

Глава 6

Химия и обмен липидов

Основные вопросы, рассматриваемые в настоящей главе

1. Общая характеристика, классификация, биологическая роль липидов.
2. Обмен триацилглицеринов
 - 2.1. Структура триацилглицеринов
 - 2.2. Функции триацилглицеринов
 - 2.3. Роль триацилглицеринов в питании
 - 2.4. переваривание и всасывание триацилглицеринов
 - 2.5. Ресинтез триацилглицеринов в энтероците и их транспорт
 - 2.6. Особенности метаболизма жировой ткани
 - 2.6.1. Мобилизация триацилглицеринов в жировых депо
 - 2.7. Тканевые превращения глицерина
 - 2.8. Тканевые превращения жирных кислот
 - 2.8.1. Тканевое окисление жирных кислот
 - 2.8.2. Судьба образовавшегося ацетил - CoA
 - 2.8.3. Кетогенез
 - 2.8.4. Биосинтез жирных кислот
 - 2.8.4.1. Незаменимые (эссенциальные) жирные кислоты (витамин F)
 - 2.8.4.2. Эйкозаноиды
 - 2.9. Биосинтез триацилглицеринов
3. Обмен стеридов
 - 3.1. Стериды. Определение, классификация
 - 3.2. Холестерин
 - 3.2.1. Структура, свойства
 - 3.2.2. Распределение в организме
 - 3.2.3. Обмен холестерина в организме
 - 3.2.3.1. переваривание и всасывание
 - 3.2.3.2. Биосинтез холестерина
 - 3.2.3.3. Выведение холестерина из организма
4. Сложные липиды
 - 4.1. Классификация
 - 4.2. Глицерофосфолипиды (фосфатиды)
 - 4.1.1. Отдельные представители
 - 4.2.2. Распространение в организме
 - 4.2.3. Основные физико-химические свойства

- 4.2.4. Биологическая роль
- 4.2.5. Биосинтез фосфатидов
- 4.2.6. Липотропные вещества.
- 4.2.7. Распад фосфатидов
- 4.3. Перекисное окисление липидов
 - 4.3.1. Антиоксидантная система
 - 4.3.2. Витамин Е
- 4.4. Сфинголипиды
 - 4.4.1. Сфингомиэлины
 - 4.4.2. Гликолипиды
- 5. Липопротеины
 - 5.1. Макроструктура
 - 5.2. Классификация
 - 5.3. Методы разделения
 - 5.4. Характеристика отдельных классов
 - 5.5. Модифицированные липопротеины
 - 5.6. Нарушение обмена липопротеинов
- 6. Регуляция липидного обмена

6.1. Общая характеристика, классификация, биологическая роль липидов

Липиды - обширный класс соединений, весьма разнообразных по своему химическому составу, физико-химическим и биологическим свойствам.

Общими чертами, объединяющими эти соединения друг с другом, являются:

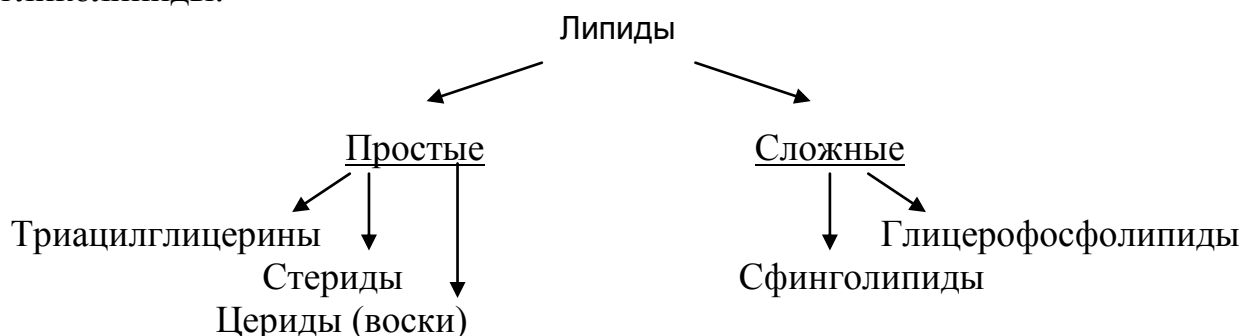
- наличие в структуре липидов сложно-эфирной связи, т.е. остатков спиртов и органических кислот;
- **амфифильность** (*amphi* -оба, *phyle* - сродство) - сочетание в их молекуле полярных (гидрофильных) группировок и неполярных (гидрофобных) участков

Различные соотношения между гидрофильными и гидрофобными группировками приводят либо к полной нерастворимости большинства липидов в воде (триацилглицерины, стериды), либо определяют их ограниченную растворимость и образование в водных системах специфических мицелл (фосфолипиды).

Наиболее распространенной **классификацией** липидов является их разделение на простые и сложные.

Простые липиды, содержащие в своем составе только атомы Н, С, О, включают триацилглицерины, воска и стериды; **сложные** – содержащие в своем составе помимо Н, С, О также N, P и S, делятся на глицерофосфолипиды и сфинголипиды.

Сфинголипиды в свою очередь подразделяются на сфингомиэлины и гликолипиды.



Однако в некоторых классификациях стериды относятся к группе сложных липидов; иногда сложные липиды подразделяются на фосфо- и гликолипиды.

К наиболее важным **функциям** липидов относятся:

- **энергетическая** - реализуют триацилглицерины и продукты их распада – жирные кислоты и кетоновые тела;

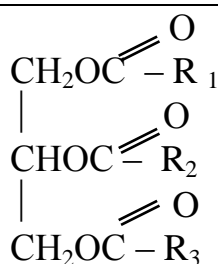
- **структурная** – выполняют главным образом холестерин, глицеро- и сфинголипиды;
- **пластическая** - глицерин может утилизироваться на образование глюкозы, аминокислот; холестерин – на синтез желчных кислот, стероидных гормонов, витамина Д₃;
- **защитная** - откладываясь в подкожно-жировой клетчатке, предохраняют внутренние органы от ударов и повреждений. Ярким примером этого является депо высокоспециализированных липидов (спермацета) у кашалота, которое позволяют ему наносить головой удары большой силы.

Помимо вышеперечисленных функций липиды выполняют и ряд других, специфических для каждого из отдельных классов.

6.2. Обмен триацилглицеринов

6.2.1. Структура триацилглицеринов (ТАГ)

Триацилглицерины (триглицериды, нейтральные жиры) – сложные эфиры, образованные остатками жирных кислот и глицерина



Жирные кислоты, входящие в состав ТАГ, содержат преимущественно четное число углеродных атомов (14 – 24, чаще 16– 18) и имеют неразветвленную углеводородную цепь.

Наиболее широко распространенными жирными кислотами, входящими в состав ТАГ, являются:

- пальмитиновая $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$ (16 : 0)*
- стеариновая $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$ (18 : 0)
- олеиновая $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$ (18 : 1)
- линолевая $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{COOH}$ (18 : 2)
- линоленовая $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{COOH}$ (18 : 3)
- арахидоновая $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{COOH}$ (20 : 4)

(первая цифра обозначает число углеродных атомов, вторая – число двойных связей)

В жире человека содержится до 70% олеиновой кислоты, поэтому при температуре тела (37⁰С) он жидкий; в его составе обнаружены (до 10 %) жирные кислоты с нечетным числом углеродных атомов и с разветвленной цепью.

6.2.2 Функции триацилглицеринов

- **Энергетическая.** Среди различных биологически активных соединений в организме

триацилглицерины занимают первое место по наибольшей концентрации в их составе потенциальной энергии

При окислении 1 г жиров выделяется в 2 с лишним раза больше энергии, чем при окислении углеводов (38,9 кДж/г, или 9,8 ккал/г, против 17,2 кДж, или 4,1 ккал/г). Однако, являясь более восстановленными соединениями, **по скорости освобождения энергии триацилглицерины занимают в организме лишь второе место после углеводов;**

- **Терморегуляторная.** При окислении жирных кислот, образующихся при распаде жира, выделяется энергия, которая частично рассеивается в виде тепла. Помимо этого, имеющаяся в организме бурая жировая ткань предназначена для поддержания нормальной температуры тела (стр.79).
- **ТАГ** являются **источником эндогенной воды**, образующейся при их окислении (при окислении 100 г жира выделяется 107 мл воды);
- **теплоизоляционная;**
- **защитная;**
- **пластическая.**

6.2.3. Роль триацилглицеринов в питании

Взрослый человек должен получать в сутки около 90г жиров животного и растительного происхождения

В пожилом возрасте, а также при небольших физических нагрузках потребность в жирах снижается; при низких температурах и при тяжелой физической работе, наоборот, повышается.

Вместе с ТАГ поступают в организм жирорастворимые витамины (А, Д, Е, К), фосфолипиды, стериды, полиненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая и арахидоновая), не синтезируемые в организме и получившие название эссенциальных, или незаменимых, жирных кислот (витамин F). Оптимальная потребность в этих кислотах 4 – 8 г в сутки.

У детей потребность в жирах выше, чем у взрослых, и составляет в первом полугодии жизни 6 – 6,5 г/кг, постепенно понижаясь с возрастом до 2 г/кг (у детей 14 лет и старше)

Это связано с тем, что в первые дни жизни энергия на 80-90% образуется за счет окисления жиров.

Потребность новорожденных в жирах полностью удовлетворяется за счет молока матери, в котором содержание жира доходит до 3,5%. Помимо

этого в женском молоке по сравнению с коровьим значительно выше содержание фосфолипидов, полиненасыщенных жирных кислот (в 4-7 раз), витамина Е (в 4-10 раз), липазы (в 15 -20 раз); в то же время в нем содержится меньше летучих жирных кислот, неблагоприятно воздействующих на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

6.2.4. Переваривание и всасывание триацилглицеринов

В слюне отсутствуют ферменты, расщепляющие ТАГ, и условия для их эмульгирования, поэтому в полости рта они остаются без изменений. Однако в настоящее время доказана секреция слизистой оболочкой корня языка ребенка так называемой **лингвальной** липазы, которая выделяется в ответ на сосательные движения при кормлении грудью. Она не успевает проявить свое действие в ротовой полости и участвует в расщеплении ТАГ молока в желудке. У взрослых активность этого фермента выражена незначительно.

6.2.4.1. Переваривание жиров в желудке

В желудочном соке содержится ТАГ-липаза, гидролизующая только эмульгированные жиры (жиры молока). Однако ее активность невелика, так как кислая реакция желудочного сока взрослого человека ингибирует фермент и не способствует эмульгированию ТАГ. В детском возрасте липаза обладает большей активностью, так как рН желудочного сока у ребенка лежит в пределах 3,8 – 5,8, а оптимум действия этого фермента – при рН – 5,5 – 7,5. Кроме того, желудочная липаза активирует особый **липолитический** фактор, содержащийся в молоке матери, что также очень важно для переваривания жиров в детском возрасте.

В желудке взрослого человека частично разрушаются липопротеиновые комплексы мембран клеток пищи, что делает ТАГ более доступными для последующего воздействия на них липазы панкреатического сока. Помимо этого даже незначительное расщепление ТАГ в желудке приводит к появлению свободных жирных кислот (особенно короткоцепочных, преимущественно содержащихся в молоке), которые поступают в кишечник, превращаются в мыла и способствуют эмульгированию пищевых ТАГ.

6.2.4.2. Переваривание жиров в кишечнике

Основные процессы превращения ТАГ осуществляются в кишечнике

В ходе переваривания прежде всего **преодолевается гидрофобность жиров**, что обеспечивает возможность их дальнейшего расщепления панкреатической липазой.

Поскольку ТАГ нерастворимы в воде, а липаза гидрофильна, их гидролиз под действием фермента возможен лишь на поверхности раздела фаз, и, следовательно, скорость расщепления жиров зависит прежде всего от

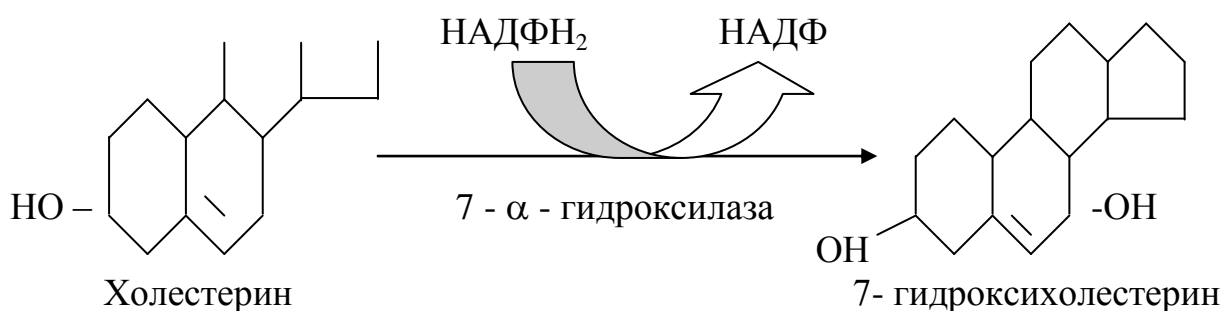
площади этой поверхности. Поэтому первым этапом переваривания жира в кишечнике является его эмульгирование.

Эмульгированию ТАГ способствуют:

- **разложение бикарбонатов** панкреатического сока под действием соляной кислоты, попавшей в кишечник с пищей. При этом выделяется углекислый газ, способствующий хорошему перемешиванию пищевой кашицы с пищеварительными соками и эмульгированию жира;
- **соли конъюгированных желчных кислот**, являющиеся высокоэффективными детергентами и резко уменьшающие поверхностное натяжение на границе раздела двух фаз - жир/вода. Они адсорбируются на капельках жира в виде тонкой пленки, препятствующей их слиянию. Своим гидрофобным концом желчные кислоты погружаются в липидную каплю, а гидрофильным ориентируются снаружи. Это снижает тенденцию капель к объединению, и они легко разбиваются на более мелкие с размером частиц 0,5 мкм и меньше; при этом желчные кислоты стабилизируют уже образовавшуюся эмульсию.

6.2.4.2.1. Желчные кислоты

Желчные кислоты образуются в печени из холестерина путем гидроксилирования с участием НАДФН₂ и микросомальной электрон-транспортной системы



Эта реакция является ключевой стадией биосинтеза желчных кислот. Активность 7-α-гидроксилазы регулируется по типу ретроингибирования желчными кислотами; поэтому она является точкой приложения действия некоторых лекарственных антисклеротических препаратов (например, холестирамина), связывающих и усиленно выводящих желчные кислоты из организма. Вследствие этого активность 7-α-гидроксилазы повышается, холестерин усиленно превращается в желчные кислоты и выводится из организма – при этом концентрация его в крови уменьшается.

Образовавшийся 7-α-гидроксихолестерин подвергается дальнейшим превращениям, в результате чего укорачивается и окисляется боковой радикал в 17-м положении, а ядро полностью восстанавливается. При этом образуется **3,7-диоксихолановая (хенодесоксихолева) кислота**, а при введении дополнительной гидроксильной группы в 12-м положении – **3, 7, 12-триоксихолановая (холевая) кислота - первичные желчные кислоты**.

Соединяясь с остатками гликокола или таурина, они превращаются соответственно в конъюгированные глико- и таурохолевые (хенодезоксихолевые) кислоты (соотношение между глико- и таурохолевыми кислотами составляет 3:1). При этом повышается их гидрофильность и снижается токсичность.

В кишечнике под влиянием ферментов микрофлоры первичные желчные кислоты деконъюгируются; из 7-го положения удаляется ОН-группа, и они превращаются во **вторичные** – **3,12 диоксихолановую (дезоксихолевую) и 3-оксихолановую (литохолевую) кислоты** (рис.32), которые всасываются в подвздошной кишке и возвращаются в печень, откуда вновь поступают в желчь.

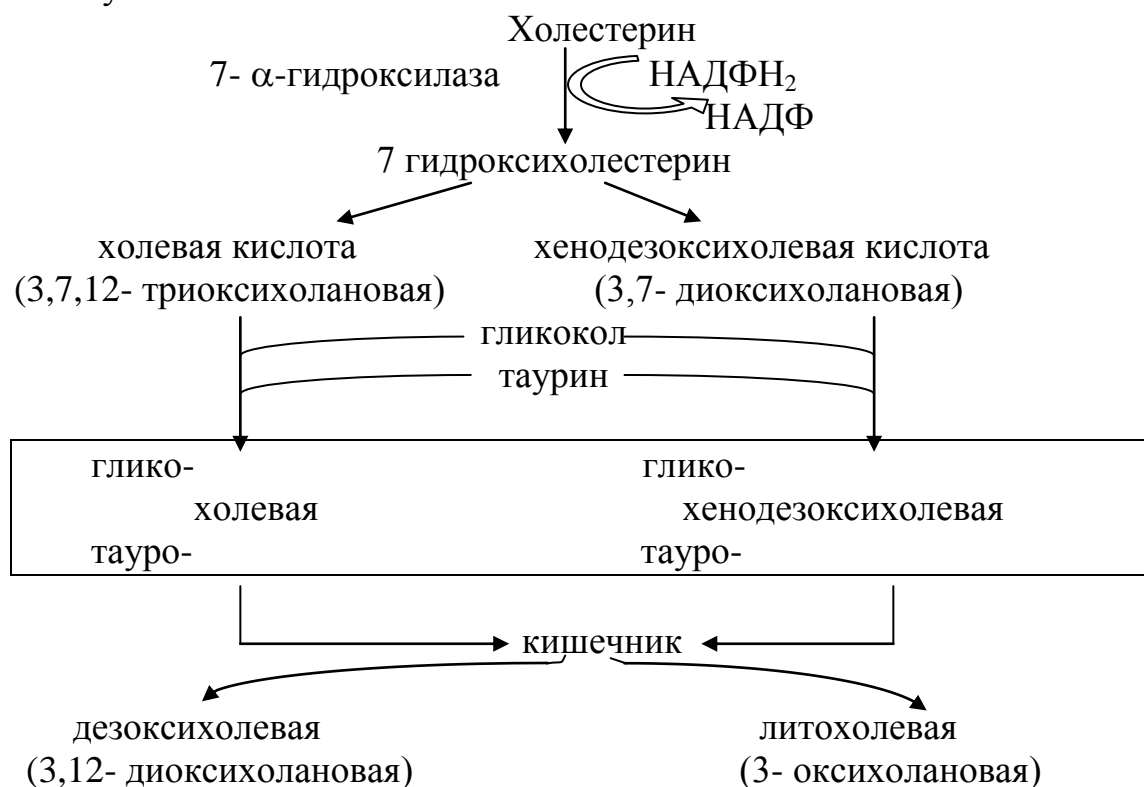


Рис. 32. Схема образования желчных кислот

Желчные кислоты принимают участие в:

- эмульгировании триацилглицеринов;
- всасывании жирных кислот;
- всасывании холестерина

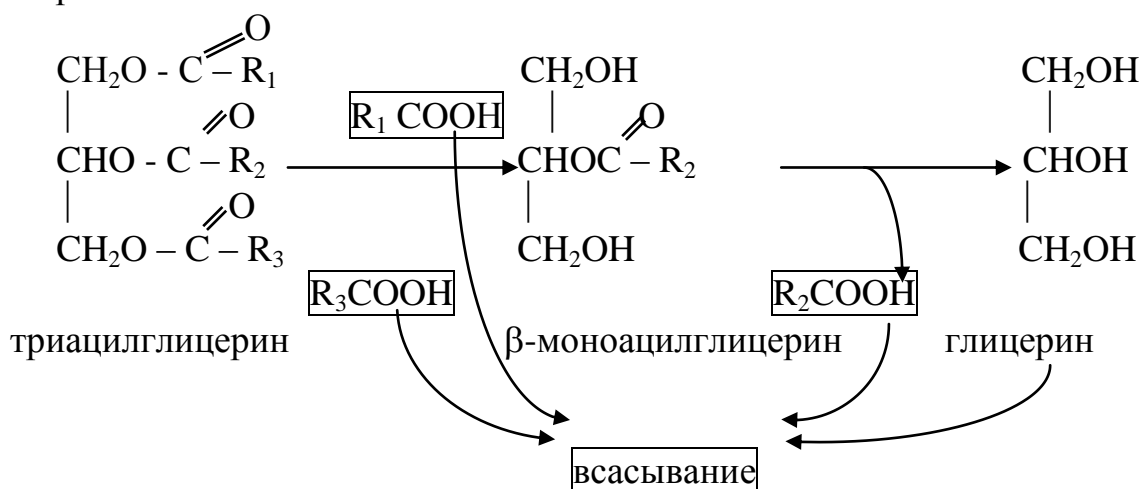
6.2.4.2.2. Гидролиз жира

Эмульгированный жир гидролизует под действием панкреатической липазы, которая является гликопротеином и действует при рН 8–9. Считается, что с соком поджелудочной железы выделяется предшественник липазы, активирующийся в просвете двенадцатиперстной кишки путем образования комплекса с особым белком **к о л и п а з о й**, активирующимся

трипсином. Одним концом колипаза связывается с молекулой эмульгированного жира, а другим - соединяется с липазой и изменяет её конфигурацию, приближая активный центр фермента к молекуле ТАГ.

