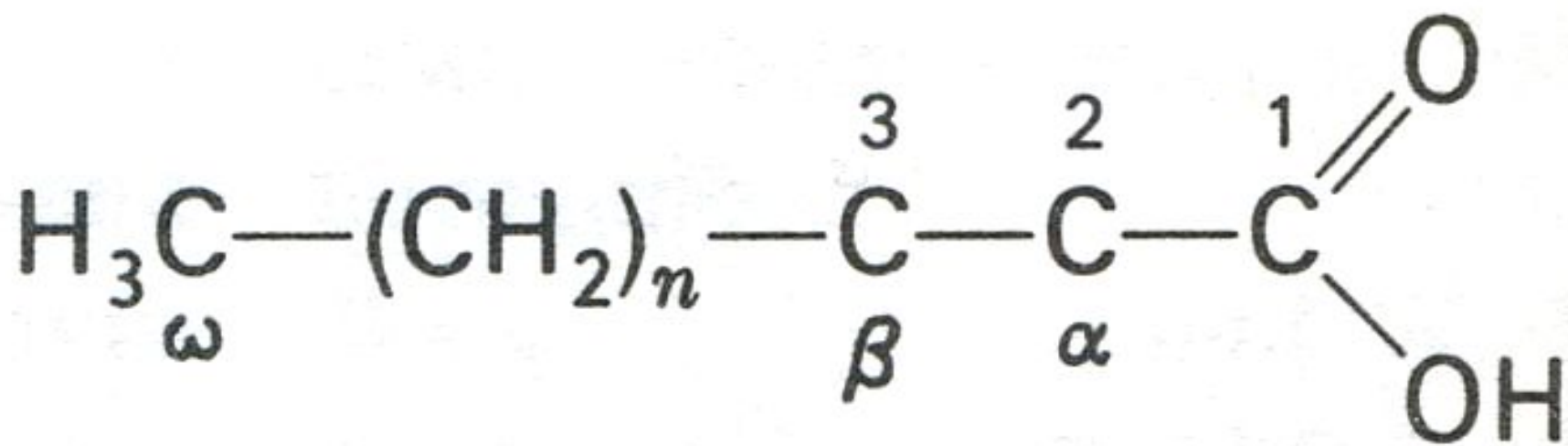
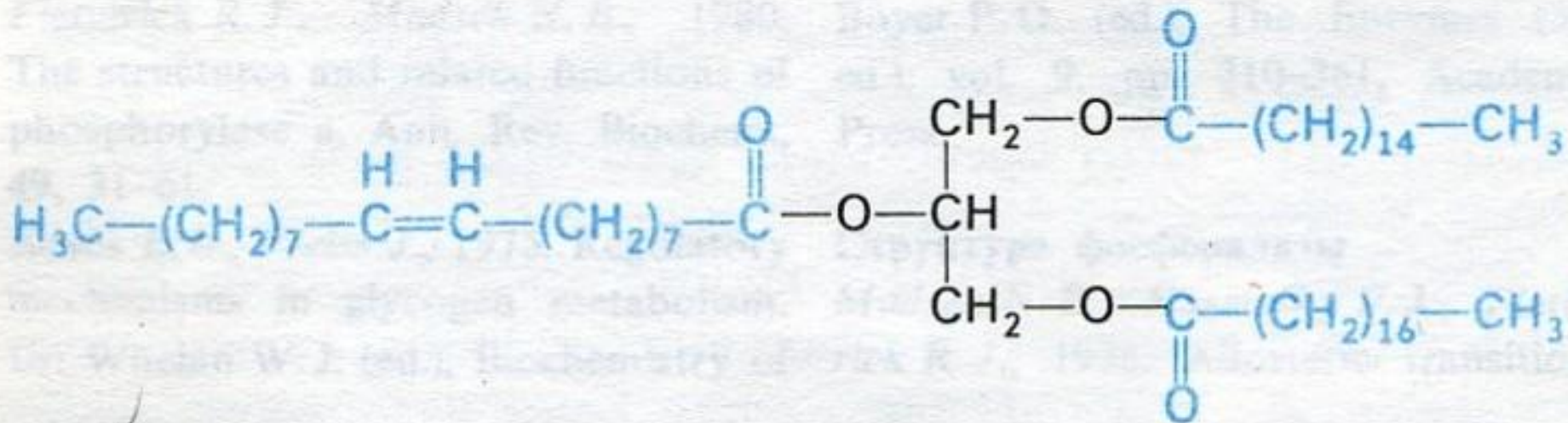


Липиды и обмен липидов

- **Липиды** – гидрофобные вещества, эфиры жирных кислот и спиртов.
- Классификация:
- **Простые**: нейтральные жиры (глицерофосфолипиды) и воска
- **Сложные**: фосфолипиды (глицеро- и сфинголипиды); гликолипиды (цереброзиды, ганглиозиды, сульфатиды); липопротеины (ХМ, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП)
- **Неомыляемые** : стероиды и терпены





Триацилглицерол

ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ

- 1. **Энергетическая** (1 г липидов при окислении дает **9,3 ккал**; 1 моль пальмитиновой кислоты – 130 АТФ). Резервный видоспецифический нейтральный жир, депонированный в адипоцитах.
- **Но!** Жирные кислоты окисляются только в митохондриях, в аэробных условиях; не проникают через гематоэнцефалический барьер.
- **Т.о. жирные кислоты не всегда и не во всех клетках могут служить источником энергии.**

Функции липидов

- **Структурная:** холестерол и фосфолипиды – структурные компоненты мембран.
- **Метаболическая:** холестерол образует большое число биоактивных стероидов, витамин Д, желчные кислоты;
- **Защитная, антибактериальная, термоизоляционная:** подкожная жировая клетчатка, сальник, миелиновая оболочка периферических нервов, альвеолярный сурфактант, кожное сало.

Функции липидов

- **Регуляторная:** стероидные гормоны, фосфатидилинозитол и его производные: диацилглицерол и инозитолфосфат (вторичные мессенджеры гормонов); производные полиненасыщенных жирных кислот: простагландины, лейкотриены, тромбоксаны и др.

Патология липидного обмена

- **Первичные нарушения:**
- Гиперлиппротеинемия, дислиппротеинемия (гиперхолестеринемия: атеросклероз)
- Ожирение
- Желчнокаменная болезнь
- Метаболический ацидоз (кетонемия)
- **Вторичные гиперлиппротеинемии** сопровождаются сахарным диабетом, нефрозом, гепатитом, хроническим алкоголизмом.

Жирные кислоты

- > 70 жирных кислот идентифицированы в организме.
- **Свободные жирные кислоты** находятся в основном в плазме крови (транспортируются альбумином), в клетках жирные кислоты - в виде эфиров со спиртами.
- В клетках синтезируются в основном жирные кислоты насыщенные, с четным числом атомов С, имеющие компактную укладку (цис-конформация).
- **Две классификации**: $C_n:m,\Delta$ или $\omega:3,6$, где n – число атомов С, m – количество двойных связей; Δ - место двойной связи (считая от $COOH$ группы); ω – место двойной связи, считая от CH_3 – группы.
- Например: **линолевая кислота** $C_{18:2} \Delta 9,12$ или $\omega-6$.

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

- **Галогеновое число** определяет число двойных связей в жирной кислоте.
- У человека возможен синтез только пальмитоолеиновой и олеиновой кислот (**мононенасыщенные**). **Полиненасыщенные** (линолевая, линоленовая, арахидоновая) – незаменимые (**эссенциальные**).
- **Количество двойных связей** определяет **температуру плавления**: для пальмитиновой к-ты 63°C , олеиновой $13,5^{\circ}\text{C}$, линолевой -11°C .
- Соли жирных кислот – **мыла** (образуют мицеллы).
- **Липиды экстрагируются из тканей органическими растворителями, разделяются и идентифицируются хроматографически (по растворимости)**.
- **Спектрофотометрически жирные кислоты не определяются (нет сопряженных двойных связей)**

Производные ненасыщенных жирных кислот - ЭЙКОЗАНОИДЫ

- **Семейства простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов др.** - биологически активные вещества, действуют в концентрации 10^{-9} М, как гормоны местного действия, через рецепторы и систему циклических нуклеотидов или других посредников.
- **Образуются в мембранах клеток из C_{20}** полиненасыщенных кислот, продуктов гидролиза **фосфолипидов** мембран под действием фосфолипазы A_2 (ингибируется стероидными гормонами).

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

- Образуются при участии **циклооксигеназы** из арахидоновой кислоты ($C_{20:4}$).
- **Ингибируется аспирином** по механизму ковалентной модификации фермента – ацетилирование).

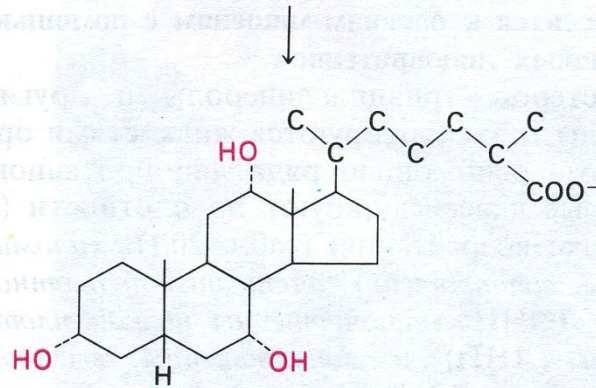
Внешний обмен липидов

- Потребность в жирах – **80 -100 г/сут** (возрастает при необходимости перехода энергетического обмена с преимущественно углеводно-липидного на липидно-углеводный).
- Важно поступление полиненасыщенных жирных **незаменимых** (**полиненасыщенных**) кислот.
- Условие гидролиза жиров в ЖКТ – **эмульгирование**, что делает их доступными для действия липаз, растворенных в водной среде. Колипазы (активируются трипсином).
- Естественной эмульсией является только **молоко**.
- **Особенность пищеварения у детей** – наличие липазной активности в желудке.

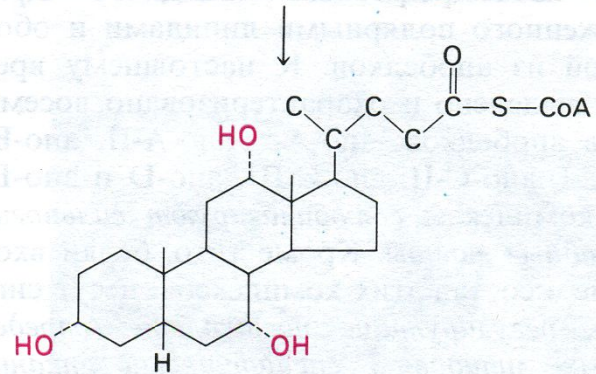
ВНЕШНИЙ ОБМЕН ЛИПИДОВ

- Основные эмульгаторы жиров в ЖКТ – **желчные кислоты** – производные холестерина, но и **фосфолипиды и жирные кислоты** служат поверхностно активными веществами и являются эмульгаторами.
- **Желчные кислоты образуются в гепатоцитах** после окисления боковой цепи и действия **холестерол-гидроксилазы**. Далее холановые кислоты конъюгируют с остатками **глицина или таурина** и образуют соли калия или натрия.
- До 80% холестерина превращается в холевые кислоты и «сбрасывается» в желчные капилляры.
- Желчные кислоты и фосфолипиды поддерживают холестерин желчи в растворимом состоянии, предотвращая образование «камней» в желчном пузыре
- Являясь **амфипатичными молекулами** холевые кислоты способствуют **эмульгированию** липидов и участвуют в **формировании мицелл**, в составе которых всасываются гидрофобные вещества в кишечнике (в том числе жирорастворимые витамины).

