

**БИОСИНТЕЗ
ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ И
ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДОВ.
ОБМЕН ХОЛЕСТЕРОЛА**

Слайды к лекции № 12

21 сентября 2012 г.

Общие этапы синтеза ТАГ и ГФЛ

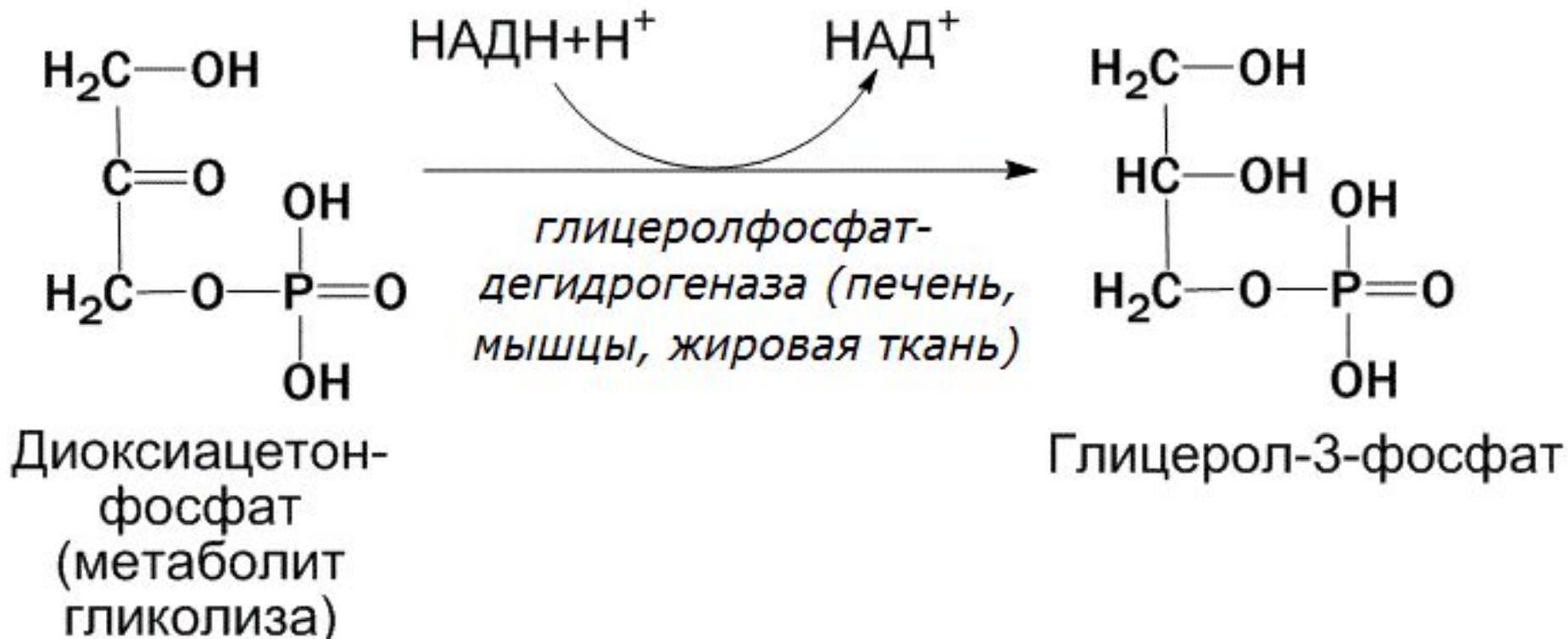
- Активация жирных кислот (образование ацил-КоА; см. предыдущую лекцию);
- Образование глицерол-3-фосфата (активного глицерола);
- Образование **фосфатидной кислоты**

Все эти процессы протекают в цитоплазме клеток

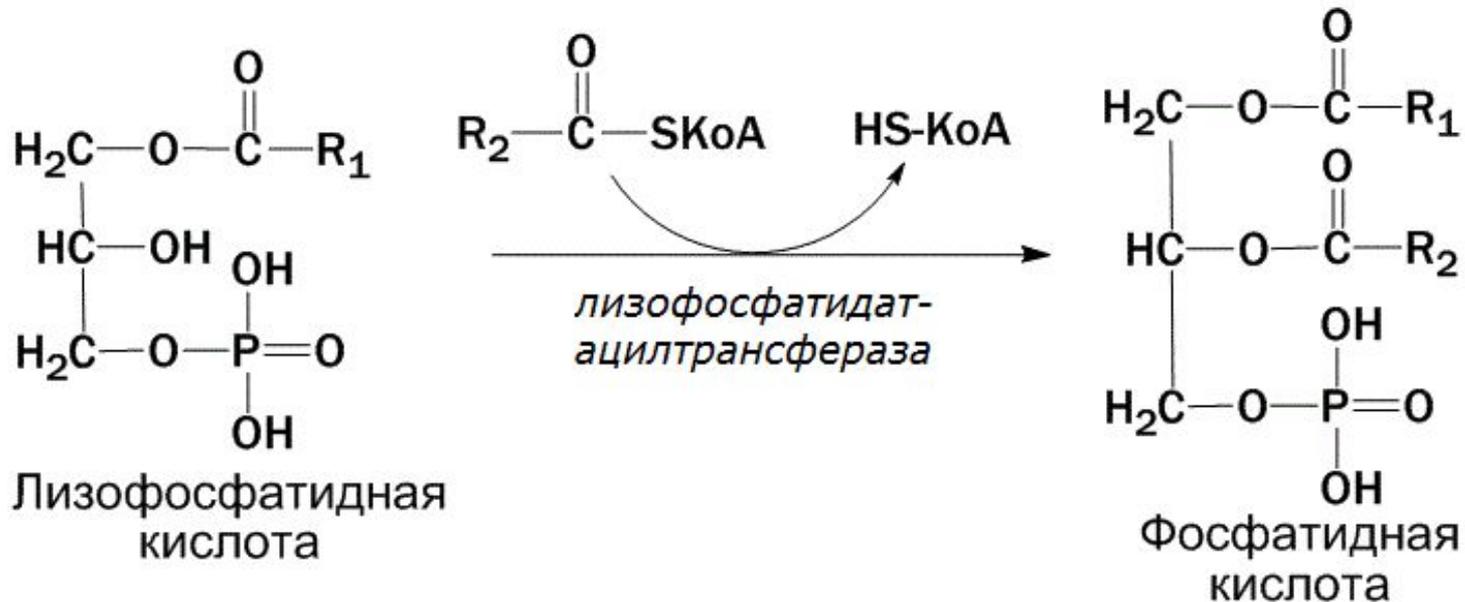
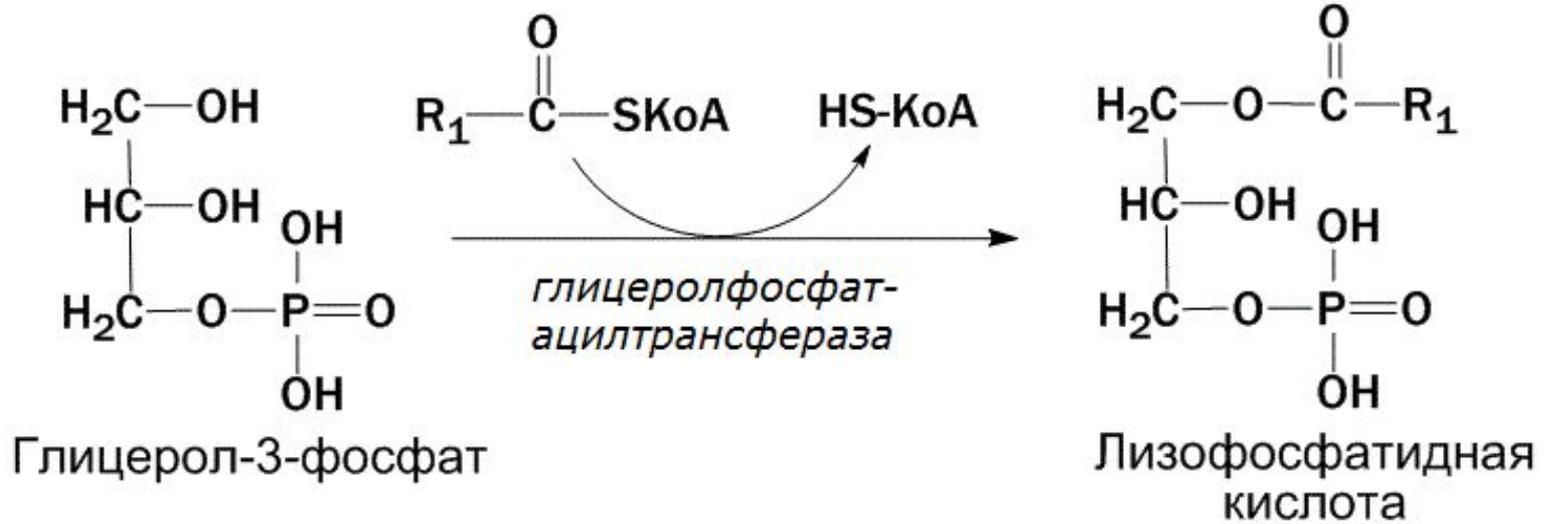
Образование глицерол-3-фосфата (1)



