

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 Целвегера	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

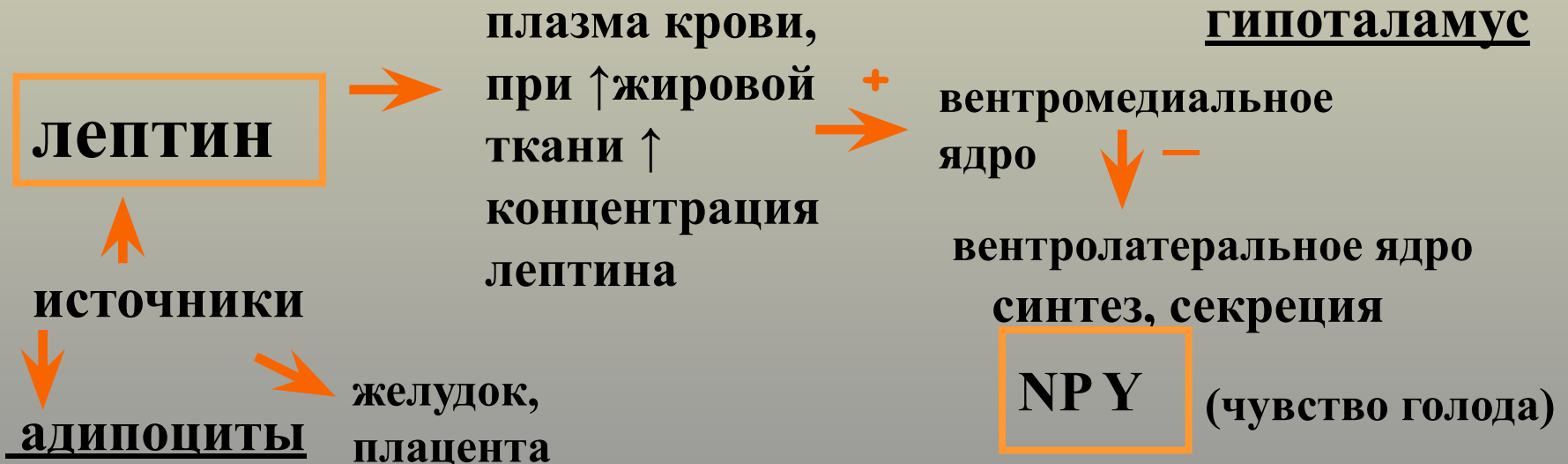
-сахарный диабет

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

адреналин
соматотропин
кортизол
глюкагон
тироксин



метаболизм липидов

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

7

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





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

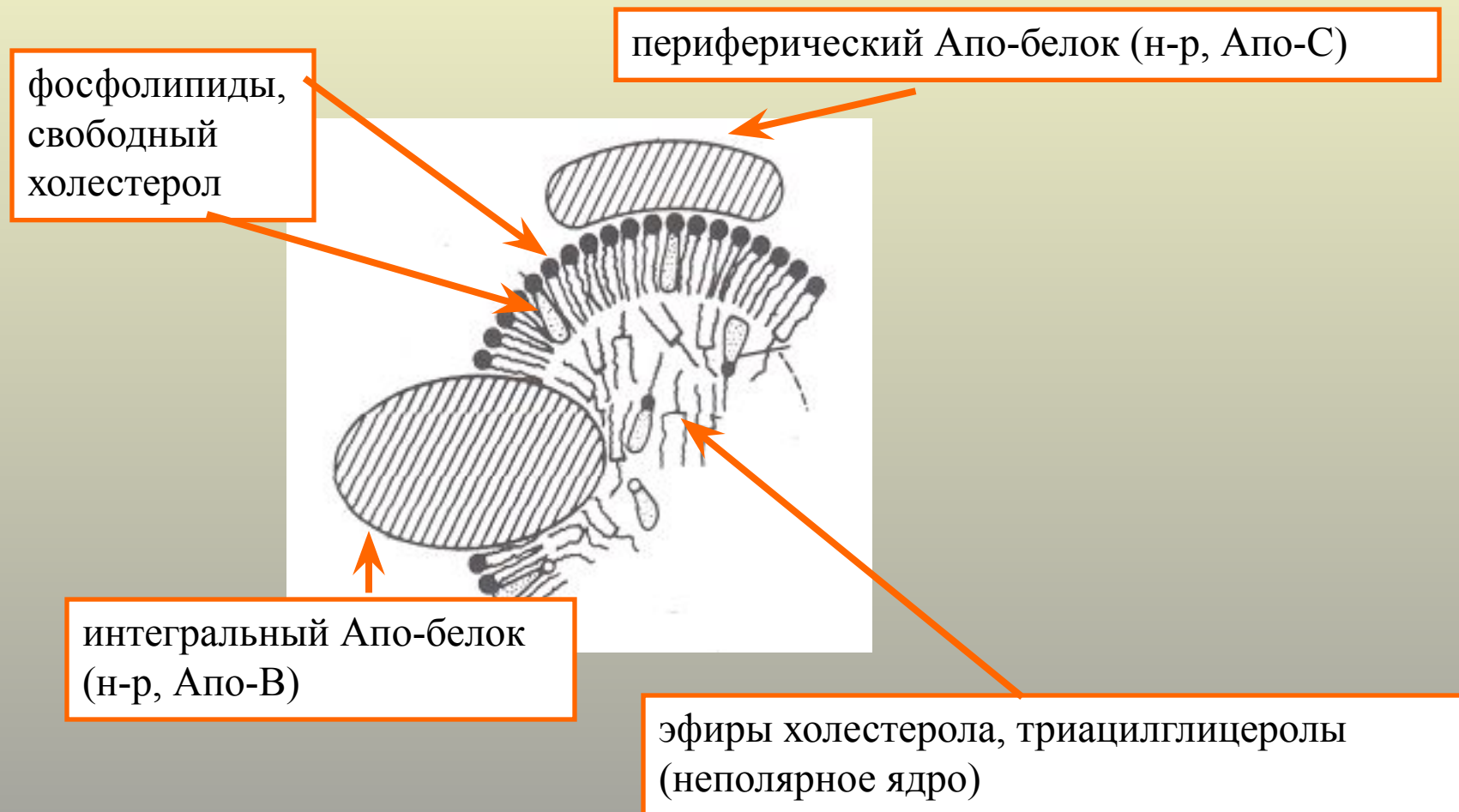
голодание, длительное потребление жирной пищи, инсулинзависимый сахарный диабет

