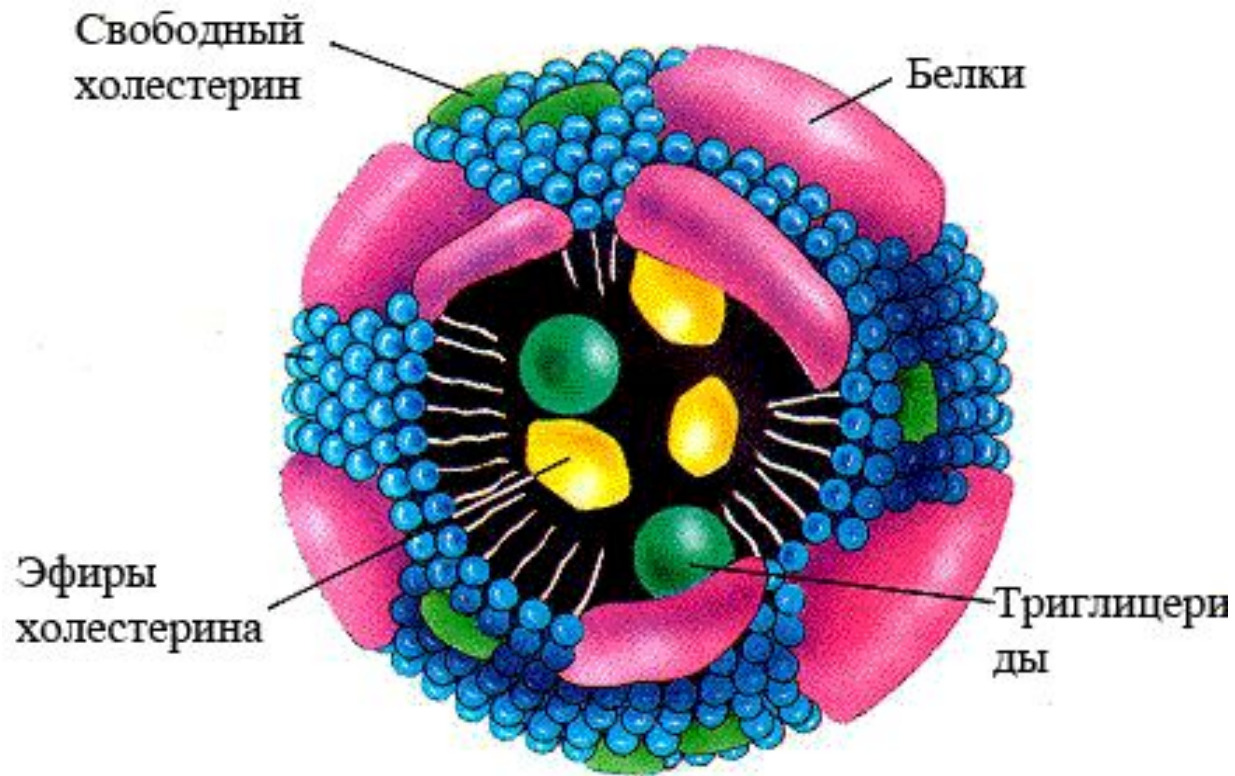
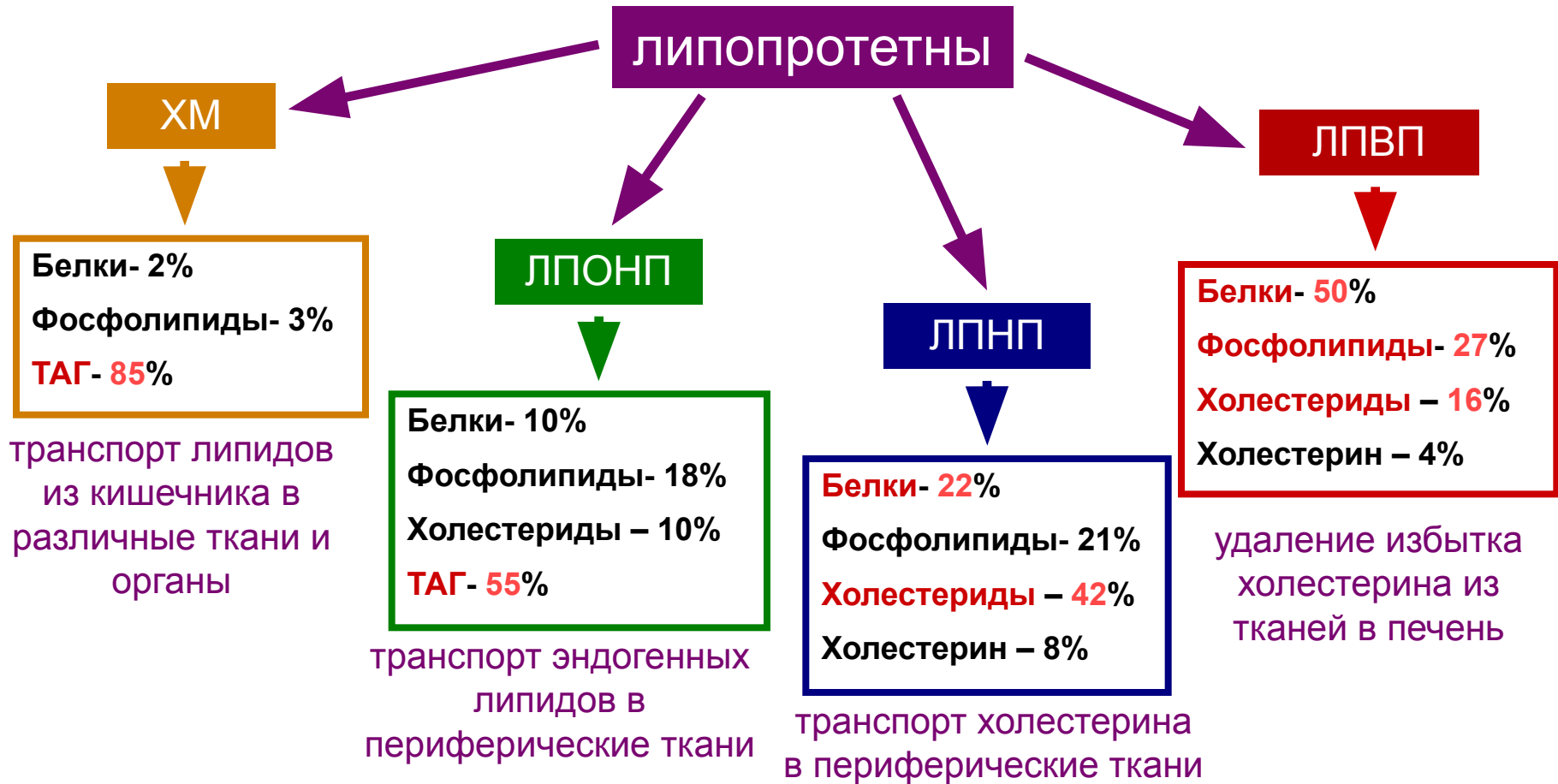