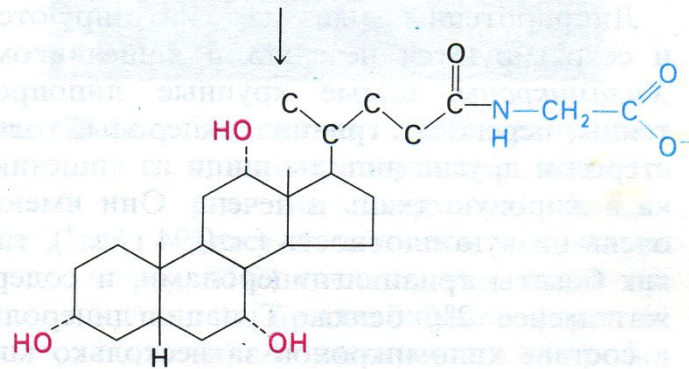
Холестерол



Тригидроксипропаноат

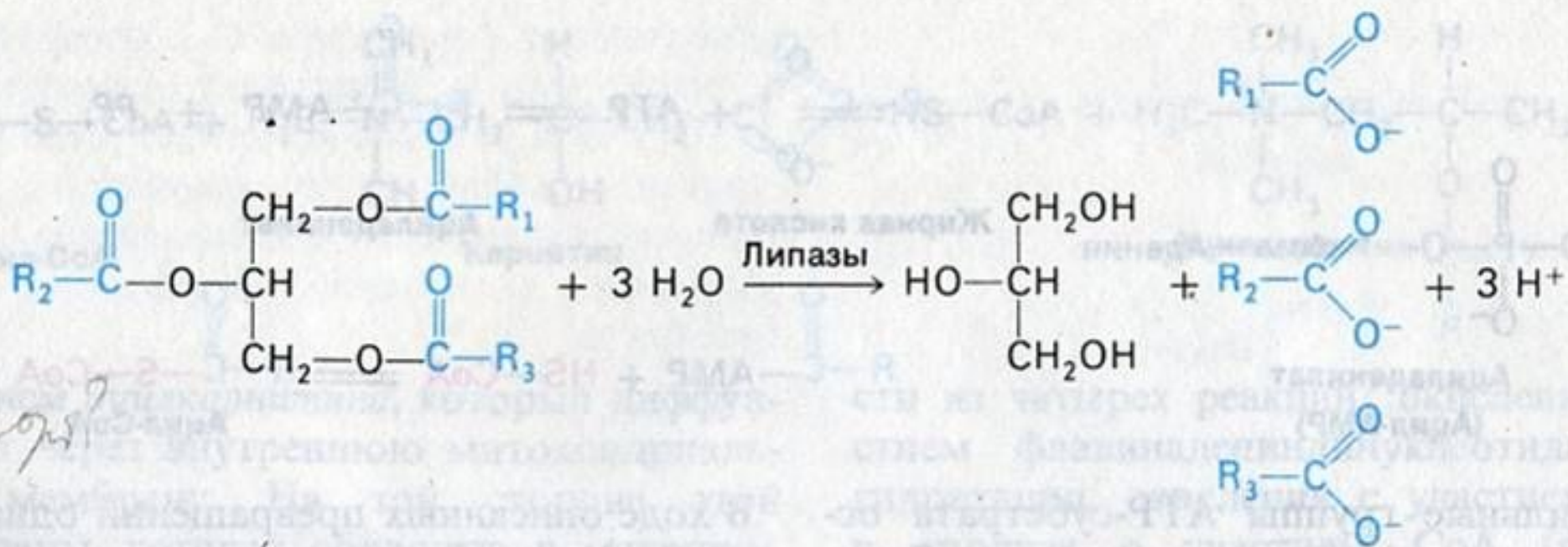


Холил-СоА



Гликохолат

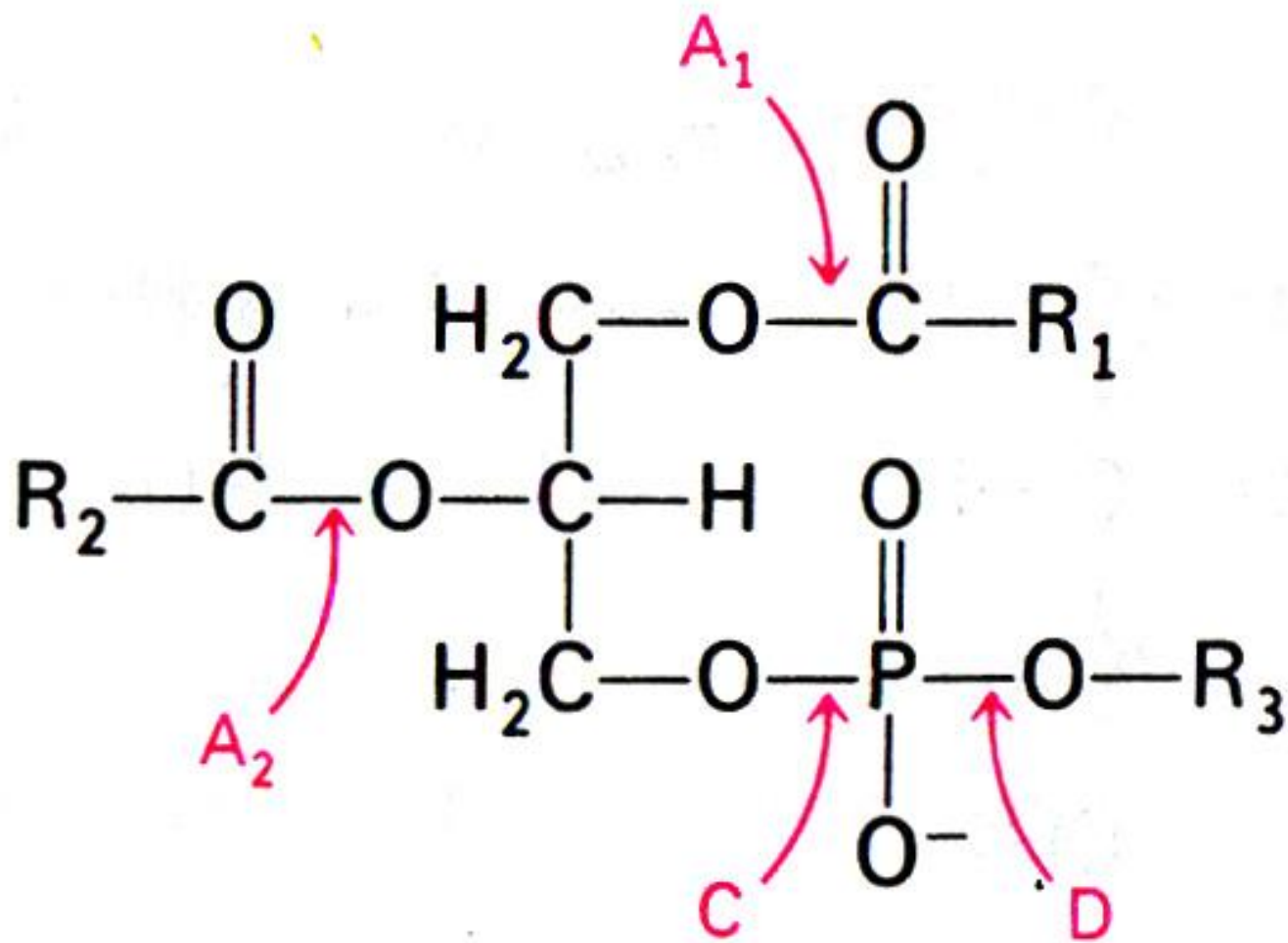
Синтез гликохолата – основной желчной кислоты.



Триацилглицерол

Глицерол

Жирные кислоты



Специфичность фосфолипаз.

ВНЕШНИЙ ОБМЕН ЛИПИДОВ

- Гидролиз нейтральных жиров в 12 –п кишечнике: **моно-, ди- и триглицеридлипазы**: продукты – глицерин, моно- и ди-ацилглицеролы (чаще 2- МАГ).
- Гидролиз фосфолипидов (фосфотидилхолина, например): **фосфолипаза A₁, A₂, C и D**. Продукты: 1,2 ацилглицеролы; 2-ацилглицеролфосфорилхолин, **лизофосфатидилхолин (амфипатичное соединение!)**, фосфатидная кислота, холин.
- Гидролиз эфиров холестерина: **холестерол-эстераза**. Продукты: холестерол и жирная кислота.
- Липазы тонкого кишечника активируются трипсином.

ВСАСЫВАНИЕ ПРОДУКТОВ ГИДРОЛИЗА В ЖКТ

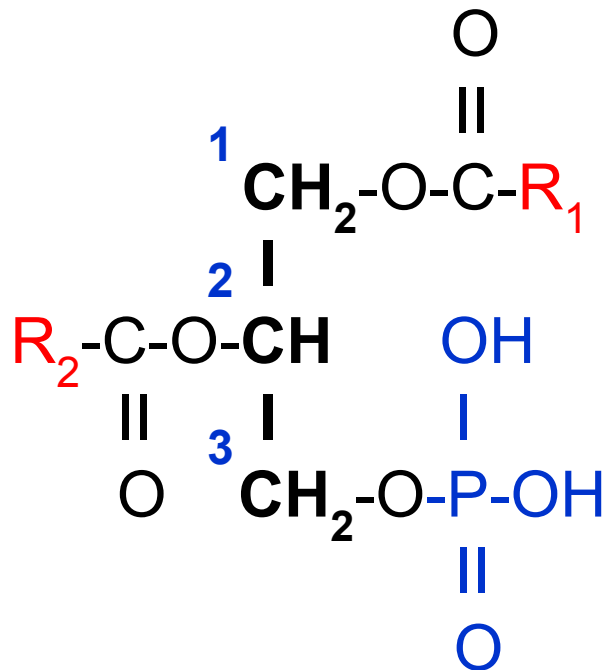
- **Мелкие эмульгированные капли жира** (до 0,5 мкм) проникают через кишечную стенку без предварительного гидролиза.
- **Глицерин и короткие жирные кислоты** (до 10 С-атомов) диффундируют самостоятельно.
- **Длинноцепочечные жирные кислоты, 2 - МАГ,ХЛ и ЭХЛ** всасываются в составе **мицелл** (окруженные фосфолипидами и желчными кислотами) (мицеллярная диффузия или пиноцитоз).
- Желчные кислоты совершают многократную **энтерогепатическую циркуляцию** (синтез 3 -7 г при потребности 100-200 г).
- До 0,6 г/сут теряется с калом.

Ресинтез жиров в энтероцитах

На основе продуктов гидролиза экзогенных жиров в энтероцитах синтезируются **видоспецифичные** липиды. Чаще всего **2'МАГ** этерифицируется остатками **олеиновой кислоты (C_{18:1})**.



Фосфолипиды образуются на основе
 фосфатидной кислоты и активных форм
 холина, серина, этаноламина или
 инозитола.



Фосфатидная кислота

Транспортные формы экзогенных липидов

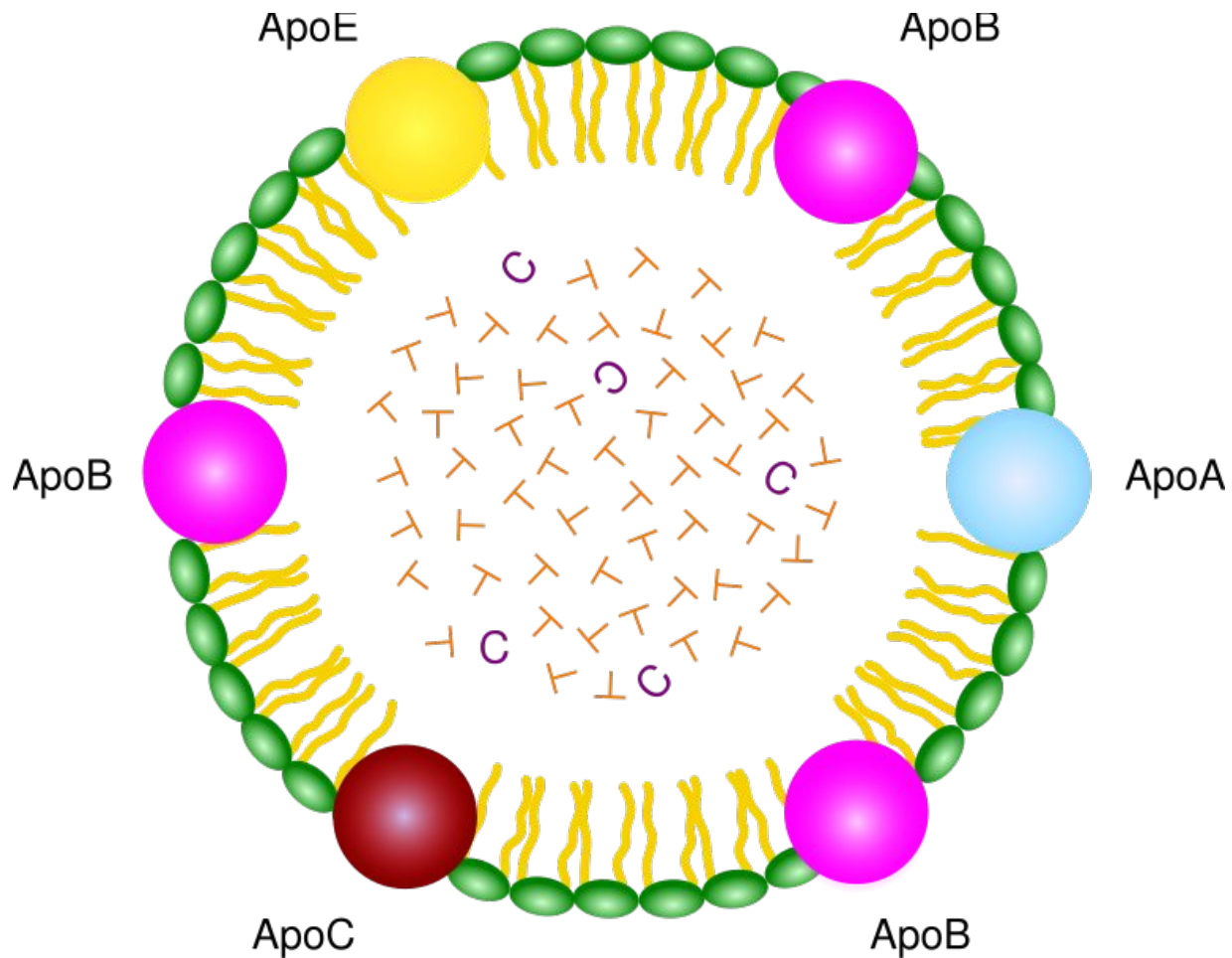
- * **Глицерол** и **СЖК** ($C < 10$) выходят из энтероцитов через портальную вену и поступают в печень.
- * **СЖК** ($C \geq 10$) покидают энтероциты через *кишечную лимфатическую систему* в форме ресинтезированных ТАГ в составе **хиломикронов (ХМ)**.
от «*chylos*» (греч.) – лимфа (млечный сок).

ХМ – транспортная форма ЭКЗОГЕННЫХ ЛИПИДОВ

ХМ образуются в энтероцитах:

- * **Незрелые ХМ (насцентные)** – 85% ТАГ, немного ФЛ и ЭХС, белок – апопротеин В-48 (апо-В-48). Покидают энтероциты путем экзоцитоза и поступают в лимфатические сосуды □ грудной лимфатический проток □ □ подключичная вена (т.е. попадают в кровоток, минуя печень) .

Схема строения частицы ХМ



* В кровяном русле незрелые ХМ получают от ЛПВП апо-Е, апо-С-II (кофактор ЛПЛ) и апо-А-IV. Этим завершается превращение незрелых ХМ в зрелые ХМ-частицы.

* Состав зрелых ХМ (диаметр 100-1000 нм):

ТАГ – 84%

ФЛ – 7%

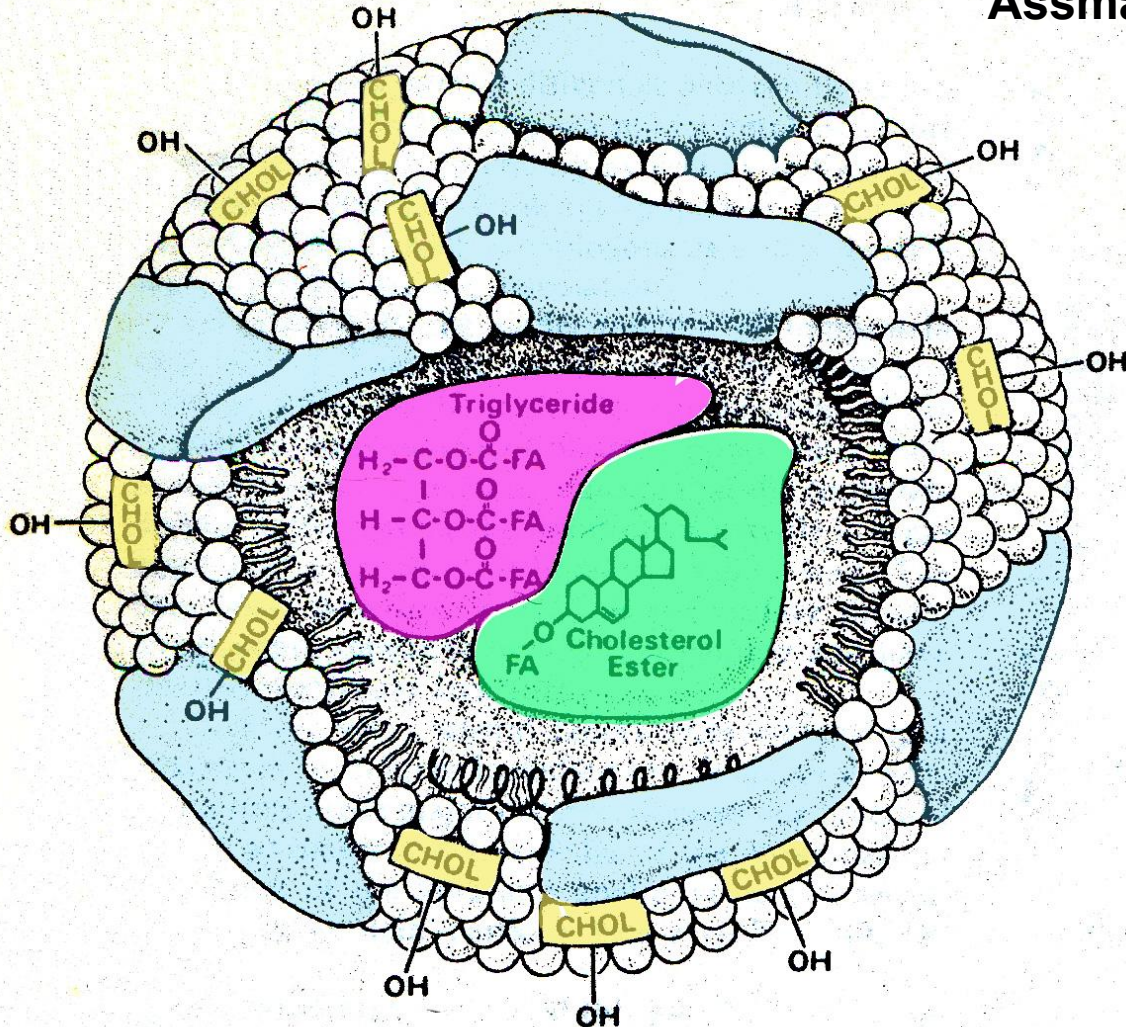
ХС – 8%

Белок – менее 2% (апо-В-48, апо-С-II, апо-Е и апо-А-IV)

Плотность (удельный вес) ХМ <0,95 г/мл

«Iceberg-sea» - модель строения частицы сывороточного липопротеида

Assmann G. & Brever J. (1974)



Функции ХМ

- * **ХМ** доставляют экзогенные липиды в **печень, жировую ткань, миокард и скелетные мышцы**. ТАГ в составе ХМ гидролизуются с участием **липопротеинлипазы (ЛПЛ)**, которая находится на поверхности эндотелиоцитов капилляров.
- * **ЛПЛ** синтезируется в печени. Активаторы: **инсулин, СТГ и гепарин**.
- * СЖК, освобожденные в результате гидролиза ТАГ, поступают внутрь клеток.

В плазматических мембранах многих типов клеток имеются специфические **белки-переносчики для СЖК** (40 кДа). В скелетных мышцах имеется еще **транслоказа жирных кислот** (84 кДа, **CD36**). В ответ на повышение концентрации инсулина в крови, эта транслоказа выходит из цитоплазмы и встраивается в мембрану, обеспечивая быстрое поглощение СЖК мышечными клетками. (Подобно GLUT-4).

