КоА-редуктазы в активное состояние.

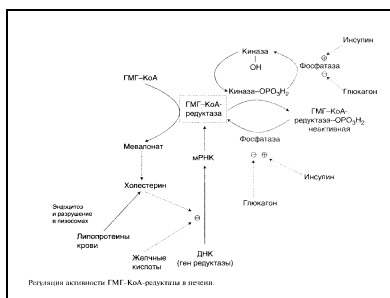
Слайд 22

Регуляция синтеза ХС

2. Аллостерическая регуляция по механизму отрицательной обратной связи
ХС (а в печени еще и желчные кислоты) ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу.

3. Ингибирование синтеза ГМГ-КоА-редуктазы
ХС и желчные кислоты снижают скорость транскрипции гена ГМГ-КоА-редуктазы

Слайд 23



Слайд 24

Транспорт эндогенного ХС

Холестерин печени вместе с ТАГ, синтезированными из глюкозы, включается в ЛПОНП и т. о. транспортируется кровью.
ЛПОНП, секретруемые печенью – незрелые, получая от ЛПВП апо С – II и апо Е становятся зрелыми, способными взаимодействовать с ЛП-липазой.
После гидролиза ТАГ ЛП-липазой ЛПОНП превращаются в ЛПНП по схеме:

ЛПОНП ЛП-липаза → ЛППП ЛП-липаза → ЛПНП → ХС в ткани
(в том числе в печени)

Слайд 25

Роль ЛПВП

ЛПВП выполняют 2 функции:

- поставляют апопротеины другим ЛП крови
- участвуют в обратном транспорте ХС в печень

© 2017

Слайд 26

ЛПВП

- ЛПВП синтезируются в печени в виде ЛПВП-предшественников. В печени в ЛПВП включаются апопротеины А, Е, С-II и фермент ЛХАТ. В крови апо С-II и апо Е переносятся с ЛПВП на ХМ и ЛПОНП
- Предшественники ЛПВП не содержат ХС и ТАГ и в крови обогащаются ХС, получая его от других ЛП и мембран клеток
- Перенос ХС в ЛПВП происходит с помощью фермента ЛХАТ, находящейся на поверхности ЛП. Апо А (основной белок ЛПВП) является активатором ЛХАТ
- ХС в виде свободного ХС находится в поверхностном монослое ЛП. ЛПВП способны этерифицировать ХС с помощью ЛХАТ (переносит ацильный остаток из β-положения ФХ на ХС)
ФХ + нЭХС ЛХАТ → ЭХС + лизолецитин

Слайд 27

ЛПВП

- Эфир ХС погружается внутрь ЛПВП, освобождая место для новых молекул ХС в поверхностном слое. ЛПВП (неэр.) обогащаются ЭХС и превращаются в ЛПВП₂, которые частично обменивают ЭХС на ТАГ, содержащиеся в ЛПОНП, ЛЛПП и ХМ . т.о. ЭХС переносится на ЛПОНП, ЛЛПП, а ЛПВП₃ превращаются ЛПВП₂.

ЛП-липаза

- ЛПОНП и ЛЛПП → ЛЛНП → печень (возвращение ХС в печень – обратный транспорт ХС). ХС из всех тканей возвращается в печень в основном в составе ЛЛНП.

Слайд 28

лпвп

- ЛПВП с помощью ЛХАТ освобождают различные ЛП и периферические ткани от избытка свободного ХС. Т. о, ЛПВП предупреждают накопление ХС, а ЛПНП обеспечивают клетку ХС по мере потребности в нем. Таким способом поддерживается постоянно содержания ХС в клетках.
- ЛПОНП и ЛПНП – атерогенные.
- ЛПВП – антиатерогенные.

Атерогенность – способность липидно-белковых комплексов передавать в ткани содержащийся в ЛП свободный ХС. Нарушение соотношения между ЛПНП и ЛПВП может быть причиной гиперхолестеремии

Слайд 29

Атеросклероз

Заболевание, которое характеризуется отложением липидов на стенках артерий с последующим формированием атеросклеротических бляшек

- Одна из причин – нарушение баланса между поступлением ХС с пищей, его синтезом и выведением из организма.
- Основной патогенетический фактор развития атеросклероза – гиперхолестеремия. Важный фактор – генетические дефекты белков и ферментов, участвующих в обмене ХС, в том числе мутации в структуре гена ЛПНП-рецептора.