# Структура и функции липопротеинов

# Пространственная организация липопротеинов плазмы крови



# Структура и функция ЛП



холестерид - эфир холестерина

# Сравнительный анализ ЛП

Уменьшение размеров частиц - увеличение плотности частиц



Хиломикроны

Апопротеин 2%  
Триглицериды 90%  
Холестерин 5%  
Другие липиды 3%



Лipoproteины очень  
низкой плотности  
(ЛПОНП)

Апопротеин 10%  
Триглицериды 60%  
Холестерин 15%  
Другие липиды 15%



Лipoproteины  
низкой плотности  
(ЛПНП)

Апопротеин 25%  
Триглицериды 10%  
Холестерин 55%  
Другие липиды 10%



Лipoproteины  
высокой плотности  
(ЛПВП)

Апопротеин 50%  
Триглицериды 3%  
Холестерин 20%  
Другие липиды 25%



Белковая оболочка  
(апопротеин)



Триглицериды



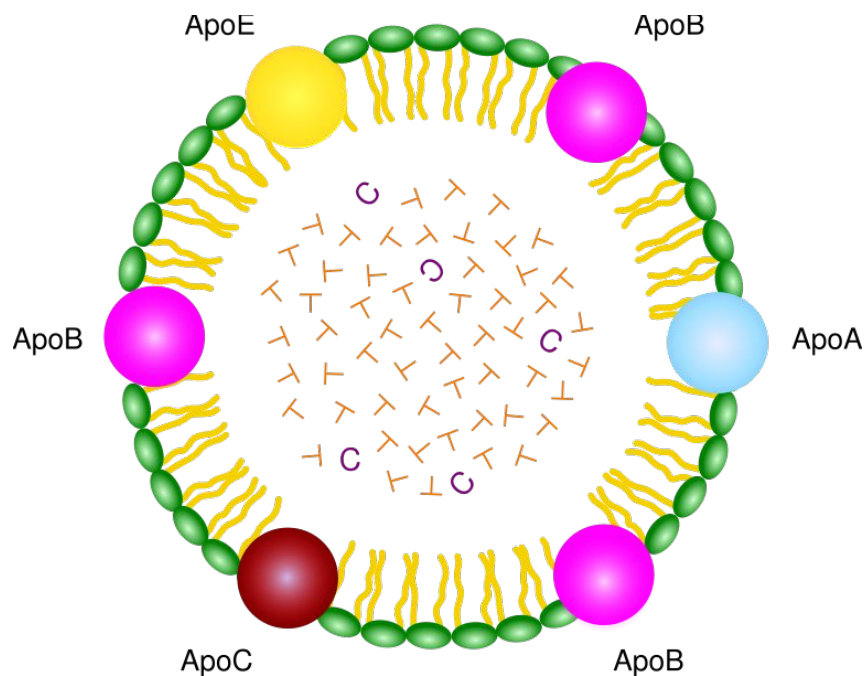
Холестерин



Другие липиды

# Апобелки липопротеинов

- **Интегральные:**
  - В-48
  - В-100
- **Периферические:**
  - **рецепторы** - **апоЕ** (богат аргинином), взаимодействует с ЛПНП
  - **активаторы ферментов:**
    - AI** - для ЛХАТ
    - CII** - для липопротеин - липазы (ЛП-липазы)
- **D** - **субфракция ЛПВП**, участвует в транспорте эфиров холестерина к ядру комплекса

