

## Функции липидов

Структурные

(миелин, сурфактант)

Терморегуляция

Регуляция клеточного метаболизма

- гормоны (стероиды)

- паракринные регуляторы (эйкозаноиды)

- вторичные мессенджеры

- Кофакторы (витамин К, фосфолипиды)

Синтез желчных кислот

Субстрат клеточного дыхания

Антиоксиданты

Компоненты цепи переноса электронов

## Патологические процессы обмена липидов

Нарушение переваривания и всасывания

· недостаток панкреатической липазы

(*н-р, панкреатит*)

· недостаток времени всасывания

(*усиление перистальтики, н-р, энтерит*)

· дефицит желчных кислот

· избыток ионов Са и Mg в пище

Нарушение транспорта и перехода липидов в ткани (алиментарная, транспортная гиперлипемии, стеатоз печени)

Дисбаланс обмена липидов в жировой ткани

Нарушения внутриклеточного метаболизма (недостаток карнитина)

## Нарушения метаболизма липидов

	поврежденное звено метаболизма	проявления
недостаток карнитина	нарушение биосинтеза карнитина, почечная недостаточность, органическая ацидурия	нарушение синтеза кетоновых тел, высокий уровень СЖК, гипогликемия, миастения
дикарбоновая ацидурия	отсутствие ацил-СоА-дегидрогеназы среднецепочечных ЖК	экскреция ЖК, гипогликемия
синдром Цельвегера	отсутствие пероксисом	накопление в мозге длинноцепочечных полиеновых кислот
сфинголипидозы (лизосомные болезни)	нарушен гидролиз липидов	накопление сложных липидов, церамида, демиелинизация, характерна умственная отсталость, мышечная слабость, увеличение печени

# ожирение

первичное (н-р, при  
увеличении  
активности ЛПЛ  
жировой ткани)

вторичное  
поражения ЦНС (адипозо-  
генитальная дистрофия)  
• гормональные нарушения

алиментарное

гормональное

-гипотиреоз

-болезнь (синдром)  
Кушинга

- избыточная продукция  
инсулина

-сахарный диабет

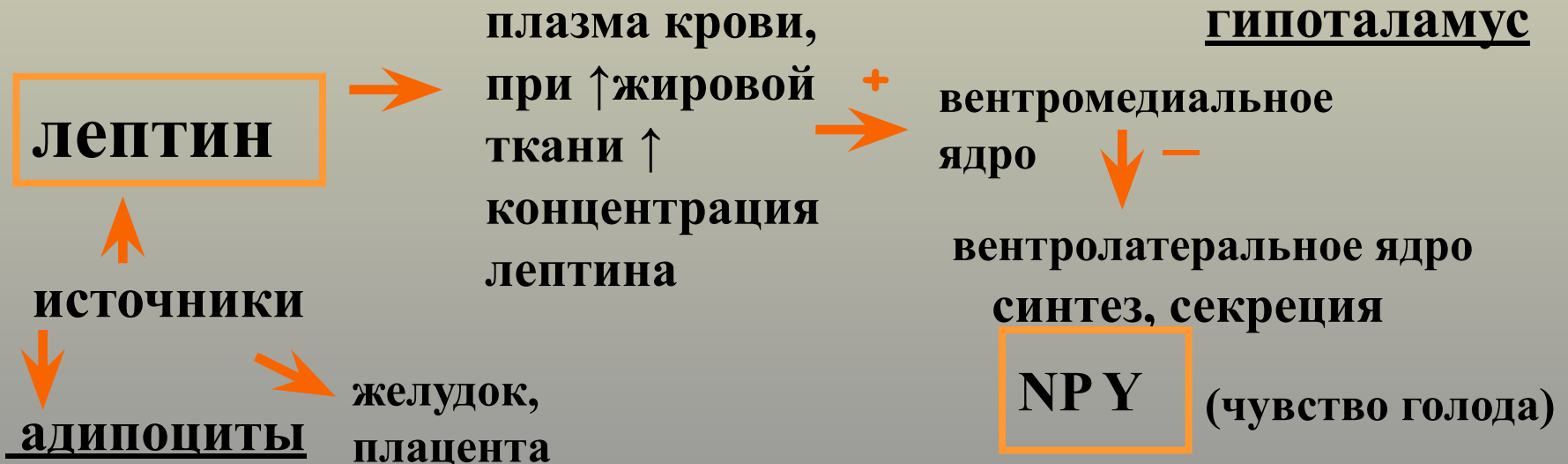
церебральное

-уменьшение  
активности СНС,  
-снижение

чувствительности  
рецепторов к лептину в  
центре сытости  
гипоталамуса

# Эффекты лептина

- чувство насыщения, ↓ накопление жира в адипоцитах
- ↓ секреции инсулина, резистентность к инсулину, в том числе гепатоцитов
- активация липолиза, окисления ЖК
- ↑ синтез половых стероидных гормонов
- ↑ агрегацию тромбоцитов (прямое действие)
- стимуляция центра теплопродукции, термогенез
- стимуляция минерализации кости, подавление остеокластов





ожирение мыши вызвано  
недостаточностью лептина

## метаболизм углеводов

<b>адреналин</b>
<b>соматотропин</b>
<b>кортизол</b>
<b>глюкагон</b>
<b>тироксин</b>



## метаболизм липидов

<b>гормон</b>	<b>патологические проявления</b>
<b>адреналин</b>	феохромоцитома
<b>соматотропин</b>	акромегалия, гигантизм
<b>АКТГ</b>	болезнь и синдром Кушинга
<b>глюкагон</b>	глюкагонома
<b>ТТГ</b>	гипертиреоз
<b>вазопрессин</b>	
<b>МСГ</b>	

7

**КЕТОЗ – следствие быстрого окисления СЖК в печени, характеризуется кетонемией, кетонурией, истощение щелочного резерва крови приводит к кетозу**





голодание

↓ глюкоза

↑ глюкагон

↓ инсулин

Восполнение пула глюкозы за счет аминокислот (аланин), триглицеридов (глицерол, ЖК)

истощение запасов гликогена

отмена ингибирующего влияния на липолиз

↑ глицерол, ЖК

↑ инсулин

ЛПОНП

↑ кетоновые тела



Синтез  
триацилглицеролов,  
фосфолипидов

ЛПОНП

↑ СЖК в крови

ацил-СоА

Окисление ЖК

ацетил-СоА

ацетоацетат

Цикл Кребса

карнитин-  
пальмитоилт  
рансфераза

малонил-СоА

Ацетил-СоА-  
карбоксилаза

↓ оксалоацетат

- а) при ↑ NADH (следствие активного β-окисления)
- б) при усиленном глюконеогенезе (сахарный диабет)
- в) при недостаточном образовании пирувата для синтеза оксалоацетата



