**БХ. Коллоквиум. Обмен липидов.**

**1.ГЛИЦЕРИДЫ** (ацилглицерины), сложные эфиры глицерина

В R1 и 3 более насыщенные ЖК, в R2 – полиеновая к-та.

Насыщенные - твердые жиры, ненасыщенные – жидкие - масла растит.происхождения.

**Фосфолипиды.**

Обладают амфильными свойствами за счет алифатических R ЖК и полярных групп.

Основа клеточных мембран., образуют поверхностный гидрофильный слой липопротеинов крови, выстилают поверхность альвеол, предотвращая слипание.

Делят на:

-Глицерофосфолипиды (в основе глицерол – 3ехатомный спирт)

-Сфинголипиды (производные аминоспирта сфингозина)

**Сфингомиелины:**

Образуется при присоединении фосфорной кислоты к ОН-группе церамида.

Амфильные свойства (R ЖК, алифатич.цепь сфингозина и полярная область фосфорилхолина

**Гликолипиды:**

Основа-церамид (сфингозин + ЖК).

Делят на:

-цереброзиды – нейтр.сфинголипиды (имеют в составе моносахариды: глюкозу,галактозу)

-глобозиды – нейтр.сфинголипиды - имеют, в отличии от цереброзидов, несколько углеводных остатков,связанных с церамидом.

-сульфатиды – а болом веществе мозга – сульфатированные цереброзиды.

-ганглиозиды – содержат неск.углеводн.остатков, среди которых N-ацетилнейраминовая кис-та (углевод из 9С – GM D,T,Q (по количеству остатков сиаловых кислот) – находятся в ганглиозных клетках нервной ткани, эритроцитах, гепатоцитах, клеток селезенки.. Главн роль – участие в осуществлении межклет.контактов.

**2. Переваривание липидов.**

Ежедневная норма 80-150г.

Главные источники энергии.

Переваривание жиров в тонком кишечнике.

Жиры нерастворимы в воде, поэтому могут подвергаться действию панкреатической липазы, гидролизующей жиры после эмульгирования, которое идет под действием солей желчных кислот (желчн.к-ты синтезируются в печени из холестерола и снижают поверхностное натяжение, разбивая при том капли жира на множество мелких (эмульгируя), что ускоряет гибролиз жира.

**Панкреатическая липаза:**

Она выделяется в полость тонкой кишки из поджел.железы. вмесет с белком **колипазой,** которая сначала находится в неактивной форме и превращается в активную только под действием трипсина. Колипаза годрофобной частью связывается с поверхностью мицеллы эмульгированного жира, другая часть - способствует конформации панкреатич.липазы,чтобы активный центр фермента стал максимально приближен к субстрату – молекулам жира. Панкр.липиза гидролизует жиры в положении 1 и 3. Основные продукты гидролиза – свободные ЖК и 2-моноацилглицеролы.

**Переваривание глицерофосфолипидов.**

ФЛА2 , секретируемая в тонкий кишечник в виде профермента и активизирующаяся уже в полости кишечника путем частичного протеолиза, гидролизует сложноэфирную связь во 2 положении, превращая Глицерофосфолипиды в лизофосфолипиды. Для проявления активности ФЛА2 необходимы ионы кальция.

**Переваривание эфиров холестерола.**

Гидролиз ЭХ идет под действием холестеролэстеразы,синтезируемой в поджелудочной железе. Продукты – Холестерол и ЖК.

**Нарушения переваривания и всасывания жиров. Стеаторея**

Причины:

1. нарушение секреции жёлчи из жёлчного пузыря при механическом препятствии оттоку жёлчи. Это состояние может быть результатом сужения просвета жёлчного протока камнями, образующимися в жёлчном пузыре, или сдавлением жёлчного протока опухолью, развивающейся в окружающих тканях. Уменьшение секреции жёлчи приводит к нарушению эмульгирования пищевых жиров и, следовательно, к снижению способности панкреатической липазы гидролизовать жиры.

