

Биохимия липидов

Классификация, биологические функции. Переваривание и всасывание . Обмен липопротеидов.

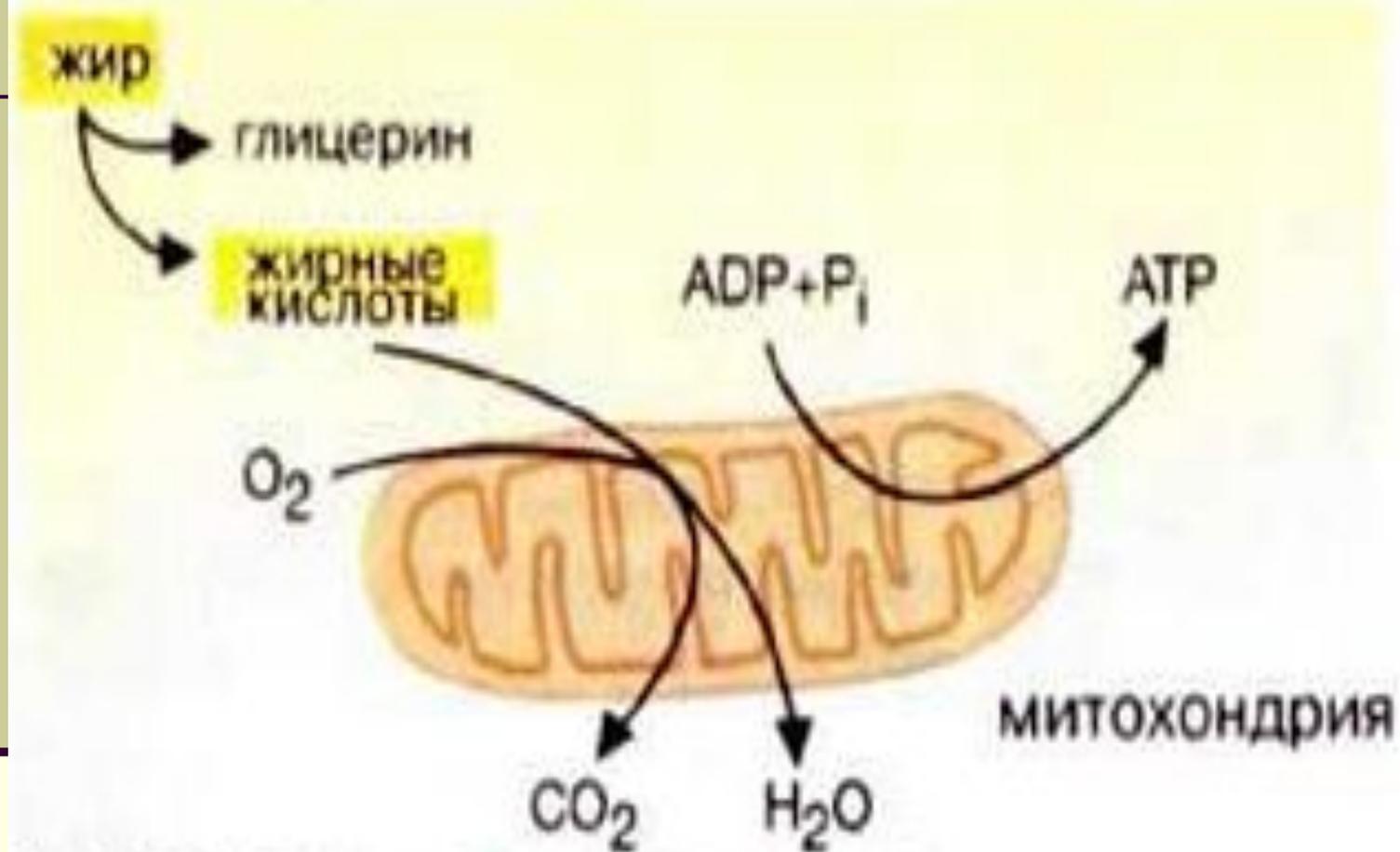
Лекция 12

доц. Свергун В.Т.

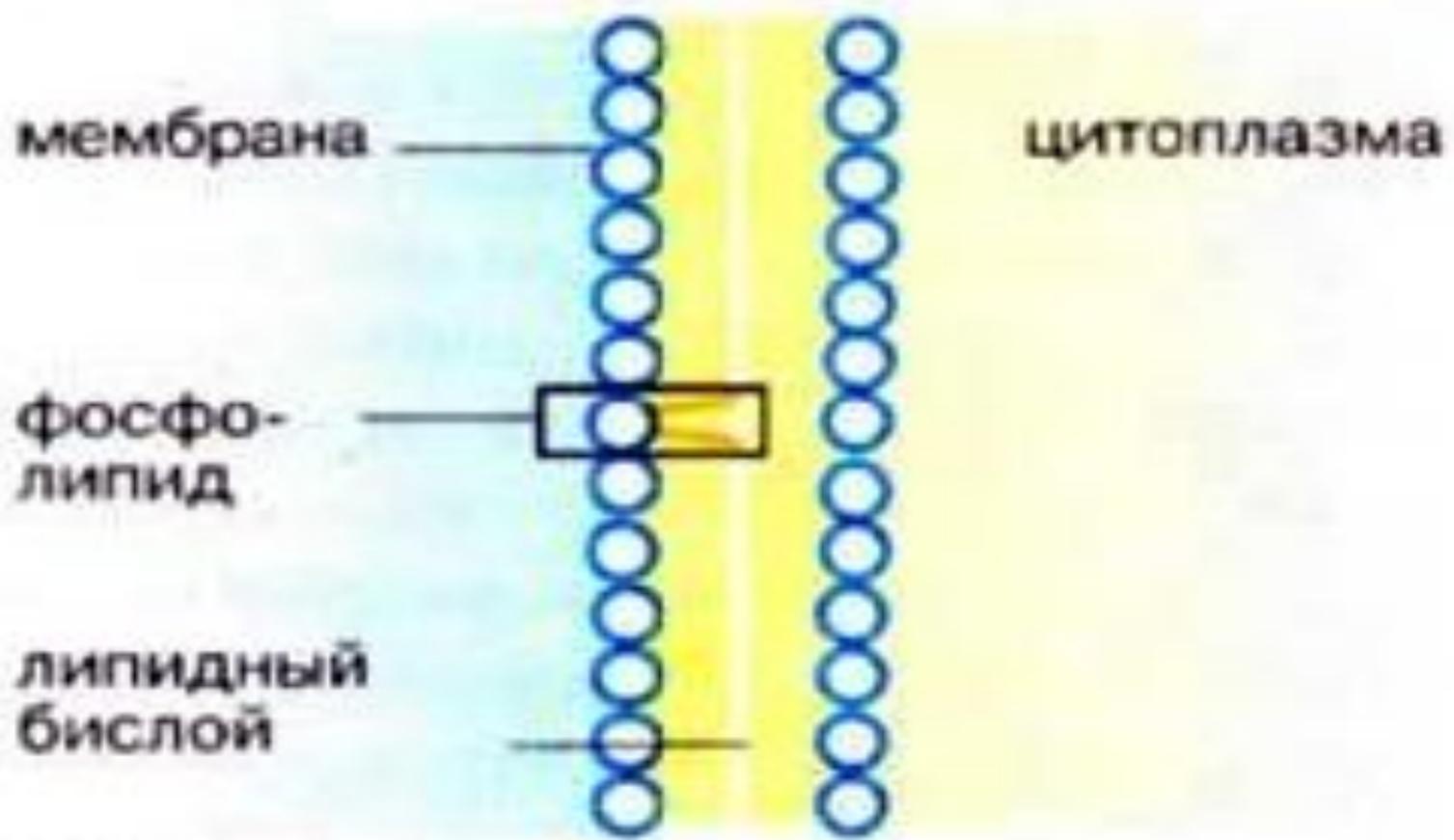
Содержание:

1. Липиды. Их строение, классификация и биологическая роль.
2. Роль липидов в построении мембран, модели мембран.
3. Переваривание и всасывание липидов в ЖКТ.
4. Липопротеиды(ЛП)- строение, классификация. Метаболизм ЛП в норме. Пути транспорта липидов в организме.
5. Роль рецепторов ЛП в метаболизме липидов.

Биологическая роль



1. Макроэргические вещества



2. Структурные блоки





сигнальное
вещество



мембранный
"якорь"



кофактор



зрительный
пигмент

4. Прочие функции липидов

Помимо указанного липиды
выполняют

- **Энергетическую функцию.**

Ацилглицеролы выполняют-
терморегуляторную функцию.

Благодаря жировой клетчатке,
заполненной нейтральным жиром (ТГ) и
генерацией тепла при окислении
выполняют защитную функцию (воска)

Являются **источниками эндогенной
воды** в организме. При окислении 100 г
ацилглицеролов образуется 107 г воды.
Углеводы, окисляясь, дают воды
значительно меньше.

Липиды выполняют функцию-
естественных растворителей. Они
обеспечивают всасывание в кишечнике
незаменимых жирных кислот и
жирорастворимых витаминов.

Фосфолипиды являются
предшественниками эйкозаноидов:
простагландинов, тромбоксанов,
простацikliнов, лейкотриенов

Строение, классификация, биологическая роль.

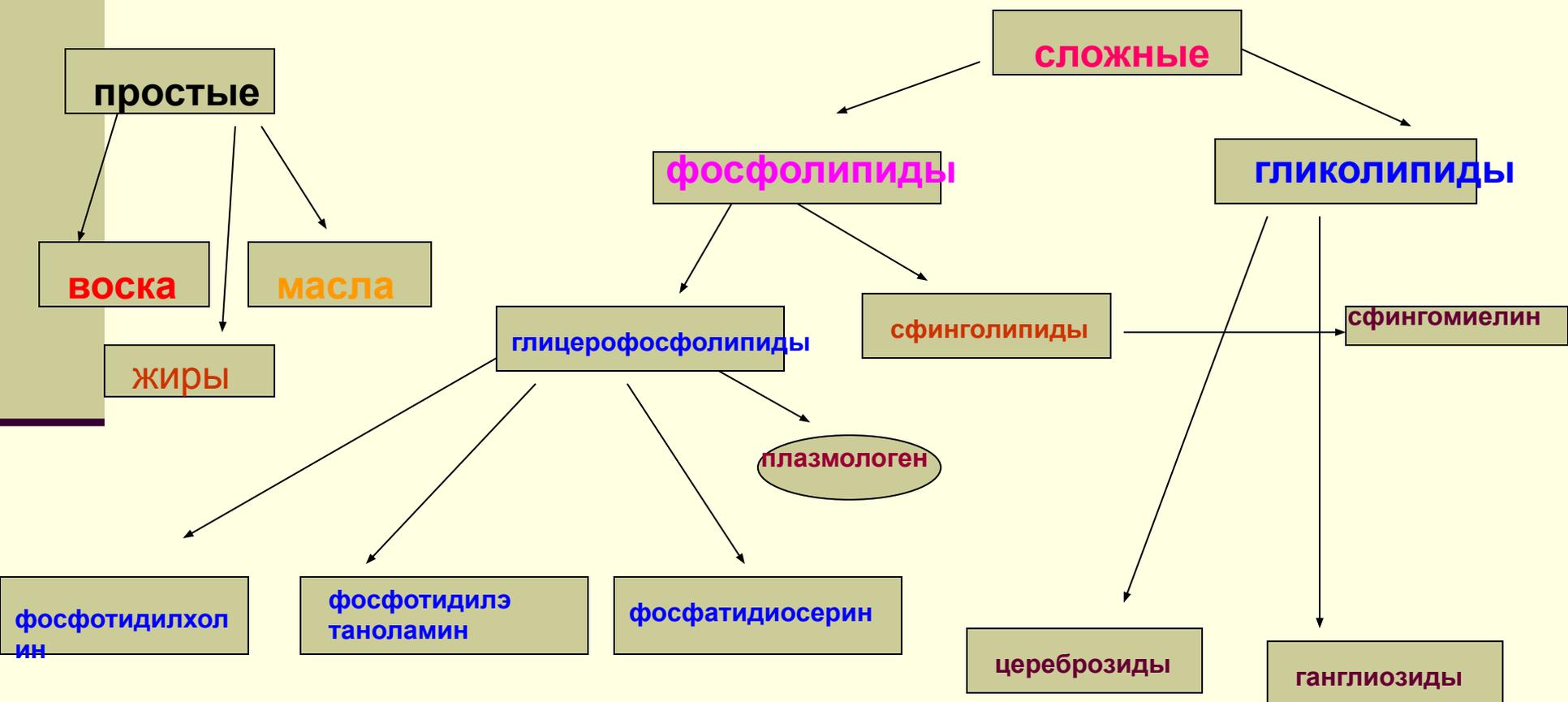
Липиды- большая группа веществ, разнообразных по составу и строению, но объединенных в одну группу по 2-м признакам:

1. **Гидрофобность** (нерастворимость в воде)
2. **Растворимость в органических растворителях**
3. **Метаболизм в организме.**

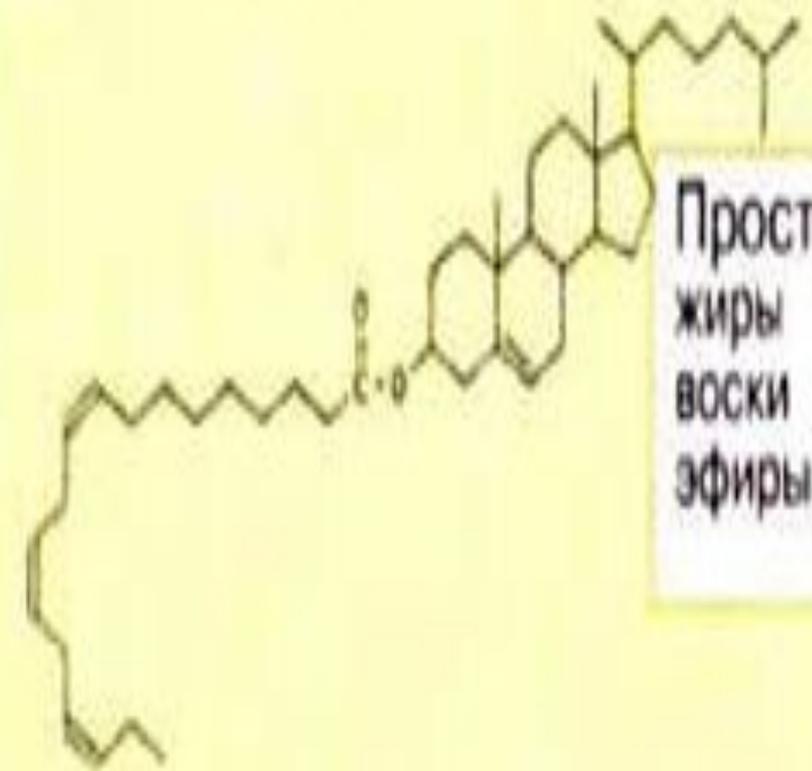
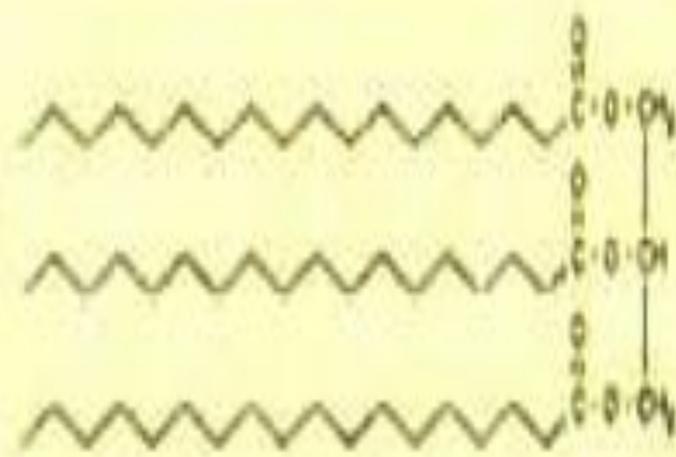
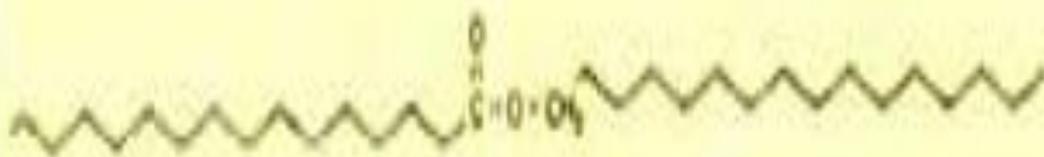
Различают **2** большие группы липидов по их отношению к гидролизу:

1. **Омыляемые**- (гидролизуются при $\text{pH} < 7$ и > 7).
2. **Неомыляемые** (нигде не гидролизуются).

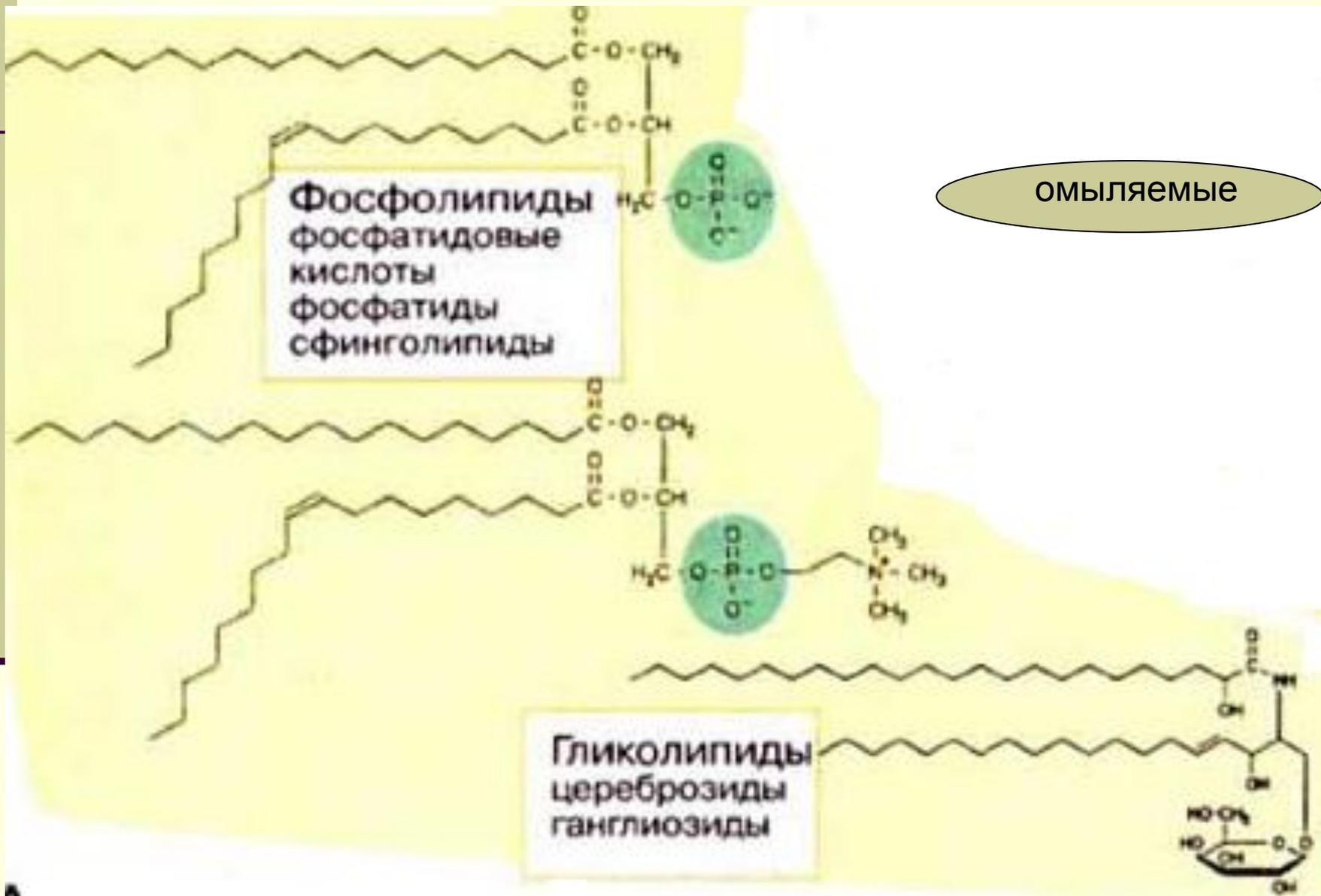
Омыляемые- это производные жирных кислот.



Омыляемые липиды



Простые эфиры
жиры
воски
эфиры стерина



Фосфолипиды
 фосфатидовые
 кислоты
 фосфатиды
 сфинголипиды

Гликолипиды
 цереброзиды
 ганглиозиды

омыляемые

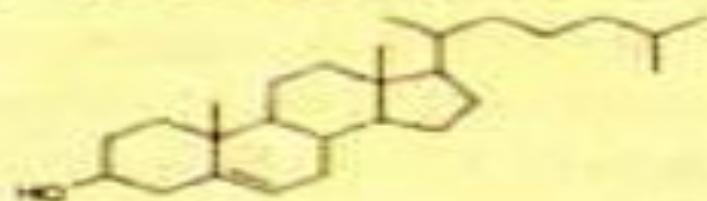
Неомыляемые липиды



Углеводороды
алканы
каротиноиды



Спирты
длинноцепочечные
спирты
стерины
стероиды



Кислоты
жирные
кислоты
эйкозаноиды

Неомыляемы липиды-это производные
изопрена:

а) Животного происхождения- стероиды-
холестерин(ХС),

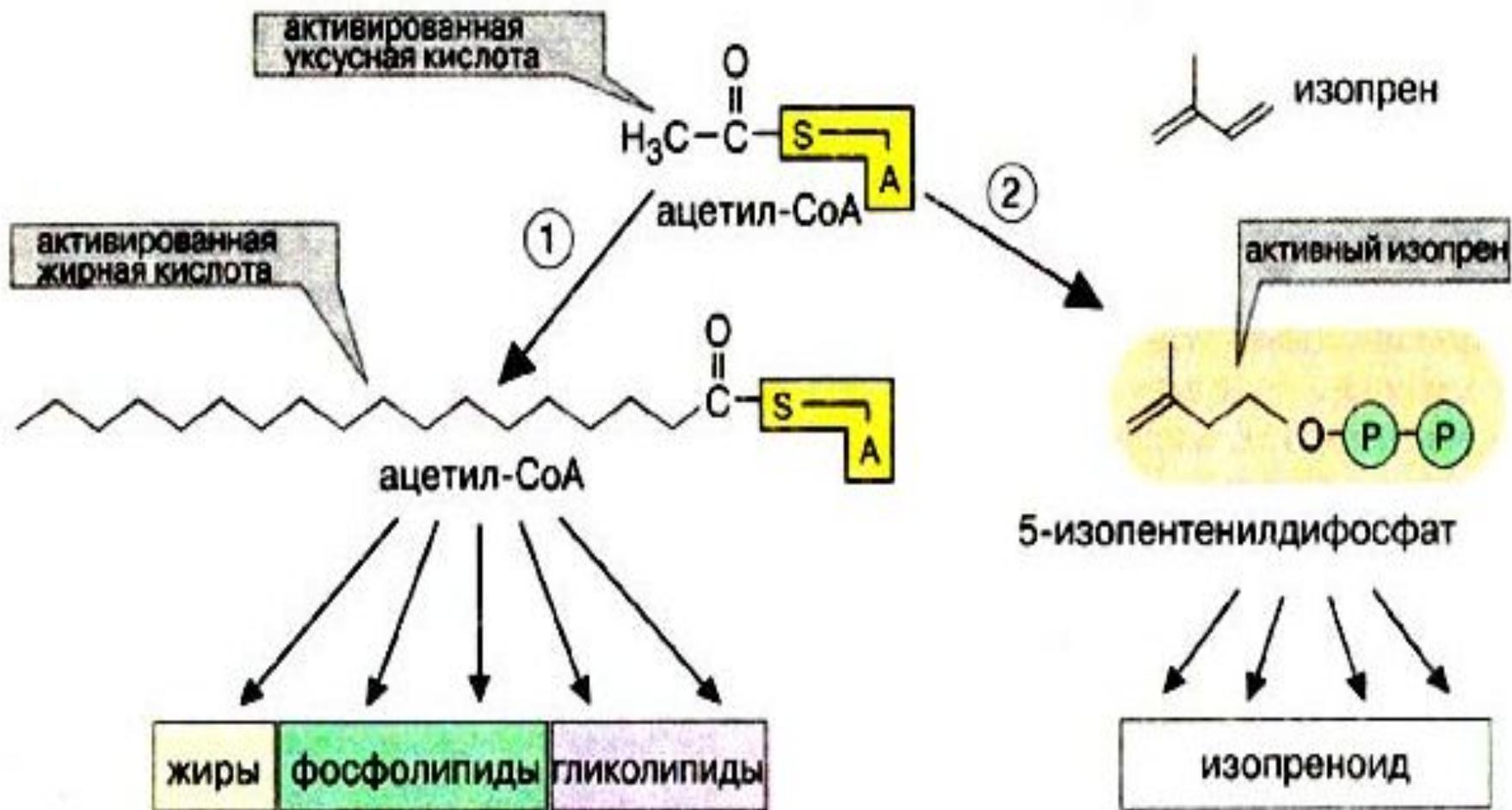
б) стериды- сложные эфиры ХС и высших
ненасыщенных жирных кислот(ЖК)

**Растительного происхождения – терпены-
спирты, альдегиды, кетоны (камфора,
ментол)**

**-каротиноиды(á,ß,Ý)- основа
жирорастворимых витаминов А,Е,К,Д.**

Некоторые изопреноиды играют важную роль в метаболизме, но не могут синтезироваться в организме человека. К **этой группе относятся витамины А, D, Е и К**. Из-за структурного и функционального сродства со стероидными гормонами витамин **D** относят к гормонам

В организмах животных и в растениях активный изопрен, **5-изопентенилдифосфат**, служит исходным соединением для биосинтеза линейных и циклических олигомеров и полимеров. У приведенных, на ниже расположенной схеме соединений, произвольно выбранных представителей этого большого класса, внизу указано число содержащихся в них изопреновых звеньев-
(I =).

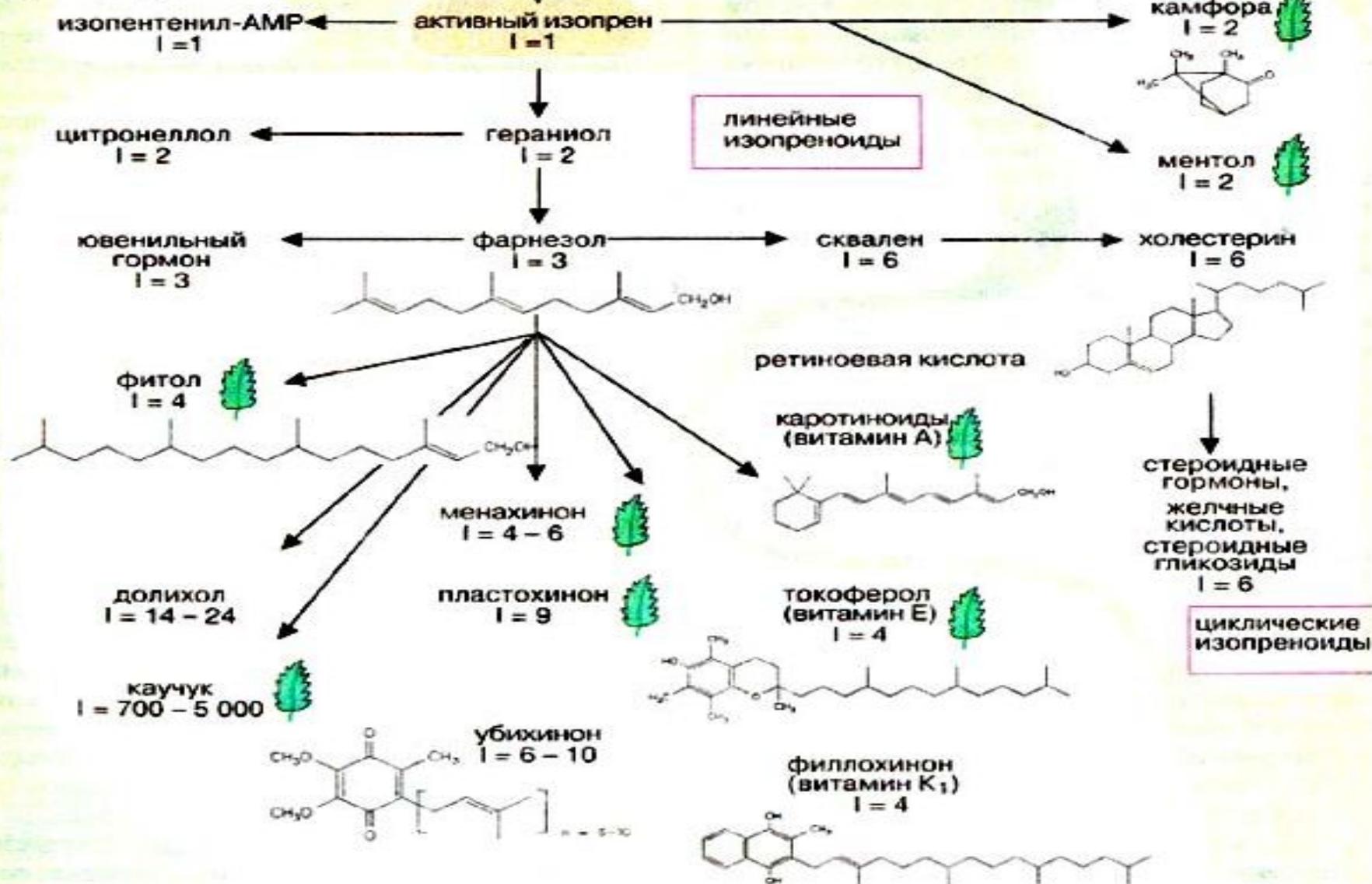


Ацетил-CoA, как предшественник липидов

метаболиты,
модифицированные
изопренильной
группой

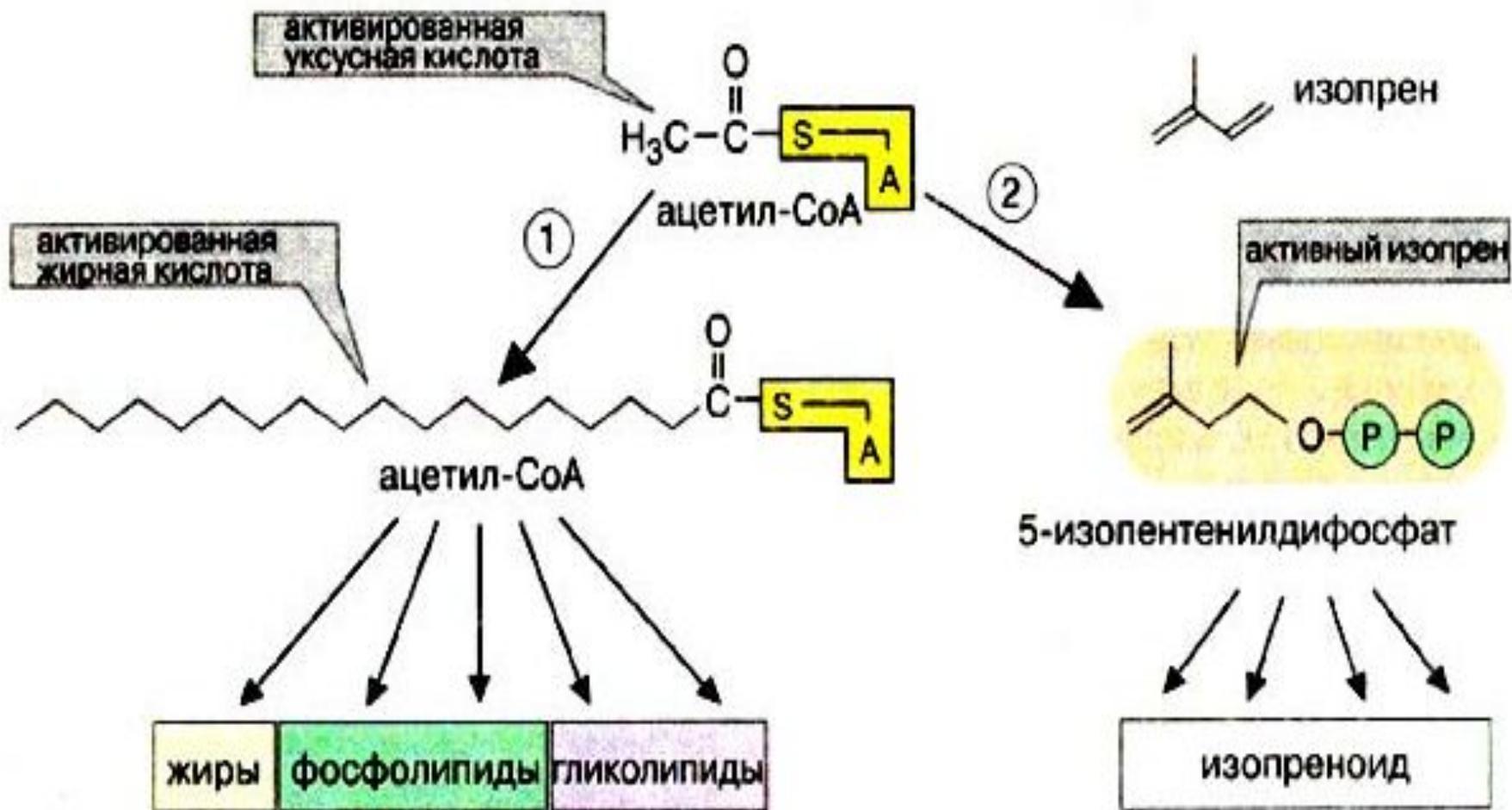
структурный
элемент всех
изопrenoидов

биосинтез только в
растениях и
микроорганизмах



Ацетил-КоА как предшественник ЛИПИДОВ

Различные группы липидов, присутствующие в животных и растительных тканях тесно связаны биогенетически: все они произошли от одного предшественника — **ацетилкофермента А [ацетил-КоА (ацетилСоА)]**, представляющего собой активированную форму уксусной кислоты.



