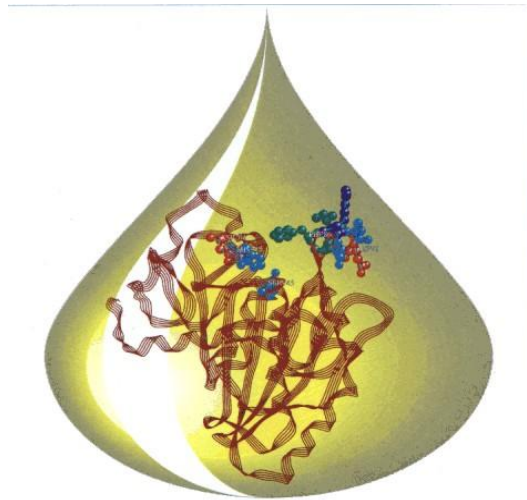


Липиды: функции и обмен



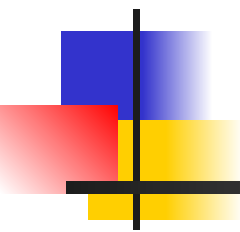
ЛИПИДЫ

(от греч. *lipos* - жир) объединяют неоднородную группу органических соединений биологической природы, которым присуще одно общее свойство – гидрофобность.

Липиды **ЭКСТРАГИРУЮТСЯ ИЗ ТКАНЕЙ
ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ!!!**

Они чрезвычайно разнообразны по химической структуре, входят в состав всех прокариотических и эукариотических организмов и некоторых вирусов.

Липиды по физиологическому значению делят на

- 
- **Структурные:** в комплексе с белками формируют биологические мембраны, определяют их свойства и функции, участвуют в построении защитных покровов растений и животных.
 - **Регуляторные**, обладающие гормональной активностью и жирорастворимые витамины.

Многокомпонентные липиды

А) Простые липиды:

воски;

ацилдиолы;

ацилглицеролы.

Б) Сложные или смешанные липиды:

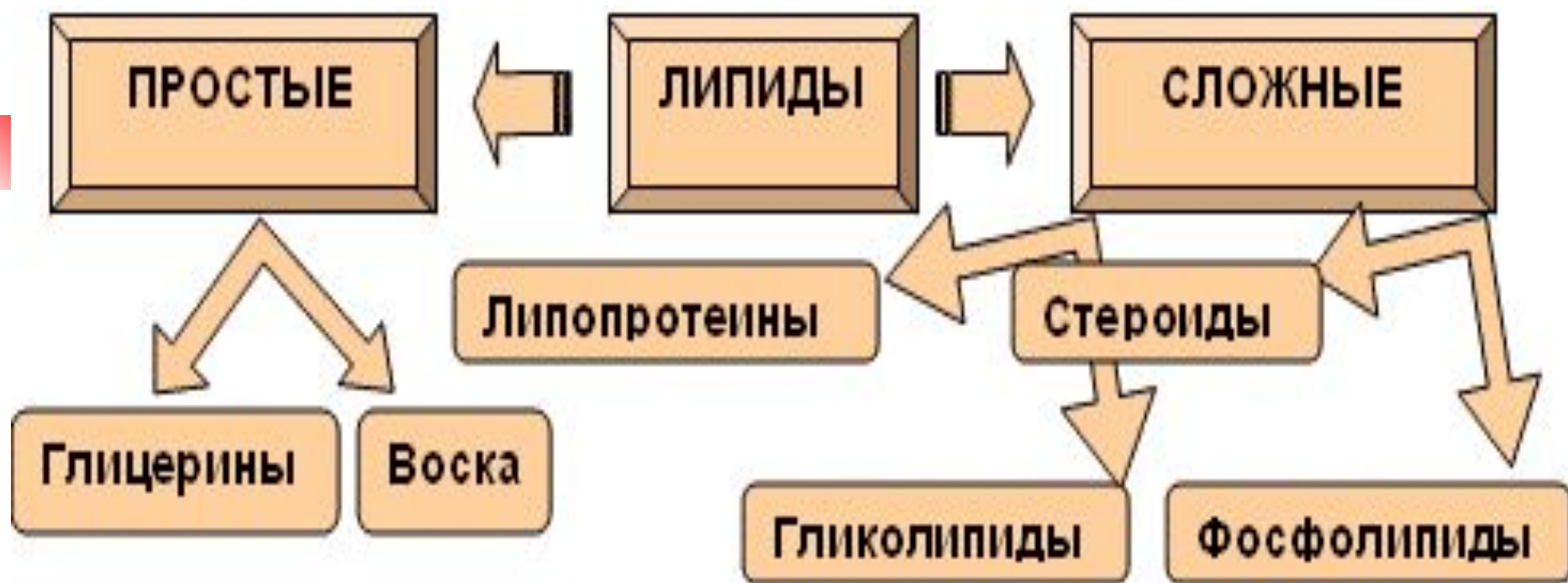
диольные фосфолипиды;

глицерофосфолипиды;

сфингофосфолипиды;

гликолипиды.

Классификация жиров



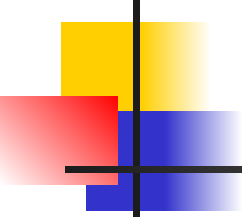
Биологическая роль липидов

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

Теплоизоляционная (особенно у полярных животных, растений)

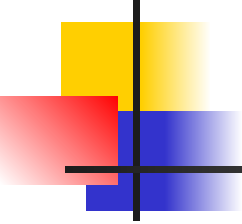
- **Защитная** (амортизационная) - предохраняют внутренние органы от механических повреждений и фиксируют их
- **Строительная** - структурный компонент мембран; особенно богата ими нервная ткань
- **Гормональная** - выполняют регуляторную функцию: основа стероидных гормонов
- **Регуляторная** – производные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

Жирные кислоты -



длинноцепочечные органические кислоты, содержат одну полярную карбоксильную группу и углеводородный радикал, в состав которого входит от 3 до 24 атомов углерода
За счет длинного углеводородного радикала большинство жирных кислот нерастворимы в воде

Жирные кислоты:

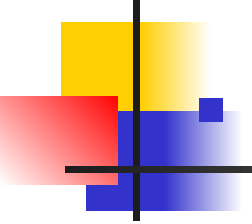


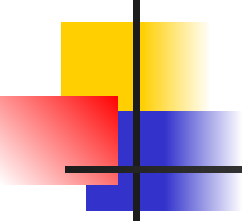
- **насыщенные** (масляная, пальмитиновая, стеариновая)
(не содержат двойных связей)

- **ненасыщенные**
(олеиновая, линолевая, линоленовая)
(содержат двойные связи)

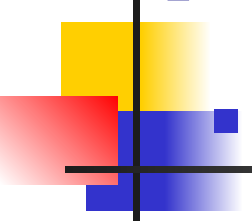
- и те и другие жирные кислоты **ПРЯМОЦЕПЧНЫЕ**
- и те и другие жирные кислоты чаще всего состоят **из четного числа атомов углерода**, но не всегда
- Все **ненасыщенные связи** в природных кислотах имеют конфигурацию **“цис”**

Функции ЖК

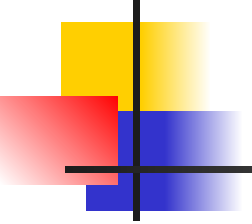
- 
- 1. Жирные кислоты являются строительными блоками для фосфолипидов и гликолипидов. Эти амфипатические молекулы являются важнейшими компонентами мембран.**
 - 2. Многие белки модифицируются при ковалентном связывании с жирными кислотами, определяя тем самым свое положение в мембранах.**

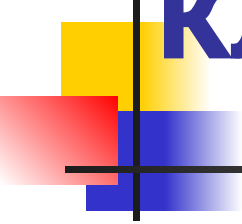
- 
- **3. Жирные кислоты являются топливными молекулами. Они запасаются в виде триацилглицеролов. При их освобождении и окислении освобождается много энергии.**
 - **4. Жирные кислоты и их производные выполняют регуляторную функцию (например, эйкозаноиды).**

Функции незаменимых ЖК:

- 
- 1) из них образуются биорегуляторы - *эйкозаноиды*;
 - 2) необходимы для *построения мембран* (обеспечивают текучесть мембраны);
 - 3) участвуют в транспорте холестерина и образовании *липопротеинов*.

