**ОБМЕН ЛИПИДОВ**

К липидам относится широкий круг соединений,общими свойствами которых являются крайне низкая растворимость в воде и хорошая растворимость в аполярных растворителях, таких как жидкие углеводороды, хлороформ и др. Естественно, что к липидам относятся соединения, имеющие весьма различную химическую природу.

1.1. Классификация и биологическая роль липидов

Существует несколько вариантов классификации липидов по их химической природе. Наиболее приемлемой, по-видимому, является следующая. Все липиды делятся на 4 большие группы:

1. Жирные кислоты и их производные.

2. Глицеролсодержащие липиды.

3. Липиды, не содержащие глицерола.

4. Соединения смешанной природы, имеющие в своем составе липидный компонент.

Дадим краткую характеристику химической природы соединениям, входящим в ту или иную группу, с указанием их основных функций в организме.

1.1.1. Жирные кислоты и их производные

Жирные кислоты - это алифатические карбоновые кислоты, число атомов углерода в них может достигать 22 - 24. Основная масса жирных кислот, входящих в организм человека и животных, имеют четное число атомов углерода, что обусловлено особенностями их синтеза. Жирные кислоты, как правило, имеют неразветвленную углеродную цепь. Они подразделяются на насыщенные жирные кислоты, не имеющие в своей структуре кратных углерод-углеродных связей, и ненасыщенные - имеющие в своей структуре двойные или тройные углерод-углеродные связи, причем тройные связи встречаются крайне редко.

Ненасыщенные жирные кислоты, в свою очередь, делятся на моноеновые, т.е. содержащие 1 кратную связь, и полиеновые содержащие несколько кратных связей (диеновые, триеновые и т.д.). Все природные ненасыщенные жирные кислоты имеют стереохимическую цис-конфигурацию. Природные ненасыщенные жирные кислоты обычно имеют тривиальные названия: олеиновая, пальмитоолеиновая, линолевая, линоленовая, арахидоновая и др. кислоты. Однако иногда удобнее пользоваться систематическими их наименованиями, отражающими особенности структуры каждого соединения. Так, олеиновая кислота называется цис-9-октадеценовой кислотой: из названия следует, что эта кислота имеет 18 атомов углерода, она содержит одну двойную связь, начинающуюся от девятого атома углерода цепи, и имеет цис-стереохимическую конфигурацию относительно этой двойной связи. Линолевая кислота по систематической номенклатуре называется как полностью цис-9, 12-октадекадиеновая кислота, а арахидоновая - полностью цис-5, 8,11,14-эйкозатетраеновая ( углеводород эйкозан содержит 20 атомов углерода ).

Жирные кислоты в организме выполняют несколько функций. Прежде всего это энергетическая функция, так как именно при их окислении выделяется основная масса энергии, заключенная в химических связях большей части липидов. Так, при окислении до конечных продуктов 1 моля стеариновой кислоты (1М - 284 г) выделяется 2632 ккал энергии. Жирные кислоты выполняют также структурную функцию, поскольку они входят в состав разнообразных более сложных по химическому строению липидов, таких как триацилглицерины или сфинголипиды. Кроме того, жирные кислоты выполняют в организме пластическую функцию, поскольку промежуточные продукты их окислительного распада используются в организме для синтеза других соединений. Так, из ацетил-КоА в гепатоцитах могут синтезироваться ацетоновые тела или холестерол, а эикозаполиеновые кислоты используется для синтеза биорегуляторов: простагландинов, тромбоксанов или лейкотриенов. или продукты их распада используются для синтеза

Особо следует отметить, что ряд полиненасыщенных высших жирных кислот относятся к незаменимым компонентам пищи, поскольку они не синтезируются в организме. Обычно к эссенциальным высшим жирным кислотам относят линолевую, линоленовую и арахидоновую кислоты.

1.1.1.1. Производные высших жирных кислот

Важную роль в регуляции функционирования клеток различных органов и тканей играют производные эйкозаполиеновых кислот -так называемые эйкозаноиды. К ним относятся простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены. Первые три группы соединений объединяют также в группу простаноидов.

Эйкозаполиеновые кислоты - это высшие жирные кислоты с 20 атомами углерода в цепи и имеющие в своей структуре несколько двойных связей. Главными преставителями этих кислот являются:

а). Полностью цис-8,11,14-эйкозатриеновая кислота,

б). Полностью цис-5,8,11,14-эйкозатетраеновая (арахидоновая) кислота,

в). Полностью цис-5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая кислота.

Каждая из перечисленных кислот является родоначальников своего ряда эйкозаноидов, причем эти ряды отличаются друг от друга числом двойных связей в боковых цепях. Так, различают простатландины ПГ1, ПГ2 и ПГ3, имеющие в свой структуре соответственно одну, две или три двойных связи. Как правило, в структуре простаноидов на две двойных связи меньше, чем в исходной эйкозаполиеновой кислоте.

Все простаноиды образуются в ходе циклооксигеназного пути метаболизма эйкозаполиеновых кислот и в своем составе имеют ту или иную циклическую структу. Лейкотриены образуются на липоксигкназном пути превращений эйкозаполиеновых кислот, они содержат в своей структуре систему из сопряженных двойных связей и не имеют в структуре цикла.

Простагландины имеют в своем составе пятичленный углеродный цикл, к которому могут быть присоединены различные дополнительные группы, в зависимости от характера которых различают несколько типов простаглагландинов: простагландины А,В и т.д.

Простагландины относится к биорегуляторам паракринной системы. При низких концентрациях порядка нанограммов/мл они вызывают сокращение гладкой мускулатуры у животных, простагландины участвуют в развитии воспалительной реакции. Они принимают участие в регуляции процесса свертывания крови,регулируют метаболические процессы на уровне клеток. Следует отметить,что в различных тканях эффект воздействия простагландинов на метаболические процессы может иметь противоположную направленность. Так, простагландины повышают уровень цАМФ в тромбоцитах, щитовидной железе, передней доле гипофиза, легких и снижают содержание цАМФ в клетках почечных канальцев и жировой ткани.

Тромбоксаны образуются в тромбоцитах и после выхода в кровяное русло вызывают сужение кровеносных сосудов и агрегацию тромбоцитов. Простациклины образуются в стенках кровеносных сосудов и являются сильными ингибиторами агрегации тромбоцитов. Таким образом, тромбоксаны и простациклины выступают как антагонисты при регуляции процессов тромбообразования.

Они образуются в лейкоцитах, тромбоцитах и макрофагах в ответ на иммунологические и неиммунологические стимулы. Лейкотриены принимают участие в развитии анафилаксии, они повышают проницаемость кровеносных сосудов и вызывают при ток и активацию лейкоцитов. По-видимому, лейкотриены играют важную роль в развитии многих заболлеваний, в патогенезе которых участвуют воспалительные процессы или быстрые аллергические реакции ( например, при астме ).

1.1.2. Глицеринсодержащие липиды

Из глицеринсодержащих липидов наибольшее значение имеют ацилглицерины и глицерофосфолипиды. Обычно их рассматривают как производные трехатомного спирта глицерола:

1.1.2.1. Ацилглицерины

Ацилглицерины делятся по количеству входящих в их состав ацильных групп на моноацилглицерины:

Ацилглицерины одной группы различаются между собой составом жирнокислотных остатков - ацилов, входящих в их структуру.

Триацилглицерины составляют основную массу резервных липидов человеческого организма. Содержание прочих ацилглицеринов в клетках крайне незначительно; в основном они присутсутствуют в клетках в качестве промежуточных продуктов распада или синтеза триацилглицеринов.

Триацилглицерины выполняют резервную функцию, причем это преимущественно энергетический резерв организма. У человека массой 70 кг на долю резервных липидов приходится примерно 11 кг. Учитывая калорический коэффициент для липидов, равный 9,3 ккал/г, общий запас энергии в резервных триглицеридах составляет величину порядка 100 000 ккал. Для сравнения можно привести следующий пример: запас энергии в гликогене печени не превышает 600 - 800 ккал. Функция резервных триглицеридов как запаса пластического материала не столь очевидна, но все же продукты расщепления триацилглицеринов могут использоваться для биосинтезов, например, входящий в их состав глицерол может быть использован для синтеза глюкозы или некоторых аминокислот.

Являясь одним из основных компонентов жировой ткани, триацилглицерины участвуют в защите внутренних органов человека от механических повреждений. Кроме того, входя в большом количестве в состав подкожной жировой клетчатки, они участвуют в терморегуляции, образуя теплоизолирующую прослойку.

1.1.2.2. Глицерофосфолипиды

Все глицерофосфолипиды можно рассматривать как производные фосфатидной кислоты:

В пределах одного класса соединения отличаются друг друга составом жирнокислотных остатков. Основной функцией глицерофосфолипидов является структурная -- они входят в качестве важнейших структурных компонентов в состав клеточных мембран или липопротеидов плазмы крови. Некоторые глицерофосфолипиды выполняют специфические для конкретного класса фосфолипидов функции. Так, инозитолфосфатаиды участвуют в работе регуляторных механизмов клетки: при воздействии на клетку ряда гормонов происходит расщепление инозитолфосфатидов, а образующиеся соединения: инозитолтрифосфат и диглицериды, выступают в качестве внутриклеточных мессенджеров, обеспечивающих метаболический ответ клетки на внешний регуляторный сигнал.

1.1.3. Липиды, не содержащие в своем составе глицерола

К липидам, в состав которых отсутствует глицерол, относсится множество соединений различной химической природы. Мы остановимся лишь на трех группах веществ: сфинголипидах, стероидах и полипреноидах.

1.1.3.1. Сфинголипиды

Все сфинголипиды можно рассматривать как производные церамида, которыйяН,в свою очередяНь, состоит из двухосновного ненасыщенного аминоспирта сфингозина: и остатка высшей жирной кислоты, связанного с сфингозином амидной связью:

Отдельные классы сфинголипидов отличаются друг от друга характером группировки, присоединенной к церамиду через концевую гидроксильную группу.

а) У сфингомиелинов этой группировкой является остаок фосфорилированного холина

б) У цереброзидов такой группировкой является остаток моносахарида галактозы или глюкозы

в) У ганглиозидов эта группировка представляет собой гетероолигасахарид

Характерной особенностью структуры ганглиозидов является наличие в составе их гетероолигосахаридной группировки одного или нескольких остатков сиаловой кислоты.

Все сфинголипиды выполняют прежде всего структурную функцию, входя в состав клеточных мембран. Углеводные компоненты цереброзидов и в особенности ганглиозидов участвуют в образовании гликокалликса. В этом качестве они играют определенную роль в реализации межклеточных взаимодействий и взаимодействия клеток с компонентами межклеточного вещества. Кроме того, ганглиозиды играют определенную роль в реализации рецепторами клеток своих коммуникативных функций.

1.1.3.2. Стероиды

К стероидам относятся соединения, имеющие в своей структуре стерановое ядро:

Различные соединения из класса стероидов отличаются друг от друга или наличием дополнительных боковых углеродных радикалов, или наличием кратных связей, или наличием различных функциональных групп, или, наконец, различия могут иметь стереохимический характер.

К биологически важным соединениям стероидной природы относятся: а) холестерол,

б) стероидные гормоны, к которым относятся гормоны коры надпочечников ( глюкокортикоиды и минералокортикоиды) и половые гормоны ( эстрогены и гестагены ),

в) желчные кислоты

г) витамины группы Д.

Функции соединений стероидной природы достаточно разнообразны. Холестерол выполняет структурную функцию, входя в состав клеточных мембран. Наибольшим содержанием холестерола отличается наружная клеточная мемранна, причем от количества холестерола в мемьбране зависит ее микровязкость, а значит и проницаемость мембран для различных соединений. Холестерол выполняет также пластическую функцию, поскольку он служит исходным соединением для синтеза стероидных гормонов или желчных кислот. Стероидные гормоны выполняют регуляторную функцию, контролируя протекание в организме различных биологических процессов. Желчные кислоты играют важную роль в усвоениии экзогенных липидов, принимая участие в эмульгировании перевариваемых липидов в кишечнике и в всасывании продуктов расщепления липидов в стенку кишечника. Витамин Д, превращаясь в организме в 1,25-дигидроксикальциферол, принимает участие в регуляции фосфорно-кальциевого обмена.

1.1.3.3. Полипреноиды

К полипреноидам относятся соединения, синтезируемые из активированных пятиуглеродных молекул - производных изопрена.К числу таких соединений относятся, например, долихол, витамин А, коэнзим Q и ряд других соединений. Каждое из этих соединений выполняет свойственную ему функцию. Так, долихол в виде долихолфосфата принимает участие в синтезе гетероолигосахаридных компонентов гликопротеинов, коэнзим Q является промежуточным переносчиком протонов и электронов в цепи дыхательных ферментов в митохондриях, витамин А принимает участие в регуляции работы генетического аппарата клеток и в формировании зрительного восприятия.

1.1.4. Соединения смешанной природы

К этой группе относятся соединения сложной химической природы, одним из компонентов которых является липид. К таким соединениям относятся, например, липополисахариды клеточной стенки ряда микроорганизмов, липоаминокислоты . К этой группе относят обычно и липопротеиды, хотя строго говоря липопротеиды представляют собой не химические соединения, а надмолекулярные комплексы, состоящие из липидных и белковых молекул. Такие надмолекулярные липопротеидные комплексы принимают участие в транспорте липидов кровью. Даже клеточные мембраны в известном смысле слова представляют собой липопротеидные надмолекулярные структуры.

1.2. Процессы усвоения экзогенных липидов

Пищевой рацион должен содержать липиды из расчета 1,5 г на 1 кг массы тела, что составляет для 70-килограммового человека около 100г липидов в сутки. Примерно 1/4 всех липидов пищевого рациона должны составлять липиды растительного происхождения, т.е. растительные масла. По сравнению с липидами животного происхождения они содержат больше ненасыщенных жирных кислот, кроме того, они содержат больше витамина Е. Липиды нельзя исключить из пищевого рациона, поскольку вместе с ними поступают, во-первых, эссенциальные полиненасыщенные высшие жирные кислоты и, во-вторых, жирорастворимые витамины.

1.2.1. Расщепление липидов в желудочно-кишечном тракте.

Липиды, поступающие с пищей, крайне гетерогенны по своему происхождению. В желудочно кишечном тракте они в значительной мере расщепляются до составляющих их мономеров: высших жирных кислот, глицерола, аминоспиртов и др. Эти продукты расщепления всасываются в кишечную стенку и из них в клетках кишечного эпители синтезируются липиды, свойственные человеку. Эти видоспецифические липиды далее поступают в лимфатическую и кровеносную системы и разносятся к различным тканеям и органам. Липиды, поступающие из кишечника во внутреннюю среду организма обычно называют экзогенными липидами.

Процесс расщепления пищевых жиров идет в основном в тонком кишечнике. В пилорическом отделе желудка, правда, выделяется липаза, но рН желудочного сока на высоте пищеварения составляет 1,0 - 2,5 и при этих значениях рН фермент малоактивен. Принято считать, что образующиеся в пилорическом отделе желудка жирные кислоты и моноглицериды далее участвуют в эмульгировании жиров в двенадцатиперстной кишке. В желудке под действием протеиназ желудочного сока происходит частичное расщепление белковых компонентов липопротеидов, что в дальнейшем облегчает расщепление их липидных составляющих в тонком кишечнике.

Поступающие в тонкий кишечник липиды подвергаются действию ряда ферментов. Пищевые триацилглицерины (жиры) подвергаются действию фермента липазы, поступающей в кишечник из поджелудочной железы. Эта липаза наиболее активно гидролизует сложноэфирные связи в первом и третьем положении молекулы триацилглицерина, менее эффективно она гидролизует сложноэфирные связи между ацилом и вторым атомом углерода глицерола. Для проявления максимальной активности липазы требуется полипептид - колипаза, поступающий в двенадцатиперстную кишку, по-видимому, с соком поджелудочной железы. В расщеплении жиров участвует также липаза, выделяемая стенками кишечника, однако , во-первых, эта липаза малоактивна; во-вторых, она преимущественно катализирует гидролиз сложноэфирной связи между ацилом и вторым атомом углерода глицерола.

