

ПРЕДНОВОГОДНЯЯ ЭДИШН!

Ребята, мы желаем вам удачно закрыть все колки, получить спокойно зачёты и успешно пройти все экзамены!

Вы обязательно выживете, как и мы...

В этом году для вас трудились:

Курина Тانيا (@tanissimoo) и Логунова Света (@ssvtlnl) из группы 2.2.15А

В этом выпуске нам очень помогла с редакцией наша любимая одноклассница Анастасиска Акопова – амбассадор кринжа.

Надеюсь, наши работы действительно помогли вам!

Встретимся в следующем семестре в таком же составе, договорились?:з



Самое

Оглавление

ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ХОЛЕСТЕРОЛА. ПИЩЕВЫЕ ИСТОЧНИКИ ХОЛЕСТЕРОЛА. ПУТИ И ПРОДУКТЫ МЕТАБОЛИЗМА ХОЛЕСТЕРОЛА. ВЫВЕДЕНИЕ ХОЛЕСТЕРОЛА ИЗ ОРГАНИЗМА.

СИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛА. ЛОКАЛИЗАЦИЯ, ИСТОЧНИКИ УГЛЕРОДА И ВОДОРОДА, ЭТАПЫ СИНТЕЗА. РЕАКЦИИ СИНТЕЗА МЕВАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ. СХЕМА ДАЛЬНЕЙШИХ ЭТАПОВ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛА. СВЯЗЬ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛА С ОБМЕНОМ УГЛЕВОДОВ. РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА. ГОМОНАЛЬНЫЙ И АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ. ПОНЯТИЕ О ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛА.

ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ, КЛАССИФИКАЦИЯ, СТРОЕНИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ. ЭТАПЫ СИНТЕЗА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ, УЧАСТИЕ ВИТАМИНОВ В ЭТОМ ПРОЦЕССЕ. ЧТО ТАКОЕ ПАРНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ? ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКАЯ ЦИРКУЛЯЦИЯ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРОЛА – ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ. ПРИЧИНЫ, ПОСЛЕДСТВИЯ, ОСНОВЫ ЛЕЧЕНИЯ. СВЯЗЬ ФОСФОЛИПИДОВ С ВЫВЕДЕНИЕМ ХОЛЕСТЕРОЛА. ЛИПОТРОПНЫЕ ВЕЩЕСТВА.

ЛИПОПРОТЕИНЫ КРОВИ: КЛАССИФИКАЦИЯ, СТРОЕНИЕ, ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ. АПОБЕЛКИ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ФУНКЦИИ.

ТРАНСПОРТ ПИЩЕВЫХ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ В ОРГАНИЗМЕ. ХАРАКТЕРИСТИКА ХИЛОМИКРОНОВ: ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ, СООТНОШЕНИЕ ЛИПИДНЫХ ФРАКЦИЙ, ЗНАЧЕНИЕ, ФУНКЦИИ. ОСНОВНЫЕ АПОБЕЛКИ, ИХ ФУНКЦИЯ. СХЕМА СТРОЕНИЯ ХИЛОМИКРОНА. ГДЕ И КОГДА ОБРАЗУЮТСЯ ХИЛОМИКРОНЫ? УТИЛИЗАЦИЯ ХИЛОМИКРОНОВ В ТКАНЯХ. РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗЫ.

ИСТОЧНИКИ ТАГ В ПЕЧЕНИ. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОПРОТЕИНОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ: ИХ ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ, ЗНАЧЕНИЕ, ФУНКЦИЯ. СХЕМА СТРОЕНИЯ ЛПОНП. ОСНОВНЫЕ АПОБЕЛКИ, ИХ ФУНКЦИЯ. СХЕМА СТРОЕНИЯ ЛПОНП. УСЛОВИЯ, ПРИ КОТОРЫХ ОБРАЗУЮТСЯ ЭТИ ЛИПОПРОТЕИНЫ. УТИЛИЗАЦИЯ ЛПОНП В ТКАНЯХ. РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗЫ.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И РОЛЬ АПО В100 РЕЦЕПТОРА. ЗНАЧЕНИЕ РЕЦЕПТОР-ОПОСРЕДОВАННОГО ЭНДОЦИТОЗА ЛПНП И ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ИХ КОМПОНЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОЦИТОЗА. РОЛЬ АЦИЛ-СКОА:ХОЛЕСТЕРОЛ-АЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ (АХАТ).

ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНСПОРТА СВОБОДНОГО ХОЛЕСТЕРОЛА И ЕГО ЭФИРОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ. СОСТАВ И СТРОЕНИЕ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ. ТИПЫ АПОБЕЛКОВ, ИХ ФУНКЦИИ.



МЕТАБОЛИЗМ ЛПНП И ЛПВП В ПЛАЗМЕ КРОВИ. РЕАКЦИЯ, КАТАЛИЗИРУЕМАЯ ЛЕЦИТИН:ХОЛЕСТЕРОЛ-АЦИЛТРАНСФЕРАЗОЙ (ЛХАТ).

РОЛЬ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ОБМЕНЕ ХОЛЕСТЕРОЛА. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИТАМИНА F: СТРОЕНИЕ, ИСТОЧНИКИ, СУТОЧНАЯ ПОТРЕБНОСТЬ, БИОХИМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ПРИЗНАКИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ω 3-РЯДА: ПРЕДСТАВИТЕЛИ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОИЗВОДНЫХ ЭЙКОЗОТРИЕНОВОЙ (ω 6), АРАХИДОНОВОЙ (ω 6) И ЭЙКОЗОПЕНТАЕНОВОЙ (ω 3) КИСЛОТ – ЭЙКОЗАНОИДЫ (ПРОСТАГЛАНДИНЫ, ПРОСТАЦИКЛИНЫ, ЛЕЙКОТРИЕНЫ, ТРОМБОКСАНЫ). БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ ЭЙКОЗАНОИДОВ. СХЕМА НАЧАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ СИНТЕЗА НА ПРИМЕРЕ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ, РОЛЬ ФЕРМЕНТОВ – ФОСФОЛИПАЗА А₂, ЦИКЛООКСИГЕНАЗА, ЛИПОКСИГЕНАЗА. КАКИЕ ГОРМОНЫ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ВЛИЯЮТ НА СИНТЕЗ ЭЙКОЗАНОИДОВ

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЯ ТРАНСПОРТА ХОЛЕСТЕРОЛА В ТКАНИ – ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ IIА ТИПА (СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ), ЕЁ ПРИЧИНЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ.

ХАРАКТЕРИСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА (ПО СТАДИЯМ). РОЛЬ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛПНП В ИНИЦИАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА, ПРИЧИНЫ ИХ ПОЯВЛЕНИЯ. УЧАСТИЕ НЕЙТРОФИЛОВ И МОНОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА. ЧТО ТАКОЕ ПЕНИСТЫЕ КЛЕТКИ? В ЧЕМ ПРИЧИНА НАКОПЛЕНИЯ ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРОЛА В ЗОНЕ ВОСПАЛЕНИЯ?

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ТРАНСПОРТА ЛИПИДОВ – ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ. ИХ ПРИЧИНЫ И ПРОЯВЛЕНИЯ.



ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ХОЛЕСТЕРОЛА. ПИЩЕВЫЕ ИСТОЧНИКИ ХОЛЕСТЕРОЛА. ПУТИ И ПРОДУКТЫ МЕТАБОЛИЗМА ХОЛЕСТЕРОЛА. ВЫВЕДЕНИЕ ХОЛЕСТЕРОЛА ИЗ ОРГАНИЗМА.

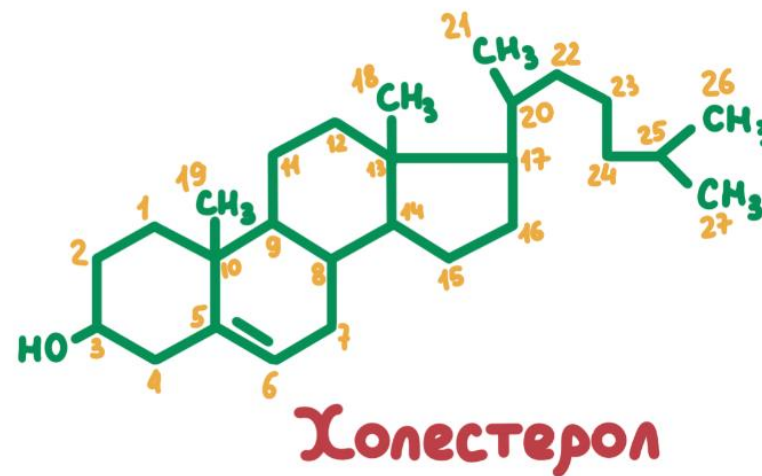
Холестерин – природный полициклический липофильный спирт, содержащийся в клеточных мембранах всех животных, в том числе человека. Он синтезируется во многих тканях человека, но основное место синтеза – печень (50%) и тонкий кишечник (15-20%). Остальное синтезируется в коже, коре надпочечников, половых железах.

С пищей поступает **300-599 мг** в сутки, синтезируется в организме – **1г**.

Основные источники холестерина: красное мясо, колбасные изделия, почки и печень.

Функции холестерина:

- Входит в состав всех мембран клеток
- Исходный субстрат в синтезе жёлчных кислот (в печени из ХС синтезируется 500-700 мг жёлчных кислот в сутки) и стероидных гормонов (кортизола, альдостерона, половых гормонов) и витамина D.
- Предшественники в метаболическом пути синтеза холестерина превращаются также в убихинон (компонент дыхательной цепи) и долихол (синтез гликопротеинов)
- Образует эфиры с жирными кислотами
- Используется как субстрат для синтеза других веществ



Метаболизм холестерина сложен – для его синтеза необходимо около 100 реакций и 300 разных белков. А при нарушении обмена холестерина возникает одно из самых распространённых заболеваний – атеросклероз, смертность от последствий которого лидирует уже много лет.

ПУЛЫ ХОЛЕСТЕРОЛА

1) Быстро обменивающийся пул (в течении 30 суток)

Холестерин печени, эпителия кишечника, плазмы (в составе ЛП) и других паренхиматозных органов. Этот пул составляет около 30 грамм из общего количества холестерина.

2) Медленно обменивающийся пул (в течении нескольких месяцев).

Холестерин жировой ткани, на него приходится около 50г от общего количества холестерина.

3) Очень медленно обменивающийся пул (в течении года)

Холестерин головного и спинного мозга, соединительной ткани. На него приходится около 60 г из 140 г общего холестерина.

Особое значение имеет быстро обменивающийся пул холестерина:

- Холестерин печени окисляется в желчные кислоты
- Синтез стероидных гормонов

Таниссимо

Выведение из организма:

- с **фекалиями** в виде холестерина, поступающего с желчью, и образованных микрофлорой нейтральных стеролов (до 0,5 г/сут),
- в виде **желчных кислот** (до 0,5 г/сут),
- около 0,1 г удаляется в составе слущивающегося **эпителия** кожи и **кожного сала**,
- примерно 0,1 г превращается в **стероидные гормоны** (женские и мужские половые гормоны, глюкокортикоиды, минералокортикоиды) и после их деградации выводится с мочой.

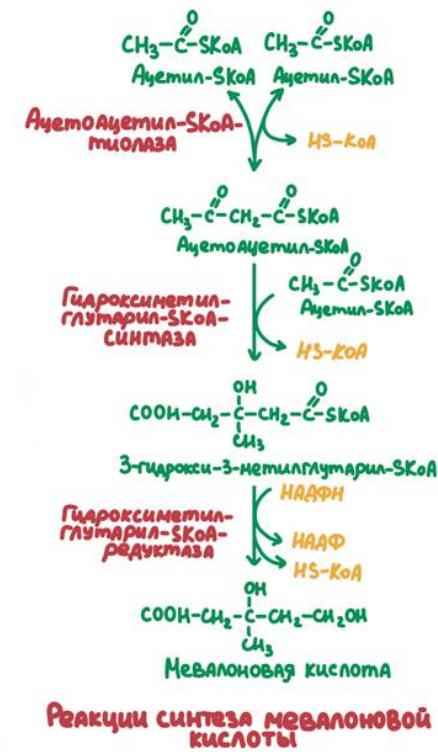
СИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛА. ЛОКАЛИЗАЦИЯ, ИСТОЧНИКИ УГЛЕРОДА И ВОДОРОДА, ЭТАПЫ СИНТЕЗА. РЕАКЦИИ СИНТЕЗА МЕВАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ. СХЕМА ДАЛЬНЕЙШИХ ЭТАПОВ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛА. СВЯЗЬ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛА С ОБМЕНОМ УГЛЕВОДОВ. РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА. ГОМОНАЛЬНЫЙ И АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ. ПОНЯТИЕ О ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛА.

