

Липиды

Классификация, структура, обмен

План лекции

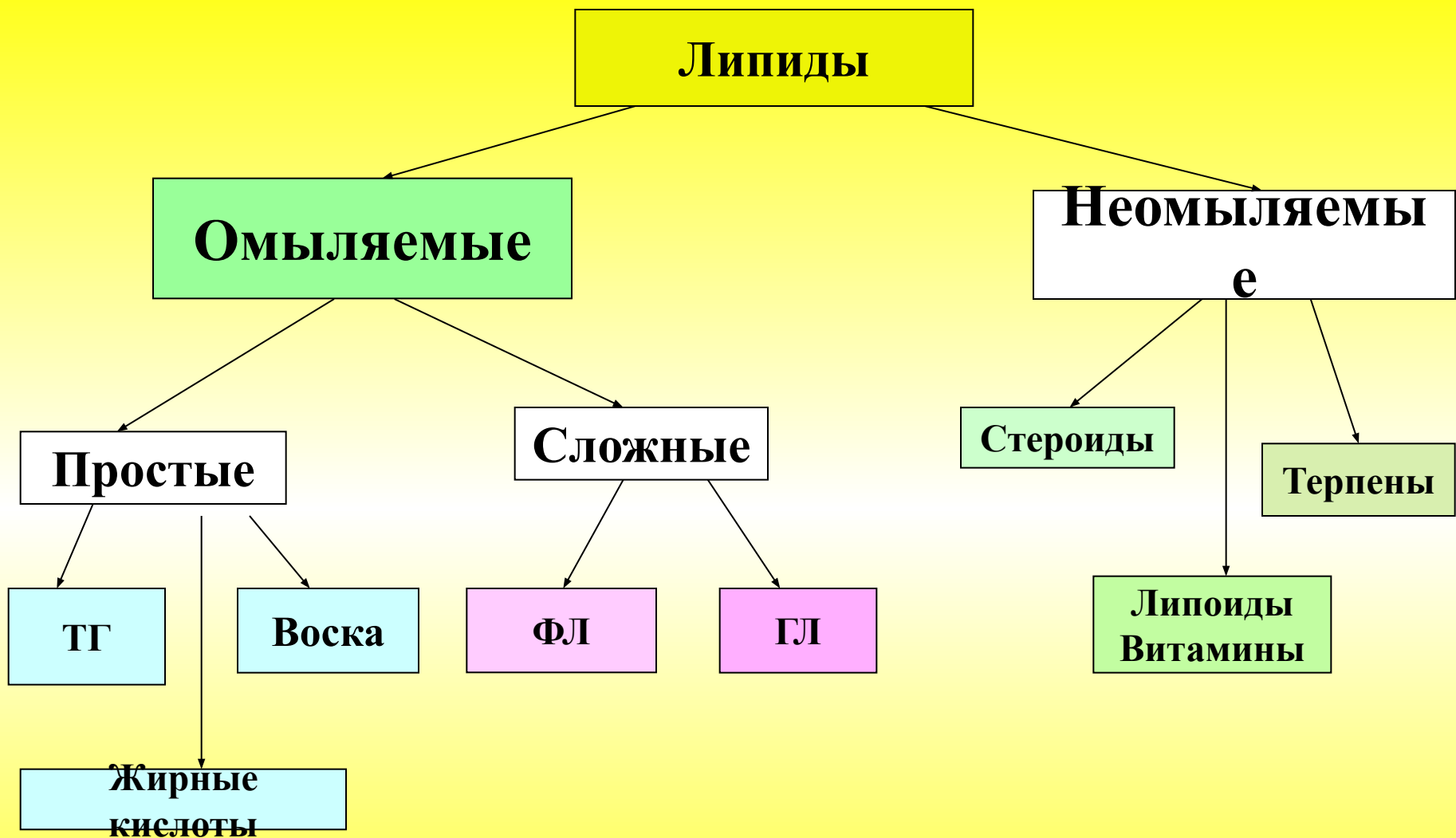
1. Биологическая роль
2. Классификация и строение
3. переваривание и всасывание
4. Обмен липопротеидов
5. β -окисление жирных кислот
6. Синтез жирных кислот
7. Кетогенез
8. Синтез триацилглицеролов и глицерофосфолипидов
9. Метаболизм холестерина
10. Эйкозаноиды
11. Регуляция липидного обмена
12. Нарушения липидного обмена

Определение

- **Липиды** – органические вещества, которые плохо растворимы или нерастворимы в воде, но растворяются в органических растворителях;
- В организме человека содержится 6-10 кг жиров: у женщин 20-25%, а у мужчин 15-20% от общей массы тела.

Биологическая роль

- *Энергетическая (1г жира 39 кДж/моль)*
- *Структурная (фосфолипиды)*
- *Защитная и терморегуляторная (подкожный жир, сальник в брюшной полости)*
- *Регуляторная (стероидные гормоны)*
- *Источник эндогенной воды (окисление жирных кислот)*
- *Естественный растворитель (жирорастворимые витамины)*

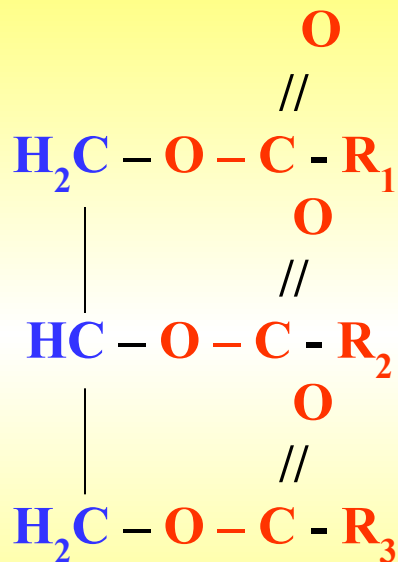


Высшие жирные кислоты: R-COOH

С	насыщенные	Ненасыщенные (цис-)
16	Пальмитиновая (гексадекановая)	пальмитолеиновая (16:1 Δ^9 -гексадеценевая)
18	стеариновая (октадекановая)	олеиновая (18:1 Δ^9 -октадеценевая) линолевая ω-6 (18:2 $\Delta^{9,12}$ -октадекадиеновая) линоленовая (18:3$\Delta^{9,12,15}$- октадекатриеновая) ω-3
20	арахиновая (эйкозановая)	арахидоновая (20:4$\Delta^{5,8,11,14}$- эйкозантетраеновая) ω-6

Структура Триацилглицеролов (нейтральных жиров) – сложных эфиров глицерола и жирных кислот

