

КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА СПЕЦИАЛЬНЫХ ЕСТЕСТВЕННО-НАУЧНЫХ ДИСЦИПЛИН

Э.М. КУЧУК

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

(Обмен липидов)

ЧАСТЬ III

Учебное пособие

Бишкек 2000

УДК 577.1

К88

Э.М. Кучук

Обмен веществ в организме. (Обмен липидов). Часть III. Учебное пособие /Кыргызско-Российский Славянский университет. - Бишкек, 2000. - 68 с.

Изложены две темы лабораторно-практических и семинарских занятий, где рассматривается строение и функции липидов в организме, регуляция нарушения липидного обмена, роль перекисного окисления липидов в функционировании клетки, антиоксидантные механизмы защиты клетки, образование эйкозаноидов, их роль в регуляции активности клеточных структур.

Предназначено для студентов, изучающих биохимию.

Рецензенты: докт. биол. наук, проф. В.Н.Кобзарь,
докт. мед. наук, проф. А.И.Романенко

Печатается по решению кафедры естественно-научных дисциплин
и РИСО КРСУ

© КРСУ, Бишкек, 2000 г.

РАЗДЕЛ: ОБМЕН И ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ

ТЕМА: ХИМИЯ И ОБМЕН ЛИПИДОВ

Целевые задачи:

1. Классификация липидов. Характеристика классов.
2. Строение, свойства и биологические функции липидов тканей человека.
3. Переваривание и всасывание липидов пищи.
4. Липопротеины плазмы крови. Их состав и роль в организме. Липопротеин липаза крови.
5. Промежуточный обмен липидов:
 - а) внутриклеточный липолиз;
 - б) β -окисление жирных кислот;
 - в) метаболизм кетоновых тел.
6. Функции и пути превращения полиеновых жирных кислот в организме человека:
 - а) пероксидное окисление непредельных жирных кислот;
 - б) превращение полиеновых жирных кислот в эндопероксиды - простагландины, тромбоксаны, простациклины, лейкотриены.

Литература

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия, 1990. - С. 276-300.
2. Николаев А.Я. Биологическая химия, 1989. - С. 270-289.
3. Ленинджер Л. Основы биохимии, 1985. - С. 325-368.
4. Строев Е.А. Биологическая химия, 1986. - С. 84-98, 258-262.
5. Страйер Л. Биохимия, 1985. - С. 140-148.
6. Марри Р., Гриннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека, 1993, С. 151-298.

ЛИПИДЫ

Липиды - гетерогенная группа органических соединений, в основе которых лежат углеводородные структуры, непосредственно или опосредованно связанные с жирными кислотами. Их общим свойством является высокая растворимость в органических растворителях и относительная нерастворимость в воде.

Классификация липидов

I. Предшественники и производные липидов (липидные мономеры)

1. Изопреноиды (терпены) и их производные (стерины).
2. Высшие аминоспирты (сфингозины).
3. Прочие спирты (глицерол, этиленгликоль).
4. Жирные кислоты.

II. Простые липиды (сложные эфиры жирных кислот с различными спиртами)

1. Воски (сложные эфиры высших одноатомных спиртов с жирными кислотами).
2. Простые диольные липиды (ацилдиола - эфиры двухатомных спиртов).
3. Глицериды (ацилглицерины - эфиры трехатомного спирта глицерина и жирных кислот).
4. Стериды (эфиры стерина и жирных кислот).

III. Сложные (смешанные) липиды (сложные эфиры жирных кислот со спиртами, дополнительно содержащие и другие группы)

- А. Глицеролфосфолипиды (в роли спирта выступает глицерол)
- 1) Фосфатидная кислота;
 - 2) фосфатидилсерин;
 - 3) фосфатидилэтаноламин;
 - 4) фосфатидилхолин;
 - 5) фосфатидилглицерин;
 - 6) кардиолипины;
 - 7) фосфатидилинозитолы;
 - 8) ацетальфосфатиды (плазмогены).
- Б. Диольные фосфатиды (фосфорные эфиры диольных липидов).
- В. Сфинголипиды:
- 1) Сфинголипиды (сфингомиелины - фосфоэфиры N-ацилсфингозина);
 - 2) Гликосфинголипиды;

- а - цереброзиды (углеводная часть не содержит сиаловых кислот),
- б - сульфолипиды,
- в - ганглиозиды (сиалогликофинголипиды).

Г. Гликолипиды - смешанные липиды, содержащие углеводный компонент. К ним относятся гликозилдиацилглицерины и гликофинголипиды - цереброзиды, ганглиозиды и сульфолипиды.

По своим биологическим функциям липиды подразделяются на пять групп:

1. Структурная - основная часть липидов (до 90%) в мембранах клеток представлена фосфолипидами, гликолипидами и холестерином.
2. Депо метаболического топлива (энергетический резерв). К резервным липидам относятся триацилглицериды.
3. Регуляторная, передатчики биологических сигналов, активаторы метаболических процессов - гормоны, витамины, простагландины, желчные кислоты.
4. Комплексы липидов и белков (липопротеины) служат средством транспортировки липидов в токе крови.
5. Защитная роль. Защита органов и тканей от механических воздействий, термоизоляционная, антиоксидантная.

Липидные мономеры

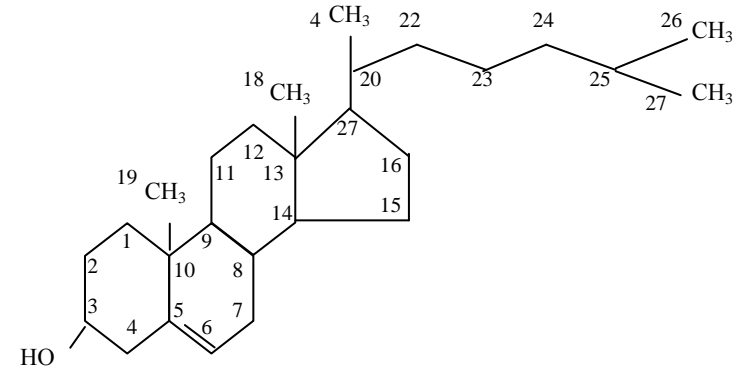
1. Изопrenoиды и их производные. Образуют большую группу биологически важных липидов. В основе их строения лежит изопреновая единица ($\text{CH}_2=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$) большой интерес среди изопреноидов представляют терпены и стероиды.

Терпены различают по количеству входящих в их структуру изопреновых единиц. Важную роль в процессах жизнедеятельности играют тетратерпены каротиноиды (провитамины А), дитерпеновые спирты: фитол, который участвует в построении хлорофилла и филлохинона (витамина К), и ретинол (жирорастворимый витамин А). Изопреноидные соединения растительного происхождения включают жирорастворимые витамины А, Д, Е, К, α , β , γ - каротиноиды, убихиноны - компонент дыхательной цепи митохондрий.

Терпены - сквален и ланостерин - являются предшественниками при синтезе холестерина в тканях. Холестерин находится в клетках организма, особенно много его в нервной ткани. Он является родоначальником большой группы биологически важных соединений: желчных кислот, половых гормонов, кортикостероидов, витаминов

группы Д. Холестерин один из главных компонентов плазматической мембраны и липопротеинов плазмы. Значительно меньше его в мембранах митохондрий и в эндоплазматической сети.

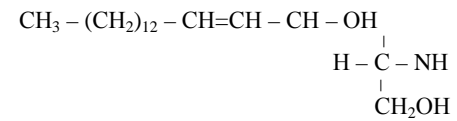
Другими важными стероидами являются сердечные гликозиды, растительные ситостеролы и некоторые алкалоиды.



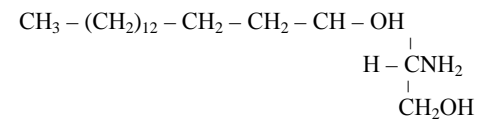
Холестерин (холестерол)

2. Высшие аминоспирты.

Сфингозин (ненасыщенный высший аминоспирт)



и дигидросфингозин (насыщенный высший аминоспирт)



являются основой многокомпонентных липидов сфинголипидов.

3. Прочие спирты (глицерол, этиленгликоль). К числу спиртов, входящих в состав липидов, относятся глицерол, этиленгликоль



4. Жирные кислоты. Это алифатические карбоновые кислоты. В состав природных жиров обычно входят жирные кислоты с четным числом атомов углерода, как правило, от 14 до 24. Наиболее широко представлены жирные кислоты содержащие 16-18 атомов углерода. В животных тканях обнаружены жирные кислоты с нечетным числом углеродными атомами.

В жирных кислотах углеводородная цепь может быть насыщенной или ненасыщенной (содержащей одну или более двойных связей). В полиеновых (полиненасыщенных) жирных кислотах двойные связи разделены по меньшей мере одной метиленовой группой (-CH=CH-CH₂-CH=CH-). Самой распространенной в растительных маслах и в липидах животных тканей является мононенасыщенная олеиновая кислота. Линолевая кислота преимущественно содержится в растительных липидах, ее мало в липидах тканей животных и человека. Крайне низко содержание линоленовой кислоты в липидах животных и человека, но в растительных маслах (конопляном, льняном) ее очень много. Хотя арахидоновая кислота в организме человека и животных de novo не синтезируется, ее содержание в животных липидах значительно. Источником ее синтеза служат линолевая и линоленовая кислоты, поступающие с растительной пищей. Свободные или незатерофицированные высшие жирные кислоты (НЭЖК) в тканях содержатся в небольших количествах, поскольку они являются промежуточными продуктами при распаде и синтезе липидов. Свободные жирные кислоты в крови транспортируются в соединении с альбуминами. Подобно глюкозе, жирные кислоты служат важнейшим источником энергии для клеток мышечной ткани, клеток сердца, печени, почек. В клетках и тканях жирные кислоты находятся в составе липидов различных классов, используются для синтеза стероидов. Высшие полиеновые кислоты являются предшественниками простаноидов, в мембранах митохондрий непредельные жирные кислоты участвуют в трансмембранном переносе протонов, стимулируя процессы свободного окисления, в плазматической мембране они являются объектом

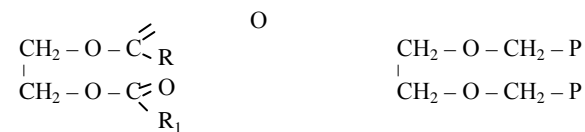
перекисного окисления, в результате чего образуются продукты перекисного окисления, а также и указанные выше простагландины.

Физические свойства липидов организма в основном зависят от длины углеродных цепей и степени насыщенности соответствующих жирных кислот. Точка плавления высших жирных кислот с четным числом атомов углерода намного превышает точку плавления нечетных жирных кислот. Так, триацилглицерол, в котором все три остатка высших жирных кислот являются предельными, при температуре тела находится в твердом состоянии, если же все три остатка жирных кислот относятся к нечетным, то соответствующий триацилглицерол остается жидким при температуре 0° С и ниже.

Простые липиды

Воска - смеси простых и сложных эфиров одноатомных спиртов и высших жирных кислот. Воска высоко гидрофобны, входят в состав жира, покрывающего кожу, шерсть, перья, образуют пленку на поверхности листьев и плодов.

Простые диольные липиды. В тканях млекопитающих, в семенах растений содержится незначительное количество смеси диольных липидов. Они являются жирнокислотными эфирами двухатомных спиртов (этиленгликоля). Существуют моно- и диацилдиолы, причем жирнокислотный радикал соединяется простой или сложной эфирной связью со спиртовыми группами.

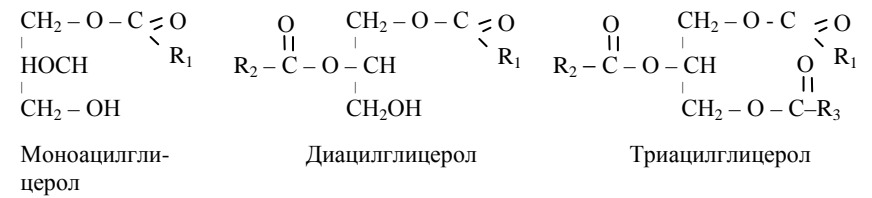


Содержание диольных липидов в тканях увеличивается при возрастании функциональной активности, например, в фазу регенерации клеток, а в семена растений - при их созревании.

Триацилглицеролы (нейтральные жиры). Это сложные эфиры, образованные спиртом и жирными кислотами.

Природные жиры в основном являются смешанными ацилглицеролами, в состав которых входят остатки двух или трех разных жирных кислот. В тканях встречаются также моно- и диацилглицерины, в которых глицерол этерифицирован только одной или двумя жирными кислотами. Эти промежуточные соединения образуются в ходе синтеза или гидролиза триацилглицеролов.

Нейтральные жиры в организме находятся либо в форме структурного компонента клеток (протоплазматический жир), либо в форме резервного жира. Протоплазматический жир в тканях имеет постоянный

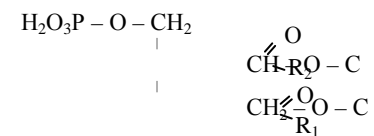


химический и количественный состав, в то время как количество резервного жира подвергается большим колебаниям. Жиры являются важнейшими резервными веществами организма. За счет расщепления жиров образуются высшие жирные кислоты, окисление которых обеспечивает энергией выполнение мышечных нагрузок или сохранение самой жизни (например, при длительном голодании). Запасы жира в организме весьма значительны (10-15 кг на 70 кг веса у здорового взрослого человека), тогда как запасы углеводов (гликогена) в печени, мышцах и других тканях не превышают 450-500 г.

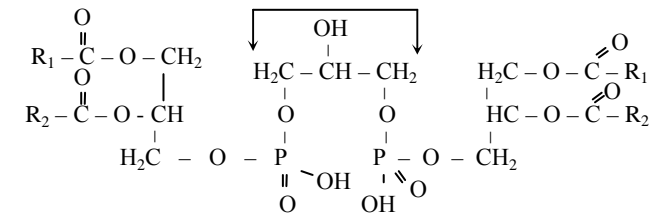
Сложные липиды

Фосфолипиды. В клеточных мембранах имеются фосфолипиды двух типов - глицерофосфолипиды и сфинголипиды.