Локализация: цитозоль

3 ЭТАПА:

1. Образование **мевалоната**
2. Образование **сквалена**
3. Образование **холестерола**

ОБРАЗОВАНИЕ МЕВАЛОНАТА



Ганиссимо

- 1) Две молекулы **ацетил-КоА** конденсируются ферментом **тиолазой**. Образуется **АЦЕТОАЦЕТИЛ-КоА**.
- 2) Фермент **гидроксиметил-глутарил-КоА-синтаза** присоединяет зий ацетильный остаток с образованием **ГМГ-КоА** (3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА).
Данная последовательность реакций сходна с начальными стадиями синтеза кетонных тел, только не в митохондриях, а в цитозоле.
- 3) Фермент **ГМГ-КоА-редуктаза** восстанавливает ГМГ-КоА до **мевалоната**. Здесь необходимы 2 молекулы НАДФН. Данный фермент – гликопротеин, который пронизывает мембрану ЭПС, активный центр его выступает в цитозоль. Эта реакция является ключевой, регуляторной во всём метаболическом пути биосинтеза ХС.

ОБРАЗОВАНИЕ СКВАЛЕНА

Образованный мевалонат превращается в **ИЗОПЕНТЕНИЛ-ПИРОФОСФАТ** (5-углеродная изопреновая структура). Он, кстати, служит ещё и **предшественником убихинона и долихола**, участвующего в синтезе гликопротеинов.

Затем происходит **конденсация** двух таких изопреновых единиц, образуется **ГЕРАНИЛПИРОФОСФАТ** (5+5=10 атомов С).

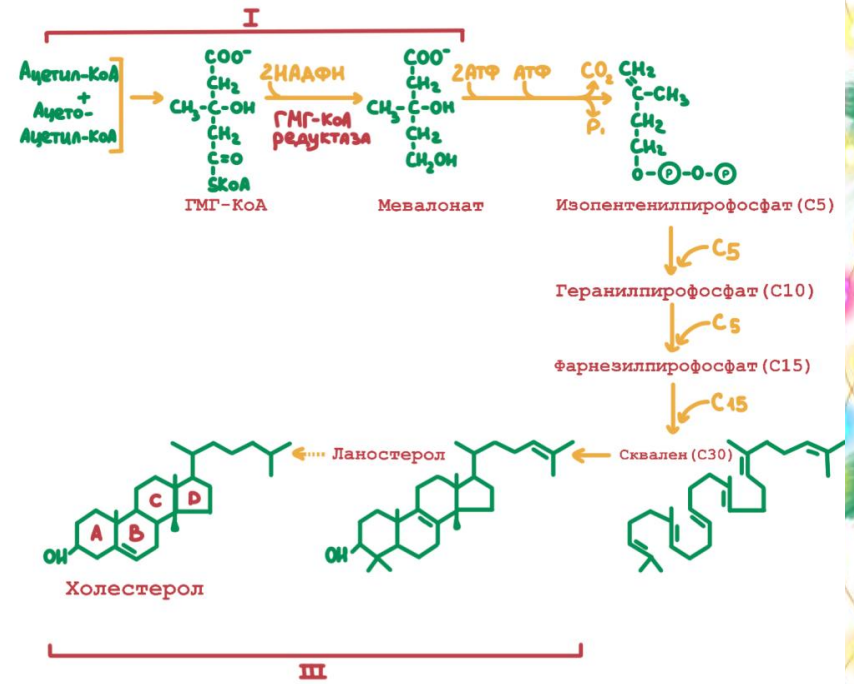
Присоединение ещё одной изопреновой субъединицы приводит к образованию **ФАРНЕЗИЛПИРОФОСФАТ** – соединения из 15 углеродных атомов.

То есть мы трижды фосфорилировали мевалонат (5+5+5=15). Две молекулы образовавшегося **фарнезилпирофосфата** конденсируются с образованием **СКВАЛЕНА** – соединения из 30 углеродных атомов.

ОБРАЗОВАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА

Сквален превращается в **ланостерол** под действием **циклазы**.

ЛАНОСТЕРОЛ – соединение, содержащее 4 конденсированных цикла и 30 атомов углерода.



Гангисимо

А дальше... ну... 20 реакций, которые мы не будем описывать, в ходе которых **ланостерол** превращается в **холестерол**. На последних этапах синтеза от ланостерола отделяется 3 атома углерода, поэтому холестерол содержит **27 углеродных атомов**, а не 30, как в ланостероле.

Так же у холестерола имеется насыщенная разветвлённая боковая цепь из 8 углеродных атомов в положении 17, двойная связь в кольце В между атомами углерода в положения 5 и 6, а также гидроксильная группа в положении 3.

ЭТЕРЕФИКАЦИЯ ХОЛЕСТЕРОЛА

В некоторых тканях гидроксильная группа **холестерола** **этерифицируется** с образованием более гидрофобных молекул – **эфиров холестерола**. Фермент, катализирующий эту реакцию, нам давно знаком – это **АХАТ** (ацилКоА:холестеролацилтрансфераза).

Реакция этерификации происходит так же в крови в ЛПВП (липопротеинах высокой плотности), где находится фермент **ЛХАТ** (лецитин:холестеролацилтрансфераза).

ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРОЛА – это форма, в которой они депонируются в клетках или транспортируются кровью. Около 75% холестерола находится в виде эфиров.

СВЯЗЬ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛА И УГЛЕВОДОВ

Обмен углеводов и липидов тесно взаимосвязан как в физиологических условиях, так и при патологии. Эта взаимосвязь возможна благодаря наличию **общих метаболитов** в обмене углеводов и липидов.

- образуемые в пентозофосфатном пути молекулы **НАДФН** используются для синтеза жирных кислот и холестерола,
- "глюкозный" и "аминокислотный" ацетил-SКоА способен участвовать в синтезе жирных кислот и холестерола.



Или так:

Некоторые возможные пути перехода углеводов в липиды:

1. Глюкоза→ацетил-КоА→жирныекислоты, холестерин→липиды
2. Глюкоза→ацетил-КоА→холестерин→стероиды
3. Глюкоза→НАДФН₂(пентозофосфатный путь)→синтезжирныхкислот, синтезсфингозина, синтезхолестерина.

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА

Гормональная регуляция

Регуляция крутит вокруг ключевого фермента – ГМГ-КоА-редуктазы, происходит это разными путями:

Фосфорилирование/Дефосфорилирование.

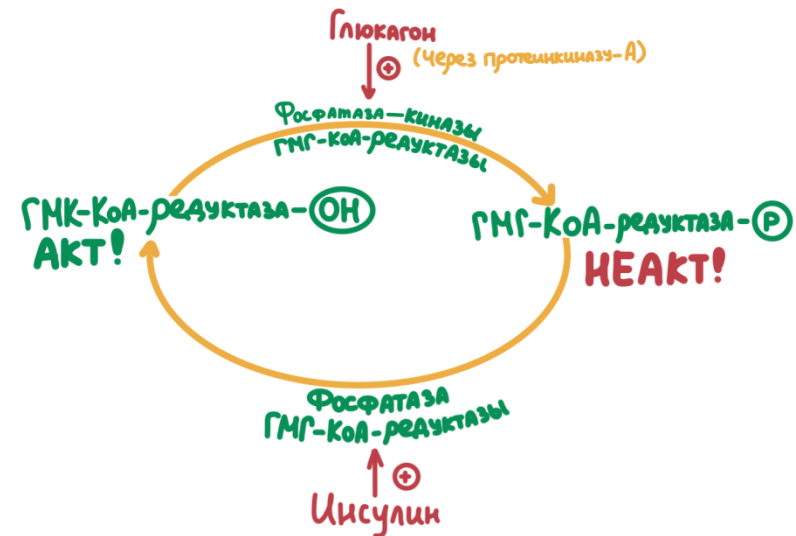
ГМГ-КоА-редуктаза активна в дефосфорилированном виде, поэтому она активируется при увеличении инсулина в крови. Действие инсулина осуществляется через 2 фермента:

-фосфатазу киназы ГМГ-КоА-редуктазы, которая превращает киназу в неактивное состояние. Киназа – это фермент, который фосфорилирует ГМГ-КоА-редуктазу, а нам это не нужно, т.к. ГМГ-КоА-редуктазаактивна в дефосфорилированном состоянии.

-фосфатазу ГМГ-КоА-редуктазы путём превращения её в дефосфорилированное активное состояние.

Итак, путём регуляции этих двух ферментов инсулином мы активировали ГМГ-КоА-редуктазу, приведя её в дефосфорилированное состояние через инактивацию фосфатазы киназы и активацию фосфатазы. Важным следствием такой регуляции является прекращение кетогенеза при наличии инсулина.

Значит, в адсорбтивный период (когда мы поели и выросла концентрация инсулина в крови), синтез холестерина увеличивается.



Помимо гормональной регуляции, в адсорбтивный период увеличивается и доступность **ацетил-КоА** – исходного субстрата для синтеза холестерина.

Когда же наступают тёмные времена (вы голодны), начинает вырабатываться глюкагон, который через **аденилатциклазный механизм** (ну там рецептор→G-белок→аценилатциклаза→синтез цАМФ из АМФ→цАМФ связывается с Протеинкиназой А и активирует её) стимулирует **фосфорилирование ГМГ-КоА-редуктазы**, инактивируя её.

Такое «инактивирующее» действие усиливается ещё и тем, что одновременно глюкагон инактивирует и **фосфатазу ГМГ-КоА-редуктазы** (дефосфорилируя её) и активируя **фосфатазу киназы ГМГ-КоА-редуктазы**. Таким образом глюкагон как бы удерживает ГМГ-КоА-редуктазу в фосфорилированном неактивном виде.

То есть в постабсорбтивный период (при голодании) синтез холестерина ингибируется.

Кроме указанных гормонов, на ГМГ-СКоА-редуктазу действуют тиреоидные гормоны (**повышают** активность) и глюкокортикоиды (**снижают** активность)

Алlostерическая регуляция

По принципу обратной отрицательной связи ГМГ-КоА-редуктаза алlostерически ингибируется конечным продуктом реакции – **холестеролом**. Т.е. если холестерина синтезируется слишком много, его избыток ингибирует фермент алlostерически. Это помогает поддерживать внутриклеточное содержание холестерина постоянным.

Регуляция транскрипции

Считывание гена ГМГ-СКоА-редуктазы (в печени) подавляется **холестеролом** и **желчными кислотами** .

Изменение **транскрипции гена** ГМГ-КоАредуктазы (генетическая регуляция) осуществляется стерол-регулируемым элементом в ДНК (*SREBP, sterolregulatoryelement-bindingprotein*) с которым способны связываться белки - **факторы SREBP**. Эти факторы при достаточном количестве холестерина в клетке закреплены в мембране ЭПР. Когда уровень холестерина падает, факторы SREBP активируются под действием специфичных протеаз комплекса Гольджи, передвигаются в ядро, взаимодействуют на ДНК с участком SREBP и стимулируют биосинтез холестерина.

Зависимость от специфического белка переносчика

Скорость биосинтеза холестерина также зависит от концентрации **специфического белка-переносчика**, обеспечивающего связывание и транспорт гидрофобных промежуточных метаболитов синтеза.

ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ, КЛАССИФИКАЦИЯ, СТРОЕНИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ. ЭТАПЫ СИНТЕЗА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ, УЧАСТИЕ ВИТАМИНОВ В ЭТОМ ПРОЦЕССЕ. ЧТО ТАКОЕ ПАРНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ? ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКАЯ ЦИРКУЛЯЦИЯ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Желчные кислоты — монокарбоновые гидроксикислоты из класса стероидов, производные холановой кислоты.

Основные типы желчных кислот, циркулирующие в организме:

- **Первичные** желчные кислоты, которые первично продуцируются печенью (холевая и хенодезоксихолевая)
- **Вторичные**, образующиеся из первичных желчных кислот в толстой кишке под действием кишечной микрофлоры: дезоксихолевая, литохолевая, аллохолевая и урсодезоксихолевая. Из вторичных кислот в кишечно-печёночной циркуляции в заметном количестве участвует только дезоксихолевая кислота, всасываемая в кровь и секретируемая затем печенью в составе желчи.
- Также выделяют **третичные** желчные кислоты. К ним относятся образованная из литохолевой кислоты (3 α) – сульфолитохолевая (сульфонирование по С3), образованная из 7-кетолитохолевой кислоты (3 α , 7-кето) при восстановлении 7-кетогруппы до ОН-группы – урсодезоксихолевая (3 α , 7 β).

Урсодезоксихолевая кислота является действующим компонентом лекарственного препарата "Урсосан" и используется в терапии заболеваний печени как гепатопротекторное средство. Также она оказывает желчегонное, холелитолитическое, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое и иммуномодулирующее действие.

Физиологическое значение (из прошлой темы):

Гангисимо

1. Наряду с панкреатическим соком **нейтрализация** кислого химуса, поступающего из желудка. При этом ионы HCO_3^- взаимодействуют с HCl , выделяется углекислый газ и происходит разрыхление химуса, что облегчает переваривание.
2. Обеспечивает переваривание жиров:
 - **эмульгирование** для последующего воздействия липазой, необходима комбинация [желчные кислоты+жирные кислоты+моноацилглицеролы],
 - уменьшает **поверхностное натяжение**, что препятствует сливанию капель жира,
 - образование **мицелл**, способных всасываться.
3. Благодаря п.п.1 и 2 обеспечивает **всасывание жирорастворимых** витаминов (витамин А, витамин D, витамин К, витамин Е).
4. Усиливает **перистальтику** кишечника.
5. **Экскреция** избытка ХС, желчных пигментов, креатинина, металлов Zn, Cu, Hg, лекарств. Для холестерина желчь – единственный путь выведения, с ней может выводиться 1-2 г/сут.

В желчи желчного пузыря человека желчные кислоты находятся в виде **конъюгатов** холевой, дезоксихолевой и хенодезоксихолевой кислот с глицином и таурином: гликохолевой, гликодезоксихолевой, гликохенодезоксихолевой, таурохолевой, таурodeзоксихолевой и таурохенодезоксихолевой кислотой — соединениями, называемыми также **парными кислотами**.

Желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина. Часть желчных кислот в печени подвергается реакции конъюгации – соединения с гидрофильными молекулами (глицином и таурином). Мы уже прекрасно знаем, что желчные кислоты обеспечивают эмульгирование жиров, всасывание продуктов их переваривания и некоторых гидрофобных веществ, например, жирорастворимых витаминов и ХОЛЕСТЕРОЛА.

Желчные кислоты так же всасываются, а затем через воротную вену попадают опять в печень и многократно используются для эмульгирования жиров – **энтерогепатическая циркуляция желчных кислот**.

ЭТАПЫ СИНТЕЗА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ ИЗ ХОЛЕСТЕРИНА

В организме за сутки синтезируется 200-600 мг желчных кислот, происходит это в 4 этапа:

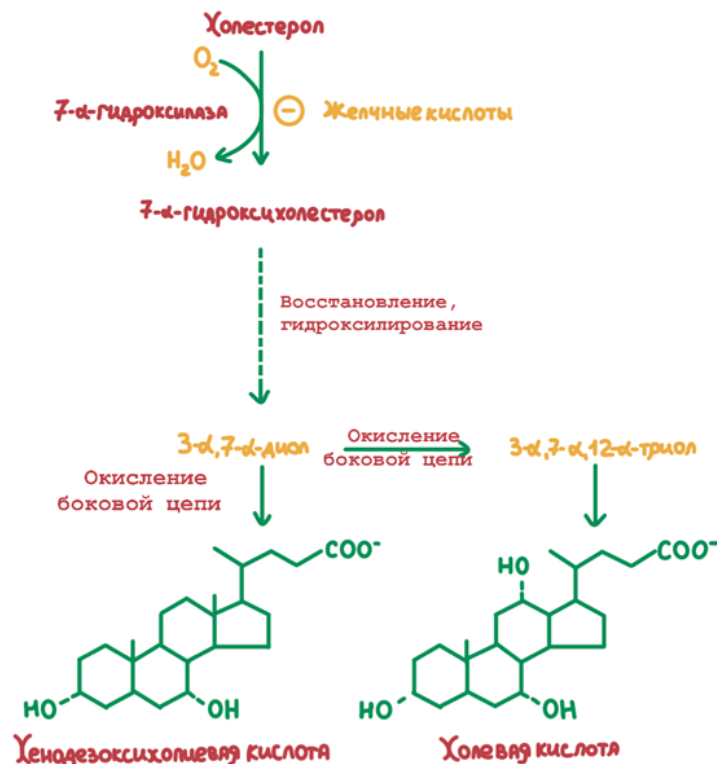
1. 7-а-гидроксилирование
2. Восстановление
3. Укорочение и окисление боковой цепи
4. Конъюгация

7-А-ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ

Холестерол под действием **7-а-гидроксилазы** превращается в **7-а-гидроксихолестерол** (необходим НАДФН). Эта реакция является регуляторной, данный фермент ингибируется конечным продуктом – желчными кислотами.

7-а-гидроксилаза – одна из форм цитохрома Р450, которая использует кислород как один из субстратов. Один атом кислорода включается в гидроксильную группу в положении 7, а другой восстанавливается до воды.

Последующие реакции синтеза приводят к формированию двух видов желчных кислот: холево́й и хенодезоксихолево́й, которые мы и называем «первичными желчными кислотами».



КОНЬЮГИРОВАНИЕ

Конъюгирование – присоединение ионизированных молекул глицина и таурина к карбоксильной группе желчных кислот. Это увеличивает **амфифильность** молекул (*амфифильность* - свойство молекул веществ, обладающих одновременно *лиофильными* (в частности, *гидрофильными*) и *лиофобными* (*гидрофобными*) свойствами).

Происходит это в клетках печени и начинается с образования активных форм желчных кислот – производных КоА. Т.е. нам нужно присоединить к желчным кислотам кофермент А (КоА).

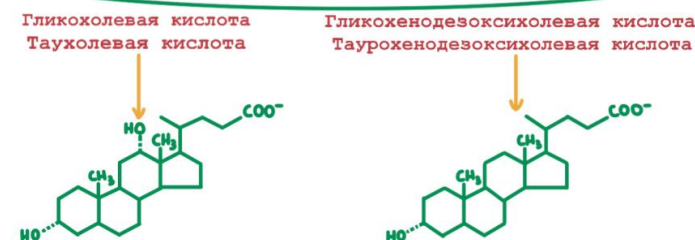
Затем присоединяется таурин или глицин, и в результате образуется 4 варианта конъюгатов (парные желчные кислоты), которые значительно более сильные эмульгаторы, чем исходные желчные кислоты:

- С **таурином** - таурохолевая и таурохенодезоксихолевая
- С **глицином** - гликохолевая или гликохенодезоксихолевая (их больше, чем конъюгатов с глицином, т.к. количество таурина ограничено)

А. Конъюгация желчных кислот в печени



Б. Образование вторичных желчных кислот в кишечнике



ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКАЯ ЦИРКУЛЯЦИЯ

Как уже говорилось, около 95% желчных кислот, попавших в кишечник, возвращаются в печень через воротную вену, затем опять секретируются в желчь и используются повторно. Это и есть энтерогепатическая циркуляция.

В сутки всего реабсорбируется 12-32 г солей желчных кислот, т.к. в организме имеется 2-4 г желчных кислот, и каждая молекула желчной кислоты проходит этот круг 6-8 раз.

Часть желчных кислот подвергается действию ферментов бактерий, которые отщепляют от них таурин и глицин, а так же гидроксильную группу в 7 положении. Желчные кислоты, лишённые этой гидроксильной группы, называют вторичными. Они хуже растворимы,

Гангиссимо

медленнее всасываются в кишечнике, чем первичные, поэтому с фекалиями удаляются в основном именно вторичные желчные кислоты. А те, которые реабсорбировались, а не выделились с фекалиями, в печени снова превращаются в первичные и участвуют в эмульгировании жиров.

За сутки из организма выводится 500–600 мг желчных кислот. Это **ОСНОВНОЙ ПУТЬ ВЫВЕДЕНИЯ ХОЛЕСТЕРОЛА ИЗ ОРГАНИЗМА.**

Для восполнения потери желчных кислот в печени постоянно происходит синтез желчных кислот из холестерина в количестве, эквивалентном выведенным желчным кислотам. В результате пул желчных кислот остаётся постоянным.

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Вспоминаем, главный регуляторный фермент синтеза желчных кислот – **7-а-гидроксилаза**, а холестерина – **ГМГ-КоА-редуктаза**. Оба они ингибируются желчными кислотами.

В течении суток активность обоих ферментов меняется сходным образом, т.е. увеличение количества желчных кислот в печени приводит к снижению синтеза как желчных кислот, так и холестерина.

В ходе энтерогепатической циркуляции, когда желчные кислоты возвращаются в печень, они оказывают важное регуляторное действие. Прерывание циркуляции приводит к активации 7-а-гидроксилазы и увеличению захвата холестерина из крови – данный механизм лежит в основе одного из способов снижения концентрации холестерина в крови при лечении гиперхолестеремии. В таком случае назначают препараты, которые адсорбируют в кишечнике холестерин и желчные кислоты.

Регуляция 7-а-гидроксилазы:

-фосфорилированием/дефосфорилированием – активна **ФОСФОРИЛИРОВАННАЯ** форма

-изменением количества фермента – холестерин индуцирует транскрипцию гена, а желчные кислоты репрессируют.

-гормональная регуляция

- Тиреоидные гормоны – индуцируют
- Эстрогены – репрессируют (поэтому желчнокаменная болезнь встречается у женщин в 3-4 раза чаще)

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРОЛА – ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ. ПРИЧИНЫ, ПОСЛЕДСТВИЯ, ОСНОВЫ ЛЕЧЕНИЯ. СВЯЗЬ ФОСФОЛИПИДОВ С ВЫВЕДЕНИЕМ ХОЛЕСТЕРОЛА. ЛИПОТРОПНЫЕ ВЕЩЕСТВА.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) - это заболевание, при котором в полости желчного пузыря или в желчевыводящих протоках образуются конкременты (камни). Камни образуются в результате осаждения желчных пигментов, холестерина, некоторых типов белков, солей кальция, инфицирования желчи, ее застоя, нарушения липидного обмена.

Причины возникновения желчнокаменной болезни:

К основным факторам риска развития желчнокаменной болезни относятся:

- пожилой и старческий возраст,
- женский пол,
- прием лекарственных препаратов, влияющих на обмен холестерина и билирубина,
- наследственность,
- нарушения питания (избыточная масса тела, резкое снижение веса, длительное голодание),
- беременность,
- заболевания, связанные с обменом веществ (сахарный диабет, метаболический синдром).

У большинства больных желчнокаменной болезнью активность ГМГ-КоА-редуктазы повышена, следовательно увеличен синтез холестерина, а активность 7-а-гидроксилазы снижена. В результате:

1. Синтез холестерина увеличен
2. Синтез желчных кислот замедлен

Это приводит к диспропорции количества холестерина и желчных кислот, секретируемых в желчь (т.е. меняется их соотношение).