2. Нарушение секреции сока поджелудочной железы и, следовательно, недостаточная секреция панкреатической липазы также приводят к снижению скорости гидролиза жиров.

В обоих случаях нарушение переваривания и всасывания жиров приводит к увеличению количества жиров в фекалиях - возникает стеаторея (жирный стул). В норме содержание жиров в фекалиях составляет не более 5%. При стеаторее нарушается всасывание жирорастворимых витаминов (A, D, E, К) и незаменимых жирных кислот, поэтому при длительно текущей стеаторее развивается недостаточность этих незаменимых факторов питания с соответствующими клиническими симптомами. При нарушении переваривания жиров плохо перевариваются и вещества нелипидной природы, так как жир обволакивает частицы пищи и препятствует действию на них ферментов.

**3. Всасывание продуктов гидролиза липидов в тонком кишечнике. Ресинтез жиров**

**Образование смешанных мицелл и всасывание продуктов гидролиза**

Продукты гидролиза липидов - жирные кислоты с длинным углеводородным радикалом, 2-моноацилглицеролы, холестерол, а также соли жёлчных кислот образуют в просвете кишечника структуры, называемые смешанными мицеллами. Смешанные мицеллы построены таким образом, что гидрофобные части молекул обращены внутрь мицеллы, а гидрофильные - наружу, поэтому мицеллы хорошо растворяются в водной фазе содержимого тонкой кишки. Стабильность мицелл обеспечивается в основном солями жёлчных кислот

Вместе с продуктами гидролиза липидов всасываются жирорастворимые витамины A, D, Е, К и соли жёлчных кислот. Наиболее активно соли жёлчных кислот всасываются в подвздошной кишке. Жёлчные кислоты далее попадают через воротную вену в печень, из печени вновь секретируются в жёлчный пузырь и далее опять участвуют в эмульгировании жиров. Этот путь жёлчных кислот называют "**энтерогепатическая циркуляция**". Каждая молекула жёлчных кислот за сутки проходит 5- 8 циклов, и около 5% жёлчных кислот выделяется с фекалиями.

Всасывание жирных кислот со средней длиной цепи, образующихся, например, при переваривании липидов молока, происходит без участия смешанных мицелл. Эти жирные кислоты из клеток слизистой оболочки тонкого кишечника попадают в кровь, связываются с белком альбумином и транспортируются в печень.

**Ресинтез жиров в слизистой оболочке тонкого кишечника**

После всасывания продуктов гидролиза жиров жирные кислоты и 2-моноацилглицеролы в клетках слизистой оболочки тонкого кишечника включаются в процесс ресинтеза с образованием триацилглицеролов. Жирные кислоты вступают в реакцию этерификации только в активной форме в виде производных коэнзима А, поэтому первая стадия ресинтеза жиров - реакция активации жирной кислоты:

HS КоА + RCOOH + АТФ → R-CO ~ КоА + АМФ + Н4Р2О7.

Реакция катализируется ферментом ацил-КоА-синтетазой (тиокиназой). Затем ацил~КоА участвует в реакции этерификации 2-моноацилглицерола с образованием сначала диацилглицерола, а затем триацилглицерола. Реакции ресинтеза жиров катализируют ацилтранеферазы.

В реакциях ресинтеза жиров участвуют, как правило, только жирные кислоты с длинной углеводородной цепью. В ресинтезе жиров участвуют не только жирные кислоты, всосавшиеся из кишечника, но и жирные кислоты, синтезированные в организме, поэтому по составу ресинтезированные жиры отличаются от жиров, полученных с пищей.

В клетках слизистой оболочки кишечника происходит активный синтез глицерофосфолипидов, необходимых для формирования структуры липопротеинов - транспортных форм липидов в крови.

