

СТРОЕНИЕ И ОБМЕН ЛИПИДОВ

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация липидов сложна, так как в класс липидов входят вещества весьма разнообразные по своему строению. Их объединяет только одно свойство – гидрофобность. По отношению к гидролизу в щелочной среде все липиды подразделяют на две большие группы: омыляемые и неомыляемые. Среди **неомыляемых** определена большая группа стероидов, в состав которой входят холестерол и его производные: стероидные гормоны, стероидные витамины, желчные кислоты. Среди **омыляемых** липидов существуют **простые** липиды, т.е. состоящие только из спирта и жирных кислот (воска, триацилглицеролы, эфиры холестерола), и **сложные** липиды, включающие, кроме спирта и жирных кислот, вещества иного строения (фосфолипиды, гликолипиды, сфинголипиды).

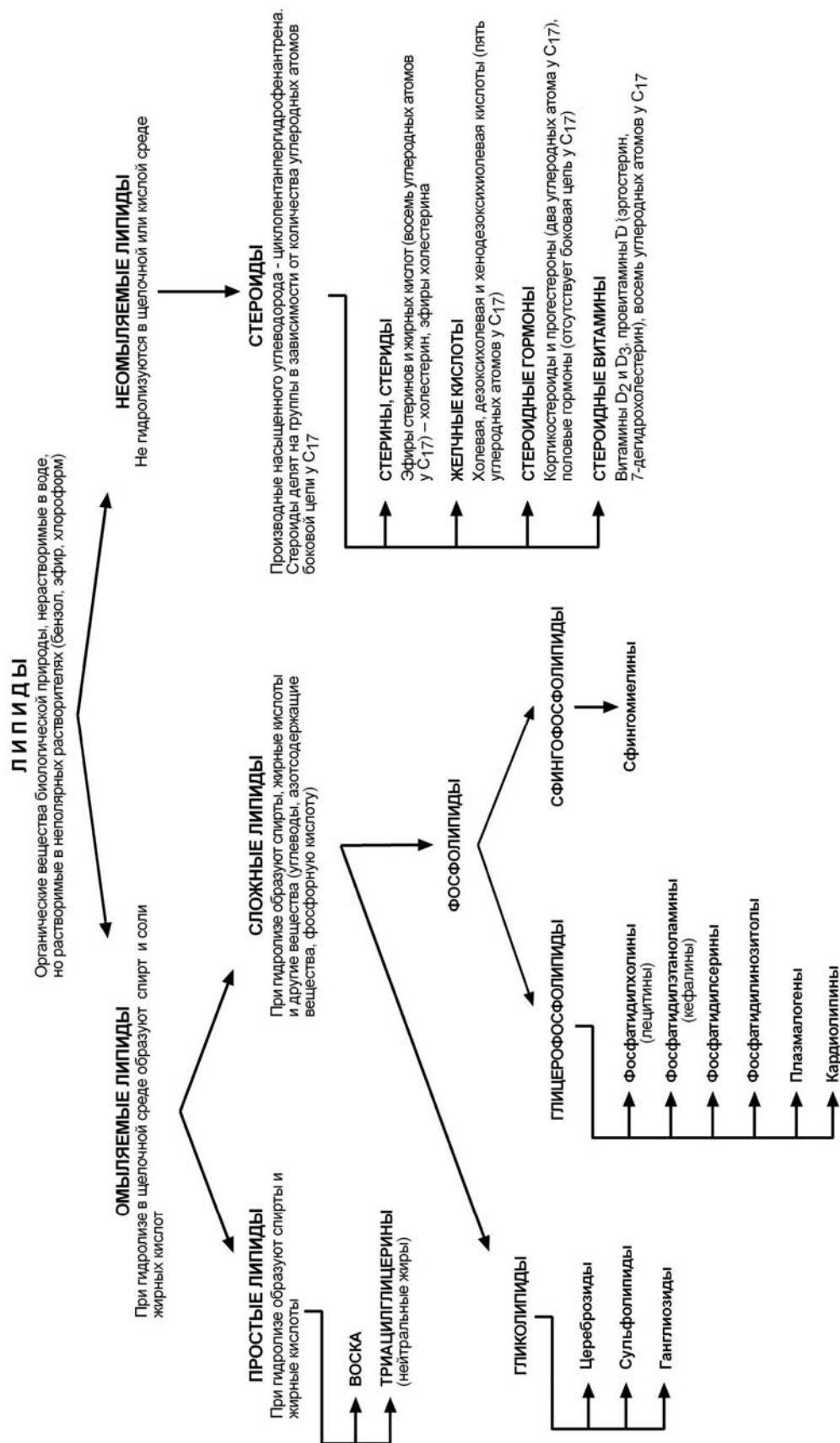
ФУНКЦИИ

Функции липидов существенно зависят от их вида:

1. **Резервно-энергетическая** функция – триацилглицеролы подкожного жира являются основным энергетическим резервом организма при голодании. В адипоцитах жиры могут составлять 65-85% веса. Для поперечно-полосатой мускулатуры, печени и почек они являются основным источником энергии.
2. **Структурная** функция – мембраны клеток состоят из фосфолипидов, обязательным компонентом являются гликолипиды и холестерол. Основным компонентом сурфактанта легких является фосфатидилхолин.
3. **Сигнальная** функция – **гликолипиды** выполняют рецепторные функции и задачи взаимодействия с другими клетками. **Фосфатидилинозитол** непосредственно принимает участие в передаче гормональных сигналов в клетку. Производные жирных кислот – **эйкозаноиды** – являются "местными гормонами", обеспечивая регуляцию функций клеток.

Т.к. активность мембранных ферментов зависит от состояния и текучести мембран, то жирнокислотный состав и наличие определенных видов фосфолипидов, количество холестерола влияет на активность мембранных липидзависимых ферментов (например, аденилатциклаза, Na^+ , K^+ -АТФаза, цитохромоксидаза).

4. **Защитная** функция – подкожный жир является хорошим термоизолирующим средством, наряду с брыжеечным жиром он обеспечивает механическую защиту внутренних органов. Фосфолипиды играют определенную роль в активации свертывающей системы крови.



Классификация липидов

СТРОЕНИЕ ЛИПИДОВ

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Жирные кислоты входят в состав практически всех указанных классов липидов, кроме производных холестерина.

У человека жирные кислоты характеризуются следующими особенностями:

- четное число углеродных атомов в цепи,
- отсутствие разветвлений цепи,
- наличие двойных связей только в *цис*-конформации.

В свою очередь, по строению жирные кислоты неоднородны и различаются **длиной** цепи и количеством **двойных связей**.

К **насыщенным** жирным кислотам относится пальмитиновая (C16), стеариновая (C18) и арахиновая (C20).

К **мононенасыщенным** – пальмитоолеиновая (C16:1, Δ 9), олеиновая (C18:1, Δ 9).

Указанные жирные кислоты находятся в большинстве пищевых жиров и в жире человека.

Полиненасыщенные жирные кислоты содержат от 2-х и более двойных связей, разделенных метиленовой группой. Кроме отличий по **количеству** двойных связей, кислоты различаются их **положением** относительно начала цепи (обозначается через греческую букву Δ "дельта") или последнего атома углерода цепи (обозначается буквой ω "омега").

По положению двойной связи относительно **последнего** атома углерода полиненасыщенные жирные кислоты делят на ω -9, ω -6 и ω -3-жирные кислоты.

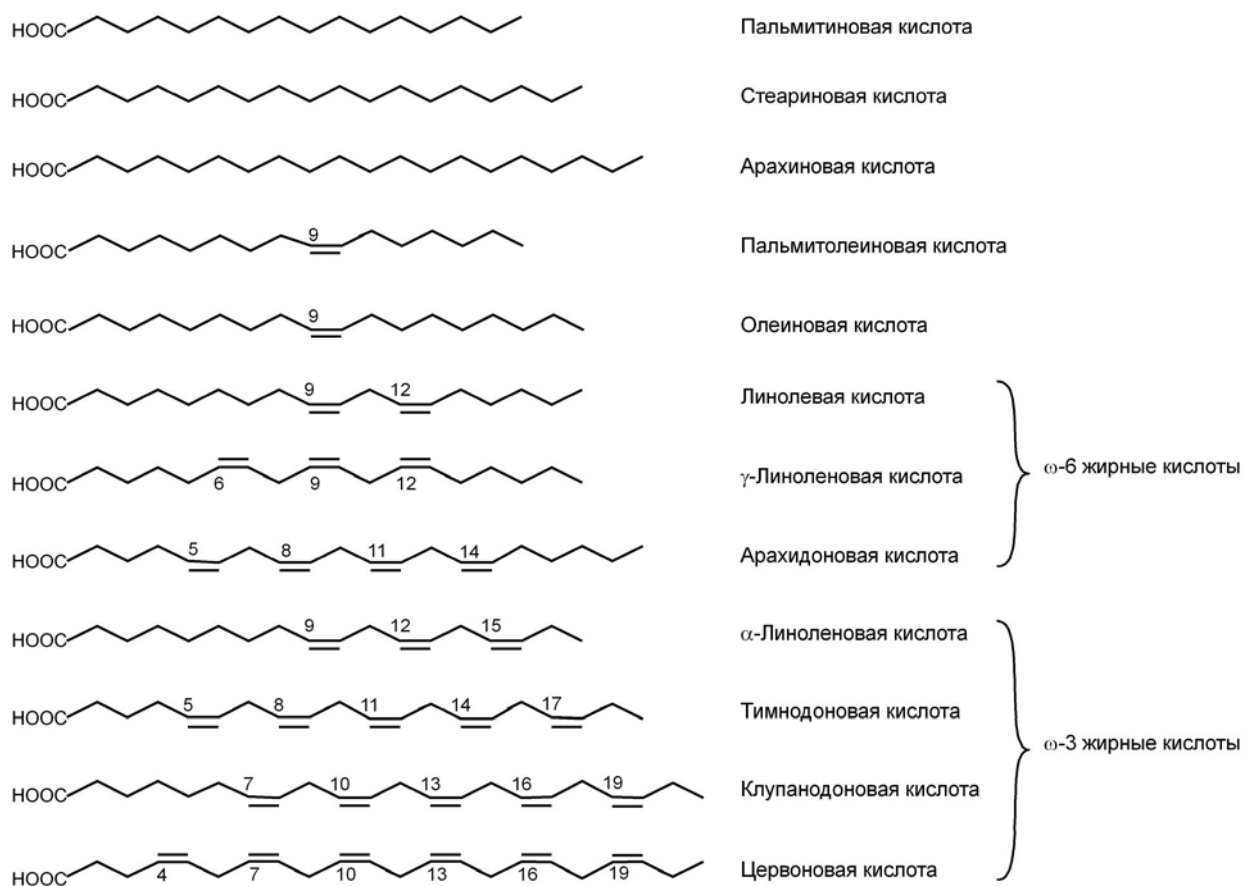
1. **ω -6-жирные кислоты**, эти кислоты объединены под названием *витамин F*, и содержатся в растительных маслах.

- линолевая (C18:2, Δ 9,12),
- γ -линоленовая (C18:3, Δ 6,9,12),
- арахидоновая (эйкозотетраеновая, C20:4, Δ 5,8,11,14).

2. **ω -3-жирные кислоты**:

- α -линоленовая (C18:3, Δ 9,12,15),
- тимнодоновая (эйкозопентаеновая, C20:5, Δ 5,8,11,14,17),
- клупанодоновая (докозопентаеновая, C22:5, Δ 7,10,13,16,19),
- цервоновая (докозогексаеновая, C22:6, Δ 4,7,10,13,16,19).

Наиболее значительным источником кислот ω -3-группы служит жир рыб холодных морей. Исключением является α -линоленовая кислота, имеющаяся в конопляном, льняном, кукурузном маслах.



Виды жирных кислот и их строение

Роль жирных кислот

1. Именно с жирными кислотами связана самая известная функция липидов – **энергетическая**. Благодаря окислению жирных кислот ткани организма получают более половины всей энергии (см β-окисление), только эритроциты и нервные клетки не используют их в этом качестве. Как энергетический субстрат используются, в основном, насыщенные и мононенасыщенные жирные кислоты.

2. Для длинноцепочечных (C22, C24) полиненасыщенных жирных кислот установлена функция участия в **механизмах запоминания и поведенческих реакциях**.

3. Еще одна, и очень важная функция ненасыщенных жирных кислот заключается в том, что они являются субстратом для синтеза **эйкозаноидов** – биологически активных веществ, изменяющих количество цАМФ и цГМФ в клетке, модулирующих метаболизм и активность как самой клетки, так и окружающих клеток. Иначе эти вещества называют местные или **тканевые гормоны**.

К эйкозаноидам относят окисленные производные эйкозановых кислот: **эйкозотриеновой** (C20:3), **арахидоновой** (C20:4), **тимнодоновой** (C20:5) жирных кислот. Активность эйкозаноидов значительно разнится от числа двойных связей в молекуле, которое зависит от строения исходной жирной кислоты.

Депонироваться эйкозаноиды не могут, разрушаются в течение нескольких секунд, и поэтому клетка должна синтезировать их **постоянно** из поступающих указанных жирных кислот.

Типы эйкозаноидов

Выделяют три основные группы эйкозаноидов: простагландины, лейкотриены, тромбоксаны.

Простагландины (Pg) – синтезируются практически во всех клетках, кроме эритроцитов и лимфоцитов. Выделяют типы простагландинов **A, B, C, D, E, F**. *Функции* простагландинов сводятся к изменению 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 являются подвидом простагландинов (**Pg I**), вызывают дилатацию мелких сосудов, но еще обладают особой функцией – ингибируют агрегацию тромбоцитов. Их активность **возрастает** при увеличении числа двойных связей. 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.

Лейкотриены (Lt) синтезируются в лейкоцитах, в клетках легких, селезенки, мозга, сердца. Выделяют 6 типов лейкотриенов **A, B, C, D, E, F**. 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).

Синтез эйкозаноидов

Источником свободных эйкозановых кислот являются **фосфолипиды** клеточной мембраны. Под влиянием специфических и неспецифических стимулов активируются **фосфолипаза A₂** или комбинация **фосфолипазы C** и **ДАГ-липазы**, которые отщепляют жирную кислоту из положения C₂ фосфолипидов.

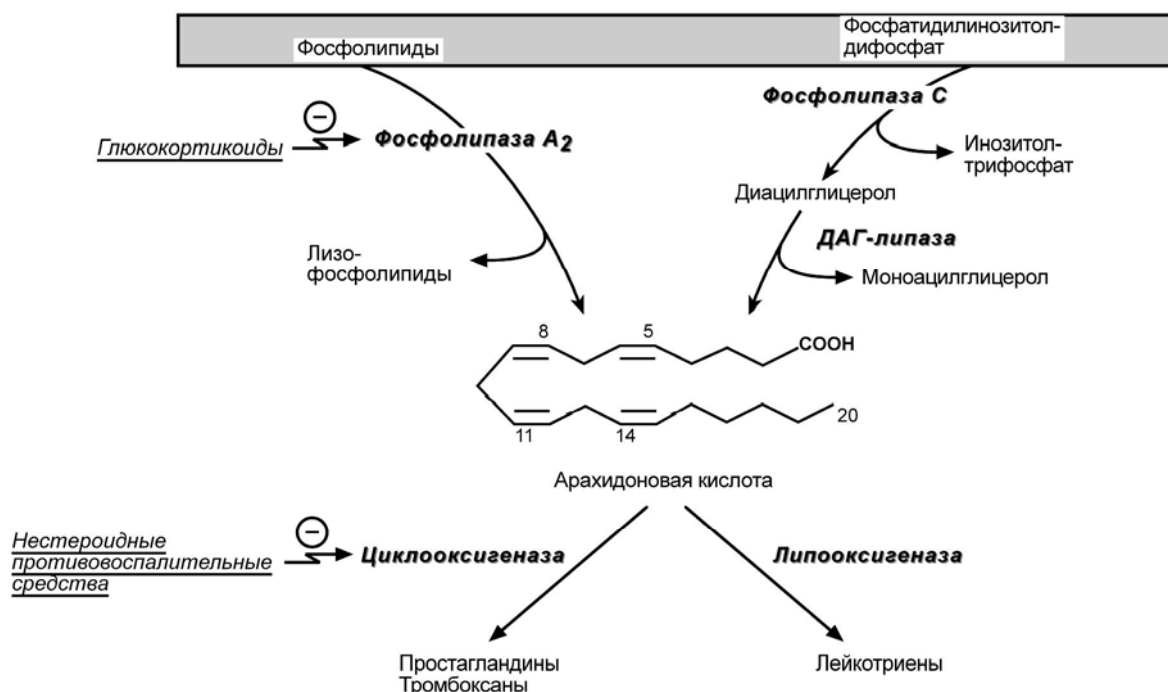


Схема реакций синтеза эйкозаноидов на примере арахидоновой кислоты

Полиненасыщенная жирная кислота метаболизируется в основном двумя путями: **циклооксигеназным** и **липоксигеназным**, которые в разных клетках выражены в разной степени.

Циклооксигеназный путь отвечает за синтез простагландинов и тромбоксанов, липоксигеназный – за синтез лейкотриенов.

Лекарственная регуляция синтеза

Глюкокортикоиды, опосредованно через синтез специфических белков, блокируют синтез эйкозаноидов, вероятно за счет снижения связывания фосфолипидов **фосфолипазой A₂**, что предотвращает высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипида.

Нестероидные противовоспалительные средства (аспирин, индометацин, ибупрофен) необратимо ингибируют **циклооксигеназу** и снижают выработку простагландинов и тромбоксанов.

Разновидности эйкозаноидов

В зависимости от исходной жирной кислоты и числа двойных связей все эйкозаноиды делят на три группы:

Первая группа – образуется из эйкозотриеновой кислоты (C20:3), в соответствии с числом двойных связей простагландинам и тромбоксанам присваивается индекс 1, лейкотриенам – индекс 3: например, Pg E1, Pg I1, Tx A1, Lt A3.

Например известно, что PgE1 ингибирует аденилатциклазу в жировой ткани и препятствует липолизу.

Вторая группа синтезируется из арахидоновой кислоты (C20:4), по тому же правилу ей присваивается индекс 2 или 4: например, Pg E2, Pg I2, Tx A2, Lt A4.

Третья группа эйкозаноидов происходит из тимнодоновой кислоты (C20:5), по числу двойных связей присваиваются индексы 3 или 5: например, Pg E3, Pg I3, Tx A3, Lt A5

Подразделение эйкозаноидов на группы имеет клиническое значение. Особенно ярко это проявляется на примере простациклинов и тромбоксанов:

Исходная жирная кислота	Число двойных связей в молекуле	Активность простациклинов	Активность тромбоксанов
γ-Линоленовая, C18:3	1	↓ возрастание активности	↓ убывание активности
Арахидоновая, C20:4	2		
Тимнодоновая, C20:5	3		

Результирующим эффектом применения более ненасыщенных жирных кислот является образование тромбоксанов и простациклинов с большим числом двойных связей, что сдвигает реологические свойства крови к снижению вязкости, понижению тромбообразования, расширяет сосуды, снижает повышенное давление и улучшает кровоснабжение тканей.

Например, внимание исследователей к ω-3 кислотам привлек феномен эскимосов, коренных жителей Гренландии и коренных народов российского Заполярья. На фоне высокого потребления животного белка и жира и очень незначительного количества растительных продуктов у них отмечался ряд положительных особенностей:

- отсутствие заболеваемости атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда, инсультом, гипертонией;
- увеличенное содержание ЛПВП в плазме крови, уменьшение концентрации общего ХС и ЛПНП;
- сниженная агрегация тромбоцитов, невысокая вязкость крови;
- иной жирнокислотный состав мембран клеток по сравнению с европейцами – C20:5 было в 4 раза больше, C22:6 в 16 раз!

Такое состояние называли **антиатеросклероз**.

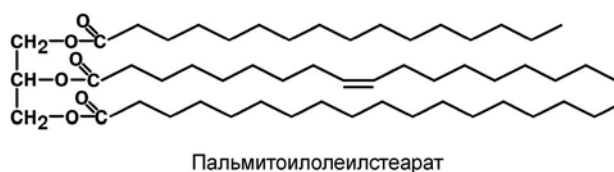
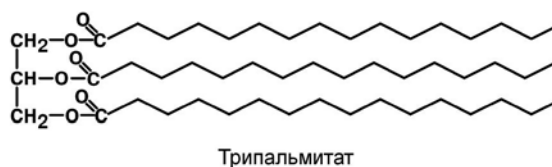
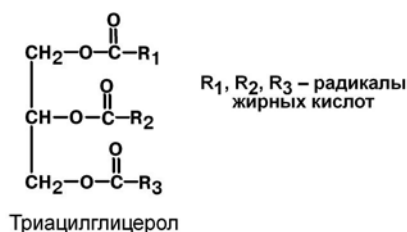
ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛЫ

Триацилглицеролы (ТАГ) являются наиболее распространенными липидами в организме человека. В среднем доля их составляет 16-23% от массы тела взрослого.

