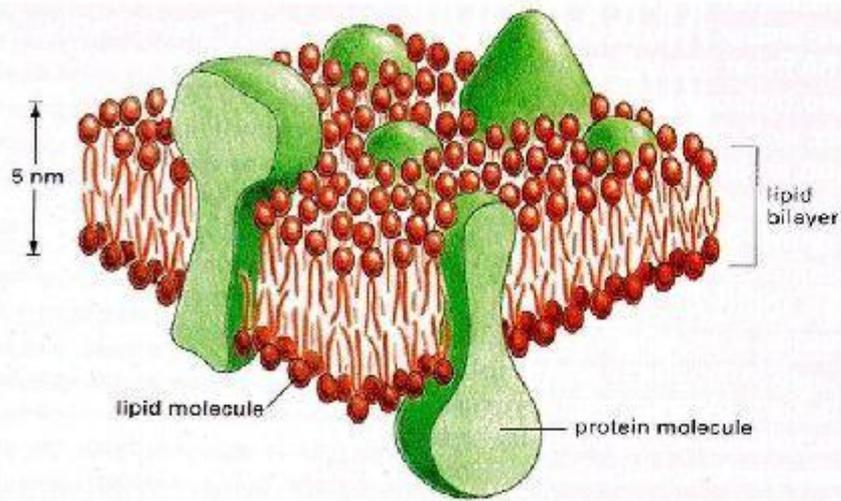


ЛИПИДЫ





Содержание химических веществ в клетке

Липиды – это большая группа природных веществ разнообразных по химическому строению и объединенных общим физико-химическим свойством: они хорошо растворимы в неполярных органических растворителях и нерастворимы в воде. Молекулы простых липидов состоят из спирта и жирных кислот, сложных — из спирта, высокомолекулярных жирных кислот и других компонентов.

В состав мембран входят только ФОСФОЛИПИДЫ (ФЛ), ГЛИКОЛИПИДЫ (ГЛ) и ХОЛЕСТЕРИН (ХС).

Липиды

Липиды – это разнообразная по строению группа органических молекул, имеющих общие свойства – **гидрофобность или амфифильность**.

В организме человека липиды представлены большой группой соединений: **гидрофобные** (триацилглицеролы -ТАГ, эфиры холестерина –ЭХ), **амфифильные** (есть гидрофобная часть и гидрофильная (полярная «головка») - глицерофосфолипиды, сфинголипиды.



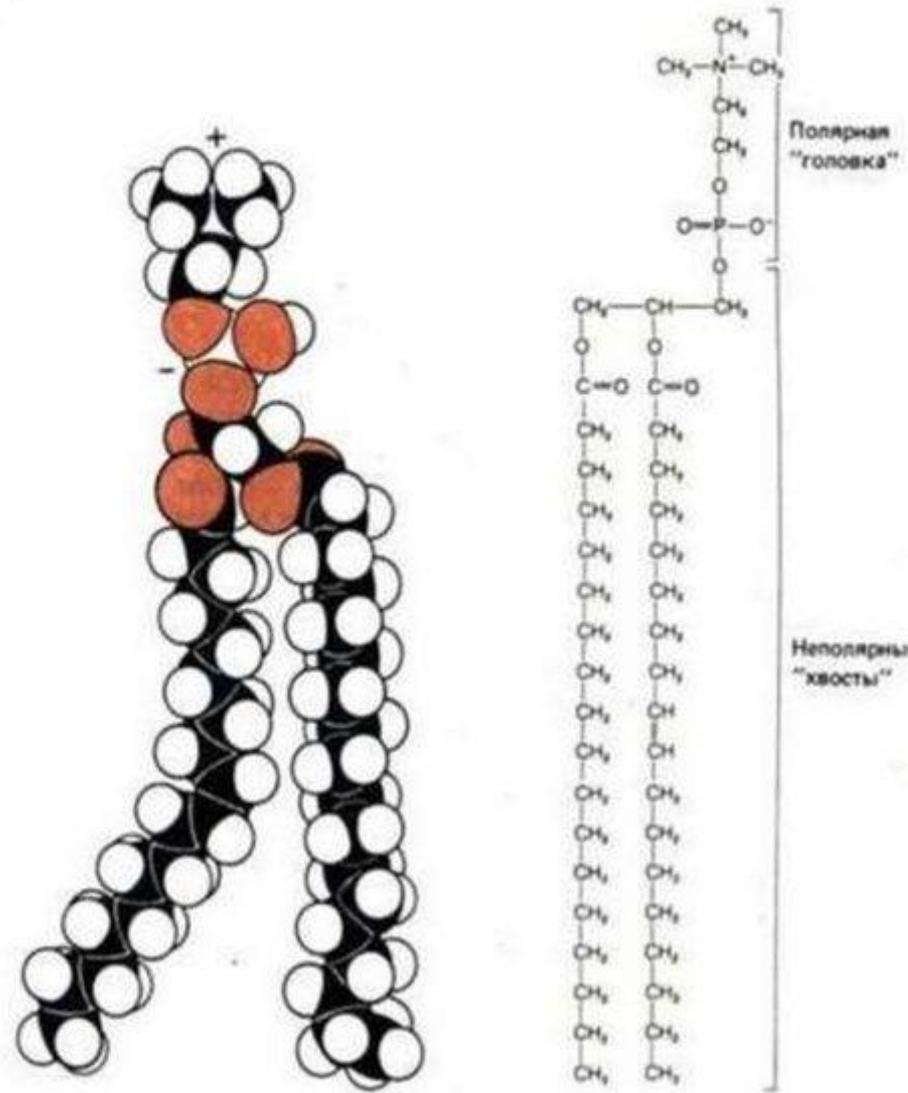
Строение липидов

Липиды состоят из:

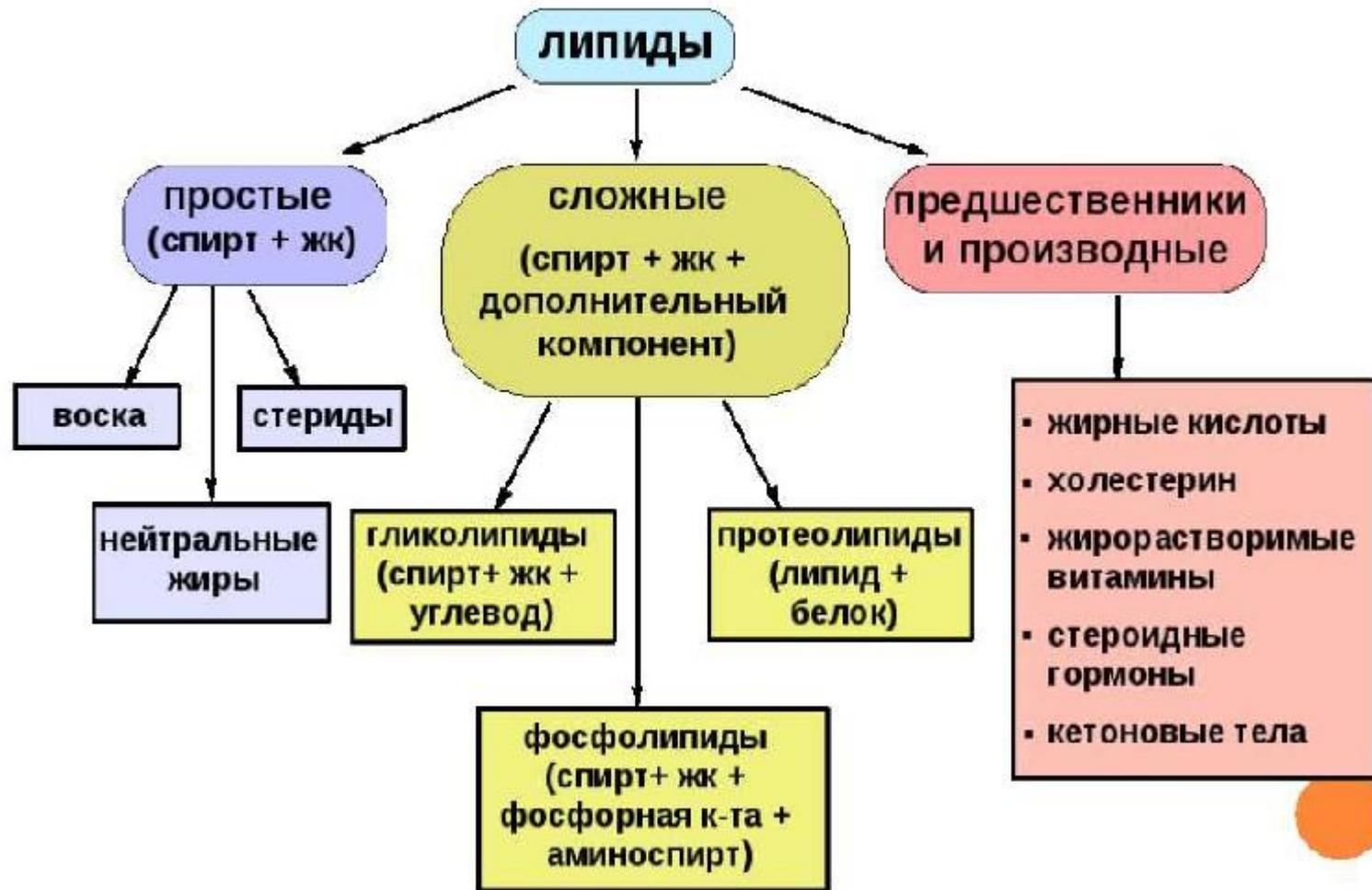
1. **полярной** (гидрофильной) **головки**,
2. **шейки**
3. **неполярных** (гидрофобных) **хвостов**.

Головка образована:
остатком фосфорной кислоты (фосфолипиды)
или остатком сахаров (гликолипиды).

Шейка образована:
остатком глицерина (глицеролипиды) или сфингозина (сфинголипиды).



Классификация липидов



ГИДРОФОБНЫ

Бензин, эфир,
хлороформ

5-10%, в жировых клетках до 90%

ЛИПИДЫ ⇒ **С, О, Н** ⇒

спирт
(глицерин) + жирные кислоты

ТРИГЛИЦЕРИДЫ

Спирт глицерин +
жирные кислоты

→ **ЖИРЫ (твердые)**

Спирт + ненасыщенные
(предельные) жирные
кислоты

→ **МАСЛА (жидкие)**

Спирт + непредельные
жирные кислоты

ВОСКА

Сложные эфиры
высших жирных кис-
лот и одноатомных
высокомолекулярных
спиртов

ГЛИКОЛИПИДЫ

Липиды + углеводы

**ФОСФО-
ЛИПИДЫ**

Глицерин + жирные
кислоты + остаток
фосфорной кислоты

ЛИПОПРОТЕИНЫ

Липиды + белки

СТЕРОИДЫ

Спирт холестерол +
жирные кислоты

← **ВИТАМИНЫ**

(А, D, E, К)

← **ГОРМОНЫ**

(надпочечников,
половые)

ФУНКЦИИ

Опорно-
структурная

Энергетическая
39,1 кДж

Запасающая

Источник
метаболической
воды

Регуляторная
(гормональная)

Защитная
(терморегуляторная)

Каталитическая



Жирная кислота

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, ПРИСУТСТВУЮЩИЕ В ПЛАЗМЕ

	Название	Длина цепи	Источник
Насыщенные	миристиновая пальмитиновая стеариновая	C 14:0 C 16:0 C 18:0	кокосовое масло животный жир животный жир
Мононенасыщенные (моноеновые)	пальмитолеиновая олеиновая	C 16:1 ω 7 C 18:1 ω 9	животный жир растительное масло
Полиненасыщенные (полиеновые) эссенциальные	линолевая линоленовая арахидоновая эйкозапентатеновая	C 18:2 ω 6 C 18:3 ω 6 C 20:4 ω 8 C 20:5 ω 3	растительное масло растительное масло растительное масло рыбий жир

В сокращенной формуле указано количество атомов углерода и число двойных связей.

n – количество углеродных атомов в радикале;

Ближайшая к метильному концу двойная связь обозначена символом ω



- Примерно **75%** всех жирных кислот, входящих в состав липидов, - ненасыщенные *;

насыщенные жирные кислоты

- *лауриновая* - (C₁₂) CH₃-(CH₂)₁₀-COOH
- *миристиновая* - (C₁₄) CH₃-(CH₂)₁₂-COOH
- *пальмитиновая* - (C₁₆) CH₃-(CH₂)₁₄-COOH
- *стеариновая* - (C₁₈) CH₃-(CH₂)₁₆-COOH
- *лигноцериновая* - (C₂₄) CH₃-(CH₂)₂₂-COOH;

■ *

По количеству двойных связей в химической формуле жирные кислоты делят на НАСЫЩЕННЫЕ (нет двойных связей), МОНОЕНАСЫЩЕННЫЕ (есть одна двойная связь) и ПОЛИЕНАСЫЩЕННЫЕ (две или более двойных связей).

Жирные кислоты, входящие в состав организма человека, имеют общие черты строения:

- 1. Чётное число атомов углерода.**
- 2. Линейная (неразветвлённая) углеродная цепь.**
- 3. Полиненасыщенные жирные кислоты имеют ТОЛЬКО ИЗОЛИРОВАННЫЕ двойные связи (между соседними двойными связями не меньше двух одинарных).**
- 4. Двойные связи имеют только цис-конфигурацию.**

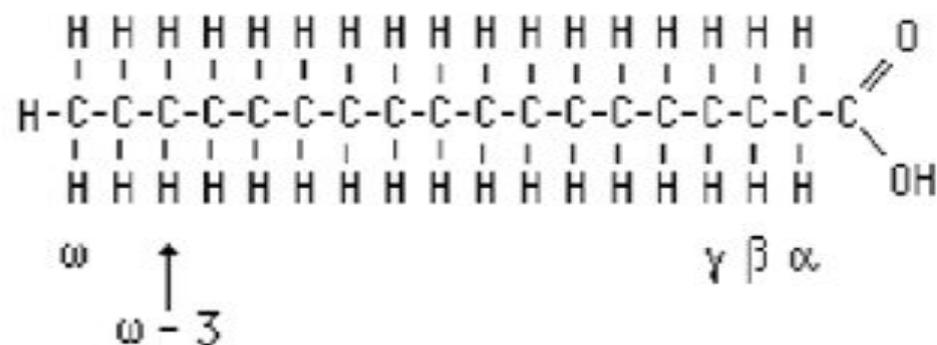


Таблица I. Жирные ненасыщенные кислоты

Номенклатура	Название жирной кислоты	Сокращённое название	Идентификация
ОМЕГА 3	линоленовая	ALN	C _{18:3}
	экозапентаеновая	EPA	C _{20:5}
	докозапентаеновая	DHA	C _{22:6}
ОМЕГА 6	линолевая	AL	C _{18:2}
	арахидоновая	AL	C _{20:4}

Таблица II. Формулы жирных кислот, имеющих наиболее важное значение в питании человека

Название	Химическая формула	
Миристиновая (насыщенная)	C ₁₄	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -COOH
Пальмитиновая (насыщенная)	C ₁₆	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -COOH
Олеиновая (мононенасыщенная)	C _{18:1}	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -CH=CH-(CH ₂) ₇ -COOH
Линолевая (полиненасыщенная)	C _{18:2}	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CH=CH-CH ₂ -CH=CH-(CH ₂) ₇ -COOH
Линоленовая (полиненасыщенная)	C _{18:3}	CH ₃ -(CH ₂ -CH=CH) ₃ -(CH ₂) ₇ -COOH
Арахидоновая (полиненасыщенная)	C _{20:4}	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -(CH ₂ -CH=CH) ₄ -(CH ₂) ₃ -COOH

Двойные связи в жирных кислотах в организме человека имеют цис-конфигурацию. Цис-конфигурация двойной связи делает алифатическую цепь жирной кислоты изогнутой, что нарушает упорядоченное расположение насыщенных радикалов жирных кислот в фосфолипидах мембран и снижает температуру плавления.

Конфигурации радикалов жирных кислот

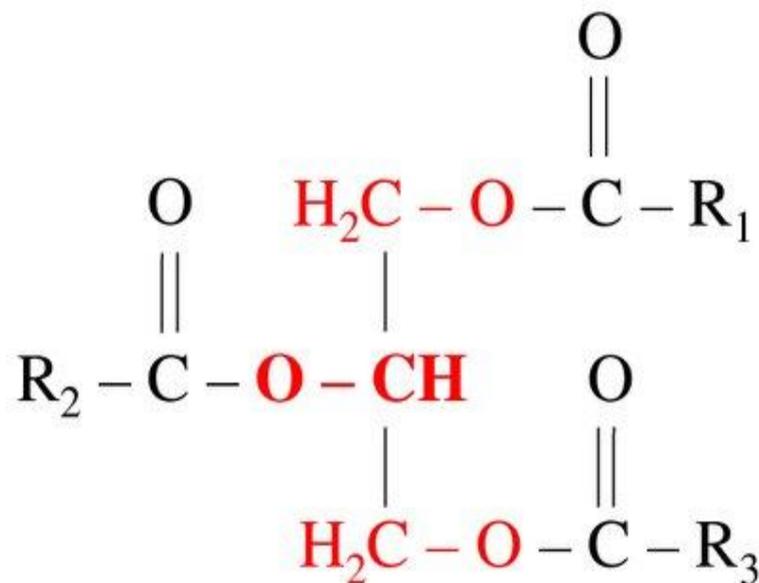


А - излом радикала жирной кислоты при двойной связи в цис-конфигурации;

Б - нарушение упорядоченного расположения радикалов насыщенных жирных кислот в гидрофобном слое мембран ненасыщенной кислотой с цис-конфигурацией двойной связи.

Строение триацилглицеролов (ТАГ)

ТАГ (жиры) являются сложными эфирами жирных кислот и трехатомного спирта глицерола. К 3 гидроксильным группам глицерола присоединены 3 остатка жирных кислот



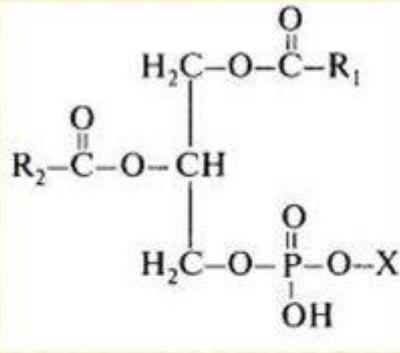
ТАГ – гидрофобные молекулы, различаются строением жирнокислотных радикалов (R₁, R₂, R₃).



Триацилглицеролы являются формой хранения энергетического и строительного материала. В организме человека для построения их структур используются C_{16} - C_{20} насыщенные жирные кислоты в первом и третьем положении, а во втором положении ненасыщенная кислота.

Воска, эфиры высших жирных кислот и длинноцепочечных спиртов, у человека не синтезируются, а попадающие с пищей не могут быть использованы в связи с отсутствием в ЖКТ ферментов, гидролизующих эти соединения.

Строение и функции основных классов липидов человека

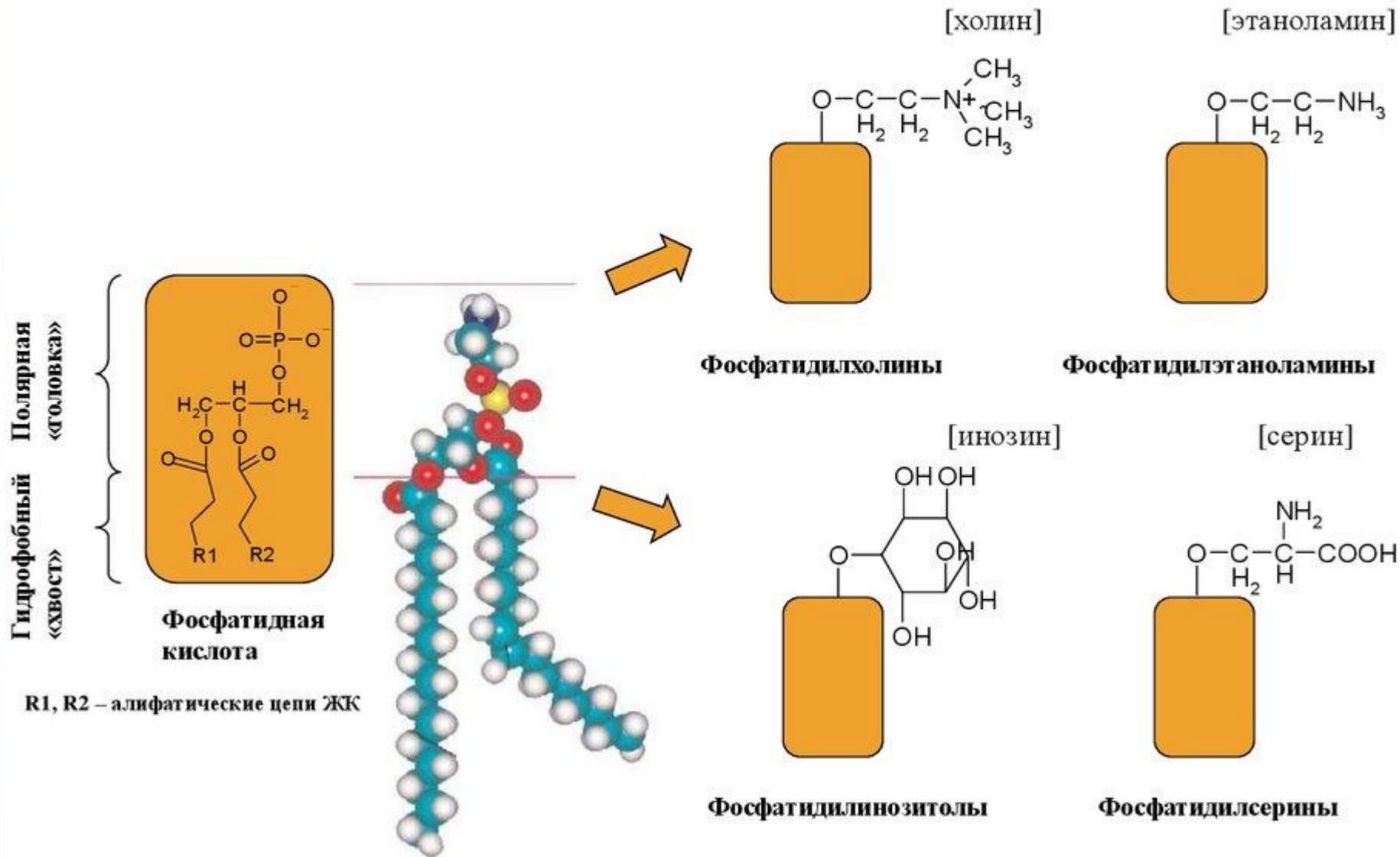
Класс липидов	Схема строения	Функции	Преимущественная локализация
<p>Глицерофосфолипиды: X-холин; Этаноламин; Серин; Инозитол-бифосфат</p>	 $ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_1 \\ \\ \text{R}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\text{X} \\ \\ \text{OH} \end{array} $	<p>Структурные компоненты мембран; фосфадитилхолин, кроме того, структурный элемент липопротеинов, компонент сурфактанта, предотвращающего слипание альвеол (в этом случае R1 и R2 – пальмитиновые кислоты)</p>	<p>Мембраны клеток, монослой на поверхности липопротеинов, альвеолы легких</p>
<p>Сфингофосфолипиды-сфингомиелины</p>	 $ \begin{array}{c} \boxed{\text{Сфингозин}} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{O}=\text{P}-\text{O} \\ \qquad \\ \text{Холин} \quad \text{Жирная кислота} \end{array} $	<p>Основные структурные компоненты мембран клеток нервной ткани</p>	<p>Миелиновые оболочки нейронов, серое вещество мозга</p>

Строение и функции основных классов липидов человека

Класс липидов	Схема строения	Функции	Преимущественная локализация
<p>Гликолипиды: Цереброзиды, если X- моносахарид, ганглиозиды, если X-углеводы сложного состава</p>	 <pre>graph TD; A[Сфингозин] --- B[Углевод X]; A --- C[Жирная кислота]</pre>	<p>Компоненты мембран клеток нервной ткани, антигенные структуры на поверхности разных типов клеток; рецепторы, структуры, обеспечивающие взаимодействие клеток</p>	<p>Внешний слой клеточных мембран</p>

Представители сложных липидов - глицерофосфолипиды важнейшие компоненты клеточных мембран. Эти липиды содержат глицерин, связанный с двумя остатками жирных кислот в первом и втором положениях, а в третьем положении остаток фосфорной кислоты связанный с азотсодержащим соединением или спиртом (холин, серин, треонин, этаноламин, инозитол и др.) Иногда в первом положении расположен ненасыщенный длинноцепочечный спирт, связанный с глицерином простой эфирной связью. Такие соединения называются плазмалогенами.

ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДЫ



Глицерофосфолипиды - амфипатические соединения, один конец молекулы которых гидрофобен, а другой гидрофилен. Следствием такой структуры является то, что в водном растворе они образуют бислои (основа любой мембраны) в которых гидрофобные остатки жирных кислот противоположащих слоев обращены друг к другу, а гидрофильная часть молекулы к водной фазе.

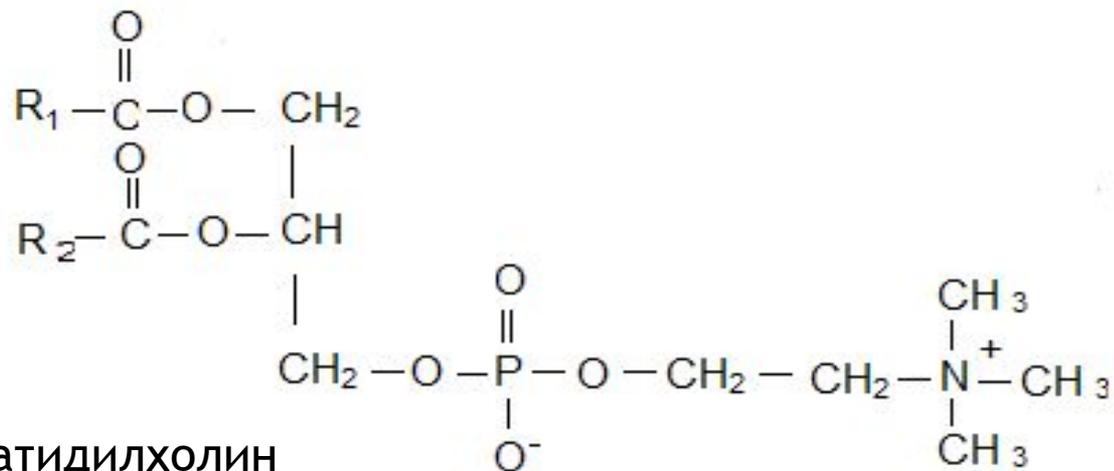


Рис.3. Фосфатидилхолин

В транспортных формах липидов (хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности) мембрана однослойная и гидрофобные части молекул обращены к гидрофобным триацилглицеролам, занимающим центральную полость липопротеина. Кроме того, глицерофосфолипиды могут образовывать мицеллы, в том числе и смешанные. Смешанные мицеллы играют важную роль в процессе транспорта продуктов гидролиза пищевых липидов и жирорастворимых витаминов из просвета кишечника в энтероциты.

Фосфатидилхолин является уникальной молекулой с обширным перечнем функций. В легочных альвеолах это соединение входит в состав сурфактанта (липидно-белкового слоя прилегающего к поверхности клеток альвеол), что препятствует схлопыванию альвеол, поддерживая тем самым газообмен. В эпителиоцитах собирательных трубок нефрона из фосфатидилхолина мембран образуется глицерофосфохолин (ГФХ). По мнению ряда ученых ГФХ в этих клетках выполняет функцию органического осмолита.

Органические осмолиты повышают осмольность внутриклеточного раствора до уровня внеклеточной жидкости, препятствуя потере клеткой воды. Эпителиоциты этого отдела нефрона могут контактировать с гипертонической мочой, содержащей в больших количествах мочевины (основной осмотический компонент мочи). Мембраны клеток не являются абсолютным препятствием для мочевины. В количестве от 1 М и выше мочевины оказывает денатурирующий эффект на клеточные белки, а ГФХ предположительно предотвращает подобное действие. Часть молекул фосфатидилхолина содержит остаток арахидоновой кислоты (во втором положении) который отщепляется с участием фермента фосфолипазы A_2 и участвует в образовании биологически активных эйкозаноидов

Эйкозаноиды: простагландины, лейкотриены, тромбоксаны и простациклины, образуются во многих клетках в ответ на внешний стимул, изменяют метаболизм в той клетке, в которой образовались (аутокоидное действие) и/или в соседних клетках (паракринное действие). Отщепление жирной кислоты во втором положении приводит к образованию лизофосфатидилхолина (лизолетин). Данное соединение ослабляет клеточную мембрану. Яд ряда змей содержит в больших количествах фосфолипазу A_2 , которая вызывает массовое образование лизолецитина в мембранах эритроцитов, что приводит к их гемолизу.

Интересным представителем мембранных липидов является фосфатидилинозитол.