Эйкозаноиды

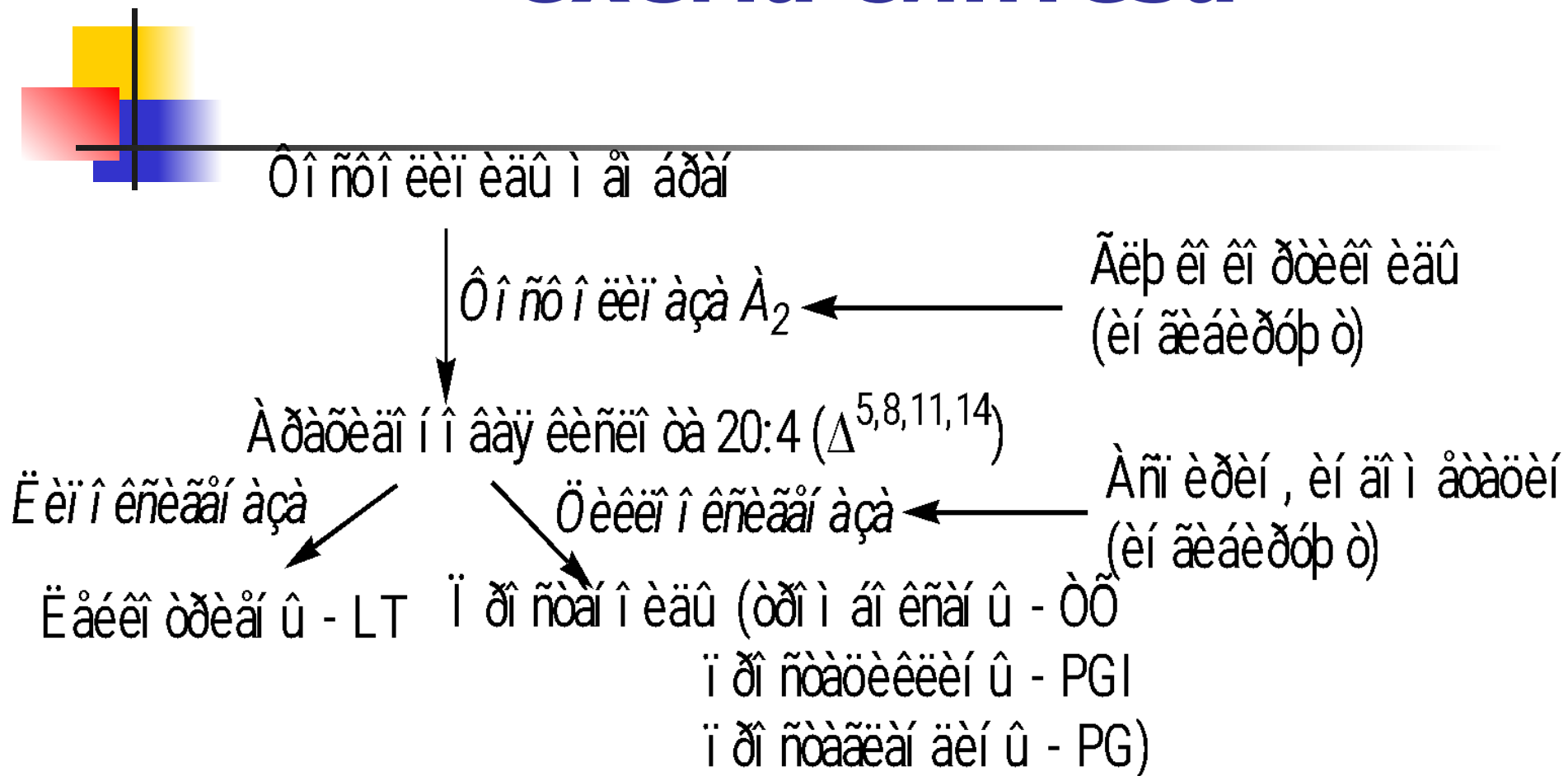
- 
- Эйкозаноиды - это производные эйкозаполиеновых жирных кислот, т. е. С20-жирных кислот (*арахидоновой кислоты*).
 - Их делят на простаноиды и лейкотриены. Термин простагландины часто используют для обозначения всех простаноидов



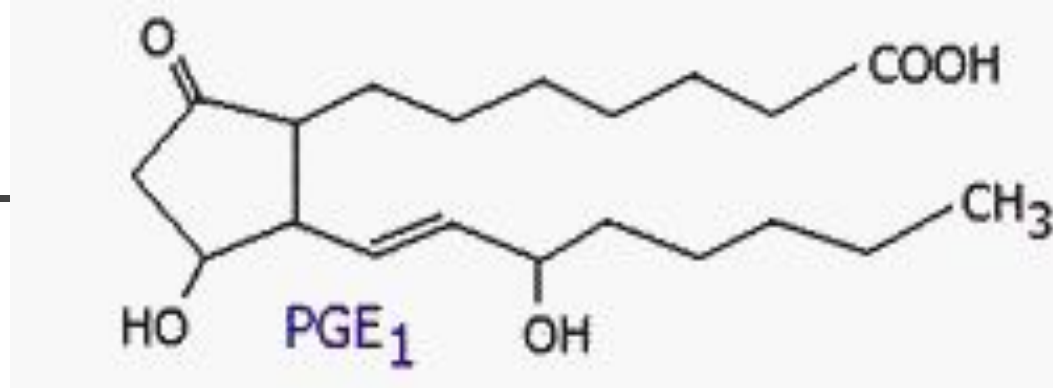
Классификация эйкозаноидов



Схема синтеза



ПРОСТАГЛАНДИНЫ



Функции (используемые для терапии) :

- расширение сосудов, снижение **артериального давления**
- ингибиторы **тромбообразования**
- PgF₂ 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)

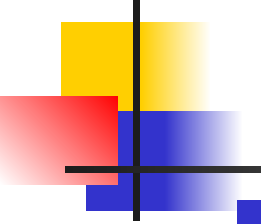
Биологическая активность эйкозаноидов

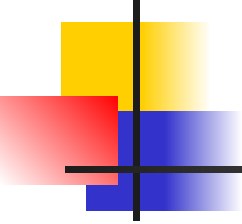
Эйкозаноиды – локальные биорегуляторы, действуют путем связывания с мембранными рецепторами в непосредственной близости от места своего синтеза:

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

- *вторичные мессенджеры* гидрофильных гормонов, в некоторых случаях действие эйкозаноидов опосредовано 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

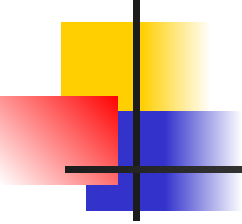
Переваривание глицерофосфолипидов

- 
- Распад глицерофосфолипидов происходит в кишечнике при участии фосфолипаз, секретируемых поджелудочной железой. Известно несколько типов фосфолипаз.
 - *Фосфолипаза A1* гидролизует эфирную связь в первом положении глицерофосфолипида.

- 
- **Фосфолипаза A2** катализирует гидролитическое отщепление жирной кислоты во втором положении глицерофосфолипида. В результате действия фосфолипазы A2 образуются *лизофосфолипиды и жирные кислоты*.
Фосфолипаза C вызывает гидролиз связи между фосфорной кислотой и глицерином, что ведет к образованию диацилглицеролов.
 - **Фосфолипаза D** расщепляет эфирную связь между азотистым основанием и фосфорной кислотой с образованием свободного основания и фосфорной кислоты.

Переваривание липидов



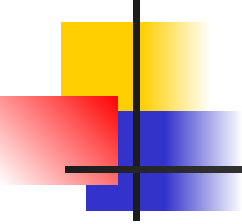
- 
- Таким образом, в результате действия фосфолипаз

глицерофосфолипиды

расщепляются до глицерола, высших жирных кислот, азотистого основания и фосфорной кислоты.

