

ОБМЕН ЛИПИДОВ

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Регуляция обмена липидов. Регуляция окисления и синтеза ЖК.
2. Метаболизм кетоновых тел в норме и патологии
3. Транспортные липопротеины (ЛП)
4. Липопротеинемии и атеросклероз.
5. Депонирование и мобилизация жиров.
6. Распространение и функции Хс.
7. Синтез Хс.
8. Транспорт Хс.
9. Сложные липиды и миелинизация.

Регуляция обмена липидов

Интенсивность обмена липидов в тканях зависит от:

- а) поступления липидов с пищей;
- б) нервно-гумморальной регуляции

Избыточное поступление углеводов и ТАГ с пищей препятствует расходу эндогенных запасов ТАГ в жировой ткани. Прием даже полностью углеводной пищи существенно влияет на синтез ТАГ и Хс.

Вместе с тем, растительные масла, содержащие ненасыщенные ЖК напротив, способствуют мобилизации липидов. Наличие липотропных факторов в пище облегчает биосинтез фосфолипидов, а их отсутствие способствует образованию ТАГ. Мобилизации ТАГ из жирового депо и угнетению биосинтеза холестерина способствуют голодание и эмоциональный стресс.

Нервно-гормональная регуляция липидного обмена

Стимуляторы тканевой липазы -
адреналин, норадреналин,
глюкагон, тироксин,
адренокортикотропный гормон
(активируют аденилатциклазу)

Ингибитор липолиза – инсулин
(угнетает аденилатциклазу).

В такой форме данный рецептор способен активировать аденилатциклазу, что стимулирует образование ц-АМФ и АТФ. Далее ц-АМФ активирует протеинкиназу, а последняя, путем фосфорилирования неактивную тканевую липазу превращает в активную.

Липолитический каскад (по Стайнбергу).



Окисление и синтез ЖК
регулируется:

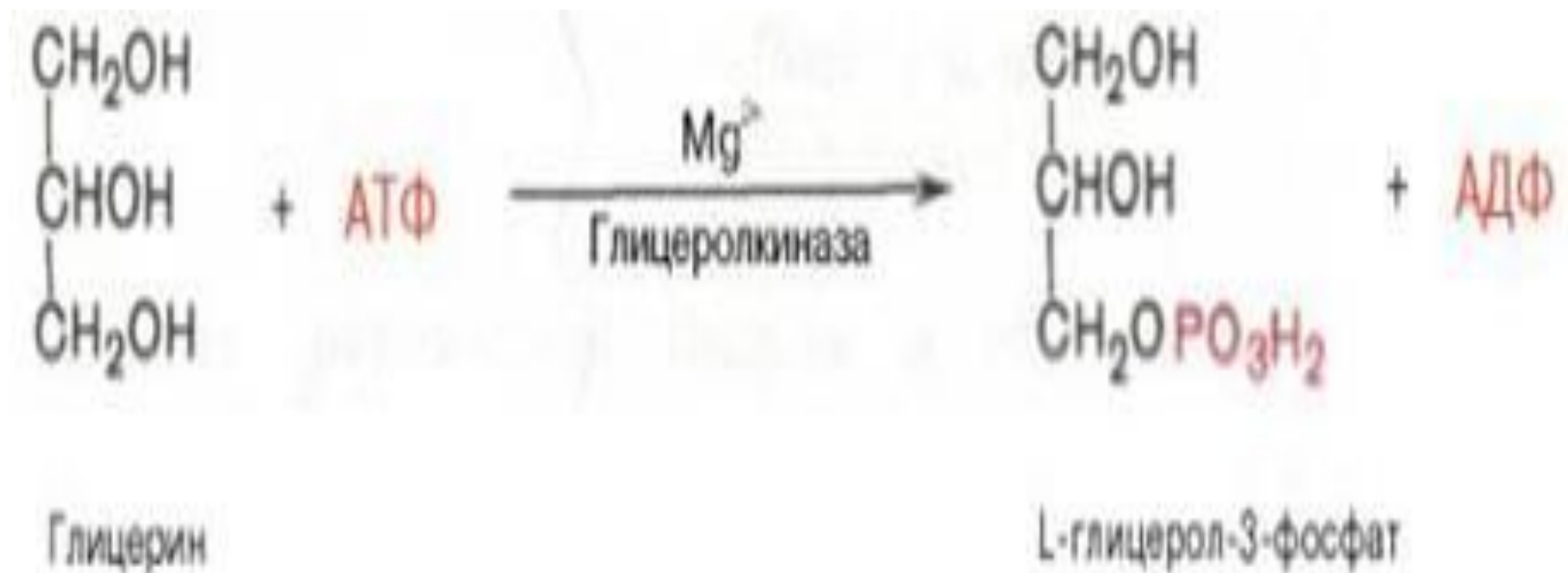
а) разделением этих
противоположных процессов в
пространстве (окисление ЖК в
митохондриях, синтез ЖК в
цитозоле)

б) разделением этих процессов во
времени путем аллостерической
активации и ингибирования
ферментов.

