

ОБМЕН ЛИПИДОВ

материал к лекциям

Т.В. ЖАВОРОНОК

**проф. кафедры биохимии и молекулярной
биологии СибГМУ**

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ ЛИПИДОВ

- **Источник липидов:**
жирная растительная и животная пища.
- **Потребность** взрослого человека в жире 80-100 г/сут, из них в растительном масле 25-30 г. В разных продуктах состав и соотношение липидов разные, поэтому пища должна быть разнообразной.
- Липиды в норме обеспечивают до 40% калорийности диеты: из 80 г/сут – до 70 % ТАГ, 10% – ФЛ и ХС, не менее 3% – ПНЖК.

Полость рта – нет ферментов для переваривания липидов. Роль язычной липазы в полости рта.

Желудок – у **взрослых** в желудочном соке липазы очень мало и жиры практически не перевариваются:

- в желудке $\text{pH} \approx 1,5$, а липаза активна при $\text{pH} = 5,5-7,5$
- активность липазы пропорциональна поверхности жировой фазы, а жиры в желудке не эмульгируются
- **У детей грудного возраста** перевариванию липидов в желудке отводится важная роль:
 $\text{pH} \approx 5$, жир молока высокоэмульгирован, липазы выделяется много

Тонкий кишечник – место переваривания жира

В 12-пёрстную кишку открываются:

- **проток поджелудочной железы** (ферменты и факторы инактивации H^+)
- **жёлчный проток** (жёлчь печени для эмульгирования жира)

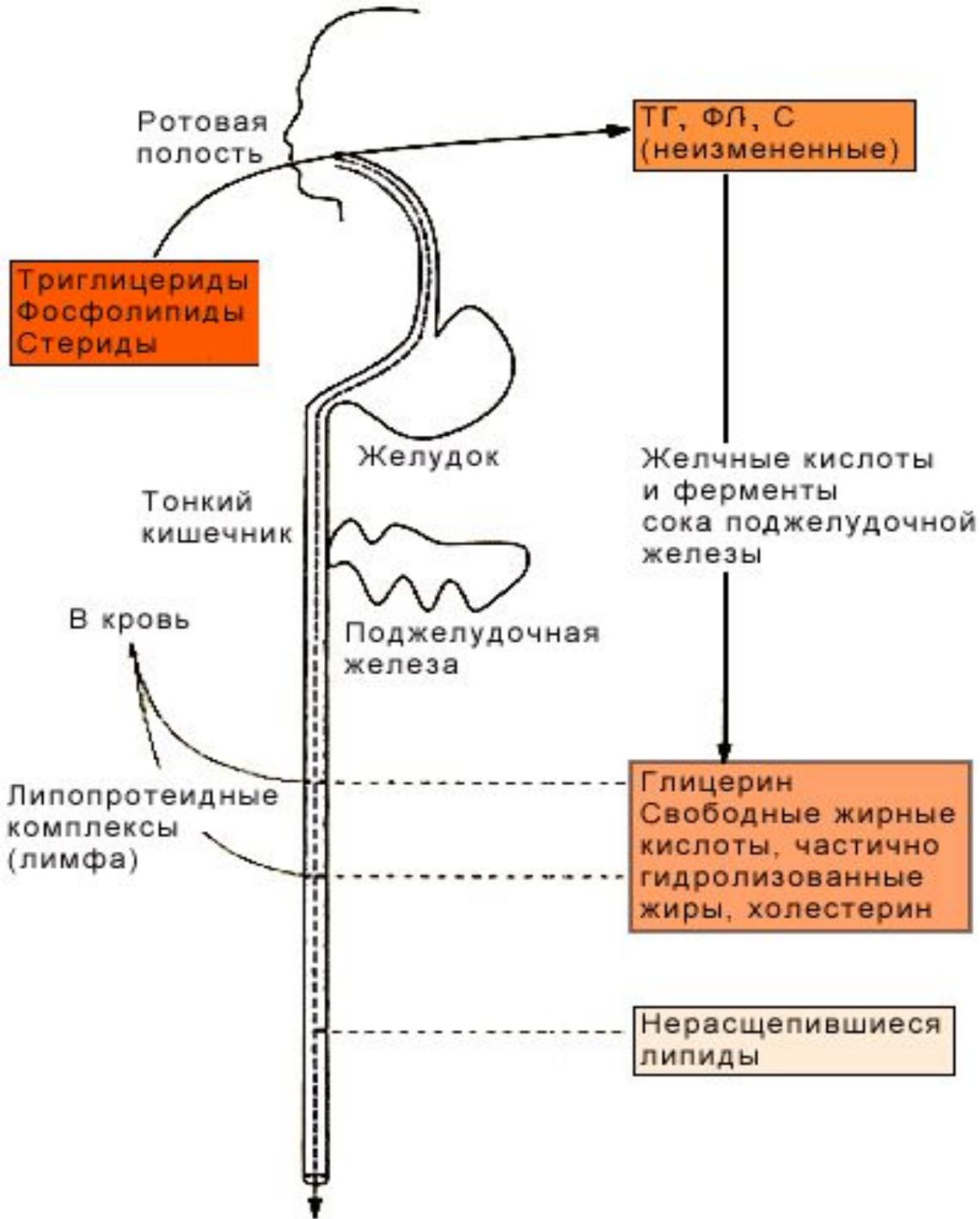


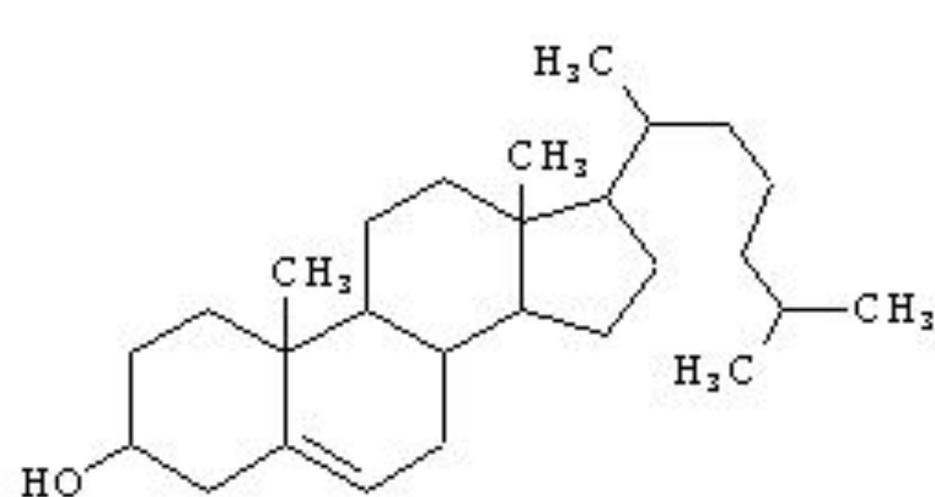
СХЕМА расщепления жиров в процессе пищеварения

Этапы переваривания жиров В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ

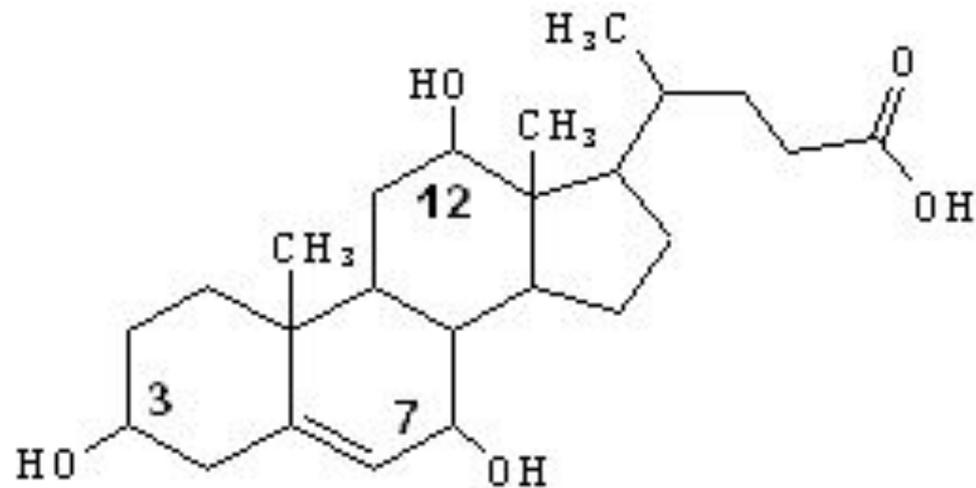
1 этап – эмульгирование жира жёлчью

- Жёлчь имеет щелочную реакцию.
Сухой остаток – около 3%, вода – 97%.
В сухом остатке две группы веществ:
 - 1) попавшие сюда путем фильтрации из крови Na, K, креатинин, **холестерол (ХС)**, **фосфатидилхолин (ФХ)**
 - 2) активно секретлируемые гепатоцитами билирубин, жёлчные кислоты.
- В норме соотношение **жёлчные кислоты : ФХ : ХС** равно **65:12:5**.
- В сутки образуется \approx **10 мл жёлчи на 1 кг массы тела**, у взрослого человека это составляет **500-700 мл**.
Жёлчеобразование идёт непрерывно, но интенсивность на протяжении суток резко колеблется.

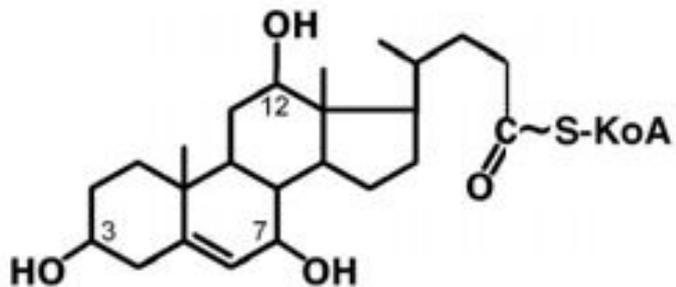
Соли жёлчных кислот и фосфолипиды жёлчи способствуют образованию устойчивых эмульсий (3, 7, 12).
Жёлчные кислоты образуются в печени из холестерина при участии цитохрома P₄₅₀, O₂, НАДФН, витамина С. На это идёт 75-85% ХС образуемого печенью.
Преобладают кислоты: **холевая, дезоксихолевая** (нет -ОН у С₇), **хенодезоксихолевая** (нет -ОН у С₁₂)



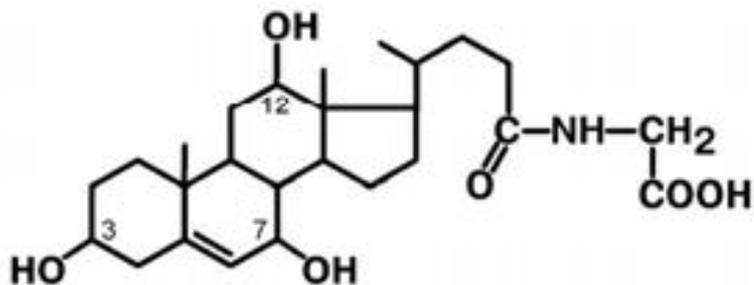
ХОЛЕСТЕРОЛ



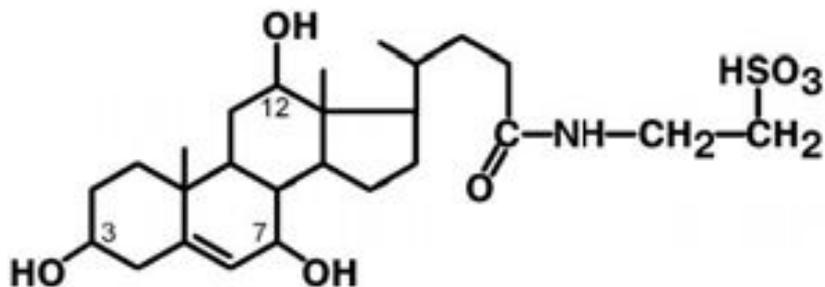
ХОЛЕВАЯ КИСЛОТА



КоА-эфир холевой кислоты



Гликохолевая кислота

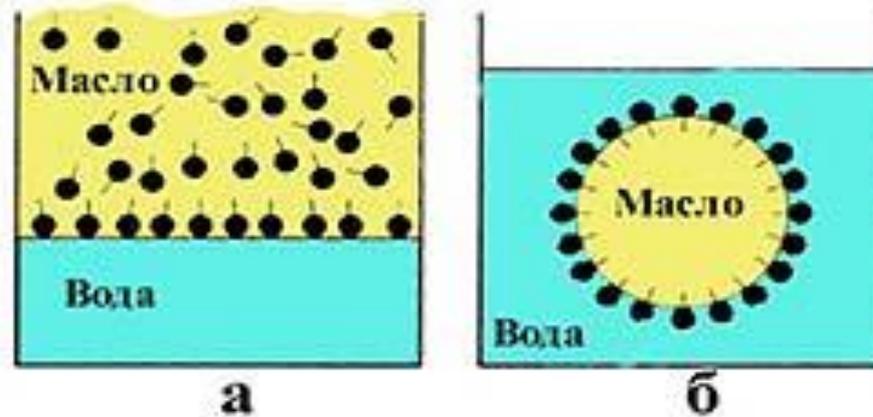


Таурохолевая кислота

**Жёлчные кислоты
конъюгируют с
аминокислотами:
глицином или
таурином.**

**Из холевой образуются
гликохолевая и
таурохолевая
кислоты
(в соотношении 3:1)**

**Их называют
парными кислотами**



Механизм действия жёлчных кислот

Резко снижают поверхностное натяжение на поверхности раздела фаз жир/вода, капли жира дробятся, а жёлчные кислоты образуют гидратную оболочку и стабилизируют жировую эмульсию.

В результате эмульгирования резко увеличивается площадь соприкосновения мельчайших капелек жира с водным раствором липазы, и фермент лучше действует.

Функции солей жёлчных кислот :

- 1) как поверхностно активные вещества, они эмульгируют частицы жира,
- 2) активируют панкреатическую липазу,
- 3) ускоряют всасывание жира и жирорастворимых витаминов за счёт образования мицелл (растворимых комплексов)

Функции жёлчи, не зависящие от солей жёлчных кислот

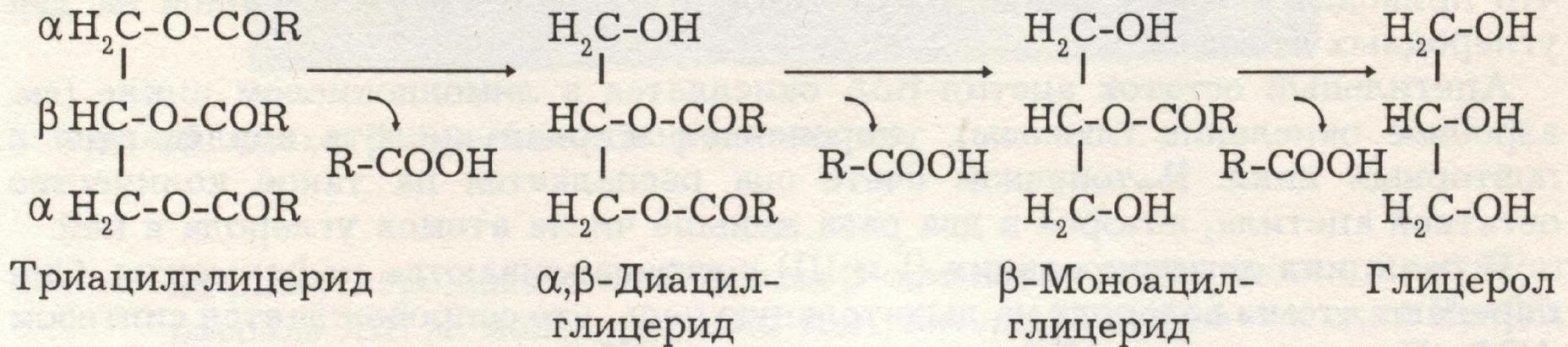
- 1) Вместе с панкреатическим соком жёлчь **нейтрализует** кислый химус, поступающий из желудка. Карбонаты взаимодействуют с HCl, выделяется CO₂ и разрыхляет химус, облегчая переваривание.
- 2) **Экскреция** избытка холестерина, жёлчных пигментов, креатинина, металлов (Zn, Cu, Hg), ряда лекарств. Для холестерина жёлчь – единственный путь выведения (1-2 г/сут)

липаза

- Панкреатическая липаза, оптимум рН=8,0-9,0. В кишечник поступает в виде пролипазы и превращается в активную форму при участии желчных кислот и колипазы.
- Колипаза – белок, активируемый трипсином, образует с липазой комплекс (соотношение 1:1), действующий на эмульгированные жиры пищи.
- До 7 лет панкреатическая липаза мало активна, после 8-9 лет её активность резко ↑

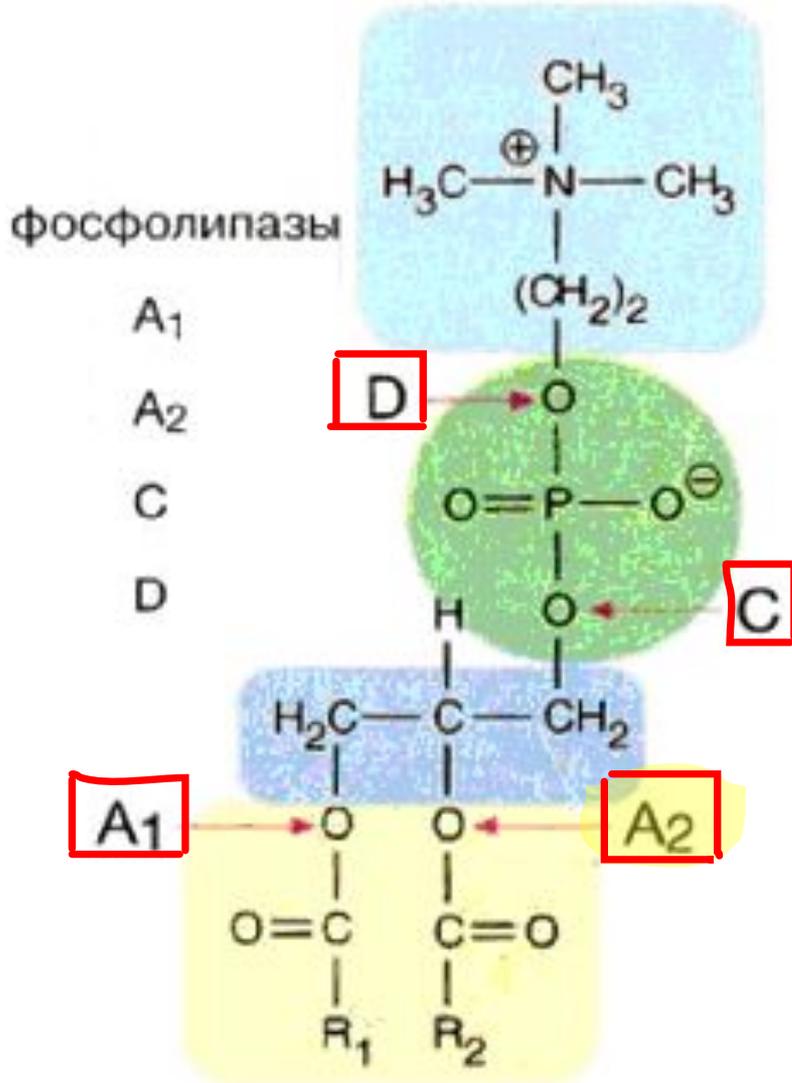
2 этап - гидролиз липазами поджелудочной железы, слизистой оболочки тонкого кишечника

1) Триглицерины: активированная липаза гидролизует эфирные связи в эмульгированных жирах с присоединением воды



Освобождается: 1) **1М глицерин + 3М СЖК**, или
2) **2М СЖК + 1М МАГ**. 2-й путь основной - $\frac{3}{4}$, 1-й - $\frac{1}{4}$.
Свободный глицерин хорошо растворим в воде, поэтому легко всасывается в кишечнике.

2) Фосфолипиды: гидролиз полностью или частично под действием **фосфолипаз**



ФЛ поступают в тонкий кишечник
(~1-2 г/сутки с пищей,
~10-12 г/сутки с желчью),
где все ФЛ подвергаются
расщеплению и всасыванию.

Продукты полного гидролиза:

- глицерин,
- высшие жирные кислоты,
- фосфорная кислота,
- холин, серин и др.

Фосфолипаза A₂ образует **лизоформы** липидов. Яд змей – в основном высокоактивные фосфолипазы

3) Стероиды в кишечнике гидролизует **холестераза** поджелудочной железы. Эфиры стероидов распадаются на жирные кислоты и холестерин. Кольцо ЦППГФ пищеварительными ферментами не меняется.

Большинство продуктов гидролиза жиров в ЖКТ **нерастворимы** в воде, поэтому для их всасывания образуются **мицеллы**.

Состав мицелл:

жёлчные кислоты и их соли (основной компонент), **фосфолипиды, холестерол, жирорастворимые витамины образуют оболочки мицелл**, где холестерол, жёлчные кислоты – хвостами внутрь, стабилизированы фосфолипидами, вокруг гидратная оболочка.