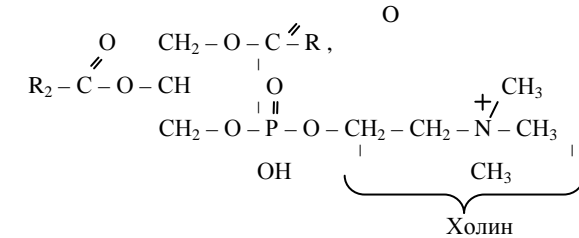
Глицерофосфолипиды - производные диацилглицеринфосфата (фосфатидной кислоты). Большинство фосфолипидов содержит насыщенный ацильный радикал R в положении C₁ и ненасыщенный радикал R₂ в положении C₂:



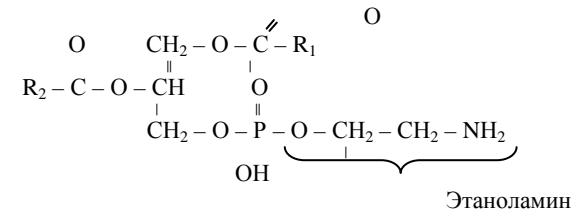
Кардиолипины. Относятся к полифосфоглицеридам, входят в состав мембран митохондрий



Фосфатидилхолин (лецитин). Содержит глицерол, жирные кислоты, фосфорную кислоту и холин, широко представлен в клетках различных тканей, выполняет как метаболические, так и структурные функции в мембранах.



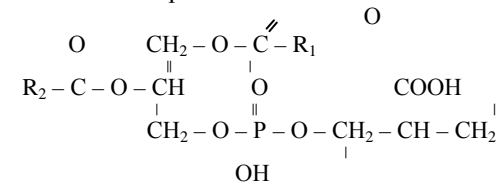
Фосфатидилэтанолamines (кефалины). Отличаются от фосфатидилхолинов наличием в своей структуре азотистого основания этаноламина:



Из фосфатидилглицеридов в организме человека, животных и высших растений в наибольшем количестве содержатся фосфатидилхолины и фосфатидилэтанолamines, они являются главными липидными компонентами мембран клеток.

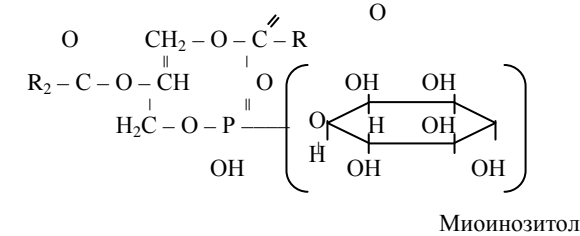
Фосфатидилсерины. Являются исходным материалом в синтезе фосфатидилэтанолamines и в структуре мембран представлены менее широко, чем фосфатидилхолины и кефалины.

В молекуле фосфатидилсерина азотистым соединением служит остаток аминокислоты серин:

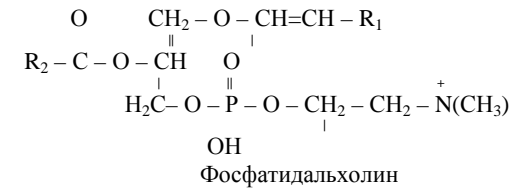


Фосфатидинозитол. Инозитол в этом соединении представлен одним из стереоизомеров - миоинозитолом

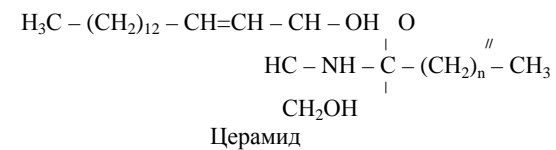
(шестиуглеродный циклический спирт). Фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат является важным компонентом фосфолипидов, входящих в состав клеточных мембран. При стимуляции соответствующим гормоном фосфатидилинозитол расщепляется на диацилглицерол и инозитолтрифосфат. Оба эти соединения действуют как внутриклеточные посредники в клетках печени, легких и мозга.

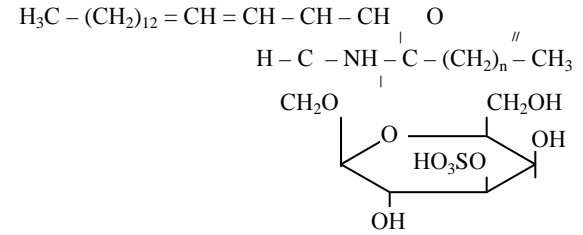


Плазмогены. В структурном отношении родственны фосфатидилэтаноламину, но отличаются от последнего тем, что вместо одного остатка высшей жирной кислоты содержат остаток α, β -ненасыщенного спирта, который образует простую эфирную связь с гидроксильной группой глицерина в положении C_1 . Основными подклассами плазмогенов являются фосфатидальсерины, фосфатидальэтаноламины, фосфатидальинозитол.



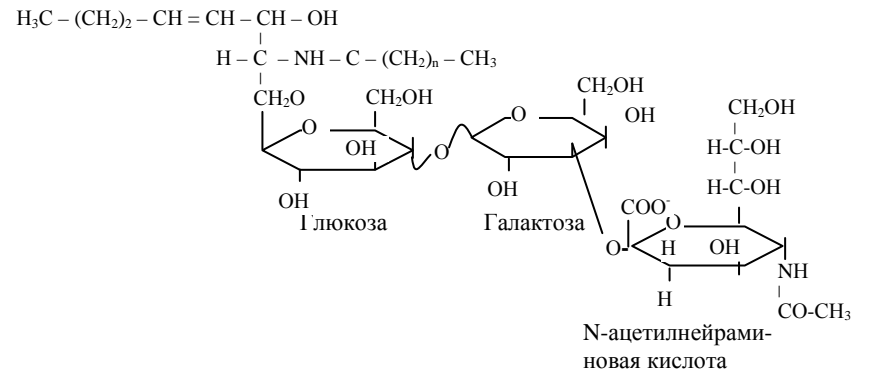
Сфингофосфолипиды (сфингомиелины). Они в основном находятся в мембранах животных и растительных клеток, содержатся в нервной ткани, в ткани почек, печени и других органов. Сфингомиелины являются производными церамидов - N-ацильных производных сфингозина:





Сульфогалактозилцерамид обладает резко выраженными кислыми свойствами, легко связывает катионы, и, очевидно, участвует в трансмембранном переносе их в нервных клетках. Поэтому сульфолипиды необходимы для энергетической деятельности нервной системы.

Ганглиозид. Это гликофинголипид, дополнительно связывающий в молекуле один или несколько остатков молекул сиаловой кислоты (N-ацетилнейраминовой кислоты). Ганглиозиды в больших количествах находятся преимущественно в сером веществе мозга и сосредоточены в плазматических мембранах нервных и глиальных клеток, где они, по-видимому, выполняют рецепторные и другие функции. Одним из простейших ганглиозидов, выделенным из стромы эритроцитов, является гематозид.



ЛИПИДЫ ПИЩИ, ИХ РОЛЬ

Значение пищевых жиров в организме весьма многогранно. При нормальных условиях питания до 40% энергетических потребностей организма обеспечивают липиды, среди которых жиры составляют около 90% липидов пищи. Особую энергетическую ценность придает жирам их высокая калорийность по сравнению с белками и углеводами в условиях возрастания энергетических потребностей организма. При окислении 1 г жиров организм получает 38,9 кДж (9,3 ккал), тогда как при окислении 1 г углеводов или белка - 17,2 кДж (4,1 ккал). В среднем суточная потребность взрослого человека составляет около 90 г жиров животного и растительного происхождения. Суточная потребность в жирах зависит от ряда факторов - климатических условий проживания, рода занятий, возраста человека и др.

Природные жиры представляют собой смесь триацилглицеринов, различающихся по жирокислотному составу. Животные жиры по сравнению с растительными обычно содержат больше насыщенных остатков жирных кислот. В триацилглицеринах человека содержится значительное количество непредельных жирных кислот, в силу чего жир человека имеет низкую температуру плавления - 10-15 С, и в клетках он находится в жидком состоянии. В организме у человека синтезируются необходимые ему ненасыщенные и мононенасыщенные жирные кислоты. С пищевыми жирами в организм должны вводиться полиненасыщенные незаменимые жирные кислоты, которые в организме животных и человека не синтезируются.

Потребность клеток тканей в эссенциальных жирных кислотах, вероятно, связана с участием в осуществлении трех важных функций:

- 1) служат предшественниками гормоноподобных веществ простагландинов;
- 2) обеспечивают жидкое состояние, присущее липидам клеточных мембран в норме;
- 3) предотвращают отложение холестерина и других липидов в стенках кровеносных сосудов, что имеет первостепенное значение в патогенезе атеросклероза.

Кроме того, необходимо отметить, что обеспеченность организма жирорастворимыми витаминами А, Д, Е, К в значительной степени зависит от поступления жиров в составе пищи.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ ЛИПИДОВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ

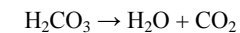
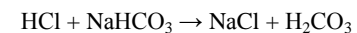
В желудке взрослого человека не происходит заметного переваривания жиров пищи, во-первых, поскольку содержащаяся в небольших количествах в желудочном соке липаза малоактивна вследствие низкого значения рН желудочного сока - 1,5, тогда как оптимальное значение рН для действия желудочной липазы находится в пределах 5,5-7,5 и, во-вторых, в желудке отсутствуют условия для эмульгирования жира. У детей грудного возраста рН желудочного сока около 5,0, жир молока находится в эмульгированном состоянии, что способствует перевариванию жира под действием желудочной липазы.

У человека и млекопитающих переваривание пищевых жиров происходит в верхних отделах тонкого кишечника, где для обеспечения нормальной функции кишечника в отношении расщепления жиров и всасывания продуктов гидролиза определяющее значение имеет взаимодействие четырех факторов:

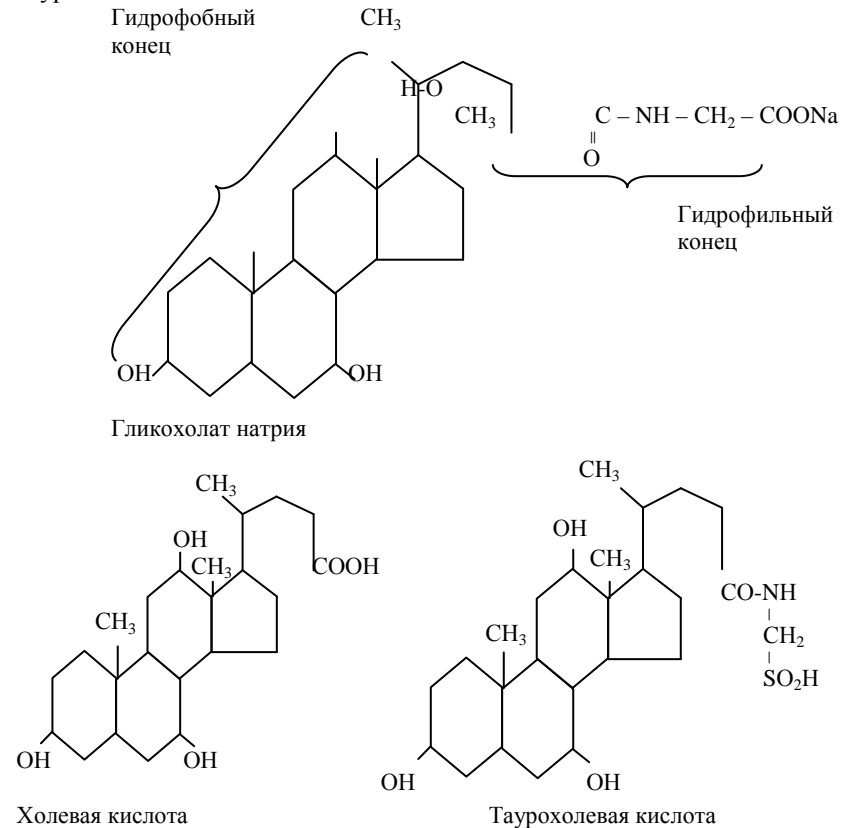
- 1) секреции поджелудочной железой гидролитических ферментов, разрывающих в жирах сложноэфирные связи;
- 2) поступление в кишечник вместе с желчью желчных кислот, эмульгирующих жиры и продукты их распада;
- 3) активации липолитических ферментов желчными кислотами и их солями;
- 4) образование транспортных комплексов желчных кислот с высшими жирными кислотами, что способствует захвату этих комплексов клетками слизистой кишечника, покрывающими ворсинки тонкого кишечника.

Гидролиз триацилглицеринов

Поступившая из желудка в двенадцатиперстную кишку с пищей соляная кислота нейтрализуется бикарбонатами, содержащимися в панкреатическом и кишечном соках. Выделяющийся в процессе нейтрализации HCl углекислый газ способствует перемешиванию пищевой кашицы с пищеварительными соками поджелудочной железы кишечника и желчью.



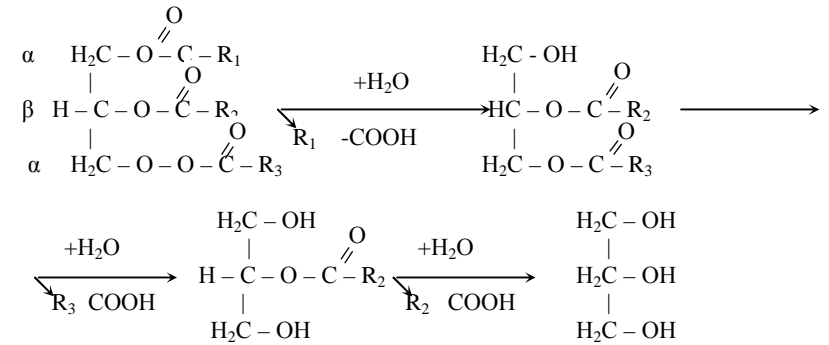
При этом происходит эмульгирование жира солями желчных кислот, попадающих в двенадцатиперстную кишку с желчью в виде натриевых солей желчных кислот, конъюгированных с глицерином или таурином.



Эмульгирование жиров увеличивает поверхность раздела фаз, резко уменьшает поверхностное натяжение на поверхности раздела жир/вода. Благодаря этому желчные кислоты стабилизируют образовавшуюся эмульсию.