Гангисимо

Т.к. пропорции нарушены, то холестерол начинает осаждаться в желчном пузыре, образуя поначалу вязкий осадок, который постепенно твердеет. Иногда он пропитывается билирубином – продуктом распада гема, белками и солями кальция.

Камни в желчном пузыре могут состоять:

- **Только из холестерина** (холестериновые камни) – белого цвета.
- Из **смеси** холестерина, билирубина, белков и кальция – коричневого цвета.

При перемещении камней из желчного пузыря в желчные протоки, они вызывают спазм желчного пузыря и протоков, что больной ощущает как приступ сильной боли. Если камень перекрывает проток некоторое время, то нарушится поступление желчи в кишечник, желчные пигменты проходят через мембраны гепатоцитов в сторону синусоидов (а так не должно быть....) и они попадают в кровь.

Это приводит к развитию обтурационной (подпеченочной) желтухи.

Основы лечения:

На начальных стадиях – **хенодезоксихолевая кислота**. Попадая в желчный пузырь, эта желчная кислота постепенно растворяет остаток холестерина. Однако это медленный процесс, требующий несколько месяцев.

При наличии клинических проявлений показано удаление желчного пузыря, как источника формирования конкрементов (камней). Удаление желчного пузыря может быть выполнено из **лапаротомного доступа** (когда выполняется большой разрез по средней линии живота или в правом подреберье) или из **лапароскопического доступа** (на передней брюшной стенке делается 4 маленьких прокола размером до 1 см, через них вводят специальные инструменты и под контролем видеокамеры выполняют удаление желчного пузыря).

СВЯЗЬ ФОСФОЛИПИДОВ С ВЫВЕДЕНИЕМ ХОЛЕСТЕРОЛА

Фосфолипиды участвуют в транспорте жиров, жирных кислот и **холестерина**. Будучи более гидрофильными, чем холестерин, благодаря наличию в молекуле остатков фосфорной кислоты, фосфолипиды являются своеобразными «растворителями» для холестерина и других высоко гидрофобных соединений. Соотношение холестерин/фосфолипиды в составе липопротеидов плазмы крови наряду с молекулярным весом липопротеидов (ЛПВП, ЛПНП или ЛПОНП) **предопределяет степень растворимости холестерина** и его атерогенные свойства. Соотношение холестерин/фосфолипиды в составе желчи предопределяет степень литогенности желчи – степень склонности к выпадению холестериновых желчных камней.

Гангисимо

ЛИПОТРОПНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Все вещества, способствующие синтезу фосфолипидов и препятствующие синтезу ТАГ, и способные предотвращать жировую инфильтрацию печени, называются **липотропными факторами**. К ним относятся:

1. **Структурные компоненты** фосфолипидов: полиненасыщенные жирные кислоты, инозитол, серин, холин, этаноламин.
2. **Метионин** – в виде S-аденозилметионина является донором метильных групп для синтеза холина и фосфатидилхолина.
3. Витамин:
 - **пиридоксин (В₆)**, способствующий образованию ФЭА из ФС.
 - **цианкобаламин (В₁₂)** и **фолиевая кислота**, участвующие в реакциях обмена серина, глицина и метионина при ресинтезе метионина из гомоцистеина. Следовательно они, хотя и не напрямую, но необходимы для синтеза фосфатидилхолина.

ЛИПОПРОТЕИНЫ КРОВИ: КЛАССИФИКАЦИЯ, СТРОЕНИЕ, ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ. АПОБЕЛКИ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ФУНКЦИИ.

Поскольку липиды являются в основе своей гидрофобными молекулами, то они транспортируются в водной фазе крови в составе особых частиц – **липопротеинов**.

Липопротеины крови - надмолекулярные образования, переносящие липиды в плазме крови, включающие белки и молекулы всех классов липидов.

Такие транспортные липопротеины можно сравнить с **орехом**, который имеет **скорлупу** и **ядро**.

- Гидрофильная поверхность - **фосфолипиды** (их полярная часть), **холестерол** (его ОН-группа), **белки**. Гидрофильность липидов поверхностного слоя призвана обеспечить растворимость липопротеиновой частицы в плазме крови,
- Гидрофобное ядро – ТАГи и эфиры холестерина.



Галисимо

Белки в липопротеинах – **АПОБЕЛКИ**. В каждом типе липопротеинов преобладают соответствующие ему апобелки, которые несут либо структурную функцию, либо являются ферментами метаболизма липопротеинов.

Различают четыре основных класса липопротеинов:

Мне 20ка через неделю: 5469 3900 1275 3412

- липопротеины высокой плотности (ЛПВП, α -липопротеины, α -ЛП),
- липопротеины низкой плотности (ЛПНП, β -липопротеины, β -ЛП),
- липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, пре- β -липопротеины, пре- β -ЛП),
- хиломикроны (ХМ).

Функции липопротеинов:

1. Перенос к клеткам тканей и органов

- насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот в составе триацилглицеролов для последующего депонирования или использования в качестве энергетических субстратов,
- полиненасыщенных жирных кислот в составе эфиров холестерина для использования клетками в синтезе фосфолипидов или образования эйкозаноидов,
- холестерина в качестве мембранного материала,
- фосфолипидов в качестве мембранного материала,

Хиломикроны и ЛПОНП ответственны, в первую очередь, за транспорт **жирных кислот** в составе ТАГ. Липопротеины высокой и низкой плотности – за транспорт свободного **холестерола** и **жирных кислот** в составе его эфиров. ЛПВП способны также отдавать клеткам часть своей фосфолипидной оболочки.

2. Удаление избытка холестерина с мембран клеток.

3. Транспорт жирорастворимых витаминов.

4. Перенос стероидных гормонов (наряду со специфическими транспортными белками).

Мне 20ка через неделю: 5469 3900 1275 3412

АПОБЕЛКИ ЛИПОПРОТЕИНОВ

Белки в липопротеинах обычно называются **апобелками**, выделяют несколько их типов – А, В, С, D, Е.

В каждом классе липопротеинов находятся соответствующие ему апобелки, выполняющие свою собственную функцию:

4. **Структурная функция («стационарные» белки)** – связывают липиды и формируют белок-липидные комплексы:
 - **апоВ-48** – присоединяет триациллицеролы,
 - **апоВ-100** – связывает как триацилглицеролы, так и эфиры холестерина,
 - **апоА-I** – акцептирует фосфолипиды,
 - **апоА-IV** – связывается с холестерином.
5. **Кофакторная функция («динамические» белки)** – влияют на активность ферментов метаболизма липопротеинов в крови:
 - **апоС-II** – кофакторгепаринзависимой липопротеинлипазы,
 - **апоС-III** – кофакторпеченочной ТАГ-липазы и ингибитор липопротеинлипазы,
 - **апоА-I, апоА-II и апоС-I** – кофакторы лецитин-холестерол-ацилтрансферазы,
 - **апоЕ** – ингибитор липопротеинлипазы.
6. **Векторная функция (белки-маркеры, стационарные)** – обеспечивают направленный транспорт липопротеинов:
 - **апоВ-48, апоВ-100 и апоА-I** – связываются со своими рецепторами клеток-мишеней,
 - **апоЕ** помогает взаимодействию векторных апобелков с рецепторами.

Названия апобелков В-48 и В-100 возникли не случайно. Длина мРНК гена апоВ равна 14 тысяч оснований и молекулярная масса "целого 100%-го" белка апоВ-100 составляет 512 кДа. В мРНК имеется глутаминовый кодон САА, который в результате процессинга мРНК превращается в терминирующий кодон UAA (стоп-кодон). В результате трансляции этой мРНК образуется укороченный апоВ – апоВ-48 (241 кДа), который содержит N-концевые аминокислотные остатки апоВ-100.

ТРАНСПОРТ ПИЩЕВЫХ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ В ОРГАНИЗМЕ. ХАРАКТЕРИСТИКА ХИЛОМИКРОНОВ: ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ, СООТНОШЕНИЕ ЛИПИДНЫХ ФРАКЦИЙ, ЗНАЧЕНИЕ, ФУНКЦИИ. ОСНОВНЫЕ АПОБЕЛКИ, ИХ ФУНКЦИЯ. СХЕМА СТРОЕНИЯ ХИЛОМИКРОНА. ГДЕ И КОГДА ОБРАЗУЮТСЯ ХИЛОМИКРОНЫ? УТИЛИЗАЦИЯ ХИЛОМИКРОНОВ В ТКАНЯХ. РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗЫ.

Транспорт ТАГ:

-от кишечника к тканям (экзогенные ТАГ) – ХИЛОМИКРОНАМИ

-от печени к тканям (эндогенные ТАГ) – ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности)

ХИЛОМИКРОНЫ

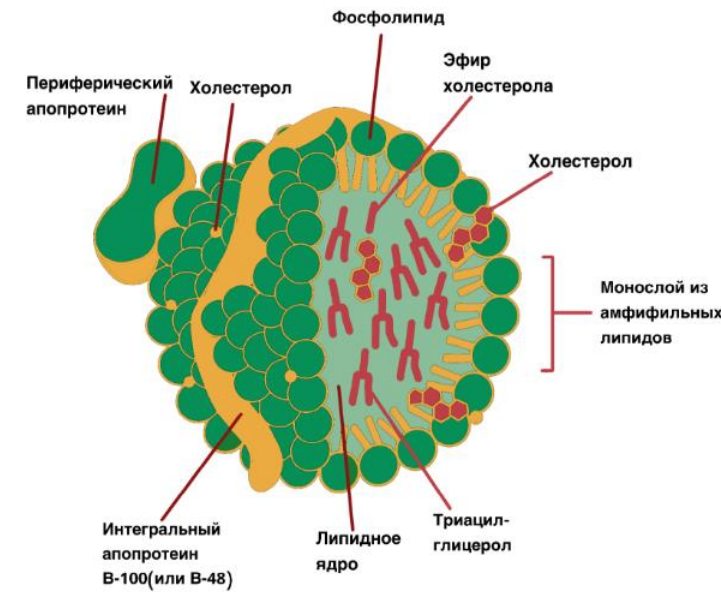
Они формируются в кишечнике из ресинтезированных жиров и являются самыми крупными липопротеинами. В их составе преобладают ТАГ, мало белка, фосфолипидов и холестерина ((2% белка, 87% ТАГ, 2% ХС (холестерола), 5% эфиров ХС, 4% фосфолипидов).

Основной апобелок- апоВ-48, в плазме крови хиломикрон получает от ЛПВС белки апоС-II и апоЕ.

- В норме натощак не обнаруживаются, в крови появляются после приема пищи, поступая из лимфы через грудной лимфатический проток, и полностью исчезают через 10-12 часов,
- не атерогенны.

Строение. На поверхности слой фосфолипидов с «головками», обращёнными к водной фазе. Триацилглицерины изолированы и находятся внутри, составляют 80% массы частицы. Несколько аполипопротеинов, выступающих на поверхности (В-46, С-III, С-II) – это сигналы при поглощении и метаболизме содержимого хиломикрона. Диаметр хиломикрона от 100 до 500нм – это самые крупные липопротеины.

СТРОЕНИЕ ХИЛОМИКРОНА



Таниссимо

Функция: транспорт экзогенных ТАГ из кишечника в ткани, запасующие или использующие жирные кислоты, в основном в **жировую ткань, миокард, скелетные мышцы и лактирующую молочную железу**, в меньшей степени в легкие, костный мозг, почки, селезенку. На эндотелии капилляров этих тканей имеется фермент **липопротеинлипаза**.

Количество **липопротеинлипазы** в жировой ткани увеличивается при действии **инсулина** и **прогестерона**. Активность фермента здесь также возрастает при регулярном потреблении алкоголя (в эксперименте ежедневно по две условные единицы спирта), и как побочный эффект происходит одновременное повышение в крови антиатерогенных ЛПВП. При действии **адреналина** в жировой ткани активность липопротеинлипазы снижается. У мужчин относительное количество фермента в жировой ткани по сравнению с мышечной ниже, чем у женщин (влияние **тестостерона**).

МЕТАБОЛИЗМ ХИЛОМИКРОНОВ, ТРАНСПОРТ ТАГ.

