

# Регуляция обмена липидов

# Липиды (40% энергообмена)

Гетерогенный класс органических соединений, с общим свойством – низкой растворимостью в воде, высокой – в органических растворителях

99% - ЖК и ТАГ

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$  Пальмитиновая кислота (16:0)

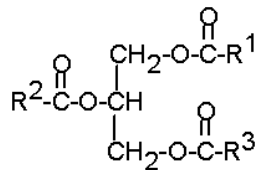
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$  Стеариновая кислота (18:0)

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$  Олеиновая кислота (18:1)

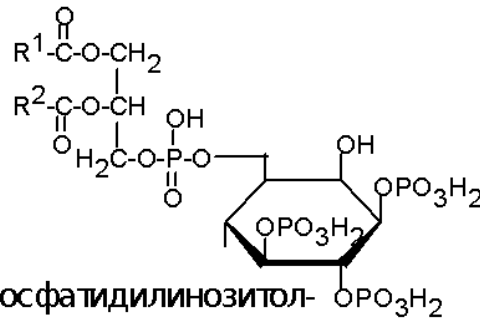
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$  Линолевая кислота (18:2)

$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$  Линоленовая кислота (18:3)

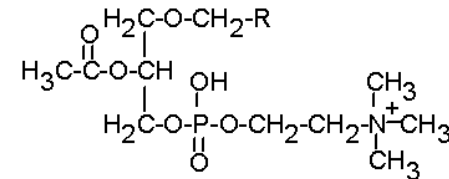
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$  Арахидоновая кислота (20:4)



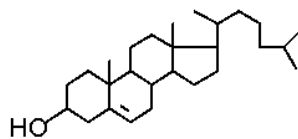
Триацилглицериды



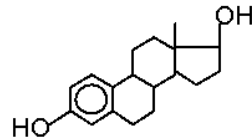
Фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат



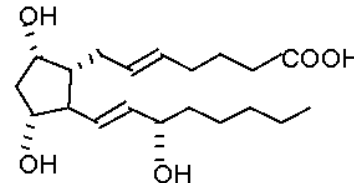
Фактор, активирующий тромбоциты



Холестерин



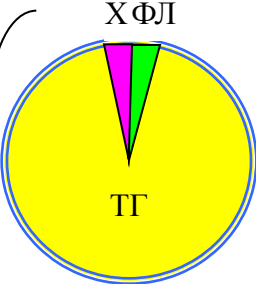
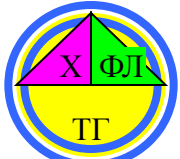
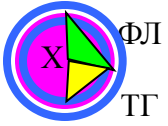


Эстрадиол

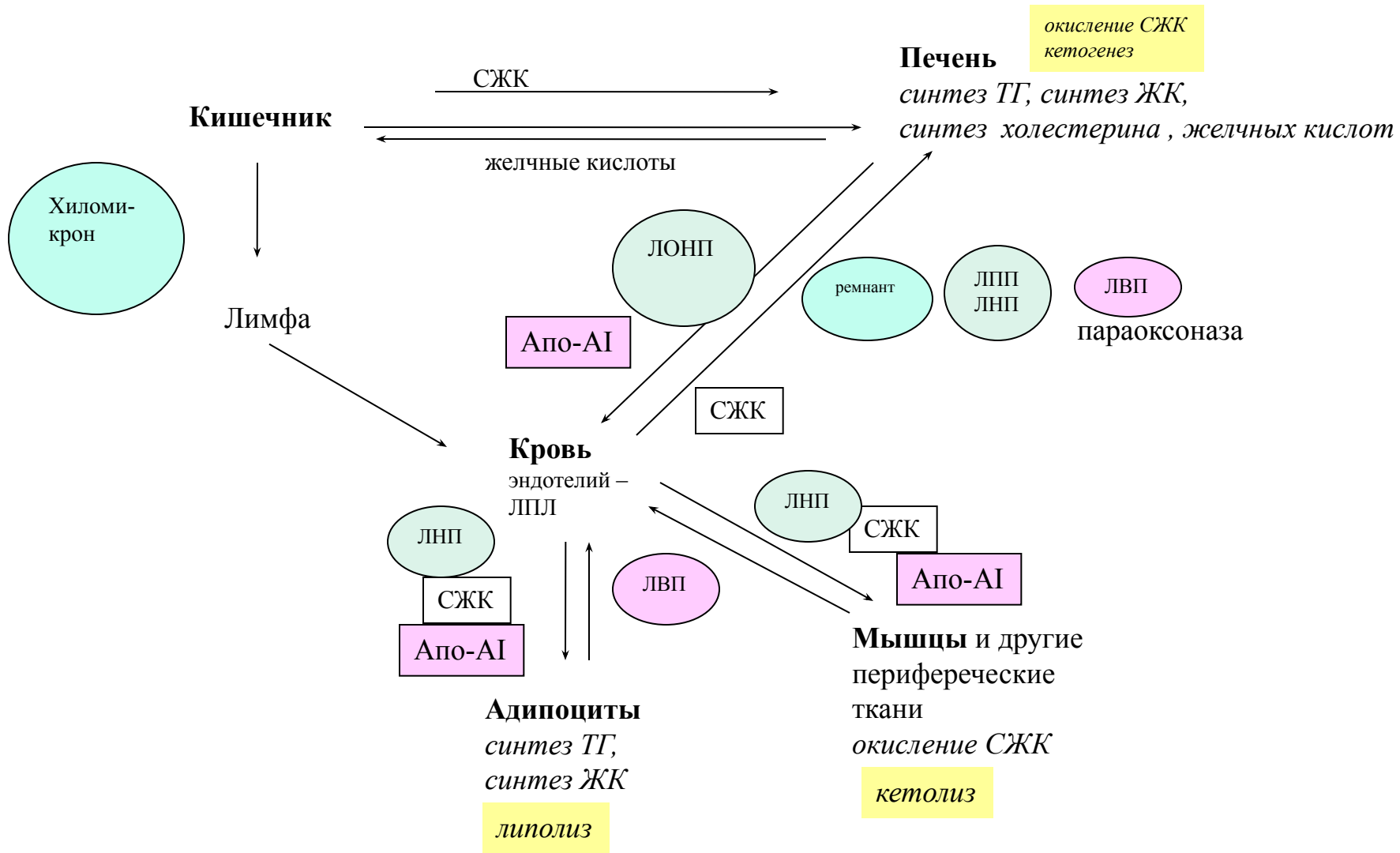


Простагландин F<sub>2α</sub>

## Липопротеины крови

Холестерин  
Фосфолипиды  
Триацилглицериды  
Свободные жирные кислоты  
5: 5: 5: 1,  $\Sigma 5 \pm 2$  мг/мл

Состав	Плотность	Аполипопротеины	Рецепторы/ функция
 Хиломикрон	<1,006	Апо В-48 (основной) Апо Е  Апо А-IV Апо СII	Не связывается с R R ЛНП (апо В/Е-R) R ремнантов (апо Е-R)  Активирует липопротеинлипазу
 ЛОНП	1,006-1,019	Апо В-100 Апо С-III (~50%) Апо Е (10-20%) Апо С-I (10%)	R ЛНП (апо В/Е-R)  R ЛНП (апо В/Е-R) Ингибирует связывание с R, родственным R ЛНП
 ЛНП	1,019-1,063	Апо В-100 Апо Е	R ЛНП (апо В/Е-R) R ЛНП (апо В/Е-R)
 ЛВП	1,063-1,21	Апо А-I Апо А-IV Апо А-II Апо А-V	Стабилизирует ЛВП
 ЛОВП	>1,21	Альбумин	



## Внеклеточные липазы

Панкреатическая липаза. Субстрат – триглицериды (связи в положениях 1 и 3)

Белки 1 и 2, родственные панкреатической липазе. Субстраты – триглицериды и фосфолипиды

Печеночная липаза. Субстрат – эфиры холестерина

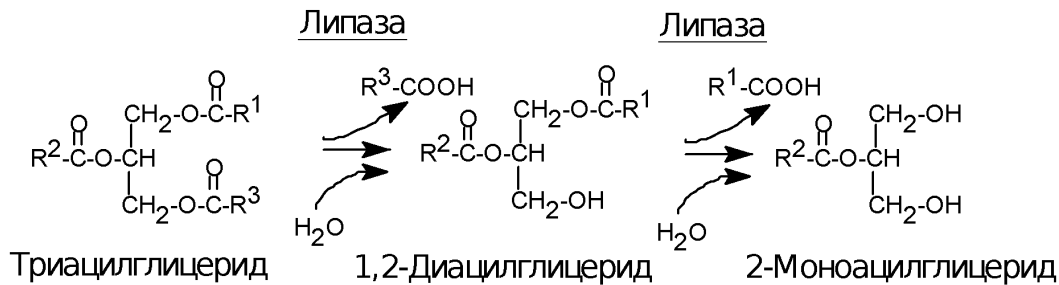
Липопротеинлипаза. Субстрат – триглицериды (связи в положениях 1 и 3)

Эндотелиальная липаза (фосфолипаза A1). Субстрат – фосфолипиды (связь в положении 1)

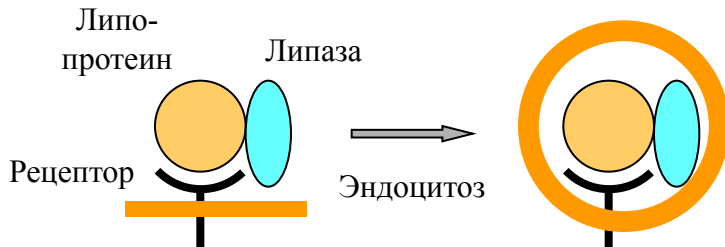
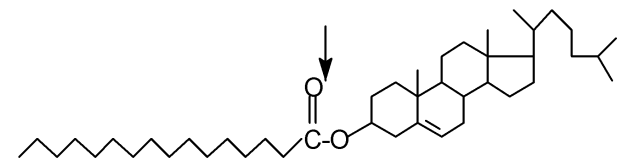
Фосфатидилсериновая фосфолипаза A1. Субстрат –(лизо)фосфатидилсерин (связь в положении 1)/воспаление/

Внеклеточные липазы заякориваются на наружной поверхности клеток через гепарансульфатные протеогликаны или фосфатидилинозитидгликановую группу

### Гидролиз триацилглицеридов панкреатической липазой

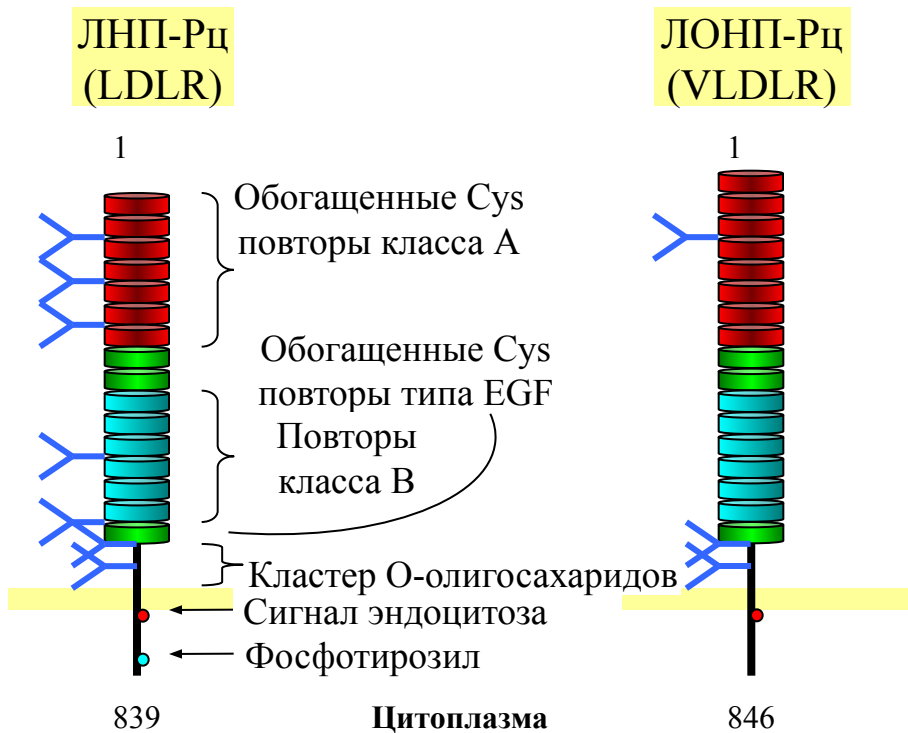


### Гидролиз эфиров холестерина печеночной липазой



Печеночная липаза и липопротеинлипаза стимулируют эндоцитоз комплексов липопротеинов с рецепторами

# Структурно-функциональная организация рецепторов липопротеинов низкой (LDLR) и очень низкой плотности (VLDLR).

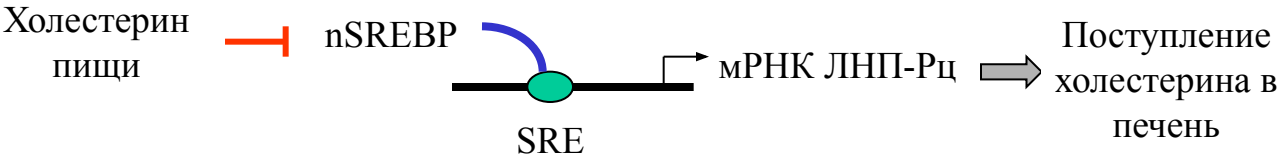


**Экспрессия:**  
 ЛОНП-Рц – потребители жирных кислот (сердце, скелетная мышца, адипоциты, клетки сосудов и микроглии)  
 ЛНП-Рц – клетки элиминации холестерина (гепатоциты, макрофаги)

**Лиганды ЛНП-Рц:**  
 ЛНП (apo-E и apo-B100), ЛОНП, ЛПП  
**Регуляция ЛНП-Рц:**  
 В печени индуцируется эстрогенами, подавляется холестерином

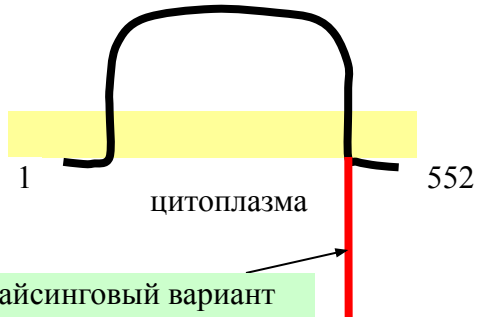
**Лиганды ЛОНП-Рц : (apo-E)**  
 ЛОНП, ЛПП, но не ЛНП, хиломикроны  
**Регуляция:** индуцируются Т3, Т4, Е, инсулином, подавляются цАМФ, липидной диетой

Адаптация экспрессии ЛНП-Рц печени к режиму питания:



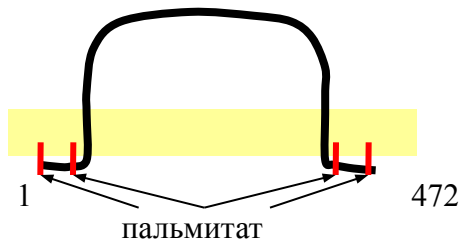
# Топология рецептора-мусорщика SR-BI/CLA-1 (семейство CD36)

scavenger receptor class B



Сплайсинговый вариант SR-BII включает потенциальные сайты взаимодействия с белками, содержащими домены SH3 и SH2

## Рецептор-мусорщик CD36

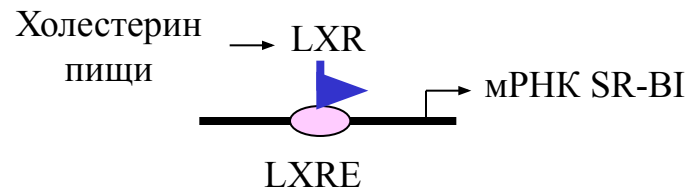


Нокаут гена CD36 ингибирует атерогенез

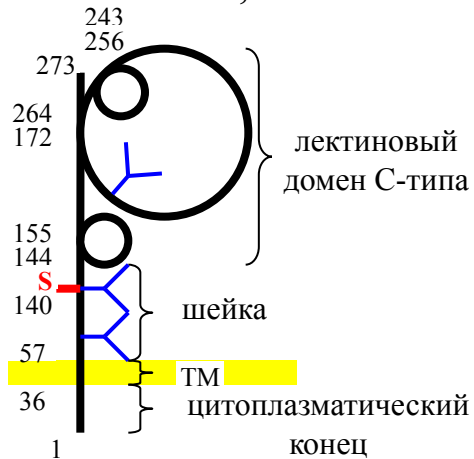
Лиганды SR-BI:  
ЛВП, обогащенные холестерином, окисленные липиды, фосфолипиды, эфиры холестерина, гликозилированные белки, апоптотические клетки (через фосфатидилсерин),

