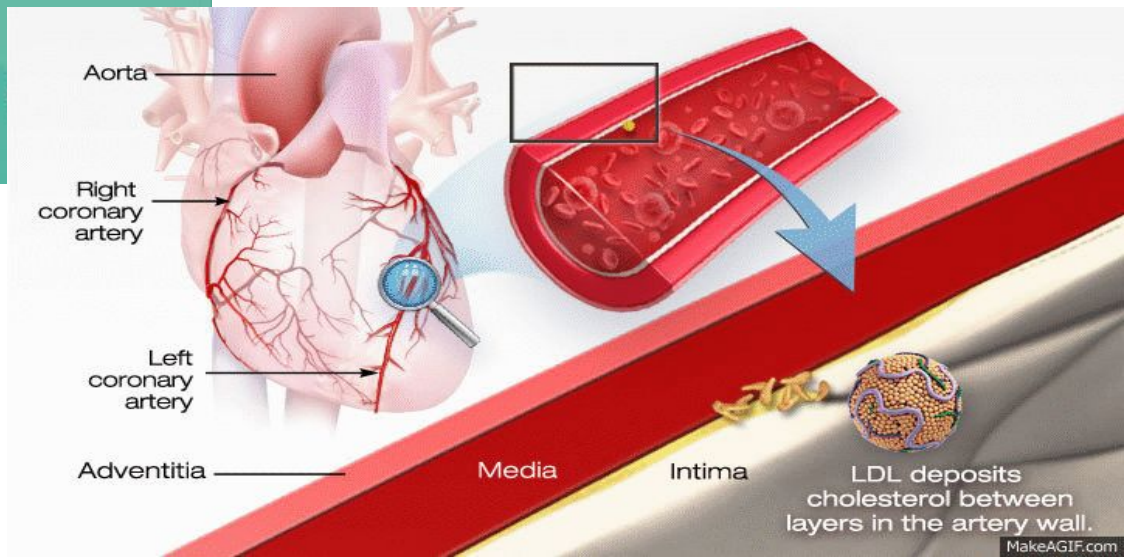
БІОСИНТЕЗ І БІОТРАНСФОРМАЦІЯ ХОЛЕСТЕРОЛУ. МЕТАБОЛІЗМ КЕТОНОВИХ ТІЛ. РЕГУЛЯЦІЯ ТА ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ

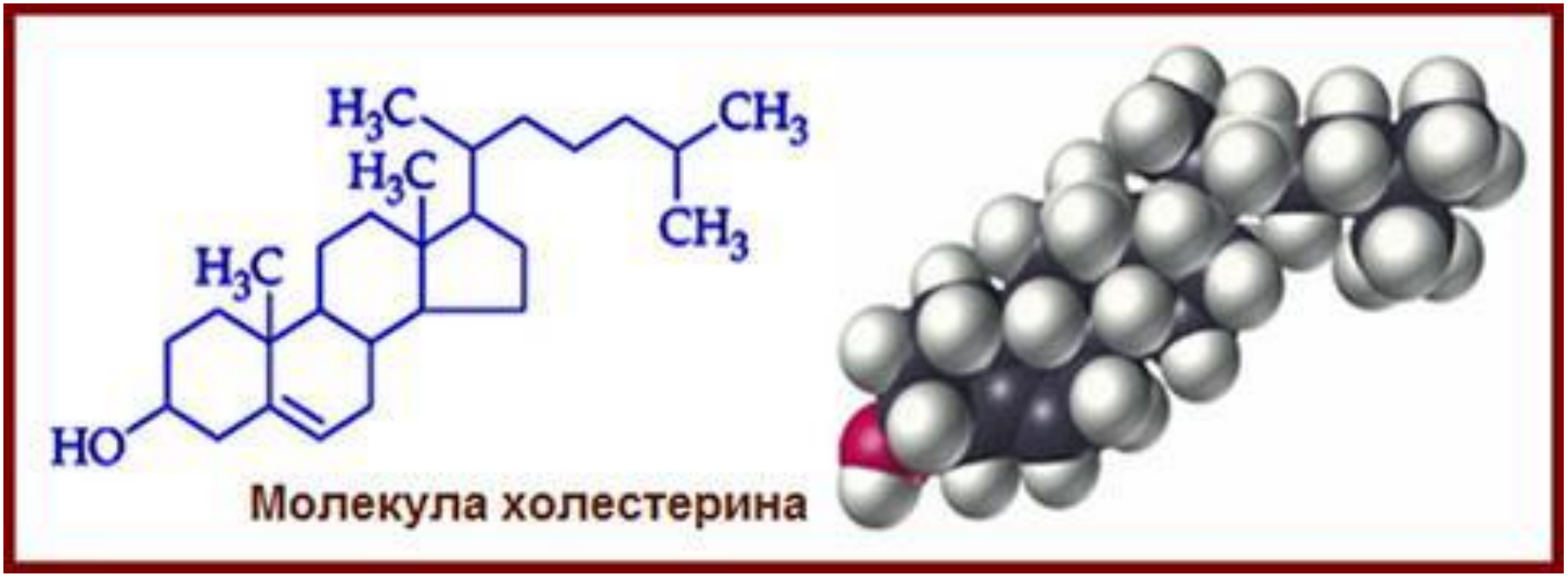


КАНДИДАТ БІОЛОГІЧНИХ НАУК
Степанова Галина Миколаївна

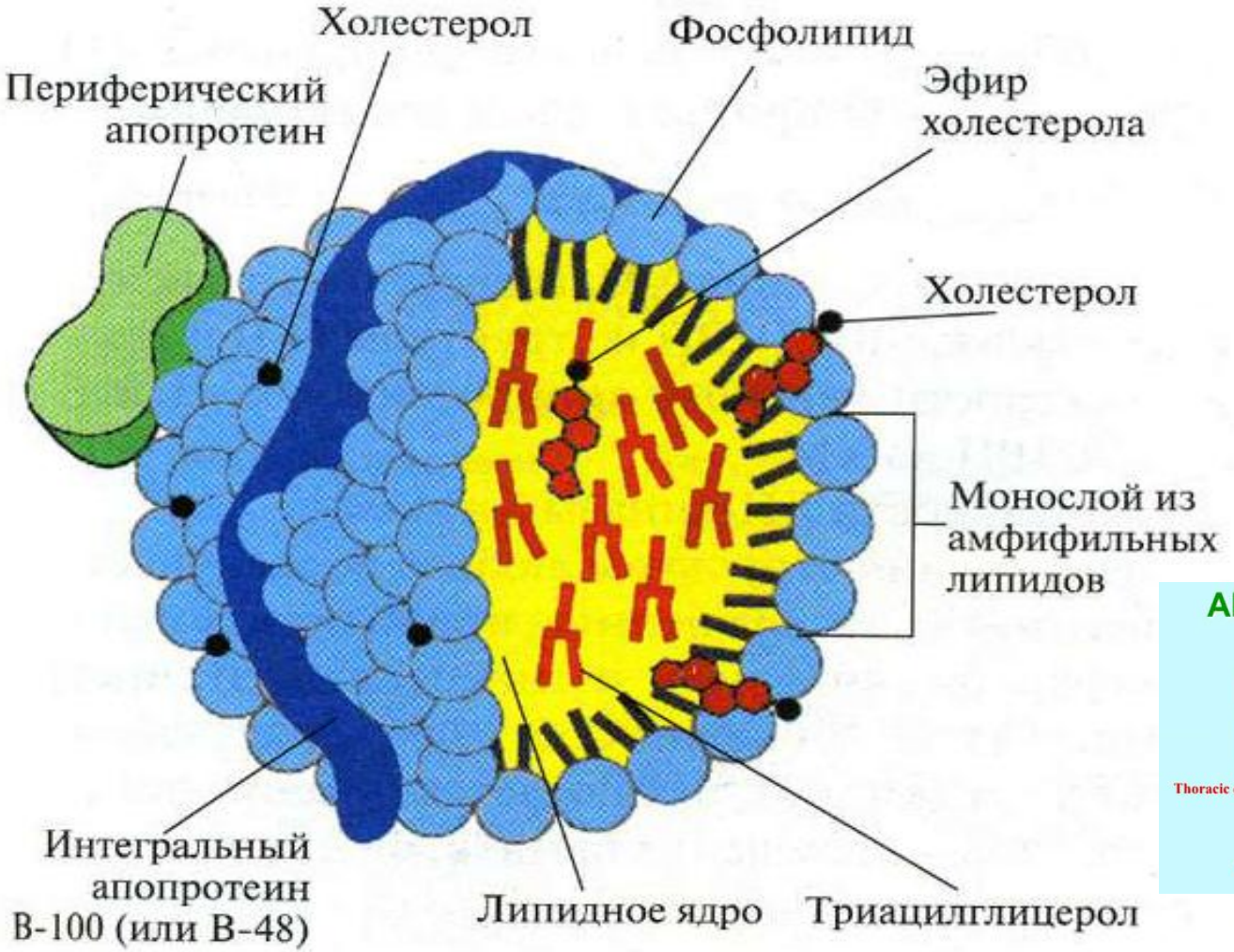
План лекції

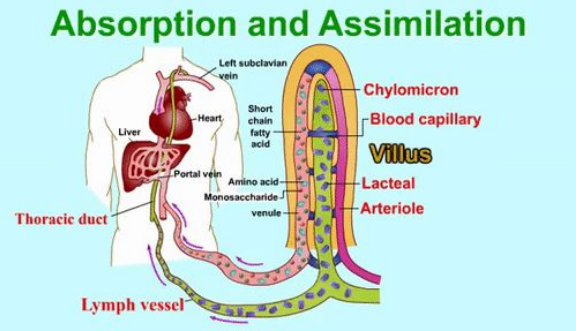
- Обмін холестерину
- Гіперліпопротеїнемії. Атеросклероз
- Метаболізм кетонових тіл
- Жирове переродження печінки
- Депонування жиру в жировій тканині
- Пероксидне окиснення ліпідів

ОБМІН ХОЛЕСТЕРИНУ



БУДОВА ХІЛОМІКРОНА





Шляхи біотрансформації холестерину

Біотрансформація холестерину в інші біологічно активні сполуки стероїдної природи здійснюється за рахунок введення в молекулу стеролу додаткових гідроксильних груп та реакцій модифікації в бічному ланцюзі.