- **Эфиры холестерина** гидролизуются панкреатической *холестеролэстеразой* на холестерол и жирную кислоту

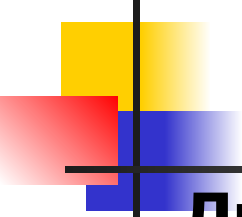
Транспорт липидов



Жиры гидрофобны, поэтому существуют специальные механизмы их транспорта в крови. Свободные (неэстерифицированные) жирные кислоты переносятся кровью в виде комплексов с альбуминами.

Холестерол, его эфиры, триацилглицеролы, фосфолипиды транспортируются в составе **липопротеинов.**

Строение липопротейнов

- 
- Липопротейны являются молекулярными комплексами, состоящими из липидов и белков.
 - Существует несколько классов липопротейнов (ЛП), но всех их объединяют следующие особенности:
 - 1) поверхностный слой липопротейнов состоит из фосфолипидов, свободного холестерина и белков;
 - 2) каждый липопротейн содержит особый набор поверхностных белков - аполипопротеинов (апо), которые обозначаются буквами латинского алфавита (А, В, С);
 - 3) сердцевина (ядро) липопротейна состоит из гидрофобных триацилглицеролов, эфиров холестерина.

Структура липопротеина

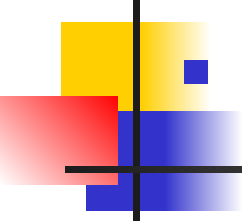


а

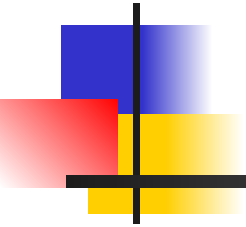
Функции аполипопротеинов

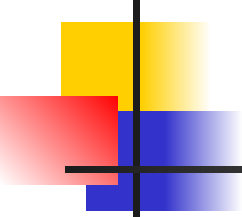


- 1) являются структурными компонентами липопротеинов;
- 2) участвуют в узнавании и взаимодействии с рецепторами мембран;
- 3) активируют ферменты метаболизма липопротеинов.

- 
- Липопротеины подразделяются на 4 основные класса в зависимости от плотности (определяемой с помощью ультрацентрифугирования) и электрофоретической подвижности:
 - 1. ХМ;
 - 2. ЛПОНП;
 - 3. ЛПНП;
 - 4. ЛПВП.

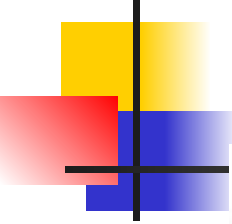
Сложные липиды и стероиды



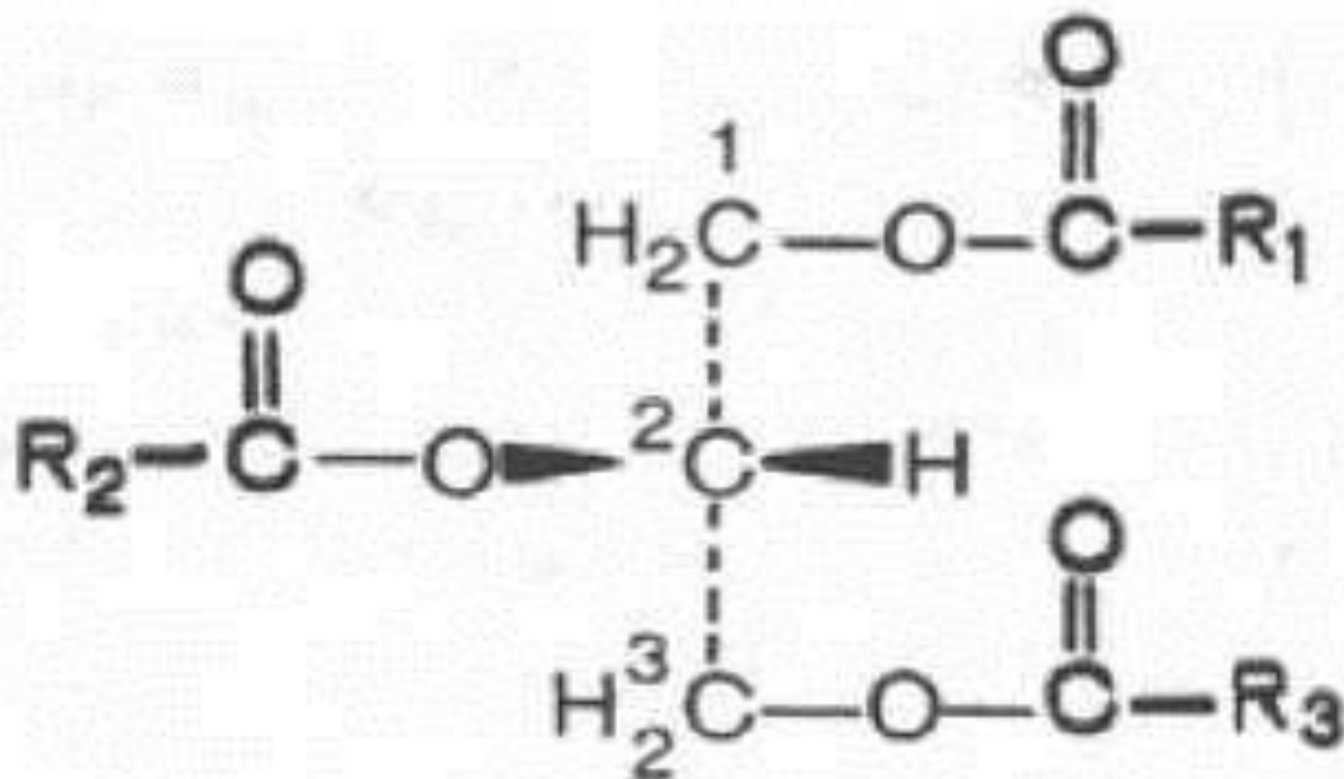


Ацилглицеролы

Ацилглицеролы (ацилглицерины, нейтральные жиры) – это сложные эфиры трехатомного спирта глицерола и высших жирных кислот. Их относят к универсальным веществам всех одноклеточных и многоклеточных организмов. В молекуле глицерола могут быть этерифицированы как все три гидроксильные группы, так и одна.



Общая формула ацилглицерола



Триацил-*sn*-глицерол

Сложные триацилглицеролы

В состав входят остатки разных ЖК,
например, 1-пальмитоил-2-стеароил-3-олеилглицерол.



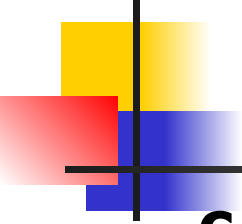
Значение



Животные жиры и растительные масла являются важнейшими составляющими пищи человека. ЖК и глицерол при биохимическом окислении обеспечивают до 30% потребности организма в энергии, используются при биосинтезе фосфо- и гликолипидов, эйкозаноидов.

Используются в промышленности, косметологии, медицине. Из них получают олифу, мыло, краски и т.п.

Воски



сложные эфиры высших многоатомных спиртов и высших жирных кислот

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

Функция – защита кожи, перьев, плодов.