Ацетил-CoA, как предшественник липидов

1. От **ацетил-КоА** основной путь биосинтеза ведет к активированным жирным кислотам, из которых затем синтезируются **жиры**, **фосфолипиды**, **гликолипиды** и другие производные жирных кислот. В количественном отношении этот путь является главным в животных и в большинстве растительных тканей

2. Второй путь биосинтеза ведет от **ацетил-КоА** к **3-изопентенилдифосфату** («*активному изопрену*»), главному структурному элементу **изопреноидов**. Биосинтез этого соединения обсуждается в связи с биогенезом холестерина.

Высшие жирные кислоты- их более 70.

Все ЖК делятся на 3 группы:

-насыщенные

-мононенасыщенные

-полиненасыщенные.

В состав **омыляемых** липидов входят ЖК с числом атомов от **4-28** (чаще **16-20**). Они имеют неразветвленную углеродную цепь и четное число атомов.

Насыщенные

-пальмитиновая($C_{15}H_{31}COOH$)

-стеариновая ($C_{17}H_{35}COOH$)

-арахиновая ($C_{19}H_{39}COOH$).

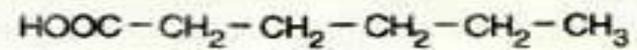
Мононенасыщенные(одна двойная связь):

-олеиновая($C_{17}H_{34}COOH$)

-котоновая(C_3H_5COOH)

-пальмитолеиновая($C_{15}H_{29}COOH$)

Тривиальное название	Число С-атомов	Число двойных связей		Положение двойных связей
Муравьиная	1: 0			в липидах не встречается
Уксусная	2: 0			
Пропионовая	3: 0			
Масляная	4: 0			
Валериановая	5: 0			
Капроновая	6: 0			
Каприловая	8: 0			
Каприновая	10: 0			
Лауриновая	12: 0			
Миристиновая	14: 0			
Пальмитиновая	16: 0			
Стеариновая	18: 0			
Олеиновая	18: 1; 9			
Линолевая	18: 2; 9,12			
Линоленовая	18: 3; 9,12,15			
Арахидиновая	20: 0			
Арахидоноовая	20: 4; 5,8,11,14			
Бегеновая	22: 0			
Эруковая	22: 1; 13			
Лигноцериновая	24: 0			
Нервоновая	24: 1; 15			



Карбоновые кислоты

★ незаменимые жирные кислоты (для человека)

~~Полиненасыщенные жирные кислоты -~~

с 2-мя и более двойными связями:

-линолевая ($C_{17}H_{31}COOH$) - 2 = связи

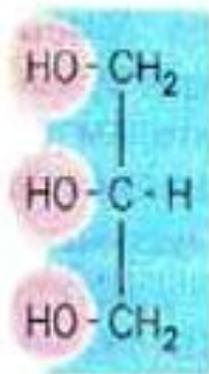
-линолевая ($C_{17}H_{29}COOH$) - 3 = связи

-арахидоновая ($C_{19}H_{31}COOH$) - 4 = связи

-крупанодоновая ($C_{21}H_{33}COOH$) - 5 = св

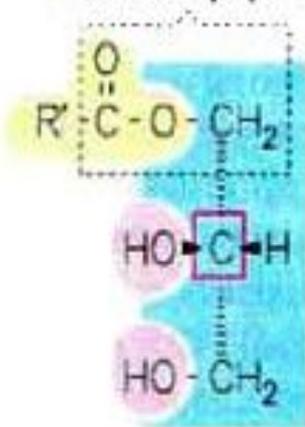
~~Воска-сложные эфиры ВЖК и~~
одноатомных спиртов. Входят в
состав жира, покрывающего
кожу. Двухатомные спирты
образуют диольные липиды.

Нейтральные жиры- (глицериды-
ТГ)-эфиры глицерина (ГЦ) и ВЖК.

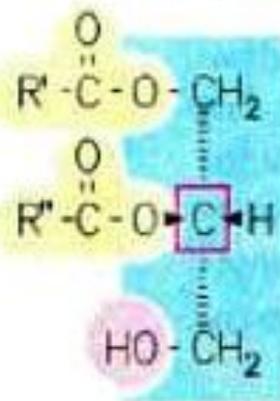


глицерин

образование
сложноэфирной связи

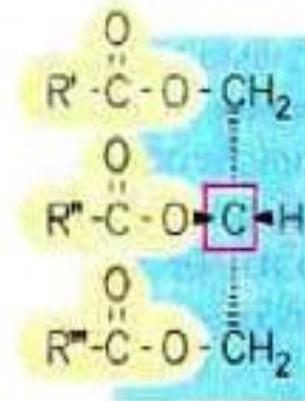


моноацилглицерин



диацилглицерин

 хиральный центр



триацилглицерин
(жир)

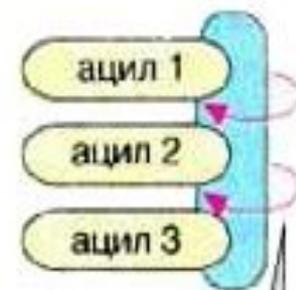
индекс sn

C-1

C-2

C-3

вандерваальсова
модель молекулы
триацилглицеринов



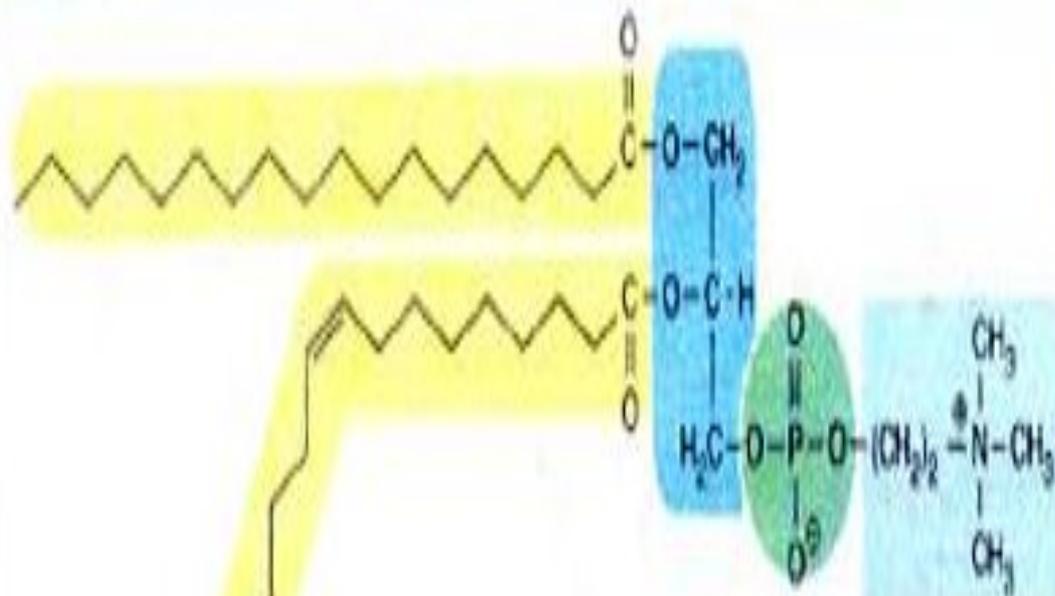
вращение вокруг
связи C-C

Структура жиров

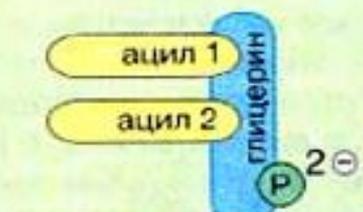


жир

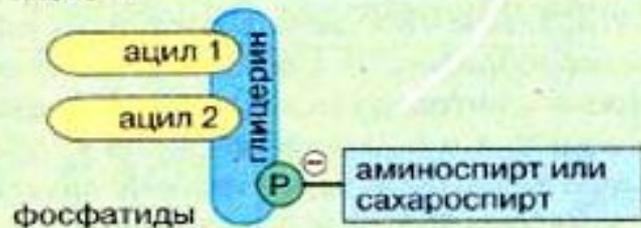
Жиры



фосфатид
(фосфатидилхолин,
лецитин)