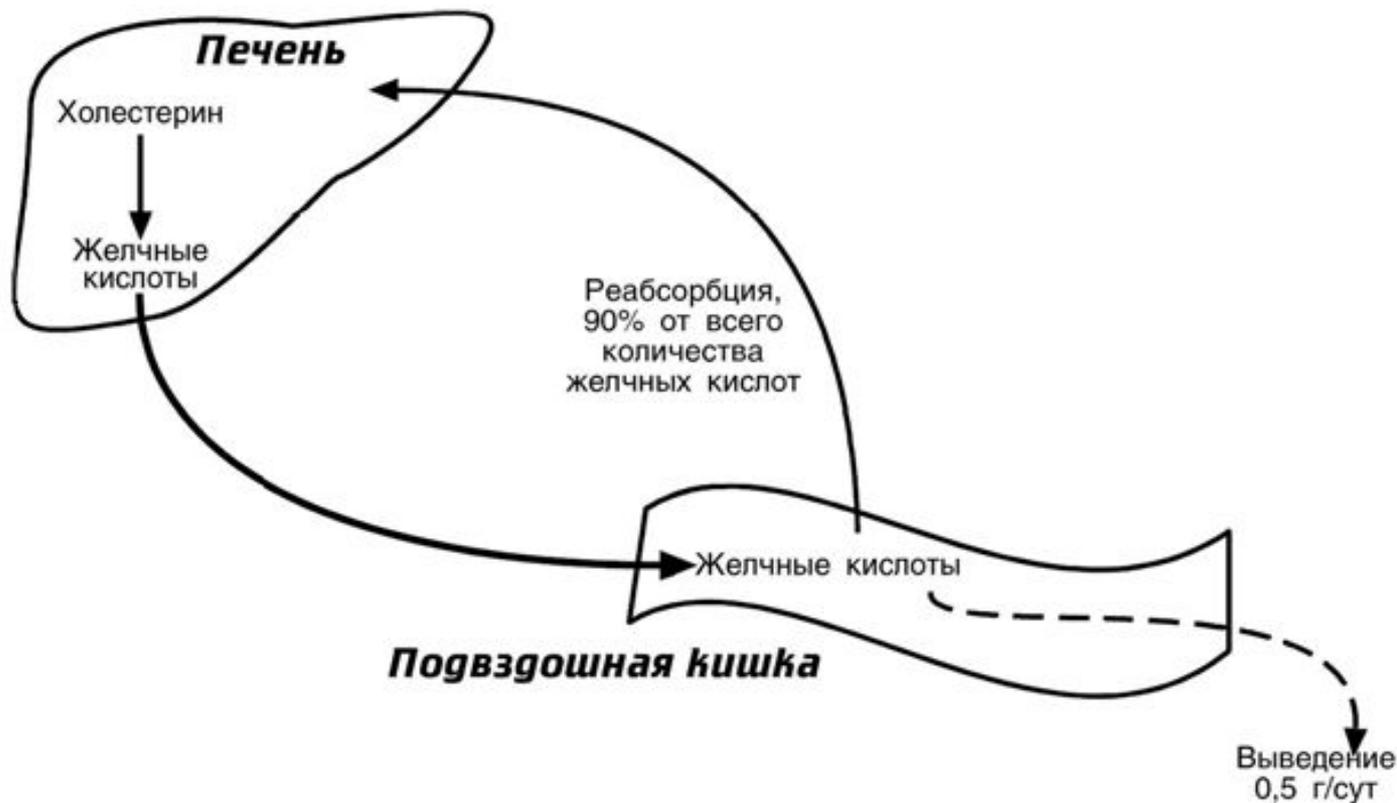
Внутри мицелл – жирные кислоты, МАГ, холестерол.

- Размеры мицелл в 100 раз меньше самых мелких эмульгированных жировых капелек.
- Мицеллы проникают внутрь клетки целиком
 - 1) путем диффузии без затраты энергии, 2) пиноцитозом
- **В энтероцитах мицеллы распадаются.**

При этом освобождаются **жёлчные кислоты**:

 - 1) основная часть всасывается в кровь воротной вены
 - 2) малая часть возвращается в полость кишечника,
 - 3) часть выводится с калом (0,5–1,0 г/сут холестерола).

Энтерогапатическая рециркуляция жёлчных кислот



- Большая часть жёлчных кислот неизменными всасывается в кровь, попадает в печень и вновь секретируется в составе жёлчи. **За сутки 5-10 оборотов.** Всего 3-5 г жёлчных кислот обеспечивают переваривание всех липидов, поступающих в течение суток.
- При нарушении поступления жёлчи в кишечник – **стеаторея.** При нарушениях синтеза жёлчи – **образование жёлчных камней**

3 этап – всасывание продуктов гидролиза

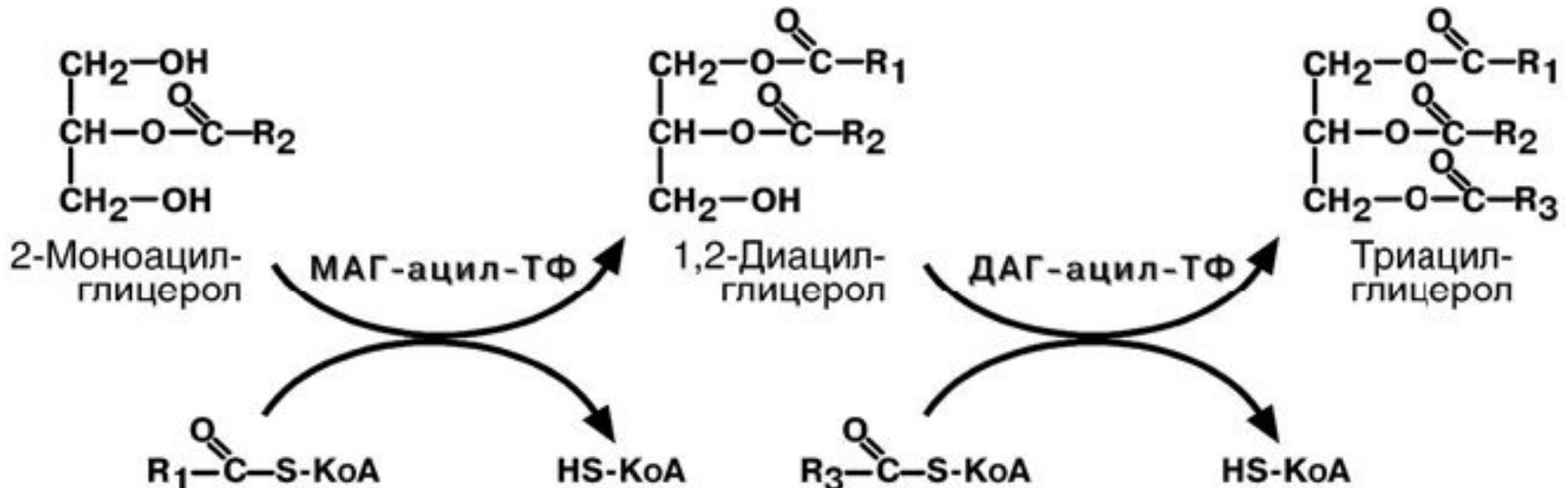
- **В клетках кишечной стенки – ресинтез новых триглицеринов (нейтральный жир) и фосфолипидов, специфичных для данного организма.**
- **В составе этих липидов содержатся арахидоновая и линоленовая кислоты (из запасов организма) даже в том случае, если они отсутствуют в пище.**



1. Жирная кислота активируется через присоединение коэнзима А

2. Образовавшийся ацил-S-КоА участвует в реакциях синтеза триацилглицеролов по 2-м возможным путям

1) **2-моноацилглицеридный путь**: участвуют экзогенные 2-МАГ и жирные кислоты (ацил-S-КоА). В гладком ЭПР мультиферментный комплекс **триглицерид-синтаза** формирует ТАГ



- **2 путь глицеролфосфатный** активируется в шероховатом ЭПР при отсутствии 2-МАГ и наличии большого количества жирных кислот.

- Пищевой глицерол очень быстро уходит из энтероцитов в кровь и далее в печень, где глицеролкиназа с помощью АТФ превращает его в глицеролфосфат.

В энтероците источником глицерол-3-фосфата служит окисление глюкозы:



Ресинтез других липидов в энтероцитах

- **Реэтерификация холестерина**

Холестерол этерифицируется ферментом АХАТ с использованием ацил~SКоА.

Реэтерификация напрямую влияет на всасывание холестерина в кровь. Ученые ищут пути ингибирования этой реакции для снижения концентрации холестерина в крови.

- **Фосфолипиды** ресинтезируются двумя путями

1) с использованием МАГ для синтеза фосфатидилхолина или фосфатидилэтаноламина,
2) через фосфатидную кислоту при синтезе фосфатидилинозитола.

- Жиры нерастворимы в воде и не могут в свободном состоянии находиться в водной среде крови, поскольку могут образовать жировой **эмбол** - пробку, которая способна закрыть просвет сосуда и вызвать **некроз (омертвление)** ткани
- Поэтому **жиры переносятся в крови** в составе специальных **сложных образований - ЛИПОПРОТЕИНОВ**

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ КРОВИ

Лipoppотеины называют **по плотности** или
(по положению, которое они занимают на
электрофореграмме):

ХМ - **хиломикроны** (хиломикроны)

ЛПОНП – лipoppотеины

очень низкой плотности (пре-бета-ЛП)

ЛПНП – лipoppотеины

промежуточной плотности

ЛПНП – лipoppотеины

низкой плотности (бета-ЛП)

ЛПВП – лipoppотеины

высокой плотности (альфа-ЛП)

Состав липопротеинов:

белки (апопротеины),
фосфолипиды,
нейтральные жиры,
эфиры холестерина,
свободный холестерол.

- **Снаружи** - вещества с **полярными** группировками (гидрофильные). Благодаря им ЛП удерживаются в растворённом состоянии в плазме крови.
- В ядре ЛП - **неполярные** нерастворимые в воде липиды (гидрофобные).

Белки липопротеинов

- Белки липопротеинов называют **апобелками**, выделяют несколько их типов – А, В, С, D, Е.
- В каждом классе липопротеинов находятся соответствующие ему апобелки, выполняющие структурную, ферментативную и кофакторную функции. Белки являются маркёрами своего класса ЛП, по которым рецепторный аппарат тканей идентифицирует доставляемые липопротеины.

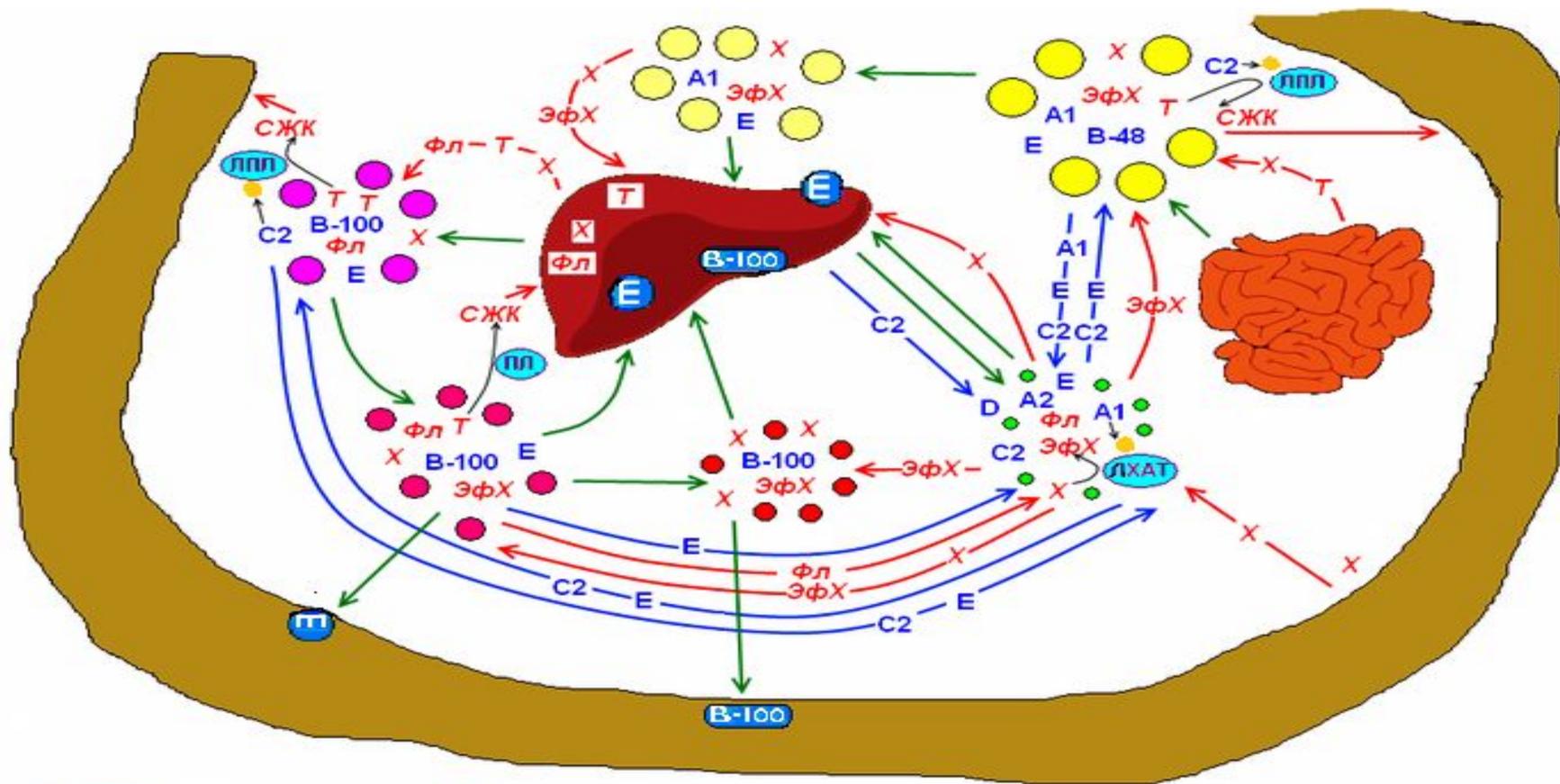


Лipopотеины – транспортные формы липидов в организме человека

	Хиломикроны	ЛОНП	ЛПП	ЛНП	ЛВП
Состав, %:					
белки	2	10	11	22	50
ФЛ	3	18	23	21	27
ХС	2	7	8	8	4
ЭХС	3	10	30	42	16
ТАГ	85	55	26	7	3
Функция	Транспорт липидов из клеток кишечника	Транспорт липидов, синтезируемых в печени	Промежуточная форма превращения ЛОНП в ЛНП	Транспорт холестерина в ткани	Транспорт холестерина из тканей в печень. Удаление избытка холестерина из клеток. Донор апопротеинов
Место образования	Эпителий тонкой кишки	Клетки печени	Кровь	Плазма крови (из ЛОНП)	В клетках печени – ЛВП-предшественники
Плотность, г/мл	0,92–0,98	0,96–1,00		1,00–1,06	1,06–1,21
Диаметр частиц, нм	Более 120	30–100		21–100	7–15
Основные аполипoпротеины	В-48 С-II Е	В-100 С-II Е	В-100 Е	В-100	А С-II Е

Примечание. ХМ – хиломикроны; ФЛ – фосфолипиды; ХС – холестерин; ЭХС – эфиры холестерина.

Функции аполипoпротеинов: В-48 – основной белок ХМ; В-100 – основной белок ЛОНП и ЛНП, взаимодействует с рецепторами ЛНП; С-II – активатор липoпротеинлипазы, переносится с ЛВП на ХМ и ЛОНП в крови; Е – взаимодействует с рецепторами ЛНП.



Печень



Кишечник



Прочие ткани и органы



Хиломикроны



Остатки хиломикронов



ЛОНП



ЛПП



ЛНП



ЛВП

→ Превращения липопротеиноое

Липиды

СЖК Свободные жирные кислоты
→ Транспорт липидов

Т Триглицериды
Фл Фосфолипиды
ЭфХ Эфиры холестерина

Аполипопротеины

A1, A2, B-48, B-100, C2, D, E

→ Транспорт аполипопротеиноое

Ферменты

ЛХАТ Лецитинхолестеролацилтрансфераза

ЛПЛ Липопротеинлипаза

ППЛ Печёночная липаза

→ Активация фермента

Рецепторы

Е Рецептор аполипопротеина Е

В-100 Рецептор ЛНП (В-100)

ХИЛОМИКРОНЫ

В энтероцитах ресинтезированные ТАГ, ФЛ, эфиры ХС и поступивший ХС соединяются с апобелками и образуют **хиломикроны** – частицы диаметром **100-1000 нм**

Функция ХМ - транспорт экзогенного жира

В ткани (жировая ткань, печень, легкие, миокард, макрофаги, костный мозг, почки, селезенка, лактирующая молочная железа)

Состав:

≈ 2% белок

≈ 80% **триацилглицеролы** (нейтральный жир)

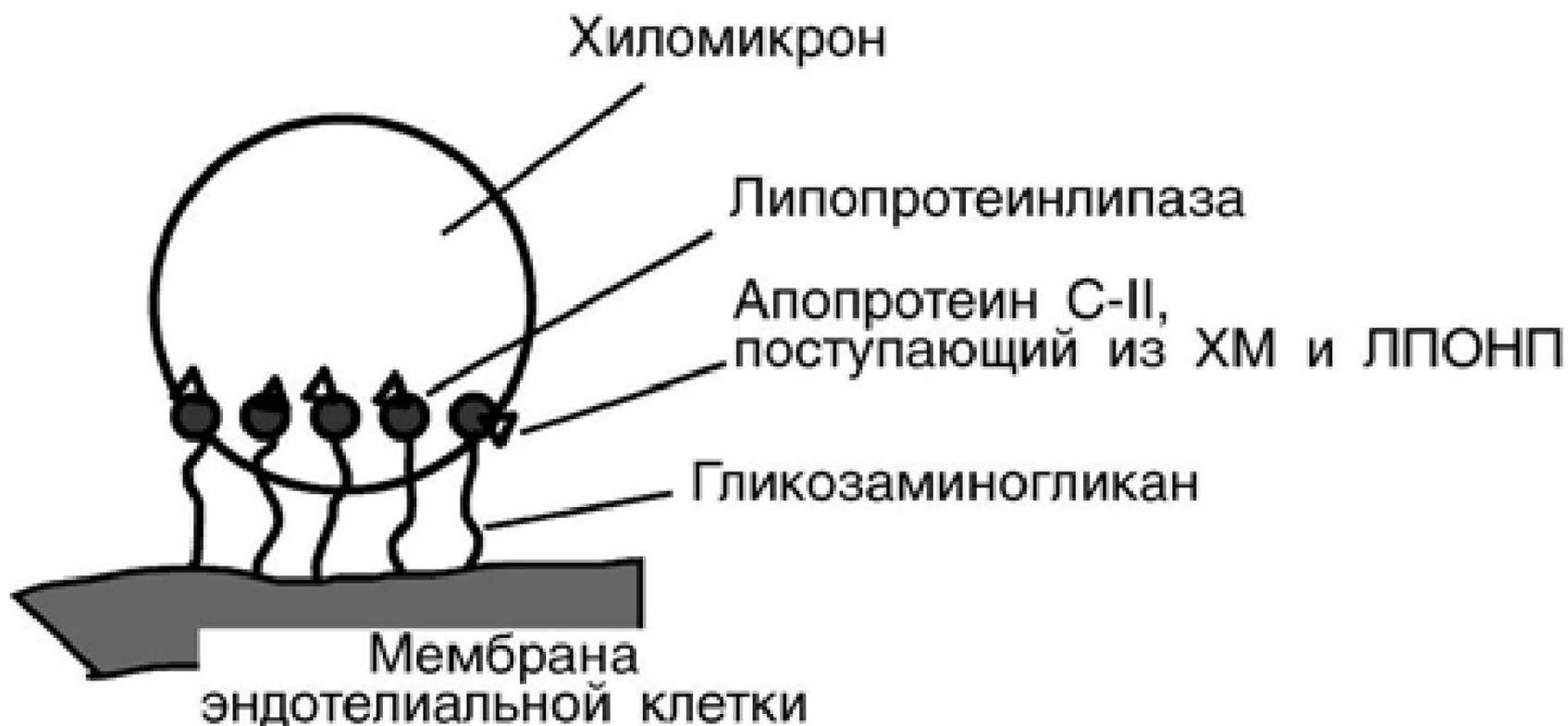
≈ 7% фосфолипиды (ФЛ)

≈ 8% **холестерол, его эфиры**

ХМ диффундируют в лимфатические протоки, т.к. больших размеров и не могут сразу попасть в кровь

Н
ь
/
Л
е
г
к
и
е
/
М
и
)
к
а
р
д
/
м
а
к
р
о

- Если сразу после еды взять кровь, то сыворотка будет мутная, на вид белёсая. Ее называют **хилёзной** из-за большого содержания в ней ХМ.
- ХМ очень быстро исчезают из крови (в основном **в жировую ткань** – до 80% и **в печень** – до 20%)
- На поверхности **эндотелиоцитов, выстилающих капилляры органов**, есть фермент **липопротеинлипаза**. Он расщепляет жиры хиломикронов, т.е. **утилизирует из ХМ липиды (ТАГ)**



Лipopротейнлипаза может убрать до 90% ТАГ, находящихся в ХМ (или ЛПОНП)

ЛП-ЛИПАЗА расщепляет **ТАГ** в **ХМ**

с образованием тех же продуктов:

- **глицерол**
- **высшие жирные кислоты**

Обычно **липопротеинлипаза** неактивна.

