***«Обмен Липидов»***

**Вопрос 1.**

**Липиды** - органические вещества, характерные для живых организмов, нерастворимые в воде (гидрофобны), но растворимые в органических растворителях и друг в друге.

Классификация:

**I. Резервные жиры (нейтральные)** – эфиры глицерина и ВЖК.

 **Триацилглицериды** – абсолютно гидрофобные липиды, в составе содержат насыщенные жирные кислоты, запасаются в жировых клетках – адипоцитах и используются при голодании как источник энергии. **Строение: глицерин + 3 насыщенные ВЖК.**

**II. Стерины** – производные циклопентанпергидрофенантрена. Основной представитель **холестерин**, который входит в состав мембран, увеличивая ее жесткость. Из холестерина синтезируются желчные кислоты, стероидные гормоны и витамин Д;

**III. Липиды мембран** (полярные):

1. **Глицеринсодержащие фосфолипиды** – являются полярными липидами, в составе содержат ненасыщенные жирные кислоты, входят в состав клеточных мембран. **Строение: ненасыщ. ВЖК + фосфорная к-та + аминоспирт + глицерин.**

2. **Сфинголипиды**:

 а) **Сфингомиелины -** являются полярными липидами, основными компонентами миелина, входят в состав мембран клеток мозга и нервной ткани. **Строение: эфиры сфингозина + ВЖК + остаток фосфорной к-ты + холин.**

 б) **Гликолипиды** ( эфиры сфингозина + ВЖК+ остаток фосфорной к-ты + глюкоза или галактоза )

- **Цереброзиды -** входят в состав мембран клеток нервной ткани;

- **Ганглиозиды –** содержатся в основном в ганглиозных клетках нервной ткани, а также в плазматических мембранах других клеток, где участвуют в межклеточных контактов, выполняя роль рецепторов.

**Взаимосвязь структуры, функций и нарушений обмена липидов:**

Кислота называется **жирной,** если число углеродных атомов в ее молекуле больше четырех. Свободные жирные кислоты характерные для организма человека встречаются в очень небольшом количестве. В основном они находятся в составе других липидов. При этом они связаны с другими компонентами липидов **сложноэфирной связью** (эстерифицированы). Преобладают длинноцепочечные жирные кислоты (число атомов углерода 16 и выше).

Жирные кислоты, встречающиеся в организме: С16:0 – пальмитиновая, С18:0 – стеариновая, С18:1 – олеиновая (9:10), С18:2 – линолевая (9-10,12-13), С18:3 - линоленовая (9-10, 12-13, 15-16), С20:4 - арахидоновая (5-6, 8-9, 12-13, 15-16).

Большинство жирных кислот синтезируется в организме человека. Не синтезируются **полиеновые кислоты** (линолевая, линоленовая, арахидоновая, эйкозанпентаеновая) и должны поступать с пищей. Эти кислоты называют незаменимыми или эссенциальными.

**Вопрос 2**

1. Переваривание экзогенного жира обязательно требует предварительного **эмульгирования**.

**Эмульгаторы** – вещества амфифильной природы.

**Общее в строении эмульгаторов:** наличие гидрофильных и гидрофобных участков. Гидрофильным участком молекула эмульгатора растворяется в воде, гидрофобным - в жире. Благодаря этому создается большая площадь контакта жира с водной фазой, в которой находится фермент переваривающий жир.

В организме человека эмульгаторами являются **желчные к-ты.** Это вещества стероидной природы. Синтезируются в печени из холестерина путем окисления по монооксигеназному пути (свободно-радикальное окисление) в две первичные желчные кислоты: холевую и хенодезоксихолевую, которые затем связываются с аминокислотными остатками глицина и таурина.

**Гидрофобным компонентом** всех желчных кислот является производное холестерина. **Гидрофильным компонентом** – функциональные группы: гидроксильная, карбоксильная, сульфидная.

**После приема жирной пищи** желчный пузырь сокращается и желчь изливается в просвет двенадцатиперстной кишки. Желчный кислоты действуют как дергенты, располагаясь на поверхности капель жира и снижая поверхностное натяжение. В результате крупные капли жира распадаются на множество мелких (ЭМУЛЬГИРОВАНИЕ). Этому процессу еще способствует перистальтика кишечника.

**2. Переваривание липидов** – гидролиз сложноэфирных связей жиров панкреатической липазойпреимущественно в положении 1 и 3, поэтому основными продуктами гидролиза являются свободные жирные кислоты и 2-моноацилглицеролы.

**Основное место переваривания** – кишечник (+ участвуют липазы языка )

- При поступлении пищи в кишечник, слизистая секретирует в кровь гормон **холецистокинин**. Холецистокинин действует на желчный пузырь, стимулируя секрецию желчных кислот. Холецистокинин действует на поджелудочную железу, стимулируя секрецию пищеварительных ферментов.

- Другие клетки кишечника, при поступлении кислого содержимого из желудка, выделяют **секретин** – гормон, стимулирующий секрецию бикарбоната в сок поджелудочной железы.