1. После ресинтеза жиров в эпителиоцитах кишечника формируются **первичные** хиломикроны, имеющие **только апоВ-48**.
2. Из-за большого размера они не проникают напрямую в кровеносное русло и эвакуируются **через лимфатическую систему**, попадая в кровь через грудной лимфатический проток.
3. В крови хиломикроны взаимодействуют с ЛПВП (липопротеины высокой плотности) и приобретают от них **апоС-II** и **апоЕ**, образуя зрелые формы. Белок апоС-II является активатором фермента **липопротеинлипазы**, белок апоЕ понадобится для удаления из крови остаточных хиломикрон.
4. На эндотелии капилляров вышеперечисленных тканей находится фермент **липопротеинлипаза (ЛПЛ)**, отщепляющая жирные кислоты от ТАГ в положении 1 и 3, в результате накапливаются моно- и диацилглицеролы.
5. Находясь в плазме крови, хиломикроны также взаимодействуют с ЛПВП, отдавая им часть своих МАГ и ДАГ и получая взамен эфиры ХС.
6. После взаимодействия хиломикрона с липопротеинлипазой полученные **свободные жирные кислоты** проникают в **клетки** органа, либо остаются в **плазме крови** и в комплексе с **альбумином** разносятся с кровью в



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХИЛОМИКРОНА И ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗЫ

другие ткани. Липопротеинлипаза способна удалить до 90% всех ТАГ, находящихся в хиломикроне.

7. **Остаточные** (ремнантные) хиломикроны, сохранившие в своем составе МАГ и ДАГ, попадают в **гепатоциты** посредством апоЕ-рецепторного эндоцитоза и разрушаются до составных частей.

8. Часть фосфолипидной оболочки ремнантных хиломикронов, содержащая апоС-II и апоЕ, способна "отрываться" от основной частицы и формировать первичные ЛПВП.

ИСТОЧНИКИ ТАГ В ПЕЧЕНИ. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОПРОТЕИНОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ: ИХ ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ, ЗНАЧЕНИЕ, ФУНКЦИЯ. СХЕМА СТРОЕНИЯ ЛПОНП. ОСНОВНЫЕ АПОБЕЛКИ, ИХ ФУНКЦИЯ. СХЕМА СТРОЕНИЯ ЛПОНП. УСЛОВИЯ, ПРИ КОТОРЫХ ОБРАЗУЮТСЯ ЭТИ ЛИПОПРОТЕИНЫ. УТИЛИЗАЦИЯ ЛПОНП В ТКАНЯХ. РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗЫ.

Источники ТАГ в печени(я честно говоря хз чё тут сказать?????): глицерол или фосфатидная кислота, ацил-производные ЖК.

ЛИПОПРОТЕИНЫ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ (ЛПОНП)

- синтезируются в печени из эндогенных и экзогенных липидов,
- в их составе преобладают ТАГ, около 40% от массы составляют белок, фосфолипиды и холестерол (8% белка, 60% ТАГ, 6% ХС, 12% эфиров ХС, 14% фосфолипидов),
- основным белком является апоВ-100, выполняющий структурную функцию,
- в норме концентрация 1,3-2,0 г/л,
- слабо атерогенны.

Функция: транспорт эндогенных и экзогенных ТАГ от печени в ткани, запасующие и использующие жирные кислоты, т.е. в те же ткани, что и хиломикроны.

Метаболизм:

1. **Первичные** ЛПОНП образуются в печени и содержат только **апоВ-100**. Липидный компонент синтезируется

Липиды

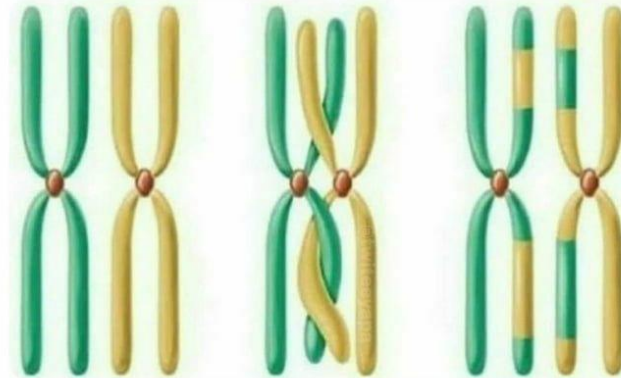
- из пищевых липидов, МАГ и ДАГ, пришедших в гепатоциты с остаточными хиломикронами,
 - из липидов, синтезируемых из глюкозы.
2. В крови первичные ЛПОНП взаимодействуют с ЛПВП и приобретают от них **апоС-II** и **апоЕ**, образуя зрелые формы.
 3. Аналогично хиломикронам, на эндотелии капилляров ряда тканей зрелые ЛПОНП подвергаются воздействию **липопротеинлипазы** с образованием свободных жирных кислот. Жирные кислоты перемещаются в клетки органа, либо остаются в плазме крови и в комплексе с **альбумином** разносятся с кровью в другие ткани.
 4. При действии липопротеинлипазы в составе ЛПОНП снижается количество ТАГ и нарастает доля МАГ и ДАГ. Зрелый ЛПОНП превращается в остаточный (ремнантный) ЛПОНП.
 5. Находясь в плазме крови, ЛПОНП взаимодействуют с ЛПВП, отдавая им часть своих МАГ и ДАГ и получая взамен эфиры ХС.
 6. **Остаточные** ЛПОНП (также называемые липопротеины промежуточной плотности, ЛППП) в соотношении примерно 50 на 50
 - либо попадают в **гепатоциты** посредством эндоцитоза, связанного со смешанным рецептором к апоЕ и апоВ-100-белкам,
 - либо после воздействия на них **печеночной липазы**, находящейся в синусоидах печени, превращаются в следующий класс липопротеинов – **липопротеины низкой плотности** (ЛПНП).

Самый



Marvel: Infinity war was the most ambitious crossover in history.

Chromosomes: Hold my telomeres..



Cation
cat·i·on

Pronunciation: [kat-ahy-uh n, -on]
-noun, Chemistry

1. An ion with a paws-itive charge.
2. The cutest ion ever.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И РОЛЬ АПО В₁₀₀ РЕЦЕПТОРА. ЗНАЧЕНИЕ РЕЦЕПТОР-ОПОСРЕДОВАННОГО ЭНДОЦИТОЗА ЛПНП И ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ИХ КОМПОНЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОЦИТОЗА. РОЛЬ АЦИЛ-СКОА:ХОЛЕСТЕРОЛ-АЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ (АХАТ).

Честно говоря я ничо не нашла нормального... но мы берём от жизни что дают...

Аполипопротеин В (апоВ, англ. apolipoprotein В, apoВ) — единственный аполипопротеин липопротеинов низкой плотности, носитель «плохого холестерина», вызывающего *накопление* холестерина в стенках кровеносных сосудов. АпоВ является также основным аполипопротеином хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности и их остатков. АпоВ является лигандом для ЛПНП-рецептора, что важно для деградации липопротеинов низкой плотности в печени. Однако, накопление апоВ в крови приводит к развитию атеросклероза. Концентрация апоВ в крови является даже более достоверным индикатором риска атеросклероза, чем общий холестерин или холестерин ЛПНП.

В организме синтезируется **две изоформы** апоВ: апоВ-100 и апоВ-48.

АпоВ-100 синтезируется в печени и соответствует полному 100% гену АПОВ. В кишечнике, однако, синтезируется изоформа, соответствующая лишь половине (точнее около 48% — отсюда и название) гена АПОВ — апоВ-48. АпоВ-100 — белок, состоящий из 4536 аминокислот с молекулярной массой 512 кДа, и является одним из самых больших белков организма. АпоВ-48 примерно в 2 раза меньше. Обе изоформы апоВ очень гидрофобны и глубоко погружены в липидный слой липопротеина, не растворимы в воде и без липида не существуют. АпоВ-48 является компонентом липопротеинов кишечного происхождения — хиломикронов и остатков хиломикронов. Так как апоВ-48 не содержит участка, распознающегося ЛПНП-рецептором, эти частицы деградируют за счёт апоЕ, другого лиганда данного рецептора.

АпоВ-100 — компонент липопротеинов печёночного происхождения — ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП. АпоВ-100 определяет захват и последующую деградацию ЛПНП печенью.

РЕЦЕПТОР-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ЭНДОЦИТОЗ И РОЛЬ АХАТ

Печень в силу своего размера является основным местом рецептор-опосредованного катаболизма ЛПНП. Рецепторы ЛПНП связывают также ЛПОНП и один из подклассов ЛПВП, характеризующийся наличием апоЕ .

В нормальных клетках рецепторы ЛПНП взаимодействуют с лигандом апо-В-100 на ЛПНП, после чего интактный ЛПНП захватывается клеткой путем эндоцитоза . В лизосомах ЛПНП распадается; эфиры холестерина при этом гидролизуются, а свободный холестерин выходит

в цитоплазму, где ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу и de novo синтез холестерина и активирует АХАТ (ацил холестерол ацилтрансфераза фермент, катализирующий реакции этерификации холестерина).

Количество рецепторов ЛПНП на поверхности клетки, по-видимому, регулируется в зависимости от потребности клетки в холестероле, необходимом для образования мембран и биосинтеза стероидных гормонов. При повышении концентрации холестерина в клетке уменьшается количество рецепторов ЛПНП.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНСПОРТА СВОБОДНОГО ХОЛЕСТЕРОЛА И ЕГО ЭФИРОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ. СОСТАВ И СТРОЕНИЕ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ. ТИПЫ АПОБЕЛКОВ, ИХ ФУНКЦИИ. МЕТАБОЛИЗМ ЛПНП И ЛПВП В ПЛАЗМЕ КРОВИ. РЕАКЦИЯ, КАТАЛИЗИРУЕМАЯ ЛЕЦИТИН:ХОЛЕСТЕРОЛ-АЦИЛТРАНСФЕРАЗОЙ (ЛХАТ).

Транспорт холестерина и его эфиров осуществляется липопротеинами низкой и высокой плотности.

ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ (ЛПВП)

- образуются в печени de novo, в плазме крови при распаде хиломикрон, некоторое количество в стенке кишечника,
- в составе частицы примерно половину занимают белки, еще четверть фосфолипиды, остальное холестерин и ТАГ (50% белка, 25% ФЛ, 7% ТАГ, 13% эфиров ХС, 5% свободного ХС),
- основным апобелком является апо А1, содержат апоЕ и апоСII.

Функция:

1. Транспорт свободного ХС от тканей к печени.
2. Фосфолипиды ЛПВП являются источником полиеновых кислот для синтеза клеточных фосфолипидов и эйкозаноидов.

Метаболизм:

1. Синтезированный в печени ЛПВП (насцентный или первичный) содержит в основном фосфолипиды и апобелки. Остальные липидные компоненты накапливаются в нем по мере метаболизма в плазме крови.

2-3. В плазме крови насцентный ЛПВП сначала превращается в **ЛПВП3** (условно его можно назвать "зрелый"). В этом превращении главным является то, что ЛПВП

- забирает от клеточных мембран свободный холестерин при непосредственном контакте или при участии специфических транспортных белков,
- взаимодействуя с мембранами клеток, отдает им часть фосфолипидов из своей оболочки, доставляя таким образом полиеновые жирные кислоты в клетки,
- тесно взаимодействует с ЛПНП и ЛПОНП, получая от них свободный холестерин. В обмен ЛПВП3 отдают эфиры ХС, образованные благодаря переносу жирной кислоты от фосфатидилхолина (ФХ) на холестерин (ЛХАТ-реакция, см п.4).

4. Внутри ЛПВП активно протекает реакция при участии **лецитин:холестерол-ацилтрансферазы** (ЛХАТ-реакция). В этой реакции остаток полиненасыщенной жирной кислоты переносится от фосфатидилхолина (из оболочки самого ЛПВП) на получаемый свободный холестерин с образованием лизофосфатидилхолина (**лизоФХ**) и эфиров ХС. ЛизоФХ остается внутри ЛПВП, эфир холестерина отправляется в ЛПНП.



