

Начальные этапы обмена ЛИПИДОВ

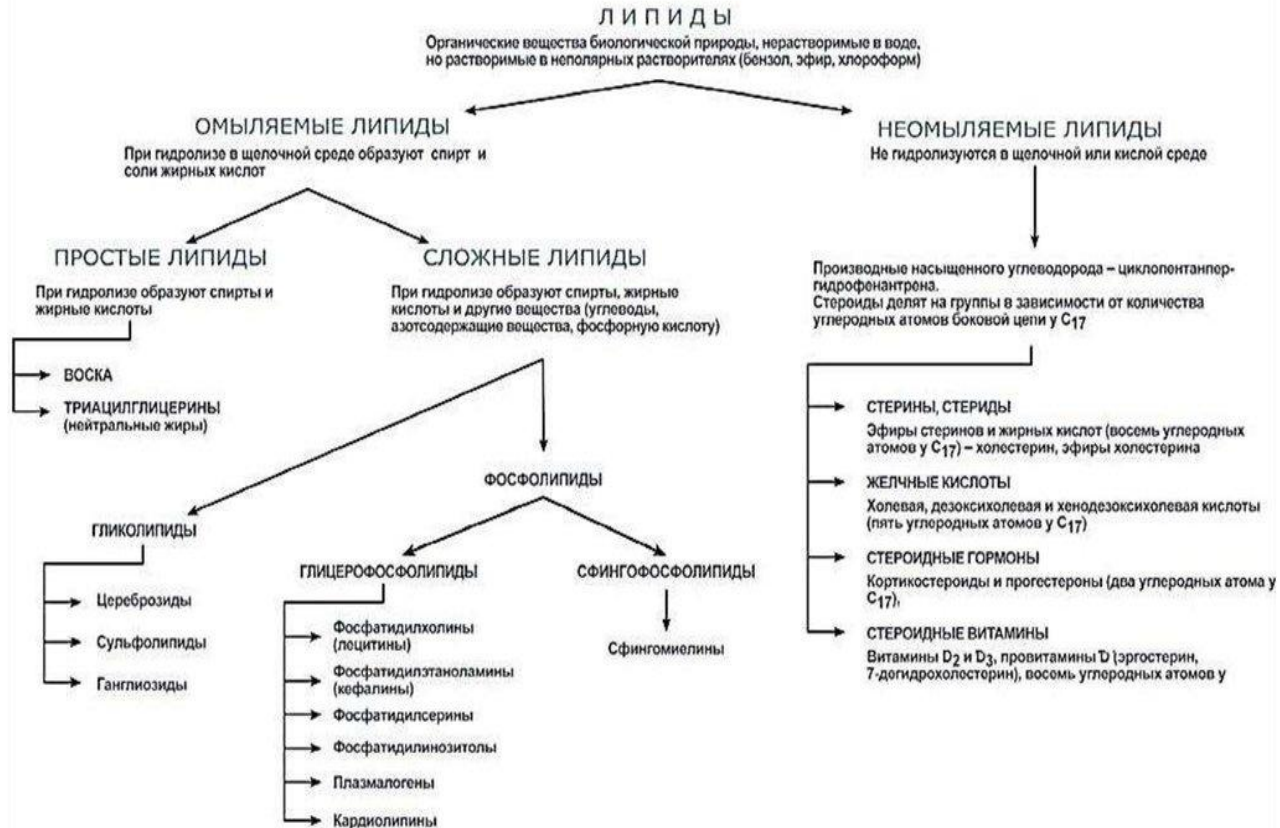
- Липиды – это гетерогенная группа соединений, непосредственно или опосредованно связанных с жирными кислотами.
- Их общим свойством является
 - Относительная нерастворимость в воде
 - Растворимость в неполярных растворителях – эфире, хлороформе, бензоле.

Биомедицинское значение

1. Энергетическая (1г – 39 кДж).
2. Теплоизоляционная.
3. Электроизоляционная.
4. Защитная.
5. Структурная.
6. Всасывание витаминов.
7. Регуляторная.
8. Запас эндогенной воды.

Химический состав клеточной мембраны

Классификация липидов

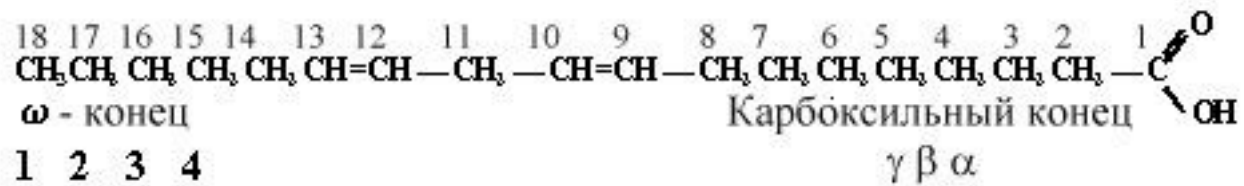


Липиды по физиологическому значению

1. Резервные – запасаются в больших количествах, а затем расходуются для энергетических нужд организма (ТАГ, ДАГ)
2. Структурные – не имеют энергетической ценности . Принимают участие в построение биологических мембран (фосфолипиды, холестерол).

Жирные кислоты





Пальмитиновая
кислота 16:0

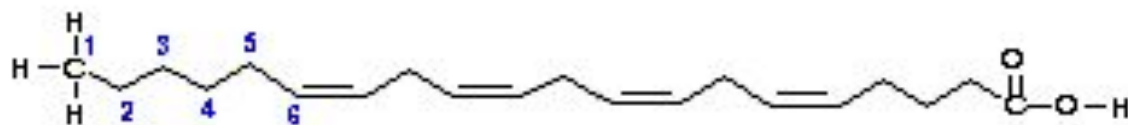


Линолевая кислота
18:3 (9,12,15)

Омега-6 жирные кислоты

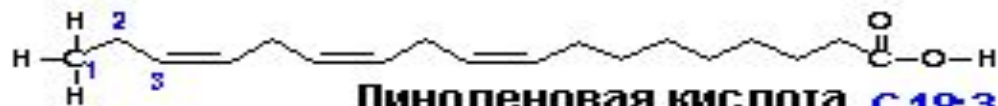


Линолевая кислота C18:2

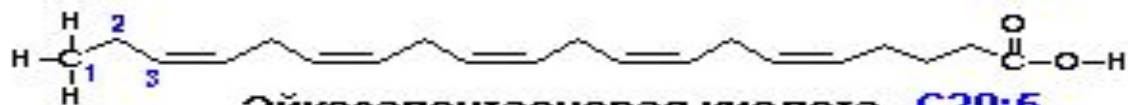


Арахидоновая кислота C20:4

ОМЕГА-3 ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ



Линоленовая кислота C18:3



Эйкозапентаеновая кислота C20:5



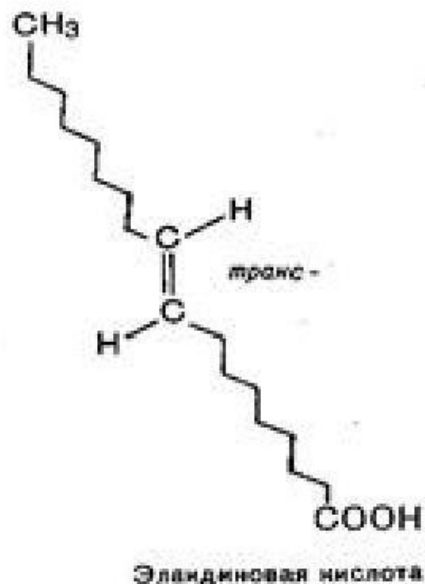
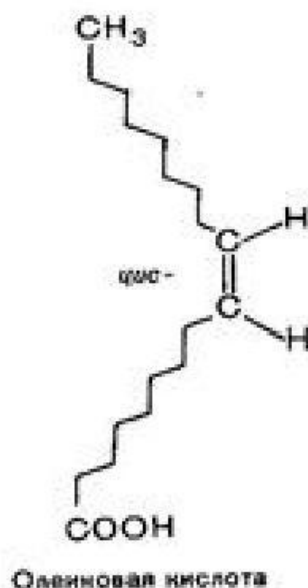
Докозагексаеновая кислота C22:6

Цис – транс- изомерия ненасыщенных жирных кислот

Изомерия ненасыщенных жирных



а



б

Ансель Кис (1904-2004)