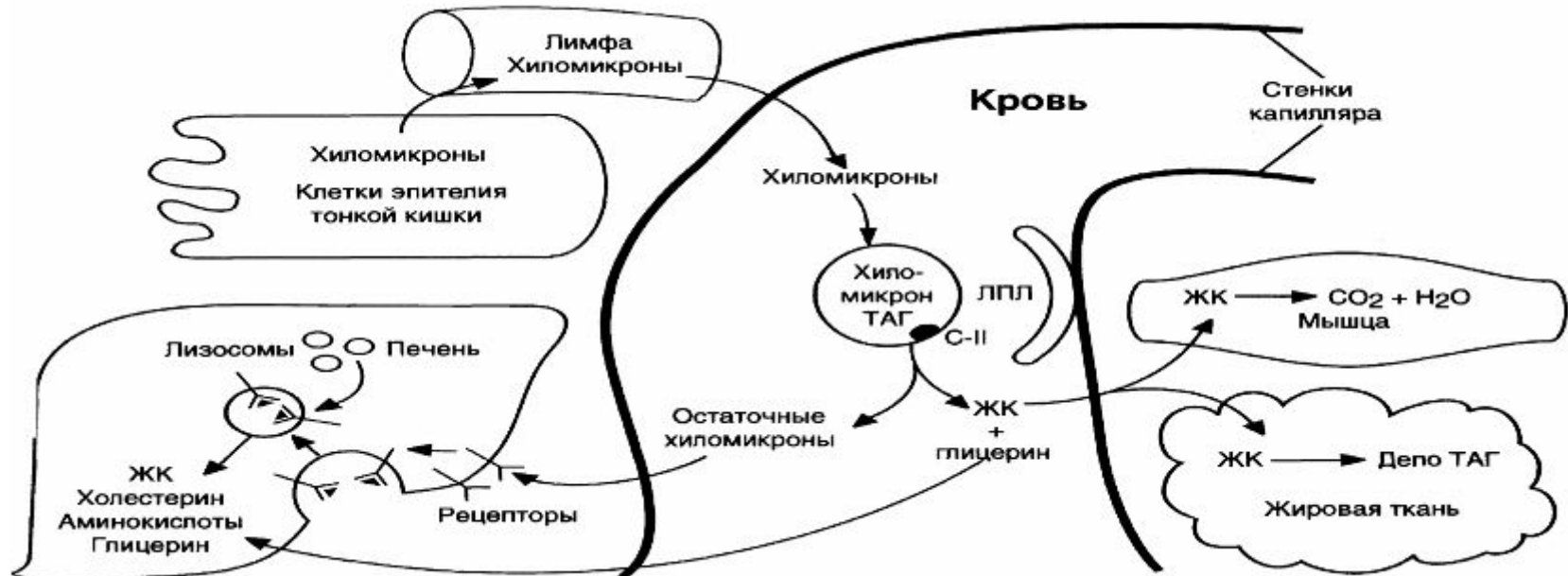


Условные обозначения:

T – ТАГ- липиды

C – эфиры холестерина

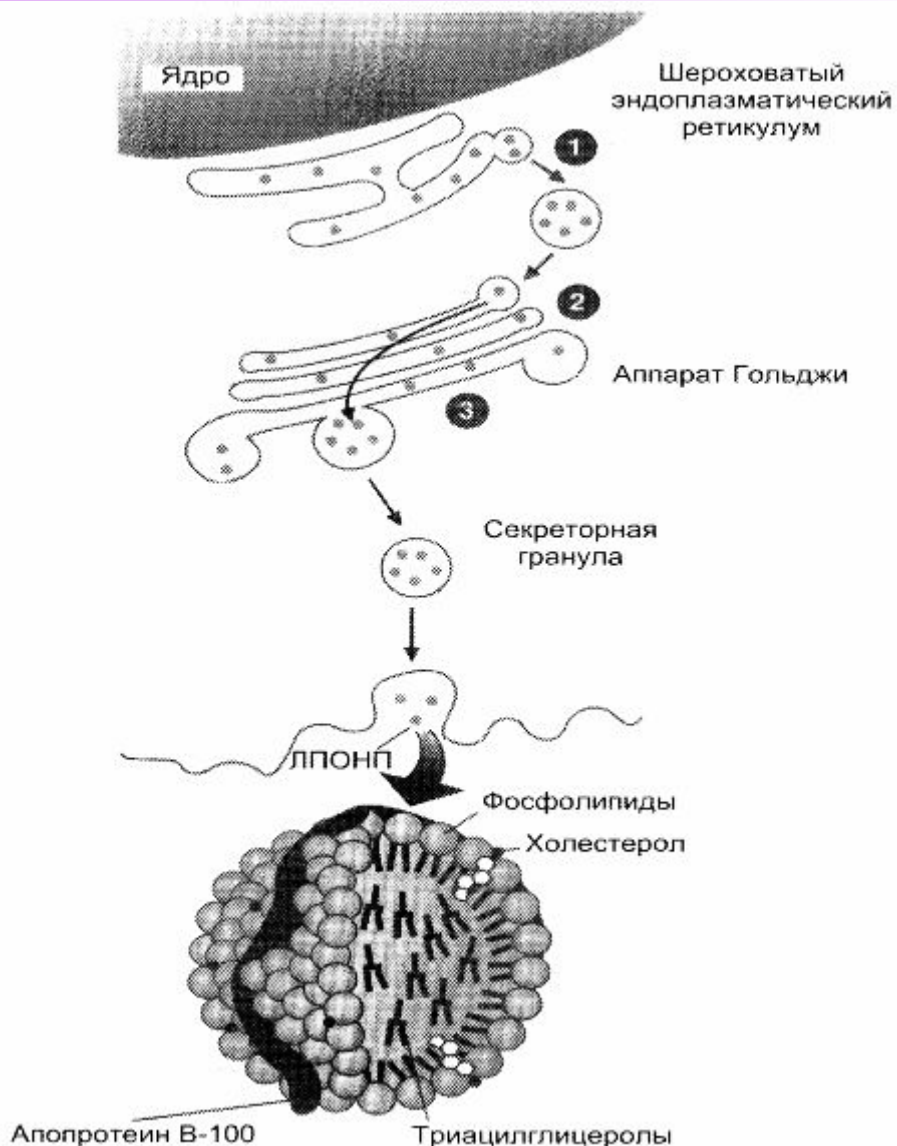
# Метаболизм ХМ



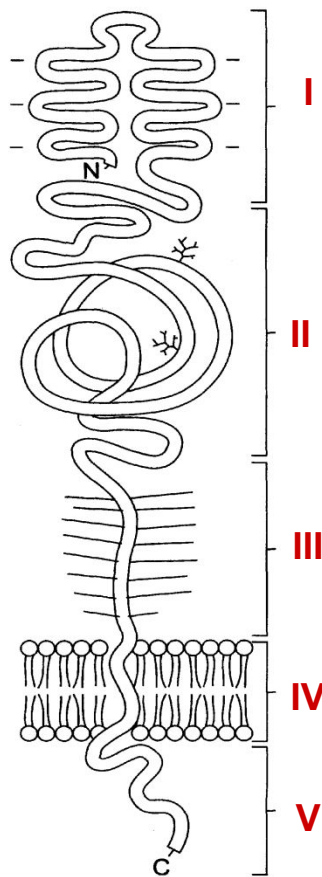
- **мишени ХМ** – **мышцы** и **жировая ткань**
- ТАГ- липиды расщепляет **ЛП- липаза** (ЛПЛ), а продукты гидролиза:
  - **жирные кислоты** (ЖК) поступают **в мышцы** и окисляются в **цикле Кноопа**
  - **ЖК** и **глицерин** в гипоците (**жировая ткань**) участвуют в **ресинтезе ТАГ**
- **остаточные ХМ** (теряет **90%** ТАГ) захватываются гепатоцитами (**печень**) и гидролизуются **ферментами лизосом**

# Функция ЛПОНП

- белки, синтезируемые в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме [1] и аппарате Гольджи (АГ) [2] образуют комплекс с ТАГ
- ЛПОНП формируются в секреторных гранулах АГ [3], транспортируются к поверхности клеточной мембраны и попадают в кровь
- апо-СII и апо-Е получают от ЛПВП
- переносят липиды (ТАГ и холестерин) в периферические ткани (жировая)
- подвергаются действию ЛП-липазы, превращаясь в ЛПНП



# Транспорт холестерина в составе ЛПНП

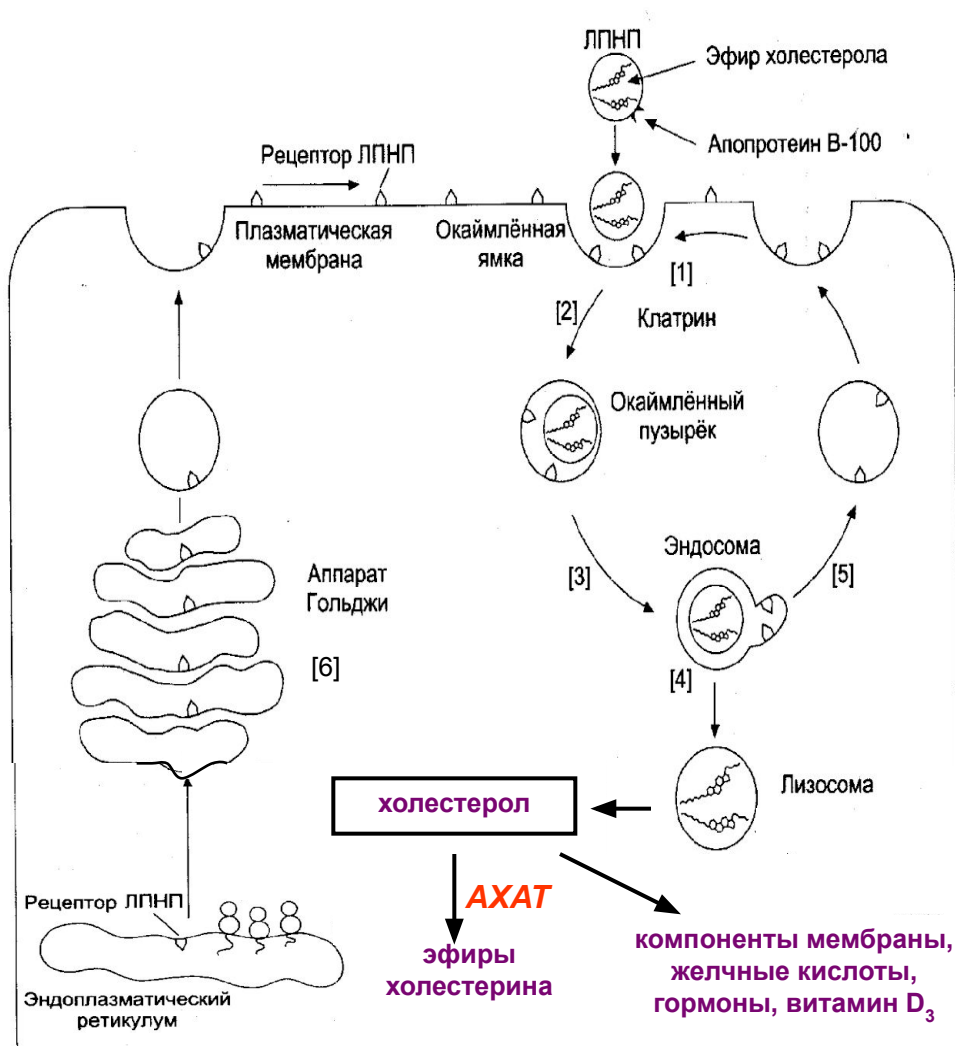


структура рецептора ЛПНП

- осуществляется к тканям и клеткам -мишеням, обладающим рецепторами к ЛПНП
- такие рецепторы:
  - связывают белок апо-В (апо-Е)
  - состоят из 5-ти доменов
  - специфическое взаимодействие обеспечивает N-концевой домен (I)
  - необходимая пространственная конформация обеспечивается II-ым и III-им доменами
  - посредством IV-ого и V-ого доменов рецептор прикрепляется к цитоплазматической мембране клетки