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

У растений покрывают листья, стебли, плоды, семена

Фосфолипиды



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

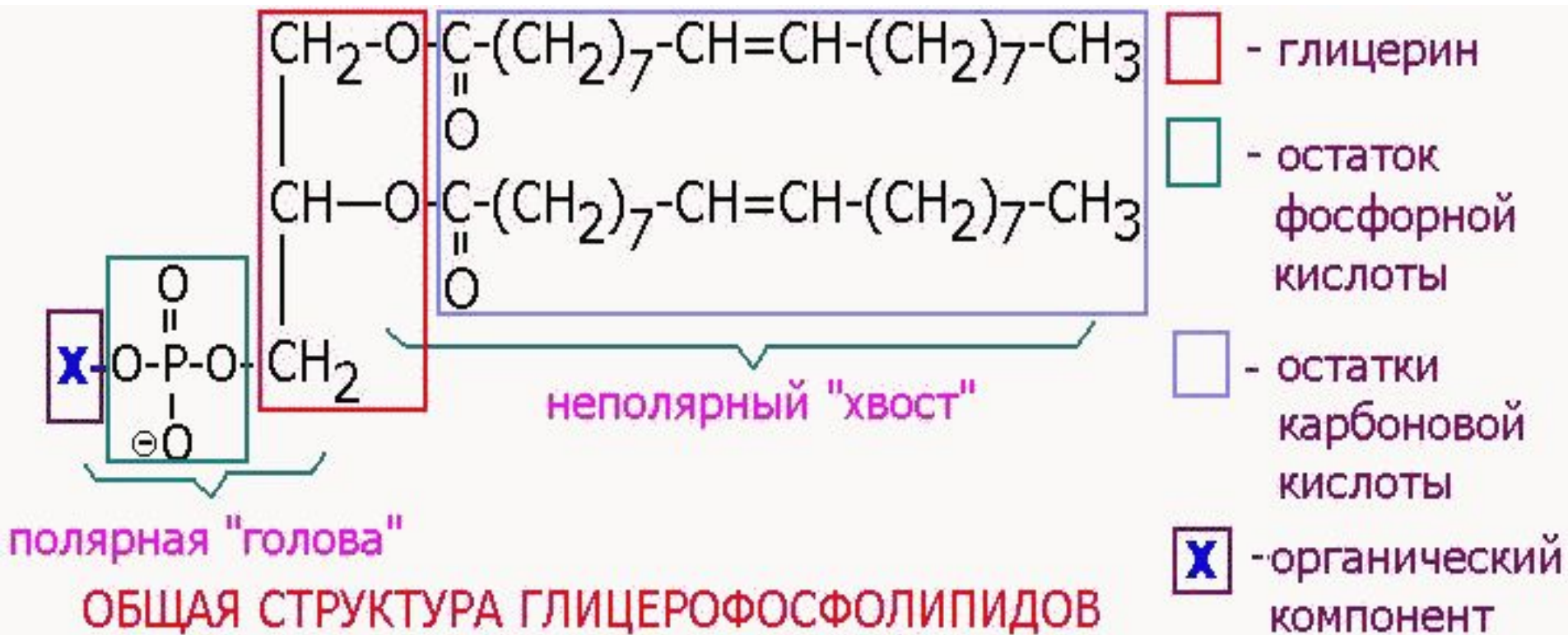
- **основные компоненты мембран клетки,** встречаются в плазме крови

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

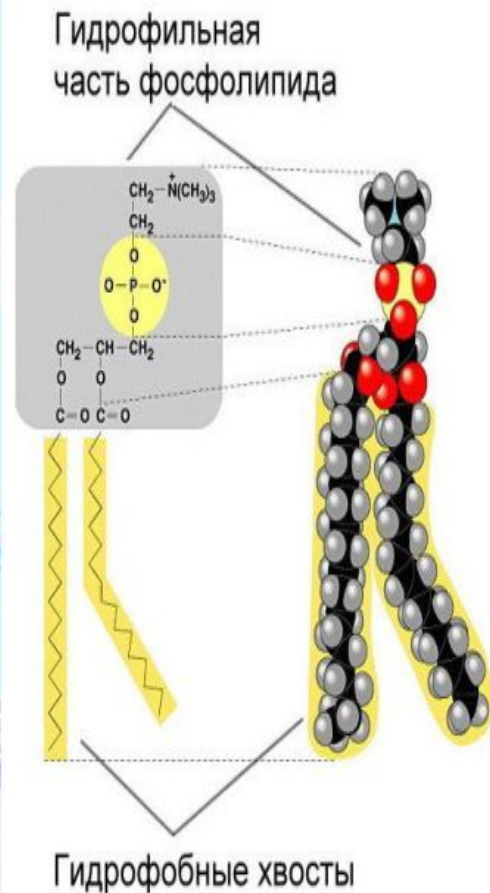
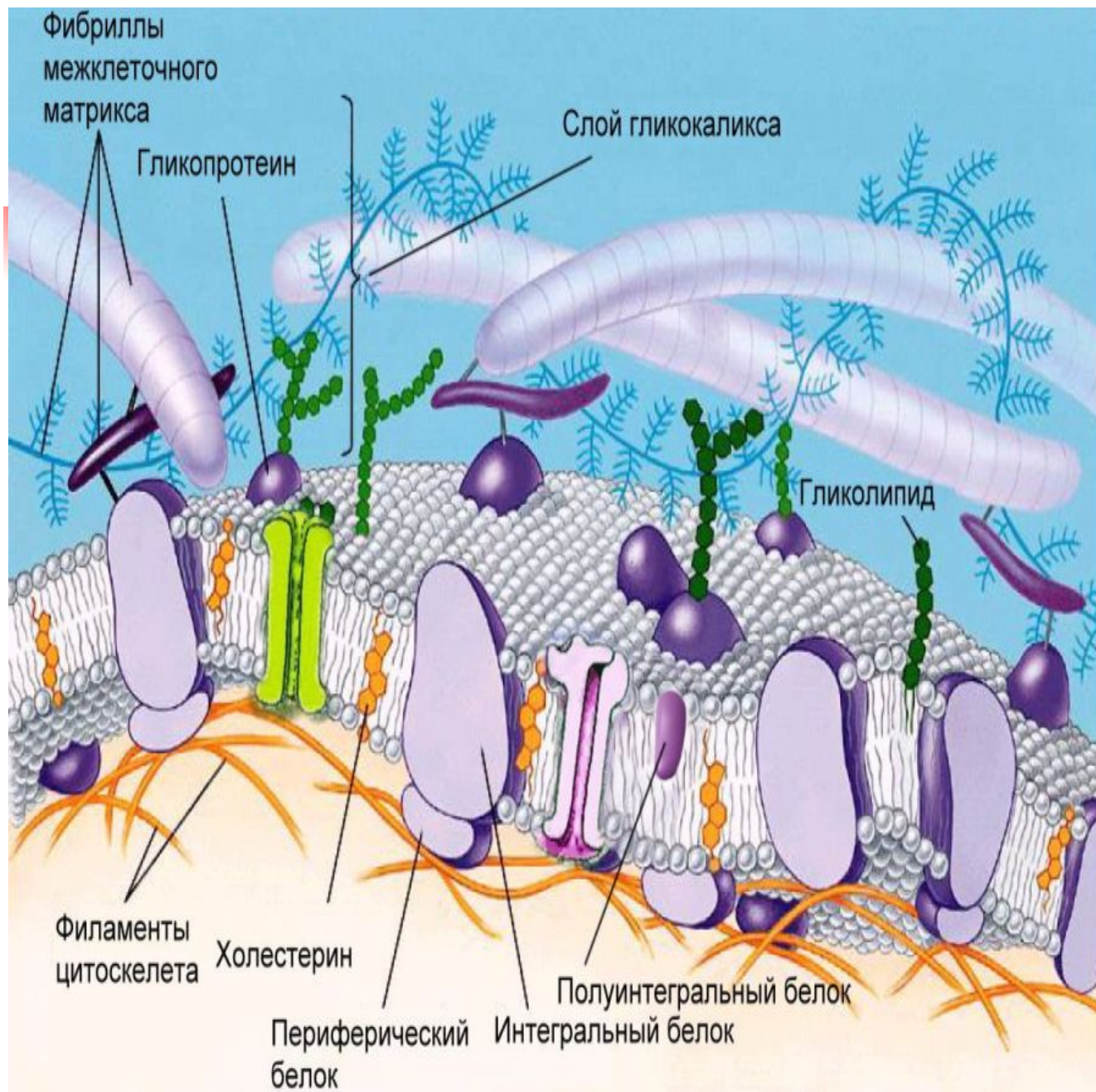
А) ФОСФОГЛИЦЕРИНЫ

(ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДЫ) наиболее хорошо изучены. Содержат остатки глицерина, жирных кислот, фосфорной кислоты, аминокспиртов: коламина, холина, серина и др.

