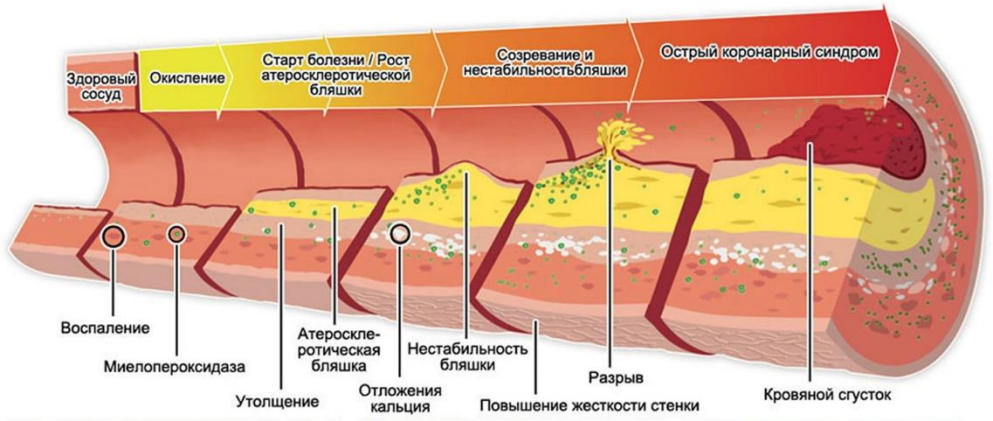
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра біохімії
Непорада К.С.

Метаболізм ліпідов - 2.
Обмін холестерола. Патохімія ліпідного обміну

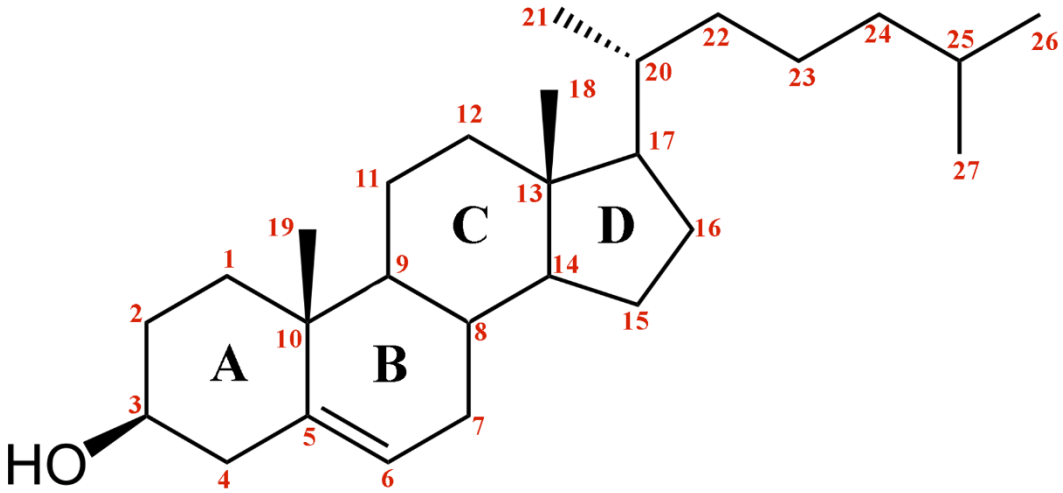


План лекції

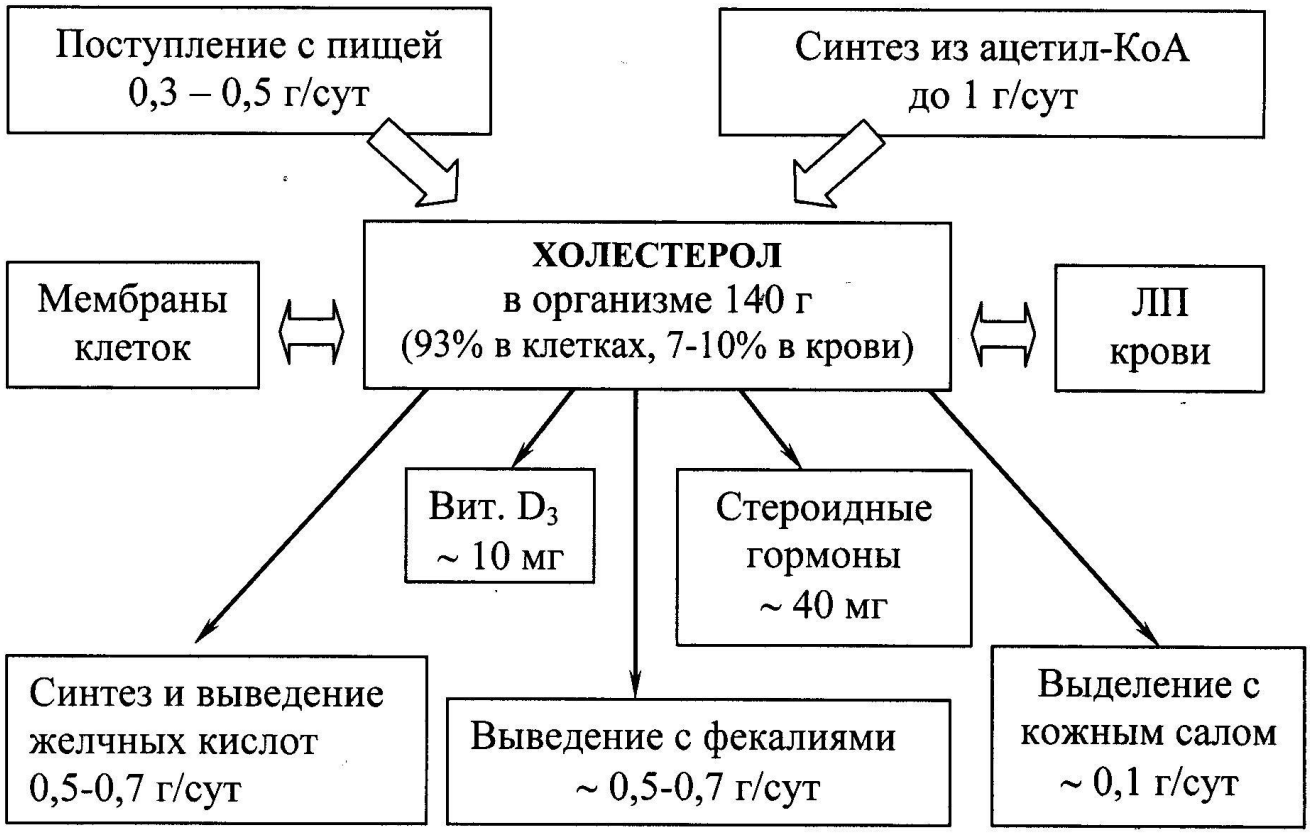
- Біологічна роль холестеролу.
- Циркуляторний транспорт холестеролу. Норма вмісту холестеролу в сироватці крові. Транспорт холестеролу, зміни в системі ліпопротеїнів при патології, їх функціональне значення.
- Схема реакцій синтезу холестеролу. Ключова реакція біосинтезу. Регуляція синтезу холестеролу.
- Шляхи біотрансформації холестеролу.
- Механізми розвитку атеросклерозу.
- Холелітіаз
- Стеаторея, механізм розвитку.