ХМ, отдав часть **ТАГ** в результате их гидролиза **ЛПЛ**, превращаются в **ремнантные ХМ (р-ХМ)**, которые поглощаются гепатоцитами с помощью **рецепторов к р-ХМ** (эти рецепторы «узнают» р-ХМ по апо-Е).

ХС из **р-ХМ**, оказавшись в печени, **по механизму отрицательной обратной связи ингибирует синтез ХС de novo**.

Излишки ХС выводятся печенью с желчью (в большей степени в виде желчных кислот)

Промежуточный обмен липидов

Внутриклеточный липолиз

Адиipoциты или клетки жировой ткани

(подкожный жир, малый и большой сальники брюшной полости):

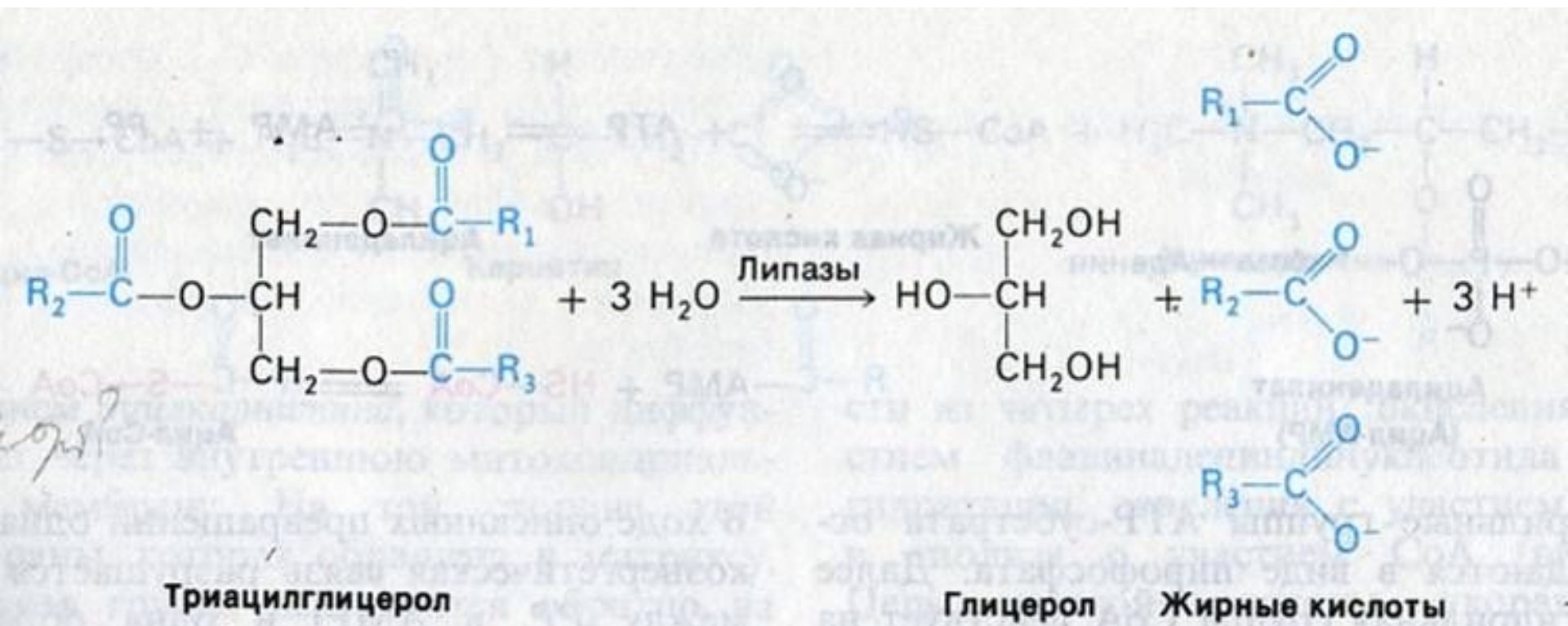
- * Гидролиз ТАГ катализирует *гормончувствительная ТАГ-липаза*.
- * Процесс мобилизации жира активируется в *постабсорбтивном периоде, голодании, при физической нагрузке*.

Механизм активации гормончувствительной ТАГ-липазы адипоцитов

- В **постабсорбтивном периоде** липолиз в адипоцитах активируется **глюкагоном**;
- * При **физической нагрузке** липолиз в адипоцитах активируется **адреналином**.
-
- * Оба гормона **связываются со своими рецепторами** на поверхности клеточной мембраны и **активируют аденилатциклазу**.
- Адреналин в высоких концентрациях связывается с **β -адренорецепторами** адипоцитов.

- * В результате активации аденилатциклазы повышается концентрация **ц-АМФ**, которая **активирует протеинкиназу А (ПКА)**.
- * ПКА **фосфорилирует неактивную форму ТАГ-липазы** (активная форма ТАГ-липазы фосфорилированная).
- * Переход активной формы ТАГ-липазы в неактивную – **через дефосфорилирование: инсулин** активирует протеинфосфатазу.

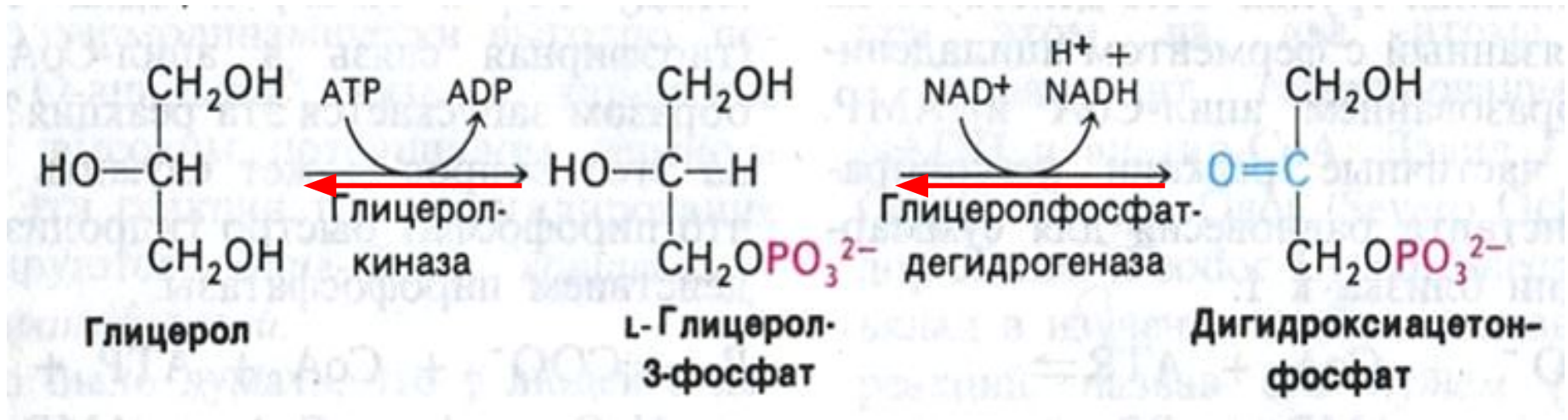
Суммарный результат гидролиза ТАГ в адипоцитах



Гормончувствительная ТАГ-липаза сначала отщепляет ЖК в положении 1 = 1 СЖК + диацилглицерол (ДАГ).
Другие липазы завершают процесс = 2 СЖК + глицерол.

Метаболизм глицерола

Глицерол гидрофилен и переносится по крови в свободном виде. Ещё один путь образования глицерола – восстановление избытка диоксиацетонфосфата (метаболит гликолиза):



- * **Глицерол** является субстратом для:
 - **липогенеза**;
 - **глюконеогенеза**
 - или может **окисляется** через диокси-ацетонфосфат **по гликолитическому пути.**

ЗАДАНИЕ: Назовите ключевые ферменты этих метаболических превращений и рассчитайте энергетическую ценность окисления глицерина.

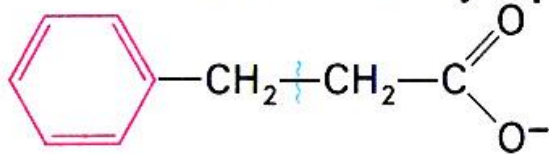
- * СЖК транспортируются по крови **в комплексе с альбумином** – молекула альбумина имеет 7 специфических сайтов для связывания СЖК.
- * СЖК из крови проникают внутрь клетки с помощью специфического белка-переносчика цитоплазматической мембраны (40 кДа): **fatty acids binding protein (FABP)**. В клетках СЖК включаются в процессы **окисления** или **синтеза** липидов (преобладание реакций зависит от функционального состояния клетки).

Окисление жирных кислот

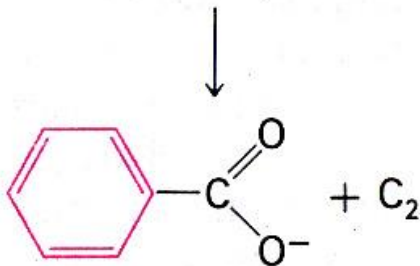
- Путь окисления СЖК, **сопряженный с синтезом АТФ, протекает в митохондриях** [Ю. Кеннеди и А.Ленинджер, 1949] и называется **β -окислением**.
- Ф. Кноп (1904) установил, что **расщепление СЖК происходит путем окисления при β -атоме углерода и последовательного удаления двухуглеродных фрагментов**.

Опыты Франца Кнопа

Жирная кислота с нечетным
числом атомов углерода

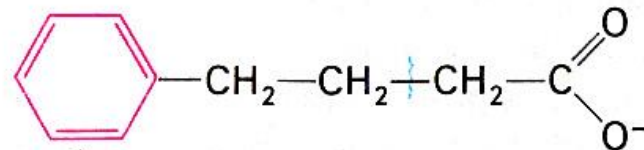


Фенилпропионат

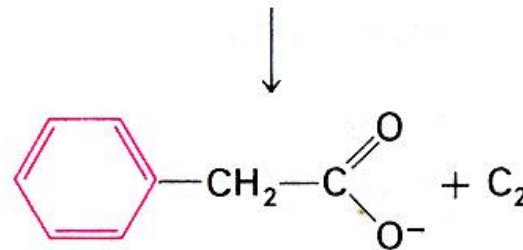


Бензоат

Жирная кислота с четным
числом атомов углерода



Фенилбутират

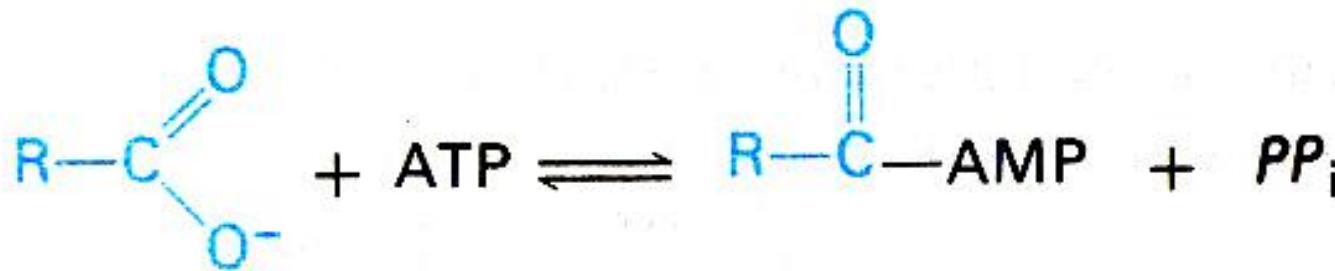


Фенилацетат

К ω -атому углерода ЖК с неразветвленной цепью присоединена фенильная группа. Продукты свидетельствуют о том, что окисление ЖК идет по β -углеродному атому.

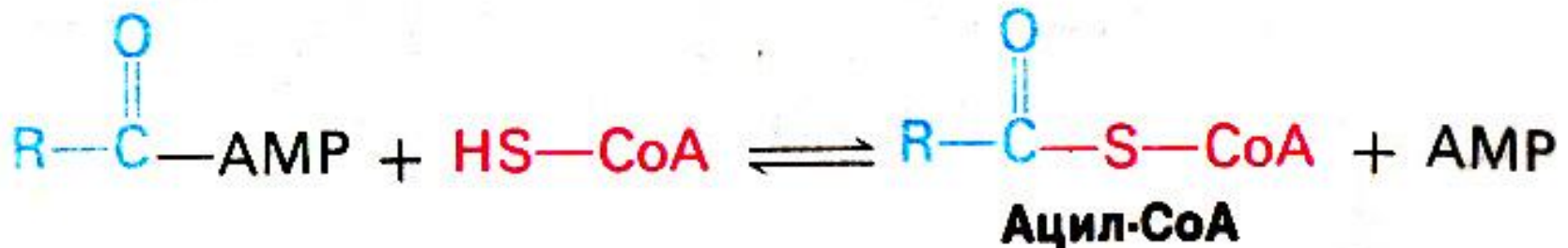
Активация и транспорт ЖК в митохондри

1. Активация ЖК идет с участием **ацил-КоА-синтетазы** (тиокиназы ЖК), локализованной в наружной мембране митохондрий:



Жирная кислота

Ациладенилат



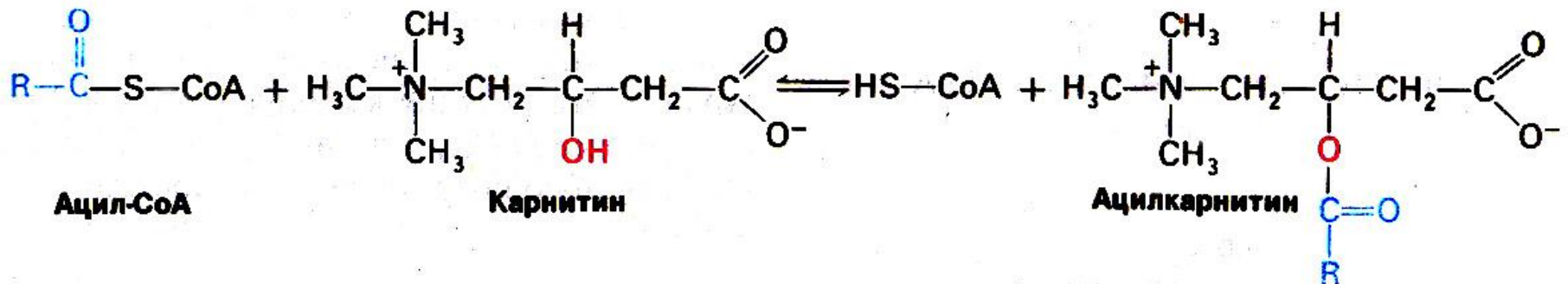
2. Проникновение активированной ЖК в матрикс митохондрий:

2.1. Короткоцепочечные ЖК ($C < 9$) способны самостоятельно проникать через внутреннюю митохондриальную мембрану в матрикс.

2.2. Длинноцепочечные ЖК ($C \geq 10$) проникают в матрикс только в форме эфира с **карнитином** (ацилкарнитин). Происходит с участием фермента наружной поверхности внутренней мембраны митохондрий:

карнитин – ацилтрансфераза I (*регуляторный фермент – его аллостерическим ингибитором является малонил-КоА*)

Карнитин - витаминоподобное вещество, одноатомный спирт, производное метионина и лизина.



2.3. Обратное превращение:

ацилкарнитин \square ацил-КоА

Происходит с участием фермента, локализованном на внутренней поверхности внутренней мембраны митохондрий:

карнитин-ацилтрансфераза II

ацилкарнитин + КоА-SH $\square\square$ ацил-КоА + карнитин

Трехэтапный процесс: активация ЖК (ацил-КоА) и перенос активированной ЖК в матрикс (ацилкарнитин \square \square ацил-КоА) **позволяет использовать два не обменивающихся между собой пула КоА**. В цитоплазме и матриксе МХ эти пулы используются для разных целей.

Реакции β -окисления жирных кислот

Путь β -окисления – повторяющаяся последовательность **четырёх** реакций.

