



**ФГБОУ ВО Астраханский государственный
медицинский университет Минздрава России**



Лекции по биологической химии

ОБМЕН ЛИПИДОВ

2020

Профессор Д.М. Никулина

ОБМЕН ЛИПИДОВ



Биологическая роль липидов

Переваривание и всасывания липидов

**Нарушение переваривания
и всасывания липидов**

Основные функции липидов

1. Структурная: являются основой структурных элементов клетки.

В составе мембран:

а) влияют на их проницаемость;

б) выполняют транспортную функцию;

в) принимают участие в передаче нервных импульсов;

г) образуют межклеточные контакты.

2. Энергетическая – ценность в 2 раза выше, чем у углеводов и белков (окисление 1 г жира дает ~ 9,3 ккал)

3. Защитная: термоизоляция при охлаждении, от механических воздействий и повреждений.

Основные функции липидов

4. Регуляторная – липиды составляют большую группу биологически активных веществ, которые влияют на метаболизм и структуру клеток и организма в целом (мужские и женские половые гормоны, гормоны коры надпочечников, простагландины).

Липиды – регуляторы окислительных процессов. (перекисного окисления липидов).

5. Липиды – источник эндогенной воды, которая образуется при окислительных процессах. Регулируют обмен H_2O , задерживают её потерю через кожу.

6. Жиры – растворители витаминов А, Д, Е, К, F.

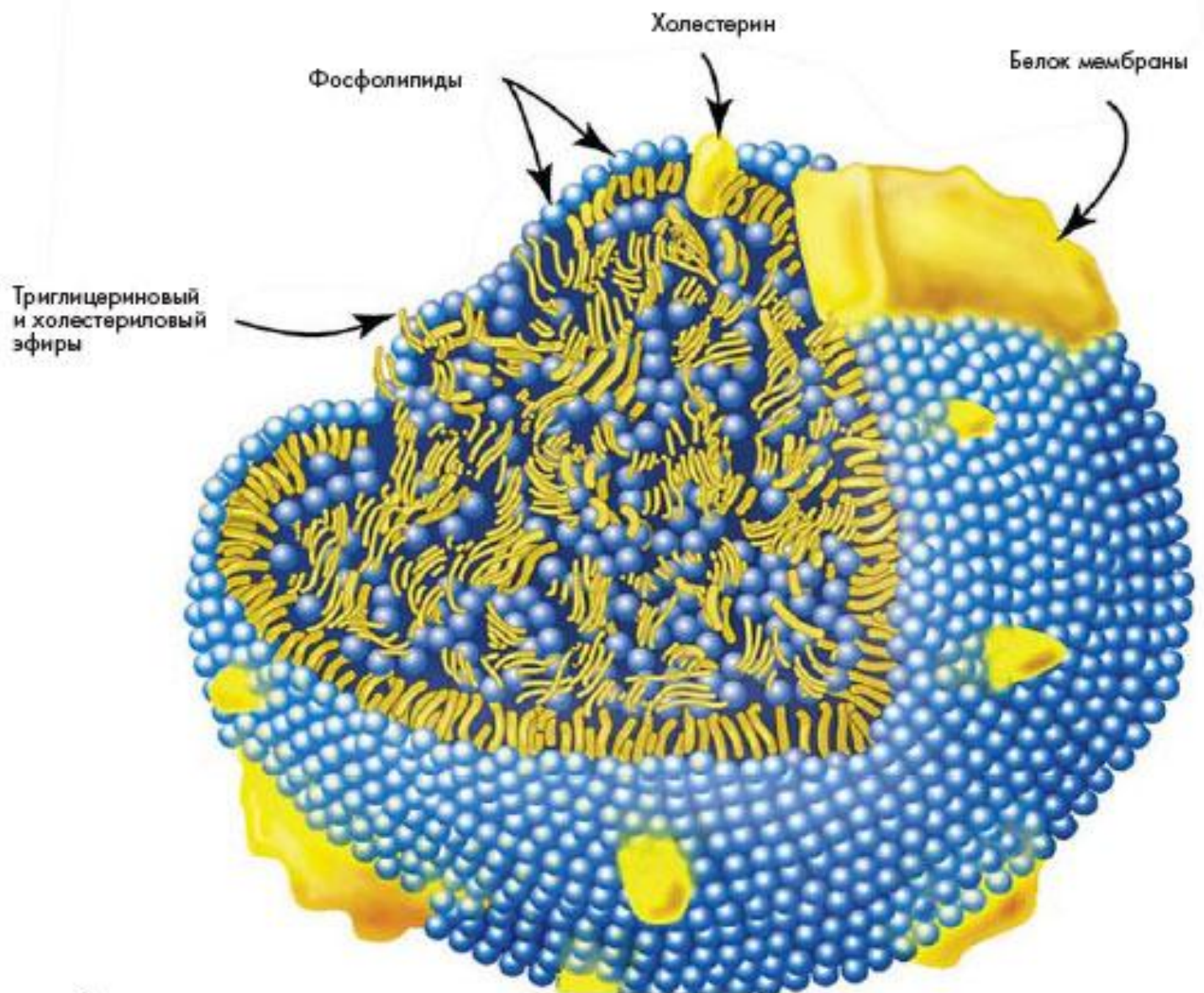
7. Резервная – депо энергии – нейтральные жиры

Липиды составляют, в среднем, 10-20% тела млекопитающих и распределены между всеми органами. Есть депо в жировой ткани (резервные липиды). Из них около половины локализуется в подкожной жировой клетчатке.

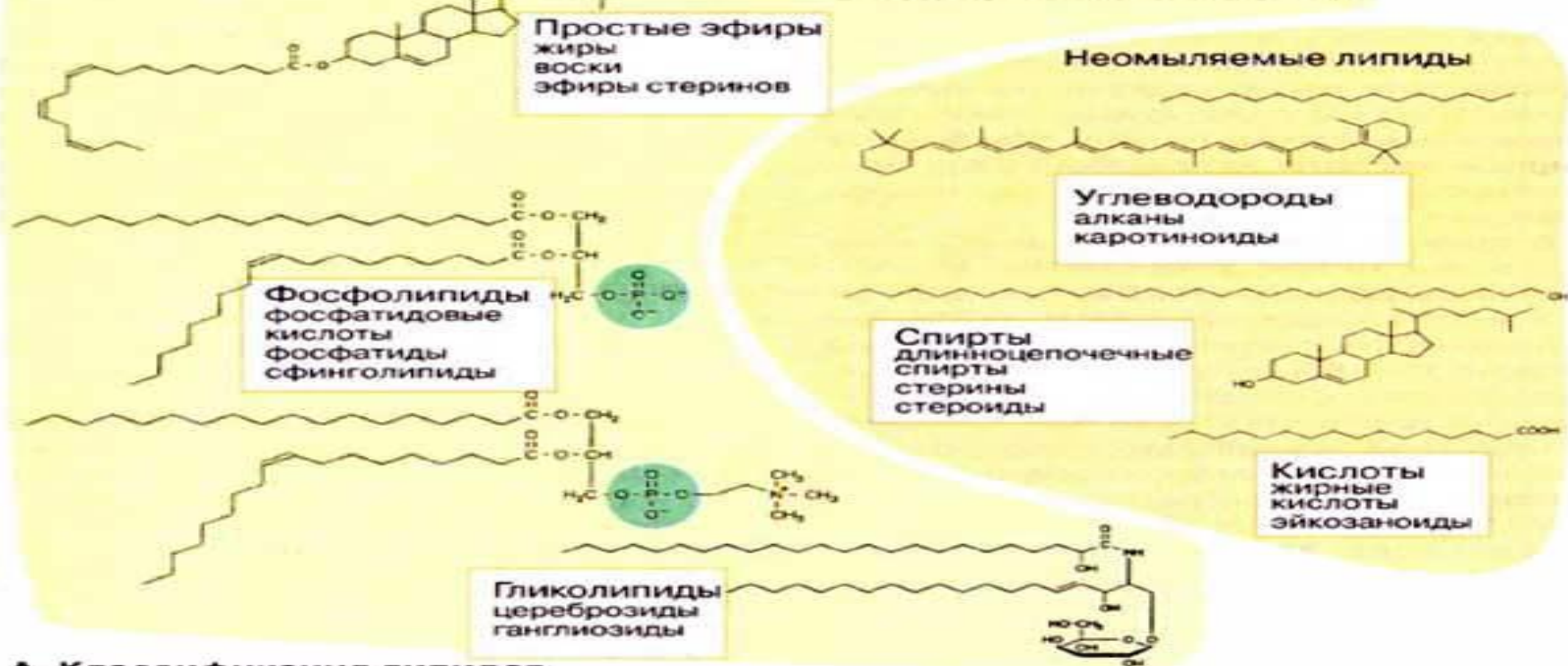
В состав клеточных липидов входят фосфолипиды и холестерин, являющиеся необходимыми структурными компонентами поверхностной и внутриклеточных мембран.

Триглицериды откладываются в клетках в виде жировых капель, формируя жировые депо. Последние являются не инертной массой, а активной динамической тканью, в которой запасенные жиры подвергаются постоянному расщеплению и ресинтезу.

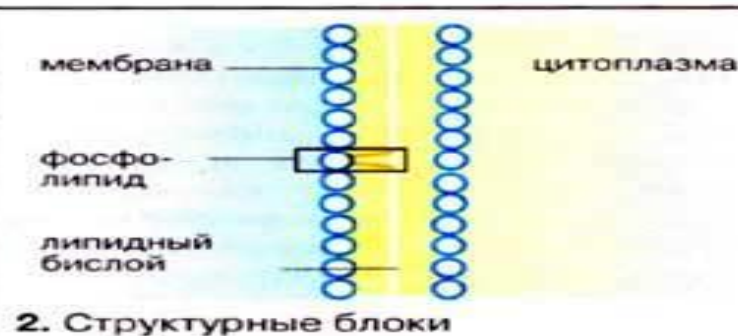
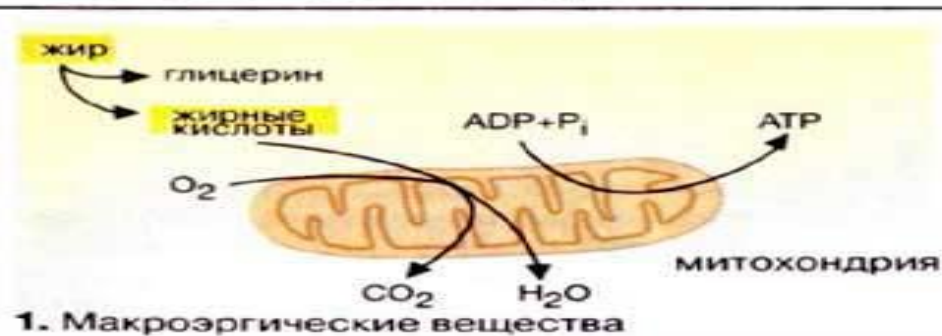
Отсутствие резервных липидов во время внутриутробной жизни плода представляет интерес для понимания функции липидного депо в жизни взрослого организма. Незадолго до рождения плод создает собственное депо липидов.



Структура липопротеина
<http://cwx.prenhall.com/>



А. Классификация липидов



Среди липидов в диете человека преобладают триглицериды (нейтральные жиры), они являются богатым источником энергии, а также необходимы для всасывания жирорастворимых витаминов.

Суточная потребность взрослого человека в липидах 70-140 г.

Незаменимые жирные кислоты.

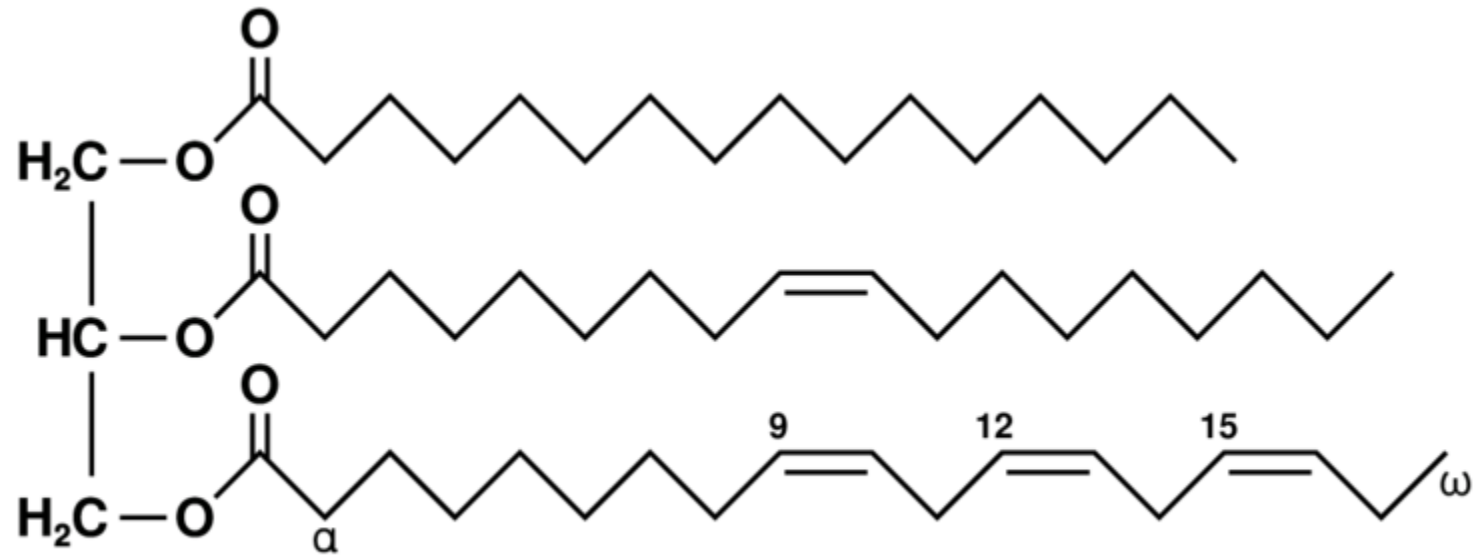
Печень не способна синтезировать некоторые из ВЖК, которые называются незаменимыми. К ним относятся ω -3 (линоленовая) и ω -6 (линолевая) полиненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в основном в растительных жирах. Линоленовая кислота является предшественником для синтеза двух других ω -3 кислот: эйкозапентаэновой (EPA) и докозагексаэновой (DHA).

Они необходимы для работы головного мозга, и положительно влияют на когнитивные и поведенческие функции.

Важно соотношение ω -6\ ω -3 жирных кислот в рационе: рекомендуемые пропорции лежат в пределах от 1:1 до 4:1.

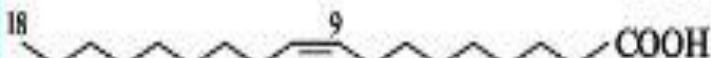
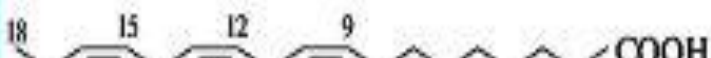
Исследования показывают, что большинство жителей Северной Америки употребляют в 10-30 раз больше ω -6 жирных кислот, чем ω -3. Такое питание связано с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Напротив, «средиземноморская диета» считается значительно здоровее, она богата линоленовой и другими ω -3 кислотами, источником которых являются зелёные растения (например листья салата) рыба, чеснок, злаки, свежие овощи и фрукты. Как пищевую добавку, содержащую ω -3 жирные кислоты рекомендуется принимать рыбий жир.



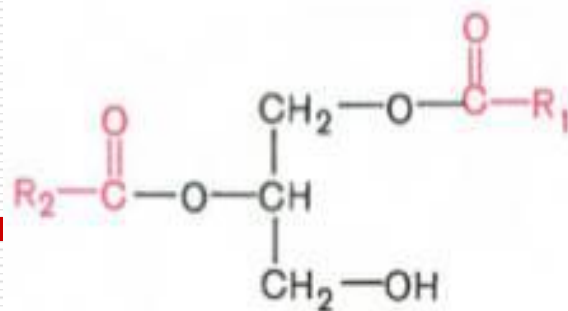
ПРИРОДНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Число атомов углерода	Название	Строение
12	Лауриновая кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$
14	Миристиновая кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$
16	Пальмитиновая кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$
18	Стеариновая кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$
20	Арахидовая кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$
24	Лигноцериновая кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$
16	Пальмитолеиновая кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
18	Олеиновая кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
18	Линолевая кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
18	Линоленовая кислота	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
20	Арахидоновая кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$

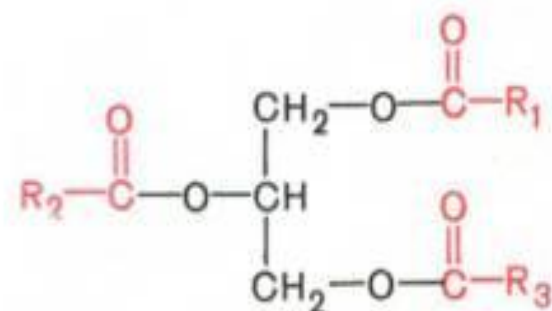
Название кислоты		Число атомов углерода и двойных связей	Тип кислоты	Формула	Т. пл., °C
тривиальное	систематическое**				
Пальмит-олеиновая	Гексадецен-9-овая	C _{16:1}	омега-7		-0,5
Олеиновая	Октадецен-9-овая	C _{18:1}	омега-9		14
Элаидиновая*	транс-Октадецен-9-овая	C _{18:1}	омега-9		52
Линолевая	Октадекадиен-9,12-овая	C _{18:2}	омега-6		-5
Линоленовая	Октадекатриен-9,12,15-овая	C _{18:3}	омега-3		-11
Арахидоновая	Эйкозатетраен-5,8,11,14-овая	C _{20:4}	омега-6		-49,5

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИПИДОВ

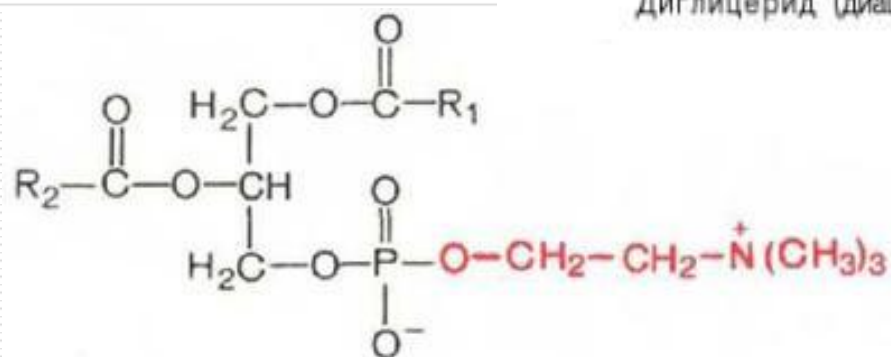




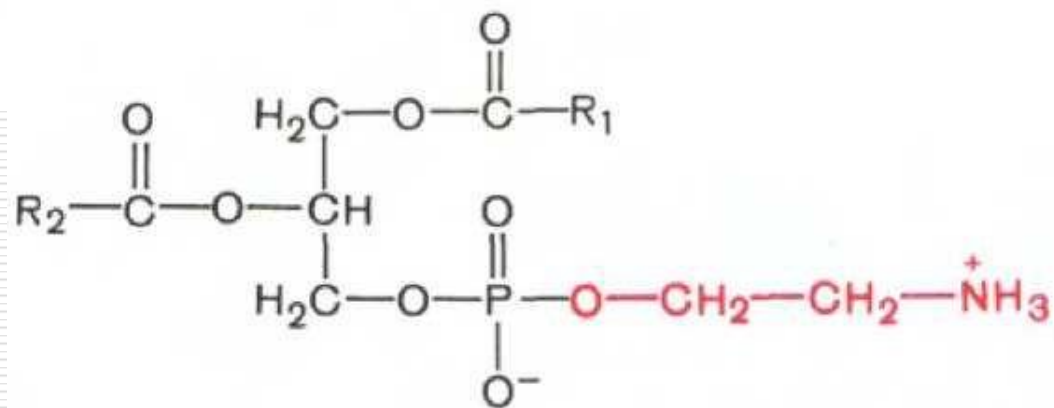
Диглицерид (диацилглицерол)



Триглицерид (триацилглицерол)



Фосфатидилхолин (лецитин)

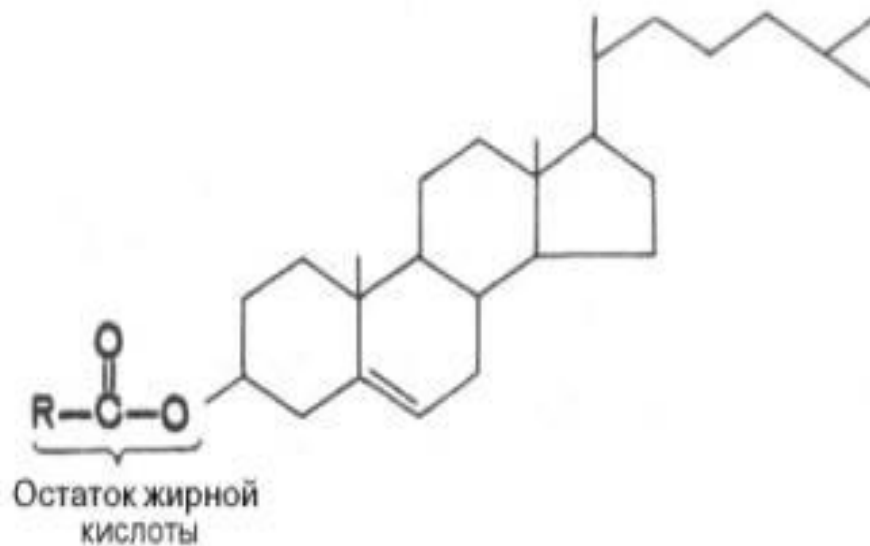
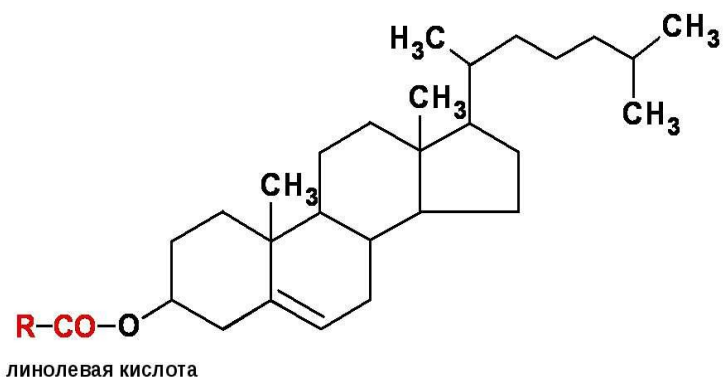


Фосфатидилэтаноламин

Классификация биологических липидов по Small (1968)

Неполярные липиды - водонерастворимые, не растекаются по поверхности (*эфир холестерина*)

ЭФИР ХОЛЕСТЕРИНА



Эфир холестерина (холестерид)

Полярные липиды

Класс I – водорастворимые, но растекаются по поверхности с образованием пленки (*холестерол, ди- и триглицериды, недиссоциированные жирные кислоты*).

Класс II – нерастворимы, но взаимодействуют с водой. Образуются псевдокристаллическая система, в которой молекулы распределяются в форме двойных слоев: гидрофобные части противостоят друг другу, а между ними заключается определенное кол-во воды (*фосфолипиды, сфинголипиды и моноацилглицериды*).

Класс III а - образуют псевдокристаллическую фазу, но в избытке воды переходят в раствор в форме мицелл из ограниченного числа молекул: их неполярные части обращены к центру, а полярные группы расположены на периферии. Существует температурная зависимость мицеллообразования (*щелочные соли ж.к. с цепью >12 C, лизолецитин и лизокефалин*).

Класс III в – не образует псевдокристаллическую решетку при небольшом количестве воды (*соли связанных желчных кислот*).

