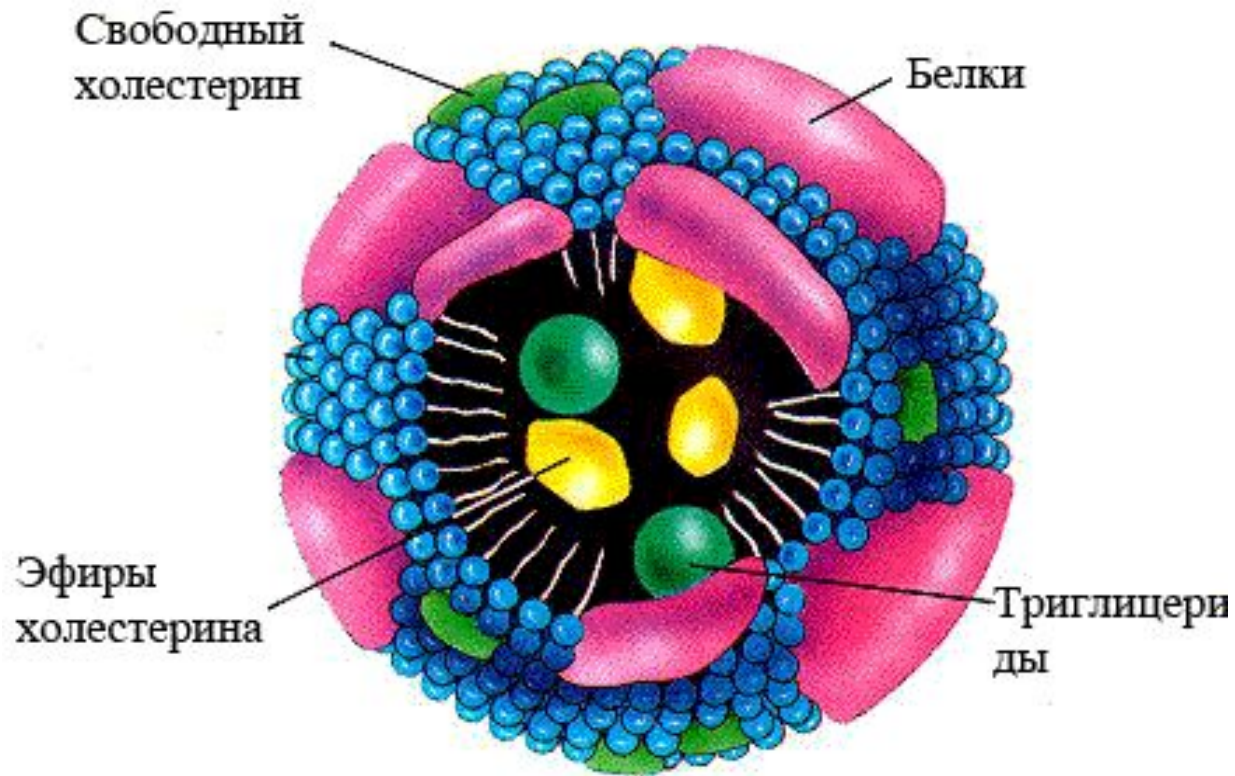
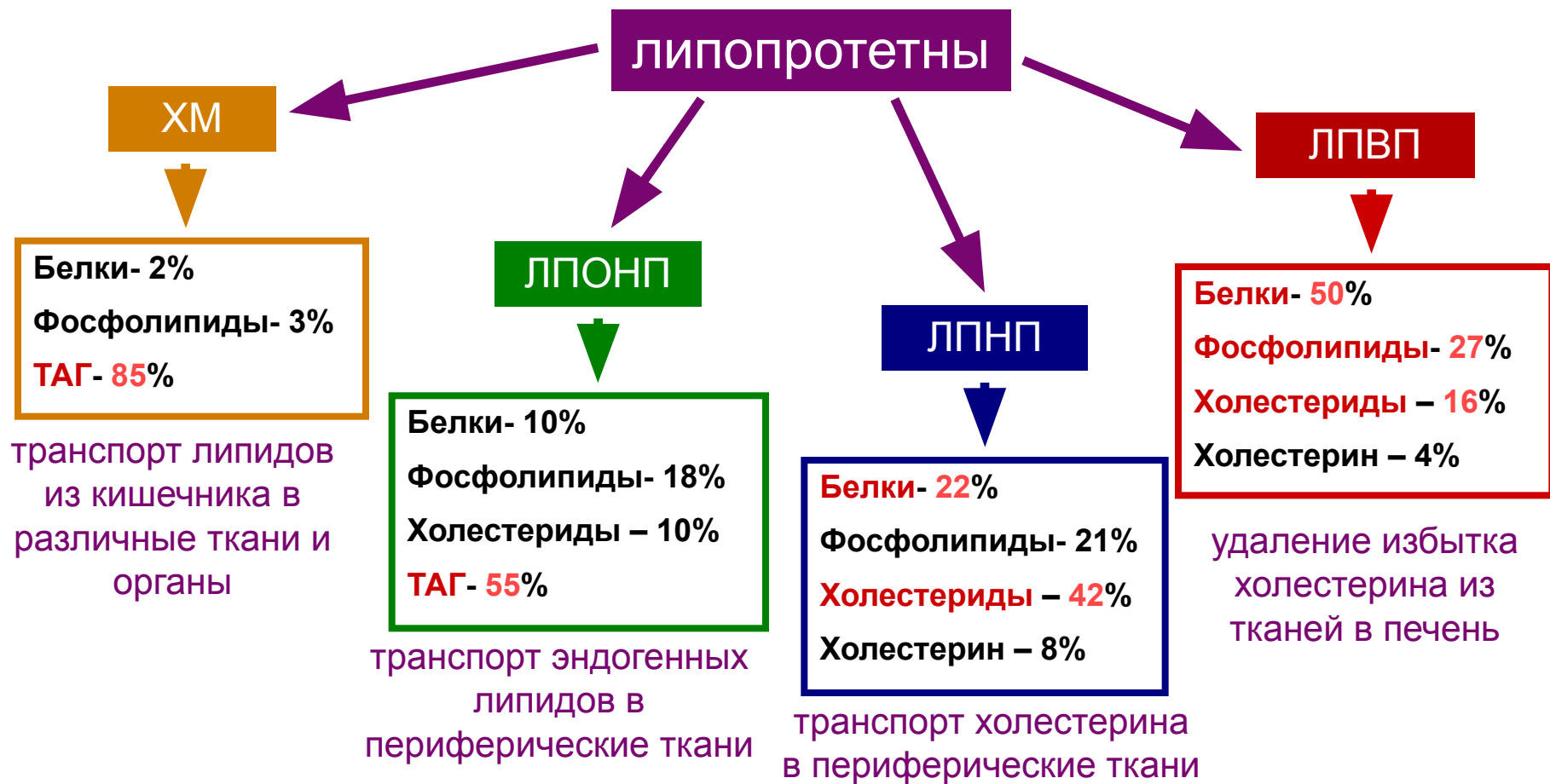