5. В результате первичный ЛПВП постепенно, через зрелую форму ЛПВП3, преобразуется в **ЛПВП2** (остаточный, ремнантный). При этом происходят и дополнительные события:

- взаимодействуя с разными формами ЛПОНП и ХМ, ЛПВП получают ацил-глицеролы (МАГ, ДАГ, ТАГ), и обмениваются холестерином и его эфирами,
- ЛПВП отдают апоЕ- и апоСII-белки на первичные формы ЛПОНП и ХМ, и потом забирают обратно апоСII-белки от остаточных форм.

Таким образом, при метаболизме ЛПВП в нем происходит накопление свободного ХС, МАГ, ДАГ, ТАГ, лизоФХ и утрата фосфолипидной оболочки. Функциональные способности ЛПВП снижаются.

6. Далее ЛПВП2 захватывается гепатоцитами при помощи **апоА-1-рецептора**, происходит эндоцитоз и частица разрушается.

ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ (ЛПНП)

- образуются в гепатоцитах de novo и в сосудистой системе печени под воздействием печеночной **ТАГ-липазы** из ЛПОНП,
- в составе преобладают холестерол и его эфиры, другую половину массы делят белки и фосфолипиды (38% эфиров ХС, 8% свободного ХС, 25% белки, 22% фосфолипидов, 7% триацилглицеролов),
- основным апобелком является **апоВ-100**,
- нормальное содержание в крови 3,2-4,5 г/л,
- **САМЫЕ АТЕРОГЕННЫЕ**

Функции:

1. **Транспорт холестерола** в клетки, использующих его

- для реакций синтеза половых гормонов (половые железы), глюкокортикоидов и минералокортикоидов (кора надпочечников),
- для превращения в холекальциферол (кожа),
- для образования желчных кислот (печень),
- для выведения в составе желчи (печень).

2. **Транспорт полиеновых жирных кислот** в виде эфиров ХС в некоторые клетки рыхлой соединительной ткани (фибробласты, тромбоциты, эндотелий, гладкомышечные клетки), в эпителий гломерулярной мембраны почек, в клетки костного мозга, в клетки роговицы глаз, в нейроны, в базофилы аденогипофиза.

Клетки рыхлой соединительной ткани активно синтезируют **эйкозаноиды**. Поэтому им необходим постоянный приток полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), что осуществляется через апо-В-100-рецептор, т.е. регулируемым поглощением ЛПНП, которые несут ПНЖК в составе эфиров холестерола.

Метаболизм:

Таниссимо

1. В крови первичные ЛПНП взаимодействуют с ЛПВП, отдавая свободный ХС и получая этерифицированный. В результате в них происходит **накопление эфиров ХС**, увеличение гидрофобного ядра и "выталкивание" белка апоВ-100 на поверхность частицы. Таким образом, первичный ЛПНП переходит в зрелый.
2. На всех клетках, использующих ЛПНП, имеется высокоафинный рецептор, специфичный к ЛПНП – апоВ-100-рецептор. Около 50% ЛПНП взаимодействует с апоВ-100-рецепторами разных тканей и примерно столько же поглощается гепатоцитами.
3. При взаимодействии ЛПНП с рецептором происходит эндоцитоз липопротеина и его лизосомальный распад на составные части – фосфолипиды, белки (и далее до аминокислот), глицерол, жирные кислоты, холестерол и его эфиры.
 - ХС превращается в гормоны или включается в состав мембран,
 - излишки мембранного ХС удаляются с помощью ЛПВП,
 - принесенные с эфирами ХС ПНЖК используются для синтеза эйкозаноидов или фосфолипидов.
 - при невозможности удалить ХС часть его этерифицируется с олеиновой или линолевой кислотами ферментом ацил-SКоА:холестерол-ацилтрансферазой (АХАТ-реакция)



РОЛЬ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ОБМЕНЕ ХОЛЕСТЕРОЛА. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИТАМИНА F: СТРОЕНИЕ, ИСТОЧНИКИ, СУТОЧНАЯ ПОТРЕБНОСТЬ, БИОХИМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ПРИЗНАКИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ □ 3-РЯДА: ПРЕДСТАВИТЕЛИ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ.

ВИТАМИН F был впервые описан в 1939г. (fed - жирный) и представляет **смесь эссенциальных** (незаменимых) **жирных кислот**. Линолевая и линоленовая кислоты содержатся в растительных маслах (кукурузном, подсолнечном и др.), арахидоновая – в мясе и печени. При исключении этих кислот из рациона у животных останавливается рост, падает вес, появляются чешуйчатые дерматиты, онемение кончика хвоста и наступает смертельный исход.

Суточная потребность: 5-10г

Строение: незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты.

- линолевая C18:2 (18:2 – 18 атомов C, 2 двойные связи)
- линоленовая C18:3
- арахидоновая C20:4

К основным биологическим **функциям** витамина F относятся:

- обеспечение нормального состояния кровеносных сосудов (при его недостатке возникает их хрупкость, увеличивается проницаемость);
- повышение устойчивости организма к инфекционным заболеваниям и рентгеновским лучам;
- улучшение обмена веществ в коже;
- **липотропное действие.**
- предшественники регуляторных соединений, носящих название **эйкозаноиды** – простагландинов (в том числе простациклинов), тромбоксанов, лейкотриенов. Простагландины, тромбоксаны, лейкотриены являются "местными гормонами", т.е. после синтеза действуют только на соседние клетки

Ганиссимо

!!! Велика роль витамина F и в **обмене холестерина**: витамин способствует переводу холестерина в растворимые формы, чем облегчает его выведение из организма. Витамин оказывают укрепляющее действие на стенки кровеносных сосудов, снижая их проницаемость и повышая эластичность

Гиповитаминоз:

- Пищевая недостаточность
- нарушение желчеотделения
- переваривания и всасывания жиров

Клиническая картина: фолликулярный гиперкератоз (гусиная кожа), воспалительные поражения кожи, почек, нарушение репродуктивных функций, жировая инфильтрация печени, атеросклероз.

Напоминаю, что витамин F – единственный витамин, который организм, по сути, может использовать в качестве **источника энергии**.

ОМЕГА-3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ (ПНЖК) относятся к семейству ненасыщенных жирных кислот, имеющих двойную углерод-углеродную связь в омега-3-позиции, то есть после третьего атома углерода, считая от метилового конца цепи жирной кислоты.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты входят в состав **клеточных мембран и кровеносных сосудов**, не синтезируются в нужных количествах в организме человека и являются одним из необходимых компонентов полноценного здорового питания.

Основной источник в пище — рыба.

Наиболее важными омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами являются альфа-линоленовая кислота (**АЛК**), эйкозапентаеновая кислота (**ЭПК**) и докозагексаеновая кислота (**ДГК**).

ОМЕГА-3-ЖИРНАЯ КИСЛОТА



Ганиссимо

Биологические эффекты, оказываемые омега-3 жирными полиненасыщенными кислотами, реализуются на клеточном и органном уровнях. Являясь структурным компонентом биологических мембран клеток, омега-3 ПНЖК оказывают непосредственное влияние на:

- текучесть липидного биослоя, проницаемость мембран
- мембраносвязанную ферментную активность
- функционирование мембранных рецепторов и распознавание антигенов
- электрофизиологические свойства мембран

Гипотеза о том, что содержащиеся в пище омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты могут оказывать защитное действие от ИБС, появилась на основании результатов обследования гренландских эскимосов, пища которых характеризовалась большим потреблением морских продуктов (особенно мяса тюленей и китов) и которые имели низкую частоту случаев ИБС. Обнаружено, что эскимосы имеют более низкий уровень в плазме крови триглицеридов и общего холестерина за счет более высокого содержания атерогенных **липопротеидов низкой плотности** и **липопротеидов очень низкой плотности**, чем уровни этих показателей у датчан. Концентрация антиатерогенных липопротеидов высокой плотности оказалась более высокой у эскимосов-мужчин, чем у датчан-мужчин. Количество потребляемой рыбы, содержащей значительное количество эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, оказывало благотворный эффект на концентрацию в плазме крови липидов и липопротеидов в популяциях жителей Японии, племен Восточной Африки, живущих на побережье озер, жителей побережий Индии и России.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОИЗВОДНЫХ ЭЙКОЗОТРИЕНОВОЙ (ω 6), АРАХИДОНОВОЙ (ω 6) И ЭЙКОЗОПЕНТАЕНОВОЙ (ω 3) КИСЛОТ – ЭЙКОЗАНОИДЫ (ПРОСТАГЛАНДИНЫ, ПРОСТАЦИКЛИНЫ, ЛЕЙКОТРИЕНЫ, ТРОМБОКСАНЫ). БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ ЭЙКОЗАНОИДОВ. СХЕМА НАЧАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ СИНТЕЗА НА ПРИМЕРЕ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ, РОЛЬ ФЕРМЕНТОВ – ФОСФОЛИПАЗА А₂, ЦИКЛООКСИГЕНАЗА, ЛИПОКСИГЕНАЗА. КАКИЕ ГОРМОНЫ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ВЛИЯЮТ НА СИНТЕЗ ЭЙКОЗАНОИДОВ

Эйкозаноиды - окисленные производные эйкозановых кислот: эйкозотриеновой (C₂₀:3), арахидоновой (C₂₀:4), тимнодоновой (C₂₀:5) жирных кислот.

Активность эйкозаноидов значительно различается от **числа двойных связей** в молекуле, которое зависит от строения исходной жирной кислоты.

Гангисимо

Группы эйкозаноидов:

ПРОСТАГЛАНДИНЫ (Pg)	Синтезируются почти во всех клетках Типы: А, В,С, D, Е, F Функция: изменение тонуса гладких мышц бронхов, мочеполовой и сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, при этом направленность изменений различна в зависимости от типа простагландинов, типа клетки и условий. Они также влияют на температуру тела.
ПРОСТАЦИКЛИНЫ (Pg I)	Подвид простагландинов. Функция: вызывают дилатацию мелких сосудов, но еще обладают особой функцией – ингибируют агрегацию тромбоцитов . Их активность возрастает при увеличении числа двойных связей в исходных жирных кислотах. Синтезируются в эндотелии сосудов миокарда, матки, слизистой желудка.
ТРОМБОКСАНЫ (Tx)	Образуются в тромбоцитах, стимулируют их агрегацию и вызывают сужение сосудов. Их активность снижается при увеличении числа двойных связей в исходных жирных кислотах.
ЛЕЙКОТРИЕНЫ (Lt)	Синтезируются в лейкоцитах, в клетках легких, селезенки, мозга, сердца. Типы: А,В,С,D,Е,F Функция: В лейкоцитах они стимулируют подвижность, хемотаксис и миграцию клеток в очаг воспаления, в целом они активируют реакции воспаления, предотвращая его хронизацию. Также вызывают сокращение мускулатуры бронхов (в дозах в 100-1000 раз меньших, чем гистамин).

Так как депонироваться эйкозаноиды не могут, клетка должна синтезировать их постоянно из поступающих $\omega 6$ - и $\omega 3$ -жирных кислот.

СИНТЕЗ ЭЙКОЗАНОИДОВ

Источник: фосфолипиды клеточной мембраны

Под влиянием гистамина, комплекса антиген-антитело, цитокинов, кининов активируются фосфолипаза A2 или комбинация фосфолипазы C и ДАГ-липазы, которые отщепляют жирную кислоту из положения С2 мембранных фосфолипидов.

Полиненасыщенная жирная кислота метаболизирует в основном двумя путями:

- **циклооксигеназным**
- **липоксигеназным**

Активность этих путей в разных клетках выражена в разной степени. Циклооксигеназный путь отвечает за синтез простагландинов и тромбоксанов, липоксигеназный – за синтез лейкотриенов.

Блокирование циклооксигеназы в почках, как побочный эффект салицилатов, вызывает уменьшение синтеза простагландинов в почечных сосудах и снижение кровообращения в почках.