Однако существует и другая точка зрения, согласно которой неактивная липаза активируется солями конъюгированных желчных кислот.

Панкреатическая липаза адсорбируется на поверхности эмульгированных частиц жира и отщепляет от него вначале два остатка жирной кислоты в α -положении (1 и 3) с образованием моноацилглицеринов (МАГ), которые в дальнейшем расщепляются на глицерин и 3-й остаток жирной кислоты.



Необходимо отметить, что в расщеплении жиров участвует также кишечная липаза, которая гидролизует в основном моноацилглицерины и не расщепляет ДАГ и ТАГ, однако активность ее невысока.

Таким образом в кишечнике при расщеплении жиров образуются жирные кислоты, глицерин и моноацилглицерины, которые встают на путь всасывания

Активируют переваривание жиров гормоны – холецистокинин и секретин.

6.2.4.3. Всасывание триацилглицеринов

За сутки в желудочно-кишечном тракте всасывается 90 – 100 г ТАГ, (максимально – до 300 г), причем всасывание происходит очень быстро: через 10 – 30 минут капли всосавшегося жира обнаруживаются в эпителии кишечника.

Методом радиоактивных изотопов было показано, что приблизительно 40 % ТАГ, поступивших с пищей, гидролизуются до глицерина и жирных кислот, 40 – 50% резорбируются в виде моноацилглицеринов, а 3 – 10% ТАГ, молекулы которых имеют величину от 100 до 500 нм, всасываются без предварительного гидролиза путем пиноцитоза в нерасщепленном состоянии.

Глицерин, образовавшийся в ходе гидролиза ТАГ, а также жирные кислоты с короткой углеродной цепью (до 10 атомов углерода) свободно всасываются слизистой оболочкой кишечника. Жирные кислоты с длинной цепью и моноацилглицерины резорбируются с участием желчных кислот

Жирные кислоты образуют в просвете кишечника с солями конъюгированных желчных кислот устойчивые в водной среде мицеллы.

Ядро мицелл, состоящее из гидрофобных компонентов (жирные кислоты, моноацилглицерины и др.), окружается гидрофильной оболочкой из желчных кислот и фосфолипидов. Мицеллы имеют в 100 раз меньший размер, чем эмульгированные жировые капли; каждая из них включает примерно до 75 молекул желчных кислот. В виде мицелл жирные кислоты и моноацилглицерины переносятся от места гидролиза к всасывающей поверхности кишечного эпителия и расщепляются либо на поверхности ворсинок, либо внутри них. Освобождающиеся при этом желчные кислоты поступают в воротную вену и попадают обратно в печень, откуда вновь выводятся в 12-перстную кишку. Таким образом, происходит постоянный кругооборот желчных кислот между печенью и кишечником – **энтерогепатическая циркуляция**. Поэтому основную массу желчных кислот (85 – 90%) в составе желчи составляют именно те из них, которые реабсорбировались в кишечнике и повторно секретировались с желчью, совершая 5 – 8 оборотов за сутки.

Потеря желчных кислот из организма в составе кала весьма незначительна и составляет в сутки около 200 мг (из общего их количества – 2,8 – 3,5 г).

6.2.4.4. Нарушение всасывания триацилглицеринов

Нарушение всасывания ТАГ может наступить при:

- отсутствии желчных кислот (желчно-каменная болезнь);
- отсутствии липазы (хронический панкреатит);
- дефектах слизистой оболочки кишечника (энтериты, язвенные поражения, опухоли).

Нарушение всасывания проявляется:

- **с т е а т о р е е й** - выведением с экскрементами большого количества жира. Обычно стеаторея сопровождается тяжелой диареей, при которой организм теряет воду и электролиты;
- **нарушением всасывания** жирорастворимых витаминов;
- **к а х е к с и е й**, развивающейся при длительном нарушении резорбции жира.

6.2.5. Ресинтез триацилглицеринов в энтероците и их транспорт в жировую ткань

Из жирных кислот, глицерина и моноацилглицеринов, всосавшихся в энтероцит, ресинтезируются новые ТАГ, специфичные для данного организма

Для биосинтеза используются не только всосавшиеся, но и эндогенные жирные кислоты, синтезированные в организме, а также липиды, секретлируемые слизистой оболочкой кишечника и выделяемые с кишечным соком. Однако короткоцепочные жирные кислоты ($C_4 - C_{12}$), всосавшиеся из кишечника, не участвуют в ресинтезе ТАГ. Они поступают в воротную вену, связываются с альбуминами и переносятся в печень.

Ресинтезированные ТАГ включаются в состав **хиломикронов (ХМ)**. Эти липопротеины имеют размер 150 – 200 нм, но могут достигать и 500 нм. В центре хиломикрона находятся неполярные липиды: ТАГ (84 - 87%), эфиры холестерина (4 - 7%). Окружает ядро тонкая гидрофильная оболочка, состоящая из белка (2%) и фосфолипидов (до 7%).

Основным белком ХМ является апоВ-48. Этот белок называется так потому, что в кишечнике считывается лишь та нуклеотидная последовательность иРНК, которая кодирует только 48% от длины белка апоВ-100. Хиломикроны, его содержащие, называются **незрелыми**.

Основная функция хиломикронов – транспорт экзогенных ТАГ из энтероцитов в жировую ткань

Хиломикроны из-за достаточно больших размеров не могут проникнуть через эндотелий кровеносных капилляров и поэтому всасываются в лимфатическую систему. Через грудной лимфатический проток (в углу слияния левой внутренней яремной и подключичной вен) ХМ попадают в верхнюю полую вену, а затем в легкие, где часть из них задерживается мезенхимальными элементами. Следовательно, легкие выполняют роль своеобразного буфера, регулирующего поступление жира в артериальную кровь. Наряду с этим, здесь происходит расщепление ТАГ под влиянием липазы, окисляются жирные кислоты и кетоновые тела.

Хиломикроны, поступив в большой круг кровообращения, обуславливают появление алиментарной гиперлипемии и выраженной опалесценции сыворотки крови, пик которой наблюдается через 4-5 часов после приема жирной пищи. У детей ХМ проникают в кровь быстрее вследствие повышенной проницаемости кишечной стенки.

Однако уже через 10 – 12 часов содержание ТАГ в крови возвращается к нормальным величинам, Это происходит прежде всего потому, что в состав ХМ из липопротеинов высокой плотности

(ЛВП). переносятся еще 2 белка - апоЕ и апоС-II При этом хиломикроны превращаются в **з р е л ы е**.



Расщепление ХМ осуществляется под влиянием **липопротеиновой липазы (ЛП-липазы)**, связанной с гепарансульфатом эндотелия капилляров АпоС-II, входящий в состав ХМ, активирует этот фермент, а фосфолипиды связывают его с их поверхностью. ЛП-липаза синтезируется в клетках жировой ткани, а также в печени, сердечной мышце, легких и некоторых других органах, однако активность её в адипоцитах в 10 раз выше, чем в других клетках и поэтому гидролиз ХМ происходит главным образом в жировой ткани.

ЛП-липаза имеет два активных центра – центр связывания ХМ и центр гидролиза жиров, в результате чего происходит не только отщепление ТАГ из состава ХМ, но и гидролиз отщепленного жира с освобождением жирных кислот и глицерина. Жирные кислоты частично используются на синтез ТАГ в клетках жировой ткани, а частично связываются с альбуминами и транспортируются к другим органам. Глицерин полностью переносится кровью к печени и почкам.

В результате действия ЛП-липазы хиломикроны превращаются в **ремнантные (остаточные) ХМ**, в состав которых входят фосфолипиды, холестерин, жирорастворимые витамины, апоВ-48 и апоЕ, которые с током крови поступают в печень где подвергается дальнейшему гидролизу (рис.33). Апопротеин С-II переносится обратно в состав липопротеинов высокой плотности.

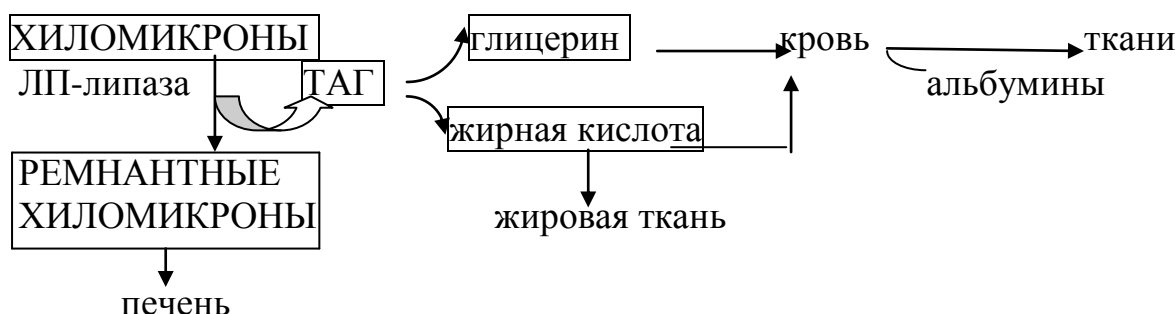


Рис.33. Метаболизм хиломикронов.

6.2.6. Особенности метаболизма жировой ткани

Жировая ткань, состоящая из адипоцитов, аморфна и распределена по всему организму. Она локализуется под кожей, вокруг глубоко расположенных сосудов, в брюшной полости (большой и малый сальник). Общее количество жировой ткани у взрослого молодого мужчины среднего веса составляет около 10 – 20% массы тела.

Жировая ткань является высокоспециализированной тканью, предназначенной для депонирования, синтеза и распада триацилглицеринов

Адипоцит содержит не так много цитоплазмы и митохондрии, как печеночная клетка, и поэтому процесс липогенеза в жировой ткани в значительной степени зависит от обеспечения его предшественниками, промежуточными продуктами и коферментами.

Жир – основная и наиболее выгодная форма депонирования энергии. Хотя резервной функцией обладает также гликоген, однако его запасы в печени не превышают 300 г, и он может обеспечить энергией организм не более, чем на одни сутки. Запасы жира способны поддержать энергетические потребности организма в течение 7-8 недель.

В жировой ткани интенсивно протекают процессы углеводного обмена, мобилизации и синтеза ТАГ. Помимо этого жировая ткань выполняет эндокринную функцию

6.2.6.1. Особенности углеводного обмена в жировой ткани

Скорость синтеза ТАГ определяется содержанием в обычном рационе не столько липидов, сколько углеводов

Именно глюкоза является тем субстратом, который поддерживает липогенез в жировой клетке, чем и объясняется накопление липидов в жировых депо при обильном поступлении углеводов с пищей. В жировой ткани интенсивно протекают **процессы апотомического окисления** глюкозы (если в печени соотношение гликолиза и апотомического окисления = 12 : 1, то в жировой ткани оно составляет 1:1), благодаря чему поддерживается на высоком уровне концентрация НАДФН₂ и СО₂, необходимых для синтеза жирных кислот. С достаточной скоростью в адипоцитах протекает и **гликолиз**, в ходе которого образуется диоксиацетонфосфат, восстанавливаемый затем в глицерофосфат. Это особенно важно, так как жировая ткань в отличие от печени из-за отсутствия глицерокиназы не обладает способностью использовать глицерин, освободившийся при распаде ХМ.



Рис. 34. Схема липогенеза из глюкозы

6.2.6.2. Липогенез в жировой ткани

Для целей липогенеза адипоциты получают жирные кислоты либо за счет синтеза *de novo*, либо за счет их освобождения при распаде ХМ или липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), поступающих из печени.

Повышается интенсивность липогенеза в постабсорбтивный период за счет инсулина, который активирует транспорт глюкозы внутрь адипоцитов, способствуя выходу Glut-4 из цитозольных везикул и включению их в мембрану адипоцитов, а также процессы аэробного и дихотомического окисления глюкозы, обеспечивая синтез ТАГ необходимыми компонентами.

Жиры, образующиеся в жировых депо, как правило, являются насыщенными, так как *de novo* синтезируется в клетке преимущественно пальмитиновая кислота. Тем не менее, жиры человека, получающего произвольную диету, характеризуются высокой степенью ненасыщенности: более половины жирных кислот приходится на долю олеиновой или линолевой, и поэтому жир человека имеет характерную мазевидную консистенцию.

Жировая ткань формируется лишь незадолго до рождения, Это связано с тем, что в антенатальном периоде развития плод постоянно получает необходимое питание через плаценту из крови матери в отличие от взрослого организма, который питается время от времени. Поэтому плод не нуждается в запасе резервных липидов на длительный срок, тем более, что он живет в терморегулируемом окружении, хорошо защищен амниотической жидкостью и тканями материнского организма от механических ударов.

Необходимо также отметить, что у человека, как и у многих животных, особенно тех, которые впадают в спячку, имеется специализированный тип жировой ткани, называемый бурым жиром. Её наличие наиболее характерно для новорожденных, у которых она располагается на шее, в верхней части груди и спины. Цвет бурого жира обусловлен присутствием большого количества митохондрий, богатых цитохромами. В бурой жировой ткани энергия, выделяющаяся при окислении жирных кислот, освобождается в виде тепла, а не используется на синтез АТФ. Это связано с тем, что внутренняя мембрана митохондрий в бурой жировой ткани имеет избыток дыхательных

ферментов по сравнению с АТФ-синтазой. Она содержит специфические поры, через которые осуществляется перенос ионов H^+ из межмембранного пространства (куда они выкачиваются во время транспорта электронов) обратно в матрикс митохондрий, минуя протонные каналы; в итоге наблюдается “холостая” циркуляция ионов H^+ , не приводящая к образованию трансмембранного электрохимического потенциала, а следовательно, вместо синтеза АТФ происходит выделение энергии в виде тепла. Если организм не нуждается в тепле, то H^+ - поры закрываются, и митохондрии бурой жировой ткани вновь образуют АТФ. Таким образом, жировая ткань принимает непосредственное участие в поддержании постоянной температуры тела. Помимо этого около 10% всех белков бурой жировой ткани приходится на особый разобщающий белок – **термогенин**, обладающий способностью переносить анионы жирных кислот внутрь митохондрий.

6.2.6.3. Мобилизация жира из жировых депо

Наряду с процессами липогенеза в жировых депо протекает мобилизация жира - распад ТАГ на глицерин и жирные кислоты

ТАГ жировой ткани, являясь источниками энергии в организме, выполняют роль, подобную гликогену в печени, а жирные кислоты по своей энергетической роли аналогичны глюкозе. Однако жир более компактен (так как сливается в капли), более легок (так как содержит больше кислорода) и менее гидратирован по сравнению с гликогеном. Если бы вся энергия аккумулировалась только в гликогене, то вследствие его гидрофильности масса тела должна была бы быть больше на 14-15 кг.

Мобилизация жиров происходит гидролитическим путем при участии ферментов: ТАГ-, ДАГ- и МАГ-липазы. Основным регуляторным ферментом является **ТАГ-липаза**, активность которой в 10 раз ниже, чем ДАГ-липазы, и в 100 раз ниже активности МАГ-липазы (рис. 35).

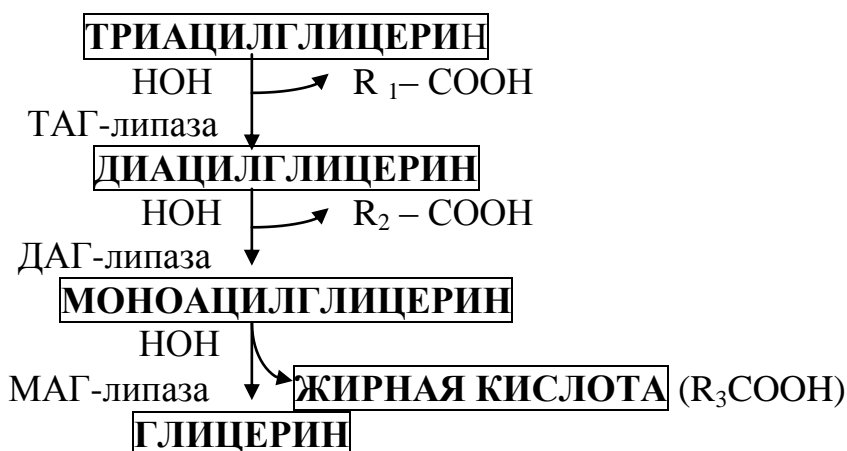


Рис.35. Мобилизация триацилглицеринов

Активируют ТАГ-липазу ряд липолитических гормонов: адреналин и норадреналин, СТГ, глюкагон, АКТГ. Их действие реализуется через каскад

реакций, включающих активацию аденилатциклазы, синтез цАМФ, активацию соответствующей протеинкиназы и фосфорилирование ТАГ-липазы (рис.36).

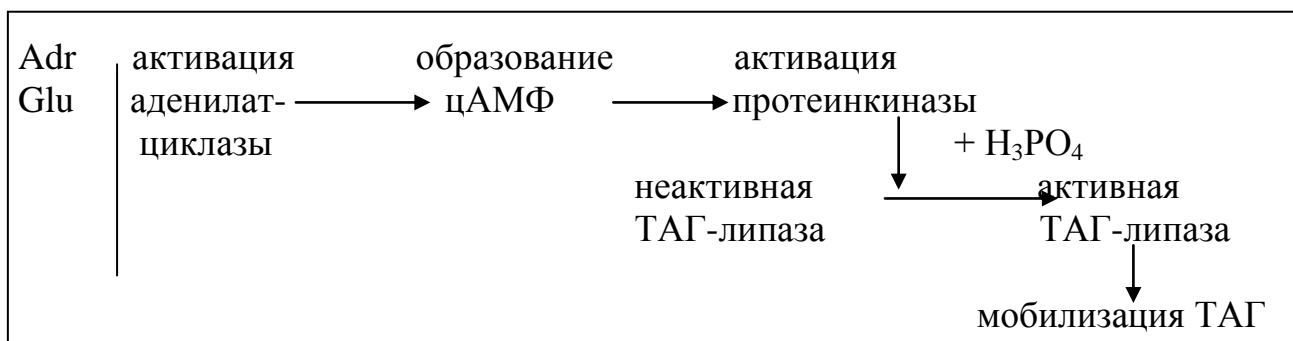


Рис.36. Механизм активации липолиза.

Помимо перечисленных гормонов липолитическим действием обладают также гормоны щитовидной железы и глюкокортикоиды.

