

Обмен липидов

Часть 2

Рассказывать не всем

Ожирение

Среди человеческой популяции ожирение представляет собой наиболее частое отклонение в обмене ТАГ. Эту патологию диагностируют у пациентов, масса которых на 20% и более превышает норму. Основными причинами ожирения являются:

- генетические факторы (80% случаев);
- уровень физической активности;
- количество потребляемой пищи;
- эндокринные нарушения.

К генетическим факторам относят:

- слабое функционирование бесполезных циклов, в которых имеет место одновременное протекание реакций гликолиза и глюконеогенеза, благодаря чему происходит нецелесообразное расходование энергии АТФ (рис. 9.18). В результате осуществляется сбережение и преимущественное депонирование энергоносителей, прежде всего жиров;
- прочное сопряжение дыхания и окислительного фосфорилирования, оно препятствует бесполезной трате энергии и сохраняет коэффициент Р/О на высоком уровне
- высокую эффективность работы Na^+/K^+ АТФазы, на долю которой приходится до 30% потребляемой клеткой энергии, это обеспечивает экономное использование АТФ;
- мутации в гене *obese*, кодирующем строение белка лептина. Этот белок синтезируется в адипоцитах, секретируется в кровь и взаимодействует с рецепторами гипоталамуса. Связывание лептина с рецептором ингибирует секрецию нейропептида Y, ответственного за пищевое поведение, поиск и потребление пищи;
- мутации в рецепторе лептина.

Мутации в генах *obese* и рецептора лептина являются наиболее частой причиной ожирения. В последнем случае отмечается высокое содержание лептина в крови, а центр голода в гипоталамусе продолжает синтезировать и секретировать нейропептид Y.

Синтез и использование кетоновых тел

В постабсорбтивный период и при голодании мобилизация ТАГ сопровождается повышением концентрации ВЖК в сыворотке крови, которые окисляются многими тканями (скелетными мышцами, сердцем и печенью) для получения энергии. Однако мозг и нервная ткань их не используют, так как ВЖК не способны проходить гематоэнцефалический барьер. В этих условиях в печени активно идет β -окисление жирных кислот с образованием восстановленных коферментов $FADH_2$ и $NADH + H^+$ и ацетил-КоА. Восстановленные коферменты поступают в ЦПЭ и, окисляясь, используются на синтез АТФ, обеспечивающий энергетические нужды органа, а ацетил-КоА в основном идет на синтез **кетоновых тел** (рис. 9.23, 24). К кетоновым телам относят: **ацетоацетат**, **β -гидроксибутират** и **ацетон**. Будучи водорастворимыми веществами они с кровью поступают в мозг, нервную ткань и другие ткани и, окисляясь, снабжают их энергией в условиях голодания.

Синтез кетоновых тел осуществляется только в митохондриях гепатоцитов с использованием ацетил-КоА, образующегося при β -окислении ВЖК. Слабое окисление ацетильного остатка в цитратном цикле объясняется тем, что β — окисление дает много АТФ и $NADH + H^+$, которые ингибируют регуляторные реакции цитратного цикла (изоцитратдегидрогеназу и α -кето-глутаратдегидрогеназный комплекс). Оксалоацетат — исходный субстрат для синтеза цитрата, в этих условиях поступает из митохондрий в цитозоль на синтез глюкозы в процессе глюконеогенеза.

Синтез и использование кетоновых тел

Когда концентрация ацетил-КоА в матриксе митохондрий становится высокой, **тиолаза** катализирует обращение последней реакции β -окисления и образование ацетоацетил-КоА из 2 молекул ацетил-КоА. Ацетоацетил-КоА взаимодействует еще с одной молекулой ацетил-КоА и образуется **3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА)** в реакции, катализируемой **ГМГ-КоА-синтазой**. Затем **ГМГ-КоА-лиаза** расщепляет ГМГ-КоА на ацетоацетат и ацетил-КоА. Ацетоацетат может выходить из митохондрий в кровь или вос-станавливаться **β -гидроксибутиратдегидрогеназой** в β -гидроксибутират, который также уходит из клеток в кровь. Эта реакция легко обратима и относительные количества образующихся ацетоацетата и β -гидроксибутирата зависят от соотношения NADH/NAD в матриксе митохондрий. В норме в сыворотке крови соотношение β -гидроксибутирата к ацетоацетату приблизительно равно 1:1.

- При более чем 3-дневном голодании и сахарном диабете ацетоацетат способен неферментативно декарбоксилироваться с образованием ацетона и CO_2 .
- Концентрация кетоновых тел повышается после ночного голодания до 1–2 мг/дл, после недельного голодания она составляет 20–30 мг/дл, а при тяжелых формах сахарного диабета может достигать 300–400 мг/дл. Поскольку кетоновые тела являются органическими кислотами ($\text{pK} \sim 3,5$), способными к диссоциации:
- $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-COOH} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-COO}^- + \text{H}^+$, их накопление может приводить к **кетоацидозу** и сопровождаться уменьшением щелочного резерва крови. Опасная ситуация может возникать при сахарном диабете, когда отмечается высокое содержание кетоновых тел, способное вызывать снижение pH крови (некомпенсированный ацидоз).
- Кетоновые тела используются :
- –в период голодания мышцами, почками, кишечником, мозгом и нервной тканью;
- –при длительной физической работе мышечной тканью;

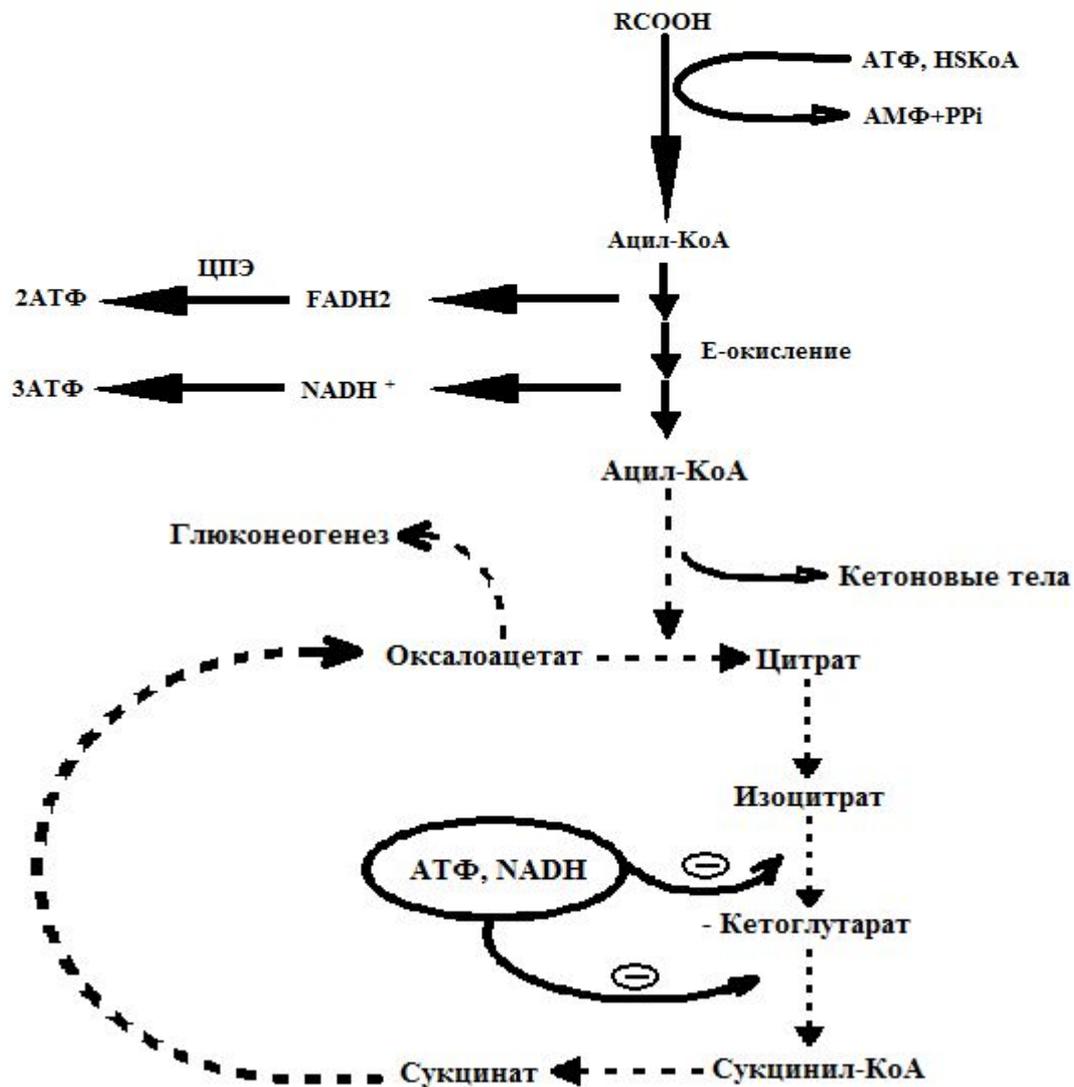


Рис. 9.23. Метаболизм ВЖК в митохондриях печени в условиях голодания

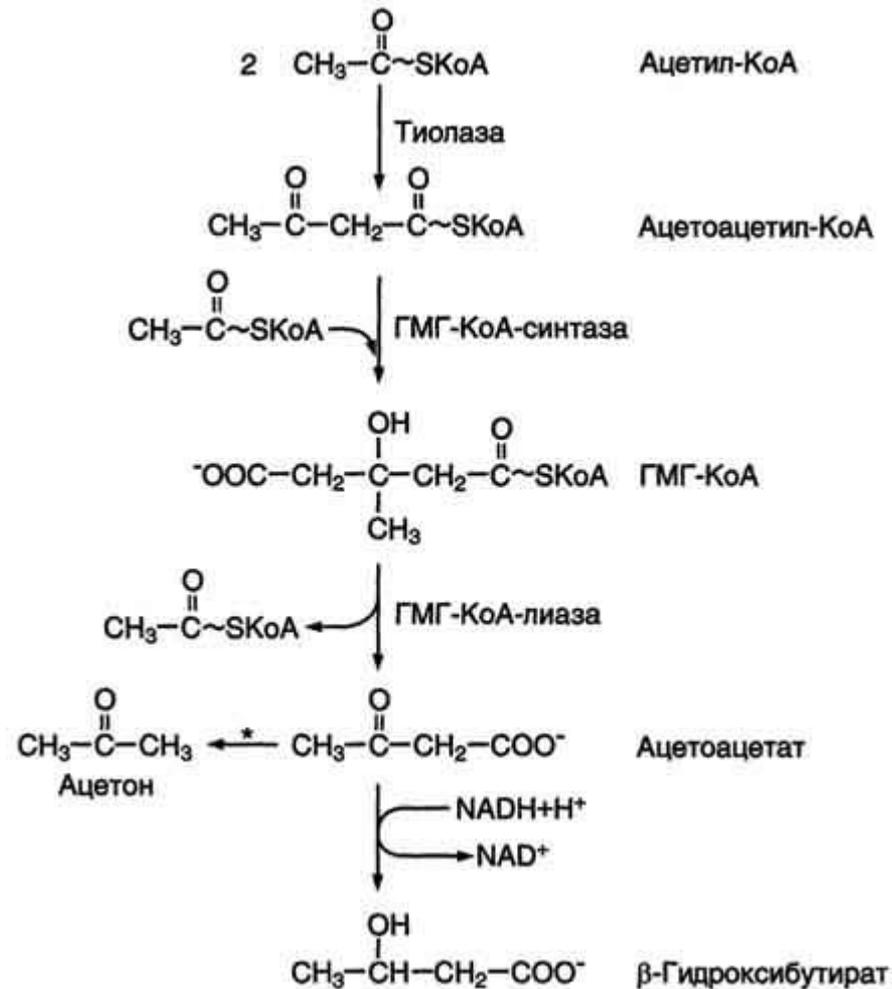
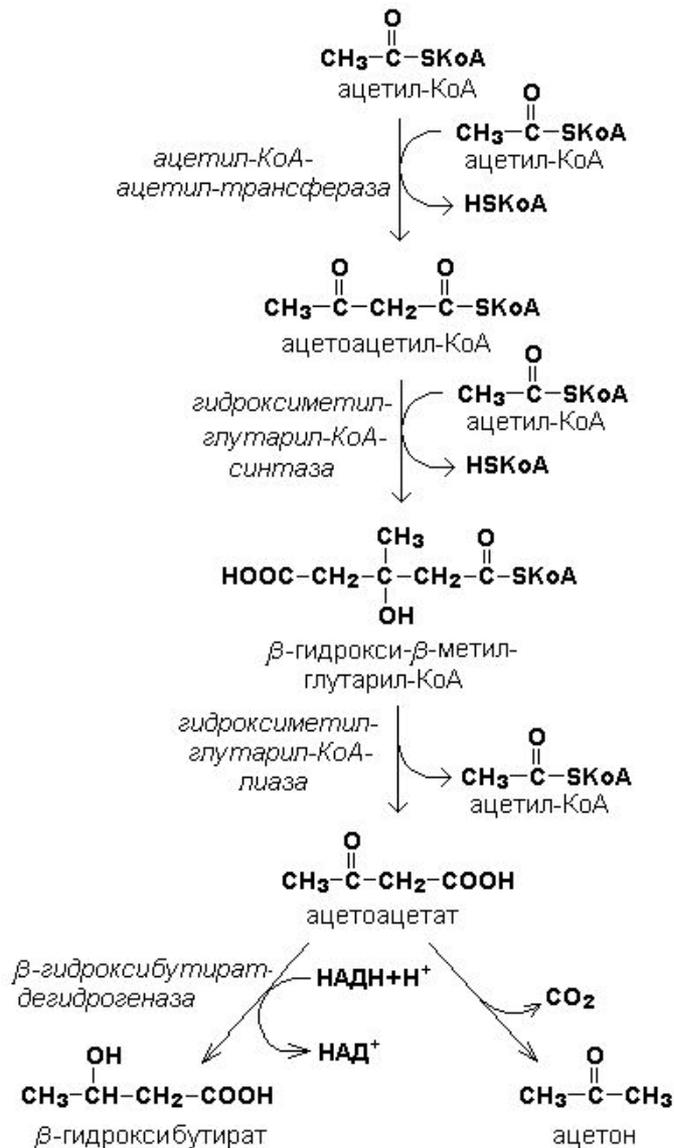