- Ресинтез жира (образование триацилглицеродов в энтероцитах после всасывания продуктов переваривания липидов)

- Желчные кислоты по системе воротной вены возвращаются в печень, и могут снова поступать в желчь, этот процесс называется **рециркуляцией желчных кислот**.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Липиды пищи:** | **Ферменты ВЖК:** | **Место синтеза фермента:** | **Продукты переваривания:** |
| **Триглицериды** | Липазы | **Поджелудочная железа** | - моноацилглицериды- ВЖК- глицерин |
| **Фосфолипиды** | Фосфолипиды:  А1, А2,С, D | **Поджелудочная железа** | **- фосфат****- ЖК****- глицерин** |
| **Эфиры холестерина** | Холестеролэстераза | **Поджелудочная железа** | холестерол + ЖК |

**Нарушения липидного обмена** – **стеаторея** - появление в кале липидов.

В зависимости от этиологии различают **три группы стеаторей**:

1. панкреатогенная стеаторея обусловлена дефицитом панкреатической липазы. Это приводит к снижению интенсивности процессов гидролитического расщепления в кишечнике триацилглицеридов до глицерина и ЖК. Наблюдается обычно при панкреатинах, гипоплазии поджелудочной железы, наследственном дефиците липазы;

2. гепатогенная стеаторея связана с нарушением поступления желчи в 12-перстную кишку. В связи с этим жиры не эмульгируются и намного хуже подвергаются гидролизу липазой. Помимо этого в кале отсутствуют желчные пигменты. Наблюдается при закупорке или сужении желчных путей, гепатитах и циррозе;

3. энтерогенная стеаторея обусловлена снижением метаболической активности слизистой оболочки тонкого отдела, где происходит синтез собственных липидов организма. Наблюдается при наследственном дефиците ферментов синтеза липидов, воспалении слизистой оболочки и обширной резекции тонкого отдела кишечника.

**Вопрос 3:**

**Всасывание продуктов переваривания липидов:**

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**. Мицеллы сближаются со щёточной каймой клеток слизистой оболочки тонкого кишечника, и липидные компоненты мицелл диффундируют через мембраны внутрь клеток. 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 **"гепатоэнтеральная 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.

Вслед за процессом всасывания - происходит процесс ресинтеза жира.

**Ресинтез жира** – процессс образования триацилглицеридов в энтероцитах после всасывания продуктов переваривания липидов.

**Значение ресинтеза**

- образование жиров, близких по составу к жирам организма. Из ресинтезированного жира, других липидов и апобелков формируются липопротеиновые частицы, а именно хиломикроны.

**Основные пути превращения хиломикронов (ХМ):**

1) Жиры, образовавшиеся в результате ресинтеза в клетках **слизистой оболочки тонкого кишечника**, упаковываются в **ХМ**. Основной апопротеин в составе ХМ - белок апоВ-48. В кишечнике в результате посттранскрипционных превращений "считывается" последовательность мРНК. Белок апоВ-48 синтезируется в шероховатом ЭР и там же гликозилируется. Затем в аппарате Гольджи происходит формирование ХМ.

2) По механизму экзоцитоза они выделяются в хилус, образующийся в **лимфатической системе** кишечных ворсинок, и через главный грудной лимфатический проток попадают в кровь. ХМ транспортируют жир к различным тканям.

3) **В крови** триацилглицериды, входящие в состав зрелых ХМ, гидролизуются ферментом липопротеин-липазой. В результате гидролиза молекул жиров ЛП-липазой образуются: **глицерин, 3 молекулы жирных кислот и остаточные хиломикроны**.

4) **- Жирные кислоты** в адипоциты(ВЖК 🡪 триглицериды)

**- Жирные кислоты** в мыщцы (ВЖК 🡪CO2 + H2O + Энергия)

**- Глицерин**  в гепатоциты для синтеза жиров (ХС, ЖК, аминокислот, глицерина)

**- Остаточные хиломикроны** эндоцитоз в печени 🡪 внутрь клеток 🡪 утилизация ферментами лизосом.

**Вопрос 4**

**Липопротеины** - это сферические частицы, в которых можно выделить **гидрофобную сердцевину (ядро)**, состоящую из триглицеридов (ТРГ) и эфиров холестерина (ЭХС) и **амфифильную оболочку**, в составе которой – фосфолипиды, гликолипиды и белки. Белки оболочки называются апобелками. Холестерин (ХС) обычно занимает промежуточное положение между оболочкой и сердцевиной. Компоненты частицы связаны **слабыми типами связей** и находятся в состоянии постоянной диффузии – способны перемещаться друг относительно друга.

**Основная роль липопротеинов** – **транспорт липидов**, поэтому обнаружить их можно в биологических жидкостях. При изучении липидов плазмы крови оказалось, что их можно разделить на группы, так как они отличаются друг от друга по соотношению компонентов. У разных липопротеинов наблюдается различное соотношение липидов и белка в составе частицы, поэтому различна и плотность. Липопротеины разделяют по плотности методом ультрацентрифугирования, при этом они не осаждаются, а всплывают (флотируют). Мерой всплывания является константа флотации, обозначаемая Sf (сведберг флотации). Липопротеины можно разделить и методом электрофореза. При классическом щелочном электрофорезе разные липопротеины ведут себя по-разному. При помещении липопротеинов в электрическое поле хиломикроны остаются на старте. Определение липопротеинового спектра плазмы крови применяется в медицине для диагностики атеросклероза.

***Метаболические превращения ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП –*** *см. лекции.*

***\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Класс липопротеинов*** | ***Место образования*** | ***Функции*** | ***Основные апопроиды*** |
| **Хиломикроны** | Энтероциты | Транспорт экзогенных триглицеродов. | В-48С-ПЕ |
|  ***ЛПОНП*** | Клетки печени | Транспорт липидов, синтезируемых в печени (эндогенных липидов) | В-100С-ПЕ |
| ***ЛПНП*** | Кровь (из ЛПОНП и ЛППП) | Транспорт холестерола в ткани из печени | В-100 |
| ***ЛПВП*** | Клетки печени – ЛПВП2, разные ткани – ЛПВП 3 | Удаление избытка холестерола из клеток и других липопротеинов. Донор апопротеинов А, С-П | A-IС-IIЕ |

***Функции апопротеинов:***

* 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).

