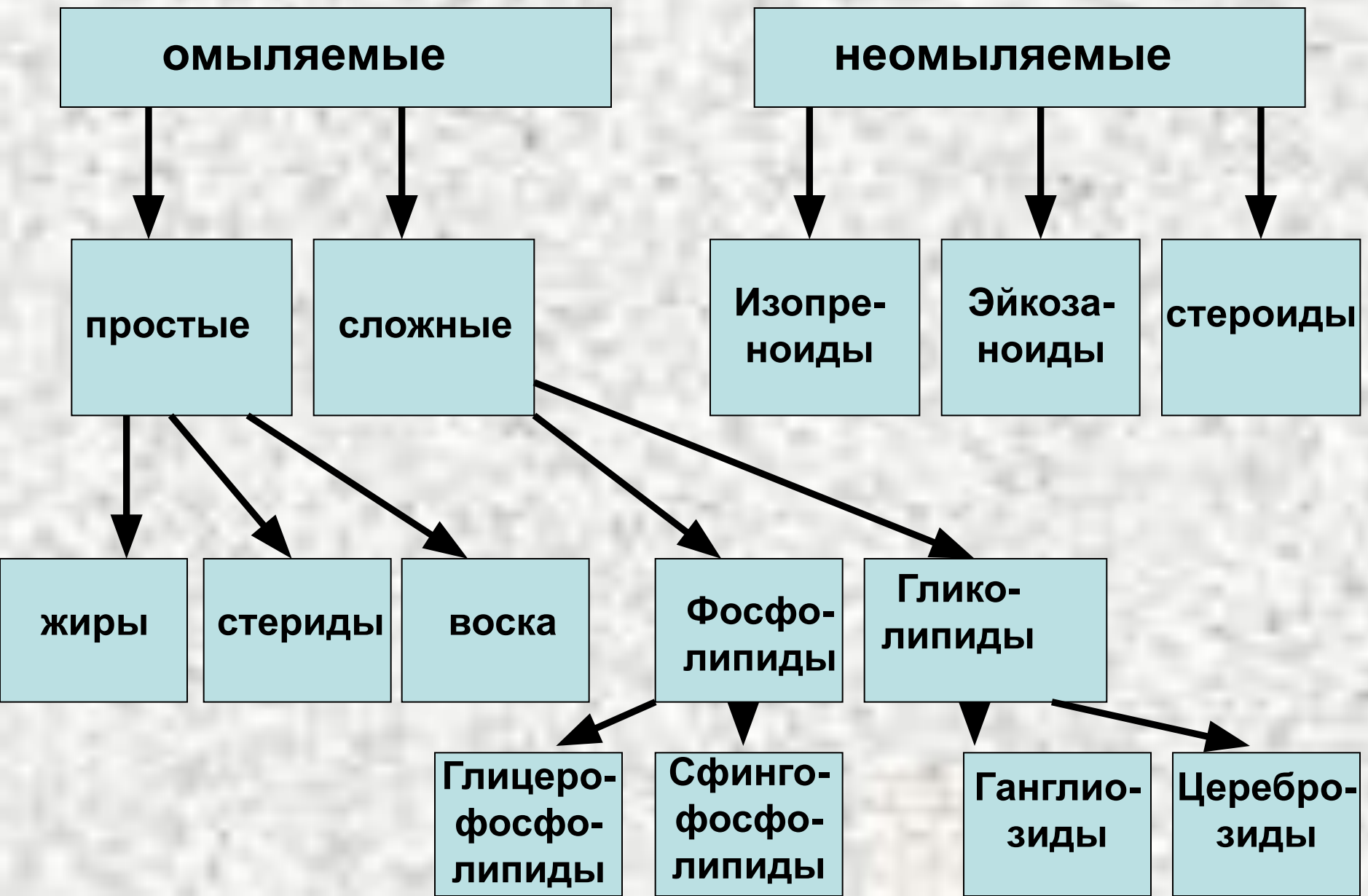


Липидный обмен

План

1. Липиды. Классификация. Функции.
Потребности организма в липидах.
2. переваривание липидов: ферменты, роль желчных кислот, значение кишечной стенки, регуляция секреции пищеварительных соков.
3. Хиломикроны: строение, значение, метаболизм.
4. Липолиз: ход реакций, регуляция, значение.
5. Липогенез: ход реакций, регуляция, значение, тканевые особенности.

Химическая классификация липидов



Функции жиров

1. **Энергетическая:** при окислении 1 г жира выделяется около 9,3 ккал энергии.
2. **Резерв эндогенной воды:** при окислении 1 г жира образуется 1,07 г воды.
3. **Источник жирорастворимых витаминов.**
4. **Терморегуляторная.**
5. **Защитная:** барьер, предохраняющий от механических воздействий.

Функции липоидов

1. Мембранная:

- обеспечивают избирательную проницаемость
- участвуют в активном транспорте
- необходимы для упорядочения ферментативных цепей
- необходимы для создания биопотенциалов
- входят в состав рецепторов для гормонов и обеспечивают механизм усиления эффектов

Функции липоидов

2. Специфические функции:

- обеспечивают устойчивость эритроцитов
- ганглиозиды связывают токсины и яды

3. Энергетическая (не имеет большого значения)

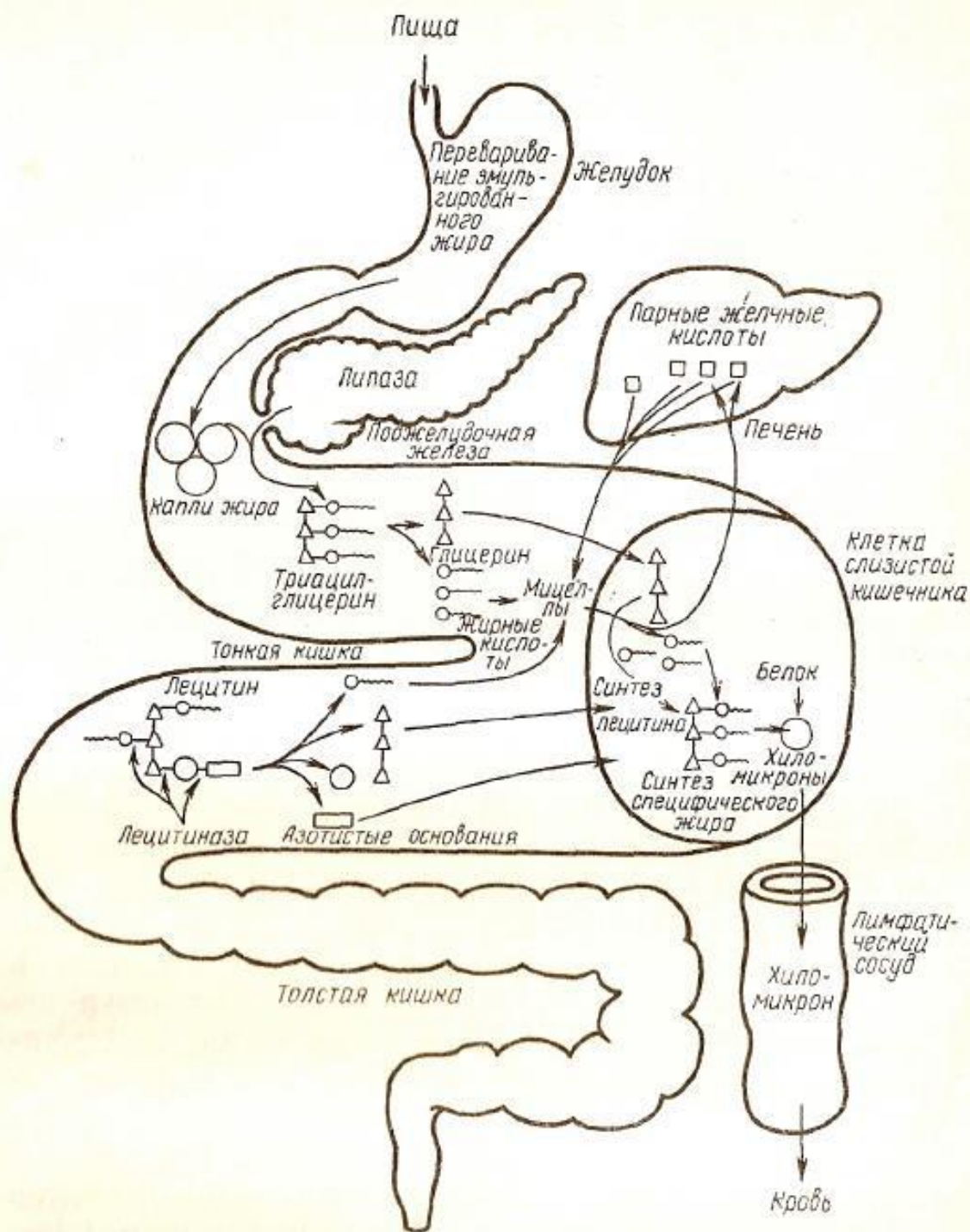
Функции биологически активных липидов

1. Регуляторная

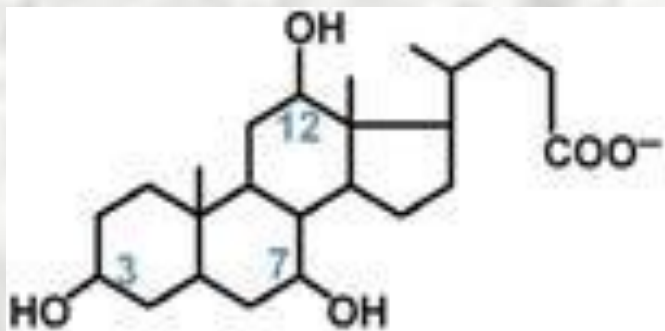
- стероидные гормоны (половые и гормоны надпочечников)
- гормоны, производные полиненасыщенных жирных кислот

2. Витаминная

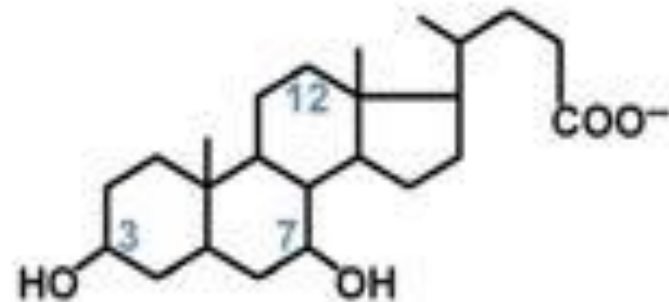
- витамины А, Е, К, Q (производные изопрена)
- витамин Д (производное холестерина)



