

# Метаболизм липидов

# Метаболизм липидов. №1

- 1. Характеристика липидов. Значение. Представители. Эйкозаноиды.**
- 2. Пищевые липиды их превращения в ЖКТ.**
- 3. Транспортные формы**

## Общие свойства липидов

- Липиды - низкомолекулярные органические соединения **биологического** происхождения .
- К липидам относятся представители **разных** классов органических соединений – монокарбоновые кислоты, спирты, эфиры.
- **Отличительное свойство** – полностью или почти полностью нерастворимы в воде, т.е **гидрофобны (липофильны) или амфифильны** (в состав молекулы амфифильных липидов входят соединения, обладающие гидрофобными свойствами и гидрофильными свойствами).

## Биологические функции липидов.

- 1. Структурная.** В комплексе с белками – липиды структурный компонент всех биологических мембран клеток, а значит участвуют в функциях биомембран – проницаемости, межклеточного взаимодействия- передаче нервного импульса, гормонального сигнала и др.
- 2. Энергетическая.** Наиболее энергоемкое «клеточное топливо». При окислении 1г жира выделяется 9,7 ккал ( в 2 раза больше, чем при окисление 1 гр. углеводов).
- 3. Резервная.** Компактная (за счет гидрофобности) форма депонирования энергии в клетки. Жировая ткань.
- 4. Защитная.** предохраняет от термических воздействий (обладая термоизоляционными свойствами), от механических воздействий, глицерофосфолипиды предотвращают слипание альвеол легких.
- 5. Регуляторная.** Некоторые липиды являются витаминами, гормонами, эйкозаноидами- местными регуляторами.

# Классы, строение, функции липидов

Класс липидов	Схема строения	Функции	Преимущественная локализация в организме
Жирные кислоты	$R-COOH$	Структурные компоненты большинства классов липидов, источники энергии	Все клетки (в составе других классов липидов)
Триацилглицеролы (ТАГ)	$  \begin{array}{c}  \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_1 \\    \\  \text{R}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH} \\    \\  \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_3  \end{array}  $	Запасание энергетического материала, термоизоляция, механическая защитная функция	Адиipoциты
Глицерофосфолипиды: X-холин; этаноламин; серин; инозитол-бисфосфат	$  \begin{array}{c}  \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_1 \\    \\  \text{R}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH} \\    \\  \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\text{X} \\    \\  \text{OH}  \end{array}  $	Структурные компоненты мембран; фосфатидилхолин, кроме того, структурный элемент липопротеинов, компонент сурфактанта, предотвращающего слипание альвеол (в этом случае $R_1$ и $R_2$ – пальмитиновая кислота)	Мембраны клеток, монослой на поверхности липопротеинов, альвеолы легких
Сфингофосфолипиды-сфингомиелины	$  \begin{array}{c}  \boxed{\text{Сфингозин}} \\    \qquad   \\  \text{O} \qquad \text{Жирная} \\  \text{O}=\text{P}-\text{O} \qquad \text{кислота} \\    \\  \text{Холин}  \end{array}  $	Основные структурные компоненты мембран клеток нервной ткани	Миелиновые оболочки нейронов, серое вещество мозга
Гликолипиды: цереброзиды, если X – моносахарид; ганглиозиды, если X – углеводы сложного состава	$  \begin{array}{c}  \boxed{\text{Сфингозин}} \\    \qquad   \\  \text{Углевод X} \qquad \text{Жирная} \\  \qquad \qquad \qquad \text{кислота}  \end{array}  $	Компоненты мембран клеток нервной ткани, антигенные структуры на поверхности разных типов клеток; рецепторы, обеспечивающие взаимодействие клеток	Внешний слой клеточных мембран
Стероиды	Холестерол и его производные	Компонент мембран, предшественник в синтезе желчных кислот и стероидных гормонов	Мембраны клеток, липопротеины крови

## Основные классы липидов

**Жирные кислоты;**

**триацилглицериды;**

**глицерофосфолипиды;**

**стероиды - холестерин;**

**сфингофосфолипиды, сфингомиелины;**

**цереброзиды**

**Суточная потребность пищевых жиров – 50-60 гр.**

**Треть из них обязательно – эссенциальные полиненасыщенные жирные кислоты, которые в организме не синтезируются**

# Основные высшие жирные кислоты организма

- **ВЖК** - структурный компонент практически всех липидов (кроме свободного холестерина)  $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$

## Насыщенные:

Пальмитиновая – C16:0; Стеариновая – C18:0

Ненасыщенные - моноеновые - Олеиновая C18:1

Ненасыщенные – полиеновые (двойные связи располагаются через  $\text{CH}_2$  :

Линолевая – C18:2 9,12 C18:2  $\omega$  6

Линоленовая C18:3 $\Delta$  9,12,15 C18:3  $\omega$  3

Арахидоновая C20:4 $\Delta$  5,8,11,14 C18:4  $\omega$  6

Полиеновые кислоты не синтезируются в орг-ме – незаменимые или эссенциальные (обязательный компонент рациона). Источник питания – растительное масло и рыбий жир. Арахидоновая кислота (может образовываться из линолевой за счет удлинения цепи)- предшественник **эйкозаноидов**.

## Эйкозаноиды

**Эйкозаноиды – БАВ**, синтезируемые большинством клеток из полиеновых жирных кислот, содержащих 20 углеродных атомов ( «эйкоза» означает 20). Главный субстрат – **арахидоновая кислота**.

Арахидоновой кислоты практически в свободном состоянии нет. Она входит в состав глицерофосфолипидов по 2 положению в мембранах.

**Эйкозаноиды - простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, простациклины.**

**Простагландины, лейкотриены** – медиаторы воспалительных процессов (обуславливают боль, отеки, покраснение), **аллергических процессов**.

**Тромбоксаны, простациклины** – в процессе свертывания крови.

## Образование эйкозаноидов.

Условие образования: **активация фосфолипазы A<sub>2</sub>** → отщепление арахидоновой кислоты (при воспалениях!!);

**2 пути синтеза эйкозаноидов:**

- Фермент **циклооксигеназа** катализирует формирования кольца в молекулы АК (**Циклооксигеназный путь**) - простагландины, простациклины, тромбоксаны.

- Образование гидроксиперекисей АК: фермент **липооксигеназа** ( **липооксигеназный путь**) – лейкотриены (тучные клетки, лейкоциты, эпителии бронхов.)

