

ОБМЕН ЛИПИДОВ

продолжение

ВСАСЫВАНИЕ ЛИПИДОВ

- 1. Короткие жирные кислоты (не более 10 атомов углерода) всасываются и переходят в кровь без каких-либо особенных механизмов. Глицерол тоже всасывается напрямую.
- 2. Другие продукты переваривания (жирные кислоты, холестерол, моноацилглицеролы) образуют с желчными кислотами мицеллы с гидрофильной поверхностью и гидрофобным ядром. Размеры мицелл в 100 раз меньше самых мелких эмульгированных жировых капелек. Через водную фазу мицеллы мигрируют к щеточной каемке слизистой оболочки.

На поверхности плазматической мембраны энтероцитов мицеллы распадаются, и липидные компоненты диффундируют внутрь клетки, после чего переносятся в эндоплазматический ретикулум. Желчные кислоты частично также могут попадать в клетки и далее в кровь воротной вены, однако большая их часть остается в химусе и достигает подвздошной кишки, где всасывается при помощи активного транспорта.



РЕСИНТЕЗ ЛИПИДОВ В СТЕНКЕ КИШЕЧНИКА

- это синтез липидов в стенке кишечника из поступающих сюда экзогенных жиров, иногда могут использоваться и эндогенные жирные кислоты. Основная задача этого процесса – связать поступившие с пищей средне- и длинноцепочечные жирные кислоты с глицеролом или холестеролом. Это позволит их переносить по крови в ткани.
- Поступившая в энтероцит (как и в любую другую клетку) жирная кислота обязательно активируется через присоединение коэнзима А.
- Ресинтез триацилглицеролов
Образовавшийся ацил-SКоА участвует в реакциях ресинтеза триацилглицеролов по двум независимым путям.



□ Синтез эфиров холестерина

Холестерол этерифицируется с использованием ацил-SКоА и фермента ацил-КоА: холестерол-ацилтрансферазы (АХАТ). Реэтерификация холестерина напрямую влияет на его всасывание в кровь.

□ Синтез фосфолипидов

Фосфолипиды синтезируются двумя путями – с использованием 1,2-ДАГ для синтеза фосфатидилхолина или фосфатидилэтаноламина, либо через фосфатидную кислоту при синтезе фосфатидинозитола.



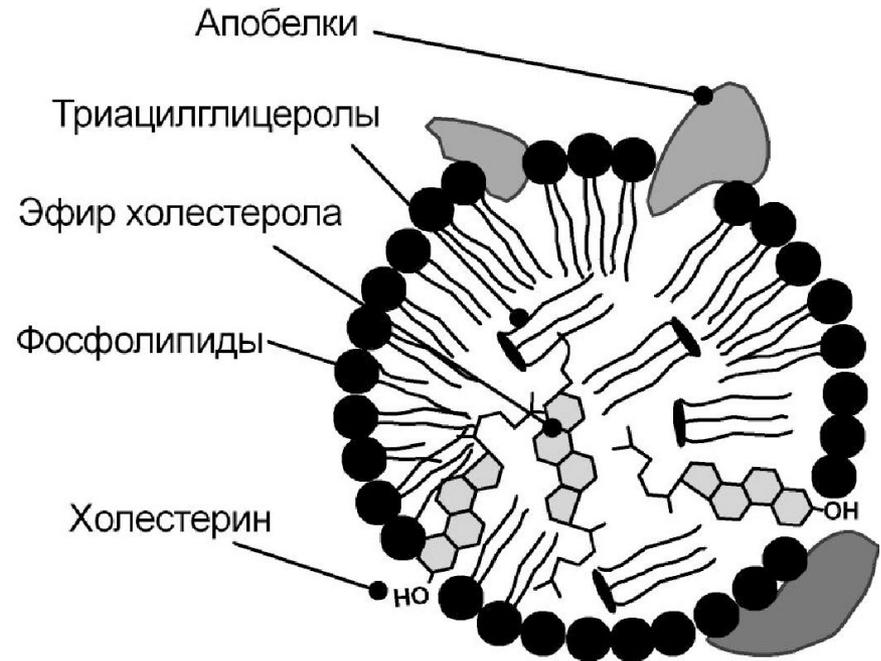
ФОРМЫ ТРАНСПОРТА ЛИПИДОВ В КРОВИ

Лipoproteины

различаются по соотношению триацилглицеролов, холестерина и его эфиров, фосфолипидов.

Классы ЛП

- 1. хиломикроны (ХМ),
- 2. липoproteины очень низкой плотности (ЛПОНП, пре- β -липопротеины, пре- β -ЛП),
- 3. липoproteины низкой плотности (ЛПНП, β -липопротеины, β -ЛП),
- 4. липoproteины высокой плотности (ЛПВП, алипопротеины, α ЛП).



Строение любых липoproteинов

ТРАНСПОРТ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ

- 1. Образование незрелых первичных ХМ в кишечнике.
 - 2. Движение первичных ХМ через лимфатические протоки в кровь.
 - 3. Созревание ХМ в плазме крови – получение белков апоС-II и апоЕ от ЛПВП.
 - 4. Взаимодействие с липопротеинлипазой эндотелия капилляров и потеря большей части ТАГ. Образование остаточных ХМ.
 - 5. Переход остаточных ХМ в гепатоциты и полный распад их структуры.
 - 6. Синтез ТАГ в печени из пищевой глюкозы и использование ТАГ, пришедших в составе остаточных ХМ.
 - 7. Образование первичных ЛПОНП в печени.
 - 8. Созревание ЛПОНП в плазме крови – получение белков апоС-II и апоЕ от ЛПВП.
 - 9. Взаимодействие с липопротеинлипазой эндотелия капилляров и потеря большей части ТАГ. Образование остаточных ЛПОНП (по-другому липопротеины промежуточной плотности, ЛППП).
 - 10. Остаточные ЛПОНП переходят в гепатоциты и полностью распадаются, либо остаются в плазме крови. После воздействия на них печеночной ТАГ-липазы в синусоидах печени ЛПОНП превращаются в ЛПНП.
-



ХАРАКТЕРИСТИКА И ФУНКЦИИ ХИЛОМИКРОНОВ

Характеристика

- 1. Формируются в кишечнике из ресинтезированных жиров.
- 2. В их составе преобладают ТАГ (до 90%), мало белка, фосфолипидов и холестерина.
- 3. Основным апобелком является апоВ-48, это структурный липопротеин. В плазме крови ХМ получают от ЛПВП белки апоС-II и апоЕ.
- 4. В норме натошак не обнаруживаются, в крови появляются после приема пищи, поступая из лимфы через грудной лимфатический проток, и исчезают через 10-12 часов.
- 5. Не атерогенны.

Функции

- Транспорт экзогенных ТАГ из кишечника в ткани, запасающие или использующие жиры, в основном, в жировую ткань, миокард, скелетные мышцы, лактирующую молочную железу, в меньшей степени в костный мозг, легкие, почки, селезенку. На эндотелии капилляров этих тканей имеется фермент липопротеинлипаза.



ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

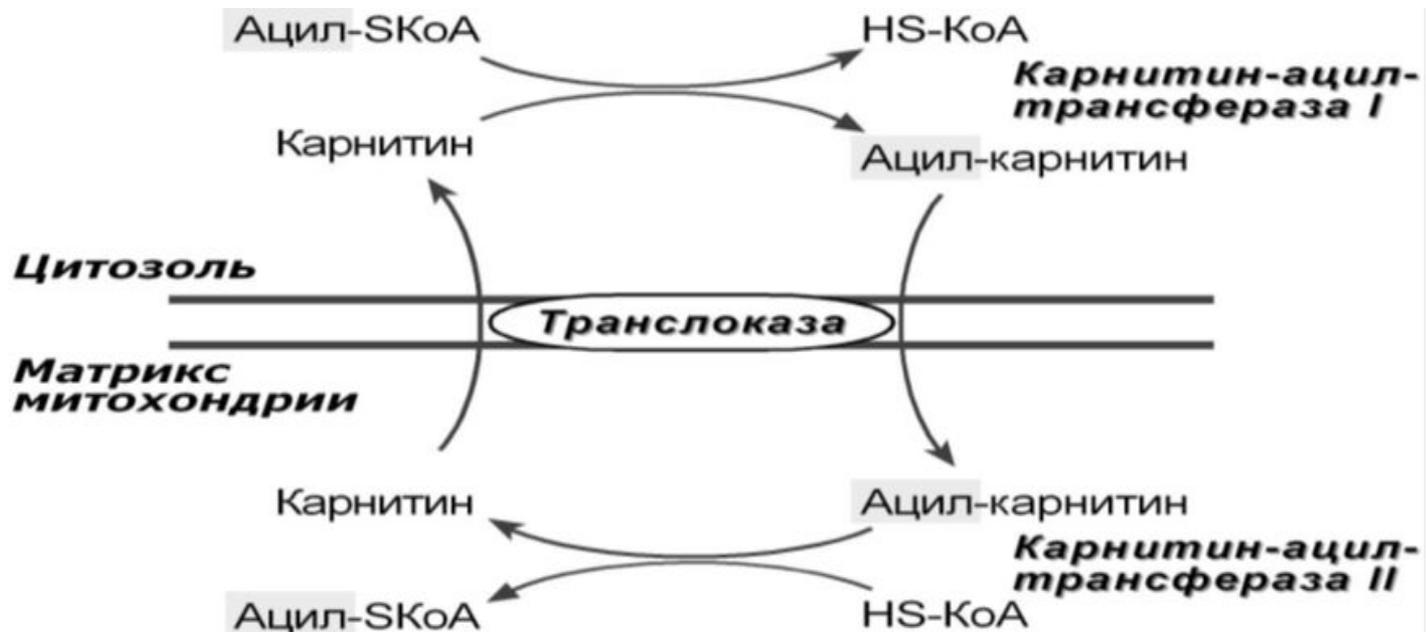
- это все изменения содержания липидов в плазме крови, характеризующиеся их повышением, снижением или полным отсутствием.



ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

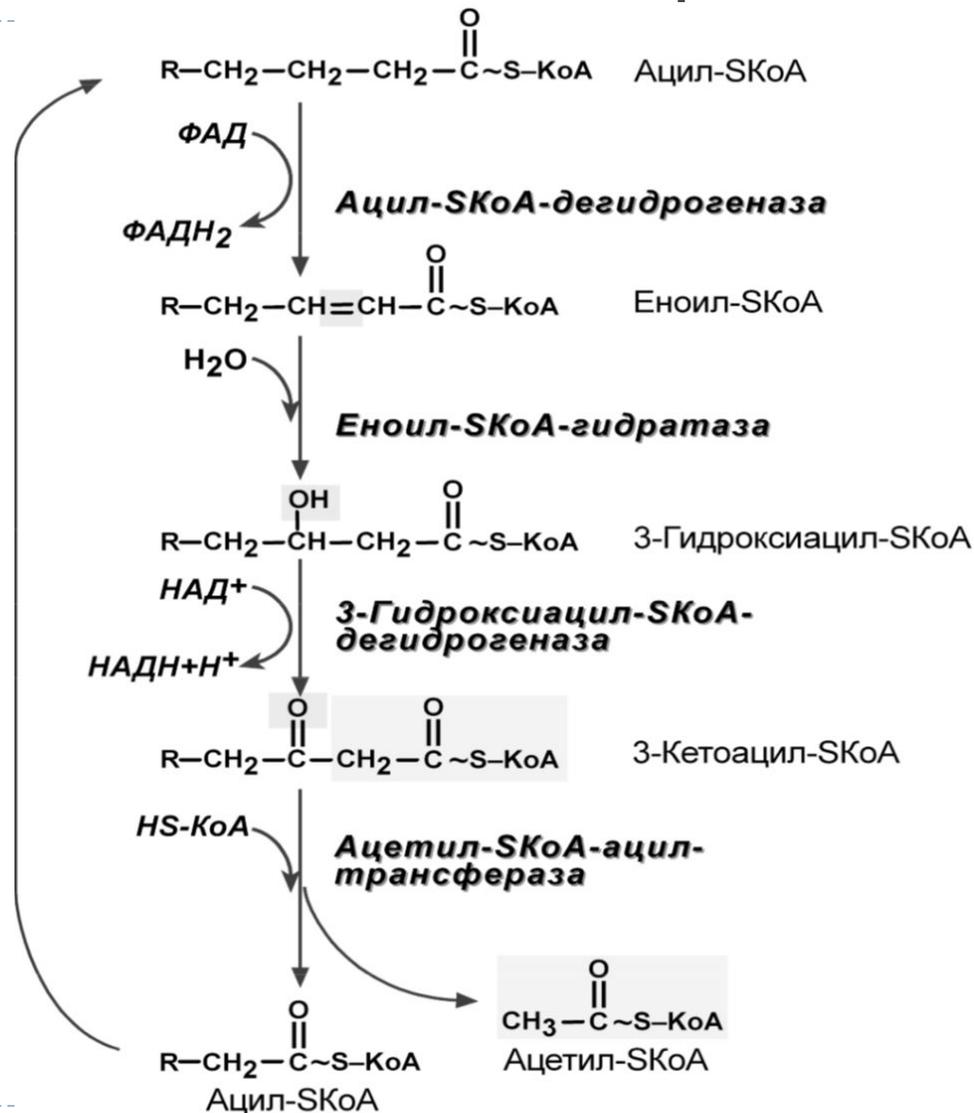


Реакция активации жирной кислоты



Транспорт жирных кислот через внутреннюю митохондриальную мембрану

Реакции β -окисления жирных кислот



Энергетический выход β -окисления на примере пальмитиновой кислоты

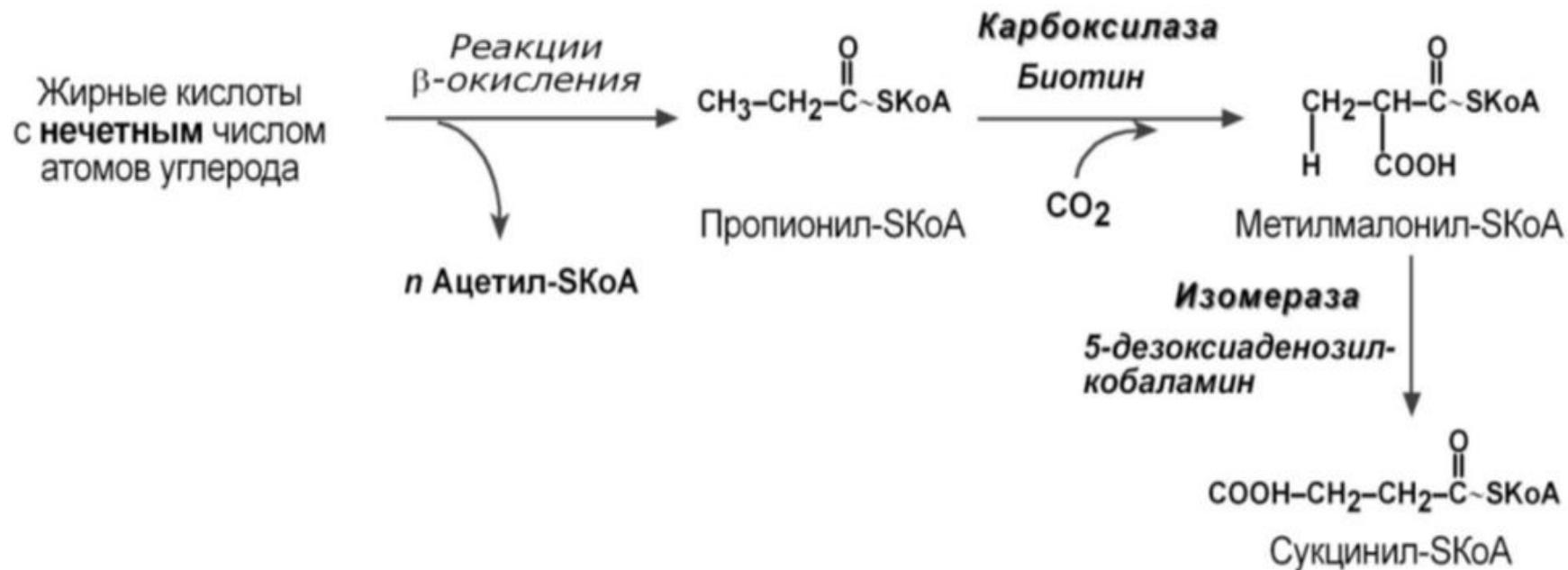
Образование АТФ = 108 АТФ.

Расход АТФ на активацию — 2 АТФ (используется энергия гидролиза двух макроэргических связей), в ходе которой пальмитат превращается в пальмитоил-КоА.

- ▣ **Чистый энергетический выход для окисления пальмитата — 106 АТФ.**
- ▣ Величина **P/O** для β -окисления пальмитиновой кислоты равна **2,17**.



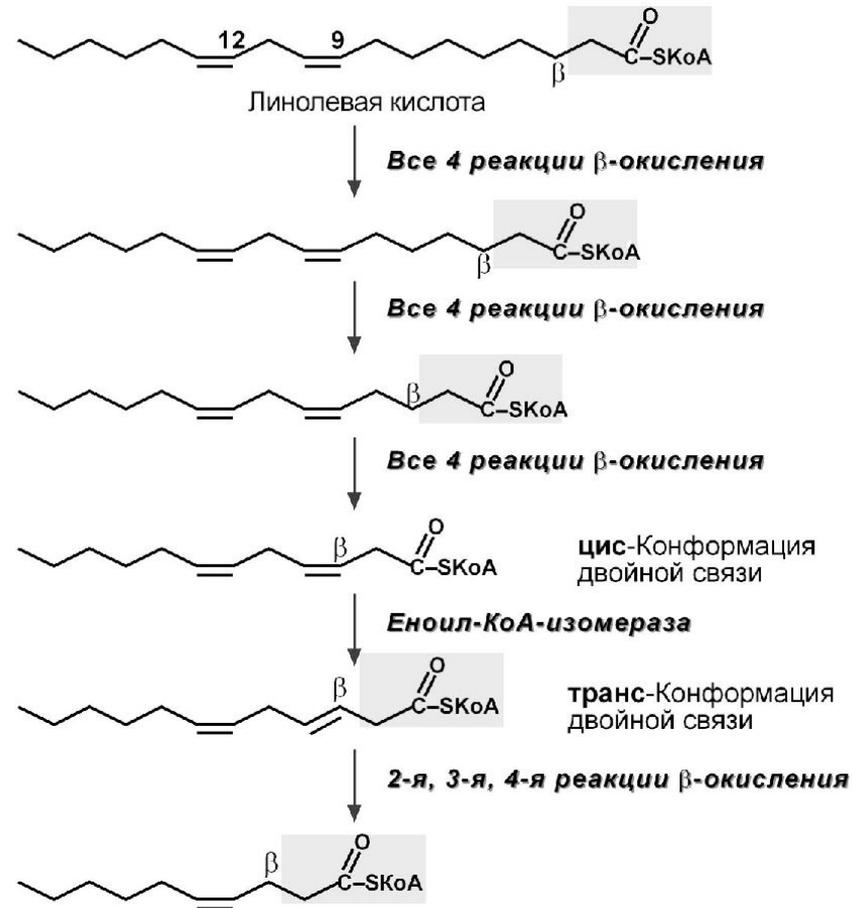
Окисление жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов



Заключительные реакции окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода



Окисление ненасыщенных жирных кислот



Роль изомеразы в реакциях окисления ненасыщенных жирных кислот (на примере линолевой кислоты)

ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПЕРОКСИСОМАХ

- Окисление жирных кислот в пероксисомах составляет около 30 % всего их окисления. В пероксисомах окисляются необычные жирные кислоты (с длинной углеводородной цепью, дикарбоновые, с разветвленным радикалом). Укорочение радикала в пероксисомах происходит до тех пор, пока не образуется ацил-КоА со средней длиной цепи. Образующийся ацил-КоА с C-8 впоследствии подвергается дальнейшему окислению в митохондриях.
 - Первоначальная стадия дегидрирования в ходе пероксисомного окисления жирных кислот протекает с образованием перекиси водорода, который удаляется с помощью каталазы. Все последующие реакции аналогичны происходящим в митохондриях, хотя катализируются они изоферментами пероксисом.
-

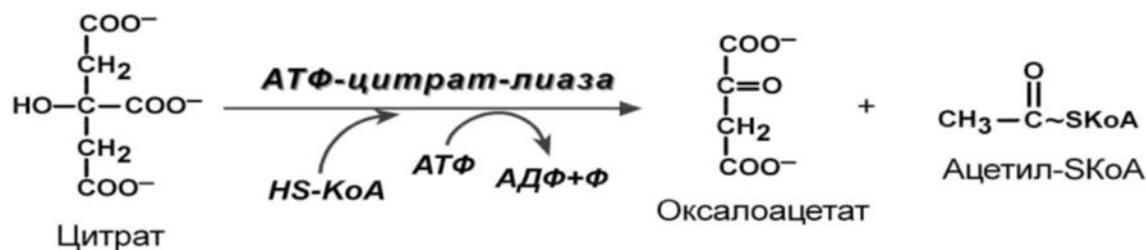


СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

1. Образование ацетил-SКоА из глюкозы или кетогенных аминокислот.