На каждом этапе окисления образуется:

1 ацетил-КоА

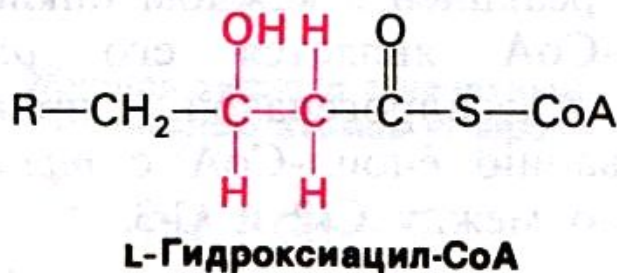
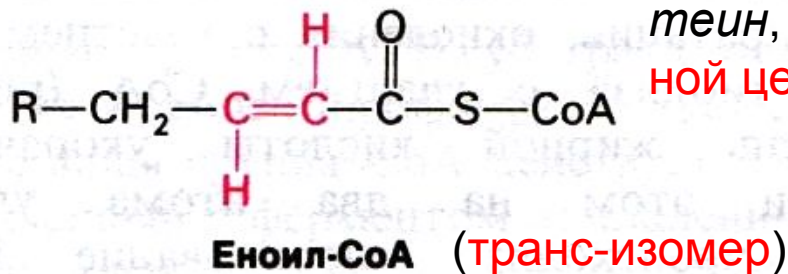
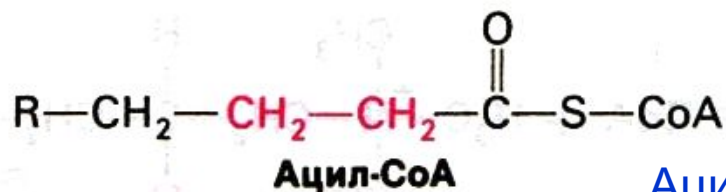
1 FADH_2

1 NADH

исходная цепь ЖК укорачивается на 2 С-атома.

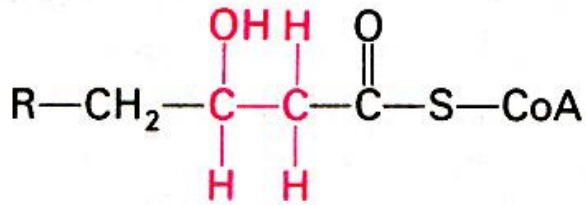
Число этапов β – окисления: $(n/2)-1$,

где: n – число С-атомов в ЖК.

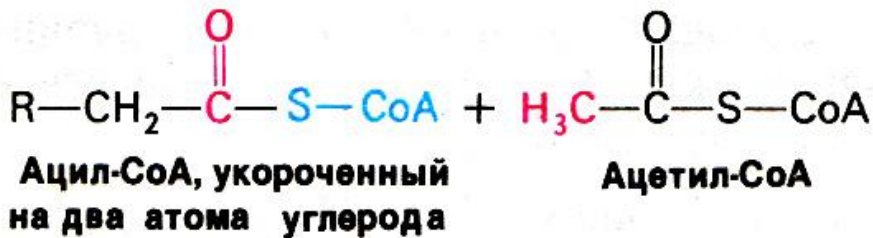
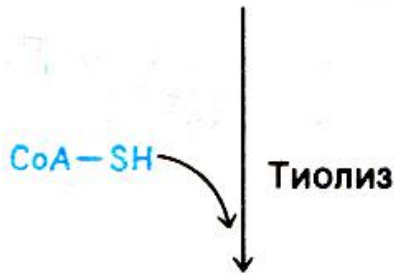
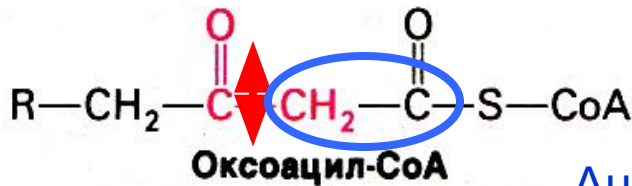
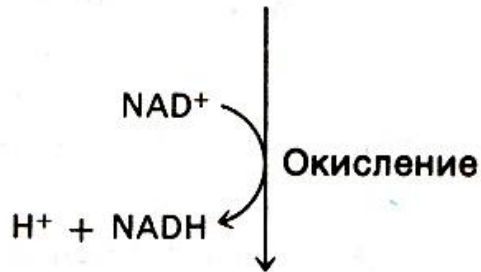


Ацил-КоА-дегидрогеназа. Дегидрирование по α - и β - С атомам (положения 2 и 3). Атомы водорода переносятся на FAD – простетическую группу дегидрогеназы, которая передает электроны на *специфический электронпереносящий флавопротеин*, а далее – на **убихинон в дыхательной цепи.**

Еноил-СоА-гидратаза.



L-Гидроксиацил-СоА



3-гидроксиацил-СоА-дегидрогеназа. Специфический акцептор электронов – NAD^+
 Образовавшийся NADH передает восстановительные эквиваленты на **NADH -дегидрогеназу дыхательной цепи.**

Ацетил-КоА-ацетилтрансфераза, тиолаза. В итоге получают:

1. молекула ацетил-КоА;
2. молекула ацил-КоА, укороченная на 2 С-атома.

Двухуглеродные фрагменты последовательно удаляются с карбоксильного конца жирной кислоты.

Особенности β -окисления ЖК с нечетным числом C-атомов и ненасыщенных ЖК

1. ЖК с нечетным числом C-атомов :

На последнем этапе окисления образуется 3-х углеродный остаток - пропионил-КоА.

Пропионил-КоА карбоксилируется до сукцинил-КоА, который поступает в ЦТК.

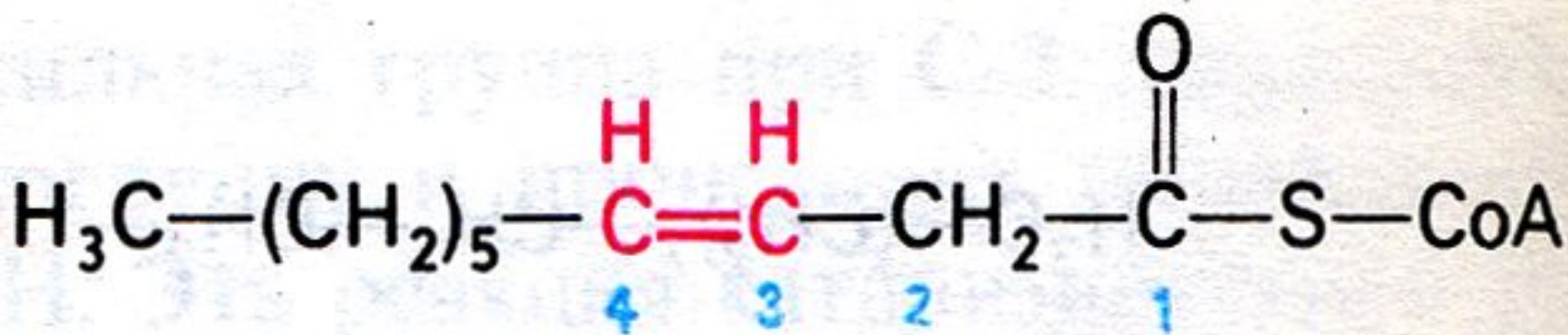
2. Ненасыщенные ЖК (содержат двойные связи):

Требует участия дополнительных ферментов:

1. Если ЖК имеет 1 двойную связь – олеиновая к-та (C18:1, *цис*- Δ^9):

$\Delta^{3,4}$ –*цис*– $\Delta^{2,3}$ –*транс*-изомераза

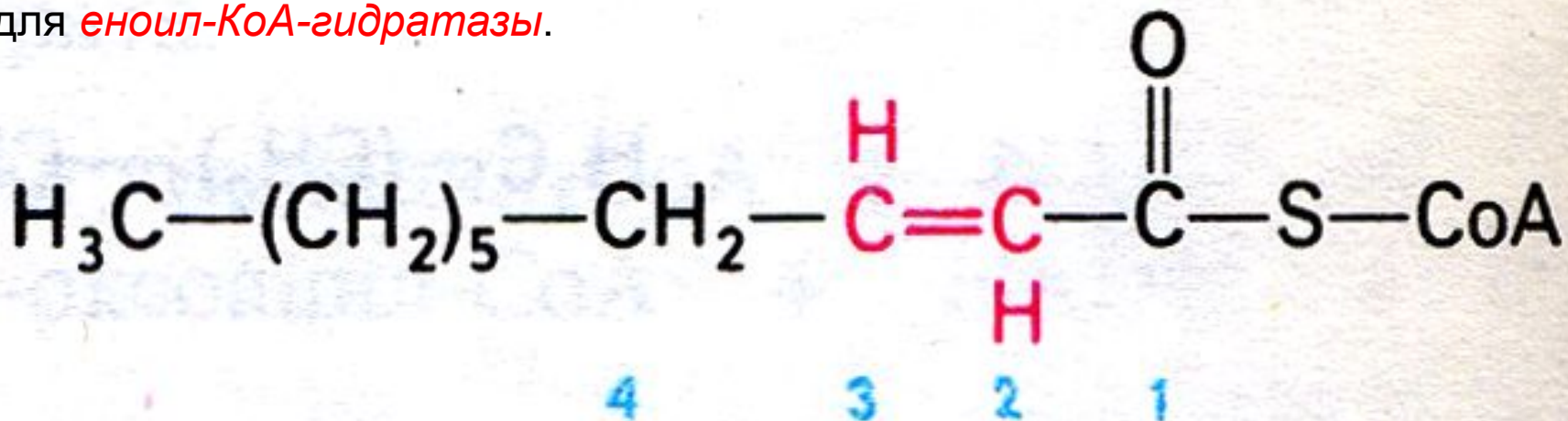
Фермент переносит двойную связь и меняет её конфигурацию.



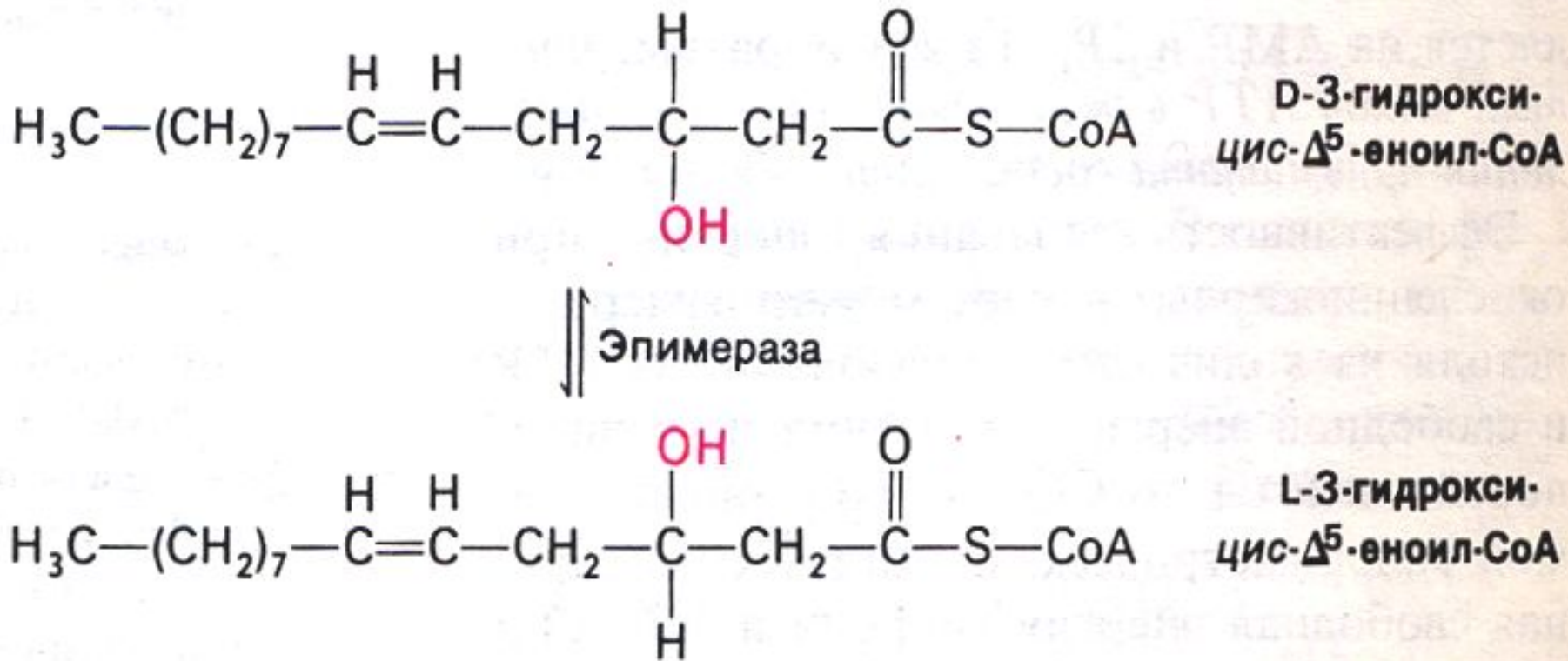
цис- Δ^3 -Еноил-СоА

Из **цис- Δ^3 -еноил-КоА** получается **транс- Δ^2 -еноил-КоА**, который является нормальным субстратом для **еноил-КоА-гидратазы**.

⇌ **Изомераза**



транс- Δ^2 -Еноил-СоА



Эпимераза превращает D-стереоизомер в L-стереоизомер, который является субстратом для **3-гидроксиацил-CoA-дегидрогеназы**.

2. Если окисляется ЖК с двумя двойными связями – линолевая к-та (C18:2, *цис- Δ^9, Δ^{12}*)

I фермент: **$\Delta^3,4$ -цис- $\Delta^2,3$ -транс-изомераза**

II фермент: **эпимераза** (D-стереоизомер превращает в L-стереоизомер).

Энергетика окисления жирных кислот

- Каждый этап β – окисления сопровождается образованием **ФАДН₂** и **НАДН** (реокисление их в дыхательной цепи приводит к синтезу **2 и 3 АТФ**).
- Этапов β – окисления: **$(n/2)-1$** , где: n – число С- атомов в жирной кислоте.
- Окисление **ацетил-КоА** в ЦТК в конечном итоге приводит к образованию **12 АТФ**.
- **1 АТФ** затрачивается на активацию жирной кислоты.

- Ацетил-КоА, как продукт окисления ЖК, далее окисляется в ЦТК («Жиры сгорают в пламени углеводов»).
- В норме, оптимальность «переработки» ацетил-КоА в ЦТК определяется **доступностью оксалоацетата**, необходимого для образования цитрата (чтобы цикл замкнулся). В норме интенсивность окисления глюкозы и жирных кислот четко сбалансированы.

Выход АТФ при β -окислении пальмитиновой кислоты

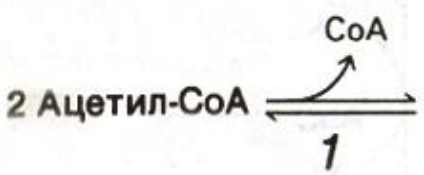
- Каждый этап β -окисления сопровождается образованием **ФАДН₂** и **НАДН**. Их реокисление в дыхательной цепи приводит к синтезу **2 и 3 АТФ**:
2 + 3 = 5АТФ.
- Число этапов β -окисления: **$(n/2)-1$** , где: n – количество С-атомов в жирной кислоте:
7 x 5АТФ = 35 АТФ.
- Окисление **ацетил-КоА** в ЦТК в конечном итоге приводит к образованию **12 АТФ**: **8 x 12АТФ = 96АТФ**
- **1 АТФ** затрачивается на активацию жирной кислоты.
- Т.о. окисление пальмитиновой кислоты имеет энергетический выход: **35 + 96 - 1 = 130 АТФ.**

КЕТОГЕНЕЗ

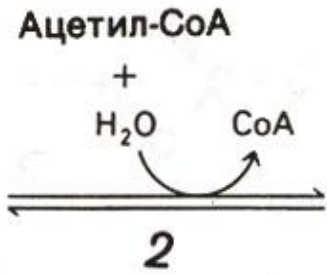
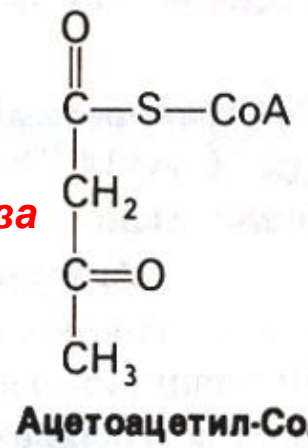
- Избыточное образование **ацетил-КоА** или снижение его утилизации в ЦТК (причины!) приводит к активации кетогенеза в **митохондриях гепатоцитов** (печень перераспределяет недоокисленные продукты на энергетические нужды других органов).
- Конденсация ацетильных фрагментов приводит к образованию **β -гидроксиметил-глутарил-КоА**, а затем кетоновых тел: **ацетона, гидроксибутирата и ацетоацетата**.
- **В норме** концентрация кетоновых тел в крови низкая, при **голодании и диабете** она увеличивается до 100 раз. **При дефиците глюкозы мозг активно потребляет кетоновые тела, как дополнительный источник энергии (до 75%).** Почки, миокард, скелетные мышцы также используют их как источники энергии.

