



ЛЕКЦИИ: ОБМЕН ЛИПИДОВ

Дисциплина: **Б1.Б.15.** Биохимия

Специальность: **31.05.02** Педиатрия

НГМУ, КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ
Д.Б.Н., ДОЦЕНТ СУМЕНКОВА ДИНА ВАЛЕРЬЕВНА

ЛЕКЦИЯ 11

Липогенез



2

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Липогенез – совокупность метаболических путей обмена липидов, связанных с синтезом высших жирных кислот (ВЖК) и триацилглицеридов (ТАГ)

- ВЖК – компонент биологически важных липидов
- ТАГ - депонированное «топливо» организма

Масса жира ~10 кг (~ 40 дней голодания)

Сравните! Запас гликогена в организме ~ 400 г (~ 24 ч голодания)

Преимущества жира как энергетического резерва:

- гидрофобность, обеспечивающая компактность запасов
- большая энергетическая емкость (1 г жира – 9,3 ккал)
- Активация липогенеза – основа ожирения и развития «метаболического синдрома» (сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь)

ПЛАН ЛЕКЦИИ

- Синтез ТАГ в тканях
- Транспорт эндогенных ТАГ из печени в ткани
- Нарушения транспорта эндогенных ТАГ: жировое перерождение печени
- Синтез ВЖК
- Взаимосвязь обмена глюкозы и липогенеза
- Регуляция липогенеза
- Нарушения липогенеза: ожирение

ЦЕЛЬ ЛЕКЦИИ

- **Знать:** химико-биологическую сущность процессов липогенеза, протекающих в организме человека

Использовать знания о липогенезе для понимания патогенетических основ жирового перерождения печени, ожирения и заболеваний, объединенных в понятие «метаболический синдром» (сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, гипертоническая болезнь)

ПЛАН ОСНОВНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

- **Когда** преимущественно идет процесс в норме (абсорбтивный, постабсорбтивный период, голодание, физическая активность, покой)
- **Где** преимущественно идет процесс (ткани, органы)
- **Для чего** идет процесс (значение процесса)
- **Ход реакций** процесса (характеристика каждой реакции: субстраты, ферменты, продукты; или характеристика основных этапов процесса)
- **Регуляция** процесса (гормональная, аллостерическая); для характеристики гормональной регуляции ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПЛАН (см. след. слайд)

ПЛАН ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОРМОНОВ-РЕГУЛЯТОРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

- **Химическая природа** гормона (белково-пептидный, стероидный, производное аминокислоты)
- **Место синтеза** (органы, ткани)
- **Особенности синтеза** (для стероидных и тиреоидных гормонов, адреналина)
- **Сигнал для секреции** гормона
- **Транспортная форма** гормона в крови (для стероидных и тиреоидных гормонов)
- **Мишени** гормона (органы, ткани)
- **Механизм действия** гормона (аденилатциклазный, фосфолипазный, геномный; ключевые ферменты, активность которых гормон повышает и запускает таким образом соответствующие метаболические процессы)
- **Конечный биологический эффект**

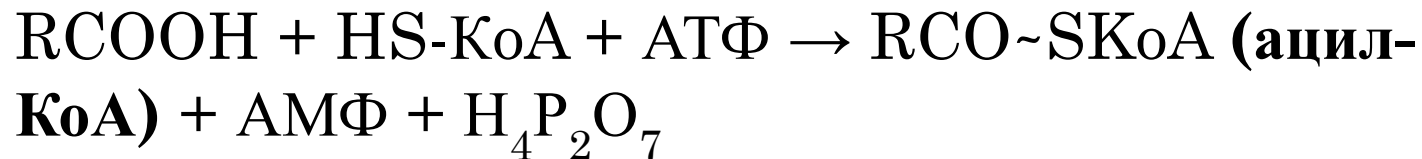
СИНТЕЗ ТАГ В ТКАНЯХ

- Происходит в **абсорбтивный период** (после приема пищи, содержащей углеводы и липиды)
- **Основное место синтеза:** печень, жировая ткань, лактирующая молочная железа
- **Субстраты:** активные формы ВЖК и глицерола
- Источник образования субстратов: продукты гидролиза экзогенных жиров, глюкоза пищи
- **2 этапа:** 1) образование активных форм субстратов
2) перенос ацильных остатков на глицерол-3-Р
- ТАГ, синтезированные в жировой ткани, **депонируются в адипоцитах**
- ТАГ, синтезированные в печени, **в составе ЛПОНП транспортируются в кровь**

СИНТЕЗ ТАГ: ЭТАП 1

ОБРАЗОВАНИЕ АКТИВНЫХ ФОРМ СУБСТРАТОВ

Образование активной формы ВЖК



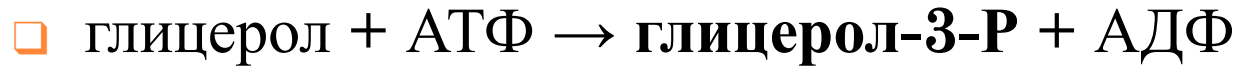
фермент: *ацил-CoA синтетаза* (лигаза)

HS-CoA – кофермент А, производное пантотеновой кислоты (витамина В5)

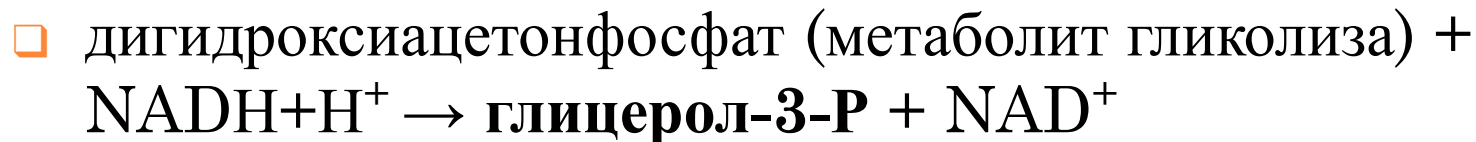
СИНТЕЗ ТАГ: ЭТАП 1

ОБРАЗОВАНИЕ АКТИВНЫХ ФОРМ СУБСТРАТОВ

Образование активной формы глицерола



фермент: *глицеролкиназа* (печень)