Основной промежуточный продукт -



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



Гликолипиды

ГЛИКОСФИНГОЛИПИДЫ отличаются от фосфолипидов:

- нет остатка фосфорной кислоты
- есть моносахарид или его производное

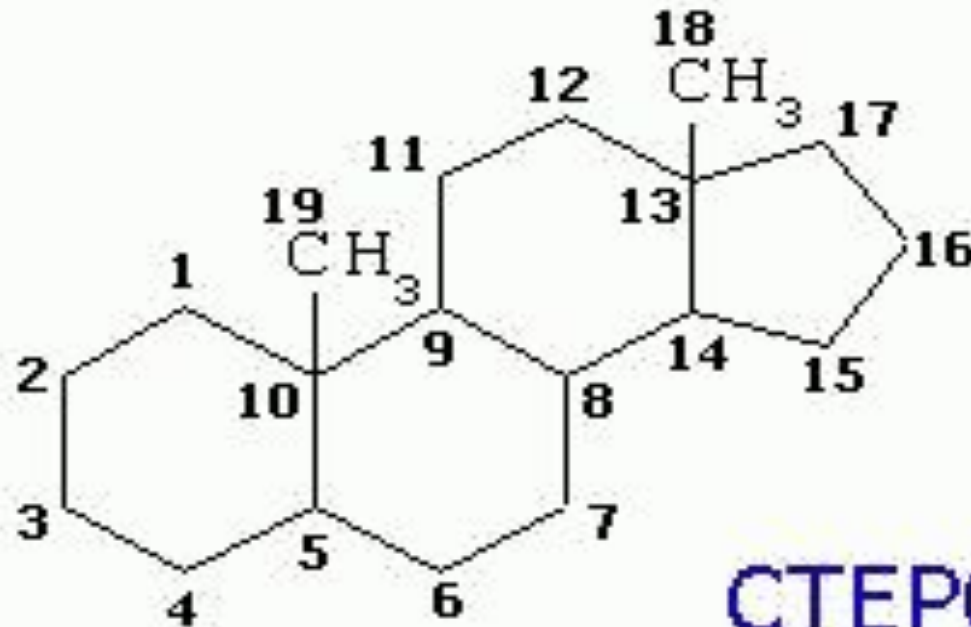
В нервной ткани формируют
белое и серое вещество

В зависимости от длины и строения углеводной части:

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

Стероиды - высокомолекулярные полициклические спирты

(неомыляемы и не способны к гидролизу)

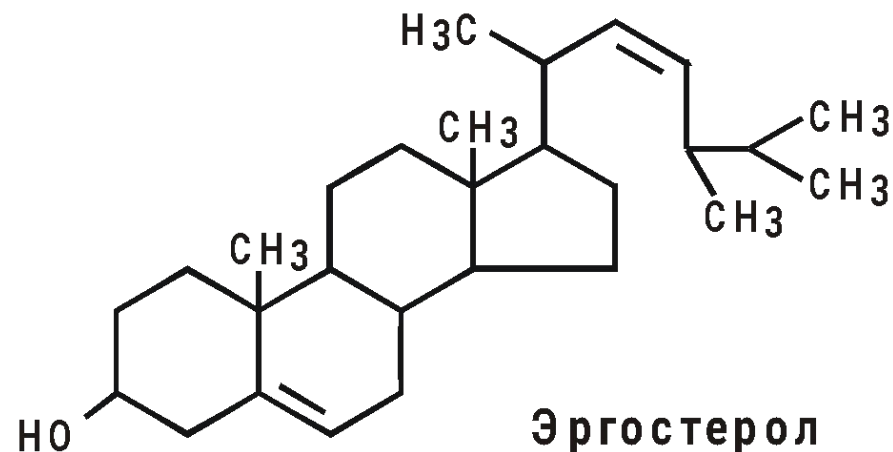
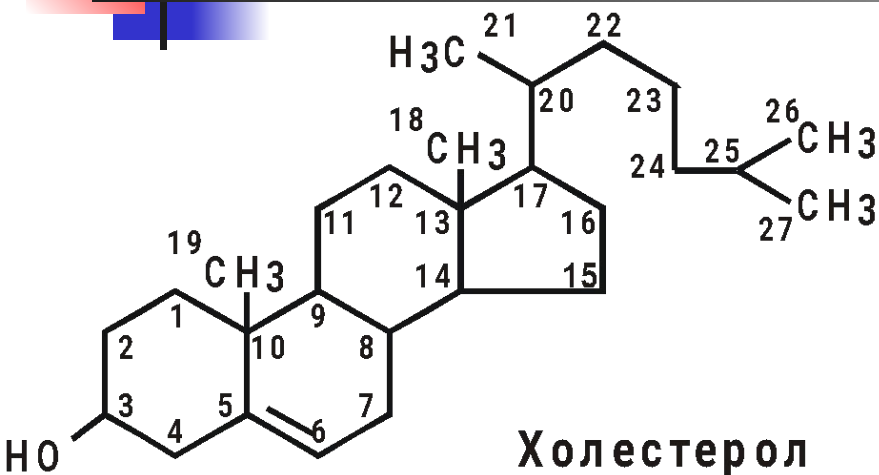


СТЕРОИДЫ-

производные

циклопентанпергидрофенантрена

Эфиры с жирными кислотами – стерины



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

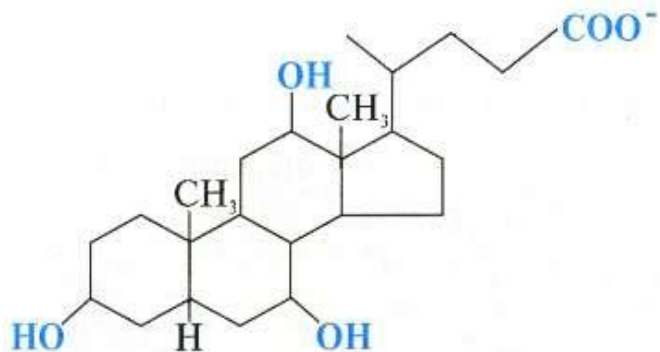
Основная часть холестерина (70-80%) образуется в печени из жирных кислот (главным образом насыщенных) и уксусной кислоты (продукт распада углеводов). Часть холестерина поступает с пищей.

Желчные кислоты

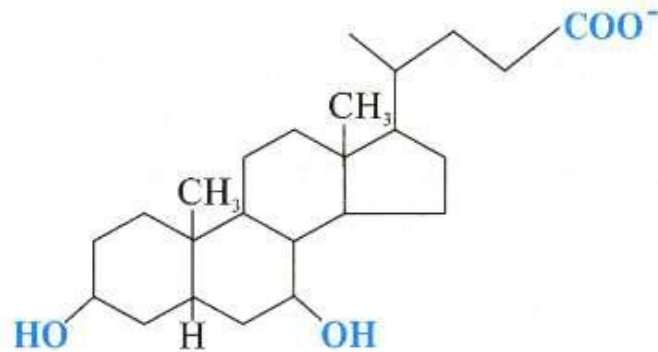


Это производные холановой кислоты или C24-стероиды. Они являются основными продуктами метаболизма холестерина, синтезируются в гепатоцитах, экскретируются и накапливаются в желчном пузыре в составе желчи в виде конъюгатов с аминокислотами – глицином и таурином, затем поступают в 12-перстную кишку. Путем синтеза жирных кислот холестерол выводится из организма.