При голодании и диабете (окисление ЖК усиливается, а глюкозы – подавляется):

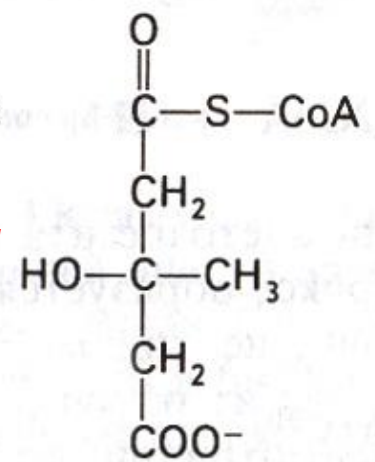
- **Ацетил-КоА** образуется в избытке;
- Концентрация **оксалоацетата** снижается, поскольку он «уходит» в глюконеогенез;
- В результате – **избыточный поток ацетил-КоА** не может полностью расходоваться в реакции конденсации с оксалоацетатом;
- **Избыток ацетил-КоА** включается в кетогенез с образованием **кетоновых тел: ацетоацетата, гидроксибутирата и ацетона.**



3-кетотиолаза

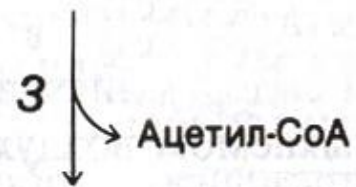


**Гидроксиметил-
глутарил-КоА-
синтетаза**

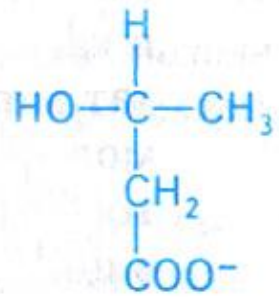


**3-гидрокси-
3-метилглутарил-СоА**

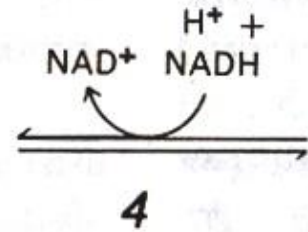
**Гидроксиметил-
глутарил-КоА-
лиаза**



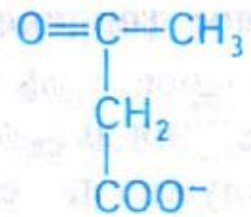
**Покидает ор-
ганизм через
кожу, почки и
легкие**



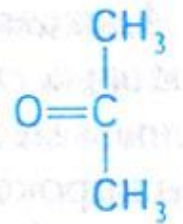
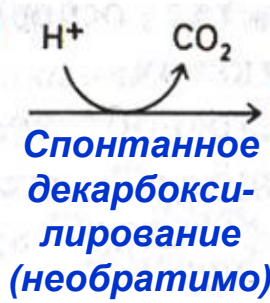
D-3-гидроксибутират
(«главное» КТ)



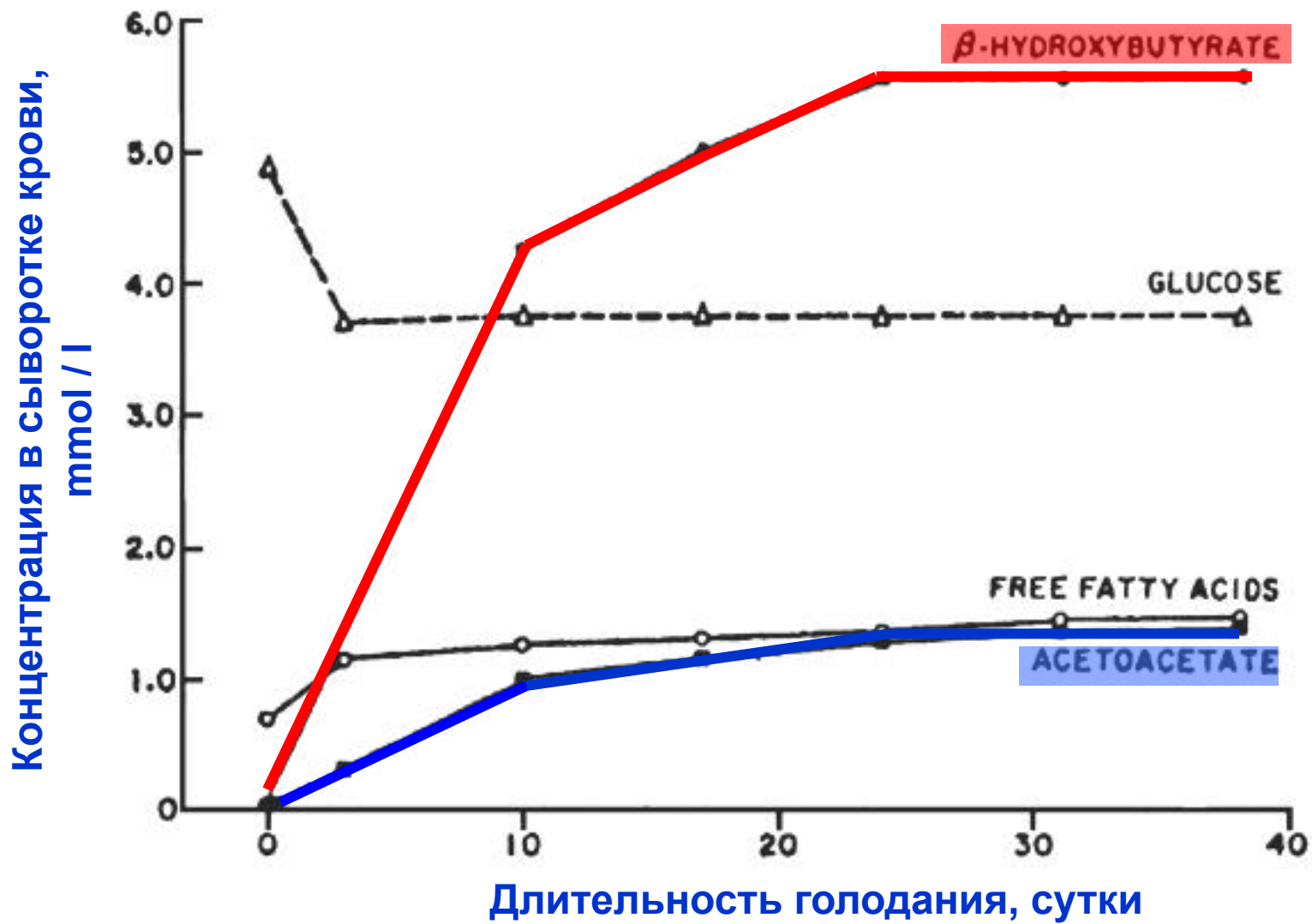
**D-3-гидрокси-
бутират-ДГ**



Ацетоацетат



Ацетон



Ацетоацетат и гидроксибутират свободно диффундируют (по градиенту концентрации) из гепатоцитов в кровь и доставляются к периферическим (по отношению к печени) органам для окисления до CO_2 и H_2O .

Кетоновые тела более эффективные источники энергии, чем **пируват** .

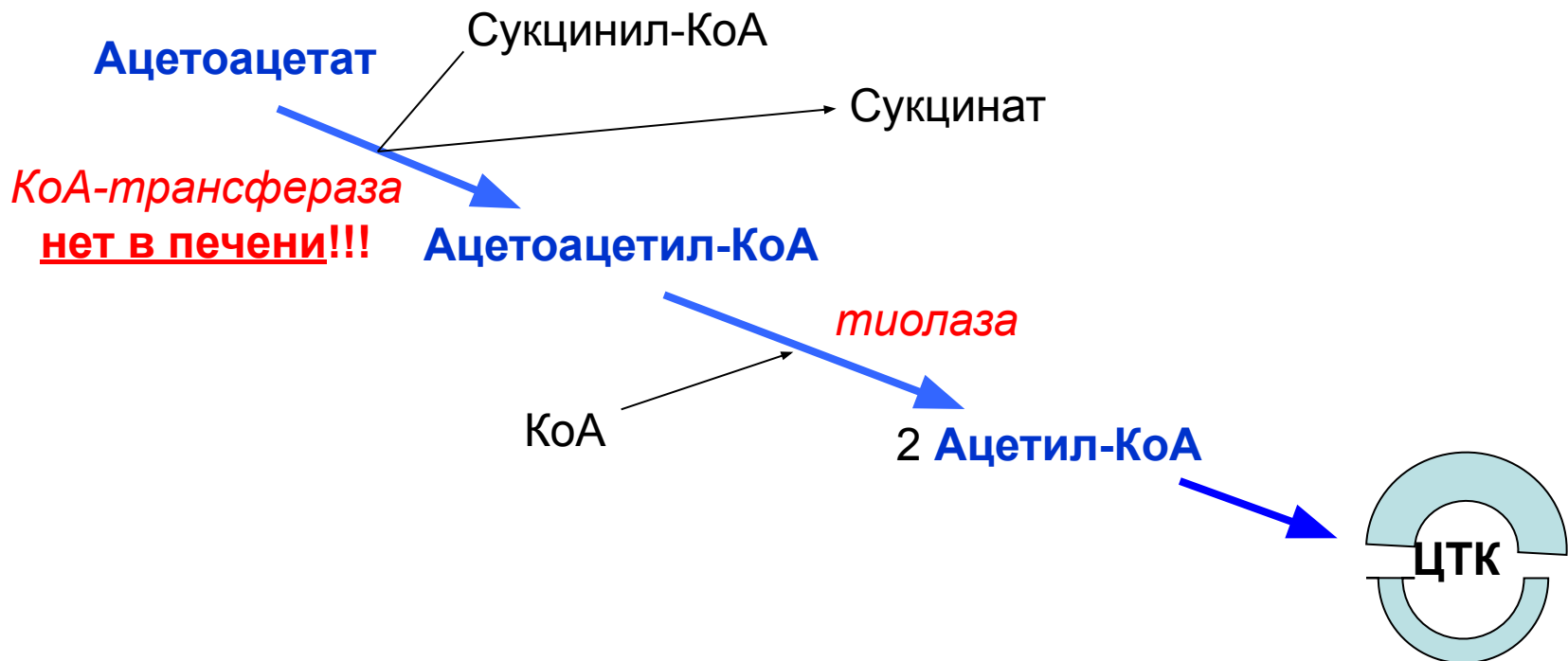
Кетоновые тела не оказывают разобщающего эффекта на митохондрии, что может быть при увеличении окисления жирных кислот.

Окисление кетоновых тел

- Печень не способна утилизировать кетоновые тела.
- **В периферических тканях гидроксибутират окисляется до ацетоацетата.**
- Далее ацетоацетат активируется КоА (с помощью сукцинил-кетоацил-трансферазы).
- Ацетоацетил-КоА тиолазой расщепляется до 2-х молекул ацетил-КоА и окончательно окисляется в ЦТК.
- **Токсичный ацетон удаляется с потом, мочой, выдыхаемым воздухом.**

Печень не может потреблять кетоновые тела, которые она синтезирует

Во многих тканях (кроме печени), **ацетоацетат может быть трансформирован в ацетил-КоА**, который далее окисляется в ЦТК:



Кетоацидоз

При длительном голодании и при диабете концентрация кетоновых тел в крови может достигать чрезвычайно высоких значений. При этом ткани уже не могут потребить все это количество кетоновых тел – формируется патологическое состояние - **кетоз**.

Липогенез

- Абсорбтивный период. Инсулин.
- Синтез собственных жиров на основе продуктов гидролиза экзогенного жира в **энтероцитах** (этерификация 2- МАГ олеил-КоА).
- Этерификация **диоксиацетонфосфата** активированными жирными кислотами и восстановление с участием НАДФН **в печени.**

ЛИПОГЕНЕЗ

- Субстраты:
- **глицерол-3-фосфат** (образуется глицеролкиназой в энтероцитах и нефроцитах; диоксиацетонфосфат ДГ (фосфоглицерол ДГ) в миоцитах и адипоцитах; В печени активны оба фермента.
- **активные формы жирных кислот (ацилКоА).**

Липогенез

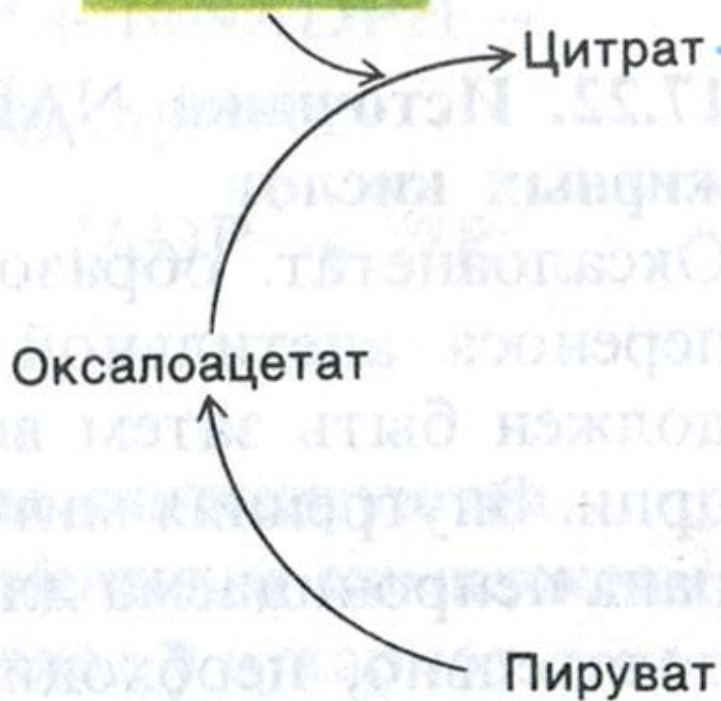
- Избыток глюкозы обеспечивает:
- 1. запас гликогена (ограничен)
- 2. ДАФ \square глицерол-3-фосфат
- 3. ПВК \square ацетил-КоА \square жирные кислоты
- 4. окисление глюкозы в ПФП обеспечивает биосинтез липидов восстановленным эквивалентом НАДФН и энергией АТФ.

Биосинтез жирных кислот

- Цитозоль. Ацилсинтетаза (пальмитоил-синтетаза). **Не обращение β – окисления!**
Другая ферментативная система и локализация процесса.
- ацетил – КоА
- АТФ, НАДФН
- CO_2 , витамин Н
- цитрат
- **3 этапа:**
- **перенос ацетил-КоА** из МХ в цитоплазму;
- образование основного субстрата – **малонил-КоА**;
- наращивание жирнокислотной цепи.