фермент: *глицерол-3-фосфатдегидрогеназа* (печень,
жировая ткань)

СИНТЕЗ ТАГ: ЭТАП 2

ПЕРЕНОС АЦИЛЬНЫХ ОСТАТКОВ

- 1) глицерол-3-Р + 2 ацил-КоА → 1,2-ДАГ-3-Р
(фосфатидная кислота) + 2 HS-КоА

фермент: *глицеролфосфат-ацилтрансфераза*
(митохондрии)

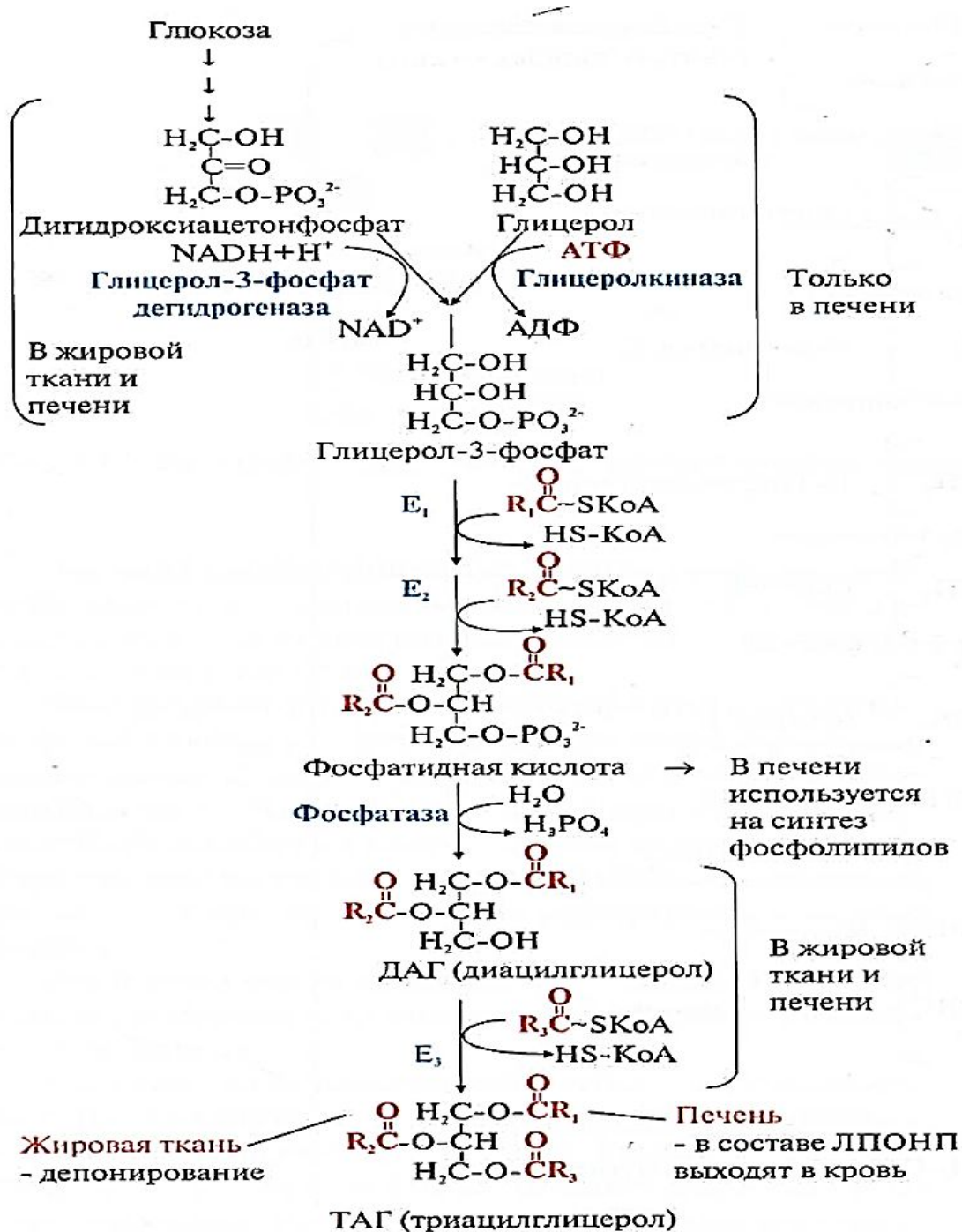
- 2) фосфатидная кислота + H₂O → 1,2-ДАГ + H₃PO₄