Неактивная панкреатическая липаза активируется в кишечнике под действием специального кофактора (колипазы) и желчных кислот, поступивших с желчью. Липаза, находясь в водной фазе, адсорбируется на поверхности мицелл своим гидрофобным участком, с которым контактирует триацилглицерин. Под действием панкреатической липазы

гидролиз эмульгированных триацилглицеринов происходит поэтапно: сначала быстро от α -углеродных атомов, затем медленно от β -углеродного атома отщепляются жирные кислоты.

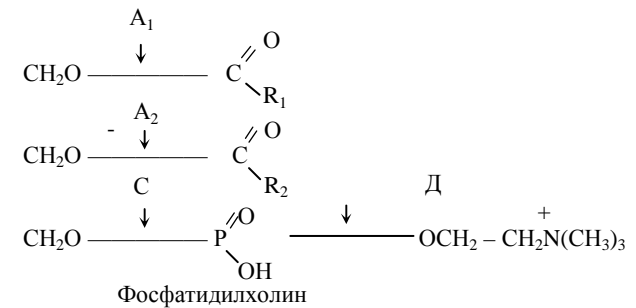


В расщеплении жиров участвует также кишечная липаза, которая катализирует расщепление только 2-моноацилглицеринов. Однако активность этого фермента невысока. Продуктами расщепления пищевых жиров в кишечнике являются жирные кислоты, моноглицерины и глицерин.

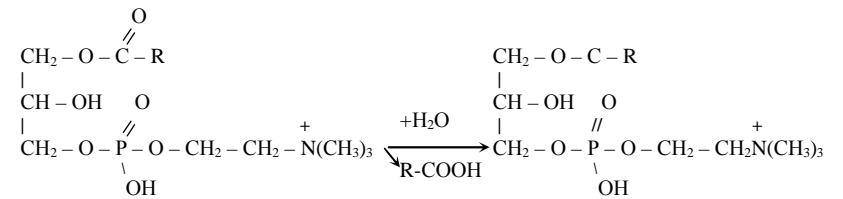
Переваривание фосфолипидов пищи

Гидролиз фосфолипидов пищи в кишечнике осуществляется группой специфических гидролитических ферментов, называемых фосфолипазами. Расщепление фосфоглицеридов происходит при участии различных типов фосфолипаз, секретируемых поджелудочной железой и обозначаемых как A_1 , A_2 , C и Д.

Они гидролизуют разные связи в молекуле фосфолипида.



Панкреатическая про-фосфолипаза A_2 в полости тонкого кишечника активируется трипсином путем отщепления гептапептида. Активность всех фосфолипаз опосредуется желчными кислотами и ионами кальция. Фосфолипаза A_2 является основной пищеварительной фосфолипазой, действие которой сопровождается накоплением токсичных лизофосфолипидов, которые гидролизуются лизофосфолипазой.



В процессе действия фосфолипаз фосфолипиды расщепляются в полости кишечника на глицерин, высшие жирные кислоты, фосфат и азотистые основания (этанолламин, серин, холин, инозит).

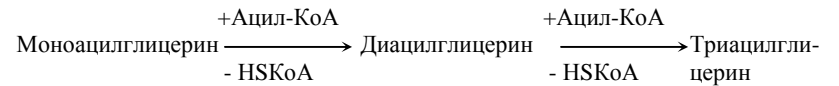
Примечание. Необходимо отметить, что в тканях организма существует подобный механизм расщепления фосфоглицеридов под действием тканевых фосфолипаз. Яд змей (кобры) содержит фосфорилазу A_2 , что приводит к отщеплению непредельных высших жирных кислот в β -положении фосфолипидов мембран эритроцитов и образованию лизофосфолипидов (в частности лизолецитинов), обладающих сильным гемолитическим действием.

Всасывание продуктов гидролиза липидов в кишечнике

Этот процесс происходит в проксимальной части тонкого кишечника и имеет свои особенности. Хорошо растворимые в воде жирные кислоты с относительно короткой углеродной цепью (десять углеродных атомов и меньше) и глицерин хорошо всасываются в кишечнике и попадают непосредственно в кровь воротной вены и, следовательно, в печень. Длинноцепочные жирные кислоты и моноглицериды в просвете кишечника с солями желчных кислот образуют устойчивые в водной среде транспортные комплексы - мицеллы, которые проникают в клетки слизистой кишечника, где происходит распад жировых мицелл; желчные кислоты поступают в кровь, а с ней - в печень, где повторно участвуют в образовании желчи (печеночно-кишечная циркуляция желчных кислот).

Высшие жирные кислоты и моноглицериды вступают друг с другом в реакцию реэтерификации, образуя триацилглицериды.

В эпителии кишечника происходит также ресинтез фосфолипидов и эфиров холестерина. Ресинтез жира и фосфолипидов в клетках слизистой кишечника - процесс энергозависимый, поскольку жирные кислоты первоначально должны быть подвергнуты активации при участии АТФ с образованием их КоА-производных. Затем ацильные остатки при участии трансацилаз переносятся на моноглицерин.



Образование хиломикронов и транспорт липидов

Вместе с холестерином в клетках слизистой кишечника липиды (триацилглицериды и фосфолипиды) с образующимися в эпителии кишечника белками формируют комплексные частицы - хиломикроны, содержащие около 1,5-2% белка, 7% фосфолипидов, 8% холестерина и его эфиров и 83-85% триацилглицеридов. Хиломикроны проникают сквозь боковую поверхность клетки слизистой в лимфотические сосуды, а затем по грудному лимфатическому протоку попадают в кровеносное русло. После приема с пищей большого количества жира в течение нескольких часов кровь изобилует хиломикронами, что приводит к алиментарной гиперлипемии.

Триацилглицерины хиломикронов расщепляются липопротеидлипазой эндотелия капилляров на глицерин и жирные кислоты. Активируется липопротеидлипаза кофактором - гепарином, поступающим в кровь из тучных клеток соединительной ткани.

Свободные жирные кислоты акцептируются альбуминами плазмы и доставляются к клеткам тканей и органов. В клетках печени, скелетных мышц и сердца жирные кислоты и глицерин окисляются для энергетических целей, в жировой ткани происходит депонирование глицерина и жирных кислот в виде триацилглицеридов.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ОБМЕН ЛИПИДОВ

1. Внутриклеточный липолиз. В организме главным эндогенным источником жирных кислот служат резервные жиры, содержащиеся в специализированных клетках жировой ткани - адипоцитах. Мобилизация резервных жиров происходит путем их гидролиза под действием липаз жировых клеток. В клетках жировой

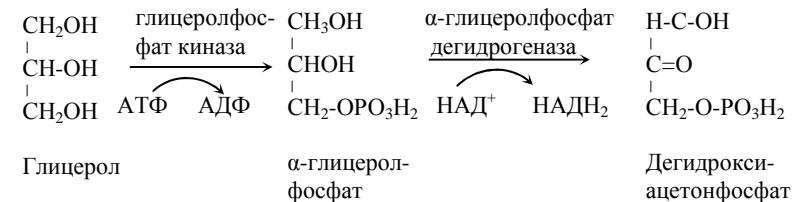
ткани содержится несколько разновидностей липаз. Наибольшее значение имеет гормоночувствительная триацилглицеридлипаза (рис. 22), которая активируется адреналином, норадреналином, глюкагоном, глюкокортикоидами. Ферменты - диглицеридлипаза и моноглицеридлипаза нечувствительны к действию гормонов, однако активность их многократно выше активности триацилглицеридлипазы.

Триглицериды гидролизуются до свободных жирных кислот и глицерина. Гидролиз внутриклеточных липидов в силу сбалансированности скорости окисления жирных кислот в клетках органов и тканей не приводит к накоплению глицерина и свободных жирных кислот в адипоцитах. Образующиеся в результате гидролиза триацилглицеридов глицерин и жирные кислоты в жировой ткани не подвергаются окислению. Свободные жирные кислоты, поступая в кровь, образуют нековалентные соединения с альбуминами и транспортируются к тканям и органам (скелетные мышцы, сердце, печень и др.), где используются в качестве энергетического материала. Свободные жирные кислоты, кроме того, могут использоваться для синтеза триацилглицеридов, фосфолипидов, сфинголипидов и других соединений.

Фосфолипиды клеточных мембран гидролизуются под действием фосфолипаз А₁, А₂, С и Д, локализованных в основном в лизосомах. В клетках человека и животных происходит обновление фосфолипидов. Продуктами действия фосфолипаз являются глицерин, жирные кислоты, азотистые спирты, неорганический фосфат.

Окисление глицерина и жирных кислот

Окисление глицерина. Глицерин как энергетический субстрат используется практически всеми органами и тканями. Окисление глицерина тесно связано с гликолизом и протекает по схеме:



Дигидроксиацетонфосфат под действием фосфотриозоизомеразы превращается в глицеральдегидфосфат, который включается во второй этап гликолиза, превращается его ферментами до

пирувата и далее пируват в аэробных условиях окисляется до CO_2 и H_2O .

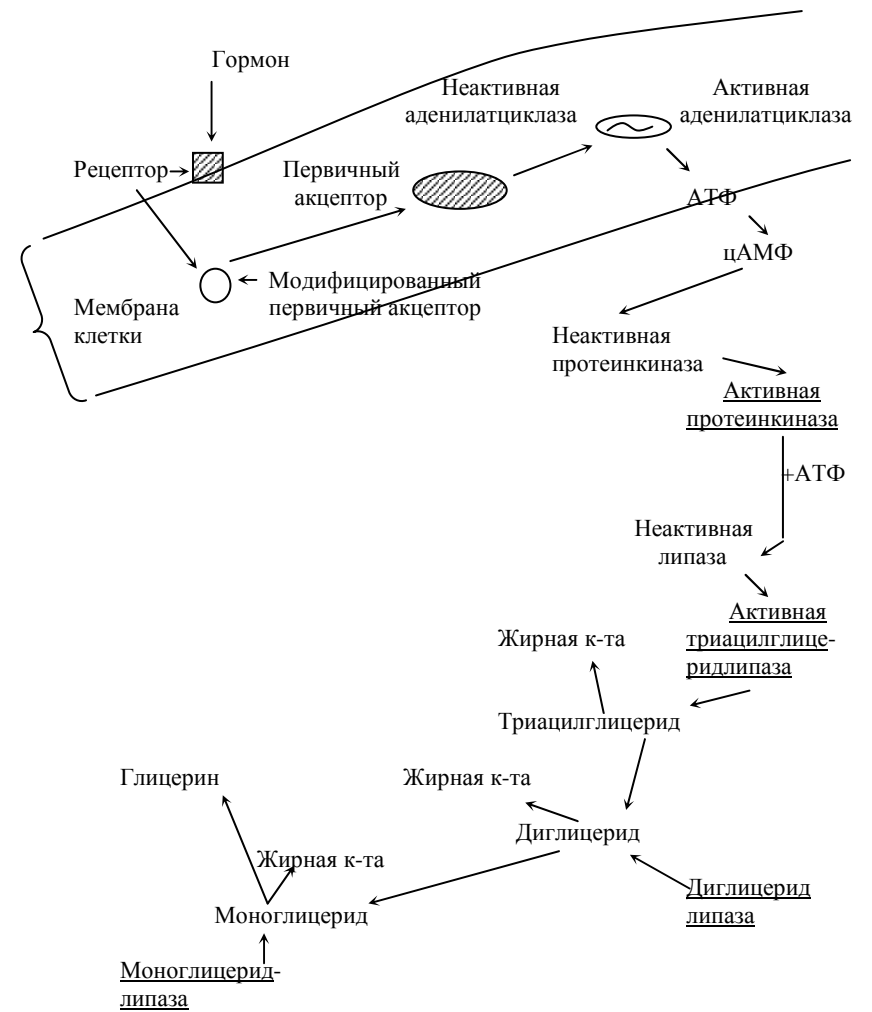
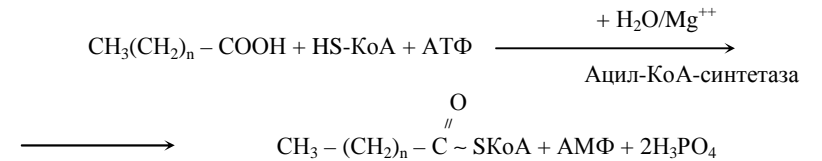


Рис. 22. Аденилатциклазный механизм активации гормоночувствительной липазы (триацилглицеридлипазы).

Окисление жирных кислот

1. Активация жирных кислот в цитоплазме клеток.
Свободные жирные кислоты в цитоплазме клетки за счет энергии

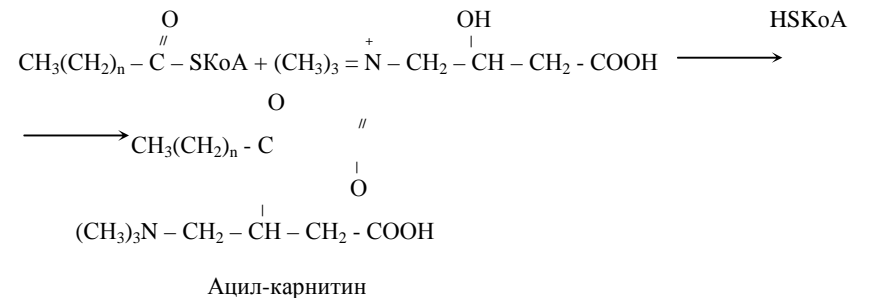
фосфатной связи АТФ под действием фермента ацил-КоА-синтетазы (тиокиназы) превращаются в "активную форму" жирной кислоты (ацил-КоА):



Ацил-КоА-синтетазы специфичны к жирным кислотам с определенной длиной углеродной цепи, находятся в эндоплазматическом ретикулуме, внутри митохондрий и на их наружной поверхности.

2. Транспорт жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии.

Мембрана митохондрий непроницаема для жирных кислот. Переносчиком ацильных групп из цитоплазмы в матрикс митохондрий служит карнитин. На наружной стороне внутренней мембраны митохондрий имеется фермент карнитин-пальмитоилтрансфераза I, который переносит ацильные группы свободных жирных кислот (СЖК) на карнитин с образованием ацил-карнитина.