Образование глицерол-3-фосфата (2)



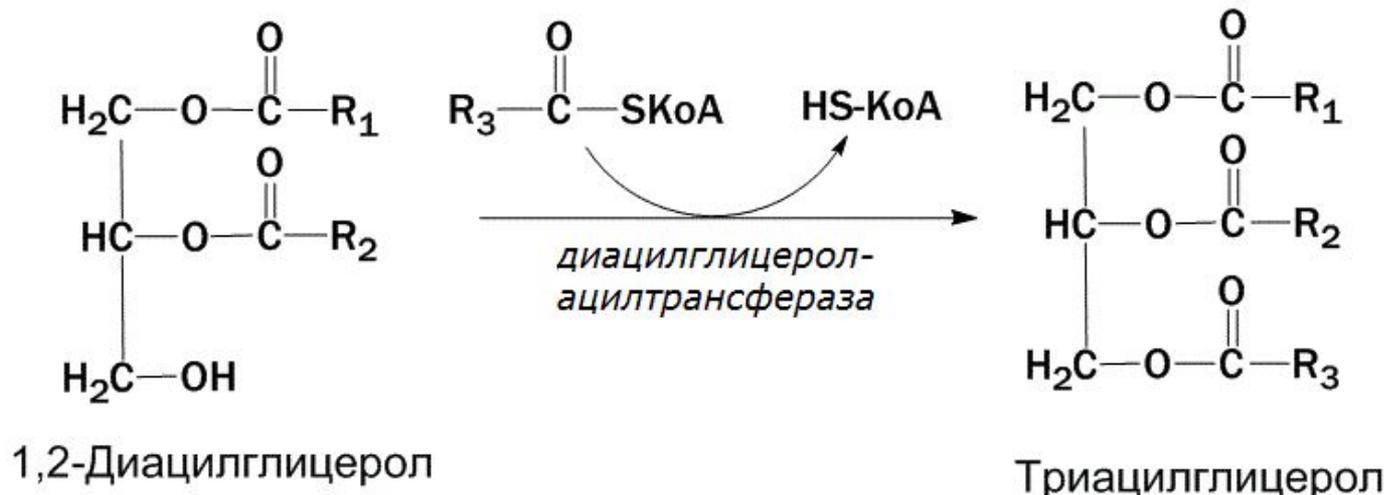
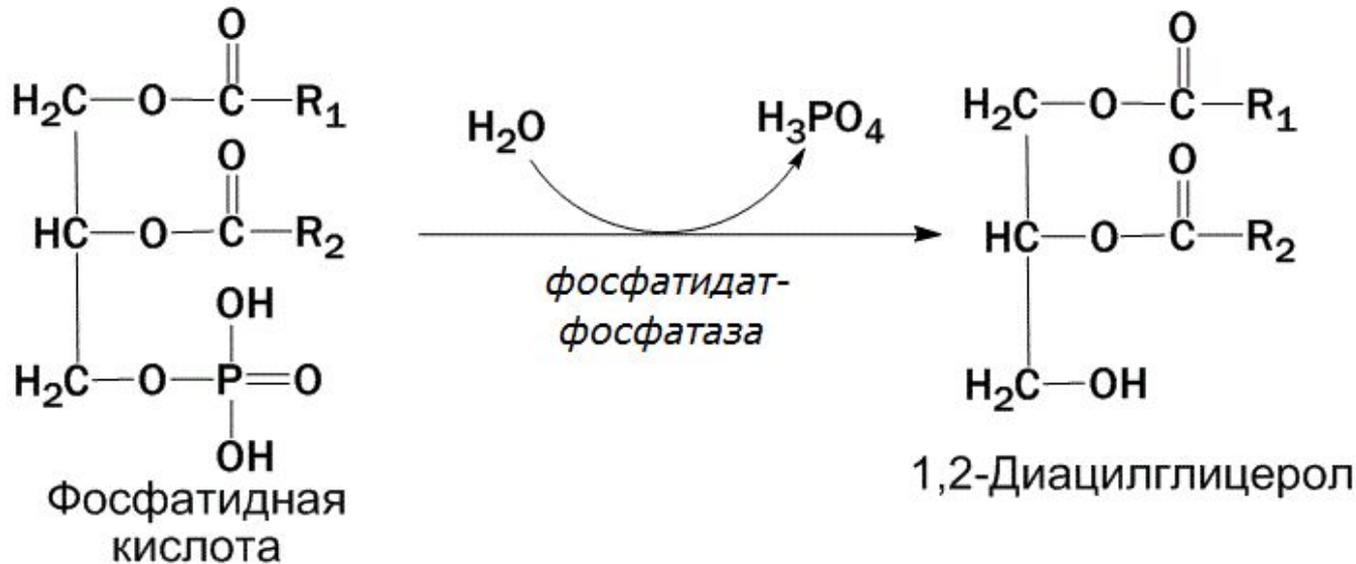
Образование фосфатидной КИСЛОТЫ