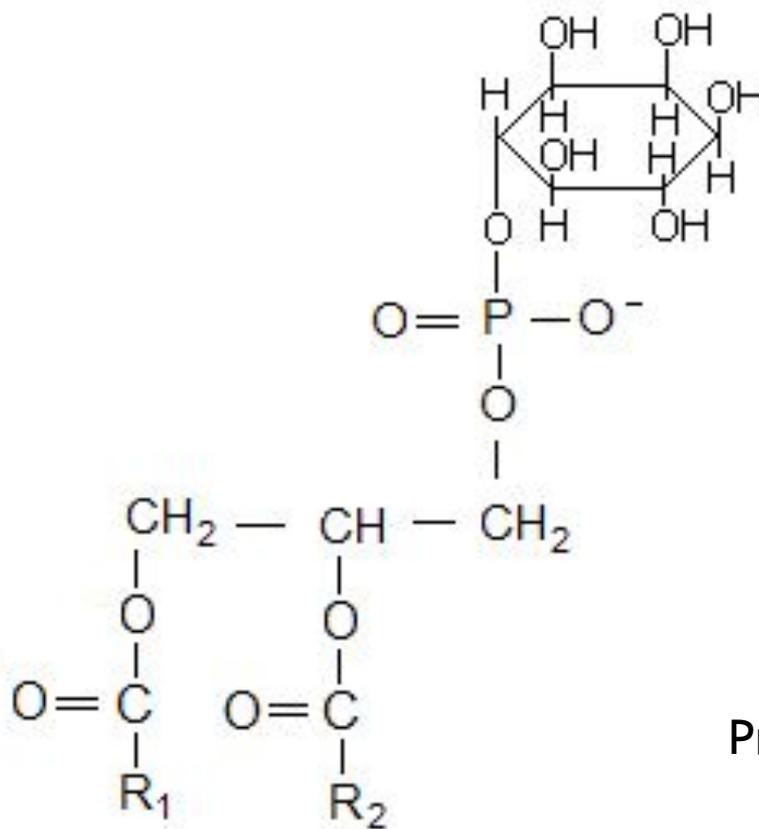


Рис. 4. Фосфатидилинозитол

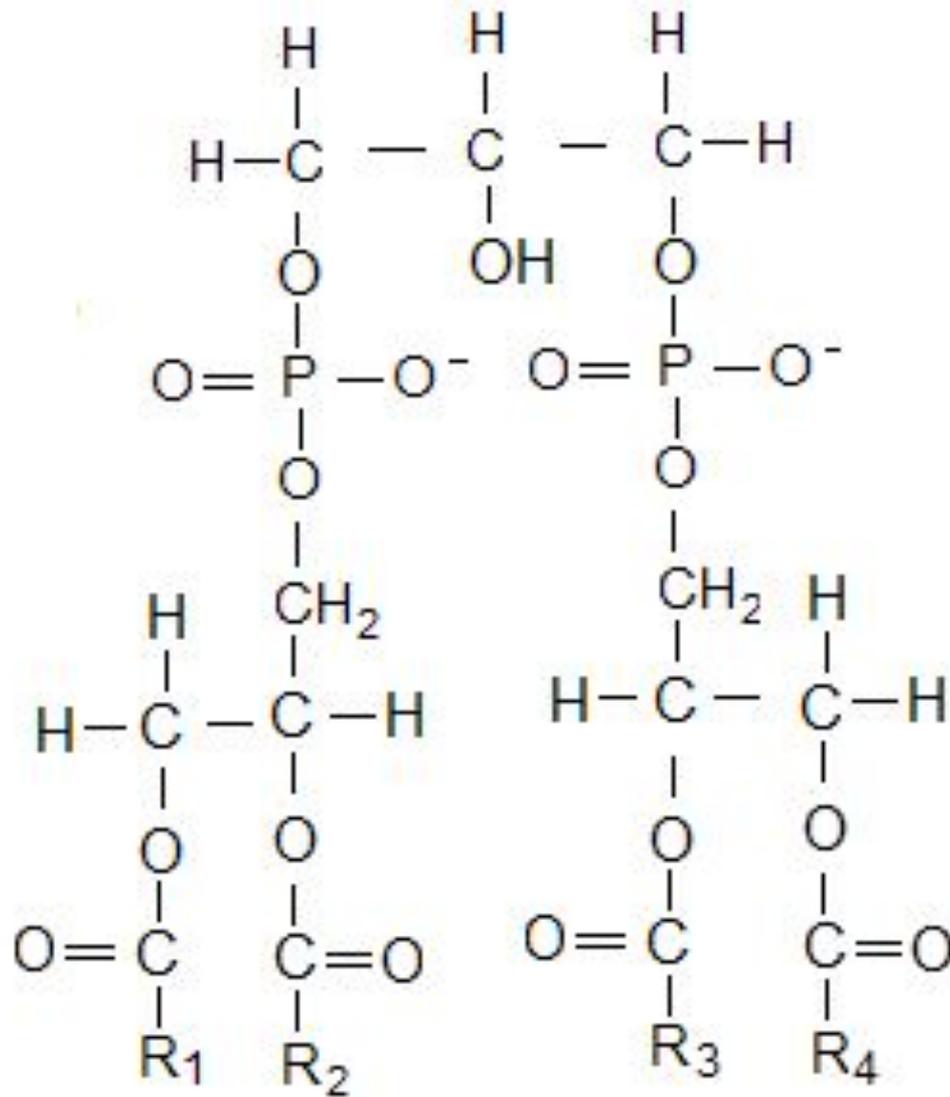
Липид встречается во внутреннем слое цитоплазматической мембраны большинства клеток организма. Инозитол, входящий в состав фосфолипида является шестиатомным циклическим спиртом. При фосфорилировании спирта в двух положениях и его ферментативном отщеплении образуются два вторичных мессенджера - инозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерол

Инозитол-1,4,5-трифосфат связывается с рецептором гладкого эндоплазматического ретикулума, что приводит к высвобождению из цистерн ретикулума ионов Ca^{2+} . Ионы кальция связываются с белком кальмодулином, активируя его. Кальмодулин активирует ряд клеточных белков, что приводит к изменению метаболизма.

В отличие от инозитол-1,4,5-трифосфата диацилглицерол, связывается с мембранным ферментом протеинкиназой C, которая активирует ряд других белков, что также изменяет метаболизм.

Внутренняя мембрана митохондрии содержит кардиолипин. Этот фосфолипид впервые был выделен из сердечной мышцы, где его больше чем в других тканях. В основе структуры кардиолипина две молекулы фосфатидной кислоты связанные перемычкой из молекулы глицерина. Наличие в молекуле двух отрицательных зарядов создает трансмембранный потенциал, что, по-видимому, способствует перемещению определенных катионов через ионный канал по градиенту заряда.

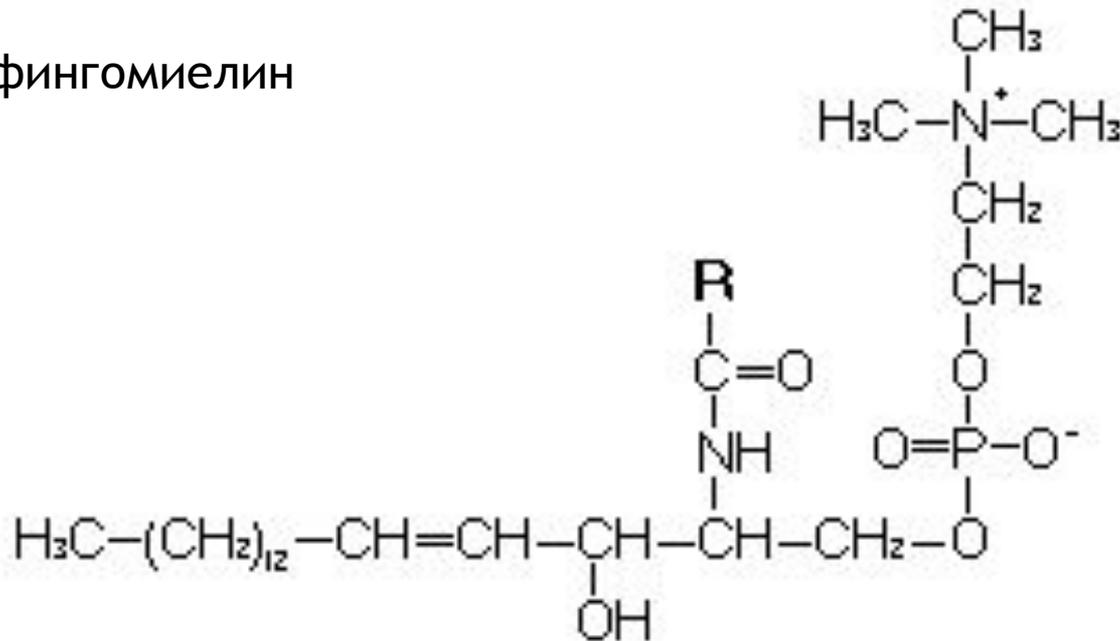
Рис. 5. Кардиолипин



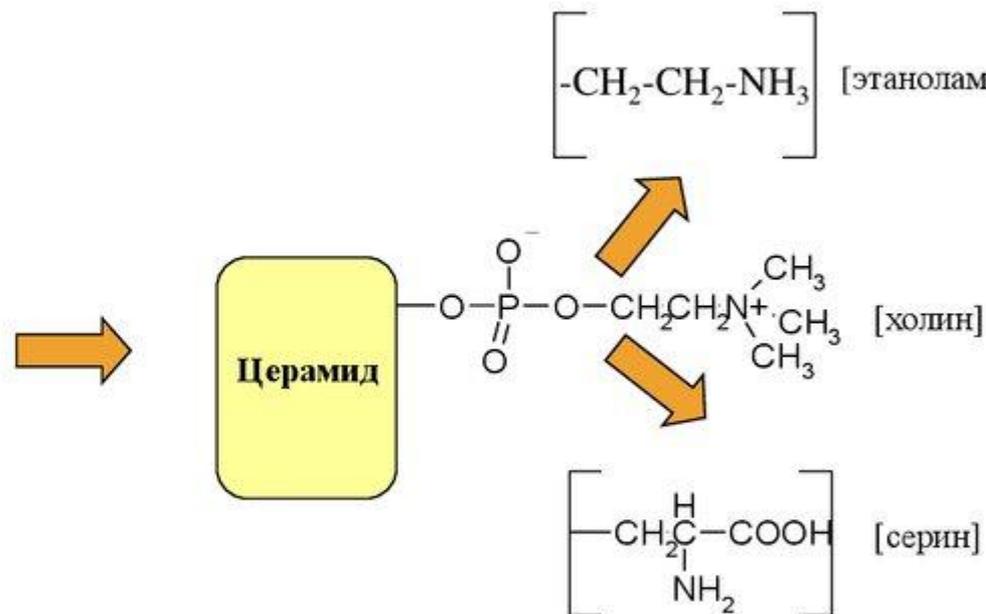
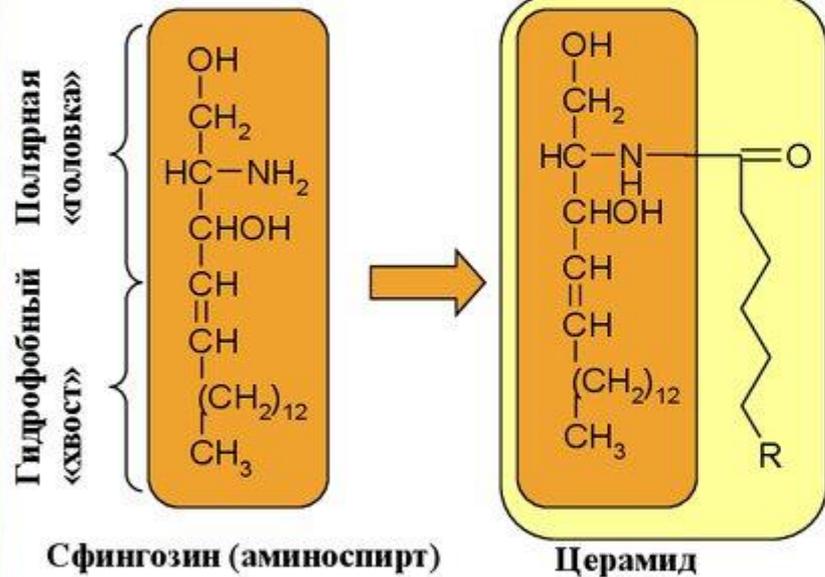
Сфингомиелины

Сфингомиелины - мембранные липиды, состоящие из аминоспирта сфингозина, жирной кислоты, остатка фосфорной кислоты и холина, как это представлено на рисунке 6. R в структуре остаток жирной кислоты.

Рис. 6. Сфингомиелин



СФИНГОФОСФОЛИПИДЫ

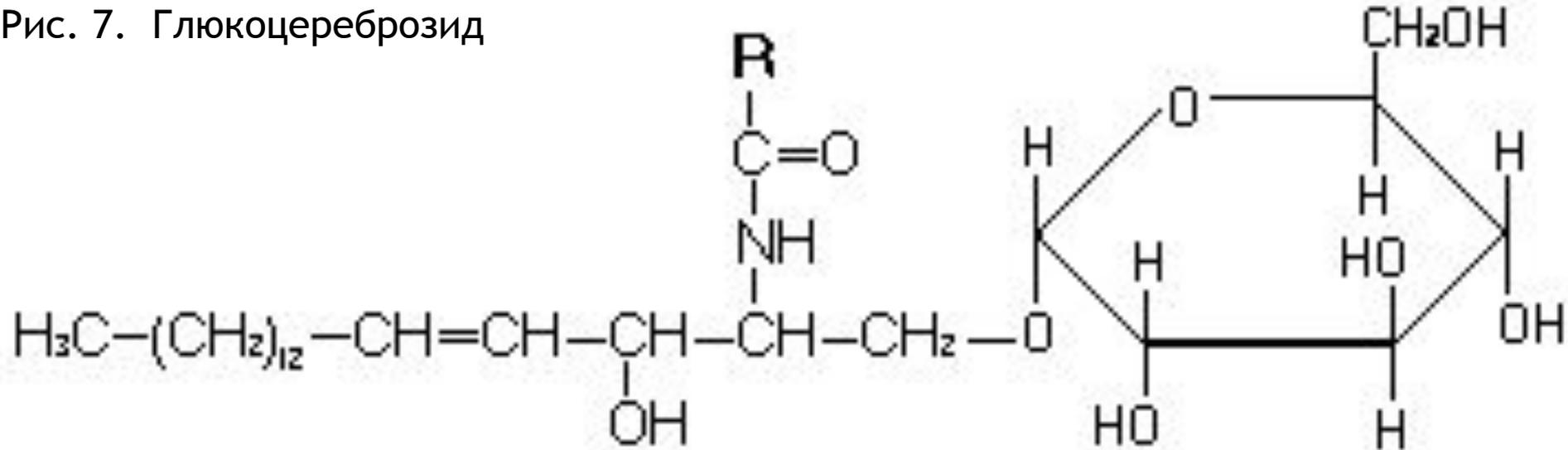


Сфингомиелины

Гликолипиды

Существует два класса гликолипидов: цереброзиды и ганглиозиды. Оба класса липидов встречаются в цитоплазматических мембранах разных клеток. Особенно много данных соединений в клетках нервной ткани. В структуре обоих типов присутствует аминспирт сфингозин связанный с жирной кислотой. В цереброзидах с остатком сфингозина связан моносахарид, а в ганглиозидах более десятка моносахаридов и их производных, например сиаловых кислот. Большое количество галактоцереброзидов обнаружено в миелиновых оболочках нейронов. Олигосахаридный компонент ганглиозидов клеток принадлежащих разным тканям отличается по углеводному составу и, по-видимому, участвует в узнавание клеток своего типа и способствует их объединению в соответствующую ткань.

Рис. 7. Глюкоцереброзид



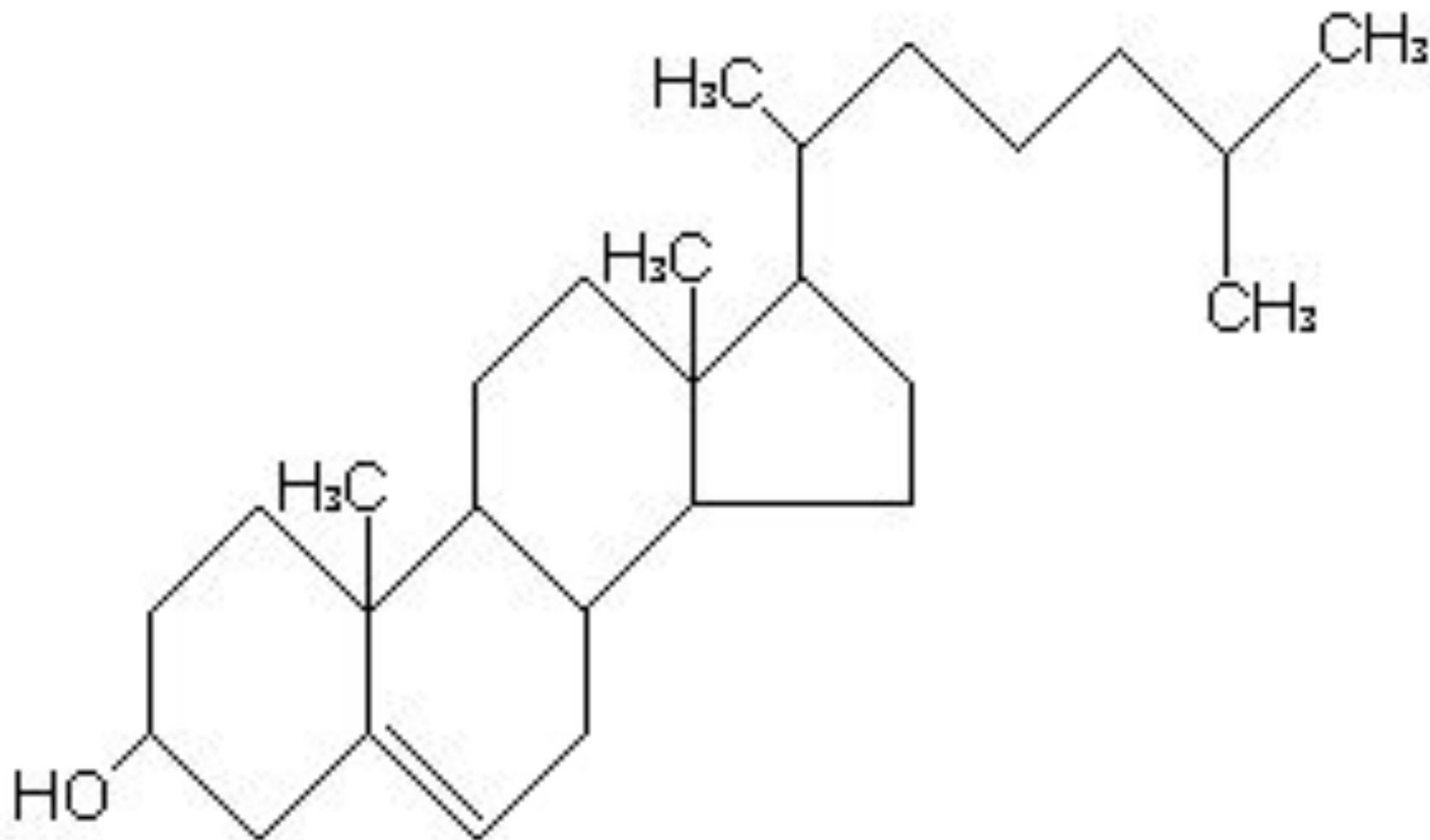
Холестерин

Холестерин спирт, в основе структуры которого гетероцикл – циклопентапергидрофенантрен. Входит в состав цитоплазматических мембран, регулируя их текучесть и влияет на работу мембранных транспортеров. Количество холестерина в мембранах не постоянная величина и может достигать до 20 % от суммарного содержания липидов. Холестерин является основой для синтеза желчных кислот, стероидных гормонов, кальцитриола.

Присутствует в составе транспортных форм липопротеинов как в свободном виде, так и в форме его эфиров с жирными кислотами (ЭХ).

Холестерин является составной частью желчи, участвует в эмульгировании пищевых триацилглицеролов и всасывании продуктов их гидролиза в тонком кишечнике.

Рис. Холестерин



Пищеварение липидов в ЖКТ

В пище человека могут содержаться большинство липидов приведенных в классификации, однако наиболее массово около 90% представлены триацилглицеролами. Переваривание жиров – это гидролиз сложноэфирных связей. Существует три фермента: лингвальная липаза, панкреатическая липаза,

Гидролиз триацилглицеролов у новорожденных осуществляется липазами языка (лингвальная липаза). Вырабатывается клетками слизистой оболочки задней части языка. Оптимум pH для действия этих липаз около 5,5. У взрослых эти виды липаз производятся, но их значение в пищеварении

У взрослых людей переваривание жира идет только в кишечнике по схеме: «выделение желчи - эмульгирование жира - действие панкреатической липазы».

2. Панкреатическая липаза. Сам по себе этот фермент обладает очень низкой активностью. Но в поджелудочной железе вырабатывается белок, который, попадая в кишечник, способен активировать панкреатическую липазу. Название этого белка – «колипаза». Колипаза вырабатывается в виде неактивного предшественника – проколипазы, который активируется трипсином в кишечнике. Колипаза не является классическим активатором, она лишь связывает субстрат и приближает его к активному центру липазы. Образовавшиеся жирные кислоты и моноацилглицерины могут всасываться в кишечную стенку.

в кишечную стенку.

3. Эстераза липидов. Под действием этого фермента часть моноацилглицеринов может подвергаться гидролизу с образованием глицерина и жирных кислот. Таким образом, продуктами переваривания жира являются глицерин, жирные кислоты и моноацилглицерины. Всасываются продукты переваривания путем предварительного образования смешанных МИЦЕЛЛ с желчными кислотами. Итак, желчные кислоты выполняют 2 функции: эмульгирование жира и всасывание жирных кислот. Мицеллы попадают в энтероциты. Там из компонентов мицелл снова образуются триацилглицерины, а желчные кислоты по системе воротной вены возвращаются в печень, и могут снова поступать в желчь. Этот процесс называется рециркуляцией желчных кислот.

Хотя в глубине пищевого комка, где рН меняется не сразу, ферменты могут ещё действовать. Основное пищеварение триацилглицеролов осуществляется в тонком кишечнике. Из панкреаса в двенадцатиперстную кишку поступает панкреатический сок, содержащий неактивную липазу. В панкреатическом соке содержится проколипаза. Превращение проколипазы в активную колипазу осуществляется за счет триптического (с участием протеазы – трипсина) гидролиза.

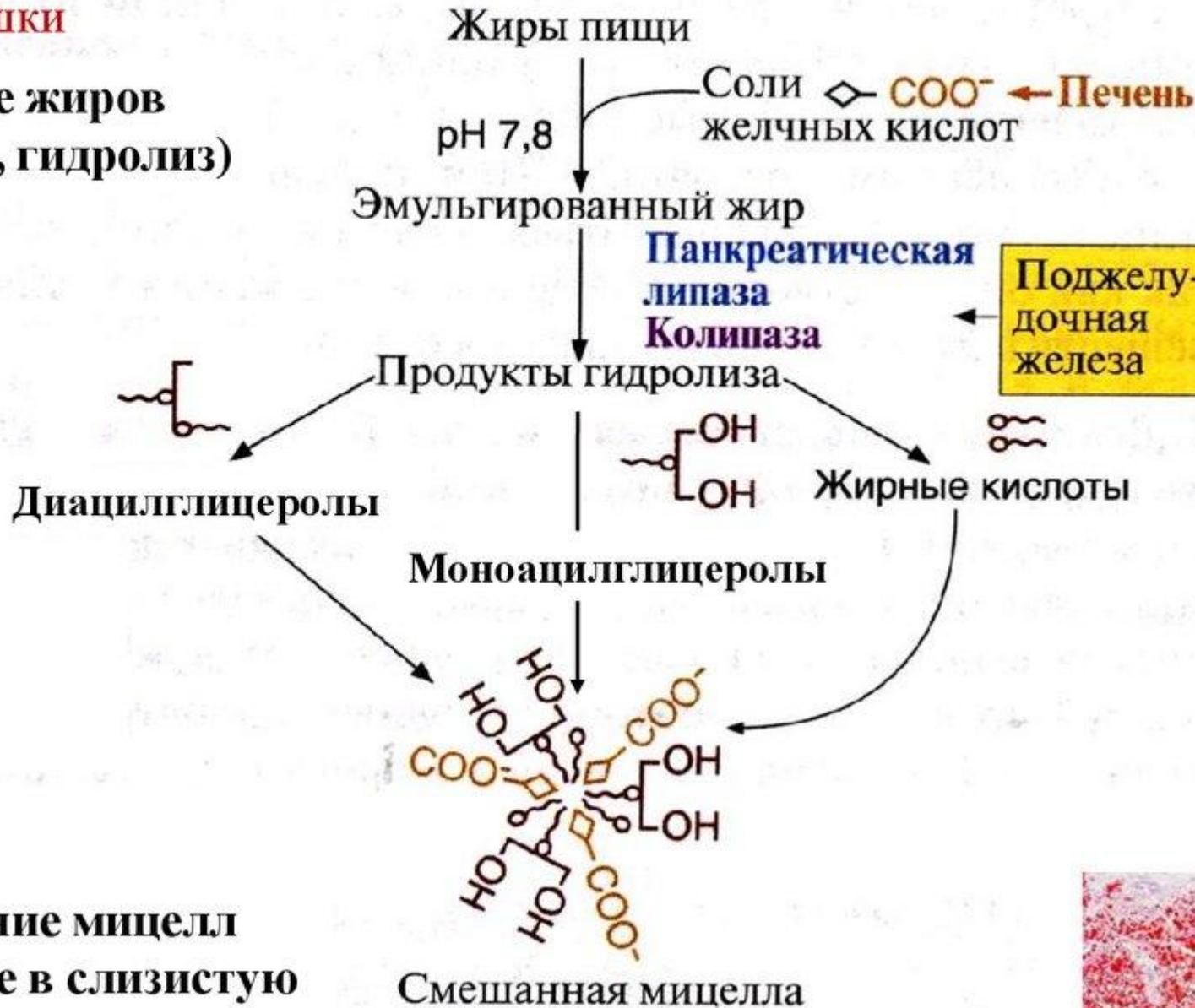
В результате образуется активная форма и **пентапептид энтеростатин** следующего состава - Вал-Про-Асп-Про-Арг. Колипаза образует активный комплекс с липазой (за счет ион-ионных связей), отщепляющий жирные кислоты в первом и третьем положениях с образованием β -моноацилглицерола и свободных жирных кислот. Энтеростатин поступает в кровь, вызывает чувство насыщения.

Важную роль, в процессе пищеварения триацилглицеролов, выполняет желчь эмульгируя их.