фермент: *фосфатидатфосфогидролаза*

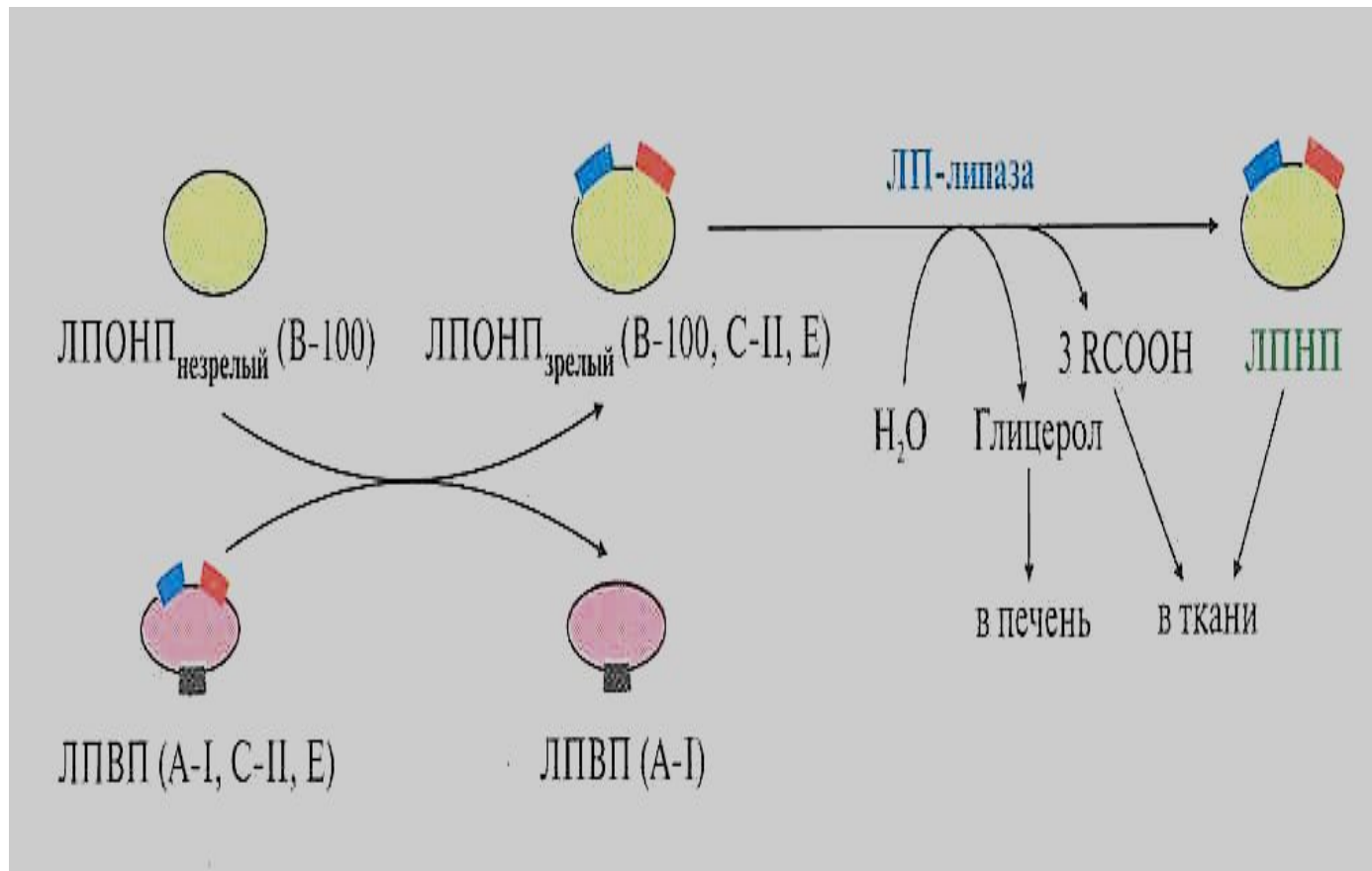
- 3) 1,2-ДАГ + ацил-КоА → ТАГ + HS-КоА

фермент: *ДАГ-ацилтрансфераза*

Схему реакций см. на следующем слайде



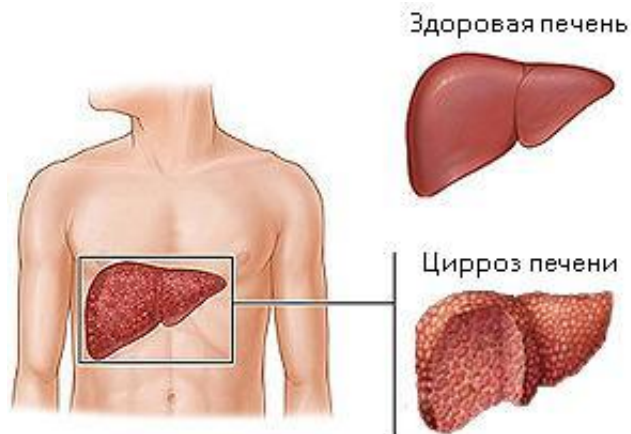
МЕТАБОЛИЗМ ЛПОНП, СФОРМИРОВАННЫХ В ПЕЧЕНИ И ТРАНСПОРТИРУЮЩИХ ТАГ В ТКАНИ



ЛПОНП формируются в печени, в кровотоке «созревают» подобно хиломикронам, по мере гидролиза ТАГ под действием ЛП-липазы превращаются в ЛПНП

НАРУШЕНИЕ ТРАНСПОРТА ЭНДОГЕННЫХ ТАГ:

ЖИРОВОЕ ПЕРЕРОЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ



Избыточное накопление жира (ТАГ) в печени при нарушении транспорта эндогенных ТАГ – патологическое состояние, приводящее к жировому перерождению печени и **циррозу**

Типы жирового перерождения печени

- **возникает в результате повышения содержания ВЖК в крови**, которые захватываются печенью и, не успевая выводиться в составе ЛПОНП, накапливаются в виде ТАГ. Так происходит при потреблении богатой жирами пищи, при неконтролируемом сахарном диабете, голодании и хроническом стрессе в результате активации липолиза (эффект глюкагона и кортизола), злоупотреблении этанолом (конечный продукт метаболизма этанола в печени ацетил-КоА используется в синтезе ВЖК).
- **возникает в результате метаболической блокады образования липопротеинов** вследствие нарушения синтеза аполипопротеинов, недостатка фосфолипидов, нарушения процесса «сборки» частиц или нарушения секреторного механизма.