Биосинтез триацилглицеролов

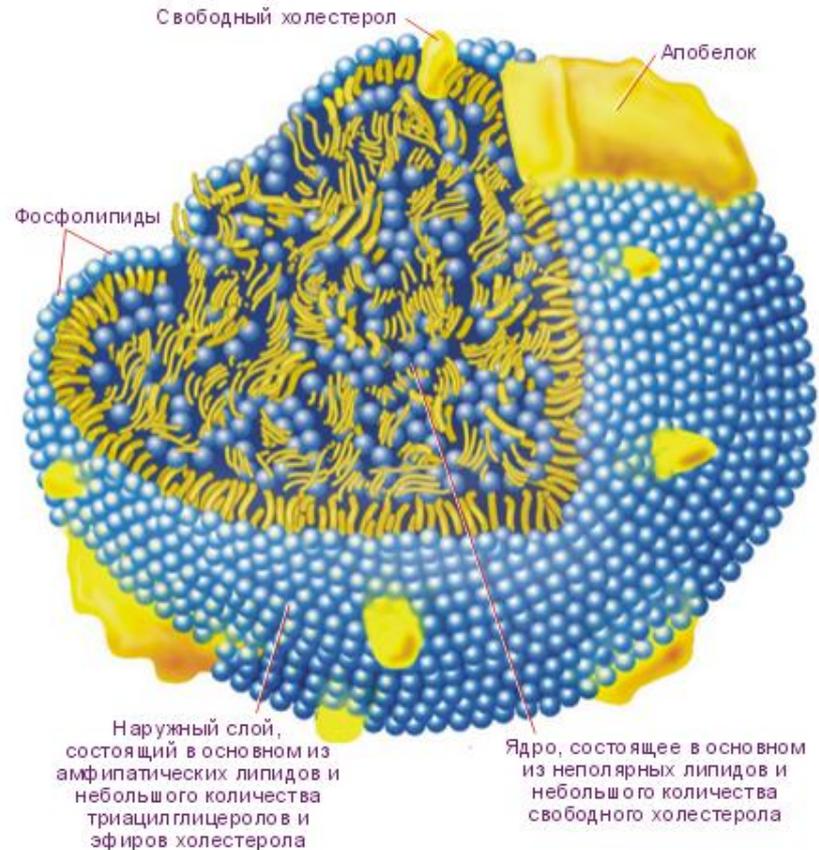
- Происходит преимущественно в печени и жировой ткани, а также в слизистой кишечника.
- Большинство ферментов, участвующих в биосинтезе этой группы липидов, локализовано в эндоплазматическом ретикулуме.
- В слизистой кишечника триацилглицеролы синтезируются из жирных кислот, моно- и диацилглицеролов.

Биосинтез триацилглицеролов



Транспорт ТАГ в крови

- ТАГ, синтезированные в печени, включаются в состав ЛПОНП (содержат до 60% ТАГ) и секретируются в кровь.
- Под действием ЛП-липазы эндотелия капилляров ТАГ гидролизуются до СЖК и глицерола, а ЛПОНП превращаются в ЛПНП.



Гормональная регуляция синтеза ТАГ

- Инсулин стимулирует поступление глюкозы внутрь клеток и использование промежуточных продуктов ее катаболизма в синтезе ТАГ. Одновременно подавляется мобилизация жиров (липолиз).
- Адреналин и глюкагон подавляют синтез ТАГ и стимулируют липолиз в жировой ткани.

Ожирение

- Жировая ткань составляет 20-25% от общей массы тела у женщин и 15-20% у мужчин.
- Ожирение - избыточное накопление жира в жировой ткани (масса тела превышает 20% от "идеальной" для данного индивидуума)
- Ожирение - важнейший фактор риска развития инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета, артериальной гипертензии и желчнокаменной болезни.

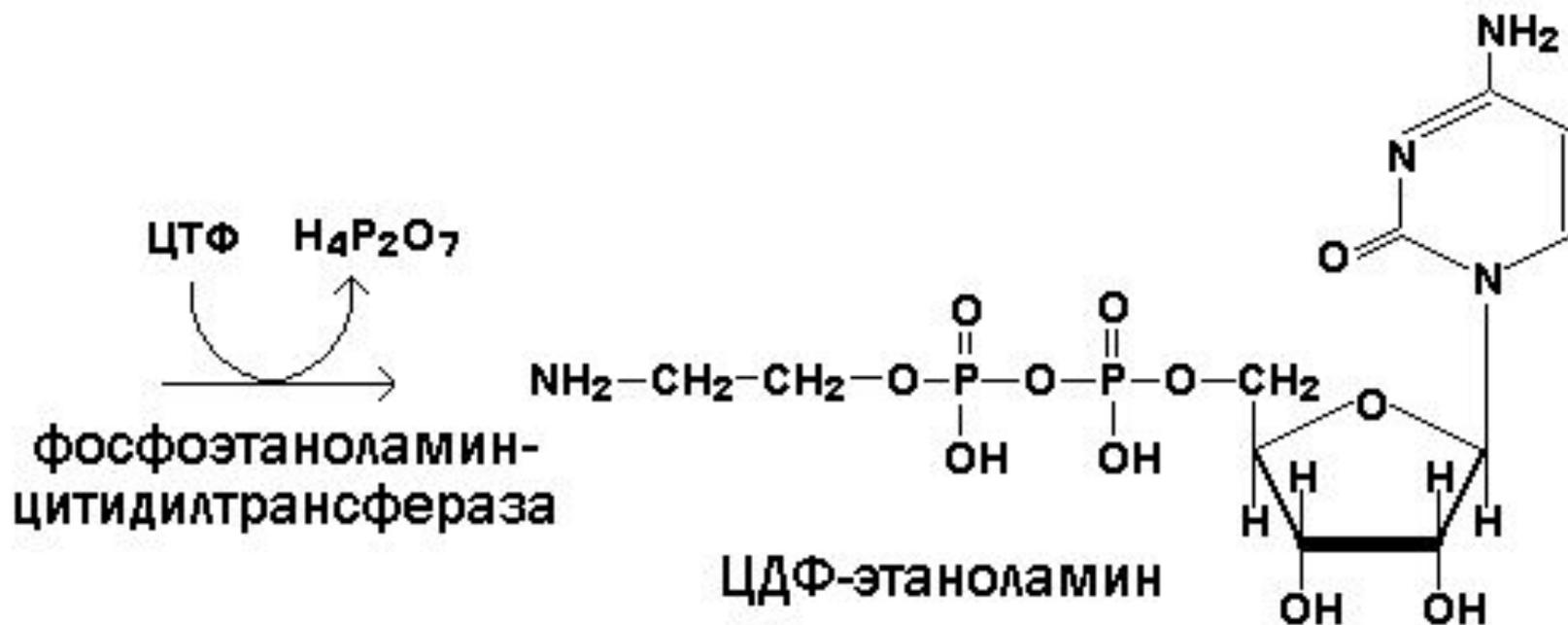
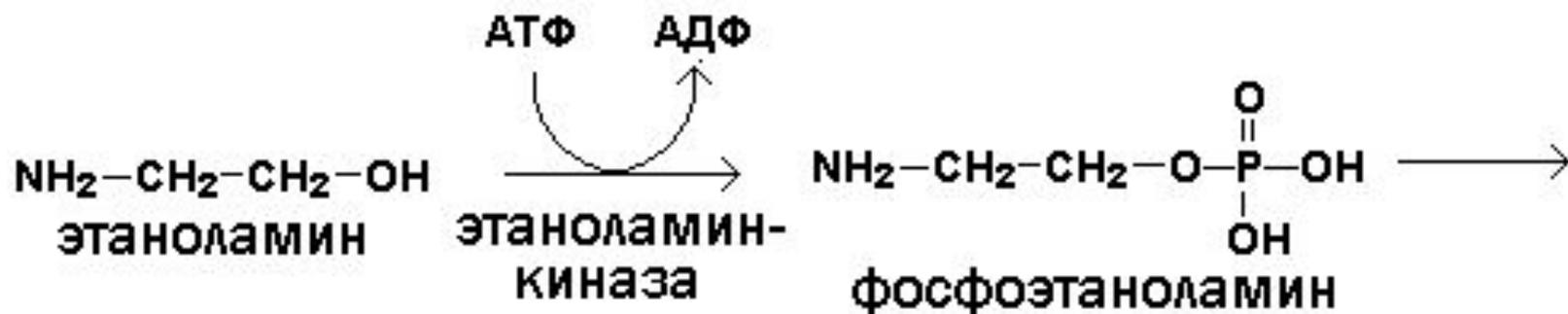
Биологическая роль фосфолипидов