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

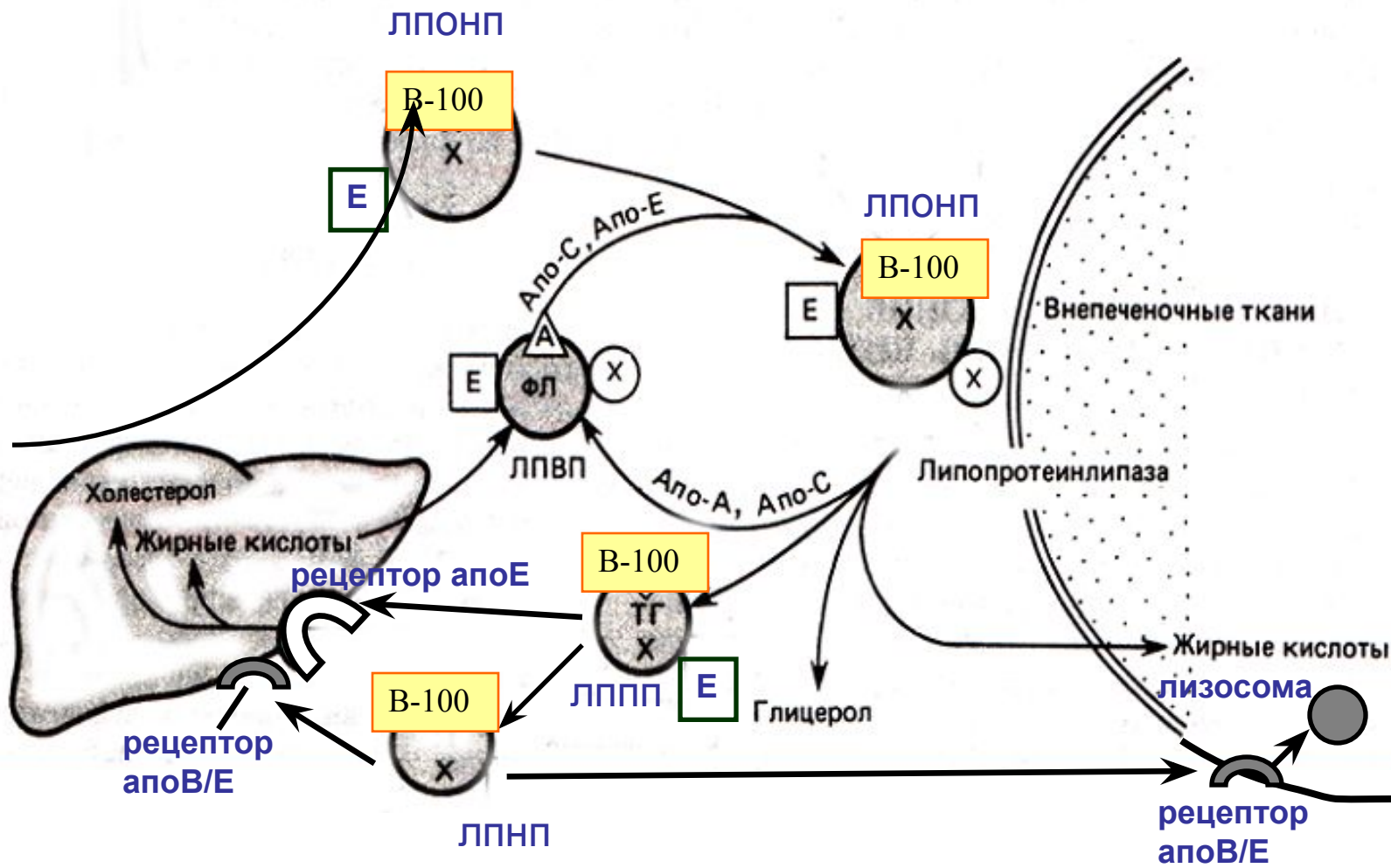
характеристики аполипопротеинов

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	

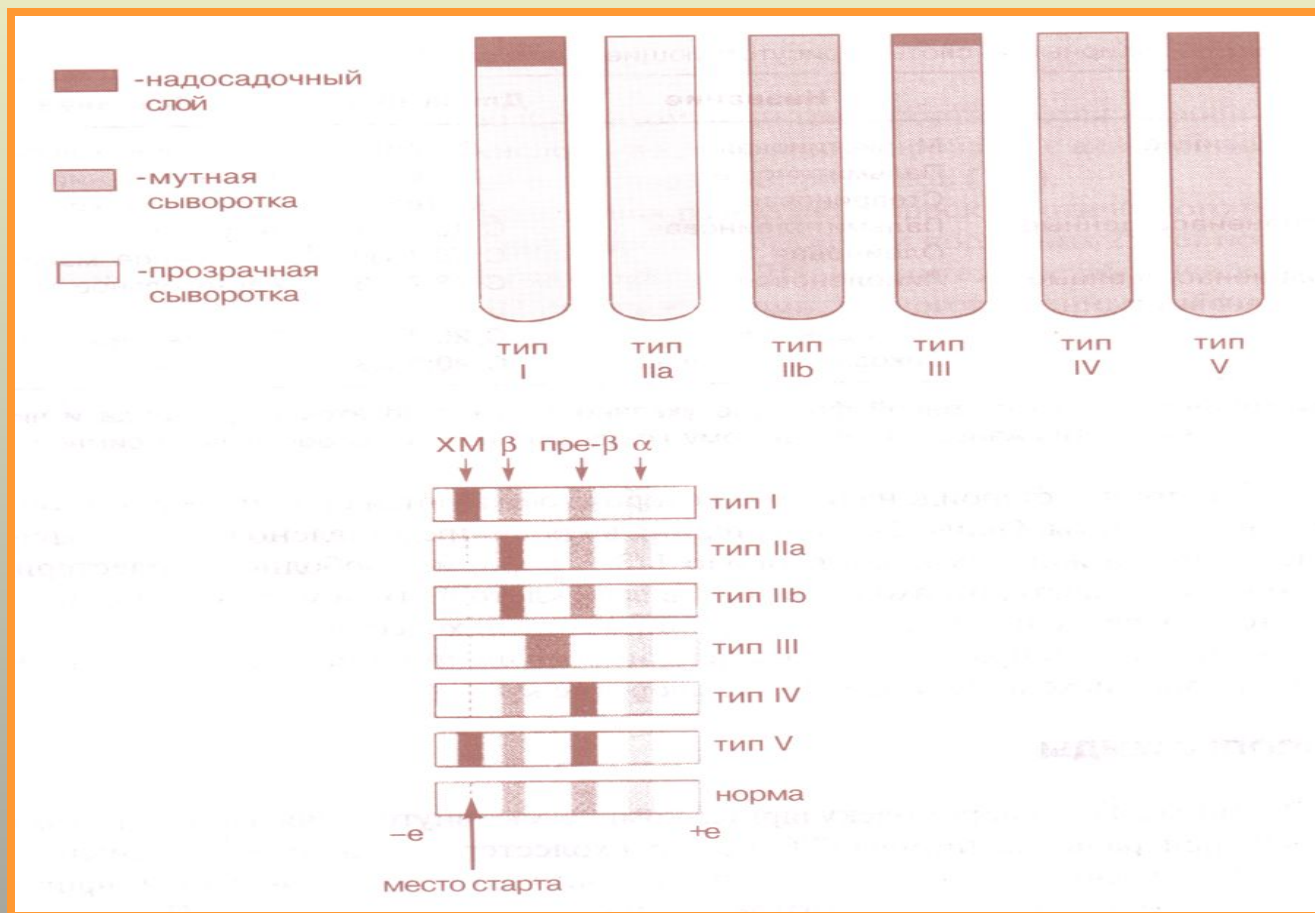
функции аполипопротеинов