СИНТЕЗ ВЖК В ТКАНЯХ

- Происходит в **абсорбтивный период**
- **Значение:** трансформация избытка углеводов и аккумулялирование их энергии в виде ТАГ
- **Основное место синтеза:** печень, жировая ткань, лактирующая молочная железа (в цитоплазме клеток)
- **Субстрат:** ацетил-КоА, образующийся из пирувата в митохондриях при аэробном окислении глюкозы
- **Кофакторы, косубстраты:** NADPH, АТФ, CO₂
- **Основной продукт:** пальмитиновая кислота C₁₅H₃₁COOH (C16:0)
- Другие ВЖК синтезируются из пальмитиновой кислоты
- Ацетил-КоА образуется в митохондриях. Мембрана митохондрий непроницаема для ацетил-КоА. Переносчик ацетильных групп из митохондрий – цитрат, который образуется из ацетил-КоА в 1-ой реакции цикла Кребса

СИНТЕЗ ВЖК В ТКАНЯХ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

- **Источники NADPH:**
- ПФП окисления глюкозы (*глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа, 6-фосфоглюконатдегидрогеназа*)
- Окислительное декарбоксилирование малата до пирувата в цитоплазме (*NADP-малатдегидрогеназа, малик-фермент, или яблочный фермент*)
- **Источник АТФ:** гликолиз
- **Источник CO₂:** реакции ОПК, реакция малик-фермента

Таким образом, обязательным условием для синтеза ВЖК является поступление в организм глюкозы как источника субстратов и косубстратов

СИНТЕЗ ВЖК В ТКАНЯХ

□ Основные этапы:

- перенос ацетильных групп ацетил-КоА из митохондрий в цитоплазму в составе цитрата с последующим образованием ацетил-КоА;

перенос цитрата в цитозоль происходит при увеличении его концентрации в митохондриях, когда изоцитратдегидрогеназа цикла Кребса ингибирована высокими концентрациями АТФ и NADH (такая ситуация создается в абсорбтивный период, когда гепатоциты и адипоциты получают достаточное количество источников энергии)

- образование малонил-КоА в цитоплазме из ацетил-КоА
- удлинение углеродной цепи за счет ацетил-КоА и малонил-КоА

СИНТЕЗ ВЖК: ЭТАП 1. ПЕРЕНОС АЦЕТИЛЬНЫХ ГРУПП ИЗ МИТОХОНДРИЙ В ЦИТОПЛАЗМУ

Митохондрии

ацетил-КоА + ЩУК + $H_2O \rightarrow$ цитрат + HS-КоА

фермент: *цитратсинтаза* (ранее относили к лиазам, в настоящее время к трансферазам)

Цитозоль

цитрат + HS-КоА + АТФ \rightarrow ацетил-КоА + ЩУК + АДФ + H_3PO_4

фермент: *цитратлиаза*

Ацетил-КоА \rightarrow синтез ВЖК

ЩУК \rightarrow источник образования NADPH

Использование ЩУК в цитоплазме



фермент: *NAD-малатдегидрогеназа*

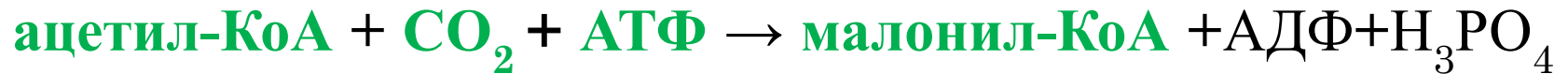


фермент: *NADP-малатдегидрогеназа, малик-фермент, или яблочный фермент*

СИНТЕЗ ЖК: ЭТАП 2

ОБРАЗОВАНИЕ МАЛОНИЛ-КОА

Ключевая реакция синтеза ВЖК



фермент: *ацетил-КоА карбоксилаза* (лигаза)

кофермент: *биотин* (витамин Н)

СИНТЕЗ ВЖК: ЭТАП 3

УДЛИНЕНИЕ УГЛЕРОДНОЙ ЦЕПИ

- Ацетил-КоА – источник C15 и C16 атомов пальмитиновой кислоты
- Малонил-КоА – источник остальных двухуглеродных фрагментов
- Синтез ВЖК – циклический процесс
- Первый цикл – образование бутирила (4C)
- Каждый последующий цикл – удлинение на 2C
- Общее количество циклов в синтезе пальмитиновой кислоты - 7

УДЛИНЕНИЕ УГЛЕРОДНОЙ ЦЕПИ

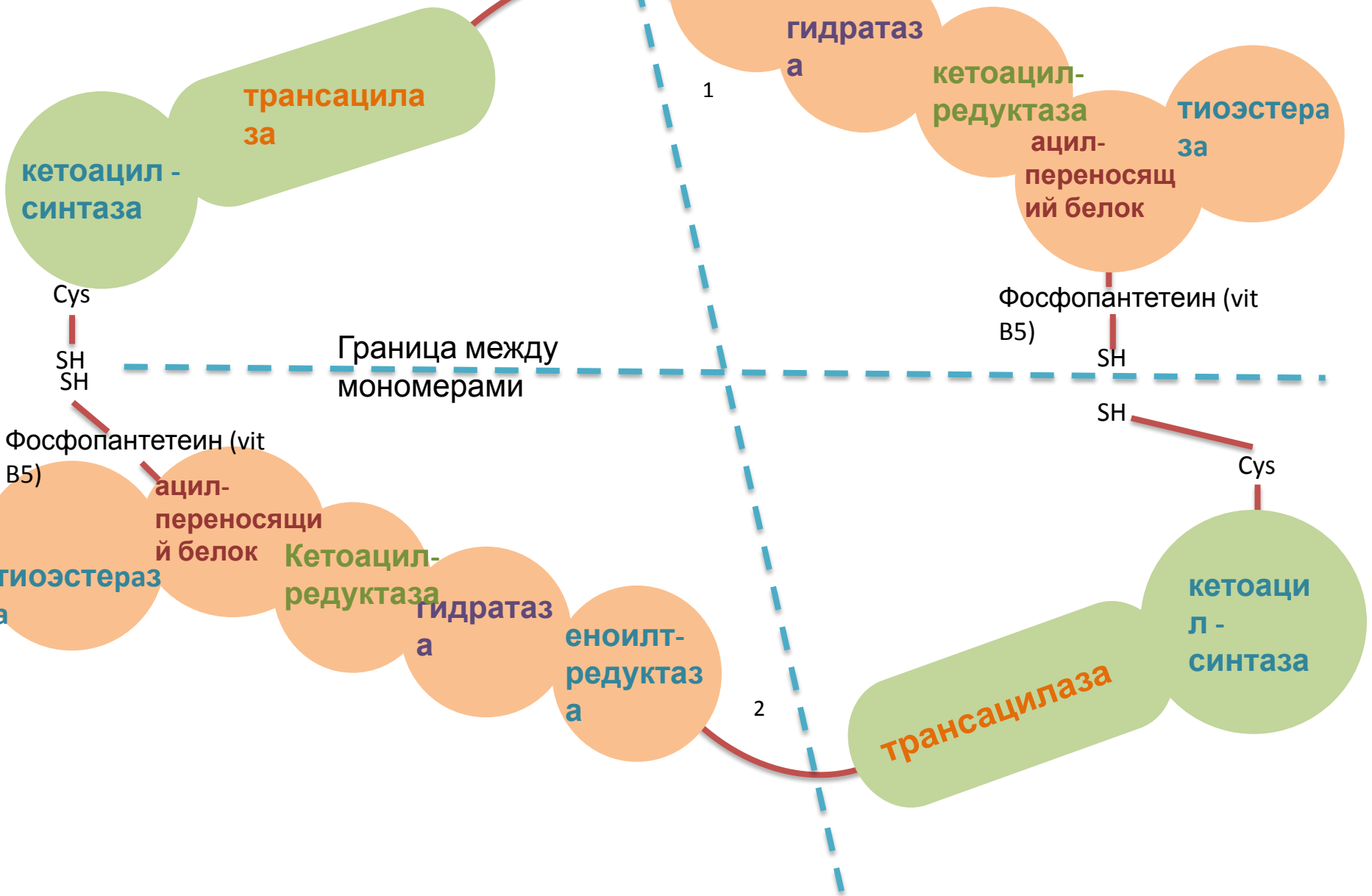
- Мультиферментный комплекс - *пальмитоилсинтаза*
- Структура комплекса: **димер**, состоящий из 2-х идентичных полипептидных мономеров
- Синтазный комплекс **активен только в виде димера**
- Комплекс одновременно **синтезирует 2 молекулы ВЖК**
- Реакции восстановления с участием NADPH обеспечивают образование насыщенного алифатического радикала

