

**Обмен липидов (часть III):
СИНТЕЗ ТАГ И ФОСФОЛИПИДОВ.
КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА**

РЕГУЛЯЦИЯ
ЛИПИДНОГО
ОБМЕНА



ПЛАН ЛЕКЦИИ:

- Синтез ТАГ
- Синтез фосфолипидов
- Синтез кетоновых тел (кетогенез)
- Катаболизм кетоновых тел
- Регуляция липидного обмена

Синтез липидов (ТАГ)

- Синтез триглицеридов происходит из глицерина и жирных кислот (главным образом стеариновой, пальмитиновой и олеиновой).
- Путь биосинтеза триглицеридов в тканях протекает через образование α -глицерофосфата (глицерол-3-фосфата) как промежуточного соединения.
- В почках, а также в стенке кишечника, где активность фермента глицеролкиназы высока, глицерин фосфорилируется за счет АТФ с образованием глицерол-3-фосфата:

Образование глицерол-3-фосфата из глицерина

- СХЕМА:

Второй способ получения глицерол-3-фосфата

- В жировой ткани и мышцах активность **глицеролкиназы** низкая
- Предшественником глицерол-3-фосфата становится **дигидроксиацетонфосфат (ДАФ)**
- Цитоплазматическая **глицерол-3-фосфатдегидрогеназа** превращает ДАФ в глицерол-3-фосфат:

Образование глицерол-3-фосфата из ДИГИДРОКСИАЦЕТОН-Ф (ДАФ)

- СХЕМА:

Общая характеристика биосинтеза липидов-глицеридов

- Синтез триглицеридов в организме происходит с учетом двух путей образования глицерол-3-фосфата.
- Ресинтез триглицеридов из β -моноацилглицеридов, происходит только в энтероцитах при поступлении липидов с пищей
- Большинство ферментов, участвующих в биосинтезе триглицеридов, находятся в ЭПС
- Глицерол-3-фосфат-ацилтрансфераза содержится в митохондриях, поэтому происходит обмен продуктами между митохондрией и ЭПС

Активация жирных кислот

- Протекает путем образования ацил CoA (рассмотрено в ресинтезе ТАГ в энтероцитах)

Ход дальнейшего синтеза

- Глицерол-3-фосфат последовательно ацилируется двумя «активными» формами жирной кислоты (молекулами ацил-КоА).
- В результате образуется фосфатидная кислота (фосфатидат, или фосфатил):

ФОСФОТИДНАЯ КИСЛОТА

- СХЕМА:

Синтез фосфатидной кислоты и ТАГ

- 1. **Глицерол-3-фосфат-ацилтрансфераза** катализирует образование лизофосфатидата (1-ацилглицерол-3-фосфата)
- 2. **1-ацилглицерол-3-фосфат-ацилтрансфераза** катализирует образование фосфатидата (1,2-диацилглицерол-3-фосфата)
- 3. Фосфатидная кислота гидролизуется **фосфатидат-фосфогидролазой** до 1,2-диглицерида (ДАГ)
- 4. С помощью **диацилглицерол-ацилтрансферазы** ДАГ превращается в триацилглицерид (ТАГ)
- Обратите внимание! В синтезе ТАГ участвуют трансферазы (киназы и ацилтрансферазы) и 1 гидролаза, но не участвуют синтетазы!

Активация азотсодержащих компонентов при синтезе фосфолипидов

- Активация этаноламина



Активация холина

- Холин + АТФ → Фосфохолин + АДФ
- Фосфохолин + ЦТФ → ЦДФ-холин + РРi
- 1,2-диглицерид → Фосфатидилхолин + ЦМФ
- ЦДФ-холин + церамид → сфингомиелин

Образование фосфатидилсерина

- Фосфатидная кислота + ЦТФ \rightarrow ЦДФ-диглицерид + РРi
- ЦДФ-диглицерид + L-серин \rightarrow Фосфатидилсерин + ЦМФ

Образование фосфатидилсерина

Обратите внимание!