## факторы жирового перерождения печени

Печень: вырабатывает желчь (ускоряет всасывание липидов), окисляет ЖК, синтезирует кетоновые тела, ЖК, триацилглицеролы, фосфолипиды, холестерин, регулирует транспорт ЖК - синтезирует альбумин, апопротеины, ЛПОНП



накопление жиров в печени

синтез триацилглицеролов в печени превышает образование ЛПОНП

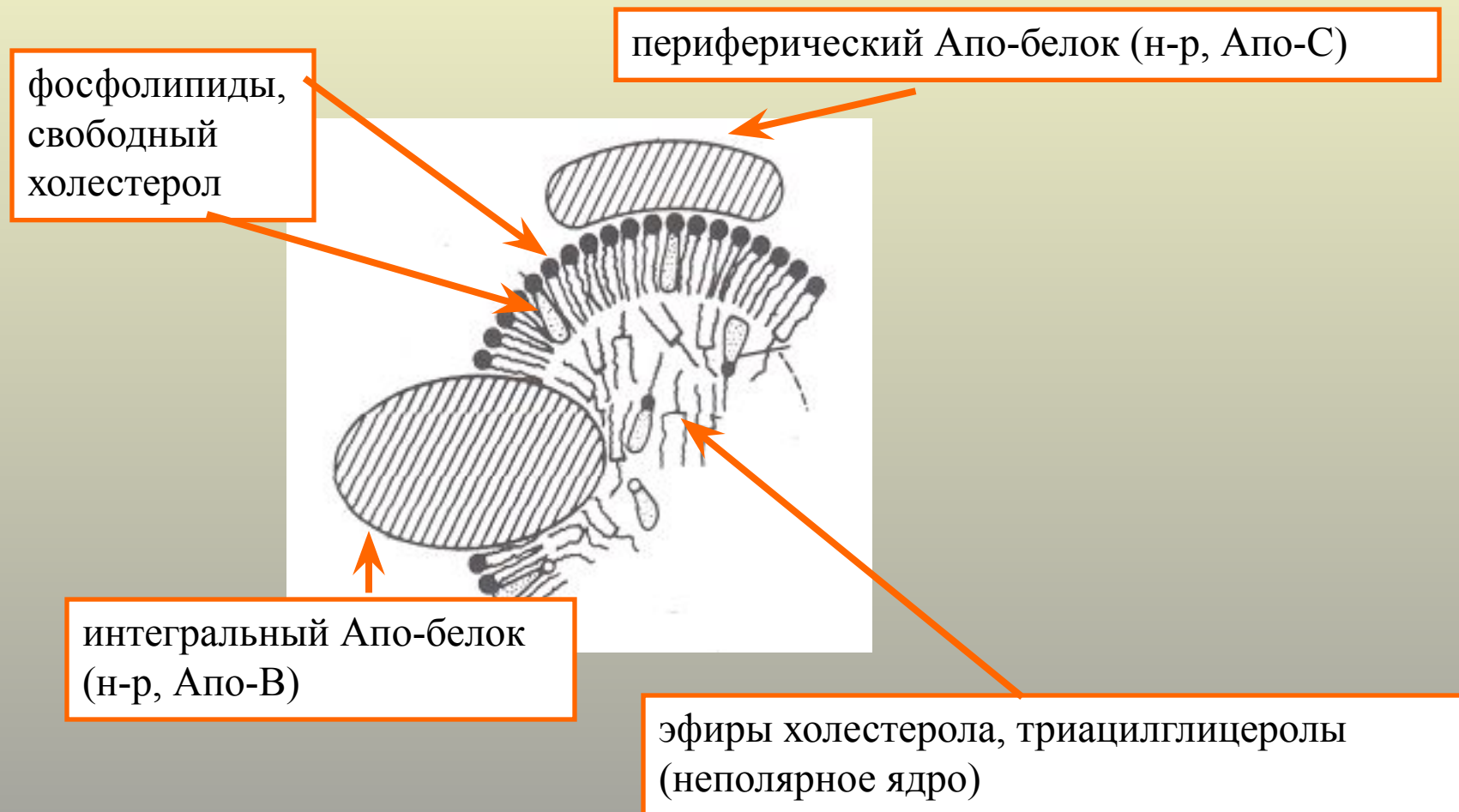
голодание, длительное потребление жирной пищи, инсулинзависимый сахарный диабет

мобилизация жиров из жировой ткани, гидролиз триацилглицеролов ЛПЛ

увеличение свободных ЖК в плазме крови, снижение утилизации ХМ в печени

уменьшение синтеза апобелков (голодание), недостаточное поступление фосфолипидов (н-р, при недостатке холина при блокировании трансметилирования), отсутствии незаменимых жирных кислот

## Схема строения липопротеинов



## Характеристика липопротеинов

липопротеины	основная функция	ТГ	холестерин	фосфо- липиды	Апо-ЛП
ХМ	транспорт экзогенных ТГ из тонкого кишечника	90%	5%	4%	А, В-48, С, Е
ЛПОНП	транспорт эндогенных ТГ из печени	65%	15%	10%	В-100, С, Е
ЛППП	предшественник ЛПНП	20%	25%	35%	В-100, Е
ЛПНП	транспорт холестерина	5%	50%	25%	В-100
ЛПВП	обратный транспорт холестерина	5%	20% <i>30% холестерина плазмы</i>	25%	А, С, Е

## характеристики аполипопротеинов

Апо-ЛП	тип ЛП	место синтеза	
А-I	ЛПВП, ХМ	тонкая кишка, печень	
А-II	ЛПВП	тонкая кишка, печень	
А-IV	ХМ, ЛПВП, ЛПОНП	тонкая кишка	
В-100	ЛПОНП, производные	печень, тонкая кишка	
В-48	ХМ	тонкая кишка	
С-I	ХМ, ЛПВП, ЛПОНП	печень	
С-II	ХМ, ЛПВП, ЛПОНП	печень	
С-III	ХМ, ЛПВП, ЛПОНП	печень	
D	ЛПВП-3	печень	
E	ХМ, ЛПВП, ЛПОНП	печень, тонкая кишка, нервная система	