БИОСИНТЕЗ ТРИГЛИЦЕРИДОВ

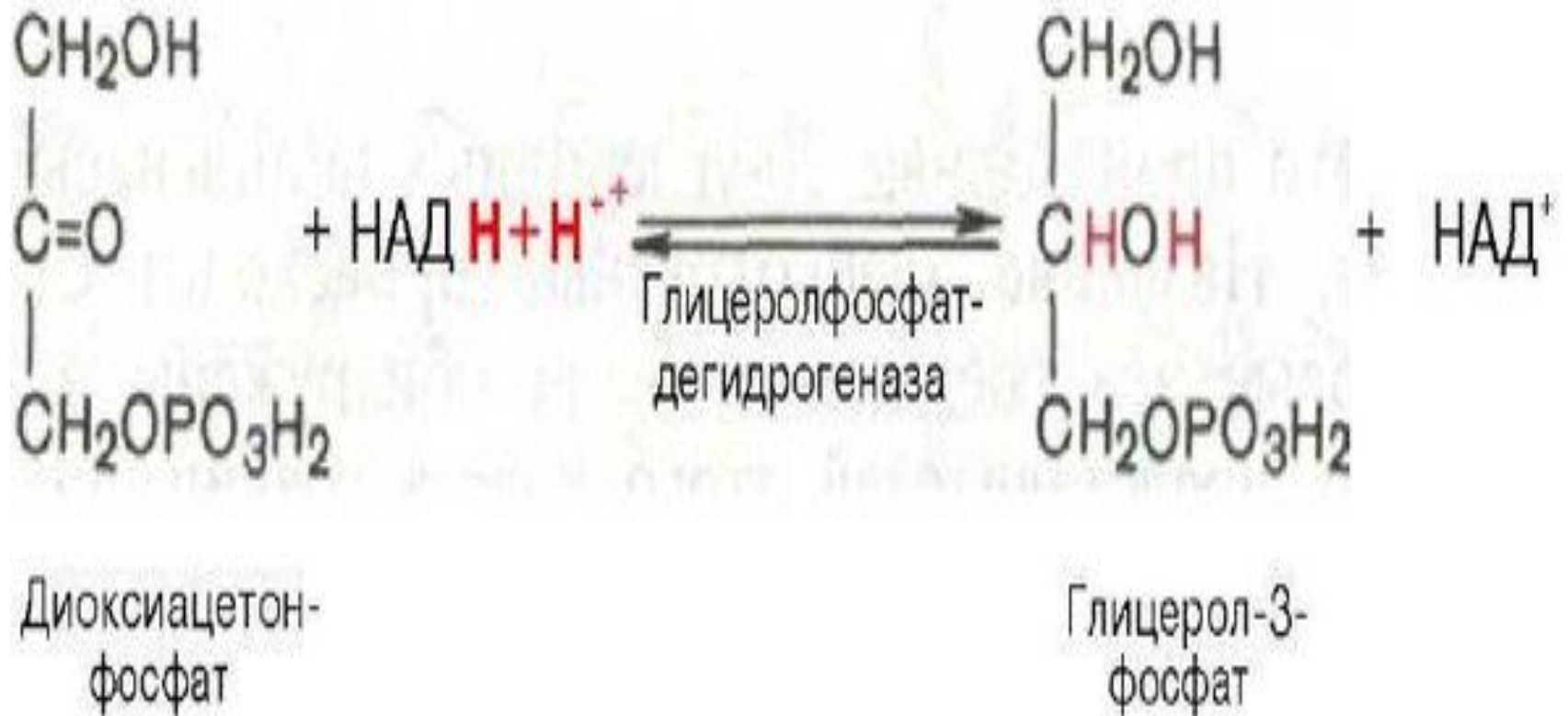
Синтез триглицеридов происходит из глицерина и жирных кислот (главным образом стеариновой, пальмитиновой и олеиновой). Путь биосинтеза триглицеридов в тканях протекает через образование α -глицерофосфата (глицерол-3-фосфата) как промежуточного соединения.

В почках, а также в стенке кишечника, где активность фермента глицеролкиназы высока, глицерин фосфорилируется за счет АТФ с образованием глицерол-3-фосфата:



В жировой ткани и мышцах вследствие очень низкой активности глицеролкиназы образование глицерол-3-фосфата в основном связано с процессами гликолиза и гликогенолиза. В процессе гликолитического распада глюкозы образуется дигидроксиацетонфосфат

Последний в присутствии цитоплазматической глицерол-3-фосфатдегидрогеназы способен превращаться в глицерол-3-фосфат:

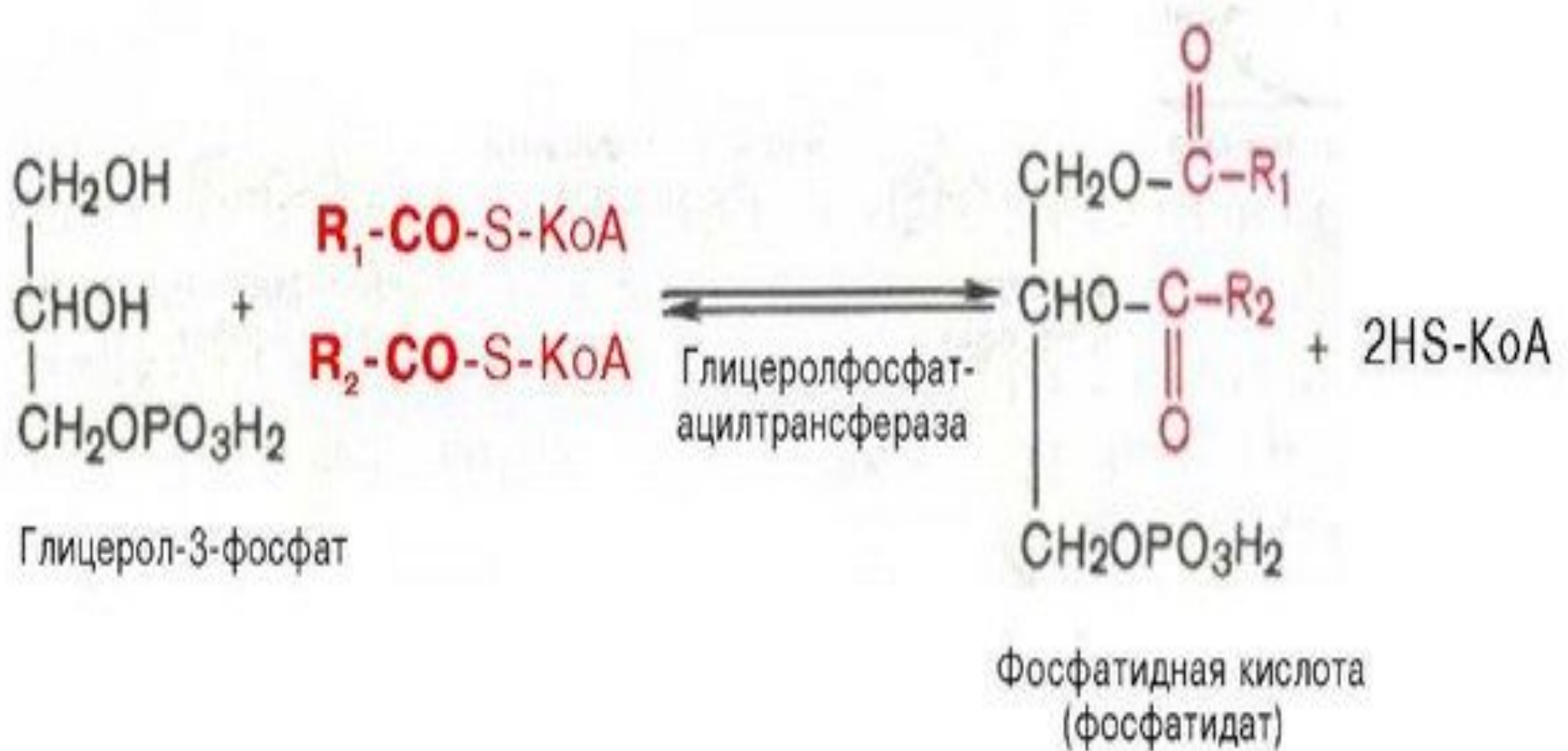


Если содержание глюкозы в жировой ткани понижено (например, при голодании), то образуется лишь незначительное количество глицерол-3-фосфата и освободившиеся в ходе липолиза свободные жирные кислоты не могут быть использованы для ресинтеза триглицеридов, поэтому жирные кислоты покидают жировую ткань.

