

материал для ЛФС по теме «ЛИПИДЫ и клеточные мембраны»

профессор кафедры биохимии и
молекулярной биологии с курсом
КЛД, д.м.н. **Т.В.Жаворонок**

ЛИПИДЫ

– СОЕДИНЕНИЯ, ЭКСТРАГИРУЕМЫЕ ИЗ ТКАНЕЙ
ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ

- растворимы в ацетоне, хлороформе, этаноле

- нерастворимы в воде (общее свойство одно –
гидрофобность)

Это **вещества самой различной химической природы, поэтому у липидов множество биологических функций**

Биологическая роль липидов

Энергетическая: 1 г жира = 39кДж. Самые энергоемкие. Энергия окисления жиров используется во время работы и обеспечивает восстановительные процессы во время отдыха

- **Теплоизоляционная** (особенно у полярных животных, растений)
- **Защитная** (амортизационная) - предохраняют внутренние органы от механических повреждений и фиксируют их
- **Строительная** - структурный компонент мембран; особенно богата ими нервная ткань
- **Гормональная** - основа стероидных гормонов
- **Регуляторная** – производные липидов являются эффективными регуляторами метаболических процессов в норме и при патологии (простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, регуляторные липиды мембран)
- **Витаминная** – линолевая и линоленовая жирные кислоты входят в состав витамина F, витамин D – производное холестерина
- Жиры – **растворители многих неполярных соединений**, увеличивают их доступность в метаболизме

Весь жир делят на 2 группы: резервный и протоплазматический

Резервный жир

Клетки жировой ткани (адипоциты) содержат запас жира (депо), большую их часть заполняет липидная капля.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ: подкожно-жировая клетчатка, брыжейка, сальник, капсула почек и других внутренних органов.

СОСТАВ: меняется в зависимости от характера питания, функционального состояния, физической активности. В норме 10-15% от веса тела, при ожирении - 30% и более.

Протоплазматический жир

ЛОКАЛИЗАЦИЯ: мембраны клеток, (особенно много в нервной ткани), основа гормонов стероидной природы.

СОСТАВ: постоянно и очень устойчиво процентное содержание и соотношение между разными липидами, жестко регулируется и не изменяется даже при голодании.

Классификация жиров

(подробнее – в учебнике)

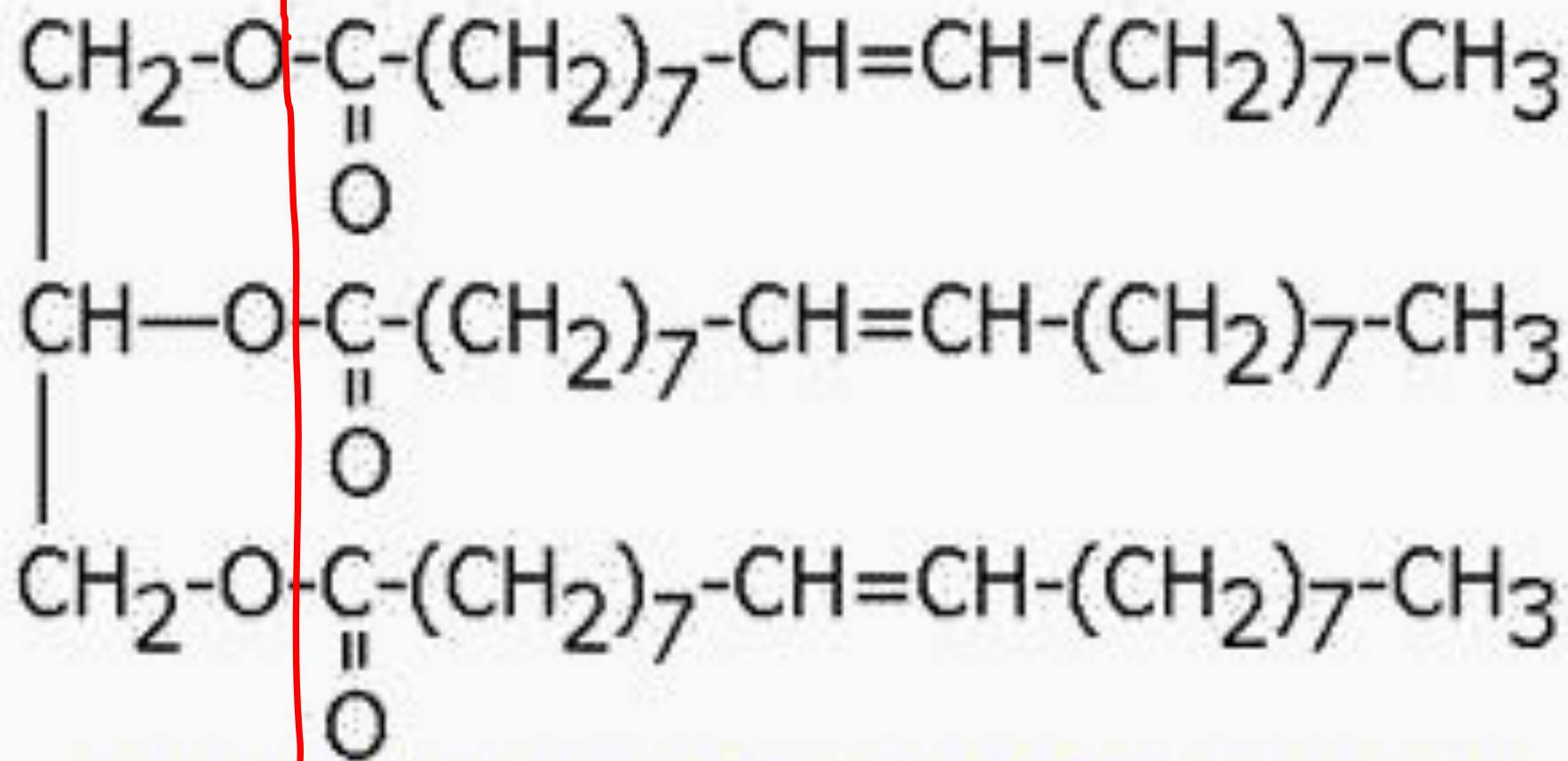




1. Глицерины (нейтральный жир)

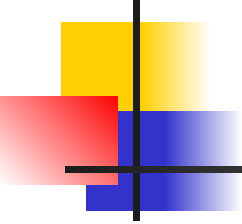
- сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот

- В зависимости от количества высших жирных кислот: **моно-, ди-, три-глицерины**
- В зависимости от того одинаковые или разные жирные кислоты: **простые и смешанные глицерины**



триацилглицерин (триолеат глицерина)

Жирные кислоты -



длинноцепочечные органические кислоты, содержат одну полярную карбоксильную группу и углеводородный радикал, в состав которого входит от 3 до 24 атомов углерода

За счет длинного углеводородного радикала большинство жирных кислот нерастворимы в воде



Жирные кислоты:

- **насыщенные**

(не содержат двойных связей)

- **ненасыщенные**

(содержат двойные связи)

- и те и другие жирные кислоты **ПРЯМОЦЕПОЧЕЧНЫЕ**
- и те и другие жирные кислоты чаще всего состоят **из четного числа атомов углерода**
- Все **ненасыщенные связи** в природных кислотах имеют конфигурацию **“цис”**

Насыщенные жирные кислоты (твердые)

- Масляная C_3H_7COOH
- Пальмитиновая $C_{15}H_{31}COOH$
- Стеариновая $C_{17}H_{35}COOH$

Ненасыщенные (жидкие)

- Олеиновая $C_{17}H_{33}COOH$ $CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$
- Линолевая $C_{17}H_{31}COOH$
 $CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$
- Линоленовая $C_{17}H_{29}COOH$
 $CH_3-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$

Природные жиры: оливковое, кукурузное, хлопковое, подсолнечное, сливочное масло

содержат ЖК разной длины и степени насыщенности.

- Чем больше двойных связей – тем более жидкий жир (оливковое масло - триолеин), чем меньше двойных связей – тем более твердый (говяжье сало - тристеарин)



Пальмитиновая кислота



Стеариновая кислота



Арахиновая кислота



Пальмитолеиновая кислота



Олеиновая кислота



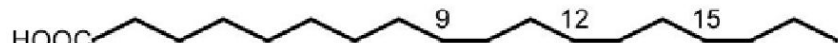
Линолевая кислота



γ -Линоленовая кислота



Арахидоновая кислота



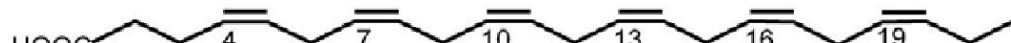
α -Линоленовая кислота



Тимнодоновая кислота



Клупанодоновая кислота



Цервоновая кислота

} ω -6 жирные кислоты

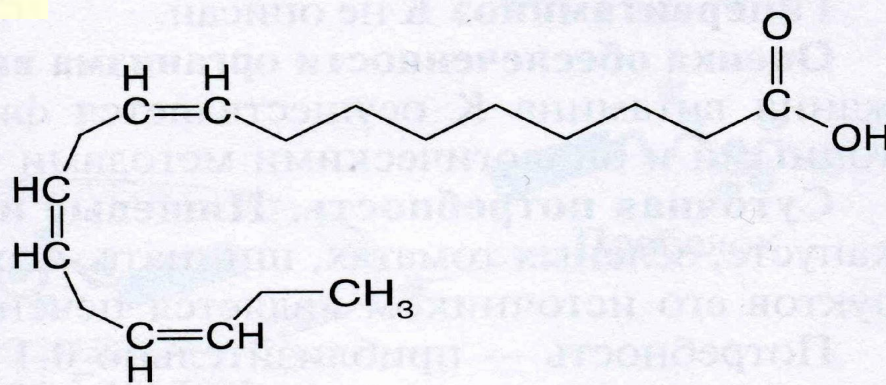
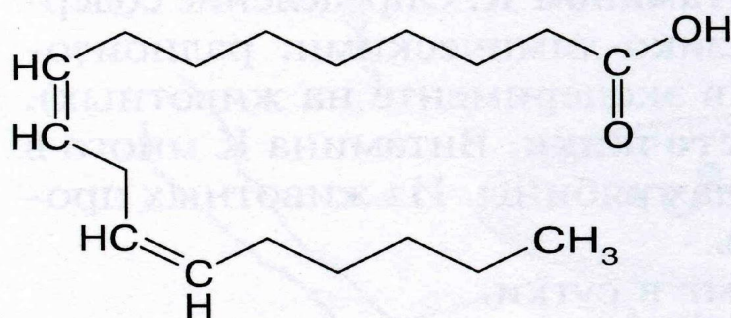
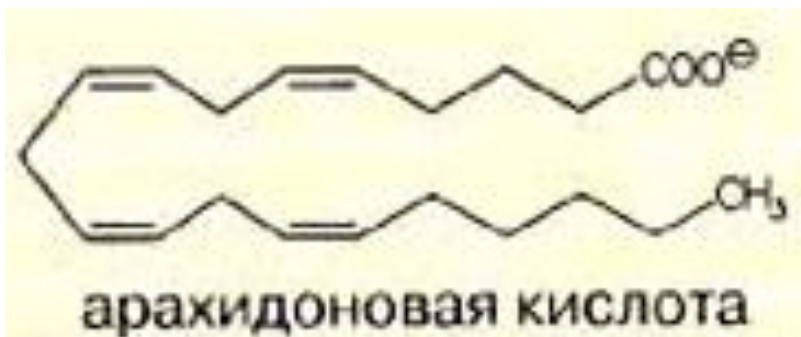
} ω -3 жирные кислоты

жирные кислоты

Особое значение для организма имеют **полиненасыщенные жирные кислоты: линолевая, линоленовая (витамин F).**

У человека они **не синтезируются**

При их отсутствии в пище нарушается обмен
холестерола, возникает дерматит и др. патологии



ω-3 жирные кислоты

1) Предварительное применение ω-3 жирных кислот в эксперименте предотвращает у крыс гибель β-клеток pancreas при моделировании аллоксанового диабета

2) У эскимосов, коренных жителей Гренландии, народов российского Заполярья на фоне высокого потребления животного белка и жира и очень незначительного количества растительных продуктов (однако везде много ω-3 ЖК!) замечены положительные моменты:

- иной жирнокислотный состав мембран клеток по сравнению с европейцами – C20:5 в 4 раза больше, C22:6 в 16 раз!
- увеличенное содержание ЛПВП в плазме крови, уменьшение концентрации общего ХС и ЛПНП;
- сниженная агрегация тромбоцитов, невысокая вязкость крови;
- отсутствие заболеваемости атеросклерозом, гипертонией, ишемической болезнью и инфарктом миокарда, инсультом.

