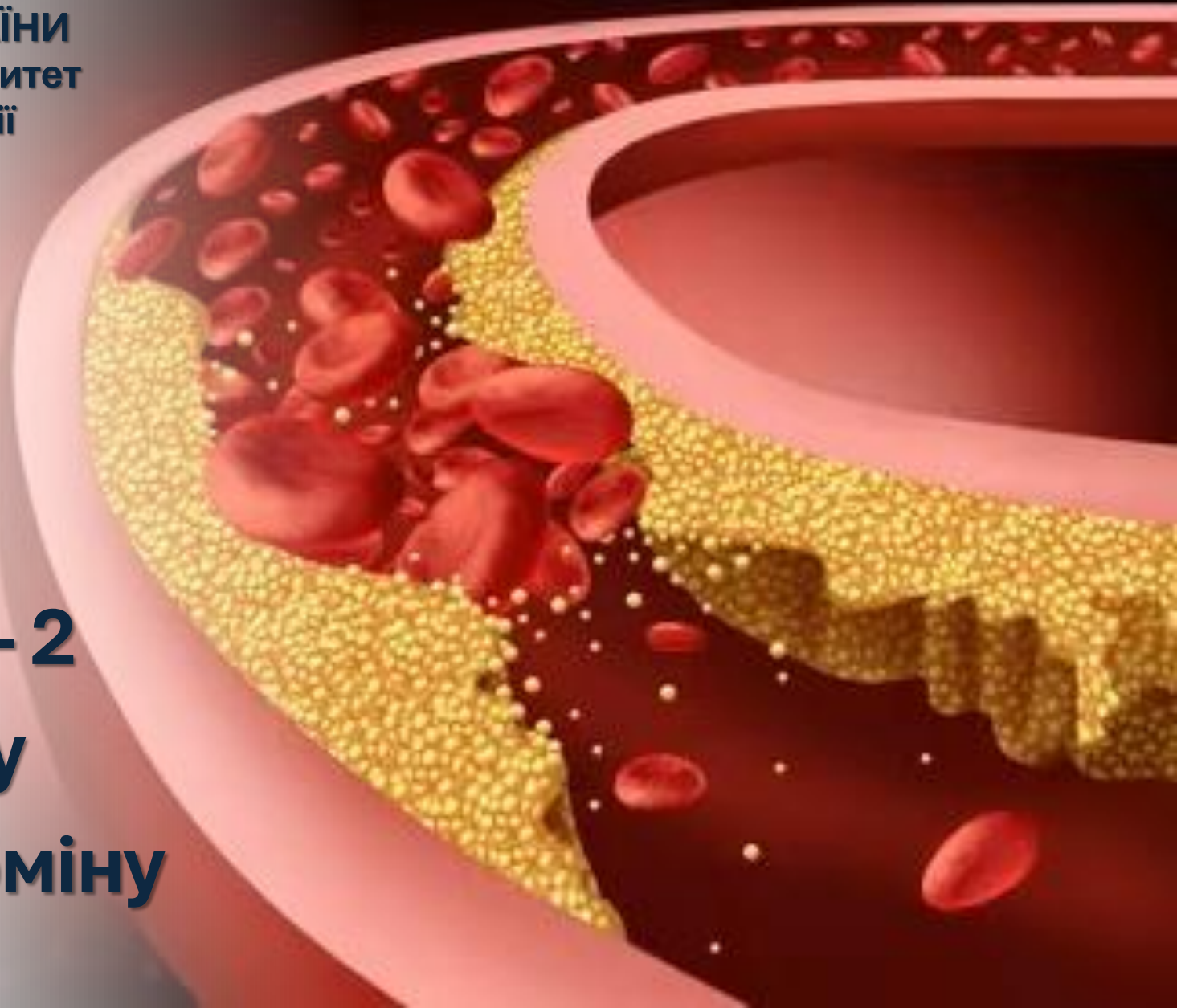


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Полтавський державний медичний університет
Кафедра біологічної та біоорганічної хімії

Метаболізм ліпідів – 2
Обмін холестеролу
Патохімія ліпідного обміну

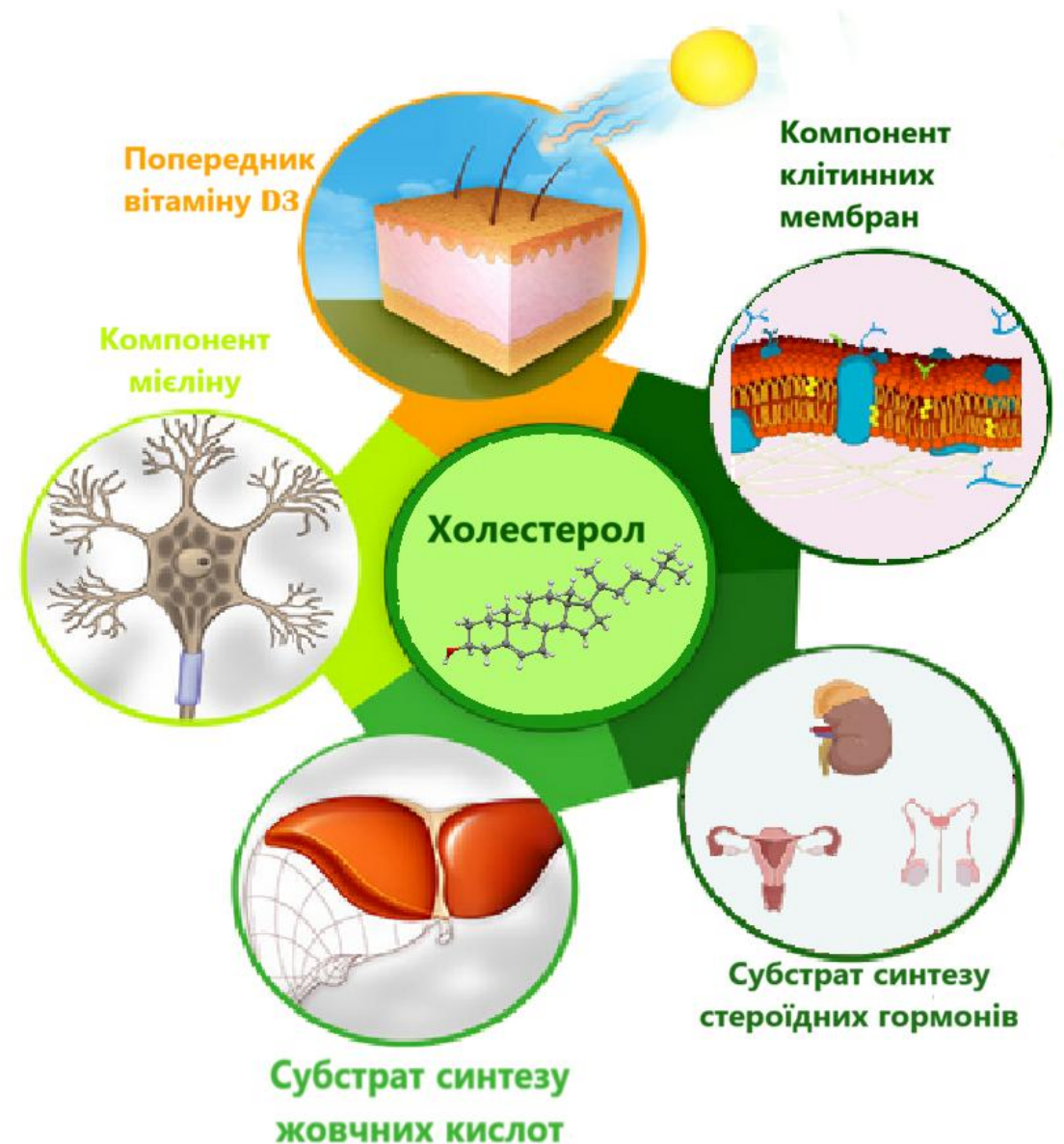


План лекції

- Біологічна роль холестеролу.
- Циркуляторний 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