Глицерол + 3 жирные кислоты



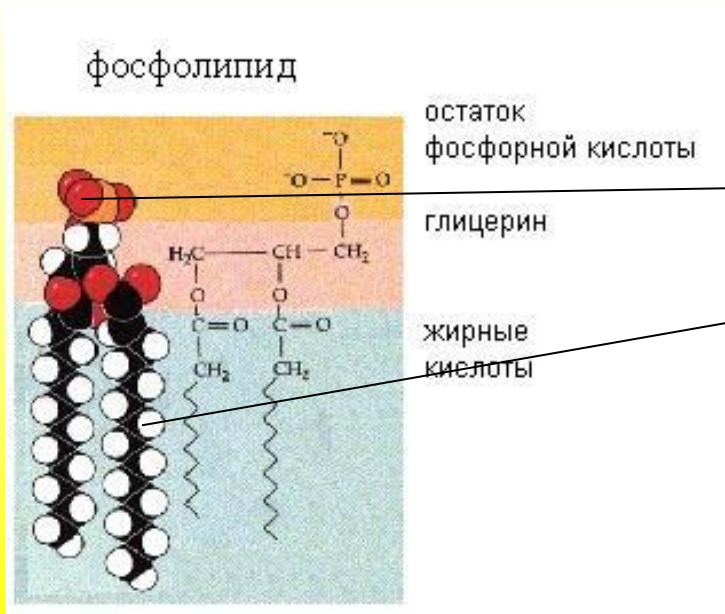
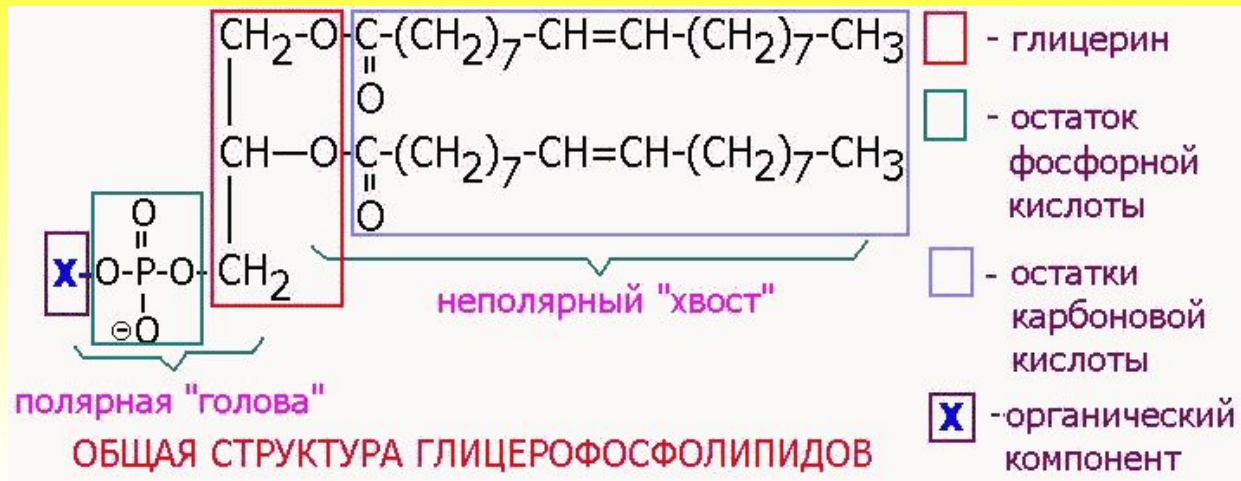
Локализация:

Жировая ткань,
Адиipoциты

Функции:

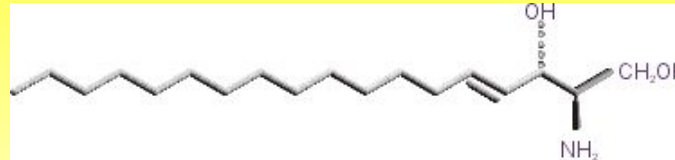
- Запасание энергетического материала
- Термоизоляция
- Механическая защита

Структура Фосфолипидов (глицерофосфолипидов)

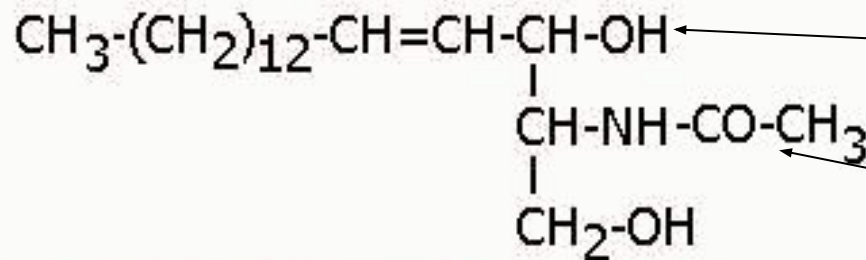
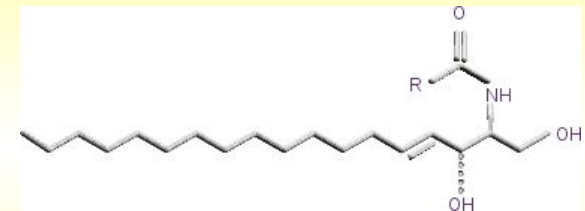


Производные сфингозина

Сфингозин – это аминспирт C_{18} входит в состав сфинголипидов



Сфингозин + жирная кислота = **Церамид** – предшественник сфинголипидов

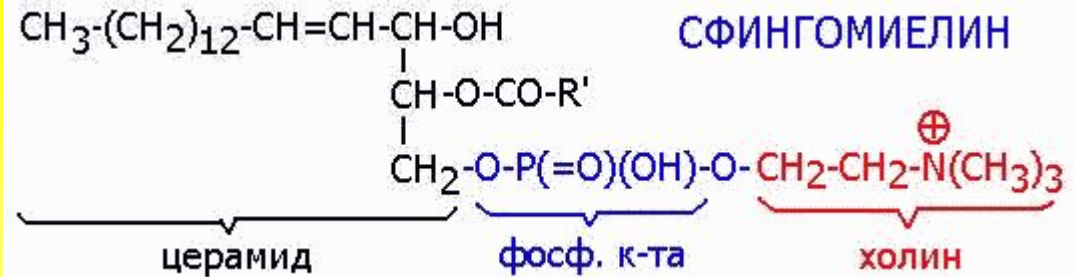


ацетилированный сфингозин-
ЦЕРАМИД

Сфингозин

Ацетат (жирные кислоты)

Сфинголипиды



- **Сфингомиелин** =
церамид-Ф_Н-холин

- **Цереброзид** =
сфингозин-углевод

- **Гликолипиды**

Ганглиозид =
церамид-углеводы-
ацетилнейраминовая
кислота



Основные
структурные
компоненты мембран
клеток нервной ткани
и мозга.