Активирует её **гепарин**, который вырабатывают тучные клетки. **Гепарин**

- **фактор просветления сыворотки**

ХМ после ухода ТАГ становятся **хилоремнантами** ("ремнанты" - остатки). Остаточные ХМ поглощаются клетками печени путём рецептор-опосредованного пиноцитоза. Рецептор узнает апобелки на поверхности ХМ. Гепатоциты могут утилизировать и целые ХМ.

ХМ прекращают свое существование.

Все дальнейшие процессы транспорта и превращений липидов связаны с синтезом **других классов ЛП.**

ЛИПОПРОТЕИНЫ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

ЛПОНП образуются в печени

Состав. 10% белок,

90% липиды: 55% - ТАГ

18% - ФЛ

17% - ХС,его эфиры

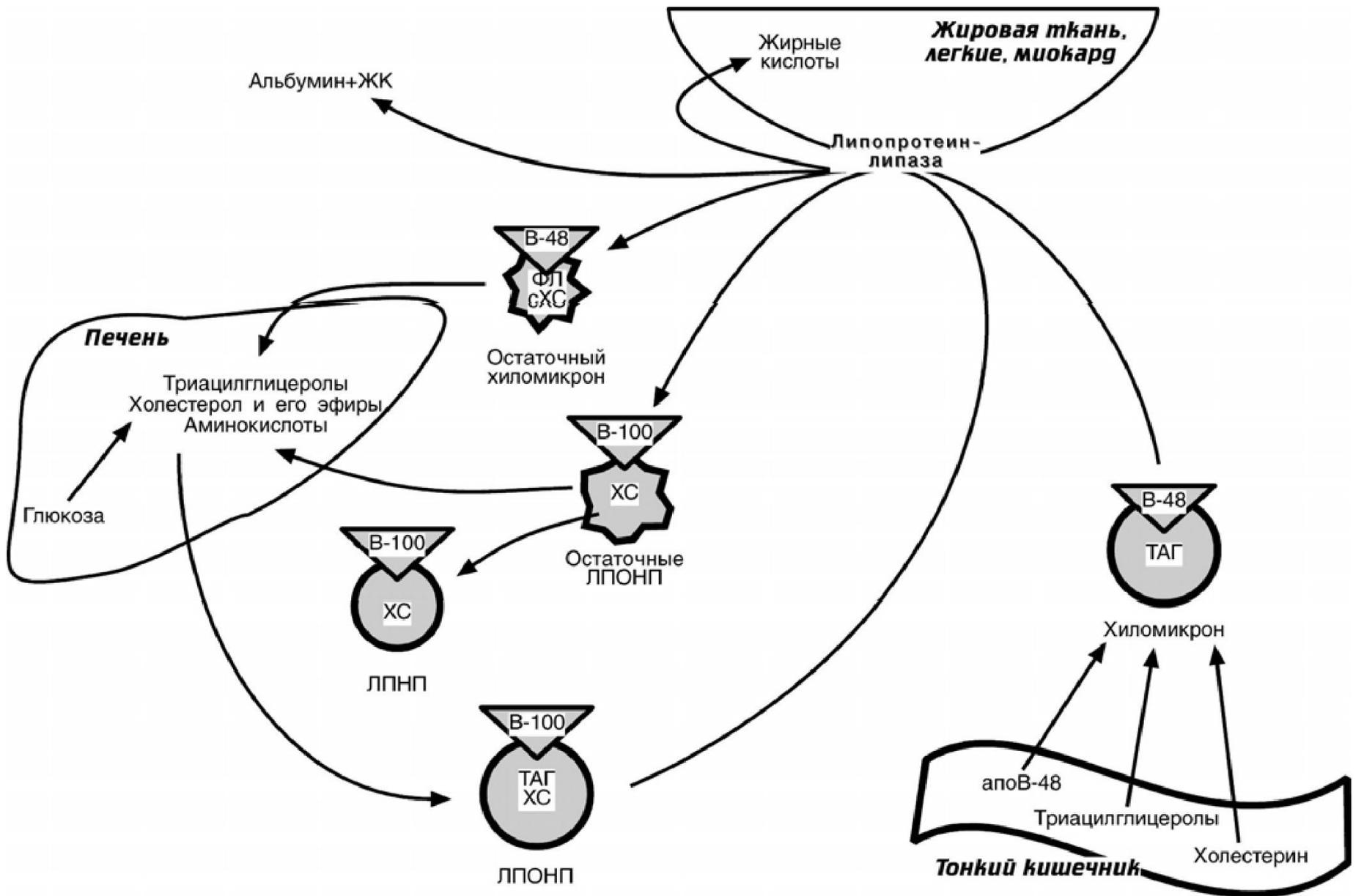
в ЛПОНП все жиры **эндогенного происхождения**, т.е. их синтезирует сама печень

функция ЛПОНП - транспорт
эндогенных липидов к тканям

ЛПОНП разносятся из печени
в другие ткани с током крови

Катаболизм ЛПОНП идёт по такому же
механизму, как распад ХМ – гидролиз
ТАГ с **помощью липопротеинлипазы**.
От ЛПОНП остаются также ремнанты,
состоящие из белка, ФЛ и ХС.

Далее из этих ремнантов в тканях
образуются ЛПНП



ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

ЛПНП образуются из остатков ЛПОНП:
бóльшая часть в печени,
часть непосредственно в плазме крови,
часть в кишечнике.

Состав ЛПНП: 25% белки,
7% ТАГ,
22% ФЛ,
остальные 46% – ХС и его эфиры

Функция ЛПНП – транспорт холестерина из печени к тканям: в нервную ткань, кору надпочечников (с-з стероидных гормонов), кожу (с-з витамина Д) и т. п.

Распад ЛПНП до ремнантов:

- в печени около 50%,
- во внепеченочных тканях ещё 50%

Разрушение ЛП **в клетках** печени, тканей
происходит **в лизосомах**:

- белки отделяются от ЛПНП,
 - эфиры холестерина расщепляются на СЖК и незэстерифицированный (свободный) холестерол
- Затем из остатков образуются **ЛПВП**

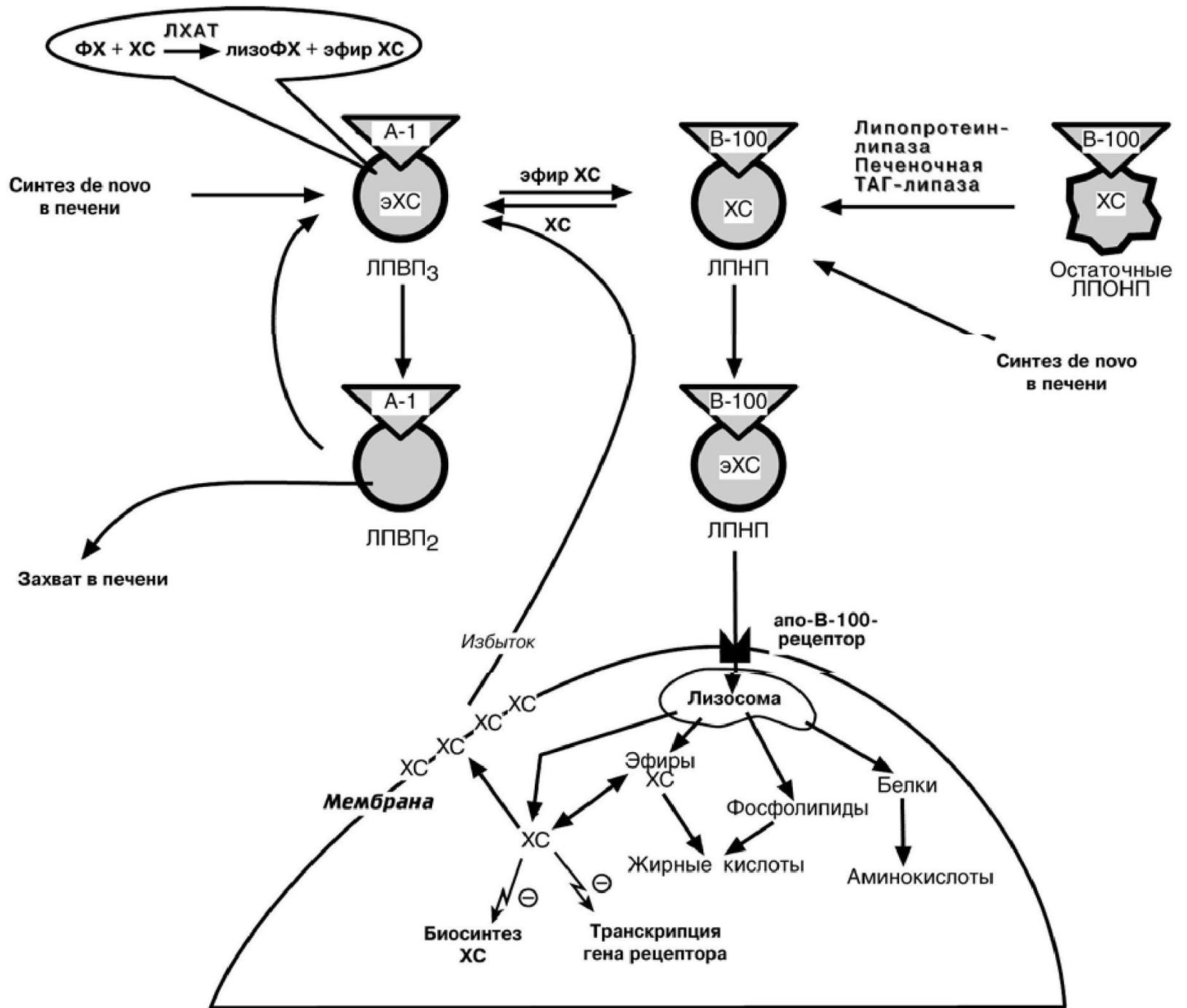
ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

ЛПВП – синтезируются в печени, но окончательно формируются в крови.
Состав: **50%белок, 25%ФЛ,**
7%ТАГ, 5%ХС и 13% эфиры ХС

Функция: переносят холестерол
от периферических тканей к печени

Происходит это с помощью фермента **ЛХАТ** (**лецитин-холестерол-ацилтрансферазы**)
ЛПВП соединяются с ЛХАТ в крови. Затем зрелые ЛПВП с током крови идут к клеткам, где много холестерина.

На поверхности ЛПВП расположены фосфолипиды – **лецитины**(фосфатидилхолин)
Фермент **ЛХАТ** отнимает **жирную кислоту** от лецитина, **переносит на холестерол** с образованием **эфира холестерола**, который поступает во внутреннюю часть ЛПВП.
ЛХАТ, в отличие от АХАТ, использует не просто ацил~КоА, а расходует ПНЖК из состава ФХ!
ЛПВП, "нагруженные" холестеролом, идут в печень для окончательной деградации.
Лецитин, лишенный жирной кислоты (**лизолецитин**), переносится на сывороточный альбумин и также транспортируется в печень.



НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПОПРОТЕИНОВ КРОВИ

ЛПОНП и ЛПНП считаются "**атерогенными**", так как **они переносят холестерол к тканям** и, что особенно важно, к клеткам эндотелия сосудов, где избыток холестерина может вызвать **атеросклероз**.

ЛПВП считаются "**антиатерогенными**", т.к. **убирают избыток холестерина от сосудов** и **предотвращают развитие атеросклероза**

При занятиях спортом или даже просто физкультурой в крови увеличивается доля ЛПВП, вот почему физический труд полезен в борьбе с атеросклерозом.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ОБМЕН ЛИПИДОВ включает:

- 1) гидролиз ТАГ – липолиз**
- 2) β -окисление ЖК, распад глицерина до конечных продуктов – CO_2 и H_2O**
- 3) синтез ЖК**
- 4) синтез ТАГ – липогенез**
- 5) синтез ФЛ**
- 6) синтез кетоновых тел**
- 7) синтез ХС**

1) Липолиз

- **Мобилизация ТАГ** из депо: гидролиз липидов до СЖК и глицерина, которые используются как источник энергии. Жировая ткань – концентрированный запас энергии (в среднем $\approx 125\ 000$ ккал, на основной обмен в покое ~ 2500 ккал/сутки, запаса может хватить \approx на 45-50 дней).
- Ферменты: **гормончувствительная ТАГ-липаза** (регуляция инсулином (-); адреналином, глюкагоном (+) по аденилатциклазному механизму), **ДАГ-липаза и МАГ-липаза** (их активность постоянна и высока, в покое не проявляется, так как нет субстратов).
- СЖК выходят из жировой ткани, связываются гидрофобной частью с альбумином крови (наружу COO^-) и доставляются к клеткам. В цитозоле клетки транспорт-ные белки перемещают СЖК к митохондриям.

2а) β -окисление жирных кислот

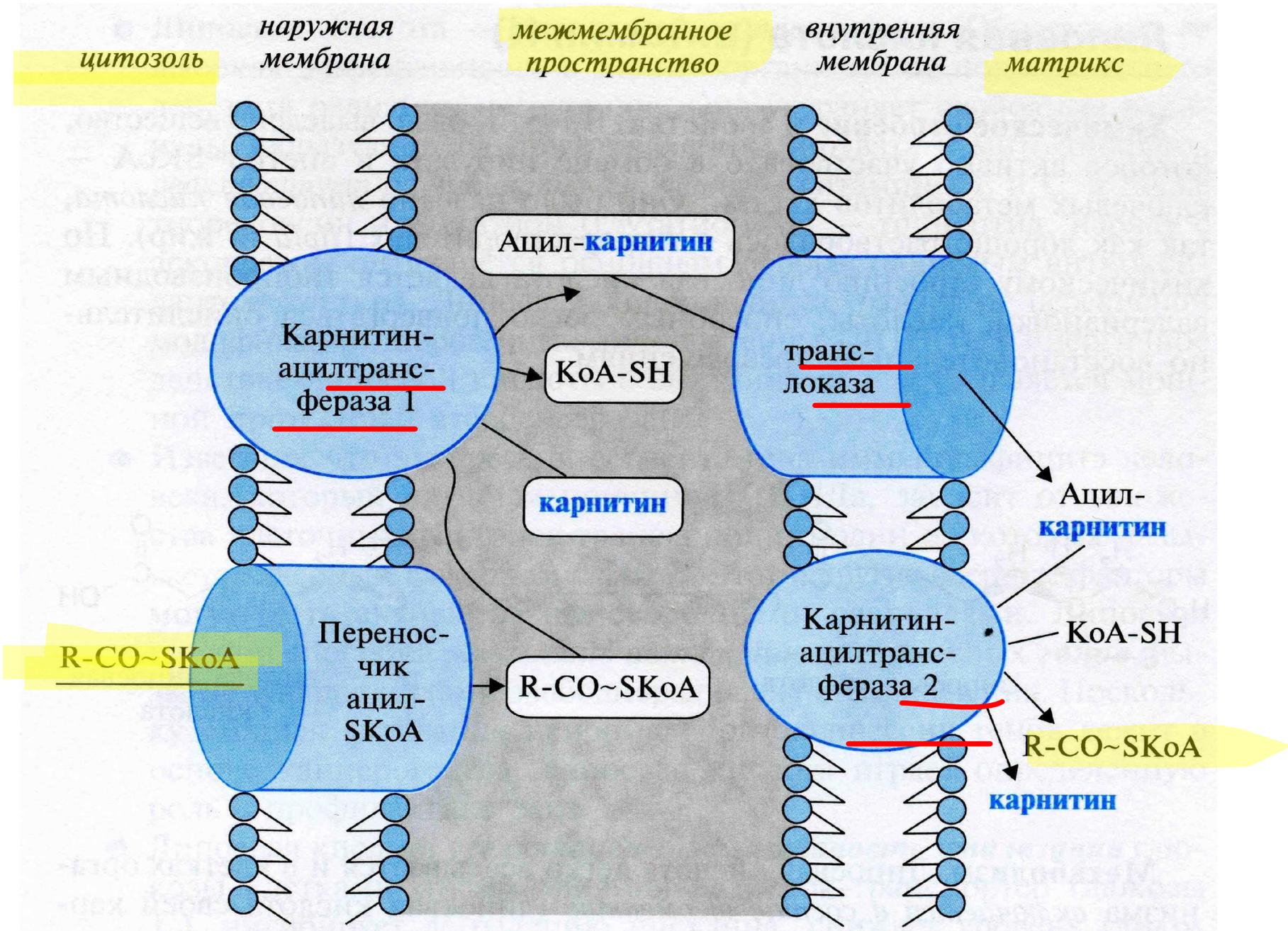
Впервые механизм изучен в 1904 г. Кнопом

ЖК окисляется по β -атому С:

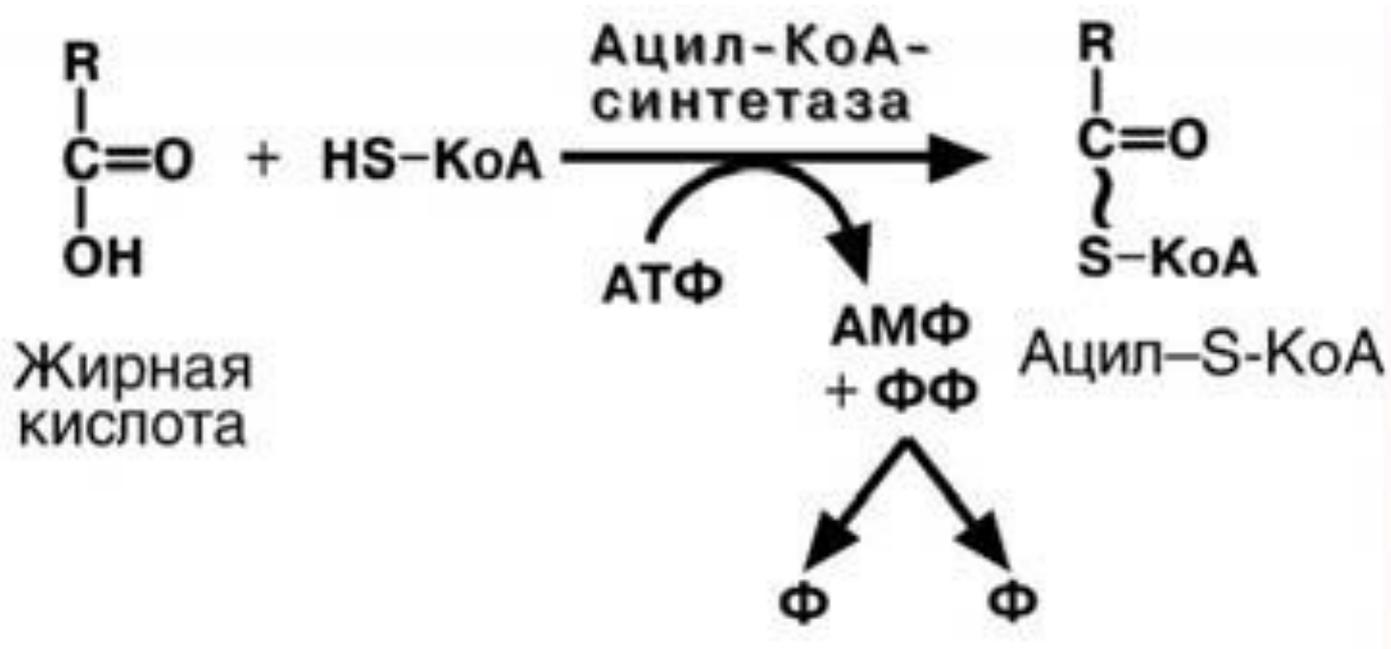
от ЖК отсоединяются 2С-фрагменты в виде Ас~КоА

- **β -окисление идёт в митохондриях** (печень, миокард, лёгкие...). Мембрана МХ непроницаема для длинных ЖК, даже в форме **ацил~КоА**. Их **переносит карнитин**. ЖК длиной до 8-10 атомов С поступают в МХ без карнитина.

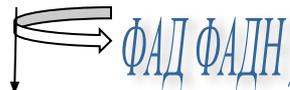




1 этап: активация ЖК. Фермент ацил-КоА-синтетаза (АТФ)



2 этап – сам процесс β -окисления



ацилКоА-дегидрогеназа

2АТФ



гидратаза



β -гидроксиацил-ДГ

3АТФ



тиолаза



Если пальмитиновая кислота: $16\text{C} = 14\text{C} + 2\text{C}$

энергетическое значение β -окисления

- у пальмитиновой кислоты **16С** 7 циклов окисления ($\text{ФАДН}_2 + \text{НАДН} = 5 \text{ АТФ}$ за цикл)
 $5 \times 7 = 35 \text{ АТФ}$
- $\text{Ас}\sim\text{КоА} \rightarrow$ в общие пути катаболизма (ЦТК + ДЦ МХ) с распадом до $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ и образованием 12 АТФ
 $16\text{С} : 2 = 8 \text{ Ас}\sim\text{КоА} \rightarrow 8 \times 12 = 96 \text{ АТФ}$
- Всего $35 + 96 = 131 \text{ АТФ}$
- С учётом 1 стадии $131 - 1 = 130 \text{ АТФ?}$
129 АТФ: на активацию СЖК идут 2~связи АТФ

Окисление ненасыщенных жирных кислот

При окислении ненасыщенных жирных кислот возникает потребность клетки в дополнительных ферментах *изомеразах*:

- 1) перемещают двойные связи в остатках жирных кислот из γ - в β -положение,
- 2) переводят природные двойные связи из *цис*- в *транс*-положение.