Структура и функции липопротеинов

Пространственная организация липопротеинов плазмы крови



Структура и функция ЛП



холестерид - эфир холестерина

Сравнительный анализ ЛП

Уменьшение размеров частиц - увеличение плотности частиц



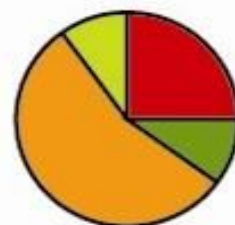
Хиломикроны

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



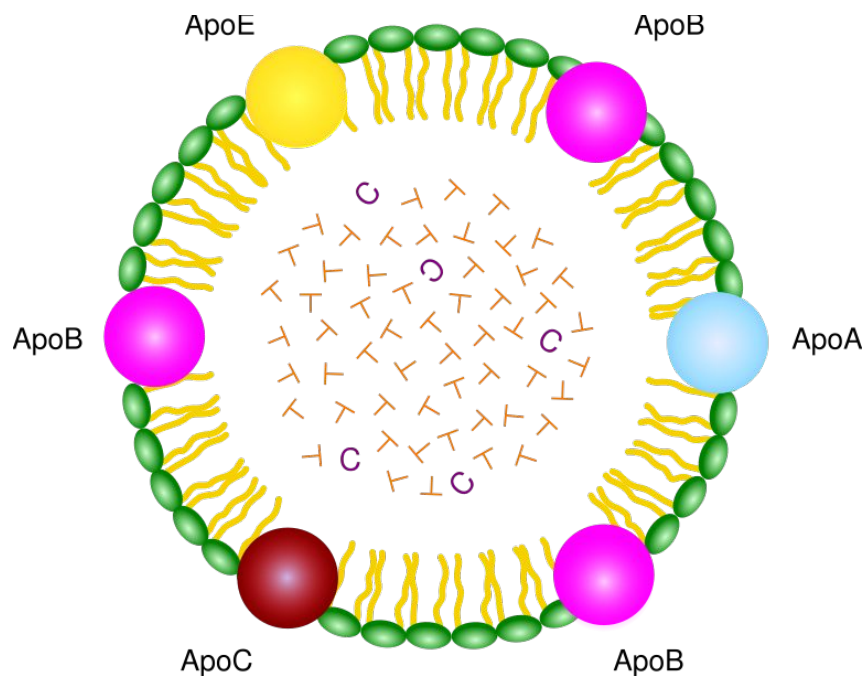
Холестерин



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

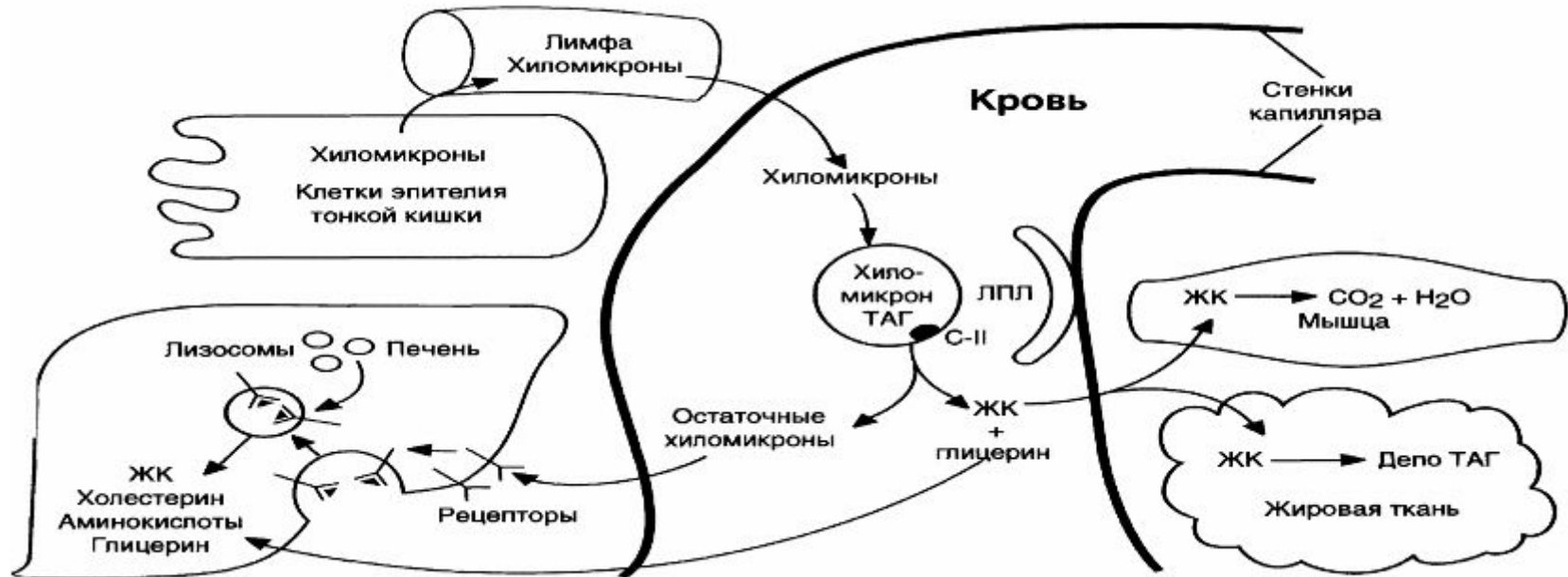


Условные обозначения:

T – ТАГ- липиды

C – эфиры холестерина

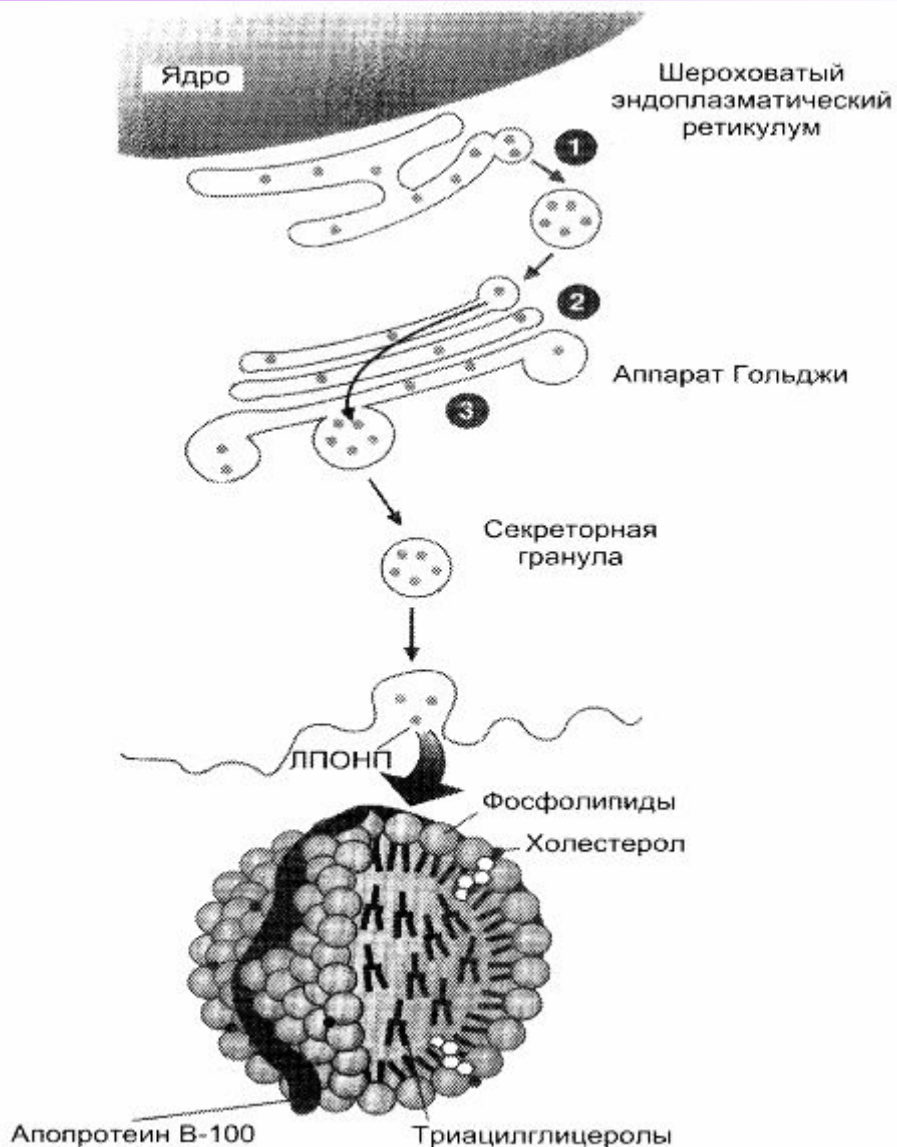
Метаболизм ХМ



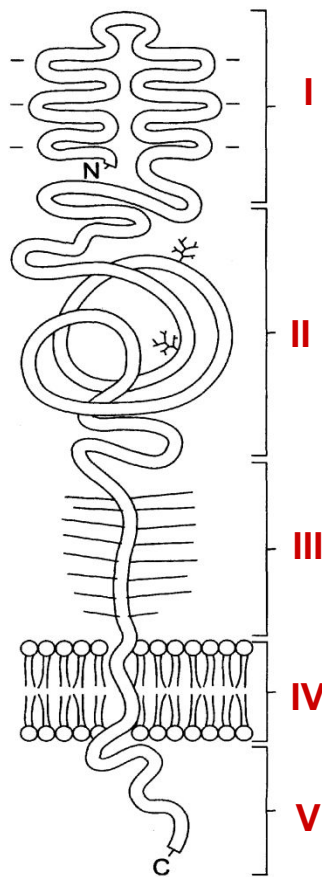
- **мишени ХМ** – **мышцы** и **жировая ткань**
- ТАГ- липиды расщепляет **ЛП- липаза** (ЛПЛ), а продукты гидролиза:
 - **жирные кислоты** (ЖК) поступают **в мышцы** и окисляются в **цикле Кноопа**
 - **ЖК** и **глицерин** в гипоците (**жировая ткань**) участвуют в **ресинтезе ТАГ**
- **остаточные ХМ** (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