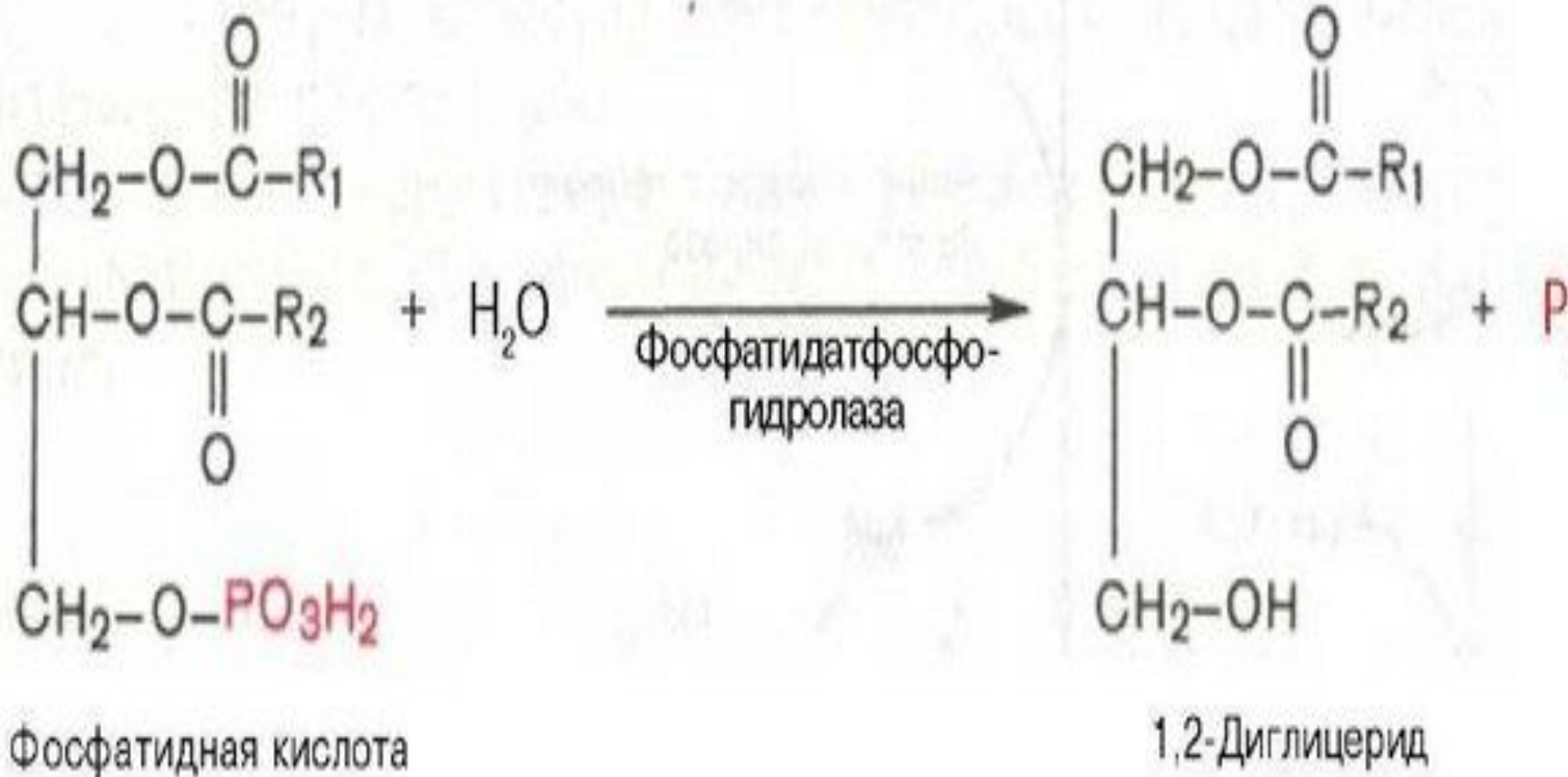
Напротив, активация гликолиза в жировой ткани способствует накоплению в ней триглицеридов, а также входящих в их состав жирных кислот. В печени наблюдаются оба пути образования глицерол-3-фосфата.

Глицерол-3-фосфат последовательно ацилируется двумя молекулами КоА-производного жирной кислоты.

