

Метаболизм липидов

Вопросы устного экзамена по метаболизму липидов

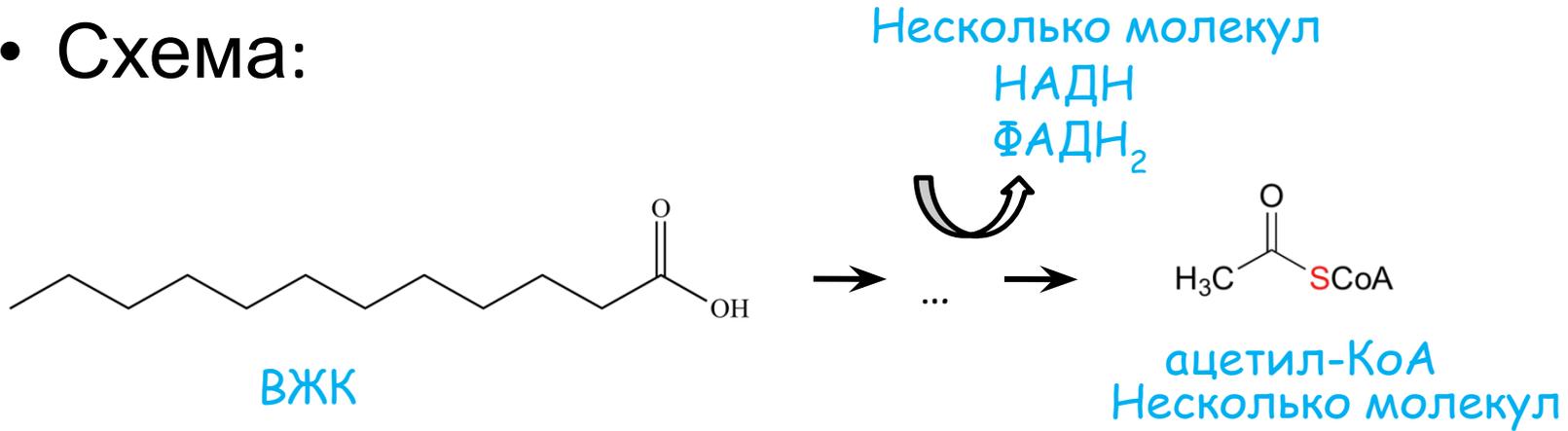
1. Транспорт липидов в организме. Липопротеины сыворотки крови.
2. Химия высших жирных кислот: строение, биологическая роль. Метаболизм.
3. Глицерофосфолипиды и сфинголипиды. Строение и биологическая роль. Синтез фосфатидилхолинов.
4. Механизм β -окисления высших жирных кислот. Роль КоА, карнитина и АТФ в этом процессе.
5. Механизм β -окисления высших жирных кислот. Особенности окисления высших жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов.
6. Биосинтез высших жирных кислот.
7. Кетоновые тела: структура, синтез, биологическая роль. Значение определения кетоновых тел для диагностики сахарного диабета.
8. Ацетоновые (кетоновые) тела, механизм их синтеза. Значение определения ацетоновых тел в моче для диагностики сахарного диабета.
9. Стерины. Холестерин, его биологическая роль. Основные этапы синтеза холестерина. Количественное определение холестерина в сыворотке крови.
10. Биологическая роль простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов.
11. Связь обмена углеводов и жиров.

Структура темы

1. Классификация липидов
 1. ВЖК
 2. Ацилглицеролы (МАГ, ДАГ, ТАГ)
 3. Глицерофосфолипиды (фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозитол)
 4. Сфинголипиды (сфингомиелин, цереброзиды, ганглиозиды, глобозиды)
 5. Стероиды (холестерин, гормоны, желчные кислоты)
2. Метаболизм липидов (синтез/распад/функции)
 1. β -окисление ВЖК (+ особенности окисления ненасыщенных и с нечетным числом С)
 2. Синтез ВЖК
 3. Синтез холестерина
 4. Кетоновые тела (ацетоновые): синтез, использование, патология
 5. Синтез глицерофосфолипидов и триацилглицеролов
3. Отдельные интересные вопросы
 1. Транспорт липидов в организме – липопротеины (ХМ, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП). Атеросклероз
 2. Эйкозаноиды

БЕТА-ОКИСЛЕНИЕ ВЖК

- Схема:

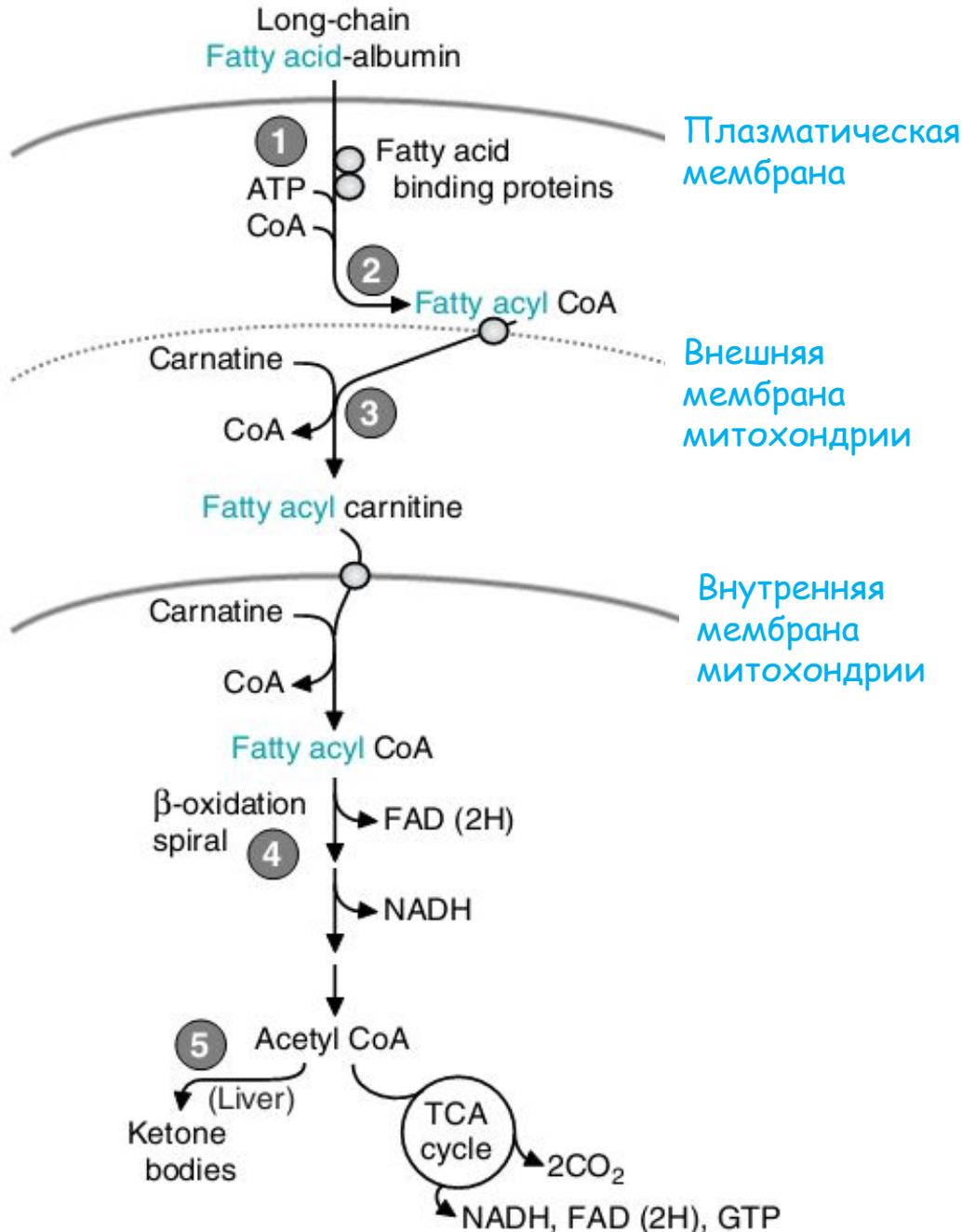


- Функция: энергетическая (требуется O₂)
- Локализация в клетке: митохондрии
- Тканевая локализация: все клетки, в особенности миокард

Этапы

1. Попадание ВЖК внутрь клетки из крови, и активация ВЖК в цитозоле клетки
2. Транспорт ВЖК в митохондрию при участии карнитина
3. Собственно β -окисление в матриксе митохондрии

Этапы β -окисления



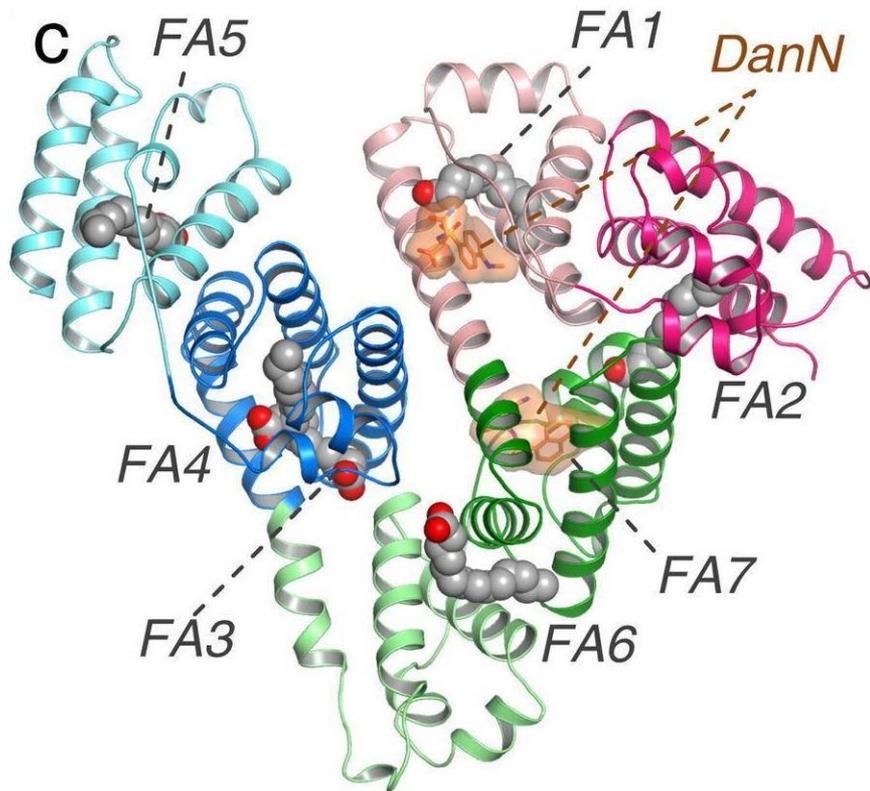
- Попадание ВЖК внутрь клетки из крови (1) и ее активация в цитозоле клетки (2) – образование ацил-КоА
- Транспорт ВЖК в митохондрию при участии карнитина (3)
- Собственно β -окисление в матриксе митохондрии (4)

Попадание ВЖК внутрь клетки из крови, и активация ВЖК в цитозоле клетки

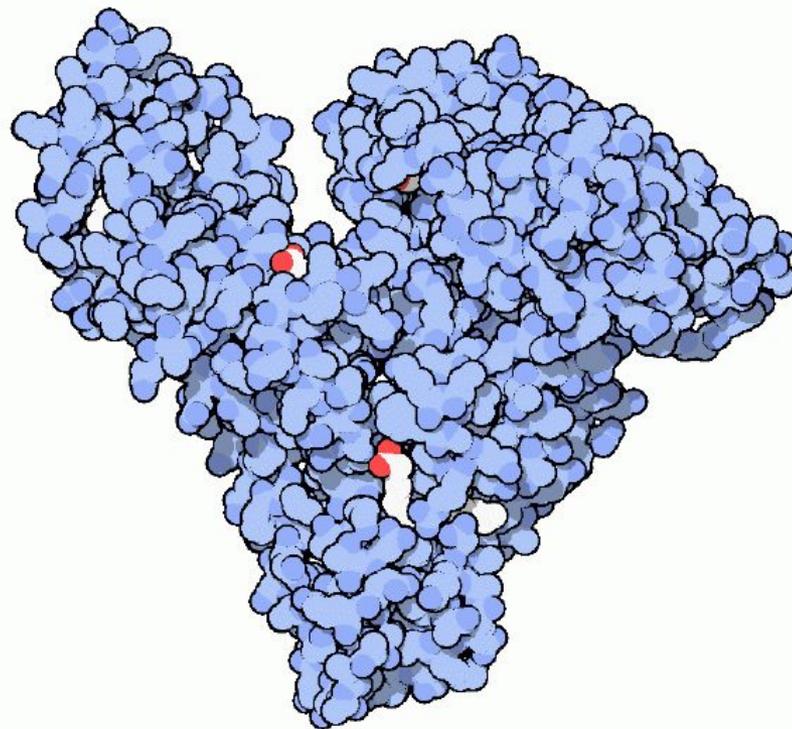
- ВЖК в крови транспортируются в комплексе с белком альбумином. Другой способ – в составе ТАГов в липопротеинах
- ВЖК проникает через мембрану клетки в цитозоль путем диффузии или с помощью специального белка-транспортера
- Активация ВЖК – это ее присоединение к КоА. Фермент: ацил-КоА-синтетаза. Затрачивается 2(или 1, в разных учебниках по-разному) молекулы АТФ. В результате получается ацил-КоА.
- Не путайте ацил-КоА (любая ВЖК + КоА) и ацетил-КоА (уксусная).

Сывороточный альбумин в комплексе с ВЖК (одна из форм транспорта ВЖК в крови)

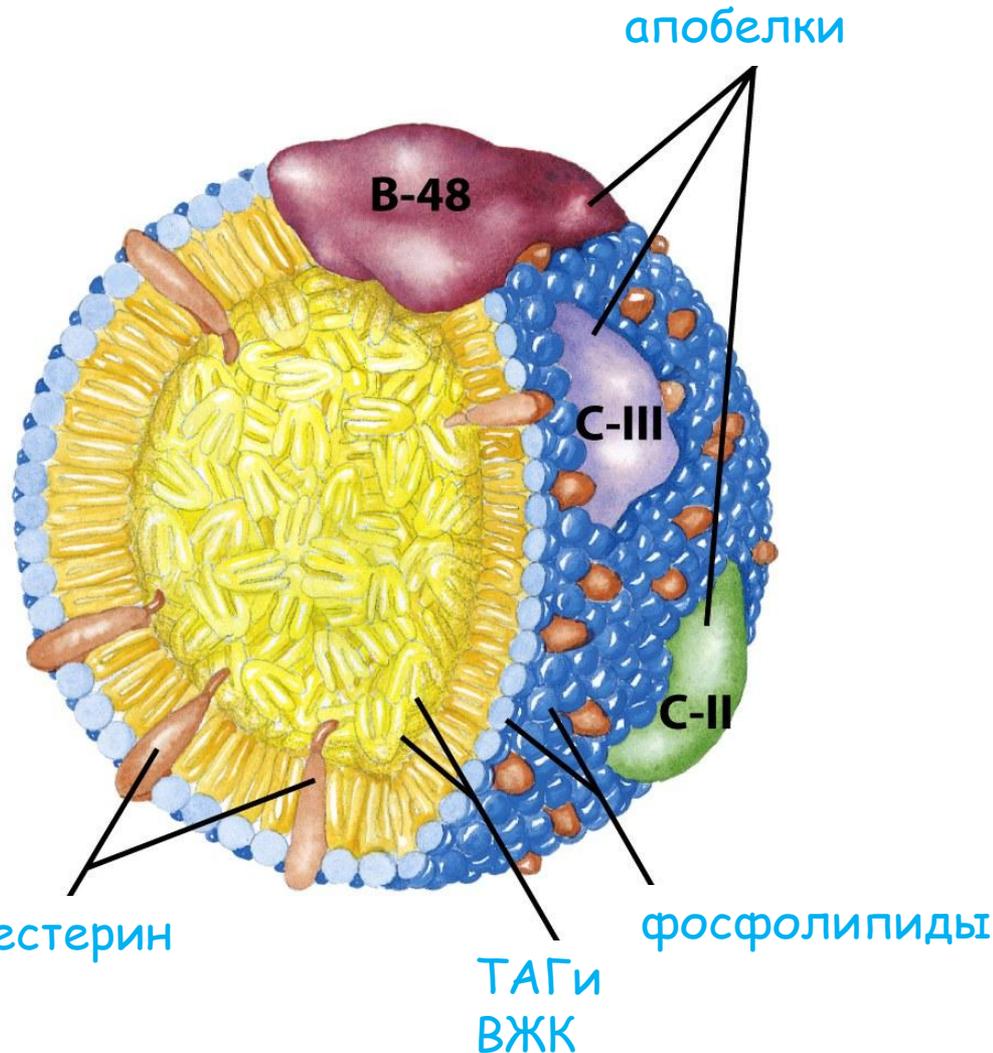
- Несколько ВЖК (FA) связаны с альбумином (показан только ход полипептидной цепи,)



- Та же молекула альбумина, связанная с ВЖК, только здесь показана полипептидная цепь как она есть: видны атомы и поверхность, которые они формируют. ВЖК показаны белым с красным