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



Классификация гиперлипопротемий по преимущественному составу липопротеинов



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

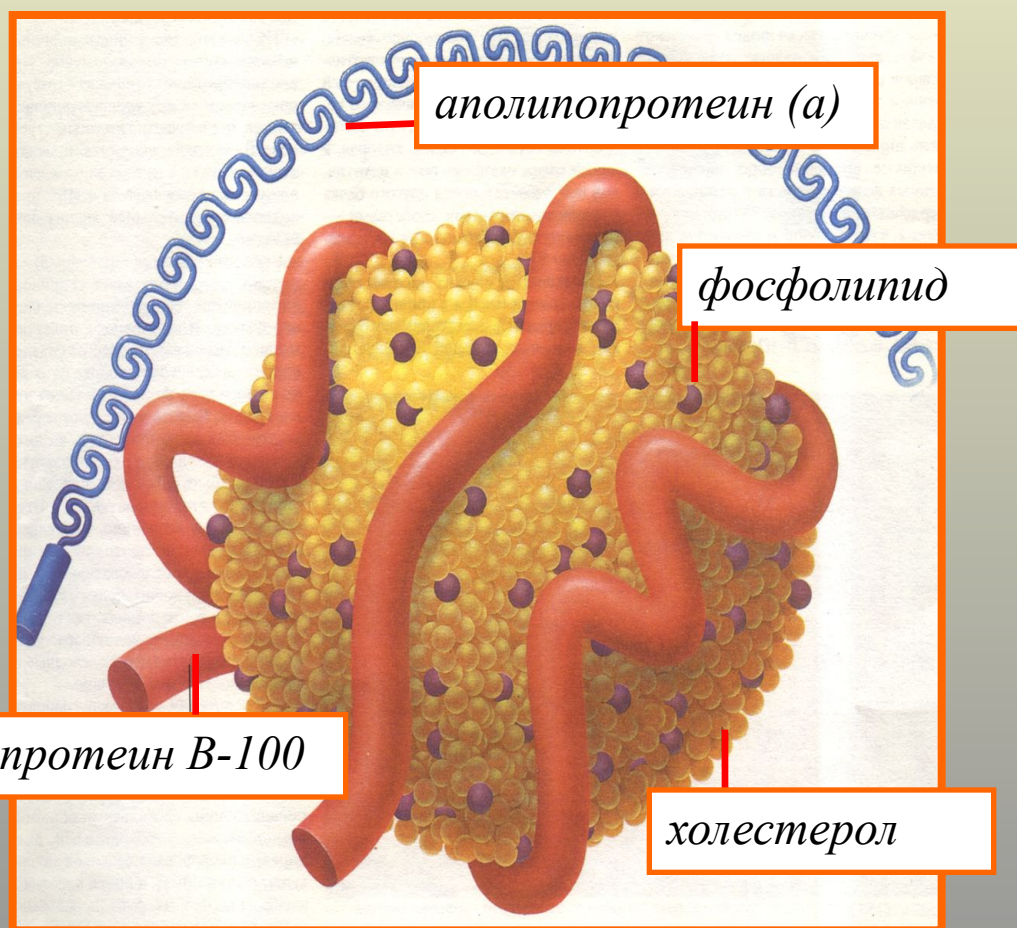
холестериновый коэффициент атерогенности: $(X_0 - X_{ЛПВП})/X_{ЛПВП} > 4$