1. Біосинтез жовчних кислот

Холестерин

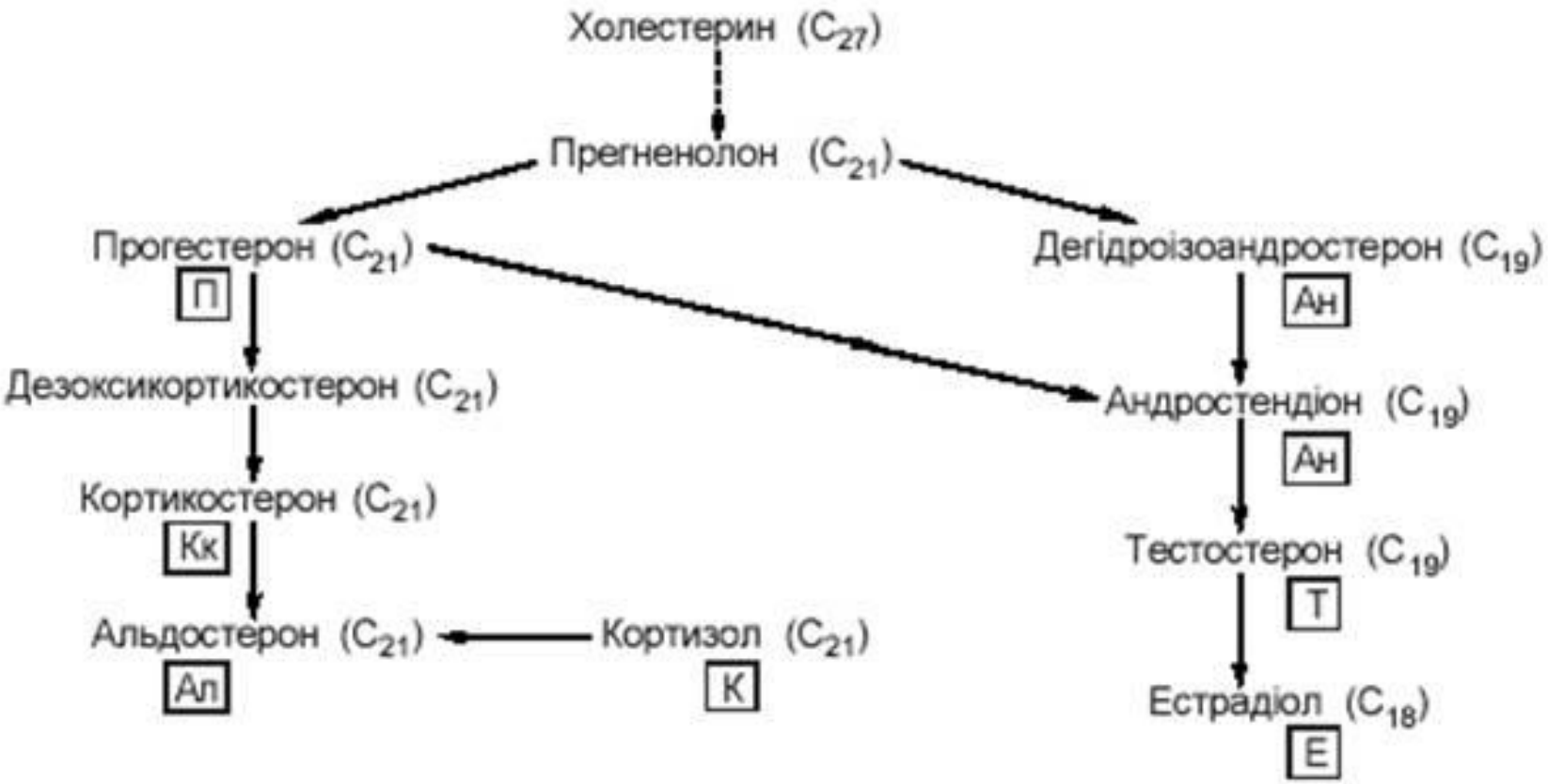
Хенодезоксихолева кислота
(3,7-діоксихоланова кислота)

Холева кислота
(3, 7,12-діоксихоланова кислота)

Літохолева кислота
(3-оксихоланова кислота)

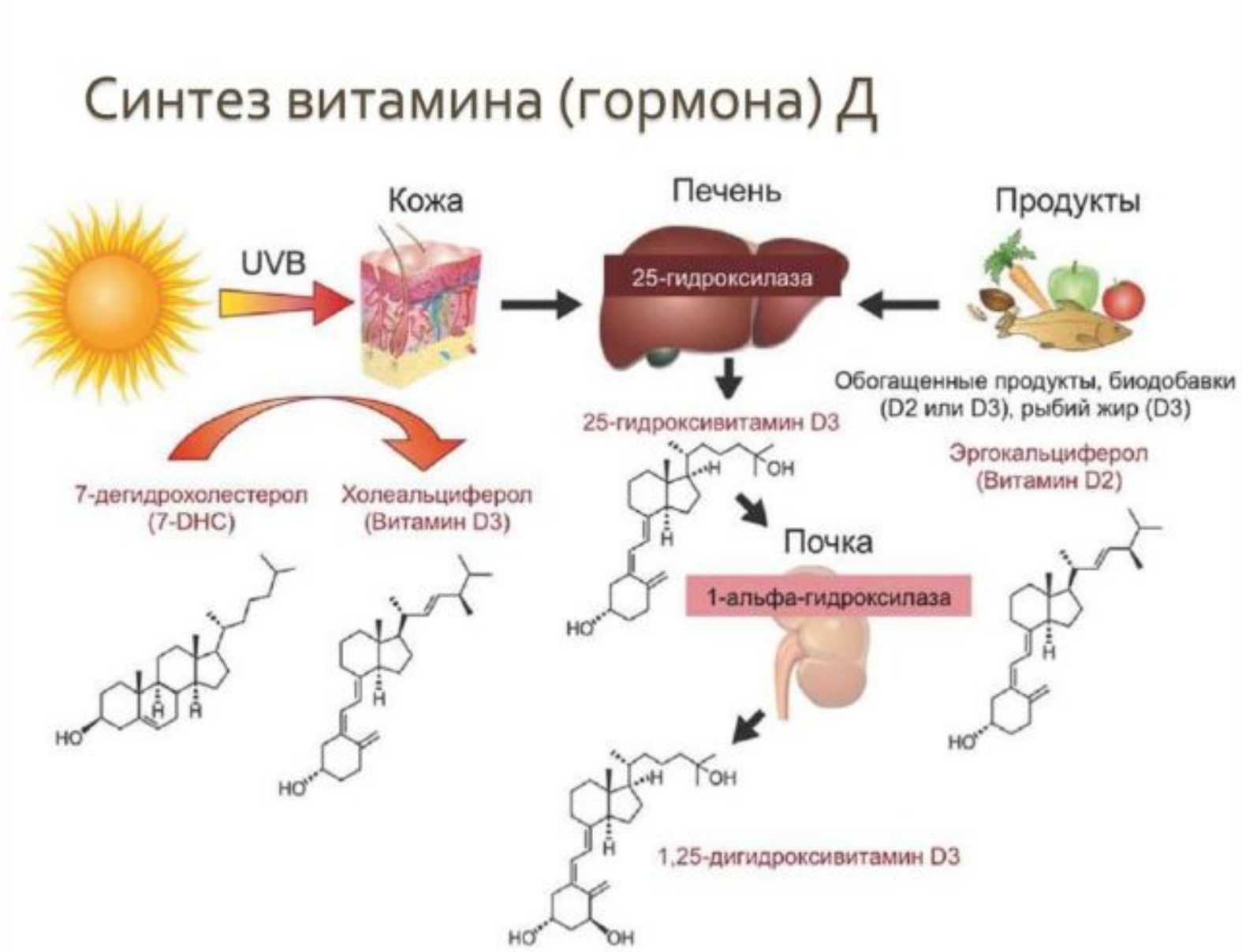
Дезоксихолева кислота
(3,12-діоксихоланова кислота)