Ацил-карнитин под действием карнитин-ацилкарнитинтрансферазы способен проникать в митохондрии. Под действием карнитин-пальмитоилтрансферазы II, локализованной на внутренней поверхности мембраны митохондрии, ацил-карнитин взаимодействует с HSCoA. В результате в митохондриальном матриксе вновь образуется ацил-КоА, а карнитин освобождается и дифундирует в цитоплазму.



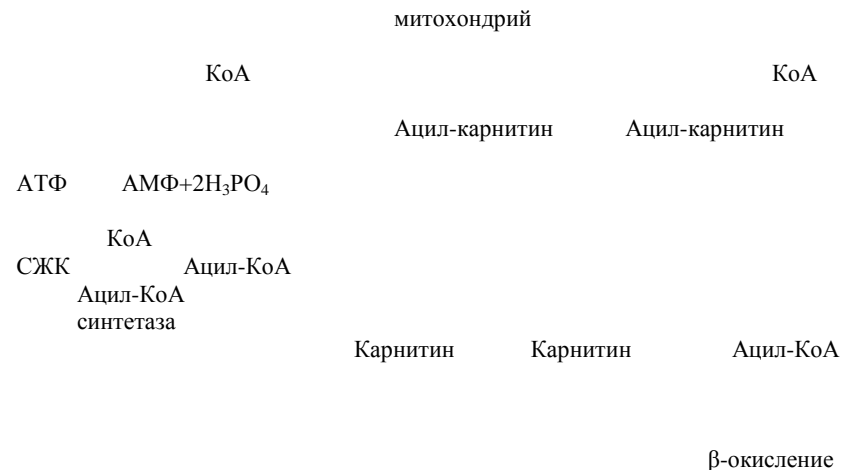


Рис.23. Роль карнитина в трансмембранном переносе жирных кислот из цитоплазмы в матрикс митохондрий

β-окисление жирных кислот

Ферменты β-окисления жирных кислот находятся в митохондриальном матриксе в непосредственной близости от дыхательной цепи, локализованной во внутренней мембране митохондрий. Ферментная система β-окисления жирных кислот катализирует реакции окисления ацил-КоА до ацетил-КоА, которые сопряжены с фосфорилированием АДФ до АТФ.

Ацил-КоА подвергается ферментативному дегидрированию, при этом происходит отщепление двух атомов водорода в α- и β-положении. Реакция катализируется ФАД-зависимой ацил-КоА-дегидрогеназой. Продуктом реакции является еноил-КоА. Окисление ФАДН₂ в дыхательной цепи митохондрий происходит с участием электронпереносящего флавопротеина. Ненасыщенный ацил-КоА (еноил-КоА) при участии фермента еноил-КоА-гидратазы присоединяет молекулу воды и преобразуется в β-гидроксиацил-КоА. Затем β-гидроксиацил-КоА дегидрируется в β-положение с образованием β-кетоацил-КоА. Реакция катализируется НАД-зависимой дегидрогеназой. Окисление восстановленного НАДН₂ в дыхательной цепи митохондрий происходит при участии флавопротеида, где коферментом является ФМН. Образовавшийся β-кетоацил-КоА при участии молекулы HS-КоА расщепляется между вторым и третьим атомами углерода 3-

кетотиолазой или ацил-КоА ацилтрансферазой с образованием ацетил-КоА и укороченного на два углеродных атома ацил-КоА.

Образовавшийся ацетил-КоА окисляется в цикле трикарбоновых кислот до CO_2 и восстановленных эквивалентов НАДН_2 и ФАДН_2 . Укороченный ацил-КоА вновь вступает в цикл β -окисления.

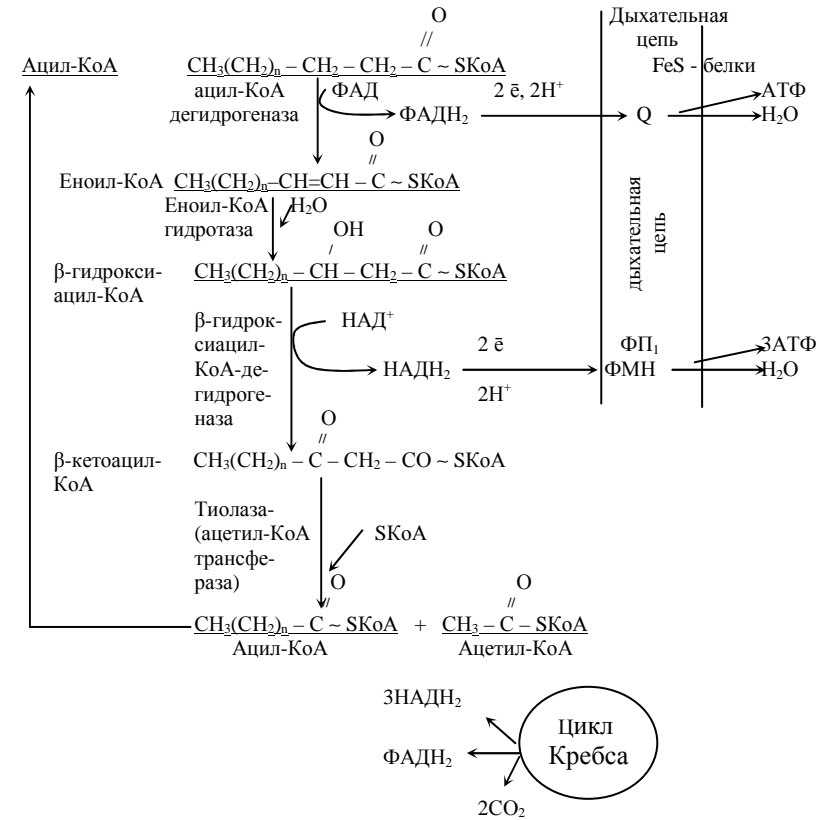


Рис. 24. β -окисление жирных кислот

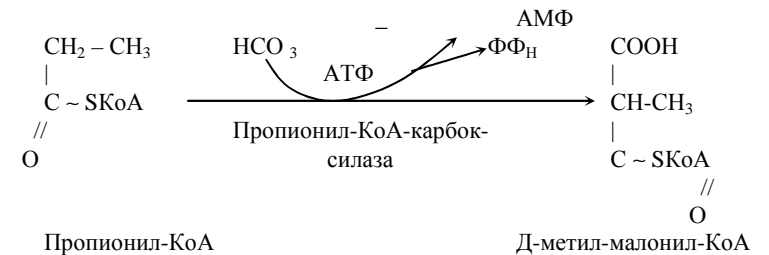
Энергетический баланс окисления жирных кислот. В результате переноса электронов по дыхательной цепи от восстановленных НАДН_2 и ФАДН_2 синтезируется 5 богатых энергией фосфатных связей на каждые 7 (из 8) ацетил-КоА, образующихся при β -окислении пальмитиновой кислоты ($7 \times 5 = 35$ АТФ). Каждая из 8 молекул ацетил-КоА в сопряженных реакциях окисления трикарбоновых кислот и

дыхательной цепи обеспечивает синтез 12 молекул АТФ, что дает генерирование $8 \times 12 = 96$ АТФ на молекулу пальмитата. Энергетический баланс окисления пальмитата составляет 131 мол АТФ. С учетом двух богатых энергией фосфатных связей, необходимых для активации жирных кислот, в общей сложности получим $131 - 2 = 129$ АТФ, или $129 \times 30,5 \text{ кДЖ} = 3935 \text{ кДЖ}$, что составляет 40% свободной энергии сгорания пальмитиновой кислоты (9791 кДЖ/моль).

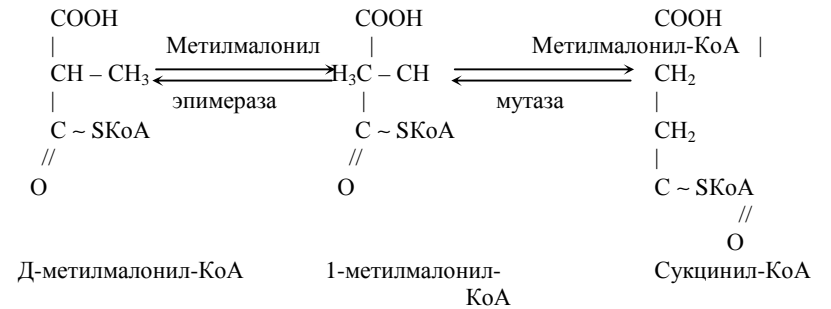
Окисление жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов

Природные липиды в основном содержат жирные кислоты с четным числом углеродных атомов. Продуктами окисления этих жирных кислот являются молекулы ацетил-КоА, которые вступают в цикл трикарбоновых кислот. В процессе бета-окисления, имеющихся в небольшом количестве в организме жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов, наряду с обычными продуктами окисления - ацетил-КоА, ФАДН₂ и НАДН₂, образуется одна молекула пропионил КоА на молекулу окисленной жирной кислоты. Пропионил-КоА образуется также при окислении аминокислот валина, треонина, метионина, изолейцина.

Пропионил-КоА подвергается реакции карбоксилирования с образованием метил-малонил-КоА. Карбоксилирование пропионил-КоА осуществляется под действием биотин-зависимого фермента пропионил-КоА-карбоксилазы:



Д-Метил-малонил-КоА под действием метилмалонилэпимеразы эпимеризуется с образованием соответствующего L-стериоизомера, который в результате внутримолекулярной перестройки превращается в сукцинил-КоА - промежуточный продукт цикла трикарбоновых кислот. Эта реакция катализируется метилмалонил-КоА-мутазой, которая в качестве простетической группы содержит коферментную форму витамина В₁₂ - дезоксиаденозилкобаламин.



Метаболизм пропионил-CoA имеет свои особенности и, вероятно, особый биологический смысл в условиях дефицита глюкозо-6-фосфата в клетках организма. Учитывая, что ключевым субстратом цикла Кребса является оксалоацетат, синтезирующийся из промежуточного продукта углеводного обмена пирувата, весьма важно в условиях углеводного голодания и сахарного диабета для стабилизации работы цикла Кребса образование из пропионил-CoA сукционата - метаболического предшественника оксалоацетата.

Глюкогенные аминокислоты, валин, метионин, изолейцин, жирные кислоты с нечетным числом углеродных атомов (особенно с короткой углеродной цепью), используемые в качестве пищевых добавок в питании при сахарном диабете, очевидно, в определенной степени, могут служить в качестве альтернативных глюкозе субстратов, являющихся источником образования оксалоацетата, обеспечивающего включение остатков жирных кислот в цикл Кребса.

Метаболизм кетоновых тел

В условиях сбалансированного расщепления углеводов и жиров в организме включение образовавшегося в процессе β -окисления жирных кислот ацетил-CoA в цикл трикарбоновых кислот обусловлено доступностью оксалоацетата, который синтезируется из пирувата - продукта гликолитического превращения глюкозы.

В постабсорбтивном состоянии в клетки печени снижено поступление глюкозы как субстрата окисления, а также образование оксалоацетата. В этих условиях в результате уменьшения концентрации инсулина в крови и увеличения секреции глюкагона усиливаются мобилизация жиров из депо, транспорт жирных кислот в клетки печени, их окисление в митохондриях, что способствует увеличению концентрации ацетил-CoA, обусловленное нарушением их конденсации с оксалоацетатом вследствие снижения его синтеза. В этих условиях путь метаболизма ацетил-CoA в митохондриях печени отклоняется в

сторону образования кетоновых тел - ацетоуксусную ($\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-COOH}$), β -гидромасляную ($\text{CH}_3\text{CHOH-CH}_2\text{-COOH}$) и ацетон ($\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$). Ацетоуксусная и β -оксимасляная кислоты в дальнейшем в печени не подвергаются окислению, а доставляются в кровь к другим органам и тканям (сердце, почки, скелетные мышцы, легкие, нервная ткань), где служат источником энергии, окисляясь в цикле лимонной кислоты.

Кетоновые тела - своего рода источники энергии для периферических тканей в условиях недостатка углеводов.

В крови здорового человека в постабсорбтивном состоянии содержание кетоновых тел довольно низко (0,5-2 мг/дл). Однако при длительной тяжелой физической нагрузке, голодании, сахарном диабете содержание их в крови увеличивается и может достигать довольно высоких концентраций (30 мг/дл - при голодании, 100 мг/дл и более при сахарном диабете). Подобное состояние, носящее название кетоза, возникает тогда, когда скорость образования кетоновых тел в печени превышает скорость их утилизации периферическими тканями.

Образование кетоновых тел (кетогенез) происходит в митохондриях печени из ацетил-КоА. Известны два пути кетогенеза. Первый наиболее активный - гидроксиметилглутаратный цикл и менее активный - диацетатный путь.

Гидроксиметилглутаратный путь. На первой стадии происходит конденсация двух молекул ацетил-КоА, эта реакция катализируется ацетил-КоА-ацетилтрансферазой (тиолазой). Затем при последующей конденсации ацетоацетил-КоА с третьей молекулой ацетил-КоА при участии воды и гидроксиметилглутарил-КоА-синтазы (ОМГ-КоА-синтазы) образуется β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА, который под действием гидроксиметилглутарил-КоА-лиазы расщепляется на ацетоацетат и ацетил-КоА. Ацетоацетат при участии НАД-зависимой дегидрогеназы β -гидроксибутиратдегидрогеназы восстанавливается в β -гидроксимасляную кислоту. Ацетоацетат является также предшественником образующегося в небольших количествах ацетона. Ацетоацетат, будучи нестойким соединением, теряет свою карбоксильную группу либо самостоятельно, либо под действием ацетоацетатдекарбоксилазы. Ацетон не используется в организме и выводится главным образом с выдыхаемым воздухом и с мочой. Он накапливается в крови при сахарном диабете и придает дыханию характерный сладковатый запах, ошибочно принимаемый иногда за запах спиртного.