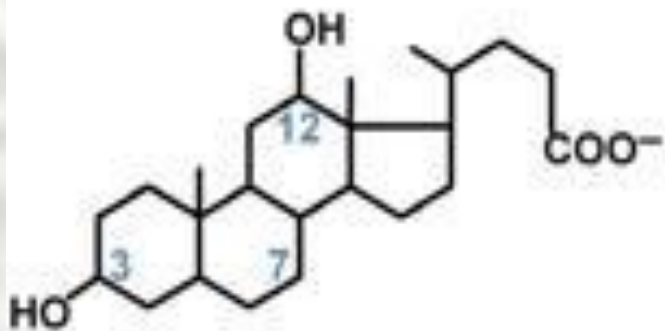
Строение желчных кислот



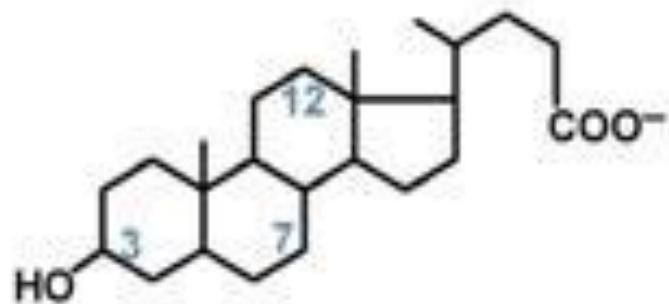
Холевая кислота



Хенодезоксихолевая кислота



Дезоксихолевая кислота

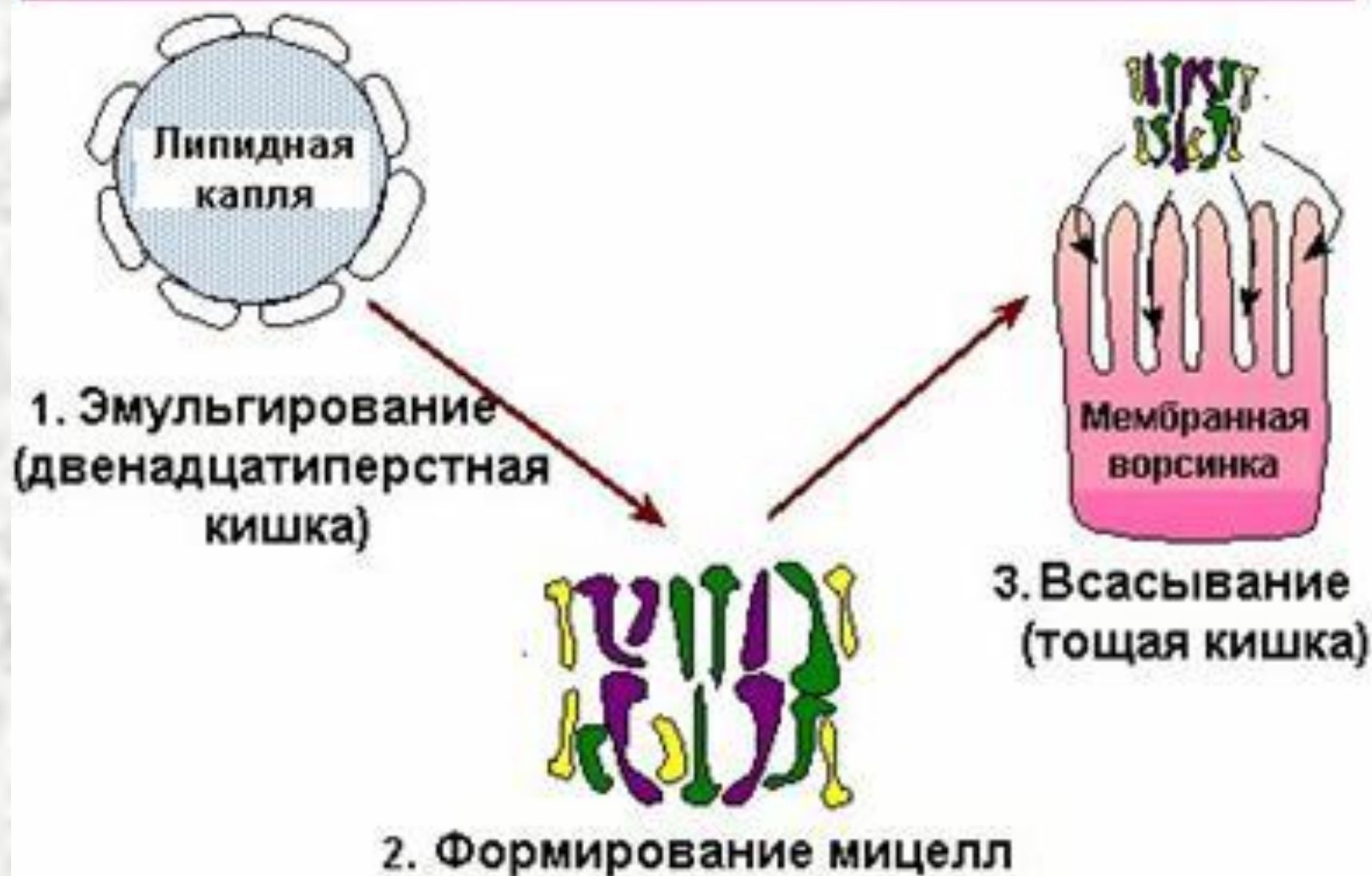


Литохолевая кислота

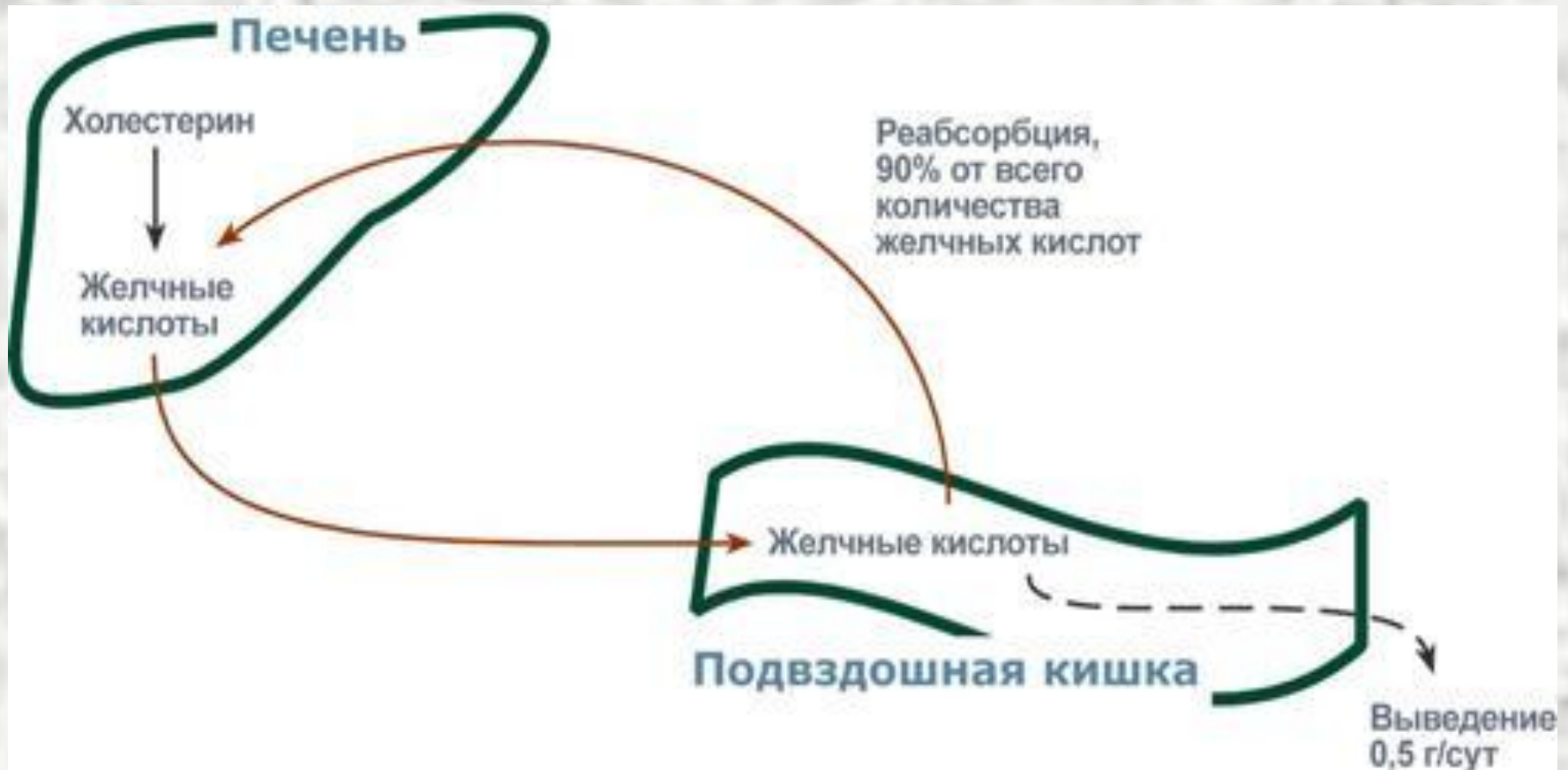
Роль желчных кислот в переваривании жира

- 1. Эмульгируют** жир, располагаясь на поверхности капель жира и снижая поверхностное натяжение.
- 2. Активируют** панкреатическую липазу.
- 3. Необходимы для всасывания** продуктов переваривания жира, жирорастворимых витаминов.

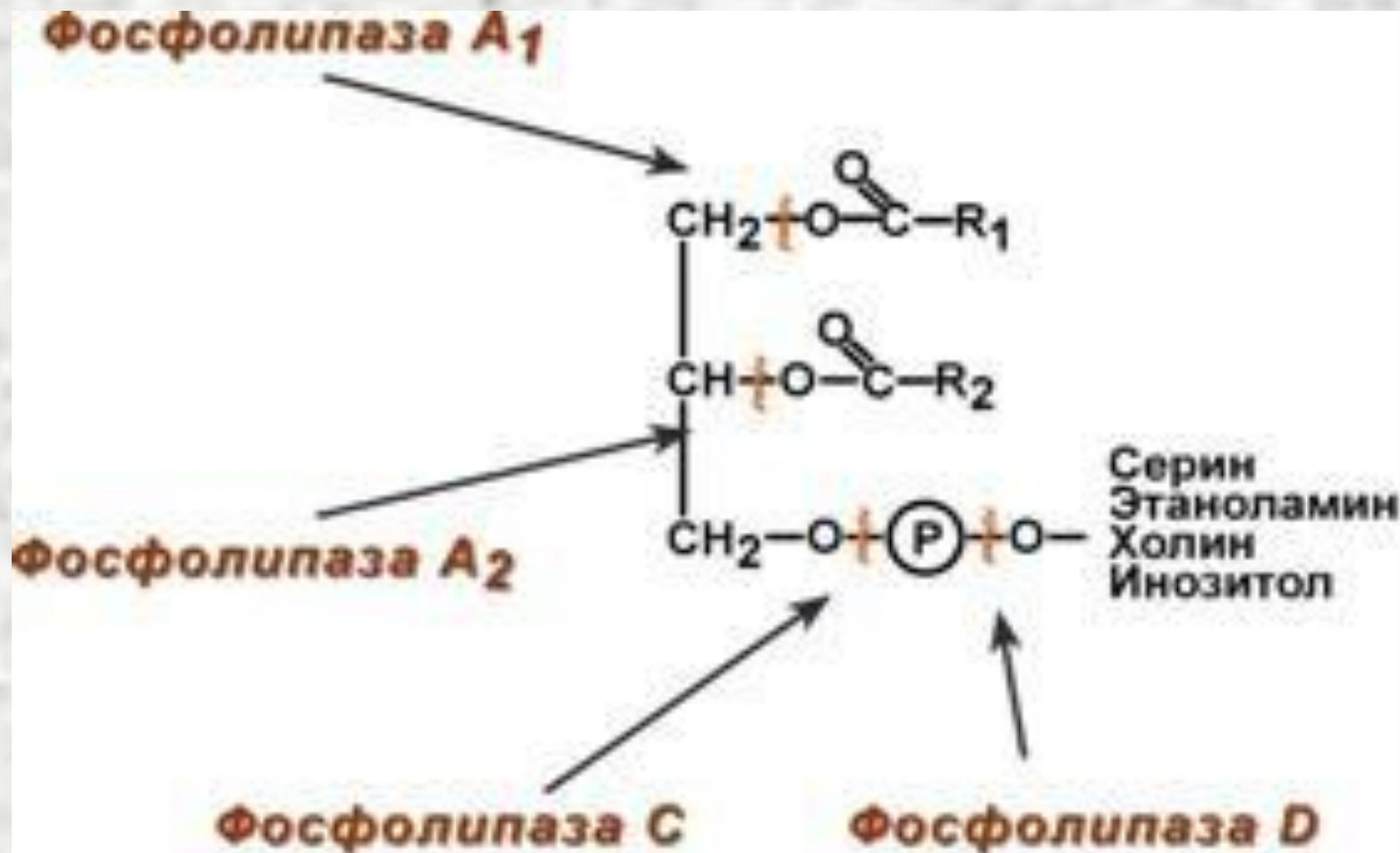
Переваривание липидов в тонком кишечнике



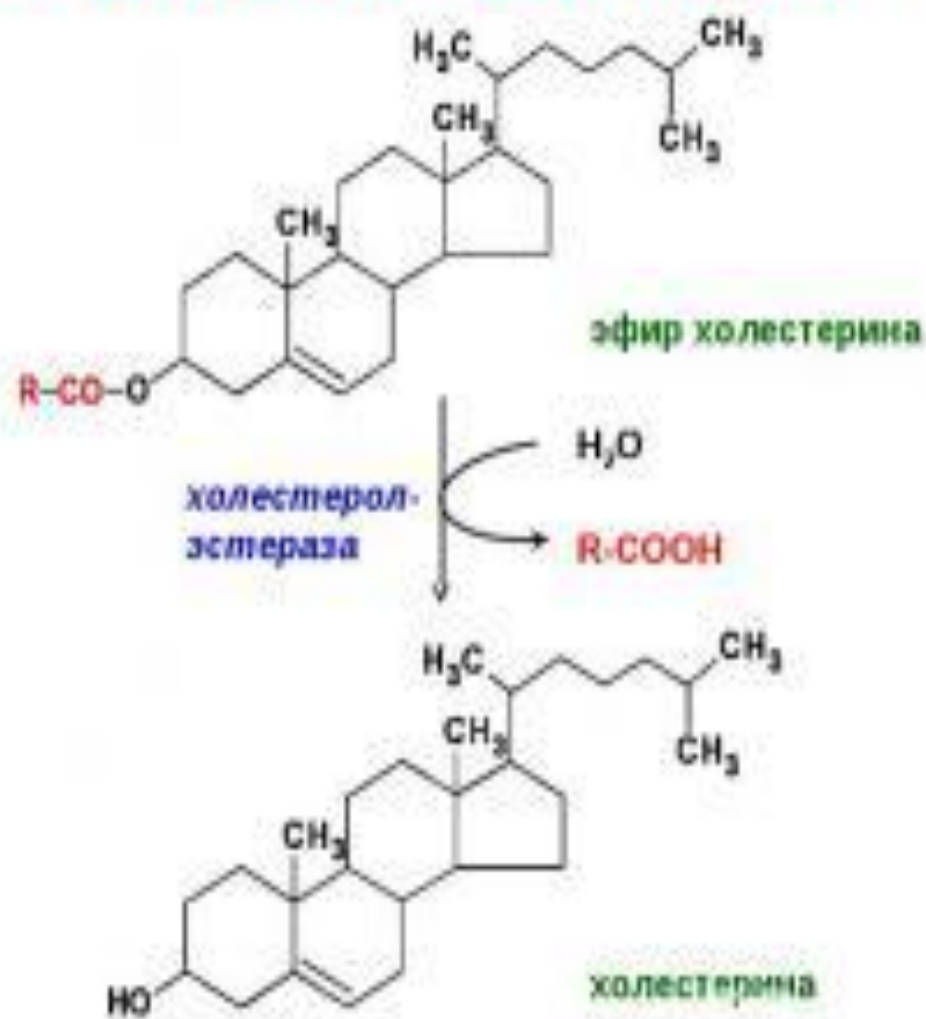
Энтеро-гепатическая циркуляция желчных кислот



Переваривание фосфолипидов



ПЕРЕВАРИВАНИЕ СТЕРИДОВ



Нарушение переваривания и всасывания жиров. Стеаторея.

Нарушение переваривания и всасывания жиров приводит к увеличению количества жиров в фекалиях – возникает **стеаторея**.

Причины стеатореи:

- 1. нарушение секреции желчи из желчного пузыря при механическом препятствии оттоку желчи (камни, опухоль и другие);*
- 2. нарушение секреции сока поджелудочной железы.*

Общая структура липопротеинов плазмы



Функции апопротеинов:

1. Формируют структуру ЛП.
2. Взаимодействуют с рецепторами на поверхности клеток и т.о. определяют, какими тканями будет захватываться данный тип ЛП.
3. Служат ферментами или активаторами ферментов, действующих на ЛП.

Метаболизм хиломикрона

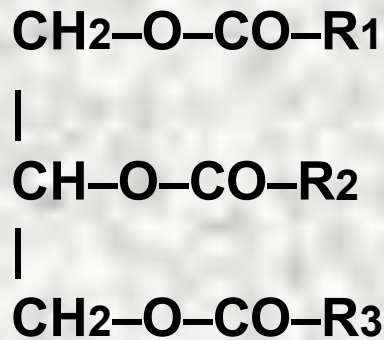


Липолиз

Липолиз – это расщепление жира до глицерина и жирных кислот.

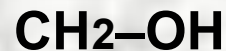
Триглицеридлипаза является лимитирующим ферментом липолиза. Она имеет две формы: фосфорилированную (активную) и нефосфорилированную (неактивную).

Липолиз



ТАГ

ТГ липаза



ДАГ

ДГ липаза



Липолиз



МАГ

Глицерин

Регуляция липолиза

Активируют липолиз:

КА, глюкагон, СТГ, АКТГ, тироксин,
липотропин гипофиза, цАМФ

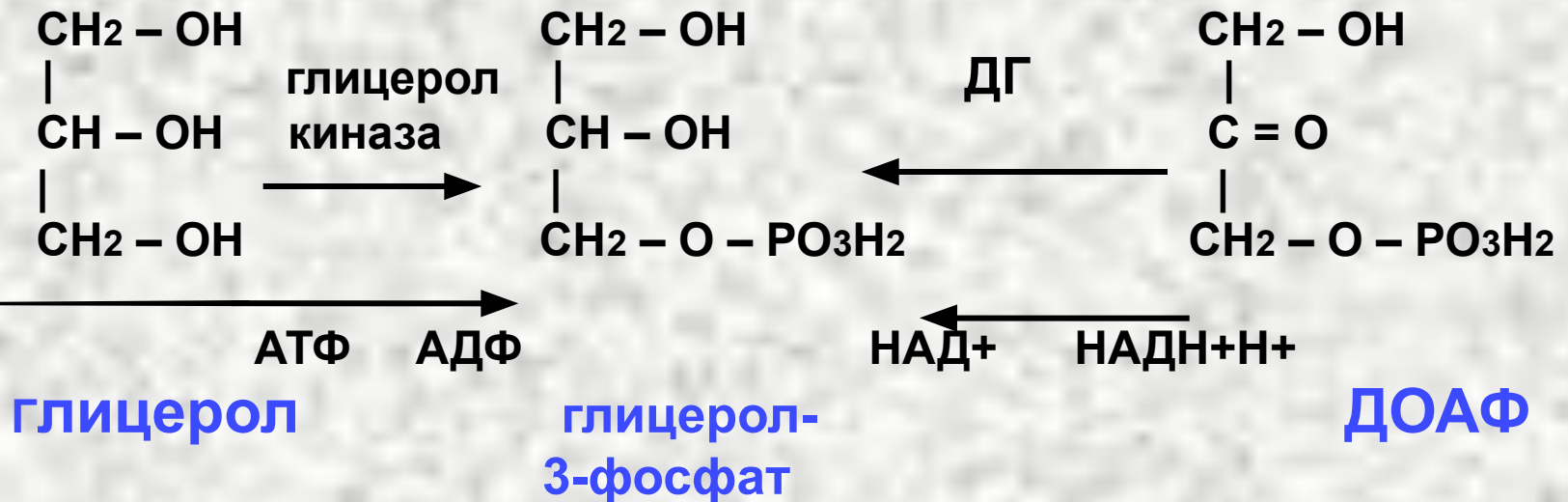
Ингибирует:

инсулин

Активация глицерина

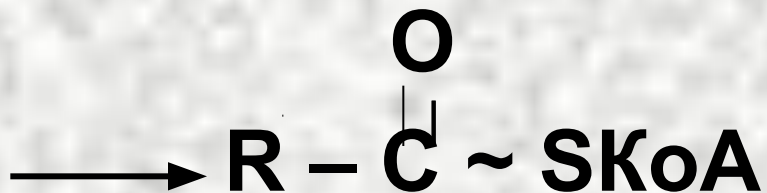
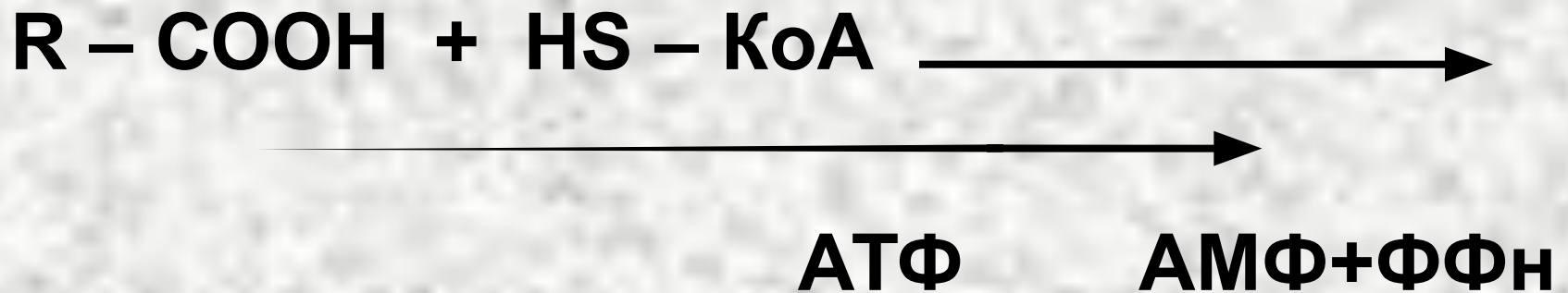
Печень:

Жировая
ткань:

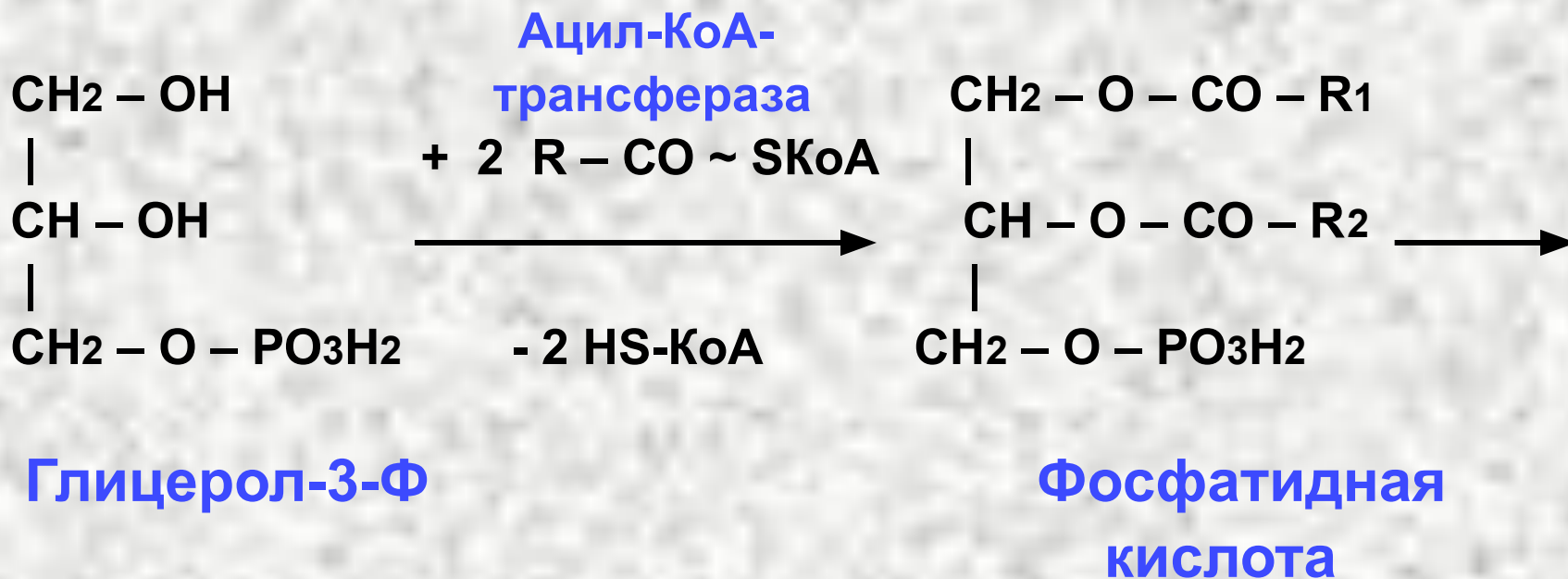


Активация жирных кислот

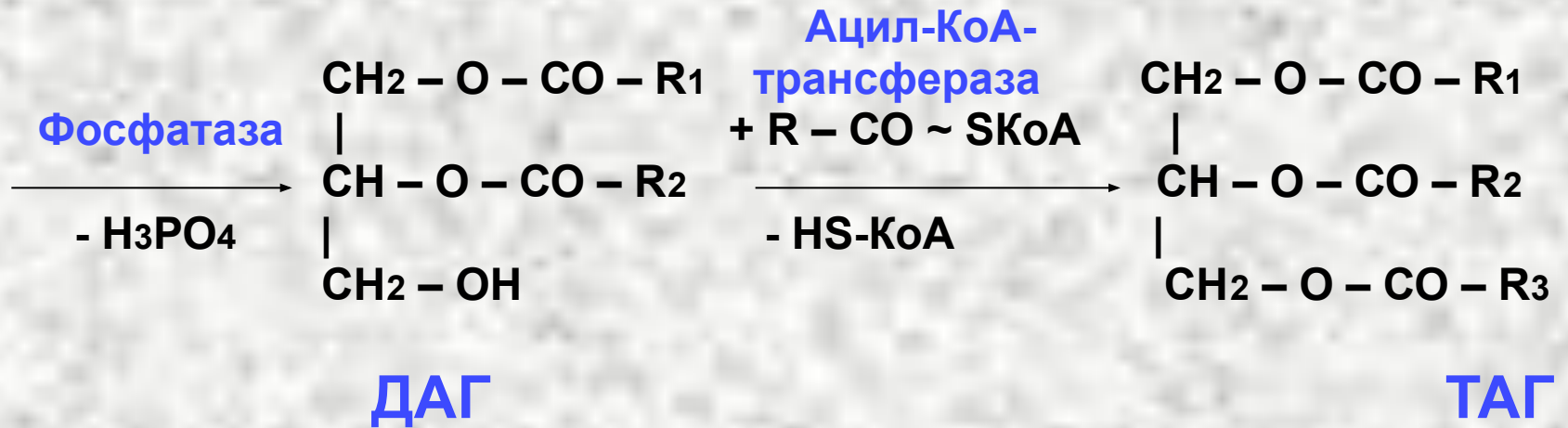
Ацил-КоА-
синтетаза



Липогенез



Липогенез



Регуляция липогенеза

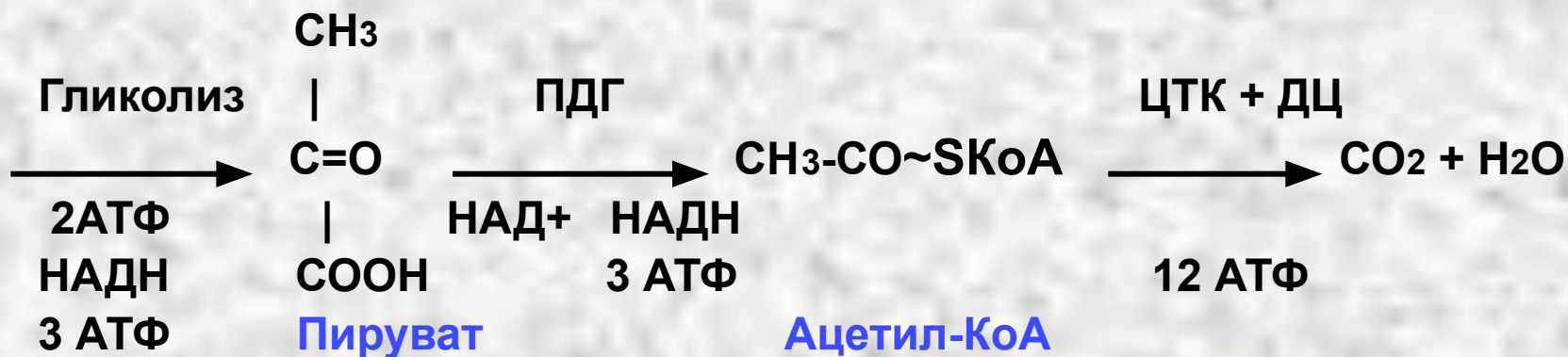
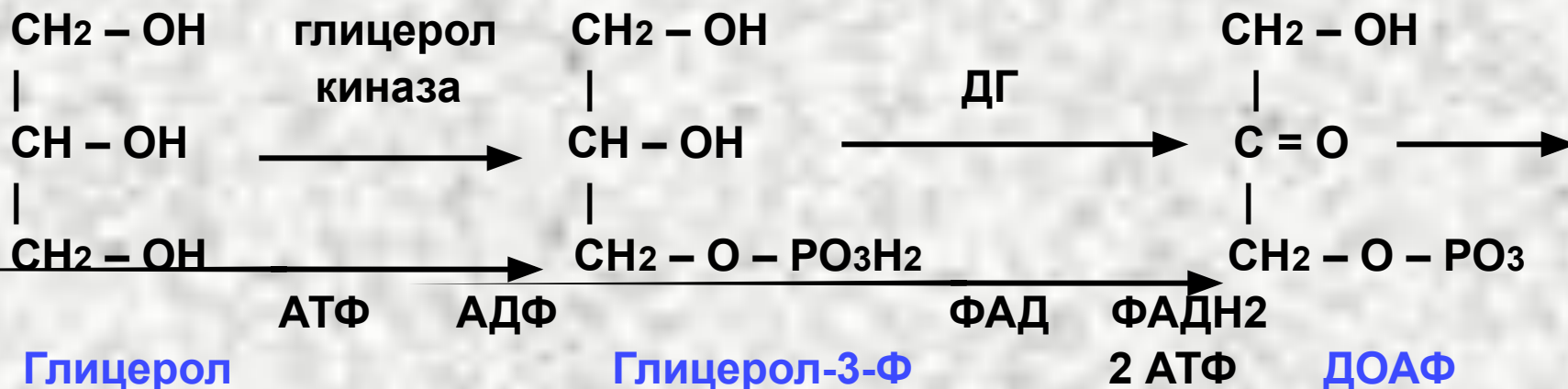
Активируют:

инсулин, эстрогены и АТФ

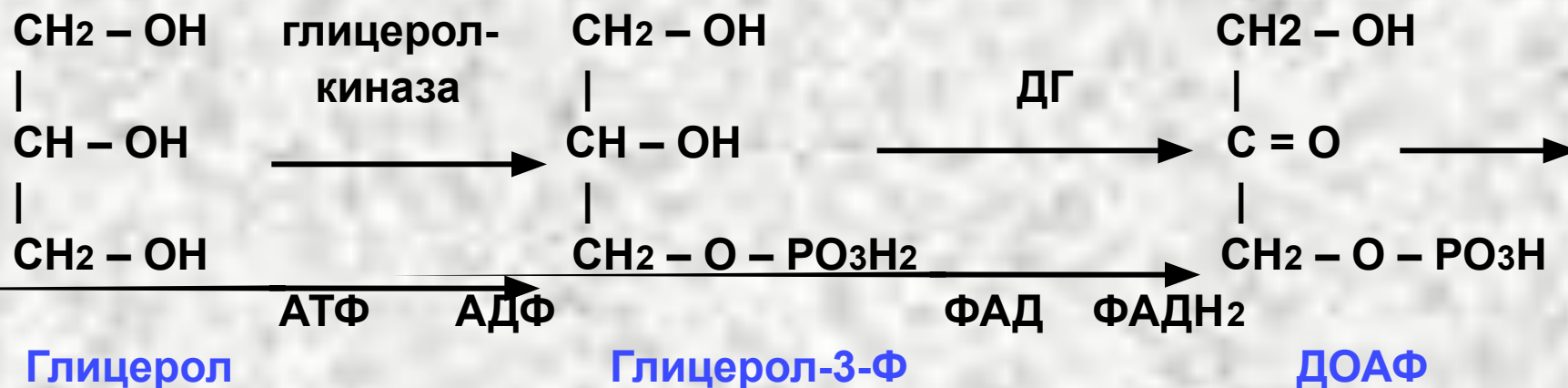
Ингибируют:

КА, СТГ, ИТ, АКТГ, АДФ

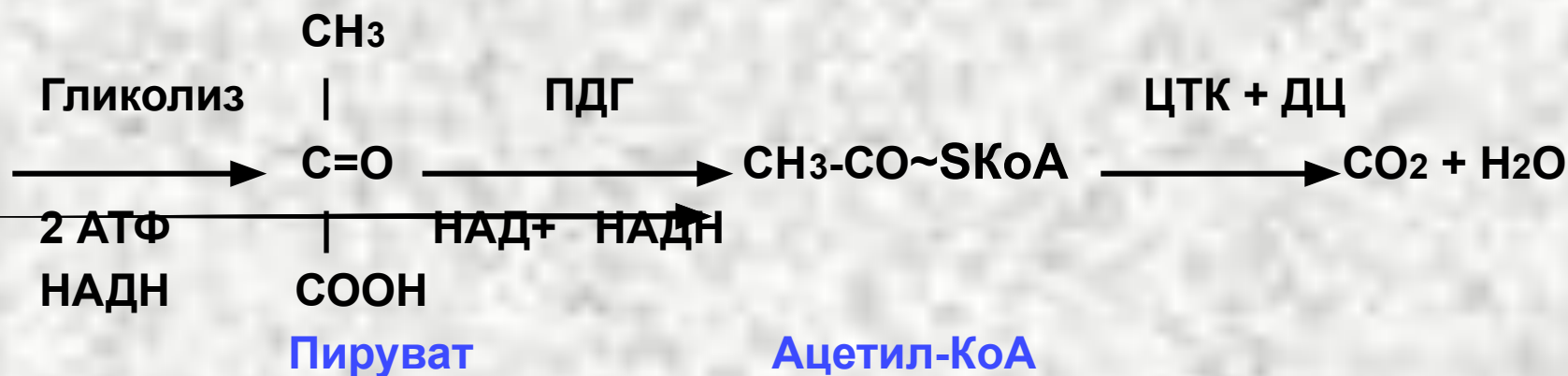
Окисление глицерина:



Окисление глицерина:



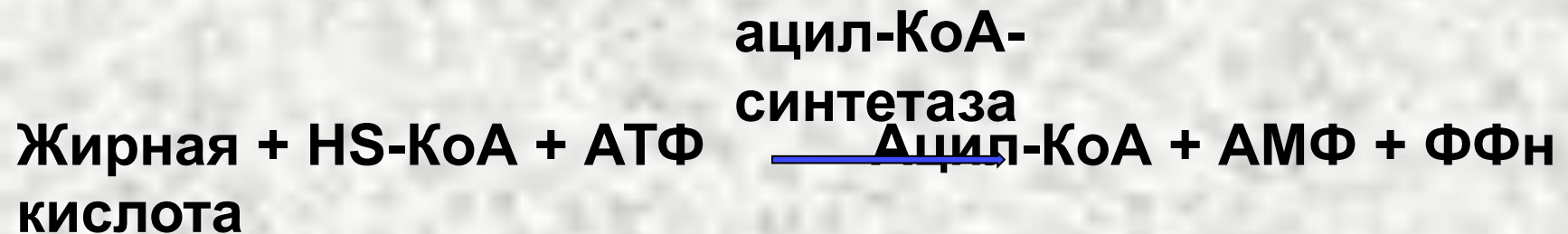
Окисление глицерина:



Окисление жирных кислот

1. Активация жирных кислот

Активная форма жирных кислот ацил-КоА образуется в цитоплазме под действием ***ацил-КоА-синтетазы***