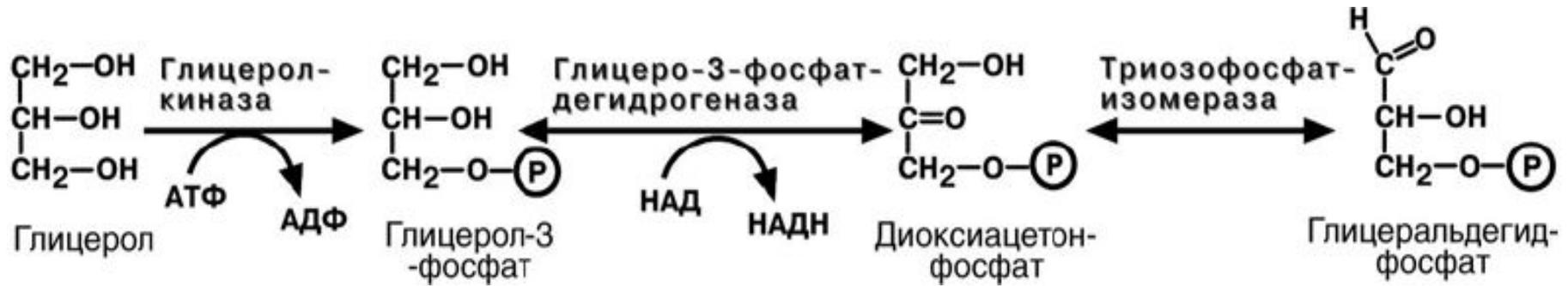
Так двойная связь готовится к β -окислению, в котором пропускает первую ФАД-зависимую реакцию цикла.

Окисление жирных кислот с нечетным числом атомов углерода

Жирные кислоты с нечетным числом углеродов поступают в организм с растительной пищей и морепродуктами, окисляются обычным путём до последней реакции, где образуется пропионил~SКоА. Далее пропионил~SКоА карбоксилируется и изомеризуется, образуя сукцинил~SКоА.

В этих реакциях участвуют:
витамин Н (биотин) и витамин В₁₂.

26) РАСПАД ГЛИЦЕРОЛА до CO₂ и H₂O



Ферменты

- глицеролкиназа (**-1АТФ**)
- глицерофосфатдегидрогеназа (НАД⁺→НАДН) (**+3АТФ**)
- триозофосфатизомераза

далее окисление идёт до пирувата с использованием пути гликолиза, затем пируват→ас~КоА (ПДГкомплекс) и поступление в общие пути метаболизма (ЦТК и ДЦ)

Энергетическое значение распада глицерола до H_2O и CO_2

- Дегидрогеназа ($НАД^+ \rightarrow НАДН$) 3 АТФ
- ЗФГА до Ас~КоА (2 раза $НАД^+ \rightarrow НАДН$) 6 АТФ
- субстратное фосфорилирование 2 раза 2 АТФ
- распад Ас~КоА в ЦТК 12 АТФ

ИТОГО: $12+2+6+3 = 23$ АТФ

с учётом 1 стадии $23-1 = 22$ АТФ из 1 глицерола

ТАГ=1глицерол+3ЖК (16С пальмитат)

ТАГ(АТФ)= $22+(3 \times 130 = 390)$ (или $3 \times 129=387$)

ИТОГО из 1 ТАГ: $22+390 = 412$ АТФ (409АТФ)

Субстраты - предшественники для синтеза липидов

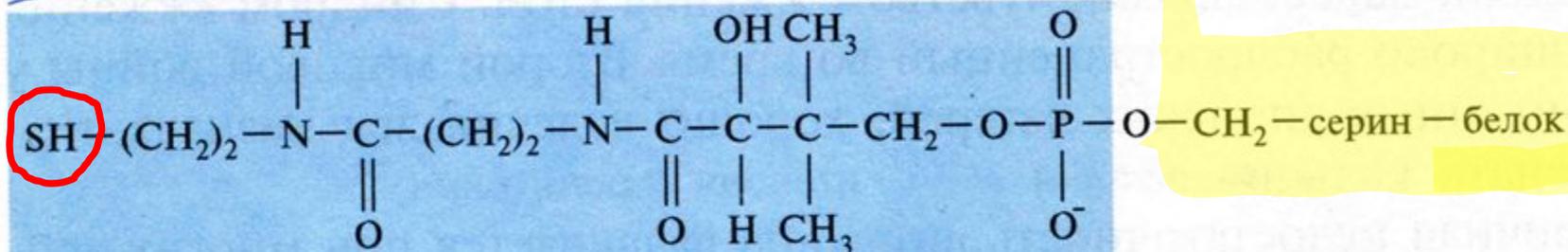
- **ДОАФ** (промежуточный продукт гликолиза) → **глицерол**, если образование липидов идёт из углеводов или белков
- **ацетил~коА** → **жирные кислоты, холестерол**
- **СЕР, МЕТ, холин, инозитол, сфингозин** → **фосфолипиды**

Синтез липидов требует больших энерготрат:

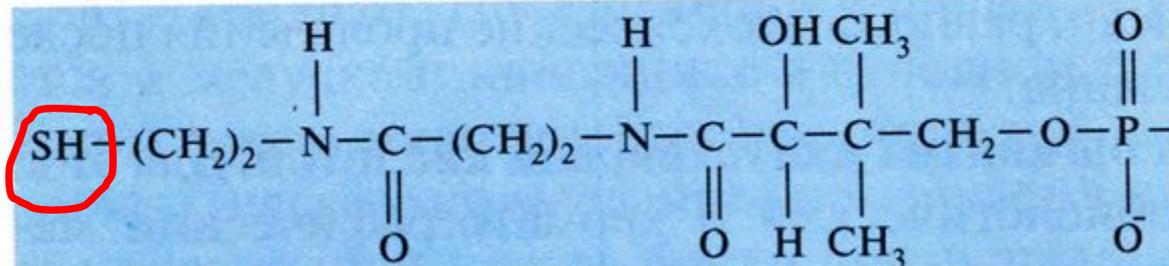
- 1) **активация исходных веществ (АТФ),**
- 2) **восстановительные реакции (НАДФН)**

Витамин **В3** (пантотен) в составе ацилпереносящего белка и коэнзима А

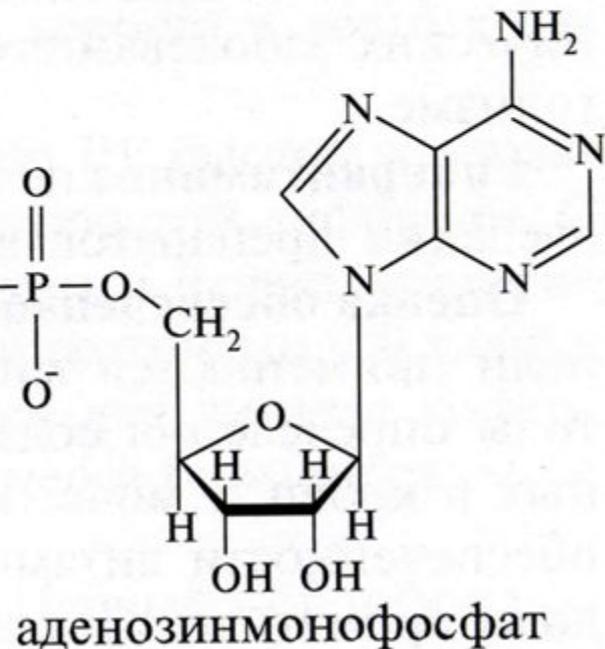
ф о с ф о п а н т е т е и н



АПБ-SH



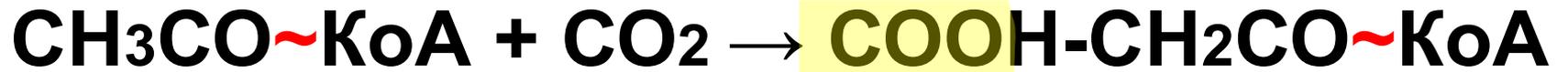
КоА-SH



3) Синтез жирных кислот

- При синтезе наращиваются 2С-фрагменты и затем восстанавливаются с участием НАДФН. Работает мультиферментный комплекс синтаза ЖК, локализованный в цитоплазме.
- Основной **источник синтеза – Ас~КоА** образуется в МХ при β -окислении ЖК.
- Поэтому **между матриксом МХ и цитозолем работают переносчики**. Они переносят Ас~КоА в цитозоль в виде цитрата, где лиаза, затрачивая АТФ, разлагает цитрат на Ас~КоА и ОА(обратно – в виде пирувата)

1 этап – образование малонил~КоА



Фермент *карбоксилаза* (кофермент – биотин) использует энергию АТФ для присоединения CO_2

2 этап – работа комплекса *синтаза ЖК* по синтезу жирной кислоты (C_{16})

Синтаза ЖК имеет 2 функциональных центра:

- 1) -SH группа цистеина
- 2) -SH группа ацилпереносящего белка (АПБ)

- ацетил-**трансфераза**
присоединяет **CH₃-CO**-КоА к SH-гр. цистеина (SH-ЦИС-)
- малонил-**трансфераза**
присоединяет **COOH-CH₂-CO**-КоА по АПБ-SH-группе
(обе эти трансферазы относят к ацилтрансферазам)
- **синтаза**
переносит **COCH₃** на место удаляемого **COO**
- **редуктаза** (НАДФН→НАДФ⁺) **+2H** по **=CO** на конце молекулы
- **гидратаза** удаляет H₂O по этому же атому С
- **редуктаза** (НАДФН→НАДФ⁺) **+2H** по «**=**» этого же атома С
- **транслоказа** (ацилтрансфераза)
переносит **4C-фрагмент** (**-CO-CH₂-CH₂-CH₃**) на SH-ЦИС
- АПБ-SH-группа свободна для следующего малонила
Фермент вступает в следующий цикл синтеза,
но если синтез жирной кислоты (C₁₆) закончен,
она отщепляется *тиоэстеразой*

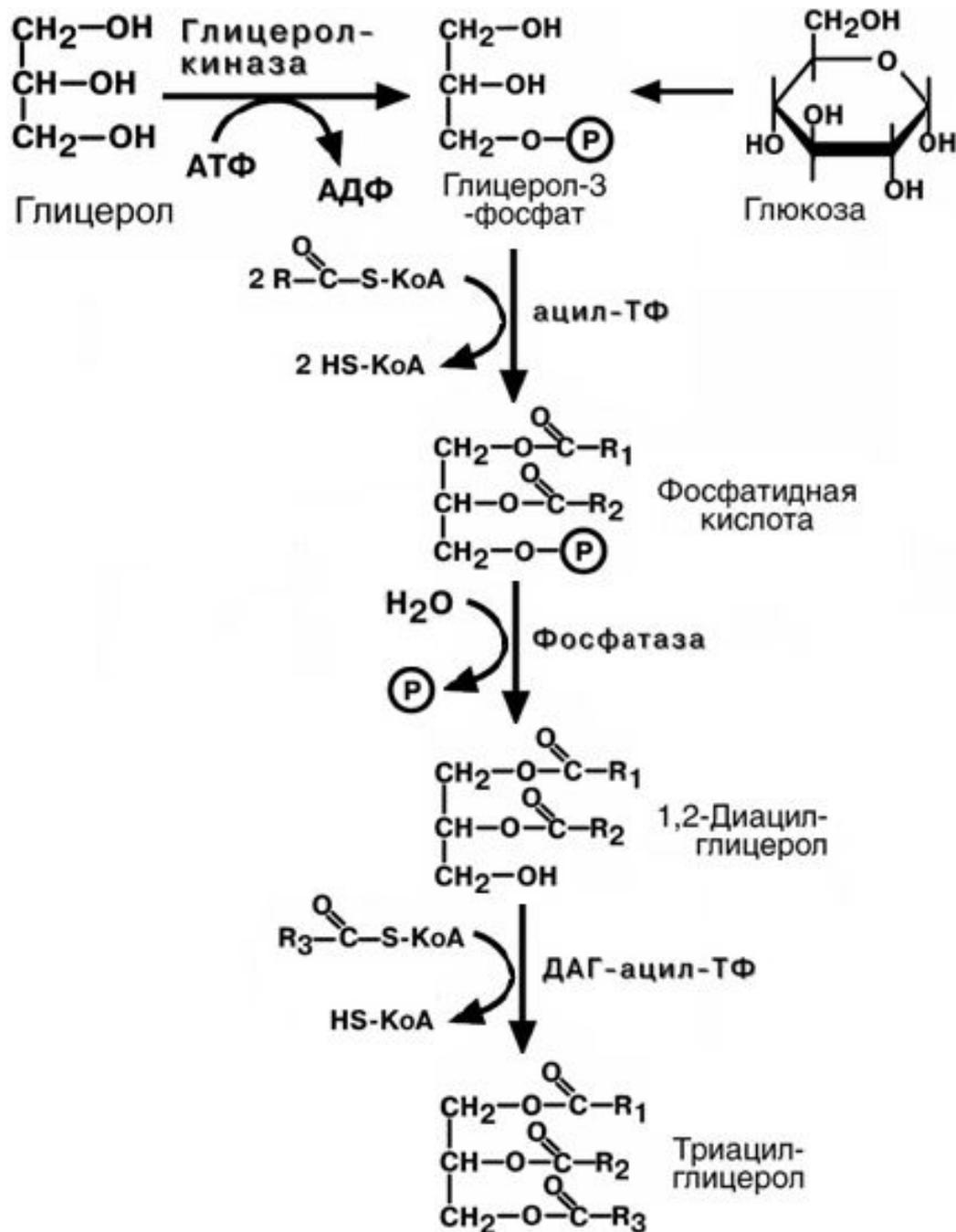
4) Синтез триацилглицеролов

- 2 пути синтеза ТАГ:

1) на основе глицерина – в кишечнике и почках,

2) на основе ДОАФ – в жировой ткани.

Печень использует оба пути 1) + 2)



Обмен углеводов и обмен ТАГ связаны односторонне:

- 1) из углеводов жиры синтезируются (АсКоА из глюкозы в присутствии O_2 , глицерин из ДОАФ, НАДФН для синтеза ЖК образуется в ПФП),
- 2) из жирных кислот глюкоза практически не синтезируется (только из глицерола глюконеогенез)

Транспорт жиров из печени

- В печени синтезируется большое количество различных видов эндогенного жира.
- **Жир выводится из печени в составе ЛПОНП:**
 - ≈ 55 % ТАГ (нейтральный жир),
 - ≈ 18 % ФЛ (фосфолипиды).

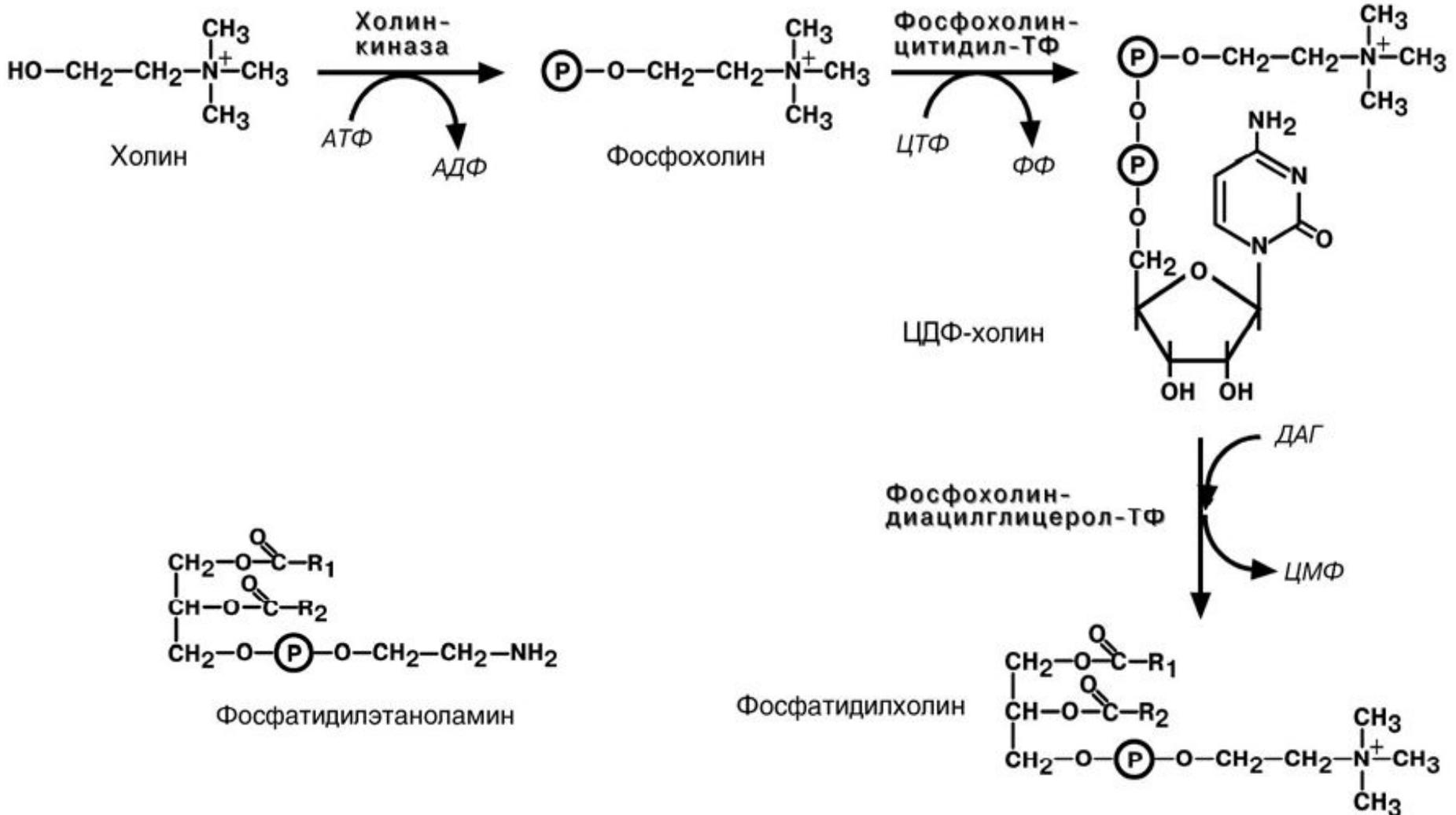
В состав фосфолипидов обязательно включаются ненасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты (особенно во второе положение глицерола).

5) Синтез фосфолипидов

Первый путь синтеза (схема далее на слайде)

1. Активация и перенос азотистых оснований.
Холин/или этаноламин с затратой АТФ (\uparrow АДФ) киназа **фосфорилирует** до **фосфохолина**/фэа.
2. Затем работает **ЦТФ** и **встаёт в виде ЦМФ** (\uparrow ФФ) **к фосфату** \rightarrow **ЦДФхолин**/ЦДФэа
3. Фосфатаза **убирает фосфат** от фосфатидной кислоты с образованием **ДАГ**.
4. **ДАГ связывается** с ЦДФхолином с получением **фосфатидилхолина** и отщеплением ЦМФ.

