

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
Кафедра биохимии

Дисциплина: Биохимия

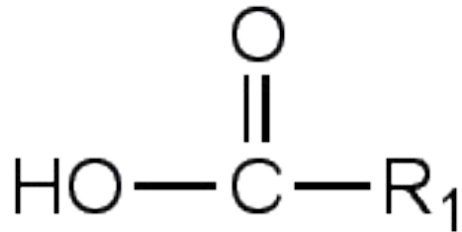
ЛЕКЦИЯ № 9

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.

№	Жирная кислота	Индекс ЖК	Δ ЖК	ω ЖК
1	Лауриновая	12:0		
2	Миристиновая	14:0		
3	Пальмитиновая	16:0		
4	Пальмитолеиновая	16:1	$\Delta 9$	$\omega 9$
5	Стеариновая	18:0		
6	Олеиновая	18:1	$\Delta 9$	$\omega 9$
7	Линолевая	18:2	$\Delta 9,12$	$\omega 6$
8	Линоленовая	18:3	$\Delta 9,12,15$	$\omega 3$
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	Δ ЖК	ω 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	α -гидрокси ЖК	

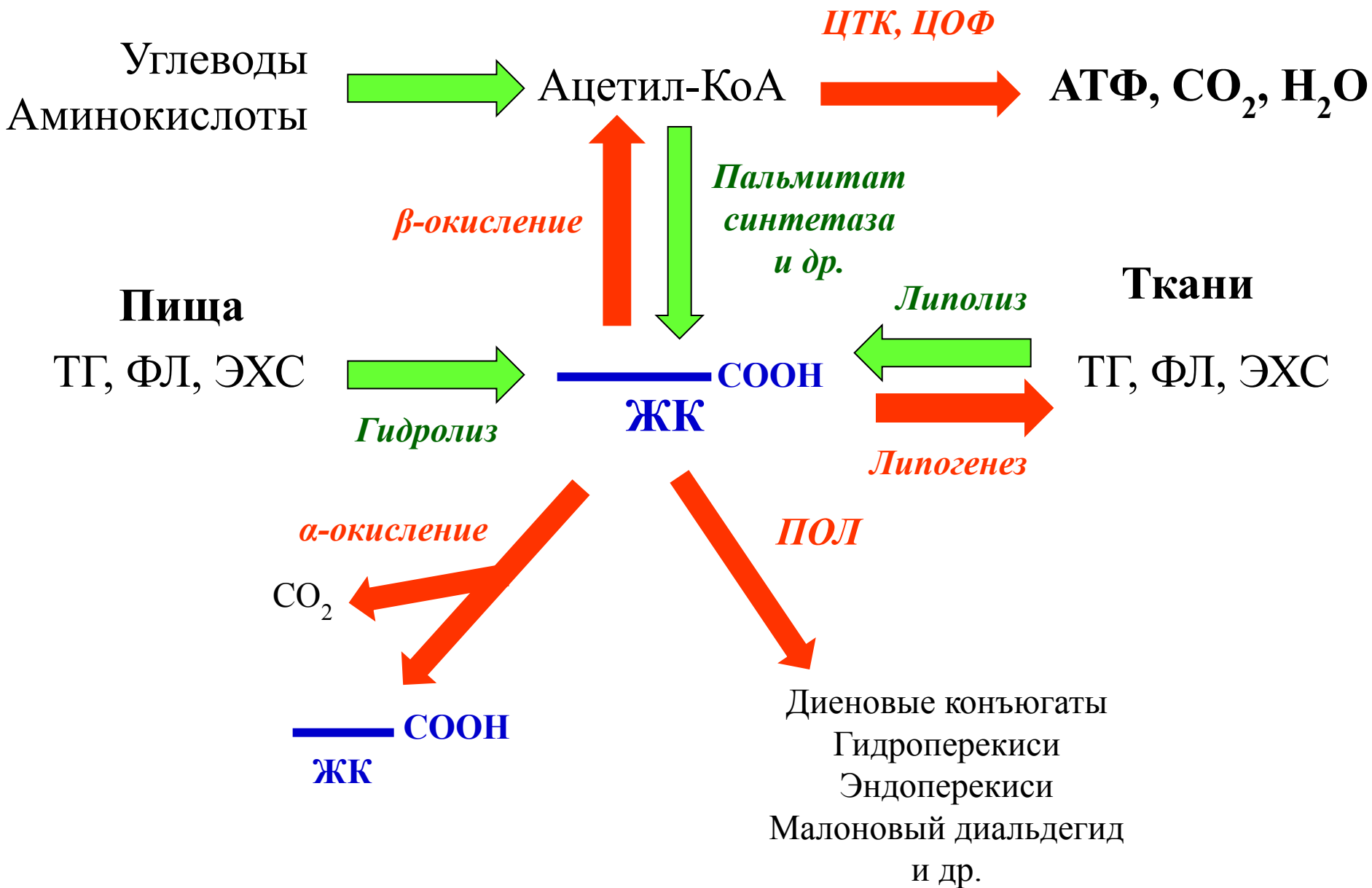
Биологическое значение ЖК

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