А так же:

1. Апобелки выполняют функцию эмульгаторов, потому что являются амфифильными веществами. 2. Некоторые из аполипопротеинов являются регуляторами активности ферментов липидного обмена. 3. Могут обладать собственной ферментативной активностью. Могут выступать в качестве лигандов клеточных рецепторов для липопротеинов. Многие апобелки осуществляют транспорт липидов из одного липопротеина в другой.

**Вопрос 5**

**Липолиз –** распад жира.

Катаболизм происходит в 3 этапа:

1 .Гидролиз жира до ТГ (триглицеридов) и ЖК. Обеспечивается липазами.

2. Глицерин 🡪 ацетил-КоА

3. бетта-окисление ЖК 🡪 до ацетил-КоА.

Биологическая роль: 1) Энергетическая 2) Сигнальная.

**Схемы этапов липолиза:**

**1 этап:**

**Продукты:** глицерин, ЖК

(выходят из жировой ткани 🡪 кровь 🡪 клетки других тканей.)

**Фермент:**  клеточная липаза. Транспорт ЖК обеспечивают **альбумины.**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**2 этап: Распад Глицерина: (вопрос 6)**

В механизме транспорта ЖК из цитоплазмы в митохондрию участвует спец. вещество – **карнитин,** которое усиливает сжигание жира при физических нагрузках.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**3 этап: β-Окисление**

- специфический путь катаболизма жирных кислот, при котором от карбоксильного конца жирной кислоты последовательно отделяется по 2 атома углерода в виде ацетил-КоА. Метаболический путь - β-окисление - назван так потому, что реакции окисления жирной кислоты происходят у β-углеродного атома. Реакции β-окисления и последующего окисления ацетил-КоА в ЦТК служат одним из основных источников энергии для синтеза АТФ по механизму окислительного фосфорилирования. β-Окисление жирных кислот происходит только в аэробных условиях.

Особенности:

1. **Циклический процесс**. Ацил-КоА – возвращается в бетта-окисление ЖК, а ацетил-КоА – в ЦТК.

2. Субстрат – ЖК (стеариновая, пальмитиновая) 🡪 ацил-КоА.

3. Продукт: ацетил-КоА.

4. Ферменты:

 - ацил-КоА-дегидрогеназа (ФАД) - гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа (НАД)



**Активация жирных кислот** . Перед тем, как вступить в различные реакции, жирные кислоты должны быть активированы, т.е. связаны макроэргической связью с коферментом А:

RCOOH + HSKoA + АТФ → RCO ~ КоА + АМФ + PPi.

Реакцию катализирует фермент ацил-КоА синтетаза. Выделившийся в ходе реакции пирофосфат гидролизуется ферментом пирофосфатазой: Н4Р2О7 + Н2О → 2 Н3РО4.

β-**Окисление жирных кислот** - специфический путь катаболизма жирных кислот, протекающий в матриксе митохондрий только в аэробных условиях и заканчивающийся образованием ацетил-КоА. Водород из реакций β-окисления поступает в ЦПЭ, а ацетил-КоА окисляется в цитратном цикле, также поставляющем водород для ЦПЭ. Поэтому β-окисление жирных кислот - важнейший метаболический путь, обеспечивающий синтез АТФ в дыхательной цепи.

1.β-Окисление начинается с **дегидрирования ацил-КоА** FAD-зависимой ацил-КоА дегидрогеназой с образованием двойной связи между α- и β-атомами углерода в продукте реакции - еноил-КоА.

2.**Восстановленный** в этой реакции **кофермент FADH2** **передаёт атомы водорода в ЦПЭ** на кофермент Q. В результате синтезируются 2 молекулы АТФ.

3.В следующей реакции β -окисления по месту двойной связи **присоединяется молекула воды** таким образом, что ОН-группа находится у β-углеродного атома ацила, образуя β-гидроксиацил-КоА.

4. Затем **β-гидроксиацил-КоА окисляется** NАD+-зависимой дегидрогеназой. Восстановленный NADH, окисляясь в ЦПЭ, обеспечивает энергией синтез 3 молекул АТФ.

5. Образовавшийся **β-кетоацил-КоА подвергается тиолитическому расщеплению** ферментом тиолазой, так как по месту разрыва связи С-С через атом серы присоединяется молекула кофермента А. В результате этой последовательности из 4 реакций от ацил-КоА отделяется двухуглеродный остаток - ацетил-КоА.

6. **Жирная кислота**, укороченная на 2 атома углерода, опять **проходит реакции дегидрирования**, **гидратации, дегидрирования, отщепления ацетил-КоА**.

**Энергетический эффект:**

|  |  |
| --- | --- |
| β-**Окисление** | **Количествомолекул АТФ** |
| 7 NADH (от пальмитоил-КоА до ацетил-КоА), окисление каждой молекулы кофермента в ЦПЭ обеспечивает синтез 3 молекул АТФ  | 21  |
| 7 FADHa, окисление каждой молекулы кофермента в ЦПЭ обеспечивает синтез 2 молекул АТФ  | 14  |
| Окисление каждой из 8 молекул ацетил-КоА в ЦТК обеспечивает синтез 12 молекул АТФ | 96  |
| **Суммарное количество молекул АТФ, синтезированных при окислении одной молекулы пальмитоил-КоА** | **131** |

**Вопрос 7**

Синтез жиров **активируется в абсорбтивный период** и происходит в основном **в жировой ткани и печени**. Но если жировая ткань - место депонирования жира, то печень выполняет важную роль превращения части углеводов, поступающих с пищей, в жиры, которые затем секретируются в кровь в составе ЛПОНП и доставляются в другие ткани (в первую очередь, в жировую). Синтез жиров в печени и жировой ткани **стимулируется инсулином**. **Мобилизация жира активируется** в тех случаях, когда глюкозы недостаточно для обеспечения энергетических потребностей организма: в постабсорбтивный период, при голодании и физической работе под действием гормонов глюкагона, адреналина, соматотропина. Жирные кислоты поступают в кровь и используются тканями как **источники энергии**.