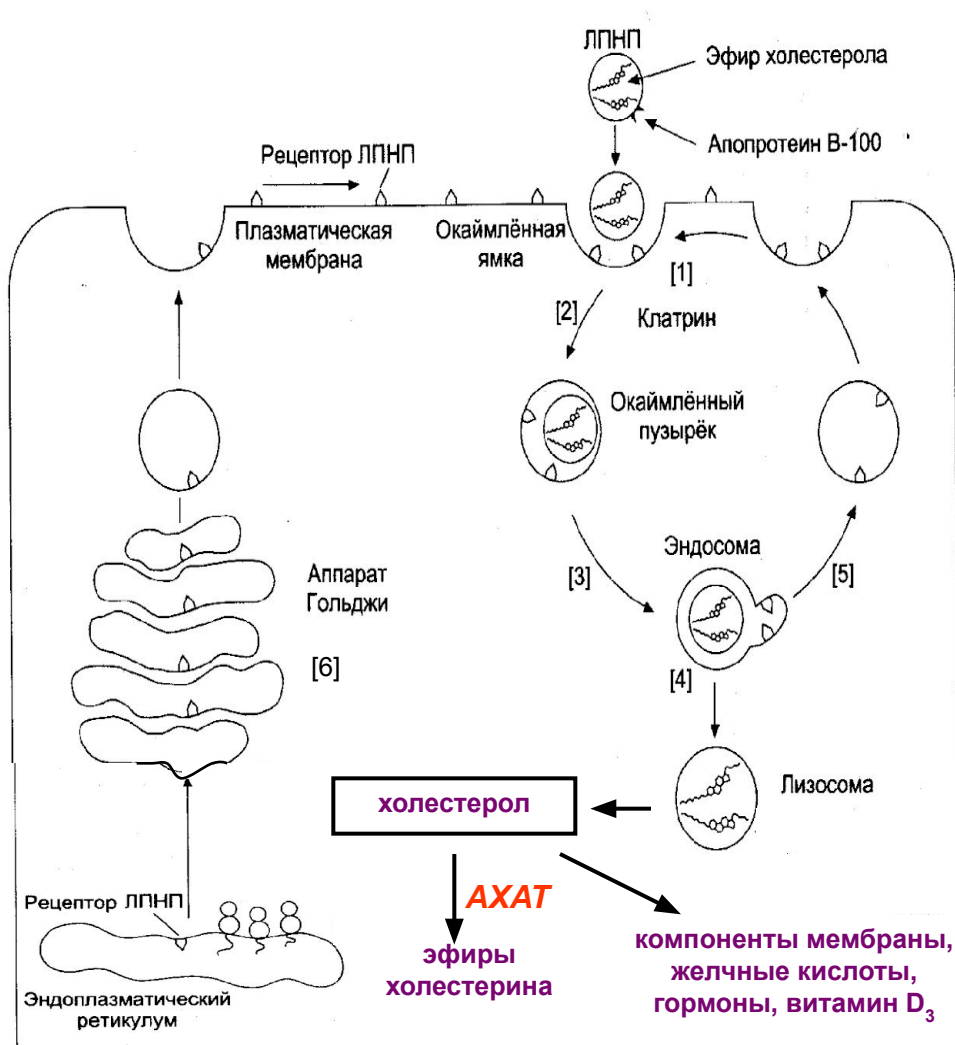
Транспорт холестерина в составе ЛПНП



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