Біологічна роль холестеролу

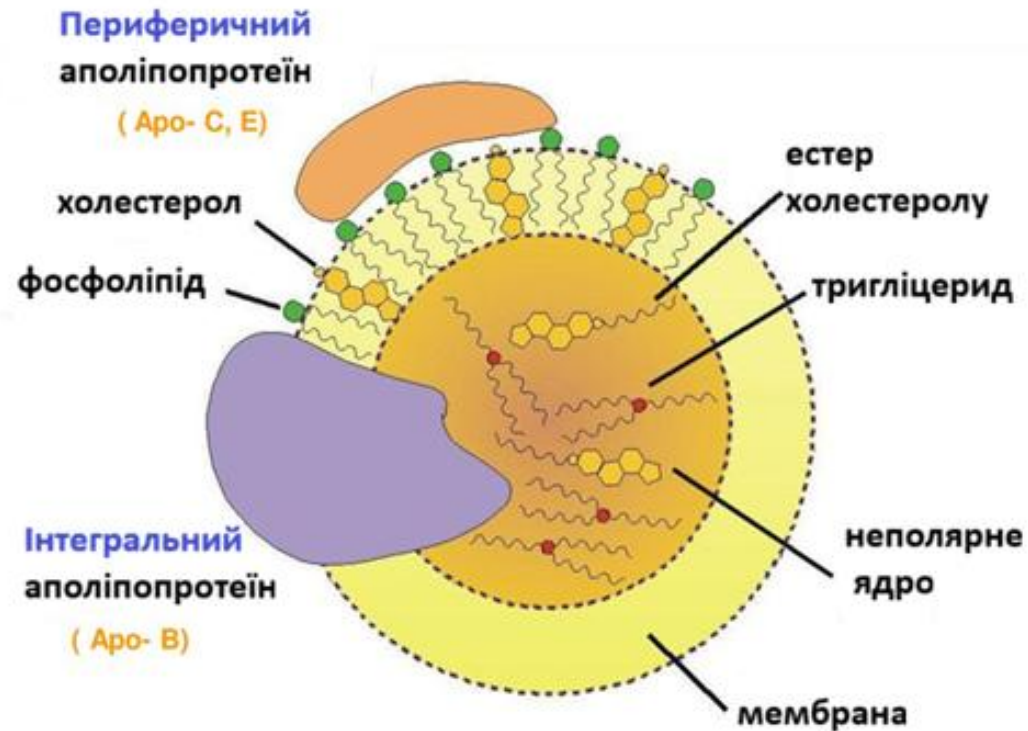
- ❑ Входить до складу мембран клітин (10-15%) та впливає на регіонарну плинність, надає їм жорсткості, що впливає на активність мембранних ферментів.
- ❑ Компонент мієлінової оболонки аксонів (у складі мієліну до 19% холестеролу), що разом з іншими складними ліпідами забезпечує електроізоляційну функцію.
- ❑ Є субстратом синтезу стероїдних гормонів (кортикостероїдів, андрогенів, естрогенів).
- ❑ В шкірі під дією УФО утворює 7-дегідрохолестерол, з якого синтезується холекальциферол (вітамін D3).
- ❑ В печінці є субстратом для біосинтезу жовчних кислот, які необхідні для перетравлення ліпідів.
Утворення жовчних кислот – це головний шлях катаболізму холестеролу.



Фонд холестеролу в організмі



Циркуляторний транспорт холестеролу



• <https://slideplayer.com/slide/14367376/>

Всі транспортні форми ліпідів містять холестерол:

- вільний холестерол входить в оболонку міцели
- ефіри холестеролу – до гідрофобного ядра ЛП

Вміст загального холестеролу у ЛП, %:

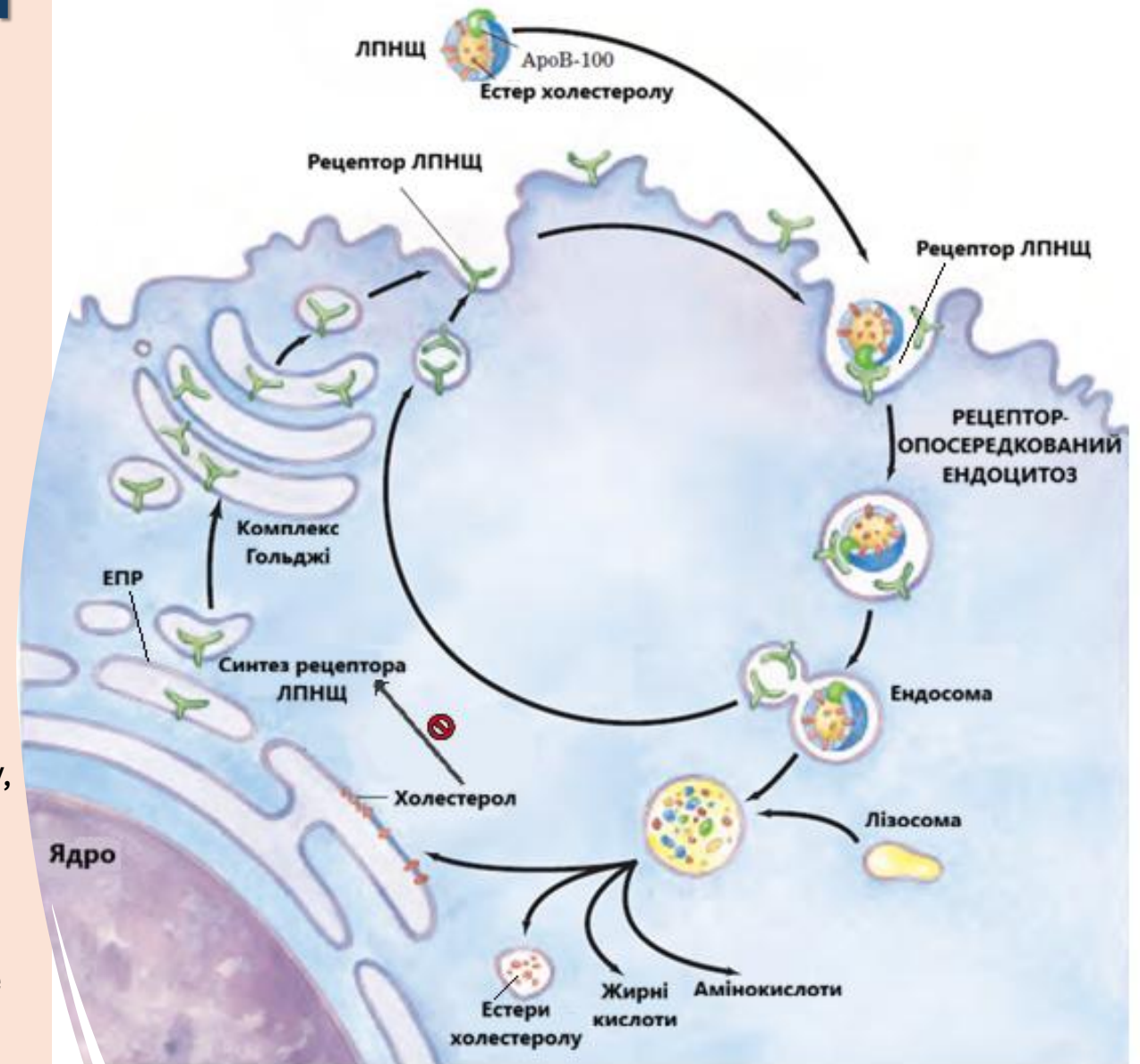
- Хіломікрони 1-5%
- Ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ) 22%
- Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) 48%
- Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) 25%