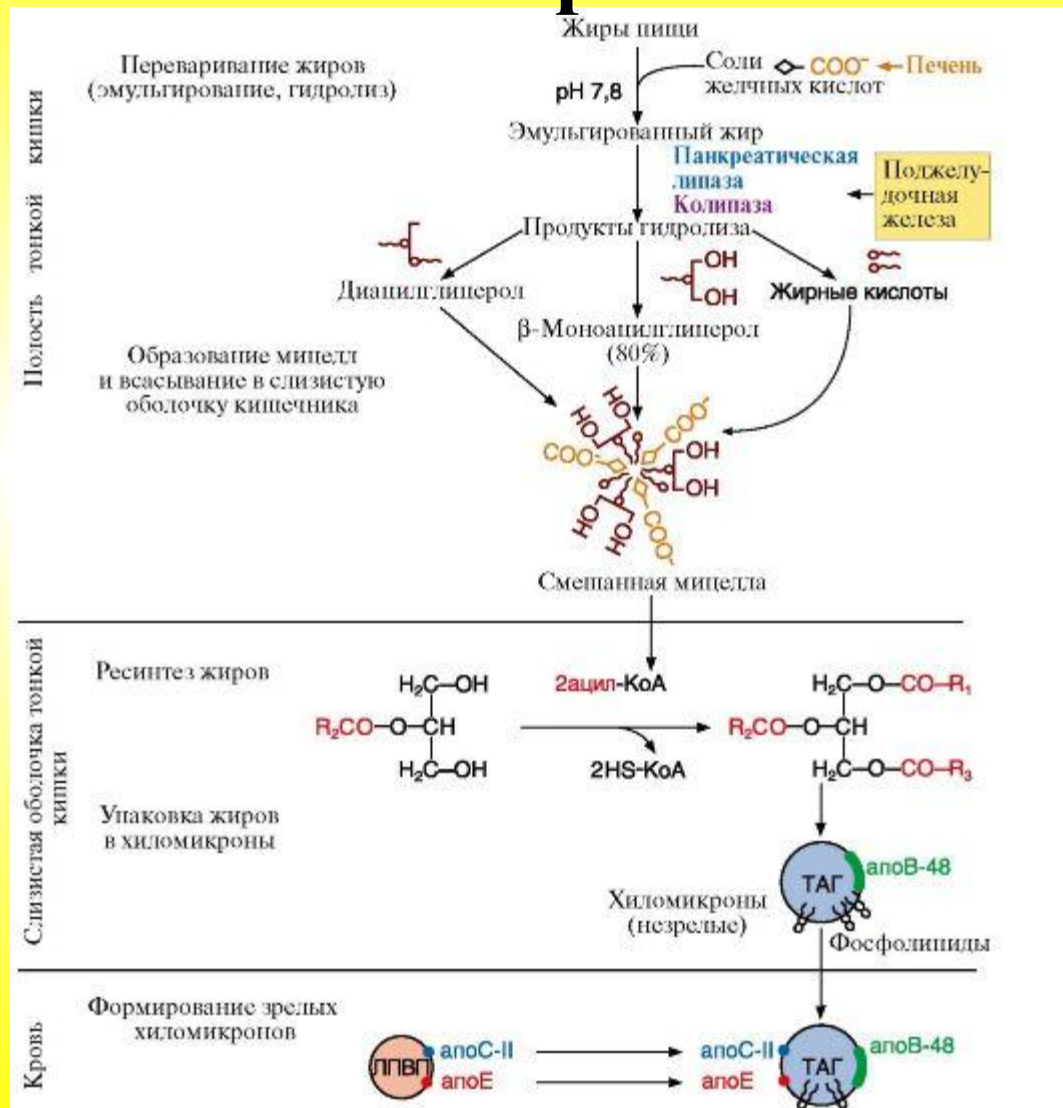


Рецепторы на
поверхности разных
типов клеток;
Структуры,
обеспечивающие
взаимодействие клеток

Переваривание липидов

- **Секретин** стимулирует выделение HCO_3^- , который нейтрализует HCl желудка, создавая оптимальное рН для панкреатической липазы
- Сокращение желчного пузыря и выделение сока поджелудочной железы стимулируется гормоном **холецистокинином**
- **Эмульгирование** в 12-перстной кишке и тонком кишечнике происходит под действием солей желчных кислот
- **Ферменты** гидролиза ТГ, ФЛ, эфиров холестерина: **липаза, фосфолипазы (A_1, A_2, C, D), холестеролэстераза**

Этапы переваривания и всасывания жиров

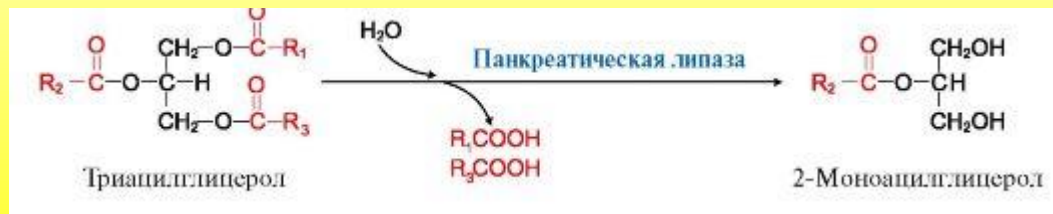


Действие панкреатической липазы. Белок - колипаза, секретируемый поджелудочной железой в неактивной форме, активируется путем частичного протеолиза и после этого облегчает связывание панкреатической липазы с мицеллами и ускоряет процесс гидролиза. Панкреатическая липаза с большей скоростью расщепляет в жирах сложноэфирные связи в 1- и 3-положениях, поэтому основными продуктами переваривания жиров являются **2-моноацилглицеролы и жирные кислоты**