]

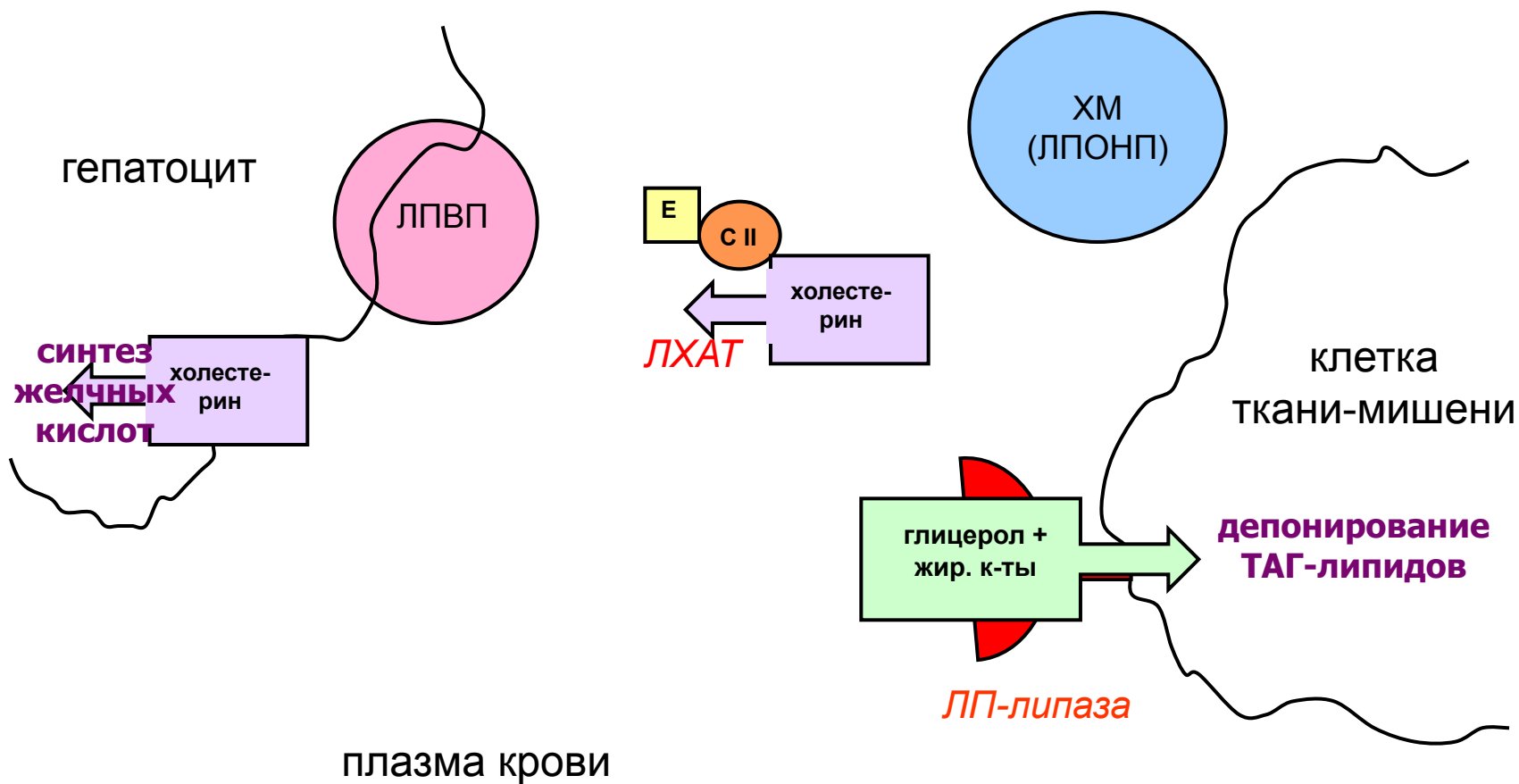
Регуляция биосинтеза рецепторов ЛПНП в клетках-мишенях