Экспрессия:  
широкая

Адаптация SR-BI печени к режиму питания



## Доменная организация лектиноподобного рецептора 1 окисленных липопротеинов низкой плотности, LOX-1



### Функции LOX-1:

Рецепция и интернализация окисленных ЛНП  
Связывание Hsp70 при презентации антигена  
Адгезия лейкоцитов  
Рецепция конечных продуктов усиленного гликозилирования (AGE)  
Адгезия активированных тромбоцитов, моноцитов, апоптотических клеток, бактерий

### Индукторы LOX-1:

Провоспалительные цитокины (ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-6)  
Гиперлипидемия  
Гипертензия, ангиотензин II, эндотелин  
Сахарный диабет  
OxLDL, активные формы кислорода

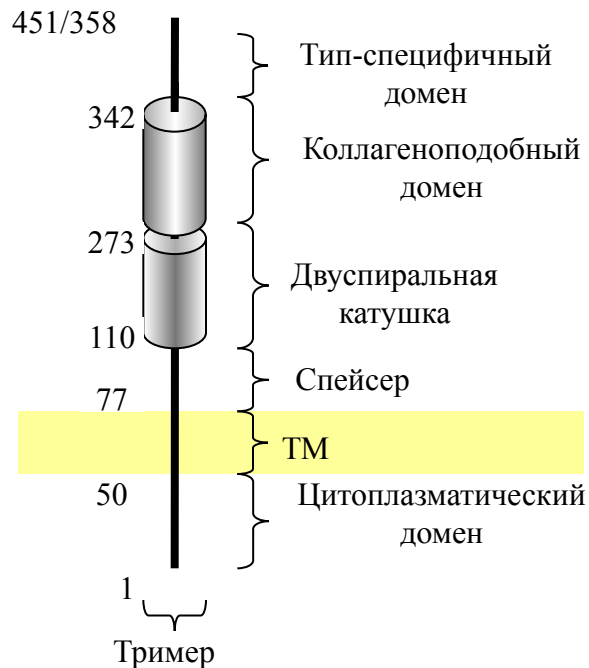
### Экспрессия LOX-1:

Эндотелий  
Гладкомышечные клетки сосудов  
Макрофаги  
Дендритные клетки

Нокаут гена LOX-1 ингибирует атерогенез

В отличие от ЛНП-Рц не подавляется избытком холестерина

## Доменная организация вариантов 1 и 2 рецептора-мусорщика SR-A



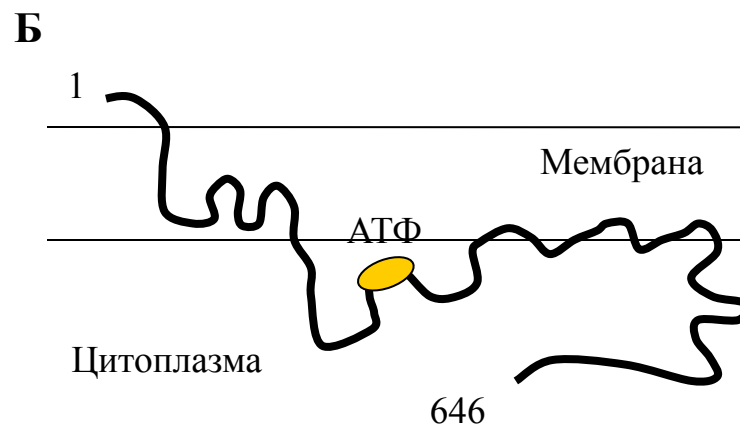
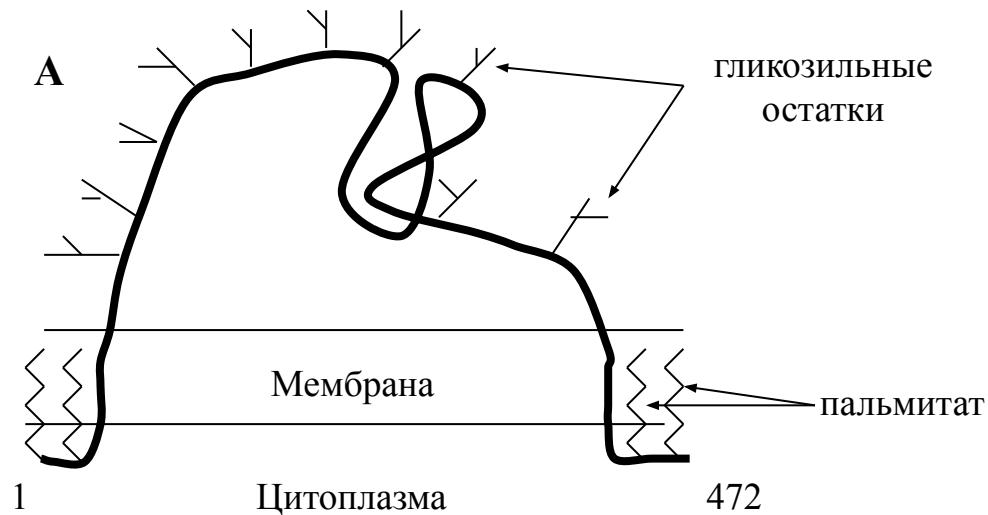
Нокаут гена SR-A ингибирует атерогенез



# Белки-транспортеры жирных кислот

А. Транслоказа жирных кислот/рецептор-мусорщик CD36 (FAT/CD36)

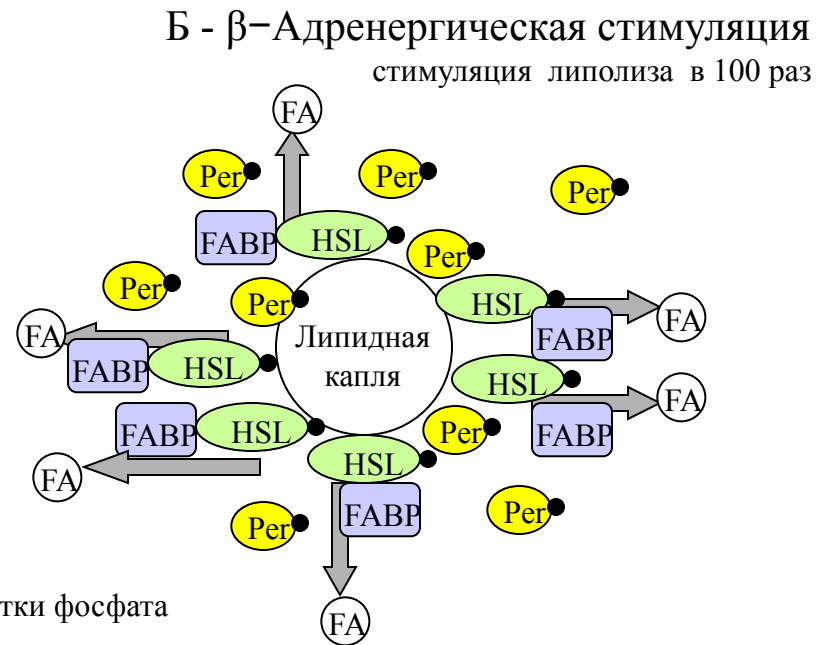
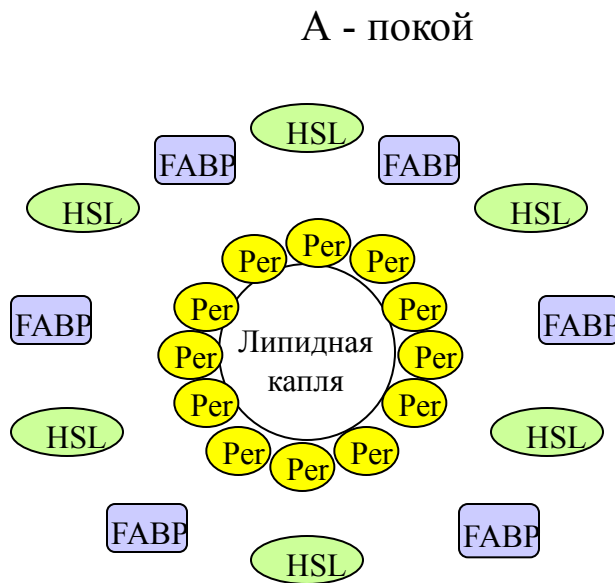
Б. Белки транспорта жирных кислот (FATP)



# Мобилизация липидов, обмен жирных кислот и кетоновых тел

## Регуляция липолиза в адипоцитах

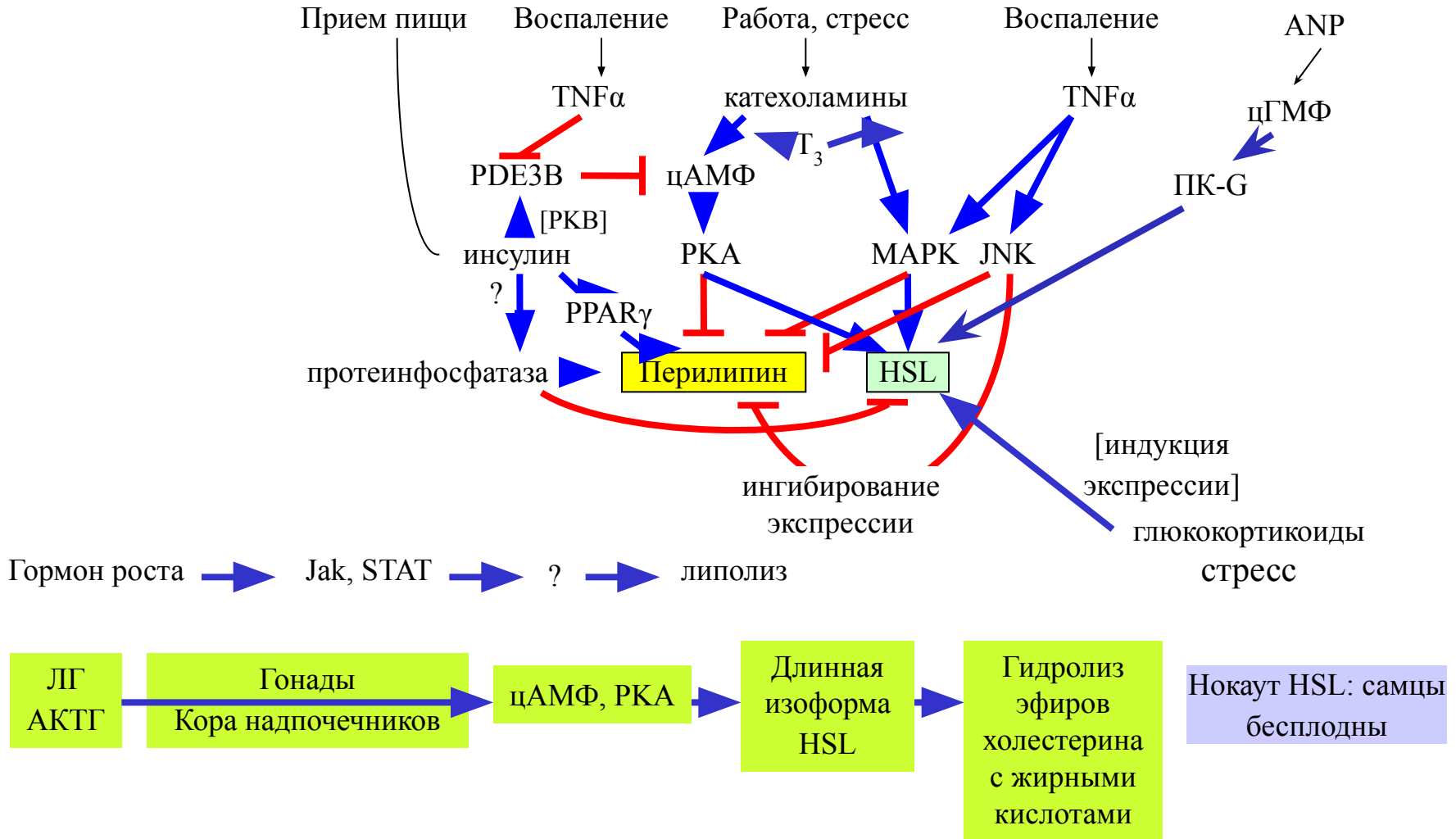
В состоянии покоя (А) гормончувствительная липаза (HSL) неактивна, а липиды защищены слоем молекул перилипина (Per).  $\beta$ -Адренергическая стимуляция (Б) через цАМФ и РКА вызывает фосфорилирование, активацию и перемещение HSL к липидной капле. Параллельное фосфорилирование Per ведет к его удалению с поверхности липидной капли с открытием доступа субстрата для HSL. Белок, связывающий жирные кислоты (FABP), обеспечивает отток образующихся жирных кислот (FA), препятствуя ингибированию HSL продуктом



Нокаут гена перилипина:  
снижение жировых запасов

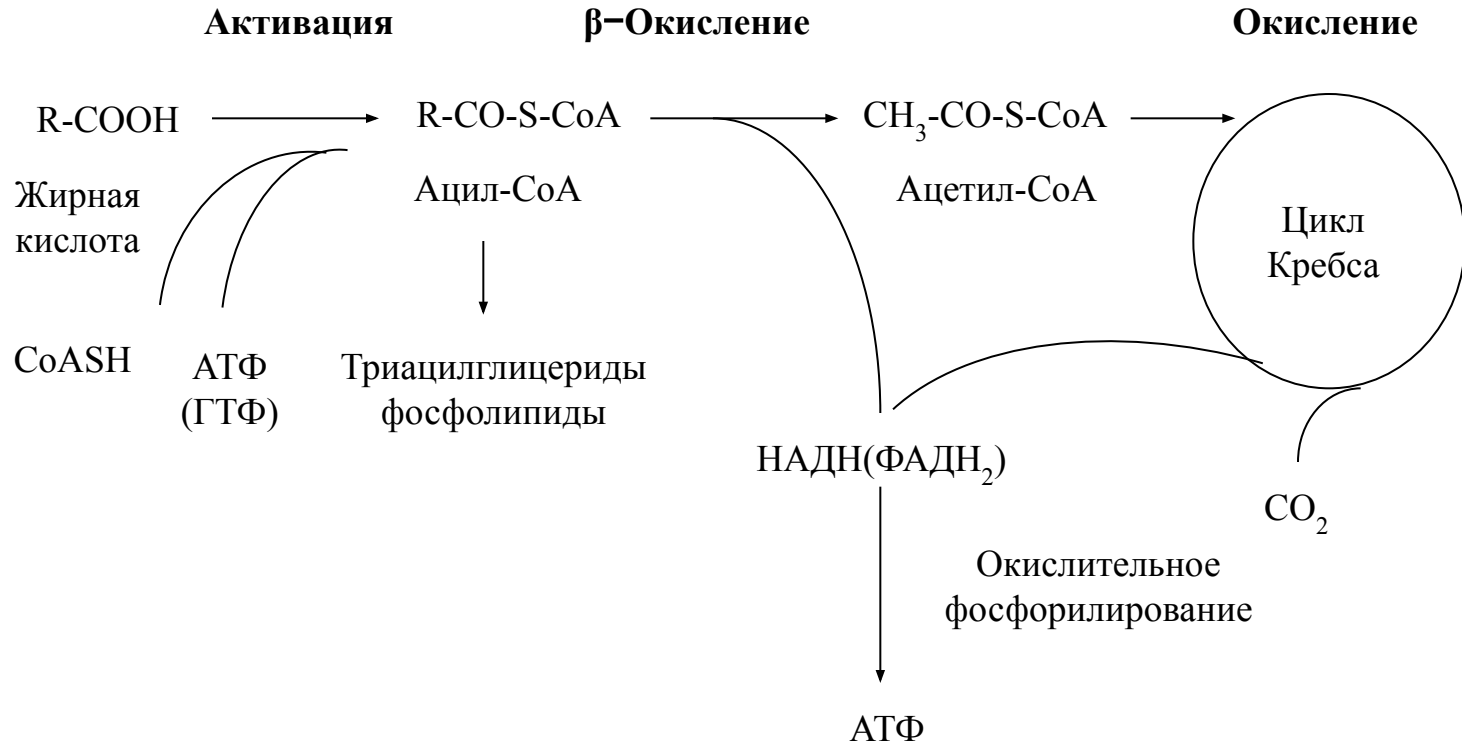
HSL гидролизует  
сложноэфирные связи  
в положениях 1 и 3  
глицерина