Синтез жиров происходит в абсорбтивный период в печени и жировой ткани.

Непосредственными **субстратами** в синтезе жиров являются **ацил-КоА** и **глицерол-3-фосфат.**

**Ключевой фермент** – ацетил-КоА-карбоксилаза.

**Ингибиторы:** адреналин и глюкагон.

**Активаторы**: инсулин и цитрат.

АТФ необходим для синтеза активных форм субстратов, используемых в процессе синтеза жира. Для синтеза нейтрального жира необходим глицерин в активной форме - **глицерол-3-фосфат**, который **может быть получен двумя способами**:

1. Путем активации глицерина с помощью глицеринкиназы.

2. Путем восстановления фосфодиоксиацетона, полученного при распаде глюкозы.

Кроме глицерина, для синтеза нейтрального жира необходимы **ЖК в активной форме**. Активная форма любой жирной кислоты – **Ацил-КоА**. Образуется при участии фермента ацил-КоА-синтазы. Здесь наблюдается глубокий распад АТФ до АМФ. АМФ не может вступить в окислительное фосфорилирование. Поэтому существует реакция: **АТФ + АМФ ⇒ 2АДФ**. Поэтому затраты на активацию молекулы жирной кислоты эквивалентны затрате двух АТФ.

Следующим этапом на пути синтеза жира является **реакция образования фосфатидной кислоты**. Реакция катализируется ключевым ферментом липогенеза – глицерол-3-фосфатацилтрансферазой.

Для этого фермента нет аллостерических эффекторов, но обнаружен **адипсин** (ацилстимулирующий белок), который облегчает взаимодействие Ацил-КоА с ферментом.

**Адипсин является продуктом протеолиза одного из компонентов системы комплемента**. Относится к гормонам местного действия, так как вырабатывается в жировой ткани и действует там же.

**Ацил-КоА синтезируется из Ацетил-КоА**. ГБФ-путь распада углеводов обеспечивает синтез энергией. Образование Ацетил-КоА происходит в матриксе митохондрий. Синтез жирных кислот идет в цитоплазме на мембранах эндоплазматического ретикулума путем постепенного удлинения ацетил-КоА на 2 углеродных атома за каждый цикл. Удлинение высших жирных кислот, содержащих более 16 углеродных атомов, идёт путём реакций, обратных β-окислению. Однако реакции синтеза жирных кислот до 16 углеродных атомов принципиально отличаются от реакций, обратных β-окислению. Они протекают обходным обратным путём.

**Отличия реакций синтеза высших жирных кислот от обратных бета-окислению**: β-окисление протекает в митохондриях, а синтез жирных кислот протекает в цитоплазме на мембранах эндоплазматического ретикулума. Но образуется Ацетил-КоА в митохондриях, а через мембраны сам проходить не может. Поэтому существуют механизмы транспорта Ацетил-КоА из митохондрий в цитоплазму.

**Синтез жиров в печени и жировой ткани.**



**- Синтез триглицеридов:**

**- Cинтез фосфолипидов в печени:**

**Oжирение**

Жировая ткань составляет 20-25% от общей массы тела у женщин и 15-20% у мужчин. Однако избыточное накопление жира в адипоцитах широко распространено. Ожирением считают состояние, когда масса тела превышает 20% от "идеальной" для данного индивидуума.

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

**Причины первичного ожирения:** (развивается в результате алиментарного дисбаланса - избыточной калорийности питания по сравнению с расходами энергии.)

* генетические нарушения (до 80% случаев ожирения - результат генетических нарушений);
* состав и количество потребляемой пищи, метод питания в семье;
* уровень физической активности;
* психологические факторы.

**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.

**Роль лептина в регуляции массы жировой ткани**

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.

**Метаболические нарушения при ожирении:** Развивается нарушение толерантности к глюкозе. Наблюдается гиперлипопротеинемия, как за счет триацилглицеринов, так и за счет холестерина. Развивается инсулинорезистентность жировых клеток. Наблюдается гиперинсулинемия. Повышаетсчя секреция глюкокортикоидов. Наблюдается меньшее колебание гормона роста в плазме крови. После снижения массы тела все метаболические сдвиги нормализуются. В настоящее время установлено, что адипоциты разных жировых депо могут различаться по размерам и реакциям на гормоны. У мужчин жир откладывается в основном на животе и верхней части туловища. У женщин – в нижней части (ягодично-бедренное ожирение). Известно, что метаболические последствия ожирения более тесно связаны с ожирением верхней половины тела - абдоминальным ожирением.

**Вопрос 8:**

**Ацил-КоА** образуется в результате катаболизма ТГ и ФЛ, и служит исходным субстратом для заключительного этапа биоокисления; выделения ЭНЕРГИИ, а так же биосинтеза ХС, ЖК, кетоновых тел.

Ацетил-КоА не может проходить через мембрану митохондрий. Поэтому имеется специальный механизм транспорта ЖК из цитоплазмы в митохондрию при участии вещества – **карнитина**. Во внутренней мембране митохондрий есть специальный транспортный белок, обеспечивающий перенос. Благодаря этому ацилкарнитин легко проникает через мембрану митохондрий.

Процесс **β-окисления** является циклическим. За каждый оборот цикла от ЖК отщепляется 2 углеродных атома в виде ацетильного остатка. Укороченный на 2 углеродных атома ацил-КоА снова подвергается окислению (вступает в новый цикл реакций β-окисления). Образующийся Ацетил-КоА может дальше вступить в цикл трикарбоновых кислот.

**Схема:**

**Кетогенез:**

1.При интенсивном липолизе образуется избыток Ацетил-КоА (β -окисление).