Рецептор-опосередкований транспорт холестеролу за Браун, Голдштейн

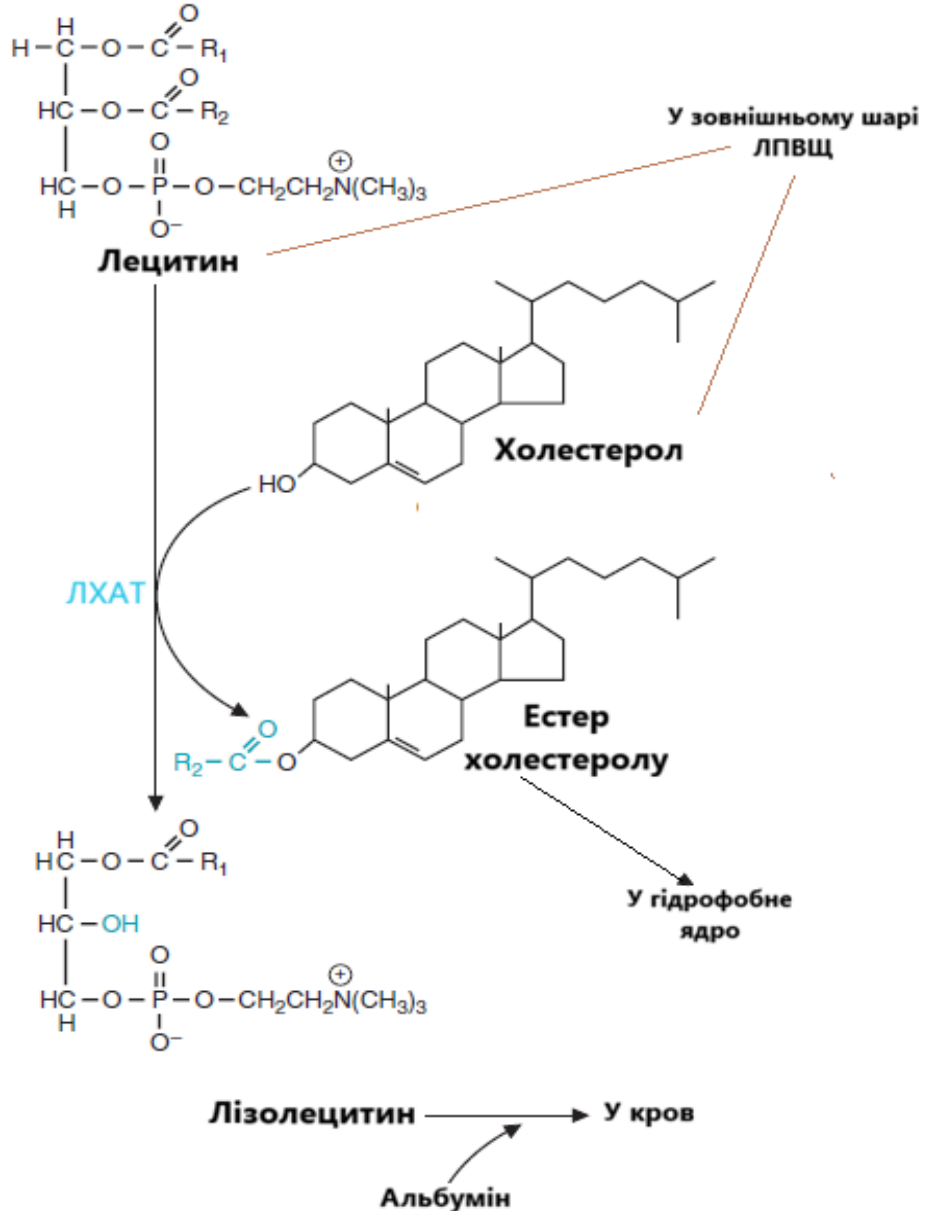
□ **Майкл Браун та Джозеф Голдштейн** у 1985 р. отримали Нобелівську премію за відкриття рецептора до АпоВ-100 ЛПНЩ та сформулювали концепцію рецептор-опосередкованого транспорту холестеролу:

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

□ Холестерол, який потрапляє в клітини цим шляхом, може бути включений в мембрани або реестерифікований за допомогою АХАТ для зберігання в цитозольних ліпідних краплях.



Транспорт ефірів холестеролу з ЛПВЩ на інші ЛП та печінку



- ❑ ЛПВЩ (α-ЛП) – єдині, що здатні до зворотного транспорту холестеролу.
- ❑ ЛПВЩ здатні дренувати клітини від надлишку холестеролу за рахунок ферменту лецитинхолестеролацилтрансферази (ЛХАТ), який активується АпоА1
- ❑ 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 естер холестеролу транслокується до гідрофобного ядра ЛПВЩ, які в подальшому метаболізуються та утилізуються гепатоцитами
- ❑ У гепатоцитах холестерол біотрансформується у жовчні кислоти.
- ❑ Саме ЛХАТ-реакція дренує клітини та ЛП від залишку холестеролу.