## Гормональная регуляция белков, участвующих в липолизе, перилипина и гормончувствительной липазы (HSL)

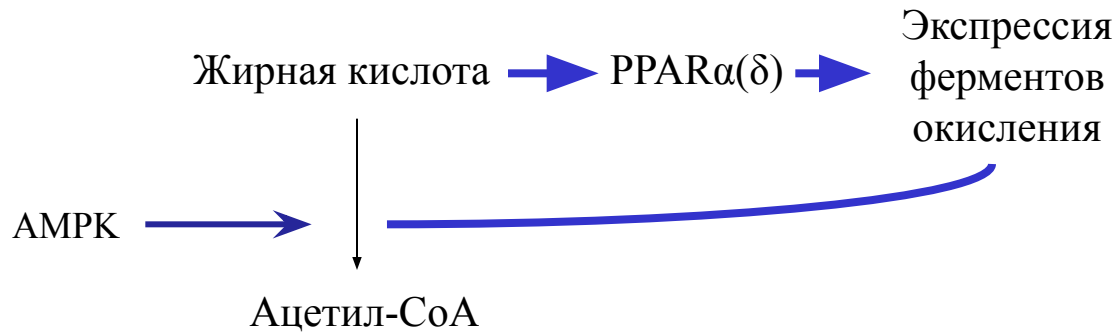


# Этапы окисления жирной кислоты

сначала в пероксисомах, потом – в митохондриях

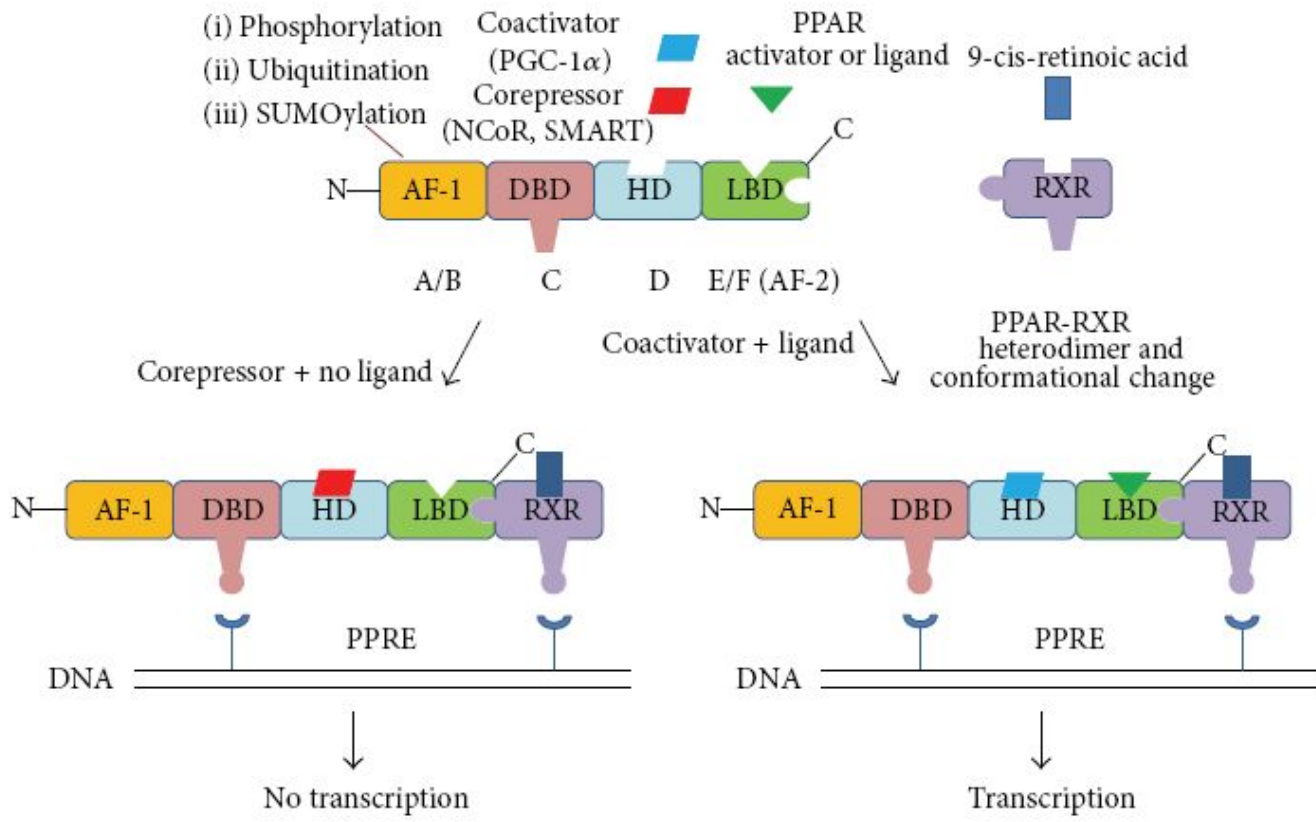


## Ауторегуляция окисления жирных кислот

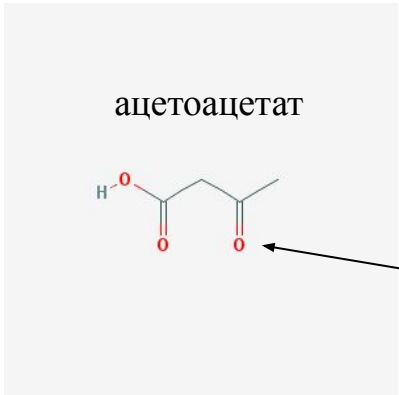
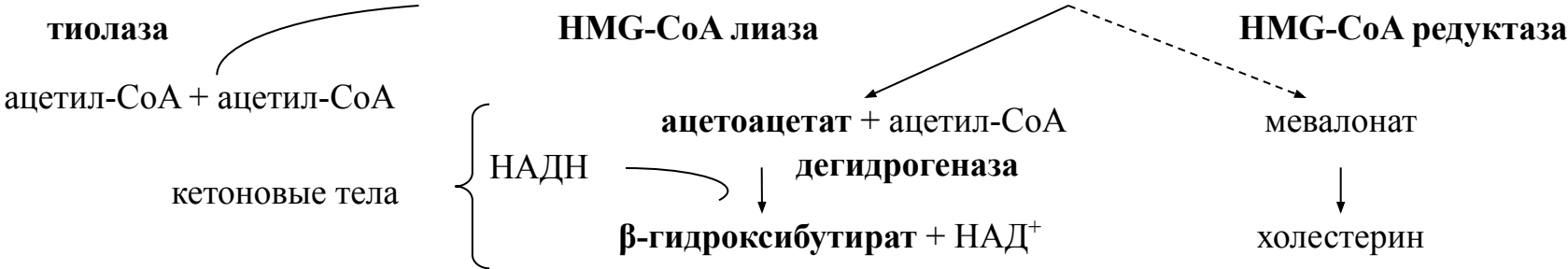
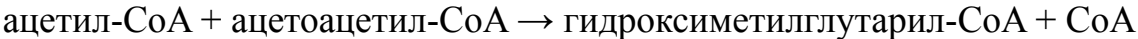
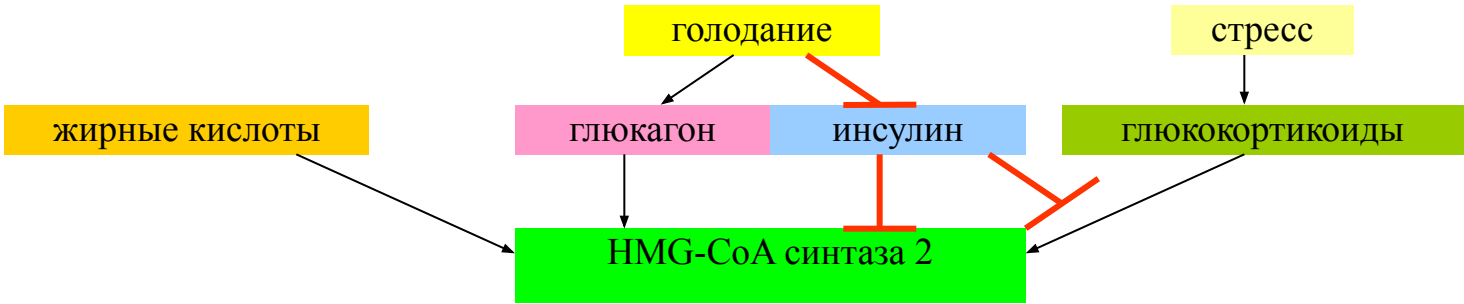


PPAR $\alpha$  – печень, сердце

PPAR  $\delta$  – скелетная мышца



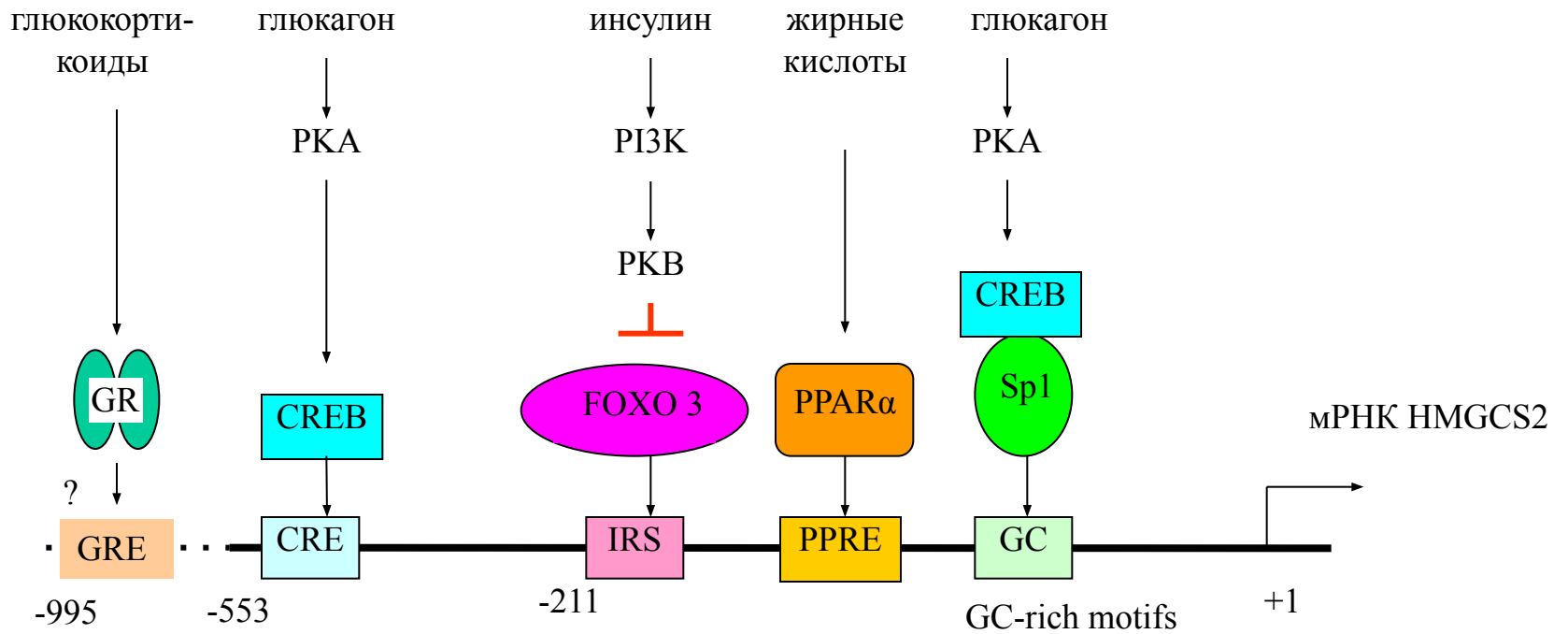
# Гидроксииметилглутарил-СоА синтаза 2 в кетогенезе



НМГ-СоА синтаза 2 – митохондриальный изозим,- осуществляет биосинтез кетонных тел



## Механизмы регуляции HMG-CoA синтазы 2 на транскрипционном уровне



# Кетолиз

стимулируется инсулином и физической нагрузкой

## Пути активации кетоновых тел

Сукцинил-СоА:3-оксокислота СоА-  
трансфераза (SCoT)  
[скелетная, сердечная мышца]

Ацетоацетат + сукцинил-СоА  $\longrightarrow$  Ацетоацетил-СоА + сукцинат

Ацетоацетил-СоА тиолаза

Ацетоацетат + СоASH + АТФ  $\longrightarrow$  Ацетоацетил-СоА + АМФ +  $PP_i$

Тиолаза

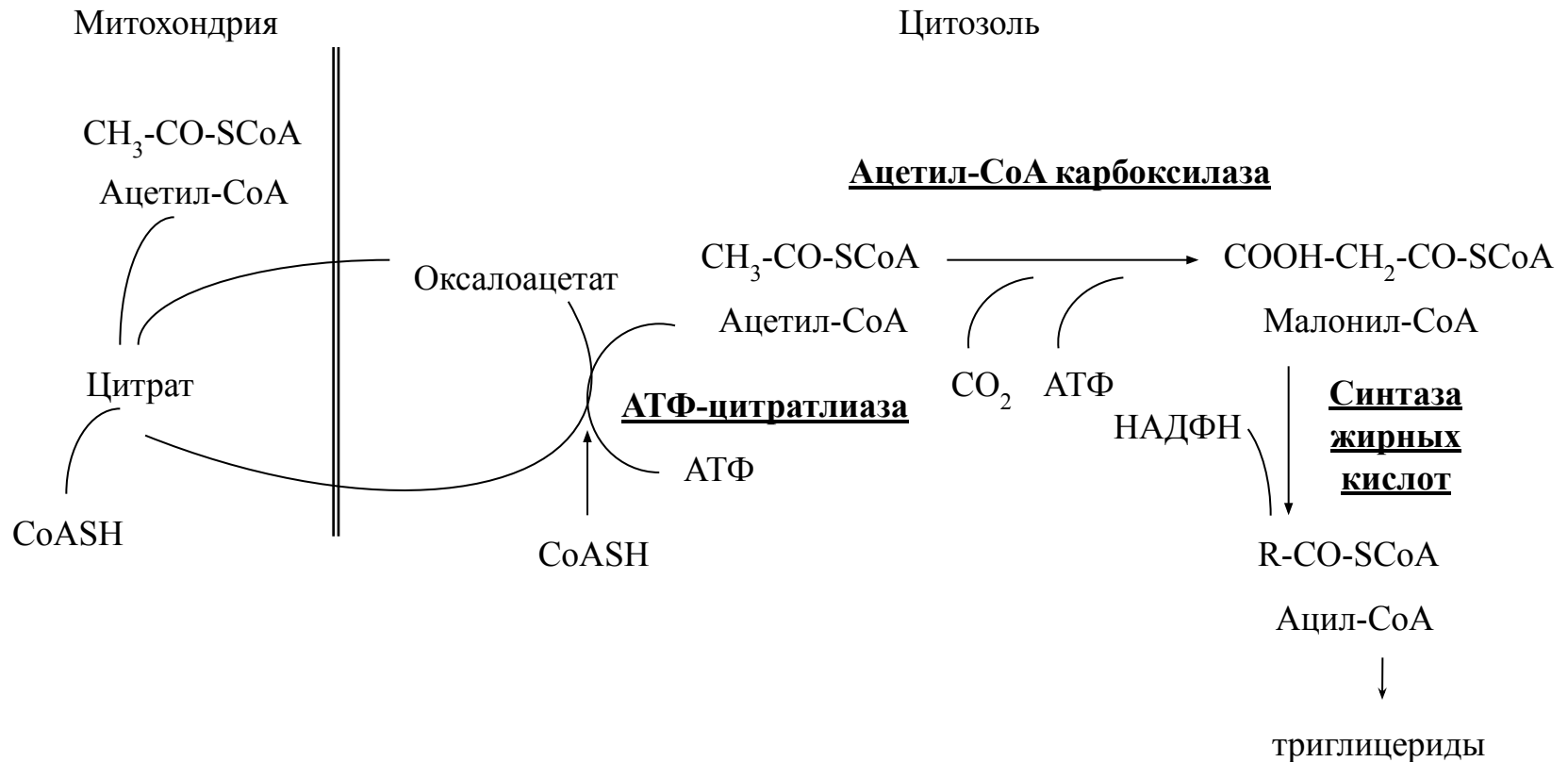
Ацетоацетил-СоА + СоASH  $\longrightarrow$  2 Ацетил-СоА