В клетках эпителия тонкой кишки из жиров, образовавшихся в результате ресинтеза, а также из эфиров холестерола, жирорастворимых витаминов, поступивших с пищей, формируются липопротеиновые комплексы **- хиломикроны (ХМ).** ХМ далее доставляют жиры в периферические ткани.

ХМ синтезируются в тонком кишечнике, служат для переноса ТГ в первые часы после приема пищи: транспортируют пищевые жиры и ХС из кишечника в печень и периферические ткани. Уровень ХМ в крови резко увеличивается после употребления жирной пищи. Под влиянием липопротеидлипазы происходит гидролиз ТГ: из ХМ высвобождаются свободные жирные кислоты, которые, окисляясь, могут использоваться для энергетических процессов в мышцах и жировых клетках. При избыточном поступлении свободные жирные кислоты включаются в жировую ткань, где, эстерифицируясь, снова превращаются в ТГ и депонируются. ХМ, освободившиеся под влиянием липопротеидлипазы от значительного количества ТГ, образуют остаточные ХМ. Далее они попадают в печень, где захватываются гепатоцитами и разрушаются с высвобождением ХС.

**4.Липопротеины:**

ЛИПОПРОТЕИНЫ (липопротеиды), комплексы, состоящие из белков (аполипопротеинов; сокращенно - апо-липопротеины) и липидов. ЛИПОПРОТЕИНЫ (липопротеиды), комплексы, состоящие из белков (аполипопротеинов; сокращенно - апо-липопротеины) и липидов. Липопротеины подразделяют на свободные, или р-римые в воде (липопротеины плазмы крови, молока, желтка яиц и др.), и нерастворимые, т. наз. структурные (липопротеины мембран клетки, миелиновой оболочки нервных волокон, хлоропластов растений).

фракции ЛП: хиломикроны (ХМ) – самые легкие частицы, затем липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

**Липопротеиды очень низкой плотности** – разнородная группа частиц с диаметром 30 - 80 нм (мельче хиломикронов, но больше остальных липопротеидов). Это основное средство для транспорта экзогенных липидов в плазме. Основное место синтеза ЛПОНП – печень, небольшое количество их поступает в плазму из кишечника. Основная роль этих частиц – транспорт триглицеридов из печени в периферические ткани. ЛПОНП, помимо этого, служат основным предшественником липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Период полужизни ЛПОНП в плазме составляет 6 - 12 часов.

**ЛППП** –липопротеид промежуточной плотности-предшественник ЛПНП.

**Липопротеиды низкой плотности** (ЛПНП) являются основной транспортной формой холестерола, перенося его главным образом в виде эфиров холестерола. Относятся к бета-липопротеинам.

Этот класс липопротеинов является одним из основных переносчиков холестерина в крови. Холестерин ЛПНП часто именуется «плохим холестерином» из-за его связи с риском атеросклероза.

Частица ЛПНП содержит в качестве белковой компоненты одну молекулу аполипопротеина B-100 (апоB-100)

**ЛПВП** (липопротеины высокой плотности) Транспортируют холестерин из периферических клеток в печень. Снижение концентрации ЛПВП, а также соотношения ЛПНП/ЛПВП ассоциировано с повышенным риском атеросклероза.

Аполипротеины:

В-48 - основной белок ХМ;

В-100 - основной белок ЛПОНП, ЛПНП, ЛППП, взаимодействует с рецепторами ЛПНП;

С-II - активатор ЛП-липазы, переносится с ЛПВП на ХМ и ЛПОНП в крови;

Е - взаимодействует с рецепторами ЛПНП;

A-I - активатор фермента лецитингхолестеролацилтрансферазы (ЛХАТ).

**5. Бета-окисление ВЖК:**

Бета,значит отщепление по 2му ат С.

Идет в матриксе митохондрий, до ацетил-КоА.

Это аэробн.процесс с выработкай энергии.