Рис. 9.24. Синтез кетоновых тел в митохондриях печени

Синтез и использование кетоновых тел

- – при сахарном диабете всеми инсулин зависимыми тканями, за исключением печени.
- Окисление кетоновых тел — аэробный процесс, происходящий в матриксе митохондрий при участии ферментов, указанных на рис. 9.25.
- β -гидроксибутират окисляется β -гидроксибутиратдегидрогеназой до ацетоацетата, который активируется, получая остаток CoA от сукцинил- CoA — промежуточного продукта цитратного цикла. Затем ацетоацетил- CoA расщепляется на две молекулы ацетил- CoA , которые вовлекаются в цитратный цикл и полностью окисляются до CO_2 и H_2O . Печень не способна использовать кетоновые тела, поскольку лишена фермента — **сукцинил- CoA -ацетоацетат- CoA -трансферазы**, катализирующего активацию ацетоацетата.

Кетоновые тела относятся к энергоносителям: при окислении ацетоацетата выход энергии равен 23 молям АТФ на 1 моль субстрата (2 **ацетил- CoA** \rightarrow 24 АТФ — 1 АТФ на активацию) и 26 моль АТФ на 1 моль **β -гидроксибутирата** за счет участия в процессе окисления **β -гидроксибутиратдегидрогеназы**.

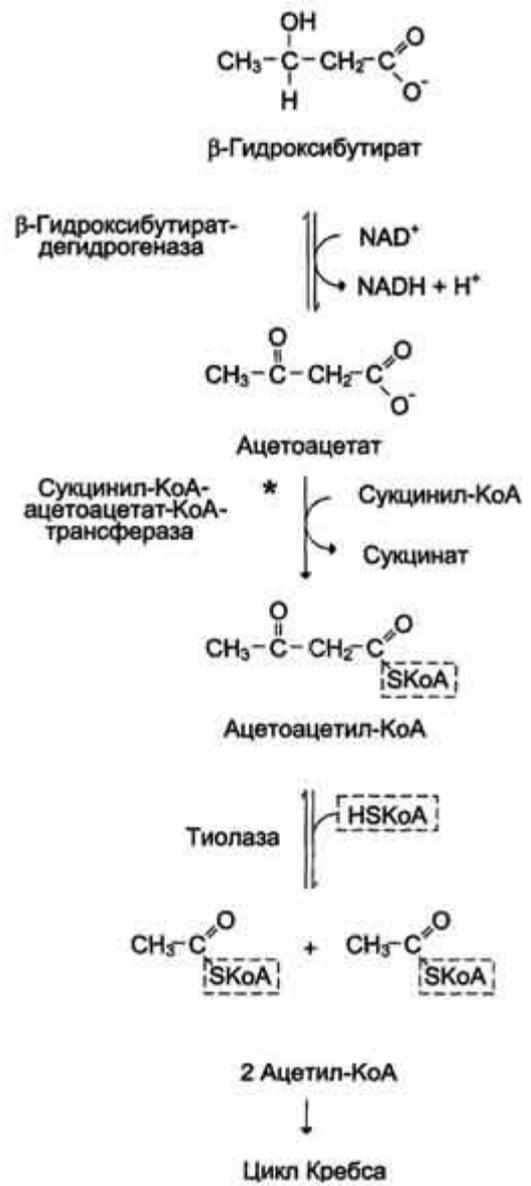


Рис. 9.25. Окисление кетоновых тел

Метаболизм эйкозаноидов

Эйкозаноиды — это группа сигнальных молекул местного действия, которые синтезируются практически во всех дифференцированных клетках из полиненасыщенных жирных кислот с 20 углеродными атомами (eicosa в переводе с греческого означает 20). Они имеют очень короткий полупериод жизни и действуют на продуцирующую их клетку по аутокринному, а на соседние клетки по паракринному механизму. Эйкозаноиды участвуют во многих процессах в организме: в воспалительных реакциях после повреждения ткани или инфекционного поражения, регулируют тонус гладкомышечных клеток, секрецию воды и натрия, бронхоконстрикцию и дилатацию, давление крови, тромбообразование и ряд других функций.

Основным субстратом для синтеза эйкозаноидов является арахидоновая (ω -6-эйкозатетраеновая) кислота, содержащая 4 двойные связи при углеродных атомах (Δ 5, 8, 11, 14). Она может поступать с пищей или синтезироваться из линолевой кислоты. В небольших количествах для синтеза эйкозаноидов могут использоваться ω -6-эйкозатриеновая кислота с тремя двойными связями (Δ 5, 8, 11) и ω -3-эйкозопентаеновая кислота, в составе которой имеется 5 двойных связей в положениях Δ 5, 8, 11, 14, 17. Обе минорные эйкозановые кислоты либо поступают с пищей, либо синтезируются из олеиновой и линоленовой кислот соответственно.

Полиненасыщенные жирные кислоты первоначально включаются в состав мембранных фосфолипидов, а затем освобождаются из них под действием фосфолипазы А₂ или фосфолипазы С, которые активируются при поступлении соответствующего сигнала на рецептор плазматической мембраны (рис. 9.26).

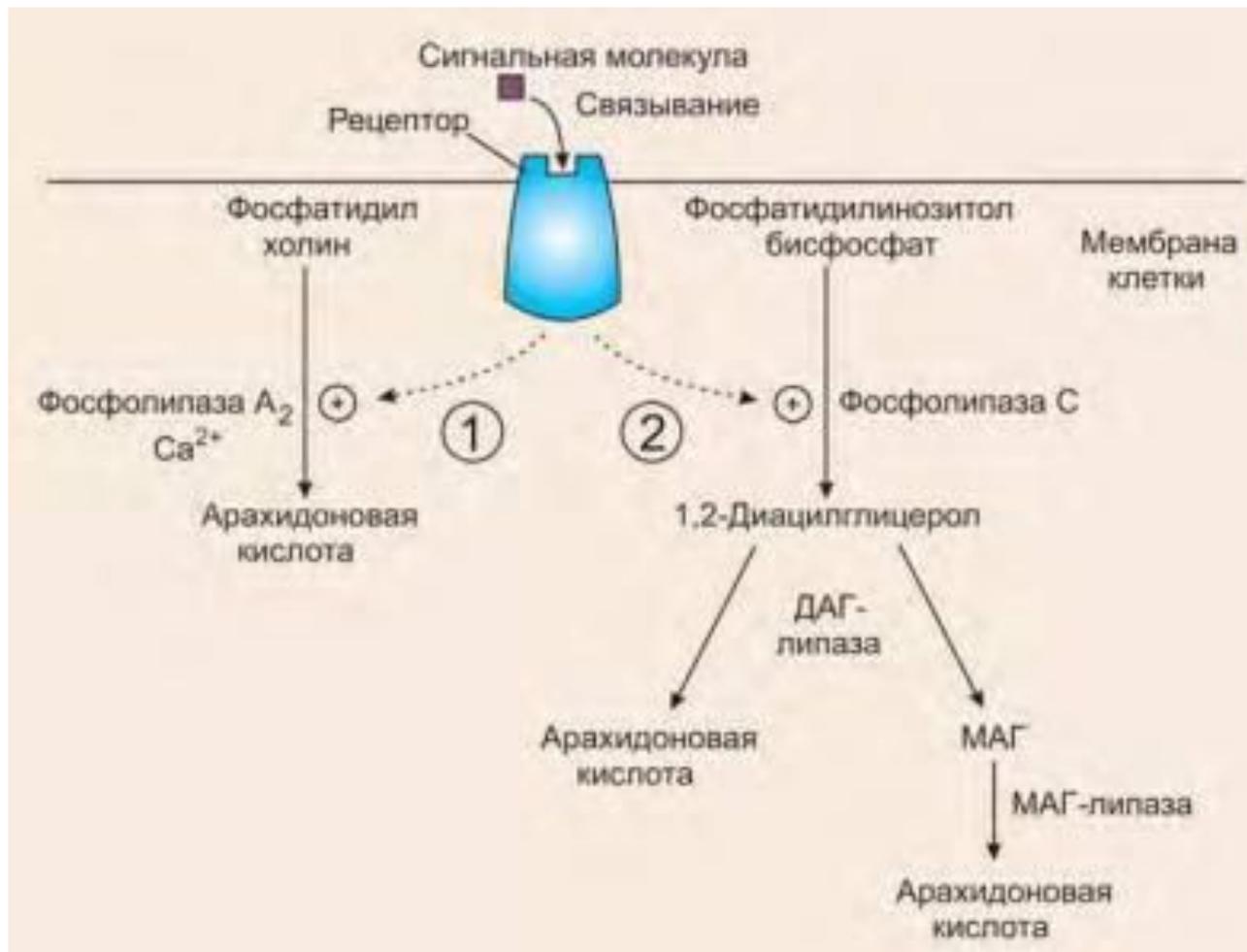


Рис. 9.26. Освобождение арахидоновой кислоты из мембранных липидов.

Связывание активаторов с рецептором плазматической мембраны активирует пути 1 или 2

Метаболизм эйкозаноидов

- В разных тканях арахидоновая и другие эйкозановые кислоты могут использоваться по трем основным направлениям:
- циклооксигеназный путь ведет к образованию простагландинов и тромбоксанов;
- липоксигеназа превращает арахидоновую кислоту в лейкотриены, липоксины и гидроксиейкозатетраеноаты (ГЭТЕ);
- система окисления с участием цитохрома P450 ответственна за синтез эпоксидов.
- Простагландины, образующиеся под действием циклооксигеназы и пероксидазы, содержат 5-членное кольцо, в состав которого входят атомы углерода с C8 по C12 эйкозановой кислоты, гидроксильную группу у C15 и от одной до трех двойных связей в боковых цепях (рис. 9.27). В C9- и C11-позициях кольца находятся заместители — это обычно кетоили гидроксильные группы.
- Номенклатура простагландинов включает следующие обозначения: PG от слова простагландин, следующие заглавные буквы A, E, D и т.д. указывают на характер заместителей в 5-членном кольце, а нижний индекс — число двойных связей в боковых радикалах. Количество двойных связей зависит от типа эйкозановой кислоты, которая была субстратом для синтеза простагландинов. Эйкозатриеновая кислота образует семейство PG с 1 двойной связью между C13 и C14 (например, PGE1), арахидоновая — семейство простагландинов с 2 двойными связями в положениях C5 = C6 и C13 = C14 (PGE2), а эйкозопентаеновая — семейство с 3 двойными связями в участках C5 = C6 , C13 = C14 и C17 = C18 боковых цепей (PGE3).