2. Біосинтез стероїдних гормонів

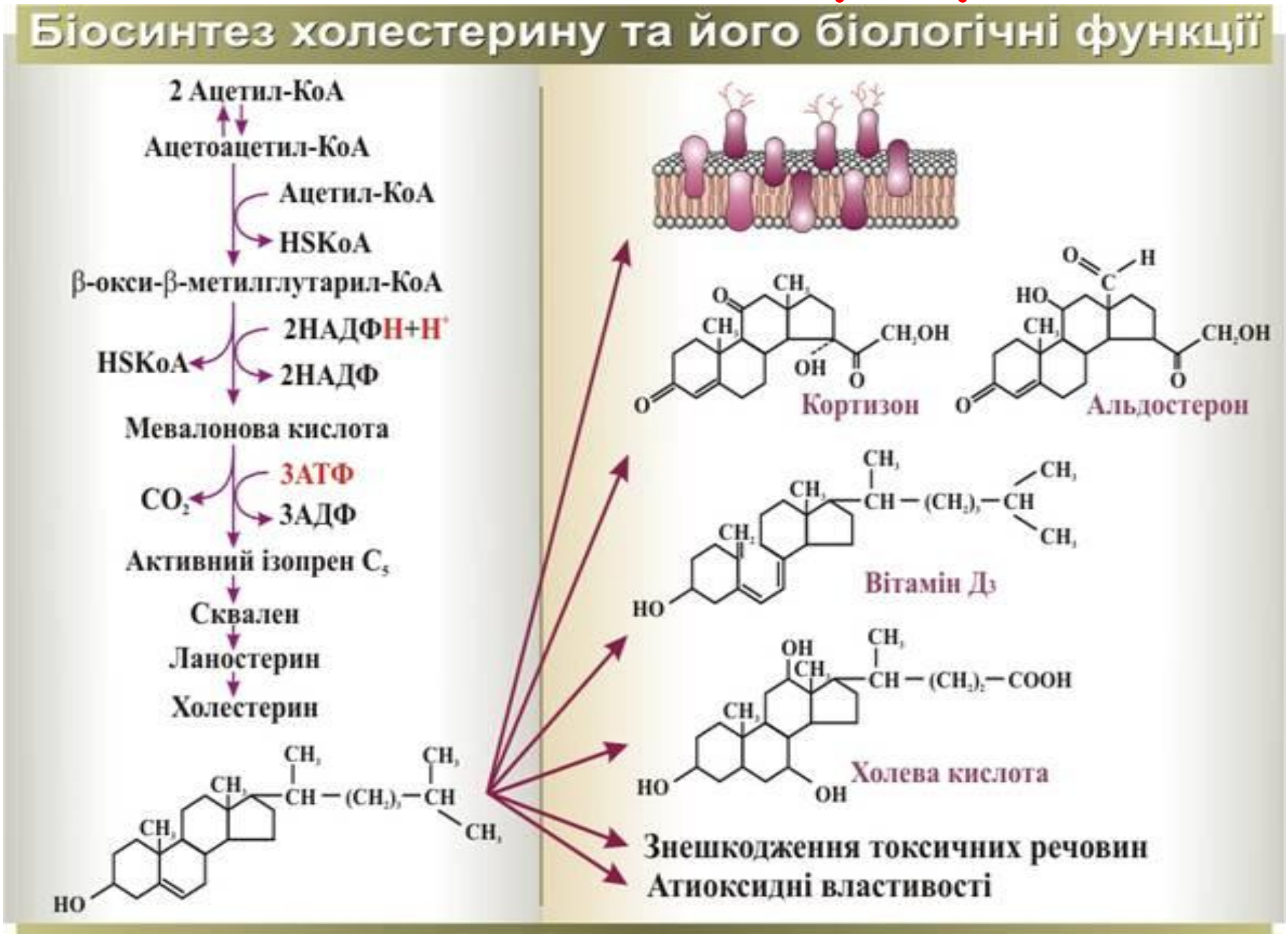


Загальна схема синтезу стероїдних гормонів: надниркові залози: пучкова зона – К, Кк; клубочкова зона – Ал; сітчата зона

3. Біосинтез вітаміну D_3



Синтез холестерину



Ацетил-CoA

3x $H_3C-C(=O)-S-CoA$

CoA

3-Гидрокси-3-метил-глутарил-КоА

$^{\ominus}OOC-CH_2-C(CH_3)(OH)-CH_2-C(=O)-S-CoA$

2 NADPH+H$^+$

Инсулин

Тироксин

Глюкагон

ГМГ-CoA редуктаза 1.1.1.34

Кетостероиды

Ключевой фермент

HS-CoA

2 NADP$^+$

$^{\ominus}OOC-CH_2-C(CH_3)(OH)-CH_2-CH_2OH$

Мевалонат

Мевалонат

$^{\ominus}OOC-CH_2-C(CH_3)(OH)-CH_2-CH_2OH$

2 ATP

2 ADP

$^{\ominus}OOC-CH_2-C(CH_3)(OH)-CH_2-CH_2-O-PP$

Мевалонил-дифосфат

ATP

CO_2 + P + ADP

Изопентенил-дифосфат

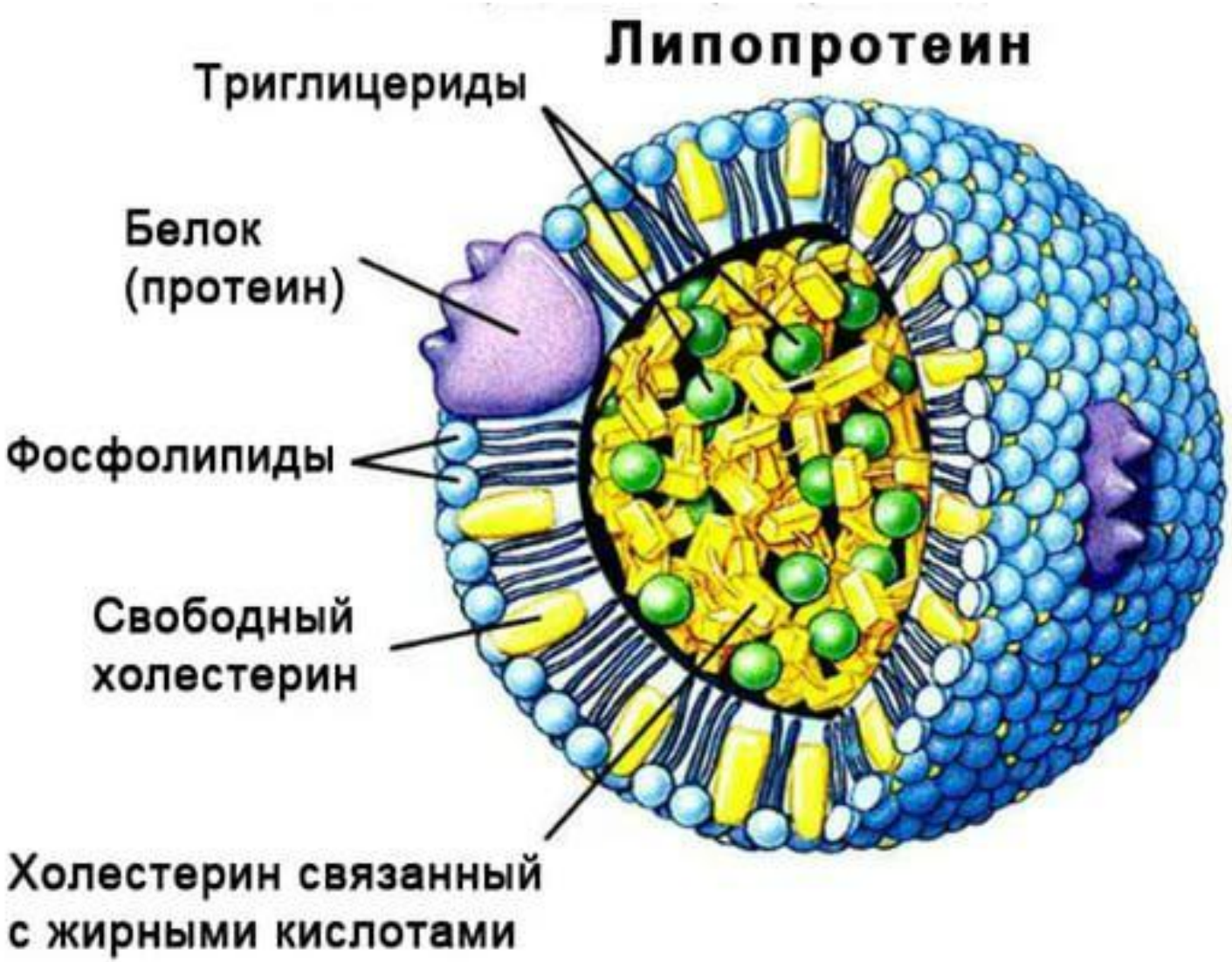
$H_2C=C(CH_3)-CH_2-CH_2-O-PP$

ХОЛЕСТЕРИН

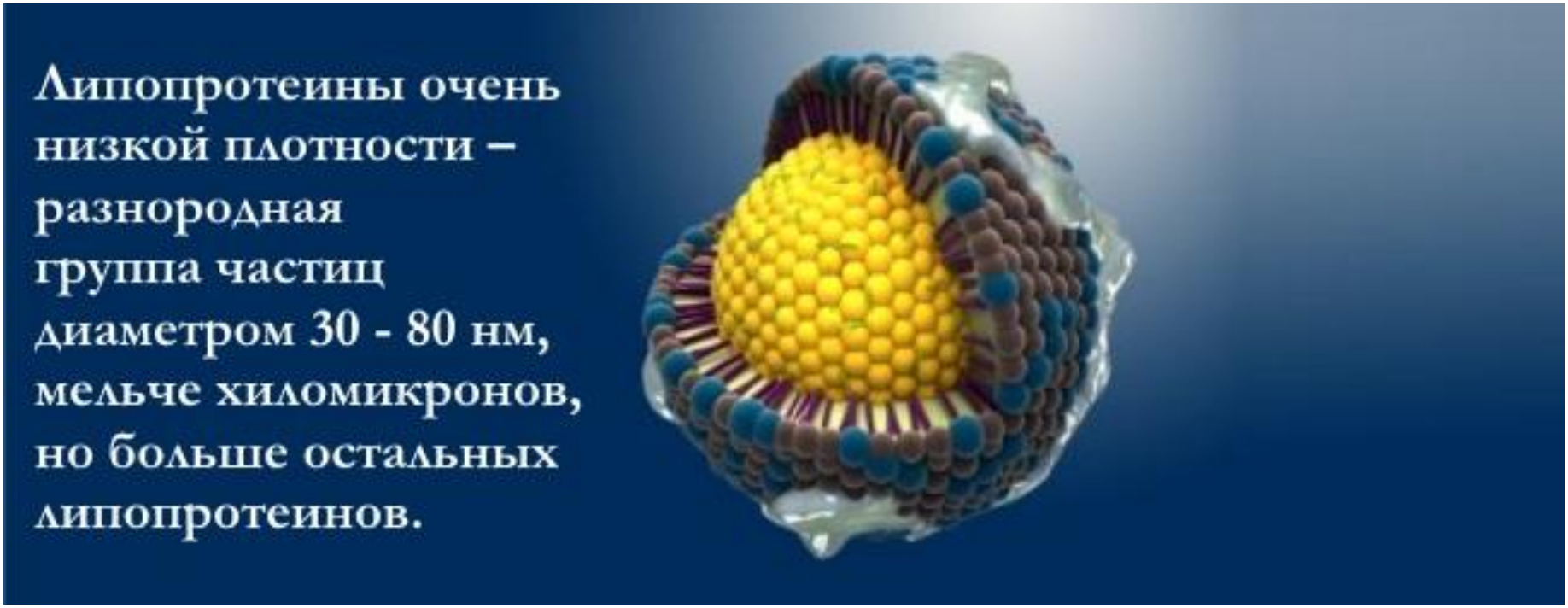
Регуляція синтезу холестерину

- За принципом негативного зворотного зв'язку
- Активність редуктази гальмує продукт її реакції – мевалонова кислота
- Глюкагон через аденілатциклазну систему знижує активність редуктази, а інсулін, навпаки, підвищує