СТРУКТУРА МОНОМЕРОВ ПАЛЬМИТОИЛСИНТАЗНОГО КОМПЛЕКСА

- **7 доменов**
- **ацилпереносящий белок (АПБ), содержащий витамин В5** - пантотеновую кислоту в виде 4'-фосфопантетеина
- 6 ферментов: *трансацилаза, кетоацил-синтаза, кетоацил-редуктаза, гидратаза, еноил-редуктаза, тиоэстераза*
- активные центры каждого мономера содержат **2 SH-группы**:
 - SH-группа 4'-фосфопантетеина АПБ
 - SH-группа цистеина кетоацил-синтазы
- мономеры расположены по типу «**голова к хвосту**»: SH-группа АПБ одного мономера расположена в непосредственной близости от SH-группа кетоацил-синтазы другого мономера

Схему строения комплекса см. на след. слайде

Граница между функциональными единицами



трансацилаза

кетоацил-синтаза

еноил-редуктаза

гидратаза

кетоацил-редуктаза

ацил-переносящий белок

тиоэстераза

Граница между мономерами

Фосфопантетеин (vit B5)

Фосфопантетеин (vit B5)

тиоэстераза

ацил-переносящий белок

Кетоацил-редуктаза

гидратаза

еноил-редуктаза

трансацилаза

кетоацил-синтаза

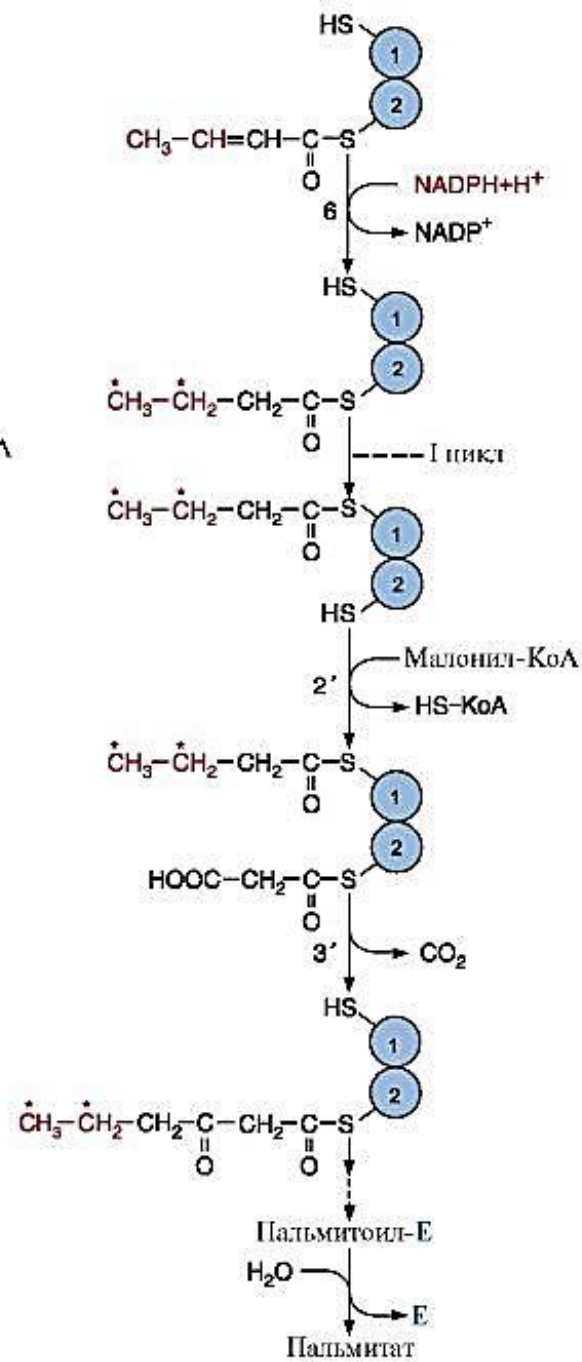
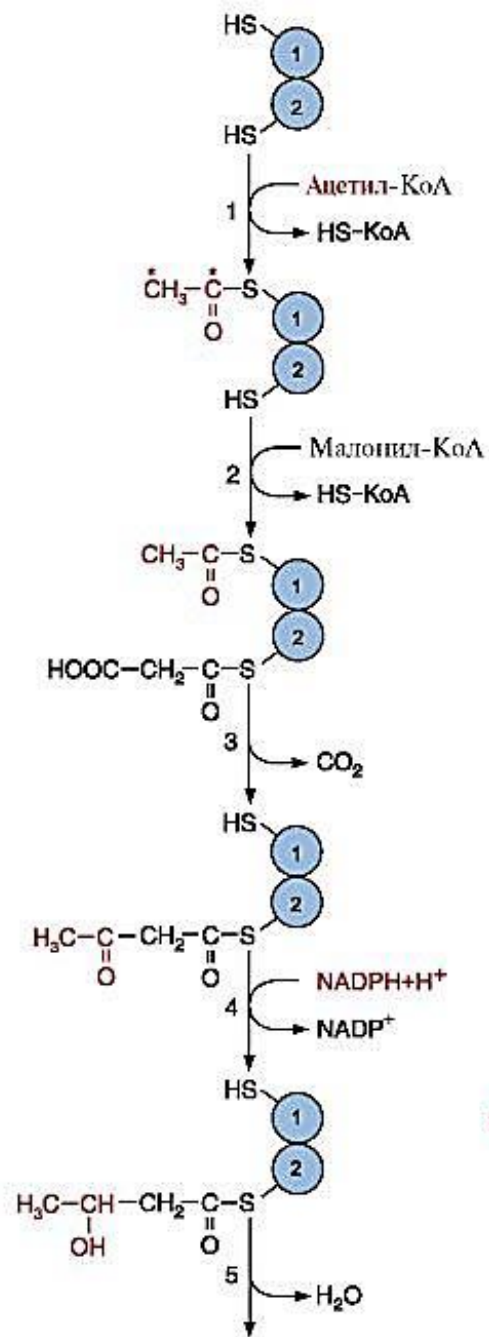
1