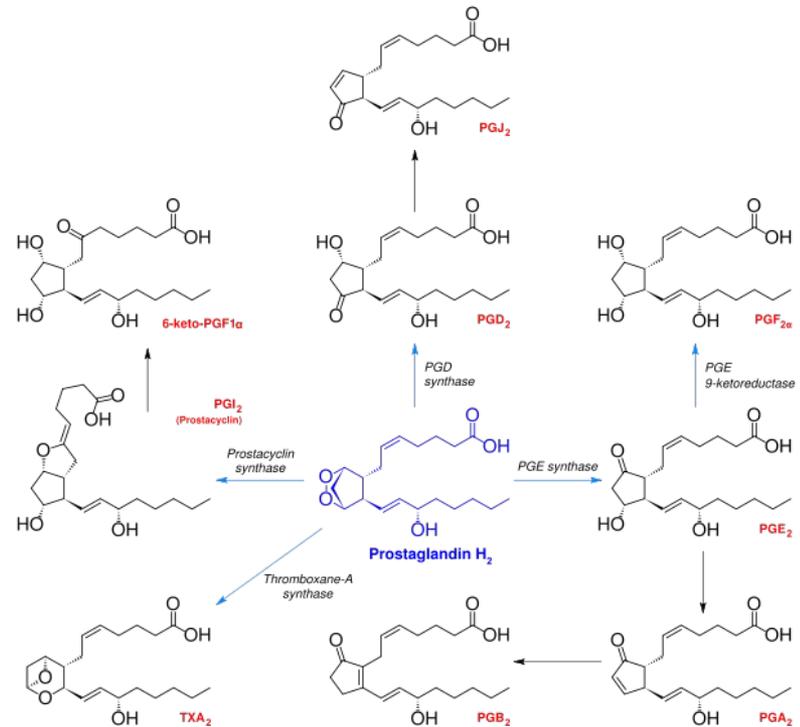
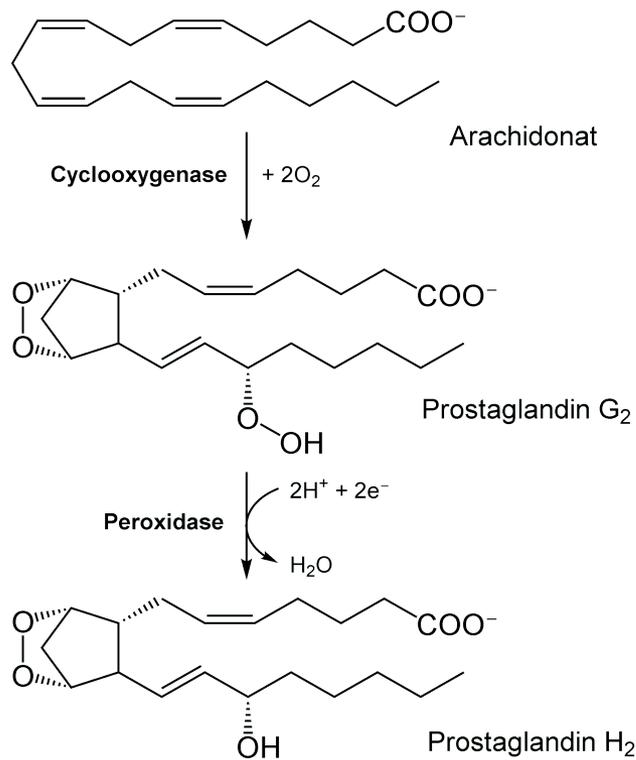


Рис. 9.27. Пути использования арахидоновой кислоты на синтез эйкозаноидов.

PG от английского слова prostaglandins — простагландины, следующие за ними заглавные буквы A, H, E, D, F и т.д. указывают характер заместителей в 5-членном кольце простагландинов, нижний индекс — число двойных связей в боковых радикалах; TX от англ. — тромбоксаны

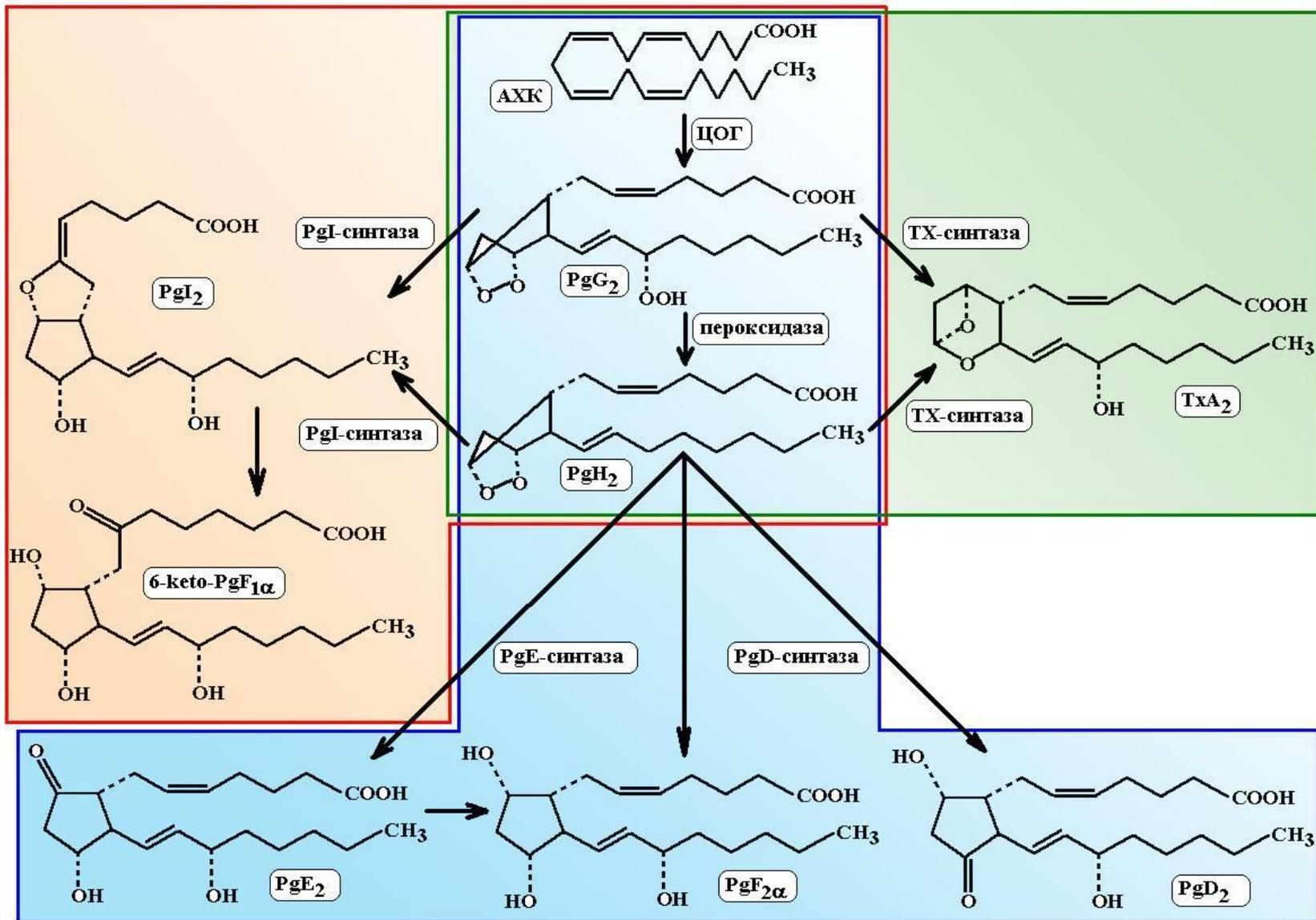


Схема. ЦОГ-зависимый путь метаболизма арахидоновой кислоты. Превращение арахидоновой кислоты (АХК) в эндоперикиси PgG₂ и PgH₂ (циклооксигеназная и пероксидазная реакции) катализируются одним и тем же ферментом – ЦОГ-1,2.

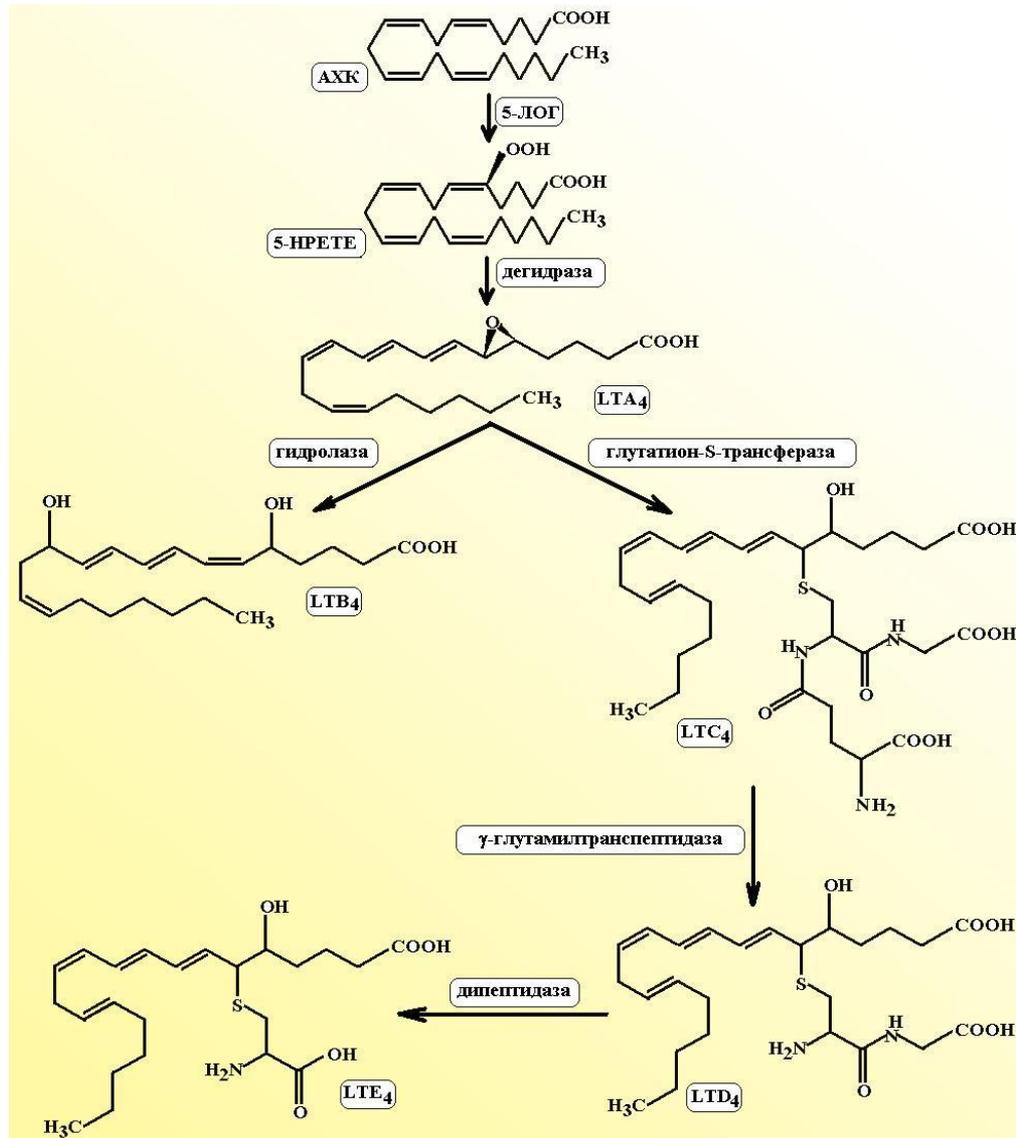


Схема. ЛОГ-зависимый путь метаболизма арахидоновой кислоты. Липоксигеназная и дегидразная стадии контролируются ферментом 5-ЛОГ.

Метаболизм эйкозаноидов

- Основным общим предшественником простагландинов и тромбоксанов из семейства арахидоновой кислоты является PGH_2 , который синтезируется во всех тканях. Дальнейшие превращения этого соединения тканеспецифичны и зависят от типа клеток. Так, в гладкой мускулатуре PGH_2 может превращаться в PGE_2 или PGD_2 , а в тромбоцитах — под действием TXA -синтазы в тромбоксан TXA_2 . Тромбоксаны в отличие от простагландинов образуют не 5-, а 6-членное кольцо, в состав которого входит атом кислорода. Дополнительный атом кислорода присоединен к C9- и C11-атомам 6-членного кольца. Будучи физиологически очень активными веществами, тромбоксаны стимулируют агрегацию тромбоцитов, обнаруживают сосудосуживающее и бронхоконстрикторное действие.
- В клетках эндотелия сосудов при участии PGI -синтазы PGH_2 превращается в $PG I_2$ или простациклин, являющийся антагонистом TXA_2 , он препятствует агрегации тромбоцитов и расширяет сосуды.

Метаболизм эйкозаноидов

- Другой путь превращений арахидоновой кислоты катализируют **липоксигеназы** — группа ферментов, присоединяющих молекулу кислорода к углеродному атому, принадлежащему двойной связи. В результате такой оксигенации двойная связь перемещается на один углеродный атом от пероксидной группы и ее конформация изменяется с цисна трансформу. Затем нестабильная пероксидная группа может:
 - восстанавливаться до –ОН группы и образовывать группу 5-, 12- и 15 гидроксикоизотетраеновых (ГЭТЕ) кислот;
 - превращаться в эпоксиды;
 - служить субстратом для получения лейкотриенов — соединений, содержащих последовательность из 3 сопряженных двойных связей (отсюда название этой группы), хотя общее количество двойных связей может быть больше 3.
- Лейкотриены участвуют в аллергических реакциях, липоксигены вызывают хемотаксис и стимулируют продукцию супероксидных ионов в лейкоцитах, которые необходимы для разрушения частиц, попадающих в клетки в результате фагоцитоза.