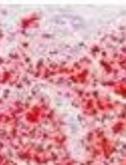
Переваривание и всасывание триацилглицеролов (ТАГ) (жиров)

Полость тонкой кишки

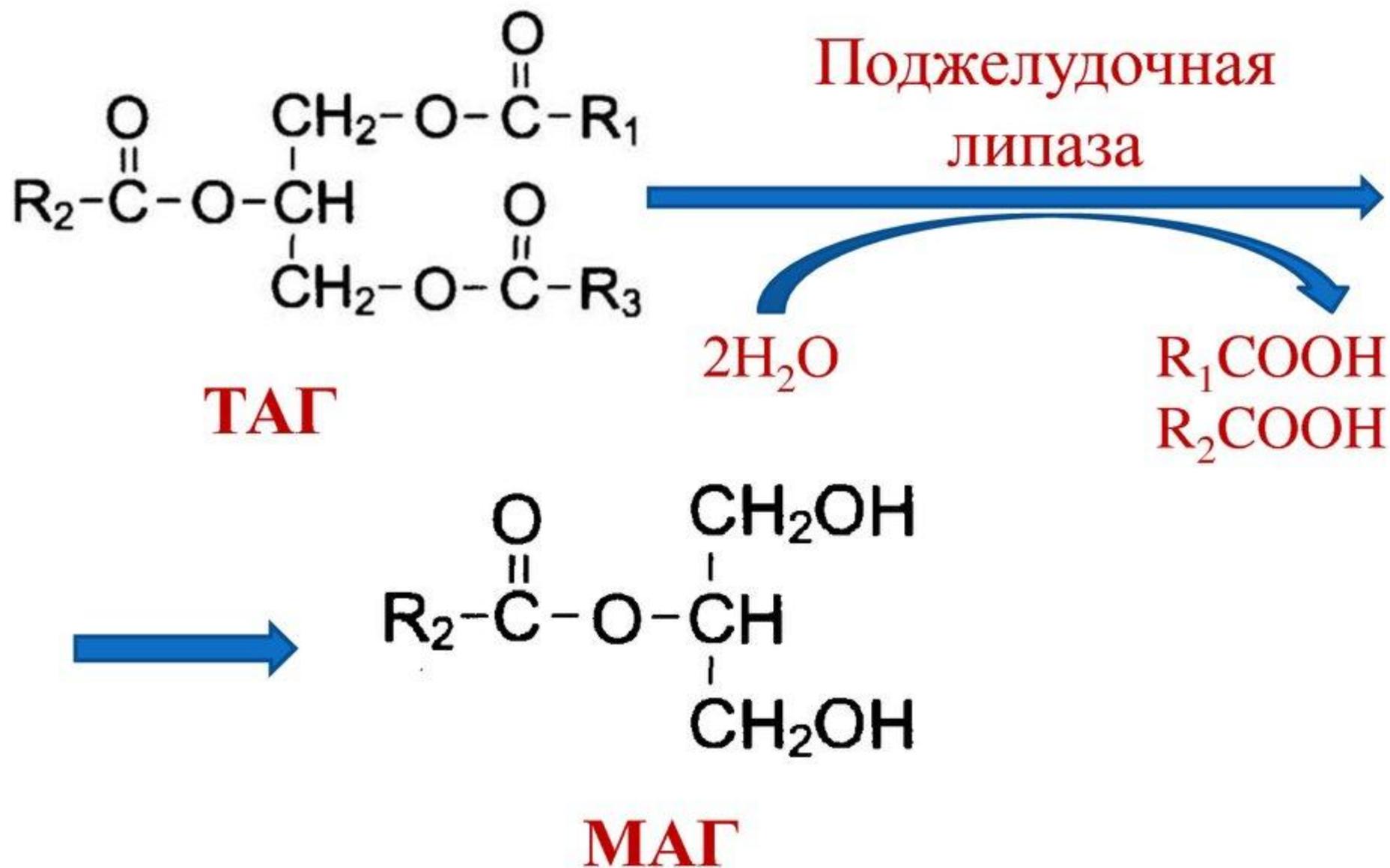
**Переваривание жиров
(Эмульгирование, гидролиз)**



**Образование мицелл
и всасывание в слизистую**

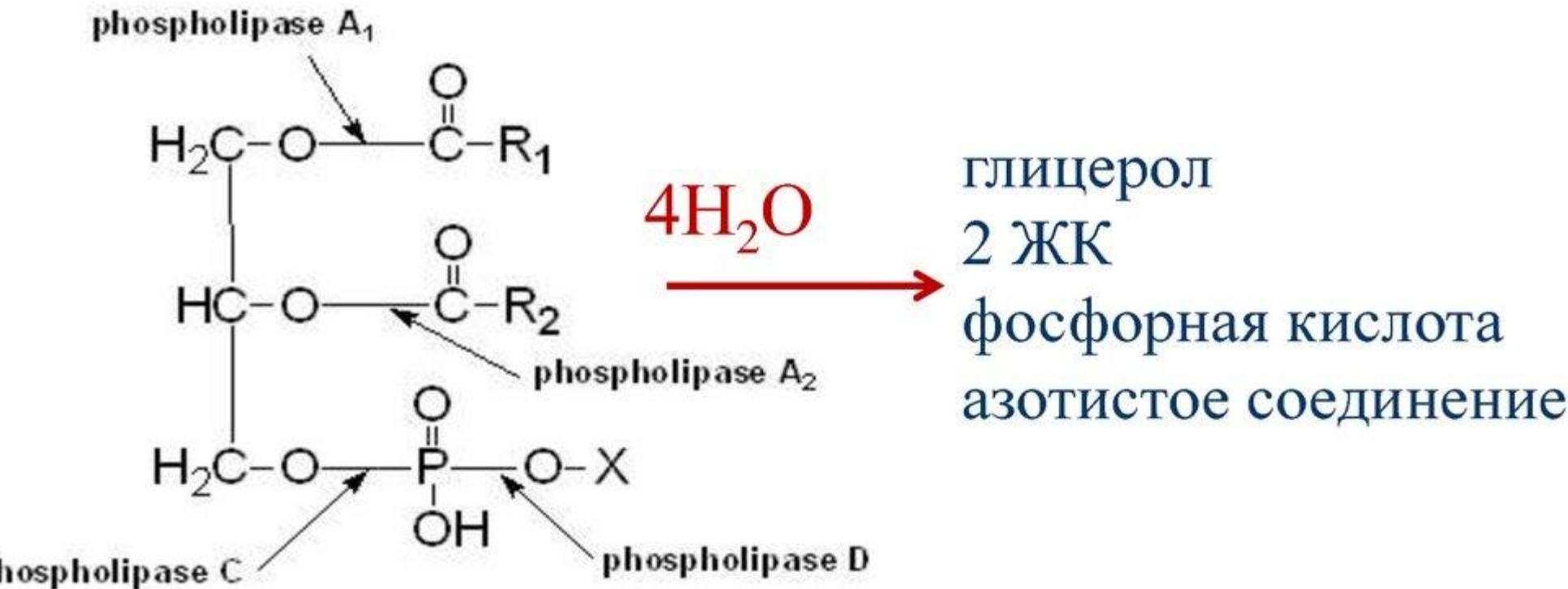


Гидролиз триацилглицеролов



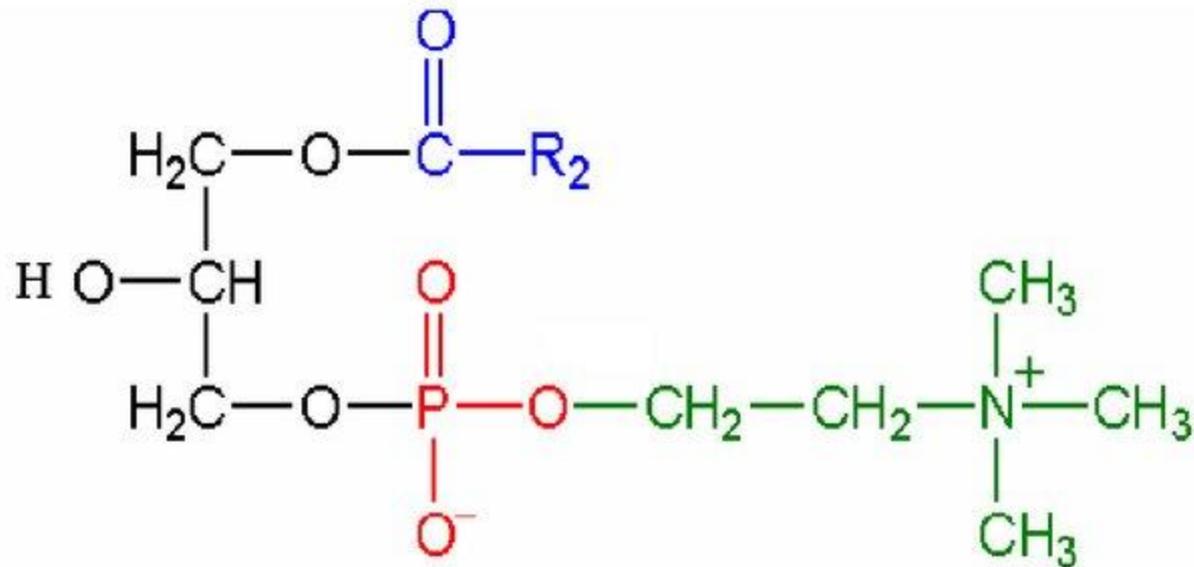
Гидролиз фосфолипидов

Поджелудочные фосфолипазы A1, A2, C и D



Гидролиз фосфолипидов

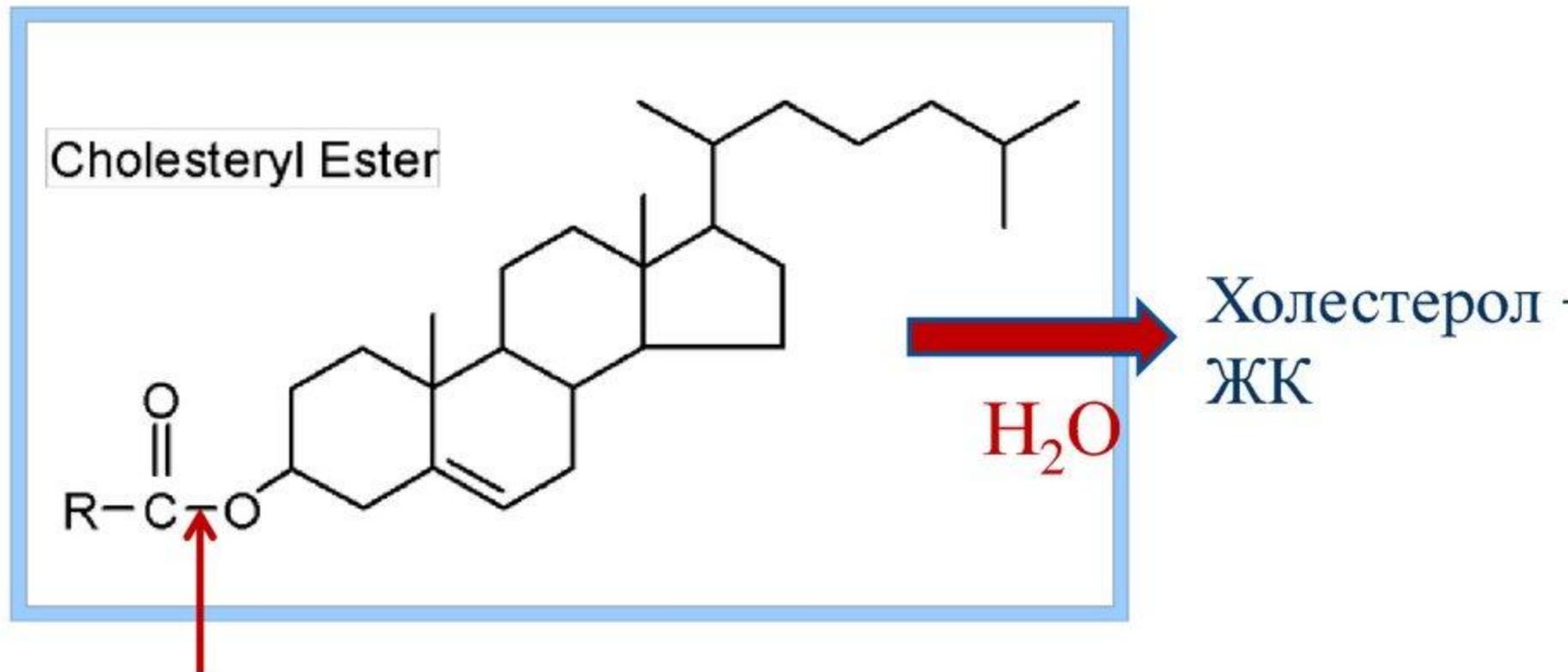
- Основным ферментом является фосфолипаза А2, под действием которой из фосфолипидов образуется лизолецитин и ЖК



Лизолецитин

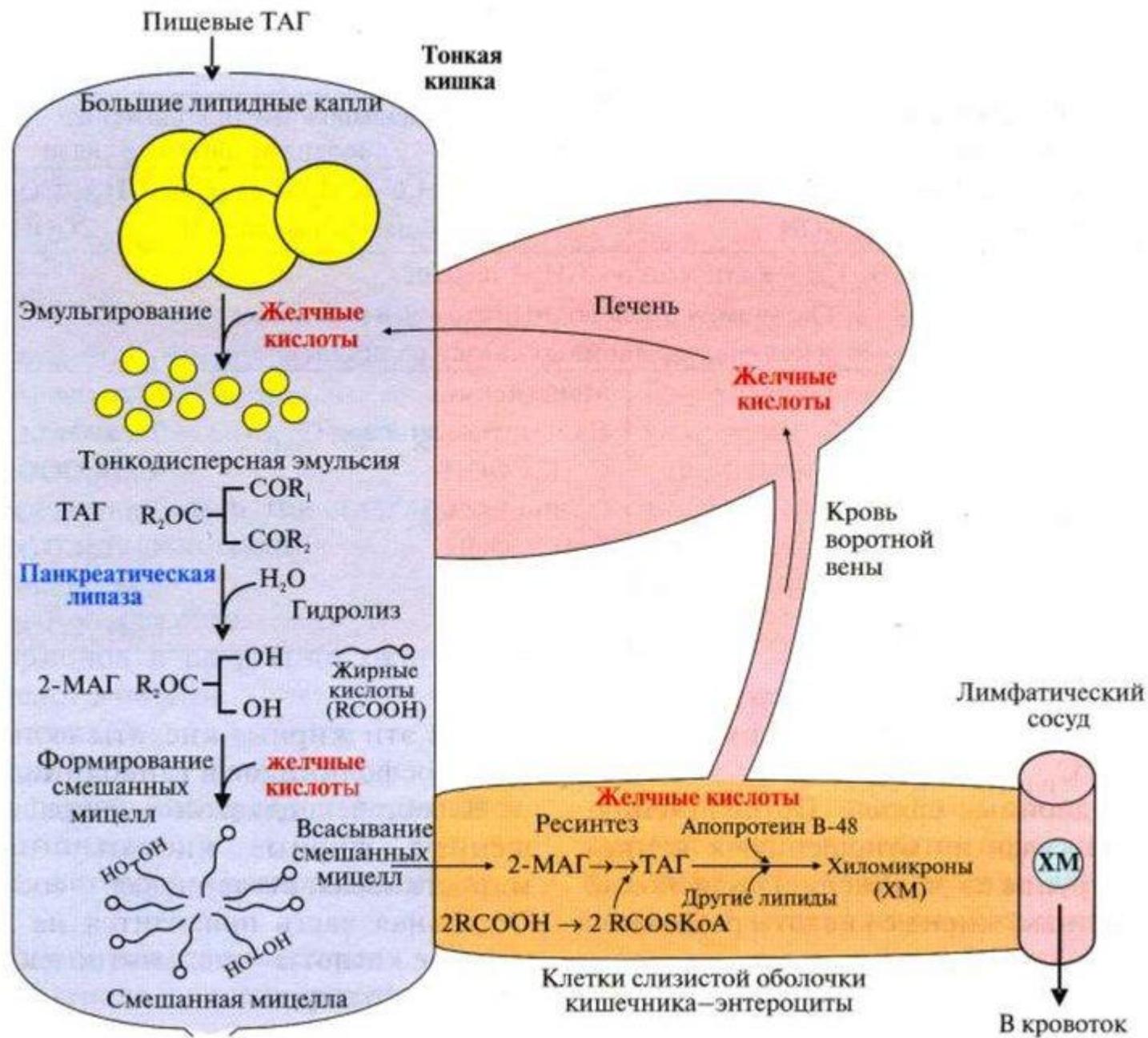
- Фосфолипаза А2 активируется трипсином, Ca²⁺, желчными кислотами

Гидролиз холестерина



Поджелудочная
холестеролэстераза

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ ЛИПИДОВ



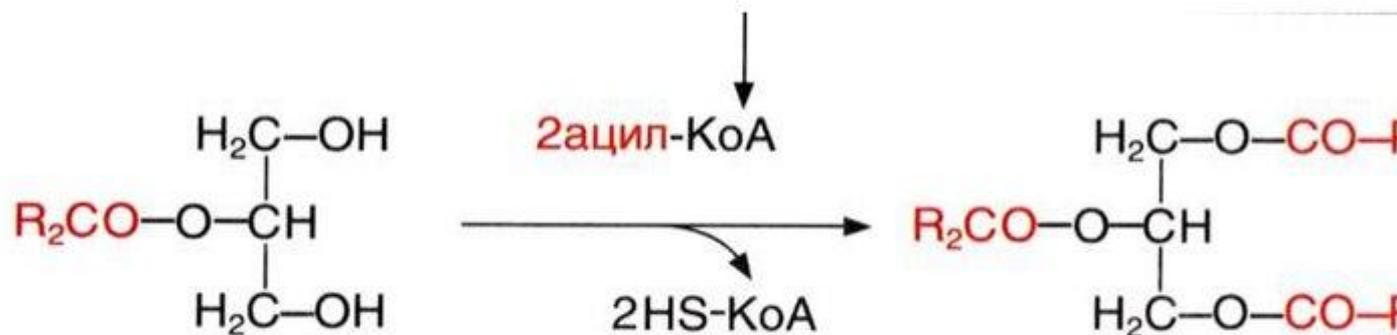
Всасывание продуктов гидролиза ЛИПИДОВ

- В энтероцитах мицеллы распадаются.
- Продукты гидролиза липидов подвергаются **ресинтезу**.
- Желчные кислоты всасываются в кровь, поступают в печень, повторно выделяются в ЖКТ (**кишечно-печеночная циркуляция желчных кислот**).

Ресинтез жиров в клетках слизистой оболочки кишечника (энтероцитах)

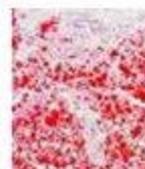
Слизистая оболочка тонкой кишки

Ресинтез жиров



Упаковка жиров в хиломикроны

Хиломикроны (незрелые)



Ресинтез липидов в энтероцитах

- Моноацилглицерол + 2 R-CO-S-CoA \longrightarrow
триацилглицерол + 2 HS-CoA
- Лизолецитин + R-CO-S-CoA \longrightarrow
лецитин + HS-CoA
- Холестерол + R-CO-S-CoA \longrightarrow
эфир холестерола + HS-CoA
- Ресинтезированные липиды образуют
хиломикроны, которые доставляют жиры к
тканям

Жирные кислоты C_6-C_{12} поступают в кровеносные капилляры, а β -моноацилглицерол (β -МГ) включается в синтез триацилглицеролов, участвующих в образовании хиломикронов. Хиломикрон представляет из себя сферу, оболочка которой образована монослоем глицерофосфолипидов с вкраплениями белков и холестерина, а центральная полость заполнена триацилглицеролами и небольшим количеством эфиров холестерина (ЭХ).

Хиломикроны поступают в лимфатические капилляры, из которых через грудной проток в системный кровоток. В крови осуществляется гидролиз триацилглицеролов (с участием фермента сосудов – липопротеинлипазы). Образованные в результате гидролиза жирные кислоты связываются с белком крови альбумином в соотношении 1:1 или 1:2 и транспортируются к клеткам мишеням. Глицерол хорошо растворимый в воде транспортируется с током крови. После утраты большей части триацилглицеролов остаточный хиломикрон рецептируется гепатоцитами. В гепатоцитах остаочный хиломикрон поступает в лизосомы, где подвергается расщеплению до составляющих.

Плазменные липопротеины

липидно-белковые комплексы,
транспортные формы липидов.

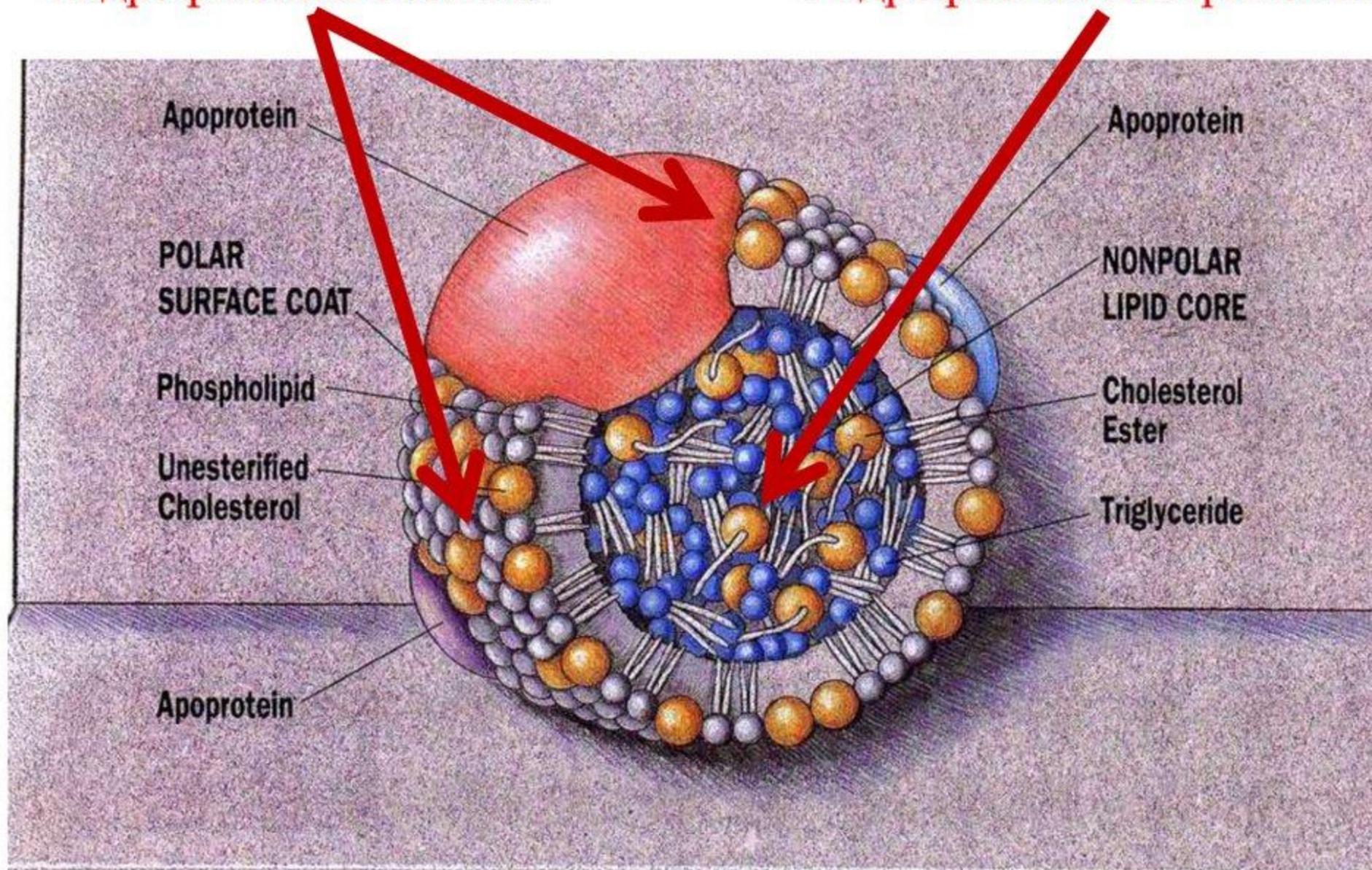
Все липопротеины имеют одинаковую
структуру: состоят из

- гидрофобного ядра (эфирные ХС и триглицериды) и
- гидрофильной поверхности (фосфолипиды, свободный ХС и специфические белки – аполипопротеины).

Структура липопротеинов

Гидрофильная оболочка

Гидрофобная поверхность



Обмен хиломикронов

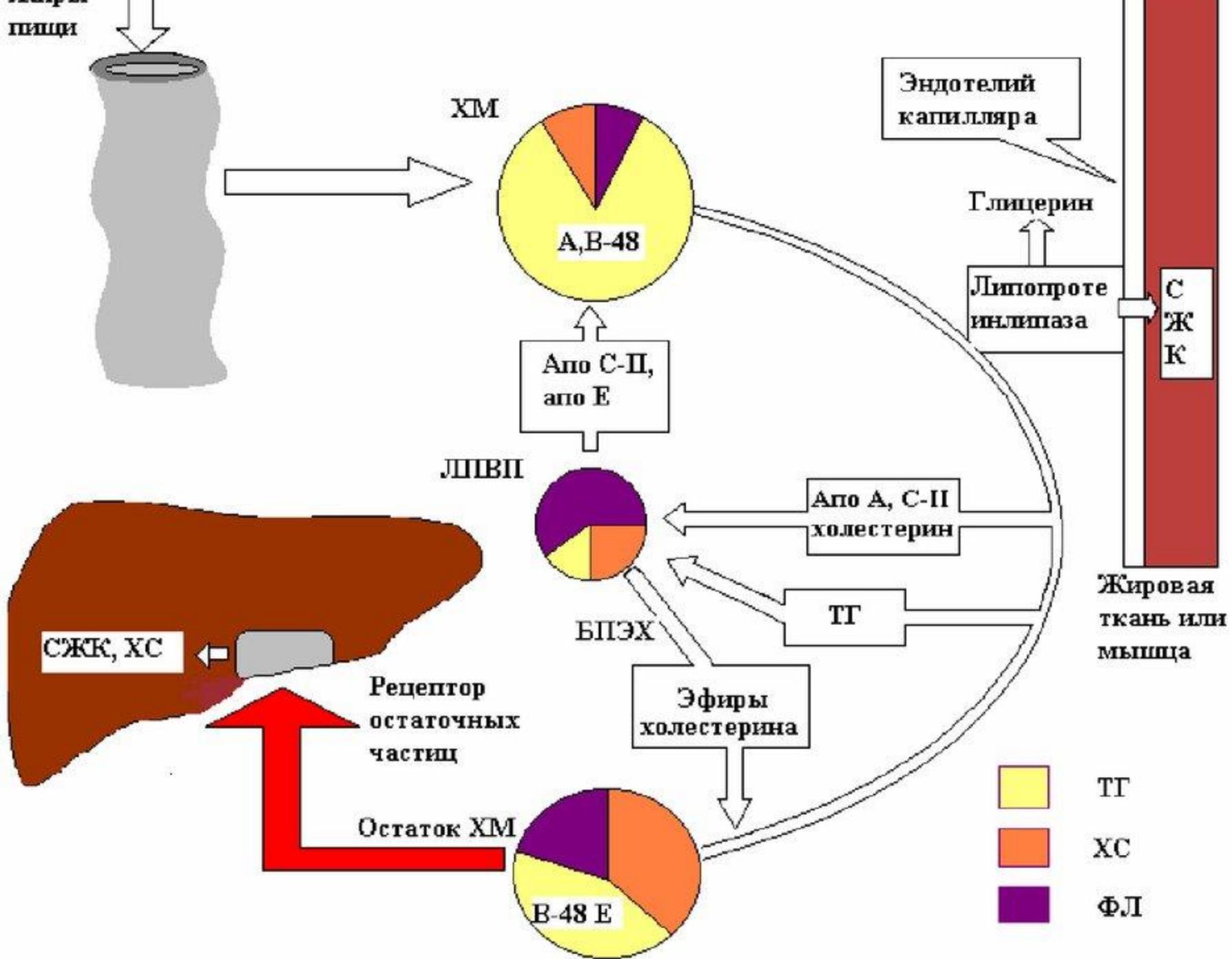
- образуются в эпителии кишечника;
- содержат много **ТАГ (85%)**, содержат **апопротеин В-48** в качестве главного структурного белка;
- транспортируют экзогенные (пищевые) жиры из кишечника к периферическим тканям и печени.
- **Плазма крови здоровых людей, при взятии крови натощак, не содержит хиломикронов.**

Обмен хиломикронов

- после синтеза секретуются в лимфу и через грудной проток попадают в кровь;
- в крови хиломикроны получают апопротеины E, C-I, C-II и C-III от ЛПВП;
- Катаболизм хиломикронов происходит под действием фермента **липопротеинлипаза (ЛПЛ)**.
- **ЛПЛ** связана с протеогликанами эндотелиальных клеток (в скелетных мышцах, миокарде, жировой ткани).
- ЛПЛ активируется апопротеином C-II.

Обмен хиломикронов

- ЛПЛ гидролизует ТАГ из хиломикронов.
- ЖК поступают в скелетные мышцы, миокард (используются для энергии), в жировую ткань (депонируются).
- После гидролиза ТАГ хиломикроны превращаются в остатки (ремнанты).
- Ремнанты хиломикронов захватываются гепатоцитами, где происходит их распад.



Обмен ЛПОНП

- Образуются в печени;
- Содержат много ТАГ (65%) и апоВ-100 в качестве главного структурного белка.
- ЛПОНП являются транспортной формой эндогенных триглицеридов.
- В пробах крови, взятых натощак, на долю ЛПОНП приходится около 10–15% общего ХС и практически все ТАГ крови.

Обмен ЛПОНП

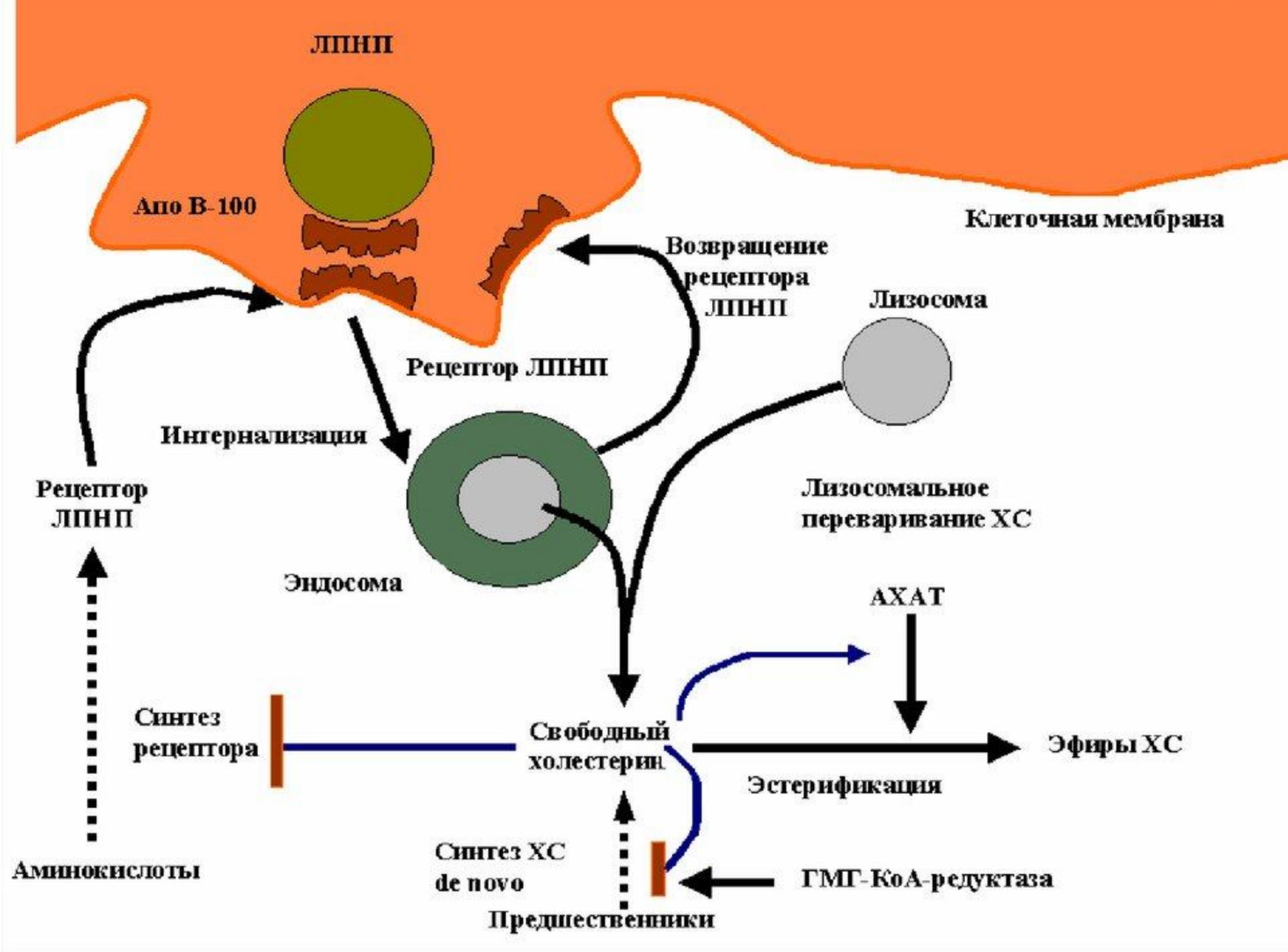
- Образуются в печени;
- Содержат много ТАГ (65%) и апоВ-100 в качестве главного структурного белка.
- ЛПОНП являются транспортной формой эндогенных триглицеридов.
- В пробах крови, взятых натощак, на долю ЛПОНП приходится около 10–15% общего ХС и практически все ТАГ крови.

