Лекции:
ОБМЕН ЛИПИДОВ

Дисциплина: Б1.Б.15. Биохимия

Специальность: 31.05.02 Педиатрия

НГМУ, кафедра медицинской химии
д.б.н., доцент Суменкова Дина Валерьевна

Лекция 13

Обмен холестерина

Нарушения обмена холестерина

(биохимические основы атеросклероза, желчнокаменной болезни, нарушения обмена липидов при сахарном диабете)

Актуальность темы

- Холестерин – основной стероид организма человека, выполняющий ряд важных функций
- Нарушения обмена холестерина играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза и желчнокаменной болезни
- Нарушения липидного обмена, включая обмен холестерина, сопровождают сахарный диабет

План лекции

- **Холестерин: структура, биологическая роль** (повторение курса химии)
- **Ассимиляция пищевого холестерина**
- **Синтез эндогенного холестерина**

  Регуляция процесса
- **Транспорт эндогенного холестерина в организме**
- **Холестерин – источник синтеза желчных кислот**
- **Нарушения обмена холестерина: желчнокаменная болезнь, атеросклероз**
- **Нарушения обмена липидов, включая холестерин, при сахарном диабете**
- **Особенности обмена холестерина и фосфолипидов в детском возрасте**

Цель лекции

- **Знать:**

химико-биологическую сущность процессов обмена холестерина в организме человека

Использовать полученные знания для понимания основ патогенеза атеросклероза, желчнокаменной болезни, сахарного диабета, а также для понимания основ рационального питания и профилактики атеросклероза

ОБМЕН ХОЛЕСТЕРИНА

Структура, роль холестерина

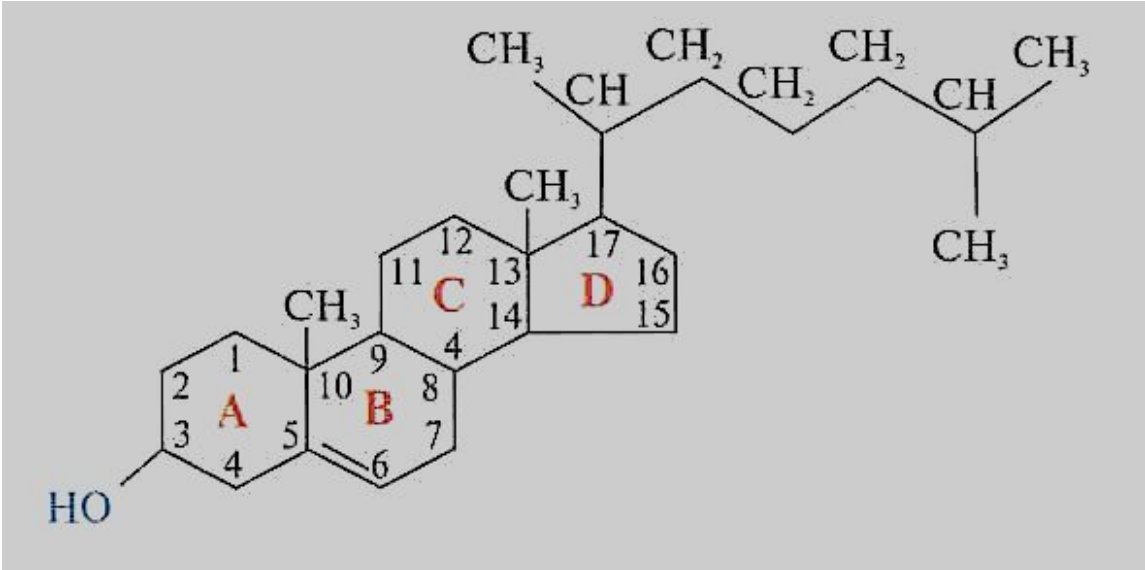
Ассимиляция пищевого холестерина

Синтез эндогенного холестерина

Транспорт холестерина в ткани

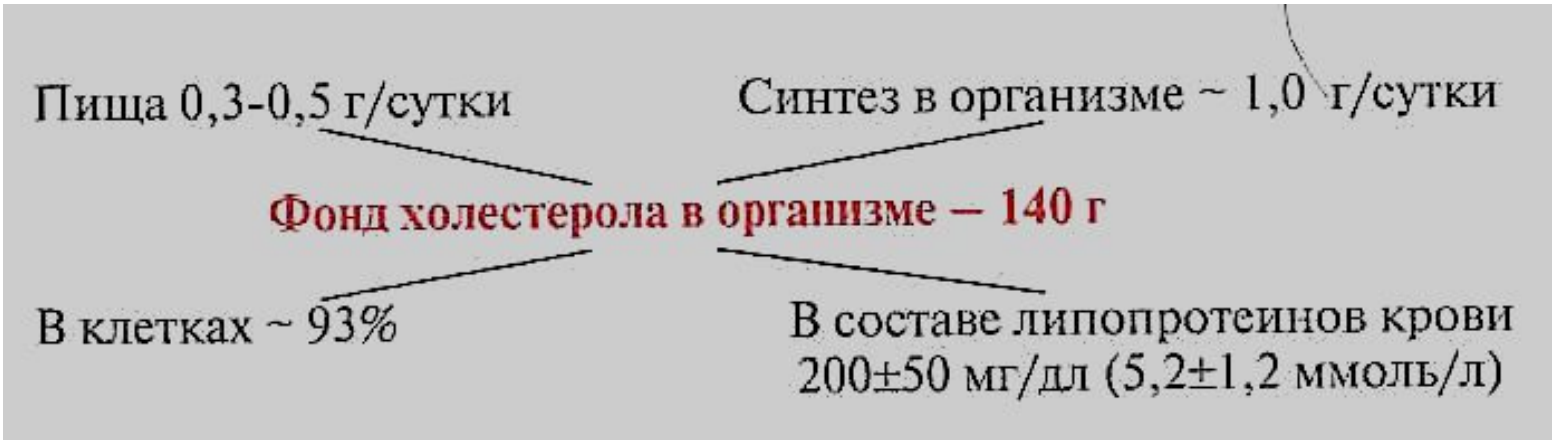
Образование желчных кислот

Структура холестерина



- **Стероид:** циклическое соединение, содержащее 4 конденсированных кольца – циклопентанфенантреновое ядро: циклопентановое кольцо D и кольца A, B, C, сходные с молекулой фенантрена
- **Химическое название:** 3-гидрокси-5,6-холестен
- **Амфифильное соединение:** гидрофильная часть - OH-группа в 3-м положении кольца A, остальная часть молекулы – гидрофобна

Фонд холестерина в организме человека

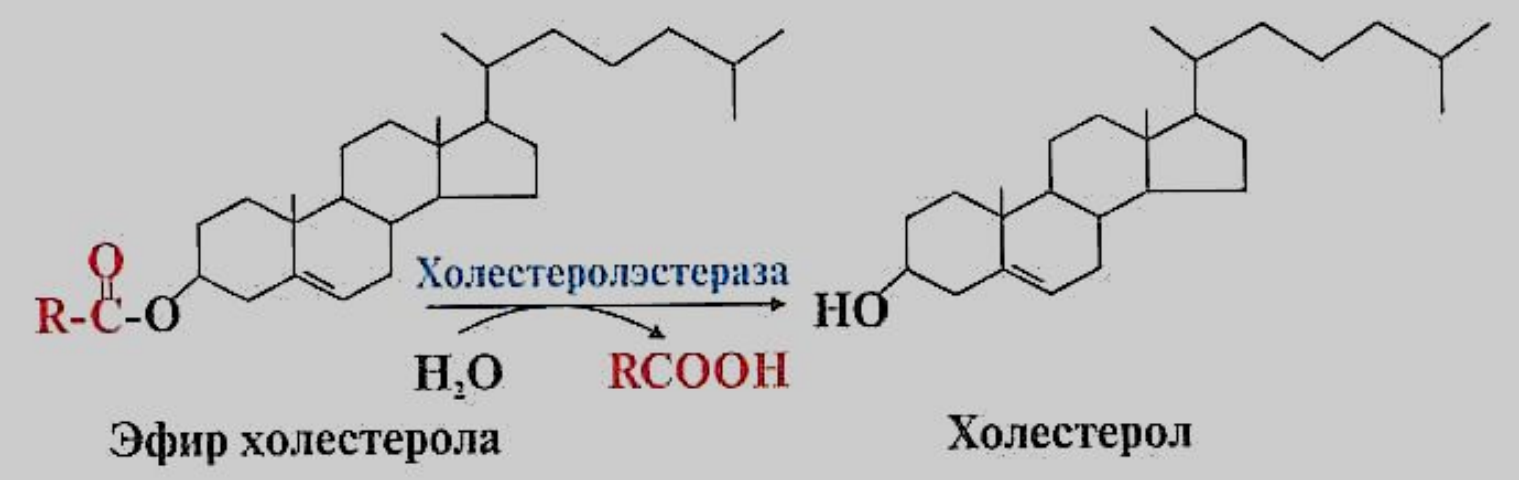


- **В мембранах клеток** – свободный холестерол
- **В липидных каплях цитоплазмы** – эфиры холестерола с олеиновой (С18:1) и линолевой (С18:2) кислотами
- **Объем депо** определяется метаболизмом клетки
- **Выводится из организма** с кожным салом, слюной, желчными кислотами, в виде метаболитов стероидных гормонов, в составе мембран слущенного эпителия