2

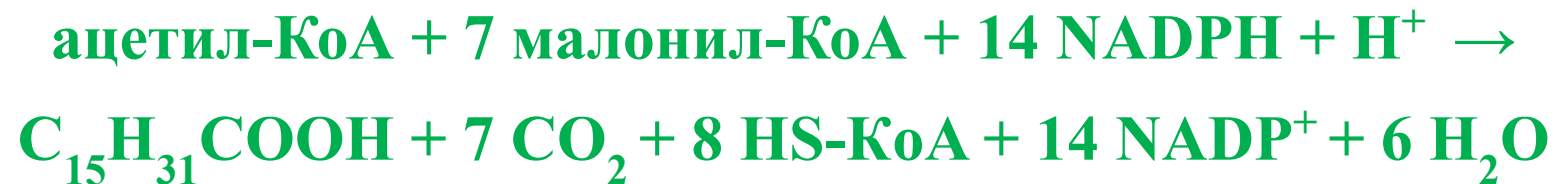
ЭТАПЫ СИНТЕЗА ПАЛЬМИТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

- Перенос ацетильного и малонильного остатков на активные центры пальмитоилсинтазы (реакции 1,2) (*трансацилаза*)
- Декарбоксилирование малонила и присоединение ацетила (реакция 3) (*кетацил синтаза*)
- Восстановление с участием NADPH (реакция 4) (*кетацил редуктаза*)
- Дегидратация (реакция 5) (*гидратаза*)
- Восстановление с участием NADPH с образованием бутирила и перенос бутирила с мономера 2 на мономер 1 пальмитоилсинтазы (реакция 6, 7) (*еноил редуктаза*)
- Повторение реакций 7 раз
- Отщепление пальмитиновой кислоты от комплекса при участии воды (*тиоэстераза*)

Схему реакций см. на след. слайде



Суммарное уравнение синтеза пальмитиновой кислоты на пальмитоилсинтазном комплексе



Судьба пальмитиновой кислоты

- 1) образование ТАГ, ФЛ, ЭХ
- 2) удлинение цепи (реакции элонгации) → синтез стеариновой кислоты (C18:0)
- 3) образование ненасыщенных ВЖК (реакции десатурации)