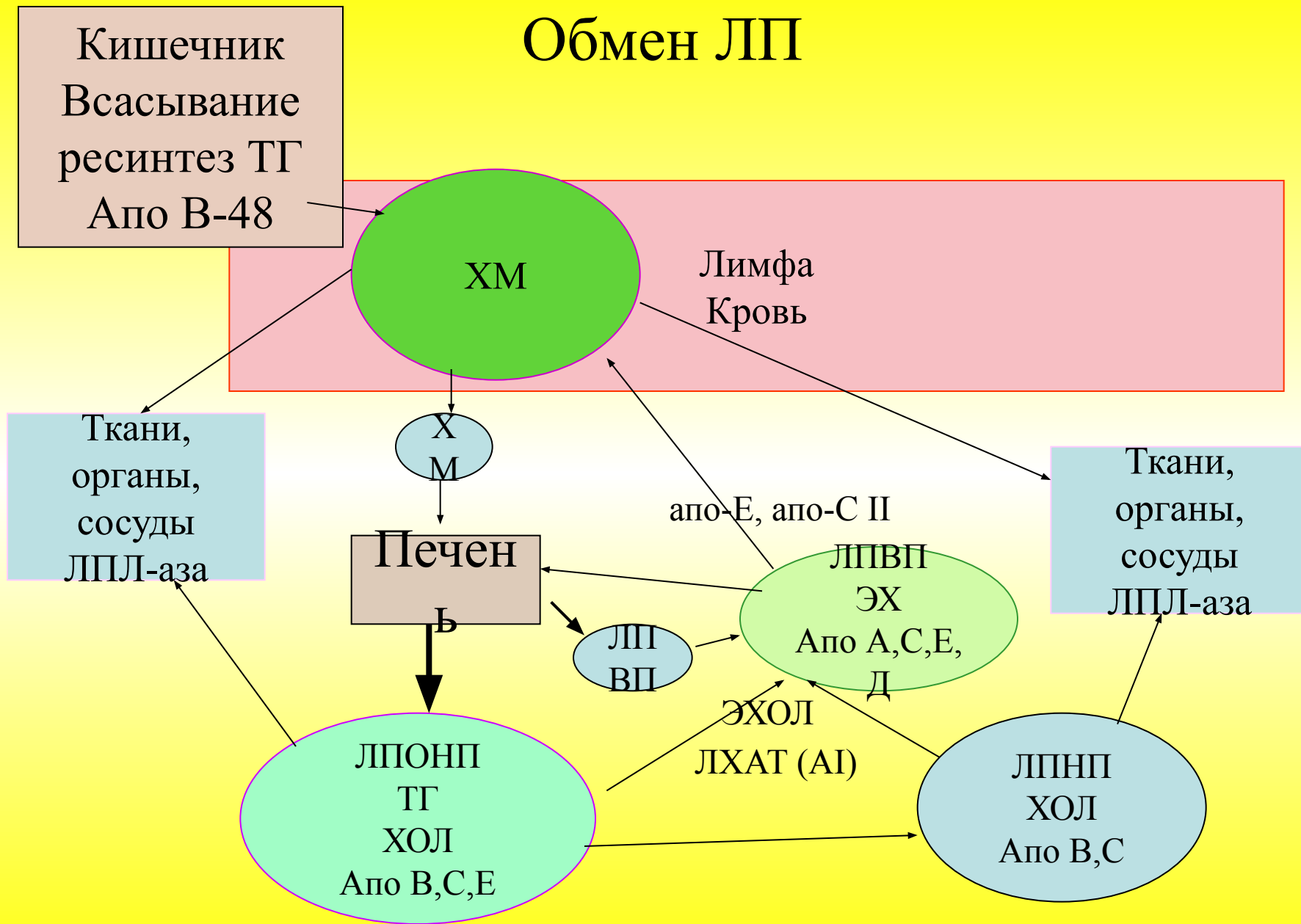


Всасывание липидов

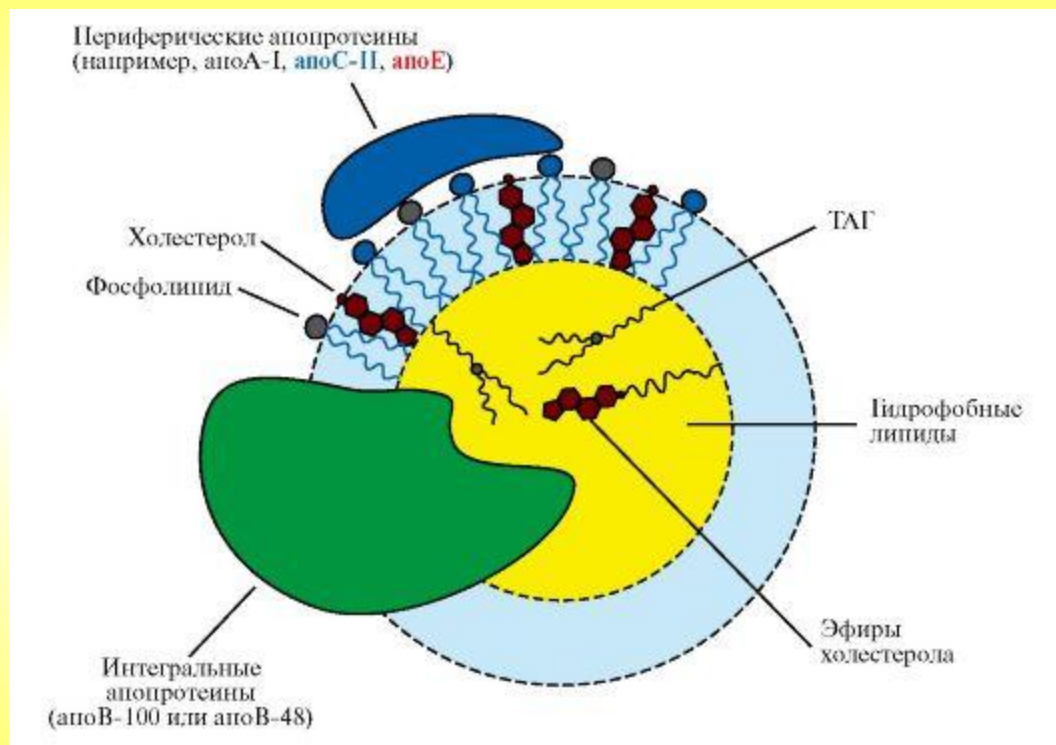
- Гидрофобные продукты гидролиза в виде смешанных мицелл сближаются со щеточной каймой слизистой оболочки тонкого кишечника
- Липидные компоненты, жирорастворимые витамины, желчные кислоты диффундируют через мембрану
- **В клетках кишечника** происходит **ресинтез** **собственных ТГ**, глицерофосфолипидов, эфиров холестерина, из которых формируются **хиломикроны**



Обмен ЛП



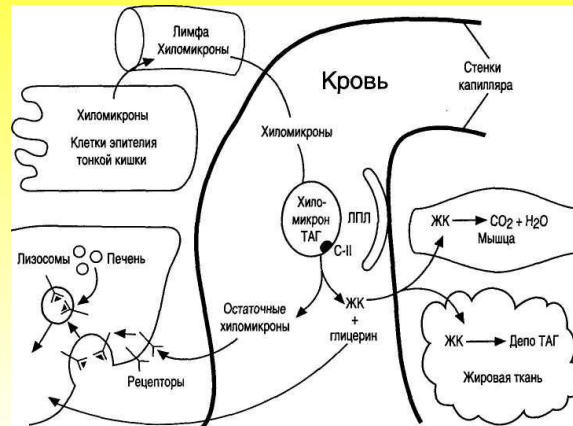
Строение липопротеинов плазмы крови



Хиломикроны (ХМ): плотность 0,92-0,95 г/мл

- Это транспортная форма экзогенных (образованных в клетках кишечника в результате ресинтеза) липидов в крови
- Хиломикроны попадают в кровь через лимфатическую систему
- **Состоят из 85-95% ТГ, 2-7% ФЛ, 1-5% ХОЛ, 1-2% белков Апо В-48**
- В лимфе и крови на ХМ с ЛПВП переносятся белки апо-Е и апо-СII

Транспорт хиломикронов и триглицеридов в крови



- **ХМ** присоединяются к рецепторам эндотелия сосудов, жировой и мышечной тканей с помощью своих белков **апо В-48** и **апо Е**
- ЛПЛ-азы эндотелия сосудов, жировой, мышечной и других тканей активируются белком **апо-СII** и отщепляют из ХМ ЖК
- Остаточные ХМ (ремнантные частицы) захватываются печенью

ЛПОНП (пре β -ЛП)

плотность 0,96-1,005 г/мл

- Это транспортная форма эндогенных (синтезированных в печени) липидов в крови
- Состоят из **50-55% ТГ, 18-20% ФЛ, 17-20% ХОЛ, 10% белков** Апо В-100, апо-Е и апо-СII
- ЛПОНП присоединяются к рецепторам эндотелия сосудов, жировой и мышечной тканей с помощью своих белков **апо В-100** и **апо Е**
- ЛПОНП «разносят» **ЖК** и **ХОЛ** в ткани и органы
- **ЛПЛ-азы** эндотелия сосудов, жировой, мышечной и других тканей активируются белком **апо-СII** и отщепляют **ЖК** из ЛПОНП
- ЛПОНП превращаются в **ЛПНП**, остаточные ЛПОНП захватываются печенью

ЛПНП (β-ЛП)
плотность 1,006-1,062 г/мл

- Это транспортная форма **эндогенных** липидов в крови
- **Состоят из 8% ТГ, 20-30% ФЛ, 45-50% ХОЛ, 10-17% белков** Апо В-100, апо-Е и апо-СII
- **ЛПНП** «поставляют» **ХОЛ** в ткани и органы
- **ЛПЛ-азы** эндотелия сосудов, жировой, мышечной и других тканей активируются белком **апо-СII** и отщепляют **ЖК** из **ЛПНП**

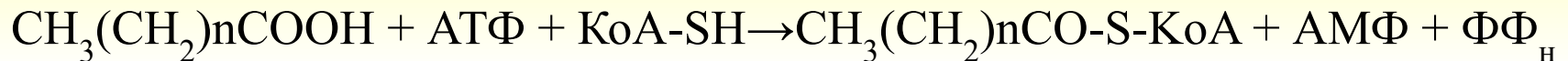
ЛПВП (β -ЛП)

плотность 1,063-1,21 г/мл

- ЛПВП осуществляют «обратный транспорт холестерина» от различных тканей к клеткам печени
- **Состоят из 8-13% ТГ, 24-27% ФЛ, 16-20% ХОЛ, 50% белков** Апо А, апо-Е, апо-Д и апо-СII
- Предшественники ЛПВП синтезируются в печени. В крови ЛПВП обогащаются ХОЛ, который превращается в эфиры при действии ЛХАТ и переносится на ЛПВП из ХМ, ЛПОНП и ЛПНП апобелком Д