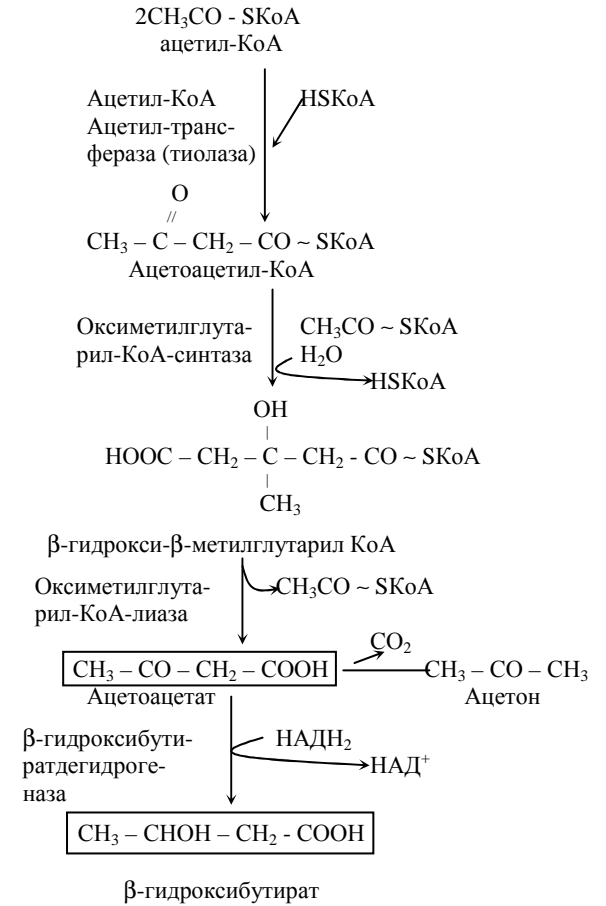
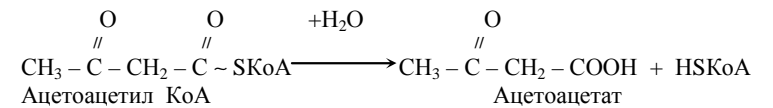
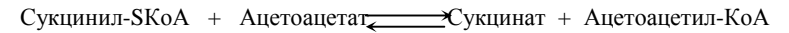


Рис. 25. Синтез кетонных тел

Диацетатный путь. Синтезируемый на первой стадии ацетоацил-КоА с участием ацетоацил-КоА-гидроксилазы (диацилазы) гидролизуется до ацетоацетата.



Включение ацетоацетата и гидроксимасляной кислоты в цикл Кребса в периферических тканях осуществляется на стадии сукцинилКоА. Реакция катализируется 3-кетоацил-КоА-трансферазой:



Ацетоацетил-КоА расщепляется тиолазой с образованием двух молекул ацетил-КоА:



Ацетил-КоА вступает в цикл трикарбоновых кислот для окончательного окисления в периферических тканях.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ

Среди важнейших химических процессов организма человека и животных необходимо выделить биологическое окисление. Участие молекулярного кислорода в метаболизме осуществляется в основном двумя способами:

1) кислород играет роль конечного акцептора электронов от цитохромоксидаз электронтранспортной цепи митохондрий, связанных с процессами окисления углеводов, липидов, аминокислот, циклом трикарбоновых кислот;

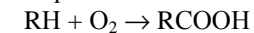
2) непосредственное включение кислорода в молекулы органических соединений.

Первый путь, обуславливающий образование энергии АТФ в клетках, хорошо изучен.

Примером второго рода реакций служит монооксидазное окисление, происходящее в мембранах эндоплазматического ретикулума и играющее важную роль в метаболизме лекарственных веществ, детоксикации эндо- и экзогенных токсических соединений, в ходе синтеза желчных кислот и стероидных гормонов из холестерина, в образовании пигмента меланина из тирозина в коже, радужке и сетчатке глаз и других реакциях.

Среди разнообразных органических соединений наиболее подвержены окислению молекулярным кислородом ненасыщенные липиды, в том числе полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов - структурные компоненты биологических мембран.

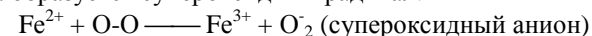
Реакции окисления протекают по схеме:



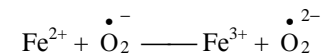
Такой путь окисления получил название "перекисного". Продуктами перекисного окисления непредельных липидов являются гидропероксиды липидов, спирты, альдегиды, кетоны, малоновые и другие диальдегиды, эпоксиды.

Активаторами перекисного окисления липидов служат свободнорадикальные формы кислорода, образующиеся при неполном одноэлектронном восстановлении его при взаимодействии с ионами тяжелых металлов переменной валентности, таких как Fe^{2+} .

В случае присоединения одного электрона к молекуле кислорода образуется супероксидный радикал:



Присоединение двух электронов дает пероксидный радикал:



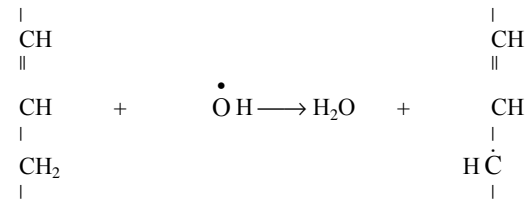
Активные формы кислорода в организме образуются в реакциях неферментативного окисления гемоглобина в метгемоглобин, в реакциях, катализируемых оксидазами, в реакциях дисмутации супероксидного иона, в процессе переноса электронов в митохондриальной дыхательной цепи в результате неферментативного переноса электрона с восстановленного убихинона на кислород на участке QH_2 -цитохром-с-редуктазного комплекса и ряде других реакций.

Кислородные радикалы: $\overset{\cdot}{O} \overset{-}{O}_2$ - супероксидный, $\overset{\cdot}{O}H$ - гидроксильный, $H\overset{\cdot}{O} \overset{-}{O}_2$ - пероксидный - высокореакционные молекулы спонтанно ускоряют цепные реакции перекисного окисления ненасыщенных липидов и, реагируя с различными биомолекулами (белками, нуклеиновыми кислотами и многими другими), вызывают нарушение их функций. Активные формы кислорода в клетках реагируют довольно избирательно, атакуя, например, лишь -С-Н связи в аллельном фрагменте и О-Н связи в некоторых фенолах. Фенолы, в частности α -токоферрол, с активными формами кислорода образуют малоактивные радикалы, не способные вступать в реакцию с новой молекулой ненасыщенной жирной кислоты, что прерывает цепной процесс, таким образом, α -токоферролы, ингибируя процесс перекисного окисления ненасыщенных липидов служат антиоксидантами по отношению к ним.

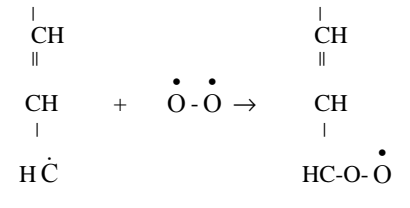
Свободнорадикальные формы кислорода - активаторы пероксидного окисления липидов - отнимают водород от соединений с двойной связью метиленовой группы (-CH₂-CH=CH-) в молекуле

ненасы-

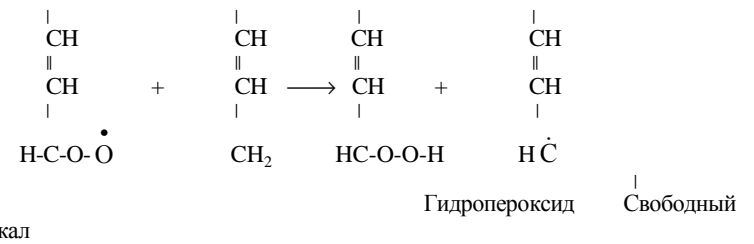
щенной жирной кислоты, превращая ее в свободный радикал ($-\dot{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-$) аллильного типа, стабилизированный за счет участия p-электронов двойной связи.



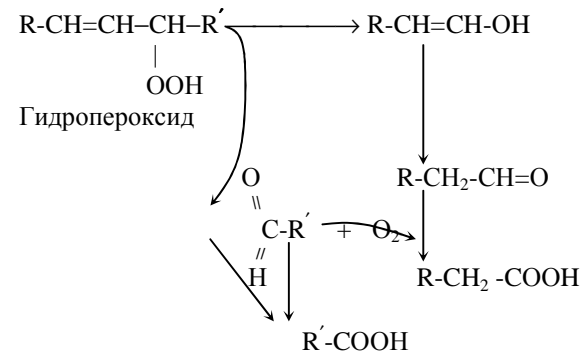
Образовавшаяся свободнорадикальная группа присоединяет молекулу кислорода и превращается в пероксидный радикал жирной кислоты.



Далее пероксидный радикал жирной кислоты отнимает водород от другой молекулы жирной кислоты и восстанавливается в гидропероксид.



Молекула же второй жирной кислоты окисляется в свободный радикал, который присоединяет молекулу кислорода - начинается цепная реакция свободнорадикального окисления. Образованный гидропероксид весьма нестабилен и вследствие разрыва в жирной кислоте углерод-углеродной связи, соседней с пероксидной группой, распадается на альдегиды, которые, в свою очередь, окисляются в кислоты с более короткими углеродными цепями.



Перекисное окисление липидов характерно для различных внутриклеточных мембранных образований: эндоплазматического ретикулума, митохондрий, ядер, лизосом. Липидные перекиси постоянно присутствуют в тканях живых организмов в норме, отражая непрерывное течение процесса свободнорадикального окисления, и их следует рассматривать как один из типов нормального метаболизма.

Эндопероксиды липидов - простагландины, простагклины, тромбоксаны и эфиры, проявляемые этими соединениями, позволяют рассматривать обмен перекисей в организме как один из ведущих регуляторных механизмов. Липидные перекиси изменяют активность ферментативных систем, имеющих цистеин в составе активного центра, регулируют обновление и проницаемость биологических мембран, влияют на перераспределение ионов в клетке.

Процессы перекисного окисления лежат в основе фагоцитоза, изменения агрегации тромбоцитов, в выполнении иммунных функций лимфоцитами, участии в запуске реакций воспаления, регуляции пролиферации клеток, обеспечивают нормальную функцию зрительных рецепторов, проведение нервного импульса и т.д.

Наряду с положительными воздействиями, при нарушении регуляторов свободнорадикального окисления, пероксиды оказывают ряд неблагоприятных эффектов: уменьшают гидрофобность липидов мембран, изменяя их конформацию и связи с белковыми молекулами мембран. Гидроперекиси и другие продукты свободнорадикального окисления липидов снижают электрическую стабильность мембран, нарушая ионную проницаемость, инактивируют ряд ферментов, деполимеризуют ДНК, т.е. оказывают системное повреждающее действие на клетку. С возрастом накопление пероксидов липидов ускоряет старение организма, задерживает деление клеток и тем самым задерживает заживление поврежденных тканей. Пероксидам липидов принадлежит ключевая роль в механизме лучевого поражения

организма, при отравлении алкоголем и четыреххлористым углеродом, при авитаминозе Е.

*РЕГУЛЯТОРЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ
И МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ ОТ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
КИСЛОРОДА В КЛЕТКАХ ОРГАНИЗМА*

Свободнорадикальное окисление в клетках, возникающее в ходе биологических реакций переноса электронов или под воздействием внешних факторов (ионизирующее, ультрафиолетовое излучение, химические вещества, ультразвуки и т.д.) в первую очередь затрагивает фосфолипидные структуры клеточных мембран и функцию связанных с ними биомолекул.

В регуляции перекисного окисления липидов и поддержании стабильности структуры и функций мембран большую роль играют качественные и количественные взаимоотношения составляющих единой системы перекисного окисления: **прооксидантов** – веществ, активирующих перекисное окисление, **антиоксидантов** – веществ, обрывающих этот процесс и активность ферментных систем обезвреживания пероксидов.

Прооксиданты - активаторы пероксидного окисления

1. Соединения легко самоокисляющиеся и образующие свободные радикалы - витамины А, Д, нафтохионы (витамин К).
2. Свободнорадикальные метаболиты, образуемые действием других прооксидантов.
3. Восстановители - липоевая кислота, НАДФН₂, восстановленный убихинон-цитохром-с-редуктазный комплекс, металлопротеины, содержащие металлы с переменной валентностью (железо и др.).

Антиоксиданты

Защита органов и тканей человека от агрессивного действия свободных радикалов обеспечивается слаженной работой антиоксидантной системы, которая включает в себя внутри- и внеклеточные антиоксиданты. Среди внутриклеточных антиоксидантов прежде всего следует назвать такие антиоксидантные ферменты, как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза. К внеклеточным антиоксидантам относятся витамин С, урат, церулоплазмин, трансферин, белки и пептиды, содержащие SH-группы, антиоксиданты-комплексоны, связывающие железо. Существуют так называемые истинные антиоксиданты: α-токоферолы (витамин Е), которые входят в состав биологических мембран и белок-липидных комплексов плазмы крови, а также тироксин и стероидные гормоны.

Ферментные системы защиты

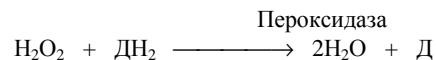
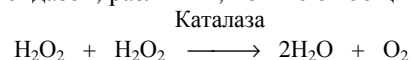
В ходе реакций биологического окисления, использующих кислород в качестве терминального акцептора электронов, помимо воды, образуются также перекись водорода, пероксидные радикалы и пероксиды липидов, которые в повышенных концентрациях токсичны для клеток организма. В клетках организма имеются ферментные системы обезвреживания этих токсических продуктов биологического окисления

1. Первый этап детоксикации представляет собой реакцию дисмутации супероксидного иона, катализируемую супероксиддисмутазой:



Высокая активность и высокое сродство фермента к субстрату предотвращает накопление супероксида в клетке.

2. Пероксид водорода, образовавшийся под действием супероксиддисмутазы, а также в реакциях, катализируемых оксидазами, обезвреживается с помощью двух гемосодержащих ферментов - каталазы и пероксидазы. Каталаза, как и супероксиддисмутаза, присутствует во всех клетках организма. Пероксидаза в животных тканях менее активна, чем каталаза. Реакции, катализируемые каталазой и пероксидазой, различны, но имеют общие черты:

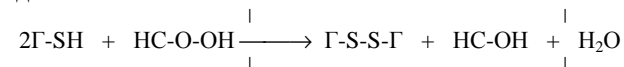


(где ДН₂ - восстановленное органическое соединение, выступающее в роли донора водорода). Активность каталазы высока особенно в клетках печени, почек, эритроцитах.