Типи первинних гіперліпопротеїнемій

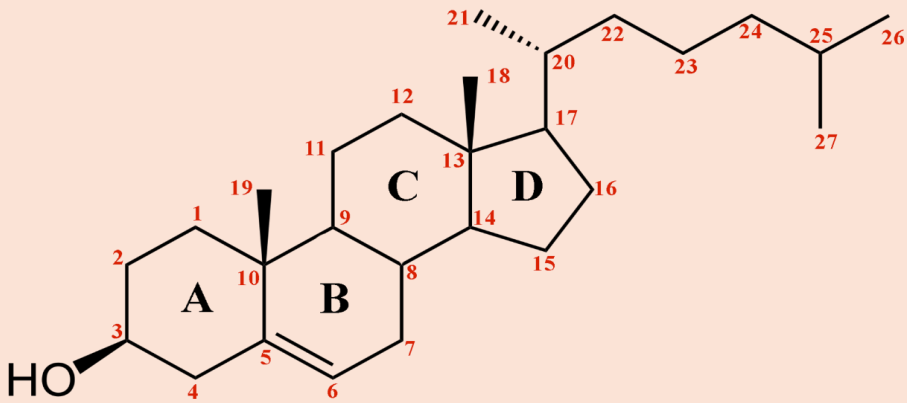
ТИП	МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ	ХАРАКТЕР ЗМІН СКЛАДУ ЛІПОПРОТЕЇНІВ	АТЕРО-ГЕННІСТЬ	ПОШИРЕНІСТЬ	КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ
I тип Сімейна гіперхіломікронемія	зменшення активності/відсутність ліпопротеїнліпази або мутації АпоС2	Надлишок хіломікронів	Не доведена	<1%	Абдоміналгії, гепатомегалія, ліпемічна ретинопатія, ксантоми
IIa тип Гіпер-β-ліпопротеїнемія (Сімейна гіперхолестеринемія)	дефект/мутація рецептора до АпоВ100 або мутація АпоВ100)	Надлишок ЛПНЩ	+++	10%	Ксантоми, ранній атеросклероз
IIб тип Гіпер-β-ліпопротеїнемія та гіпер-преβ-ліпопротеїнемія (Сімейна комбінована гіперхолестеринемія)		Надлишок ЛПНЩ і ЛПДНЩ	+++	40%	Ксантоми, ксантелазми, ранній атеросклероз
III тип Сімейна дисбеталіпопротеїнемія (ремнантна гіперліпідемія)	дефект/мутації рецептора до АпоЕ або мутації АпоЕ	Надлишок ремнантів хіломікронів і ЛППЩ	+++	<1%	Ожиріння, поширений атеросклероз, ксантоми
IV тип Гіпер-преβ-ліпопротеїнемія (Сімейна комбінована гіперліпідемія)	Надлишкова продукція ЛПДНЩ	Надлишок ЛПДНЩ	+	45%	Метаболічний синдром, абдоміналгії, атеросклероз судин
V тип Гіперхіломікронемія та гіпер-преβ-ліпопротеїнемія (I+ IV)		Надлишок хіломікронів і ЛПДНЩ	+	5%	Абдоміналгії, панкреонекроз, ожиріння, ксантоми

Причини вторинних (набутих) гіперліпопротеїнемій

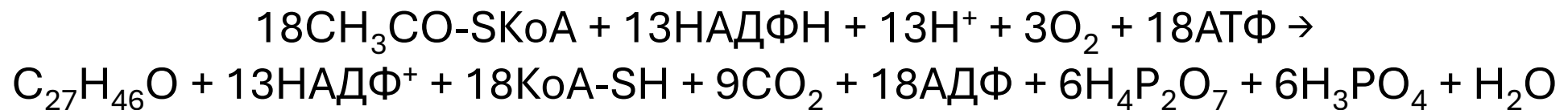


- Цукровий діабет
- Гіпотиреоз
- Холестатичний синдром
- Нефротичний синдром
- Зловживання алкоголем
- Ожиріння
- Обструктивні захворювання печінки
- Синдром Іценка-Кушинга
- Прийом прогестинів, кортикостероїдів, бета-блокаторів

Біосинтез холестеролу



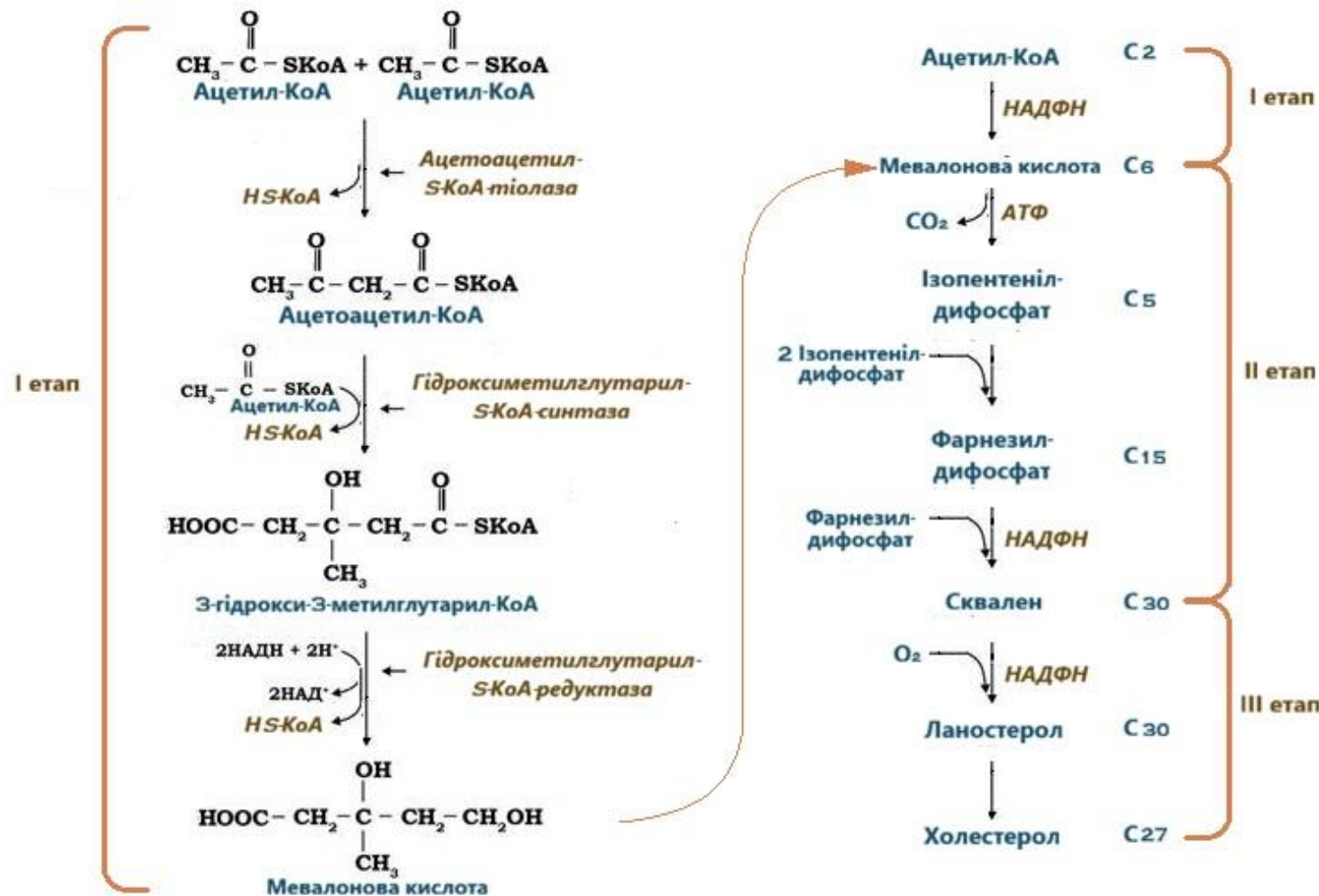
- ❑ У 1961 р. К.Блок, Ф.Лінен, Д.Корнфорт отримали Нобелівську премію за з'ясування біосинтезу холестеролу – одного з найскладніших біохімічних процесів в організмі
- ❑ Біосинтез холестеролу можливий у більшості клітин (крім еритроцитів), але 80% його синтезується у печінці, 15% - клітини тонкого кишечника і 5%- клітини шкіри
- ❑ Джерелом всіх атомів Карбону холестеролу (C₂₇) є універсальний метаболіт – ацетил-коА, який утворився при аеробному окисненні глюкози (окисне декарбоксилування пірувату)
- ❑ Джерелом НАДФН для редуктазних реакцій є пентозофосфатний шлях окиснення глюкози
- ❑ Біосинтез холестеролу відбувається у абсорбтивний період під дією інсуліну, який блокує транспорт ВЖК з цитозоля клітин до матриксу мітохондрій (інгібітор ацил-коА-карнітин-трансферази I)..