При синтезе фосфатидилхолина и фосфатидилсерина активировался азотсодержащий компонент. При синтезе фосфатидилсерина и фосфатидилинозитола активируется диацилглицеридный фрагмент

Синтез кетоновых тел (кетогенез)

- Это вынужденный метаболический путь (идет при сахарном диабете или голодании).
- Проходит в печени (в митохондриях).
- **Кетоновые тела:**
 - 1. ацетоуксусная к-та - $\text{H}_3\text{C-CO-CH}_2\text{-COOH}$
 - 2. β -гидроксимасляная к-та - $\text{H}_3\text{C-CH(OH)-CH}_2\text{-COOH}$
 - 3. ацетон - $\text{H}_3\text{C-CO-CH}_3$ - образуются из ацетил-КоА

Кетоновые тела

- Кетоновые тела выступают дополнительным источником энергии для большинства клеток.
- При избытке возникает **кетоз** -кетонемия и кетонурия который истощает щелочные резервы и приводит к кетоацидозу. Опасное состояние – кетоацидотическая кома (при сахарном диабете).

Синтез кетоновых тел

Ход процесса

- Из 2-х молекул ацетил-КоА образуется **ацетоацетил-КоА** - Фермент – **ацетоацетил-КоА-тиолаза**.
- **Ацетоацетил-КоА** (небольшая часть) может гидролизироваться до ацетоацетата и HSCoA .
- Фермент – **деацилаза**.

Синтез кетоновых тел

Ход процесса

- Большая часть **ацетоацетил-КоА** присоединяет 3-ю молекулу ацетил-КоА. Образуется **3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА (ГМГ-КоА)**. Фермент – **гидроксиметилглутарил-КоА-синтаза**.
- **ГМГ-КоА** распадается на **ацетоуксусную к-ту** и **ацетил-КоА**. Фермент – **гидроксиметил-КоА-лиаза**.

Синтез кетоновых тел

Ход процесса

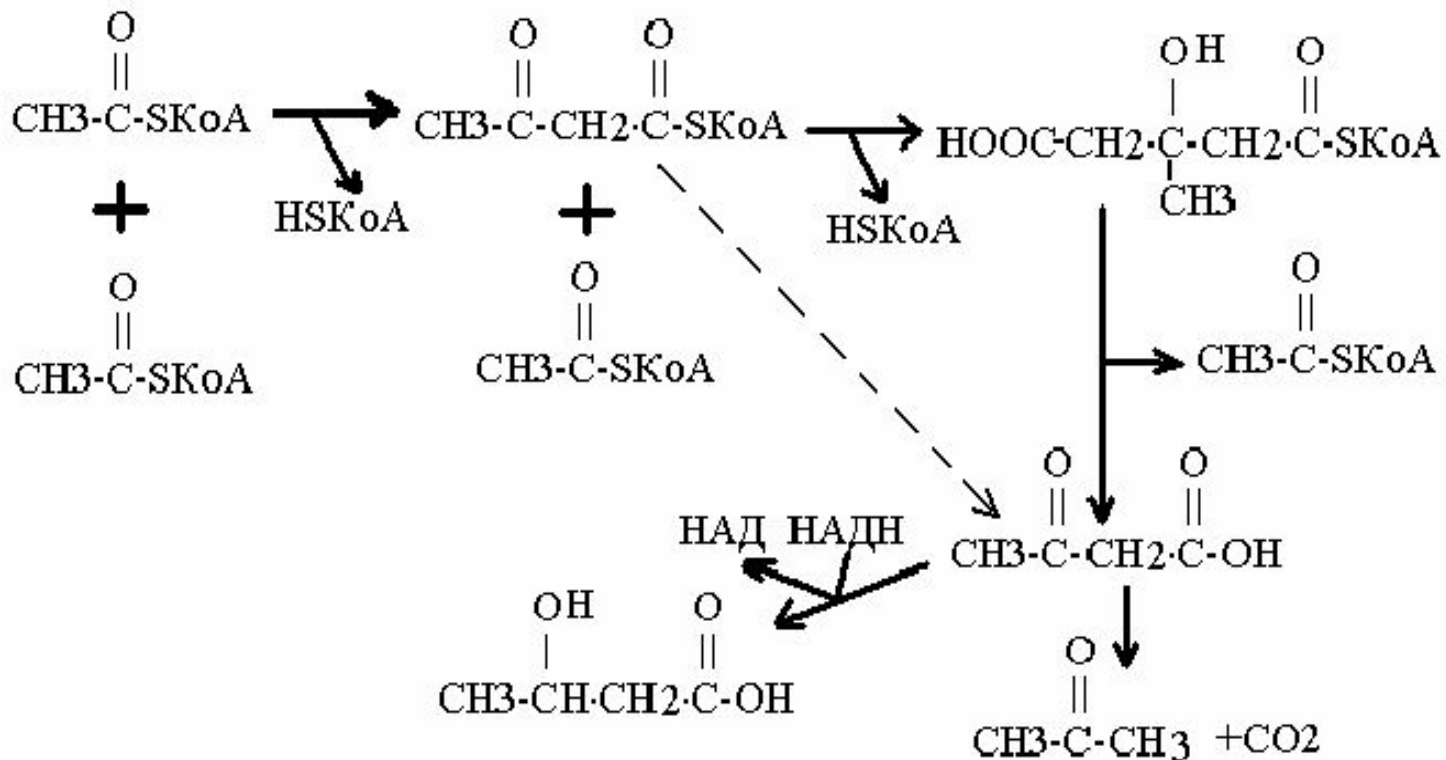
- Ацетоуксусная к-та может восстанавливаться до **β -гидроксибутирата (β -гидроксимасляная к-та)** Фермент – **гидроксибутиратдегидрогеназа.**
- Ацетоуксусная к-та в крови может спонтанно декарбоксилироваться. Образуется **ацетон.**