2.Может сложиться ситуация, при которой для поступления Ацетил-КоА в ЦТК будет **не достаточное количество оксалоацетата** (метаболит углеводного обмена, первая реакция ЦТК).

3.**Избыток Ацетил-КоА** приводит к взаимодействию этих молекул друг с другом и образованию кетоновых тел.

Кетоновые тела синтезируются **в печени**, легко проходят через митохондриальные и клеточные мембраны и поступают в кровь. Кровью они транспортируются во все другие ткани. Используются только ацетоацетат и β -гидроксибутират.

 **β -гидроксибутират** превращается **в ацетоацетат**, а ацетоацетат вступает в реакцию с промежуточным продуктом ЦТК - **сукцинил-КоА**.

**В норме** процессы синтеза и использования кетоновых тел **уравновешены**, поэтому концентрация кетоновых тел в крови и в тканях обычно очень низка, и составляет **0.12 - 0.30 ммоль/л**.

При общем или углеводном **голодании** может нарушаться баланс между образованием и утилизацией кетоновых тел. **На 3-й день голодания** концентрация кетоновых тел в крови будет примерно **2 - 3 ммоль/л**, при дальнейшем голодании - гораздо **более высокой**. Это состояние называют **гиперкетонемия**.

Похожая ситуация характерна для **СД**. При сахарном диабете инсулинзависимые клетки испытывают сильнейшее углеводное голодание. Наблюдается **активация липолиза**. Повышается образование кетоновых тел. При тяжелых формах сахарного диабета концентрация кетоновых тел в крови может достигать опасных для жизни значений: **до 20 ммоль/л**. Все кетоновые тела являются органическими кислотами. Их накопление приводит к сдвигу pH в кислую сторону, с развитием **кетоацидоза**.

**Увеличение концентрации ацетоацетата** приводит к ускоренному образованию ацетона. Ацетон - токсичное вещество (органический растворитель), растворяется в липидных компонентах клеточных мембран и дезорганизует их. Страдают все ткани организма, а больше всего - клетки нервной ткани.

Появление кетоновых тел в моче – **кетонурия.**

**Вопрос 9:**

**Эйкозаноиды**, включающие в себя простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и ряд других веществ, - высокоактивные регуляторы клеточных функций. Они имеют очень короткий Т1/2, поэтому оказывают эффекты как "гормоны местного действия", влияя на метаболизм продуцирующей их клетки по аугокзэинному механизму, и на окружающие клетки - по паракринному механизму.

Эйкозаноиды участвуют во многих процессах: регулируют тонус ГМК и вследствие этого влияют на АД, состояние бронхов, кишечника, матки. Эйкозаноиды регулируют секрецию воды и натрия почками, влияют на образование тромбов. Разные типы эйкозаноидов участвуют в развитии воспалительного процесса, происходящего после повреждения тканей или инфекции. Такие признаки воспаления, как боль, отёк, лихорадка, в значительной мере обусловлены действием эйкозаноидов. Избыточная секреция эйкозаноидов приводит к ряду заболеваний, например бронхиальной астме и аллергическим реакциям.

Главный субстрат для синтеза эйкозаноидов у человека - **арахидоновая кислота (20:4, ω-6).**

В меньшем количестве для синтеза эйкозаноидов используются эйкозапентаеновая (20:5, ω-3) и эйкозатриеновая (20:3, ω-6) жирные кислоты. Полиеновые жирные кислоты, которые могут служить субстратами для синтеза эйкозаноидов, входят в состав **глицерофосфолипидов** мембран.

Схема образования эйкозаноидов:

**Под действием ассоциированной с мембраной фосфолипазы А2** жирная кислота отщепляется от глицерофосфолипида и используется для синтеза эйкозаноидов.

- Фермент, катализирующий первый этап синтеза простагландинов, называется PG Н2 синтазой и имеет 2 каталитических центра. Один из них называют **циклооксигеназой**, другой - пероксидазой.

Циклооксигеназы катализируют включение 4 атомов кислорода в арахидоновую кислоту и формирование пятичленного кольца. В результате образуется нестабильное гидропероксидпроизводное, называемое PG G2. (**на простагландины**)

- **Липоксигеназы** действуют в 5-й, 12-й или 15-й позиции арахидоновой кислоты в зависимости от типа ткани. Например, в ПЯЛ содержится в основном 5-липоксигеназа, в тромбоцитах - 12-липоксигеназа, в эозинофилах - 15-липоксигеназа. (**на лейкотриены**).

**Характеристика биологического действия основных типов эйкозаноидов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эйкозаноид** | **Основное место синтеза** | **Основное биологическое действие** |
| **PG E2** | Большинство тканей, особенно почки | Расслабляет гладкую мускулатуру, расширяет сосуды, инициирует родовую активность, подавляет миграцию лимфоцитов, пролиферацию Т-клеток. |
| PG F2α | Большинство тканей | Сокращает гладкую мускулатуру, суживает сосуды, бронхи, стимулирует сокращения матки. |
| PG D3 | Клетки гладкой мускулатуры | Вызывает расширение сосудов, снижает агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов. |
| **PG I2** | Сердце, клетки эндотелия сосудов | Уменьшает агрегацию тромбоцитов, расширяет сосуды. В клетках-мишенях увеличивает образование цАМФ. |
| **TX A2** | Тромбоциты | Стимулирует агрегацию тромбоцитов, суживает сосуды и бронхи, в клетках уменьшает образование цАМФ. |
| TX A3 | Тромбоциты | Обладает функциями, одинаковыми с ТХ А2, но значительно менее эффективен. |
| **LT B4** | Клетки белой крови, клетки эпителия | Стимулирует хемотаксис и агрегацию лейкоцитов, освобождение лизосомальных ферментов лейкоцитов. Увеличивает проницаемость сосудов. |
| **Группа лейкотриенов** | Клетки белой крови, альвеолярные | Стимулируют расширение сосудов, увеличивают их проницаемость. Вызывают сокращение бронхов. |
| LTC4→ | макрофаги | Основные компоненты «медленно реагирующей |
| LT D4→ |   | субстанции» анафилаксии. |
| LTE4→ |   |   |
| LXA4 | Лейкоциты | Активирует хемотаксис и стимулирует образование супероксид аниона в лейкоцитах. |