Ингибируют **фосфолипазу A<sub>2</sub>** - **глюкокортикостероиды** (т.е. ингибирует все пути образования Э)

**Аспирин и др.** нестероидные воспалительные средства ингибируют только циклооксигеназу.

**Осторожно с аспирином при бронхиальной астме!!!**

(Арахидовая кислота в большей степени на образование лейкотриенов)

## Этапы превращений липидов в желудочно-кишечном тракте

1. **Переваривание** ( 12-перстная кишка.).
  - *эмульгирование;*
  - *ферментативный гидролиз.*
2. **Всасывание** (проксимальная часть тонкого кишечника).
3. **Ресинтез липидов** (эпителиальные клетки кишечника).
4. **Образование транспортных форм** (эпителиальные клетки кишечника)

## Эмульгирование. Основные эмульгаторы- желчные кислоты.

**Эмульгирование пищевых липидов** – этап, предшествующий ферментативному гидролизу панкреатическими липазами, необходим для увеличения поверхности соприкосновения жировой капли с *с гидрофильным* ферментом.

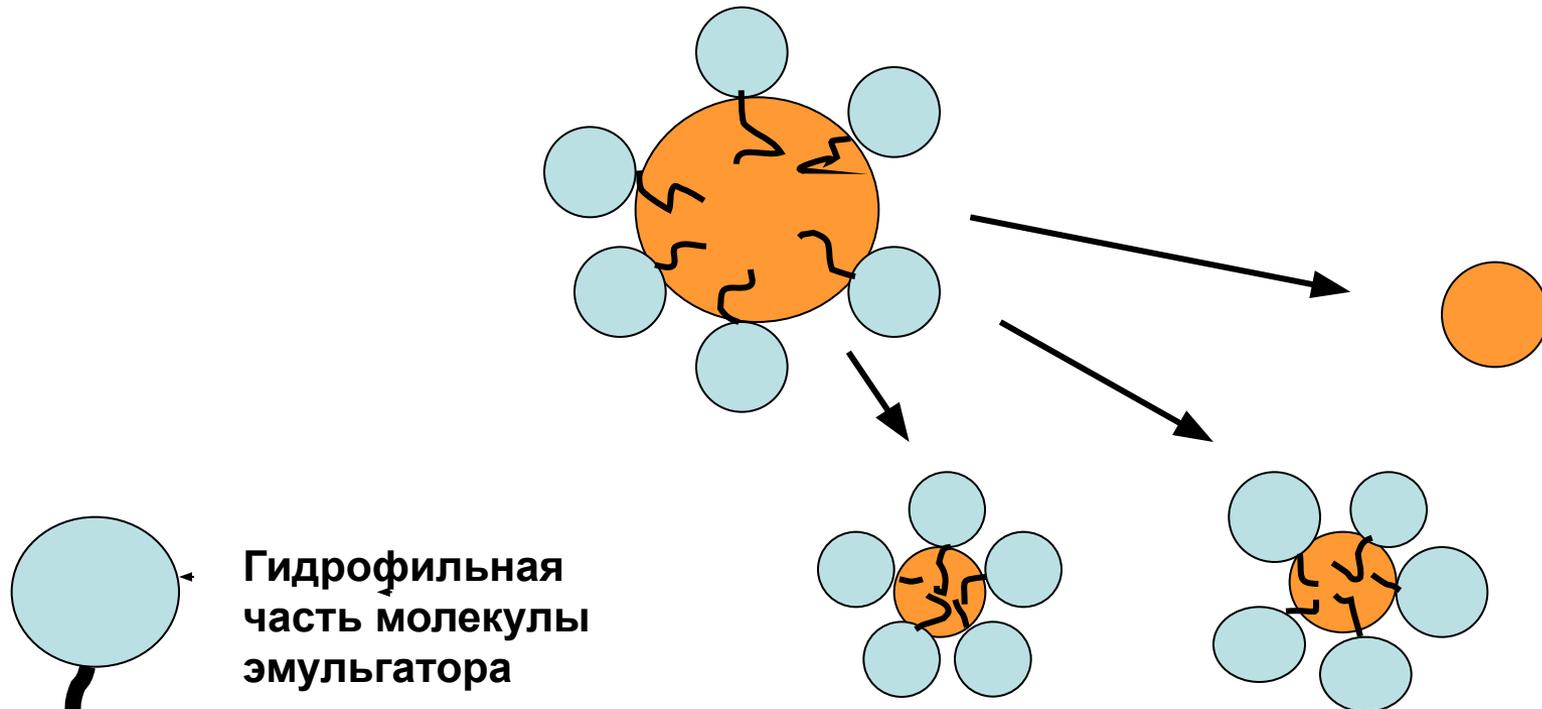
**Эмульгаторы- амфифильные** соединения (!!!), присутствующие в кишечнике: 2МАГ, лизофосфатиды, желчные кислоты.

**Основные эмульгаторы: желчные кислоты и их соли.**

**Первичные желчные кислоты:** холевая, хенодезоксихолевая и их конъюгаты- гликохолевая (с глицином), таурохолевая (с таурином).

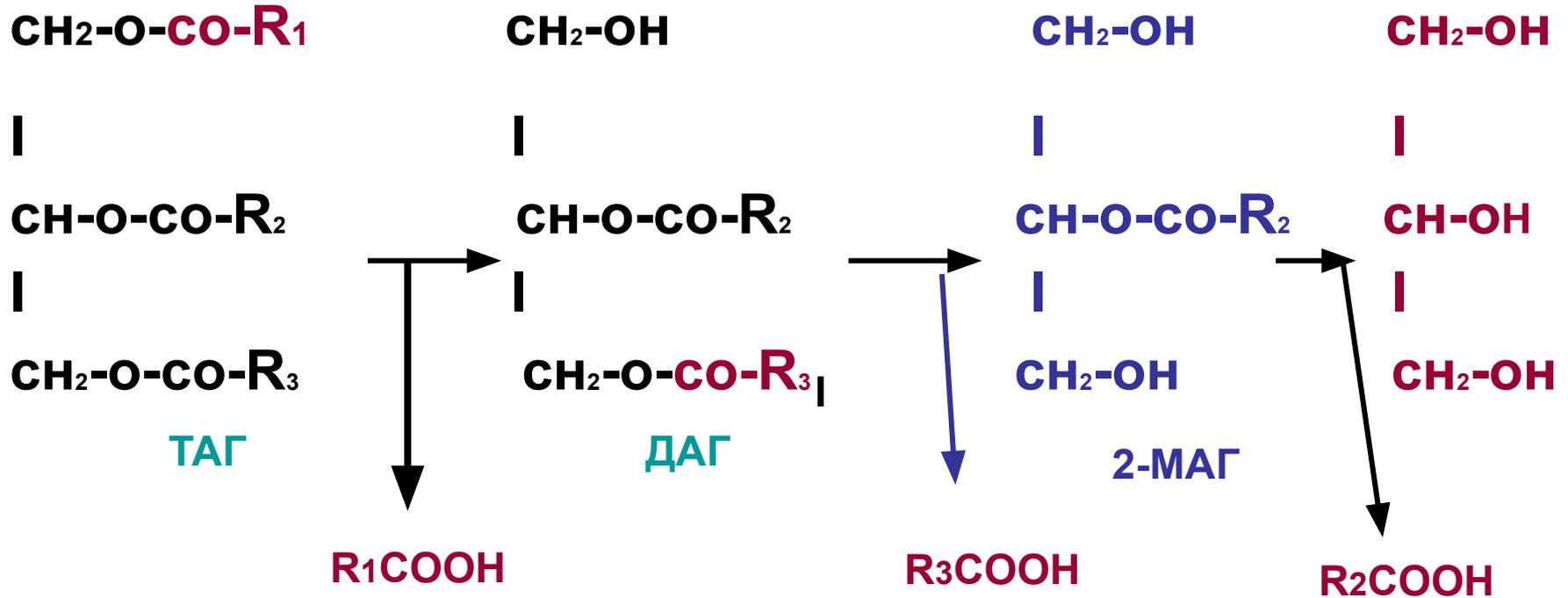
Образуются в гепатоцитах из **холестерина** (гидроксилирование, фермент- 7 альфа-гидроксилаза). Конъюгирование в гепатоцитах.