# функции аполипопротеинов

14

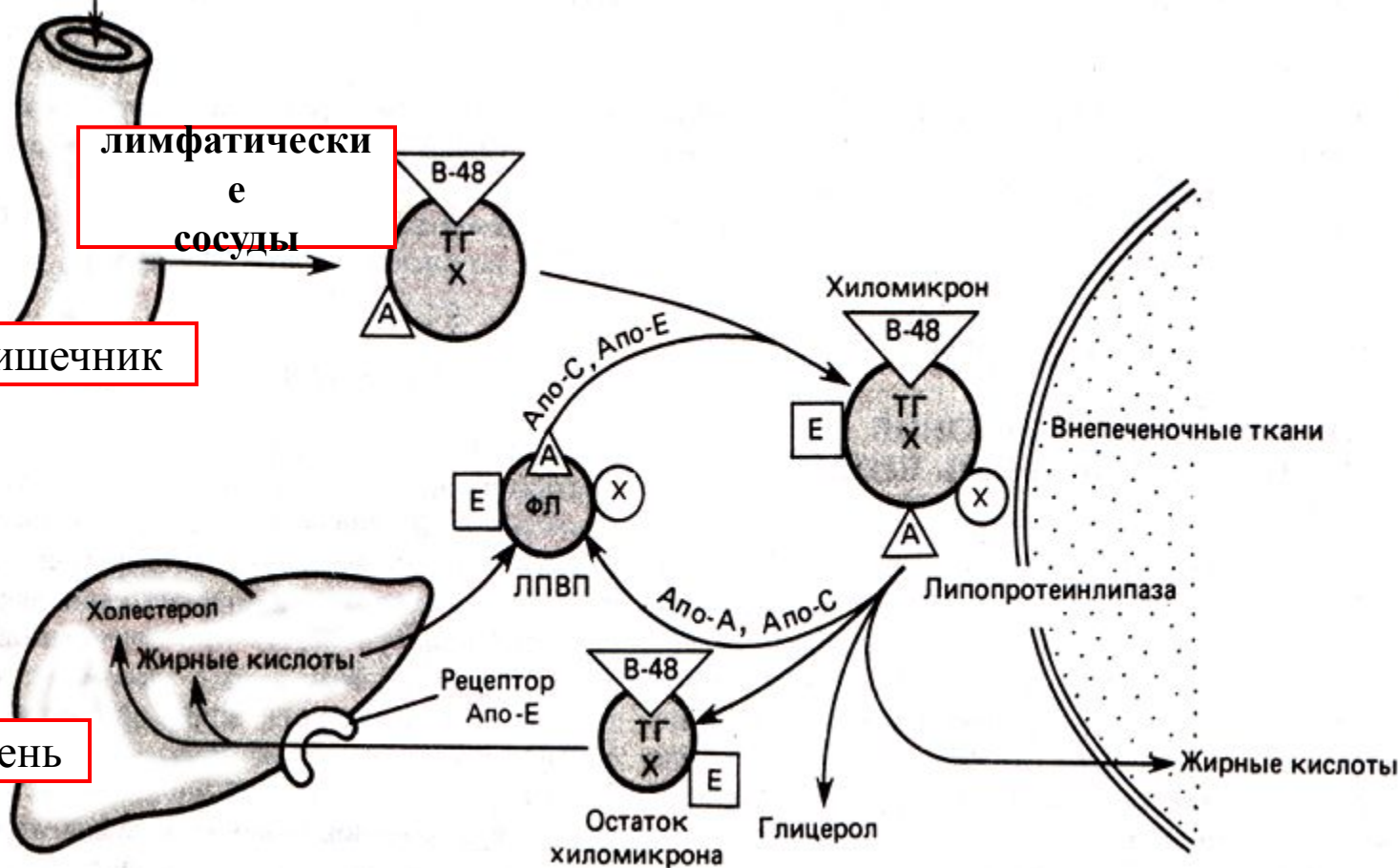
Апо-ЛП	тип ЛП	функции
А-I	ЛПВП, ХМ	активация ЛХАТ, лиганд рецептора ЛПВП
А-II	ЛПВП	лиганд рецептора ЛПВП
А-IV	ХМ, ЛПВП, ЛПОНП	активация ЛХАТ, лиганд рецептора ЛПВП
<b>В-100</b>	<b>ЛПОНП, производные</b>	<b>лиганд "В-100, Е" рецептора перенос эндогенных липидов</b>
<b>В-48</b>	<b>ХМ</b>	<b>перенос экзогенных липидов</b>
С-I	ХМ, ЛПВП, ЛПОНП	активация ЛХАТ
<b>С-II</b>	<b>ХМ, ЛПВП, ЛПОНП</b>	<b>активация ЛПЛ</b>
С-III	ХМ, ЛПВП, ЛПОНП	ингибитор ЛПЛ
D	ЛПВП-3	белок-переносчик эфиров холестерина с ЛПВП на ЛПНП
E	ХМ, ЛПВП, ЛПОНП	<b>лиганд "В-100, Е" и Е-рецепторов, снабжение мозга холестерином</b>

