

Лекция №22

Липиды: общие сведения, функции, классификации. Пищевая ценность жиров, их переваривание и всасывание.

I. Вступление

Липиды – сложная, неоднородная группа органических веществ, представление которых на студенческом уровне представляет определенные трудности, в силу их чрезвычайного разнообразия.

Освещение любого раздела, главы, и даже темы в большинстве наук, принято начинать с определения изучаемого понятия. Но, начиная изучение липидов, мы тут же сталкиваемся с проблемой: в литературе встречается огромное количество определений липидов, разнящихся по существу и не дающих полной характеристики этого класса веществ, но *полноценного, стройного определения липидов просто не существует*. Вспомним, что определение - это законченная фраза, дающая перечень основных критериев какого-либо понятия. Но различные представители класса липидов настолько непохожи по структуре, физико-химическим свойствам и биологической роли (сравним, например, триглицериды и стероиды), что трудно найти критерии, объединяющие их воедино.

Здесь, пожалуй, стоит оговориться. Есть все же одно фундаментальное физико-химическое свойство, объединяющее всех представителей этого класса. Это их алифатичность, гидрофобность, полное или частичное неприятие воды и водных растворов. Практически все липиды имеют в составе своих молекул более или менее выраженную неполярную углеводородную часть, обеспечивающую их гидрофобные свойства. Даже хорошо растворимые в воде липиды (желчные кислоты, мыла) частично гидрофобны, что обеспечивает их дифильные свойства и, как следствие, высокую эмульгирующую способность.

II. Функции липидов

Выше уже отмечалось, что к классу липидов относятся различные, зачастую непохожие друг на друга органические соединения, различающиеся не только по структуре и свойствам, но и по биологической роли. Это обстоятельство обеспечивает широкое разнообразие биологических функций липидов. Большое количество различных, непохожих, на первый взгляд функций, можно объединить по биологически-смысловой направленности в несколько групп. Ниже приводится их систематизированный перечень, объединенный в четыре основных группы.

1. Пластическая функция - является, пожалуй, одной из ключевых. Большая группа липидов, обладающих амфифильными свойствами (фосфолипиды, сфинголипиды, гликолипиды, холестерин и др.) образуют основу биологических мембран – их билипидный слой, где гидрофобные хвосты двойного слоя липидных молекул повернуты друг к другу, а полярные, гидрофильные головки обращены наружу и контактируют с водной фазой. Эту функцию трудно переоценить, т.к. наличие билипидного мембранного слоя определяет само существование клеток и, следовательно, клеточных форм жизни.

2. Резервная функция – обеспечивается, в большей степени, триацилглицеридами жировой клетчатки. Этот класс веществ практически нерастворим в воде и поэтому легко депонируется в клетках жировой ткани и тканей других видов. Жировые депо выполняют в основном, функцию запаса энергии, хотя могут также обеспечивать потребности организма в воде и многих питательных веществах и важных метаболитах.

а) энергетическая функция – липиды в два с лишним раза более энергоемки (9,3 кКал/г), чем углеводы и белки (4,1 кКал/г), неудивительно, что именно они выбраны эволюцией в качестве главного депо энергии для животных и растительных организмов. Студенты, только что закончившие раздел «Углеводы», могут возразить: а как же гликоген, он тоже депонирует энергию. Следует отметить, что гликоген и липиды не являются конкурентами в этом плане, наоборот, они гармонично дополняют друг друга. Понять это поможет следующая аналогия: если сравнить энергию нашего организма с деньгами, то гликоген можно назвать кошельком, а липиды – банком организма. Гликоген, как и кошелек, хранит малое количество энергии (запасов которой хватает на 10-12 часов спокойной жизнедеятельности или 15-20 минут интенсивной физической работы), но зато эта энергия (как и деньги в кошельке) очень доступна и мобилизуется за считанные секунды. Липиды хранят колоссальное количество энергии - даже у худощавого человека их запасов хватает на 1-1,5 месяца полного голодания; но эта энергия, как и деньги в банке, очень трудно и медленно реализуется. Это объясняет тот факт, что при длительном голодании, субъективно, самыми тяжелыми являются вторые сутки, когда запасы гликогена уже истощены, а тканевой липолиз еще не активирован в достаточной степени.

б) водообразующая функция - липиды являются не только депо энергии. При их окислении образуется значительное количество воды, что эффективно применяется многими живыми организмами. Верблюды,

например, могут использовать воду, образующуюся при окислении жира, содержащегося в их горбах.

в) функция источника питательных веществ – на различных этапах гидролиза и окисления липидов жировой ткани образуется множество продуктов, которые могут выступать в качестве необходимых метаболитов или источников для образования ряда питательных веществ. Медведь гризли, например, находится в спячке 7 месяцев в году, и в течение всего этого времени он не ест, не пьет, не выделяет мочи и кала. В этот период, его потребности в энергии, питательных веществах и воде, обеспечиваются только за счет липидов жировой ткани.

3. Регуляторная функция - многие биологически активные вещества имеют липидную структуру или входят в состав липидов. К наиболее значимым биорегуляторам липидной природы можно отнести:

- стероидные гормоны (глюкокортикоиды, минералокортикоиды, андрогены, эстрогены, прогестины);
- гормоноиды (прежде всего - простогландины);
- коферменты липидной природы (КоQ и др.);
- жирорастворимые витамины (A, D, E, K).

4. Барьерная функция. Большое количество различных, на первый взгляд, функций, имеют общий признак: липиды выступают в качестве, какого либо барьера в организме. Можно выделить следующие барьеры:

а) мембранный - упомянутые выше классы липидов образуют клеточные и субклеточные мембранные барьеры;

б) электрический. Липиды практически не проводят электричество. Это свойство используется в построении миелинового нервного волокна: миелиновая оболочка, имеющая большой процент жиров, выступает в качестве изолятора, сохраняющего электрический импульс. Кроме того, покровные ткани, также имеющие большое количество липидов в своем составе, плохо проводят электроток, и представляют тем самым, относительный барьер при внешнем электрическом поражении.

в) термический - у многих животных холодных зон (особенно водоплавающих) мощный слой подкожного жира является прекрасной защитой от переохлаждения. То же можно сказать о людях северных популяций, имеющих большой процент подкожного жира.

г) водный - большинство водоплавающих птиц и млекопитающих используют жировые и салые секреты специальных наружных желез для защиты наружных покровов (перья, шерсть) от намокания («как с гуся вода»).

Многие дифильные липиды могут выступать в качестве адаптеров, способствующих условному растворению гидрофобных структур в водных растворах. Эта способность полярных жиров к эмульгированию широко используется как в биосистемах (фосфолипиды, желчные кислоты и др.), так и в хозяйственной деятельности человека (мыла, эмульгаторы).

д) *механический* – подкожно-жировая клетчатка, благодаря своей рыхлости и эластичности, выступает также в качестве барьера от внешних механических воздействий. Особое значение эта функция выполняет в период беременности, когда плод защищается несколькими килограммами новообразованного жира подкожной клетчатки живота и внутрибрюшинной жировой ткани.

III. Классификации липидов

Здесь представлены две основных классификации липидов: по структуре и растворимости в воде.

Классификация по структуре (таб.1)

Следует сказать, что по причине уже упомянутого крайнего разнообразия класса липидов, их классификация по структуре просто не может быть в достаточной степени стройной и совершенной. Здесь представлена классификация, которая, по нашему мнению, в большей степени отражает структурные особенности различных представителей и имеет минимальное количество недостатков.

Таблица 1.

ЛИПИДЫ					
Неомыляемые		Омыляемые			
Терпены	Стероиды	Сложные		Простые	
		Фосфолипиды: 1. фосфоглицериды (фосфатидилхолины, -серины, -этаноламины, -инозитолы); 2. сфинголипиды.	Гликолипиды: 1. цереброзиды; 2. ганглиозиды.	Воска	Триглицериды

Классификация по растворимости в воде (Small, 1968), (Таб. 2).

Различные представители класса липидов в силу структурных различий имеют неодинаковую степень гидрофобности и, следовательно, разное отношение к воде как к растворителю.

Отдельно выделяется группа эфиров холестерина – они абсолютно нерастворимы в воде и не растекаются по ее поверхности.

Таблица 2.