Слайд 30

Мутации гена рецептора ЛПНП

4 типа последствий мутаций гена рецептора ЛПНП:

- 1 – полное отсутствие рецептора;
- 2 – рецептор синтезируется, но не может транспортироваться на поверхность клетки;
- 3 – рецептор транспортируется на поверхность клетки, но не связывает ЛПНП;
- 4 – рецептор связывает ЛПНП, но не происходит эндоцитоз.

Изменения структуры рецептора ЛПНП в результате мутаций приводят к гиперхолестеремии, т.к. ЛПНП не захватываются клетками и ХС в составе ЛПНП накапливается в крови.

Слайд 31

Атеросклероз

НО, развитие атеросклероза вызывает не простое увеличение фракции ЛПНП, а повышение содержания в этой фракции множественно модифицированных ЛПНП (см. ЛПНП):

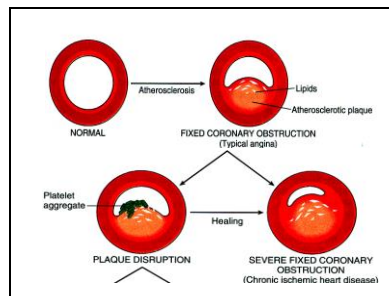
- гликозилирование белковой части
- перекисное окисление ЖК и др. изменения

см. ЛПНП образуют аутоиммунные комплексы с антителами.

Такие см. ЛПНП поглощаются моноцитами крови и макрофагами и поступают в интиму сосудов.

ЛПНП разрушаются в эндосомозомах макрофагов, и ХС накапливается в цитозоле в виде эфиров ХС, приводя к образованию сначала неинтактных клеток, а затем и атеросклеротических бляшек.

Слайд 32



Слайд 33

Коэффициент атерогенности

Важно соотношение ХС в ЛПНП и ЛПВП

Расчет коэффициента атерогенности по формуле:

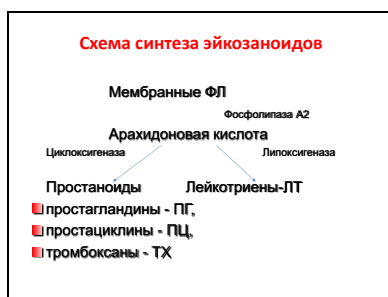
$$K = \frac{\text{Общий ХС} - \text{ХС ЛПВП}}{\text{ХС ЛПНП}} \quad \text{или} \quad K = \frac{\text{ХС ЛПОНП} + \text{ХС ЛПНП}}{\text{ХС ЛПВП}}$$

т.к. ЛПОНП – короткоживущие частицы, то этот коэффициент рассчитывают как соотношение ХС в долгоживущих частицах ЛПНП и ЛПВП:

$$K = \frac{\text{ХС ЛПНП}}{\text{ХС ЛПВП}}$$

Холестериновый коэффициент атерогенности:
Здоровые – не превышает 3; больные ИБС 4,0—7,0.

Слайд 37



Слайд 38

Простагландины

ПГ – синтезируются во всех органах и тканях, кроме эритроцитов. ПГ делят на несколько типов, которые обозначаются буквами латинского алфавита.

Биологический эффект

- сокращение гладкой мускулатуры (кровеносных сосудов, матки, бронхов);
- регуляция кровяного давления;
- контроль транспорта ионов через мембрану и.т.д.

ПГ преимущественно влияют на физиологические функции тех клеток, в которых образуются, эффект опосредован цАМФ и цГМФ.

Слайд 39

Биологический эффект ТХ, ПЦ, ЛТ

- **ТХ**— сужение кровеносных сосудов и агрегация тромбоцитов.
- **ПЦ**— ингибиторы агрегации тромбоцитов. Т.о. ТХ и ПЦ – антагонисты. Поэтому соотношение ТХ и ПЦ во многом определяет условия тромбообразования на поверхности эндотелия сосудов.
- **ЛТ** – синтезируются в лейкоцитах, тромбоцитах и макрофагах. ЛТ – медиаторы воспалительных реакций, участвуют в развитии аллергических реакций; вызывают сокращение мышечной ткани бронхов; способствуют сокращению коронарных артерий.