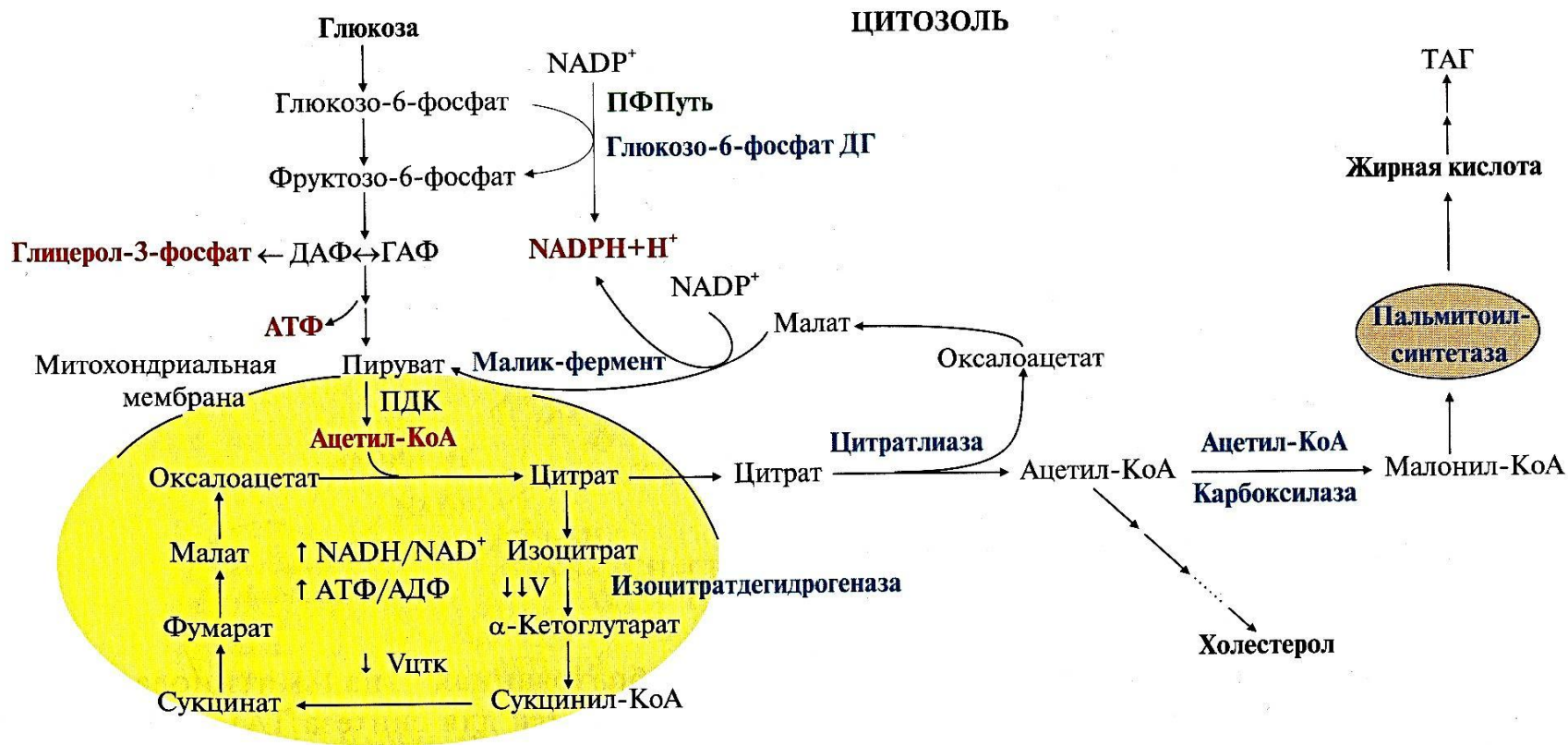
СИНТЕЗ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ – РЕАКЦИИ ДЕСАТУРАЦИИ (ОБРАЗОВАНИЕ ДВОЙНЫХ СВЯЗЕЙ)

- Синтез пальмитоолеиновой кислоты
C16:1, 9, ω 7
- Синтез олеиновой кислоты
C18:1, 9, ω 9

В организме человека не синтезируются ненасыщенные жирные кислоты с двойными связями дистальнее C9 (линолевая, линоленовая, арахидиновая, тимнодоновая) – *эссенциальные ВЖК*, они должны поступать с пищей (растительные жиры, рыбий жир).

Суточная норма жиров (70-100 г) на 1/3 должна состоять из растительных жиров.

Взаимосвязь углеводного обмена и липогенеза



«Точки соприкосновения» липогенеза и обмена глюкозы

- Гликолиз – источник АТФ для реакций синтеза ВЖК и ТАГ (цитратлиазная, ацетил-КоА карбоксилазная, ацил-КоА синтетазная реакции)
- Гликолиз – источник дигидроксиацетонфосфата, который необходим для образования глицерол-3-фосфата – субстрата в синтезе ТАГ
- ПФП окисления глюкозы – источник NADPH для реакций восстановления в синтезе ВЖК
- ОПК – источник образования ацетил-КоА и CO_2

РЕГУЛЯЦИЯ ЛИПОГЕНЕЗА

Синтез ВЖК «запускается» инсулином

Вспомните механизм передачи сигнала инсулина в клетки-мишени!

Механизмы регуляции

- **стимулирование встраивания белков-переносчиков глюкозы** (ГЛЮТ-4) в ЦПМ адипоцитов для транспорта глюкозы в жировую ткань
- **активация ферментов** (дефосфорилирование с участием фосфопротеинфосфатазы):
фосфофруктокиназы, пируваткиназы, ПДК, ацетил-КоА-карбоксилазы

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЛИПОГЕНЕЗА ИНСУЛИНОМ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

- *индукция синтеза ферментов в печени и жировой ткани*
- **липидного обмена:** *ЛП-липазы, ацетил-КоА-карбоксилазы, пальмитоилсинтазы*
- **гликолиза:** *гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы*
- **метаболизма цитрата:** *цитратлиазы*
- **NADPH-генерирующих систем:** *глюкозо-6-Р-дегидрогеназы, малик-фермента*

АЛЛОСТЕРИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЛИПОГЕНЕЗА

- При избыточном потреблении легкоусвояемых углеводов и активации гликолиза, реакций ОПК энергетический статус гепатоцитов и адипоцитов характеризуется:

↑ NADH / NAD⁺ и ↑ АТФ/АДФ

NADH и АТФ – аллостерические ингибиторы регуляторных ферментов цикла Кребса

Самую медленную реакцию цикла Кребса катализирует *изоцитратдегидрогеназа*, поэтому при