Липолиз, так же как и мобилизация гликогена, усиливается при голодании (под влиянием глюкагона), при стрессе, тяжелой физической работе и охлаждении организма (под влиянием адреналина). При этом из двух форм депонированного энергетического материала – гликогена и жиров – в первую очередь используются запасы гликогена, а затем постепенно нарастает скорость мобилизации ТАГ. Так, если кратковременные физические нагрузки (бег на 100–200 метров) практически полностью обеспечиваются энергией за счет распада гликогена, то при длительных нагрузках (продолжительный бег) используются и жиры.

Тормозится липолиз под влиянием инсулина, так как последний, с одной стороны, активирует фосфатазу, отщепляющую остаток фосфорной кислоты от ТАГ-липазы, в результате чего она становится неактивной, а с другой – активирует фосфодиэстеразу, расщепляющую цАМФ, прерывая тем самым цепь последовательных реакций активации липолиза.

Подавляют липолиз также простагландин E . .

6.2.6.4. Эндокринная функция жировой ткани

Жировая ткань обладает эндокринной функцией, Так, в адипоцитах обнаружена активность ароматаз, участвующих в синтезе **эстрогенов**.

В 1995г было обнаружено, что после приёма пищи в адипоцитах выделяется гормон **л е п т и н** (от греческого – тонкий, худой), который называют «голосом жировой ткани».

Лептин – простой белок, состоящий из 167 аминокислотных остатков, контролирует массу жировой ткани. Проникнув в гипоталамус, лептин через лимбическую долю и створ головного мозга контролирует потребление пищи, т.к. понижает продукцию нейропептида Y, который стимулирует поиск и потребление пищи у животных.

Можно было бы предположить, что продукция лептина понижается при ожирении, а его введение больным должно оказать положительный эффект. Однако оказалось, что у 80% больных ожирением продукция лептина повышена в 4 раза по сравнению с нормой, однако он не оказывает своего действия из-за снижения чувствительности к нему рецепторов гипоталамуса, т.е. в этом случае развивается лептиновая резистентность

6.2.8. Тканевые превращения глицерина

Глицерин, освободившийся при липолизе, в жировых клетках, непосредственно не используется (из-за отсутствия глицерофосфокиназы); он поступает в кровь, а затем поглощается преимущественно печенью и почками.

Превращения глицерина включают первоначальное фосфорилирование молекулы при участии глицерофосфокиназы с образованием глицерофосфата и окисление последнего при участии НАД-зависимой глицерофосфатдегидрогеназы (при этом образуется 3 молекулы АТФ) до диоксиацетонфосфата, изомеризирующегося в 3-фосфоглицериновый альдегид, который включается в реакции гликолитического распада глюкозы (рис.37).

При окислении глицерина выделяются 23 молекулы АТФ, из которых одна потребляется на первой стадии фосфорилирования.

Общий выход энергии при окислении 1 молекулы глицерина составляет 22 мол. АТФ

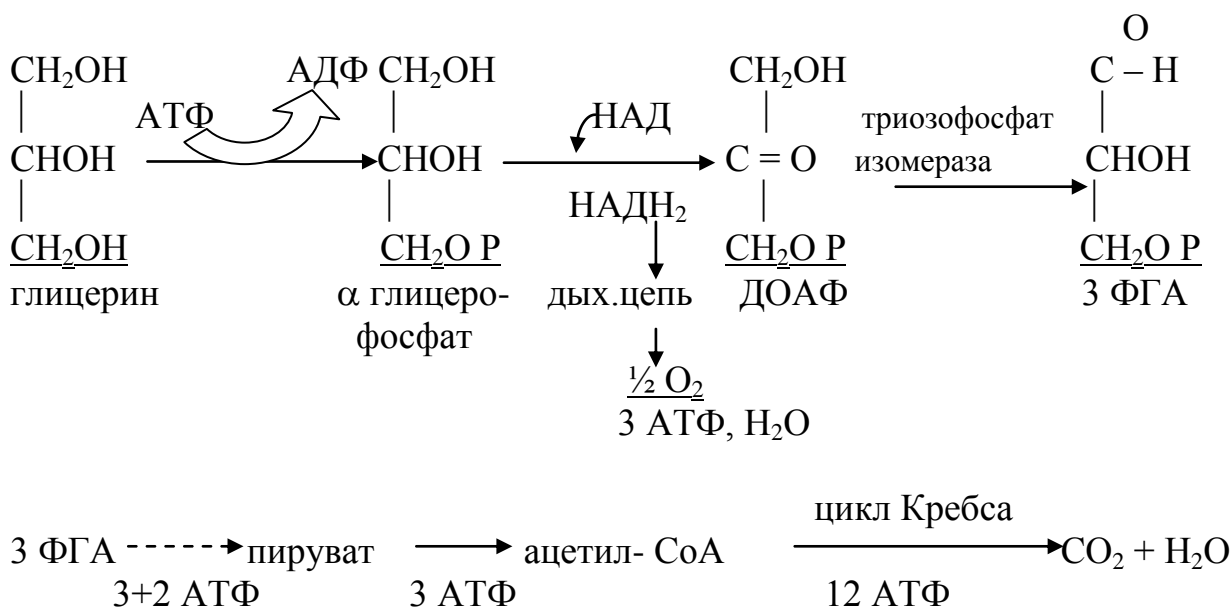


Рис. 37. Тканевое окисление глицерина.

6.2.8. Тканевые превращения жирных кислот

Жирные кислоты уже в капиллярах жировой ткани адсорбируются на альбуминах. При этом образуется комплекс, содержащий 1 % и более жирных кислот, который приносится к различным органам, где распадается. Альбумины возвращаются в кровеносное русло, а жирные кислоты, проникающие внутрь клетки, встают на путь окисления.

Содержание жирных кислот в крови относительно невелико: у взрослых оно составляет 0,3 – 0,6 ммоль/л, у детей – несколько выше. Вместе с тем скорость обмена жирных кислот весьма значительна: период их полураспада составляет всего лишь две минуты.

Однако при стрессовых ситуациях уровень жирных кислот в крови может увеличиться в 2 – 5 раз, что связано с их повышенной мобилизацией из жировых депо, превосходящей скорость их потребления тканями.

Наиболее интенсивно жирные кислоты утилизируются сердечной мышцей: потребление их печенью в 2,5 раза, а мышцами – в 8 раз меньше, чем сердцем. Головной мозг не поглощает жирные кислоты, так как они не проходят через гематоэнцефалический барьер.

В печени часть жирных кислот используется на синтез ТАГ, которые затем включаются в ЛПОНП, а часть окисляется до ацетил-СоА, который либо полностью распадается в ЦТК до CO_2 и H_2O с выделением энергии, либо превращается в кетоновые тела. В сердечной и скелетной мышцах жирные кислоты полностью окисляются с выделением энергии.

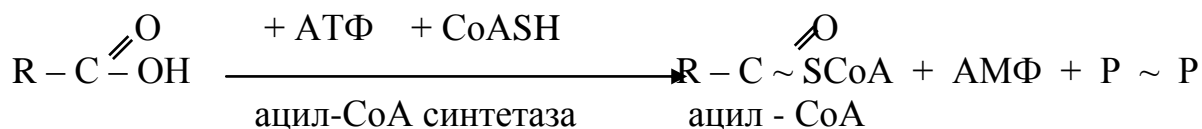
6.2.8.1. Тканевое окисление жирных кислот

Окисление жирных кислот обеспечивает суточную энергетическую потребность взрослого человека на 60%.

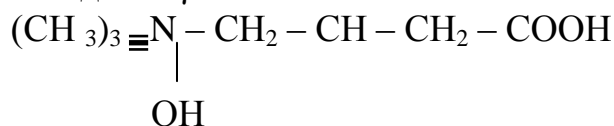
Они являются самой мобильной и энергетически наиболее мощной фракцией, преобладающей в энергообеспечении ребенка раннего возраста.

Механизм окисления жирных кислот был установлен благодаря исследованиям Ф.Кноопа, Ф.Линена, Ю.Кеннеди и А.Ленинджера. Все реакции окисления жирных кислот протекают в митохондриях и идут в β -положении; поэтому процесс окисления жирных кислот получил название β -окисления или цикла Кноопа-Линена.

Прежде чем встать на путь окисления жирная кислота активируется при участии CoASH и АТФ с образованием ацил - СоА.



Ацил-СоА – синтетаза, активирующая жирные кислоты, содержащие от 12 до 20 атомов углерода, присутствует лишь в цитоплазме в эндоплазматической сети и на наружной поверхности митохондрий; поэтому образовавшийся в ходе реакции гидрофобный ацил-СоА транспортируется в митохондриальный матрикс с участием переносчика – карнитина, являющегося производным γ -аминомасляной кислоты.



Карнитин (γ -триметиламино- β -оксибутират)

Образовавшийся ацилкарнитин проходит через мембрану внутрь митохондрий, где с участием внутримитохондриального СоАШН распадается с освобождением ацил-СоА. Карнитин возвращается в цитоплазму (рис. 38).

Однако жирные кислоты со средней длиной углеводородной цепи (C_8 – C_{10}) могут проникать внутрь митохондрий путем диффузии без участия карнитина и активироваться в ацил-СоА непосредственно в матриксе.

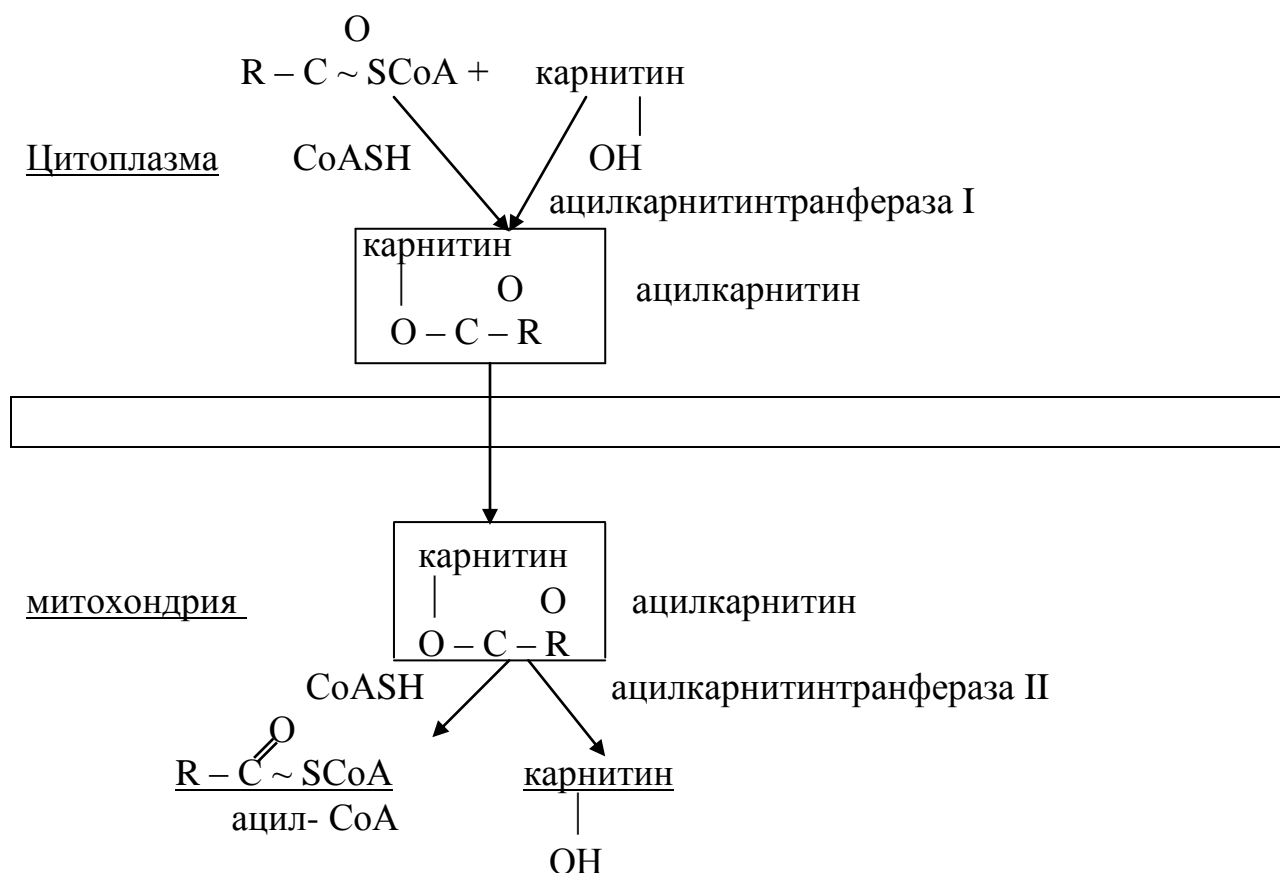
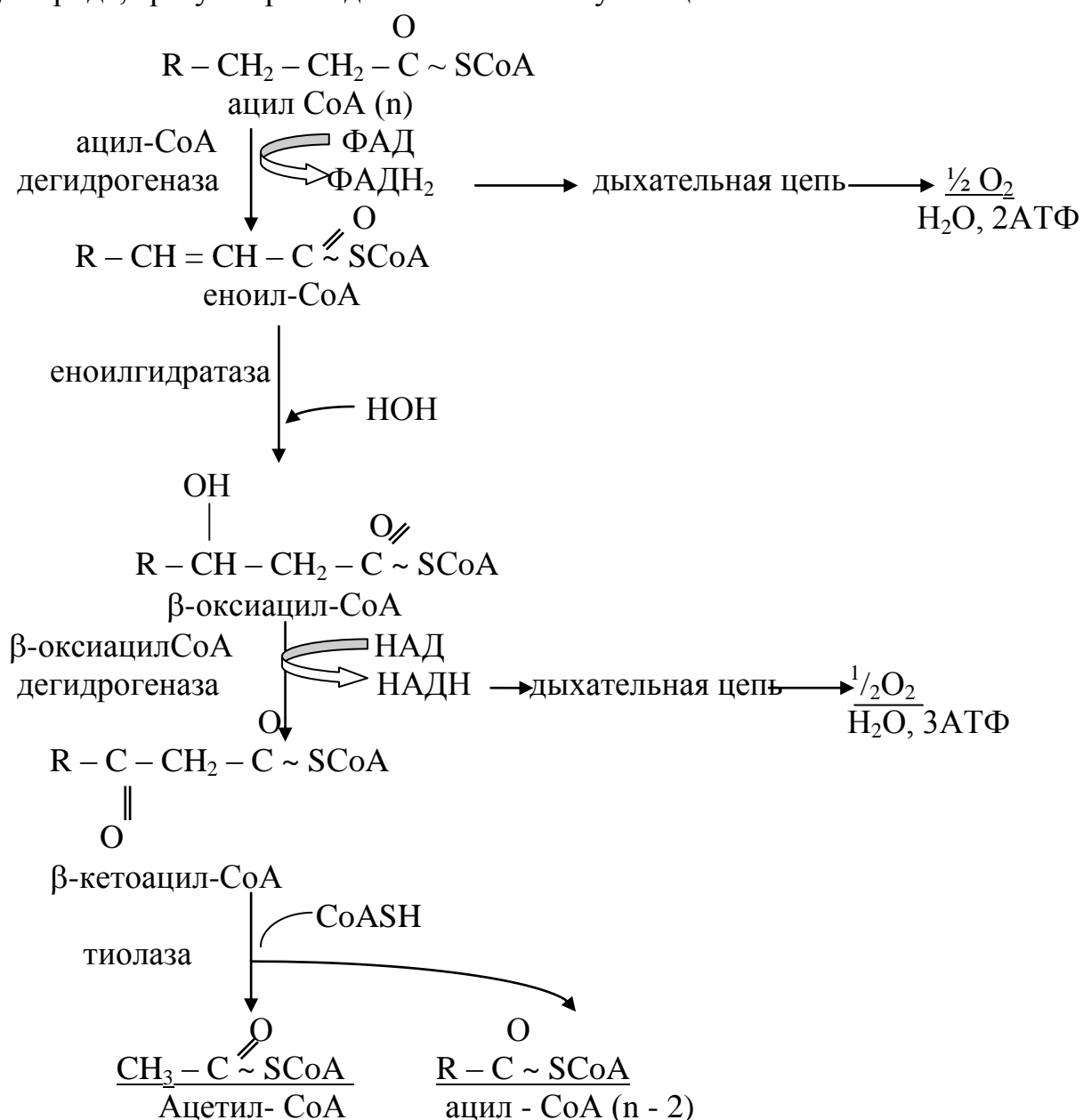


Рис. 38. Перенос активированной жирной кислоты через митохондриальную мембрану.

В матриксе митохондрий в ходе реакций окисления происходит постепенное укорочение углеродного скелета жирной кислоты путем отщепления от карбоксильного конца одновременно двух атомов углерода с образованием молекул ацетил - CoA (рис.39).

Укороченный в результате приведенных реакций на 2 углеродных атома ацил-CoA вновь проходит все этапы окисления с отщеплением новых молекул ацетил-CoA и так продолжается до тех пор, пока вся жирная кислота с "n" числом углеродных атомов не превратится в n/2 молекул ацетил-CoA.

Для этого потребуется (n/2-1) циклов β-окисления, так как образовавшийся в конце цикла бутирил-CoA, состоящий из 4 атомов углерода, сразу же распадается на 2 молекулы ацетил- CoA.



Следовательно, при окислении пальмитиновой кислоты (n=16), повторяется 7 циклов окисления. Общий баланс окисления пальмитата составляет:

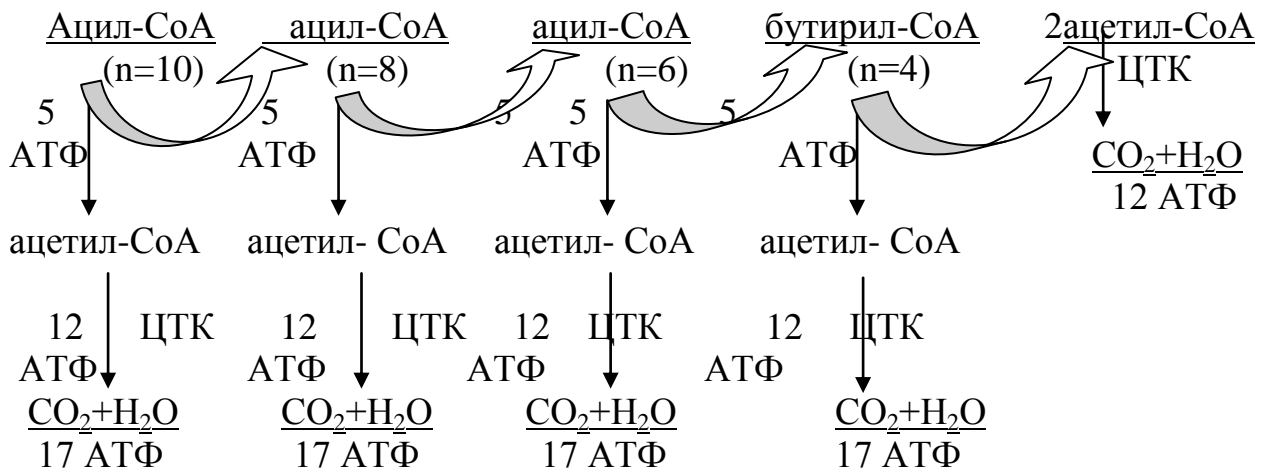
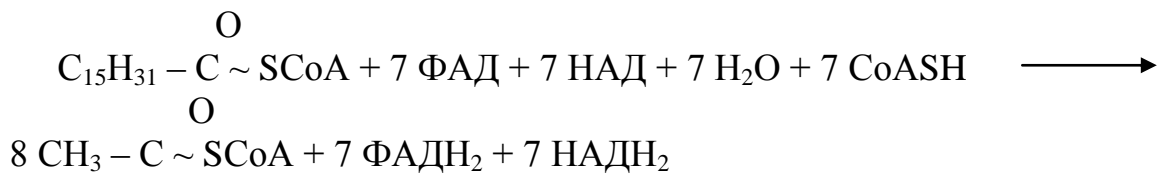


Рис.40. Энергетическая эффективность цикла Кноона-Линена

В каждом цикле β-окисления ацил-СоА до образования ацетил-СоА происходят 2 реакции дегидрирования с участием НАД- и ФАД-зависимых дегидрогеназ и поэтому выделяется 5 молекул АТФ.