МИТОХОНДРИЯ

Ацетил-СоА



ЦИТОЗОЛЬ

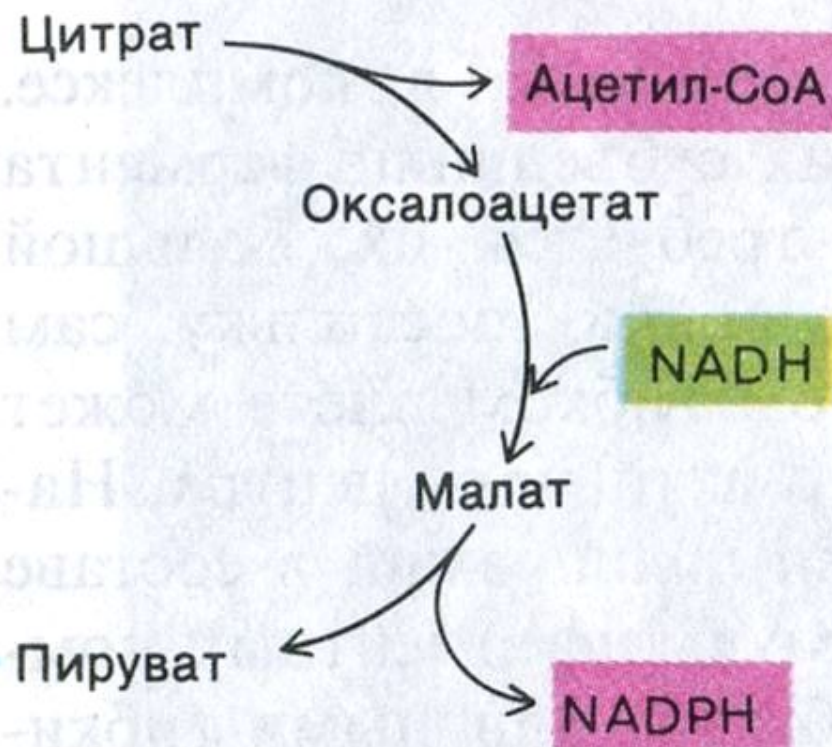
Ацетил-СоА

Оксалоацетат

NADH

Малат

NADPH

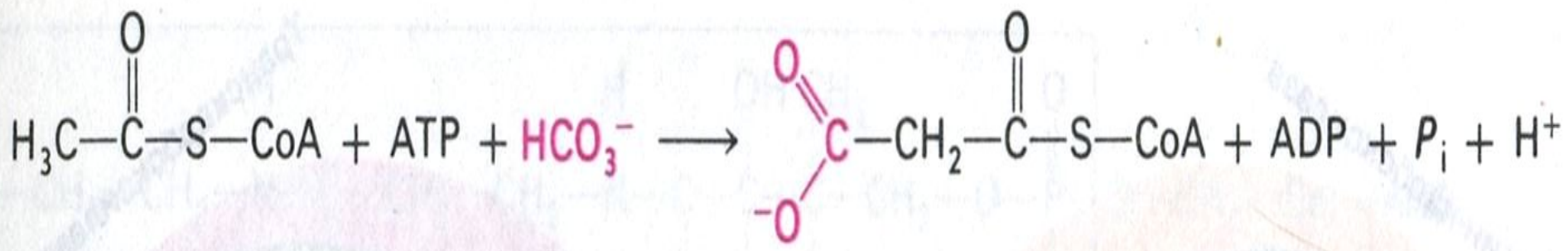


Транспорт ацетил-КоА в цитоплазму

- В ситуации накопления АТФ и НАДН ингибируется изоцитрат ДГ и накапливающийся **цитрат** выходит из МХ в цитозоль.
- **цитрат + HS-КоА** \square **Ацетил-КоА + ОА.**
- второй путь (неосновной) передачи ацетильных фрагментов – с участием **карнитина.**

Транспорт ацетил-КоА в цитоплазму

- Возвращение ОА в МХ:
- 1. **ОА** → **малат** (НАД зависимая цитоплазматическая МДГ); Малат – транслоказа переносит малат в МХ, где он окисляется МХ МДГ до **ОА**.
- 2. «Яблочный» фермент (МДГ декарбоксилирующая, НАДФ-зависимая):
- **малат** → **ПВК** (образование **НАДФН**, необходимого для биосинтеза липидов).
- **ПВК** переносится транслоказой в МХ.



Ацетил-СоА

Малонил-СоА

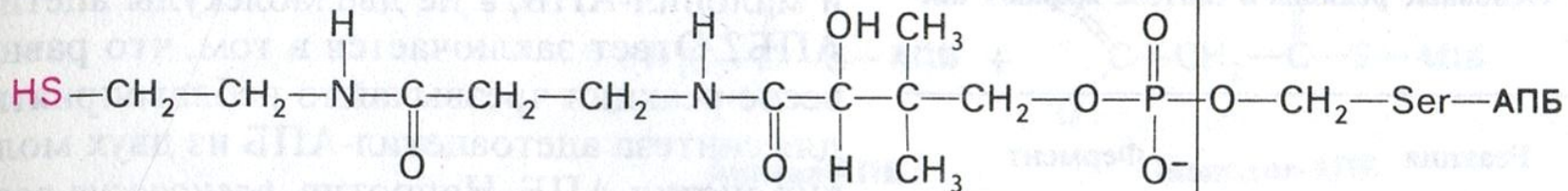
Образование малонил-КоА

- **ацетил-КоА- карбоксилаза** (биотин-зависимая) – регуляторный фермент синтеза жирных кислот, не входит в состав мультиферментного комплекса синтазы жирных кислот.
- **активная форма** –нефосфорилирована (в присутствии инсулина, цитрата);
- **неактивная форма** – фосфорилирована (в присутствии глюкагона, адреналина, малонил - КоА, пальмитоил - КоА)

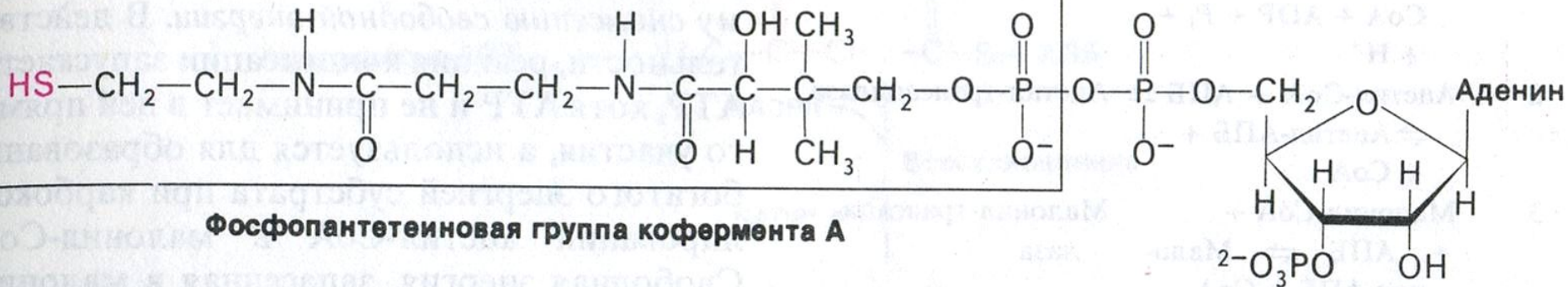
Синтетаза жирных кислот

- **мультиферментный комплекс** (гомодимер, поэтому синтезируется две цепи одновременно).
- **6 ферментов и АПБ (2 SH- группы).**
- Ацетил-КоА – САПБ – трансфераза
- малонил-КоА – САПБ – трансфераза
- кето-ацил-АПБ-синтетаза
- кето-ацил-АПБ-редуктаза (НАДФН)
- гидроксиацил-АПБ-дегидратаза
- эноил-АПБ-редуктаза (НАДФН)

- **Тиоэстераза** гидролитически отщепляет готовый продукт от синтетазного комплекса (в основном – пальмитат, в молочной железе – и короткие жирные кислоты)



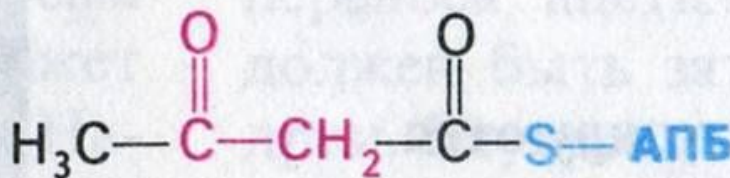
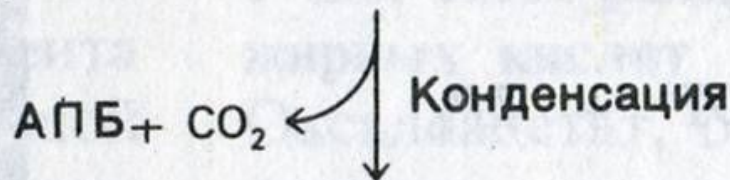
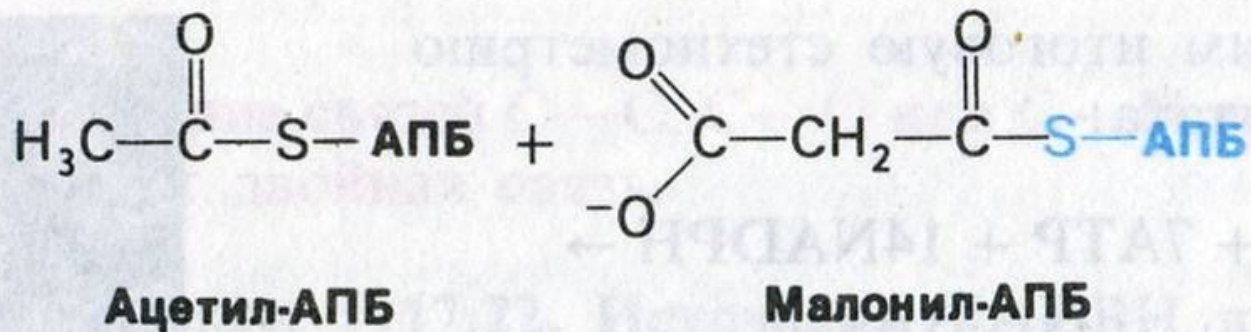
Фосфопантетеиновая простетическая группа АПБ



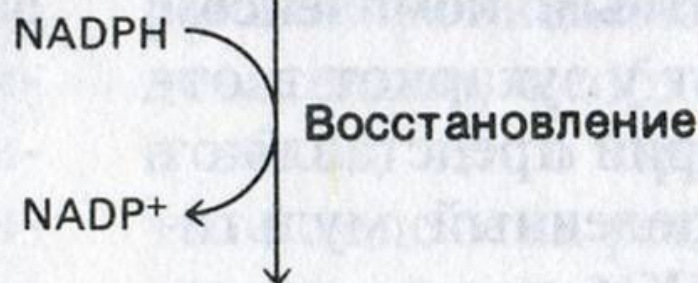
Фосфопантетеиновая группа кофермента А

АПБ – структура и функция

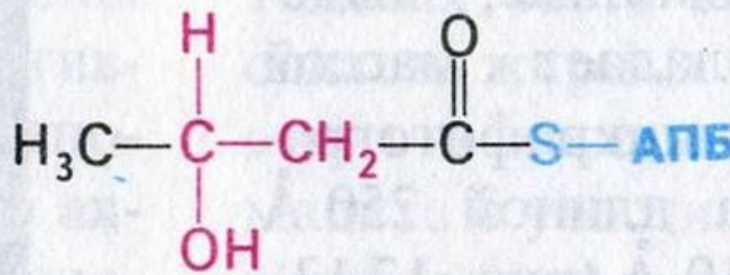
- Активный центр этого белка – **фосфопантотеновая кислота и тиоэтиламин** (аналогичные структуре **HS – CoA**), ковалентно связанные с апо частью.
- Функция **АПБ** – ковалентно связывать и передавать от одного фермента к другому ацильные фрагменты.
- Связь ацильных остатков с **АПБ** – тиоэфирная, с **SH** группой **цистеина АПБ** или **SH - тиоэтиламина**.



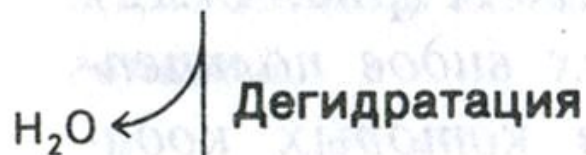
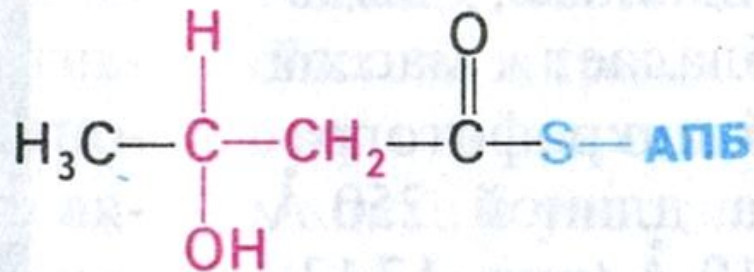
Ацетоацетил-АПБ



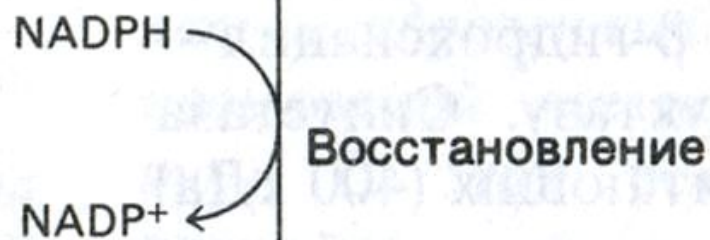
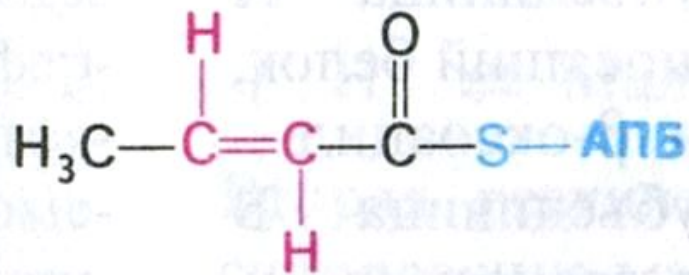
D-3-гидроксибутирил-АПБ



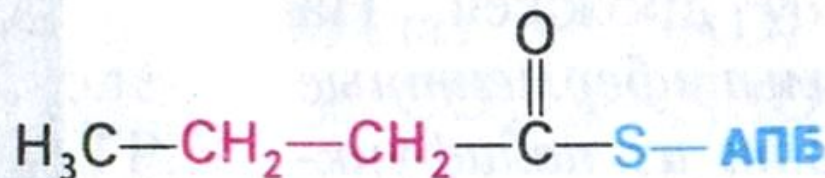
D-3-гидроксибутирил-АПБ



Кротонил-АПБ



Бутирил-АПБ

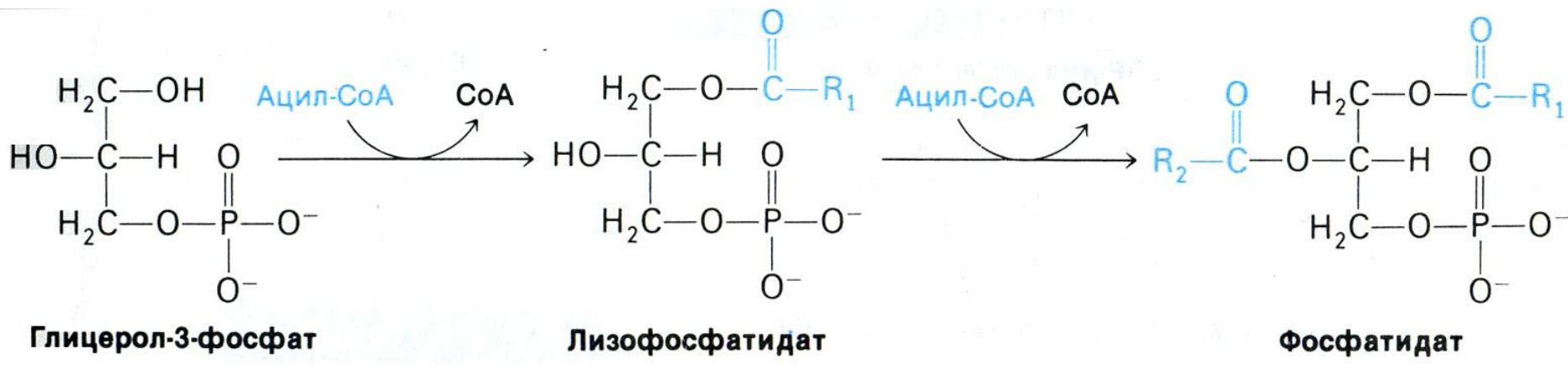


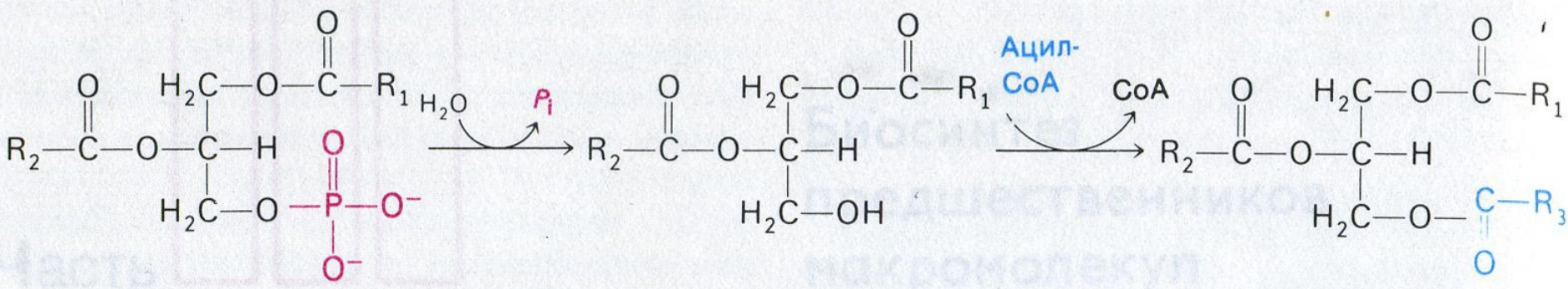
Пальмитоил-синтетаза

- Ацетил-КоА + 7 малонил-КоА + 14 НАДФН
□ $C_{16:0} + 7 CO_2 + SH-АПБ + 14 НАДФ^+ + 6H_2O$.
- **Удлинение ацильной цепи** м.б. в ЭПС (с участием малонил-КоА и НАДФН) или в МХ (как обращение β -окисления).
- Синтез ацильных цепей с **нечетным** числом атомов начинается с **пропионил-КоА (вместо ацетил-КоА)**.
- **Реакция десатурации (оксигеназа микросом) приводит к образованию мононенасыщенных пальмитоолеиновой и олеиновой кислот.**

Синтез триацилглицеролов

- **Ацил-КоА-синтетаза** активирует жирные кислоты с затратой АТФ через стадию образования **ациладенилатов**.
- Перенос **ацилтрансферазой** активированных жирных остатков на **глицерол-3 фосфат**.
- 1,2- диацилглицерол-3 – фосфат (**фосфатидная кислота**) – общий предшественник для биосинтеза **нейтральных жиров и фосфолипидов**.