2. Перенос ацетил-SКоА из митохондрий в цитозоль:

- ❖ может быть в комплексе с карнитином, также как переносятся высшие жирные кислоты, но здесь транспорт идет в другом направлении,
- ❖ обычно в составе лимонной кислоты, образующейся в первой реакции ЦТК.



Образование ацетил-SКоА из лимонной кислоты

Поступающий из митохондрий цитрат в цитозоле расщепляется АТФ-цитратлиазой до ацетил-SКоА и оксалоацетата.

Оксалоацетат в дальнейшем восстанавливается до малата, и последний либо переходит в митохондрии (малат-аспартатный челнок), либо декарбоксилируется в пируват малик-ферментом (яблочный фермент).

3. Образование малонил-SКоА из ацетил-SКоА.

Карбоксилирование ацетил-SКоА катализируется ацетил-SКоА-карбоксилазой.



Реакции образования малонил-SКоА

4. Синтез пальмитиновой кислоты.

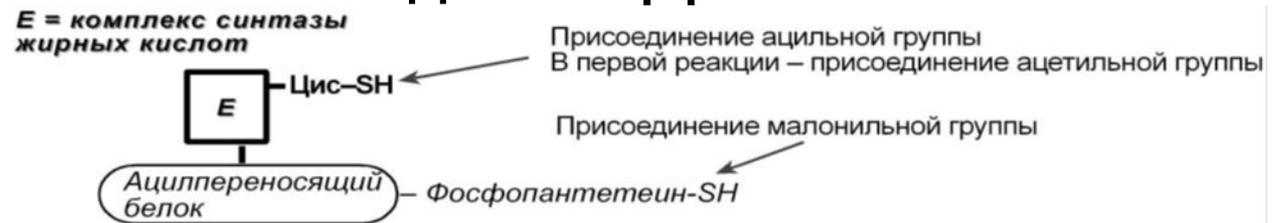
Осуществляется мультиферментным комплексом "синтаза жирных кислот" (синоним пальмитатсинтаза) в состав которого входит 6 ферментов и ацил-переносящий белок (АПБ).

АПБ включает производное пантотеновой кислоты, имеющий HS-группу, подобно HS-КоА.

3-кетоацилсинтаза также имеет HS-группу.

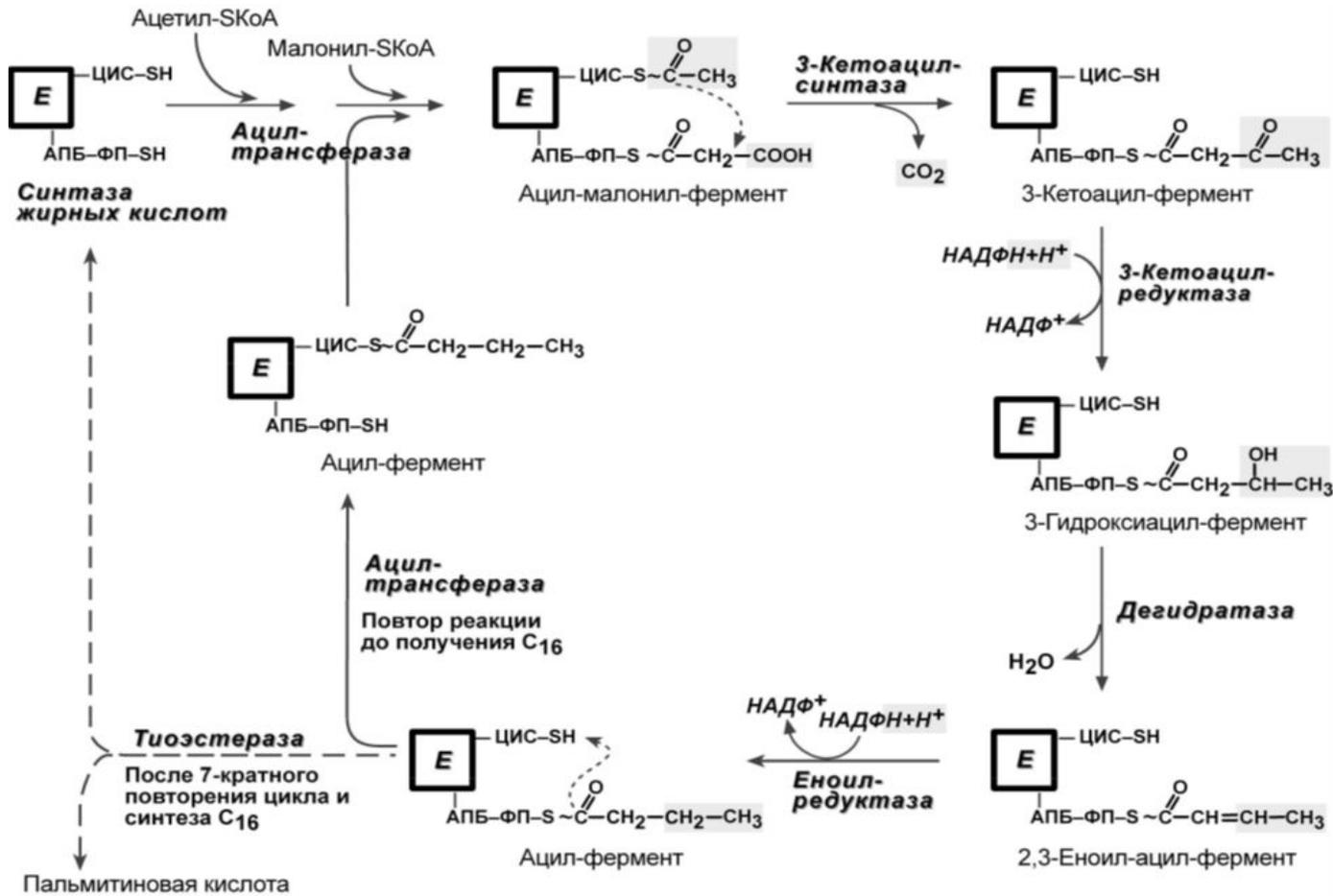
Взаимодействие этих групп обуславливает начало и продолжение биосинтеза жирной кислоты, а именно пальмитиновой кислоты.

Для реакций синтеза необходим НАДФН.