ФУНКЦИИ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ

- **резервно-энергетическая** – у среднего человека запасов подкожного жира хватает на поддержание жизнедеятельности в течение 40 дней полного голодания,
- **теплосберегающая** – за счет толщины подкожного жира,
- в составе подкожной и брыжеечной жировой ткани **механическая** защита тела и внутренних органов.

В состав ТАГ входит трехатомный спирт глицерол и три жирные кислоты. Жирные кислоты могут быть насыщенные (пальмитиновая, стеариновая) и мононенасыщенные (пальмитолеиновая, олеиновая).



Строение триацилглицеролов

•

Триацилглицеролы **плода** и **новорожденных** отличаются большим содержанием насыщенных жирных кислот. Они являются основным источником энергии и тепла для новорожденных, т.к. запасы гликогена у младенцев малы и зачастую имеется "незрелость" ферментативного окисления глюкозы. Недостаточное развитие жировой прослойки повышает требования к уходу за младенцами, особенно за недоношенными. Их необходимо чаще кормить, принимать дополнительные меры против переохлаждения.

По строению можно выделить простые и сложные ТАГ. В простых ТАГ все жирные кислоты одинаковые, например трипальмитат, тристеарат. В сложных ТАГ жирные кислоты отличаются, например, дипальмитоилстеарат, пальмитоилолеилстеарат.

ПРОГОРКАНИЕ ЖИРОВ

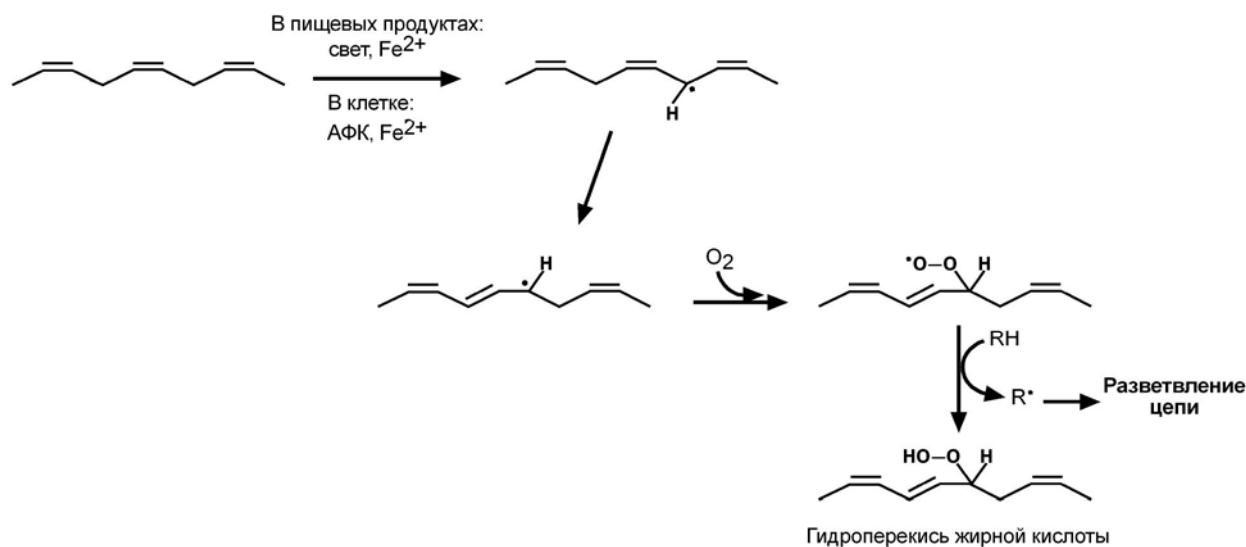
Прогоркание жиров – это бытовое определение широко распространенного в природе явления. Выделяют два типа прогоркания:

- **биологическое** – начинается с бактериального гидролиза ТАГ и накопления свободных жирных кислот. Их дальнейшее ферментативное окисление приводит к накоплению короткоцепочечных жирных кислот, β -кетокислот, альдегидов и кетонов, которые и являются причиной изменения вкуса и запаха жира.
- **химическое** – результат окисления жиров под действием O_2 воздуха или под действием активных форм кислорода с образованием **гидроперекисей**.

В пищевых продуктах гидроперекиси далее распадаются до гидроксикислот, эпоксидов, кетонов и альдегидов, которые вызывают изменение вкуса и запаха жира.

В клетке окисление клеточных липидов под действием активных форм кислорода (АФК) называется **перекисное окисление липидов** и представляет собой цепную реакцию, в которой образование одного свободного радикала стимулирует образование других свободных радикалов. В результате из полиеновых жирных кислот (R) образуются их **гидроперекиси** (ROOH).

В организме перекисному окислению противодействуют антиоксидантные системы, включающие витамины Е, А, С, трипептид глутатион и ферменты (каталаза, пероксидаза, супероксиддисмутаза).



Окисление двойных связей полиненасыщенной жирной кислоты в реакции перекисного окисления липидов

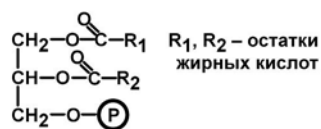
ФОСФОЛИПИДЫ

Фосфолипиды представляют собой соединение спирта **глицерола** или **сфингозина** с высшими **жирными кислотами** и **фосфорной кислотой**. В их состав также входят азотсодержащие соединения **холин**, **этанолламин**, **серин**, циклический шестиатомный спирт **инозитол** (витамин В₈).

В организме человека наиболее распространены глицерофосфолипиды.

Глицерофосфолипиды

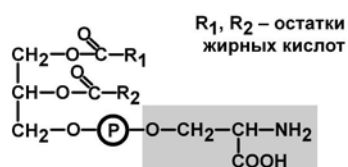
Жирные кислоты, входящие в состав этих фосфолипидов, неравноценны. Ко второму атому углерода присоединена, как правило, **полиненасыщенная** жирная кислота. При угле C₁ находятся любые кислоты, чаще мононенасыщенные или насыщенные.



Фосфатидная кислота



Лизофосфолипиды



Фосфатидилсерин



Фосфатидилэтанолламин



Фосфатидилхолин

Строение основных представителей фосфолипидов

Наиболее простым глицерофосфолипидом является **фосфатидная кислота (ФК)** – промежуточное соединение для синтеза ТАГ и ФЛ.

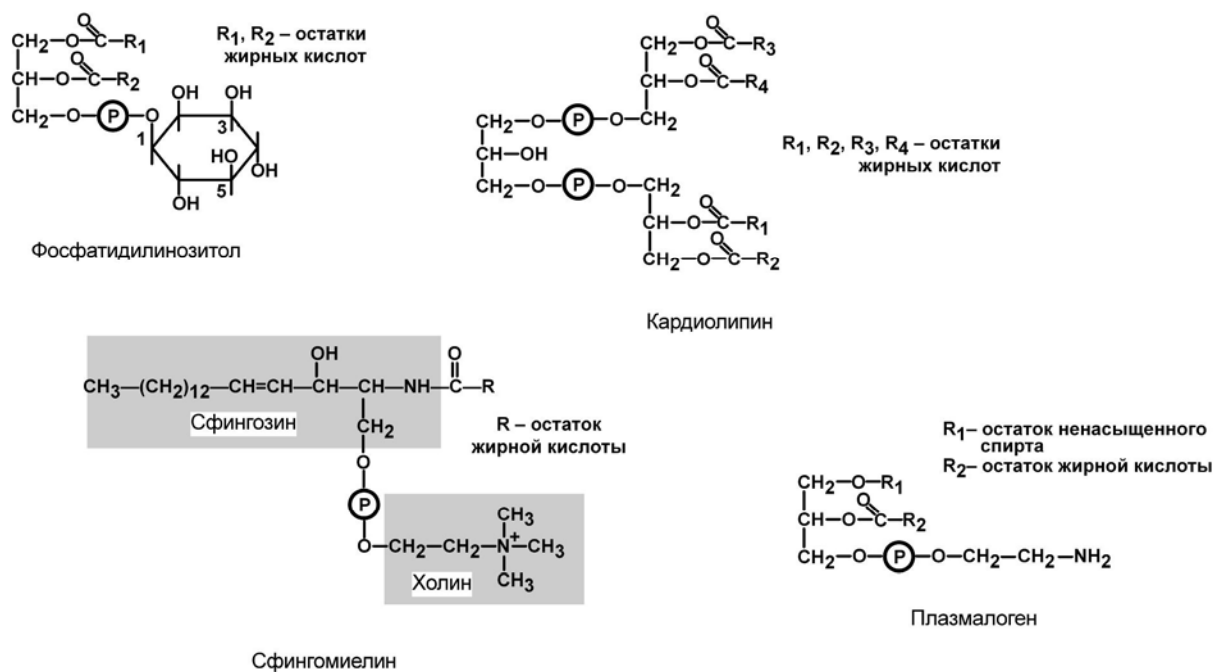
Фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭА, кефалин), фосфатидилхолин (ФХ, лецитин) – структурные ФЛ, вместе с ХС формируют липидный бислой клеточных мембран, регулируют активность мембранных ферментов, вязкость и проницаемость мембран.

Кроме этого, **дипальмитоилфосфатидилхолин**, являясь поверхностно-активным веществом, служит основным компонентом **сурфактанта** легочных альвеол. Его недостаток в легких недоношенных младенцев приводит к развитию **синдрома дыхательной недостаточности**. Еще одной функцией ФХ является участие в образовании **желчи** и поддержании находящегося в ней ХС в растворенном состоянии.

Фосфатидилинозитол (ФИ) – играет ведущую роль в фосфолипид-кальциевом механизме передачи гормонального сигнала в клетку.

Лизофосфолипиды – продукт гидролиза фосфолипидов фосфолипазой A_2 , образуются при определенных стимулах, вызывающих в клетке синтез эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов).

Гораздо более редким является **кардиолипин** – структурный фосфолипид в мембране митохондрий.



Сфингомиелин

Строение менее распространенных фосфолипидов

Плазмалогены при C₁ содержат высший спирт вместо жирной кислоты. Они участвуют в построении структуры мембран, составляют до 10% фосфолипидов мозга и мышечной ткани.

Сфингофосфолипиды

Основным представителем у человека являются **сфингомиелины** – основное их количество расположено в сером и белом веществе головного и спинного мозга, в оболочке аксонов периферической нервной системы, есть в печени, почках, эритроцитах и других тканях. В качестве жирных кислот выступают насыщенные и мононенасыщенные.

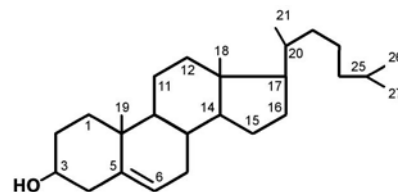
ХОЛЕСТЕРОЛ

Холестерол относится к группе соединений, имеющих в своей основе циклопентанпергидрофенантроновое кольцо, и является ненасыщенным спиртом.

ФУНКЦИИ ХОЛЕСТЕРОЛА

- **структурная** – входит в состав мембран, обуславливая их вязкость и жесткость,
- переносит полиненасыщенные жирные кислоты между органами и тканями в составе липопротеинов низкой и высокой плотности,
- является предшественником желчных кислот, стероидных гормонов и витамина D.

Примерно 1/4 часть всего холестерина в организме этерифицирована олеиновой кислотой и полиненасыщенными жирными кислотами. В плазме крови соотношение эфиров холестерина к свободному холестеролу составляет 2:1.

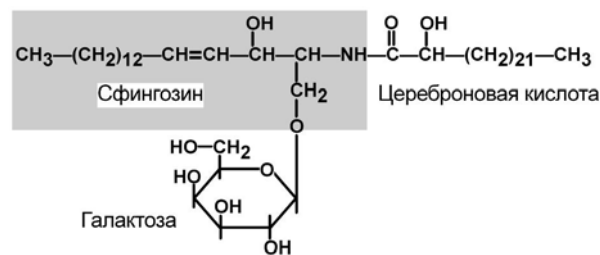


Строение холестерина

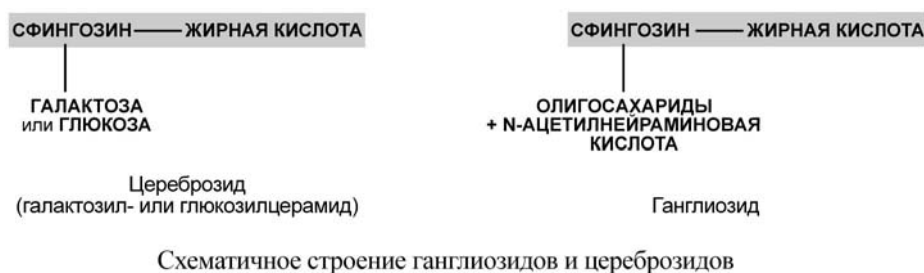
ГЛИКОЛИПИДЫ

Гликолипиды широко представлены в нервной ткани и мозге. Размещаются они на наружной поверхности плазматических мембран, при этом олигосахаридные цепи направлены наружу. Большую часть гликолипидов составляют гликосфинголипиды, включающие **церамид** (соединение аминок спирта сфингозина с длинноцепочечной жирной кислотой) и один или несколько **остатков сахаров**.

В нервной ткани главным **цереброзидом** является **галактозилцерамид**. Для других тканей более характерны **глюкозилцерамиды**.



Строение галактозилцерамида



Еще одна группа гликолипидов, широко представленных в мозге – **ганглиозиды**. Они образуются из глюкозилцерамида и дополнительно содержат одну или несколько молекул **сиаловой кислоты**, моносахаров и их производных (сульфосахаров и аминоксахаров).

Если моносахариды несут на себе сульфогруппу, то такие гликолипиды называют **сульфолипидами**.

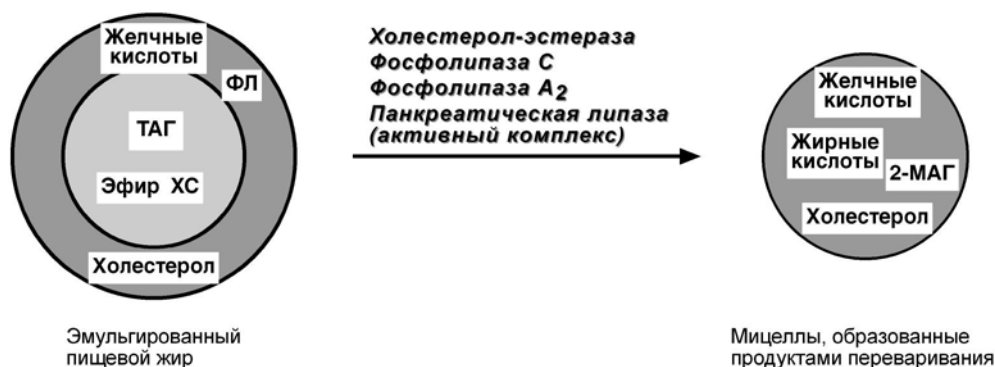
ВНЕШНИЙ ОБМЕН ЛИПИДОВ

Потребность в липидах взрослого организма составляет 80-100 г в сутки, из них растительных (жидких) жиров должно быть не менее 30%.

С пищей в основном поступают триацилглицеролы, фосфолипиды и эфиры ХС.

Условно внешний обмен липидов можно подразделить на следующие этапы:

1. **Эмульгирование** жиров пищи – необходимо для того, чтобы ферменты ЖКТ смогли начать работу.
2. **Гидролиз** триацилглицеролов, фосфолипидов и эфиров ХС под влиянием ферментов ЖКТ.
3. Образование **мицелл** из продуктов переваривания (жирных кислот, МАГ, холестерина).
4. **Всасывание** образованных мицелл в эпителий кишечника. Однако короткие жирные кислоты (до 10 атомов углерода) всасываются вне мицелл сразу в воротную вену. Этот процесс важен для грудных детей, т.к. молоко содержит в основном коротко- и среднецепочечные жирные кислоты.



Схематичное изображение переваривания жира

5. **Ресинтез** триацилглицеролов, фосфолипидов и эфиров ХС в энтероцитах.

После ресинтеза липидов в кишечнике они собираются в транспортные формы – **хиломикроны** (основные) и ЛПВП (малое количество) – и разносятся по организму.

РОТОВАЯ ПОЛОСТЬ

У взрослых в ротовой полости переваривание липидов не идет, хотя длительное пережевывание пищи способствует частичному эмульгированию жиров.

ЖЕЛУДОК

Собственная **липаза** желудка у **взрослого** не играет существенной роли в переваривании липидов из-за ее небольшого количества и того, что ее оптимум рН 4,5-5,5. Также влияет отсутствие эмульгированных жиров в обычной пище (кроме молока).

Тем не менее, у **взрослых** теплая среда и перистальтика желудка вызывает некоторое эмульгирование жиров. При этом даже низко активная липаза расщепляет незначительные количества жира, что важно для дальнейшего переваривания жиров в кишечнике, т.к. наличие хотя бы минимального количества свободных жирных кислот облегчает эмульгирование жиров в двенадцатиперстной кишке и стимулирует секрецию панкреатической липазы.

КИШЕЧНИК

Под влиянием перистальтики ЖКТ и составных компонентов желчи пищевой жир **эмульгируется**. Образующиеся лизофосфолипиды также являются хорошим поверхностно-активным веществом, поэтому они способствуют эмульгированию пищевых жиров и образованию мицелл. Размер капель такой жировой эмульсии не превышает 0,5 мкм.

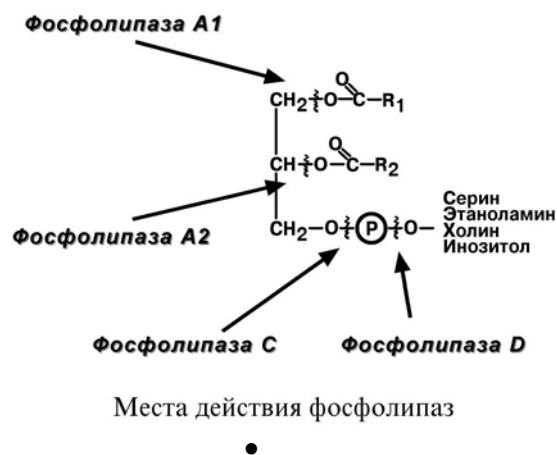
Переваривание ТАГ в кишечнике осуществляется под воздействием **панкреатической липазы** с оптимумом рН 8,0-9,0. В кишечник она поступает в виде **пролипазы**, активируемой при участии **колипазы**. Колипаза активируется трипсином и затем образует с липазой комплекс в соот-

В панкреатическом соке также имеется активируемая трипсином **фосфолипаза A₂**, обнаружена активность **фосфолипазы C** и **лизофосфолипазы**. В кишечном соке имеется активность **фосфолипазы A₂** и **C**.

Имеются также данные о наличии в **других** клетках организма фосфолипаз A₁ и D.

Гидролиз эфиров ХС осуществляет **холестерол-эстераза** панкреатического сока.

В результате воздействия на эмульгированные жиры ферментов панкреатического и кишечного соков образуются **2-моноацилглицеролы**, **жирные кислоты** и **свободный холестерол**, формирующие структуры мицеллярного типа (размер около 5 нм). Свободный глицерол всасывается прямо в кровь. Примерно 3/4 ТАГ после гидролиза остаются в форме 2-МАГ и только 1/4 часть ТАГ гидролизуются полностью. 2-МАГ всасываются или превращаются **моноголицерол-изомеразой** в 1-МАГ. Последний гидролизуются до глицерола и жирной кислоты.