Синтез холестеролу умовно включає 3 стадії:

- ❑ **I стадія:** три молекули ацетил-КоА, конденсуються (за участю тіолази й синтази) та утворюють молекулу 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА, який відновлюється редуктазою до мевалонової кислоти.
- ❑ **II стадія:** мевалонат тричі фосфорилується мевалонаткіназою з утворенням 3-фосфо-5-дифосфомевалонату, який перетворюється на 3-ізопентенілдифосфат - активовану форму ізопрену. Шість молекул 3-ізопентенілдифосфату об'єднуються з утворенням 30-вуглецевої лінійної молекули сквалену.
- ❑ **III стадія:** сквален за участю O_2 і НАДФН перетворюється спочатку в оксид сквалену, а потім циклізується в ланостерол (C30), який деметилується, відновлюється по одному із двох подвійних зв'язків і перетворюється на холестерол (C27).

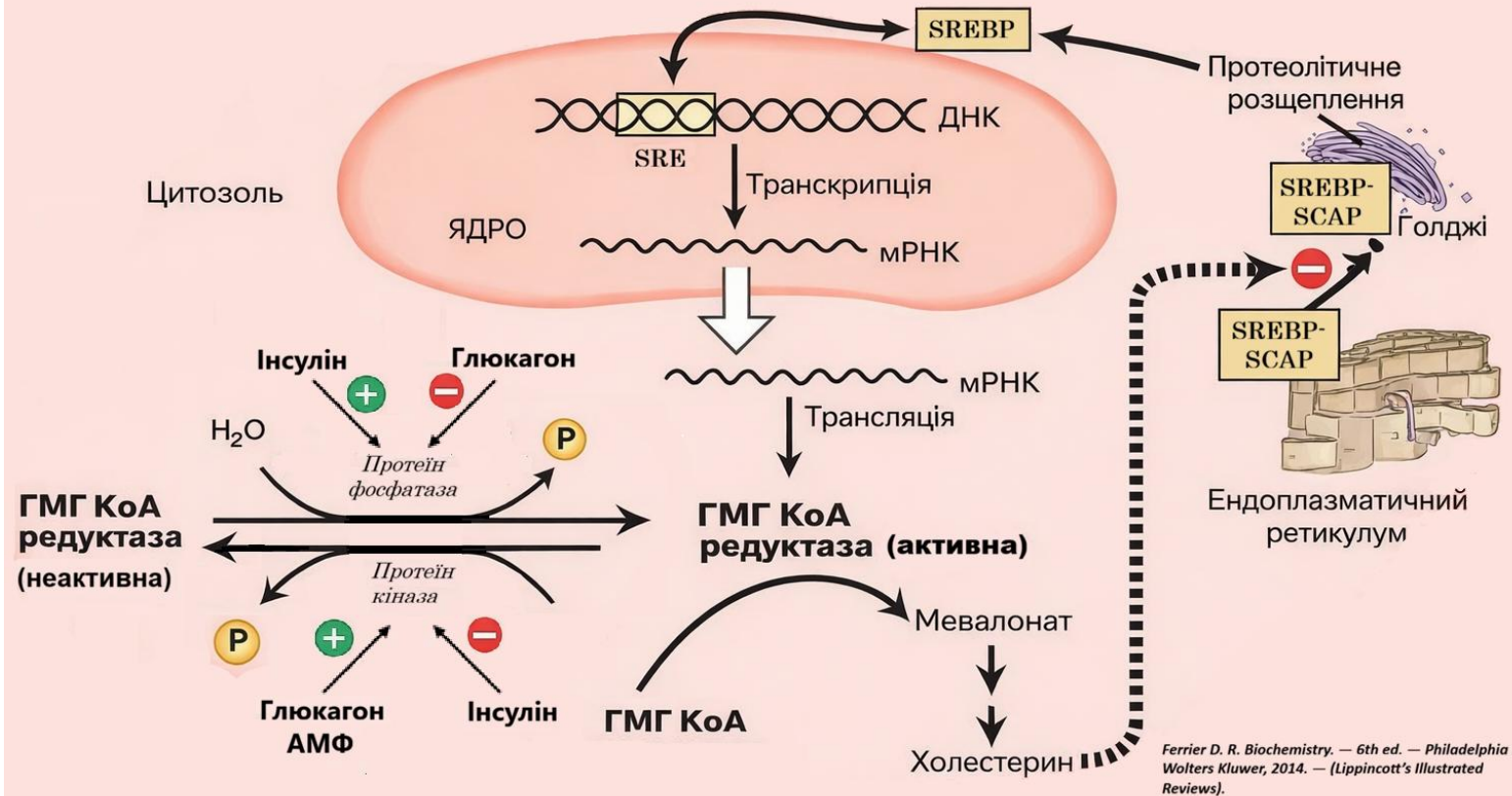
Біосинтез холестеролу



Регуляція біосинтезу холестеролу

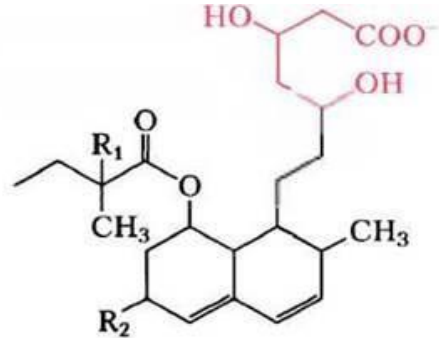
□ Синтез холестеролу регулюється насамперед **механізмом ретроінгібування (принцип негативного зворотного зв'язку)**, тобто мевалонатом і холестеролом.

□ Холестерол, що є кінцевим продуктом, гальмує весь процес синтезу на ранній стадії шляхом інгібування головного регуляторного ферменту біосинтетичного шляху - **гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази** (3 реакція).



□ Активність гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази регулюється шляхом ковалентної модифікації. Глюкагон стимулює фосфорилування (інактивацію) за участю цАМФ-залежної фосфопротеїнкінази. Інсулін сприяє дефосфорилуванню через стимуляцію фосфатази, активуючи фермент та сприяючи синтезу холестеролу.

Статини



$R_1 = \text{H}$	$R_2 = \text{H}$	Компактин
$R_1 = \text{CH}_3$	$R_2 = \text{CH}_3$	Симвастатин (Зокор)
$R_1 = \text{H}$	$R_2 = \text{OH}$	Правастатин (Правахол)
$R_1 = \text{H}$	$R_2 = \text{CH}_3$	Ловастатин (Мевакор)

Порівняння структури мевалоната і чотирьох фармацевтичних препаратів (статинів), що інгібують ГМГ-КоА редуказу.