триглицериды пищи

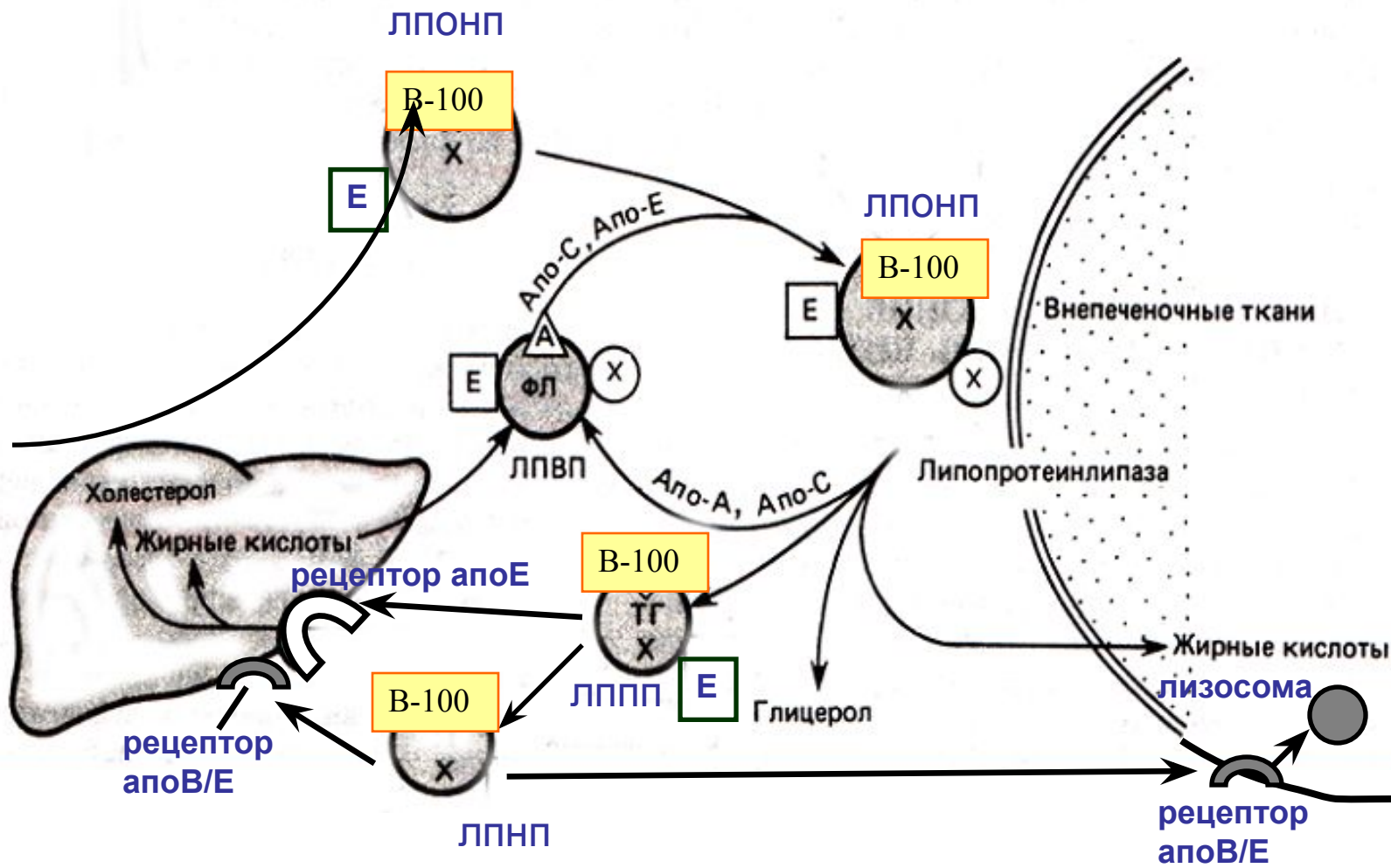
лимфатически  
е  
сосуды

тонкий кишечник

печень

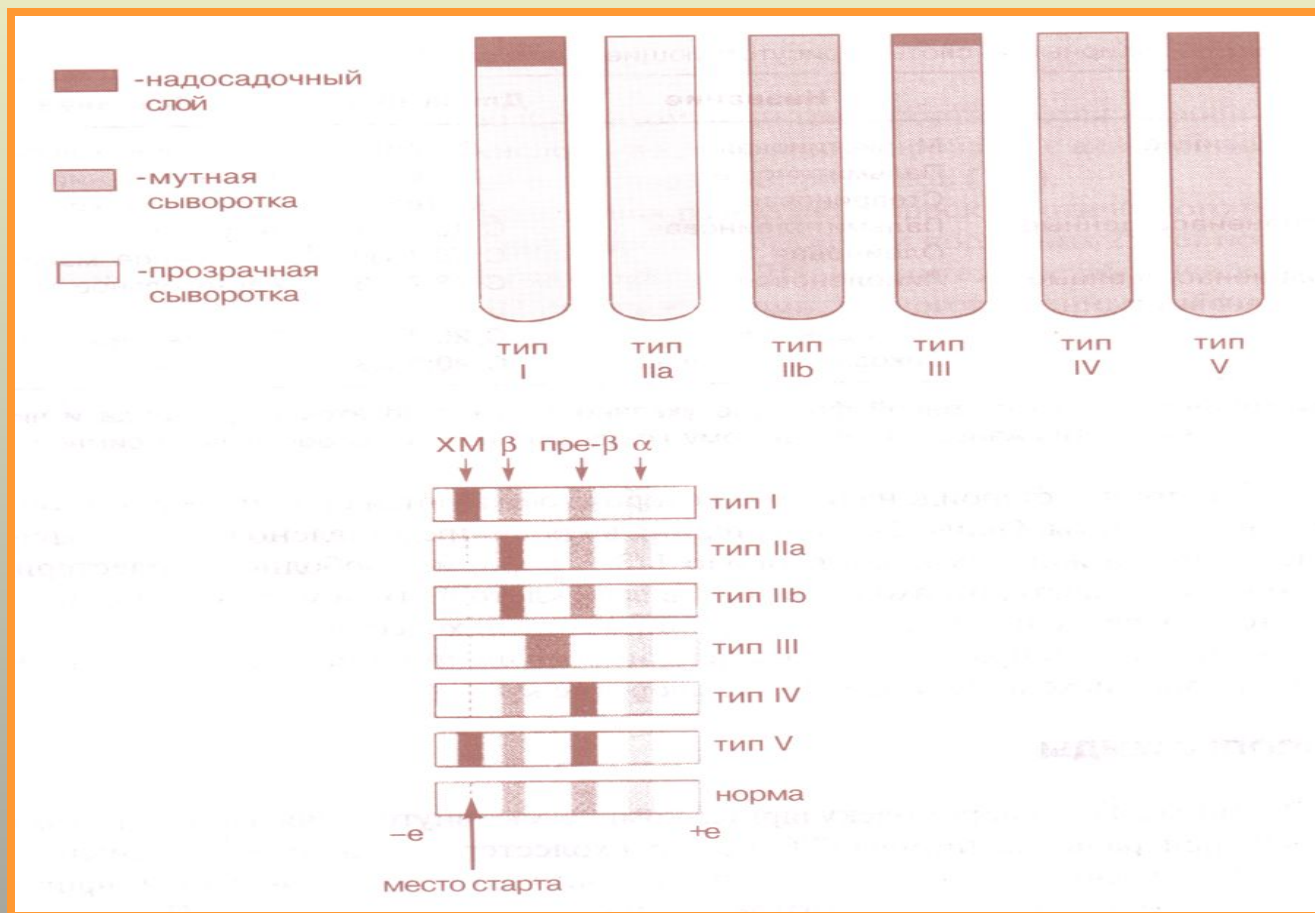


ТГ - триглицериды, Х - холестерол и его эфиры, ФЛ - фосфолипиды





# Классификация гиперлипопротемий по преимущественному составу липопротеинов



тип	название	нарушенное звено метаболизма, <i>проявления</i>
I	<b>гиперхиломикронемия</b>	недостаточность ЛПЛ или апо-СII, <i>гепатоспленомегалия, микроэмболия сосудов</i>
IIa	<b>семейная гиперхолестеринемия</b>	дефект ЛПНП-рецептора (апоB/E) дефект апоB-100
IIb	<b>гипербеталиппротеинемия</b>	дефект гидролазы эфиров холестерина, <i>раннее развитие ИБС</i>
III	<b>дисбеталиппротеинемия</b>	дефект апо-E3,4 <i>атеросклероз артерий сердца, мозга, периферических артерий</i>
IV	<b>гиперпре-беталиппротеинемия (семейная гипертриглицеридемия, индуцированная углеводами липемия)</b>	при: резистентности к инсулину (сахарный диабет II типа), ожирении, алкоголизме
V	<b>комбинированная липемия</b>	нарушение обмена жиров и углеводов, недостаточность апо-СII