Участки присоединения ацильных и малонильных групп в мультиферментном комплексе синтазы жирных кислот

Реакции синтеза пальмитиновой кислоты



Субстраты для синтеза жирных кислот. Переход ацетил-КоА из митохондрий в ЦИТОЗОЛЬ

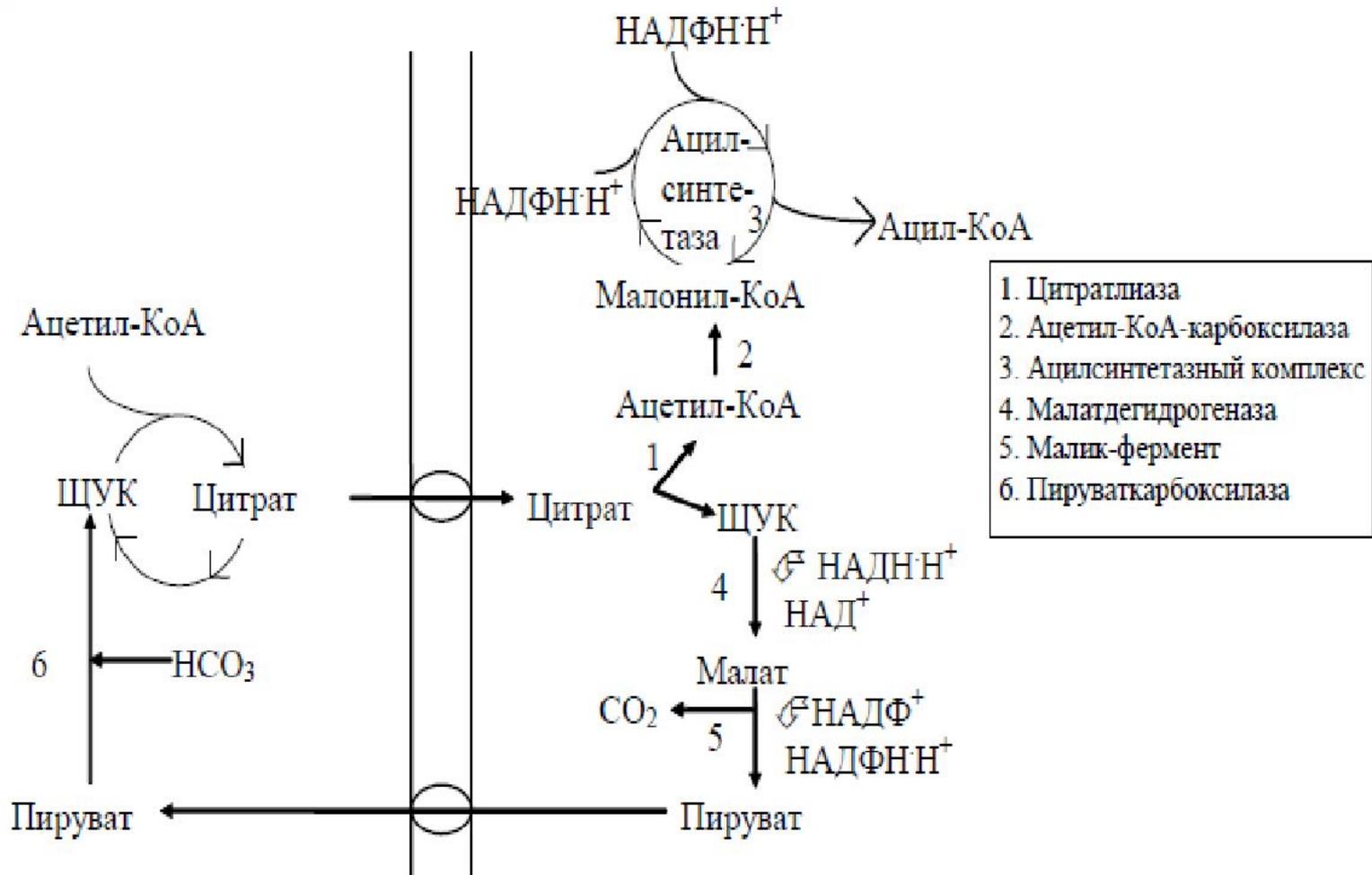
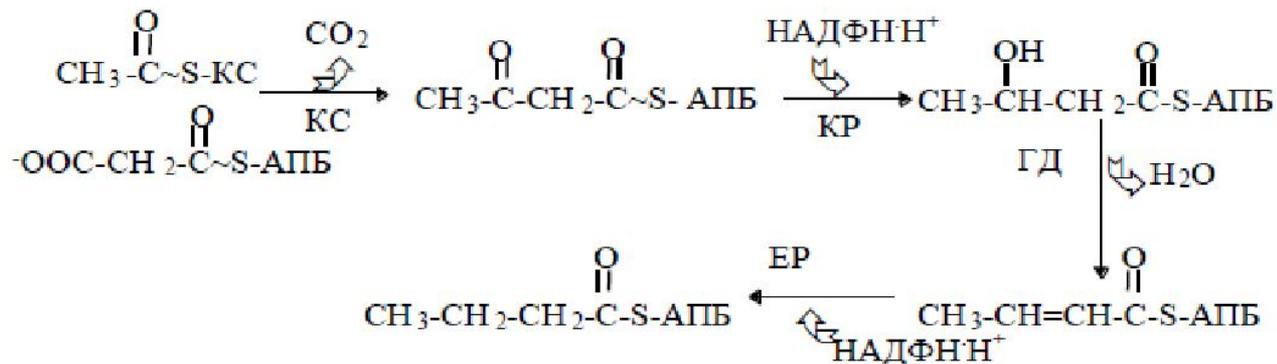
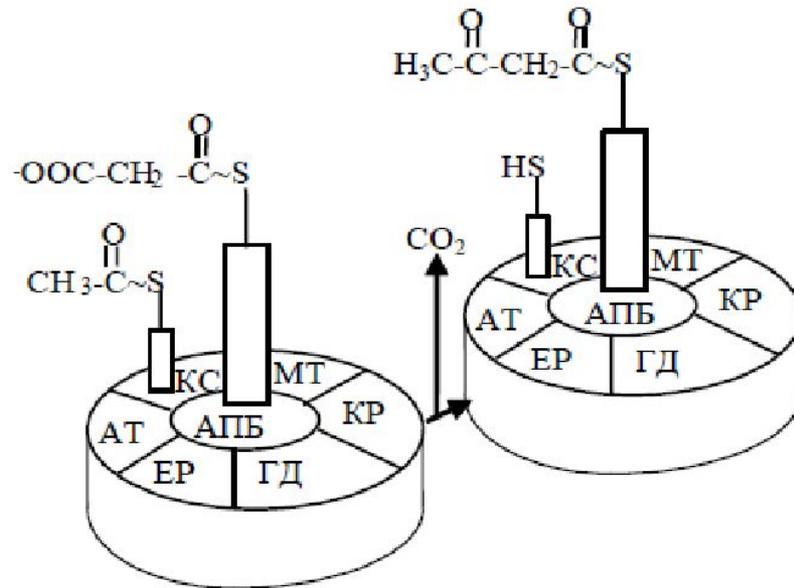