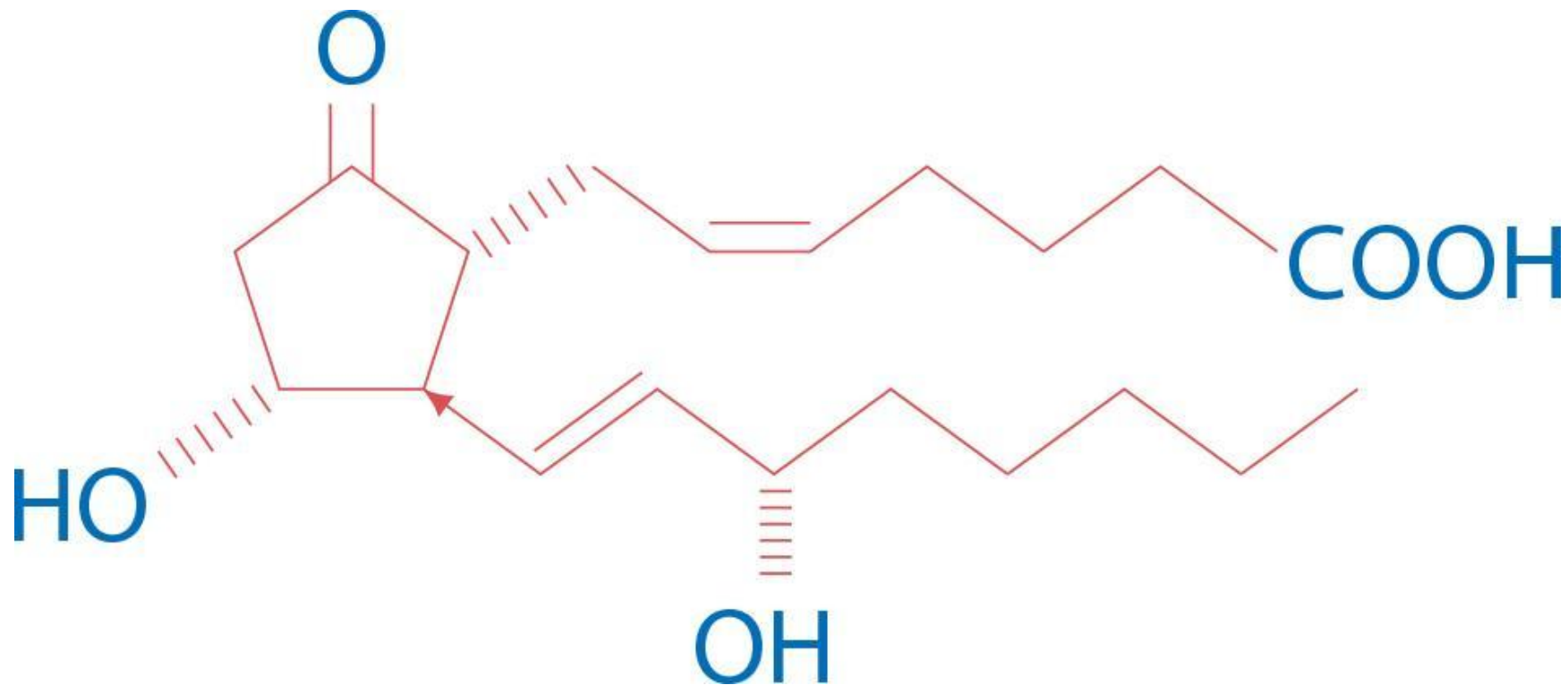
Эйкозаноиды

- Образуются из эйкоза –(С-20) – полиеновых жирных кислот.

Классификация эйкозаноидов



Простагландины



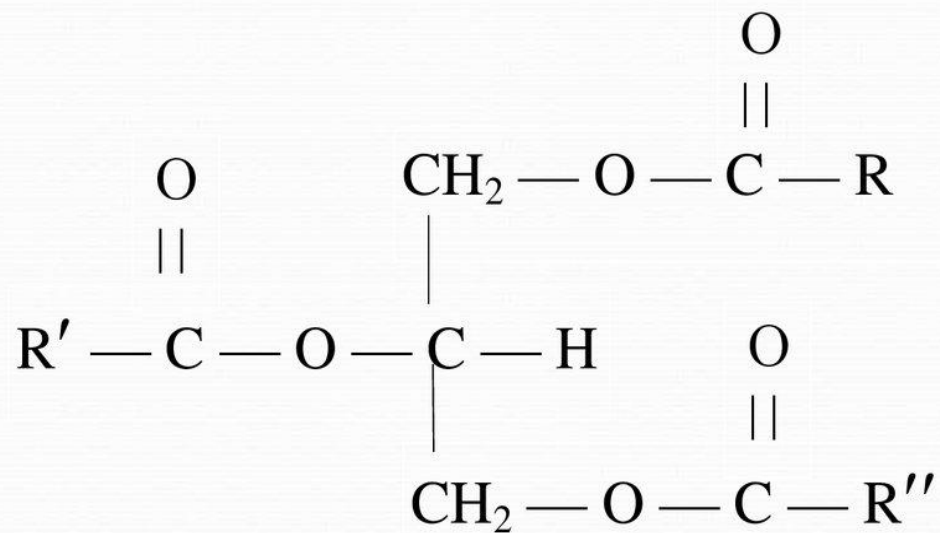
Простагландины стимулируют

1. Сокращение гладкой мускулатуры.
2. Липолиз.
3. Снижение секреции желудочного сока.
4. Систему свертывания крови.
5. Расширение кровеносных сосудов.
6. Активность матки в период беременности.

Триацилглицеролы (нейтральные жиры)

- Сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот.
- Нейтральные жиры бывают:
 - Твердые – содержат остатки предельных высших жирных кислот.
 - Жидкие – содержат остатки непредельных высших жирных кислот.

ТАГ - триацилглицерины



триацилглицерол

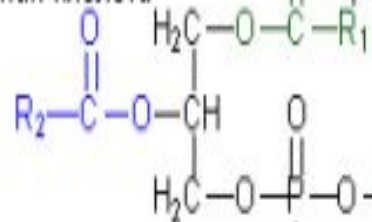
Фосфолипиды

- - это группа липидов, содержащих в своем составе остаток фосфорной кислоты.
1. Глицерофосфолипиды – в их основе трехатомный спирт глицерол.
 2. Сфингофосфолипиды – производные аминоспирта сфингозина.

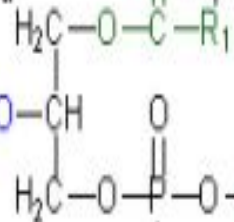
Функциональная роль фосфолипидов

- Являются компонентами клеточных мембран.
- Выполняют детергентную функцию в кишечнике и желчном пузыре.
- Источник арахидоновой кислоты.
- Источники вторичных посредников – диацилглицерола и инозитолтрифосфата.
- Обеспечивают прикрепление белков к мембране.
- Принимают участие в формировании транспортных форм липидов.
- Являются компонентом сурфактанта легких.

Ненасыщенная
жирная кислота



Насыщенная
жирная кислота



Полярная
часть

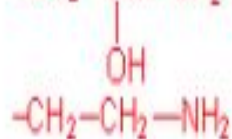
R₃:



Фосфатидная кислота

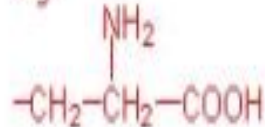


Фосфатидилглицерол

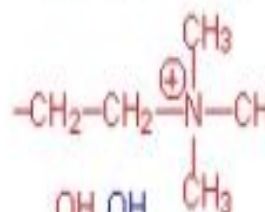


Фосфатидилэтаноламин

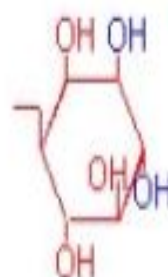
R₃:



Фосфатидилсерин



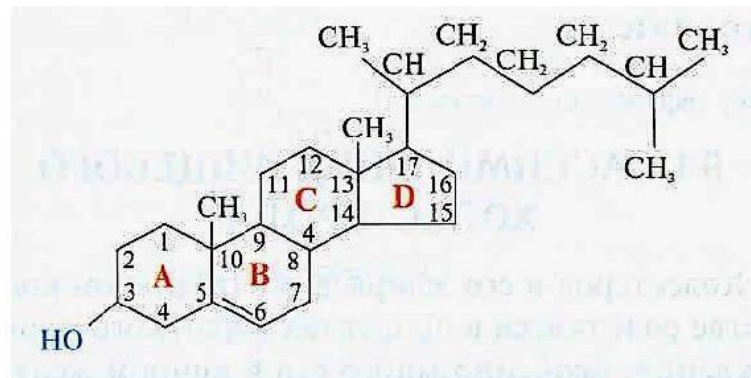
Фосфатидилхолин



Фосфатидилинозитол

Стероиды

СТРУКТУРА ХОЛЕСТЕРИНА



- **Стероид:** циклическое соединение, содержащее 4 конденсированных кольца – циклопентанфенантеновое ядро: цикlopentanовое кольцо D и кольца A, B, C, сходные с молекулой фенантрена
- **Химическое название:** 3-гидрокси-5,6-холестен
- **Амфифильное соединение:** гидрофильная часть - OH-группа в 3-м положении кольца A, остальная часть молекулы – гидрофобна

**ПЕРЕВАРИВАНИЕ,
ВСАСЫВАНИЕ И ТРАНСПОРТ
ЛИПИДОВ.**

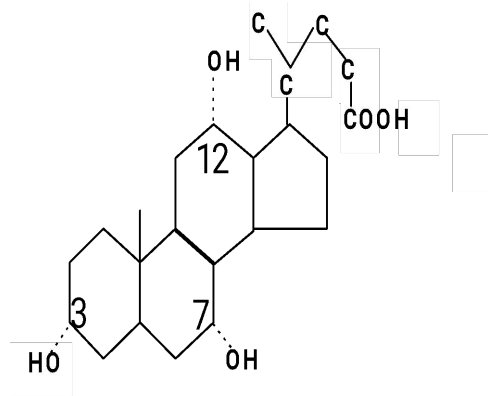
- С пищей ежедневно поступает от 80 – 150 гр липидов.
- Основная часть – нейтральные жиры.
- переваривание липидов пищи происходит в тонком кишечнике.
- Основные продукты гидролиза – жирные кислоты и 2-моноацилглицеролы – после всасывания подвергаются ресинтезу .
- Конечная упаковка в хиломикроны происходит в клетке слизистой оболочки кишечника.

Эмульгация жира.