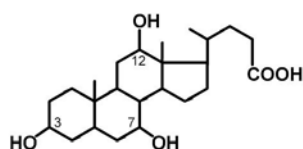


СВОЙСТВА, СОСТАВ И ФУНКЦИИ ЖЕЛЧИ

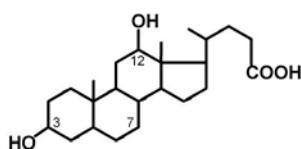
Свойства и состав

Желчь представляет собой сложную жидкость со щелочной реакцией. В ней выделяют сухой остаток – около 3% и воду -97%. В сухом остатке обнаруживается две группы веществ:

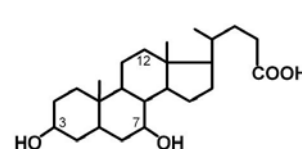
- попавшие сюда путем фильтрации из крови натрий, калий, бикарбонат-ионы, креатинин, **холестерол, фосфатидилхолин**,
- активно секретируемые гепатоцитами **билирубин, желчные кислоты**. Существуют три основные желчные кислоты – холевая, дезоксихолевая, хенодезоксихолевая.



Холевая кислота



Дезоксихолевая кислота



Хенодезоксихолевая кислота

Строение основных желчных кислот

•

В норме между основными компонентами желчи выдерживается соотношение **желчные кислоты : ФХ : ХС** равное **65:12:5**.

В сутки образуется около 10 мл желчи на кг массы тела, таким образом, у взрослого человека это составляет 500-700 мл. Желчеобразование идет непрерывно, хотя интенсивность на протяжении суток резко колеблется.

Роль желчи

1. Наряду с панкреатическим соком **нейтрализация** кислого химуса, поступающего из желудка. При этом карбонаты взаимодействуют с HCl, выделяется углекислый газ и происходит разрыхление химуса, что облегчает переваривание.

2. Усиление перистальтики кишечника.

3. Обеспечивает переваривание жиров:

- **эмульгирование** для последующего воздействия липазой, необходима комбинация [желчные кислоты+жирные кислоты+МАГ],
- уменьшает **поверхностное натяжение**, что препятствует сливанию капель жира,
- образование **мицелл**, способных всасываться.

4. Благодаря п.п.1 и 2 обеспечивает всасывание жирорастворимых **витаминов**.

5. **Экскреция** избытка ХС, желчных пигментов, креатинина, металлов Zn, Cu, Hg, лекарств. Для ХС желчь – единственный путь выведения, с ней может выводиться 1-2 г/сут.

Образование желчных кислот

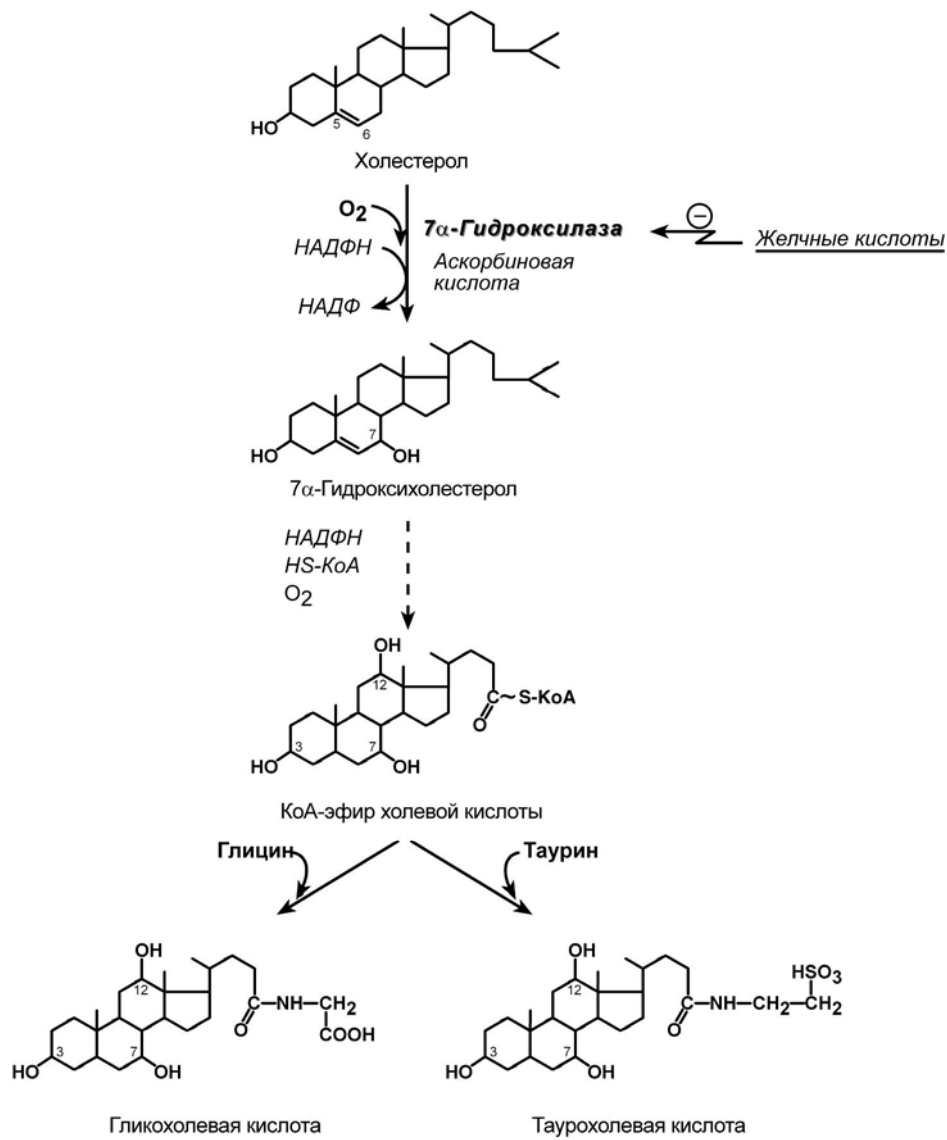
Синтез желчных кислот идет в эндоплазматическом ретикулуле при участии цитохрома P₄₅₀, кислорода, НАДФН и аскорбиновой кислоты. 75% ХС, образуемого в печени, участвует в синтезе желчных кислот.

В печени синтезируются **первичные** желчные кислоты – **холевая** (гидроксилирована по C₃, C₇, C₁₂) и **хенодезоксихолевая** (гидроксилирована по C₃, C₇), затем они образуют конъюгаты с **глицином** – гликопроизводные и с **таурином** – тауропроизводные, в соотношении 3:1 соответственно.

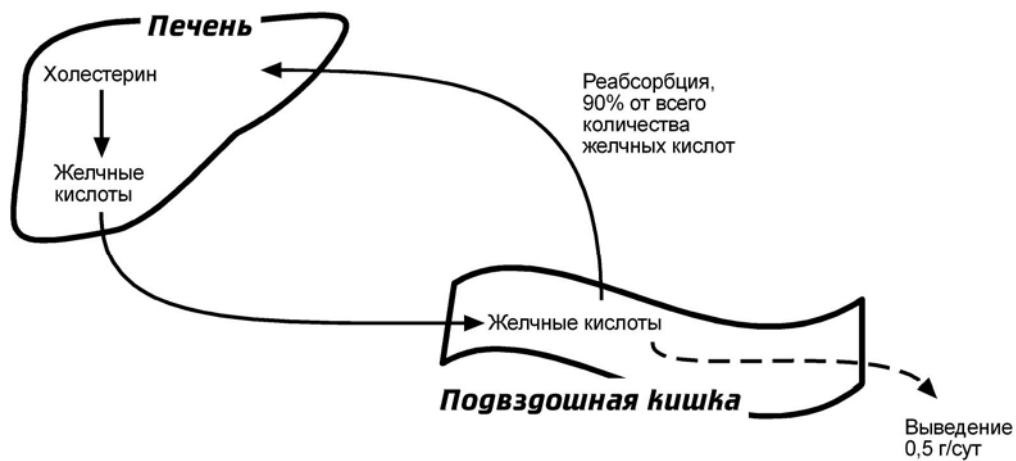
В дистальных отделах кишечника под действием микрофлоры эти желчные кислоты теряют НО-группу при C₇ и превращаются во **вторичные** желчные кислоты – **дезоксихолевую** (гидроксилирована по C₃ и C₁₂) и **литохолевую** (гидроксилирована только по C₃).

Кишечно-печеночная циркуляция

Это непрерывная секреция желчных кислот в просвет кишечника и реабсорбция их большей части в подвздошной кишке, что сберегает ресурсы холестерина. В сутки происходит 6-10 таких циклов. Таким образом, небольшое количество желчных кислот (всего 3-5 г) обеспечивает переваривание липидов, поступающих в течение суток. Потери в размере около 0,5 г/сут соответствуют суточному синтезу холестерина de novo.



Основные реакции синтеза желчных кислот
на примере холевой кислоты



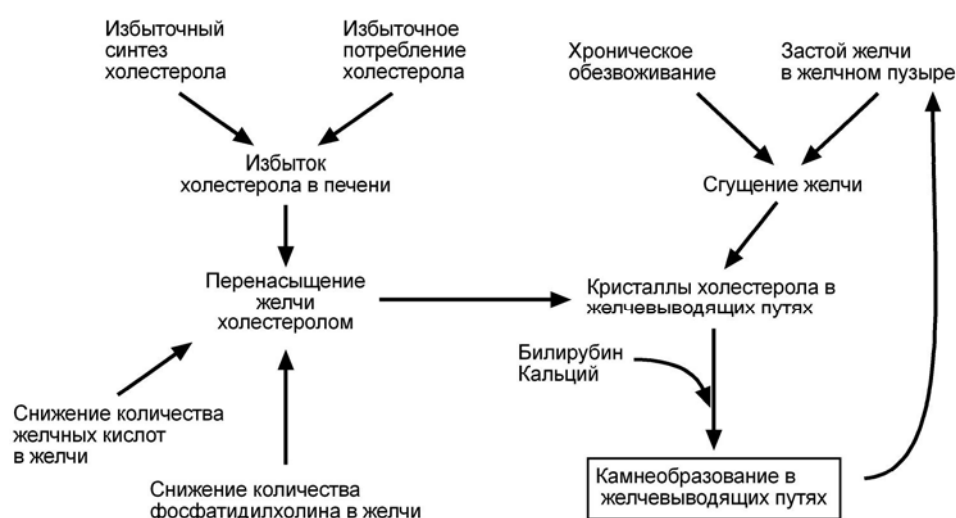
Кишечно-печеночная рециркуляция желчных кислот

Нарушение желчеобразования

Нарушение желчеобразования чаще всего связано с хроническим избытком ХС в организме вообще и в желчи в частности, так как желчь является единственным способом его выведения.

Избыток ХС в печени возникает при увеличении количества исходного материала для его синтеза (ацетил-SКоА) и снижении активности **7 α -гидроксилазы** (гиповитаминозы С и РР).

Избыток ХС в желчи может быть **абсолютным** – в результате избыточного синтеза ХС и его потребления с пищей или **относительным**. Так как соотношение желчных кислот, фосфолипидов и холестерина должно составлять 65:12:5, то относительный избыток возникает при недостаточном синтезе **желчных кислот** (гиповитаминозы С, В₃, В₅) и/или **фосфатидилхолина** (недостаток полиненасыщенных жирных кислот, витаминов В₆, В₉, В₁₂). В результате нарушения соотношения образуется желчь, из которой холестерол, как плохо растворимое соединение, кристаллизуется. Далее к кристаллам присоединяются ионы кальция и билирубин, что сопровождается образованием **желчных камней**.



Причины камнеобразования в желчных путях

Застой в желчном пузыре, возникающий при неправильном питании, приводит к сгущению желчи из-за реабсорбции воды. Недостаток потребления воды или длительный прием мочегонных средств (лекарства, кофеин-содержащие продукты, этанол) также усугубляет эту проблему.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕВАРИВАНИЯ ЛИПИДОВ У ДЕТЕЙ

У младенцев клетками слизистой корня языка и глотки (железы Эбнера) при сосании секретруется **лингвальная липаза**, продолжающая свое действие и в желудке.

У грудных младенцев и детей младшего возраста **липаза желудка** более активна, чем у взрослых, так как кислотность в желудке детей около 5,0. Помогает и то, что жиры молока эмульгированы. Жиры у младенцев дополнительно перевариваются за счет липазы, содержащейся в **женском молоке**, в коровьем молоке липаза отсутствует. Благодаря таким преимуществам у детей грудного возраста в желудке происходит 25-50% всего липолиза.

В двенадцатиперстной кишке гидролиз жира дополнительно осуществляется **панкреатической липазой**. До 7 лет активность панкреатической липазы невысока, ее активность

достигает максимума к 8-9 годам. Но, тем не менее, это **не мешает** уже в первые месяцы жизни ребенка достигать почти 100% гидролиза жира и 95% всасывания.

В грудном возрасте содержание **желчных кислот** в желчи увеличивается примерно в три раза, позднее этот процесс замедляется.

НАРУШЕНИЕ ПЕРЕВАРИВАНИЯ ЛИПИДОВ

При снижении переваривания и всасывания липидов содержание жира в кале резко увеличивается – развивается **стеаторея**.

Причинами таких нарушений являются:

1. **Снижение желчеобразования** в результате недостаточного синтеза желчных кислот и фосфолипидов при болезнях печени, гиповитаминозах.
2. **Снижение желчевыделения** (обтурационная желтуха, билиарный цирроз, желчнокаменная болезнь). У детей часто причиной может быть перегиб желчного пузыря, который сохраняется и во взрослом состоянии.
3. **Снижение переваривания** при недостатке панкреатической липазы, который возникает при заболеваниях поджелудочной железы (острый и хронический панкреатит, острый некроз, склероз). Может возникать относительная недостаточность фермента при сниженном выделении желчи.
4. **Избыток** в пище катионов **кальция** и **магния**, которые связывают жирные кислоты, переводят их в нерастворимое состояние и препятствуют их всасыванию. Эти ионы также связывают желчные кислоты, нарушая их работу.
5. **Снижение всасывания** при повреждении стенки кишечника токсинами, антибиотиками (неомицин, хлортетрациклин).
6. **Недостаточность синтеза** пищеварительных ферментов и ферментов ресинтеза липидов в энтероцитах при белковой и витаминной недостаточности.

ВСАСЫВАНИЕ ЛИПИДОВ

Происходит в верхнем отделе тонкого кишечника в начальные 100 см. В норме всасывается 98% пищевых липидов.

1. **Короткие жирные кислоты** (не более 10 атомов углерода) всасываются и переходят в кровь без каких-либо особенных механизмов. Глицерол тоже всасывается напрямую.

2. **Другие продукты** переваривания (жирные кислоты, холестерол, моноацилглицеролы) образуют с желчными кислотами **мицеллы** с гидрофильной поверхностью и гидрофобным ядром. Размеры мицелл в 100 раз меньше самых мелких эмульгированных жировых капелек. Через водную фазу мицеллы мигрируют к щеточной каемке слизистой оболочки.

На поверхности плазматической мембраны энтероцитов мицеллы распадаются и липидные компоненты проникают внутрь клетки, после чего транспортируются в эндоплазматический ретикулум. Желчные кислоты частично также могут попадать в клетки и далее в кровь воротной вены, однако большая их часть остается в химусе и достигает подвздошной кишки, где всасывается при помощи активного транспорта.

РЕСИНТЕЗ ЛИПИДОВ В СТЕНКЕ КИШЕЧНИКА

Ресинтез липидов – это синтез липидов в стенке кишечника из поступающих сюда экзогенных жиров, иногда могут использоваться и эндогенные жирные кислоты. Основная задача этого процесса – связать поступившие с пищей средне- и длинноцепочечные жирные кислоты с глицеролом или холестерином. Это позволит их переносить по крови в ткани.

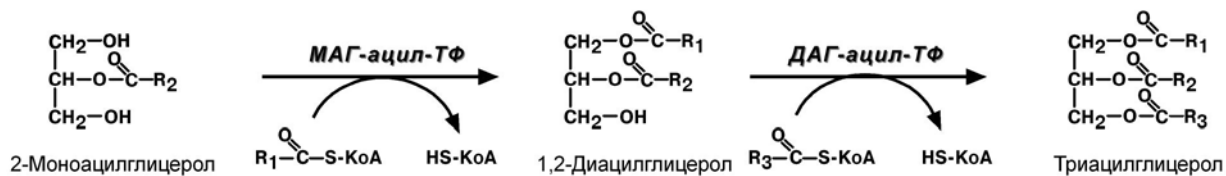
Поступившая в энтероцит жирная кислота обязательно **активируется** через присоединение коэнзима А.



Ресинтез триацилглицеролов

Образовавшийся ацил-SKoA участвует в реакциях ресинтеза триацилглицеролов по двум независимым путям.

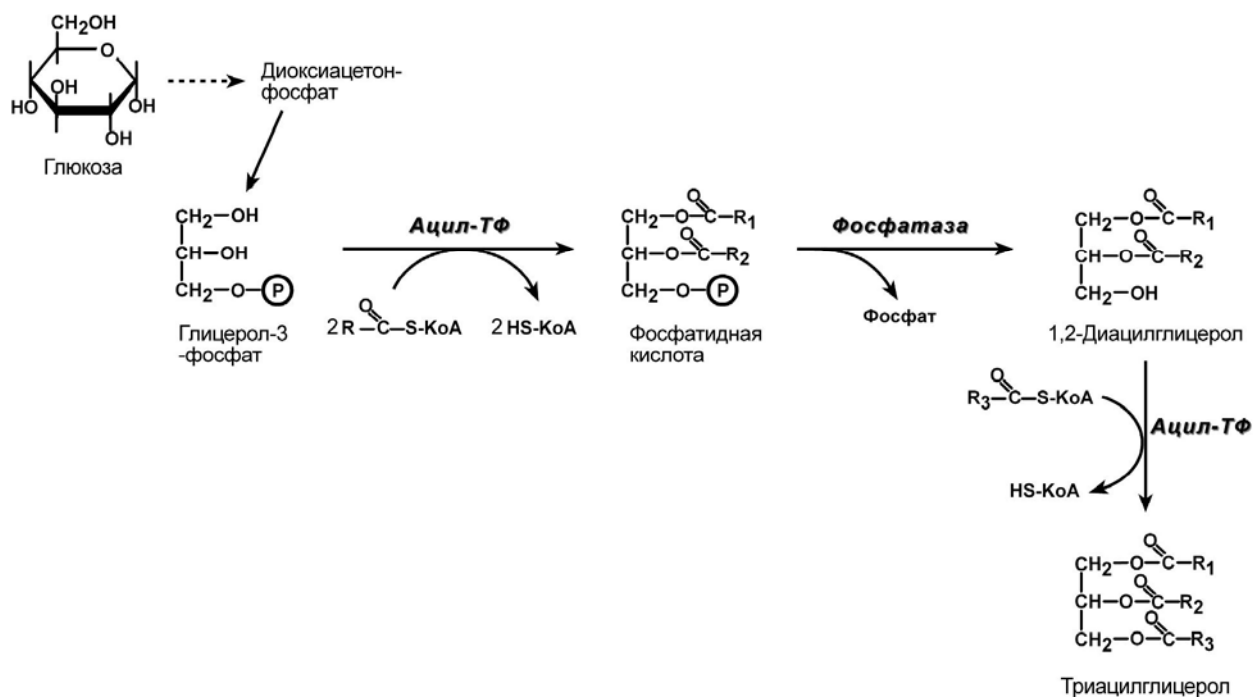
Первый путь, **основной – 2-моноацилглицеридный** – происходит при участии экзогенных 2-МАГ и ЖК в **гладком эндоплазматическом ретикулуме** энтероцитов: мультиферментный комплекс триацилглицерол-синтазы формирует ТАГ.



Моноацилглицеридный путь ресинтеза ТАГ

Поскольку 1/4 часть ТАГ в кишечнике полностью гидролизруется, то возникает относительный избыток жирных кислот для которых не хватает глицерола. Поэтому существует второй, **глицеролфосфатный**, путь в **шероховатом эндоплазматическом ретикулуме**. Источником глицерол-3-фосфата служит окисление глюкозы, так как пищевой глицерол быстро покидает энтероциты и уходит в кровь. Здесь можно выделить следующие реакции:

1. Образование глицерол-3-фосфата из глюкозы.
2. Превращение глицерол-3-фосфата в фосфатидную кислоту.
3. Превращение фосфатидной кислоты в ДАГ.
4. Синтез ТАГ.



Ресинтез эфиров холестерина

Холестерол этерифицируется с использованием ацил-SКоА и фермента **ацил-КоА:холестерол-ацилтрансферазы (АХАТ)**. Реэтерификация холестерина напрямую влияет на его всасывание в кровь. В настоящее время ищутся возможности подавления этой реакции для снижения концентрации ХС в крови.



