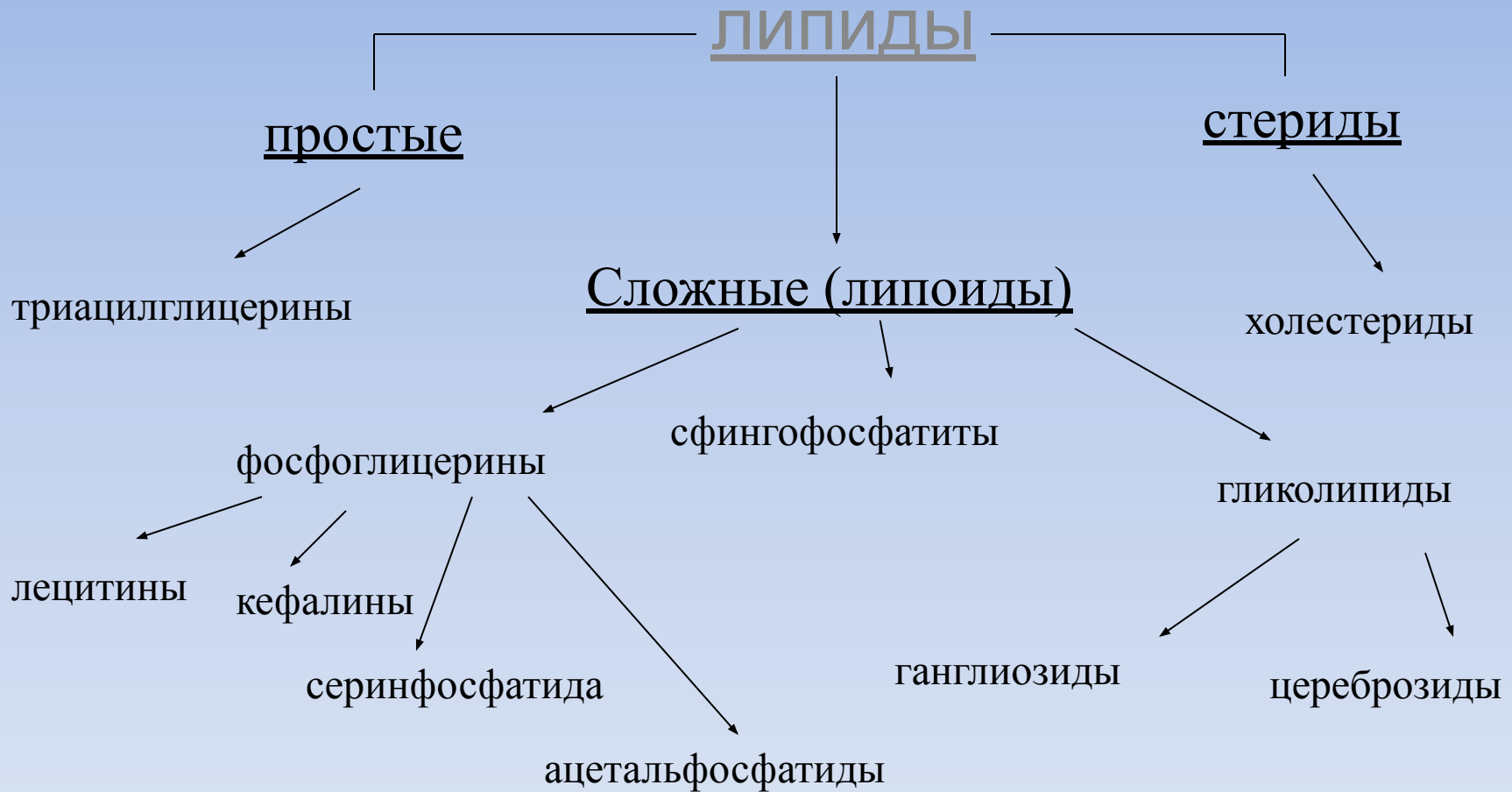


ОБМЕН ЛИПИДОВ

Цель: Дать представление о катаболических и анаболических путях превращение липидов и их биологической роли.

- **Основные вопросы:**
- 1. Строение и биологические функции липидов. Резервные и структурные липиды. Состав, строение и физиологическая роль транспортных липопротеидов крови
- 2. Переваривание жиров, всасывание продуктов гидролиза, роль желчных кислот. Нарушение переваривания и всасывания липидов.
- 3. Синтез триацилглицеринов в стенке кишечника.
- 4. Особенности биосинтеза жиров в печени и жировой ткани.
- 5. Резервирование и мобилизация жиров. Регуляция и физиологическая роль резервирования и мобилизации жиров. Нарушение этих процессов при ожирении.
- 6. Обмен жирных кислот. Бета-окисление как специфический путь катаболизма жирных кислот. Карнитиновый челночный механизм.
- 7. Синтез, использование и физиологическое значение кетоновых тел 8. Биосинтез жирных кислот.
- 9. Эйкозаноиды и их роль в регуляции метаболизма и физиологических функции.

Обмен и функции липидов.



Биологические функции липидов

- Липиды являются энергетическим материалом, выполняют защитные, пластические, транспортные и регуляторные функции.
- По физиологическому назначению липиды организма делятся на три группы: резервные липиды, протоплазматические или структурные липиды и транспортные липиды (липопротеины).
- Резервные липиды в основном представлены триацилглицеринами. Они депонируются в больших количествах в жировых депо и затем по мере необходимости легко мобилизуются и расходуются как энергетический материал.
- При полном окислении 1 грамма жира высвобождается 9,3 ккал энергии (38,9 кДж).
- Протоплазматические липиды представлены фосфолипидами глицеридами и не глицеридами (сфингофосфатиды), гликолипидами и холестеридами. Это структурные компоненты клеточных мембран и их содержание в организме постоянно.

Транспортные липиды

- Транспортные липиды - это липиды, находящиеся в комплексе с белками и доставляемые экстрацеллюлярными жидкостными средами (кровь, лимфа) от одного органа к другому. Чаще их называют транспортными липопротеинами (ЛП). Все транспортные липопротеины построены по типу гидрофобной мицеллы и состоят из гидрофобного ядра, образованного триацилглицеринами и холестеридами, и гидрофильного слоя, образованного дифильными молекулами фосфолипидов, гликолипидов и молекулами белка, формирующих гидратную оболочку. Различают следующие типы транспортных липопротеинов:
 - - хиломикроны (ХМ),
 - - липопротеины высокой плотности (ЛПВП),
 - - липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП),
 - - липопротеины низкой плотности (ЛПНП).

Хиломикроны (ХМ)

- Хиломикроны (ХМ) формируются в стенке кишечника и отличаются от других транспортных липопротеинов самым высоким содержанием триацилглицеринов (85-90%), низким содержанием холестерина, фосфолипидов и белка (0,5-2,0%).
- Хиломикроны – это главная транспортная форма экзогенных, ресинтезированных в стенке кишечника, триацилглицеринов.
- Вследствие большого диаметра частиц ($d=100-500\text{нм}$), ХМ не проникают через мембраны эндотелиальных клеток кишечника в кровяные капилляры и хорошо диффундируют в лимфу.
- Током лимфы оттекающей от кишечника, ХМ доставляются в грудной лимфатический проток и затем только попадают в кровоток.
- Концентрация ХМ в крови находится в пределах от 0 - 0,5 до 2,0г/л.

ЛПОНП или пре- β -липопротеины

- ЛПОНП или пре- β -липопротеины, формируются в печени и частично в эпителиальных клетках тонкого кишечника.
- ЛПОНП отличаются, как и ХМ, высоким содержанием триацилглицеринов (64-80%), но в отличие от ХМ содержат много фосфолипидов (15-18%), холестеридов (8-15%) и белка (10-13%).
- ЛПОНП являются главной транспортной формой синтезируемых эндогенных триацилглицеринов.
- В эндотелии капилляров различных органов имеется фермент липопротеинлипаза, связанная с гликозамингликанами внутренней поверхности капилляров и непосредственно контактирует с кровью.
- Этот фермент имеет центр связывания липопротеинов и каталитический центр для гидролиза триацилглицеринов.
- Благодаря этому ферменту ЛПОНП и ХМ, постепенно освобождаясь от триацилглицеринов, превращаются в ЛПНП, а также, вероятно, и в ЛПВП.
- Концентрация ЛПОНП в крови находится в пределах 1,5-2,0 г/л.

ЛПНП или β -липопротеины

- ЛПНП или β -липопротеины образуются в крови из ЛПОНП и являются главной транспортной формой холестерина из печени во все органы и ткани, на поверхности клеток которых имеются рецепторы, специфичные к ЛПНП, где холестерин используется для построения клеточных мембран.
- Особенно легко проникают β -липопротеиды к клеткам стенки сосудов, доставляя в них холестерин.
- Содержание холестерина в ЛПНП составляет 35-40 %, фосфолипидов 21-25% и белка 25%.
- Концентрация ЛПНП в крови здорового человека составляет 3,0-4,5 г/л.

ЛПВП или α-липопротеины

- ЛПВП или α-липопротеины, формируются в гепатоцитах и характеризуются высоким содержанием фосфолипидов (25-27%), холестеридов (17-20%) и белка (45-49%) и являются главной системой транспорта фосфолипидов из печени в ткани.
- Вследствие маленького диаметра частиц ($d = 10-15\text{нм}$) ЛПВП легко проникают через мембраны клеток сосудов в сосудистую стенку и удаляются оттуда лимфотоком.
- По этой причине ЛПВП осуществляют обратный транспорт холестерина из тканей в печень и доставку фосфолипидов в ткани.
- В ЛПВП имеется белок-фермент лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ), который катализирует синтез эфиров холестерина и освобождает молекулы лизолецитина.
- Образующиеся холестериды легко перемещаются в ядерную часть ЛПВП, еще больше уплотняя его и освобождая поверхностный слой ЛПВП от холестерина.
- Все это облегчает транспорт холестерина от клеток разных тканей к печени и к кишечнику.
- Концентрация альфа-липопротеинов в крови составляет у мужчин 1,25-4,25 г /л, у женщин 2,5-6,5 г / л.

Липиды кожи человека

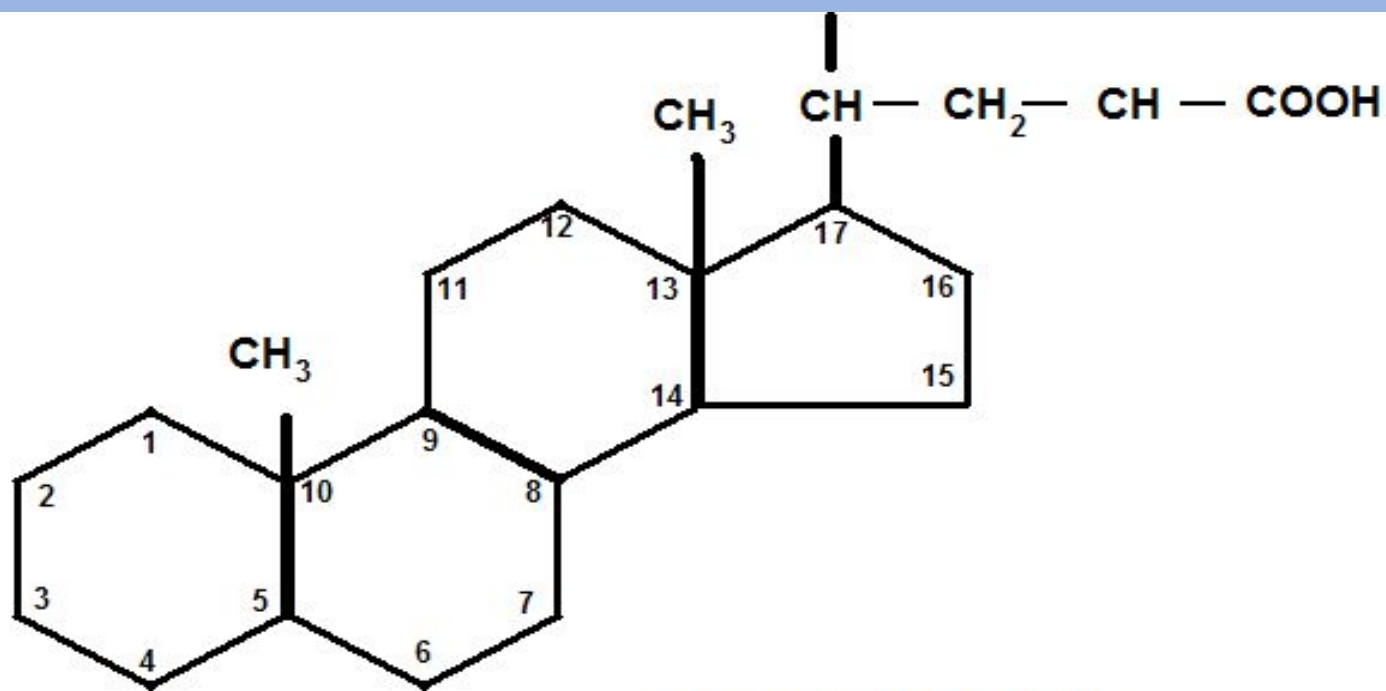
- Большое количество разветвленных жирных кислот, как свободных, так и связанных присутствует среди многочисленных липидов кожи человека.
- Считается, что разветвленные жирные кислоты играют определенную роль в поддержании экологического баланса среды для микроорганизмов, обитающих на коже.
- Кроме того, именно эти соединения придают каждому индивидууму специфический запах, своего рода химический "отпечаток пальцев".

Переваривание и всасывание продуктов переваривания липидов

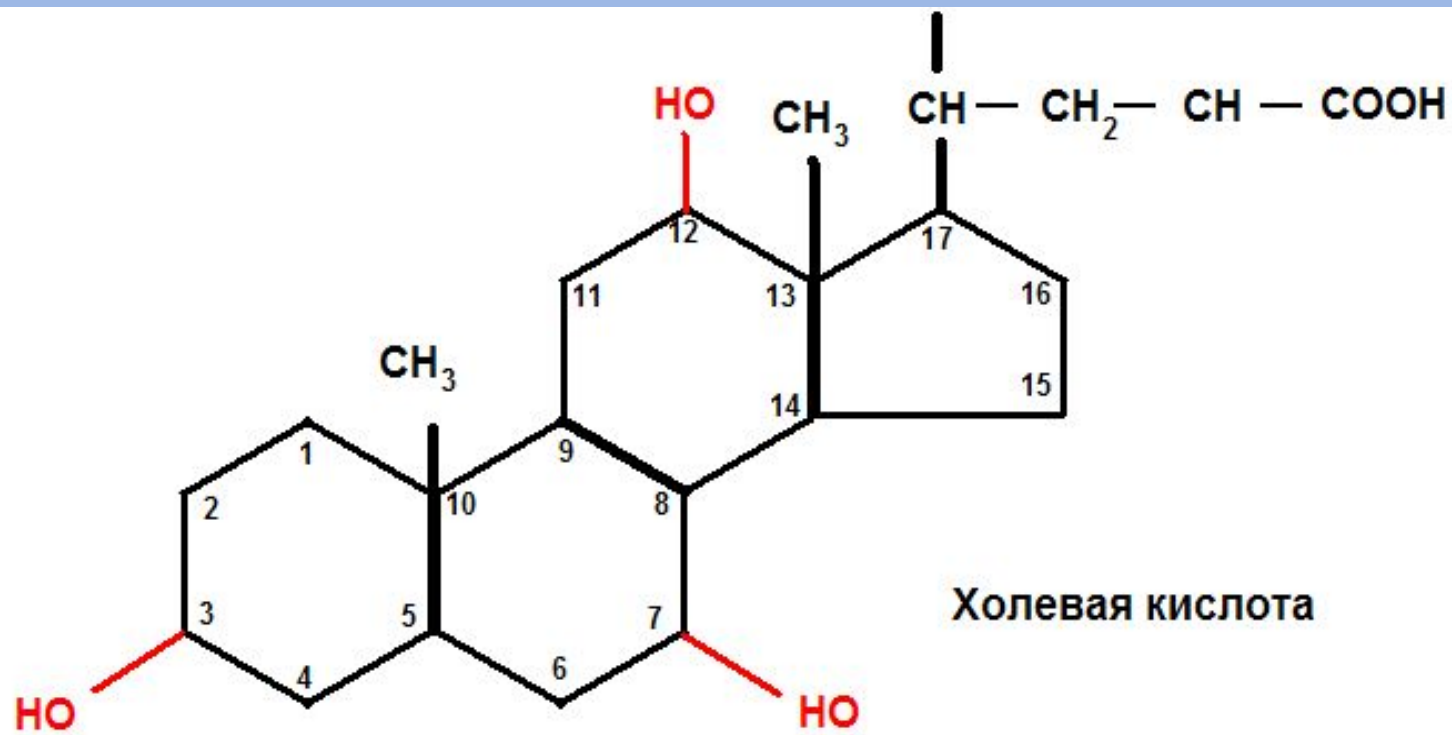
- Содержание и разнообразие липидов в пище зависит от употребляемых пищевых продуктов.
- Больше всего человек использует в пищу триацилглицерины растительного и животного происхождения, отличающиеся друг от друга составом жирных кислот.
- В питательном отношении наибольшую ценность представляют жидкие жиры (растительные масла), в молекулах которых содержатся ненасыщенные жирные кислоты.
- В организм человека с животными продуктами (мясо, молоко, масло) поступают не только триацилглицерины, но и липоиды и стериды.
- В яичном желтке, например, присутствуют в большом количестве фосфолипиды (лецитины).

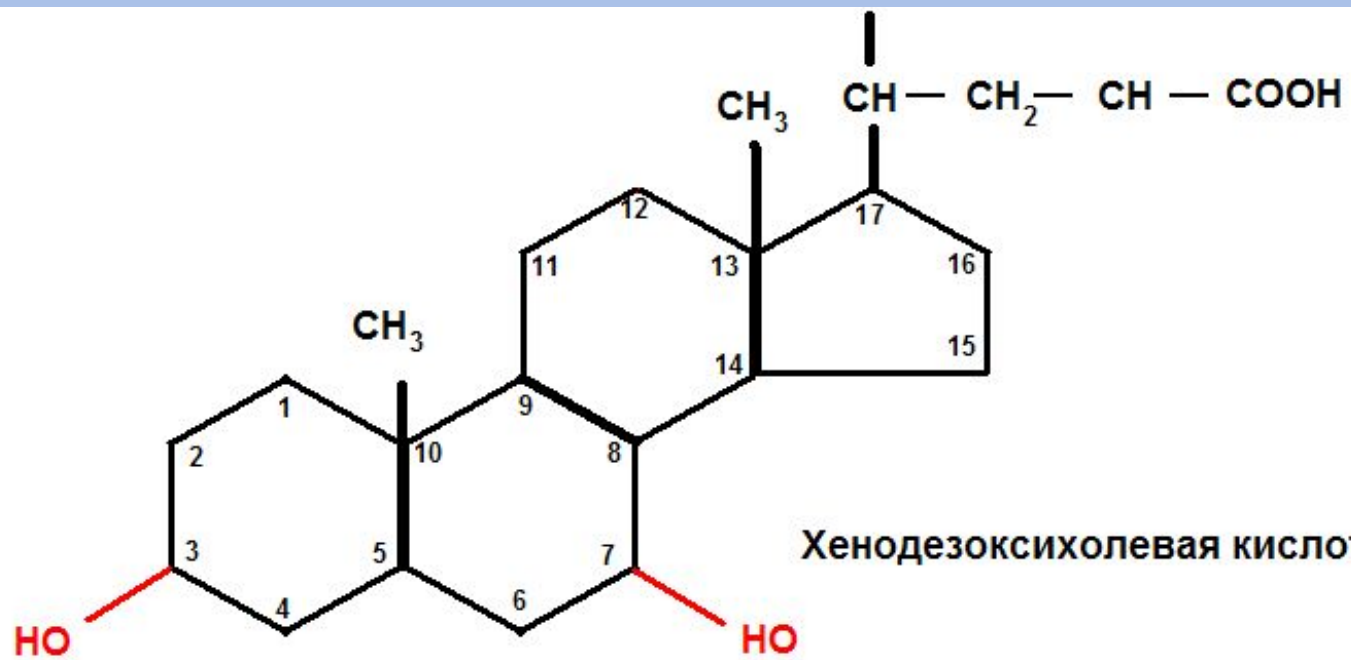
Желчные кислоты

- Обязательным условием для переваривания жиров является перевод их эмульгированное состояние с помощью желчных кислот.
- Желчные кислоты (холевая, дезоксихолевая, литохолевая - 3-оксихолановая кислота) являются производными холановой кислоты.
- В составе желчи желчные кислоты конъюгированы либо с таурином ($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{OH}$), либо с гликоколом ($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$), образуя парные комплексы.
- Парные желчные кислоты (гликохолевая, таурохолевая, гликодезоксихолевая, тауродезоксихолевая и др.) обладают амфифильными свойствами, являются поверхностно активными веществами и поэтому вызывают эмульгирование жиров.