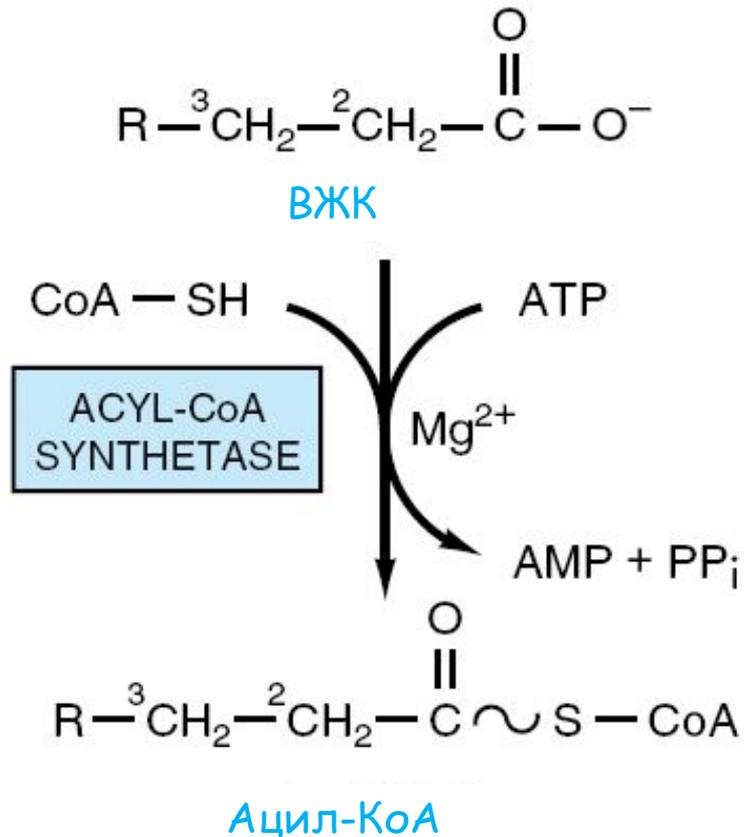


Лipopротейн – другая форма транспорта ВЖК (и вообще липидов) в крови



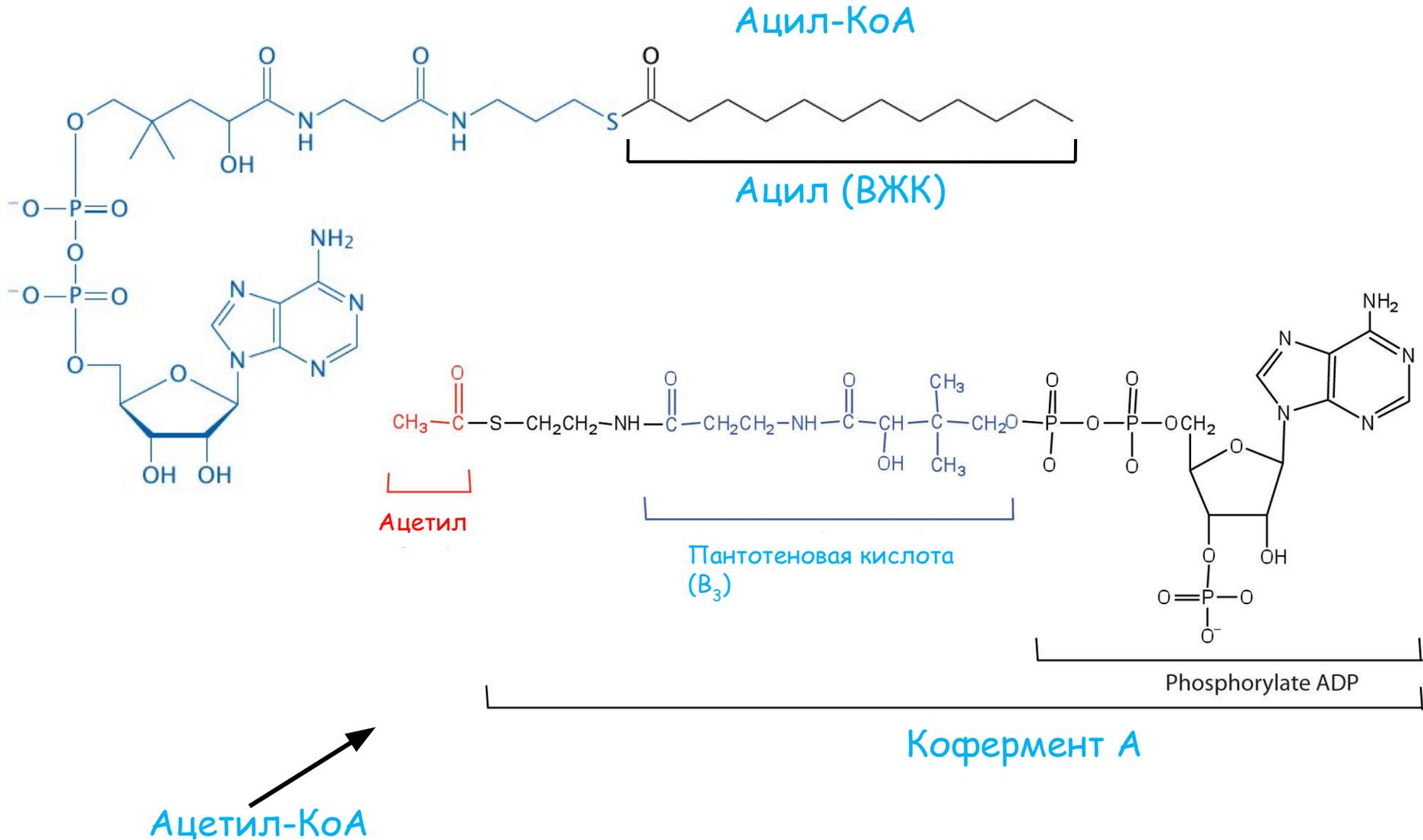
- Внутри липопротеина находятся ВЖК и ТАГи
- Клетка захватывает липопротеин, а потом либо поглощает его целиком, либо с помощью специального фермента (липопротеинлипаза) вытаскивает из него ВЖК, входящие в состав ТАГов

Активация ВЖК в цитозоле: синтез ацил-CoA (не путайте с ацетил-CoA)



- ВЖК попадают в цитозоль через плазматическую мембрану
- В цитозоле ферменты ацил-КоА-синтетазы присоединяют КоА к жирным кислотам (активация ВЖК)
- Существует несколько таких ферментов, специфичных к жирным кислотам с различной длиной цепи – для коротких, средне- и длинноцепочечных (но мы обычно просто называем их ацил-КоА-синтетазами, не делая различий)
- R = длинный углеводородный хвост жирной кислоты:

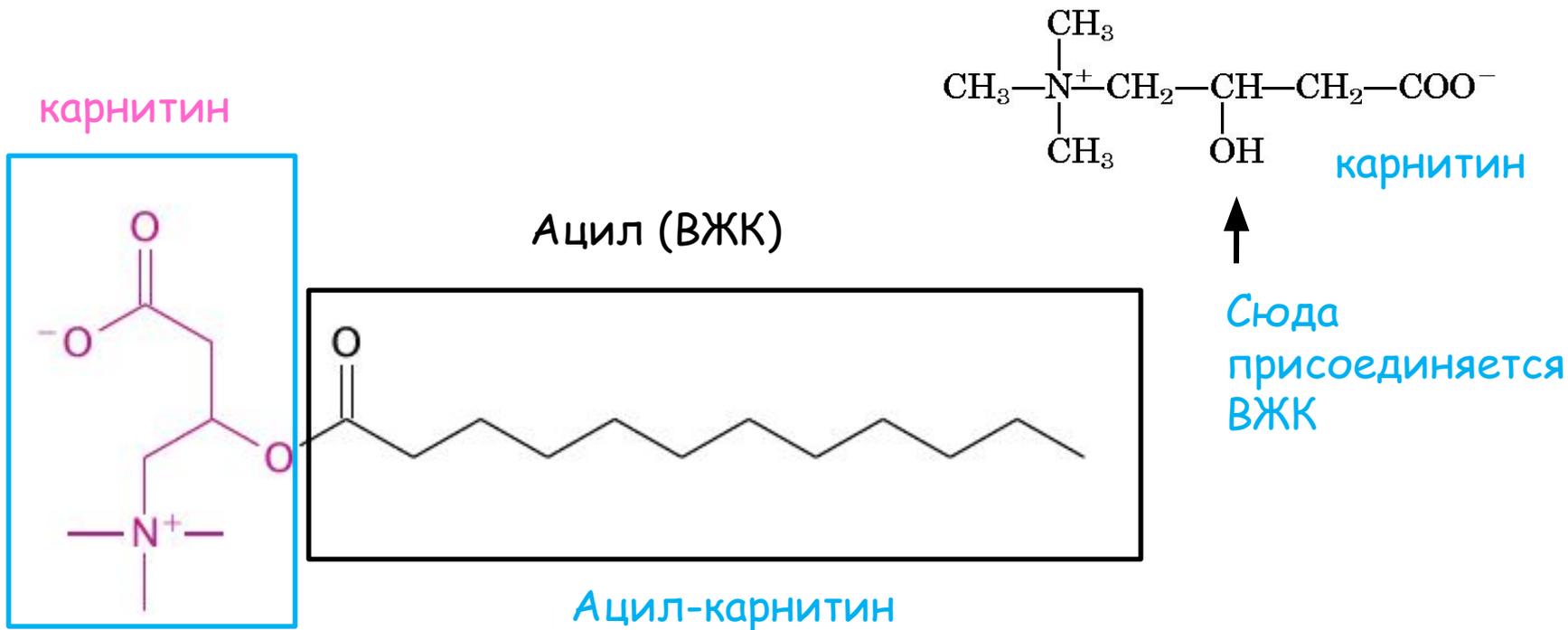
Структура ацил-КоА и ацетил-КоА



Транспорт ВЖК в митохондрию при участии карнитина

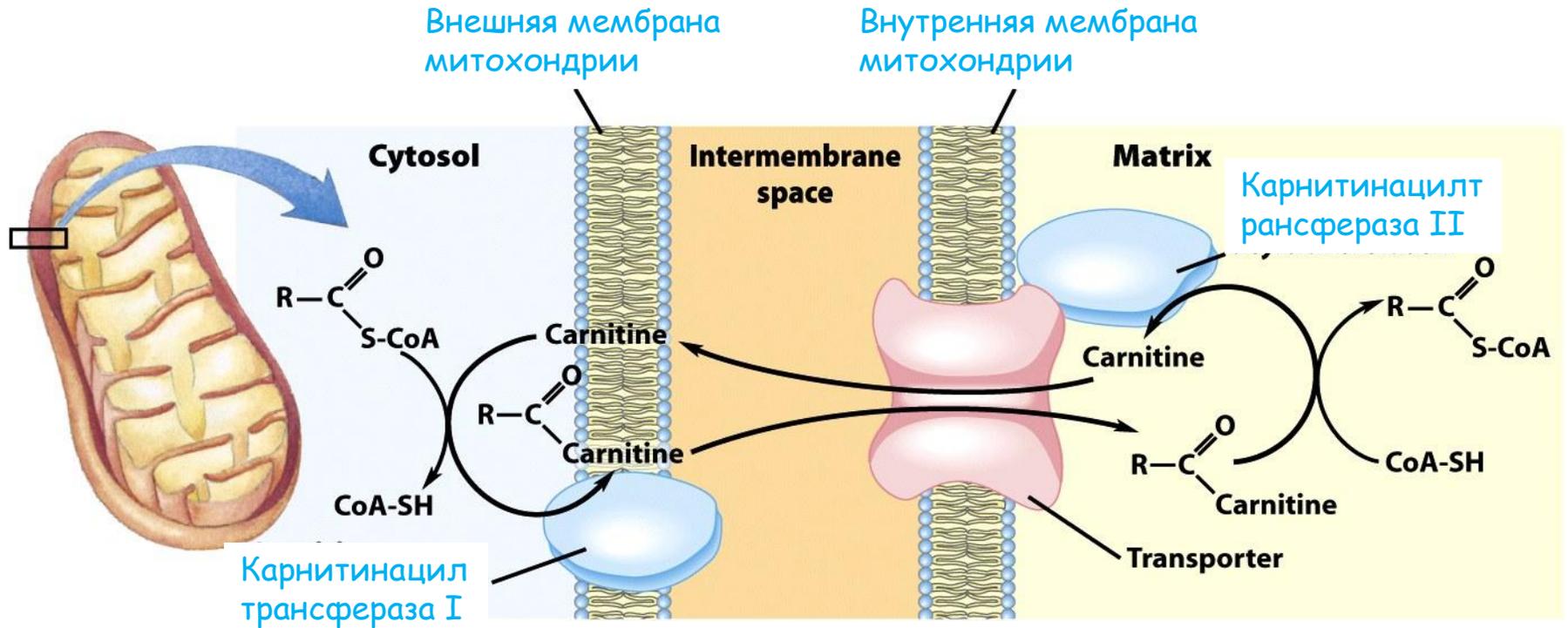
- Ферменты: карнитин-ацилтрансфераза 1 и 2. 1-я находится в цитозоле и присоединяет карнитин к ВЖК вместо КоА.
- ВЖК с присоединенным **карнитином** (ацил-карнитин) переносится через мембрану митохондрии (карнитин служит меткой, позволяющей белку-транспортеру захватить ВЖК и перенести ее вместе с карнитином в матрикс митохондрии)
- карнитин-ацилтрансфераза 2 находится в матриксе митохондрии и присоединяет КоА к ВЖК вместо карнитина. Карнитин переносится обратно в цитозоль

Транспорт ВЖК в матрикс митохондрии при участии карнитина



- Карнитин – небольшая органическая молекула. По химической структуре – аминокислота (азот с тремя метилами – третичная аминогруппа)
- Карнитин синтезируется в организме, но может быть получен с пищей
- Для проникновения карнитина в клетку нужен специальный белок-транспортер. Если его нет, то человек не может использовать ВЖК как источник энергии, так как в клетках нет карнитина и ВЖК не могут транспортироваться в митохондрию

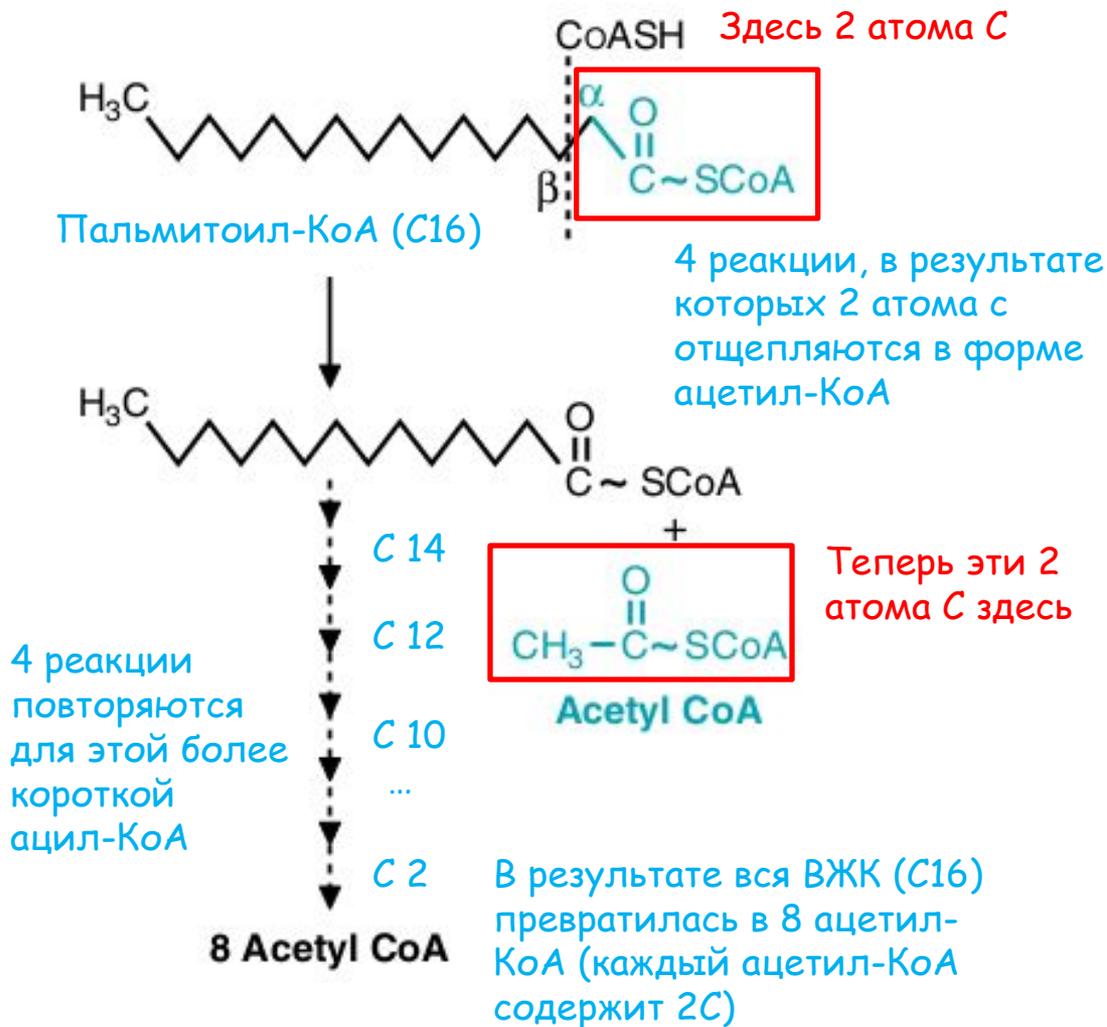
Транспорт ВЖК в матрикс митохондрии при участии карнитина



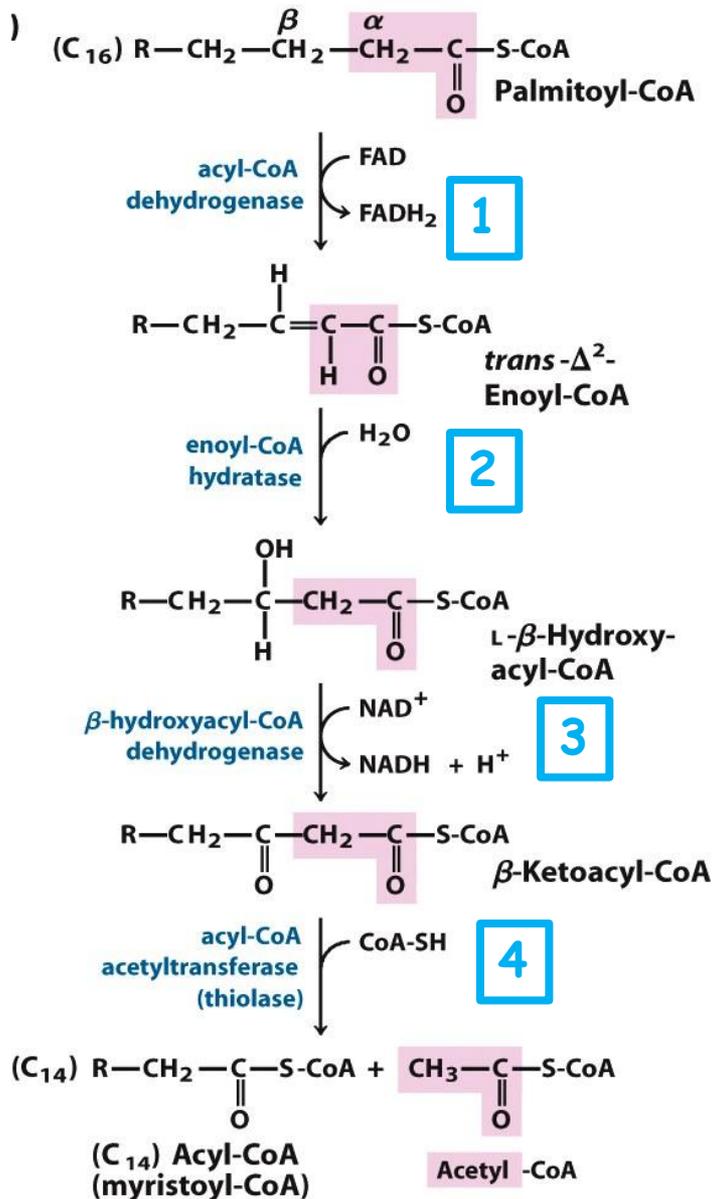
Собственно β -окисление в матриксе митохондрии

- Последовательное отщепление 2С-фрагмента (ацетил-КоА) от ацил-КоА (ВЖК), начиная от карбоксильной группы
- Для «отрезания» каждого ацетил-КоА нужно 4 последовательных реакции (цикл β -окисления). Только в результате 4-й реакции произойдет отщепление
- После каждого цикла β -окисления ацил-КоА (ВЖК) укорачивается на 2 атома С и снова вступает в цикл β -окисления
- β -окисление заканчивается полным расщеплением ВЖК до нескольких молекул ацетил-КоА. Например, если в ВЖК было 18С (стеариновая), то получится 9 ацетил-КоА
- Каждый цикл β -окисления дает 1 НАДН и 1 ФАДН₂
- Последовательность промежуточных метаболитов:
Ацил-КоА → еноил-КоА → гидроксиацил-КоА → кетоацил-КоА → ацетил-КоА
- Коферменты и витамины: КоА (В3 = пантотеновая), ФАД (В2 = рибофлавин), НАД (РР = никотиновая)