- 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



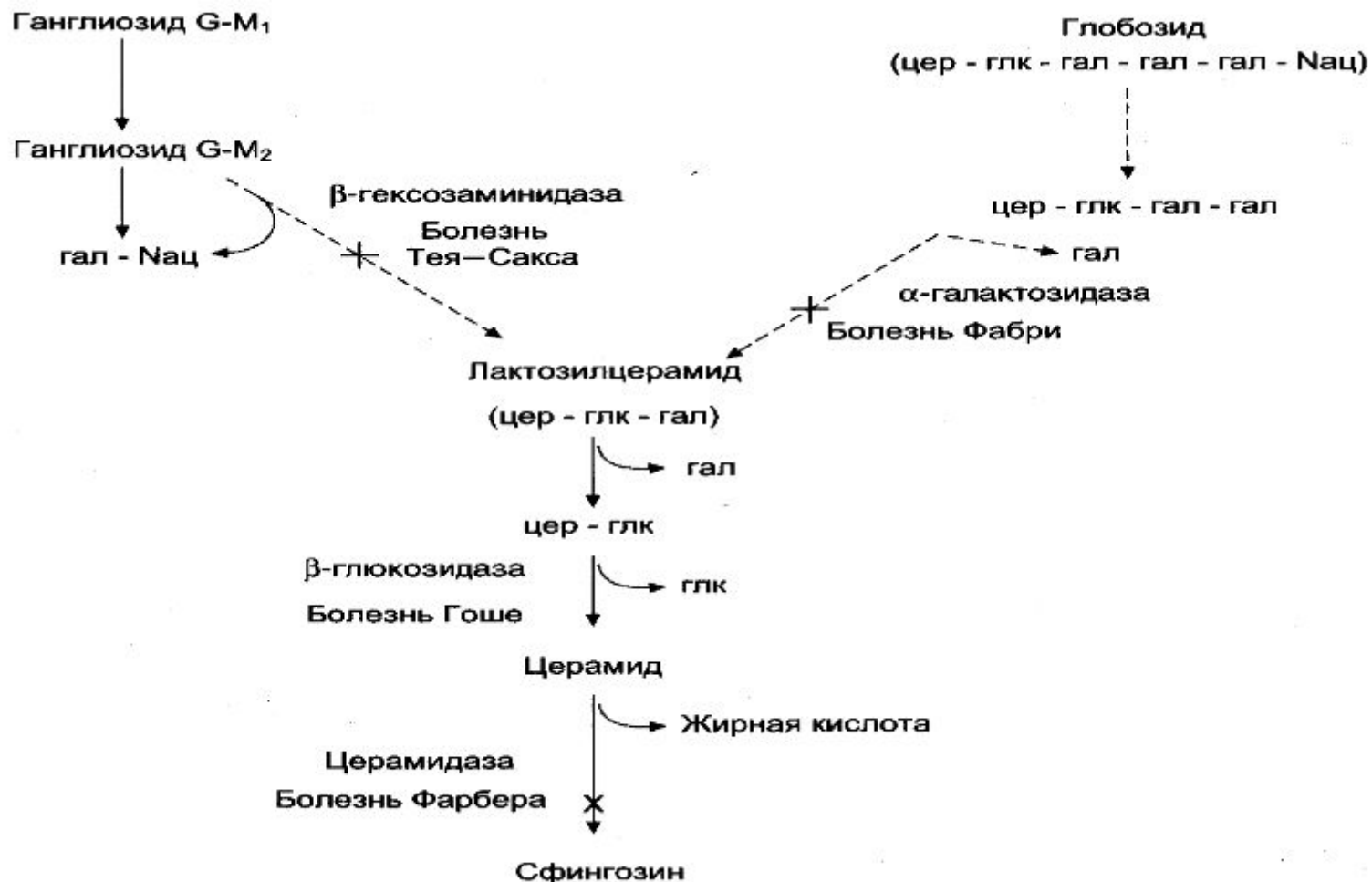
Общая характеристика дислипидпротеинемий