Активация жирных кислот

Ацил-КоА-
синтетаза

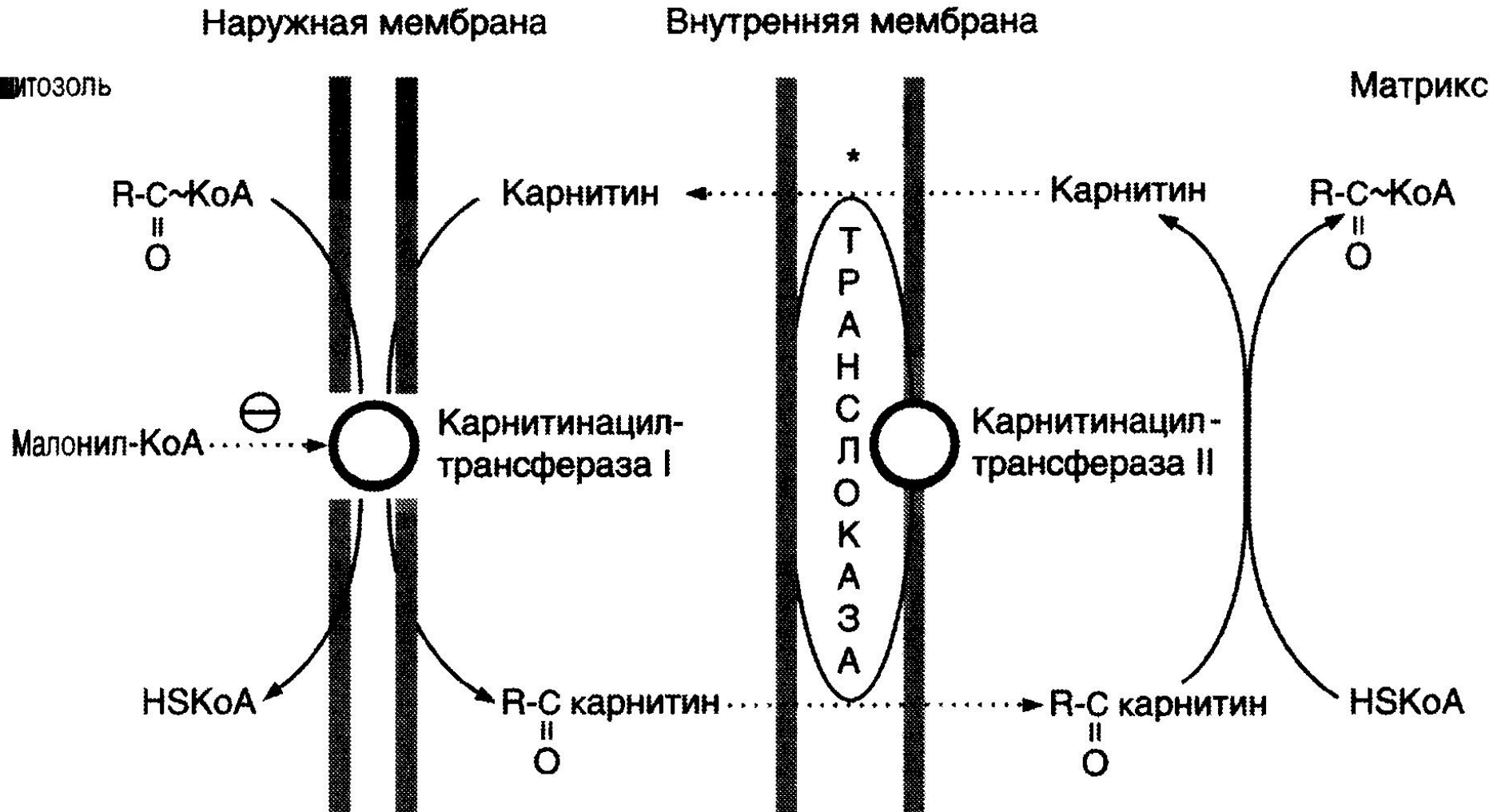


АТФ АМФ+ФФН

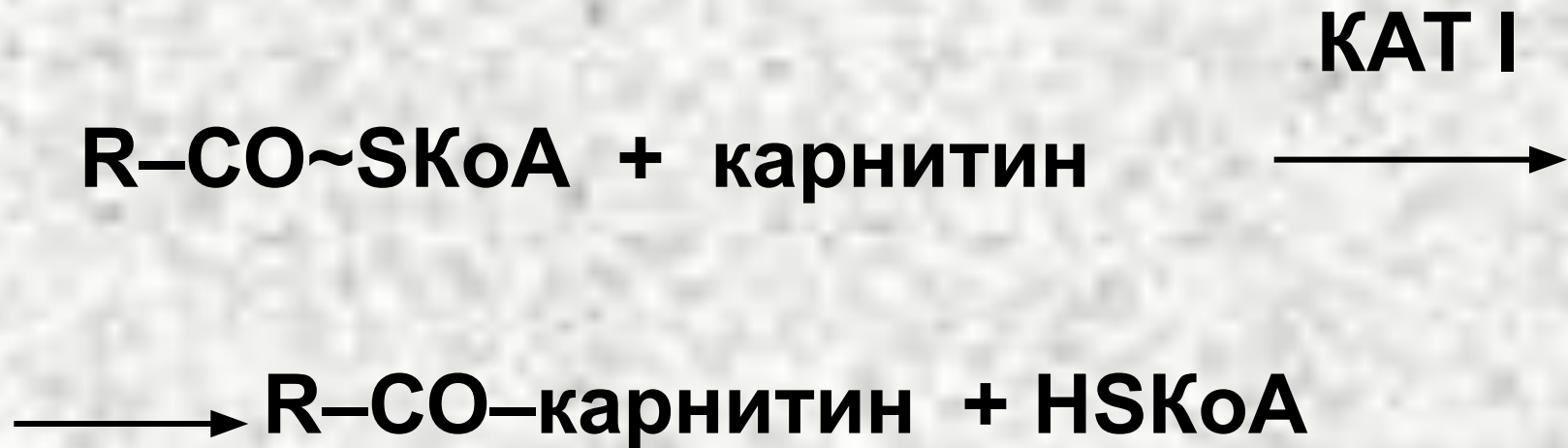


Окисление жирных кислот

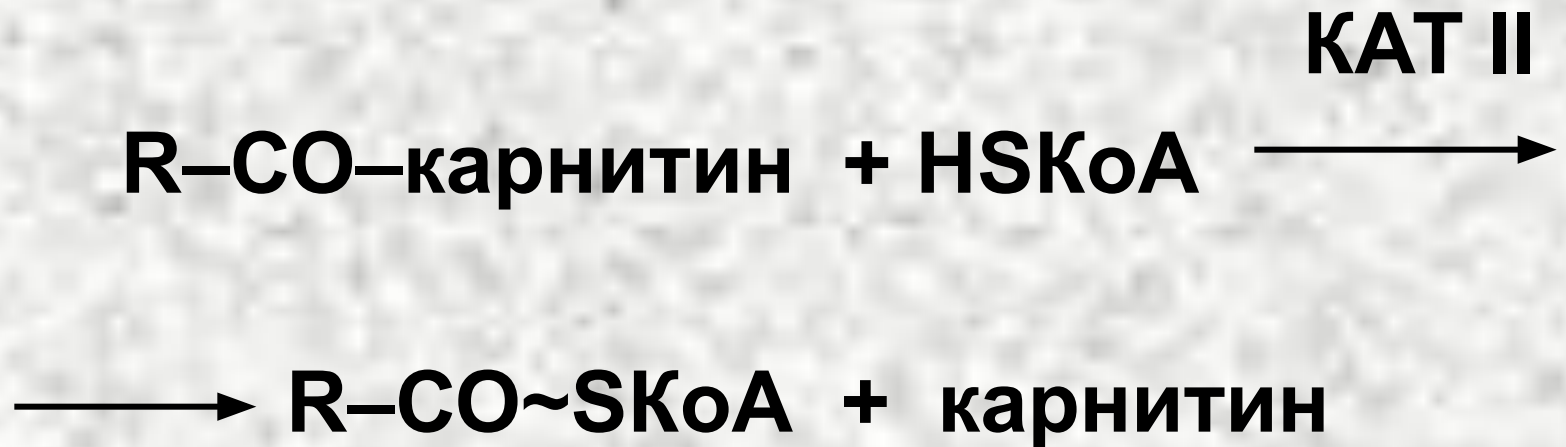
2. Перенос жирных кислот в митохондрии



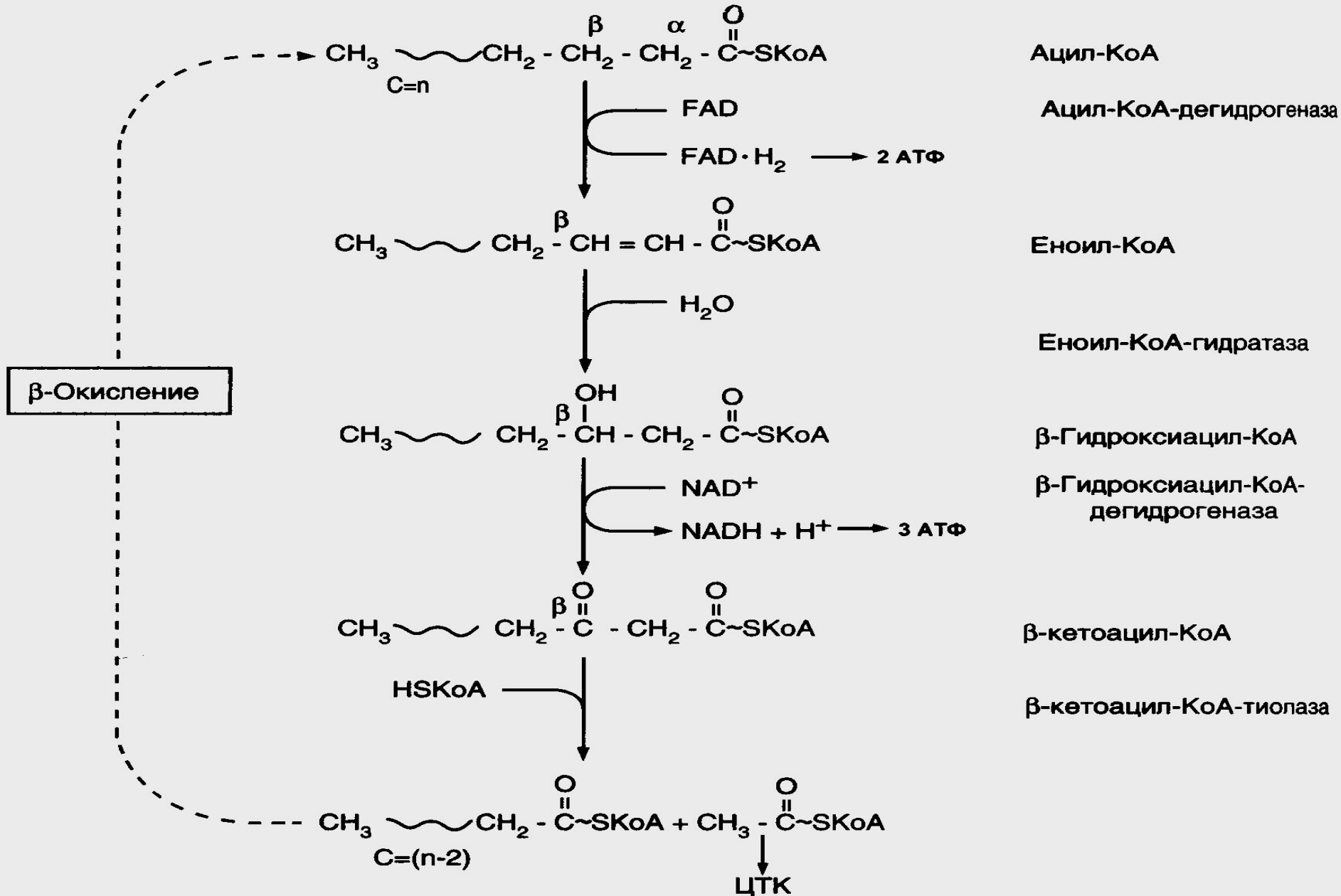
Перенос жирных кислот в митохондрии



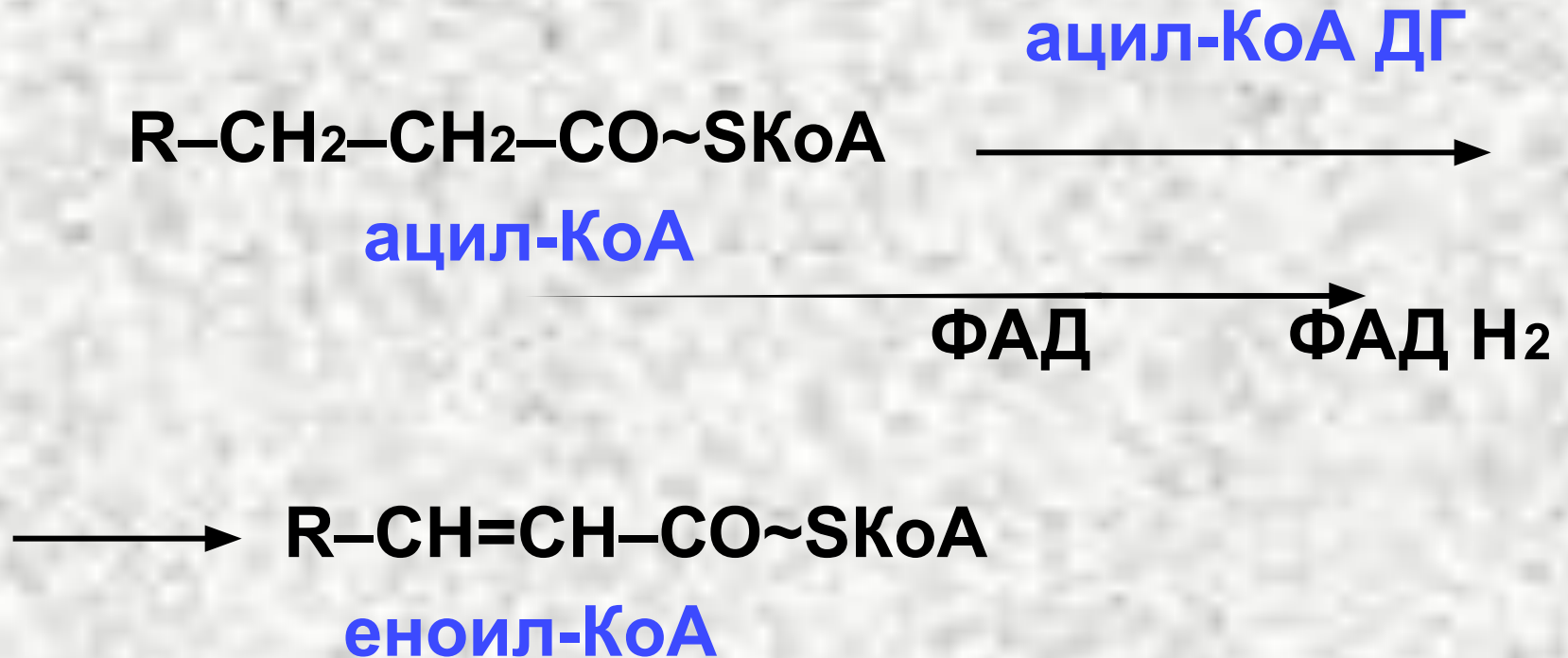
Перенос жирных кислот в митохондрии



3. Ход реакций β-окисления жирных кислот

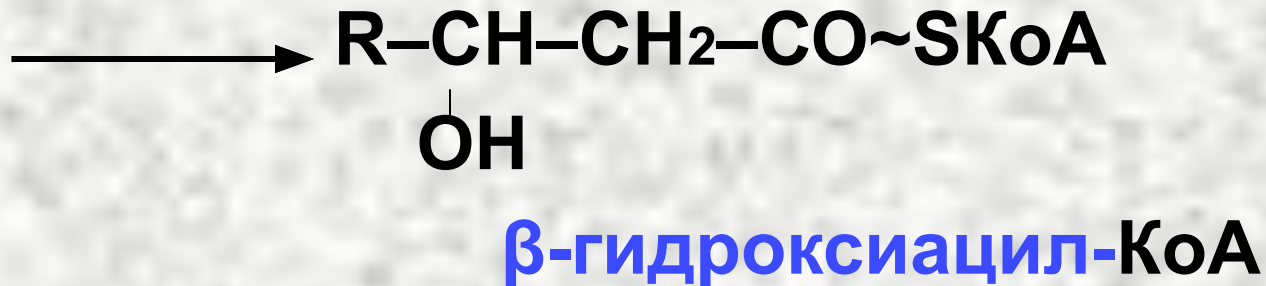


Ход реакций β-окисления:



Ход реакций β -окисления:

гидратаза



Ход реакций β -окисления:



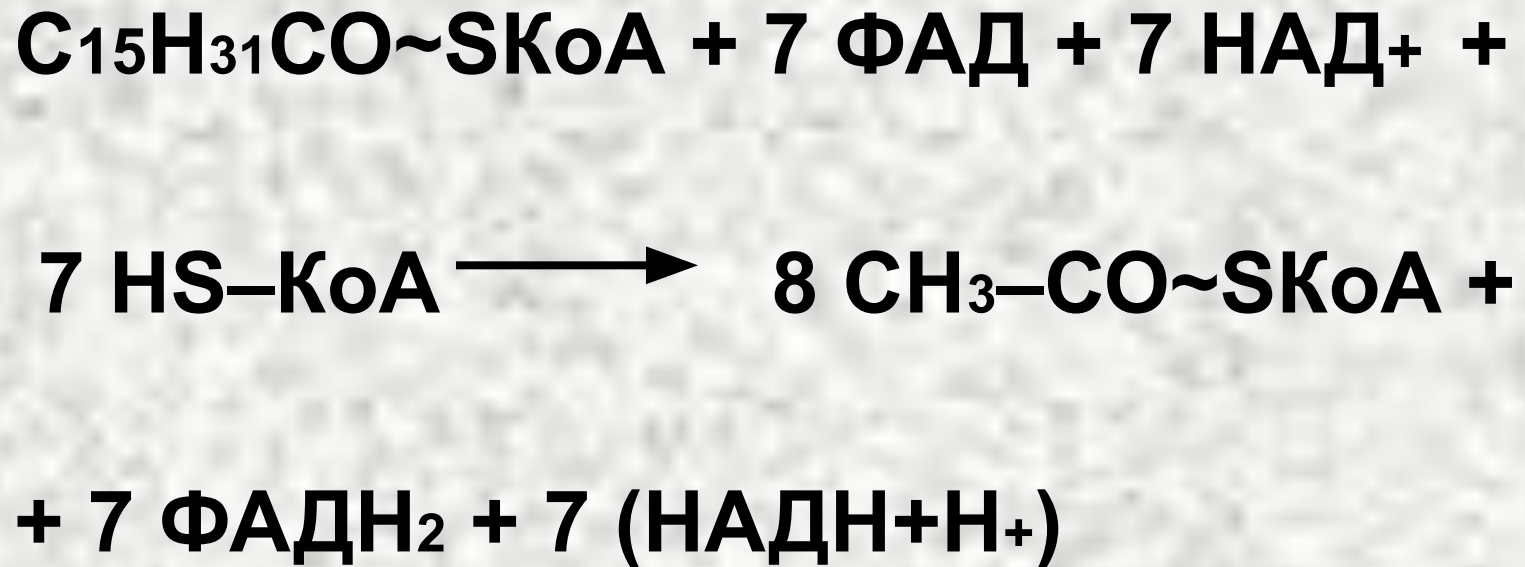
Ход реакций β -окисления:



β -кетоацил-KoA



Общее уравнение β -окисления пальмитиновой кислоты



Регуляция β -окисления жирных кислот

- Ключевым процессом является поступление жирных кислот в митохондрии
- **Карнитинацилтрансфераза I** является аллостерическим ферментом, аллостерическим ингибитором которого является малонил-КоА
- **скорость β -окисления** зависит от соотношения АТФ/АДФ и НАДН/НАД⁺

Регуляция β -окисления жирных кислот

активируют β -окисление:

КА, СТГ, глюкагон

тормозит:

инсулин

Синтез жирных кислот

1. Происходит главным образом в жировой ткани, молочной железе и печени.
2. Местом синтеза жирных кислот является цитоплазма.
3. Для синтеза жирных кислот необходимы ацетил-КоА, АТФ, НАДФН.
4. Синтез жирных кислот происходит циклически. В начале каждого цикла из ацетил-КоА и углекислого газа с затратой АТФ образуется малонил-КоА.
5. Перенос ацетил-КоА в цитоплазму происходит в составе цитрата, который образуется в митохондриях под действием цитратсинтазы с использованием оксалоацетата.
6. Для синтеза одной молекулы C_{16} потребуется 8 молекул ацетил-КоА, (из которых 7 проходят стадию образования малонил-КоА), 7 АТФ и 14 НАДФН.

Транспорт ацетил-КоА

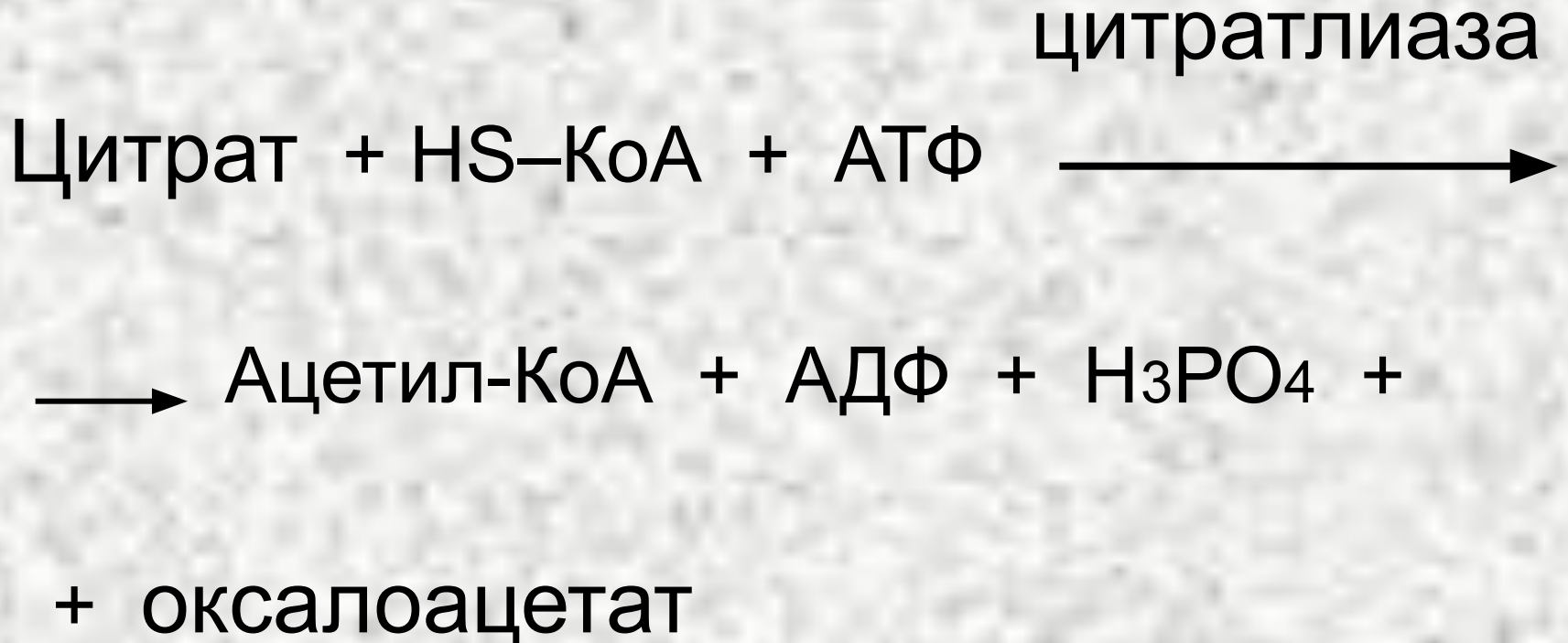
Ацетил-КоА + оксалоацетат + НОН →

Цитратсинтаза



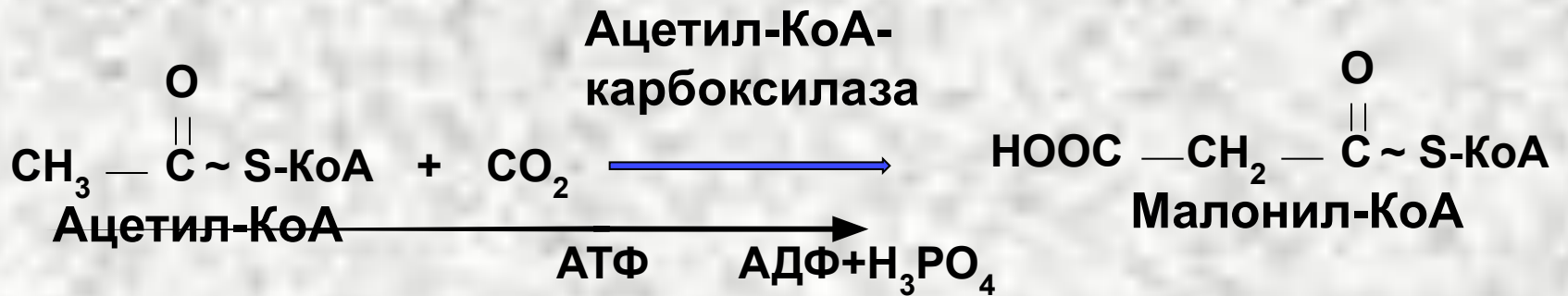
цитрат + HS-КоА

Транспорт ацетил-КоА



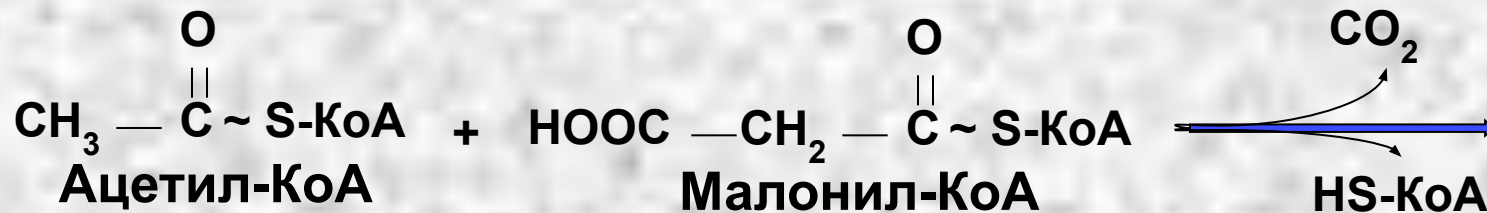
Ход реакций синтеза жирных кислот

На каждом витке

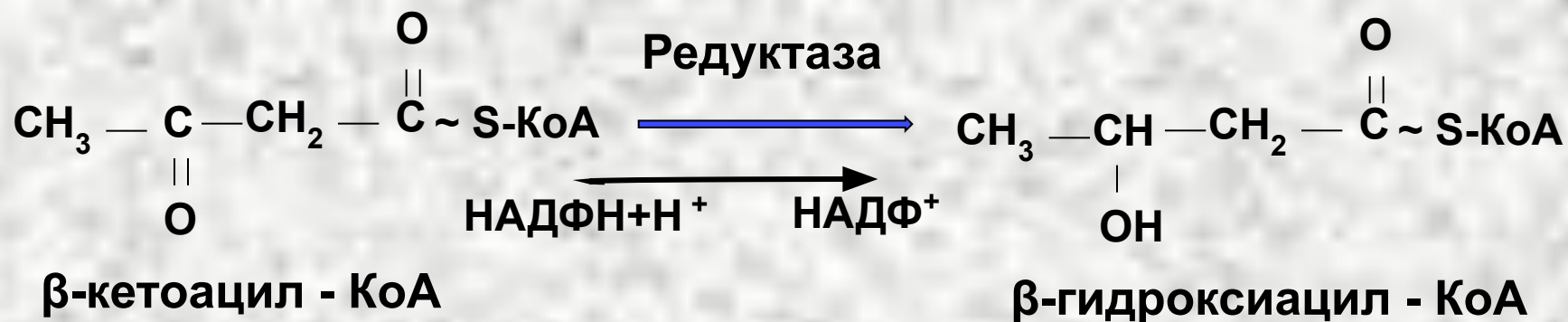


Ход реакций синтеза жирных кислот

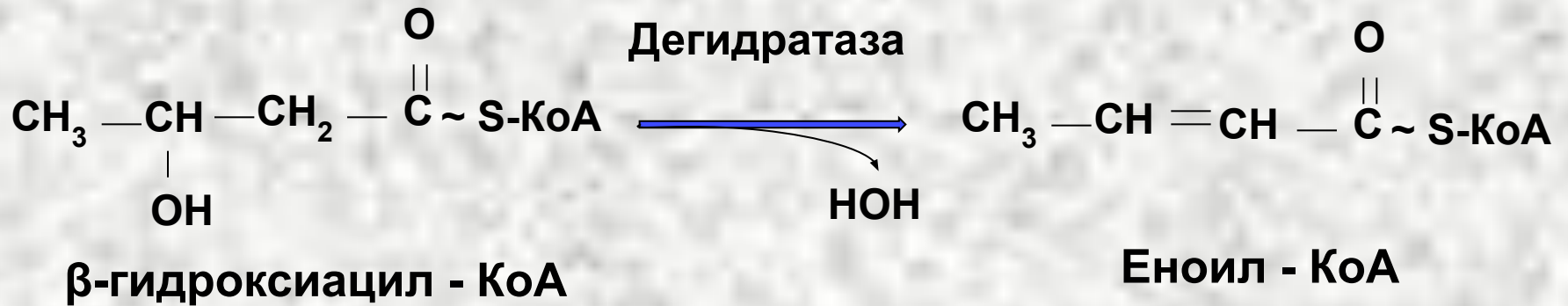
1-ый виток:



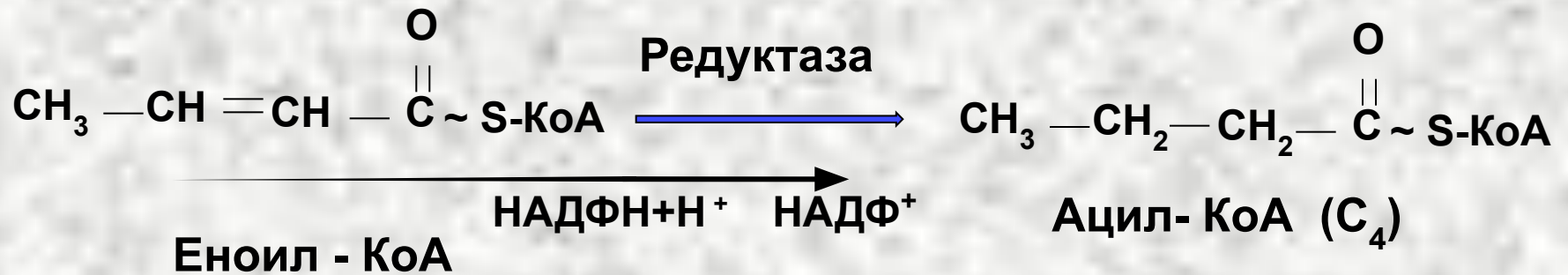
Ход реакций синтеза жирных кислот



Ход реакций синтеза жирных кислот

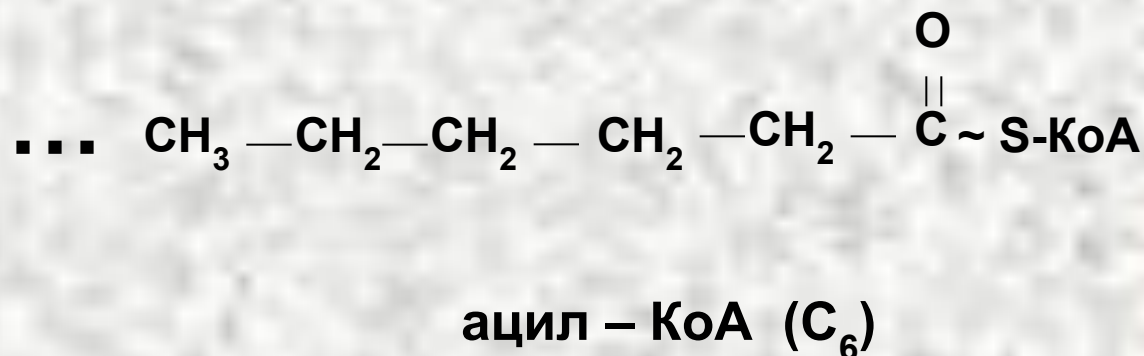
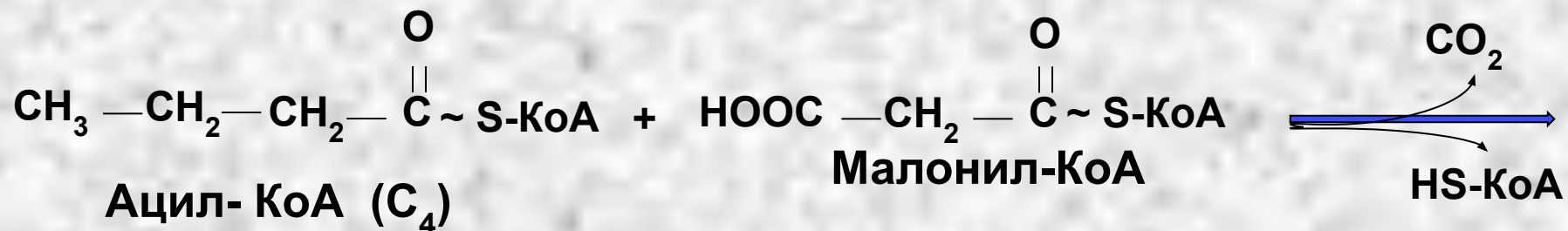


Ход реакций синтеза жирных кислот



Ход реакций синтеза жирных кислот

2-ой виток:



Регуляция синтеза жирных кислот

Лимитирующий фермент –

Ацетил-КоА-карбоксилаза

Аллостерические активаторы –

АТФ и цитрат

Ингибиторы –

ЖК с длинной цепью

Гормональная регуляция синтеза жирных кислот

Активируют:

Инсулин, эстрогены

Ингибируют:

КА и стресс

Пути образования ацетил-КоА

1. Из пирувата в ходе ПДГ-реакции

Этот путь преобладает при кратковременной и напряженной мышечной работе

2. β -окисление жирных кислот

Этот путь преобладает:

- при длительной мышечной работе
- на холоде
- при голодании
- беременности
- сахарном диабете

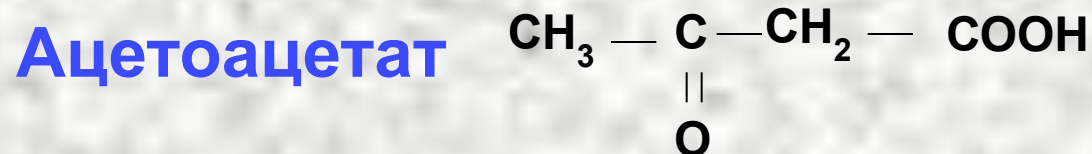
Пути использования ацетил-КоА

1. Ацетил-КоА окисляется в цикле Кребса
2. Используется в синтезе жирных кислот
3. Используется на синтез холестерина и кетоновых тел

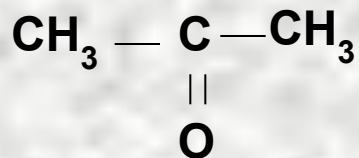
Пути использования ацетил-КоА зависят от энергообеспеченности клетки и потребности организма в этих веществах.