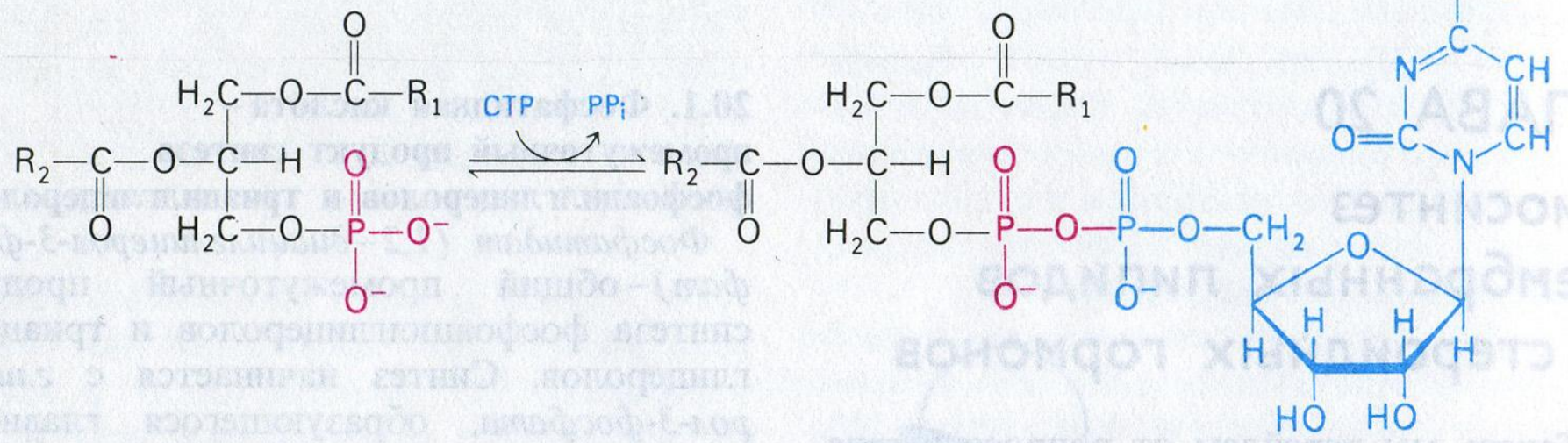




Фосфатидат

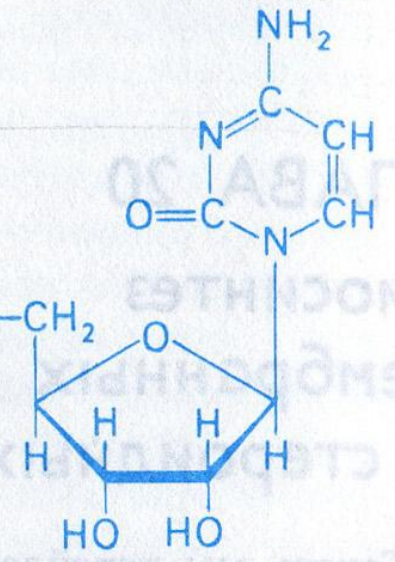
Диацилглицерол

Триацилглицерол



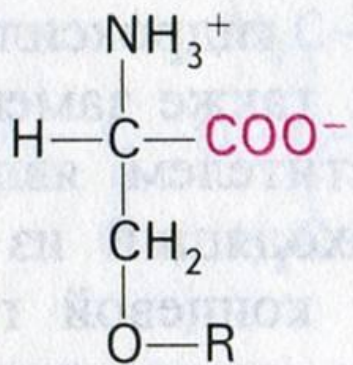
Фосфатидат

CDP-диацилглицерол

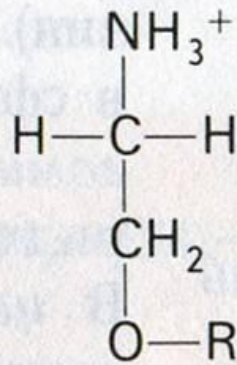
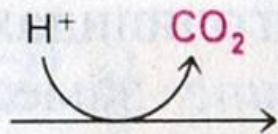


Синтез фосфолипидов

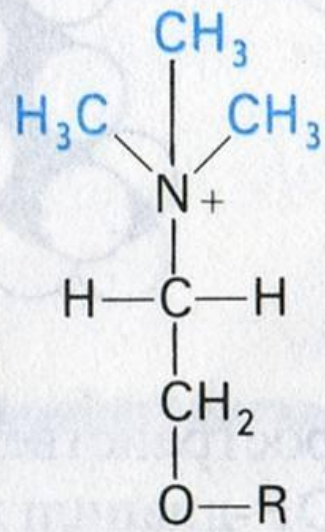
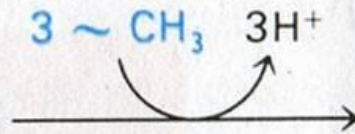
- Синтез ТАГ и ФЛ конкурируют за общие субстраты для собственного синтеза (фосфатидная кислота).
- Синтез ФЛ требует участия **ЦТФ**, а также **серина, метионина (SAM), холина**.
- **2 пути синтеза ФЛ:** активация 1,2 – диацилглицерола с участием ЦТФ или активация этаноламина, холина.



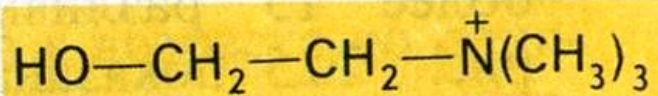
Фосфатидилсерин



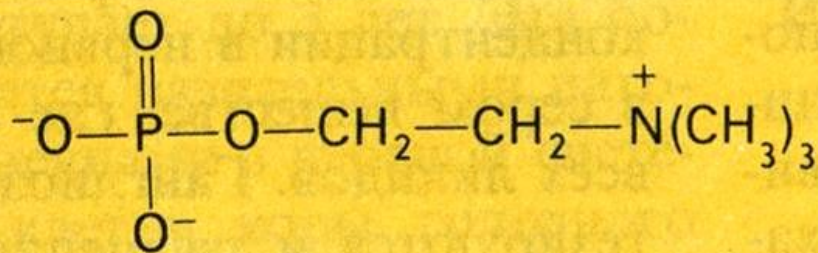
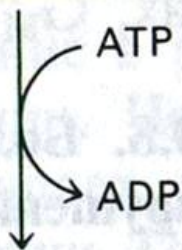
**Фосфатидил-
этаноламин**



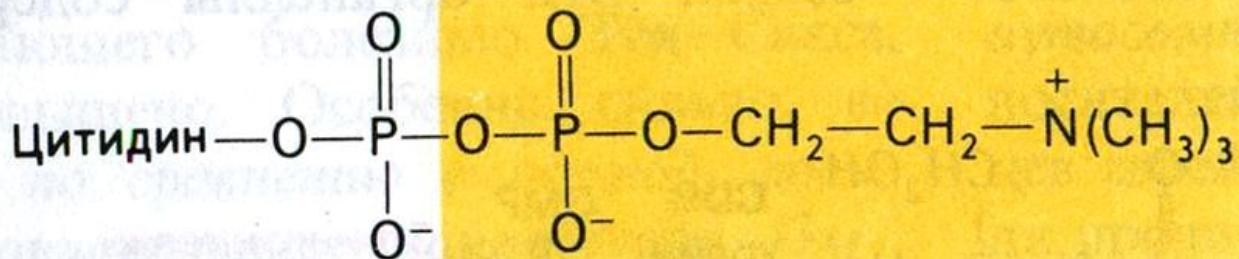
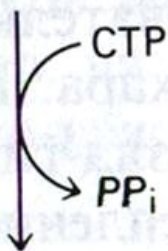
Фосфатидилхолин



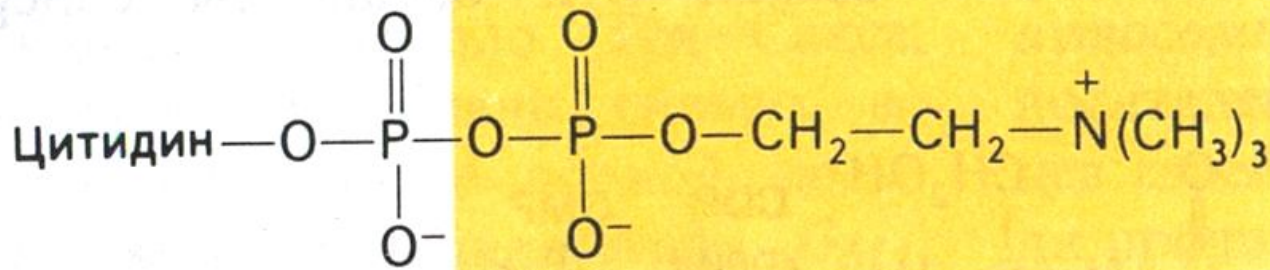
Холин



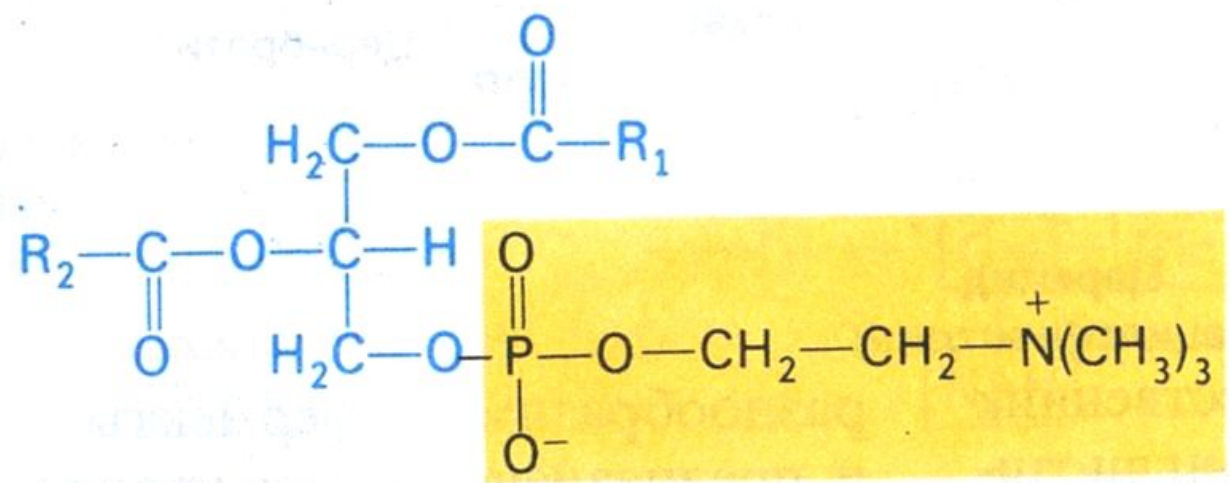
Фосфорилхолин



CDP-холин

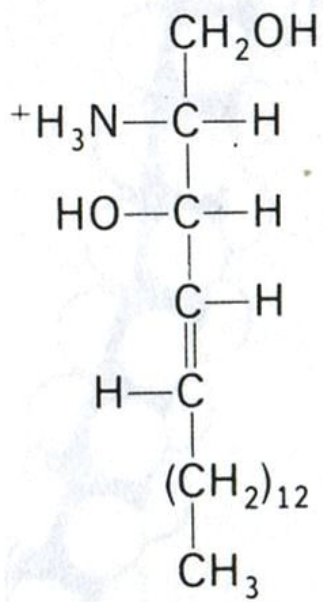


CDP-холин

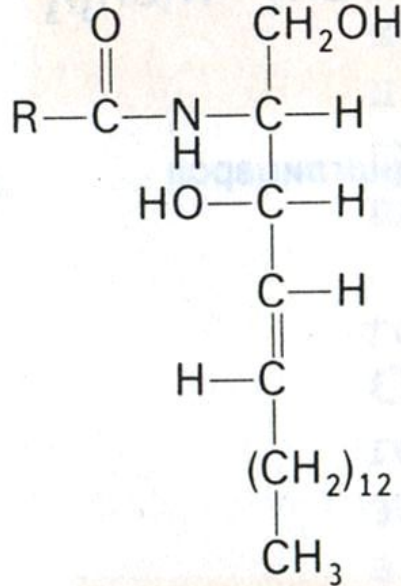
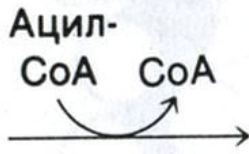


Фосфатидилхолин

Синтез сфинголипидов



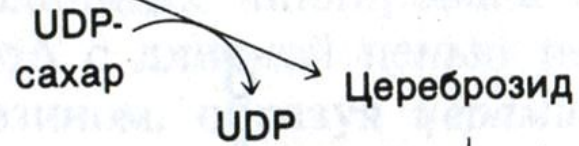
Сфингозин



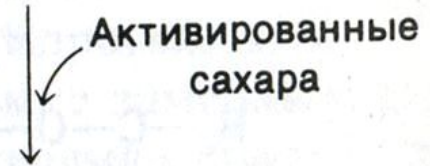
Церамид
(*N*-ацилсфингозин)