<i>Класс</i>	<i>Отношение к воде</i>	<i>Представители</i>
<i>I нерастворимые</i>	Растекаются по поверхности воды	Холестерин, ди- и триглицериды, жирные кислоты с длинной цепью
<i>II - дифильные</i>	В воде образуют билипидные пленки	Фосфолипиды, некоторые сфинголипиды и моноглицериды
<i>IIIА - условно растворимые</i>	Образуют билипидные пленки и мицеллы	Мыла, лизолецитины, лизокефалины и др.
<i>IIIВ - условно растворимые</i>	Образуют мицеллы	Желчные кислоты и их соли

IV. Пищевая ценность жиров

Липиды являются одним из трех основных компонентов пищи и, безусловно, имеют большую пищевую ценность. Мы уже упоминали, что липиды являются самым энергоемким классом биологических веществ, именно поэтому, несмотря на то, что, на их долю приходится не более 1/6 массы сухого остатка пищи, они обеспечивают около 40% от общих энергетических потребностей организма.

В состав пищевого жира входят также незаменимые вещества, жизненно необходимые организму, как то:

- ✓ жирорастворимые витамины А, D, E, K;
- ✓ незаменимые ВЖК: линолевая, линоленовая, арахидоновая, объединены под общим названием «витамин F». Разумеется, это эмпирическое название условно, т.к. этот набор веществ витамином, в полном смысле, не является.

Суточные потребности в пищевых липидах составляют 60-100 г, хотя эта цифра может сильно варьировать в зависимости от:

- физической активности человека (прямая зависимость);
- средней температуры окружающей среды: калорийный жир пищи эффективно защищает организм от охлаждения, поэтому потребности в жирах увеличиваются в холодное время года и в холодных климатических зонах.

Важно предусмотреть не только необходимое количество жира в рационе, но и качественный оптимальный состав. Полноценность жира определяется содержанием биологически активных компонентов: жирорастворимых витаминов, фосфолипидов, ненасыщенных ЖК и стероидов. Как известно, животные жиры содержат жирорастворимые витамины, но лишены или содержат очень мало ненасыщенных ВЖК. В составе растительных жиров нет витаминов, арахидоновой кислоты, но в них широко представлены линолевая кислота, фосфолипиды. Оптимальным

является сочетание в рационе животных (80%) и растительных жиров (20%) жиров.

Пищевая ценность растительных масел объясняется наличием в их составе ненасыщенных ВЖК и, самое главное, - незаменимых жирных кислот, о которых говорилось выше. Линолевая и линоленовая кислоты входят в состав липидов клеточных мембран, выполняя тем самым пластическую функцию; кроме того, они являются антиатерогенным фактором, т.е. способствуют снижению холестерина крови и нормализации обмена липопротеидов низкой плотности. Обмен арахидоновой кислоты лежит в основе синтеза и активации простагландинов.

Массовое соотношение белка, жира и углеводов пищи составляет в среднем 1:1:4.

Главной проблемой процессов усвоения экзогенных липидов (их переваривания и всасывания) для биосистемы является их гидрофобность. Перед организмом встает стратегическая задача – адаптация жизненно необходимых, но нерастворимых веществ к водным средам организма. Задача эта решается трудно и на протяжении всего процесса переваривания, всасывания и транспорта липидов. Решение этой проблемы сводится, в общих чертах, к тому, что мельчайшие нерастворимые липидные частицы, образующие гидрофобное ядро микроскопических размеров, окружаются слоем дифильных молекул, служащих адапторами между миром гидрофобных структур и водных растворов.

Особенности липидного обмена у детей

Переваривание липидов в желудке у взрослого человека невозможно по следующим причинам:

➤ пищевой жир не эмульгирован (исключение – жир свежего, парного молока);

➤ рН желудочного сока (1,5-2,5) не соответствует оптимуму активности желудочной липазы (5,5-7,5).

Но у грудных детей переваривание липидов начинается уже в желудке, т.к.:

✓ жир грудного женского молока находится в эмульгированном состоянии;

✓ рН желудочного сока новорожденного колеблется в диапазоне 5-5,5, что обеспечивает активность желудочной липазы;

✓ в слизистой корня языка и глотки новорожденного ребенка синтезируется особый фермент – лингвальная липаза, он секретируется во время сосательных движений и, попадая с молоком в желудок, оказывает там ферментативное липолитическое действие.

V. Переваривание липидов

Как уже было сказано выше («функции липидов») липиды являются очень ценным, ключевым для человеческого организма классом веществ. Очевидно, поступление в организм разнообразных липидов извне, т.е. с пищей, жизненно необходимо. Но здесь мы сталкиваемся с препятствием физико-химического плана. Любая биосистема представляет сложнейшую композицию истинных и коллоидных водных растворов, именно в *водной* среде протекают *все* метаболические процессы. Липиды же, в отличие от других классов важнейших биомолекул, в той или иной степени гидрофобны и перевод нерастворимых (или плохо растворимых) в воде жировых структур представляет серьезную проблему. Главная задача организма – адаптировать гидрофобные липидные компоненты к своим полярным водным средам. Проблема эта сопровождает практически все стадии жирового обмена, и решается с помощью разнообразных дифильных липотропных эмульгаторов.

Не является исключением и начальная фаза липидного обмена – переваривание и всасывание. Усвоение пищевых липидов является сложным процессом, протекающим с большими для организма трудностями, чем усвоение любой другой группы пищевых веществ.

В организме взрослого человека переваривание жиров начинается в 12-перстной кишке. Кислое желудочное содержимое попадает в полость 12-перстной кишки, где происходит нейтрализация бикарбонатов. Образующаяся при этом газообразная углекислота способствует перемешиванию и частичному диспергированию пищевых масс. Но гидролиз липидов в ЖКТ возможен только после предварительного эмульгирования. Функцию эмульгаторов выполняет секретлируемая печенью желчь, точнее дифильные компоненты желчи: фосфоглицериды и, особенно, *желчные кислоты*.

Желчные кислоты являются веществами с двойственными физико-химическими свойствами, т.к. их молекулы представляют *гидрофобные* стероидные структуры, оснащенные полярными *гидрофильными* частицами – карбоксильной и гидроксильными группами. Эта особенность строения молекул желчных кислот обеспечивает их исключительные дифильные свойства, благодаря чему желчные кислоты являются прекрасными адаптерами между алифатическим миром липидов и полярным миром водных растворов. Еще более выражены полярные группировки у глициновых и тауриновых солей желчных кислот, присутствующих также в желчи. Эти производные желчных кислот медики часто называют устаревшим термином: «парные желчные кислоты». Дифильные свойства и,

следовательно, эмульгирующая способность глициновых и тауриновых солей выражении еще более, чем у самих желчных кислот. Количественный профиль солей желчных кислот зависит от диеты человека. Замечено, что у людей, предпочитающих углеводистую пищу, в желчи преобладают глициновые соли, а у «мясоедов» баланс смещен в сторону тауриновых производных.

Функции желчных кислот и их солей:

1. эмульгирование пищевых жиров;
2. активация панкреатической липазы;
3. участие во всасывании продуктов переваривания липидов в тонком кишечнике (см. ниже).

В результате воздействия желчных кислот и их солей на пищевые жиры происходит значительное снижение силы поверхностного натяжения жировой капли, сопровождающееся ее дроблением до микрокапли размером около 0,5 мкм. Общая площадь поверхности контакта пищевого жира с окружающей средой при этом возрастает на несколько порядков и большая часть липидных молекул становится доступной для воздействия пищеварительных ферментов, находящихся в водной фазе ЖКТ.

Главным пищеварительным ферментом, ответственным за гидролиз жиров, является *панкреатическая липаза*. Этот фермент синтезируется секреторными клетками поджелудочной железы в неактивной форме – *пролипазы* (молекулярная масса – 48 кДа), которая по панкреатическим протокам попадает в полость 12-перстной кишки. Здесь происходит ее активация с помощью *колипазы*. Колипаза – небольшой энзим (молекулярная масса всего 10 кДа). В процессе активации происходит агрегирование одной молекулы пролипазы с двумя молекулами колипазы. В процессе активации принимают участие также желчные кислоты.