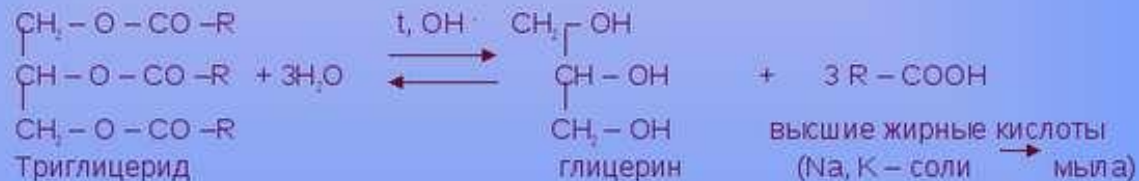
I Жиры и их гидролиз



Жиры – это сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных карбоновых кислот (ВЖК).

Состав жиров экспериментально установил в 1811 году французский химик Эжен Шеврель по продуктам гидролиза. Он выделил из жиров глицерин, стеариновую, пальмитиновую и олеиновую кислоты, а из тканей животных – холестерин. Нагревая жиры с водой в щелочной среде Шеврель получил мыла – соли высших карбоновых кислот. Этот процесс получил название омыление.

В 1854 г. Другой французский химик Марселен Бертло осуществил реакцию этерификации и впервые синтезировал жир. Следовательно, гидролиз жиров протекает обратимо. В общем виде уравнение гидролиза жиров можно записать так:



Жиры животного происхождения являются твердыми, так как содержат преимущественно насыщенные ВЖК. Жиры растительного происхождения – жидкости, так как содержат непредельные ВЖК с одной, двумя или тремя двойными связями, их называют маслами.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ ЛИПИДОВ

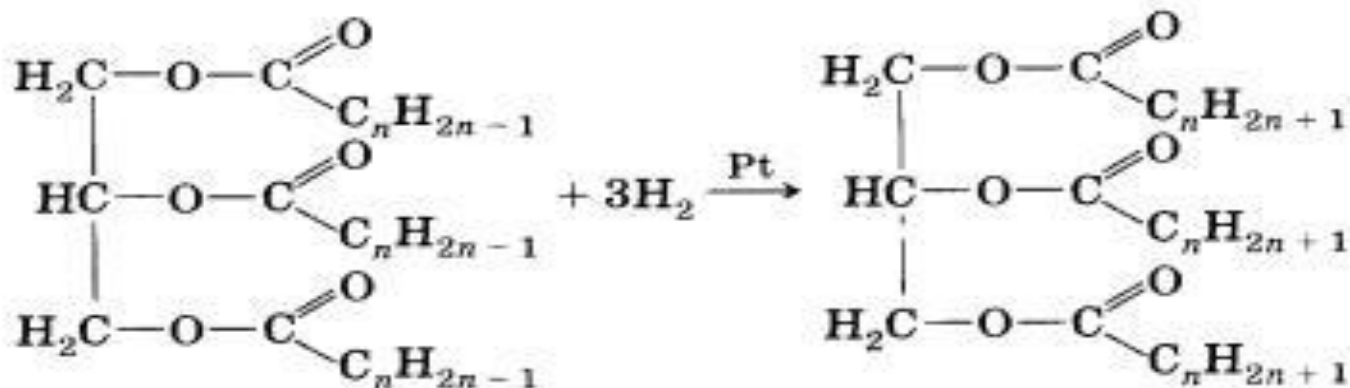
Основным местом переваривания липидов является верхний отдел тонкого кишечника.



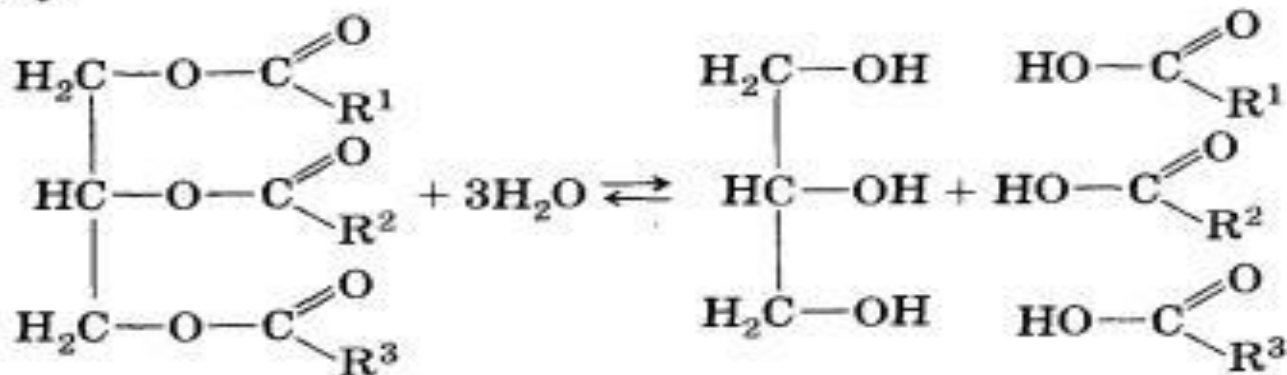
Для переваривания липидов необходимы следующие условия:

- 1) наличие липолитических ферментов;
- 2) условия для эмульгирования липидов;
- 3) оптимальные значения pH среды (в пределах 5,5 – 7,5).

ПЕРЕВАРИВАНИЕ ЛИПИДОВ



Все жиры, как и другие сложные эфиры, подвергаются гидролизу:



Пищевые жиры у взрослого человека расщепляются в основном панкреатической липазой, у грудных детей активна липаза в желудке.

- Липазы относятся к классу гидролаз, они гидролизуют сложноэфирные связи $-O-CO-$ с образованием свободных жирных кислот, диацилглицеролов, моноацилглицеролов, глицерола

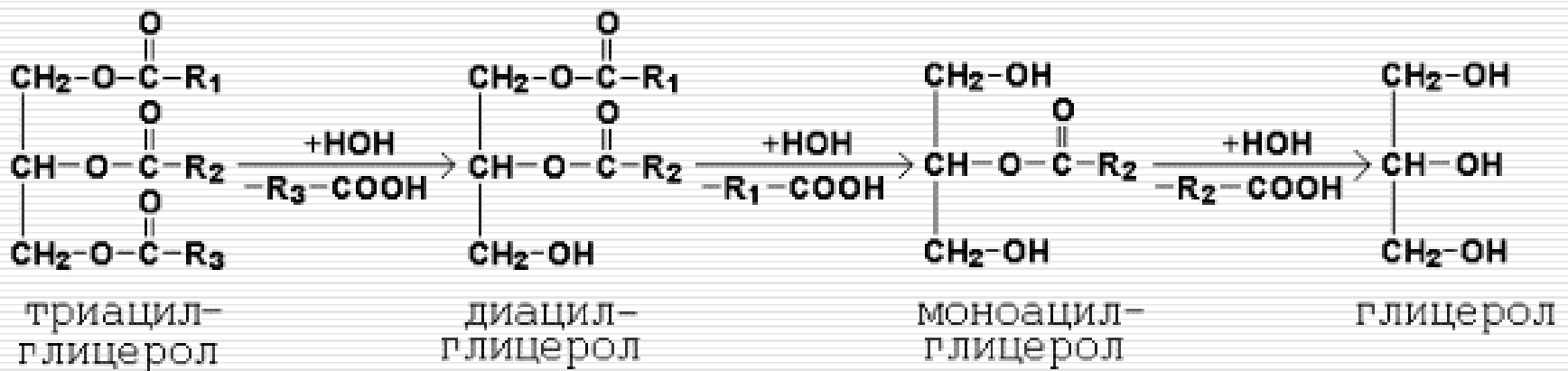
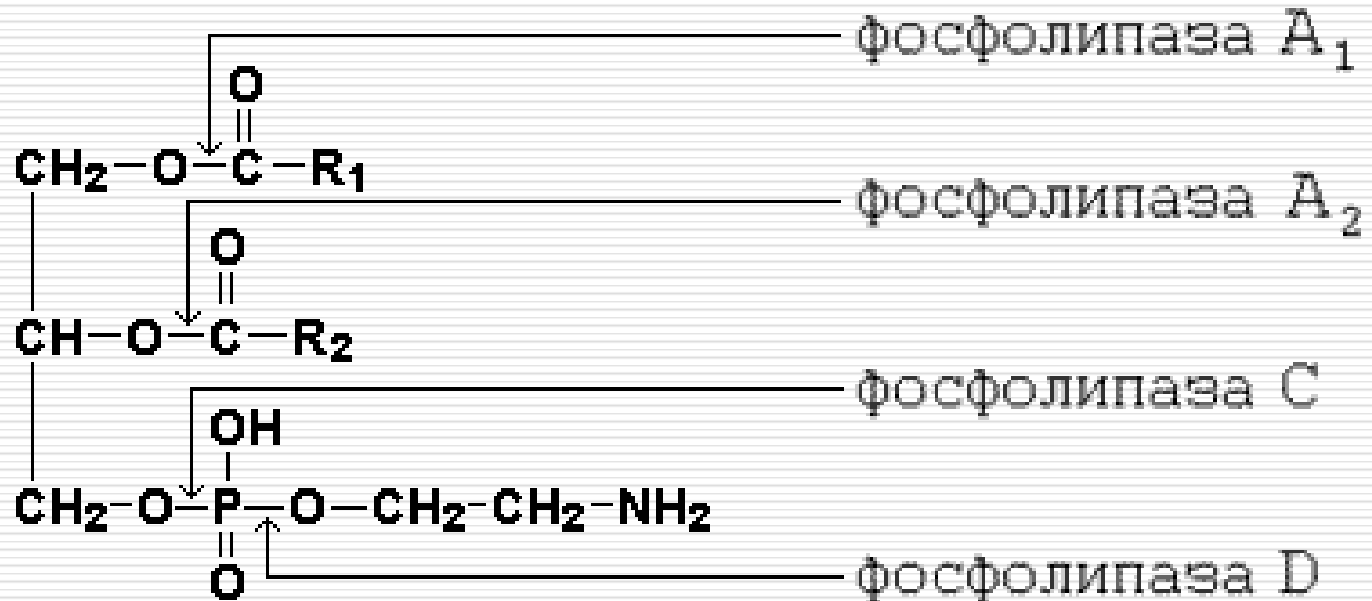


Схема гидролиза жиров

Пищевые глицерофосфолипиды подвергаются воздействию специфических гидролаз – фосфолипаз, расщепляющих сложноэфирные связи между компонентами фосфолипидов



Специфичность действия фосфолипаз

Продукты распада триациглицеридов – высшие жирные кислоты и глицерол

- Продуктами гидролиза фосфолипидов являются жирные кислоты, глицерол, неорганический фосфат, азотистые основания (холин, этаноламин, серин).**
 - Пищевые эфиры холестерина гидролизуются панкреатической холестеролэстеразой с образованием холестерина и жирных кислот.**
-

Роль и функции компонентов желчи/желчных кислот



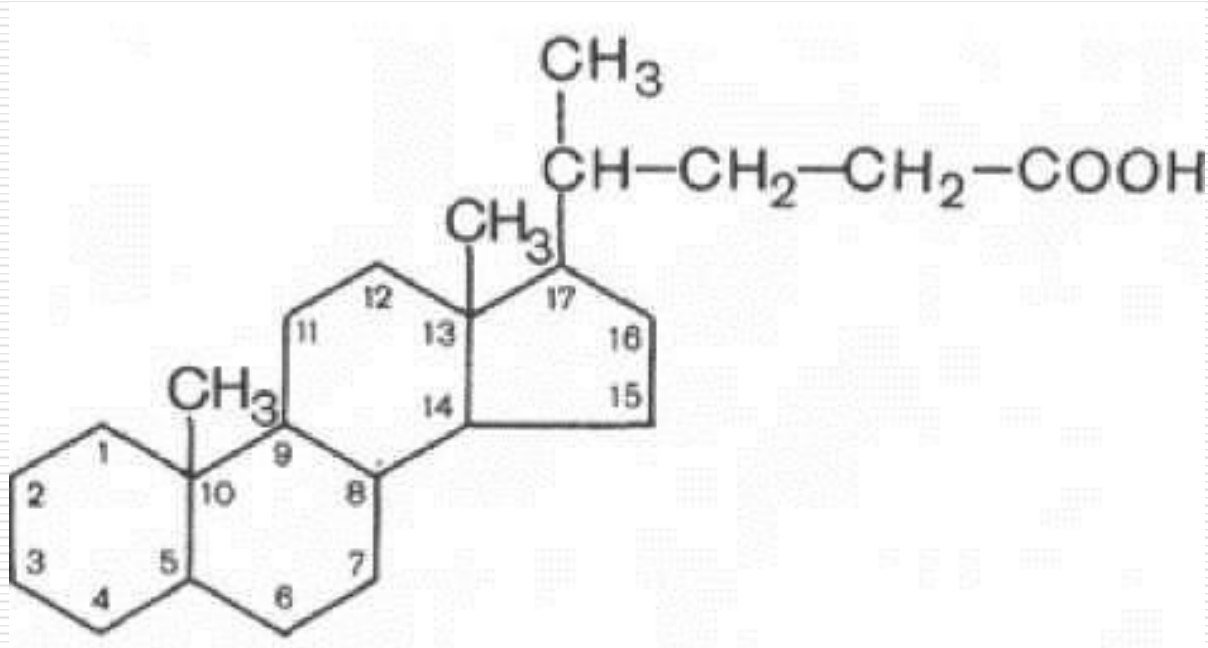
Таблица 16.3. Содержание основных компонентов желчи человека

Компоненты	Печеночная желчь	Пузырная желчь	Компоненты	Печеночная желчь	Пузырная желчь
Вода, %	97,4	86,65	Ионы, ммоль/л:		
Плотные вещества, %:	2,6	13,35	катионы:		
желчнокислые соли	1,03	9,14	Na^+	145	130
пигменты и муцин	0,53	2,98	K^+	5	9
холестерин	0,06	0,26	Ca^{2+}	2,5	6
жирные кислоты и липиды	0,14	0,32	анионы:		
неорганические соли	0,84	0,65	Cl^-	100	75
			ClO_3^-	28	10

Желчные кислоты – конечный продукт обмена холестерина, образуются в печени

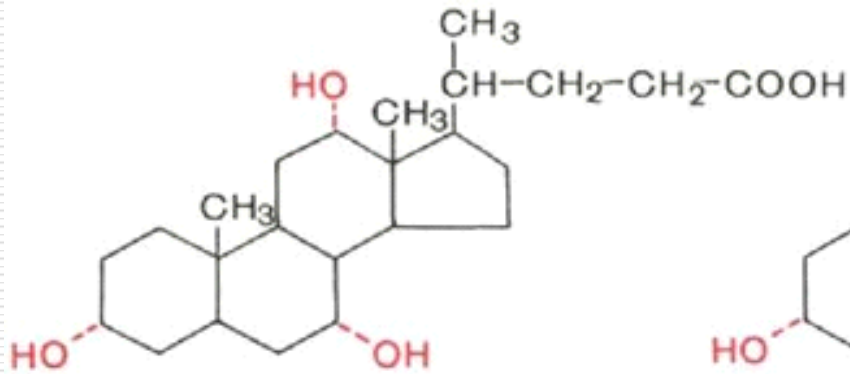
- К ним относятся: холевая (3,7,12-триоксихолановая), хенодезоксихолева (3,7-диоксихолановая) и дезоксихолева (3, 12-диоксихолановая) кислоты.
 - Две первые являются первичными желчными кислотами (образуются непосредственно в гепатоцитах), дезоксихолева – вторичной (так как образуется из первичных желчных кислот под влиянием микрофлоры кишечника).
 - Две первые являются первичными желчными кислотами (образуются непосредственно в гепатоцитах), дезоксихолева – вторичной (так как образуется из первичных желчных кислот под влиянием микрофлоры кишечника).
-

Желчные кислоты – производные холановой кислоты

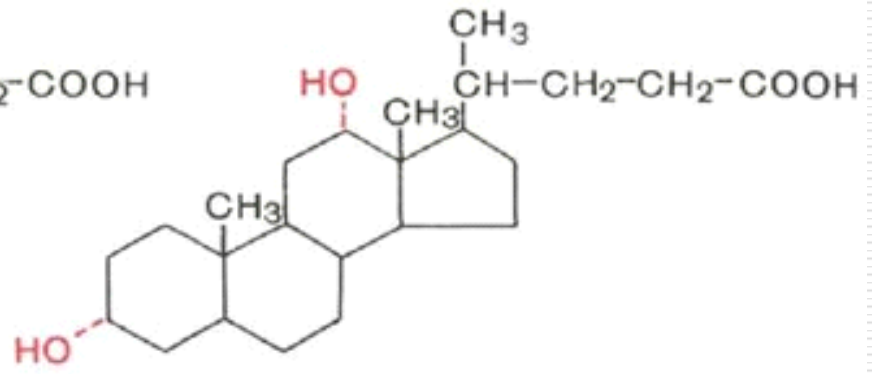


Холановая кислота

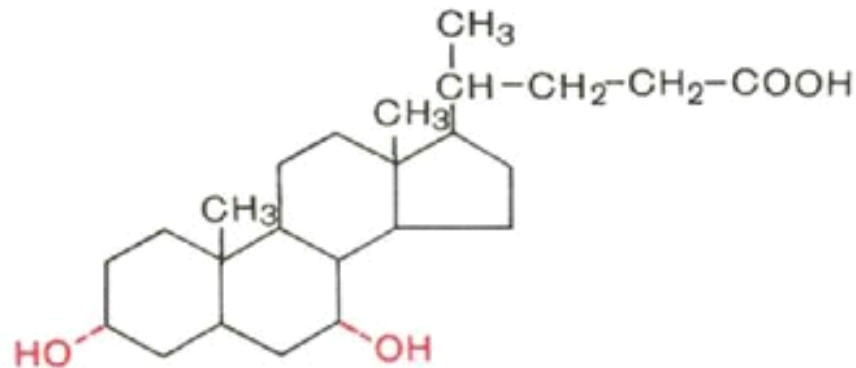
Желчные кислоты (неактивные)



Холевая кислота



Дезоксихолевая кислота



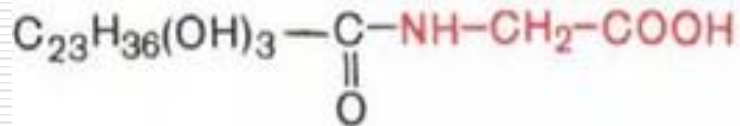
Хенодезоксихолевая кислота

Активация желчных кислот осуществляется путем конъюгации с:

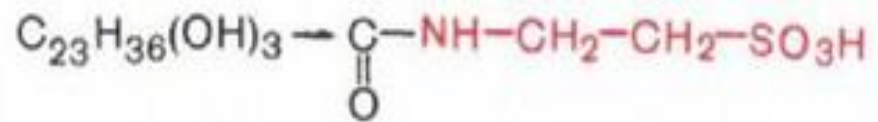
Глицином **H₂N-CH₂-COOH**

или

Таурином **H₂N-CH₂-CH₂-SO₃H**

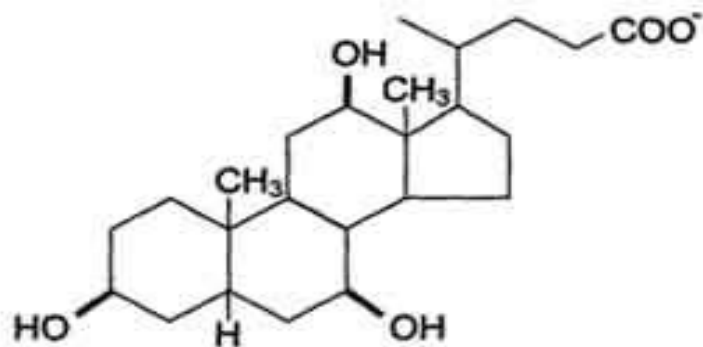


Гликохолевая кислота

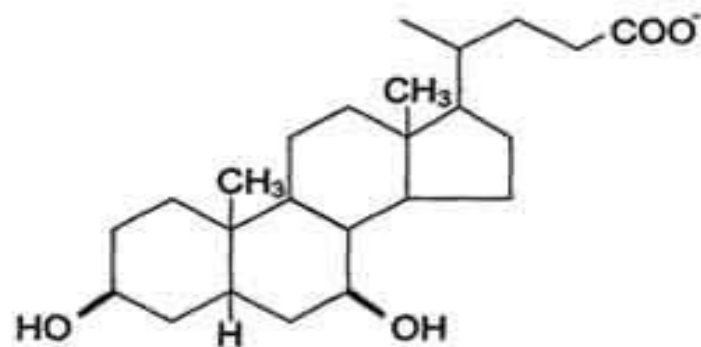


Таурохолевая кислота

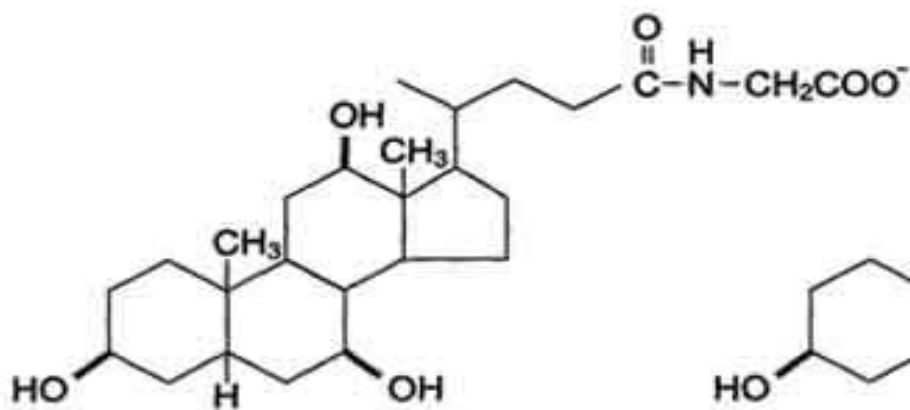
Конъюгированные желчные кислоты (активная форма)