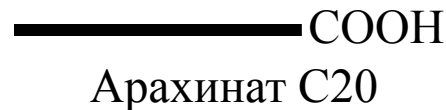
β-окисление

Элонгаза



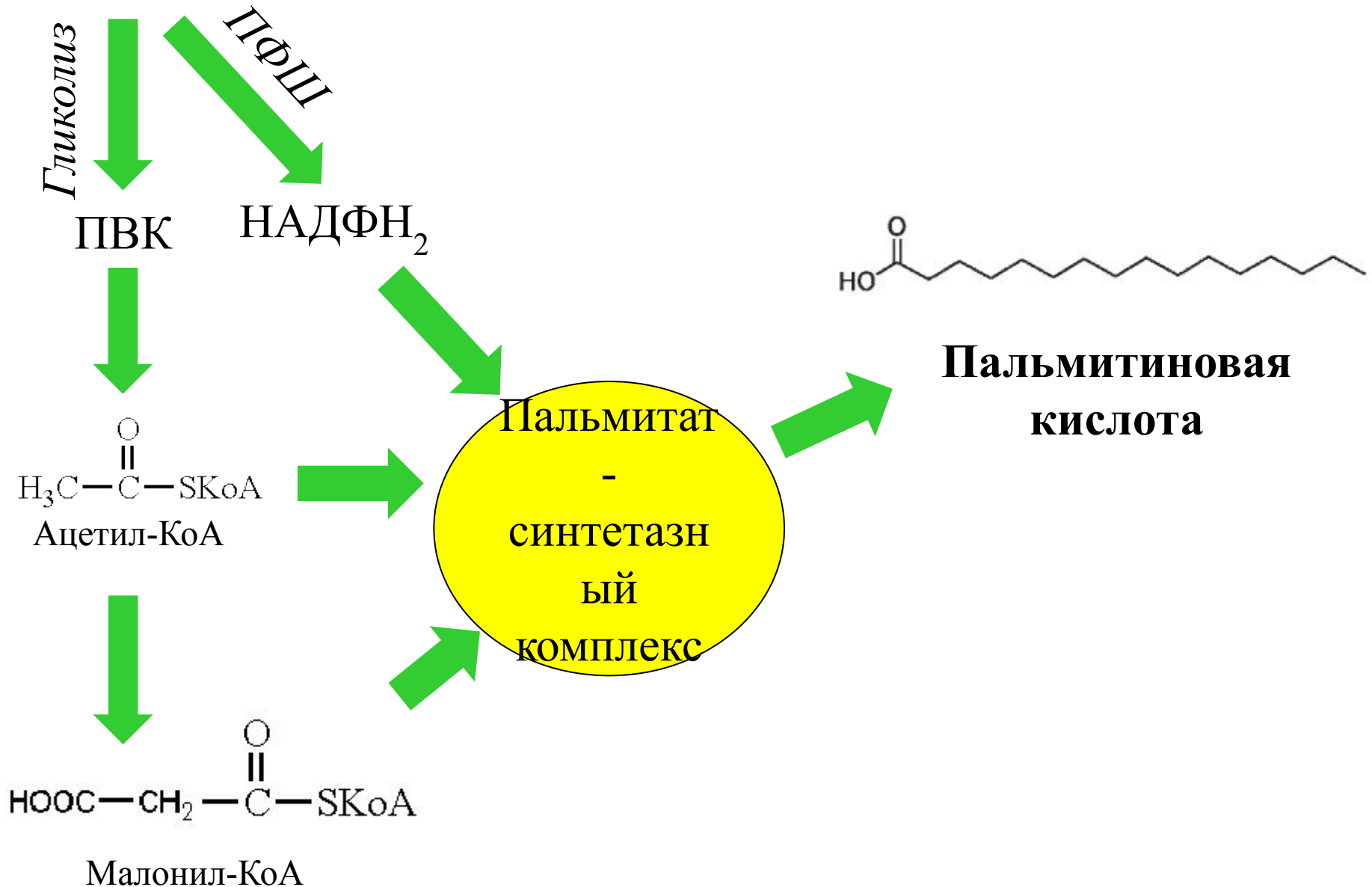
β-окисление

Элонгаза

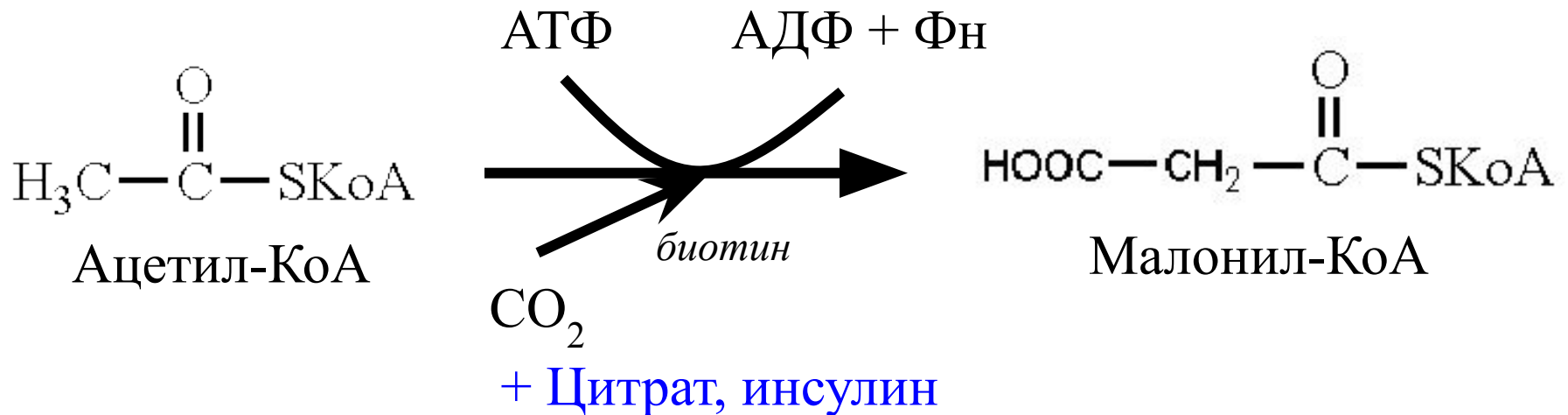


Синтез пальмитата

Глюкоза



Ацетил-КоА карбоксилаза



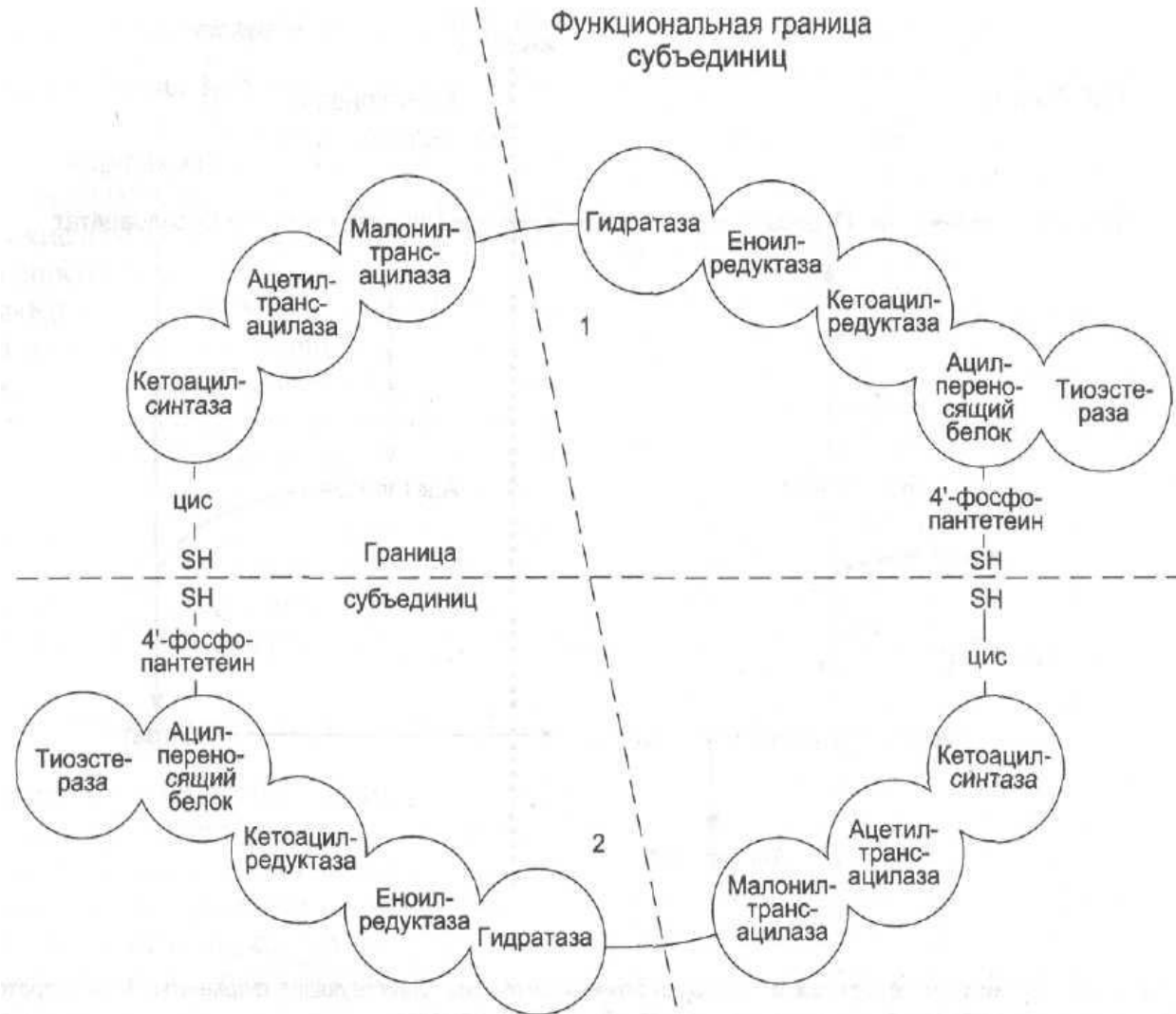
- Адреналин, глюкагон,
- пальмитоил-КоА

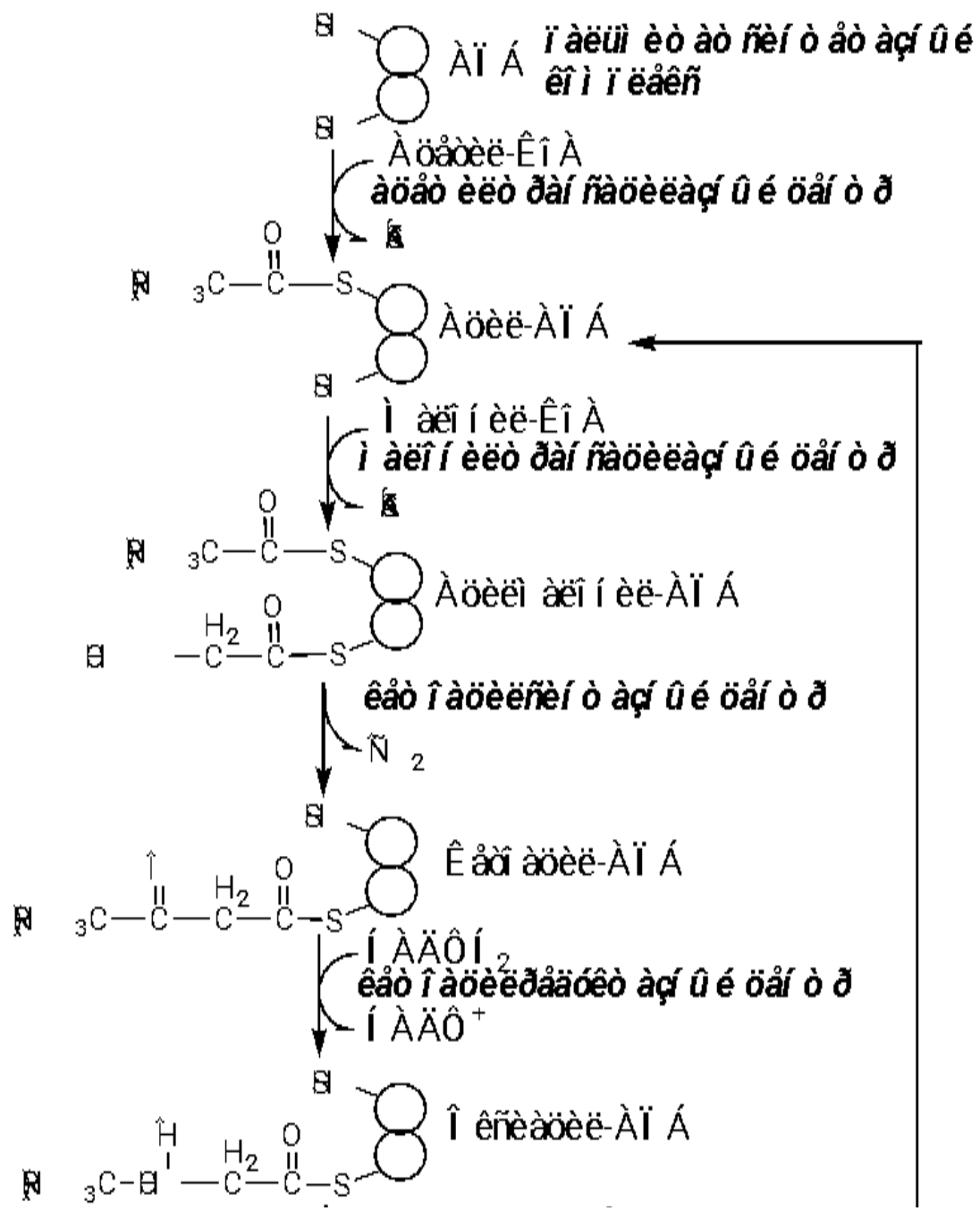
2 стадии:

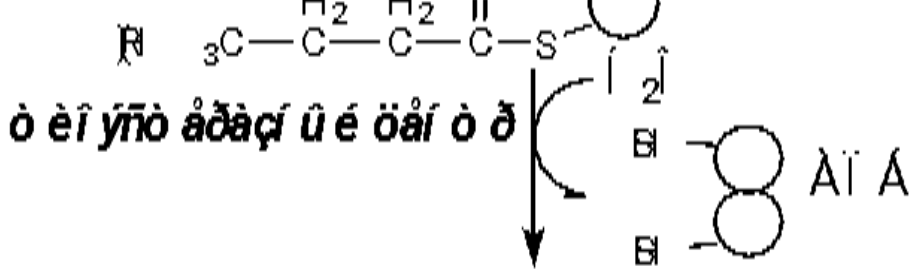
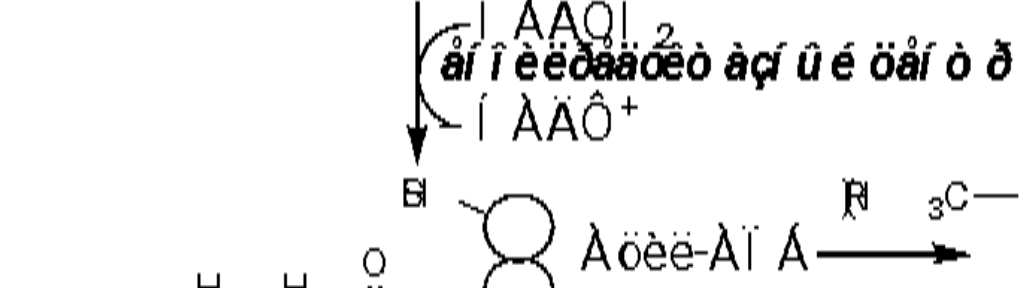
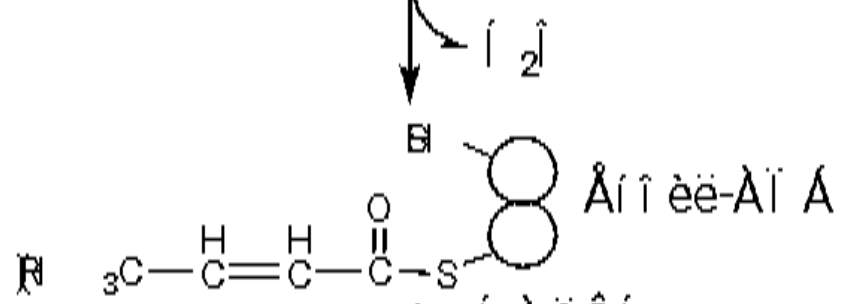
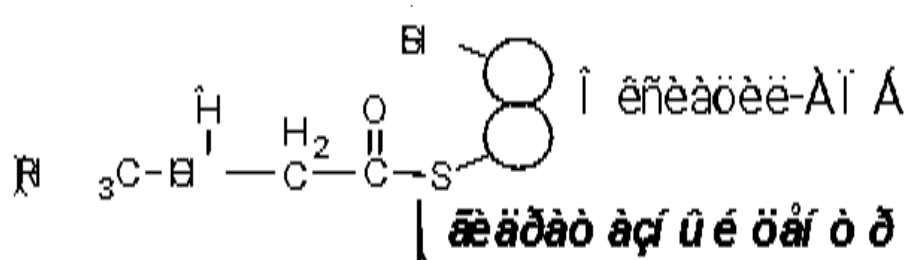
1. $\text{CO}_2 + \text{биотин} + \text{ATP} \rightarrow \text{биотин-СООН} + \text{ADP} + \text{P}_\text{H}$
2. $\text{ацетил-КоА} + \text{биотин-СООН} \rightarrow \text{малонил-КоА} + \text{биотин}$