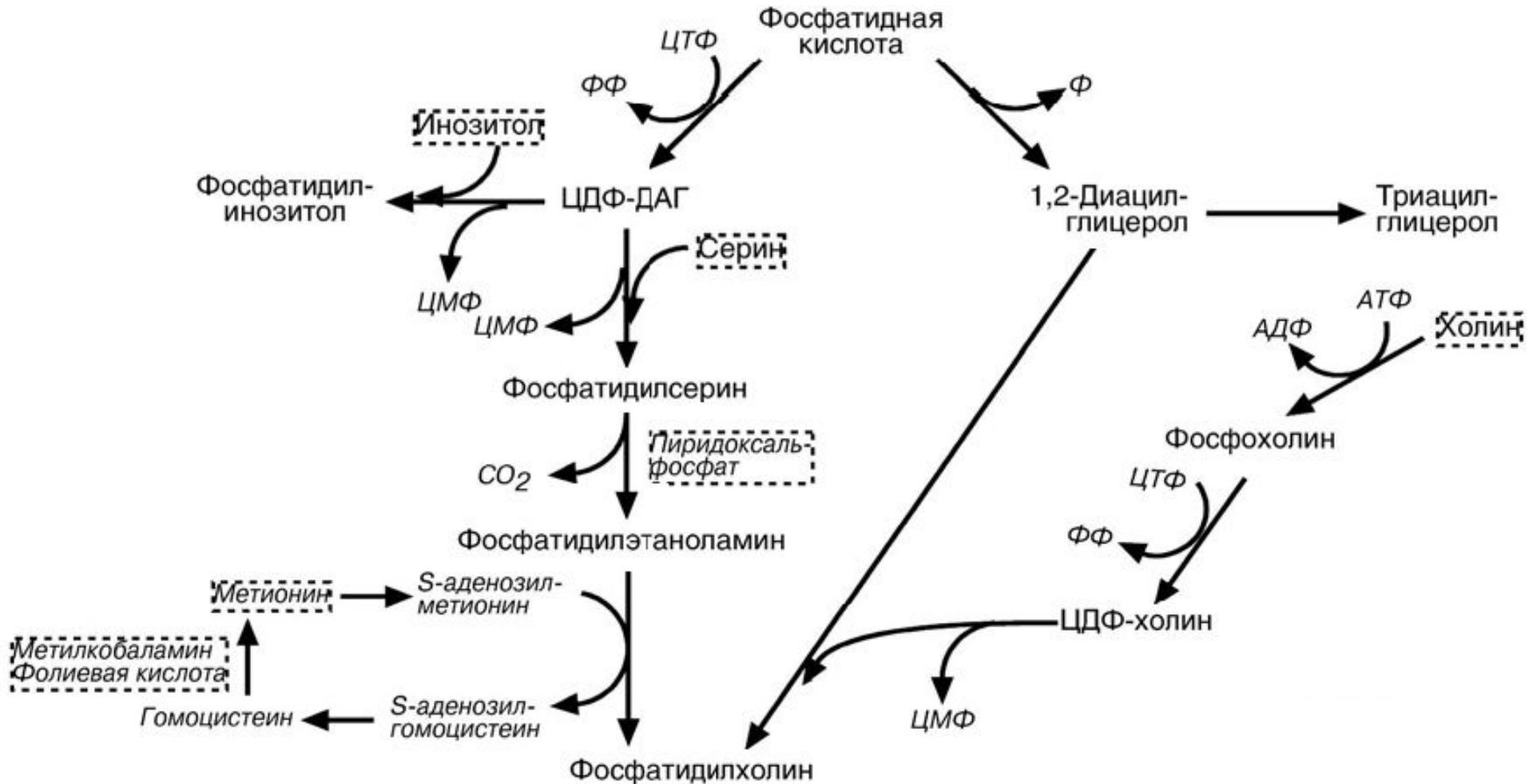
Первый путь синтеза ФЛ (лёгкие, кишечник)



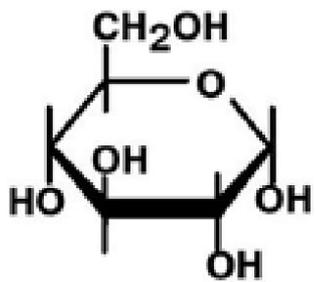
Второй путь синтеза ФЛ

- **Фосфатидная кислота** – ключевой продукт обмена липидов. До фосфатидной кислоты синтез как у ТАГ.
- Путь идёт через образование **ЦДФ-ДАГ**. ЦДФ-ДАГ - активная форма фосфатидной кислоты; имея НЖК и ПНЖК, она превращается в **фосфолипиды** (ФИ, ФС, ФЭА, ФХ, кардиолипин).
- Путь активен в лёгких, где приводит к синтезу ФХ, содержащего насыщенные жирные кислоты: дипальмитоилфосфатидилхолина – основного вещества сурфактанта.
(Второй путь представлен далее на общей схеме синтеза фосфолипидов)

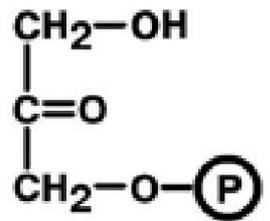
Пути синтеза фосфолипидов



Все азотистые основания фосфолипидов могут переходить друг в друга с участием **липотропных веществ**



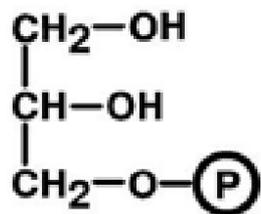
Глюкоза



Диоксиацетон-фосфат



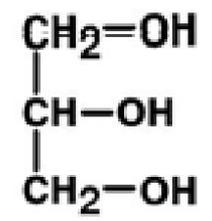
Глицерол-3-фосфат-дегидрогеназа



Глицерол-3-фосфат

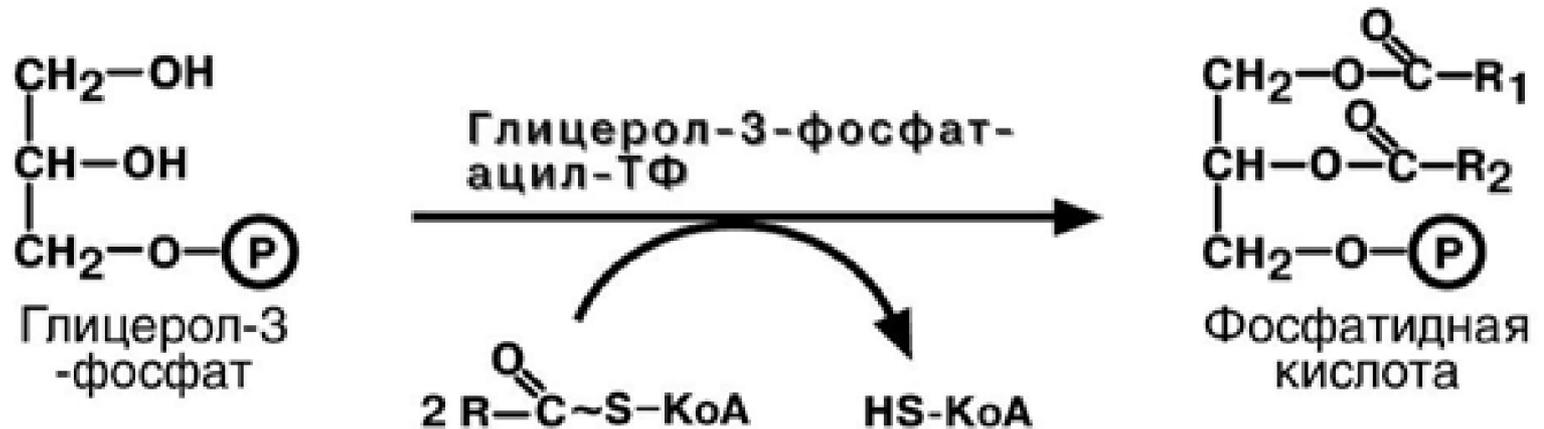


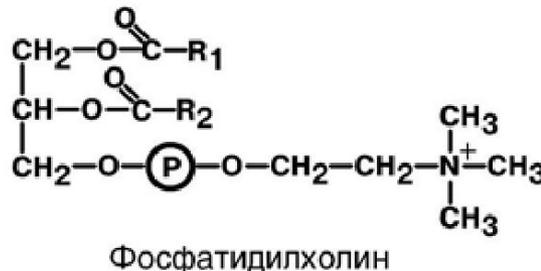
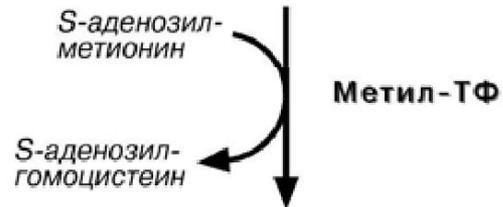
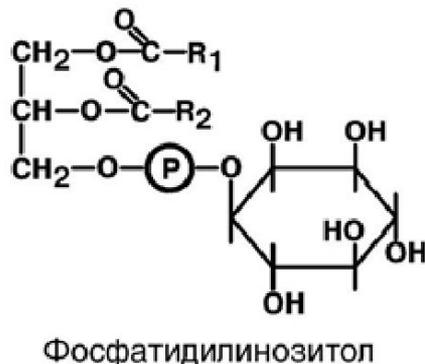
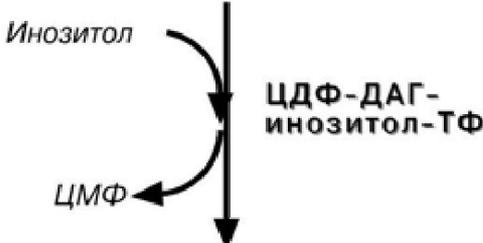
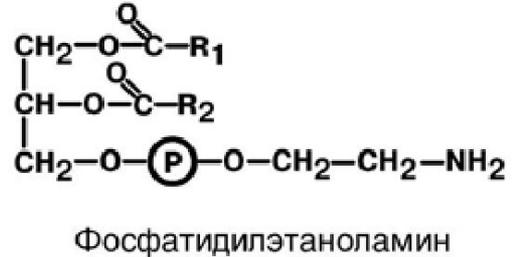
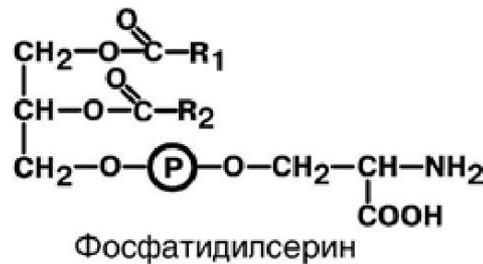
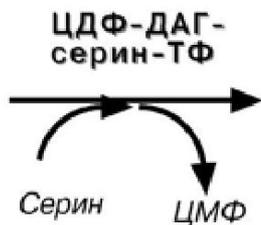
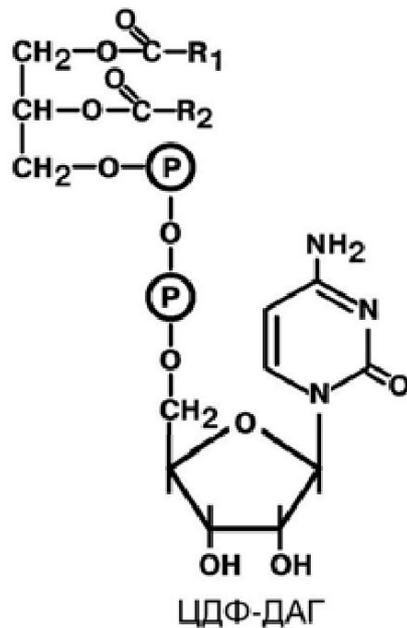
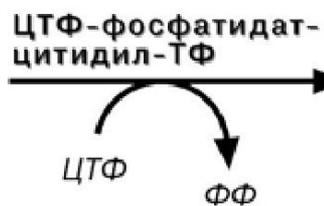
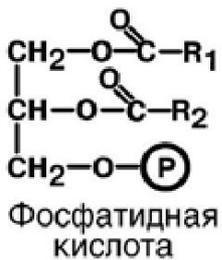
Глицерол-киназа



Глицерол

При наличии 1) глицерол-3-фосфата и
2) ацил~S-КоА синтезируется
фосфатидная кислота.





Липотропные вещества

- **Липотропные вещества** - сдвиг синтеза жиров в сторону фосфолипидов, ограничение синтеза и накопления нейтрального жира (ТАГ) в печени
При недостатке липотропных факторов начинается жировая инфильтрация печени. Для синтеза фосфолипидов нужно большое количество незаменимых факторов.
- **Липотропные факторы:**
 - **фосфолипиды**, так как содержат в качестве структурных компонентов холин, инозитол, этаноламин, серин, ПНЖК
 - **аминокислоты** – **метионин** (незаменимая) как донор метильных групп для синтеза холина, ФХ; серин заменим
 - **витамины и витаминоподобные вещества** (**В6** способствует образованию ФЭА из ФС, **В12** и **фолиевая кислота** участвуют в образовании активной формы метионина)
витамины **F** (**полиненасыщенные жирные кислоты** для встраивания в структуру молекул фосфолипидов), **холин** и др.

Судьба фосфолипидов

- Построение клеточных мембран, асимметрия локализации в наружном и внутреннем слое плазматической мембраны (ФС снаружи → сигнал к апоптозу)
- Участие в построении миелиновой оболочки
- Участие в организации фронта минерализации эмали и других твердых тканей
- Участие в организации транспортных липопротеинов
- Субстрат ЛХАТ (ФХ, антиатерогенный эффект)
- Субстрат фосфолипазы A_2 (арахидоновая кислота для синтеза БАЛ)
- Участие в Ca-фосфолипидном механизме передачи гормонального сигнала (ФИФ₃ и фосфолипаза C)

Распад фосфолипидов

Вспомнить действие фосфолипаз при пищеварении (внешний обмен липидов).

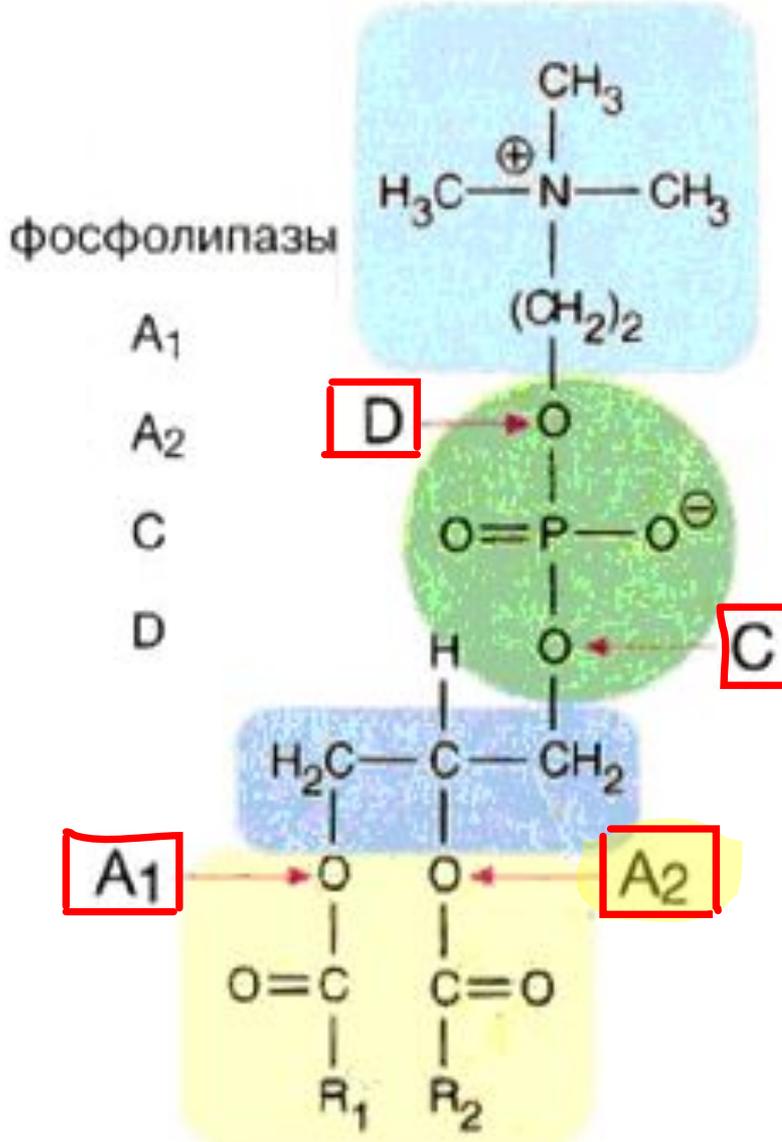
- **В организме распад фосфолипидов осуществляют тканевые фосфолипазы.** Особую роль играют фосфолипазы А₂ и С. Важное значение у фермента ЛХАТ.

Фосфолипаза А₂ отщепляет от глицерола полиненасыщенные жирные кислоты во 2 положении, которые далее используются для *синтеза ряда регуляторных липидов и тканевых гормонов.*

Фосфолипаза С при воздействии гормона на рецептор (*кальций-фосфолипидный механизм действия гормона*) атакует фосфатидилинозитолдифосфат (ФИФ₂) в составе клеточной мембраны с целью образования вторичных мессенджеров (ДАГ и 1,4,5-ИФ₃)

Лецитинхолестеролацилтрансфераза (ЛХАТ) переносит ацил из 2 положения ФХ на ХС, образуя эфир ХС и лизоФЛ

Фосфолипиды гидролизуются **фосфолипазами**, наиболее важны ФЛА₂(В) и ФЛС



Продукты полного гидролиза:

- глицерин,
- высшие жирные кислоты,
- фосфорная кислота,
- холин, серин и др.

Фосфолипаза **A₂** образует **лизоформы** фосфолипидов и освоб. ПНЖК для **синтеза БАЛ**

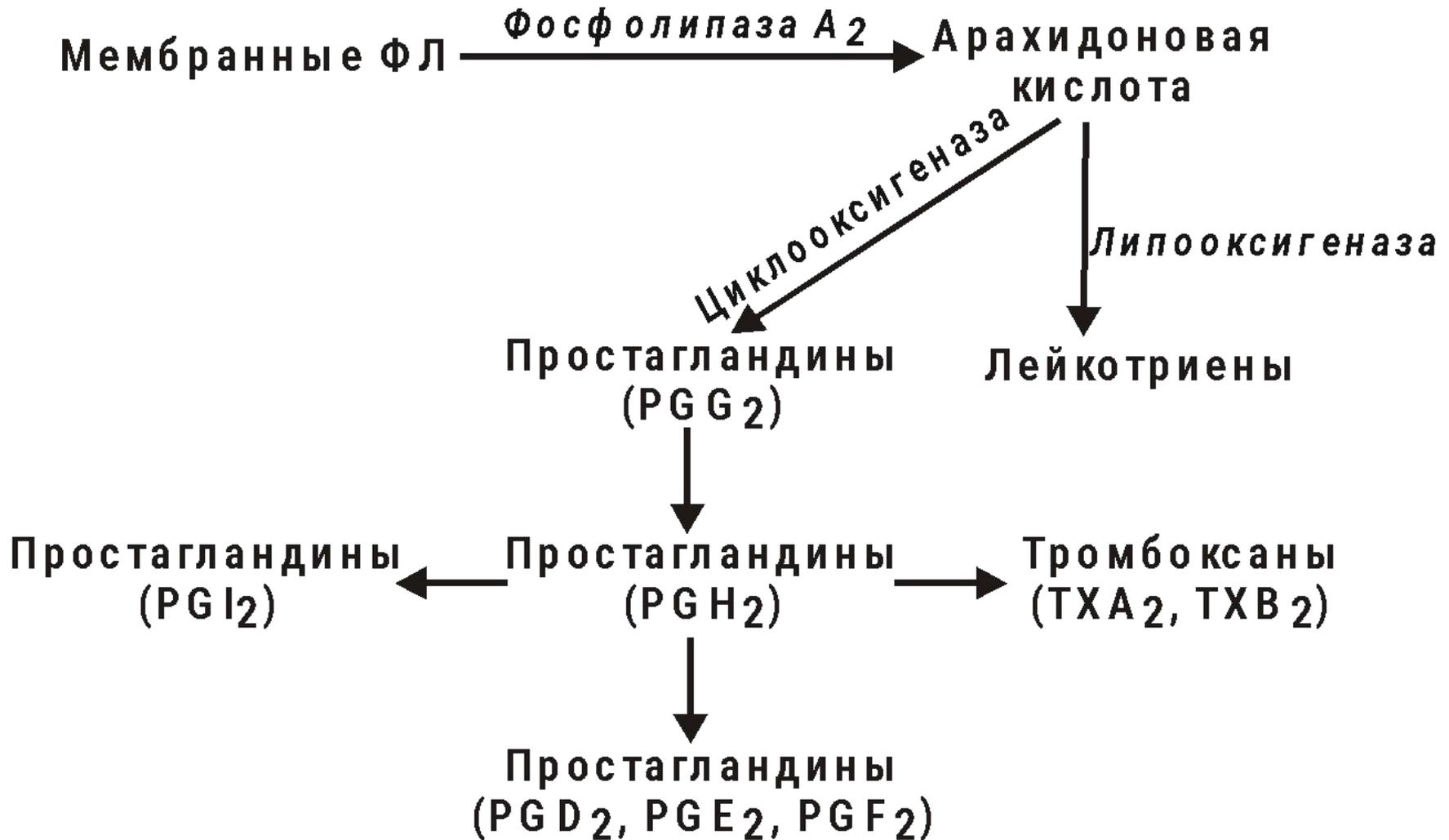
Фосфолипаза **C** очень важна для **Ca-фосфолипидного механизма** передачи **гормонального сигнала**