**Лекарственные препараты -ингибиторы синтеза эйкозаноидов**

**1. Аспирин** - препарат, подавляющий основные признаки воспаления. Механизм противовоспалительного действия аспирина стал понятен, когда обнаружили, что он ингибирует циклооксигеназу. Следовательно, он уменьшает синтез медиаторов воспаления и, таким образом, уменьшает воспалительную реакцию. Циклооксигеназа необратимо ингибируется путём **ацетилирования серина** в положении 530 в активном центре. Другие нестероидные противовоспалительные препараты (например, **ибупрофен и ацетаминофен**) действуют по конкурентному механизму, связываясь в активном центре фермента, и также снижают синтез простагландинов.

2. **Стероидные препараты** обладают гораздо более сильным противовоспалительным действием, чем препараты нестероидного ряда. Механизм их действия заключается в индукции синтеза белков - липокортинов (или макрокортинов), которые ингибируют активность фосфолипазы А2 и уменьшают синтез всех типов эйкозаноидов, так как препятствуют освобождению субстрата для синтеза эйкозаноидов - арахидоновой кислоты (или её аналога). Стероидные препараты ингибируют использование арахидоновой кислоты и по липоксигеназному и по циклооксигеназному пути, поэтому они не могут вызывать бронхоспазма.

**Использование производных эйкозаноидов в качестве лекарств**.

Хотя действие всех типов эйкозаноидов до конца не изучено, имеются примеры успешного использования лекарств - аналогов эйкозаноидов для лечения различных заболеваний. Например, аналоги PG Е1 и PG Е2 подавляют секрецию соляной кислоты в желудке, блокируя гистаминовые рецепторы II типа в клетках слизистой оболочки желудка. Эти лекарства, известные как Н2-блокаторы, ускоряют заживление язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Способность PG Е2 и PG F2α стимулировать сокращение мускулатуры матки используют для стимуляции родовой деятельности.

**Вопрос 10:**

С пищей в организм поступают разнообразные жирные кислоты, в том числе и незаменимые. Значительная часть заменимых жирных кислот **синтезируется в печени,** в меньшей степени - **в жировой ткани и лактирующей молочной железе**.

**Источником углерода** для синтеза жирных кислот служит **ацетил-КоА**, образующийся при распаде глюкозы в абсорбтивном периоде.

Т.о, избыток углеводов, поступающих в организм, трансформируется в жирные кислоты, а затем в жиры.

1. **Синтез пальмитиновой кислоты**

**В матриксе митохондрий:**

Ацетил-КоА + Оксалоацетат -> Цитрат + HS-КоА (под действием цитратсинтазы)

**Затем транслоказа переносит цитрат в цитоплазму:**

Цитрат + HSKoA + АТФ → Ацетил-КоА + АДФ + Pi + Оксалоацетат (под действием цитралиазы)

Ацетил-КоА в цитоплазме служит исходным субстратом для синтеза жирных кислот, а окса-лоацетат в цитозоле превращается в пируват .

***2. Образование малонил-КоА***

Первая реакция синтеза жирных кислот - превращение ацетил-КоА в малонил-КоА - регуляторная реакция в биосинтезе жирных кислот. Фермент, катализирующий эту реакцию (ацетил-КоА-карбоксилаза).

***3***. После образования малонил-КоА синтез жирных кислот продолжается на ***мультиферментном комплексе*** - синтазе жирных кислот (пальмитоилсинтетазе). *Конечный продукт работы этого комплекса - пальмитиновая кислота.*

**Суммарное уравнение** синтеза пальмитиновой кислоты из ацетил-КоА и малонил-КоА:

CH3-CO-SKoA + 7 HOOC-CH2-CO-SKoA + 14 (NADPH + H+) →

 C15H31COOH + 7 СО2 + 6 Н2О + 8 HSKoA + 14 NADP+.

***4. Синтез жирных кислот из пальмитиновой кислоты***

 **- Удлинение жирных кислот.** В ЭР происходит удлинение пальмитиновой кислоты с участием малонил-КоА.

 **- Образование двойных связей в радикалах жирных кислот.** Включение двойных связей в радикалы жирных кислот называется десатурацией. Основные жирные кислоты, образующиеся в организме человека в результате десатурации (рис. 8-43), - пальмитоо-леиновая (С16:1Δ9) и олеиновая (С18:1Δ9).

Заменимые ЖК: пальмитиновая, стеариновая, олеиновая. Незаменимые: полиеновые (линолевая, линоленовая, арахидоновая, эйкозанпентаеновая)

**Вопрос 11:**

**Холестерин** - стероид, характерный только для животных организмов. Он синтезируется во многих тканях человека, но основное место синтеза - печень. Взаимодействует с гидрофобными хвостами полярных молекул и ограничивает скорость диффузии липидов.