Метаболизм эйкозаноидов

Под влиянием монооксигеназ, работающих с участием цитохромов P 450, образуются эпоксиды, некоторые виды ГЭТЕ, оказывающие воздействие на офтальмологическую, сосудистую, эндокринную и почечную системы организма. Некоторые из них ингибируют Na^+/K^+ АТФазу.

Все виды эйкозаноидов образуются в очень малых количествах и имеют короткий полупериод жизни, от нескольких секунд до нескольких минут. В разных тканях эйкозаноиды обладают разными, а иногда прямо противоположными свойствами (табл. 9.2).

Эйкозаноиды действуют на клетки-мишени по аутоили паракринному механизму через специфические мембранные рецепторы. Присоединение эйкозаноида к рецептору включает аденилатциклазную или инозитолфосфатную систему передачи сигнала, вызывая повышение внутриклеточной концентрации вторичных вестников сигнала: цАМФ, цГМФ, или ИФ3 и Ca^{2+} .

Одним из центральных эффектов эйкозаноидов является участие в развитии воспалительной реакции, которая иногда становится продолжительной и приносит физические страдания людям. Для уменьшения воспаления используют ингибиторы синтеза простагландинов — **нестероидные противовоспалительные соединения** (НПВС): аспирин, ацетаминофен, индометацин, диклофенак и др. Все препараты этой группы ингибируют циклооксигеназу: аспирин — необратимо, и поэтому для восстановления синтеза простагландинов требуется синтез новых молекул фермента (~ 48 часов), а ибупрофен, индометацин, фенилбутазон — обратимо по конкурентному типу. НПВС не действуют на синтез лейкотриенов, образование которых может увеличиться при ингибировании циклооксигеназного пути использования арахидоновой кислоты, поэтому в ряде случаев использование этих препаратов может вызвать приступ бронхиальной астмы («аспириновую» астму).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ЭЙКОЗАНОИДОВ

Эйкозаноиды	Место синтеза	Основная биологическая активность
PGE_2	В большинстве тканей (сердце, почки, селезенка)	Вазодилатация, стимуляция родовой деятельности, агрегация тромбоцитов
$\text{PGF}_{2\alpha}$	Большинство тканей	Сужение сосудов, бронхо- и вазоконстрикция, сокращение гладкомышечных клеток
PGI_2	Эндотелий сосудов сердца	Расширяет сосуды, предотвращает агрегацию тромбоцитов, в клетках \uparrow [цАМФ]
TXA_2	Тромбоциты	Стимулирует агрегацию тромбоцитов, суживает сосуды и бронхи, в клетках \downarrow [цАМФ]
LTB_4	Моноциты, базофилы, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, эпителиальные клетки	Индукцирует хемотаксис и агрегацию лейкоцитов, увеличивает проницаемость сосудов
Лейкотриены: LTC_4 , LTD_4 , LTE_4	Лейкоциты, макрофаги	Расширяют сосуды и увеличивают их проницаемость, являются компонентами «медленно реагирующей» субстанции анафилаксии

Обмен холестерина

Холестерол — основной стероид организма животных. У взрослого человека содержание холестерина составляет 140–150г. Около 93% стероида входит в состав мембран и 7% находится в жидкостях организма. Холестерол увеличивает микровязкость мембран и снижает их проницаемость для H₂O и водорастворимых веществ. В крови он представлен в виде свободного холестерина, входящего в оболочку липопротеинов, и его эфиров, которые вместе с ТАГ составляют внутреннее содержимое этих частиц. Содержание холестерина и его эфиров в составе хиломикрон составляет ~ 5 %, в ЛПОНП ~10%, в ЛПНП ~ 50 — 60% и в ЛПВП ~20–30%. Концентрация холестерина в сыворотке крови взрослого человека в норме равна ~ 200 мг/дл или 5,2 ммоль/л, что соответствует холестериновому равновесию, когда количество холестерина, поступающего в организм, равно количеству холестерина выводимому из организма. Если концентрация холестерина в крови выше нормы, то это указывает на задержку его в организме и является фактором риска развития атеросклероза.

Холестерол является предшественником всех стероидов животного организма:

- желчных кислот, содержание которых у взрослого человека составляет около 5 г;
- стероидных гормонов: кортикостероидов, образующихся в корковом слое надпочечников, андрогенов — в семенниках и эстрагенов — в яичниках, синтез общего количества которых не превышает 40 мг/сут (сутки);
- витамина Д₃, синтезирующегося в коже под действием УФО в количестве 10 мг/сут.

Хolestериновое равновесие поддерживается благодаря тому, что с одной стороны холестерол поступает с пищей (~ 0,3 — 0,5 г/сут) и синтезируется в печени или других тканях (~ 0,5 г/сут), а с другой — выводится с калом в виде желчных кислот, холестерина желчи, продуктов катаболизма стероидных гормонов, с кожным салом, в составе мембран слущенного эпителия (~ 1,0 г/сут).

Обмен холестерина

Путь поступления экзогенного холестерина

Холестерол содержится только в жирах животного происхождения в свободном виде и в виде эфиров. В растительных маслах его нет. Усвоение экзогенного холестерина происходит аналогично усвоению других липидов пищи через:

- эмульгирование пищи мицеллами желчи;
- гидролиз эфиров холестерина холестеролаэстеразой панкреатического сока кишечника;
- всасывание продуктов гидролиза в составе смешанных мицелл.

В энтероцитах часть холестерина снова этерифицируется. Этот процесс включает две стадии: активацию жирной кислоты под действием ацил-КоА-синтетазы и перенос ацильного остатка с ацил-КоА на HO -группу холестерина в реакции, катализируемой **ацил-холестерол-ацилтрансферазой (АХАТ)** (рис. 9.28).

В этерификации, как правило, участвуют моноили полиненасыщенные высшие жирные кислоты. Холестерол и его эфиры включаются в состав хиломикрон: эфиры холестерина — в ядро частиц, а свободный холестерол — в мембрану.

ХМ из энтероцитов через лимфу поступают в кровь, где идет созревание частиц за счет контакта и обмена белками с ЛПВП. ЛПВП передают на ХМ Апо СII и Апо Е, а ХМ на ЛПВП — АпоА1 и АпоА2. Апо СII активирует ЛПлипазу, которая гидролизует ТАГ этих частиц. Образуются ХМост, они улавливаются из кровяного русла печенью по механизму эндоцитоза с помощью рецепторов к Апо Е. Эндосомы сливаются с лизосомами, гидролитические ферменты которых расщепляют все компоненты ХМост кроме холестерина. Последний включается в общий фонд этого стероида в печени, снижая при этом синтез эндогенного холестерина и ЛНП-рецепторов.

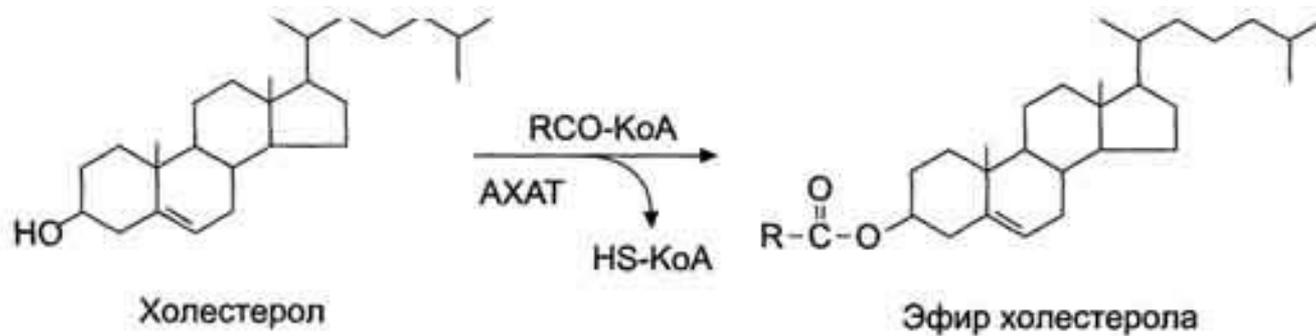


Рис. 9.28. Образования эфиров холестерола:
ACAT — ацилхолестеролацилтрансфераза

Обмен холестерина

Синтез холестерина de novo

Ферменты синтеза холестерина имеются практически во всех клетках организма, но поскольку его концентрация в крови достаточно высока, а он способен репрессировать свой собственный синтез, то с заметной скоростью образование холестерина идет лишь в печени (~ 80%), слизистой кишечника (~ 10%), коре надпочечников, яичниках, семенниках и коже (~ 10%). В абсорбтивный период субстрат синтеза ацетил-КоА поступает из митохондрий в форме цитрата, когда в тканях образуется много АТФ, NADPH и ацетил-КоА в результате окисления глюкозы и жирных кислот. Первые стадии синтеза идут в цитозоле клеток, а более поздние на мембранах ЭПР (рис. 9.29).

На первых стадиях процесса 18 молекул ацетил-КоА участвуют в синтезе 6 молекул ГМГ-КоА, в реакциях, сходных с реакциями синтеза кетонных тел. Далее фермент **ЭПР ГМГ-КоА-редуктаза** восстанавливает ГМГ-КоА в **мевалоновую кислоту** с затратой 2 молекул NADPH на каждый остаток ГМГ-КоА. Молекулы мевалоната фосфорилируются с помощью АТФ, декарболируются и образуют 6 пятиуглеродных производных изопрена — **изопентенилпирофосфаты**. При последовательной конденсации этих соединений возникает симметричная линейная **30-углеродная молекула сквалена**, которая через ряд стадий приобретает тетрациклическую структуру **ланостерола**. Дальнейшие превращения ланостерола сопровождаются потерей трех метильных групп в виде CO₂ и образованием холестерина, содержащего 27 углеродных атомов, из которых 8 образуют углеводородную боковую цепь, два входят в метильные группы, а остальные 17 образуют циклопентанпергидрофенантеновую структуру.

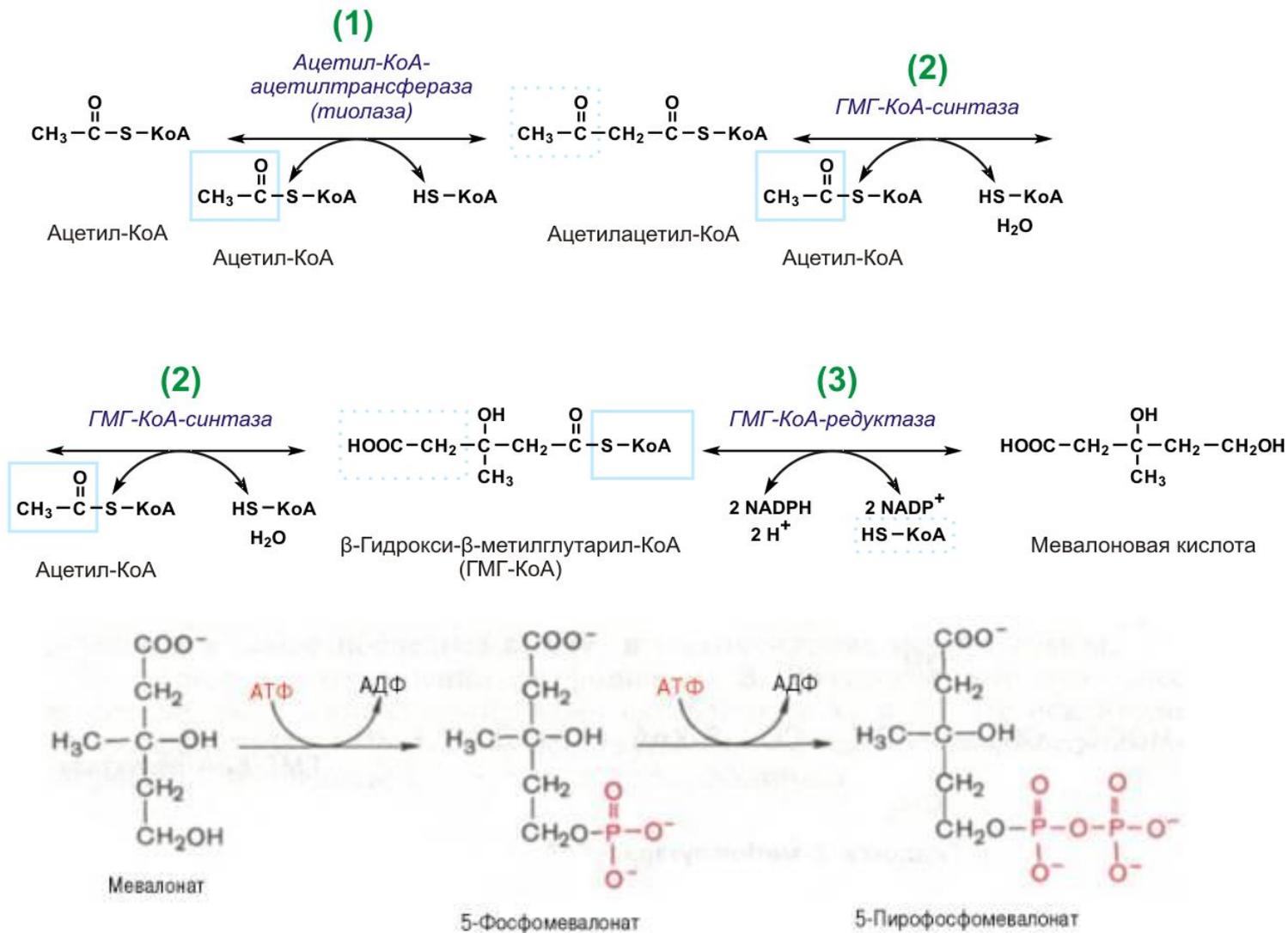


Рис. 9.29. Синтез холестерина: А — реакции процесса до образования мевалоната; Б — превращение мевалоната в холестерол; С10 — геранилпиро- фосфат; С15 — фарнезилпи-рофосфат