Регуляторная реакция синтеза пальмитата

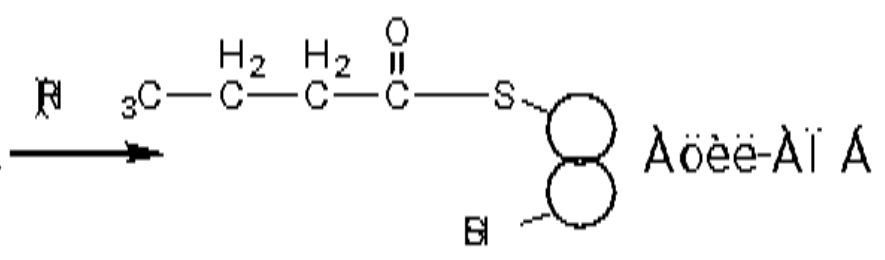
Пальмитатсинтетазный комплекс



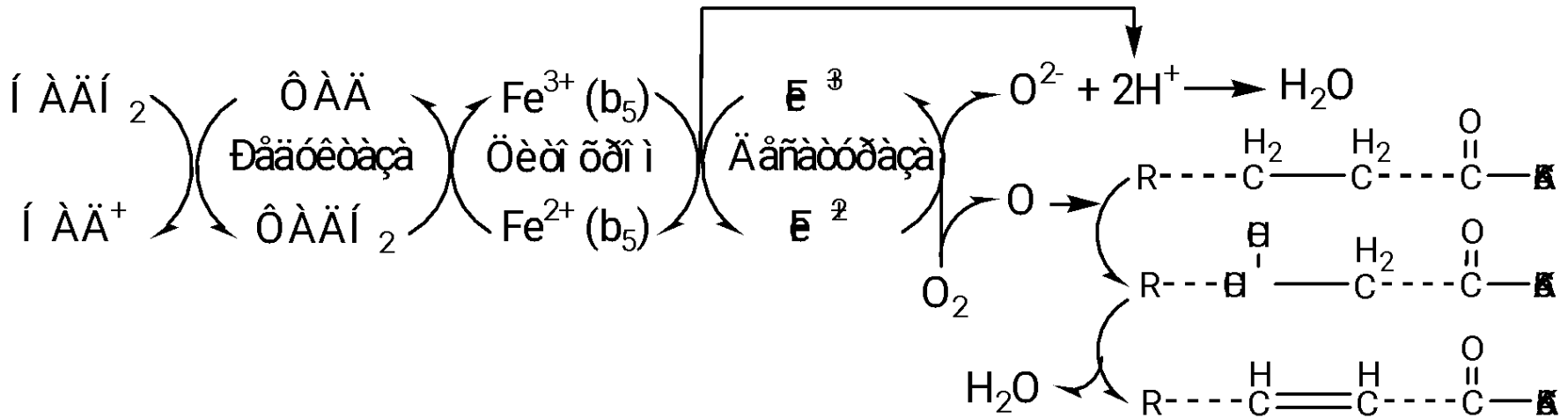




R-C^+
 carbocation



Десатуразы



Элонгазы

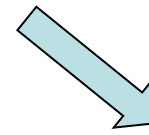
1. Удлинение ЖК называется элонгацией.
2. Для каждой длины ЖК существуют свои элонгазы (16 → 18, 18 → 20, 20 → 22, 22 → 24). Последовательность реакций аналогична синтезу пальмитиновой кислоты, однако в данном случае синтез идет не на АПБ, а на КоА.
3. Основной продукт элонгации в печени — стеариновая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

Катаболизм ЖК



Ферментативный

- β -окисление (основной путь)
- α -окисление
- ω -окисление ЖК,
- деградация ЖК в пероксисомах



Неферментативный

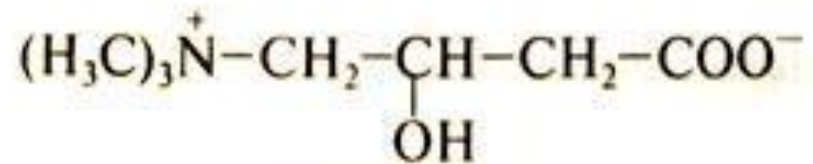
Перекисное
окисление липидов
(ПОЛ)

- Хотя побочные пути (α -, ω -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.

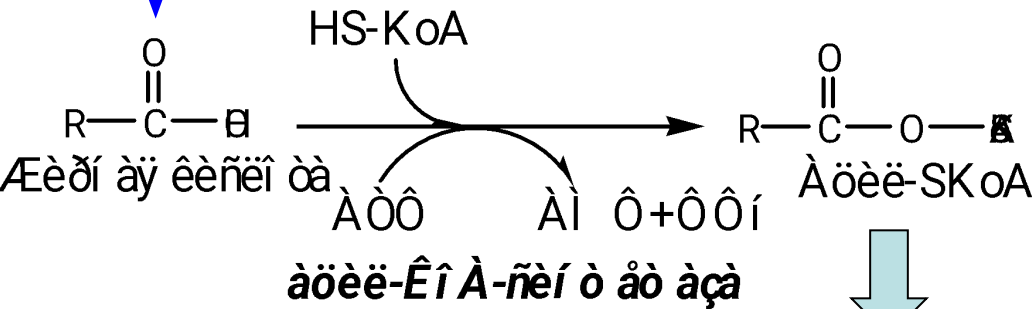
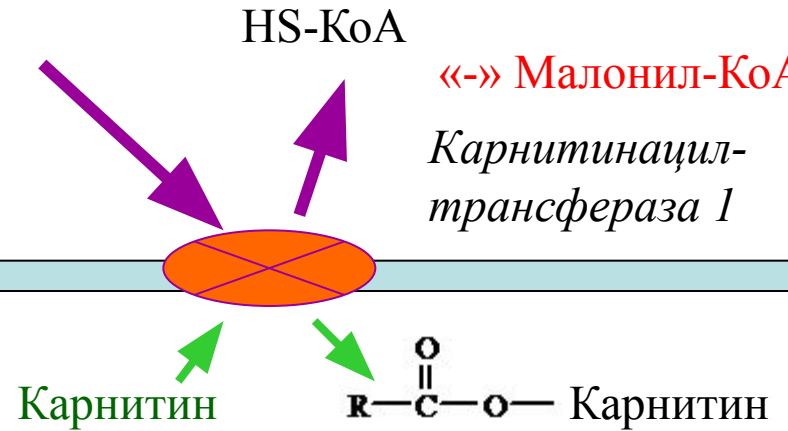
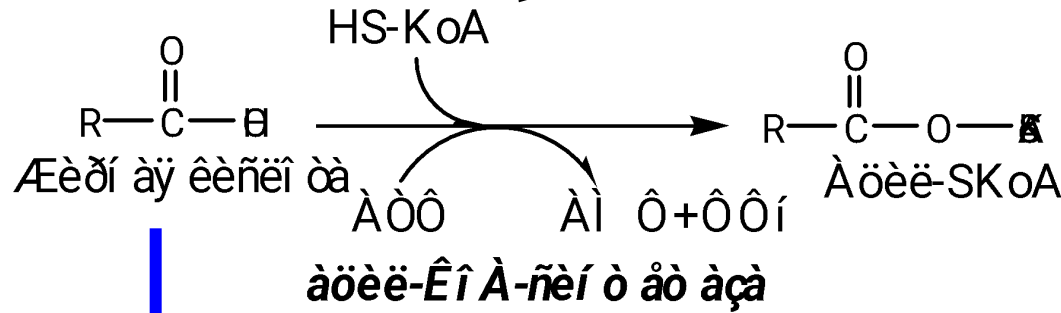
• **Карнитин** поступает с пищей или синтезируется из лизина и метионина с участием витамина С.