При расщеплении жиров под действием липаз панкреатического сока и кишечного сока образуются преимущественно свободные высшие жирные кислоты, моноацилглицерины и глицерол. В то же время, образующаяся смесь продуктов расщепления содержит и некоторое количество диацилглицеринов и триацилглицеринов. Принято считать, что лишь 40-50% пищевых жиров расщепляется полностью, а от 3% до 10% пищевых жиров могут всасываться в неизмененном виде.

Расщепление фосфолипидов идет гидролитическим путем при участии ферментов фосфолипаз, поступающих в двенадцатиперстную кишку с соком поджелудочной железы. Фосфолипаза А1 катализирует расщепление сложноэфирной связи между ацилом и первым атомом углерода глицерола.Фосфолипаза А2 катализирует гидролиз сложноэфирной связи между ацилом и вторым атомом углерода глицерола. Фосфолипаза С катализирует гидролитический разрыв связи между третьим атомом углерода глицерола и остатком фосфорной кислоты, а фосфолипаза Д ДД сложноэфирной связи между остатком фосфорной кислоты и остатком аминоспирта.

В результате действия этих четырех ферментов фосфолипиды расщепляются до свободных жирных кислот, глицерола, фосфорной кислоты и аминоспирта или его аналога, например, аминокислоты серина, однако часть фосфолипидов расщепляется при участии фосфолипазы А2 только до лизофосфолипидов и в таком виде может поступать в стенку кишечника.

Сложные эфиры холестерола расщепляются в тонком кишечнике гидролитическим путем при участии фермента холестеролэстеразы до жирной кислоты и свободного холестерола. Холестеролэстераза содержится в кишечном соке и соке поджелудочной железы.

Все ферменты, принимающие участие в гидролизе пищевых липид растворены в водной фазе содержимого тонкого кишечника и могут действовать на молекулы липидов лишь на границе раздела липид/вода. Отсюда, для эффективного переваривания липидов необходимо увеличение этой поверхности с тем, чтобы большее количество молекул ферментов участвовало в катализе. Увеличение площади поверхности раздела достигается за счет эмульгирования пищевых липидов ДД разделения крупных липидных капель пищевого комка на мелкие. Для эмульгирования необходимы поверхностно-активные вещества - ПАВы, представляющие собой амфифильные соединения, одна часть молекулы которых гидрофобна и способна взаимодействовать с гидрофобными молекулами поверхности липидных капель, а вторая часть молекулы ПАВов должна быть гидрофильной, способной взаимодействовать с водой. При взаимодействии липидных капель с ПАВами снижается величина поверхностного натяжения на границе раздела липид/вода и крупные липидные капли распадаются на более мелкие с образованием эмульсии. В качестве ПАВов в тонком кишечнике выступают соли жирных кислот и продукты неполного гидролиза триацилглицеринов или фосфолипидов, однако основную роль в этом процессе играют желчные кислоты.

Желчные кислоты, как уже упоминалось, относятся к соединениям стероидной природы. Они синтезируются в печени из холестерола и поступают в кишечник вместе с желчью. Различают первичные и вторичные желчные кислоты. Первичными являются те желчные кислоты, которые непосредственно синтезируются в гепатоцитах из холестерола: это холевая кислота и хенодезоксихолевая кислота. Вторичные желчные кислоты образуются в кишечнике из первичных под действием микрофлоры: это литохолевая и дезоксихолевая кислоты. Все желчные кислоты поступают в кишечник с желчью в коньюгированных формах, т.е. в виде производных, образующихся при взаимодействии желчных кислот с гликоколом или таурином:

Кроме наличия ПАВов для эмульгирования имеют значение постоянное перемешивание содержимого кишечника при перистальтике и образование пузырьков СО2 при нейтрализации кислого содержимого желудка, поступающего в двенадцатиперстную кишку, бикарбонатами сока поджелудочной железы, поступающего в этот же отдел тонкого кишечника.

1.2.2. Всасывание продуктов переваривания липидов

В стенку кишечника легко всасываются вещества, хорошо растворимые в воде. Из продуктов расщепления липидов к ним относятся, например, глицерол, аминоспирты и жирные кислоты с короткими углводородными радикалами (до 8 - 10 атомов "С"), натриевые или калиевые соли фосфорной кислоты. Эти соединения из клеток кишечника обычно поступают непосредственно в кровь и вместе с током крови транспортируются в печень.

В то же время большинство продуктов переваривания липидов: высшие жирные кислоты, моно- и диацилглицерины, холестерол, лизофосфолипиды и др. плохо растворимы в воде и для их всасывания в стенку кишечника требуется специальный механизм. Перечисленные соединения, наряду с желчными кислотами и фосфолипидами, образуют мицеллы. Каждая мицелла состоит из гидрофобного ядра и внешнего мономолекулярного слоя амфифильных соединений, расположенных таким образом, что гидрофильные части их молекул контактируют с водой, а гидрофобные участки ориентированы внутрь мицеллы, где они контактируют с гидрофобным ядром. В состав мономолекулярной амфифильной оболочки мицеллы входят преимущественно фосфолипиды и желчные кислоты, сюда же могут быть включены молекулы холестерола. Гидрофобное ядро мицеллы состоит преимущественно из высших жирных кислот, продуктов неполного расщепления жиров, эфиров холестерола , жирорастворимых витаминов и др.

Благодаря растворимости мицелл возможен транспорт продуктов расщепления липидов через жидкую среду просвета кишечника к щеточной каемке клеток слизистой оболочки, где эти продукты всасываются. В норме всасывается до 98% пищевых липидов.

Поступившие в энтероциты мицеллы разрушаются. Всосавшиеся продукты расщепления экзогенных липидов превращаются в энтероцитах в липиды, характерные для организма человека, и далее они поступают во внутреннюю среду организма. Высвободившиеся при распаде мицелл желчные кислоты из энтероцитов или поступают обратно в кишечник,или же поступают в кровь и через воротную вену оказываются в печени. Здесь они улавливаются гепатоцитами и вновь направляются в желчь для их повторного использования.

Такая энетро-гепатическая циркуляция желчных кислот, обеспечивающая их неоднократное использование, позволяет существенно снизить объем их ежесуточного синтеза. Общий пул желчных кислот в организме составляет 2,8 - 3,5 г. Они совершают 5-6 оборотов в сутки. Конечно, часть желчных кислот ежесуточно теряется с калом. Эти потери составляют по разным оценкам от 0,5г до 1,0 г в сутки. Потери восполняются их синтезом из холестерола.

Кстати, при нарушении поступления желчных кислот в кишечник в результате закупорки желчевыводящих путей больше страдает процесс всасывания продуктов расщепления липидов в стенку кишечника, нежели механизм переваривание липидов. Именно поэтому каловые массы у таких больных содержат большое количество солей высших жирных кислот, а не неизмененных липидов. Естественно, что в этой ситуации нарушается и всасывание жирорастворимых витаминов, так как они поступают в энтероциты также в составе мицелл.

1.3. Ресинтез липидов в кишечной стенке

В кишечной стенке всосавшиеся ацилглицерины могут подвергаться дальнейшему расщеплению с образованием свободных жирных кислот и глицерола под действием липаз, отличных от соответствующих ферментов, работающих в просвете кишечника. Часть моноацилглицеринов может без предварительного расщепления превращаться в триацилглицерины по так называемому моноацилглицериновому пути. Все высшие жирные кислоты, всосавшиеся в клетки кишечника, используются в энтероцитах для ресинтеза различных липидов.

Высшие жирные кислоты перед их включением в состав более сложных липидов, должны быть активированы. Процесс активации высших жирных кислот состоит из двух этапов:

а) на первом этапе идет взаимодействие высших жирных кислот с АТФ с образованием ациладенилата:

Образующийся в ходе реакции пирофосфат расщепляется на два остатка фосфорной кислоты и реакция образования ациладенилата становится необратимой - термодинамический контроль направления процесса.

б) на втором этапе ациладенилат взаимодействует с НS-КоА с образованием

Образование ацил-КоА катализируется ферментом ацил-КоА-синтетазой ( тиокиназой ), причем промежуточное соединение -- ациладенилат - остается связанным в активном центре фермента и в свободном виде не обнаруживается.

В ходе активации высшей жирной кислоты АТФ распадается до АМФ и двух остатков фосфорной кислоты, таким образом, активация жирной кислоты обходится клетке в 2 макроэргических эквивалента. Во всех своих превращениях в клетках жирные кислоты участвуют в активированной форме.

1.3.1. Ресинтез триацилглицеринов в стенке кишечника

При поступлении в энтероциты моноацилглицеринов, в особенности это касается 2-моноацилглицеринов, они путем последовательного двойного ацилирования могут быть превращены в триацилглицерины:

При наличии свободного глицерола в клетках кишечника ресинтез триглицеридов может идти через фосфатидную кислоту:

а) В начале идет активация глицерола при участии фермента глицеролкиназы:

б) Затем при последовательном переносе двух ацильных остатков образуется фосфатидная кислота:

Реакции катализируются двумя различными ацилтрансферазами.

в) Далее от фосфатидной кислоты гидролитическим путем отщепляется остаток фосфорной кислоты ( реакция катализируется фосфатазой фосфатидной кислоты ) с образованием диглицерида:

г) К образовавшемуся диглицериду с помощью ацилтрансферазы присоединяется третий остаток высшей жирной кислоты: В результате образуется триглицерид.

1.3.2. Ресинтез фосфолипидов в кишечной стенке

При поступлении в энтероциты лизофосфолипидов они подвергаются ацилированию по второму атому углерода глицерола и превращаются в фосфолипиды.

Клетки кишечника способны ресинтезировать фосфолипиды и из поступающих в них при пищеварении свободных жирных кислот, глицерола и аминоспиртов. Этот процесс можно разбить на три этапа:

а) образование диацилглицерида , ранее нами рассмотренное;

б) активация аминоспирта: аминоспирт, например, этаноламин подвергается при участии этаноламинкиназы энергозависимому фосфорилированиию:

затем при взаимодействии фосфорилированного аминоэтанола с ЦТФ идет образование активированной формы аминоспирта - ЦДФ-этаноламина:

Реакция катализируется фосфоэтаноламинцитидилтрансферазой. Образовавшийся в ходе реакции пирофосфат расщепляется пирофосфатазай -- термодинамический контроль направления процесса, с которым мы уже знакомились.

в) образование глицерофосфолипида:

ЦДФ-этаноламин + диглицерид ДД> фосфатидилэтаноламин + ЦМФ

Реакция катализируется фосфоэтаноламин-диацилглицеролтрансферазой.

С помощью подобного механизма может синтезироваться и фосфатидилхолин.

1.4. Транспорт липидов из кишечника к органам и тканям

Смесь всосавшихся и ресинтезированных в стенке кишечника липидов поступает в лимфатическую систему, а затем через грудной лимфатический проток в кровь и с током крови распределяется в организме. Поступление липидов в лимфу наблюдается уже через 2 часа после приема пищи, алиментарная гиперлипидемия достигает максимума через 6 - 8 часов, а через 10 - 12 часов после приема пищи она полностью исчезает.

Триглицериды, фосфолипиды, холестерол практически не растворимы в воде, в связи с чем они не могут транспортироваться кровью или лимфой в виде одиночных молекул. Перенос всех этих соединений осуществляется в виде особым образом организованных надмолекулярных агрегатов -- липопротеидных комплексов или просто липопротеидов.

В состав липопротеидов входят молекулы липидов различных классов и молекулы белков. Все липопротеиды имеют общий план структуры: амфифильные молекулы белков, фосфолипидов и свободного холестерола образуют наружную мономолекулярную оболочку частицы, в которой гидрофильные части молекул этих соединений направлены кнаружи и контактируют с водой, а гидрофобные части молекул обращены вовнутрь частиц, участвуя в образовании гидрофобного ядра частицы. В состав гидрофобного ядра липопротеидов входят триглицериды и эстерифицированный холестерол, сюда же могут включаться другие гидрофобные молекулы, например, молекулы жирорастворимых витаминов.

Существует несколько классов липопротеидных частиц, отличающихся друг от друга по составу, плавучей плотности и электрофоретической подвижности: хиломикроны (ХМ), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) , липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и некоторые другие. В транспорте экзогенных липидов, т.е. липидов, поступающих во внутреннюю среду организма из кишечника, принимают участие главным образом ХМ и ЛПОНП.

Состав хиломикронов ( ХМ ) и липопротеидов очень низкой

очень низкой плотности ( ЛПОНП ) в % от массы частиц

Ведущую роль в транспорте экзогенных липидов играют хиломикроны, поэтому мы остановимся пока только на их метаболизме. Хиломикроны поступают в лимфатическую систему, а затем вместе с лимфой поступают в кровь и попадают вместе с током крови в капилляры различных органов и тканей.

На поверхности эндотелия капилляров имеется фермент липопротеидлипаза, закрепленная там с помощью гепарансульфата. Липопротеидлипаза расщерляет триглицериды хиломикронов до глицерола и высших жирных жирных. Часть высших жирных кислот поступает в клетки, другая их часть связывается с альбуминами и уносится током крови в другие ткани. Глицерол также может или утилизироваться непосредственно в клетках данного органа, или уносится током крови. Кроме триглицеридов хиломикронов липопротеидлипаза способна гидролизовать триглицериды ЛПОНП.

Интересно, что липопротеидлипаза в капиллярах различных органов обладает различным сродством к триглицеридам ХМ и ЛПОНП. Например, сродство липопротеидлипазы капилляров миокарда к триглицеридам этих липопротеидов значительно выше, чем у липопротеидлипазы липоцитов. Поэтому в постабсорбционный период и при голодпнии, когда содержание ЛП-частиц в крови снижается, липлпротеидлипаза капилляров миокарда остается насыщенной субстратом, тогда как гидролиз триглицеридов в жировой ткани практически прекращается.

Хиломикроны, потеряв большую часть своих триглицеридов под действием липопротеидлипазы, превращаются в так называемые ремнантные ХМ. Эти ремнанты в дальнейшем или поглощаются печенью, где они полностью расщепляются, или же, по некоторым сведениям, в результате достаточно сложной перестройки их состава могут превращаться в ЛПВП. В норме спустя 10 - 12 часов после приема пищи плазма практически не содержит хиломикронов.

Перейдем к рассмотрению внутриклеточных процессов расщепления и синтеза липидов различных классов: жирных кислот, триглицеридов, фосфолипидов, сфинголипидов и стероидов.

2.1. Окисление жирных кислот в клетках

Высшие жирные кислоты могут окисляться в клетках тремя путями:

а) путем a-окисления,

б) путем b-окисления,

в) путем w-окисления.

Процессы a- и w-окисления высших жирных кислот идут в микросомах клеток с участием ферментов монооксигеназ и играют в основном пластическую функцию -- в ходе этих процессов идет синтез гидроксикислот, кетокислот и кислот с нечетным числом атомов углерода, необходимых для клеток. Так, в ходе a-окисления жирная кислота может быть укорочена на один атом углерода, превращаясь таким образом в кислоту с нечетным числом атомов"C", в соответствии с приведенной схемой:

2.1.1. b-Окисление высших жирных кислот Основным способом окисления высших жирных кислот, по крайней мере в отношении общего количества окисляющихся в клетке соединений данного класса, является процесс b-окисления, открытый Кноопом еще в 1904 г. Этот процесс можно определить как процесс ступенчатого окислительного расщепления высших жирных кислот, в ходе которого идет последовательное отщепление двухуглеродных фрагментов в виде ацетил-КоА со стороны карбоксильной группы активированной молекулы высшей жирной кислоты.

Поступающие в клетку высшие жирные кислоты подвергаются активации с превращением их в ацил-КоА ( R-CO-SKoA), причем активация жирных кислот происходит в цитозоле. Сам же процесс b-окисления жирных кислот идет в матриксе митохондрий. В то же время внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для ацил-КоА, в связи с чем встает вопрос о механизме транспорта ацильных остатков из цитозоля в матрикс митохондрий.