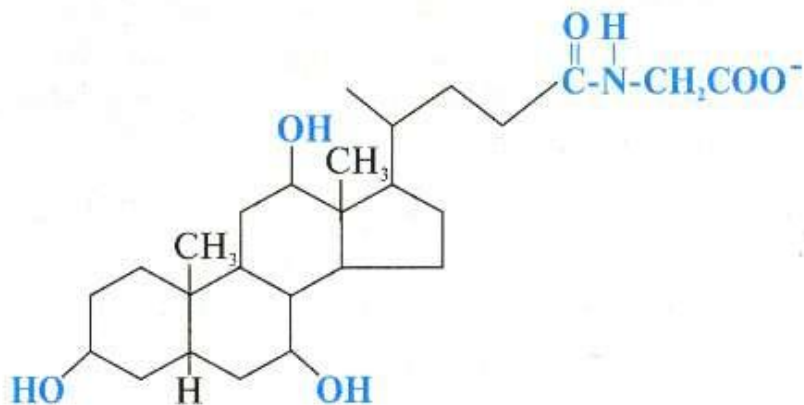
СТРОЕНИЕ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ



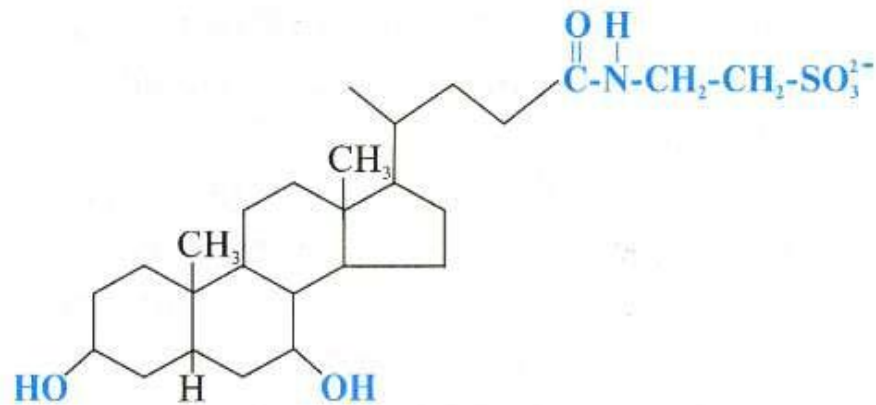
Холевая кислота



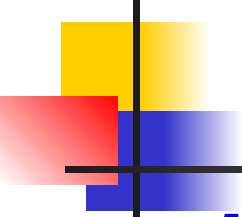
Хенодезоксихолевая кислота



Гликохолевая кислота



Таурохенодезоксихолевая кислота



ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ОБМЕН ЛИПИДОВ

- **1) гидролиз ТАГ – липолиз**
- **2) окисление ЖК и 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 – гидролитическое расщепление липидов до СЖК и глицерина, которые используются как источник энергии.
- Жировая ткань – концентрированный запас энергии (всего $\approx 125\ 000$ ккал, $\approx$ на 45-50 дней, т.к. на основной обмен в покое – 2500 ккал/сутки).
- Реакции катализируют **гормончувствительная ТАГ-липаза** (регуляция инсулином; адреналином, глюкагоном по аденилатциклазному механизму), **ДАГ- и МАГ-липазы** (активность обеих высока и постоянна, но в покое не проявляется из-за отсутствия субстратов).
- СЖК выходят из жировой ткани, связываются с альбумином крови гидрофобной частью (наружу COO^-) и доставляются к клеткам. В цитозоле СЖК к митохондриям перемещают транспортные белки

2) β -окисление жирных КИСЛОТ

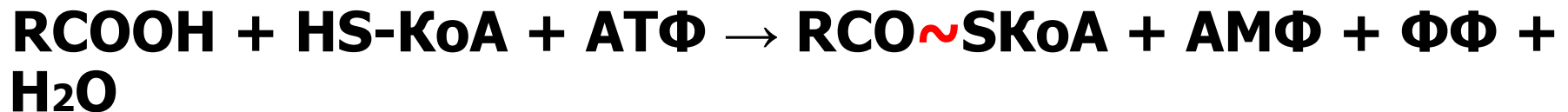
Впервые механизм изучен в 1904 г. Кнопом

ЖК окисляется по β -атому С: от молекулы
отсоединяются

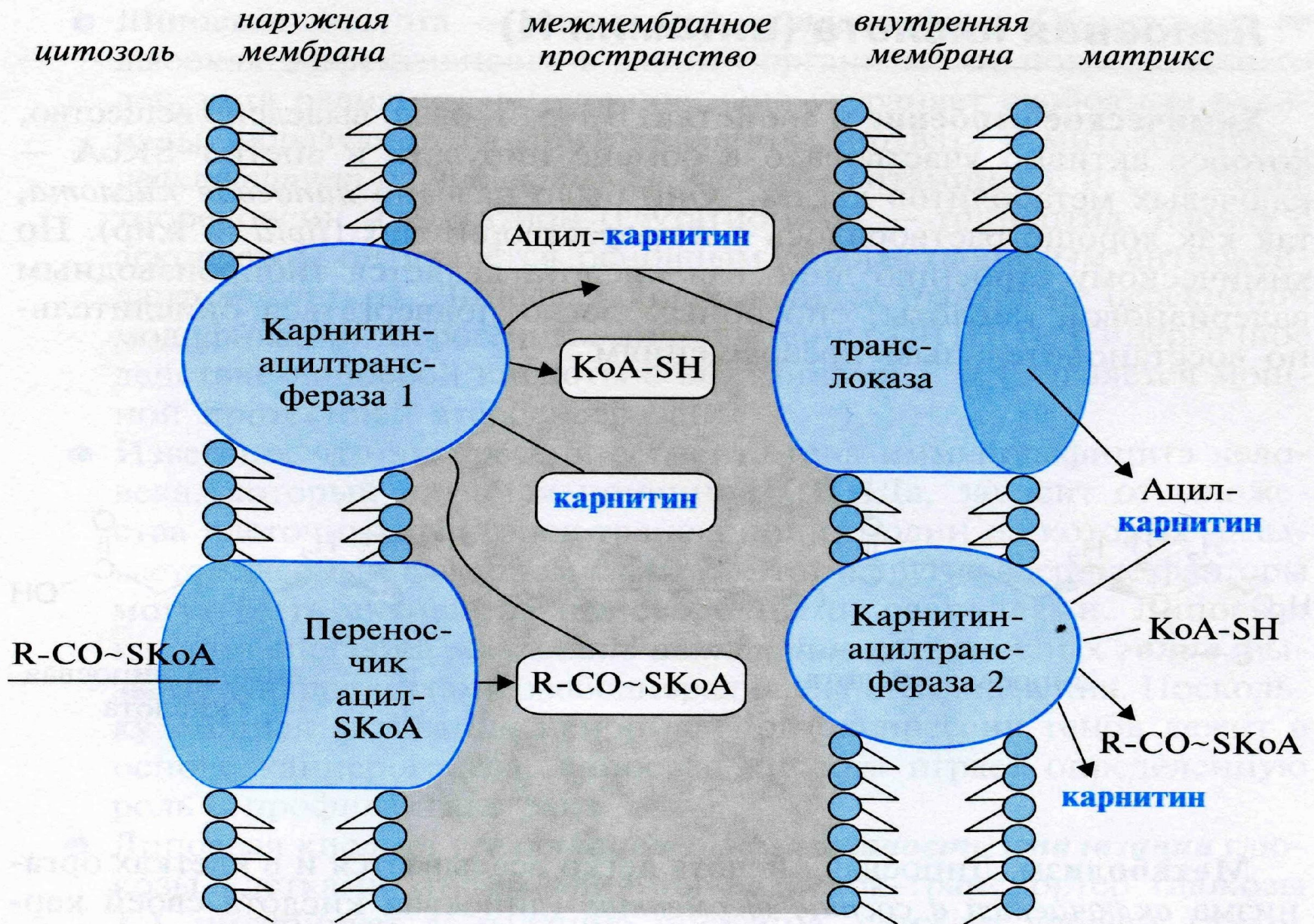
2С-фрагменты в виде

Ас~КоА

1 этап – активация ЖК ацил-КоА-синтетазой (АТФ)