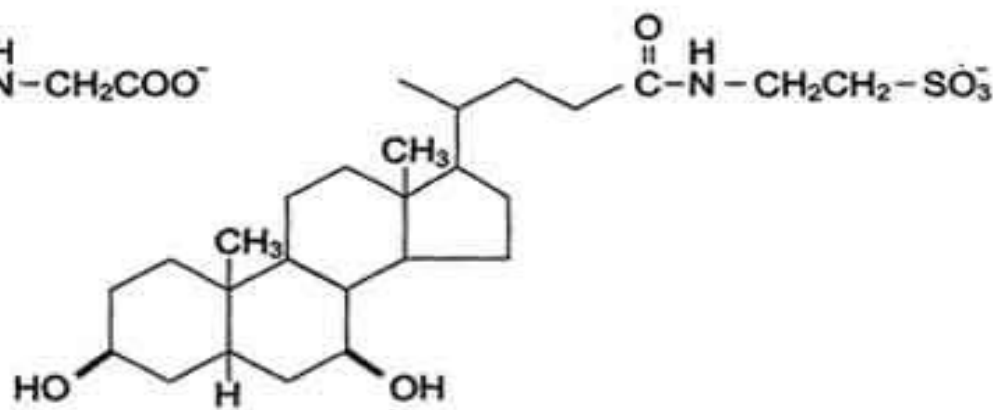
Холевая кислота



Хенодезоксихолевая кислота



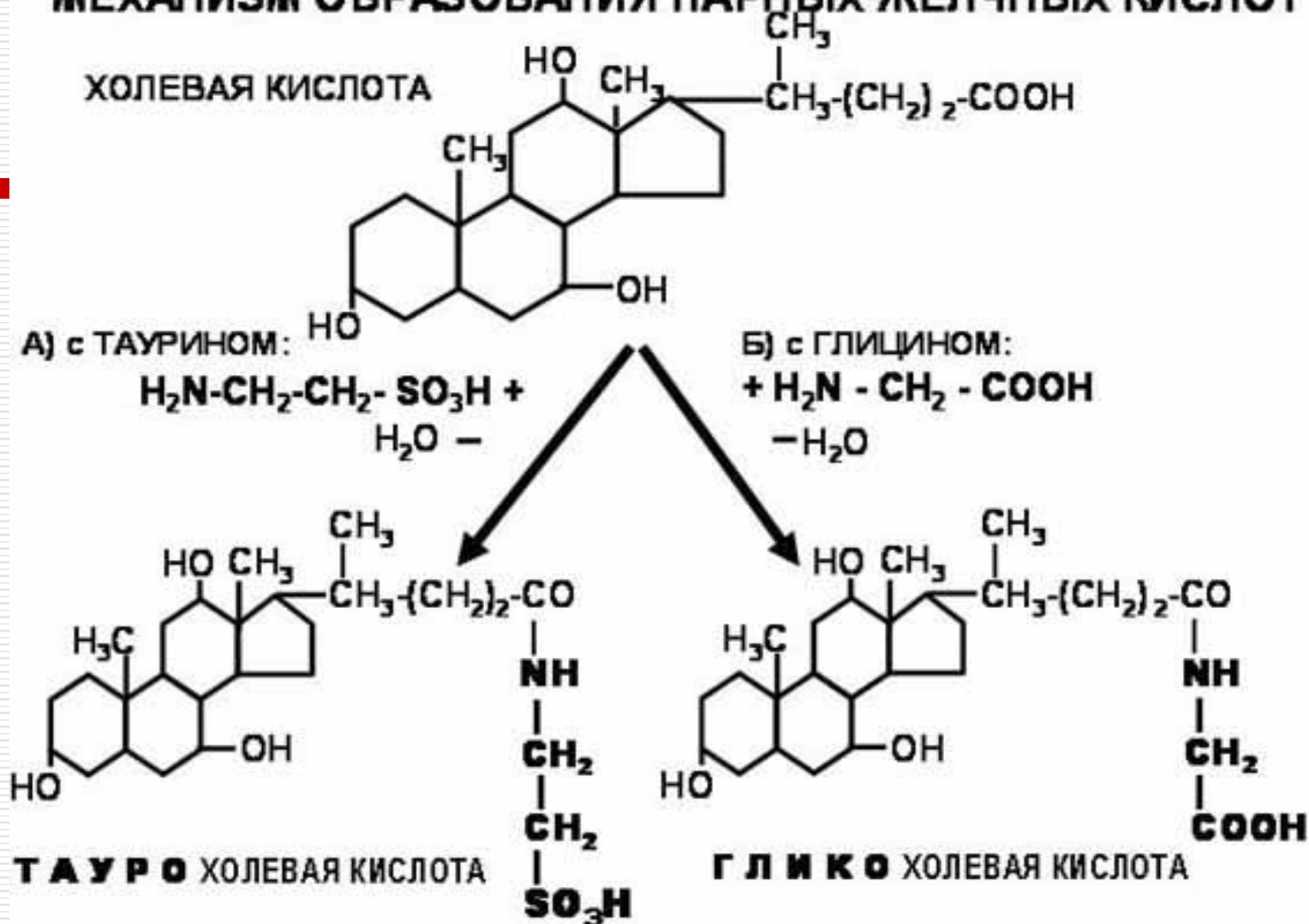
Гликохолевая кислота

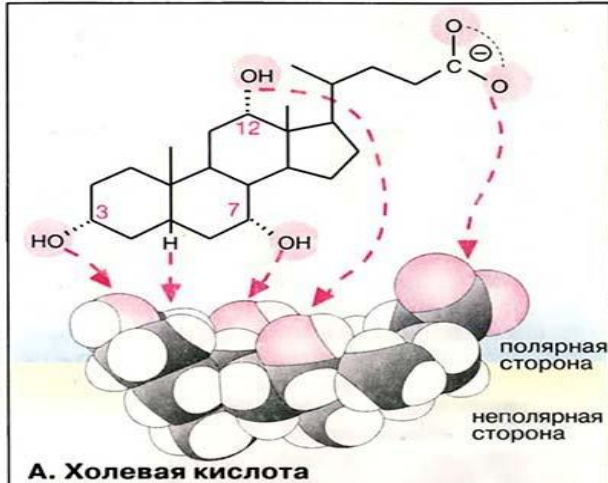


Таурохенодезоксихолевая кислота

МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ ПАРНЫХ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

ХОЛЕВАЯ КИСЛОТА





Желчная кислота	Положение OH-групп		
Холевая	C-3	C-7	C-12
Хенодезоксиколевая	C-3	C-7	-
Дезоксихолевая	C-3	-	C-12
Литохолевая	C-3	-	-



Желчные кислоты обладают **амфифильными** свойствами:

- гидроксильные группы и боковая цепь гидрофильны, циклическая структура гидрофобна. Эти свойства обуславливают участие желчных кислот в переваривании липидов:
 - 1) желчные кислоты способны **эмульгировать** жиры, их молекулы своей неполярной частью адсорбируются на поверхности жировых капель, в то же время гидрофильные группы вступают во взаимодействие с окружающей водной средой.
-

- 2) желчные кислоты наряду с колипазой желчи участвуют в **активировании панкреатической липазы**, сдвигая её оптимум pH в кислую сторону;

 - 3) желчные кислоты образуют с гидрофобными продуктами переваривания жиров водорастворимые комплексы, что способствует их **всасыванию** в стенку тонкого кишечника.
 - Желчные кислоты, проникающие в процессе всасывания вместе с продуктами гидролиза в энтероциты, через портальную систему поступают в печень. Эти кислоты могут повторно секретироваться с желчью в кишечник и участвовать в процессах переваривания и всасывания.
 - Такая **энтеро-гепатическая циркуляция** желчных кислот может осуществляться до 10 и более раз в сутки.
-

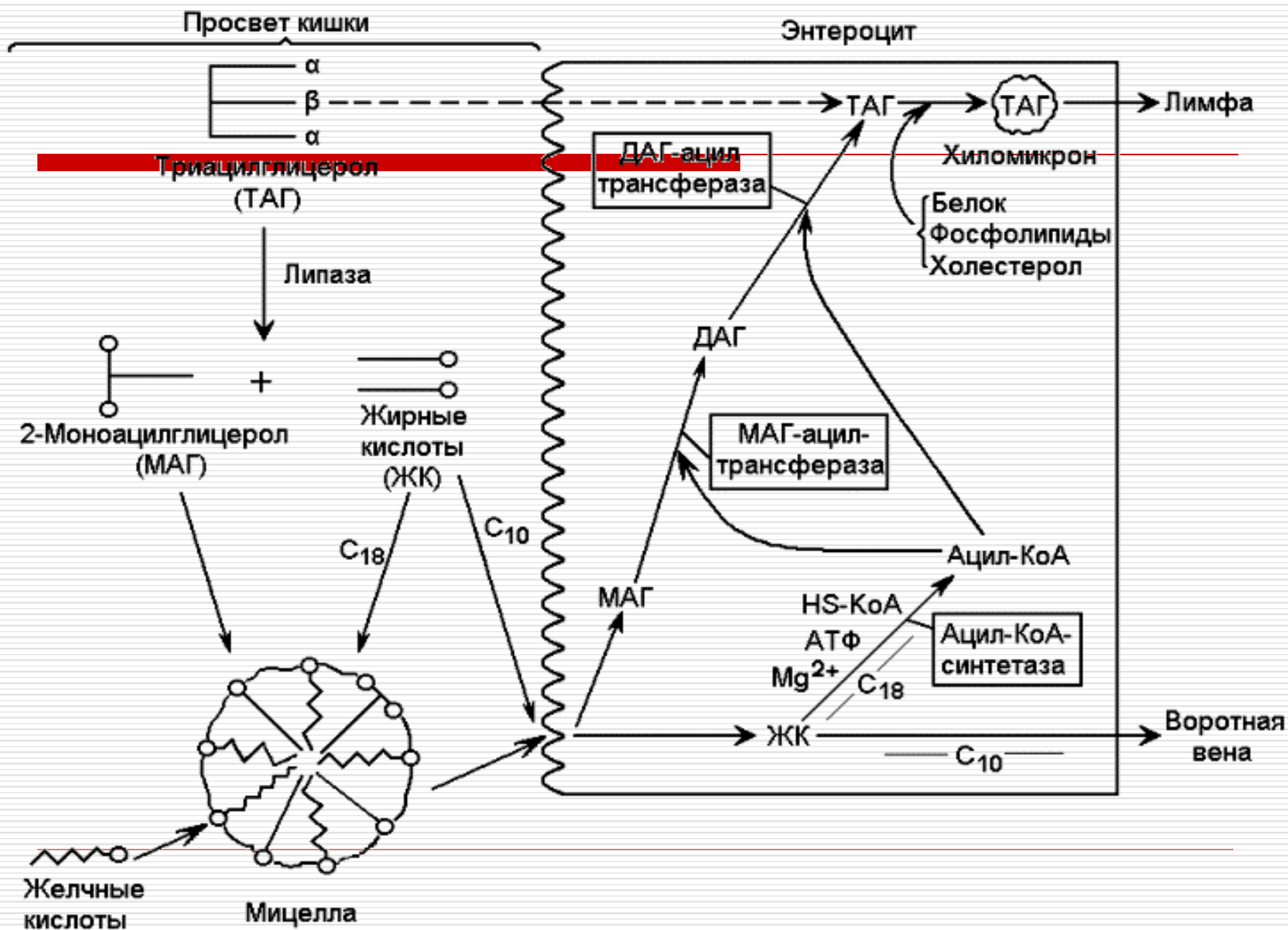
Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот (ЖК)

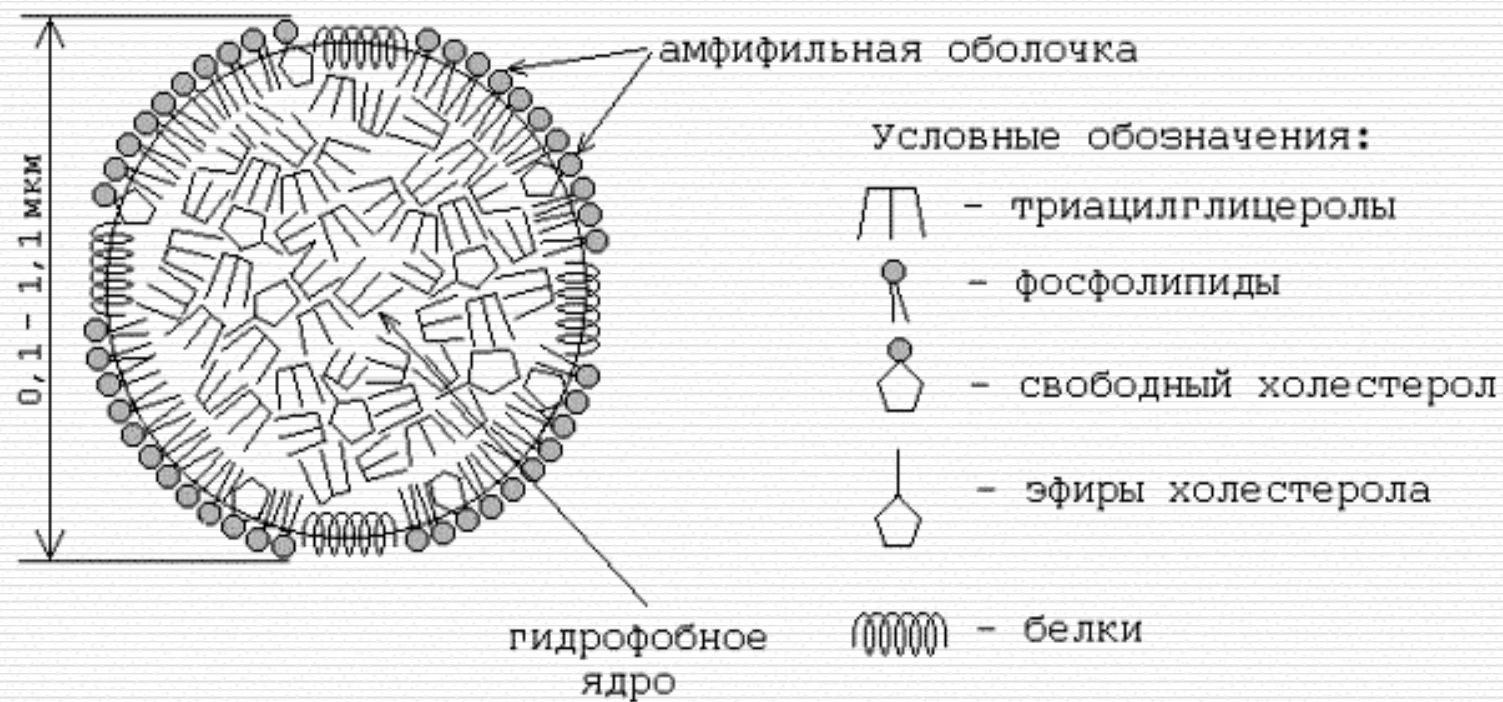


В процессе переваривания пищевых триацилглицеролов около 1/3 их расщепляется полностью до глицерола и свободных жирных кислот, приблизительно 2/3 гидролизуется частично с образованием моно- и диацилглицеролов,

небольшая часть совсем не расщепляется.

- Глицерол и свободные жирные кислоты с длиной цепи до 12 углеродных атомов растворимы в воде и проникают в энтероциты, а оттуда через воротную вену в печень. Более длинные жирные кислоты и моноацилглицеролы всасываются при участии конъюгированных желчных кислот, формирующих мицеллы. Нерасщеплённые жиры, по-видимому, могут поглощаться клетками слизистой кишечника путём пиноцитоза. Нерастворимый в воде холестерол, подобно жирным кислотам, всасывается в кишечнике в присутствии желчных кислот.**
-





Нарушение переваривания и всасывания липидов

В основе нарушения переваривания и всасывания липидов лежат три группы патологических процессов:

- 1) в поджелудочной железе, сопровождающиеся дефицитом панкреатической липазы;**
- 2) в печени- при закупорке желчных протоков и фистуле желчного пузыря, приводящие к дефициту желчи;**
- 3) в кишечнике, сопровождающиеся снижением метаболической активности слизистой оболочки, где локализованы ферменты синтеза ТГ.**

В соответствии с этим различают панкреатическую, гепатогенную и энтерогенные формы стеаторей.

Стеаторея - нарушение переваривания жиров

Жировая инфильтрация и дегенерация печени. Ожирение.

Жировая инфильтрация и дегенерация печени

Возникает при накоплении в гепатоцитах ТГ.

Этиологическими факторами яв-ся: Алкоголизм, СД, первичная гиперлиппротеинемия (ГЛП), хроническая кислородная недостаточность анемия, легочное сердце, интоксикации, внутрипеченочный холестаз, вирусный гепатит.

Ожирение. Это состояние характерно, прежде всего, для жителей развитых стран, у которых на 100% выше вероятность преждевременной (раньше, чем средняя продолжительность жизни) смерти. У людей с избыточным весом эта вероятность выше на 10% - 25%. С проблемой ожирения тесно связаны вопросы гуморальной регуляции синтеза и распада ТГ в жировой ткани.

Ожирение

Ожирение развивается тогда, когда поступление в организм энергосубстратов превышает расходование энергии. Среди причин развития этого состояния, включающих генетические и средовые факторы, важнейшее значение имеют состав принимаемой пищи и специфические регуляторы энергетического баланса. Одним из таких соединений является продукт экспрессии так называемого гена ожирения (ob - гена) - лептин (leptos – греч. «тонкий»).

Лептин является белком, состоящим из 167 аминокислот. Местом синтеза лептина являются адипоциты, в гораздо меньшей степени - эпителиальные клетки желудка и плаценты.

Современные представления о механизме образования желчных камней

Желчные камни образуются вследствие выпадения в осадок и кристаллизации главных составных частей желчи. Известны случаи, когда камни (обычно твердые) обнаруживаются лишь на вскрытии, так как в течение жизни они не проявлялись никакими клиническими симптомами, в то время как очень твердые и мягкие камни протекают с яркой клинической картиной калькулезного холецистита, поэтому таких больных, как правило, оперируют.

Чаще всего камни образуются в желчном пузыре, значительно реже в желчном и печеночном протоках, в внутрипеченочных желчных ходах. Количество камней в желчном пузыре может быть от одного до многих сотен и тысяч. Различна также величина камней — от песчинки и булавочной головки до сливы и куриного яйца. Чем больше камней в желчном пузыре, тем они мельче.

Желчнокаменная болезнь связана с образованием камней в желчном пузыре и (или) желчных протоках

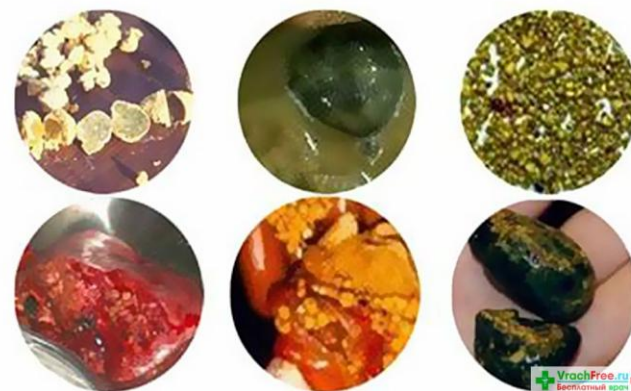
Чаще страдают женщины, так как эстрогены могут обуславливать нарушения опорожнения желчного пузыря.

Из-за этого желчь застаивается, в ней повышается концентрация холестерина, начинают выпадать холестериновые кристаллы, а вокруг них в дальнейшем образуются камни.

В здоровом желчном пузыре формированию камней препятствует щелочная среда и быстрое удаление кристаллов холестерина и скоплений слизи при опорожнении пузыря не менее 3 раз в день.



Виды желчных камней



Виды желчных камней

- **I. Гомогенные (однородные) камни:** 1. *Холестериновые камни* образуются на почве расстройства обмена веществ, чаще всего у тучных больных, без воспалительных изменений в желчном пузыре. Рентгенонегативны.
2. *Пигментные (билирубиновые) камни* тоже образуются в асептической среде. Появляются вследствие усиленного распада эритроцитов при врожденной гемолитической анемии, серповидной анемии, талассемии. 3. *Известковые камни* (встречаются редко).
 - **II. Смешанные камни** (80 % всех желчных камней), в которых ядро состоит из органического вещества, вокруг которого отлагаются слои из трех основных элементов - холестерина, желчного пигмента, солей кальция.
 - **III. Сложные камни** встречаются в 10 % случаев холелитиаза, являются комбинацией обеих форм. Ядро камня содержит холестерин, а его оболочка имеет смешанный характер (кальций, билирубин, холестерин). Возникают при воспалительных процессах в желчном пузыре и желчных путях.
-

Причины, способствующие развитию желчнокаменной болезни

застой желчи происходит из-за:

анатомических изменений желчного пузыря и желчных протоков;
чрезмерного питания и малоподвижного образа жизни,
способствующего застою желчи;
из-за нерегулярного питания (большие перерывы между едой).
Определенную роль играет наследственное предрасположение.

Основная функция желчи – участие в переваривании и всасывании липидов.

Секреция желчи является также основным путем выведения избытка холестерина из организма, который выводится как в виде желчных кислот, которые образуются в печени из холестерина, так и в свободном виде.

Причины формирования камней в желчном пузыре

- ❑ **Избыточная секреция холестерина с желчью** (при высококалорийной диете, ожирении, приеме некоторых препаратов обусловлена повышением активности ГМК-КоА-редуктазы, участвующей в синтезе холестерина в печени).
- ❑ **Пониженная секреция желчных кислот и фосфолипидов** (при врожденных нарушениях обмена веществ (сухожильно-мозговой ксантоматоз, другие редкие болезни), нарушении кишечно-печеночного кругооборота (длительное парентеральное питание, резекция подвздошной кишки). У большинства больных понижена активность холестерин-7-альфа-гидроксилазы (этот фермент принимает участие в синтезе первичных желчных кислот).
- ❑ **Фосфолипиды** играют важную роль в литогенезе при образовании дефектных везикул. Холестерин и фосфолипиды секретируются в желчь в виде двухслойных везикул, которые отличаются нестабильностью и превращаются вместе с желчными кислотами в другие агрегаты, в частности в мицеллы. Для образования смешанных мицелл в большей степени используются фосфолипиды, чем холестерин. везикулы, богатые холестерином, объединяются в более крупные многослойные везикулы, из которых образуются кристаллы холестерина.

Соотношение желчных кислот и холестерина в желчи – важный фактор формирования камней

- ❑ Холестерин – гидрофобное вещество, поэтому в растворенном состоянии в виде мицелл желчи его удерживают желчные кислоты.
 - ❑ Соотношение желчных кислот и холестерина должно быть приблизительно 12:1.
 - ❑ При уменьшении образования желчи или увеличении количества в желчи холестерина последний выпадает в осадок. Этот густой маслянистый осадок пропитывается солями кальция, желчными пигментами и со временем превращается в камни.
-

Важные детали механизма образования желчных камней

- изменение баланса факторов, ингибирующих выпадение холестерина в осадок (уменьшение содержания в желчи веществ белковой природы, снижение холато-холестеринового коэффициента, т. е. соотношения желчных кислот и холестерина, и лецитин-холестеринового коэффициента; сдвиг реакции желчи в кислую сторону);
 - резкое снижение или полное отсутствие липидного комплекса в желчи. Этот комплекс обеспечивает коллоидальную устойчивость желчи, препятствуя кристаллизации холестерина и образованию камней. В состав липидного комплекса входят желчнокислые соли, фосфолипиды и холестерин, электролиты, витамин B12;
-

Важные детали механизма образования желчных камней

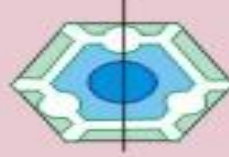
- ❑ развитие воспаления под влиянием иницирующих факторов (пищевой дисбаланс, аллергия, аутоантитела, микрофлора), вследствие чего стенкой желчного пузыря выделяется слизь, содержащая гликопротеид;
 - ❑ отложение холестерина в комочках слизи, чему способствует появление в желчи положительно заряженных мукоидных и белковых веществ, в то время как комплекс холестерина с желчными кислотами и мылами представляет отрицательно заряженную коллоидную группу;
 - ❑ слияние и рост комочков приводит к образованию холестериновых желчных камней, а последующие процессы перекристаллизации сопровождаются образованием микро-, а затем макротрещин, через которые внутрь камня попадают пигменты, образуя его ядро.
-