Ресинтез фосфолипидов

Фосфолипиды ресинтезируются двумя путями – с использованием 1,2-ДАГ для синтеза фосфатидилхолина или фосфатидилэтаноламина, либо через фосфатидную кислоту при синтезе фосфатидилинозитола (см "Биосинтез фосфолипидов").

ФОРМЫ ТРАНСПОРТА ЛИПИДОВ В КРОВИ

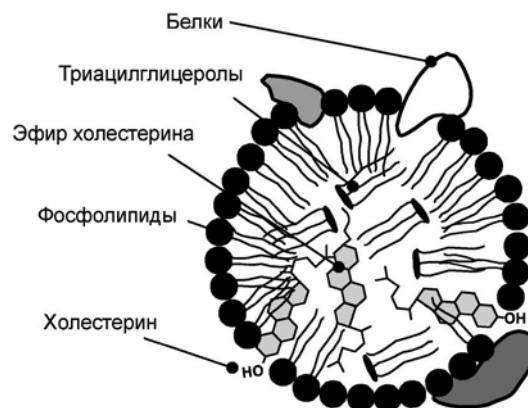
Липиды транспортируются в водной фазе крови в составе особых частиц – **липопротеинов**. Поверхность частиц гидрофильна и сформирована белками, фосфолипидами и свободным холестерином. Триацилглицеролы и эфиры холестерина составляют гидрофобное ядро.

Белки в липопротеинах обычно называются **апобелками**, выделяют несколько их типов – А, В, С, D, Е. В каждом классе липопротеинов находятся соответствующие ему апобелки, выполняющие **структурную, ферментативную и кофакторную** функции.

Липопротеины различаются по соотношению триацилглицеролов, холестерина и его эфиров, фосфолипидов и как сложные белки состоят из четырех классов.

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

Хиломикроны и ЛПОНП ответственны, в первую очередь, за транспорт жирных кислот в составе ТАГ. Липопротеины высокой и низкой плотности – за транспорт холестерина и жирных кислот в составе эфиров ХС.



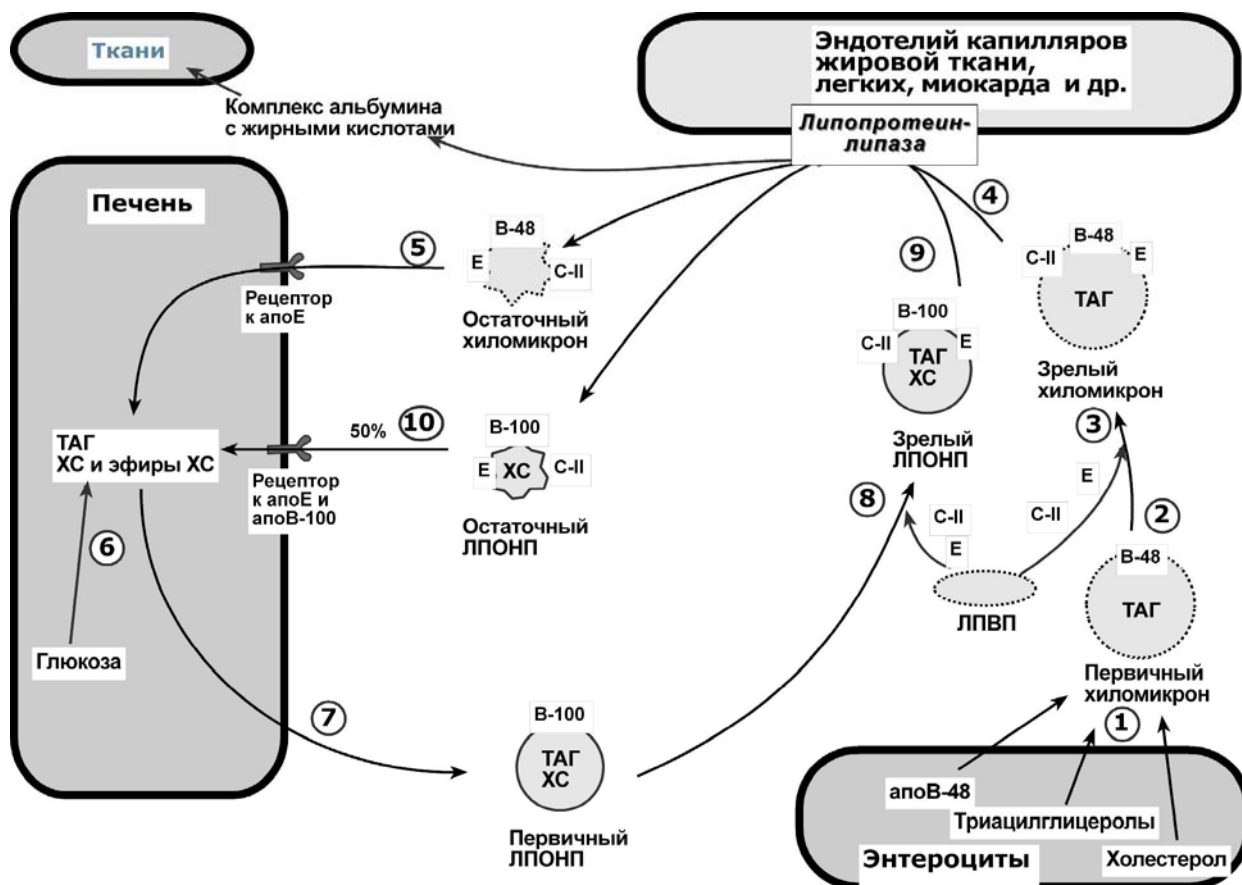
Принципиальное строение липопротеинов

ТРАНСПОРТ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ В КРОВИ

Транспорт ТАГ **от кишечника к тканям** (экзогенные ТАГ) осуществляется в виде хиломикронов, **от печени к тканям** (эндогенные ТАГ) – в виде липопротеинов очень низкой плотности.

В транспорте ТАГ к тканям можно выделить последовательность следующих событий:

1. Образование незрелых первичных ХМ в **кишечнике**.
2. Движение первичных ХМ через лимфатические протоки в **кровь**.
3. **Созревание ХМ** в плазме крови – получение белков апоС-II и апоЕ от ЛПВП.
4. Взаимодействие с **липопротеинлипазой** эндотелия и потеря большей части ТАГ. Образование **остаточных** ХМ.
5. Переход остаточных ХМ в **гепатоциты** и полный распад их структуры.
6. Синтез ТАГ в печени из пищевой **глюкозы**. Использование ТАГ, пришедших в составе остаточных ХМ.
7. Образование первичных ЛПОНП в **печени**.
8. **Созревание** ЛПОНП в плазме крови – получение белков апоС-II и апоЕ от ЛПВП.
9. Взаимодействие с **липопротеинлипазой** эндотелия и потеря большей части ТАГ. Образование **остаточных** ЛПОНП (по-другому липопротеины промежуточной плотности, ЛППП).
10. Остаточные ЛПОНП переходят в **гепатоциты** и полностью распадаются, либо остаются в плазме крови. После воздействия на них печеночной ТАГ-липазы в синусоидах печени ЛПОНП превращаются в **ЛПНП**.



ХАРАКТЕРИСТИКА ХИЛОМИКРОНОВ

Общая характеристика

- формируются в **кишечнике** из ресинтезированных жиров,
- в их составе преобладают ТАГ, мало белка, фосфолипидов и холестерина (2% белка, 87% ТАГ, 2% ХС, 5% эфиров ХС, 4% фосфолипидов),
- основным аполипептидом является **апоВ-48**, это структурный липопротеин, в плазме крови получают от ЛПВП белки **апоС-II** и **апоЕ**,
- в норме натощак не обнаруживаются, в крови появляются после приема пищи, поступающая из лимфы через грудной лимфатический проток, и полностью исчезают через 10-12 часов,
- не атерогенны.

Функция

Транспорт экзогенных ТАГ из кишечника в ткани, запасающие или использующие жиры, в основном жировую ткань, легкие, печень, миокард, лактирующую молочную железу, костный мозг, почки, селезенку, макрофаги. На эндотелии капилляров этих тканей имеется фермент липопротеинлипаза.

Метаболизм

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 и приобретают от них апоС-II и апоЕ, образуя **зрелые** формы. Белок **апоС-II** является активатором фермента липопротеинлипазы, **белок апоЕ** необходим для удаления из крови остаточных хиломикронов.
4. На эндотелии капилляров вышеперечисленных тканей находится фермент **липопротеинлипаза (ЛПЛ)**. Количество фермента увеличивается при действии **инсулина** и **прогестерона**.
5. После взаимодействия хиломикрона с ферментом триацилглицеролы, находящиеся в составе хиломикронов, гидролизуются 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. Липопротеинлипаза способна удалить до 90% всех ТАГ, находящихся в хиломикроне или ЛПОНП.
6. После окончания работы ЛПЛ **остаточные** хиломикроны попадают в гепатоциты посредством апоЕ-рецепторного эндоцитоза и разрушаются.



Схематичное изображение взаимодействия хиломикрона и липопротеинлипазы

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОПРОТЕИНОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Общая характеристика

Липопротеины очень низкой плотности:

- 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, запасаящие и использующие жиры.

Метаболизм

1. **Первичные** ЛПОНП образуются в печени из **пищевых** жиров, достигающих гепатоцитов с остаточными хиломикронами, и **новосинтезированных** из глюкозы жиров, содержат только апоВ-100;
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. **Остаточные** ЛПОНП (также называемые липопротеины промежуточной плотности, ЛППП) либо эвакуируются в гепатоциты посредством **эндоцитоза**, связанного с рецепторами к **апоЕ** и **апоВ-100**-белкам, либо после воздействия на них печеночной ТАГ-липазы

(только в синусоидах печени) превращаются в следующий класс липопротеинов – липопротеины низкой плотности (ЛПНП).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ОБМЕН ЛИПИДОВ

Источники и судьба жирных кислот

Жирные кислоты входят в состав большей части липидов. Поэтому вопросы обмена липидов – это, как правило, вопросы обмена жирных кислот, их источники и пути дальнейших превращений.

Судьба жирной кислоты зависит от ее строения (насыщенная ЖК или полиненасыщенная ЖК) и от внутриклеточных условий (наличие или отсутствие энергии).

Состояние покоя и отдыха в абсорбтивный период

В течение нескольких часов после приема пищи **насыщенные** и **мононенасыщенные** жирные кислоты (НЖК) поступают в определенные ткани из хиломикронов и ЛПОНП, т.е. в ткани, имеющие липопротеинлипазу на эндотелии капилляров. Одновременно в печени и жировой клетке жирная кислота синтезируется из глюкозы и также направляется в **липогенез** на синтез ТАГ.

Параллельно в этот период времени в **печени** жирные кислоты способны синтезироваться из избытка экзогенной глюкозы и полученные **эндогенные** жирные кислоты этерифицируются с глицеролом в реакциях **липогенеза** с образованием ТАГ. Далее они транспортируются из печени в ткани, имеющие липопротеинлипазу, в составе **ЛПОНП**.

В клетках **жировой ткани** после приема пищи насыщенная жирная кислота либо синтезируется из глюкозы, либо поступает из хиломикронов и ЛПОНП. Далее она направляется в **липогенез** и запасается в составе ТАГ.

Если **липопротеинлипазы нет** в ткани, то жирная кислота доставляется сюда в комплексе с альбумином (как в случае со скелетной мышцей). Этот комплекс образуется после работы липопротеинлипазы в других тканях.

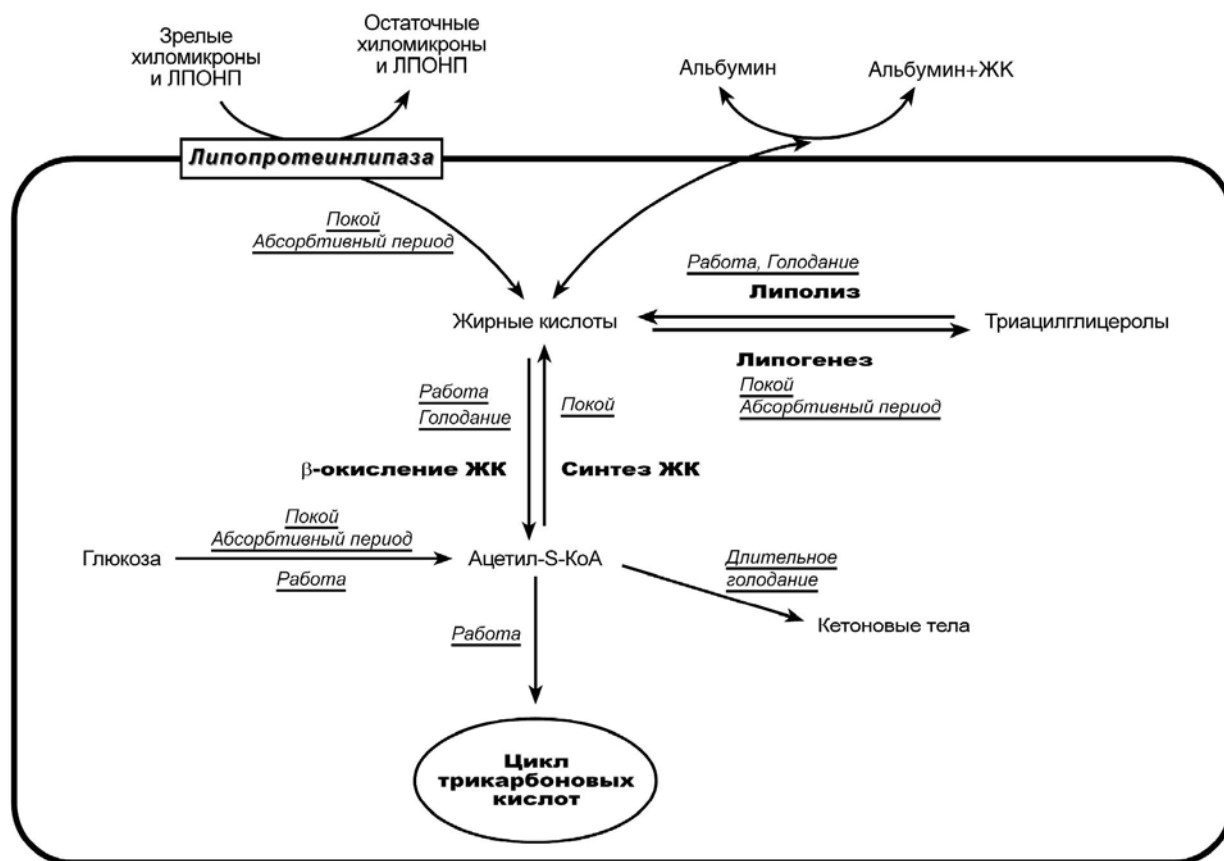
Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) обычно поступают в клетки в виде эфиров холестерина и в составе фосфолипидов ЛПВП и ЛПНП. Эти кислоты необходимы для синтеза эйкозаноидов в некоторых видах клеток либо они участвуют в синтезе фосфолипидов для мембран клетки.

Голодание, мышечная работа, состояние покоя в постабсорбтивный период

В постабсорбтивный период и при голодании хиломикроны и ЛПОНП в крови отсутствуют. Так как данному состоянию обычно сопутствует гипогликемия, то для ее компенсации из поджелудочной железы секретируется глюкагон. Под влиянием глюкагона и других гормонов в жировых депо активируется расщепление ТАГ до жирных кислот и глицерола (**липолиз**). Транспорт жирных кислот, вышедших в кровь, осуществляется **альбумином**.

В состоянии **покоя**, когда процессы пищеварения уже закончились, при длительном **голодании** (более 20 часов) и при **физической нагрузке** в большинстве клеток, кроме нейронов и эритроцитов, жирные кислоты используются для образования энергии в процессах **β-окисления** и **ЦТК** (50% и более всей энергии клетки).

В печени при **длительном голодании** жирная кислота направляется в **кетогенез** на синтез кетоновых тел.



Возможные источники и пути превращений жирной кислоты в клетке

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ

Распад ТАГ (**липолиз**, мобилизация жира) идет в жировых клетках постоянно и обычно существует равновесие между синтезом и распадом ТАГ. В **состоянии покоя** печень, сердце, скелетные мышцы и другие ткани (кроме эритроцитов и нейроцитов) более 50% энергии получают из окисления жирных кислот, поступающих из жировой ткани благодаря фоновому липолизу.

Мобилизация жира **активируется**

- при нормальных физиологических стрессовых ситуациях – эмоциональный стресс, мышечная работа, голодание,
- при патологических состояниях – сахарный диабет I типа, другие гормональные заболевания: гиперкортицизм, гипертиреоз.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОБИЛИЗАЦИИ ЖИРОВ

В целом мобилизацию жира можно представить как последовательность следующих событий:

1. Липолиз – гормонзависимый распад ТАГ в жировой ткани (см ниже) или резервных ТАГ в самой клетке.
2. Транспорт жирных кислот из жировой ткани по крови в комплексе с альбумином.
3. Проникновение жирной кислоты в цитозоль клетки-мишени.
4. Активация жирной кислоты через присоединение HSKoA.
5. Карнитин-зависимое перемещение жирной кислоты в митохондрию.

6. Окисление жирной кислоты с образованием ацетильных групп (ацетил-SКоА).
7. Сгорание ацетил-SКоА в цикле лимонной кислоты или синтез (только в печени) кетон-ных тел.



Схематичное представление мобилизации жиров

ГОРМОНЗАВИСИМАЯ АКТИВАЦИЯ ТАГ-ЛИПАЗЫ

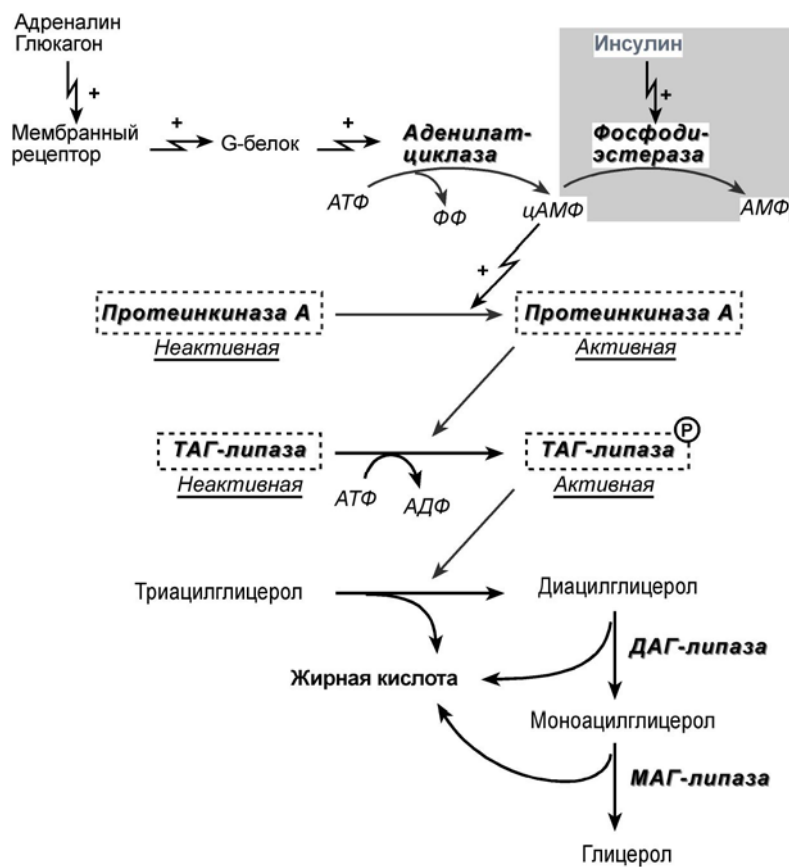
Гормонзависимая активация ТАГ-липазы адипоцитов **адреналином** и **глюкагоном** происходит при **напряжении** организма (голодание, длительная мышечная работа, охлаждение). В первую очередь активность ТАГ-липазы зависит от соотношения **инсулин/глюкагон**.

В целом последовательность событий **липолиза** выглядит следующим образом:

1. Молекула **гормона** (адреналин, глюкагон, АКТГ) взаимодействует со своим **рецептором**.
2. Активный гормон-рецепторный комплекс воздействует на мембранный **G-белок**.
3. G-белок активирует фермент **аденилатциклазу**.
4. Аденилатциклаза превращает АТФ в циклический АМФ (**цАМФ**) – вторичный посредник (мессенджер).
5. цАМФ аллостерически активирует фермент **протеинкиназу А**.
6. Протеинкиназа А фосфорилирует **ТАГ-липазу** и активирует ее.
7. ТАГ-липаза отщепляет от триацилглицеролов жирную кислоту в 1 или 3 положении с образованием ДАГ. Кроме ТАГ-липазы, в адипоцитах имеются еще ДАГ-липаза и МАГ-липаза, активность которых высока и постоянна, однако в покое она не проявляется из-за отсутствия субстрата. Как только в клетке появляются ДАГ, начинает работать постоянно активная ДАГ-липаза, продукт ее реакции МАГ является субстратом для МАГ-липазы.