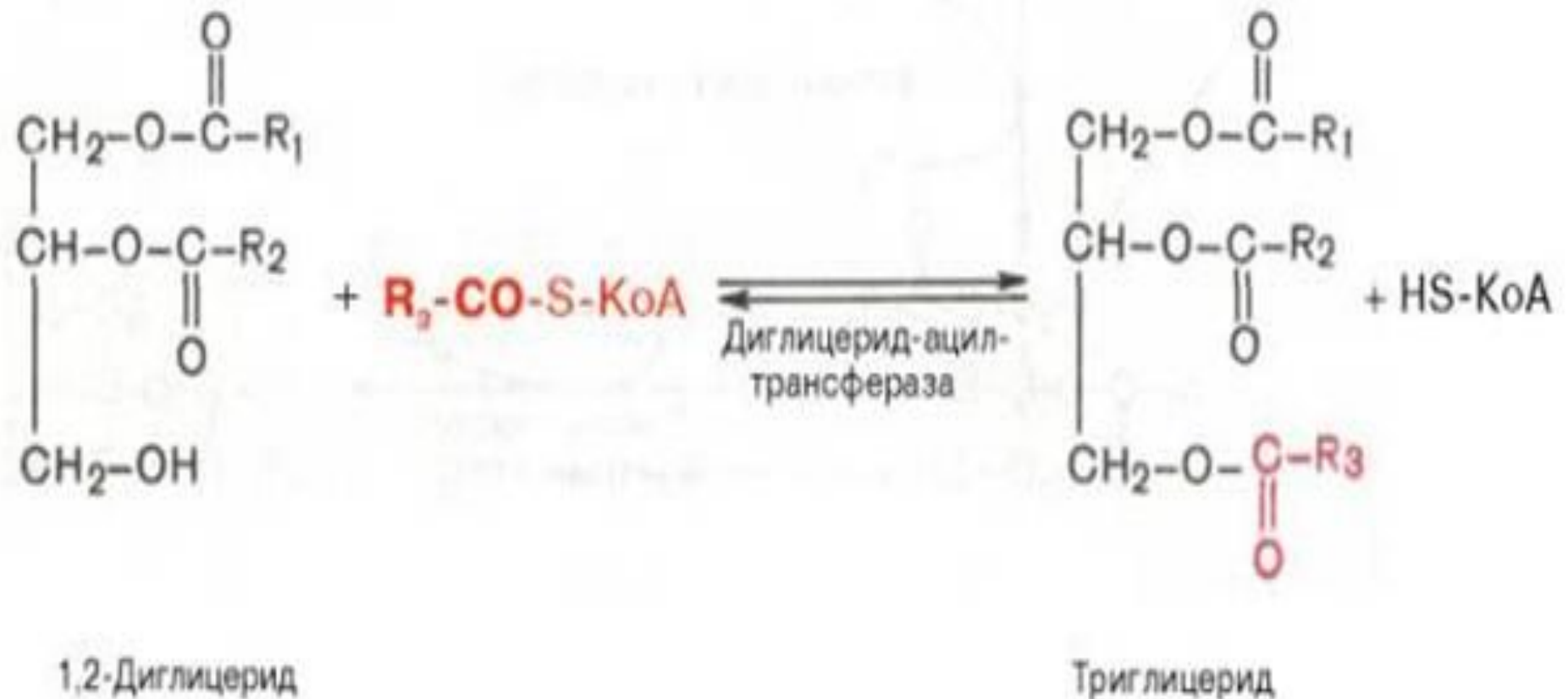
В результате образуется фосфатидная кислота (фосфатидат):



Далее фосфатидная кислота гидролизуется фосфатидат-фосфогидролазой до 1,2-диглицерида (1,2-диацилглицерола):



Затем 1,2-диглицерид ацилируется третьей молекулой ацил-КоА и превращается в триглицерид (триацилглицерол). Эта реакция катализируется диацилглицерол-ацилтрансферазой:



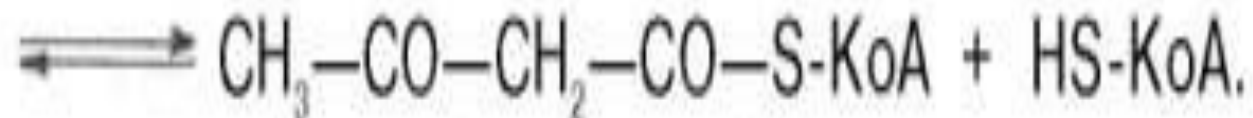
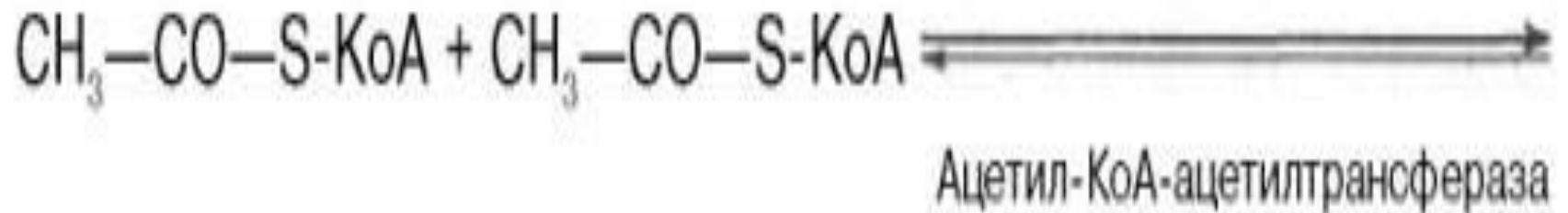
Синтез триглицеридов (триацилглицеролов) в тканях происходит с учетом двух путей образования глицерол-3-фосфата и возможности синтеза триглицеридов в стенке тонкой кишки из β -моноглицеридов, поступающих из полости кишечника в больших количествах после расщепления пищевых жиров.

БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРИНА

В синтезе холестерина можно выделить три основные стадии: I – превращение активного ацетата в мевалоновую кислоту, II – образование сквалена из мевалоновой кислоты, III – циклизация сквалена в холестерин.

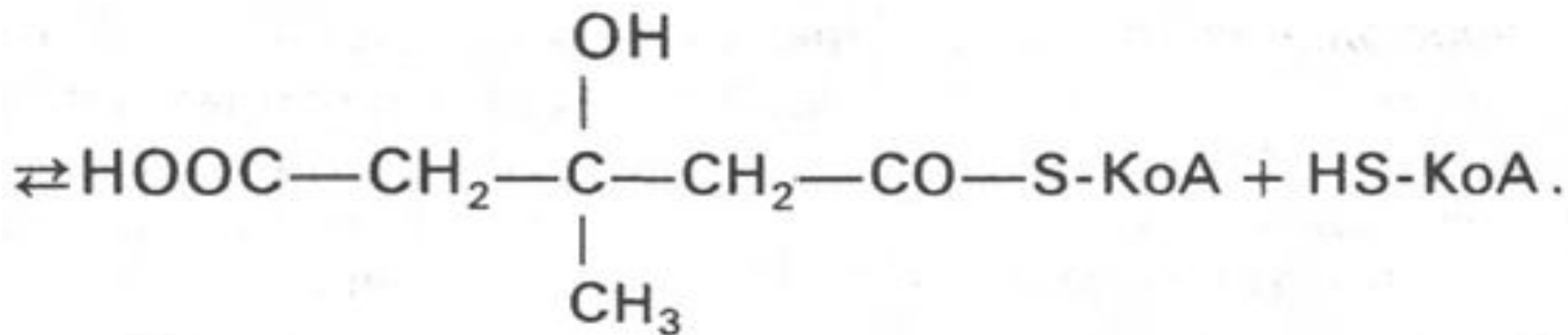
Превращение активного ацетата в мевалоновую кислоту