# Эмульгирование



Эмульгаторы-поверхностно-активные в-ва Снимают поверхностное натяжение - результат дробление жировой капли и образование **эмульсии**

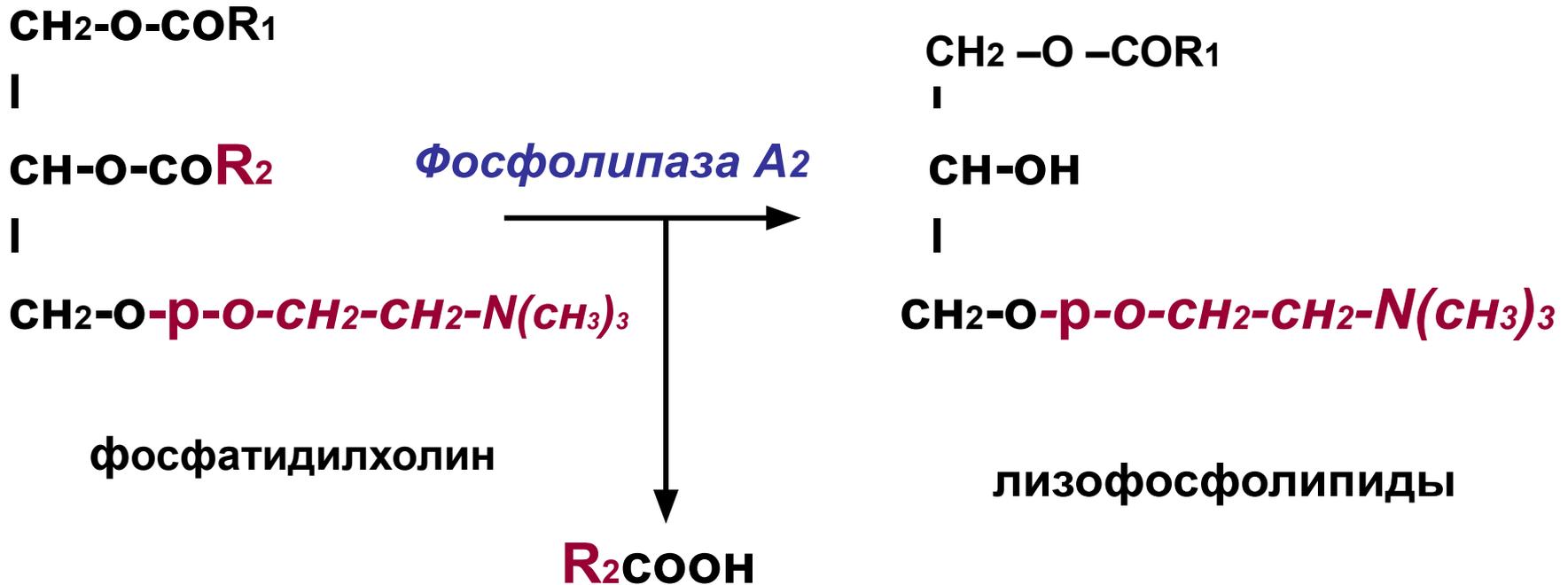
# Переваривание триацилглицеролов в кишечнике



**Панкреатические липазы** (ТАГ-глицеридлипаза, ДАГ-липаза).  
Активатор – колипаза- белок

**2МАГ** может всасываться или далее гидролизоваться МАГ-липазой

# Переваривание фосфолипидов в кишечнике



В кишечник поджелудочная железа секретирует **фосфолипазы A1, A2, C, D**. В итоге полное расщепление до глицерина, ВЖК, Р, азотистого основания

Эфиры холестерина - **холестеролэстераза** (отщепление ВЖК)

Свободный холестерол всасывается без изменений

## На заметку стоматологу и педиатру

- На слизистой оболочке корня языка – в железах фон Эбнера синтезируется липаза языка – **ЛИНГВАЛЬНАЯ липаза**. Малозначима. Попадая в желудок – неактивная, т.к. оптимум рН липазы выше рН желудочного сока. Активность этого фермента проявляется только в желудке младенцев, т.к. рН желудочного сока у них выше, чем у взрослого человека, кроме того они получают уже эмульгированный жир молока матери.

## На заметку врачу

Слюнной секрет ядовитых змей и скорпионов содержит очень активную фосфолипазу A<sub>2</sub>. При укусе человека эта слюнная фосфолипаза попадает в кровь и может гидролизовать глицерофосфолипиды мембран эритроцитов. Образовавшиеся лизофосфатиды нарушают мембраны эритроцитов и способствуют *гемолизу эритроцитов*.

# Всасывание продуктов переваривания в слизистой тонкого кишечника

- Растворимые продукты гидролиза в к-ки кишечника (энтероциты) всасываются самостоятельно.
- **Короткоцепочечные жирные кислоты всасываются самостоятельно**
- **Гидрофобные продукты всасываются в виде смешанных мицелл:**

Жирные кислоты с длинным углеводородным радикалом, 2-моноацилглицеролы, холестерол, жирорастворимые витамины, соли желчных кислот, образуют в просвете кишечника **смешанные мицеллы** (*гидрофобные части молекул во внутрь, гидрофильные - наружу мицеллы*). **Стабильность их обеспечивают желчные кислоты.**

В энтероцитах распадаются на составные компоненты.