Это состояние назвали АНТИАТЕРОСКЛЕРОЗ

3) Длинные ω-3 ЖК участвуют в механизмах памяти

2. Воска

сложные эфиры высших многоатомных спиртов и высших жирных кислот

с примесью свободных жирных кислот, спиртов, насыщенных углеводородов, ароматических и красящих веществ

Функция – защита кожи, перьев, плодов.

У позвоночных секретируются кожными железами, смягчают и смазывают кожу, образуют защитную смазку на перьях и шерсти, играют роль гидроизоляции.

У растений покрывают листья, стебли, плоды, семена

Основные представители ВОСКОВ

- **Спермацет** – эфир цетилового спирта $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{OH})$ и пальмитиновой кислоты $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$. Добывают из головы кашалота, где он находится в фиброзном мешке в углублении костей черепа. Звукопровод при эхолокации. Используют в парфюмерии для изготовления кремов, мазей, губных помад и т.д.
- **Ланолин** – смазочное вещество шерсти овец, используют в парфюмерии
- **Прополис**. Пчелиный воск содержит мирицилпальмитат – сложный эфир пальмитиновой кислоты $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$ и мирицилового спирта $\text{C}_{29}\text{H}_{59}\text{CH}_2\text{OH}$. Этот продукт пчеловодства используют в фармацевтической промышленности

Сложные жиры:

1. Липопротеины

Комплексные соединения с белками

- Входят в состав клеточных мембран
- Являются транспортной формой липидов в крови: липидная капля окружена апо-белками (надмолекулярные комплексы).

Представители: ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, хиломикроны и другие.

(подробности см в обмене липидов)



2. Фосфолипиды

- это сложные эфиры различных многоатомных и аминок спиртов с жирными кислотами и фосфорной кислотой

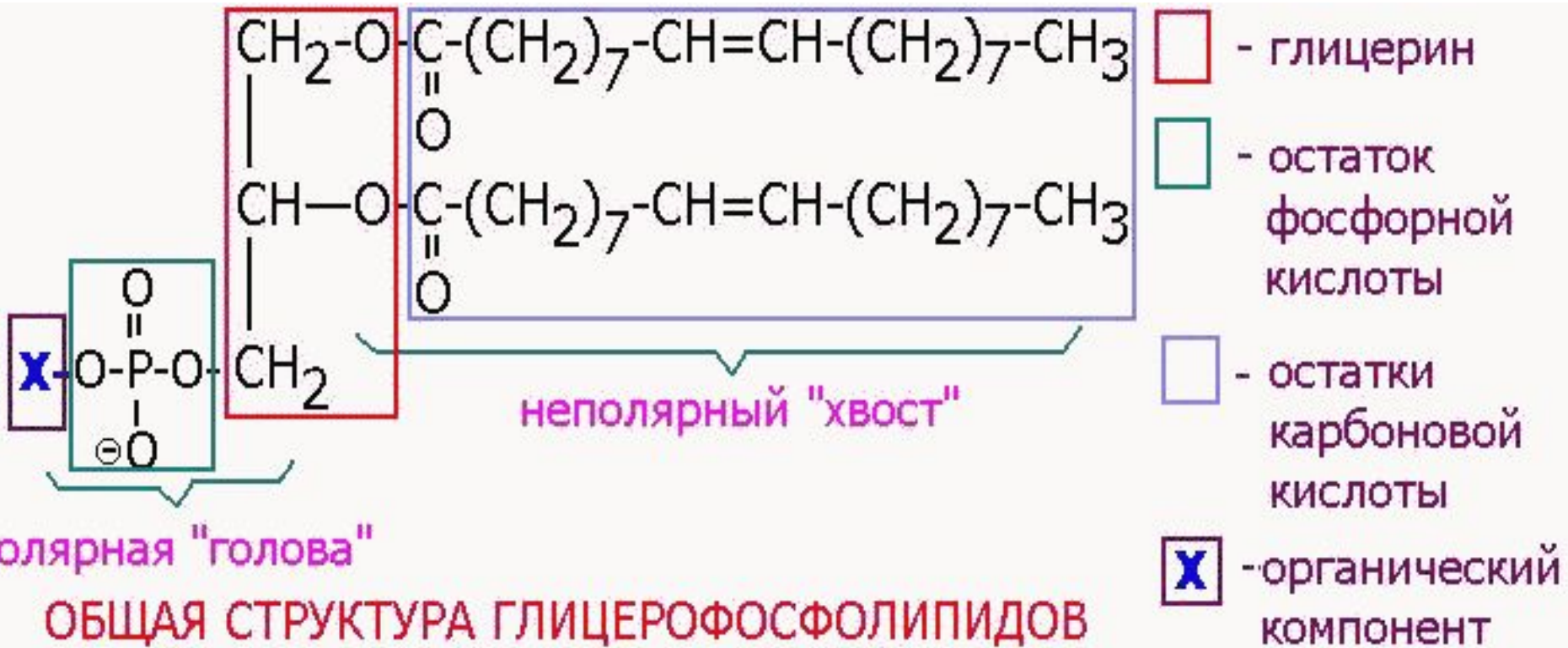
основные компоненты мембран клетки, встречаются в плазме крови

функции: рецепторная, барьерная, транспортная. Никогда не запасаются в больших количествах

А) ФОСФОГЛИЦЕРИНЫ (ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДЫ)

наиболее хорошо изучены. Содержат остатки глицерина, жирных кислот, фосфорной кислоты, аминок спиртов: коламина, холина, серина и др.

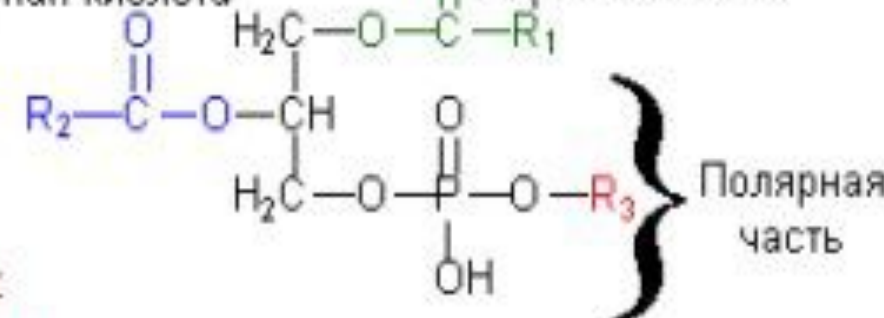
Основной промежуточный продукт - фосфатидная кислота



- X = -CH₂-CH₂-N(+)(CH₃)₃ - фосфатидилХОЛИНЫ**
- X = -CH₂-CH₂-NH₂ - фосфатидилЭТАНОЛАМИНЫ**
- X = -CH₂-CH(NH₂)COOH - фосфатидилСЕРИНЫ**
- X = -CH₂-CH(OH)-CH₂-OH - фосфатидилГЛИЦЕРИНЫ**
- X = сахар - фосфатидилсахара (или – гликолипиды)**

Ненасыщенная
жирная кислота

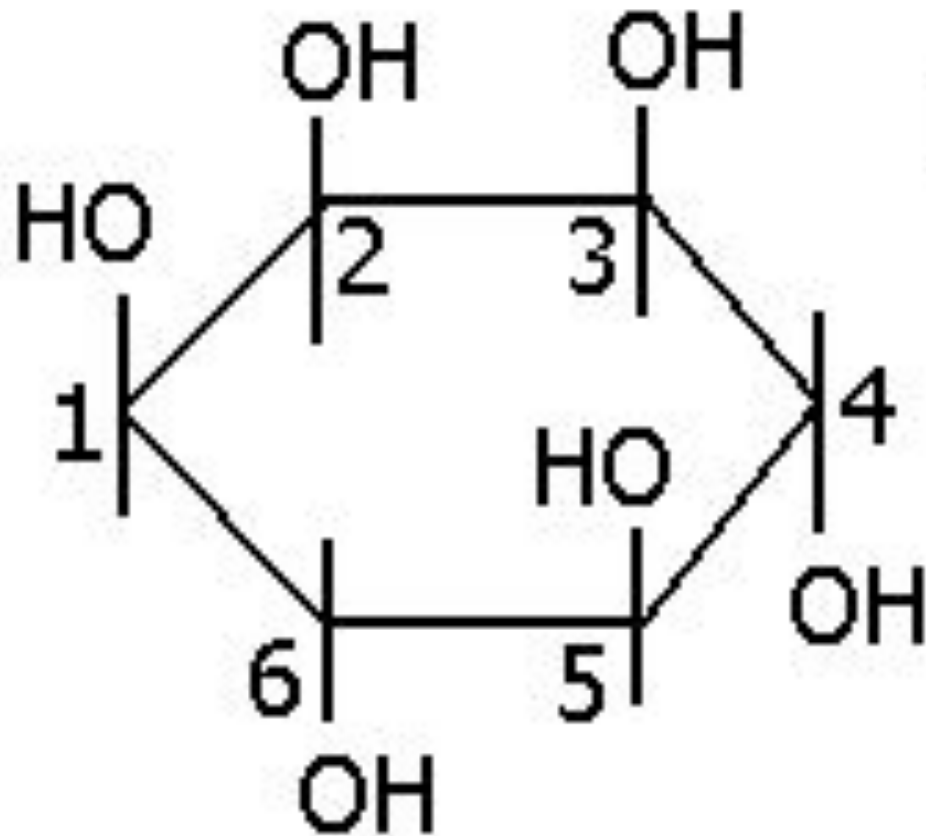
Насыщенная
жирная кислота



- R₃:
- H Фосфатидная кислота
 - CH₂-CH(OH)-CH₂-OH Фосфатидилглицерол
 - CH₂-CH₂-NH₂ Фосфатидилэтаноламин

- R₃:
- CH₂-CH₂-NH₂-COOH Фосфатидилсерин
 - CH₂-CH₂-N⁺(CH₃)₃ Фосфатидилхолин
 - 
 Фосфатидилинозитол