L-карнитин

Транспорт ЖК в митохондрии

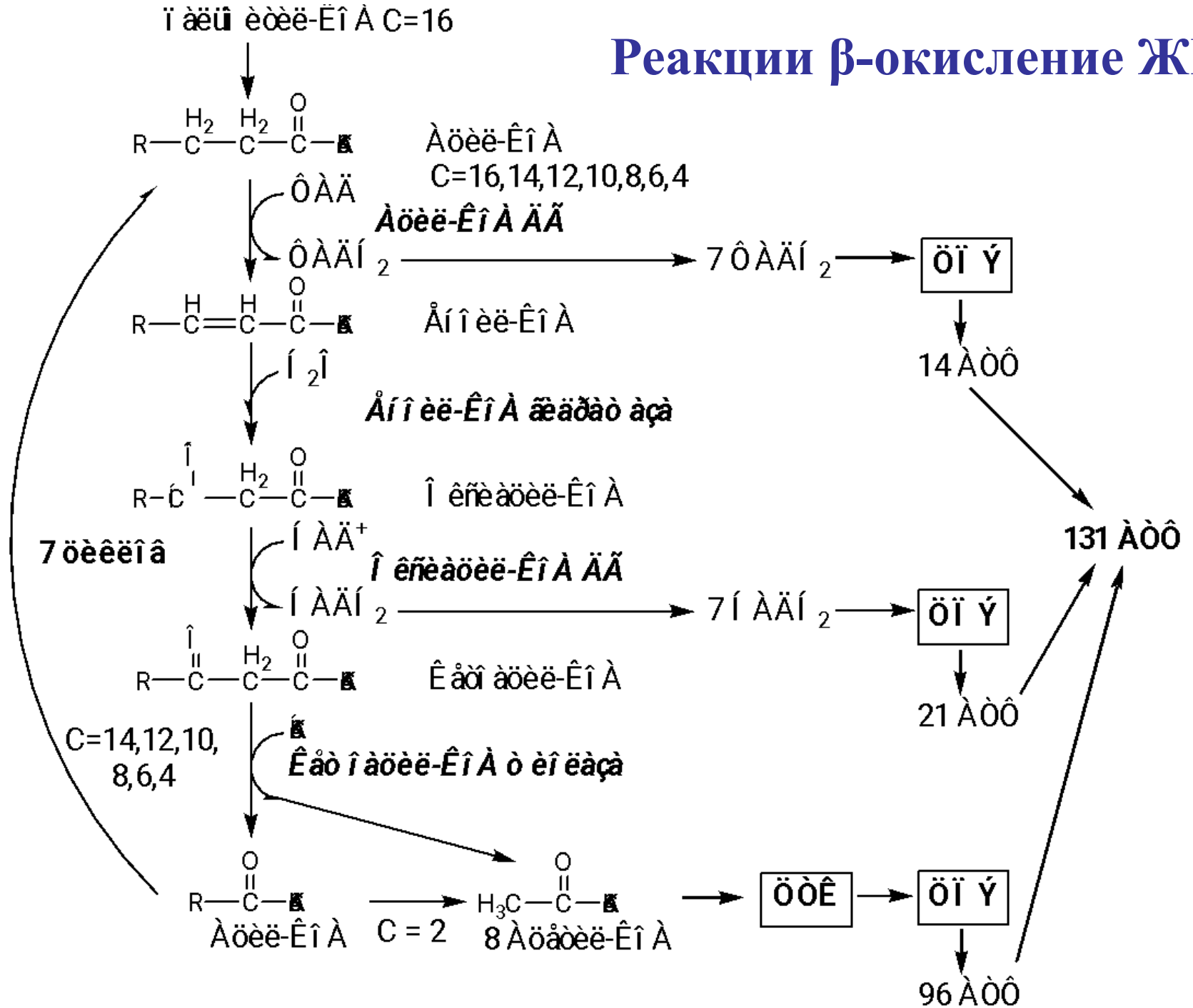
Цитоплазма



β-окисление

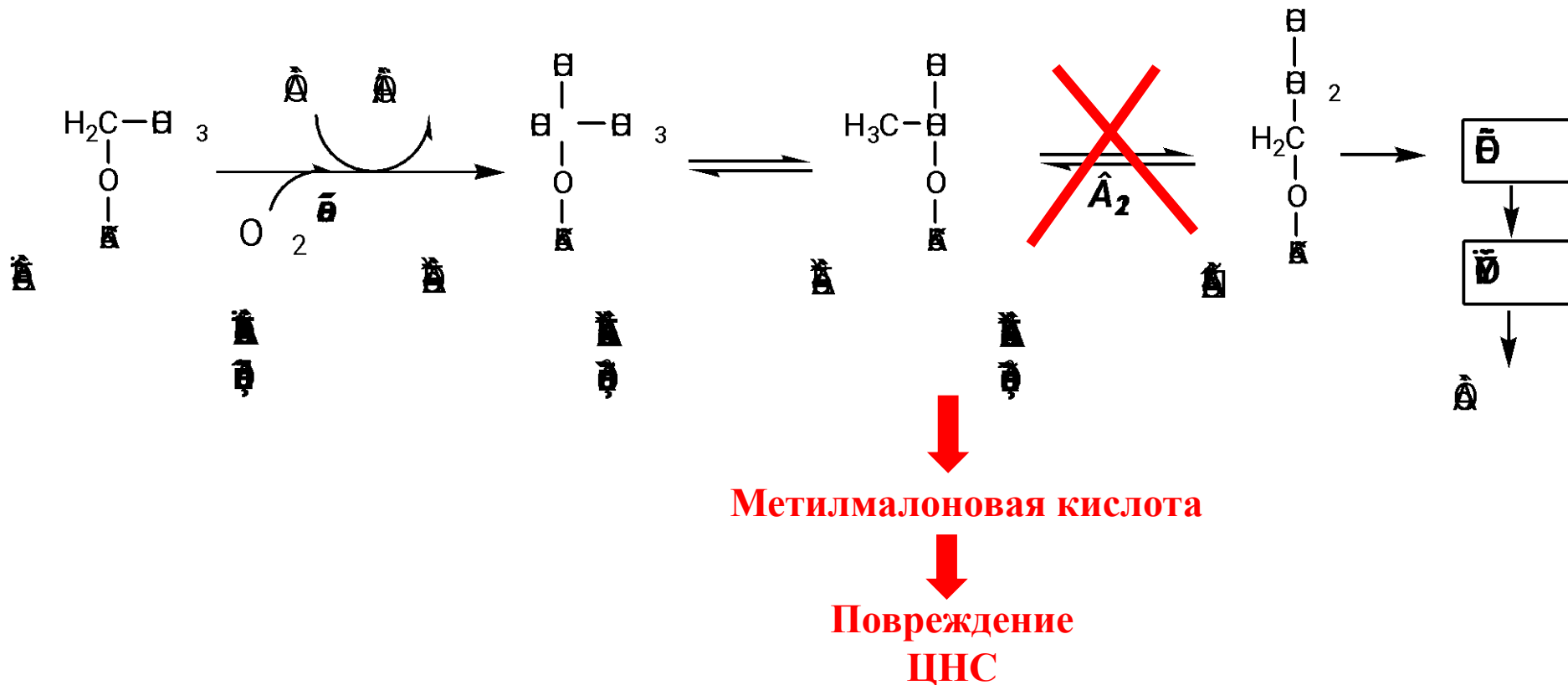
Матрикс митохондрии

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

β -окисление активируют: глюкагон, адреналин, ЖК, НАД⁺, АДФ:

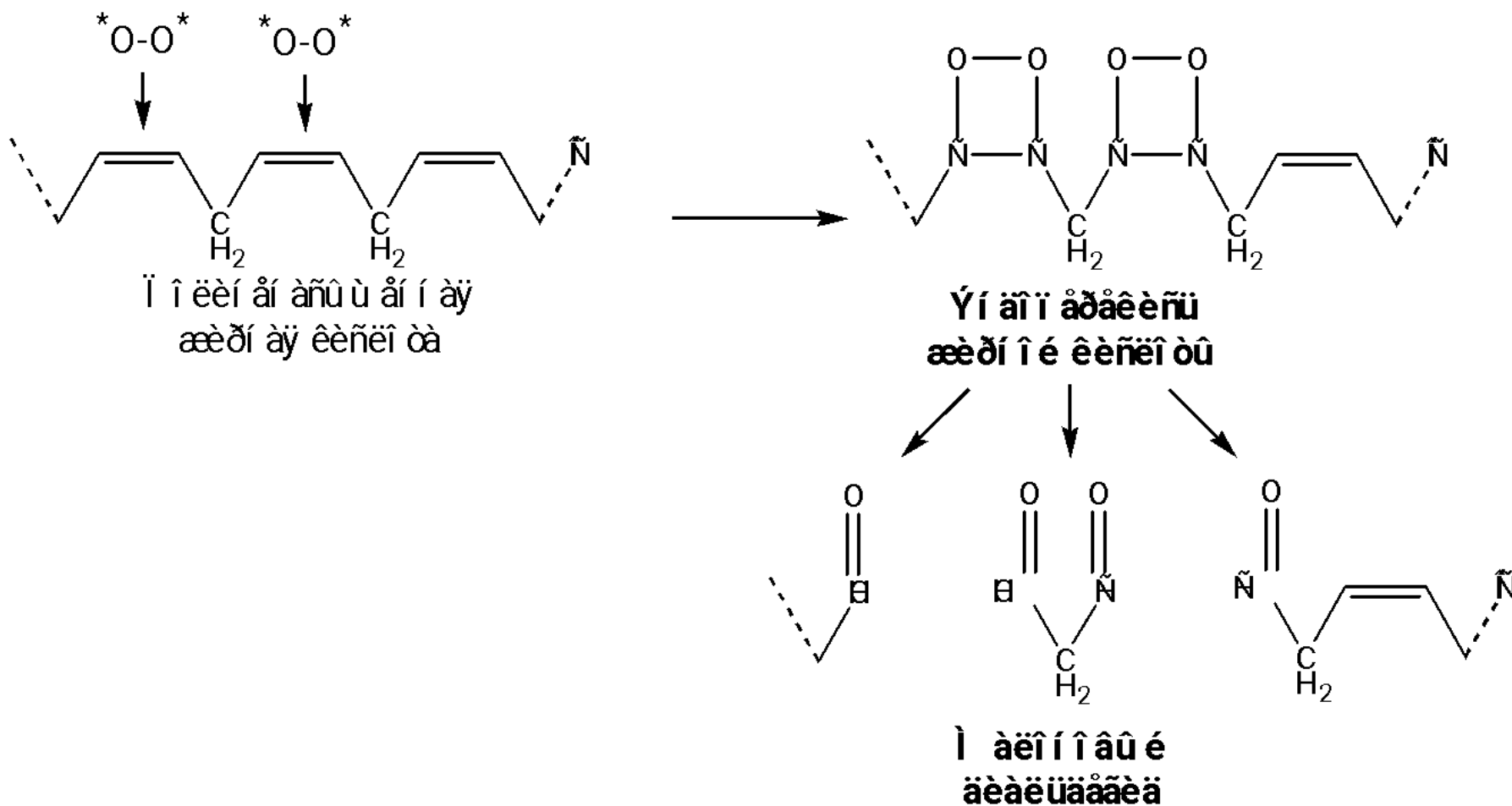
Голод, физическая нагрузка \rightarrow \uparrow глюкагон, \uparrow адреналин \rightarrow липолиз ТГ в адипоцитах \rightarrow \uparrow ЖК в крови \rightarrow \uparrow β -окисление в аэробных условиях в мышцах, печени \rightarrow \uparrow АТФ;

\uparrow АТФ, \uparrow НАДН₂ 
 \uparrow Ацетил-КоА \rightarrow \uparrow цитрат, \uparrow ЖК \rightarrow \downarrow гликолиз \rightarrow \uparrow экономию глюкозы для нервной ткани, эритроцитов и т.д.

β -окисление ингибируют: инсулин, НАДН₂, 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 β -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.



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.

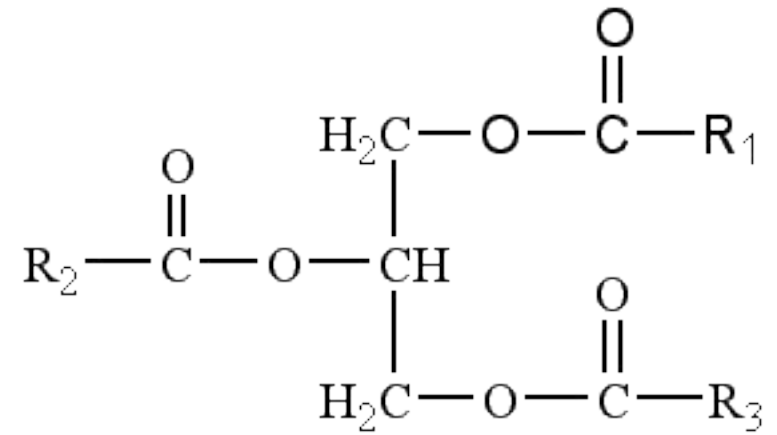
Физиологическое значение реакций ПОЛ:

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



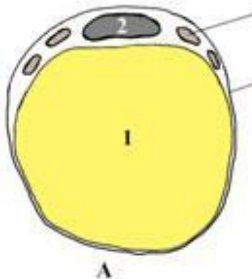
Триглицериды	Остатки кислот, % по массе				
	Пальмитинов ая	Стеаринов ая	Олеиновая	Линолевая	Линол еновая
Сливочное масло	25	11	34	6	5
Подсолнечное масло	11	4	38	46	-
Оливковое масло	10	2	82	4	-
Льняное масло	5	3	5	62	25
Бараний жир (твёрдый)	38	30	35	3	9
Говяжий жир (твёрдый)	31	26	40	2	2
Свиной жир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

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, протеоликаны).

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- α);
- **Антибактериальная защита** (комплементарные факторы: адипсин, комплемент С3, фактор В)
- **Регуляция воспаления** (α 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),

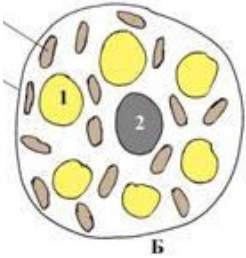
5—14% - пальмитоолеиновая (16:1),

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 (α 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

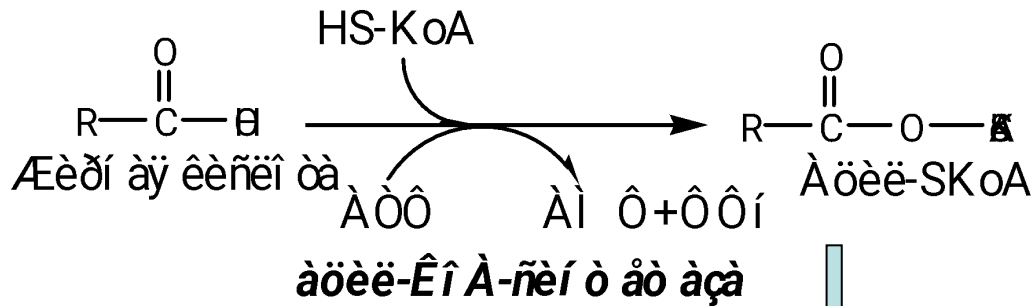
ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

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.