Обмен ЛПНП

- Образуются в кровотоке из ЛПОНП.
- Являются основными переносчиками **эндогенного ХС к внепеченочным тканям** (транспортирует около 70% общего ХС плазмы).
- ЛПНП имеют два потенциальных метаболических исхода (**регулируемый и нерегулируемый пути**).

Обмен ЛПНП

- Регулируемый путь катаболизма – связывание с апо В/Е-рецепторами печени, клеток надпочечников и периферических клеток.
- После проникновения в клетку эндоцитозом ЛПНП подвергаются деградации с высвобождением свободного ХС, который выполняет регуляторную роль:
 1. подавляет синтез рецепторов к ЛПНП;
 2. ингибирует регуляторный фермент синтеза ХС гидроксид-метил-глутарил-СоА-редуктазу;
 3. активирует фермент ацил-холестерол-ацил-трансферазу (АХАТ) – депонирование эфиров ХС.



Обмен ЛПНП

- **Альтернативный путь (нерегулируемый)** – характерен для окисленных ЛПНП.
- Перекисно-модифицированные ЛПНП распознаются и захватываются **скэвенджер-рецепторами макрофагов** (в переводе с англ. – мусорщик).
- Этот путь катаболизма ЛПНП не регулируется, что приводит к превращению макрофагов в переполненные эфирами ХС **пенистые клетки** – компоненты **жировых пятен**, предшественники **атеросклеротической бляшки**.

Обмен ЛПНП

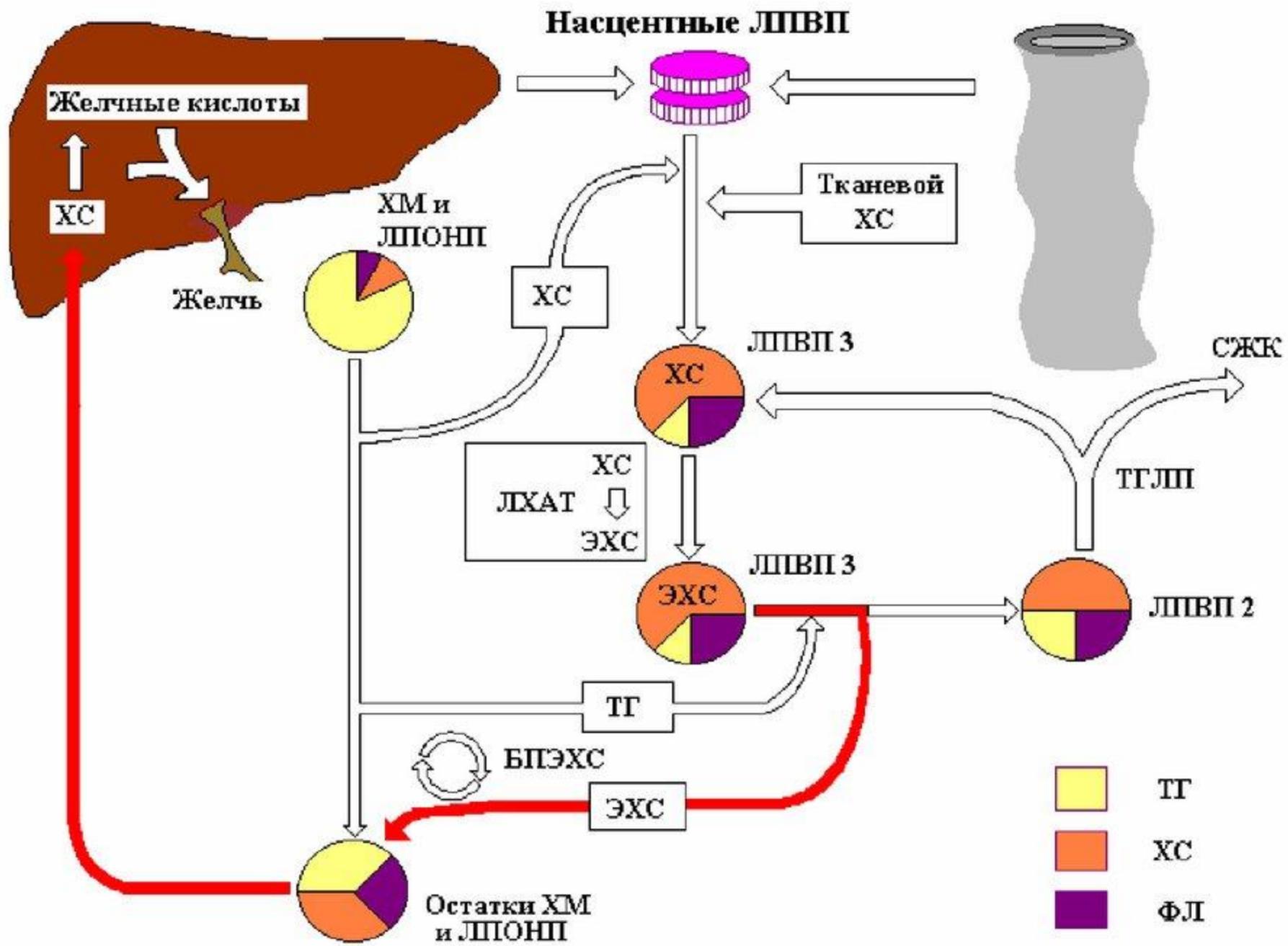
- **Альтернативный путь (нерегулируемый)** – характерен для окисленных ЛПНП.
- Перекисно-модифицированные ЛПНП распознаются и захватываются **скэвенджер-рецепторами макрофагов** (в переводе с англ. – мусорщик).
- Этот путь катаболизма ЛПНП не регулируется, что приводит к превращению макрофагов в переполненные эфирами ХС **пенистые клетки** – компоненты **жировых пятен**, предшественники **атеросклеротической бляшки**.

ОБМЕН ЛПВП

- ЛПВП – хорошие акцепторы свободного ХС из периферических тканей.
- Свободный ХС из клеточных мембран поступает на поверхность ЛПВП.
- На поверхности ЛПВП, ХС эстерифицируется под действием фермента **лецитин-холестерол-ацил-трансфераза (ЛХАТ)**.
- Активатором ЛХАТ является апо А-1, структурный белок ЛПВП.

Обмен ЛПВП

- Эфиры ХС перемещаются с поверхности частиц ЛПВП в гидрофобное ядро, освобождая таким образом дополнительную поверхность для свободного ХС.
- По мере накопления в ядре эфиров ХС, дисковидные частицы преобразуются в сферические, богатые холестерином ЛПВП.
- Эфиры ХС из ЛПВП захватываются гепатоцитами.
- В печени ХС превращается в желчные кислоты (**конечный продукт обмена ХС**), которые выделяются с желчью в кишечник.



Желчные кислоты

ХС

Желчь

ХМ и ЛПОНП

ХС

Тканевой ХС

ЛПВП 3

СЖЖС

ТГЛП

ЛПВП 2

ЛХАТ
ХС
↓
ЭХС

ЛПВП 3

ЭХС

ТГ

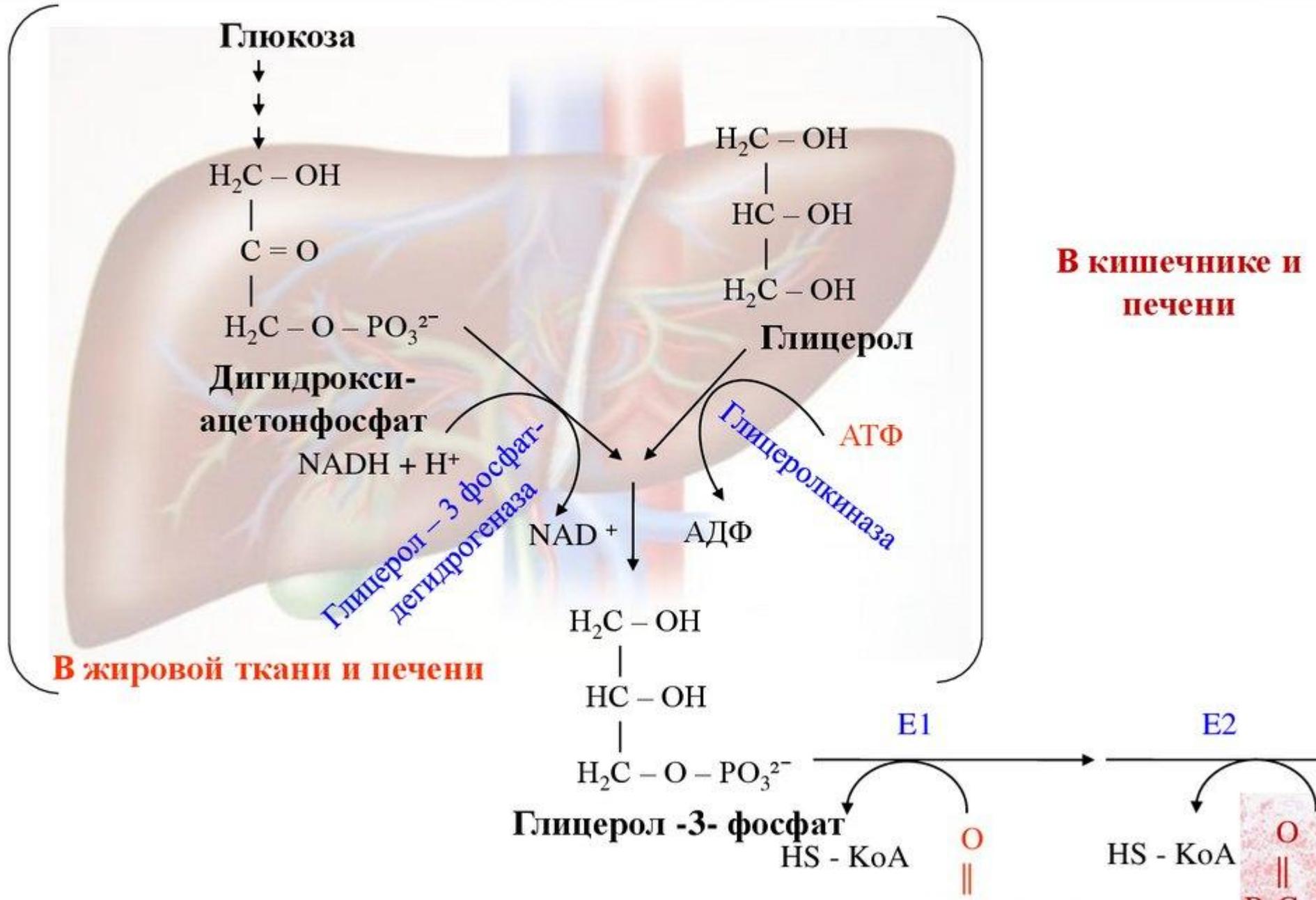
БПЭХС

ЭХС

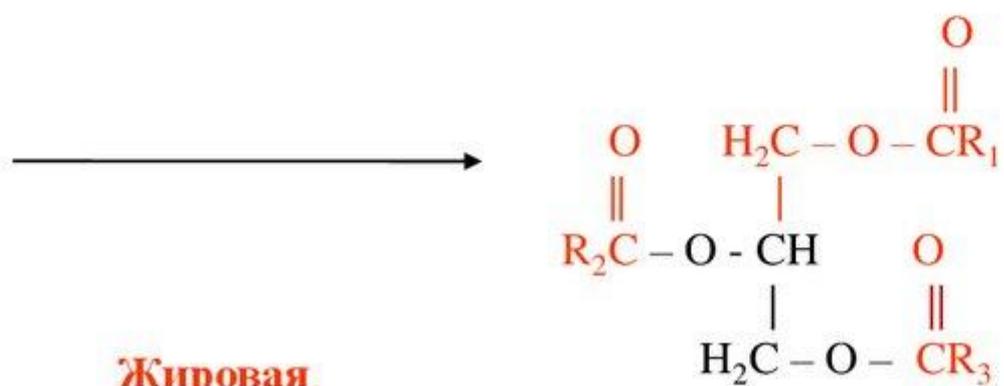
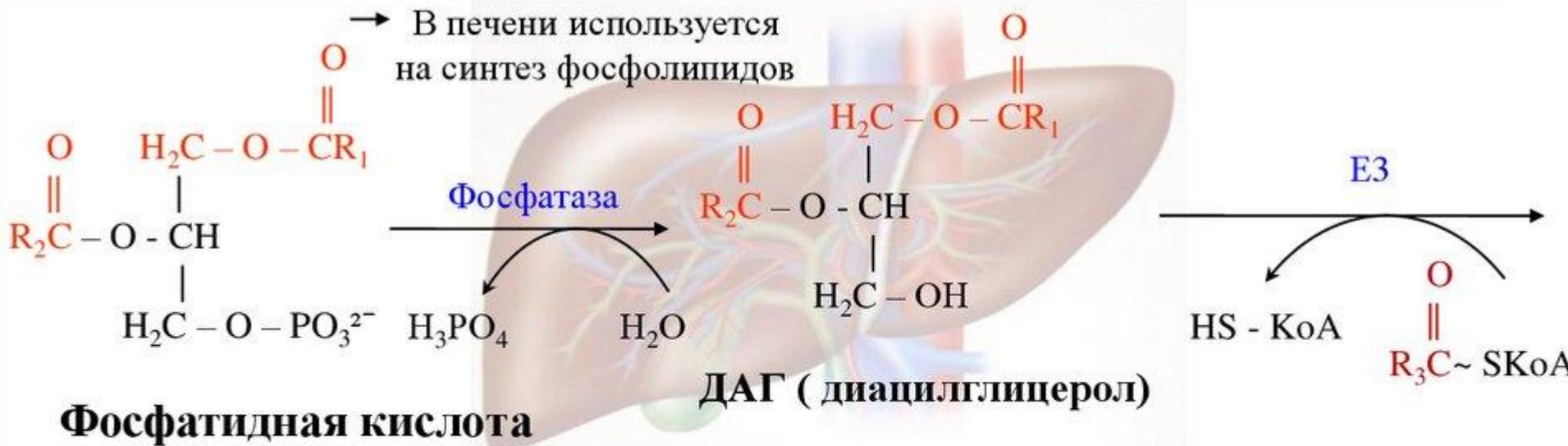
Остатки ХМ и ЛПОНП

ТГ
ХС
ФЛ

Синтез триацилглицеролов в кишечнике, печени и жировой ткани



Синтез триацилглицеролов в кишечнике, печени и жировой ткани



**Жировая
ткань-
депоцирование**

ТАГ (триацилглицерол)

Печень - в составе ЛПОНП
выходят в кровь.

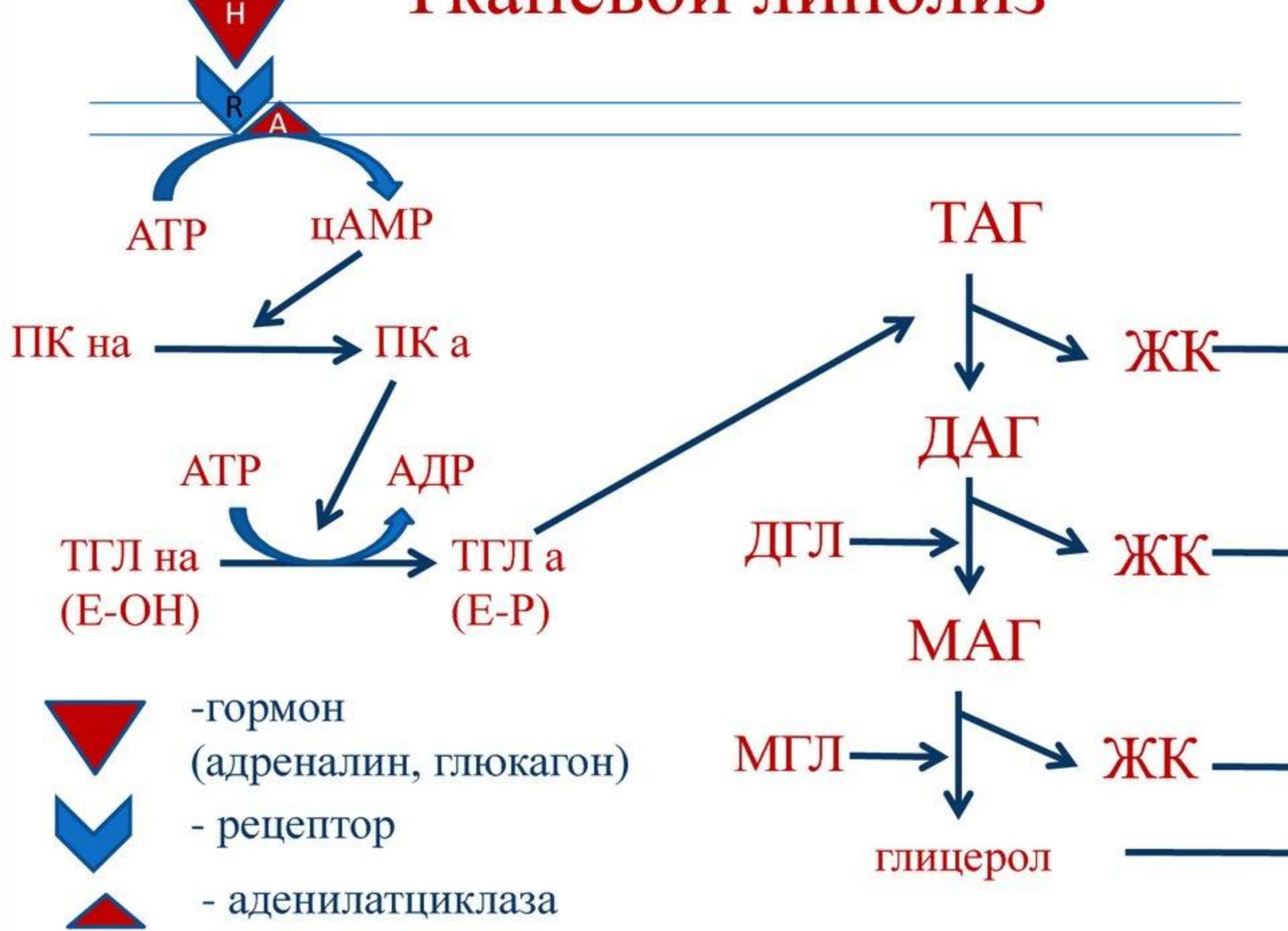
Кишечник-в составе ХМ незр.
выходят в лимфу



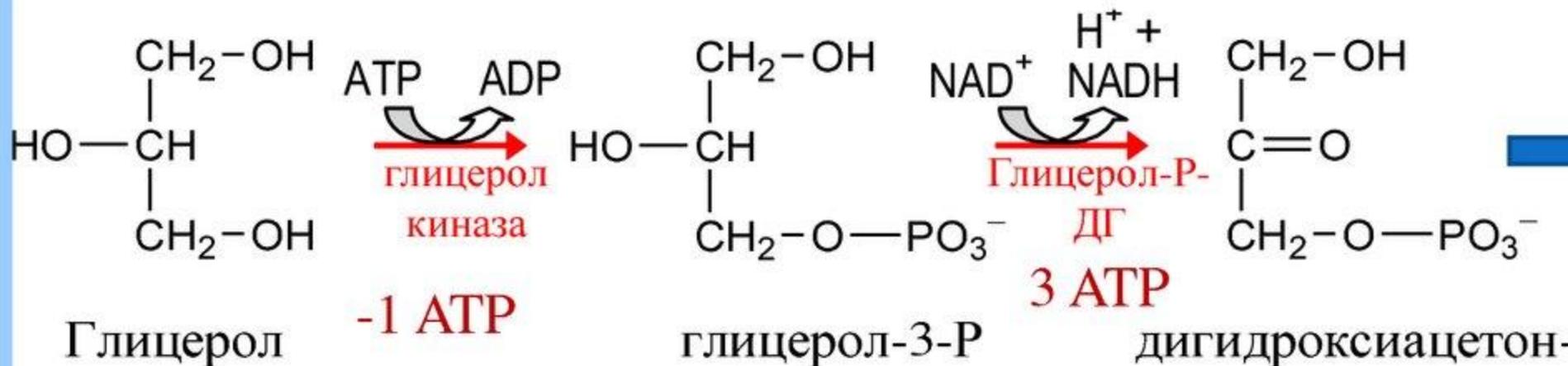
Катаболизм триацилглицеролов

Триацилглицеролы (нейтральные жиры) – важный резерв энергетического и пластического материала для организма. Основные их запасы сосредоточены в клетках белой жировой ткани – адипоцитах. У человека (мужчина) массой 70 кг запас жира составляет приблизительно 12 кг. Прекращение поступления продуктов гидролиза пищевых веществ из желудочно-кишечного тракта в кровь (постабсорбтивное состояние) стимулирует гидролиз триацилглицеролов (липолиз) в адипоцитах. Липолиз запускается глюкагоном, а при усиленной мышечной работе – адреналином.

ГЛАЗЕВОЙ ЛИПОЛИЗ



Окисление глицерола



Глицеральдегид-3-Р \longrightarrow 1,3-дифосфоглицерат \longrightarrow 3-фосфоглицерат

NADH (3 АТР) **1 АТР**

\longrightarrow 2-фосфоглицерат \longrightarrow фосфоенолпируват \longrightarrow пируват \longrightarrow

1 АТР **NADH (3 АТР)**

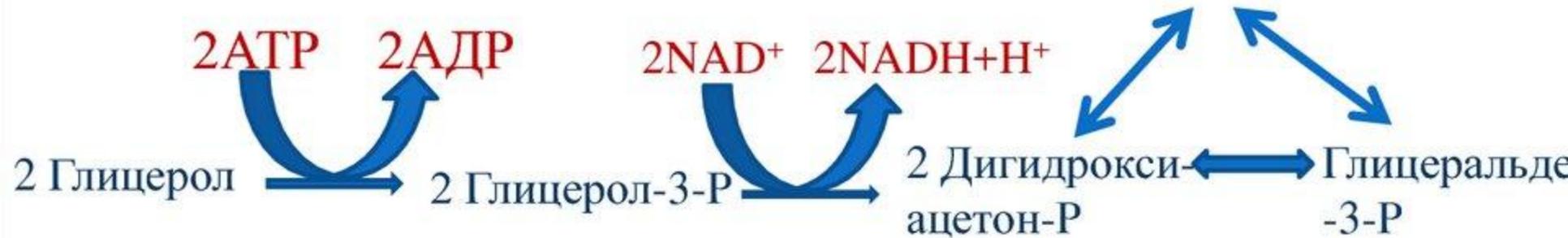
Ацетил-СоА \longrightarrow Цикл Кребса (12 АТР)

Энергетический баланс окисления глицерола 22 АТР

Использование глицерола

1. Глюконеогенез
2. Окисление
3. Синтез ТАГ в печени

Глюконеогенез из глицерола



Адреналин, глюкагон

- стимулируют липолиз (активируют триглицеридлипазу – фосфорилирование фермента);

Глюкокортикоиды (кортизол)

- стимулируют липолиз (индуцируют триглицеридлипазу);

Инсулин

- ингибирует липолиз (ингибирует триглицеридлипазу – дефосфорилирование фермента).

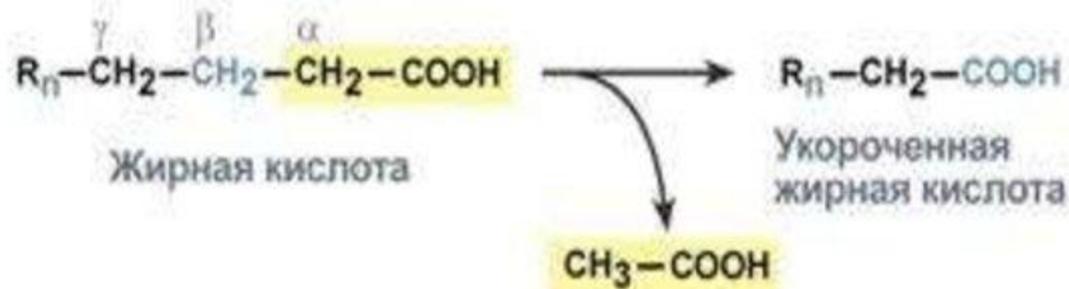
БЕТА-ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

(β-окисление)

- ▶ **β -Окисление жирных кислот** - специфический путь катаболизма жирных кислот, протекающий в матриксе митохондрий только в аэробных условиях и заканчивающийся образованием ацетил-КоА.
- ▶ Водород из реакций β -окисления поступает в ЦПЭ, а ацетил-КоА окисляется в цитратном цикле, также поставляющем водород для ЦПЭ.
- ▶ Поэтому β -окисление жирных кислот - важнейший метаболический путь, обеспечивающий синтез АТФ в дыхательной цепи.

β-окисление

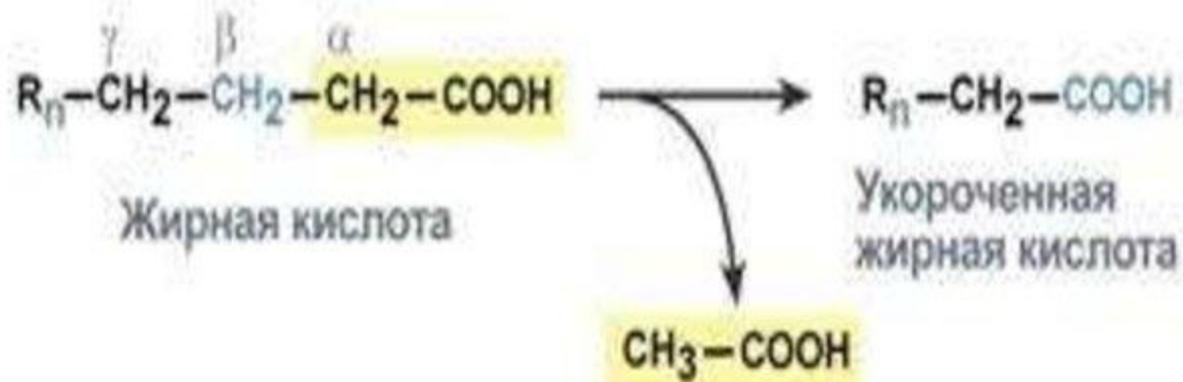
- Для преобразования энергии, заключенной в жирных кислотах, в энергию связей АТФ существует метаболический путь окисления жирных кислот до CO_2 и воды, тесно связанный с циклом трикарбоновых кислот и дыхательной цепью. Этот путь называется **β-окисление**, т.к. происходит окисление 3-го углеродного атома жирной кислоты (β-положение) в карбоксильную группу, одновременно от кислоты отщепляется ацетильная группа, включающая C^1 и C^2 исходной жирной кислоты.



В окисление жирных кислот

- ▶ 1. предельных с четным количеством атомов углерода
 - ▶ 2. предельных с нечетным количеством атомов углерода
 - ▶ 3. непредельных кислот
- 

β-окисление



- Реакции β-окисления происходят в **митохондриях** большинства клеток организма (кроме нервных клеток). Для окисления используются жирные кислоты, поступающие в цитозоль из крови или появляющиеся при липолизе собственных внутриклеточных триацилглицеринов.

