

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России  
Кафедра биохимии

**Дисциплина: Биохимия**

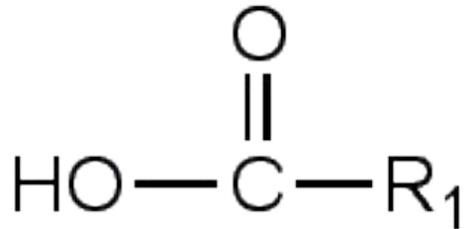
## ЛЕКЦИЯ № 9

# Липиды. Метаболизм

Лектор: Гаврилов И.В.  
Факультет: лечебно-профилактический,  
Курс: 2

Екатеринбург, 2016г

# Жирные кислоты



- **Жирными кислотами (ЖК)** - называются карбоновые кислоты, которые образуются при гидролизе омыляемых липидов.
- В основном к жирным кислотам относятся высшие карбоновые кислоты (содержащие 12 и более атомов С).
- Высшие ЖК водонерастворимыми, они транспортируются в крови с помощью альбуминов, а в клетках - с помощью Z-белков.

<b>№</b>	<b>Жирная кислота</b>	<b>Индекс ЖК</b>	<b><math>\Delta</math> ЖК</b>	<b><math>\omega</math> ЖК</b>
1	Лауриновая	12:0		
2	Миристиновая	14:0		
3	<b>Пальмитиновая</b>	<b>16:0</b>		
4	Пальмитолеиновая	16:1	$\Delta 9$	$\omega 9$
5	<b>Стеариновая</b>	<b>18:0</b>		
6	<b>Олеиновая</b>	<b>18:1</b>	$\Delta 9$	$\omega 9$
7	<b>Линолевая</b>	<b>18:2</b>	$\Delta 9,12$	$\omega 6$
8	<b>Линоленовая</b>	<b>18:3</b>	$\Delta 9,12,15$	$\omega 3$
9	Октадекатетраеновая	18:4	$\Delta 5,8,11,14$	$\omega 3$
10	Арахидиновая	20:0		
11	Гадолеиновая	20:1	$\Delta 9$	$\omega 9$
12	Эйкозатриеновая	20:3	$\Delta 8,11,14$	$\omega 6$

№	Жирная кислота	Индекс ЖК	$\Delta$ ЖК	$\omega$ ЖК
13	Арахидоновая	20:4	$\Delta 5,8,11,14$	$\omega 6$
14	Эйкозапентаеновая	20:5	$\Delta 5,8,11,14,17$	$\omega 3$
15	Бегеновая	22:0		
16	Эруковая	22:1	$\Delta 13$	$\omega 9$
17	Андреновая	22:4	$\Delta 9,12,15,18$	$\omega 6$
18	Докозапентаеновая	22:5	$\Delta 4,7,10,13,16$	$\omega 6$
19	Докозагексаеновая	22:6	$\Delta 4,7,10,13,16,19$	$\omega 3$
20	Лигноцериновая	24:0		
21	Невроновая	24:1	$\Delta 15$	$\omega 9$
22	Цереброновая	24:0	$\alpha$ -гидрокси ЖК	

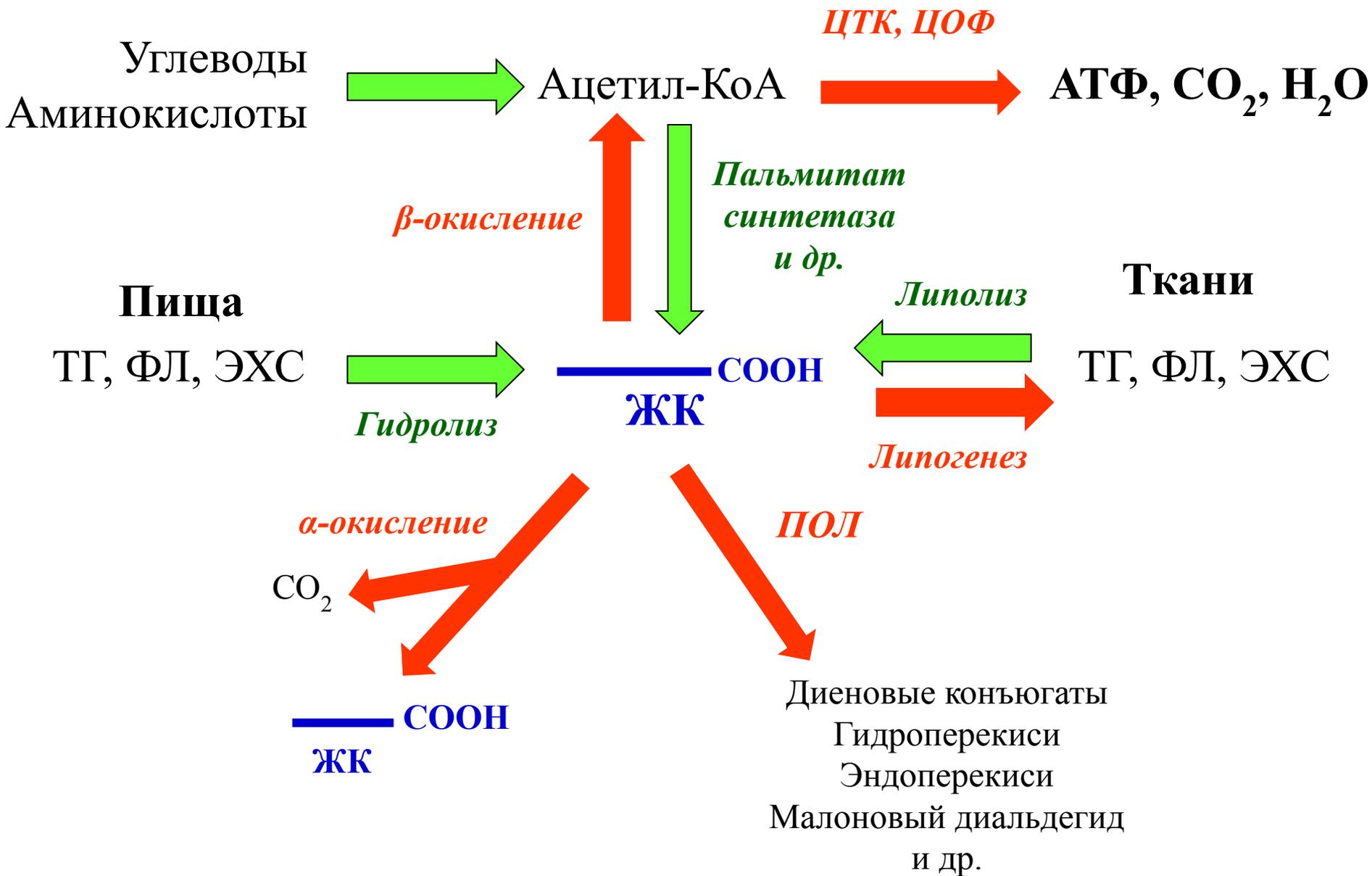
# Биологическое значение ЖК

1. полиеновые ЖК (арахидоновая, эйкозапентаеновая, эйкозатриеновая) используются для синтеза БАВ – эйкозаноидов (простагландинов, простациклинов, тромбоксанов, лейкотриенов, липоксинов).
2. ЖК окисляются в аэробных условиях с образованием АТФ;
3. ЖК являются структурным компонентом омыляемых липидов: восков, глицеролипидов, сфинголипидов, эфиров холестерина.

# АНАБОЛИЗМ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

- Источником ЖК в организме являются синтетические процессы, омыляемые липиды и пища.
- ЖК, которые синтезируются в организме, называются *заменимыми*. Значительная их часть образуется в **печени**, в, меньшей степени — в **жировой ткани** и **лактлирующей молочной железе**.
- ЖК, которые не синтезируются в организме, но необходимы для него называются *незаменимыми*. Единственным источником незаменимых ЖК является пища. Они образуют понятие **витамин F** (линолевая, линоленовая и арахидоновая).