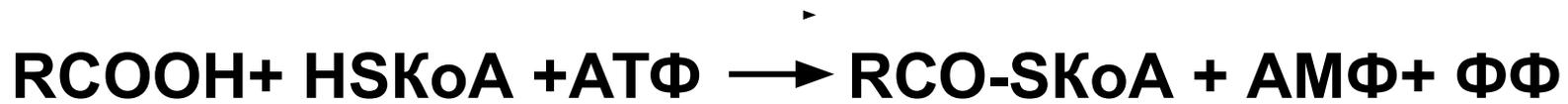
Освободившиеся желчные кислоты, по воротной вене в печень (циркуляция ж.к. между печенью и кишечником до 5 раз, Часть- с калом). Часть всасавшегося холестерола в толстую кишку.

## Ресинтез жиров в слизистой кишечника

( синтез из продуктов переваривания специфичных липидов в слизистой кишечника

**2 этапа:**

**1 этап – образование активной формы жирных кислот:**



**2 этап – последовательная этерификация 2-МАГ (2-моноацилглицерола) активными жирными кислотами**

(  $\text{R}_1\text{CO-SKoA}$  и  $\text{R}_2\text{CO-KoA}$  )

**Этерифицироваться активными ВЖК может и глицерин**

## Упаковка ресинтезированных жиров в транспортные формы

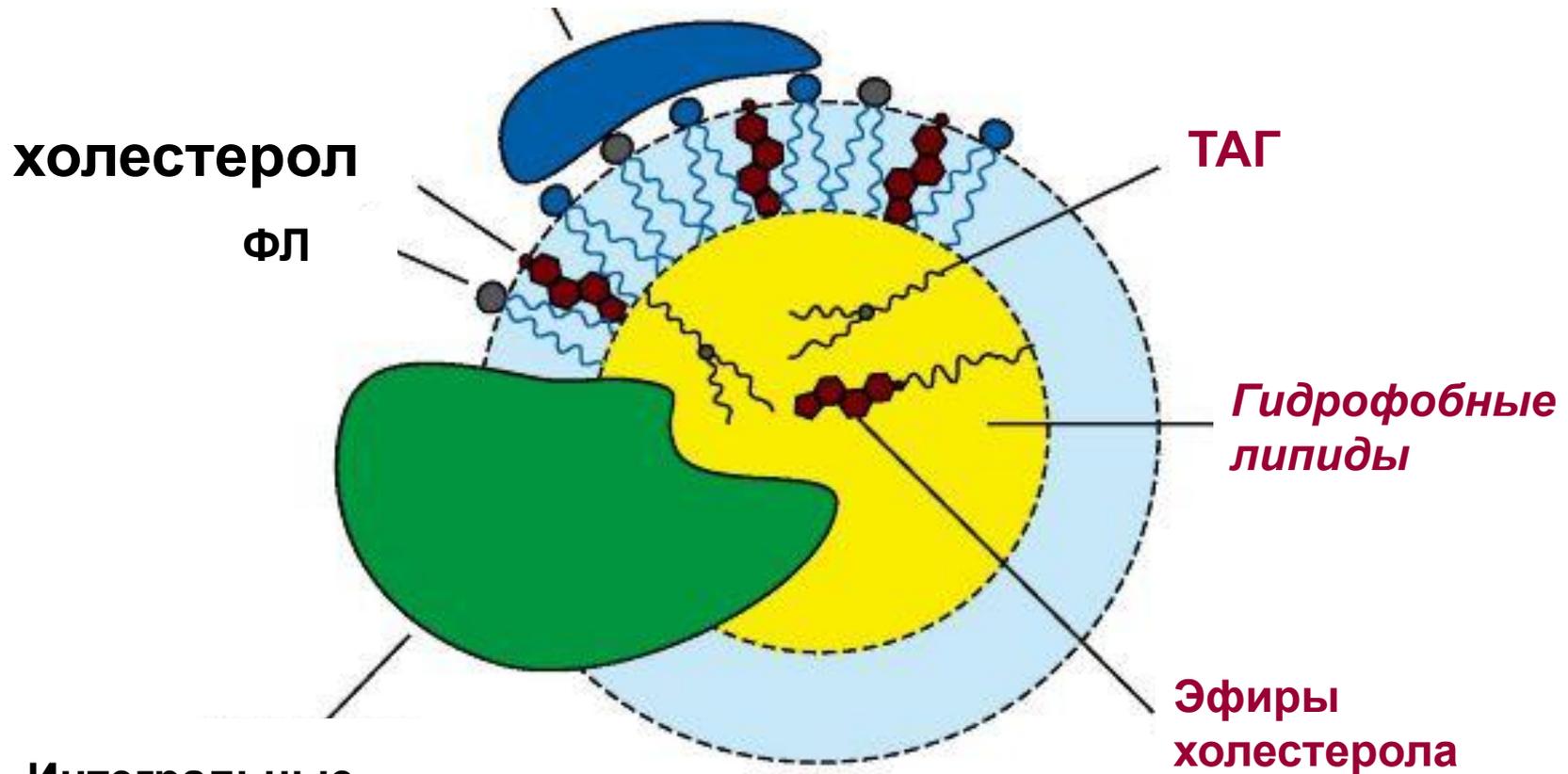
- Для транспортировки кровотоком **гидрофобных** липидов необходимы специфические транспортные формы.  
В эпителии тонкого кишечника образуются незрелые **хиломикроны** (*очень небольшое количество ЛНОНП*)

## Транспортные формы липидов. Типы

- **Хиломикроны** – эпителий тонкого кишечника
- **Лipopротейны очень низкой плотности** – клетки печени (ЛПОНП)
- **Лipopротейны низкой плотности**- кровь (ЛПНП)
- **Лipopротейны высокой плотности** – клетки печени, кровь –(ЛПВП)
- **Классификация по электрофоретической подвижности (соответственно):**  
**ХМ, пре- $\beta$ -ЛП,  $\beta$ -ЛП, альфа-ЛП**

# Общая схема строения липопротеина

Периферические белки:  
Апо-1; Апо-С-II; Апо-Е



Интегральные  
апопротеины:

Апо В-100; Апо В-48

## Транспортные формы липидов в крови Значение апопротеинов.

- Формируют структуру липопротеинов – **апоВ-48; апо В-100**
- Взаимодействуют с рецепторами клеток тканей, которыми будут использоваться хиломикроны - **апоЕ.**
- Являются активаторами ферментов –(липопротеинлипаза), действующих на липопротеины – **апоС-II**

## Транспорт хиломикронов в крови

Вопрос:

Почему в течении 4-5 часов после приема жирной пищи плазма мутная ?

Можно ли забирать на анализ?