Пищеварительный гидролиз триглицеридов под действием липаз протекает следующим образом: сначала разрываются «крайние» сложноэфирные связи – в 1-м и 3-м положениях. Гидролиз последней сложноэфирной связи во 2-м положении происходит значительно труднее и медленнее. При этом сначала происходит трансферазный ферментативный перенос остатка ВЖК от 2-го положения в 1-е (т.е. на край глицеринового остатка) и только после этого – липазный разрыв связи. Стоит заметить, что какая то часть связей во 2-м положении остается нерасщепленными вплоть до момента всасывания, т.е. среди продуктов переваривания липидов присутствуют и 2-моноглицериды.

VI. Всасывание липидов

Всасывание продуктов переваривания жиров происходит в проксимальных отделах тонкого кишечника.

Лиофильные фракции: глицерин и короткоцепочечные ВЖК всасываются непосредственно в кровь. Транспорт высших жирных кислот кровью осуществляется в связанном состоянии – в комплексе с главным транспортным белком плазмы крови – *альбумином*.

Нерастворимые фракции продуктов переваривания липидов: нейтральные жиры, длинноцепочечные ВЖК, холестерин, его эфиры и др., не способны к прямому поглощению энтероцитами, т.к. эмульгированные капельки, в состав которых они входят, слишком велики (0,5 мкм). Поэтому в проксимальных отделах тонкого кишечника происходит дополнительное дробление микрокапелек. В этом процессе принимают участие уже описанные лиофильные факторы – фосфолипиды, желчные кислоты и их соли. В результате их эмульгирующего воздействия образуются мельчайшие мицеллы, в центре которых находятся гидрофобные три-, ди- и моноглицериды, ВЖК, эфиры холестерина, а на поверхности – лиофильные структуры: желчные кислоты, соли желчных кислот, фосфолипиды, холестерин.

Микроскопические размеры образованных мицелл позволяют энтероцитам поглощать их путем эндоцитоза.

Интересна судьба мицеллярных желчных кислот. После проникновения внутрь энтероцитов в составе всасывающихся мицелл, желчные кислоты отделяются от них, попадают в порталный кровоток и по системе воротной вены проникают в печень. Далее желчные кислоты секретируются гепатоцитами с желчью и попадают в двенадцатиперстную кишку, вновь начиная цикл липидного пищеварения. За сутки молекула желчной кислоты совершает в среднем 6-8 таких циклов. В желчи гепатобилиарной системы содержится лишь 10-15% общей массы желчных кислот; остальной их пул в этот момент находится в просвете ЖКТ или в порталном кровотоке. Такой круговорот называется *гепато-энтеральная* (печеночно-кишечная) циркуляция. Главное назначение этого процесса - предотвращение крупных потерь желчных кислот и их солей. Только незначительная их часть выводится наружу с калом. Большая часть дорогих для организма стероидных структур сохраняется.

Ресинтез жиров в кишечной стенке

Попавшие из просвета кишечника внутрь энтероцитов продукты переваривания липидов могут тут же участвовать в синтезе триглицеридов, фосфолипидов и других жиров. Назначение этого процесса – образование «своих», более близких организму липидов. Ресинтез липидов в кишечной

стенке может проходить двумя путями: а) начиная от моноглицеридов и б) начиная с глицерина. Стоит заметить, что процесс обратного синтеза жиров не является тотальным. Это обусловлено тем, что гидролиз липидов в ЖКТ никогда не протекает полностью, т.к. даже в самых мелких эмульгированных жировых капельках не все липиды доступны гидролитическому действию липаз. В результате, среди продуктов переваривания жиров встречаются в достаточном количестве моно-, ди-, и даже триглицериды, которые именно в таком виде попадают в процессе всасывания в энтероциты. Эти триглицериды, разумеется, не подвергаются ресинтезу и могут в неизменном виде транспортироваться в жировые депо.

На животных и людях-добровольцах доказано, что весьма значительная часть пищевого жира попадает в жировые депо в совершенно неизменном виде. Причем процент таких липидов в жировой клетчатке повышается в том случае, если животное или человек принимали жирную пищу натошак.

Лекция №23

Транспорт липидов в организме. Внутриклеточный липолиз. Окисление высших жирных кислот и глицерина.

I. Липопротеины крови

Транспорт липидов в организме осуществляют липопротеины биологических жидкостей. Причем каждый из четырех классов липопротеинов выполняет свою роль в транспорте липидов.

После гидролиза липидов, всасывания продуктов их переваривания и ресинтеза, вновь образованные жиры готовы к транспорту от кишечника. И здесь организм вновь сталкивается с проблемой адаптации нерастворимых липидных структур к водным средам организма. И в очередной раз организм решает эту проблему сходным образом: используя специфические дифильные факторы. В энтероцитах образуется огромное (по клеточным масштабам) гидрофобное ядро, состоящее из нейтральных жиров (моно-, ди и триглицериды), длинноцепочечных ВЖК, холестерина и его эфиров. По периферии эта жировая капля окружается слоем дифильных адаптеров, в основном это фосфолипиды, небольшое количество холестерина и специфические белки *аполипопротеины*. Сформированная таким образом частица носит название *хиломикрона* (ХМ). В состав хиломикронов входит около 80% триглицеридов, 8% холестерина, 7% фосфолипидов и примерно 2% аполипопротеинов.

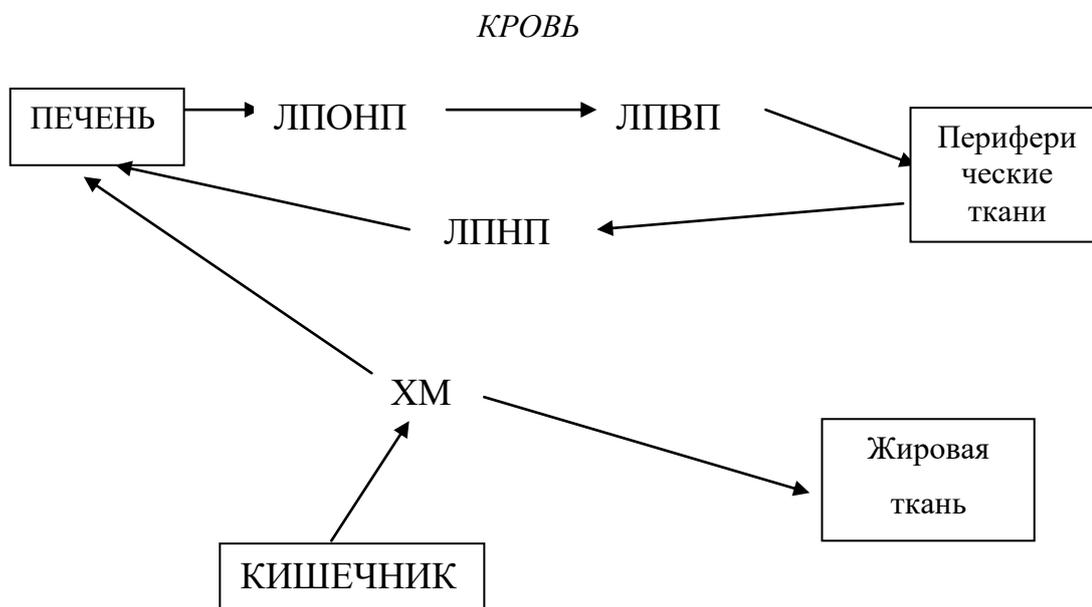
Липиды в составе хиломикронов транспортируются от кишечника через лимфатическую систему в кровь и далее по двум адресам: в печень и жировую ткань (схема 1). Содержание хиломикронов в общем кровотоке очень вариабельно. Их количество достигает максимума на пике пищеварительного всасывания, а через 10-12 часов после последнего приема пищи ХМ могут полностью исчезать из общего кровотока.

Хиломикроны - самые большие частицы плазмы крови (0,1-5 мкм), они не могут целиком проникать внутрь жировой клетки, поэтому подвергаются гидролизу на поверхности эндотелия капилляров жировой ткани при участии фермента липопротеидлипазы. Компоненты гидролиза попадают внутрь адипоцита, где подвергаются обратному ресинтезу. Липиды хиломикронов, попавшие в синусоиды печени, усваиваются сходным образом.

В печени осуществляется синтез и секреция в кровь липопротеидов двух типов: *липопротеиды очень низкой плотности* (ЛПОНП) и *липопротеиды высокой плотности* (ЛПВП). ЛПОНП, уже в процессе их транспорта кровью, под действием липопротеидлипазы, превращаются в *липопротеиды низкой плотности* (ЛПНП), которые улавливаются специальными рецепторами

клеток периферических тканей ("окаймленные рецепторные ямки") и путем эндоцитоза, попадают внутрь клеток. Следует отметить, что только липиды от ЛПНВ могут усваиваться клетками периферических тканей.