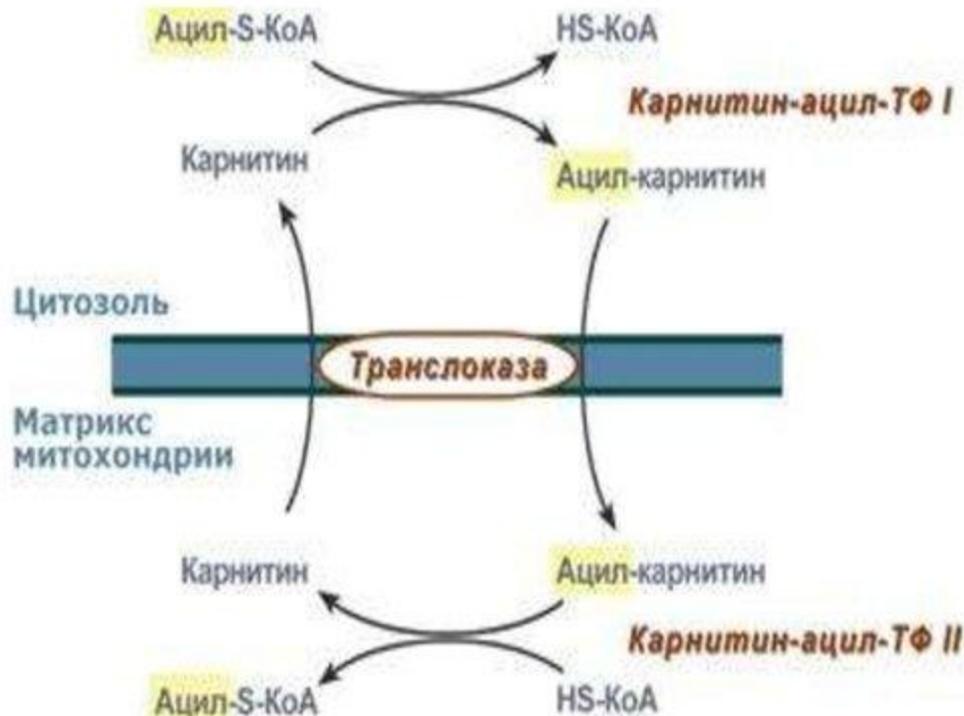
Стапы окисления жирных кислот

- 1. Прежде, чем проникнуть в матрикс митохондрий и окислиться, жирная кислота должна **активироваться** в цитозоле. Это осуществляется присоединением к ней коэнзима А с образованием ацил-S-КоА. Ацил-S-КоА является высокоэнергетическим соединением. Необратимость реакции достигается гидролизом дифосфата на две молекулы фосфорной кислоты.

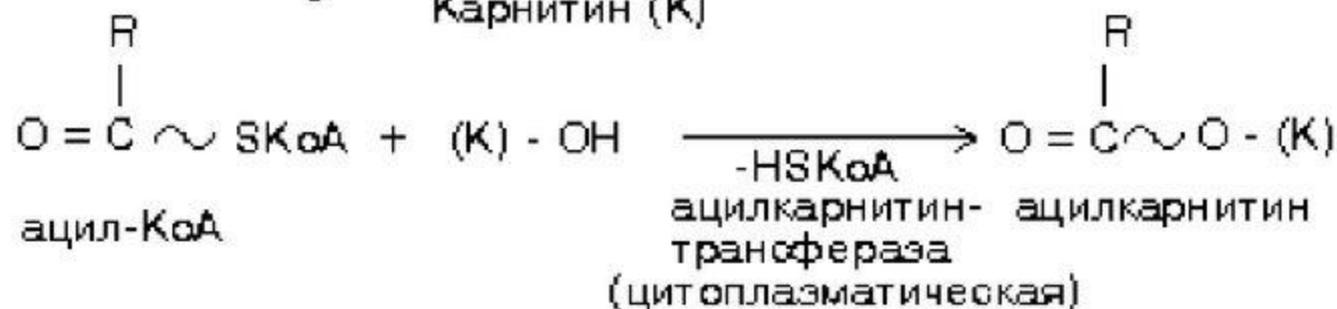
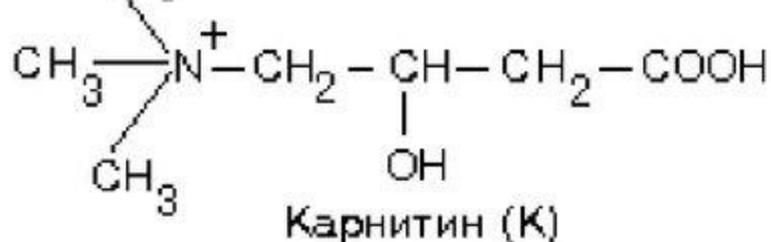


Стадии окисления жирных кислот

- 2. Ацил-S-CoA не способен проходить через митохондриальную мембрану, поэтому существует способ его переноса в комплексе с витаминоподобным веществом карнитином. На наружной мембране митохондрий имеется фермент **карнитин-ацилтрансфераза I**.



Карнитин синтезируется в печени и почках, затем транспортируется в остальные органы. Во **внутриутробном** периоде и в **первые годы** жизни значение карнитина для организма чрезвычайно велико. Энергообеспечение нервной системы **детского** организма и, в частности, головного мозга осуществляется за счет двух параллельных процессов: карнитин-зависимого окисления жирных кислот и аэробного окисления глюкозы. Карнитин необходим для роста головного и спинного мозга, для взаимодействия всех отделов нервной системы, ответственных за движение и взаимодействие мышц. Существуют исследования, связывающие с недостатком карнитина **детский церебральный паралич** и феномен "**смерть в колыбели**".

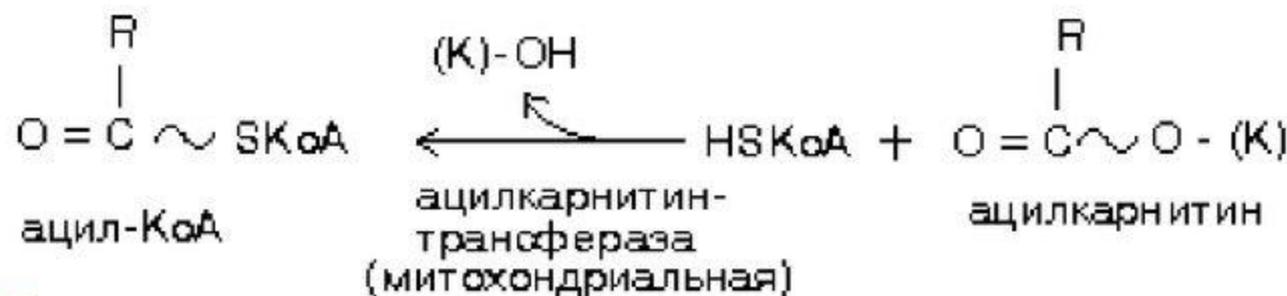


Фермент ацилкарнитинтрансфераза подвержен аллостерической регуляции. Его аллостерическим ингибитором является малонил-КоА. Малонил-КоА - это промежуточный продукт синтеза ЖК.

ЦИТОПЛАЗМА

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ МЕМБРАНА

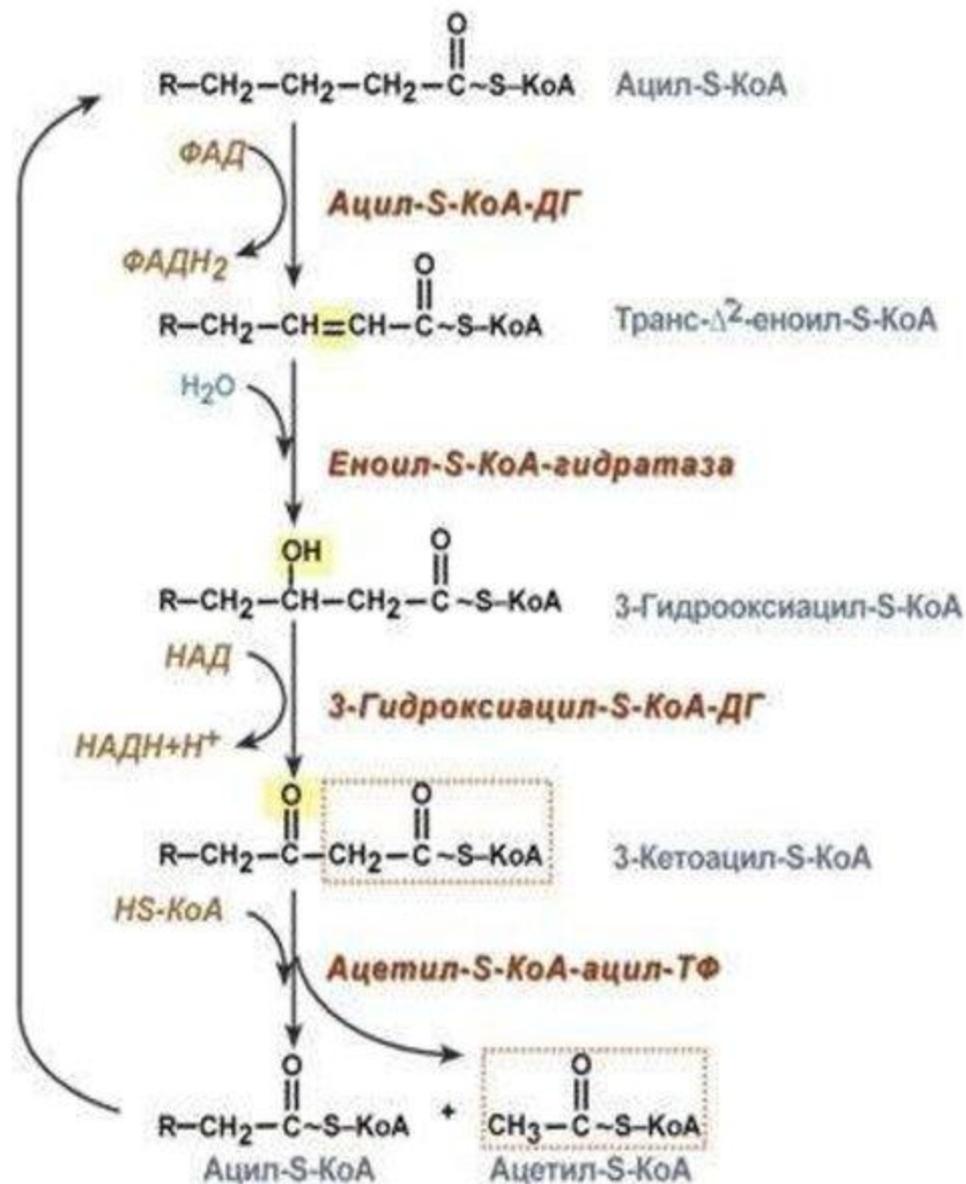
МИТОХОНДРИИ

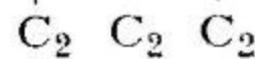
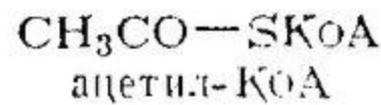
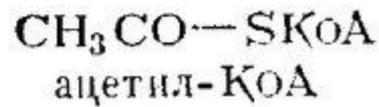
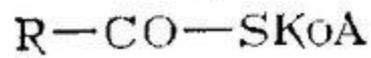
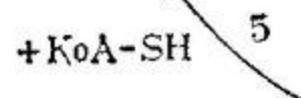
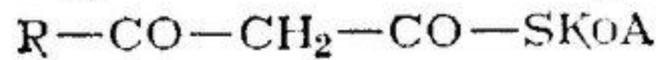
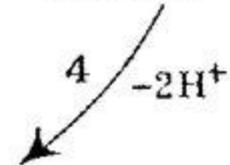
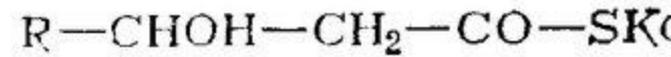
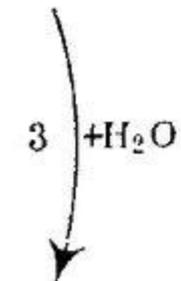
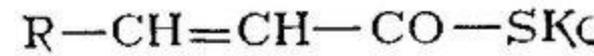
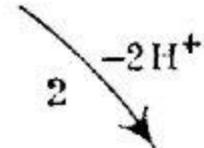
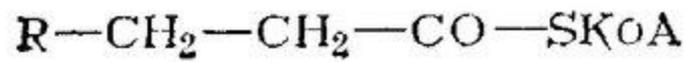
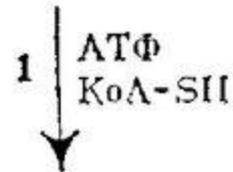


- ▶ β - окисление предельных жирных кислот с четным количеством атомов углерода

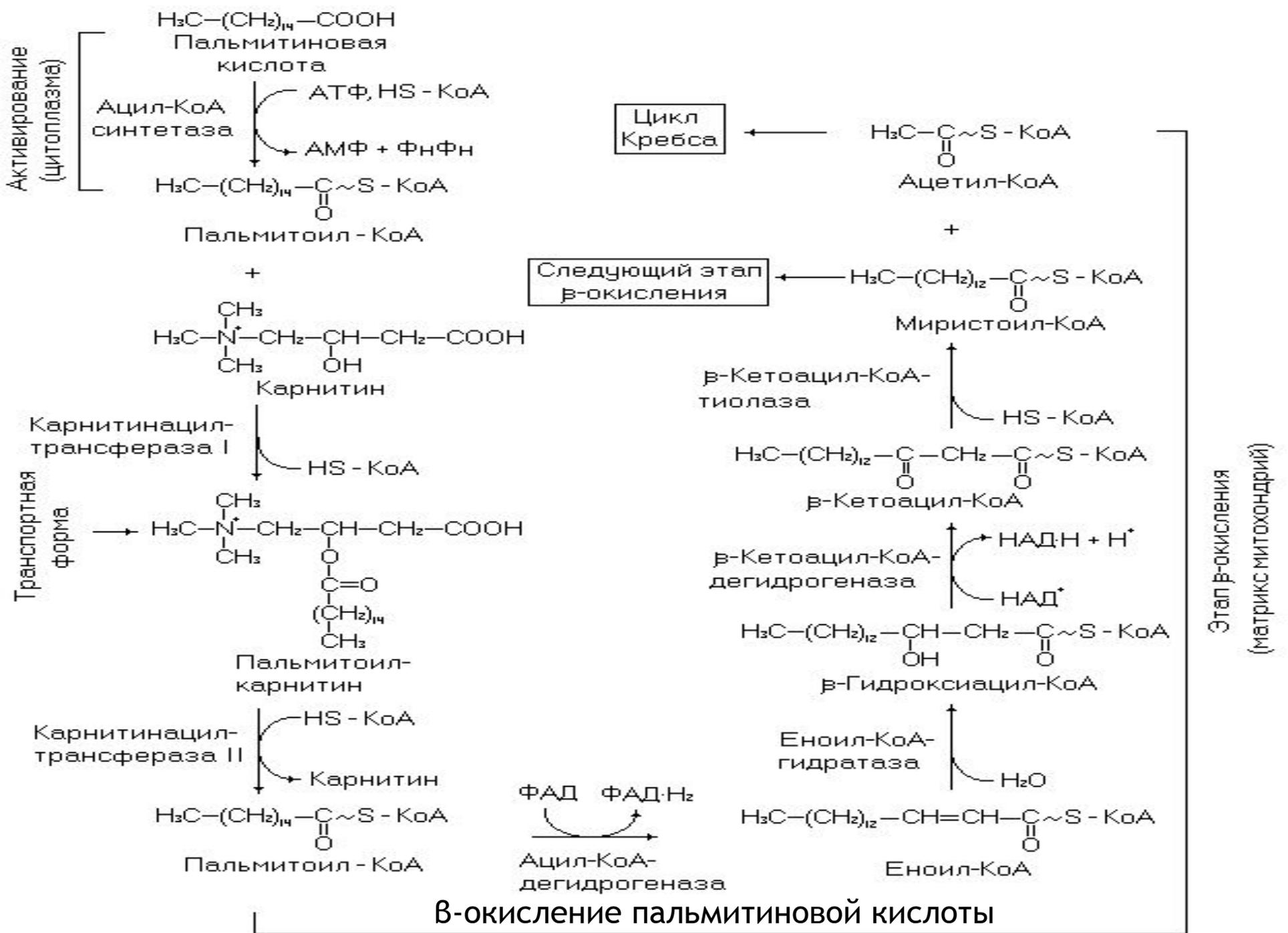
Стадии окисления жирных кислот

- 3. После связывания с карнитином жирная кислота переносится через мембрану транслоказой. Здесь на внутренней стороне мембраны фермент карнитин-ацилтрансфераза II вновь образует ацил-S-КоА который вступает на путь β -окисления.
- 4. Процесс собственно β -окисления состоит из 4-х реакций, повторяющихся циклически. В них последовательно происходит **окисление** (ацил-S-КоА-дегидрогеназа), **гидратирование** (еноил-S-КоА-гидратаза) и вновь **окисление** 3-го атома углерода (гидроксиацил-S-КоА-дегидрогеназа). В последней, трансферазной, реакции от жирной кислоты отщепляется ацетил-S-КоА. К оставшейся (укороченной на два углерода) жирной кислоте присоединяется HS-КоА, и она возвращается к первой реакции. Все повторяется до тех пор, пока в последнем цикле не образуются два ацетил-S-КоА.





Продуктами каждого цикла β -окисления являются $FADH_2$, $NADH$ и ацетил-КоА. Хотя реакции в каждом "цикле" одни и те же, остаток кислоты, который входит в каждый последующий цикл, короче на 2 углеродных атома. В последнем цикле окисляется жирная кислота из 4 атомов углерода, поэтому образуются 2 молекулы ацетил-КоА, а не 1, как в предыдущих.



Общая схема превращения веществ энергетического обмена



2. Особенности β -окисления насыщенных жирных кислот с нечетным количеством атомов углерода

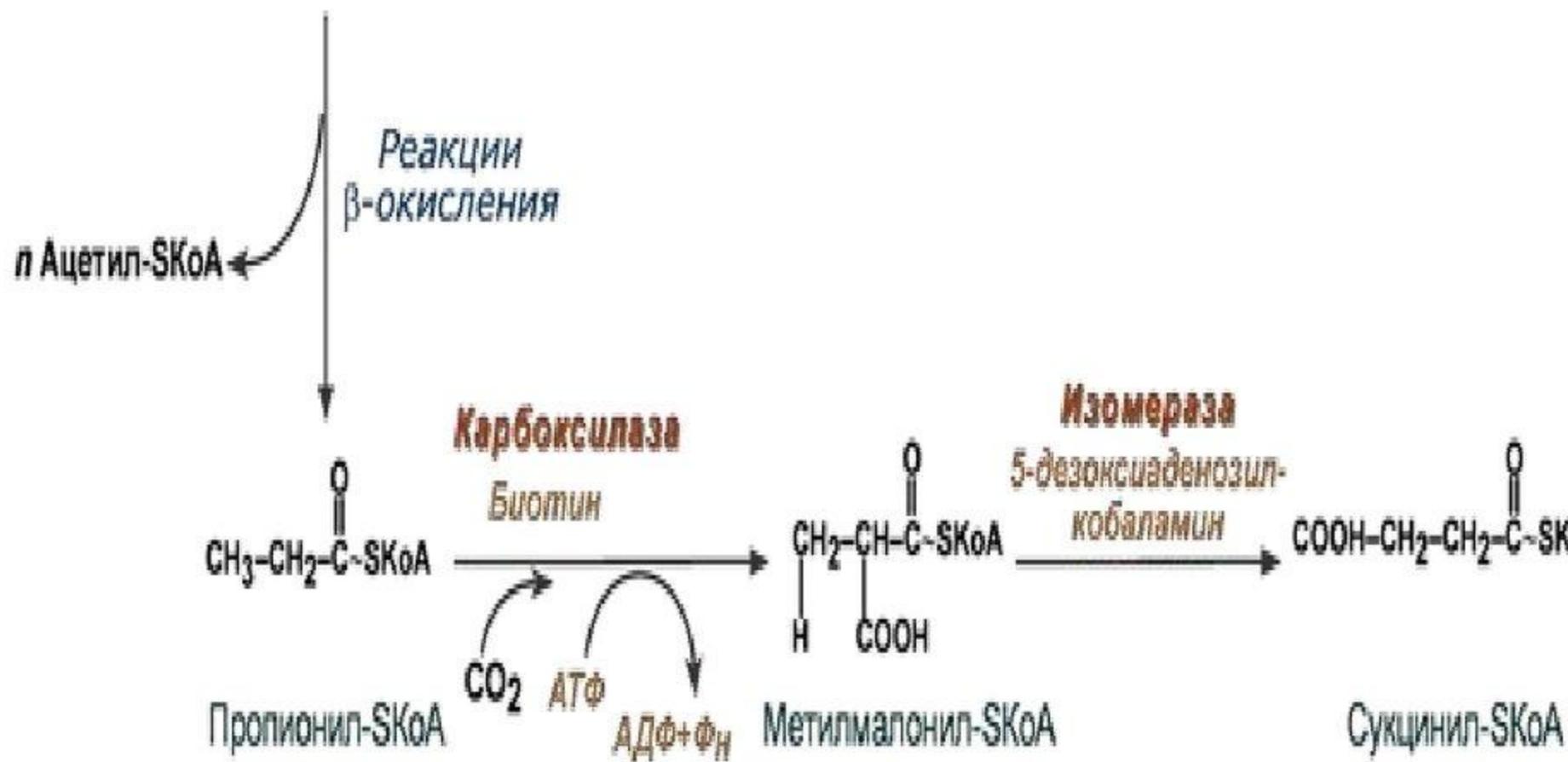
Жирные кислоты с **нечетным** числом углеродов поступают в организм с растительной пищей и морепродуктами.

Их окисление происходит по обычному пути до последней реакции, в которой образуется пропионил-SКоА.

Суть превращений пропионил-SКоА сводится к его карбоксилированию, изомеризации и образованию сукцинил-SКоА.

В этих реакциях участвуют **биотин** (витамин H) и 5-дезоксаденозилкобаламин (**витамин B₁₂**).

Жирные кислоты
с нечетным числом
атомов углерода



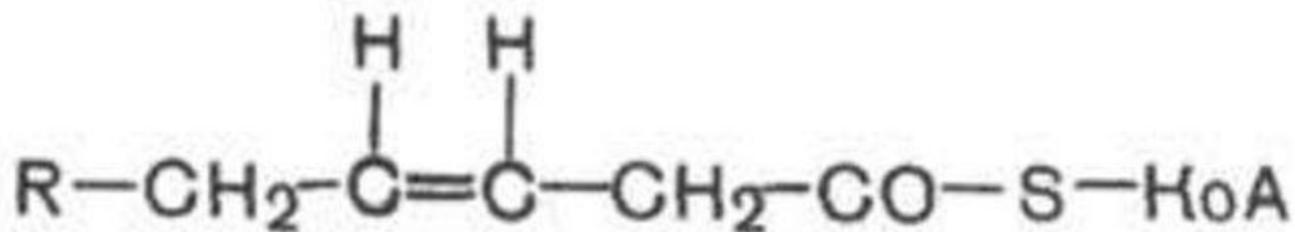
3. Особенности β -окисления ненасыщенных жирных кислот

- ▶ Ненасыщенные жирные кислоты распадаются на молекулы ацетил-КоА так же, как и насыщенные - путем бета-окисления, однако при этом необходимо действие дополнительных ферментов (двух в случае полиненасыщенных к-т).
- ▶ Это связано с тем, что ферменты бета-окисления действуют лишь на транс-конфигурацию двойной связи и на L-форму гидроксикислоты, в то же время ненасыщенные жирные к-ты содержат цис-конфигурацию двойной связи, а в процессе их бета-окисления на стадии гидратации возникает D-гидроксикислота. Дополнительные ферменты: 1) 3,4-цис-2,3-транс-еноил-КоА-изомераза – превращает цис-форму двойной связи в транс-форму одновременно происходит перемещение двойной связи из положения 3,4 и положения 2,3; 2) 3-гидроксиацил-КоА-эпимераза – превращает D-гидроксикислоту в ее эпимер (L-гидроксикислоту).

жирных кислот

- ▶ Около половины жирных кислот в организме ненасыщенные. β -Окисление этих кислот идёт обычным путём до тех пор, пока двойная связь не окажется между третьим и четвёртым атомами углерода. Затем фермент еноил-КоА изомераза перемещает двойную связь из положения 3-4 в положение 2-3 и изменяет цис-конформацию двойной связи на транс-, которая требуется для α -окисления. В этом цикле α -окисления первая реакция дегидрирования не происходит, так как двойная связь в радикале жирной кислоты уже имеется. Далее циклы β -окисления продолжаются, не отличаясь от обычного пути.

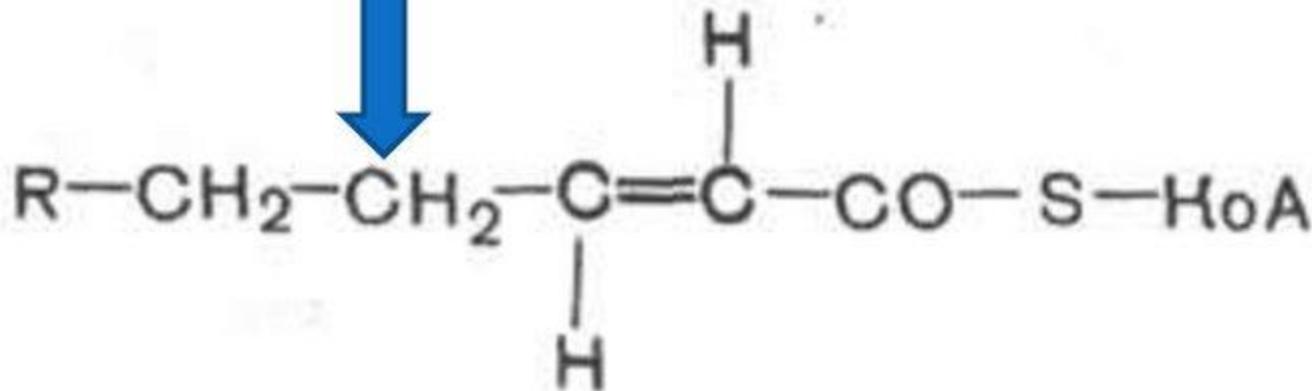
ненасыщенных жирных кислот



$\Delta^{3,4}$ -цис-Еноил-КоА



$\Delta^{3,4}$ -цис \rightarrow $\Delta^{2,3}$ -транс-
еноил-КоА-изомераза



$\Delta^{2,3}$ -транс-Еноил-КоА

пероксисомах

- Характерно для ЖК с 20-26 атомами углерода.
- Особенности – первая реакция:



- Количество пероксисом растет при сахарном диабете, голодании, при приеме аспирина, гиполипемических препаратов.
- Отсутствие пероксисом – синдром Zellweger: накопление ЖК с длинной цепью, смерть в первые месяцы жизни.

α -окисление жирных кислот

- ▶ В липидах мозга и других отделах нервной ткани преобладают жирные кислоты с очень длинной цепью - более 20 углеродных атомов. Они окисляются по типу α -окисления, при котором от жирной кислоты отщепляется по одному атому углерода, выделяющемуся в виде CO_2 .
- ▶ Этот путь катаболизма жирных кислот не связан с синтезом АТФ.

ω -окисление жирных кислот

Приводит к образованию дикарбоновых кислот

**Биоэнергетика окисления
предельных
и непредельных жирных
кислот с четным числом
углеродных атомов**

Окисление жирных кислот осуществляется с целью трансформации выделившейся при этом энергии в энергию макроэргических связей АТФ. Исходя из этого, биохимиков больше интересует не вся энергия, а та её часть, которая реализуется в синтезируемых молекулах АТФ. Расчет биоэнергетики окисления жирной кислоты можно вести путем алгебраического сложения всех образовавшихся и использованных молекул восстановленных коферментов, выражая их в эквивалентах АТФ, а также участвующих в реакциях нуклеозидтрифосфатов.

Для такого расчета необходимо написать все реакции метаболических путей окисления, что требует хорошего знания этих реакций и массу времени для расчета. Этот процесс можно упростить, используя математическое моделирование процессов.

Для выведения уравнения можно использовать формулу 1

$$n = m/2 \cdot 10 + (m/2 - 1) \cdot 4 - 2$$

Где n – количество запасаемых эквивалентов АТФ;

m – количество углеродных атомов в жирной кислоте;

$m/2$ – количество молекул ацетил-КоА образующихся в процессе β -окисления;

10 – количество эквивалентов АТФ образующихся при окислении ацетил-КоА в цикле Кребса (3 НАДН + 3 Н⁺, 1 ФАДН₂, 1 ГТФ);

$(m/2 - 1)$ – число этапов β -окисления;

4 – количество эквивалентов АТФ запасаемых на каждом этапе (1 НАДН + Н⁺, 1 ФАДН₂);

2 – количество эквивалентов АТФ потраченное на активирование жирной кислоты.

Решение уравнения 1 приводит к выражению 2

$$\underline{n = 7m - 6}$$

Используя уравнение 2 можно рассчитать биоэнергетику окисления предельной, жирной кислоты с четным числом углеродных атомов от C_4 и более.