Что такое β -окисление на примере пальмитиновой кислоты (16 атомов С)

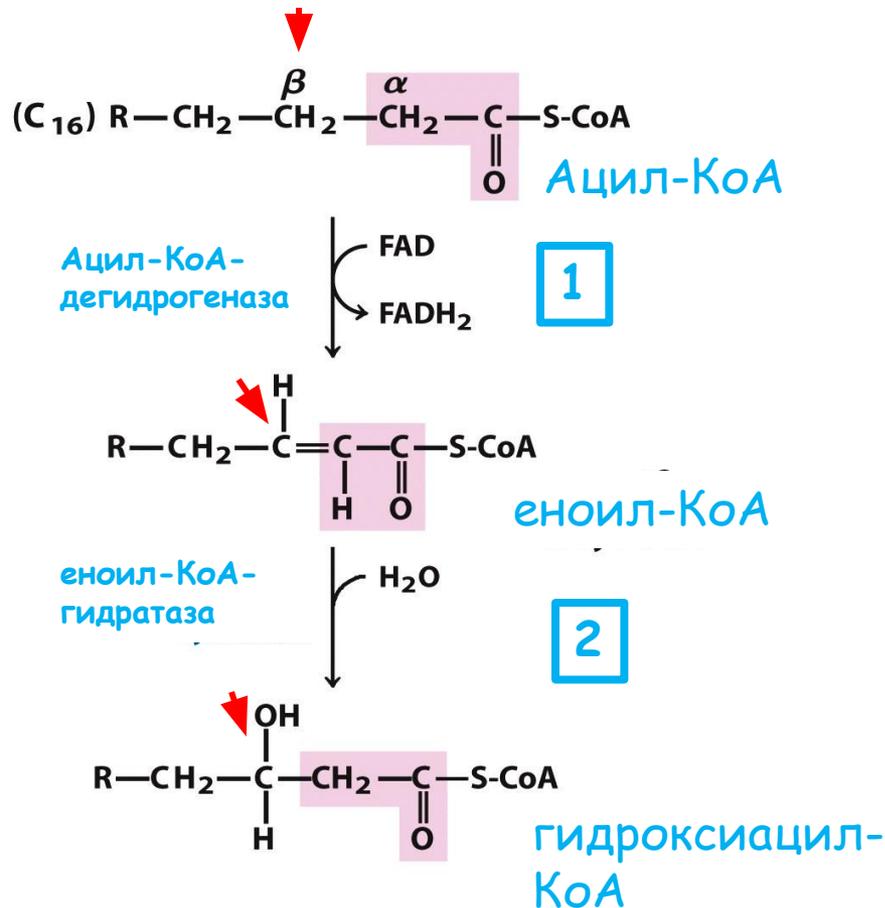


Так выглядят 4 реакции цикла β -окисления, которые в результате приводят к отщеплению 2 атомов С в форме ацетил-КоА



- Реакции:
 1. Дегидрирование
 2. Гидратация
 3. Дегидрирование
 4. Тиолиз
- Последняя, тиолазная реакция, приводит к отделению 2 атомов С в форме ацетил-КоА
- В результате жирная кислота укорачивается на 2 атома С
- После этого все 4 реакции повторяются снова
- Так происходит до тех пор, пока вся жирная кислота не будет «порезана» на ацетил-КоА

Реакции цикла β -окисления подробно



1. Дегидрирование

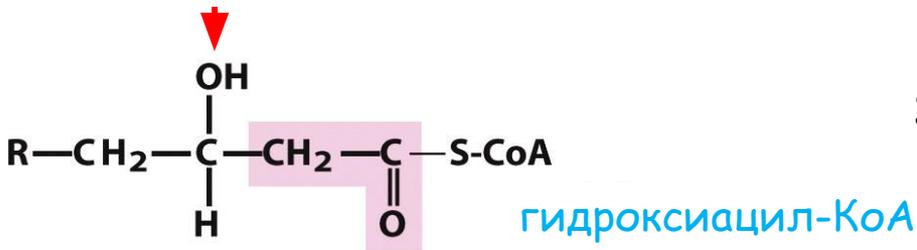
- Фермент: ацил-КоА-дегидрогеназа
- Кофермент: ФАД (из витамина В₂, рибофлавина)
- Появляется двойная связь (-ен), поэтому продукт реакции называется еноил-КоА

2. Гидратация (присоединение воды)

- Фермент: еноил-КоА-гидратаза
- По месту двойной связи присоединяется молекула воды. При этом ОН-группа появляется у β -атома С
- Продукт реакции: гидроксиацил-КоА (ацил-КоА, у которого есть ОН-группа)

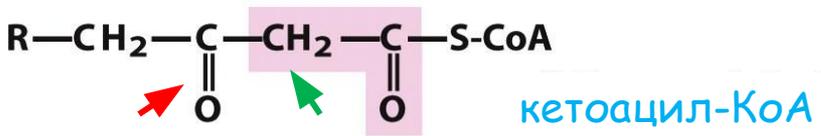
Пояснение про смысл названия. В процессе β -окисления меняется степень окисления β -атома углерода: сначала возле него появляется двойная связь, затем ОН- и кетогруппа. Поэтому весь процесс и называется β -окисление. Есть специальные формы окисления ВЖК, которые не являются основными, но также важны: это α -окисление и ω -окисление. В этих случаях окисляется α -атом С или ω -атом С (то есть самый последний, далекий от карбоксильной группы).

Реакции цикла β-окисления подробно



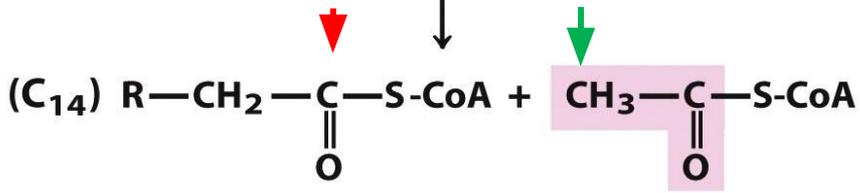
гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа

$\xrightarrow[\text{NADH} + \text{H}^+]{\text{NAD}^+}$
3



тиолаза

$\xrightarrow[\text{CoA-SH}]{\quad}$
4



ацил-КоА (на 2 атома С короче исходного)

ацетил-КоА

3. Дегидрирование

- Фермент: гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа
- Кофермент: НАД (из витамина РР, никотиновой кислоты)
- Продукт: кетоацил-КоА
- В результате возле β-атома С появляется кетогруппа (вместо ОН-группы)

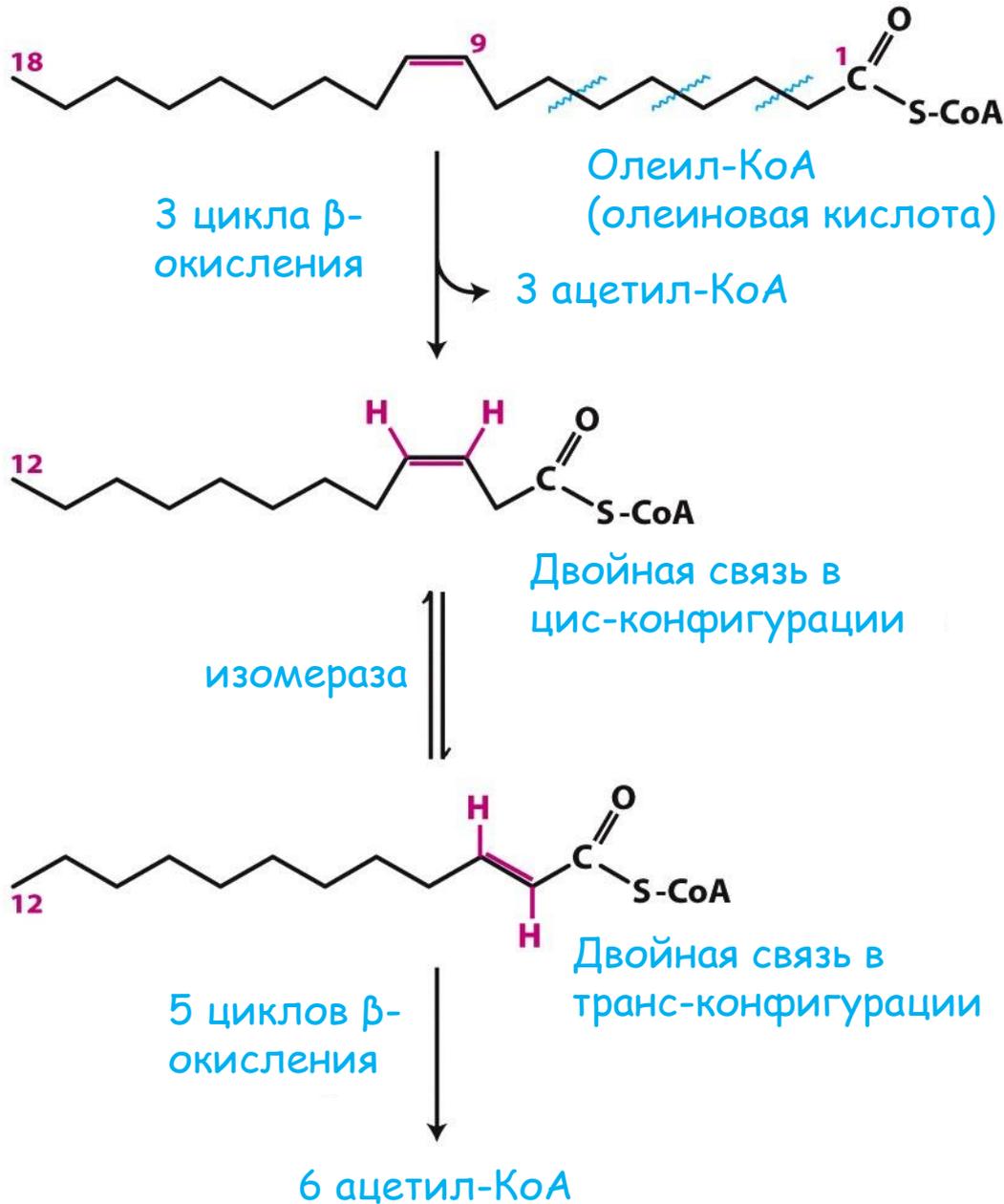
4. Тиолазная реакция

- Фермент: тиолаза
- Кофермент: КоА-SH
- Продукты: ацил-КоА (короче исходного на 2 атома С) и ацетил-КоА
- В результате реакции КоА-SH своей SH-группой разрывает связь между соседними атомами С и остается соединенным с тем, у которого в результате 3-й реакции появилась кетогруппа
- Как следствие, два крайних атома С отделяются от остальной жирной кислоты в форме ацетил-КоА

Особенности β -окисления ненасыщенных ВЖК

- β -окисление происходит как обычно до тех пор, пока очередь не дойдет до той части молекулы, в которой стоит двойная связь
- Получается, что очередной цикл β -окисления начинается со второго метаболита (еноил-КоА). Сначала потребуются дополнительный фермент – изомераза – который изменит конфигурацию двойной связи
- Следовательно, в этом цикле не образуется ФАДН₂
- Следующие циклы протекают так же, как обычно (если дальше нет двойных связей)
- Таким образом, если есть одна двойная связь, то получаем на 1 ФАДН₂ меньше по сравнению с насыщенной ВЖК с тем же количеством С (например, для олеиновой получим на 1 ФАДН₂ меньше, чем для стеариновой)
- В случае, если двойных связей больше 2, окисление может протекать разными путями с привлечением дополнительных ферментов. Это связано:
 - с необходимостью изомеризации по двойным связям
 - в некоторых случаях требуется восстановление двойных связей с использованием НАДФН
 - Поэтому в случае полиненасыщенных жирных кислот нельзя дать простой ответ на вопрос о том, каков будет энергетический выход при их полном окислении

Окисление жирной кислоты с одной двойной связью

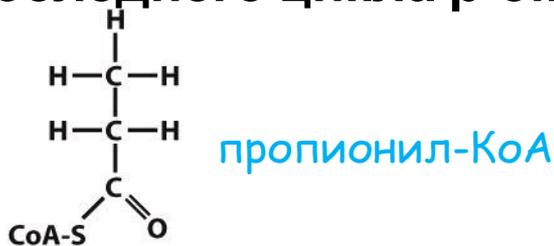


- 3 первых цикла β -окисления проходят без модификаций (волнистыми линиями показаны связи, которые расщепляются в результате этих трех циклов)
- Четвертый цикл начинается с метаболита, в котором уже есть двойная связь
- Однако эта связь находится в цис-конфигурации
- Чтобы β -окисление продолжалось, нужно перевести эту связь в транс-конфигурацию (иначе фермент просто не подействует на этот метаболит)
- Дополнительный фермент (изомераса) меняет конфигурацию связи с цис на транс
- Далее циклы β -окисления протекают как обычно

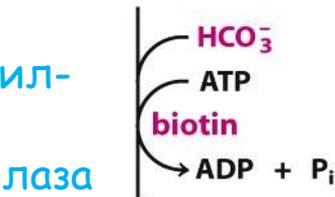
Особенности β -окисления ВЖК с нечетным числом С

- При β -окислении ВЖК с четным числом С в результате последнего цикла β -окисления получается 2 ацетил-КоА (так как четное число С можно разделить на 2 без остатка)
- В результате последнего цикла β -окисления ВЖК с нечетным числом С получается 1 ацетил-КоА (2С) + 1 пропионил-КоА (3С)
- Пропионил-КоА должен быть включен в ЦТК:
 - Карбоксилирование пропионил-КоА (фермент: пропионил-КоА-карбоксилаза, кофермент: биотин) с образованием метилмалонил-КоА
 - Изомеризация метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА (при участии витамина В12)
- Получение сукцинил-КоА из пропионил-КоА при β -окислении ВЖК с нечетным числом С – пример анаплеротической реакции (реакции, в результате которых происходит пополнение метаболитов ЦТК)

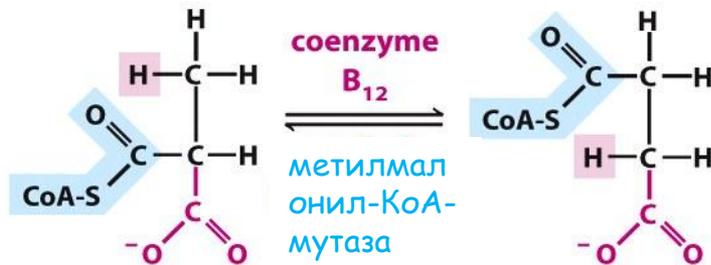
При окислении ВЖК с нечетным числом С в результате последнего цикла β -окисления образуется пропионил-КоА (3С)



пропионил-КоА-карбоксилаза



метилмалонил-КоА-эпимераза



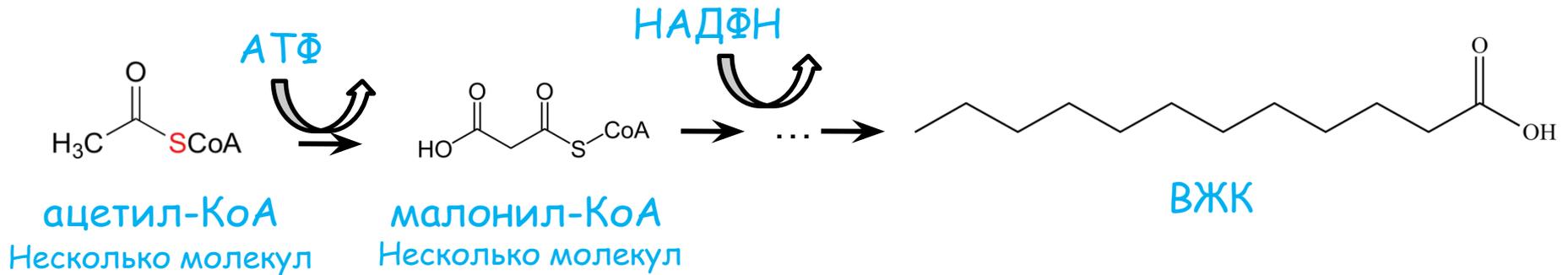
L-метилмалонил-КоА

сукцинил-КоА

- Сначала пропионил-КоА карбоксилируется
 - Фермент: пропионил-КоА-карбоксилаза
 - Кофермент: биотин
- Образовавшийся промежуточный продукт изомеризуется
 - Фермент: метилмалонил-КоА-эпимераза
- В результате второй реакции изомеризации образуется сукцинил-КоА
 - Фермент: метилмалонил-КоА-мутаза
 - Кофермент: B_{12}
- Таким образом, при окислении ВЖК с нечетным числом С образуется 1 молекула сукцинил-КоА, которая идет в ЦТК

СИНТЕЗ ВЖК

- Схема:

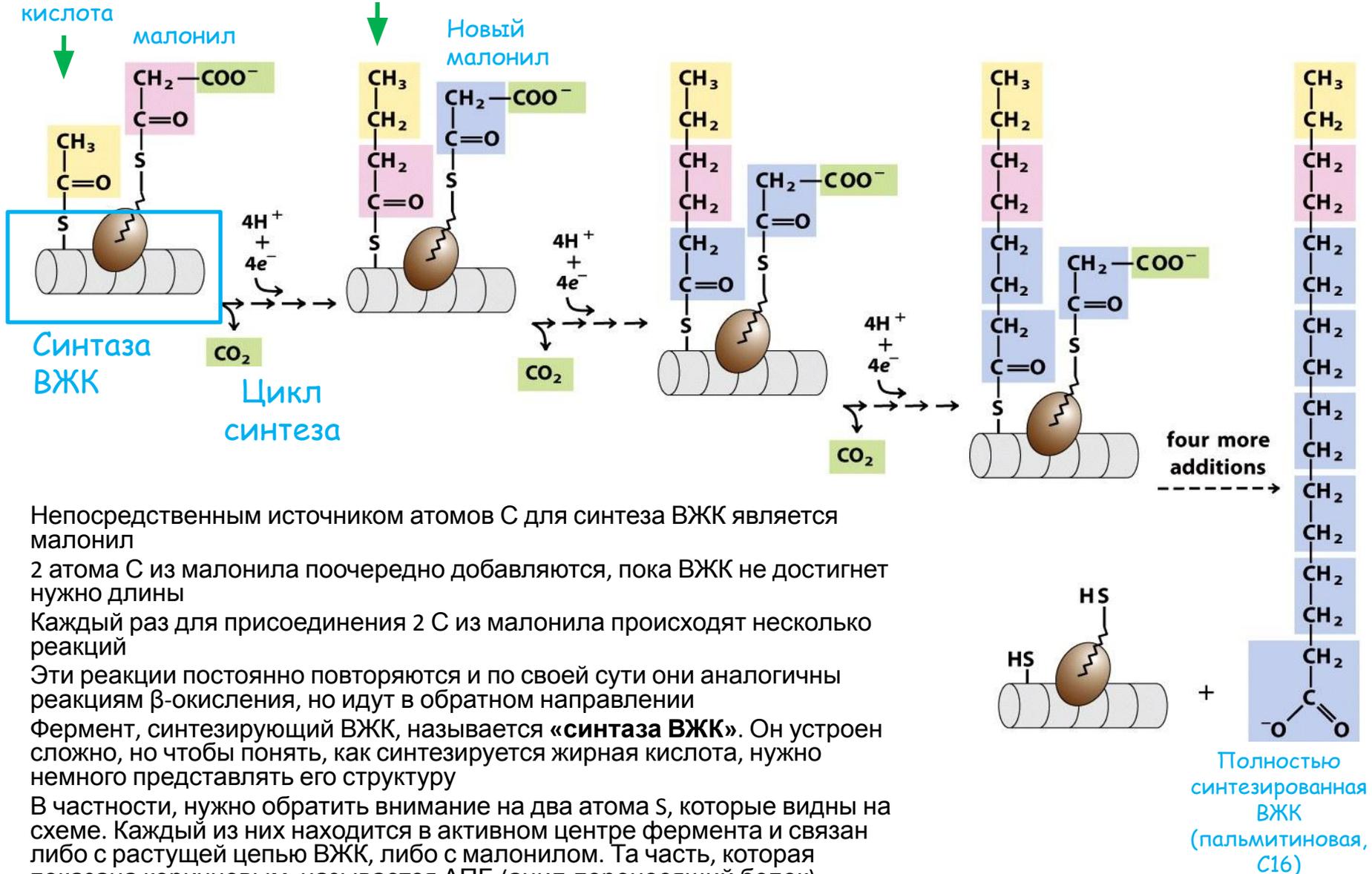


- Функция: запасание энергии
- Локализация в клетке: цитозоль
- Тканевая локализация: все клетки, в особенности печень и адипоциты (жировая ткань)

Общая схема синтеза ВЖК

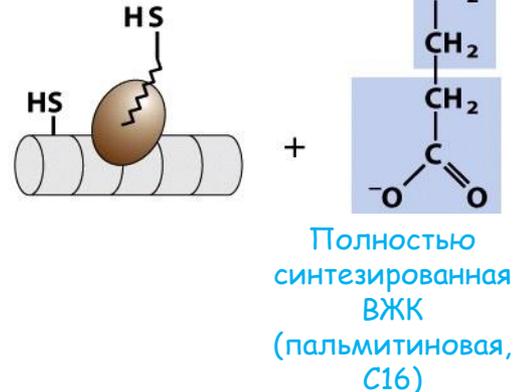
Удлиненная
кислота

Короткая
кислота



- Непосредственным источником атомов С для синтеза ВЖК является малонил
- 2 атома С из малонила поочередно добавляются, пока ВЖК не достигнет нужно длины
- Каждый раз для присоединения 2 С из малонила происходят несколько реакций
- Эти реакции постоянно повторяются и по своей сути они аналогичны реакциям β -окисления, но идут в обратном направлении
- Фермент, синтезирующий ВЖК, называется «**синтаза ВЖК**». Он устроен сложно, но чтобы понять, как синтезируется жирная кислота, нужно немного представлять его структуру

- В частности, нужно обратить внимание на два атома S, которые видны на схеме. Каждый из них находится в активном центре фермента и связан либо с растущей цепью ВЖК, либо с малонилом. Та часть, которая показана коричневым, называется АПБ (ацил-переносящий белок)



Этапы

1. Превращение ацетил-КоА в малонил-КоА (карбоксилирование = присоединение карбоксильной группы):
 - Фермент: ацетил-КоА-карбоксилаза (регуляторный фермент синтеза ВЖК)
 - Кофермент: биотин (витамин Н)
 - Требуется затраты АТФ
2. Присоединение малонил-КоА к растущей цепи жирной кислоты и дальнейшие реакции. Конечный продукт этого этапа – пальмитиновая кислота (С16)
3. Элонгация и десатурация (синтез более длинный и ненасыщенных ВЖК)

1 этап: синтез малонил-КоА

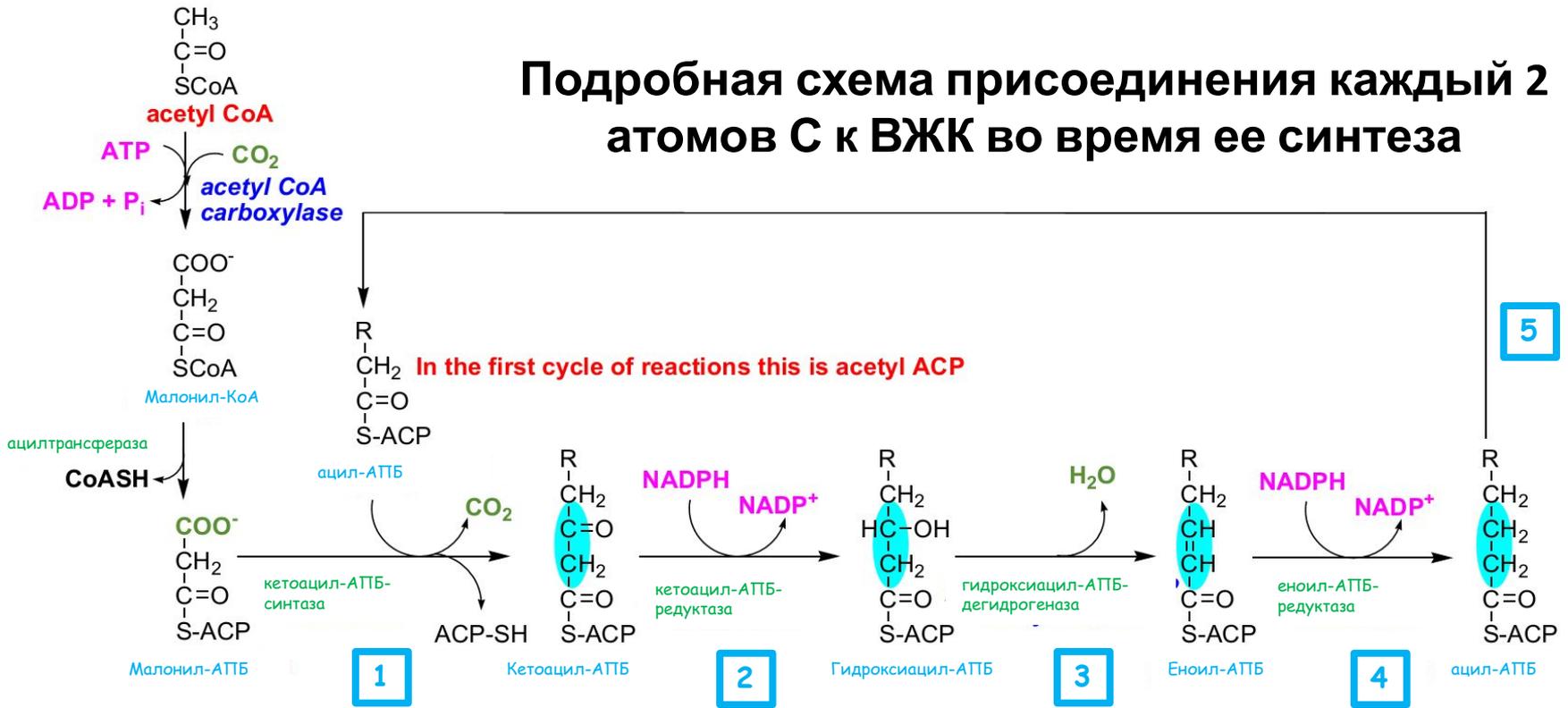


- На следующем этапе малонил-КоА принимает участие в синтезе ВЖК, входя в ее состав
- Любая ВЖК синтезируется путем последовательного присоединения двухуглеродных фрагментов, источниками которых является малонил-КоА
- Поэтому большинство ВЖК в организме содержат четное число атомов С (16, 18, 20, ...)

Присоединение малонил-КоА к растущей цепи жирной кислоты и дальнейшие реакции

- Фермент: **синтаза ВЖК**. Состоит из нескольких доменов, каждый из которых катализирует одну из реакций синтеза ВЖК
- Один из доменов **синтазы ВЖК** называется **АПБ**. АПБ = ацилпереносящий белок. К нему (через атом S) прикреплены промежуточные метаболиты во время синтеза ВЖК.
- Этап включает в себя 4 реакции, которые происходят последовательно (цикл синтеза ВЖК)
- 1 атом C уходит в форме CO₂. Таким образом, присоединяется только 2 атома C
- Последовательность метаболитов:
(Ацетил-КоА → малонил-КоА) → кетоацил-АПБ → оксиацил-АПБ → еноил-АПБ → ацил-АПБ
- После завершения каждого цикла присоединяется еще один малонил-АПБ, и все реакции повторяются
- Синтез останавливается, когда ВЖК достигает длины 16C (то есть конечный продукт синтеза = пальмитиновая кислота. Для ее синтеза необходимо 8 ацетил-КоА)

Подробная схема присоединения каждый 2 атомов С к ВЖК во время ее синтеза



- R – углеводородный хвост кислоты
 - После каждого цикла кислота удлиняется на 2 атома С
 - Поэтому ацил, который получается в конце каждого цикла на 2 атома С длиннее того ацила, который вступил в цикл
1. Новый малонил реагирует с ВЖК, синтезированной в предыдущих циклах. От малонила отщепляется карбоксильная группа (уходит в форме CO₂), а оставшиеся 2 С присоединяются к ВЖК, синтезированной в предыдущих циклах. Образуется промежуточный метаболит – кетоацил-АПБ
 2. Кетоацил восстанавливается до гидроксильной группы – образуется промежуточный метаболит гидроксиацил-АПБ. Используется кофермент НАДФН (из пентозофосфатного пути)
 3. Гидроксильная группа уходит в форме воды, появляется двойная связь. Образуется промежуточный метаболит еноил-АПБ
 4. Двойная связь восстанавливается до полностью насыщенной. Образуется ацил-АПБ, который длиннее исходного на 2 атома С. Используется НАДФН
 5. Ацил снова вступает в цикл удлинения, если только он не достиг 16 атомов С (пальмитиновая кислота). Если же длина составляет 16 атомов С (пальмитат), то ВЖК отделяется от фермента и подвергается элонгации и десатурации другими ферментными системами

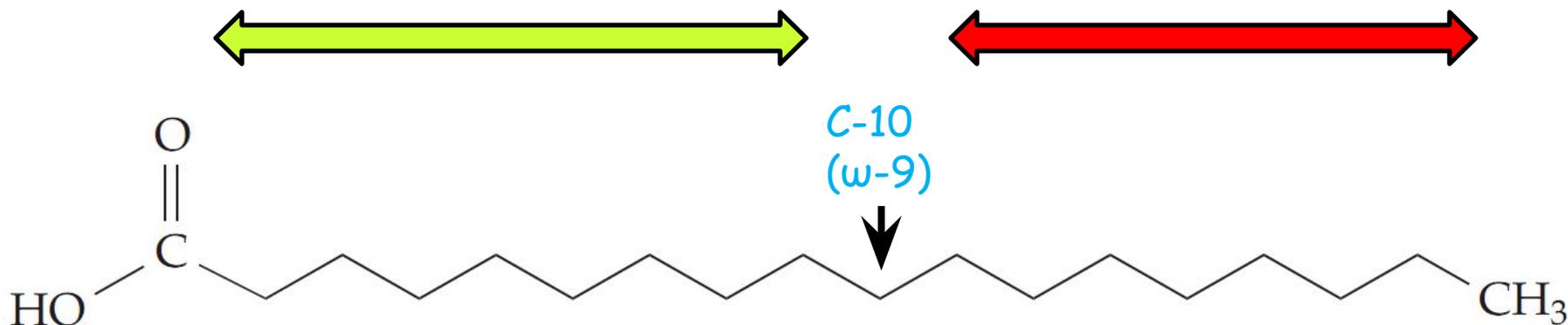
Элонгация и десатурация (синтез более длинных и ненасыщенных ВЖК)

- Элонгация (удлинение) происходит в митохондриях и гладком ЭПР. Химический механизм идентичен синтезу пальмитата
- Десатурация (добавление двойных связей) протекает в гладком ЭПР
- Ферменты млекопитающих не могут ставить двойную связь дальше С-10

Ферменты млекопитающих не могут ставить двойную связь на отрезке между С-10 и дальним концом (ω -концом) ВЖК

Можно поставить двойную связь
в этой части молекулы

Нельзя поставить двойную
связь в этой части молекулы



- млекопитающие (и человек) могут синтезировать только некоторые ненасыщенные ВЖК, а именно те, у которых двойные связи стоят не дальше С-10 (если считать с конца, то этот атом углерода обозначается ω -9)
- остальные жирные кислоты, у которых двойные связи стоят после С-10 (ω -9), мы должны получать с пищей (они называются незаменимые, или витамин F)
- для простоты будем считать, что линолевая, линоленовая и арахидоновая кислоты являются незаменимыми

Дополнение

- Источники ацетил-КоА для синтеза ВЖК
- Источники НАДФ (и сравнение НАДФН и НАДН)

Источники ацетил-КоА для синтеза ВЖК

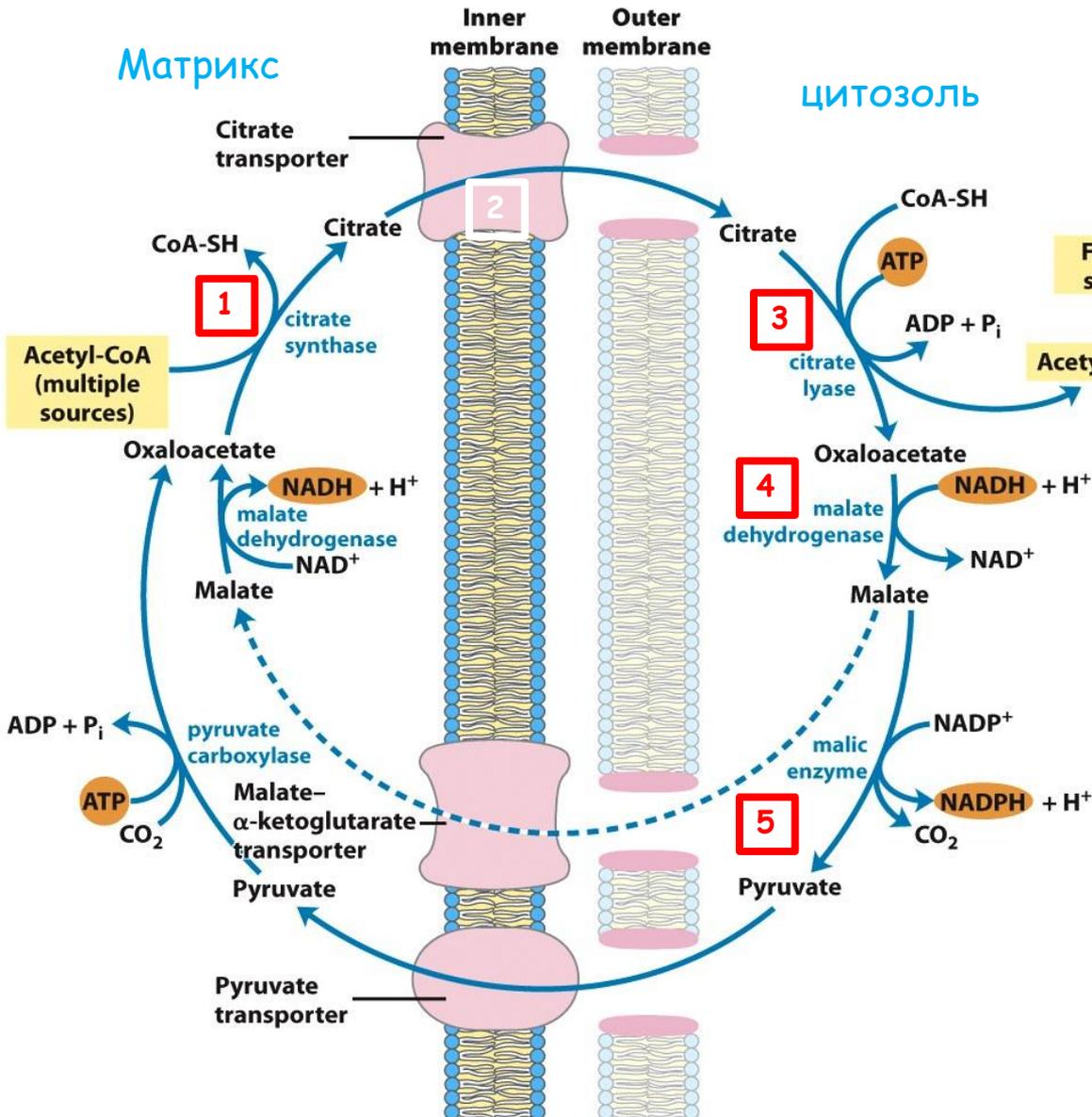
- Откуда такой вопрос? Дело в том, что синтез ВЖК происходит в **цитозоле**, а ацетил-КоА образуется в **митохондри** (основной источник ацетил-КоА здесь – превращение пирувата в ацетил-КоА, а источник пирувата – глюкоза, см. гликолиз)
- Мембрана митохондрии непроницаема для ацетил-КоА. Как ацетил-КоА попасть из митохондрии в цитозоль?
- В мембране митохондрии есть белок-транспортер цитрата. Поэтому ацетил-КоА превращается в цитрат, соединяясь с оксалоацетатом (1-я реакция ЦТК). Но дальше цитрат выходит из митохондрии в цитозоль
- В цитозоле цитрат превращается обратно в оксалоацетат и ацетил-КоА
- Ацетил-КоА идет на синтез ВЖК (и холестерина)
- Оксалоацетат превращается в малат или пируват, которые возвращаются в митохондрию
- Этот цикл называется цитрат-малат-пируватный переносчик (= шунт = челнок)

Цитрат-малат-пируватный переносчик

Двойная мембрана
МИТОХОНДРИИ

Матрикс

ЦИТОЗОЛЬ



1. Синтез цитрата из ацетил-КоА и оксалоацетата в матриксе митохондрии
 2. Перенос цитрата из матрикса в цитозоль
 3. Превращение цитрата обратно в оксалоацетат и ацетил-КоА. Ацетил-КоА идет на синтез ВЖК и холестерина
 4. Превращение оксалоацетата в малат (яблочный фермент, образование НАДФН)
 5. Возвращение малата разными путями обратно в матрикс митохондрии и его превращение в оксалоацетат
- Таким образом, оксалоацетат постоянно возвращается обратно в матрикс митохондрии, а ацетил-КоА – не возвращается
 - Исходно источником

Источники НАДФ (и сравнение НАДФН и НАДН)

Что такое:

- НАДФН = никотинамидадениндинуклеотидфосфат, из витамина РР (никотиновая кислота). От НАДН отличается только наличием фосфатной группы в структуре