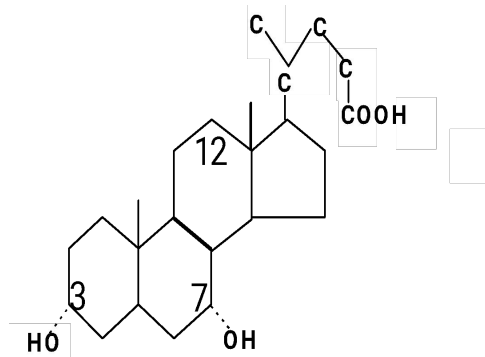
- Эмульгирование заключается в дроблении крупных липидных частиц на более мелкие. Происходит этот процесс благодаря трем факторам:
 - 1) перистальтике кишечника, которая способствует перемешиванию и дроблению жировых капель;
 - 2) углекислому газу: он образуется в результате реакции нейтрализации гидрокарбонатов кишечного сока кислым содержимым желудка, поступающим туда с пищей;
 - 3) желчными кислотам.

Желчные кислоты

- Желчные кислоты образуются в печени из эфиров холестерина
- Образующиеся желчные кислоты поступают из печени в двенадцатиперстную кишку с желчью.
- В нейтральной или слабощелочной среде просвета кишечника желчные кислоты, в основном таурохолевая и гликохолевая, являются амфифильными и служат в качестве не только эмульгирующих агентов, но и стабилизаторов образующейся эмульсии.
- Взаимодействуя гидрофобными частями своих молекул с жиром, а гидрофильной, полярной частью – с водным содержимым кишечника, желчные кислоты способствуют дроблению жира на мелкие частицы, то есть эмульгированию.
- Стабилизирующее влияние желчных кислот на образующиеся эмульсионные частицы обусловлено тем, что они препятствуют конгломерации (слипанию) эмульсионных частиц.
- Желчные кислоты покрывают поверхность эмульсионной частицы в виде монослоя. При этом наружу, к водному содержимому, направлены полярные части молекул. В результате поверхность частицы приобретает суммарный электрический заряд, который будет одноименным у всех других эмульсионных частиц. В силу электростатического взаимодействия между отдельными частицами возникает отталкивание.



Холевая кислота



Хенодзоксихолевая кислота



Гликохолевая кислота
Таурохолевая кислота

Роль желчи в пищеварении

1. Активирует поджелудочную, кишечную липазу, а также другие ферменты панкреатического сока, увеличивает ее секрецию.
2. Эмульгирует жиры.
3. Способствует всасыванию жирных кислот и глицерина в виде мицелл.
4. Инактивирует пепсин.
5. Усиливает моторику кишечника.
6. Участвует в формировании кала.
7. Участвует во всасывании жирорастворимых витаминов, холестерина, солей кальция.
8. Бактериоцидное действие.

Таблица Состав желчи человека

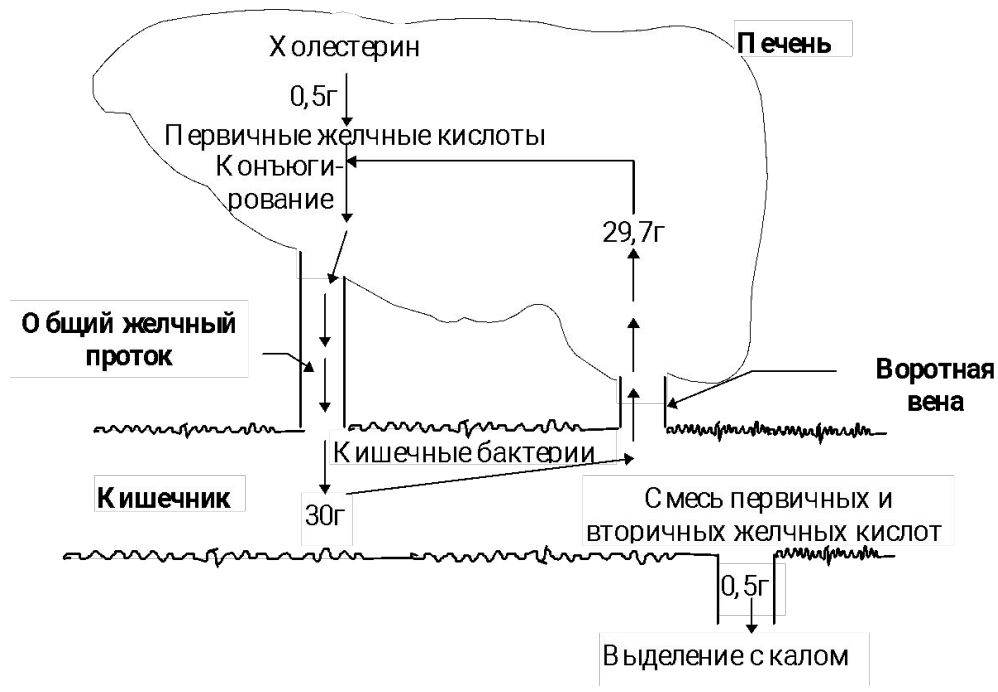
• Липиды и желчные кислоты	мол%
• Холестерол	8*
• Фосфолипиды	23
• Желчные кислоты и их соли	69
• в том числе:	
• холат	45
• дезоксихолат	25
• хенодезоксихолат	30

частично связаны с глицином и таурином

* - если уровень превышает 15 мол%,
могут образовываться желчные камни

Рециркуляция желчных кислот между печенью и кишечником.

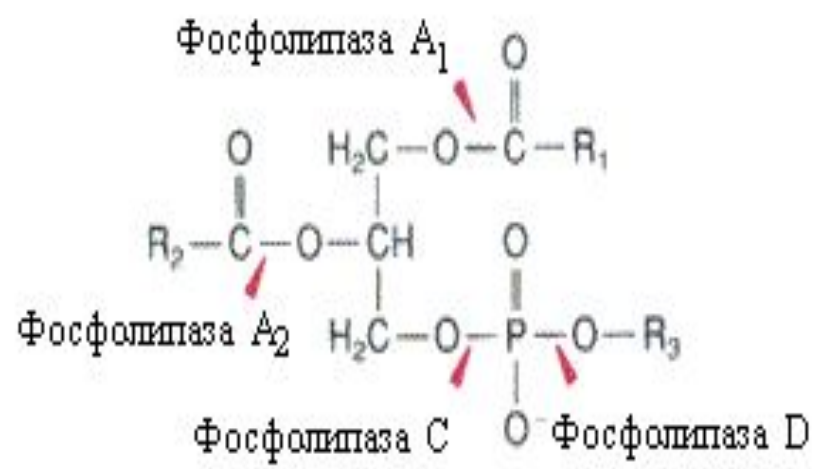
- За сутки из печени выделяется 15–30 г желчных кислот и только 0,5 г их выделяется с калом. Остальные желчные кислоты всасываются из тонкого кишечника, т.е., во время переваривания желчные кислоты выделяются в просвет тонкого кишечника, его верхних отделов, а затем в нижней части тонкого кишечника они подвергаются реабсорбции в систему воротной вены. Такой процесс секреции и обратного всасывания известен как **энтерогапатическая циркуляция.**



Переваривание жиров

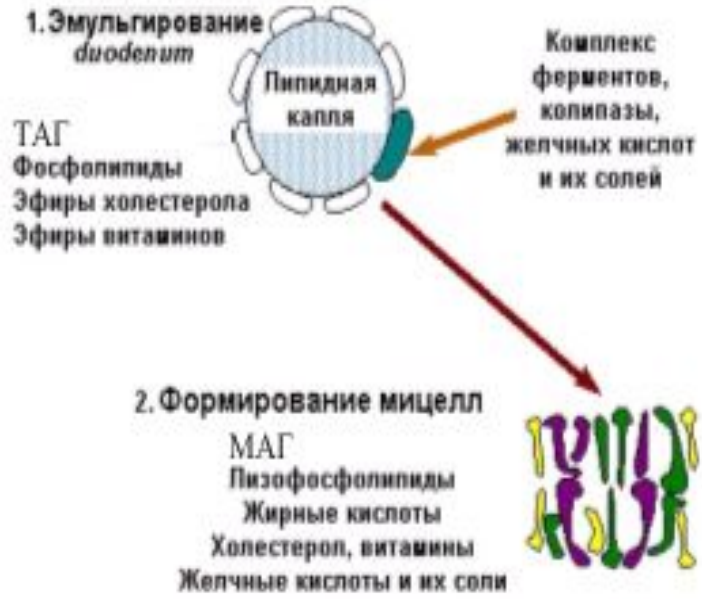
- Основным ферментом, который катализирует расщепление липидов пищи, является панкреатическая липаза. Этот фермент присутствует в соке поджелудочной железы и активируется в просвете кишечника.
- На границе раздела жир-вода активный центр становится доступен для субстратов. Этому способствует также специальный белок, названный *колипазой*. Колипаза связывается с С-концом некаталитического участка молекулы панкреатической липазы.
- Активный фермент ускоряет реакцию гидролиза ацилглицеролов. Гидролиз ТАГ сначала происходит в положении С-1 или С-3, что приводит к образованию ДАГ, которые затем гидролизуются до 2-МАГ.
- Меньшая часть (40 %) МАГ подвергается дальнейшему гидролизу до глицерола. Для остальной части процесс ферментативного гидролиза завершается на этапе образования 2-МАГ.
- Необходимо отметить, что в расщеплении 2-МАГ участвует также кишечная липаза, но активность этого фермента невысока.

- В соке поджелудочной железы присутствуют и другие ферменты, способные расщеплять липиды.
- Эстеразы катализируют преимущественно гидролиз эфиров жирных кислот с короткой цепью.
- В поджелудочной железе синтезируется профосфолипаза A_2 . Фермент приобретает активность только после воздействия в просвете кишечника трипсина, приводящего к отщеплению от него гептапептида.
- Фосфолипаза A_2 катализирует отщепление молекулы жирной кислоты от фосфатидилхолина с образованием лизофосфатидилхолина .