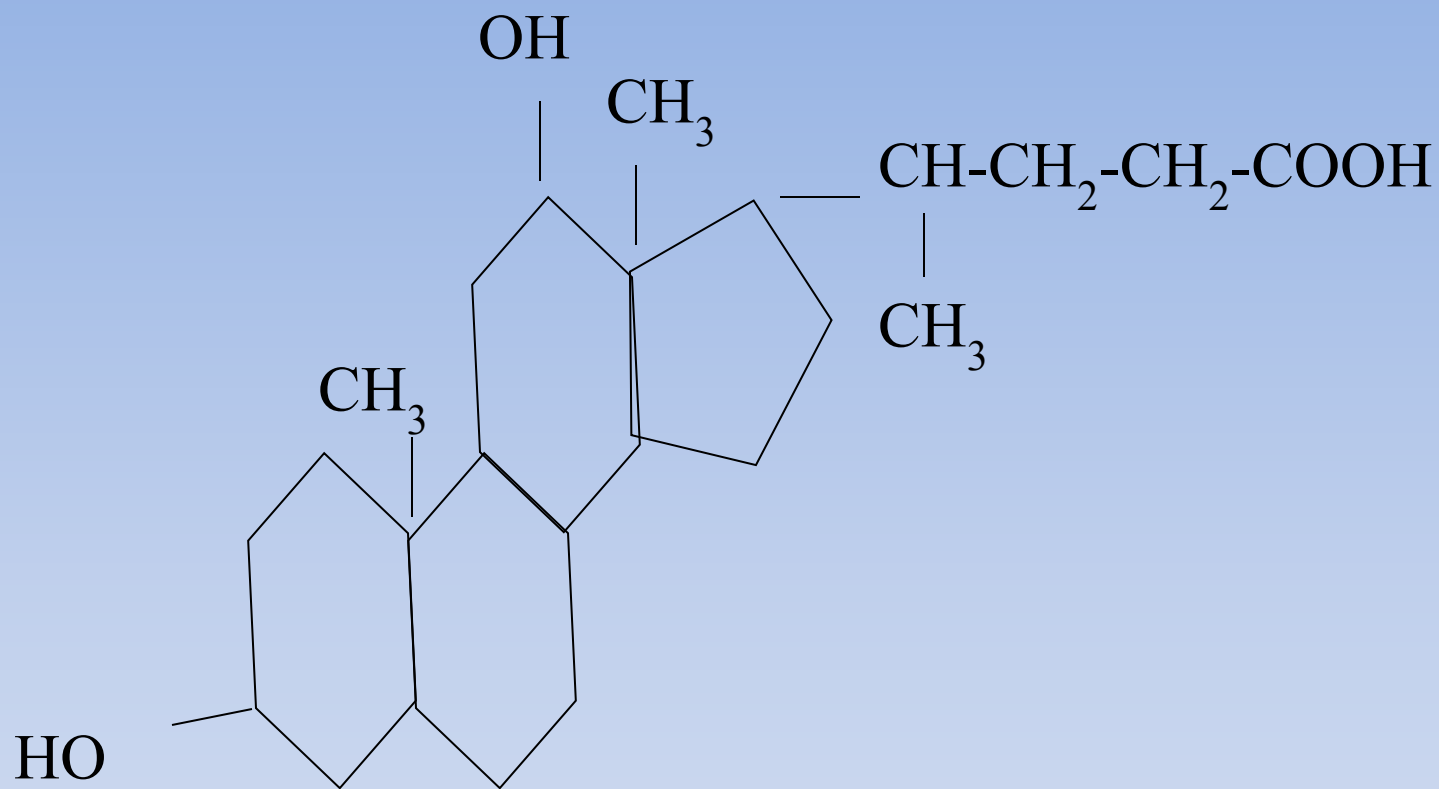


Холановая кислота



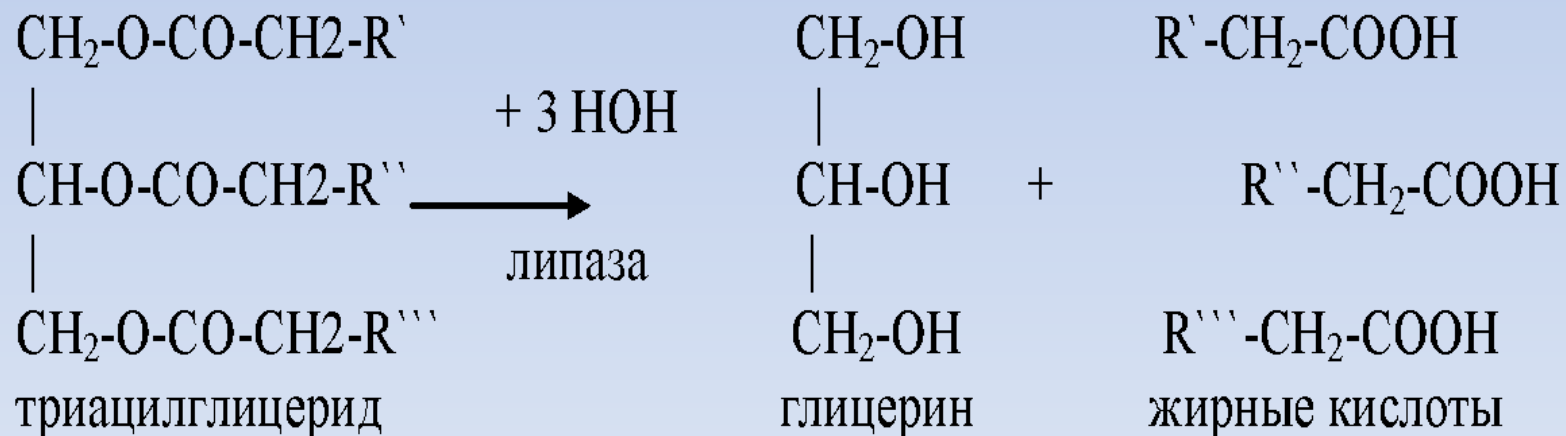


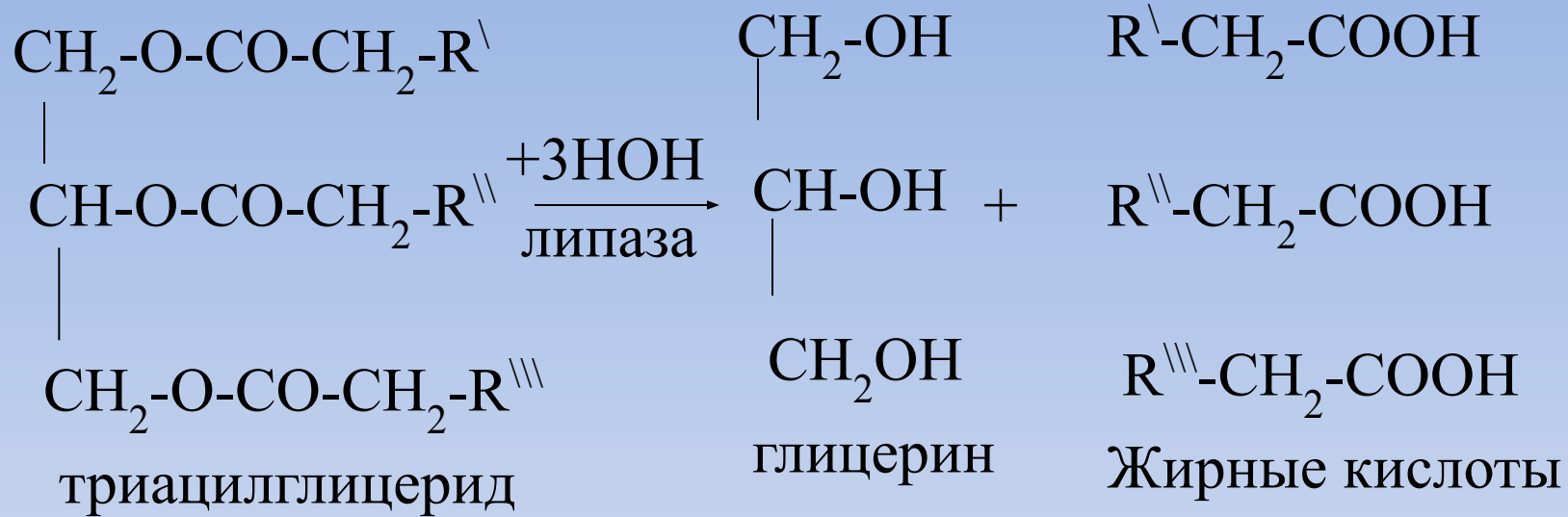
Хенодезоксихолеваая кислота



Переваривание триацилглицеридов

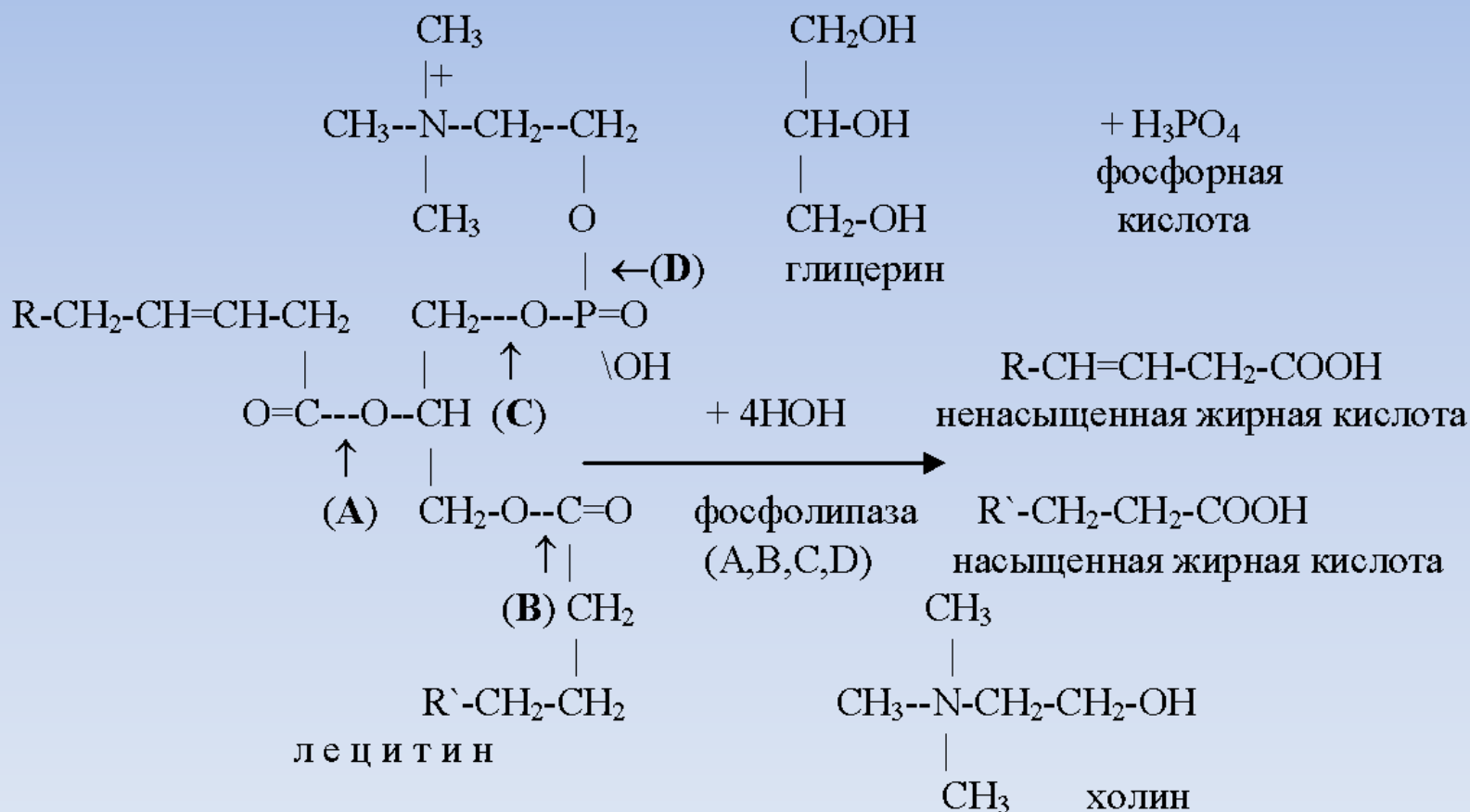
Триацилглицерины пищи разрушаются панкреатической липазой, которая поступает в кишечник в неактивном виде. Липаза активируется желчными кислотами и кишечного происхождения - колипазой. Под воздействием липазы эмульгированные триацилглицерины гидролитически разрушаются до моноацилглицерина и жирных кислот. Моноацилглицерины далее разрушаются карбоксиэстеразами кишечника и панкреатического сока до глицерина и жирной кислоты.





Переваривание фосфолипидов

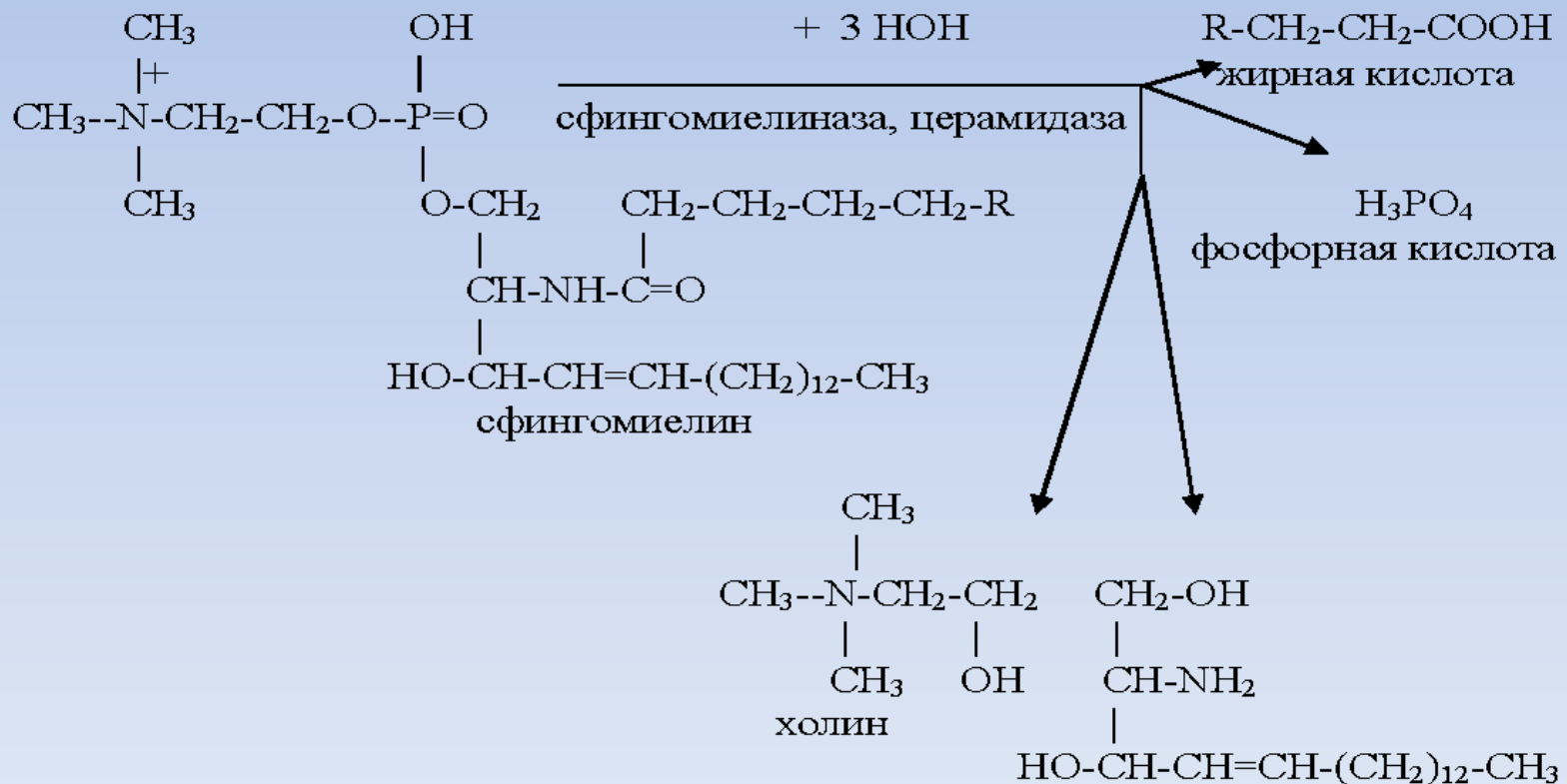
Фосфолипиды в кишечнике гидролизуются особой группой ферментов называемых фосфолипазами. Существует несколько типов фосфолипаз, обозначаемых как А, В (А2), С, D.



Переваривание сфингофосфатидов

Переваривание сфингофосфатидов осуществляется ферментом кишечника сфингомиелиназой, разрушающей сфингомиелин до сфингозина, жирных кислот, холина и фосфорной кислоты.

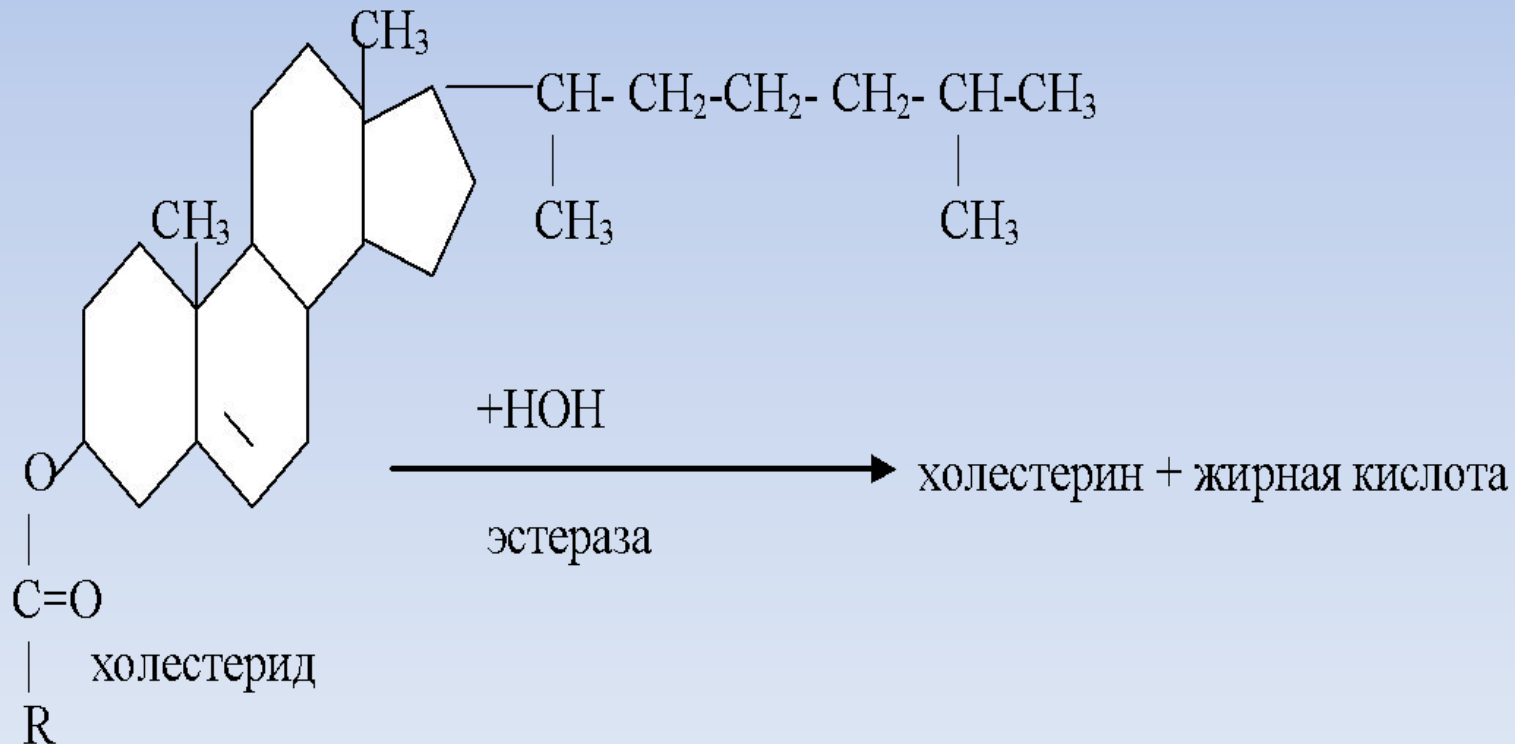
При этом гидролиз N-ацильной связи в молекуле сфингофосфатидов и других сфинголипидов (гликолипидов) осуществляется кишечной церамидазой.



Переваривание *стеридов (холестеридов)*

Переваривание *стеридов (холестеридов)*, которыми богаты желток яиц, сливочное масло, рыбья икра и др. осуществляется панкреатической холестеролэстеразой.