Источники:

- НАДФН (восстановленная форма) образуется в пентозофосфатном пути (а также при работе цитрат-малат-пируватного переносчика)

Функция:

- НАДФН используется в реакциях образования сложных веществ из более простых (анаболизм), например в синтезе ВЖК или холестерина из ацетил-КоА
- НАДФН участвует в защите клетки от активных форм кислорода

Сравнение с НАДН:

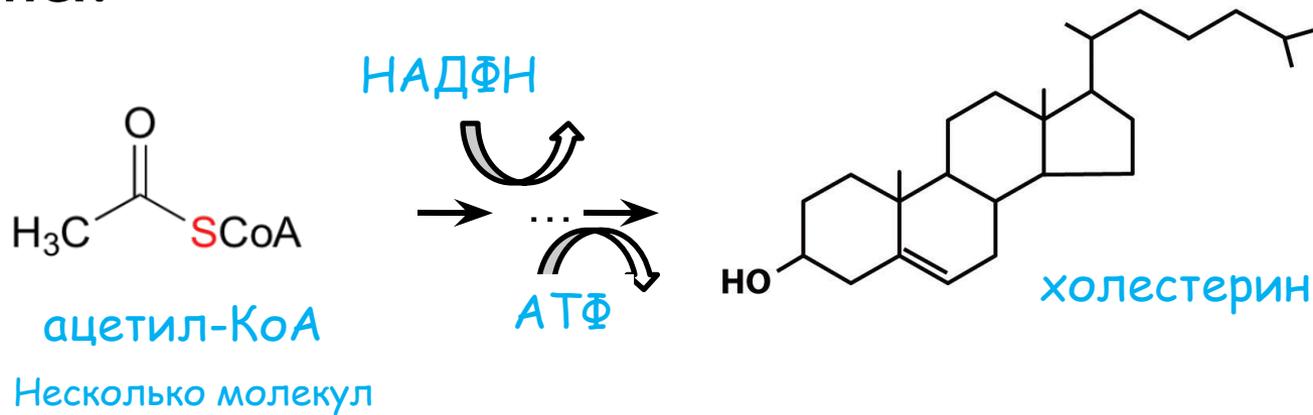
- В отличие от НАДФН, НАДН используется в реакциях распада сложных веществ до более простых (катаболизм), например в гликолизе, ЦТК, β -окислении

Сравнение β -окисления и синтеза ВЖК

	В-окисление	Синтез ВЖК
локализация	Матрикс митохондрий	цитозоль
Коферменты (и витамины)	ФАДН ₂ (В ₂ = рибофлавин) НАДН (РР = никотиновая) КоА (В ₃ = пантотеновая) карнитин	Биоцитин (биотин = Н) НАД Φ Н (В ₂ = рибофлавин) КоА (В ₃ = пантотеновая)
Последовательность метаболитов	Ацил-КоА → еноил-КоА → гидроксиацил-КоА → кетоацил-КоА → ацетил-КоА	Ацетил-КоА → малонил-КоА → кетоацил-АПБ → оксиацил-АПБ → еноил-АПБ → ацил-АПБ
Ферменты – особенности структуры	Отдельные белки	Один белок, имеющий несколько активных центров и катализирующий все реакции

СИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРИНА

- Схема:



- Функция: синтез холестерина (входит в состав мембран, предшественник стероидных гормонов, желчных кислот, витамина D)
- Локализация в клетке: цитозоль
- Тканевая локализация: наиболее интенсивно в печени, кишечнике, половых железах

Основной принцип

- Последовательное соединение молекул, содержащих небольшое количество атомов С
- На каждом этапе количество атомов С в молекулах становится все больше
- В итоге из ацетила (2С) получаем большую молекулу холестерина (27С)

4 этапа синтеза холестерина

1. Синтез мевалоновой кислоты

- Исходное вещество – ацетил-КоА
- Используется НАДФН
- Регуляторный фермент – ГМГ-КоА-редуктаза (регулируется концентрацией холестерина)
- До получения мевалоновой кислоты этот этап полностью совпадает с синтезом кетоновых тел (который происходит в митохондриях, а не в цитозоле)

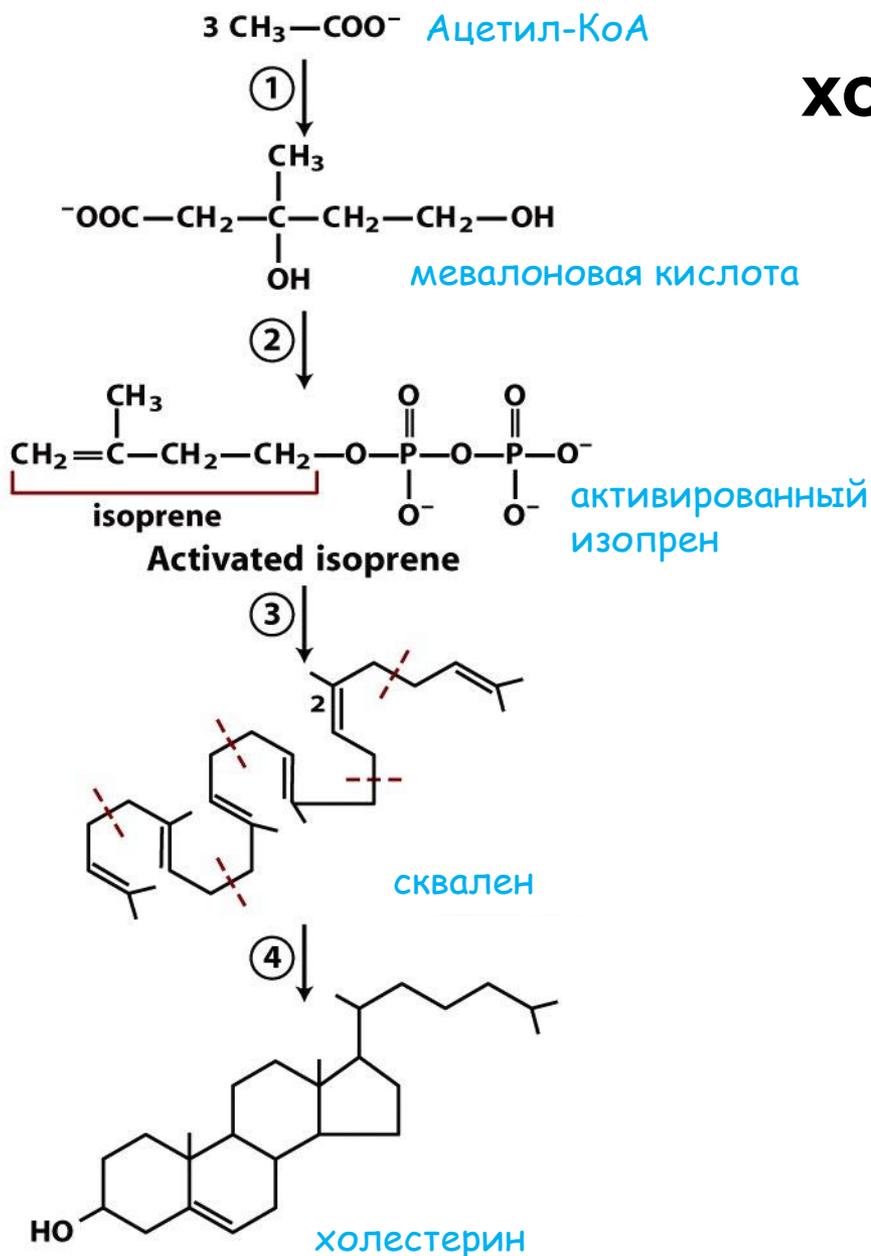
2. Синтез активированного изопрена (изопентенилпирофосфат)

- На этой стадии используется АТФ
- Из активированного изопрена также синтезируются изопреноиды (= терпены = терпеноиды): витамины А, Е, К, кофермент Q

3. Синтез сквалена

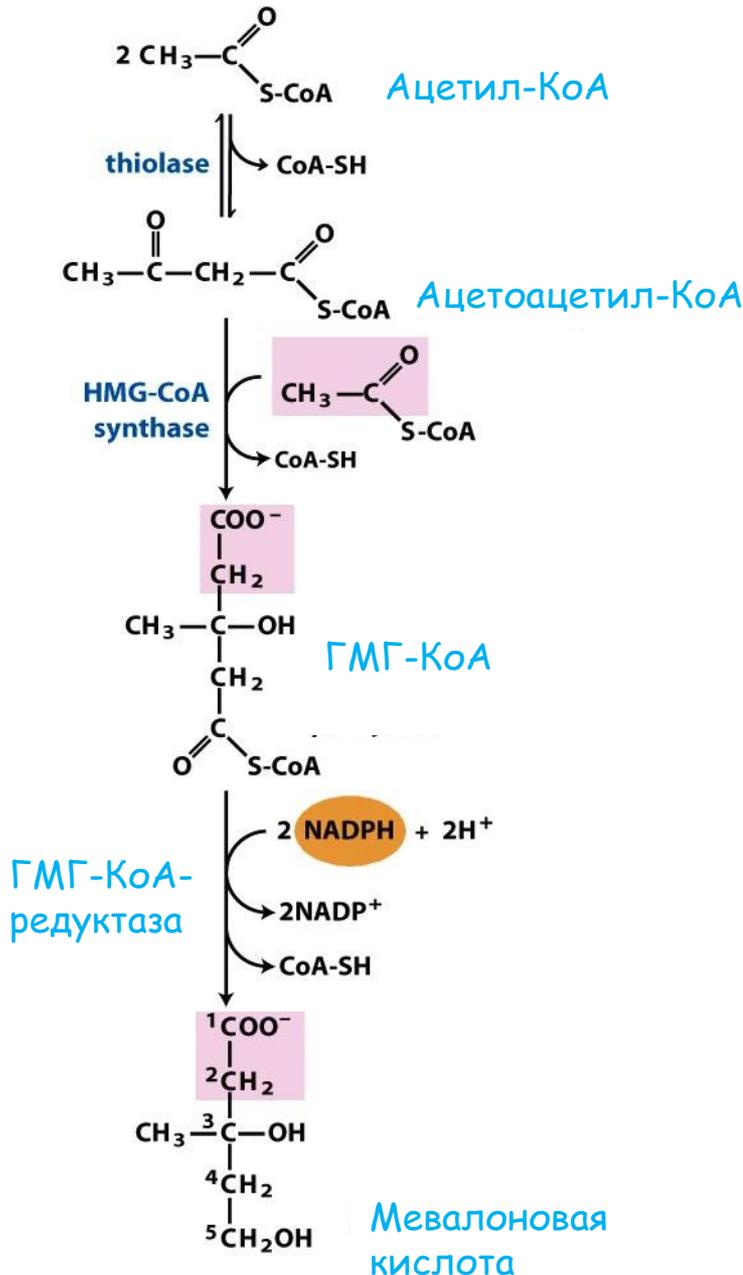
4. Циклизация сквалена с образованием ланостерола (1-й циклический продукт в синтезе холестерина) и, затем, холестерина

Этапы синтеза холестерина: конечные продукты 4 этапов



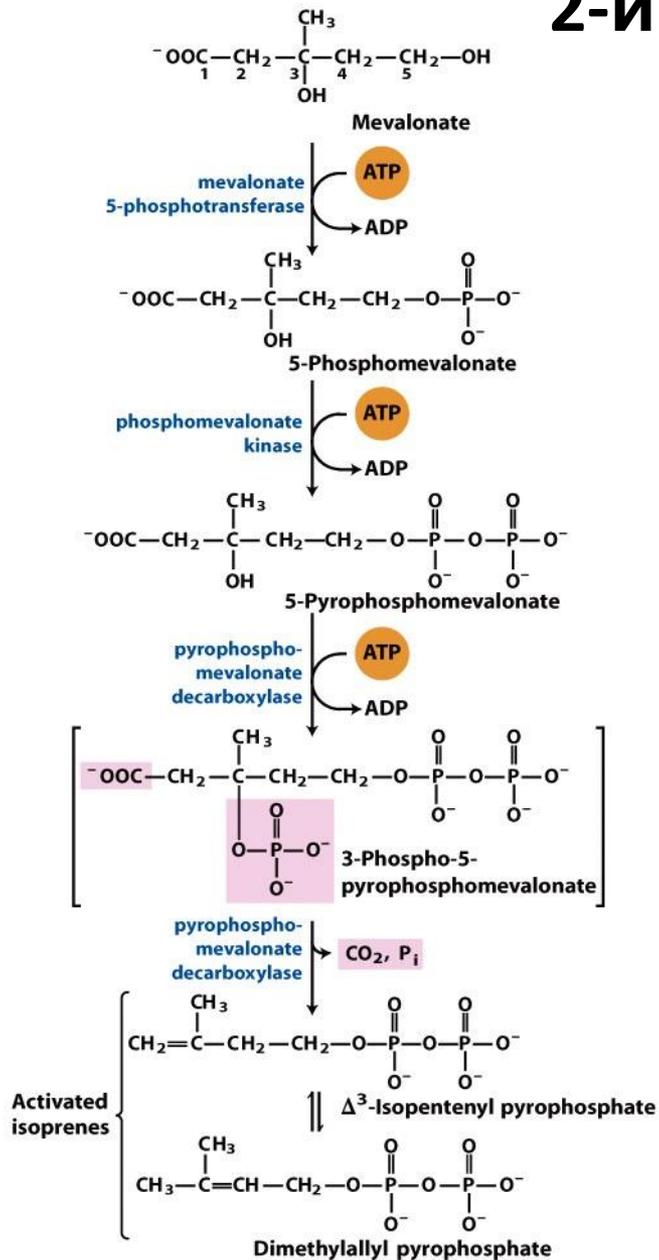
1. Синтез мевалоновой кислоты из ацетил-КоА
2. Синтез активированного изопрена (изопентенилпирофосфат)
3. Синтез скавалена
4. Циклизация скавалена и в конечном итоге образование холестерина

1-й этап: синтез мевалоновой кислоты



- В первых двух реакциях 3 молекулы ацетил-КоА соединяются между собой (эти две реакции такие же, как и в синтезе кетоновых тел)
- В результате образуется ГМГ-КоА
- ГМГ-КоА восстанавливается до мевалоновой кислоты
 - Фермент: ГМГ-КоА-редуктаза (регуляторный)
 - Кофермент: НАДФН

2-й этап: синтез активированного изопрена

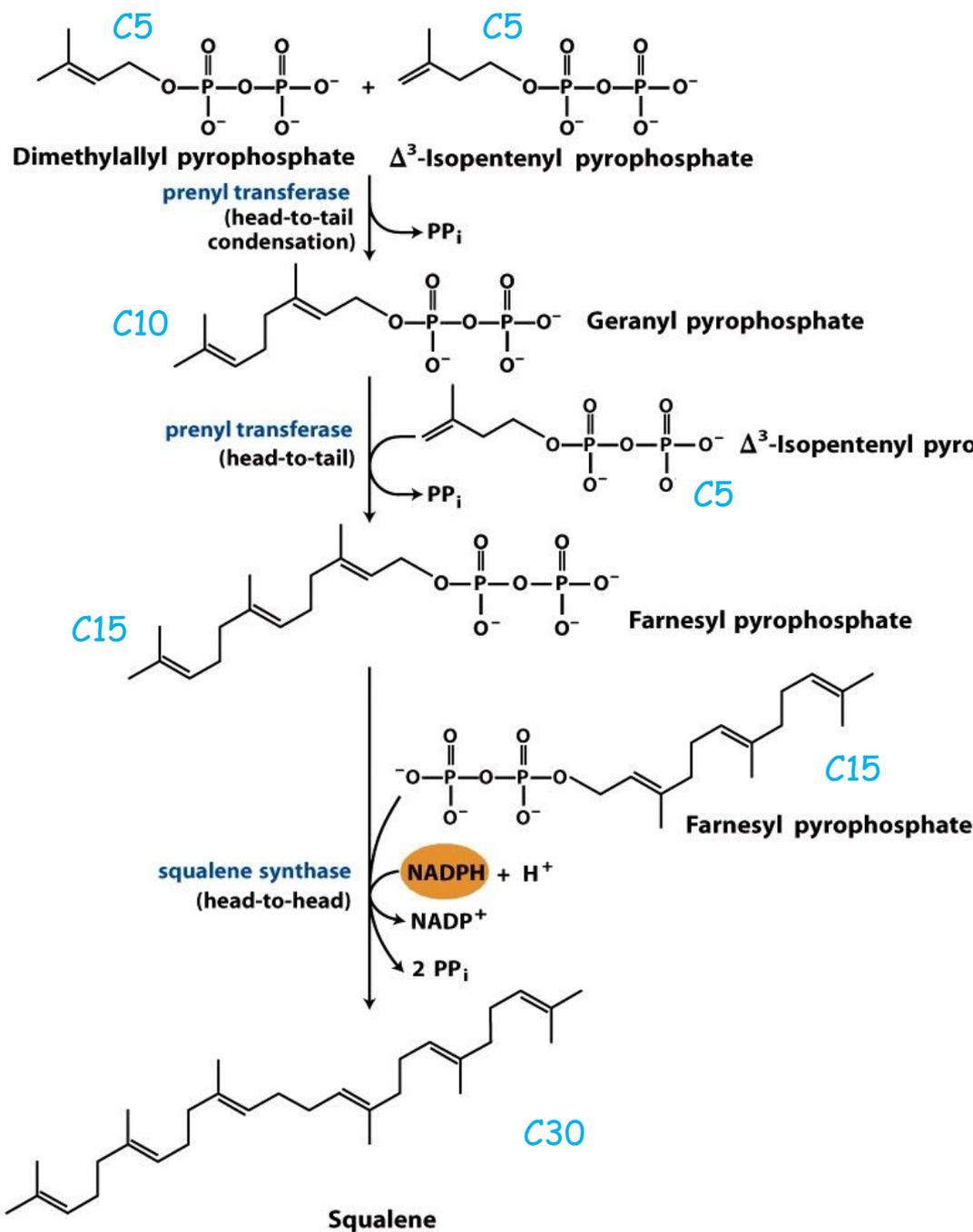


- Обратите внимание на затраты АТФ
- Посмотрите на структуру двух конечных метаболитов (они оба важны и могут превращаться один в другой в простой реакции изомеризации)
- Оба активированных изопрена содержат по 5 атомов С (С5 на следующей схеме)