Цикл Кребса

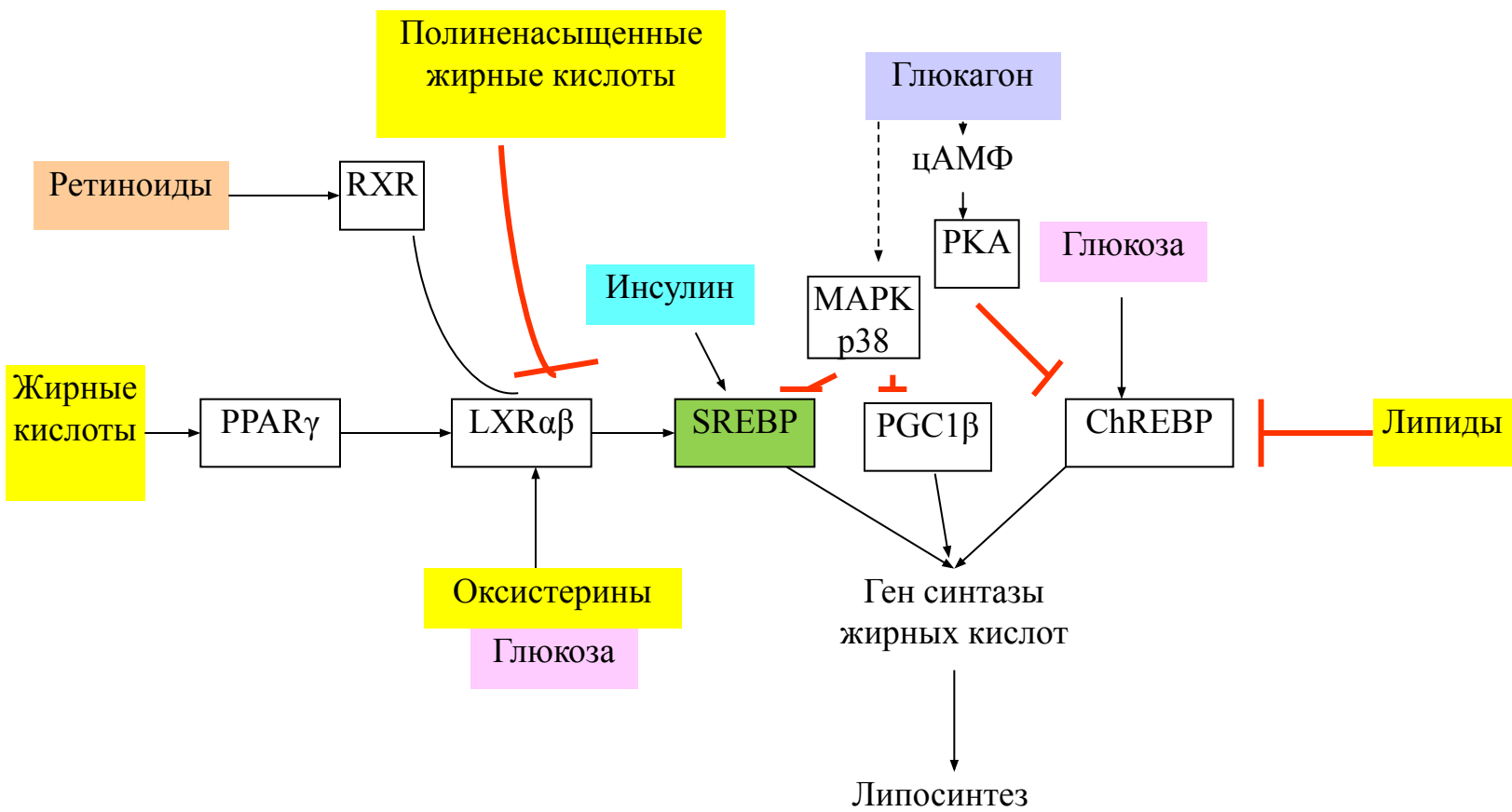
Липосинтез

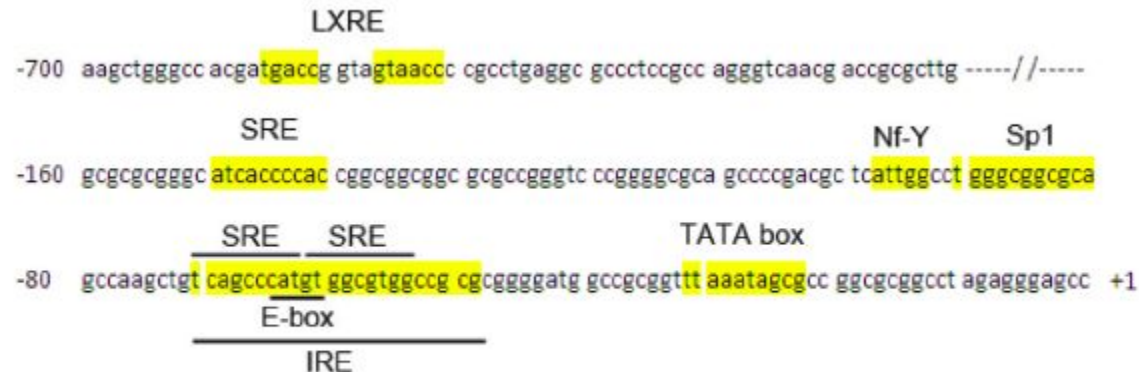
# Этапы синтеза жирных кислот

Индукторы липосинтеза –  
углеводы пищи и инсулин



# Регуляция экспрессии синтазы жирных кислот



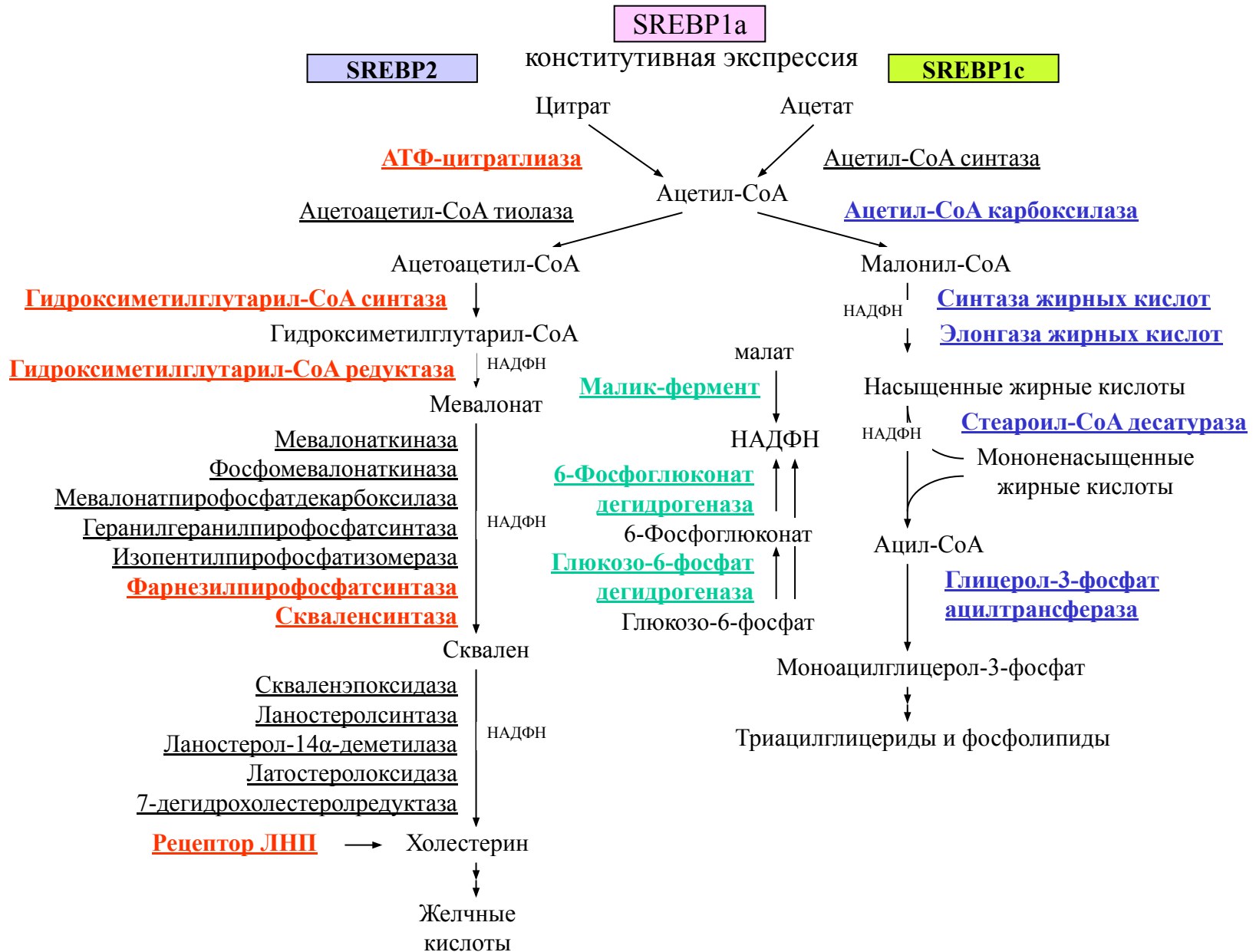


### The mouse proximal FAS promoter

Regulatory elements and nuclear factor binding site nucleotides are highlighted in yellow. IRE, insulin response element; LXRE, liver X receptor element; Nf-Y, nuclear factor Y binding site; Sp1, specificity factor 1 binding site; SRE, sterol regulatory element.

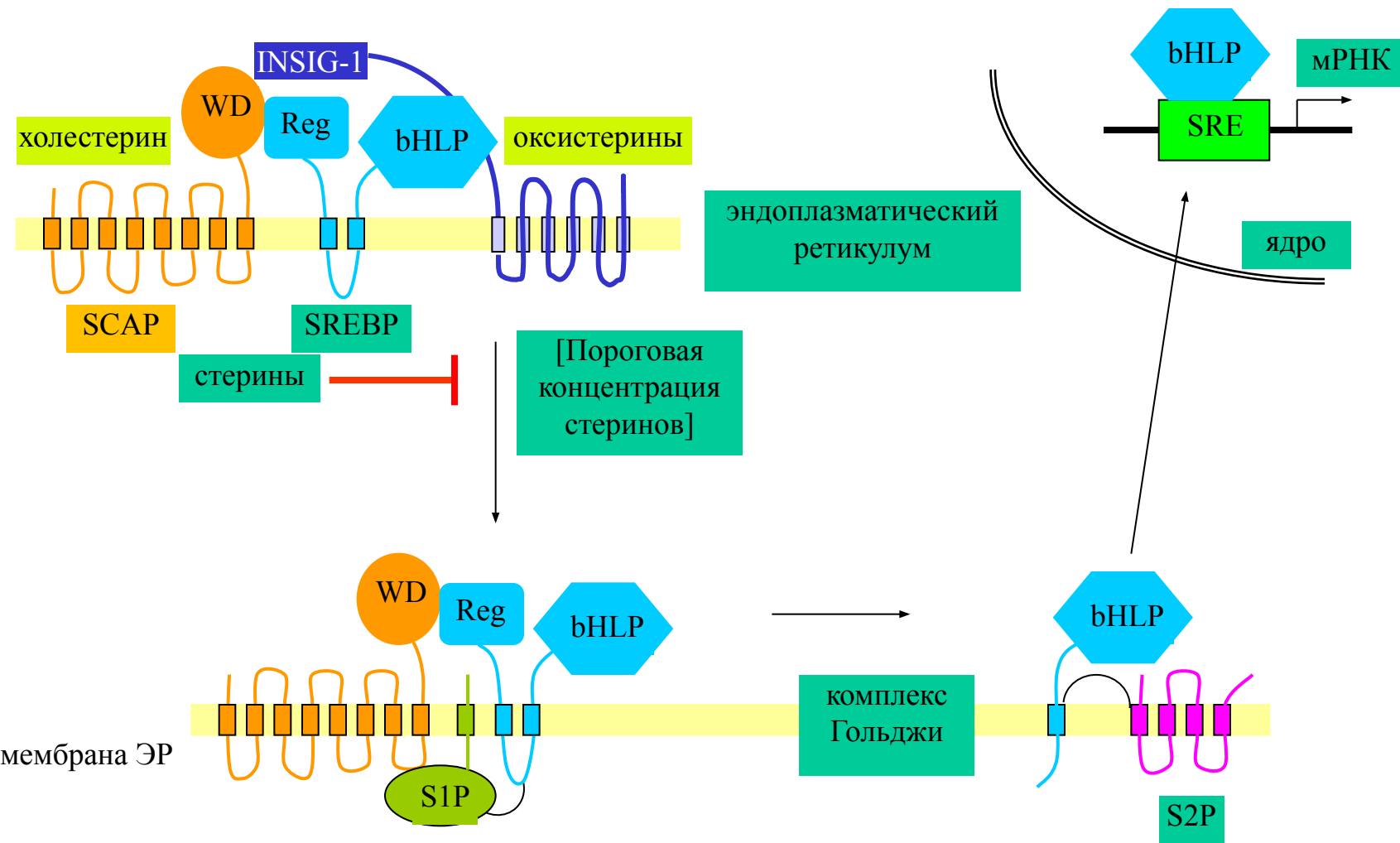
# Регуляция обмена липидов SREBPs

# Объекты действия белков, связывающих элементы, регулируемые стеринами



# Регуляция активности SREBP на посттрансляционном уровне.

S1P, S2P – металлопротеиназы; SCAP – SREBP cleavage-activating; INSIG – индуцируемый инсулином ген

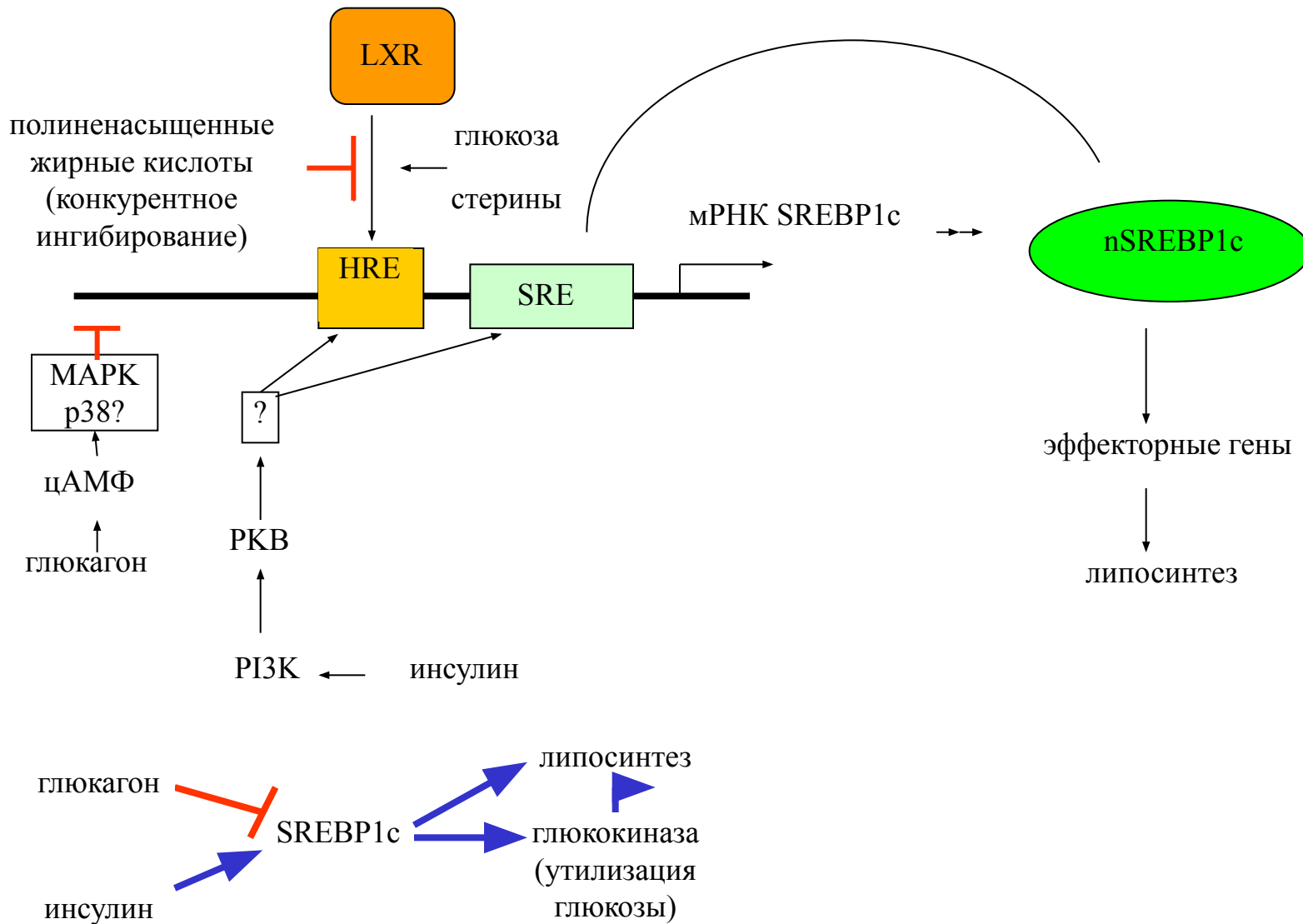




## Ауторегуляция уровня холестерина в печени



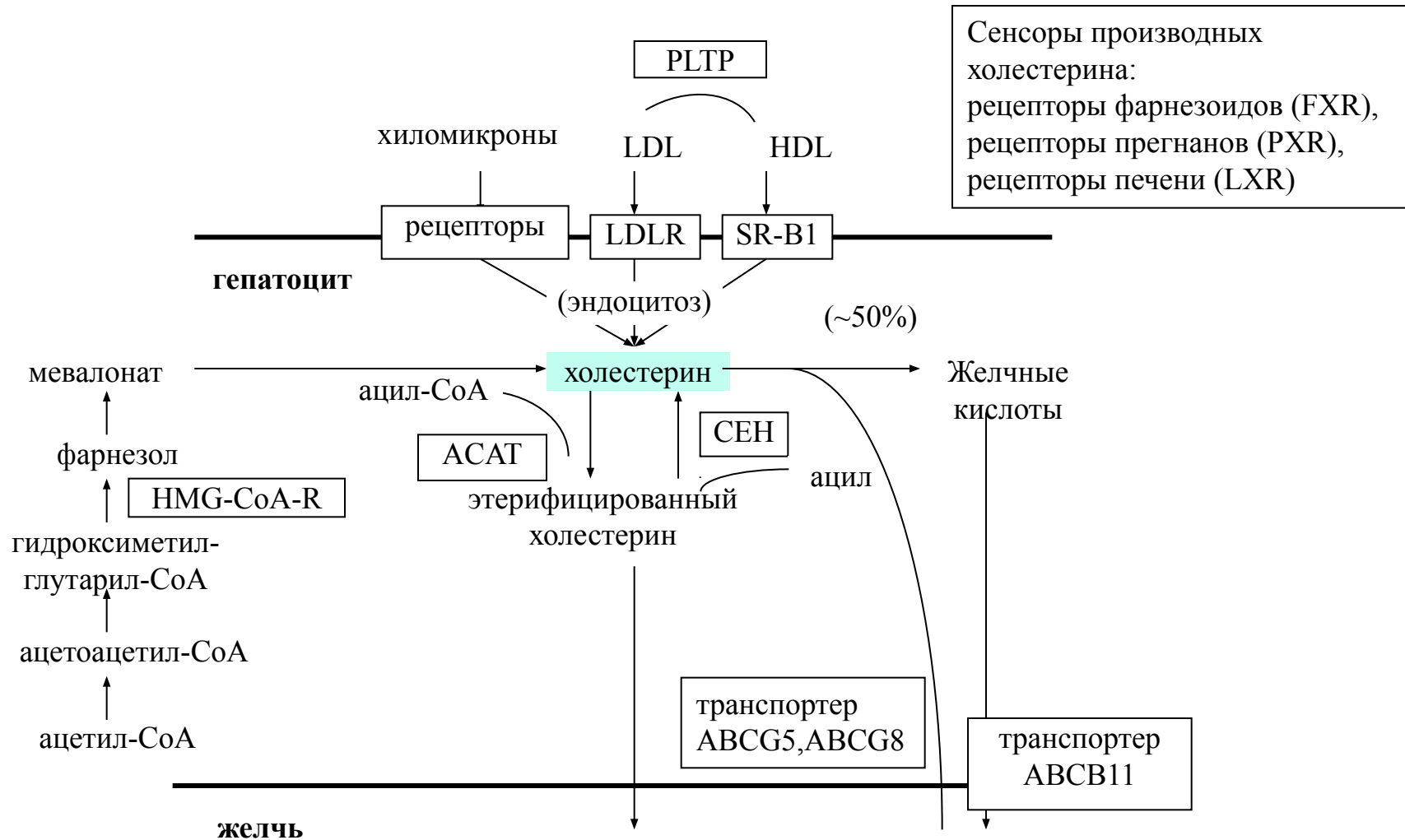
# Регуляция активности SREBP1c на транскрипционном уровне