фосфатидовые кислоты



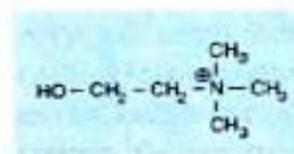
фосфатиды



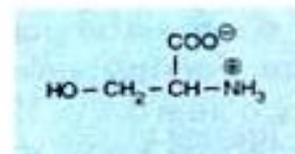
сфингофосфолипид



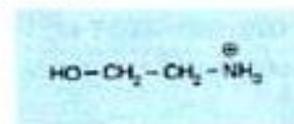
Фосфолипиды



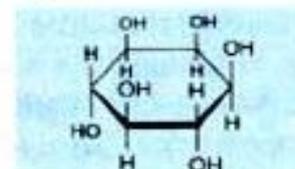
холин



серин



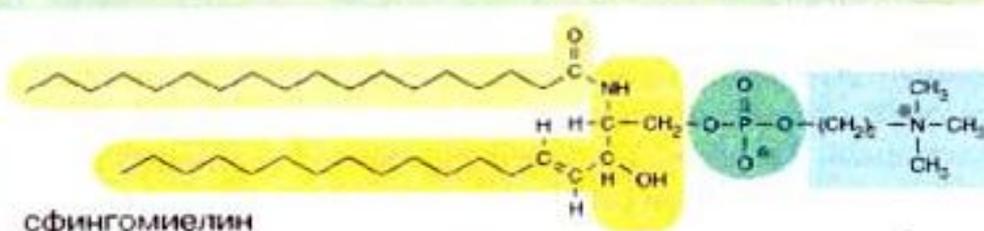
этаноламин



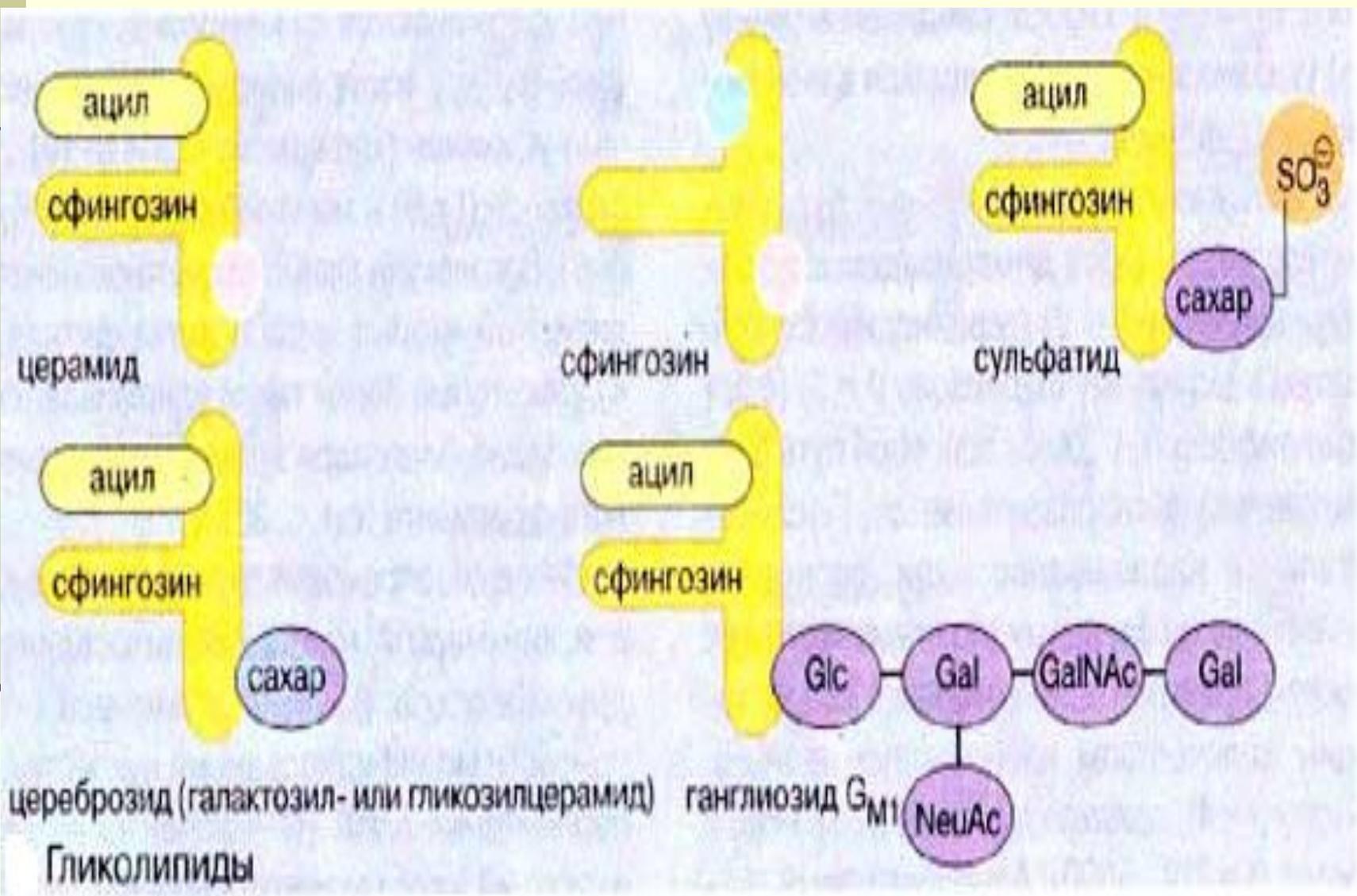
миоинозит



лизофосфолипид



Сфинголипиды в большом количестве присутствуют в мембранах клеток нервной ткани и мозге. По строению эти соединения несколько отличаются от обычных фосфолипидов (глицерофосфолипидов). Функции глицерина в них выполняет аминоспирт с длинной алифатической цепью — **сфингозин**.



Производные сфингозина, ацилированного по аминогруппе остатками жирных кислот, называются *церамидами*).

Церамиды являются предшественниками сфинголипидов, в частности сфингомиелина (церамид-1-фосфохолина), важнейшего представителя группы сфинголипидов

Гликолипиды содержатся во всех тканях, главным образом в наружном липидном слое плазматических мембран. Гликолипиды построены из **сфингозина**, остатка жирной кислоты и олигосахарида. Заметим, что в них отсутствует фосфатная группа.

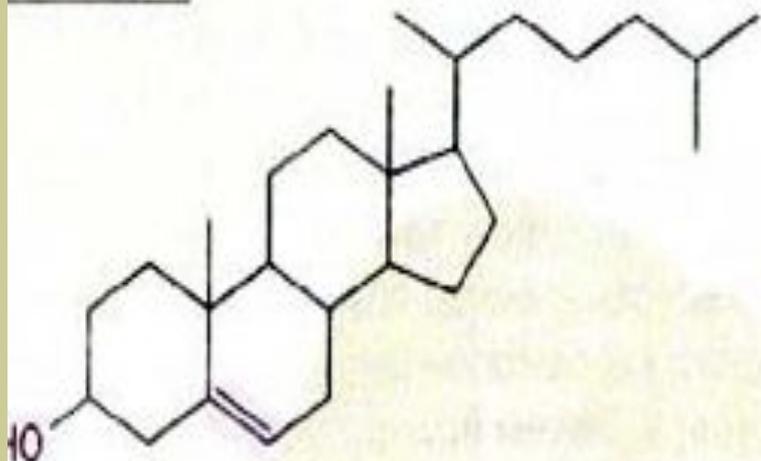
К наиболее простым
представителям этой
группы веществ относятся
галактозилцерамид и
глюкозилцерамид (так
называемые *цереброзиды*).

Соединения с сульфогруппой на углеводных остатках носят название **сульфатидов**.

Ганглиозиды — представители наиболее сложно построенных гликолипидов.

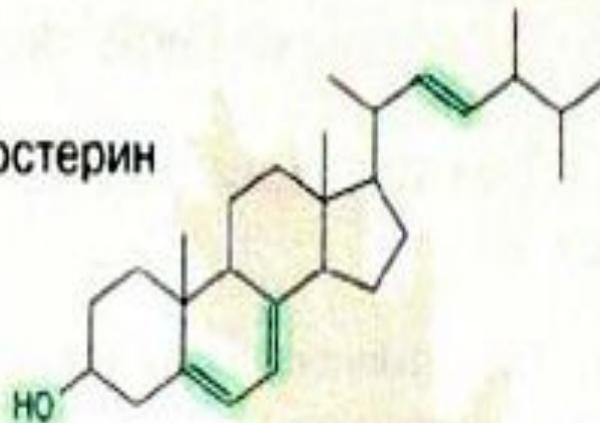
Они представляют большое семейство мембранных липидов, выполняющих, по-видимому, рецепторные функции. Характерной особенностью ганглиозидов является наличие остатков N-ацетилнейраминовой кислоты (сиаловая кислота).