# Функционирование рецепторов ЛПНП



- при взаимодействии рецептора и ЛПНП формируется **ямка**, выстланная **белком клатрином** [1], которая **погружается в цитозоль (эндоцитоз)** [2]
- **рН** эндосомы **снижается** за счет работы протонного насоса [3]
- **содержимое эндосомы гидролизуется** лизосомальными ферментами [4]
- **рецепторы ЛПНП возвращаются** обратно в состав мембраны (многократное использование) [5]
- **рецепторы ЛПНП** также могут синтезироваться **de novo** [6]

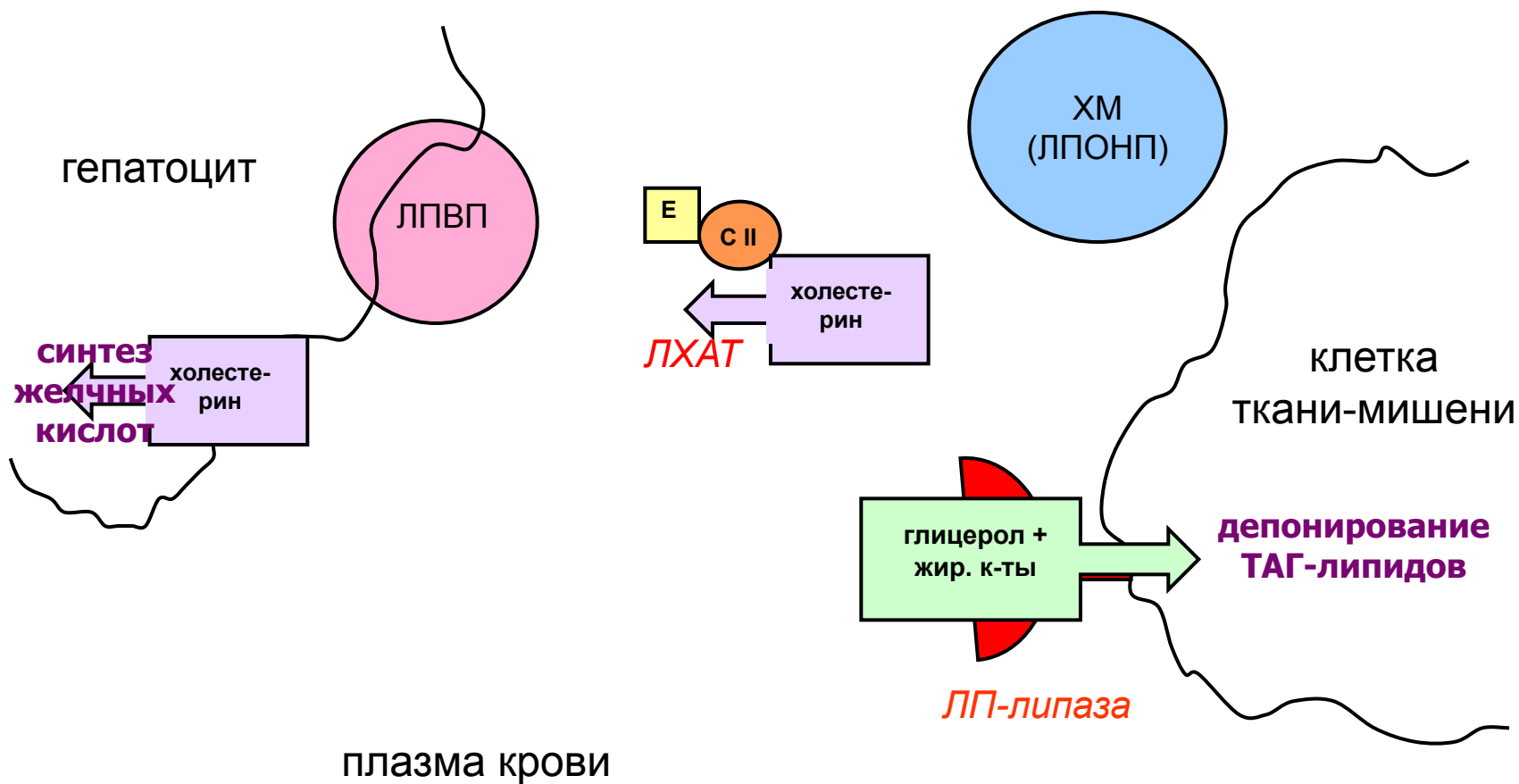
# Регуляция биосинтеза рецепторов ЛПНП в клетках-мишенях

- клетки тканей-мишеней содержат огромное количество рецепторов ЛПНП (на поверхности фибробласта от 20 000 - 50 000)
- увеличение концентрации холестерина ингибирует синтез рецепторов ЛПНП
- снижение концентрации холестерина в периферических тканях-мишенях активирует синтез рецепторов ЛПНП
- в регуляции участвуют гормоны:
  - инсулин
  - трийодтиронин ( $T_3$ )
  - половые гормоны
- глюкокортикоиды – снижают количество рецепторов ЛПНП
- риск атеросклероза возрастает при сахарном диабете и гипотиреозе