Активатором этого фермента также являются желчные кислоты.



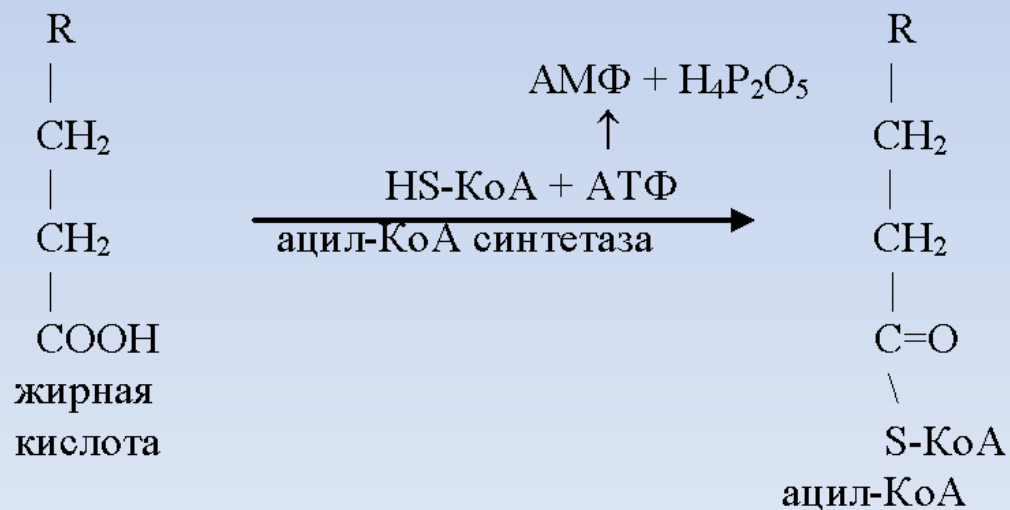
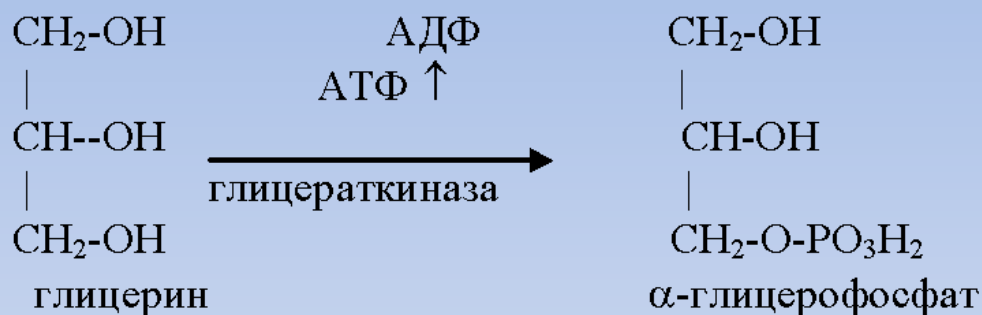
ЦДФ-холин

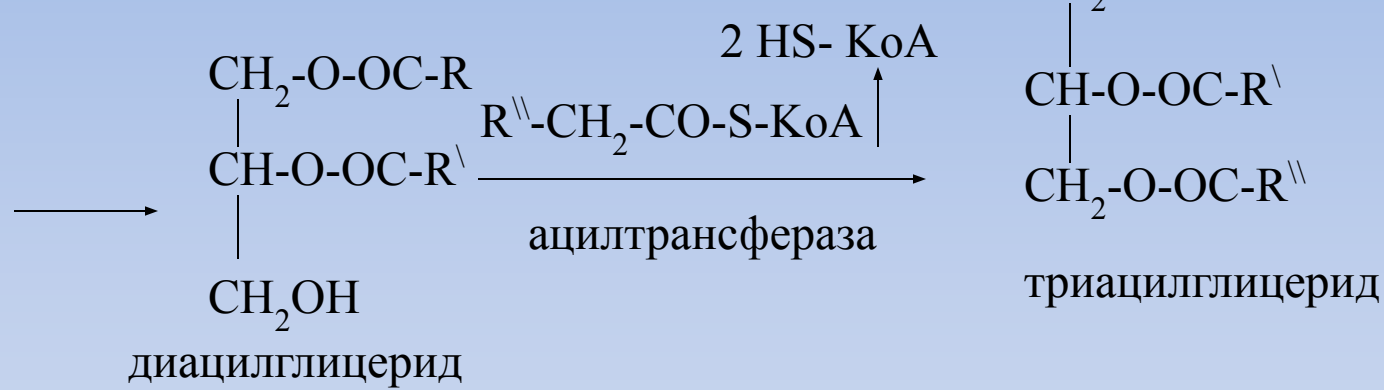
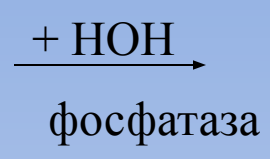
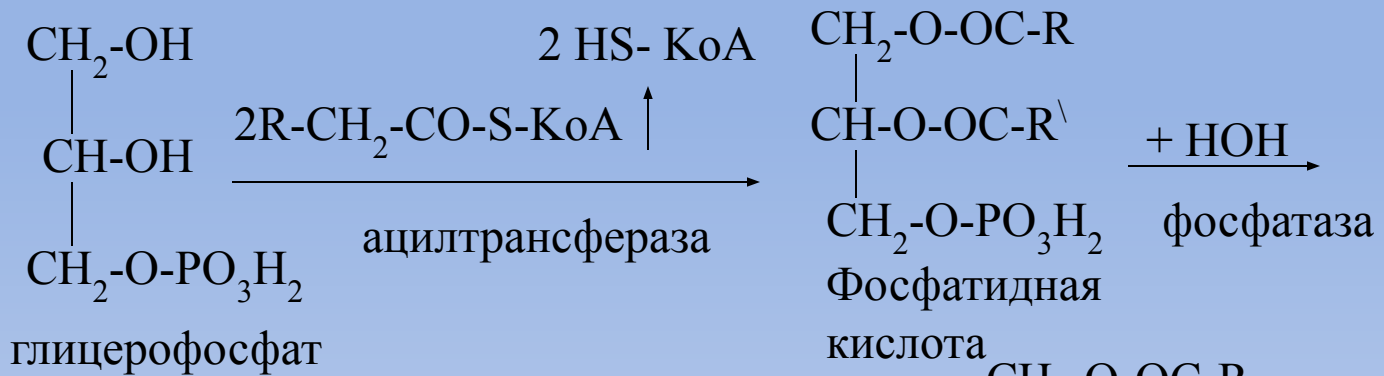
В процессе всасывания некоторые компоненты липидов ввиду выраженного их местного биологического эффекта, претерпевают химическую модификацию своей структуры, так, например, холин в процессе всасывания превращается в ЦДФ-холин:



Ресинтез липидов

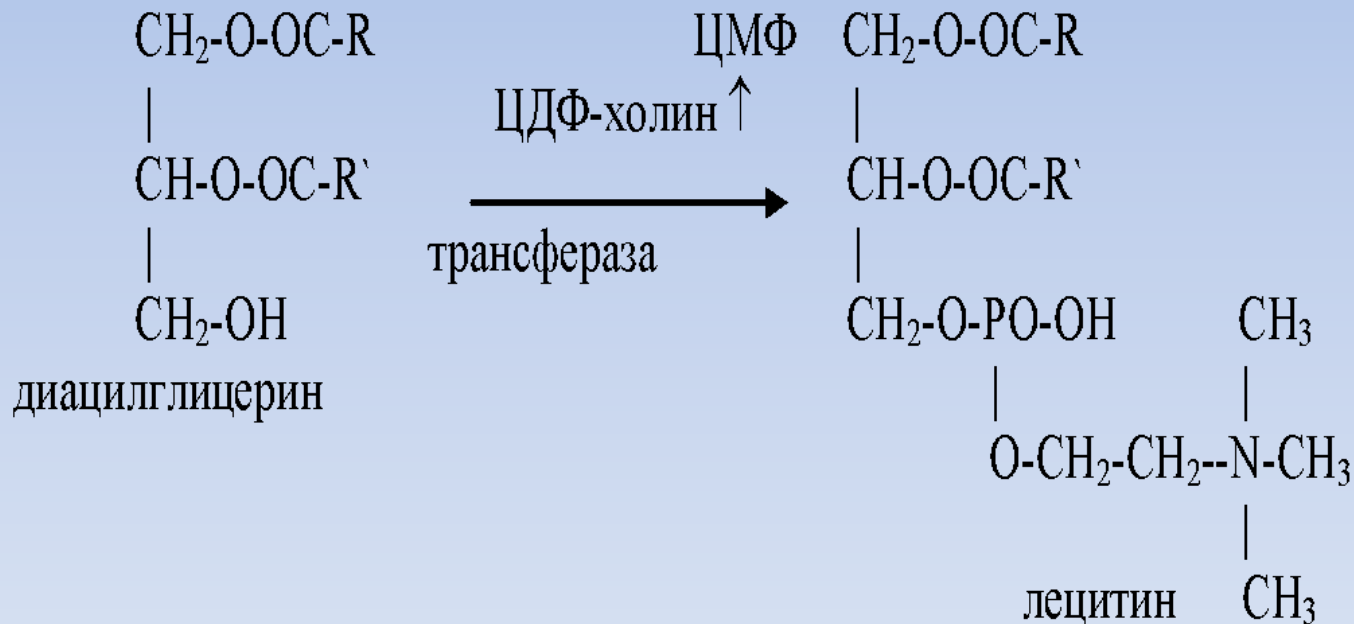
Ресинтез начинается с образования глицерофосфата и синтеза активных форм жирных кислот - ацил-КоА :





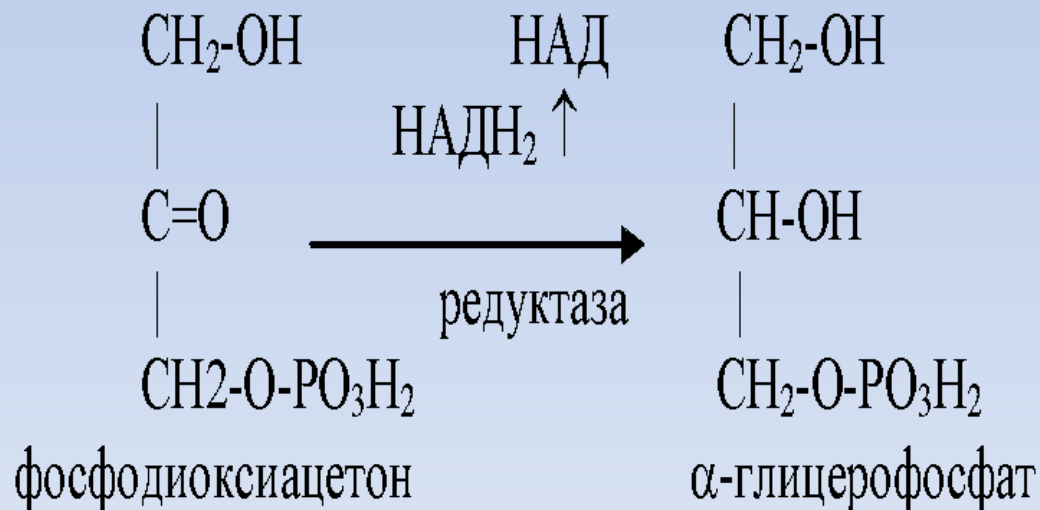
Синтез фосфолипидов

Диацилглицерин используется и для синтеза фосфолипидов, например лецитина:



Синтез липидов в жировой ткани (резервирование липидов)

Для синтеза триацилглицеридов в жировой ткани могут вовлекаться метаболиты углеводного обмена, где вместо глицерина используется фосфодиоксиацетон, который в присутствии НАДН₂ восстанавливается в глицерофосфат:



Мобилизация липидов.

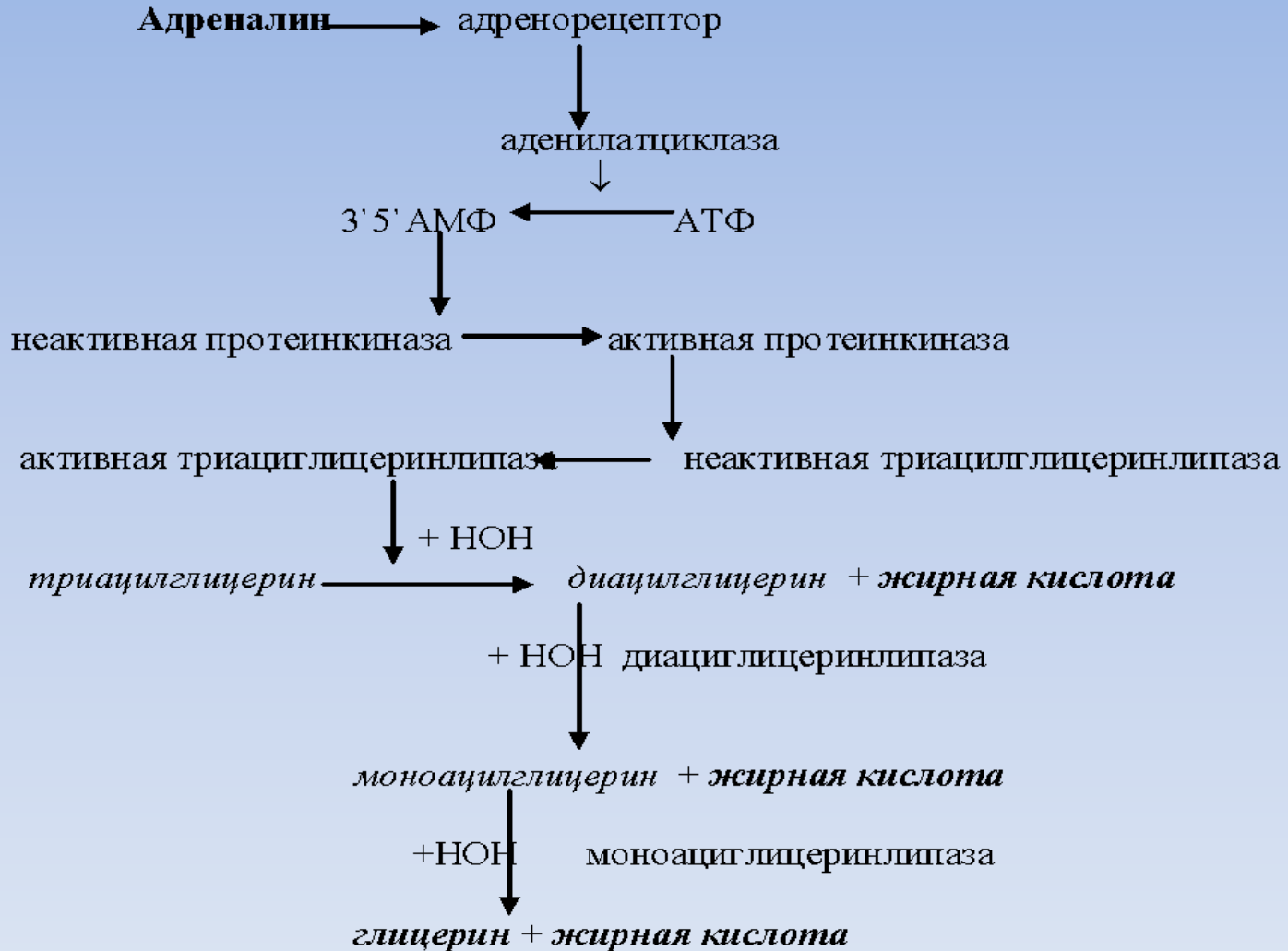
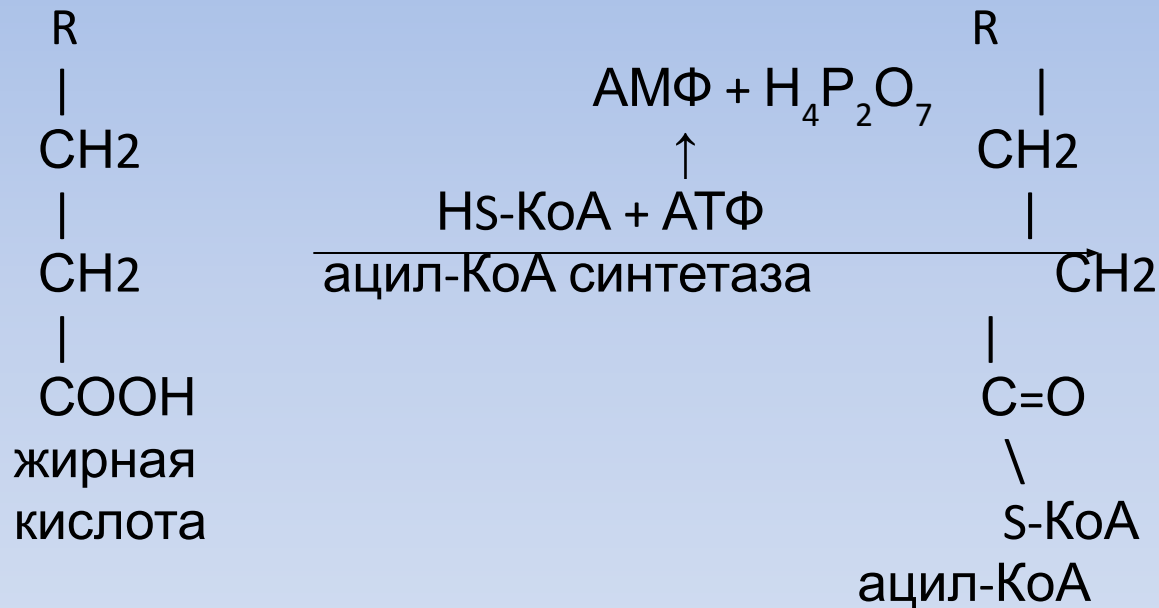


Рис.8.1. Аденилатциклазный механизм мобилизации липидов

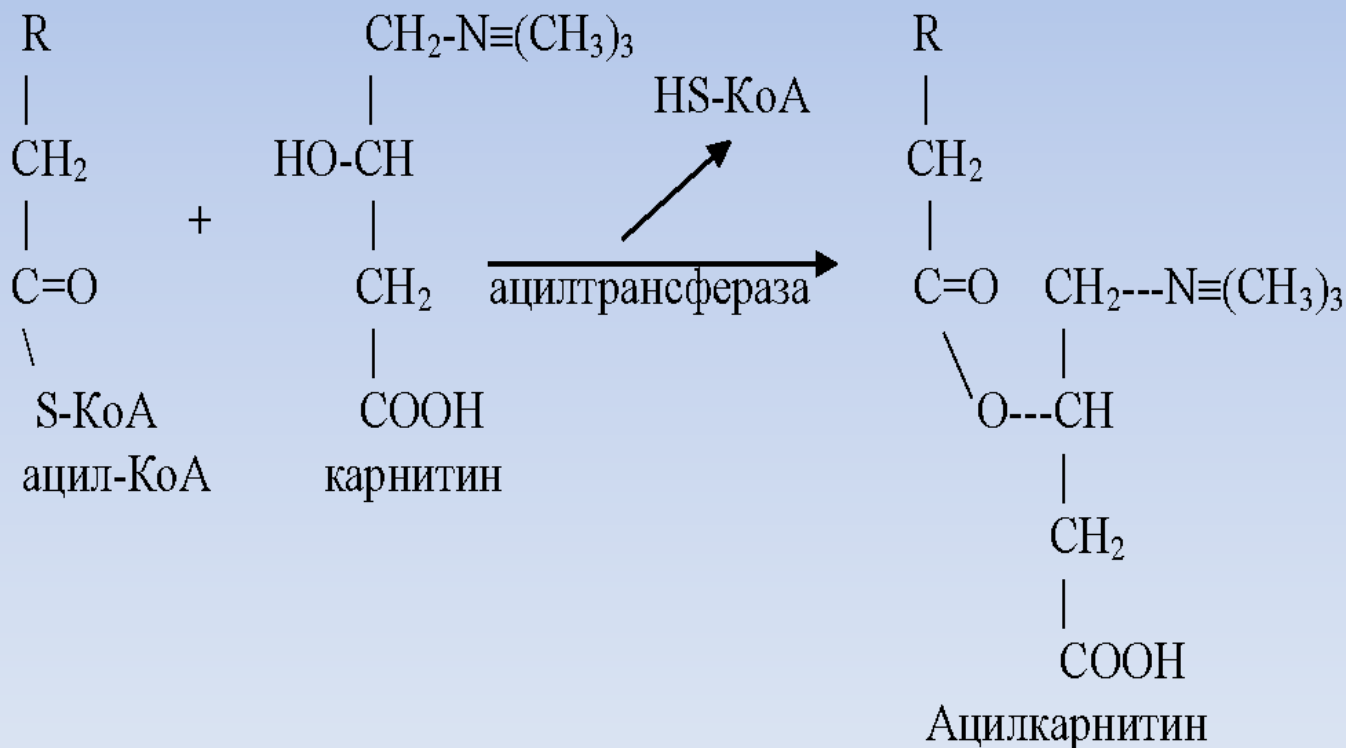
Метаболические превращения свободных жирных кислот