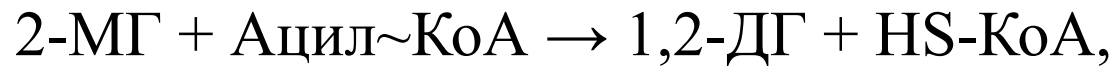
Липогенез – синтез липидов

1. Моноацилглицероловый путь синтеза ТГ и ФЛ

Только в энтероцитах

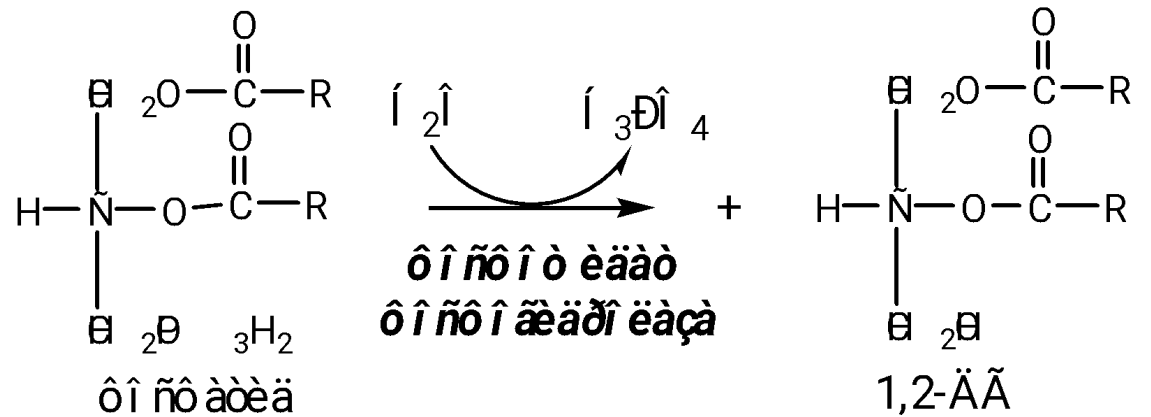
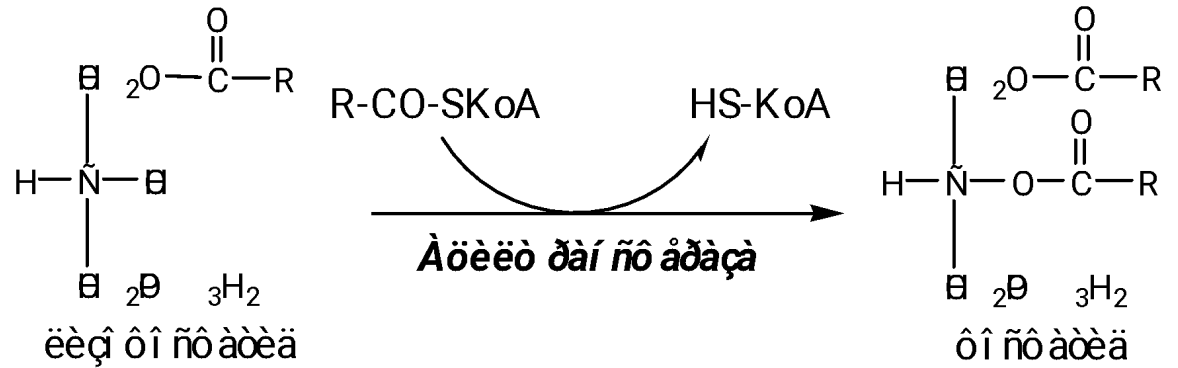
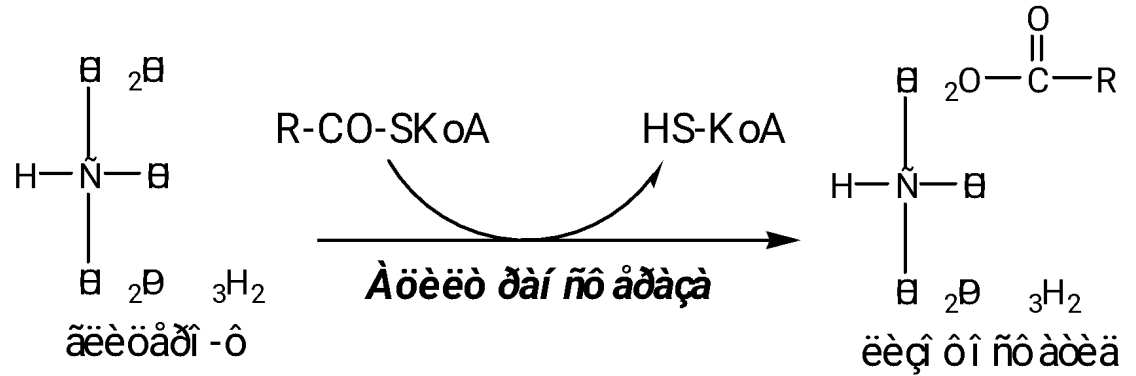


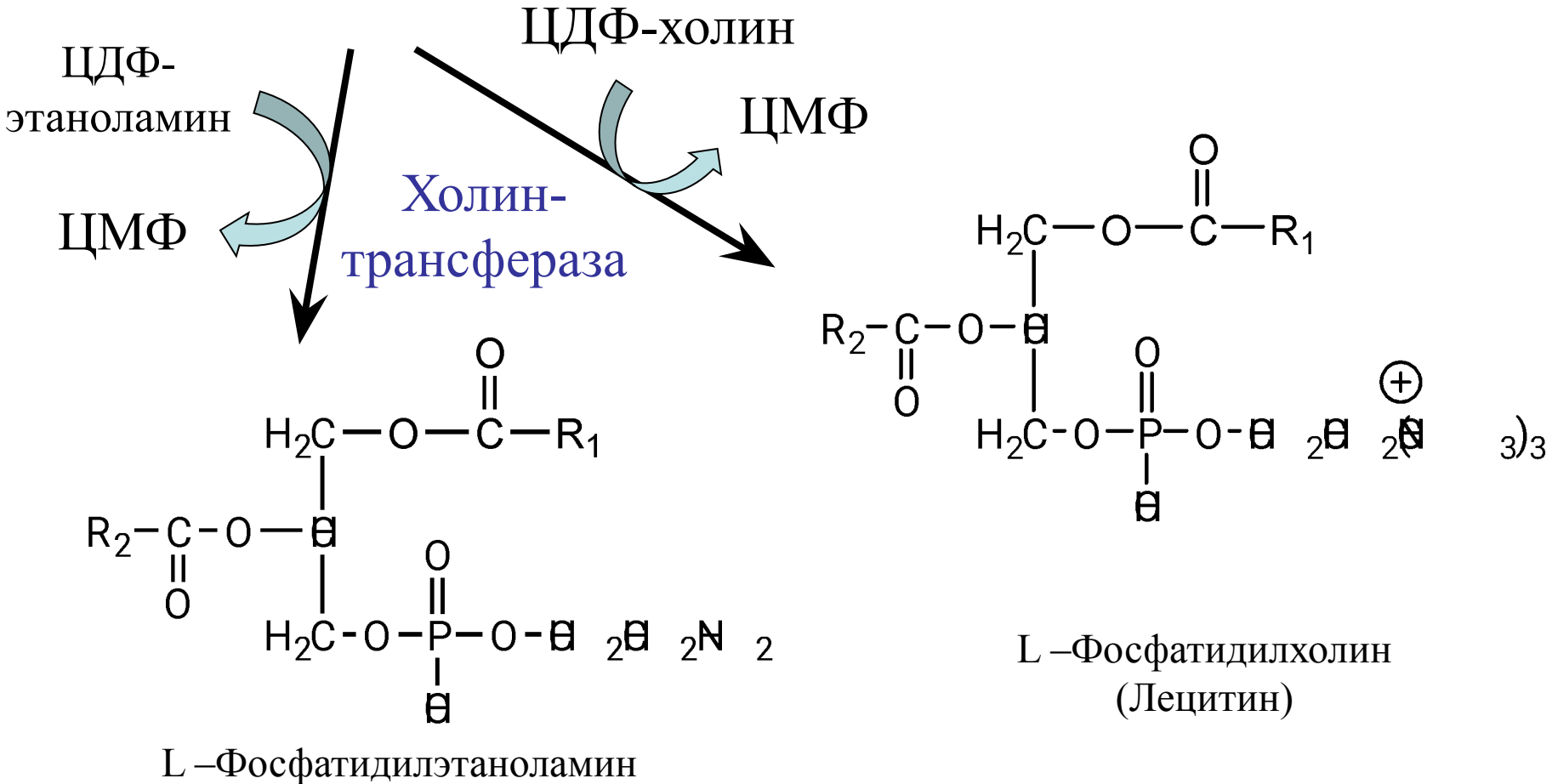
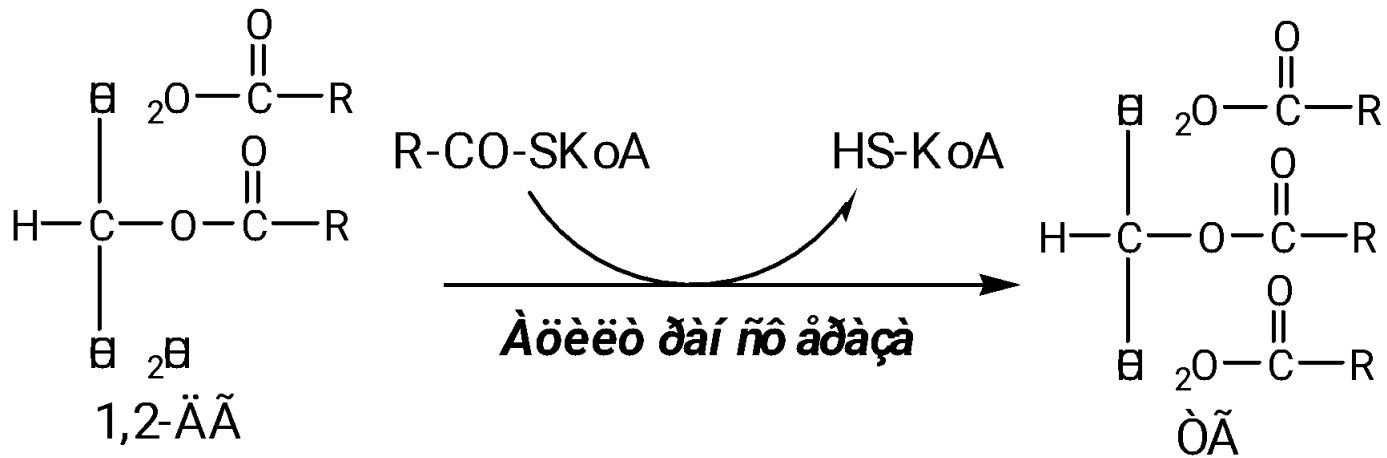
↓ Ацилтрансфераза



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).