Кетоновые тела

Под кетоновыми телами понимают три вещества:

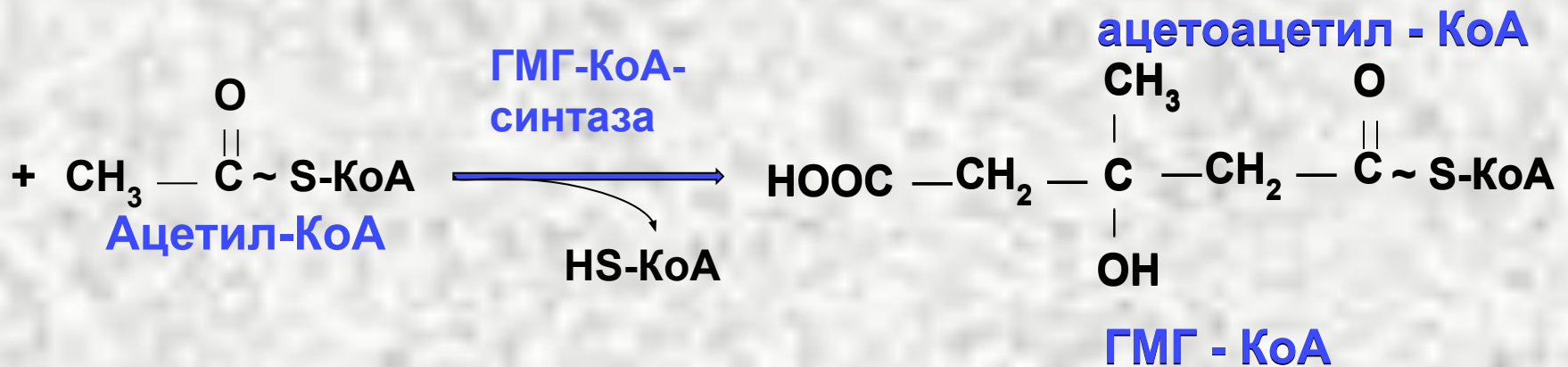
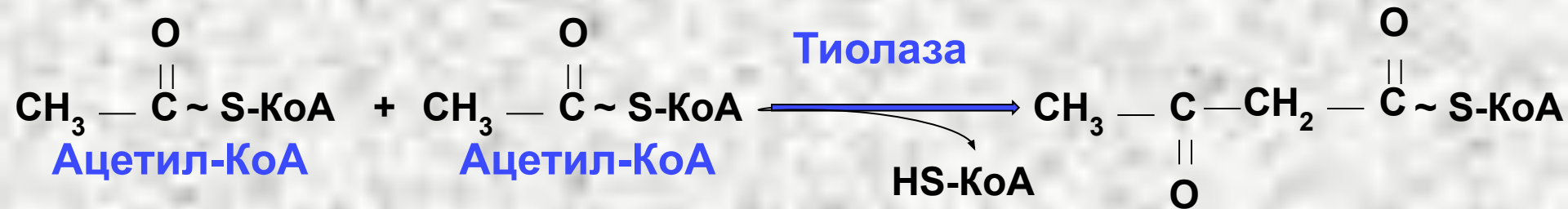


Ацетон

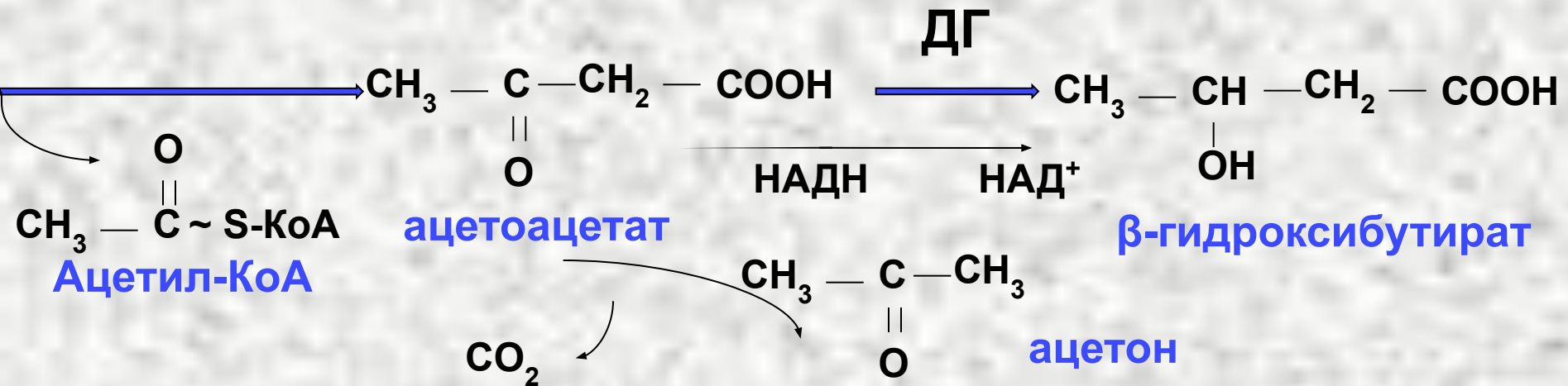
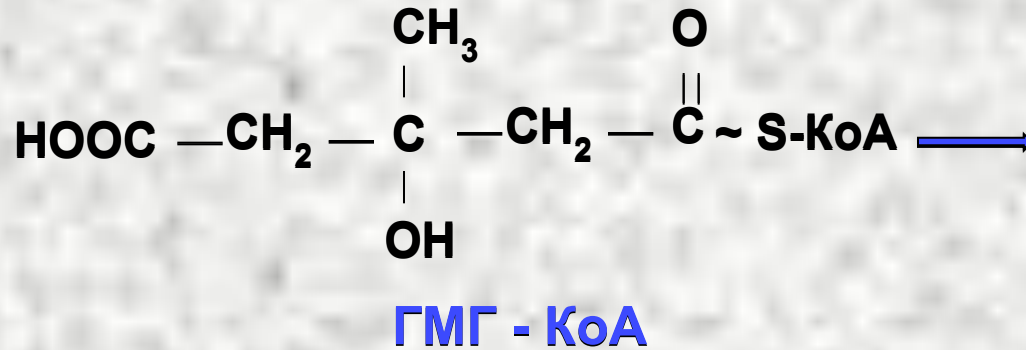


Кетоновые тела образуются в печени

Синтез кетоновых тел

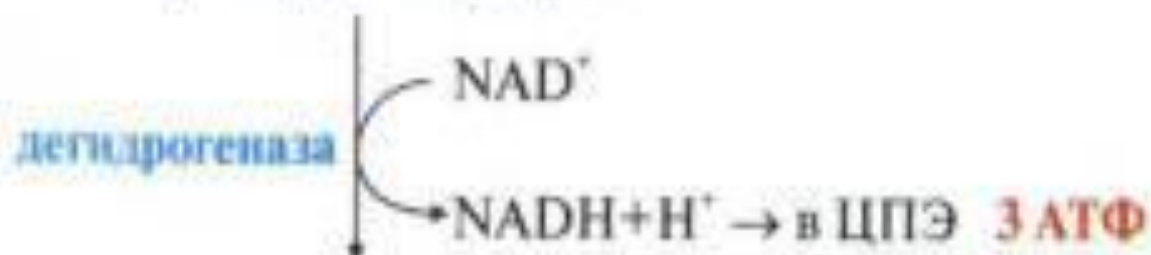


Синтез кетоновых тел



ОКИСЛЕНИЕ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

β -Гидроксибутират



Ацетоацетат



Ацетоацетил-КоА



2 Ацетил-КоА \rightarrow в ЦТК $2 \times 12 =$ **24 АТФ**

Функции кетоновых тел

- 1. Энергетическая** (скелетная и сердечная мышцы, головной мозг и другие внепеченочные ткани)
- 2. Кетоновые тела необходимы для образования** миелиновых оболочек нервов и белого вещества головного мозга

Кетоз

Кетоз – это накопление кетоновых тел в организме. Сопровождается **кетонемией** и **кетонурией**.

Различают:

- 1. Физиологический кетоз** (возникает при голодании, длительной мышечной работе и у новорожденных)
- 2. Патологический кетоз** (возникает при сахарном диабете)

Регуляция синтеза кетоновых тел

*Ключевой фермент -
ГМГ-КоА-синтаза*

Активируют:

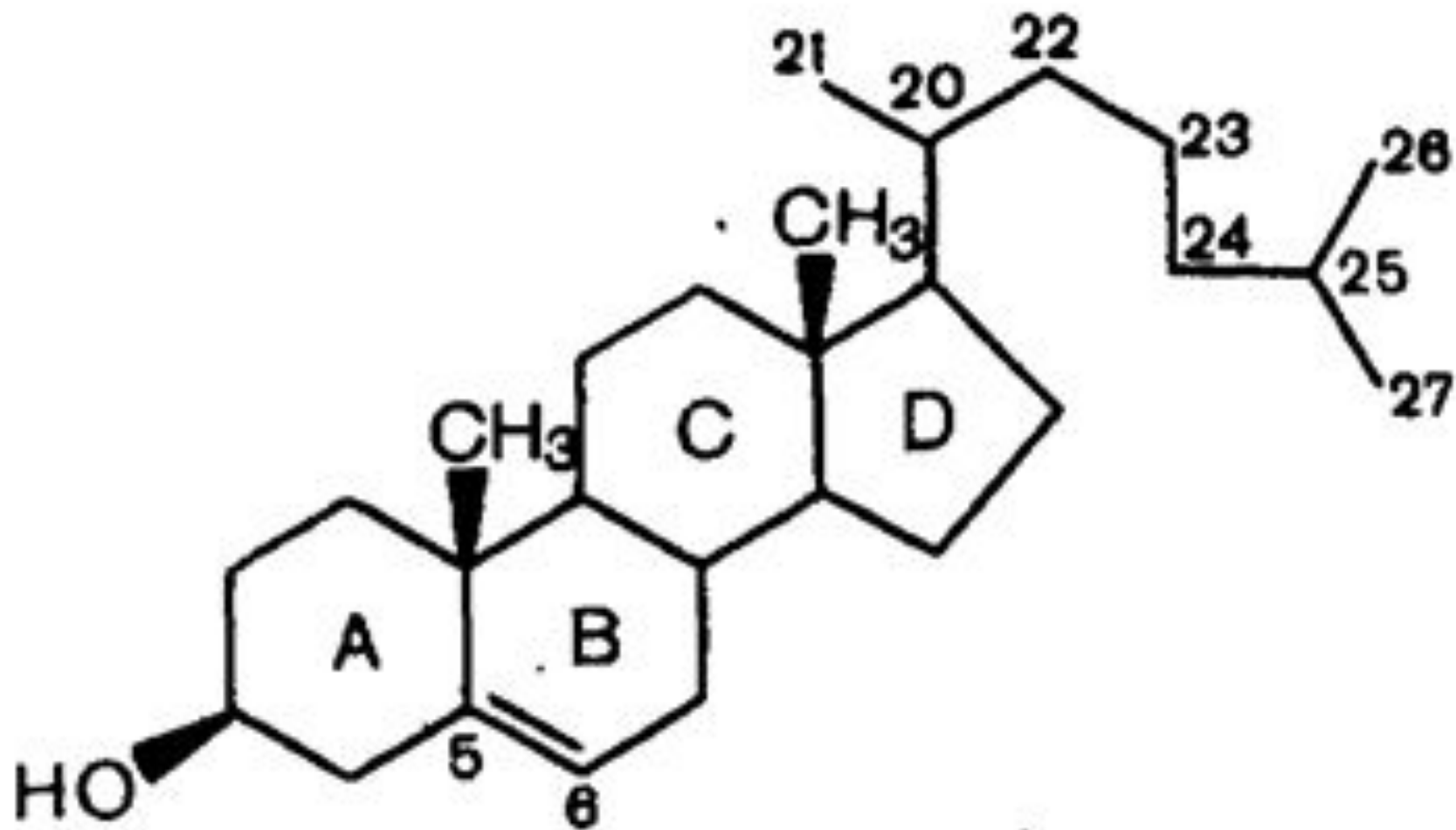
КА, глюкагон, СТГ

Ингибирует:

инсулин

Регуляция синтеза кетоновых тел

- 1. Активность ГМГ-КоА-синтазы** повышается при поступлении ЖК в гепатоциты печени.
- 2. Синтез ГМГ-КоА-синтазы усиливается** при повышении концентрации ЖК в крови.



Холестерин

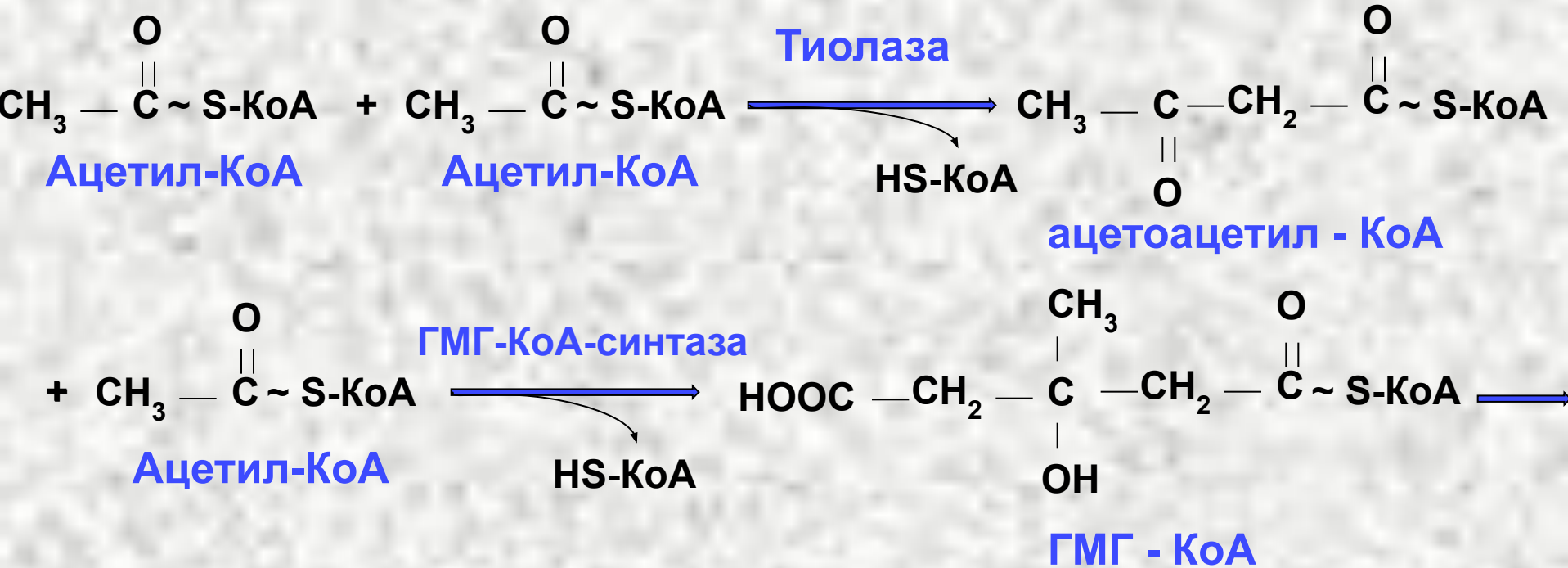
Источники холестерина

1. Пищевые продукты (желток куриного яйца, головной мозг, печень животных, сливочное масло и др.)