Біологічна роль холестеролу

- Структурна. Входить до складу мембран клітин (10-15%) та впливає на регіонарну плинність, надає їм жорсткості, що впливає на активність мембранних ферментів.
- Мієлін містить до 19% холестеролу, що разом с іншими складними ліпідами виконує електроізоляційну функцію
- Холестерол є субстратом синтезу стероїдних гормонів (кортикостероїдів, адрогенів, естрогенів)
- В шкірі під дією ультрафіолетового опромінення утворює 7-дегідрохолестерол з якого синтезується холекальциферол (вітамін Д3)
- В печінці є субстратом для біосинтезу жовчних кислот які необхідні для перетравлення ліпідів виконуючи роль: емульгаторів ліпідів, активаторів панкреатичних ліпаз та всмоктування продуктів гідролізу ліпідів ентероцитами. **Утворення жовчних кислот – це головних шлях катаболізму холестеролу.**



Фонд холестеролу в організмі



Циркуляторний транспорт холестеролу

Всі транспортні форми ліпідів містять холестерол: вільний холестерол входить в оболонку міцели, ефіри холестеролу – до гідрофобного ядра ЛП .

Вміст загального холестеролу у ЛП,%:

- Хіломікрони 1-5%
- Ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ) 22%
- Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) 48%
- Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) 25%

Циркуляторний транспорт холестеролу. ЛХАТ-дренаж холестеролу.

Головними транспортними формами холестеролу є ЛПНЩ та ЛПВЩ.

- ЛПНЩ найбільш багата холестеролом транспортна форма, атерогенна.
- ЛПВЩ – антиатерогенна транспортна форма так як здатна дренувати клітини від надлишку холестеролу за рахунок ферменту ЛХАТ який активується АпоА1: у цій реакції залишок поліненасиченої ВЖК переноситься від фосфатидилхоліну (з лецитину самого ЛПВЩ) на вільний холестерол (з поверхні клітин або ЛП) з утворенням лізофосфатидилхоліну і ефіру холестеролу. Лізофосфатидилхолін акцептується альбумінами, а ефір холестерину транслокується до гідрофобного ядра ЛПВЩ які в подальшому метаболізуються та утилізуються гепатоцитами у яких холестерол біотрансформується у жовчні кислоти. **Саме ЛХАТ-реакція дренує клітини та ЛП від залишку холестеролу.**

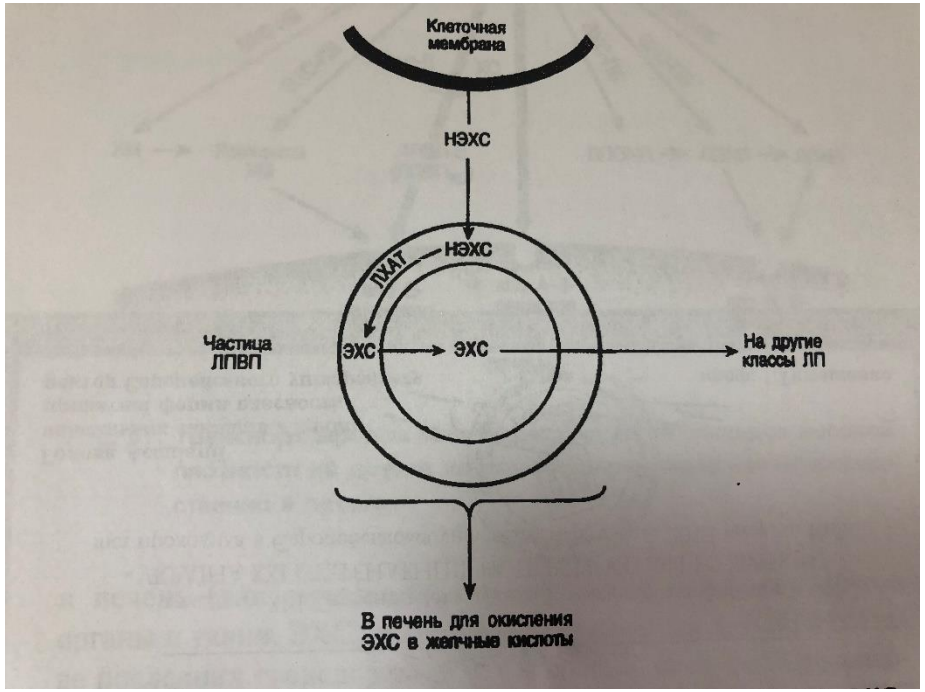


Схема транспорту холестеролу за Климов А.Н., Никульчева Н.Г. (НЭХС – вільний холестерол, ЭХС – ефір холестеролу, ЛПВП – ЛПВЩ)