Лекарственная регуляция синтеза

Гормоны коры надпочечников глюкокортикоиды опосредованно, через синтез специфических белков, **подавляют активность фосфолипазы A2** и, следовательно, образование всех типов эйкозаноидов. На этом основано широкое использование препаратов кортизола (преднизолон, дексаметазон) для лечения воспалительных, аутоиммунных и аллергических состояний.

Нестероидные противовоспалительные средства (аспирин, индометацин, ибупрофен) ингибируют **циклооксигеназу** и снижают выработку простагландинов и тромбоксанов. Они нашли применение как противовоспалительные, жаропонижающие и анальгезирующие средства, и в кардиологии для профилактики тромбозов (аспирин).



Самое



*ну и кто из вас блять
не делает ни хуя*

АТЕРОСКЛЕРОЗ. ГИПОЛИПОПРОТЕИНЕМИИ.

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЯ ТРАНСПОРТА ХОЛЕСТЕРОЛА В ТКАНИ – ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ ПА ТИПА (СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ), ЕЁ ПРИЧИНЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ.

Дислиппротеинемии – нарушения обмена ЛП (липопротеинов) крови, и, соответственно, нарушения обмена липидов, которые транспортируются липопротеинами.

Проявляются они чаще всего повышением концентрации одного типа ЛП, либо сочетанным увеличением содержания нескольких типов ЛП.

Наиболее распространены нарушения обмена холестерина и триацилглицеролов. Нарушения обмена холестерина чаще всего приводят к гиперхолестеролемии и последующему развитию атеросклероза.

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

Это моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным **повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП)** в крови, и как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте

Подтип 2a

Заболевание, которое может быть обусловлено двумя причинами:

1. **Дефектом рецепторов ЛПНП** (липопротеинов низкой плотности) - в результате которых нарушается захват клетками ЛПНП-частиц и в крови повышается уровень ХС(холестерола)-ЛПНП
2. **Мутацией гена апоВ-100** -играющего ключевую роль в связывании и выведении из кровотока циркулирующих ЛПНП-частиц

При этом:

- повышена концентрация ЛПНП
- гиперхолестеролемия (повышенное содержание холестерина в крови)
- ранний атеросклероз
- ксантоматоз - отложение в коже, сухожилиях и других тканях, иногда во внутренних органах холестерина и (или) триглицеридов в форме очаговых скоплений, называемых ксантомами

- гепатоспленомегалия – увеличение размеров печени и селезёнки

Первичная гиперлипопротеинемия I типа встречается редко и проявляется в раннем возрасте, такие дети без экстренных мер лечения погибают в возрасте 5-6 лет. Лечение проводят путём удаления ЛПНП из крови с помощью плазмафереза, но наиболее радикальный метод – трансплантация печени.

Вторичная – сопровождает диабет, красную волчанку, нефроз, гипотиреоз, проявляется ожирением

Подтип 2б

Вызвана **функциональным** снижением активности **апоВ-100-рецептора** которое развивается при нарушении формирования зрелых форм ЛПНП.

Лабораторные показатели:

- повышена концентрация ЛПНП и ЛПОНП
- высокий уровень холестерина
- умеренное повышение триацилглицеринов

Клинически проявляется атеросклеротическими нарушениями.

Первичная гипер β -липопротеинемия встречается более часто и наблюдается уже в раннем возрасте. В случае гомозиготной формы заканчивается летальным исходом от инфаркта миокарда в молодом возрасте.

Вторичная отмечается при нефрозах, заболеваниях печени, миеломной болезни, макроглобулинемии.

ХАРАКТЕРИСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА (ПО СТАДИЯМ). РОЛЬ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛПНП В ИНИЦИАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА, ПРИЧИНЫ ИХ ПОЯВЛЕНИЯ. УЧАСТИЕ НЕЙТРОФИЛОВ И МОНОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА. ЧТО ТАКОЕ ПЕНИСТЫЕ КЛЕТКИ? В ЧЕМ ПРИЧИНА НАКОПЛЕНИЯ ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРОЛА В ЗОНЕ ВОСПАЛЕНИЯ?

Атеросклероз – это патология, характеризующаяся появлением *атерогенных* бляшек на внутренней поверхности сосудистой стенки. Одна из основных причин развития такой патологии – нарушение баланса между поступлением холестерина с пищей, его синтезом и выведением из организма.

ДаниSSIMO

У пациентов, страдающих атеросклерозом, **повышены концентрации ЛПНП и ЛПОНП.**

Существует обратная зависимость между концентрацией ЛПВП и вероятностью развития атеросклероза. Это согласуется с представлениями о функционировании ЛПНП как переносчиков ХС в ткани, а ЛПВП – из тканей.

Атеросклероз лежит в основе большинства заболеваний системы кровообращения.

- 1) **Ишемическая болезнь сердца (ИБС)** и её формы: стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная смерть;
- 2) **Цереброваскулярные заболевания** или поражения сосудов мозга: транзиторные ишемические атаки, тромбоишемический инсульт;
- 3) **Поражение нижних конечностей:** перемежающаяся хромота, трофические язвы мягких тканей голени, гангрена.

Смертность от них уже давно занимает первое место в мире и, несмотря на все достижения медицины, эта печальная статистика остаётся пока неизменной. Атеросклероз встречается у мужчин в 2–3 раза чаще, нежели у женщин. Эта разница в значительной мере объясняется «защитным» в отношении развития липоидоза действием женских половых гормонов, поскольку более высокий уровень эстрогена обеспечивает защиту.

Уже после 30–35 лет атеросклерозом болеет 75% мужчин и 38% женщин, а в возрасте 55–60 лет эти цифры приближаются к 100%.

ТРИГГЕРЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

- Курение
- Алкоголизм
- Гиперлиппротеинемия (общий холестерин > 5 ммоль/л, ЛПНП > 3 ммоль/л)
- Артериальная гипертензия
- Сахарный диабет
- Ожирение
- Гиподинамия

Гиперлипидемия

- Неправильное питание
- Наследственная предрасположенность

Базовой метаболической «предпосылкой» развития атеросклероза является **гиперхолестеролемиа** (повышенное содержание холестерина в крови). Гиперхолестеролемиа развивается:

- вследствие избыточного поступления холестерина, углеводов и жиров; короче, жиренькая калорийная пища.
- генетической предрасположенности, заключающейся в наследственных дефектах структуры рецепторов ЛПНП или апоВ-100, а также в повышенном синтезе или секреции апоВ-100 (в случае семейной комбинированной гиперлипидемии, при которой в крови повышены концентрации и ХС и ТАГ).

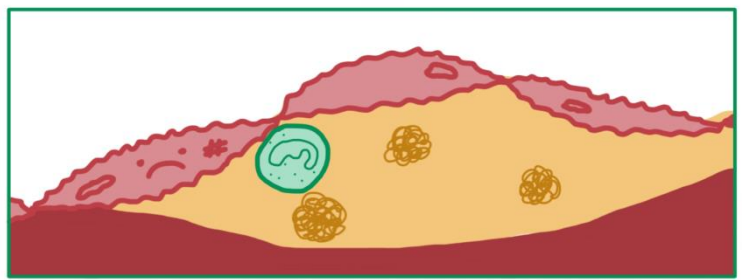
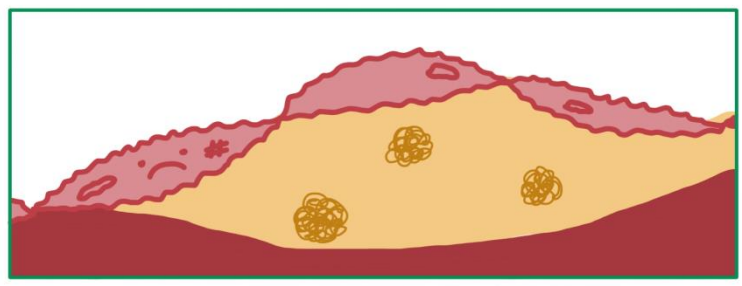
Изменения нормальной структуры липидов и белков в составе ЛПНП так же влияет на развитие атеросклероза. Это делает их чужеродными для организма и поэтому более доступными для захвата фагоцитами. Модифицирование ЛП (изменение нормальной структуры) может происходить по нескольким механизмам:

- гликозилирование белков, происходящее при увеличении концентрации глюкозы в крови;
- перекисная модификация, приводящая к изменениям липидов в липопротеинах и структуры апоВ-100;
- формирование аутоиммунных комплексов ЛП-антитело (изменённые ЛП могут становиться причиной образования аутоантител)

Итак... самое интересное!

ФОРМИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК

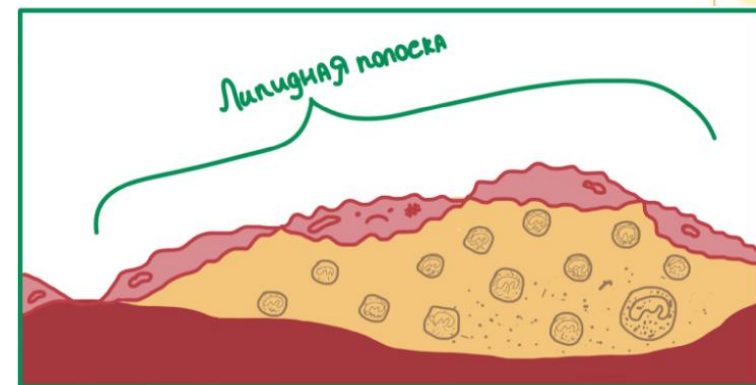
В норме ЛПНП проникают через клетки эндотелия сосудов транцитозом, верно? Для осуществления нормальных процессов. То есть это НОРМА.



Шарманка начинается, когда происходит повреждение клеток эндотелия. О триггерах мы уже поговорили – гипертензия, курение, гипергликемия, гиперхолестеролемиа.

- 1) Повреждение клеток эндотелия приводит к тому, что в эндотелиальную стенку начинает поступать **огромное количество ЛПНП**.
- 2) Белые кровяные тельца — **моноциты** — следуют за липопротеинами низкой плотности и вызывают их разрушение вследствие окисления. Возможно, вы думаете, что макрофаги, захватывающие и поглощающие липопротеины низкой плотности, полезны, но если липопротеинов низкой плотности слишком много, макрофаг поглотит столько холестерина, что может погибнуть. По сути, он объедается до смерти. После гибели он остается под поврежденным эндотелием.

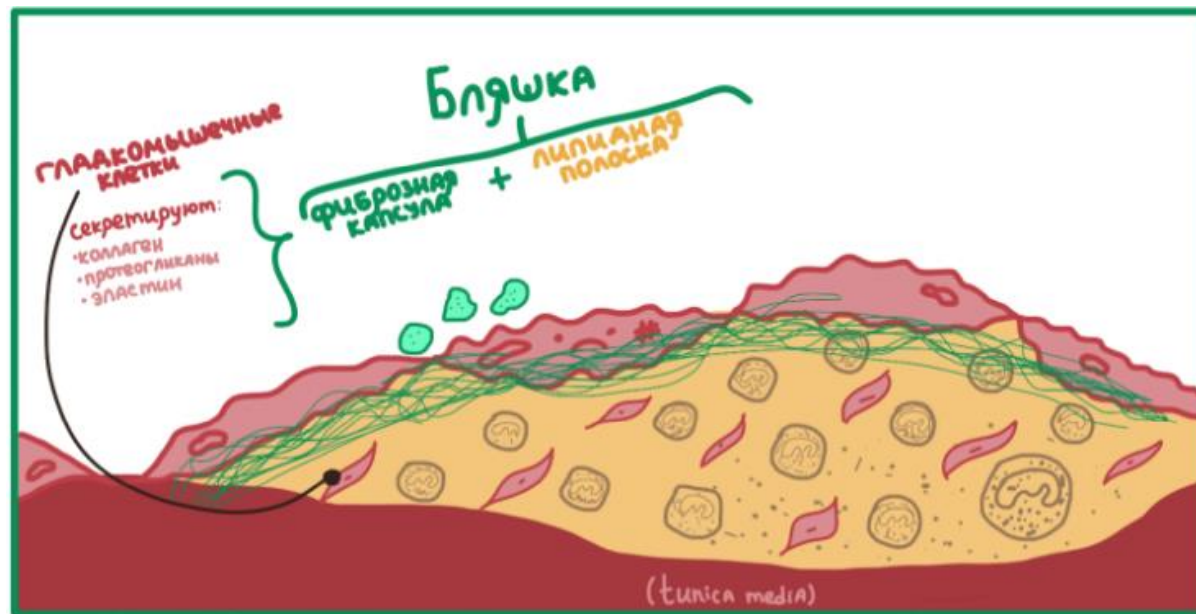
Теперь мы имеем мертвый макрофаг, заполненный липопротеинами низкой плотности и залегающий в поврежденном эндотелии. Мертвые макрофаги называют **пенистыми клетками**. В момент гибели макрофаг также *выделяет цитокины*, что приводит к увеличению количества моноцитов, которые захватывают и поглощают больше липопротеинов низкой плотности, неминуемо погибая при этом. Таким образом запускается порочный цикл чрезмерного поглощения и массовых смертей...