Продукты гидролиза липидов участвуют в образовании мицелл

- Продукты ферментативного гидролиза жира взаимодействуют с водной средой, объединяются в мельчайшие частицы – *мицеллы*. По размеру они гораздо меньше, чем эмульсионные. Снаружи мицеллы, подобно эмульсионным частицам, покрыты слоем желчных кислот.



Ресинтез липидов.

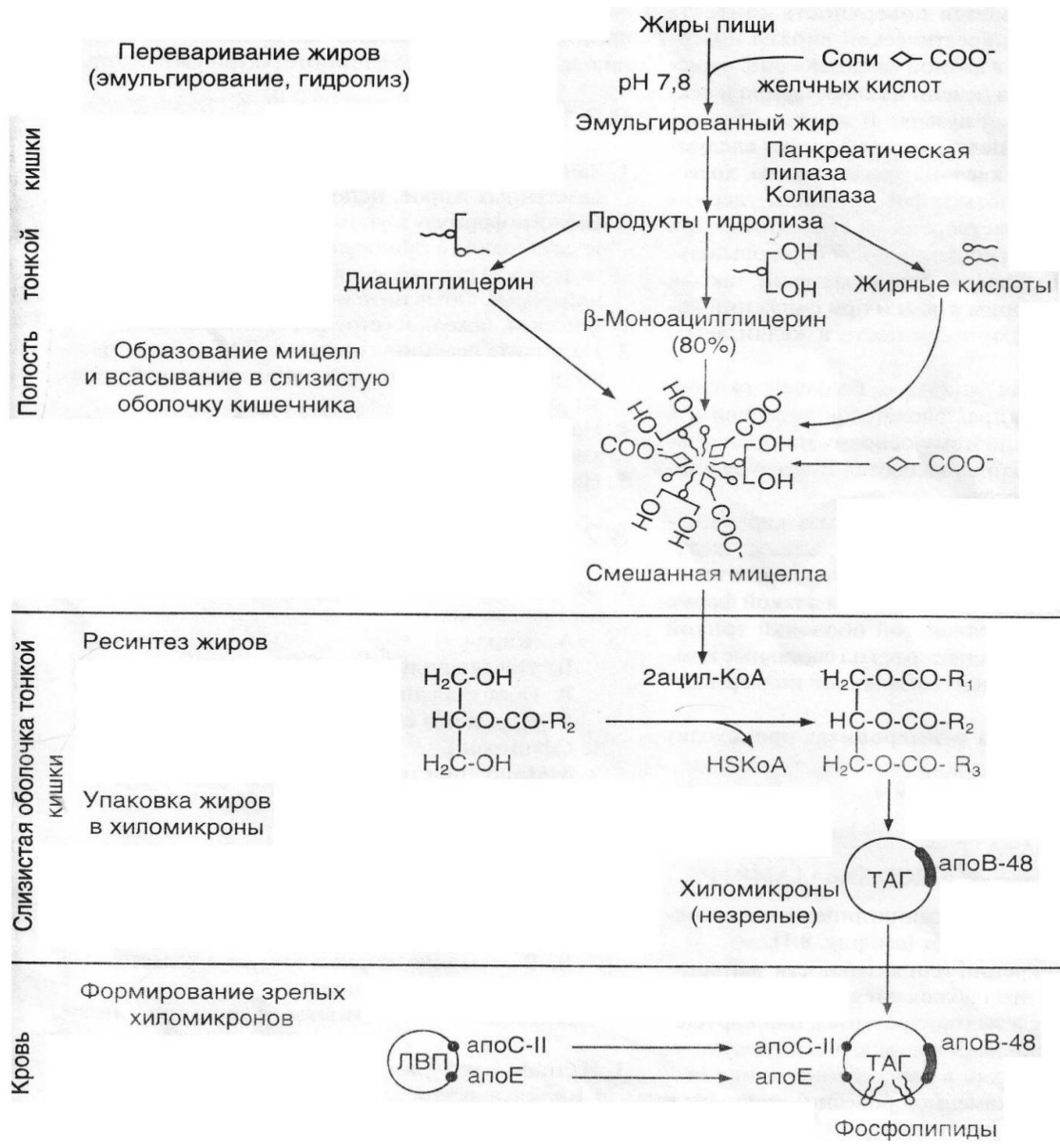
- В клетках имеются ферментные системы, которые могут превращать СЖК, моно- и диацилглицеролы в ТАГ, фосфолипиды и эфиры холестерина.
- СЖК активируются. Активация их заключается в присоединении остатка жирной кислоты к коферменту А с образованием ацил-КоА. Это происходит в гладком эндоплазматическом ретикулуме при участии фермента Ацил-коА-синтетазы.
- В механизмах ресинтеза не участвуют коротко- и среднецепочечные жирные кислоты (C_6 - C_{10}), которые из клеток слизистой тонкого кишечника попадают сразу в кровоток системы воротной вены.

Транспорт липидов из кишечника

- Новосинтезированные ТАГ, фосфолипиды и другие всосавшиеся липиды покидают клетки слизистой, попадая сначала в лимфу, а с током лимфы - в кровь.
- Практически все липиды транспортируются в составе специальных частиц – липопротеинов (ЛП). Для жиров экзогенного происхождения такая транспортная форма называется **хиломикрон**.



а



Нарушение всасывания липидов. Стеаторея.

- Для обеспечения нормальной функции кишечника в отношении всасывания жиров определяющее значение имеет взаимодействие четырех факторов:
 1. Полноценная секреция здоровой поджелудочной железой гидролитических ферментов (липаз).
 2. Освобождение вместе с желчью детергентов (желчных кислот).
 3. Полноценный захват продуктов переваривания жиров клетками слизистой оболочки.
 4. Превращение продуктов переваривания в транспортные частицы ХМ для транспорта в лимфоток и, далее, в кровеносное русло.

- Нарушение любого фактора приводит к **стеаторее** – выделению непереваренных липидов с калом, который приобретает серовато-белый цвет.

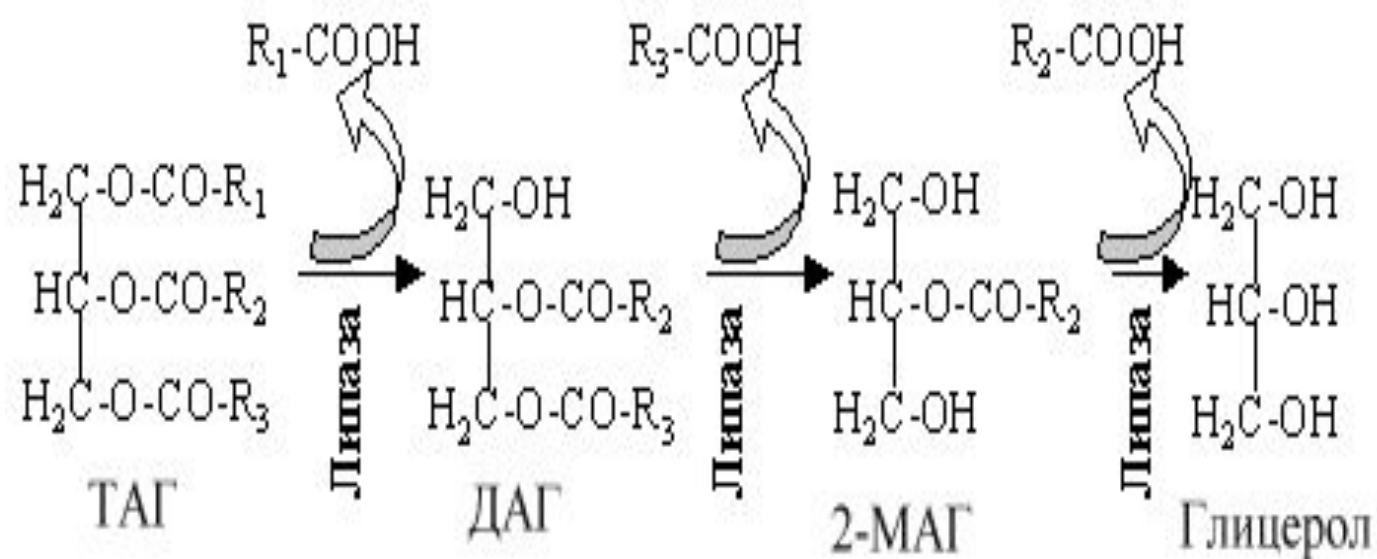
Формы стеаторей.