↑ГМГ-КоА-редуктаза



↑Холестерин
Нормальный уровень
желчных кислот
Нормальный уровень
лецитина

↓Холестерин-
7 α -гидроксилаза



Нормальный уровень
холестерина
↓Желчные кислоты
Нормальный уровень
лецитина

↑ГМГ-КоА-редуктаза
↓Холестерин-
7 α -гидроксилаза



↑Холестерин
↓Желчные кислоты
Нормальный уровень
лецитина

II. Насыщение

Факторы, способствующие кристаллизации

Гликозаминогликаны
Термолабильные белки

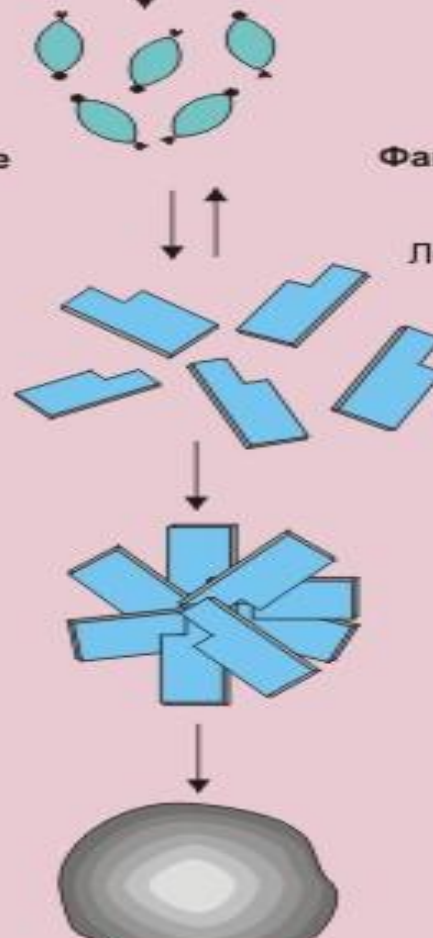
Факторы, препятствующие кристаллизации

Апопротеины
Лецитиновые везикулы

III. Кристаллизация

IV. Микроскопический камень

Камень

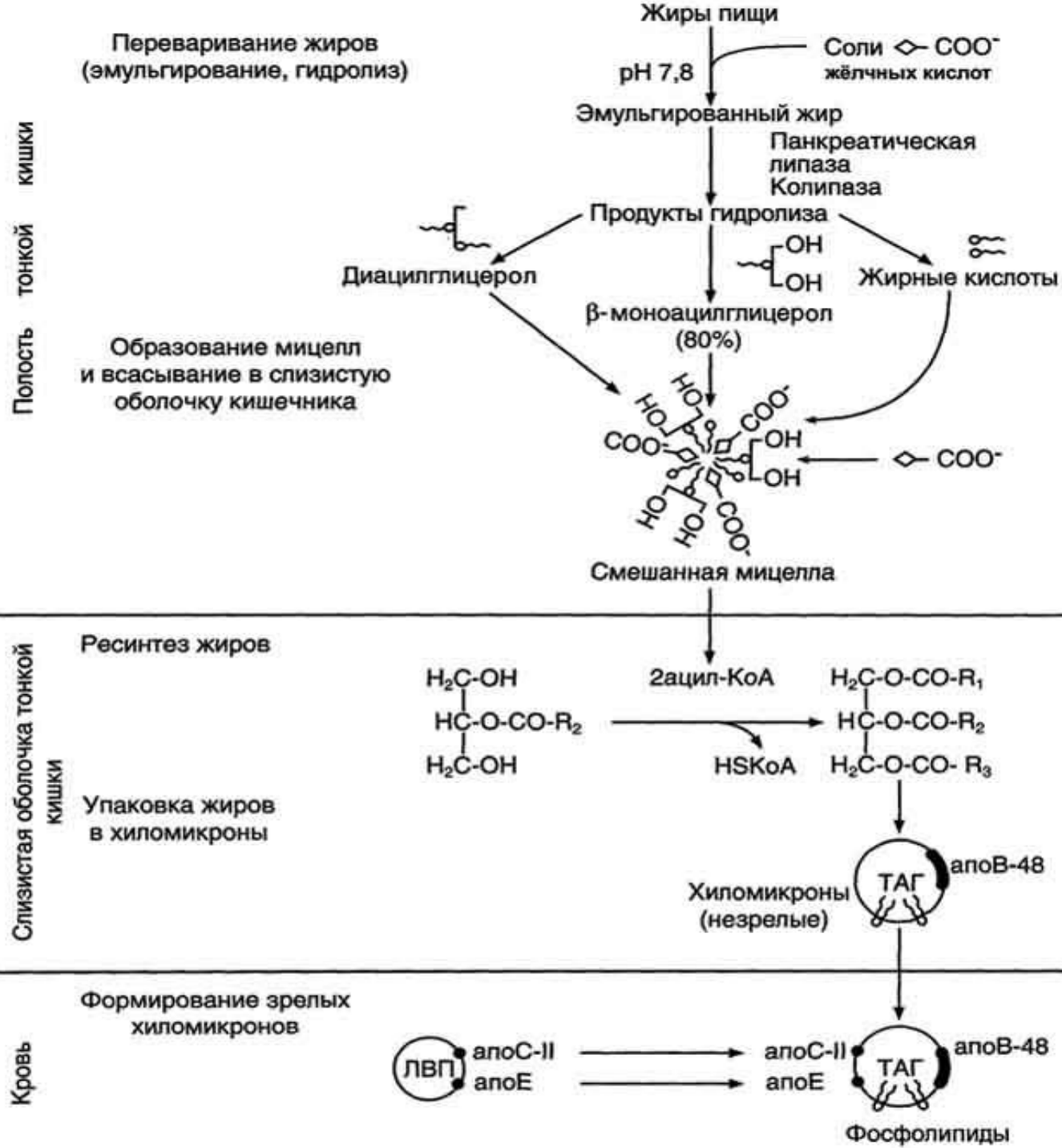


Образование смешанных мицелл и всасывание продуктов гидролиза жиров

- Продукты гидролиза жиров и фосфолипидов становятся амфифильными соединениями и в таком виде могут всасываться в составе смешанных мицелл.
 - **Образование смешанных мицелл.** Продукты гидролиза жиров (жирные кислоты, моноацилглицеролы), а также желчные кислоты, холестерол, жирорастворимые витамины образуют **смешанные мицеллы** и в такой форме проникают в клетки слизистой оболочки тонкой кишки, где мицеллы распадаются на составные компоненты, а продукты гидролиза жиров подвергаются **ресинтезу**.
 - Смешанные мицеллы построены таким образом, что гидрофобные части молекул обращены внутрь мицеллы, а гидрофильные - наружу, поэтому мицеллы хорошо растворяются в водной фазе содержимого тонкой кишки.
-

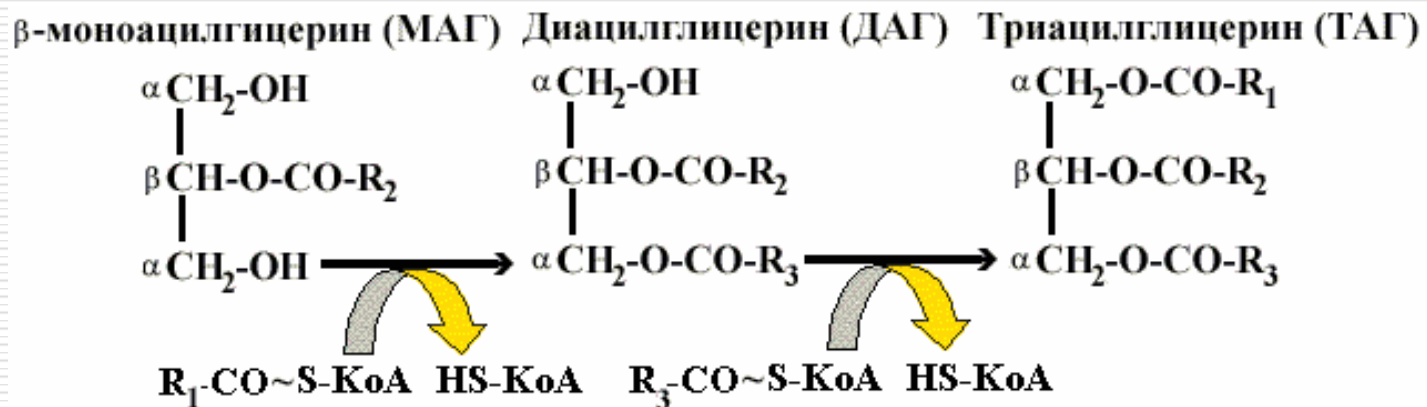
Всасывание продуктов гидролиза жиров

- ❑ Всасывание жирных кислот со средней длиной цепи, образующихся, например, при переваривании липидов молока, происходит без участия смешанных мицелл. Эти жирные кислоты из клеток слизистой оболочки тонкого кишечника попадают в кровь, связываются с белком альбумином и транспортируются в печень.
 - ❑ Образующиеся продукты распада транспортируются в ткани, причем глицерол самостоятельно, а СЖК в комплексе с альбуминами. В сердце ЖК используются для получения энергии, а глицерол в печени используется для синтеза жиров. В жировой ткани СЖК используются для ресинтеза ТАГ, которые и откладываются в адипоцитах (депо ТАГ).
-



Ресинтез жиров в энтероцитах

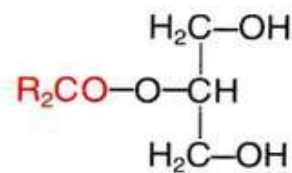
- ❑ Ресинтезу жиров предшествует активация жирной кислоты, т.е. присоединение ее к коферменту А:
- ❑ Ресинтез молекул ТАГ из 2-моноацилглицерола и активных форм жирных кислот) происходит под действием ацилтрансфераз. В ходе ресинтеза образуются ТАГ, отличающиеся по составу от тех, которые входили в состав пищи, так как в ресинтезе участвуют и жирные кислоты, синтезируемые в организме человека.



Ресинтез жиров в клетках слизистой оболочки кишечника (энтероцитах)

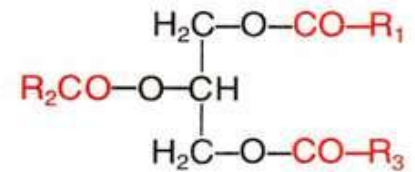
Слизистая оболочка тонкой кишки

Ресинтез жиров



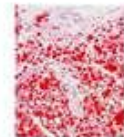
2ацил-KoA

2HS-KoA



Упаковка жиров
в хиломикроны

Хиломикроны
(незрелые)



Ресинтез жиров в энтероцитах

- В клетках слизистой оболочки кишечника происходит активный синтез **глицерофосфолипидов**, необходимых для формирования структуры липопroteинов - транспортных форм липидов в крови.
 - В клетках слизистой оболочки тонкой кишки всосавшиеся **молекулы холестерина также превращаются в эфиры** путём взаимодействия с ацил-КоА. Эту реакцию катализирует ацилхолестеролацилтрансфераза (АХАТ). От активности этого фермента зависит скорость поступления экзогенного холестерина в организм.
 - В клетках эпителия тонкой кишки из жиров, образовавшихся в результате ресинтеза, а также из эфиров холестерина, жирорастворимых витаминов, поступивших с пищей, **формируются липопroteиновые комплексы - хиломикроны (ХМ)**. ХМ далее доставляют жиры в периферические ткани.
-

Ресинтез глицерофосфолипидов

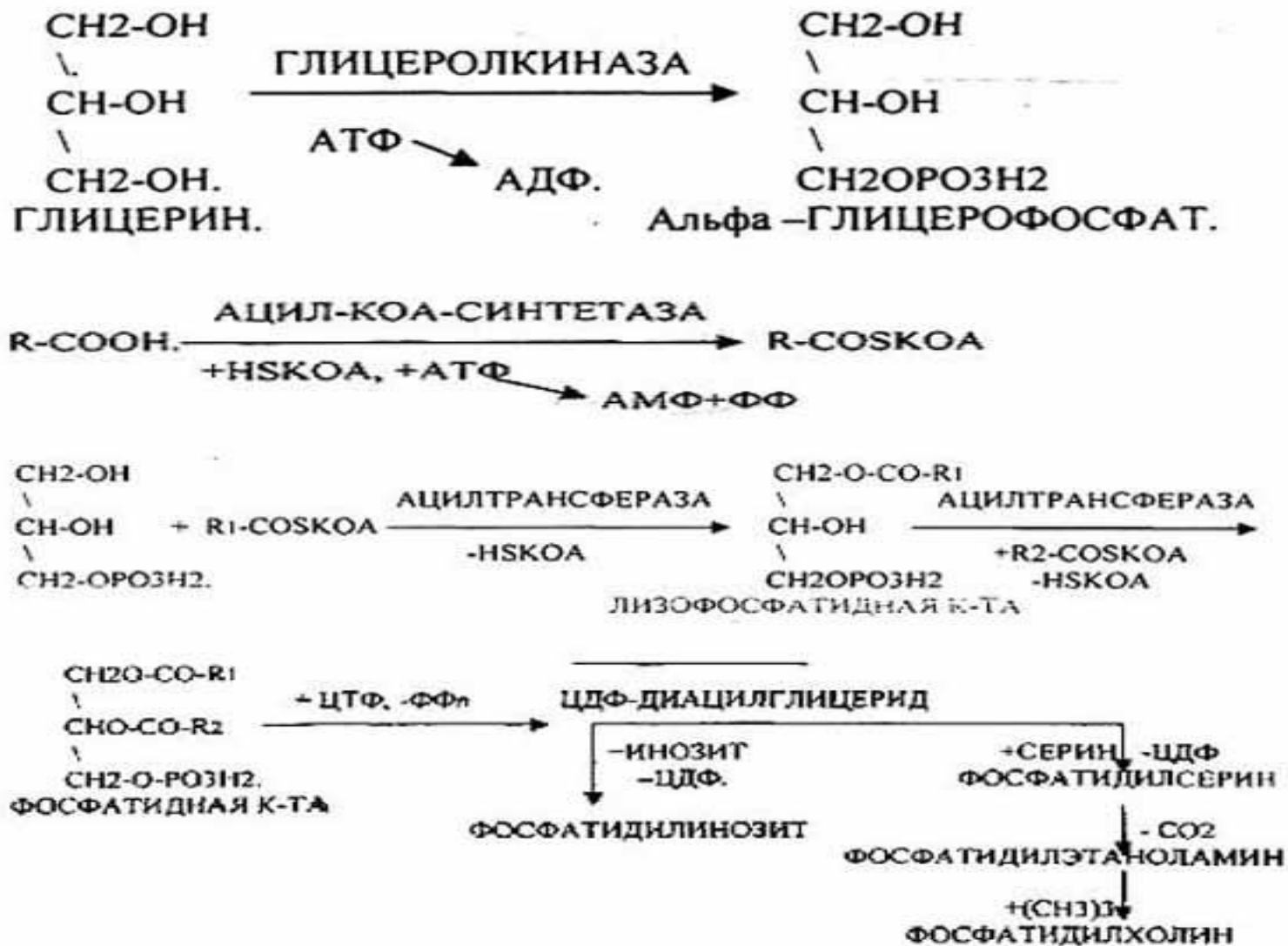
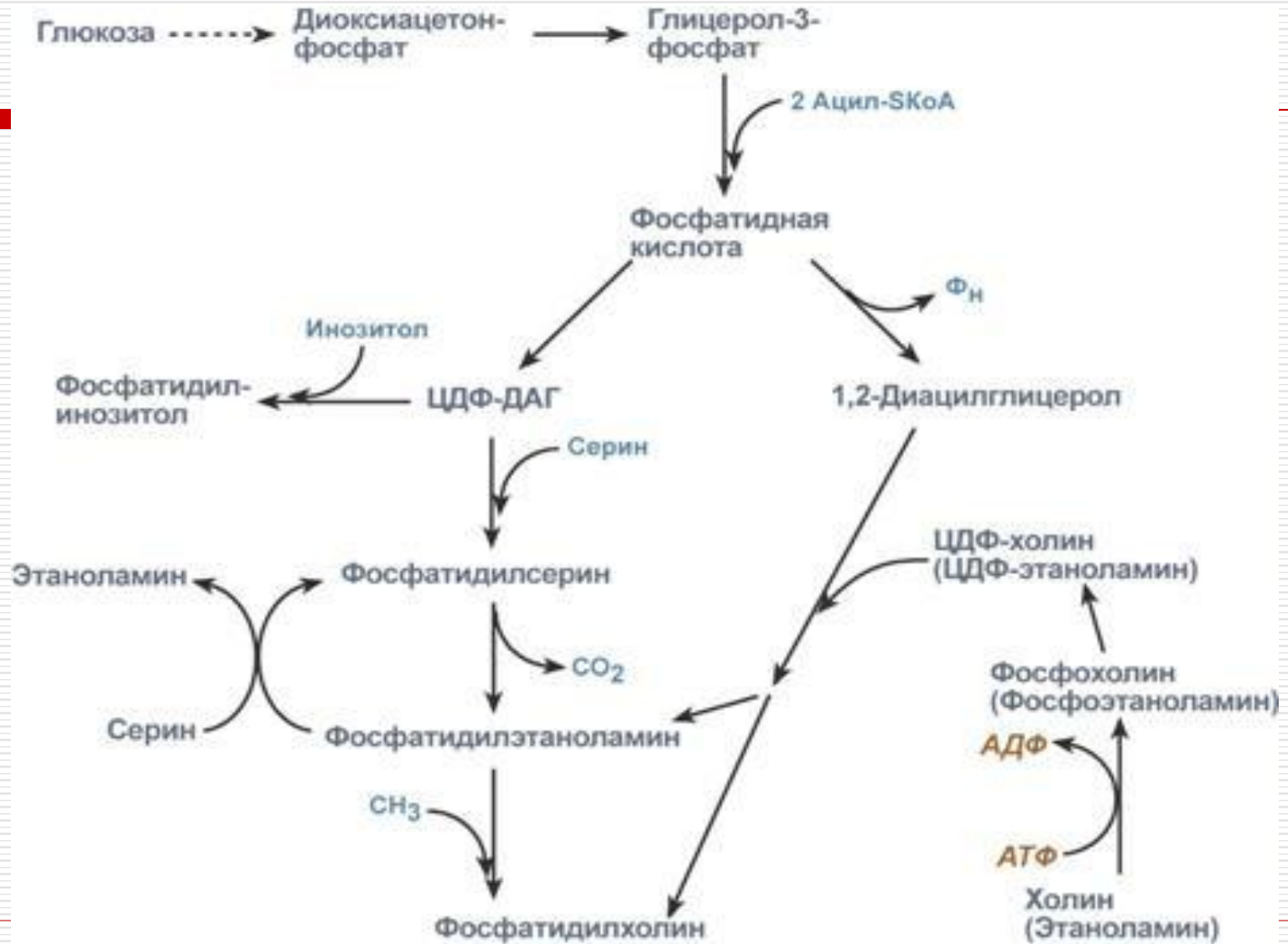


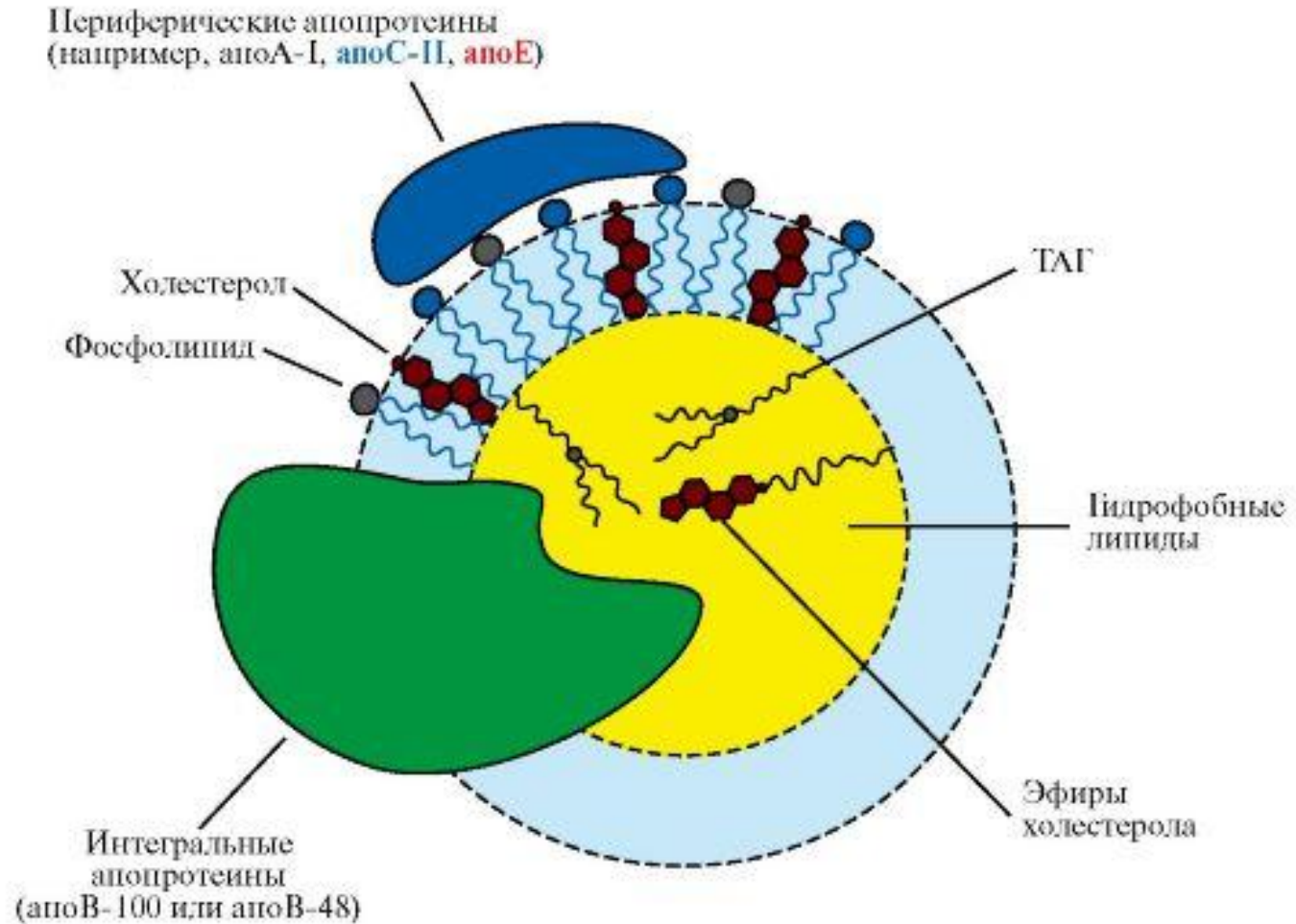
Схема ресинтеза фосфолипидов



Липопротеины плазмы крови

- Липиды, в частности жиры, холестерол и его эфиры не растворяются в водных фазах организма, поэтому транспорт их кровью и лимфой осуществляется в виде комплексов с белками и фосфолипидами, которые называются **липопротеинами**.
- 2. Все липопротеины имеют сходное строение: ядро состоит из гидрофобных молекул: ТАГ, эфиров холестерола, а на поверхности находится монослой фосфолипидов, полярные группы которых обращены к воде, а гидрофобные погружены в гидрофобное ядро липопротеина.
- Кроме фосфолипидов, на поверхности находятся белки - **аполипопротеины**. Аполипопротеины выполняют различные функции. Интегральные аполипопротеины являются структурными компонентами. Периферические аполипопротеины в плазме крови могут передаваться от одного типа липопротеинов к другим, определяя их дальнейшие превращения.