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>

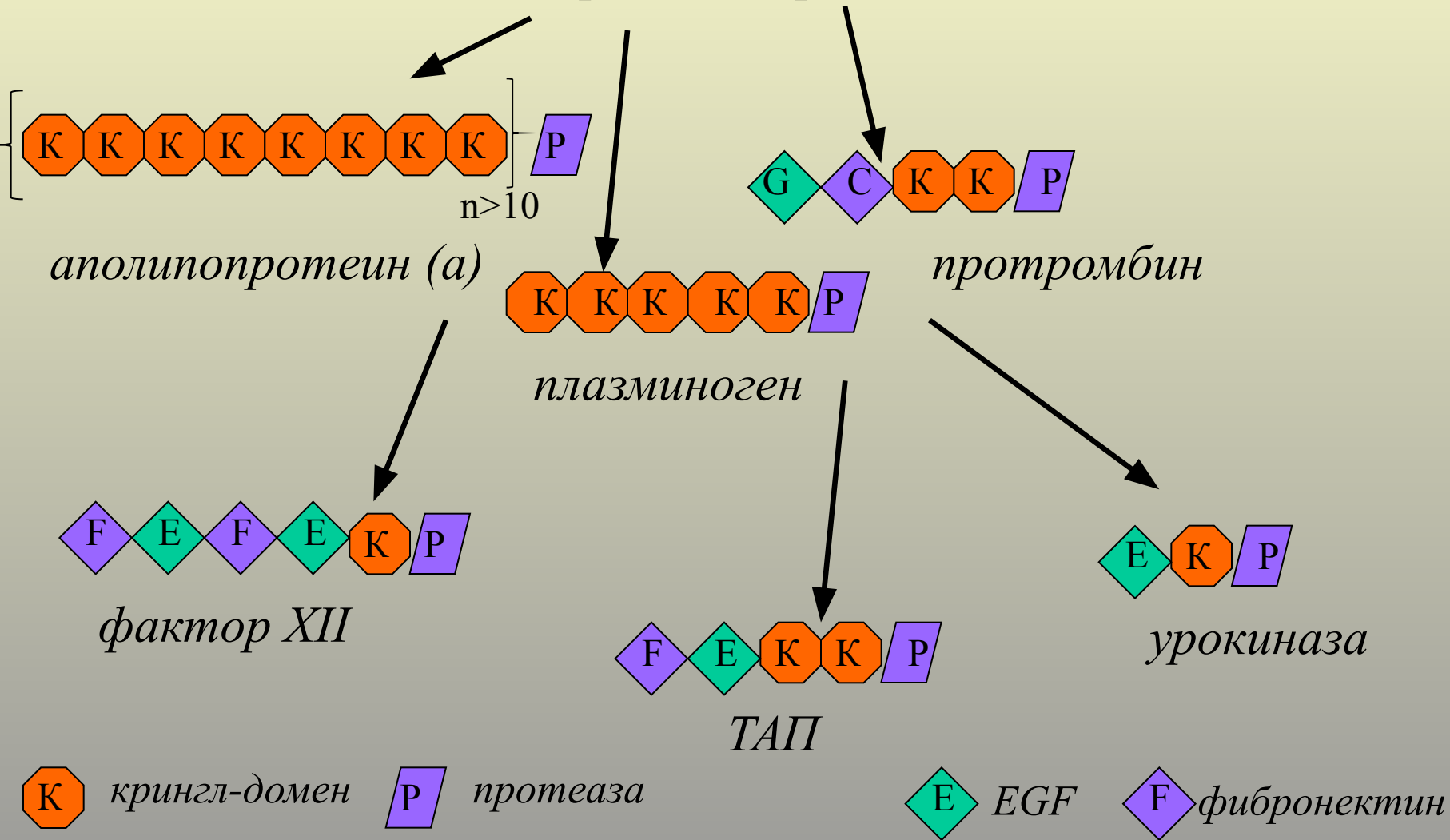
$$X_{\text{ЛПНП}} = X_{\text{Общ}} - X_{\text{ЛПВП}} - X_{\text{ЛПОНП}}$$

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- β , увеличивает образование липидных полосок в кровеносных сосудах.