Ацильные остатки переносятся через внутреннюю мембрану митохондрий с помощью специального переносчика, в качестве которого выступает карнитин ( КН ):

В цитозоле с помощью фермента внешней ацилКоА:карнитинацилтрансферазы ( Е1 на ниже приведенной схеме ) остаток высшей жирной кислоты переносится с коэнзима А на карнитин с образованием ацилкарнитина:

Ацилкарнитинин при участии специальной карнитин-ацилкарнитин-транслоказной системы проходит через мембрану внутрь митохондрии и в матриксе с помощью фермента внутренней ацил-КоА:карнитин-ацилтрансферазы ( Е2) ацильный остаток передается с карнитина на внутримитохондриальный коэнзим А. В результате в матриксе митохондрий появляется активированный остаток жирной кислоты в виде ацил-КоА; высвобожденный карнитин с помощью той же самой транслоказы проходит через мембрану митохондрий в цитозоль, где может включаться в новый цикл переноса. Карнитин-ацилкарнитин-транслоказа, встроенная во внутреннюю мембрану митохондрий, осуществляет перенос молекулы ацилкарнитина внутрь митохондрии в обмен на молекулу карнитина, удаляемую из митохондрии.

Активированная жирная кислота в матриксе митохондрий подвергается ступенчатому циклическому окислению по схеме:

В результате одного цикла b-окисления радикал жирной кислоты укорачивается на 2 атома углерода, а отщепившийся фрагмент выделяется в виде ацетил-КоА. Суммарное уравнение цикла:

В ходе одного цикла b-окисления, например,при превращении стеароил-КоА в пальмитоил-КоА с образованием ацетил-КоА, высвобождается 91 ккал/моль свободной энергии, однако основная часть этой энергии накапливается в виде энергии восстановленных коферментов, потери же энергии в виде теплоты составляют лишь около 8 ккал/моль.

Образовавшийся ацетил-КоА может поступать в цикл Кребса, где он будет окисляться до конечных продуктов или же может использоваться для других нужд клетки, например, для синтеза холестерола. Укороченный на 2 атома углерода ацил-КоА вступает в новый цикл b-окисления. В результате нескольких последовательных циклов окисления вся углеродная цепь активированной жирной кислоты расщепляется до "n" молекул ацетил-КоА, причем значение "n" определяется числом атомов углерода в исходной жирной кислоте.

Энергетический эффект одного цикла b-окисления можно оценить исходя из того, в ходе цикла образуются 1 молекула ФАДН2 и 1 молекула НАДН+Н . При их поступлении в цепь дыхательных ферментов будет синтезироваться 5 молекул АТФ ( 2 + 3 ). Если образовавшийся ацетил-КоА будет окислен в цикле Кребса, то клетка получит еще 12 молекул АТФ.

Для стеариновой кислоты суммарное уравнение ее b-окисления имеет вид:

Расчеты показывают, что при окислении стеариновой кислоты в клетке будет синтезироваться 148 молекул АТФ. При расчете энергетического баланса окисления из этого количества нужно исключить 2 макроэргических эквивалента, затрачиваемых при активации жирной кислоты ( в ходе активации АТФ расщепляется до АМФ и 2 Н3РО4). Таким образом, при окислении стеариновой кислоты клетка получит 146 молекул АТФ.

Для сравнения: при окислении 3 молекул глюкозы, содержащих также 18 атомов углерода, клетка получает только 114 молекул АТФ, т.е. высшие жирные кислоты являются более выгодным энергетическим топливом для клеток по сравнению с моносахаридами. По-видимому, это обстоятельство является одной из главных причин того, что энергетические резервы организма представлены преимущественно в виде триацилглицеринов, а не гликогена.

Общее количество свободной энергии, выделяющееся при окислении 1 моля стеариновой кислоты составляет около 2632 ккал, из них накапливается в виде энергии макроэргических связей синтезированных молекул АТФ около 1100 ккал.Таким образом, аккумулируется примерно 40% всей выделяющейся свободной энергии.

Скорость b-окисления высших жирных кислот определяется, во-первых, концентрацией жирных кислот в клетке и, во-вторых, активностью внешней ацил-КоА:карнитин-ацилтрансферазы. Активность фермента угнетается малонил-КоА. На смысле последнего регуляторного механизма мы остановимся несколько позднее, когда будем обсуждать координацию процессов окисления и синтеза жирных кислот в клетке.

2.1.2. Особенности окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и нена сыщенных жирных кислот

Окислительный распад жирных кислот с нечетным числом атомов углерода идет также путем b-окисления, но на заключительном этапе из этих соединений образуется пропионил-КоА, имеющий в своем составе 3 атома углерода. Пропионил-КоА не может ни окисляться путем b-окисления - необходимо соединение минимум с 4 атомами углерода, ни окисляться в цикле Кребса, поскольку в него могут поступать лишь двухуглеродные остатки ацетила.

В клетках существует специальный путь окисления пропионил-КоА, в ходе которого могут окисляться и пропионил-КоА, образующиеся при окислении углеродных скелетов некоторых аминокислот:

Фермент пропионил-КоА-карбоксилаза является биотин-зависимым ферментом. В свою очередь в структуру метилмалонил-КоА мутазы входит кобамидный кофактор; поэтому при недостатке в организме витамина В12 нарушается превращение метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА и с мочой начинает выделяться повышенное количество и пропионата, и метилмалоната. Определение содержания этих соединений в моче представляет собой ценный тест для диагностики В12-дефицитных состояний.

При окислении ненасыщенных жирных кислот, например, олеиновой или пальмитоолеиновой, имеющаяся в их составе двойная углерод-углеродная связь постепенно смещается к карбоксильному концу молекулы и в результате нескольких циклов b-окисления образуется еноил-КоА в котором, во-первых, двойная связь находится между третьим и четвертым атомами углерода, а, во-вторых, эта двойная связь имеет цис-конфигурацию. Однако в клетках есть специальный фермент из класса изомераз, который переводит двойную связь в углеродном радикале кислоты из положения 3,4 в положение 2,3 и изменяет цис-конфигурацию относительно двойной связи на транс-конфигурацию. За счет действия этой изомеразы преодолеваются стереохимические затруднения , возникающие при окислении ненасыщенных жирных кислот.

2.2."Мобилизация" триглицеридов жировой ткани

и проблема транспорта высших жирных кислот

В постабсорбционном периоде идет мобилизация энергетических резервов организма, в том числе мобилизация резервных триглицеридов жировой ткани. Образующиеся в ходе мобилизации высшие жирные кислоты через мембраны липоцитов поступают в кровяное русло и в комплексе с альбуминами переносятся с током крови в различные органы и ткани. Там они проникают через наружные клеточные мембраны внутрь клеток и связываются с специальным так называемым Z-белком. В комплексе с этим внутриклеточным белком-переносчиком они перемещаются в цитозоле к месту их использования.

Концентрация неэстерифицированных ( иначе свободных ) высших жирных кислот в плазме крови натощак составляет 0,68-0,88 мМ/л. Они очень быстро обмениваются в крови -- время их полужизни ( или полупериод их существования) в русле крови составляет около 4 минут. За сутки с током крови переносится до 150 г жирных кислот.

Кстати говоря, эта величина превышает величину суточного поступления липидов в организм, что свидетельствует о том, что значительная часть транспортируемых кровью высших жирных кислот являются продуктом их биосинтеза в организме из углеводов или углеродных скелетов аминокислот.

В условиях длительной интенсивной работы, требующей больших энергозатрат, жирные кислоты, поступающие из жировых депо, становятся основным видом "энергетического топлива". Значение их как энергетического топлива еще более возрастает при недостатке глюкозы в клетках органов и тканей, например при сахарном диабете или голодании.

Однако на пути эффективного использования клетками высших жирных кислот, поступающих из кровяного русла, встает так называемый "диффузионный барьер". Суть этого явления в следующем: высшие жирные кислоты на своем пути из кровяного русла в клетки должны пройти через гидрофильную фазу межклеточной среды. Но высшие жирные кислоты не растворимы в воде и скорость их движения через межклеточную среду ограничена. Даже если счесть,что через межклеточное вещество они идут, оставаясь в комплексе с альбуминами (примерно 4% всех альбуминов плазмы крови в течение часа покидают русло крови и такое же их количество возвращается в русло крови с лимфой), то и в этом случае скорость их движения через межклеточный матрикс остается явно недостаточной.

Выходом из положения является преобразование жирных кислот в печени в соединения с небольшой молекулярной массой, растворимые в воде: b-гидроксибутират и ацетоацетат, которые из печени поступают опять же в кровь, а затем из крови идут в органы и ткани. Естестсвенно, для них диффузионного барьера не существует и они служат эффективным энергетическим топливом. Эти соединения получили название - ацетоновые тела. К ацетоновым телам кроме уже 2 упомянутых кислот относится также ацетон. В то же время и в гепатоциты высшие жирные кислоты поступают, минуя диффузионный барьер, поскольку гепатоциты в печеночных синусах непосредственно контактируют с кровью.

2.3. Биосинтез и окислительный распад ацетоновых тел

Жирные кислоты, поступающие в гепатоциты, активируются и подвергаются b-окислению с образованием ацетил-КоА. Именно этот ацетил-КоА используется для синтеза ацетоновых тел: ацетоацетата, b-гидроксибутирата и ацетона, по ниже следующей схеме:

Образовавшиеся ацетоновые тела поступают из гепатоцитов в кровь и разносятся к клеткам различных органов. Этот процесс в той или иной мере идет постоянно и ацетоновые тела постоянно присутствуют в крови в концентрации до 30 мг/л. Ежесуточное их выделение с мочой не превышает 20 мг.

Ацетоновые тела в норме достаточно хорошо утилизируются клетками периферических тканей, в особенности это касается скелетных мышц и миокарда, которые значительную часть нужной им энергии получают за счет окисления ацетоновых тел. Лишь клетки центральной нервной системы в обычных условиях практически не утилизируют ацетоновые тела, однако при голодании даже головной мозг от 1/2 до 3/4 свой потребности в энергии может удовлетворять за счет окисления ацетоновых тел.

Ацетоацетат,поступающий в клетки различных тканей, прежде всего подвергается активации с помощью одного из двух возможных механизмов: .поступающие в дальнейшем в цикл Кребса, где ацетильные остатки окисляются до СО2 и Н2О.

Основным путем активации ацетоацетата в клетках является путь с участием тиафоразы. В гепатоцитах нет этого фермента. Именно поэтому образовавшийся в гепатоцитах ацетоацетат в них не активируется и не окисляется, тем самым создаются условия для " экспорта" ацетоацетата из гепатоцитов в кровь.

b-Гидроксибутират в клетках предварительно окисляется с участием НАД+ в ацетоацетат. Эта реакция катализируется ферментом b-гидроксибутиратдегидрогеназой.

По имеющимся в литературе сведениям ацетон также может окисляться в клетках периферических органов. Возможны два варианта его окисления: во-первых, он может расщепляться до ацетильного и формильного остатков; во-вторых, через пропандиол он может превращаться в пируват.

В экспериментах на крысах было показано, что меченые атомы углерода из ацетона могут появляться в глюкозе. Это в свою очередь означает, что атомы углерода из ацетил-КоА могут использоваться в организме крысы для синтеза глюкозы, хотя скорость этого процесса у крыс невелика. Происходят ли подобные превращения в организме человека Д пока еще неизвестно.

Ацетоновые тела, накапливаясь в крови и в тканях, оказывают ингибирующее действие на липолиз, в особенности это касается расщепления триглицеридов в липоцитах. Биологическая роль этого регуляторного механизма становится понятной, если принять во внимание, что ацтоацетат и гидроксибутират представляют собой достаточно сильные органические кислоты, в связи с чем их избыточное накопление в крови приводит к развитию ацидоза. Снижение уровня липолиза в клетках жировой ткани приводит к уменьшению притока высших жирных кислот в гепатоциты и к снижению скорости образования ацетоновых тел и, следовательно, снижению их содержания в крови.

2.4. Окисление глицерола

Энергетическая эффективность окисления глицерола:

Синтез АТФ за счет субстратного окислительного фосфорилирования - 2 АТФ + ГТФ

Синтез АТФ за счет окислительного фосфорилирования в цепи дыхательных ферментов: 6 НАДН+Н+ ДД> 18 АТФ + ФАДН2ДД> 2 АТФ, т.е. максимум 20 АТФ

Таким образом,при полном окислении глицерола в клетке будет синтезировано максимум 23 молекулы АТФ. За вычетом 1 израсходованной на активацию глицерола молекулы АТФ полный выход АТФ при окислении глицерола составит 22 АТФ.

Следует иметь в виду, что на долю глицерола приходится лишь от 3% до 5% от общей массы триглицеридов, поэтому сколь-либо существенного вклада в обеспечении энергией клеток различных органов и тканей окисление глицерола вносить не может.

2.5. Эндогенный синтез высших жирных кислот

В органах и тканях человека синтезируются почти все необходимые для организма высшие жирные кислоты, за исключением эссенциальных полиеновых жирных кислот. Эти высшие жирные кислоты используются в клетках обычно для синтеза более сложных липидов, таких как триглицериды, фосфолипиды или сфинголипиды.

Исходным соединением для синтеза высших жирных кислот является ацетил-КоА, который может образовываться в клетках из различных соединений. С этой целью используется в основном ацетил-КоА, образующийся при окислительном расщеплении моносахаридов, однако в этот процесс может вовлекаться и ацетил-КоА, образовавшийся при расщеплении углеродных скелетов аминокислот.

Синтез высших жирных кислот, по-видимому, может протекать в клетках различных органов и тканей. однако основная масса соединений этого класса синтезируется все же в печени и в жировой ткани, а важнейшим субстратом, продукты метаболизма которого используются для синтеза липидов, является глюкоза. С наибольшей интенсивностью этот синтез идет в период абсорбции глюкозы в желудочно-кишечном тракте, когда концентрация глюкозы в крови повышена.

Ацетил-КоА, используемый при липогенезе, образуется в основном в матриксе митохондрий при окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты. Синтез же высших жирных кислот идет в цитозоле. Учитывая, что внутренняя мембранна митохондрий непроницаема для ацетил-КоА, прежде всего необходимо рассмотреть систему транспорта ацетильных остатков из матрикса митохондрий в цитозоль.

2.5.1. Транспорт ацетильных групп из митохондрий в цитозоль

В матриксе митохондрий Ацетил-КоА взаимодействует с оксалоацетатом ( см. схему ) с образованием цитрата - обычная реакция цикла Кребса, катализируемая цитратсинтазой. Цитрат переносится из матрикса митохондрий в цитозоль с помощью специальной транспортной системы. В цитозоле цитрат при участии АТФ и HS-KoA расщепляется ная\_ я.ацетил-КоА и оксалоацетат, реакция катализируется АТФ-цитратлиазой. Образовавшийся оксалоацетат при участии цитозольной малатдегидрогеназы восстанавливается в малат, причем донором восстановительных эквивалентов выступает НАДН+Н+. На следующем этапе малат при участии фермента малатдегидрогеназы декарбоксилирующей превращается в пируват с выделением СО2 , в ходе реакции идет восстановление НАДФ+ вя\_ я.НАДФН+Н+. Образовавшийся пируват поступает в матрикс митохондрий, где подвергается карбоксилированию с регенерацией оксалоацетата ( см. схеиу на сл. странице ).

Суммарное уравнение части этого процесса, протекающей в цитозоле:

В результате процесса в цитозоле появляются, во-первых, ацетильный остаток, используемый в дальнейшем в качестве пластического материала для синтеза высших жирных кислот, и, во-вторых, образуется НАДФН+Н+, который служит донором восстановительных эквивалентов при этом биосинтезе.

2.5.2. Синтез пальмитиновой кислоты

Синтез ВЖК идет путем последовательного присоединения к строящейся молекуле жирной кислоты двухуглеродных остатков, однако в самом процессе сборки используется лишь одна молекула ацетил-КоА.Источником остальных двухуглеродных фрагментов выступает малонил-Коа. Малонил-КоА, в свою очередь, синтезируется путем энергозависимого карбоксилирования ацетил-КоА:

Промежуточные продукты синтеза высщих жирных кислот в цитозоле в свободном виде не появляются, а конечным продуктом синтеза является пальмитиновая кислота, в связи с чем ферментная система, обеспечивающая этот синтез получила название пальмитоилсинтетазы.

В клетках микроорганизмов эта система состоит из 6 ферментов и одного дополнительного белка, не обладающего ферментативной активностью, но выполняющего роль акцептора ( или переносчика) строящейся молекулы жирной кислоты. Таким образом, в клетках микроорганизмов пальмитоилсинтетаза представляет собой типичный метаболон.