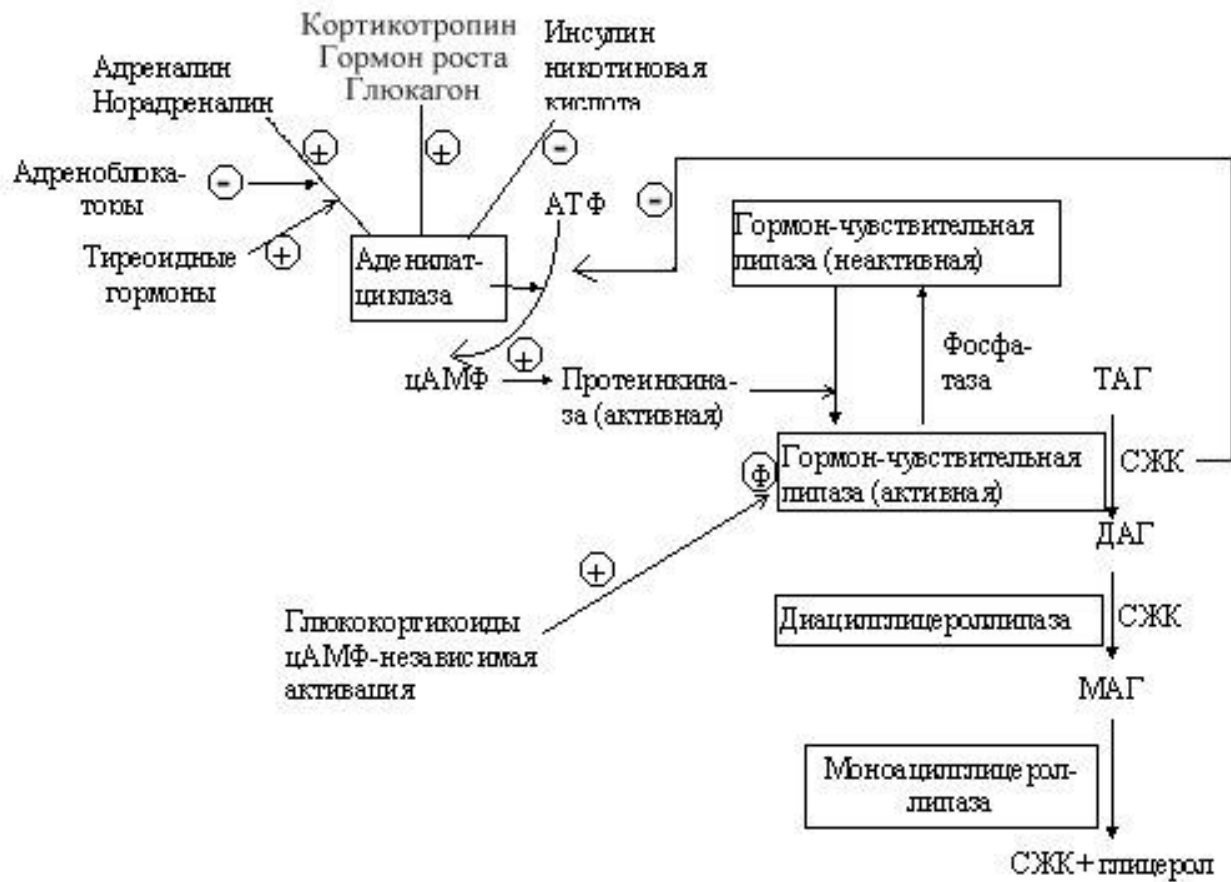
- Панкреатическая стеаторея (дефицит панкреатической липазы) – наблюдается при хроническом панкреатите, гипоплазии клеток и т.д. В кале значительный прирост нерасщепленных жиров.
- Гепатогенная стеаторея - наблюдается при врожденной атрезии желчных путей, механических желтухах, гепатитах, циррозе. В кале отсутствуют желчные пигменты (ахолический кал) и высокое содержание мыл, преимущественно кальциевых.
- Энтерогенная стеаторея наблюдается при липодистрофии, обширной резекции тонкого кишечника и др. Характерно большое содержание в кале жирных кислот, сдвигающих рН кала в кислую сторону.

ТКАНЕВЫЙ ЛИПОЛИЗ ТАГ.

Гидролиз ТАГ

- Осуществляется липазами. Активность липазы в клетках жировой ткани находится под строгим регуляторным контролем (отсюда название - гормон-чувствительная липаза). Фермент проявляет субстратную специфичность к ТАГ, 1,2-ДАГ, 2-МАГ и эфирам холестерина.
- Активность гормон-чувствительной липазы регулируется путем фосфорилирования–дефосфорилирования, которые опосредует фермент цАМФ-зависимая протеинкиназа.
- Активность последней регулируется гормональным путем.
- Фосфорилирование активирует гормон-чувствительную липазу, тем самым ускоряется гидролиз ТАГ. Адреналин, норадреналин, глюкагон и кортикотропин так же активируют этот фермент, в то время как инсулин вызывает его дефосфорилирование, снижая активность.

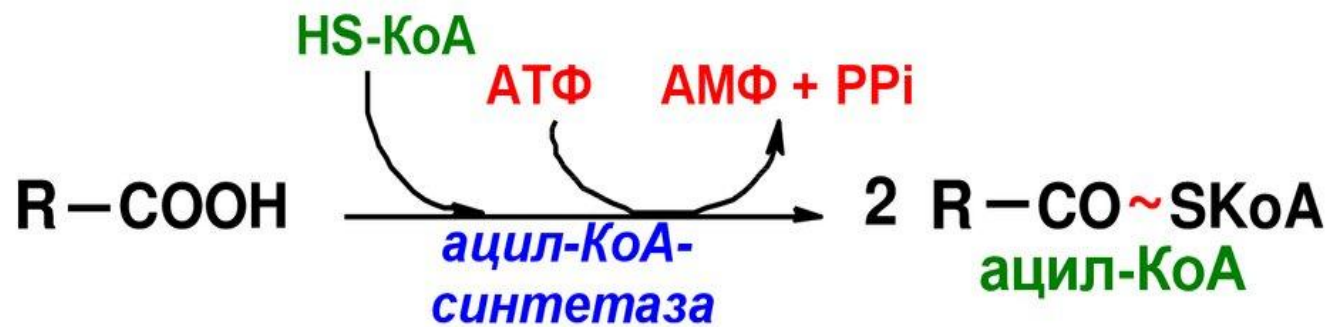




- В результате полного гидролиза молекулы ТАГ образуется три молекулы жирных кислот и одна молекула глицерола. Последний из жировой ткани попадает в печень и используется там как предшественник в синтезе глюкозы путем глюконеогенеза.
- Жирные кислоты выходят из адипоцитов в плазму крови. С током крови они попадают и используются любыми тканями, клетки которых содержат митохондрии, способные окислять жирные кислоты с выделением энергии.
- Другим источником СЖК в плазме крови является гидролиз ТАГ в составе липопротеинов под действием ЛПЛ (липопротеинлипаза).

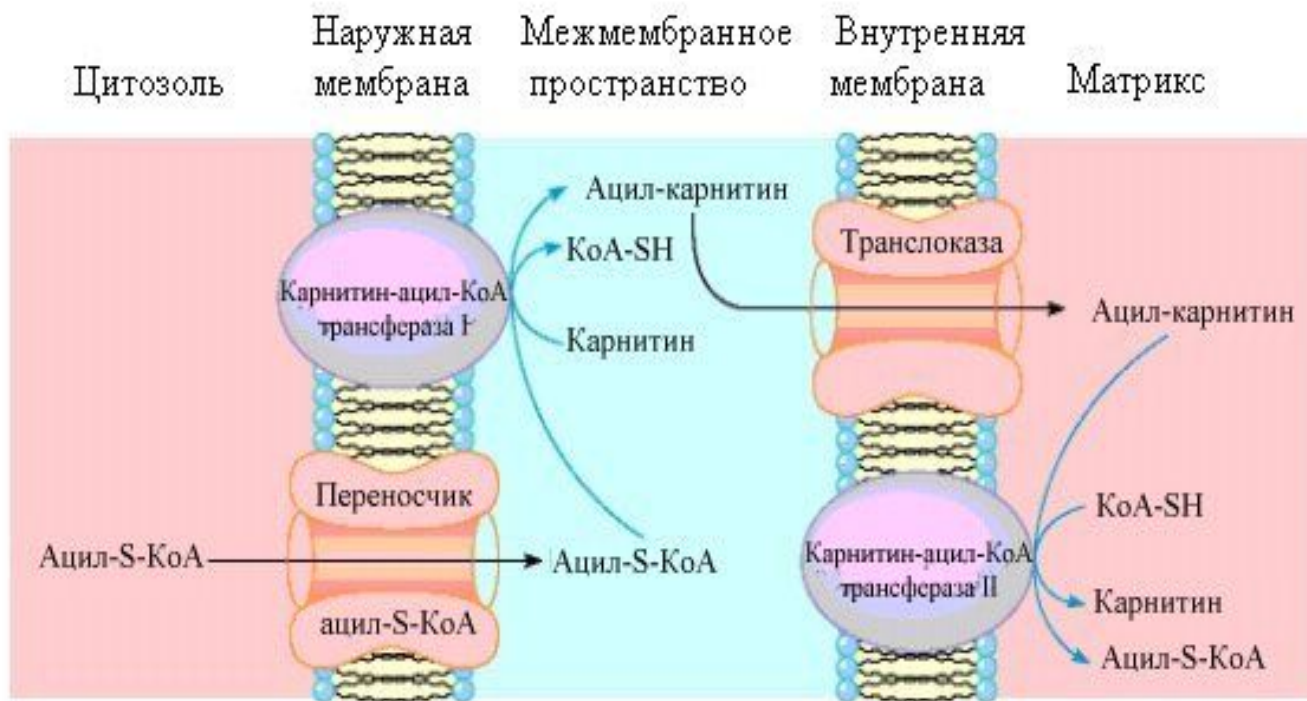
ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

АКТИВАЦИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

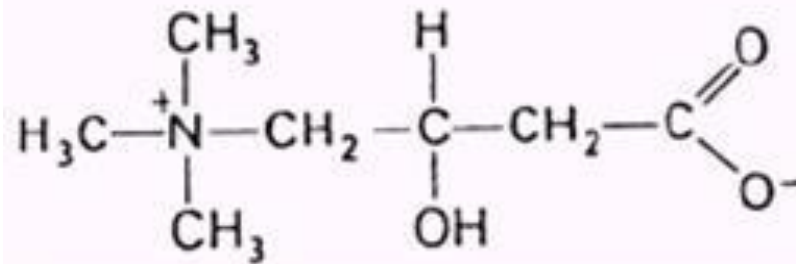


Транспорт активированных жирных кислот в митохондрии

- Ацил-КоА не может проникнуть в митохондрию без помощи карнитина, который является широко распространенным соединением, особенно много его в мышцах.
- Образуется карнитин из аминокислот лизина и метионина в печени и почках.
- Ацил~SКоА с помощью *карнитин-ацилКоА-трансферазы I* (карнитин-пальмитоил-трансферазы), локализуемой в наружной мембране митохондрий, связывается с карнитином с образованием ацил-карнитина. *Транслоказа* переносит ацил-карнитин внутрь митохондрий – в митохондриальный матрикс, где карнитин при помощи *карнитин-ацилКоА-трансферазы II* вновь заменяется на КоА-SH и образующийся ацил~SКоА становится доступным для окисления.