- Основной компонент биологических мембран;
- Входят в состав липопротеинов плазмы крови;
- Входят в состав желчи, обладают эмульгирующим действием, поддерживают растворимость гидрофобных веществ

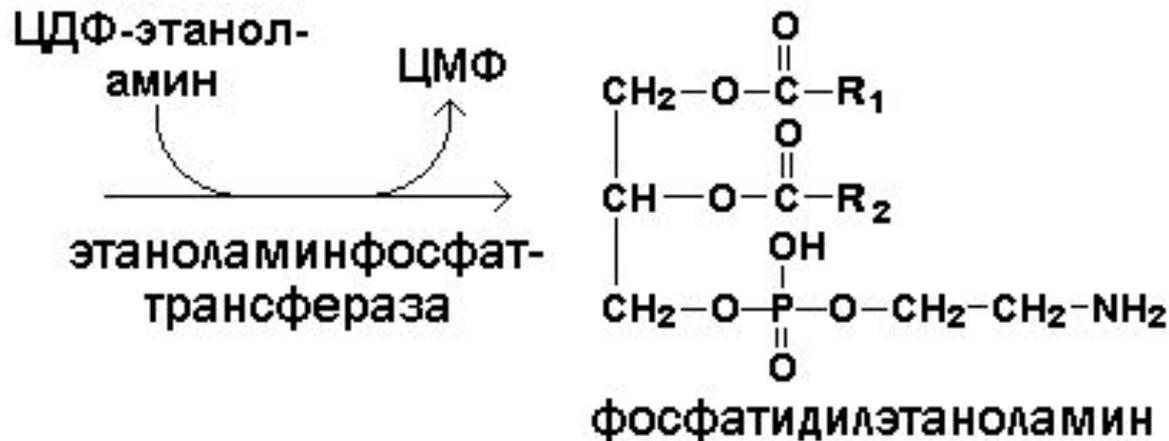
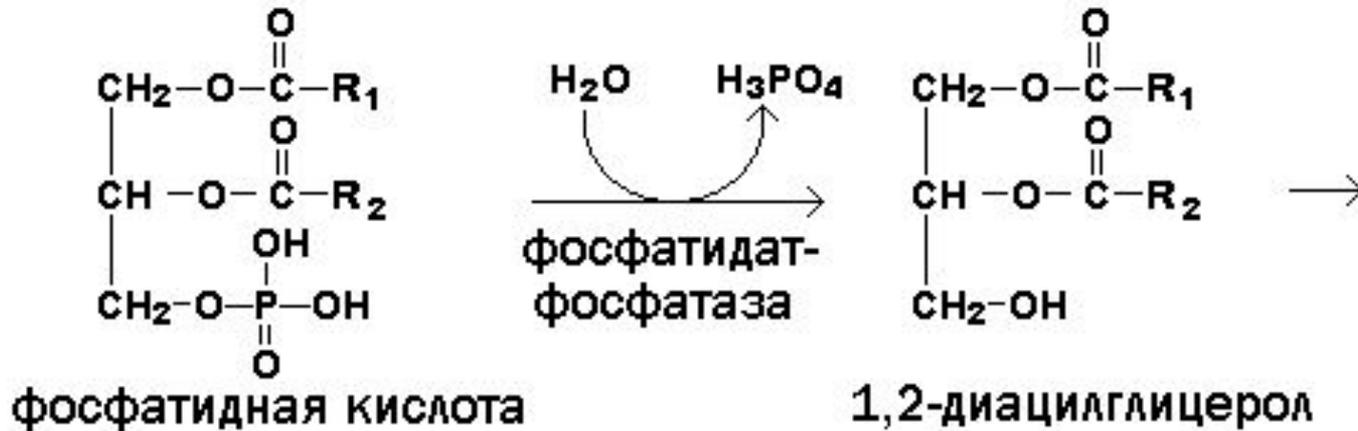
Биосинтез глицерофосфолипидов

- Ключевым промежуточным соединением в синтезе фосфолипидов, входящих в состав биомембран является фосфатидная кислота.
- Особенность этих биосинтетических процессов – участие цитидинтрифосфата (ЦТФ) в синтезе и переносе активированных интермедиатов для реакции конденсации либо с фосфатидной кислотой (или 1,2-диацилглицеролом).

Активация этаноламина



Синтез фосфатидилэтаноламина



Синтез фосфатидилхолина

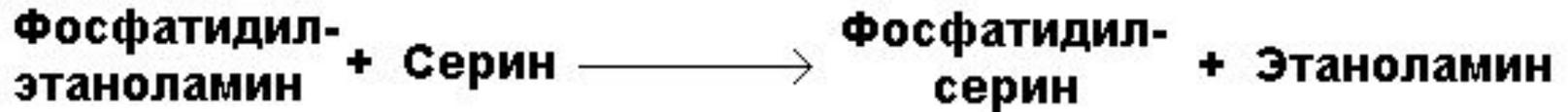
- Фосфатидилхолин синтезируется путём трёхкратного метилирования фосфатидилэтаноламина:



Фосфатидилхолин может образоваться также путём активации холина, подобно этаноламину.

Синтез фосфатидилсерина

- Фосфатидилсерин образуется в реакции прямого взаимодействия фосфатидилэтаноламина и серина:



Липотропные факторы

- Природные вещества или лекарственные препараты, способствующие синтезу фосфолипидов и препятствующие отложению триацилглицеролов в печени. К ним относятся:
 - холин (самый распространенный аминспирт в фосфолипидах);
 - метионин (незаменимая аминокислота, предшественник S-аденозилметионина, универсального донора метильных групп);
 - фолиевая кислота и витамин B₁₂ (предшественники коферментов, участвующих в реакциях переноса метильных групп);
 - полиненасыщенные жирные кислоты и другие соединения.