Циклический процесс, Каждый раз отщепляя по 2ат С (в ацетил-Коа 2С)

1. дегидрирование: отщепление 2 ат. Н 🡪 еноил-КоА
2. гидратация 🡪 бета-окси-ацил-КоА
3. дегидрирование 🡪 бета-кетоацил\_коА
4. Отщепление ацетил-КоА

Из 18 ат С в ВЖК получается 9 ацетил-КоА.

Энергетический эффект зависит от количества С.

**6. Распад глицерина:**

Жиры 🡪( -1АТФ) глицерин 🡪 (фосфорилирование) глицерофосфат-активн.форма 🡪 (+НАДН2=3АТФ) ФДА 🡪 (+НАДН2=3АТФ) 1,3-дифосфоглицерид (ФГА) 🡪 (+2АТФ) 3-фосфоглицерат 🡪 2-фосфаглицерат 🡪 фосфоенолпируват 🡪 пируват (при расщепл до ацетил-КоА дает 15 АТФ)

Итого: 22 мол АТФ.

Анаболические превращения:

Глюкоза в жировой ткани до ФДА 🡪 глицерофосфат 🡪 глицерина

**7.Жировая ткань:**

Белый жир – подкожножировая клетчатка, сальники, адипоциты с большой вакуолью.

Бурый жир (у детей) – много митохондрий, белок-термогинин, разобщающий фосфорилирование,что способствует рассеиваню энергии в виде тепла.

**Ожирение** - важнейший фактор риска развития инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета, артериальной гипертензии и желчнокаменной болезни.

Первичное ожирение характеризуется множеством гормональных и метаболических особенностей у лиц, страдающих этим заболеванием. В самом общем виде можно сказать, что первичное ожирение развивается в результате алиментарного дисбаланса - избыточной калорийности питания по сравнению с расходами энергии.

Причины первичного ожирения:

-генетические нарушенвся (до 80% случаев ожирения - результат генетических нарушений);

-состав и количество потребляемой пищи, метод питания в семье;

-уровень физической активности;

-психологические факторы.

**Роль лептина**

У человека и животных имеется "ген ожирения" - obese gene (ob). Продуктом экспрессии этого гена служит белок лептин, состоящий из 167 аминокислот, который синтезируется и сек-ретируется адипоцитами и взаимодействует с рецепторами гипоталамуса. В результате его действия снижается секреция нейропептида Y. Нейропептид Y стимулирует пищевое поведение, поиск и потребление пищи у животных. Другие пептиды, участвующие в регуляции чувства сытости, например холецистокинин, также влияют на секрецию нейропептида Y. Таким опосредованным путём лептин выступает регулятором жировой массы, необходимой для роста и репродукции. Уровень лептина у больных ожирением может быть различным.

Вторичное ожирение - ожирение, развивающееся в результате какого-либо основного заболевания, чаще всего эндокринного. Например, к развитию ожирения приводят гипотиреоз, синдром Иценко-Кушинга, гипогонадизм и многие другие заболевания

**8. Ацетил-КоА – центральный метаболит. См №5.**

Кетоновые тела:

-ацетоацетат

-бета-оксибутират

-ацетон-побочный метаболит.

Образуются при длит.голодании, сахарном диабете.

Синтезируются в печени:

2Ацетил-КоА 🡪 ацетоацетил-КоА 🡪 (+ацетил-КоА) ГМГ-КоА (гидроксиметилглютарил )🡪 ацетоацетат+КоА 🡪 бета-оксибутират и ацетон.

В норме концентрация кетоновых тел = 1-3 мг/дл, повешенное содержание - кетонемия, которая приводит к кетоацидозу (накоплению) и кетонурии (выдел с мочой). Накопление протонов в крови нарушает связывание кислорода с гемоглобином., влияет на ионизацию функциональных групп белков, нарушая их конформацию и функцию.

**9.Эйкозаноиды**

**-**произвидные арахидоновой кислоты, которая входит в состав фосфолипидов мембран, являются внеклеточными мессенджерами.