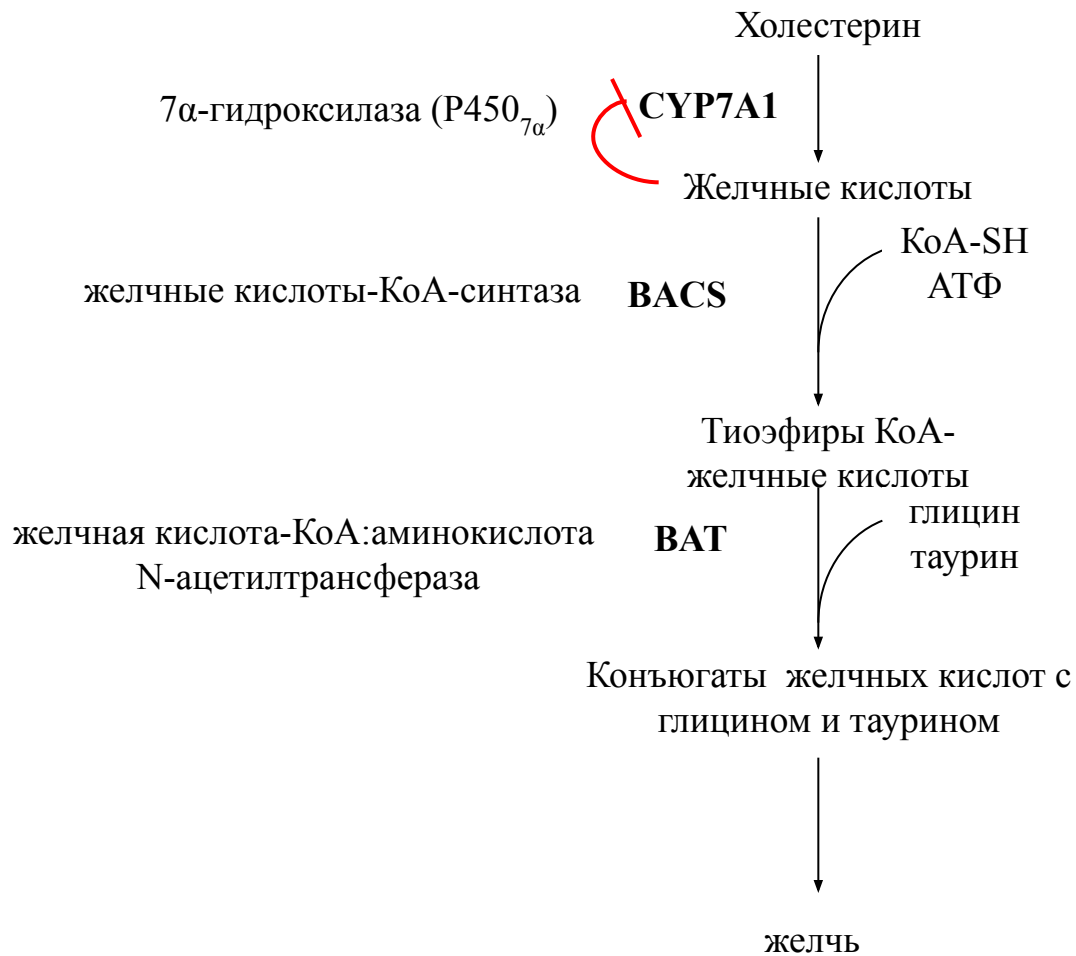


# Обмен холестерина и желчных кислот

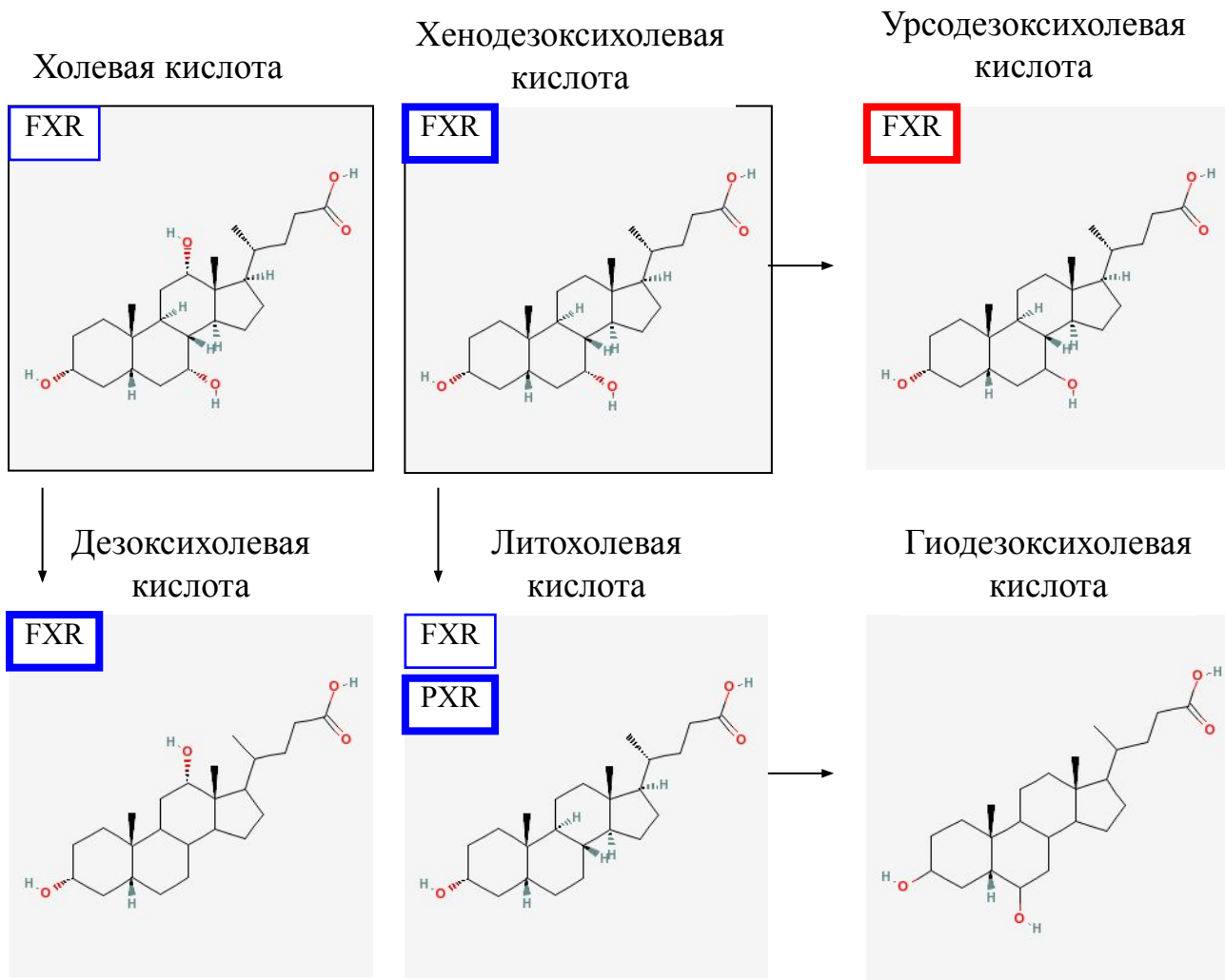
## Обмен холестерина в печени

Обозначения: LDL – липопротеиды низкой плотности; HDL – липопротеиды высокой плотности; LDLR и SR-B1 – соответствующие рецепторы; ACAT - ацил-СоА-холестеролацилтрансфераза; СЕН – холестерилэфиргидролаза; HMG-СоА-R - гидроксиметил-глутарил-СоА-редуктаза; PLTP – белок переноса фосфолипидов плазмы.

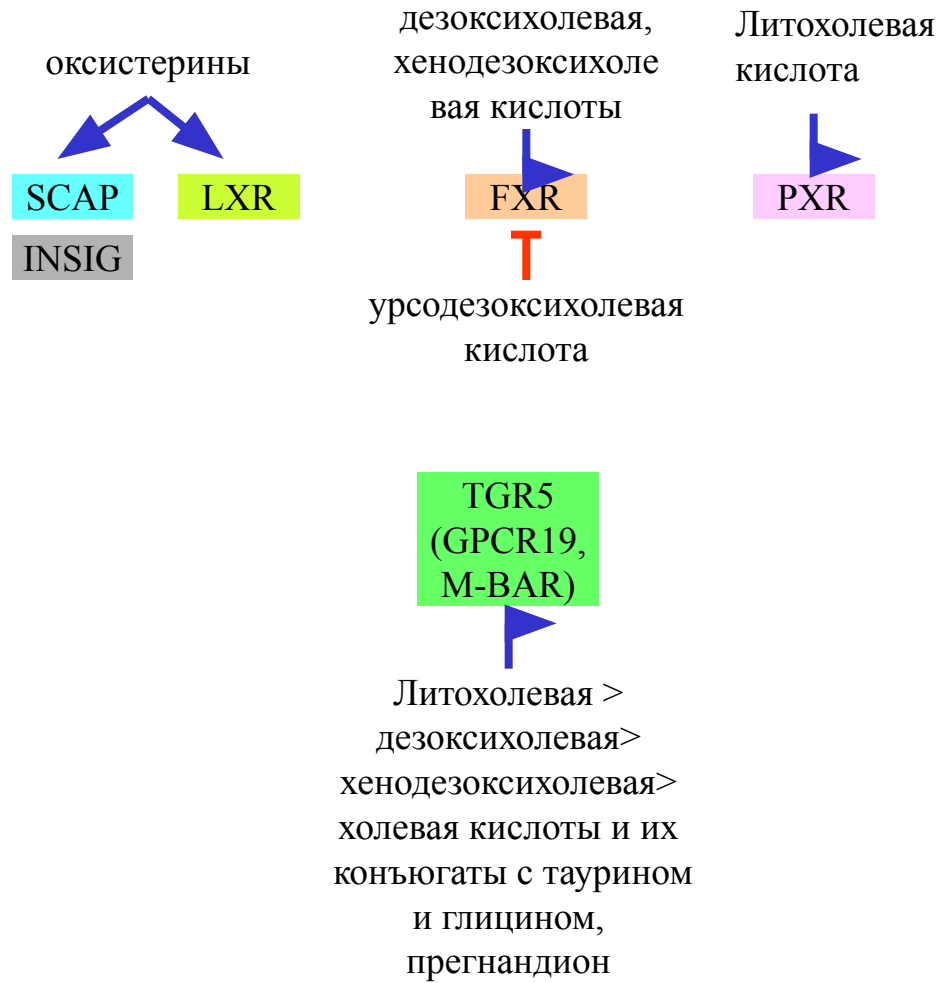




Желчные кислоты: превращения и сенсоры. Урсодезоксихолевая кислота (7 $\beta$ -эпимер хенодезоксихолевой кислоты) является не агонистом, как другие желчные кислоты, а антагонистом рецептора X фарнезоидов (FXR).

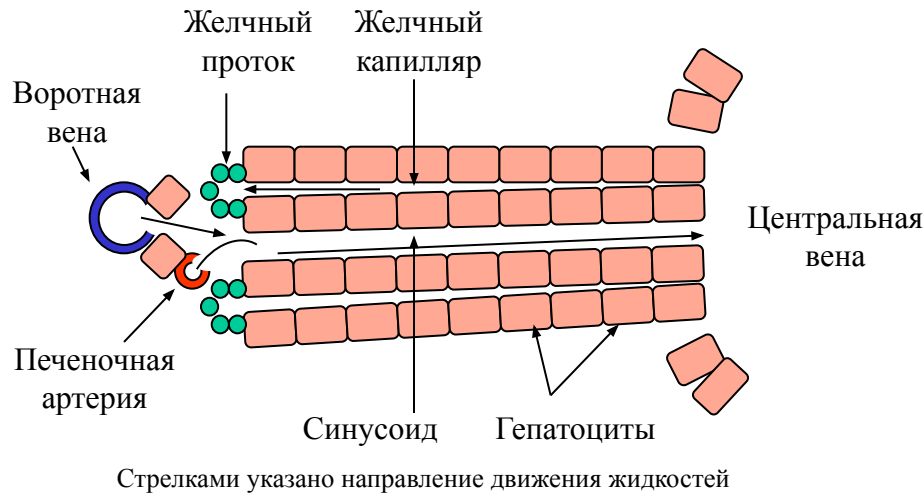


## Сенсоры



# Желчь

## Структура печеночной дольки

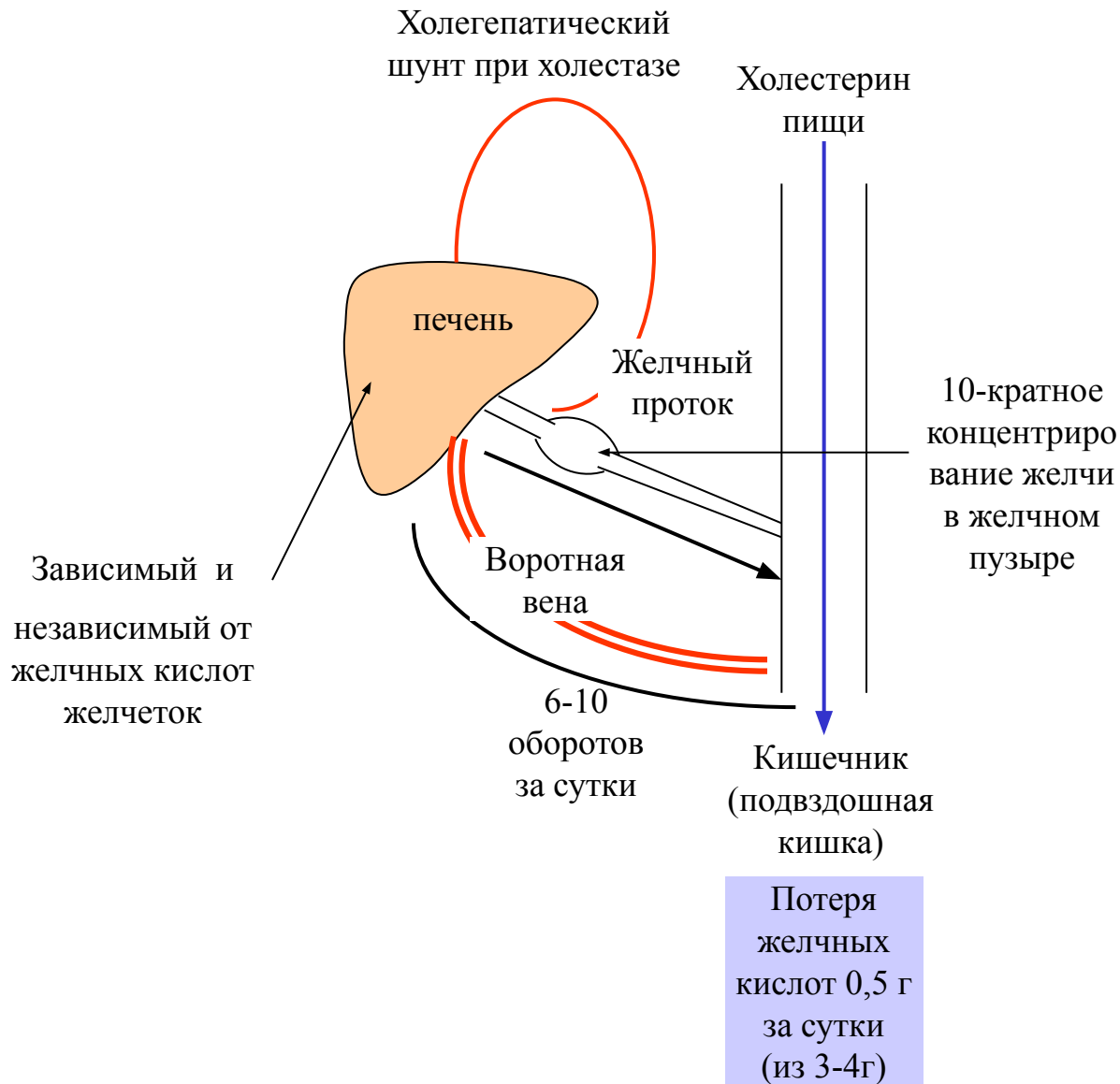


Зависимый от желчных кислот желчеток (гепатоциты) 75% - активный транспорт солей желчных кислот, фосфолипидов, холестерина через апикальную мембрану гепатоцитов