Пальмитоилсинтетаза клеток животных представляет собой белок, состоящий из двух полипептидных цепей: субъединицы А и субъединицы В. Обе полипептидные цепи имеют полидоменную структуру, причем на каждом из доменов имеется свой функциональный центр, способный катализировать ту или иную промежуточную реакцию биосинтеза высших жирных кислот; кроме того, один из доменов имеет центр связывания синтезируемой жирной кислоты. Таким образом, в целом эта структура представляет собой типичный полифункциональный фермент.

Каждая полипептидная цепь имеет два участка связывания ацильных остатков. В одном из них ( домен 6 ) имеется остаток фосфопантетеина, соединенный с радикалом серина полипептидной цепи:

Функциональной группой фосфопантетеина, к которой присоединяется синтезируемая жирная кислота, является его SH-группа. В другом участке полипептидной цепи ( домен 1) также имеется SH-группа цистеина, принимающая непосредственное участие в процессе биосинтеза. Поскольку для проявления синтетазной активности необходимо участие обеих сульфгидририльных групп, сближенных между собой, пальмитоилсинтетазный комплекс активен только в виде димера.

На первом этапе этого процесса при участии домена 2, обладающего трансацилазной активностью , на пальмитоилсинтетазу последовательно переноросятся остатки ацетила и малонила, причем малонид переносится на SH-группу фосфопантетеина, а остаток ацетила на Sh-группу цистеинового остатка:

На следующем этапе при участии домена, обладающего кетоацилсинтетазной активностью (домен 1), остаток ацетила переносится с сульфгидрильной группы цистеина на второй атом углерода малонильного остатка, связанного с сульфгидрильной группой фосфопантетеина, с образованием 3-кетоацила; одновременно идет отщепление карбоксильной группы малонильного остатка в виде СО2:

Затем в ходе трех последовательно идущих реакции происходит восстановление карбонильной группы у третьего атома углерода ацильного остатка до группировки "ДСН2Д" :

Итогом описанных превращений является образование бутирил-КоА, имеющего в своем составе 4 атома углерода и насыщенный углеводородный радикал. На этом заканчивается первый цикл синтеза высшей жирной кислоты.

Началом второго цикла служит присоединение следующего остатка малонила к HS-группе пальмитоилсинтетазы:

Затем идет реакция конденсации с переносом остатка синтезируемой жирной кислоты на второй атом углерода малонильного остатка с выделением СО2:

Далее реакции цикла повторяются и образуется шестиуглеродный насыщенный ацильный остаток, связанный с пальмитоилсинтетазой.

Циклы синтеза продожаются до тех пор, пока на пальмитоилсинтетазе не образуется остаток пальмитиновой кислоты. После этого при участии домена 7, обладающего тиоэстеразной активностью, идет гидролиз тиоэфирной связи и свободная пальмитиновая кислота покидает пальмитоилсинтетазу.

Из приведенного суммарного уравнения следует, что в синтезе пальмитиновой кислоты используется только одна молекула ацетил-КоА и 7 молекул малонил-КоА. Интересно, что при декарбоксилировании малонил-КоА в 3-кетоацилсинтетазной реакции всегда выделяется в виде СО2 тот атом углерода малонила, который был включен в него из СО2 при карбоксилировании ацетил-КоА, что было однозначно доказано в экспериментах с использованием 14СО2.

Для синтеза пальмитиновой кислоты необходимы восстановительные эквиваленты в виде НАДФН+Н+. Половину необходимого количества НАДФН+Н+ клетка нарабатывает при транспорте ацетильных остатков из митохондрий в цитозоль, источником остальной части восстановительных эквивалентов является пентозный цикл окисления углеводов.

По-видимому, на димерной молекуле пальмитоилсинтетазы может синтезироваться сразу две молекулы пальмитиновой кислоты. Работа этого полифункционального фермента обеспечивает высокую эффективность процесса и устраняет конкуренцию с другими метаболическими процессами в клетке за промежуточные продукты синтеза. Активность пальмитоилсинтетазы угнетаются по аллостерическому механизму избыточными концентрациями свободной пальмитиновой кислоты в клетке.

2.5.3. Синтез других высших жирных кислот

Из пальмитиновой кислоты в клетках могут синтезироваться другие высшие жирные кислоты. Насыщенные высшие жирные кислоты синтезируются путем последовательного удлиннения углеводородного радикала на два углеродных атома в ферментных системах клетки, отличных от пальмитоилсинтетазы. Источником двухуглеродных фрагментов при синтезе других высших жирных кислот в цитозоле служит малонил-КоА, тогда как в митохондриальных системах удлиннения ацильного радикала используется ацетил-КоА.

Мононенасыщенные или моноеновые высшие жирные кислоты синтезируются в клетках из насыщенных жирных кислот с тем же числом атомов углерода. Двойная связь образуется в первую очередь между 9 и 10 атомами "C" углеродной цепи при участии микросомальной десатуразной системы. Принцип ее работы представлен на схеме:

Дополнительные двойные связи в молекулу ненасыщенной жирной кислоты в клетках животных могут вводиться только в участок углеродной цепи между карбоксильной группой и уже имеющейся двойной связью. Поэтому животные не способны синтезировать такие полиеновые высшие жирные кислоты, как линолевая или линоленовая. Арахидоновая кислота может синтезироваться в клетках животных из одной из линоленовых кислот, однако в условиях недостаточного поступления линоленовой кислоты с пищей арахидоновая кислота также становится незаменимой жирной кислотой.

3.1. Обмен триглицеридов в тканях

Триглицериды синтезируются в клетках различных органов и тканей в качестве резервных питательных веществ, однако их синтез с наибольшей интенсивностью протекает в клетках печени и в клетках жировой ткани. Для синтеза необходимы высшие жирные кислоты и глицерол. Высшие жирные кислоты или поступают в клетки из плазмы крови, или же синтезируются в них из ацетил-КоА. Глицерол может поступать в клетки из плазмы крови, однако основным источником глицерола для синтеза триглицеридов и фосфолипидов в клетках служит фосфодигидроксиацетон - промежуточный продукт расщепления глюкозы.

Высшие жирные кислоты участвуют в биосинтезе триглицеридов в виде своих активированных производных - ацил-КоА. Необходимый для синтеза 3-фосфоглицерол образуется или путем восстановления фосфодигидроксиацетона ( реакция катализируется глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой за счет обратимости ее действия ), или за счет фосфорилирования свободного глицерола (реакция катализируется АТФ-зависимой глицеролкиназой).

После образования 3-фосфоглицерола за счет двух последовательных реакций ацилирования образуется фосфатидная кислота. От нее гидролитическим путем отщепляется остаток фосфорной кислоты с образованием диглицерида, а затем с помощью еще одной реакции ацилирования завершается синтез триацилглицерина.

Синтез резервных триацилглицеринов идет в основном в период абсорбции продуктов пищеварения и поступления их во внутреннюю среду организма. В постабсорбционном периоде идет мобилизация резервных триглицеридов. Они расщепляются в клетках под действием ферментов липаз.

При распаде триглицеридов в липоцитах жировой ткани по последним данным работают три различных фермента

Наименьшей активностью среди трех ферментов, участвующих в расщеплении триацилглицерина обладает триацилглицеридлипаза, поэтому активностью именно этого фермента определяется скорость гидролиза триглицеридов в целом. Триацилглицероллипаза является регуляторным ферментом, активность которого изменяется под влиянием ряда гормонов, таких как норадреналин, адреналин, глюкагон и др.

3.2. Обмен фосфолипидов в тканях

Все необходимые организму глицерофосфолипиды могут синтезироваться в его клетках, причем в клетках могут функционировать несколько альтернативных метаболических путей биосинтеза глицерофосфолипидов.

При наличии в клетках свободных аминоспиртов может функционировать тот же самый путь биосинтеза этаноламинфосфатидов или холинфосфатидов, что и при их ресинтезе в стенке кишечника. Поскольку мы его ранее уже рассматривали, представлена лишь краткая схема этого метаболического пути:

Альтернативным вариантом синтеза может быть путь синтеза с промежуточным образованием активированной формы фосфатидной кислоты. Сама фосфатидная кислота образуется уже известным нам путем, а далее она взаимодействует с цитидинтрифосфатом (ЦТФ) с образованием активного фосфатидата. Этот вариант синтеза работает в клетках в тех случаях, когда в них нет свободных аминоспиртов. Серин же является заменимой аминокислотой и может синтезироваться из 3-фосфоглицерата - промежуточного продукта расщепления глюкозы. Разумеется, синтез серина будет возможным лишь при одновременном наличии в клетке источника аминного азота.

Синтезированный таким образом фосфатидилсерин может быть преобразован в клетке в фосфатидилэтаноламин и, далее, в фосфатидилхолин:

Рассматриваемый вариант синтеза играет важную роль в метаболизме клеток еще и потому, что с его помощью в клетках синтезируются инозитолфосфатиды, которые, как мы узнаем несколько позднее, играют существенную роль в механизме действия ряда гормонов.

Кроме ранее рассмотренных путей фосфатидилсерин может быть синтезирован в клетке в ходе обменной реакции:

Расщепление глицерофосфолипидов в клетках идет при участии ферментов фосфолипаз. Фосфолипаза А2 катализирует гидролиз сложноэфирной связи между ацильным остатком и вторым атомом углерода глицерола. Образовавшийся лизофосфолипид может либо подвергаться реацилированию с образованием новой молекулы глицерофосфолипида, либо при участии фермента лизофосфолипазы теряет второй ацильный остаток, превращаясь таким образом в глицеролфосфорильное производное. Последнее в свою очередь может расщепляться гидролазой до глицерол-3-фосфата и аминоспирта.

Возможен альтернативный путь расщепления глицерофосфолипидов, в ходе которого вначале под действием фосфолипазы А1 от фосфолипида отщепляется ацильный остаток от "C1" глицерола, затем под действием фосфолипазы А2 отщепляется второй ацильный остаток и на заключительном этапе идет отщепление аминоспирта с образованием свободного глицерол-3-фосфата.

3.3. Представление о путях синтеза и распада сфинголипидов

Сфинголипиды, подобно глицерофосфолипидам, не являются незаменимыми компонентами пищи и могут синтезироваться из других соединений. Для их синтеза нужен в первую очередь сфингозин, который образуется в ходе нескольких последовательных реакций из пальмитоил-КоА и серина; необходимы активированные жирные кислоты в виде ацил-КоА-производных; необходимы также или активированный холин в виде ЦДФ-холина для синтеза сфингомиелинов, или активированные мономеры углеводной природы в виде их УДФ-производных для синтеза цереброзидов или ганглиозидов.

При синтезе ганглиозидов активированной формой сиаловой кислоты является ее ЦДФ-производное.

Расщепление сфинголипидов в клетках происходит в лизосомах при участии имеющихся в этих органеллах различных кислых лизосомальных гидролаз. Углеводные компоненты гликосфинголипидов расщепляются при участии различных лизосомальных гликозидаз. Сфингомиелин расщепляется на церамид и фосфорилхолин при участии сфингомиелиназы. Образовавшийся же при деградации различных сфинголипидов церамид гидролизуется при участии церамидазы на сфингозин и высшую жирную кислоту. Продукты деградации поступают из лизосом в цитозоль, где они могут использоваться в биосинтезах или расщепляться до конечных продуктов.

3.4. Обмен холестерола

Суточная потребность человека в холестероле составляет около 1г, причем вся потребность в этом соединении может быть удовлетворена за счет его эндогенного синтеза. В то же время экзогенный, т.е. пищевой, холестерол также эффективно усваивается организмом. У здорового человека поступление холестерола с пищей и его эндогенный синтез хорошо сбалансированы. Так, поступление 2-3 г холестерола с пищей почти полностью тормозит эндогенный синтез; вместе с тем его полное отсутствие в пище приводит к тому, что в сутки в организме будет синтезироваться около 1 г холестерола. Основным органом, в котором идет синтез холестерола, является печень. В печени синтезируется от 50% до 80% эндогенного холестерола, от 10% до 15% холестерола синтезируется в клетках кишечника, около 5% образуется в коже. Объем синтеза холестерола в других органах и тканях незначителен, хотя ферментные системы, обеспечивающие синтез этого соединения, присутствуют в клетках большинства органов и тканей. В условиях обычного пищевого рациона во внутреннюю среду организма поступает около 300 мг экзогенного холестерола, а 500 700 мг холестерола организм получает за счет его эндогенного синтеза.

Общее содержание холестерола в организме составляет около 140 г. Основная масса этого соединения включена в состав клеточных мембран. Однако около 10 г холестерола постоянно находится в плазме крови, входя в состав ее липопротеидов. Концентрация холестерола в плазме крови составляет 3,5-6,8 мМ/л. причем примерно 2/3 всего холестерола плазмы крови представлены в ней в виде стероидояПв - сложных эфиров холестерола и высших жирных кислот, преимущественно линолевой и олеиновой. Избыток холестерола в клетках также запасается в виде эфиров олеиновой кислоты. тогда как в состав мембран входит свободный холестерол.

Холестерол используется в организме для синтеза желчных кислот, из него также синтезируются стероидные гормоны, в коже из 7-дегидрохолестерола под действием ультрафиолетовой радиации образуется витамин Д.Избыток холестерола выводится из оргаяПнизмаяП с желчью; по-видимому, часть избыточного холестерола может

поступать в просвет кишечника непосредственно из его стенки. Таким образом, холестериновый гомеостаз в организме есть результат динамического равновесия, во-первых, процессов его поступления в организм и эндогенного синтеза и, во-вторых, процессов использования холестерола для нужд клеток и его выведения из организма.

Холестерол синтезируется в клетках из двухуглеродных группировок ацетил-КоА. Процесс синтеза холестерола включает в себя порядка 35 последовательных энзиматических реакций и может быть разбит на 5 этапов:

а) образование из ацетил-КоА мевалоновой кислоты;

б) образование из мевалоновой кислотой активированных пятиуглеродных группировок - изопентенилпирофосфата и диметилаллилпирофосфата ( активных изопреноидных группировок);

в) конденсация изопреноидных группировок с образованием сквалена;

г) циклизация сквалена в ланостерин;

д) преобразование ланостерина в холестерол.

На втором этапе мевалоновая кислота в результате ряда последовательных превращений, включающих в себя три реакции фосфорилирования и декарбоксилирование, преобразуется в изопентенилпирофосфат (ИППФ), а последний может изомеризоваться в диметилаллилпирофосфат(ДМАПФ):

На третьем этапе из активных изопреноидных единиц ИППФ и ДМАПФ путем последовательной конденсации образуется сквален, имеющий в своей структуре 30 атомов "C":

На четвертом этапе идет циклизация сквалена в соединение стероидной природы ланостерин, имеющий в своем составе 30 атомов углерода и на заключительном пятом этапе ланостерин, теряя три атома углерода, превращается в холестерол - циклический ненасыщенный спирт с 27 атомами "C" и стерановым ядром:

Следует отметить, что некоторые промежуточные продукты этого метаболического пути используются для синтеза других соединений. Так, фарнезилпирофосфат используется в клетках для синтеза коэнзима Q, необходимого для работы главной дыхательной цепи митохондрий, или долихола, принимающего участие в синтезе гетероолигосахаридных компонентов гликопротеидов.

Ключевая роль в регуляции синтеза холестерола в клетках принадлежит ферменту ГМГ-КоА-редуктазе. При повышении содержания холестерола в клетке, вне зависимости от того, синтезирован он в данной клетке или поступил в клетку извне, происходит снижение ГМГ-КоА-редуктазной активности в клетке. Установлено, что в данном случае речь не идет о прямом влиянии холестерола на активность фермента, в основе ингибирующего эффекта лежат другие механизмы. В литературе обсуждается несколько вариантов этих механизмов.

Во-первых, известно, что ГМГ-КоА-редуктаза встроена в мембраны эндоплазматической сети, в связи с чем накопление холестерола в этих мембранах может привести к конформационным изменениям мембраны, а, следовательно, и к изменению конформации фермента, понижающему его активность.

Во-вторых, установлено, что накопление холестерола в клетке приводит к увеличению содержания в ней гидроксипроиз водных холестерола, последние в комплексе с белком-переносчиком проникают в ядро и там угнетают транскрипцию гена, отвественного за синтез ГМГ-КоА-редуктазы. Угнетение транскрипции гена приводит к снижению количества фермента в клетке и торможению синтеза холестерола.