Образовавшиеся молекулы ацетил-СоА подвергаются дальнейшим превращениям в цикле трикарбоновых кислот с выделением энергии (по 12 молекул АТФ на каждую молекулу ацетил-СоА).

Поэтому энергетический эффект окисления жирной кислоты рассчитывается по формуле:

$$n / 2 \times 17 - 6$$

где: n - число атомов углерода в молекуле ацил-СоА;

17 – количество молекул АТФ, выделившихся при окислении каждой пары углеродных атомов;

6 – одна молекула АТФ используется при активации жирной кислоты и 5 не выделяются при расщеплении бутирил-СоА на последней стадии цикла (см. рис.40).

Скорость β - окисления жирных кислот регулируется потребностями клетки в энергии, т.е. теми же механизмами, как и общего пути катаболизма, т.е. соотношениями АТФ/АДФ и НАД/НАДН₂

6.2.8.2. Судьба образовавшегося ацетил - CoA

Процесс β - окисления жирных кислот является основным путем, поставляющим в клетку ацетил - CoA (помимо этого, ацетил - CoA образуется при окислении глюкозы и некоторых аминокислот, однако в меньших количествах).

Главным направлением дальнейших превращений ацетил – CoA, как указывалось выше, является его окисление в цикле трикарбоновых кислот. Однако помимо этого он может быть использован в клетке на пластические цели: на синтез кетоновых тел, холестерина и жирных кислот, а также стероидных гормонов, ацетилхолина (рис.41).



Рис.41. Пути использования ацетил - CoA в клетках

Однако включение ацетил-CoA в цикл трикарбоновых кислот возможно лишь при наличии достаточного количества оксалацетата. При уменьшении его концентрации (в частности, при сахарном диабете) ацетил-CoA накапливается в клетке. То же самое отмечается и при голодании, так как за счет интенсивного распада жирных кислот происходит усиленное образование ацетил-CoA в количествах, значительно превышающих концентрацию оксалацетата.

Поэтому в условиях голодания или сахарного диабета резко повышается удельный вес реакций, в ходе которых происходит утилизация ацетил-CoA не в цикле трикарбоновых кислот, а по другим путям, в частности, кетогенеза.

6.2.8.3. Кетогенез

Печень превращает часть жирных кислот (через ацетил-CoA) в более удобные для тканей источники энергии – кетоновые тела, которые выходят в кровь.

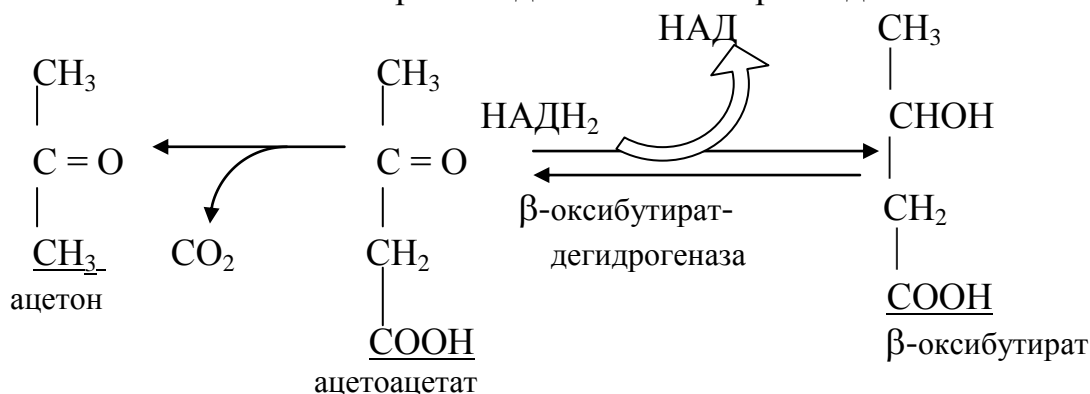
К кетоновым телам относятся ацетоуксусная кислота (ацетоацетат), β -оксимасляная кислота (β -оксибутират) и ацетон

Кетогенез протекает в митохондриях печени. Для синтеза одной молекулы ацетоацетата необходимы 3 молекулы ацетил CoA:

- a) ацетил- CoA + ацетил-CoA $\xrightarrow{\text{CoASH}}$ ацетоацетил-CoA
- b) ацетоацетил- CoA + ацетил-CoA $\xrightarrow{\text{CoASH}}$ β -окси- β -метилглутарил-CoA (ОМГ- CoA)
- c) β -окси- β -метилглутарил-CoA (ОМГ- CoA) \longrightarrow ацетоацетат + ацетил-CoA

Освобождающийся в ходе кетогенеза CoASH постоянно пополняет пул этого соединения в гепатоцитах, что очень важно для различных процессов, протекающих в печени.

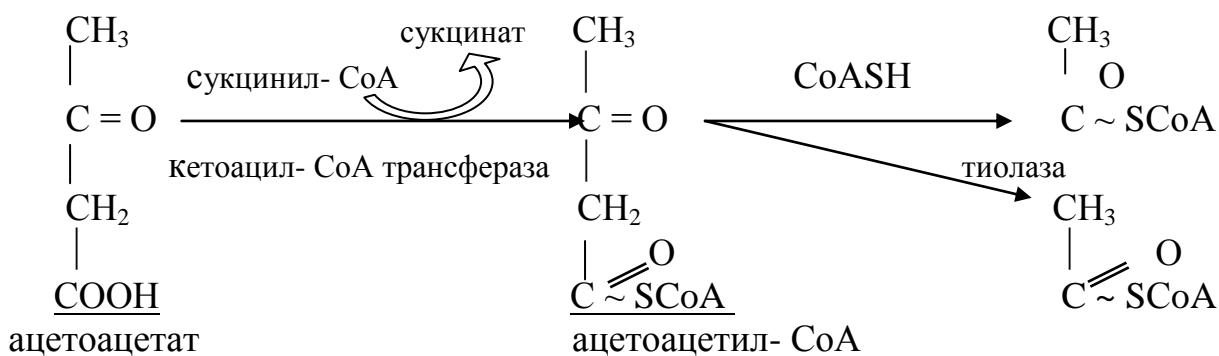
При восстановлении ацетоацетата при участии β -оксибутиратдегидрогеназы и НАДН₂ образуется β -оксибутират. Ацетоацетат также медленно декарбоксилируется в ацетон, но в норме эта реакция практически не идет, а ацетон появляется лишь при значительном накоплении кетоновых тел при голодании или сахарном диабете.



Из митохондрий печени эти вещества диффундируют в кровь и разносятся к периферическим органам и тканям. Наиболее интенсивно они утилизируются миокардом и корковым слоем почек, а также скелетными мышцами. Поглощаются кетоновые тела и клетками головного мозга в условиях голодания и диабета, хотя в норме основным энергетическим субстратом для них является глюкоза.

Печень не потребляет кетоновые тела, хотя постоянно их образует. Это связано с тем, что в гепатоцитах отсутствует кетоацил-CoA-трансфераза, участвующая в активации ацетоацетата.

В тканях β -оксибутират окисляется в ацетоацетат, а последний превращается в ацетоацетил-CoA (при этом он активируется) либо при взаимодействии с CoASH и АТФ (как при активации жирных кислот), либо (чаще) при взаимодействии с сукцинил-CoA. Образовавшийся при этом ацетоацетил- CoA расщепляется тиолитическим путем на 2 молекулы ацетил-CoA, которые окисляются в цикле трикарбоновых кислот с выделением энергии.



Таким образом, в виде кетонových тел ткани получают богатые энергией субстраты, которые при своем распаде быстро дают достаточные количества энергии

Ацетоацетат, следовательно, можно рассматривать как водорастворимую транспортную форму ацетильных компонентов.

Помимо энергетической роли, кетонные тела выполняют **регуляторную функцию**: при высоком содержании ацетоацетата в крови снижается скорость липолиза в жировой ткани.

При сахарном диабете и голодании образование ацетоновых тел в печени резко повышается, в то время как их утилизация в тканях уменьшается из-за ограничения объемной мощности цикла трикарбоновых кислот. В результате они накапливаются в организме, обуславливая развитие **кетонемии** – резкого увеличения их в крови по сравнению с нормой (0,85 – 1,7 ммоль/л), что приводит к развитию метаболического ацидоза.

Кетонемия сопровождается **кетонурией**. При экскреции кетонных тел с мочой теряются катионы, главным образом, ионы натрия. Одновременно с ними с мочой выводится большое количество жидкости, что может привести к обезвоживанию организма.

6.2.8.4. Биосинтез жирных кислот

Биосинтез жирных кислот в отличие от β-окисления протекает в цитозоле клеток. Синтез идет интенсивно в печени и жировой ткани, причем активируется при недостатке жирных кислот, избытке глюкозы и аминокислот. Кроме того, он протекает постоянно в стенке кишечника, легочной ткани, почках, лактирующей молочной железе, а также в клетках головного мозга, которые не могут поглощать жирные кислоты из крови, а лишь синтезируют их de novo для образования липидов миелиновых оболочек.

Для биосинтез жирных кислот необходимо наличие:

- ацетил - CoA;
- малонил - CoA;
- НАДФН₂;
- синтазы жирных кислот

1. **Ацетил - СоА** является источником синтеза жирных кислот и играет роль своеобразной затравки этого процесса. Перенос ацетил-СоА, образовавшегося в митохондриях при β -окислении или в ходе реакции окислительного декарбоксилирования пирувата, в цитоплазму осуществляется при помощи специфического челночного механизма (рис.42).

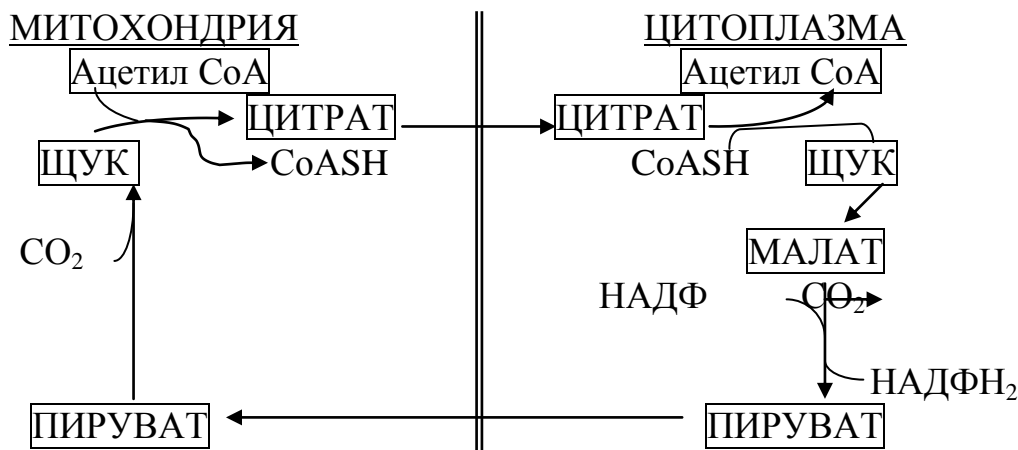


Рис.42. Челночный механизм переноса ацетил - СоА из митохондрий в цитоплазму

2. **Малонил - СоА** образуется путем карбоксилирования ацетил - СоА. Эта реакция (необратимая, протекающая при участии биотинового фермента – ацетил-СоА-карбоксилазы) **является ключевой реакцией в синтезе жирных кислот и лимитирует скорость всего процесса в целом.**

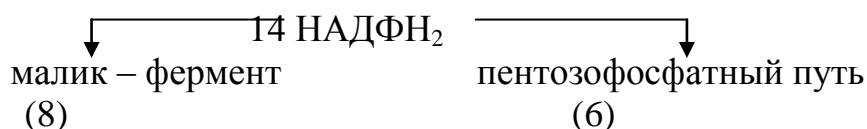
Ацетил СоА-карбоксилаза относится к регуляторным аллостерическим ферментам и существует в 2 формах: либо нитевидного протомера, лишённого ферментативной активности, либо волокнистого полимера – активной формы. Она активируется инсулином и цитратом, а ингибируется конечным продуктом биосинтеза – пальмитоил-СоА, сдвигающим равновесие реакции в сторону протомера.



Активность фермента повышается при богатой углеводами пище и подавляется у голодающих животных, а также при высоком содержании жира в диете.

Образовавшийся малонил-СоА ингибирует активность ацилкарнитинтрансферазы и тем самым прекращает поступление жирных кислот в митохондрии.

НАДФН₂. Поставщиками этого кофермента являются пентозофосфатный путь окисления глюкозы и НАДФ-зависимая малатдегидрогеназа декарбоксилирующая (“малик” фермент). Благодаря участию последней в осуществлении челночного механизма переноса ацетил-СоА из митохондрий в цитоплазму (см. рис.42), на каждую молекулу ацетил- СоА, транспортируемую из митохондрий, образуется 1 молекула НАДФН₂. Поэтому из 14 молекул НАДФН₂, необходимых для образования пальмитата, 8 образуются за счет малатдегидрогеназной реакции, а остальные 6 генерируются в пентозофосфатном цикле.



3. **Синтаза жирных кислот.** Это сложный мультиферментный комплекс, каждый из отдельных ферментов которого катализирует одну из реакций биосинтеза жирных кислот. Синтаза связана с особым ацилпереносящим белком (АПБ). АПБ – белок с молекулярной массой 10 тыс.; в своем составе содержит два свободные SH группы – одна входит в состав фосфопантотеина, связанного с остатком серина полипептидной цепи, состоящей из 77 аминокислотных остатков; вторая принадлежит остатку цистеина. В состав АПБ входит 2 идентичные субъединицы. Функция АПБ связана с переносом ацильных остатков.

Объединение 6 ферментов, катализирующих последовательные реакции биосинтеза жирных кислот на едином белковом каркасе, приводит к тому, что промежуточные продукты реакции остаются связанными с ферментом через остаток пантотеина, перемещаясь от одного активного центра к другому. При этом им не нужно находить друг друга путем случайной диффузии. Таким образом обеспечивается высокоэффективный общий механизм последовательного синтетического процесса.

Принцип биосинтеза жирных кислот аналогичен принципу распада: строящаяся жирная кислота последовательно удлиняется с карбоксильного конца на 2 углеродных атома за счет малонил - СоА

Окончательным продуктом, образуемым синтазным комплексом, является пальмитиновая кислота – источник всех других насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот.

Синтез жирных кислот начинается с того, что ацильные группы ацетил-СоА и малонил-СоА переносятся на свободные SH-группы АПБ и соединяются друг с другом с образованием ацетоацетила - АПБ.

Образовавшийся продукт восстанавливается в β-оксибутирил АПБ, который затем дегидратируется в кротонил-S-АПБ; последний вновь восстанавливается в бутирил - АПБ – простейшую жирную кислоту, т.е. все

последовательные реакции биосинтеза являются обратными β-окислению жирных кислот.

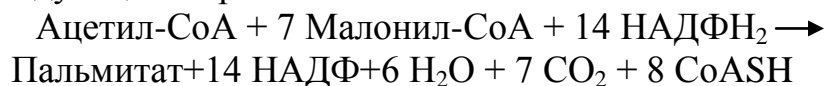
1. Ацетил-СoА + HS -АПБ ----- ацетил ~S-АПБ + CoASH
2. Малонил-СoА + HS -АПБ ----- малонил ~S-АПБ + CoASH
3. Малонил- S-АПБ + ацетил- S~АПБ ----- ацетоацетил- S–АПБ + CO₂ + АПБ
4. Ацетоацетил-S–АПБ+НАДФН₂ ----- β-оксибутирил-S–АПБ + НАДФ
5. β-оксибутирил- S–АПБ -----> кротонил -S– АПБ
H₂O
6. Кротонил - S-АПБ + НАДФН₂ -----бутирил - S-АПБ + НАДФ

Образовавшийся бутирил ~S–АПБ вступает во второй цикл элонгации (удлинения) и конденсируется со следующей молекулой малонил ~S-АПБ. В результате ряда реакций, подобных вышеописанным, цепь бутирил ~S-АПБ удлиняется на 2 углеродных атома. Таким образом происходит постепенное наращивание углеродной цепочки до тех пор, пока не образуется жирная кислота с 16 атомами углерода – пальмитоил - S-АПБ, т.е. все циклы повторяются 7 раз.

Образовавшийся пальмитоил~S-АПБ ингибирует пальмитат-синтазу, вызывая ее диссоциацию на 2 неактивных субъединицы. При участии специфической деацилазы пальмитат отщепляется от АПБ и превращается в пальмитиновую кислоту.



Как видим, общий баланс реакции синтеза пальмитата можно представить следующим образом:



Дальнейшее удлинение углеродной цепочки протекает в митохондриях или микросомах. **Микросомальная ферментная система**, связанная с мембранами ЭПР, катализирует удлинение углеводородной цепочки за счет присоединения малонил-СoА, но без участия АПБ. Помимо этого микросомальные системы катализируют также введение двойных связей в ацильные производные жирных кислот с длинной цепью.

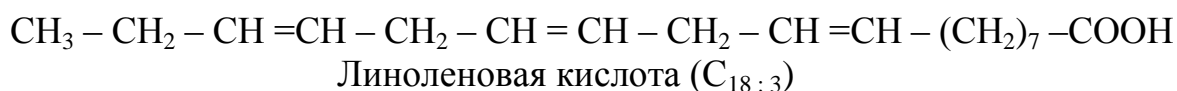
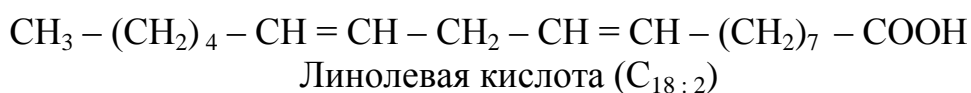
В митохондриях удлинение цепи идет за счет присоединения не малонил-СoА, а ацетил-СoА при участии комплекса ферментов, последовательно удлиняющих цепь ранее синтезированных жирных кислот. Продуктами являются жирные кислоты с 18,20,22 и 24 углеродными атомами.

Синтезированные в печени жирные кислоты эстерифицируются и в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) поступают в жировую ткань. В условиях же голодания печень превращает жирные

кислоты в ацетоновые тела. Основным регулятором, направляющим их по одному из этих путей, является малонил-СоА, регулирующий активность ацетилкарнитинтрансферазы и проникновение жирных кислот через мембрану митохондрий. Когда мало энергии, концентрация малонил-СоА падает, жирные кислоты проникают внутрь митохондрий, где превращаются в кетоновые тела.

6.2.8.4.1. Незаменимые (эссенциальные) жирные кислоты (витамин F)

Однако в тканях млекопитающих и человека нет ферментов, катализирующих введение двойных связей далее 9-го углеродного атома, и поэтому не все жирные кислоты могут быть синтезированы в организме. К таким кислотам относятся линолевая и линоленовая, которые получили название незаменимых, или эссенциальных, жирных кислот (**витамин F**). Они должны обязательно поступать с пищей.



Ряд авторов к этим кислотам относит также арахидоновую кислоту (C_{20:4}), однако в организме она может быть синтезирована из линолевой.

В и т а м и н F был впервые описан в 1939г. (fed - жирный) и представляет смесь эссенциальных жирных кислот. Линолевая и линоленовая кислоты содержатся в растительных маслах (кукурузном, подсолнечном и др.), арахидоновая – в мясе и печени.