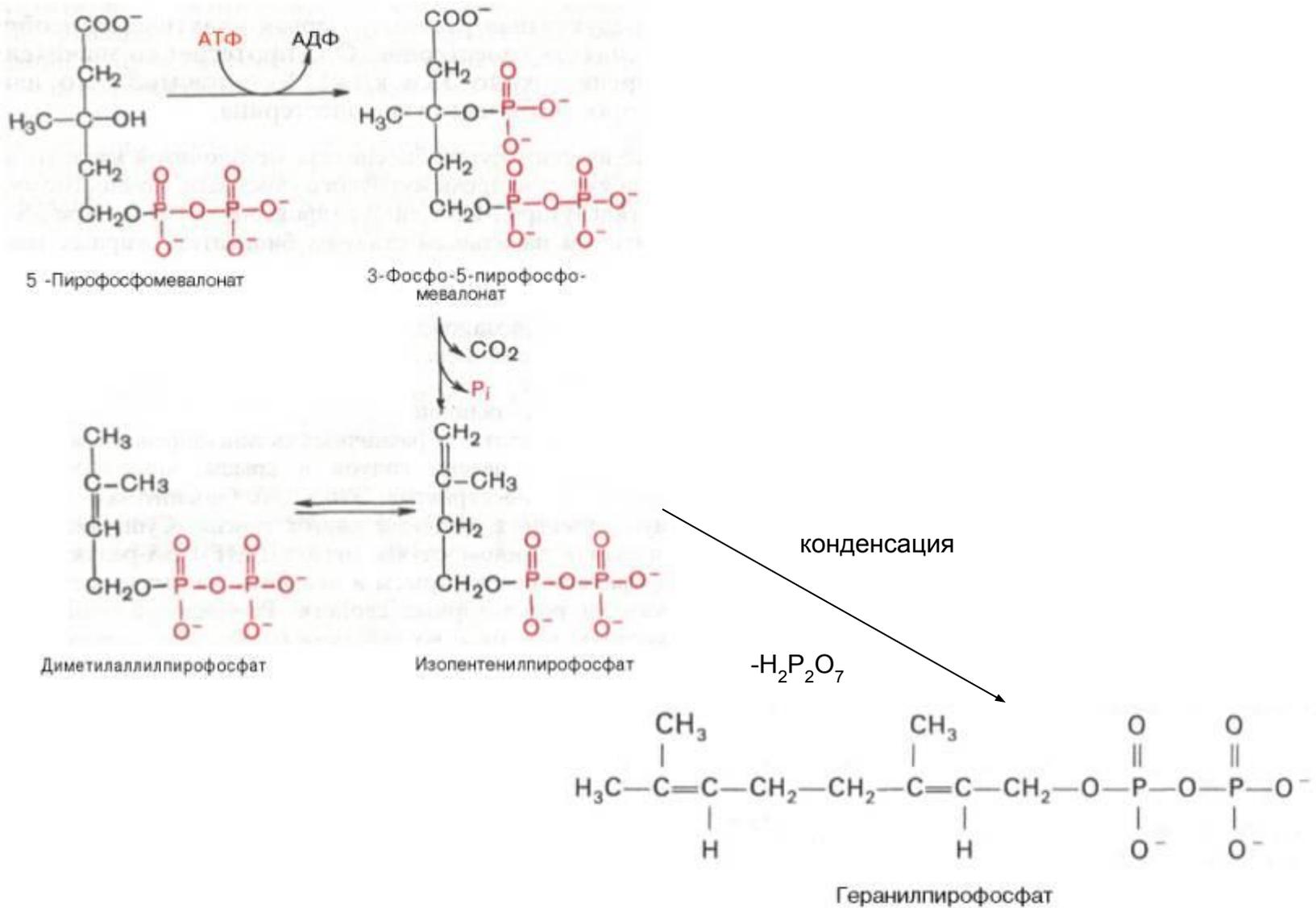
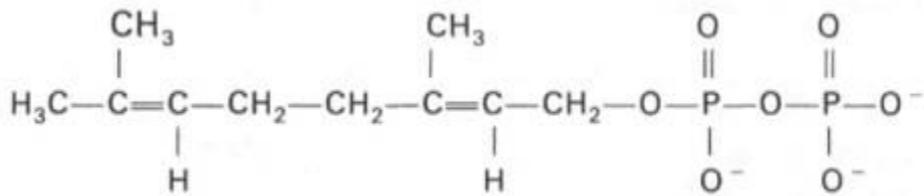
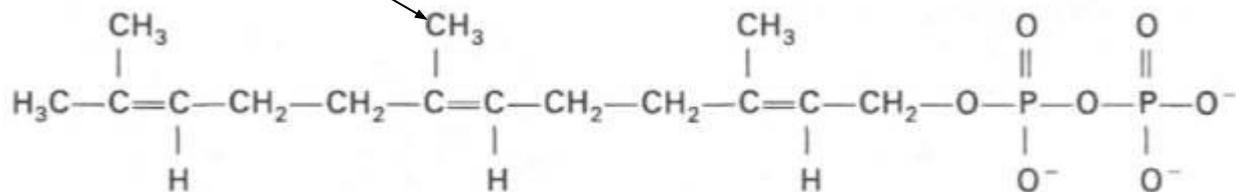


Рис. 9.29. Синтез холестерина: А — реакции процесса до образования мевалоната; Б — превращение мевалоната в холестерол; С10 — геранилпиро- фосфат; С15 — фарнезилпи-рофосфат



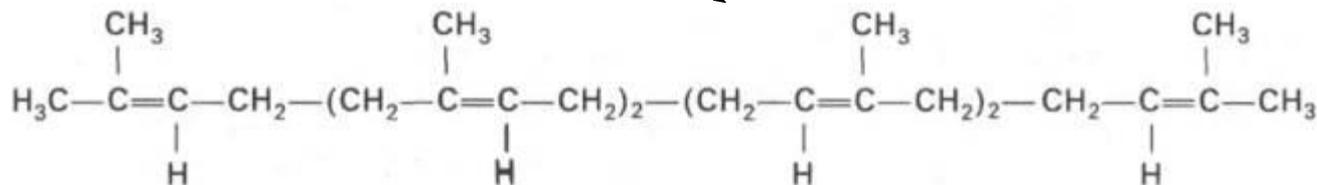
Геранилпирофосфат

конденсация



Фарнезилпирофосфат (C₁₅)

конденсация



Сквален (C₃₀)

Рис. 9.29. Синтез холестерина: А — реакции процесса до образования мевалоната; Б — превращение мевалоната в холестерол; С10 — геранилпиро- фосфат; С15 — фарнезилпи-рофосфат

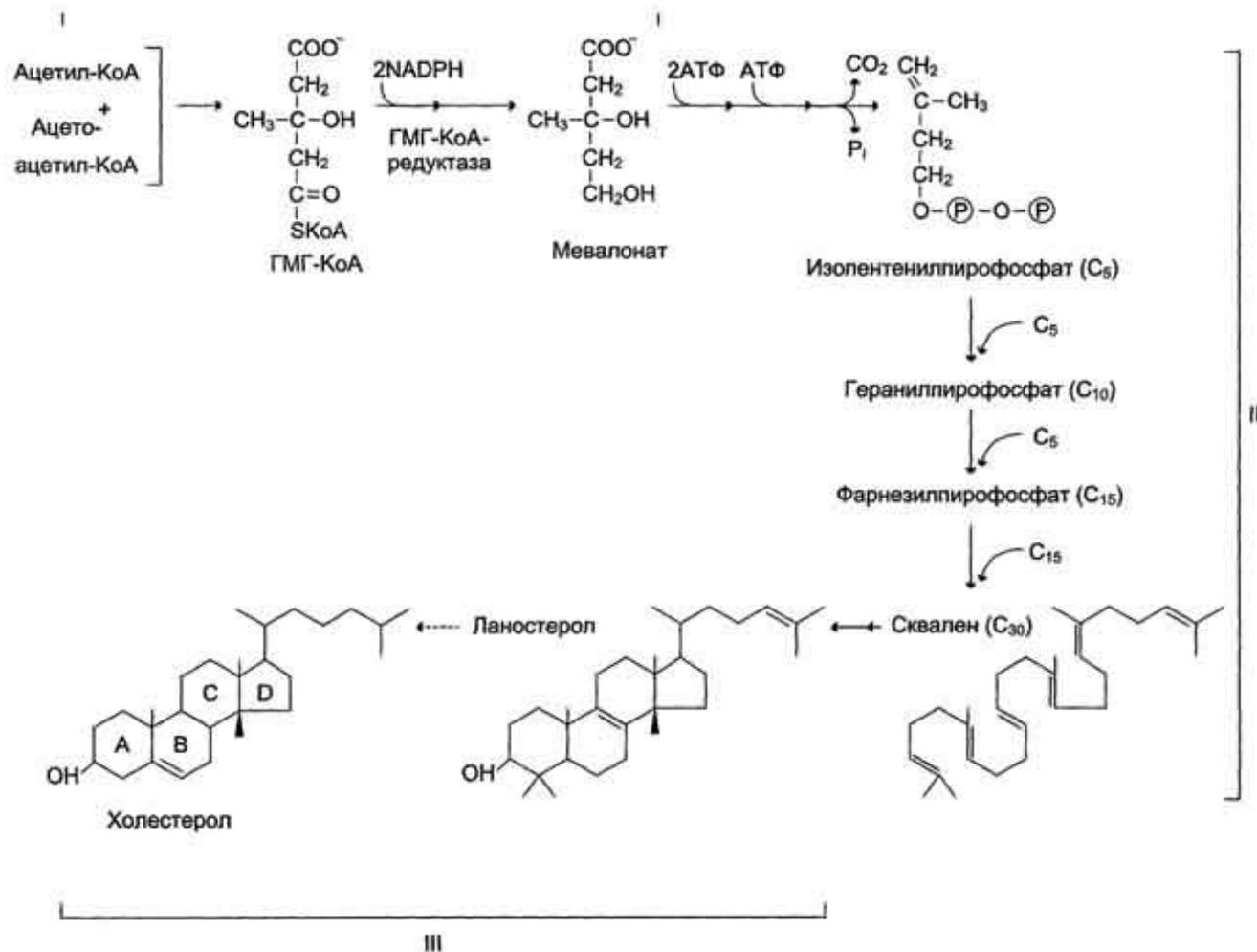
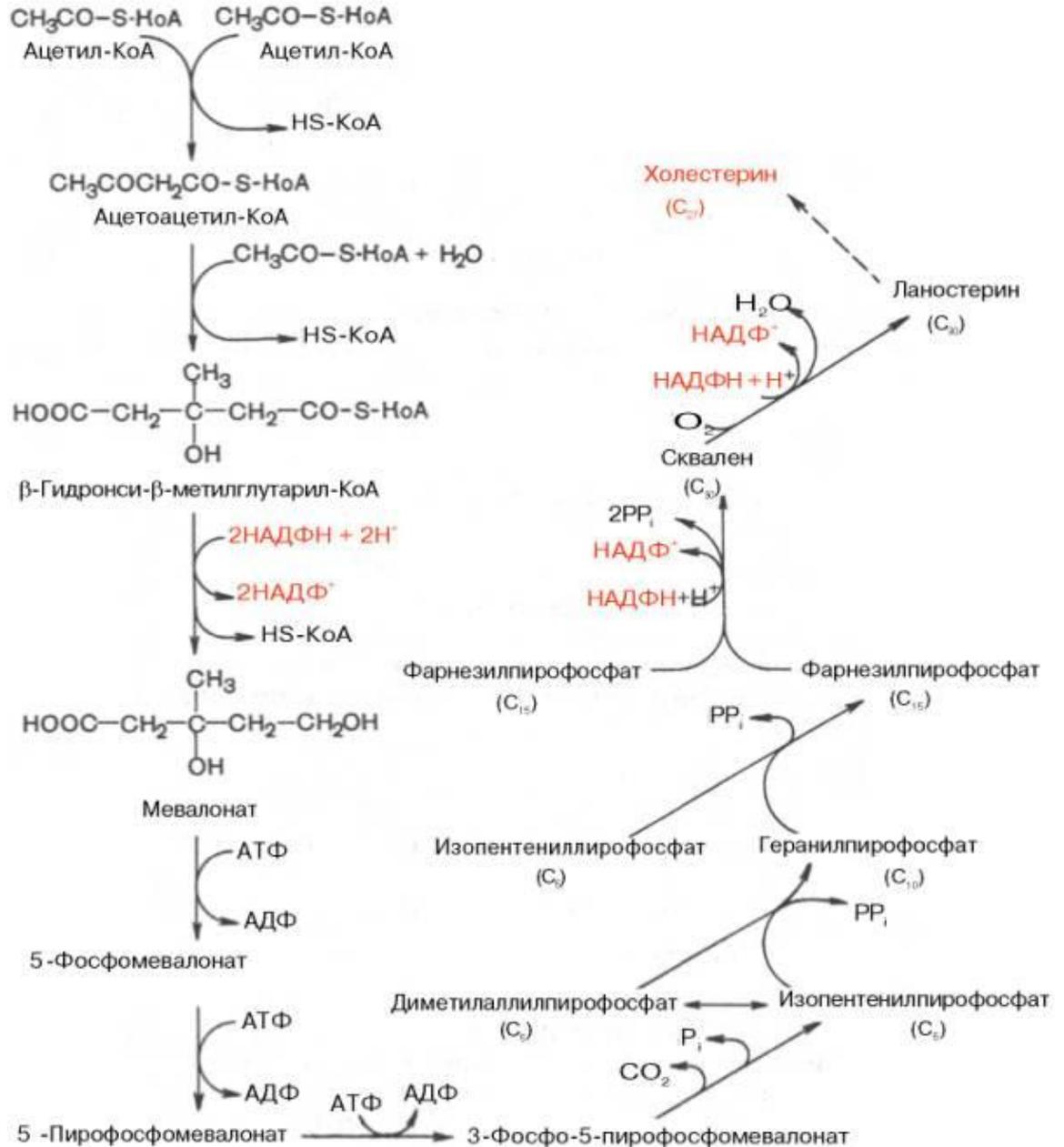