Начальным этапом синтеза мевалоновой кислоты из ацетил-КоА является образование ацетоацетил-КоА посредством обратимой тиолазной реакции:



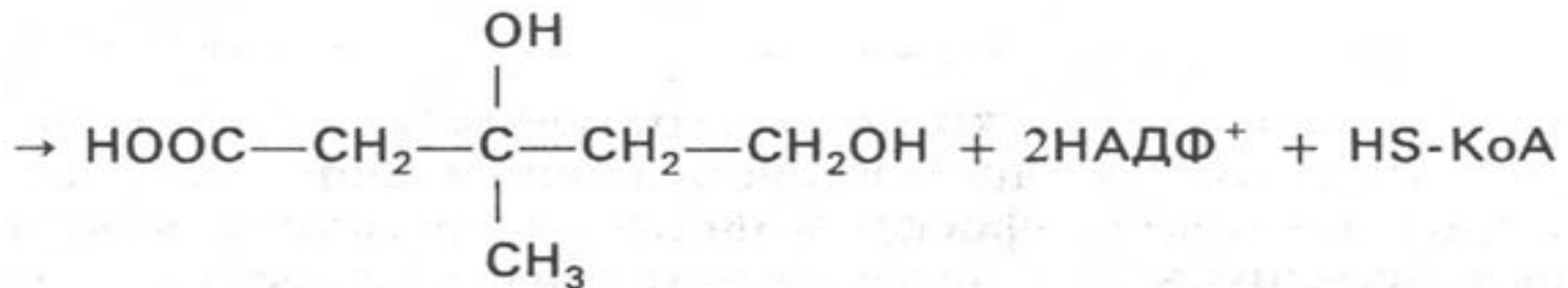
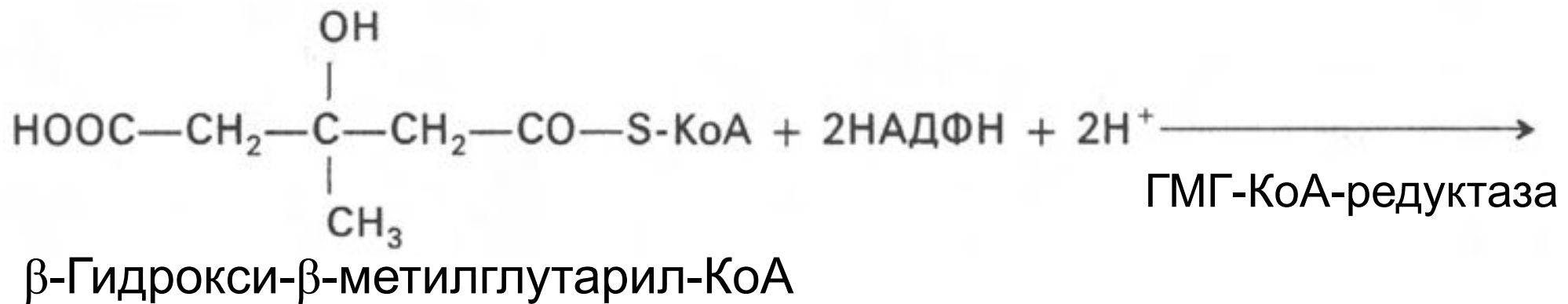
Ацетоацетил-КоА

Затем при последующей конденсации ацетоацетил-КоА с 3-й молекулой ацетил-КоА при участии гидроксиметилглутарил-КоА-синтазы (ГМГ-КоА-синтаза) образуется β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА:



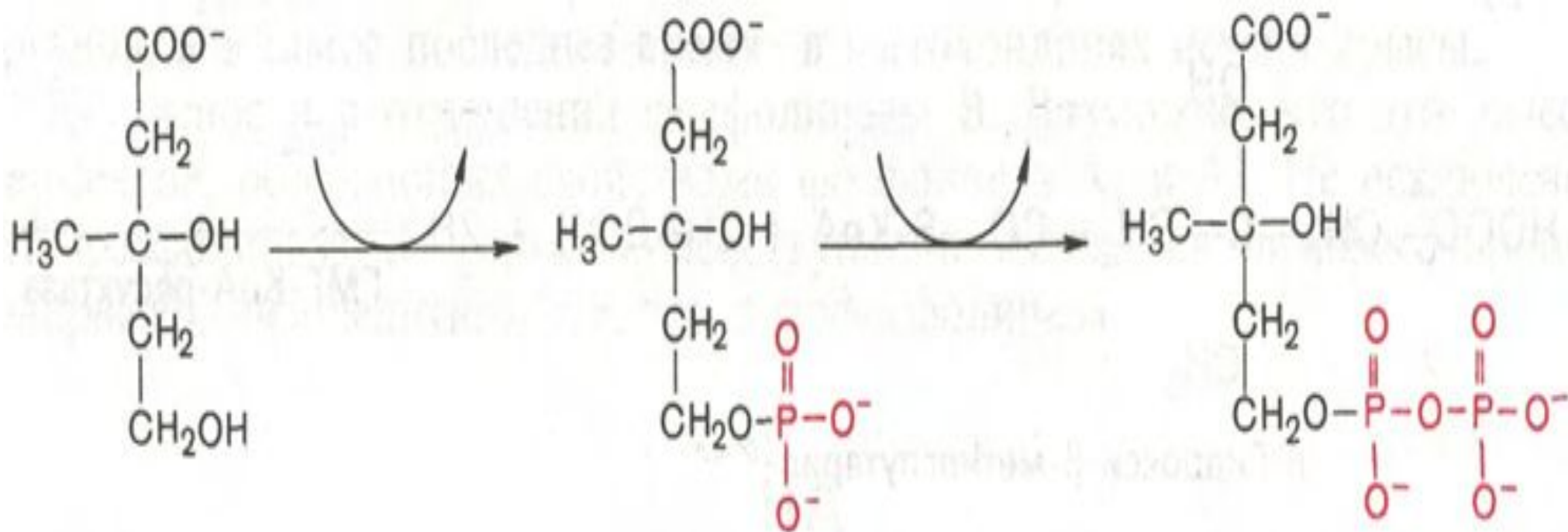
β -Гидрокси- β -метилглутарил-КоА

Далее β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА под действием регуляторного фермента НАДФ-зависимой гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза) в результате восстановления одной из карбоксильных групп и отщепления HS-КоА превращается в мевалоновую кислоту:



Мевалоновая кислота

На II стадии синтеза холестерина мевалоновая кислота превращается в сквален. Реакции II стадии начинаются с фосфорилирования мевалоновой кислоты с помощью АТФ. В результате образуется 5-фосфорный эфир, а затем 5-пирофосфорный эфир мевалоновой кислоты:

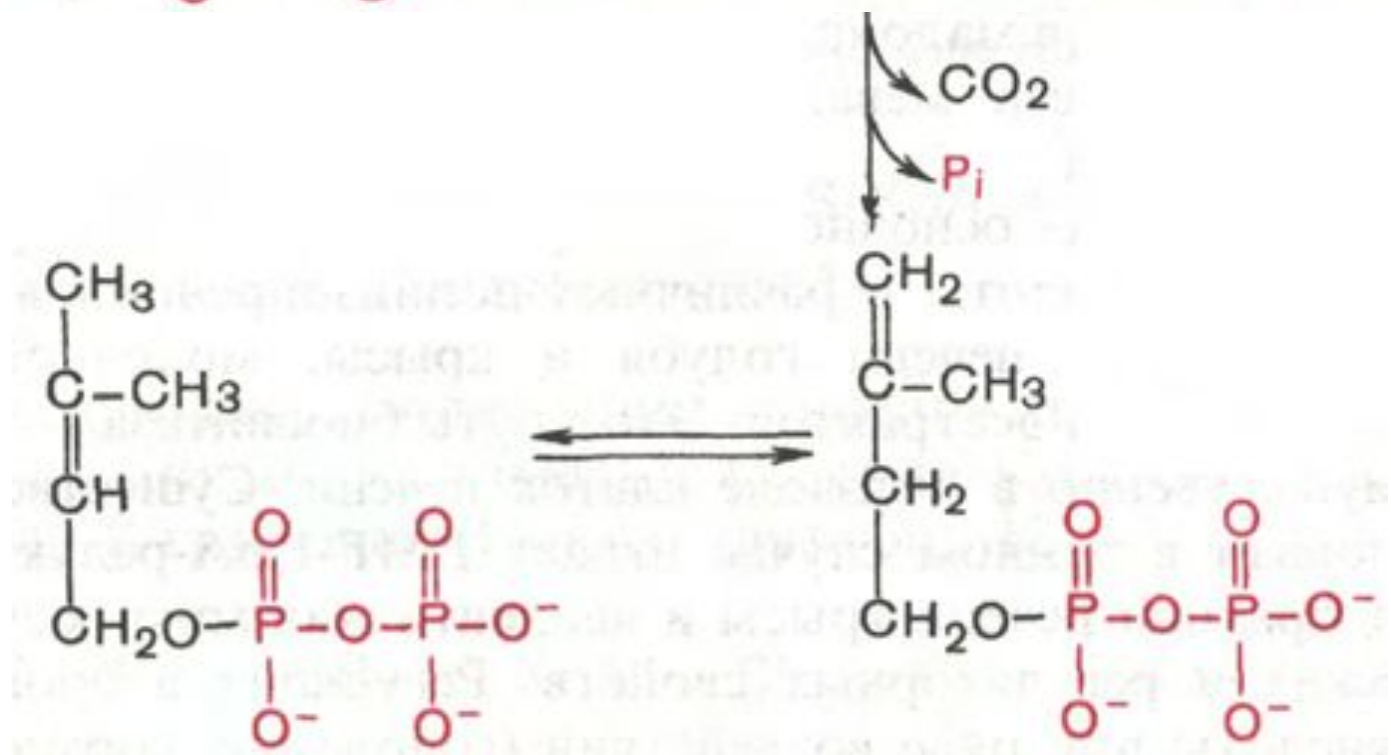
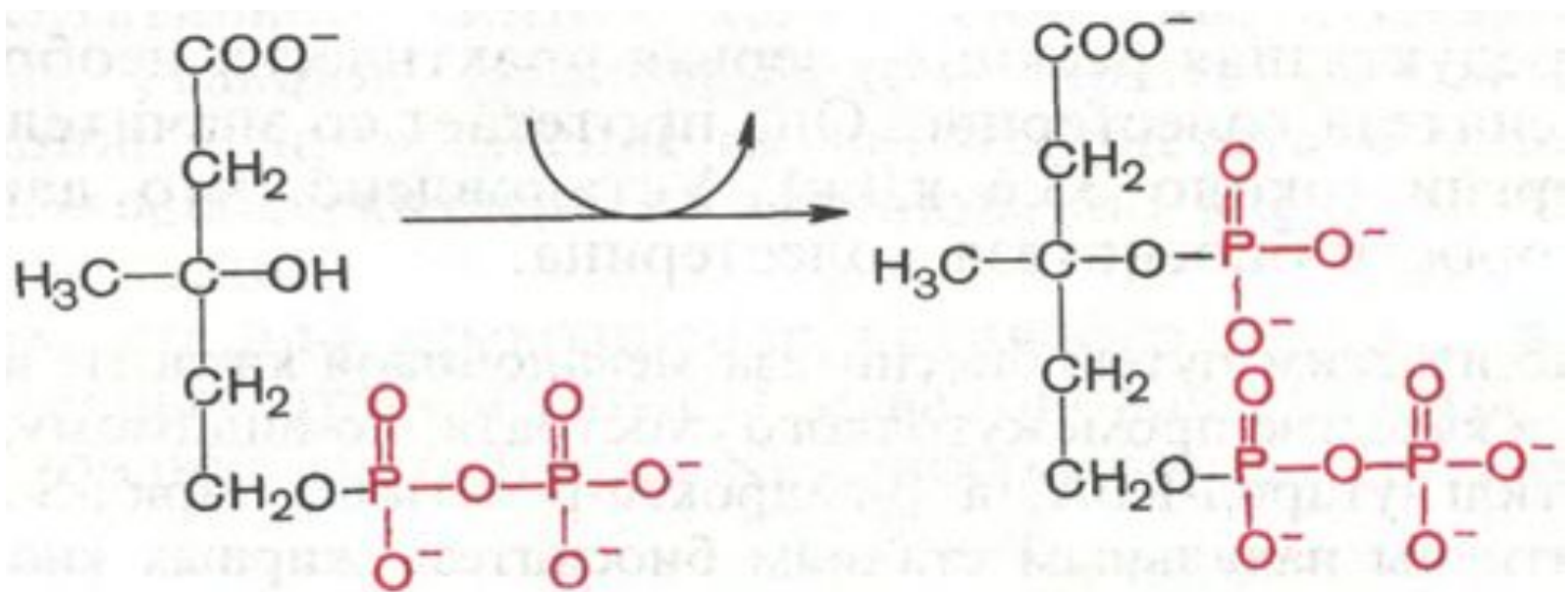