стерины
животных

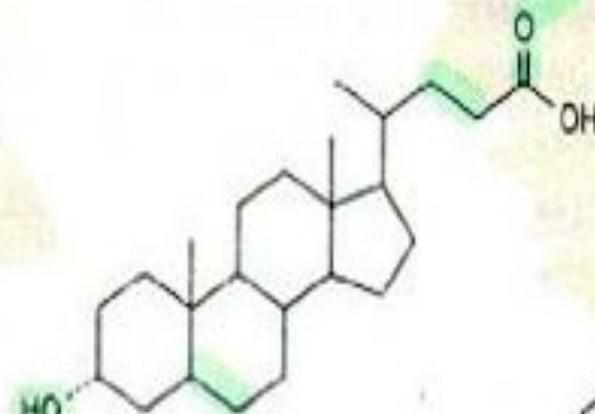


холестерин

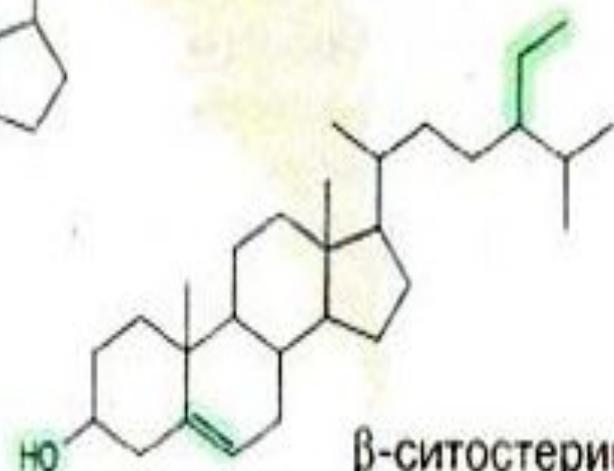
эргостерин



стерины
растений



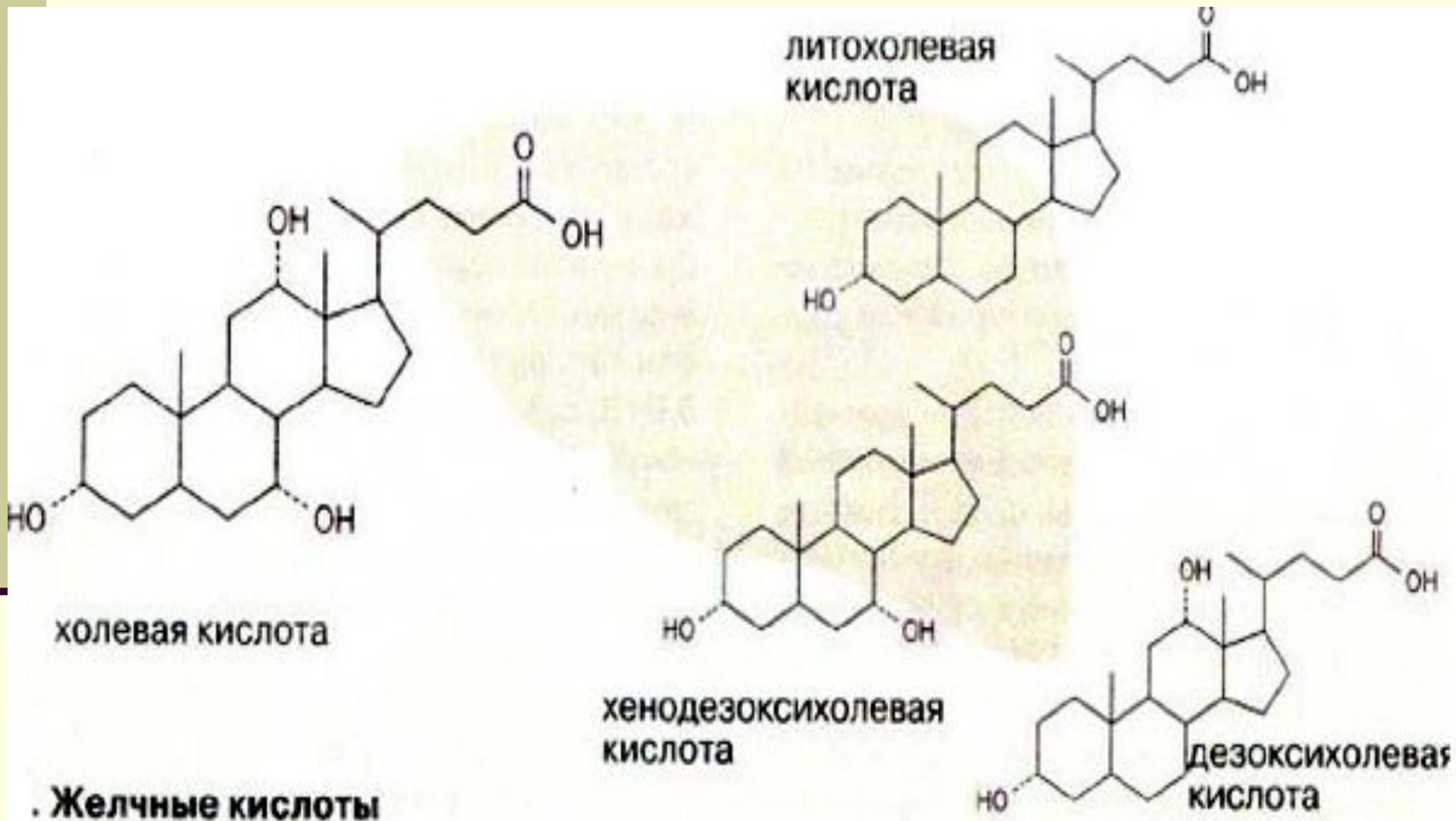
стигмастерин

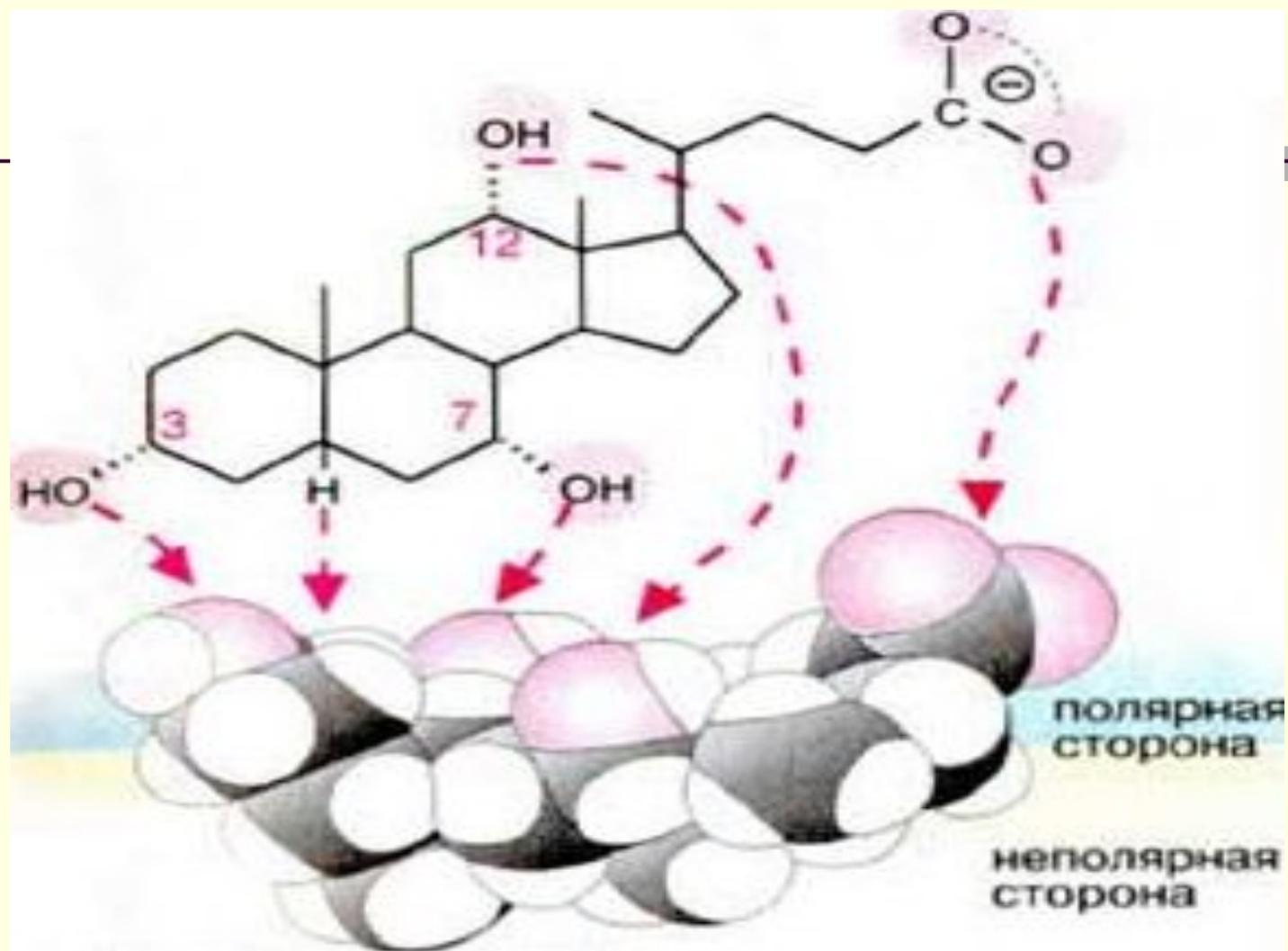


β-ситостерин

Стерины

Из ХС синтезируются желчные кислоты, необходимые для переваривания липидов

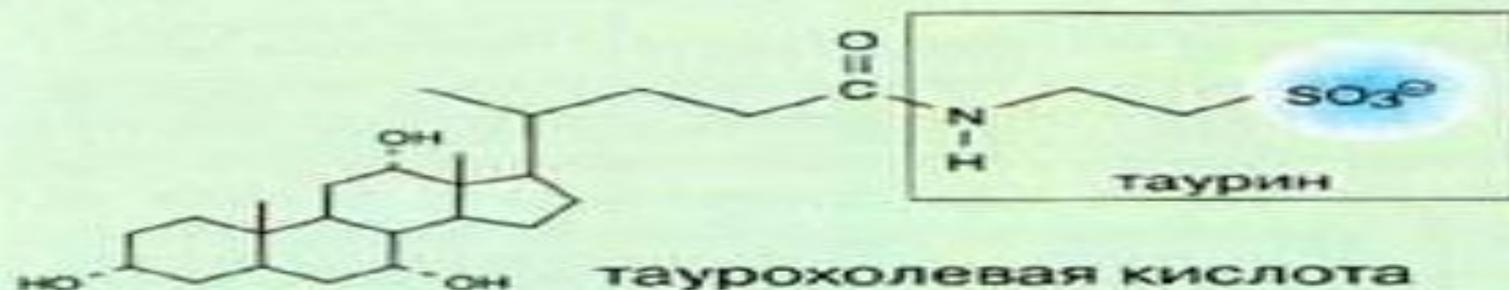
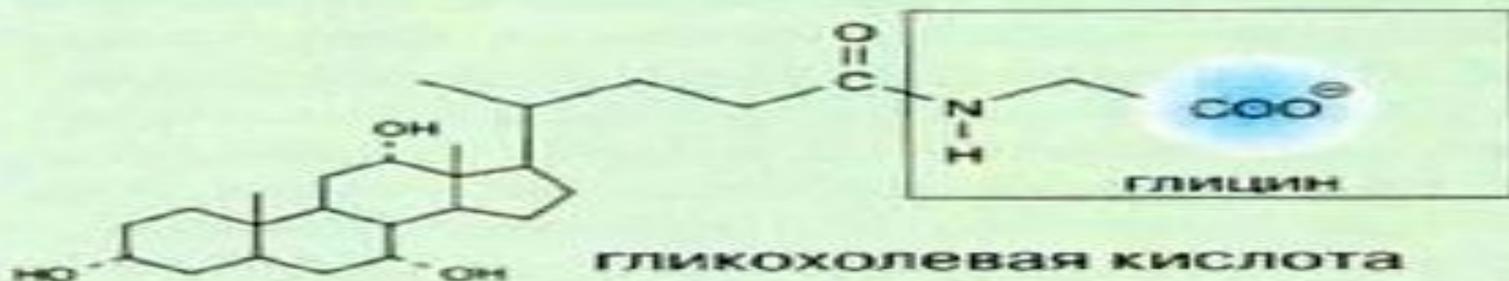




Холевая кислота

Желчная кислота	Положение OH-групп		
Холевая	C-3	C-7	C-12
Хенодезоксихолевая	C-3	C-7	-
Дезоксихолевая	C-3	-	C-12
Литохолевая	C-3	-	-

соли желчных кислот = конъюгаты желчных кислот



соли желчных кислот

Желчные кислоты и соли желчных кислот

Переваривание и всасывание ЛИПИДОВ

В диете жителя Беларуси, в среднем, 40% калорийности покрывается за счет липидов; это составляет около 100 г жиров в сутки. Доля **триацилглицеролов (ТАГ)** в общем количестве потребляемого жира составляет 90%.

Для последующего всасывания **ТАГ** сначала должны подвергнуться ферментативному гидролизу до свободных жирных кислот (**СЖК**) и моноацилглицеролов (**МАГ**).

Гидролиз, хотя и в очень малой степени, начинается в желудке под действием кислой липазы. Этот фермент секретруется слюнными железами и клетками слизистой желудка. Оптимальной средой для её действия является среда, близкая к нейтральной.

Поэтому липаза в желудке
взрослого человека практически
неактивна из-за низких значений
рН, которые там имеют место в
норме. Тем не менее, её
действие способствует
эмульгированию жира в химусе
и, тем самым, увеличению
площади раздела двух фаз -
жира и воды.

У взрослого человека основным местом переваривания липидов является тонкий кишечник. В двенадцатиперстной кишке пища подвергается воздействию желчи и сока поджелудочной железы.

На первом этапе там

**происходит эмульгирование
жира. Эмульсия представляет
собой взвесь в водной среде
частиц неполярных липидов.
По сути дела эмульгирование
заключается в дроблении
крупных липидных частиц на
более мелкие.**

триацилглицерин-липаза
3.1.1.3

желчная
кислота

желчная
кислота



место расщепления
триацилглицерина

Мицеллы

липиды
пищи



**Происходит этот процесс
благодаря трем факторам: 1)
перистальтике кишечника,
которая способствует
перемешиванию и дроблению
жировых капель;**

2) углекислому газу. Он образуется в результате реакции нейтрализации гидрокарбонатов кишечного сока кислым содержимым желудка, поступающим в кишечник с пищей; 3) **ЖЕЛЧНЫМ КИСЛОТАМ**

Функции желчных кислот:

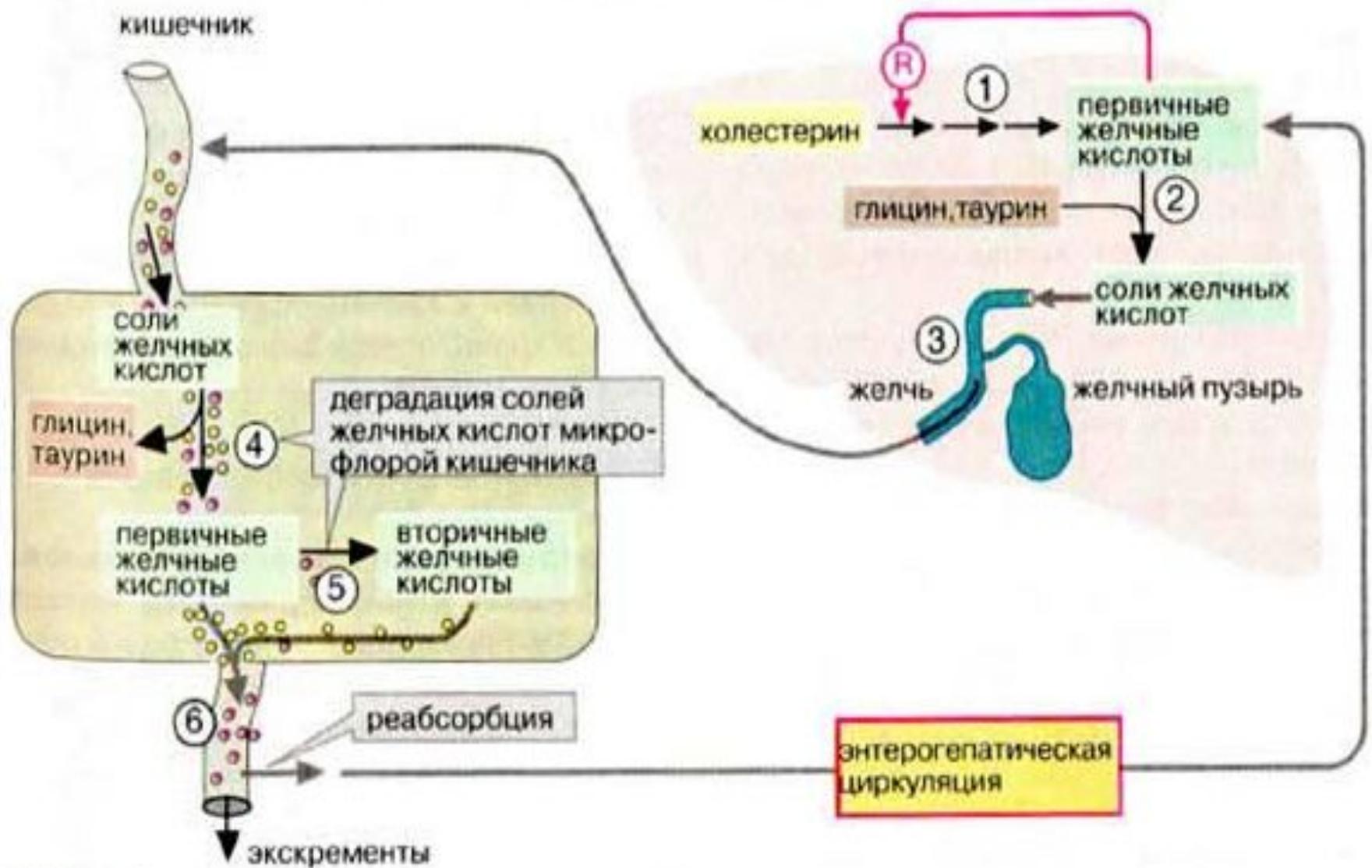
- 1. Обеспечивают эмульгирование жира, а также стабилизируют уже образовавшуюся эмульсию.**
- 2. Меняют желудочное пищеварение на кишечное, т.е. инактивируют пепсин**
- 3. Подавляют гнилостные процессы в кишечнике**
- 4. Активируют панкреатическую липазу**

5. Транспортируют ЖК через биомембраны энтероцитов (ЖК с короткой цепью, до C_{12} , водорастворимы, и поэтому легко проникают через мембраны,) а ЖК с длинной С-цепью нуждаются в переносчике.