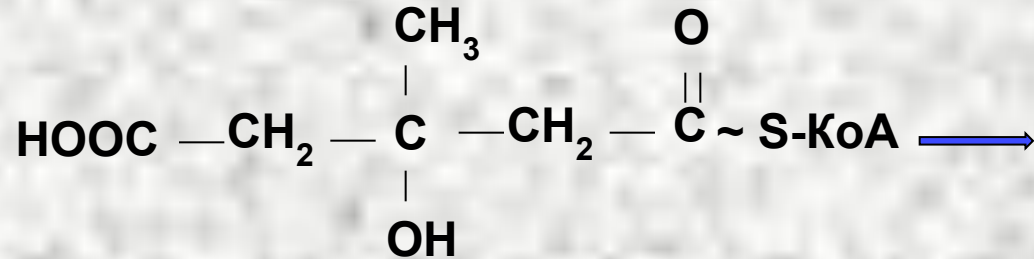
2. Синтез из ацетил-КоА:

- в печени (50%)
- в слизистой тонкого кишечника (15-20%)
- в коже, коре надпочечников, половых железах (30-35%)

Синтез холестерина

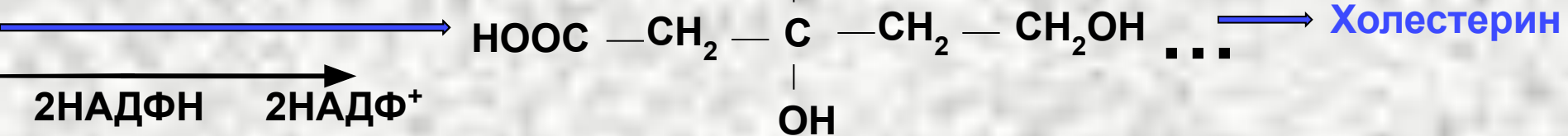


Синтез холестерина



ГМГ - КоА

ГМГ-КоА-редуктаза



Мевалоновая кислота

Регуляция синтеза холестерина

**Ключевой (лимитирующий)
фермент**

ГМГ-КоА-редуктаза

Активируют синтез:

- КА, СТГ, ГКС, андрогены
- насыщенные ЖК
- пища, богатая углеводами
- стресс
- гиподинамия

Регуляция синтеза холестерина

Снижают синтез:

- инсулин, тироксин, эстрогены
- ненасыщенные ЖК
- холестерин (по принципу отрицательной обратной связи)
- желчные кислоты
- физическая нагрузка

Роль холестерина в организме

1. Входит в состав *клеточных мембран* и обеспечивает их текучесть
2. Синтез *желчных кислот* в печени
3. Синтез *витамина D* в коже
4. Синтез *стероидных гормонов* (половые гормоны, минералокортикоиды, ГКС)

ИСТОЧНИКИ И ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА



СУДЬБА ХОЛЕСТЕРИНА



выведение холестерина из организма

- **желчные кислоты (0,5-0,7 г)**
- **стериды кала (0,5-0,7 г)**
- **17-кетостероиды мочи (до 0,05 г)**
- **стериды кожного сала (до 0,1 г)**



Лipopротейны крови

хиломикроны (ХМ)

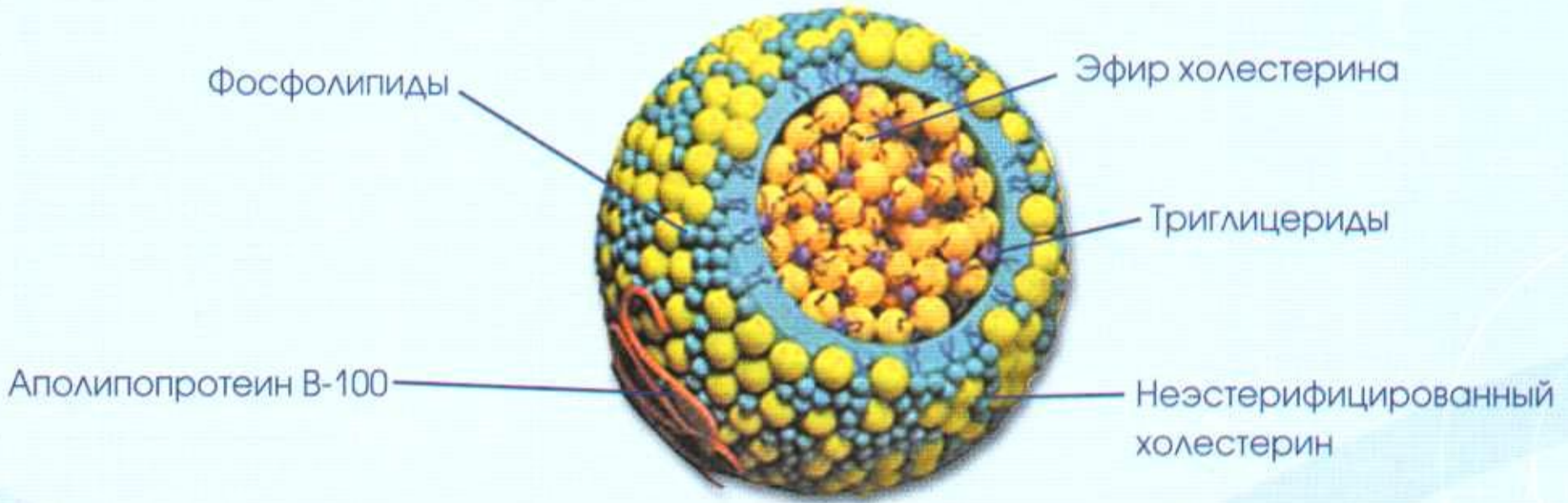
- Содержат 1-2% белка и 98-99% липидов
- Самые гидрофобные ЛП, имеют наименьшую плотность, не обладают электрофоретической подвижностью
- Образуются в стенке кишечника
- Являются главной формой транспорта пищевых липидов
- Метаболизируются липопропейнлипазой

Липопротеины

пре β -липопротеины (или ЛПОНП)

- Содержат 10% белка, 90% липидов
- Образуются в печени и очень мало – в тощем кишечнике
- Являются транспортной формой эндогенных липидов (в основном жиров) в жировую ткань
- Часть из них превращается в кровяном русле в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), богатые эфирами холестерина. Это превращение катализируется *липопротеинлипазой*.

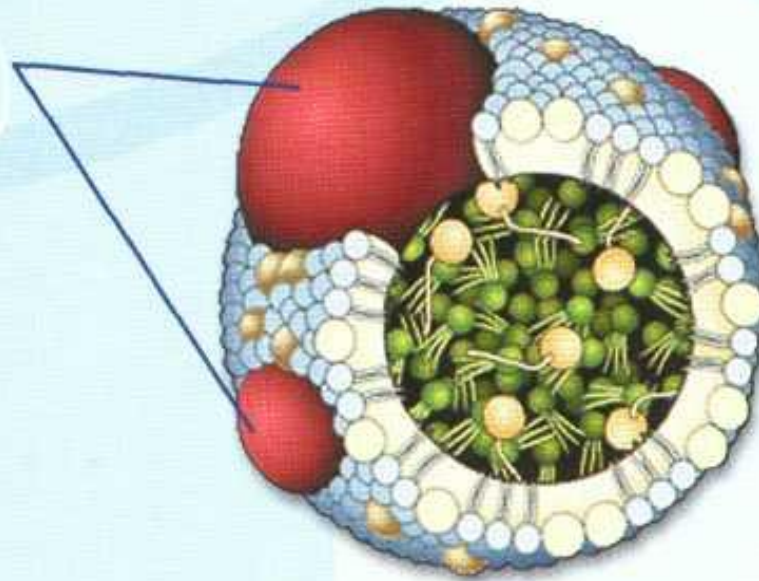
Структура ЛПНП:



Холестерин, связанный с липидами низкой плотности

Структура ЛПВП:

Аполипопротеин А1



*Холестерин, связанный с
липопротеинами высокой
плотности*

Лipopротейны крови

β-липопротеины (ЛПНП)

Содержат около 25% белка и 75% липидов.

- Главными компонентами являются холестерин (примерно 50%) в виде эфиров с линолевой кислотой и фосфолипиды.
- У здоровых людей до 2/3 всего холестерина плазмы находится в составе ЛПНП.
- Они являются главным поставщиком холестерина в ткани.
- ЛПНП регулируют синтез холестерина *de novo*.
- Большинство ЛПНП являются продуктами расщепления ЛПОНП липопротеинлипазой.
- На клеточных мембранах имеются рецепторы для ЛПНП.
- В клетки ЛПНП проникают путем эндоцитоза.

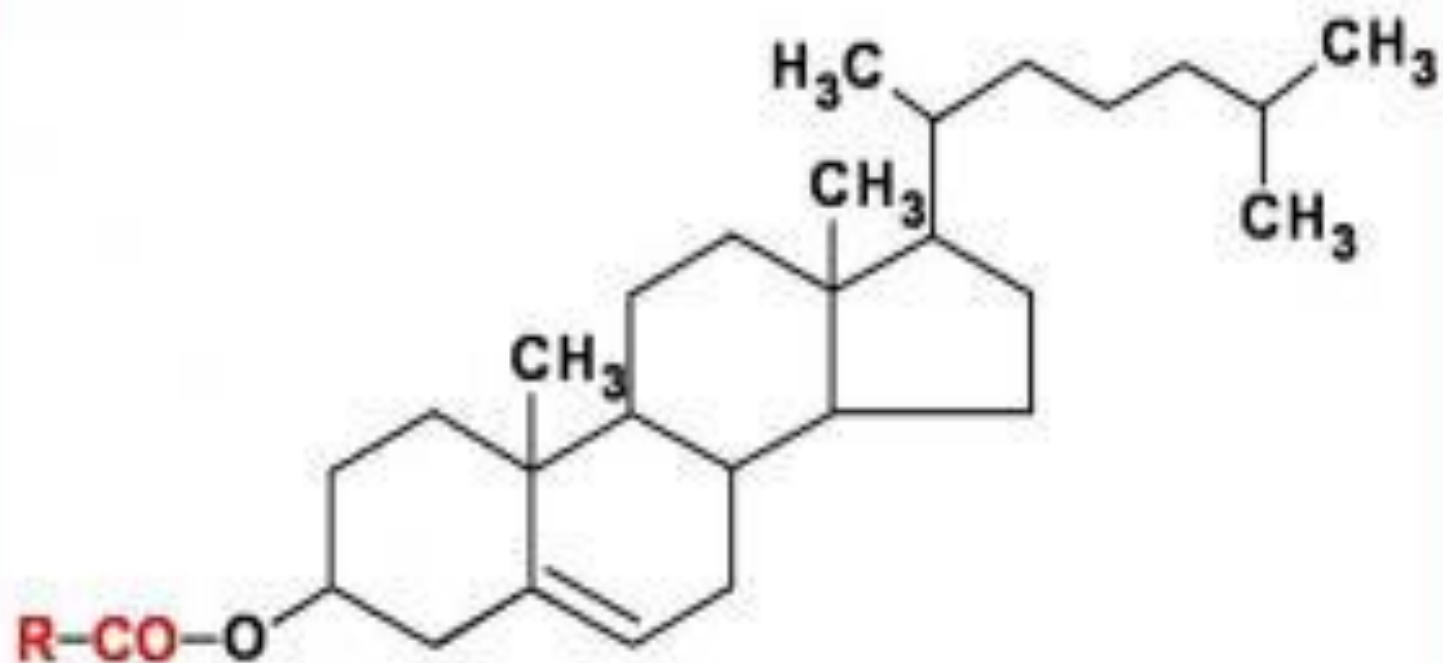
Липопротейны

α-липопротеины (ЛПВП)

Содержат 50% белков, 25% фосфолипидов, 20% эфиров холестерина и очень мало триацилглицеринов.

- Образуются главным образом в печени.
- Поставляют апопротеины другим липопротеидам крови.
- Участвуют в переносе холестерина из тканей в печень.
- Синтезируются в виде предшественников, которые не содержат холестерина и триацилглицеринов, имеют дисковидную форму.
- ЛПВП образуют комплексы с ферментом лецитинхолестерол-ацилтрансферазой (ЛХАТ).

ЭФИР ХОЛЕСТЕРИНА



линолевая кислота

Лipoppотеины крови

ЛПОНП и **ЛПНП** являются атерогенными, т. е. вызывающими атеросклероз.

ЛПВП - антиатерогенными.

Атеросклероз

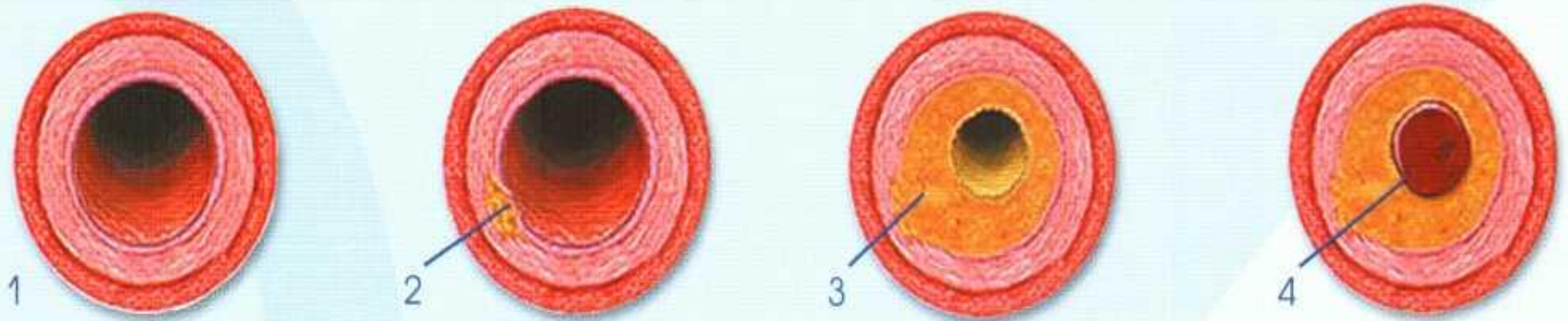


Схема развития атеросклероза и образования тромба:

1 – нормальные артерии; 2 – появление жировых отложений; 3 – жировые отложения выстилают стенки сосудов; 4 – суженная артерия закупоривается тромбом

Атеросклероз



Механизмы защиты сосудов от атеросклероза

1. Действие липопротеинлипазы
в стенке сосуда
2. Наличие ЛПВП

Биохимические причины атеросклероза

- ✓ Увеличение *атерогенных* липопротеинов (ЛПОНП и ЛПНП);
- ✓ Снижение *антиатерогенных* ЛПВП;
- ✓ Снижение активности *липопротеинлипазы*;
- ✓ Снижение количества и/или чувствительности *рецепторов* к ЛПНП.

Факторы риска развития атеросклероза

- ✓ Курение
- ✓ Стресс
- ✓ Переедание (пицца, богатая насыщенными ЖК и углеводами)

Факторы риска развития атеросклероза

- ✓ Эндокринные факторы:
 - гипотиреоз
 - сахарный диабет
 - андрогены
 - климакс
 - гиперфункция гипофиза
 - гиперфункция надпочечников

Факторы риска развития атеросклероза

- ✓ Хронические гипоксии
- ✓ Гиподинамия
- ✓ Семейно-наследственные факторы

Коэффициент атерогенности

$$\frac{\text{Общий холестерин} - \text{холестерин ЛПВП}}{\text{холестерин ЛПВП}}$$

У здоровых людей это соотношение не должно превышать 3.

Если выше – имеется риск ИБС.

Ожирение

Ожирение – это состояние, когда масса тела превышает 20% от «идеальной» для данного человека.

Причины первичного ожирения:

- Генетические нарушения (до 80% случаев).
- Состав и количество потребляемой пищи, метод питания в семье. Переедание.
- Низкий уровень физической активности.
- Психологические факторы.

Ожирение

Причины вторичного ожирения:

- Гипотиреоз
- Синдром Иценко-Кушинга
- Гипогонадизм
- другие эндокринные патологии

ЖИРОВОЕ ПЕРЕРОЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ



Здоровая



Цирроз

Жировой гепатоз



Желчнокаменная болезнь

- **Желчнокаменная болезнь** – это патология, при которой в желчном пузыре образуются камни, основу которых составляет холестерин.
- При этом **нарушается соотношение** между синтезом холестерина (повышен) и синтезом желчных кислот (снижен)

Причины желчнокаменной болезни

1. Пища, богатая холестерином
2. Гиперкалорийное питание
3. Застой желчи в желчном пузыре
4. Нарушение синтеза желчных кислот
5. Инфекции желчного пузыря
6. Нарушение энтеро-гепатической циркуляции

Липидозы

□ *Болезнь Тея-Сакса (ганглиозидоз)*

Накопление *ганглиозидов* в клетках мозга, меньше в других тканях.