Транспорт ефірів холестеролу з ЛПВЩ на інші ЛП та печінку

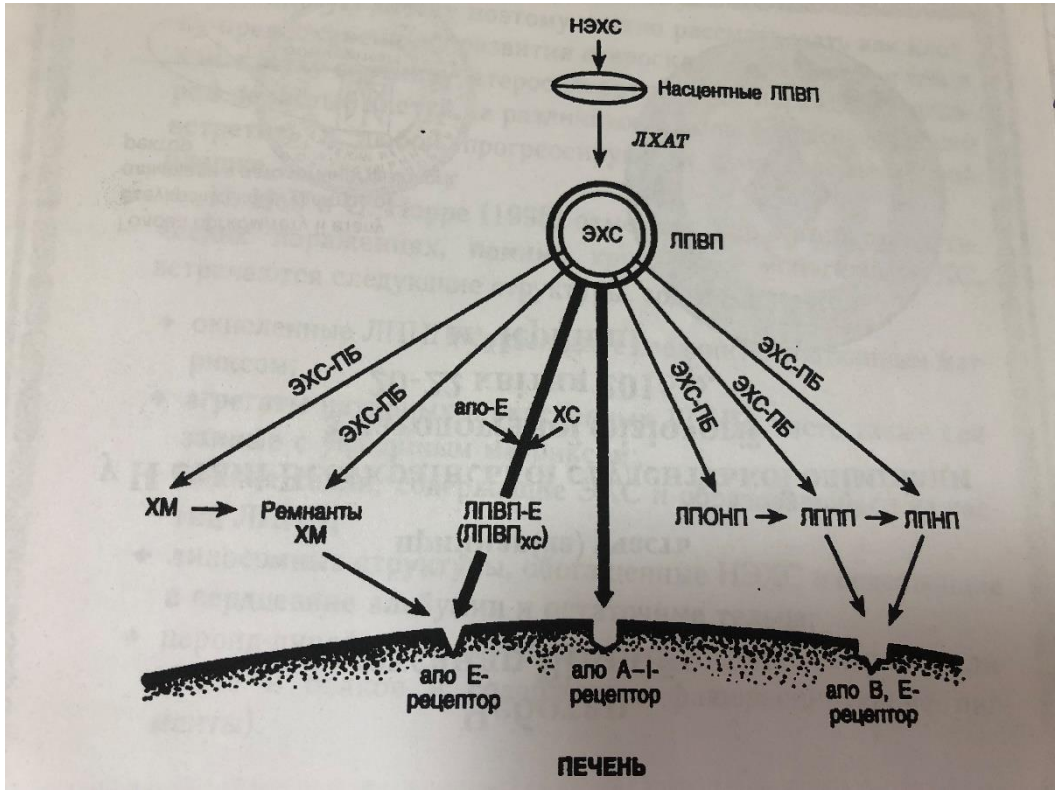


Схема транспорту холестеролу за Климов А.Н., Никульчева Н.Г. (НЭХС – вільний холестерол, ЭХС – ефір холестеролу, ЛПВП – ЛПВЩ, насцентные ЛПВП – незрілі ЛПВЩ, ЭХС-ПБ – білок, що переносе ефіри холестеролу, ремнанти ХМ - залишки хіломікронів).

ЛПВЩ (α-ЛП) – єдині, що здатні до зворотного транспорту холестеролу. Головні його етапи:

- **Перехід клітинного холестеролу до ЛПВЩ за рахунок ЛХАТ-реакції**
- **Переніс ефірів холестеролу на ЛПДНЩ, ЛПНЩ**
- **Рецептор-опосередкована утилізація гепатоцитами ЛП з надлишком ефірів холестеролу: ЛПВЩ через рецептор до АпоА1, ЛПДНЩ та ЛПНЩ через рецептор АпоВ/Е, залишків хіломікронів через рецептор АпоЕ.**
- **Біотрансформація холестеролу у жовчні кислоти та виведення у складі жовчі.**

Рецептор-опосередкований транспорт холестеролу за Браун, Голдштейн

Майкл Браун та *Джозеф Голдштейн* у 1985 р. отримали Нобелівську премію за відкриття рецептора до АпоВ-100 ЛПНЩ та сформулювали концепцію рецептор-опосередкованого транспорту холестеролу:

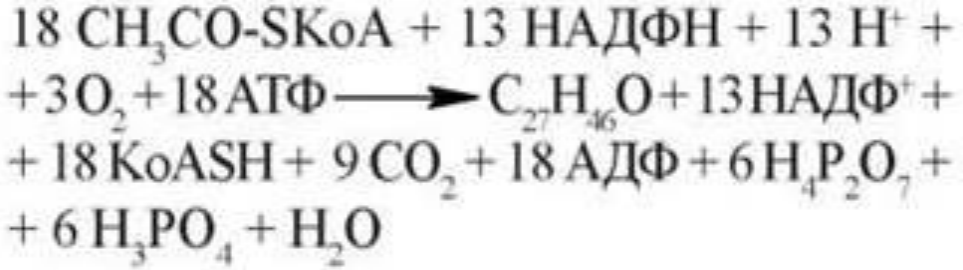
1. Зв'язування ЛПНЩ, зокрема АпоВ-100 з рецептором на клітині
2. Інтерналізація ЛПНЩ шляхом ендоцитозу
3. Утворення ендосоми та лізосомальний гідроліз ЛПНЩ
4. Вивільнення холестеролу, який виконує роль модулятору, що відповідає:
    1. За репресію гену – ГМК-КоА-редуктази;
    2. Інгібування синтезу рецепторів до Апо В-100.

Біосинтез холестеролу. Сумарне рівняння

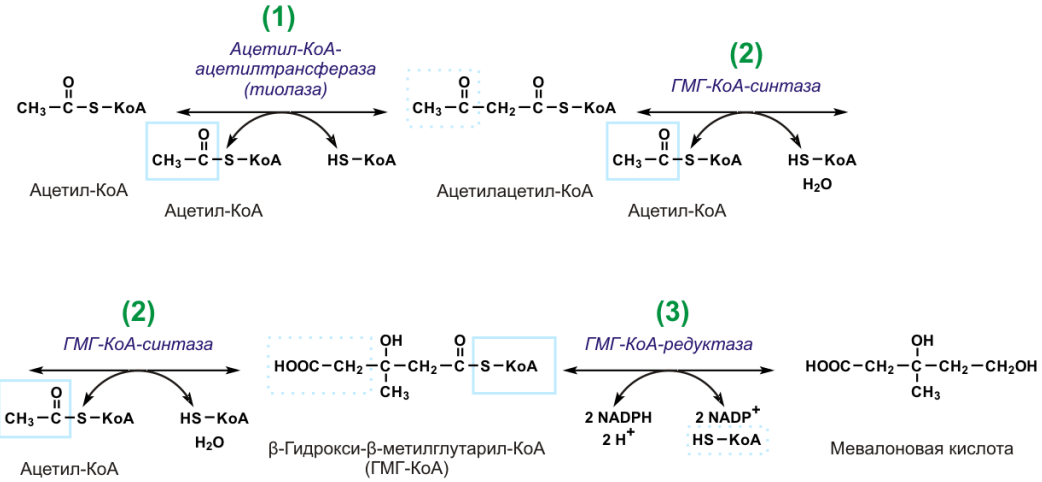
У 1961 р. К.Блок, Ф.Лінен, Д.Корнфорт отримали Нобелівську премію за з'ясування біосинтезу холестеролу – одного з найскладніших біохімічних процесів в організмі.