Кроме гормонов, влияющих на активность аденилатциклазы через G-белки, существуют иные механизмы регуляции. Например, **соматотропный** гормон увеличивает количество аденилатциклазы, **глюкокортикоиды** способствуют синтезу ТАГ-липазы.

Инсулин препятствует влиянию остальных гормонов на липолиз, т.к. он активирует фермент **фосфодиэстеразу**, которая гидролизует цАМФ и, следовательно, снижает активность ТАГ-липазы. Также он активирует **протеинфосфатазы**, дефосфорилирующие ТАГ-липазу.



Аденилатциклазный механизм активации ТАГ-липазы

ТРАНСПОРТ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ГЛИЦЕРОЛА

В результате липолиза в адипоцитах образуются свободный глицерол и жирные кислоты.

Глицерол с кровью доставляется в печень и почки, здесь фосфорилируется и окисляется в метаболит гликолиза диоксиацетонфосфат. В зависимости от условий ДАФ может включаться в реакции **глюконеогенеза** (при голодании, мышечной нагрузке) или окисляться в **гликолизе** до пировиноградной кислоты.

Жирные кислоты транспортируются в крови в комплексе с альбуминами плазмы:

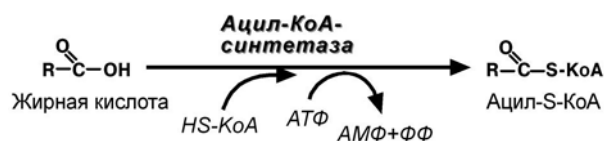
- при физической нагрузке – в мышцы,
- в обычных условиях и при голодании – в мышцы и большинство тканей, однако при этом около 30% жирных кислот захватывается печенью.

При **голодании** и **физической нагрузке** после проникновения в клетки жирные кислоты вступают на путь **β-окисления**.

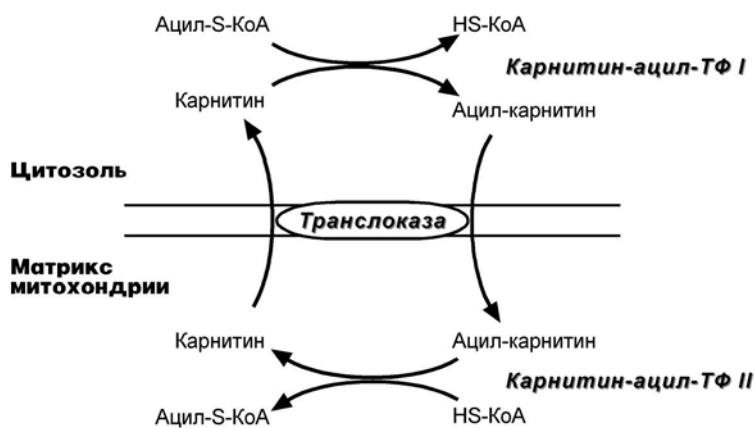
β-ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Реакции β-окисления происходят в **митохондриях** большинства клеток организма (кроме нервных клеток). Для окисления используются жирные кислоты, поступающие в цитозоль из крови или появляющиеся при внутриклеточном липолизе ТАГ.

- Прежде, чем проникнуть в матрикс митохондрий и окислиться, жирная кислота в **цитозоле** должна **активироваться**. Это осуществляется присоединением коэнзима А с образованием ацил-SКоА. Ацил-SКоА является высокоэнергетическим соединением. Необратимость реакции достигается гидролизом дифосфата на две молекулы фосфорной кислоты.



Реакция активации жирной кислоты



Транспорт жирных кислот через внутреннюю митохондриальную мембрану

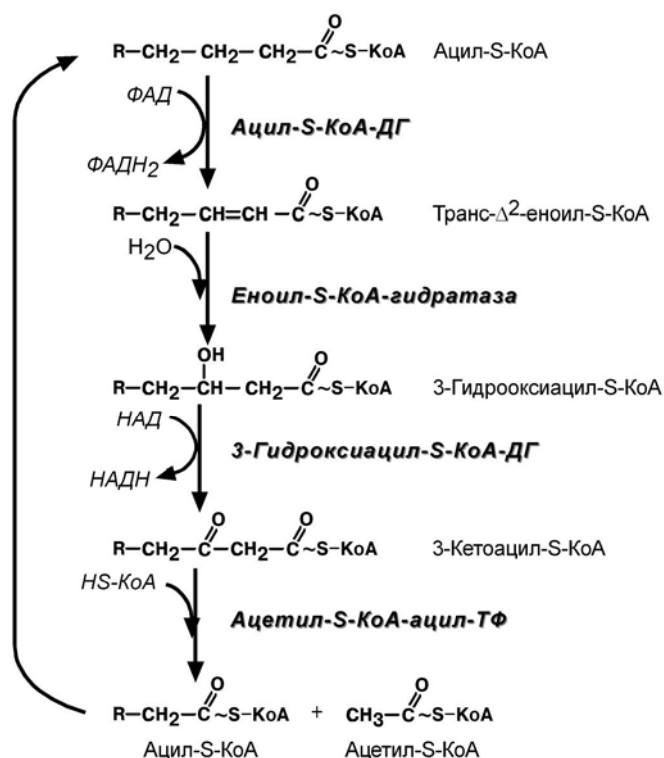
- Ацил-SКоА не способен проходить через митохондриальную мембрану, поэтому существует способ его переноса в комплексе с витаминоподобным веществом **карнитином**. На наружной мембране митохондрий имеется фермент **карнитин-ацилтрансфераза I**.

Карнитин синтезируется в печени и почках и затем транспортируется в остальные органы. **Во внутриутробном периоде и в первые годы жизни** значение карнитина для организма чрезвычайно важно. Энергообеспечение нервной системы детского организма и, в частности, мозга осуществляется за счет двух параллельных процессов: карнитин-зависимого окисления жирных кислот и аэробного окисления глюкозы. Карнитин необходим для роста головного и спинного мозга, для взаимодействия всех отделов нервной системы, ответственных за движение и взаимодействие мышц. Существуют исследования, связывающие с недостатком карнитина **детский церебральный паралич** и феномен **"смерти в колыбели"**.

Дети раннего возраста, недоношенные и дети с малой массой особенно чувствительны к недостаточности карнитина. Эндогенные запасы у них быстро истощаются при различных стрессовых ситуациях (инфекционные заболевания, желудочно-кишечные расстройства, нарушения вскармливания). Биосинтез карнитина резко ограничен в связи с небольшой мышечной массой, а поступление с обычными пищевыми продуктами неспособно поддерживать достаточный уровень в крови и тканях.

- После связывания с карнитином жирная кислота переносится через мембрану транслоказой. Здесь на внутренней стороне мембраны фермент **карнитин-ацилтрансфераза II** вновь образует ацил-SКоА который вступает на путь β-окисления.
- Процесс **собственно β-окисления** состоит из 4-х реакций, повторяющихся циклически. В них последовательно происходит окисление, гидратирование и вновь окисление 3-го ато-

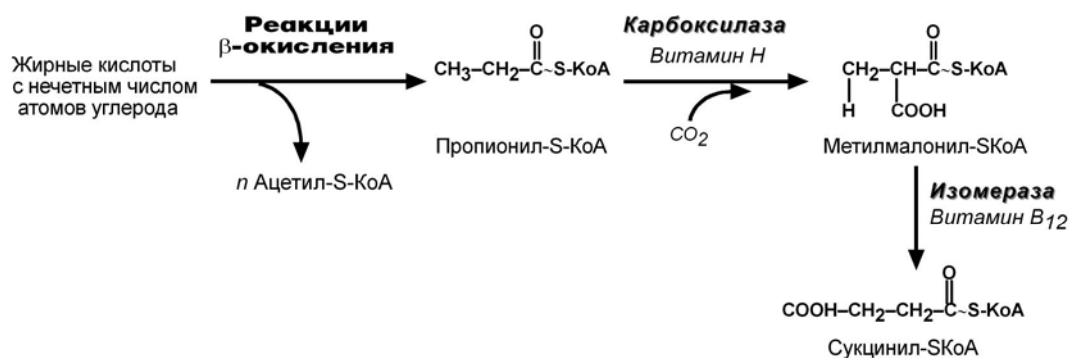
ма углерода (β -положение). В последней реакции от жирной кислоты отщепляется ацетил-SКоА. Оставшаяся укороченная на два углерода жирная кислота возвращается к первой реакции и все повторяется снова, до тех пор, пока в последнем цикле не образуются два ацетил-SКоА.



Реакции β -окисления жирных кислот в митохондриях

Окисление жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов

Жирные кислоты с нечетным числом углеродов поступают в организм с растительной пищей и морепродуктами. Их окисление происходит по обычному пути до последней реакции, в которой образуется пропионил-SКоА. Суть превращений пропионил-SКоА сводится к его карбоксилированию, изомеризации и образованию сукцинил-SКоА. В этих реакциях участвуют биотин и витамин В₁₂.

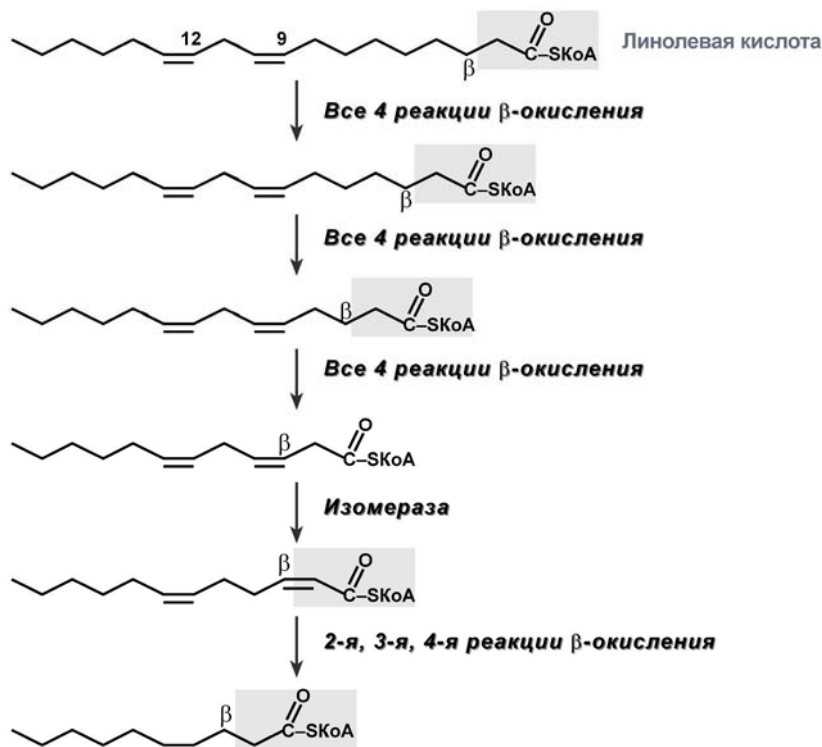


Окисление жирных кислот с нечетным числом атомов углерода

Окисление ненасыщенных жирных кислот

При окислении ненасыщенных жирных кислот возникает потребность клетки в дополнительных ферментах **изомеразах**. Эти изомеразы перемещают двойные связи в жирнокислотных остатках из γ - в β -положение, и переводят природные двойные связи из *цис*- в *транс*-положение.

Таким образом, уже имеющаяся двойная связь готовится к β -окислению и пропускается первая реакция цикла, в которой участвует ФАД.



Реакции окисления ненасыщенных жирных кислот и роль изомераз

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС β -ОКИСЛЕНИЯ

При расчете количества АТФ, образуемого при β -окислении жирных кислот необходимо учитывать:

- количество образуемого **ацетил-SКоА** – определяется обычным делением числа атомов углерода в жирной кислоте на 2.
- число **циклов** β -окисления. Число циклов β -окисления легко определить исходя из представления о жирной кислоте как о цепочке двухуглеродных звеньев. Число разрывов между звеньями соответствует числу циклов β -окисления. Эту же величину можно подсчитать по формуле $(n/2 - 1)$, где n – число атомов углерода в кислоте.
- наличие **двойных связей** в жирной кислоте. В первой реакции β -окисления происходит образование двойной связи при участии ФАД. Если двойная связь в жирной кислоте уже имеется, то необходимость в этой реакции отпадает и ФАДН₂ не образуется. Количество необразованных ФАДН₂ соответствует числу двойных связей. Остальные реакции цикла идут без изменений.
- количество энергии **АТФ**, потраченной на активацию.

Пример 1. Окисление пальмитиновой кислоты

Так как имеется 16 атомов углерода, то при β -окислении образуется **8 молекул ацетил-SКоА**. Последний поступает в ЦТК, при его окислении в одном обороте цикла образуется 3

молекулы НАДН, 1 молекула ФАДН₂ и 1 молекула ГТФ, что эквивалентно 12 молекулам АТФ. Итак, 8 молекул ацетил-SКоА обеспечат образование $8 \times 12 = 96$ молекул АТФ.

Для пальмитиновой кислоты **число циклов β -окисления равно 7**. В каждом цикле образуется 1 молекула ФАДН₂ и 1 молекула НАДН. Поступая в дыхательную цепь, в сумме они "дадут" 5 молекул АТФ. Таким образом, в 7 циклах образуется $7 \times 5 = 35$ молекул АТФ.

Двойных связей в пальмитиновой кислоте **нет**.

На активацию жирной кислоты идет 1 молекула АТФ, которая, однако, гидролизуется до АМФ, то есть **тратятся 2 макроэргические связи**.

Таким образом, суммируя, получаем $96 + 35 - 2 = 129$ молекул АТФ.

Пример 2. Окисление линолевой кислоты

Т.к. число атомов углерода равно 18, то **количество молекул ацетил-SКоА равно 9**. Значит в ЦТК образуется $9 \times 12 = 108$ молекул АТФ.

Число циклов β -окисления равно 8. При расчете получаем $8 \times 5 = 40$ молекул АТФ.

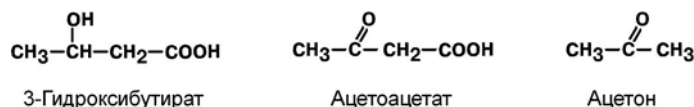
В кислоте имеются **2 двойные связи**. Следовательно в двух циклах β -окисления не образуется 2 молекулы ФАДН₂, что равноценно потере 4 молекулы АТФ.

На активацию жирной кислоты **тратятся 2 макроэргические связи**.

Таким образом, энергетический выход $108 + 40 - 4 - 2 = 142$ молекулы АТФ.

КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА

К кетоновым телам относят три соединения близкой структуры – ацетоацетат, 3-гидроксibuтират и ацетон.



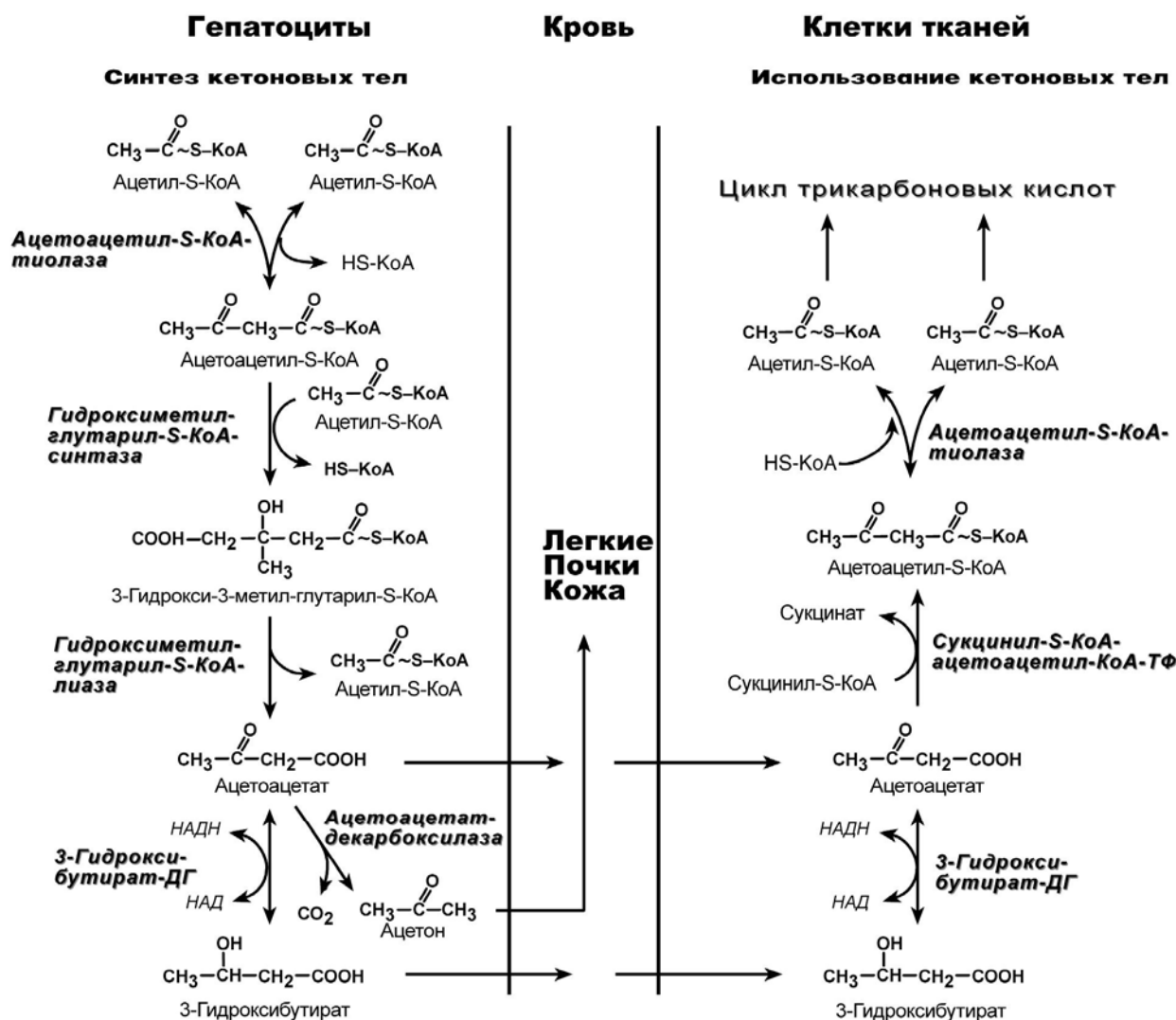
Строение кетоновых тел

Стимулом для образования кетоновых тел служит поступление большого количества жирных кислот в печень. Как уже указывалось, при состояниях, активирующих липолиз в жировой ткани, около 30% образованных жирных кислот задерживаются печенью. К этим состояниям относится голодание, сахарный диабет I типа, длительные физические нагрузки, богатая жирами диета. В обычных условиях синтез кетоновых тел также идет, хотя в намного меньшем количестве.

У детей до 7 лет под влиянием различных стимулов (краткое голодание, инфекции, эмоциональное возбуждение) ускоряется синтез кетоновых тел и может легко возникать кетоацидоз, сопровождающийся неукротимой рвотой ("ацетонемическая рвота"). Причиной этому служит неустойчивость углеводного обмена и малые запасы гликогена у детей, что усиливает липолиз в адипоцитах, накопление жирных кислот в крови и, следовательно, кетогенез.

Синтез ацетоацетата происходит только в **митохондриях печени**, далее ацетоацетат либо восстанавливается до 3-гидроксibuтирата, либо спонтанно декарбоксилируется до ацетона. Далее все три соединения поступают в кровь и разносятся по тканям. Ацетон, как летучее вещество, удаляется с выдыхаемым воздухом и потом. Все кетоновые тела могут выделяться с мочой.

Используются кетоновые тела всеми тканями, кроме печени и эритроцитов. Особенно активно, даже в норме, они потребляются миокардом и корковым слоем надпочечников.