сериновая протеаза



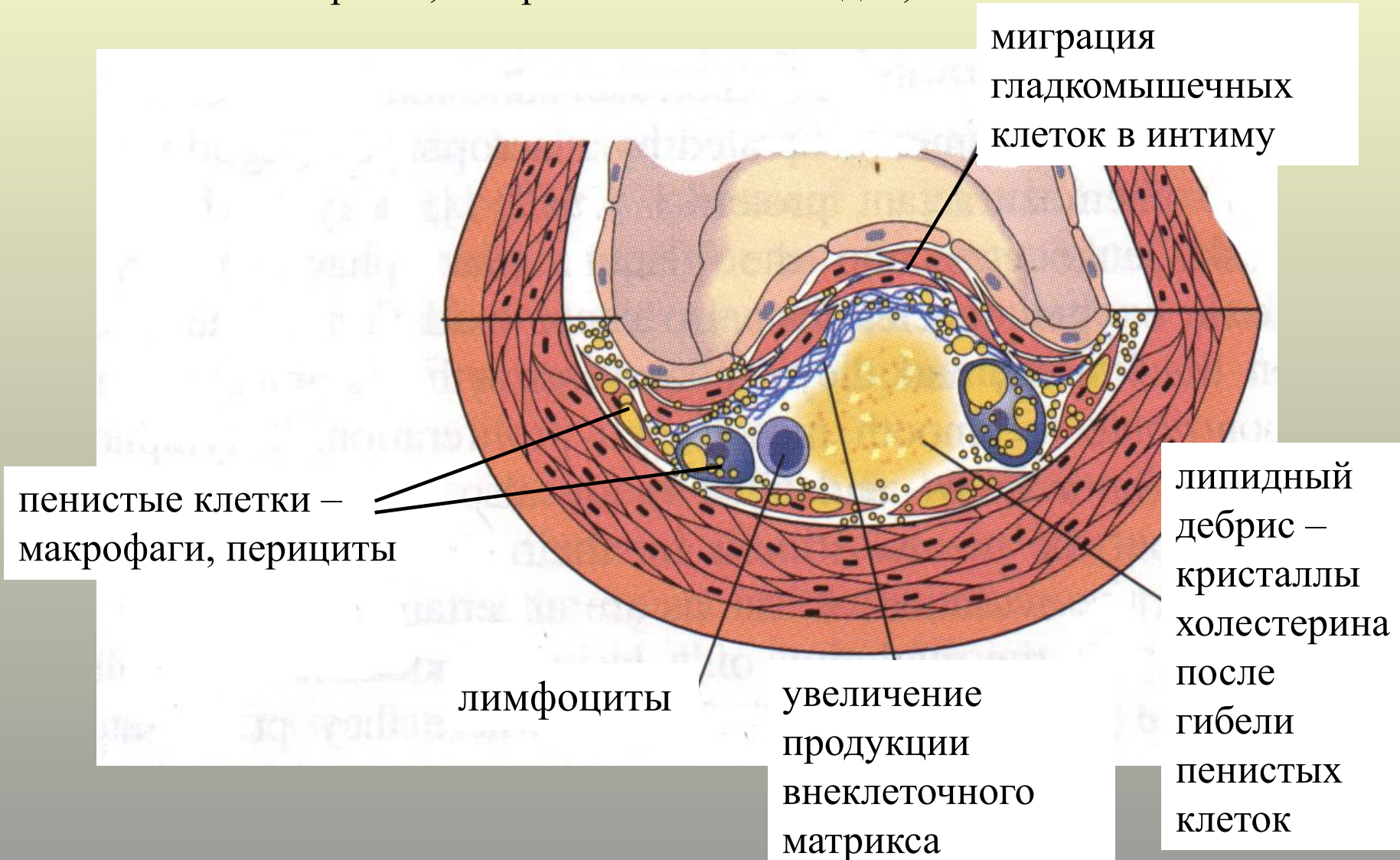
АТЕРОГЕНЕЗ:

Нарушение обмена липидов



Факторы воспаления

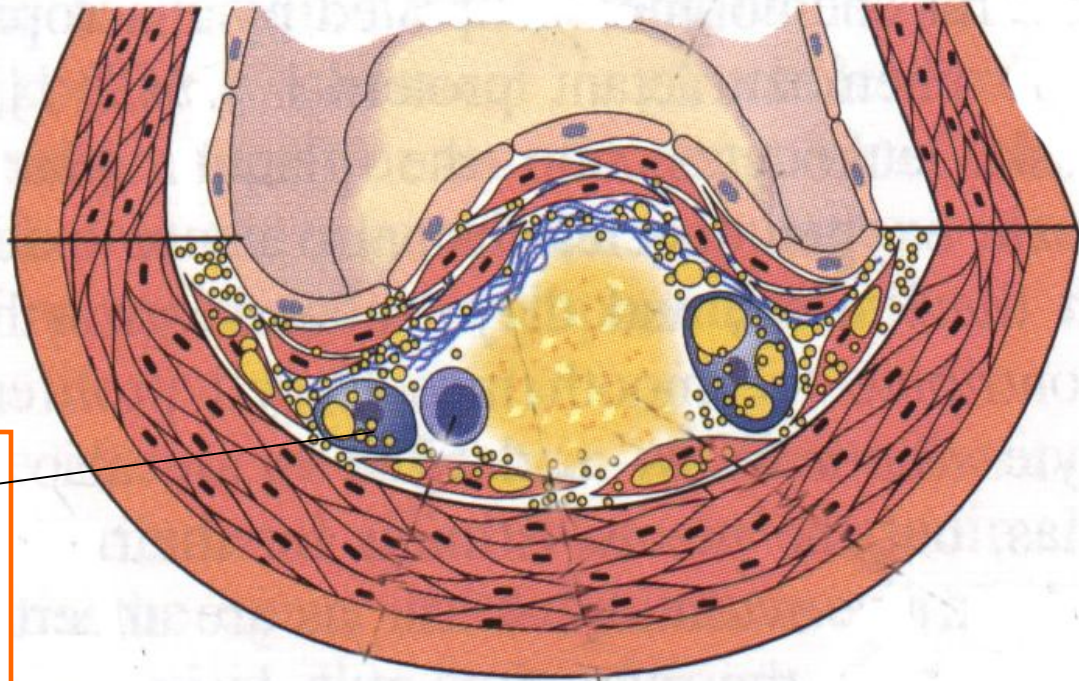
Атеросклеротическая бляшка - пролиферация гладкомышечных клеток, фибробластов, отложение коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, экстраклеточных липидов, Ca^{2+}