Схема 1.



Биологическая роль ЛПВП заключается в том, что они осуществляют обратный транспорт избытка жиров от периферических тканей в печень. ЛПВП снижают, таким образом, уровень холестерина в тканях, уменьшая риск возникновения атеросклероза; именно поэтому их иногда называют "хорошими" липопротеидами.

II. Внутриклеточный липолиз

Основная часть запасной энергии организма депонируется триглицеридами жировой ткани. 95% триглицеридов человеческого организма содержится в жировых депо. Даже у худощавого человека общих запас энергии, хранящейся в жировых клетках достаточен для обеспечения существования при полном голодании (без ограничения поступления воды) в течение 40-60 дней. В случае нужды происходит реализация этой энергии путем поэтапного окисления триглицеридов. Первый этап окисления нейтральных жиров – *внутриклеточный липолиз*, происходит еще внутри адипоцитов. Этот процесс осуществляется в три реакции:

➤ гидролиз первой сложноэфирной связи триглицерида, заканчивающийся образованием диглицерида и ВЖК, катализируется триглицеридлипазой;

➤ гидролиз третьей сложноэфирной связи диглицерида с образованием моноглицерида и ВЖК, катализируется диглицеридлипазой;

➤ расщепление диглицерида до моноглицерида и ВЖК, катализируется диглицеридлипазой;

Из трех названных реакций процесса лимитирующей является первая реакция, катализируемая ферментом *триглицеридлипазой*. Этот фермент является аллостерическим, т.е. подверженным управляемому воздействию. Регулируя скорость лимитирующей реакции, организм управляет скоростью всего процесса внутриклеточного липолиза. В спокойном состоянии триглицеридлипаза неактивна. Это значит, что без воздействия на жировую клетку извне внутриклеточный липолиз не идет. Запускается этот процесс под влиянием различных внеклеточных гуморальных факторов, наиболее значимыми из которых являются катехоламины (адреналин, норадреналин) и глюкагон. Именно поэтому адреналовый стресс является самым эффективным (но не самым полезным) способом похудеть.

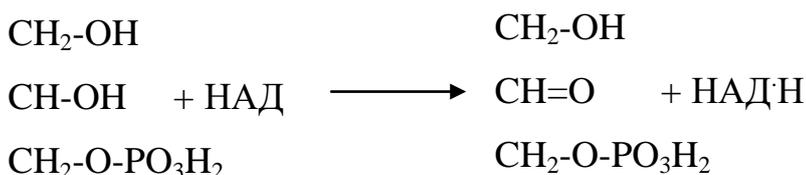
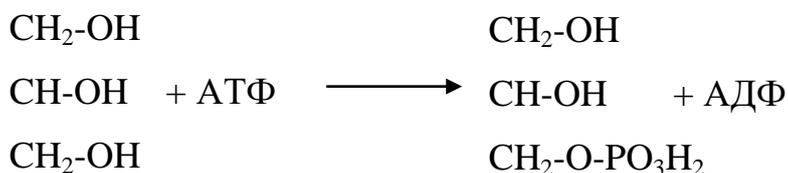
Передача сигнала от гормонального активатора внутрь клетки осуществляется с помощью системы вторичных мессенджеров уже известного Вам каскадного механизма мембранной аденилатциклазной системы. Гормон (или другой гуморальный агент) комплементарно связывается со специфическим мембранным рецептором клетки, который индуцирует активацию связанного с ним мембранного фермента – аденилатциклазы. Активная аденилатциклаза катализирует цитозольную реакцию превращения АТФ в цАМФ. Циклический АМФ активирует протеинкиназу, которая, в свою очередь, приводит к активации уже названного энзима триглицеридлипазы и запускает таким образом механизм внутриклеточного липолиза (подробнее механизм работы аденилатциклазной системы описан в лекции по регуляции общего метаболизма).

В результате молекула нейтрального жира еще внутри жировых клеток расщепляется до глицерина и ВЖК. Глицерин, как растворимое в воде вещество, транспортируется кровью в свободном виде. Высшие жирные кислоты транспортируются кровью в комплексе с сывороточным альбумином.

III. Окисление глицерина

Свободный глицерин, попадая в клетки периферических тканей, может идти по различным метаболическим путям, одним из которых является его полное аэробное окисление до углекислого газа и воды.

Химизм этого процесса отсутствует в учебнике. Но вопросы по этой теме есть в коллоквиуме и экзаменационных тестах, поэтому ниже приводятся реакции окисления глицерина:



Первая реакция этого процесса – активирование глицерина. Фермент глицеролкиназа катализирует взаимодействие глицерина с АТФ; в результате переброски части энергии с фосфатным остатком на субстрат, образуется *глицерол-3-фосфат* и АДФ. Во второй реакции фермент глицеролфосфатдегидрогеназа отщепляет 2 Н от глицерол-3-фосфата, превращая его в диоксиацетонфосфат и образуя НАДН₂.

Далее диоксиацетонфосфат вступает в уже знакомый вам дихотомический путь (см. катаболизм углеводов), т. е. в аэробный гликолиз, окисление пирувата и ЦТК.

Энергетический баланс окисления глицерина (таб.3)

Таблица 3

Этап	Источник АТФ	Количество АТФ
Реакция активации		-1
Реакция №2	1 НАДН ₂ (цитозольный)	2
Гликолиз	Субстр. фосфорил.	2
	1 НАДН ₂ (цитозольный)	2
Окисление пирувата	1 НАДН ₂ (митохондриальный)	3
ЦТК	3 НАДН ₂	9
	1 ФАДН ₂	2
	1 ГТФ	1
ВСЕГО		20

IV. Окисление высших жирных кислот

Процесс полного аэробного окисления ВЖК включает две стадии:

- β -окисление ВЖК до ацетильной группы (ацетил-КоА);
- окисление ацетильного остатка в цитратном цикле до CO_2 и H_2O .

В данном вопросе не ставится цель подробного рассмотрения химизма реакций катаболизма ВЖК, это достаточно хорошо описано в обязательной учебной литературе. Здесь преследуется другая задача – кратко рассмотреть химическую логику и энергетическую рентабельность происходящих распада высших жирных кислот.

Начальным этапом окисления высших жирных кислот является их активация (превращение в активную форму – ацил-КоА). Важно заметить, что активация любого вещества – процесс эндэргонический и на активацию 1-й молекулы ВЖК расходуется 1 молекула АТФ.

Поскольку ВЖК находятся, в основном, в цитозоле, а их окисление осуществляется в матриксе митохондрий, то процессу β -окисления предшествует трансмембранный транспорт активированных ВЖК (ацил-КоА) из цитозоля в матрикс сквозь обе мембраны митохондрий. Этот транспорт осуществляется при участии витаминоподобного вещества – *карнитина*. Особое внимание здесь стоит обратить на цитозольную реакцию образования ацил-карнитина, катализируемую ферментом *карнитинацилтрансферазой I*. Это аллостерический фермент, изменением активности которого осуществляется регуляция скорости всего процесса окисления ВЖК (см. ниже).

β -окисление протекает в матриксе митохондрий и является циклическим процессом, за один виток которого происходит отщепление от окисляемой ВЖК двухуглеродного фрагмента (ацетил). Каждый цикл β -окисления включает 4 последовательных реакции.

Химизм первых трех реакций легко усвоить, если учесть, что он очень напоминает химизм трех последних реакции цитратного цикла, и отличается лишь субстратом. Первая реакция β -окисления (как и 6-я реакция ЦТК) является реакцией дегидрирования, заканчивающейся образованием двойной связи и восстановленного ФАДН₂. Вторая реакция, как и 7-я реакция цитратного цикла, является процессом гидрирования двойной связи, приводящей к образованию гидрокси-группы. И, наконец, третья реакция β -окисления, как и последняя реакция ЦТК, является процессом дегидрирования гидрокси-группы, приводящей к образованию кето-группы и НАДН. Последняя - *тиолазная* реакция приводит к отщеплению ацетогруппы в виде ацетил-КоА и укорочению молекулы ВЖК.

Таким образом, с каждым оборотом цикла β -окисления происходит укорачивание молекулы жирной кислоты на две метиленовые группы. Это

происходит до тех пор, пока в последнем цикле не образуются, в результате тиолазной реакции, сразу две молекулы ацетил-КоА.