Строение липопротеинов плазмы крови



Классификация липопротеинов

- Липопротеины — сферические частицы, в которых можно выделить гидрофобную сердцевину, состоящую из триглицеридов (ТР Г) и эфиров холестерина (ЭХС), и амфифильную оболочку, в составе которой — фосфолипиды, гликолипиды и белки. Белки оболочки — апобелки. Холестерин (ХС) обычно занимает промежуточное положение между оболочкой и сердцевиной.
 - Основная роль липопротеинов — транспорт липидов, поэтому обнаружить их можно в биологических жидкостях. Липиды плазмы крови можно разделить на группы:
 - 1) **Хиломикроны (ХМ)**;
 - 2) **ЛОНП** (липопротеины очень низкой плотности);
 - 3) **ЛПП** (липопротеины промежуточной плотности);
 - 4) **ЛНП** (липопротеины низкой плотности);
 - 5) **ЛВП** (липопротеины высокой плотности).
-



ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ТРАНСПОРТНЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ (ЛП) КРОВИ (в %)				
ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЛП	БЕЛКИ (Б)	ФОСФО- ЛИПИДЫ (ФЛ)	ТРИАЦИЛ- ГЛИЦЕРИДЫ (ТАГ)	ХОЛЕСТЕ- РИН (ХС)
ХМ	2	7	83	8
ЛПОНП	10	18	50	22
ЛПНП	22	21	7	50
ЛПВП	50	27	3	20

Характеристика липопротеинов

Показатель	Хиломикроны	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Состав, %:					
белки	2	10	11	22	50
ФЛ	3	18	23	21	27
ХС	2	7	8	8	4
ЭХС	3	10	30	42	16
ТАГ	85	55	26	7	3
Функции	Транспорт липидов из клеток кишечника	Транспорт липидов, синтезируемых в печени	Промежуточная форма превращения ЛПОНП в ЛПНП	Транспорт холестерина в ткани	Транспорт холестерина из тканей в печень. Удаление избытка холестерина из клеток. Донор апопротеинов
Место образования	Эпителий тонкого кишечника	Гепатоциты	Кровь (из ЛПОНП)	Кровь (из ЛППП)	В клетках печени — ЛПВП-предшественники
Плотность, г/мл	0,92—0,98	0,96—1,00		1,00—1,06	1,06—1,21
Диаметр частиц, нм	Более 120	30—100		21—100	7—15
Основные аполипопротеины	В-48 С-II Е	В-100 С-II Е	В-100 Е С-II	В-100	А-I С-II Е

Примечание. ХМ — хиломикроны; ФЛ — фосфолипиды; ХС — холестерол; ЭХС — эфиры холестерина. Функции аполипопротеинов: В-48 — основной белок ХМ; В-100 — основной белок ЛПОНП и ЛПНП — взаимодействует с рецепторами ЛПНП; С-II — активатор липопротеинлипазы, переносится с ЛПВП на незрелые ХМ и ЛПОНП в крови; Е — взаимодействует с рецепторами на поверхности гепатоцитов; А-I — активатор фермента ЛХАТ; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛППП — липопротеины промежуточной плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности

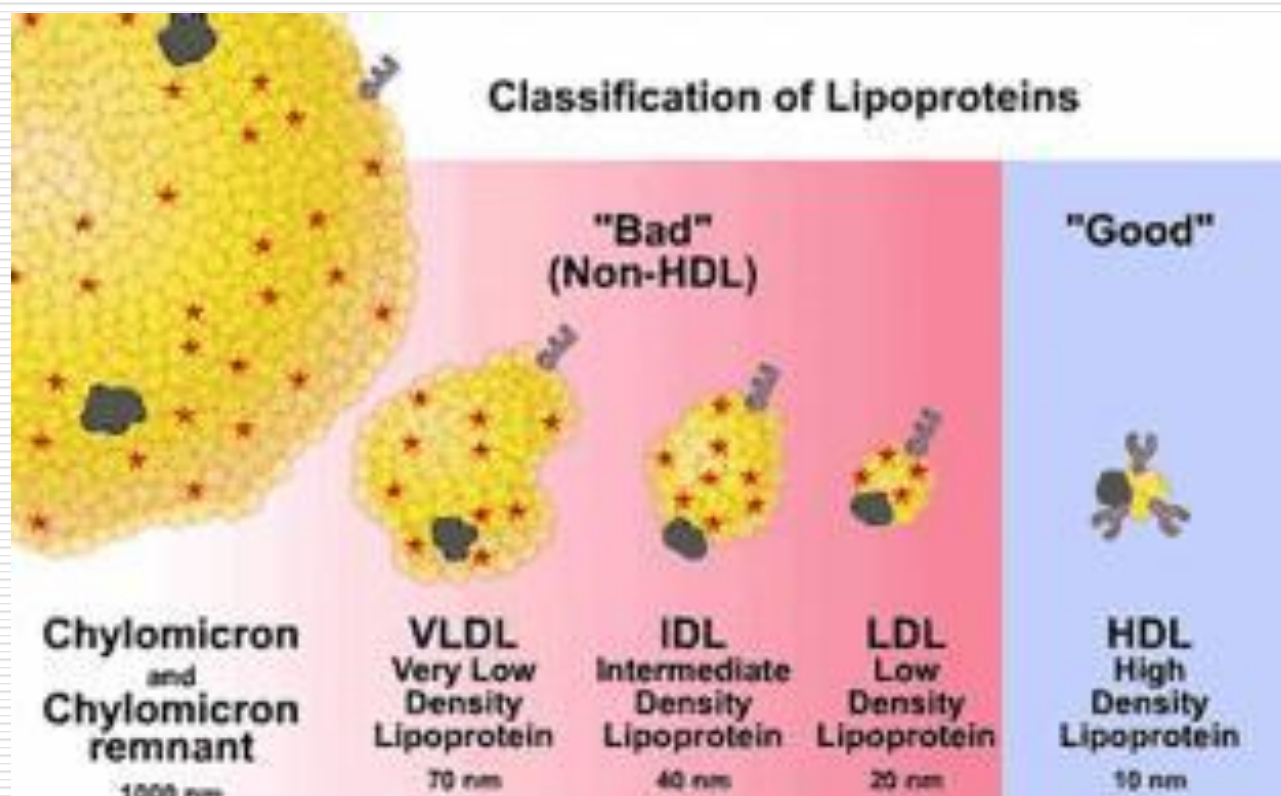
Все липопротеины отличаются по своей функции

- ❑ Хиломикроны (ХМ) — образуются в клетках кишечника, их функция — перенос экзогенного жира из кишечника в ткани (в основном в жировую ткань), а также транспорт экзогенного холестерина из кишечника в печень.
 - ❑ ЛОНП образуются в печени, их роль — транспорт эндогенного жира, синтезированного в печени из углеводов, в жировую ткань.
 - ❑ ЛНП — образуются в кровеносном русле из ЛОНП через стадию образования липопротеинов промежуточной плотности. Их роль — транспорт эндогенного холестерина в ткани.
 - ❑ Липопротеины высокой плотности (ЛВП) — образуются в печени, основная роль — транспорт холестерина из тканей в печень, т.е. удаление холестерина из тканей, а дальше холестерин выводится с желчью.
-

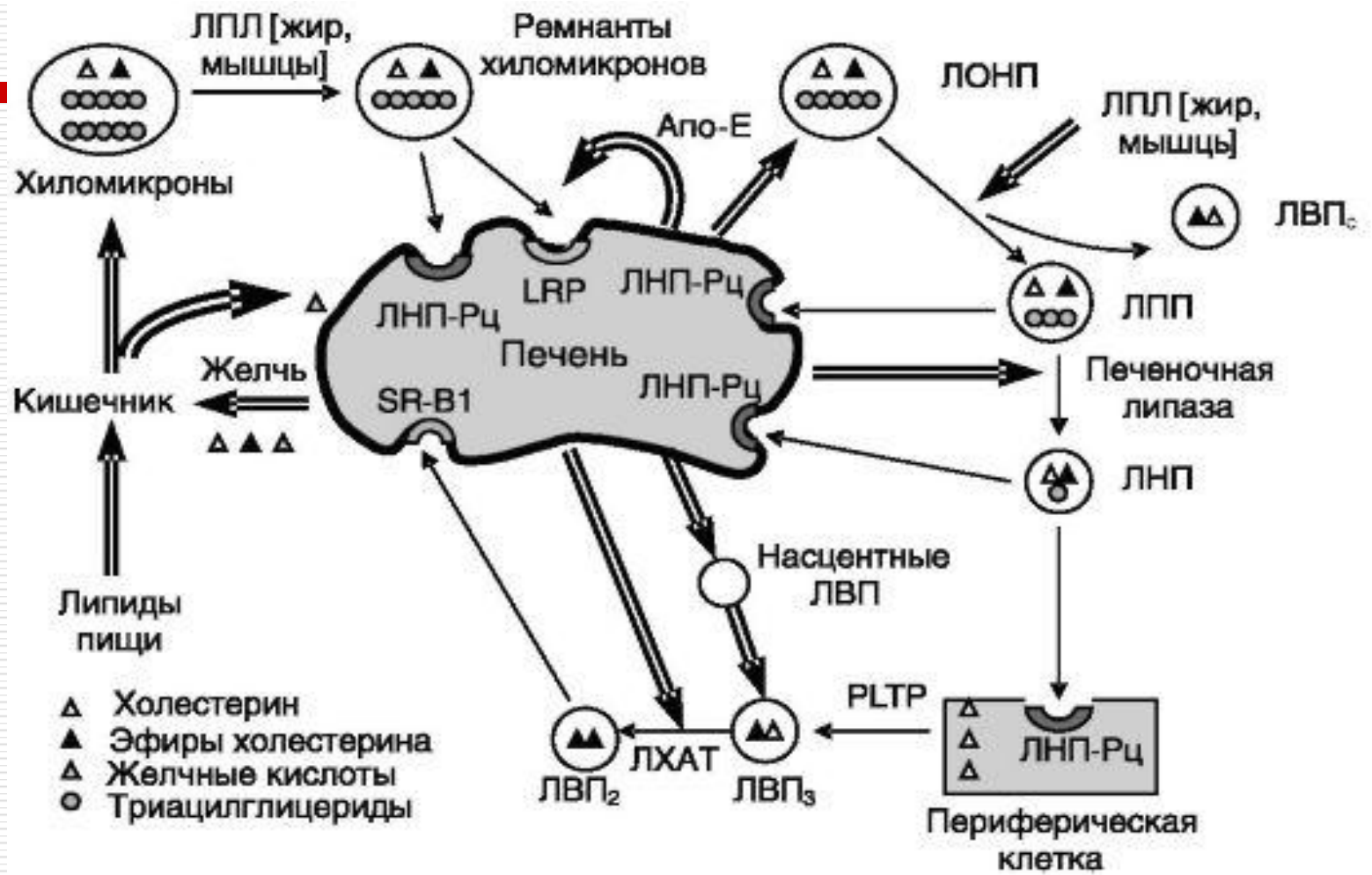
При определении содержания в крови липопротеинов различной плотности их обычно разделяют методом электрофореза.

- При этом ХМ остаются на старте, ЛОНП оказываются во фракции преб-глобулинов, ЛНП и ЛПП находят во фракции β -глобулинов, а ЛВП — α_2 -глобулинов. Если в крови повышено содержание β -глобулинов (ЛНП), это означает, что холестерин откладывается в тканях (развивается атеросклероз).
- **Роль апобелков в составе липопротеинов:**
 - 1) выполняют функцию эмульгаторов, потому что являются амфифильными веществами;
 - 2) некоторые аполипопротеины — регуляторы активности ферментов липидного обмена;
 - 3) могут обладать собственной ферментативной активностью;
 - 4) могут выступать в качестве лигандов клеточных рецепторов для липопротеинов;
 - 5) осуществляют транспорт липидов из одного липопротеина в другой.

«Хорошие» и «плохие» липопротеины»



Роль печени в обмене липопротеинов



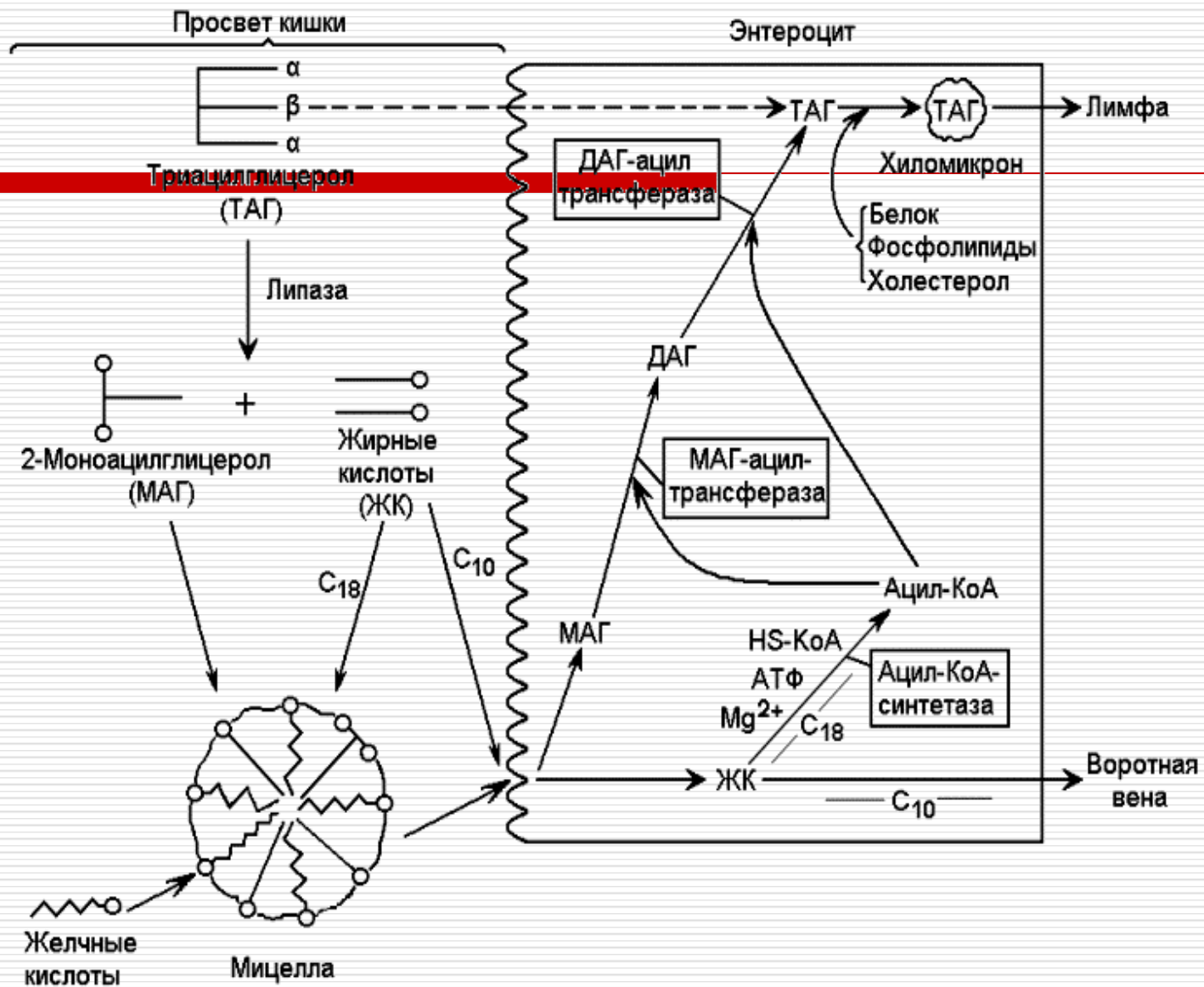
ЛПЛ - липопротеидлипаза; ЛХАТ - лецитин: холестеролацилтрансфераза;
PLTP - белок транспорта фосфолипидов; LRP - белок, родственник ЛНП-Р_ц;
SR-B1 - рецептор-мусорщик B1

Роль печени в обмене липопротеинов

- ❑ Печень играет важнейшую роль в поддержании баланса между различными липидами и адаптации их обмена к режиму питания. В значительной мере эта функция печени связана с секрецией и захватом гепатоцитами липопротеинов.
- ❑ Печенью секретируются ЛОНП, транспортирующие преимущественно триглицериды в жировую ткань для запасаения и в ткани-потребители жирных кислот. Обедненные триглицеридами, но обогащенные холестерином и фосфолипидами ремнанты хиломикронов и образующихся из ЛОНП липопротеины низкой (и ЛППП) плотности захватываются печенью для последующей переработки и/или экскреции с желчью.
- ❑ Секретируемые печенью белковые компоненты ЛВН выполняют функцию мусорщиков, транспортируя в печень избыток холестерина из периферических тканей

Хиломикроны – важный фактор транспорта липидов

- ❑ Основной структурный **аполипопротеин хиломикронов** - белок В-48, который синтезируется в клетках слизистой оболочки тонкой кишки, необходим для формирования структуры хиломикронов.
 - ❑ Образовавшиеся в энтероцитах липопротеины представляют собой **незрелые хиломикроны**, в которые включаются ресинтезированные жиры и всосавшиеся гидрофобные вещества: холестерол, жирорастворимые витамины.
 - ❑ Незрелые хиломикроны сначала попадают в лимфу, затем - в кровоток. В крови незрелые хиломикроны получают от ЛПВП, образующихся в печени, апопротеины - С-II, Е и превращаются в **зрелые хиломикроны**. Появление в крови в абсорбтивный период хиломикронов (довольно крупных частиц) делает сыворотку крови опалесцирующей.
-



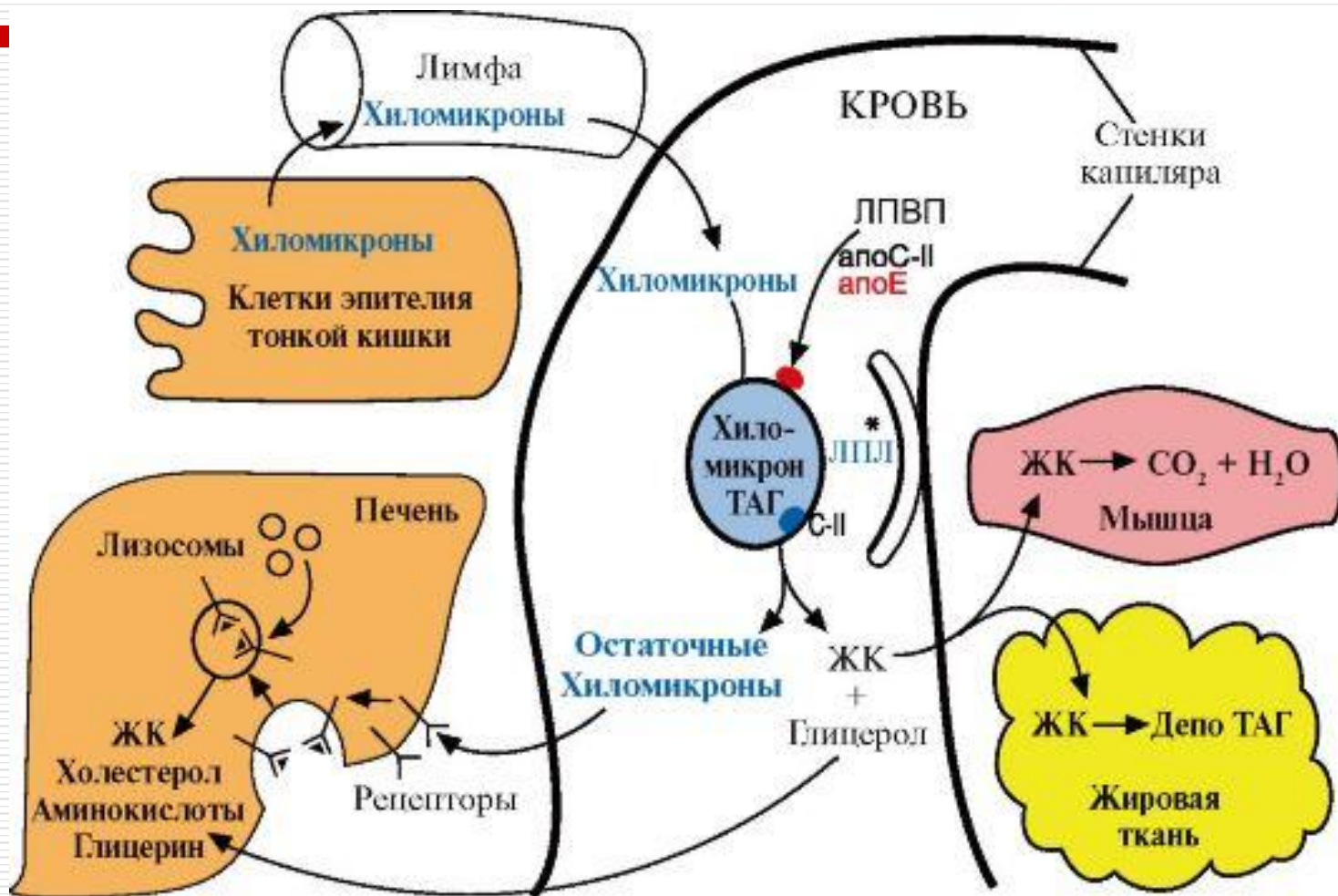
В крови зрелые хиломикроны подвергаются действию фермента липопротеинлипазы, который локализуется на поверхности эндотелия сосудов, в основном в жировой и мышечной тканях.

- Этот фермент «узнает» хиломикроны, взаимодействуя с апоС-II, активирующим этот фермент. Липопротеинлипаза гидролизует жиры в составе хиломикронов до глицерола и свободных жирных кислот. Глицерол переносится в печень, а жирные кислоты могут окисляться в тканях (источники энергии) или депонироваться в виде ТАГ жировой ткани. Структуры, образующиеся из хиломикронов после удаления основной части ТАГ, называются **остаточными хиломикронами** и захватываются печенью через рецепторы, связывающие апоЕ. АпоС-II после удаления ТАГ из ХМ переносятся обратно на ЛПВП.
- В составе остаточных хиломикронов содержатся холестерол и его эфиры, жирорастворимые витамины, апопротеины. Остаточные хиломикроны в клетках печени подвергаются гидролитическому действию ферментов лизосом. В результате освобождаются холестерол, жирные кислоты, аминокислоты. Таким образом, **функцией хиломикронов** является **транспорт экзогенных пищевых липидов, в основном жиров, из кишечника в ткани.**
- В течение 1-3 часов хиломикроны исчезают из крови и сыворотка человека в постабсорбтивный период становится более прозрачной.

В энтероцитах происходит ресинтез триглицеридов. Затем здесь образуются хиломикроны – триглицериды, заключенные в оболочку из белка, фосфолипидов и эфиров холестерина, поступающие в лимфу.

- Часть свободных жирных кислот и глицерин, растворимые в воде, всасываются и в кровь.
 - **С лимфой** хиломикроны, поступают **в венозную кровь** и транспортируются к тканям и органам . Первые органы , через которые проходят хиломикроны, – сердце, легкие, а затем они поступают в общий кровоток.
 - В легких происходят задержка части хиломикронов специальными клетками – гистиоцитами и временное депонирование. При этом жир окисляется с освобождением энергии, которая используется для процессов поддержания структурной организации легких и согревания поступающего в легкие воздуха.
-

Путь экзогенных жиров и ХМ



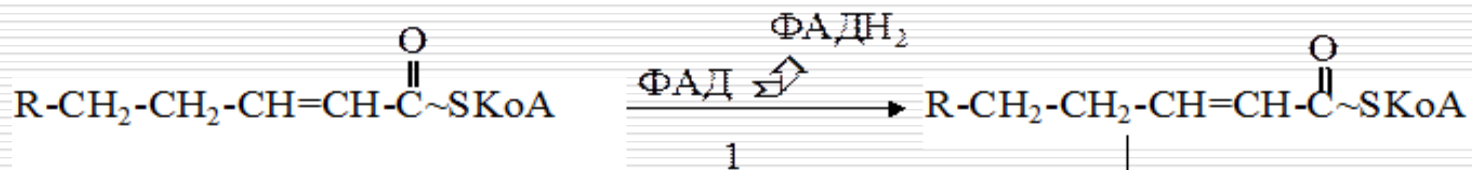
Наиболее важную роль в превращении жиров крови играют печень, жировая ткань, молочные железы и желудочно-кишечный тракт.

- В печени хиломикроны подвергаются гидролизу с образованием жирных кислот. Они окисляются или используются для синтеза новых триглицеридов и
 - фосфолипидов, липопroteинов, а также частично депонируются. В таком виде жир поступает из печени в кровь и далее в жировые депо.
 - В жировой ткани происходит синтез и депонирование триглицеридов и жирных кислот.
 - Перед использованием в органах и тканях организма жир обязательно проходит стадию депонирования в жировых депо.
-

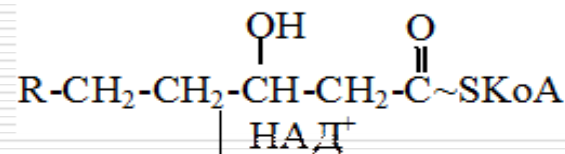
Схема метаболизма ВЖК



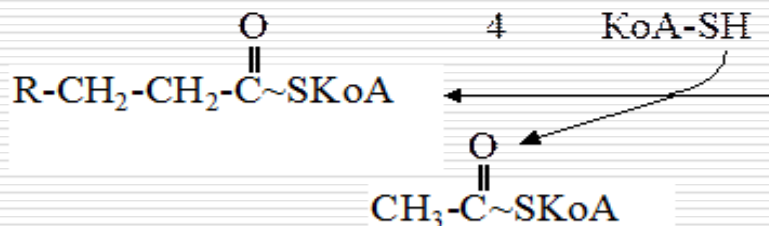
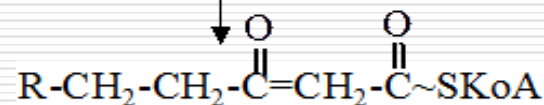
Бета-окисление ВЖК протекает в митохондриальном матриксе только в аэробных условиях, так как тесно связано с функционированием цитратного цикла и цепи переноса электронов.