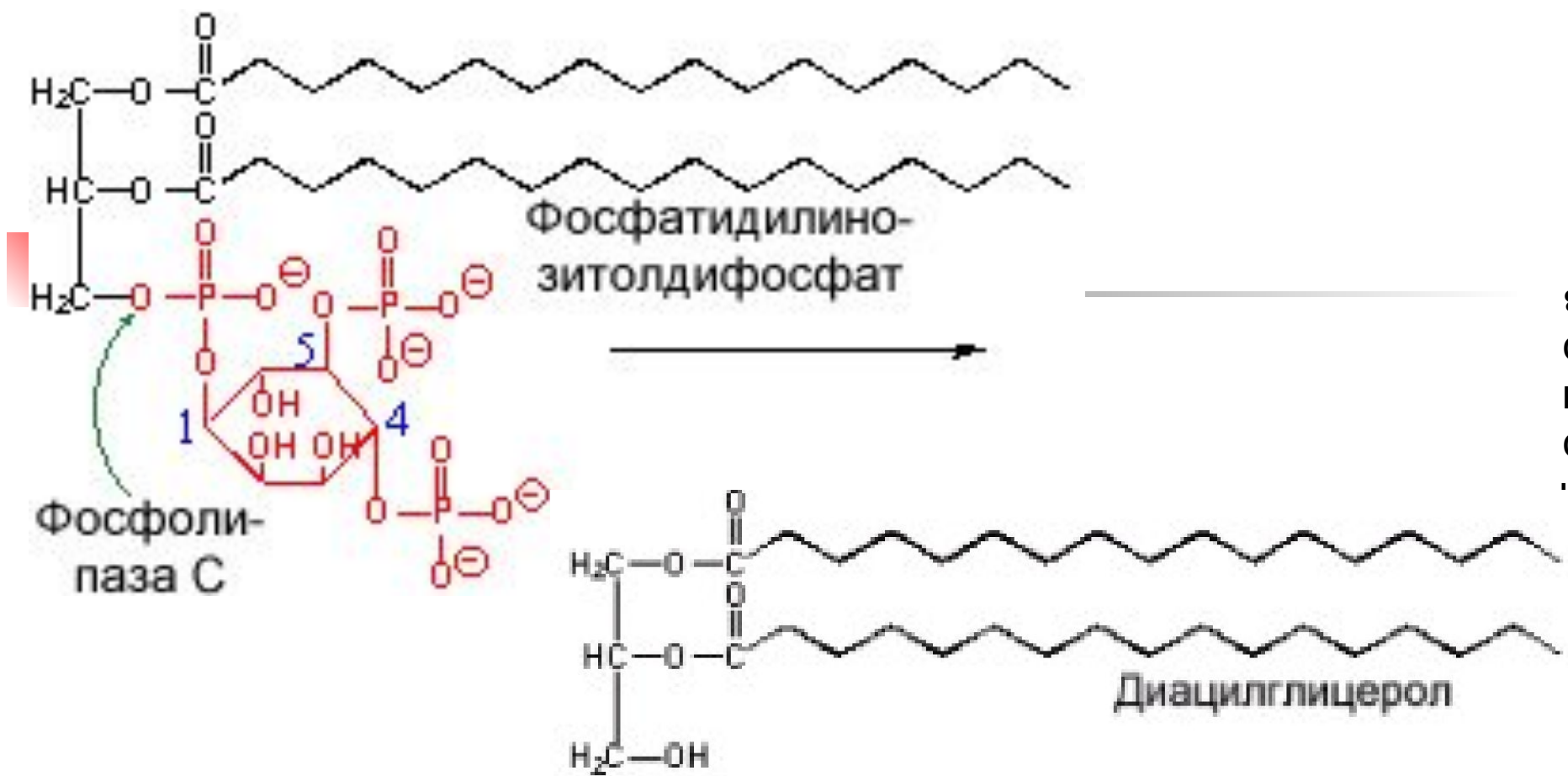
- Структурные компоненты
глицерофосфолипидов



ИНОЗИТОЛ

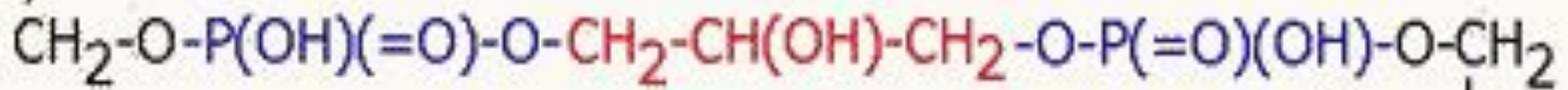
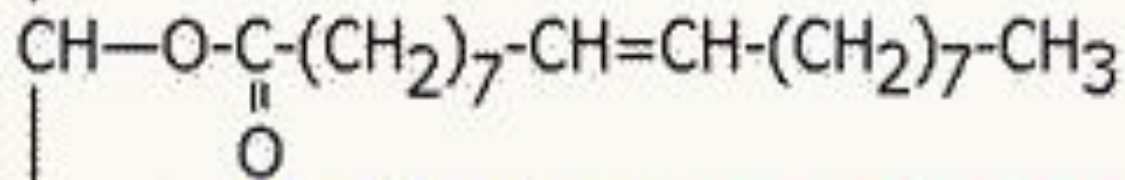
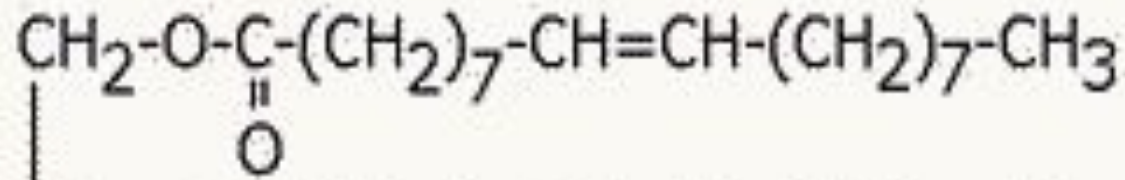
X= циклический шестиатомный спирт инозит

Называют фосфатидиинозиты или
инозитолфосфатиды

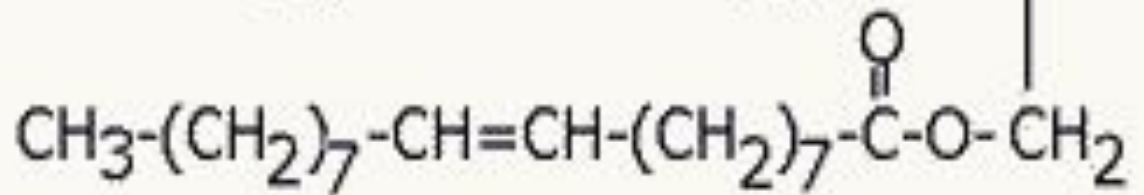


в
о
н
о
:

Продукты расщепления
 (диацилглицерол и инозитолтрифосфат)
 служат внутриклеточными
 посредниками действия гормонов



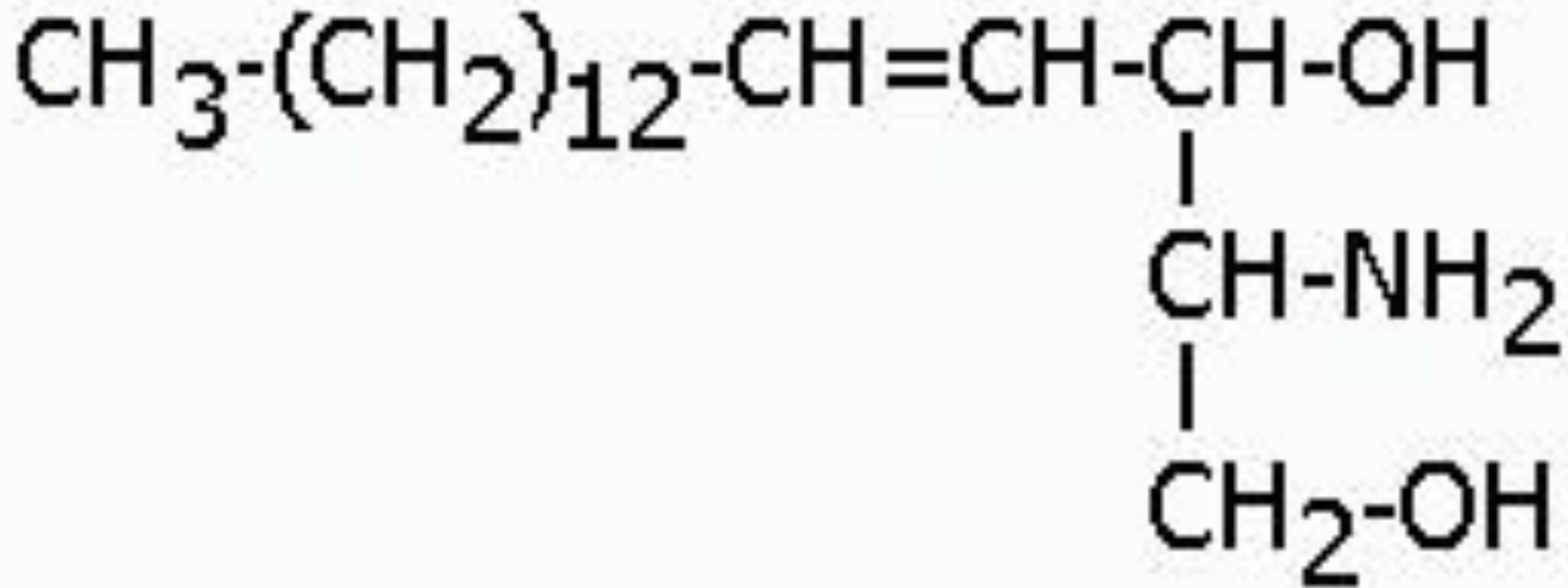
дифосфатидилглицерин
(КАРДИОЛИПИН)