# Метаболизм ЖК



# Анаболизм ЖК

Углеводы

Аминокислоты

Жирные кислоты



*β-окисление*

*Пальмитат синтетаза*



*β-окисление*

*Элонгаза*



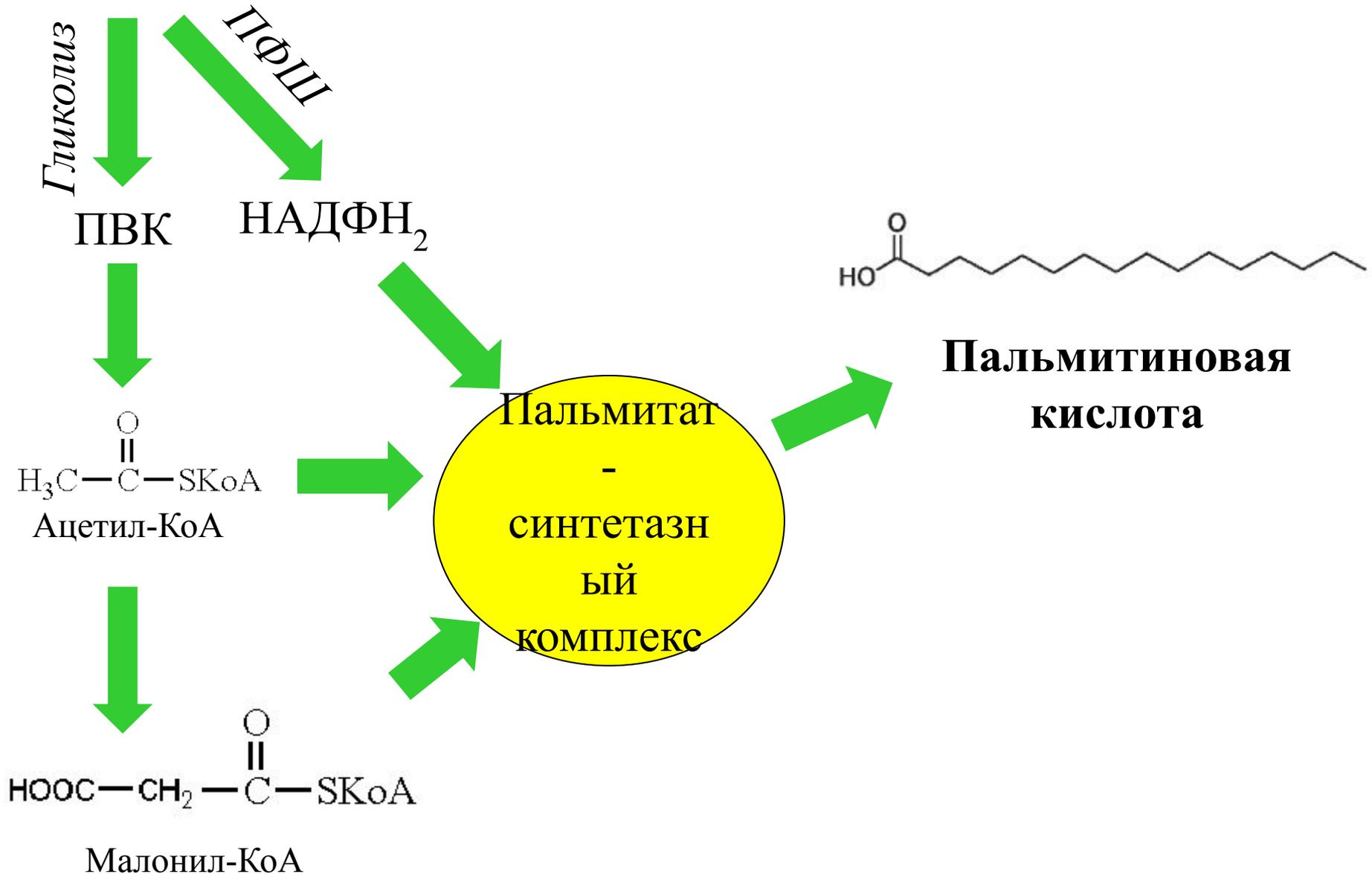
*β-окисление*

*Элонгаза*



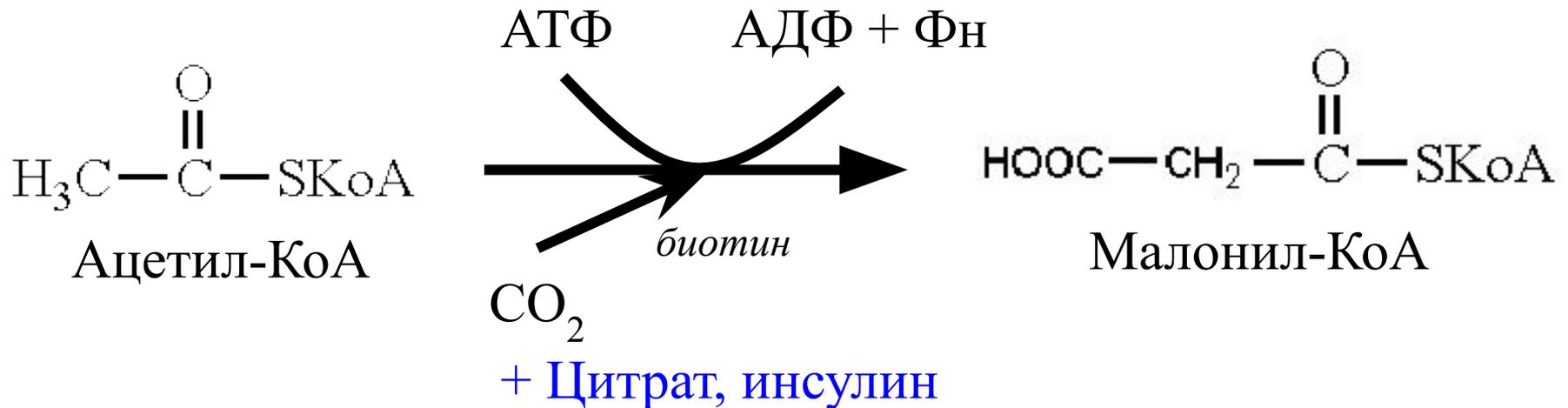
# Синтез пальмитата

Глюкоза





# Ацетил-КоА карбоксилаза



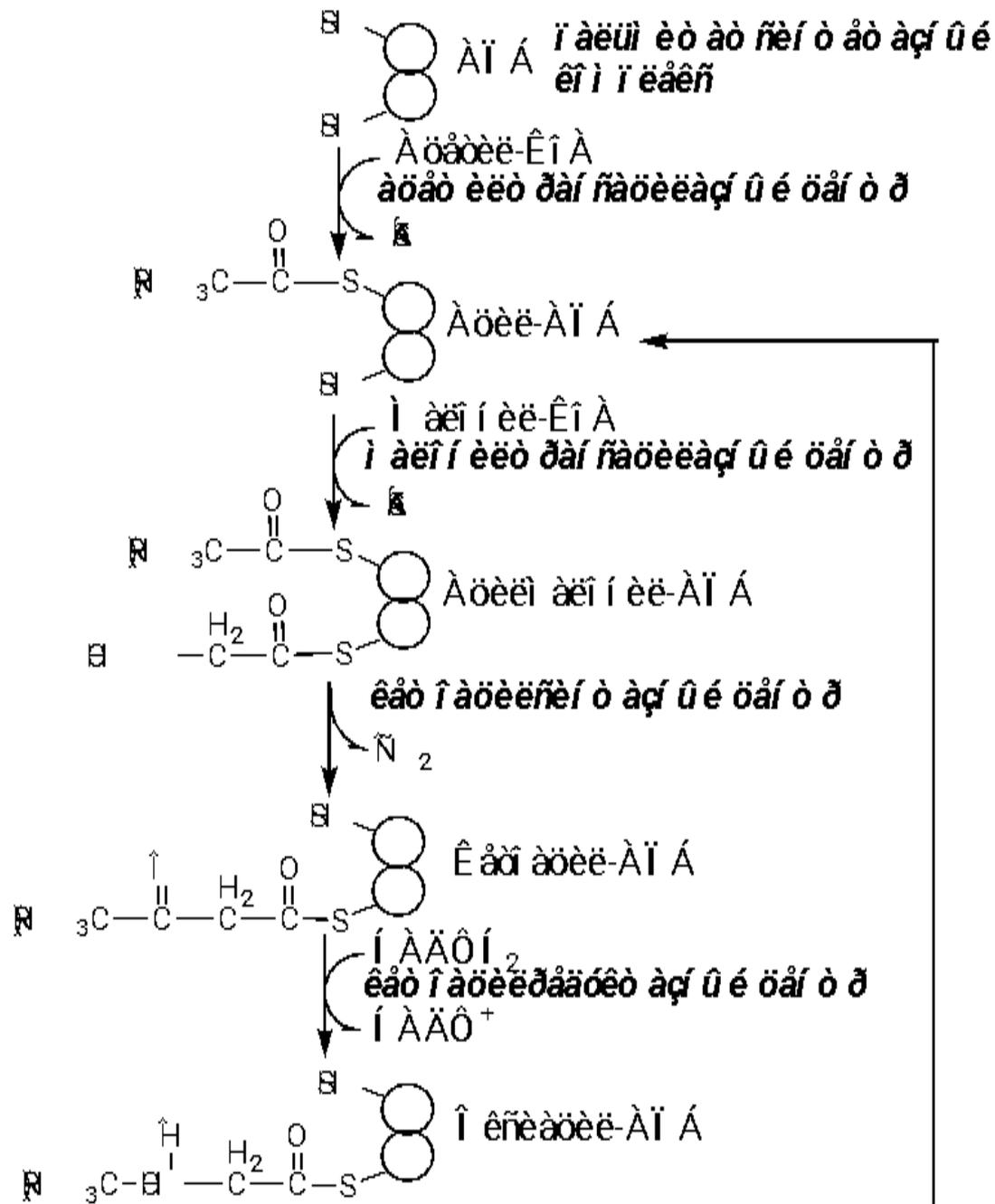
- Адреналин, глюкагон,
- пальмитоил-КоА

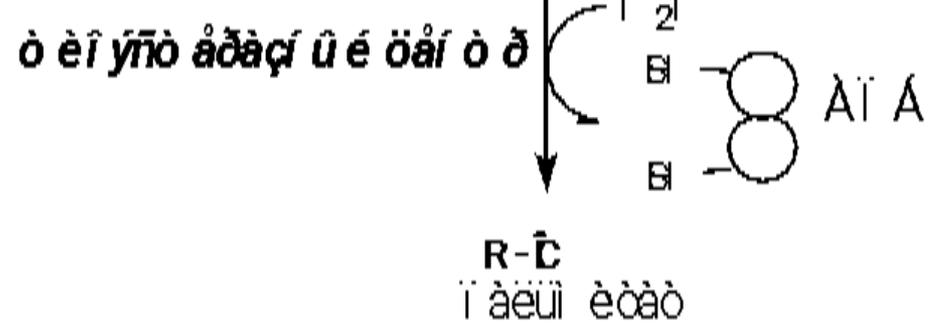
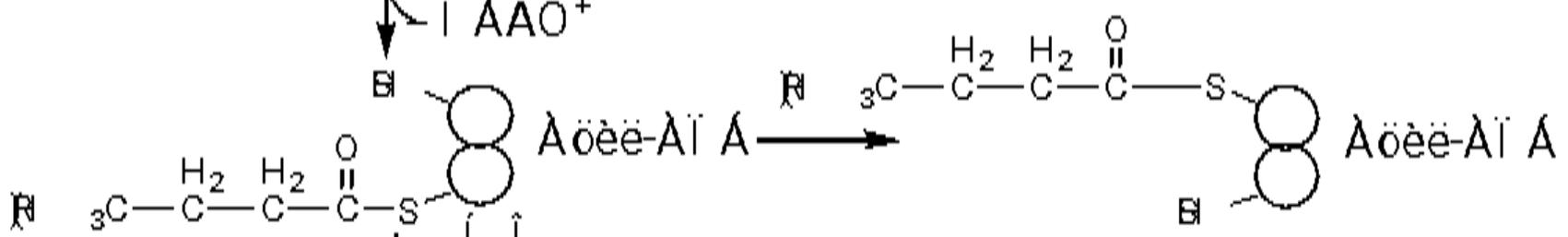
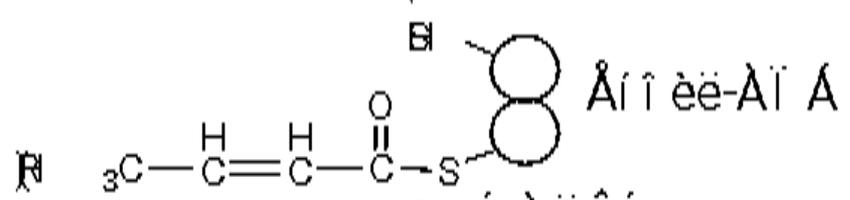
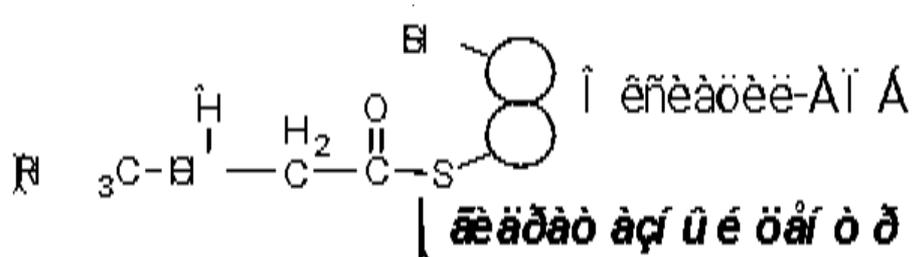
## 2 стадии:

1.  $\text{CO}_2 + \text{биотин} + \text{ATP} \rightarrow \text{биотин-СООН} + \text{ADP} + \text{P}_\text{H}$
2.  $\text{ацетил-КоА} + \text{биотин-СООН} \rightarrow \text{малонил-КоА} + \text{биотин}$

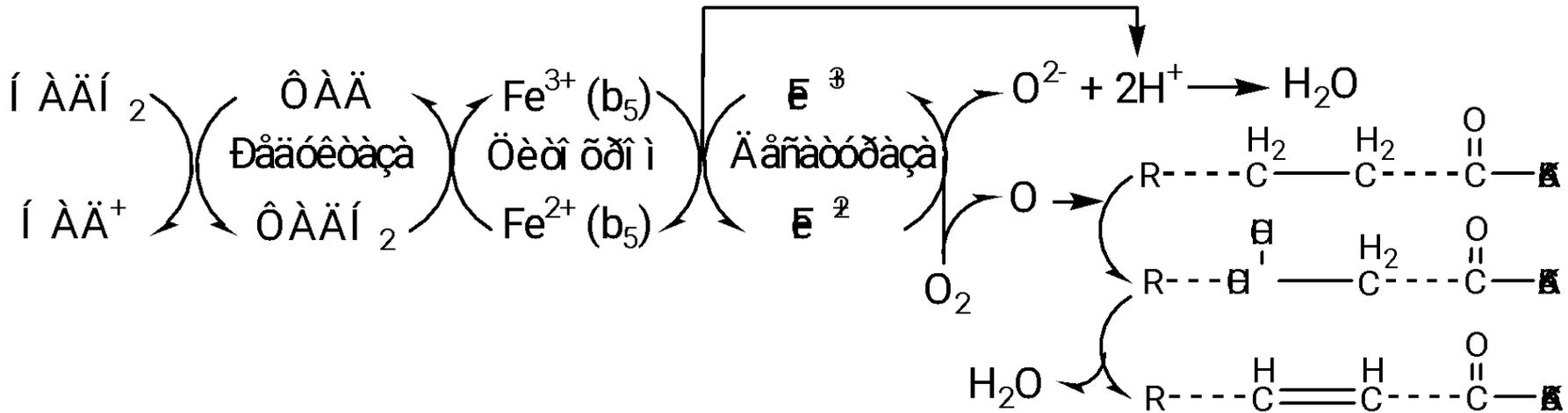
Регуляторная реакция синтеза пальмитата







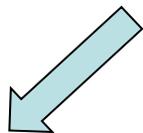
# Десатуразы



# Элонгазы

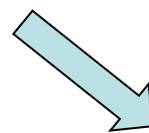
1. Удлинение ЖК называется элонгацией.
2. Для каждой длины ЖК существуют свои элонгазы (16 → 18, 18 → 20, 20 → 22, 22 → 24). Последовательность реакций аналогична синтезу пальмитиновой кислоты, однако в данном случае синтез идет не на АПБ, а на КоА.
3. Основной продукт элонгации в печени — стеариновая кислота.
4. В нервных тканях образуются ЖК с длинной цепью (C=20-24), необходимые для синтеза сфинголипидов

# Катаболизм ЖК



## Ферментативный

- $\beta$ -окисление (основной путь)
- $\alpha$ -окисление
- $\omega$ -окисление ЖК,
- деградация ЖК в пероксисомах



## Неферментативный

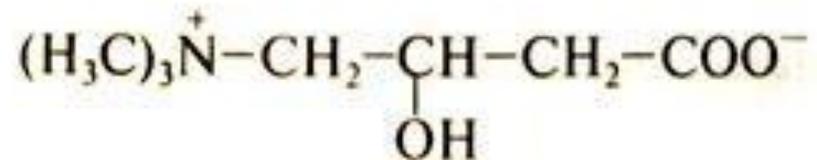
Перекисное  
окисление липидов  
(ПОЛ)

- Хотя побочные пути ( $\alpha$ -,  $\omega$ -окисление ЖК, деградация ЖК в пероксисомах) количественно менее важны, их нарушение может приводить к тяжелым заболеваниям.

## Транспорт ЖК в митохондри

- ЖК с короткой и средней цепью (от 4 до 12 атомов С) могут проникать в матрикс митохондрий путём диффузии. Активация этих ЖК происходит ацил-КоА синтетазами в матриксе митохондрий.
- ЖК с длинной цепью, сначала активируются в цитозоле (ацил-КоА синтетазами на внешней мембране митохондрий), а затем переносятся в матрикс митохондрий специальной транспортной системой с помощью карнитина.