- В клетках все метаболические превращения свободных жирных кислот начинаются с процесса их активирования, т.е. образования ацил-КоА.
- Эти реакции катализируются ацил-КоА-синтетазами:



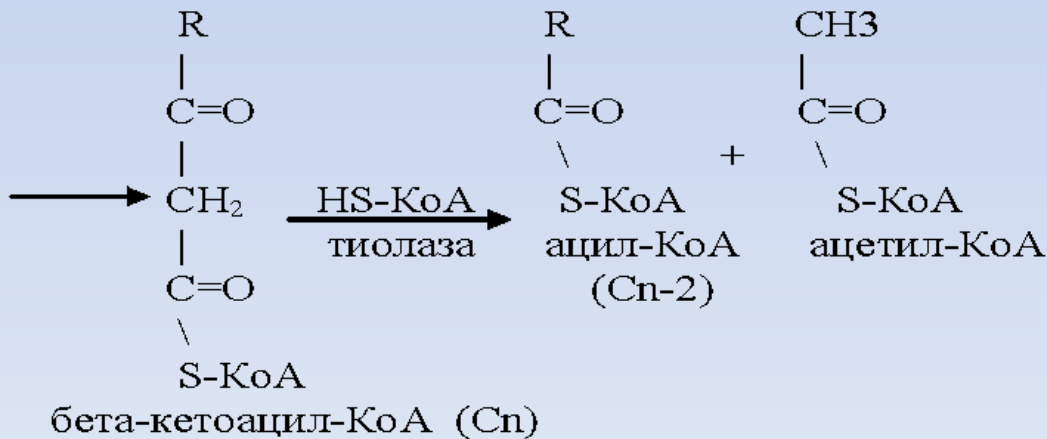
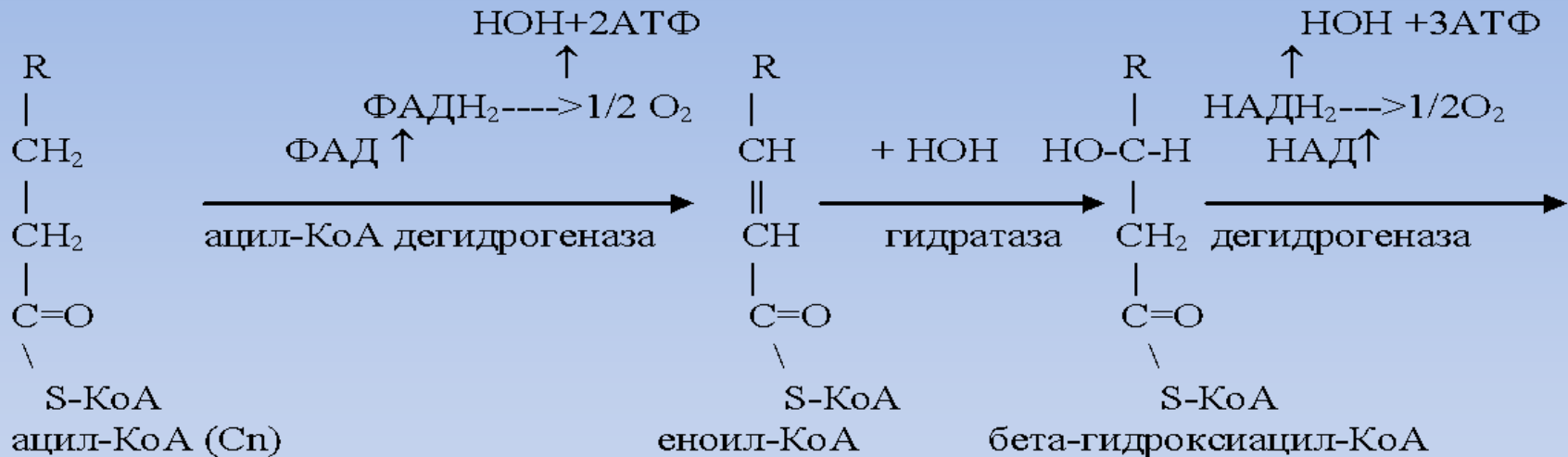
Карнитиновый челнок

Карнитин используется для доставки жирных кислот из цитозоля в митохондриях, где ацил-КоА подвергается бета-окислению.



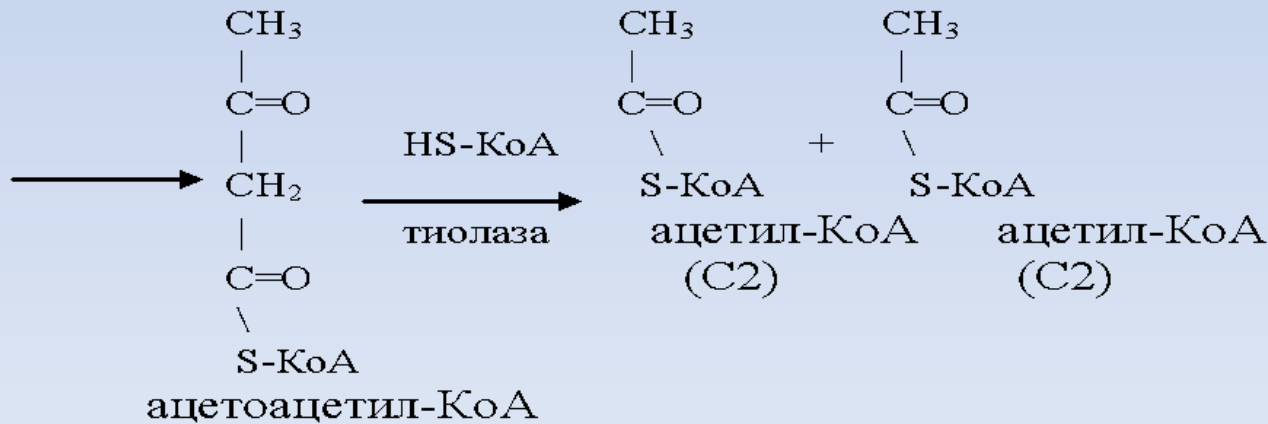
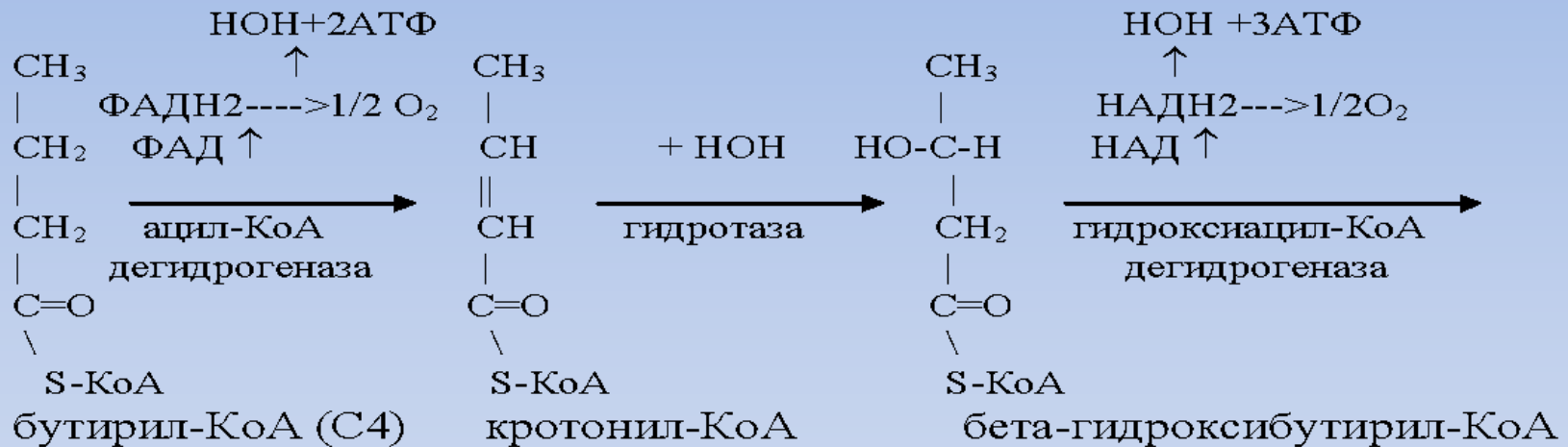
Бета-окисление жирных кислот

В-окисление жирных кислот осуществляется при участии HS-КоА и мультиэнзимного комплекса и завершается образованием ацетил-КоА:



Далее окисляется укороченная на два углеродных атома молекула ацил-КоА

На последнем этапе образуется радикал кислоты, содержащий четыре углеродных атома - бутирил-КоА, который окисляется с образованием двух молекул ацетил-КоА и воды, высвобождаемая энергия аккумулируется в 5 молекулах АТФ:



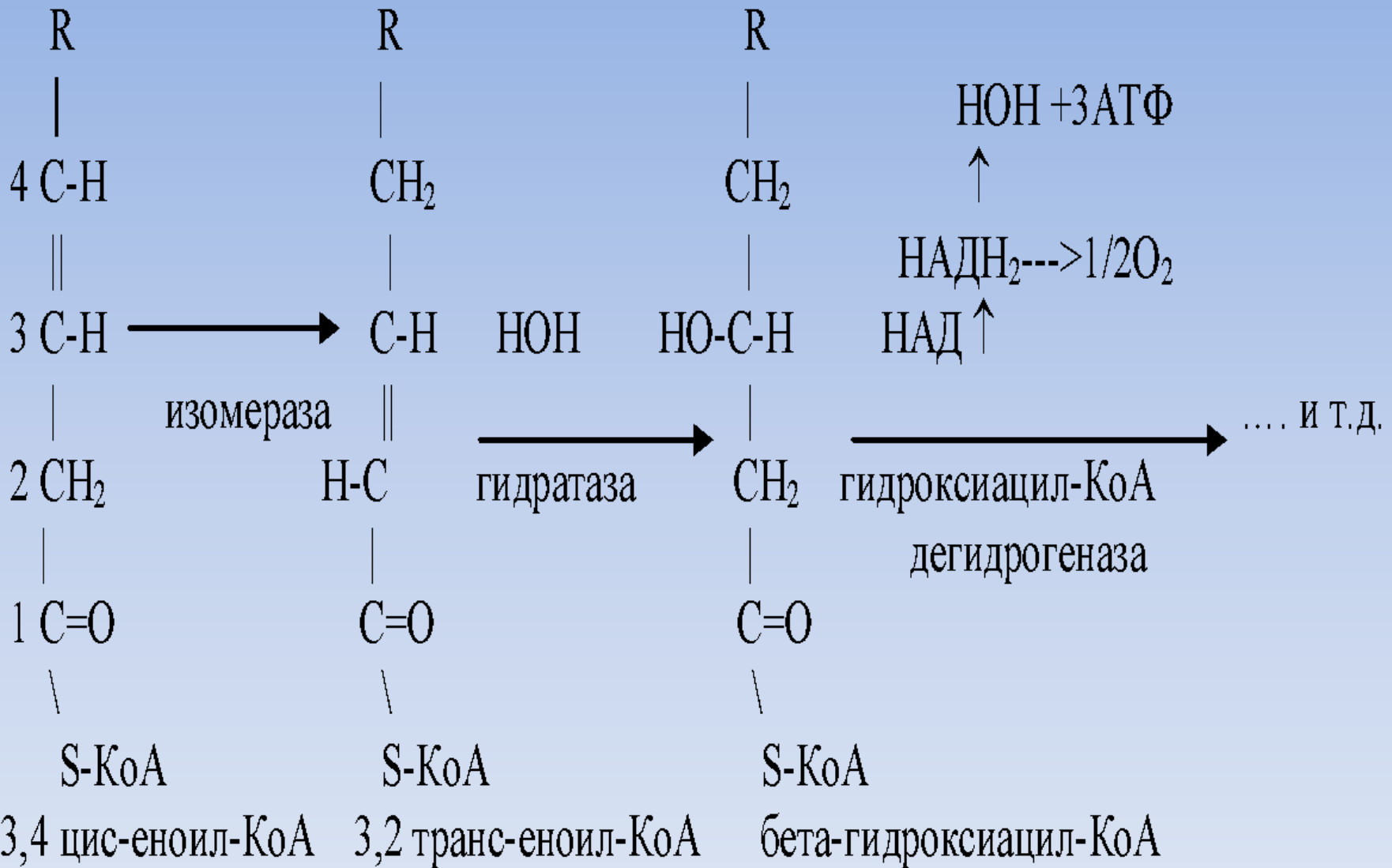
Биоэнергетика процесса бета-окисления

- Биоэнергетика процесса бета-окисления жирных кислот складывается из произведения числа циклов бета-окисления на число молекул АТФ синтезируемых в каждом цикле (5АТФ):
 - $(C_n/2 - 1) \cdot 5 = X \text{ (АТФ)}$
 - Например, при бета-окислении стеариновой кислоты ($C_n=18$) выход АТФ равен: $(18/2-1) \cdot 5 = 40 \text{ АТФ}$.
 - Выход энергии при полном окислении жирных кислот до углекислого газа и воды складывается из суммы энергии выделенной при бета-окислении $(C_n/2-1) \cdot 5$ и энергии высвобождаемой при окислении в цикле Кребса всех молекул ацетил-КоА, образовавшихся при бета-окислении данной жирной кислоты $(C_n/2) \cdot 12$:
 - $(C_n/2-1) \cdot 5 + (C_n/2) \cdot 12 = X \text{ АТФ}$
 - Например, при полном окислении стеариновой кислоты ($C_n=18$) выход АТФ равен:
 - $(18/2-1) \cdot 5 + (18/2) \cdot 12 = 40 + 108 = 148 \text{ АТФ}$.

Окисление ненасыщенных жирных кислот

- Природные ненасыщенные жирные кислоты имеют цис-конфигурацию, тогда как при окислении насыщенных жирных кислот образующийся еноил-КоА находится в транс-конфигурации.
- В этой связи, ненасыщенные жирные кислоты до места расположения двойной связи окисляются как насыщенные.
- Затем под воздействием 4,3-цис-2,3-транс-изомеразы двойная связь из положения 3-4 перемещается в положение 3-2 и приобретает транс-форму, а далее процесс идет обычным путем.

Химизм окисления ненасыщенных жирных кислот



Простагландины (эйкозаноиды) и их роль в регуляции метаболизма

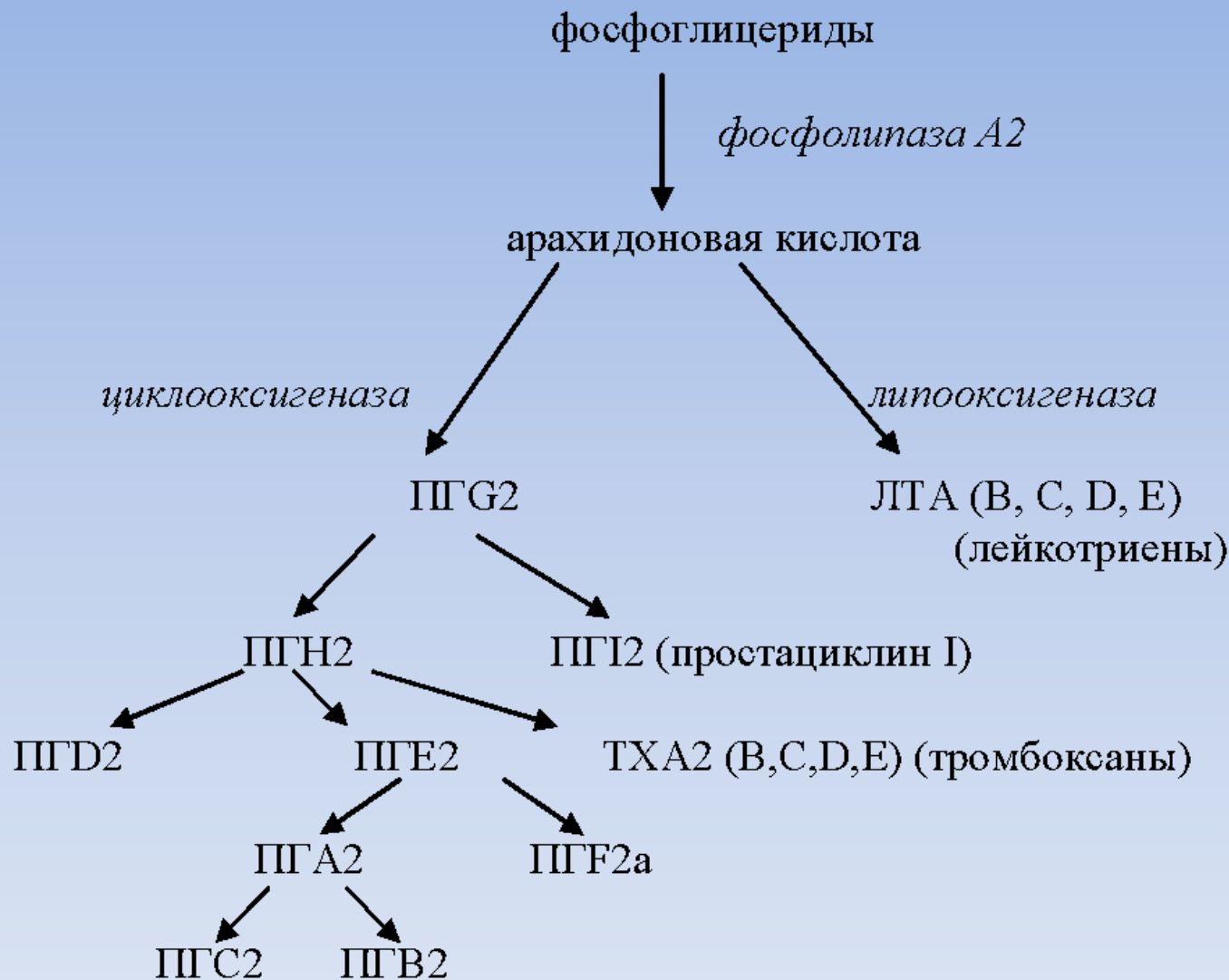


Рис.8.2. Схема синтеза простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов

Синтез простагландинов

- **Арахидоновая кислота** как источник простагландинов подвергается действию фермента **циклооксигеназы**, входящей в состав полиферментного комплекса - простагландинсинтетазы.
- **Циклооксигеназа** катализирует этот процесс только в **присутствии кислорода**.
- В результате образуются биологически активные промежуточные продукты - **эндопероксиды простагландинов**, называемые также простагландины G₂ и H₂ (**ПГG₂**, **ПГH₂**).
- В стенке сосудов из **эндопероксида типа ПГG₂** синтезируется **простациклин I** (ПГI₂) - сильнейший природный ингибитор агрегации тромбоцитов.

- В большинстве тканей из ПГН₂ синтезируются простагландины типа ПГЕ₂, ПГF_{2a}, **ПГА₂**, ПГD₂ и тромбоксаны. При изомеризации двойной связи в циклопентановом кольце **ПГА₂** образуются ПГС₂ и ПГВ₂.
- В лейкоцитах метаболизм арахидоновой кислоты идет по иному пути.
- С участием фермента **липооксигеназы** она превращается в нециклические ненасыщенные производные, которые получили название **лейкотриенов (ЛТ) типа А, В, С, D, Е (ЛТА, ЛТВ, ЛТС, ЛТD, ЛТЕ)**.

Биологическое действие простагландинов

- Повышая уровень цАМФ в эндокринных железах, простагландины стимулируют образование и секрецию гормонов (стероидных гормонов, иодтиронинов, инсулина, катехоламинов),
- в жировой ткани простагландины снижают уровень цАМФ и тормозят липолиз подобно инсулину.
- ПГF_{2a} регулируют сокращение гладкой мускулатуры мышц матки, бронхов и кишечника, действуя через цГМФ и ионы Ca.
- ПГD₂, ПГG₂, ПГH₂, ТХА₂ и лейкотриены (ЛТ) вызывают сокращение бронхов, ПГЕ - их расслабление.
- ПГF_{2a} и тромбоксан A₂ сужают кровеносные сосуды и повышают артериальное давление,

- **Простациклины** (ПГI2) и ПГЕ2 вызывают сосудорасширяющий эффект и падение давления, увеличивают мочевыведение и выведение с мочей натрия.
- **Простагландины** и особенно ПГF2a, усиливают сокращение матки, маточных труб и вызывают рассасывание желтого тела, тем самым, облегчая прерывание беременности, оказывают родостимулирующее действие.
- В этой связи простагландин ПГFa2 (динопрост, энзопрост F) используют в акушерстве для прерывания беременности и как родостимулирующее средство.
- ПГЕ тормозят секрецию желудочного сока, а ПГF2a - ее усиливают.