Сфингомиелин



Цереброзид



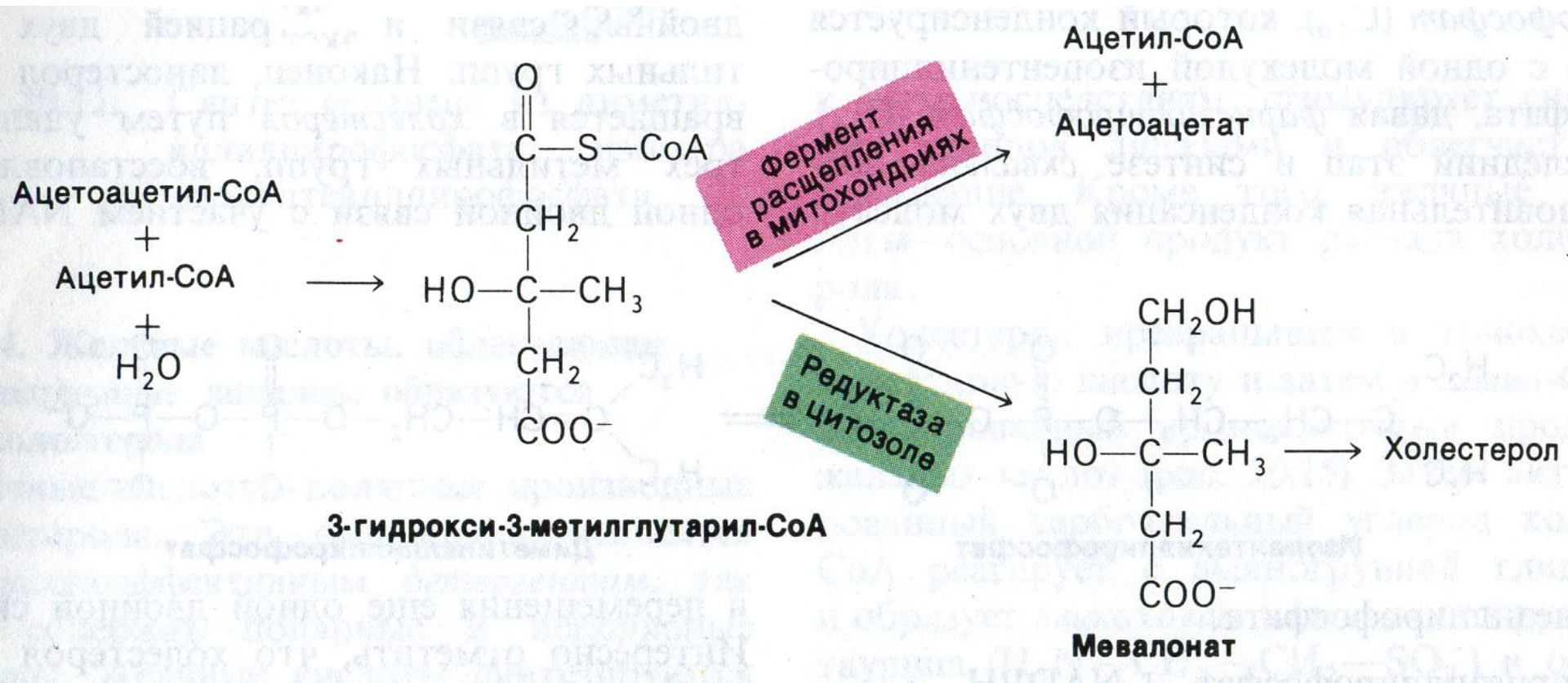
Ганглиозиды

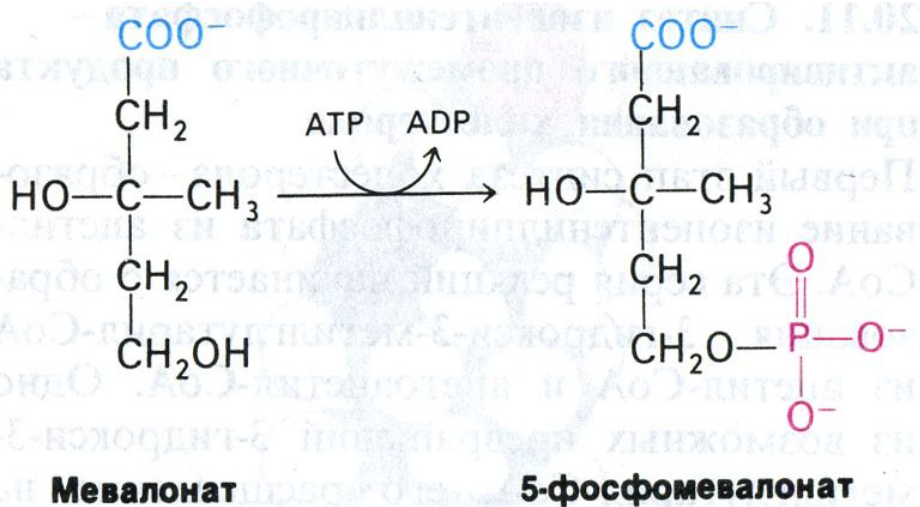
Синтез холестерина

- 1. Конденсация 3-х ацетил-КоА
□ **гидроксиметилглутарил –КоА**
- 2. восстановление НАДФН-редуктазой □
МЕВАЛОНОВАЯ КИСЛОТА
- 3. фосфорилирование и декарбоксилирование □
образование C₅- активных **ИЗОПРЕНОВ**
- 4. конденсация C₅ - углеродных звеньев □
СКВАЛЕН (30 C линейный продукт)
- 5. микросомальная эпоксидация □ образование
циклопентанпергидрофенантрена -
ЛАНОСТЕРОЛА (C 30)
- 6. Удаление 3 CH₃ и восстановление двойных
связей □ **ХОЛЕСТЕРОЛ**

Метаболизм холестерина

- 0,5 г эндогенного и 0,5 г экзогенного ХЛ
- 10% ХЛ находится в виде **эфиров с жирными кислотами** (форма депонирования и транспорта); в мембранах клеток – **свободный ХЛ**.
- Этерификация происходит в **гепатоцитах (АХАТ)** и **ЛПВП (ЛХАТ)**.
- **Экзогенный ХЛ** не подвергается изменению в кишечнике, **всасывается в составе мицелл**.
- **Выводится ХЛ из организма в составе желчи** (желчные кислоты и свободный ХЛ).



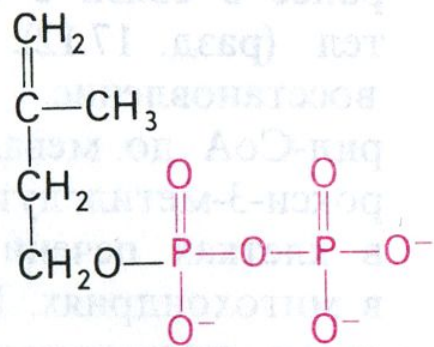


Мевалонат

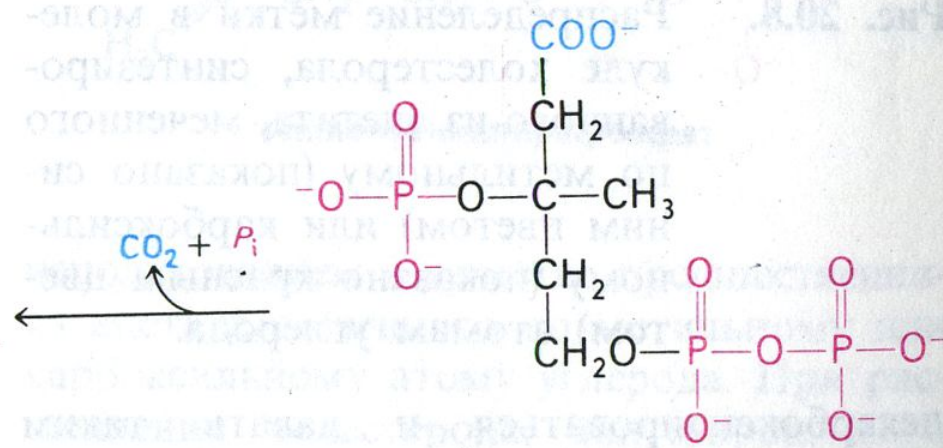
5-фосфомевалонат



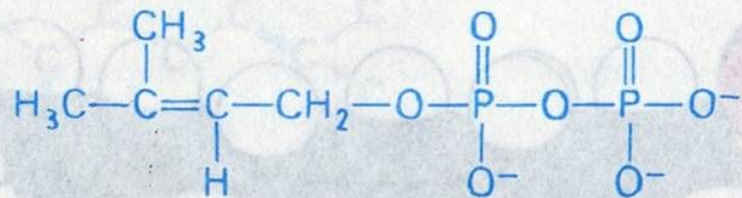
5-пиропфосфомевалонат



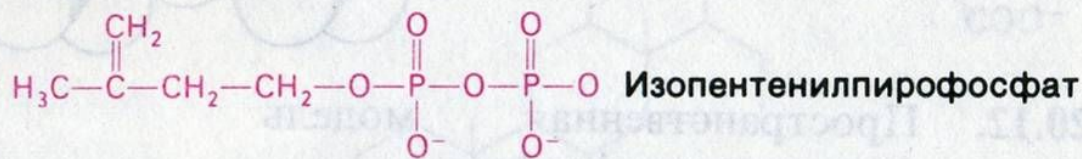
Изопентенилпиропфосфат



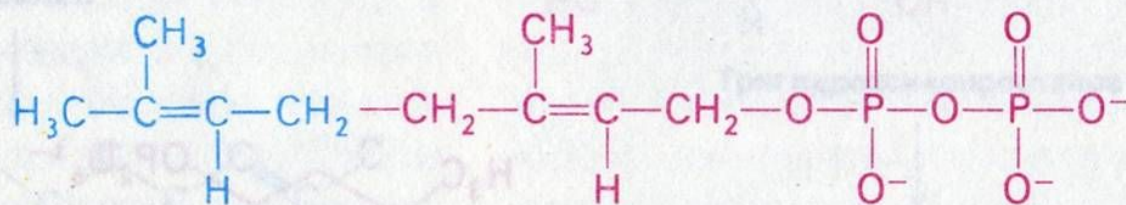
3-фосфо-5-пиропфосфомевалонат



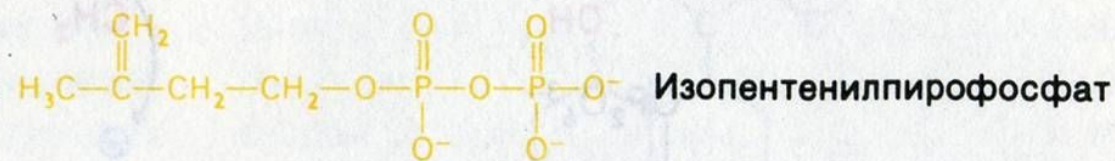
Диметилаллилпирофосфат



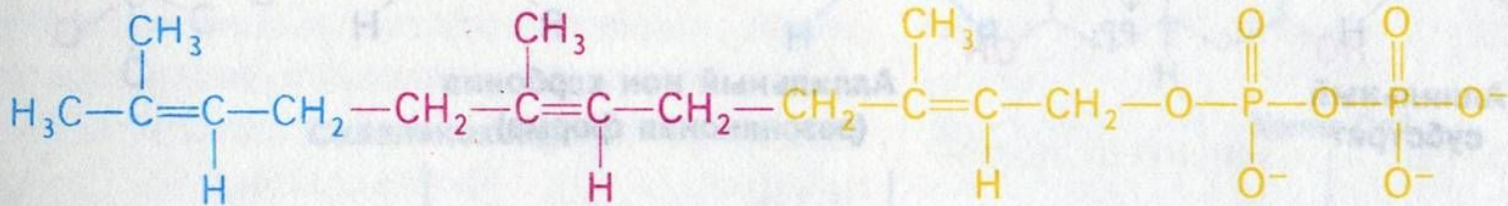
PP_i



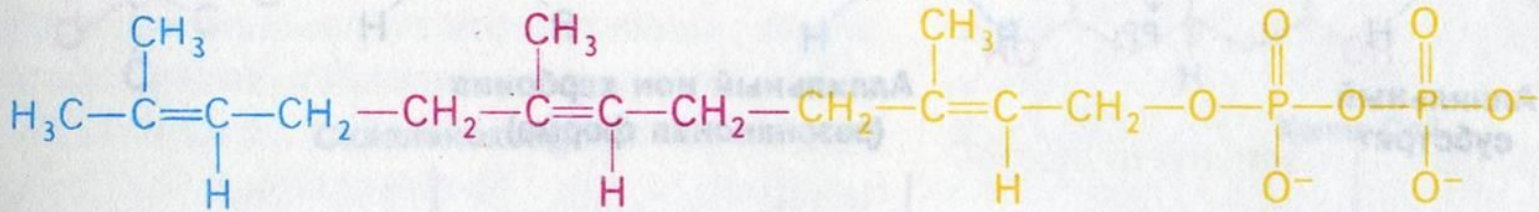
Геранилпирофосфат



PP_i



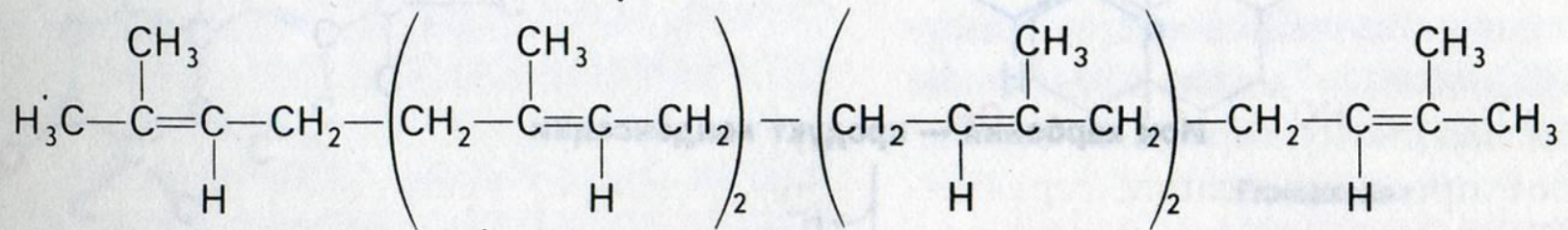
Фарнезилпирофосфат



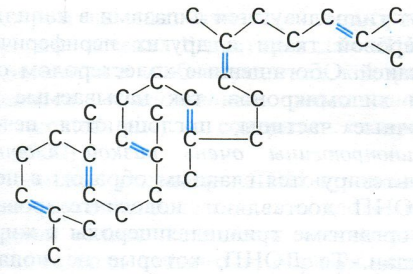
Фарнезилпирофосфат

Фарнезилпирофосфат + NADPH

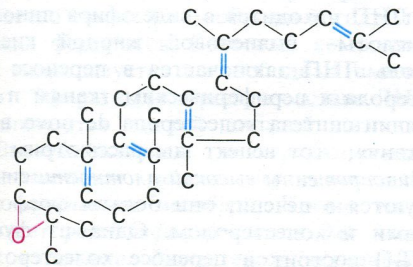
→ NADP⁺ + 2 PP_i + H⁺



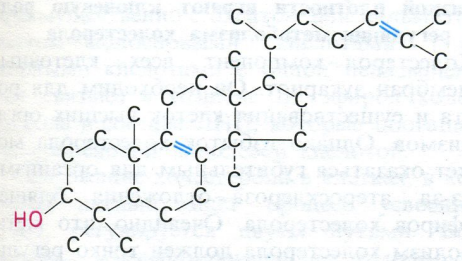
Сквален



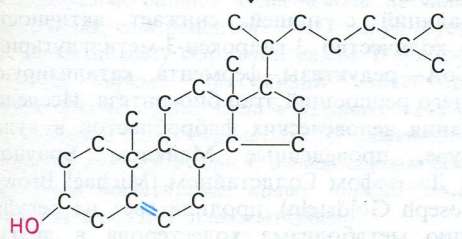
Сквален



Скваленоксид



Ланостерол



Холестерол

Синтез холестерина из сквалена.

Транспортные формы ХЛ

- **Экзогенный ХЛ** транспортируется в составе **хиломикронов**, remnants формы которых **поглощаются печенью**.
- **Эндогенный ХЛ**, образующийся в печени после этерификации, уходит в кровь в составе **ЛПОНП**.
- Отдавая жирные кислоты клеткам, ЛПОНП → ЛППП → ЛПНП (**атерогенные формы ЛП**).
- Обратный транспорт ХЛ в печень осуществляют **антиатерогенные ЛПВП**.

Кругооборот эндогенных ЛИПИДОВ

- Липиды, синтезирующиеся в печени (**эндогенные**) транспортируются в крови в составе **ЛПОНП (Апо В-100)**.
- **ЛПОНП** под действием **ЛП-липазы** отдают жирные кислоты ТАГ в клетки разных органов, становясь **атерогенными ЛППП и ЛПНП** (обогащены ХЛ и ЭХЛ).
- В печени образуются незрелые **ЛПВП (Апо А – активатор ЛХАТ)**. Проходя через сосудистые стенки, захватывают в тканях ХЛ и транспортируют его в печень (антиатерогенное действие – дренажная система ХЛ).
- **Имея в своем составе фермент ЛХАТ, ЛПВП способны нагружаться большим количеством ХЛ.**