# Биологическая функция ЛПВП

- поставляют апопротеины (апо-СII, апо-А-I и апо-Е) ХМ и ЛПОНП
- участвуют в обратном транспорте холестерина из периферических тканей к печени, способствуют его выведению из организма в составе желчных кислот

# Метаболизм ЛПВП



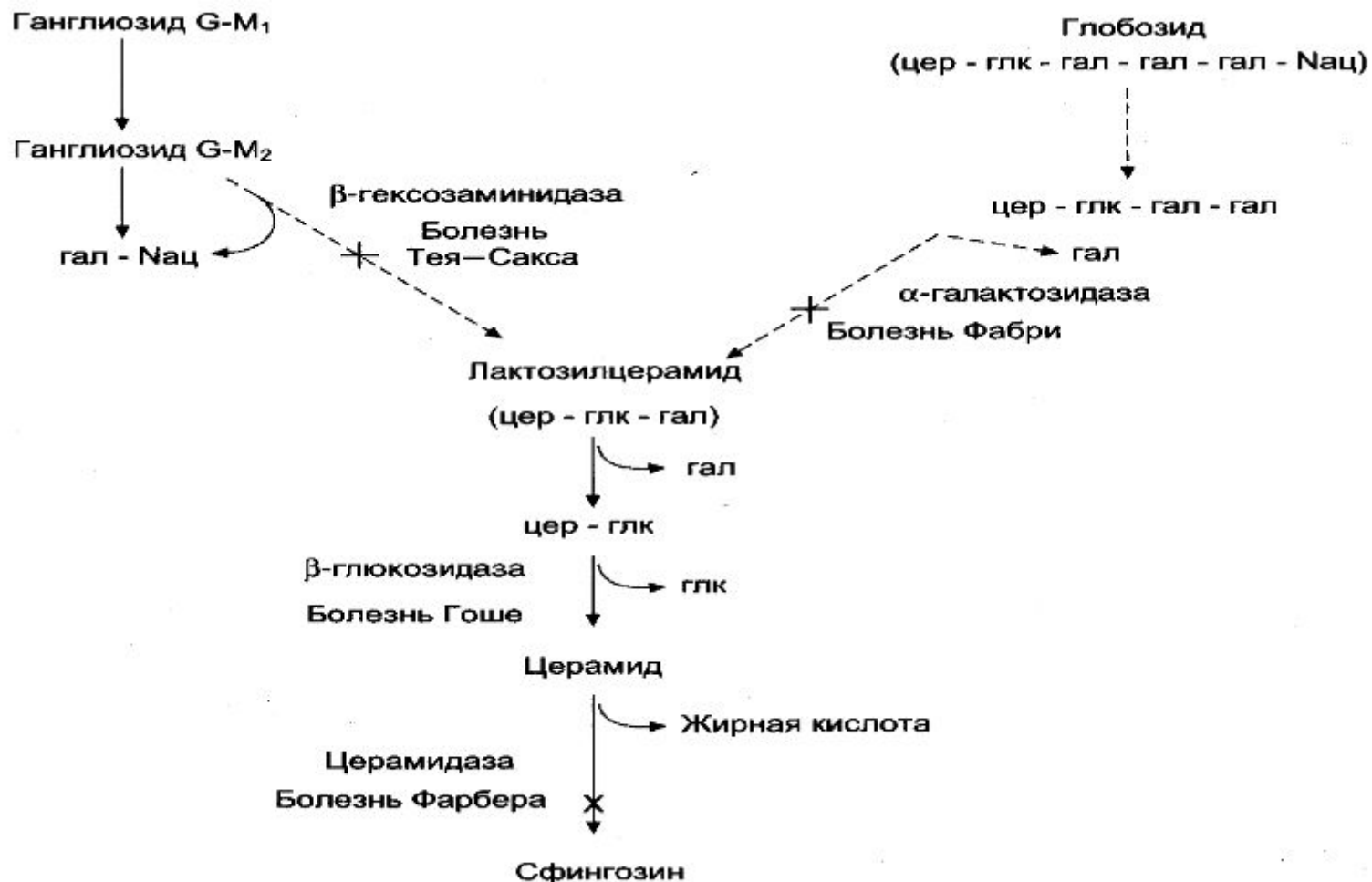
# Общая характеристика дислипидопротеинемий

- изменения обмена ЛП крови, приводящие к нарушениям обмена липидов (чаще, ТАГ и холестерола)
- характерные признаки:
  - изменение концентрации одного, либо сразу нескольких типов ЛП



# НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

# Катаболизм гликосфинголипидов



# Сфинголипидозы (лизосомные болезни)

- нарушения катаболизма гликосфинголипидов
- обусловлены генетическими дефектами лизосомных ферментов
- приводят к накоплению в лизосомах продуктов неполного гидролиза липидов (остаточные тельца), увеличению размера лизосом, разрушению их мембраны и нарушению функции клеток нервной системы
- встречаются достаточно редко, с частотой:
  - 166:100 000 для болезни Гоше (у евреев)
  - 33:100 000 для болезни Тея-Сакса
- часто приводят к смерти в детском возрасте, относительно долго живут больные патологиями Гоше и Фабри