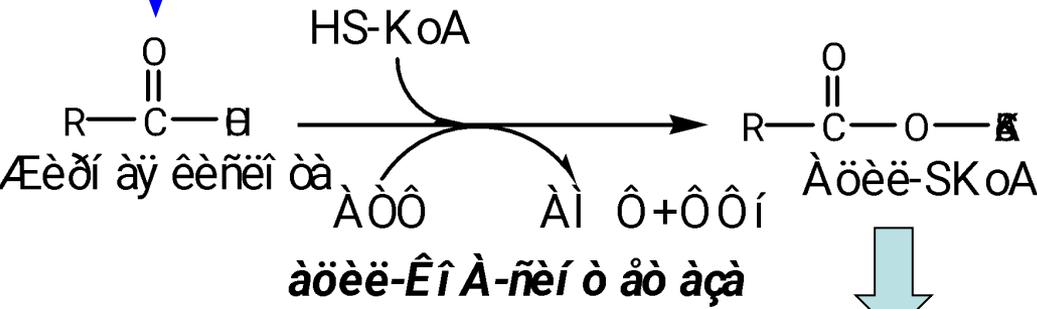
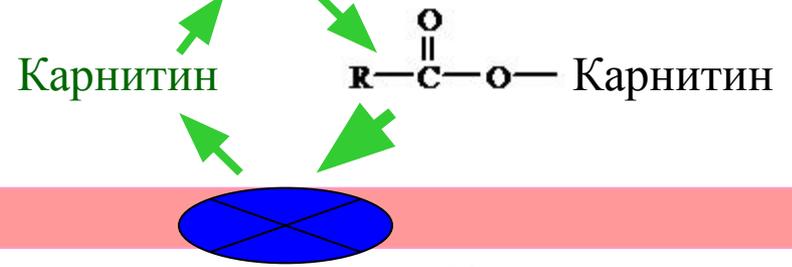
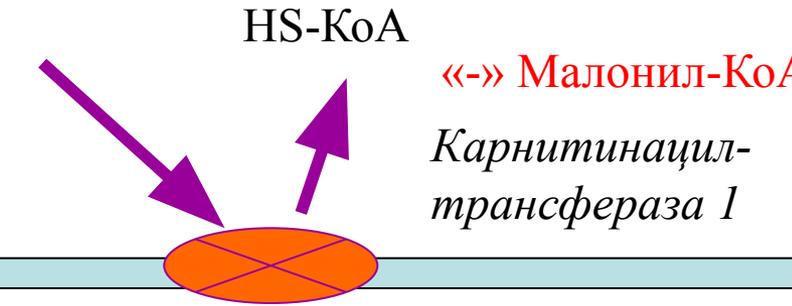
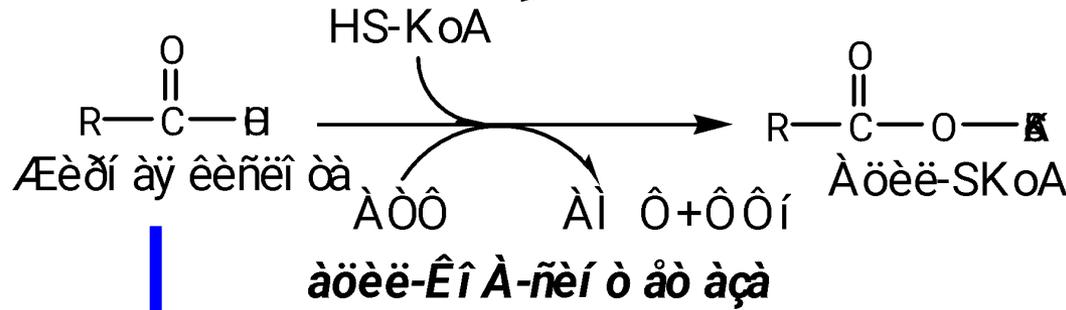
• **Карнитин** поступает с пищей или синтезируется из лизина и метионина с участием витамина С.



**L-карнитин**

# Транспорт ЖК в митохондрии

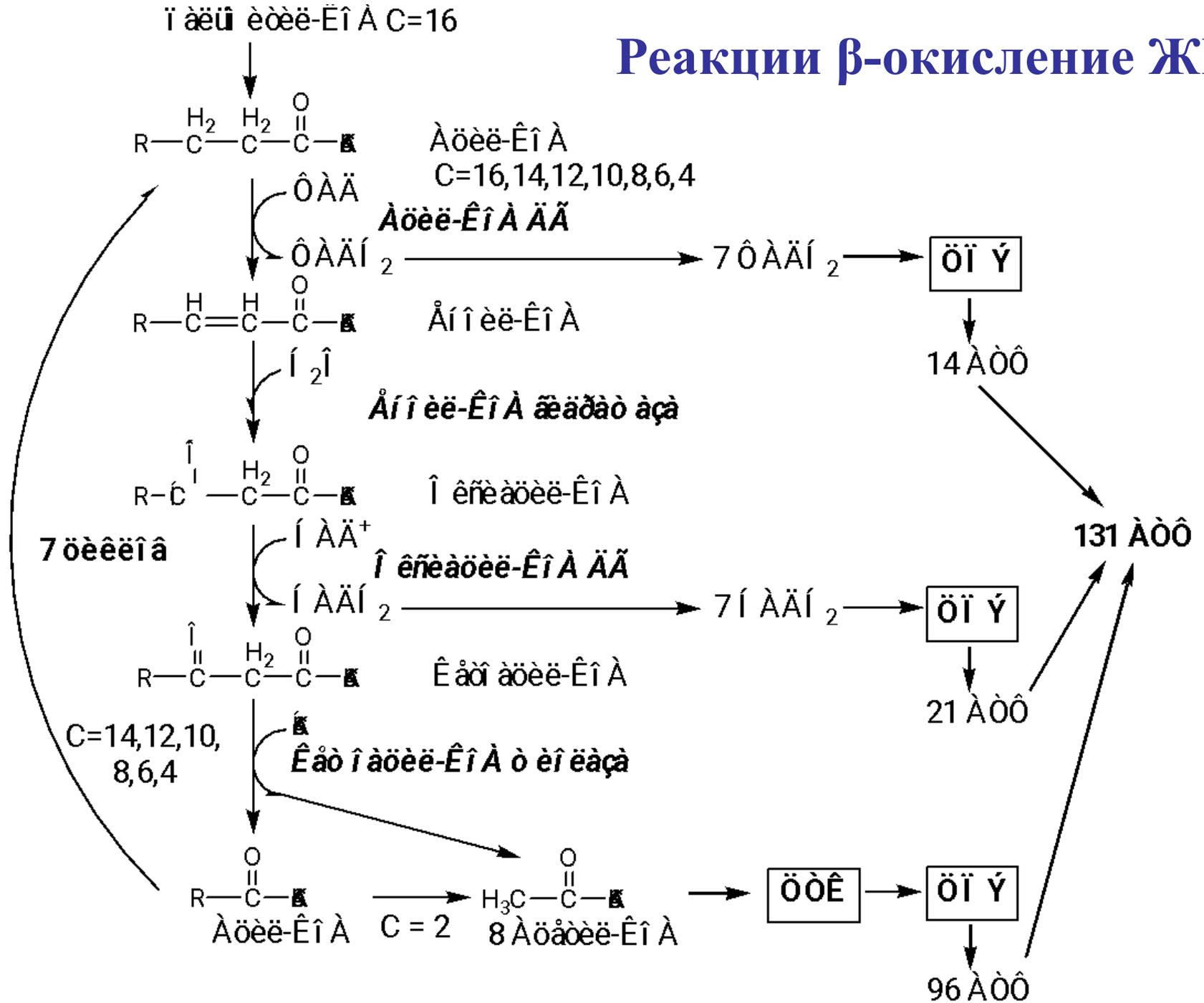
Цитоплазма



***β-окисление***

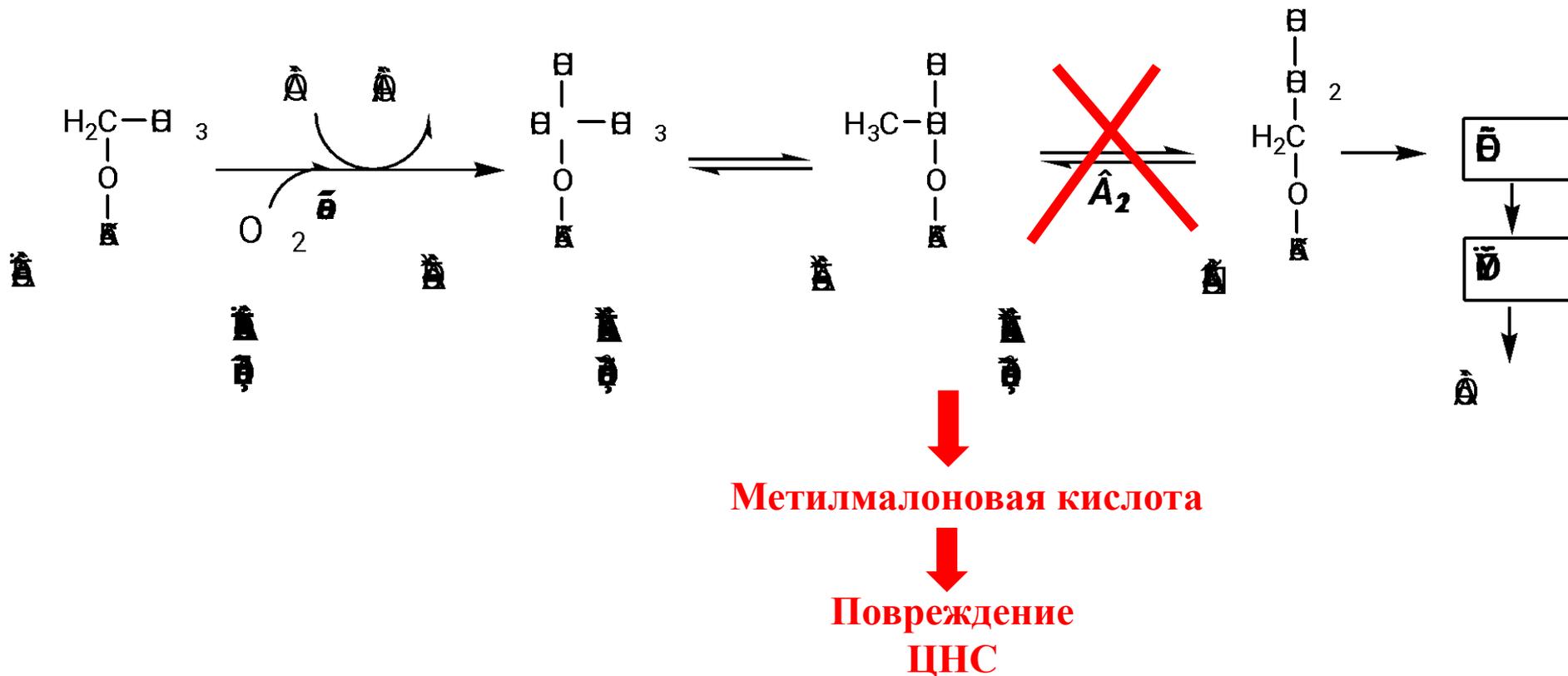
Матрикс митохондрии

# Реакции β-окисление ЖК



# β-окисление насыщенной ЖК с нечетным количеством атомов С

Последний цикл β-окисления сопровождается образованием не Ацетил-КоА, а Пропионил-КоА с 3 атомами С.



# Регуляция

**$\beta$ -окисление активируют:** глюкагон, адреналин, ЖК, НАД<sup>+</sup>, АДФ:

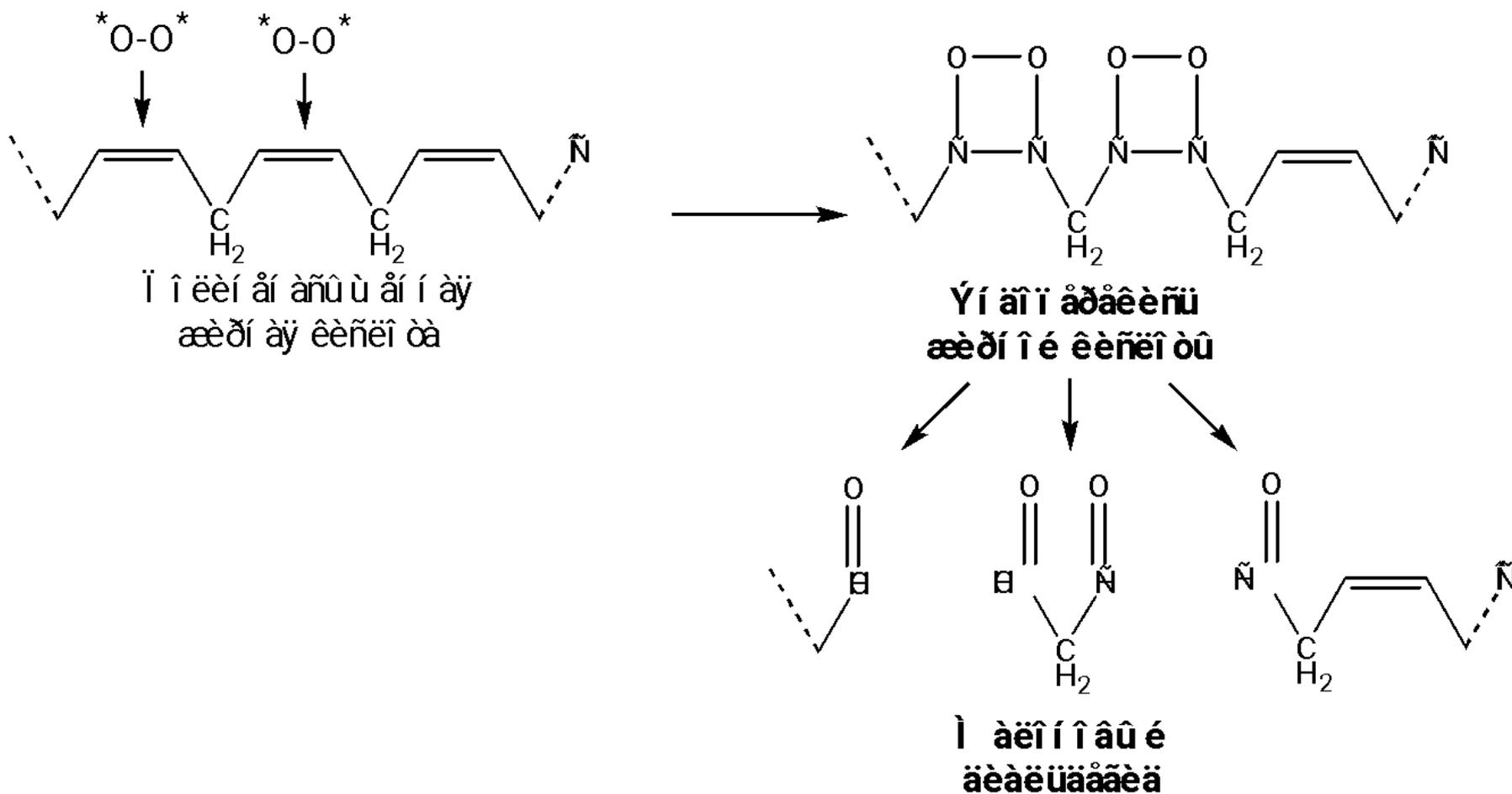
Голод, физическая нагрузка  $\rightarrow$   $\uparrow$  глюкагон,  $\uparrow$  адреналин  $\rightarrow$  липолиз ТГ в адипоцитах  $\rightarrow$   $\uparrow$  ЖК в крови  $\rightarrow$   $\uparrow$   $\beta$ -окисление в аэробных условиях в мышцах, печени  $\rightarrow$   $\uparrow$ АТФ;