Фосфолипиды: из глицерина, ЖК (в R1 и R2), фосфатидовая кислота и аминоспирт (R3)

-PG-простогландины:

* Е2-Расслабл.гладк.мускулатуру, стимулируют матку (препарат Энзопрост при родах)
* F2альфа – вызывает сокращения матки, бронхов, сосудов.
* I2 – препятствует агрегации тромбоцитов, снижает тонус сосудов.

-TX – тромбоксаны

* А2 – Образуется в тромбоцитах, способствует их агрегации, повышает тонус сосудов.
* В2 – продукт катаболизма А2 и активностью не обладает.

- LT – лейкотриены:

* D4 – активирует хемотаксис лейкоцитов к очагу воспаления, стимулирует фагоцитоз.

**Припараты:**

**-Ингибитор ЦОГ** (циклооксигеназы) – нестероидные противовоспалительные. (аспирин, парацетамол, диклофенак, кеторол), также для профилактики тромбоза.

ЦОГ1 констутивная – постоянно в организме, бликируется препаратами вышеперечисленными.

ЦОГ2 индуцибильная - появляется под действием факторов (инфекция, бактерии) , препараты, блокирующие ее, дают меньше побочных эффектов – нимисулид.

**-Ингибитор ФЛА2**(фосфолипаза А2) – стероидные глюкокортикоиды (гидрокортизол)

Также используется очень часто и эффективно при бронхиальной астме (сальбутомол)

**10. Синтез ВЖК:**

Идет в ц/пл, но ацетил-КоА,сам проникнуть через мембрану не может,поэтому:

Ацетил-КоА + оксалоацетат 🡪 цитрат, который переносится через мембраны митохондрий.

Переносчики ацетил-КоА:

-карнитинацилтрансфераза – сост.из АК

Синтез ВЖК (ключевая реакция):

Ацетил-КоА 🡪 (под действием пальмитатсинтетазы) малонил-КоА

**Незаменимые ЖК:**

Соединения общей ф-лы СН3(СН2)x(СН=СНСН2)y(СН2)zСООН, где х = 1,4,5,7, у = 1-6, z = 0-7 с общим числом атомов С от 18 до 24 и цис-конфигурацией.

Линолевая, альфа-линоленовая (полиеновые), олеиновая, араходоновая к-ты, к-рые не синтезируются животным организмом.

**11. Холестерин:**

Характерное св-во холестерина- способность к образованию мол. комплексов со мн. солями, к-тами, аминами, углеводами (напр., с глюкозой - глюкохолестерины), белками, витамином D3, сапонинами; в последнем случае соединение холестерина с сапонином дигитонином выпадает в виде нерастворимого осадка (на этом основано применение холестерина как противоядия при отравлении сапонинами).

Холестерин образует простые и сложные эфиры с к-тами, в т. ч. с высшими жирными, входящими в состав клеточных мембран

Холестерин- основной стерин высших животных, однако присутствует практически во всех живых организмах, включая бактерии и синезеленые водоросли. В тканях животных содержится в своб. виде (напр., в тканях нервной системы) или в виде эфиров с высшими жирными к-тами и служит их переносчиком. Наиб. кол-во холестерина - в мозге, печени, почках, надпочечниках. Нормальное содержание холестерина в крови человека составляет 160-220 мг в 100 мл. Нарушение холестеринового обмена является одной из причин атеросклероза и желчнокаменной болезни

холестерин участвует в регулировании проницаемости клеток и предохраняет эритроциты крови от действия гемолитич. ядов.

Применяют холестерин гл. обр. для получения стероидных гормонов и производных на их основе, а также витамина D3 и др. фармацевтич. Препаратов

**Синтез холестерина: (в печени):**

Ацетил-КоА - - -**>** (ГМГ-КоА-редуктаза) ГМГ-КоА (гидроксиметилглутарил) 🡪 холестерин.

Статины блокируют ГМГ-КоА-редуктазу – применяют для лечения атеросклероза.