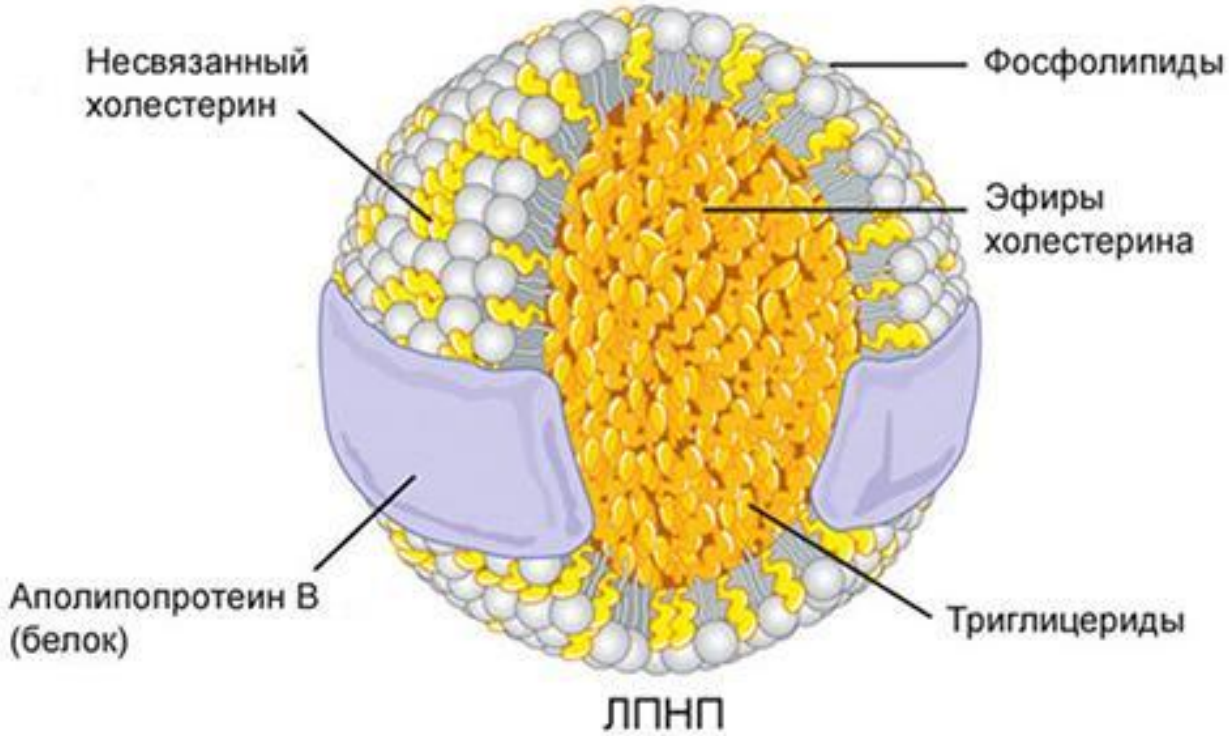
Перенесення холестерину



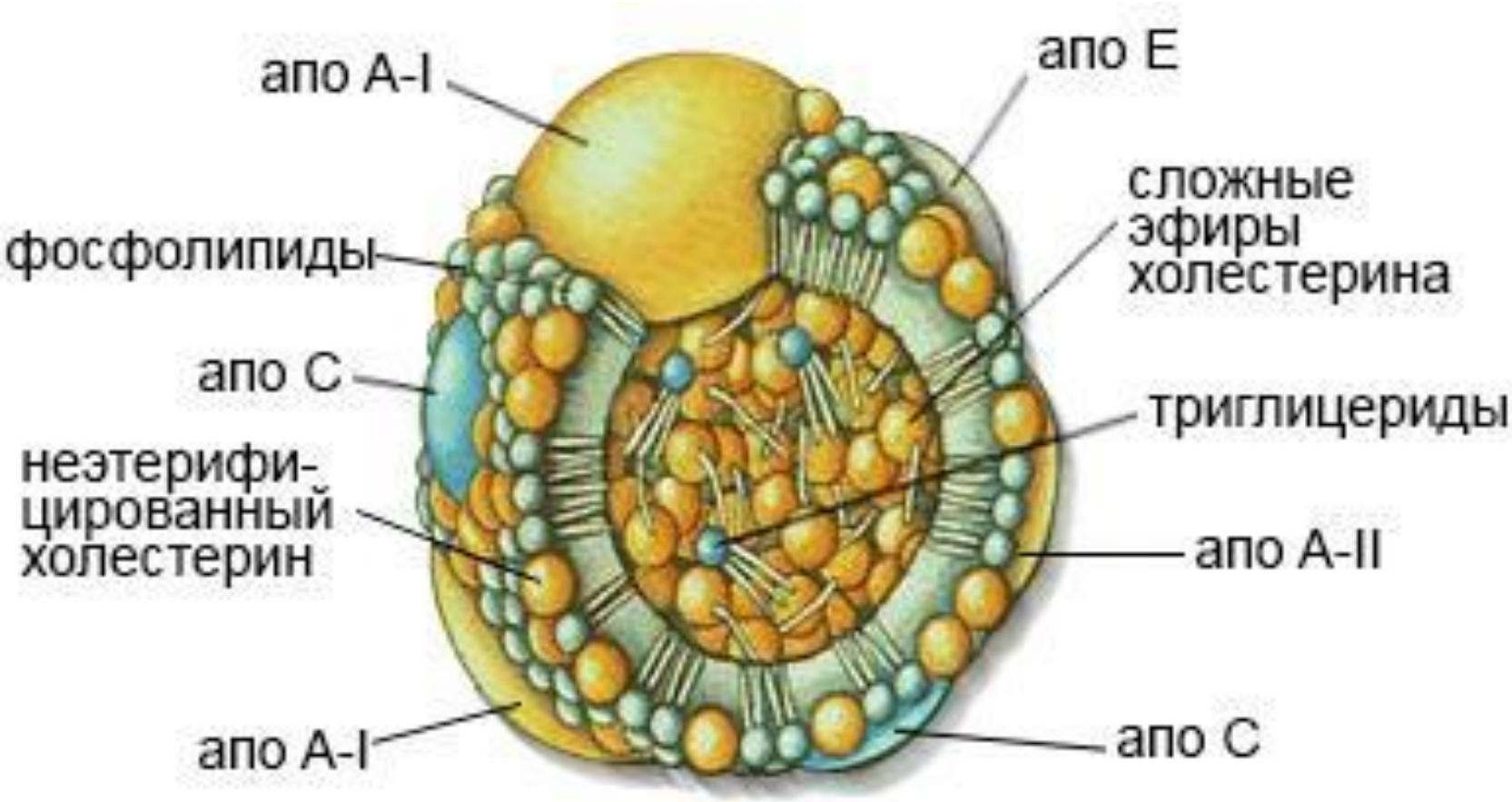
Ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ)

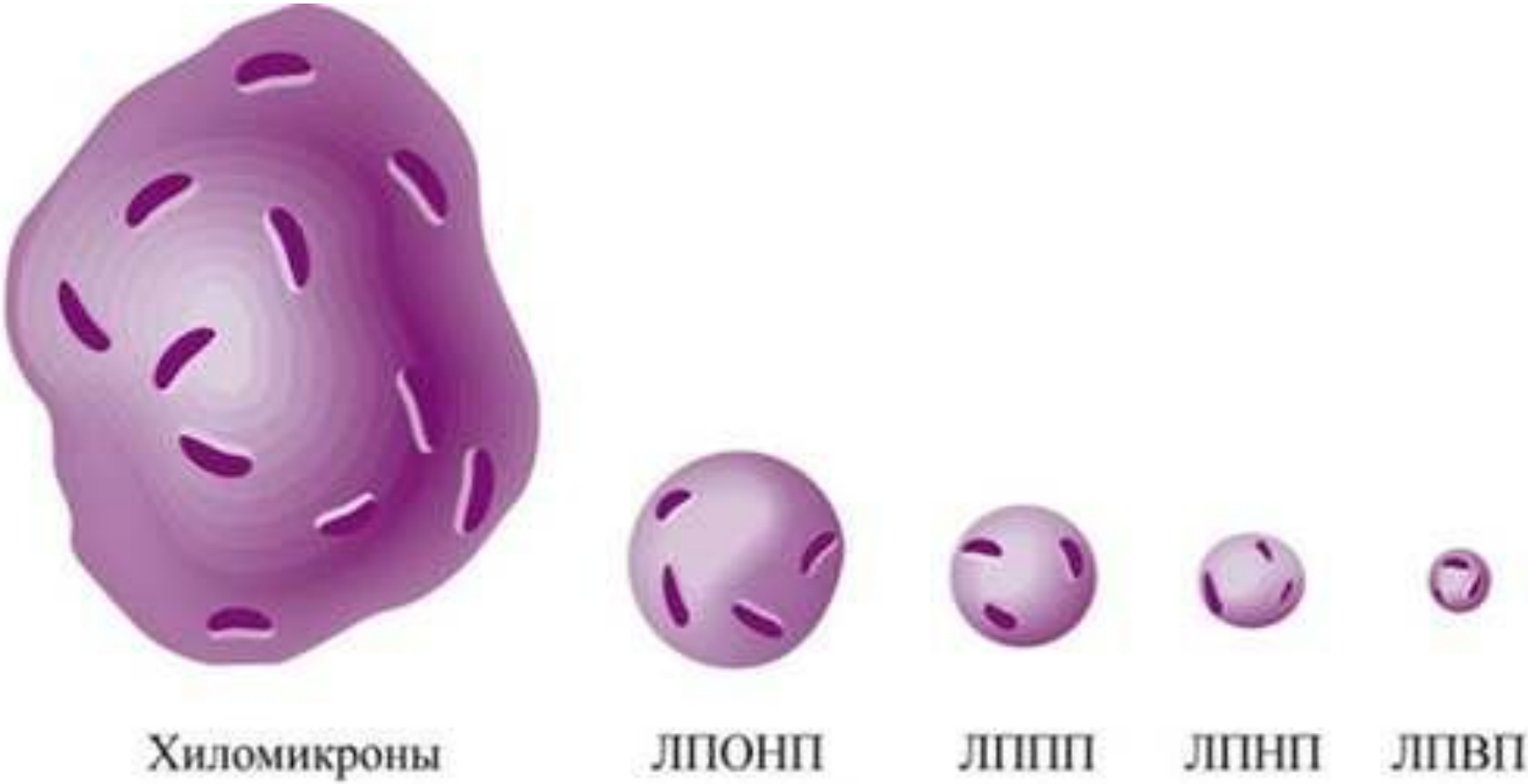


Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ)



Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ)




Хиломикроны
ЛПОНП
ЛППП
ЛПНП
ЛПВП

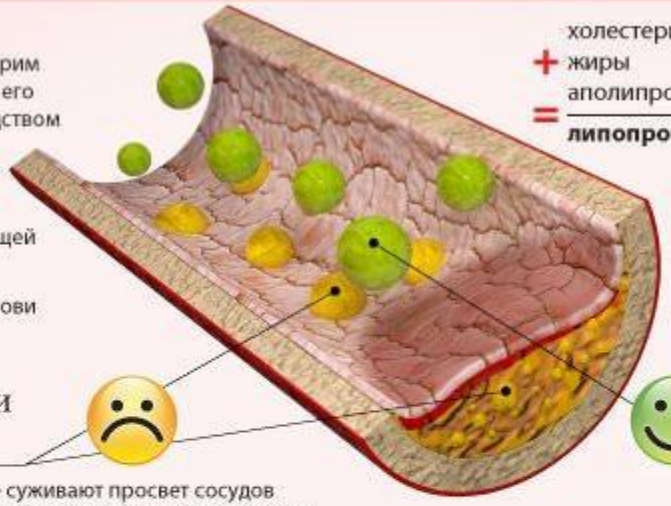
Вміст холестерину в організмі

Холестерин и его роль в организме человека

Холестерин (холестерол) – жирный спирт, нерастворим в воде, но растворим в жирах (липидах), которые являются его переносчиками – транспортным средством по кровеносному руслу

25% **(200-250 мг)** поступает с пищей

75% **(~1000 мг)** холестерина в крови образуется в теле человека



холестерин
+ жиры
= аполипротеины
липопротеины

Роль холестерина

- Главный компонент клеточной мембраны
- Формирует оболочки нервных волокон
- Важен для нормальной работы иммунной системы, включая защиту от рака
- Необходим для выработки гормонов надпочечников и половых гормонов
- Играет важную роль в работе мозга
- Участвует в выработке витамина D

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – «плохой холестерин»

Формируют атеросклеротические бляшки, которые суживают просвет сосудов и вызывают нарушение кровоснабжения органов. Высокий уровень ЛПНП в крови связывается с риском развития атеросклероза и таких его проявлений как инфаркт миокарда и инсульт

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – «хороший холестерин»

Удаляют холестерин из сосудистой стенки и тем самым «чистят артерии». Высокая концентрация ЛПВП снижает риск атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендованные нормы концентраций ЛПНП*

мг/дл	ммоль/л	
>190	>4.9	Очень высокий уровень
от 160 до 189	от 4.1 до 4.9	Высокий уровень
от 130 до 159	от 3.3 до 4.1	Близкий к повышенному
от 100 до 129	от 2.6 до 3.3	Близкий к оптимальному
<100	<2.6	Оптимальный уровень

Уровень общего холестерина:

мг/дл	ммоль/л	
>240	>6,21	Высокий
200–239	5,2–6,20	Пограничный
<200	<5,17	Желательный

Рекомендованные нормы концентраций ЛПВП*

мг/дл	ммоль/л	
>60	>1.55	Высокий уровень, протективный против развития ССЗ
от 40 до 59	от 1.03 до 1.52	Средний уровень
<40 для муж. <50 для жен.	<1.03	Низкий уровень, повышенный риск ССЗ

Уровень холестерина в крови измеряется: в России в **ммоль/л** в США в **мг/дл**

* Согласно American Heart Association

РИАНОВОСТИ © 2010

ГІПЕРЛІПОПРОТЕЇНЕМІЇ. АТЕРОСКЛЕРОЗ

ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

Типы:

I — ХМ
II a — ЛПНП
II b — ЛПНП + ЛПОНП
III — ЛППП
IV — ЛПОНП
V — ХМ + ЛПОНП

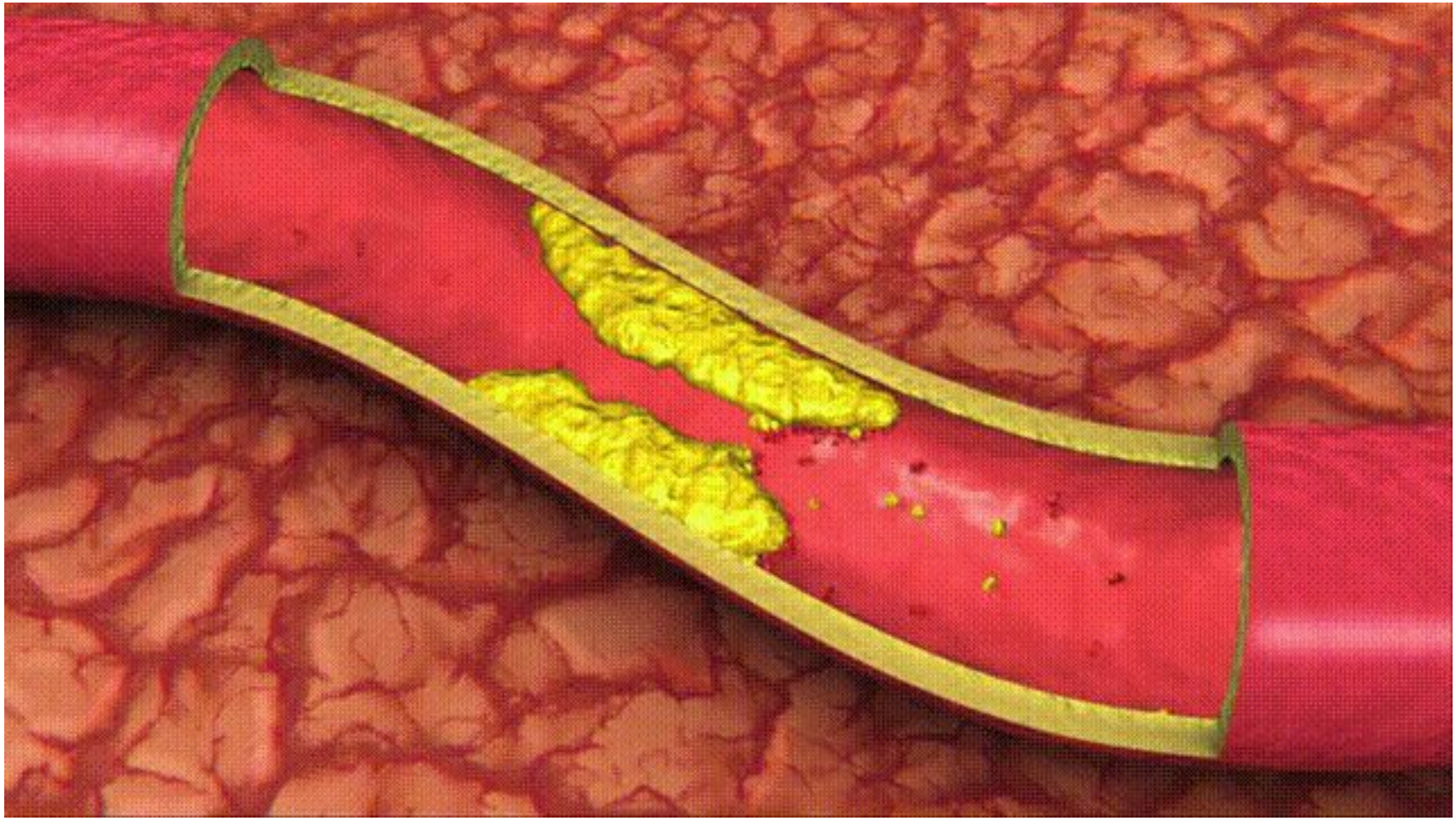
Норма в крови ХС:
3,0–5,2 ммоль/л (мужчины)
3,0–6,2 ммоль/л (женщины)
ТГ: 0,5–2,0
ЛПНП: < 4,1
ЛПВП: 0,97–1,96 и менее