$\uparrow$ АТФ,  $\uparrow$ НАДН<sub>2</sub>   
 $\uparrow$ Ацетил-КоА  $\rightarrow$   $\uparrow$  цитрат,  $\uparrow$ ЖК  $\rightarrow$   $\downarrow$  гликолиз  $\rightarrow$   $\uparrow$  экономию глюкозы для нервной ткани, эритроцитов и т.д.

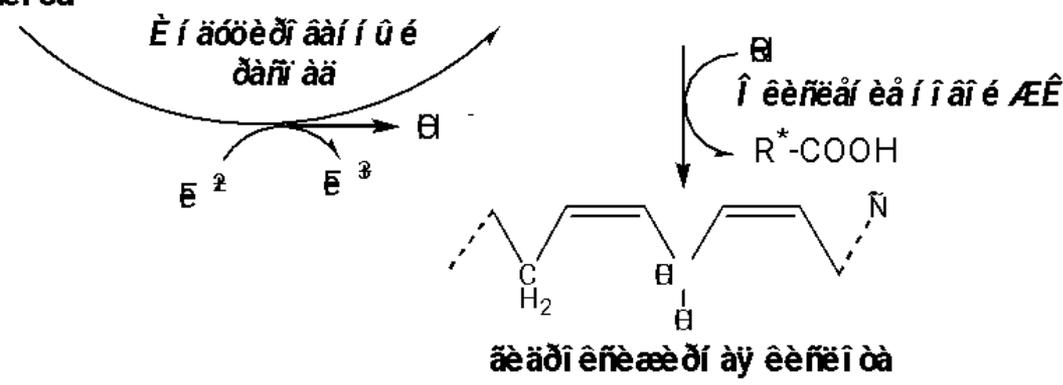
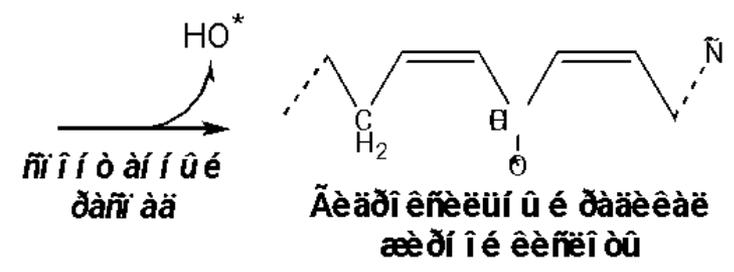
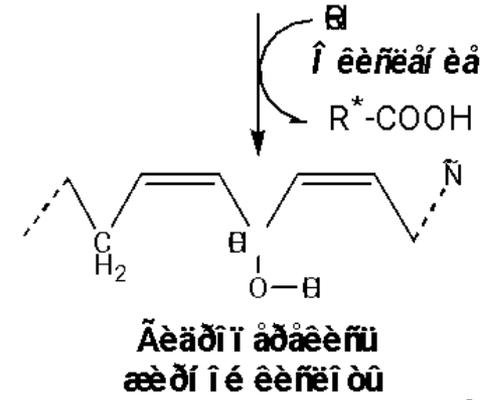
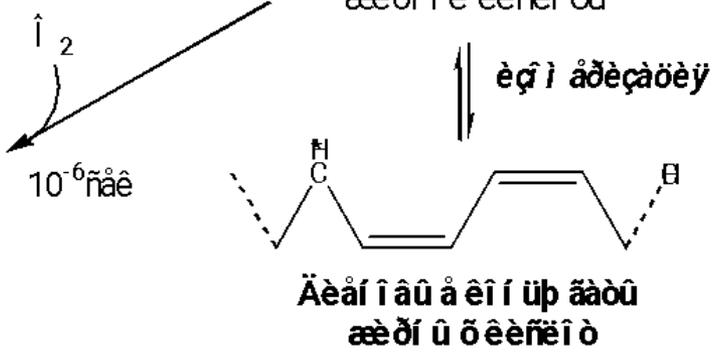
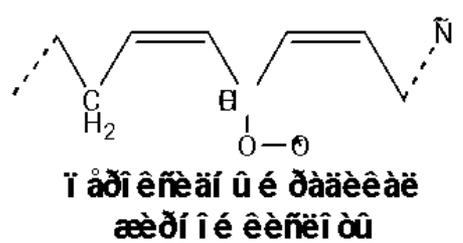
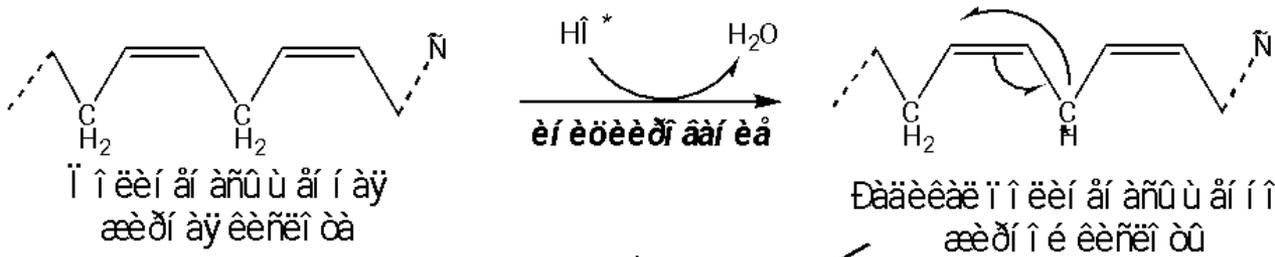
**$\beta$ -окисление ингибируют:** инсулин, НАДН<sub>2</sub>, АТФ.

Пища  $\rightarrow$   $\uparrow$  инсулин  $\rightarrow$   $\uparrow$  гликолиз  $\rightarrow$   $\uparrow$  Ацетил-КоА  $\rightarrow$   $\uparrow$  синтез малонил-КоА и ЖК,  $\uparrow$  малонил-КоА  $\rightarrow$   $\downarrow$  карнитинацилтрансферазы I в печени  $\rightarrow$   $\downarrow$  транспорт ЖК в матрикс митохондрий  $\rightarrow$   $\downarrow$  ЖК в матриксе  $\rightarrow$   $\downarrow$   $\beta$ -окисление ЖК

**ПОЛ** объединяет все реакции неферментативного окисления полиненасыщенных ЖК, свободных или входящих в состав омыляемых липидов, протекающих по радикальному механизму. Реакции ПОЛ инициируются активными формами кислорода.



**ΔΑΔΕΟΕΕ Ι Ι Ε**



## **Регуляция ПОЛ**

Процессы ПОЛ усиливаются при избытке катехоламинов (стресс), гипоксии, ишемии (при реоксигенации), повышенном содержании активных форм  $O_2$ , снижении антиоксидантной защиты, повышенном содержании ненасыщенных жирных кислот.

Активация ПОЛ происходит при воспалении и характерна для многих заболеваний: дистрофии мышц (болезнь Дюшенна), болезни Паркинсона, атеросклерозе, развитии опухолей.

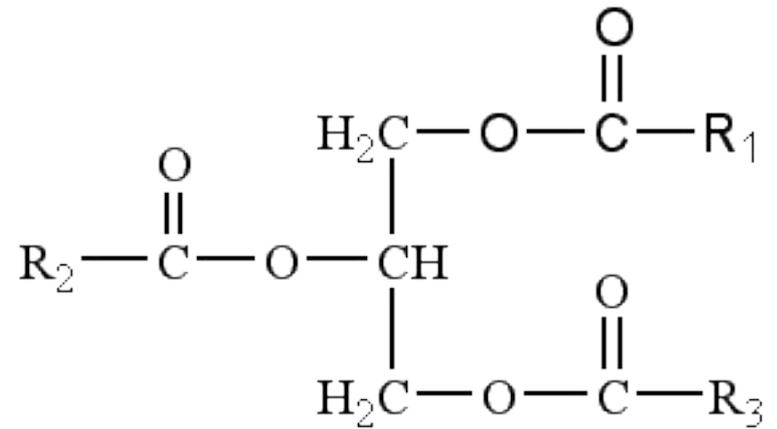
### **Физиологическое значение реакций ПОЛ:**

1. модифицируют физико-химические свойства биомембран: увеличивают их проницаемость.
2. регулируют активность мембранных ферментов, реакции окислительного фосфорилирования.
3. участвуют в контроле клеточного деления.
4. Участвует в адаптации организма.

### **Повышение активности ПОЛ приводит к:**

1. разрушению, фрагментации клеточных мембран, повреждению и гибели клеток.
2. модификации ЛП, особенно ЛПНП. Они становятся «липкими», легче проникают в сосудистую стенку, хорошо захватываются макрофагами, что ускоряет развитие атеросклероза.
3. накоплению продуктов ПОЛ, многие из которых токсичны, канцерогенны и мутагенны (МДА).
4. ускорению процессов старения организма.

# Триглицериды



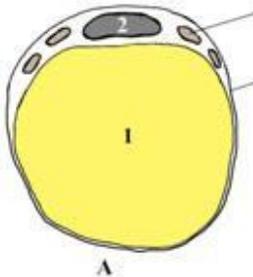
Триглицериды	Остатки кислот, % по массе				
	Пальмитиновая	Стеариновая	Олеиновая	Линолевая	Линоленовая
Сливочное масло	25	11	34	6	5
Подсолнечное масло	11	4	38	46	-
Оливковое масло	10	2	82	4	-
Льняное масло	5	3	5	62	25
Бараний жир (твёрдый)	38	30	35	3	9
Говяжий жир (твёрдый)	31	26	40	2	2
Свиной жир (твёрдый)	27	14	45	5	5
<b>ТГ в организме человека</b>	<b>25</b>	<b>8</b>	<b>46</b>	<b>10</b>	<b>-</b>

# Жировая ткань

*Жировая ткань* – это разновидность соединительной ткани, составляет 15-20% веса мужчин и 20-25% веса женщин.

Как и любая ткань, она состоит из клеток (адипоциты, макрофаги, тучные клетки и т.д.) и межклеточного вещества. Межклеточное вещество в жировой ткани представлено небольшим количеством волокон (коллагена и эластина) и основного вещества (гликозаминогликаны, протеоликананы).

## Белая жировая ткань



- Есть везде. Основные жировые отложения имеются под кожей (в подкожножировой клетчатке), и вокруг внутренних органов, преимущественно в области живота (висцеральный жир).

# функции

- **Синтез липидов** из углеводов
- **запасающая** (95% ТГ в жировой ткани, 5% - во внутренних органах и костях), накопление витаминов А, Д, Е
- **теплоизоляционная**;
- **механическая защита** органов и тканей;
- **эндокринная** (секреция: лептина, эстрогенов, ангиотензиногена, интерлейкина-6, ФНО- $\alpha$ );
- **Антибактериальная защита** (комплементарные факторы: адипсин, комплемент С3, фактор В)
- **Регуляция воспаления** ( $\alpha$ 1-кислый гликопротеин, гаптоглобин)
- **пассивное обезвреживание** (депонирование) токсичных веществ
- **Участие в водно-солевом обмене**
- **Обеспечивает поддержание гомеостаза**

# Химический состав

**65-85% - ТГ,**

**22% - вода,**

**5,8% белок,**

**15 ммоль/кг калий.**

## **Из жирных кислот**

**42—51% - олеиновая (18:1),**

**22—31% – пальмитиновая (16:0),**

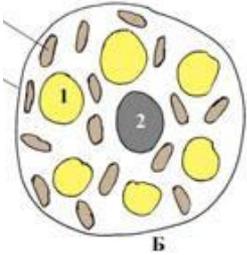
**5—14% – пальмитоолеиновая (16:1),**

**3—5 % – миристиновая,**

**1—5 % – линолевая**

# ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА АДИПОЦИТА БЕЛОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

- **Энергетический обмен** медленный, анаэробный, потребляет мало кислорода. Энергия АТФ тратится на транспорт жирных кислот через клеточные мембраны (с участием карнитина).
- **Белковый обмен** низкий, белки синтезируются адипоцитами преимущественно для собственных нужд. На экспорт синтезируются лептин, белки острой фазы воспаления ( $\alpha$ 1-кислый гликопротеин, гаптоглобин), компоненты системы комплимента (адипсин, комплемент С3, фактор В), интерлейкины.
- **Углеводный обмен.** Невысокий, преобладает катаболизм.
- **Липидный обмен** - интенсивно идут реакции липолиза и липогенеза.