дифосфатидилглицерин

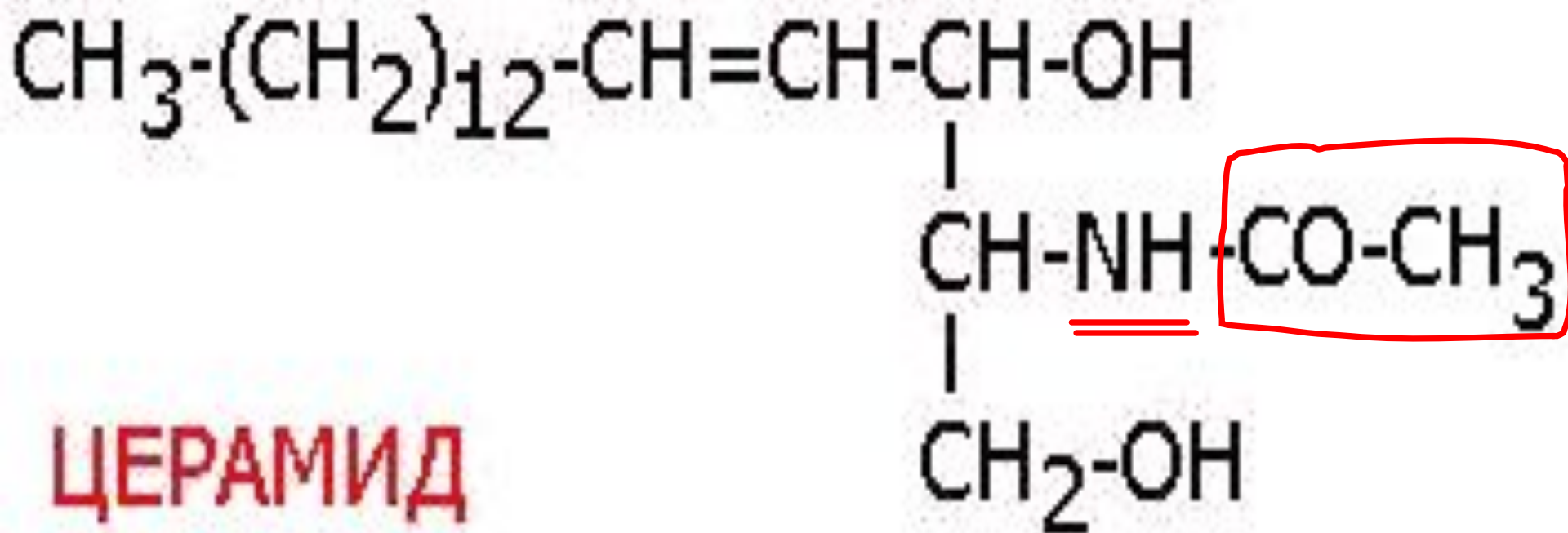
Б) Липиды, не содержащие глицерин

вместо глицерина содержится



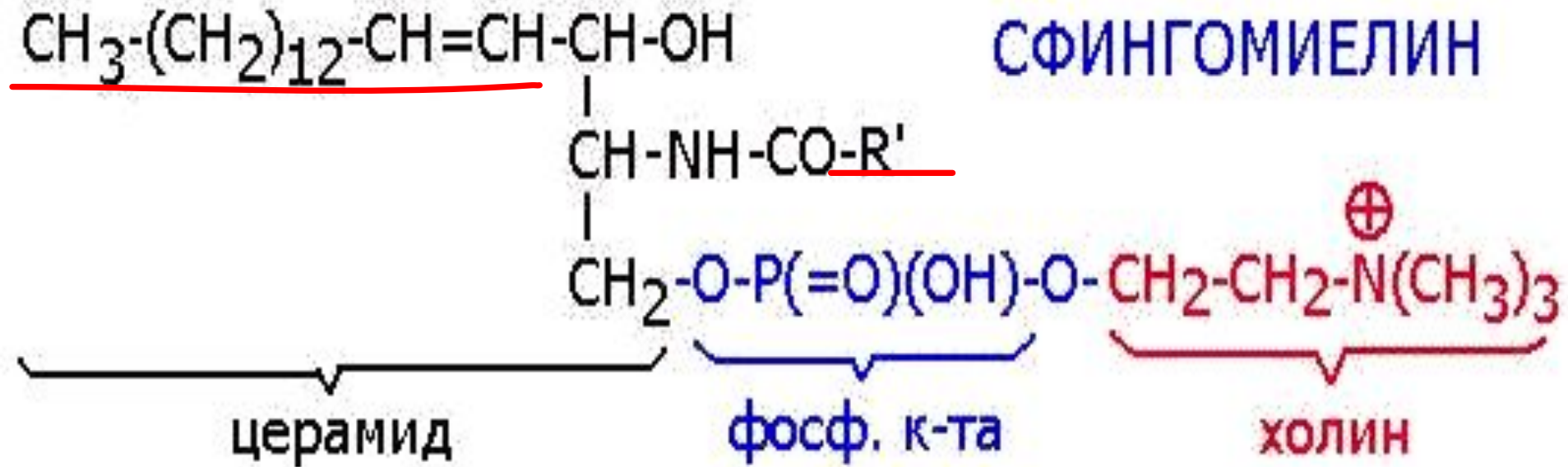
**аминоспирт СФИНГОЗИН-
основа сфинголипидов**

(сфингофосфатидов)



**ацилирование сфингозина –
по аминогруппе**

СФИНГОМИЕЛИН



Сфингомиелин

содержит сфингозин в виде церамида, соединенного через NH с ПНЖК (-R'), через фосфорную кислоту с холином (подобно глицерофосфолипидам)

3. Гликолипиды

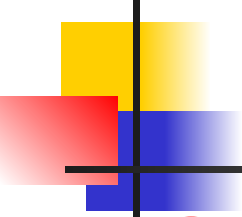
ГЛИКОСФИНГОЛИПИДЫ отличаются от фосфолипидов:

- нет остатка фосфорной кислоты
- есть моносахарид или его производное

В нервной ткани формируют белое и серое вещество

В зависимости от длины и строения углеводной части:

- Цереброзиды - моно или олигосахаридные остатки (чаще глюкозы или галактозы), связанные гликозидной связью с третьим гидроксильной группой сфингозина (без участия фосфорной кислоты)
- Ганглиозиды - длинные цепочки из молекул углеводов (сложный разветвленный олигосахарид, в его составе N-ацетил-нейрамина или сиаловая кислоты)

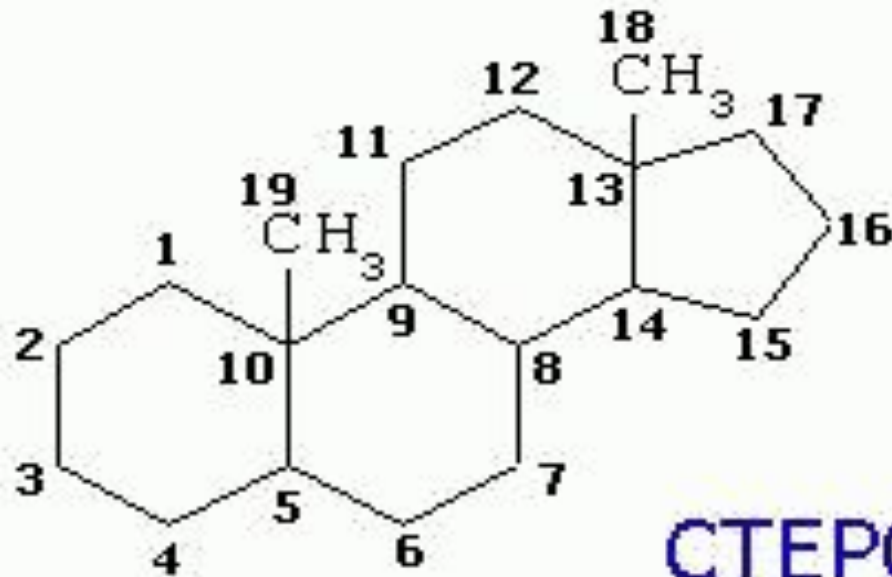


ОБЩИЕ СВОЙСТВА глико- и фосфолипидов

- **амфотерность** - способность к диссоциации по кислотному и щелочному типам
- образование **биполярных ионов**
- благодаря этому глико- и фосфолипиды легко образуют разнообразные **комплексы с белками**
- **белок-липидные комплексы составляют основу клеточных мембран**

4. Стероиды - высокомолекулярные полициклические спирты

(неомыляемые и не способны к гидролизу)

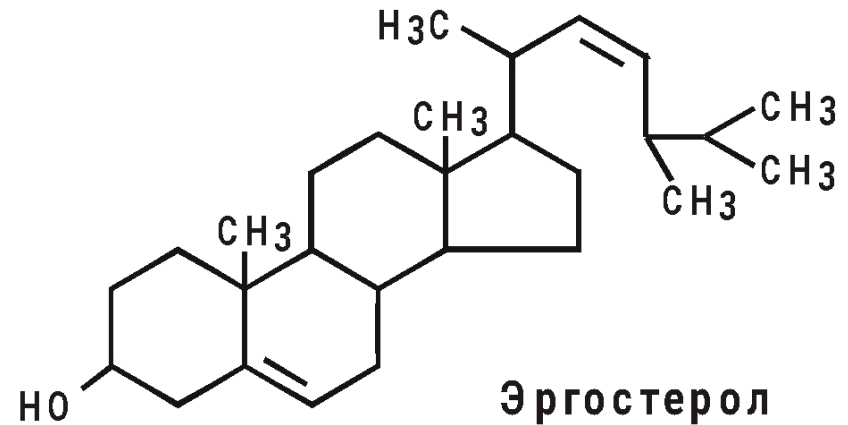
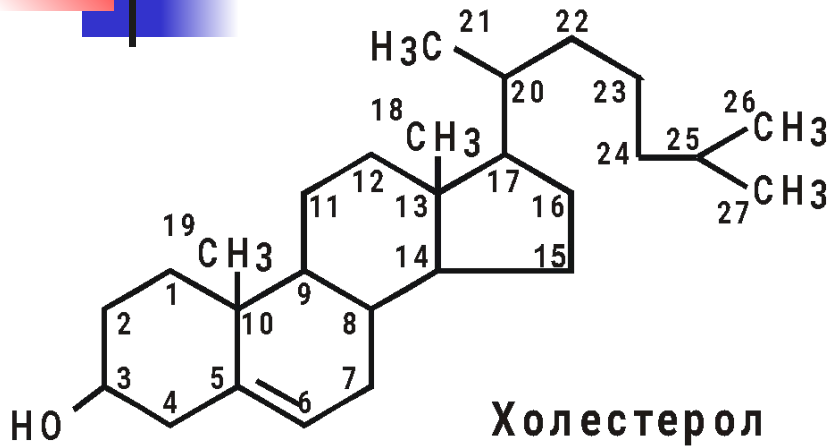


СТЕРОИДЫ-

производные

циклопентанпергидрофенантрена

Эфиры с жирными кислотами – стерины



Роль холестерина: его производные образуют биологически активные вещества, желчные кислоты, витамины группы Д, стероидные гормоны.

Основная часть холестерина (70-80%) синтезируется в печени из Ацетил-КоА (продукт распада углеводов и жирных кислот, в основном насыщенных).

Остальная часть холестерина поступает с пищей.