Рис. 9.29. Синтез холестерина: А — реакции процесса до образования мевалоната; Б — превращение мевалоната в холестерол; С10 — геранилпиро- фосфат; С15 — фарнезилпи-рофосфат

Рис. 9.29. Синтез холестерина: А — реакции процесса до образования мевалоната; Б — превращение мевалоната в холестерин; С10 — геранилпирофосфат; С15 — фарнезилпирофосфат



Обмен холестерина. Синтез холестерина de novo

Ключевой **регуляторный фермент** — **ГМГ-КоА-редуктаза**, активность которого в печени регулируется трояким способом (рис. 9.30):

- на уровне транскрипции гена ГМГ-КоА-редуктазы. Корепрессорами процесса, снижающими скорость синтеза фермента, являются холестерол, желчные кислоты и кортикостероидные гормоны, а индукторами — инсулин и тиреоидные гормоны — Т3 и Т4;
- путем фосфорилирования и дефосфорилирования, которое также регулируется гормонами. Дефосфорилирование стимулирует инсулин, который за счет активации протеинфосфатазы переводит фермент в дефосфорилированную активную форму, а глюкагон через аденилатциклазную систему обеспечивает механизм его фосфорилирования и инактивации;
- уменьшением количества фермента за счет протеолиза молекул, который стимулируют холестерол и желчные кислоты.

Часть вновь синтезированного холестерина этерифицируется с образованием эфиров. Эту реакцию, как и в энтероцитах, катализирует АХАТ, присоединяя к холестеролу остатки линолевой или олеиновой кислот. Эфиры холестерина (ЭХс) — гидрофобны, образуют в цитозоле капли, которые рассматривают как способ запасания стероида в клетках. Особенно интенсивно синтез и гидролиз эфиров холестерина протекают в коре надпочечников — месте синтеза стероидных гормонов.

Печень — основной поставщик холестерина другим органам и тканям.

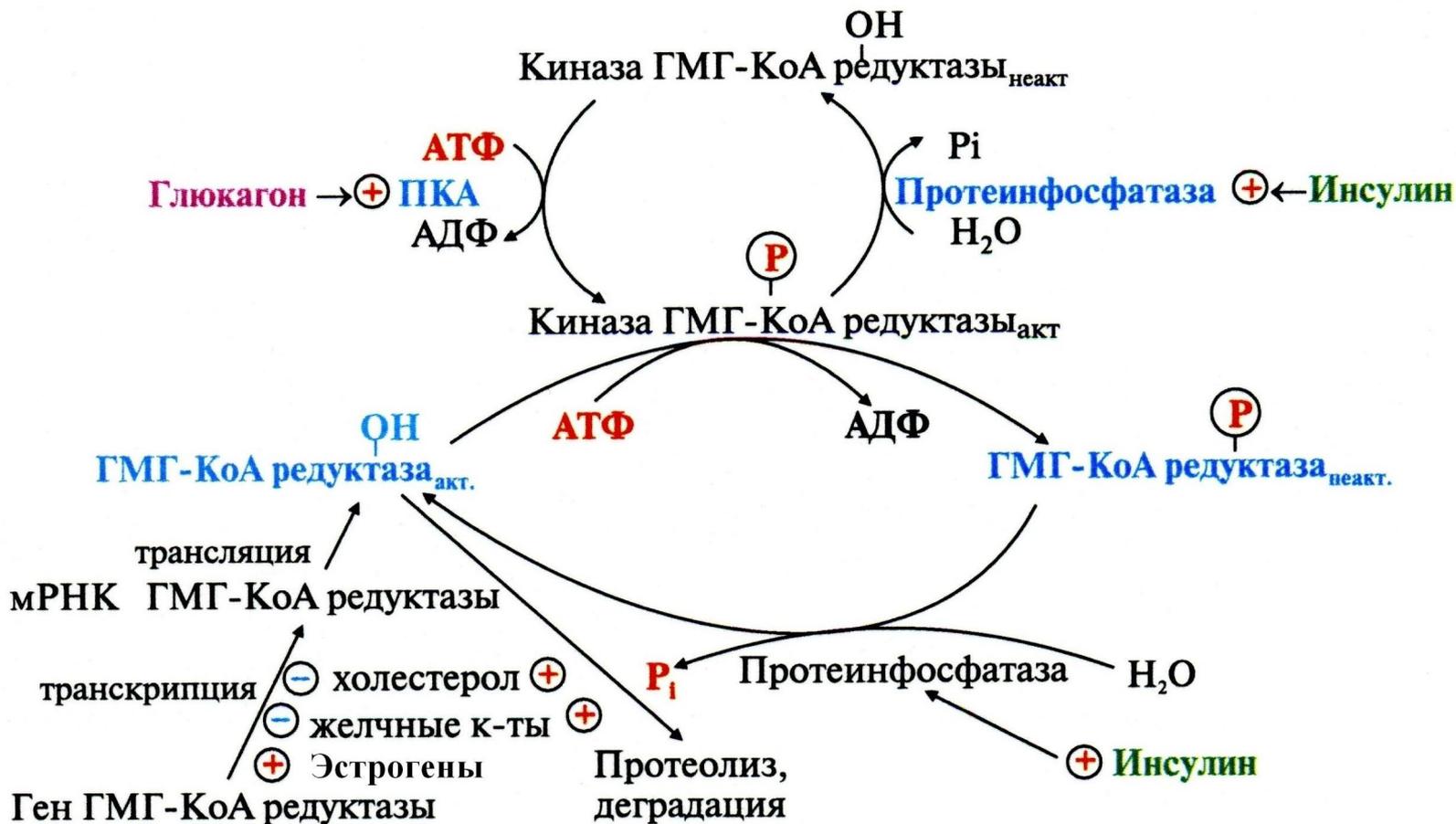


Рис. 9.30. Регуляция активности ГМГ-КоА-редуктазы в печени

Синтез и функции желчных кислот

В печени ежедневно около 0,5 г холестерина используется на синтез желчных кислот, которые благодаря амфифильности молекул являются высокоэффективными детергентами. Синтез начинается с введения α -ОН-группы в 7-положение В-кольца холестерина. Эта реакция — скорость лимитирующая, регуляторная, катализирует ее фермент **7- α -гидроксилаза** (рис. 9.31).