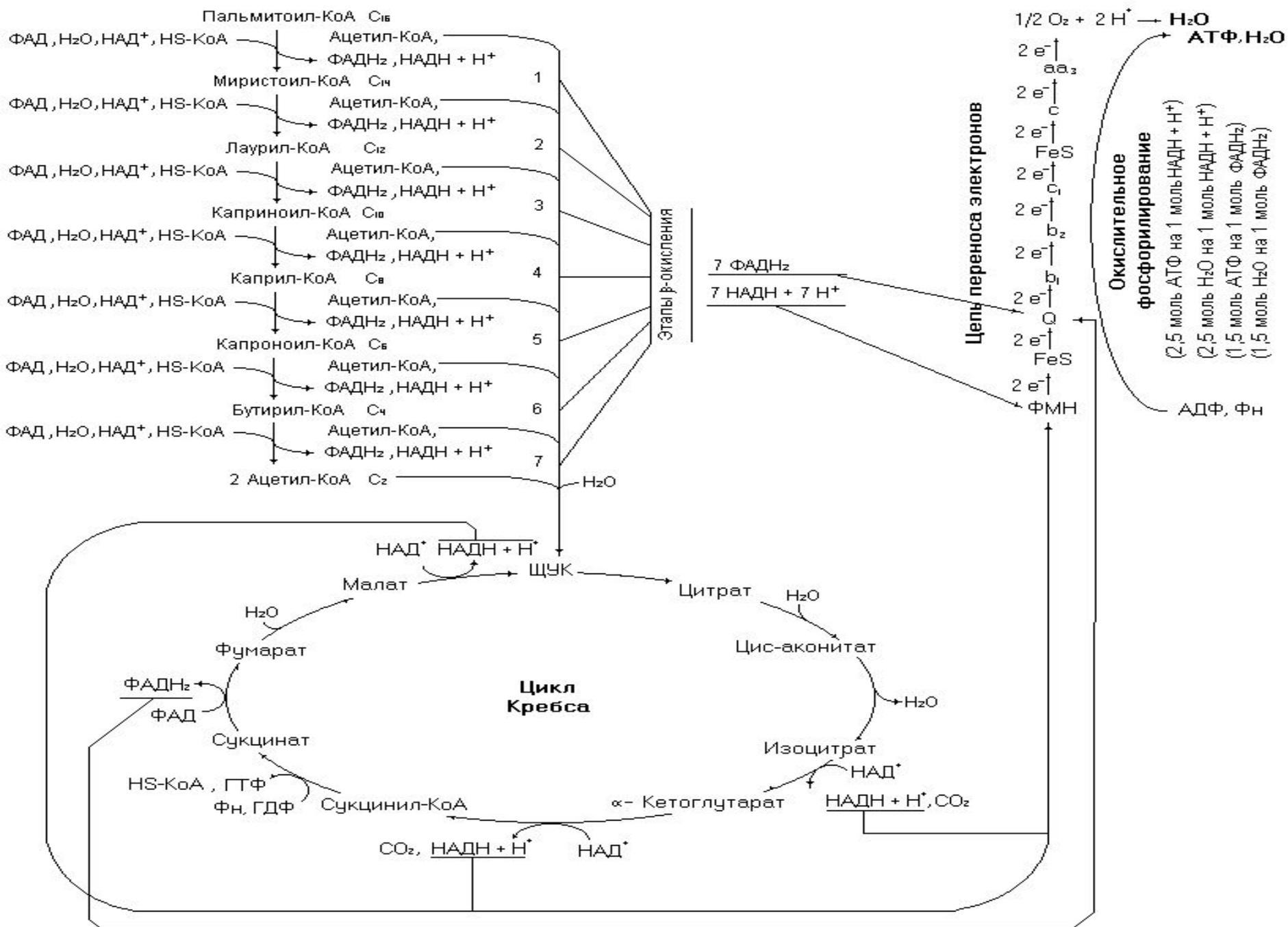
В случае расчета биоэнергетики окисления непредельной, жирной кислоты уравнение 2 преобразуется в следующее выражение 3

$$\underline{n = 7m - 1,5 a - 6}$$

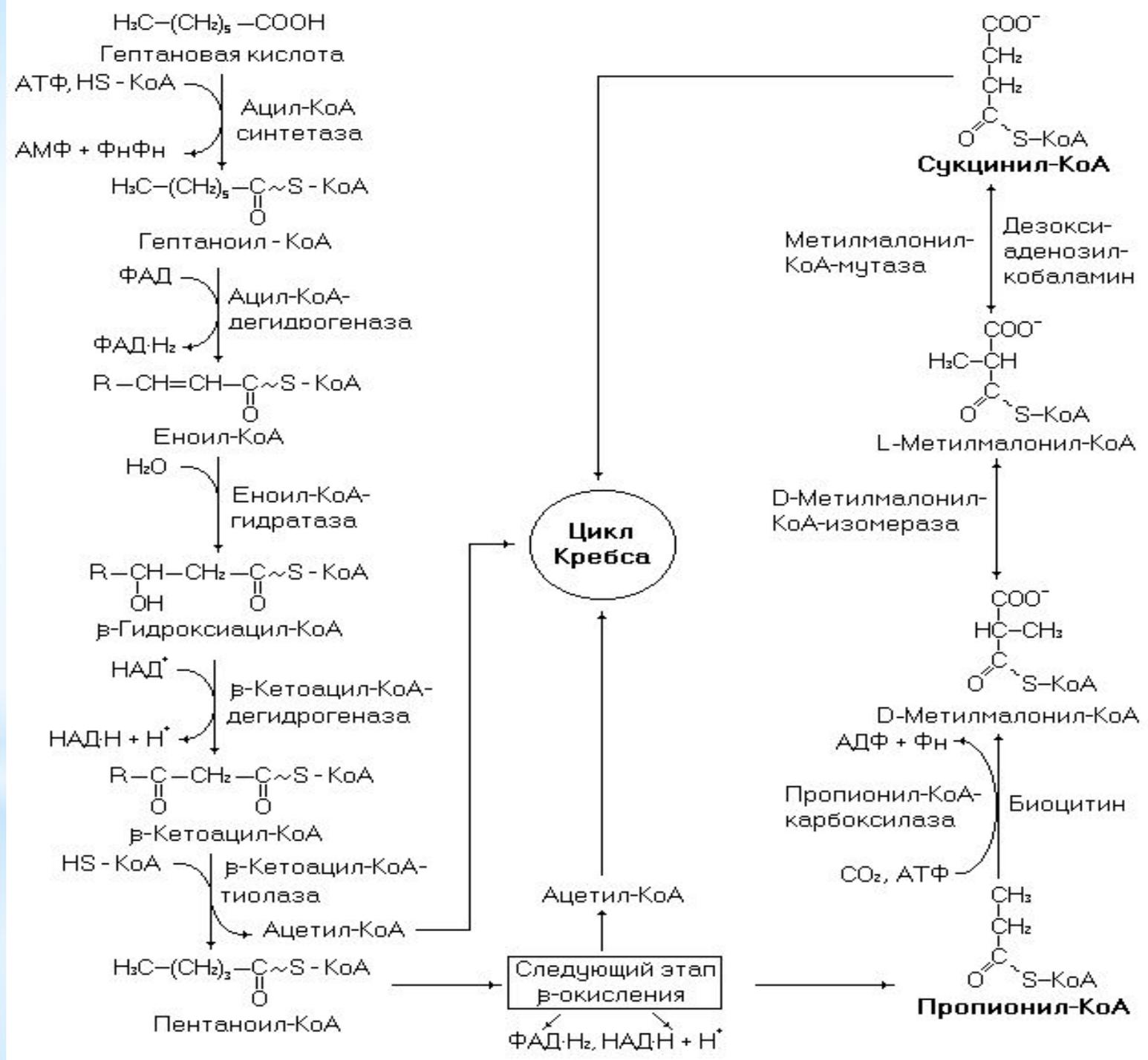
Где «а» количество двойных связей в жирной кислоте. Уравнение 3 универсально для расчета биоэнергетики предельных и непредельных, жирных кислот с четным числом углеродных атомов, так как при «а» равном нулю выражение возвращается к уравнению 2.

**Водный баланс
окисления
предельных жирных
кислот с четным
числом углеродных
атомов**

В процессе окисления жирной кислоты используются и образуются молекулы воды, при этом количество образовавшейся воды превышает её использование. Как и в случае расчета биоэнергетики окисления жирной кислоты можно идти двумя путями: написать все реакции пути и подсчитать алгебраическую сумму или вывести общее уравнение. Исходя из схемы окисления жирной кислоты видно, что 1 молекула воды тратится на каждом этапе β -окисления и две молекулы в цикле Кребса при окислении ацетил-КоА, а образуется она в ЦПЭ и окислительном фосфорилировании



Катаболизм гептановой кислоты



Регуляция

β -окисление активируют: глюкагон, адреналин, ЖК, НАД⁺, АДФ:

Голод, физическая нагрузка \rightarrow \uparrow глюкагон, \uparrow адреналин \rightarrow липолиз ТГ в адипоцитах \rightarrow \uparrow ЖК в крови \rightarrow \uparrow β -окисление
аэробных условиях в мышцах, печени \rightarrow \uparrow АТФ;

\uparrow АТФ, \uparrow НАДН₂ 
 \uparrow Ацетил-КоА \rightarrow \uparrow цитрат, \uparrow ЖК \rightarrow \downarrow гликолиз \rightarrow \uparrow экономию
глюкозы для нервной ткани, эритроцитов и т.д.

β -окисление ингибируют: инсулин, НАДН₂, АТФ.

Пища \rightarrow \uparrow инсулин \rightarrow \uparrow гликолиз \rightarrow \uparrow Ацетил-КоА \rightarrow \uparrow синтез
малонил-КоА и ЖК, \uparrow малонил-КоА \rightarrow
 \downarrow карнитинацилтрансферазы I в печени \rightarrow \downarrow транспорт ЖК
матрикс митохондрий \rightarrow \downarrow ЖК в матриксе \rightarrow \downarrow β -окисление
ЖК

Биосинтез жирных кислот

- Локализация процесса – печень, жировая ткань, лактирующая молочная железа.
- Происходит в цитоплазме.
- Субстрат – **ацетил-СоА**, образующийся при окислении глюкозы в абсорбтивном периоде.

Этапы:

1. Транспорт ацетил-СоА из митохондрий в цитоплазму;
2. Синтез малонил-СоА;
3. Собственно-биосинтез ЖК.

Синтез жирных кислот осуществляется на мембранах гладкого эндоплазматического ретикулума (ГЭР) ассоциированным с ним мультиферментным конъюгатом синтетазы жирных кислот. Строительным материалом для синтеза жирных кислот является ацетил-КоА. Это соединение образуется в митохондриях в процессе окисления углеводов, липидов, аминокислот, однако в синтезе, главным образом, участвует ацетил-КоА, образованный из углеводов. Внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для ацетил-КоА, поэтому для его выведения в цитозоль используется цитратный челнок

Синтез жирных кислот

1. Происходит главным образом в жировой ткани, молочной железе и печени.
2. Местом синтеза жирных кислот является цитоплазма.
3. Для синтеза жирных кислот необходимы ацетил-КоА, АТФ, НАДФН.
4. Синтез жирных кислот происходит циклически. В начале каждого цикла из ацетил-КоА и углекислого газа с затратой АТФ образуется малонил-КоА.
5. Перенос ацетил-КоА в цитоплазму происходит в составе цитрата, который образуется в митохондриях под действием цитратсинтазы с использованием оксалоацетата.
6. Для синтеза одной молекулы C_{16} потребуется 8 молекул ацетил-КоА, (из которых 7 проходят стадию образования малонил-КоА), 7 АТФ и 14 НАДФН.

Транспорт ацетил-КоА

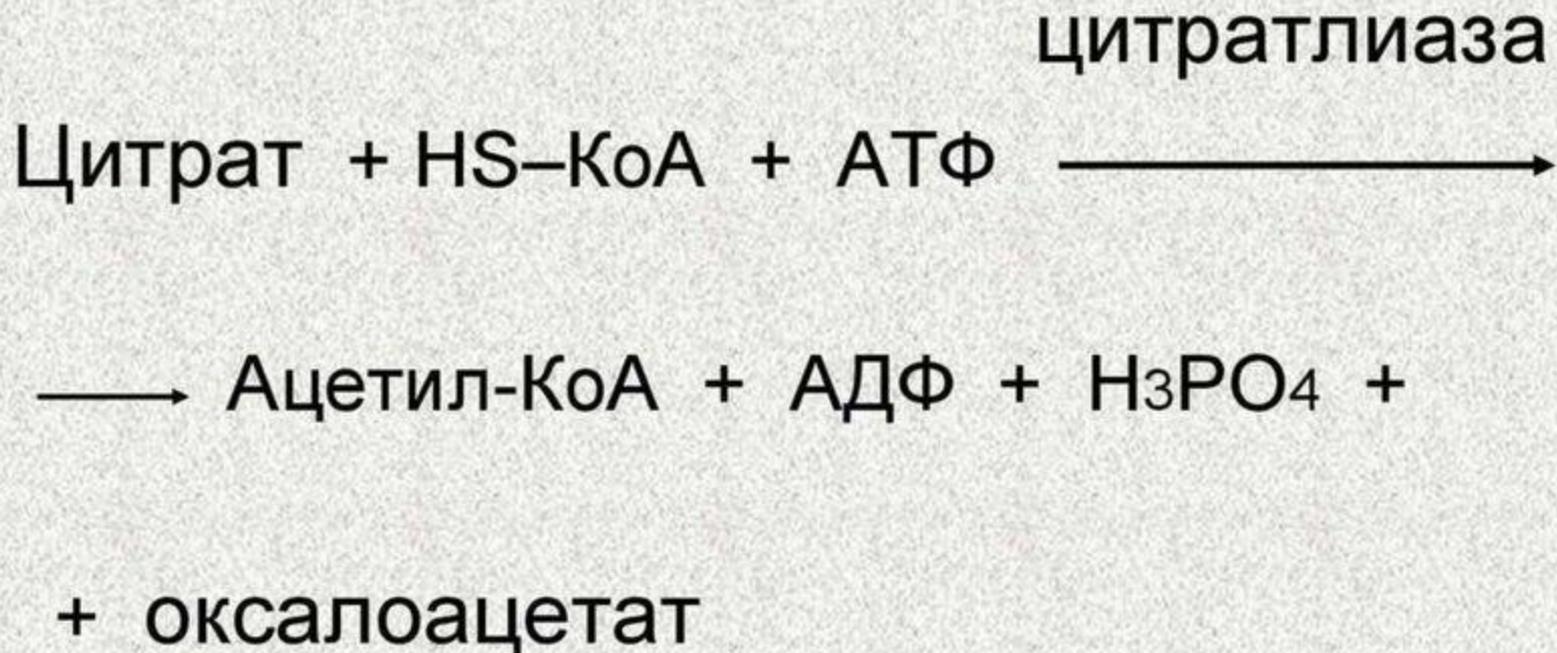
Ацетил-КоА + оксалоацетат + НОН \longrightarrow

Цитратсинтаза



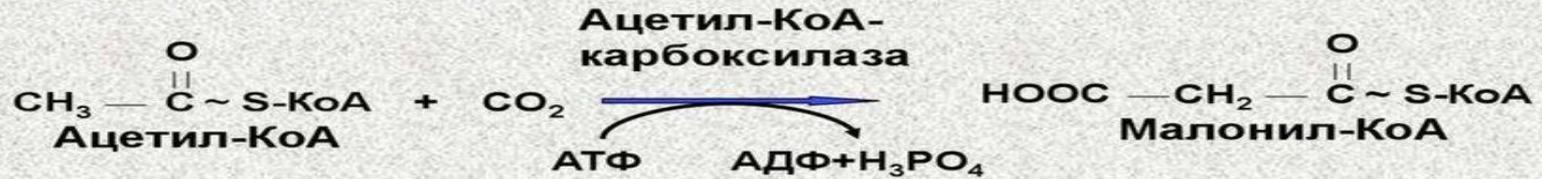
цитрат + HS-КоА

Транспорт ацетил-КоА



Ход реакций синтеза жирных кислот

На каждом витке



Синтез малонил-СоА

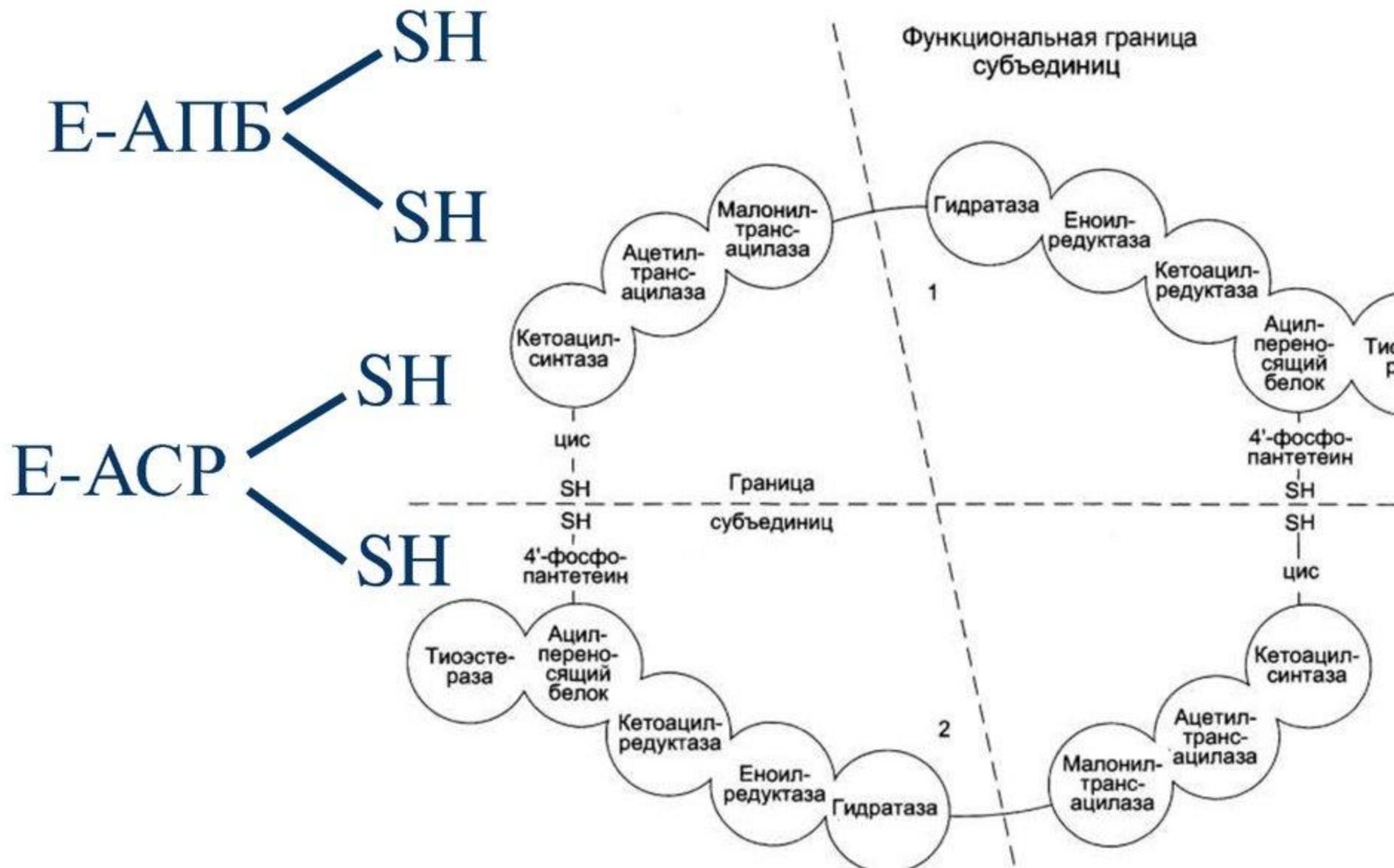


Простетическая группа фермента — **биотин (витамин Н)**

Собственно-биосинтез жирных кислот

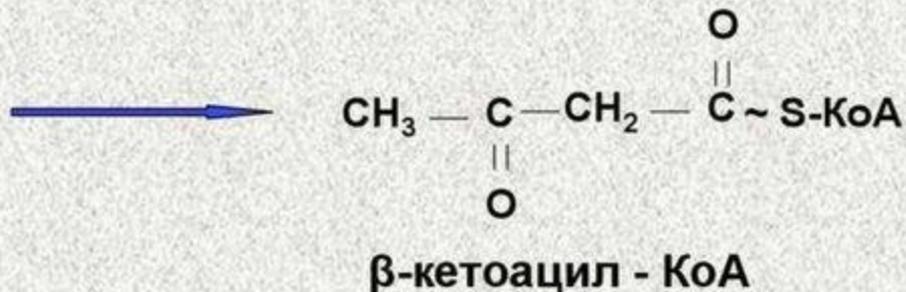
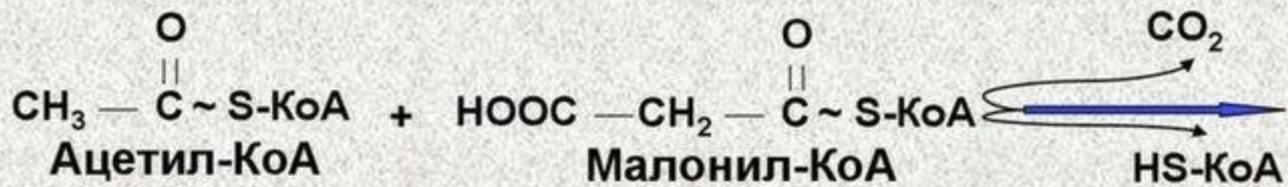
- Происходит под действием мультиферментного комплекса, **синтаза жирных кислот (пальмитат синтаза)**, состоящего из 7 ферментов, связанных с **ацилпереносящим белком (АПБ) – acyl carrier protein (ACP)**.
- Пальмитат синтаза имеет две свободные HS-группы (одна HS-группа принадлежит цистеину второго фермента, а вторая – фосфопантетеиновому остатку, связанного с АПБ).

Синтаза жирных кислот



Ход реакций синтеза жирных кислот

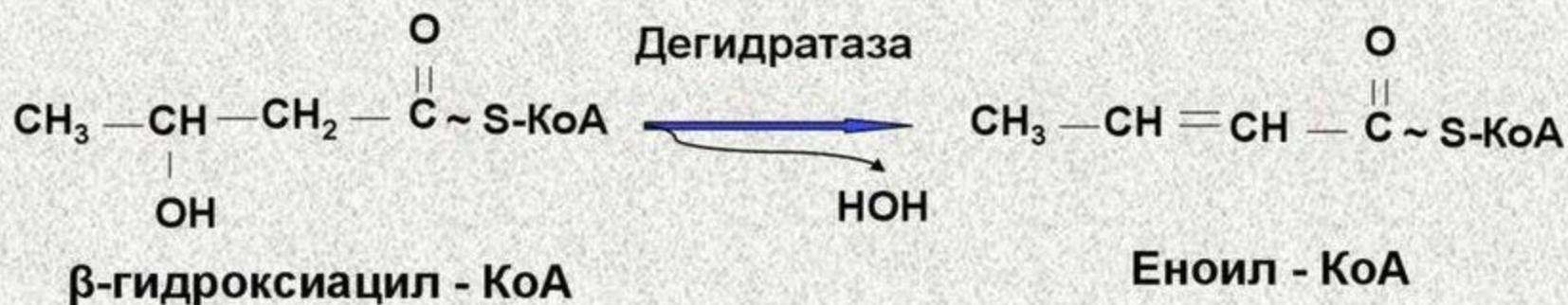
1-ый виток:



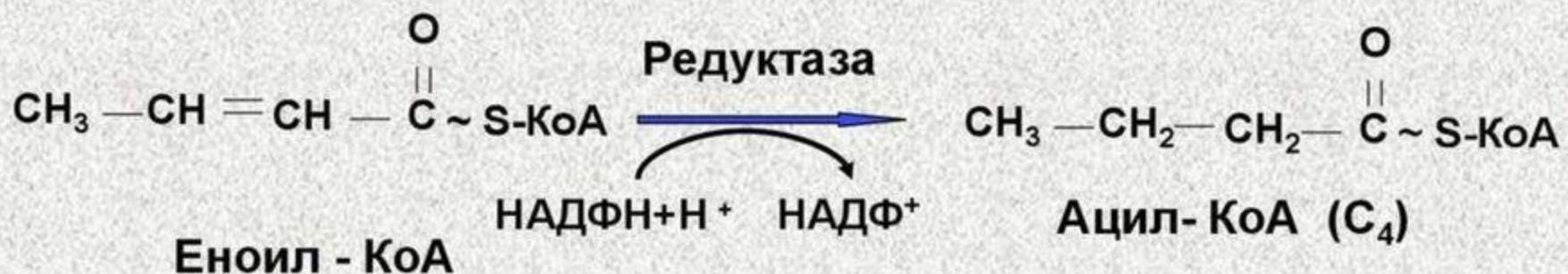
Ход реакций синтеза жирных кислот



Ход реакций синтеза жирных кислот

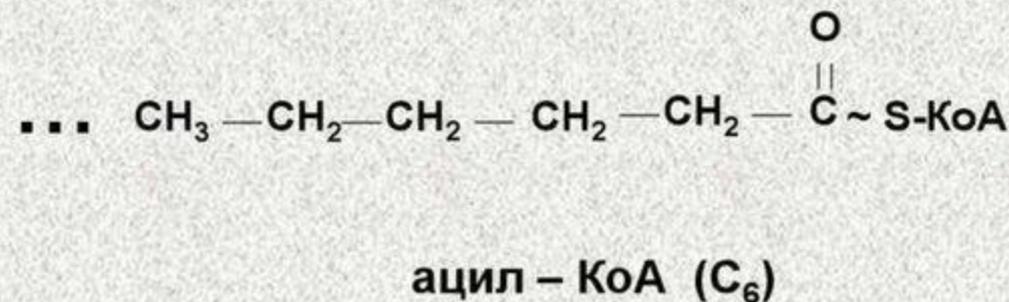
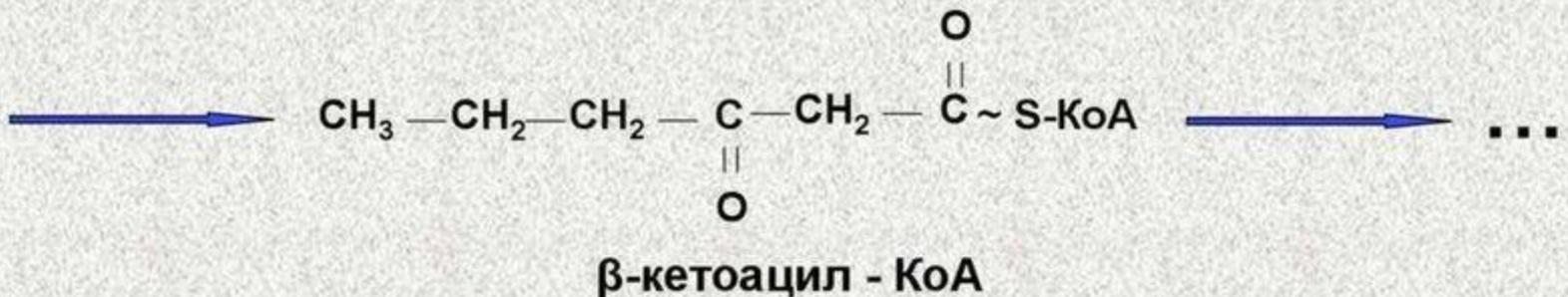
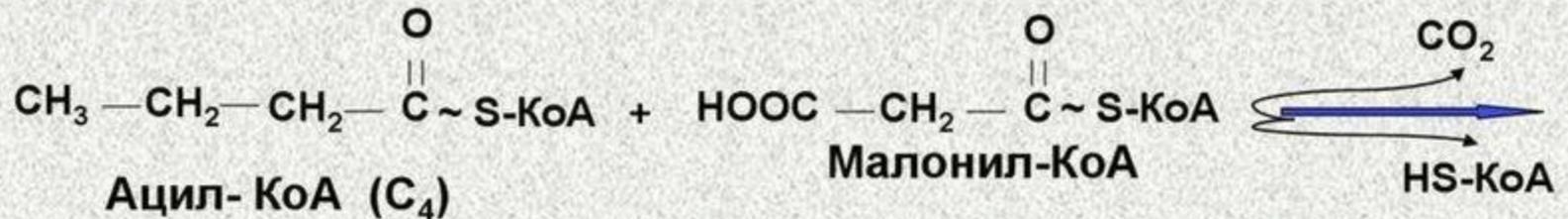


Ход реакций синтеза жирных кислот



Ход реакций синтеза жирных кислот

2-ой виток:



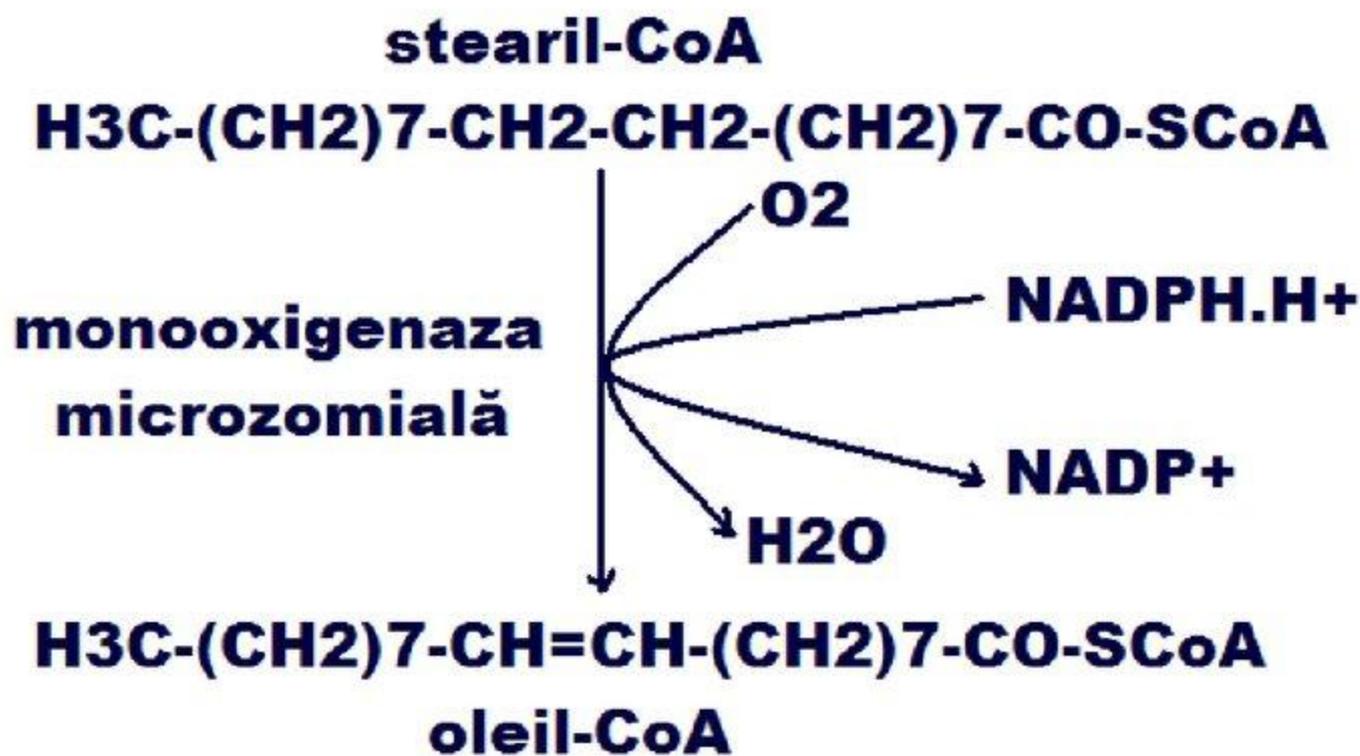
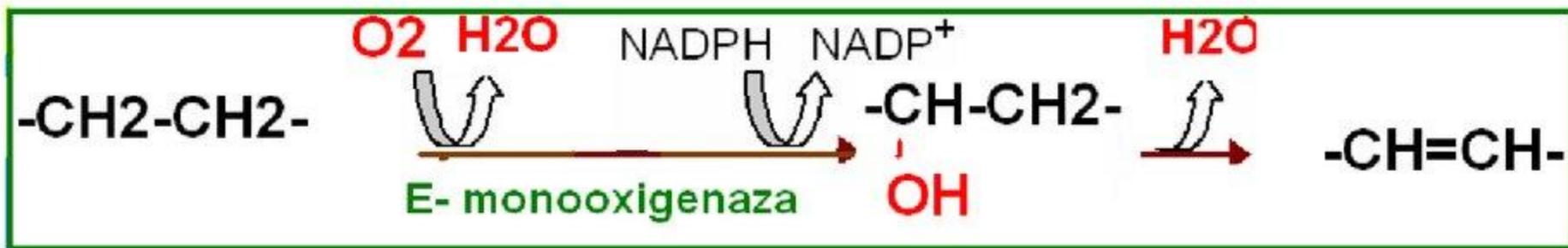
Элонгация (удлинение) жирных кислот

- Происходит в ЭР под действием энзиматической системы **ЭЛОНГаза**.
- Удлинение цепи жирной кислоты происходит путем последовательного присоединения к соответствующему ацил-СоА двухуглеродных фрагментов от малонил-СоА при участии НАДФН.