3. Ферментативный механизм восстановления пероксида водорода за счет окисления глутатиона осуществляется с помощью глутатионпероксидазы:



Глутатионпероксидаза восстанавливает также органические пероксиды:



Глутатион пероксидаза имеется в эритроцитах, в печени, в хрусталике глаза и клетках других тканей. В активном центре фермента содержится остаток селеноцистеина - аналога цистеина, в котором атом серы замещен атомом селена.

Витамины Е (α-токоферол)

Витамин Е выполняет, по крайней мере, две метаболические функции. Во-первых, он является наиболее сильнодействующим природным жирорастворимым антиоксидантом, во-вторых, выполняет специфическую роль в метаболизме селена - интегральной части фермента глутатионпероксидазы. Витамин Е, по всей видимости, является первым звеном защиты клеточных и субклеточных мембранных фосфолипидов от перекисного окисления. Находясь в составе фосфолипидов плазматических мембран, эндоплазматического ретикулума и митохондрий, токоферолы действуют как антиоксиданты, прерывающие цепи окисления, благодаря их способности переносить фенольный водород на пероксидный радикал.

Феноксирадикал, являясь резонансно стабилизированной и относительно нереакционноспособной структурой, взаимодействует с другими пероксидными радикалами, блокирует их. Токоферол почти не вовлекается в процесс цепной реакции окисления; при окислении хроманового кольца и боковой цепи α-токоферола образуется продукт, не являющийся свободным радикалом.

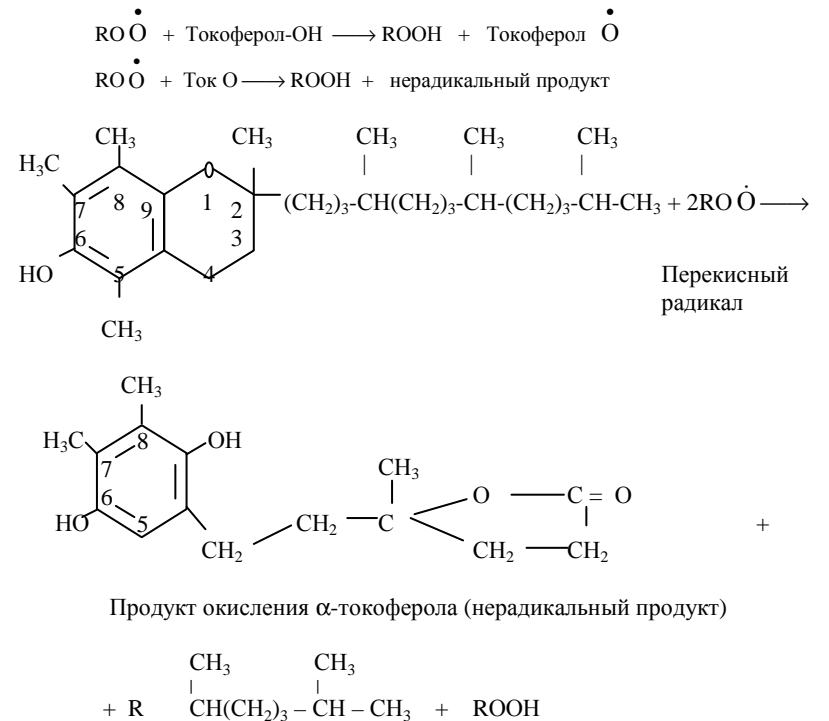


Рис. 26. Антиоксидантное действие токоферолов, гасящее цепную реакцию.

Продукт окисления α -токоферола выводится из организма в форме конъюгата с глюкуроновой кислотой. Особенно α -токоферолы накапливаются в богатых липидами мембранных структурах эритроцитов и дыхательной цепи митохондрий, где поддерживается высокое парциальное давление кислорода.

В мембранных структурах клеток даже в присутствии больших количеств витамина Е происходит образование некоторого количества перекисей.

Вторым звеном защиты мембран от воздействия перекисей служит глутатионпероксидаза, в состав которой входит селен.

ЭЙКОЗАНОИДЫ

Особое место в регуляции физиологических функций в организме человека и животных занимают производные эйкоза-(20С)-полиеновых жирных кислот - эйкозаноиды, которые подразделяются на простаноиды и лейкотриены (ЛТ).

Простаноиды включают простагландины (ПГ), простаглицлины (ПГ-1) и тромбоксаны (ТО) (термин простагландин иногда употребляется в менее строгом смысле и означает все простаноиды). Простагландины синтезируются в мембранах из незаменимых полиненасыщенных жирных кислот через арахидоновую кислоту, после освобождения ее из фосфолипидов мембран под действием фосфолипазы A_2 . Синтез простагландинов катализируется ферментом простагландинциклооксигеназой (простагландин-синтаза) путем включения атомов молекулярного кислорода в структуру арахидоновой кислоты и образования циклопентанового кольца. Специфические оксигеназы помимо окисления катализируют и циклизацию с образованием промежуточных продуктов простагландинэндоперекисей, которые под действием простагландин-изомераз превращаются в первичные простагландины. Первичные простагландины синтезируются в клетках всех тканей (за исключением эритроцитов), где и проявляется их действие.

Аспирин и ряд других противовоспалительных средств нестероидного происхождения (индометацин) ингибируют простагландин-синтазу, ацетилируя концевую аминогруппу одной из субъединиц фермента, снижают концентрацию простагландинов в очаге воспаления. Кортикостероиды ингибируют активность фосфолипазы A_2 -лимитирующего фермента синтеза простагландинов.

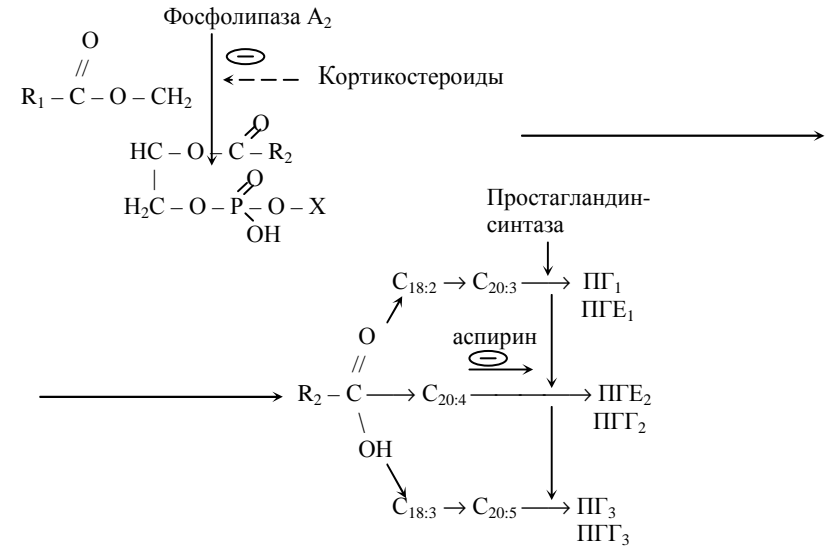


Рис. 27. Схема биосинтеза простагландинов в организме человека.

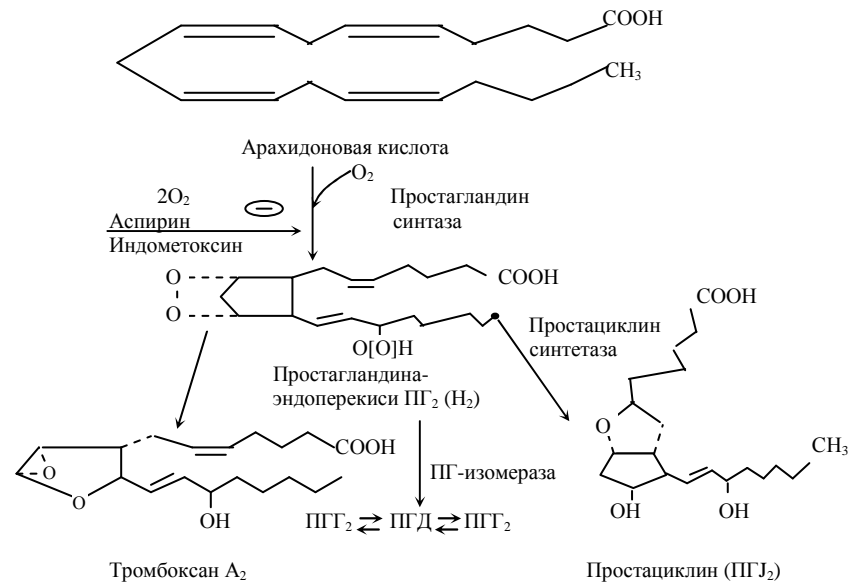


Рис. 28. Циклооксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты.

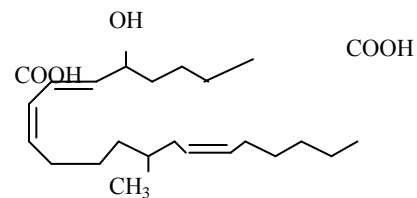
Простагландины в организме человека выполняют разнообразные функции:

- ♦ действие их опосредовано через цАМФ и цГМФ и таким образом влияют на обмен веществ, являются проводниками действия многих гормонов;
- ♦ регулируют тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, сосудов, репродуктивной и респираторной тканей;
- ♦ участвуют в развитии воспалительной реакции;
- ♦ участвуют в процессе свертывания крови.

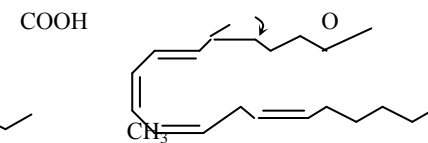
Родственная группа соединений - тромбоксаны (ТхА₁, ТхА₂, ТхВ₂ и др.) синтезируется преимущественно в тромбоцитах, в клетках ткани мозга, легких, сердца, почек. Тромбоксан А вызывает агрегацию тромбоцитов, оказывает мощное сосудосуживающее действие.

В противоположность тромбоксану простаглицлин (ПГ₁₂), синтезирующийся в эндотелии сосудов, сердечной мышце, ткани матки и слизистой оболочке желудка, расслабляет гладкую мускулатуру сосудов и вызывает дезагрегацию тромбоцитов.

Лейкотриены являются третьей группой производных эйкозаполиеновых кислот. Они образуются не путем циклизации жирных кислот, а в результате действия ферментов монооксигеназного пути. Лейкотриены, обладая сосудосуживающим действием, регулируют тонус сосудов, стимулируют сокращение коронарных артерий, способствуют сокращению гладкой мускулатуры дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. Основные биологические эффекты лейкотриенов связаны с воспалительными процессами, аллергическими и иммунными реакциями. Ингибитором липоксигеназы, ключевого фермента синтеза лейкотриенов, является витамин Е (α-токоферолы).



Лейкотриен В



Лейкотриен А
(активаторы иммунных ответов)

Благодаря высокой и разносторонней биологической активности простаноиды находят все более широкое применение в медицинской практике.

ТЕМА: БИОСИНТЕЗ ЛИПИДОВ. РЕГУЛЯЦИЯ И ПАТОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Целевые задачи:

1. Промежуточные продукты углеводного и белкового обмена как строительный материал для синтеза липидов.
2. Синтез высших жирных кислот. Полиферментный комплекс синтеза жирных кислот. Роль биотина, HS-АПБ-комплекса, НАДФН₂-продукта пентозофосфатного окисления глюкозы и НАДФН₂-зависимой малатдегидрогеназы.
3. Образование фосфоглицерина, связь с гликолизом. Биосинтез триацилглицеринов. Роль ацил-КоА.
4. Синтез фосфолипидов. Роль ЦТФ, АТФ, метионина, холина, непредельных высших жирных кислот.
5. Синтез холестерина. Роль ацетил-КоА, АТФ, НАДФН₂. Регуляция обмена холестерина, выведение продуктов обмена холестерина из организма.
6. Гормональная регуляция липидного обмена.
7. Нарушения липидного обмена: роль ЛПНП, ЛПОНП в возникновении атеросклероза и других нарушений липидного обмена.

Л и т е р а т у р а

1. *Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.* Биохимия. - М.: Медицина, 1990.
2. *Василенко Ю.К.* Биологическая химия. - М.: Высшая школа, 1978.
3. *Ленинджер Л.* Основы биохимии. - М.: Мир, 1985.
4. *Николаев А.Я.* Биохимия. - М.: Высшая школа, 1989.
5. *Розен В.Б.* Основы эндокринологии. - М.: Высшая школа, 1984.
6. *Страйер Л.* Биохимия. - М.: Мир, 1985.
7. *Строев Е.А.* Биохимия. - М.: Высшая школа, 1986.

БИОСИНТЕЗ ЛИПИДОВ

Несмотря на то, что употребление углеводов с пищей в 5-6- раз превышает содержание жира в суточном рационе, резерв гликогена в печени и мышцах составляет всего несколько сотен граммов, что в энергетическом эквиваленте равно 0,01 части липидных запасов организма человека. Это обусловлено довольно ограниченной способностью высших животных резервировать полисахариды в форме гликогена.

одна из которых локализована в митохондриях, а другая - в эндоплазматической сети. В митохондриях содержатся ферменты, способные удлинять цепи, как насыщенных, так и ненасыщенных жирных кислот, имеющих от 12 до 16 атомов углерода, путем последовательного присоединения ацетил-КоА. Микросомная система способна вызывать рост цепи КоА - производных жирных кислот как насыщенных, так и ненасыщенных за счет малонил-КоА без участия цитоплазматической синтазной системы в качестве переносчика ацетильных групп. Микросомная система, подобная митохондриальной и цитоплазматической, для восстановления α -, β -двойной связи нуждается в НАДФН₂.

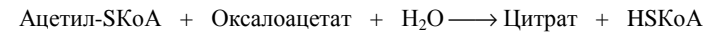
Синтез жирных кислот имеет ряд особенностей, отличных от реакций β -окисления

1. Синтез происходит в эндоплазматической сети в отличие от окисления, протекающего в митохондриальном матриксе.
2. Промежуточные продукты синтеза жирных кислот ковалентно связаны с сульфгидрильными группами ацилпереносящего белка (АПБ), тогда, как промежуточные продукты расщепления жирных кислот с коферментом А (HS-КоА).
3. Непосредственным предшественником большей части двухуглеродных компонентов в ходе биосинтеза жирных кислот является малонил-КоА, образующийся в цитозоле из ацетил-КоА. Реакция биосинтеза запускается высвобождением CO₂.
4. Молекула ацетил-КоА в реакциях синтеза непосредственно используется только как инициатор ("завтрака") синтеза.
5. Роль восстановителя при синтезе жирных кислот выполняет НАДФН₂, образованного в процессе пентозофосфатного окисления глюкозо-6-фосфата и действия цитозольного НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы.
6. Все стадии синтеза жирной кислоты из малонил-КоА представляют собой циклический процесс, который завершается на этапе образования пальмитата и введение двойных связей осуществляется другими ферментными системами.