Схема реакций синтеза жирных кислот



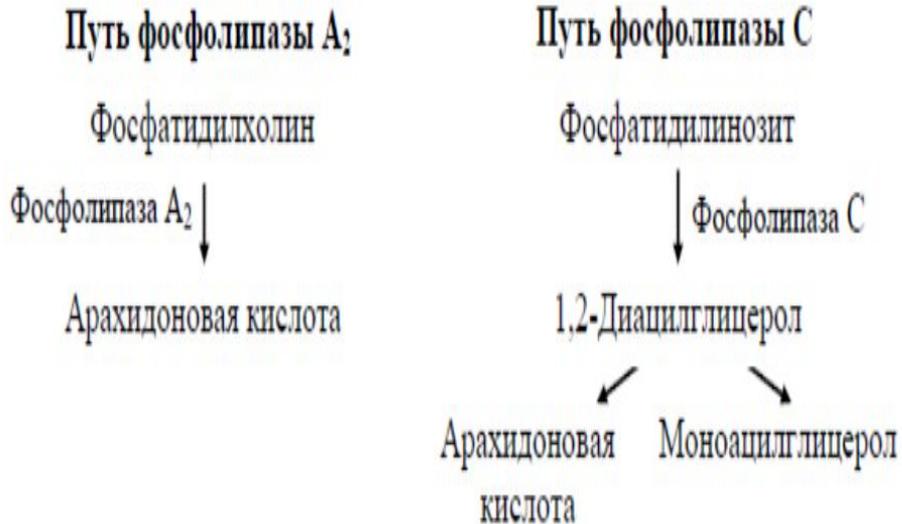
УДЛИНЕНИЕ ЦЕПИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

- Синтезированная пальмитиновая кислота при необходимости поступает в эндоплазматический ретикулум. Здесь с участием малонил-SКоА и НАДФН цепь удлиняется до C18 или C20.
 - Удлиняться могут и ненасыщенные жирные кислоты (олеиновая, линолевая, линоленовая) с образованием производных эйкозановой кислоты. Но двойная связь животными клетками вводится не далее 9 атома углерода, поэтому ω -3 и ω -6-полиненасыщенные жирные кислоты синтезируются только из соответствующих предшественников.
-

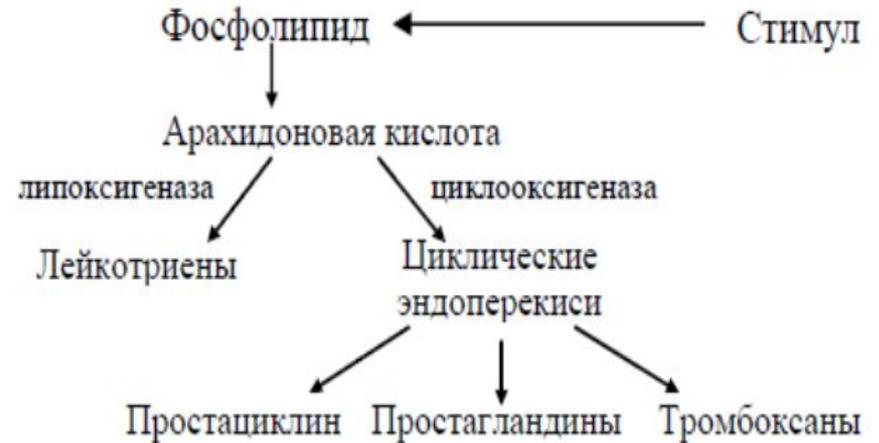


ПРОИСХОЖДЕНИЕ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В КЛЕТКАХ

- Схема высвобождения арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов



- Дальнейшие превращения арахидоновой кислоты



РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ЖИРНЫХ КИСЛОТ

□ Гормональная регуляция

Синтез и окисление триацилглицеролов и жирных кислот зависит от соотношения инсулин/глюкагон.

1. Изменение количества ферментов.
2. Ковалентная модификация.

□ Метаболическая регуляция

1. Активность ацетил-SКоА-карбоксилазы регулируется:

- цитратом – аллостерический активатор фермента, накапливается в цитозоле при избыточном количестве энергии,
- ацил-SКоА по принципу обратной отрицательной связи ингибирует фермент, препятствуя синтезу малонил-SКоА.

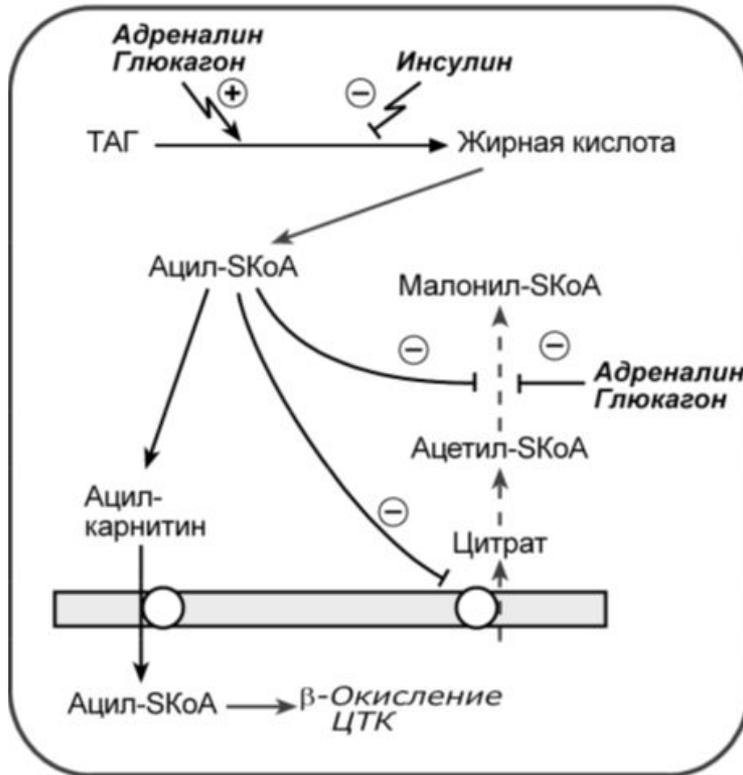
2. Транспорт цитрата из митохондрии в цитозоль подавляется избытком ацил-SКоА, это снижает синтез жирных кислот.

3. Карнитин-ацилтрансфераза ингибируется при образовании малонил-SКоА, что останавливает поступление ацил-SКоА внутрь митохондрий и снижает β -окисление.