Образующиеся в большом количестве активированные ацетильные группы (ацетил-КоА) вступают во вторую стадию окисления жирных кислот – цитратный цикл (см. «Обмен углеводов»), где сгорают до углекислого газа и воды.

Энергетический баланс полного окисления высших жирных кислот можно рассмотреть на примере окисления пальмитиновой кислоты. Такой выбор сделан потому, что пальмитиновая кислота имеет наиболее простое строение и активнее других ВЖК синтезируется в клетках человеческого организма.

За один цикл β -окисления от молекулы ВЖК происходит отщепление 2-углеродного фрагмента. Но в тиолазной реакции последнего цикла образуется не 1, а 2 молекулы ацетил-КоА. Следовательно, число циклов β -окисления должно быть на один меньше, чем число пар углерода в молекуле. Поэтому пальмитиновая кислота, содержащая 16 атомов углерода, проходит не 8, а **7** циклов β -окисления.

Каждый цикл β -окисления дает 1 молекулу ФАДН₂, обеспечивающую синтез 2-х молекул АТФ и 1 молекулу НАДН, дающую 3 молекулы АТФ (см. выше). Итого: **5** молекул АТФ за один цикл.

Таким образом, общее число молекул АТФ, образующихся в процессе β -окисления пальмитиновой кислоты равно $7 \times 5 = \underline{\underline{35}}$.

Но это не все. Вы помните, что вся масса образовавшихся в процессе β -окисления ацетильных групп сгорает в цитратном цикле, давая огромное количество энергии.

Каждая молекула пальмитиновой кислоты в результате полного β -окисления дает $16/2 = \mathbf{8}$ активированных ацетильных остатков (ацетил-КоА). Каждый из них в цитратном цикле приводит к образованию **12** молекул АТФ (см. «Обмен углеводов»). Общее число АТФ, синтезирующихся при окислении 1 молекулы пальмитиновой кислоты в цитратном цикле $12 \times 8 = \underline{\underline{96}}$.

Суммарный энергетический баланс полного аэробного окисления 1 молекулы пальмитиновой кислоты приведен в таблице 4.

Таблица 4

Фаза	Число АТФ
Активация	-1
β -окисление	$7 \times 5 = 35$
Цитратный цикл	$12 \times 8 = 96$
СУММА	<u>130</u>

Используя принципы подсчета числа АТФ при окислении ВЖК можно легко подсчитать энергобаланс любой высшей жирной кислоты. Примеры:

1. Насыщенные ВЖК: стеариновая кислота – 18 атомов углерода. => Число циклов β -окисления = 8, а ЦТК = 9. Сумма β -окисления $8 \times 5 = 40$; сумма ЦТК $9 \times 12 = 108$; общая сумма $40 + 108 - 1 = 147$.

2. Ненасыщенные ВЖК: олеиновая кислота – 18 атомов углерода, как и у стеариновой, следовательно, вначале те же подсчеты. Сумма = 147 АТФ. Но у олеиновой кислоты есть еще 1 двойная связь. Поэтому в одном из циклов β -окисления отсутствует реакция образования двойной связи, приводящая к образованию ФАД \cdot H₂ (т.е. 2-х молекул АТФ). Итоговая сумма составляет $147 - 2 = 145$ молекул АТФ.

Энергетический баланс окисления триглицеридов

Зная энергобаланс окисления ВЖК и глицерина легко подсчитать общее число АТФ, образующееся при полном аэробном окислении любого триглицерида. Пример:

Трипальмитин – триглицерид, молекула которого состоит из остатка глицерина и 3 остатков пальмитиновой кислоты. Энергетический баланс глицерина – 20 АТФ, пальмитиновой кислоты – 130 АТФ. Сумма энерговыхода окисления одной молекулы трипальмитина $130 \times 3 + 20 = 410$ молекул АТФ.

Лекция №24

Синтез липидов. Регуляция липидного обмена. Липопротеиды крови. Патология обмена липидов.

I. Кетоновые тела

К кетоновым телам относят три органических вещества, имеющие общие пути биологического образования и выполняющие единую функцию (за исключением ацетона): *ацетоуксусную кислоту, β-гидроксимасляную кислоту и ацетон.*

«Кетоновые тела» - название не совсем верное, поскольку перечисленные вещества – низкомолекулярные, и термин «тела», тут вряд ли подходит; слово «кетоновые» неприменим к β-гидроксимасляной кислоте – она не имеет кето-группы.

Следует заметить, что физиологичными являются только ацетоуксусная и β-гидроксимасляная кислоты. Ацетон образуется в результате неконтролируемого спонтанного распада ацетоуксусной кислоты и является шлаковым метаболитом, нуждающимся в немедленном выведении из организма. В функциональном плане он не связан с ацетоуксусной и β-гидроксимасляной кислотами и, следовательно, его принадлежность к группе кетоновых тел не совсем заслужена.

Биологическая роль кетоновых тел заключается в выполнении ими функции энергетического межклеточного посредника. Ацетоуксусная и β-гидроксимасляная кислоты являются чистым, эффективным и доступным источником энергии практически для всех клеток организма (кроме гепатоцитов). В функциональном плане кетоновые тела являются альтернативой главного «клеточного горючего» – глюкозы. Неудивительно, что при сахарном диабете, в условиях жесточайшего внутриклеточного дефицита глюкозы, стимулируется синтез кетоновых тел, как единственной полноценной замены глюкозы.

Синтез кетоновых тел протекает только в гепатоцитах. Источником синтеза являются ацетильные группы ацетил-КоА. Сначала два активированных ацетильных остатка (ацетил-КоА-эфиры) конденсируются в четырехуглеродный фрагмент ацетоацетил-КоА, затем происходит присоединение еще одной группы и образование β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА и, наконец, происходит удаление одной ацетильной (ацетил-КоА) группы с образованием ацетоуксусной кислоты.

Следует заметить, что основным кетоновым телом биологических жидкостей является не ацетоуксусная кислота, а β-гидроксимасляная. Объясняется это тем, что свободная ацетоуксусная кислота, как уже было

сказано выше, может распадаться образуя нежелательный метаболит – ацетон. Чтобы избежать этого, организм вынужден тратить энергию восстановленного НАДН на превращение ацетоацетата в β -гидроксимасляную кислоту, которая не создает угрозы ацетонового загрязнения.

II. Синтез высших жирных кислот

Синтез ВЖК – процесс во многом обратный их окислению. Из шести последовательных реакций синтеза жирных кислот четыре ключевых повторяют реакции β -окисления в обратной последовательности. Существует правда ряд отличий:

➤ все реакции синтеза протекают в цитозоле, в то время как процесс окисления – в матриксе митохондрий;

➤ в процессе синтеза жирных кислот принимает участие ряд факторов: углекислый газ, НАДФН и ацилпереносящий белок (АПБ);

Источником для синтеза ВЖК служат ацетильные группы ацетил-КоА, в большом количестве образующиеся в матриксе митохондрий. Поскольку образование жирных кислот протекает в цитоплазме, его предваряет процесс транспорта ацетильных групп ацетил-КоА из митохондрий в цитозоль. Митохондриальные мембраны непроницаемы для эфиров КоА, поэтому трансмембранный транспорт ацетильных групп осуществляется посредством проницаемого переносчика – лимонной кислоты. Цитрат образуется в результате взаимодействия ацетил-КоА с оксалоацетатом (см. первую реакцию ЦТК) и легко проходит сквозь митохондриальные мембраны в цитоплазму. Здесь при участии АТФ-цитратлиазы происходит обратный эндэргонический процесс образования ацетил-КоА и оксалоацетата.

Теперь двухуглеродный компонент ацетил-КоА почти готов к синтезу высших жирных кислот. Осталось только активировать его. Реакция активации ацетил-КоА является *лимитирующей* реакцией всего процесса синтеза ВЖК и катализируется аллостерическим биотин-содержащим ферментом *ацетил-КоА-карбоксилазой*. Посредством воздействия на этот фермент осуществляется регуляция скорости всего процесса образования жирных кислот (см. ниже). Реакция протекает при участии CO_2 и АТФ и заканчивается образованием *малонил-КоА*. Малонил-КоА можно назвать активированной высокоэнергетичной формой ацетил-КоА. Эти два активных эфира (ацетил-КоА и малонил-КоА) являются материальным и энергетическим источником построения тел высших жирных кислот.