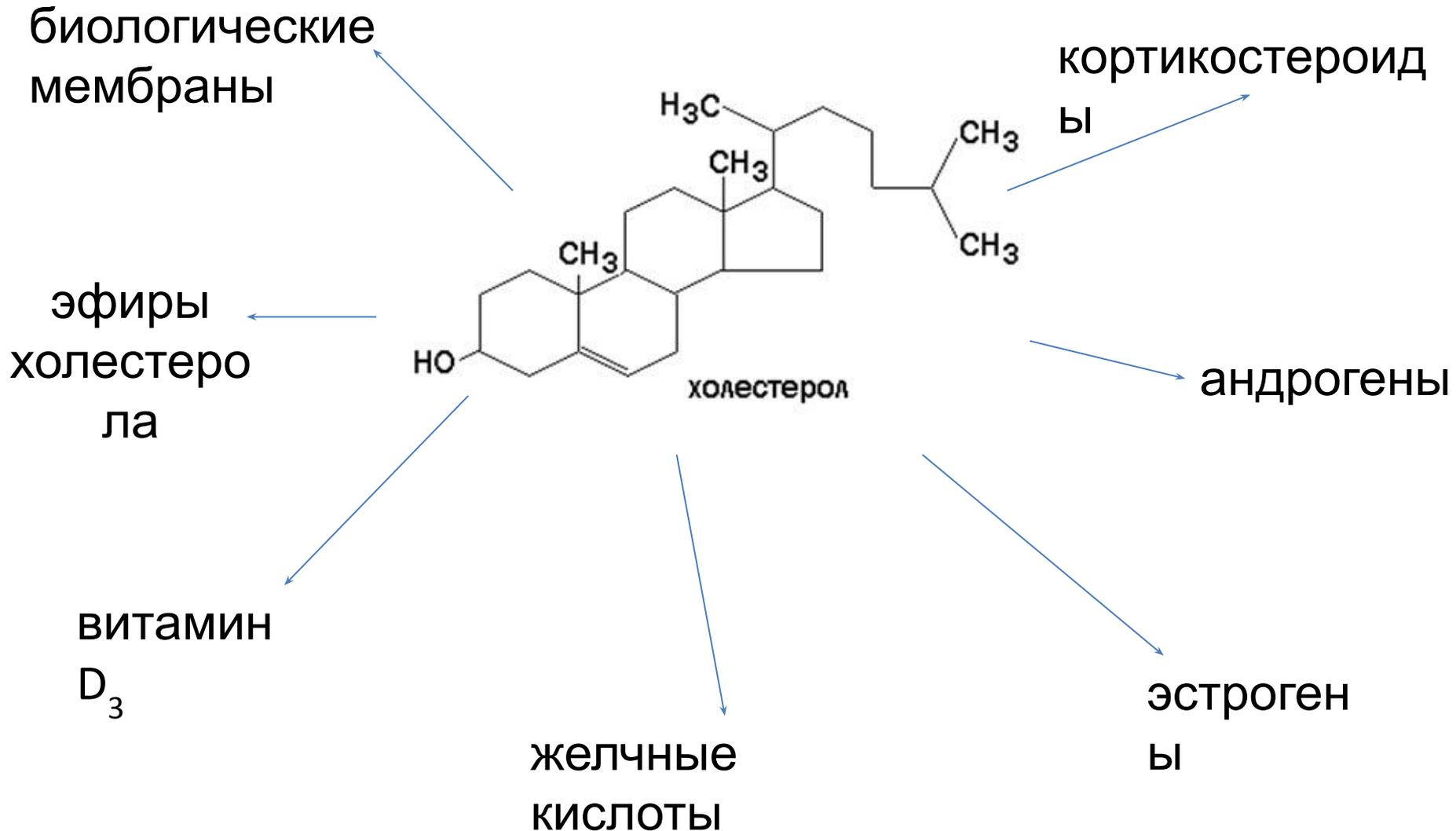
Липотропный эффект фосфолипидов

- фосфолипиды включаются в состав липопротеиновых комплексов и принимают участие в транспорте липидов, синтезированных в гепатоцитах, в другие органы и ткани.

Жировая дистрофия печени

- Причина – недостаток липотропных факторов, например:
 - при злоупотреблении жирной пищей,
 - при хроническом алкоголизме,
 - при сахарном диабете.
 - Механизм возникновения:
 - Нарушение синтеза фосфолипидов в печени вызывает:
 - увеличение использования фосфатидной кислоты для синтеза ТАГ;
 - нарушение образования ЛПОНП для транспорта в крови ТАГ, синтезированных в печени.
- Это приводит к накоплению избытка ТАГ в печени и нарушению функции этого органа.

Биологическая роль холестерола

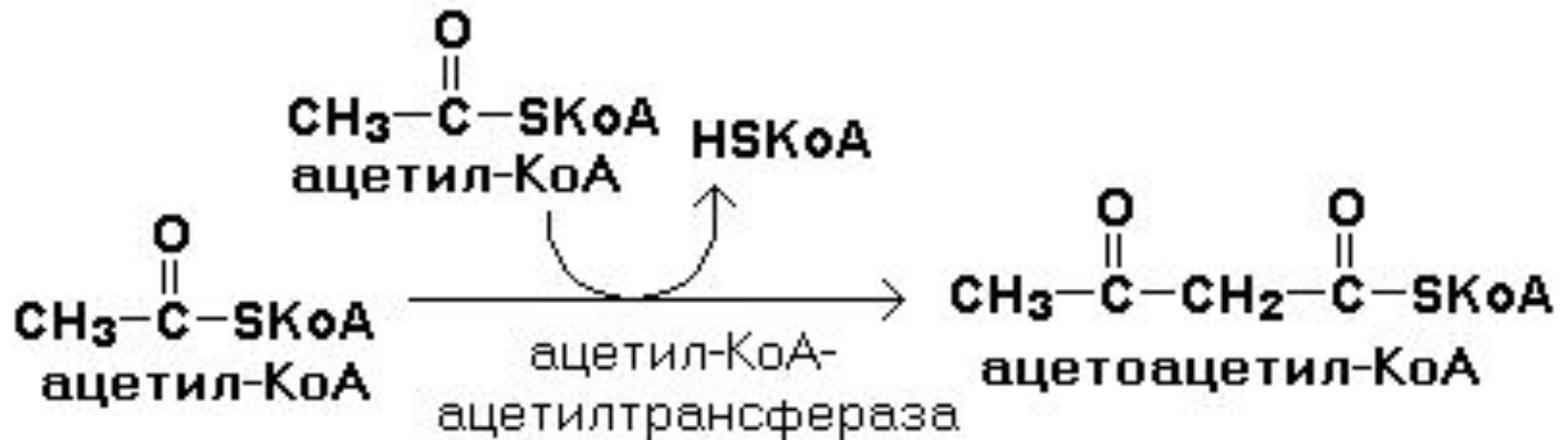


Биосинтез холестерина

- Биосинтез холестерина происходит главным образом:
 - в печени (~50% от общего количества),
 - в кишечнике (~15%)
 - в коже.
- Этот процесс идет
 - в цитозоле
 - эндоплазматическом ретикулуме.
- Исходное соединение – ацетил-КоА (18 молекул)
- Три ключевые стадии:
 - синтез мевалоновой кислоты (C_6) из ацетил-КоА;
 - синтез сквалена (C_{30}) из мевалоновой кислоты;
 - циклизация сквалена и образование холестерина (C_{27}).