# Транспорт экзогенных липидов от кишечника к тканям. Хиломикроны

В клетках слизистой кишечника образуются «незрелые» хиломикроны



Образуются «зрелые ХМ» за счет присоединения к ним апопротеинов Е и С-II, которые в крови переносятся с ЛПВП (синтезируются в печени)

ТАГ в составе ХМ постепенно гидролизуются липопротеинлипазой, связанной с эндотелием капилляров различных органов (активируется апоС-II)

↓  
ВЖК проникают в эти ткани, где окисляются или депонируются, в зависимости от ткани и ситуации, или транспортируются с альбуминами в др. ткани

«Остаточные ХМ» захватываются гепатоцитами, (апо Е). ферменты их лизосом расщепляют белки и липиды, продукты гидролиза используются. Холестерол и витамины используются.

## **Метаболизм липидов №2**

**Метаболизм триацилглицеролов.**

**Депонирование и мобилизация нейтрального  
жира.**

**Гормональная регуляция липолиза**

**Бета - окисление жирных кислот.**

**Синтез ВЖК. Кетогенез**

# Триацилглицерол ( ТАГ или нейтральный жир)



|



|

|

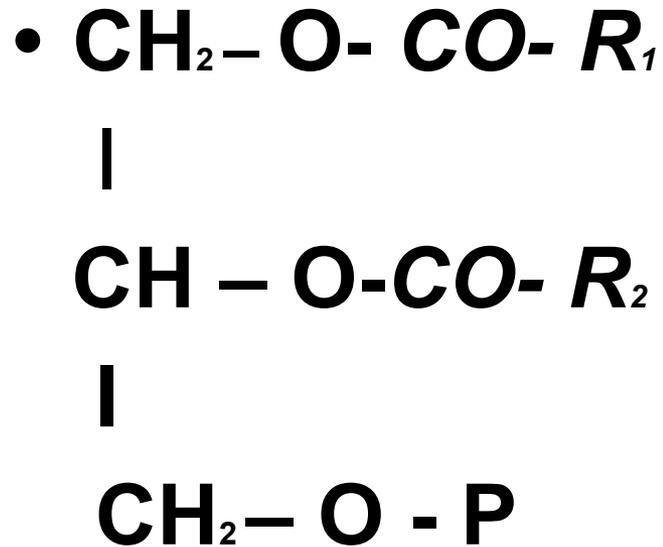


# Локализация синтеза ТАГ

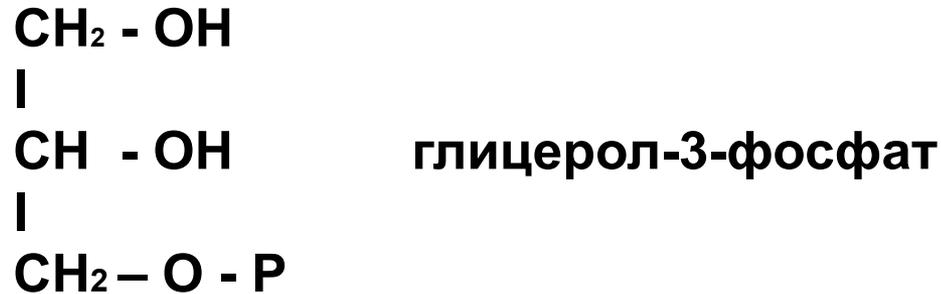
- **В печени и жировой ткани** (преимущественно)
- **В жировой ткани** – жиры синтезируются и депонируются
- **В печени** – жир синтезируется из **углеводов**, затем в составе ЛПОНП (формируются в печени) секретируется в кровь и доставляется в другие ткани (в первую очередь в жировую).
- Синтез жира в печени и жировой ткани протекает по единому механизму через образование **фосфатидной кислоты** из **Ацил- КоА и глицерол-3 фосфата**

Пути образования глицерол-3-фосфата **в этих тканях** разные

## Фосфатидная кислота



# Пути образования глицерол -3- фосфата в печени и жировой ткани



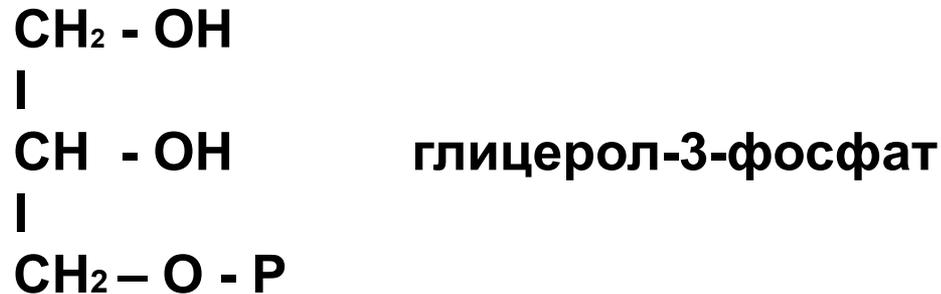
## В печени:

- а) из дигидроксиацетонфосфата** – метаболита гликолитического этапа окисления углеводов;
- б) из глицерина** – путем фосфорилирования АТФ ферментом глицеролкиназой

## В жировой ткани:

- а) из дигидроксиацетонфосфата** – метаболита гликолитического этапа окисления углеводов – единственный путь;
- б) не возможно. Отсутствует глицеролкиназа**

# Пути образования глицерол -3-фосфата в печени и жировой ткани



## В печени:

- а) из дигидроксиацетонфосфата** – метаболита гликолитического этапа окисления углеводов;
- б) из глицерина** – путем фосфорилирования АТФ ферментом глицеролкиназой

## В жировой ткани:

- а) из дигидроксиацетонфосфата** – метаболита гликолитического этапа окисления углеводов – единственный путь;
- б) не возможно. Отсутствует глицеролкиназа**

# Источники жирных кислот для синтеза ТАГ

## Жировая ткань.

- а) Преимущественно ЖК, освободившиеся при гидролизе жиров ХМ( экзогенные жиры) и ЛПОНП (эндогенные, синтезируемые в печени)
- б) Синтезированные в адипоцитах из метаболитов углеводного обмена ( Ацетил-КоА и НАДФН+)

## Печень.

- а) Преимущественно ЖК, синтезированные из метаболитов углеводного обмена (Ацетил-КоА и НАДФН+)