[Химическая формула](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D1%83%D0%BB%D0%B0): C27H45OH

**Холестерин обеспечивает** стабильность клеточных мембран в широком интервале температур. Он необходим для выработки [**витамина D**](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD_D) **и** служит основой для образования **жёлчных кислот**, выработки надпочечниками различных **стероидных гормонов**, включая [кортизол](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D1%80%D1%82%D0%B8%D0%B7%D0%BE%D0%BB), [кортизон](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D1%80%D1%82%D0%B8%D0%B7%D0%BE%D0%BD), [альдостерон](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BB%D1%8C%D0%B4%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%BD), **женских половых гормонов** [эстрогенов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD) и [прогестерона](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%BD), **мужского полового гормона** [тестостерона](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%BD), а по последним данным — играет важную роль в деятельности [синапсов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BF%D1%81) головного мозга и иммунной системы.

**Синтез холестерина.**

1. Превращение трёх молекул активного ацетата в пятиуглеродный [**мевалонат**](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D1%82). Происходит в [гран.ЭПС](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%83%D0%BB%D1%8F%D1%80%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D1%8D%D0%BD%D0%B4%D0%BE%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%B7%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%80%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BA%D1%83%D0%BB%D1%83%D0%BC).

2. Превращение мевалоната в активный изопреноид — [**изопентенилпирофосфат**](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%98%D0%B7%D0%BE%D0%BF%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%BB%D0%BF%D0%B8%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%BE%D1%81%D1%84%D0%B0%D1%82&action=edit&redlink=1).

3. Образование тридцатиуглеродного [**изопреноида**](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%B7%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B8%D0%B4)[**сквалена**](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BA%D0%B2%D0%B0%D0%BB%D0%B5%D0%BD) из шести молекул изопентенилдифосфата.

4. Циклизация сквалена в [**ланостерин**](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%BB).

5. Последующее превращение ланостерина в **холестерин.**

Протекает в основном **в печени,** на мембранах эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. Этот холестерин - эндогенный. Происходит постоянный транспорт холестерина из печени в ткани. Для построения мембран используется также пищевой (экзогенный) холестерин.

Ключевой фермент биосинтеза холестерина - **ГМГ-редуктаза** (гидроскиметилглутарил-КоА-редуктаза). Этот фермент ингибируется по принципу отрицательной обратной связи конечным продуктом - холестерином.

Пищевой холестерин **транспортируется хиломикронами** и попадает в печень. Поэтому печень является для тканей источником и пищевого холестерина (попавшего туда в составе хиломикронов), и эндогенного холестерина. В печени синтезируются и затем попадают в кровь **ЛПОНП** (состоят на 75% из холестерина), а также **ЛПНП** (в их составе есть апобелок апоВ100). Почти во всех клетках имеются рецепторы для апоВ100. Поэтому ЛПНП фиксируются на поверхности клеток. При этом наблюдается переход холестерина в клеточные мембраны. Поэтому ЛПНП способны снабжать холестерином клетки тканей.

Транспортируют холестерин из тканей в печень **ЛПВП**. Они содержат очень мало липидов и много белка. Синтез ЛПВП протекает в печени. Частицы ЛПВП имеют форму диска, и в их составе находятся апобелки апоА, апоС и апоЕ.

**Нарушение соотношения между количеством ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП** может вызывать задержку холестерина в тканях. Это приводит к атеросклерозу. Поэтому ЛПНП называют атерогенными липопротеинами, а ЛПВП - антиатерогенными липопротеинами. При наследственном дефиците ЛПВП наблюдаются ранние формы атеросклероза.

**Вопрос 12:**

**Жировая инфильтрация печени:** жировой гепатоз развивается вследствие дисбаланса между скоростью синтеза жиров в печени и скоростью выведения их из печени в кровь, в составе ЛПОНП, в сторону увеличения синтеза нейтрального жира в печени.

**Причины развития**:

1. Увеличение поступления жира в печень:

а) перегрузка печени пищевым жиром и углеводами;

б) обеднение печени гликогеном, приводящее к мобилизации жира из депо;

в) повышение секреции соматотропного гормона гипофизом, мобилизующего жир из депо.

2. Затруднение удаления (выхода) жира из печени:

а) недостаточно белка для синтеза специализированных белков для формирования транспортной формы ЛПОНП;

б) преобладание из двух конкурентных путей синтеза липидов (триацилглицеридов и фосфолипидов) именно триацилглицеридов в связи с недостаточностью липотропных факторов.

**Липотропные факторы** (ненасыщ. ЖК, аминоспирты, В6) - вещества, которые смещают синтез в сторону синтеза фосфолипидов и обладающие способностью **предотвращать жировую инфильтрацию печени,** возникающую у животных и человека под действием некоторых факторов. К числу наиболее активных липотропных веществ относятся холин, метионин, инозит, лецитины, казеин, метилированные производные пуринов (кофеин).

Механизм действия указанных липотропных веществ выяснен не полностью. Все эти липотропные вещества  значительно различаются по силе липотропного действия, по выраженности его при ожирениях печени различного происхождения. Однако все они **оказывают эффект** в тех случаях ожирения печени, которые обусловлены либо **усилением синтеза в печени жиров из углеводов**, **либо нарушением переноса жирных кислот из печени в жировые депо.** В тех случаях ожирения, которые вызваны усилением перехода жиров из жировых депо в печень (введение экстрактов передней доли гипофиза, отравление фосфором или четыреххлористым углеродом), указанные Л. в. либо вовсе не эффективны, либо оказывают очень незначительный эффект.

**Вопрос 13:**

**Развитие атеросклероза**:

Нарушения липидного обмена считаются одним из наиболее важных факторов развития [атеросклероза](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B7).