β-ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

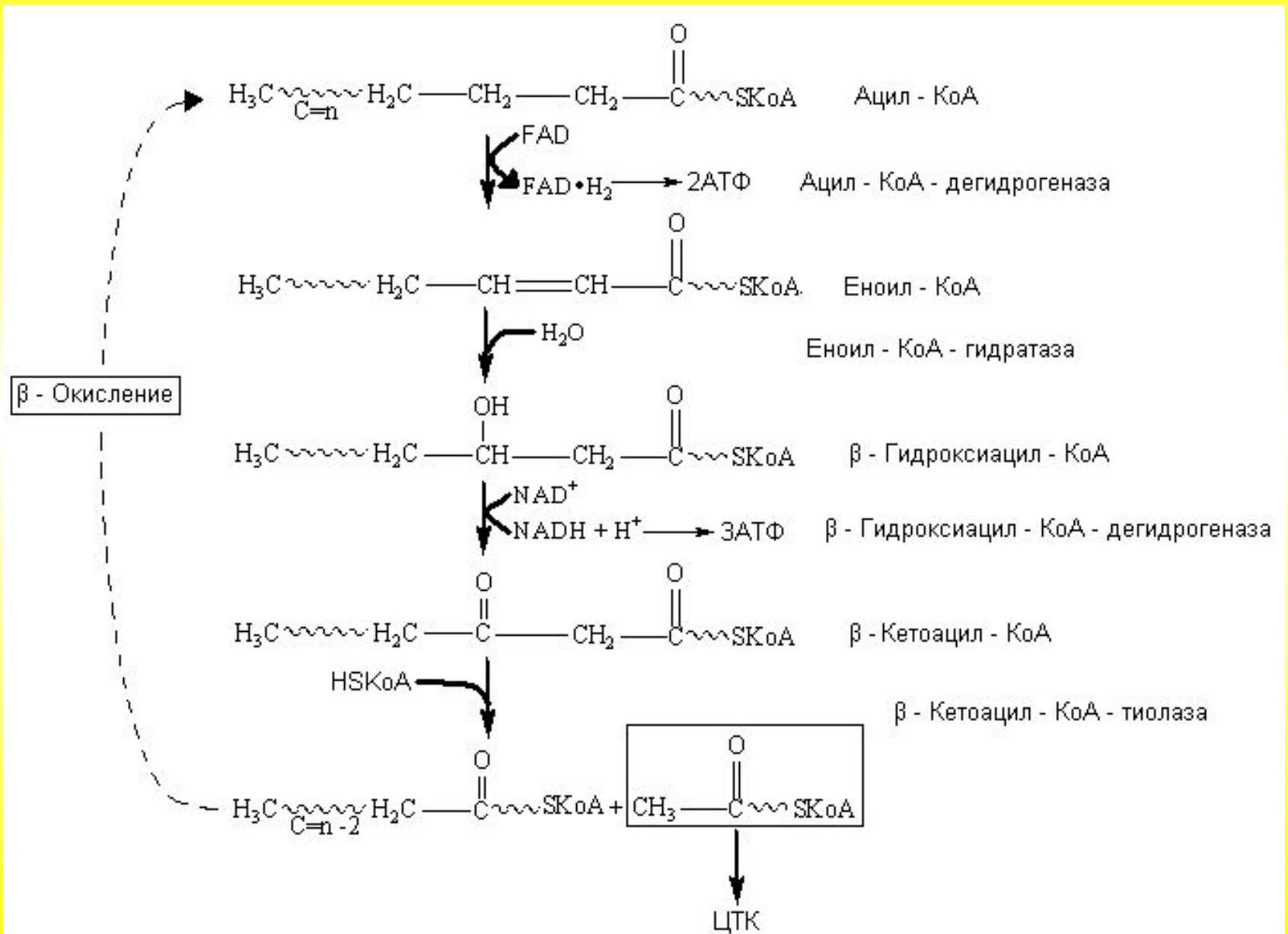
- 1) **АКТИВИРОВАНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ** – присоединение CoA-SH происходит в ЦИТОПЛАЗМЕ, фермент ацил-CoA-синтетаза :



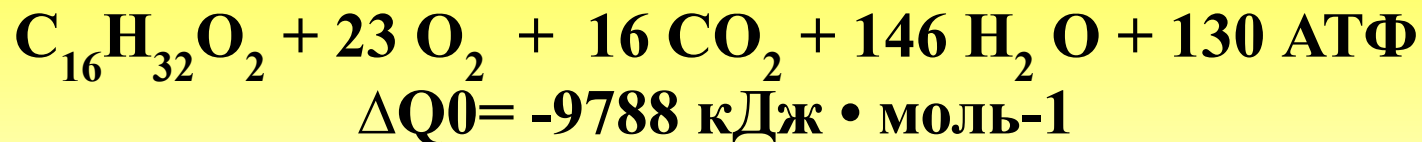
- 2) **ТРАНСПОРТ** внутрь митохондрий происходит с участием карнитина, ферментов *карнитинацилтрансферазы I и II* и переносчика карнитинацилкарнитинтранслоказы

- Окисление жирных кислот состоит из двух этапов:
- I - β-окисление; II - цитратный цикл.
- Оба этапа сопряжены с дыхательной цепью.