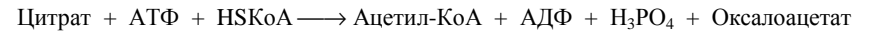
Образование ацетильных групп и механизм переноса их из митохондрий в цитозоль.

Основным строительным материалом для синтеза жирных кислот в цитозоле клеток служит малонил-КоА, который образуется из ацетил-КоА, поступающего из митохондрий. Перенос в цитозоль

ацетил-КоА, образовавшегося в матриксе митохондрий в процессе окислительного декарбоксилирования пирувата, осуществляется при помощи челночного механизма переноса ацетильных групп через внутреннюю митохондриальную мембрану. В этой челночной системе внутримитохондриальной ацетил-КоА в ходе реакции конденсации с оксалоацетатом образует цитрат. Реакция катализируется цитрат-синтазой.



Цитрат через внутреннюю мембрану митохондрий транспортируется из матрикса в цитозоль при помощи специальной трикарбоксилат-транспортной системы. В цитоплазме цитрат при участии АТФ-цитрат-лиазы, взаимодействуя с НСКоА и АТФ, образует ацетил-КоА:



В клетках печени образовавшийся в ходе реакции оксалоацетат возвращается в митохондриальный матрикс при помощи дикарбоксилат-транспортной системы только после восстановления под действием цитозольной малатдегидрогеназы до малата.

Малат в матриксе митохондрий вновь окисляется до оксалоацетата. Завершается челночный цикл.

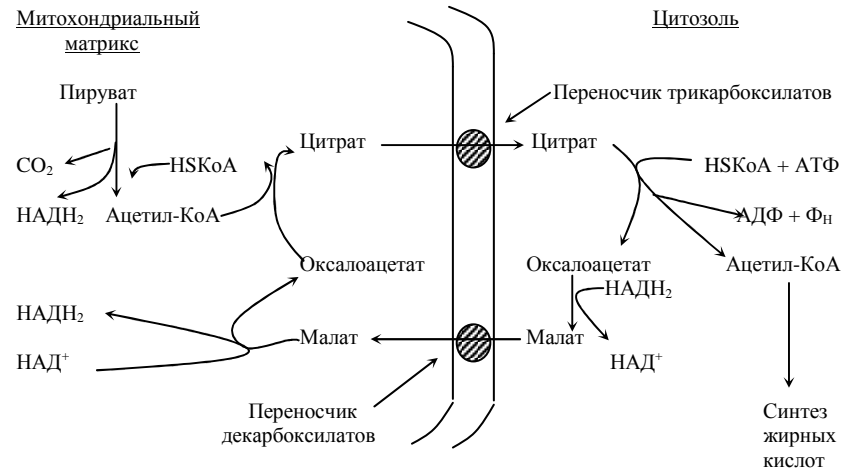
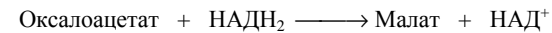


Рис. 29. Челночный механизм переноса ацетильных групп из митохондрий в цитозоль, функционирующий в печени в процессе синтеза жирных кислот.

В клетках жировой ткани (адипоцитах), где внутренняя мембрана также непроницаема для оксалоацетата, проблема решается в цитозоле при помощи реакций, идущих в обход этого препятствия (мембранной непроницаемости для оксалоацетата).

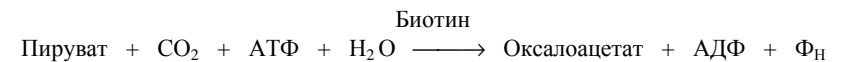
Очень важно, что в ходе этих реакций генерируется значительная часть НАДФН₂ в цитозоле, необходимого для синтеза жирных кислот. Первая реакция состоит в восстановлении оксалоацетата до малата при участии НАДН₂. Реакция катализируется малат-дегидрогеназой:



Малат в процессе реакции окислительного декарбоксилирования НАДФ⁺-зависимой малатдегидрогеназой (декарбоксилирующей), называемой также "яблочным ферментом", преобразуется в пируват.



Образовавшийся пируват легко диффундирует в митохондрии, где под действием биотин-зависимой пируват-карбоксилазы карбоксилируется в оксалоацетат - завершается челночный цикл.



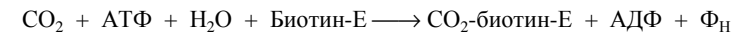
Таким образом, в цитозоле клеток живой ткани НАДФН₂ образуется преимущественно в результате действия НАДФ-зависимой малат-дегидрогеназы. На каждую ацетильную группу, которая переходит из митохондрий в цитоплазму, образуется одна молекула НАФН₂. Следовательно, при переходе восьми молекул ацетил-КоА в цитозоль, используемых в процессе синтеза пальмитата, образуется восемь молекул НАДФН₂. Остальные шесть НАДФН₂ из четырнадцати, необходимых для этого процесса, генерируются в пентозофосфатном пути. В печени НАДФН₂ образуется главным образом в реакциях пентозо-фосфатного пути.

Образование малонил-КоА

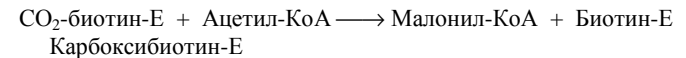
Синтез жирных кислот начинается с карбоксилирования ацетил-КоА в малонил-КоА. Эта необратимая реакция является ключевой в синтезе жирных кислот и катализируется ацетил-КоА-карбоксилазой, содержащей в качестве простетической группы биотин, ковалентно связанный амидной связью с ε-аминогруппой остатка лизина одной из четырех субъединиц молекулы фермента.

Биотиновая группа ацетил-КоА-карбоксилазы осуществляет перенос CO₂ на ацетил-КоА в две стадии.

В первой реакции образуется промежуточный продукт - карбоксибиотин-фермент (CO₂-биотин-Е). Реакция присоединения CO₂ обеспечивается за счет энергии АТФ.

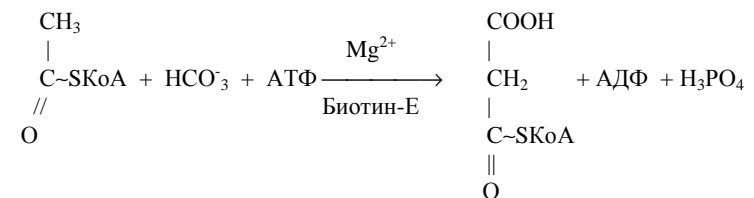


Активированная CO₂-группа карбоксибиотина переносится затем на ацетил-КоА с образованием малонил-КоА.



Ацетил-КоА-карбоксилаза - регуляторный фермент. Главным положительным модулятором фермента является цитрат, содержание которого в цитозоле повышается при увеличении его синтеза в митохондриях вследствие высокой скорости образования митохондриальной ацетил-КоА и АТФ.

Реакция синтеза малонил-КоА.



Мультиферментный комплекс - синтаза жирных кислот

Ферментная система, синтезирующая высшие жирные кислоты, объединяет семь ферментов, каждый из которых выполняет определенную функцию. Центральное место в этой системе занимает ацилпереносящий белок (АПБ), с которым ковалентно связываются промежуточные продукты биосинтеза жирных кислот, являющиеся термостабильным белком с молекулярной массой 9000 Д. Роль простетической группы в АПБ играет 4-фосфопантетеин, содержащий свободную SH-группу.

4-фосфопантетеиновая простетическая группа АПБ соединена с белком остатком серина и служит "кронштейном" - "подвижной ручкой", переносящей ковалентно связанные остатки жирных кислот от одного активного центра фермента к другому.

Кроме SH-группы, при 4-фосфопантетеине в молекуле синтазы жирных кислот имеется SH-группа цистеина второго активного центра. Обе SH-группы участвуют в синтезе жирных кислот. Сульфидрильная группа фосфопантетеина в молекуле АПБ служит местом связывания малонильных групп, SH-группа специфического остатка цистеина - место связывания иницирующих ("затравочных") ацетильных и предельных ацильных групп синтезирующихся жирных кислот.

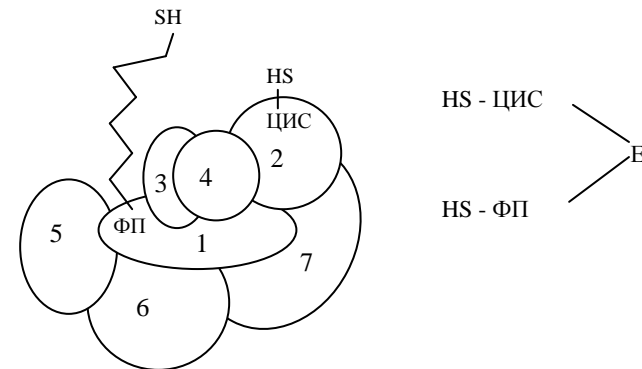
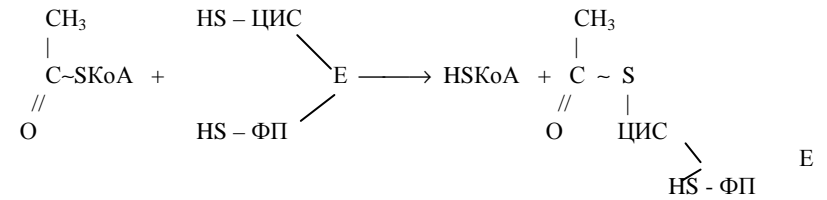


Рис. 30. Схема строения синтазного комплекса, катализирующего образование жирных кислот:

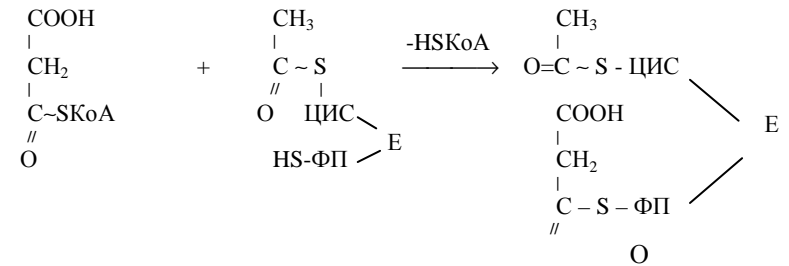
- 1 - АПБ - ацилпереносящий белок; 2 - ацилтрансфераза (ацил-трансфераза);
- 3 - малонилтрансфераза; 4 - 3-кетоацил-АПБ-синтаза; 5 - 3-кетоацил-АПБ-редуктаза;
- 6 - 3-гидроксиацил-АПБ-дегидратаза; 7 - еноил-АПБ-редуктаза.

Реакции синтеза жирных кислот могут начаться лишь после того, как к обеим сульфидрильным группам присоединятся соответствующие ацильные группы.

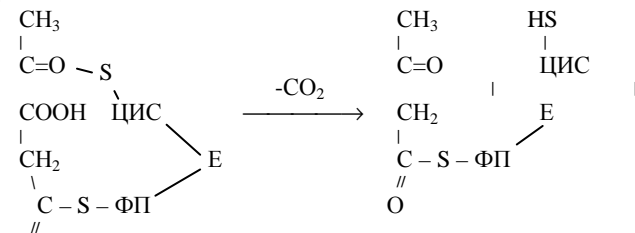
В первой реакции ацетильная группа ацетил-КоА переносится на SH-группу остатка цистеина катализирующей ацилтрансферазой.



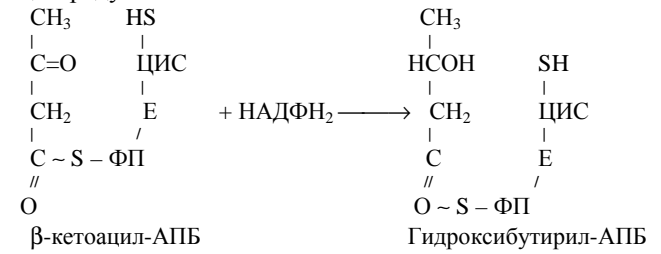
В ходе второй реакции малонильная группа малонил-КоА переносится на сульфгидрильную группу фосфоантетеина АПБ. Реакция катализируется АПБ-малонил-трансферазой:



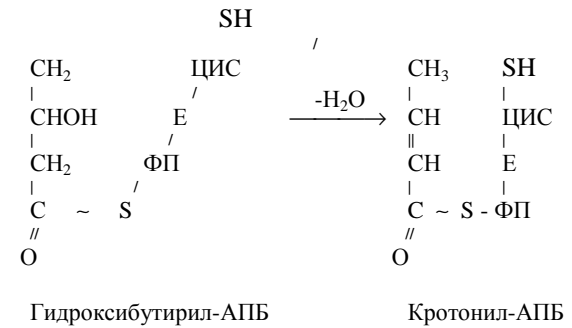
В третьей реакции конденсации ацетила с малонилом и образования ацетоацетильной группы, ковалентно связанной с SH-группой фосфоантетеина, одновременно происходит выделение молекулы CO₂ за счет декарбоксилирования малонил-КоА. Двуокись углерода, исходно включенная в молекулу малонил-КоА, играет роль катализатора, поскольку в результате отщепления CO₂ от малонильной группы резко возрастает реакционная способность оставшегося двухуглеродного фрагмента, и благодаря этому он может быстро взаимодействовать с иницирующей ацетильной группой SH-цистеинового центра ацилтрансферазы. Реакция катализируется 3-кетоацил-АПБ-синтазой.