При исключении этих кислот из рациона у животных останавливается рост, падает вес, появляются чешуйчатые дерматиты, онемение кончика хвоста и наступает смертельный исход.

К основным биологическим функциям витамина F относятся:

- обеспечение нормального состояния кровеносных сосудов (при его недостатке возникает их хрупкость, увеличивается проницаемость);
- повышение устойчивости организма к инфекционным заболеваниям и рентгеновским лучам;
- улучшение обмена веществ в коже;
- повышение растворимости холестерина;
- липотропное действие.

Значение этих кислот в организме определяется также и тем, что они являются источниками биосинтеза эйкозаноидов.

6.2.8.4.2. Эйкозаноиды

Эйкозаноиды – биологически активные соединения, образующиеся из эйкозановых (содержащих 20 углеродных атомов) ненасыщенных кислот.

К ним относятся **простаноиды** (простагландины, простациклины и тромбоксаны) и **лейкотриены**.

Эйкозаноиды синтезируются в основном из арахидоновой кислоты, но могут образоваться также из линолевой и линоленовой кислот, однако только после их превращения в 20-углеродные тетраеновые кислоты.

Арахидоновая кислота освобождается из состава мембранных фосфолипидов и под действием либо циклооксигеназы, либо липооксигеназы превращается в простаноиды и лейкотриены (рис.43).

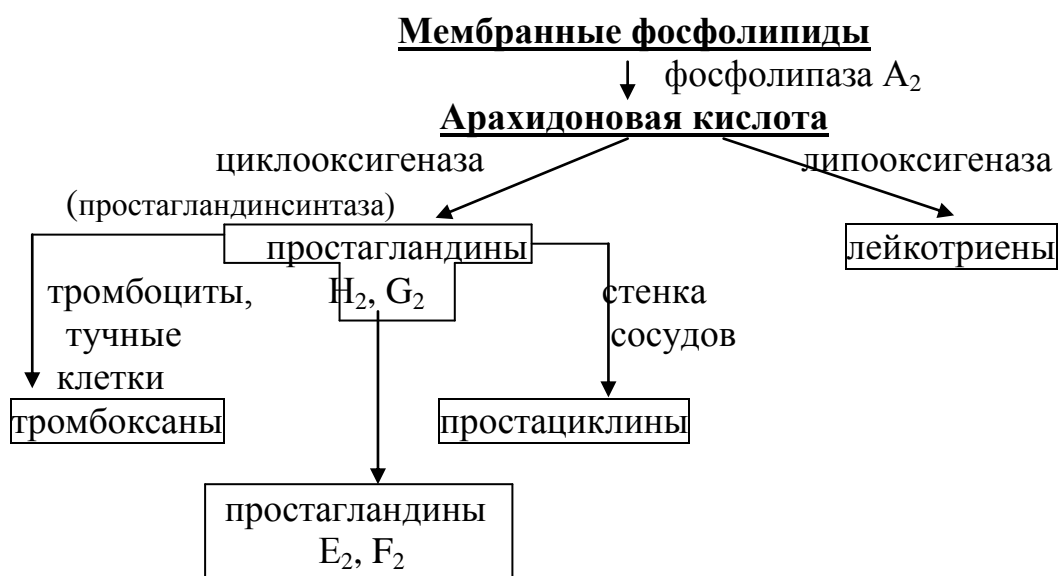


Рис.43. Схема образования эйкозаноидов.

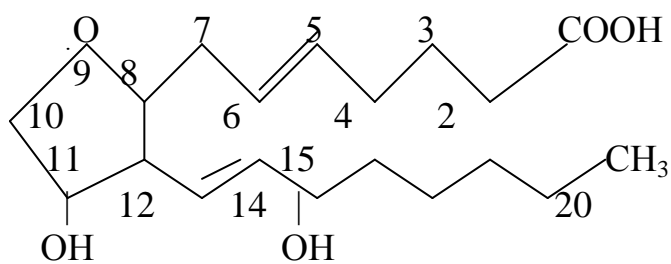
Циклооксигеназа – фермент, входящий в состав мультиферментного комплекса – простагландинсинтазы, активность которого подавляется аспирином.

Простагландины (Pg) были впервые выделены У.Эйлером в 1957 г. из предстательной железы. В настоящее время известно, что они синтезируются практически во всех клетках организма человека кроме эритроцитов.

Различают несколько групп простагландинов (А, В, С, Д, Е, F, G, Н). Все они имеют общие черты строения:

- состоят из 20 углеродных атомов;
- имеют в своей структуре циклопентановое кольцо;
- содержат гидроксильные или кетогруппы;
- являются ненасыщенными соединениями и имеют двойные связи, в зависимости от числа которых разделяются на отдельные группы, причем количество двойных связей отражается в индексе (1, 2, 3), стоящем после буквенного обозначения (чаще всего – 2).

В качестве примера приводим структуру простагландина E₂



простагландин E₂

По механизму действия простагландины подобны гормонам:

- проявляют активность в ничтожно малых концентрациях (1 – 10 нг/мл);
- быстро разрушаются, в результате чего их действие кратковременно;
- реализуют эффекты через вторичные посредники (цАМФ, цГМФ, ионы кальция);
- в тканях происходит их спонтанный выброс, усиливающийся при нервных и гуморальных стимуляциях.

Биологическая роль простагландинов:

а) **Стимулируют образование и выделение гормонов** (катехоламинов, тиреотропного гормона, инсулина), повышая уровень цАМФ в эндокринных органах. Однако в жировой ткани простагландины E тормозят липолиз, понижая содержание цАМФ;

Б) **Повышают тонус гладких мышц:**

- усиливают сокращение матки, приводят к рассасыванию желтого тела, способствуют прерыванию беременности. Поэтому P_gF₂ обладает родостимулирующим действием и используется в акушерской практике;
- вызывают сокращение бронхов (за исключением P_gE, который, наоборот, их расслабляет, в связи с чем используется при лечении бронхиальной астмы);
- повышают тонус кровеносных сосудов и артериальное давление (за исключением P_gE, которые повышают объем мочи и выделение с ней ионов натрия, что приводит к понижению тонуса кровеносных сосудов);
- усиливают моторику кишечника и секрецию желудочного сока (однако P_gE ее понижает и поэтому препятствует развитию язв в слизистой желудка и кишечника).

Простациклины образуются в стенках кровеносных сосудов, расслабляют их гладкую мускулатуру (подобно P_gE), а также тормозят агрегацию тромбоцитов и вызывают фибринолиз.

Тромбоксаны образуются в тромбоцитах и после выхода в кровеносное русло вызывают сужение сосудов и агрегацию тромбоцитов, приводя к формированию тромбов. Вырабатываются также в головном мозге, селезенке, легких.

Соотношение простациклинов и тромбоксанов во многом определяет условия тромбообразования на поверхности эндотелия сосудов

Лейкотриены в отличие от простаноидов не имеют циклической структуры. Их название происходит от двух слов: “лейкоциты” и “триены” (так как три двойные связи из четырех являются конъюгированными). Образуются в лейкоцитах, моноцитах и макрофагах из арахидоновой кислоты под действием липооксигеназы.

Они:

- способствуют миграции лейкоцитов, их прилипанию к стенке сосудов и скоплению в месте воспаления;
- влияют на проявления анафилаксии и другие реакции иммунного ответа;
- вызывают сокращение мускулатуры бронхов;
- способствуют сокращению коронарных артерий.

Роль эйкозаноидов в патологии

Действием простаноидов и лейкотриенов можно объяснить все симптомы воспаления: покраснение, отек, повышение температуры, боль.

<p style="text-align: center;">Эйкозаноиды являются медиаторами воспалительных и аллергических реакций</p>

Подавление их образования – важное патогенетическое звено действия ряда противовоспалительных препаратов. Так, **аспирин**, **индометацин** и другие негормональные противовоспалительные средства подавляют активность простагландинсинтазы, препятствуя синтезу простагландинов; **глюкокортикоиды** блокируют фосфолипазу А₂ и снижают образование простаноидов и лейкотриенов; **рутин** (витамин Р) ингибирует липооксигеназу, понижает синтез лейкотриенов и, тем самым, уменьшает признаки воспаления.

На значение соотношения простагланцины/тромбоксаны в патогенезе тромбозов указывалось выше.

6.2.9. Биосинтез триацилглицеринов

Биосинтез ТАГ осуществляется в печени, слизистой оболочке кишечника, жировой ткани, легких, молочной железе и других органах и тканях.

Используемые для биосинтеза компоненты - глицерин и жирные кислоты – должны прежде всего активироваться.

Основная часть глицерина синтезируется из глюкозы или гексозофосфатов в процессе гликолиза и пентозофосфатного пути окисления. Образовавшийся в ходе реакции ДОАФ восстанавливается при участии глицерофосфатдегидрогеназы в глицерофосфат. Однако для синтеза ТАГ в различных тканях (кроме жировой) может быть также использован глицерин, освобожденный в результате гидролиза глицеролипидов. При

этом свободный глицерин активируется путем фосфорилирования при участии глицерокиназы (рис.44).

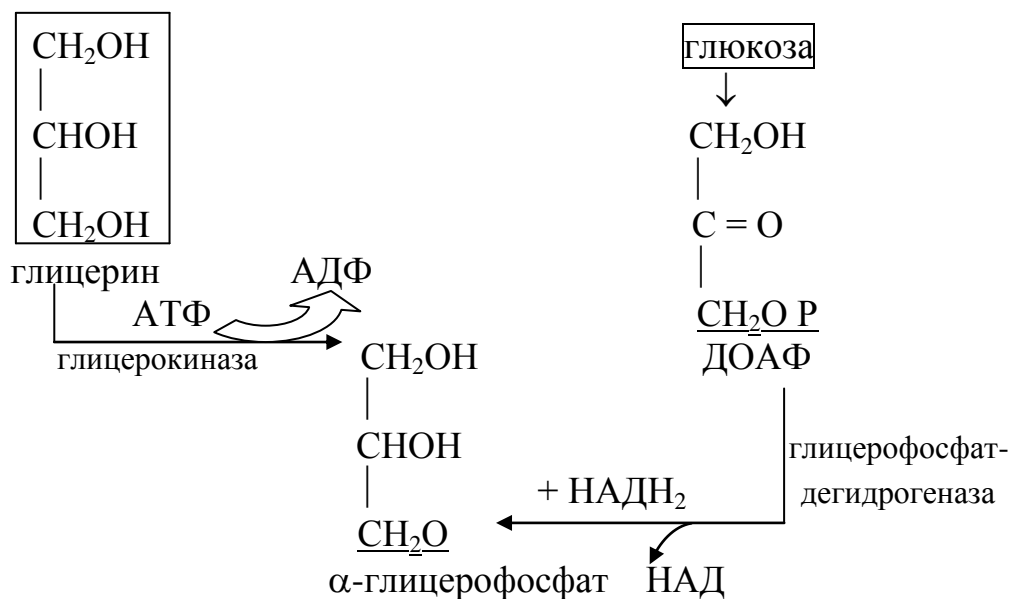


Рис.44. Пути активации глицерина

Для биосинтеза ТАГ используются жирные кислоты, синтезированные *de novo* или освобожденные в результате липолиза. Активация их происходит путем взаимодействия с CoASH и АТФ (как при β-окислении).

Синтез ТАГ протекает в 3 стадии:

- Образование фосфатидной кислоты.** Фосфатидная кислота встречается в клетках лишь в следовых количествах, однако является важнейшим промежуточным продуктом биосинтеза липидов.
- Гидролиз фосфатидной кислоты** специфическими фосфатазами с образованием диацилглицерина.
- Присоединение 3-го остатка ацил- CoA и образование ТАГ.**



6.3. ОБМЕН СТЕРИДОВ

6.3.1. Стериды. Определение, классификация

Стериды – циклические липиды, состоящие из циклического спирта – стерола и высокомолекулярной жирной кислоты, связанных сложноэфирным типом связи

Стероиды подразделяются по своему происхождению на:

Зоостеролы - стеролы животного происхождения,

Фитостеролы – стеролы растительного происхождения

Микостеролы – стеролы простейших (дрожжей, грибов)

Наиболее важное значение и широкое распространение имеют зоостеролы. К ним относятся:

- холестерин (холестен -5 ол- 3);
- 7-дегидрохолестерин (холестан диен 5,7 ол- 3) - является источником витамина Д₃;
- копростерин - cis -изомер дигидрохолестерина;

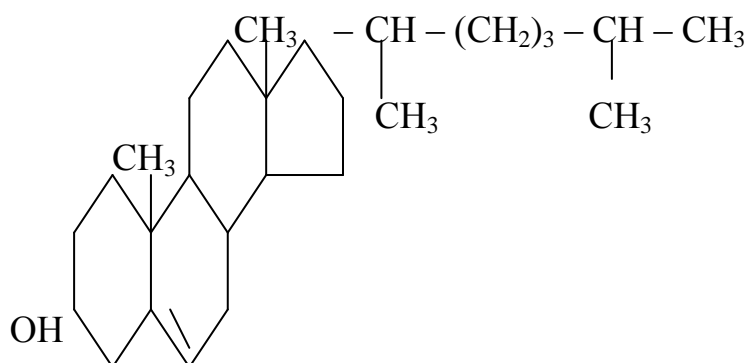
Фитостеролы (ситостерин, стигмастерин и др.) содержатся в растительных организмах. Как правило, фитостеролы, поступающие с пищей, в желудочно-кишечном тракте не всасываются, но препятствуют резорбции зоостеролов.

Микостеролы содержатся в дрожжах, простейших. Примером их является эргостерин, из которого синтезируется витамин Д₂.

6.3.2. Холестерин

6.3.2.1. Структура, физико-химические свойства

Холестерин был впервые выделен из желчи в 1814 году Шевремом, а



затем обнаружен в сыворотке крови, различных тканях и органах. По своим физическим свойствам представляет белое кристаллическое вещество; кристаллы холестерина имеют характерный жирный блеск. Он хорошо

растворим в органических растворителях в особенно – в хлороформе. В воде нерастворим, так как является типичным гидрофобным соединением.

Проявляет все свойства спирта. Так, за счет гидроксильной группы холестерин с кислотами образует сложные эфиры – стериды; при взаимодействии с белками проявляет антитоксическое действие, так как при этом происходит инактивация ферментов, связывание различных токсинов (например, фосфолипазы, вызывающей гемолиз эритроцитов) и т.д.

Холестерин в организме человека выполняет следующие основные функции:

- **структурную**: входит в состав мембран, понижает их текучесть; увеличивает вязкость изменяя их физико-химические свойства, участвует в регуляции проницаемости мембран и функционирования встроженных в них ферментов, рецепторов и переносчиков. Холестерин входит в состав всех плазматических мембран, однако мембраны эндоплазматического ретикулума содержат небольшие количества холестерина, недостаточные для выполнения им своей структурной роли, а в во внутренней мембране митохондрий холестерин полностью отсутствует;
- **пластическую**: из молекулы холестерина синтезируются в организме желчные кислоты, стероидные гормоны (кортикостероиды и половые гормоны), 7-дегидрохолестерин, являющийся провитамином D₃;
- **антитоксическую (защитную)**: как уже указывалось, холестерин способен связывать токсины микроорганизмов, в частности дифтерийный токсин. Соединяясь с муцином слюны, он значительно повышает его бактерицидные свойства.

6.3.2.2. Распределение в организме

В организме взрослого человека содержится 140-150 г холестерина. Он обнаруживается практически во всех органах и тканях, но наибольшие его количества содержатся в:

- белом и сером веществе головного мозга;
- печени;
- надпочечниках; при расчете содержания холестерина на 1г массы органа надпочечники занимают в организме первое место;
- мышцах, причем в тренированных мышцах содержится больше холестерина, чем в нетренированных;
- стенке аорты и крупных сосудов;
- коже

<p>В крови содержание холестерина составляет от 3,6 до 5.2 ммоль/л,</p>
--

причем такой диапазон колебаний зависит от возраста. У мужчин содержание холестерина несколько выше, чем у женщин.

В различных органах и в крови холестерин находится как в свободном, так и в связанном состоянии в виде стеридов. Эфирсвязанный холестерин выполняет транспортную и резервную функции. Однако на пластические

цели используется лишь свободный холестерин. Он содержится в мембранах клеток, в эритроцитах, адипоцитах, выделяется с желчью.

Эфирсвязанный холестерин (ЭХС) локализован в цитоплазме клеток в виде мелких жировых капель. В организме НЭХС преобладает над ЭХС, однако в надпочечниках содержится преимущественно последний. В крови также на долю ЭХС приходится около 70%.

6.3.2.3. Обмен холестерина в организме

В организме поддерживается постоянный пул холестерина за счет сбалансированных процессов его пополнения и утилизации (рис.45).

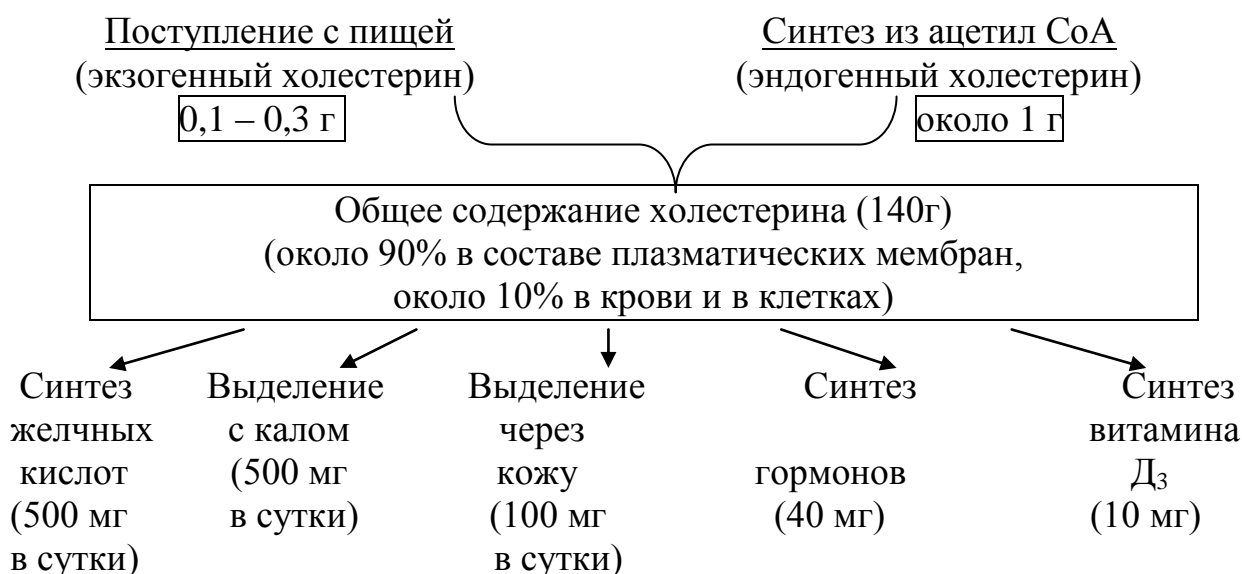
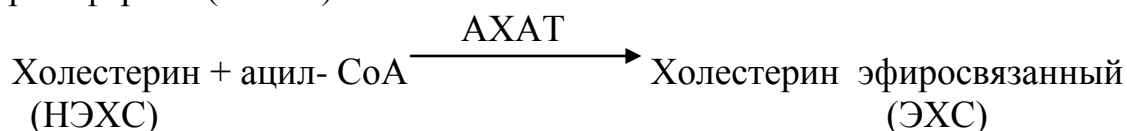


Рис.45. Пул холестерина в организме

6.3.2.3.1. Переваривание и всасывание холестерина

В организм поступает около 0,1 – 0,3 г холестерина в сутки. Особенно богаты холестерином яичные желтки, сливочное масло, икра. Холестерин поступает как в свободном, так и в эфирсвязанном состоянии. Под влиянием холестролэстеразы панкреатического и кишечного соков происходит гидролиз эфиров холестерина; образующиеся продукты всасываются с участием желчных кислот. В стенке кишечника основная часть холестерина эстерифицируется под влиянием фермента – ацил-СоА-холестерин-ацилтрансферазы (АХАТ).