6. Усиливают секреторно-моторную деятельность кишечника

**Количество выделяемых
желчных кислот в 5 раз ниже
требуемого, однако дефицита
никогда нет, т.к. существует
печеночно-кишечный
кругооборот компонентов
желчи (желчных кислот
прежде всего).**

**Поэтому за сутки
совершается 5 оборотов.
Желчные кислоты (90-95%)
реабсорбируются в тонком
кишечнике, и через v. portae
поступают обратно в
печень.**



Метаболические превращения желчных кислот

Т.о. этот оборот облегчает работу печени по синтезу компонентов желчи, способствуя тем самым выполнению других функций (обменных, защитных).

Основной фермент,
осуществляющий гидролиз жиров-
панкреатическая липаза,
активируемая желчными
кислотами. Активирующее влияние
этих кислот выражается в
смещении оптимума действия
этого фермента с рН 8,0 до 6.0, т.е.
до той величины, которая
поддерживается duadenum.

Предполагается также, что активация **про**липазы идет путем образования комплекса с **колипазой(кофактором)** в соотношении **2:1**.

Это и способствует сдвигу рН с **8.0** до **6.0**. Путь активации –это **частичный протеолиз**.

Существуют липазы 2х типов: одна специфична в отношении связей в положениях **1** и **3**, а другая в положении - **2**.

Гидролиз **ТГ** сначала происходит в положении **1** или **3**, что приводит к образованию **диацилглицеролов**, которые затем гидролизуются до **2-моноацилглицеролов**.

Меньшая часть (40%)

моноацилглицеролов подвергается дальнейшему гидролизу до глицерола. Для остальной части процесс ферментативного гидролиза завершается на этапе образования 2-моноацилглицеролов. Необходимо отметить, что в расщеплении МАГ, участвует также кишечная липаза, но активность этого фермента невысока

В соке поджелудочной железы

присутствуют и другие ферменты, способные расщеплять липиды. В частности, **эстеразы**

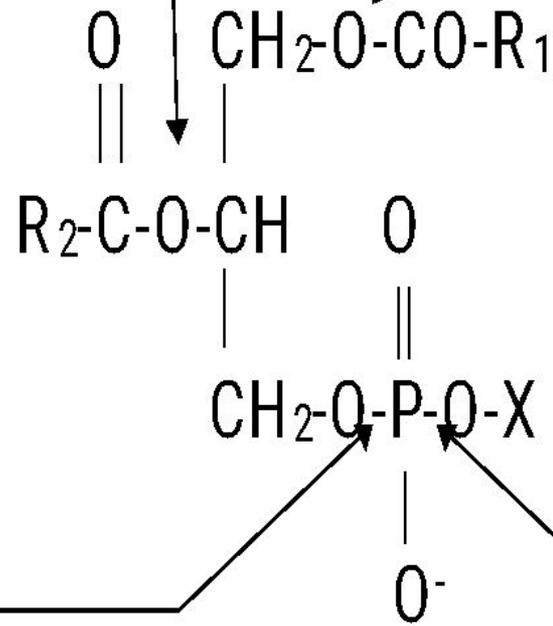
катализируют преимущественно гидролиз эфиров жирных кислот с короткой цепью. В

поджелудочной железе синтезируется **профосфолипаза А2**.

Фермент приобретает активность только после воздействия в просвете кишечника трипсина, приводящего к отщеплению от него гептапептида. **Фосфолипаза A2** катализирует отщепление молекулы жирной кислоты от фосфатидилхолина с образованием лизофосфатидилхолина

Фосфолипаза А₂

Фосфолипаза А₁



Фосфолипаза С

Фосфолипаза Д

Специфичность действия фосфолипаз

В расщеплении жиров принимает участие и кишечная липаза, однако активность ее мала, и она гидролизует расщепление только моноглицеридов(МГ)

Т.о. продуктами гидролиза ТГ являются: ЖК, МГ и Глицерин (Гн)

Всасывание: Тонко

эмульгированные жиры (величина капель эмульсии менее 0.5 мкм) частично всасываются без предварительного гидролиза.

ЖК с короткой углеродной цепью (менее C12) и ГН
будучи хорошо растворимы в воде, свободно всасываются стенкой кишечника и далее поступают в v. portae и далее в печень.

ЖК с длинной цепью и **МГ**

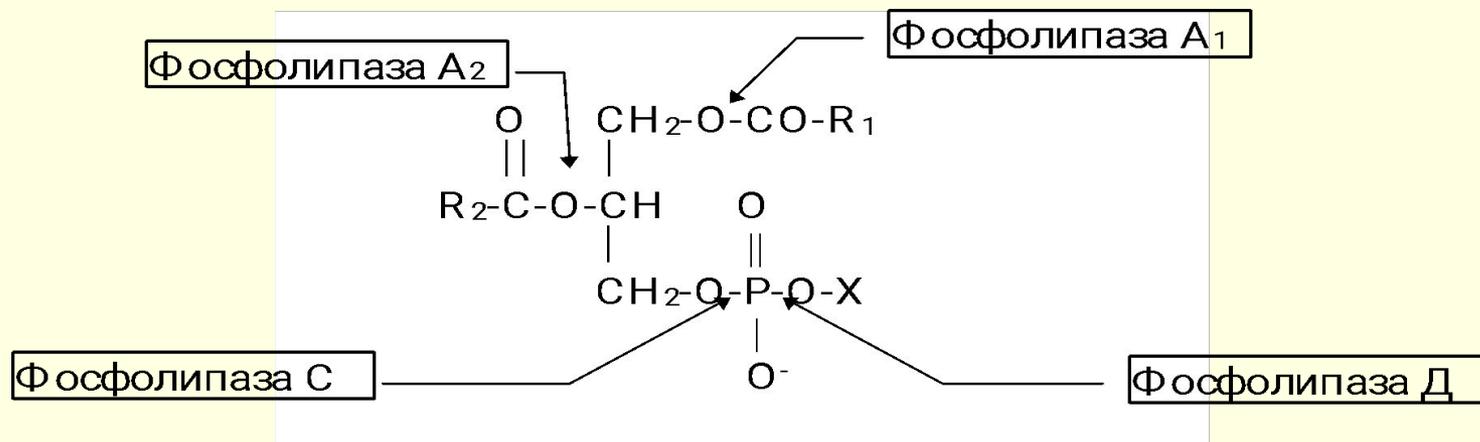
всасываются с помощью

желчных кислот, **ФЛ**(
фосфолипидов), и **ХС**(
холестерина), из них
образуются **мицеллы**.

Структура этих частиц такова, что их гидрофобное ядро (**ЖК**, **МГ**) оказываются окруженным гидрофобной оболочкой из **желчных кислот** и **ФЛ**.

Всасывание происходит путем мицеллярной диффузии или путем пиноцитоза.

Расщепление ФЛ происходит под действием фосфолипаз панкреатического сока



Образующиеся при этом продукты называются **лизофосфолипидами.**

Так при гидролизе фосфатидилхолина образуются **лизофосфатидилхолин** и **лизофосфатидилэтаноламин**. Они токсичны и вызывают разрушение мембран клеток. Именно поэтому яд змей(кобра, гюрза) содержат высокоактивную фосфолипазу А2, вызывающую **гемолиз эритроцитов.**

Однако в кишечнике, при **одновременном** действии обеих фосфолипаз **A1 и A2**, токсическое действие снимается.

Холестерин(ХС), поступающий с пищей(мясо, яйца) либо в свободном состоянии, либо в виде эфиров, всасывается только в присутствии желчных кислот. Эфиры ХС при этом могут разрушаться с помощью холестеролэстеразы.

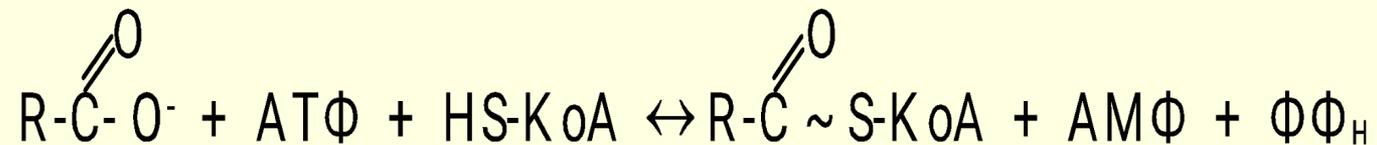
Ресинтез липидов в стенке кишечника.

С пищей попадают разнообразные липиды, в том числе и чужеродные для организма. В стенке кишечника происходит **ресинтез**, специфичных для данного организма липидов.