Реакции синтеза и утилизации кетонových тел

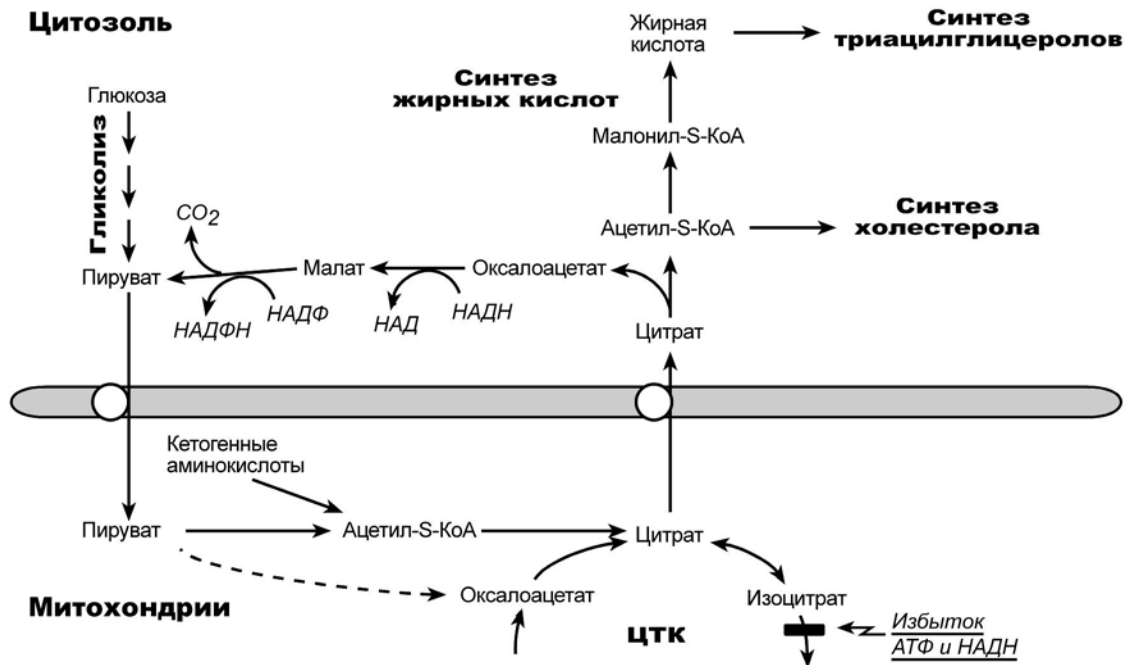
Синтез ацетоацетата происходит только в **митохондриях печени**, далее ацетоацетат либо восстанавливается до 3-гидроксibuтирата, либо спонтанно декарбоксилируется до ацетона. Далее все три соединения поступают в кровь и разносятся по тканям. Ацетон, как летучее вещество, удаляется с выдыхаемым воздухом и потом. Все кетонové тела могут выделяться с мочой.

Используются кетонové тела всеми тканями, кроме печени и эритроцитов. Особенно активно, даже в норме, они потребляются миокардом и корковым слоем надпочечников.

Реакции утилизации происходят в обратном порядке. В цитозоле 3-гидроксibuтират окисляется, образующийся ацетоацетат проникает в митохондрии, активируется за счет сукцинил-S-CoA и превращается в ацетил-S-CoA, который сторае в ЦТК.

ЗАПАСАНИЕ ЖИРОВ

Реакции биосинтеза липидов могут идти в клетках всех органов. Субстратом для синтеза жиров *de novo* является глюкоза.



Общая схема реакций при биосинтезе жирных кислот

Как известно, попадая в клетку, глюкоза окисляется по гликолитическому пути до пирувиноградной кислоты. Пируват в митохондриях декарбоксилируется в ацетил-S-CoA и вступает в ЦТК. Однако в состоянии покоя, при отдыхе, при наличии достаточного количества энергии в клетке реакции ЦТК (в частности, изоцитратдегидрогеназная реакция) **блокируются** избытком АТФ и НАДН. В результате накапливается первый метаболит ЦТК – цитрат. По градиенту концентрации он перемещается в цитозоль, расщепляется с образованием ацетил-S-CoA, который далее используется в биосинтезе холестерина, жирных кислот и триацилглицеролов.

БИОСИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Биосинтез жирных кислот наиболее активно происходит в цитозоле клеток **печени, кишечника, жировой ткани** в состоянии покоя или после еды.

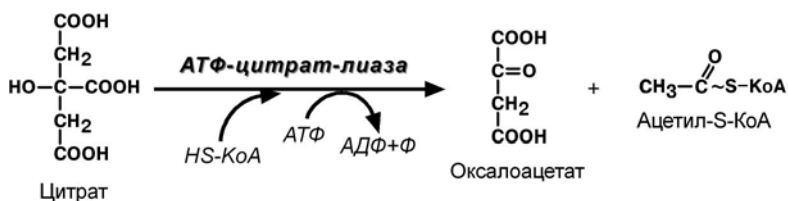
Условно можно выделить 4 этапа биосинтеза:

1. **Образование ацетил-S-CoA** из глюкозы или кетогенных аминокислот.
2. **Перенос ацетил-S-CoA** из митохондрий в цитозоль:

- может быть в комплексе с карнитином, также как переносятся высшие жирные кислоты, но здесь транспорт идет в другом направлении,
- обычно в составе лимонной кислоты, образующейся в первой реакции ЦТК.

Поступающий из митохондрий цитрат в цитозоле расщепляется **АТФ-цитрат-лиазой** до оксалоацетата и ацетил-S-CoA.

Оксалоацетат в дальнейшем восстанавливается до малата, и последний либо переходит в митохондрии (малат-аспартатный челнок), либо декарбоксилируется в пируват **"малик"-ферментом** (яблочный фермент).



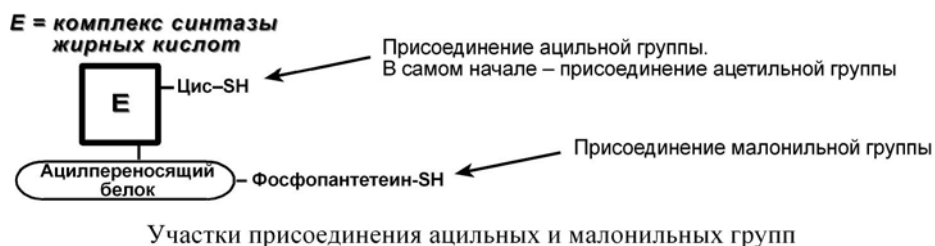
3. Образование малонил-SКоА из ацетил-SКоА.

Карбоксилирование ацетил-SКоА катализируется **ацетил-SКоА-карбоксилазой**, мультферментным комплексом из трех ферментов.



4. Синтез пальмитиновой кислоты.

Осуществляется мультферментным комплексом "**синтаза жирных кислот**" (синоним **пальмитатсинтаза**) в состав которого входит 6 ферментов и ацил-переносящий белок (АПБ). Ацил-переносящий белок включает производное пантотеновой кислоты – 6-фосфопантетеин (ФП), имеющий HS-группу, подобно HSKoA. Один из ферментов комплекса, 3-кетоацилсинтаза, также имеет HS-группу. Взаимодействие этих групп обуславливает начало и продолжение биосинтеза жирной кислоты, а именно **пальмитиновой** кислоты. Для реакций синтеза необходим НАДФН.



В первых двух реакциях последовательно присоединяются малонил-SКоА к фосфопантетеину ацил-переносящего белка (здесь и всегда) и ацетил-SКоА к цистеину 3-кетоацилсинтазы. 3-Кетоацилсинтаза катализирует третью реакцию – перенос ацетильной группы на C₂ малонила с отщеплением карбоксильной группы. Далее кетогруппа в реакциях восстановления при участии НАДФН, дегидратации и опять восстановления превращается в метиленовую с образованием насыщенного ацила. Ацилтрансфераза переносит его на цистеин 3-кетоацил-синтазы, к фосфопантетеину присоединяется малонил-SКоА и цикл повторяется до образования остатка пальмитиновой кислоты. Пальмитиновая кислота отщепляется шестым ферментом комплекса тиоэстеразой.



2

11

a

32

Для образования жирных кислот ω -3-ряда, например, тимнодоновой (20:5), необходимо наличие α -линоленовой кислоты (18:3), которая дегидрируется (18:4), удлиняется (20:4) и опять дегидрируется (20:5).

РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ И ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Гормональная регуляция

Синтез и окисление триацилглицеролов и жирных кислот зависит от соотношения **инсулин/глюкагон**.

1. Изменение количества ферментов.

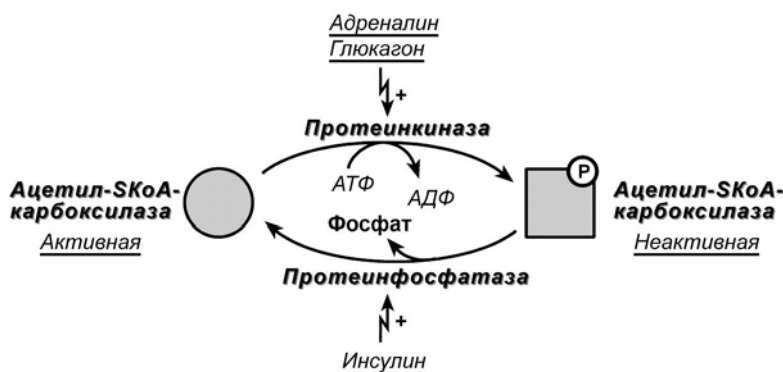
Ферменты комплекса **пальмитатсинтазы** и **ацетил-SКоА-карбоксилазы** являются **адаптивными** ферментами, количество их возрастает при усиленном питании и уменьшается при голодании и потреблении жира. Индуктором биосинтеза этих ферментов является **инсулин**.

2. Ковалентная модификация.

Благодаря инсулину, глюкагону, адреналину, тиреотропному и адренокортикотропному гормонам происходит **ковалентная модификация** ферментов **ацетил-SКоА-карбоксилазы** и **ТАГ-липазы** путем фосфорилирования-дефосфорилирования.

Инсулин активирует протеинфосфатазу и способствует дефосфорилированию и **активации** ацетил-SКоА-карбоксилазы. Одновременно в клетке дефосфорилируется и инактивируется ТАГ-липаза.

Глюкагон, **адреналин** или другие гормоны, действуя по аденилатциклазному механизму с участием цАМФ-зависимой протеинкиназы, вызывают фосфорилирование и ингибирование ацетил-SКоА-карбоксилазы и, следовательно, останавливают липогенез. Одновременно они активируют ТАГ-липазу.



Регуляция активности ацетил-S-КоА-карбоксилазы

При **уменьшении** количества инсулина и возрастании глюкагона усиливаются **липолиз** в жировой ткани, поступление жирных кислот в печень и другие ткани и реакции их **β-окисления**. Такое состояние наблюдается при гипогликемии любого происхождения.

При обратном соотношении гормонов начинаются реакции синтеза жиров.

Метаболическая регуляция

В регуляции синтеза и окисления жирных кислот играют роль три участка:

1. Активность **ацетил-SКоА-карбоксилазы** регулируется:

- **цитратом** – аллостерический активатор фермента, накапливается в цитозоле при избыточном количестве энергии,
- **ацил-SКоА** по принципу обратной отрицательной связи ингибирует фермент, препятствуя синтезу малонил-SКоА. Т.е. если ацил-SКоА не успевает вступить в этерификацию или усиливается липолиз в клетке или увеличивается поступление жирных кислот извне, то автоматически блокируется синтез новых жирных кислот.

2. **Транспорт цитрата** из митохондрии в цитозоль подавляется избытком **ацил-SКоА**, это снижает синтез жирных кислот.

3. **Карнитин-ацилтрансфераза** ингибируется при образовании **малонил-SКоА**, что останавливает поступление ацил-SКоА внутрь митохондрий и снижает β -окисление.

Таким образом, **усиление** синтеза жирных кислот достигается при поступлении **цитрата** и при наличии **малонил-SКоА**. После синтеза молекулы ацил-SКоА быстро поступают на этерификацию глицерола до ТАГ и не накапливаются в цитозоле.

Если в клетке **недостаточно энергии**, то необходимо активировать β -окисление жирных кислот. В этом случае гормональные влияния вызывают липолиз (или поступление жирных кислот извне) и накопление ацил-SКоА в цитозоле, что автоматически, через **уменьшение количества цитрата и малонил-SКоА** (см пункт 2), препятствует синтезу новых жирных кислот. Параллельно (см пункт 3) убыль малонил-SКоА и активация карнитин-ацил-трансферазы запускает β -окисление.

Попавшая в митохондрию жирная кислота неизбежно окисляется до ацетил-SКоА.

При появлении избытка ацетильных групп и накоплении АТФ в **митохондриях печени** они перенаправляются на синтез **кетоновых тел**.

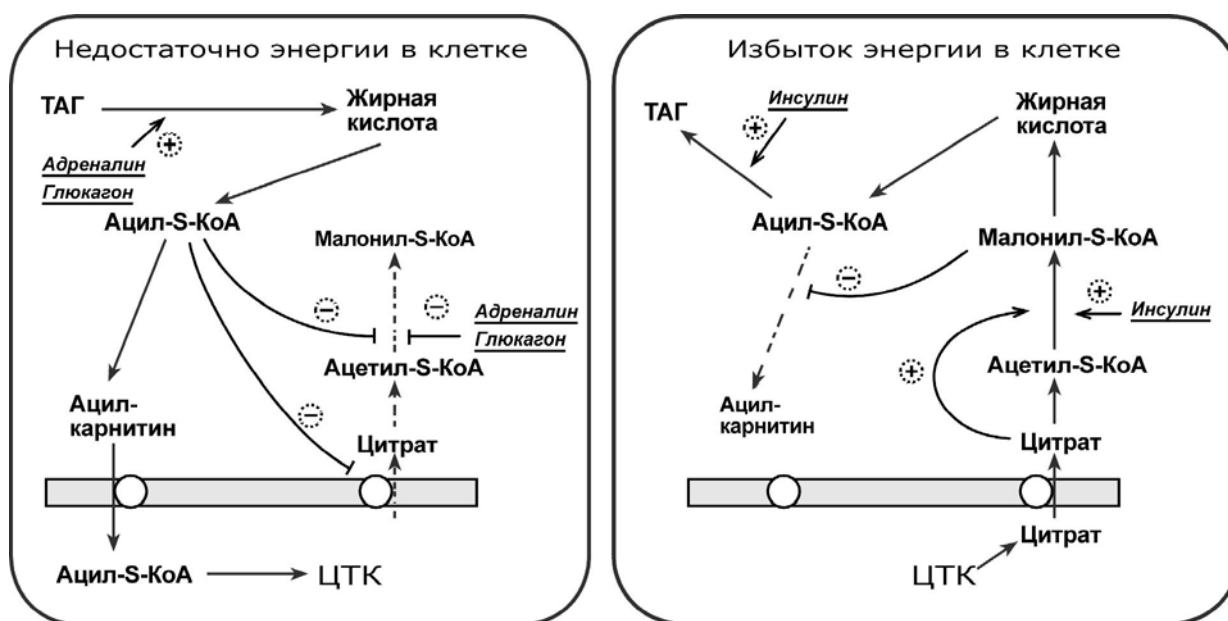


Схема регуляции обмена ТАГ в клетке при недостатке и избытке энергии в клетке

СИНТЕЗ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ И ФОСФОЛИПИДОВ

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ БИОСИНТЕЗА

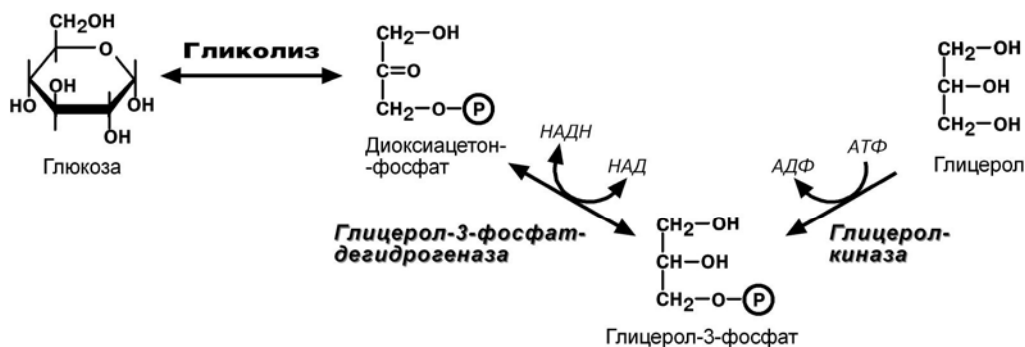
Начальные реакции синтеза триацилглицеролов и фосфолипидов совпадают и происходят при наличии **глицерола** и **жирных кислот**.

В реакциях биосинтеза можно выделить следующие события:

1. **Образование глицерол-3-фосфата** из глюкозы через диоксиацетонфосфат или при фосфорилировании свободного глицерола.

2.. **Биосинтез фосфатидной кислоты** – требует наличия глицерол-3-фосфата и жирных кислот. При связывании глицерол-3-фосфата с жирными кислотами синтезируется **фосфатидная кислота**.

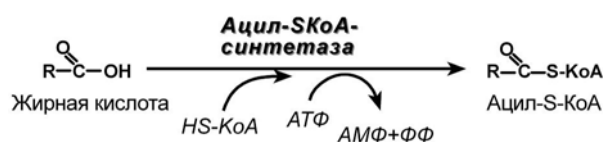
Далее фосфатидная кислота может превращаться двумя путями – в **ЦДФ-ДАГ** или дефосфорилироваться до **1,2-ДАГ**.



Реакции образования глицерол-3-фосфата

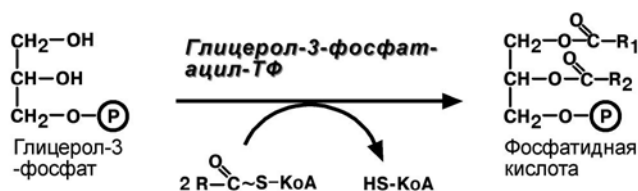
СИНТЕЗ ФОСФАТИДНОЙ КИСЛОТЫ

Жирные кислоты, поступающие из крови при распаде ХМ, ЛПОНП или синтезированные в клетке de novo из глюкозы также должны активироваться. Они превращаются в ацил-SKoA в АТФ-зависимой реакции.



Реакция активации жирной кислоты

При наличии глицерол-3-фосфата и ацил-SKoA синтезируется **фосфатидная кислота**.



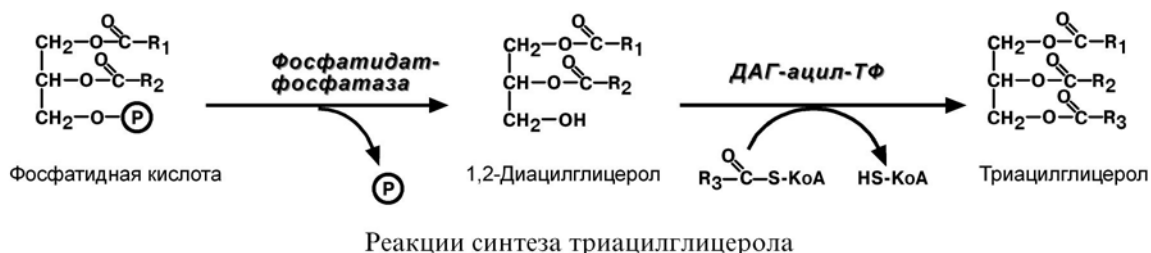
Реакция синтеза фосфатидной кислоты

В зависимости от вида жирной кислоты, образующаяся фосфатидная кислота может содержать насыщенные или ненасыщенные жирные кислоты, в некотором роде это определяет ее дальнейшую судьбу:

- если используются насыщенные и мононенасыщенные кислоты (пальмитиновая, стеариновая, пальмитолеиновая, олеиновая), то фосфатидная кислота направляется на синтез ТАГ,
- при включении полиненасыщенных жирных кислот (линоленовая, арахидоновая, кислоты омега-3 ряда) фосфатидная кислота является предшественником фосфолипидов.

СИНТЕЗ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ

Биосинтез ТАГ заключается в дефосфорилировании фосфатидной кислоты и присоединении ацильной группы.



Биосинтез ТАГ клетками увеличивается при соблюдении хотя бы одного из следующих условий:

- **наличие источника "дешевой" энергии.** Например, 1) диета богатая **простыми углеводами** (глюкоза, сахароза) – при этом концентрация глюкозы в крови после еды резко повышается и под влиянием инсулина активно происходит синтез жиров в адипоцитах и печени. 2) наличие **этанола** при условии нормального питания, примером может служить "**пивное ожирение**",
- **повышение концентрации жирных кислот в крови** – происходит в печени, например, при усиленном липолизе в жировых клетках под воздействием каких-либо веществ (фармпрепараты, кофеин и т.п.), при эмоциональном стрессе и отсутствии (!) мышечной активности,
- **высокие концентрации инсулина** и низкие концентрации глюкагона – после приема пищи.