2 $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$



3 $\xrightarrow{\text{НАД}^+ \rightarrow \text{НАДН}}$



Ферменты

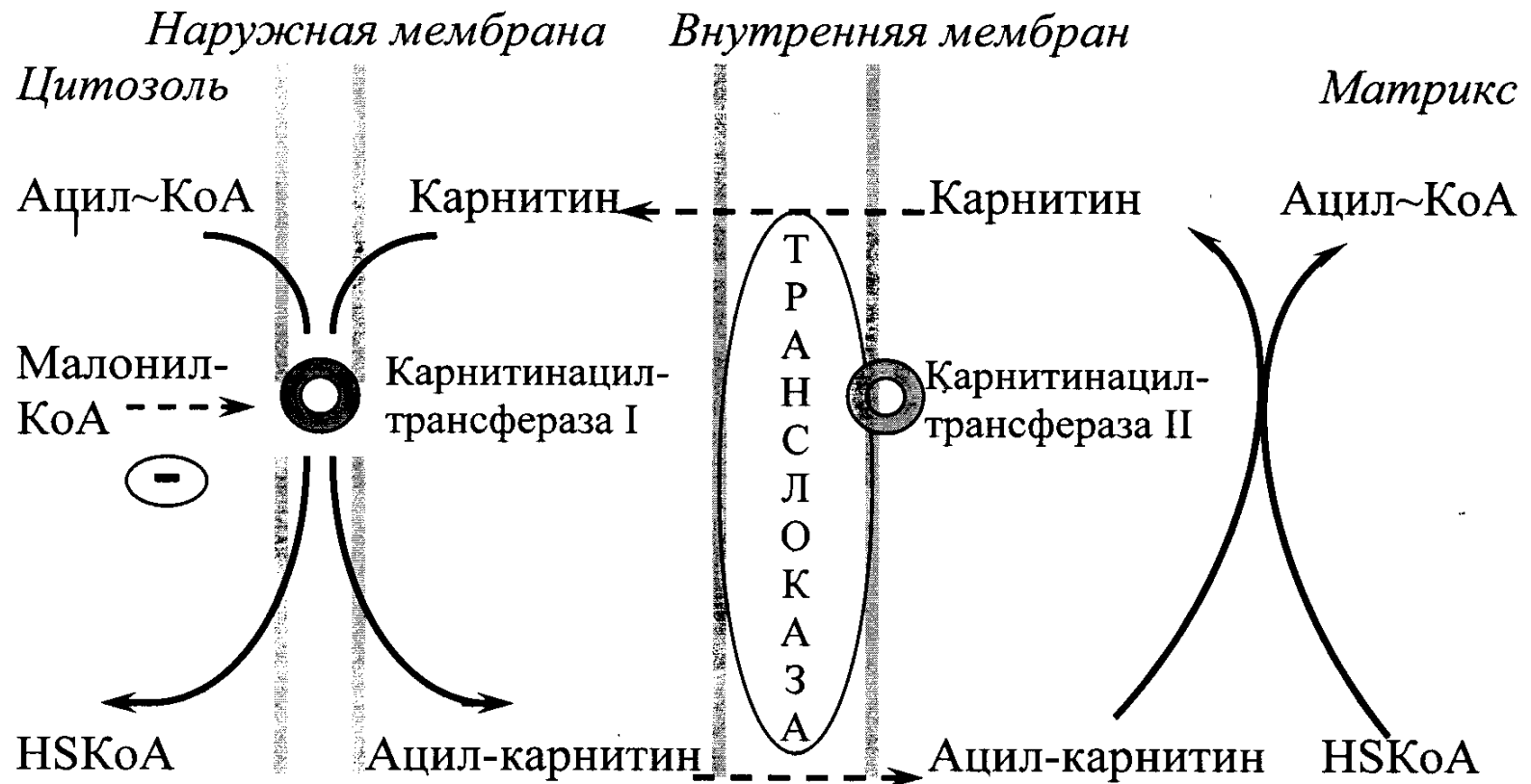
- 1 - ацил-КоА дегидрогеназа
- 2 - еноил-КоА гидратаза
- 3 - β -гидроксиацил-КоА дегидрогеназа
- 4 - тиолаза



Механизм транслокации ВЖК в митохондрию

- ❑ Жирные кислоты с короткой длиной цепи (4–10 С атомов) самостоятельно проходят в митохондрии и там активируются.
 - ❑ Ацил-КоА-синтетаза наружной мембраны митохондрий превращает ВЖК в ацил-КоА. Затем под действием фермента карнитинацилтрансферазы I (КАТ I) ацильный остаток с ацил-КоА переносится на карнитин с образованием ацилкарнитина. Специфическая транслоказа проводит это вещество через внутреннюю мембрану митохондрий. На внутренней по верхности внутренней мембраны митохондрий карнитинацилтрансфераза II (КАТ II) расщепляет ацилкарнитин с помощью митохондриального HS-КоА. Ацил-КоА, освобождающийся в матрикс, участвует в реакциях β -окисления, а свободный карнитин той же транслоказой возвращается на наружную мембрану.
-

транслокация ВЖК в митохондрию



Интенсивность поступления ВЖК в матрикс митохондрий зависит от соотношения количества малонил-КоА/ацил-КоА.

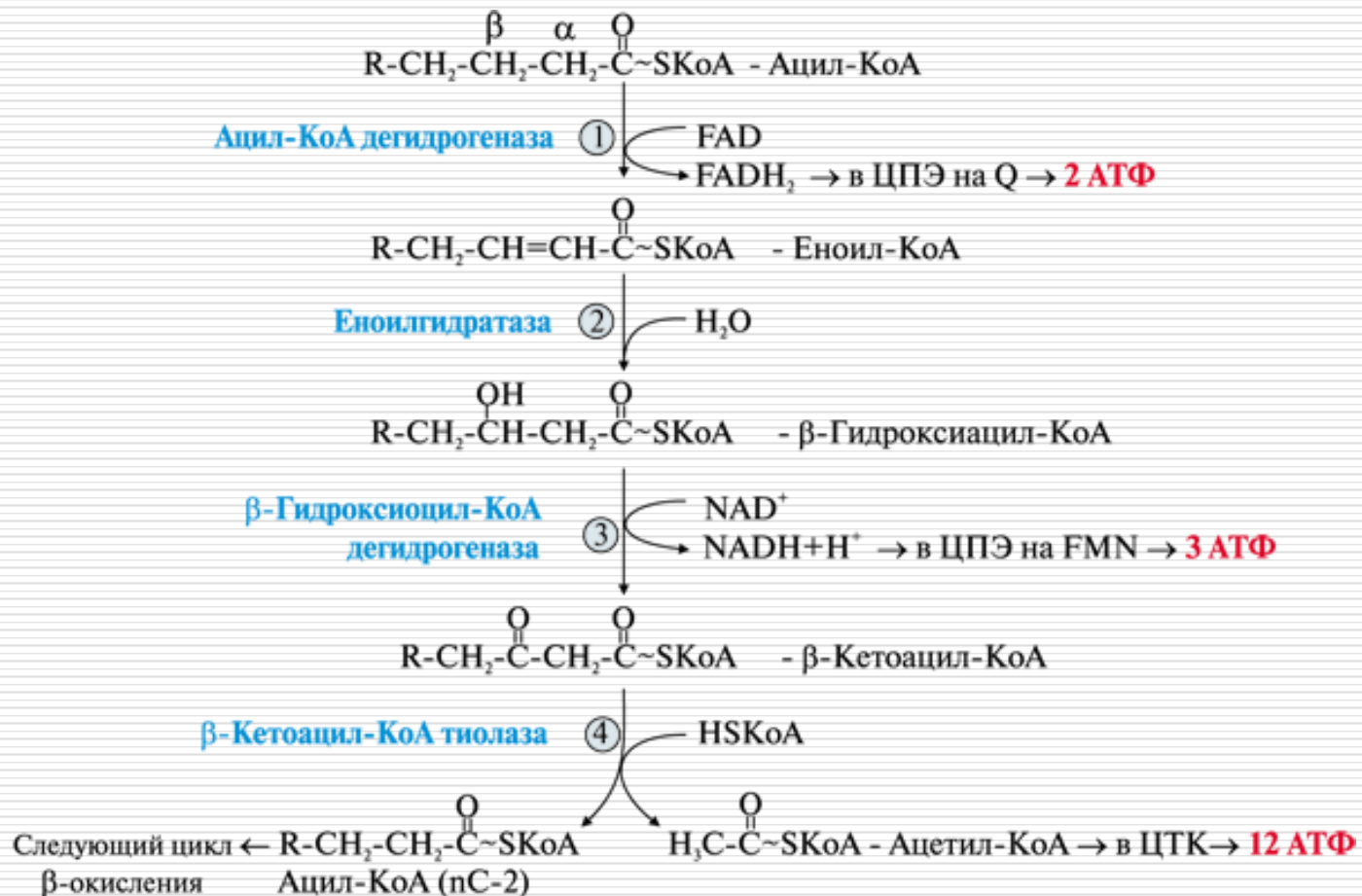
Чем выше в клетке концентрация малонил-КоА, тем ниже скорость переноса ВЖК в матрикс митохондрий, так как малонил-КоА — аллостерический ингибитор КАТ1, а ацил-КоА — его активатор. В матриксе митохондрий ацильный остаток окисляется по β -углеродному атому в циклическом процессе с помощью ферментов.

Каждый цикл включает четыре последовательные реакции, в результате которых жирная кислота укорачивается на два углеродных атома, которые отщепляются в виде ацетил-КоА.

Ацетил-КоА может вступать в цитратный цикл и окисляться до CO_2 и H_2O , а укороченный ацильный остаток будет вовлекаться в следующий цикл β -окисления. В результате β -окисления ВЖК полностью расщепляются до ацетил-КоА, и суммарное уравнение окисления, например, пальмитиновой кислоты (C_{16}) :



Энергетический баланс бета-окисления ВЖК



Образование энергии при бета-окислении ВЖК

Организм здорового человека нормального веса содержит около **15 кг жиров (140 000 ккал)** и только **0,35 кг гликогена (1410 ккал)**.

На калориях своей жировой ткани здоровый человек может прожить не менее 40 суток в условиях полного голода.

- За один цикл β -окисления образуется 1 моль ацетил-КоА, окисление которого в ЦТК обеспечивает синтез 12 моль АТФ. Кроме того, в этом процессе восстанавливаются 1 моль FADH_2 и 1 моль $\text{NADH}^+(\text{H}^+)$, окисление которых в дыхательной цепи дает 2 и 3 моля АТФ соответственно.
 - При окислении пальмитиновой кислоты проходит 7 циклов β -окисления и образуется 8 моль ацетил-КоА, 7 моль FADH_2 и 7 моль $\text{NADH}^+(\text{H}^+)$,. Т.обр., выход АТФ составляет 35 АТФ при β -окислении и 96 АТФ в результате цитратного цикла, что в сумме дает 131 моль АТФ. Поскольку активация ВЖК требует затраты 1 АТФ, которая в ходе реакции распадается на АМФ и $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$, то есть используются две макроэргические связи молекулы, то из 131 следует вычесть 2 моль АТФ.
-

Энергетический баланс бета-окисления ВЖК

столько АТФ
образуется
в результате
каждого цикла
 β -окисления.

затраты АТФ
на активацию молекулы
жирной кислоты

$$\left[5 \cdot \left(\frac{n}{2} - 1 \right) + 12 \cdot \frac{n}{2} \right] - 2$$

количество циклов
 β -окисления.

количество
образовавшихся АТФ
при распаде ацетил-КоА.

При расчете выхода АТФ за счет окисления ненасыщенных ВЖК можно пользоваться формулой для расчета выхода энергии при окислении насыщенных ВЖК, вычитая 2АТФ на каждую двойную связь.

Кетоновые тела –

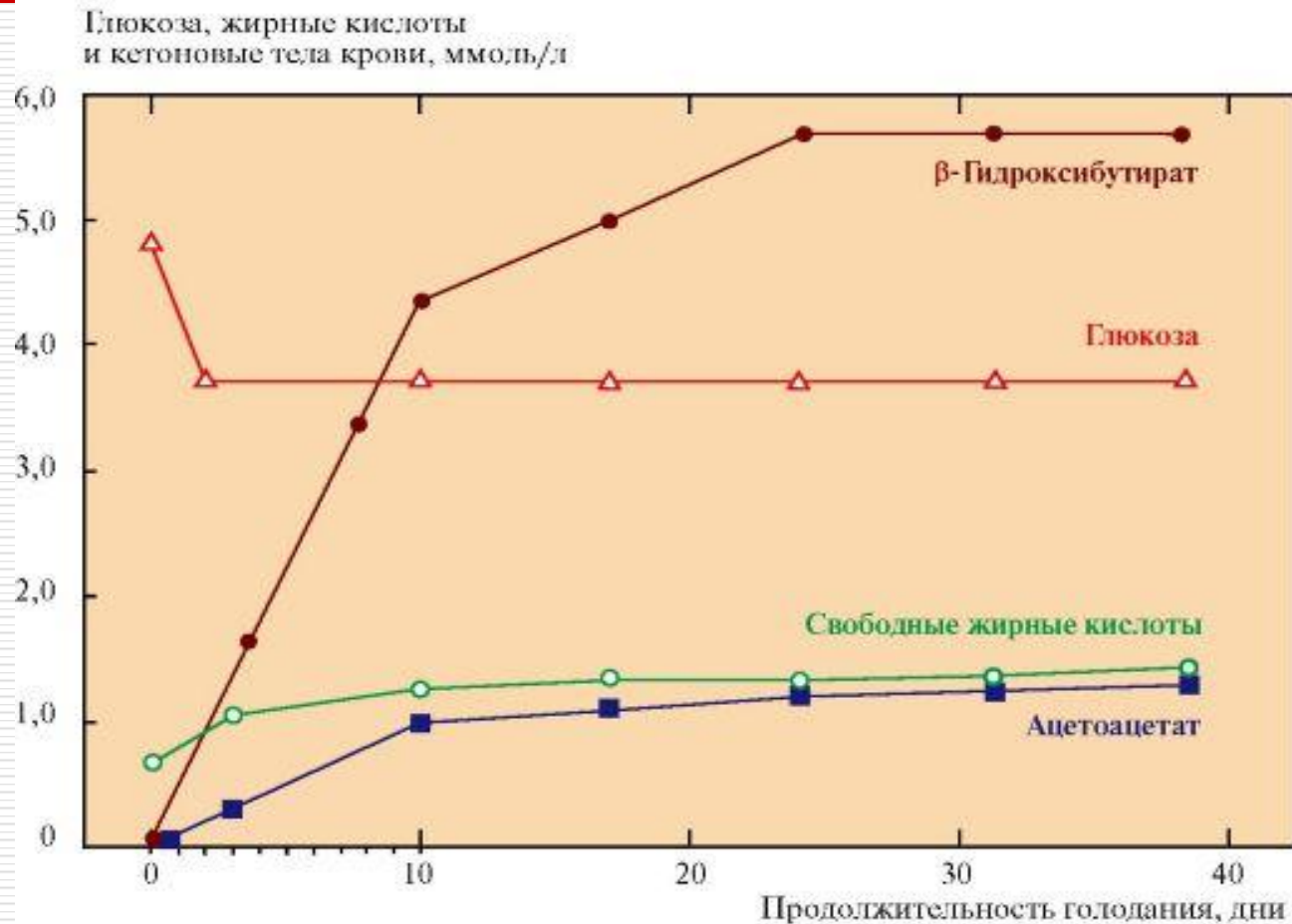
это β -гидроксимасляная кислота или β -гидроксибутират, ацетоуксусная кислота или ацетоацетат, ацетон (только при патологии).

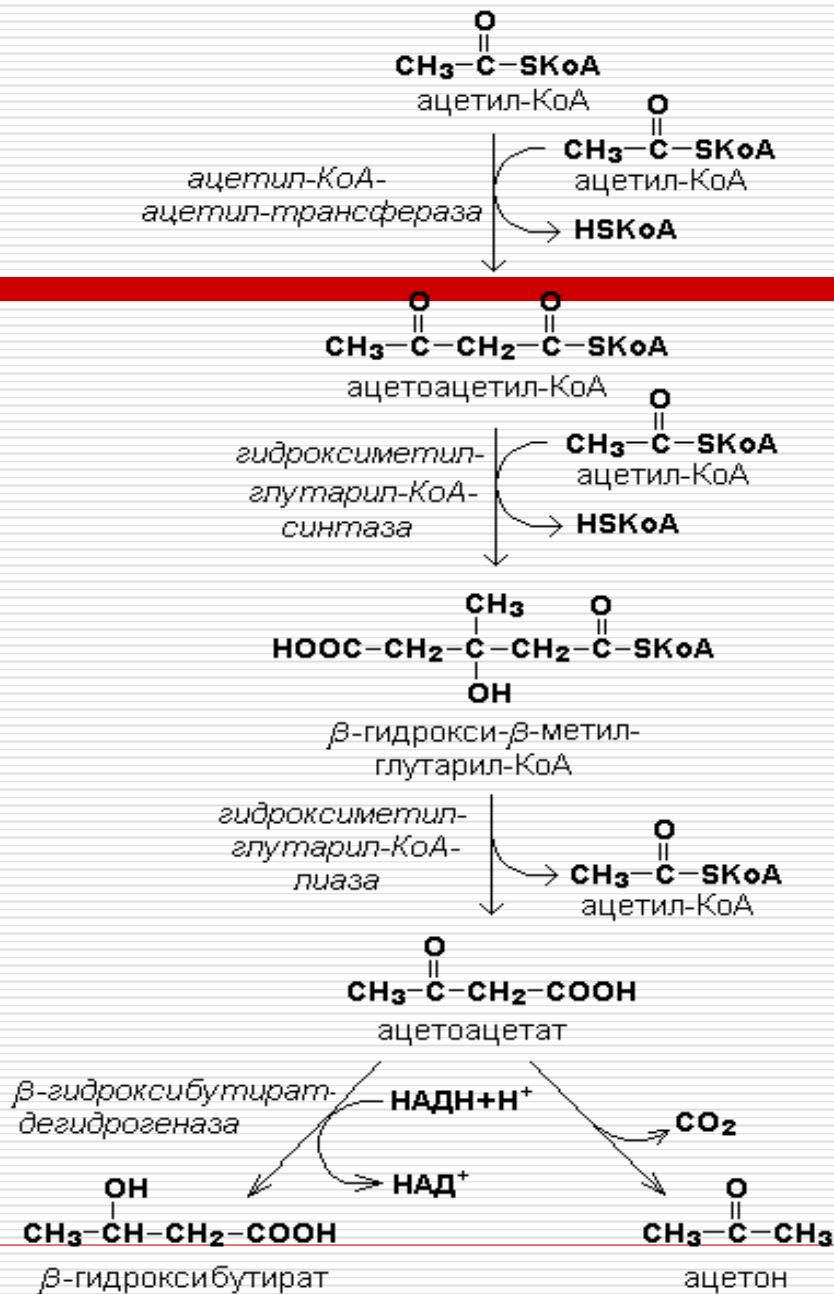
- ❑ Основное кетоновое тело – это β -гидроксибутират.
 - ❑ Только первые два являются источниками энергии и могут окисляться в тканях. Их синтез при голодании направлен на сохранение глюкозы для мозга
 - ❑ Кетоновые тела являются водорастворимыми кислотами, поэтому в отличие от жирных кислот, они могут проходить через гематоэнцефалический барьер и служат, наряду с глюкозой, источником энергии для нервной ткани, особенно после 3-5 дней голодания, когда концентрация кетоновых тел в крови существенно увеличивается
 - ❑ Скелетные мышцы и почки используют кетоновые тела даже при их низкой концентрации в крови.
-

Процесс образования ацетоацетата, β -гидроксибутирата (или кетогенез) идет постоянно

- ☐ Синтез кетоновых тел увеличивается при:
 - ☐ • голодании;
 - ☐ • длительной интенсивной физической нагрузке;
 - ☐ • употреблении пищи, богатой жирами, но с низким содержанием углеводов (диета Аткинса, «кремлевская» диета);
 - ☐ • сахарном диабете.
 - ☐ Образовавшиеся ацетоновые тела поступают из гепатоцитов в кровь и разносятся к клеткам различных органов.
 - ☐ В норме концентрация кетоновых тел в крови невелика и составляет 1-3 мг/дл. или 0,03-0,05 ммоль/л.
 - ☐ Ежесуточное их выделение с мочой не превышает 20 мг.
-

Изменение концентрации глюкозы, жирных кислот и кетоновых тел в плазме крови при голодании





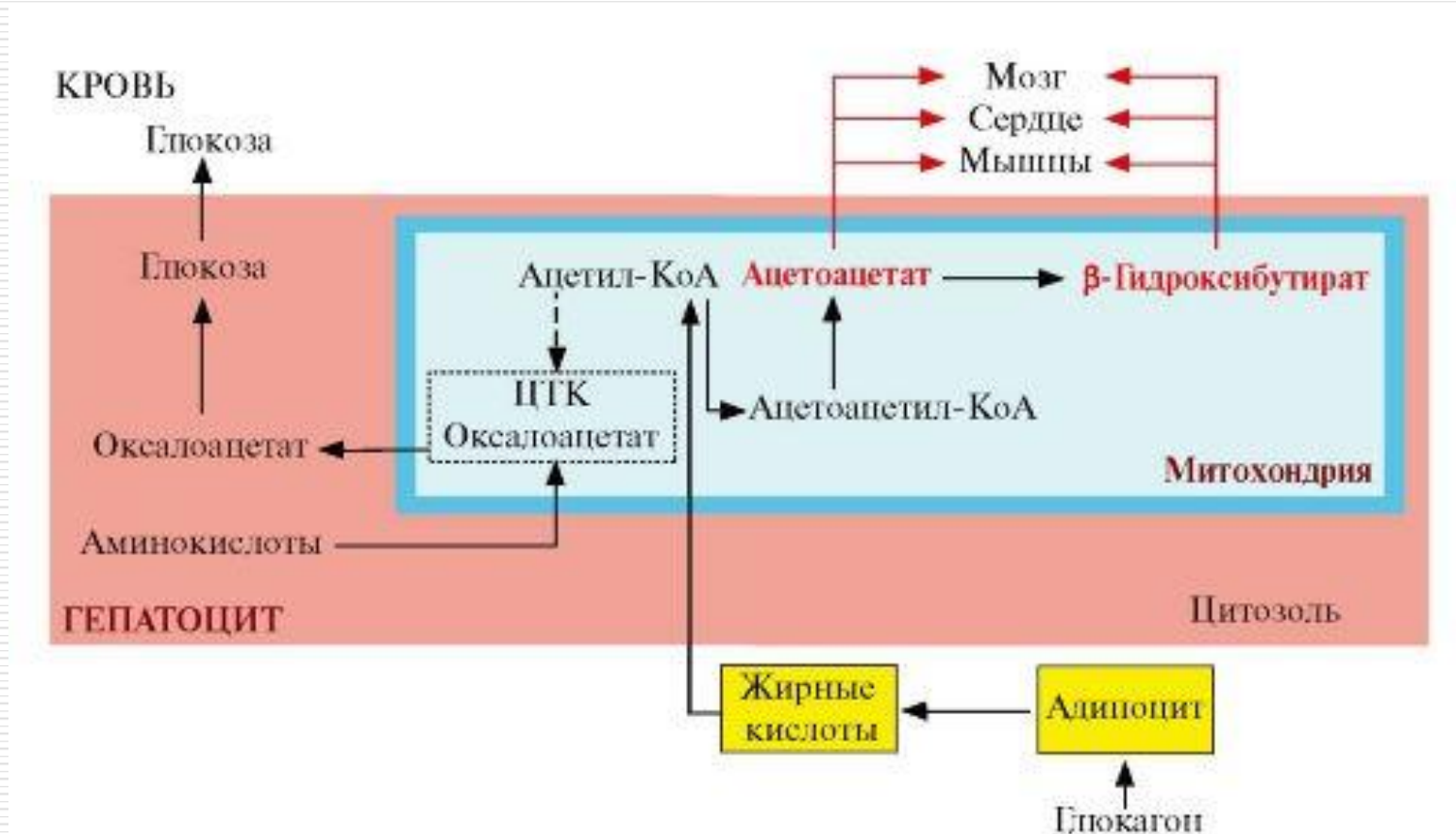
Синтез кетоновых (ацетоновых) тел происходит в митохондриях гепатоцитов и в небольшом количестве - в корковом слое почек.