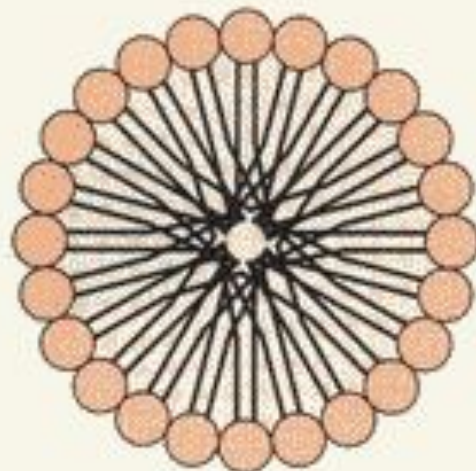
СОСТАВ И СТРОЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

Строение

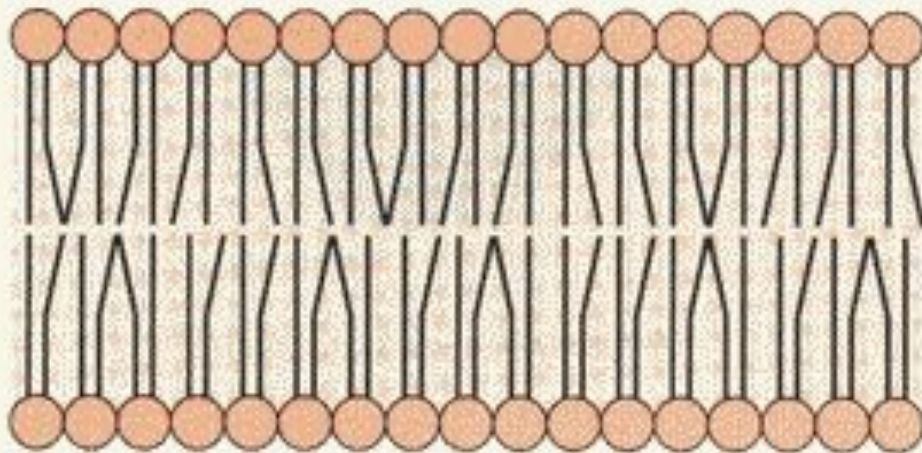
- Способность ряда липидов к "самосборке" в двойные слои имеет решающую роль в построении клеточной мембраны.
- Это надмолекулярная структура, в ее основе – липиды.
- Ансамбли белковых и липидных молекул, удерживаются с помощью нековалентных взаимодействий (мембраны клетки, транспортные липопротеины крови).



(a)



(b)



(c)

а Неполярный "хвост" из остатков карбоновых кислот. Двойная связь в середине цепи в цис-конфигурации, поэтому "ножка" как бы изогнутая

б Если фосфолипиды размещать в водной среде, то образуются **мицеллы** – форма усвоения липидов в организме

с клеточные мембраны состоят из бислоя липидов

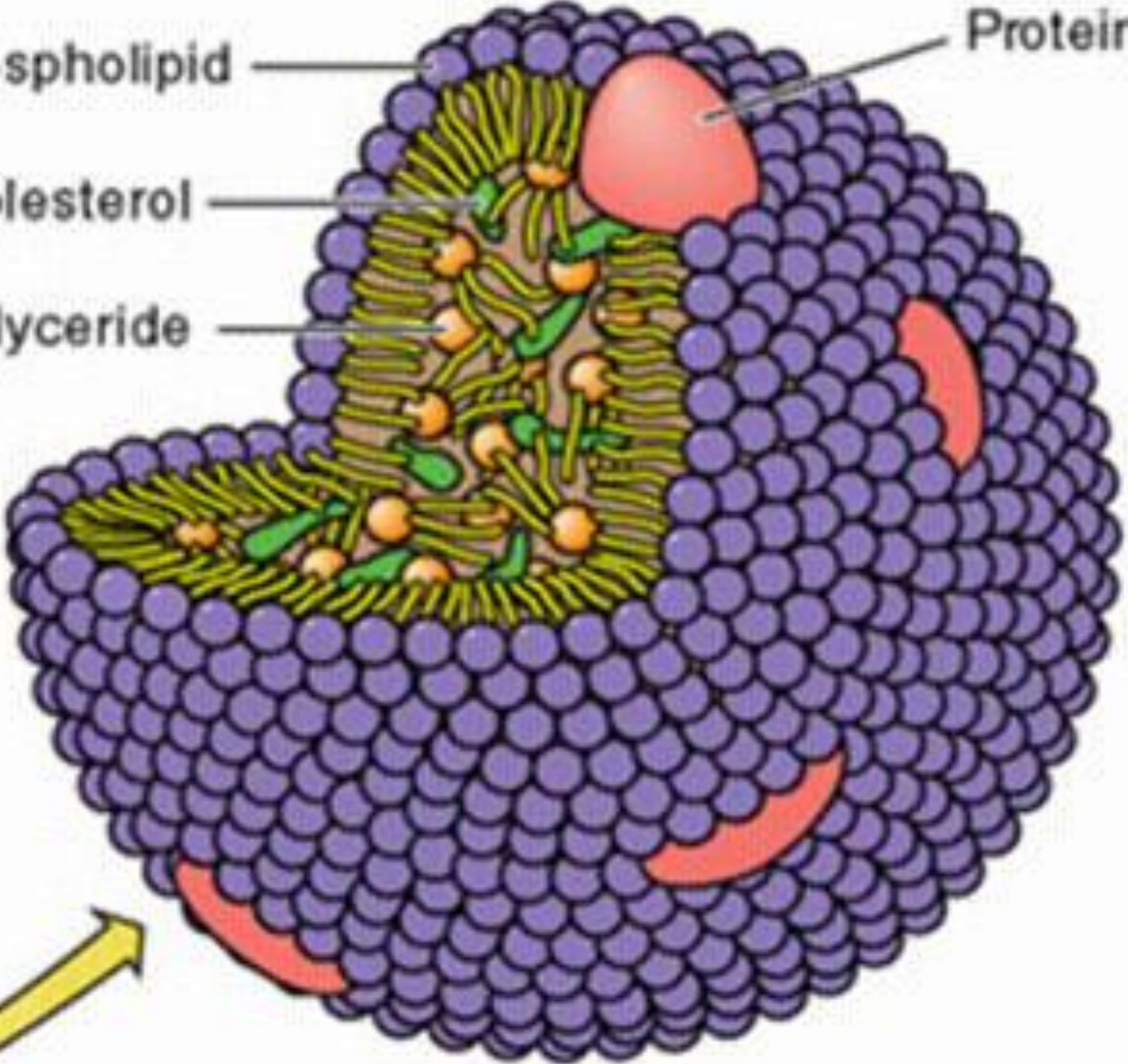
Х
И
Л
О
М
И
К
Р
О
Н
Ы

Phospholipid

Cholesterol

Triglyceride

Protein



Л
И
П
О
П
Р
О
Т
Е
И
Н
Ы



Липиды клеточных мембран

Фосфолипиды

- Фосфатидилхолин (ФХ)
- Фосфатидилэтаноламин (ФЭА)
- Фосфатидилсерин (ФС)
- Дифосфатидилглицерол (ДФГ, кардиолипин)
- Сфингомиелин (СФМ)

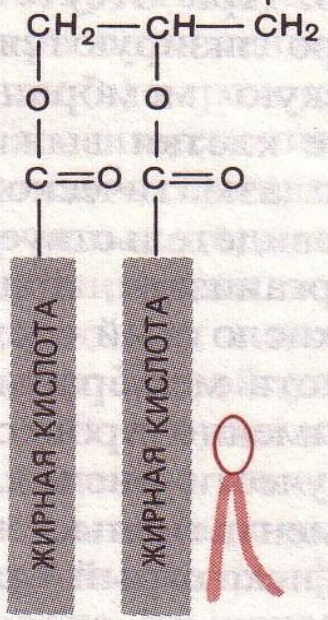
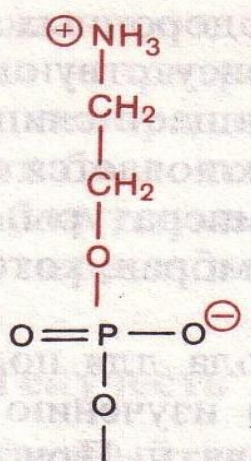
Гликолипиды

- Сфинголипиды
- Ганглиозиды
- Цереброзиды

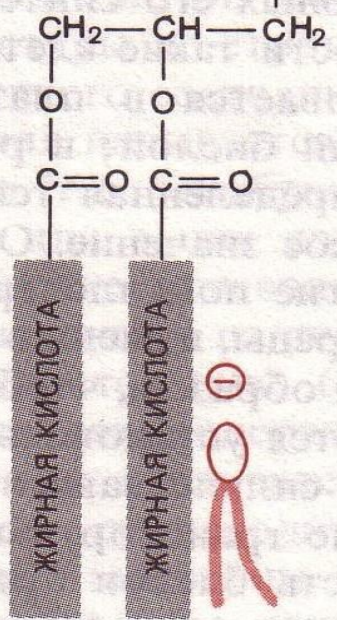
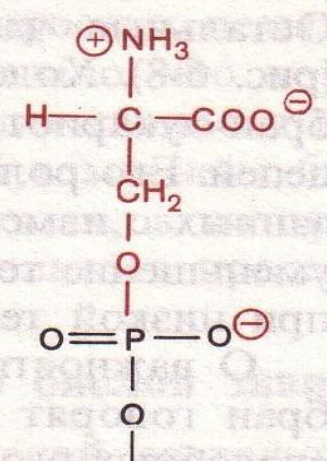
Стероиды

- Холестерол

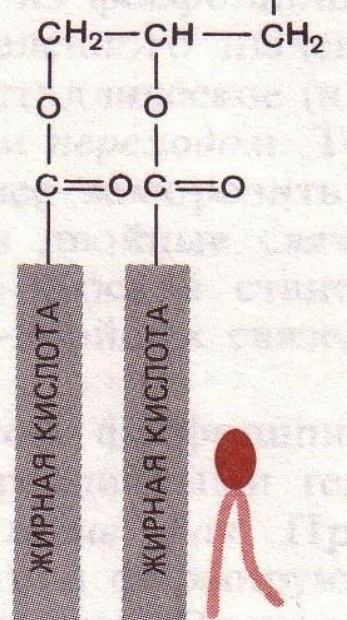
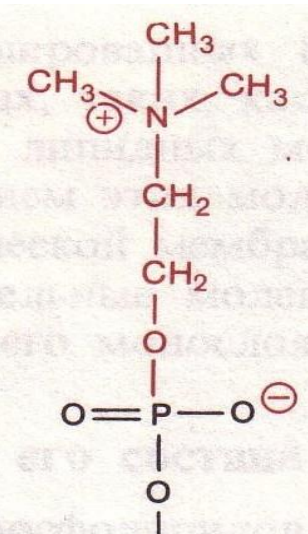
Фосфолипиды мембран