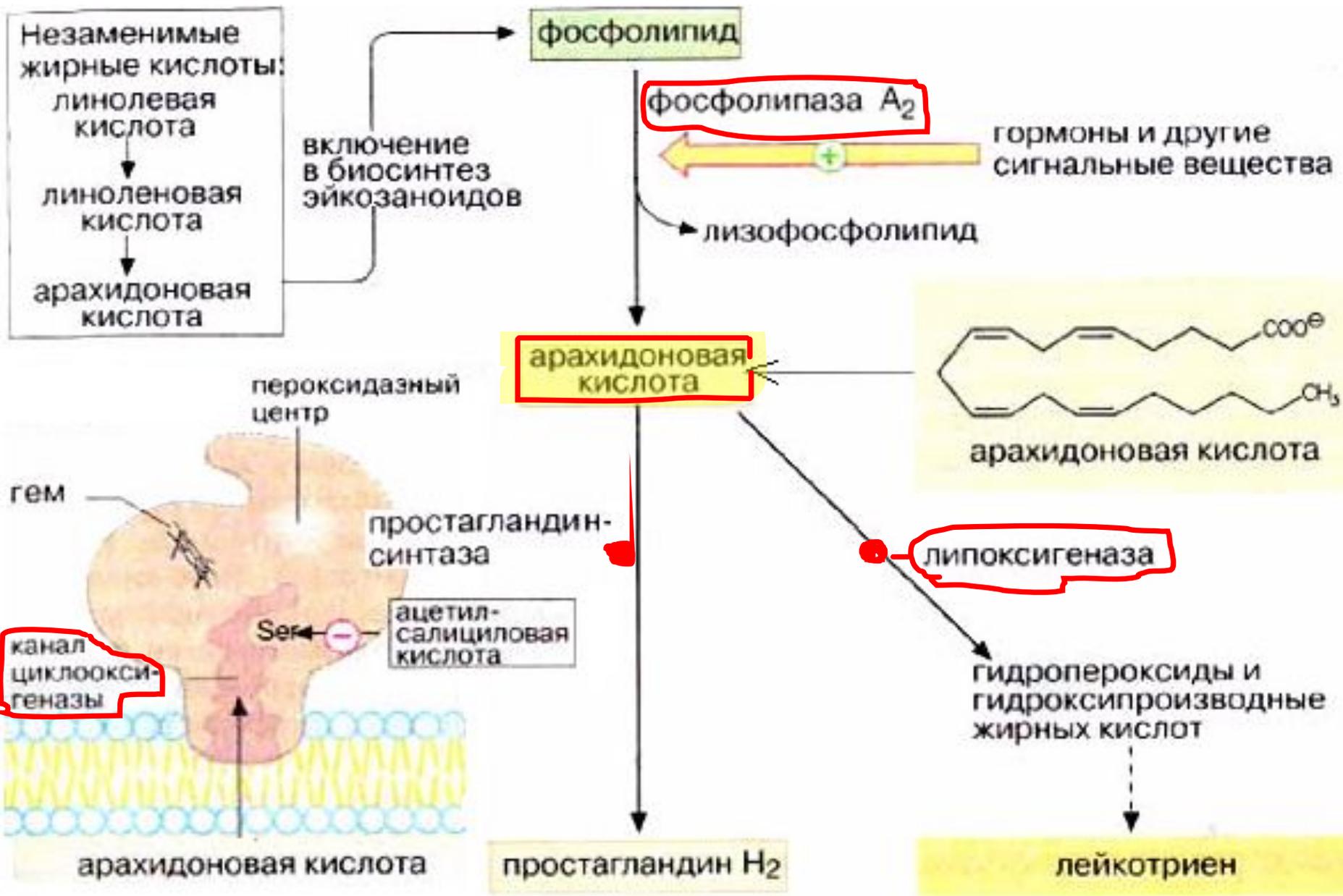
Метаболизм арахидоновой КИСЛОТЫ

**Производные арахидоновой кислоты –
эйкозаноиды**

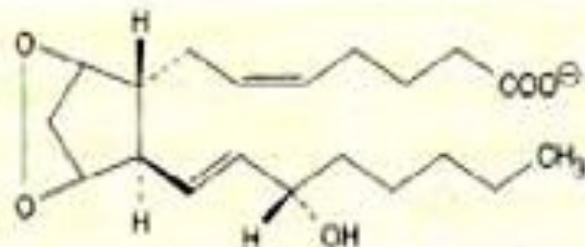
**Образуется несколько классов веществ:
простагландины,
простациклины,
тромбоксаны,
лейкотриены**

Схема синтеза эйкозаноидов

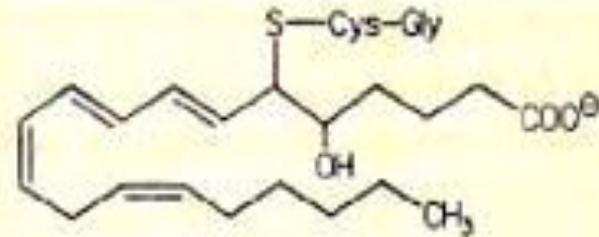




Основные производные арахидоновой кислоты



простагландин H₂

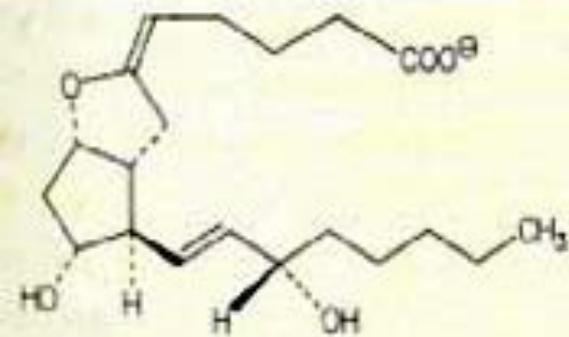


лейкотриен D₄

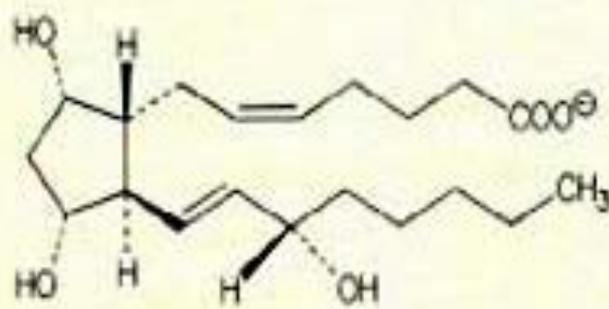
простациклин

простагландины

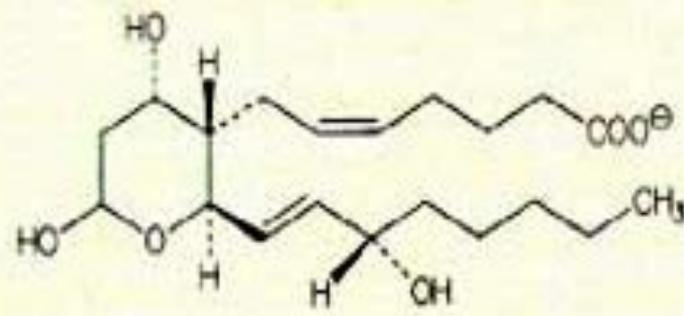
тромбоксаны



простациклин I₂



простагландин F_{2α}



тромбоксан B₂

Эйкозаноиды

- **Строение.** В составе молекул содержатся: циклы (ПГ, ТХ и ПЦ, а у ЛТ их нет), гидроксильные группы, кратные связи.

Число кратных связей указывается номером – **подстрочный индекс**.

Заместители при цикле определяют обозначаемый буквой **класс**. Например, ПГ**E**₁ ТХ**A**₂

- **Метаболизм.** Эйкозаноиды инактивируются в течение нескольких секунд (за счёт восстановления двойных связей и окисления гидроксигрупп), поэтому дальность действия у них ограничена. Исключение – простаглицлин, который существует дольше (организм сберегает его, учитывая важность выполняемых им функций).

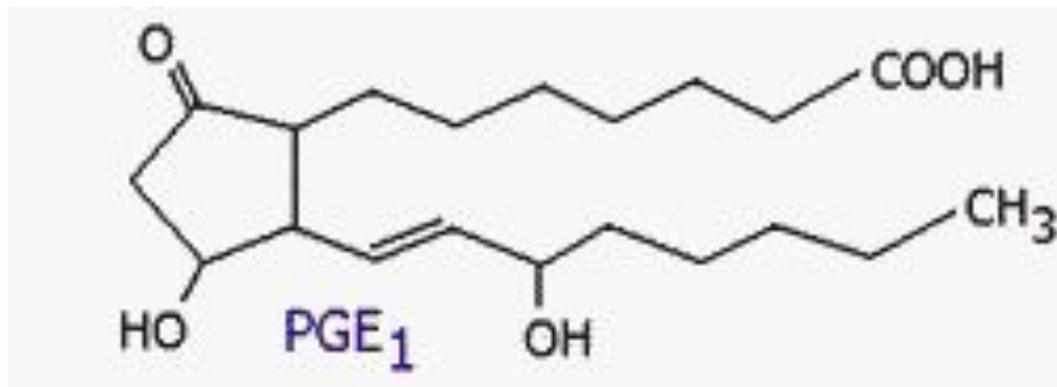
Биологическая активность эйкозаноидов

Эйкозаноиды – локальные биорегуляторы, действуют путем связывания с мембранными рецепторами в непосредственной близости от места своего синтеза:

аутокринно – на синтезирующие клетки, *паракринно* – на соседние клетки.

- *вторичные мессенджеры* гидрофильных гормонов, в ряде случаев эффект эйкозаноидов опосредован цАМФ и цГМФ
- контролируют сокращение гладкомышечной ткани (кровеносных сосудов, бронхов, матки),
- участвуют в высвобождении продуктов внутриклеточного синтеза (стероидные гормоны; при секреции желудочного сока – HCl, мукоиды),
- влияют на метаболизм костной ткани, периферическую нервную систему, иммунную систему,
- регулируют движение и агрегацию клеток (лейкоцитов и тромбоцитов),
- участвуют в развитии воспалительных реакций,
- эффективные лиганды болевых рецепторов.
- Могут оказывать противоположные эффекты: ПЦ и ТХ

ПРОСТАГЛАНДИНЫ



Функции (используемые для терапии) :

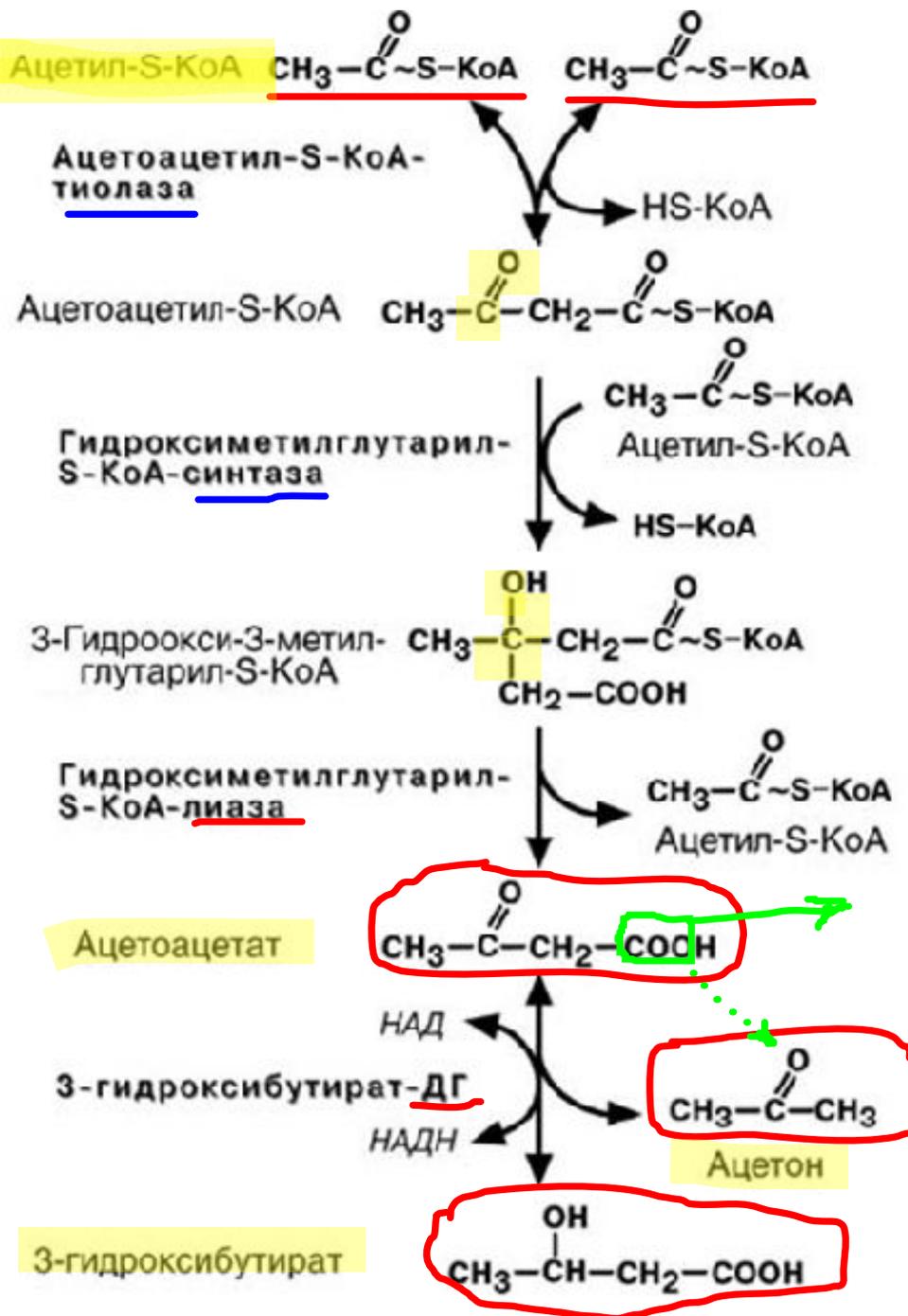
- расширение сосудов, снижение **артериального давления**
- ингибиторы **тромбообразования**
- P_gF₂ прерывает **беременность** практически на любом сроке, не вызывая побочных эффектов
- успокаивающее действие **на ЦНС**
- средства лечения **астмы**
- В желудке простагландины стимулируют **выделение мукоидов**, защищающих слизистую оболочку от действия ферментов и HCl (при гастритах)

6) Синтез

КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

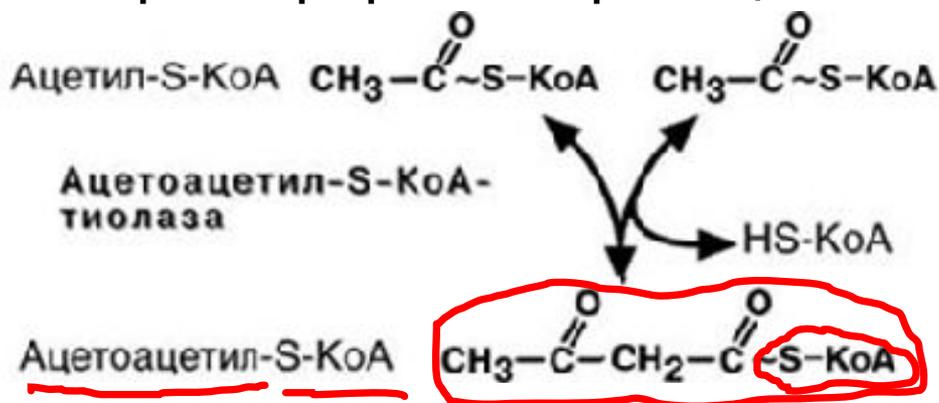
происходит только в печени, клетки остальных тканей (кроме эритроцитов) лишь потребляют их

- В норме образуется ≈ 40 мг кетоновых тел в сутки. В крови их менее 0,01 г/л. При голодании – выше в десятки раз (до 0,6 г/л), при диабете I типа – выше в сотни раз (до 4 г/л), что вызывает **кетоацидоз**

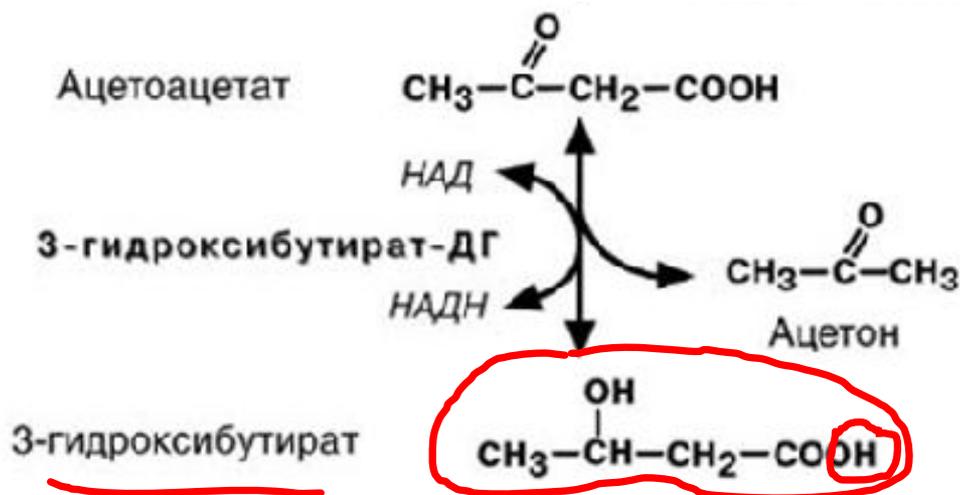


Утилизация кетоновых тел

- идёт с обходом необратимого этапа их синтеза: в трансферазной реакции к ацетоацетату переносится ~S-CoA из состава сукцинил~S-CoA (из ЦТК)

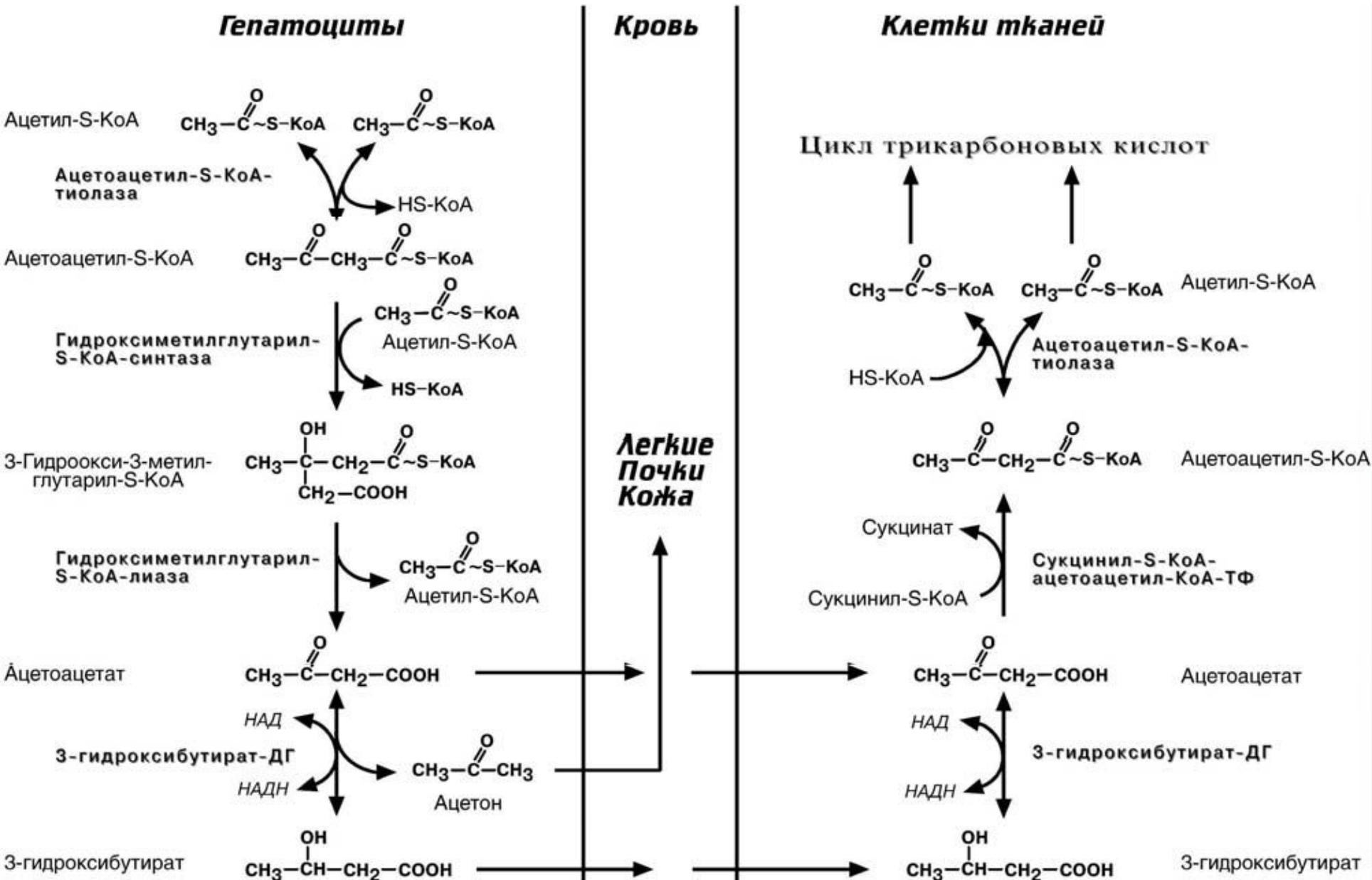


Освободившийся сукцинат продолжает свой путь по ЦТК



Здесь показаны: две обратимые реакции, между которыми и локализуется обходная (см схему далее)

Общая схема синтеза и утилизации кетоновых тел



7) СИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛА

- Холестерол – стероид, характерный только для животных организмов.

Содержание ХС в организме:

50% – в печени, 20% – в кишечнике.

- В сутки 0,3-0,4 г ХС поступает с пищей, 0,8-1,0 г ХС синтезируется

Все ядерные клетки организма могут синтезировать холестерол

Синтез в организме :

- 50% - в печени,
- около 15% в кишечнике,
- оставшаяся часть в любых клетках, не утративших ядро

Примерно 1/4 часть всего холестерина в организме этерифицирована полиненасыщенными жирными кислотами.