Синтез мевалоновой кислоты (1)

- Начальная реакция этой стадии – образование ацетоацетил-КоА из двух молекул ацетил-КоА (обращение тиолазной реакции):



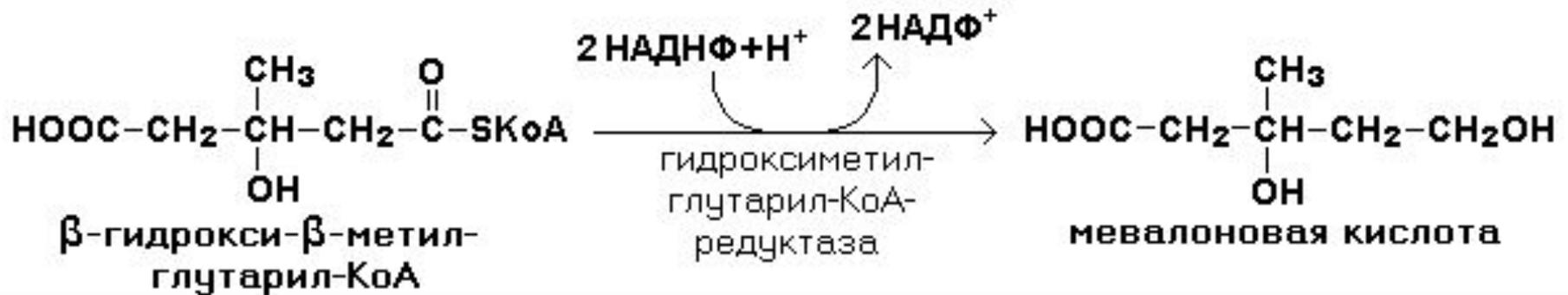
Синтез мевалоновой кислоты (2)

- Затем ацетоацетил-КоА взаимодействует еще с одной молекулой ацетил-КоА под действием фермента β -гидрокси- β -метил-глутарил-



Синтез мевалоновой кислоты (3)

- β-Гидрокси-β-метилглутарил-КоА под действием фермента β-гидрокси-β-метил-глутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза), превращается в мевалонат:

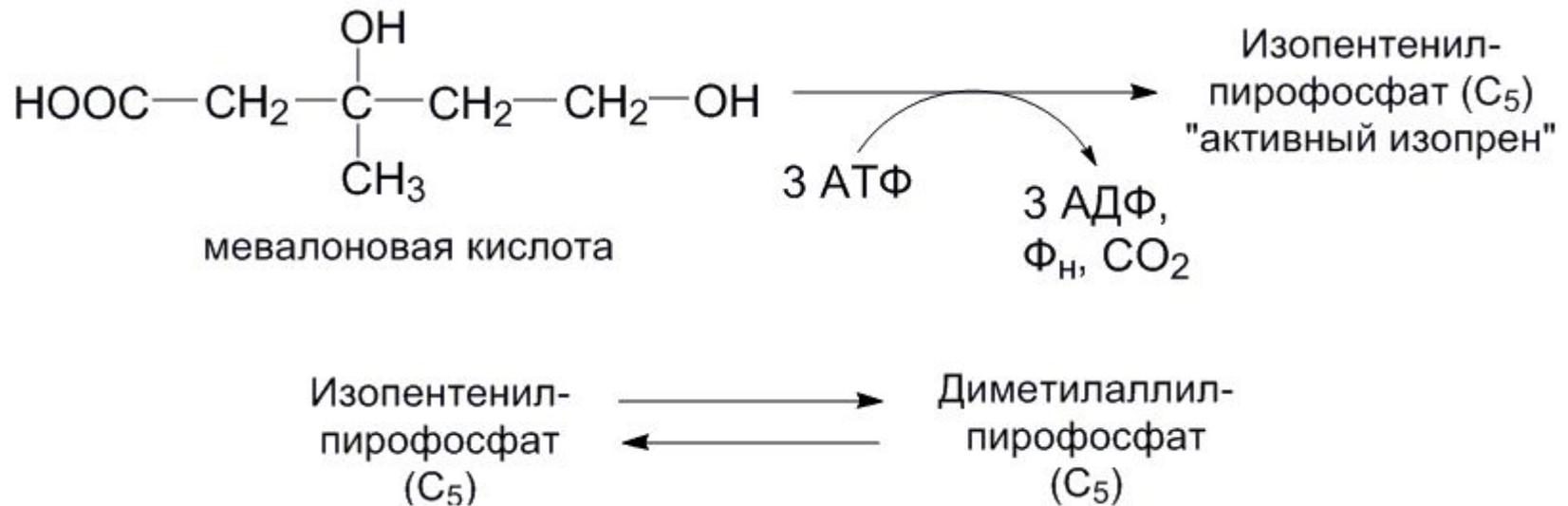


Регуляция синтеза мевалоновой кислоты

- ГМГ-КоА-редуктаза ингибируется в печени избытком холестерина по принципу обратной связи на уровне гена, кодирующего синтез этого фермента (путем уменьшения количества ферментного белка).
- Активность ГМГ-КоА-редуктазы регулируется гормонально путем фосфорилирования — дефосфорилирования. Фосфорилированная форма редуктазы неактивна, инсулин ее активирует, а глюкагон переводит в неактивную форму.