# Бурая жировая ткань

- Мало у взрослого человека, много у новорожденного
- Локализована около почек и щитовидной железы.
- Смешанная жировая ткань: между лопатками, на грудной клетке и плечах.

# Функция бурой жировой ткани

- термогенез
- «взрывной» липолиз

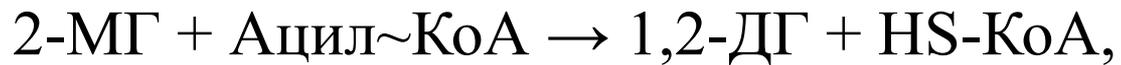
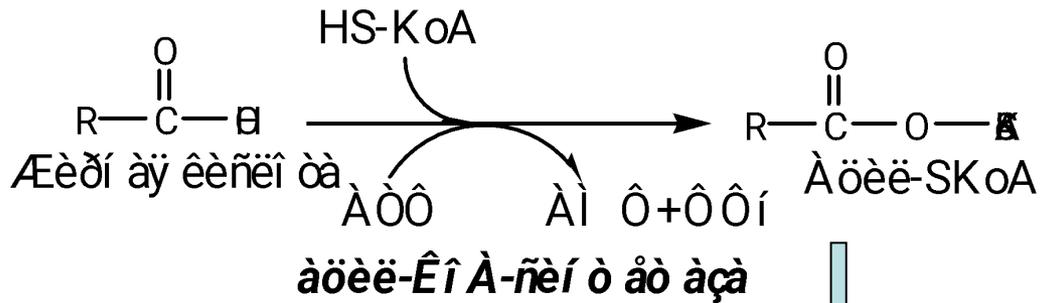
# ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

1. потребляет много кислорода
2. активно окисляет глюкозу и жирные кислоты
3. энергетический обмен высокий (низкий синтез АТФ, 2 реакции в гликолизе, 1 в ц. Кребса), в основном энергия в виде тепла (несократительный термогенез)
4. разобщение в митохондриях белком термогенином (РБ-1) процессов окисления и фосфорилирования
5. Характерен феномен «взрывного липолиза»
6. Термогенез активируется при переохлаждении, избытке липидов в крови, под действием лептина.

# *Липогенез* – синтез липидов

# 1. Моноацилглицероловый путь синтеза ТГ и ФЛ

Только в энтероцитах

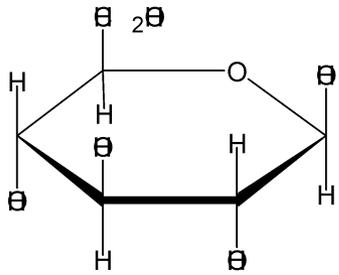


*В клетках слизистой оболочки тонкой кишки синтезируются в основном видоспецифичные ТГ. Однако при поступлении с пищей ТГ с необычными жирными кислотами, например бараньего жира, в адипоцитах появляются ТГ, содержащие кислоты, характерные для бараньего жира (насыщенные разветвлённые жирные кислоты).*

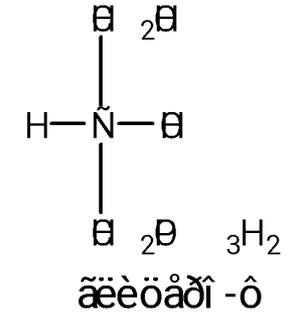
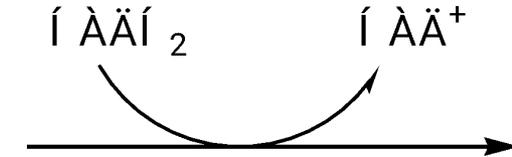
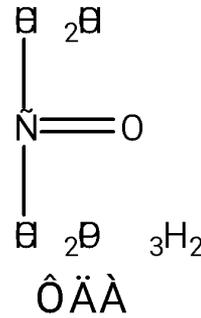
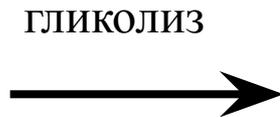
# 2. Глицерофосфатный путь синтеза ТГ и ФЛ

Основной путь синтеза липидов в организме

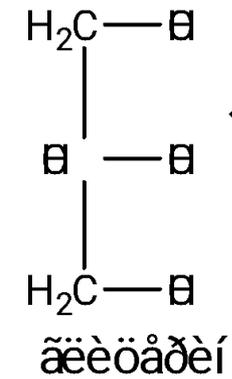
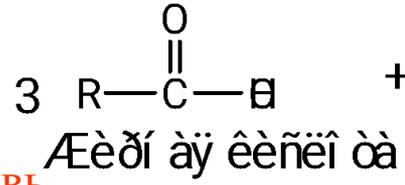
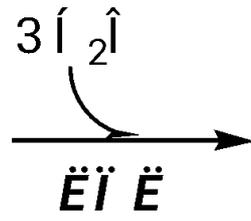
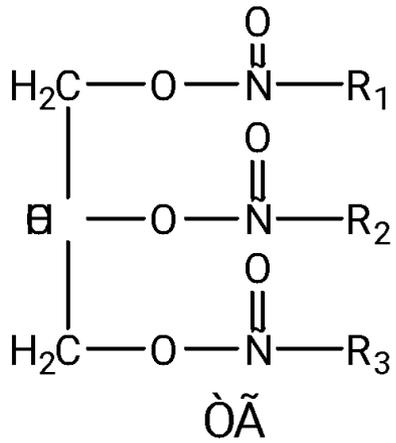
+ **инсулин**



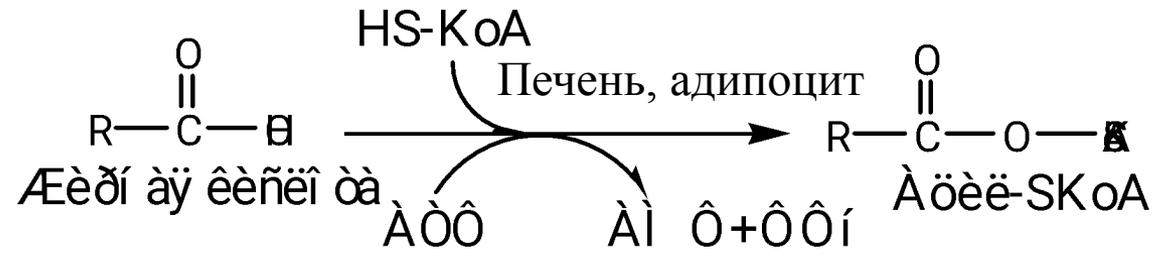
**ГЛЮКОЗА**



Печень, адипоцит

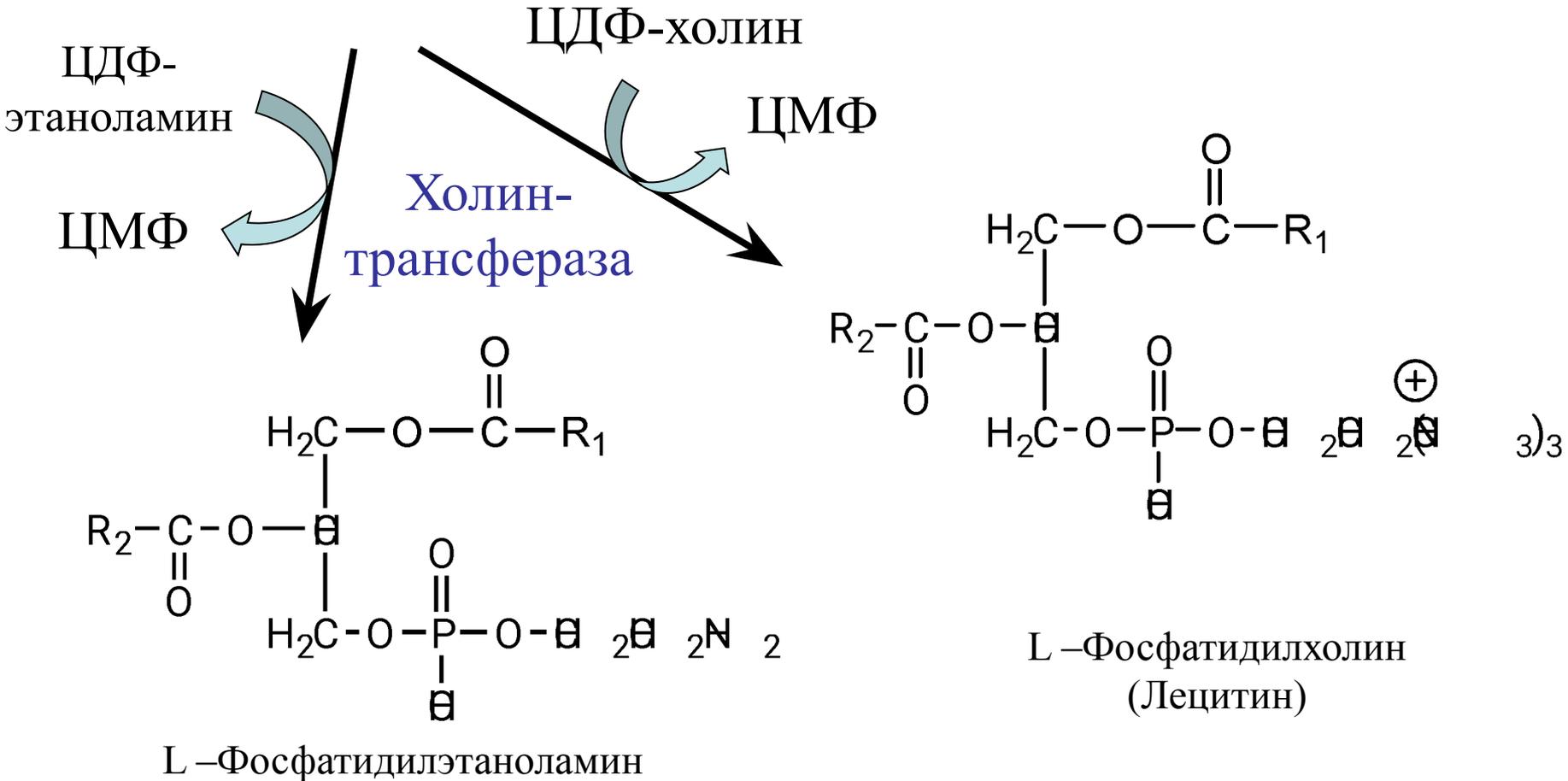
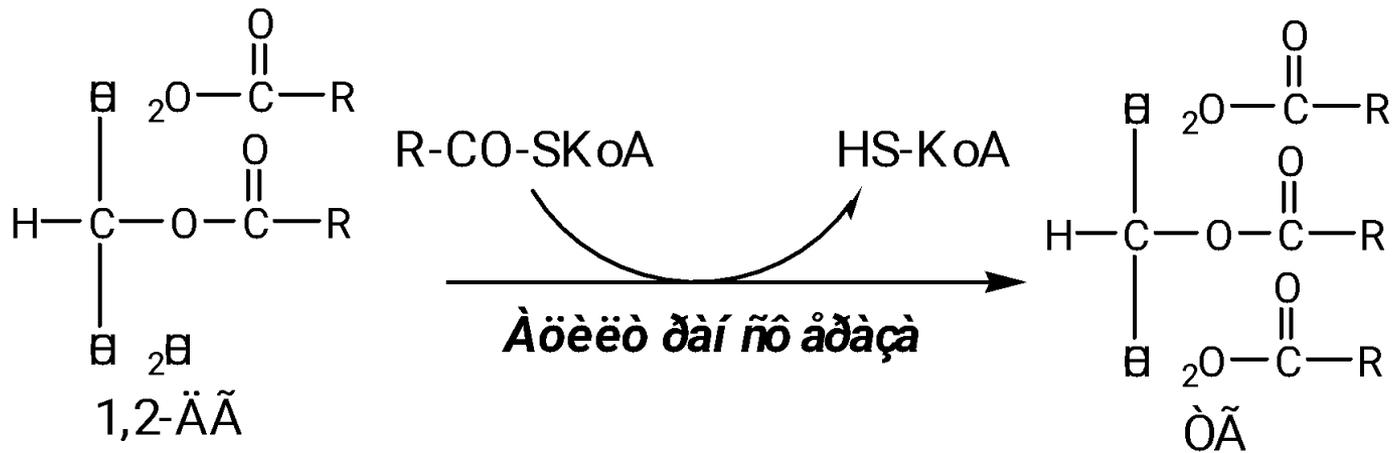