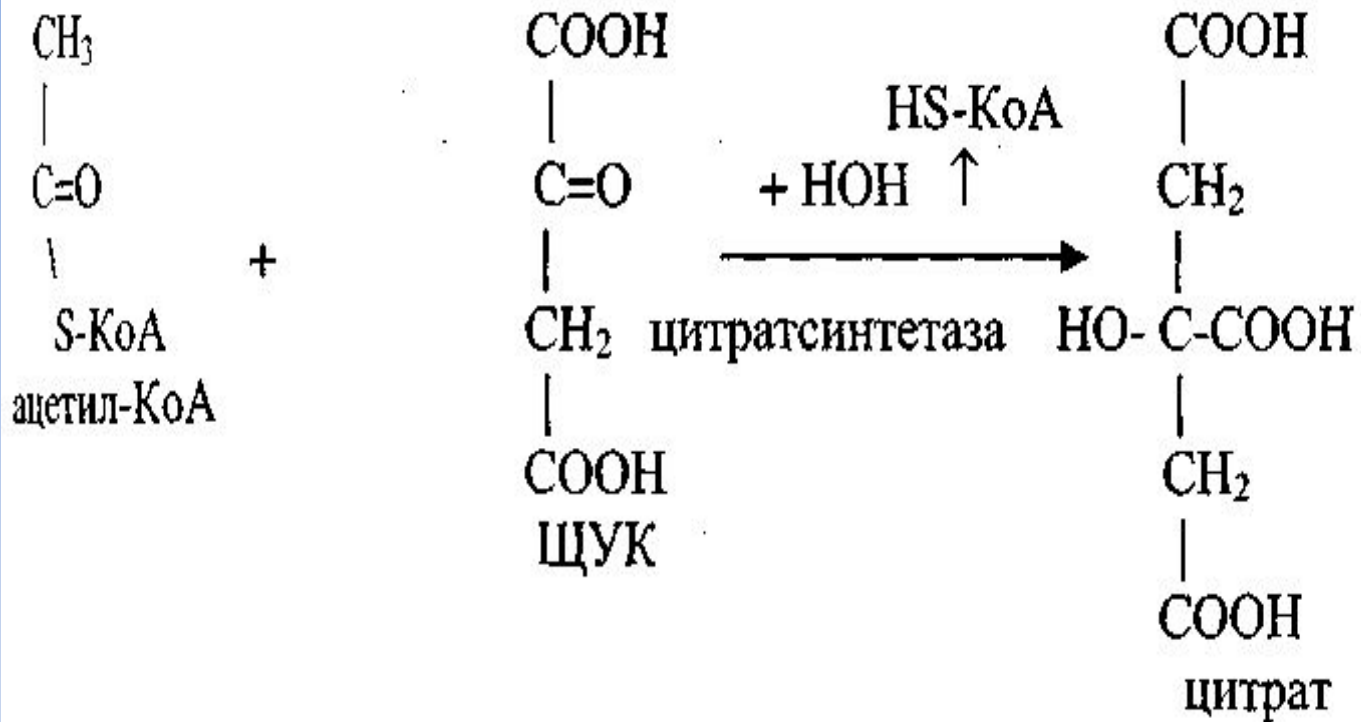
Биологические эффекты простагландинов

- Аллергическая и анафилактическая реакции организма связаны с ускоренным образованием в легочной ткани простагландинов (ПГG₂, ПГH₂) и тромбоксанов (ТХА₂) и смеси лейкотриенов (ЛТ).
- Аспирин, индометацин, диклофенак и др., ингибируя циклооксигеназу, препятствуют синтезу простагландинов.
- Глюкокортикоиды, блокируя фосфолипазу А₂, снижают образование простагландинов и оказывают противовоспалительный эффект.
- Простагландин Е₂ препятствует развитию язв желудка и кишечника. Поэтому препараты (особенно глюкокортикоиды, аспирин) подавляющие биосинтез простагландинов, могут вызвать образование язв и желудочно-кишечные кровотечения.

- **Простагландин E2** (динопростон, простин E2) применяют для купирования приступов спазма бронхов, гипертонии и язвенной болезни.
- **Простациклин (ПГI2)**, напротив, является сильнейшим природным ингибитором агрегации тромбоцитов и антитромбообразующим веществом.
- **Тромбоксан A2** способствует образованию тромбов в сосудах, так как вызывает слипание и агрегацию тромбоцитов.
- Антитромбический эффект аспирина и индометацина объясняется тем, что они тормозят образование тромбоксана и препятствуют агрегации тромбоцитов.

Биосинтез жирных кислот

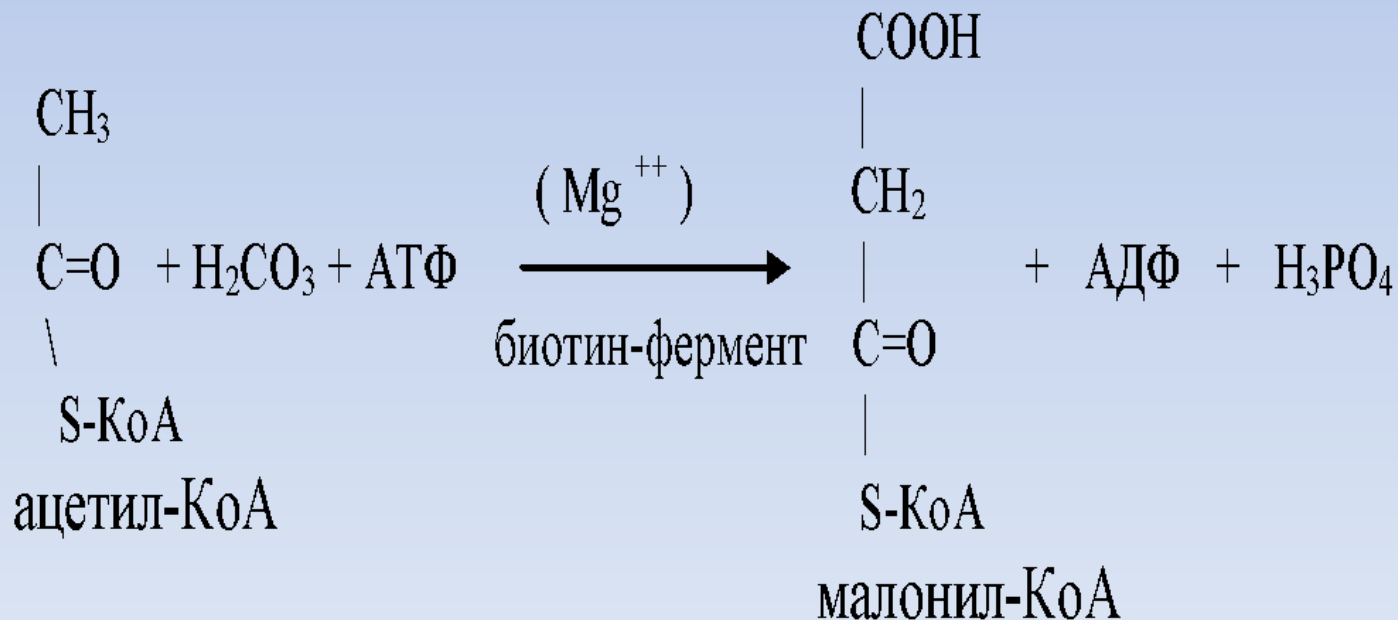
- Источником для синтеза жирных кислот служит малонил-КоА, образующийся из ацетил-КоА.
- Ацетил-КоА доставляется к месту синтеза жирных кислот из митохондрий, где он образуется при бета-окислении жирных кислот.
- Доставка ацетил-КоА из митохондрий в цитозоль осуществляется либо карнитиновым челночным механизмом, либо с помощью цитрата.
- В митохондриях из ацетил-КоА и щавелевоуксусной кислоты (ЩУК) синтезируется цитрат, который при участии специфической транслоказы митохондриальной мембраны доставляется в цитозоль.

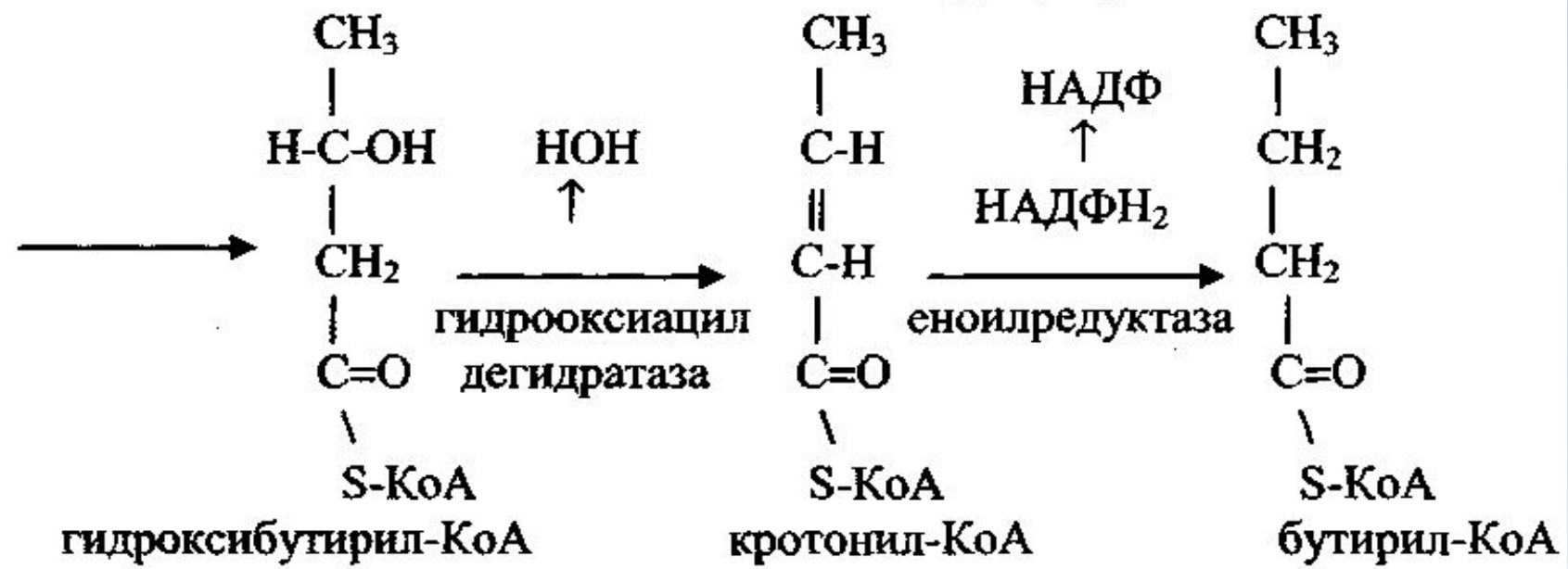
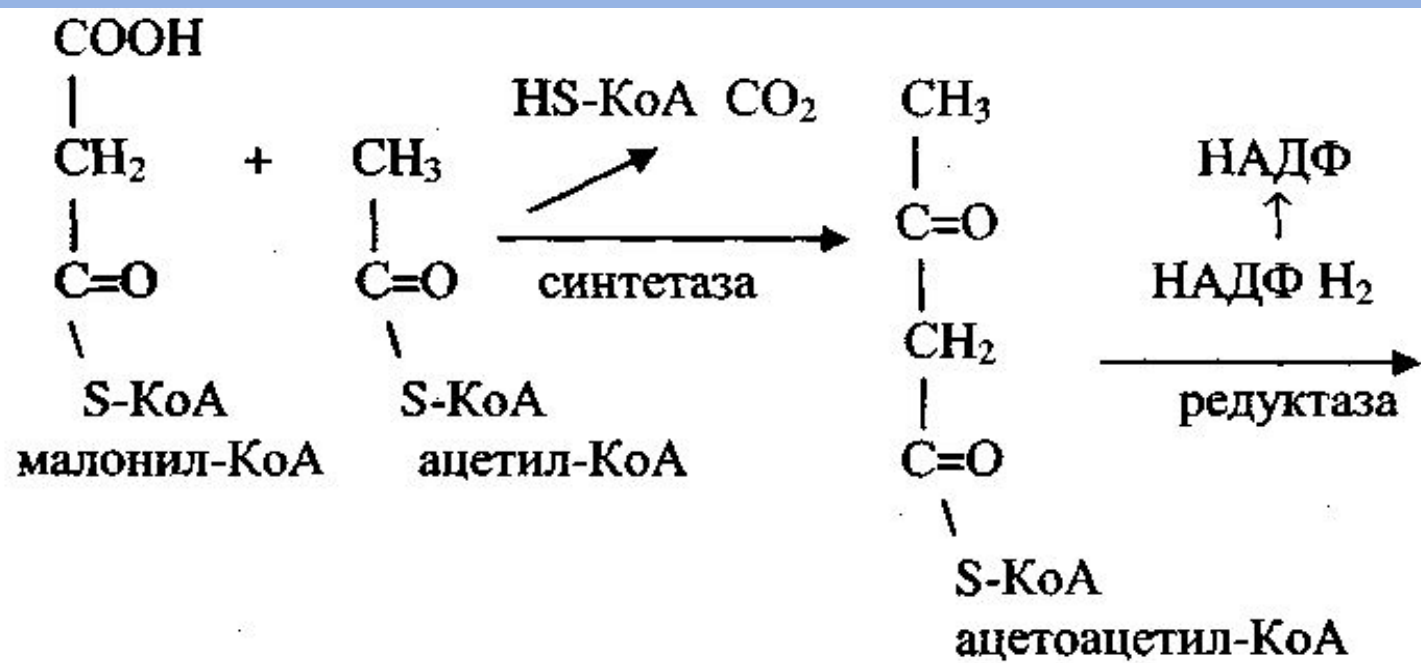


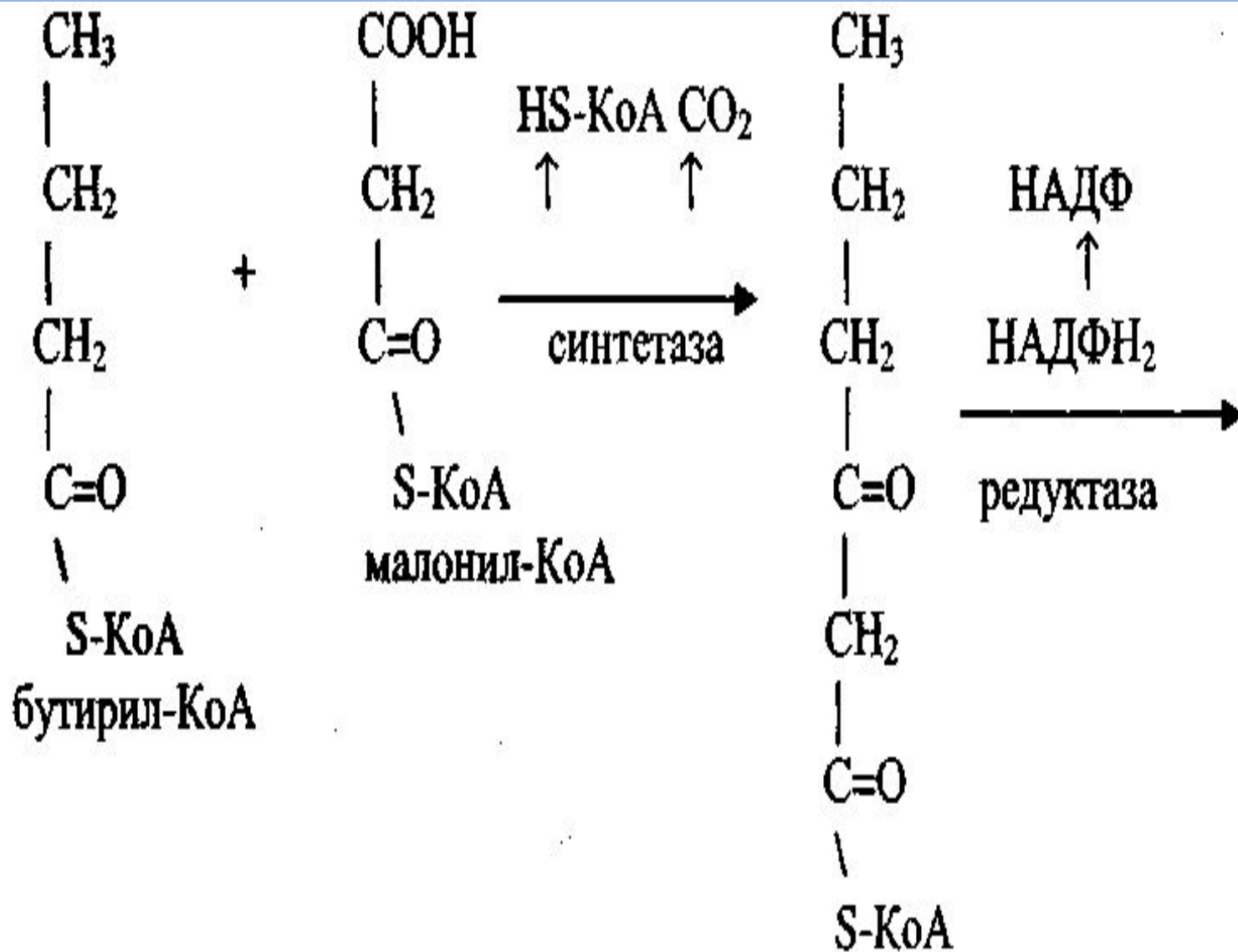
Синтез малонил КоА

В цитозоле цитрат под воздействием цитозольной цитратлиазы разрушается и вновь образуется ацетил-КоА.

Далее, при участии биотин-содержащего фермента (ацетил-КоА - карбоксилаза) в эндоплазматическом ретикулуме из ацетил-КоА и угольной кислоты синтезируется малонил-КоА:





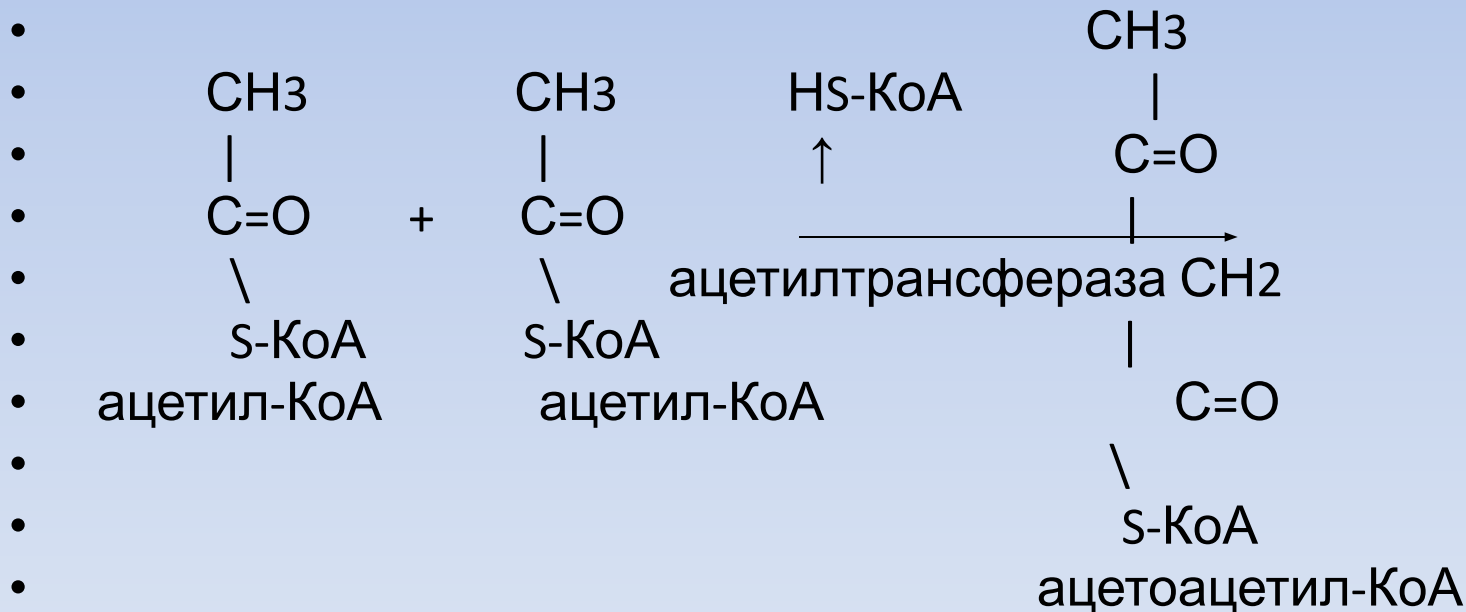


Синтез пальмитиновой кислоты

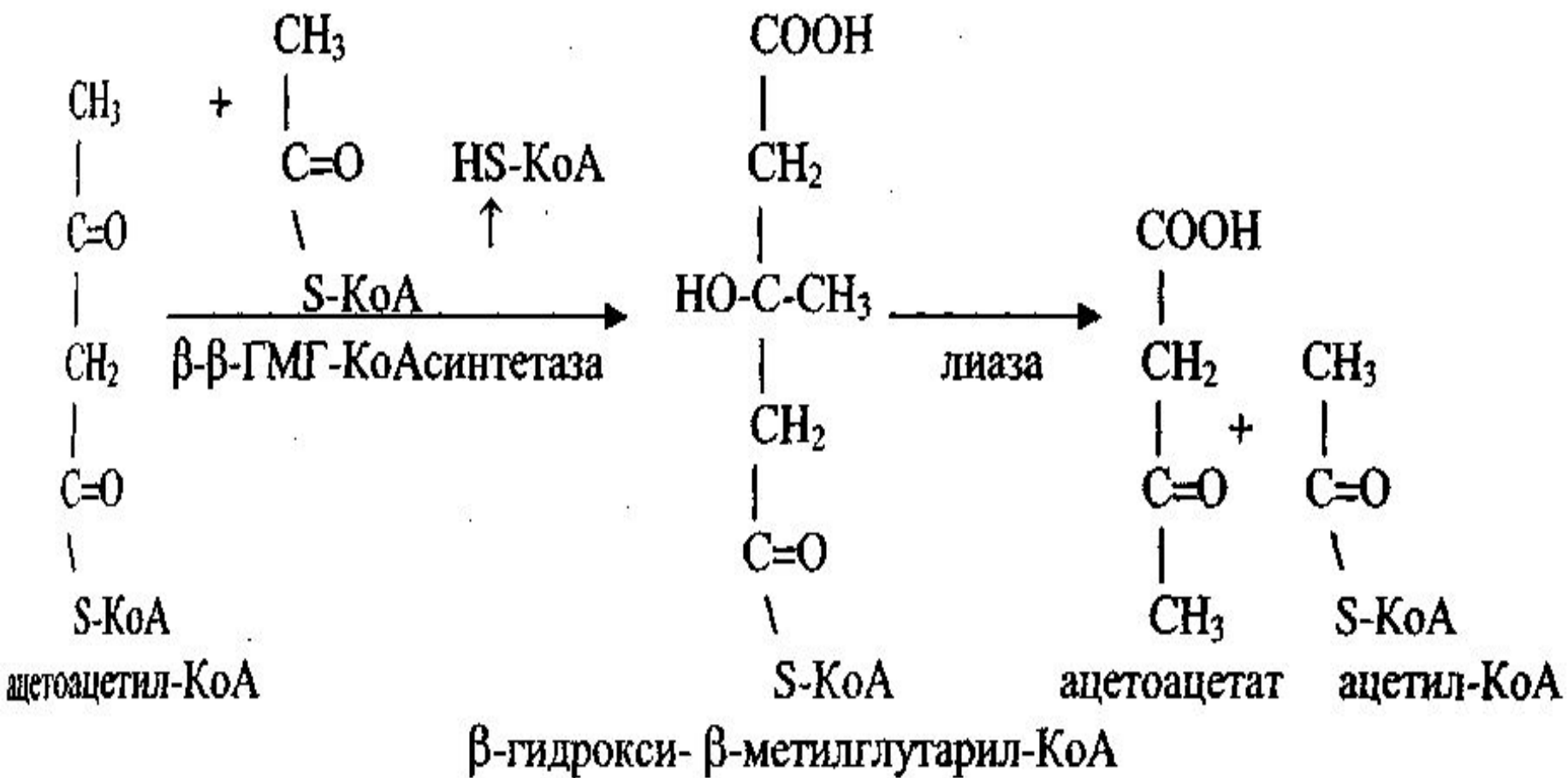
- Для синтеза пальмитиновой кислоты нужно семь таких циклов, соответственно требуется семь остатков малонила и один ацетил.
- Синтезированная пальмитиновая кислота соединяется с КоА и образуется пальмитоил-КоА.
- Синтез жирных кислот с числом углеродных атомов больше чем у пальмитиновой кислоты может идти в митохондриях и в цитозоле.
- В митохондриях для этих целей к пальмитоил-КоА присоединяется ацетил-КоА при участии соответствующих ферментов, а в цитозоле используется малонил-КоА.

Синтез кетоновых тел

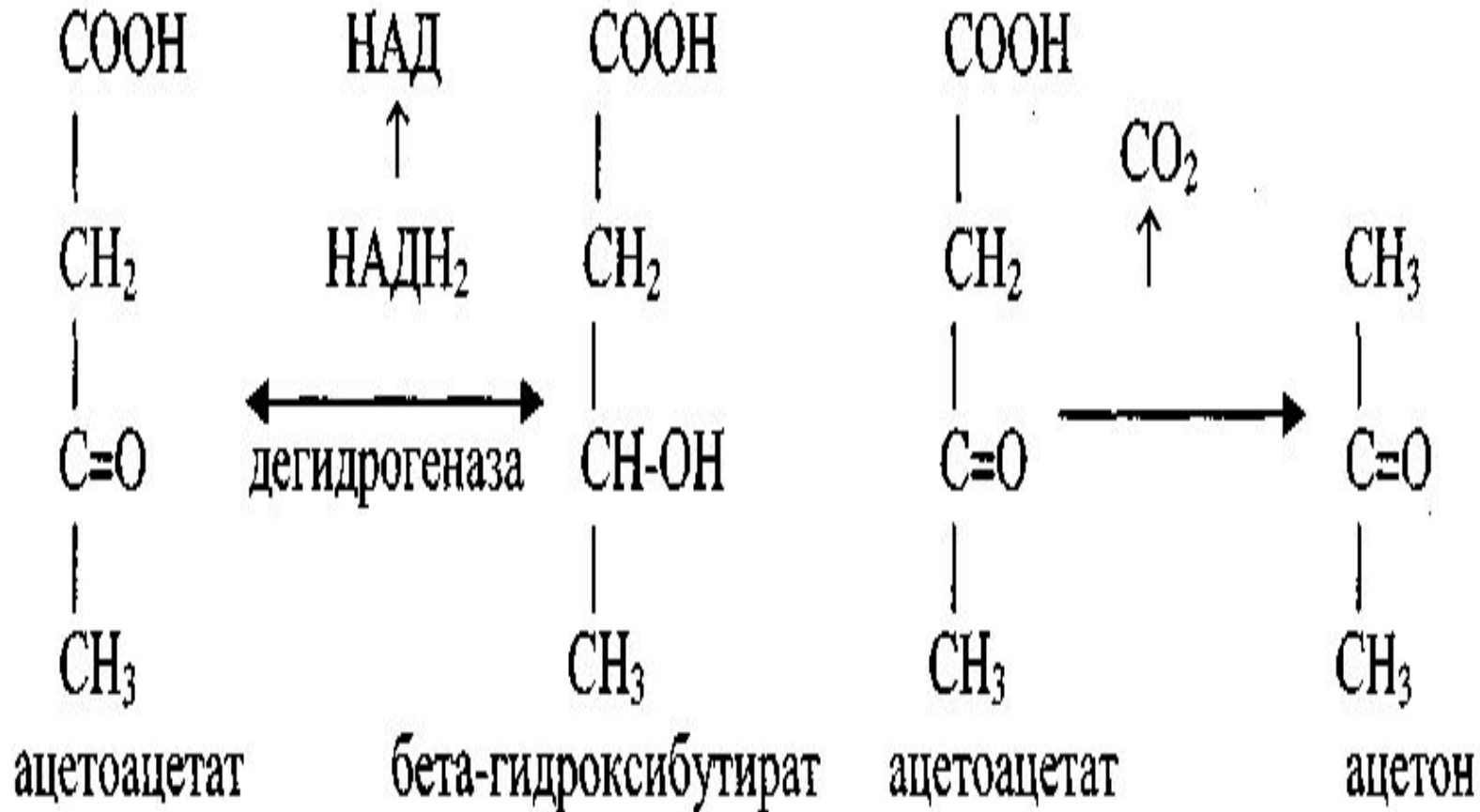
- По мере накопления жирных кислот, ацетил-КоА расходуется для синтеза кетоновых тел.
- К кетоновым телам относятся ацетоацетат и бета-гидроксибутират (ацетоуксусная и бета-оксимасляная кислоты).
- Синтез кетоновых тел имеет место только в печени, в других органах он не идет.
- Синтез кетоновых тел начинается с образования ацетоацетил-КоА из двух молекул ацетил-КоА при участии ацетил-КоА-ацетилтрансферазы:



Далее под воздействием β -гидрокси β -метил глутарил КоА синтетазы при использовании еще одной молекулы ацетил-КоА образуется β -гидрокси β -метилглутарил КоА, который лиазой разрушается с образованием ацетоацетата - одного из кетоновых тел

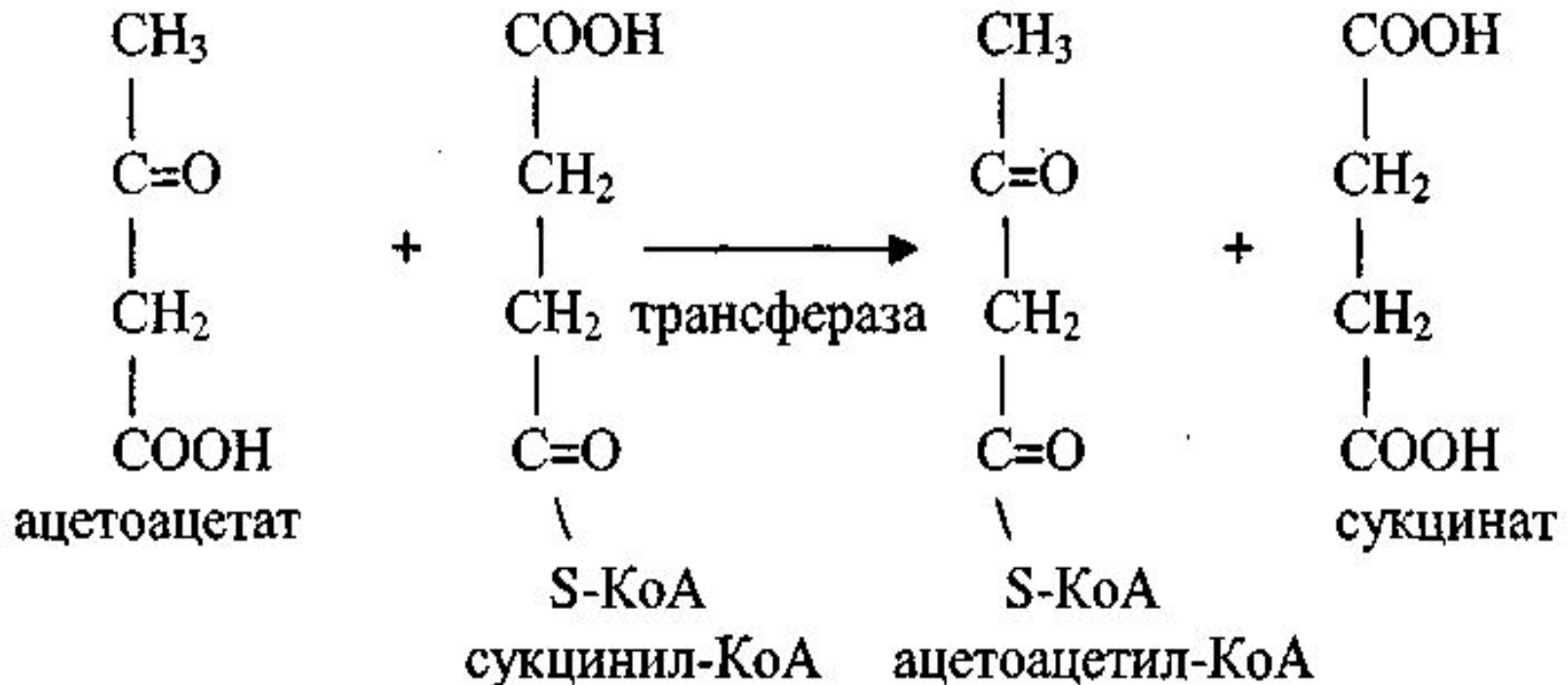


Восстановление ацетоацетата приводит к образованию второго кетонного тела *β-гидроксибутирата*. В случае избытка ацетоацетата в тканях возможно спонтанное декарбоксилирование ацетоацета и образование *ацетона*



Использование кетоновых тел

- В сердечной мышце ацетоацетат обменивается с сукцинил-КоА на HS-КоА и, образуя ацетоацетил-КоА и сукцинат, включаются в общие пути катаболизма как непосредственные источники энергии



В норме в крови уровень кетоновых тел 0,1-0,6 ммоль/л.

- Повышение их уровня (гиперкетонемия) наблюдается при сахарном диабете и при длительном голодании (2 и 3 фазы голода), когда имеет место усиленный процесс окисления жирных кислот.
- Появление кетоновых тел в моче называется кетонурия. Глубокая кетонемия приводят к метаболическому ацидозу.

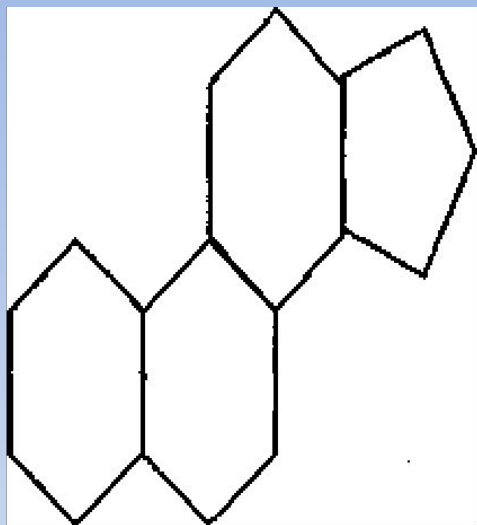
Тема №7: Обмен липидов.

Цель: Дать представление о катаболических и анаболических путях превращение липоидов и их биологической роли

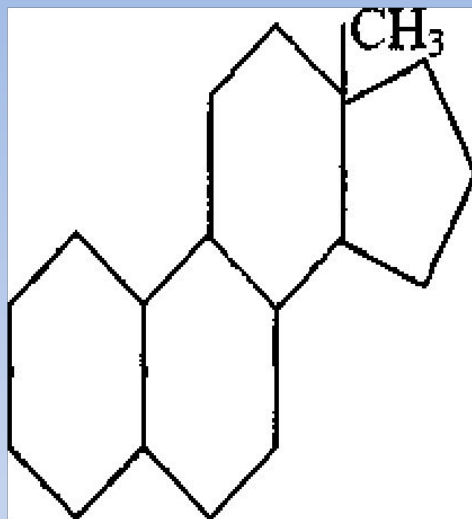
- **Основные вопросы лекции:**
- 1.Обмен стероидов. Представление о биосинтезе холестерина, регуляция этого процесса. Включение холестерина в ЛПОНП.
- 2.Синтез желчных кислот. Выведение холестерина и желчных кислот из организма.
- 3.Гиперхолестеринемия, причины ее возникновения. Внутрисосудистый липолиз.
- 4.Биохимия атеросклероза. Механизм развития желчнокаменной болезни.
- 5.Представление о биосинтезе и катаболизме фосфолипидов и гликолипидов.
- 6.Понятие о сфинголипидозах.

Биосинтез холестерина

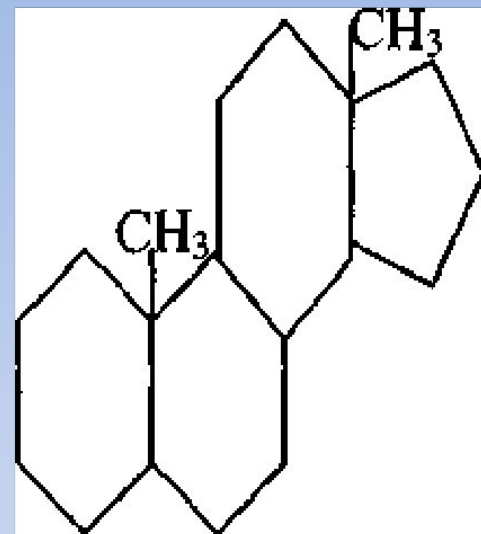
- К стероидам относятся углеводороды производные циклопентан-пергидро-фенантрена, метилированные в положении 13 (эстран) или в положениях 10 и 13 (андростан)
- Многие стероиды имеют в положении 17 боковую цепь.
- По строению этой боковой цепи различают четыре группы стероидов:
 - - стерины (холестерин) - восьмиуглеродная боковая цепь,
 - - желчные кислоты - пятиуглеродная боковая цепь,
 - - кортикостероиды и прогестерон - двууглеродная цепь,
 - - эстрогены и андрогены - в положении 17 цепи нет