Собственно процесс синтеза ВЖК включает 6 последовательных реакций, катализируемых мультиферментной системой – *синтазой высших*

жирных кислот. Синтаза ВЖК представляет сложный протеиновый кластер молекулярной массой около 400 кДа состоящий из семи белков: шести ферментов соответствующих реакции синтеза ВЖК и ацилпереносящий белок (АПБ). АПБ является небольшим белком (молекулярная масса – 9 кДа) занимающим центральное положение (и в прямом и в переносном смысле) в мультиферментной системе, который обеспечивает и интегрирует все реакции синтеза жирных кислот. В основе построения простетической группы АПБ лежит витамин В₃ (пантотеновая кислота), того самого, производным которого является центральный кофермент организма высших животных – КоА. Немудрено, что принцип взаимодействия АПБ с ацильными субстратами такой же, что и у КоА.

Простетическая группа АПБ очень подвижна и ковалентного после взаимодействия ацетильным и малонильным фрагментами начинает совершать поступательно-вращательные движения, обеспечивая последовательный переброс изменяемого субстрата с активного центра одного фермента на другой. В результате одного такого полного оборота происходит удлинение углеводородной цепи зарождающейся ВЖК на две метиленовые группы. Синтез заканчивается, как правило, при достижении числа углеродных атомов 16-ти (пальмитиновая кислота). Терминальным ферментом является *деацилаза*, она гидролизует сложноэфирную связь между серой АПБ и ацильным остатком, образуя новую высшую жирную кислоту и свободную сульфгидрильную группу АПБ.

III. Холестерин

Холестерин способен синтезироваться только в тканях животных организмов. У человека и высших животных синтез холестерина протекает в основном в гепатоцитах. Синтез этого вещества является очень сложным биохимическим процессом, включающим около сотни последовательных реакций, многие из которых еще не изучены.

Первые две реакции идентичны двум начальным реакциям синтеза кетонных тел (см. выше) и также заканчиваются образованием β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА. Третья реакция – восстановление названного субстрата при участии НАДФН с образованием мевалоновой кислоты – является лимитирующей реакцией всего процесса. Очевидно, фермент, катализирующий ее: β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-редуктаза, является аллостерическим энзимом, обеспечивающим регуляцию всего процесса синтеза холестерина (см. ниже).

Холестерин является очень важным, жизненно необходимым для человеческого организма веществом. Его биологическая роль многогранна.

Можно выделить три основных функции, выполняемых этим соединением: сырьевая, пластическая и энергетическая.

1. Сырьевая функция – пожалуй, наиболее важная функция холестерина. Холестерин – одно из центральных веществ метаболизма организма человека и высших животных, являющихся основным сырьевым субстратом стероидного генеза. Холестерин является источником образования практически всех биологически-значимых стероидных структур организма. Наиболее важными из которых можно назвать:

а) стероидные гормоны - важнейший класс продуктов холестеринового обмена, подразделяются на:

- кортикостероиды;
 - ✓ минералокортикоиды;
 - ✓ глюкокортикоиды;
- половые гормоны;
 - ✓ мужские (андрогены);
 - ✓ женские (эстрогены и прогестины);

б) витамины группы Д – регуляторы фосфорно-кальциевого обмена, предшественники кальцитриола. Его ткани-мишени: тонкий кишечник (повышает всасывание солей кальция и фосфора) и костная ткань (стимулирует минерализацию костей);

в) желчные кислоты и их соли (см. выше). Большая часть холестерина идет на синтез именно этой группы веществ. Желчные кислоты и их соли активно участвуют в процессах переваривания и всасывания липидов.

2. Пластическая функция. Молекула холестерина – не абсолютно гидрофобная структура, в ее составе есть небольшая полярная частичка – гидроксильная группа, обеспечивающая дифильные свойства вещества. Благодаря этому холестерин, наряду с другими дифильными липидными структурами, участвует в построении одного из самых фундаментальных биологических образований – клеточных мембран. Правда участие холестерина в организации билипидного мембранного слоя не столь значительно, как, скажем у фосфолипидов.

Выведение холестерина

Суточные потери холестерина у взрослого человека составляют примерно 0,5 г. Основной путь выведения – с желчью. Имеются два механизма выведения холестерина из организма человека:

1. Выведение свободного холестерина.

Излишек холестерина секретируется гепатоцитами с желчью в просвет ЖКТ. Попадая в толстый кишечник, он подвергается воздействию нормальной микрофлоры. В результате сложных превращений двойная связь

в положении 5,6 восстанавливается до одинарной σ -связи. Холестерин при этом превращается в совершенно нерастворимый в воде копростерин (от греч. *korpos* – кал), который не всасывается в кишечнике и целиком выводится с калом.

2. Потери холестерина в виде желчных кислот.

Выше уже было сказано, что большая часть желчных кислот и их солей сохраняется в организме благодаря гепато-энтеральной циркуляции. Но незначительная часть желчных кислот все же выводится с калом. А так как большая часть сырьевого холестерина идет на образование желчных кислот и их солей, то очевидно, что потери этих структур в процессе пищеварения можно рассматривать как косвенные потери холестерина.

На блокировании процесса печеночно-кишечной циркуляции основан весьма остроумный способ борьбы с повышенным уровнем холестерина в крови. Пациенту с гиперхолестеринемией дают *per os* медикаментозные вещества, которые не всасываются в ЖКТ, но в тонком кишечнике образуют с желчными кислотами нерастворимые в воде комплексы. Связанные таким образом желчные кислоты и их соли не всасываются и, минуя гепато-энтеральный цикл, выводятся из организма с калом. Это приводит к опосредованному снижению холестерина крови, т.к. значительная его доля вынуждена расходоваться на образование новых желчных кислот.

IV. Регуляция липидного обмена

В регуляции любого обмена можно выделить два вектора:

1. *Депонирование* – процессы, направленные на запасание метаболита в клетках и снижение его уровня в крови. Для липидного обмена, например, это усиление синтеза триглицеридов из глицерина и ВЖК и, следовательно, снижение уровня последних в крови;

2. *Мобилизация* - здесь обратная тенденция: распад депо до метаболита, который попадает в кровь, повышая там свою концентрацию. Для липидного обмена, например - внутриклеточное расщепление нейтрального жира до ВЖК и глицерина, которые идут в кровь (их уровень в крови повышается).

Регуляция обмена липидов, как и регуляция обмена любого другого класса веществ, строго иерархична. Можно выделить четыре основных, соподчиненных уровня регуляции обмена липидов (как собственно и любого другого обмена). Причем между ними существует жесткая двухсторонняя связь: высшие уровни регуляции отдают приказы низшим, те их выполняют и посылают обратные сигналы о гомеостатическом состоянии организма.

1. *Нервная регуляция* – высший уровень регуляции организма, в том числе и метаболической. Ключевым отделом центральной регуляции обмена

липидов является гипоталамус, особенно его центры голода и насыщения. При их патологическом раздражении возможно развитие поли- или олигофагии соответственно и, как следствие, гипоталамического ожирения или истощения. Большую роль в липидном обмене играет также и периферическая вегетативная нервная система. Жировая ткань богато иннервирована нервными симпатическими волокнами. Денервация жировой ткани приводит к накоплению в ней жира и пониженному выходу последнего в кровь. Напротив, при возбуждении симпатических волокон посредством катехоламинового действия активируется тканевая липолиз, что приводит к мобилизации жиров. Общеизвестно, например, что хронический симпатoadреналовый стресс нередко вызывает у людей заметное похудание.

2. Гуморальная регуляция - теснейшим образом связана с нервной, что особо ярко проявляется на примере гипоталамо-гипофизарной системы. Гуморальные регуляторы - вещества биологических жидкостей, активно участвующие в регуляции метаболических и, как следствие, физиологических процессов организма. К ним можно отнести: гормоны, гормоноподобные вещества, рилизинг-факторы, медиаторы, коферменты, метаболиты, биологически активные вещества.

Гормоны, участвующие в обмене липидов, можно разделить на две группы:

- ◆ способствующие депонированию жира (инсулин, АКТГ, глюкокортикоиды);
- ◆ способствующие мобилизации жира (катехоламины, глюкагон, СТГ, ТТГ, тиреоидные, андрогены).