- 3) Моноциты объедаются и погибают, количество пенистых клеток увеличивается и образуется очаг поражения, который мы называем **липидной полоской**. Липидная полоска отличается **тромбогенностью**, это значит, что кровь на ней сворачивается. Тромбоциты собираются на поврежденном эндотелии и активируют **тромбоцитарный фактор роста**, который, в свою очередь, стимулирует РОСТ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК. Обычно гладкомышечные клетки остаются в пределах среднего уровня кровеносного сосуда, средней оболочки. Активация тромбоцитарного фактора роста приводит к перемещению средних гладкомышечных клеток во внутреннюю оболочку, где они размножаются. В процессе роста гладкой мускулатуры синтезируются коллагеновые и эластические волокна, а также протеогликаны, которые помогают сформировать вокруг липидной полоски стенку,

предотвращающую свертывание крови. Формируется **фиброзное утолщение**, а вместе липидная полоска и окружающее ее фиброзное утолщение называют **БЛЯШКОЙ**.

Фиброзная капсула + липидная полоска = **БЛЯШКА**



- 4) Вследствие образования липидных полосок пролегающая ниже гладкая мускулатура стенки кровеносного сосуда также начинает откладывать в бляшку **кальций**, создавая кристаллы.

Обычно кальций откладывается в стенку сосуда липопротеинами низкой плотности, а затем удаляется липопротеинами высокой плотности. Образование бляшки негативным образом отражается на способности липопротеинов высокой плотности к удалению кальция из сосуда, поэтому в его стенке накапливается кальций.

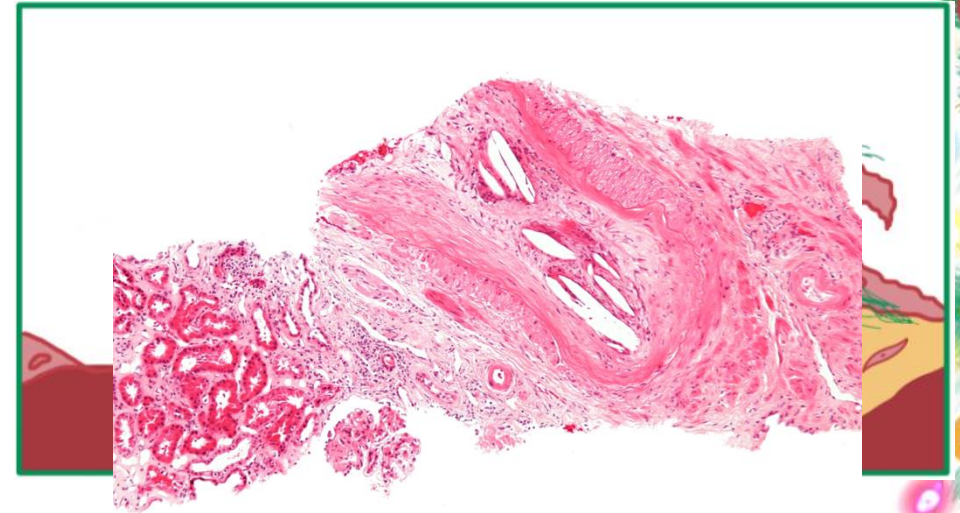
Поэтому именно отложение кальция в бляшке приводит к тому, что артерии утрачивают гибкость.

Мне 20ка через неделю: 5469 3900 1275 3412

Атеросклероз – это воспалительное заболевание, т.к. здесь активно участвуют клетки иммунной системы. Если в организме присутствует инфекция или воспаление, в крови вырастает содержание так называемого С-реактивного белка. Поскольку повышенный уровень С-реактивного белка не является специфическим показателем для диагностики атеросклероза, он может выступать в качестве тревожного сигнала о возможном наличии атеросклероза, особенно если присутствуют другие симптомы атеросклероза.

- 5) Время от времени на фиброзном утолщении появляются **трещины**, вследствие чего расположенные под ним тромбогенные пенные макрофаги контактируют с кровью. Это происходит бессистемно и если это случается, через несколько мгновений на частично закупоренной артерии начинает формироваться **кровяной сгусток**, что быстро приводит к еще большему затруднению прохождения крови через нее.

Когда кровеносный сосуд закупоривается бляшкой скопившимся сверху кровяным сгустком примерно на 70%, клетки в областях, требующих притока крови, клетки начинают разрушаться и умирать.



В некоторых случаях от основной бляшки отделяется некоторая часть. Она превращается в **тромб**, который перемещается вместе с потоком крови до тех пор, пока не застрянет в более мелком кровеносном сосуде или другой артерии со значительным образованием тромбоцитарных бляшек. Это четко показывает биопсия ткани, поскольку в пораженном кровеносном сосуде имеются пустоты от растворившегося холестерина — большие белые элементы в середине кровеносного сосуда.

К ЧЕМУ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ УМЕНЬШЕНИЕ ПРОСВЕТА СОСУДОВ В РАЗНЫХ АРТЕРИЯХ:



Светочка прекрасно изобразила это на картинке :3

ПРОФИЛАКТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

- Поддержание нормального АД
- Отказ от курения
- Избегание пищи с высоким содержанием сахара и жира

То, на что мы не можем повлиять, но что так же оказывает влияние на развитие атеросклероза:

- старение
- семейная предрасположенность (гиперхолестеролемиа)

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛЕЧЕНИЯ

Мне 20ка через неделю: 5469 3900 1275 3412

Sanissimo

- Гипокалорийная диета
- Гипохолестериновая диета (не более 300 мг/сут)
- Обогащение пищи полиеновыми жирными кислотами
- Витамины С,Е,А (антиоксидантная функция)

Меры по коррекции диеты недостаточны при лечении выраженной гиперхолестеремии и атеросклерозе. В этом случае лечение, как правило, комплексное.

- **Размыкание цикла энтерогепатической циркуляции желчных кислот.** Для этого используют лекарства типа холистерамина – полимера, который в кишечнике адсорбирует жёлчные кислоты и выводится с фекалиями, уменьшая таким образом возврат жёлчных кислот в печень. В печени при этом увеличивается захват ХС из крови для синтеза новых жёлчных кислот.
- **Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы** - такие препараты могут практически полностью подавить синтез собственного ХС в организме. В этих условиях печень также увеличивает захват ХС из крови.

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ТРАНСПОРТА ЛИПИДОВ – ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ. ИХ ПРИЧИНЫ И ПРОЯВЛЕНИЯ.

Дислипопротеинемии – нарушения обмена липопротеинов (ЛП) крови и, соответственно, нарушения обмена липидов, транспортируемых ЛП. При дислипопротеинемиях содержание отдельных ЛП в плазме крови может быть повышено, снижено или они полностью отсутствуют. Дислипопротеинемии могут быть либо специфическим первичным проявлением нарушений в обмене липидов и ЛП, либо сопутствующим синдромом при некоторых заболеваниях внутренних органов. При успешном лечении основного заболевания последние обычно исчезают.

К гиполипопротеинемиям относят следующие состояния:

Мне 20ка через неделю: 5469 3900 1275 3412

Тангисимо

1. **Абеталипопротеинемия** – возникает при редком наследственном заболевании, дефекте гена апопротеина В, когда нарушается синтез белков апоВ-100 в печени и апоВ-48 в кишечнике. В результате в клетках слизистой оболочки кишечника не формируются хиломикроны (ХМ), а в печени – липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), и в клетках этих органов накапливаются капельки жира.
2. **Семейная гипобеталипопротеинемия:** концентрация ЛП, содержащих апоВ составляет лишь 10-15% от нормального уровня, но организм способен образовывать ХМ.
3. **Семейная недостаточность α -ЛП (болезнь Тангира):** в плазме крови практически не образуются липопротеины высокой плотности (ЛПВП), а в тканях накапливается большое количество эфиров холестерина (ХС), у пациентов отсутствует апоС-II, являющийся активатором липопротеинлипазы (ЛПЛ), что ведет к характерному для данного состояния повышению концентрации триацилглицеролов в плазме крови.

Кратко о типах:

ТИП I – Семейная гиперхиломикронемия

Генетические дефекты любого из белков, участвующих в метаболизме ХМ (хиломикронов), приводят к развитию семейной гиперхиломикронемии – накоплению ХМ в крови. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте, характеризуется гепатоспленомегалией, панкреатитом, абдоминальными болями.

Лечение: диета с низким содержанием липидов (до 30 г/сутки) и высоким содержанием углеводов.

ТИП II - Семейная гиперхолестеролемиа.

Как уже говорилось, существует 2 типа:

II а – характеризующийся высоким содержанием в крови **липротеинов низкой плотности (ЛПНП)**

II б – с повышенным уровнем как **ЛПНП, так и ЛПОНП** (липопротеинов очень низкой плотности)

Заболевание связано с нарушением рецепции и катаболизма ЛПНП – дефект клеточных рецепторов для ЛПНП или изменение их структуры, сопровождается усилением биосинтеза холестерина, апо-В и ЛПНП.

Мне 20ка через неделю: 5469 3900 1275 3412

Лечение: диета с низким содержанием холестерина и насыщенных жиров.

ТИП III - семейная дисбеталипопротеинемия.

Обусловлена **аномальным составом ЛПОНП**. Они обогащены свободным холестерином и дефектным апо-Е, тормозящим активность печеночной триглицероллипазы. Это ведет к нарушениям катаболизма ХМ и ЛПОНП. Состояние характеризуется высоким содержанием остатков ЛПОНП, гиперхолестеремией и триацилглицеролемией, наблюдаются ксантомы, атеросклеротические поражения периферических и коронарных сосудов.

Лечение: диетотерапия, направленная на снижение веса.

ТИП IV - семейная гипертриацилглицеролемия

Повышенное образование ЛПОНП в печени, либо замедленный их катаболизм, либо то и другое вместе взятое. Повышение уровня триглицеридов в плазме крови происходит за счет фракции ЛПОНП.

Лечение: диетотерапия, направленная на снижение веса.

ТИП V - гиперпребеталипопротеинемия с гиперхиломикронемией

При этом типе патологии изменения фракций ЛП крови носят сложный характер: **повышено содержание ХМ и ЛПОНП**, уровень фракций ЛПНП и ЛПВП уменьшен. Больные часто имеют избыточную массу тела, возможно развитие гепатоспленомегалии, панкреатита, атеросклероз развивается не во всех случаях. Как вторичное явление гиперлипопротеинемия V типа может наблюдаться при инсулинзависимом сахарном диабете, гипотериозе, панкреатите, алкоголизме, гликогенозе I типа.

Мне 20ка через неделю: 5469 3900 1275 3412

Лечение: диетотерапия, направленная на снижение веса, диета с низким содержанием углеводов и липидов.

ДОРОГИЕ ДРУЗЬЯ, ВСЁ!

На этом мы с вами прощаемся до следующего года!

Пусть он будет намного лучше, чем уходящий <3



Курина Таня, 2.2.15

Иллюстрации: Логунова Света

Оформление: Акопова Настя

2020 год