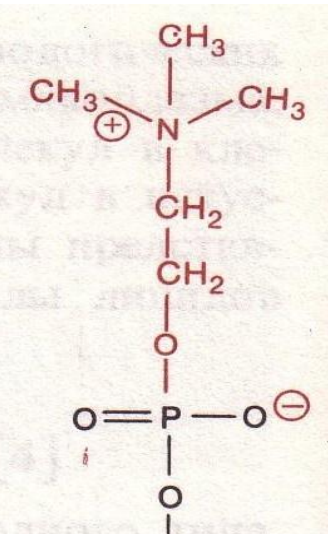
Фосфатидилэтаноламин



Фосфатидилсерин

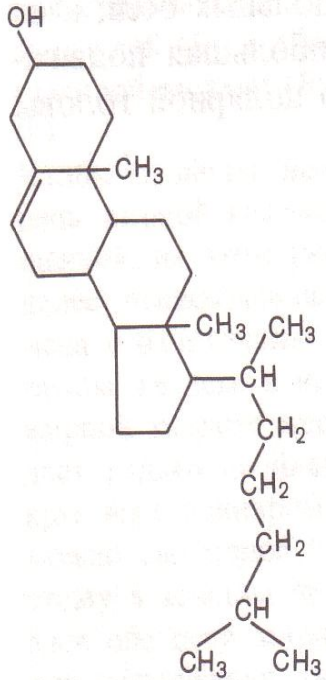


Фосфатидилхолин

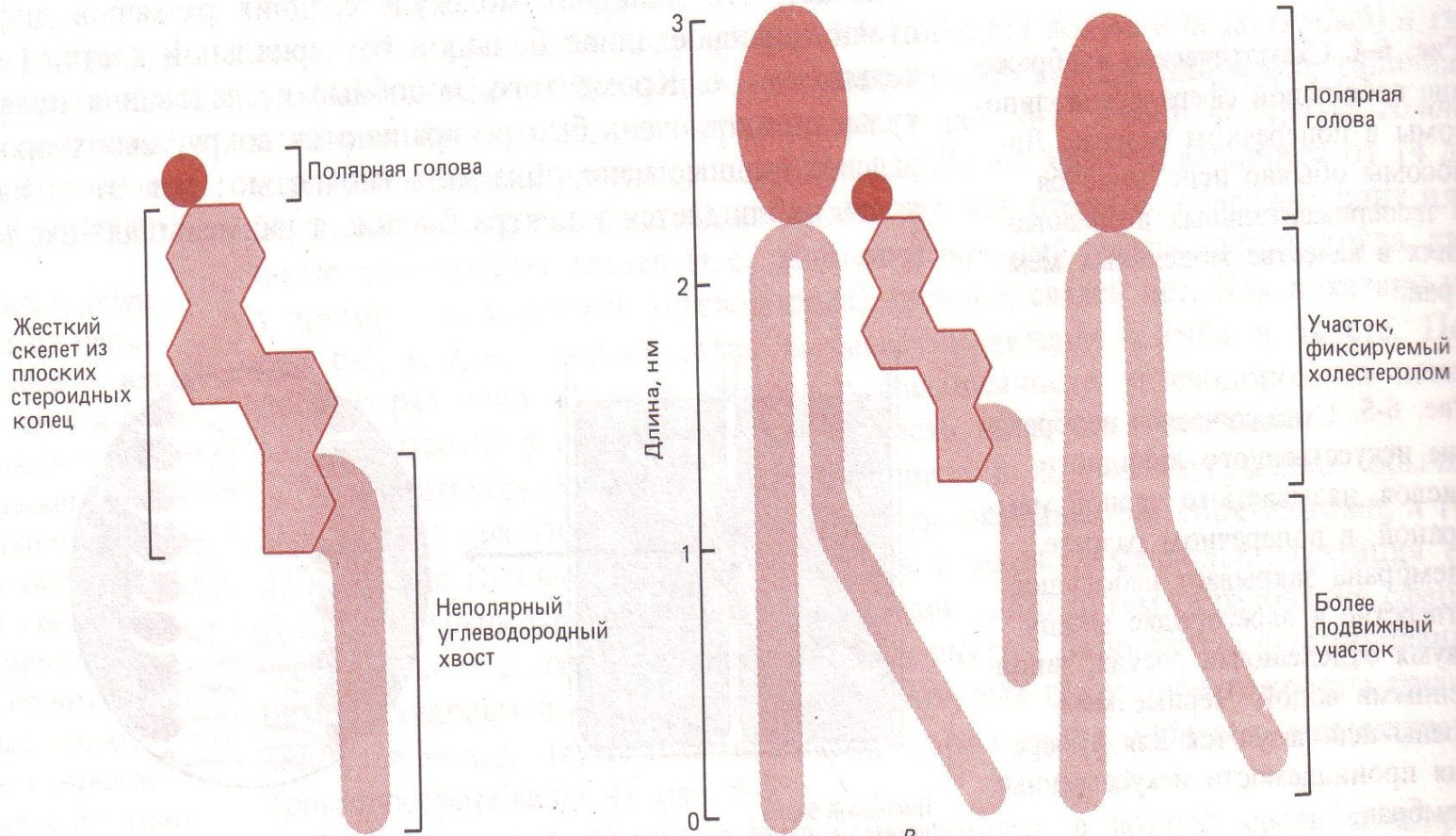


Сфингомиелин

Холестерол в мембране

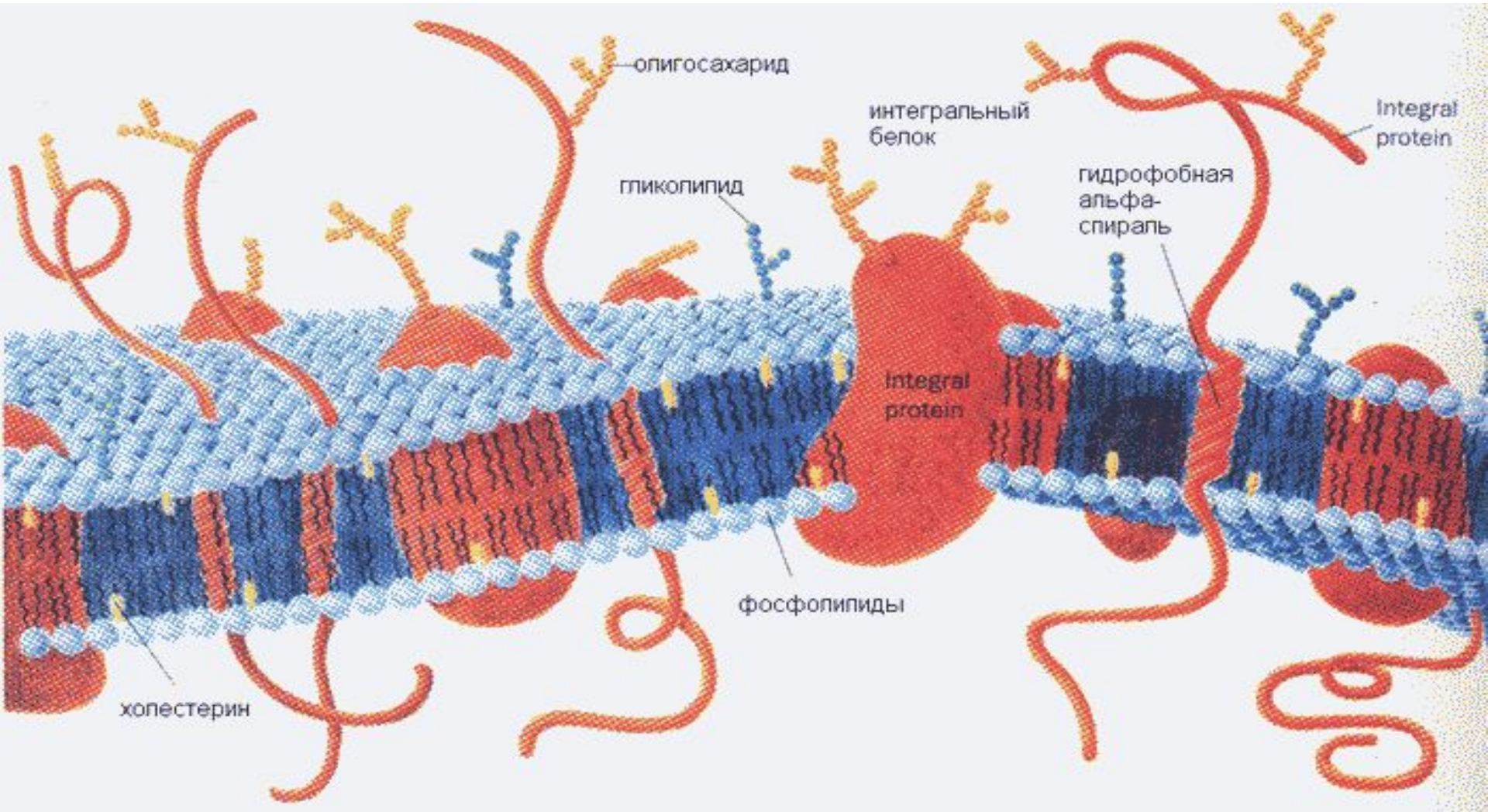


A



B

B'



Бислой формируют **фосфолипиды** (глицеро-, сфинголипиды), **гликолипиды**, **стероиды** (холестерол в свободном виде – неэтерифицирован)

Белки клеточных мембран

Белки мембраны $\approx 30-70\%$, липидзависимы

Соотношение липид/белок:

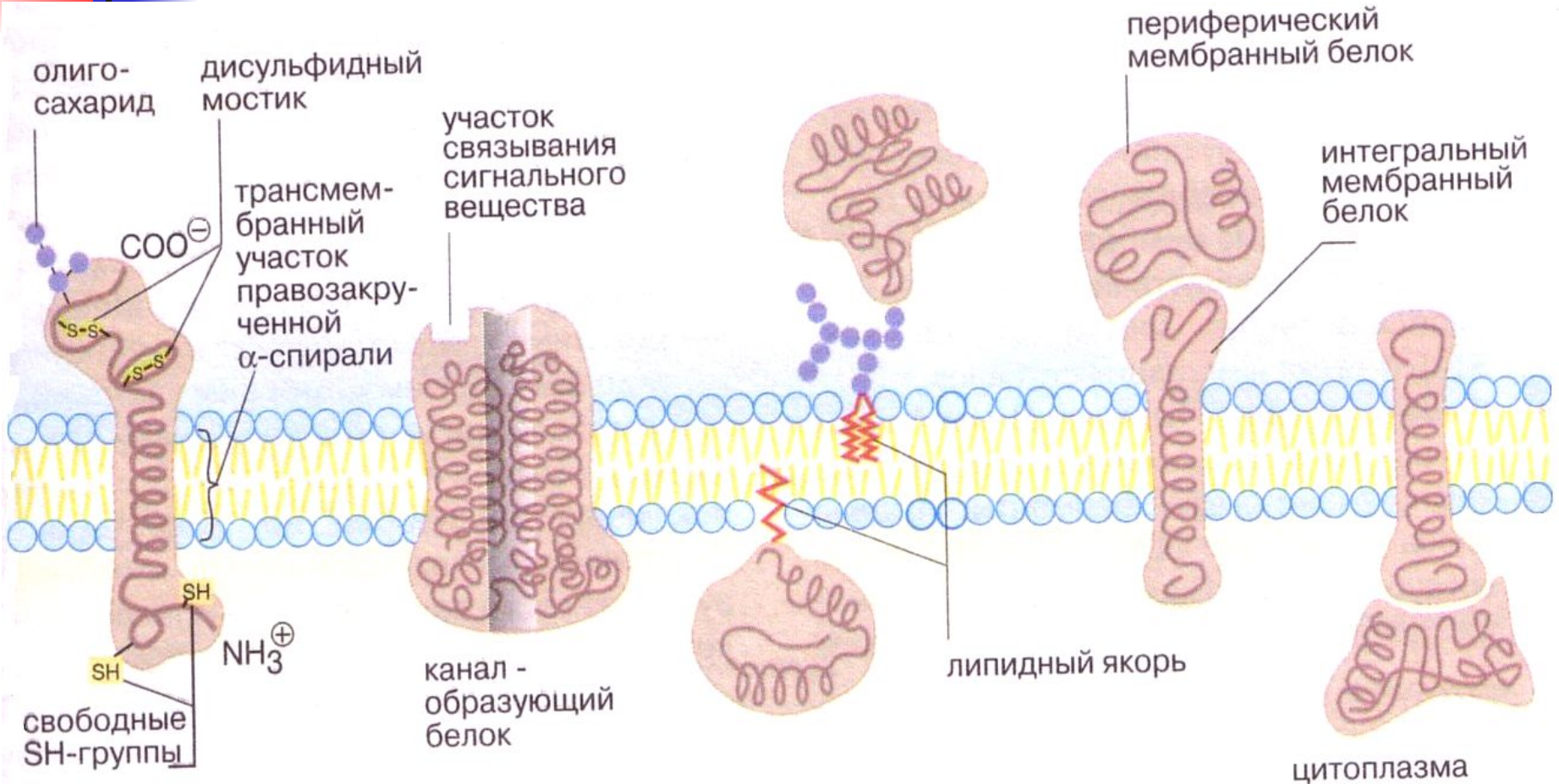
$\approx 50\%-50\%$ во внешней мембране митохондрий,
 $\approx 24\%-76\%$ во внутренней мембране митохондрий