Биологическая роль холестерина

- ***Холестерин – компонент мембран клеток*** способствует упорядоченности, устойчивости, компактности липидного бислоя за счет присутствия конденсированных колец в структуре (снижает подвижность цепей жирных кислот, конформационную лабильность мембранных белков и возможность их латеральной диффузии)
- ***Холестерин – источник синтеза:***
  - стероидных гормонов (кортикостероидов, половых)
  - витамина Д3
  - желчных кислот

Ассимиляция пищевого холестерина



- **Источник пищевого холестерола и его эфиров:** продукты животного происхождения (яичный желток, мясо, сливочное масло)
- **Гидролиз эфиров холестерола** осуществляется в составе ***мицелл переваривания*** в тонком кишечнике под действием ***холестеролэстеразы*** с образованием холестерола и ЖК

Ассимиляция пищевого холестерина (продолжение)

- **Всасывание холестерола** в энтероциты происходит в составе ***смешанных мицелл***
- **Ресинтез эфиров холестерола в энтероцитах:**

холестерол + ацил-КоА →

ацилхолестерол + HS-KoA *(АХАТ)* (реакция рассматривалась в лекции «Ассимиляция пищевого жира»)

- **Транспорт экзогенного холестерола и его эфиров** связан с метаболизмом ***хиломикронов***
- **Судьба ресинтезированных эфиров холестерола и экзогенного холестерола:**

энтероциты: Х+ЭХ (ХМ) → лимфа → кровь → метаболизм ХМ → ХМ ост → **печень** → построение мембран, синтез желчных кислот, формирование ЛПОНП и ЛПВП

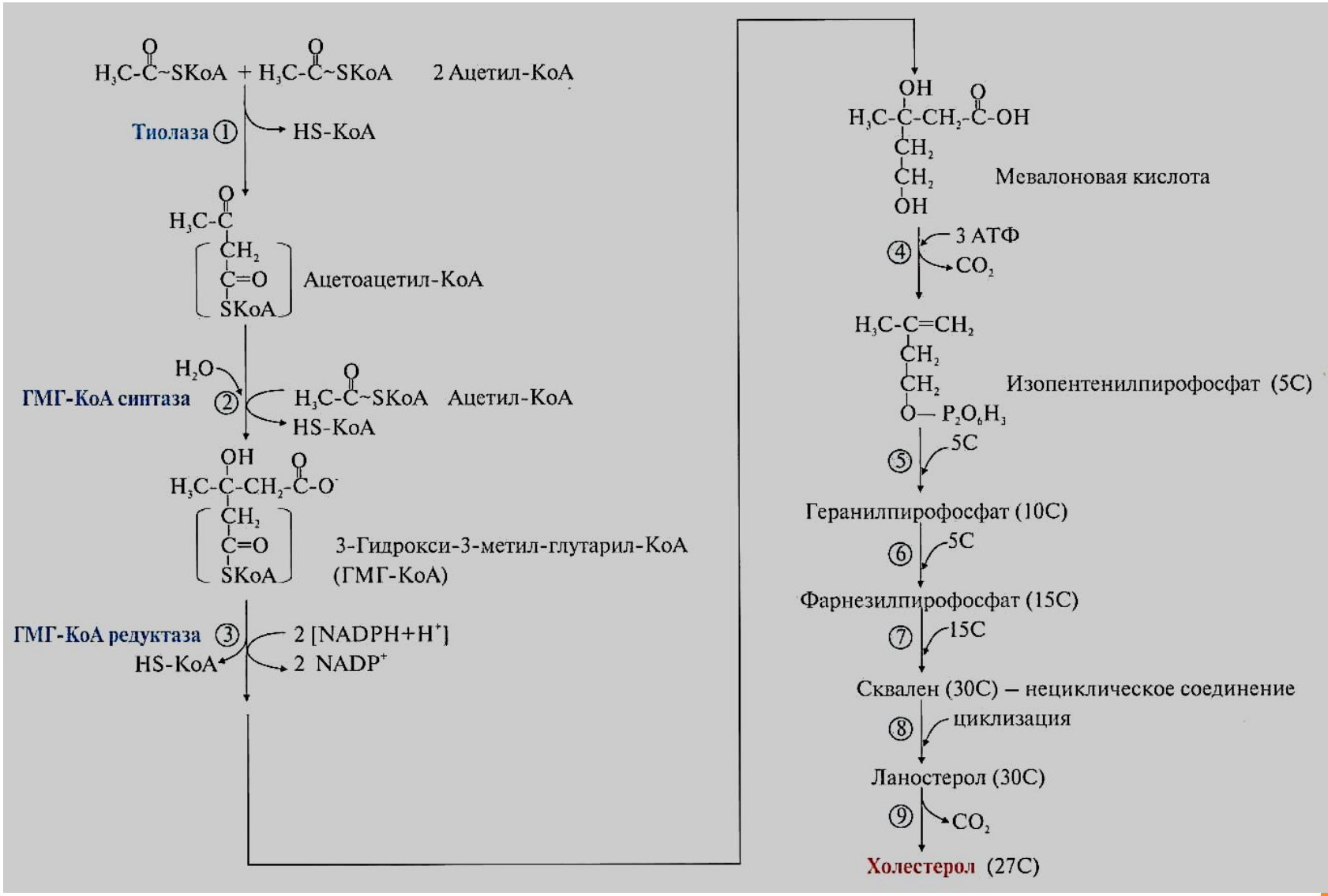
Синтез холестерина

- **Основное место синтеза:** ***печень*** (~50%), **кишечник** (~15%), **кожа**, **кора надпочечников**, **репродуктивные органы.** Все клетки, не утратившие ядро, способны синтезировать холестерол
- **Клеточный компартмент:** цитозоль (этапы 1-3) и микросомы ЭР (этапы 4,5)
- Синтез происходит ***в абсорбтивый период***
- **Субстраты и косубстраты:** ***ацетил-КоА, NADPH, АТФ, образованные в реакциях катаболизма глюкозы***

Этапы синтеза холестерина

- Образование **мевалоновой кислоты** (6С)
- Фосфорилирование и декарбоксилирование мевалоната с образованием **изопентенилпирофосфата** – активированной структурной единицы (5С)
- Конденсация шести изопреноидных единиц с образованием **сквалена** (30С)
- Циклизация сквалена с образованием **ланостерола** (30С)
- Образование **холестерола** (27С)

Схему реакций см. на след. слайде


2 Ацетил-КоА
Тиолаза ①
HS-КоА
Ацетоацетил-КоА
ГМГ-КоА синтаза ②
Ацетил-КоА
3-Гидрокси-3-метил-глутарил-КоА
(ГМГ-КоА)
ГМГ-КоА редуктаза ③
2 [NADPH+H⁺]
2 NADP⁺
Мевалоновая кислота
④
3 АТФ
Изопентенилпирофосфат (5С)
⑤
5С
Геранилпирофосфат (10С)
⑥
5С
Фарнезилпирофосфат (15С)
⑦
15С
Сквален (30С) – нециклическое соединение
⑧
циклизация
Ланостерол (30С)
⑨
Холестерол (27С)