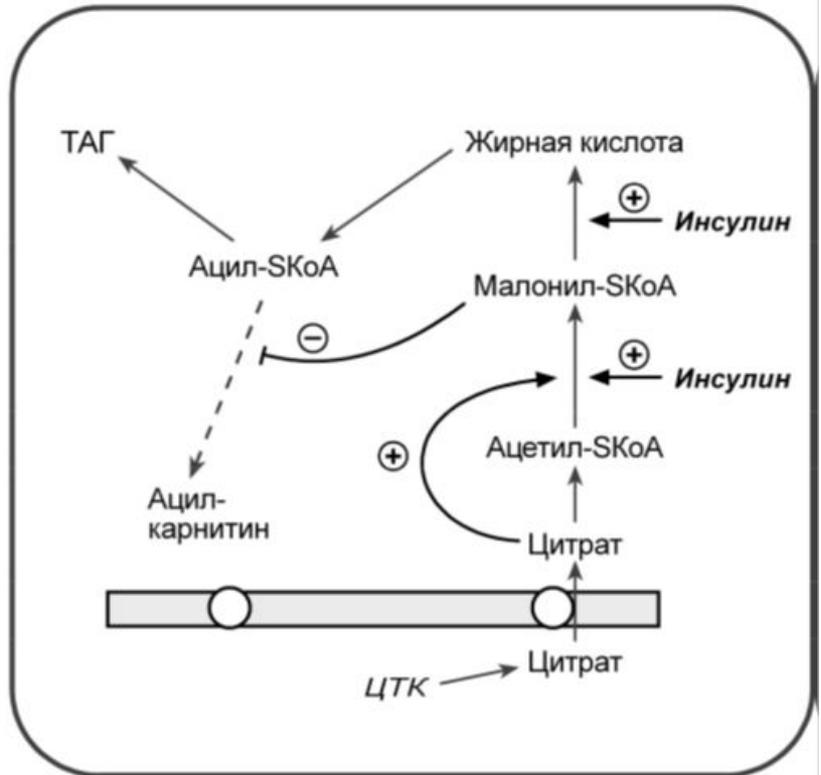


Регуляция обмена жирных кислот и синтеза ТАГ

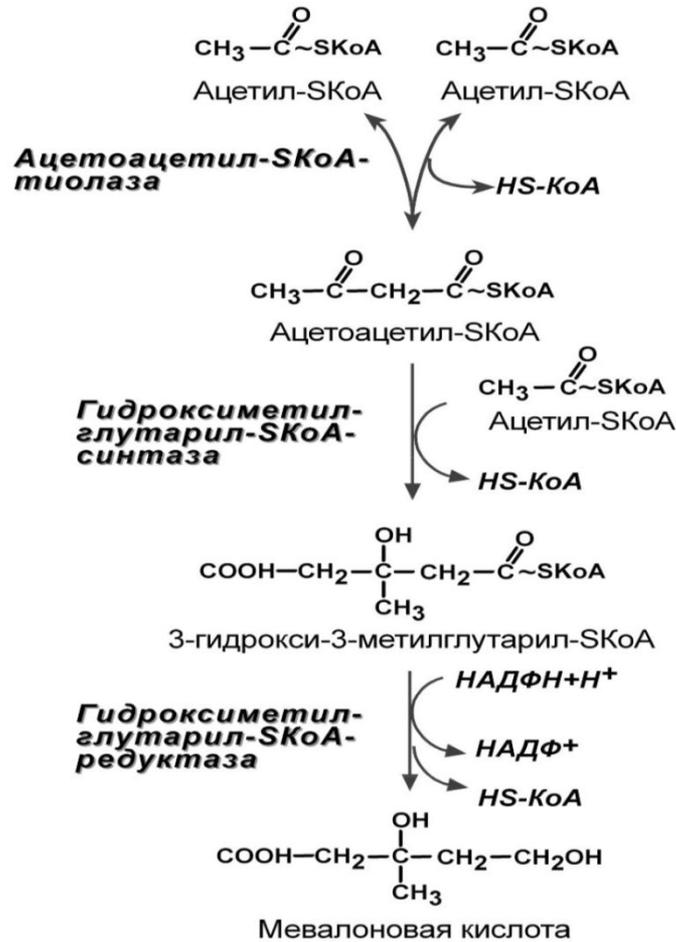
Мобилизация триацилглицеролов



Запасание триацилглицеролов



БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛА



Синтез мевалоновой кислоты

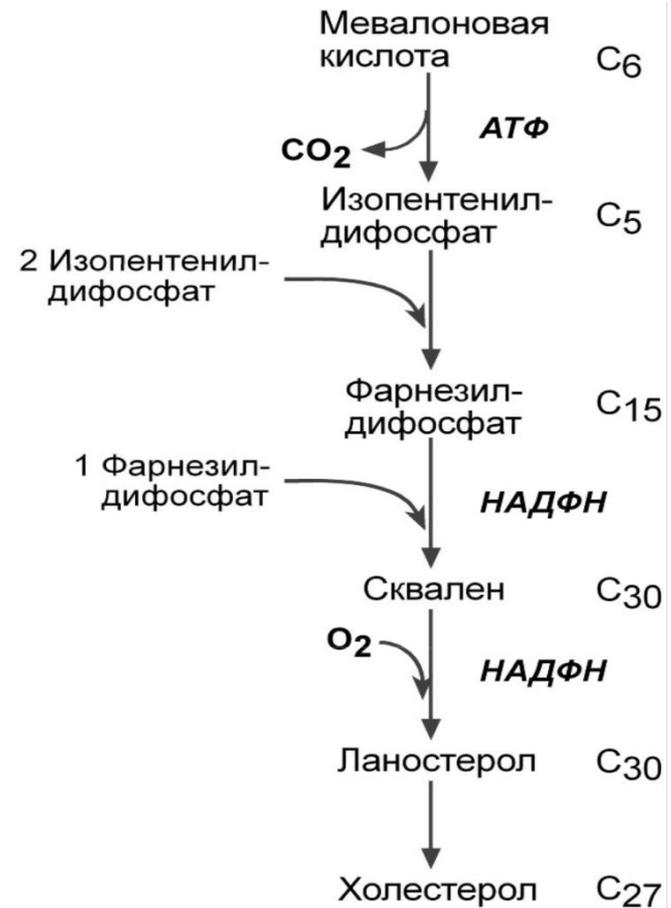


Схема синтеза холестерина из мевалоновой кислоты

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРОЛА

□ Регуляторным ферментом является гидроксиметилглутарил-СКоА-редуктаза:

1. Метаболическая регуляция – по принципу обратной отрицательной связи она ингибируется конечным продуктом реакции – холестерином.

2. Ковалентная модификация при гормональной регуляции: инсулин, активируя протеин-фосфатазу, способствует переходу фермента гидроксиметилглутарил-СКоА-редуктазы в активное состояние. Важным следствием такой регуляции является прекращение кетогенеза при наличии инсулина. Глюкагон и адреналин посредством аденилатциклазного механизма активируют протеинкиназу А, которая фосфорилирует фермент и переводит его в неактивную форму.