Мевалонат

5-Фосфомевалонат

5-Пирофосфомевалонат

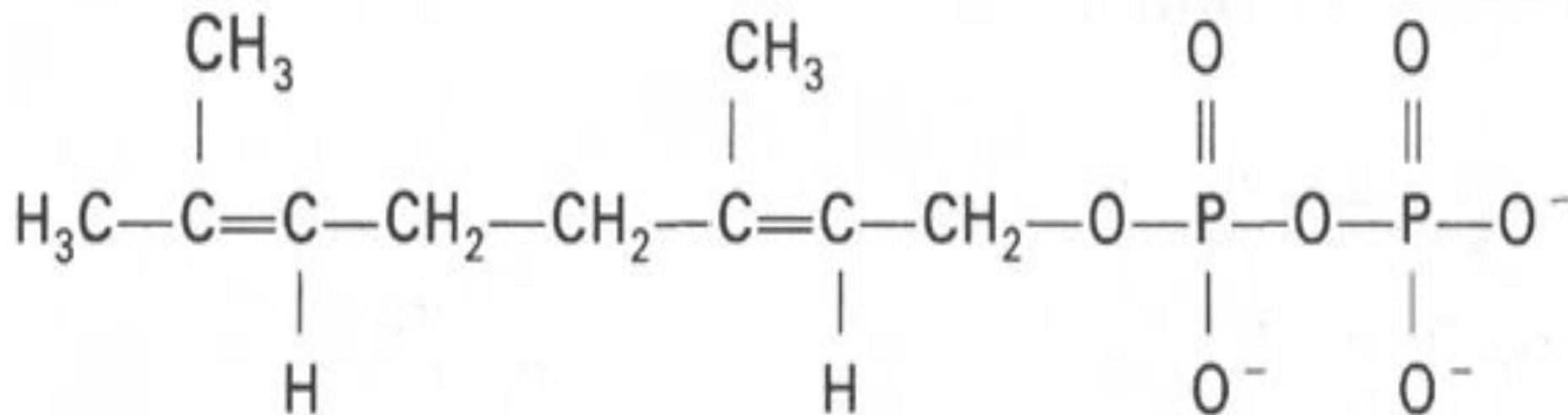
5-пирофосфомевалоновая кислота в результате последующего фосфорилирования третичной гидроксильной группы образует нестабильный промежуточный продукт – 3-фосфо-5-пирофосфомевалоновую кислоту, которая, декарболируясь и теряя остаток фосфорной кислоты, превращается в изопентенилпирофосфат. Последний изомеризуется в диметил-аллилпирофосфат.



Диметилаллилпирофосфат

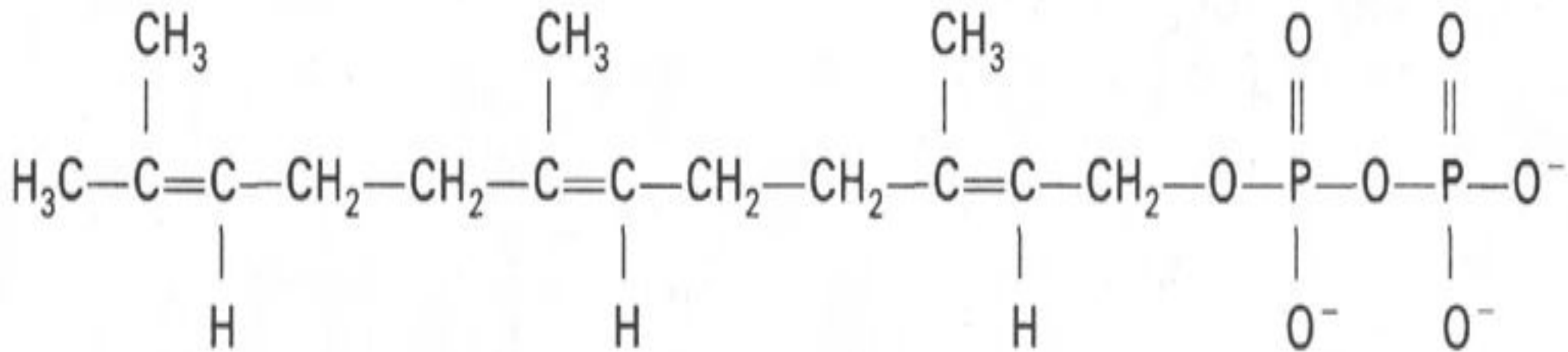
Изопентенилпирофосфат

Затем оба изомерных изопентенилпирофосфата (диметилаллилпирофосфат и изопентенилпирофосфат) конденсируются с высвобождением пирофосфата и образованием геранилпирофосфата:



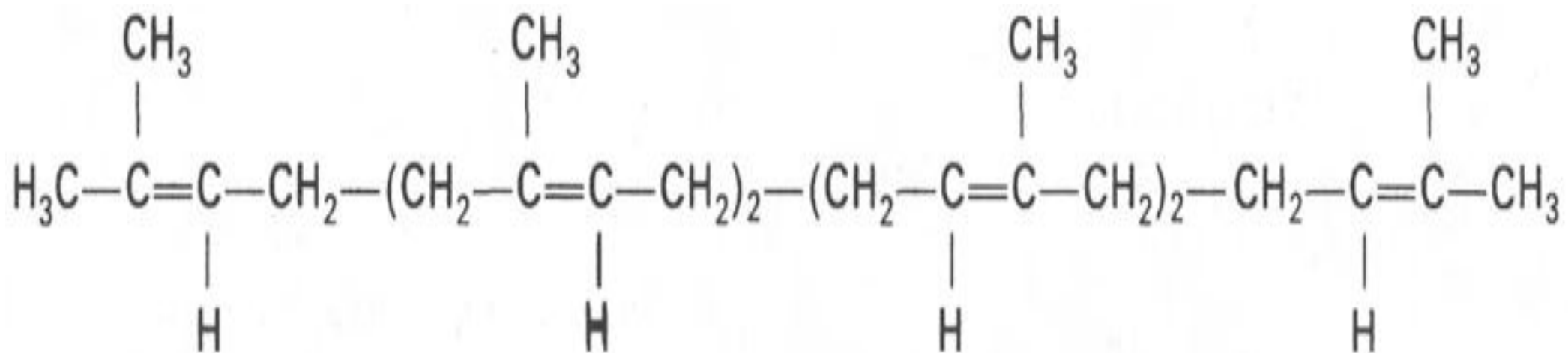
Геранилпирофосфат

К геранилпирофосфату вновь присоединяется изопентенилпирофосфат. В результате этой реакции образуется фарнезилпирофосфат.