□ *Болезнь Гоше (церебросидоз)*

Накопление *глюкоцеребросидов* в лизосомах печени, селезенки, костного мозга.

□ *Болезнь Нимана-Пика*

Накопление *лецитинов* и *сфингомиелинов* в лизосомах печени и селезенки

Дефектный фермент при болезни Тея-Сакса



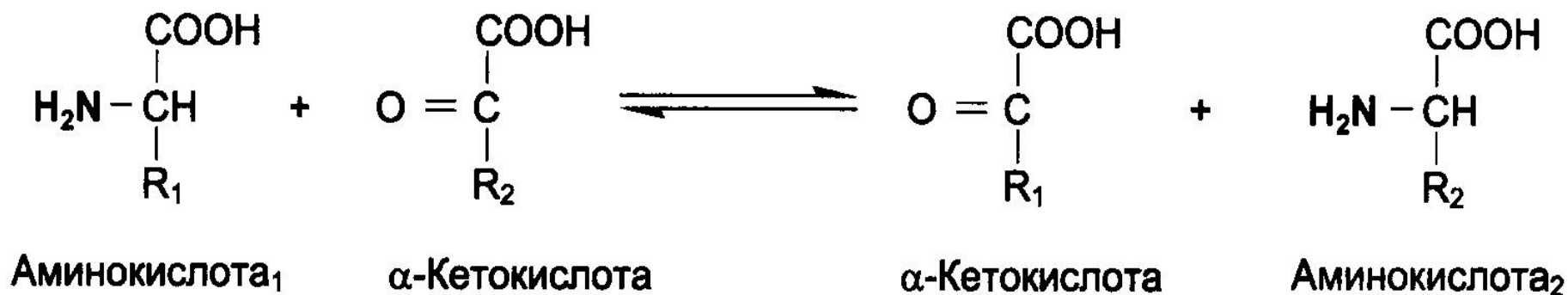
Дефектный фермент при болезни Гоше



Дефектный фермент при болезни Нимана-Пика

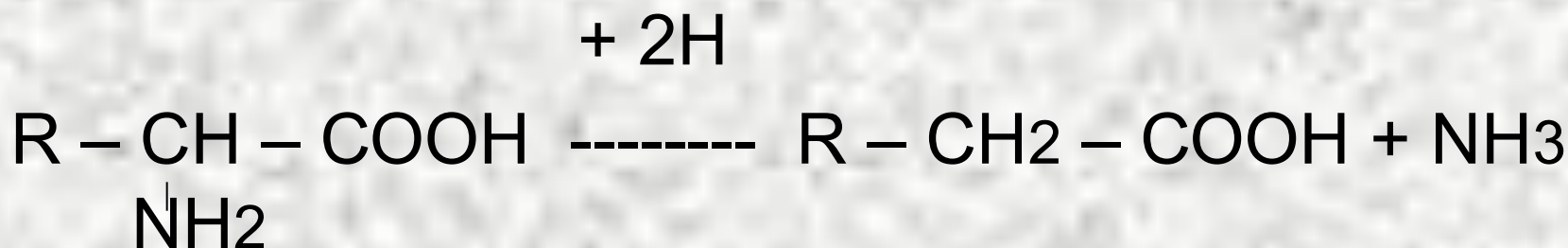


Трансаминирование (переаминирование) аминокислот

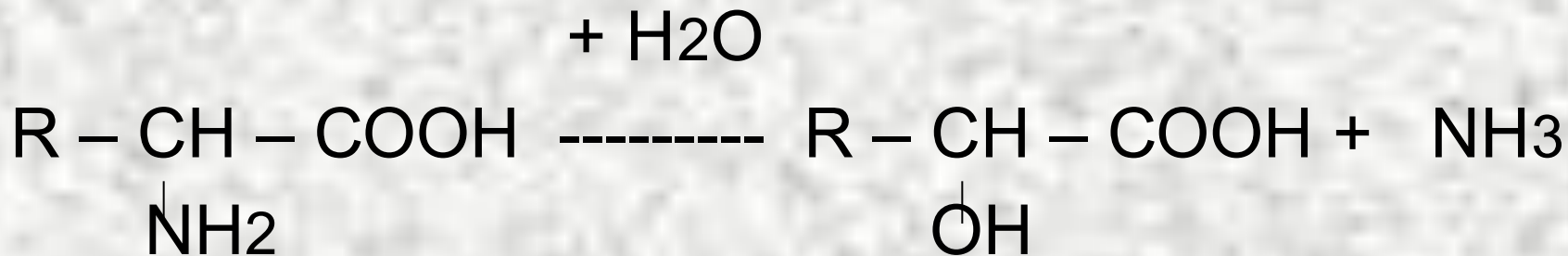


Дезаминирование аминокислот

1. Восстановительное:



2. Гидролитическое:



Дезаминирование аминокислот

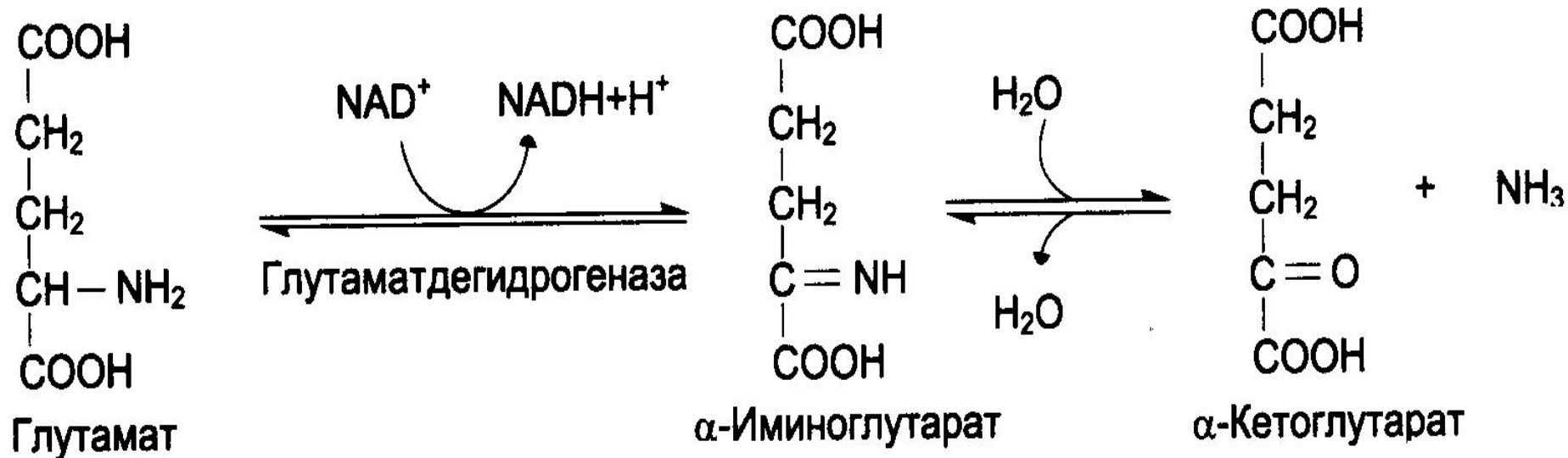
3. Внутримолекулярное:



4. Окислительное:



Окислительное дезаминирование глутамата



Непрямое дезаминирование

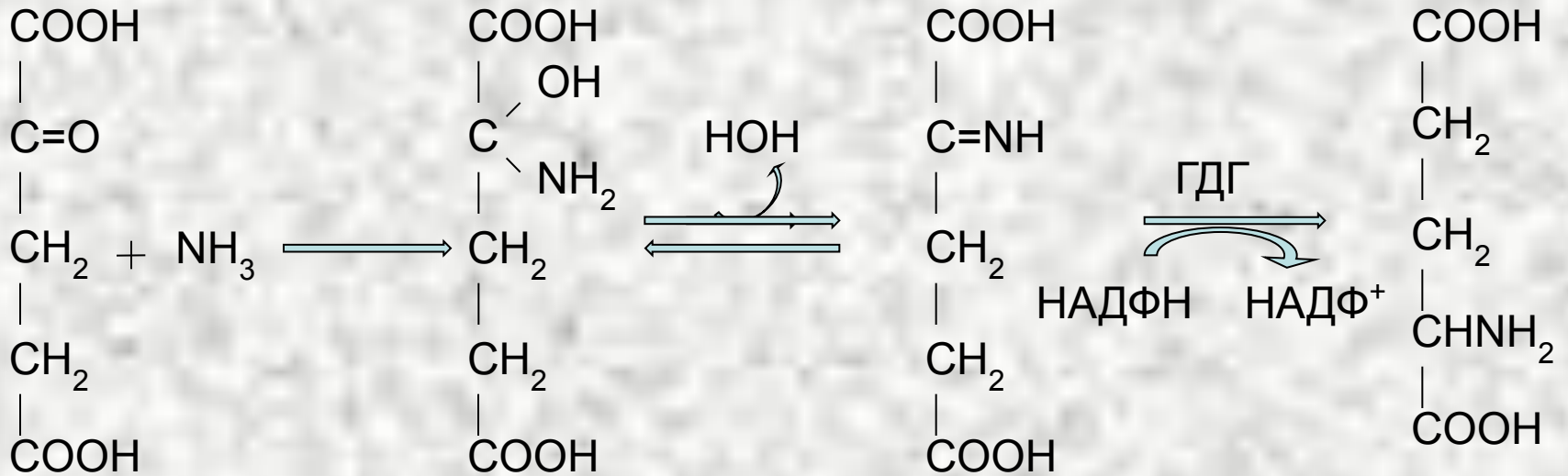


Продукты непрямого дезаминирования:

α -кетокислота, которая может

- 1) окисляться в цикле Кребса
 - 2) использоваться в ГНГ на синтез глюкозы
 - 3) превращаться в кетоновые тела
- НАДН
 - NH₃

Восстановительное аминирование



2-оксоглутарат

Иминоглутарат

Глутамат

Значение восстановительного аминирования:

- глутамат является источником аминогрупп для синтеза заменимых аминокислот
- служит одним из способов связывания аммиака в клетке

Источники аммиака :

1) Реакции дезаминирования

- аминокислот
- биогенных аминов (гистамина, серотонина, катехоламинов и др.)
- пуриновых и пиримидиновых азотистых оснований,
- амидов (глутамина, аспарагина)

2) Образование в кишечнике в результате деятельности микрофлоры (гниение белков) всасывается в кровь воротной вены

Содержание аммиака в крови в норме 25-40 мкмоль/л.

Причины токсичности аммиака

- 1) Легко проникает через клеточные мембраны
- 2) Связывается с *2-оксоглутаратом*, что вызывает угнетение обмена аминокислот (переаминирование) и гипозэнергетическое состояние (угнетение цикла Кребса).
- 3) Аммиак усиливает синтез *глутамина* из *глутамата* в нервной ткани. Снижение концентрации глутамата ведет к снижению синтеза ГАМК – основного тормозного модулятора. Это нарушает проведение нервного импульса и вызывает судороги.

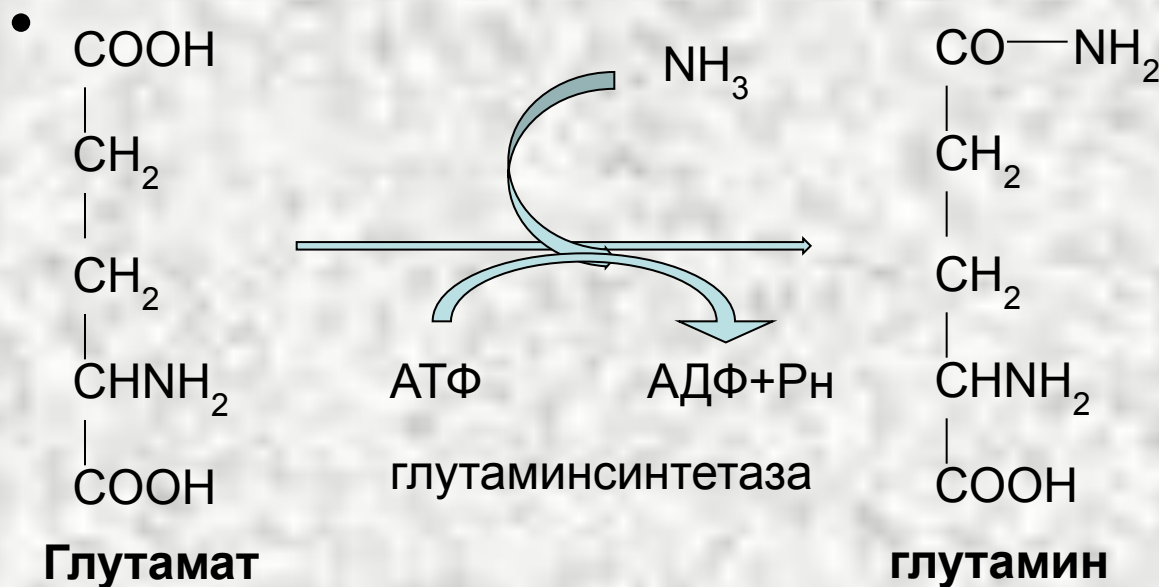
Причины токсичности аммиака

4) Аммиак в крови и цитозоле образует ион NH_4^+ , накопление которого нарушает трансмембранный перенос ионов, в частности Na^+ и K^+ , что также влияет на проведение нервного импульса.

5) Накопление аммиака может сдвигать рН в щелочную сторону, вызывая метаболический *алкалоз*.

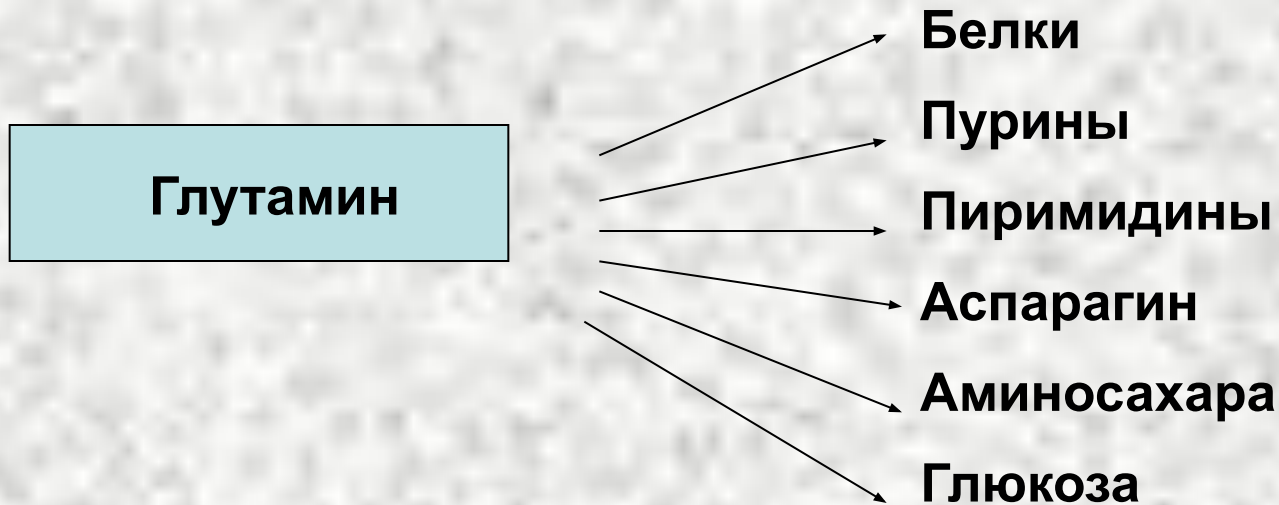
Обезвреживание аммиака

- **1. Восстановительное аминирование** (имеет небольшое значение)
- **2. Образование амидов (глутамина и аспарагина).**



- **3. Образование аланина в мышцах**

Глутамин – основной донор азота в организме



Рекомендуемая литература:

- основная:

- «Биологическая химия» под ред. Е. С. Северина, М., ГЭОТАР-МЕД, 2005;
- «Биохимия» Краткий курс, М., ГЭОТАР-МЕД, 2001;

- дополнительная:

- Р. Мари и др. «Биохимия человека» (в 2-х томах), М., Мир, 2004;
- В. Элиот, Д. Элиот «Биохимия и молекулярная биология», Изд-во НИИ Биомедицинской химии РАМН, 1999;
- Мультимедийный конспект лекций;

- учебно-методические пособия:

- С. К. Антонова и др. «Руководство к практическим занятиям по биохимии», ИПЦ «КаСС», 2003.