Мевалонат

Статини - інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

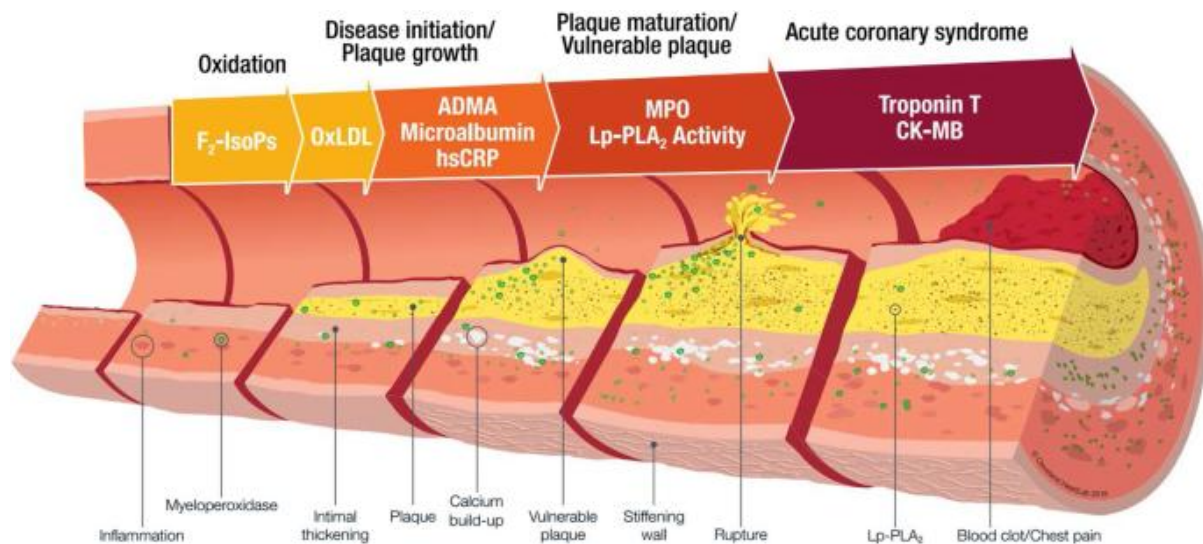
- ❑ Перші статини відкрив Акіра Ендо в компанії Sankyo в Токіо (1976).
- ❑ Статини - ефективні гіпохолестеролемічні препарати. Вони пригнічують дію ГМГ-КоА-редуктази, імітуючи структуру мевалоната (**механізм конкурентного інгібування**).

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



Melaku, L., Dabi, A. The cellular biology of atherosclerosis with atherosclerotic lesion classification and biomarkers. *Bull Natl Res Cent* **45**, 225 (2021). <https://doi.org/10.1186/s42269-021-00685-w>

Атеросклероз – мультифакторне захворювання

Фактори ризику атеросклерозу

- Гіперхолестеролемія (гіпер- β -ліпопротеїнемія, гіпер-пре β -ліпопротеїнемія – IIa, IIb тип)
- Паління
- Артеріальна гіпертензія
- Цукровий діабет
- Ожиріння
- Гіподинамія
- Стрес-синдром

Біохімічні показники:

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

Причини гіперхолестеролемії

Гіперхолестеролемія->5,2 ммоль/л

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 сквенджер (scavenger-сміттяр) рецептори:

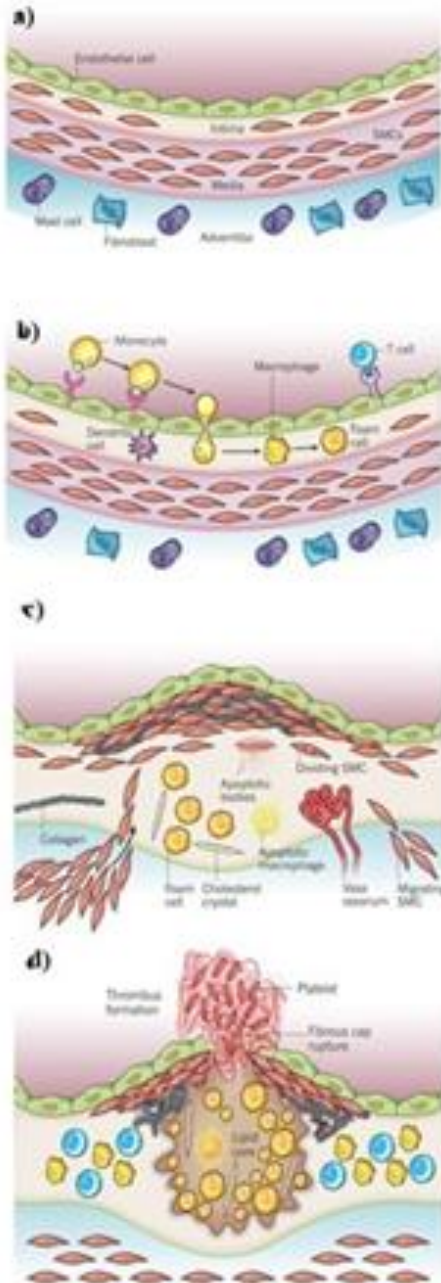
- Дефект або відсутність рецептора до Апо В-100
- Мутації самого Апо В-100

IIa тип первинної гіперліпопротеїнемії 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.