Последовательность реакций β -окисления жирных кислот

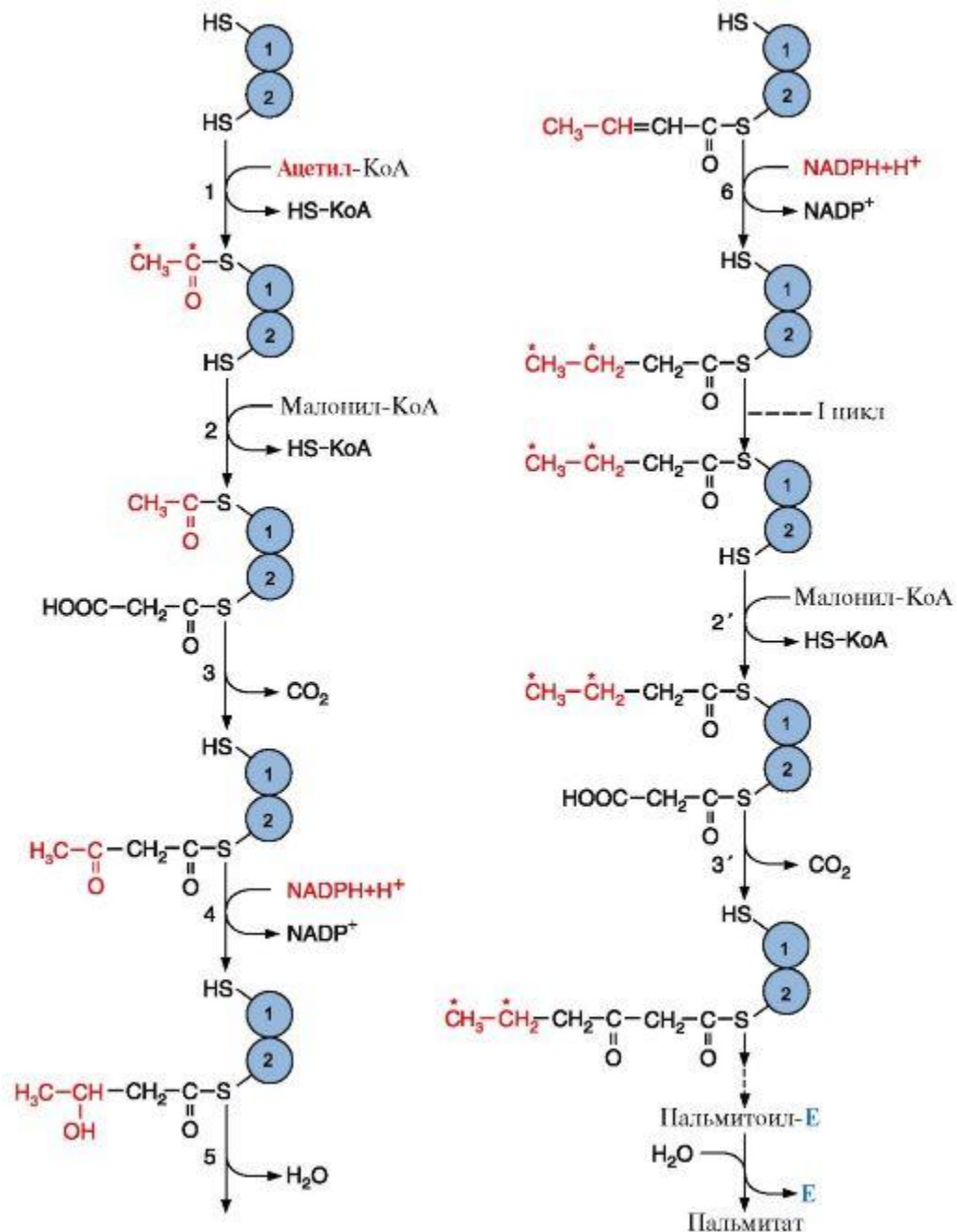


Энергетический баланс



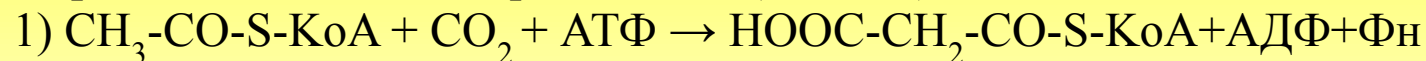
- При окислении пальмитиновой кислоты (С16) происходит 7 циклов β -окисления и в результате образуется 130 моль АТФ.
- $7 \text{ FAD} \cdot \text{H}_2 \rightarrow \text{в ЦПЭ } 2\text{АТФ} \cdot 7 = 14$
- $7 \text{ NADH} \rightarrow \text{в ЦПЭ } 3\text{АТФ} \cdot 7 = 21$
- $8 \text{ CH}_3\text{CO-S-CoA} \rightarrow \text{в цикл Кребса } 12\text{АТФ} \cdot 8 = 96$
- $(14 + 21) + 96 = 131 - 1 \text{ (активация ЖК)} = \underline{130 \text{ АТФ}}$

Синтез жирной кислоты начинается с переноса ацетильного, а затем малонильного остатков с помощью ферментов ацетилтрансацилазы и малонилтрансацилазы на активные центры синтазы жирных кислот. Далее карбоксильная группа малонила выделяется в виде CO_2 и по освободившейся валентности присоединяется ацетил с образованием ацетоацетил-Е. Последующие **реакции восстановления, дегидратации, восстановления (реакции 4-6)** приводят к образованию радикала бутирила, связанного с ферментом..



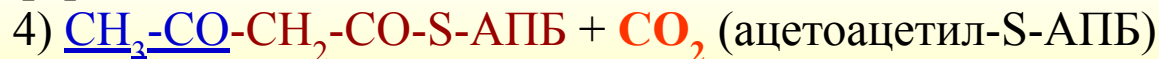
Биосинтез жирных кислот идет на мультиферментном комплексе – **синтазе ЖК**, состоящего из 2 димеров. В каждом димере АПБ и 7 АЦ

Фермент *ацетил-КоА-карбоксилаза (биотин)*



ферменты *малонил- и ацетил-транацилазы*

фермент *кетואцилсинтаза*



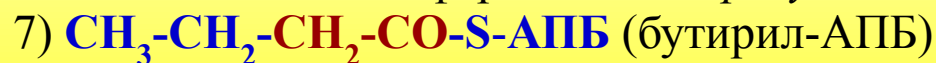
+ *NADPH* → *NADP* фермент *кетואцилредуктаза*



-*H*₂*O* фермент *дегидратаза*



+ *NADPH* → *NADP* фермент *еноилредуктаза*



8) Фермент *тиоэстераза* отщепляет ЖК от АПБ



Кетогенез (обмен жирных кислот)

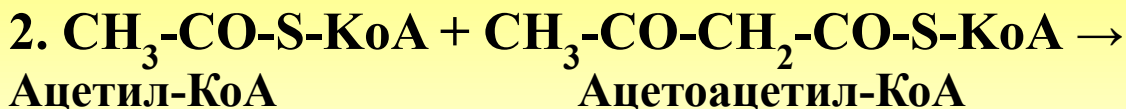
- Кетоновые тела – это молекулы **ацетоацетата**
β-гидроксибутирата и **ацетона**
- Синтезируются в печени
- Являются энергетическим субстратом для сердечных мышц, почек. В условиях дефицита глюкозы (при **голодании**) используются клетками мозга
- В норме концентрация **кетоновых тел** в крови 1-3 мг/дл (до 0,2 мМ/л).
- Увеличение концентрации кетоновых тел – **кетонемия**, отмечается при **сахарном диабете**
- Увеличение концентрации кетоновых тел – **кетоацидоз** (кетоз) ведет к сдвигу рН крови.
- Выделение кетоновых тел с мочой – **кетонурия**

Синтез кетонových тел

Тиолаза

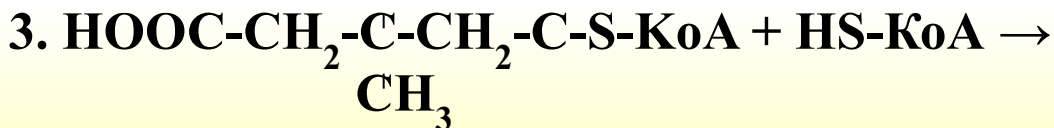


Гидроксиметилглутарил-КоА-синтетаза

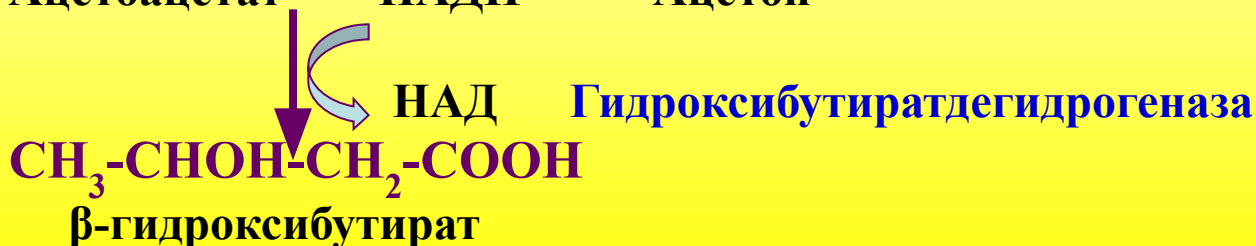


ОН

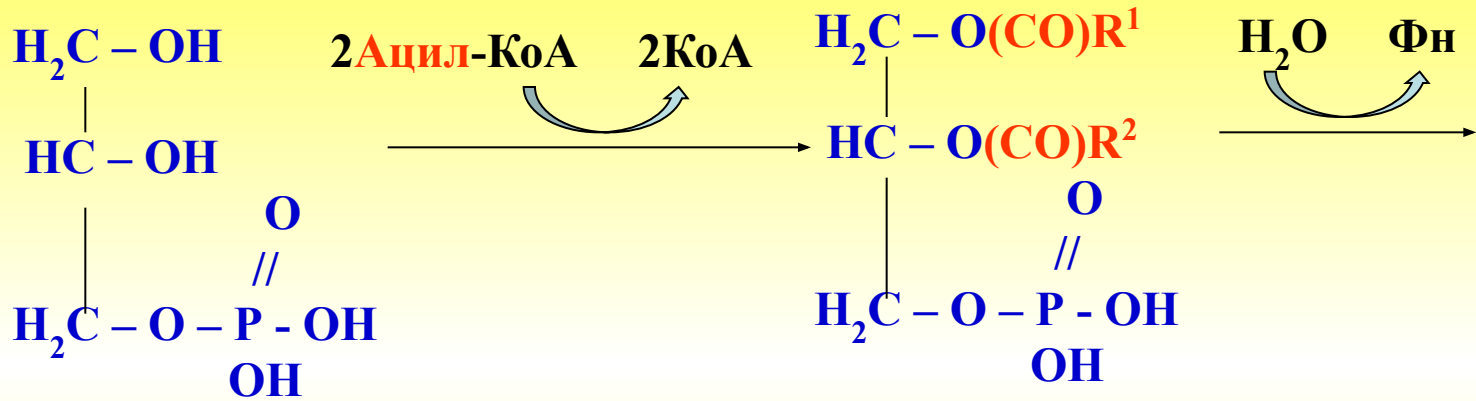
ГМГ-КоА-лиаза



3Гидрокси-3-метилглутарил-КоА



Биосинтез триглицеридов (фермент *Ацилтрансфераза*)