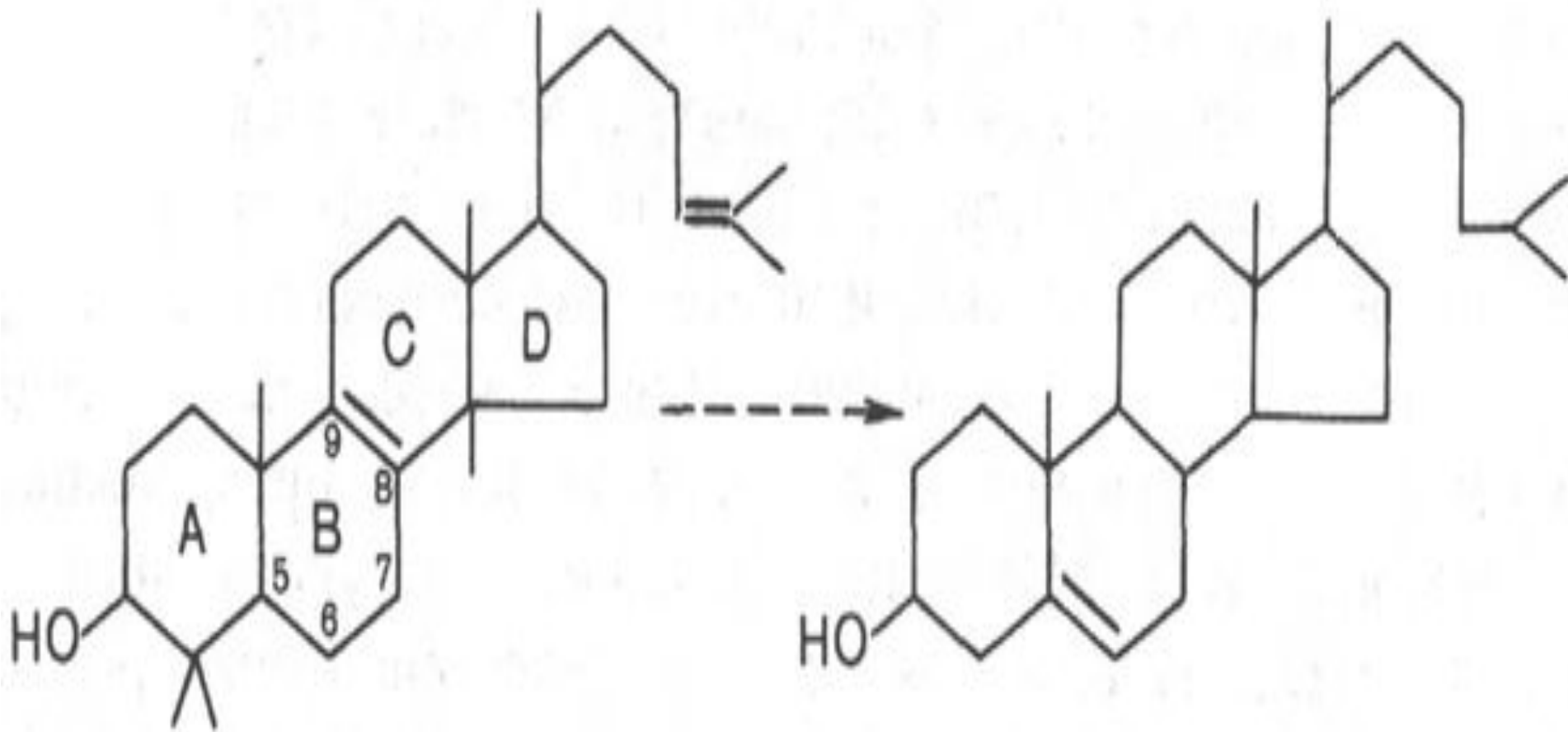
Фарнезилпирофосфат (C15)

В заключительной реакции данной стадии в результате НАДФН-зависимой восстановительной конденсации 2 молекул фарнезилпирофосфата образуется сквален:



Сквален (C₃₀)

На III стадии биосинтеза холестерина сквален под влиянием сквален-оксидоциклазы циклизуется с образованием ланостерина. Дальнейший процесс превращения ланостерина в холестерин включает ряд реакций, сопровождающихся удалением трех метильных групп, насыщением двойной связи в боковой цепи и перемещением двойной связи в кольце В из положения 8, 9 в положение 5, 6 (детально эти последние реакции еще не изучены):



Ланостерин(C30)

Холестерин (C27)

Начиная со сквалена, все промежуточные продукты биосинтеза холестерина (включая и холестерин) нерастворимы в водной среде. Поэтому они участвуют в конечных реакциях биосинтеза холестерина, будучи связанными со стеринпереносящими белками (СПБ). Это обеспечивает их растворимость в цитозоле клетки и протекание соответствующих реакций.

Данный факт имеет важное значение и для вхождения холестерина в клеточные мембраны, окисления в желчные кислоты, превращения в стероидные гормоны.

Реакцией, регулирующей скорость биосинтеза холестерина, является восстановление β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА в мевалоновую кислоту, катализируемое ГМГ-КоА-редуктазой. Этот фермент испытывает регуляторное воздействие ряда факторов. Скорость синтеза редуктазы в печени подвержена четким суточным колебаниям: макс. ее приходится на полночь, а минимум – на утренние часы.

Активность ГМГ-редуктазы возрастает при введении инсулина и тиреоидных гормонов. Это приводит к усилению синтеза холестерина и повышению его уровня в крови.

При голодании, тиреоидэктомии, введении глюкагона и глюкокортикоидов, напротив, отмечается угнетение синтеза холестерина, что прежде всего связано со снижением активности ГМГ-КоА-редуктазы.