В 36 лет актер Вилле Хаапасало был госпитализирован с инфарктом.

Предложите причину раннего развития инфаркта

тип	причина гиполип- протеинемии	проявления
<p>абеталипопротеинемия</p> <p>Болезнь Бассена-Корнцвейга</p>	<p>мутации гена apoB</p>	<p>эритроциты с шиповидными выростами ⇒ анемия с ретикулоцитозом, дефицит витаминов А и Е, демиелинизация аксонов, пигментная дегенерация сетчатки, стеаторея, накопление липидов в клетках кишечника и печени</p>
<p>гипобеталипопротеинемия</p>	<p>мутации гена apoB</p>	<p>содержание триглицеридов в плазме снижено</p>
<p>дисальфалипопротеинемия</p> <p>Болезнь Тангира</p>	<p>нарушен синтез apo-A</p>	<p>ЛПОНП имеют плотность ЛПНП, гепатоспленомегалия, отсутствует apo-CII (⇒ триацилглицеролемиа), недостаточность ЛХАТ (дискоидальные ЛПВП), раннее развитие атеросклероза</p>

воспалительный процесс,  
иммунные комплексы,  
активация перекисного  
окисления липидов,  
повреждение эндотелия

вероятность развития атеросклероза

содержание холестерина  $> 6,2$  мМ

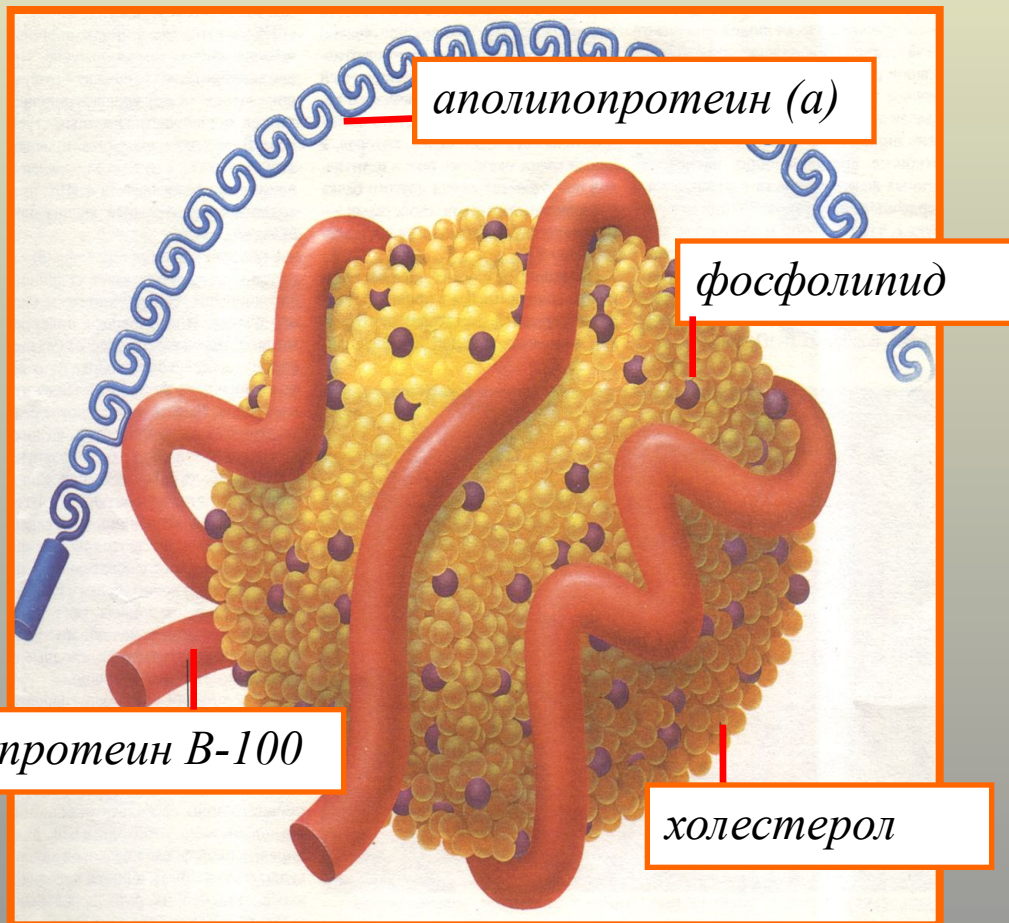
холестериновый коэффициент атерогенности:  $(X_0 - X_{ЛПВП})/X_{ЛПВП} > 4$

липопротеины	основная функция	ТГ	холестерин
ЛПДП	предшественник ЛПНП	20%	25%
ЛПНП	транспорт холестерина	5%	50%
ЛПВП	обратный транспорт холестерина	5%	20% <i>(30% холестерина плазмы)</i>