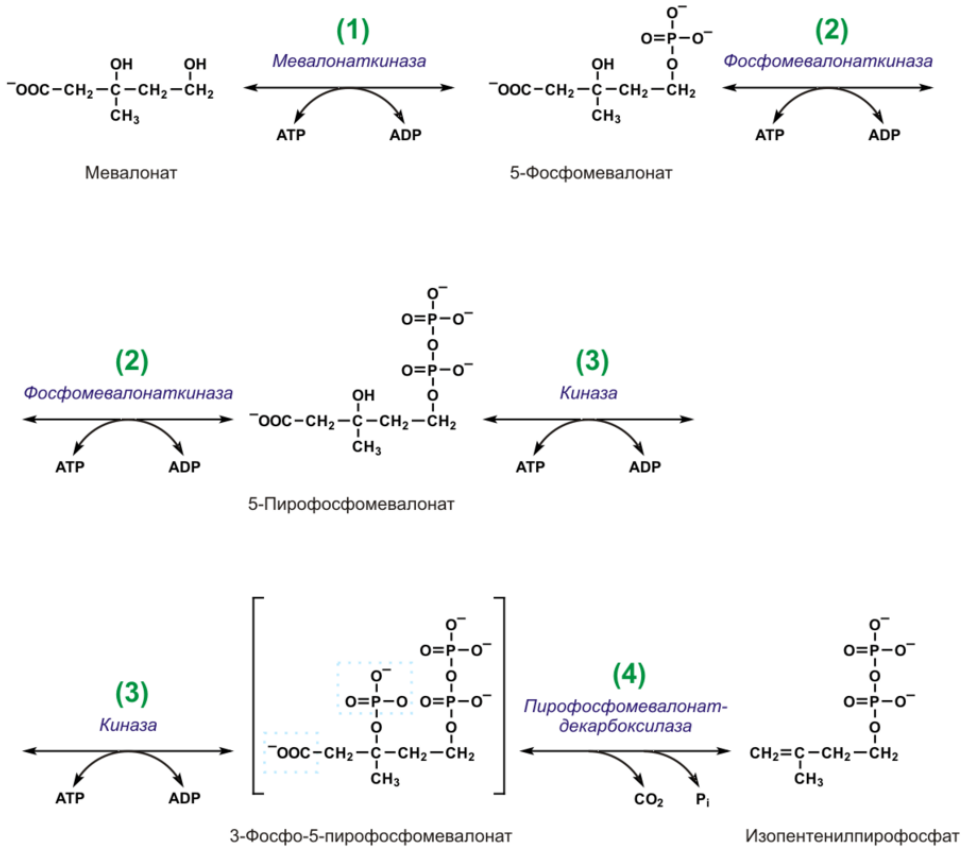
Біосинтез холестеролу можливий у більшості клітин (крім еритроцитів), але 80% його синтезується у печінці, 15% - клітини тонкого кишечника і 5%- клітини шкіри.

Джерелом всіх атомів Карбону холестеролу (С27) є універсальний метаболіт – ацетил-коА, який утворився при аеробному окисненні глюкози (окисне декарбоксилювання пірувату), так як біосинтез холестеролу відбувається у абсорбтивний період під дією інсуліну, а інсулін блокує транспорт ВЖК з цитозоля клітин до матриксу мітохондрій (інгібітор ацил-коА-карнітин-трансферази І). Джерелом НАДФН для редуктазних реакцій є пентозо-фосфатний шлях окиснення глюкози.