Синтез ненасыщенных жирных кислот

- Моноеновые жирные кислоты – пальмитоолеиновая и олеиновая – синтезируются из пальмитиновой и стеариновой кислот под действием фермента **десатураза**.
- Процесс протекает в ЭР клеток печени и жировой ткани при участии молекулярного кислорода, НАДФН, цитохрома *b5*, ФАД.

Синтез ненасыщенных жирных кислот



- Десатураза млекопитающих может образовывать двойные связи только на участке цепи жирной кислоты от 9-го до 1-го углеродных атомов.
- Поэтому в организме млекопитающих, в том числе и человека, не синтезируются линолевая (18:2; 9,12) и линоленовая (18:3; 9,12,15) кислоты – **незаменимые жирные кислоты**.
- Арахидоновая кислота (20:4; 5,8,11,14) у большинства млекопитающих синтезируется из линолевой кислоты.

Регуляция биосинтеза жирных кислот

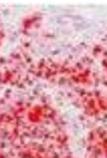
Основной регуляторный фермент –

ацетил-СоА карбоксилаза

1. **Цитрат** – активатор, **пальмитоил-СоА** – ингибитор (ассоциация-диссоциация фермента)
2. Глюкагон, адреналин ингибируют фермент, инсулин – активирует (фосфорилирование – дефосфорилирование фермента).
3. Индукция синтеза фермента под действием **инсулина (при потреблении богатой углеводами пищи)**.

Отличия биосинтеза жирных кислот от их окисления

1. Процесс протекает в цитоплазме клетки
2. Идет с потреблением энергии за счет АТФ
3. Требуется **НАДФН Н⁺**, который образуется в пентозофосфатном пути окисления глюкозы или при работе малик-фермента
4. Необходимо «стартовое» соединение **малонил-КоА**

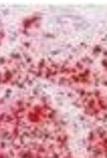


Суммарное уравнение синтеза пальмитиновой кислоты

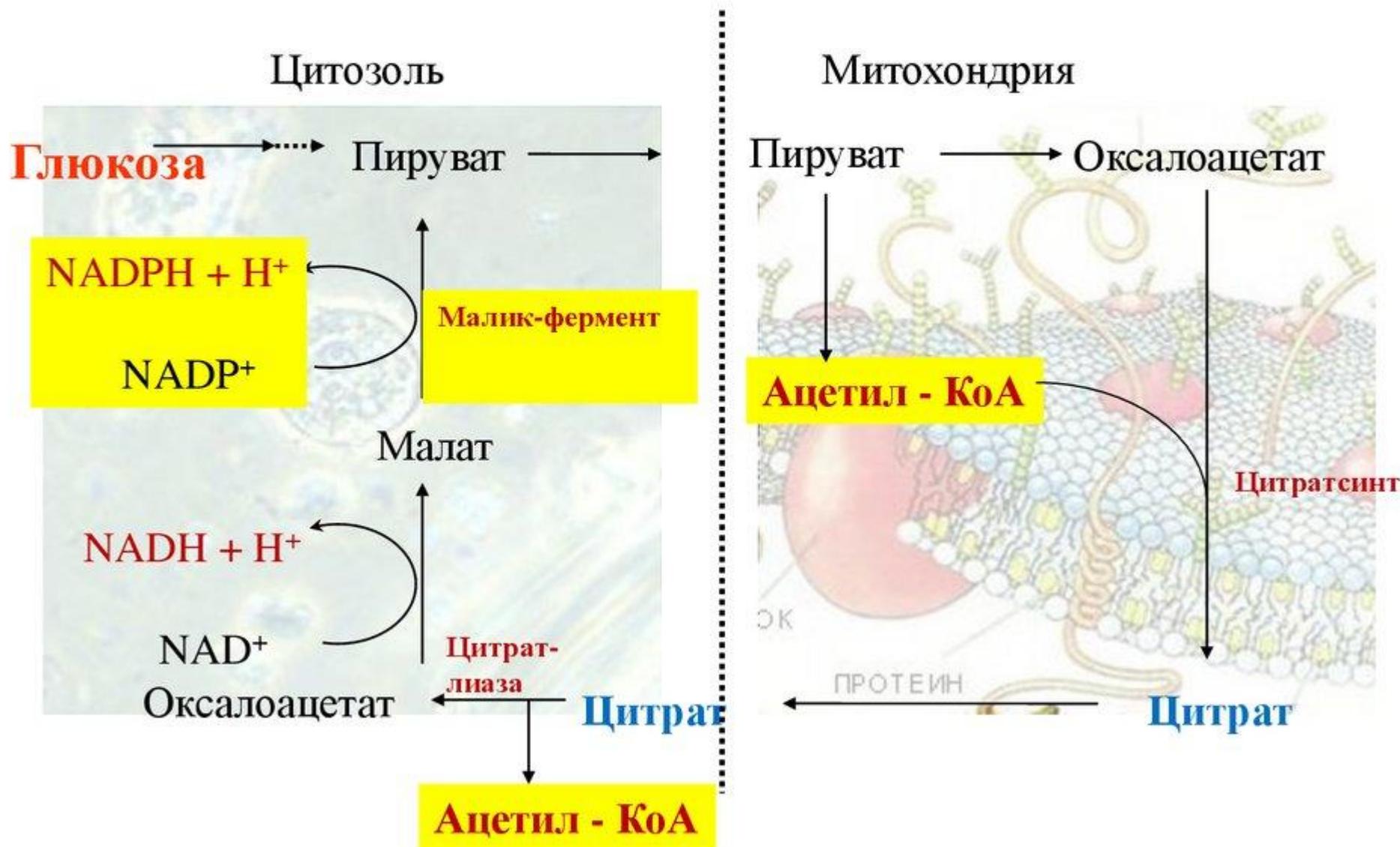
Ацетил - КоА + **7** Малонил - КоА + **14** (NADHPH + H⁺) →

→ C₁₅H₃₁COOH + **7** CO₂ + 8 HS - КоА + **14** NADP⁺ + **7** H₂O

Пальмитиновая кислота используется для синтеза других жирных кислот - насыщенных (**миристиновой, стеариновой**) и моноеновых (**пальмитоолеиновой, олеиновой**)

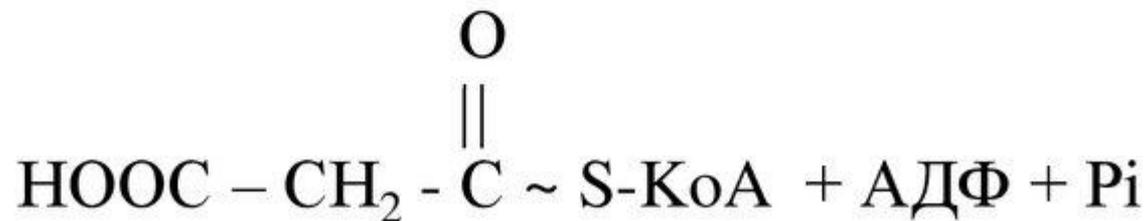
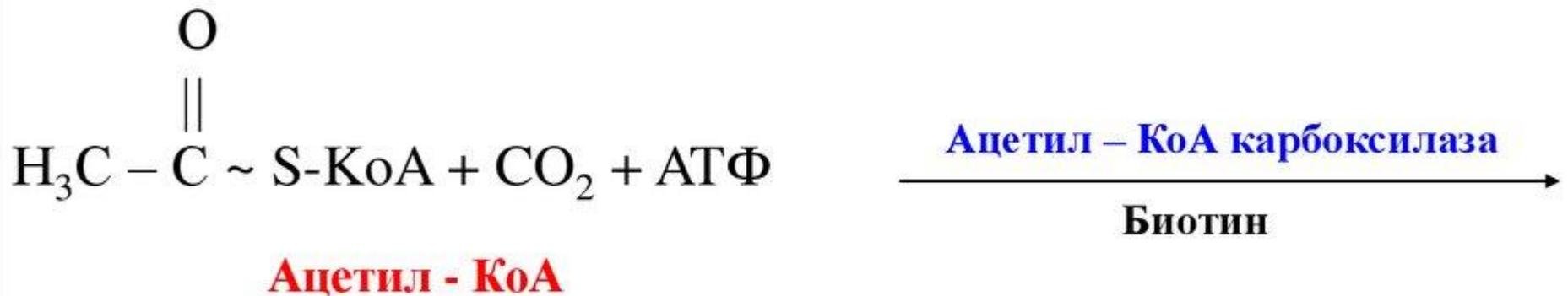


1-й этап Перенос ацетильных остатков из митохондрий в цитозоль

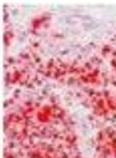


2-й этап Синтез малонил-КоА

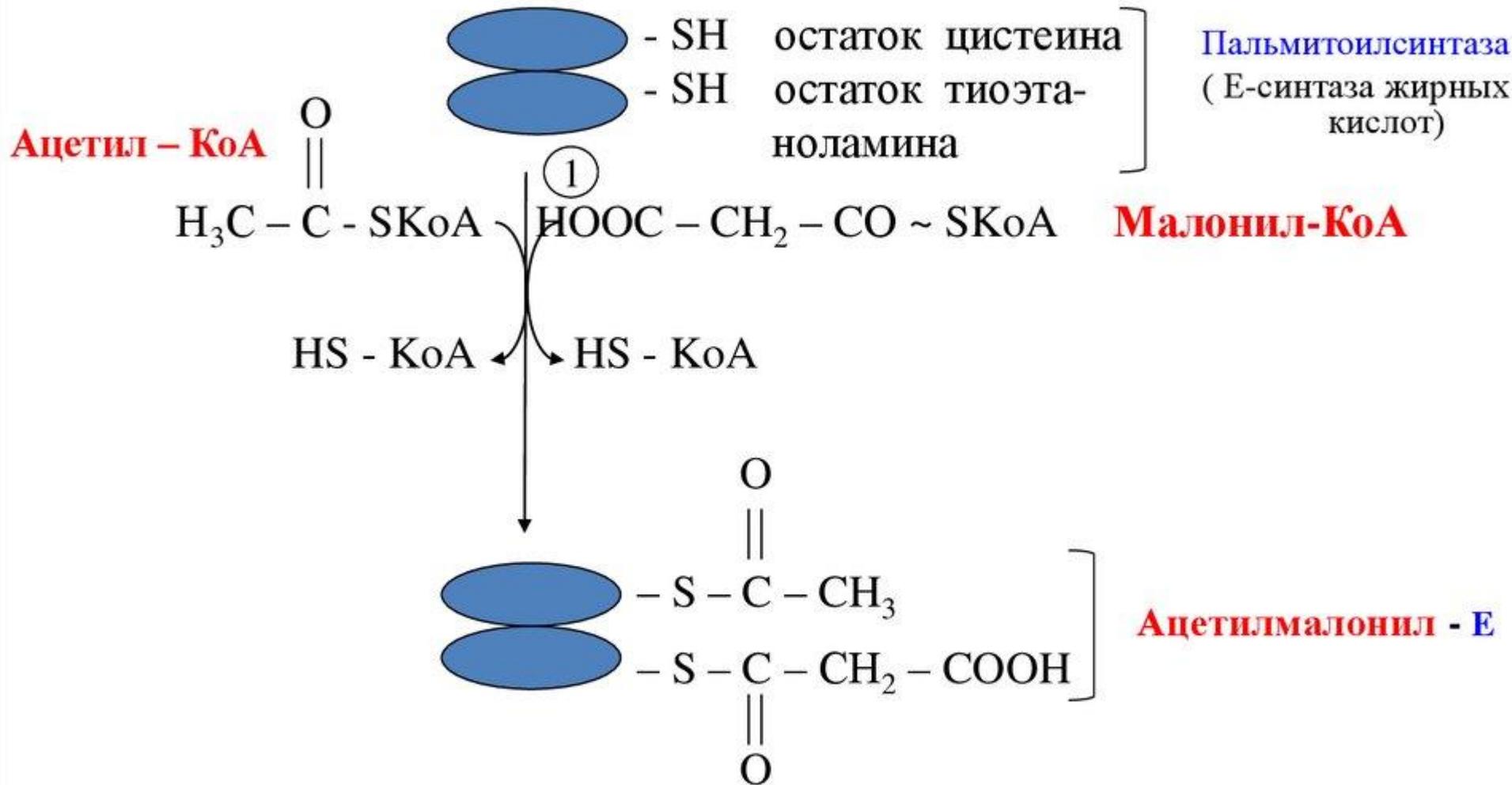
В цитоплазме **ацетил-КоА** карбоксилируется и превращается в **малонил-КоА** – второй субстрат, необходимый для образования жирной кислоты.



Малонил - КоА



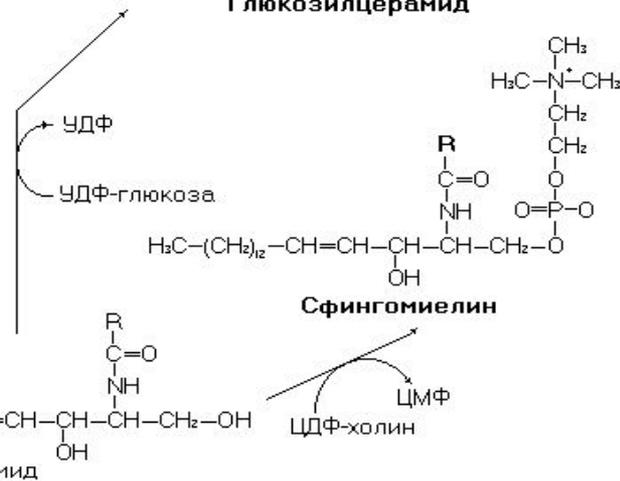
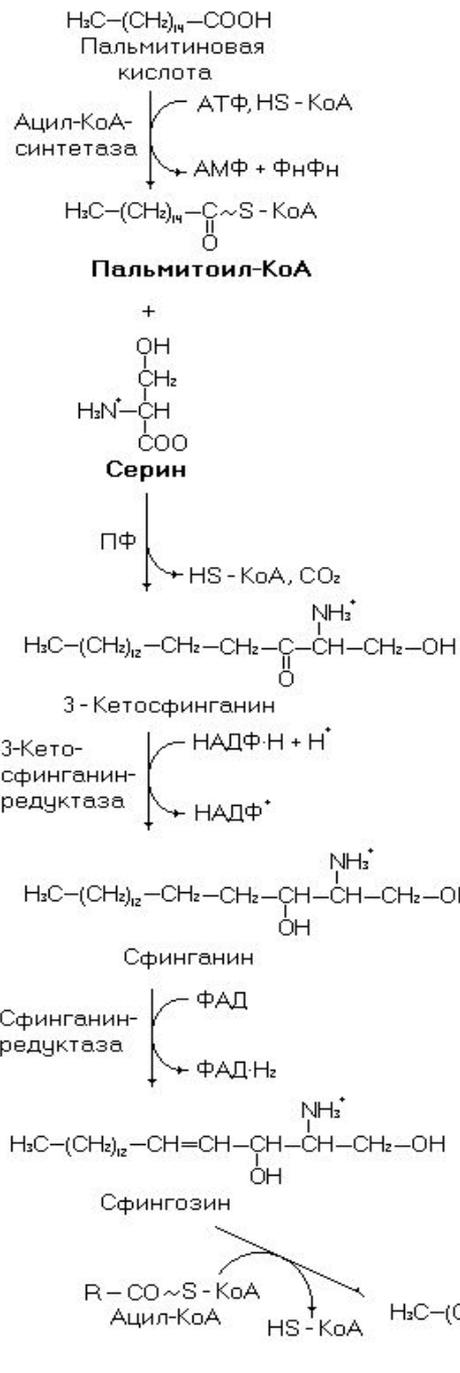
3-й этап Синтез пальмитиновой кислоты



* Регуляция синтеза пальмитата

* Регуляция синтеза пальмитата осуществляется за счет метаболического контроля и гормонально. Основным регуляторным ферментом синтеза является ацетил-КоА-карбоксилаза, активатором которого является цитрат, а ингибитором пальмитоил-КоА. Гормональная регуляция процесса осуществляется глюкагоном, адреналином и инсулином. Первые два гормона, действуя через аденилатциклазную систему, способствуют фосфорилированию ацетил-КоА-карбоксилазы, что делает фермент неактивным. В абсорбтивный период фосфатаза, активированная инсулином дефосфорилирует фермент, восстанавливая его активность. Ещё одним способом, увеличения активности ферментов синтеза пальмитата, является индукция синтеза ацетил-КоА-карбоксилазы и синтазы жирных кислот высокими концентрациями инсулина. Предпосылкой этого является продолжительная диета с высоким содержанием углеводов и низким жиров.

**Биосинтез
сфингозина,
сфингомиелина и
церамида**



*Сфингозин промежуточный метаболит, который используется в синтезе сфинголипидов (сфингомиелины, цереброзиды и ганглиозиды). На схеме отсутствует синтез ганглиозида, однако, как и в случае синтеза сфингомиелинов и цереброзидов имеет с ними общие реакции до образования церамида. Наличие общих реакций, а, следовательно, и ферментов снижает расход материалов и энергии и упрощает регуляцию процессов. Похожий сценарий отмечается в случае синтеза триацилглицеролов и глицерофосфолипидов в обоих процессах имеются общие реакции (до образования диацилглицерола). Общие стадии имеются в процессах синтеза кетоновых тел и холестерина (до образования β -гидрокси- β -ацил-глутарил-КоА).

Метаболизм холестерола

Холестерол в основном синтезируется в печени (более 50%), в тонком кишечнике (15- 20%), а остальной холестерол синтезируется в коже, коре надпочечников, половых железах.

Функции холестерола:

Структурный компонент всех мембран клеток.

Исходный субстрат для жёлчных кислот: холевой, дезоксихолевой и хенодезоксихолевой.

Предшественник стероидных гормонов: эргостерин, прогестерон, тестостерон.

Предшественник витамина Д.

Холестерол связываясь с жирными кислотами образует эфиры холестерина. Холестерол и его эфиры - не растворимые в воде соединения, поэтому они транспортируются кровью только в составе разных типов липопротеидов.

Синтез холестерина.

Синтеза холестерина происходят в цитозоле клеток. Это один из самых длинных метаболических путей в организме человека.

Этапы синтеза холестерина:

- 1) Синтез мевалоновой кислоты из трёх молекул ацетил-коА.
- 2) Синтез сквалена.
- 3) Циклизация сквалена в холестерол.

В первом этапе участвует регуляторный фермент синтеза холестерина - ГМГ-КоА-редуктаза.

Биосинтез холестерина и его этерификация

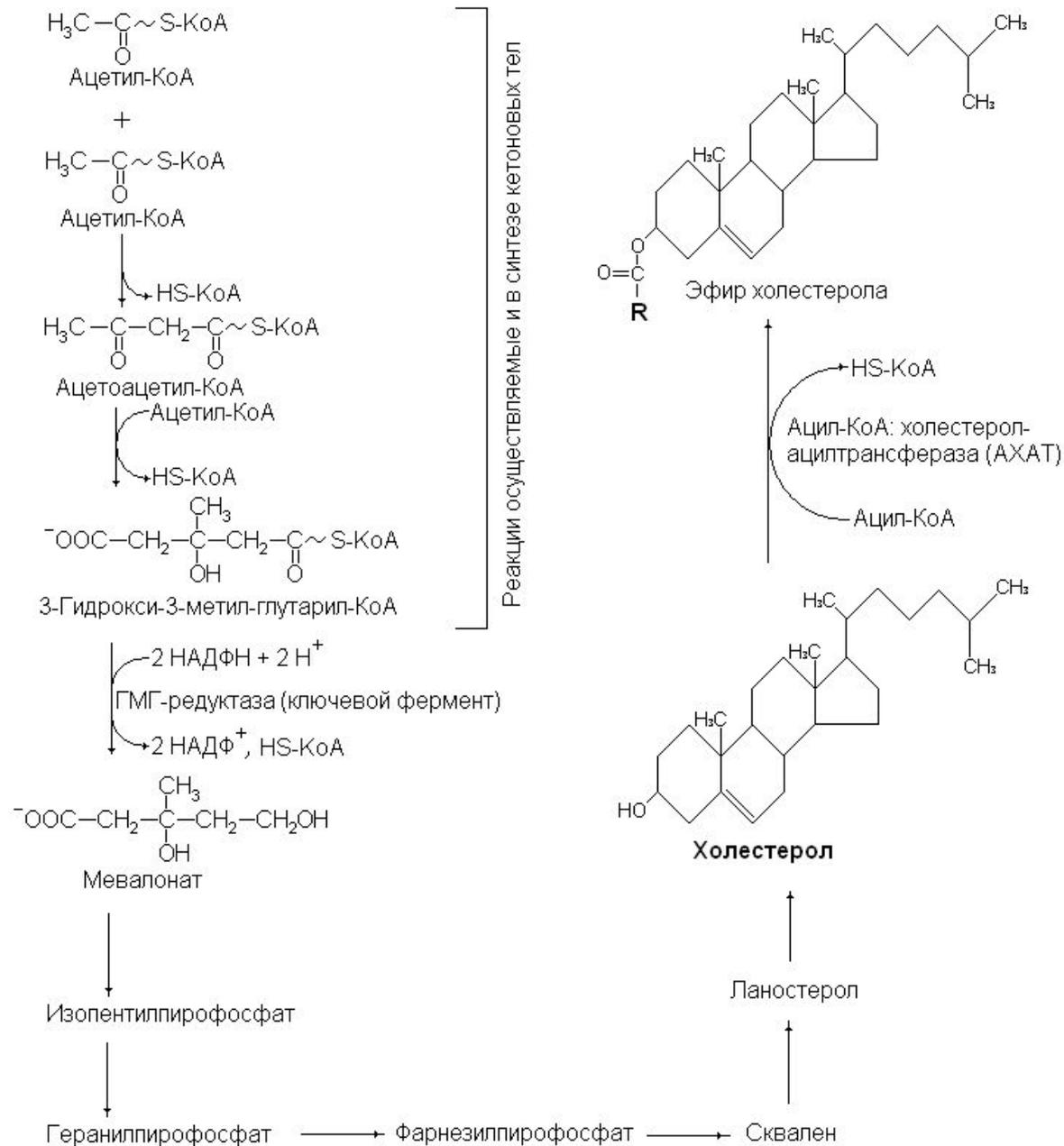
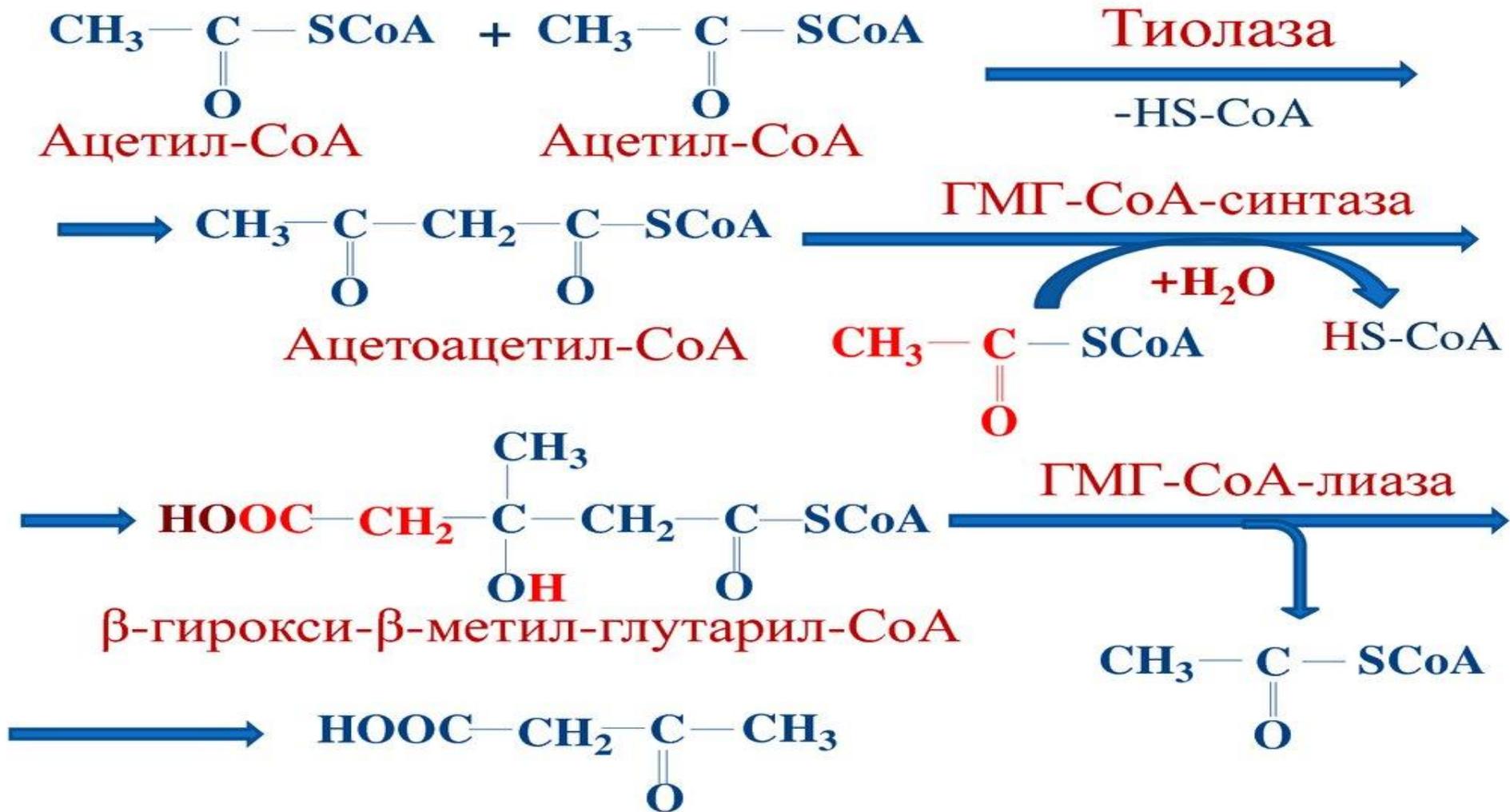


Рис. 22.
Синтез
холестерола

Биосинтез кетоновых тел

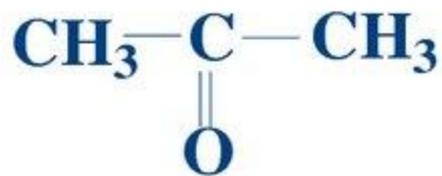
К кетоновым телам относят три соединения - ацетоацетат, 3-гидроксибутират (β -гидроксибутират) и ацетон. Синтез кетоновых тел осуществляется в гепатоцитах и по начальным реакциям совпадает с синтезом холестерина.