цитоплазма



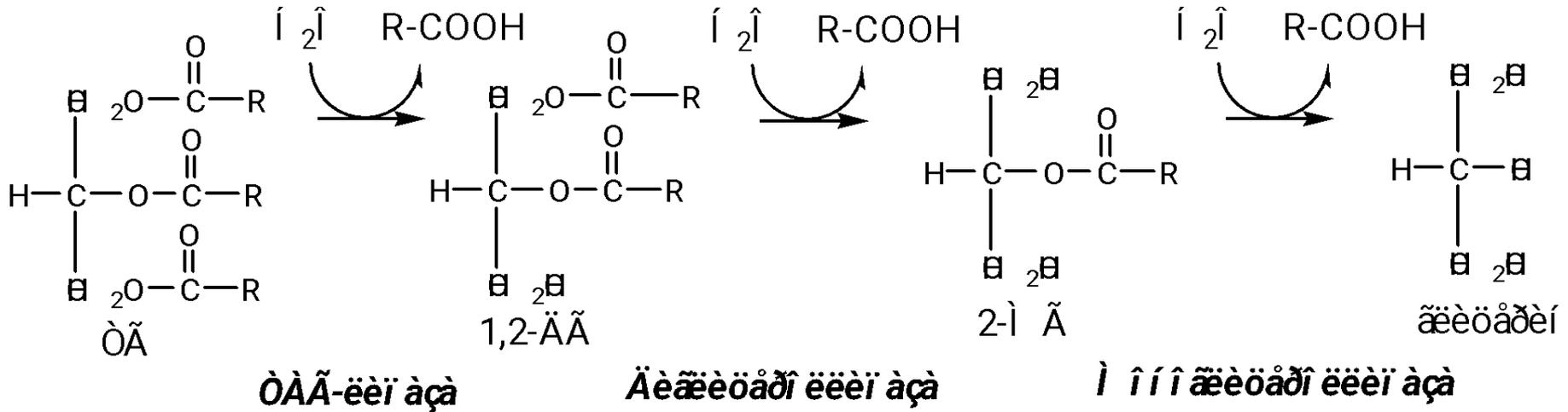
ацетил-КоА





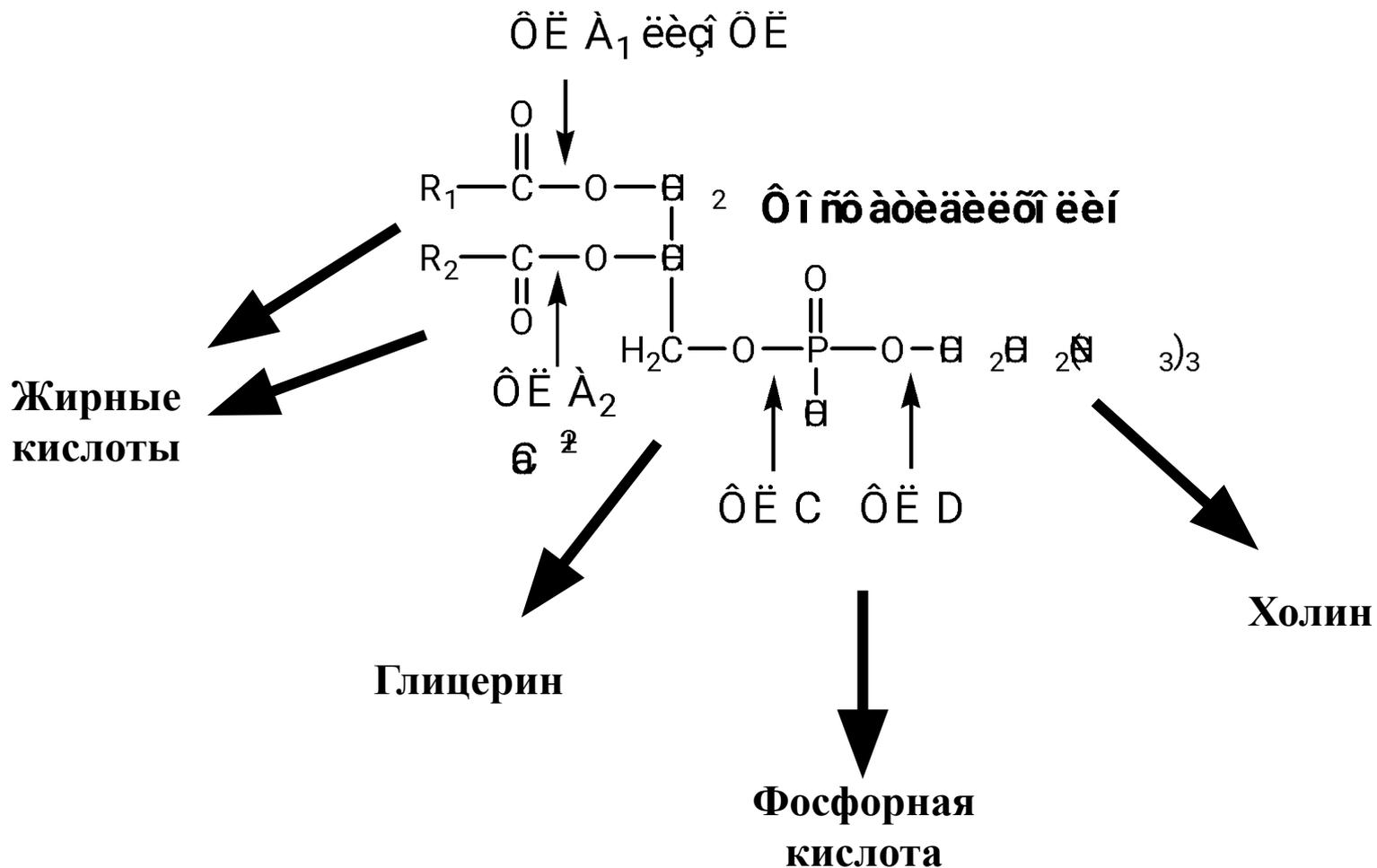
**Липолиз – распад липидов**

# Липолиз ТГ



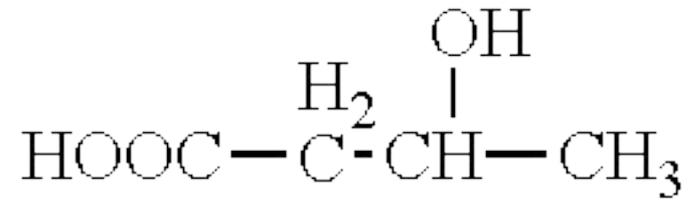
- Липолиз в жировой ткани активируется при дефиците глюкозы в крови (постабсорбционный период, голодание, физическая нагрузка).
- Процесс стимулируется глюкагоном, адреналином, в меньшей степени СТГ и глюкокортикоидами.
- В результате липолиза концентрация свободных жирных кислот в крови возрастает в 2 раза.

# Липолиз ФЛ

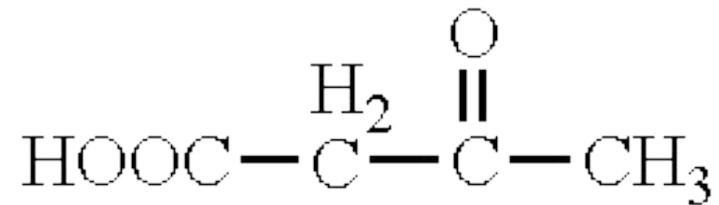


# Кетоновые тела

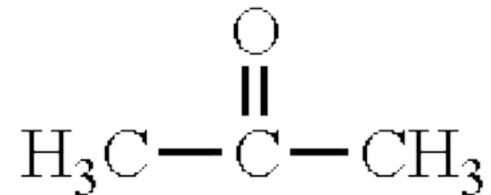
β-оксибутират



ацетоацетат



ацетон

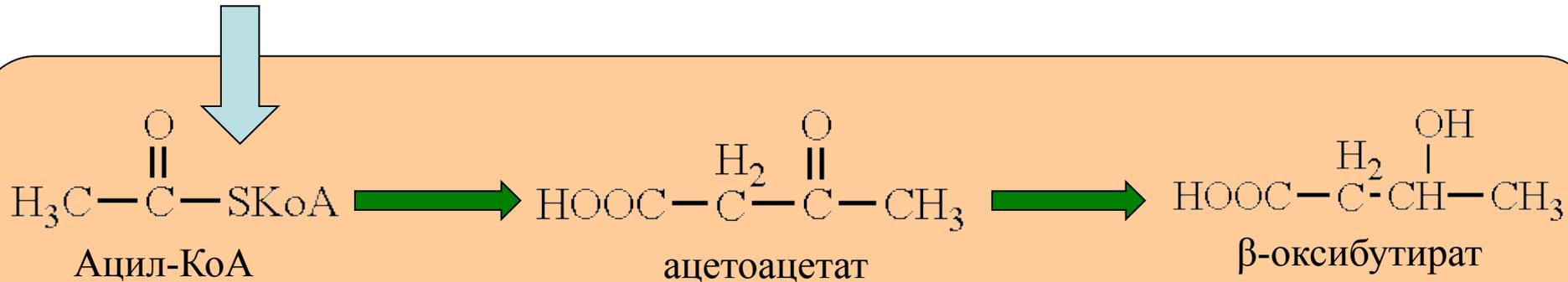


# Биологическое значение КТ

1. КТ - топливные молекулы, окисление  $\beta$ -гидроксибутирата до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  обеспечивает синтез 26 АТФ. Окисление КТ, как и ЖК сберегает глюкозу, что имеет большое значение в энергоснабжении аэробных тканей при голодании и физических нагрузках, когда возникает дефицит глюкозы.
2. Для нервной ткани КТ имеют исключительное значение, так как в отличие от мышц и почек, нервная ткань практически не использует ЖК в качестве источника энергии (ЖК не проходят гематоэнцефалический барьер).
3. ***Преимущество КТ перед ЖК:***
  - 1) КТ водорастворимы, а ЖК – нет;
  - 2) ЖК разобщают окислительное фосфорилирование и усиливают синтез ТГ, а КТ – нет.

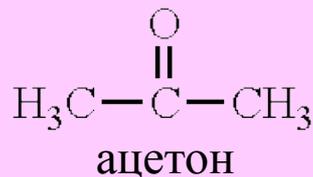
# Схема обмена кетоновых тел

## Жирные кислоты



## Печень

## Кровь



$\text{CO}_2$

ацетоацетат

$\beta$ -оксибутират

С мочой,  
выдыхаемым  
воздухом

ацетоацетат

$\beta$ -оксибутират

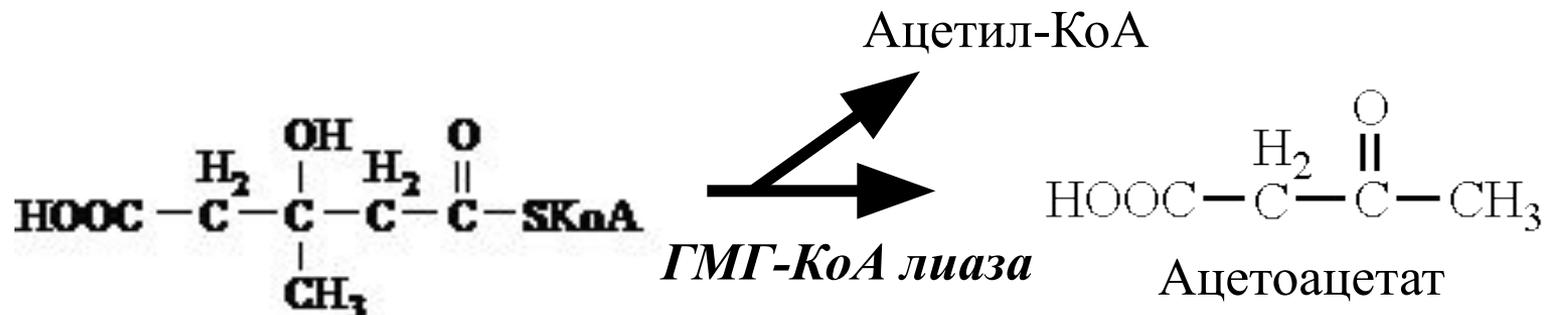
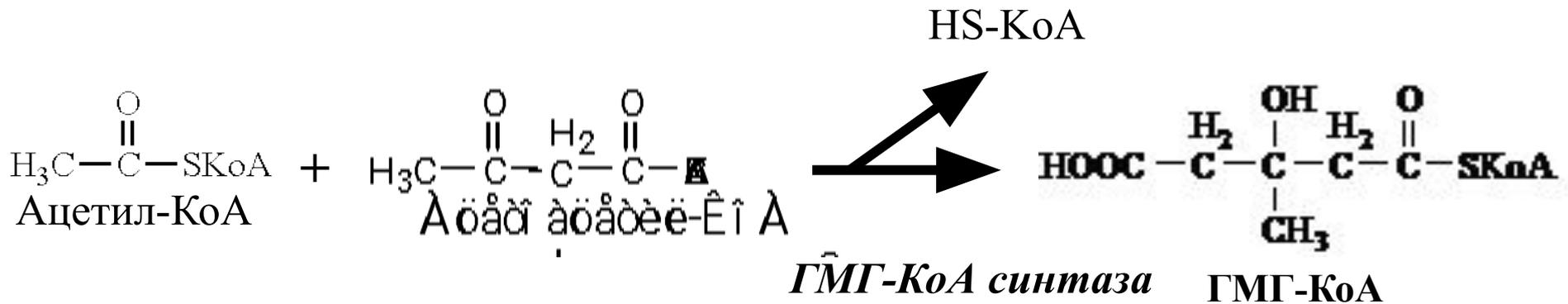
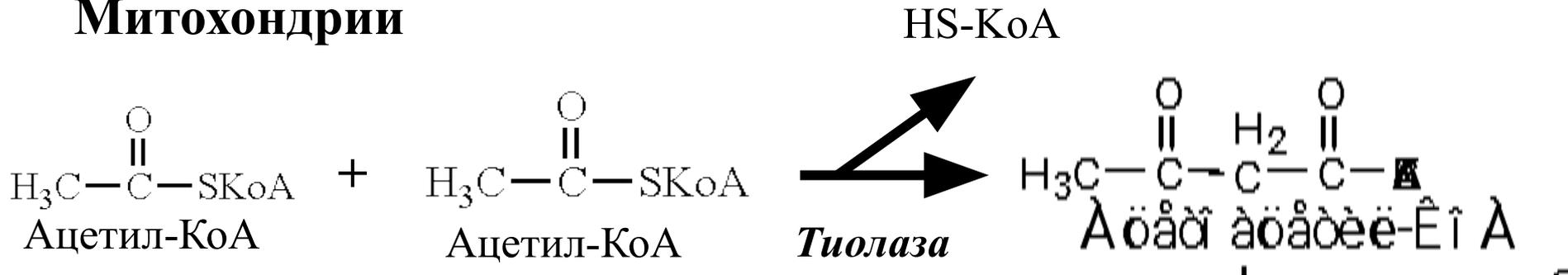
АТФ