Следует отметить, что нервный и гуморальный уровни выполняют не только регуляторную, но и интегративную роль, объединяя различные органы и ткани в единый организм.

3. Клеточная регуляция. Гормоны не могут воздействовать непосредственно на биохимические процессы, их действие осуществляется на уровне клетки. Мишенью действия гормона является соответствующий специфический клеточный рецептор. По приложению действия клеточный уровень делится на два типа:

а) мембранная регуляция - большинство гормонов действуют на рецепторы клеточных мембран и посредством каскадных мембранных систем (пример - активация внутриклеточного липолиза адреналином через аденилатциклазную систему) изменяют активность тех или иных ферментативных систем, изменяя тем самым скорость метаболических процессов. Это система *быстродействия* - действие осуществляется очень быстро, но в течение короткого промежутка времени. К такому типу

воздействия относится, к примеру, активирующее действие адреналина на тканевой липолиз.

б) *ядерная регуляция* - стероидные и тиреоидные гормоны, имея гидрофобную структуру, легко проникают сквозь клеточные мембраны, и уже в цитозоле взаимодействуют со специфическими рецепторными белками. Образующийся комплекс гормон-рецептор проникает в ядро и воздействует на генетический аппарат клетки, изменяя активность гена, отвечающего за синтез соответствующего фермента. В результате изменяется количество фермента. Это система *дальнедействия* - регуляция осуществляется медленно, но надолго. Таким образом действует, например, тироксин на интенсивность окисления тканевых липидов.

4. Молекулярная регуляция. Большинство биохимических процессов организма способно к самоуправлению. Некоторые метаболиты-эффекторы, являющиеся исходными веществами, конечными продуктами, или промежуточными интермедиатами, способны изменять активность особых, аллостерических ферментов, катализируемых, как правило, лимитирующую реакцию процесса.

В обмене липидов особого внимания заслуживают три таких процесса (таб. 5).

Таблица 5

<i>Процесс</i>	<i>Фермент</i>	<i>Эффект</i>	<i>Эффектор</i>
Окисление ВЖК	Карнитинацилтрансфераза I	Ингибир.	Малонил-КоА
Синтез ВЖК	Ацетил-КоА-карбоксилаза	Активир. Ингибир.	Цитрат Ацил-КоА
Синтез Холестерина	Гидроксиметилглутарил-КоА-редуктаза	Ингибир.	Мевалонат и холестерин

Как видно, ингибитором ключевого фермента является, как правило, конечный продукт реакции (мевалонат) или всего процесса (ацил-КоА, холестерин). Возможны и другие варианты: малонил-КоА - метаболит синтеза ВЖК (процесса, противоположного их окислению), разумеется, ингибирует окисление ВЖК. Активаторами чаще выступают исходные субстраты реакции или всего процесса. Правда здесь тоже возможно влияние сопряженных процессов: повышение уровня цитрата, указывающий на избыток энергии в ЦТК, логично активирует синтез ВЖК, способствуя депонированию лишней энергии.

V. Патология обмена липидов

Значение метионина и холина в обмене липидов

Лецитины (фосфатидилхолины), легко могут синтезироваться в организме человека и животных; причем значительная их часть синтезируется из нейтральных жиров. Для этого синтеза, помимо прочего, необходимо наличие азотистого основания *холина*.

Между обменом холина и незаменимой аминокислотой метионин существует теснейшая взаимосвязь. Объясняется это тем фактом, что активная форма метионина (S-аденозилметионин), являясь главным донатором метильных групп в нашем организме, непосредственно участвует в синтезе холина. Холин синтезируется из этаноламина путем его трехкратного трансметилирования (метильные группировки перебрасываются с метиониновых остатков S-аденозилметионина). Здесь мы встречаем определенный парадокс: на синтез одной молекулы заменимого витаминоида (холина) расходуется целых три молекулы дорогой незаменимой аминокислоты. Это обуславливает особую ценность холина, как биологического компонента фосфолипидов.

При недостатке экзогенного холина и метионина снижается активность синтеза лецитинов из триглицеридов, что приводит к накоплению нейтрального жира в гепатоцитах, т.е. развитию *жировой дистрофии печени*. Содержание жира в печени в норме не превышает 5% ее сырого веса; при жировой же дистрофии печени количество жира в этом органе возрастает в несколько раз и может достигать до 50%.

В опытах на животных установлено, что недостаточное длительное поступление лецитина и холина в организм, в сочетании с недостатком метионин-содержащих белков, с течением времени приводит к развитию жировой дистрофии печени. Белок *казеин*, в состав которого входит большое количество метионина, также обладает «липотропным» действием, т.е. способствует удалению из печени избытка жира.

Желчнокаменная болезнь

Основным патогенетическим звеном желчнокаменной болезни является возникновение желчных камней в желчном пузыре и желчевыводящих путях. По составу желчные камни делят на: холестериновые, билирубиновые и смешанные.

Холестериновые камни. Чистые холестериновые камни составляют одну треть всех желчных камней. В смешанных камнях, которые составляют основную массу желчных камней, холестерина содержится до 80%. В процессе формирования тех и других ключевую роль играет нарушение обмена холестерина желчи.

Холестерин желчи может находиться в трех фазах:

1. *Мицеллярная фаза.* Холестерин – нерастворимое в воде вещество. Именно поэтому, в водных растворах он может находиться только в комплексе с *дифильными* частицами, служащими адапторами между гидрофобным холестерином и полярной водной фазой. В желчи такую роль выполняют желчные кислоты и их соли: они образуют с холестерином своеобразные мицеллы. При нормальном состоянии желчеобразования и желчеотделения составные части (желчные кислоты и холестерин) находятся в определенном соотношении между собой, и это обеспечивает относительную стабильность коллоидного комплекса желчи.

У здорового человека весь холестерин желчи находится в составе мицелл. Других фаз холестерина не существует.

2. *Псевдокристаллическая фаза.* Ведущее место в ее возникновении занимают гиперхолестеринемия и увеличение холестерина в желчи с одновременным уменьшением содержания желчных кислот, которые в норме способствует удержанию холестерина в мицеллярном состоянии в желчи. Особенностью псевдокристаллической фазы является ее обратимость. При нормализации холестеринового обмена, когда соотношение: желчные кислоты - холестерин нормализуется, избыток холестерина вновь растворяется желчными кислотами, т.е. переходит в мицеллярную фазу. Если соотношение: желчные кислоты - холестерин продолжает снижаться и этот процесс растягивается во времени, аморфные псевдокристаллические структуры постепенно уплотняются и превращаются в истинные кристаллы.

3. *Кристаллическая фаза.* Возникшие кристаллики холестерина при благоприятных условиях могут приводить к образованию камней.

Билирубиновые камни встречаются реже. В результате повышения содержания билирубина в сыворотке крови и значительного накопления его в желчи, происходит осаждение излишнего билирубина желчи в виде солей типа билирубината кальция. Нарушение обмена билирубина, сочетающееся с нарушением обмена микроэлементов, приводит к выпадению плотных осадков и образованию пигментных камней.

Сопутствующим условием для возникновения желчных камней является воспаление слизистой желчного пузыря и протоков, что приводит к образованию в их просвете большого количества слизи и клеток слущенного эпителия. Эти органические структуры могут выступать в качестве основы, на которой (как жемчуг на песчинке), слой за слоем, формируются и растут желчные камни.

До настоящего времени основным способом лечения желчно-каменной болезни остается хирургическое удаление камней. Однако

сейчас начинают применять и другой метод лечения – введение хенодезоксихолевой кислоты: от этой желчной кислоты в наибольшей степени зависит растворимость холестерина; кроме того, хенодезоксихолевая кислота ингибирует гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазу. При приеме 1 г хенодезоксихолевой кислоты в день синтез холестерина снижается вдвое, его концентрация в желчи уменьшается; концентрация желчных кислот, наоборот, увеличивается в результате дополнения собственных желчных кислот введенным препаратом. В этих условиях прекращается не только осаждение холестерина, но становится возможным и растворение уже имеющихся камней; камни размером с горошину растворяются примерно в течение полугода. Разумеется, такой способ лечения возможен только в том случае, если камни образованы преимущественно холестерином; растворимость билирубина мало зависит от желчных кислот.