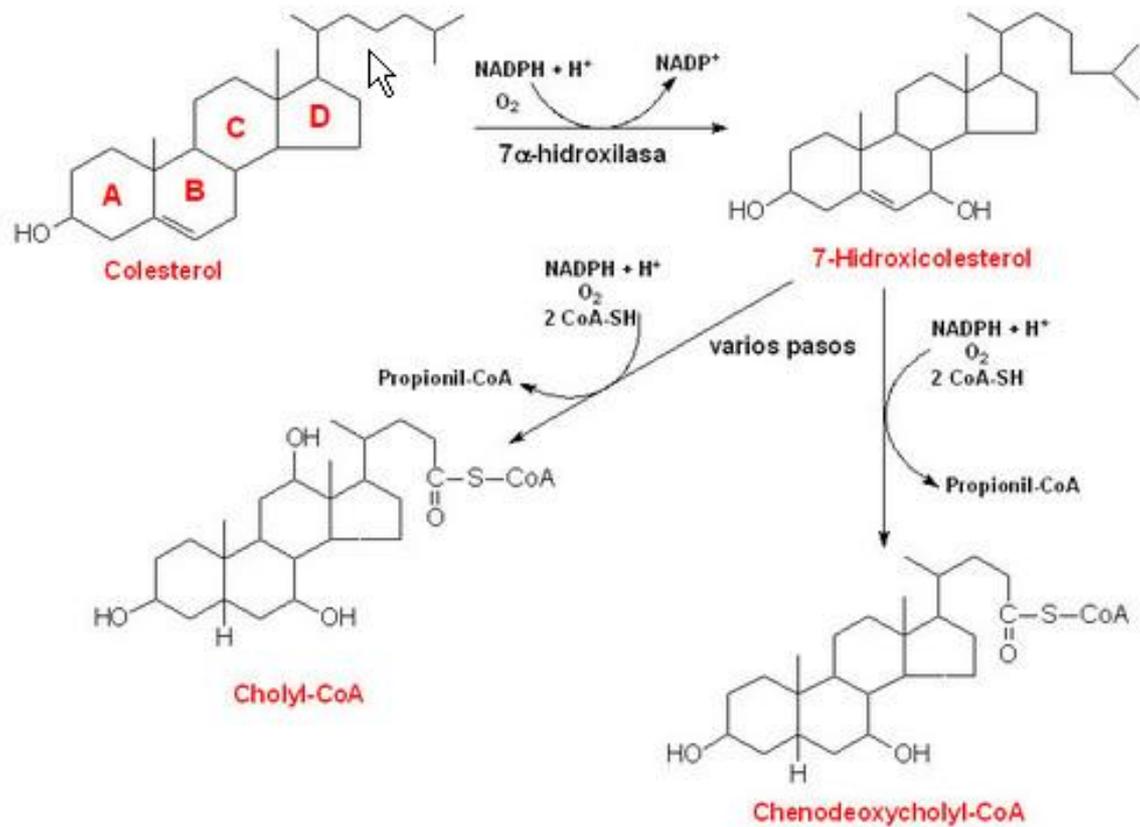


Рис. 9.31. Реакция образования 7- α -холестерола

Обмен холестерина. Синтез и функции желчных кислот

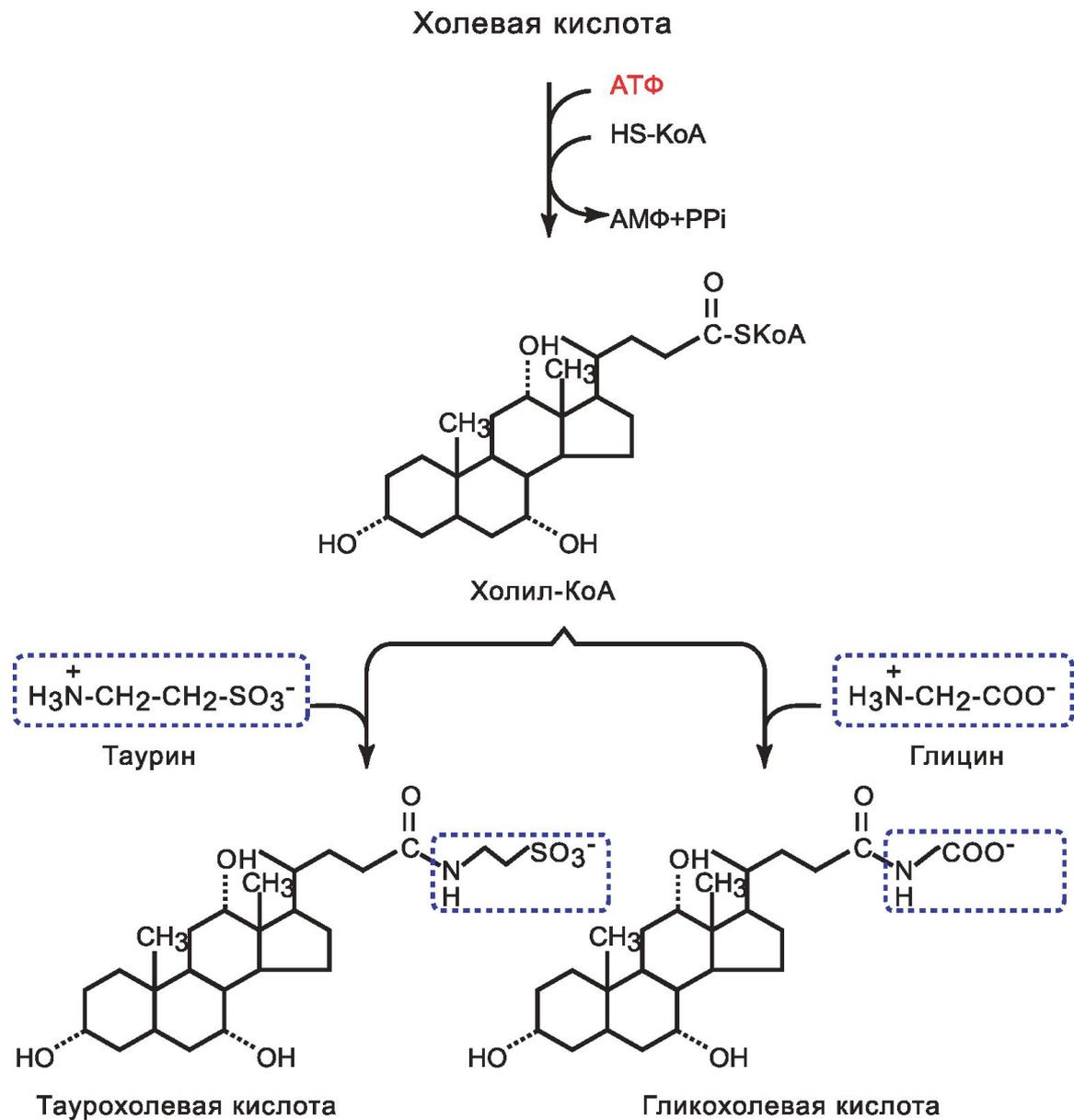
Затем происходит восстановление двойной связи В-кольца и часть молекул подвергается дополнительному гидроксигированию в 12 положение полицикла. Боковой радикал холестерина окисляется и укорачивается, превращаясь в 5-членный остаток с СООН-группой на конце. Это обеспечивает получение двух видов соединений, один из которых содержит гидроксильные группы в 3, 7, 12 положениях и представляет собой производные **холевой кислоты**, а другой имеет ОН-группы в 3 и 7 положениях и является производным **хенодезоксихолевой кислоты**.

Активность 7- α -гидроксилазы регулируется:

- фосфорилированием и дефосфорилированием, фермент активен в фосфорилированной форме при снижении индекса инсулин / глюкозагон;
- изменением количества фермента, экспрессию гена стимулируют холестерин и тиреоидные гормоны, а репрессируют желчные кислоты и эстрогены.

Желчные кислоты образуют производные с **глицином** или **таурином**. Конъюгация усиливает амфифильность молекул и их эмульгирующие свойства (рис. 9.32).

Рис. 9.32.
Конъюгация
желчных
кислот



Обмен холестерина. Синтез и функции желчных кислот

Свободные и парные или конъюгированные желчные кислоты, синтезирующиеся печенью, называют **первичными желчными кислотами**.

Из печени желчные кислоты поступают в желчные протоки, в составе желчи хранятся в желчном пузыре и изливаются в кишечник в процессе пищеварения. Они участвуют в эмульгировании пищевых жиров и всасывании продуктов переваривания липидов.

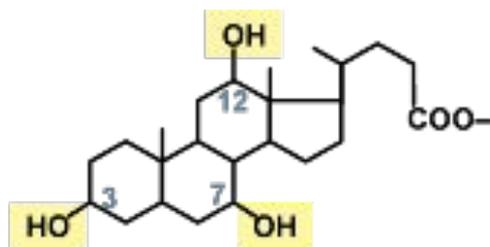
Под действием ферментов кишечной микрофлоры первичные желчные кислоты деконъюгируются и отщепляют ОН-группу из 7 положения.

Таким образом возникают **вторичные желчные кислоты**: из холевой — **дезоксихолевая**, а из хенодезоксихолевой — **литохолевая**.

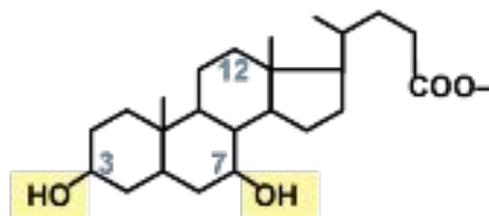
Более 95% желчных кислот всасывается из просвета кишечника, кровью воротной вены доставляется в печень и снова используется на образование желчи, участвуя в **энтерогепатической циркуляции**. Общее количество желчных кислот в организме составляет 2–4 г, за сутки они проходят энтерогепатический круг 6–8 раз. С калом в день выводится 0,2–0,6 г желчных кислот и примерно 0,5–0,6 г холестерина (рис. 9.33).

Снижение синтеза желчных кислот или увеличение образования холестерина в организме может приводить к относительному избытку холестерина в составе мицелл желчи и стимулировать образование холестериновых камней в желчном пузыре и протоках, т.е. к развитию **желчнокаменной болезни**.

**Первичные
желчные
кислоты**

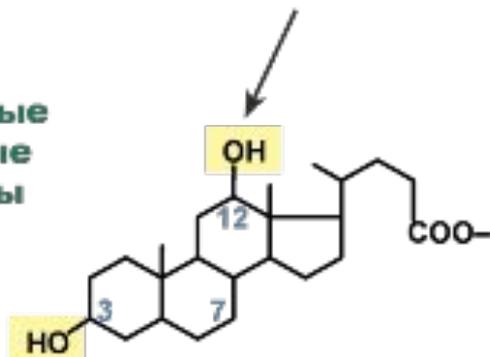


Холевая кислота

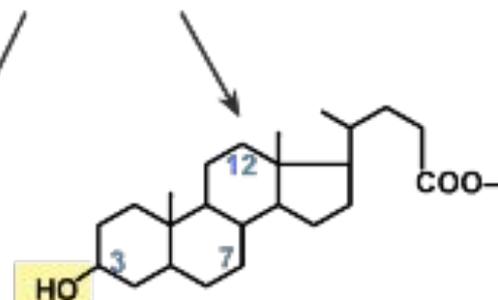


Хенодезоксихолевая кислота

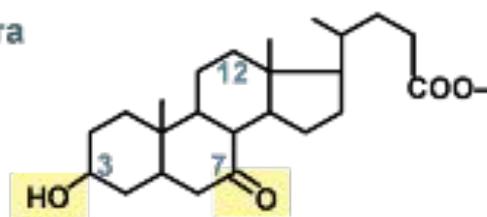
**Вторичные
желчные
кислоты**



Дезоксихолевая кислота



Литохолевая кислота



7-Кетолитохолевая кислота

Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот (ЖК)



Рис. 9.33. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

Обмен холестерина.

Транспорт холестерина по крови в составе липопротеинов

В транспорте холестерина и его эфиров по крови участвуют все липопротеины. Так, хиломикроны переносят холестерол из кишечника через кровь в печень в составе ХМост. В печени холестерол вместе с эндогенными жирами и фосфолипидами упаковывается в ЛПОНП и секретируется в кровь. В кровотоке ЛПОНП незрелые получают от ЛПВП мембранные белки АпоСII и АпоЕ и становятся зрелыми, т.е. способными взаимодействовать с ЛП-липазой, которая гидролизует ТАГ в составе ЛПОНП до ВЖК и глицерола. Частицы, теряя жиры, уменьшаются в размере, но возрастают по плотности и превращаются сначала в ЛППП, а затем в ЛПНП.

ЛПНП — долгоживущие частицы и, контактируя в крови с липопротеинами, возвращают АпоСII, а иногда и АпоЕ на ЛПВП. Основными компонентами этих частиц являются холестерол и его эфиры (~ 60%), которые ЛПНП доставляют в разные органы и ткани. Поступление ЛПНП в ткани осуществляется в помощью **ЛНП-рецепторов**, количество которых на клетку может варьировать от 15 000 до 70 000. Рецепторы располагаются в области белка **клатрина**, выстилающего специальные участки клеточной мембраны, называемые **«окаймленными ямками»**. При присоединении ЛПНП к рецептору окаймленная ямка втягивается в клетку, образуя эндосому. За счет кислой среды эндосомы комплекс ЛНП–рецептор диссоциирует, и рецептор возвращается в мембрану. Эндосома сливается с лизосомой, содержащее ЛПНП расщепляется гидролитическими ферментами, а холестерол поступает в общий фонд холестерина клетки и используется ею на собственные нужды или запасается в виде липидных капель ЭХс.

Обмен холестерина. Транспорт холестерина по крови в составе липопротеинов

Важную роль в обмене холестерина играют ЛПВП. Они синтезируются в печени в виде дискогенных частиц-предшественниц, содержащих много белков, фосфолипидов, но очень мало холестерина и ТАГ. Их называют **ЛПВП незрелыми**. В кровотоке они выполняют двоякую функцию:

- обеспечивают «созревание» ХМ и ЛПОНП, отдавая на эти частицы АпоСII и АпоЕ;
- участвуют в «обратном транспорте холестерина», удаляя этот стероид из ЛП и клеточных мембран.

Осуществление последней функции обусловлено присутствием в мембране этих частиц

фермента **лецитинхолестеролацилтрансферазы (ЛХАТ)**, катализирующего этерификацию молекул холестерина остатками высшей жирной кислоты, входящей в β -положение фосфатидилхолина (лецитина) (рис. 9.34).

ЛХАТ активируется белком Апо А-1, который присутствует в составе белков ЛПВП, а также поступает от ХМ и ЛПОНП в процессе обмена белками. ЭХс, образующиеся в результате этой реакции, погружаются в центральную область частицы. Места, освободившиеся в поверхностном слое, занимают новые молекулы холестерина, поступающие путем простой диффузии из ЛПНП и клеточных мембран. По мере накопления эфиров холестерина в ядре частицы ЛП приобретают сферическую форму и их называют **зрелыми ЛПВП** или **ЛПВП3**.

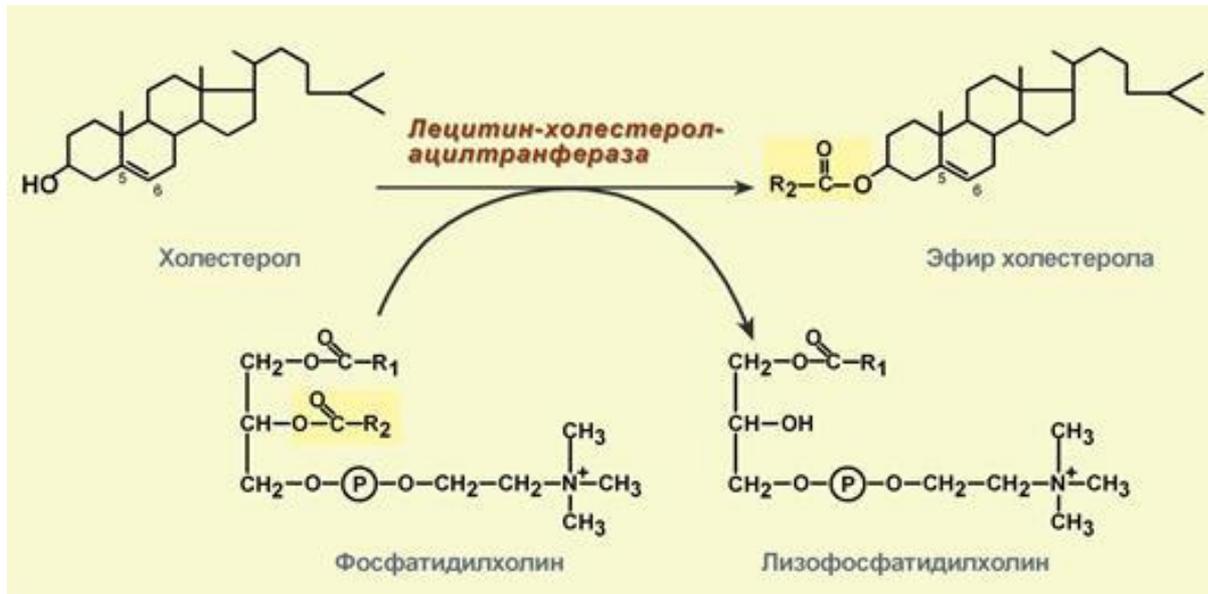


Рис. 9.34. Реакция, катализируемая ЛХАТ:
 ЛХАТ — лецитинхолестеролацилтрансфераза

Обмен холестерина. Транспорт холестерина по крови в составе липопротеинов

Второй продукт реакции — лизолецитин связывается с альбумином крови и удаляется с поверхности частиц. С помощью специального липид-связывающего белка ЛПВП3 участвуют в обмене липидами с ХМост, ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП. ЛПВП3 отдают на ЛП часть эфиров холестерина, а от ЛП-частиц получают лецитин и ТАГ, белки Апо С П и Апо Е. Это позволяет ЛПВП продолжать накопление ЭХс и образовывать более крупные частицы, которые обозначают как ЛПВП2. Последние под действием ЛП-липазы могут снова превращаться в ЛПВП3 либо поступать в печень с помощью рецепторов, узнающих Апо Е или Апо А1.