Эстерифицированный холестерин включается в состав хиломикронов и поступает в печень, где используется на синтез ЛОНП и ЛПВП.

В кишечнике всасывается лишь около 30% поступившего холестерина. Остальная часть превращается в копростерин и выводится с калом.

6.3.2.3.2. Биосинтез холестерина

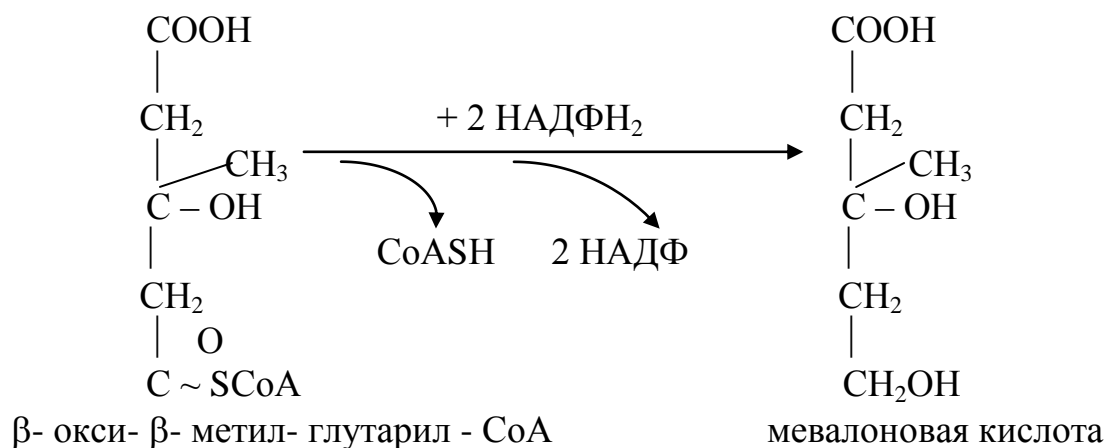
Синтез холестерина происходит в печени и слизистой оболочке кишечника, коже, мышцах. Остальные органы потенциально способны к биосинтезу холестерина, но используют для построения клеточных мембран в основном тот холестерин, который доставляется сюда из печени в составе ЛПНП.

Источником образования холестерина является ацетил- CoA

Путь синтеза холестерина (получивший название скваленового) достаточно сложен, включает до 35 отдельных ферментативных реакций и может быть подразделен на 3 основные стадии:

1) Ацетил- CoA → β-окси β-метилглутарил CoA → мевалоновая кислота.

Эта стадия протекает аналогично кетогенезу до образования β-окси β-метилглутарил CoA, который затем не расщепляется до ацетоацетата, а восстанавливается при участии НАДФН₂ в мевалоновую кислоту.



Основной фермент, лимитирующий скорость всего процесса в целом, – НАДФН-зависимая оксиметилглутарил CoA-редуктаза (ОМГ – CoA-редуктаза). Активность фермента ингибируется глюкозоном, глюкокортикоидами, большими дозами никотиновой кислоты, а также по принципу обратной связи синтезированным или поступившим с пищей холестерином и его окисленными производными. Ингибируется этот фермент также и рядом лекарственных препаратов, применяемых при лечении атеросклероза и гипертонической болезни, например, клофелином, клофибратом и рядом так называемых статинов.

Однако у человека ингибирование активности ОМГ – CoA-редуктазы экзогенным холестерином не имеет большого значения, и фермент в печени практически не реагирует на изменение концентрации холестерина в крови.

Синтез холестерина в слизистой оболочке кишечника также регулируется по принципу обратной связи через ОМГ – CoA-редуктазу, но не холестерином, а желчными кислотами.

2) Мевалоновая кислота, содержащая в своем составе 5 углеродных атомов, превращается в молекулу сквалена, состоящего из 30 углеродных атомов (рис.47). Эта стадия весьма сложна, включает ряд реакций фосфорилирования и конденсации, в которых участвуют 6 молекул мевалоновой кислоты.

3) Сквален, который представляет собой углеводород, состоящий

из 6 изопреновых единиц через ряд промежуточных продуктов циклизуется в холестерин. Этот процесс протекает в мембранах ЭПР путем гидроксирования, требует присутствия кислорода, большого количества энергии и молекул НАДФН₂.

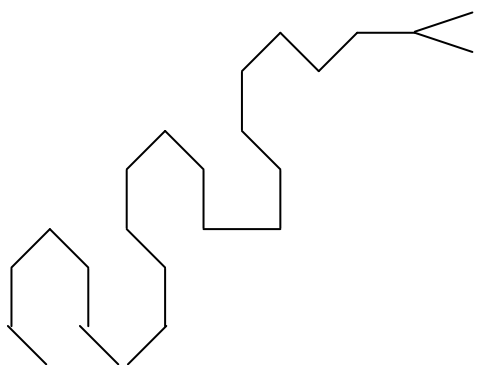


Рис.46. Углеродный скелет сквалена.

Следовательно, для биосинтеза одной молекулы холестерина требуется 18 молекул ацетил- CoA.

6.3.2.3.3. Выведение холестерина из организма

Основной путь деградации холестерина в организме (до 80%) - образование желчных кислот (см. стр. 67).

Вместе с желчью в кишечник выделяется и свободный холестерин (около 500 мг в сутки). Он содержится в желчи в трех состояниях:

- а) в виде смешанных мицелл, включающих желчные кислоты, холестерин и фосфолипиды;
- б) в виде жидкокристаллической формы в водном окружении желчи;
- с) в виде небольшого количества твердокристаллического холестерина.

Холестерин, поступивший с желчью в кишечник, частично восстанавливается и в виде копростерина, а также очень небольшой части окисленных продуктов (холестерона и др.) выделяется с калом. Однако при гиперхолестеринемии мицеллы, имеющиеся в желчи, неспособны вместить весь холестерин, экскретируемый печенью, в результате чего увеличивается содержание твердокристаллической фазы. Холестерин начинает осаждаться на клетках слизистого эпителия или конгломератах белков, образуя при этом холестериновые камни, наиболее часто встречающиеся при

желчнокаменной болезни. Способствуют формированию камней застой желчи или воспалительные изменения желчного пузыря.

Образовавшиеся камни вызывают спазмы желчного пузыря и протоков, которые больной ощущает как приступы боли. Камни затрудняют, а иногда полностью перекрывают отток желчи через проток, что приводит к еще большему ускорению их роста.

Таким образом, процессы образования холестерина с одной стороны и процессы выведения его из организма должны быть полностью сбалансированы.

Холестерин + Холестерин = Холестерин + Желчные кислоты
пищи синт. экскр.

При нарушении сбалансированности этих процессов развивается гиперхолестеринемия, сопровождающая ряд тяжелых заболеваний и прежде всего атеросклероз.

6.4. СЛОЖНЫЕ ЛИПИДЫ

6.4.1. Классификация

Сложные липиды, в состав которых кроме Н, С и О входят атомы N, P и S в зависимости от характера спирта делятся на 2 группы (рис.47):

- глицерофосфолипиды;
- сфинголипиды.

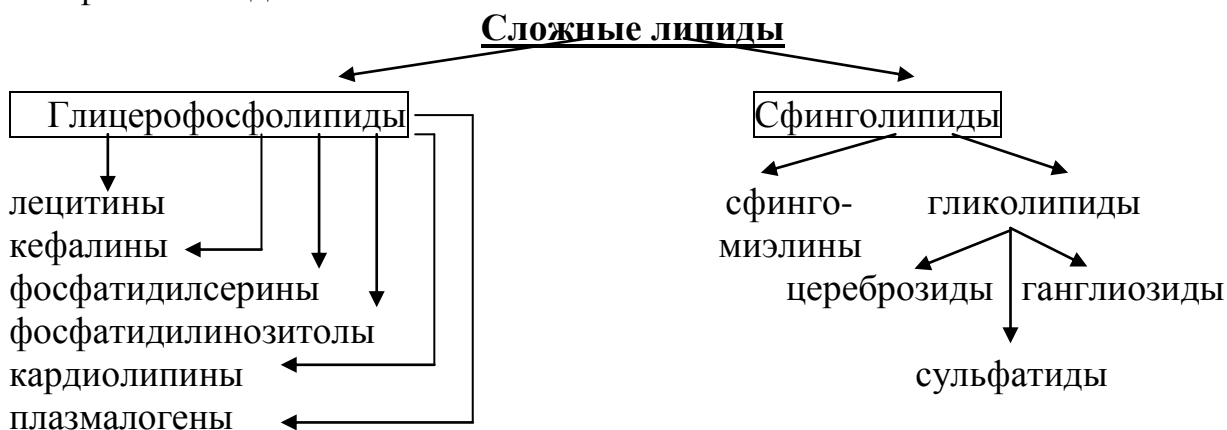
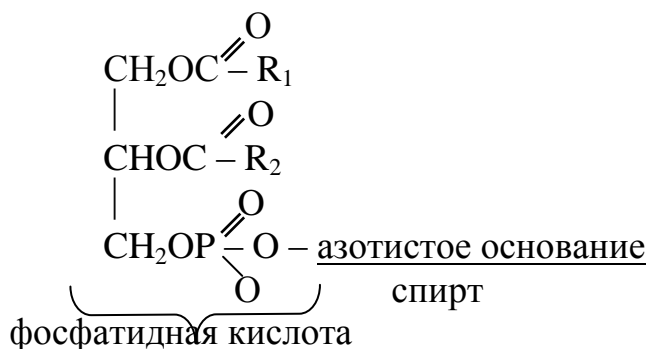


Рис.47. Классификация сложных липидов

6.4.2. Глицерофосфолипиды (фосфатиды)

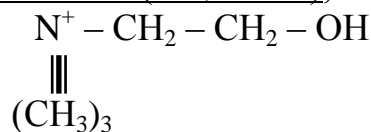
6.4.2.1. Отдельные представители

Глицерофосфолипиды являются производными фосфатидной кислоты, содержащими в своем составе молекулу азотистого основания или спирта, присоединенного к остатку фосфорной кислоты сложноэфирной связью.

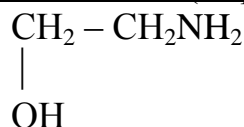


В зависимости от характера азотистого основания глицерофосфолипиды делятся на:

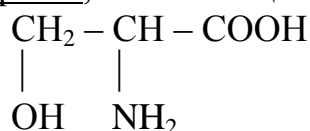
- фосфатидилхолины (лецитины), в состав которых входит холин



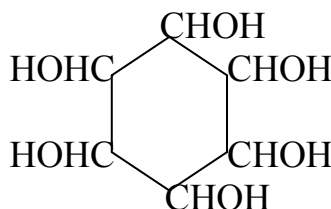
- фосфатидилэтанолламины (кефалины), содержащие коламин (этанолламин)



- фосфатидилсерины, включающие аминокислоту серин

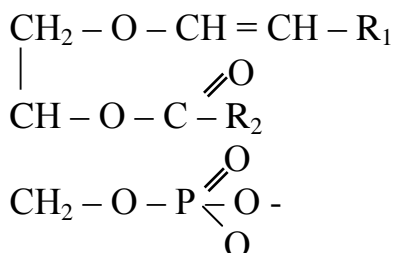
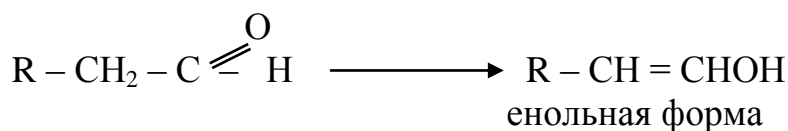


- фосфатидилинозитолы, содержащие шестиатомный циклический спирт инозит



Помимо этого к группе фосфатидов относятся:

- фосфатидальхолины (ацетальфосфатиды), или плазмалогены. Основное их отличие от остальных представителей заключается в том, что вместо одного остатка жирной кислоты в их состав входит альдегид в енольной форме.



- кардиолипиды, содержащие в своем составе два остатка фосфатидной кислоты, соединенных друг с другом молекулой глицерина.

Необходимо отметить, что отдельные представители одного и того же класса фосфатидов отличаются друг от друга остатками жирных кислот (R_1 и R_2), причем R_2 – всегда радикал ненасыщенной жирной кислоты.

6.4.2.2. Распространение в организме

Глицерофосфолипиды содержатся практически во всех органах и тканях, однако соотношение отдельных классов в них различно. Так, наибольшие количества фосфатидов обнаруживаются в головном мозге, причем 50% из них приходится на долю кефалинов; в сердечной мышце и почках содержатся преимущественно лецитины; в печени и почках обнаруживаются примерно равные количества кефалинов и лецитинов, в скелетной мышце и аорте содержится много плазмалогенов. В крови их концентрация лежит в пределах 2,8 – 4,1 ммоль/л, причем 55% из этого количества составляют лецитины, а 21% - кефалины.

6.4.2.3. Основные физико-химические свойства

Фосфатиды представляют собой плохо кристаллизирующиеся воскообразные вещества, которые на воздухе и на свету окисляются (по месту ненасыщенных связей в жирных кислотах).

В их молекуле выделяется полярная гидрофильная “головка”, образованная фосфорной кислотой и азотистым основанием, несущая электрический заряд, и гидрофобные хвосты (радикалы жирных кислот). Благодаря этому глицерофосфолипиды в отличие от ТАГ и стеридов имеют сродство к воде, хотя в целом гидрофобные свойства преобладают над гидрофильными.

В водной среде они способны объединяться друг с другом, образуя в зависимости от условий молекулярные моно- и бислои, которые в свою очередь могут замыкаться с образованием сферических структур (мицеллы, липосомы). Это свойство самоорганизации фосфатидов лежит в основе образования биологических мембран и липопротеинов.

6.4.2.4. Биологическая роль

а) Фосфолипиды выполняют структурную функцию. Фосфатиды являются обязательным компонентом всех плазматических мембран и мембран клеточных органелл (митохондрий, ядра, лизосом и др.). Будучи амфифильными соединениями, фосфатиды образуют в них липидный “бислой” – гидрофобные хвосты располагаются внутри мембраны, а гидрофильные головки – снаружи.

Фосфолипиды обеспечивают эластичность мембран, что позволяет клетке осуществлять такие функции как эндоцитоз, благоприятствуют

делению клетки, играют важную роль в осуществлении транспорта метаболитов через мембрану. Наличие двойных связей обуславливает текучесть мембраны, что способствует миграции рецепторов и поиску ими специфических регуляторов.

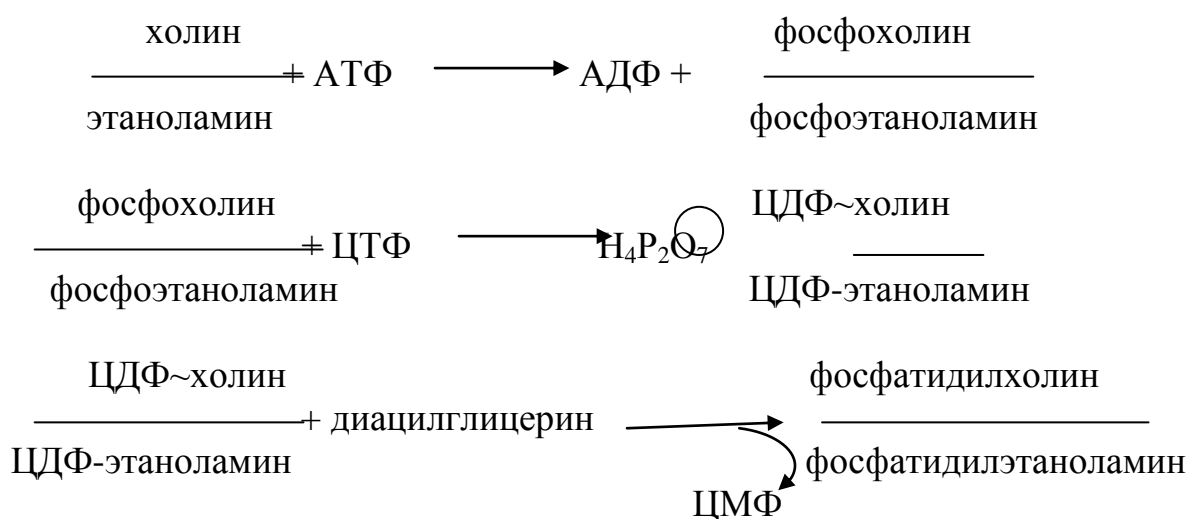
б) Фосфолипиды оказывают влияние на обмен холестерина : повышают его растворимость и, входя в состав ЛПВП, способствуют переносу его в печень и превращению в желчные кислоты. Таким образом, при достаточном содержании фосфолипидов в крови создаются наиболее благоприятные условия для транспорта холестерина и поддержания сбалансированности процессов его синтеза и распада. Поэтому в лабораторной клинической практике определяют **лецитин-холестериновый коэффициент** (в норме около единицы), уменьшение которого свидетельствует о риске заболевания атеросклерозом.

в) Фосфолипиды обладают липотропным действием, так как препятствуют синтезу ТАГ в клетках печени и предупреждают ее жировую инфильтрацию.

6.4.2.5. Биосинтез фосфолипидов

Наиболее интенсивно протекает в печени, стенке кишечника, молочной железе и других тканях. Он начинается с тех же этапов, что и синтез ТАГ (см. стр.92). Активированный глицерин (в виде глицерофосфата) соединяется с двумя активированными остатками жирных кислот с образованием фосфатидной кислоты, которая дефосфорилируется до диацилглицерина. Последний взаимодействует с молекулой активированного холина или этаноламина.

Активация азотистых оснований осуществляется с участием АТФ и ЦТФ.



Возможен также другой путь синтеза фосфатидилхолина путем переноса метильных групп от трех молекул S-аденозилметионина на фосфатидилэтаноламин.

Из фосфатидилэтаноламина при взаимодействии с серином в присутствии ионов Ca²⁺ образуется и третий фосфатид – фосфатидилсерин.

Взаимосвязь, синтеза различных фосфатидов можно представить в виде схемы (рис.48).