Глицерол-3-фосфат

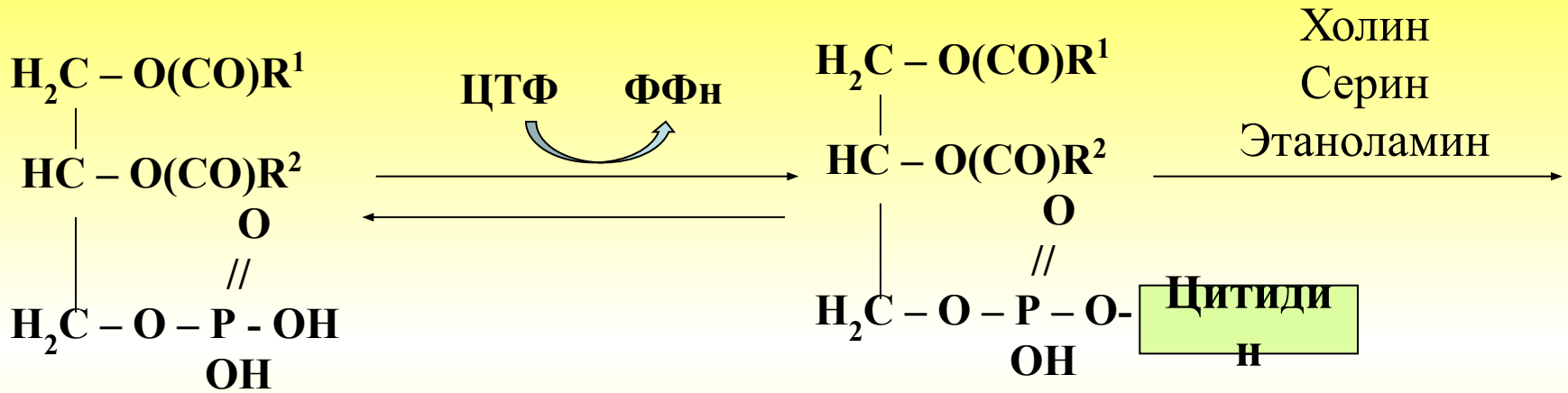
Фосфатидат



Диацилглицерол

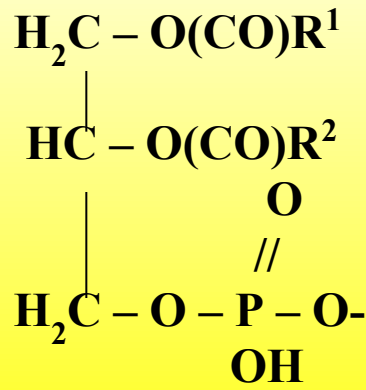
Триглицерол

Биосинтез фосфолипидов



Фосфатидат

ЦДФ-диацилглицерол



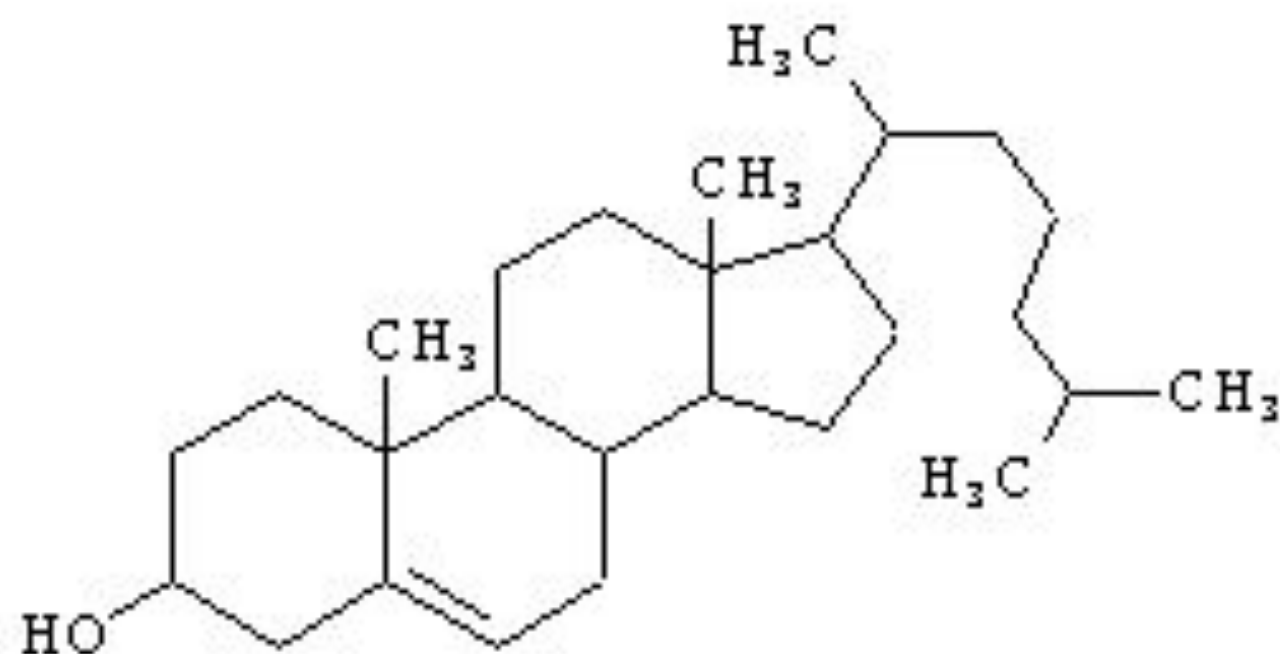
Холин
Серин
Этаноламин

Фосфолипид

Биологическая роль холестерина

Холестерин служит предшественником

- стероидных гормонов (глюкокортикоиды, минералокортикоиды, половые гормоны)**
- витамина D**
- желчных кислот**
- входит в состав биомембран**
- входит в состав липопротеидов крови**



ХОЛЕСТЕРИН

Метаболизм холестерина

- Холестерин синтезируется из ацетил-СоА – продукта распада жирных кислот. В сутки синтезируется ~1 г. В печени синтезируется более 50%, в тонком кишечнике – 15-20%, ~30% – в коже, коре надпочечников, половых железах.
- В крови холестерол циркулирует в составе ЛП. При этом ~75% холестерола находится в виде эфиров.
- Холестерин выводится в виде желчных кислот
- В кишечнике образуются холестанол и копростанол, которые выводятся с фекалиями

Синтез холестерина

- I этап: Мевалонат $\xrightarrow{2\text{ATФ}}$ $\xrightarrow{\text{ATФ}}$ $\xrightarrow{\text{CO}_2}$ $\xrightarrow{\Phi_{\text{H}}}$ II Изопентенилпирофосфат
- III этап: 2 Изопентенилпирофосфат \rightarrow Геранилпирофосфат \rightarrow Фарнезилпирофосфат (C_{15})
2 Фарнезилпирофосфат \rightarrow Сквален (C_{30})
- IV этап: Сквален \rightarrow Ланостерол $\rightarrow \rightarrow \rightarrow \rightarrow \rightarrow \rightarrow$
Холестерол