В третьих, предполагают, что активность ГМГ-КоА-редуктазы может регулироваться путем фосфорилирования - дефосфорилирования фермента при участии цАМФ-зависимой пртеинкиназы и фосфопротеинфосфатазы, однако в последнем случае речь идет не о внутриклеточной регуляции синтеза холестерола, а об изменение активности фермента в ответ на внешний регуляторный сигнал, например в ответ на появление в окружающей среде того или иного гормона.

Еще одним участком регуляции является превращение сквалена в ланостерин. Избыток холестерола в клетке снижает скорость этого превращения, но механизм регуляторного эффекта пока еще не выяснен.

3.5. Липидтранспортная система плазмы крови

3.5.1. Общая характеристика липидтранспортной системы

Липиды практически нерастворимы в воде, в связи с чем возникают проблема с их транспортом в организме. Мы уже частично касались этой проблемы, когда обсуждали транспорт липидов, поступающих из кишечника во внутреннюю среду организма, или жирных кислот из липоцитов в клетки других органов и тканей. Рассмотрим пути решения этой проблемы более детально.

Прежде всего следует знать основные показатели содержания липидов в плазме крови натощак для здорового взрослого человека в состоянии покоя. Представленные в далее приведенной таблице значения представляют собой усредненные данные; в различных руководствах по биохимии крови значения этих показателей несколько варьируют, но обычно не выходят из указанных границ.

Все липиды, присутствующие в крови, входят в состав смешанных надмолекулярных белково-липидных комплексов. Высшие жирные кислоты связаны с альбуминами плазмы крови, прочие липиды входят в состав липопротеидов плазмы крови. Любой липопротеид плазмы крови состоит из монослойной амфифильной оболочки, образованной молекулами апо-белков, фосфолипидов, сфинголипидов и свободного холестерола, и гидрофобного ядра, в состав которого входят триацилглицерины и эфиры холестерола, а также молекулы некоторых других липидов типа витамина Д или витамина Е. . Общее содержание липидов в ряду ХМ ДД> ЛПОНП ДД> ЛПНП ДД> ДД> ЛПВП постепенно снижается, тогда как содержание белков в том же ряду постепенно нарастает. Постепенно в том же ряду возрастает содержание фосфолипидов, а содержание триглицеридов - понижается. Наконец, содержание холестерола в ряду ХМ ДДД> ЛПОНП ДДД> ЛПНП увеличивается, но затем при переходе к ЛПВП оно снижается.

В зависимости от состава липопротеидных частиц они различаются по ряду свойств: плавучей плотности, электрофоретической подвижности и др., что используется при разделении липопротеидов плазмы крови на ряд классов.

В крови кроме описанных липопротеидных комплексов могут присутствовать и другие липопротеидные частицы. Так у здоровых людей в плазме крови всегда можно обнаружить фракцию липопротеидов промежуточной плотности ( ЛППП ). Они являются переходными частицами между ЛПОНП и ЛПНП как по составу, так и по некоторым свойствам, например, по величине плавучей плотности. Фракция липопротеинов высокой плотности состоит из двух подфракций: ЛПВП2 и ЛПВП3. Эти подфракции различаются между собой по содержанию в них холестерола: в ЛПВП2 его содержится в среднем около 23%, тогда как в ЛПВП3 - только 17%. При патологических состояниях в крови могут появляться и другие типы липопротеидных частиц, например b-ЛПОНП, ЛПа и др.

Белки, содержащиеся в липопротеидах, получили название апо-белков или апо-протеинов. Известно несколько семейств или классов этих белков: апо-А, апо-В, апо-С, апо-Д, апо-Е. В пределах каждого семейства имеется несколько индивидуальных белков, обозначаемых обычно с помощью римских цифр. Так, к белкам семейства апо-А относятся белки апо-А-I, апо-А-II и т.д. Апо-белки различных семейств входят в состав липопротеидов различных классов или в виде главных апо-белков, или в виде минорных компонентов. Главными апо-белками являются:

- для ХМ - белки апо-В48,

- для ЛПОНП - белки апо-В100 и апо-С,

- для ЛПНП - белки апо-В100,

- для ЛПВП - белки апо-А.

В то же время в любой из липопротеидных частиц присутствуют и другие апо-белки в качестве минорных компонентов. Так белки семейства апо-Е присутствуют в ЛПОНП, в ЛПНП и в ЛПВП. Липопротеидные частицы в процессе их циркуляции в кровяном русле могут обмениваться своими апопротеинами.

Апо-белки, входящие в состав липопротеидов, во-первых, участвуют в структурной организации липопротеидных частиц; во-вторых, они могут служить кофакторами ферментов ( по-видимому, белками-модуляторами), участвующих в обмене липидов липопротеидов: апо-С-II - активатор липопротеидлипазы, апо-А-II активатор печеночной триглицеридлипазы, апо-А-I и апо-С-I -активаторы лецитин-холестерол-ацилтрансферазы; в третьих, белки апо-В и апо-Е участвуют во взаимодействии липопротеидных частиц с их рецепторами на поверхности клеток различных тканей; в четвертых, эти белки могут участвовать в переносе молекул липидов между отдельными липопротеидными частицами или между липопротеидами и мембранами клеток, в частности, имеются сведения об участии белка апо-Д в подобного рода транспорте холестерола.

3.5.2. Метаболизм ЛПОНП и ЛПНП

Основная масса липопротеидов очень низкой плотности или ЛПОНП образуется в печени и участвует в транспорте синтезированных в гепатоцитах липидов к клеткам различных органов или тканей, т.е. участвует в транспорте эндогенных липидов. Небольшая часть ЛПОНП, как мы уже упоминали, образуется в кишечнике, принимая участие в транспорте экзогенных липидов.

Образование ЛПОНП в гепатоцитах начинается с синтеза апопротеина В100 на рибосомах, параллельно в гладком эндоплазматическом ретикуме идет синтез липидных компонентов ЛПОНП: триглицеридов, фосфолипидов и холестерола. Комплексы, состоящие из апо-протеинов и синтезированных липидов, представляющие собой так называемые насцентные ЛПОНП, поступают в аппарат Гольджи, где белки подвергаются гликозилированию, а затем путем обратного пиноцитоза поступают в кровяное русло. В русле крови к насцентным ЛПОНП присоединяются апобелки апо-С и апо-Е, источником которых, вероятно являются липопротеиды других классов, уже циркулирующие в крови. В результате обогащения апо-белками насцентные ЛПОНП превращаются в зрелые ЛПОНП.

Катаболизм ЛПОНП начинается на поверхности эндотелия капилляров периферических органов и тканей, куда они доставляются током крови. Под действием имеющейся на клетках эндотелия липопротеидлипазы происходит гидролиз триглицеридов ЛПОНП с образованием глицерола и высших жирных кислот. Продукты гидролиза поступают в клетки органов и тканей, хотя часть их может уносится током крови в другие органы. Потеряв в ходе воздействия на них липопротеидлипазы большую часть своих триглицеридов ЛПОНП превращаются в липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП).

Примерно 50% образовавшихся ЛППП захватываются печенью с помощью имеющихся в гепатоцитах В,Е-рецепторов. Эти рецепторы способны избирательно связать липопротеидные частицы, в составе которых имеются апопротеины В или апопротеины Е. К ним, в частности, относятся и ЛППП. После рецепторного захвата ЛППП-рецепторные комплексы поступают в гепатоциты, где и расщепляются. Вторая часть ЛППП превращается в русле крови в ЛПНП, что было однозначно доказано с помощью введения в кровь меченых по апо-В ЛПОНП, поскольку введенная метка обнаруживалась вначале в ЛППП, а затем в ЛПНП. Механизм преобразования ЛППП в ЛПНП окончательно не выяснен. Наиболее вероятным является предположение, согласно которому ЛППП подвергаются в русле крови воздействию еще одного фермента - печеночной триглицеридлипазы ( гепарин-освобождаемая липаза печени ), под действием которой продолжается гидролиз триглицеридов с снижением их содержания в липопротеидной частице в конечном итоге в среднем до 8%. В результате ЛППП превращаются в ЛПНП. В ходе преобразования ЛППП в ЛПНП происходят также изменения в апопротеидном составе липопротеидных частиц: ЛППП практически полностью теряют апо-С и апо-Е, которые, по-видимому, переносятся на липопротеидные частицы других классов.

При изучении дальнейшей судьбы были использованы ЛПНП, к которым была "пришита" меченая " 14С " сахароза. Эти исследования показали, что клетки практически всех органов способны поглощать ЛПНП, причем с наибольшей активностью этот процесс идет в печени - примерно 50% метки было обнаружено в гепатоцитах. Было также установлено, что до 80% меченых ЛПНП в течение суток покидают русло крови.

При утилизации ЛПНП в клетках периферических органов и тканей на первом этапе ЛПНП проникают из кровяного русла в межклеточное пространство или путем активного переноса через клетки эндотелия, или же через межэндотелиальные щели. Затем ЛПНП взаимодействуют с рецепторами ЛПНП ( В-рецепторы ) на поверхности клеток разного типа. Образующийся комплекс поглощается клетками и поступает в лизосомы, где и происходит его полное разрушение, а продукты расщепления ЛПНП используются клетками.

ЛПНП снабжают клетки периферических органов и тканей в основном холестеролом ( 50% массы ЛПНП ) и в какой-то мере фосфолипидами ( 22% массы ЛПНП ). Фосфолипиды, возможно, используются клетками для построения или обновления своих мембран. Холестерол, поступающий в составе ЛПНП, также используется в клетках для построения мембран. Избыточный холестерол подвергается этерификации при участии фермента ацил-КоА-холестерол ацилтрансферазы (АХАХ) и резервируется в клетке в виде вакуолей, содержащих преимущественно олеиновые эфиры холестерола. Поступающие с ЛПНП белки и триглицериды гидролизуются, а продукты их расщепления: аминокислоты, глицерол и высшие жирные кислоты утилизируются клетками.

Избыток холестерола в мембранах клеток нарушает их микровязкость и нарушая тем самым работу трансмембранных транспортных систем. Другими словами, избыток холестерола оказывает на клетки токсический эффект. Клетки периферических тканей располагают несколькими механизмами, предотвращающими избыточное накопление холестерола в их мембранах. Во-первых, при избыточном поступлении холестерола в клетку за счет рецептор-опосредованного захвата ЛПНП, количество В-рецепторов на поверхности клетки уменьшается. Во-вторых, излишнее накопление холестерола в мембранах тормозит работу собственного механизма синтеза холестерола в клетке путем угнетения активности ГМГ-редуктазы. Наконец, в третьих, избыток холестерола активирует работу АХАТ, переводя тем самым молекулы свободного холестерола в его эфиры, последние же резервируются в клетке в составе специальных вакуолей.

В печени ситуация несколько иная, так как холестерол, поступающий в гепатоциты вместе с ЛПНП, может или использоваться в ходе синтеза новых липопротеидных частиц, или может превращаться в желчные кислоты, или же может секретироваться в желчь и выводиться вместе с ней в кишечник. Следует отметить, что в последнее время появилось представление о двух раздельных пулах холестерола в гепатоцитах. Один пул формируется за счет его синтеза и используется для образования липопротеидов различных классов. Другой пул формируется в основном за счет холестерола, поступающего в гепатоциты из крови в составе ЛППП, ЛПНП и ЛПВП; этот холестерол или используется для синтеза желчных кислот, или секретируется в желчь. Насколько это представление справедливо - покажет время.

В целом же система липопротеидных частиц ЛПОНП Д> ЛППП Д> ЛПНП обеспечивает транспорт липидов, синтезированных в печени, в клетки периферических органов и тканей, что и иллюстрирует следующая далее схема:

3.5.3. Метаболизм ЛПВП

Общий пул липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), циркулирующих в крови, формируется из трех источников: за счет их образования в печени, за счет их поступления из кишечника и за счет их образования из ремнантных хиломикронов.

При образовании ЛПВП в печени вначале из липидов и апобелков, главным из которых является апо-А, формируются насцентные дисковидные липопротеидные частицы. Существенными,хотя и минорными белковыми компонентами ЛПВП являются апо-Е,апо-С и фермент лецитин:холестерол-ацилтрансфераза (ЛХАТ).

ЛХАТ катализирует реакцию между расположенными в наружном монослое липопротеида фосфолипидом и холестеролом с образованием эфира холестерола. Эфиры холестерола являются полностью гидрофобными молекулами, вследствие чего они переходят из внешнего монослоя частицы в ее гидрофобное ядро. Дисковидная частипостепенно превращается в зрелый сферический ЛПВП, поступающий в кровоток.

Представление о биологической роли ЛПВП еще не устоялось и является предметомб дискуссии. Наиболее популярной точкой зрения является следующая: ЛПВП являются липопротеидными частицами, осуществляющими захват избыточного холестерола из мембран клеток периферических тканей и транспортирующими этот холестерол или в печень, или в кишечник. В печени этот холестерол превращается в желчные кислоты, а его избыток может секретироваться гепатоцитами непосредственно в желчь и далее поступать в просвет кишечника. Поступивший вместе с ЛПВП в стенку кишечника холестерол или используется для синтеза хиломикронов и ЛПОНП, или же может секретироваться в просвет кишечника. В любом случае функционирование ЛПВП будет способствовать выведению излишнего холестерола из организма.

Важнейшую роль в акцепторной функции ЛПВП по отношению к холестеролу клеточных играет фермент ЛХАТ. ЛХАТ катализирует реакцию превращения свободного холестерола, входящего в состав амфифильной оболочки липопротеида, в его эфир, который будучи полностью гидрофобным. погружается из оболочки ЛПВП в его ядро, освобождая таким образом место в оболочке для связывания новой молекулы холестерола, источником которой и служат мембраны клеток, с которыми контактирует ЛПВП. Возможно, что доставку свободного холестерола из клеточных мембран на ЛПВП осуществляют специальные белки ( или белок ) - переносчики холестерола. В ходе процесса, катализируемого ЛХАТ происходит обогащение ЛПВП холестеролом. Подтверждением реальности этого процесса является наличие в плазме двух фракции ЛПВП - ЛПВП2 и ЛПВП3 , которые различаются по содержанию холестерола: в ЛПВП3 холестерола в среднем около 17%, а в ЛПВП2- около 23%. В таком случае ЛПВП3 поступают в кровь из печени или из кишечника, захватывают холестерол из клеточных мембран, переходя в ЛПВП2 , а ЛПВП2 поглощаются клетками печени или кишечника. В основе поглощения ЛПВП печенью лежит рецепторопосредованный их захват гепатоцитами с помощью имеющихся на мембранах клеток В,Е-рецепторов, поскольку известно, что в составе ЛПВП имеется апо-Е.

Возможен другой вариант поступления холестерола с ЛПВП в гепатоциты: на поверхности гепатоцитов имеется специальный фермент гепарин-освобождаемая липаза ( ГОЛП ). Этот фермент катализирует расщепление фосфолипидов ЛПВП при их контакте с поверхностью гепатоцита. В результате этого расщепления в наружном монослое ЛПВП нарушается баланс между количеством холестерола и фосфолипидов, который восстанавливается за счет перехода части холестерола, ставшего избыточным, с ЛПВП в гепатоцит.

Важным моментом в функционировании ЛПВП является способность ЛПВП обмениваться холестеролом или его эфирами с липопротеидами других классов, циркулирующих в крови. Существенную роль в этом обмене играет белок апо-Д, выступающий в качестве переносчика эфиров холестерола между отдельными липопротеидными частицами.

В целом липопротеиды крови образуют единую липидтранспортную систему крови, ответственную за перенос липидов различных классов как эндогенного, так и экзогенного происхождения. Липопротеиды отдельных классов могут обмениваться между собой как липидными, так и белковыми компонентами. Поэтому нарушения обмена одного из классов липопротеидов обычно сопровождаются сдвигами в метаболизме липопротеидов других классов.

4.1. Интеграция метаболических путей обмена липидов

Ранее нами были рассмотрены отдельные метаболические пути, обеспечивающие синтез и расщепление молекул липидов различных классов. В клетке эти метаболические пути взаимодействуют друг с другом, обеспечивая переключение потока вещества с одного метаболического пути на другой в соответствии с потребностями клеток. Кроме того, в любой живой системе обмен липидов связан с обменом соединений других классов,например, обменом углеводов или аминокислот.