Структура карнитина



Карнитин

Современная теория β -окисления

1. Локализация – матрикс митохондрий
2. Генерирование энергии в виде:

1. Ацетил-коА
2. НАДН·Н⁺
3. ФАД Н₂

I стадия – отщепление ацетил-коА от жирной кислоты.

II стадия – окисление ацетил-коА в ЦТК.

Реакции β -окисления – это повторяющийся цикл, состоящий из четырех последовательных реакций.

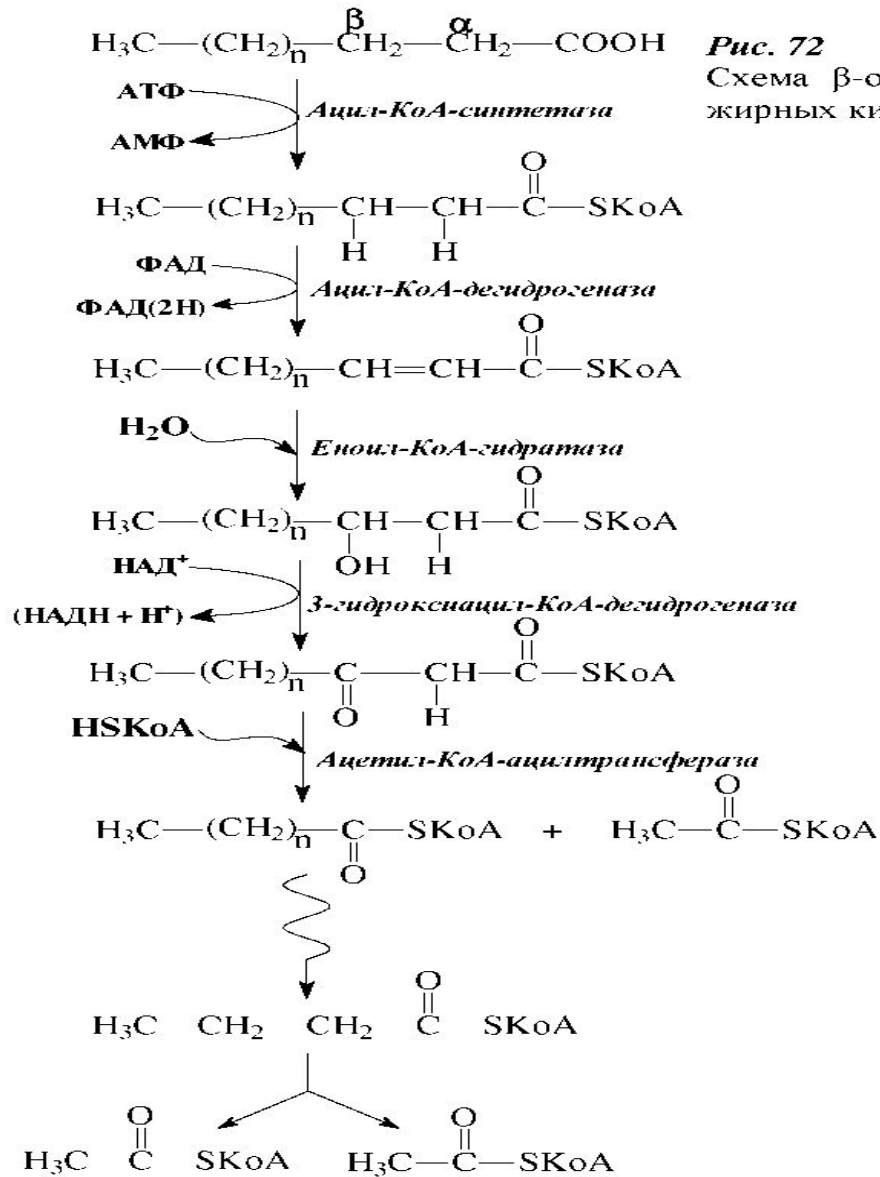
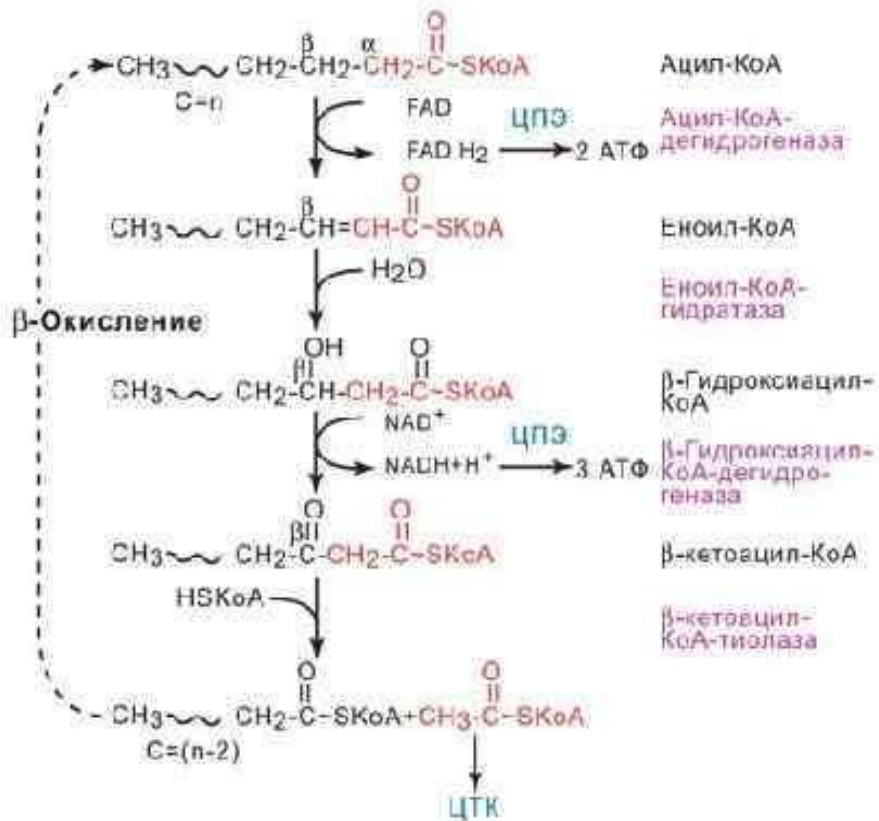
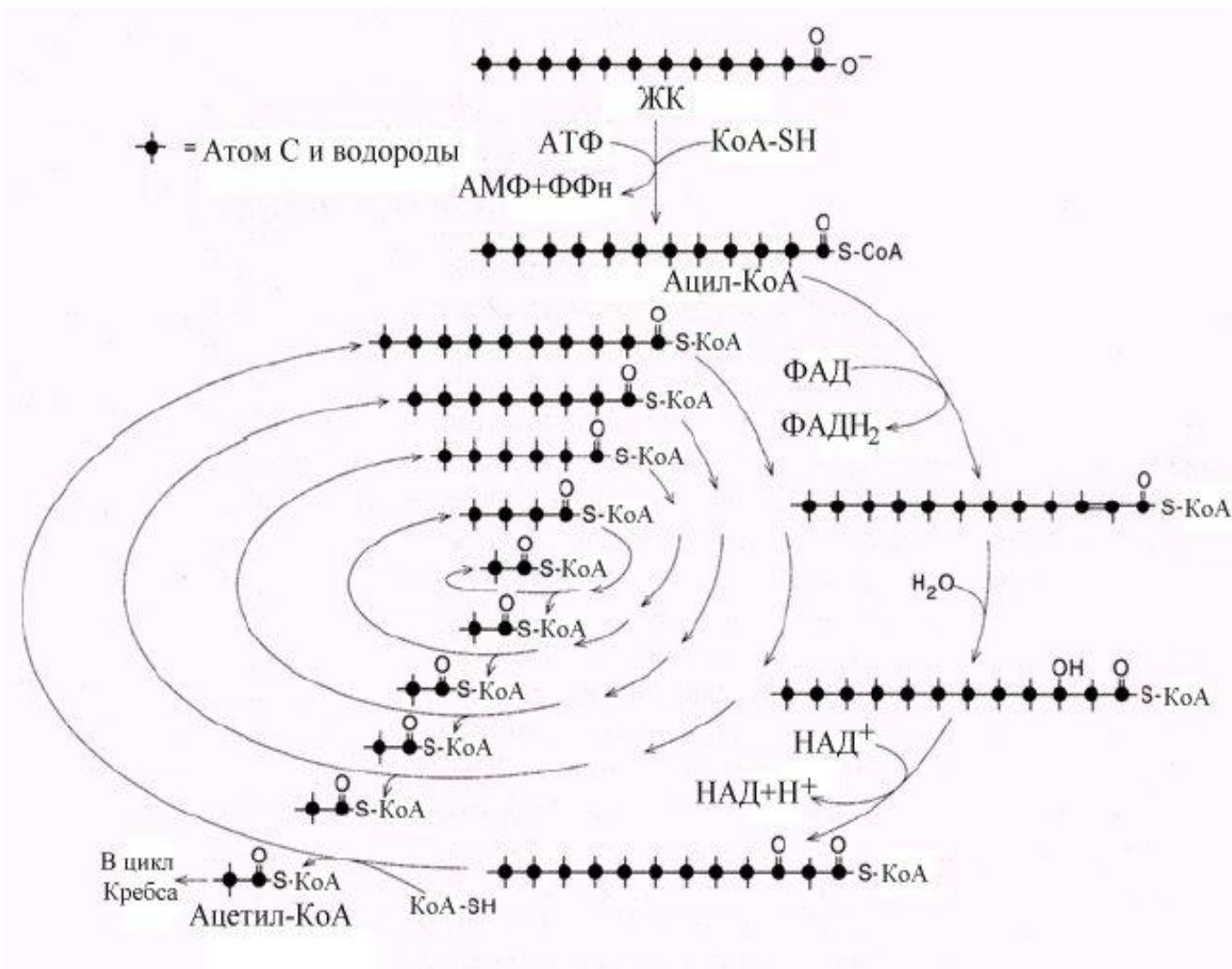