- 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

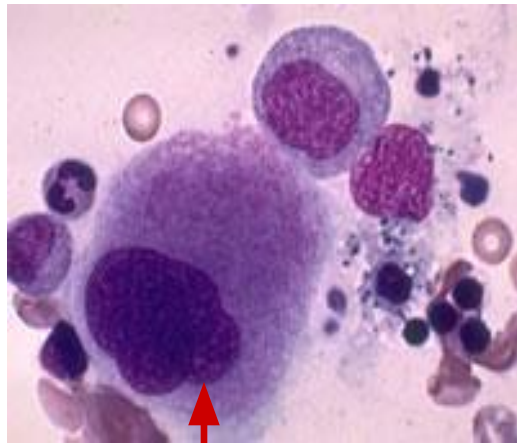
Болезнь Гоше

- 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

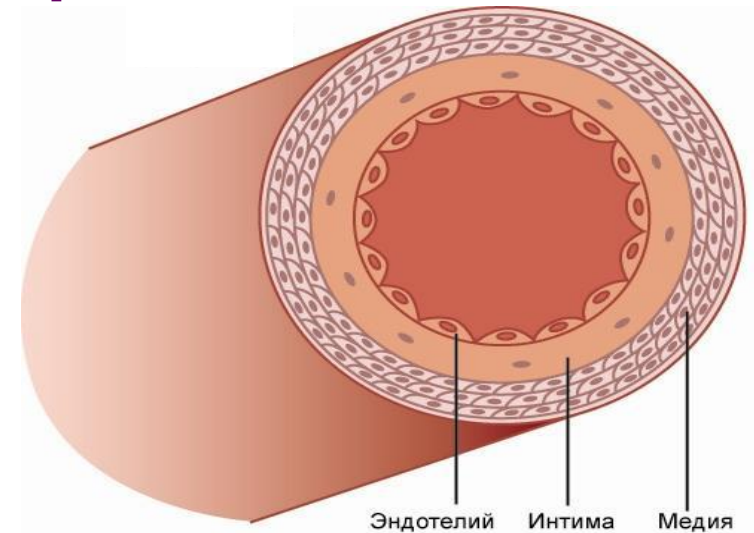
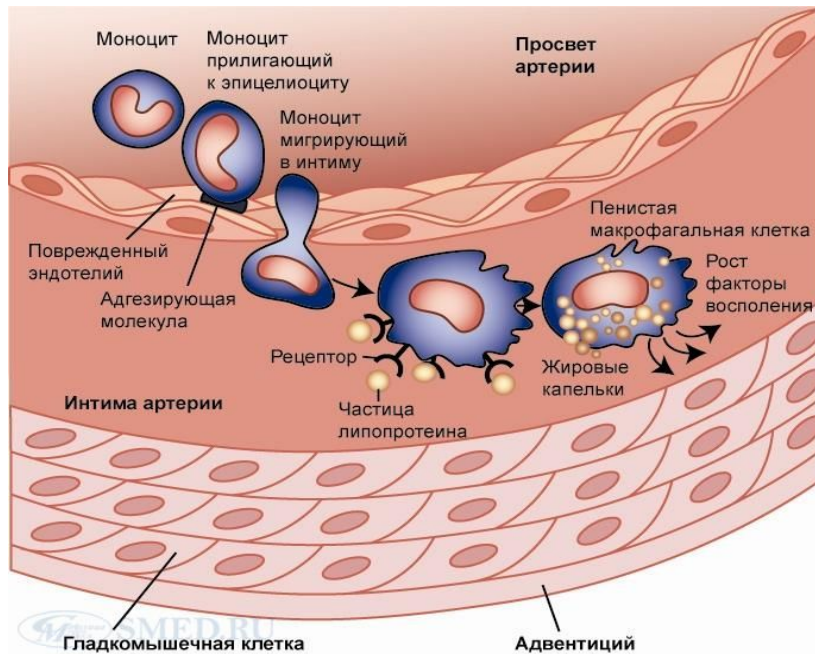
- алиментарный дисбаланс - избыточная калорийность питания по сравнению с расходом энергии (20% случаев)
- психологические факторы
- генетические нарушения (80% случаев) участка хромосомы, кодирующего белок – лептин, синтезируемый адипоцитами: в норме специфически связывается с рецепторами гипоталамуса 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 ± 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