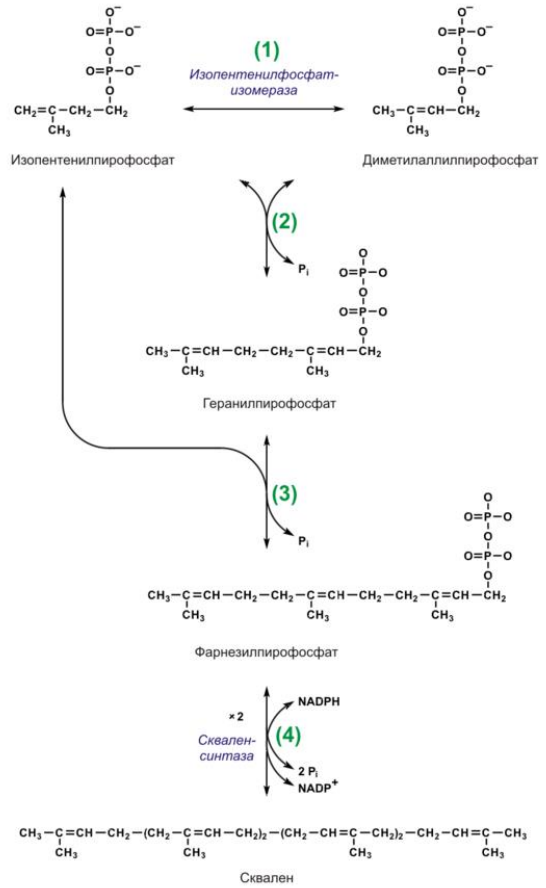


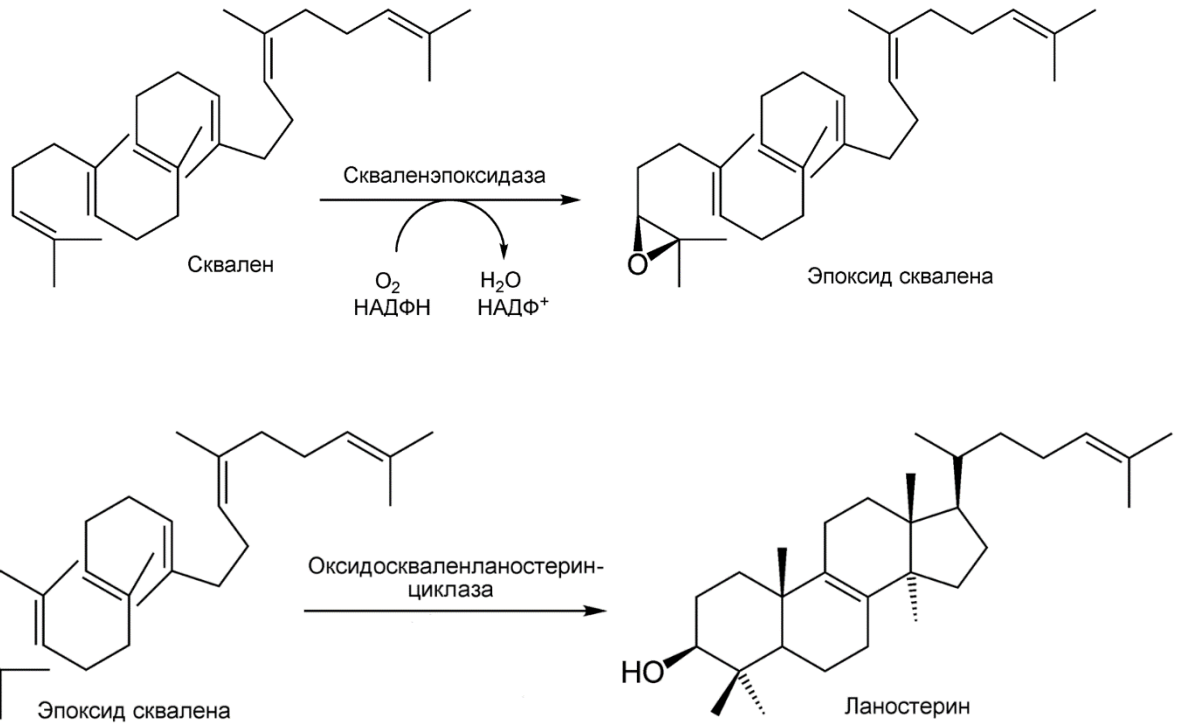
Хімізм біосинтезу холестеролу



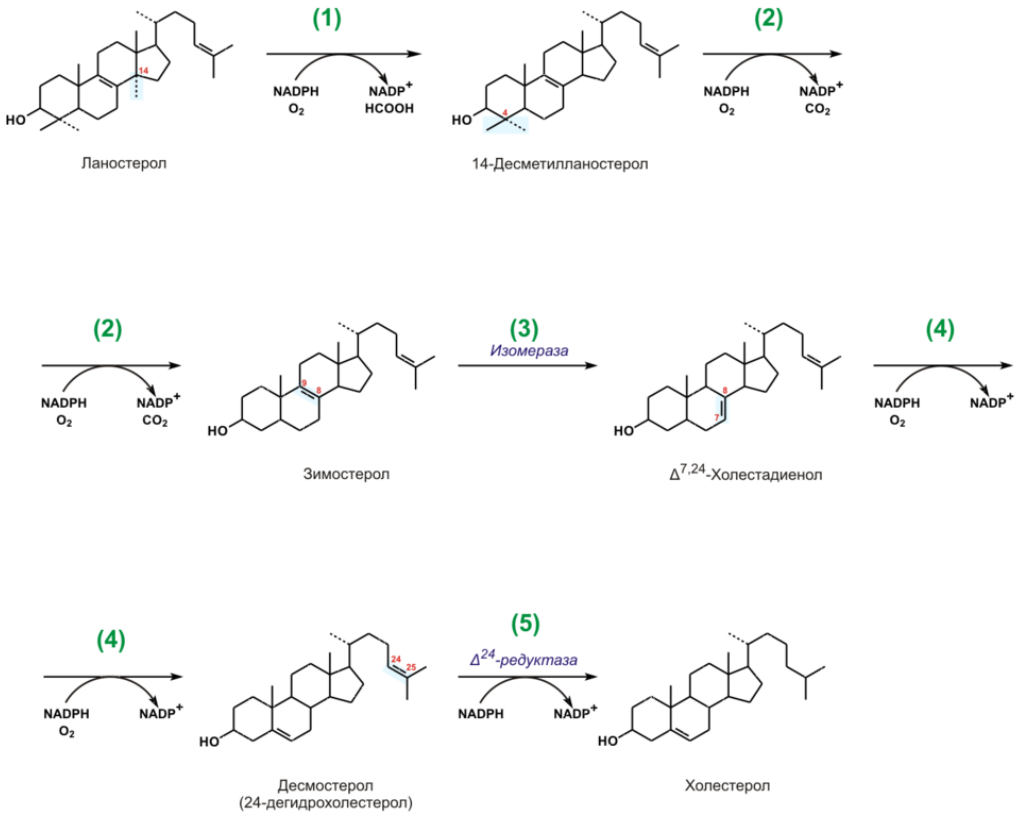


Хімізм біосинтезу холестеролу



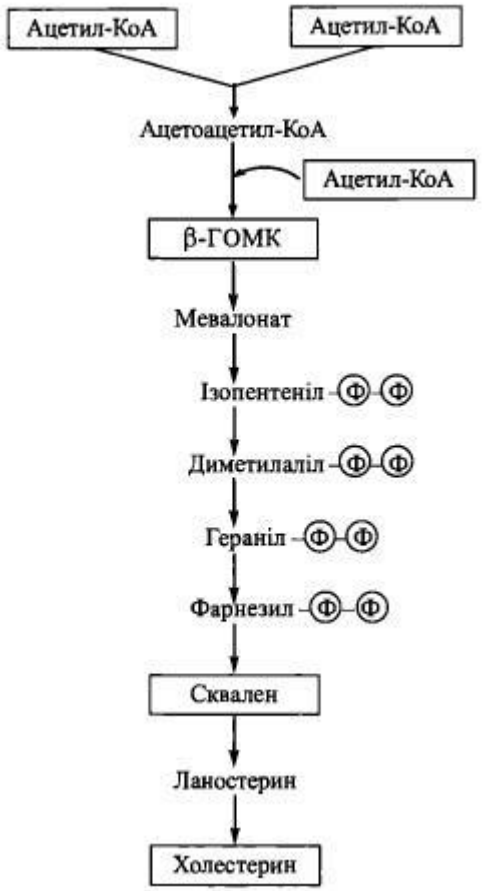


Хімізм біосинтезу холестеролу



Хімізм біосинтезу холестеролу наданий для ознайомлення. Знати треба сумарне рівняння, ключову реакцію (3-тя) синтезу, яка є швидкість лімітуюча та регуляторна, стадії біосинтезу.

Загальна схема синтезу холестеролу



Синтез холестеролу умовно поділяється на 3 стадії.

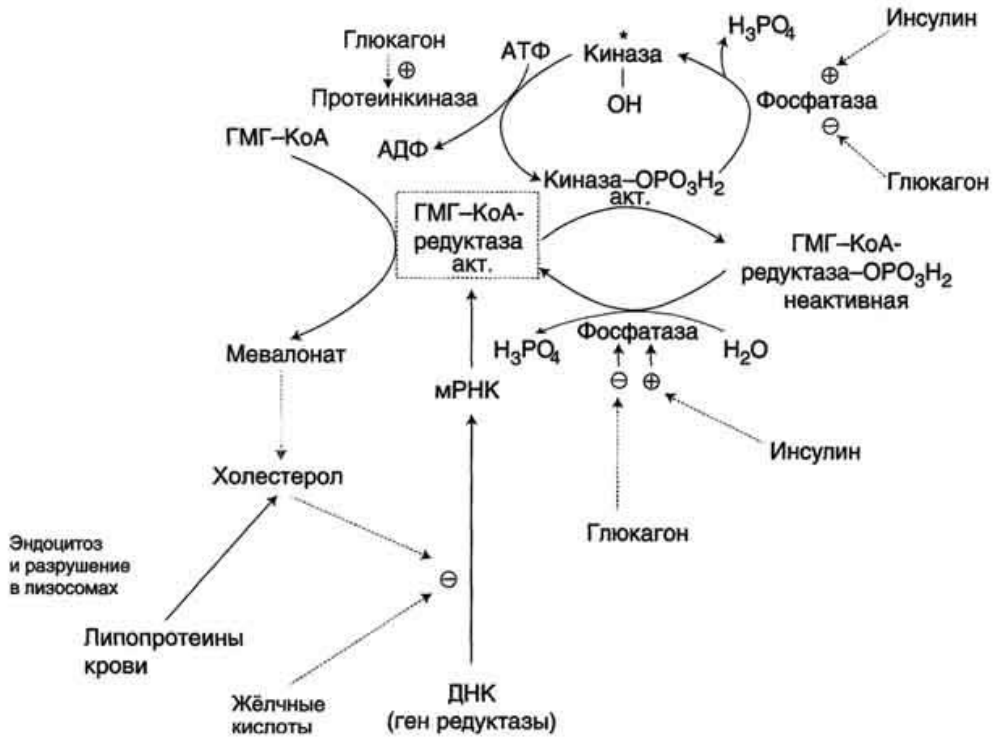
На першій стадії три молекули ацетил-КоА, конденсуючись одна з одною (за участю тіолази й синтази), утворюють молекулу 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА, який відновлюється 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазою в **мевалонову кислоту**.