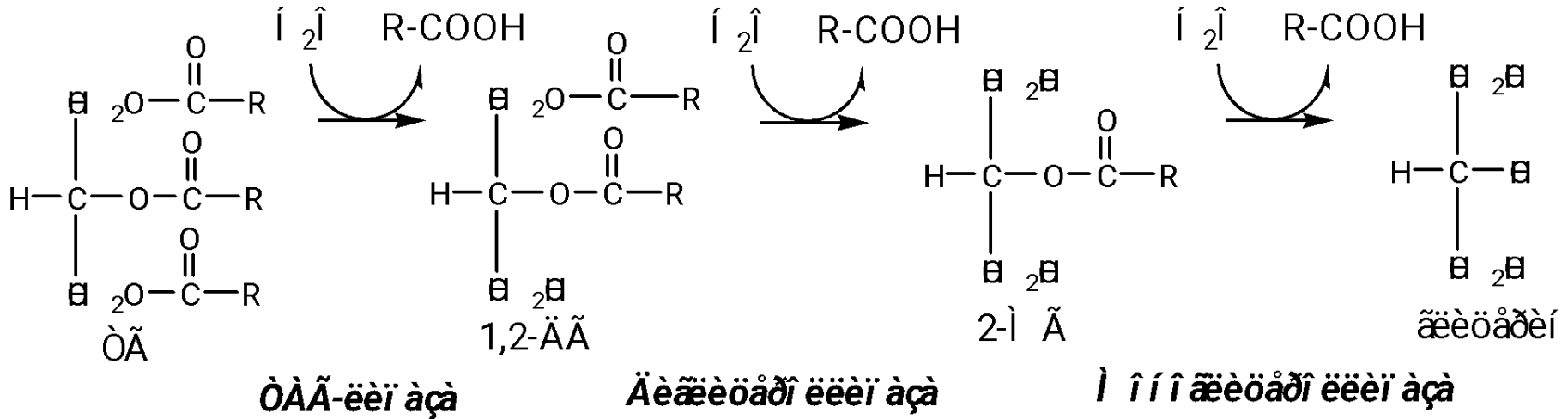
МИТОХОНДРИИ





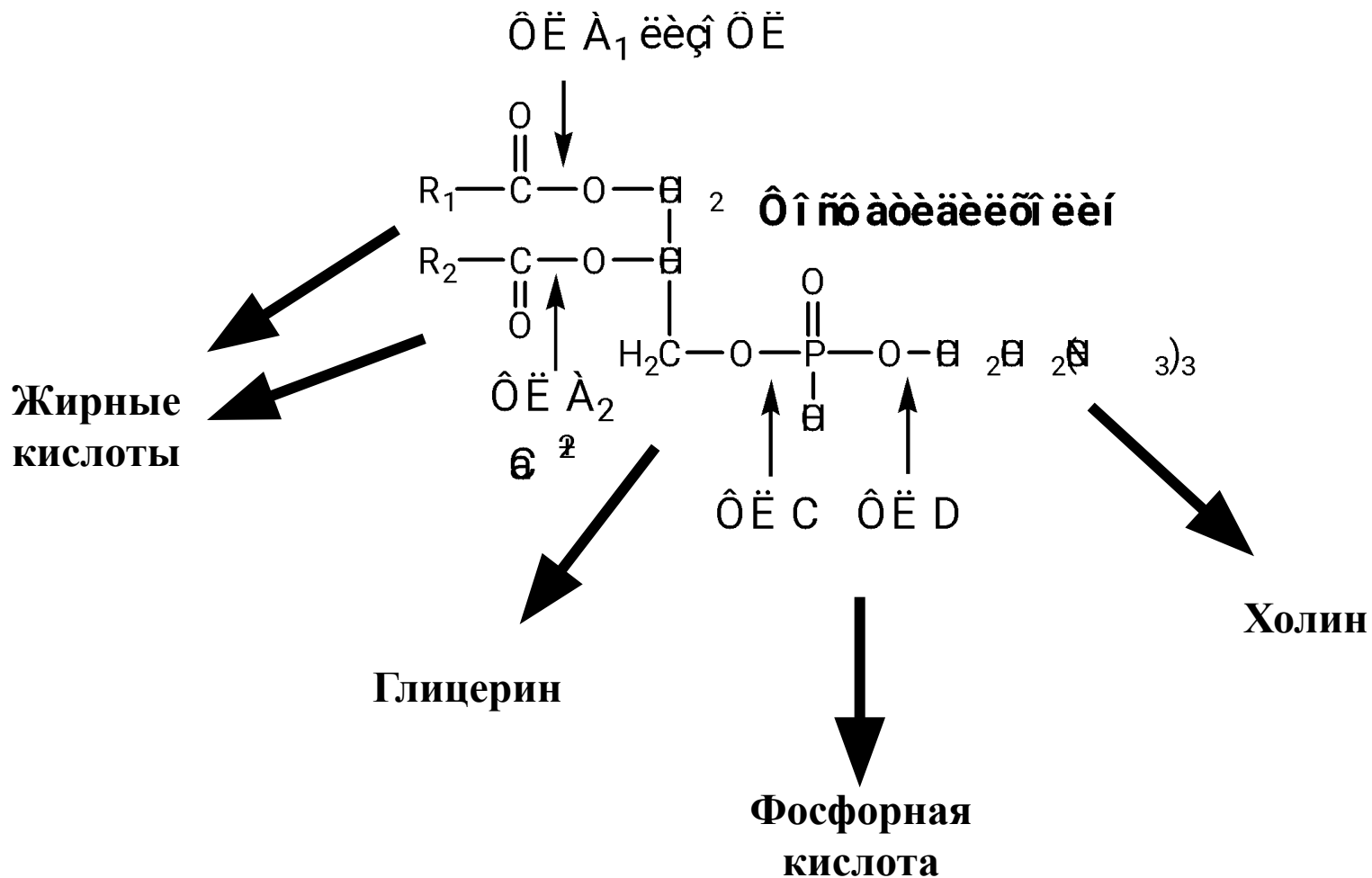
Липолиз – распад липидов

Липолиз ТГ



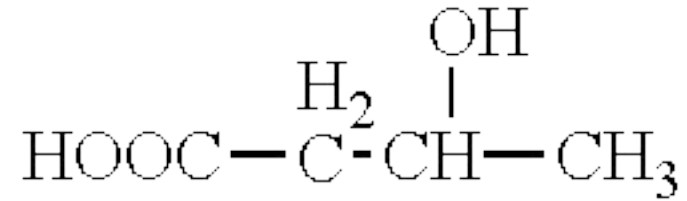
- Липолиз в жировой ткани активируется при дефиците глюкозы в крови (постабсорбционный период, голодание, физическая нагрузка).
- Процесс стимулируется глюкагоном, адреналином, в меньшей степени СТГ и глюкокортикоидами.
- В результате липолиза концентрация свободных жирных кислот в крови возрастает в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

Липолиз ФЛ

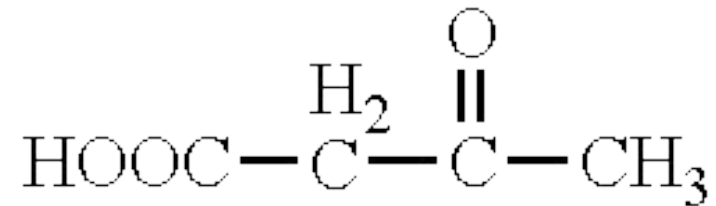


Кетоновые тела

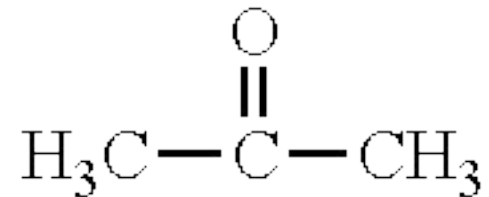
β-оксибутират



ацетоацетат



ацетон

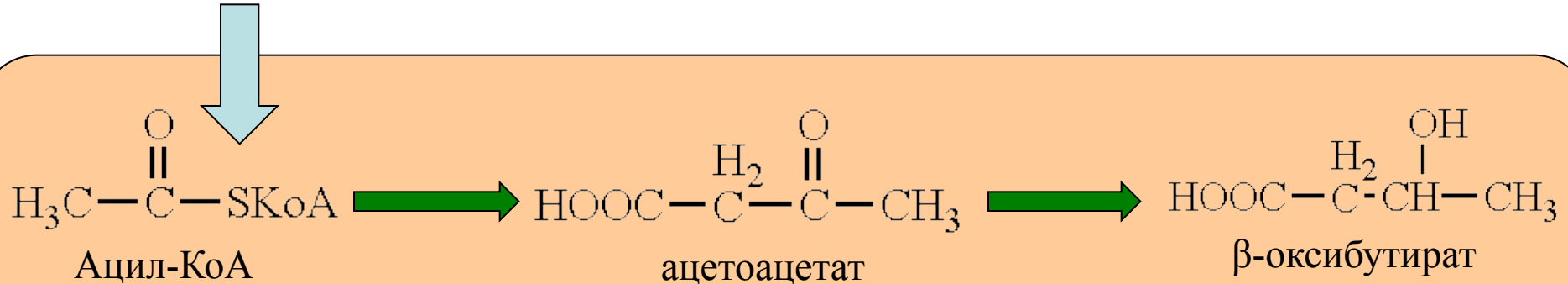


Биологическое значение КТ

1. КТ - топливные молекулы, окисление β -гидроксибутирата до CO_2 и H_2O 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.

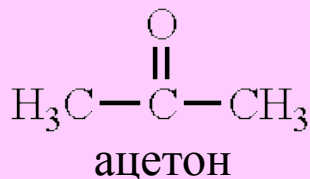
Схема обмена кетоновых тел

Жирные кислоты



Печень

Кровь



CO_2

ацетоацетат

β -оксибутират

С мочой,
выдыхаемым
воздухом

ацетоацетат

β -оксибутират

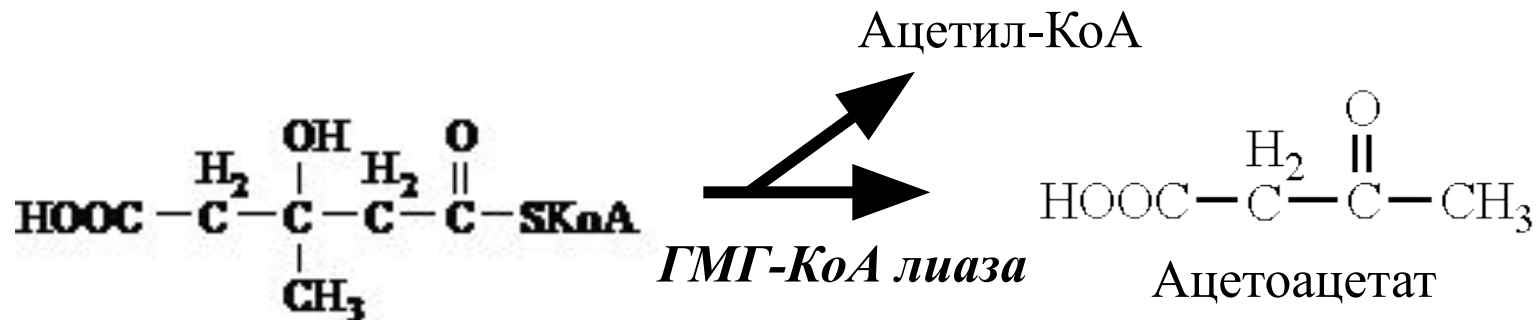
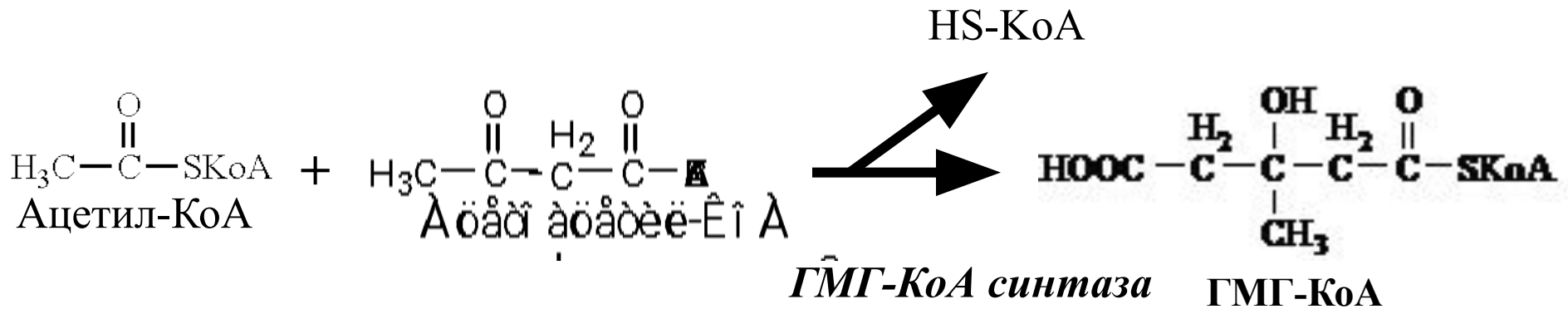
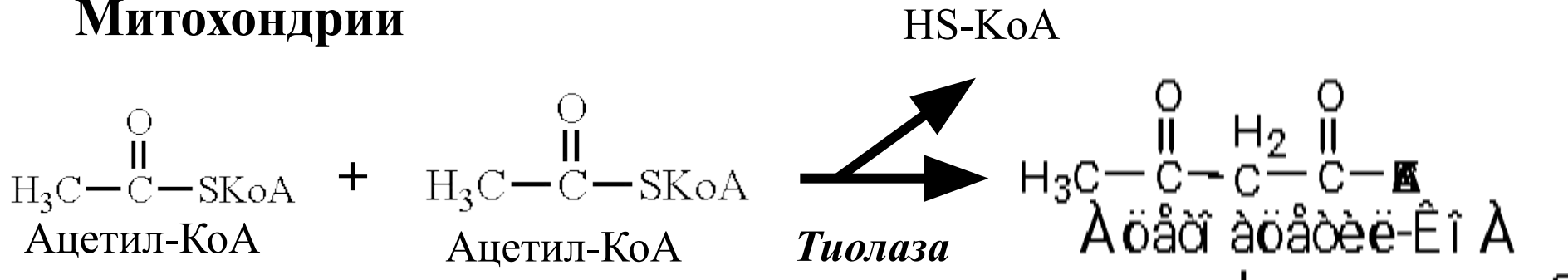
АТФ