циклопентан-
пергидрофенантрен

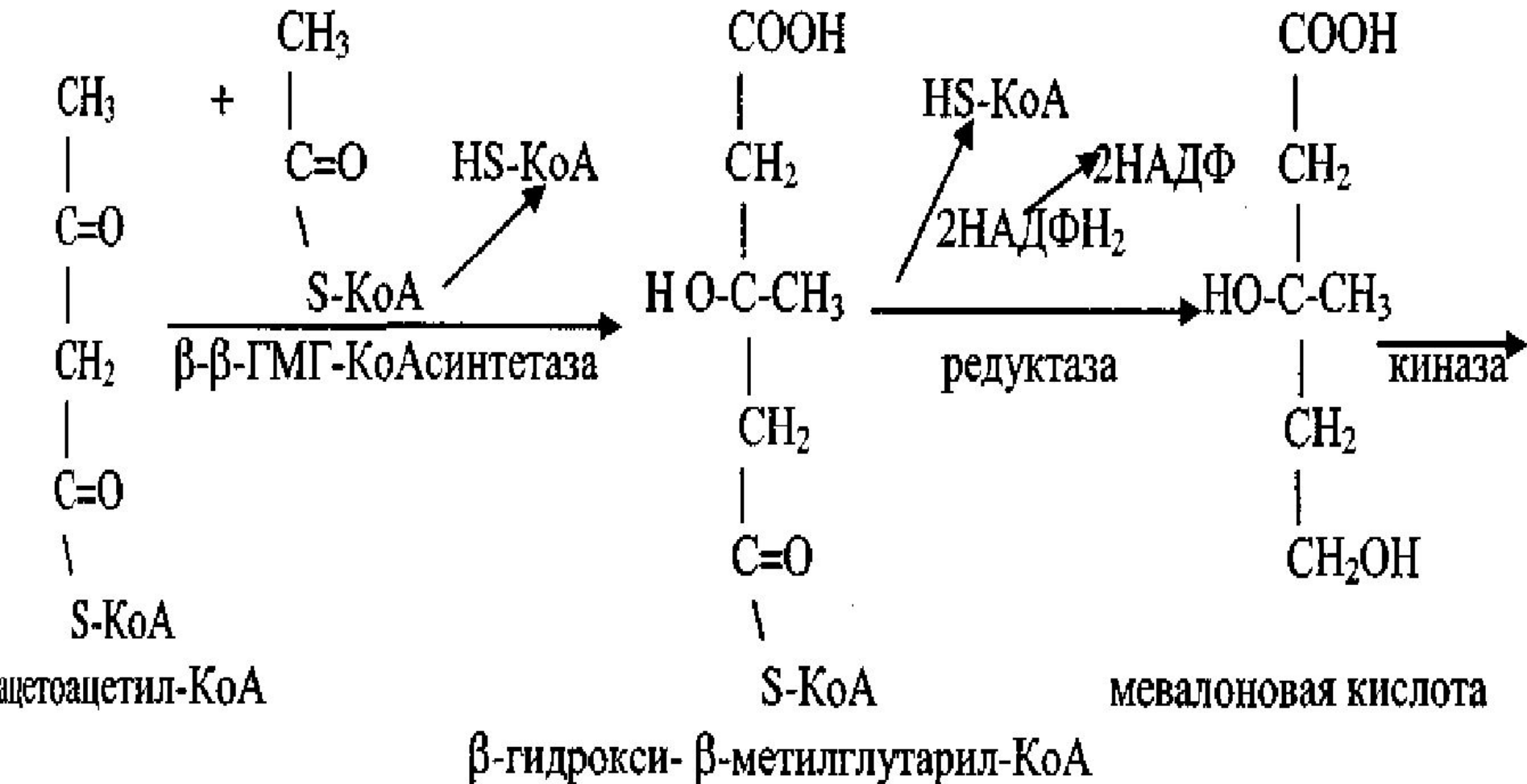


эстран

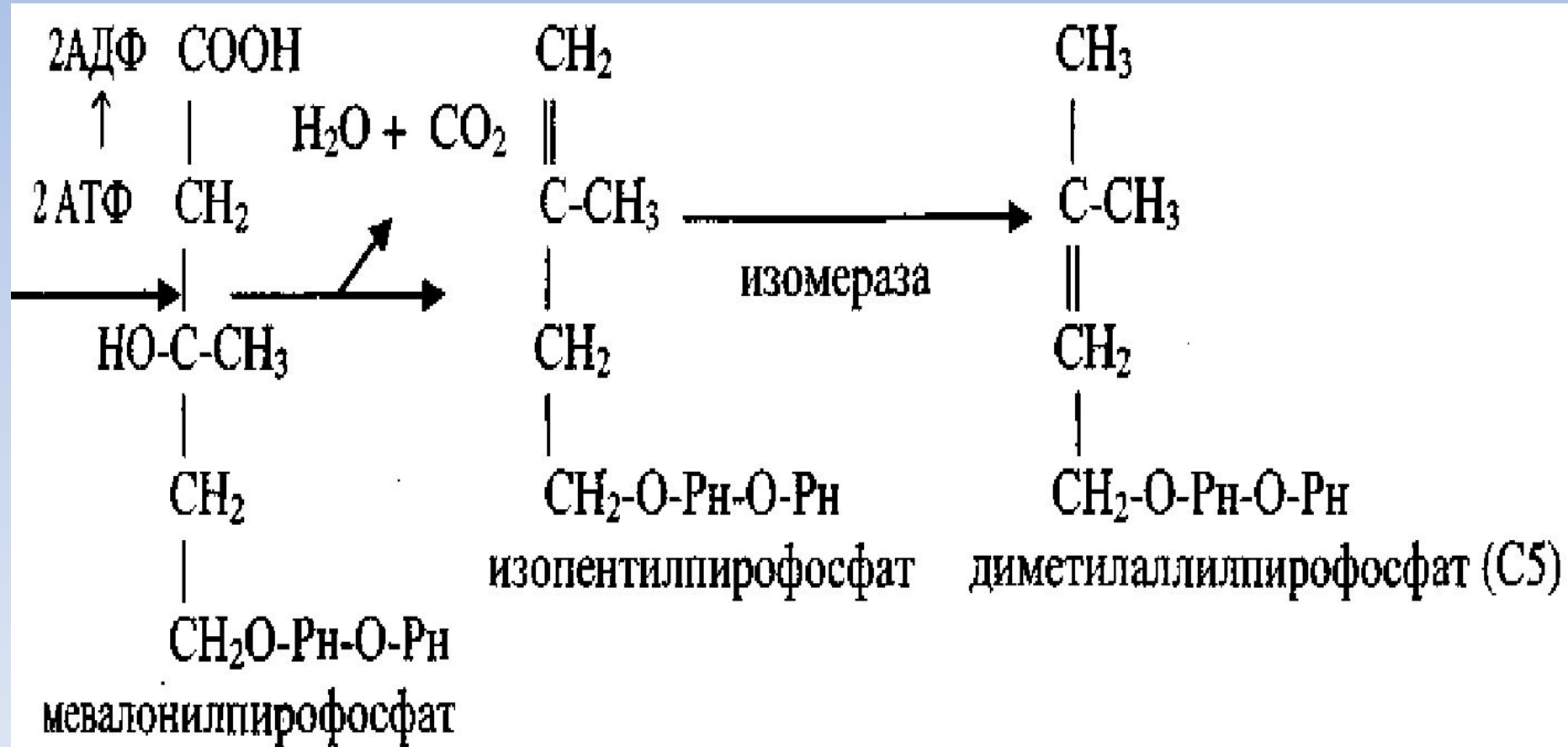


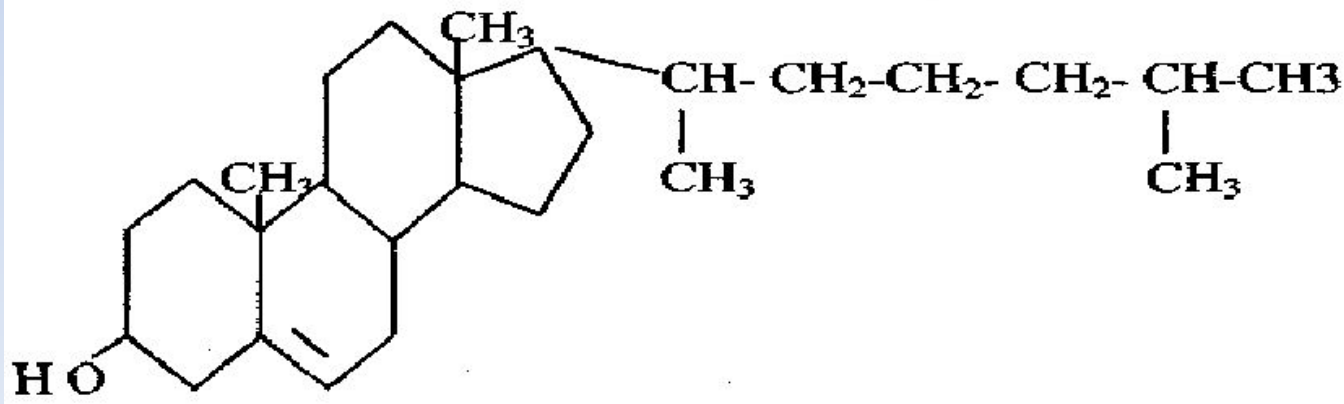
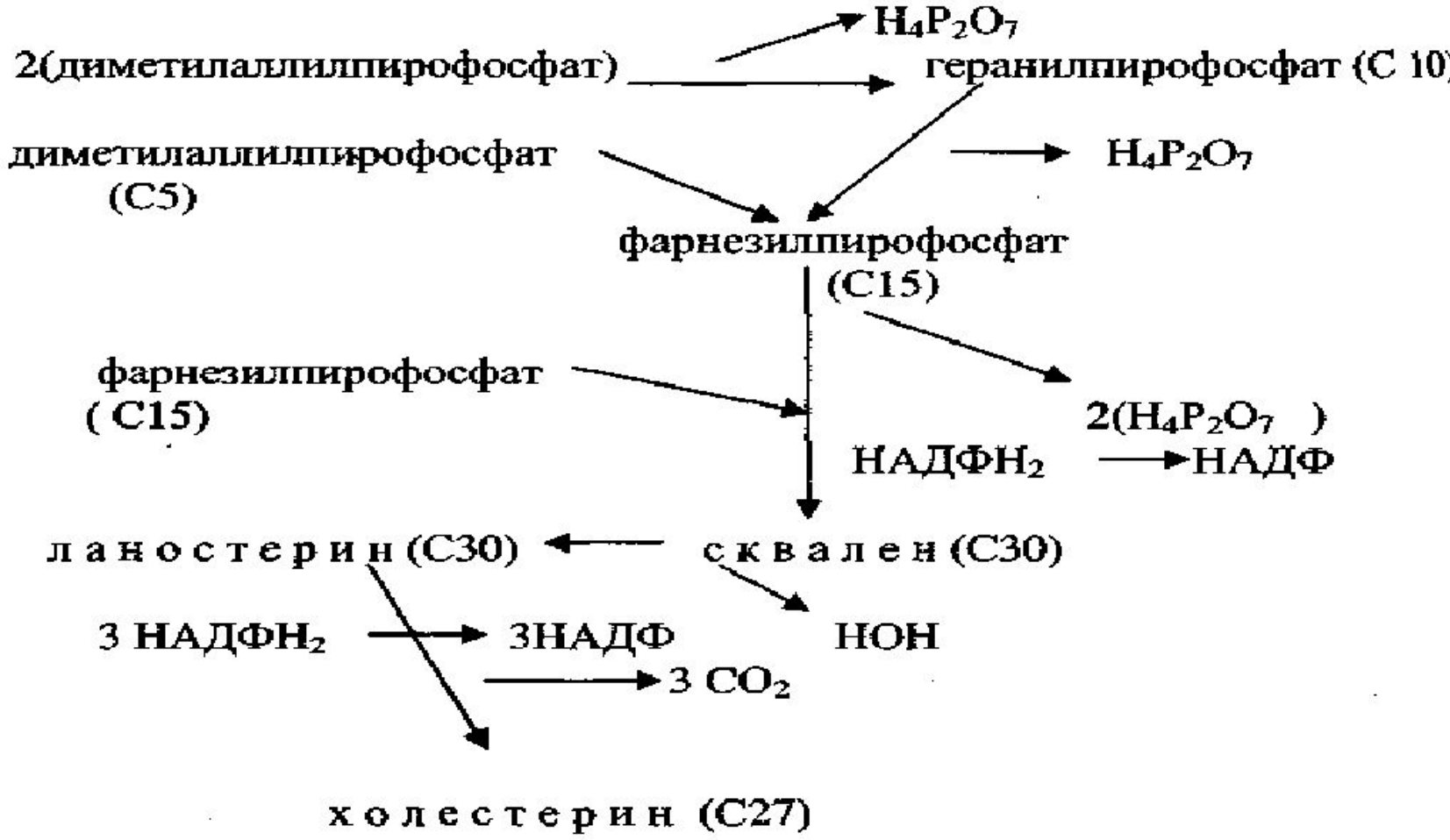
андростан

Главным источником для синтеза холестерина является ацетил-КоА, и до стадии образования β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) синтез идет тем же механизмом, что и синтез кетоновых тел



Под воздействием **мевалонаткиназы** с использованием двух молекул АТФ образуется мевалонилпирофосфат, при декарбоксилировании которого образуется **изопентилпирофосфат** и далее **диметилаллилпирофосфат**:

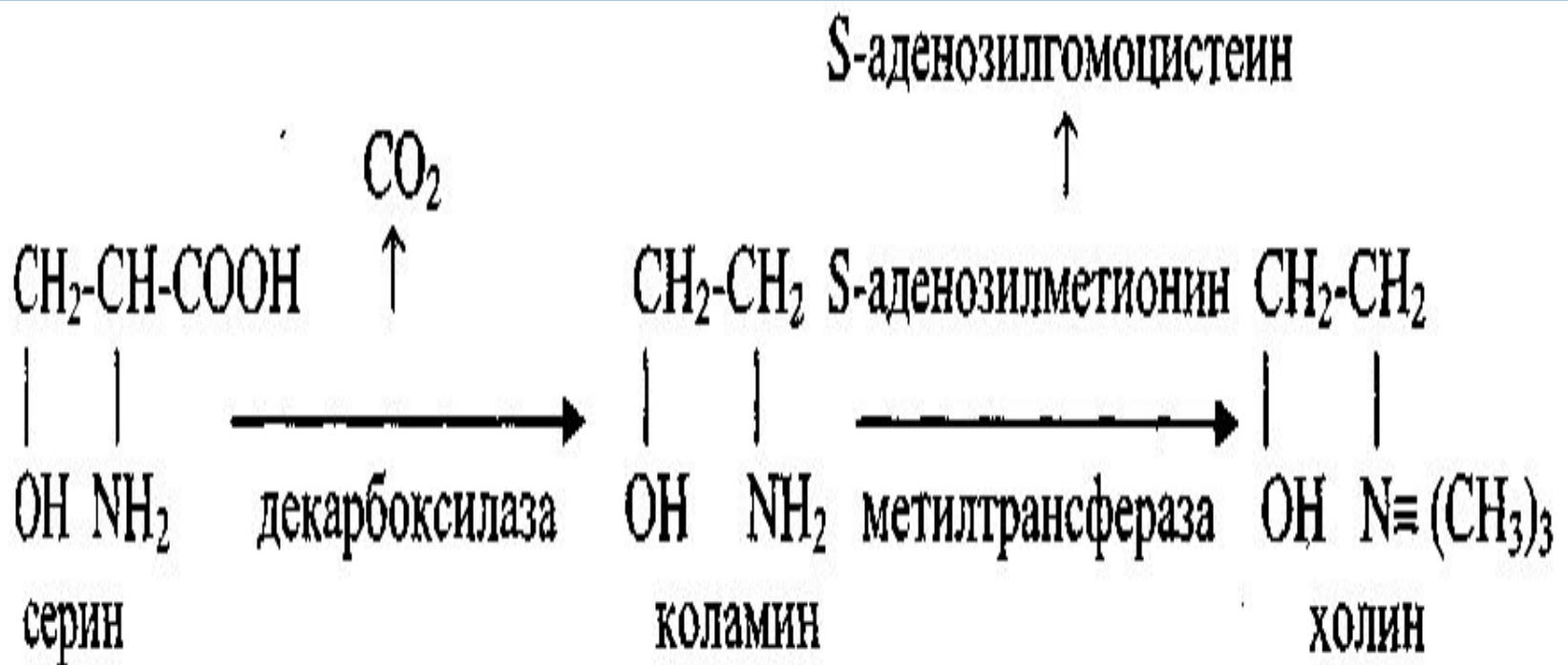




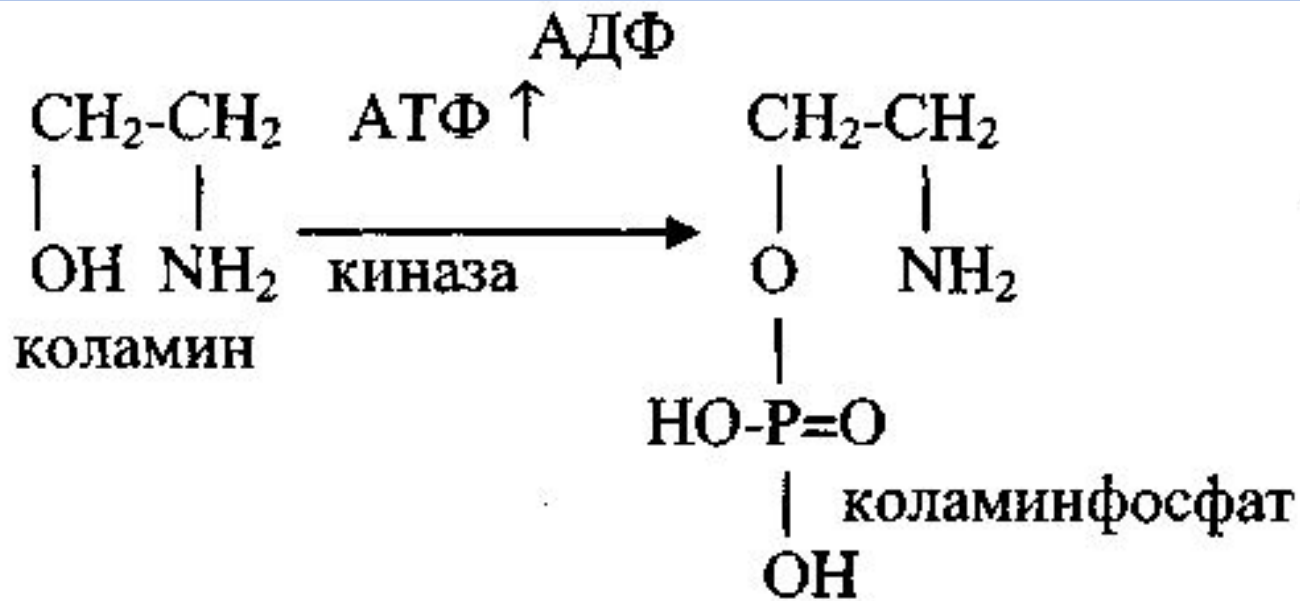
Синтез фосфолипидов и гликолипидов

- Для синтеза фосфолипидов и гликолипидов - главных структурных компонентов мембран клетки, кроме типичных компонентов липидов (глицерофосфат и жирные кислоты) необходимы **сфингозин, холин или коламин, сиаловые кислоты и другие производные углеводов**
- *Коламин и холин синтезируются из аминокислоты серин.*

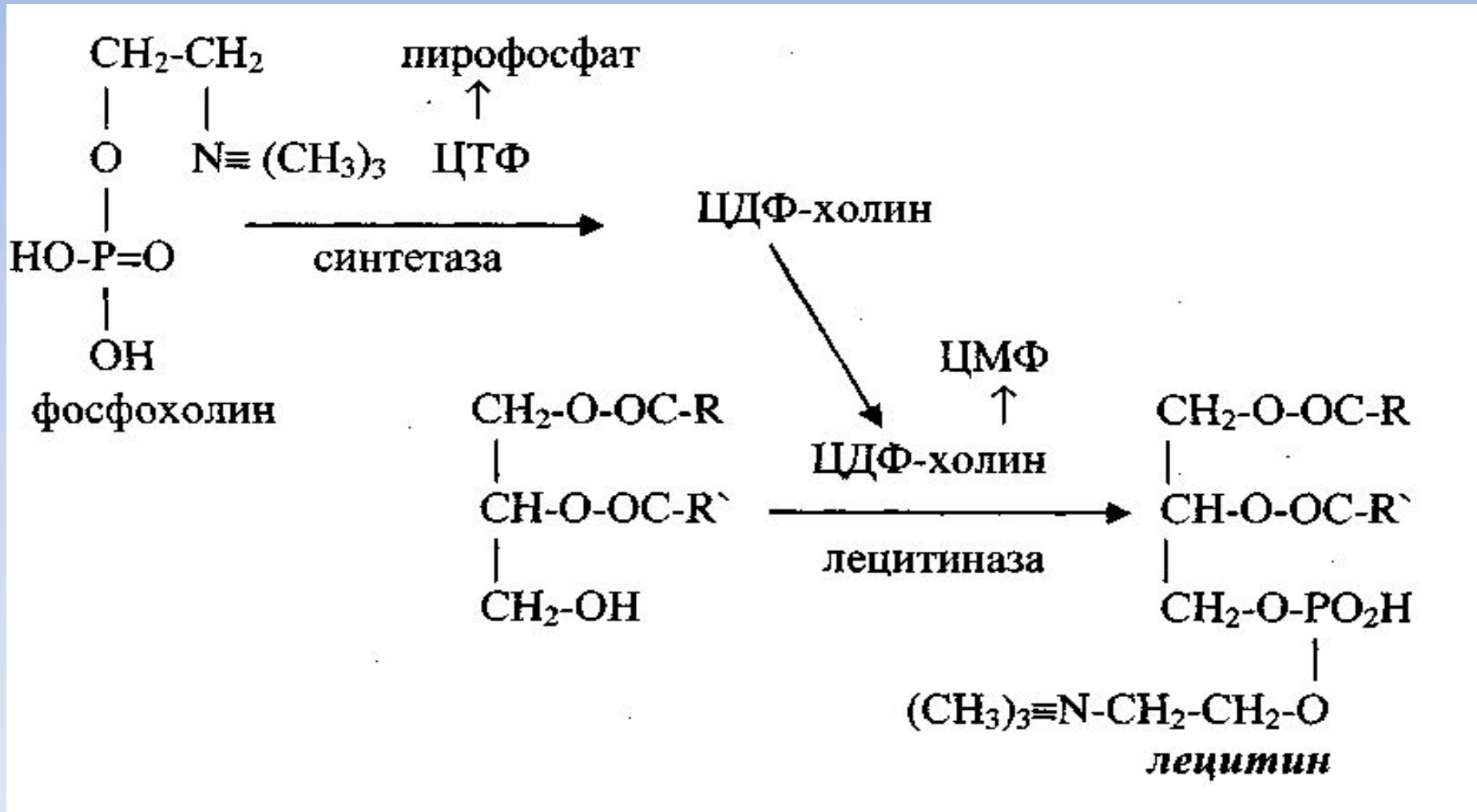
Донатором метильных групп при синтезе холина служит метионин, присутствующий в клетках в форме S-аденозилметионина:



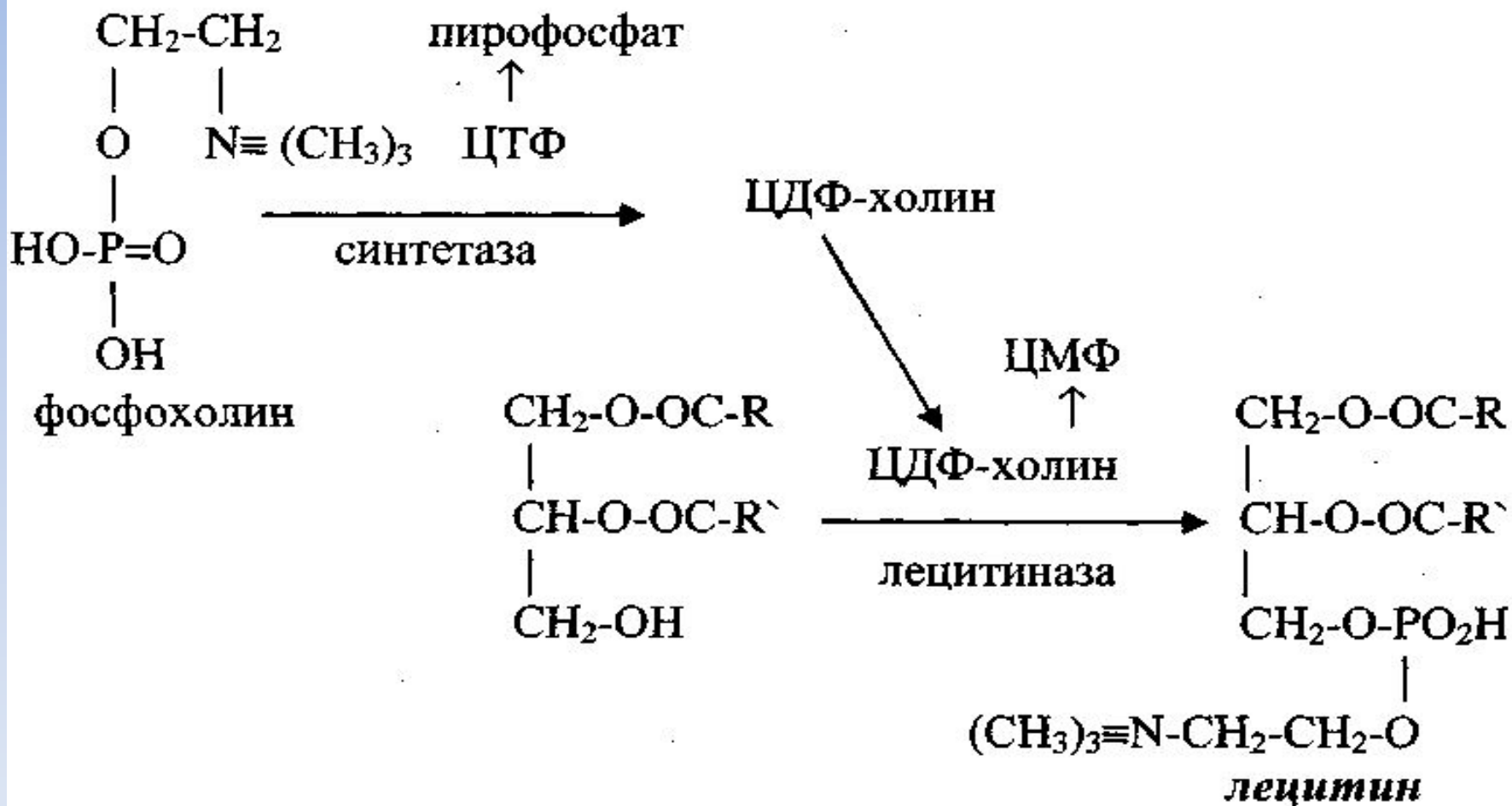
Коламин под воздействием коламин фосфокиназы активизируется образуя коламин фосфат



Аналогично образуется фосфохолин, который необходим для синтеза лецитинов и др.