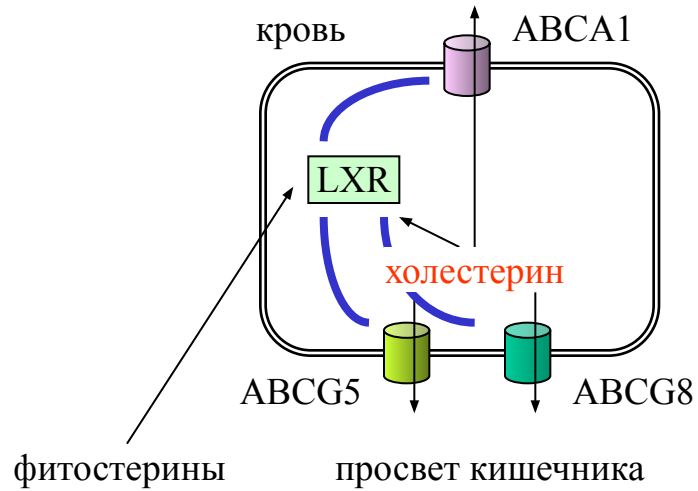
Независимый от желчных кислот желчеток (холангиоциты) 25% - бикарбонат и восстановленный глутатион.



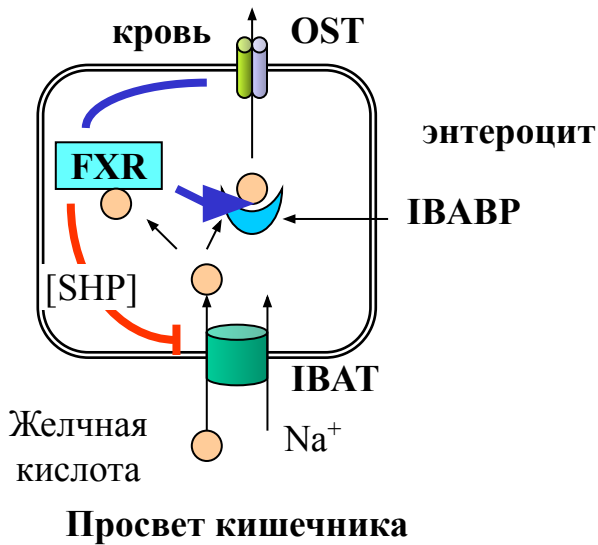
# Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот



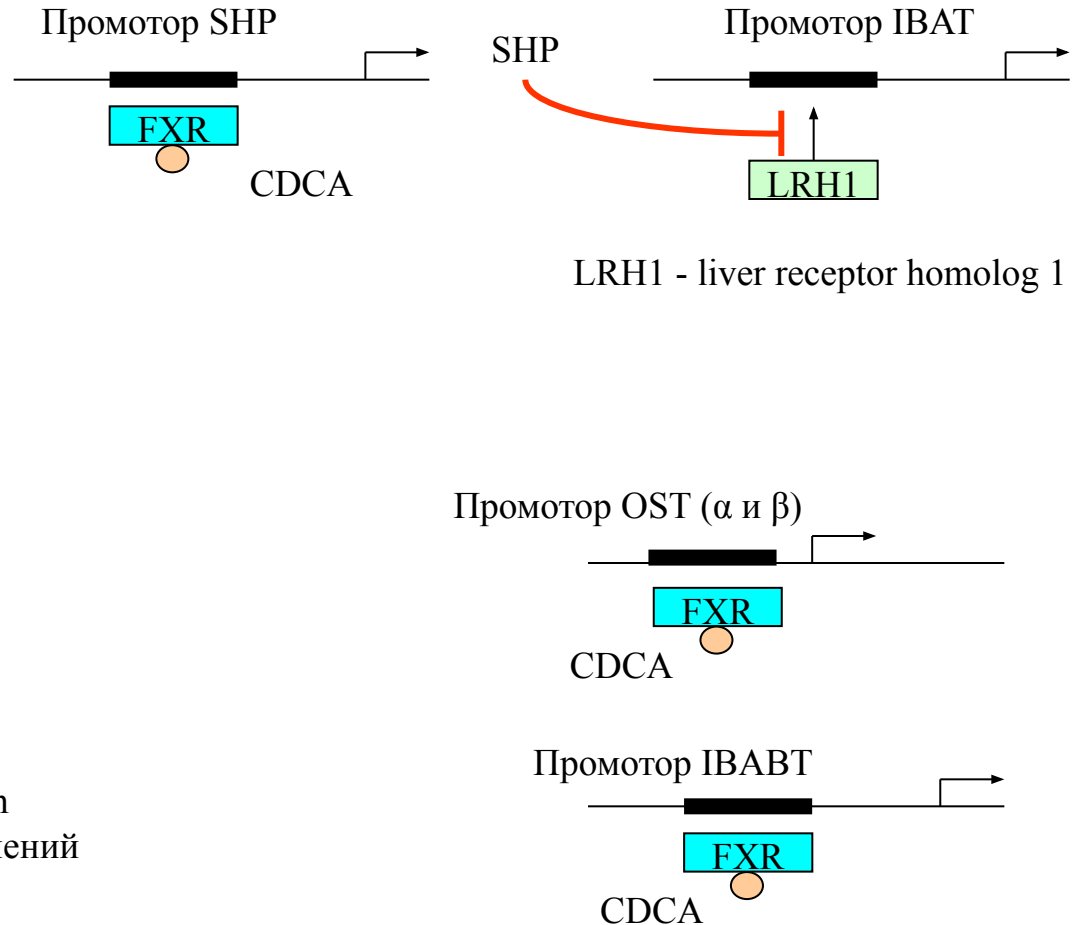
В энтероцитах избыток холестерина через LXR индуцирует преимущественно собственную экскрецию



**Желчные кислоты через FXR регулируют собственное всасывание в кишечнике**

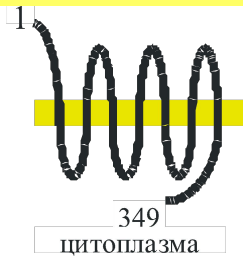


IBABP – intestinal bile acid binding protein  
OST – транспортер органических соединений



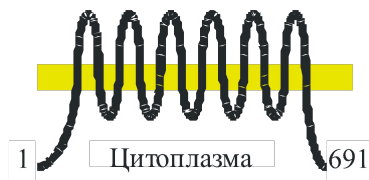
# Транспортеры желчных кислот в гепатоцитах

Топология полипептида совместного транспорта  $\text{Na}^+$ /тауроcholата (NTCP-Na/taurocholate cotransporting polypeptide)

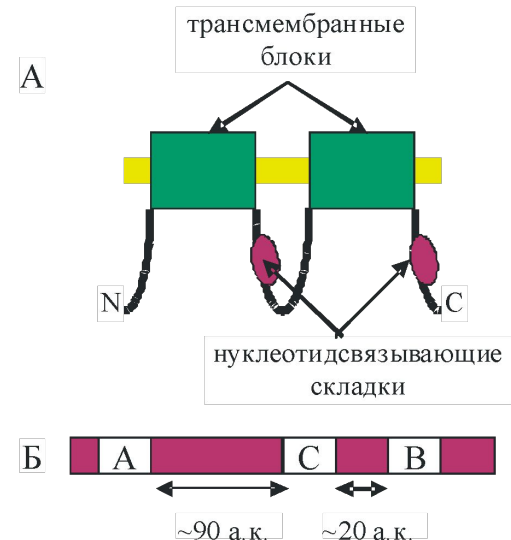


Базолатеральная мембрана гепатоцита

Топология полипептида транспорта органических анионов OATP1B1 = OATP-C = OATP2

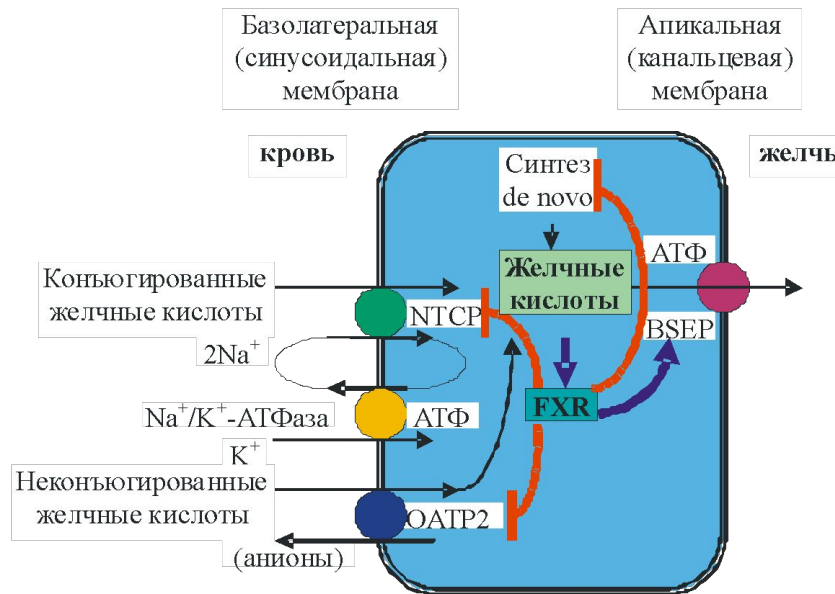


Доменная организация (А) типичного АТФ-связывающего кассетного транспортера (ABC), такого как BSEP (bile salt export pump), и структура его АТФ-связывающей складки (Б). К семейству относятся также белки множественной резистентности к лекарствам (MRPs), индуцируемые при холестазах и ксенобиотиками



Апикальная мембрана

## Система ауторегуляции содержания желчных кислот в гепатоцитах с участием сенсора желчных кислот FXR

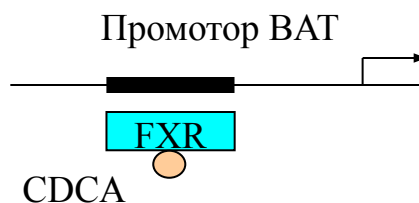
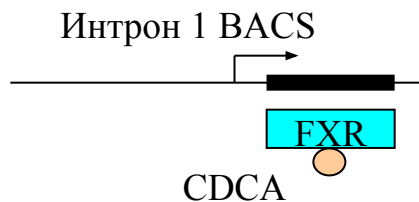
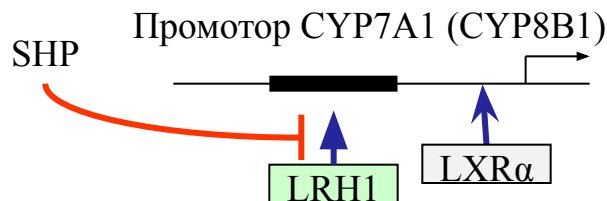
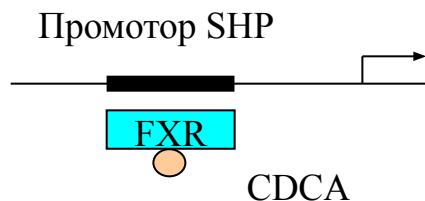


Недостаточность FXR → рост ТАГ, холестерина, желчных кислот в крови, проатерогенный профиль липопротеидов

# Система ауторегуляции обмена желчных кислот в гепатоцитах с участием сенсора желчных кислот рецептора фарнезоидов (FXR)

CDCA – хенодезоксихолевая кислота; SHP – малый партнер гетеродимеризации; LRH1 – гомолог 1 рецептора печени; CYP7A1 – 7 $\alpha$ -гидроксилаза (P450<sub>7 $\alpha$</sub> ); BACS – желчные кислоты-КоА-синтаза; BAT – желчная кислота-КоА:аминокислота N-ацетилтрансфераза

Сходно с CYP7A желчные кислоты подавляют экспрессию NTCP

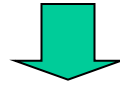


LXR стимулирует экспрессию гена CYP7A1 в клетках крысы и мыши, но не человека.



Сходно с BACS и BAT желчные кислоты стимулируют экспрессию BSEP

# Избыток свободного холестерина и желчных кислот токсичен для клеток



Сенсоры холестерина и желчных кислот обеспечивают ауторегуляцию содержания этих стероидов в клетке, направленную на ограничение их концентрации посредством:

- подавления биосинтеза и поступления в клетку
- стимуляции превращения в менее токсичные производные и выведения из клетки

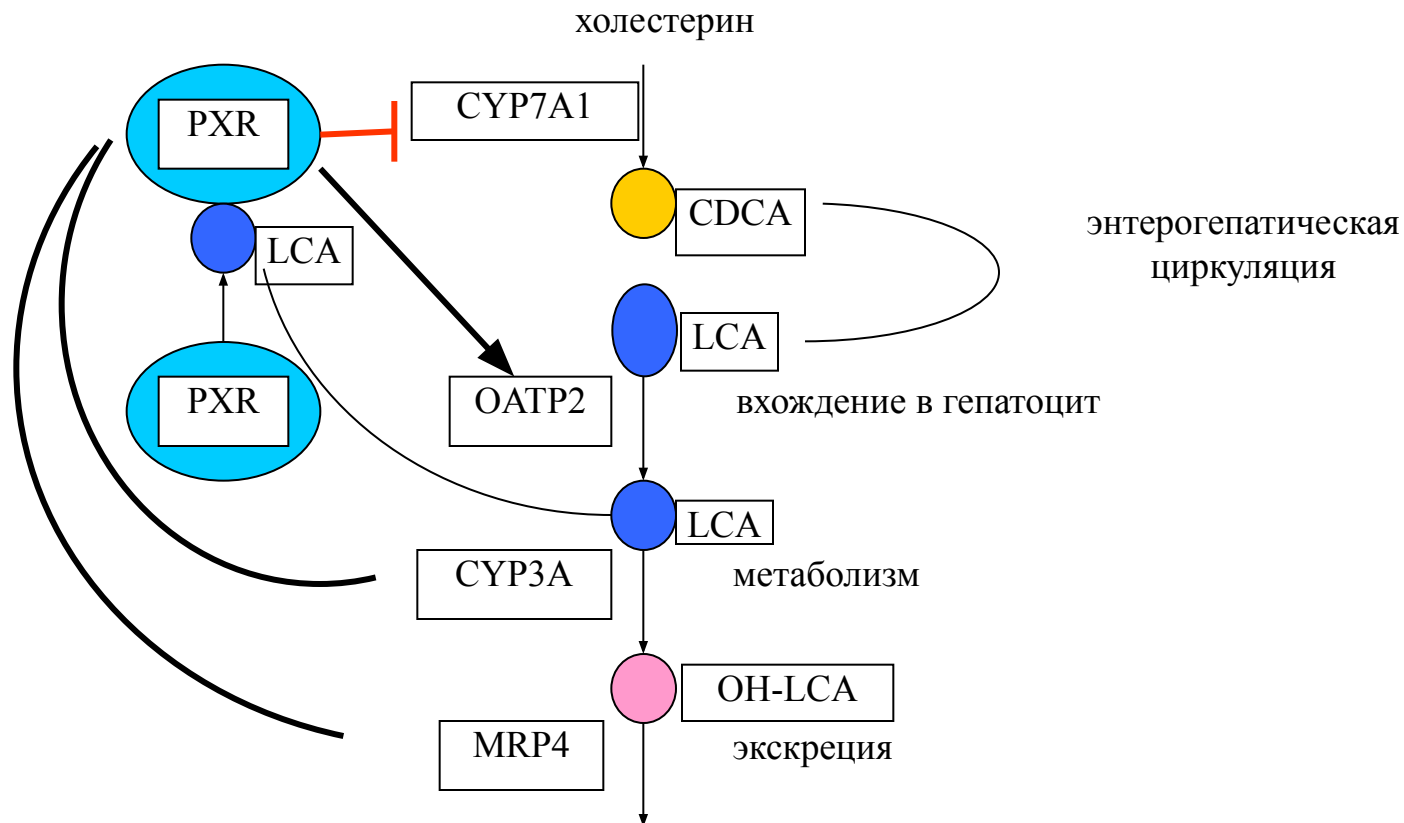
## Факты:

Мутации насоса экспорта желчных кислот из гепатоцитов BSEP (семейный внутрипеченочный холестаза типа 2) сопровождаются развитием гепатоцеллюлярной карциномы;

Тот же результат – при нокауте сенсора желчных кислот FXR у мышей (30% мышей гибнут уже в первые 7 дней жизни)

# Рецептор X прегнанов (PXR) в ауторегуляции обмена желчных кислот (элиминация литохолевой кислоты)

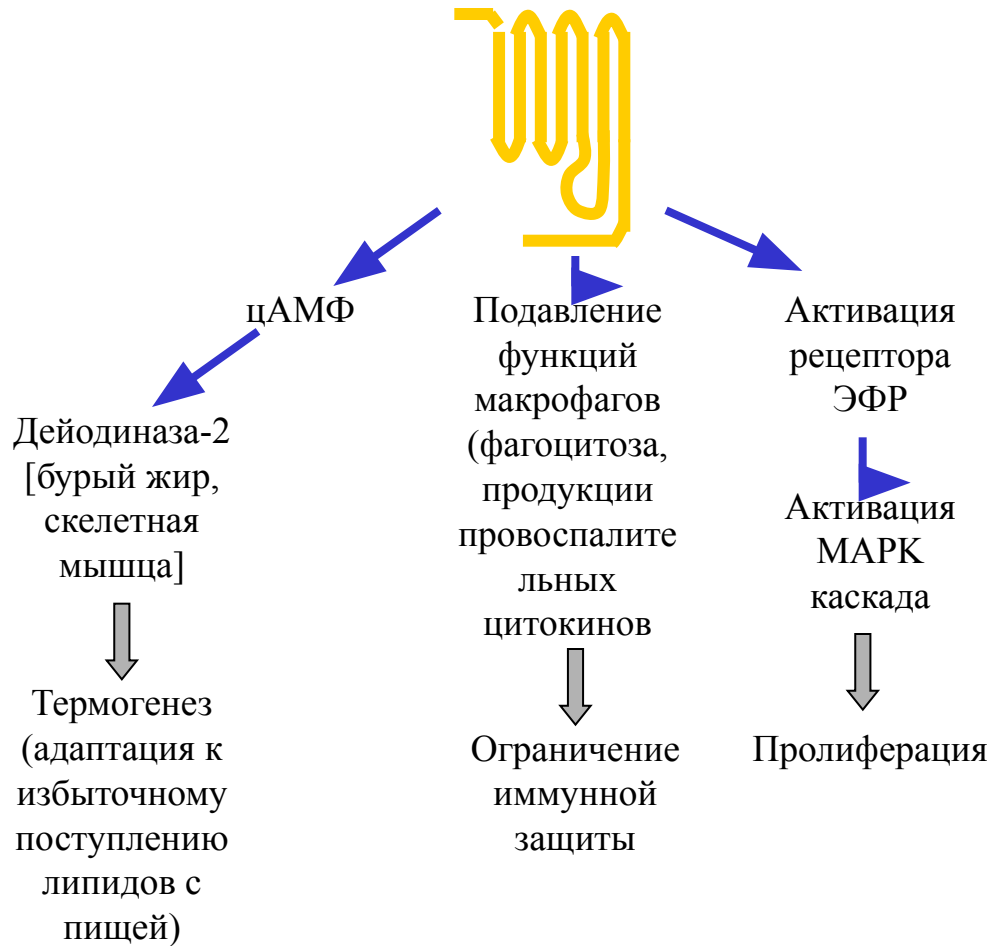
CDCA- хенодезоксихолевая кислота; LCA – литохолевая кислота; OATP2 –полипептидный транспортер органических анионов в гепатоцитах; CYP3A – цитохром, дополнительно гидроксилирующий желчные кислоты, снижающий их цитотоксичность



MRP4 -семейство АТФ-связывающих кассетных транспортеров ( белки множественной резистентности к лекарствам)

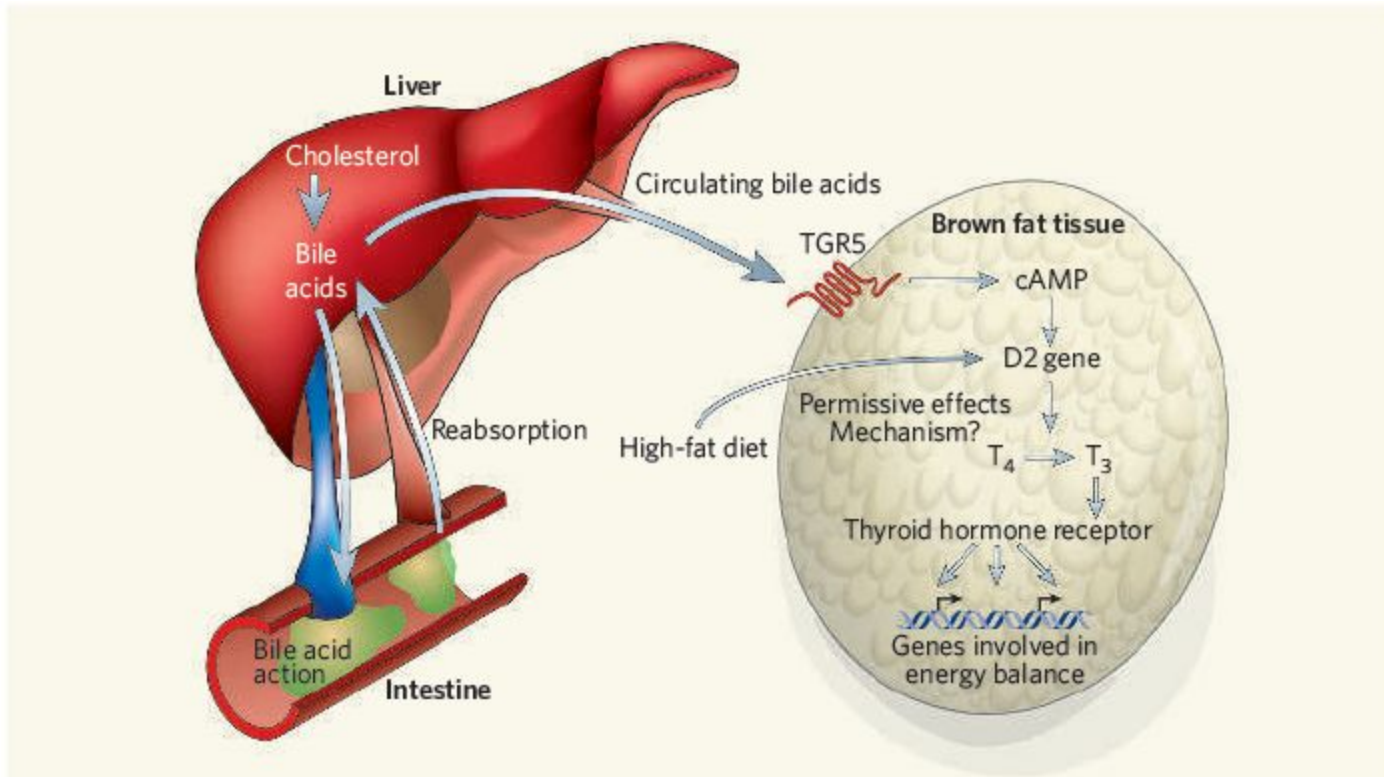


Сенсор желчных кислот TGR5 (GPCR19, M-BAR) в регуляции обменных процессов

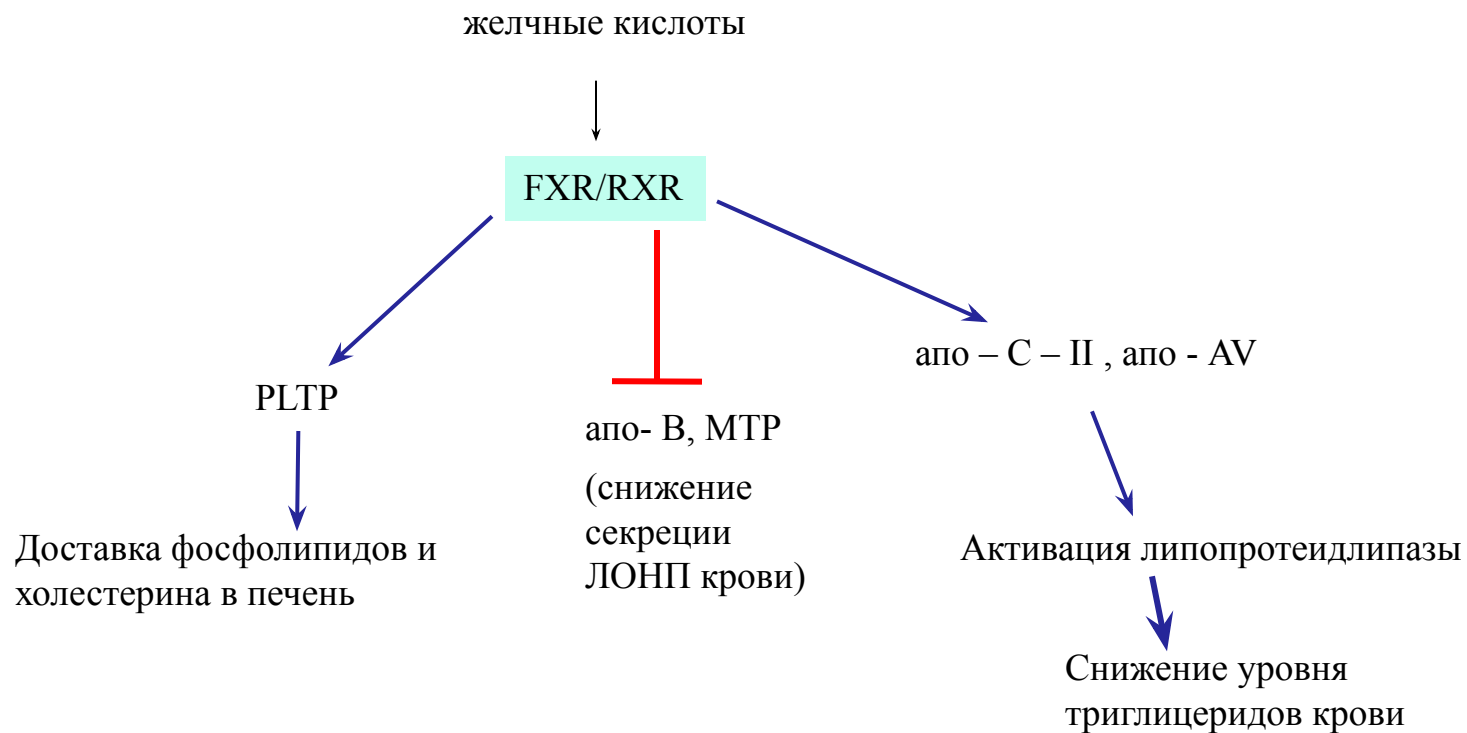


Нокаут TGR5:  
склонность к ожирению

## TGR 5 в регуляции термогенеза



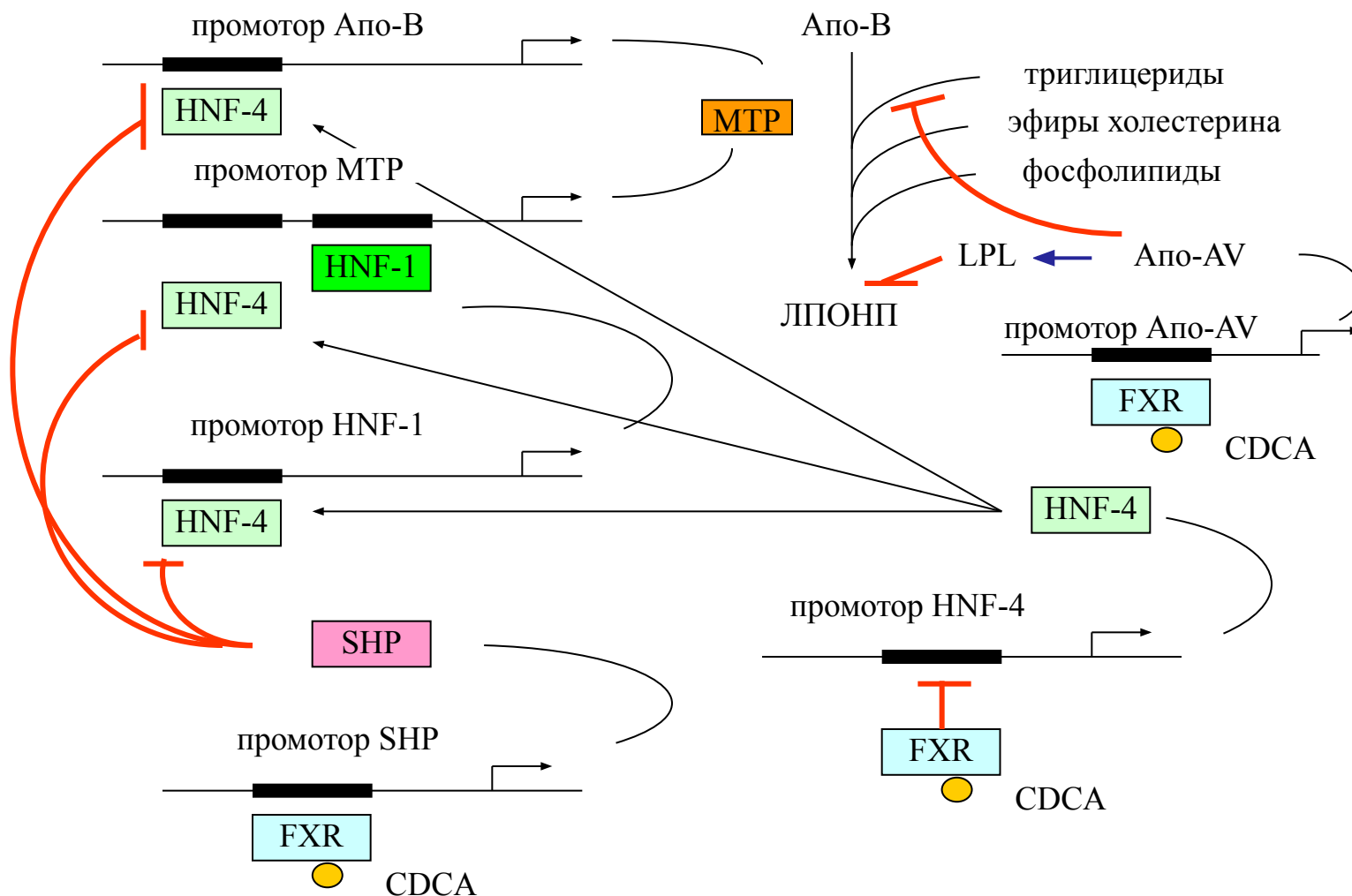
# Связь обмена стероидов с другими видами обмена липидов



МТР - microsomal triglyceride transfer protein

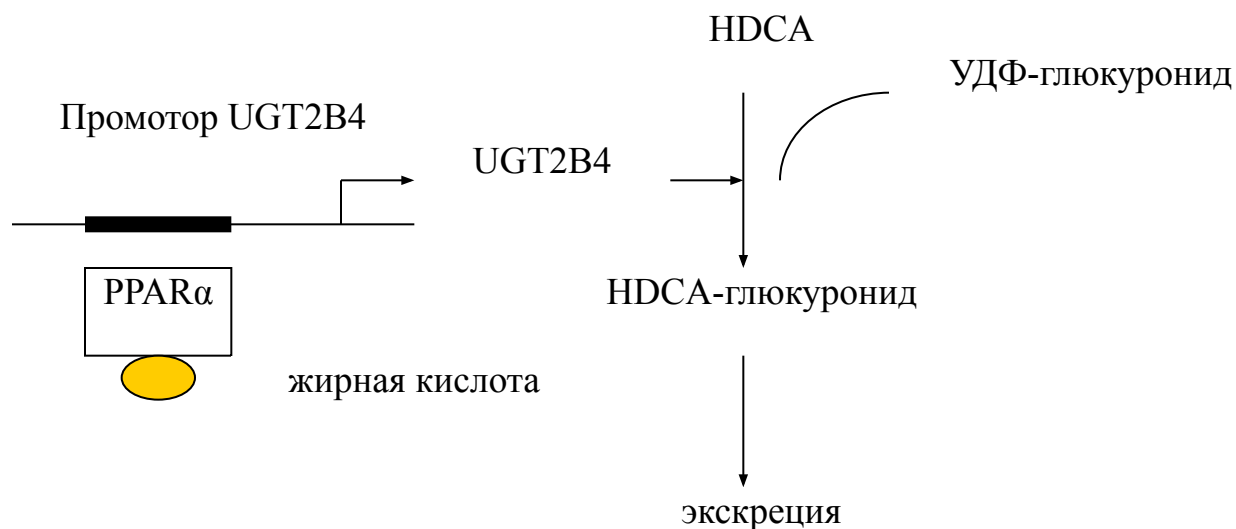
**Связь обмена холестерина и триглицеридов.** Желчные кислоты снижают секрецию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) клетками печени и кишечника посредством ингибирования экспрессии аполипопротеина В (Апо-В) и микросомального белка транспорта триглицеридов (МТР).