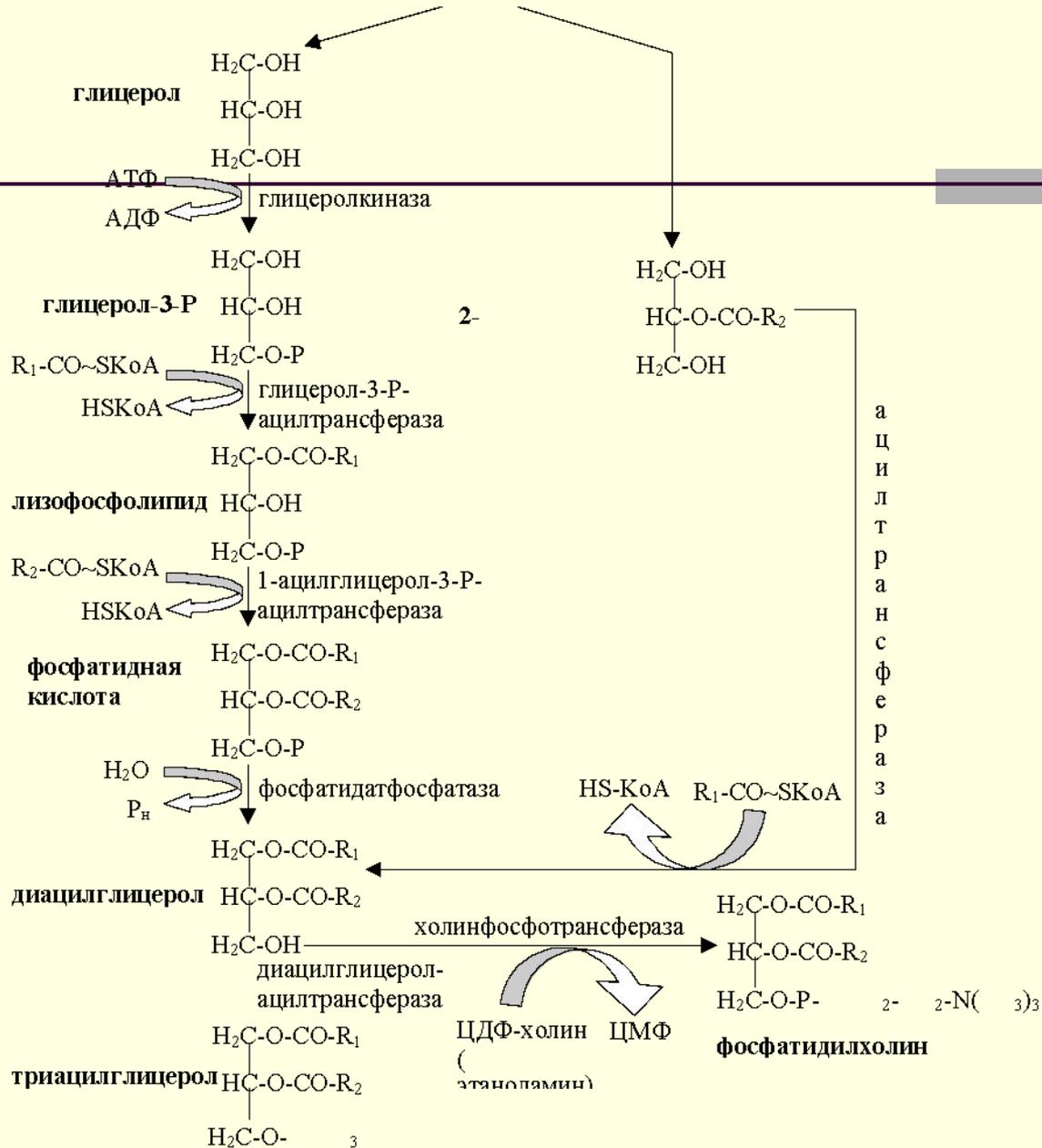
Это обеспечивается тем, что в синтезе ТГ и ФЛ принимают участие как экзогенные, так и эндогенные ЖК. Однако способность организма к ресинтезу липидов ограничены. Часть пищевого чужеродного жира все же откладывается в жировых депо.

Механизм ресинтеза:

Всосавшиеся ЖК активируются.
Активация их заключается в
присоединении остатка жирной кислоты к
коферменту А с образованием ацил~КоА.
Это происходит в гладком
эндоплазматическом ретикулуме



переваривание,



**В клетках слизистой тонкого
кишечника функционируют
два пути ресинтеза ТГ. Это
обусловлено поступлением
туда при всасывании
большого количества - 2-МАГ**

Исключением, имеющим клиническое значение, является тот факт, что **ТГ**, содержащие коротко- и среднецепочечные жирные кислоты (C_6-C_{10}), могут подвергаться всасыванию **без предварительного расщепления ферментами.**

**Из клеток слизистой тонкого
кишечника они также
попадают сразу в кровоток
системы воротной вены.**

Этот механизм принципиально отличается от механизма всасывания и попадания в кровь **ОСНОВНОЙ МАССЫ** липидов пищи, в составе которых содержатся жирные кислоты с количеством углеродных атомов **более > 10**.

Поэтому ряд полусинтетических лекарственных препаратов, приготовленных на базе кокосового масла и содержащих смесь триацилглицеролов с коротко- и среднецепочечными жирными кислотами, эффективно используются при лечении заболеваний пищеварительной системы

(синдроме мальабсорбции,
вследствие недостаточности
функции поджелудочной железы,
непроходимости желчных путей,
резекции тонкого кишечника,
хронических заболеваниях печени,
саркоме брыжейки, непроходимости
лимфатических сосудов кишечника,
тропическом спру,
абеталипопротеинемии).

Новосинтезированные ТГ, ФЛ и другие всосавшиеся липиды, покидают клетки слизистой, попадая сначала в лимфу, а с током лимфы - в кровь.

В связи с тем, что большинство липидов, как уже отмечалось, нерастворимо в водной среде, транспорт их в лимфе, а затем - в плазме крови, осуществляется не так, как транспорт водорастворимых молекул подобного размера. Практически все липиды транспортируются в составе специальных частиц – липопротеинов(ЛП)

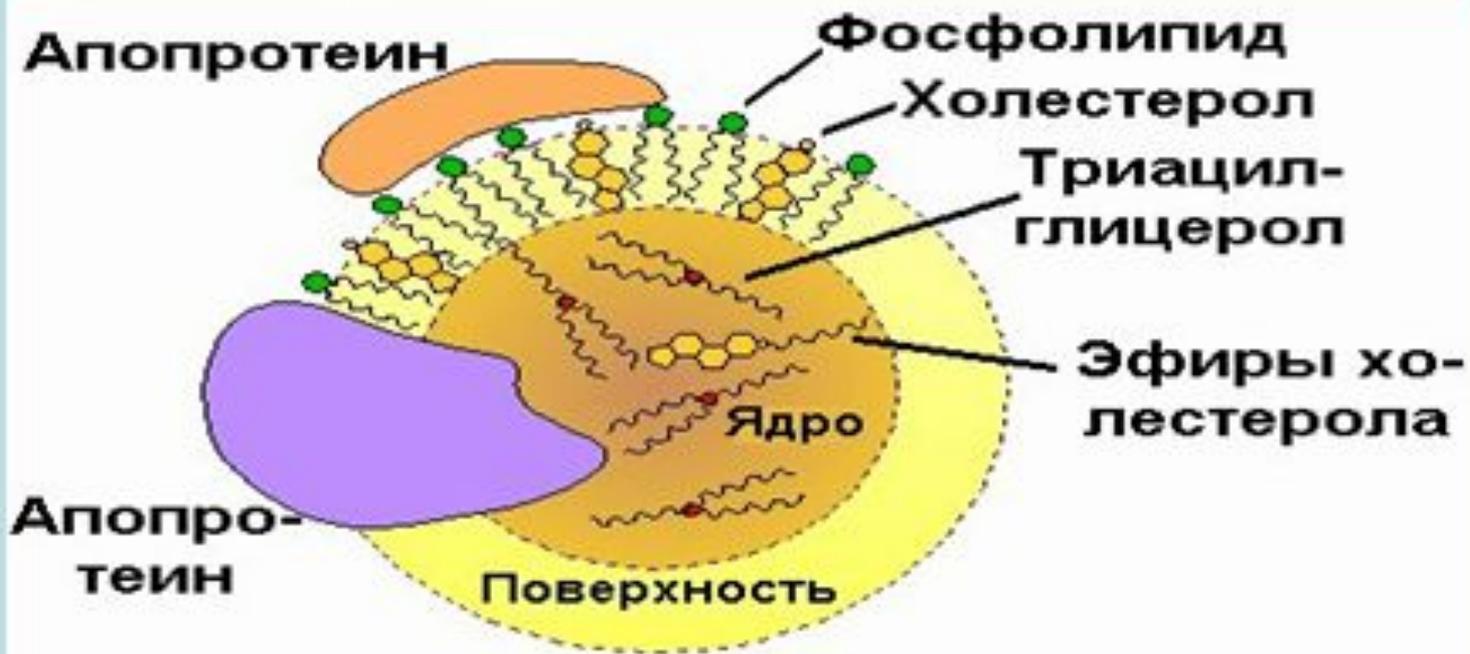
Липопротеиды

Все ЛП имеют общий план строения: сферическая частица внутри которой- *гидрофобное ядро*, содержащее неполярные липиды- **ТГ, эфиры ХС**. Ядро окружено **оболочкой**, в состав которой **ВХОДЯТ:**

ФЛ, свободный ХС и **белковые компоненты(апопротеины)**

Структура ЛП

Общая структура липопротеинов плазмы



Липопротеиды различаются между собой по:

- **плотности;**
- **по электрофоретической способности.**
(Эти свойства позволяют разделять их между собой).
- **по размерам**
- **по химическому составу**
- **по времени жизни**
- **по способности вызывать изменения в сосудах(атерогенез)**

Происхождение ЛП

- **ЛП** **Источник** **Различаются**
- **ХМ -** **кишечник** **по хим. с.**
- **ЛПОНП** - **в печени**
- **ЛППП** - **в крови** **плотности,**
- **ЛПНП** - **в крови, печени** **способности**
- **ЛПВП** **в крови. кишечн.** **вызывать**
- **ЛПВПЗ ?** **атерогенез**

Лipoppoтeины	Источник	Диаметр нм	Плотность	% белка	% липиды	% от общего количества липидов	
						ТАГ	ЭХ
Общая характеристика липопротеинов плазмы крови							
Хиломикроны	Кишечник	90 - 1000	< 0,95	1 - 2	98 - 99	88	3
ЛПОНП	печень	30 - 90	0,95-1,006	7 - 10	90 - 93	56	15
ЛППП	ЛПОНП	25 - 30	1,006-1,009	11	89	29	34
ЛПНП	ЛПОНП	20 - 25	1,019-1,063	21	79	13	48
ЛПВП ₂	печень	10 - 20	1,063-1,125	33	67	16	31
ЛПВП ₃	?	7,5 - 10	1,125-1,210	57	43	13	29

Апопротеин	Лipopоpтеин	Мол. масса	Свойства
Общая характеристика апопротеинов в составе липопротеинов			
А - I	ЛПВК, хиломикроны	28.000	Активатор ЛХАТ
А - II	ЛПВП, хиломикроны	17.000	Два одинаковых мономера, связанных через дисульфидный мостик
В - 100	ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП	550.000	Лиганд для рецептора к ЛПНП; синтезируется в печени
В - 48	Хиломикроны и обломки хиломикронов	260.000	Синтезируется в кишечнике
С - I	ЛПОНП, ЛПВП	7.600	Возможный активатор ЛХАТ (?)
С - II	ЛПОНП, ЛПНП, хиломикроны	8.800	Активатор внепеченочной липопротеинлипазы
С - III	ЛПОНП, ЛПВП, хиломикроны	8.750	Различные формы, содержащие сиаловую кислоту
D	ЛПВП		Белок, переносящий ЭХ
E	ЛПОНП, ЛПВП, хиломикроны, обломки хиломикронов		Лиганд для рецепторов, взаимодействующих с обломками ХМ

ХМ - частицы с диаметром от 90-1000 нм, и плотностью- ρ -0.93г/мл.

Химический состав: - 88% ТГ, эф.ХС -3%, белка-1-2%. На долю белка приходится 1-2 %. Это в основном белки апо-А, апо-В, и апо С.

Электрофоретической подвижностью **ХМ** не обладают

Химический состав ЛПОНП:

Белки- 7-10%;

ТГ-56%, эф.ХС-15%;

общая фракция липидов- 90-93%.Диаметр частиц -

d от 30 -90 нм, и плотностью- ρ -0.95-1,006 г/мл.

Время жизни- 2-4 часа. **Атерогенны!**

ЛПНП- имеют диаметр d от 20 -25 нм,
и плотностью
 ρ -1.019-1,063 г/мл; содержание **общего**
белка -21-25%:

Общих липидов-79%; **ТГ-13%**; **эф.ХС-**
48%

Время жизни 2.5-3 суток. **Очень**
атерогенны.

ЛПНП это транспортная форма **ХС.**

Хим. Состав **ЛПВП**: Фракция общих липидов- 48 %; причем основным липидным компонентом являются **ФЛ-25%**;

Белок- составляет 52%(белки апо-А, апо-С, апо-Е). Эта фракция ЛП снабжает другие фракции ЛП-частиц белком- апо-С₂, который является активатором ЛПЛ (липопротеидлипазы) и ТГЛ (триглицеридлипазы)