ЛПНП-перенос холестерина в органы и ткани, ЛПВП – в печень.

**12. Жировая инфильтрация печени:**

При гепатите, церозе, алкоголизме.

Триглицериды (нейтральн.жиры) накапливаются в гепатоцитах: в них накапливаются вакуоли с ТГ, которых становится все больше из-за нарушения ситеза аминоспирта, который должен удалять ТГ (в норме).

Липотропные факторы – факторы, которые используются для лечения жиров.инфильтрации, способствуя синтезу аминоспирта. (примеры: Витамины В9, В12, АК - метионин – в твороге).

**13. Атеросклероз.**

Процесс:

1) нормальная артерия

2) жировая полоска

3) переходное повреждение

4) атерома

5) зрелая бляшка

6) разрыв бляшки

7) тромбоз

**- Современная концепция атерогенеза (окислительно-воспалительная)**

Причина: повышенный уровень ХС в крови.

Повышение содержания ЛПНП способствует формированию атеросклеротических бляшек и кальцификации стенок сосуда.

Нормальный уровень общего Х-ЛПНП и Х-ЛПВП не всегда свидетельствует об отсутствии атеросклероза, но паталогический уровень - всегда свидетельствует об атеросклерозе.

-Окислительная теория свидетельствует о том, что свободные R (супер оксид), образуются под действием миелопероксидазы, повреждают стенки сосудов, и как следствие окисление Х-ЛПНП, белков, липидов, это приводит к повышению захвата Х-ЛПНП макрофагами, в дальнейшем образуя пенистые клетки, нагруженные липидами (как снежный ком).

**Схема образования атеросклероза:**

У лиц с высоким риском коронарных событий более высокий Ур. Х-ЛПНП, который распознается макрофагами,как чужеродный агент.

При атеросклерозе развивается воспалительная реакция, что усиливает развитие атеросклеротической бляшки, следовательно очень важно определение СРБ (с-реактивного белка), который свидетельствует о воспалении.

Атеросклероз-длительное хроническое поражение интимы сосуда.

Для лечения используют статины, которые блокируют 1 ключевой фермент в синтезе холестерина.

**14. Гормональная регуляция липидного обмена:**

Регуляция синтеза жиров.

В абсорбтивный период при увеличении соотношения инсулин/глюкагон в печени активируется синтез жиров. Инсулин активирует белки-переносчики глюкозы - ГЛЮТ-4. Поступление глюкозы в адипоциты и гликолиз также активируются. Инсулин, действуя через различные механизмы, активирует ферменты путём дефосфорилирования и индуцирует их синтез. В результате увеличиваются активность и синтез ферментов, участвующих в превращении части глюкозы, поступающей с пищей, в жиры (пируватдегидрогеназный комплекс и ферменты, участвующие в синтезе жирных кислот из ацетил-КоА)

Регуляция мобилизации жиров.

Мобилизация депонированных жиров стимулируется глюкагоном и адреналином и, в меньшей степени соматотропным, кортизолом. В постабсорбтивный период и при голодании глюкагон, действуя на адипоциты через аденилатциклазную систему, активирует протеинкиназу А, которая активирует гормончувствительную липазу, что инициирует липолиз и выделение жирных кислот и глицерина в кровь. При физической активности увеличивается секреция адреналина, который действует через β-адренергические рецепторы адипоцитов, активирующие аденилатциклазную систему

Вероятно, действие адреналина двояко: при низких концентрациях в крови преобладает его антилиполитическое действие через α2-рецепторы, а при высокой - преобладает липолитическое действие через β-рецепторы.

**15. Нарушение липидного обмена при диабете**:

1) усиливается образование кетоновых тел из-за активного липолиза (при1 типе)

2)нарушения по типу атеросклероза, повышается содержание ТГ, микро и макроангиопатия

ЛП + лейкоциты 🡪 пенистые клетки.