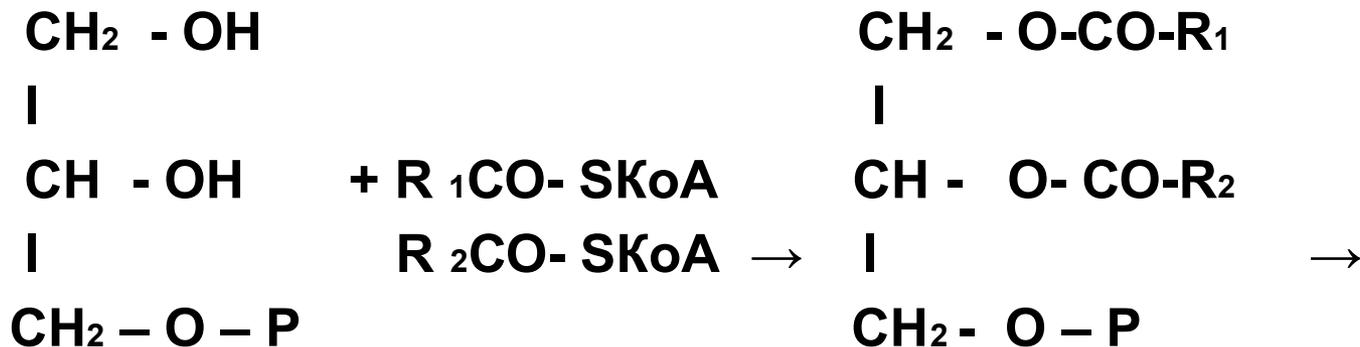
# Синтез ТАГ

## 1. Активация жирной кислоты:



## 2. Образование глицерол-3-фосфата

## 3. Образование фосфатидной кислоты:



## 4. Синтез ТАГ

Этерификация жирной кислотой по положению 3 после отщепления остатка фосфорной кислоты

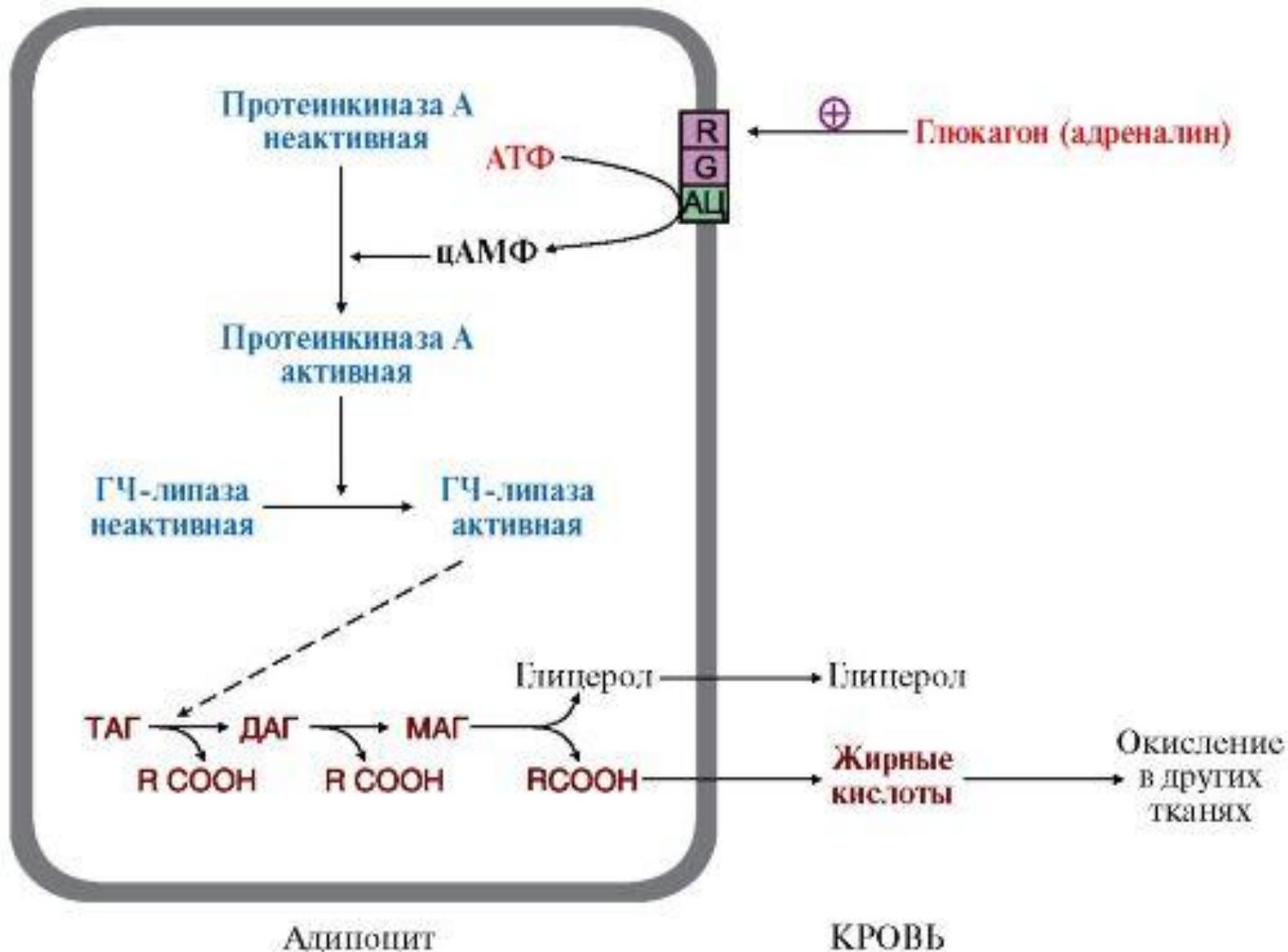
**Абсорбтивный период. Активация инсулином**

- Триацилглицеролы ( жиры), депонированные в адипоцитах в абсорбтивный период, используются как источник энергии в **период голодания и при длительной физической работе.**
- Жиры являются **самыми высококалорийными веществами в организме**, так как жирные кислоты, входящие в их состав, являются **наиболее восстановленными молекулами** (т.е. содержащими много связей  $-C\overset{H}{2}-$ ), при окислении которых выделяется большое количество энергии.
- Так, при окислении 1 г жиров выделяется 9,7 ккал

## Использование депонированного жира (мобилизация). Тканевой липолиз. Регуляция

- **Тканевой липолиз** ( мобилизация тканевого жира в клетках тканей ( прежде всего в адипоцитах) представляет собой ферментативный гидролиз жира до жирных кислот и глицерола. Гормонзависимый фермент – **триацилглицеридлипаза (ТАГ-липаза)**.
- Активность ДАГ-, и МАГ- липаз не зависит от гормонов .
- Активируют ТАГ-липазу в основном гормоны **глюкагон и адреналин** через активацию аденилатциклазной системы, а также **соматотропный гормон и кортизол**.
- **Инсулин** дефосфосфорилирует ТАГ-липазу, что приводит к ее **инактивации (тормозит липолиз)**.