Регуляция синтеза холестерина

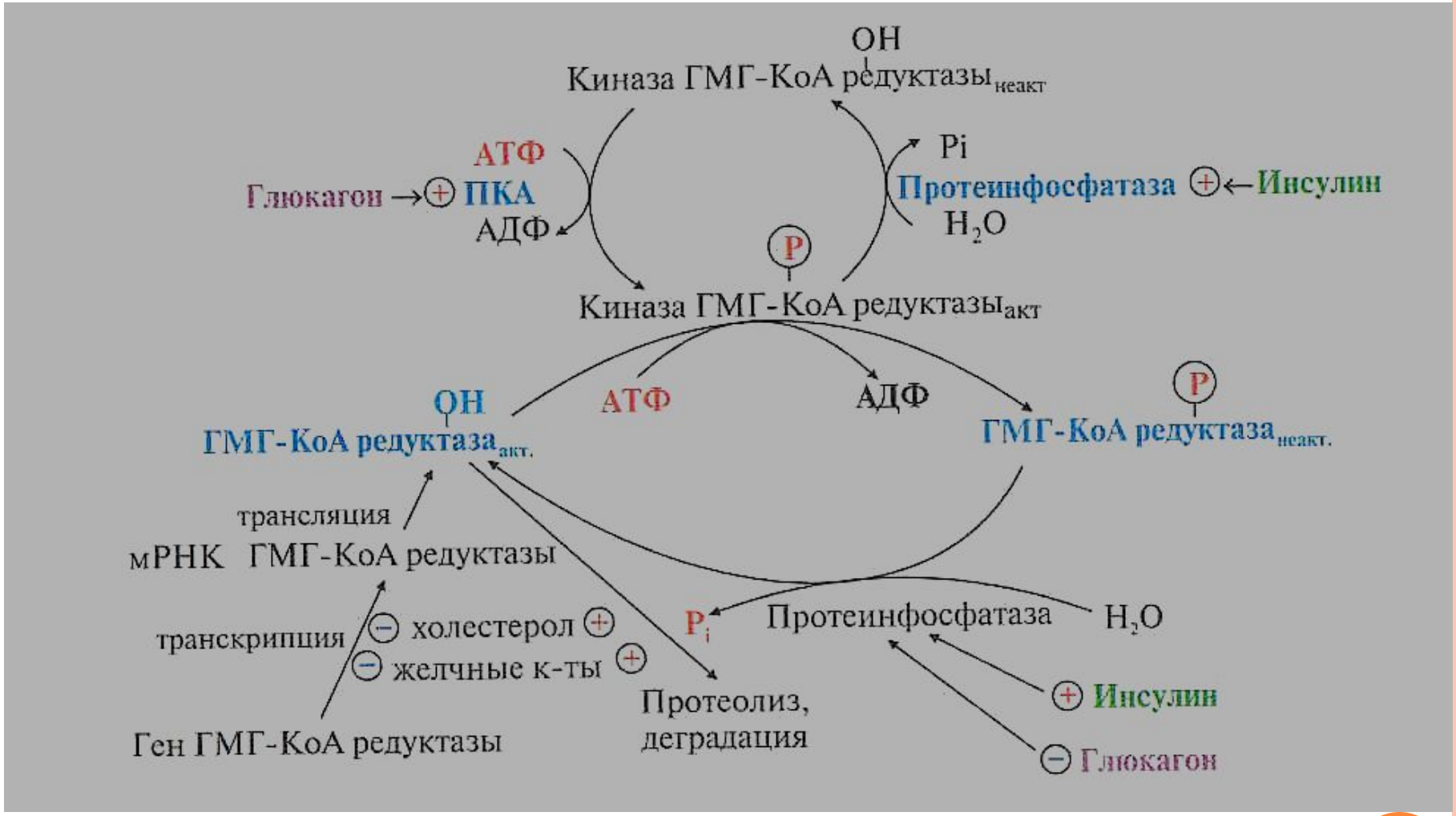
Механизмы регуляция активности

ГМГ-КоА-редуктазы

- ***Регуляция на уровне транскрипции:*** холестерол и желчные кислоты подавляют транскрипцию гена ГМГ-КоА-редуктазы и синтез фермента
- ***Протеолиз:*** холестерол и желчные кислоты стимулируют протеолиз (деградацию) функционально активного фермента
- ***Фосфорилирование / дефосфорилирование:***

- **Глюкагон** → ***протеинкиназа А*** → фосфорилирование ***ГМГ-КоА-редуктазы*** **(неактивная форма)**
- **Инсулин** → ***протеинфосфатаза*** → дефосфорилирование ***ГМГ-КоА-редуктазы*** **(активная форма)**