Вторинна гіперхолестеролемія

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

АТЕРОСКЛЕРОЗ

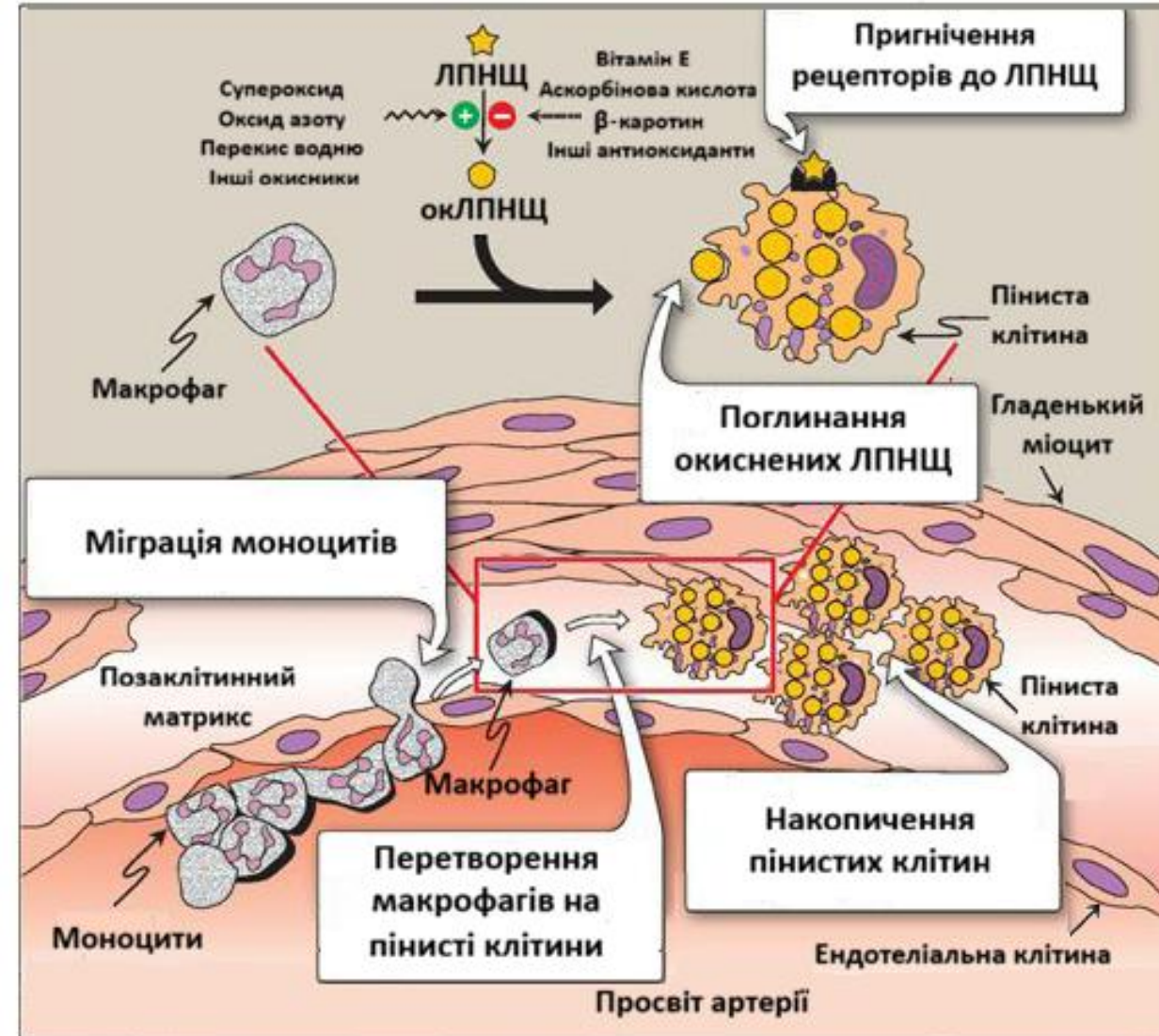


- ❑ Нормальна артерія має три шари, відомі як інтима, медія та адвентиція. Інтима містить моношар ендотеліальних клітин, розташованих на базальній мембрані, а також резидентні гладеньком'язові клітини (SMC). Гладеньком'язові клітини також наявні в медії у складному позаклітинному матриксі (ECM). Зовнішній шар, адвентиція, містить опасисті клітини, нервові закінчення та мікросудини.
- ❑ Початкові етапи атеросклерозу включають адгезію лейкоцитів до ендотеліальної вистилки, що сприяє міграції зв'язаних лейкоцитів в інтиму, дозріванню моноцитів у макрофаги та поглинанню ліпідів з утворенням пінистих клітин.
- ❑ Прогресування ураження передбачає міграцію гладеньком'язових клітин із медії в інтиму, проліферацію резидентних клітин інтими та утворення гладеньком'язових клітин і позаклітинних макромолекул. Макрофаги бляшки та гладеньком'язові клітини гинуть на пізніх стадіях ураження внаслідок апоптозу, що призводить до накопичення ліпідів із загиблих клітин і утворення некротичного ядра.
- ❑ Тромбоз є кінцевим ускладненням атеросклерозу. Розрив бляшки оголює білки, багаті на фактори згортання, до яких прикріплюються інтактні клітини та тканинні фактори у внутрішній частині бляшки, ініціюючи утворення та поширення тромбу в просвіт судини з порушенням кровотоку.

Роль окислених ліпопротеїнів в утворенні бляшок

- ❑ У відповідь на ушкодження ендотелію (частково спричинене окисненим ЛПНЩ) моноцити адгезують до ендотеліальних клітин, мігрують у субендотеліальний простір (інтима) та перетворюються на макрофаги.
- ❑ 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.
- ❑ Низькоафінні, неспецифічні та нерегульовані рецептори-поглиначі захоплюють окиснений ЛПНЩ. Макрофаги поглинають надлишок модифікованих (окиснених) ліпопротеїнів і перетворюються на пінисті клітини.
- ❑ Пінисті клітини накопичуються, вивільняючи фактори росту та цитокіни, які стимулюють міграцію гладком'язових клітин із медії в інтиму. Там гладком'язові клітини проліферують, продукують колаген, поглинають ліпіди та потенційно також перетворюються на пінисті клітини.

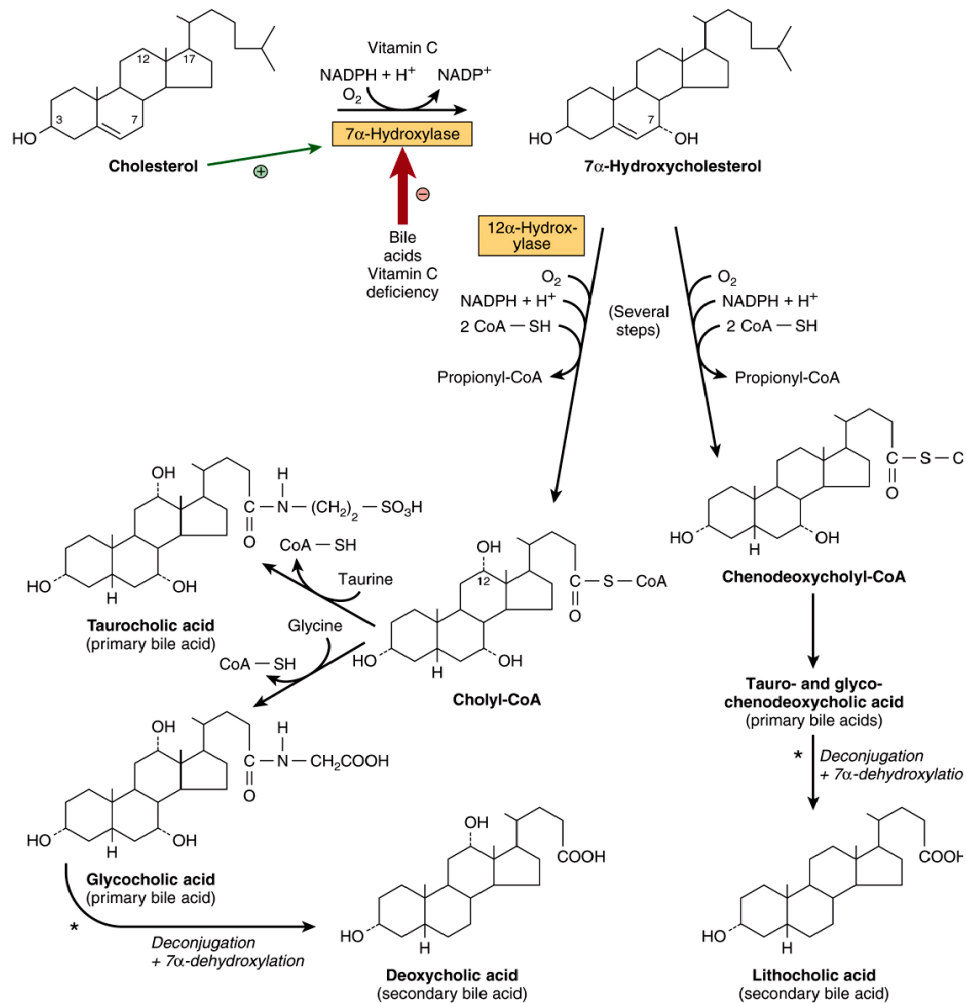
Ferrier D. R. **Biochemistry** / Denise R. Ferrier. – 6th ed. – Philadelphia : Wolters Kluwer, 2014.