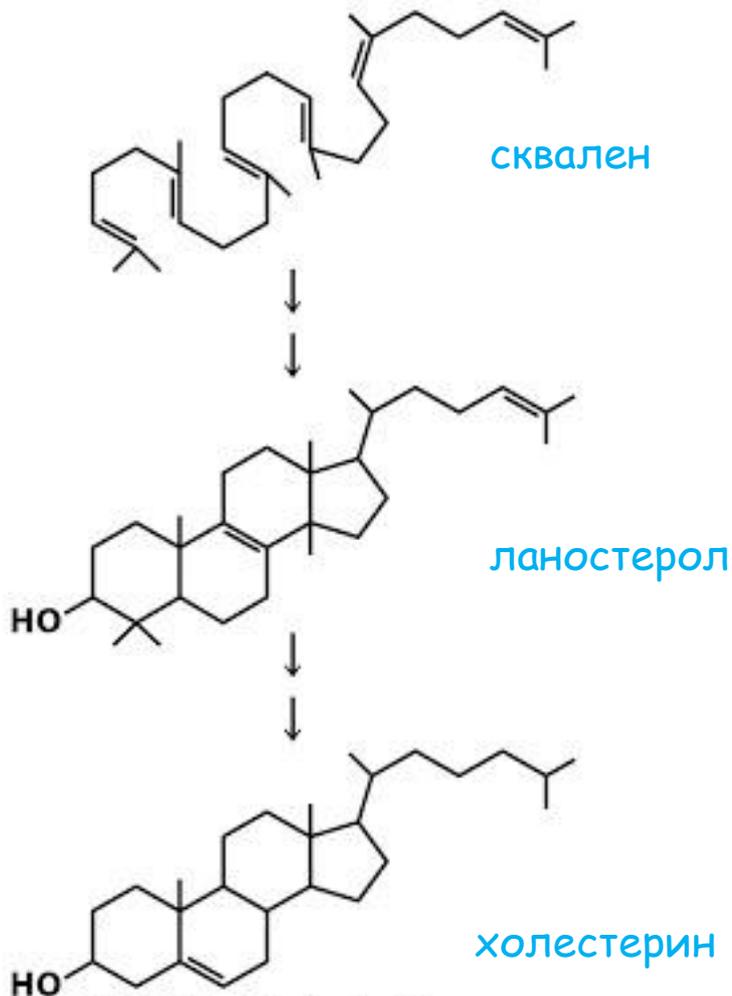
3-й этап: синтез

СКВАЛЕНА

- Благодаря наличию пирофосфатов в каждой из молекул, сначала происходит объединение двух молекул активированного изопрена (конденсация)
- В результате образуется молекула геранилпирофосфата: $C5 + C5 = C10$
- Снова, благодаря пирофосфатам, один геранилпирофосфат конденсируется с одним активированным изопреном с образованием фарнезилпирофосфата: $C10 + C5 = C15$
- И снова, благодаря пирофосфатам, два фарнезилпирофосфата конденсируются и дают сквален: $C15 + C15 = C30$
- Сквален длинный, нециклический, местами разветвленный



4-й этап: циклизация сквалена, образование ланостерола и, затем, холестерина

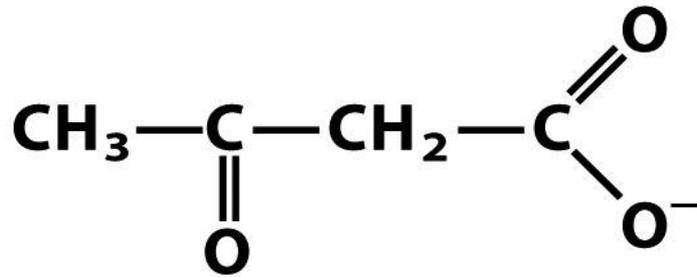


- От сквалена до ланостерола – две реакции
- Сначала сквален окисляется, а затем циклизуется с образованием ланостерола
- Циклизацию катализирует один фермент, он не отпускает свой субстрат до тех пор, пока не образуются все 4 цикла ланостерола
- Для образования холестерина из ланостерола необходимо примерно 20 реакций

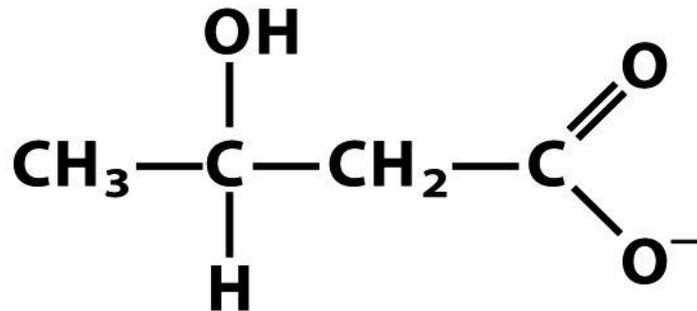
КЕТОНОВЫЕ (АЦЕТОНОВЫЕ) ТЕЛА

Структуры

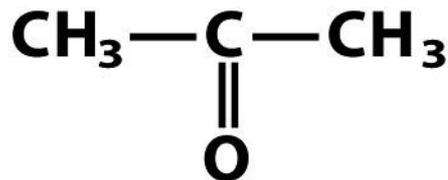
КЕТОНОВЫХ ТЕЛ



Ацетоацетат
(ацетоуксусная кислота)



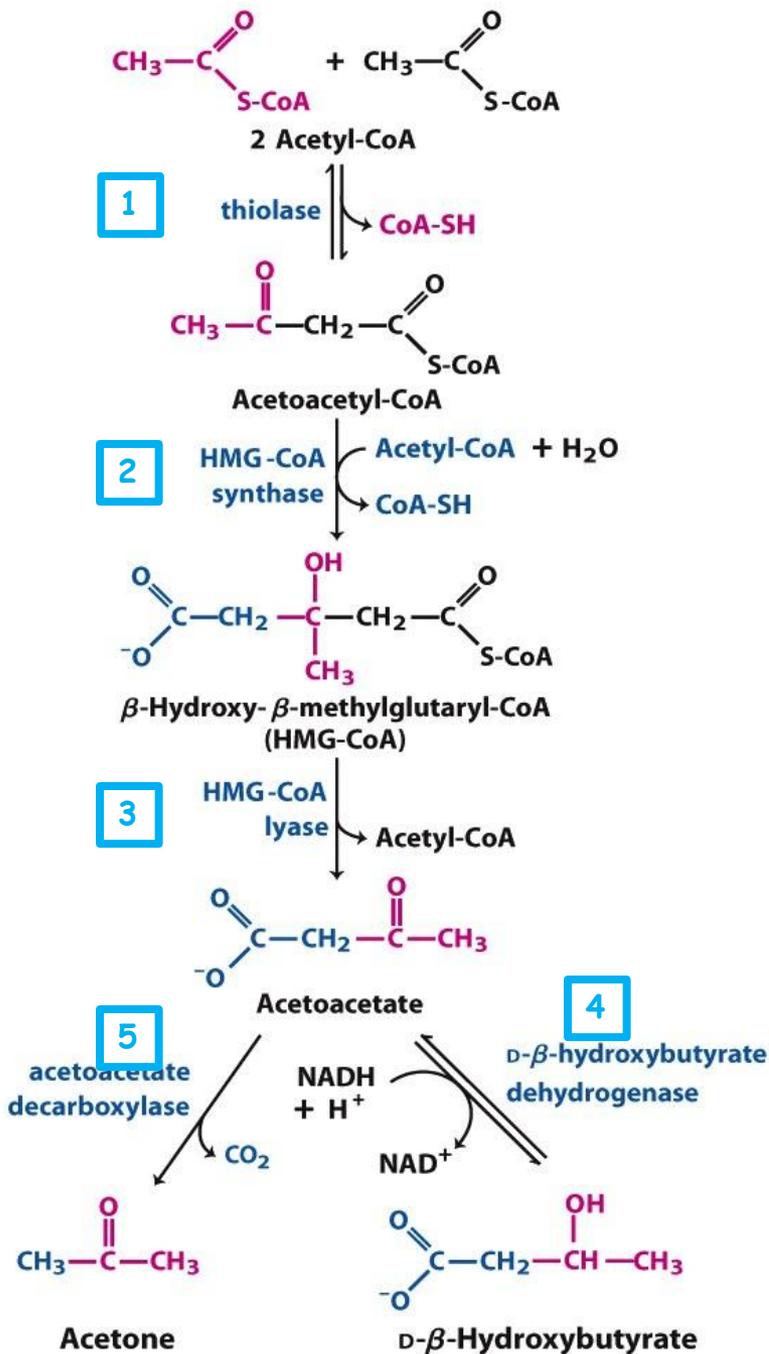
β -гидроксибутират
(β -гидроксимасляная кислота)



Ацетон

- Ацетоацетат и гидроксибутират могут обратимо превращаться друг в друга в одну реакцию. Принципиальной разницы в функции между этими двумя веществами нет
- Ацетон образуется из ацетоацетата в крови без участия ферментов (неферментативно)
- Ацетон не может использоваться организмом, выдыхается легкими (на самом деле это упрощенная картина, он используется, но это за пределами курса общей биохимии)
- По сути ацетоацетат и гидроксибутират состоят из 2 молекул ацетила и являются транспортной формой ацетила в крови

Синтез кетоновых тел



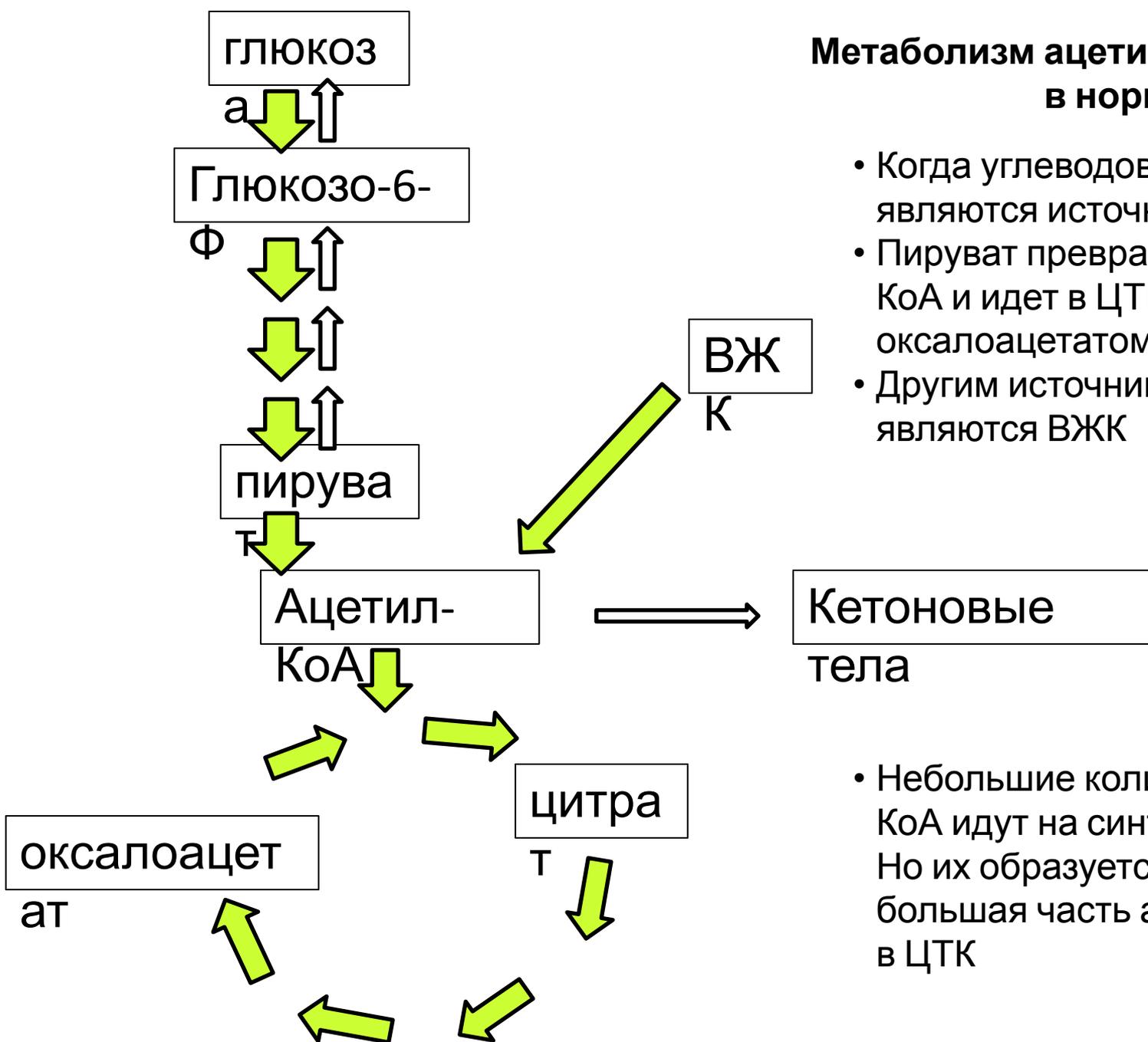
1. Две молекулы ацетил-КоА конденсируются с образованием ацетоацетил-КоА
2. К нему присоединяется третья молекула ацетил-КоА, образуется ГМГ-КоА (см. синтез холестерина)
3. ГМГ-КоА превращается в ацетоацетат (не мевалоновая кислота, как в синтезе холестерина, так как здесь работает другой фермент)
4. Ацетоацетат превращается в гидоксибутират
5. Ацетоацетат превращается в ацетон

Условия образования кетоновых тел в печени

- Усиление β -окисления приводит к образованию большого количества ацетил-КоА
- Так как при голодании и сахарном диабете усиливается глюконеогенез из оксалоацетата, то в печени устанавливается дефицит оксалоацетата
- Из-за этого ацетил-КоА не может вступить в ЦТК (т.к. 1-я реакция – это соединение ацетил-КоА с оксалоацетатом, а он в дефиците)
- Поэтому ацетил-КоА идет на синтез кетоновых тел

Метаболизм ацетил-КоА в печени в норме

- Когда углеводов достаточно, они являются источником пирувата
- Пируват превращается в ацетил-КоА и идет в ЦТК, соединяясь с оксалоацетатом
- Другим источником ацетил-КоА являются ВЖК

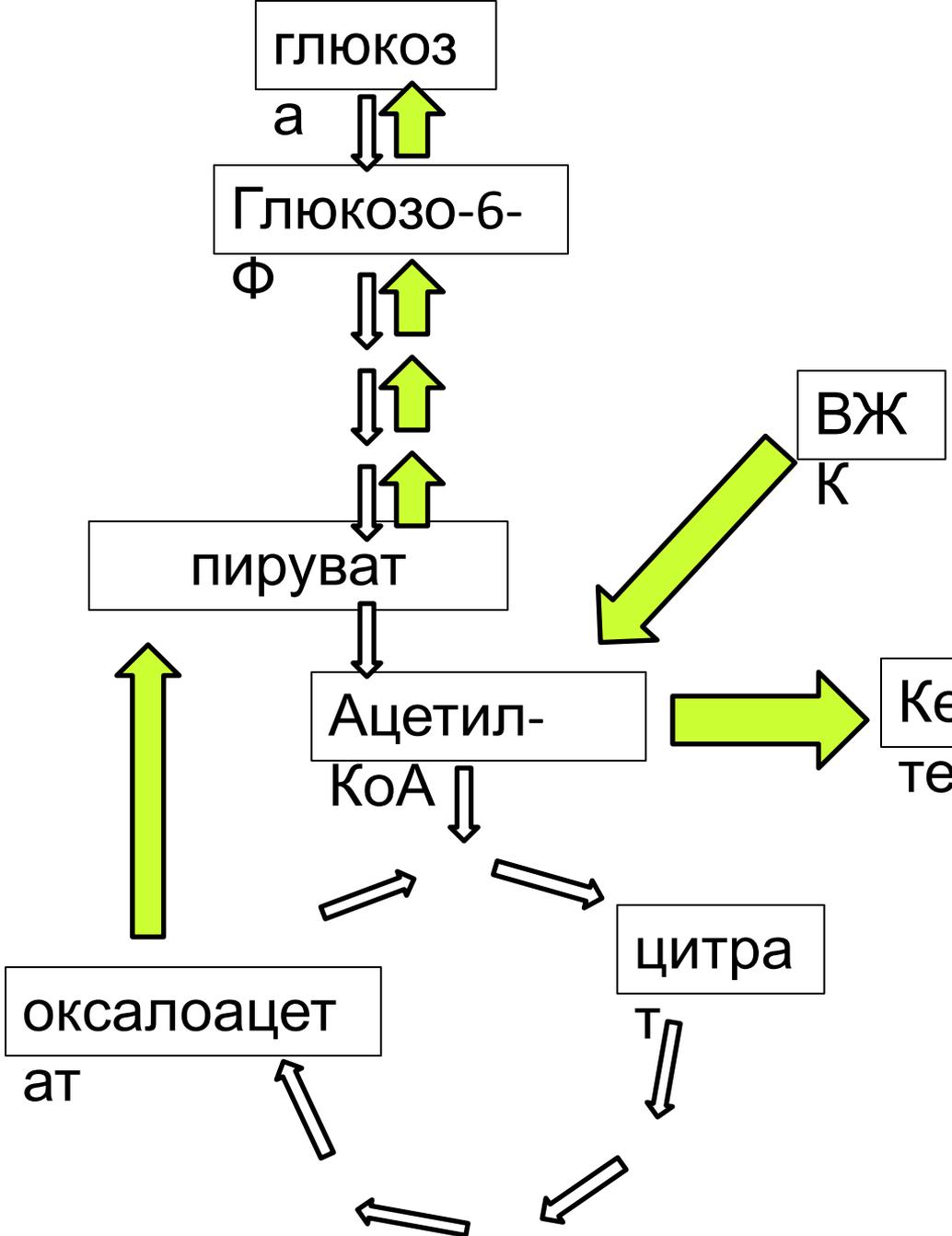


- Небольшие количества ацетил-КоА идут на синтез кетоновых тел. Но их образуется немного, так как большая часть ацетил-КоА уходит в ЦТК

Метаболизм ацетил-КоА в печени при голодании и сахарном диабете

- Когда углеводов мало, в печени запускается глюконеогенез, в процессе которого используется оксалоацетат
- Недостаток оксалоацетата в ЦТК приводит к тому, что весь образующийся ацетил-КоА не может вступить в ЦТК