Обмен холестерина. Транспорт холестерина по крови в составе липопротеинов

В организме ХМ и ЛПОНП с помощью ЛП-липазы обеспечивают поступление глицерола и жирных кислот в ткани. ЛПНП поставляют тканям холестерол (атерогенные частицы), а ЛПВП препятствуют их холестеринизации, удаляя излишки холестерина из клеток и направляя их в печень (антиатерогенные частицы). Поглощение ЛПНП тканями регулируется за счет изменения количества рецепторов ЛПНП. Повышение концентрации холестерина в крови вызывает репрессию транскрипции гена, кодирующего структуру рецептора, и снижение количества этого белка в мембранах. В организме взрослого человека через 4–6 часов после приема пищи в сыворотке крови присутствуют все основные ЛП. Через 10–12 часов после еды (утром натощак) отсутствуют ХМ, ЛПОНП составляют не более 15% от всех ЛП, а на долю ЛПНП и ЛПВП приходится ~ 60% и 25% от общего содержания липопротеинов крови соответственно (рис.9.35)

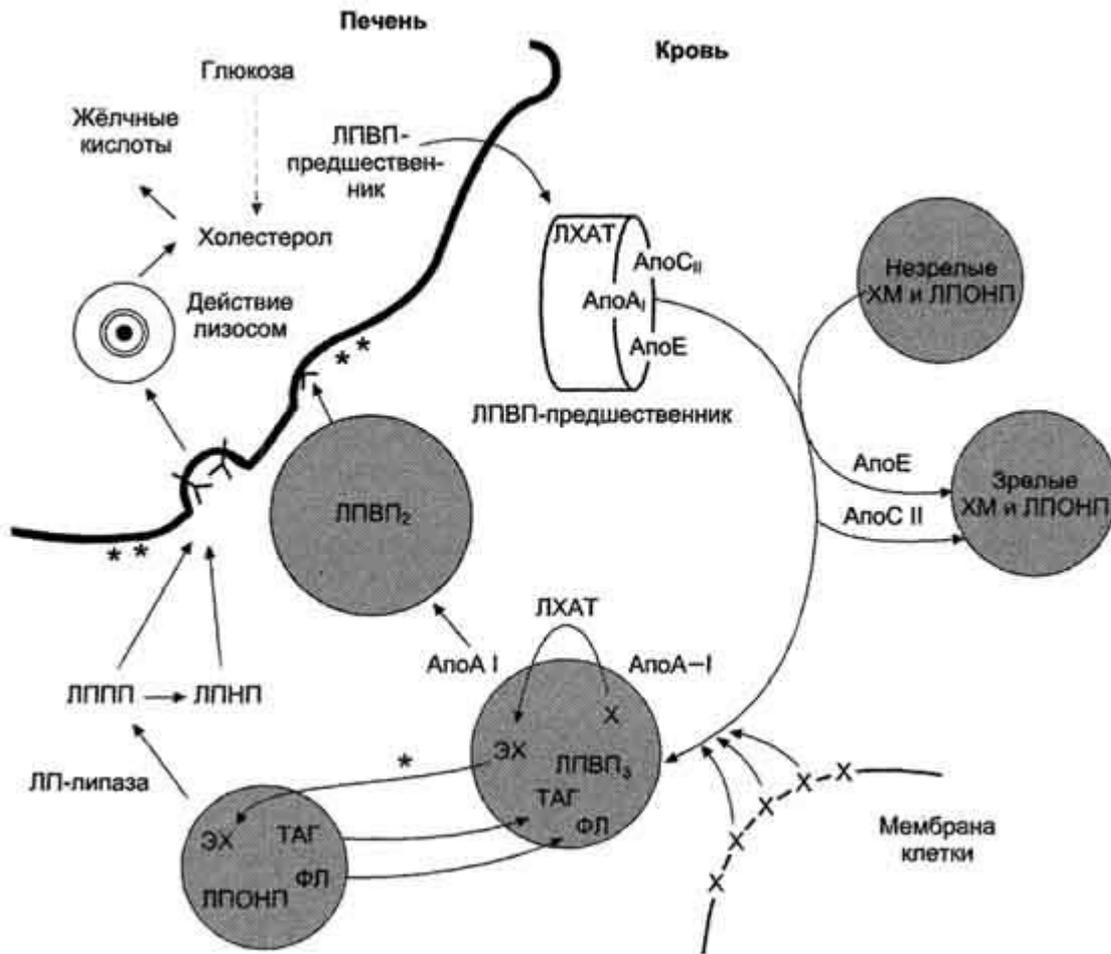


Рис. 9.35. Участие ЛПВП в транспорте холестерина

Обмен холестерина.

Гиперлипидемии и атеросклероз

В норме общая концентрация холестерина (свободный Хс + ЭХс) составляет 200 ± 40 мг/ дл , а ТАГ — 100 ± 90 мг/ дл.

Повышение содержания липопротеинов крови — **гиперлипидемии** или **гиперлипидемии** могут сопровождаться:

- **гипертриацилглицеролемией** (повышением концентрации ХМ или ЛПОНП);
- **гиперхолестеролемией** (повышением концентрации ЛПНП);
- **смешанной формой**: совместным повышением концентрации Хс и ТАГ. Гиперлипидемии относятся к наиболее распространенным нарушениям обмена веществ, от которого страдает примерно каждый десятый человек. Они могут быть вызваны изменениями в генетическом аппарате клеток или являются следствием хронических заболеваний: сахарного диабета, гепатитов, алкоголизма, поражений почек (табл. 9.3).

Обмен холестерина. Гиперлипидемии и атеросклероз

Таблица 9.3

Таблица 40. Клинические варианты гиперлипопротеинемий

Тип	Основные первичные причины	Основные вторичные причины	Характерные клинические проявления
I	Семейная гиперхиломикронемия (синонимы — наследственный дефицит липопротеинлипазы, семейная гиперлипопротеинемия I типа)	Системная красная волчанка, инсулинорезистентный сахарный диабет	Панкреатит, эруптивные ксантомы, липемия сосудов сетчатки, гепатоспленомегалия
II	Семейная гиперхолестеринемия, комбинированная семейная гиперлипидемия, полигенная гиперхолестеринемия	Гипотиреоз, нефротический синдром, синдром Кушинга, билиарный цирроз печени, неврогенная анорексия, прием глюкокортикоидов, тиазидовых диуретиков, циклоспорина	ИБС в молодом возрасте, сухожильные ксантомы, липоидная дуга роговицы у больных с семейной гиперхолестеринемией
III	Семейная дисбеталипопротеинемия (гиперлипопротеинемия III типа)	Ожирение, диабет, подагра, гипотиреоз	Раннее развитие атеросклероза коронарных, мозговых и периферических артерий, ладонные, туберо-эруптивные ксантомы
IV	Комбинированная семейная гиперлипопротеинемия, семейная гипертриглицеридемия	Диабет, уремия, острый гепатит, острый инфаркт миокарда, сепсис, дисгаммаглобулинемия, алкоголизм, тиазидовые диуретики, β-блокаторы, противозачаточные таблетки	Гиперурикемия, инсулинорезистентность, иногда — ускоренный атерогенез
V	Семейная гипертриглицеридемия, недостаток аполипопротеина С-II	Алкоголь, диуретики, β-блокаторы, противозачаточные таблетки, диабет (все эти факторы чаще вызывают IV тип)	Панкреатит, гепатоспленомегалия, сенсорная нейропатия, эруптивные ксантомы, инсулинорезистентность, гиперурикемия

Таблица 9.3

Классификация типов гиперлипопротеинемии (по ВОЗ)

Название	Характеристика	Проявление
I. Гиперхиломикронемия	Высокое содержание ХМ и ТГ	Ксантоматоз
IIa. Гипер- β -липопротеинемия с высоким содержанием ЛПНП	Высокое содержание холестерина в плазме крови	Атеросклероз, ИБС
IIb. Гипер- β -липопротеинемия с высоким содержанием ЛПНП и ЛПОНП	Высокое содержание холестерина и ТГ в плазме крови	Атеросклероз, ИБС
III. Дис- β -липопротеинемия	Появление “флотирующих” β -липопротеинов	Атеросклероз
IV. Гиперпре- β -липопротеинемия	Высокое содержание ЛПОНП, повышенный уровень холестерина	Диабет, ИБС, ожирение
V. Гиперпре- β -липопротеинемия и гиперхиломикронемия	Высокое содержание ЛПОНП и ХМ	Ксантоматоз, диабет



Обмен холестерина. Гиперлипидемии и атеросклероз

Гиперхолестеринемия провоцирует развитие атеросклероза. Вероятность развития болезни тем выше, чем выше концентрация ЛПНП и ниже концентрация ЛПВП. Для выявления предрасположенности пациента к заболеваниям, вызванным атеросклеротическими изменениями сосудов, определяют коэффициент атерогенности:

$$K = \frac{Xc_{\text{общий}} - Xc_{\text{ЛПВП}}}{Xc_{\text{ЛПВП}}} \quad \text{или натоцак} \quad K = \frac{Xc_{\text{ЛПНП}}}{Xc_{\text{ЛПВП}}}$$

в норме у взрослого человека этот показатель не должен превышать 3–4.

Развитию атеросклероза благоприятствует продолжительный полупериод жизни ЛПНП ($t_{1/2} = 2-6$ суток). Экзо- и эндогенные факторы могут нарушать структуру ЛПНП и их рецепторов, снижая эффективность взаимодействия между ними в результате:

Обмен холестерина. Гиперлипидемии и атеросклероз

- перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в составе фосфолипидов мембран активными формами кислорода ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , OH^{\cdot});
- денатурации или частичного протеолиза белковой части;
- гликозилирования белков;
- десИАлирования гликопротеинов мембран путем отщепления концевых остатков сиаловой кислоты от олигосахаридных цепей;
- образования комплексов между измененными ЛП и антителами.

В результате длительной циркуляции по крови образуются **множественно модифицированные ЛПНП** (ммЛПНП), которые удаляются из кровотока с помощью макрофагов, имеющих на мембране рецепторы к измененным компонентам крови — **скавенджер-рецепторы**. Макрофаги, накапливая липиды, превращаются в «пенистые клетки», содержащие капли ЭХс в цитоплазме. Они проходят под слой эндотелия, причем наиболее интенсивно в области поврежденного эндотелия. Сюда же поступают тромбоциты. Макрофаги и тромбоциты выделяют цитокины, стимулирующие пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток во внутреннюю оболочку сосуда.

Атеросклеротические бляшки представляют собой скопления ЭХс и остатков разрушенных клеток, окруженные капсулой, которую образуют гладкомышечные клетки из меди артериальной стенки. Между бляшками артерий и ЛП крови происходит постоянный обмен холестерином. Бляшки могут изъязвляться, кальцифицироваться, вызывая сужение и нарушение моторики сосудов, вплоть до полной их закупорки. Это становится причиной ишемической болезни сердца, инфарктов миокарда, инсультов, облитерирующего эндоартериита.

Методы лечения и профилактики атеросклероза направлены на усиление оттока Хс из сосудов в ЛП. С этой целью назначают:

- диету, содержащую мало Хс;
- ингибиторы ПОЛ, например витамины Е, С, А, обладающие антиоксидантными свойствами;
- препараты, содержащие ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты, которые препятствуют тромбообразованию и способствуют выведению Хс из организма;
- секвестранты — вещества, связывающие в кишечнике желчные кислоты и усиливающие их выведение из организма;
- ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — регуляторного фермента синтеза Хс (мевакор, ловастатин, правастатин и др.);
- фибраты (клофибрат, фенофибрат и др.), активирующие ЛП-липазу, снижающие образование ЛПОНП.

В тяжелых случаях применяют сорбционные методы.