После синтеза ТАГ они эвакуируются из печени в другие ткани, точнее в ткани, имеющие на эндотелии своих капилляров **липопротеинлипазу** (см Транспорт ТАГ в крови). Транспортной формой служат ЛПОНП. Строго говоря, клеткам организма нужны только жирные кислоты, все остальные компоненты ЛПОНП не являются необходимыми.

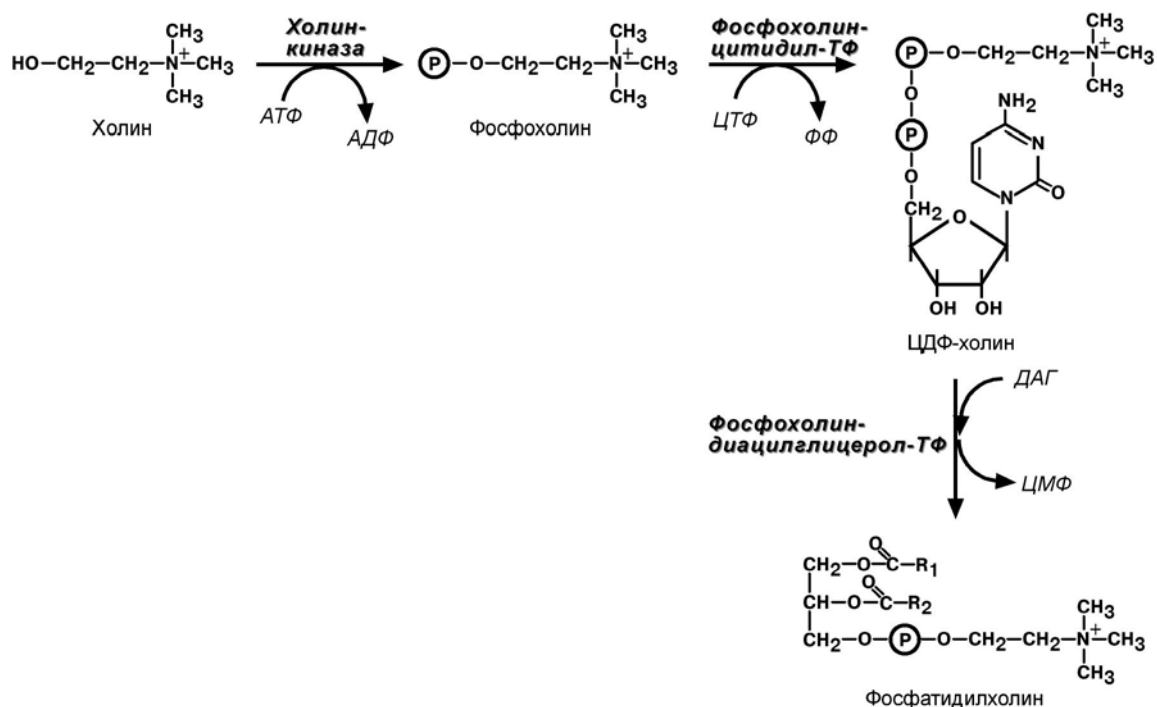
СИНТЕЗ ФОСФОЛИПИДОВ

Биосинтез фосфолипидов по сравнению с синтезом ТАГ имеет существенные особенности. Они заключаются в дополнительной активации компонентов ФЛ – фосфатидной кислоты или холина и этаноламина.

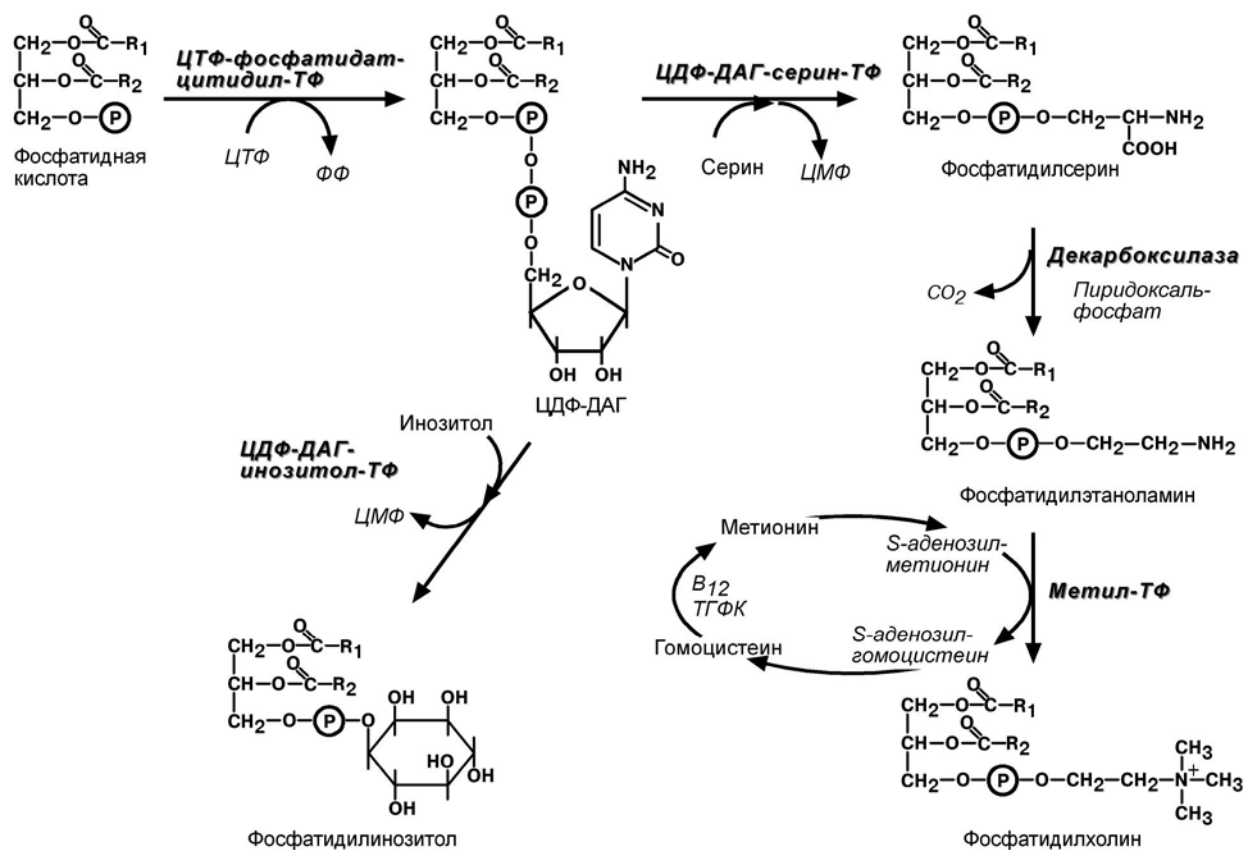
1. **Активация холина** (или этаноламина) происходит через промежуточное образование фосфорилированных производных с последующим присоединением ЦМФ. В следующей реакции активированный холин (или этаноламин) переносится на ДАГ. Этот путь особенно характерен для **легких** и **кишечника**, но идет и в других тканях.

2. **Активация фосфатидной кислоты** заключается в присоединении к ней ЦМФ с образованием ЦДФ-ДАГ. Далее к нему присоединяется шестиатомный спирт **инозитол** или **серин** с образованием фосфатидилинозитола и фосфатидилсерина. Синтезированный **фосфатидилсерин** подвергается декарбоксилированию с образованием **фосфатидилэтаноламина**. Последний метилируется при участии S-аденозилметионина в **фосфатидилхолин**.

3. Между фосфатидилэтаноламином и серином может происходить обмен с образованием в результате реакции фосфатидилсерина и этаноламина.



Реакции синтеза фосфолипидов с использованием ДАГ на примере фосфатидилхолина



Реакции синтеза фосфолипидов с использованием фосфатидной кислоты

ЛИПОТРОПНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Все вещества, способствующие синтезу ФЛ и препятствующие синтезу ТАГ, называются **липотропными факторами**. К ним относятся:

1. **Структурные компоненты** фосфолипидов: полиненасыщенные жирные кислоты, инозитол, серин, холин, этаноламин.
2. **Метионин** – донор метильных групп для синтеза холина и фосфатидилхолина.
3. Витамин:
 - **пиридоксин** (В₆), способствующий образованию ФЭА из ФС.
 - **цианкобаламин** (В₁₂) и **фолиевая кислота**, участвующие в образовании активной формы метионина (см "Взаимосвязь обмена глицина, серина, цистеина и метионина") и, следовательно, в синтезе фосфатидилхолина.

При недостатке липотропных факторов в печени начинается **жировая инфильтрация** печени.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ

ЖИРОВАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Жировая инфильтрация печени заключается в накоплении в цитозоле и межклеточном пространстве печени **триацилглицеролов** в виде жировых капель и в **функциональной** невозможности клеток их удалить.

Главной причиной жировой инфильтрации печени является **метаболический блок** синтеза ЛПОП. Так как ЛПОП включают разнородные соединения, то блок может возникнуть на разных уровнях синтеза:

- часто причиной может быть **относительная недостаточность** апобелков и фосфолипидов при избытке ТАГ: при избыточном синтезе жирных кислот из глюкозы, при поступлении готовых жирных кислот из крови (немотивированный липолиз в жировой ткани), синтез повышенного количества ХС,
- **недостаток апобелков** – нехватка белка или незаменимых аминокислот в пище, воздействие токсинов и ингибиторов синтеза белка,
- **снижение синтеза фосфолипидов** – отсутствие липотропных факторов (витаминов, метионина, полиненасыщенных жирных кислот),
- **блок сборки** липопротеиновых частиц в ЭПР при воздействии токсинов (например, хлороформ, мышьяк, свинец),
- **нарушение секреции липопротеинов** в кровь – патологии мембран гепатоцитов при активации перекисного окисления липидов вследствие недостаточности антиоксидантных систем (в первую очередь гиповитаминозы С, А, Е, нехватка цинка и железа),

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение – избыточное количество нейтрального жира в подкожной жировой клетчатке.

Выделяют два типа ожирения – первичное и вторичное.

Первичное ожирение является следствием нарушения баланса энергии в результате гиподинамии и переедания. В здоровом организме количество поглощаемой пищи регулируется гормоном адипоцитов **лептином**. Лептин вырабатывается в ответ на увеличение жировой массы в клетке и, в конечном итоге, **снижая** в гипоталамусе образование **нейропептида Y** (который стимулирует поиск пищи), подавляет пищевое поведение. У 80% лиц с первичным ожирением гипоталамус нечувствителен к лептину, у 20% имеется дефект структуры лептина.

Вторичное ожирение – возникает при гормональных заболеваниях. К таким заболеваниям относятся, например, гипотиреоз, гиперкортицизм.

Основы лечения

При лечении ожирения в первую очередь необходимо учитывать тот факт, что любое ожирение – это вопрос баланса, т.е. прихода и расхода энергии.

- увеличение физической нагрузки, при этом она должна быть аэробной и по мере снижения веса тела интенсивность нагрузки должна нарастать, оптимально 3 раза в день по 20 мин до состояния легкой усталости,
- диета с резким уменьшением количества сладких продуктов и насыщенных жиров (молочные продукты, сыр, сливочное масло, сало, жирное мясо) при умеренном потреблении черного хлеба, злаковых, круп, растительных масел и рыбы, введение в рацион жирных кислот ω -3-ряда,
- возможен прием биологически активных пищевых добавок (БАД) подавляющих липогенез, стимулирующих липолиз и окисление жирных кислот (цитримакс, гуарана, карнитин), поливитаминных и полиминеральных препаратов при обязательной физической нагрузке,
- при вторичном ожирении обязательно лечение основного заболевания.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ II ТИПА

Основной причиной сахарного диабета II типа считается генетическая предрасположенность – у родственников больного риск заболеть возрастает на 50%.

Однако диабет не возникнет, если не будет частого и/или длительного повышения глюкозы в крови, что бывает при несбалансированном питании. При таком питании накопление жира в адипоците является "стремлением" организма предотвратить гипергликемию. При этом неизбежные изменения метаболизма и мембран адипоцитов ведут к нарушению связывания инсулина с рецепторами, развивается **инсулинорезистентность**. Нарастающая гипергликемия и компенсаторная гиперсекреция инсулина приводят к усилению липогенеза.

Одновременно фоновый (спонтанный) липолиз в разросшейся жировой ткани вызывает увеличение концентрации насыщенных жирных кислот в крови. Эти кислоты встраиваются в мембраны клеток, что также способствует инсулинорезистентности.

Таким образом, два противоположных процесса – липолиз и липогенез – усиливаются и обуславливают развитие сахарного диабета II типа.

Основы лечения

Лечение сахарного диабета II типа должно включать все те же мероприятия, что и при лечении ожирения. При высоком уровне глюкозы обязательно применение гипогликемических средств (глибенкламид, диабетон и т.п.)

ОБМЕН ХОЛЕСТЕРОЛА

Источники

Синтез холестерина в организме составляет примерно **0,5-0,8 г/сут**, при этом половина образуется в печени, около 15% в кишечнике, оставшаяся часть в любых клетках, не утративших ядро. Таким образом, все клетки организма способны синтезировать холестерол.

Из пищевых продуктов наиболее богаты холестерином (в пересчете на 100 г продукта) сметана (0,002 г), сливочное масло (0,03 г), яйца (0,18 г), говяжья печень (0,44 г).

В целом за сутки с **обычным рационом** поступает около **0,4 г**.

ВЫВЕДЕНИЕ

Выведение холестерина из организма происходит практически только через кишечник:

- с фекалиями в виде холестерина поступающего из желчи и образованных микрофлорой нейтральных стеролов (до 0,5 г/сут),
- в виде желчных кислот (до 0,5 г/сут),
- около 0,1 г удаляется со слущивающимся эпителием кожи и секретом сальных желез,
- примерно 0,1 г превращается в стероидные гормоны и после их разрушения выводится с мочой.

БИОСИНТЕЗ

Биосинтез холестерина происходит в эндоплазматическом ретикулуме. Источником всех атомов углерода в молекуле является ацетил-SКоА, поступающий сюда в составе цитрата, как и при синтезе жирных кислот. При биосинтезе холестерина затрачивается 18 молекул АТФ и 13 молекул НАДФН.

Образование холестерина идет более чем в 30 реакциях, которые можно сгруппировать в несколько этапов.

1. Синтез мевалоновой кислоты.

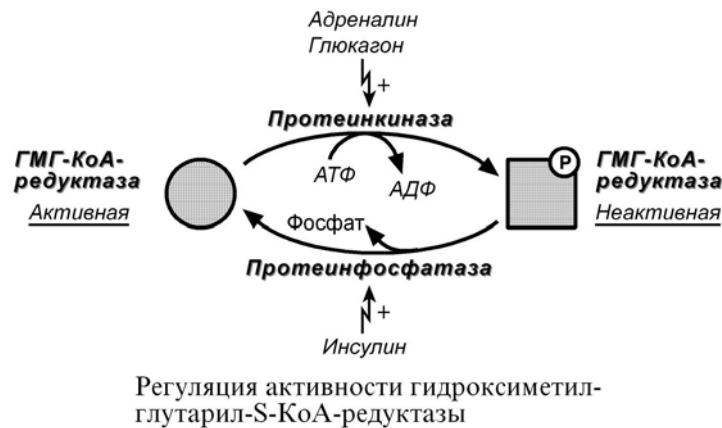
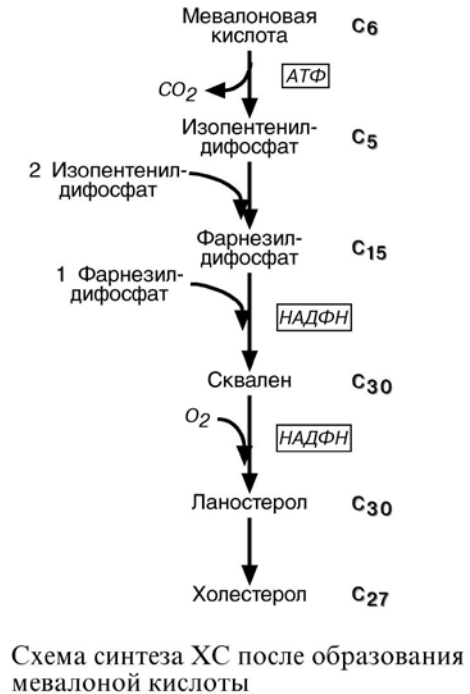
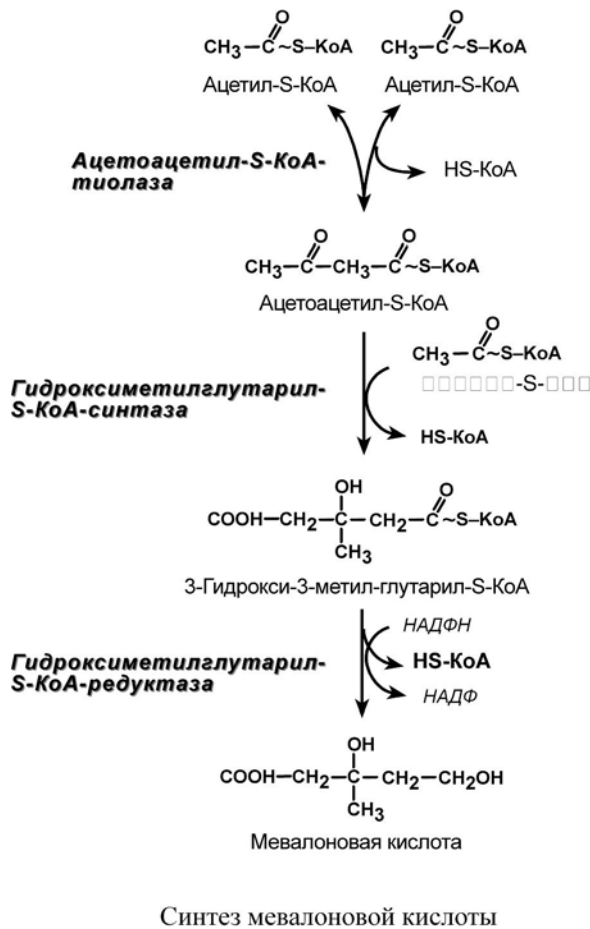
Первые две реакции синтеза совпадают с реакциями кетогенеза, но после синтеза 3-гидрокси-3-метилглутарил-SКоА вступает в действие фермент **ГМГ-SКоА-редуктаза**, образующая мевалоновую кислоту.

2. Синтез изопентенилдифосфата.
3. Синтез фарнезилдифосфата.
4. Синтез сквалена.
5. Синтез ланостерола.
6. Синтез холестерина.

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛА

Регуляторным ферментом является **гидроксиметилглутарил-SКоА-редуктаза**:

1. **Метаболическая регуляция** – по принципу обратной отрицательной связи она ингибируется конечным продуктом реакции – **холестеролом**.
2. Ковалентная модификация при **гормональной регуляции**: инсулин, активируя протеинфосфатазу, способствует переходу фермента **гидроксиметил-глутарил-SКоА-редуктазы** в активное состояние. Важным следствием такой регуляции является **прекращение кетогенеза** при наличии инсулина. Глюкагон и адреналин посредством аденилатциклазного механизма активируют протеинкиназу А, которая фосфорилирует фермент и переводит его в неактивную форму.



ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРОЛА И ЕГО ЭФИРОВ

Осуществляется липопротеинами низкой и высокой плотности.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

Общая характеристика

- образуются в печени *de novo*, в плазме крови при распаде хиломикронов, некоторое количество в стенке кишечника,

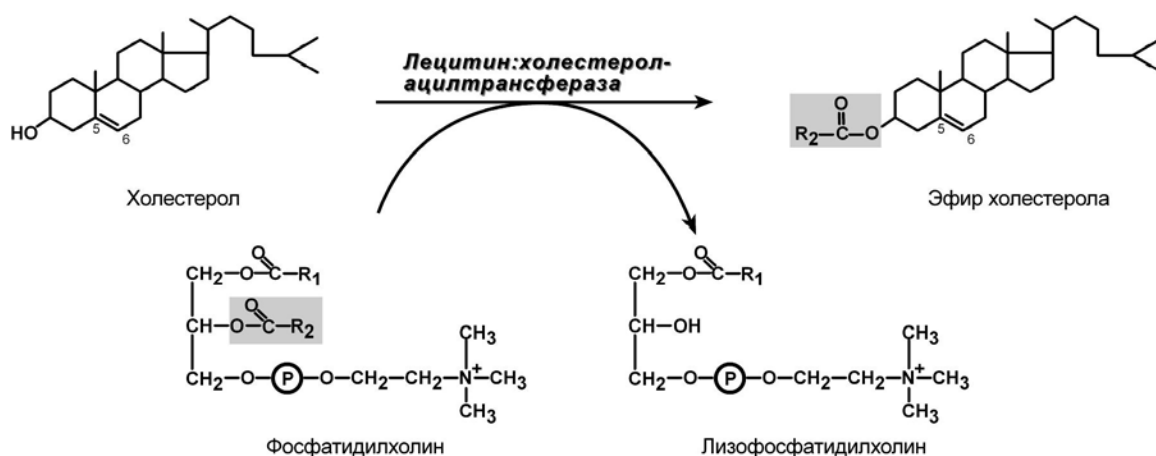
- в составе частицы примерно половину занимают белки, еще четверть фосфолипиды, остальное холестерин и ТАГ (50% белка, 7% ТАГ, 13% эфиров ХС, 5% свободного ХС, 25% ФЛ),
- основным апобелком является **апо А1**,
- нормальное содержание в крови 0,5-1,5 г/л,
- антиатерогенные.

Функция

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

Обмен

1. Синтезированный в печени ЛПВП (насыщенный) содержит в основном фосфолипиды и апобелки. Остальные липидные компоненты накапливаются в нем по мере метаболизма в плазме крови.
2. В ЛПВП активно протекает реакция при участии **лецитин:холестерол-ацилтрансферазы** (ЛХАТ-реакция). В этой реакции остаток ненасыщенной жирной кислоты переносится от ФХ на свободный ХС с образованием лизофосфатидилхолина и эфиров ХС.
3. **Взаимодействует с ЛПНП и ЛПОНП**, которые являются источником свободного ХС для ЛХАТ-реакции, в обмен ЛПВП отдают этерифицированный ХС.
4. **Взаимодействуя с ЛПОНП и ХМ**, получают ТАГ и отдают им апоЕ- и апоСII-белки.



5. При посредстве специфических транспортных белков **получают свободный ХС** из клеточных мембран.
6. **Взаимодействует с мембранами клеток**, отдает часть фосфолипидной оболочки, доставляя таким образом полиеновые жирные кислоты в клетки.
7. Накопление свободного ХС, ТАГ и утрата фосфолипидной оболочки преобразует ЛПВП₃ в ЛПВП₂. Последний захватывается гепатоцитами при помощи апоА-1-рецептора.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Общая характеристика

- образуются в гепатоцитах de novo и в сосудистой системе печени под воздействием печеночной ТАГ-липазы из ЛПОНП,
- состав: 25% белки, 7% триацилглицеролы, 38% эфиров ХС, 8% свободного ХС, 22% фосфолипидов,

- основным апобелком является **апоВ-100**,
- нормальное содержание в крови 3,2-4,5 г/л,
- самые атерогенные.

Функция

1. Транспорт **холестерола** в клетки, использующие его для реакций синтеза половых гормонов (половые железы), глюко- и минералокортикоидов (кора надпочечников), холекальциферола (кожа), утилизирующие ХС в виде желчных кислот (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 этой группы активно синтезируют **эйкозаноиды**. Поэтому им необходим постоянный приток полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), что осуществляется либо переходом фосфолипидов от оболочки ЛПВП в мембраны клеток либо поглощением ЛПНП, которые несут ПНЖК и эфиры холестерина. Особенностью всех этих клеток является наличие **лизосомальных кислых гидролаз**, расщепляющих эфиры ХС. У других клеток таких ферментов нет.

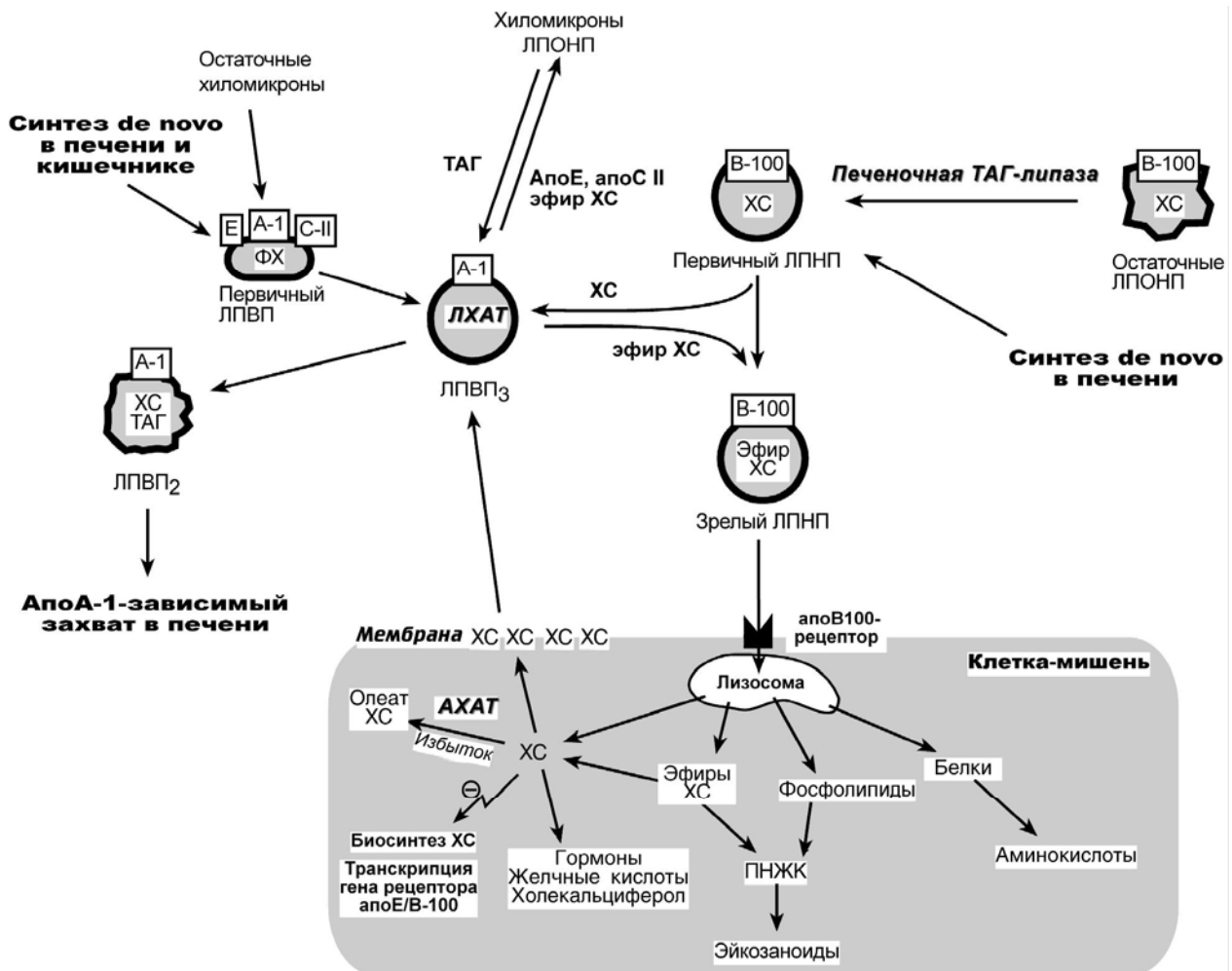


Схема транспорта холестерина и его эфиров в ткани, имеющие апоВ100-рецептор

Обмен

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**. При взаимодействии ЛПНП с рецептором происходит **эндоцитоз** липопротеина и его лизосомальный распад на составные части – фосфолипиды, аминокислоты, глицерол, жирные кислоты, холестерол и его эфиры.
 - ХС превращается в **гормоны** или включается в **состав мембран**,
 - **излишки** мембранного ХС **удаляются** с помощью ЛПВП,
 - при невозможности удалить ХС часть его **этерифицируется** с олеиновой кислотой ферментом ацил-SКоА:холестерол-ацилтрансферазой (АХАТ),



Синтез эфиров холестерола в АХАТ-реакции

- - принесенные с эфирами ХС ПНЖК используются для синтеза **эйкозаноидов** или **фосфолипидов**.
- Около 50% ЛПНП взаимодействуют с апоВ-100-рецепторами гепатоцитов и примерно столько же поглощаются клетками других тканей.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРОЛА

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атеросклероз – это отложение ХС и его эфиров в соединительной ткани стенок артерий, в которых выражена механическая нагрузка на стенку (по убыванию воздействия): абдоминальная аорта, коронарная артерия, подколенная артерия, бедренная артерия, тиббиальная артерия, грудная аорта, дуга грудной аорты, сонные артерии.

Стадии атеросклероза

Условно выделяют четыре стадии атеросклероза: 1 и 2 стадии распространены широко и при правильном питании являются обратимыми, 3 и 4 стадии уже имеют клиническое значение и необратимы.

1 стадия – повреждение эндотелия

Это "долипидная" стадия, обнаруживается даже у годовалых детей. Изменения этой стадии неспецифичны и ее могут вызывать: дислипидопотеинемия, гипертензия, повышение вязкости крови, курение, вирусные и бактериальные инфекции, свинец, кадмий и т.п.

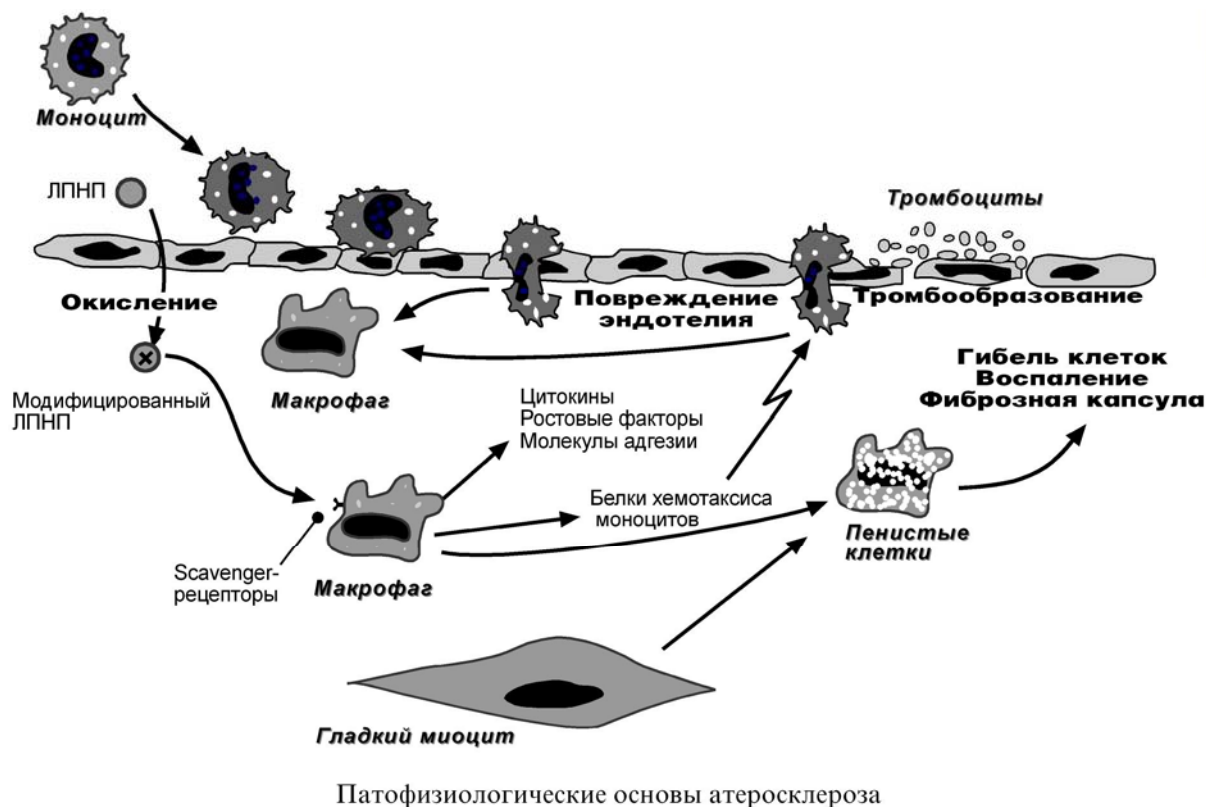
На этой стадии в эндотелии создаются зоны **повышенной проницаемости** и **клеякости**. Внешне это проявляется в разрыхлении и истончении (вплоть до исчезновения) защитного гликокаликса на поверхности эндотелиоцитов, расширении межэндотелиальных щелей. Это приводит к усилению выхода липопротеинов (ЛПНП и ЛПОНП) и моноцитов в интиму.

2 стадия – стадия начальных изменений

Отмечается у большинства детей и молодых людей.

Поврежденный эндотелий и активированные тромбоциты вырабатывают медиаторы **воспаления, факторы роста, эндогенные окислители**. В результате через поврежденный эндотелий в интиму сосудов еще более активно проникают моноциты и способствуют развитию воспаления.

Лipoproteины в зоне воспаления модифицируются, например, окислением, гликозилированием, ацетилизацией.



Моноциты, преобразуясь в макрофаги, поглощают **измененные** липопротеины при участии "мусорных" рецепторов (scavenger receptors). Принципиальным моментом является то, что поглощение модифицированных липопротеинов идет без участия апоВ-100 рецепторов, а, значит, **нерегулируемо!**

Под действием факторов роста гладкомышечные клетки мигрируют в интиму и начинают пролиферировать, превращаясь в макрофагоподобные клетки. Они также накапливают модифицированные ЛПНП.

Накопление липидов в макрофагах быстро истощает невысокие возможности клеток по утилизации свободного и этерифицированного ХС. Они переполняются стероидами и превращаются в **пенистые клетки**. Внешне на эндотелии появляются **липидные пятна и полосы**.

3 стадия – стадия поздних изменений

Внешне проявляется как выступание поверхности в просвет сосуда. Стадия характеризуется следующими особенностями:

- продуцирование бывшими гладкими миоцитами коллагена, эластина и гликозаминогликанов (накопление межклеточного вещества),
- пролиферация и гибель пенистых клеток (апоптоз),
- накопление в межклеточном пространстве свободного ХС и этерифицированного ХС,
- инкапсулирование холестерина и формирование фиброзной бляшки.

4 стадия – стадия осложнений

На этой стадии происходят:

- кальцификация бляшки и ее изъязвление, приводящее к липидной эмболии,
- тромбоз из-за адгезии и активации тромбоцитов,
- разрыв сосуда.

Основы лечения

В лечении атеросклероза обязательно должны быть две составляющие: **диета** и **медикаменты**. Целью лечения является снижение концентрации общего ХС плазмы, ХС ЛПНП и ЛПОНП, повышение концентрации ЛПВП.

Диета:

1. Жиры пищи должны включать равные доли насыщенных, моновенасыщенных и полиненасыщенных жиров. Доля жидких жиров, содержащих ПНЖК, должна быть не менее 30% от всех жиров. Роль ПНЖК в лечении гиперхолестеремии и атеросклероза сводится к:

- ограничению всасывания ХС в тонком кишечнике,
- активации синтеза желчных кислот и фосфатидилхолина,
- усилении желчеотделения,
- снижении синтеза и секреции ЛПНП в печени,
- увеличении синтеза ЛПВП.

2. Потребление высоких количеств овощей, содержащих **целлюлозу** (капуста, морковь, свекла) для усиления перистальтики кишечника, стимуляции желчеотделения и адсорбции ХС. Кроме этого, фитостероиды конкурентно снижают всасывание ХС, при этом сами в клетках не усваиваются.

3. Умеренная **физическая нагрузка** – способствует синтезу ЛПВП.

Медикаменты:

1. Статины (ловастатин, флувастатин) ингибируют ГМГ-SКоА-редуктазу, что снижает в 2 раза синтез ХС в печени и ускоряют его отток из ЛПВП в гепатоциты.

2. Подавление всасывания ХС в желудочно-кишечном тракте – анионообменные смолы (Холестирамин, Холестид, Questran).

3. Препараты никотиновой кислоты подавляют мобилизацию жирных кислот из депо и снижают синтез ЛПОНП в печени, а, следовательно, и образование из них ЛПНП в крови.

4. Фибраты (клофибрат и т.п.) увеличивают активность липопротеинлипазы, ускоряют катаболизм ЛПОНП и хиломикрон, что повышает переход холестерина из них в ЛПВП и его эвакуацию в печень.

5. Препараты ω -6 и ω -3 жирных кислот (Линетол, Эссенциале, Омегапол и т.п.) повышают концентрацию ЛПВП в плазме, стимулируют желчеотделение.

5. Подавление функции энтероцитов с помощью антибиотика неомицина, что снижает всасывание жиров.

6. Хирургическое удаление подвздошной кишки и прекращение реабсорбции желчных кислот.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПОПРОТЕИНОВ

Изменения в соотношении и количестве классов липопротеинов не всегда сопровождаются гиперлипидемией, поэтому высокое клинико-диагностическое значение имеет выявление **дислиппротеинемий**.

Причинами дислиппротеинемий может быть изменение активности ферментов обмена липопротеинов – лецитин:холестерол-ацилтрансферазы (ЛХАТ) или липопротеинлипазы (ЛПЛ), снижение рецепции липопротеинов на клетках, нарушение синтеза апобелков.

Различают несколько типов дислиппротеинемий:

- Тип I. Гиперхиломикронемия.
- Тип II. Гипер- β -липидпротеинемия (подтипы 2а и 2б).
- Тип III. Гипер- β -гиперпре- β -липидпротеинемия или дис- β -липидпротеинемия.

- Тип IV. Гиперпре β -липопротеинемия.
- Тип V. Гиперхиломикронемия и гиперпре β -липопротеинемия.
- Гипер α -липопротеинемия.
- Алипопротеинемия.
- Гиполипопротеинемия.
- ЛХАТ-недостаточность.

В качестве примера разберем две дислипопротеинемии:

Тип I. ГИПЕРХИЛОМИКРОНЕМИЯ

Обусловлена генетической недостаточностью **липопротеинлипазы**.

Лабораторные показатели:

- увеличение количества хиломикронов,
- нормальное или слегка повышенное содержание пре β -липопротеинов,
- резкое увеличение уровня ТАГ.
- отношение ХС / ТАГ < 0,15

Клинически проявляется в раннем возрасте ксантоматозом и гепатоспленомегалией в результате отложения липидов в коже, печени и селезенке. **Первичная** гиперлипопротеинемия I типа встречается редко и проявляется в раннем возрасте, **вторичная** – сопровождается диабетом, красную волчанку, нефроз, гипотиреоз, проявляется ожирением.

Тип II. ГИПЕР- β -ЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ

1. Подтип IIa (семейная гиперхолестеролемия)

Обусловлена замедлением распада ЛПНП и элиминацией холестерина, связанным с нарушением **рецепторного эндоцитоза**.

Лабораторные показатели:

- высокое содержание β -липопротеинов,
- нормальное содержание пре β -липопротеинов,
- высокий уровень холестерина,
- нормальное содержание триацилглицеролов.

БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ ЛИПИДОВ – ЛИПИДОЗЫ

Липидозы относятся к болезням накопления, обусловленных дефектами специфических лизосомальных гидролаз. Например:

Болезнь Гоше – отложение цереброзидов в макрофагальных клетках селезенки, печени, лимфатических узлов и костного мозга. Возникает в связи с аутосомно-рецессивным отсутствием **гликоцереброзидазы**. Основными симптомами заболевания являются спленомегалия, увеличение печени и селезенки, а также изменения в костях, проявляющиеся в виде остеопороза.

При **болезни Нимана-Пика** наблюдается отложение сфингомиелина в клетках различных органов из-за дефицита **сфингомиелиназы**. Болезнь наследуется аутосомно-рецессивно, проявляется резким увеличением печени и селезенки, замедлением психического развития ребенка, появлением слепоты и глухоты. Чаще всего дети погибают в возрасте до 2 лет.

Болезнь Тея-Сакса (амавротическая семейная идиотия) является результатом отложения ганглиозидов в клетках головного мозга, что сопровождается атрофией зрительных нервов, слепотой, слабоумием и смертью в младенческом возрасте.