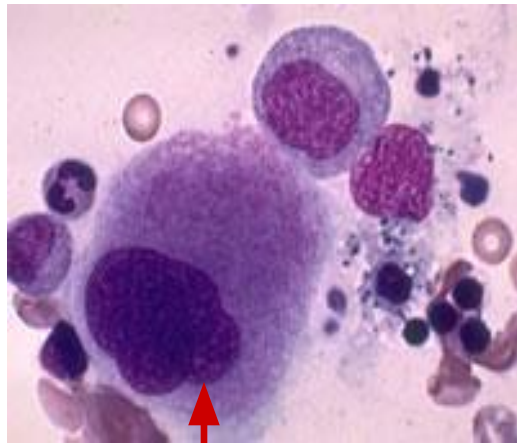
# Болезнь Гоше

- наиболее **типичными проявлениями** служат увеличение размеров селезенки и печени (**гепатоспленомегалия**), развитие **анемии**, **хронические боли в костях**
- внезапные **приступы сильнейших болей в костях** (костные кризы) сопровождаются лихорадкой и **местными воспалительными процессами**: **отек, покраснение**
- реже болезнь проявляется **переломом кости** вследствие незначительной травмы
- **поражение костей** зачастую представляет основную клиническую патологию и является **причиной тяжелой инвалидности**: обездвиживание больного ребенка вследствие многочисленных переломов, деформации костей и суставов
- необходима **замена разрушенных тазобедренных или плечевых суставов**



# Причины болезни Гоше

*характерные  
«бутылеобразные»  
вздутия костей у 5-  
летней девочки*

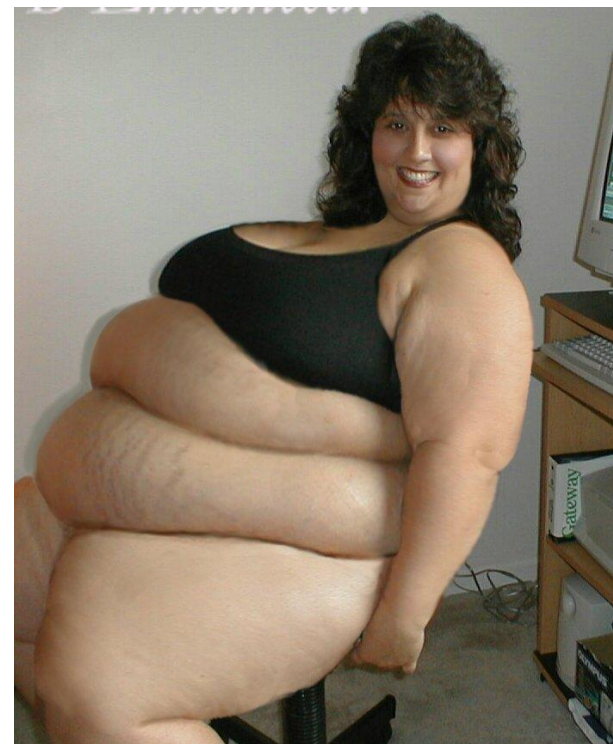


*макрофаг, накапливающий шлаки*

- накопление **клеток, перегруженных «шлаками»**, и нарушение их **функции**
- увеличение размеров жизненно-важных органов (селезенка, печень) и нарушение структуры и функции костей, костного мозга, легких
- **нарушение работы макрофагов**, накапливающих шлаки, обуславливает малокровие, кровоточивость, истощение, хрупкость костей, болевые кризы
- это объясняется широким кругом «профессиональных обязанностей» макрофагов, связанных с **регуляцией** жизненно важных процессов: **кроветворения, свертывания крови, обмена костной ткани** и др.

# Причины ожирения

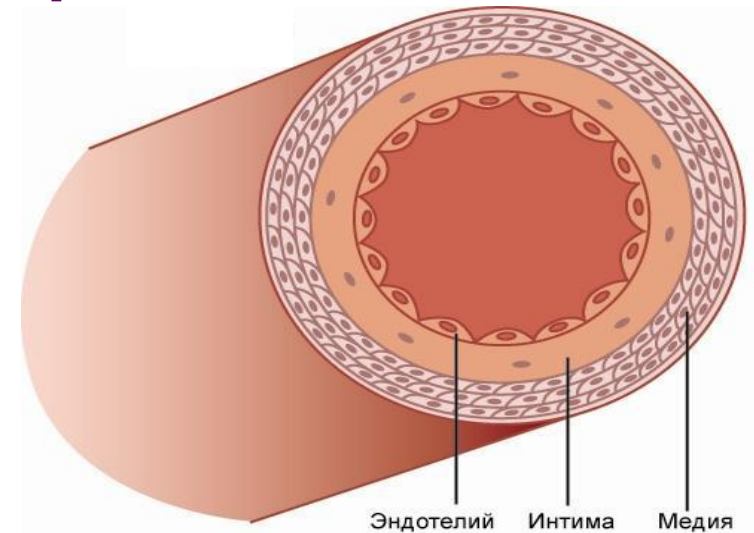
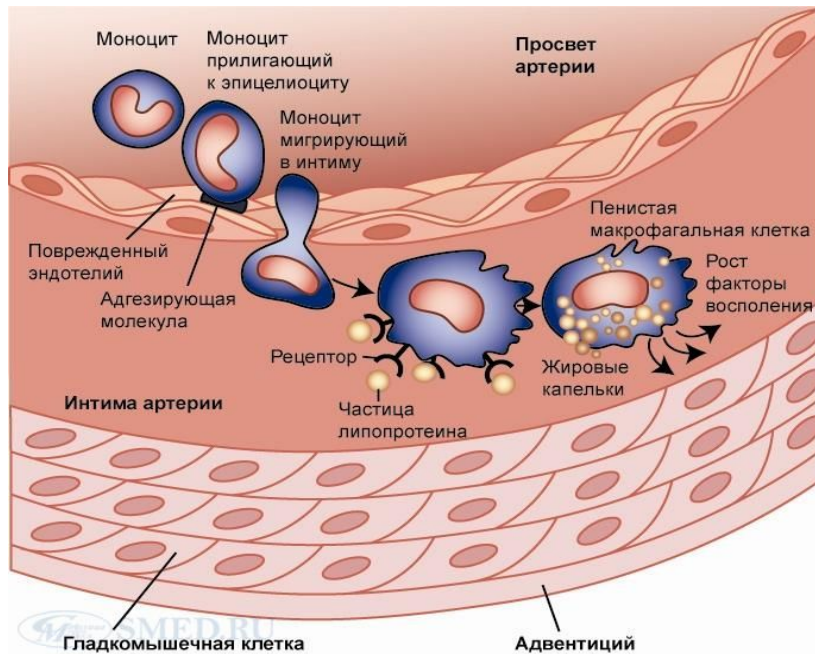
- алиментарный дисбаланс - избыточная калорийность питания по сравнению с расходом энергии (20% случаев)
- психологические факторы
- генетические нарушения (80% случаев) участка хромосомы, кодирующего белок — лептин, синтезируемый адипоцитами: в норме специфически связывается с рецепторами гипоталамуса и снижает секрецию нейропептида Y (обуславливает «пищевое поведение»)
- следствие эндокринного заболевания (гипотиреоз, гипогонадизм, синдром Иценко-Кушинга и др.)