Рис. 72
 Схема β -окисления
 жирных кислот

β-окисление жирных кислот

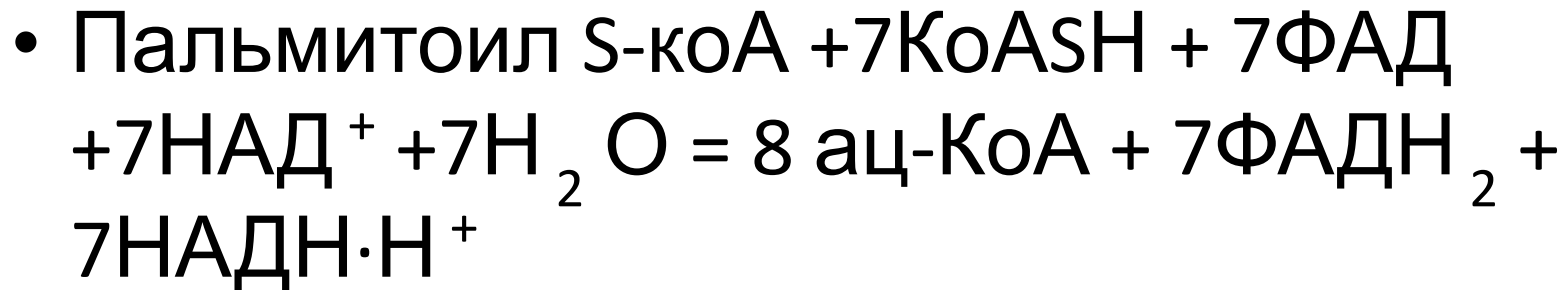


- Большой вклад в изучение данной последовательности реакций внесли Д. Грин, С. Очоа и Ф. Линен. Они и назвали этот процесс β -окислением в соответствии с тем, что окислению подвергается β -углеродный атом остатка жирной кислоты (второй углеродный атом ацила).
- β -окисление служит примером особой формы организации метаболических процессов – спиральным процессам. Данный процесс получил название “спирали Линена”.



- Энергетический выход β -окисления жирных кислот зависит от длины углеводородной цепи.
- Расчет в более общей форме для ЖК с четным числом углеродных атомов выглядит следующим образом:
 - $[(n/2 \cdot 12) + (n/2 - 1) \cdot 5] - 1$
 - где n – число углеродных атомов в ЖК,
 - 5 – число АТФ образующихся при окислении водородов, получаемых на каждой витке спирали.

Суммарное уравнение окисления пальмитиновой кислоты.

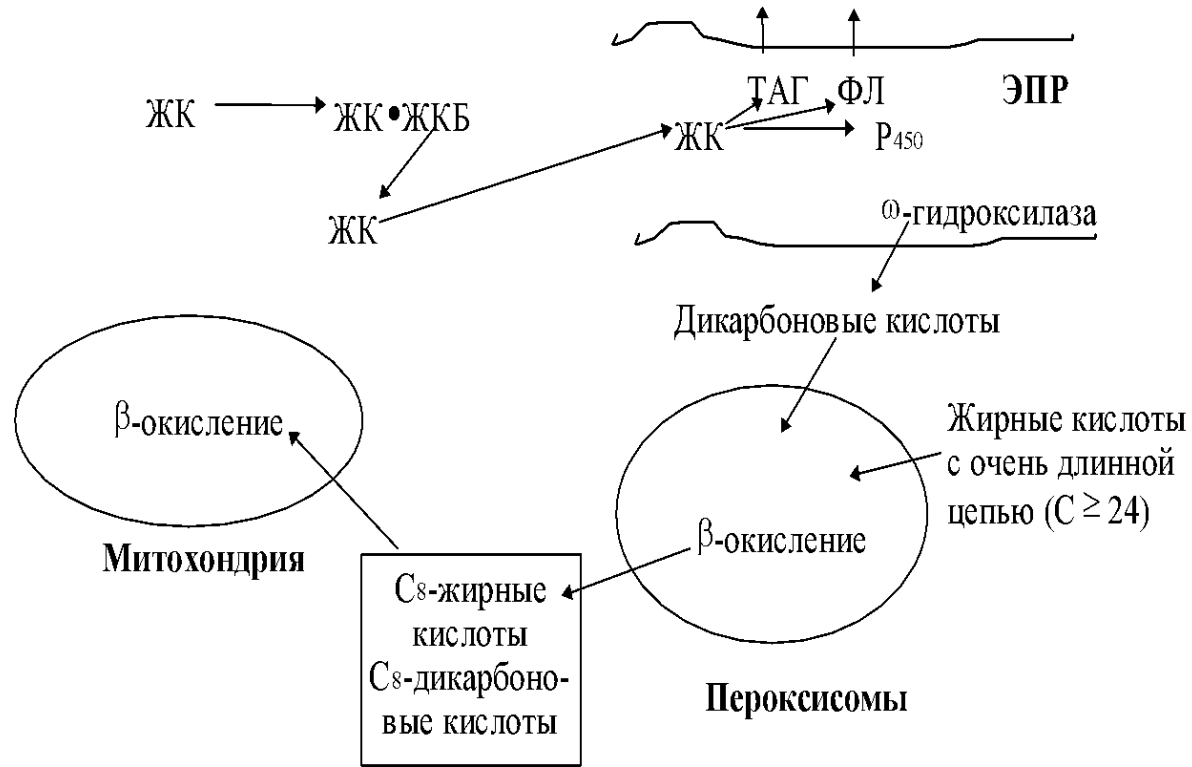


- ФАДН₂ = 2АТФ
- НАДН·Н⁺ = 3АТФ
- _____

Итог: 5 АТФ – на один виток спирали окисления.

Окисление жирных кислот в пероксисомах

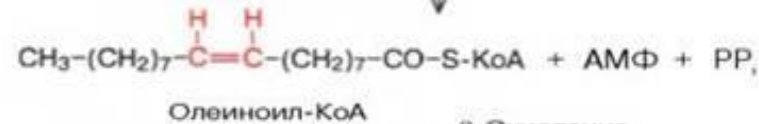
- **Жирные кислоты с очень длинной цепью.** Особенностью метаболизма жирных кислот в пероксисомах является расщепление тех из них, которые имеют очень длинную углеводородную цепь или другие необычные радикалы, неспособные подвергаться эффективному окислению в митохондриях. Укорочение алкильной цепи в пероксисомах происходит до тех пор, пока не образуется ацил-КоА со средней длиной цепи. Это обусловлено субстратной специфичностью пероксисомальной ацил-КоА- дегидрогеназы. Образующийся ацил-КоА с восемью углеродными атомами впоследствии подвергается дальнейшему окислению в митохондриях.
- **Первоначальная стадия дегидрирования** в ходе пероксисомального окисления жирных кислот протекает с участием ФАД-зависимой дегидрогеназы, которая в отличие от митохондриальной передает водороды на кислород с образованием H_2O_2 , которая разрушается каталазой. Все последующие реакции аналогичны происходящим в митохондриях.
- **Окисление дикарбоновых кислот.** В пероксисомах происходит также окисление дикарбоновых кислот, образующихся в ходе ω -окисления. Само ω -окисление протекает в эндоплазматическом ретикулуме и занимает малую долю в окислительных процессах, которым подвергаются жирные кислоты. При ω -окислении гидрокселирование происходит на метильном конце жирнокислотной цепи; в результате образуется дикарбоновая кислота.
- **Окисление жирных кислот с разветвленной цепью.** Растения и молочные продукты содержат фитановую кислоту. Это жирная кислота, имеющая в своем составе 20 атомов углерода и 4 метильные группы. Окисление таких жирных кислот становится возможным в организме благодаря пероксисомальному ферменту - α -гидроксилазе.



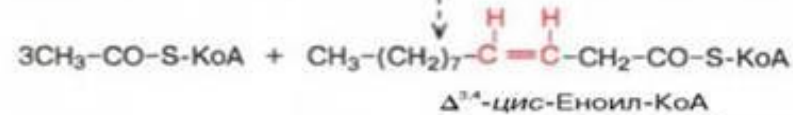
β-окисление ненасыщенных жирных кислот

- β-окисление ненасыщенных жирных кислот во многом подобно окислению насыщенных жирных кислот.
- В самом общем виде разница заключается в том, что сначала процесс последовательного укорачивания на два углеродных атома доходит до стадии расположения двойной связи в ацил-КоА в *цис*-положении между С-3 и С-4
- Затем с помощью фермента еноил-КоА изомеразы происходит ее превращение в *транс*-двойную связь и перемещение в положение между С-2 и С-3 с образованием еноил-КоА, который является обычным субстратом β-окисления.
- В ряде случаев другой фермент, 2,3-диеноил-КоА редуктаза, может катализировать насыщение двойной связи между С-4 и С-5 в составе ацил-КоА с использованием в качестве кофермента НАДН.