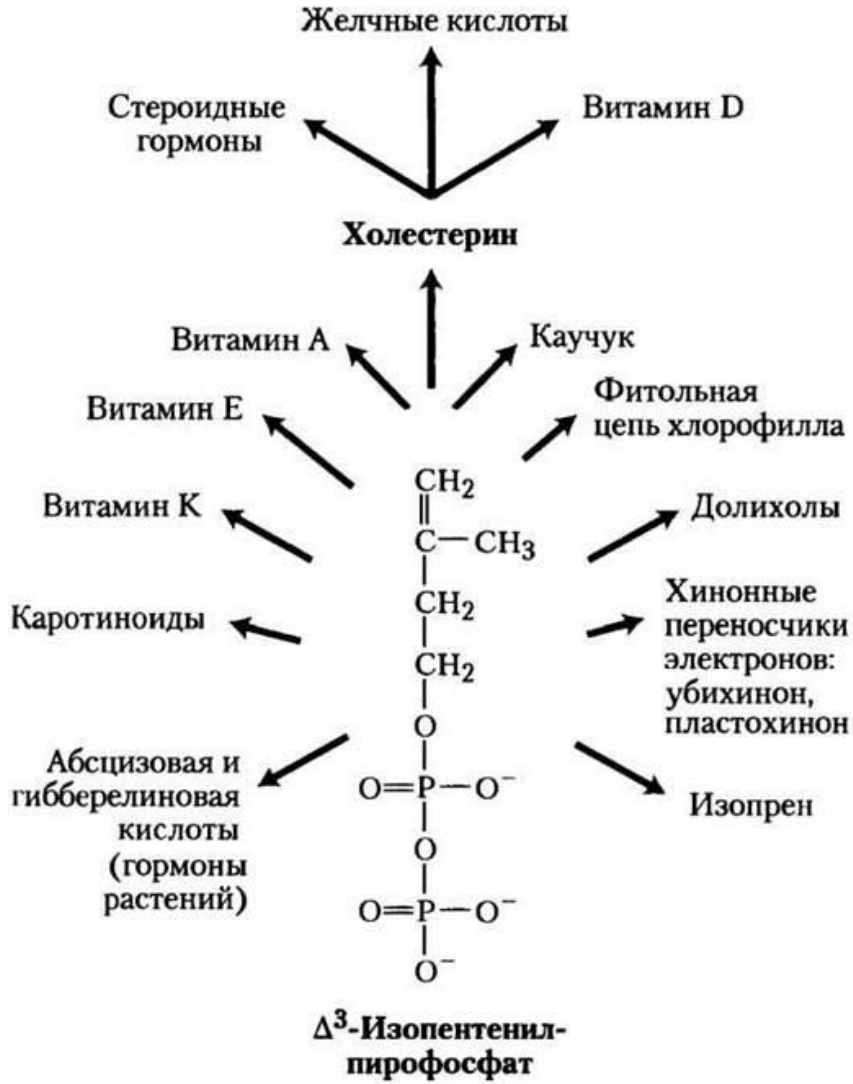
На другій - **мевалонат** тричі фосфорилюється мевалонаткіназою з утворенням 3-фосфо-5-дифосфомевалонату. Останній швидко дефосфорилюється й декарбоксилюється, перетворюючись на 3-ізопентенілдифосфат - активовану форму ізопрену. Шість молекул 3-ізопентенілдифосфату об'єднуються з утворенням 30-вуглецевої лінійної молекули **сквалену**.

На третій - **сквален** за участю O_2 і НАДФН перетворюється спочатку в оксид сквалену, а потім циклізується в ланостерол (С30), який деметилюється, втрачаючи три метильні групи, відновлюється по одному із двох подвійних зв'язків і перетворюється в **холестерол** (С27).

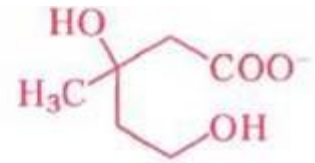
Регуляція біосинтезу холестеролу

- Синтез холестеролу регулюється насамперед механізмом ретроінгібування (принцип негативного зворотного зв'язку), тобто мевалонатом і холестеролом. Холестерол, що є кінцевим продуктом, гальмує весь процес синтезу на ранній стадії шляхом інгібування головного регуляторного ферменту біосинтетичного шляху - гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази (3 реакція).
- Глюкагон через внутрішньоклітинного посередника - цАМФ за участю фосфопротеїнкінази фосфорилює гідроксиметилглутарил-КоА-редуктазу, переводячи її в неактивну форму. Інсулін, навпаки, через стимуляцію фосфатази сприяє дефосфорилюванню ферменту й перетворенню його на активну форму.





Утворення речовин з активного ізопентенілу (проміжний метаболіт синтезу холестеролу) у різних організмів та рослин



Мевалонат

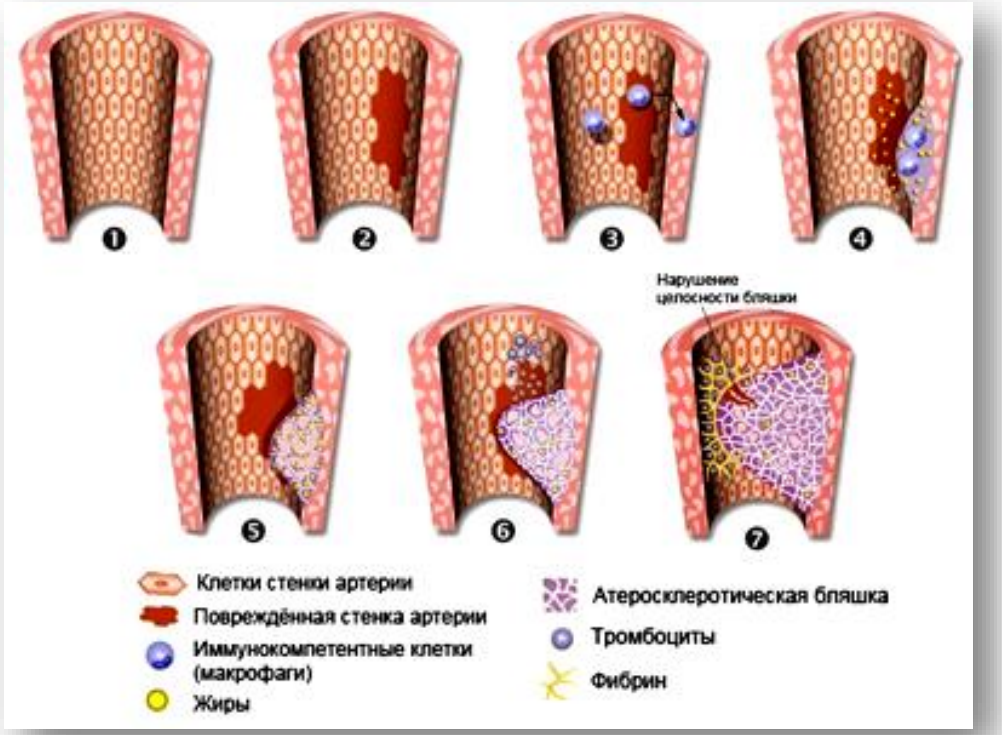
Статини - інгібітори ГМК-коА-редуктази. Порівняння структури мевалоната і чотирьох фармацевтичних препаратів (статинів), що інгібують ГМК-коА-редуктазу. Статини пригнічують дію ГМК-коА-редуктази, імітуючи структуру мевалоната (**механізм конкурентного інгібування**). Перші статини відкрив Акіра Ендо в компанії Sankyo в Токіо (1976). Статини – ефективні гіпохолестеролемічні препарати.