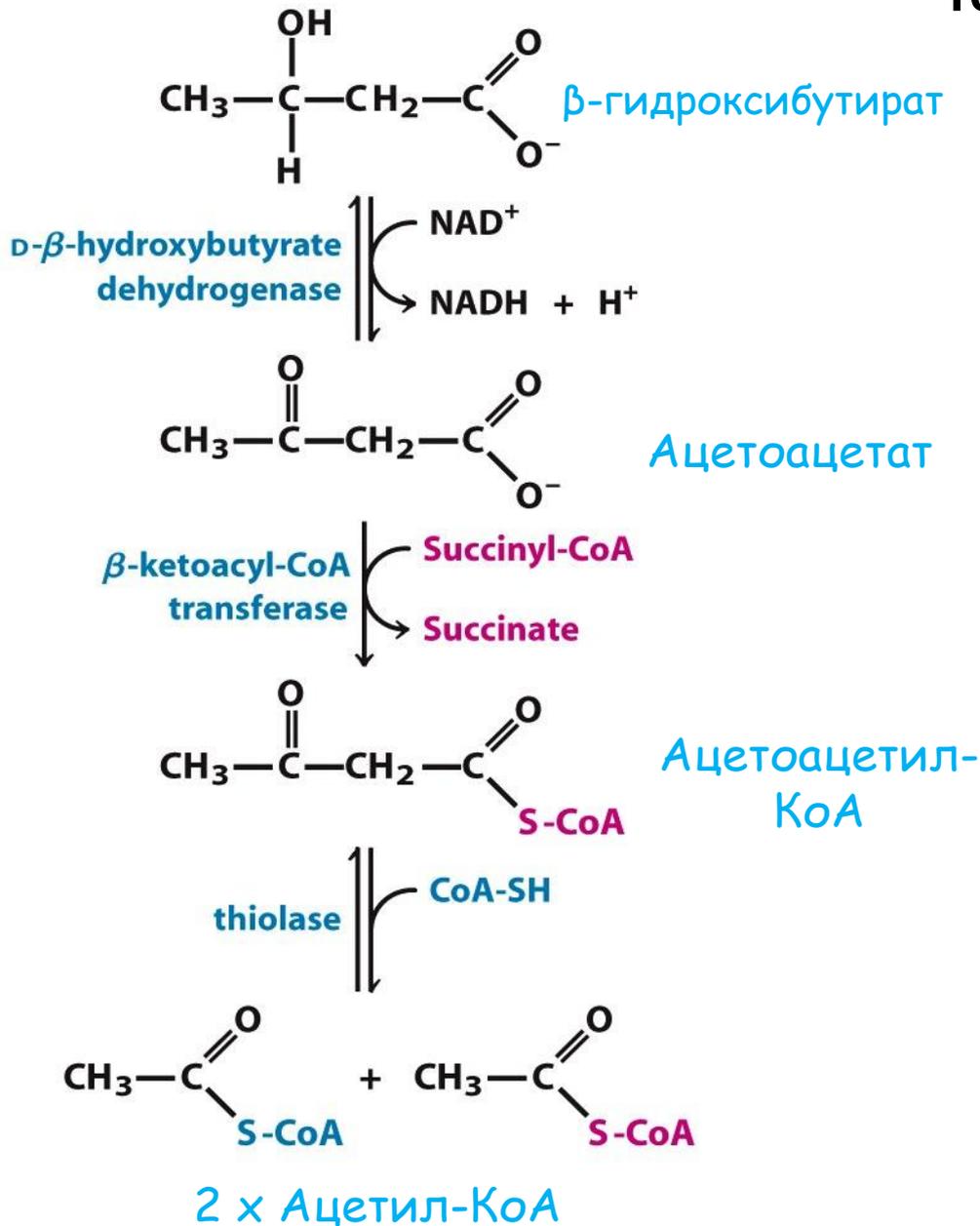
- В то же время, ВЖК интенсивно окисляются и дают много ацетил-КоА (так как при недостатке углеводов ВЖК становятся основным источником энергии)
- Поэтому избыток ацетил-КоА идет на синтез кетоновых тел. Теперь их образуется много, так как большая часть ацетил-КоА не может войти в ЦТК



Использование кетоновых тел

- Из печени кетоновые тела (ацетоацетат и β -гидроксибутират) выделяются в кровь
- В крови ацетоацетат может неферментативно (без участия фермента) превратиться в ацетон (не используется, выдыхается)
- Кетоновые тела попадают в ткани (сердце, мышцы, мозг) и там превращаются обратно в ацетил-КоА
- Ацетил-КоА идет в ЦТК и дает энергию

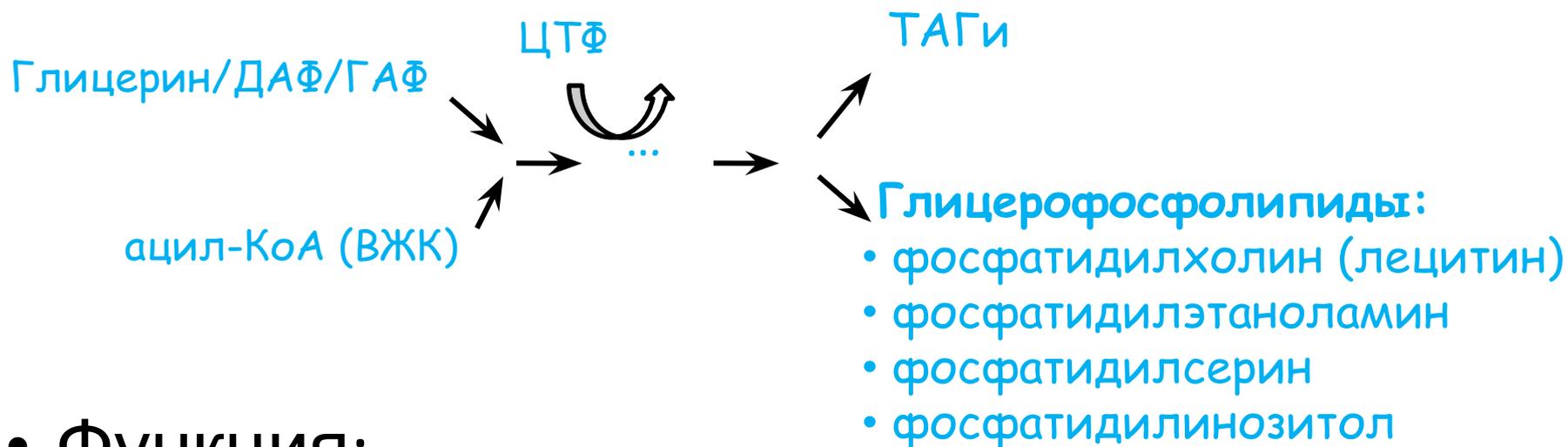
Реакции превращения кетоновых тел в ацетил-КоА (использование кетоновых тел в качестве источников энергии)



- Кетоновые тела поступают в клетку (сердечная или скелетная мышца, мозг)
- Здесь они могут превращаться друг в друга
- Ацетоацетат в два этапа разбивается на 2 молекулы ацетил-КоА:
 - Сначала образуется ацетоацетил-КоА
 - Затем ацетоацетил-КоА разрывается на 2 молекулы ацетил-КоА
- Ацетил-КоА идет в ЦТК, где окисляется и дает

**СИНТЕЗ
ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДОВ И
ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ**

- Схема:



- Функция:

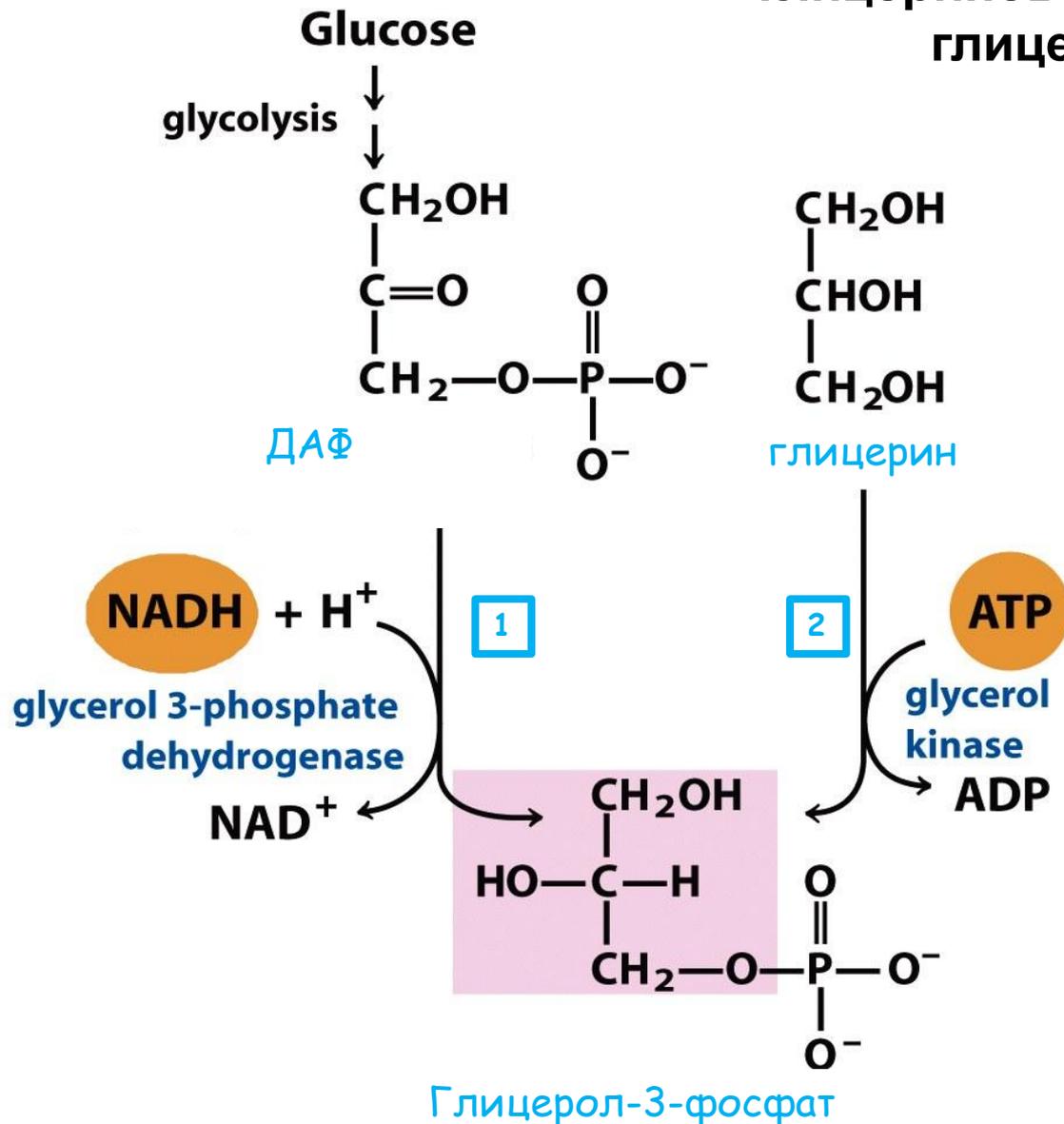
- Запасающая (ТАГи)
- Синтез мембранных липидов

- Локализация в клетке: цитозоль

- Тканевая локализация: все ткани

- Источники глицериновой части в молекулах глицеролипидов:
 - Глицерин (только в печени, где он может быть фосфорилирован глицеролкиназой)
 - ДАФ или ГАФ из гликолиза (в жировой ткани)
- Промежуточными веществами в синтезе ТАГ и глицерофосфолипидов являются фосфатидная кислота и ДАГ (диацилглицерол)
- Для активации полярных групп (этанолamina или холина) перед их присоединением к липиду нужен ЦТФ (цитидинтрифосфат): сначала образуются ЦДФ-холин или ЦДФ-этаноламин
- Фосфатидилэтаноламин может метилироваться (3 раза, донором метильной группы является S-аденозилметионин = SAM), превращаясь в фосфатидилхолин
- В составе фосфатидилхолина и фосфатидилэтанолamina холин и этаноламин могут меняться на серин. Получается фосфатидилсерин. Реакция замены обратима

Первый этап синтеза: образование глицериновой части молекул ТАГов и глицерофосфолипидов



- Возможны 2 способа:
 1. ДАФ (метаболит гликолиза) превращается сразу в глицерол-3-фосфат. Этот способ работает во всех тканях
 2. Глицерин, получающийся при гидролизе глицеролипидов, может фосфорилироваться. Это происходит только в печени, так как только там есть фермент глицеролкиназа
- Образовавшийся глицерол-3-фосфат используется как непосредственный источник глицериновой части в молекулах

Второй этап синтеза:

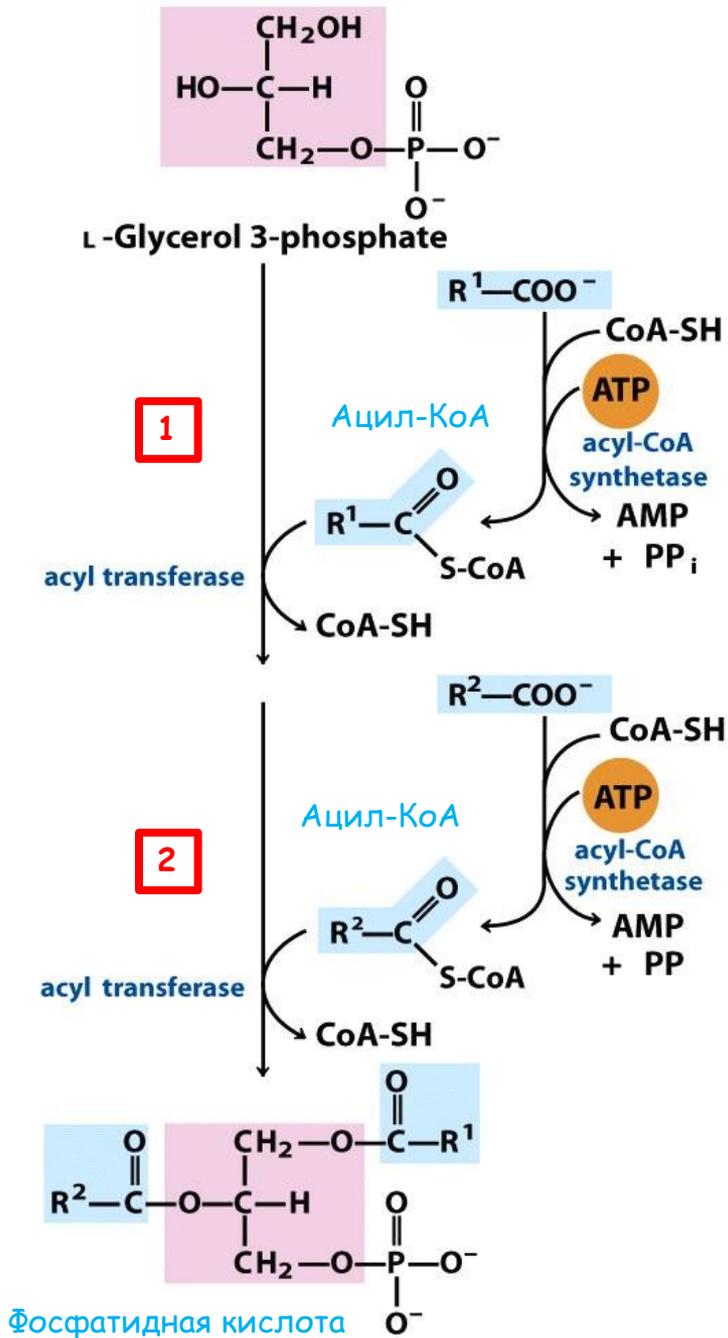
образование фосфатидной

КИСЛОТЫ

1. Присоединение к глицерол-3-фосфату первой ВЖК. В клетке ВЖК предварительно соединяется с КоА (активируется), то есть образуется ацил-КоА. На рисунке R = углеводородный хвост кислоты

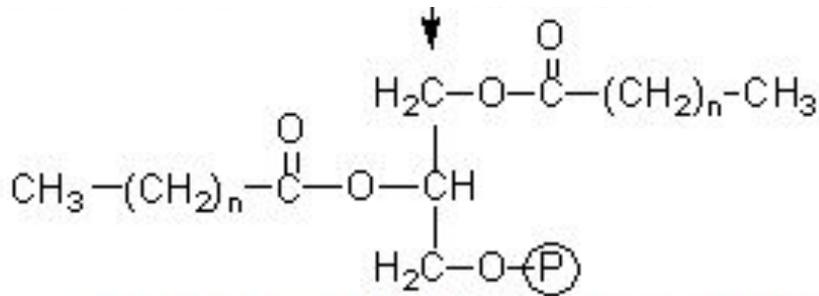
2. Присоединение к глицерол-3-фосфату второй ВЖК

- В результате получается фосфатидная кислота



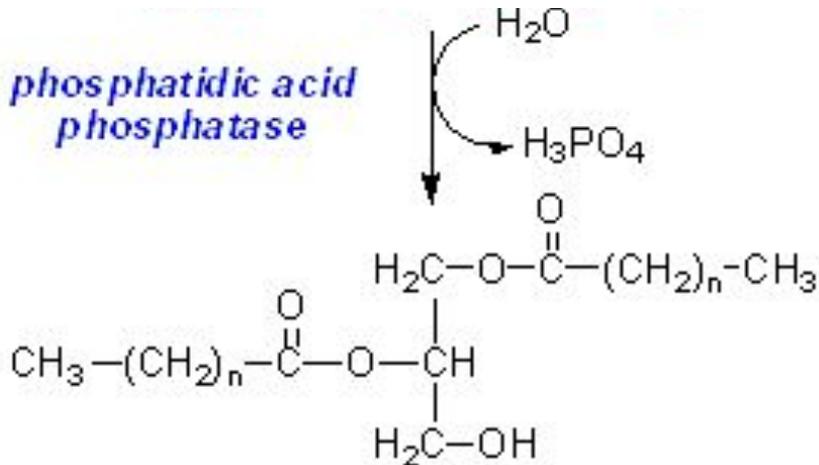
Фосфатидная кислота

Третий этап: превращение фосфатидной кислоты в ДАГ



Фосфатидная кислота

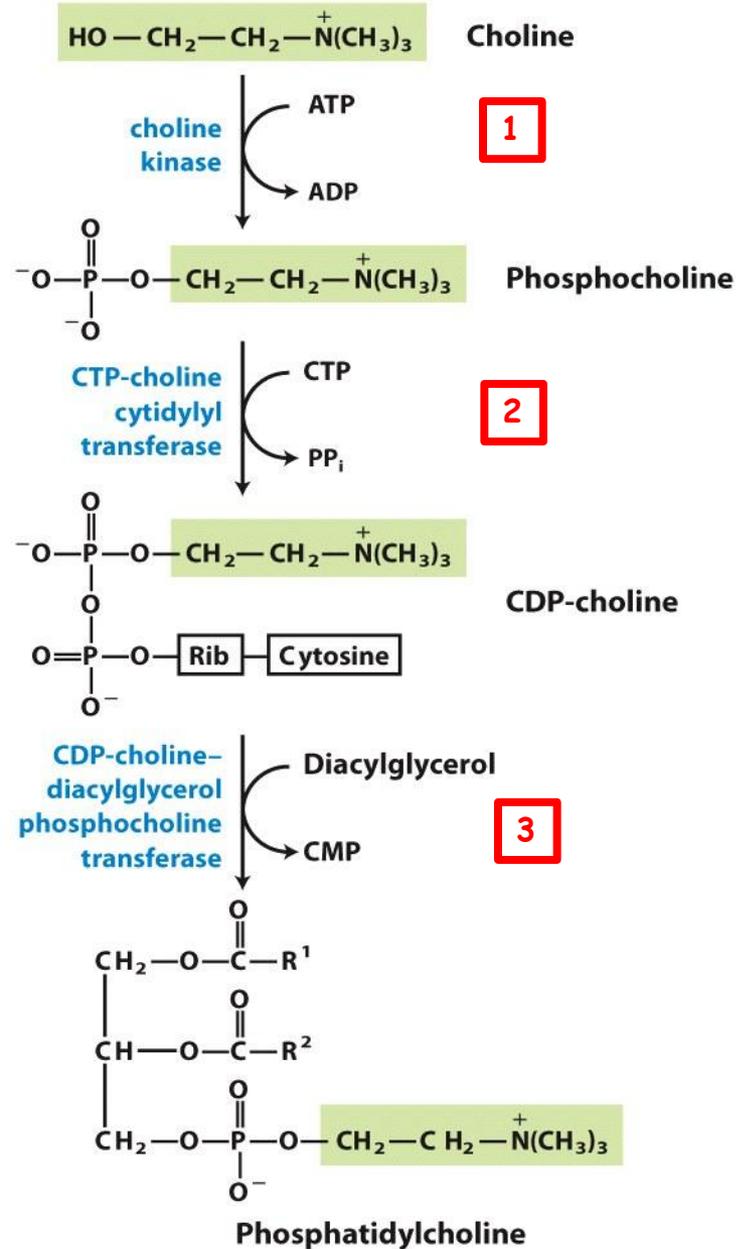
*phosphatidic acid
phosphatase*



ДАГ (диацилглицерол)