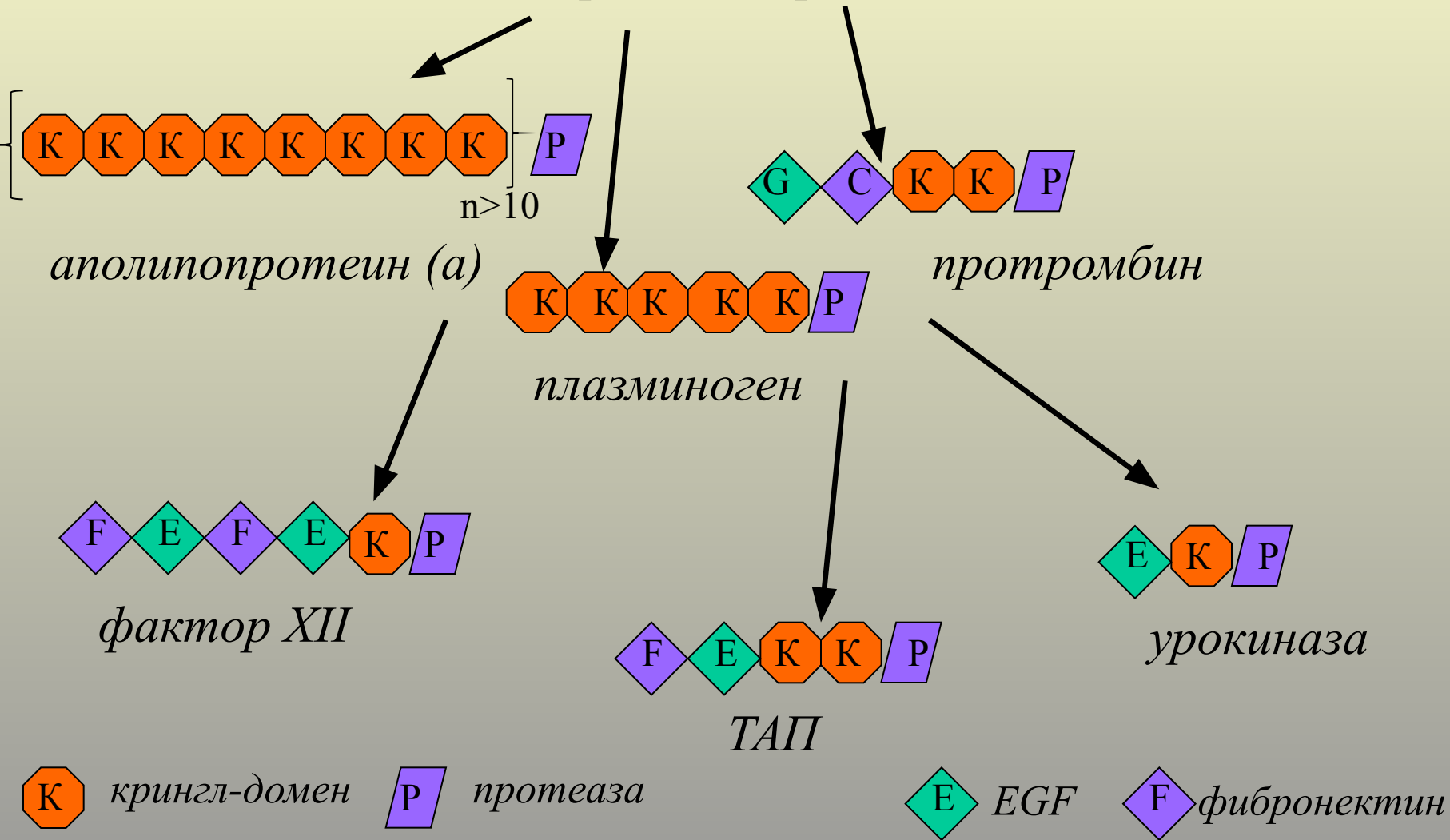
$$X_{\text{ЛПНП}} = X_{\text{Общ}} - X_{\text{ЛПВП}} - X_{\text{ЛПОНП}}$$

1. ХМ – отделяют ультрацентрифугированием
2. Определяют X общ, триглицериды (ТГ)
3.  $X_{\text{ЛПОНП}} \cong \text{ТГ}/2,2 \text{ мМ}$
4. Преципитируют АпоВ - содержащие ЛП с помощью антител
5. Определяют ХЛПВП

апо(а) – фактор риска развития атеросклероза не зависимо от концентрации ЛПНП. Конкурирует с плазминогеном, тормозит фибринолиз, стимулирует нарастание соединительной ткани, ингибирует активацию TGF- $\beta$ , увеличивает образование липидных полосок в кровеносных сосудах.