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атеросклероз-хронічне прогресуюче захворювання великих та середніх артерій (еластичного та м'язово-еластичного типу), що характеризується проліферативно-синтетичною відповіддю клітин судинної стінки та крові - гладеньком'язових клітин, макрофагів, тромбоцитів, фібробластів на атерогенні ліпопротеїни з утворенням в інтимі атером (фіброзно-ліпідних бляшок).

Наслідки атеросклерозу (прямі)

- Ішемічна хвороба серця (стенокардія, інфаркт міокарду, атеросклеротичний кардіосклероз та синдром раптової серцевої смерті)
- Ішемічна хвороба мозку (інсульт)
- Ішемічна хвороба кінцівок (гангрена, тромбоз клубових артерій та ін.)
- Ішемічна хвороба кишечника
- Атеросклероз ниркових артерій



Атеросклероз – мультифакторне захворювання
Фактори ризику атеросклерозу

1. Гіперхолестеролемія (гіпер-β-ліпопротеїнемія, гіпер-пре β-ліпопротеїнемія – IIa, IIв тип)
2. Паління
3. Артеріальна гіпертензія
4. Цукровий діабет
5. Ожиріння
6. Гіподинамія
7. Стрес-синдром

Біохімічні показники:

1. Холестерол (ХС) – 3,9-5,2 ммоль/л (не більше 5!!!)
2. ХС ЛПНЩ < 4,0 ммоль/л
3. ХС ЛПВЩ > 1,0 ммоль/л
4. ТАГ < 1,7 ммоль/л
5. Коефіцієнт атерогенності

(ХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП < 4

Причини гіперхолестеролемії

Гіперхолестеролемія->5,2 ммоль/л

Вторинна гіперхолестеролемія

1. Аліментарна (надлишок екзогенного холестеролу, більше ніж 0,5 г/доба).
2. Холестатичний синдром
3. Гіпотиреоз
4. Нефротичний синдром
5. Гипергомоцистеїнемія
6. Нервова анорексія
7. Синдром Іценко-Кушинга

Первинна (сімейна) гіперхолестеролемія

Рецепторний блок утилізації ЛПНЩ клітинами, що не дає можливості поглинати їх і вони тривалий час залишаються у кровообігу, утилізуються макрофагами через відповідні скевенджер (scavenger-сміттяр) рецептори:

- Дефект або відсутність рецептора до Апо В-100
- Мутації самого Апо В-100

IIа тип первинної гіперліпопротеінемії відноситься до аутосомно-домінантних з частотою 1:500. У гомозигот (1:1000000) взагалі відсутні рецептори до ЛПНЩ і вміст холестеролу у сироватці крові зростає до 20 ммоль/л.

Модифікація ліпопротеїнів

Модифікація ЛП може відбуватися за кількома механізмами:

1. Глікозилювання АпоЛП, що відбувається при збільшенні концентрації глюкози в крові.

2. Перекисна-модифікація, яка призводить до змін ліпідів в ліпопротеїнах і структурі апоВ-100.

3. Формування аутоімунних комплексів ЛП-антитіло.

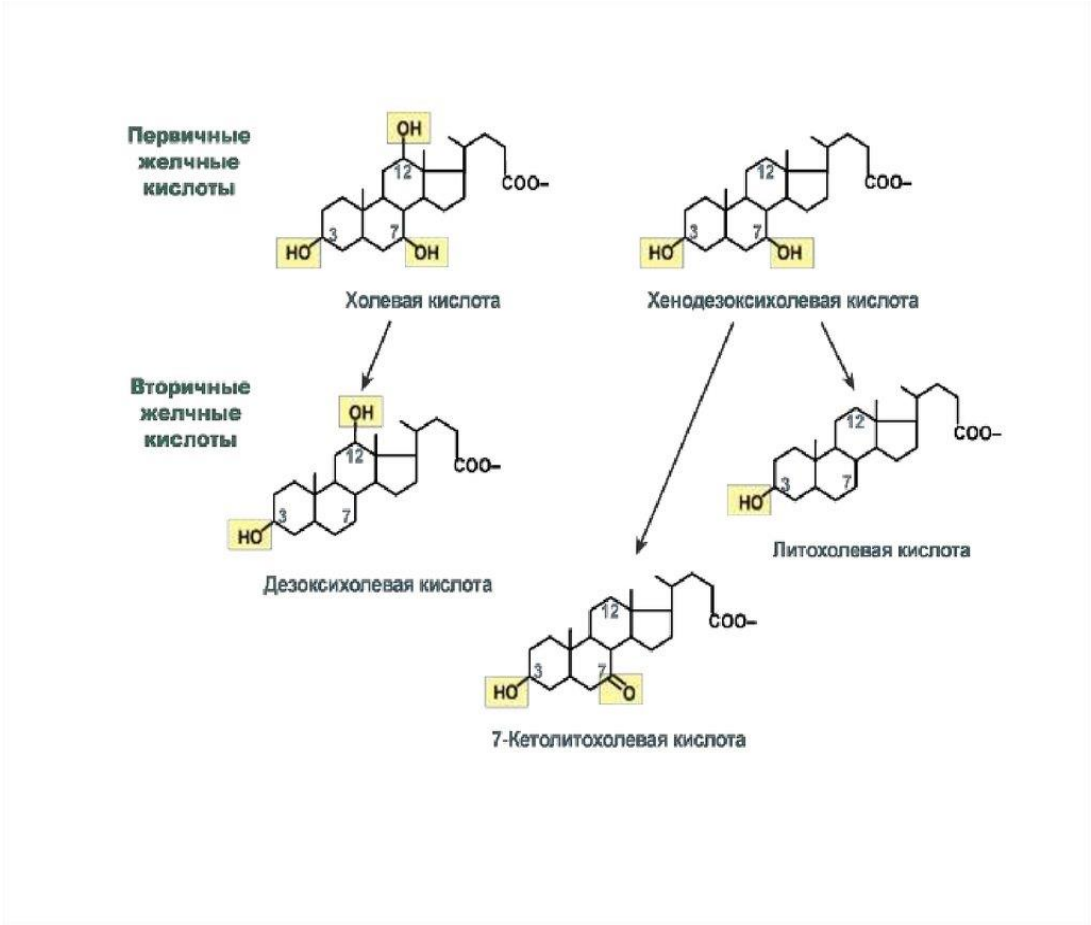
4. Десіалізація ЛПНЩ.