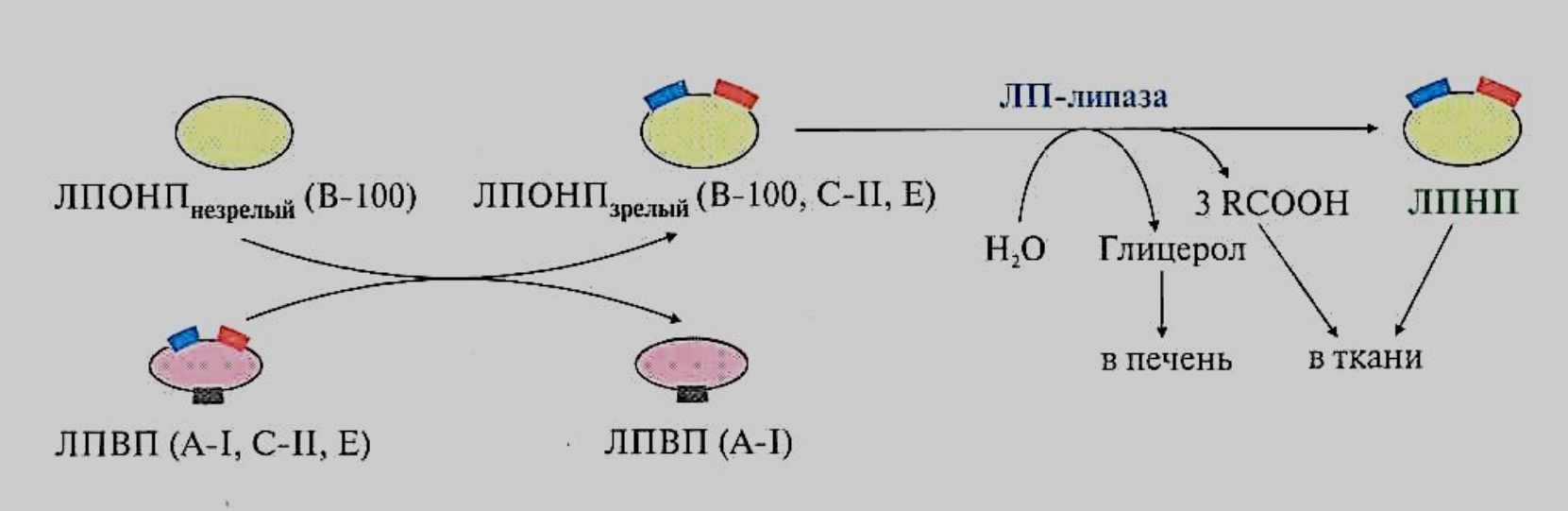
Схема регуляции синтеза холестерина



Транспорт эндогенного холестерина

Связан с метаболизмом липопротеинов

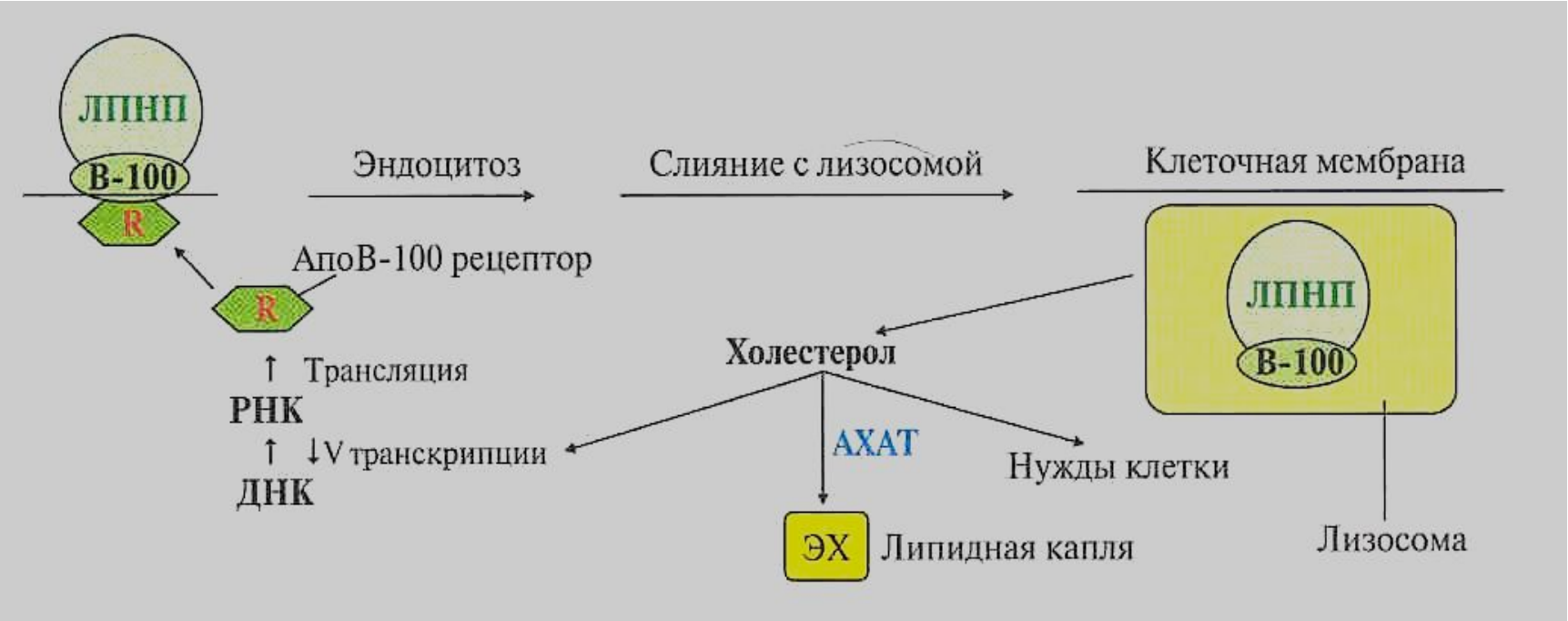
ЛПОНП (17% Х+ЭХ) – транспортируют холестерин и его эфиры из печени в кровь, где они с участием ***ЛП-липазы*** превращаются в **ЛПНП**



Метаболизм ЛПНП

- **ЛПНП (50% Х+ЭХ)** образуются главным образом в кровотоке из ЛПОНП и **переносят холестерин из печени в ткани**
- Захват ЛПНП клетками различных тканей осуществляется **путем рецептор-опосредованного эндоцитоза** (при участии В,Е-рецептора на мембране клеток и апоВ-100 и апоЕ на ЛПНП)
- Период жизни В,Е-рецепторов – 1-2 суток
- **Количество рецепторов регулируется холестерином на уровне транскрипции**
- Деградация 50% ЛПНП происходит в печени
- Период полужизни ЛПНП в крови составляет ≈ 2,5 суток

Схема транспорта эндогенного холестерина в клетки тканей при участии ЛПНП



ЛПНП – АТЕРОГЕННЫЙ ФАКТОР

- Концентрация ЛПНП в крови прямо пропорциональна вероятности возникновения атеросклероза
- Ограниченный захват ЛПНП клетками тканей при их высокой концентрации в крови увеличивает время жизни частиц
- **ЛПНП подвержены химическим модификациям:**
- перекисное окисление липидов (вспомните механизм ПОЛ!)
- гликозилирование, окислительная модификация аполипопротеинов

Модифицированные ЛПНП не «узнаются» B,E-рецепторами, но захватываются «скевенджер»-рецепторами (SR) макрофагов эндотелия сосудов, что лежит в основе формирования атеросклеротической бляшки

«Обратный» транспорт эндогенного холестерина в печень

ЛПВП (20% Х+ЭХ) **принимают холестерин с поверхности ЛПНП и мембран клеток, этерифицируют его** с участием фермента ***ЛХАТ (лецитин: холестерол ацилтрансфераза)*** и транспортируют эфиры холестерина в печень

В процессе «передачи» холестерина из клеток участвуют ***АТФ-связанные кассетные транспортеры семейства ABC, а также рецептор SR-BI***

Роль фермента ЛХАТ в транспорте холестерина

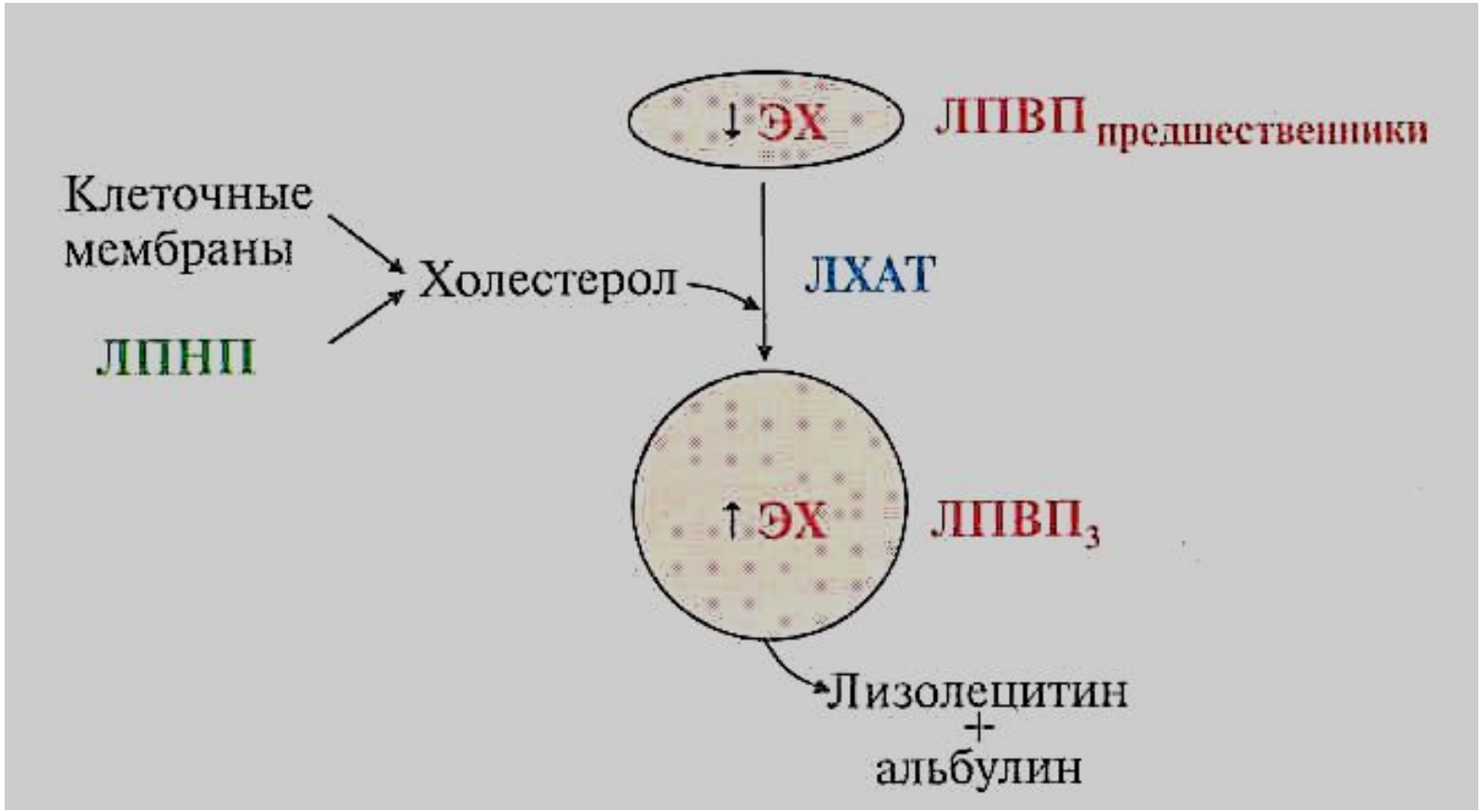
ЛХАТ – лецитин: холестрол ацилтрансфераза

Лецитин + холестерол → ЭХ + лизолецитин

(перенос остатка жирной кислоты с лецитина в составе ЛПВП на холестерин с образованием эфира холестерина)

- Лецитин – фосфатидилхолин (вспомните структуру!)
- Источник холестерина – мембраны клеток и ЛПНП
- **Активатор ЛХАТ: апоА-I**
- Эфиры холестерина формируют ядро ЛПВП, образуя **сферическую частицу $ЛПВП_3$**