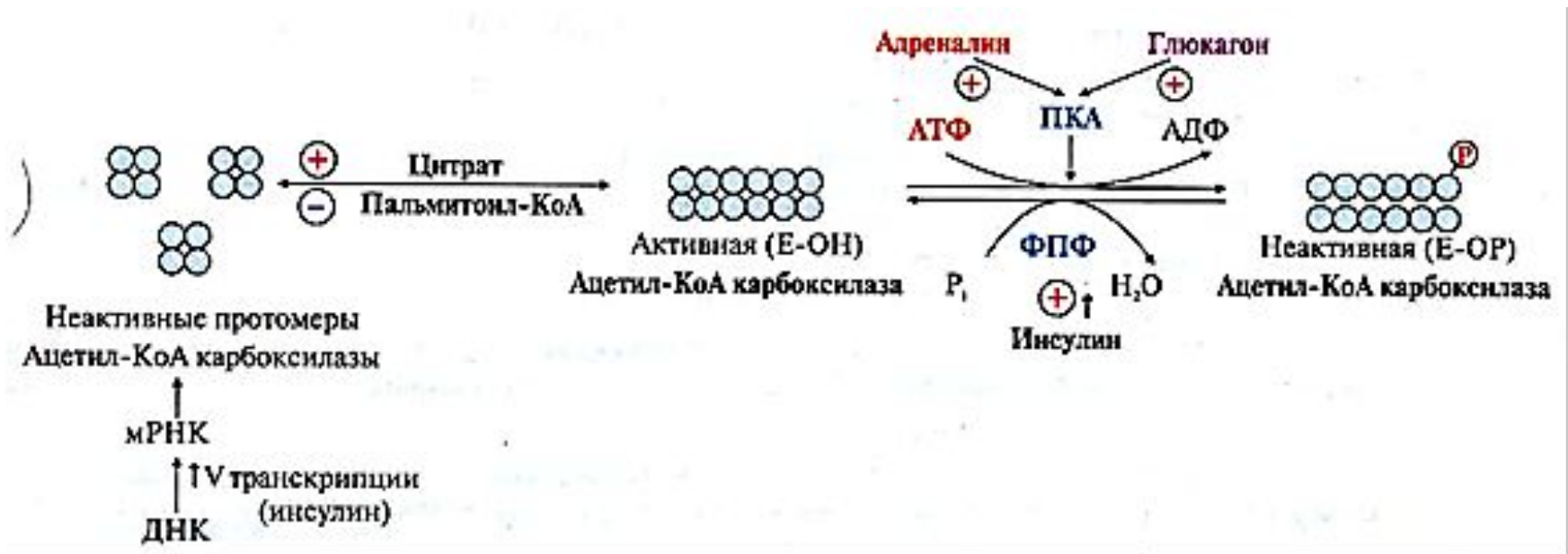
↑ NADH и АТФ в наибольшей степени снижается активность данного фермента, что приводит к накоплению цитрата в гепатоцитах и адипоцитах, выходу из митохондрий и образованию из него ацетил-КоА в цитоплазме

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ АЦЕТИЛ-КОА КАРБОКСИЛАЗЫ – КЛЮЧЕВОГО ФЕРМЕНТА СИНТЕЗА ВЖК

Способы регуляции

- **индукция синтеза (инсулин)**
- **ассоциация /диссоциация протомеров**
активатор (ассоциация): **цитрат**
ингибитор (диссоциация): **пальмитоил-КоА**
- **фосфорилирование (адреналин, глюкагон; ингибирование фермента) / дефосфорилирование (инсулин; активация фермента)**

СХЕМА РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ АЦЕТИЛ-КОА КАРБОКСИЛАЗЫ



АБСОРБТИВНЫЙ ПЕРИОД



После приема пищи, содержащей липиды и углеводы в крови повышается

- ❖ Уровень хиломикронов (ТАГ)
- ❖ Концентрация глюкозы
- ❖ Инсулино-глюкагоновой индекс

Создаются условия для липогенеза

Избыточное потребление легкоусвояемых углеводов «запускает» липогенез в жировой ткани и приводит к алиментарному ожирению (первичному ожирению в результате дисбаланса – избыточной калорийности питания по сравнению с расходом энергии)

ОЖИРЕНИЕ

- В норме у человека с массой тела 70 кг количество жира в депо - 10-11 кг.
- Содержание жира характеризует индекс массы тела (ИМТ): вес (кг) / рост, м²
- Норма ИМТ: 20 – 24,9 (менее 18 – истощение, 25 и более – избыточный вес, 30 и более – ожирение)
- При развитии ожирения увеличивается размер адипоцитов, их количество
- Количество адипоцитов после рождения до 25 лет увеличивается в 5 раз. Переедание **в раннем возрасте** приводит к гиперплазии адипоцитов и развитию тяжелых форм ожирения
- При лечении ожирения уменьшается количество жира в адипоцитах, но их количество не уменьшается

ПЕРВИЧНОЕ ОЖИРЕНИЕ: ПРИЧИНЫ

- Алиментарный дисбаланс – избыточная калорийность питания по сравнению с расходами энергии
- Генетические факторы ожирения

Например: недостаточное ингибирование фосфофруктокиназы цитратом в адипоцитах приводит к избыточному накоплению продуктов катаболизма глюкозы, которые используются в синтезе жиров

ПЕРВИЧНОЕ ОЖИРЕНИЕ: ПРИЧИНЫ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

□ Генетические факторы ожирения

Например: мутация гена белка адипоцитов – лептина

- ❖ лептин действует как гормон, контролирующий массу жировой ткани (регулирует аппетит и процессы липогенеза)
- ❖ низкий уровень лептина, снижение чувствительности рецепторов к лептину лежит в основе ожирения

ВТОРИЧНОЕ ОЖИРЕНИЕ: ПРИЧИНЫ

Вторичное ожирение развивается в результате какого-либо заболевания (чаще эндокринного, например, гипотиреоза)

Чем опасно ожирение?

- ▣ **Жировая ткань – «эндокринный орган»**
Ожирение – основа развития «метаболического синдрома»

Нарушение баланса биологически активных веществ (тканевых гормонов, цитокинов) адипоцитов при ожирении приводит к развитию инсулинорезистентности и «метаболическому синдрому» (сахарному диабету 2 типа, гипертонической болезни, атеросклерозу)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Процессы липогенеза (синтез ВЖК и ТАГ) являются источником образования в организме резервного «топлива» с большой энергетической емкостью
- Процессы липогенеза протекают в печени, жировой ткани, лактирующей молочной железе, «включаются» в абсорбтивный период, связаны с обменом глюкозы и «запускаются» инсулином
- Нарушение процессов липогенеза и транспорта эндогенного жира лежит в основе ряда заболеваний человека (жировое перерождение печени, ожирение, «метаболический синдром»)

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия: учебник для вузов / ред. Е. С. Северин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. -768 с.
2. Биологическая химия с упражнениями и задачами: учебник / ред. С.Е. Северин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. -624 с. (С. 343 – 355)
3. Биологическая химия: учебник для студентов медицинских вузов / А.Я. Николаев. – М.: Мед. информ. агенство, 2007. – 568 с.