Пищевые липиды являются источниками высших жирных кислот, глицерола, аминоспиртов и некоторых других соединений, используемых организмом для синтеза свойственных для него структурных или резервных липидов. Свободные высшие жирные кислоты, наряду с глицеролом и аминоспиртами образуются в организме также при расщеплении резервных или структурных липидов.

Еще одним источником высших жирных кислот может служить их синтез из ацетила-КоА, который в свою очередь может быть промежуточным продуктом обмена углеводов или аминокислот. Заметим, что жирные кислоты в клетках используются в различных метаболических путях клетки только в их активированной форме - в виде ацил-КоА.

Одним из ключевых метаболитов липидного обмена является ацетил-КоА, поскольку, во-первых, именно через это соединение осуществляется окислительное расщепление высших жирных кислот; во-вторых, через ацетил-КоА атомы углерода жирных кислот могут быть использованы для пластических целей - для синтеза холестерола или полипреноидов; в третьих, через ацетил-КоА в гепатоцитах углеродные цепи жирных кислот преобразуются в ацетоновые тела гидрофильные "топливные" молекулы, легко транспортируемые в клетки различных органов и тканей; в четвертых, через ацетил-КоА осуществляются метаболические превращения углеродных скелетов аминокислот и моносахаридов в жирные кислоты, используемые в дальнейшем для синтеза более сложных липидных молекул.

Соединения других классов - аминокислоты и моносахариды - в ходе своего метаболизма образуют промежуточные продукты, которые могут в дальнейшем использоваться в клетке как для синтеза высших жирных кислот, так и для образования других мономерных единиц, необходимых для синтеза сложных липидов: глицерола, этаноламина, холина, сфингозина и пр. Таким образом, обмен липидов оказывается тесно связанным с обменом соединений других классов, а метаболические пути обмена липидов различных классов являются частью общей метаболической сети, функционирующей в организме.

4.2. Регуляция обмена липидов на уровне организма

Липиды выполняют множество функций в организме, одной из важнейших среди них является обеспечение клеток различных органов и тканей энергией, т.к. от 30% до 40% всей необходимой ему энергии человек получает за счет окислительного расщепления соединений липидной природы. Интенсивность и направленность различных превращений липидов должны соответствовать потребности организма в энергетическом и пластическом материале. Поэтому крайне важными становятся как вопросы регуляции обмена липидов на уровне организма, так и проблема координации функционирования метаболических путей обмена липидов и метаболических путей обмена соединений других классов, обеспечивающих снабжение клеток необходимой им энергией. В конечном итоге, эффективная работа регуляторных и координирующих механизмов обеспечивает адаптацию организма к изменяющимся условиям его существования.

Так, в постабсорбционном периоде, когда поступление глюкозы и экзогенных липидов из кишечника во внутреннюю среду организма прекращается, потребность организма в энергии покрывается за счет расщепления резервных триглицеридов, основная масса которых сосредоточена в жировой ткани. В ходе мобилизация резервных триглицеридов образуются высшие жирные кислоты и глицерол, которые поступают из липоцитов вначале в кровь, а затем в клетки различных органов и тканей, где и окисляются с выделением необходимой клеткам энергии.

Этот процесс мобилизация резервных триглицеридов или липолиз стимулируется рядом гормонов, к числу которых относятся адреналин, норадреналин, глюкагон, b-липотропный гормон гипофиза, соматотропин, АКТГ, МСГ, кортизол, тироксин, тестостерон. Многие из этих гормонов являются активаторами гормон-чувствительной липазы липоцитов (триацилглицероллипазы). Для оптимального протекания большинства липолитических процессов необходимо присутствие кортизола, соматотропина и гормонов щитовидной железы. Сами по себе эти гормоны не оказывают прямого влияния на липолиз, а действуют как факторы, стимулирующие действие других гормонов.

Важнейшая роль в мобилизации резервных липидов в организме человека принадлежит адреналину ( вместе с норадреналином ), который выделяется в жировой ткани нервными окончаниями симпатической нервной системы. Вторым источником адреналина является мозговое вещество надпочечников, откуда адреналин доставляется в жировую ткань с током крови. Вероятно, адреналин из мозгового вещества надпочечников играет важную роль в мобилизации триглицеридов жировой ткани в условиях острого эмоционального стресса.

Адреналин взаимодействует со своим рецептором на наружной поверхности мембраны липоцита с образованием гормон-рецепторного комплекса. В ответ на образование гормон-рецепторного комплекса с помощью специального механизма происходит активация расположенной на внутренней поверхности наружной клеточной мембраны липоцита аденилатциклазы - фермента, синтезирующего из АТФ циклическую АМФ (цАМФ). Увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ активирует фермент протеинкиназу, которая осуществляет активацию триацилглицероллипазы путем ее фосфорилирования, т.е. путем ковалентной модификации фермента. Поскольку скорость липолиза лимитируется активностью триацилглицероллипазы, активация фермента приводит к ускорению гидролиза резервных триглицеридов и увеличению выхода высших жирных кислот и глицерола из липоцита в русло крови.

Гормоны глюкагон, b-липотропин, меланоцитстимулирующий гормон, кортикотропин активируют липолиз в жировой ткани, увеличивая концентрацию цАМФ в липоцитах с помощью механизма, сходного с механизмом активации липолиза под действием адреналина. Интересно, что существуют видовые различия в эффективности функционирования этих регуляторных механизмов: так, у птиц глюкагон является мощным стимулятором липолиза, тогда как липолитический эффект глюкагона у человека крайне незначителен.

Соматотропный гормон не оказывает прямого влияния на скорость расщепления триглицеридов в липоцитах, однако соматотропин увеличивает скорость синтеза аденилатциклазы за счет ускорения процесса транскрипции соответствующего гена. Увеличение содержания аденилатциклазы в липоцитах увеличивает эффект воздействия на жировую ткань таких гормонов как адреналин, b-липотропин и др.

Сходным образом оказывает стимулирующее влияние на липолиз и кортизол, поскольку этот гормон увеличивает содержание в липоцитах другого фермента - гормон-чувствительной липазы. Кортизол выступает в качестве стимулятора транскрипции гена, ответственного за синтез этого фермента. Повышение же содержания триацилглицероллипазы в липоцитах способствует более быстрому и более выраженному ответу клеток на воздействие на них гормонов типа адреналина.

Механизм действия тироксина на жировую ткань не совсем ясен. Известно, что этот гормон способствует более эффективной передаче стимулирующего сигнала с гормон-рецепторного комплекса на аденилатциклазу, в результате чего при воздействии на липоциты гормонов типа адреналина происходит более быстрая активация липолиза в этих клетках.

Основным гормоном, тормозящим липолиз в жировой ткани, является инсулин. Инсулин снижает содержание цАМФ в липоцитах, по-видимому, за счет активации фосфодиэстеразы, переводящей цАМФ в обычную АМФ. Снижение концентрации цАМФ в клетках приводит как к инактивации протеинкиназы, так и к активации фосфопротеинфосфатазы, в результате чего происходит дефосфорилирование гормон-чувствительной липазы с ее инактивацией и последующим торможением липолиза. Простагландины также снижают содержание цАМФ в липоцитах с последующим торможением липолиза в клетках.

В период абсорбции в клетках различных органов и тканей активно идет липогенез. Во внутреннюю среду организма из кишечника поступают глюкоза и другие моносахариды, а также триацилглицерины в составе ХМ или ЛПОНП. Моносахариды, поступающие в липоциты или в гепатоциты, используются в ходе липогенеза, являясь как источниками ацетил-КоА для синтеза высших жирных кислот, так и источниками фосфотриоз, необходимых для образования 3-фосфоглицерола. Триглицериды ХМ или ЛПОНП после их гидролиза липопротеидлипазой также являются источниками высших жирных кислот и глицерола, поступающих в клетки и в дальнейшем используемыми в качестве субстратов для липогенеза.

Гормоном, стимулирующим липогенез, является инсулин. Инсулин ускоряет поступление глюкозы в клетки и стимулирует ее фосфорилирование, запуская тем самым процесс утилизации глюкозы в клетках. Причем стимулируется как процесс аэробного окисления глюкозы до СО2 и Н2О, так и работа пентозного цикла окисления глюкозы, обеспечивающего клетки восстановительными эквивалентами в виде НАДФН+Н+.

Инсулин активирует работу пируватдегидрогеназного комплекса, что приводит к увеличению образования ацетил-КоА - исходного субстрата для синтеза высших жирных кислот. Инсулин повышает активность фермента ацетил-КоА-карбоксилазы, катализирующего превращение ацетил-КоА в малонил-КоА, также необходимого для синтеза высших жирных кислот. Ускорение окислительного распада глюкозы в клетке приводит также к увеличению в ней концентрации фосфотриоз - 3-фосфоглицеринового альдегида и фосфодигидроксиацетона, используемых для образования 3-фосфоглицерола. Таким образом, воздействие инсулина на клетки приводит к наработке в них исходных соединений для синтеза триглицеридов. Кроме того, инсулин активирует в клетках глицеролфосфат-ацилтрансферазу - фермент, катализирующий перенос ацильного остатка с КоА на 3-фосфоглицерол первую реакцию метаболического пути синтеза триацилглицеринов.

Регуляция активности пируватдегидрогеназного комплекса, ацетил-КоА-карбоксилазы и глицеролфосфат-ацилтрансферазы осуществляется путем координированного процесса ковалентной модификации этих ферментов ( фосфорилирование - дефосфорилирование ).

В целом, воздействие инсулина на липоциты приводит, во-первых, к торможению липолиза в клетках, а, во-вторых, к активации в них процесса липогенеза, способствуя тем самым накоплению энергетических резервов в организме в виде триацилглицеринов.

4.3.Интеграция и регуляция обмена глюкозы

и высших жирных кислот на клеточном уровне

Известно, что в постабсорбционном состоянии основным энергетическим "топливом" для клеток являются высшие жирные кислоты, тогда как в период пищеварения, когда во внутреннюю среду организма поступают моносахариды и ресинтезированные в стенке кишечника триглицериды, основным энергетическим топливом становится глюкоза; более того, поступающая в клетки глюкоза превращается в жирные кислоты. Последний процесс особенно характерен для гепатоцитов и липоцитов.

При поступлении глюкозы в клетки она в цитозоле окисляется до пирувата (см. следующую далее схему), последний проходит через внутреннюю мембрану митохондрий и окисляется в матриксе до ацетил-КоА. Образовавшийся ацетил-КоА конденсируется с оксалоацетатом (ЩУК) с образованием цитрата, а цитрат выходит из митохондрии в цитозоль.

Поступивший в цитозоль цитрат, во-первых, служит источником ацетил-КоА и восстановительных эквивалентов для синтеза высших жирных кислот, а, во-вторых, активирует фермент ацетил-КоА-карбоксилазу, стимулируя тем самым образование малонил-КоА, также необходимого для синтеза высших жирных кислот. В результате при избытке глюкозы в клетке запускается синтез жирных кислот.

Малонил-КоА в свою очередь угнетает перенос высших жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий, ингибируя активность внешней ацетил-КоА:карнитин-ацилтрансферазы, выключая таким образом окисление высших жирных кислот

В итоге при поступлении глюкозы в клетку угнетается окисление высших жирных кислот, стимулируется их синтез, а потребность клетки в энергии покрывается за счет аэробного окисления глюкозы, чему способствует повышение концентрации ацетил-КоА и цитрата в матриксе митохондрий. Увеличение концентрации жирных кислот в клетке наряду с нарастанием концентрации в них триозофосфатав создает условия для синтеза резервных триглециридов. В этот процесс включаются также высшие жирные кислоты и глицерол, поступающие в клетку в результате гидролиза триглицеридов ХМ и ЛПОНП.

В постабсорбционном периоде, когда концентрация глюкозы в клетках снижается, поток цитрата из митохондрий в цитозоль уменьшается, в результате в цитозоле уменьшается концентрация ацетил-КоА и инактивируется ацетил-КоА-карбоксилаза. Снижается содержание малонил-КоА, что приводит как к прекращению синтеза высших жирных кислот, так и к снятию ингибирования ацил-КоА:карнитин-ацилтрансферазы и восстановления транспорта жирных кислот в матрикс митохондрий, где они начинают окисляться. Таким образом, в условиях недостатка глюкозы в клетках выключается синтез высших жирных кислот и включается их b-окисление, которое и становится основным источником свободной энергии в клетках.

4.4.Патология липидного обмена

Нарушения липидного обмена выявляются у людей с самыми различными заболеваниями. Эти нарушения можно разделить на первичные и вторичные. При первичных или наследственных нарушениях липидного обмена патологические состояния возникают как следствие генетического дефекта, сопровождающегося нарушением синтеза белковых молекул, имеющих то или иное отношение к обмену липидов. Это может быть нарушение синтеза белков-рецепторов для ЛПНП, или нарушение синтеза апо-протеинов, или, наконец, нарушение синтеза ферментов, катализирующих отдельные реакции липидного обмена.

Вторичные нарушения липидного обмена развиваются или как следствие имеющегося заболевания, например, сахарный диабет, или как следствие воздействия факторов внешней среды, включая сюда и нарушение поведенческих реакций. Примерами могут служить нарушения обмена липидов при отравлении четыреххлористым углеродом или ожирение при систематическом переедании.

4.1. Первичные нарушения обмена липидов

К наследственным заболеваниям, сопровождающимся нарушениями обмена липидов относятся, например, гиперхиломикронемия, семейная гиперхолестеринемия, болезнь Нимана-Пика, болезнь Тея-Сакса и ряд других патологических состояний.

4.1.1. Наследственная гиперхиломикронемия

При наследственной гиперхиломикронемии у больных нарушена функция фермента липопротеидлипазы в результате или нарушения образования самого фермента, или в результате нарушения синтеза апопротеина С-II, являющегося активатором липопротеидлипазы. В крови вследствие ингибирования расщепления триглицеридов накапливаются хиломикроны и липопротеиды очень низкой плотности. В крови даже натощак повышено содержание триглицеридов. У таких больных развивается гепатоспленомегалия, часты боли в животе, часты панкреатиты. Для этих больных характерны ксантомы - доброкачественные опухоли из подкожной жировой ткани.

4.1.2.Семейная гиперхолестеринемия

При этом заболевании в организме нарушен синтез рецепторов для ЛПНП, в результате чего нарушена утилизация этих липопротеидов. В крови таких больных повышено содержание ЛПНП и холестерола. Содержание холестерола в крови может в несколько раз превышать норму. Это накопление в крови ЛПНП и холестерола быстро, уже в юношеском возрасте, приводит к развитию атеросклероза. Тяжесть заболевания в значительной мере зависит от того, один или оба гена белков-рецепторов ЛПНП дефектны. При дефекте одного из генов в клетках имеется половинное количество рецепторов для ЛПНП, если дефектны оба гена - рецепторов для ЛПНП вообще нет. Без соответствующего лечения больные редко достигают 30-летнего возраста, они обычно погибают от инфаркта миокарда.

4.1.3.Болезнь Нимана-Пика

При болезни Нимана-Пика в клетках больного отсутствует фермент лизосом - сфингомиелиназа или же его активность значительно снижена. В лизосомах накапливается сфингомиелин, т.е. речь идет о типичном варианте лизосомных болезней накопления. Поражаются селезенка, печень, мозг, почки и др. органы. Для больных характерна задержка умственно и физического развития, нарушения функций различных органов. Последствия - ранняя смерть.

4.1.4.Болезнь Тея-Сакса

Болезнь Тея-Сакса является еще одним примером наследственного нарушения обмена сфинголипидов. У больных, страдающих данным заболеванием, в лизосомах отсутствует фермент N-ацетилгексозаминидаза, в результате чего нарушается расщеплением ганглиозидов.

Особенно много ганглиозидов накапливается в лизосомах клеток мозга. Для таких больных также характерна задержка умственного и физического развития и смерть обычно в возрасте до 5 лет. Специфическим признаком этого заболевания является ранняя слепота.

Частота врожденных нарушений обмена липидов широко варьирует. Так, семейная гиперхолестеринемия встречается с средней частотой 1:200, тогда как болезнь Тея-Сакса - 1:300 000.

4.2.Вторичные нарушения обмена липидов

Из вторичных нарушений обмена липидов мы остановимся на жировой дистрофии печени, ожирении, желчно-каменной болезни и атеросклерозе.