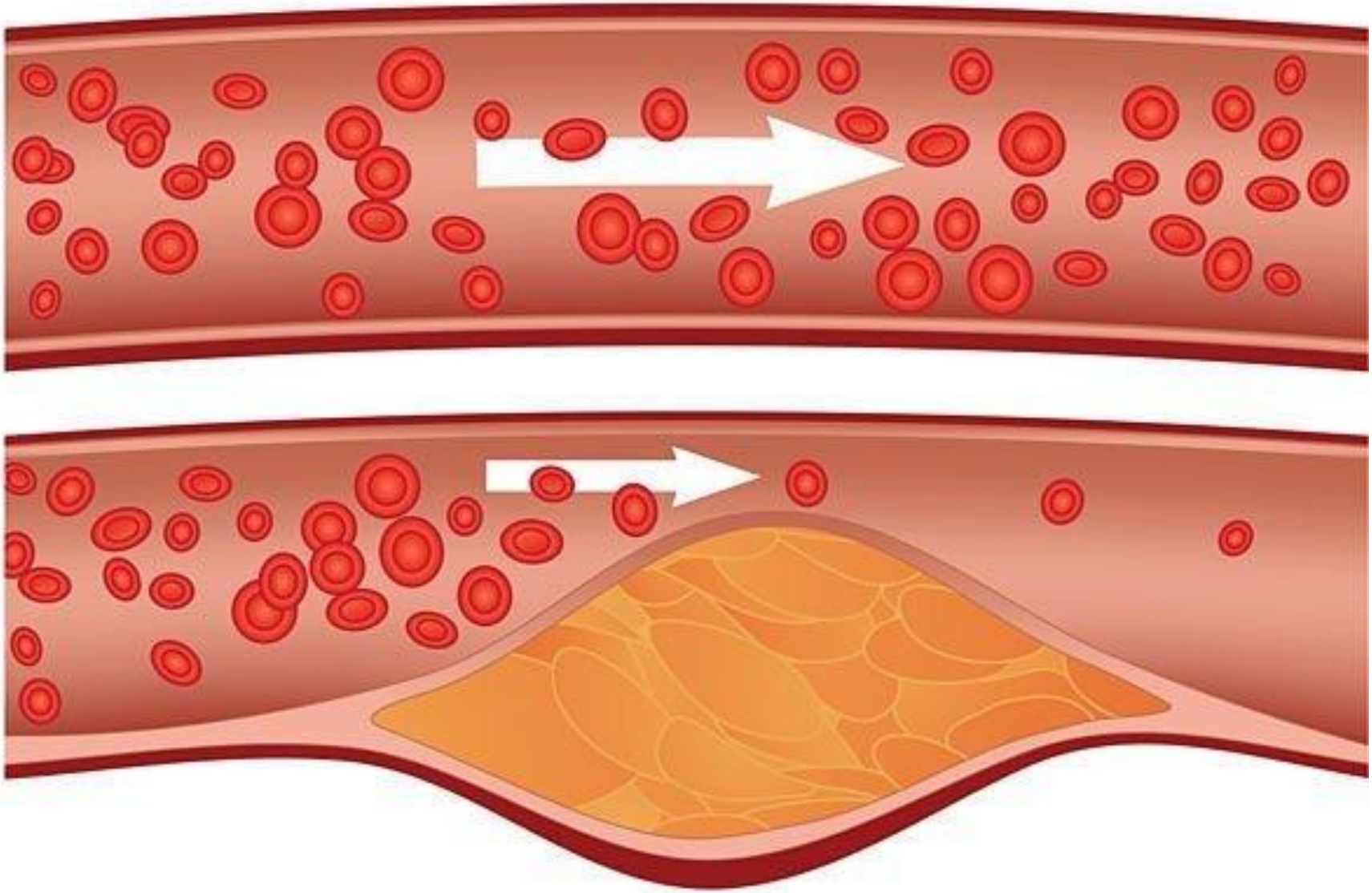
Наиболее атерогенны II, III, IV типы гиперлипопротеинемий

http://схемы.com.ru Схемы

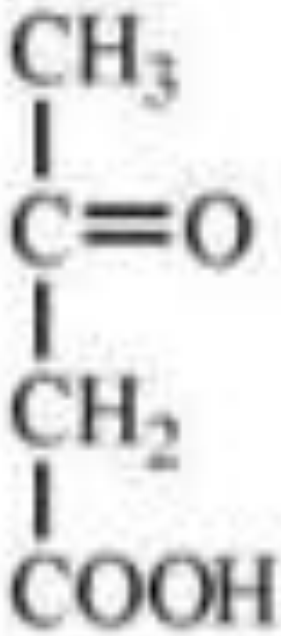
- **Первичные** (генетические)
- **Вторичные** (приобретенные):
  - ↑ ТГ — сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность (ХПН), хронические заболевания печени, алкоголизм, ожирение
  - ↑ ТГ + ↑ ХС — гипотиреоз, нефротический синдром
  - ↑ ТГ + ↓ ЛПВП — β-адреноблокаторы, тиазидные диуретики, пероральные контрацептивы