«Обратный» транспорт эндогенного холестерина



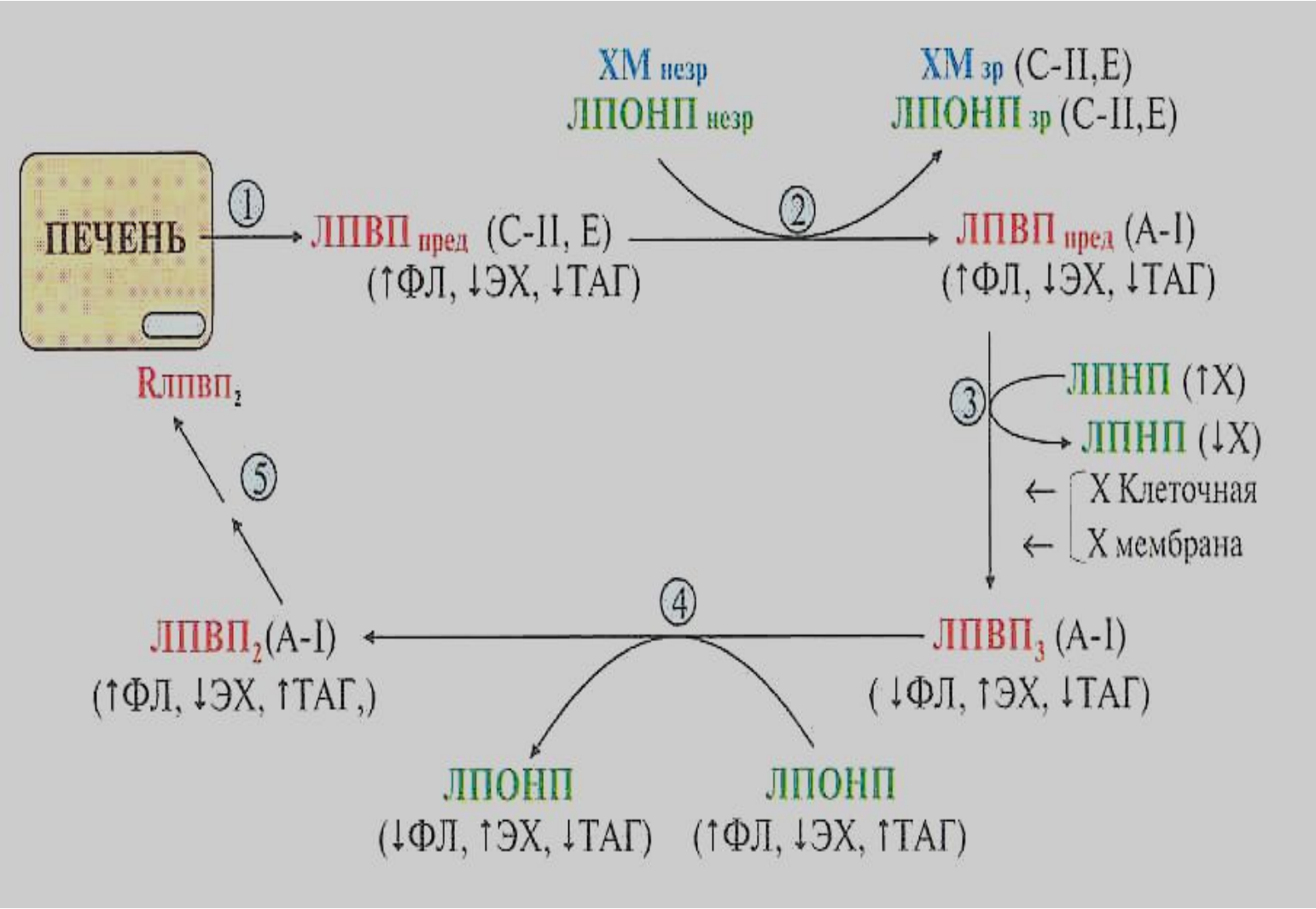
«Обратный» транспорт эндогенного холестерина

В процессе «передачи» холестерина из ЛПВП в печень участвуют:

- ***специфические рецепторы ЛПВП*** (эндоцитоз с последующей деградацией частицы)
- ***рецептор SR-BI*** (без эндоцитоза частиц)

Процесс «передачи» эфиров холестерола в печень **в составе ЛПОНПост или ЛПНП** осуществляется путем рецептор-опосредованного эндоцитоза при участии ***апоВ, Е-рецепторов***

Схема метаболизма ЛПВП

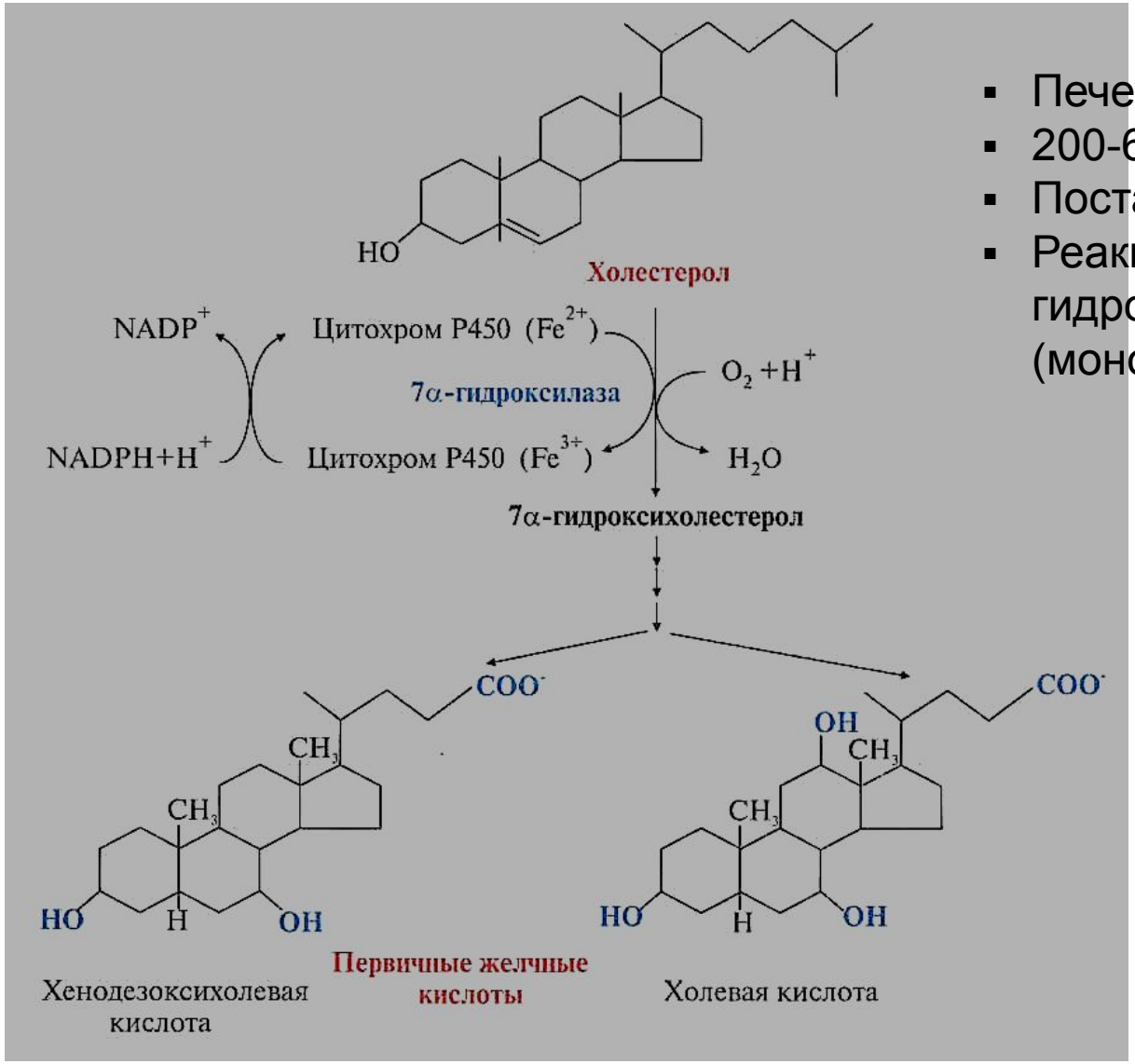


Пояснения к схеме см. на следующем слайде

Метаболизм ЛПВП

- 1. Образование предшественников ЛПВП (насцентных частиц в форме «шайбы») в печени
- 2. Обмен белками с ЛП других классов в кровотоке (в процессе «созревания» ХМ и ЛПОНП)
- 3. Формирование сферической частицы $ЛПВП_3$ в результате «перекачки» холестерина и образования его эфиров с участием фермента ЛХАТ
- 4. Формирование $ЛПВП_2$ в результате обмена липидами с ЛПОНП для восполнения недостатка лецитина (передача лецитина с ЛПОНП на ЛПВП) и снижения ингибирования ЛХАТ продуктом реакции (частичная передача ЭХ с ЛПВП на ЛПОНП)
- 5. Доставка ЭХ в печень и катаболизм ЛПВП