СИНТЕЗ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

1. Ацетил-КоА + Ацетил-КоА
(фермент – тиолаза)
2. Ацетоацетил-КоА + Ацетил-КоА
(фермент – ГМГ-КоА-синтаза)
3. 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА
(фермент – ГМГ-КоА-лиаза)
4. Ацетоацетат – (ацетон) + Ацетил-КоА
(фермент- гидроксибутиратдегидрогеназа)
5. Бета-гидроксибутират

Синтез кетонových тел

Ход процесса



Катаболизм кетоновых тел

- β -гидроксибутират окисляется в ацетоуксусную к-ту.
- Фермент – **гидроксибутиратдегидрогеназа.**
- Ацетоуксусная к-та присоединяет SCoA и превращается в **ацетоацетил-КоА.**

Катаболизм кетоновых тел

ПРИ голодании и диабете из кетоновых тел генерируется энергия:

1. Активация ацетоацетата -

Ацетоацетат + сукцинил-КоА =
ацетоацетил-КоА + сукцинат

Фермент – **сукцинилКоА-ацетоацетат-КоА-
трансфераза**).

Катаболизм кетоновых тел

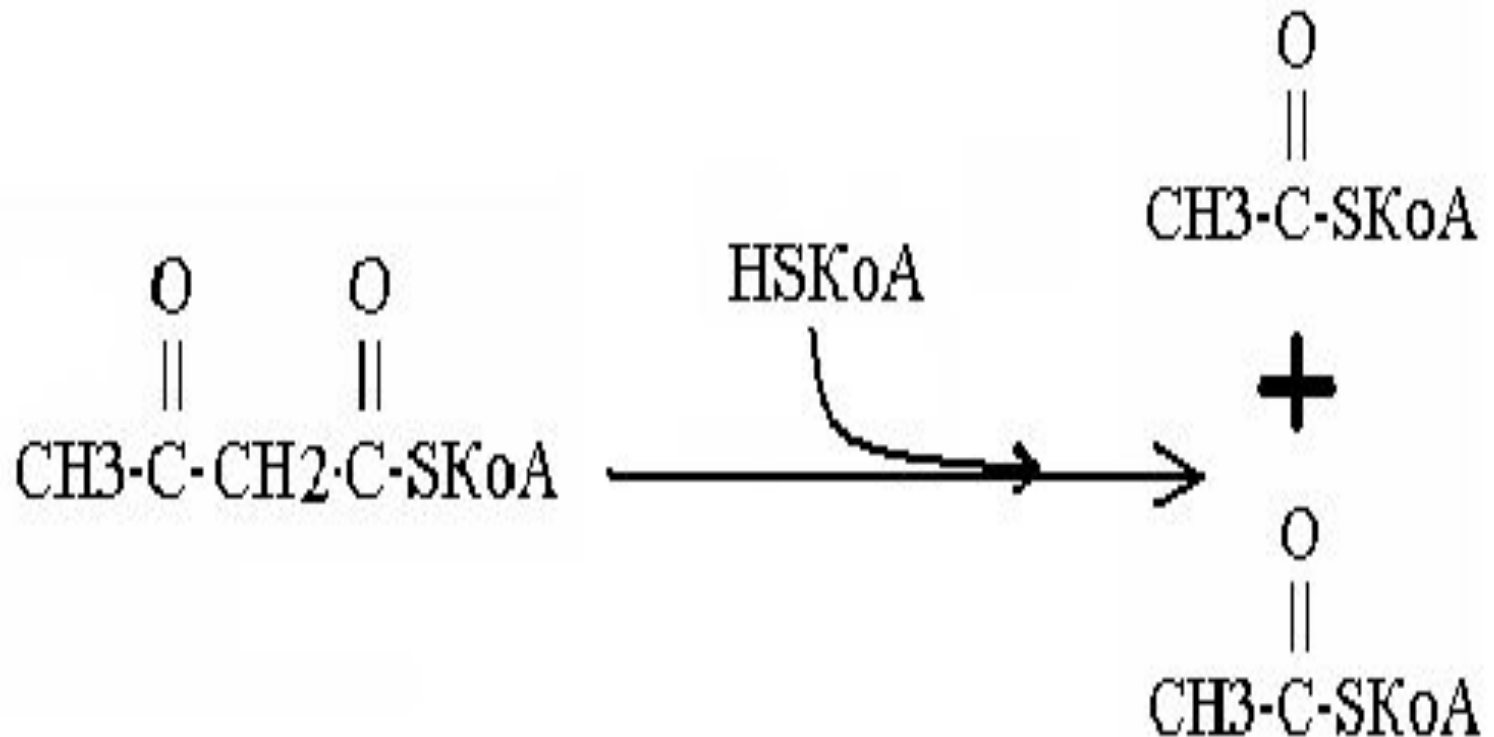
2. Расщепление ацетоацетил-КоА

- Ацетоацетил-КоА распадается на 2 ацетил-КоА. Фермент – **ацетоацетил-КоА-тиолаза**.
- **Ацетил-КоА** окисляется в цикле Кребса.

Катаболизм кетоновых тел

1. Бета-гидроксибутират (НАД – НАДН)
2. Ацетоацетат (+ сукцинил-КоА)
3. Ацетоацелил –КоА (- сукцинат)
4. 2 ацетил-КоА