Атеросклероз

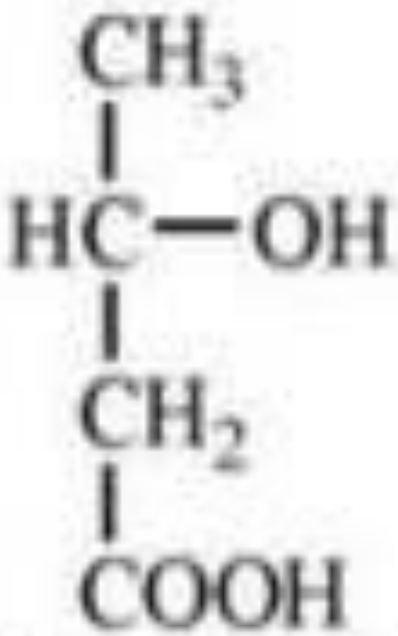




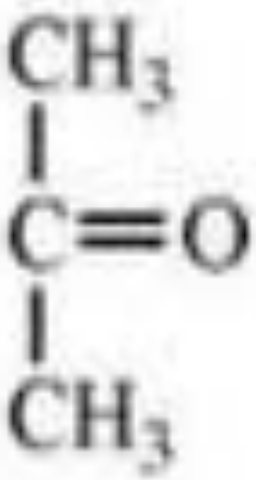
МЕТАБОЛІЗМ КЕТОНОВИХ ТІЛ



Ацетоацетат

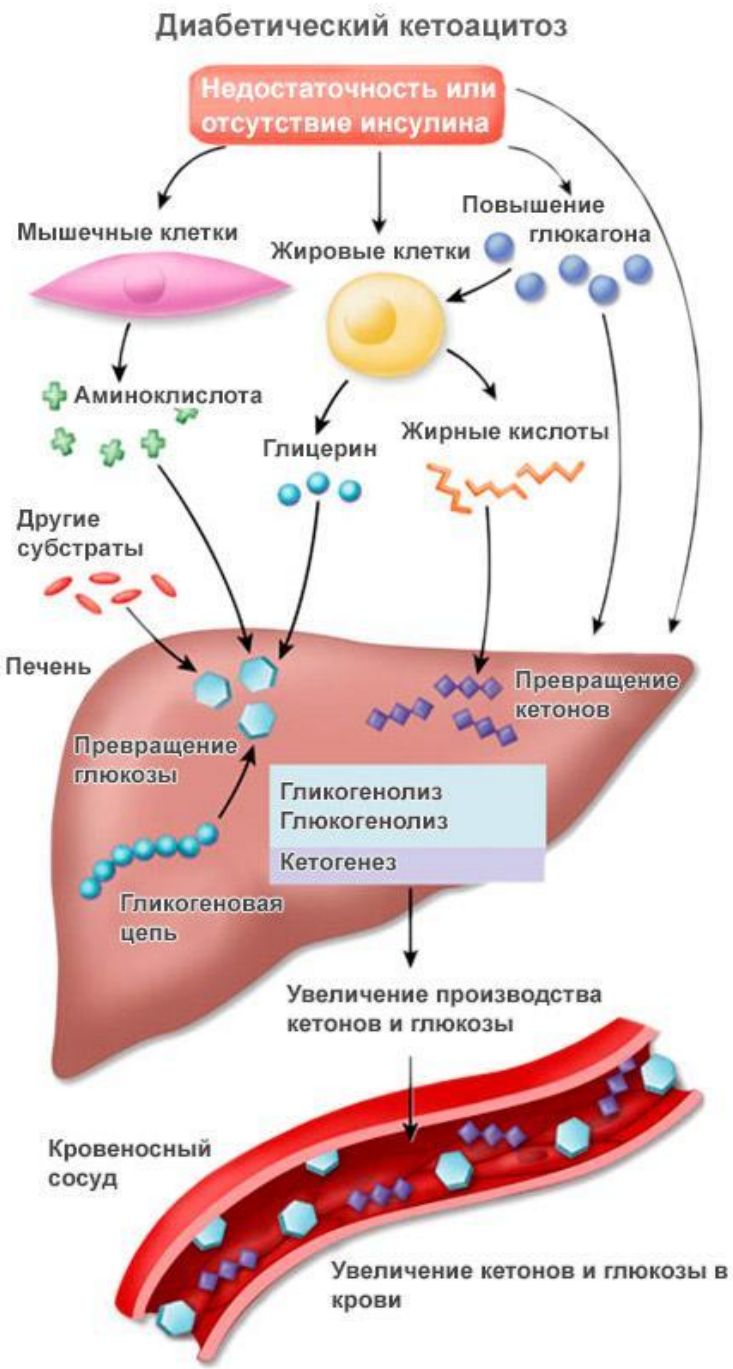


β-Гідроксибутират



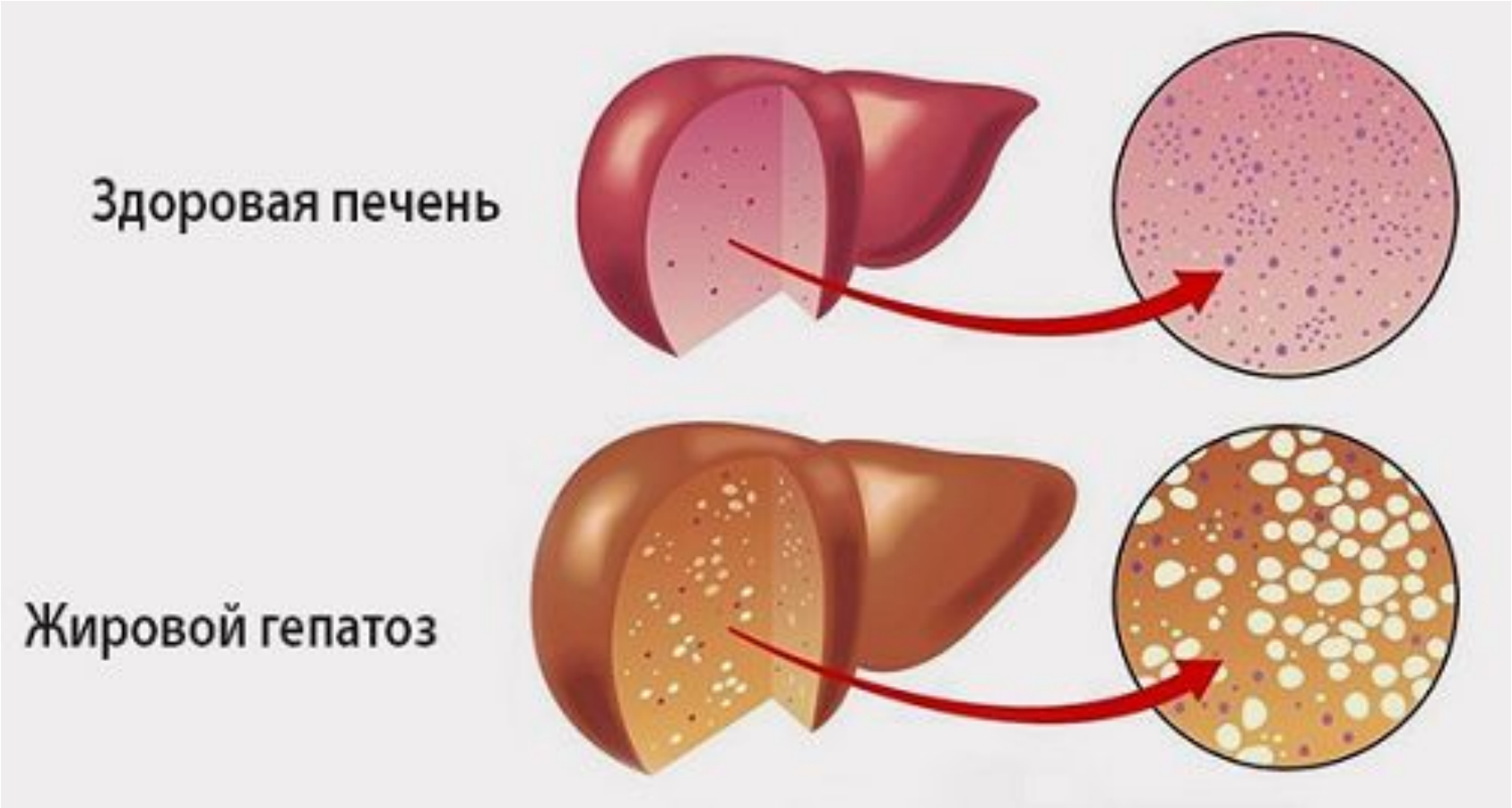
Ацетон

Метаболізм кетонових тіл в умовах патології


Диабетический кетоацитоз
Недостаточность или отсутствие инсулина
Мышечные клетки
Жировые клетки
Повышение глюкагона
Аминоклислота
Глицерин
Жирные кислоты
Другие субстраты
Печень
Превращение кетонов
Превращение глюкозы
Гликогенолиз
Глюкогенолиз
Кетогенез
Гликогеновая цепь
Увеличение производства кетонов и глюкозы
Кровеносный сосуд
Увеличение кетонов и глюкозы в крови

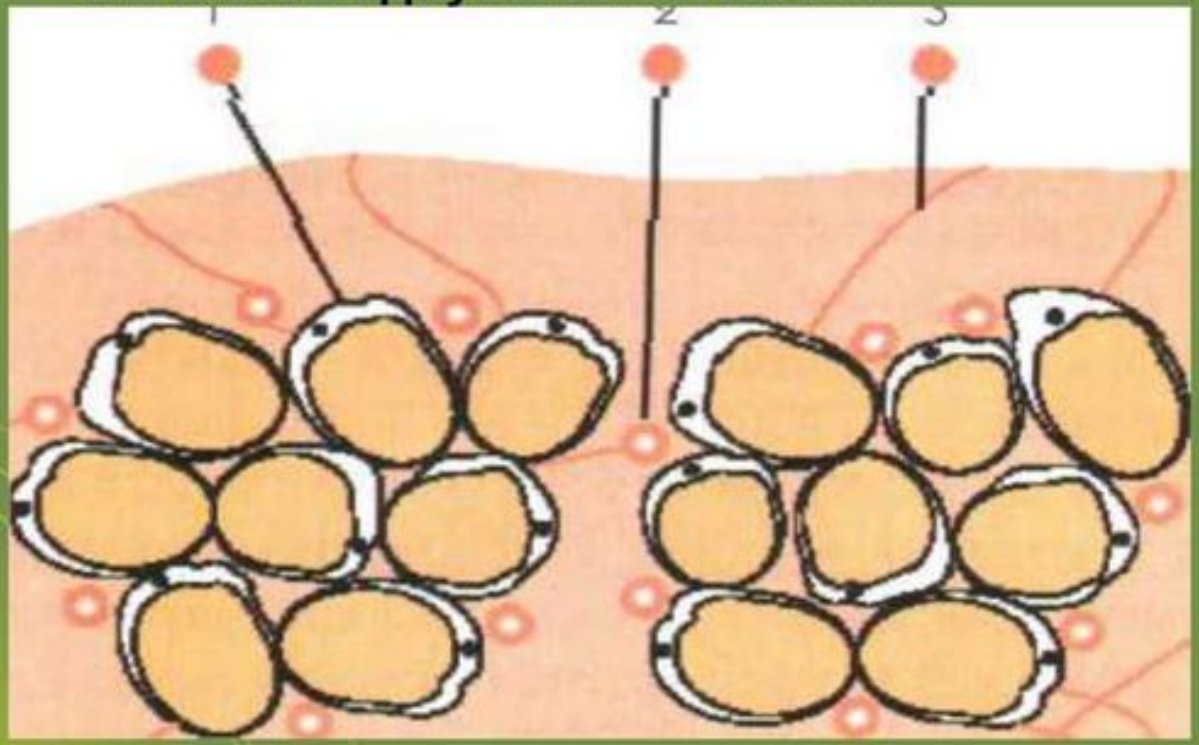
Кетоацидоз

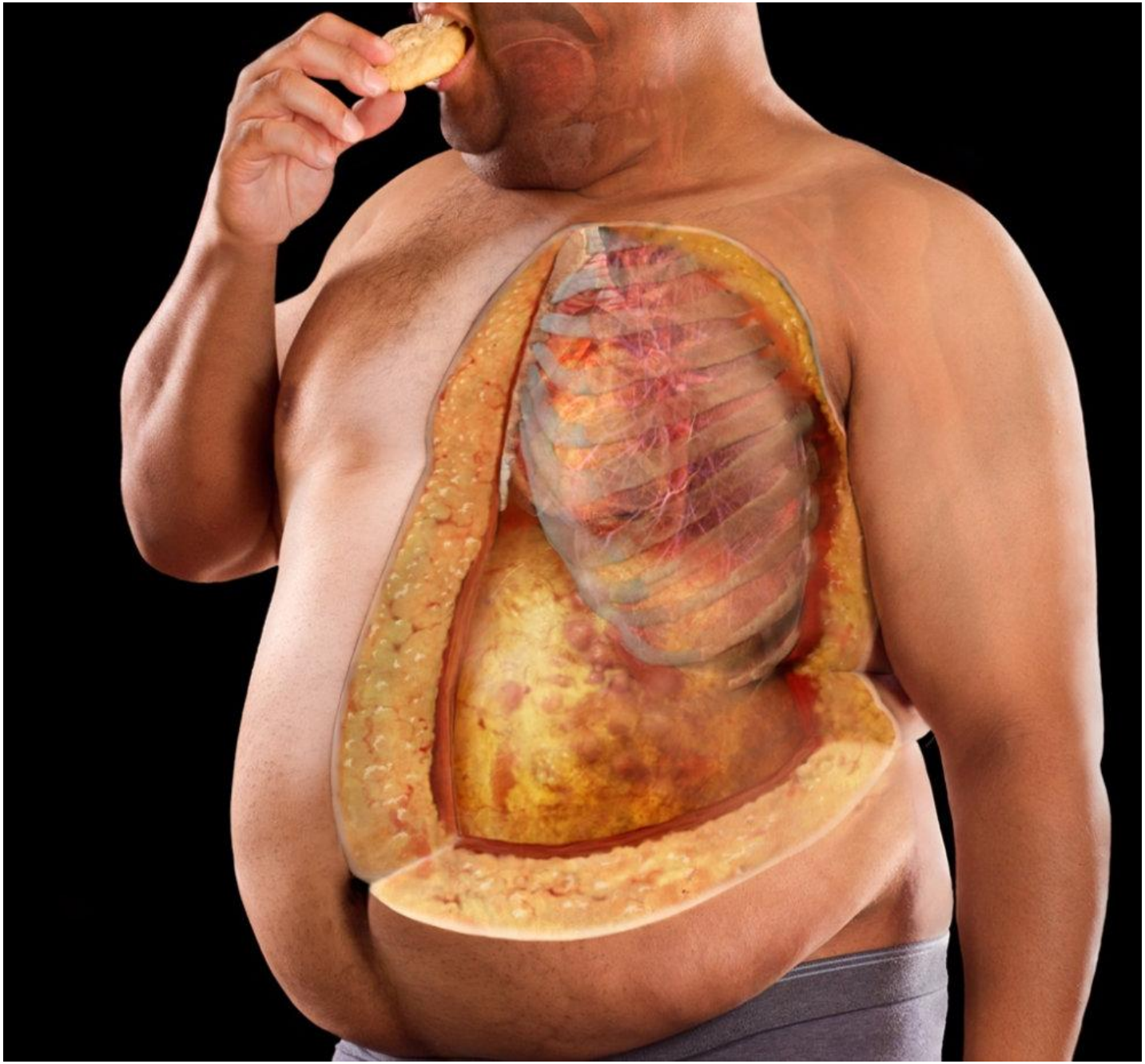
ЖИРОВЕ ПЕРЕРОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