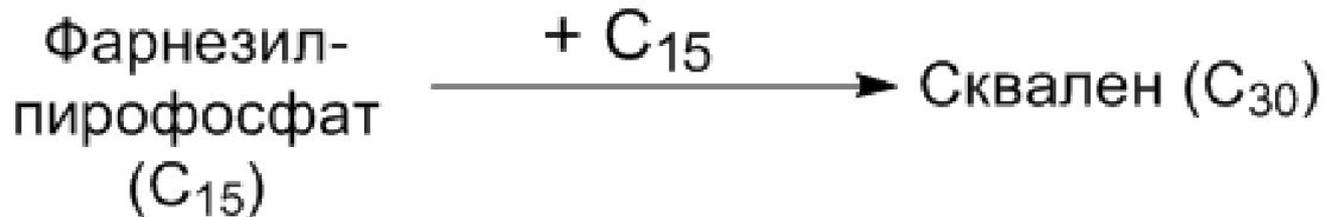
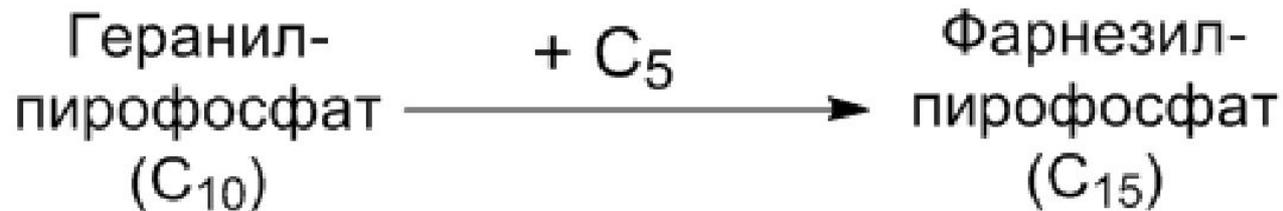
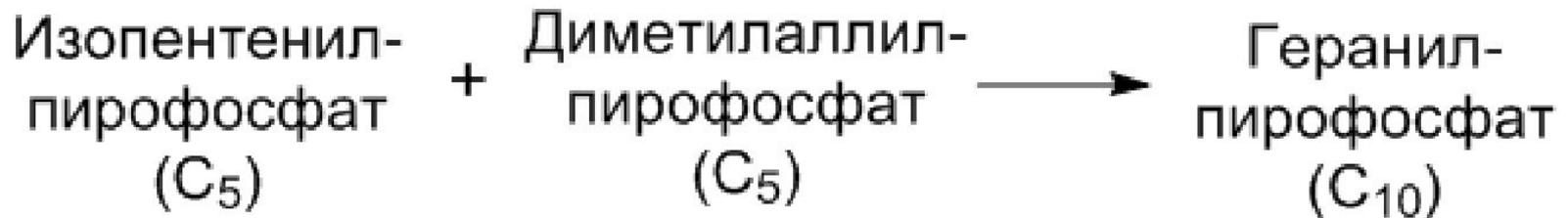
Синтез сквалена из мевалоновой кислоты (1)

- Активация мевалоновой кислоты с образованием изопреноидных



Изопреноидная структура дает начало не только стероидам, но и другим важным природным продуктам (каротиноиды, ксантофиллы, каучук, гуттаперча и др.)

Синтез сквалена из мевалоновой кислоты (2)



Сквален – углеводород с открытой цепью, состоящий из шести изопреноидных остатков.

Циклизация сквалена и образование холестерина

- Циклизация сквалена – образование четырех конденсированных колец (циклопентанпергидрофенантрен). Первый продукт циклизации – ланостерол.
- Превращение ланостерола в холестерол сопровождается отщеплением трех метильных групп, насыщением двойной связи в боковой цепи и перемещением двойной связи в кольце В.

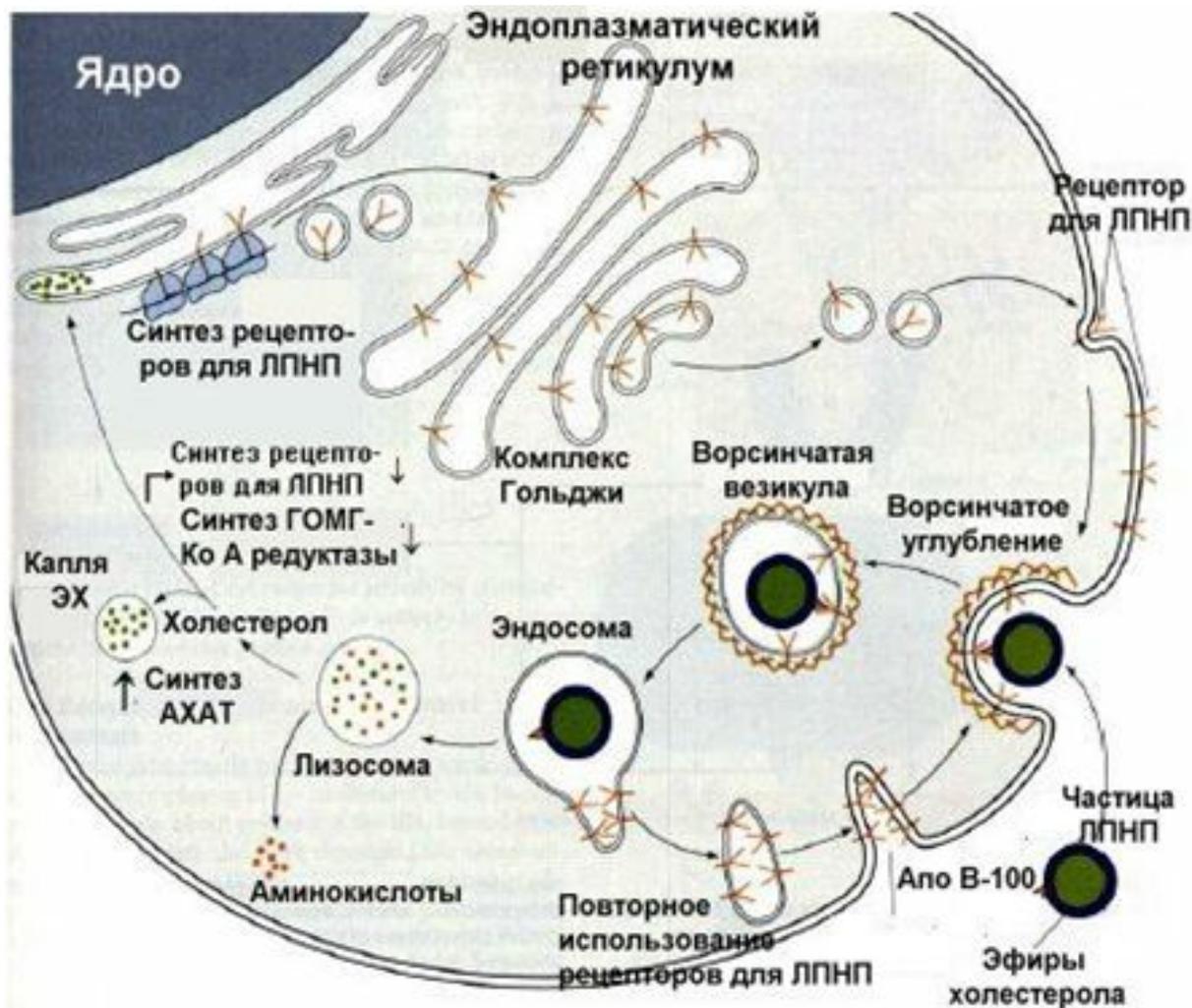
Холестерол в организме человека

- Синтезируется в среднем 2 г холестерина в сутки, поступает с пищей в среднем 0,5 г.
- Содержание общего холестерина в сыворотке крови у здоровых людей составляет 3,9 – 6,3 ммоль/л.
- Из этого количества 30 – 40% присутствует в свободной форме, а 60 – 70% - в форме эфиров.
- Транспортные формы холестерина в крови – ЛПНП и ЛПВП.

ЛПНП

- образуются в крови из ЛПОНП под действием фермента липопротеинлипазы, локализованной в мембранах эндотелия капилляров;
- транспортируют холестерол, синтезированный в печени, ко внепеченочным клеткам;
- поступают в клетки путём пиноцитоза, опосредованного рецепторами;
- внутри клеток компоненты ЛПНП гидролизуются ферментами лизосом с образованием свободного холестерола.