Холестерин – источник синтеза желчных кислот



- Печень (ЭР)
- 200-600 мг/сут
- Постабсорбтивный период
- Реакции гидроксилирования (монооксигеназы)

Регуляция синтеза желчных кислот

Механизмы регуляция активности

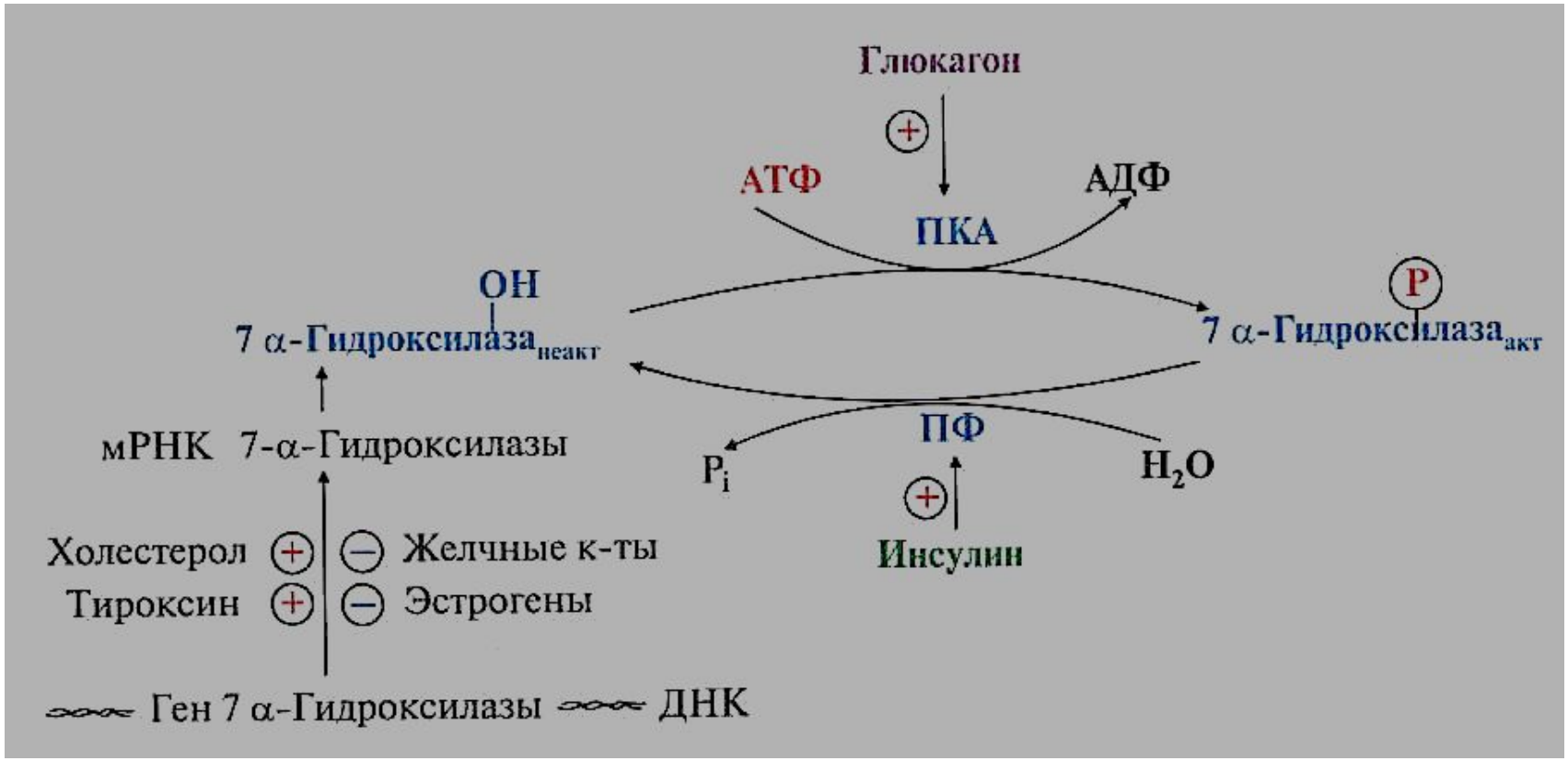
7α-гидроксилазы

- ***Регуляция на уровне транскрипции гена***
  - ***Активаторы:*** холестерол, тироксин
  - ***Ингибиторы:*** желчные кислоты, эстрогены

- ***Фосфорилирование / дефосфорилирование***

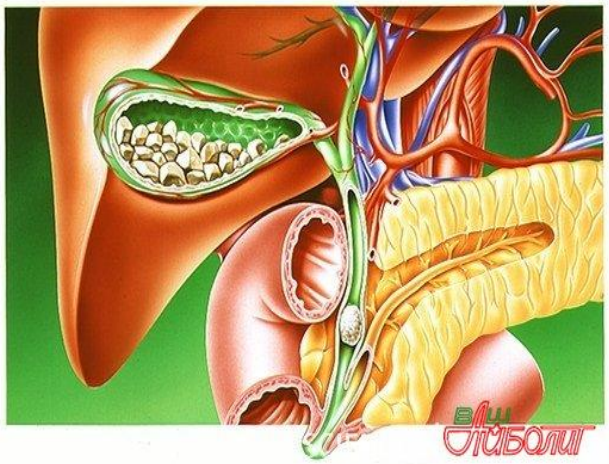
- **Глюкагон** → ***протеинкиназа А*** → фосфорилирование **(активная форма фермента)**
- **Инсулин** → ***протеинфосфатаза*** → дефосфорилирование **(неактивная форма фермента)**

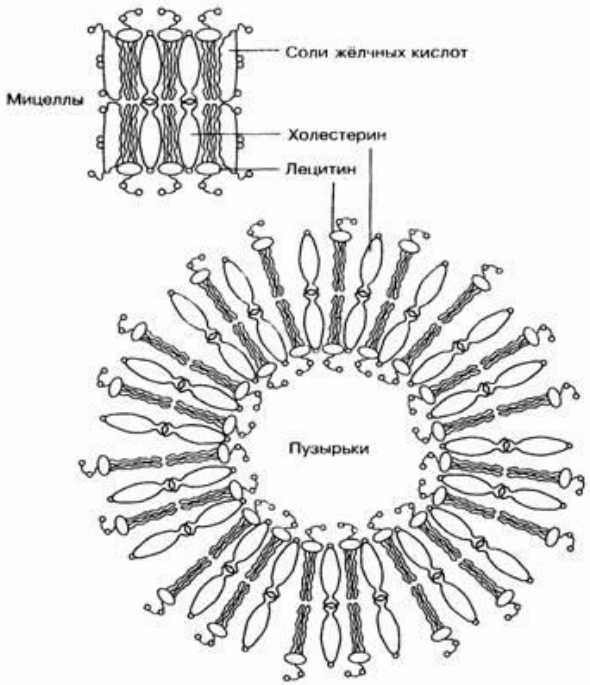
Схема регуляции синтеза желчных кислот



НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРИНА

- Желчнокаменная болезнь
- Атеросклероз
- Нарушения обмена липидов при сахарном диабете





Нарушения обмена холестерина: желчнокаменная болезнь

- **Характеристика болезни:** образование камней в желчном пузыре в результате осаждения и кристаллизации компонентов желчи (преимущественно холестерина)
- **Причина:** нарушение соотношения липидов (увеличение содержания холестерина) в составе мицелл желчи вследствие повышения активности ***ГМГ-КоА-редуктазы*** или снижения активности ***7α-гидроксилазы***

Состав желчи: мицеллы, билирубин, белки, минеральные соли, вода

Состав мицелл желчи: **желчные кислоты, фосфолипиды, холестерол (12,5 : 2,5 : 1)**