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

клетки воспаления в атеросклеротической бляшке – макрофаги, CD4^+ лимфоциты, В-лимфоциты

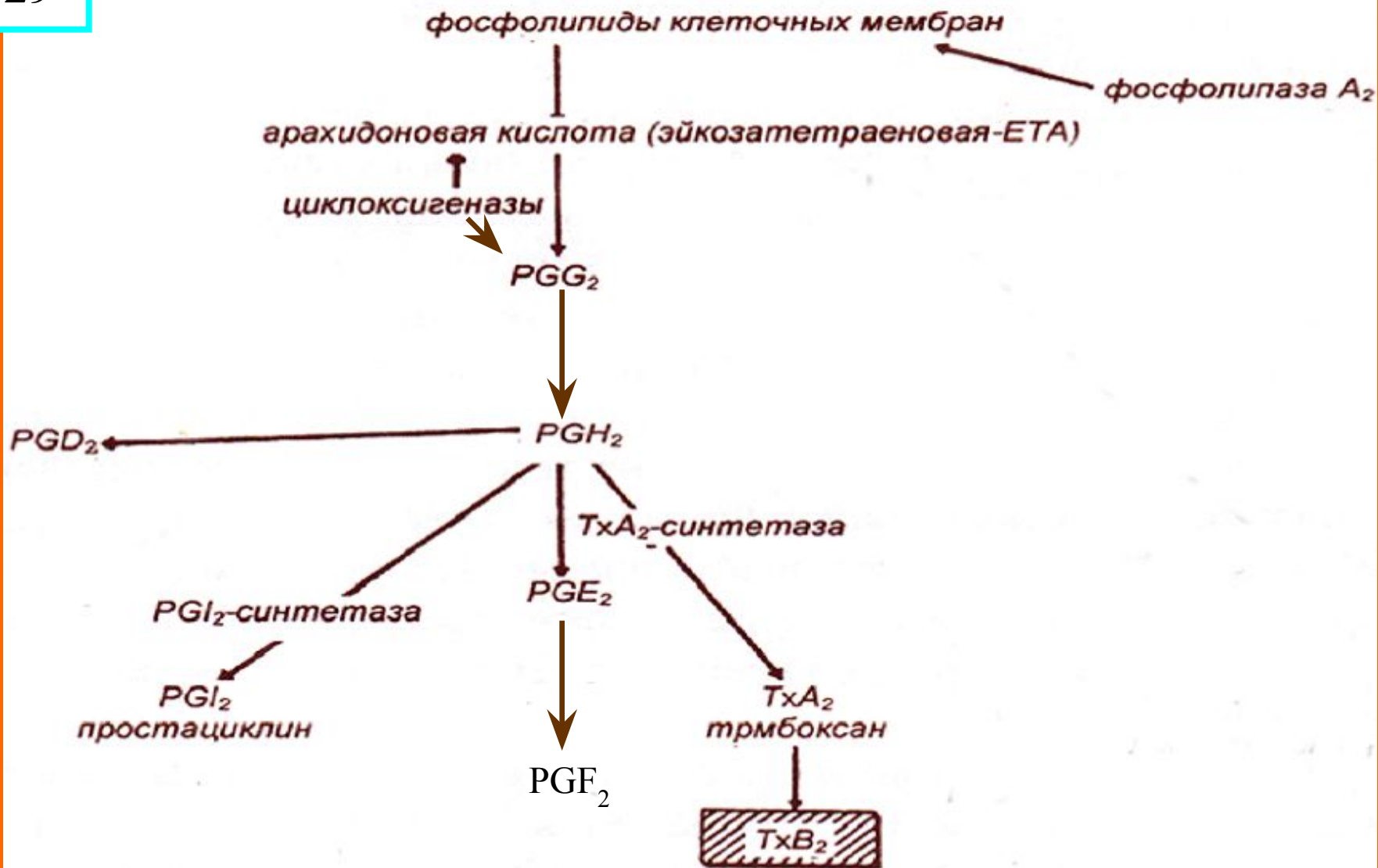
активированные макрофаги выделяют IL-1 , TNF , EGF , FGF , PDGF