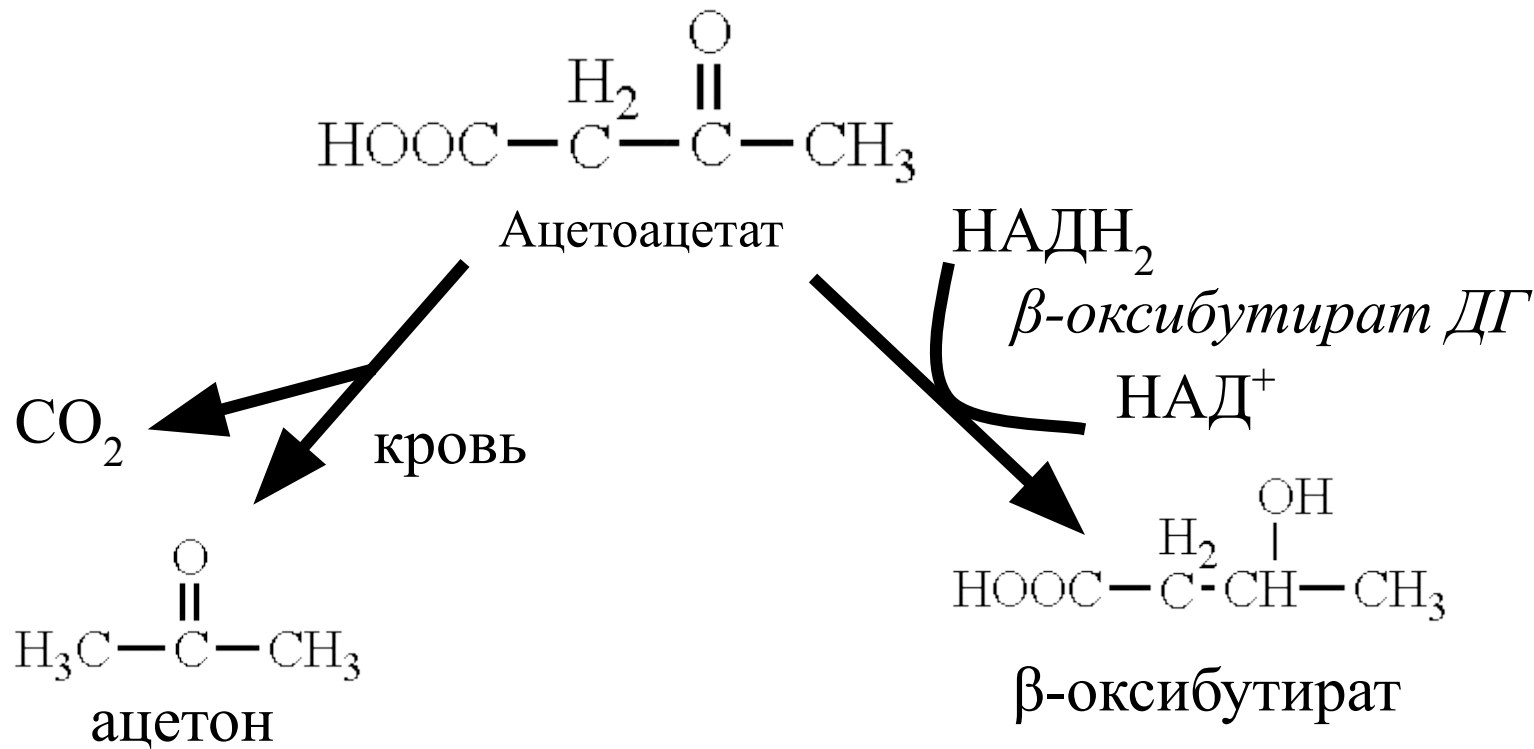
O_2

Ткани

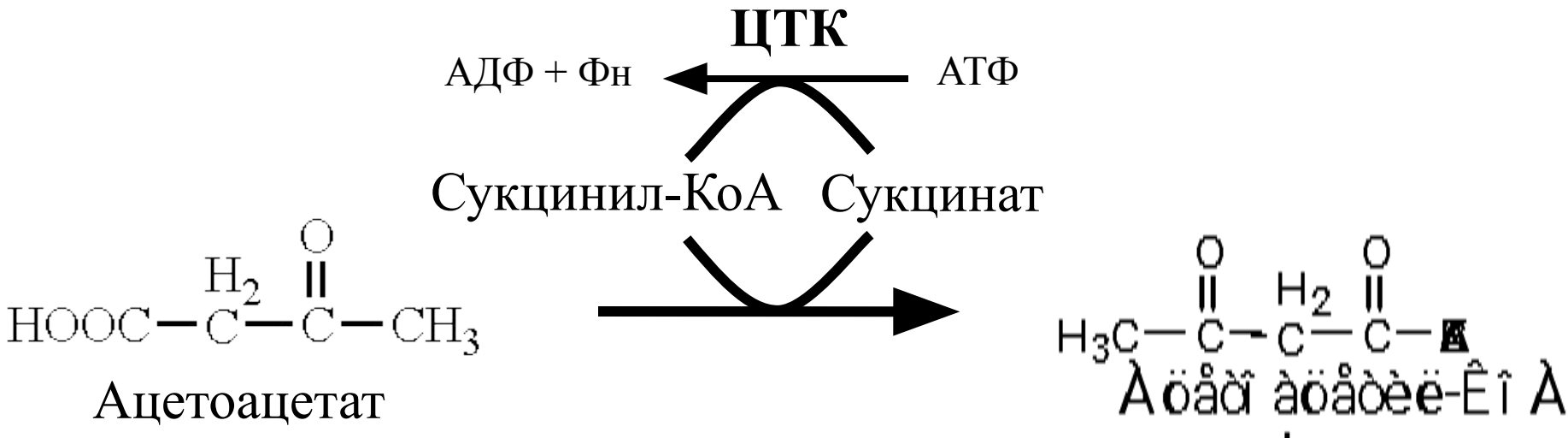
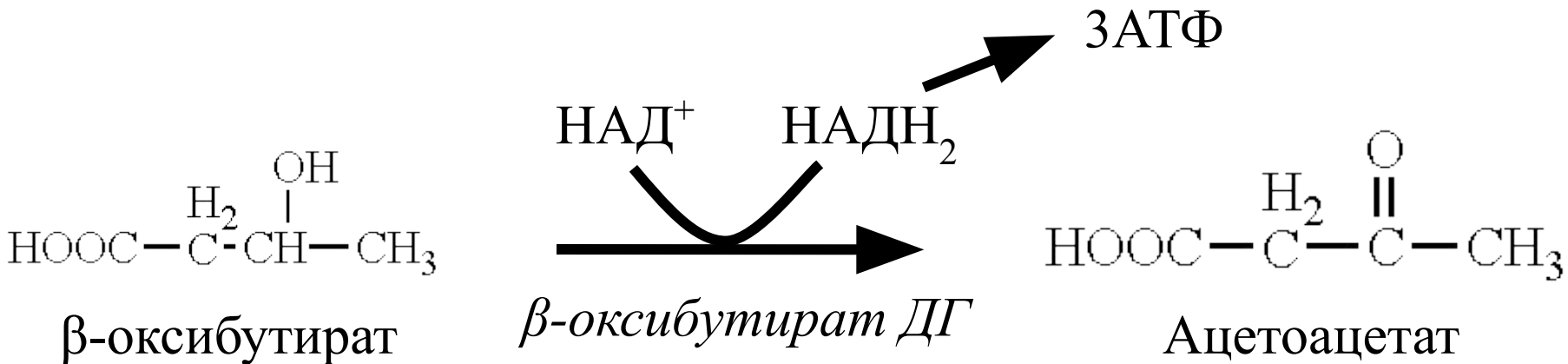
Синтез кетоновых тел в печени

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.

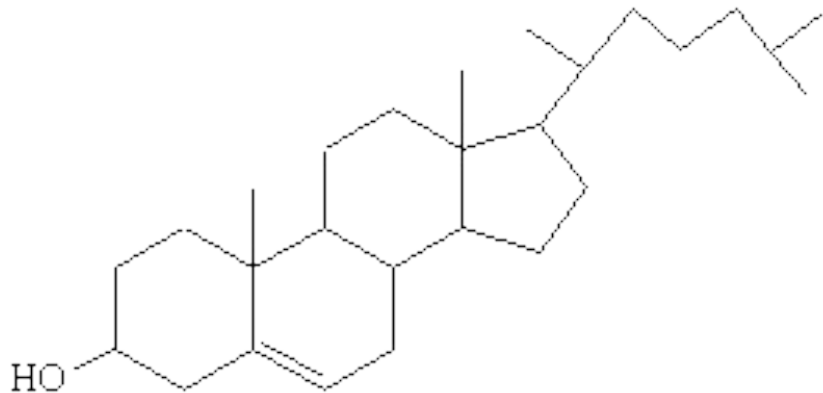
В сутки в организме синтезируется 1г ХС.

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

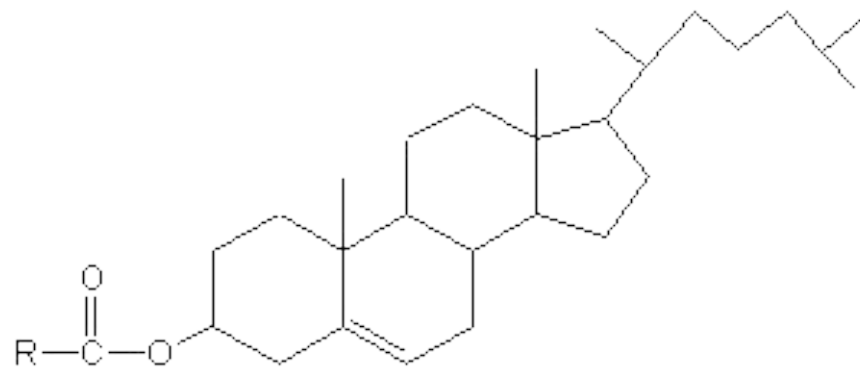
С пищей поступает в сутки 0,3—0,5г ХС.

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.