Нарушения обмена холестерина: атеросклероз

Греч. ***athera*** – кашица,
sklerosis – затвердение

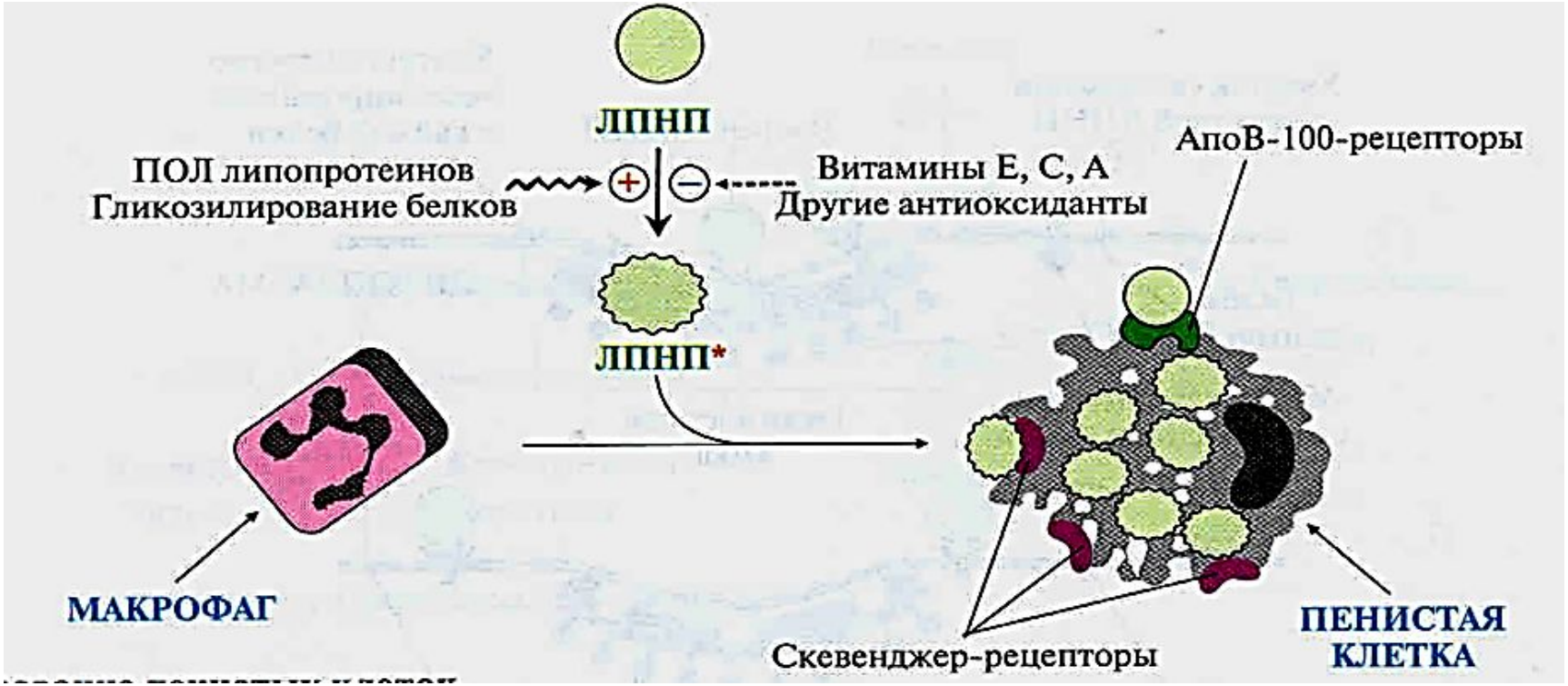
Характеристика болезни: образование ***атеросклеротических бляшек*** – утолщений внутренних стенок артерий, приводящих к сужению просвета сосуда

Вероятность развития атеросклероза прямо пропорциональна концентрации холестерина и ТАГ в крови

Механизм развития атеросклеротической бляшки

- **Гиперхолестеролемия** (↑ЛПНП)
- **Повышение времени жизни ЛПНП** (до 4-6 сут)
- **Химическая модификация ЛПНП → ЛПНП***
- **Снижение эндоцитоза ЛПНП* клетками тканей** из-за нарушения лиганд-рецепторного взаимодействия
- **Неограниченный «захват» ЛПНП* макрофагами** сосудистого эндотелия с помощью «скевенджер»-рецепторов (количество рецепторов не регулируется внутриклеточным холестерином)
- **Образование «пенистых» клеток** из перегруженных холестерином макрофагов

Образование «пенистой» клетки

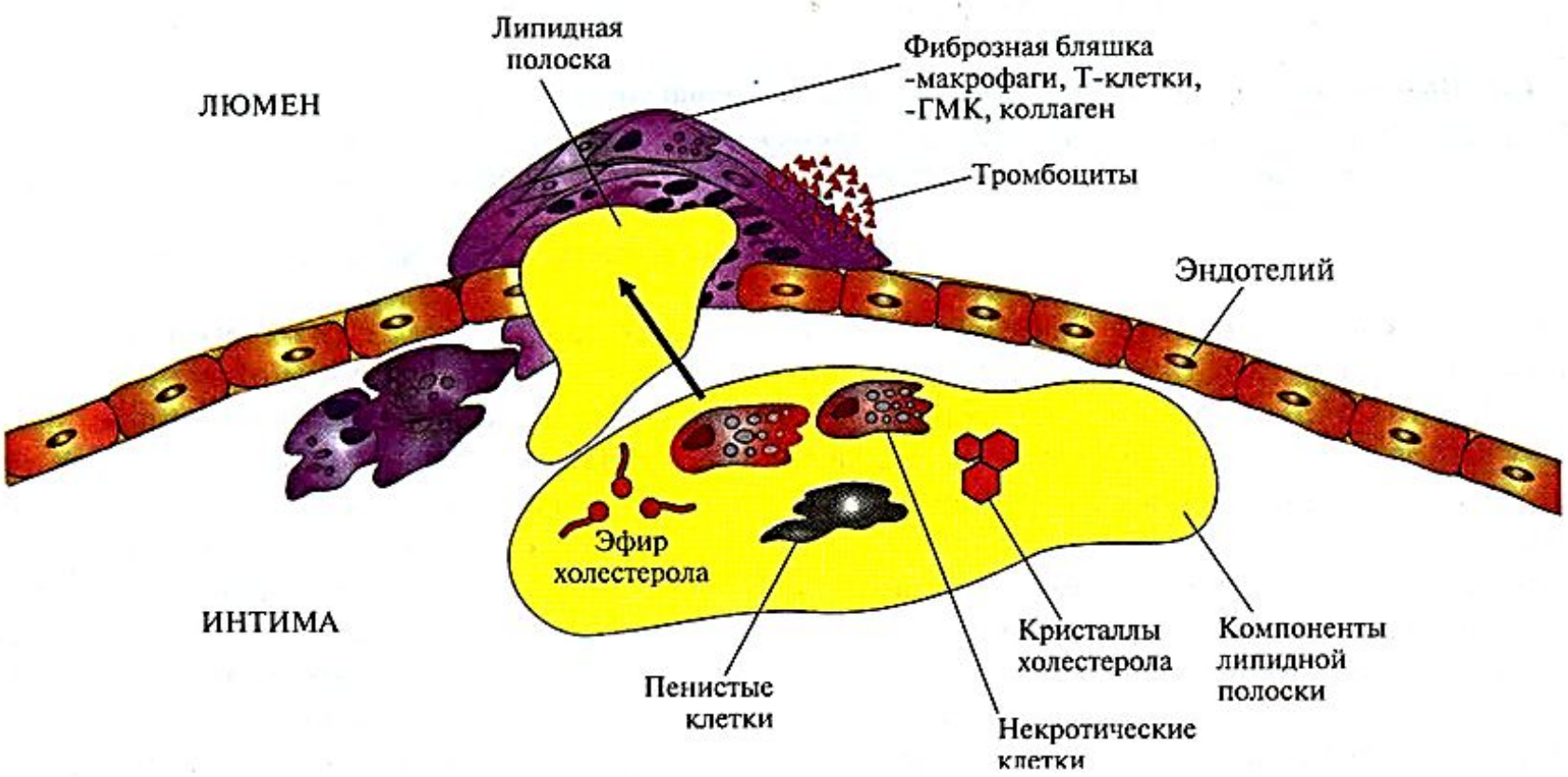


Механизм развития атеросклеротической бляшки (продолжение)

- **Повреждение эндотелия, развитие воспалительной реакции**
- **Тромбообразование:**
  - секреция тромбоксанов → ↑агрегации тромбоцитов, сужение сосуда
  - тромбоцитарный фактор роста → ↑пролиферации гладкомышечных клеток, секреции коллагена → ↑рост бляшки → ↓просвет сосуда

Внутри бляшки клетки погибают, разрыв оболочки бляшки вызывает кровотечение, образование тромба, тромбоэмболию. В зависимости от места развития событий возникает ***инфаркт миокарда, инсульт***