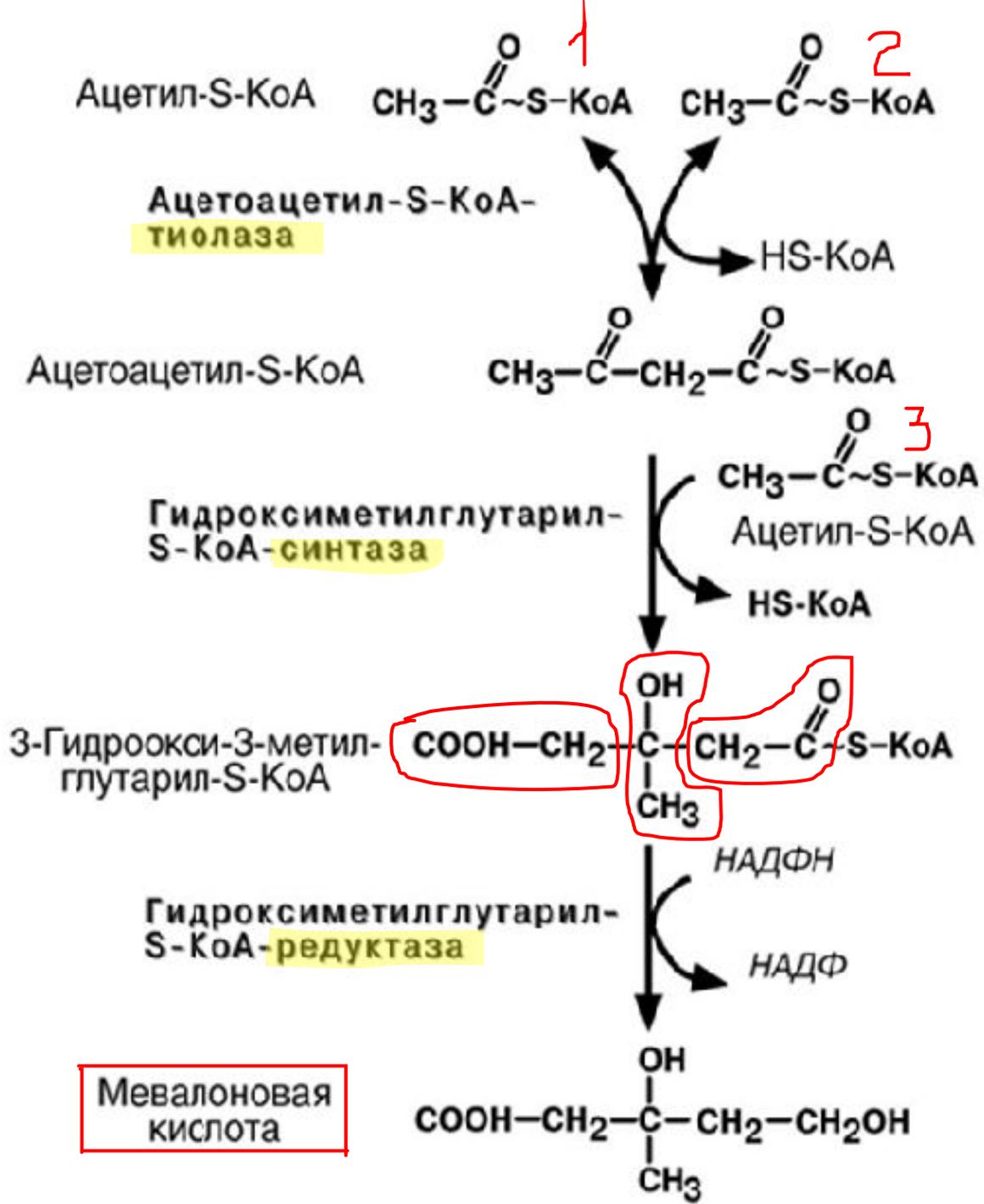
В плазме крови соотношение эфиров холестерина к свободному холестеролу составляет 2:1

- **Синтез ХС идёт в цитозоле клеток** — **один из самых длинных метаболических путей.**

Расшифровал последовательность пути
Конрад Блох в 40-е годы XX века
с помощью меченых атомов С.

Три этапа синтеза ХС

- **I этап – образование мевалоновой кислоты.**
2 Ас-КоА → ацетоацетил-КоА + HSKoA
ацетоацетил-КоА + Ас-КоА →
 β -гидрокси- β -метилглутарил КоА + HSKoA
(он может пойти в МХ на синтез кетоновых тел),
ГМГКоА-редуктаза удаляет HSKoA и присоеди-няет
протоны от НАДФН → мевалоновая кислота
(**знать химизм образования мевалоновой кислоты**)



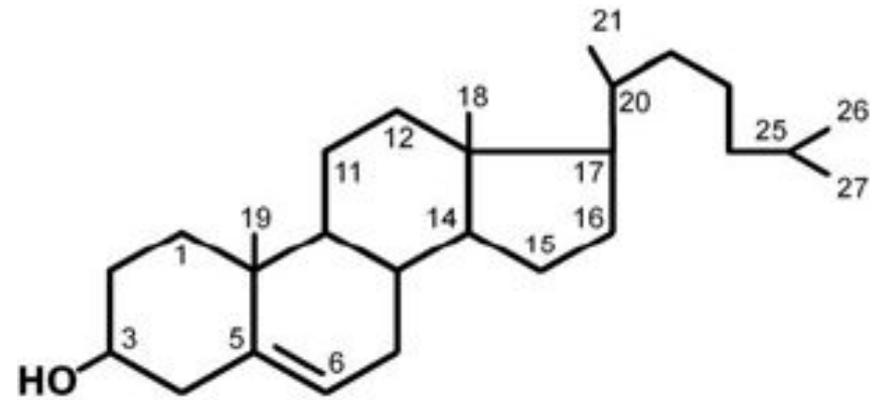
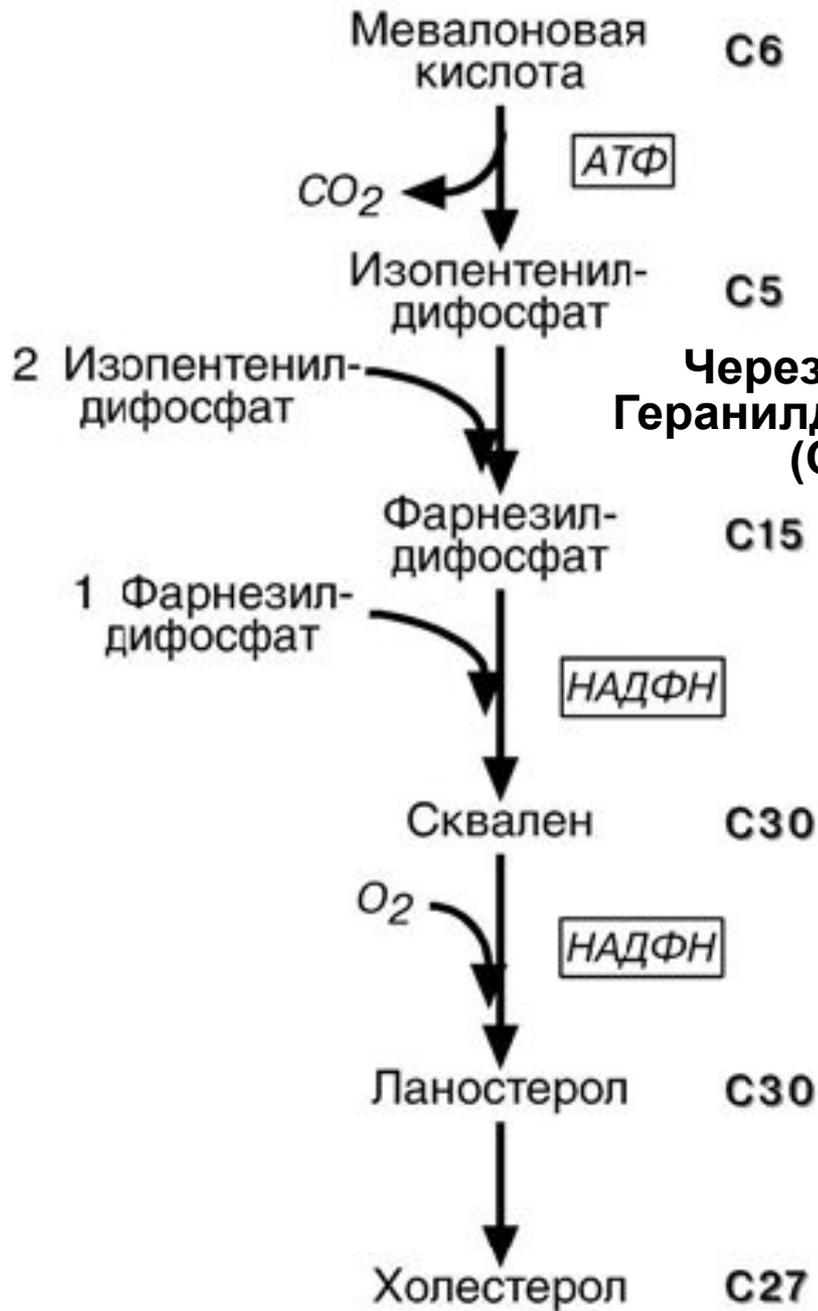
Образование мевалоновой кислоты

II этап – мевалоновая кислота конденсируется в сквален

- Сначала мевалоновая кислота теряет CO_2 и превращается в **изопентенилдифосфат (5 C)**
 $\text{CH}_3\text{-C(=CH}_2\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-P-P}$ (изопреноид)
- 2 изопентенилдифосфата (5C) соединяются в молекулу **геранилдифосфата (10C)**, + ещё один (5C) с получением **фарнезилдифосфата (15 C)**.
- Две молекулы 15C конденсируются до структуры **(30 C) – сквален** (с участием НАДФН)

III этап – сквален замыкается в цикл ланостерола **(30 C)** (участвуют НАДФН, O_2) и через 20 реакций преобразуется в **холестерол (27 C)**

- II этап синтеза холестерина



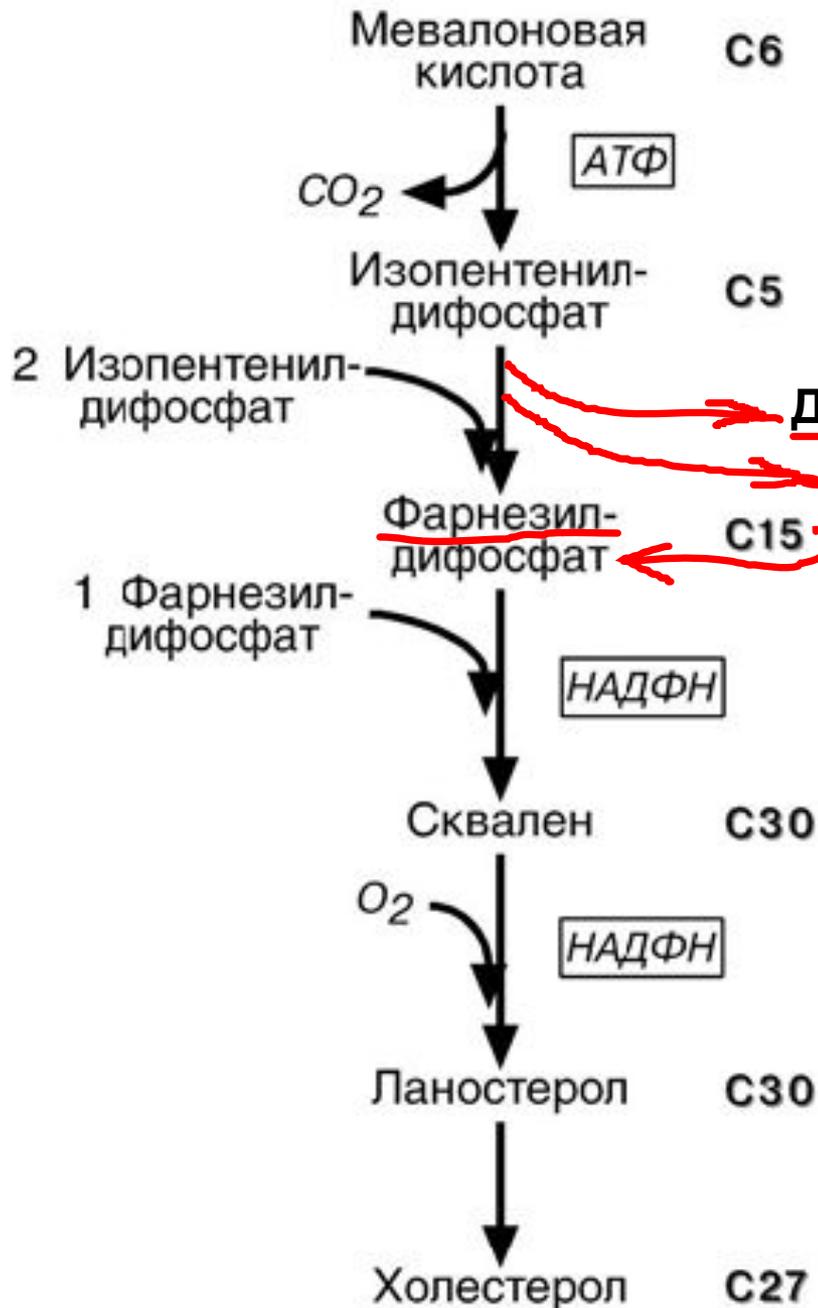
ГМГ-редуктаза ключевой фермент синтеза

холестерола, его активность **регулируется:**

- **высокие концентрации ХС** блокируют синтез фермента в печени (на уровне экспрессии гена)
- **фосфорилирование** (неактивная форма) - **дефосфорилирование** (активная форма)
- **гормоны:** адреналин и глюкагон ингибируют, а инсулин активирует фермент
- **Вспоминаем:**
 - 1) **Транспорт холестерина и его эфиров** осуществляется: ЛП низкой плотности – **к тканям**, ЛП высокой плотности – **из тканей**.
 - 2) **При депонировании ХС в тканях** происходит его этерификация, т.е. **образуются эфиры ХС и ЖК**.
 - 3) В ЛПВП важный фермент – **ЛХАТ (лецитин:холестерол ацилтрансфераза)** способствует удалению ХС из тканей
 - 4) **Удаляется из организма ХС с калом 0,5–1,0 г/сут**

Пути холестерина

- Встраивание в мембраны клеток
- На синтезы:
 - желчных кислот
 - витамина D
 - эфиров холестерина (ферменты ЛХАТ, АХАТ)
 - стероидных гормонов - половые гормоны мужские и женские (гестагены, эстрогены), глюкокортикоиды и минералокортикоиды.



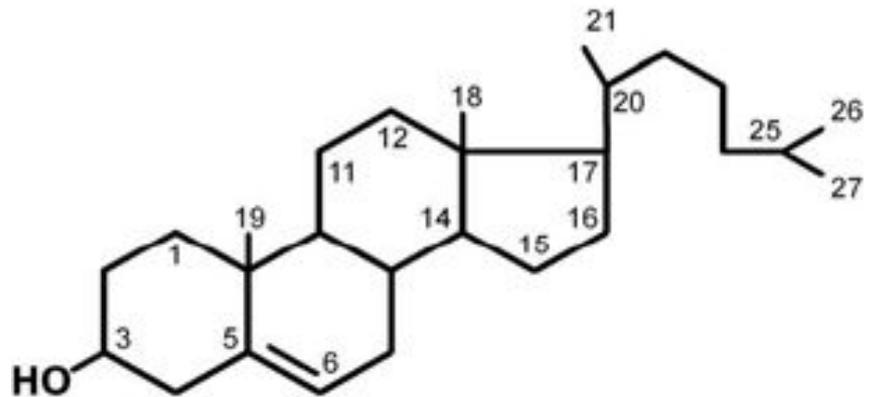
Долихол-РР

Геранил-РР (C10)

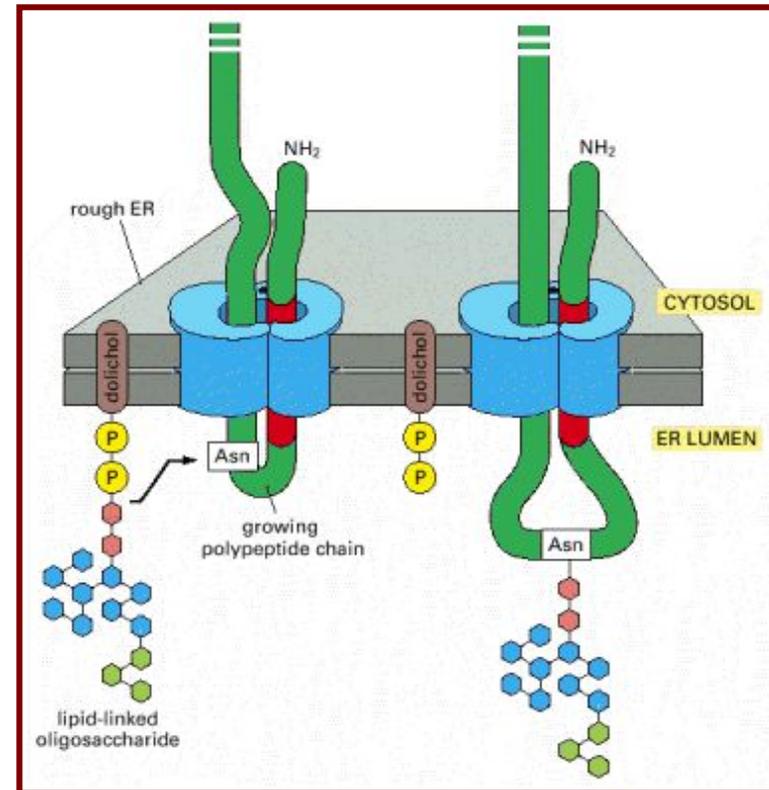
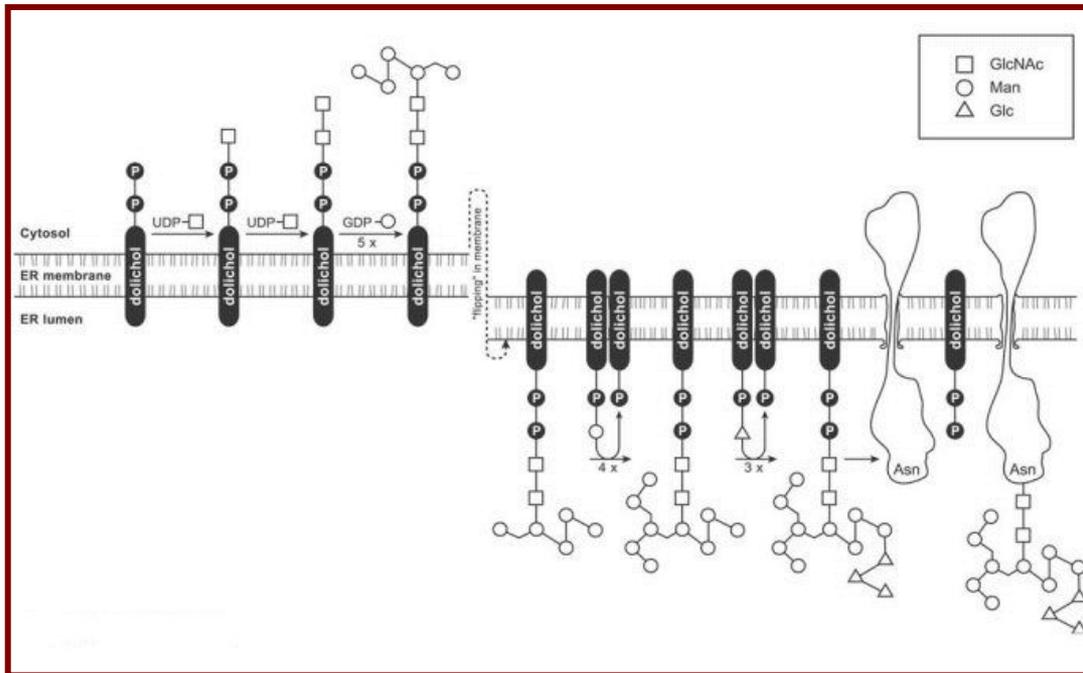
C15

• II этап синтеза холестерина

- промежуточные продукты синтеза - **геранил-геранил** и **фарнезил**, а также - **долихол**, могут быть использованы в качестве липидных «якорей»



Использование липидных якорей в ЭТР. Начальные этапы N-гликозилирования белков (связь через АСН)