# Гиперхолестеролемиа

- **Превышение** нормальной **концентрации холестерина в крови** ( $200 \pm 50$  г/дл или  $5,2 \pm 1,2$  ммоль/л)
  - **причины:**
    - избыточное поступление холестерина с пищей
    - генетические **мутации рецепторов ЛПНП**
    - обуславливает **развитие атеросклероза**

# Молекулярные основы атеросклероза

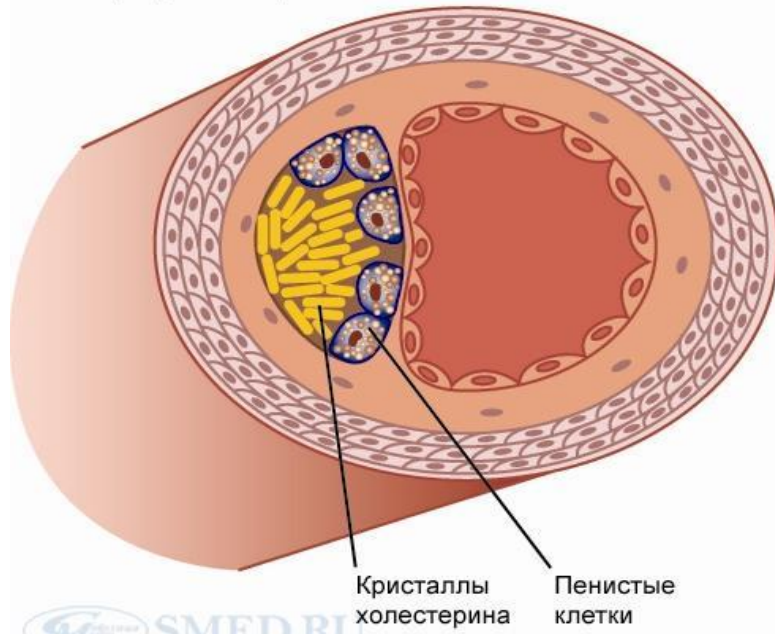


нормальная  
стенка артерии

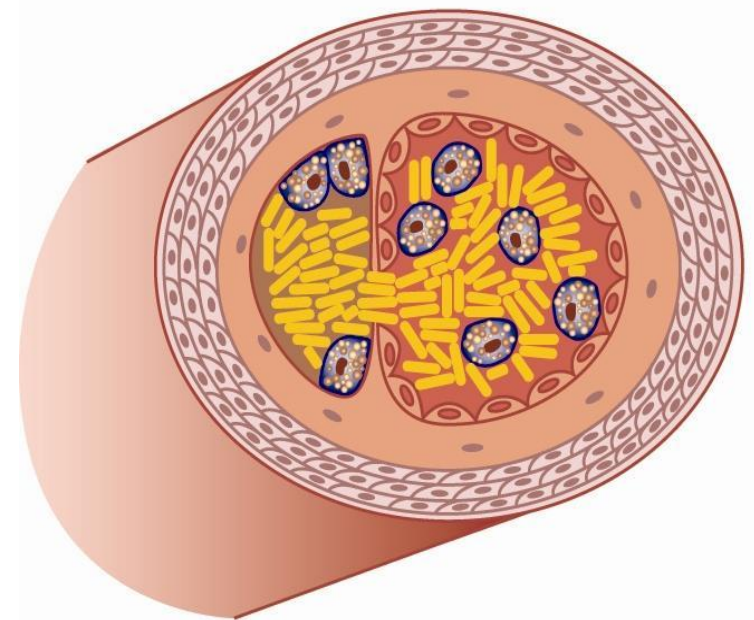
- процесс начинается с повреждения эндотелия сосудов за счет измененной ПОЛ структуры ЛПНП (либо других причин)
- «измененные» ЛПНП захватывают макрофаги, которые накапливают холестерол и превращаются в «пенистые клетки»

# Последствия атеросклероза

Артерия с атероматозной бляшкой



Тромбоз поврежденной бляшки



- накопление «пенистых клеток» обуславливает повреждение эндотелия сосудов
- активируется процесс агрегации тромбоцитов, приводящий к закупорке просвета кровеносного сосуда (формирование тромба)

# Наиболее тяжелые последствия атеросклероза