Атеросклеротическая бляшка



Для оценки риска развития у пациента атеросклероза и выбора лечения врачу необходимо знать не только концентрацию общего холестерина в крови, но и его содержание в составе антиатерогенных ЛПВП:

Оценка риска развития атеросклероза по коэффициенту атерогенности

$$К = (Х_{общ} – Х_{лпвп}) / Х_{лпвп}$$

Для здорового человека ~ 30 лет

К = 3,0 – 3,5

У больного К = 5,0 и выше

Биохимические подходы в профилактике и лечении атеросклероза

- **Снижение уровня холестерина в крови:**
- **Снижение калорийности питания:** низкое содержание жиров, холестерина и легкоусвояемых углеводов
- **Прерывание энтерогепатической циркуляции желчных кислот** с целью стимуляции их синтеза *de novo* из холестерина (адсорбция желчных кислот в кишечнике с помощью лекарственных препаратов)
- **Снижение синтеза эндогенного холестерина:** лекарственные препараты – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)
- **Повышение антиоксидантного статуса для снижения ПОЛ в составе ЛПНП:** прием витаминов-антиоксидантов (А, С, Е)
- **Снижение активности процессов тромбообразования:** употребление ω-3 ВЖК в составе пищи (растительные масла, рыбий жир)
  - **ω-3 ВЖК – эффективный антитромботический фактор**
  - **ω-3 ВЖК входят в состав лецитина → ↓ холестерин в крови**
- **Повышение уровня ЛПВП – антиатерогенного фактора:** регулярная физическая активность
- **Снижение липолиза и образования ЛПОНП:** прием ниацина: вит. РР
- **Отказ от курения** (никотин и др. токсич. в-ва повышают ПОЛ, сужают сосуды)

Механизм антиатерогенного действия ЛПВП

- ЛПВП осуществляют «обратный» транспорт холестерина в печень
- ЛПВП ингибируют экспрессию факторов адгезии в эндотелиальных клетках, оказывая таким образом противовоспалительный эффект
- ЛПВП стимулируют экспрессию гена циклооксигеназы-2 – фермента образования эйкозаноидов (простациклинов), ингибирующих агрегацию тромбоцитов и оказывающих вазодилатирующее действие

Изменения обмена липидов при сахарном диабете (СД)

При СД возникает

- кетонемия
- вторичная гиперлипопротеинемия (повышается уровень ЛПОНП и ЛПНП)

Причины кетонемии:

- Активация липолиза вследствие снижения индекса инсулин / глюкагон (метаболизм осуществляется в режиме голодания): гидролиз ТАГ в жировой ткани, β-окисление ВЖК в печени, синтез кетоновых тел

Изменения обмена липидов при сахарном диабете (продолжение)

Причины повышения уровня ЛПОНП:

- Активация липолиза глюкагоном, поступление в печень больших количеств ЖК, образование ТАГ и усиление секреции ЛПОНП
- Поступление в печень больших количеств глюкозы на фоне гипергликемии (транспорт глюкозы в печень не зависит напрямую от инсулина), активация синтеза ЖК и ТАГ и усиление секреции ЛПОНП
- Снижение активности ЛП-липазы (синтез фермента индуцирует инсулин)

Изменения обмена липидов при сахарном диабете (продолжение)

Причины повышения уровня ЛПНП:

- Повышение уровня ЛПОНП
- Неферментативное гликозилирование апопротеинов ЛПНП
- Неферментативное гликозилирование В,Е-рецепторов клеток тканей
- Нарушение взаимодействия ЛПНП с рецепторами клеток
- **Повышение уровня модифицированных ЛПНП – основа развития атеросклероза**

Атерогенные сдвиги в обмене ЛП при сахарном диабете

Атерогенные сдвиги в обмене ЛП как правило более выражены при СД 2 типа (повышенный уровень инсулина и резистентность к нему).

При повышенных концентрациях **инсулин выступает как фактор роста** и активирует пролиферацию гладкомышечных клеток, клеток соединительной ткани, что играет важную роль в патогенезе атеросклероза *(см. механизм развития атеросклеротической бляшки)*.

Особенности обмена холестерина и фосфолипидов в детском возрасте

- До 10 лет содержание холестерина (ХС) у детей ниже, чем у взрослых. Поэтому для детей этого возраста в норме не характерны болезни, связанные с повышенным уровнем ХС – атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, желчнокаменная болезнь. Но ХС играет важную роль в связывании токсинов. Поэтому в раннем детском возрасте повышен риск интоксикаций даже при ОРВИ.
- У новорожденных в основном преобладает свободный холестерин (65% от общего). К концу первых суток жизни соотношение свободный холестерин / эфиры холестерина выравнивается, а к 20-му дню устанавливается сдвиг в сторону эфиров холестерина, характерный для взрослого (70% и 30% соответственно).
- Большое значение имеет соотношение в крови фосфолипидов и холестерина. Уже на 6-10 день после рождения оно устанавливается на стабильных цифрах (около 10). Это особенно важно, так как лецитины - которые составляют 55% от общего уровня фосфолипидов, повышают растворимость холестерина и способствуют переходу его в печень и выведению из организма.
- Особенностью организма новорожденных является то, что в клеточных мембранах содержатся липиды, в составе которых имеются жирные кислоты с числом углеродных атомов 10-14. Такие мембраны рыхлые с высокой проницаемостью. Замещение кислот на 16-18 углеродные происходит постепенно, одновременно с функционированием гормонов, регулирующих процессы проницаемости.

Задание для самостоятельной работы (начало)

Эффективным средством профилактики атеросклероза являются омега-3 жирные кислоты:

α-линоленовая С18:3, тимнодоновая С20:5

Антиатерогенный эффект омега -3 жирных кислот обусловлен

- способностью снижать уровень холестерина за счет присутствия в структуре лецитина ЛПВП, работы ЛХАТ и «обратного» транспорта холестерина в печень
- антитромботическим действием
- созданием условий для процессов регенерации поврежденного эндотелия сосудов, т.к. омега-3 жирные кислоты входят в состав фосфолипидов клеточных мембран

Основным источником омега-3 жирных кислот является рыбий жир (рыба северных морей), растительные масла (особенно льняное). Известно, что коренные жители Гренландии, основным продуктом питания которых является рыба, не болеют атеросклерозом.

Задание для самостоятельной работы см. на след. слайде

Задание для самостоятельной работы (продолжение)

Используя учебник, составьте конспект и изучите информацию по следующим вопросам:

1. Механизм антитромботического действия омега-3 жирных кислот (механизм связан с образованием эйкозаноидов).
2. Эйкозаноиды: понятие, образование, особенности строения эйкозаноидов, образованных из арахидоновой (С 20:4) и тимнодоновой кислот (С 20:5), функции.
3. Почему антитромботический эффект омега-3 жирных кислот выше такового омега-6 жирных кислот?
4. На чем основано действие противовоспалительных лекарственных препаратов нестероидных и стероидных?

Заключение

- Холестерин играет важную роль в организме человека, являясь структурным компонентом клеточных мембран и источником синтеза желчных кислот, стероидных гормонов и витамина Д. Синтез холестерина в организме зависит от количества его поступления с пищей. Основным органом, синтезирующим холестерин, является печень. Транспорт холестерина в организме осуществляют ЛПНП и ЛПВП.
- Нарушения обмена холестерина являются основой развития желчнокаменной болезни и атеросклероза.
- Сахарный диабет сопровождается активацией липолиза и, как следствие, синтеза кетоновых тел для обеспечения организма дополнительным источником энергии. В обмене липопротеинов плазмы крови происходят атерогенные сдвиги, более выраженные при СД 2 типа.
- Правильное питание, отказ от курения и регулярная физическая активность - факторы профилактики атеросклероза.

Литература

1. Биохимия: учебник для ВУЗов / Е. С. Северин -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. -768 с. (раздел 8 С. 431-448)
2. Биологическая химия с упражнениями и задачами: учебник / ред. С. Е. Северин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с. (С. 384 – 406)
3. Биологическая химия: учебник для студентов медицинских вузов / А.Я. Николаев. – М.: Мед. информ. агенство, 2007. – 568 с.
4. Клиническая биохимия: электронное учебное издание / Новосиб. гос.мед.ун-т; сост. И. В. Пикалов [и др.]. - Новосибирск: Центр очно-заочного образования ГОУ ВПО НГМУ Росздрава, 2008