Исходным субстратом синтеза служит ацетил-KoA, образующийся в результате β-окисления жирных кислот. Процесс образования ацетоацетата, β-гидроксибутирата (или кетогенез) идет постоянно и ацетоновые тела присутствуют в крови в концентрации до 30 мг/л.

При голодании гормон глюкагон (или адреналин при физической работе) через аденилатциклазную систему в жировой ткани активирует распад жира

- ☐ Жирные кислоты выделяются в кровь и транспортируются в комплексе с альбуминами в печень.
 - ☐ В печени увеличивается скорость β -окисления и образуется большое количество ацетил-КоА.
 - ☐ Скорость реакций цикла Кребса в этих условиях снижена в результате ингибирования регуляторных ферментов цитратного цикла аллостерическими ингибиторами АТФ и NADH, концентрация которых повышена в результате активного β -окисления.
 - ☐ Кроме того, при высокой концентрации NADH оксалоацетат восстанавливается до малата и в такой форме переносится в цитозоль, где реакция идет в обратном направлении. Оксалоацетат становится субстратом для глюконеогенеза и менее доступен для взаимодействия с ацетил-КоА. В результате в митохондриях накапливается ацетил-КоА, который используется для синтеза кетоновых тел
-

Активация синтеза кетоновых тел при голодании



Пунктирная линия - скорость метаболических путей снижена, сплошная линия - повышена.

Синтез кетоновых тел

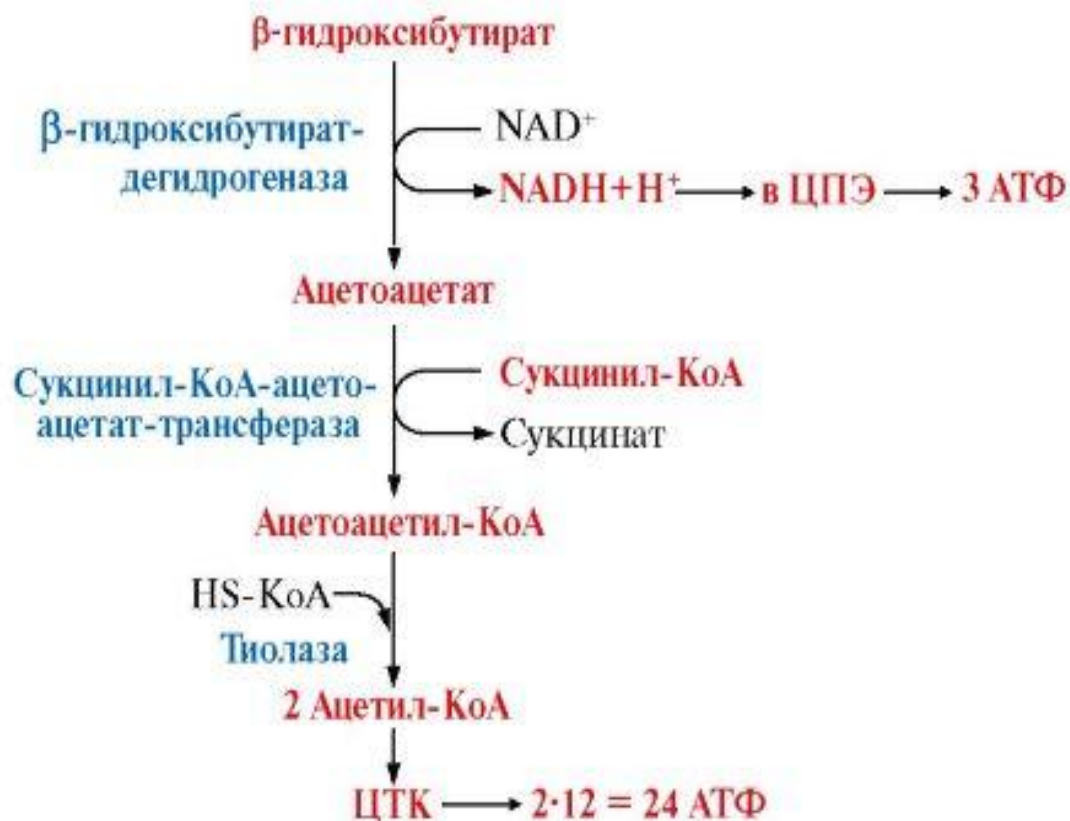
Регуляция синтеза кетоновых тел осуществляется через фермент ГМГ-КоА-синтазу

- ❑ Кетогенез включает стадию образования гидроксиметилглутарил-КоА (HMG-CoA), являющегося общим предшественником кетоновых тел и холестерина, но катализ образования HMG-CoA, используемого для биосинтеза холестерина и кетоновых тел, осуществляют разные изоэнзимы - цитозольная и митохондриальная HMG-КоА-синтазы (HMGCS1 и 2) соответственно. Контролирующая кетогенез HMGCS2 быстро регулируется режимом питания и гормонами на транскрипционном уровне
 - ❑ Физиологическое значение установленной регуляции экспрессии митохондриальной HMG-КоА-синтазы заключается в снятии избытка жирных кислот, возникающего при приеме жирной пищи, а также в условиях усиленного липолиза, вызванного голоданием, интенсивной работой, стрессом
-

Физиологическая роль ацетоновых тел

- ❑ Ацетоновые тела в норме достаточно хорошо утилизируются клетками периферических тканей, в особенности это касается скелетных мышц и миокарда, которые значительную часть нужной им энергии получают за счет окисления ацетоновых тел. Лишь клетки центральной нервной системы в обычных условиях практически не утилизируют ацетоновые тела, однако при голодании даже головной мозг от 1/2 до 3/4 своей потребности в энергии может удовлетворять за счет окисления ацетоновых тел.
 - ❑ Для синтеза ацетоновых тел используется ацетил-КоА, образовавшийся из ВЖК в гепатоцитах путем бета-окисления.
-

Схема окисления кетоновых тел



При окислении кетоновые тела активируются путем превращения ацетоацетата в ацетоацетил-КоА.

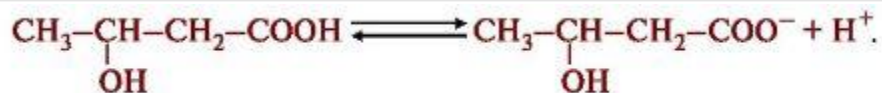
- ❑ Донором КоА является сукцинил-КоА.
 - ❑ В результате окисления β -гидроксибутирата образуется 2 ацетил~КоА, которые далее окисляются в ЦТК.
 - ❑ Таким образом при окислении β -гидроксибутирата образуется 27 молекул АТФ, но для активации ацетоацетата используется энергия одной макроэргической связи сукцинил-КоА, поэтому теоретический выход АТФ составляет 26 молекул АТФ
-

Патогенетическая роль ацетоновых тел

- ❑ Ацетоновые тела, накапливаясь в крови и в тканях, оказывают ингибирующее действие на липолиз, в особенности это касается расщепления триглицеридов в липоцитах.
 - ❑ Биологическая роль этого регуляторного механизма становится понятной, если принять во внимание, что ацетоацетат и гидроксибутират представляют собой достаточно сильные органические кислоты, в связи с чем их избыточное накопление в крови приводит к развитию ацидоза.
 - ❑ Снижение уровня липолиза в клетках жировой ткани приводит к уменьшению притока высших жирных кислот в гепатоциты и к снижению скорости образования ацетоновых тел, следовательно, и к снижению их содержания в крови.
-

Повышение концентрации кетоновых тел в крови называют **кетонемией**

- При длительном голодании и особенно при сахарном диабете в крови существенно возрастает концентрация кетоновых тел и организм не успевает их утилизировать.
- При накоплении кетоновых тел развивается
- **кетонацидоз**, так как ацетоацетат и
- β -гидроксibuтират - это легко диссоциирующие кислоты

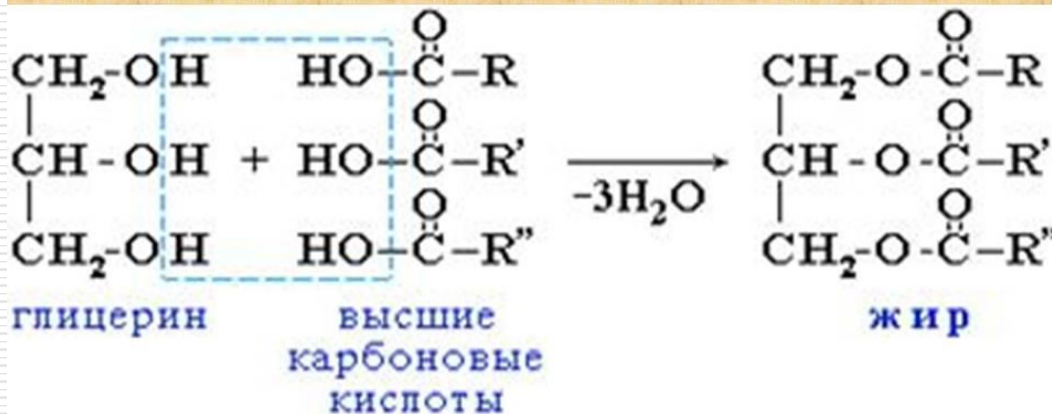


- Кетонацидоз является опасным осложнением сахарного диабета.
- При высоких концентрациях кетоновых тел в крови ацетоацетат неферментативно декарбоксилируется, превращаясь в третье кетоновое тело - **ацетон**. Ацетон не утилизируется как источник энергии и выводится из организма.

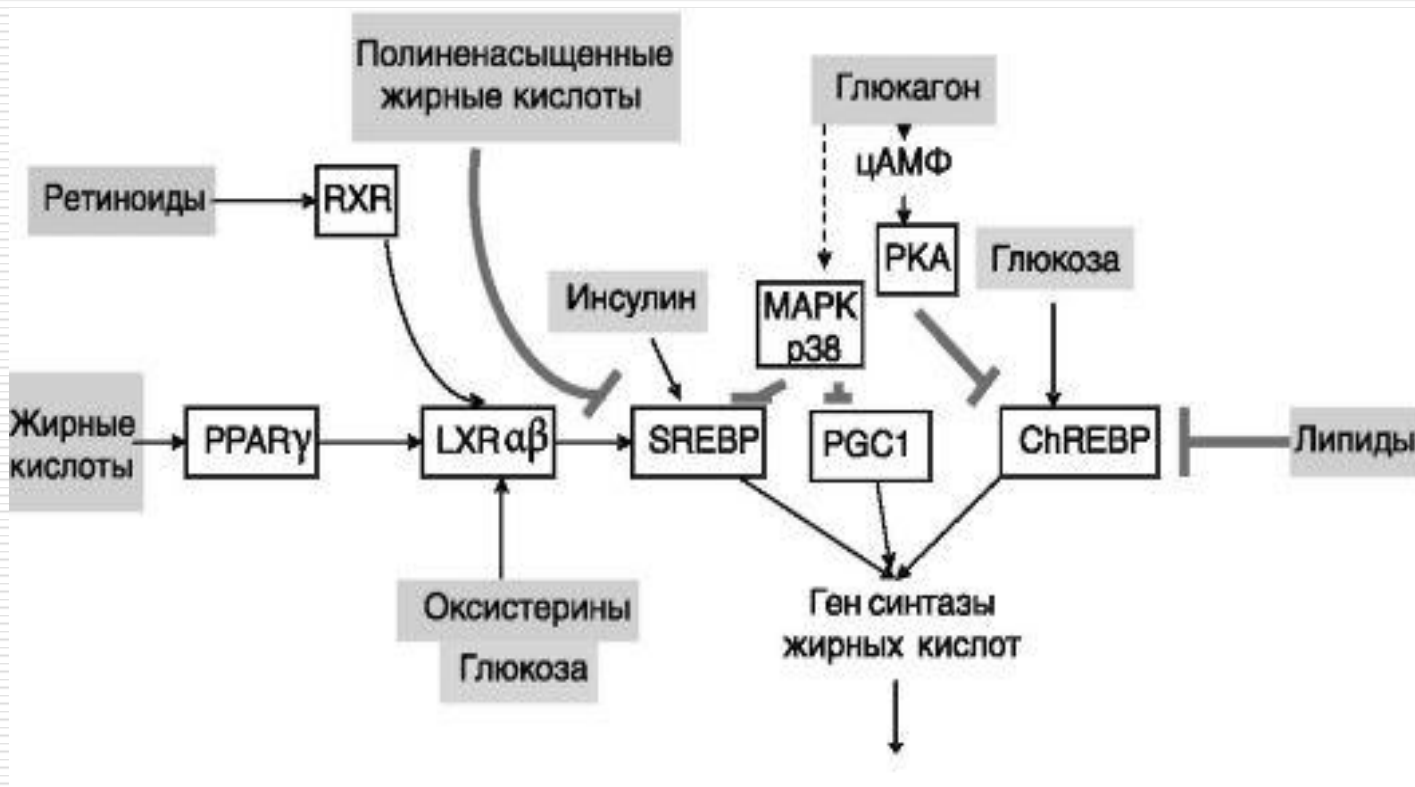
Наиболее мощными индукторами липосинтеза служат углеводы пищи и инсулин, действующие синергично.

Регуляция осуществляется преимущественно на уровне транскрипции ферментов синтеза липидов и в некоторых случаях на уровне стабилизации их мРНК

Синтез жиров



Регуляция экспрессии синтазы жирных кислот



Биосинтез жирных кислот наиболее активно происходит в цитозоле клеток печени, кишечника, жировой ткани в состоянии покоя или после еды

□ **Условно можно выделить 4 этапа биосинтеза ВЖК:**

1. *Образование ацетил-SКоА* из глюкозы, других моносахаров, кетогенных аминокислот, ацетил-КоА, образовавшийся из ВЖК в гепатоцитах путем бета-окисления.

2. *Перенос ацетил-SКоА* из митохондрий в цитозоль:

* может быть в комплексе с карнитином, подобно тому как переносятся внутрь митохондрии высшие жирные кислоты, но здесь транспорт идет в другом направлении,

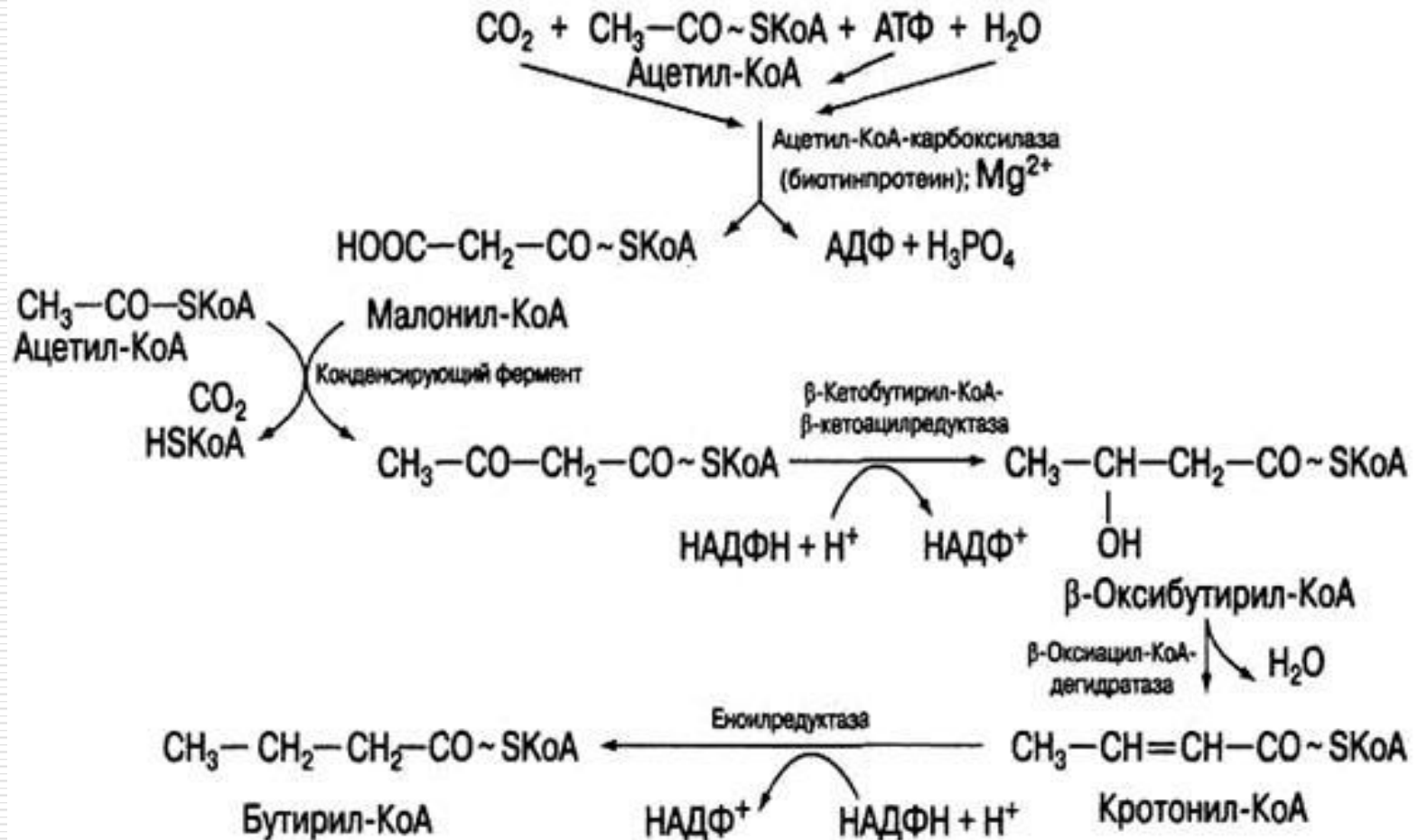
* обычно в составе лимонной кислоты, образующейся в первой реакции ЦТК.

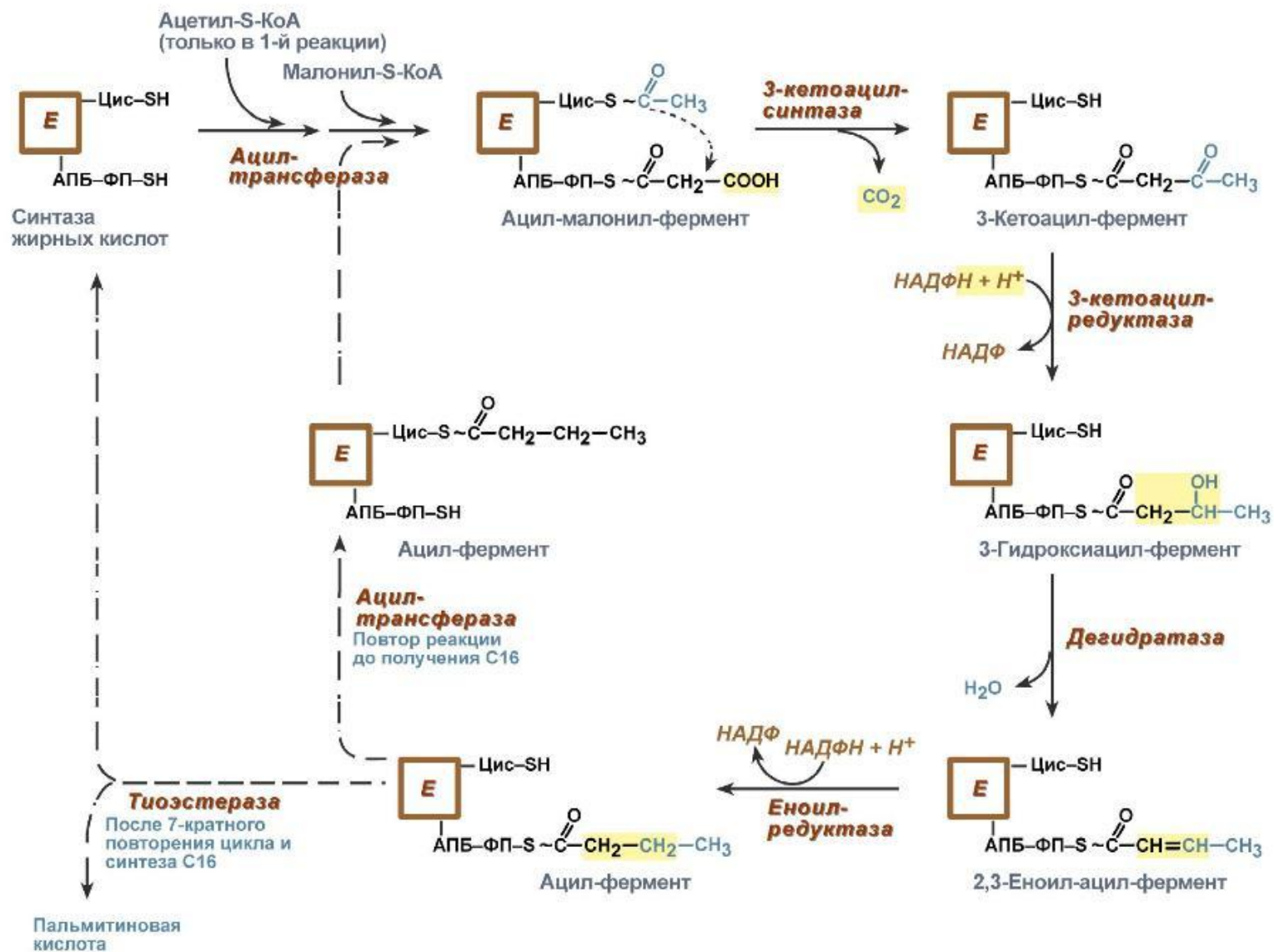
3. *Образование малонил-SКоА* из ацетил-SКоА.

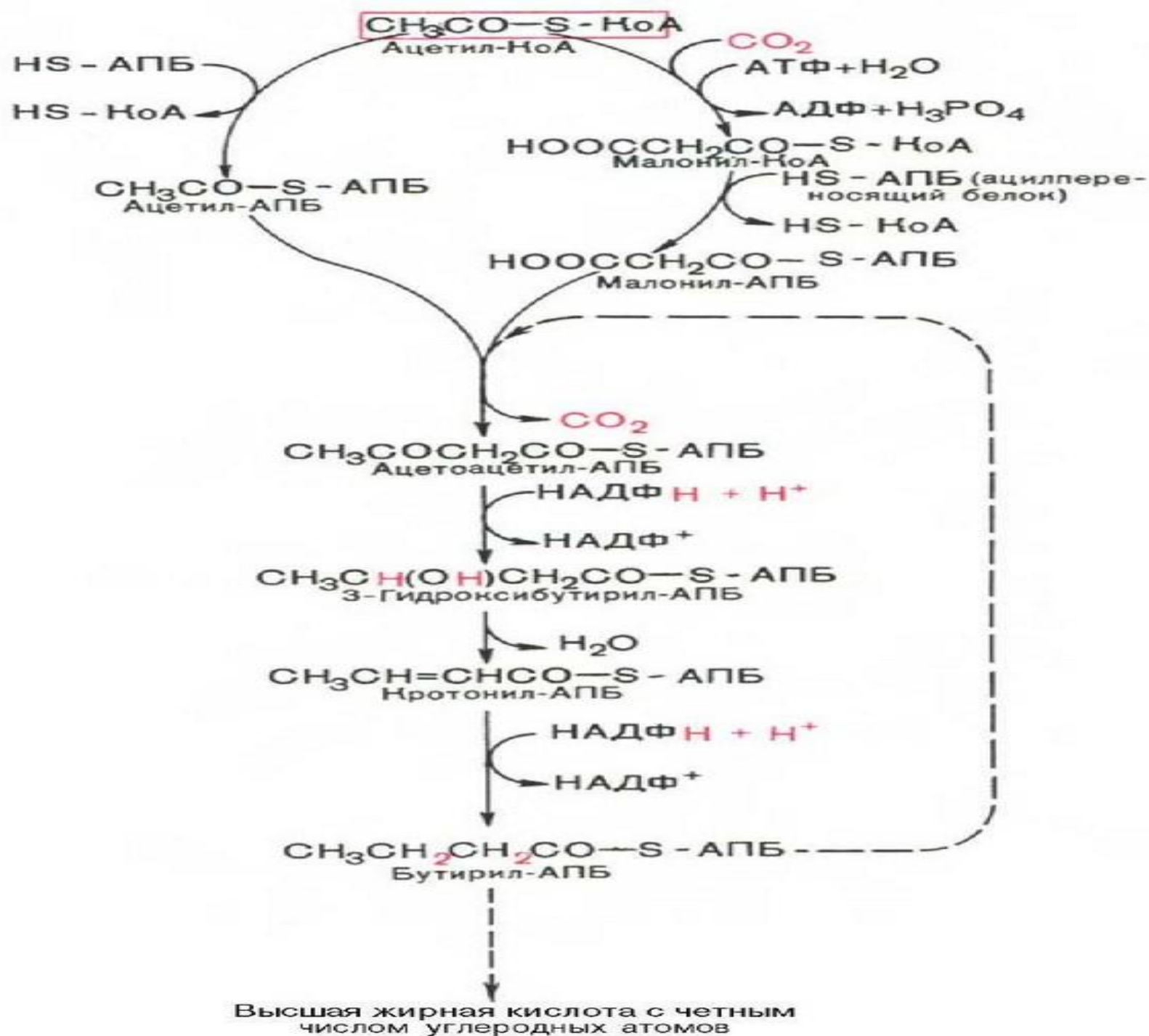
Карбоксилирование ацетил-SКоА катализируется ацетил-SКоА-карбоксилазой, мультферментным комплексом из трех ферментов.