Катаболизм кетоновых тел



Регуляция липидного обмена

1. Субстратная регуляция
2. Гормональная регуляция

Субстратная регуляция

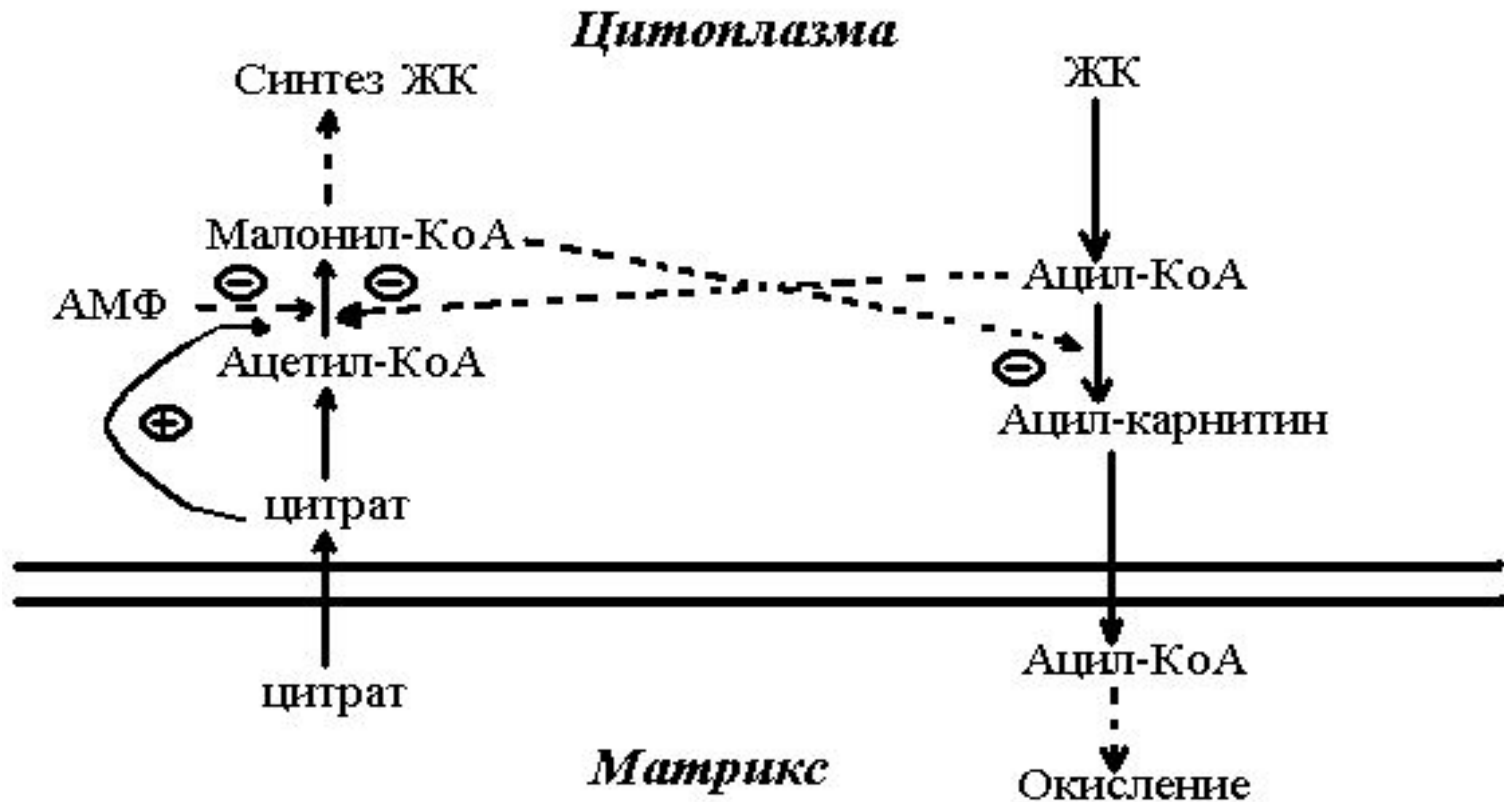
Регуляторные ферменты:

1. Ацетил-КоА-карбоксилаза

- активируется цитратом (выходит из митохондрий)
- ингибируется ацил-КоА и АМФ (АМФ образуется из 2 АДФ \Rightarrow АМФ + АТФ. Фермент -- аденилаткиназа).

2. Карнитинацилтрансфераза – ингибируется малонил-КоА.

Субстратная регуляция



Гормональная регуляция

- **инсулин – активировывает липогенез.**
- **глюкагон, адреналин, норадреналин – активировывают липолиз.**
- **другие гормоны также влияют на липолиз и липогенез.**

Гормональная регуляция

- Активаторы
- Адреналин, глюкагон и соматотропин (СТГ)
Механизм действия: эти гормоны активируют **аденилатциклазу**, образуется **цАМФ** — вторичный посредник, аллостерический активатор триглицеридлипазы
- Умеренный липолитический эффект оказывают **эстрадиол и тестостерон**