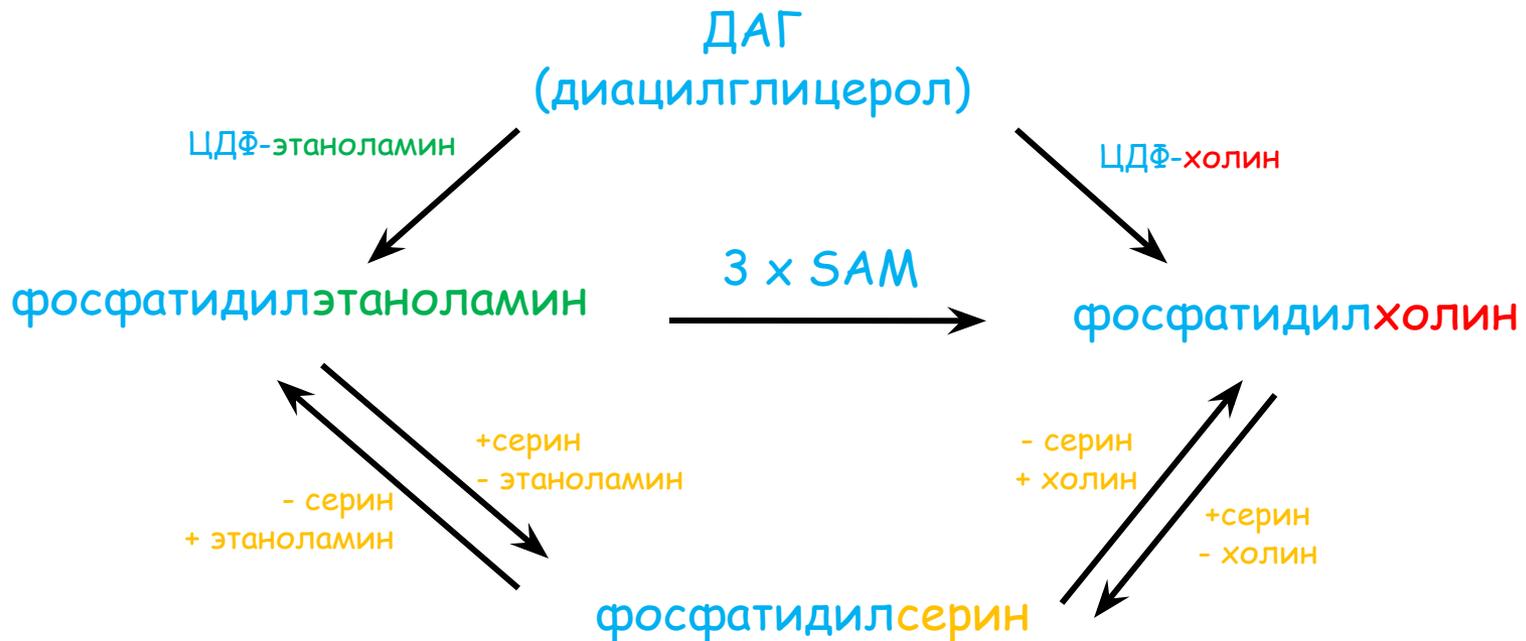
- От фосфатидной кислоты отщепляется фосфат, что приводит к образованию ДАГ (диацилглицерол)
- Далее ДАГ может использоваться двумя способами. Из него могут синтезироваться:
 - ТАГи. Для этого нужно к свободной ОН-группе добавить еще одну ВЖК (реакция, аналогичная присоединению первых двух ВЖК)
 - Глицерофосфолипиды (см. следующий слайд). Для этого нужно к ОН-группе присоединить полярную группу (холин / этаноламин) с фосфатом

Раздвоение метаболического пути: синтез ТАГов и глицерофосфолипидов



- Для того, чтобы полярная группа (холин / этаноламин) присоединилась, сначала происходит ее активация
1. Для этого холин / этаноламин фосфорилируются
 2. Затем к ним присоединяется цитидиновый нуклеотид (реакция с ЦТФ)
 3. Наконец, с активированной полярной группой реагирует ДАГ (см. его образование на предыдущем слайде)
- Таким образом, получается глицерофосфолипид. Реакции для холина и этаноламина аналогичны
 - Обратите внимание на участие нуклеотида (ЦТФ) в процессе синтеза фосфолипидов

Общая (упрощенная) схема образования глифорофосфолипидов, начиная с ДАГ



1. К ДАГу присоединяется этаноламин или холин (из соответствующих предшественников), образуются фосфатидилхолин и фосфатидилэтанолламин
2. Фосфатидилэтанолламин метилируется (источником метильных групп служит S-аденозилметионин, см. лекции по метаболизму аминокислот), образуется фосфатидилхолин
3. Холин и этаноламин могут быть заменены на серин, получается фосфатидилсерин
 - Таким образом, есть несколько путей образования каждого из

ТРАНСПОРТ ЛИПИДОВ В ОРГАНИЗМЕ

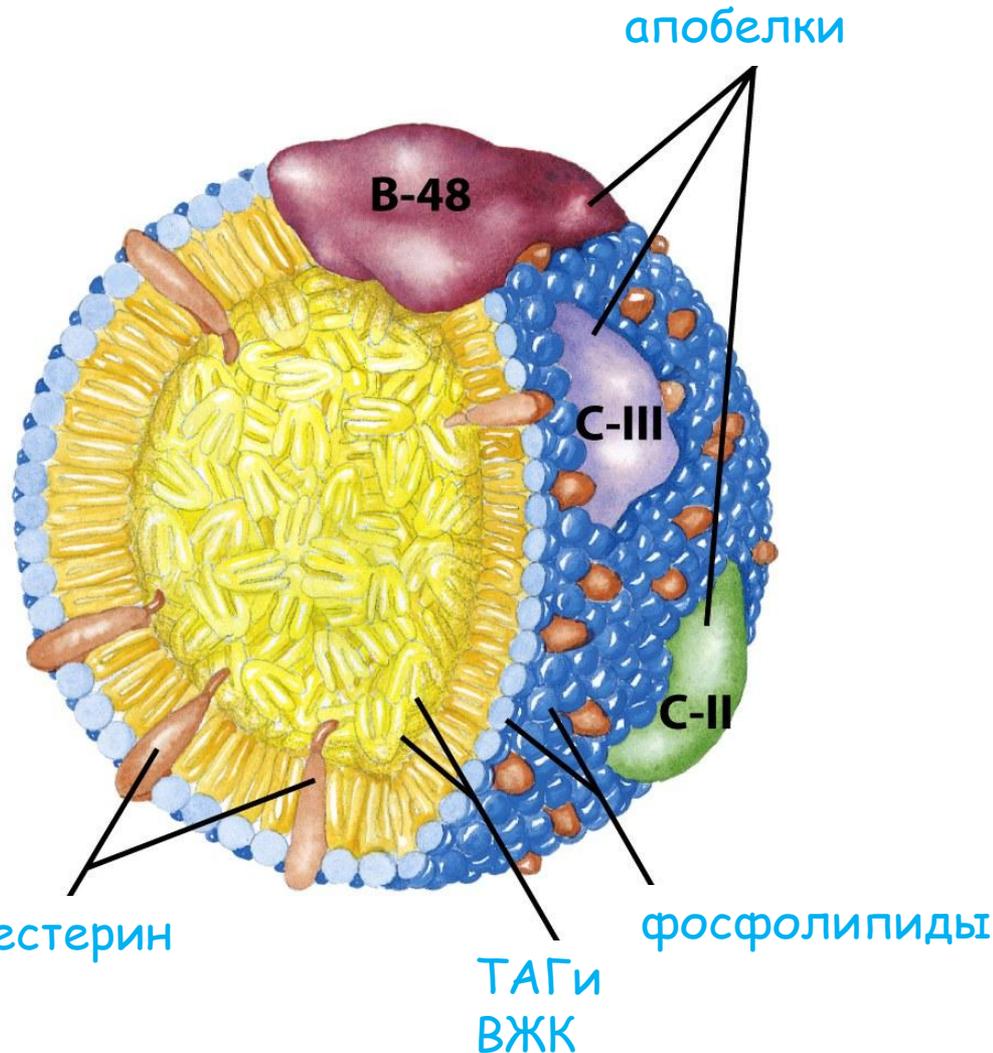
Липопротеины (ЛП)

- Простые липиды, например ВЖК, могут транспортироваться в крови в комплексе с альбумином. Но для транспорта большого количества липидов такой вариант не подходит
- Так как липиды нерастворимы в сыворотке крови, то и простой выброс их из органа в кровь не позволит эффективно их транспортировать
- Поэтому из липидов сначала (в клетках, где они синтезированы) образуются специальные частицы – ЛП
- Они хорошо растворимы в сыворотке крови благодаря своей структуре

Структура ЛП

- По форме – везикулы (пузырьки, шарики)
- Снаружи – оболочка из одного слоя фосфолипидов (полярная часть смотрит наружу, гидрофобные хвосты - внутрь)
- Внутри – плохо растворимые в воде ВЖК, ТАГи, холестерин
- В оболочку интегрирован белок (апобелок):
 - Улучшает растворимость ЛП
 - Обеспечивает узнавание ЛП клеткой, для которой ЛП предназначен (через рецептор или ЛП-липазу)
 - Активирует ЛП-липазу на поверхности клетки, благодаря которой клетка получает липиды из ЛП

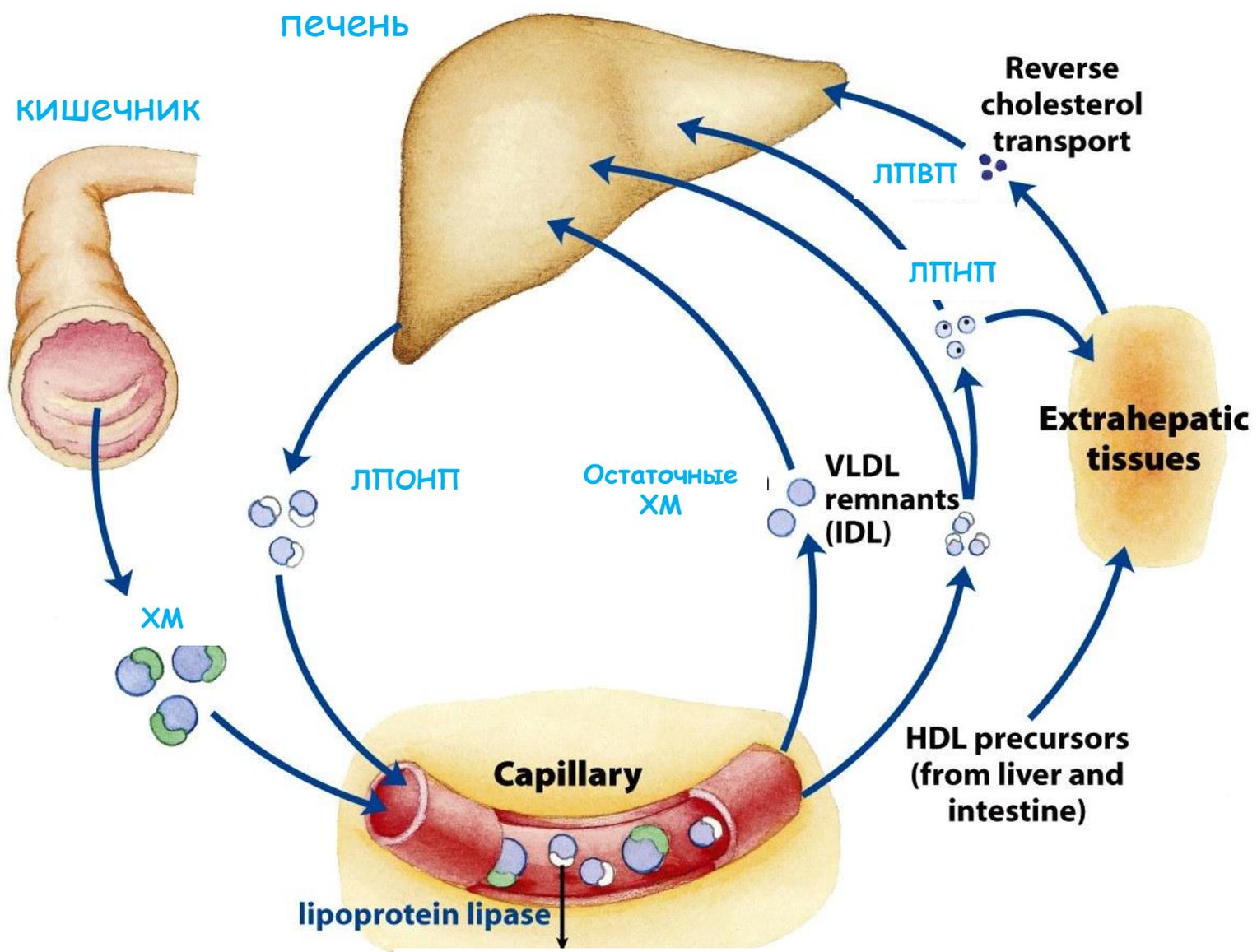
Лipopротейн – другая форма транспорта ВЖК (и вообще липидов) в крови



- Внутри липопротеина находятся ВЖК и ТАГи
- Клетка захватывает липопротеин, а потом либо поглощает его целиком, либо с помощью специального фермента (липопротеинлипаза) вытаскивает из него ВЖК, входящие в состав ТАГов

Типы ЛП

- ХМ (хиломикроны): транспорт липидов из кишечника в ткани (прежде всего, жировую и мышечную). Образуются в кишечнике, содержат пищевые липиды
- ЛПОНП (ЛП очень низкой плотности): транспорт липидов, синтезированных в печени, в ткани
- ЛПНП (ЛП низкой плотности): транспорт холестерина в ткани. Образуются из ЛПОНП
- ЛПВП (ЛП высокой плотности): транспорт холестерина из тканей в печень. Забирают холестерин из тканей.



Свободные ВЖК
 Капилляры мышечной, жировой ткани, молочной железы

Роль в развитии атеросклероза

- Атерогенные («плохой холестерин»): ЛПОНП и ЛПНП. При увеличении их концентрации увеличивается вероятность развития атеросклероза
- Антиатерогенные («хороший холестерин»): ЛПВП. При увеличении их концентрации снижается вероятность развития атеросклероза

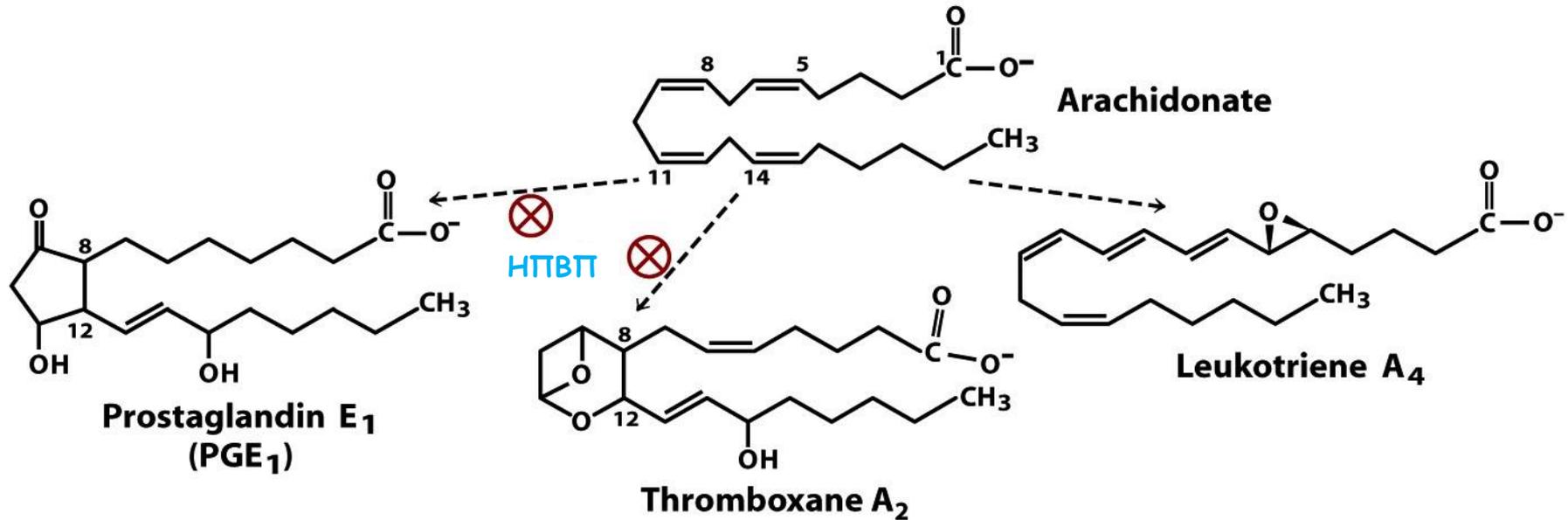
ЭЙКОЗАНОИДЫ

- Гормоноподобные вещества, синтезируемые из арахидоновой кислоты (C20:4). В структуре есть атом O, циклы и двойные связи
- Группы:
 - Простагландины (регуляция сокращения гладкой мускулатуры)
 - Простациклины (предотвращают активацию тромбоцитов)
 - Тромбоксаны (регулируют свертывание крови)
 - Лейкотриены (регуляция поведения лейкоцитов)
- Все вместе эйкозаноиды регулируют воспалительную реакцию

Синтез

- Арахидоновая кислота не содержится в клетках в свободном виде, а входит в состав фосфолипидов мембраны. Для того, чтобы она стала доступной для синтеза эйкозаноидов, ее необходимо отрезать от фосфолипида. Это делает фосфолипаза А₂
- После этого синтез эйкозаноидов осуществляется 2 ферментами, в зависимости от типа эйкозаноида:
 - ЦОГ (циклооксигеназа): синтезирует простагландины, тромбоксаны и простациклины
 - ЛОГ (липоксигеназа): синтезирует лейкотриены
- Противовоспалительные препараты (ПВП) подавляют синтез эйкозаноидов
 - НПВП (нестероидные ПВП, например аспирин, ибупрофен, напроксен) ингибируют ЦОГ
 - СПВП (стероидные ПВП, например глюкокортикоиды) ингибируют фосфолипазу А₂

Группы эйкозаноидов (простагландины, тромбоксаны и лейкотриены), синтезируемых из арахидоновой кислоты



- НПВП = нестероидные противовоспалительные препараты