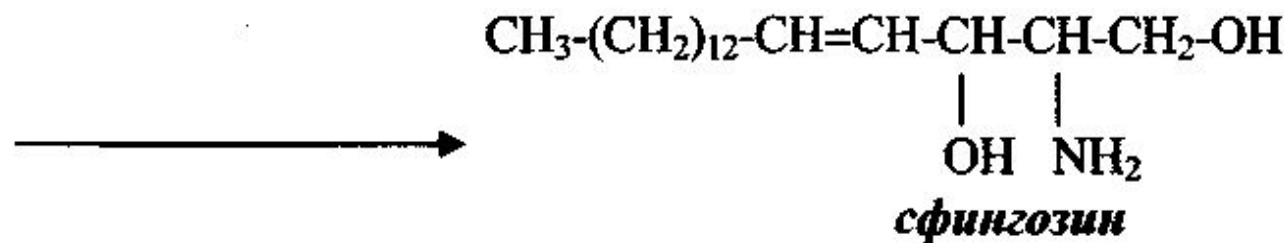
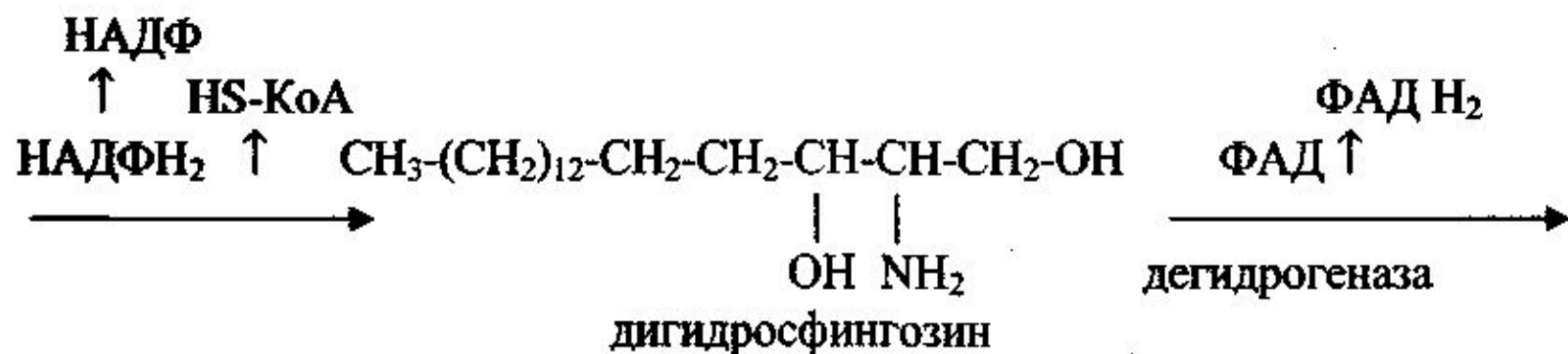
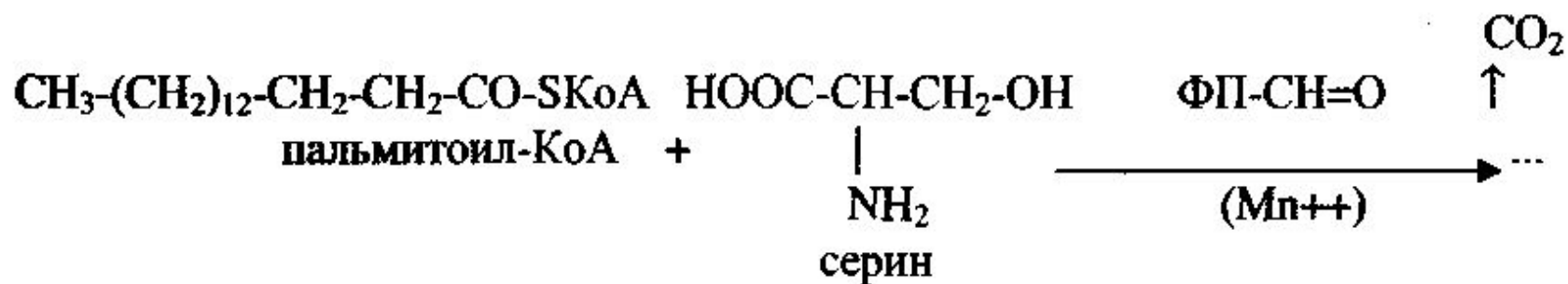


Аналогично образуется фосфохолин и далее его активная транспортная форма ЦДФ-холин, который лецитиназой присоединяется к диглицериду образуя лецитин:

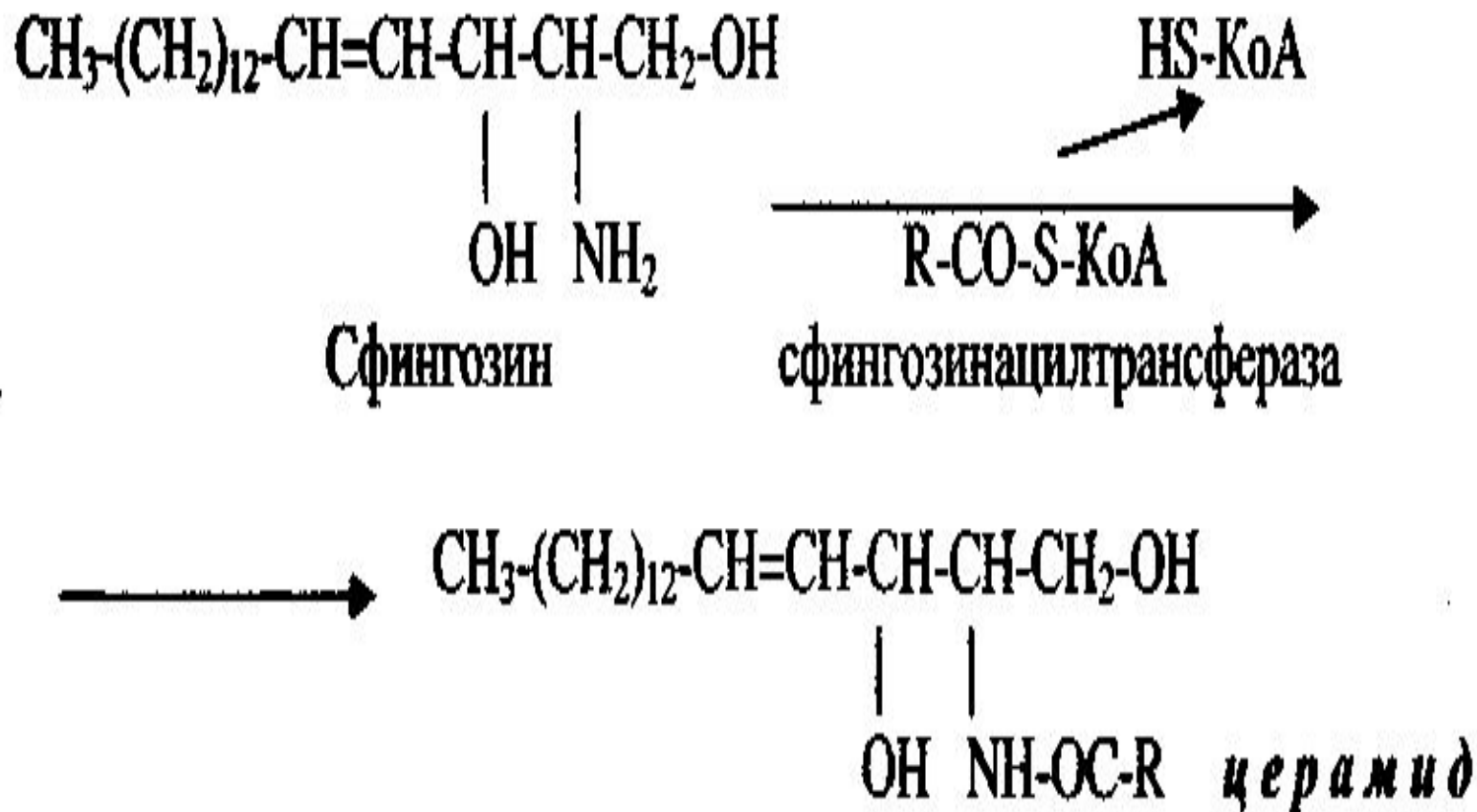


Синтез гликолипидов

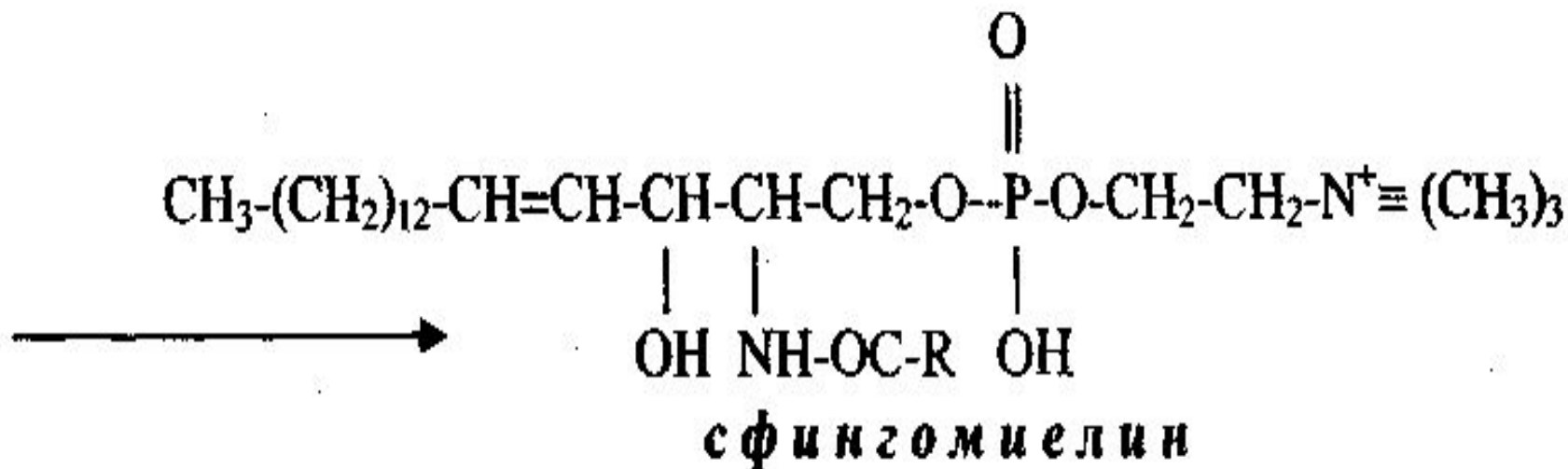
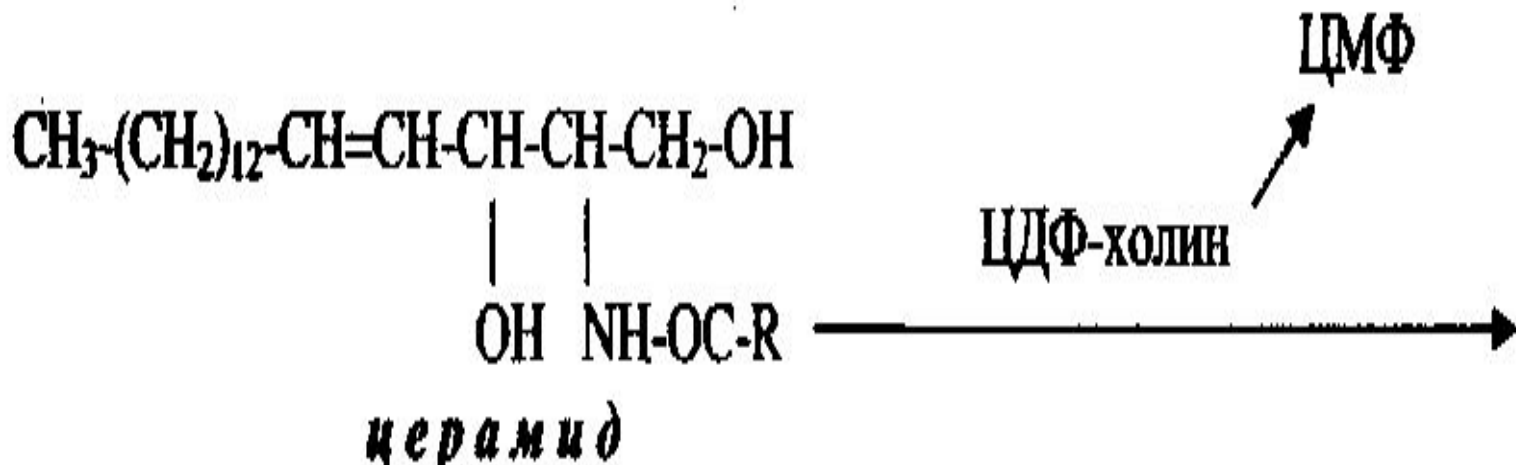
- Синтез гликолипидов идет на мембранах эндоплазматического ретикулума,
- Образовавшиеся гликолипиды размещаются на поверхности мембраны, выстилающей цистерны эндоплазматического ретикулума.
- Отсюда они транспортируются в аппарат Гольджи и, включаясь в состав наружной поверхности плазматической мембраны, выходят из клетки.
- Синтез *сфингозина*, главного структурного компонента сфингофосфатидов и гликолипидов, также в основном идет в печени.
- Источником служит аминокислота серин и пальмитоил-КоА



Под воздействием фермента сфингозин-ацилтрансферазы к сфингозину пептидной связью присоединяется жирная кислота образуется церамид:



Далее к керамиду присоединяется фосфохолин образуется сфингозинфосфатид **сфингомиелин**:



Синтез гликолипидов

- Синтез гликолипидов также происходит с использованием церамидов.
- При синтезе цереброзидов к церамиду присоединяются гликозидной связью моносахариды (глюкоза или галактоза) доставляемые в виде УДФ-глюкозы или УДФ-галактозы:
 - *церамид + УДФ-глюкоза* ————— *цереброзид + УДФ*

Церебросиды могут синтезироваться по альтернативаному пути.

- Вначале образуется производное сфингозина и галактозы называемое ПСИХОЗИН:

сфингозин + УДФ-галактоза — психозин + УДФ

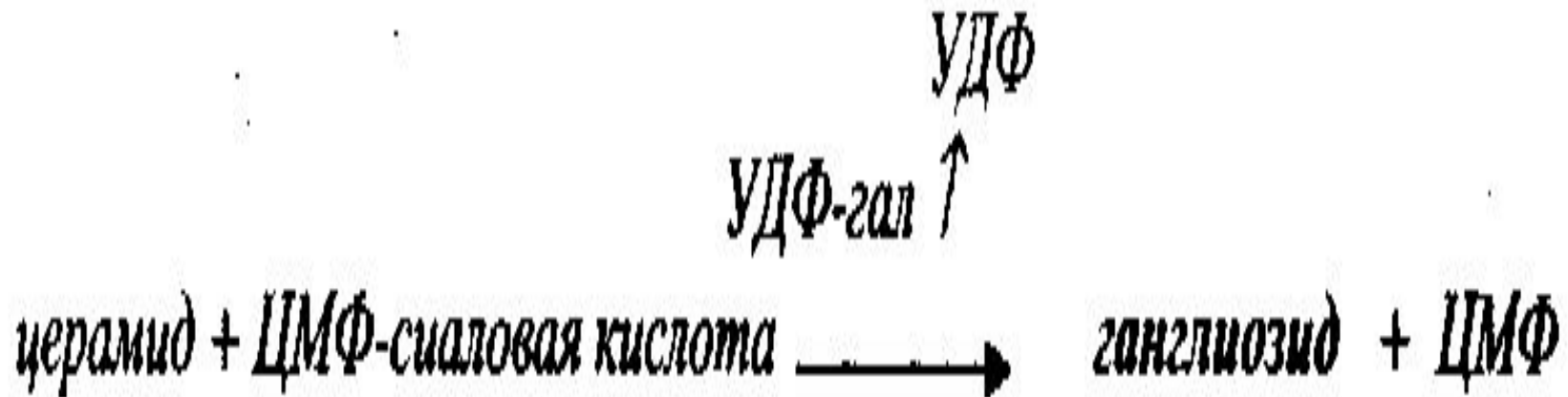
- Затем психозин ацетируется какой-либо жирной кислотой и образуется церебросид:

психозин + R-CO-S-CoA — церебросид + HS-CoA

Синтез ганглиозидов

- *Ганглиозиды* - гликолипиды мембран нейронов синтезируются либо
- из церамидов, к которым последовательно присоединяются остатки галактозы, глюкозы и обязательно сиаловые кислоты,
- либо - из психозина.

Сиаловые кислоты подготавливаются для реакций синтеза ганглиозидов путем образования ЦМФ-сиаловая кислота, которая присоединяется к керамиду. Одновременно присоединяется галактоза, доставляемая в составе УДФ-галактозы, образуется ганглиозид



Катаболизм гликолипидов - *сфинголипидозы*

- Катаболизм гликолипидов обеспечивается группой специфических ферментов находящихся в лизосомах. Это сфингомиелиназа, бета-глюктозидаза, бета-галактозилгидролаза, альфа-галактозидаза, гексозамидиназа А и В и другие.
- Существует около десятка специфических лизосомных болезней накопления - *сфинголипидозов (гликолипидозов)*.
- Одним из сфинголипидозов является болезнь **Гоше (Gaucher)**, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу.
- При этом заболевании происходит накопление в клетках печени селезенки, легких и др. глюкозилцерамида (церебросида) вследствие повреждения фермента бета-глюкозидазы, разрушающего этот гликолипид на глюкозу и церамид.
- **Это приводит к увеличению печени и селезенки в 4-5 раз по сравнению с нормой. Развивается анемия, задерживается умственное развитие, нередко явления геморрагического диатеза, остеопороз.**
- **В связи с инфильтрацией легких клетками Гоше появляются признаки дыхательной недостаточности. Рентгенологические изменения в легких напоминают милиарный туберкулез. Прогноз не благоприятен.**

Гликолипидозы

- При **болезни Фабри (Fabri)** имеет место дефект сцепленного с X-хромосомой гена, транскрибирующего синтез фермента альфа-галактозидазы. В результате в тканях накапливается триглицозилцерамид. Клиника болезни Фабри напоминает болезнь Гоше.
- **Сфинголипидоз Тей-Сакса** (амавротический идиотизм, болезнь Tay-Sachs). Это заболевание сопровождается перерождением сетчатой субстанции мозга, демиелинизацией нервных волокон, слепотой, слабоумием, параличом. Заболевание связано с отсутствием фермента гексозамидиназы А, обеспечивающий катаболизм ганглиозидов типа GM2, которые накапливаются в первую очередь в ганглиях и глиальных клетках мозга.
- При **болезни Нимана-Пика (Niemann-Hick)** вследствие отсутствия фермента сфингомиелиназы, разрушающего сфингомиелины, они накапливаются в клетках ретикулоэндотелиальной системы, в клетках нервной ткани, что ведет к резкому отставанию ребенка в нервно-психическом развитии, появлению глухоты и слепоты
- Терапия сфинголипидозов введением недостающих лизосомальных ферментов может быть благоприятной, если начать лечение с очень раннего детского возраста.

Thanks for attention



vk.com/clubinfomed