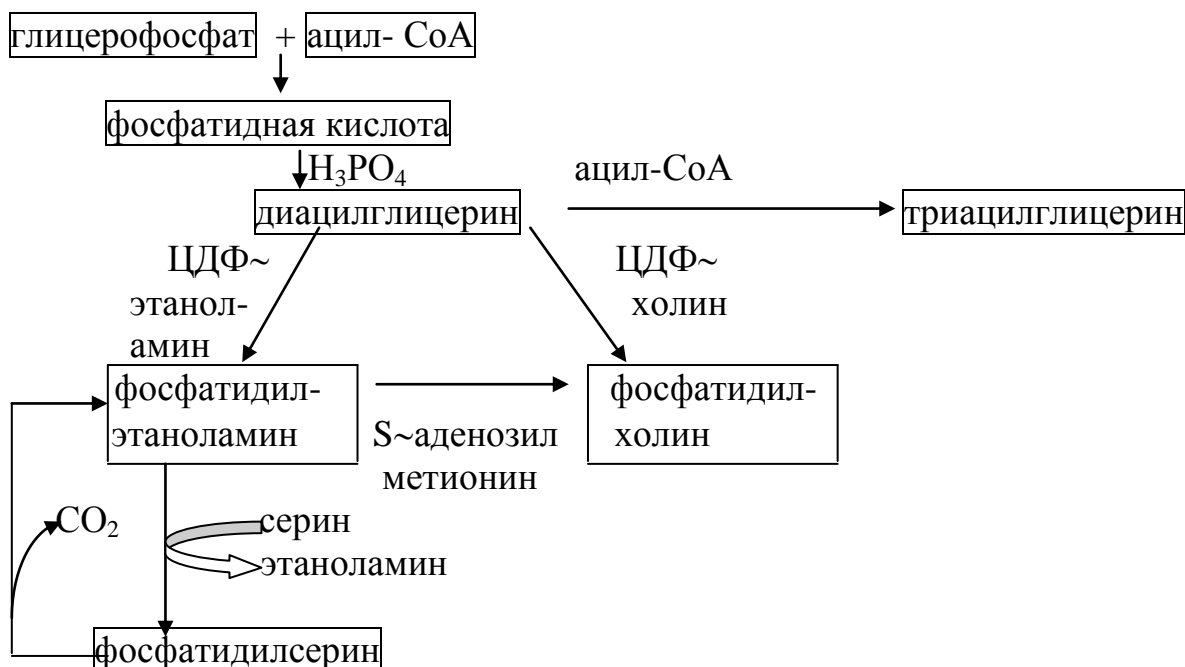


Рис.48. Взаимосвязь синтеза глицерофосфолипидов и ТАГ

Следовательно, в организме возможны взаимопревращения отдельных фосфолипидов, обеспечивающие ткани в нужный момент необходимыми для них соединениями.

6.4.2.6. Липотропные вещества

Общность начальных этапов биосинтеза фосфолипидов и ТАГ позволяет объяснить липотропное действие этих соединений.

Вещества, способствующие биосинтезу фосфолипидов в печени и, тем самым, предотвращающие ее жировую инфильтрацию получили название липотропных веществ

К ним относятся:

- доноры метильных групп (метионин, содержащийся в составе казеиногена – основного белка молока и молочных продуктов, витамин В₁₅);
- коферменты метилтрансфераз (витамин В₁₂, тетрагидрофолиевая кислота);
- азотистые основания (холин, этаноламин);
- аминокислоты (серин, глицин);

При нарушении синтеза холина или при длительном его недостатке в пище (как и метионина) синтез фосфолипидов затормаживается и в печени накапливаются ТАГ, содержание которых может достичь 45% (в расчете на сухую массу) вместо 7-14% в норме– развивается жировая инфильтрация.

6.4.2.7. Распад фосфатидов

Он протекает при участии одних и тех же ферментов как в желудочно-кишечном тракте, так и в тканях.

Под влиянием фосфолипазы A_2 от молекулы отщепляется остаток жирной кислоты во втором положении; при этом образуется лизофосфатид (в частности, лизолецитин), обладающий токсическими свойствами (способен вызывать гемолиз). Однако лизофосфатиды не накапливаются в организме, а подвергаются действию следующего фермента – фосфолипазы A_1 , отщепляющей второй остаток жирной кислоты. Дальнейшая деградация молекулы осуществляется при участии фосфолипаз С и Д (рис.49).

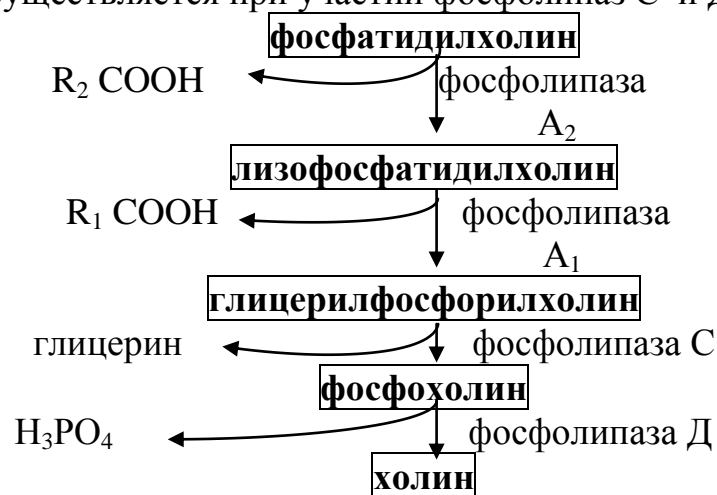


Рис.49. Схема распада фосфатидилхолина

Активная фосфолипаза A_2 содержится в яде некоторых змей (кобры). При укусе змей, скорпионов, пчел в организме человека резко повышается концентрация лизолецитина.

6.4.3. Перекисное окисление липидов

Окисление кислородом полиненасыщенных жирнокислотных остатков фосфолипидов биологических мембран получило название перекисного окисления липидов (ПОЛ)

Темп ПОЛ увеличивается с возрастанием числа двойных связей в молекулах кислот и носит цепной характер.

Перекисное окисление липидов относится к одному из основных типов окислительных реакций (см. часть 1, главу 4) и инициируется супероксидным (O_2^-), гидроксильным (ОН) и пероксидным (O_2) кислородными радикалами, образующимися при одноэлектронном восстановлении кислорода.

ПОЛ – процесс, постоянно протекающий в различных клетках и тканях. Его значение определяется тем, что при этом осуществляется регуляция проницаемости мембран, обеспечивается их обновление, что особенно важно при подготовке клетки к делению.

В процессе ПОЛ образуется ряд продуктов, обладающих токсическими свойствами; к ним относятся:

- ROOH –липоперекиси;
- R - свободные радикалы;
- H₂O₂;
- малоновый диальдегид, являющийся конечным продуктом ПОЛ.

Липоперекиси - неустойчивые соединения, могут разрушаться неферментативным путем с образованием свободных радикалов, которые обуславливают цепной лавинообразный характер последующего окисления до малонового диальдегида (МДА). Последний легко взаимодействует с белками, изменяя их функциональную активность, что наряду с деструкцией мембран клеток вследствие окисления фосфолипидов в конечном итоге приводит к снижению функциональной активности клеток и тканей.

Однако в норме интенсивность ПОЛ поддерживается на определенном постоянном уровне, не приводя к патологическим последствиям. Этому способствует **антиоксидантная система (АОС)**.

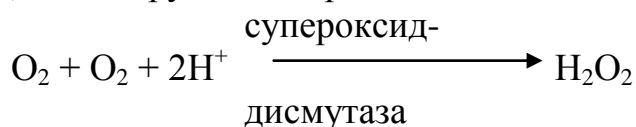
6.4.3.1. Антиоксидантная система

Компоненты АОС ограничивают интенсивность ПОЛ, прерывая его ценной характер, а также связывают и обезвреживают продукты перекисидации

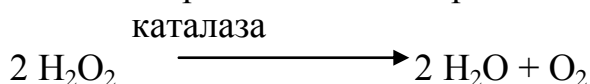
К АОС относятся:

- **ферменты:**

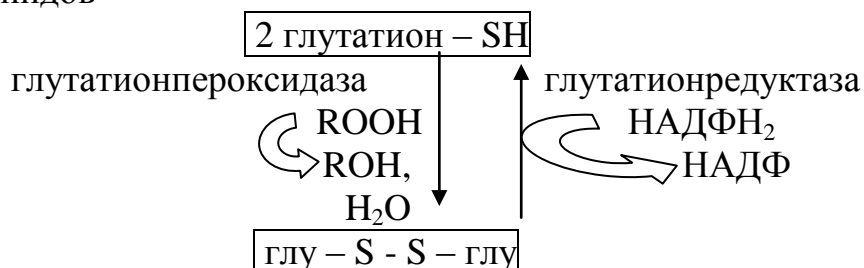
-супероксиддисмутаза, которая связывает и разрушает супероксидные анионы, инициирующие перекисное окисление



-каталаза, разрушающая образовавшийся пероксид водорода



-глутатионпероксидаза, которая с участием глутатиона –SH разрушает перекиси липидов



Окисленный при обезвреживании перекиси липидов глутатион восстанавливается за счет НАДФН₂, генерируемого в ходе окислительной стадии апоптомического окисления глюкозы;

- **селен**, который входит в состав глутатионпероксидазы;
- **гормоны**: эстрогены, адреналин, тироксин;
- **витамины Е, С, А, Р**.

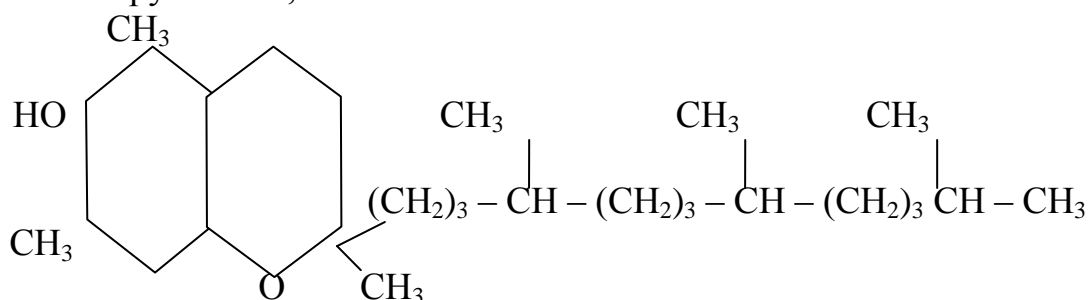
Одним из основных компонентов антиоксидантной системы является витамин Е

6.4.3.2. Витамин Е **(токоферол)**

Известно 7 природных соединений, обладающих активностью витамина Е (α -, β -, γ -, δ -токоферолы и (α -, β -, γ -токотриенолы).

Структура и свойства.

В основе структуры всех этих соединений лежит ядро токола. В молекуле токоферолов R-предельное соединение, содержащее 16 атомов углерода, а у токотриенолов боковой радикал (R) содержит три двойных связи (изопреноидную боковую цепь). Различные изомеры отличаются друг от друга числом и расположением метильных групп в бензольном кольце. Наиболее активным из них является α -токоферол, содержащий три метильных группы в 5, 7 и 8 положениях.



Витамин Е – бесцветная маслянистая жидкость, устойчивая к нагреванию, но разрушающаяся под действием ЦФЛ.

Источники витамина Е и потребность

Витамин Е широко распространен в природе: содержится в растительных маслах, семенах злаков, мясе, яичном желтке, сливочном масле, капусте, салате.

Суточная потребность в витамине Е точно не определена: она составляет по разным данным от 5 до 30 мг; повышается потребность при беременности, увеличении поступления в организм ненасыщенных жирных кислот, недостатке белка.

Биологическая роль

Точки приложения действия витамина Е в клетке – мембраны и ядро.

Витамин Е:

- 1) **является основным антиоксидантом**, стабилизирует клеточные и субклеточные мембраны, предохраняя от окисления полиненасыщенные жирные кислоты;

- 2) **тормозит свободно-радикальные процессы окисления**, прерывая их цепной характер благодаря переносу атома водорода с ОН-группы, входящей в его состав, на образующийся в ходе окисления пероксидный радикал, связывая его:



Образовавшийся при этом TocO не является токсическим, он затем связывается в печени с глюкуроновой кислотой и выделяется из организма.

- 3) **участвует в обмене селена**, который входит в состав глутатионпероксидазы, разрушающей перекиси липидов
- 4) **защищает от окисления витамин А** в фоторецепторных мембранах;
- 5) **активирует синтез ферментов**, участвующих в образовании гема;
- 6) **ингибирует синтез холестерина**.

Проявления недостаточности.

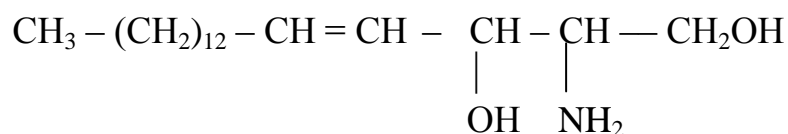
Наиболее полно недостаточность витамина Е изучена в экспериментах на животных. Основными ее проявлениями являются:

- **дегенеративные изменения репродуктивных органов**: у самок поражается плацента, беременность прерывается, плод рассасывается; у самцов происходит атрофия половых желез, приводящая к стерильности. Эти изменения обусловлены тем, что нарушения мембранных структур наиболее сильно отражаются на функции половых клеток и эмбриональных тканей находящихся в состоянии интенсивного митоза. Поэтому витамин Е и был назван токоферолом (tokos-потомство, phero-несу);
- **мышечные дистрофии**: в мышцах понижается содержание креатинфосфата, миозина, калия, магния и фосфора. Следствием изменений мышц является резкое ограничение подвижности животных, иногда парезы и параличи.

У человека недостаточность витамина Е практически не встречается.

6.4.3.Сфинголипиды

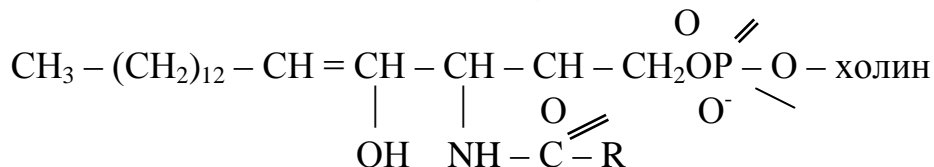
Сфинголипиды отличаются от глицерофосфолипидов тем, что в их состав вместо глицерина входит непредельный аминспирт – сфингозин, содержащий 18 углеродных атомов.



Все сфинголипиды делятся на 2 группы: сфингомиэлины и гликолипиды.

6.4.3.1. Сфингомиэлины

содержат в своем составе сфингозин, остатки жирной и фосфорной кислот и азотистое основание (чаще всего холин).



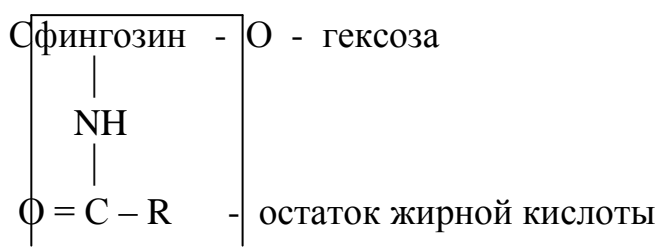
Они содержат полярную головку, представленную остатками фосфорной кислоты и холина, и два неполярных хвоста (радикалы сфингозина и жирной кислоты).

Основная функция – структурная. Сфингомиэлины входят в состав мембран (главным образом в нервных клетках).

6.4.3.2. Гликолипиды

Гликолипиды представляют собой сложные углевод-липидные комплексы. Они подразделяются на три класса – цереброзиды, ганглиозиды и сульфатиды (цереброзидсульфаты).

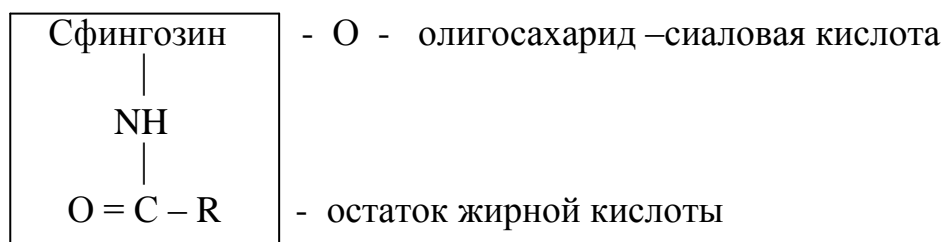
6.4.3.2.1. Цереброзиды состоят из остатков сфингозина, жирной кислоты и гексозы (обычно-D-галактозы). Жирная кислота присоединяется к аминогруппе спирта с образованием N-ацильного производного – церамида, а остаток галактозы – к гидроксильной группе сфингозина. Поэтому цереброзиды можно рассматривать как гликозилцерамиды.



Церамид

Цереброзиды отличаются друг от друга остатками жирных кислот. Среди них наиболее часто встречаются кислоты, состоящие из 24 атомов углерода – лигноцириновая, нервоновая и цереброновая, в соответствии с которыми выделяют керацины, нервоны и цереброны.

6.4.3.2.2. Ганглиозиды отличаются от цереброзидов большим количеством углеводных остатков (до 20-30), а также тем, что в их состав, как правило, входит N-ацетилнейраминавая (сиаловая) кислота, занимающая конечное положение в молекуле.



церамид

6.4.3.2.3. Цереброзидсульфаты - производные цереброзидов - характеризуются наличием остатка серной кислоты, присоединенного к третьему углеродному атому гексозы. Их содержание в мозге намного ниже, чем цереброзидов.

6.4.3.2.4. Распространение в организме и биологическая роль

Характерной особенностью гликолипидов, так же как и фосфатидов, является их амфифильность. Гидрофобный конец молекулы составляют углеводородные радикалы жирных кислот и сфингозина: он занимает большую часть длины молекулы (до $\frac{3}{4}$). Гидрофильная головка гликолипидов представлена углеводной частью молекулы. Вследствие своей амфифильности гликолипиды в водной среде так же, как и фосфолипиды, образуют мицеллы: гидрофобные части вытесняются из водной среды и взаимодействуют друг с другом, а гидрофильные части контактируют с водой и гидратируются. Поэтому эти соединения в основном выполняют **структурную** функцию – входят в состав биологических мембран, образуя бимолекулярный слой наряду с фосфолипидами.

Особенно велико содержание гликолипидов в мембранах нервных клеток (в миелиновой оболочке). Цереброзиды и цереброзидсульфаты содержатся в основном в белом веществе головного мозга; ганглиозиды – в сером и сосредоточены главным образом в плазматических мембранах нервных и глиальных клеток. Помимо этого гликолипиды содержатся в составе мембран и других клеток, в частности, гепатоцитов, спленоцитов, эритроцитов и др.

Помимо структурной функции гликолипиды играют важную роль в процессах, протекающих в нервных клетках. За счет остатков сиаловых кислот они создают отрицательный заряд мембраны, связывают ионы натрия и калия и таким образом изменяют их распределение в мозговой ткани. Способны также обратимо связывать и ионы кальция.

Гликолипиды определяют межклеточные взаимодействия, процессы дифференцировки нервных клеток, восстанавливают электрическую возбудимость головного мозга, выполняют рецепторную функцию, связывая нейромедиаторы, вирусы, токсины (в частности, столбнячный). Все это характеризует их важную роль в функционировании нервной системы.

6.4.3.2.5. Нарушения обмена гликолипидов

Гликолипиды постоянно обновляются: распад их осуществляется при участии специфических гликозидаз (цереброзидаз или гексоаминидаз),

отщепляющих остатки сиаловых кислот. При наследственных заболеваниях, связанных с нарушением синтеза этих ферментов, содержание гликолипидов в органах резко увеличивается и возникают так называемые липидозы, относящиеся к болезням накопления. Наиболее распространенными липидозами являются болезнь Гоше и болезнь Тей-Сакса.

Болезнь Гоше характеризуется резким увеличением содержания цереброзидов в печени и селезенке (до 6% массы органа). Характерны выраженная гепато- и спленомегалия, достигающие значительной степени. Поражаются также костный мозг, почки, развивается анемия.

Болезнь Тей-Сакса – семейная амавротическая идиотия, характеризуется нарушением обмена ганглиозидов. Основным симптомом является поражение зрительного нерва, приводящее к полной слепоте, а также прогрессирующее слабоумие. Наблюдается перерождение сетчатой субстанции головного мозга: клетки головного мозга переполняются ганглиозидами, наступает демиелинизация нервных волокон, пролиферация глиозных элементов.

Эти заболевания встречаются не часто, прогноз их неблагоприятный: больные дети умирают к концу второго – началу третьего года жизни.

6.5.ЛИПОПРОТЕИНЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Липопротеины (ЛП) – сложные белки, в состав протетической групп которых входят липиды.

Основная функция ЛП – транспортная

Качественный состав протетической группы однороден и включает ТАГ, фосфолипиды, холестерин неэстерифицированный (НЭХС) и эфирсвязанный (ЭХС). Однако соотношение отдельных липидных компонентов в различных классах ЛП отличается друг от друга.