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

Синтез ВЖК





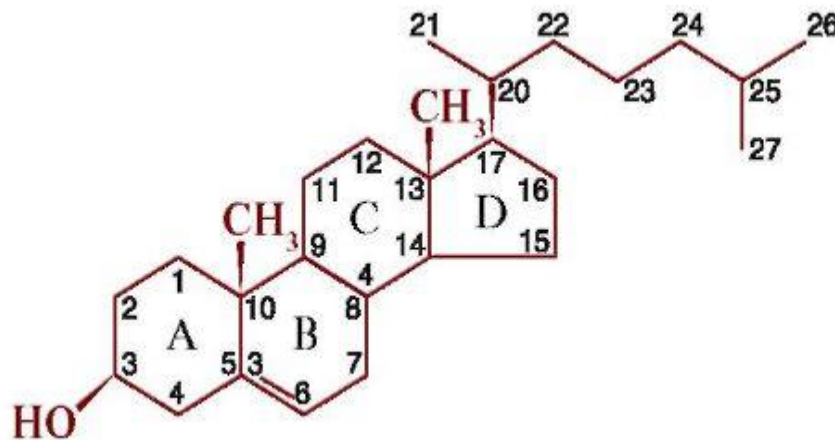


Образующиеся жирные кислоты в активированной форме (ацил- CoA) взаимодействуют с α -глицерофосфатом с образованием триглицеридов и фосфолипидов

- ❑ Синтезированная пальмитиновая кислота поступает в эндоплазматический ретикулум или в митохондрии. С участием малонил-S-CoA и НАДФН цепь удлиняется до C18 или C20. Удлиняться могут и ненасыщенные жирные кислоты (олеиновая, линолевая, линоленовая) с образованием производных эйкозановой кислоты (C20). 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.
 - ❑ Полиненасыщенные ж к-ты (линолевая, арахидоновая, линоленовая) должны поступать с пищей.
-

Холестерол - основной стероид организма человека - имеет сложную циклическую структуру

- Гидроксильная группа в положении 3 позволяет ему образовывать эфиры с жирными кислотами.



□ Основные функции холестерина:

- компонент мембран, влияющий на вязкость гидрофобного слоя;
- компонент монослоя липидов на поверхности липопротеинов (вместе с фосфолипидами);
- предшественник желчных кислот, стероидных гормонов, витамина D₃.

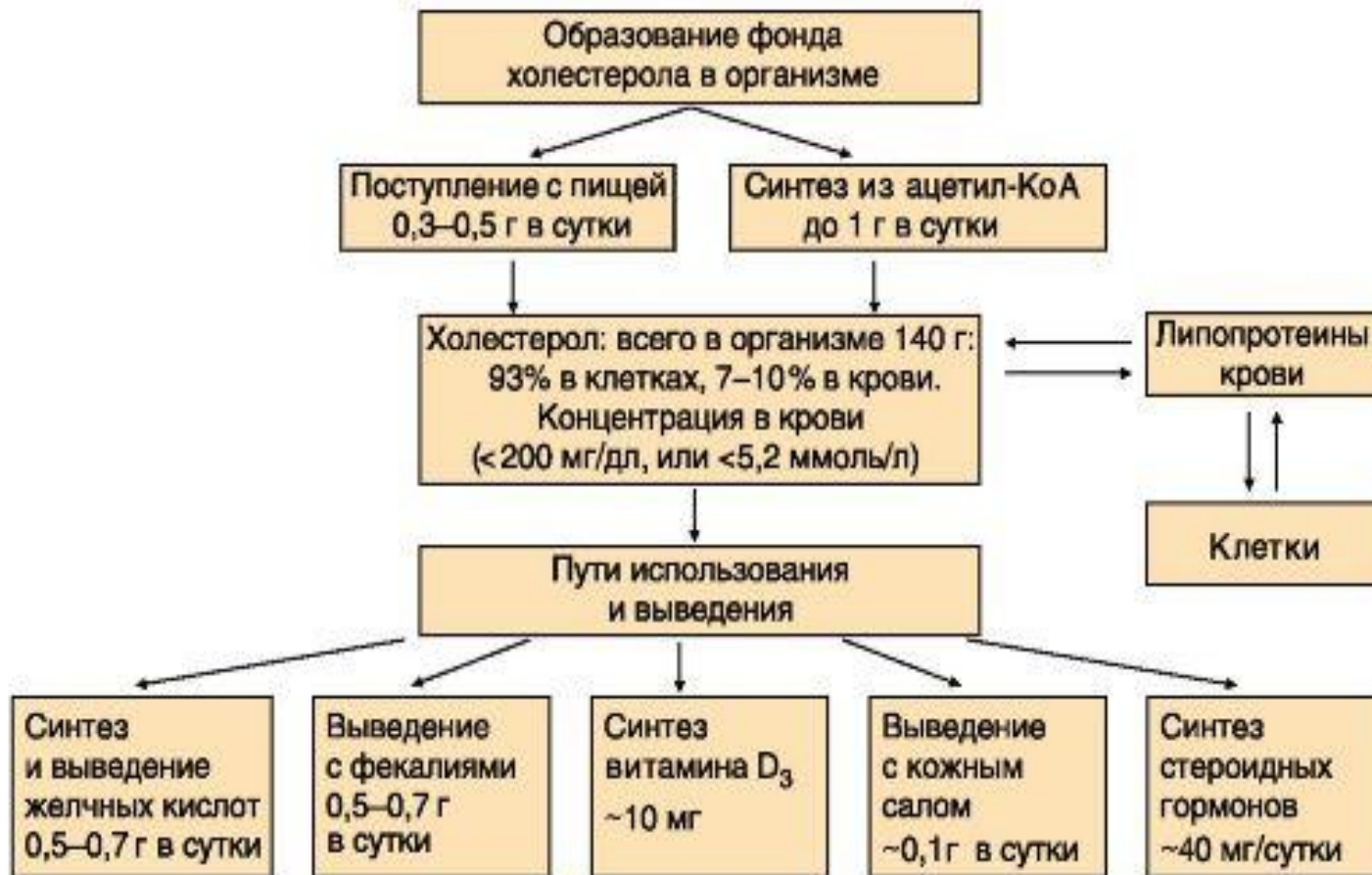
Концентрация холестерина в крови у взрослых здоровых людей не должна превышать 200 мг/дл, или 5,2 ммоль/л, у детей первого года жизни $\sim 50 \pm 10$ мг/дл.

☐ В суточном количестве пищи современного человека содержится около 1 г холестерина, однако всасывается в составе смешанных мицелл приблизительно 0,5 г.

☐ Количество синтезированного в организме холестерина колеблется от 0,5 до 1,0 г

Холестерол - это стероид животного происхождения, поэтому он поступает с животной пищей, особенно много его в мясе, печени, мозге, яичных желтках, сыре. Стероиды растительного происхождения в кишечнике практически не всасываются и удаляются через кишечник.

Фонд холестерина в организме и пути его использования и выведения

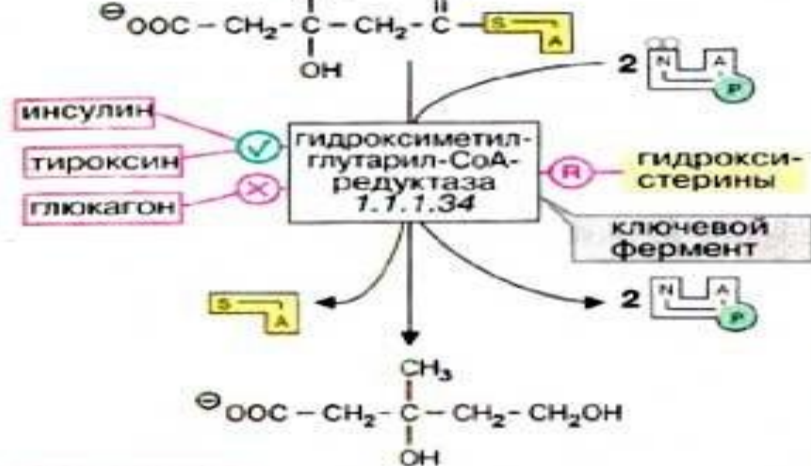


БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛА

- Синтез холестерина может происходить в большинстве типов клеток, однако основное его количество синтезируется в печени (~ 75 -80%),
 - тонкой кишке (~15%),
 - коже и железах, продуцирующих стероидные гормоны - коре надпочечников и половых железах.
 - Печень является главным органом, поставляющим холестерин в другие ткани.
 - Исходным субстратом для синтеза холестерина является ацетил-КоА. Синтез холестерина происходит в абсорбтивный период, когда в печени активируется гликолиз, который является главным источником ацетил-КоА для синтеза холестерина.
 - Реакции синтеза холестерина происходят в цитозоле и эндоплазматическом ретикулуме.
-

Синтез холестерина из ацетил-КоА является одним из самых длинных метаболических путей в организме, в котором участвует около 30 ферментов

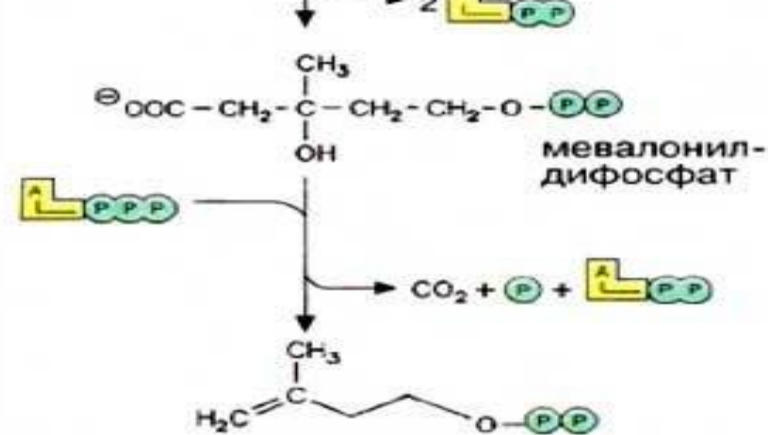
- Для синтеза необходим ацетил-КоА и NADPH, образующийся в основном в реакциях пентозофосфатного пути катаболизма глюкозы.
 - Все 27 атомов углерода холестерина происходят из ацетил-КоА.
 - Процесс синтеза холестерина условно разделяют на три этапа.
 - I этап - реакции от ацетил-КоА до мевалоновой кислоты
 - II этап - образование сквалена из шести молекул мевалоната.
 - III этап - сквален превращается в холестерол.
 - Регуляторной реакцией синтеза холестерина является превращение ГМГКоА в мевалонат. Эту реакцию катализирует ГМГ-КоА-редуктаза
-



мевалонат

1

2

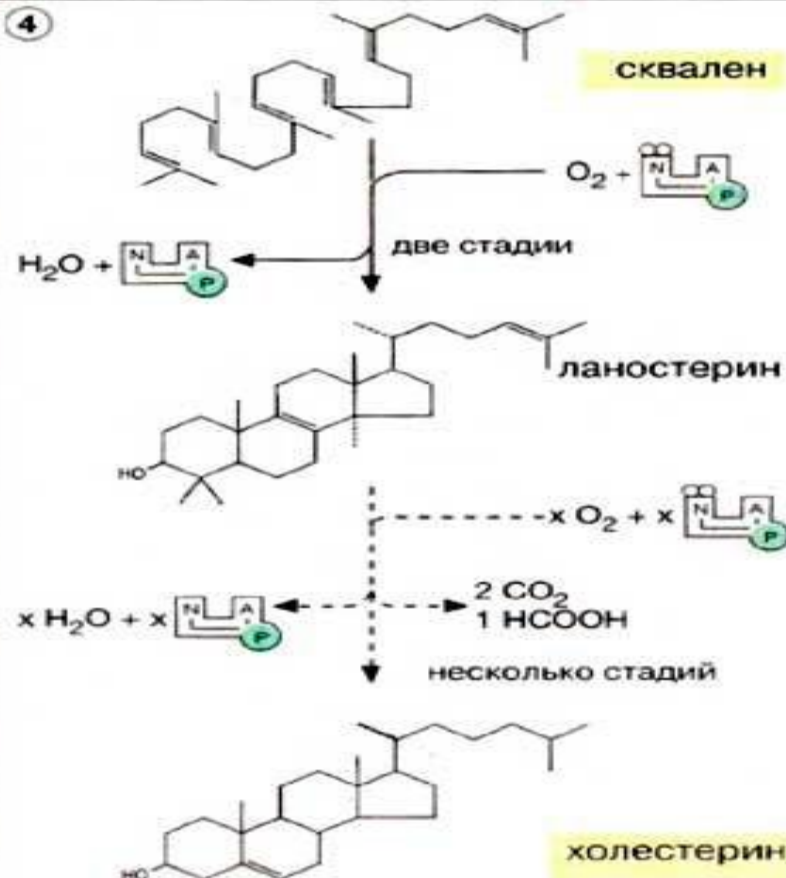
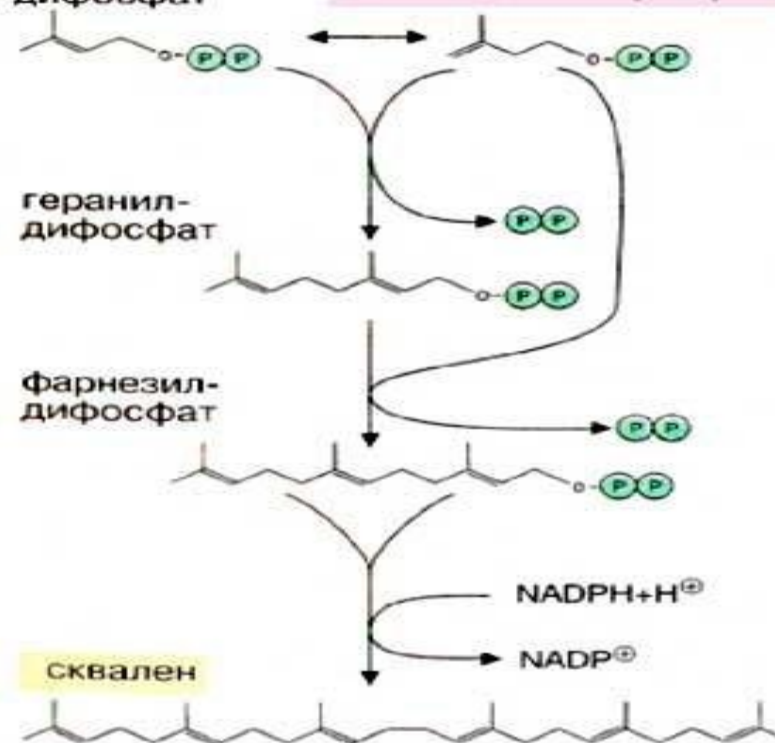


изопентенилдифосфат

3

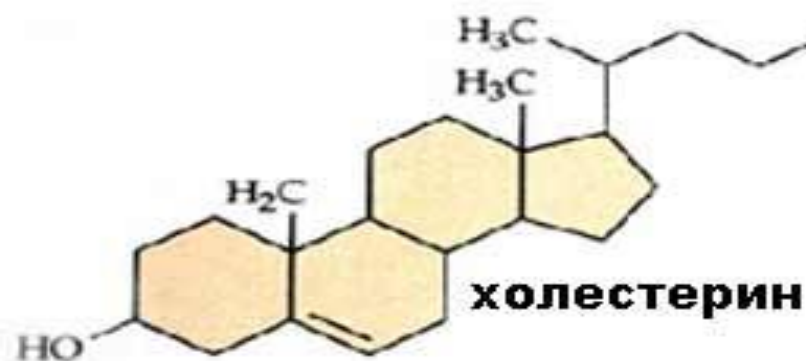
4

диметилаллил-
 дифосфат ↔ изопентенилдифосфат



А. Биосинтез холестерина





**Близкие родственники:
холестерин, гормоны и витамин D**

ТИПЫ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ. БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

- Отклонение содержания липопротеинов в крови от нормы называют **дислиппротеинемиями**.
 - Снижение содержания каких-либо липопротеинов в крови называется **гиполиппротеинемиями** и наблюдаются они довольно редко.
Пример гиполиппротеинемий - болезнь Танжера, которая является следствием генетического дефекта белка ABC1, переносящего холестерол из мембран клеток на ЛПВП. Проявление заболевания: низкое (1-5% нормы) содержание в крови ЛПВП, содержание ЛПНП также снижено.
У таких больных холестерол накапливается в печени, селезенке, костном мозге, шванновских клетках, что вызывает гепато- и спленомегалию, нейропатию; концентрация холестерола в крови снижена.
 - Повышение содержания липопротеинов в плазме крови называют **гиперлиппротеинемиями**.
Существует несколько типов классификаций гиперлиппротеинемий. Один из примеров таких заболеваний - семейная гиперхиломикронемия (накопление ТАГ и хиломикронов в крови) (гиперлиппротеинемия I типа).
-

Гиперлипопротеинемии

Тип и название дислипопроteinемии	Генетический дефект	Изменения липидного обмена
Тип I (наследственная гиперхиломикронемия)	Дефект структуры ЛП-липазы. Дефект структуры апо СII	↑ в крови ХМ и ЛПОНП, нет риска атеросклероза
Тип II (семейная гиперхолестеролемиа)	Дефект рецепторов ЛПНП или мутация гена апоВ-100	↑ концентрации ЛПНП, гиперхолестеролемиа, ранний атеросклероз, ксантоматоз
Тип III (семейная комбинированная гиперлипидемия, нарушение удаления остаточных липопротеинов из крови)	Дефект в структуре апоЕ, синтез изоформы апоЕ ₂ , которая не взаимодействует с рецепторами	↑ концентрации остаточных ХМ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП. Гиперхолестеролемиа, гипертриацилглицеролемиа, ранний атеросклероз, ксантоматоз
Типы IV и V (семейная гипертриацилглицеролемиа)	Генетически гетерогенная группа заболеваний. Избыточная продукция ЛПОНП как результат гиперинсулинемии	↑ концентрации ЛПОНП, ЛПНП, гипертриацилглицеролемиа, умеренная гиперхолестеролемиа. Атеросклероз, снижение толерантности к глюкозе, ксантоматоз

. Наиболее распространенными нарушениями обмена липопротеинов являются заболевания, связанные с повышением холестерина в крови - гиперхолестеремией

Самым частым заболеванием такого типа является семейная гиперхолестеремия (тип II), причиной которой являются различные мутации в гене белка - рецептора ЛПНП.

Гетерозиготы с этой патологией встречаются с частотой 1:500 человек.

Этот ген имеет очень сложную структуру, включает большое количество интронов и экзонов, и для него описано более 300 типов различных мутаций. Они в большей или меньшей степени повреждают структуру рецептора, нарушают его способность к эндоцитозу после взаимодействия с ЛПНП. Это приводит к развитию гиперхолестеремии и раннему атеросклерозу.

Холестерин попадает в печень двумя путями: за счет опосредованного рецепторами эндоцитоза липопротеинов (рецепторами хиломикронов, ЛНП-Рц и ЛВП-Рц - рецепторами-мусорщиками SR-B1) и синтеза *de novo* из ацетил-СоА.

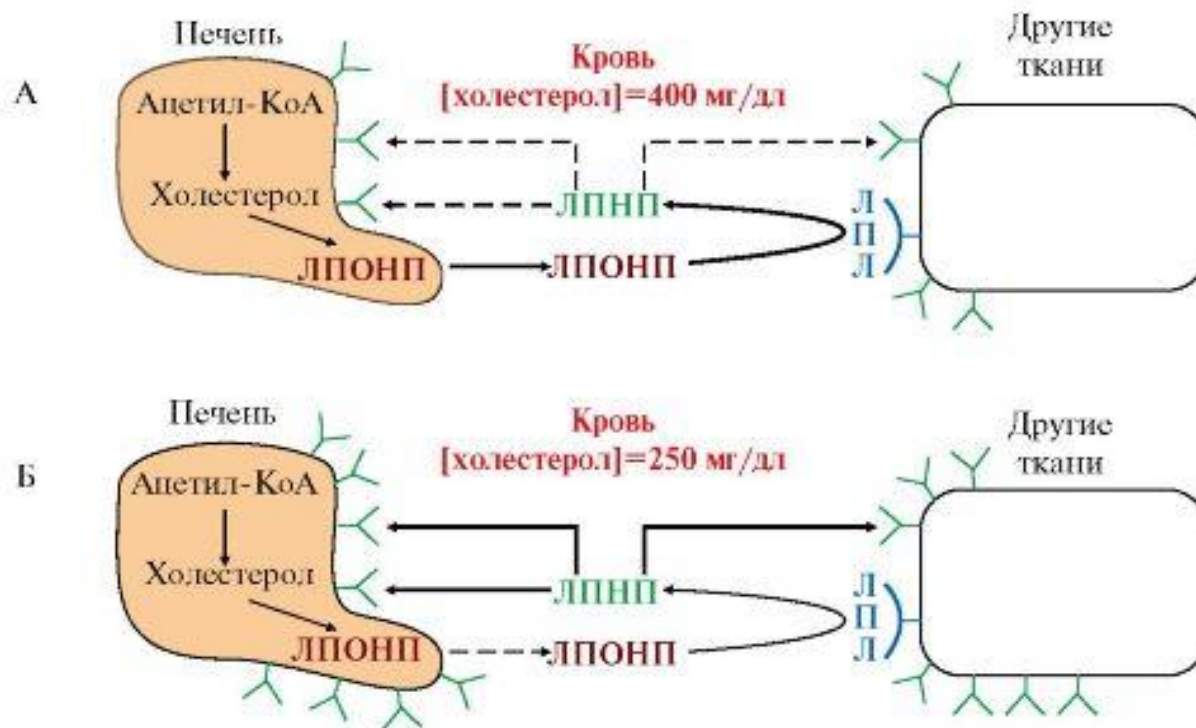


Рис. 8.39. Влияние ловастати́на на количество рецепторов ЛПНП и концентрацию холестерина в крови

А — до начала лечения; Б — через 60 дней после начала лечения.

-----► активность низкая; —► активность высокая;

ЛПЛ — липопротеинлипаза



Для выяснения степени предрасположенности пациентов к развитию атеросклероза рассчитывают коэффициент атерогенности в крови, взятой натощак:

$$\frac{X_{\text{общ}} - X_{\text{ЛПВП}}}{X_{\text{ЛПВП}}}, \text{ что приблизительно соответствует соотношению: } \frac{X_{\text{ЛПНП}}}{X_{\text{ЛПВП}}},$$

где $X_{\text{общ}}$ — холестерол общий;
 $X_{\text{ЛПВП}}$ — холестерол ЛПВП.

В норме это соотношение должно быть <3,5.
Чем выше его значение, тем выше риск развития атеросклероза.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!



Д.М. НИКУЛИНА