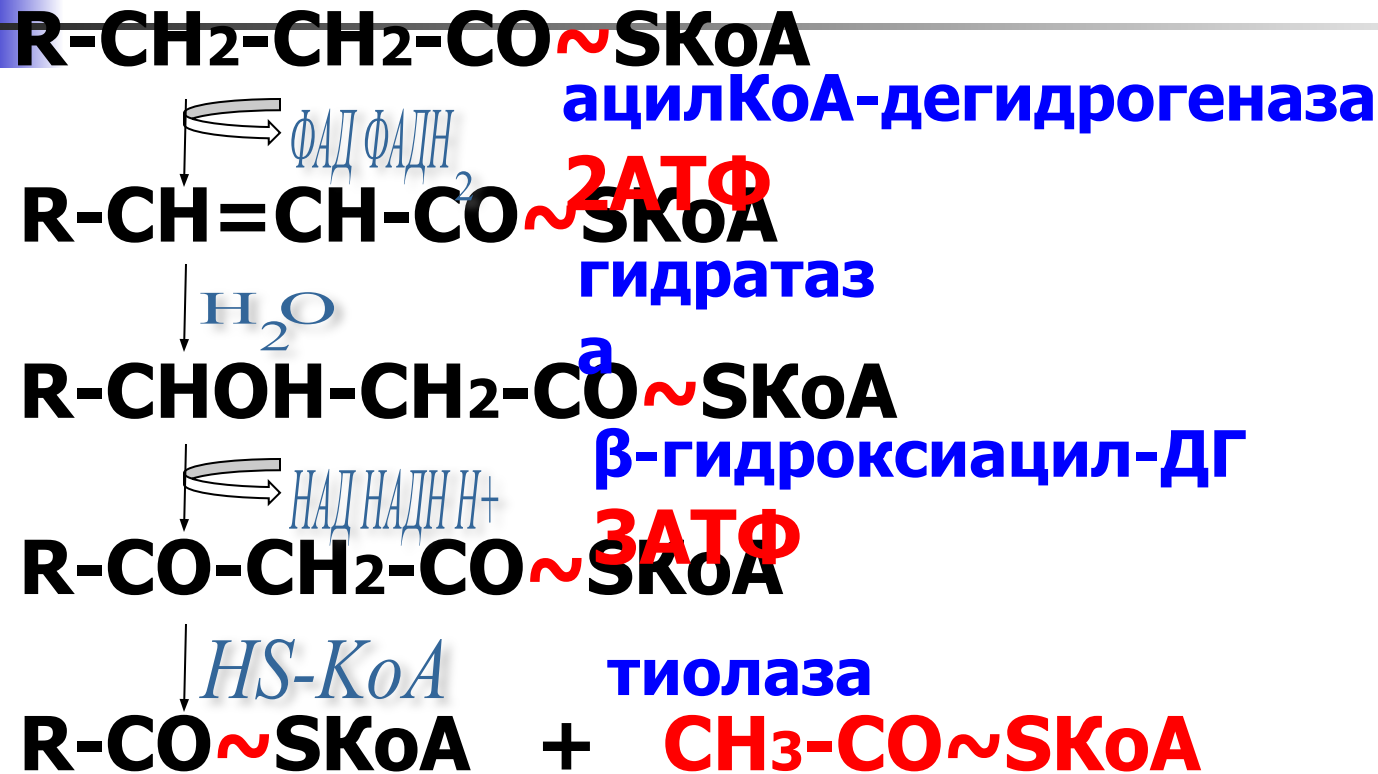


- **β -окисление идёт в МИТОХОНДРИЯХ** (печень, миокард, лёгкие). Мембрана МХ непроницаема для длинных ЖК, в том числе в форме **ацил-КоА**. Их **переносит карнитин**. ЖК до 8-10 атомов С поступают в МХ без карнитина.



Транспорт жирных кислот в митохондрию с участием карнитина

2 этап – непосредственно β-окисление



пальмитиновая кислота 16C=14C+2C

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 имеющаяся двойная связь готовится к β -окислению, в котором пропускается первая ФАД-зависимая реакция цикла.

Окисление жирных кислот с нечетным числом атомов углерода

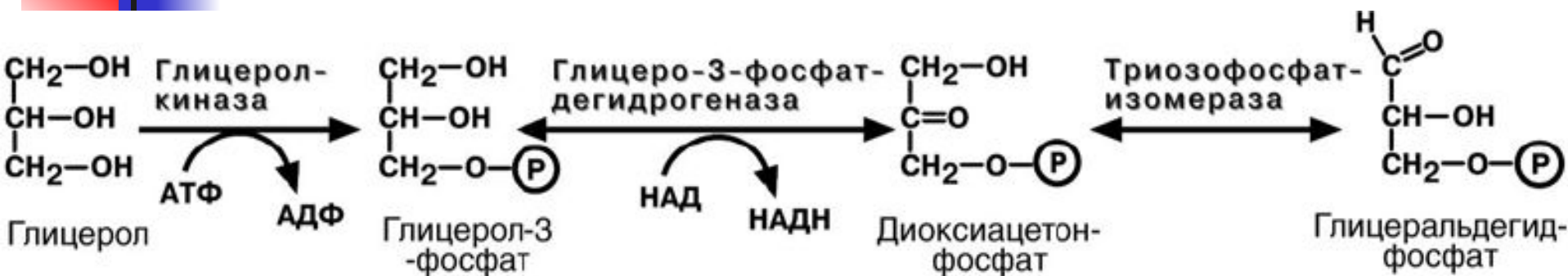
Жирные кислоты с нечетным числом углеродов поступают в организм с растительной пищей и морепродуктами, окисляются обычным путём до последней реакции, где образуется пропионил-S-CoA. Далее пропионил-S-CoA карбоксилируется и изомеризуется, образуя сукцинил-S-CoA.

В этих реакциях участвуют:

биотин и **витамин B₁₂**.

РАСПАД ГЛИЦЕРОЛА

до CO_2 и H_2O



Ферменты

- глицеролкиназа (**- 1 АТФ**)
- глицерофосфатдегидрогеназа ($\text{НАД}^+ \rightarrow \text{НАДН}$) (**+ 3 АТФ**)
- триозофосфатизомераза

далее окисление идёт до пирувата с использованием

гликолитического пути, затем пируват → асКоА и поступает в общие пути метаболизма (ЦТК и ДЦ)

Предшественники для синтеза липидов

- **ДОАФ** (промежуточный продукт гликолиза) – для **глицерола**, если образование липидов происходит из углеводов или белков
- **ацетил-коА** – для **жирных кислот**, **холестерола**
- Некоторые **аминокислоты** – для **аминоспиртов фосфолипидов**

Синтез липидов требует больших энерготрат для активации исходных веществ

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 АТФ для присоединения CO_2

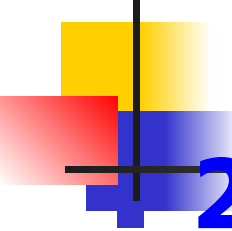
2 этап – работа комплекса **синтаза ЖК.**

Содержит **2 функциональных центра**

1) **-SH группа цистеина**

2) **-SH группа ацилпереносящего белка**

АПБ-SH



Синтез триацилглицеролов

2 пути синтеза ТАГ:

Печень использует оба пути 1) + 2)

1) на основе глицерина – в кишечнике и почках,

2) на основе ДОАФ – в жировой ткани.

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

Фосфатидная кислота – ключевой продукт синтеза
До стадии фосфатидной кислоты синтез как у ТАГ

Первый путь синтеза (далее схема на слайде)
Активация и перенос азотистых оснований.

1. Холин (или этаноламин) с затратой АТФ ($\uparrow$ АДФ) **фосфорилируется** киназой до **фосфохолина**.
2. Затем работает ЦТФ и **встаёт в виде ЦМФ** ($\uparrow$ ФФ) **к фосфору** в фосфохолин. Получаем **ЦДФ-холин**.
3. Фосфатаза **убирает фосфор** от фосфатидной кислоты с образованием **ДАГ**.
4. ДАГ **связывается** с ЦДФ-холином с получением **фосфатидилхолина**.

СИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛА

- Холестерол – стероид, характерный только для животных организмов.
50% содержится в печени, 20% в кишечнике.
В сутки 0,3-0,4 г поступает с пищей, 0,8-1,0 г синтезируется
- **Синтез ХС в цитозоле клеток – один из самых длинных метаболических путей.**
Расшифровал последовательность пути Конрад Блох в 40-е годы XX века с помощью меченых атомов C.

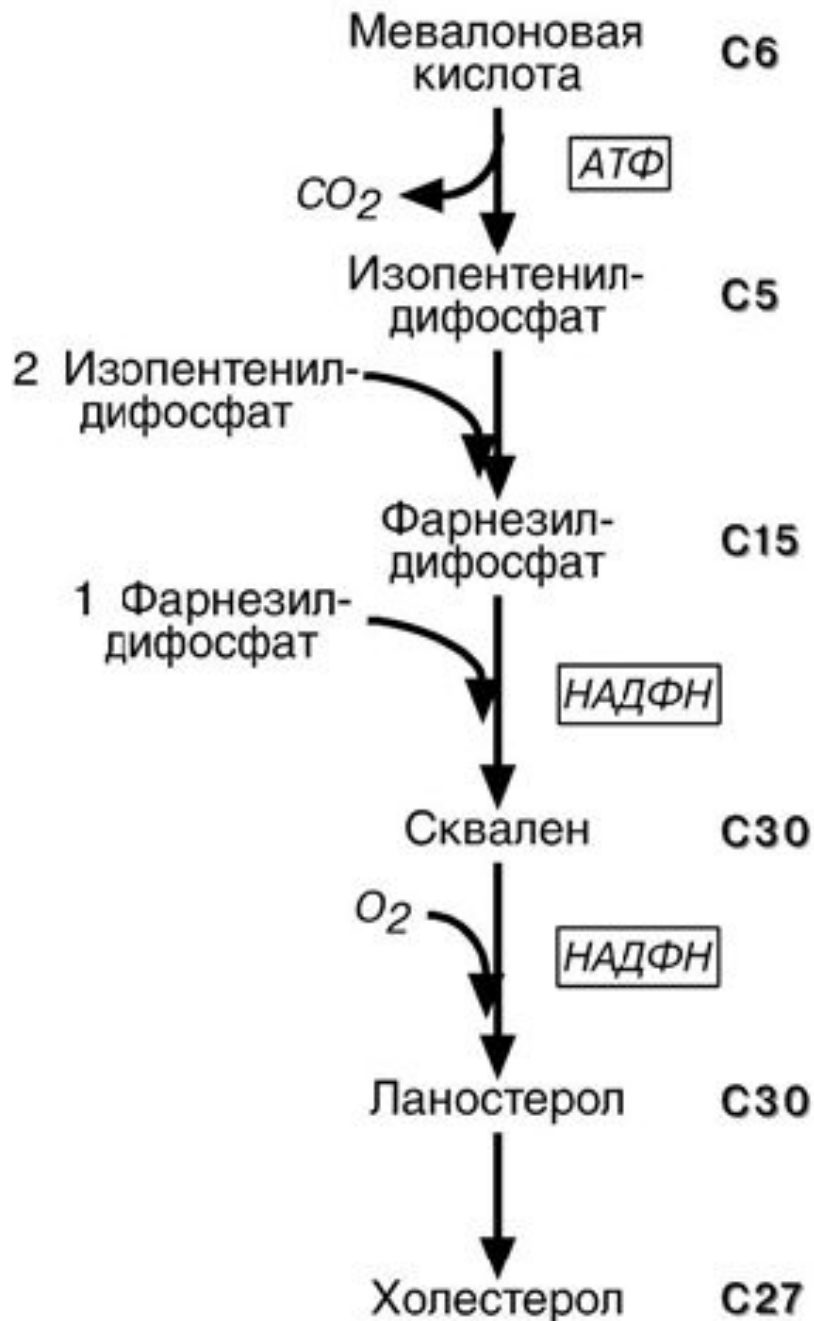
Три этапа синтеза

- **I этап – образование мевалоновой кислоты.**
 $2 \text{ Ас-КоА} \rightarrow \text{ацетоацетил-КоА} + \text{Ас-КоА} \rightarrow$
 $\beta\text{-гидрокси-}\beta\text{-метилглютарил КоА}$
(может пойти в МХ на синтез кетоновых тел),
- но ГМГКоА-редуктаза удаляет HSCoA и присоединяет протоны от НАДФН $\rightarrow$ мевалоновая кислота
(знать химизм образования 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, содержащий пирофосфат)
- изопентенилдифосфат присоединяет ещё одну такую же молекулу (5C), потом ещё одну (5C) и получается **фарнезилдифосфат (15 C)**.
- Две молекулы 15C конденсируются до структуры **(30 C) – сквален** (участвует НАДФН)

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



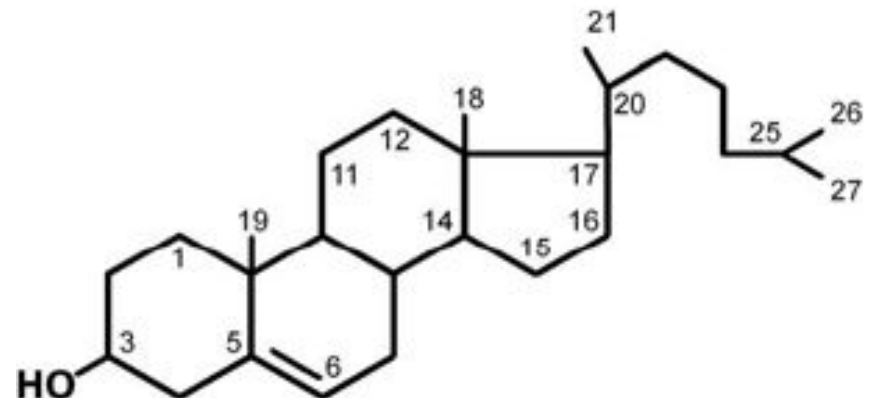
Все клетки организма способны синтезировать холестерол

Синтез в организме :

- **50% образуется 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



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

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.

Дислипопротемии см подробно ранее в этой лекции

5 типов **дислипопротемий** – наследственные заболевания. Сопровождаются **либо дефектами структуры ЛП, либо патологией рецепторов к ЛП, либо нарушением удаления остаточных ХМ, либо нарушением регуляции образования ЛП (инсулин)**

Атеросклероз

■ При повреждении эндотелия сосудов ЛП проникают в сосудистую стенку и поглощаются фагоцитами. Все их составные части разрушаются ферментами, кроме эфиров холестерина, т.к. у фагоцитов нет соответствующих ферментов. Эфиры холестерина инкапсулируются соединительной тканью, туда же откладываются соли и возникает атеросклеротическая бляшка. Сужается просвет сосуда, ухудшается кровоснабжение, что приводит к атрофии органа. Причиной атеросклероза может быть нарушение транспорта, синтеза холестерина, что приводит к гиперхолестеролемии. Большое значение в развитии атеросклероза имеет дисбаланс ЛП различной плотности в сыворотке крови.

■ **Индекс атерогенности – отношение ХС в ЛПНП**

ХС в

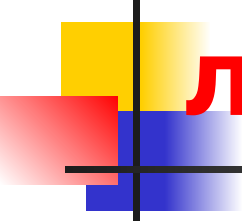
● холестеринный коэффициент атерогенности

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

ХС – концентрация общего холестерина,

ХС ЛПВП – концентрация ЛПВП.

- Это отношение идеально у новорожденных (≤ 1); 20-30 лет 2,0–2,9; старше 30 лет у здоровых 3,0–3,5 (у женщин обычно ниже, чем у мужчин); у лиц с ишемической болезнью сердца 4,0–5,0–6,0 единиц и выше.
- Этот 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.



Содержание основных липидов в плазме человека:

- **ТАГ = 0,5 - 2,3 ммоль/л**
- **ХС = 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**