4.2.1. Жировая дистрофия печени

Сущность этого патологического процесса состоит в том, что в гепатоцитах накапливаются липиды, причем преимущественно триглицериды. Масса триглицеридов в тяжелых случаях может составлять до 50% от массы печени. Естественно, гепатоциты, переполненные триглицеридами, в конце концов погибают и замещаются фиброзной соединительной тканью; развивается цирроз печени с нарушениями функций органа. Ситуация может быть настолько тяжелой, что больные погибают в результате печеночной недостаточности в течение нескольких суток - это так называя острая желтая дистрофия печени.

Жировая дистрофия печени не является каким-либо специфическим процессом. Она развивается в ответ на острую или хроническую интоксикацию экзогенного или эндогенного происхождения. Так. жировая дистрофия печени наблюдается при отравлениях некоторыми химическими соединениями ( например, четыреххлористым углеродом ), при отравлении некоторыми видами грибов, при алкоголизме, при тяжелом сахарном диабете, при туберкулезе и др.

По-видимому, в развитии жировой инфильтрации печени может быть задействовано несколько факторов. Во-первых, она может быть результатом увеличения содержания свободных высших жирных кислот в плазме крови, обусловленного или чрезмерным уровнем мобилизации жиров из жировых депо, или усиленным гидролизом триглицеридов ХМ и ЛПОНП внепеченочной лиопротеидлипазой. В результате возрастает поглощение и эстерификация высших жирных кислот клетками печени. Образующихся в печени ЛПОНП становится недостаточно для эвакуации синтезированных в гепатоцитах триглицеридов и они накапливаются в печени, вызывая ее жировое перерождение. Такова причина развития жировой дистрофии печени, например, при тяжелом сахарном диабете или при длительном потреблении пищи, содержащей избыточное количество жира.

Во-вторых, жировая дистрофия печени может быть обусловлена нарушением образования в гепатоцитах липопротеидов, обеспечивающих в норме эвакуацию триглицеридов из печени. В свою очередь, нарушение образования липопротеидов в гепатоцитах может быть вызвано: а) снижением синтеза апо-белков, необходимых для формирования липопротеидов; б) недостаточным поступлением или снижением синтеза фосфолипидов, необходимых для формирования липопротеидных частиц, в) нарушением формирования липопротеидов из апобелков и фосфолипидов или нарушением работы механизма их экскреции.

Жировая дистрофия печени, наблюдающаяся при голодании, при недостатке в пище незаменимых аминокислот, наконец, при алкоголизме, обусловлена нарушением синтеза апо-белков, необходимых для формирования ЛПОНП и эвакуации триглицеридов.

Механизмы синтеза апо-белков и фосфолипидов более чувствительны к воздействию токсических соединений, нежели синтез высших жирных кислот и триглицеридов, поэтому при воздействии ряда токсических агентов ( четыреххлористый углерод, хлороформ, свинец, мышьяк) и наблюдается избыточное накопление триглицеридов в гепатоцитах. Оротовая кислота также вызывает жировое перерождение печени; считают, что под действием оротовой кислоты нарушается процесс гликозилирования липопротеидов в аппарате Гольджи и ингибирует их дальнейший переход из гепатоцитов в плазму крови.

Жировое перерождение печени может стимулироваться при активации перекисного окисления в мембранах гепатоцитов, при недостатке некоторых витаминов (пиридоксин или пантотеновая кислота), а также при недостатке в пище холина или метионина.

Нарушение синтеза апо-белков может быть по крайней мере облегчено дачей больному полноценного белкового питания, обеспечивающего его организм всеми необходимыми для синтеза апо-белков аминокислотами. Учитывая, что до 60% фосфолипидов ЛПОНП составляет фосфатидилхолин, дача пострадавшему холина будет способствовать нормализации синтеза фосфатидилхолина в гепатоцитах. Того же эффекта можно добиться путем дополнительного поступления в организм больного аминокислоты метионина, служащего источником метильных группировок при эндогенном синтезе холина. В то же время дача больному лекарственных препаратов, являющихся акцепторами метильных групп, таких как витамин В5 или препаратов гуанидинового ряда, нежелательно, так как они будут тормозить эндогенный синтез фосфатидилхолина. Соединения типа холина или метионина получили название липотропных веществ, а соединения типа никотиновой кислоты или гуанидинов носят название антилипотропных веществ.

Определенный вклад в жировую инфильтрацию печени может вносить и снижение скорости окисления высших жирных кислот в гепатоцитах вследствие недостатка карнитина - переносчика жирных кислот через мембрану митохондрий. Недостаток карнитина может наблюдаться при дефиците источника метильных групп для его синтеза, а им, как известно, является S-аденозилметионин. Соответственно, дача метионина будет способствовать увеличению содержания карнитина в клетках и ускорять окисление высших жирных кислот в клетках.

4.2.2.Нарушение обмена липидов при ожирении

Избыточное накопление липидов в организме получило название ожирение. Диагноз ожирение ставят в том случае, когда масса тела обследуемого превышает оптимальную на 20%. Расчет оптимальной массы тела можно произвести по простейшей формуле:

m = ( Рост в см - 100) кг Многочисленные более сложные формулы для расчета не вносят существенных корректив в величину оптимальной массы - отклонения не превышают 3-5%. По данным американских страховых компаний оптимальная масса для человека , рост которого 170 см, составляет при худощавом телосложении 68 кг, а при крепком - 73 кг. Подсчитано, что каждый кг излишней массы сокращает продолжительность жизни на 3 месяца.

Увеличение массы тела при ожирении связано в основном с накоплением резервных триглицеридов в жировых депо. Ожирение может быть первичным, обусловленным алиментарно-конституциональными факторами, или же вторичным, в последнем случае оно является следствием либо имеющейся патологии, например, следствием эндокринных расстройств, либо следствием поведенческой реакции ( при переедании).

Различают два типа ожирения, гиперцеллюлярный и гипертрофический. При гиперцеллюлярном ожирении в организме увеличивается количество адипоцитов: если в норме их число составляет величину порядка 26х109 клеток, то у людей с гиперцеллюлярным типом ожирения их число может быть больше в 2-3 раза. В таком случае даже при нормальном содержании жира в каждом отдельном адипоците общая масса резервного жира может значительно превышать норму. Этот тип ожирения явно носит наследственный характер. Известно: если у ребенка один из родителей страдает ожирением, то вероятность развития этой патологии у ребенка составляет около 40%; если же ожирение есть у обоих родителей, то вероятность развития ожирения у ребенка возрастает до 80%. Правда, следует учитывать и обычаи, существующие в данной конкретной семье - склонность к избыточному употреблению пищу (ребенок берет пример с папы и мамы).

При гипертрофическом ожирении количество адипоцитов в организме остается нормальным, но увеличивается содержание триглицеридов в каждом отдельном адипоците. В норме в адипоците содержится до 0,6 мкг на клетку, тогда как при ожирении оно может возрастать в 2 - 3 раза.

Как при гипертрофическом, так и при гиперцеллюлярном ожирении увеличение массы тела связано с накоплением избытка триглицеридов в результате превышения калорийности пищи над энергозатратами; без этого превышения не реализуется никакая наследственная предрасположенность. Однако следует заметить, что при увеличенном количестве липоцитов в организме потенциальная возможность для развития ожирения значительно выше, так же как выше и общая резервная емкость жировых депо. При лечении больных с гиперцеллюлярным ожирением возникает больше сложностей, потому что снижение массы тела не сопровождается уменьшением числа липоцитов и сохраняется высокая степень предрасположенности к повторному нарастанию массы резервного жира.

В метаболизме адипоцитов больных ожирением возникают определенные изменения; в частности установлено, что:

а) повышается способность адипоцитов утилизировать внутриклеточную глюкозу ;

б) в адипоцитах ускоряются процессы синтеза высших жирных кислот и триглицеридов - стимуляция липогенеза;

в) в адипоцитах увеличивается активность липолитических ферментов, в связи с чем в адипоцитах ускоряется процесс обмена резервных триглицеридов;

г) понижается чувствительность адипоцитов к инсулину, что является следствием снижения числа рецепторов для инсулина на наружной клеточной мембране переполненных триглицеридами адипоцитов;

д) сохраняется чувствительность адипоцитов к жиромобилизующему действию катехоламинов.

Для больных ожирением характерна гиперлипидемия, особенно выраженная при II - III степени ожирения. В крови повышено содержание ЛПОНП и ЛПНП, а, следовательно, повышено содержание и триглицеридов и холестерола, что способствует раннему развитию атеросклероза.

Для таких больных характерна гиперинсулинемия, что связано с снижением чувствительности адипоцитов к инсулину из-за уменьшения числа инсулиновых рецепторов на поверхности этих клеток. После приема пищи поступающая в кровь глюкоза медленно проникает в адипоциты, в результате чего ее концентрация в крови повышена длительное время после приема пищи. В ответ на повышение концентрации глюкозы островковый аппарат поджелудочной железы выбрасывает инсулин, но повышение его концентрации в крови почти не дает эффекта. В результате в крови одновременно повышена концентрация и глюкозы, и инсулина, что создает "благоприятные" условия для развития сахарного диабета. Практически у всех больных с II и в особенности с III степенью ожирения регистрируется нарушение толерантности к глюкозе.

У больных ожирением регистрируются и другие нарушения функций. Так, у них обычно снижена секреция катехоламинов, что тормозит липолиз в липоцитах и способствует дальнейшему накоплению жира в жировых депо; у них наблюдаются также расстройства водно-солевого обмена с нарушением функций почек и др.

При проведении профилактической работы среди населения мало рекомендовать людям увеличение физической нагрузки типа "нужно больше ходить или бегать", поскольку физическая нагрузка приводит к увеличению аппетита и потреблению избыточного количества пищи.

Акцент в этой работе должен быть смещен на достижение сбалансированности калорийности пищевого рациона и энергозатрат, поэтому население нужно научить хотя бы ориентировочно рассчитывать калорийность рациона и величину энергозатрат. Без этого все разговоры о профилактике распространения ожирения на популяционном уровне останутся лишь благими пожеланиями.

5.1.Желчно-каменная болезнь

Желчно-каменная болезнь - это довольно широко распространенное заболевание, особенно среди людей пожилого возраста. Оно связано с появлением в желче-выводящих путей твердых конкрементов или желчных камней, которые становятся причиной или нарушения оттока желчи из желче-выводящих путей, или причиной воспалительного процесса в желче-выводящих путях. Обычно в желчных камнях основная их масса приходится на холестерол и билирубин, хотя при химическом анализе в них может быть обнаружено множество различных соединений. Если в составе камня более 70% его массы приходится на холестерол, то они относятся к холестериновым камням. Холестериновые камни встречаются в 2/3 случаев этого заболевания.

Избыток холестерола выделяется из организма в основном с желчью. Холестерол плохо растворим в воде, в связи с чем он в норме содержится в желчи в составе мицелл, обеспечивающих его растворение. В состав мицелл желчи входят также желчные кислоты и фосфолипиды ( в основном это фосфатидилхолин ), именно они обеспечивают растворимость холестерола в водной фазе желчи. Холестерол, по-видимому, секретируется гепатоцитами уже в мицеллярной форме, хотя, возможно, также формирование мицелл и в первичной желчи.

Желчь из печени поступает в желчный пузырь, где происходит ее концентрирование за счет всасывания в стенку пузыря части воды. Одновременно происходит и всасывание части желчных кислот, поэтому в пузырной желчи происходит увеличение относительной концентрации холестерола по сравнению с концентрацией желчных кислот. Если указанный процесс приводит к нарушению структуры мицелл, то создаются условия для перехода холестерола из мицеллярной,устойчивой в растворе формы,в жидкокристаллическую форму, которая в воде неустойчива. При прогрессировании этого процесса в дальнейшим происходит переход холестерола в твердокристаллическую форму, что и приводит к образованию холестериновых камней.

В ряде случаев желчь может генерировать кристаллы холестерола еще до ее поступления в желчный пузырь, что наблюдается при нарушении желчеобразования непосредственно в печени. По-видимому, это связано или с большим избытком холестерола, поступающего в желчь, или же с снижением объема синтеза желчных кислот. Способность желчи генерировать конкременты, в том числе и преимущественно холестериновой природы, получила название литогенности желчи ( от слова litos - камень ).

Литогенность желчи может быть оценена с помощью различных методов исследования. При использовании биохимических методов исследования в желчи определяют содержание холестерола, желчных кислот ( холатов), иногда также определяют содержание фосфатидилхолина ( лецитина ). Далее рассчитывают холатно/холестериновый коэффициент, т.е. отношение концентраций желчных кислот и холестерола. У здорового человека значение холатно-холестеринового коэффициента больше 10. Если полученное значение коэффициента менее 10, желчь считается литогенной.

Более точно литогенность желчи можно определить, учитывая содержание в ней не только холатов и холестерола, но и лецитина. Одним из методов такой оценки является графический способ анализа результатов исследования с использованием треугольной системы координат ( так называемый "треугольник Myant").

Химические методы исследования занимают сравнительно много времени. Если вопрос о литогенности желчи нужно решить срочно , например, во время операции, то можно воспользоваться методом поляризационной микроскопии. С помощью поляризационной микроскопии можно решить, находится ли холестерол в данной желчи только в составе мицелл, и тогда желчь нелитогенна. Или же наряду с мицеллярной формой в желчи холестерол присутствует также в жидкокристаллической ( неустойчивой ) форме, или в твердокристалличесской форме. В двух последних случаях желчь будет литогенной.

До настоящего времени основным методом лечения желчно-каменной болезни является хирургический. Это или тяжелая операция по удалению желчного пузыря, или же ультразвуковое дробление желчных камней в желчевыводящих путях. Однако начинает применяться и другой метод - постепенное растворение камней с помощью длительного приема хенодезоксихолевой кислоты, от содержания которой в желчи в значительной мере зависит растворимость в ней холестерола. Установлено, что ежедневный прием 1 г хенодезоксихолевой кислоты в течении года может привести к растворению холестеринового камня размером с горошину. Использование хенодезоксихолевой кислоты целесообразно еще и потому, что она оказывает ингибирующее действие на ГМГ-редуктазу в гепатоцитах, снижая тем самым уровень эндогенного синтеза холестерола в организме. Снижение эндогенного синтеза холестерола приводит к уменьшению его концентрации в желчи, что ведет к уменьшению ее литогенности.

5.2.Атеросклероз

Наиболее распространенным нарушением липидного обмена является атеросклероз. Это патологическое состояние связано с нарушениями в стенках крупных сосудов - аорты или крупных артерий, вызываемыми избыточным накоплением в них холестерола. Проявлениями атеросклероза могут быть различные заболеваниями: ишемическая болезнь сердца ( стенокардия или инфаркт миокарда ), инсульт, гангрена конечности и др. Значимость проблемы атеросклероза можно проиллюстрировать следующим примером: в средине 80-х годов в США на 220 млн населения регистрировалось 1,5 млн инфарктов и 550 тысяч смертных случаев от этого заболевания в год и в большинстве случаев причиной инфаркта было атеросклеротическое поражение сосудов. Механизм развития атеросклеротических процессов в сосудах еще полностью не выяснен. Не исключено, что атеросклероз может быть финалом развития достаточно разнородных процессов, однако огромное большинство ученых считает, что нарушения липидного обмена вносят существенный вклад в развитие этой патологии.

Атеросклеротические изменения в стенке сосудов начинаются с образования липидных пятен или полосок на внутренней поверхности аорты или крупных артерий. Они имеют желтоватую окраску и могут быть обнаружены даже у детей. Но эти изменения могут регрессировать, они не создают каких-либо препятствий для циркуляции крови. Если же процесс прогрессирует, то идет инфильтрация и отложение липопротеидов, преимущественно ЛПОНП и ЛПНП в интиме артерий с последующим увеличением количества волокнистых структур межклеточного матрикса и пролиферацией клеточных элементов. В интиме возрастает количество макрофагов, которые начинают усиленно поглощать липопротеиды, поступающие из кровяного русла в стенку сосудов. Липопротеиды, поглощенные макрофагами, поступают в их лизосомы и там утилизируются. Но в макрофагах нет ферментных механизмов, способных расщеплять холестерол. Избыточный холестерол в клетках подвергается этерификации и откладывается в вакуолях. Эти вакуоли постепенно накапливаются в цитоплазме макрофагов, придавая цитозолю клеток ячеистый вид - формируются так называемые "пенистые" клетки - наличие которых в интиме артерий является характерным признаком развивающегося атеросклероза. Аналогичный процесс может, по-видимому, идти и в гладкомышечных клетках, которые при развитии атеросклероза мигрируют из медии в интиму артерий, хотя с этим положением согласны не все исследователи.