# Регуляция тканевого липолиза



# Источники и значение жирных кислот

## *Источники:*

- **Продукты гидролиза (переваривания) экзогенных жиров;**
- **Продукты тканевого липолиза;**
- **Синтез из метаболитов окисления углеводов**

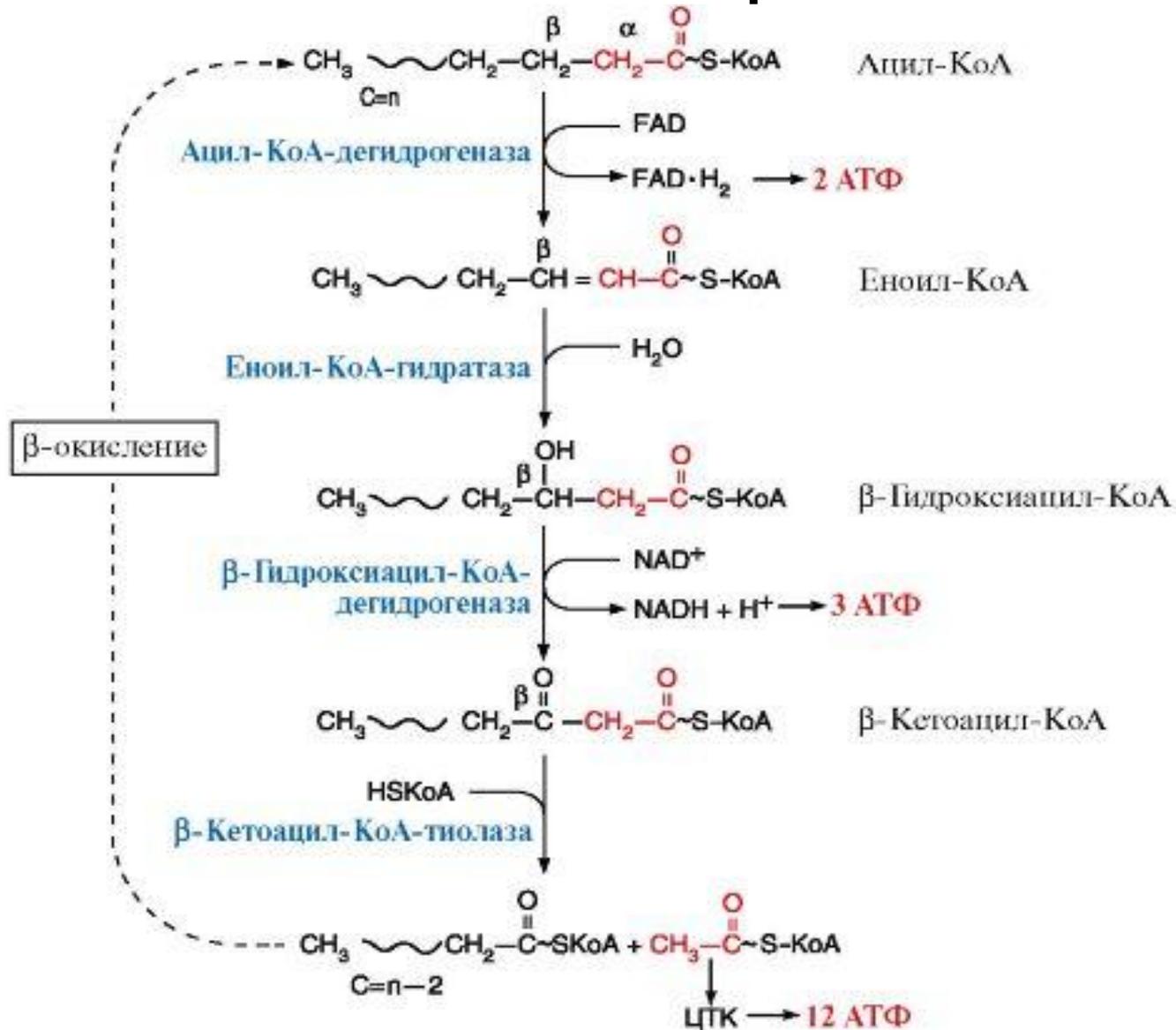
## *Значение:*

- **Окисление с высвобождением энергии;**
- **Синтез нейтрального жира;**
- **Синтез глицерофосфолипидов;**
- **Синтез других сложных липидов;**
- **Этерификация холестерина**

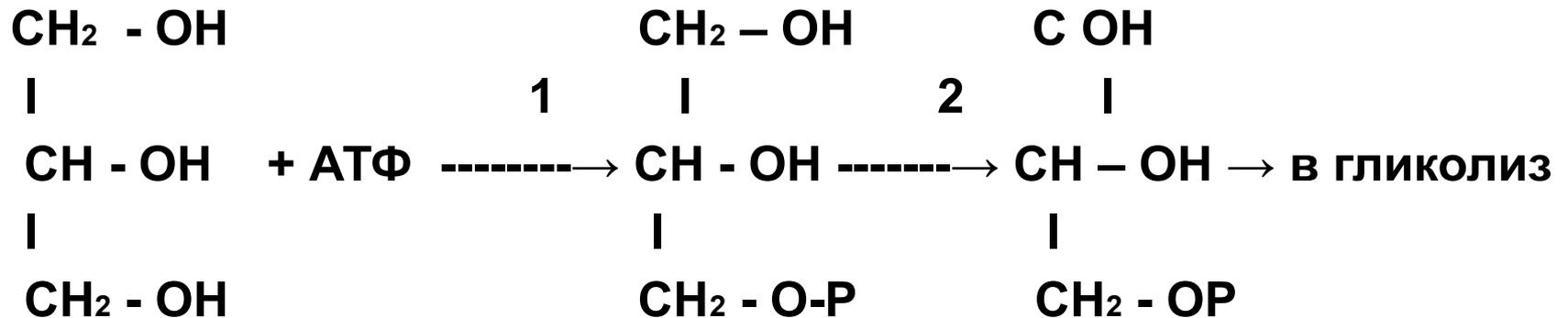
## Бета-окисление жирных кислот

- Жирные кислоты активируются в цитозоле АТФ и HSKoA
- Окисление - в матриксе митохондрий  
Из цитозоля в митохондрию ацил- SKoA транспортируется в комплексе с **карнитином** «челнок»(поступает с пищей или синтезируется из лизина и метионина)  
(фермент, необходимый для образования комплекса - карнитинацилтрансфераза)
- **Только в аэробных условиях.** Водород из реакций дегидрирования бета-окисления поступает в ЦПЭ и сопровождается синтезом АТФ в процессе окислительного фосфорилирования.
- Конечный продукт бета –окисления- **Ацетил-КоА** окисляется в цикле Кребса до CO<sub>2</sub> и воды с высвобождением энергии
- Энергетический эффект одного цикла 5 молей АТФ