Механізми модифікації ліпопротеїнів

- Глікозилювання АпоЛП, що відбувається при збільшенні концентрації глюкози в крові.
- Перекисна-модифікація, яка призводить до змін ліпідів в ліпопротеїнах і структурі апоВ-100.
- Формування аутоімунних комплексів ЛП-антитіло.
- Десіалізація ЛПНЩ.
- Обмежений протеоліз АпоЛП.
- Агрегація ЛП.

Біотрансформація холестеролу у жовчні кислоти

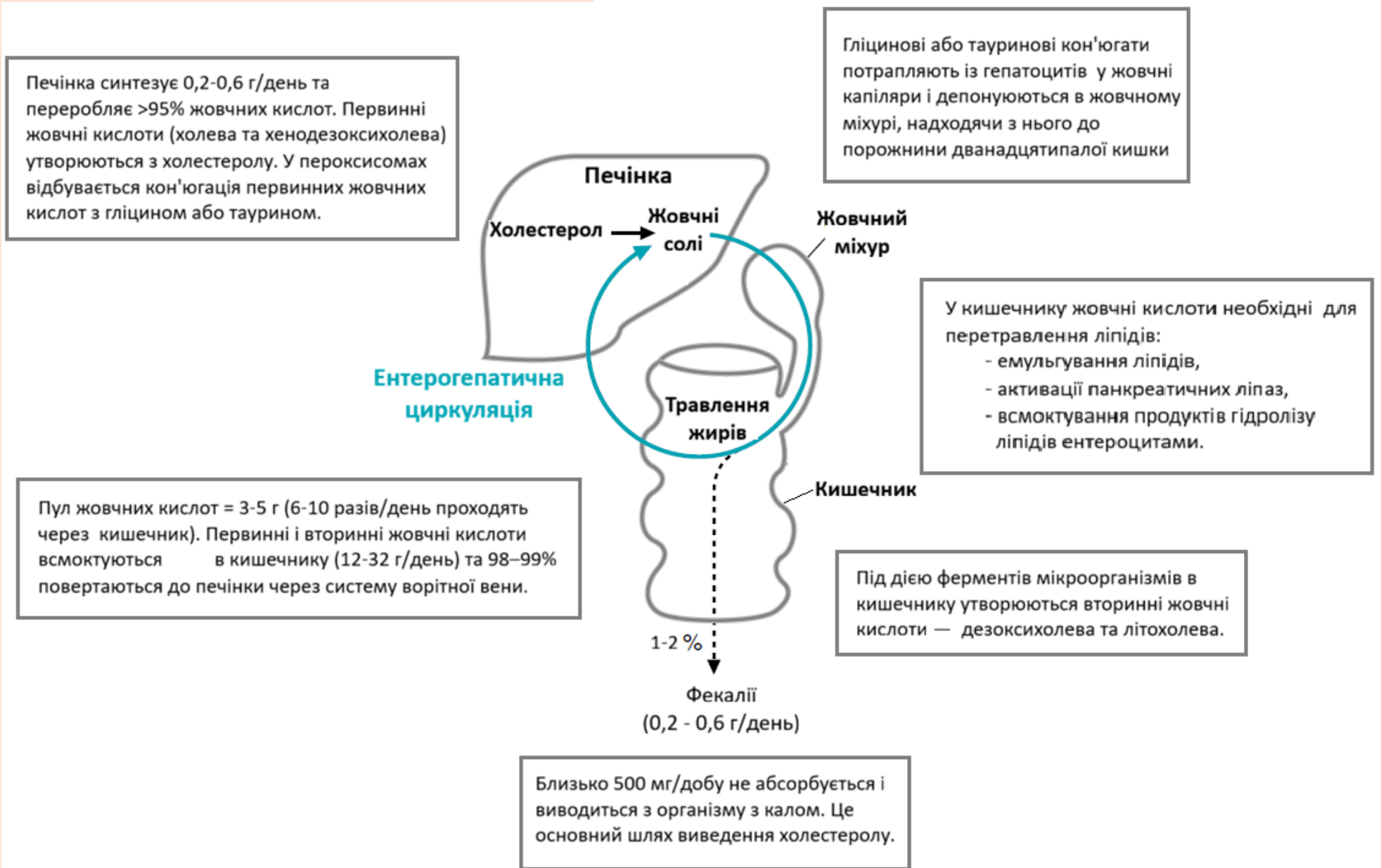


Жовчні кислоти - гідроксильовані похідні **холанової кислоти**:

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

- Холева та хенодезоксихолева кислота синтезуються в печінці з холестерину.
- Головним регуляторним кроком у біосинтезі жовчних кислот є 7 α -гідроксильовання холестерину, каталізованим 7-гідроксилазою – мікосомальна монооксигеназа. Вона потребує кисню, NADPH, та цитохрому P450.
- Після утворення 7 α -гідроксихолестеролу шлях біосинтезу жовчних кислот дихотомічно розгалужується: одна з гілок веде до утворення холевої кислоти, друга — хенодезоксихолевої
- Жовчні кислоти — пригнічують активність 7 α -гідроксилази за принципом негативного зворотного зв'язку.

Ентерогепатична циркуляція жовчних кислот



ХОЛЕЛІТІАЗ



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

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

Фактори ризику холестеринового холелітазу

- ❑ 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
- ❑ Зніження біосинтезу фосфоліпідів (дефіцит ліпотропних факторів).

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.

Стеаторея

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.

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

Базова

1. Біологічна хімія : підручник / Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. [та ін.] : за ред. І.В. Ніженковської. – Вінниця : Нова Книга, 2021. – 648 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія : підручник Кн. 1 : Біоорганічна хімія / Б. С. Зіменковський [та ін.] ; ред.: Б. С. Зіменковський, І. В. Ніженковська. - 3-те вид., випр. - Київ : Медицина, 2022. - 272 с.
3. 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. - 3-те вид., випр. - Київ : Медицина, 2021. - 544 с.

Допоміжна

1. Біологічна та біоорганічна хімія (збірник тестових завдань) навч. посіб. для здобувачів вищої освіти зі спеціальностей «Медицина», «Педіатрія», «Стоматологія»/ [Непорада К.С., Тарасенко Л.М., Нетюхайло Л.Г. та ін.]. – Полтава, 2021 – 180 с.
2. Біоорганічна хімія: [навч. посіб.] / Смірнова О. В., Заїчко Н. В., Мельник А. В. ; Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. - Вінниця : Твори, 2019. - 371 с