Виды белков :

- **интегральные** пронизывают бислой липидов насквозь
- **периферические** прикреплены к мембране якорными молекулами и частично в нее погружены, + "заякорены" связями с гидрофильной поверхностью мембраны (чаще с белками)

функции

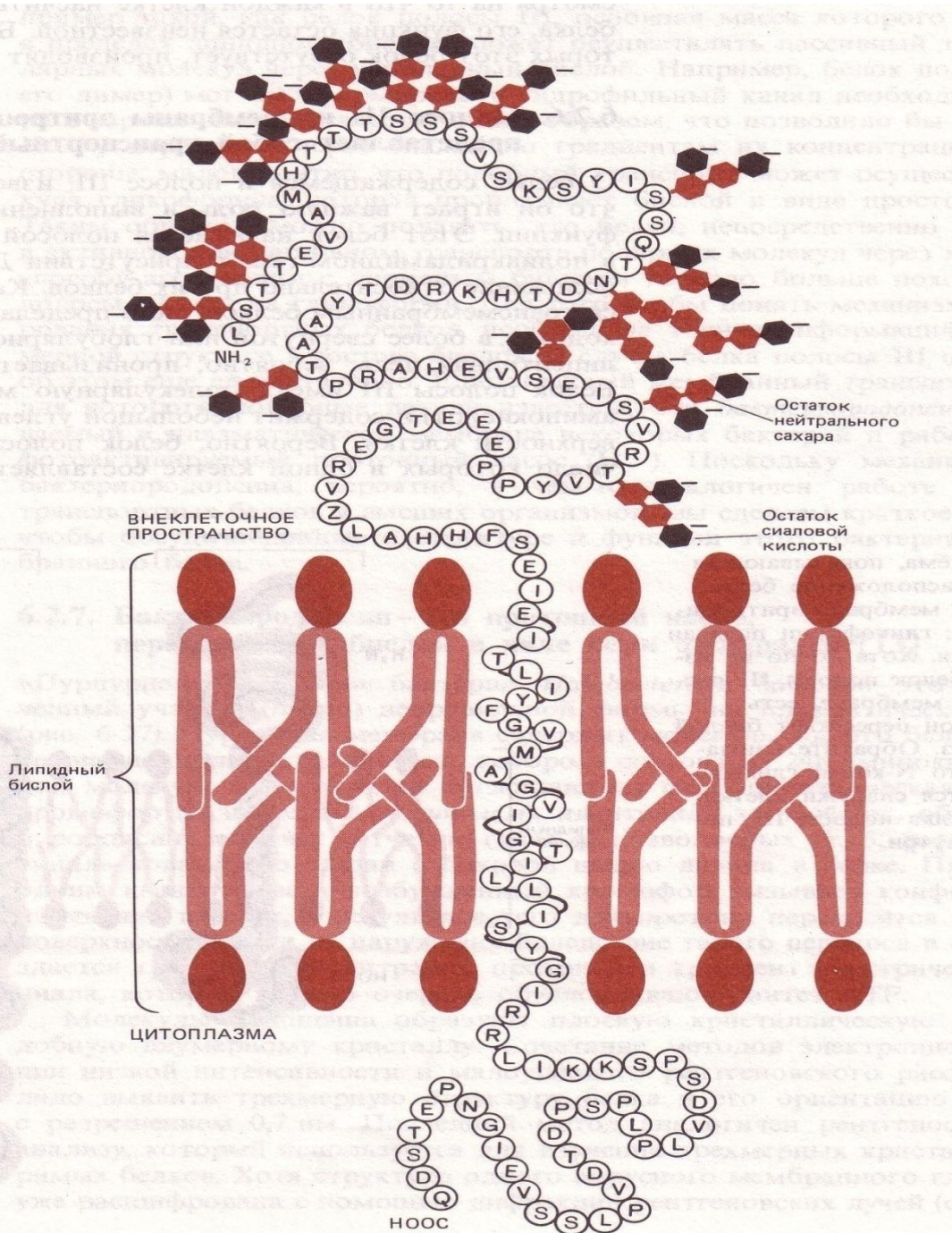
- Структурные белки
- Мембраносвязанные ферменты
- Рецепторные белки



Углеводы клеточных мембран

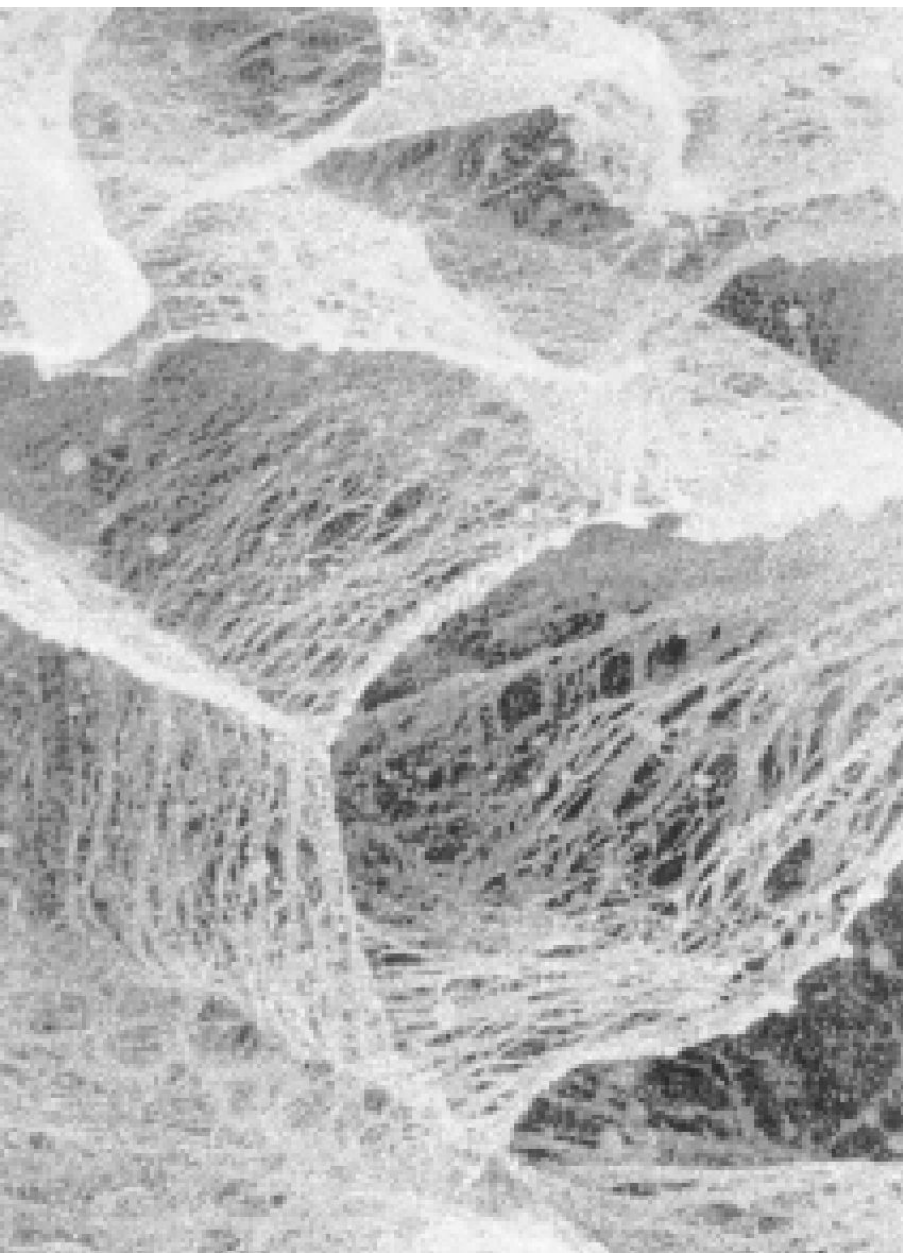


- в связанном виде: с белками, якорными липидами
- **Углеводный компонент** (нейтральные сахара, сиаловые кислоты) – **основа гликокаликса на поверхности мембран**



Гликофорин

в мембране эритроцита

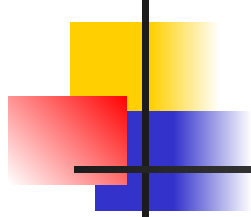


Роль углеводного компонента:

- контакты с соседними клетками,
- защитные функции,
- участие в построении рецепторов (узнавание и передача сигнала)

**МЕЖКЛЕТОЧНЫЙ
МАТРИКС МИОКАРДА:
сеть из коллагена и
множества углеводных
КОМПОНЕНТОВ**

Разнообразие мембран



- **ядерная мембрана**: **внешняя** (через её поры мРНК выходит в цитозоль, а регуляторные белки входят из цитозоля в ядро) и **внутренняя** (содержит белки дезинтеграции мембраны при митозе)
- **мембрана ЭПР**: много складок и изгибов. **Гладкий** ЭПР (процессы детоксикации, синтез), **шероховатый** ЭПР (есть рибосомы, на которых идет синтез секретлируемых белков)
- **митохондриальная мембрана**: **наружная** (много белков-поринов, образующих поры) и **внутренняя** (много белков-переносчиков протонов и e^- - цитохромы и другие)
- **лизосомальная мембрана**: защищает клетки от кислоты и ферментов лизосом, имеет транспортные белки. Белки лизосомальных мембран гликозилированы, это их защита от действия лизосомальных протеаз и для ФЛ от ф/липаз

Основные функции и свойства мембран

функции

- Структурная
- Транспортная
- Рецепторная
- Метаболическая
- Энергопродуцирующая

свойства

- Замкнутость
- Асимметричность
- Динамичность
- Избирательная проницаемость



Механизмы транспорта веществ через мембрану

1. **Диффузия**
 1. **Простая**
 2. **Облегченная**
2. **Активный транспорт**
3. **Специфические механизмы транспорта**

1. Диффузия

(перенос простых веществ)

пассивная диффузия – перенос молекул по градиентам (концентрационному или электрохимическому)