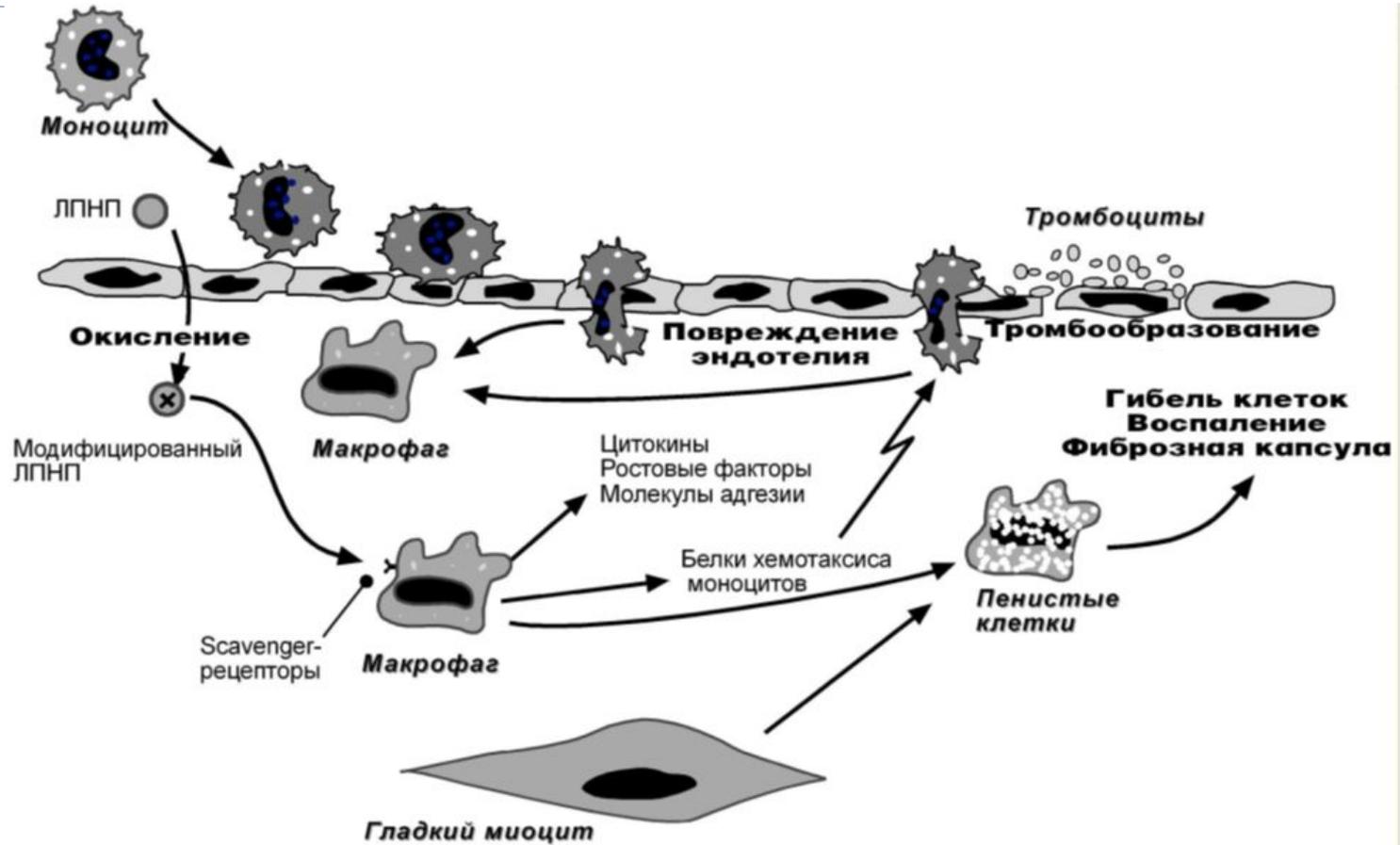


НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРОЛА

- Атеросклероз – это отложение холестерина и его эфиров в соединительной ткани стенок артерий, в которых выражена механическая нагрузка на стенку (по убыванию воздействия): абдоминальная аорта, коронарная артерия, подколенная артерия, бедренная артерия, тиббиальная артерия, грудная аорта, дуга грудной аорты, сонные артерии.
 - Условно выделяют 4 стадии атеросклероза:
 - 1 и 2 стадии распространены широко и при правильном питании являются обратимыми,
 - 3 и 4 стадии уже имеют клиническое значение и необратимы.
-



Патофизиологические основы атеросклероза



КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА

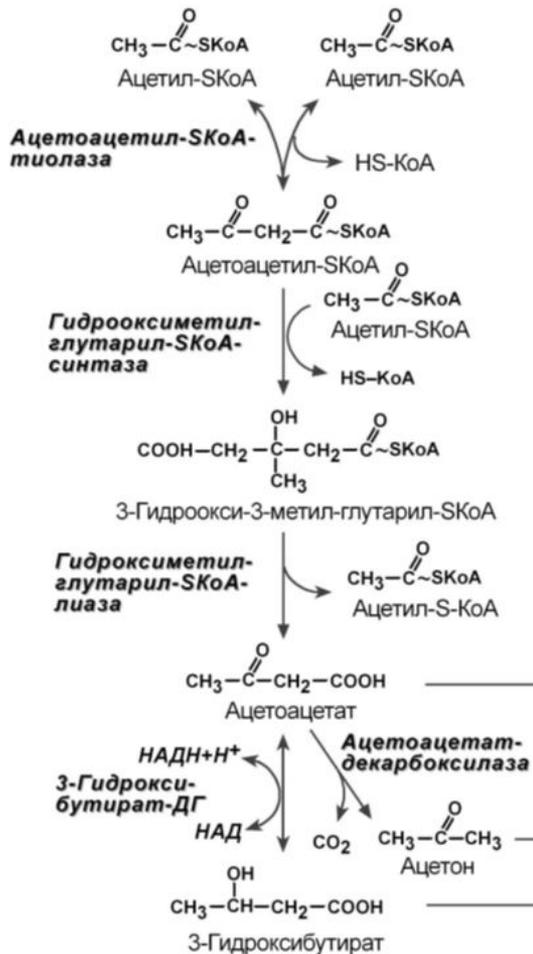
Гепатоциты

Кровь

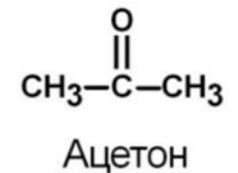
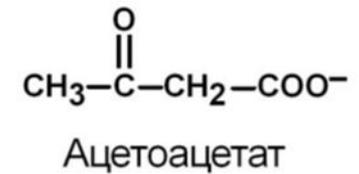
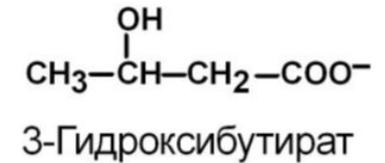
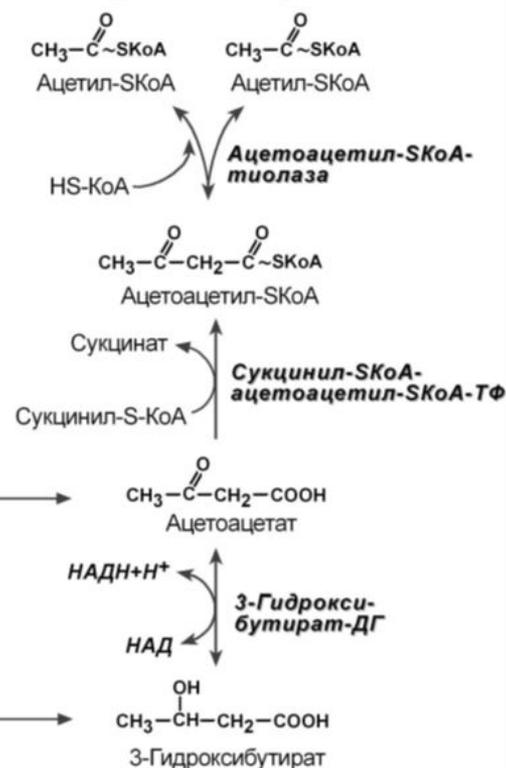
Клетки тканей

Синтез кетоновых тел

Использование кетоновых тел



Цикл трикарбоновых кислот



Реакции синтеза и утилизации кетоновых тел