Ацетоацетат

$-\text{CO}_2$



Ацетон

$\text{NADH}+\text{H}^+$

NAD^+



β -гидроксибутират

Синтез **ацетоацетата** происходит только в митохондриях печени, далее он либо восстанавливается до **3-гидроксибутирата**, либо спонтанно декарбоксилируется до **ацетона**. Далее все три соединения поступают в кровь и разносятся по тканям. Ацетон, как летучее вещество, легко удаляется с выдыхаемым воздухом и потом.

Регуляторный фермент синтеза кетоновых тел - **ГМГ-КоА синтаза**.

ГМГ-КоА-синтаза - индуцируемый фермент; его синтез увеличивается при повышении концентрации жирных кислот в крови. Концентрация жирных кислот в крови увеличивается при мобилизации жиров из жировой ткани под действием глюкагона, адреналина, т.е. при голодании или физической работе.

*ГМГ-КоА-синтаза ингибируется высокими концентрациями свободного кофермента А.

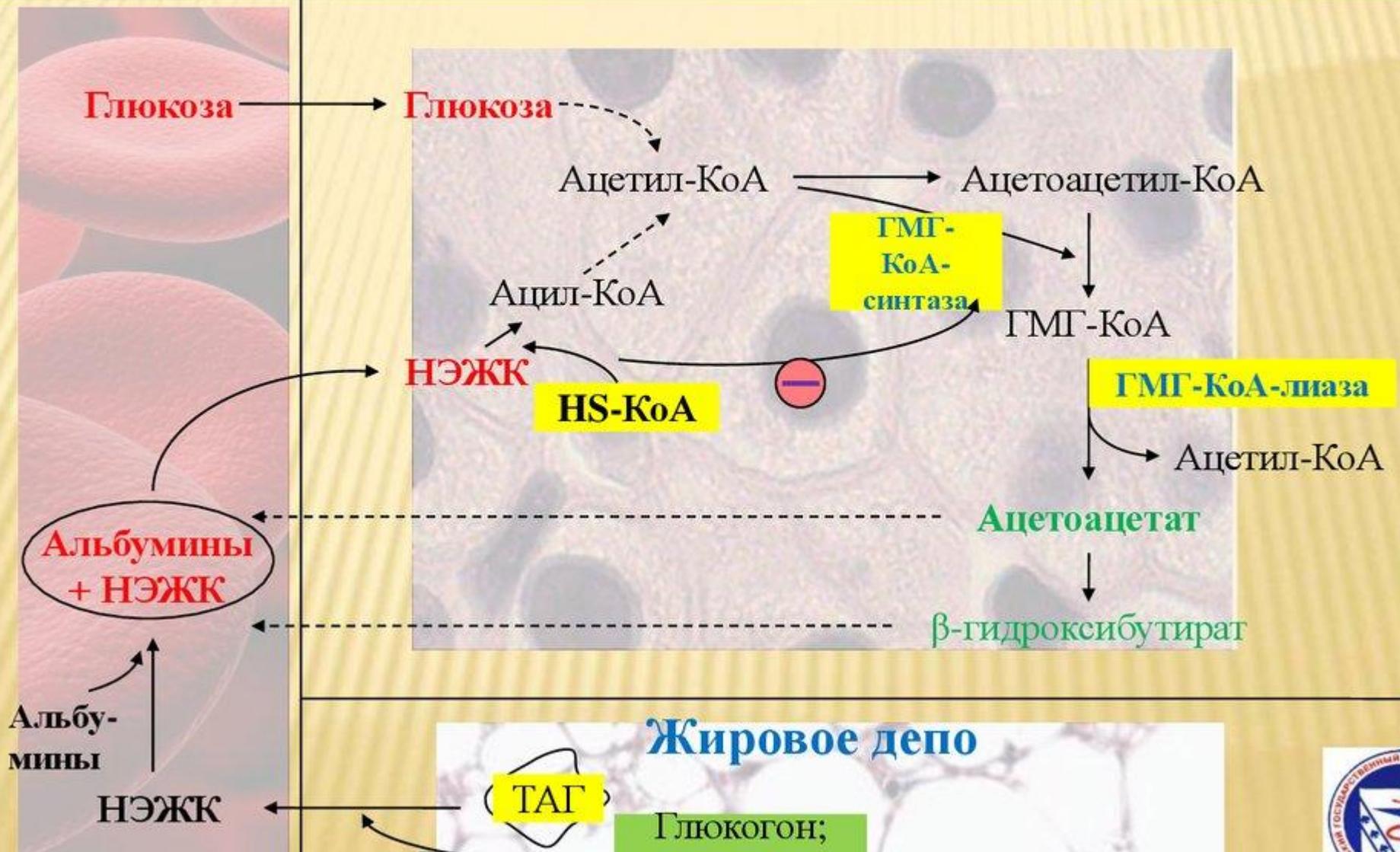
Когда поступление жирных кислот в клетки печени увеличивается, КоА связывается с ними, концентрация свободного КоА снижается, и фермент становится активным.

Если поступление жирных кислот в клетки печени уменьшается, то, соответственно, увеличивается концентрация свободного КоА, ингибирующего фермент. Следовательно, скорость синтеза кетоновых тел в печени зависит от поступления жирных кислот.

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

Кровь

Гепатоцит



Синтезированные гепатоцитами кетоновые тела поступают в кровь, а из неё извлекаются клетками разных тканей и используются в энергетическом обмене.

В условиях голодания, при длительной физической нагрузке и нарушения утилизации глюкозы клетками (вследствие дефицита инсулина при сахарном диабете) основным источником энергии становятся жирные кислоты, которые образуются при гидролизе триглицеридов жировой ткани. Жирные кислоты подвергаются β -окислению с образованием больших количеств ацетил-КоА во всех органах, кроме мозга. Оксалоацетата, необходимого для включения ацетил-КоА в цикл Кребса не достаточно, поэтому избыток ацетил-КоА не может быстро окислиться в ЦТК. Печень обладает способностью синтезировать из больших количеств ацетил-КоА кетоновые тела.

КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА КАК ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ



Печень

Ацетил-КоА → Ацетоацетил-КоА → Ацетоацетат → β-гидроксибутират

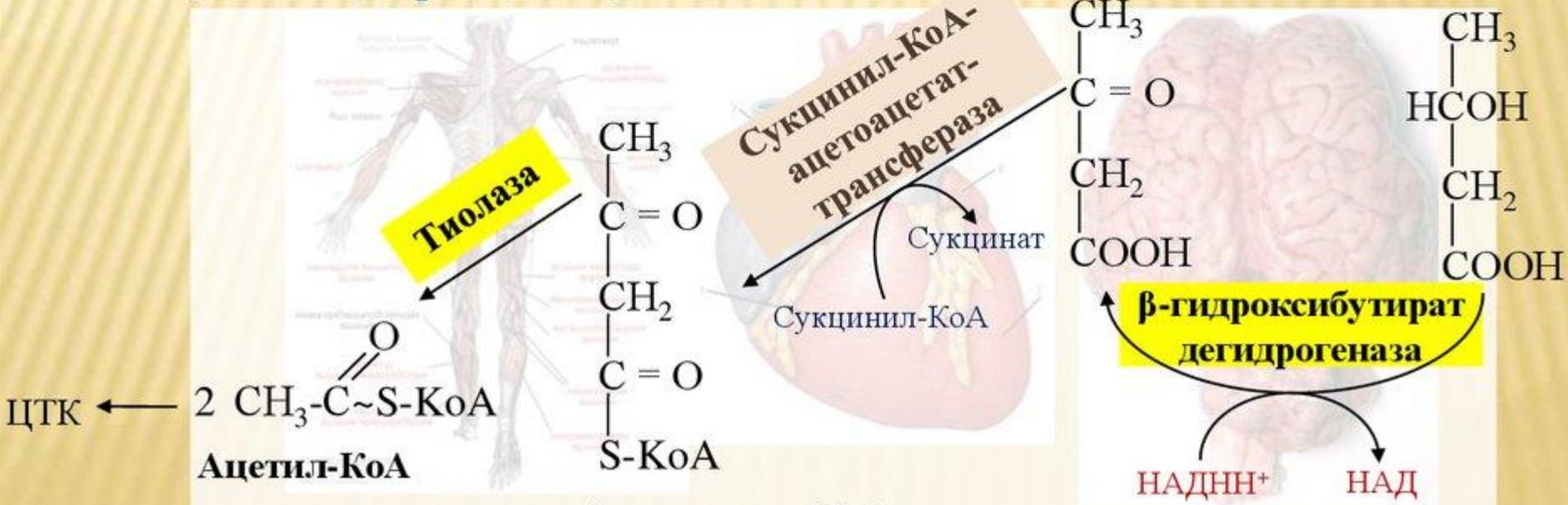


Кровь

Глюкоза
НЭЖК

Ацетоацетат β-гидроксибутират

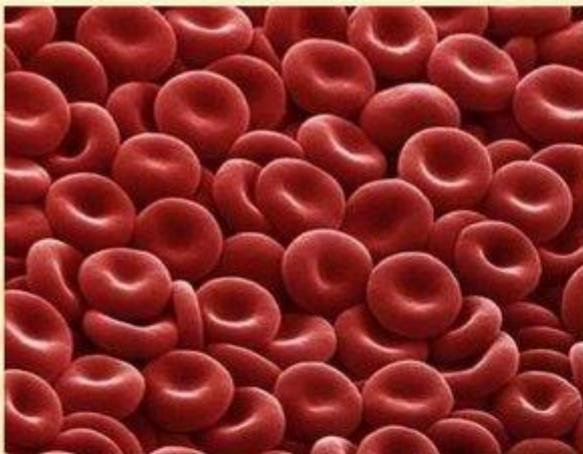
Ткани (мышцы, сердце, мозг)



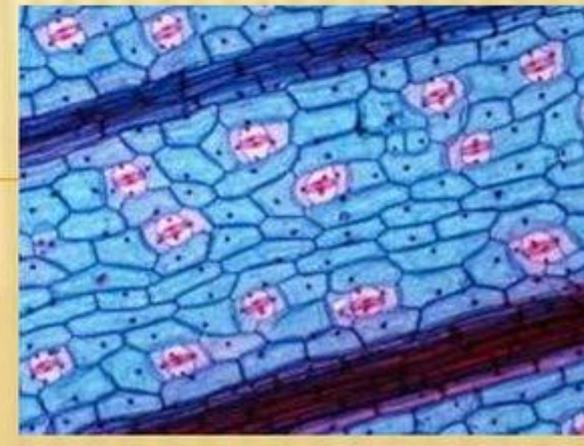
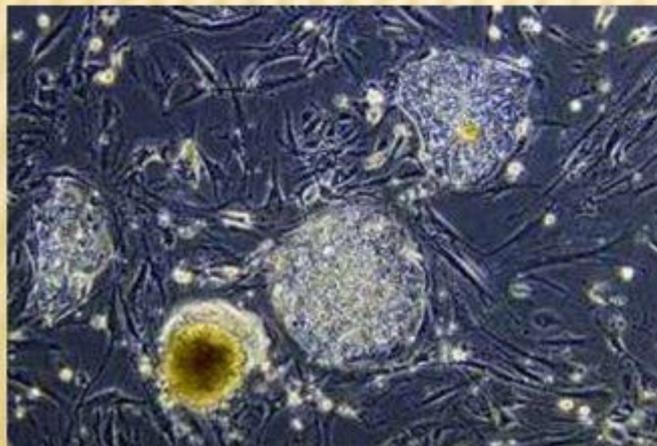
- Нормальная концентрация «кетоновых тел» (0,03–0,2 ммоль/л).
- При патологических состояниях (сахарный диабет, голодание) концентрация кетоновых тел в сыворотке крови увеличивается до 16–20 ммоль/л.
- **Кетонемия** – увеличение концентрации кетоновых тел в крови.
- **Кетонурия** – выделение кетоновых тел с мочой.

Причины кетонемии

- 1. Увеличение концентрации ацетил-СоА** (усиленное расщепление липидов).
- 2. Уменьшение концентрации оксалоацетата** (при отсутствии углеводов или нарушении их использования оксалоацетат расходуется на образование глюкозы).



ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ЛИПИДОВ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ



Печень

1. Обмен холестерина

- синтез эндогенного холестерина;
- катаболизм холестерина из тканей и органов;
- образование холестеридов

2. Биосинтез ЛПОНП и ЛПВП

3. Образование глицерофосфолипидов

(серинфосфолипиды, этаноламинофосфолипиды–
кефалины, холинфосфолипиды – лецитины)

4. Обмен желчных кислот

(биосинтез, выведение, обратное всасывание)

4. Утилизация ХМ_{ост.} и ЛПВПз

5. Обмен НЭЖК (биосинтез на экспорт, катаболизм неиспользованных жирных кислот (с короткой углеродной цепью, полиненасыщенных, с нечетным числом углеродных атомов)

6. Биосинтез ТАГ (на экспорт)

7. Синтез кетоновых тел



Жировая ткань

(сальник, брыжейка, подкожная клетчатка, костный мозг).

До 90% массы жировой ткани – ТАГ.

Более 50% в ТАГ - олеиновая и линолевая жирные кислоты

- 1. Синтез жирных кислот** (в период изобилия)
- 2. Источник энергии** (в период покоя и работы средней продолжительной интенсивности)
- 3. Изолирование внутренних органов** от переохлаждения и перегревания
- 4. Механическая функция** (предохранение от ушибов, повреждений)
- 5. Сглаживание острых углов скелета** («эстетические функции»)
- 6. Синтез ТАГ** (из собственных и НЭЖК транспортных липопротеидов (ХМЗр., ЛПНП – ТАГ, НЭЖК+альбумины))



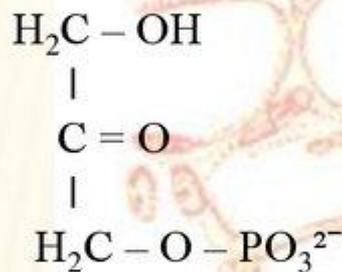
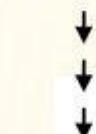
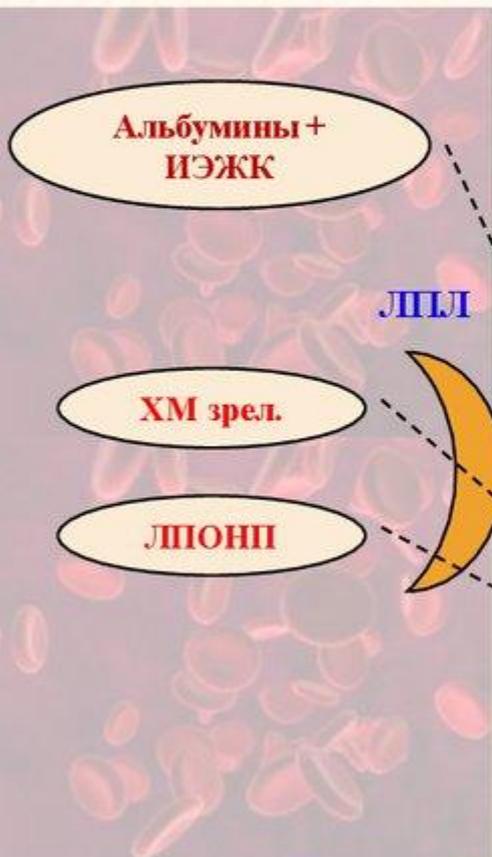
СИНТЕЗ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Кровь

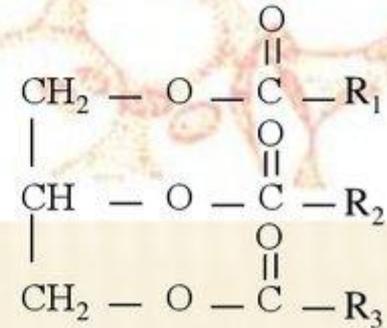
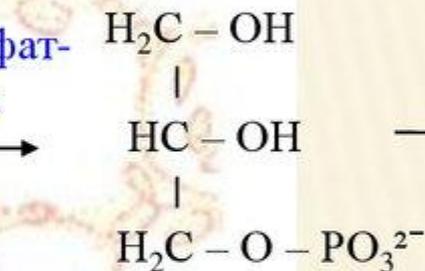
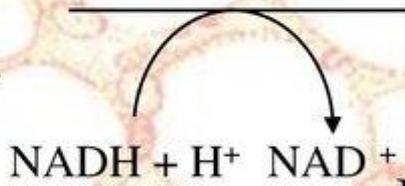
Жировая ткань

Глюкоза

Глюкоза



Глицерол - 3 фосфат-дегидрогеназа



Триацилглицерол



Мышцы

- 1. Окисление жирных кислот** для обеспечения энергии в период покоя и в условиях длительной работы средней интенсивности (вместе с углеводами), причем чем длительнее работа, тем больше используются жирные кислоты.
- 2. Сердечная мышца и гладкие мышечные волокна** сосудистой стенки используют как энергетический материал НЭЖК в большей степени чем глюкозу.
- 3. Окисление кетоновых тел** как энергетического материала.



Нервная ткань

- 1. Энергетические потребности** нервной ткани обеспечиваются на 95-97% за счет окисления глюкозы и **3-5% за счет окисления кетоновых тел** (в период покоя, при голодании резко увеличивается).
- 2. Липиды составляют до 50% от массы нервной ткани**
 - липиды **серого вещества** входят в состав мембран нейронов (особенно их состав не отличается от состава клеточных мембран других органов и тканей)
 - липиды **белого вещества** (миелиновый футляр) состоят из холестерина, фосфолипидов (глицерофосфолипиды и сфингофосфолипиды) и гликолипиды.
- 3. Все сложные липиды нервной ткани синтезируются** из глюкозы, НЭЖК и других низкомолекулярных прод

Кровь

Глю

Глю

АТФ

Гликолипиды

ЖК → ГФЛ

Сфингофосфо-
липиды

Холин

Ацетилхолин

Мембра
нейрон
и миелин
футля

Ацетил-КоА

Кет. тела

β-оксибут

↓
ацетоацетат

CO₂

ЦТК

АТФ





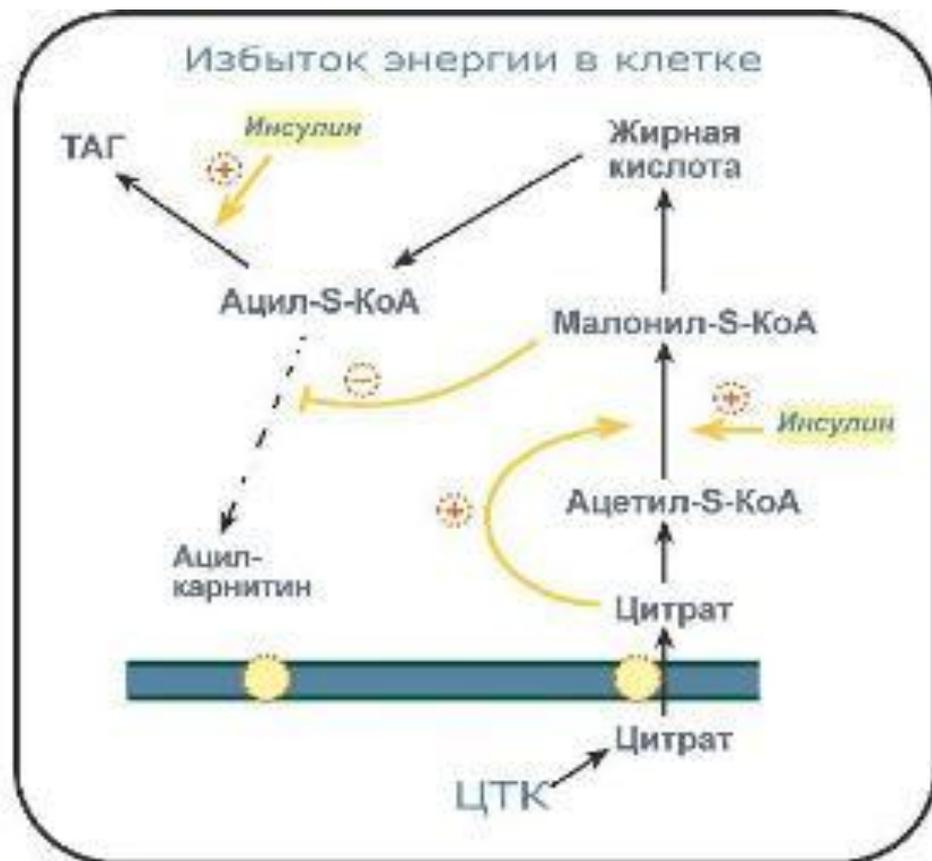
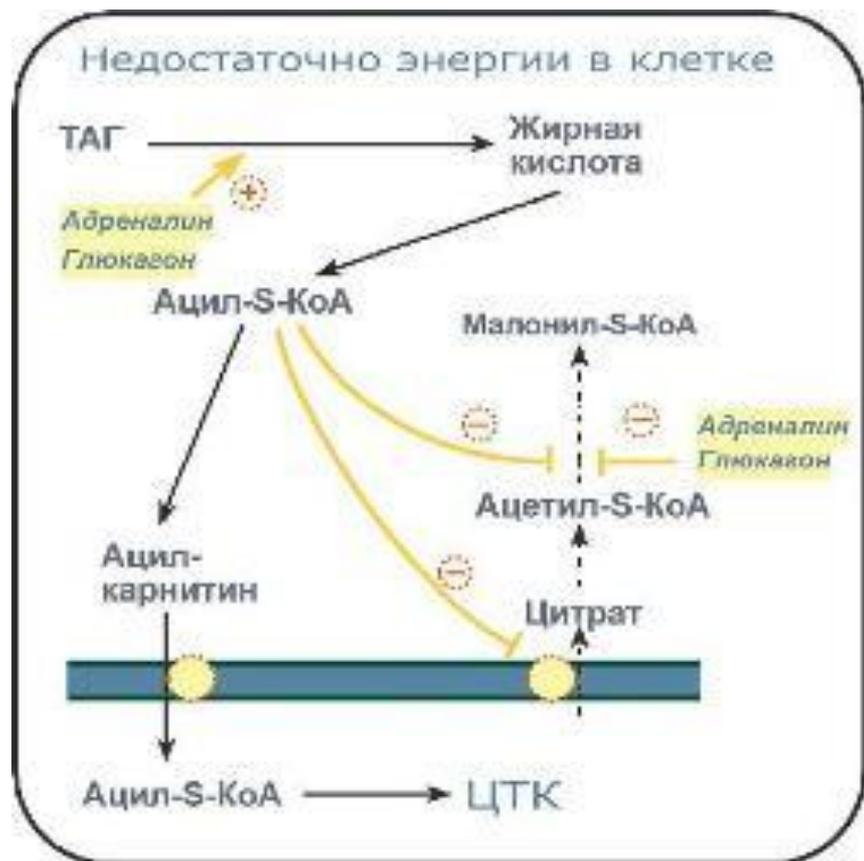
Роль гормонов в регуляции
липидного обмена. Патология
липидного обмена



Липидный обмен регулируется центральной нервной системой. Кора головного мозга влияет на жировую ткань или через симпатическую и парасимпатическую системы, или через эндокринные железы. К железам внутренней секреции, через которые нервная система влияет на обмен, относят гипофиз, щитовидную, поджелудочную, половые железы и др. Переход углеводов в жиры осуществляется непосредственно в жировой ткани. Этот сложный процесс регулируется гормоном поджелудочной железы — **инсулином**.

- 
- **Инсулин активирует протеинфосфатазу и способствует дефосфорилированию и активации ацетил-SКоА-карбоксилазы. Одновременно в клетке дефосфорилируется и инактивируется ТАГ-липаза.**
 - **Глюкагон, адреналин или другие гормоны, действуя по аденилатциклазному механизму с участием цАМФ-зависимой протеинкиназы, вызывают фосфорилирование и ингибирование **ацетил-SКоА-карбоксилазы** и, следовательно, останавливают липогенез. Одновременно они активируют ТАГ-липазу.**

При уменьшении количества инсулина и возрастании глюкагона усиливаются липолиз в жировой ткани, поступление жирных кислот в печень и другие ткани и реакции их β -окисления. Такое состояние наблюдается при гипогликемии любого происхождения. При обратном соотношении гормонов начинаются реакции синтеза жиров.





Таким образом, когда в клетке имеется избыток энергии, то усиление синтеза жирных кислот достигается поступлением в цитозоль цитрата и при наличии малонил-S-CoA. Полученные молекулы ацил-S-CoA быстро поступают на этерификацию глицерола до ТАГ и не накапливаются в цитозоле.

Если в клетке недостаточно энергии, то необходимо активировать β -окисление жирных кислот для ее получения. В этом случае гормональные влияния вызывают липолиз (или поступление жирных кислот извне) и **накопление ацил-S-CoA** в цитозоле, что автоматически через уменьшение количества цитрата и малонил-S-CoA препятствует синтезу новых жирных кислот. Параллельно **убыль малонил-S-CoA** и активация карнитин-ацил-трансферазы запускает β -окисление.



Попавшая в митохондрию жирная кислота неизбежно окисляется до ацетил-SКоА. При появлении избытка ацетильных групп и достаточном количестве АТФ в митохондриях печени эти группы перенаправляются на синтез кетоновых тел.

Адреналин и норадреналин увеличивают скорость липолиза, в результате чего усиливается мобилизация жирных кислот из жировых депо и содержание неэтерифицированных жирных кислот в плазме увеличивается.

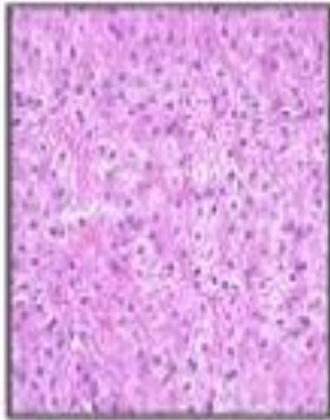


Жировая инфильтрация (дистрофия, перерождение) печени

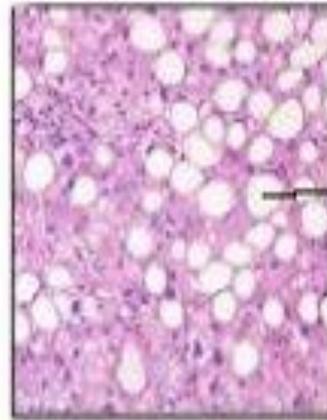
Жировая инфильтрация печени заключается в накоплении в цитозоле и межклеточном пространстве печени триацилглицеролов в виде жировых капель и в функциональной невозможности клеток их удалить.

Главной причиной жировой инфильтрации печени является **метаболический блок синтеза ЛПОНП.**

Здоровая печень



Жировое перерождение
печени



Скопления
жира



В случае
жировой
дистрофии
состав
триглицеридов
достигает более
50% ее массы (в
норме – не более
5 %).

Общая характеристика ЛПОНП

Липопротеины очень низкой плотности:
синтезируются в печени из эндогенных и экзогенных
липидов, в их составе преобладают ТАГ

(8% белка, 60% ТАГ, 6% ХС, 12% эфиров ХС,
14% фосфолипидов),

основным белком является апоВ-100, выполняющий
структурную функцию,

в норме концентрация 1,3-2,0 г/л, слабо атерогенны.

Функция ЛПОНП:

Транспорт эндогенных и экзогенных ТАГ от печени в
ткани, запасающие и использующие жиры, т.е. в те же
ткани, что и хиломикроны.

ЛПОНП включают разнородные соединения и блок

может возникнуть на разных уровнях синтеза:

относительная недостаточность апобелков и фосфолипидов при избытке ТАГ: при избыточном синтезе жирных кислот из глюкозы, при поступлении готовых жирных кислот из крови (немотивированный липолиз в жировой ткани), синтез повышенного количества ХС,

недостаток апобелков – нехватка белка или незаменимых аминокислот в пище, воздействие токсинов и ингибиторов синтеза белка,

снижение синтеза фосфолипидов – отсутствие липотропных факторов (витаминов, метионина, полиненасыщенных жирных кислот), из-за чего не формируется оболочка липопротеинов,

блок сборки липопротеиновых частиц в ЭПР при воздействии токсинов (например, хлороформ, мышьяк, свинец),

нарушение секреции липопротеинов в кровь – патологии мембран гепатоцитов при активации перекисного окисления липидов вследствие недостаточности антиоксидантных систем (в первую очередь гиповитаминозы С, А, Е, нехватка цинка и железа),