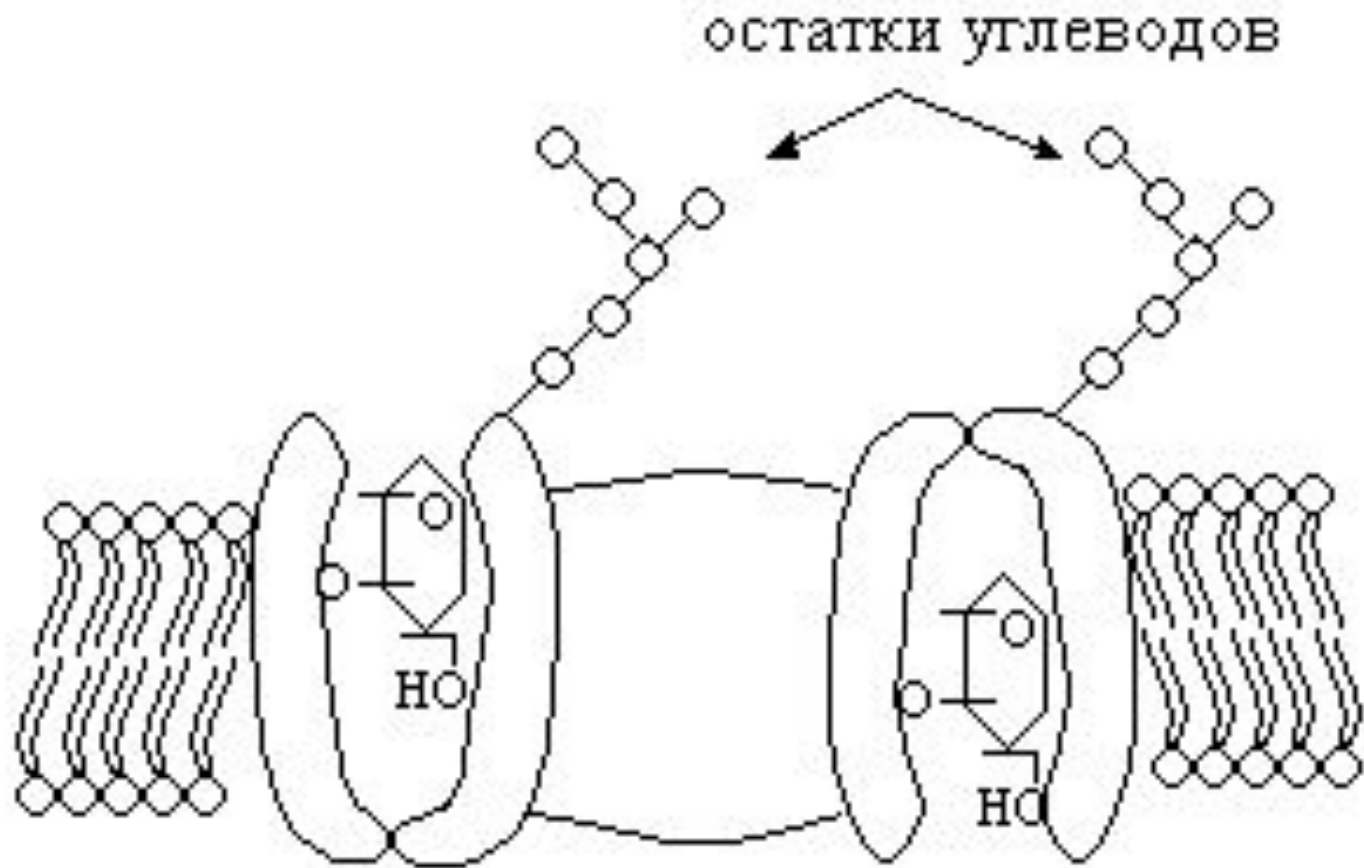
- **Простая** – происходит без участия мембранных белков
- **Облегчённая** – протекает с участием специфических мембранных белков-переносчиков

Облегченная диффузия:

1) транслоказы (пермеазы)

- **Унипорт:** 1 молекула по градиенту
– глюкоза в эритроциты (РИСУНОК на след слайде)
- **Симпорт:** 2 молекулы разных субстратов в одном направлении по градиенту;
- **Антипорт:** 2 молекулы разных субстратов в разных направлениях по градиенту
– в лёгких: $\text{HCO}_3^- \rightarrow$ в плазму, а $\text{Cl}^- \rightarrow$ в эритроцит
– в тканях: $\text{Cl}^- \rightarrow$ в плазму, а $\text{HCO}_3^- \rightarrow$ в эритроцит

Переносчик глюкозы (ГлюТ) в мембране эритроцита





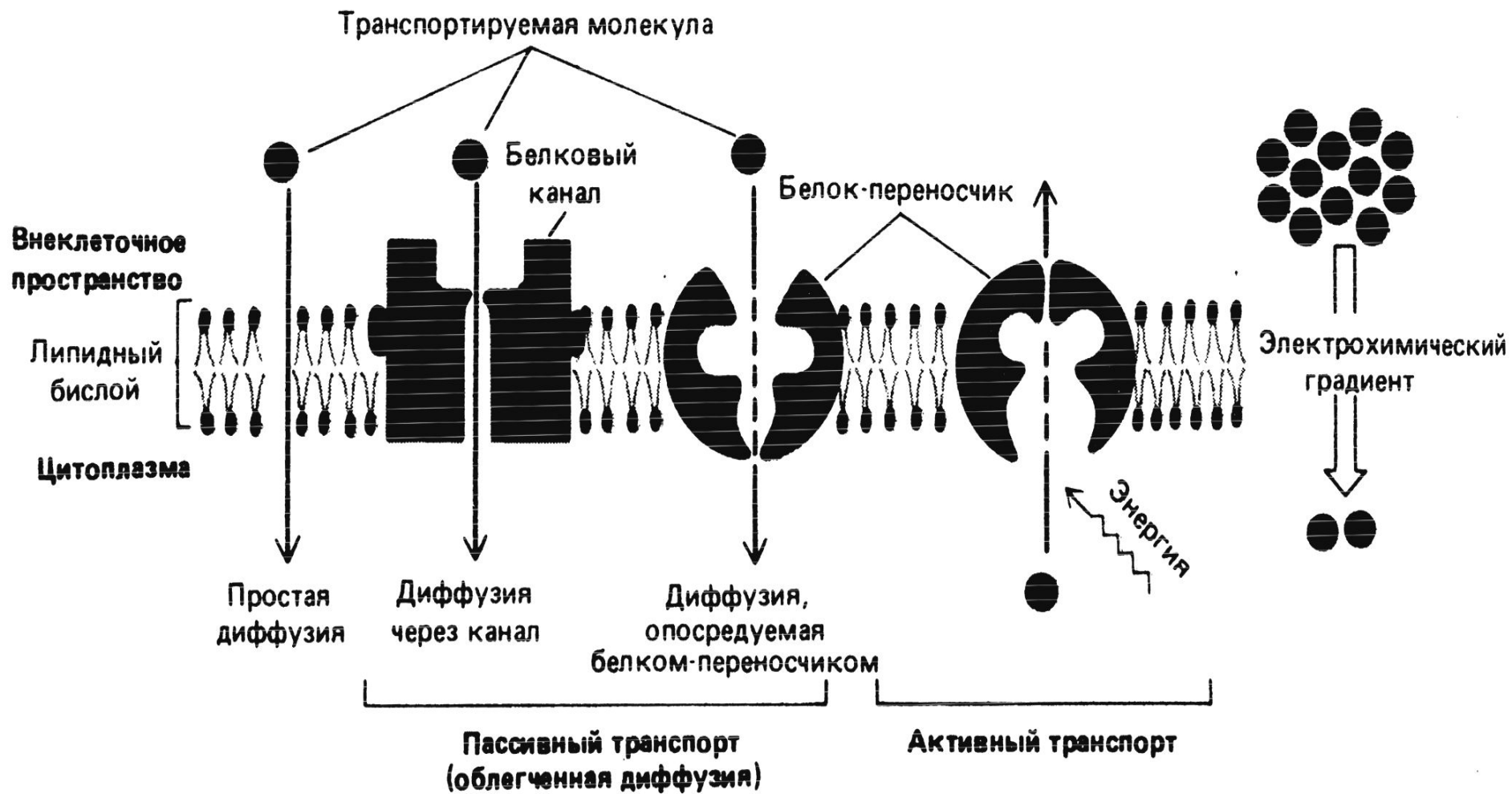
2) каналообразующие белки

Интегральные белки.

Образуют гидрофильные поры из полярных аминокислот – электродиффузионное движение

- **Неселективные** каналы пропускают молекулы только по размеру – (порин во внешней мембране митохондрий)
- **Селективные** каналы переносят определённые молекулы
 - Открытие/закрытие каналов регулируется:**
 - изменением конформации каналообразующих белков специфическими регуляторами
 - электрохимическим потенциалом

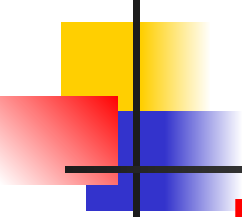
РИСУНОК ниже – см трансмембранные каналы



2. Активный транспорт



- Используется внешняя энергия
- Идет против градиента концентрации с участием транспортных АТФаз (ионных насосов)
 - **Na/K-АТФаза** (в клетке $[K^+]$ в 10 р больше, чем $[Na^+]$, а $[Na^+]$ в 10 р ниже, чем в плазме)
 - **H/K-АТФаза** (слизистая желудка)
 - **Ca-АТФаза** (костная ткань, мышцы)



Заболевания вследствие нарушения транспорта ионов

- **Миотоническая мышечная дистрофия** отсутствие расслабления мышц после сокращения сопровождается: катарактой, облысением, костными нарушениями, поражением сердечной и скелетных мышц, центральной нервной системы
- **Муковисцидоз** (кистозный фиброз) - мутации гена трансмембранного регулятора муковисцидоза с дефектом синтеза белка Cl-канала, участвующего в водно-электролитном обмене клеток **дыхательных путей, ЖКТ, поджелудочной железы, печени, половой системы**. Это поражение всех слизеобразующих желёз внешней секреции с тяжёлыми проявлениями на уровне органов и неблагоприятным прогнозом.

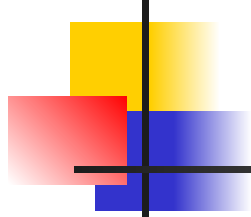
3. Специфический транспорт

**крупные макромолекулы:
белки, нуклеиновые кислоты**

- **В клетку** – **эндоцитоз** разных видов :
 - **пиноцитоз** (растворимые вещества: **pinеin** – **пить**).
рецепторопосредованный пиноцитоз – молекулы поглощаются после взаимодействия на поверхности клетки с рецепторами к этой молекуле (для ЛПНП рецепторы в клетках печени).
 - **фагоцитоз** (нерастворимые частицы: **phagein** – **поедать**). РИСУНОК
Инвагинация мембраны и замыкание ее вокруг субстрата с помощью клатринов, отрыв фагосомы, которая в клетке может слиться с лизосомой.
- **из клетки** - **экзоцитоз**
может быть с затратой материала самой мембраны



Использование в терапии



- **АНТИБИОТИКИ** грамицидин А - создает в клеточной мембране бактерий поры, проницаемые для ряда ионов
- **ЛИПОСОМЫ** используются как носители лекарств
 - а) **направленный транспорт лекарств** – липосомы с встроенными тканеспецифичными антителами (протеолипосомы)
 - б) **получение оральных вакцин** – (одна сразу против нескольких штаммов бактерий) в липосомы включают антигены и белки слияния гемагглютинины, которые увеличивают адгезию на поверхности клеток.

Такие липосомы быстро поглощаются клетками и запускают систему иммунитета

ЛИПОСОМА