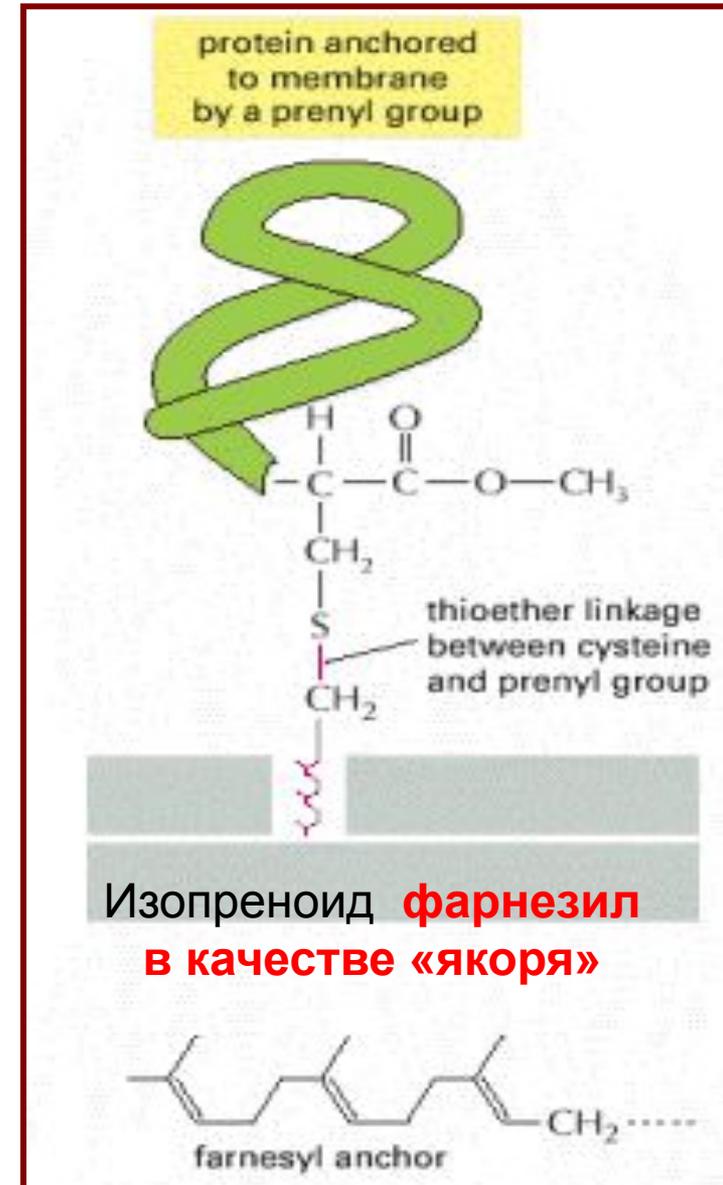


- **Формирование сложного олигосахарида, связанного с мембраной через «липидный якорь» долихолпирофосфат ($\text{Glc}_3\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2\text{-P-P-dolichol}$)**

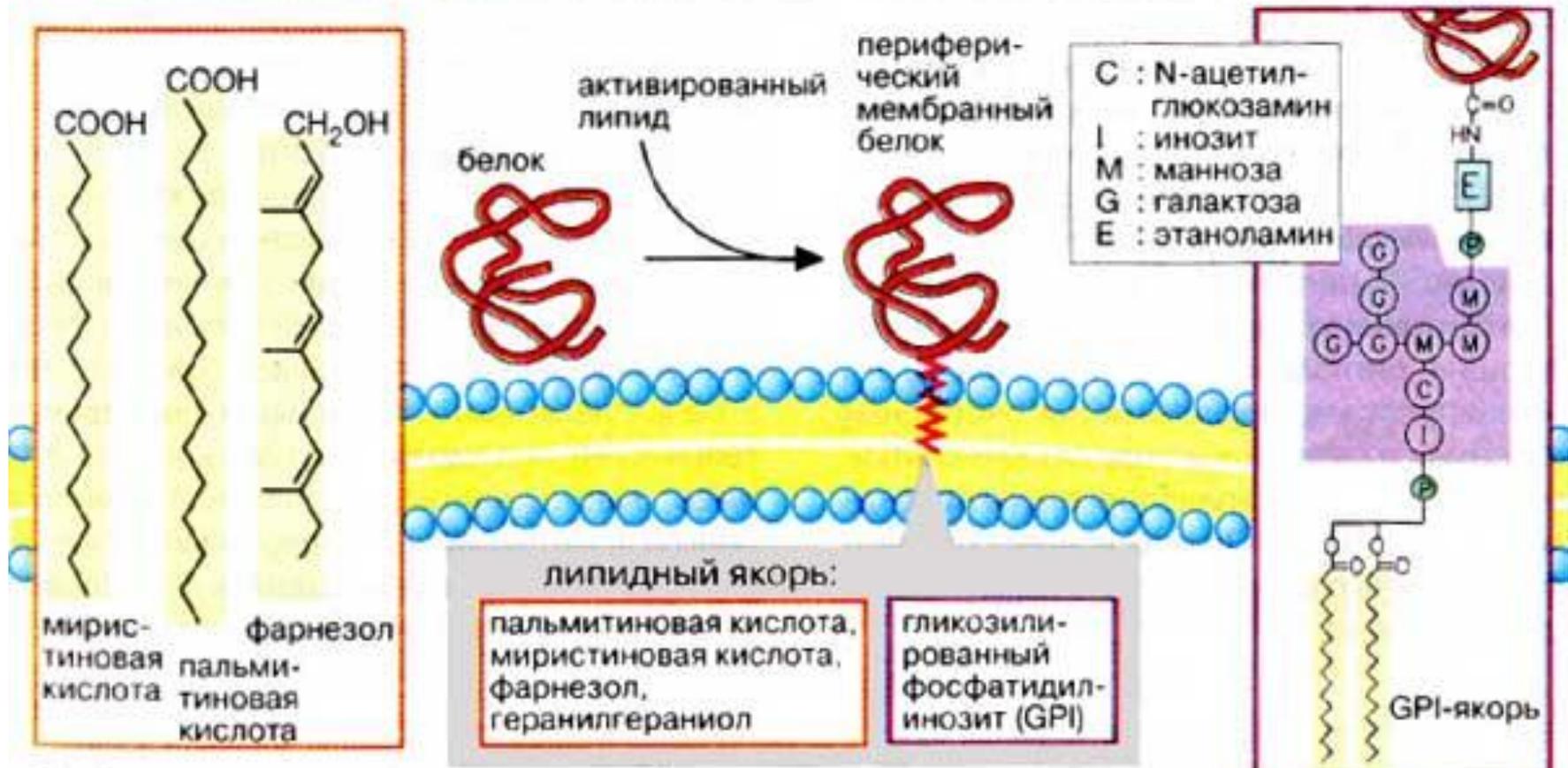
- **Распознавание сайта гликозилирования и перенос углеводной цепи с «липидного якоря» на растущий полипептид**

Липопротеины с С-концевой липидной группировкой. Пренилирование белков

- **С-пренилирование белков** - присоединение **изопреноидов** к атому серы в **Cys**, локализованном на **С-конце** белка
- Мотив - **СААХ**, где **С-Cys**, **А**-алифатическая ак (кроме **Ala**); **Х**- **Ser, Met, Gln** - присоединение **фарнезильной группировки** ($_{15}C$); **Х**-**Leu** - присоединение **геранил-геранильной группировки** ($_{20}C$)
- **ААХ** - отщепляется, Карбоксильная группа метилируется
- **Преимущественная ориентация белков:** **фарнезил** - **вне** клетки, **геранил-геранил** - **внутри** клетки



Заякоривание белков в мембране



Основные виды патологии липидного обмена

- **Ожирение** - избыточное отложение жира чаще алиментарного, реже эндокринного характера
 - 1) самостоятельное многофакторное заболевание,
 - 2) синдром, сопровождающий заболевания эндокринной системы: связанные с кортизолом, лептином, инсулином, или с гипотиреозом, гипогонадизмом, проблемами с гипоталамусом.
- Масса тела выше нормы на 20% и более.
- Индекс массы тела = масса тела/рост² ИМТ>30 кг/м²
- «центральное», если индекс объём талии «центральное», если индекс объём талии/объём бёдер выше 0,8 для женщин(♀), выше 0,95 для мужчин(♂)
- ВОЗ: при объёме талии >94 см у ♂, >80 см у ♀ растёт риск развития сопутствующих ожирению заболеваний

Осложнения ожирения

заболевание эндокринной системы → дает осложнения сразу на несколько систем организма

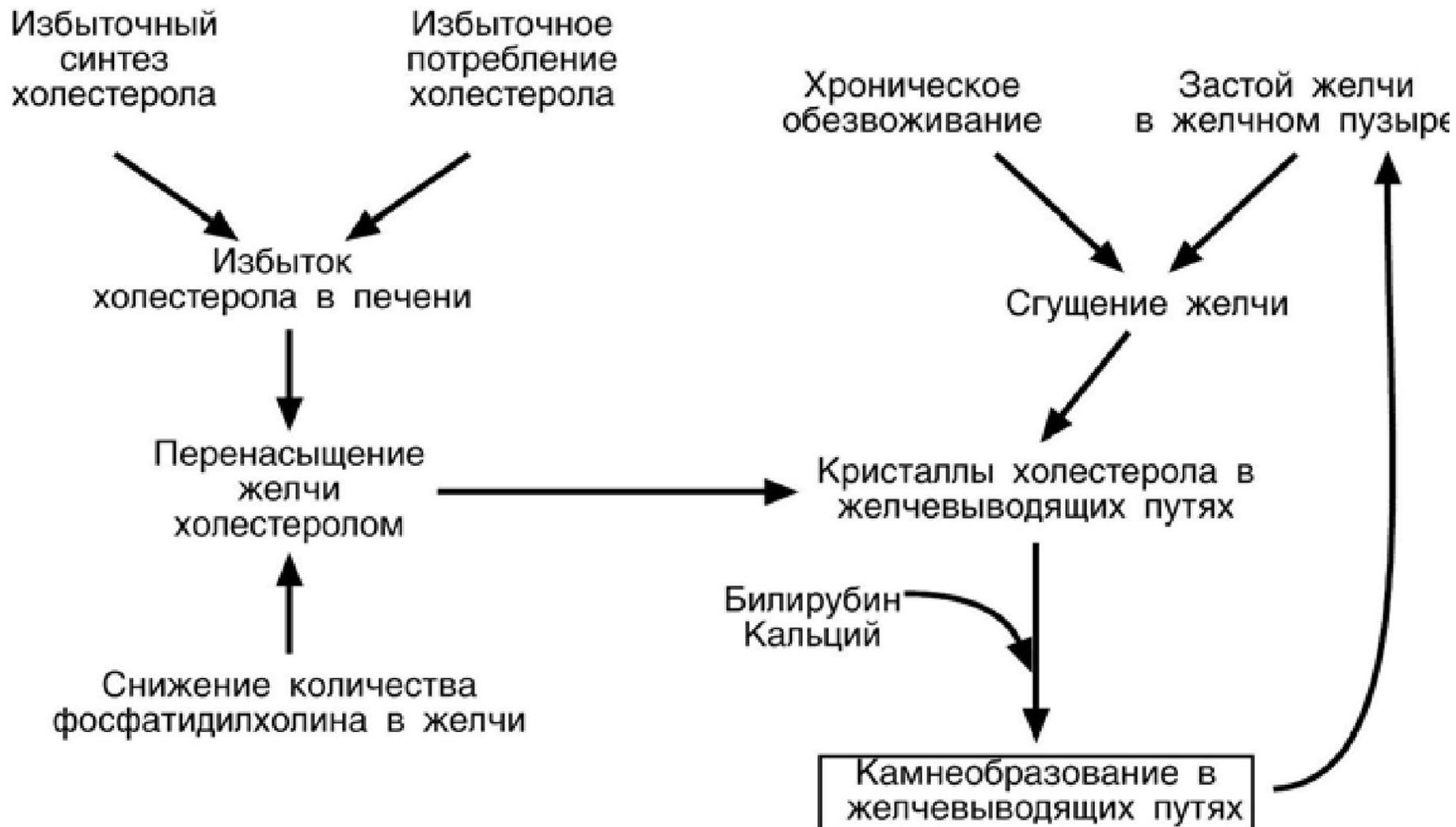
- Нарушения желудочно-кишечного тракта (часто связь с поступлением кислого содержимого желудка в пищевод)
- Развитие сахарного диабета второго типа
- Метаболический синдром при сердечно-сосудистых заболеваниях, сопряженных с непереносимостью тканями инсулина при СД-II
- Инфаркт миокарда в результате атеросклероза сосудов и ишемии
- Инсульт вследствие нарушения кровообращения мозга
- Холецистит (воспаление желчевыводящих путей и желчного пузыря);
- Онкологические осложнения (при «метаболически здоровом» ожирении, протекающем без стандартных для «обычного» ожирения изменений типа инсулинорезистентности и др.)

Основные виды патологии липидного обмена

- **Желчекаменная болезнь**

Холестерол является компонентом желчных кислот и может находиться в виде кристаллов, которые способны слипаться друг с другом, что приводит к образованию камней (см слайд ниже).

Камни желчных путей



Основные виды патологии липидного обмена

- **Дислиппротеинемии** – могут быть как наследственными, так и приобретёнными заболеваниями.
Сопровождаются одним из нарушений:
 - дефектами структуры ЛП,
 - патологией рецепторов к ЛП,
 - нарушением удаления остаточных ХМ,
 - нарушением регуляции образования ЛП (инсулин)

Нарушения обмена разных ЛП

можно приобрести при ряде заболеваний (сахарный диабет, алкоголизм, снижение функции щитовидной железы, болезни почек)

Концентрация ЛП в крови

меняется в зависимости от: 1) приёма пищи, 2) активности ЛП-липаз, 3) некоторых других моментов.

- При заболеваниях концентрация ЛП в крови может быть повышена даже через несколько часов после приёма пищи. Такое состояние называют **гиперлиппротеинемия** (вариант дислиппротеинемий)

Типы дислиппротеинемий

I тип: повышена концентрация ХМ

При наследственной недостаточности ЛП-липазы ХМ не исчезают даже через 14 часов и более после еды.

Достаточно редкий тип. Встречается уже в раннем возрасте, иногда при сахарном диабете, алкоголизме.

II тип: повышено содержание ЛПНП или суммарно ЛПОНП + ЛПНП

- Причина в недостатке или отсутствии рецепторов для ЛП на клетках
- В итоге ЛПНП не могут утилизироваться клетками и остаются в повышенном количестве в крови. У таких больных развивается ранний тяжелый атеросклероз.

III тип: нарушено превращение ЛПОНП в ЛПНП. В крови – аномальные пре- β -ЛП и ХМ.

- Проявляется тяжелым атеросклерозом. У больных нарушен синтез белковой части ЛПОНП в печени, жир оч.плохо выводится из печени, и развивается её жировая дистрофия.

- **IV тип. В крови повышено содержание ЛПОНП, ХС, ТАГ.**

Это характерно для сахарного диабета II типа, гипофункции щитовидной железы (гипотиреоз), алкоголизма, ожирения. У всех этих категорий пациентов тяжёлый атеросклероз.

- **V тип: повышено количество ХМ и ЛПОНП. Концентрация ЛПНП и ЛПВП обычно снижена.**

Это редкая форма, причины до конца не изучены.

Существуют и другие формы дислиппротеинемий

Основные виды патологии липидного обмена

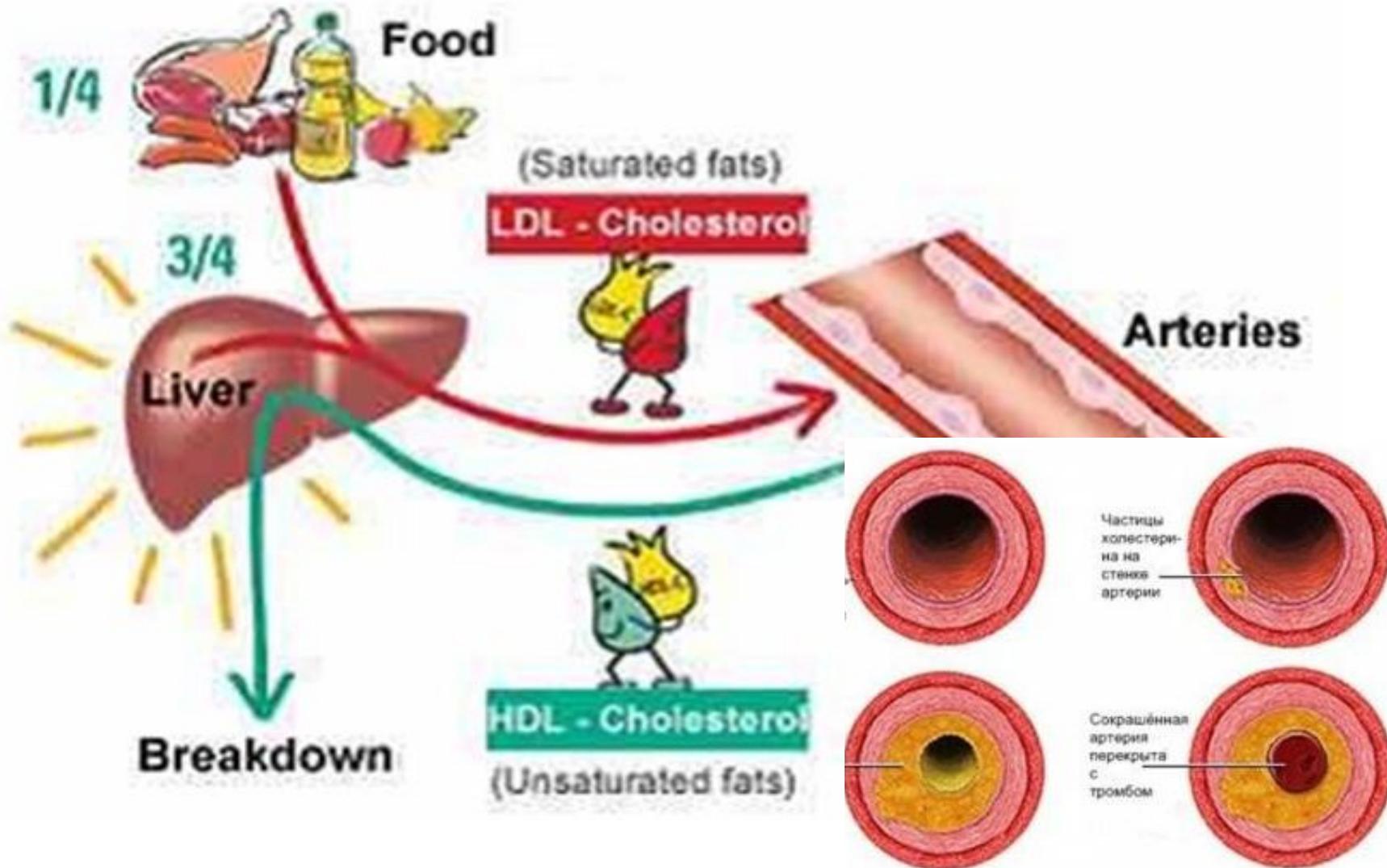
- **Атеросклероз**

Причиной атеросклероза может быть нарушение как синтеза, так и транспорта холестерина, что приводит к гиперхолестеролемии.

Большое значение в развитии атеросклероза имеет дисбаланс ЛП различной плотности в сыворотке крови.

Индекс атерогенности = отношение $\frac{\text{ХС в ЛПНП}}{\text{ХС в ЛПВП}}$

Синтез холестерина, экзогенный холестерол пищи и пути транспорта холестерина



Формирование атеросклероза

- При повреждении эндотелия ЛП проникают в сосудистую стенку, поглощаются фагоцитами. Все их составные части разрушаются ферментами, кроме эфиров холестерина (у фагоцитов нет соответствующих ферментов). Эфиры холестерина инкапсулируются соединительной тканью, туда откладываются соли, возникает атеросклеротическая бляшка, сверху наслаиваются тромботические массы, в них продолжает поступать холестерол... Сужается просвет сосуда, ухудшается кровоснабжение → гипоксия и атрофия органа.

- **холестериновый коэффициент атерогенности**

$$k = \text{ХС общ} - \text{ХС ЛПВП}$$

ХС – концентрация общего холестерина,

ХС ЛПВП – концентрация ХС в ЛПВП.

- Показатель идеален у новорожденных (≤ 1); 20-30 лет 2,0–2,9 единиц; старше 30 лет 3,0–3,5 (у женщин обычно ниже, чем у мужчин); при ишемической болезни сердца 4,0–5,0–6,0 и выше.
- Коэффициент – более чувствительный фактор развития атеросклероза, чем ХС-лецитиновый показатель (отношение концентрации холестерина к концентрации лецитина в плазме крови), который раньше широко применяли в клинике.

Продукты, в которых холестерин **много:** **мало:**

жирная свинина

печень, почки, мозги

сосиски, колбаса, бекон

креветки и кальмары

яичный желток

красная и чёрная икра

жирная сметана, сыр

бисквиты, пирожные

сливочное масло сало;

белое мясо курицы, индейка

рыба (особенно морская)

мидии

яичный белок

овощи и фрукты

йогурт

овсяное печенье

растительное масло



- **Все основные виды патологии липидного обмена так или иначе взаимосвязаны**

Содержание основных липидов в плазме человека:

- ТАГ = 0,5 - 2,3 ммоль/л**
- ОХС = 3,9 - 6,5 ммоль/л**
- НЭЖК = 0,4 - 0,8 ммоль/л**
- ЭЖК = 7,1 - 15,9 ммоль/л**
- ФЛ = 1,4 - 3,7 ммоль/л**