Белковая часть ЛП получила название аполипопротеина. В настоящее время выделено несколько (около 10) отдельных аполипопротеинов, обозначаемых буквами латинского алфавита, структура и концентрация которых в крови находится под генетическим контролем.

Основные функции аполипопротеинов:

- обеспечение транспорта липидов в токе крови от места их биосинтеза к клеткам периферических тканей;
- выполнение функции лигандов во взаимодействии ЛП со специфическими рецепторами на клеточных мембранах;
- участие в регуляции активности ферментов липидного обмена (ЛХАТ, ЛПЛ и др.)

6.5.1. Макроструктура

Все липопротеины построены по единой схеме. Молекула имеет сферическую форму. В центре её располагается гидрофобное ядро, которое в

основном состоит из ТАГ и ЭКС, а на поверхности находятся фосфолипиды и белки, которые формируют поверхностный гидрофильный слой (рис. 51).

НЭХС в небольшом количестве входит в состав ядра, а большая его часть располагается в наружном слое, что облегчает возможность перехода НЭХС из состава одного ЛП в другие.

6.5.2. Классификация

Существует несколько принципов, положенных в основу классификации ЛП.

а) Наиболее широкое распространение получила классификация ЛП, основанная на различии их плотности, которая в свою очередь зависит от соотношения липидных компонентов и белков. Чем больше содержание липидов, тем ниже плотность ЛП и наоборот. В соответствии с этой классификацией ЛП разделяются на:

- хиломикроны,
- ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП),
- ЛП низкой плотности (ЛПНП),
- ЛП высокой плотности (ЛПВП)
- комплекс альбуминов с жирными кислотами

б) В основу разделения ЛП на α -, β -, пре β - и γ - фракции положено различие величины их электрического заряда, обуславливающее неодинаковую скорость передвижения ЛП в электрическом поле.

Помимо этого существуют классификации липопротеинов по различной скорости их флотации при ультрацентрифугировании, по характеру аполипопротеинов и др.

6.5.3. Методы разделения

5.3.1. Метод ультрацентрифугирования. При ультрацентрировании сыворотки крови в плотных растворителях ЛП флотируют (т.е. всплывают на поверхность) с различной скоростью. При этом чем больше плотность ЛП (т.е. выше содержание белков), тем медленнее они флотируют и наоборот. В зависимости от этого показателя, выражаемого в особых единицах Сведберга (Sf), ЛП делятся на 4 фракции. Вполне понятно, что атерогенными свойствами будут обладать липопротеины, имеющие большую величину Sf, с преобладанием “легких” компонентов – ТАГ и холестерина. При изменении соотношения в сторону гидрофильных составляющих (белка и фосфолипидов) будет соответственно повышаться и вес ЛП, а следовательно, они будут всплывать медленнее. Поэтому этим методом можно достаточно точно определить соотношение между атерогенными и антиатерогенными фракциями в крови обследуемого и прогнозировать возможность риска развития атеросклероза.

5.3.2. Метод электрофореза на бумаге.

5.3.3. Метод электрофореза в полиакриламидном геле.

6.5.4. Характеристика отдельных классов

6.5.4.1. Хиломикроны (соответствуют γ -ЛП при электрофорезе на бумаге). Основная функция – транспорт **экзогенных** ТАГ из эпителия тонкого кишечника преимущественно к жировой ткани. Под влиянием липопротеиновой липазы происходит отщепление от ХМ молекул ТАГ. При этом образуются ремнантные (остаточные) ХМ, которые поступают в печень, где расщепляются и включаются в состав ЛПОНП и ЛПВП (подробно см. стр.72).

6.5.4.2. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) образуются в печени и обеспечивают транспорт **эндогенных** ТАГ главным образом в жировую ткань. Часть ЛПОНП может образоваться в слизистой оболочке кишечника.

Соответствуют фракции пре- β -ЛП, выделяемых при электрофорезе на бумаге.

Особенностями структуры ЛПОНП являются высокое содержание ТАГ (50 – 70%) и относительно низкое содержание гидрофильных компонентов (белка - до 12% и фосфолипидов – до 20%) (табл.3.), вследствие чего они мало устойчивы в кровеносных сосудах и склонны к осаждению на их стенках. При этом ЛПОНП очень медленно подвергаются распаду и поэтому относятся к так называемым **атерогенным липопротеинам.**

Под действием ЛП-липазы у части ЛПОНП так же, как и у хиломикронов, отщепляется ТАГ. При этом ЛПОНП превращаются в ЛПНП.

6.5.4.3. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) образуются в кровеносном русле под действием ЛП-липазы из секретируемых печенью ЛПОНП. Однако в последние годы появились доказательства возможности прямой секреции ЛПНП печенью. Установлено, что эта фракция ЛП является гетерогенной и может быть разделена на ЛПНП₁ (или ЛП промежуточной плотности) и ЛПНП₂, которые собственно и представляют класс липопротеинов низкой плотности.

Основная функция – перенос холестерина от печени к тканям

В структуре ЛПНП преобладает холестерин (до 45 – 48%). Гидрофильных компонентов несколько больше, чем в составе ЛОНП (белка – до 25%, фосфолипидов до – 30%) (табл.3), однако все же недостаточно для стабилизации этих ЛП. Поэтому ЛПНП так же, как и ЛПОНП, относятся к **атерогенным липопротеинам.**

Подойдя к мембране клеток различных органов, ЛПНП взаимодействуют со специфическими рецепторами. Общее число рецепторов, приходящееся на одну клетку, колеблется от 15 до 70 тыс. Они располагаются в области специальных образований мембраны – “окаймленных ямках”, занимающих

около 2% мембранной поверхности. Соединившись с рецептором, ЛПНП проникают путем пиноцитоза в цитоплазму, где подвергаются распаду под действием лизосомальных ферментов.

Таблица 3.

Основные различия между классами липопротеинов

	ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Молекулярная масса	1–10 млрд	5-100 млн	2-4 млн	200-400 тыс
Плотность (г/мл)	0,93	0,95-1,00	1,00-1,06	1,06-1,21
Диаметр (нм)	100	25-75	19-23	6-12
Аполипопротеины		Апо В,С	Апо В, Е	Апо А,С
Содержание белка (%)	1-2	5-12	20-25	45-55
Сод. общего ХСТ (%)	0,5 -3	15-17	45-50	20-37
Процент ЭХС	46	57	70	78
Сод. ФЛ (%)	3-9	13-20	20-30	24-40
Сод. ТАГ (%)	80-95	50-70	5-10	3-5
Место образования	энтероциты	печень	сосуды	печень

Освободившийся при этом рецептор возвращается в плазматическую мембрану и вновь встраивается в нее. Время рециклизации рецептора составляет около 20 мин., а период жизни 1 – 2 суток (за это время он совершает до 150 циклов). Белковая часть ЛПНП расщепляется до аминокислот, ТАГ и ФЛ гидролизуются липазами, а освободившийся холестерин оказывает на клетку многостороннее влияние:

- угнетает активность ОМГ- СоА редуктазы и тем самым подавляет синтез в клетке собственного холестерина;
- угнетает синтез новых рецепторов, что приводит к уменьшению интенсивности захвата новых частиц ЛПНП клеткой;
- активирует АХАТ, эстерифицирующую холестерин, и тем самым способствует депонированию холестерина в цитоплазме в виде мелких капель. При необходимости клетка осуществляет гидролиз ЭХС, и освободившийся НЭХС используется для включения в мембраны, синтеза гормонов и т.д.

В клетке одновременно происходит переэстерификация холестерина – линолеат ХС превращается в олеат, который и служит резервной формой хранения, так как более устойчив к перекисному окислению, чем линолеат.

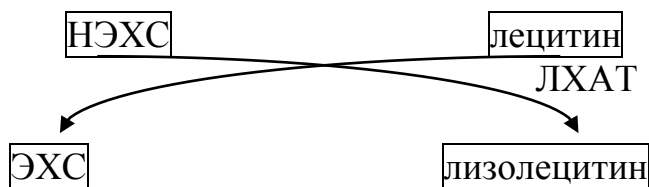
6.5.4.4. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) соответствуют α -ЛПП, получаемым методом электрофореза на бумаге.

Образование ЛПВП происходит двумя путями:

- в гепатоцитах и энтероцитах из предшественников в виде так называемых “насцентных” ЛП в форме дисков. В плазме крови под влиянием ЛХАТ они приобретают сферическую форму;
- в токе крови в процессе катаболизма ЛПОНП и ХМ

ЛПВП резко отличаются по своему строению и биологической роли от остальных классов ЛП. В их составе преобладают гидрофильные компоненты (белка содержится до 45 - 50%, фосфолипидов – до 40%). Они имеют наименьшую среди других фракций величину (6 - 12 нм). Все это обуславливает их значительную устойчивость в кровеносном русле и позволяет отнести их к антиатерогенным фракциям

ЛПВП способны извлекать из клеток избыточный холестерин и переносить его к печени. В поверхностном их слое локализован особый фермент – лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ), осуществляющий, как показывает само название, эстерификацию холестерина за счет переноса на его молекулу остатка жирной кислоты из β -положения лецитина. Образовавшийся при этом лизолецитин связывается с альбумином и уносится током крови, а холестерин эстерифицируется и погружается внутрь частицы.



В результате концентрация НЭХС в поверхностном слое уменьшается, освобождается место для поступления холестерина с поверхности других липопротеинов, а также с плазматических мембран клеток периферических тканей. Нагруженные холестерином ЛПВП затем удаляются из кровотока путем эндоцитоза клетками печени и кишечника. Таким образом,

ЛПВП осуществляет так называемый обратный транспорт холестерина и предотвращает его накопление в клетках

Однако антиатерогенный эффект ЛПВП обусловлен также и рядом других сторон их действия, направленных на нормализацию обмена липидов:

- ЛПВП легко проходят внутрь интимы, присоединяют и выводят избыточные внеклеточные отложения холестерина, образующиеся при проникновении в нее атерогенных липопротеинов;

- ЛПВП повышают скорость липолиза ЛПОНП, т.к. при этом часть поверхностно расположенных липидов (НЭХС, фосфолипидов) переходит на ЛПВП;
- ЛПВП задерживают образование перекисно-модифицированных ЛПНП, стабилизируют ЛПНП, защищая их от различных модификаций;
- ЛПВП стимулируют образование простаглицлинов и, следовательно, препятствуют агрегации тромбоцитов;
- ЛПВП угнетают синтез гладкомышечными клетками артериальной стенки гликозаминогликанов, способных связывать ЛПНП.

Поэтому

уменьшение содержания ЛПВП и сдвиг соотношения липопротеинов в сторону атерогенных фракций является одним из ведущих факторов риска развития атеросклероза

Однако соотношение между атерогенными и антиатерогенными фракциями у человека смещено в сторону первых. Так, уже у новорожденного ребенка оно составляет 57 : 43, а с возрастом повышается еще в большей степени (в 35 – 45 лет – 70 : 30; в 45 – 65 лет – 75 : 23). Поэтому риск заболевания атеросклерозом возрастает по мере увеличения продолжительности жизни.

В отличие от человека у некоторых животных (например, собак, крыс) это соотношение сдвинуто в сторону антиатерогенных фракций, что позволяет объяснить невозможность экспериментального воспроизведения атеросклероза у этих животных. И наоборот, у кроликов оно такое же, как у человека, и поэтому кролики представляют собой наиболее удобный объект для изучения различных сторон патогенеза и клиники атеросклероза.

Но помимо сдвига соотношения атерогенных и антиатерогенных фракций большая роль в патогенезе атеросклероза принадлежит появлению в крови так называемых модифицированных липопротеинов.

6.5.5. Модифицированные липопротеины

Модифицированные ЛП образуются в организме (токе крови, межклеточных пространствах) из нормально синтезированных и секретируемых липопротеинов.

Описано семь возможных модифицированных форм ЛП, но наиболее распространенными из них являются гликозилированные и перекисно-модифицированные ЛП.

6.5.5.1. Гликозилированные ЛП образуются путем присоединения глюкозы к ε-аминогруппе лизина. Гликозилированию подвергаются все классы ЛП, но наибольшая доля приходится на ЛПНП и ЛПВП. В небольшом количестве они содержатся в крови у здоровых людей, но резко увеличиваются при сахарном диабете.

Гликозилирование ЛПНП приводит к изменению их заряда, а следовательно, и конформации белка, что нарушает возможность

взаимодействия этих ЛП с клеточными рецепторами. Гликозилированные ЛПНП накапливаются в крови – развивается гиперлипопротеинемия и гиперхолестеринемия. Гликозилирование же ЛПВП приводит к ускорению их катаболизма и уменьшению содержания.

В ответ на появление гликозилированных ЛП в крови образуются антитела; формирование аутоиммунного комплекса “гликозилированный ЛП - антитело” может сопровождаться повреждением сосудистой стенки и проникновением в нее этого комплекса с образованием “пенистых клеток”, являющихся основой атеросклеротической бляшки.

6.5.5.2. Перекисно-модифицированные ЛП образуются вследствие накопления продуктов ПОЛ в ЛП, особенно в ЛПНП. В начале 80-х годов была установлена корреляция между содержанием продуктов ПОЛ в ЛПНП и площадью поражения коронарных артерий атеросклерозом. Постоянно возникающие в организме свободные кислородные радикалы приводят к образованию гидроперекисей ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав ЛПНП; последние взаимодействуют с аминокруппами белков, изменяют их заряд и нарушают возможность взаимодействия ЛП с рецепторами. Такие ЛП обогащены лизолецитином, имеют более высокую плотность и подобно гликозилированным ЛП обладают высокой атерогенностью.

6.5.5.3. Удаление модифицированных ЛП из кровеносного русла осуществляется путем их взаимодействия с особыми “скэвенджер”-рецепторами (“скэвенджер–путь” – путь уборки мусора). Эти рецепторы локализованы в клетках РЭС: макрофагах, купферовских клетках печени, ретикулярных клетках селезенки, эндотелии кровеносных сосудов.

Основные отличия скэвенджер-рецепторов от обычных заключаются в том, что:

- поступление ЛП в клетки с помощью скэвенджер-рецепторов не регулируется по принципу обратной связи (т.е. холестерин, освобождающийся из их состава, не подавляет синтез рецепторов, как в обычных клетках);
- ими могут захватываться и нормальные ЛПНП, и ЛПВП;
- накопление ЭХС быстро приводит к превращению макрофагальной клетки в пенистую, “нафаршированную” липидными вакуолями.

6.6. РЕГУЛЯЦИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Все факторы, регулирующие обмен липидов, делятся на **липолитические**, усиливающие распад жира и мобилизацию жирных кислот из жировой ткани, и **липогенетические**, усиливающие процессы синтеза ТАГ.

Липолитическая система включает симпатическую нервную систему, катехоламины, глюкагон, тироксин, глюкокортикоиды, СТГ, АКТГ. Действие

этих факторов направлено на активацию или индукцию синтеза ТАГ-липазы.

Липогенетическая система включает парасимпатическую нервную систему и инсулин.

Инсулин угнетает липолиз, активируя с одной стороны фосфодиэстеразу, расщепляющую цАМФ и, таким образом прерывая каскадный механизм действия липолитических гормонов, а с другой, повышая активность фосфатазы, переводящей активную ТАГ-липазу в неактивную форму.

Помимо этого инсулин **активирует ацетил - СоА-карбоксилазу и синтазу жирных кислот**, стимулируя тем самым синтез ТАГ.

И наконец, **инсулин способствует превращению углеводов в ТАГ**

Контрольные вопросы

Из предложенных ответов выберите один правильный

- 1. Ферментом, лимитирующим скорость синтеза жирных кислот и активирующим его фактор, является**
 - а) ТАГ-липаза, адреналин
 - б) ТАГ-липаза, инсулин
 - в) ацетил СоА карбоксилаза, инсулин
 - г) карнитинацилтрансфераза, инсулин
- 2. Противоречат истине следующее нижеприведенное положение:**
 - а) синтез жирных кислот протекает в цитоплазме клеток
 - б) для синтеза жирных кислот необходим НАДФН₂
 - в) в процессе синтеза жирных кислот образуется пальмитоил- СоА
 - г) синтез жирных кислот активируется адреналином
- 3. Местом распада хиломикронов является**
 - а) энтероцит
 - б) кровь
 - в) лимфа
 - г) легкие
- 4. При снижении активности липопротеинлипазы наблюдается**
 - а) нарушение переваривания жиров
 - б) гиперхиломикронемия
 - в) гиперхолестеринемия
 - г) нарушение мобилизации жиров
- 5. Основным механизмом влияния адреналина на жировой обмен является**
 - а) активация триацилглицеринлипазы
 - б) ингибирование триацилглицеринлипазы
 - в) активация липопротеинлипазы
 - г) активация диацилглицеринлипазы

- 6. Количество молекул АТФ, образующихся при окислении пальмитиновой кислоты равно**
- а) 147
 - б) 130
 - в) 22
 - г) 38
- 7. Кетоновые тела синтезируются в**
- а) печени и почках
 - б) почках
 - в) печени
 - г) скелетных мышцах
- 8. Источником и основным типом реакции синтеза желчных кислот являются**
- а) холестерин, реакция гидроксирования
 - б) ацил - CoA, реакция гидроксирования
 - в) холестерин, реакция конъюгирования
 - г) таурин, реакция дегидрирования
- 9. Нарушение депонирования жиров наблюдается при гипосекреции**
- а) инсулина
 - б) глюкагона
 - в) глюкокортикоидов
 - г) адреналина
- 10. Узловым метаболитом кетогенеза является**
- а) ацетоацетат
 - б) бета-окси-бета-метилглутарил-CoA
 - в) бета-оксибутират
 - г) ацетоацетил-CoA
- 11. Противоречит истине следующее из нижеприведенных положений;**
- а) жирные кислоты утилизируются сердечной мышцей
 - б) жирные кислоты переносятся альбуминами
 - в) жирные кислоты переносятся по крови с участием карнитина
 - г) жирные кислоты утилизируются скелетными мышцами
- 12. Синтез жирных кислот не может протекать одновременно с их распадом потому, что**
- а) малонил-CoA тормозит перенос ацил-CoA в митохондрии
 - б) для синтеза и распада жирных кислот необходимы одни и те же коферменты
 - в) окисление ацил- CoA невозможно в присутствии фосфо-пантетеина
 - г) синтезирующийся пальмитил-CoA является конкурентным ингибитором ацил-CoA- дегидрогеназы
- 13. Кетоновые тела в качестве энергетического материала не используются**
- а) почками
 - б) сердцем

- в) мышцами
- г) легкими

14. ЛПНП образуются в:

- а) печени
- б) плазме крови
- в) энтероците
- г) лимфе

15. ЛХАТ осуществляет обмен между

- а) ЛПНП и холестерином тканей
- б) ЛПВП и холестерином ткане;
- в) ЛПОНП и холестерином крови
- г) хиломикронами и холестерином тканей

16. Гипохолестеринемия может наблюдаться при

- а) голодании, гипертиреозе
- б) атеросклерозе, гипертиреозе
- в) гипертиреозе, сахарном диабете
- г) сахарном диабете, гипотиреозе

17. Для биосинтеза одной молекулы холестерина необходим ацетил-СоА в количестве

- а) 3 молекул
- б) 6 молекул
- в) 12 молекул
- г) 18 молекул

18. Особенностью “скэвенджер”– рецепторов является:

- а) наличие во всех органах и тканях;
- б) регуляция их образования утилизируемым холестерином;
- в) синтез, независимый от утилизируемого холестерина;
- г) зависимость функционирования от количества холестерина в крови.

ОТВЕТЫ:

1в, 2г, 3б, 4б, 5а, 6б, 7в, 8а, 9а, 10б, 11в, 12а, 13а, 14б, 15б, 16а, 17г, 18в.