# Бета-окисление жирных кислот



## Окисление глицерина



• Ферменты:

1. Глицеролкиназа

2. Глицеролфосфатдегидрогеназа (кофермент НАД)

## Синтез ВЖК

- В абсорбтивный период (избыток углеводов). В цитозоле. **Активируется инсулином**
  - *Субстрат:* Ацетил-КоА- метаболит окисления углеводов образуется в митохондрии.
  - Из митохондрии в цитозоль он поступает в виде **цитрата**. Который далее в ЦТК не превращается, так как ингибируется **изоцитратдегидрогеназа избытком АТФ**.
  - *Первая реакция синтеза* - АТФ-зависимое карбоксилирование Ацетил-КоА до малонилКоА ферментом **АцетилКоАкарбоксилаза** (активатор инсулин, биотинзависимый фермент –витамин Н).  
$$\text{CH}_3\text{CO-SKoA} + \text{CO}_2 + \text{АТФ} \rightarrow \text{HOOC-CH}_2\text{-CO-SKoA}$$
- Далее, и малонил и Ацетил с КоА переходят на АПБ и конденсируются с образованием ацетоацетила-АПБ

## Особенности синтеза ВЖК

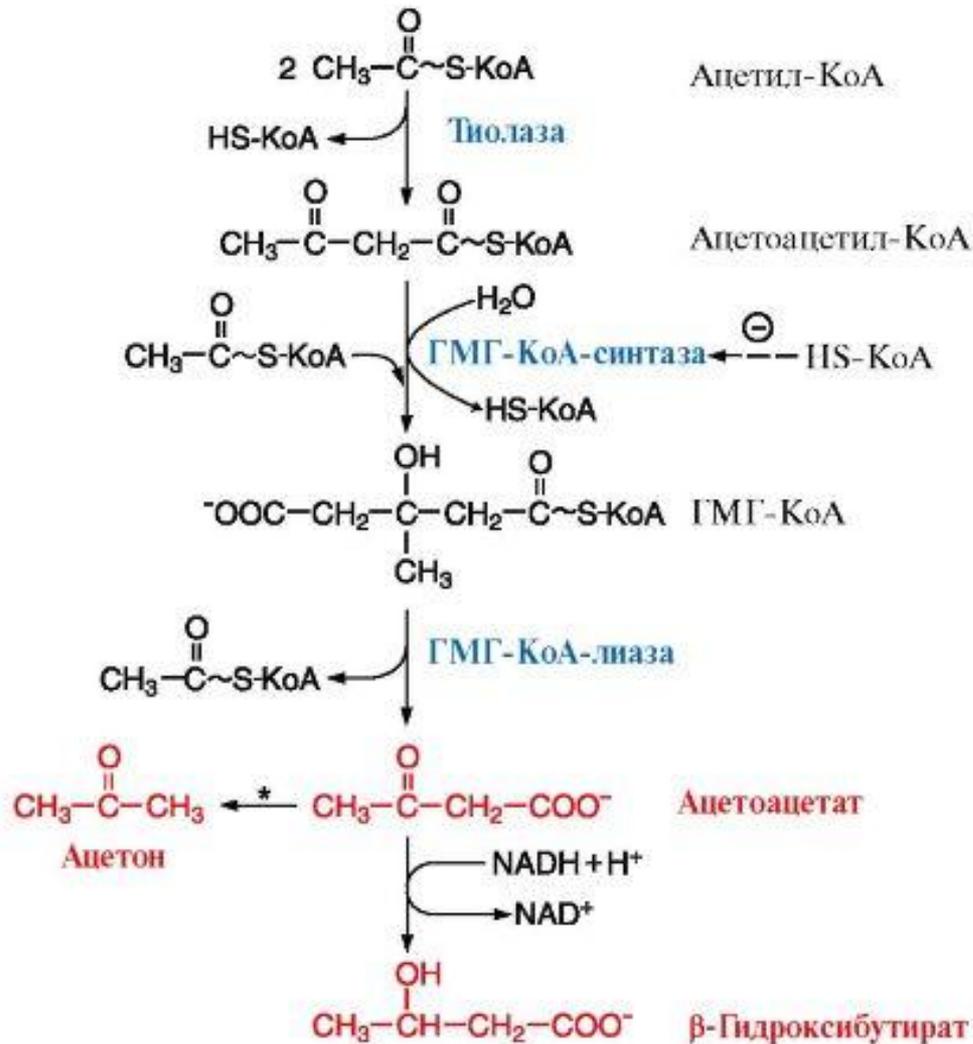
- Синтез представлен последовательными реакциями, ведущими к удлинению молекулы ЖК. Катализируются реакции полифункциональным ферментом *синтазой жирных кислот*, содержащий 7 активных центров и ацилпереносящий белок.
- Все реакции синтеза, кроме первой происходят на *ацилпереносящем белке (АПБ)*, в отличие от бета-окисления.
- На этапах восстановления используется НАДФН+ (пентозофосфатного цикла).
- Первый цикл заканчивается образованием *бутирилАПБ*
- Бутирил-АПБ вновь вступает во взаимодействие с малонил-АПБ и так 7 циклов, пока не образуется пальмитиновая кислота, из которой образуются другие ВЖК.

## Синтез кетоновых тел

- Кетоновые тела - продукты конденсации двух молекул ацетил-КоА ( $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CoA}$ ).
- Кетоновые тела:
  1. **ацетоуксусная кислота**  $\text{CH}_3\text{CO} - \text{CH}_2\text{COOH}$
  2. **бета-гидроксибутират** (бета-гидроксимасляная кислота)  
 $\text{CH}_3\text{CH} - \text{CH}_2\text{COOH}$   
|  
ОН
  3. **Ацетон**  $\text{CH}_3 - \text{O} - \text{CH}_3$

Процесс протекает в только в печени, они поступают в кровь и потребляются всеми тканями ( источник энергии), кроме печени.

# Синтез кетонových тел



## Синтез кетоновых тел

Синтез кетоновых тел в норме протекает **незначительно** и содержание в крови – **следы**;

**Скорость их образования значительно увеличивается в период голодания ( диета, физические нагрузки , сахарный диабет).**

В этих условиях- **низкий уровень инсулина**, и как следствие **увеличивается скорость тканевого липолиза**, **возрастает уровень свободных жирных кислот**. Глюкагон и адреналин активируют бета-окисление высших жирных кислот **повышается уровень ацетил КоА**, который ограничено поступает в цикл Кребса ( дефицит оксалоацетата – потребляется на глюконеогенез) и значительная часть ацетил- КоА конденсируется с образованием кетоновых тел.

При голодании- липемия, кетонемия (в крови **↑ ВЖК**, кетоновые тела); в моче – кетонурия.