Регуляция синтеза холестерина

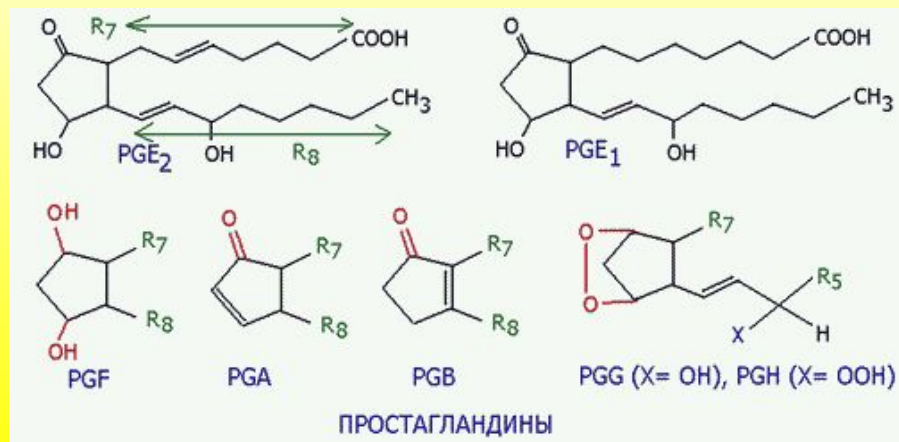
- **Скорость синтеза холестерина зависит от количества экзогенного холестерина. При поступлении 2-3 г холестерина в сутки синтез эндогенного холестерина подавляется**
- **Ключевой фермент – Гидроксиметилглутарил-КоА-редуктаза регулируется путем ковалентной модификации**
- **Инсулин активирует ГМГ-КоА-редуктазу (дефосфорилирует)**
- **Глюкагон ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу (фосфорилирует)**
- **Холестерол (конечный продукт) ингибирует синтез ГМГ-КоА-редуктазы – ингибирование по типу обратной связи**
- **Желчные кислоты ингибируют синтез ГМГ-КоА-редуктазы (контроль транскрипции)**
- **НАДФН синтезируется в пентозофосфатном пути окисления глюкозы – доступность кофермента**

Эйкозаноиды

- Эйкозаноиды – простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, биологически активные вещества, синтезируемые из полиеновых жирных кислот C_{20}
- Локальные гормоны, влияют на метаболизм клетки по аутокринному и паракринному механизму
- Регулируют тонус гладкой мускулатуры
- Влияют на тромбообразование
- Участвуют в развитии воспалительного процесса
- Тромбоксаны синтезируются в тромбоцитах, стимулируют агрегацию тромбоцитов, суживают сосуды и бронхи

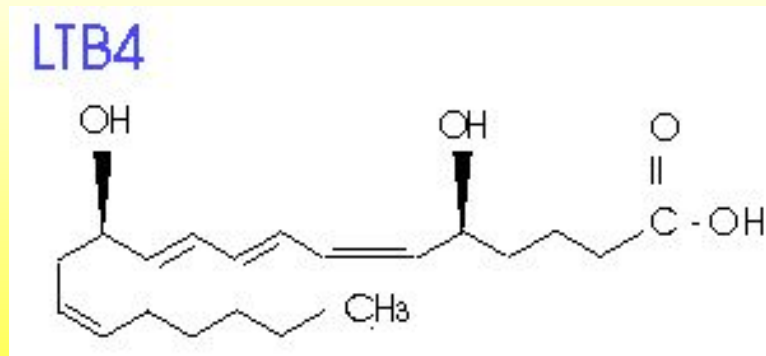
Простагландины образуются в различных тканях из арахидоновой кислоты, фермент **циклооксигеназа**

- **PG E₂** расслабляет гладкую мускулатуру; расширяет сосуды, подавляет пролиферацию Т-клеток;
- **PG F₂** суживает сосуды; сокращает гладкую мускулатуру, используется в прерывании беременности
- **PG D₃** и **PG I₂** ингибируют тромбообразование в сосудах; расширяют сосуды, **PG I₂** является антиатерогенным фактором



Лейкотриены

- Лейкотриены образуются из арахидоновой кислоты, фермент 5-липоксигеназа (КФ 1.13.11.34)
- Название «лейкотриены» отражает их происхождение из лейкоцитов и наличие в структуре триеновой системы.
- Лейкотриены C_4 и D_4 сокращают гладкую мускулатуру дыхательных путей и сосудов, вызывают секрецию слизи, усиливают проницаемость сосудов.



- Лейкотриен B_4 (LTB₄) фактор активации и хемотаксиса лейкоцитов в аллергических реакциях

Регуляция обмена липидов

ЦНС через симпатическую систему – адреналин, норадреналин усиливают липолиз

Гормоны гипофиза – лютеотропин, соматотропин, липотропины, вазопрессин, тиротропин, адренокортикотропин усиливают липолиз

Мужские половые гормоны - тестостерон стимулируют липолиз (кастрация); женские - липогенез

Гормон инсулин стимулирует липогенез: ингибирует активность липазы и тормозит выход жирных кислот из жировой ткани; усиливает биосинтез триацилглицеролов (ТГ) жирных кислот, холестерина

Гормон глюкагон стимулирует липолиз, активирует липазу жировой ткани

Гормон лептин, продуцируемый жировыми клетками, предотвращает ожирение

Стресс, физическая нагрузка, охлаждение - липолиз



FIGURE 1 ob/ob mouse and lean littermate (+/??) 12 weeks after weaning.

Нарушения липидного обмена

- Заболевания пищеварительного тракта (энтериты) и нарушения переваривания и всасывания жиров: недостаточные поступление **панкреатической липазы и желчи** в кишечник.
- Клиническим проявлением бывает **стеаторея**.
- **Дислипопротеинемии:**
- I тип – ↓ активности липопротеинлипазы (↑ХМ), дефект структуры апоСII
- II тип – дефект структуры рецепторов ЛПНП или апоВ100 (семейная гиперхолестеринемия)
- III тип – дефект структуры апоЕ (комбинированная гиперлипидемия)
- Кетонемии и кетонурии при **сахарном диабете** или **длительном голодании**
- Нарушение обмена липопротеидов - **Атеросклероз**
- **Ожирение** – ИМТ (Вес в кг/рост в м в квадрате) более 25

Диагностика атеросклероза (фото В.А.Аргунова)

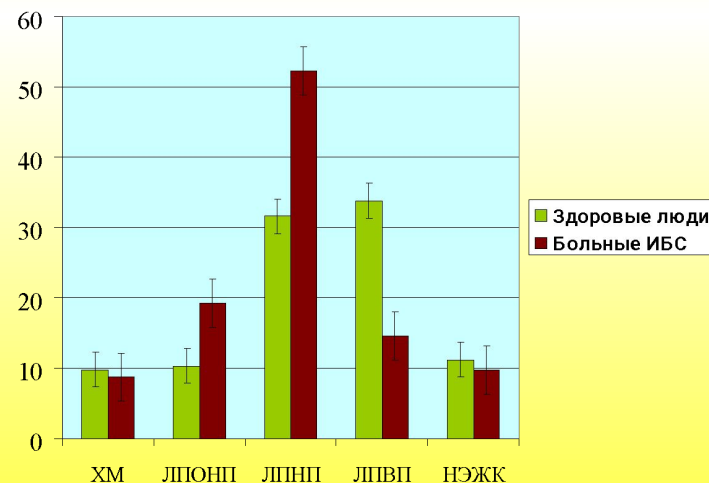
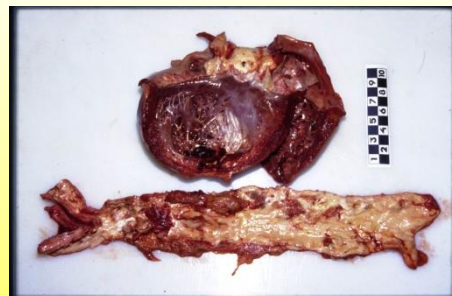
ХОЛ_{ЛПНП} + ХОЛ_{ЛПНП}

ХОЛ_{Общ} - ХОЛ_{ЛПВП}

$$Ka = \frac{\text{ХОЛ}_{\text{ЛПНП}} + \text{ХОЛ}_{\text{ЛПНП}}}{\text{ХОЛ}_{\text{ЛПВП}}} = \frac{\text{ХОЛ}_{\text{Общ}} - \text{ХОЛ}_{\text{ЛПВП}}}{\text{ХОЛ}_{\text{ЛПВП}}} < 3-4$$

ХОЛ_{ЛПВП}

ХОЛ_{ЛПВП}



Соотношение липопротеинов
в крови у больных ИБС, %