Желчные кислоты подавляют перенос триглицеридов на Апо-В в печени и ускоряют утилизацию ЛПОНП посредством активации липопротеидлипазы (LPL) через усиление экспрессии Апо-АV. CDCA – хенодезоксихолевая кислота; FXR – ядерный рецептор фарнезоидов (сенсор желчных кислот); SHP – малый партнер гетеродимеризации ядерных рецепторов; HNF-4 и -1 – ядерные факторы печени 4 и 1.



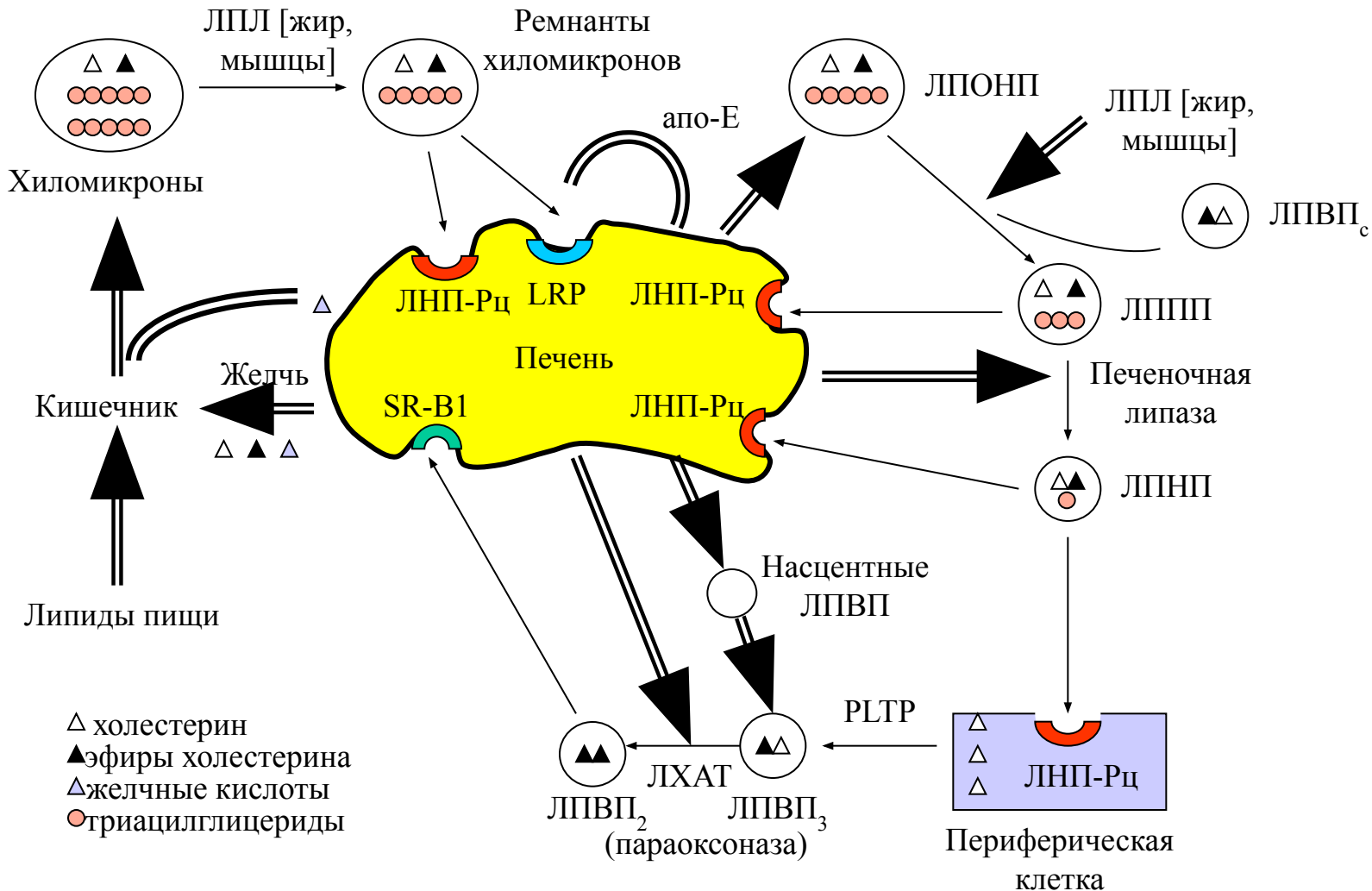
## Обратная связь обмена желчных и жирных кислот.

Жирные кислоты через рецептор  $\alpha$  активаторов пролиферации пероксисом (PPAR $\alpha$ ) повышают в печени экспрессию УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT), которая за счет образования глюкуронидов желчных кислот обеспечивает их ускоренную экскрецию. HDCA – гиодезоксихолева кислота.



# Печень в обмене липопротеидов

ЛПЛ - липопротеидлипаза; ЛХАТ - лецитин: холестеролацилтрансфераза; PLTP - белок транспорта фосфолипидов; ЛНП-Рц - рецепторы липопротеидов низкой плотности; LRP - белок, родственный ЛНП-Рц; SR-B1 - рецептор-мусорщик В1.



## Половые различия в риске развития желчно-каменной болезни (холестеринового холелитиаза) и атерогенеза.

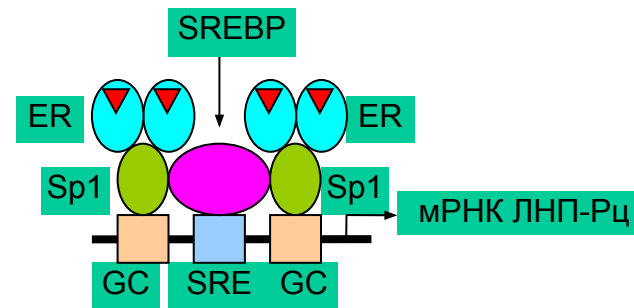
♀ - более эффективная доставка холестерина в печень

Более высокий уровень ЛПВП за счет:

апо-А-I , основного аполипопротеина ЛВП >

активность печеночной эндотелиальной липазы , разрушающей ЛВЛ в печени <

уровень ЛНП-Рц в печени >



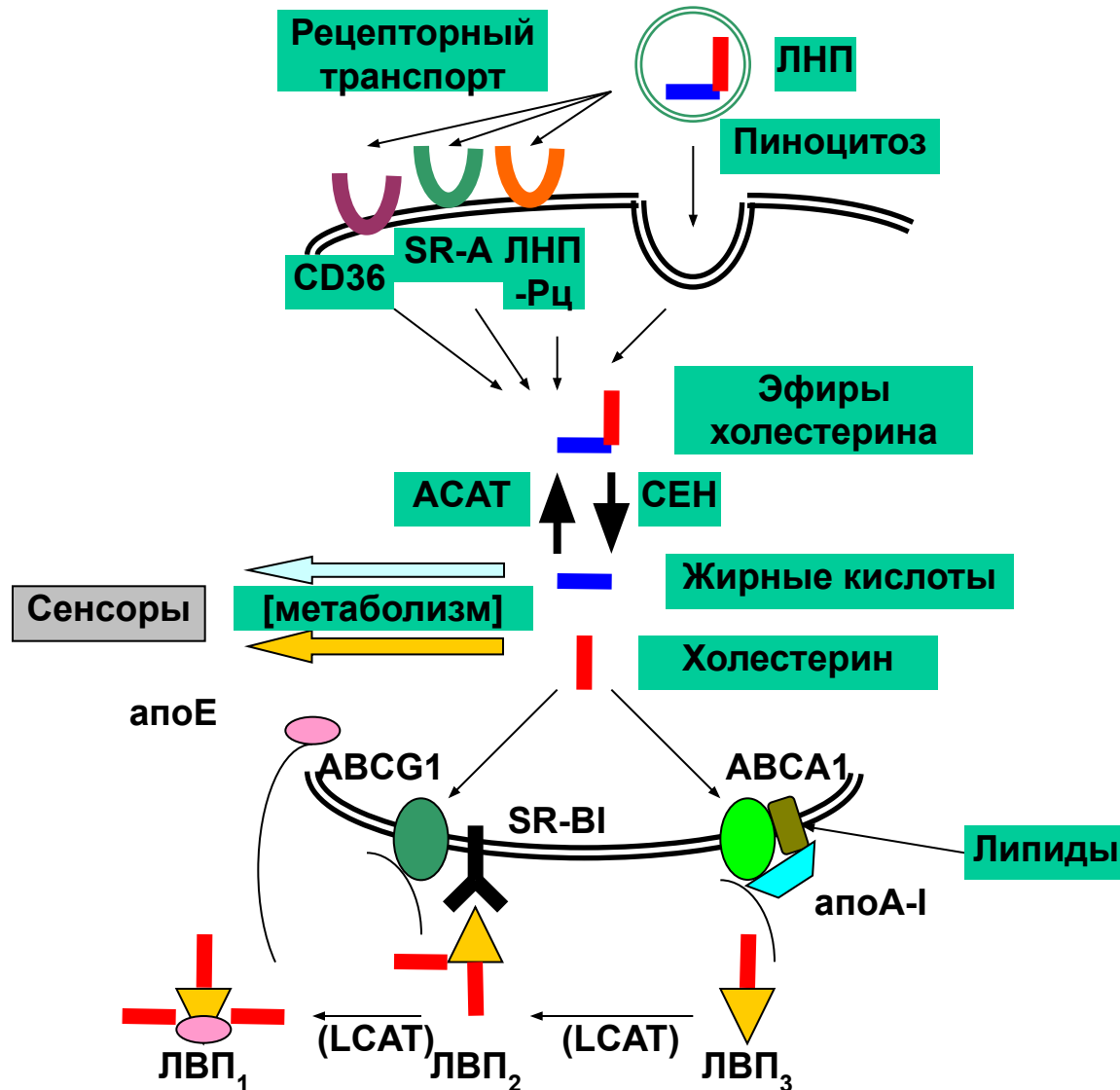
Эстрогены повышают экспрессию ЛНП-Рц в печени

♀ - менее эффективная элиминация холестерина из печени,

т.к. снижена экспрессия 7 $\alpha$ -гидроксилазы холестерина

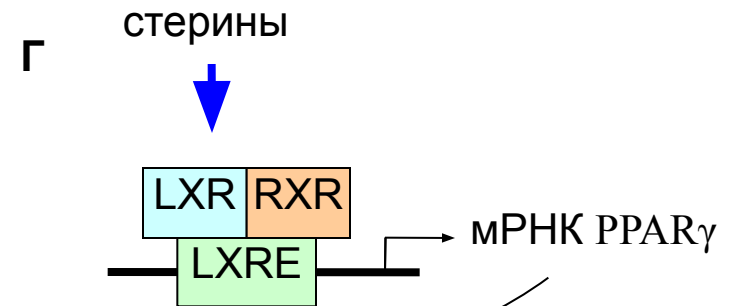
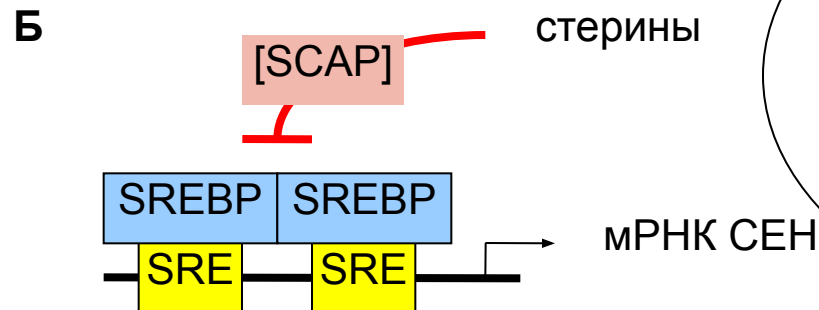
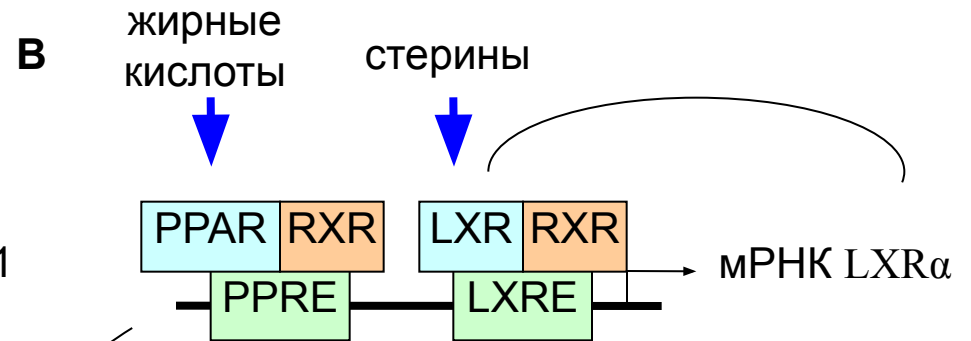
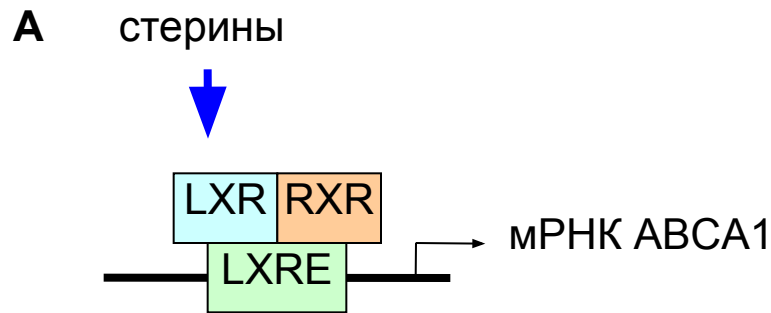
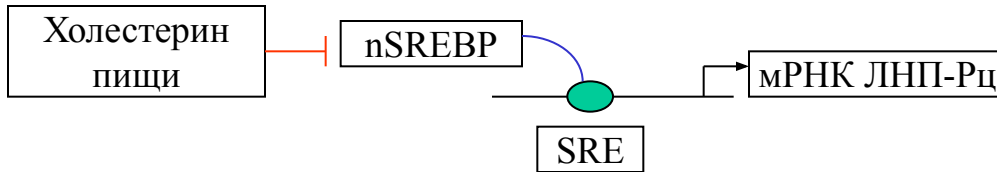
Индекс литогенности желчи = содержание холестерина в желчи/максимальное его к-во, растворяющееся при данном уровне желчных кислот и фосфолипидов

Важнейшие элементы системы обмена холестерина в макрофагах  
 СЕН – гидролаза эфиров холестерина; АСАТ – ацил-коэнзим А:холестеринацилтрансфераза;  
 ABCA1 и ABCG1 – кассетные АТФ-связывающие транспортеры холестерина; SR-BI –  
 рецептор-мусорщик BI; ЛВП, ЛНП – липопротеиды высокой, низкой плотности; ЛПЛ –  
 липопротеидлипаза; апоА-I, апоЕ – аполипопротеины

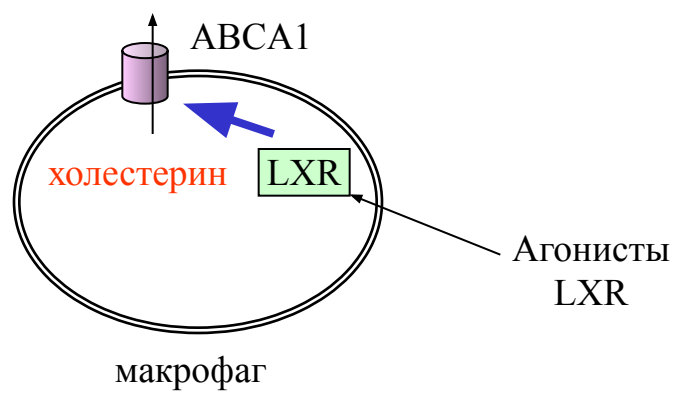




Механизмы (А) стимулирующего влияния стерина на экспрессию ABCA1 (ABCG1, SR-BI, SREBP-1), (Б) ингибирующего действия стерина на экспрессию СЕН (LDLR), регуляции стеринами и жирными кислотами экспрессии LXR $\alpha$  (В) и PPAR $\gamma$  (Г).



Потенциальный путь профилактики/лечения атеросклероза



# Связь обмена холестерина и элементов системы врожденного иммунитета в макрофагах