сериновая протеаза





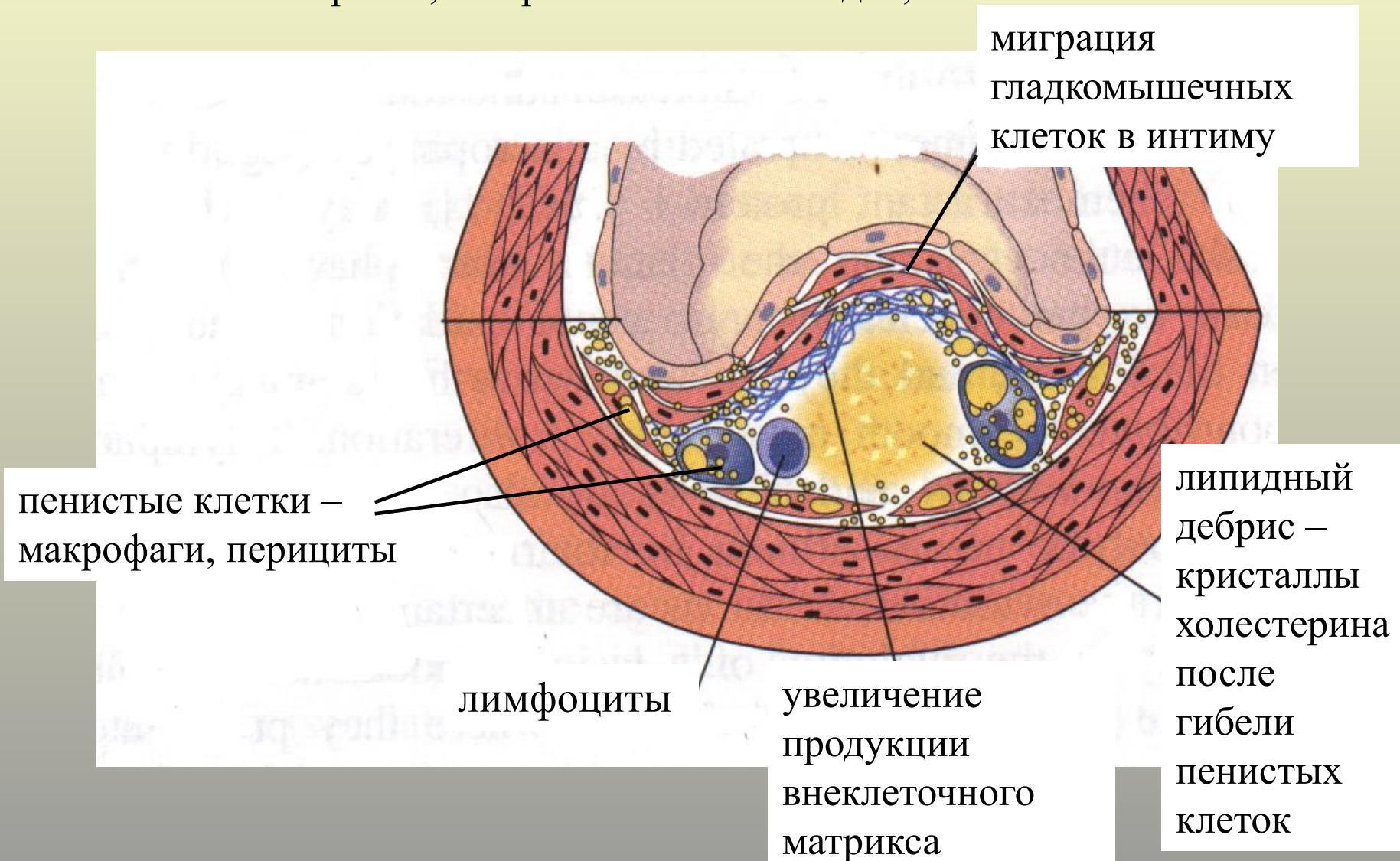
**АТЕРОГЕНЕЗ:**

**Нарушение обмена липидов**



**Факторы воспаления**

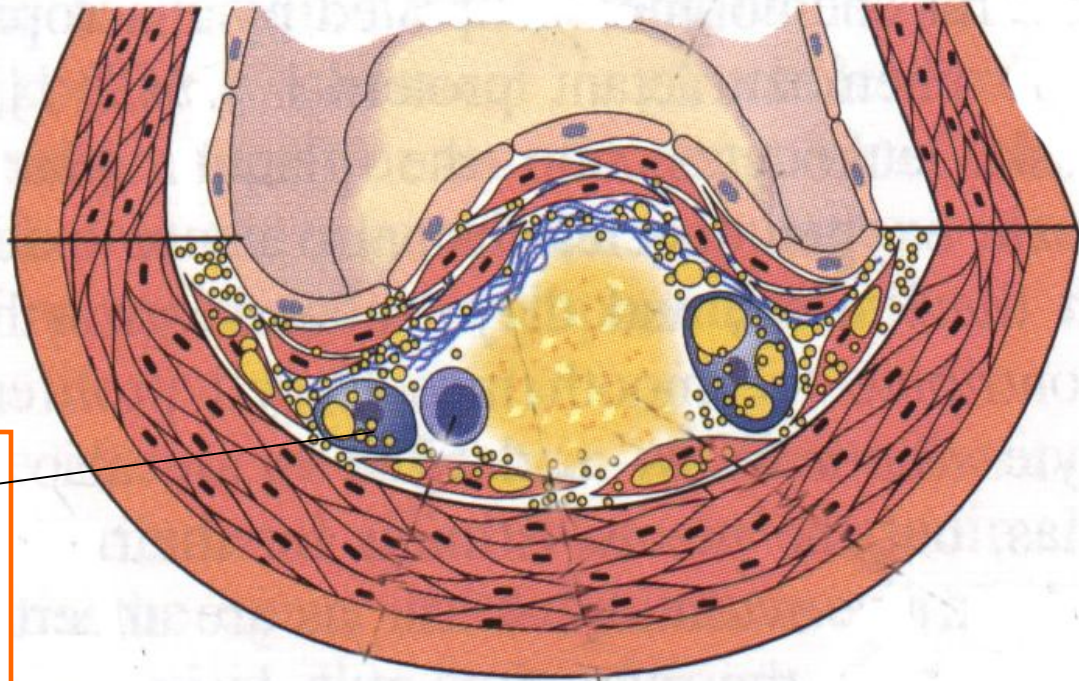
Атеросклеротическая бляшка - пролиферация гладкомышечных клеток, фибробластов, отложение коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, экстраклеточных липидов,  $Ca^{2+}$



Атеросклеротическая бляшка - пролиферация гладкомышечных клеток, фибробластов, отложение коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, экстраклеточных липидов,  $\text{Ca}^{2+}$

клетки воспаления в атеросклеротической бляшке – макрофаги,  $\text{CD4}^+$ лимфоциты, В-лимфоциты

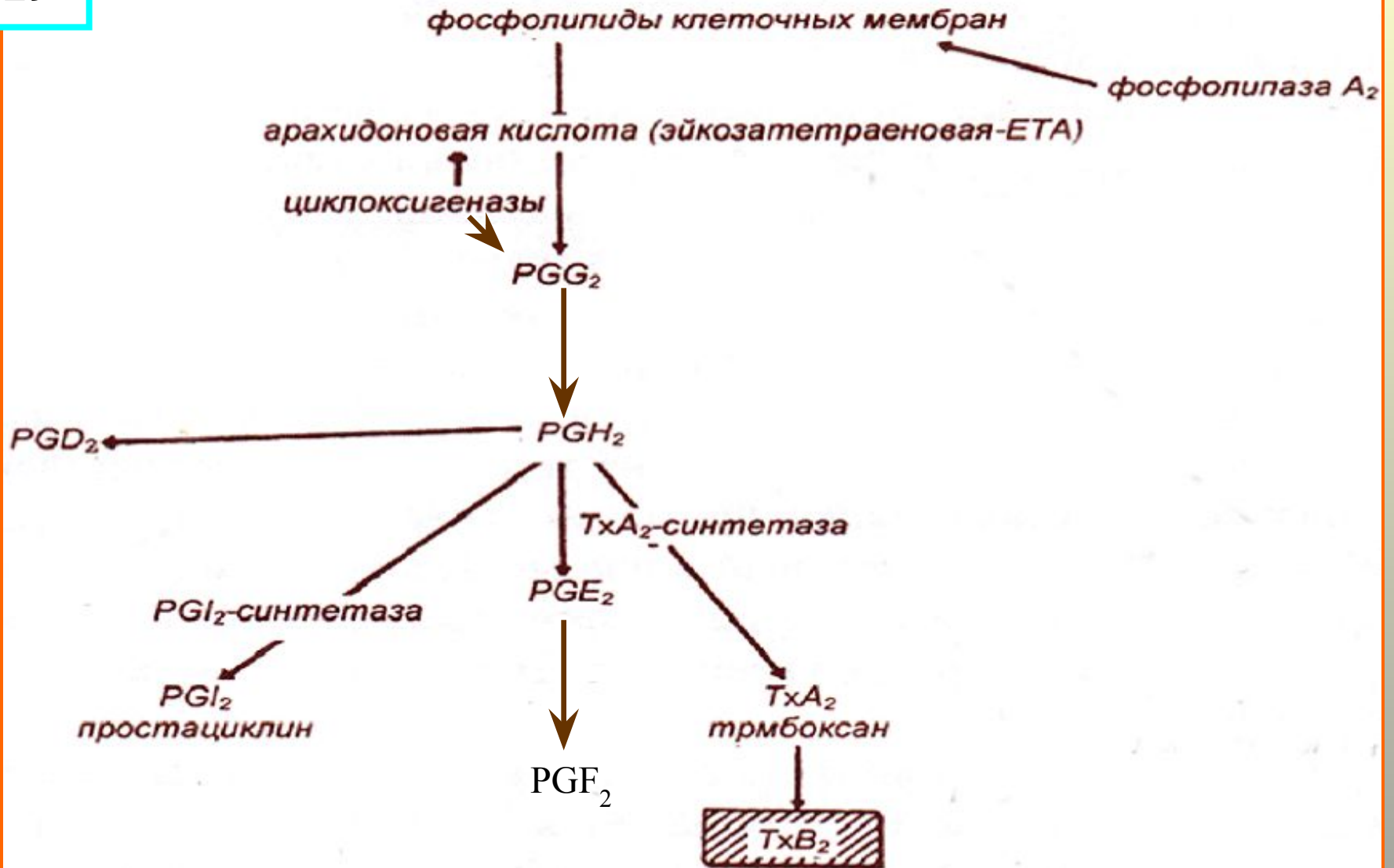
активированные макрофаги выделяют  $\text{IL-1}$ ,  $\text{TNF}$ ,  $\text{EGF}$ ,  $\text{FGF}$ ,  $\text{PDGF}$