К атерогенным нарушениям липидного обмена относятся:

1.Повышение уровня общего холестерина крови

2.Повышение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

3.Снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

**Связь повышенного уровня холестерина и атеросклероза неоднозначна**:

- **с одной стороны** увеличение содержания холестерина в плазме крови считается бесспорным фактором риска атеросклероза, когда образуются **атеросклеротические бляшки**,

- **с другой стороны** атеросклероз часто развивается у людей с нормальным уровнем холестерина. В действительности высокий уровень холестерина является лишь одним из многочисленных факторов риска атеросклероза ([ожирение](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D0%B6%D0%B8%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5), [курение](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D1%83%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5), [диабет](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B8%D0%B0%D0%B1%D0%B5%D1%82), [гипертония](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%8F)). Наличие этих факторов у людей с нормальным уровнем холестерина потенцирует негативное влияние свободного холестерина на стенки сосудов и тем самым приводит к образованию атеросклероза при более низких концентрациях холестерина в крови.

**Развитие атеросклероза проходит несколько стадий:**

1. **Повреждение эндотелия** за счёт изменённой структуры ЛПНП:

- изменяется не только структура ЛПНП, но и нарушается структура апопротеинов. Окисленные ЛПНП захватываются макрофагами через скевенджер-рецепторы. Макрофаги перегружаются холестеролом и превращаются в "пенистые клетки", которые проникают в субэндотелиальное пространство. Это приводит к образованию жировых полосок в стенке кровеносных сосудов.

- При повреждении клеток эндотелия активируются тромбоциты. Во-первых, они секретируют тромбоксан А2 (ТХ А2, который стимулирует **агрегацию тромбоцитов**, что может привести к образованию тромба в области атеросклеротической бляшки); во-вторых, тромбоциты начинают продуцировать пептид - **тромбоцитарный фактор роста**, стимулирующий пролиферацию ГМК. ГМК мигрируют из медиального слоя во внутренний слой артериальной стенки и способствуют таким образом **росту бляшки**.

2.**Прорастание бляшки** фиброзной тканью клетки под фиброзной оболочкой некротизируются, а холестерол откладывается в межклеточном пространстве.

3. На последних стадиях развития **бляшка пропитывается солями кальция** и становится очень **плотной**. В области бляшки часто образуются тромбы, перекрывающие просвет сосуда.

Нарушение липидного обмена: стеаторея (жир в кале)

а) панкреатогенная (при воспалении поджелудочной)

б) гепатогенная (при закупорке желч.протоков)

в) энтерогенная (при воспалении кишечника)

**Дислипопротеинемия** - нарушения обмена ЛП крови и, соответственно, нарушения обмена ли-пидов, транспортируемых ЛП. Дислипопротеинемии проявляются чаще всего повышением концентрации либо одного типа ЛП, либо сочетанным увеличением содержания нескольких типов ЛП.

**Биохимические основы лечения атеросклероза**

1)**Гипокалорийная и гипохолестериновая диета** (поступление холестерола с пищей не должно превышать 300 мг/сут)

2) Обогащение пищи **полиеновыми жирными кислотами** семейства ω-3, уменьшающими риск тромбообразования, замедляют развитие атеросклеротической бляшки.

3) **Витамины С, Е, А**, обладающие антиоксидантными свойствами, ингибируют перекисное (свободнорадикальное) окисление липидов в ЛПНП и поддерживают нормальную структуру липидов ЛПНП и их метаболизм.

4) Один из принципов лечения - "**размыкание" цикла энтерогепатической циркуляции** жёлчных кислот. Для этого используют лекарства типа холестирамина.

5) **Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы**. Эти препараты - антибиотики, например мевакор. Такие препараты могут практически полностью подавить синтез собственного холестерола в организме. В этих условиях печень увеличивает захват холестерола из крови.

6) Лекарственные препараты - **фибраты** (клофибрат, фенофибрат) - ускоряют катаболизм ЛПОНП, активируя ЛП-липазу.

**Вопрос 14:**

**Гормональная регуляция липидного обмена.**

1.гормоны прямого действия (адреналин, соматотропный гормон гипофиза, инсулин)**,**

2.гормоны косвенного действия (глюкокортикостероиды, половые гормоны, лептин).

**а) *Адреналин.*** Мембраны адипоцитов содержат адренорецепторы двух типов (α и β).

- **Активация α-адренорецептора** связано с торможением липолиза**.**

**- β-адренорецептор** связан с эффектом, вызывающим стимуляцию липолиза**.**

В целом у человека преобладают β-адренорецепторы, поэтому суммарное действие адреналина приводит к активации липолиза.

***б) Инсулин***. Угнетает липолиз, активирует липогенез.

***в) Глюкокортикостероиды*.** Оказывают двоякое действие:

- **на фоне мышечной работы** глюкокортикоиды стимулируют липолиз,

- **в состоянии покоя** глюкокортикоиды ингибируют липолиз.

При развитии опухоли коры надпочечников или при введении высоких доз препаратов глюкокортикостероидов, наблюдается рост жировых запасов на лице и в верхней части туловища (синдром Иценко-Кушинга).

+ **СТГ** (соматотропный гормон) стимулирует липолиз.

**Вопрос 15:**

**Нарушение липидного обмена при СД:**

 Ослабление действия инсулина 🡪 усиливается липолиз 🡪 усиливается поток ВЖК в печень.

Из-за этого происходят след. процессы:

- синтез ТГ в печени; риск развития жировой инфильтрации печени.

- усиливается бетта-окисление ВЖК.

- увеличивается продукция ацетил-КоА

- уменьшается скорость распада ацетил-КоА в ЦТК

- усиление кетогенеза.

**Кетоз** (кетоацидоз) – накопление кетоновых тел, происходит при:

1) Интенсивном липолизе 🡪избыток ацетил-КоА

2) При голодании / СД для поступления ацетил-КоА в ЦТК будет недостаточное кол-во оксалоацетата.

3) Избыток ацетил-КоА 🡪 образование кетоновых тел.

4) При накоплении кетоновых тел 🡪 снижается pH 🡪 кетоацидоз.