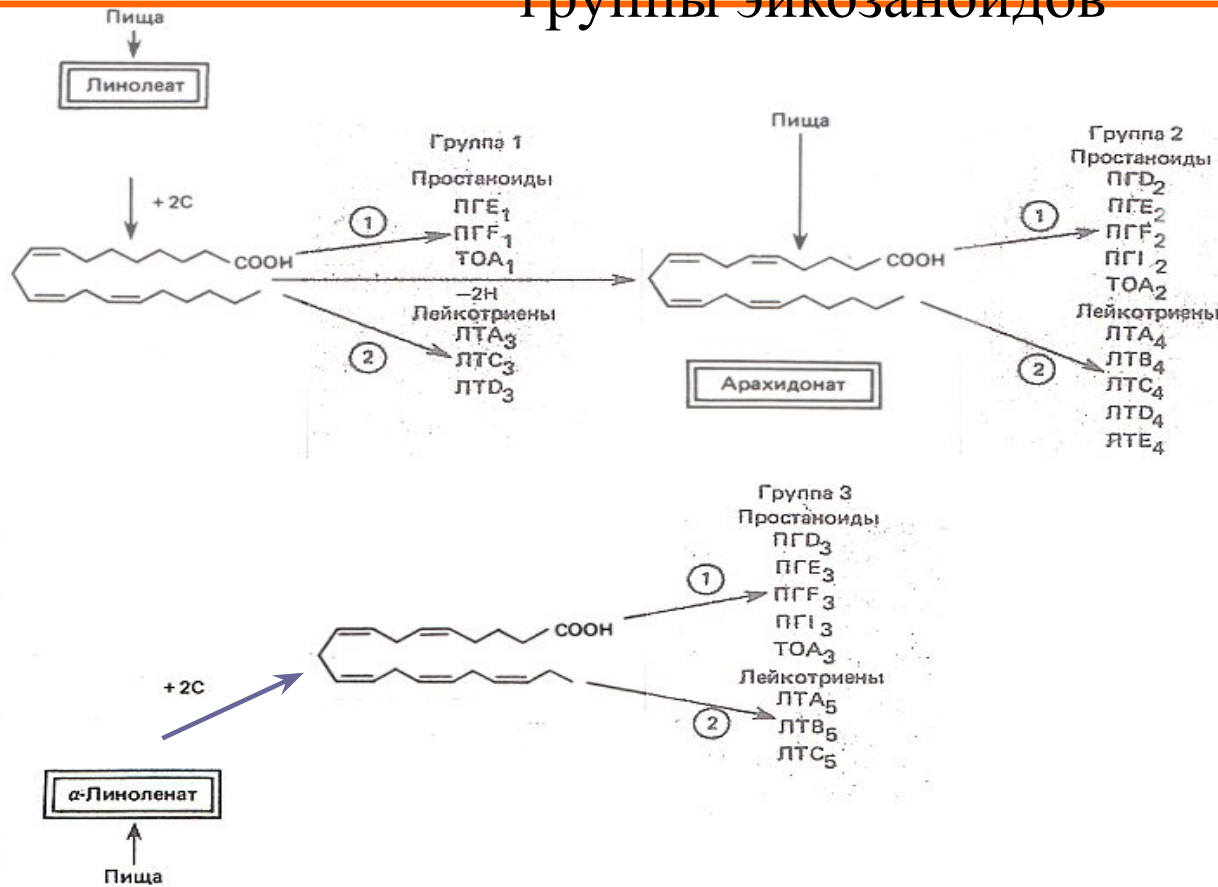


Роль воспаления в атерогенезе

- 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