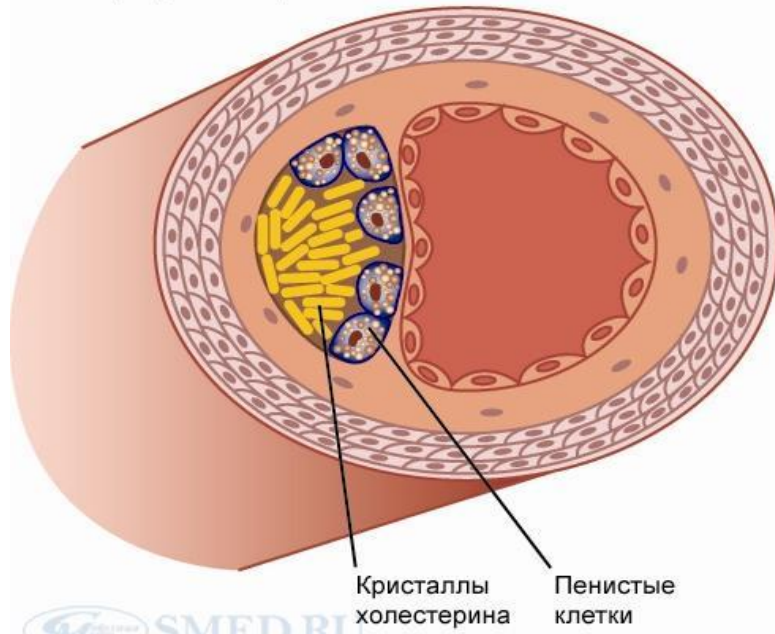


нормальная
стенка артерии

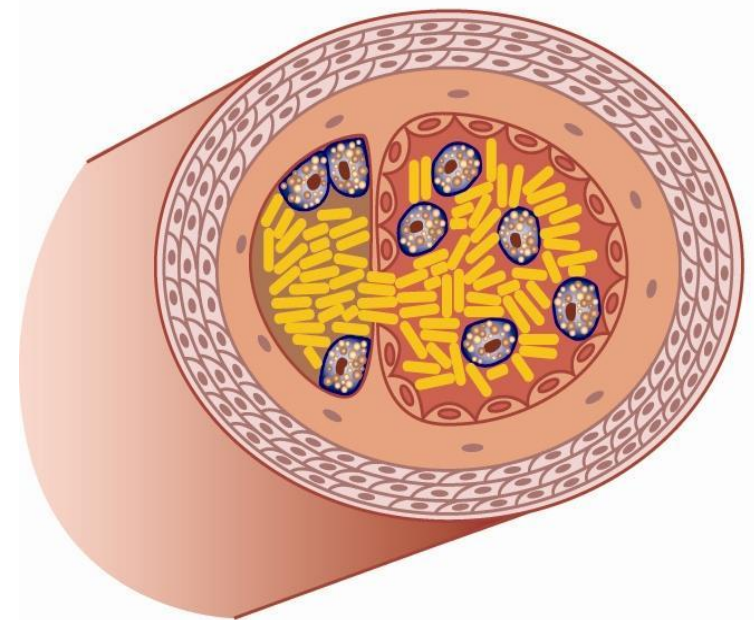
- процесс начинается с повреждения эндотелия сосудов за счет измененной ПОЛ структуры ЛПНП (либо других причин)
- «измененные» ЛПНП захватывают макрофаги, которые накапливают холестерол и превращаются в «пенистые клетки»

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