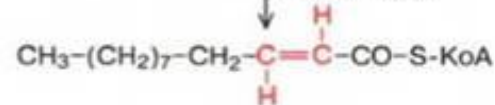
Окисление ненасыщенных жирных кислот



β-Окисление



Δ^{2,4}-цис-Δ^{2,3}-транс-Еноил-КоА-
изомераза



Δ^{2,3}-транс-Еноил-КоА

β-Окисление

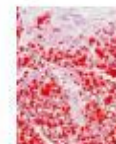
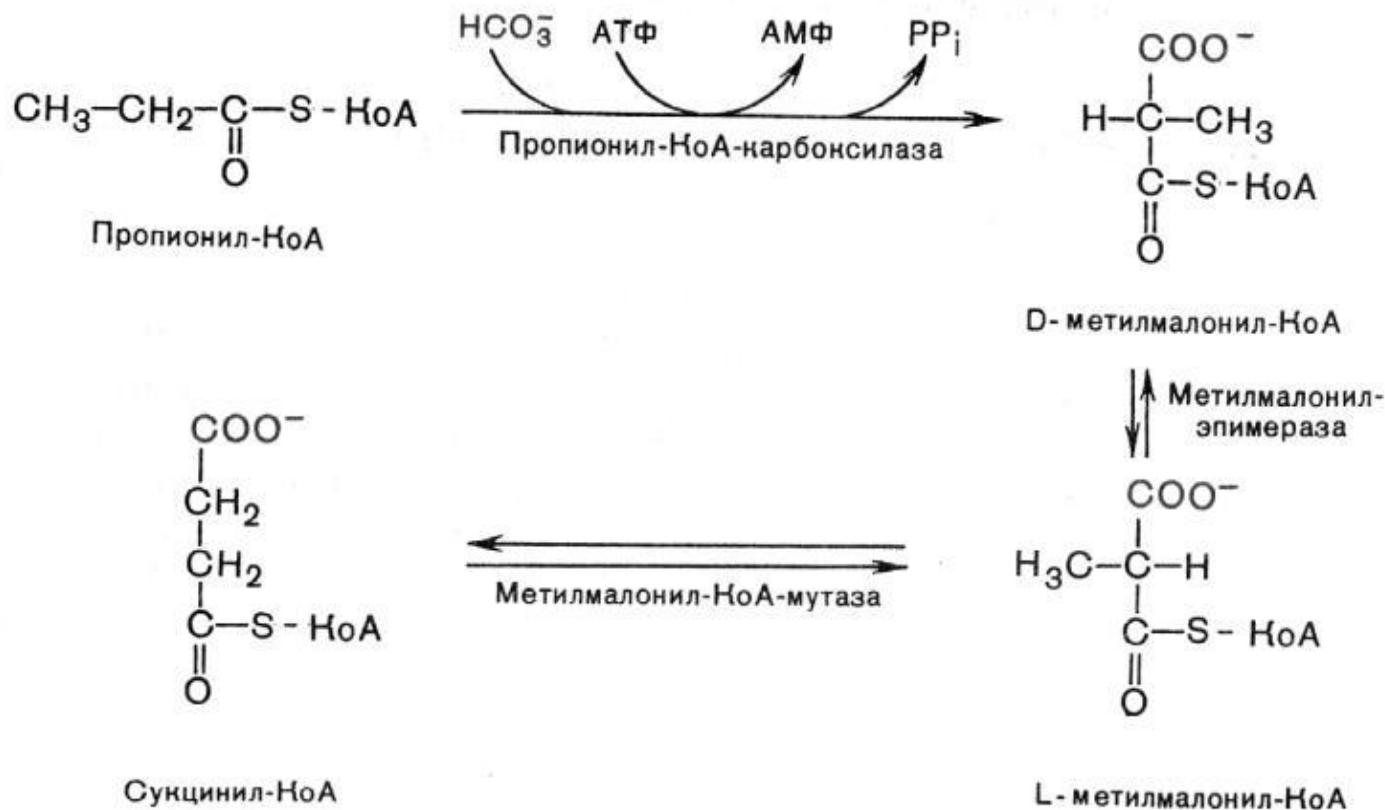


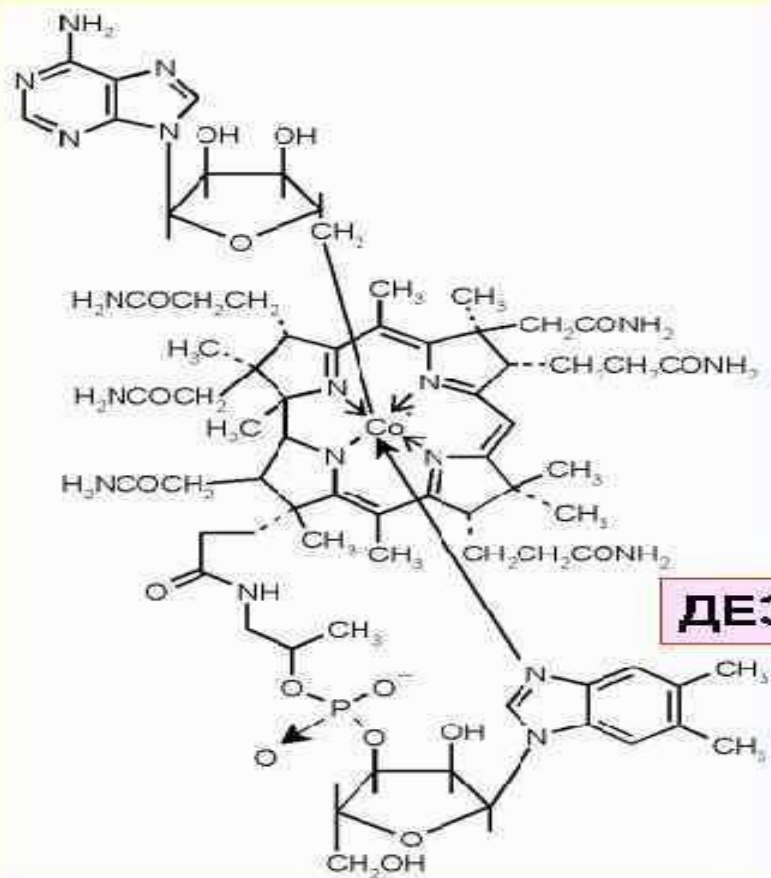
Ацетил-КоА

β -Окисление жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов

- Жирные кислоты с нечетным числом углеродных атомов в организме животных весьма немногочисленны.
- Они окисляются таким же образом, как и жирные кислоты с четным числом атомов с той лишь разницей, что на последнем этапе расщепления образуются одна молекула пропионил-КоА и одна молекула ацетил-КоА, а не две молекулы ацетил-КоА.
- Активированный трехуглеродный фрагмент пропионил-КоА подвергается карбоксилированию с образованием метилмалонил-КоА, а затем - изомеризации и включается в цикл трикарбоновых кислот после превращения в сукцинил-КоА .

Окисление жирных кислот с нечетным количеством углеродных атомов





КОБАМАМИД

ДЕЗОКСИАДЕНОЗИЛКОБАЛАМИН

- Пропионат также образуется при расщеплении четырех аминокислот: валина, изолейцина, метионина и треонина, а также из боковой цепи холестерина. Если фермент метилмалонилкоА-мутаза не активен, или нарушен синтез кофермента – развивается смертельно опасный ацидоз.

Регуляция β -окисления

- Регуляторный фермент – карнитинацилтрансфераза.
- Чем интенсивнее идёт распад АТФ, тем быстрее окисляются жирные кислоты.
- Скорость β -окисления зависит от доступности субстрата ацил-КоА.
- β -окисление активируется в постабсорбтивный период или при длительной физической работе, когда в результате распада жиров в жировой ткани в крови увеличивается концентрация жирных кислот

Ключевой процесс – поступление жирных кислот в митохондрию.
Карнитинацилтрансфераза – аллостерический фермент, его ингибитором выступает малонилкоА.
Соотношение АТФ\АДФ и НАДН\НАД .

Регуляция β -окисления

- **Конкуренция глюкозы и жирных кислот за их использование в качестве субстратов: цикл Рэндэла.** Усиленное окисление жирных кислот ингибирует окисление глюкозы в клетках скелетных мышц и сердца за счет ингибирования пируватдегидрогеназы (соотношение ацетил-КоА /КоА-SH).
- При голодании такое явление призвано уменьшить утилизацию глюкозы периферическими тканями. С одной стороны, у людей с высоким уровнем СЖК это является одной из причин устойчивости к действию инсулина (например, при диабете, беременности). С другой стороны, увеличение окисления глюкозы может ингибировать окисление жирных кислот. Это обусловлено тем, что регуляция поглощения жирных кислот митохондриями преимущественно осуществляется за счет торможения переноса жирных кислот через митохондриальную мембрану под влиянием аллостерического ингибитора переноса малонил-КоА.
- Малонил-КоА - это начальный промежуточный продукт в синтезе жирных кислот, образованный из ацетил-КоА в цитоплазме. Избыток ацетил-КоА в митохондриях не может самостоятельно пройти в цитоплазму. Проход через митохондриальную мембрану становится возможным благодаря цитратному шунту. Ацетил-КоА карбоксилаза катализирует образование малонил-КоА. На эту реакцию расходуется CO_2 и АТФ. Таким образом, условия, которые способствуют липогенезу (наличие большого количества глюкозы), подавляют β -окисление жирных кислот.