Пенистые клетки гибнут, накопленный холестерол оказывается в межклеточном веществе интимы, представляя собой инородный материал. Вокруг него происходит образование соединительнотканной фиброзной капсулы, как вокруг любого чужеродного материала, попавшего в ткань. Таким путем формируется атеросклеротическая бляшка характернейший элемент атеросклеротически измененных стенок сосудов. Эта бляшка выступает в просвет сосуда, нарушая гемодинамику, бляшка может даже полностью закрывать просвет сосуда. Кроме того, изменяется моторика атеросклеротически измененных сосудов - они приобретают тенденцию к спазмам, что также приводит к нарушению кровотока. Наконец, бляшки могут изъязвляться, а затем на их месте образуется рубец, деформирующий сосуд. В участках сосудистого русла с нарушенной гемодинамикой создаются условия для образования тромбов, последствиями чего и являются инфаркты и пр.

Несомненно, что в развитии атеросклеротического процесса играют роль нарушения эндотелиального слоя в крупных сосудах, в особенности ведущие к увеличению его проницаемости и возрастанию потока жидкости, а в месте с ним и потока липопротеидов, через стенку сосуда. Такие изменения наблюдаются, например, при курении или при гипертонии. Тем не менее, нарушениям липидного и в частности холестеринового обмена отводится ведущая роль в развитии атеросклероза.

В первую очередь развитию атеросклероза способствует гиперхолестеринемия.Так, по данным американских ученых у людей с содержанием холестерола в крови выше 6,7 мМ/л ( >260 мг/дл ) ишемическая болезнь сердца - стенокардия и инфаркт миокарда - развивается в 4 раза чаще, чем у людей с содержанием холестерола в плазме ниже 5,2 мМ/л ( <200 мг/дл ), а частота инфарктов миокарда удваивается при повышении концентрации холестерола на каждые 50 мг/дл свыше 200 мг/дл; в то же время при снижении концентрации холестерола в плазме крови в популяции на 15% смертность от ишемической болезни сердца уменьшается на 30-40%.

В этой связи возникает вопрос - какую концентрацию холестерола в плазме крови считать нормой? По отечественным данным верхней границей нормы принято считать величину до 6,50 мМ/л (250 мг/дл). По данным американского Национального института здоровья желательно, чтобы концентрация холестерола в плазме крови у лиц до 30 лет не превышала 4,60 мМ/л (180 мг/дл), а у лиц старше 30 лет не превышала 5,70 мМ/л (200 мг/дл).

Разумеется. опасна не только гиперхолестеринемия, неблагоприятными последствиями сопровождается и гипертриглицеридемия, в особенности в сочетании с гиперхолестеринемией.

В результате многочисленных исследований, проведенных в последние два десятилетия, удалось глубже проникать в сущность механизма развития патологического процесса при атеросклерозе, в частности, более детально оценить роль нарушений обмена транспортных липопротеидов плазмы крови, играющих важную роль в переносе холестерола между печенью и кишечником с одной стороны и различными органами и тканями с другой.

Основная масса эндогенного холестерола синтезируется в печени, входя в состав анаболического пула холестерола в гепатоцитах. Этот холестерол используется для образования ЛПОНП, поступающих в кровь.Вторым источником ЛПОНП, циркулирующих в крови, является кишечник; эти ЛПОНП содержат в своем составе, во-первых, экзогенный холестерол и, во-вторых, холестерол, синтезированный в кишечнике. ЛПОНП в кровяном русле преобразуются в ЛППП и далее в ЛПНП. Часть ЛППП и ЛПНП с помощью В,Е-рецепторного захвата поглощаются печенью, а содержащийся в них холестерол поступает в катаболический пул холестерола гепатоцитов. Вторая часть ЛПНП с помощью В-рецепторного захвата поглощается клетками периферических органов и тканей и используется в них главным образом для построения клеточных мембран ( в ряде желез внутренней секреции холестерол используется для синтеза стероидных гормонов ). Избыточный холестерол превращается в клетках в его эфирносвязанную форму и откладывается в виде вакуолей в цитозоле.

В печени с использованием холестерола анаболического пула образуются также ЛПВП, которые также поступают в кровяное русло, где к ним присоединяются ЛПВП, синтезированные в кишечнике, а также образовавшиеся в русле крови из ремнантов хиломикрон. Эти ЛПВП при контакте с мембранами клеток способны захватывать из них холестерол с последующим переводом его в эфирносвязанную форму, накапливаемую в гидрофобном ядре ЛПВП. Обогащенные холестеролом ЛПВП с помощью В,Е-рецепторов гепатоцитов поглощаются клетками печени и их холестерол также включаются в катаболический пул холестерола гепатоцитов. По-видимому, часть ЛПВП вместе с имеющимся в них холестеролом поглощается клетками кишечника и в дальнейшем или используется для образования новых липопротеидных частиц, или секретируется в просвет кишечника.

Холестерол катаболического пула используется в гепатоцитах для синтеза желчных кислот, а его избыток секретируется гепатоцитами непосредственно в желчь и поступает вместе с желчными кислотами в кишечник.

В плазме крови одновременно присутствует холестерол, транспортируемый из печени или кишечника в клетки периферических органов и тканей - он входит в состав ЛПОНП+ЛППП+ЛПНП, и холестерол, транспортируемый ЛПВП из клеток периферических органов и тканей в печень ( частично в кишечник ). Содержание холестерола в мембранах клеток периферических органов и тканей, в том числе и в клетках стенок сосудов, будет определяться сбалансированностью этих потоков. Явное преобладание в крови концентрации холестерола ЛПОНП+ЛППП+ЛПНП над содержанием холестерола в ЛПВП будет свидетельствовать о том, что в клетках периферических тканей накапливается холестерол и возникает угроза развития атеросклеротического процесса. Академиком А.Н.Климовым был предложен специальный показатель - холестериновый коэффициент атерогенности, характеризующий соотношение этих потоков.

Существенное значение для развития атеросклеротического процесса имеет не только наличие гиперхолестеринемии, но и снижение содержания в плазме крови холестерола ЛПВП. Даже при нормальном уровне общего холестерола в плазме крови, но при низком содержании холестерола ЛПВП значение коэффициента атерогенности может быть существенно выше 3,5. Нормальными величинами содержания ХС ЛПВП для мужчин являются 1,15 - 1,30 мМ/л ( 40 - 60 мг/дл ), для женщин щин - 1,30 - 1,55 мМ/л ( 50 - 60 мг/дл ). Если содержание ХС ЛПВП в плазме крови падает ниже 0,90 мМ/л ( 35 мг/дл ), риск развития сердечно-сосудистой патологии становится очень высоким.

Способность ЛПВП акцептировать холестерол из мембран клеток периферических тканей в значительной мере зависит от соотношения содержания в наружном слое липопротеидных частиц фосфолипидов и холестерола. В норме это соотношения величину порядка 1,2 - 1,4. Уменьшение этого соотношения будет говорить о снижении акцептирующей способности ЛПВП по отношению к мембранному холестеролу. В таком случае даже при нормальном содержании ЛПВП в плазме крови и удовлетворительном значении коэффициента aтерогенности возникает риск развития атеросклероза.

Пристальное внимание ученых было обращено также на механизм захвата липопротеидов клетками периферических органов и тканей. Установлено, что в наружных мембранах ряда клеток имеются не только обычные В-рецепторы, с помощью которых клетки осуществляют регулируемый рецептор-опосредованный захват ЛПНП, но также рецепторы для измененных ЛПОНП, содержащих те или иные химически модифицированные составные компоненты. Этими рецепторами особенно богаты наружные мембраны макрофагов, что, по-видимому, обусловлено функциональной ролью этого типа клеток - удалять из внутренней среды организма чужеродные или поврежденные структуры. В мембранах макрофагов имеются рецепторы для связывания липопротеидных частиц, структура которых изменена за счет перекисного окисления липидов, или за счет взаимодействия липопротеидных частиц с гликозаминогликанами межклеточного вещества, или для захвата так называемых "ацетилированных " ЛПНП и др.

Естественно, что при гиперлипидемиях продолжительность циркуляции липопротеидных частиц в русле крови увеличивается, тем самым увеличивается возможность их химической модификации, например, за счет перекисного окисления липидов или образования иммунных комплексов. В результате увеличивается и их захват макрофагами с увеличением в клетках содержания холестерола, что приводит к превращению макрофагов в "пенистые" клетки. Увеличение содержания липопротеидов в плазме крови приводит также к увеличению их проникновения в межклеточное вещество стенок сосудов, где они взаимодействуют с гликозаминогликанами, что сопровождается модификацией их химической структуры с последующим усилением их захвата макрофагами.

Углубление наших представлений о патогенетических механизмах развития атеросклероза позволяют вырабатывать более оптимальную стратегию профилактики и лечения атеросклероза. В отношении коррекции липидного обмена при профилактике атеросклероза усилия должны быть направлены в первую очередь на предотвращение развития гиперлипидемии и гиперхолестеринемии и на повышение уровня ЛПВП в плазме крови.

В этом плане оптимальным рационом должен считаться рацион, содержащий не более 300 мг холестерола в сутки ( для сравнения: 1 куриное яйцо содержит в среднем 270 мг холестерола ). Пища должна содержать больше растительных продуктов, так как известно, что клетчатка задерживает всасывание холестерола. В пище должно быть больше растительных масел, богатых ненасыщенными жирными кислотами, поскольку последние способствуют снижению содержания холестерола в крови. Количество твердых жиров животного происхождения, равно как и содержание в пище сахарозы или фруктозы, должно быть снижено, так как эти компоненты пищи способствуют развитию гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии. Известно также, что жирные кислоты с разветвленной углеродной цепью, содержащиеся в теле океанических рыб полярных районов, также оказывают благоприятный эффект, тормозя развитие атеросклероза.

Важное место в профилактике развития атеросклероза принадлежит повышению физической активности человека. Мышечная нагрузка способствует уменьшению содержания липидов в плазме крови, она способствует повышению содержания ЛПВП в крови, тем самым способствуя уменьшению содержания холестерола в мембранах клеток периферических тканей.

Стратегия лечения атеросклероза с биохимической точки зрения должна быть направлена на уменьшение поступления холестерола в организм, на уменьшение содержания в крови холестерола ЛПОНП+ЛППП+ ЛПНП, на повышение содержания в крови ЛПВП и на увеличение выведения холестерола из организма.

Снижение поступления холестерола в организм извне может быть достигнуто за счет правильного подбора рациона, содержащего меньше холестерола и больше клетчатки. С этой целью могут быть использованы лекарственные препараты типа ситостерола, тормозящего всасывание холестерола в кишечнике. В тяжелых случаях может быть использована операция илео-цекального шунтирования, в результате которой снижается всасывание как экзогенного холестерола, так и холестерола, поступающего в тонкий кишечник с желчью, значительная часть которого в кишечнике подвергается обратному всасыванию.

Дача препаратов, содержащих ионообменные смолы, способные связывать желчные кислоты, приводит к увеличению потери желчных кислот с калом, что активирует их синтез в печени, способствуя тем самым превращению больших количеств холестерола в эти соединения и уменьшению его общего содержания в организме ( препараты типа холестирамин, колестипол, неомицин ). Операция илео-цекального шунтирования также приводит к увеличению выведения желчных кислот с каловыми массами.

Снижение содержания холестерола в плазме крови может быть достигнуто с помощью препаратов, тормозящих эндогенный синтез холестерола ( производные меванолина или компактина типа ловастатина или правастатина ). Эти препараты, кроме того, стимулируют синтез в клетках рецепторов для ЛПНП и нашли широкое применение при лечении семейной гиперхолестеринемии.

При лечение атеросклероза используются также производные фиброевой кислоты типа клофибрата или фенофибрата. Их действие основано на торможение синтеза триглицеридов в гепатоцитах, что приводит к уменьшению образования в печени ЛПОНП и уменьшению поступления вместе с ними холестерола из печени в кровь.

При сильно выраженной гиперхолестеринемии возможно также проведение искусственного освобождение плазмы крови больного от ЛПНП. Для этого с помощью плазмофереза получают плазму крови больного, затем с помощью аффинной хроматографии ее очищают от ЛПНП и потом переливают ее обратно больному. Еще одним перспективным направлением считается разработка методов введения искусственных ЛПВП в кровь больному с тем, чтобы увеличить вынос холестерола из клеток периферических тканей, в том числе и из клеток стенок сосудов, в печень.

5.3. Дислипопротеидемии

Нарушения липидного обмена в организме могут быть выявлены путем определения различных показателей содержания липидов в плазме или ее отдельных липопротеидных фракциях. Те или иные отклонения показателей липидного состава плазмы крови получили название дислипопротеидемий. Все дислипопротеидемии могут быть классифицированы следующим образом:

I. Дислипопротеидемии, связанные с нарушениями обмена апо-Асодержащих липопротеидов:

1. Гипер-a-липопротеидемия.

2. Гипо-a-липопротеидемия.

3. Ан-a-липопротеидемия.

II. Дислипротеидемии, связанные с нарушением обмена апо-Всодержащих липопротеидов:

1. Гипер-b-липопротеидемия.

2. Гипо-b-липопротеидемия.

3. Ан-b-липопротеидемия.

Среди всех указанных вариантов дислипопротеидемий наиболее распространены гипер-b-липопротеидемии, среди которых выделяют 5 основных вариантов или типов.

Тип I. Гиперхиломикронемия. Она характеризуется высоким содержанием хиломикронов в крови натощак. В крови повышено содержание триглицеридов, уровень холестерола или слегка повышен или в пределах нормы. Причина - генетически обусловленное снижение активности или полное отсутствие липопротеидлипазы; или же недостаток апо-С-II, являющегося активатором этого фермента. Последствия: гепатоспленомегалия, часто развиваются панкреатиты.

Тип II. Гипербеталипопротеидемия с двумя подтипами:

IIа. С повышением содержания ЛПНП.

IIб. С повышением содержания ЛПНП и ЛПОНП. Для первого подтипа характерно повышенное содержание в крови холестерола, а для второго - повышенное содержание холестерола и триглицеридов. Причина возникновения - генетически обусловленное отсутствие или недостаточное количество В,Е-рецепторов. Последствия - раннее развитие атеросклероза. Для больных характерны также ксантомы - доброкачественные опухоли с повышенным содержанием липидов.

Тип III. Дисбеталипопротеидемия. В крови больных накапливаются b-ЛПОНП. В них больше холестерола, чем в обычных ЛПОНП, но меньше триглицеридов. Они обеднены апо-С, что тормозит их превращение в ЛПНП. В крови повышено содержание холестерола и триглицеридов. По-видимому, причиной развития этого состояния является нарушение синтеза апо-протеинов Е, что сопровождается нарушением захвата b-ЛПОНП с помощью В,Е-рецепторов. Последствия: высокая степень риска поражения различных сосудов атеросклерозом. Отсюда высокий риск развития ИБС и гангрены конечностей. Для больных характерны плоские ксантомы в складках ладоней.

Тип IV. Гиперпре-b-липопротеидемия. В крови повышено содержание ЛПОНП. При этом состоянии в плазме крови повышено содержание триглицеридов, однако содержание холестерола остается в пределах нормы. Причины развития этого патологического состояния окончательно не выяснены. Последствия: атеросклероз развивается медленно в пожилом возрасте, что проявляется развитием ИБС и поражением сосудов ног. Часто сочетается с сахарным диабетом и ожирением.

Тип V. Гиперхиломикронемия и гиперпре-b-липопротеидемия. В крови повышено содержание хиломикронов и ЛПОНП. в плазме повышено содержание триглицеридов и холестерола. Нарушен катаболизм ХМ и ЛПОНП, причина нарушения не выяснена. Последствия: гепатоспленомегалия, абдоминальные колики, панкреатиты, ксантомы. Выраженного атеросклероза не наблюдается.