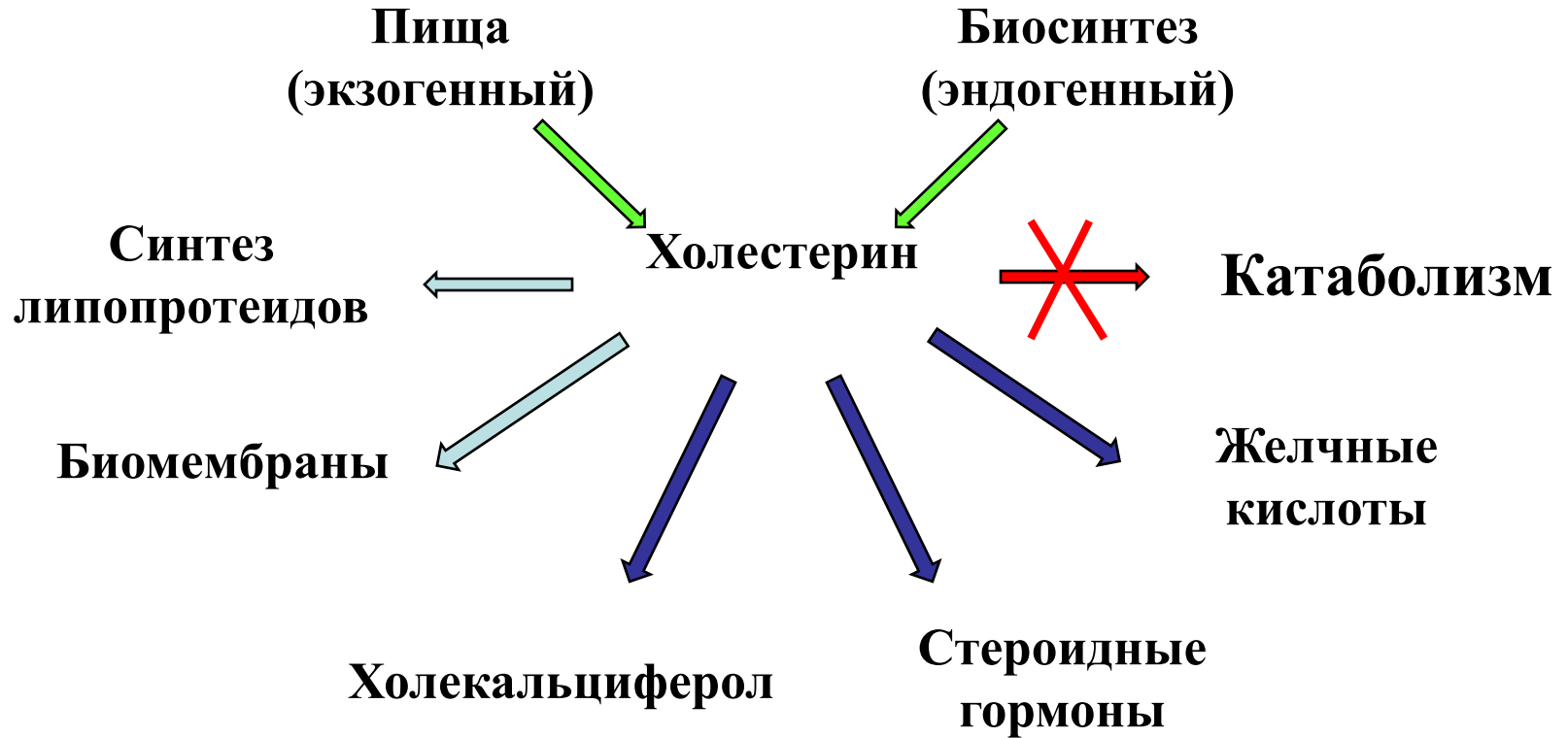


Холестерин



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 НАДФН₂.

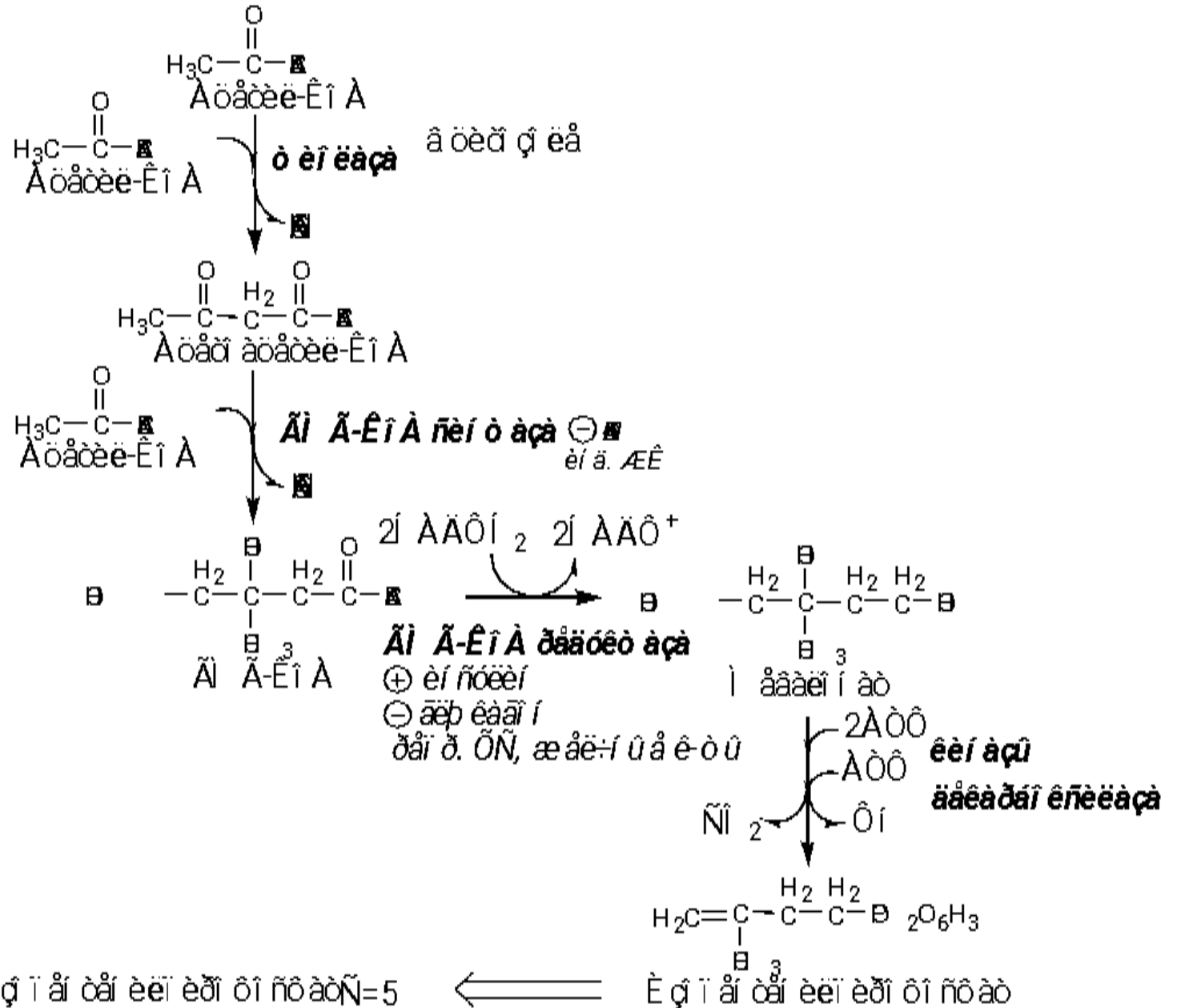
II этап - образование сквалена

- 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 (15 атомов С).

III этап - образование ХС

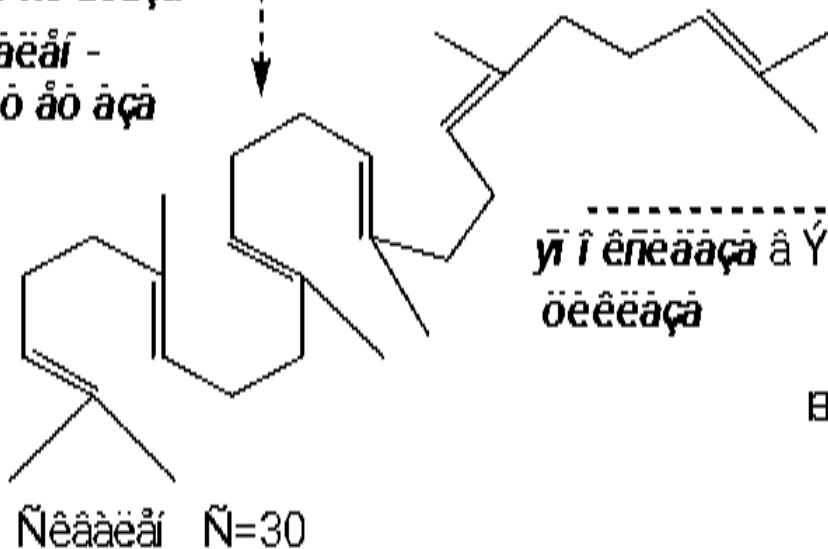
- Сквален циклазой превращается в ланостерин, (4 цикла и 30 атомов С).
- Далее происходит 20 последовательных реакций, превращающих ланостерин в ХС (27 атомов С).

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

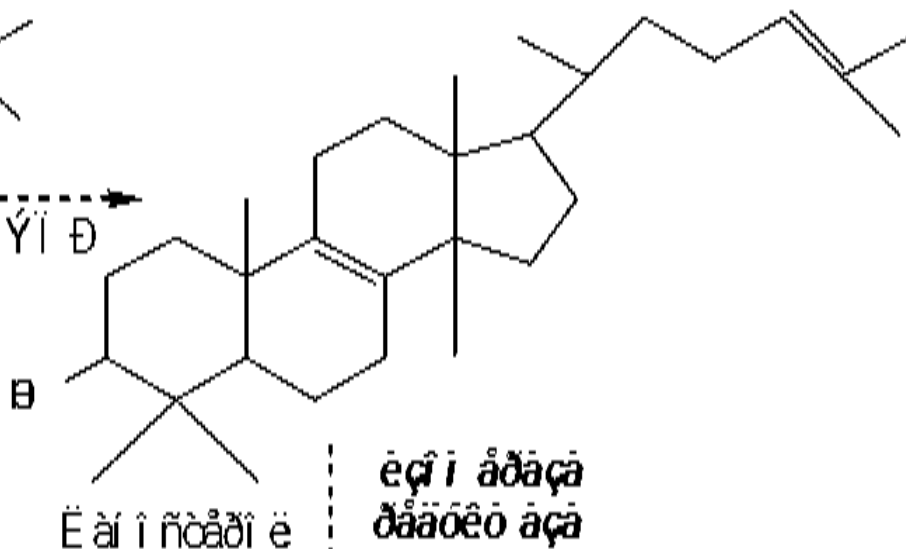


6 изопентенилпирофосфат

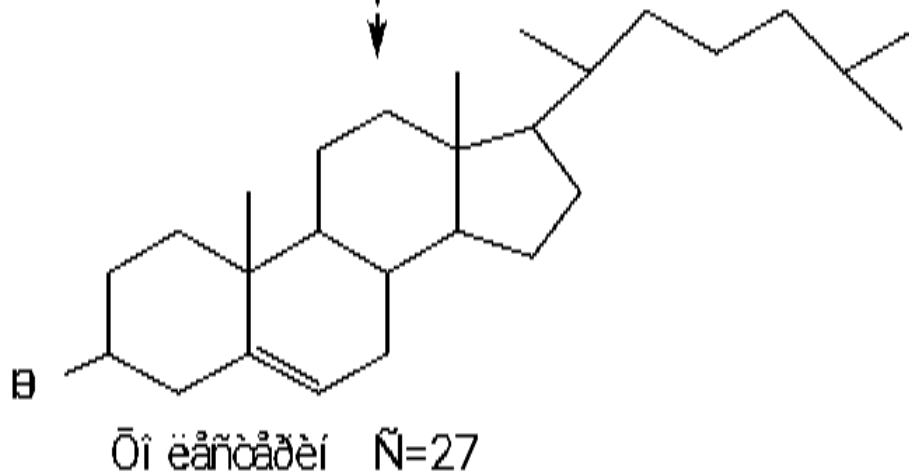
o dai po adaçi
 pēââēâī -
 pēī ò âò âçà



yī ī ēpēââçà â Ýī ð
 öēēēâçà



èçī 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!