5. Обмежений протеоліз АпоЛП.

6. Агрегація ЛП.

Модифіковані ЛП набувають атерогенного потенціалу та сприяють розвитку атеросклерозу за рахунок зменшення тропності до рецепторів Апо В-100 та/або АпоВ/Е (зменшення клітинної утилізації ЛП), що збільшує їх вміст в сироватці крові і поглинаються макрофагами.

Біотрансформація холестеролу у жовчні кислоти



У гепатоцитах холестерол перетворюється на *жовчні кислоти* — важливі компоненти жовчі, що беруть участь у перетравленні екзогенних жирів у кишечнику людини. Жовчні кислоти є гідроксильованими похідними *холанової кислоти*; до них належать такі сполуки:

- *холева* (3,7,12-триоксихоланова),
- *дезоксихолева* (3,12-діоксихоланова),
- *хенодезоксихолева* (3,7-діоксихоланова)
- *літохолева* (3-оксихоланова) кислоти.

Холева та хенодезоксихолева кислоти (первинні жовчні кислоти) утворюються в печінці при гідроксилюванні холестеролу
та частковому окисленні в боковому ланцюзі.

Першим етапом у біосинтезі жовчних кислот є 7α-гідроксилювання холестеролу, що каталізується фермен том мембран ендоплазматичного ретикулума 7α-гідроксилазою, який є однією з ізоформ цитохрому Р-450 та функціонує за участю НАДФН, кисню та вітаміну С

Біотрансформація холестеролу у жовчні кислоти

Жовчні кислоти — пригнічують активність 7α-гідроксилази за принципом негативного зворотного зв'язку. Після утворення 7α-гідроксихолестеролу шлях біосинтезу жовчних кислот дихотомічно розгалужується: одна з гілок веде до утворення холевої кислоти, друга — хенодезоксихолевої. Ці сполуки надходять із гепатоцитів у жовчні капіляри і депонуються в жовчному міхурі, надходячи з нього до порожнини дванадцятипалої кишки. При дії ферментів мікроорганізмів, що містяться в кишечнику, утворюються вторинні жовчні кислоти — дезоксихолева та літохолева. Основним, щодо кількості, представником жовчних кислот у жовчі людини є холева кислота, яка бере участь в емульгуванні жирів у кишечнику у вигляді натрієвої та калієвої солей її кон'югованих форм — *глікохолевої* та *таурохолевої* кислот. Глікохолат і таурохолат містять в своїй структурі гідрофільні (радикали гліцину та таурину) та гідрофобні (стероїдне ядро) молекулярні групи, і завдяки своїй амфіпатичній будові є високоактивними детергентами, що необхідні для емульгування жирів у кишечнику.

Первинні і вторинні жовчні кислоти всмоктуються в клубовій кишці, а 98–99% жовчних кислот, що надійшли до кишечнику, повертаються через систему ворітної вени в печінку. Цей цикл жовчних кислот називається кишково-печінковою циркуляцією. Близько 500 мг/добу, не абсорбується і виводиться з організму з калом. Цим шляхом виводиться порівняно невелика кількість жовчних кислот, але він є основним шляхом виведення холестеролу. Пул жовчних кислот близько 3–5 г , однак за добу вони 6–10 разів проходить через кишечник. При цьому частина виведених жовчних кислот невелика, близько 1–2% за один цикл у системі кишково-печінкової циркуляції. Для поповнення втрати їх, виведених з калом, в печінці постійно здійснюється їх синтез *de novo* з холестеролу в кількості, еквівалентній виведеній.

ХОЛЕЛІТІАЗ

Жовчнокам'яна хвороба (холелітіаз) – це захворювання, яке характеризується утворенням каменів у жовчному міхурі та/або у жовчовивідних протоках.

Види жовчних каменів:

- Холестеролові (2/3 від усіх)
- Пігментні (білірубінові)
- Змішані

Автор: Emmanuelm at en.wikipedia, CC BY 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3651115

Фактори ризику холестеринового холелітіазу

Дисхолія – це синдром, при якому жовч набуває літогенних (від грец. litos — камінь) властивостей, що обумовлює утворення конкрементів у жовчному міхурі і жовчних протоках та розвиток жовчнокам’яної хвороби.

Холестерол у складі жовчі знаходиться у **міцелярній формі** за рахунок жовчних кислот та фосфоліпідів. Якщо збільшується вміст холестеролу, чи зменшується вміст жовчних кислот і фосфоліпідів у жовчі то порушується структури міцел, створюються умови для переходу холестеролу з **міцелярної** стійкої форми у **рідкокристалічну** та **твердокристалічну** (осад).

Холато-холестероловий коефіцієнт - відношення загального вмісту жовчних кислот до холестеролу. У здорової людини значення холато-холестеролового коефіцієнту перевищує 10, при меншому значенні коефіцієнту жовч вважають літогенною.

Фактор ризику холелітіазу (холестеролового):

- Захворювання гепатобіліарної системи.
- Інфекційні захворювання жовчного міхура (холецистит) та протоків.
- Паразитарні інфекції (гельмінти — лямблії, аскариди, опісторхіс).
- Аномалії розвитку.
- Порушення або зміна харчової поведінки.
- Гіпо- або гіпертонія сфінктера Одді.
- Гіподинамія.
- Зменшення жовчоутворення та жовчовиведення
- Зниження біосинтезу фосфоліпідів (дефіцит ліпотроптних факторів).

Стеаторея

Стеаторея – це надлишок у калі неперетравлених ліпідів внаслідок мальабсорбції (порушення всмоктування).

Види стеатореї:

- Панкреатична стеаторея виникає внаслідок порушення екзокринної функції підшлункової залози, дефіцит ліполітичних ферментів (ліпаз).
- Гепатогенна стеаторея виникає внаслідок розвитку холестатичного синдрому (порушення утворення жовчі та/або виведення). Порушується емульгування ліпідів.
- Ентерогенна стеаторея виникає внаслідок порушення ресинтезу ТАГ та синтезу хіломікронів в ентероцитах.

При стеатореї порушується всмоктування жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К) і незамінних жирних кислот, тому при довготривалій стеатореї розвивається недостатність цих незамінних факторів харчування.

Література

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 1 Біоорганічна хімія / [Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Ніженковська І.В. та ін.]; за ред. Б.С. Зіменковського – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 272 с.

2. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / [Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. та ін.]; за ред. Ю.І. Губського. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – 544 с.

3. Біохімія: підручник / за загальною редакцією професора А.Л. Загайка, проф. К.В. Александрової – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.

4. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. - Київ-Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. – 508 с.

5. Тарасенко Л.М. Функціональна біохімія : Підруч. для студ. / Л. М. Тарасенко, В. К. Григоренко, К. С. Непорада. - 2-е вид., доопрац. і доповн. - Вінниця : Нова Кн., 2007. - 379 с.

6. Гонський Я.І. Біохімія людини / Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- 744 с.