Атеросклероз

Атеросклеротические изменения начинаются с появления липидных пятен и полосок на внутренней поверхности артерий. Затем на их месте образуются утолщения – атеросклеротические бляшки. Бляшки могут изъязвляться, язвы зарастают соединительной тканью (образуется рубец), в которую откладываются соли кальция. Стенки сосудов деформируются, становятся жесткими, нарушается моторика сосудов, суживается просвет, вплоть до закупорки. В чем же причина таких изменений?

Еще в 1913 г Н.Аничков доказал корреляцию между уровнем холестерина крови и заболеваемостью атеросклерозом. Аничков сформулировал концепцию, согласно которой атеросклероз есть результат гиперхолестеринемии и инфильтрации холестерина из крови в стенки артерий. С тех пор и по сей день, многие врачи рассматривают холестерин, как «опасное» вещество, количество которого в пище надо строго контролировать. В этом есть доля истины, но не следует забывать о ключевой роли этого жизненно важного вещества в метаболизме человека.

Существует очень тонкая, двухсторонняя обратная взаимосвязь между поступлением экзогенного холестерина в организм и его синтезом в печени. Эндогенный синтез этого вещества притормаживается при его избыточном поступлении с пищей, и наоборот, активизируется при снижении поступления его извне. Таким образом, у здорового человека, средние значения содержания холестерина крови будут мало зависеть от его поступления с пищей в организм. *Количество экзогенного холестерина не является определяющим фактором генеза атеросклероза.*

Пример: при вскрытии тел узников фашистских концентрационных лагерей (многие из которых погибли от голода) было обнаружено, что большинство из них было поражено генерализованным атеросклерозом. Ясно, что питание не было избыточным, в еще большей степени в их рационе не хватало животной пищи (в которой содержится холестерин). Но зато все они находились в состоянии жесточайшего постоянного стресса.

Именно гипотеза хронического симпатoadреналового стресса является на сегодня более популярной в этиологии атеросклероза. Основной метаболической причиной атеросклероза является не холестерин, и даже не гиперхолестеринемия, а *нарушение обмена липопротеидов низкой плотности*. Хронические гиперстрессорные адреналовые воздействия косвенным образом могут нарушать физико-химические свойства ЛПНП и ЛПОНП, что приводит к их адгезии на эндотелий сосудов и проникновения в их стенку. Этот чужеродный для межклеточного вещества материал поглощается макрофагами и другими фагоцитирующими клетками. Кроме того, он вызывает специфическую реакцию гладких мышечных клеток сосудов: мышечные клетки начинают размножаться и тоже фагоцитировать липопротеины. Все вещества фагоцитированных липопротеинов разрушаются в клетках ферментами лизосом, за исключением холестерина: в этих клетках нет ферментов, способных утилизировать холестерин. Поэтому холестерин накапливается в клетках в больших количествах. В конечном счете, клетки погибают, холестерин откладывается в межклеточном пространстве и инкапсулируется соединительной тканью – образуется атеросклеротическая бляшка.

Лизосомные болезни

Лизосомы – специальные клеточные органеллы, выполняющие функцию утилизации отработанных макромолекул. Все поврежденные или лишние крупные частицы, а также нерастворимые клеточные компоненты (пептиды, белки, липиды, полисахариды), ненужные в данный момент клетке, поглощаются лизосомами. Эти структуры разрушаются, до составных частей (аминокислоты, ВЖК, глицерин, сфингозин, моносахара), под действием многочисленных гидролаз, находящихся внутри органеллы. Затем эти растворимые продукты гидролиза диффундируют в цитозоль, где подвергаются дальнейшему метаболизму. В этом смысле лизосомы можно назвать «мусорными корзинами» клетки. Следует отметить, что макромолекулы могут транспортироваться только в одном направлении - внутрь лизосомы. Наружу выходят уже продукты их распада.

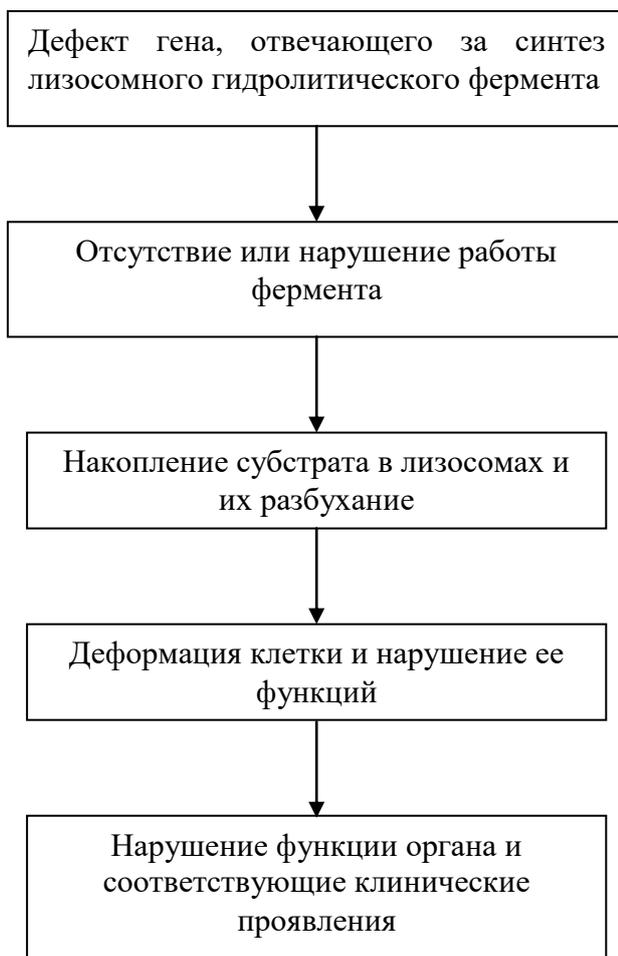
Все эти заболевания редки. Большинство имеет аутомно-рецессивный тип наследования, а некоторые - рецессивные, связанные с X-хромосомой.

Патогенез лизосомных заболеваний. Если наблюдается наследственное отсутствие или повреждение какого либо лизосомного фермента, то соответствующий ему субстрат будет накапливаться внутри лизосом. Это неизбежно будет приводить к деформации клеток, нарушению их функций и, следовательно, нарушению функции всего органа или ткани (схема 2).

Эволюционно сложилось так, что метаболизм мембранных сфинголипидов, к которым относятся сфингомиелин, цереброзиды и ганглиозиды, особенно подвержен нарушениям, обусловленным генетическими дефектами ферментов, участвующих в их лизосомальной деградации.

При лизосомных болезнях накопления, характеризующихся неполным расщеплением сфинголипидов, обычно наблюдается задержка умственного развития, так как по сравнению с другими тканями мозг особенно богат сфинголипидами. Когда расщепление сфинголипидов прерывается, нормальная функция клеток мозга оказывается нарушенной.

Накопление липидов наблюдается в различных клетках в зависимости от варианта заболевания. Поражение паренхиматозных клеток приводит к развитию дистрофий и некроза этих клеток.



Например, при такой редкой генетической аномалии, как *болезнь Нимана-Пика*, сфингомиелин накапливается в мозгу, селезенке и печени. Болезнь проявляется у детей уже вскоре после рождения и приводит к задержке умственного развития и смерти в раннем возрасте. Причиной *болезни Нимана-Пика* является генетически обусловленное нарушение процесса расщепления сфингомиелина ферментом *сфингомиелиназой*, которая отщепляет фосфохолин от сфингомиелина (таб. 6).

Значительно чаще встречается *болезнь Тея - Сакса*, при которой из-за отсутствия лизосомного фермента *N-ацетилгексоз-аминидазы*, в мозгу и селезенке накапливаются ганглиозиды определенного типа.

Вследствие того, что расщепление ганглиозидов прекращается на одном из промежуточных этапов, происходит накопление больших количеств частично расщепленных ганглиозидов, что приводит в результате дегенеративных процессов в нервной системе к задержке умственного развития, слепоте и смерти в раннем возрасте.

Таблица 6.

Заболевание	Дефектный фермент	Накапливающийся липид	Поражаемые ткани
Болезнь Тея-Сакса	Гексозаминидаза А	GM2 ганглиозид	Мозг, сетчатка.
Болезнь Гоше	β-глюкозидаза (глюкоцереброзидаза)	Глюкоцереброзиды	Печень, селезенка, костный мозг, головной мозг.
Болезнь Нимана-Пика	Сфингомиелиназа	Сфингомиелин	Головной мозг, печень, селезенка.