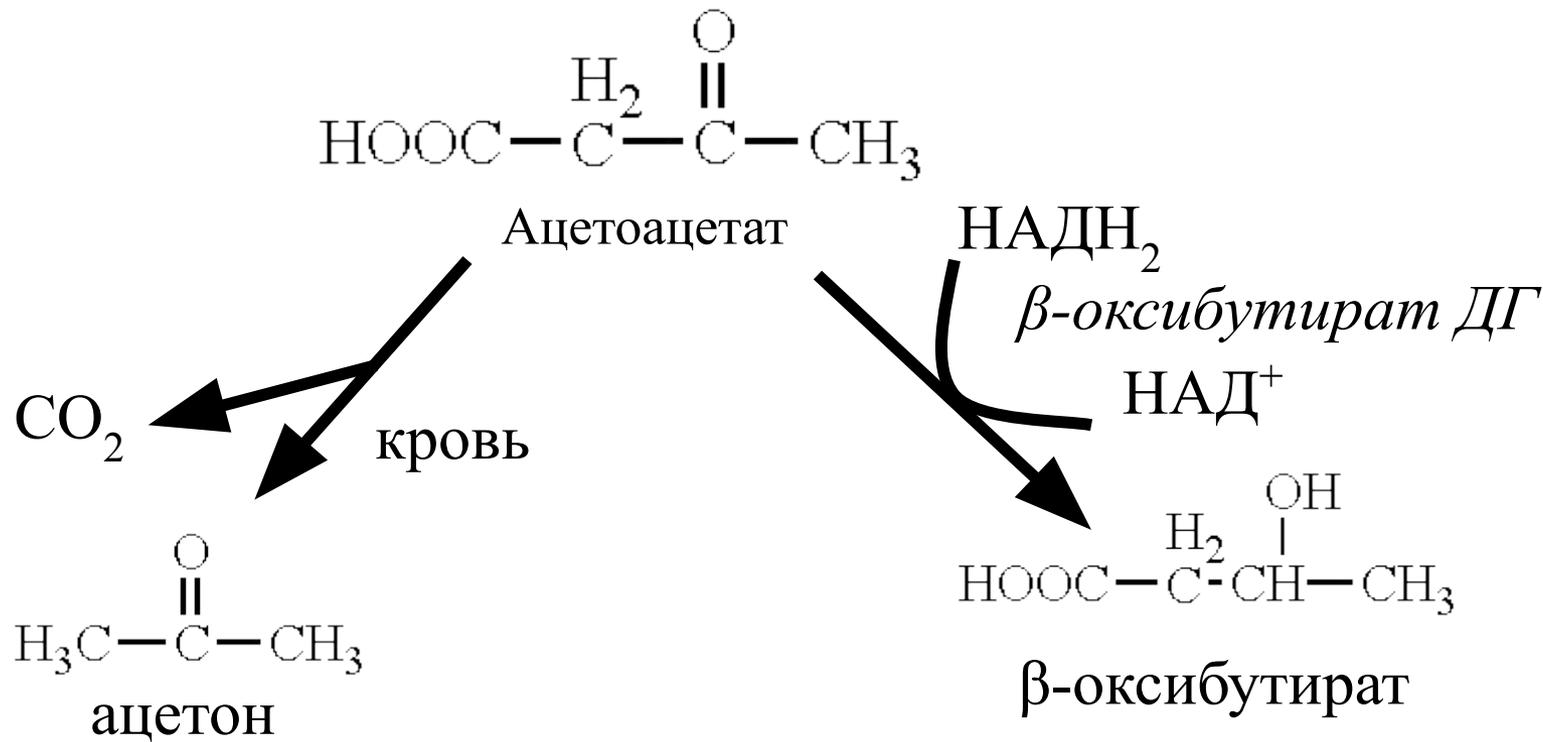
$\text{O}_2$

Ткани

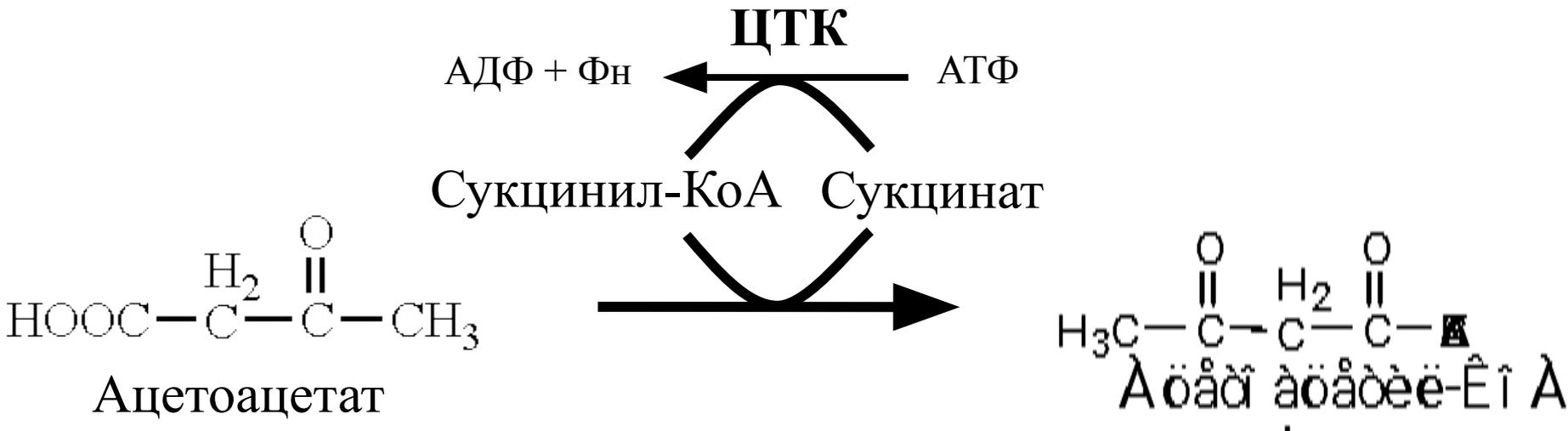
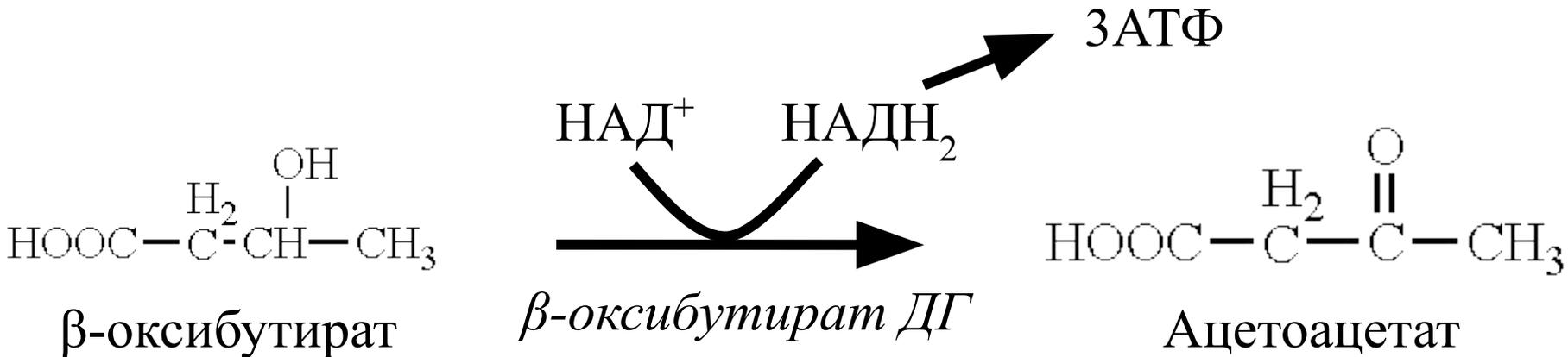
# Синтез кетоновых тел в печени

## Митохондрии





# Катаболизм кетоновых тел



*Сукцинил-КоА-ацетоацетат-КоА-трансфераза*



# Нормы

## **Содержание КТ в крови:**

- 30 мг/л – норма;
- 300-500 мг/л – при голодании;
- 3-4 г/л – при сахарном диабете;

# ХОЛЕСТЕРИН

**Холестерин (ХС)** — стероид, характерный только для животных организмов.

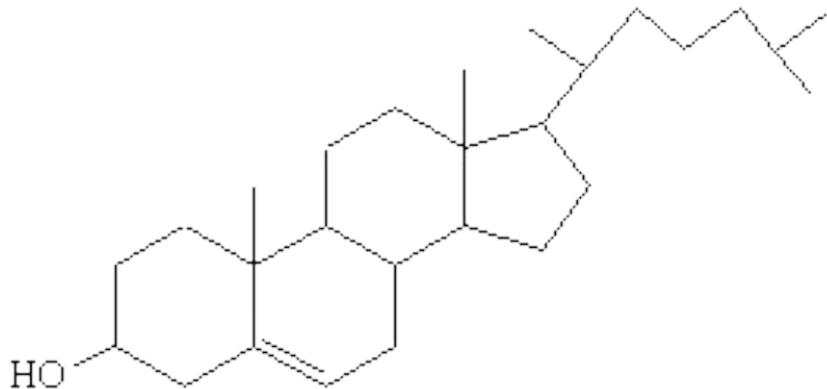
В сутки в организме синтезируется 1г ХС.

ХС синтезируется в печени (50%), тонком кишечнике (15-20%), коже, коре надпочечников, половых железах.

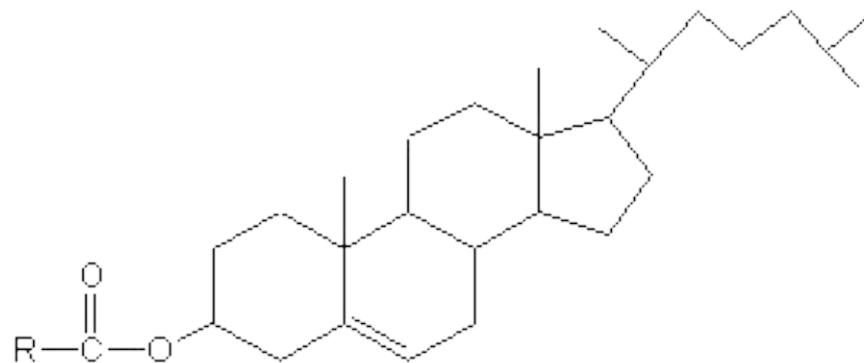
С пищей поступает в сутки 0,3—0,5г ХС.

## Биологическая роль ХС

- входит в состав мембран клеток, увеличивает их электроизоляционные свойства, придает жесткость и прочность;
- В мембране защищает полиненасыщенные ЖК от окисления;
- из ХС синтезируются жёлчные кислоты, стероидные гормоны, витамин Д3
- является компонентом желчи, участвует в переваривании липидов.