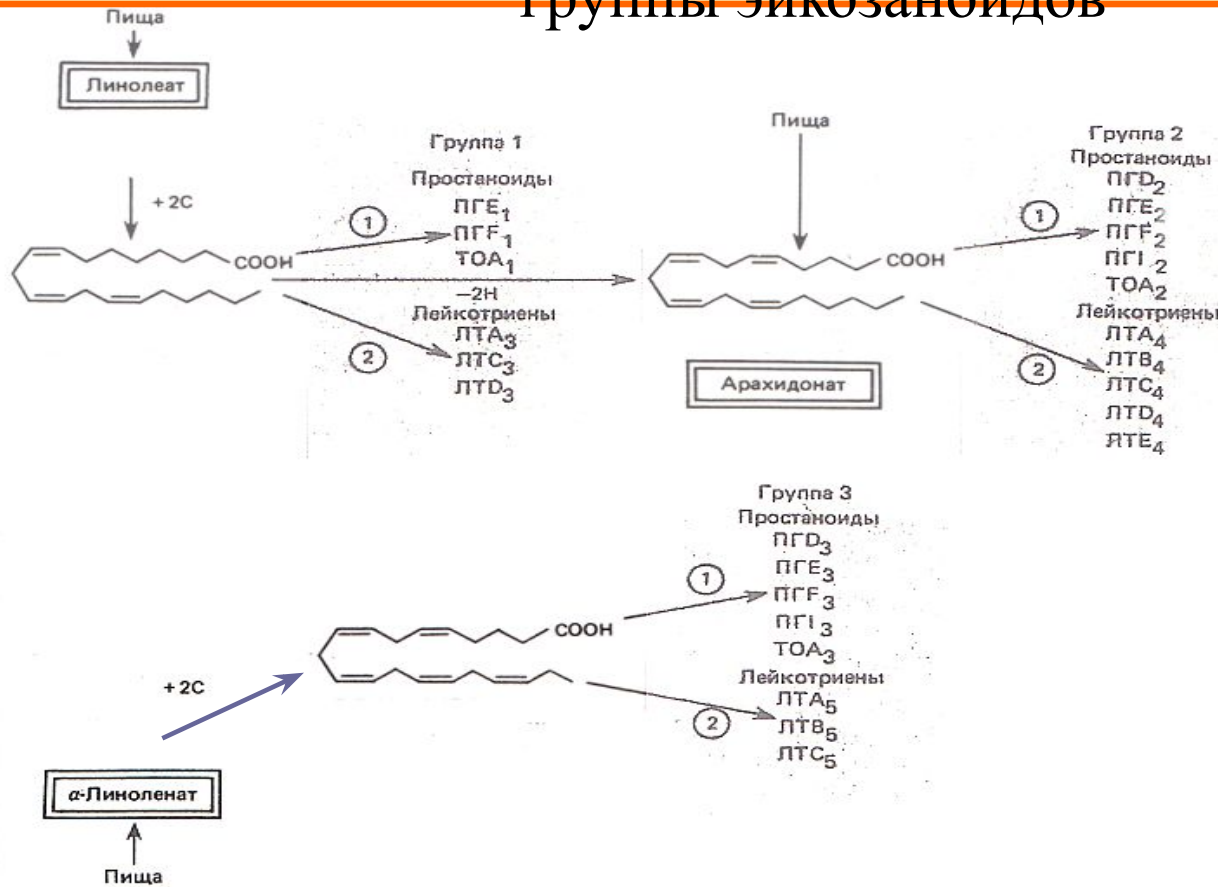


## Роль воспаления в атерогенезе

- адгезия лимфоцитов на 50% зависит от селектина L
- ox-ЛПНП индуцируют экспрессию селектина P
- у мышей с генетически обусловленным атеросклерозом ( $Apoe^{-/-}$ ) подавление образования бляшек наблюдается при нокаутах  $Selp^{-/-}$  и  $Sele^{-/-}$
- адгезия моноцитов на 70% зависит от VCAM-1
- накопление холестерина и ox-ЛПНП в зоне интимы приводит к экспрессии VCAM-1
- в семьях с высокой частотой инфарктов миокарда эндотелий у новорожденных имеет повышенный базальный уровень экспрессии селектина P
-

## каскад арахидоновой кислоты





- гидролиз ТГ в составе ЛПОНП, эстерификация холестерина – более медленные для насыщенных ЖК
- ω-3 полиненасыщенные ЖК являются субстратом с большей аффинностью для фосфолипазы А2 и циклооксигеназы, по сравнению с ω-6
- ω-3 полиненасыщенные ЖК снижают эффективность воспалительных реакций и тромбообразование