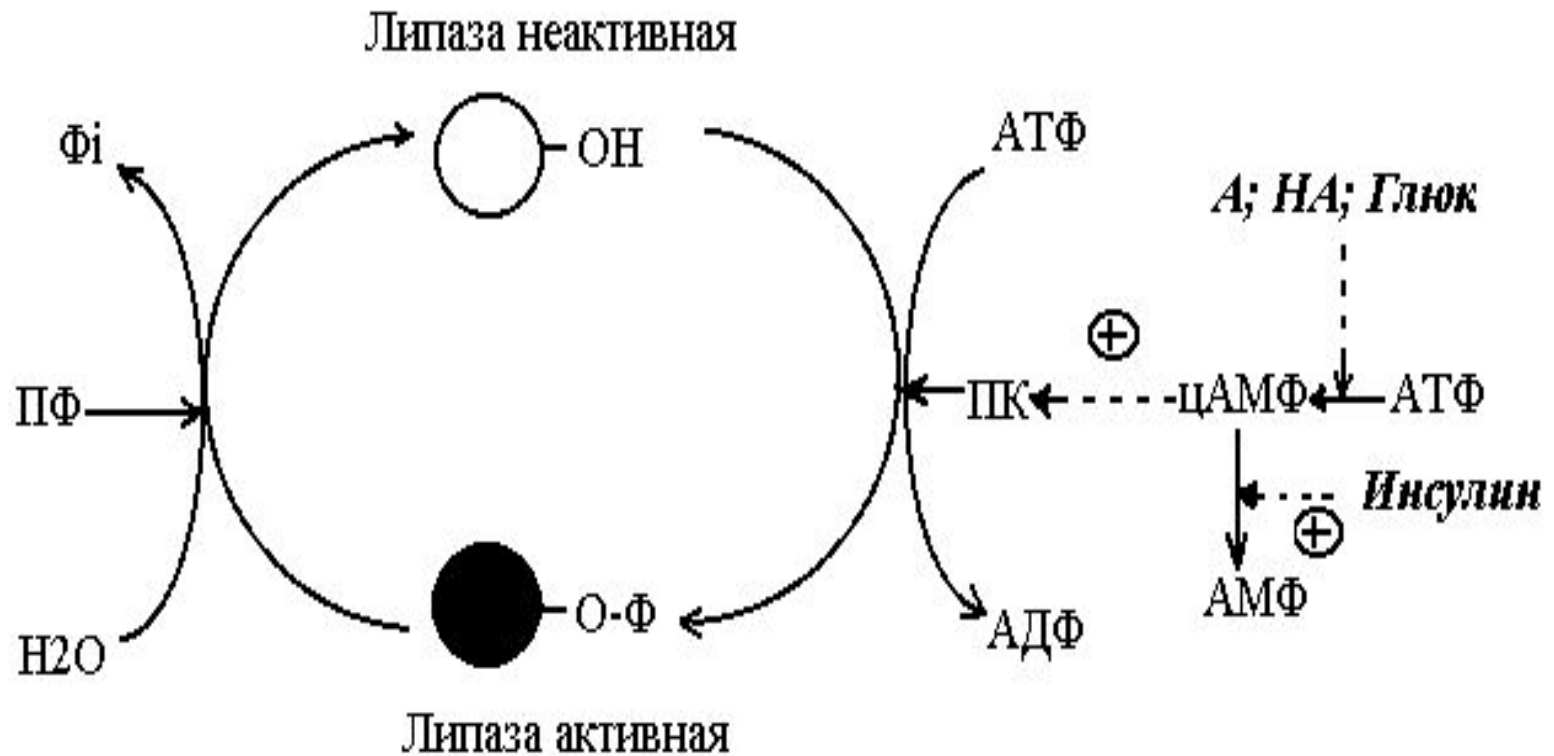
- Ингибиторы
- Инсулин

Механизм действия

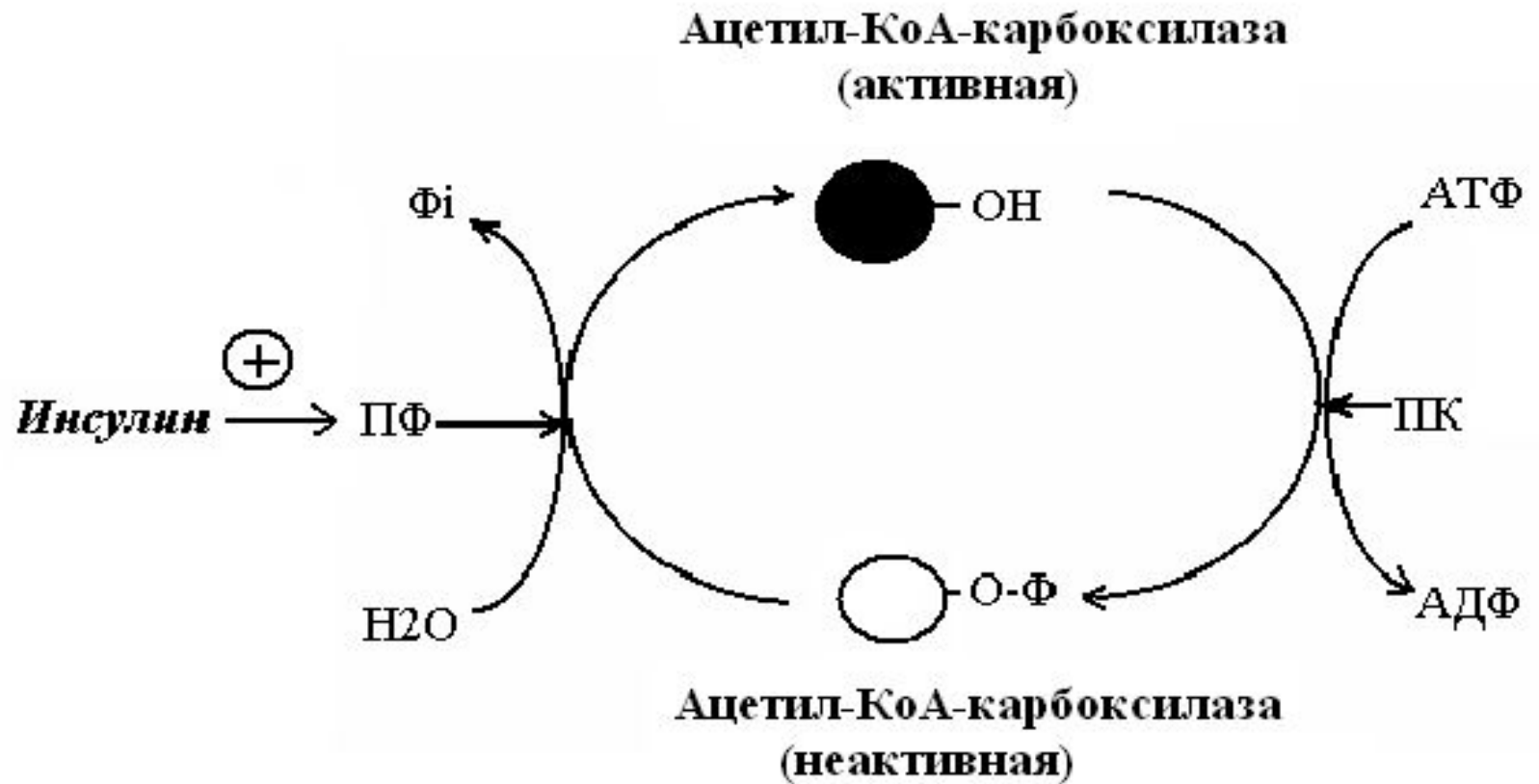
стимулирует **фосфодиэстеразу**, расщепляющую цАМФ, в результате прекращается липолитическое действие адреналина, глюкагона и отчасти СТГ

Прогестерон стимулирует синтез жира, снижая скорость липолиза

Гормональная регуляция



Гормональная регуляция



Активация липолиза гормонами в жизнедеятельности человека

- 1. В период интенсивного роста дети (особенно мальчики) с избыточным весом быстро худеют, **если у них нормальный (не повышенный) уровень инсулина** – это проявление эффекта липолитического эффекта СТГ

Активация липолиза гормонами в жизнедеятельности человека

- 2. В период стресса и при регулярных физических нагрузках человека также обычно худеет - это липолитический эффект **адреналина**

Активация липолиза гормонами в жизнедеятельности человека

- 3. В организме женщин с нормальным весом % жира всегда выше, чем у мужчин с таким же весом – это эффект **прогестерона**
- 4. Увеличение массы жира в организме женщин во время беременности происходит за счет высокого уровня прогестерона

Активация липолиза гормонами в жизнедеятельности человека

- 5. Увеличение уровня мужских половых гормонов приводит к снижению массы жировой ткани – липолитический эффект **тестостерона**. При этом общая масса тела может увеличиваться за счет мышц и костей.

Активация липолиза гормонами в жизнедеятельности человека

- 6. Недостаток инсулина приводит к быстрому истощению жировой ткани (**антилиполитический эффект инсулина**)
- 7. Избыток инсулина приводит к ускоренному отложению жира и снижению скорости липолиза

Оба эти эффекта часто наблюдаются у больных сахарным диабетом: до начала лечения инсулином (резкое похудание) и после начала лечения (увеличение массы тела).