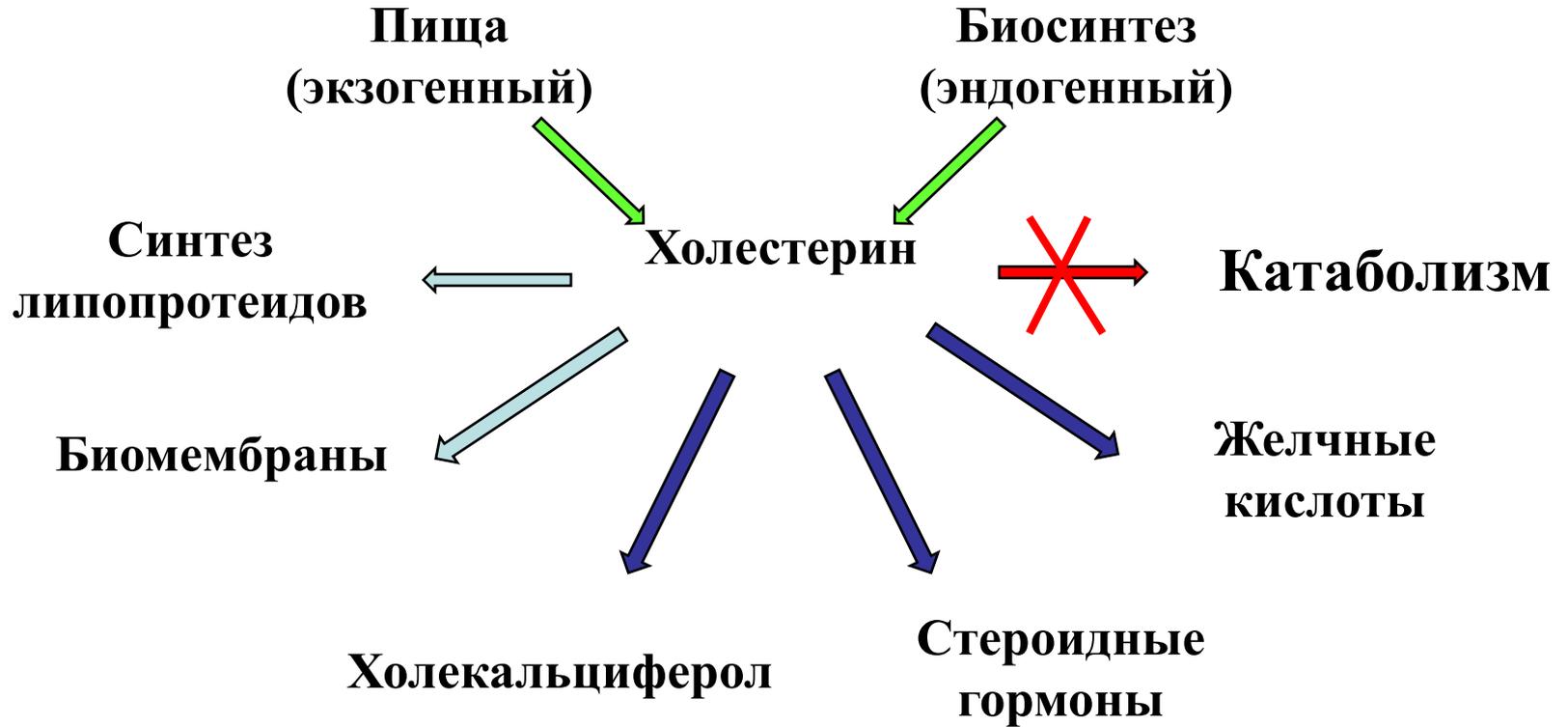


Холестерин



Эфир  
холестерина

# Метаболизм холестерина



# СИНТЕЗ ХС

происходит в цитозоле и ЭПР клеток.

Это один из самых длинных метаболических путей в организме человека (около 100 последовательных реакций).

**3 этапа:**

## I этап - образование мевалоната (мевалоновой кислоты).

- Две молекулы ацетил-КоА конденсируются тиолазой с образованием ацетоацетил-КоА;
- Гидроксиметилглутарил-КоА-синтаза (ГМГ-КоА) присоединяет третий ацетильный остаток к ацетоацетил-КоА с образованием ГМГ-КоА.
- ГМГ-КоА-редуктаза восстанавливает ГМГ-КоА до мевалоната с использованием 2 молекул НАДФН<sub>2</sub>.

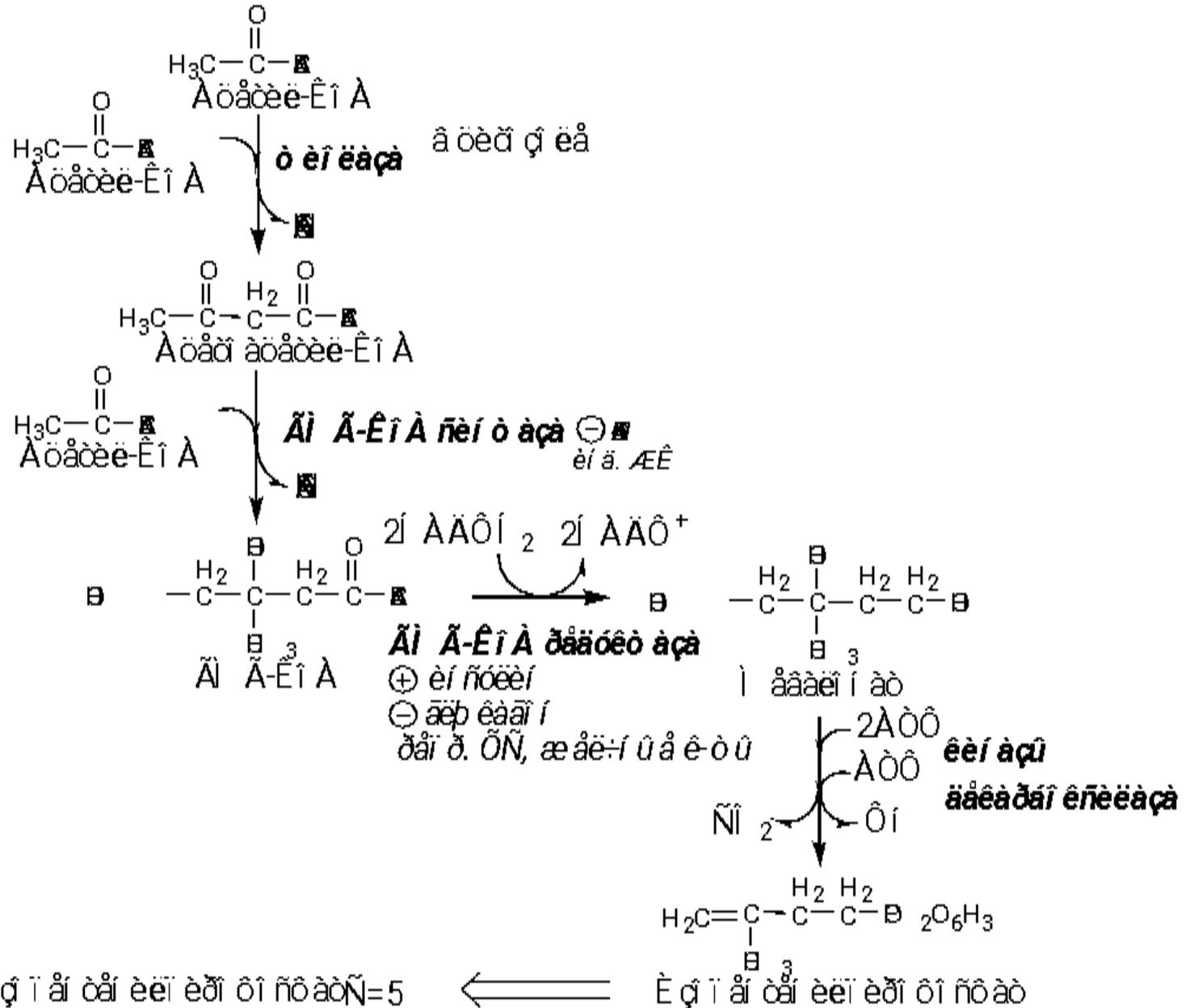
## **II этап - образование сквалена**

- Мевалонат превращается в изопреноидную структуру — изопентенилпирофосфат (5 атомов С);
- 2 изопентенилпирофосфата конденсируются в геранилпирофосфат (10 атомов С);
- Присоединение изопентенилпирофосфата к геранилпирофосфату дает фарнезилпирофосфат (15 атомов С).
- 2 фарнезилпирофосфата конденсируются в сквален (30 атомов С).

## III этап - образование ХС

- Сквален циклазой превращается в ланостерин, (4 цикла и 30 атомов С).
- Далее происходит 20 последовательных реакций, превращающих ланостерин в ХС (27 атомов С).

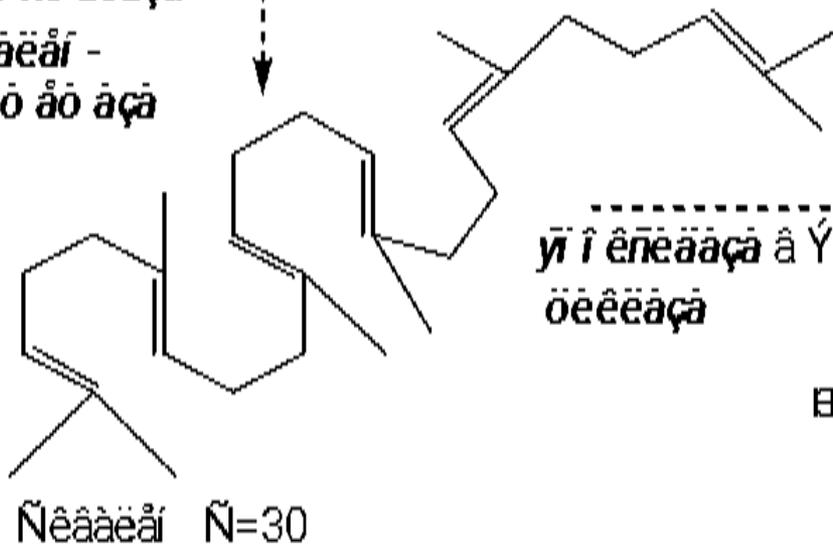
# Синтез холестерина (ЭПР гепатоцитов-80%, энтероцитов-10%)



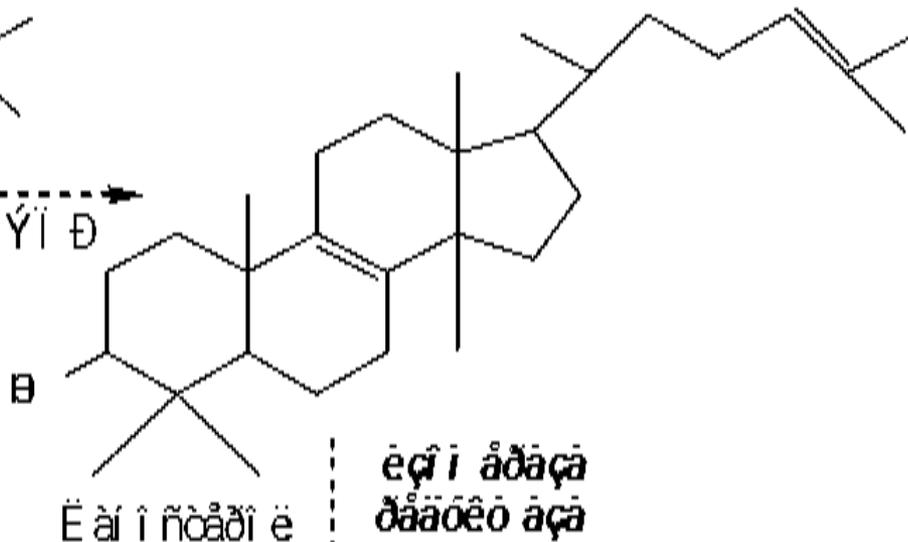
# 6 изопентенилпирофосфат

o dai po adaçi

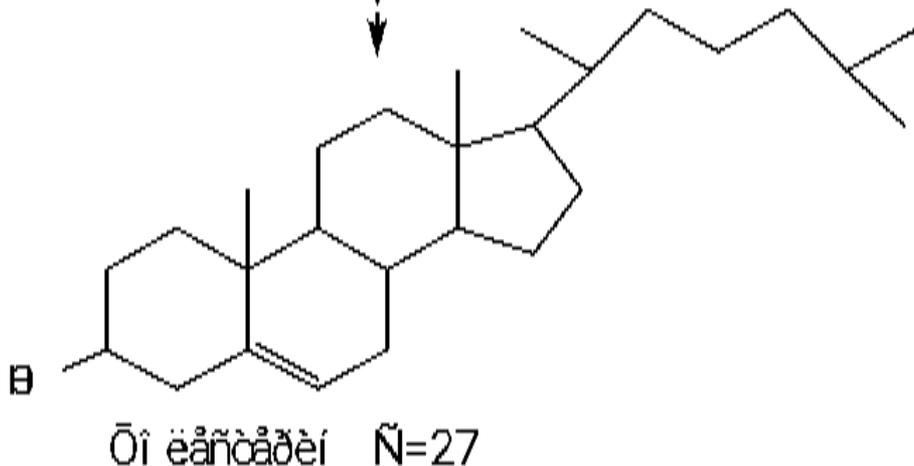
ḡēââēâī -  
ḡēī ò âò âçà



ḡī ī ēḡēââçà â Ýī ð  
òēēēâçà



ēçī ī âðâçà  
ðââòēò âçà



# Этерификация ХС

ХС образует с ЖК сложные эфиры (ЭХС), которые более гидрофобны, чем сам ХС.

В клетках эту реакцию катализирует АХАТ (АцилКоА:ацилхолестеринтрансферазой):



ЭХС формирует в цитоплазме липидные капли, которые являются формой хранения ХС. По мере необходимости ЭХС гидролизуются холестеролэстеразой на ХС и ЖК.

ЭХС синтезируются в крови в ЛПВП под действием ЛХАТ (лецитин: холестеролацилтрансферазой):



# Регуляция ключевого фермента синтеза ХС ГидроксиМетилГлутарил-КоА-редуктазы

- Инсулин через дефосфорилирование активирует фермент.
- Повышение концентрации ацетил-КоА стимулирует синтез ХС.
- Синтез ХС активируется при питании углеводами и снижается при голодании.
- Глюкагон через фосфорилирование ингибирует фермент.
- ХС, желчные кислоты (в печени) репрессируют ген ГМГ-КоА-редуктазы.

# Выведение ХС из организма

В сутки из организма выводится 1,0г - 1,3г ХС.

С желчью (0,5 - 0,7 г/сут) - в виде жёлчных кислот.

Часть ХС в кишечнике под действием ферментов бактерий восстанавливается по двойной связи, образуя холестанол и копростанол.

С кожным салом в сутки выделяется 0,1г ХС.

**Спасибо за внимание!**