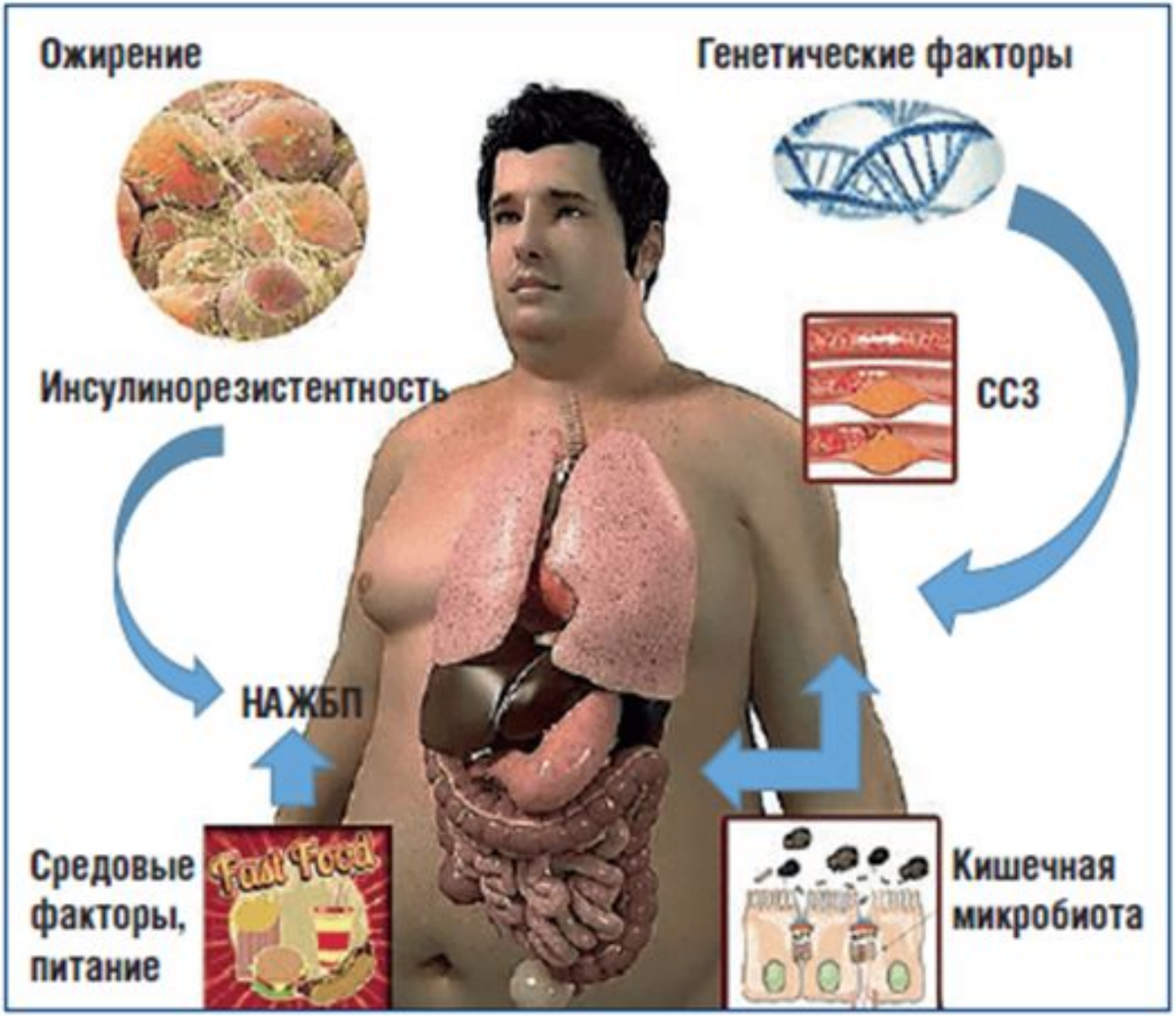


ДЕПОНУВАННЯ ЖИРУ В ЖИРОВІЙ ТКАНИНІ

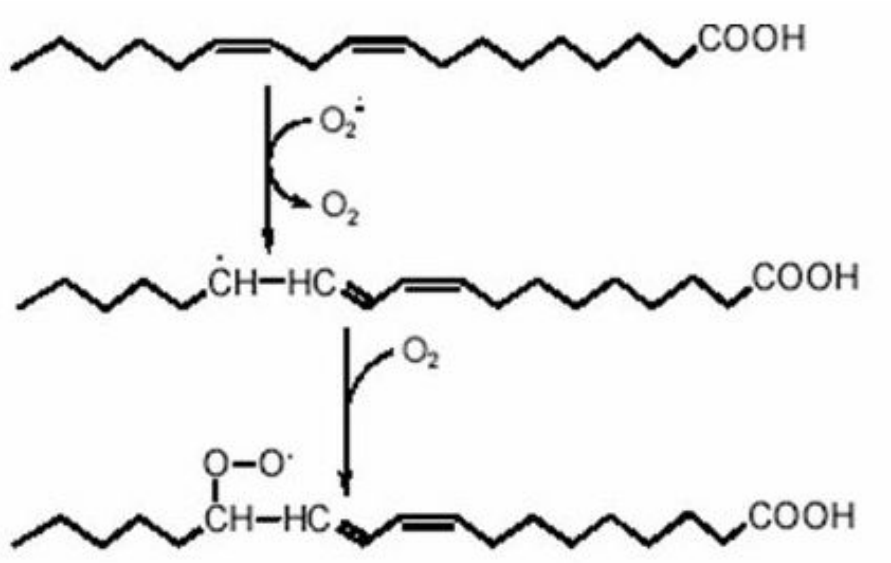
Будова жирової тканини:
1 — жирова клітина
2 — капіляр;
3 — волокна з'єднувальної тканини





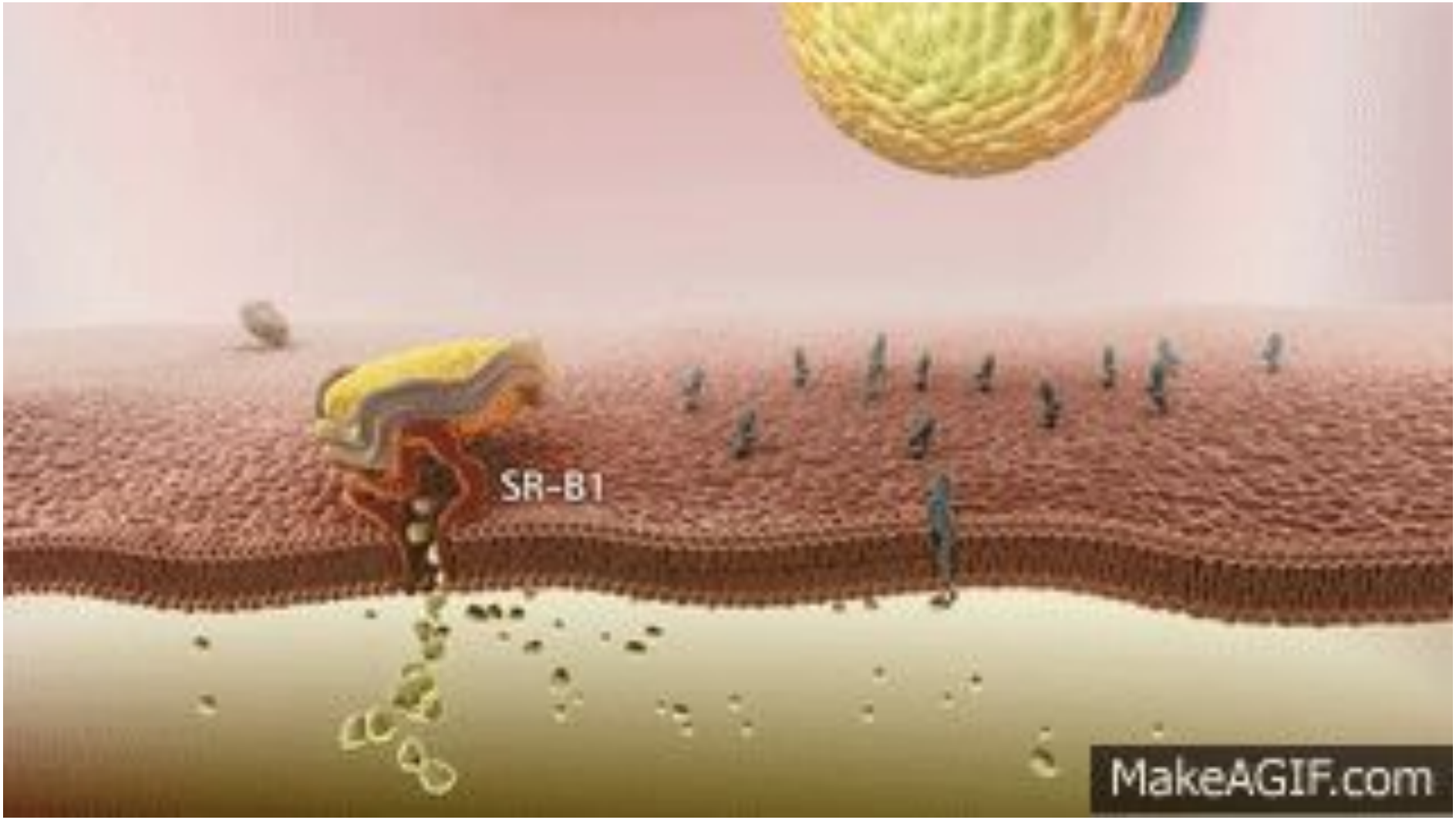

Ожирение
Генетические факторы
Инсулинорезистентность
ССЗ
НАЖБП
Средовые факторы, питание
Fast Food
Кишечная микробиота

ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ



Окиснення линолевої кислоти

Пероксидне окиснення ліпідів



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!