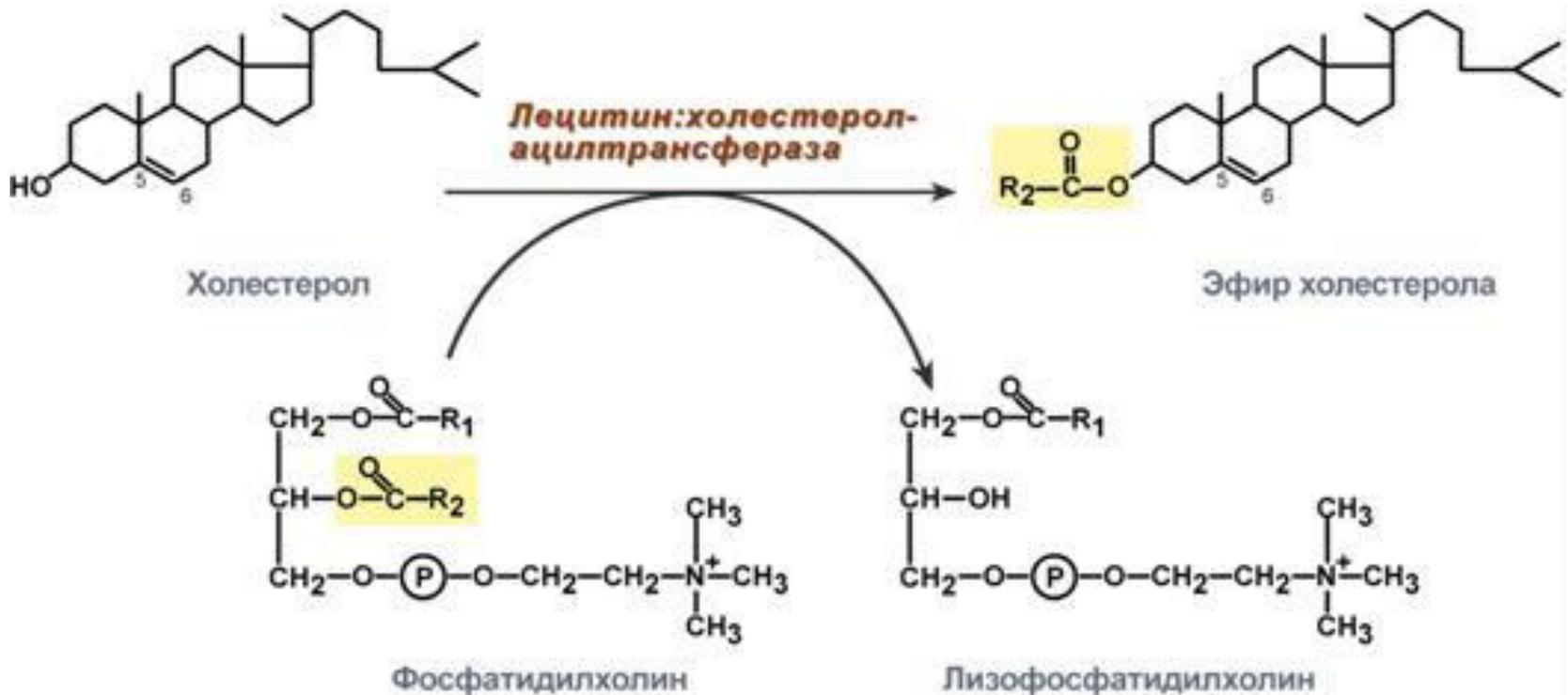
Эндоцитоз ЛПНП, опосредованный рецепторами



ЛПВП

- синтезируются в печени в форме «насцентных» ЛПВП, состоящих из фосфолипидного бислоя в форме диска, а также аполипопротеинов;
- захватывают свободный холестерол из внепечёночных клеток, а также из хиломикронов и ЛПОНП;
- холестерол эстерифицируется ферментом лецитин-холестеролацилтрансферазой (ЛХАТ);
- зрелые ЛПВП транспортируют эфиры холестерола в печень.

ЛПВП



Гиперхолестеролемиа и атеросклероз

- Нарушение соотношения между поступлением холестерина в организм и его выведением из организма приводит к повышению уровня холестерина (гиперхолестеролемиа).
- Гиперхолестеролемиа является фактором риска развития атеросклероза и желчно-каменной болезни.
- При атеросклерозе в плазме крови повышается содержание фракций ЛПНП и ЛПОНП, которые относят к атерогенным фракциям, и снижается содержание ЛПВП (антиатерогенных липопротеинов).

Коэффициент атерогенности (КА)

Формула для расчёта

коэффициента:

$$КА = \frac{\text{Общий ХС} - \text{ХС}_{\text{ЛПВП}}}{\text{ХС}_{\text{ЛПВП}}}$$

- где общий ХС - это весь холестерол, содержащийся в плазме крови, во всех липопротеинах, а $\text{ХС}_{\text{ЛПВП}}$ - это холестерол, входящий в состав антиатерогенных липопротеинов. Разница между общим ХС и $\text{ХС}_{\text{ЛПВП}}$ - $\text{ХС}_{(\text{ЛПНП} + \text{ЛПОНП})}$.
- Чем выше значения коэффициента, тем выше риск атеросклероза.
- Нормальные значения - в пределах от 2 до 3.
- При коэффициенте атерогенности от 3 до 4 – умеренная вероятность развития атеросклероза, при величине более 4 – высокая вероятность.

Выделение холестерина с желчью

- Избыток холестерина выделяется из организма в основном с желчью.
- Холестерол плохо растворим в воде, в желчи он содержится в составе мицелл,
- В состав мицелл желчи входят также желчные кислоты и фосфолипиды, которые обеспечивают растворимость холестерина в водной фазе желчи.
- Желчь из печени поступает в желчный пузырь, где происходит ее концентрирование, в дальнейшем желчь секретруется в кишечник.

Холатно-холестериновый коэффициент

- отношение концентраций желчных кислот и холестерина в желчи.
- У здорового человека значение коэффициента больше 15.
- Если полученное значение коэффициента менее 15, желчь считается литогенной (способной образовывать камни).

Желчнокаменная болезнь

- При увеличении относительной концентрации холестерина по сравнению с концентрацией желчных кислот структура мицелл нарушается и происходит переход холестерина из мицеллярной в жидкокристаллическую форму, неустойчивую в воде.
- При прогрессировании этого процесса в дальнейшем происходит переход холестерина в твердокристаллическую форму, что и приводит к образованию холестериновых камней.

Лечение желчнокаменной болезни

- Основной метод лечения желчно-каменной болезни – хирургический (операция по удалению желчного пузыря, или дробление желчных камней в желчевыводящих путях с помощью ультразвука).
- Новый метод – постепенное растворение камней **с помощью длительного приема хенодезоксихолевой кислоты.**
Ежедневный прием 1 г хенодезоксихолевой кислоты в течение года может привести к растворению холестеринового камня размером с горошину.