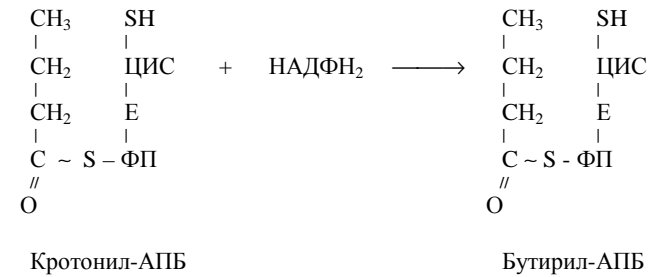
O
β-кетоацил АПБ
 Четвертая реакция - реакция восстановления ацето-ацетил АПБ
 по карбонильной группе с участием НАДФН₂. Реакция катализируется
 3-кетоацил-редуктазой.



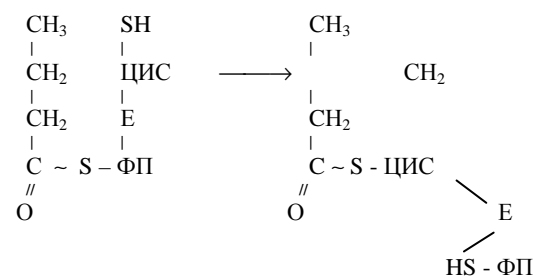
В пятой реакции, катализируемой 3-гидроксиацил-дегидрогеназой, образуется кротонил.



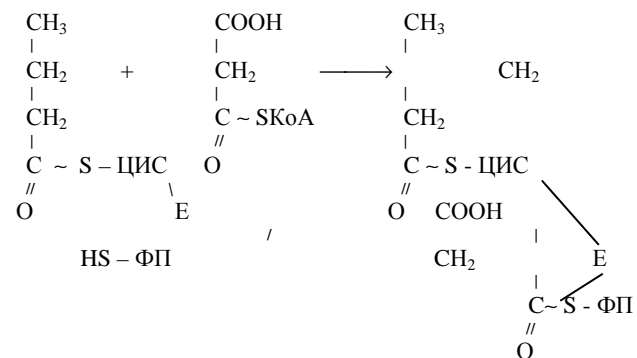
Шестая реакция завершает первый цикл реакций восстановлением кротонила. Реакция катализируется еноил-редуктазой с образованием бутирила.



Образовавшаяся бутирильная группа с участием ацил-трансферазы переносится с SH-фосфоантетеина на SH-группу цистеина, с которого вначале был связан затравочный ацетил радикал.



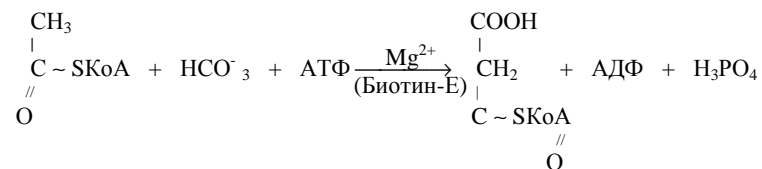
На освободившуюся SH-группу фосфоантетеина поступает новый малонильный остаток:



Цикл повторяется.

Два этапа синтеза жирных кислот.

I. СИНТЕЗ МАЛОНИЛ-КоА



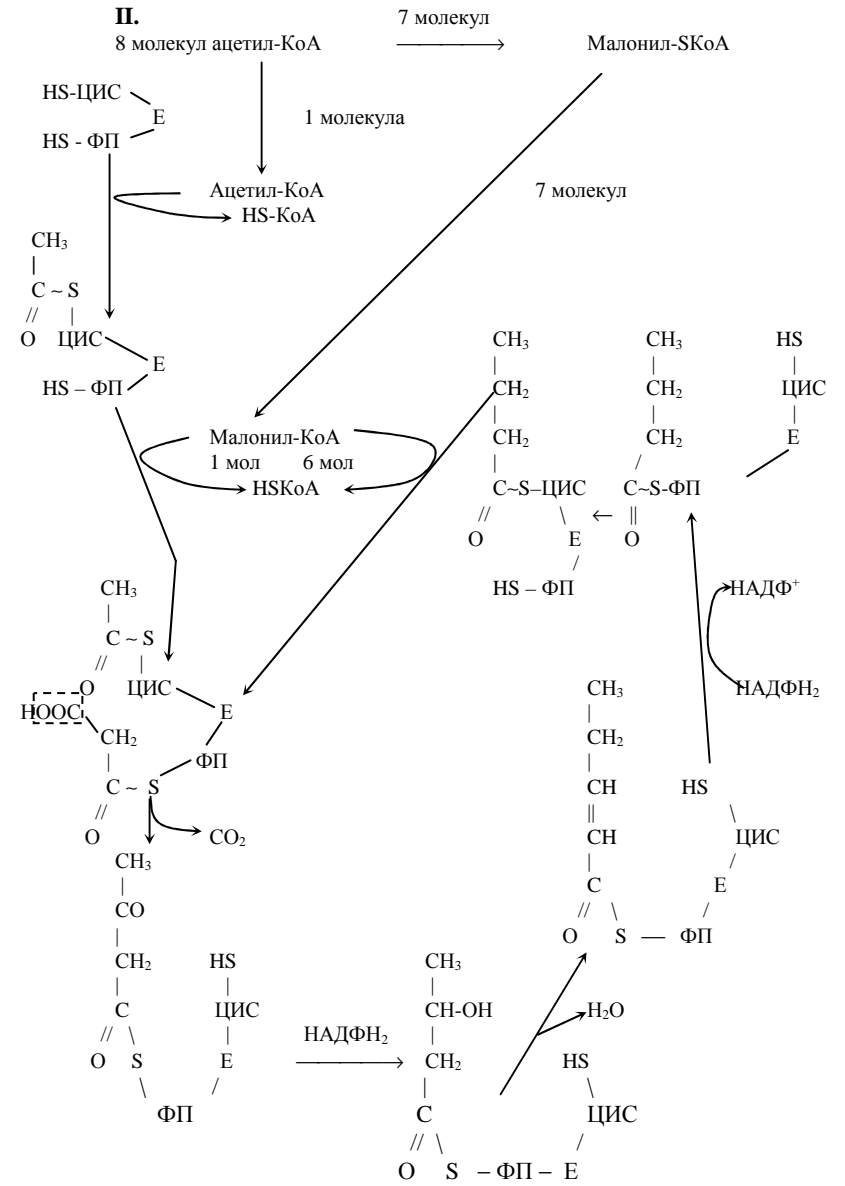


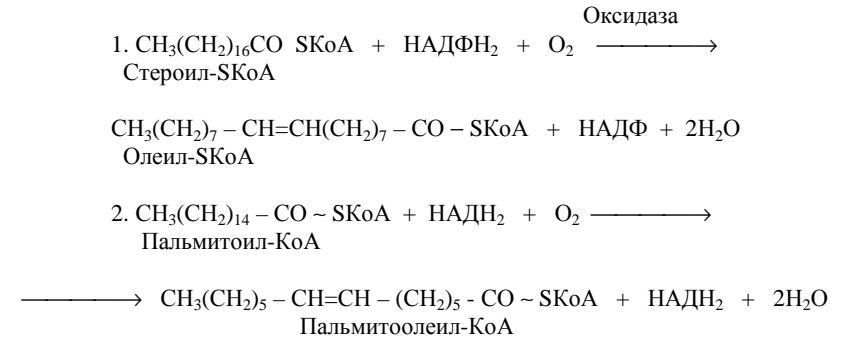
Рис. 31. Схема основных этапов синтеза жирных кислот.

Синтез ненасыщенных жирных кислот

Как указывалось выше, основным продуктом реакции синтеза жирных кислот является пальмитат, а жирные кислоты с более длинной цепью образуются путем реакции элонгации, которые катализируются ферментными системами, связанными с мембранами эндоплазматического ретикулума (микросомные системы).

Митохондриальные и микросомные системы катализируют также введение двойной связи в КоА-производные высших жирных кислот.

Введение двойной связи осуществляется специфической оксидазой, использующей молекулярный кислород и НАДФН₂. В этой реакции молекула кислорода служит в качестве акцептора двух пар электронов, одна из которых принадлежит НАДФН₂, а другая – КоА-производной высшей жирной кислоты.



У млекопитающих нет ферментов, катализирующих введение двойной связи в цепь жирных кислот далее 9-го углеродного атома. Поэтому линолевая и линоленовая жирные кислоты, не синтезируемые в организме, должны обязательно содержаться в пище, как незаменимые ее компоненты. Из линолевой и линоленовой кислот в организме в результате сочетания реакций элонгации и десатурации образуется ряд других ненасыщенных жирных кислот.

Регуляция синтеза жирных кислот

У животных, получающих в течение нескольких дней после голодания богатую углеводами и бедную жиром диету, наблюдается резкое увеличение активности ацетил-КоА-карбоксилазы и синтетазы жирных кислот в печени.

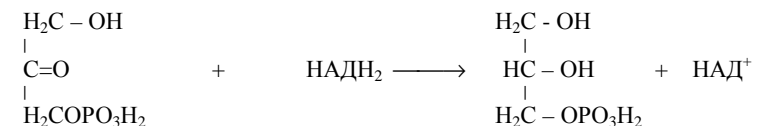
Синтез жирных кислот в условиях избытка углеводов и низкого содержания жиров в пище достигает максимального уровня. Скорость синтеза жирных кислот определяется главным образом скоростью ацетил-КоА-карбоксилазной реакцией, в результате которой образуется малонил-КоА. Наиболее важным регулятором активности ацетил-КоА-карбоксилазы является цитрат. Увеличение содержания цитрата в цитозоле - следствие повышения его концентрации в матриксе митохондрий, что обусловлено избыточным образованием ацетил-КоА, продукта декарбоксилирования пирувата и высоким уровнем АТФ. Повышение концентрации цитрата в митохондриях приводит к активации челночного механизма транспорта, и цитрат поступает в цитозоль, где выполняет роль аллостерического активатора ацетил-КоА-карбоксилазы.

С другой стороны, когда в цитозоле образуется в избыточном количестве пальмитол-КоА, последний выполняет роль аллостерического ингибитора ацетил-КоА-карбоксилазы.

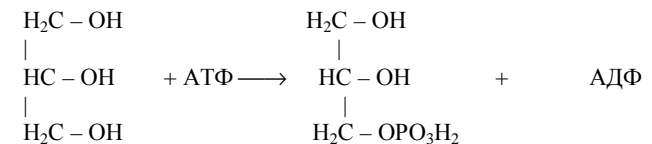
Биосинтез триацилглицеридов и глицеролфосфатидов

Синтез триацилглицеринов и глицеролфосфатидов в животных тканях начинается с общих предшественников - КоА-производных жирных кислот и глицерол-3-фосфата.

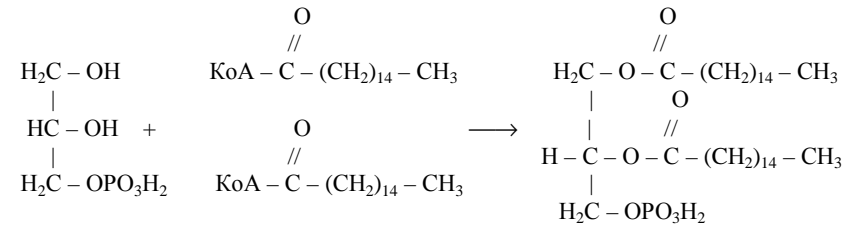
Глицерол-3-фосфат образуется путем восстановления диоксиацетонфосфата (промежуточного продукта гликолиза) под действием цитоплазматического НАД-зависимого фермента глицеролфосфатдегидрогеназы:



Глицеролфосфат образуется также из глицерола под действием глицеролкиназы:

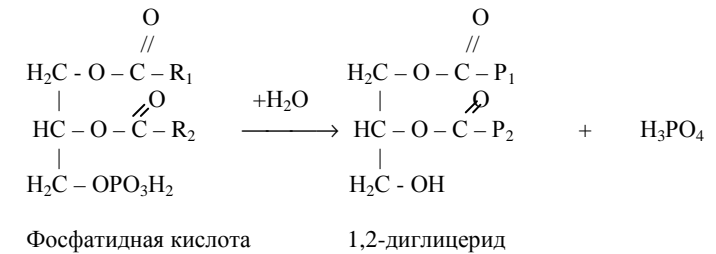


На первом этапе биосинтеза триацилглицеролов происходит ацилирование двумя молекулами КоА-производного жирной кислоты двух свободных гидроксильных групп глицеролфосфата. В ходе реакции образуется диацилглицерол-3-фосфат (фосфатидная кислота). Реакция катализируется глицеролфосфатацилтрансферазой:

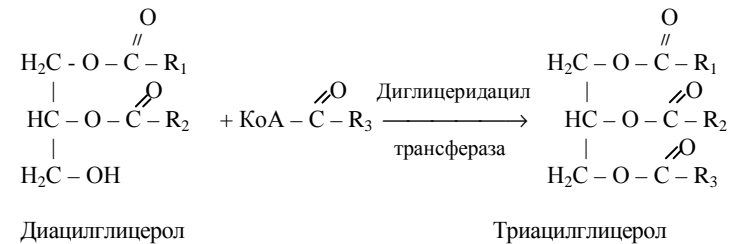


Несмотря на то, что диацилглицерол-3-фосфат присутствует в клетках в следовых количествах, он является важным промежуточным продуктом для синтеза триацилглицеролов и глицеролфосфатидов.

В процессе синтеза триацилглицеридов фосфатидная кислота гидролитически дефосфорилируется при участии фосфатидат-фосфатазы с образованием 1,2-диацилглицерола:



На образовавшийся диацилглицерол с помощью диацилглицерол-ацилтрансферазы от ацил-КоА переносится третий ацильный остаток:



Синтезируемый в жировых клетках триацилглицерол накапливается в виде жировых включений в цитоплазме клеток. Синтезируемые в гепатоцитах триацилглицериды формируются в липопротеины (ЛПОНП) и транспортируются кровью к различным органам и тканям, в том числе и к жировой, где используются как строительный и энергетический материал и депонируются в адипоцитах.

Биосинтез триацилглицеридов в клетках тканей и органов регулируется гормонами, при участии которых устанавливается определенное стационарное состояние, поэтому количество жира в организме сохраняется в течение сравнительно длительного времени на относительно постоянном уровне при постоянной калорийности пищевого рациона. В случаях, когда углеводы, жиры или белки употребляются в количествах, превосходящих энергетические потребности организма, стимулируется секреция инсулина, что, в свою очередь, активизирует процессы превращения углеводов в триацилглицериды и их депонирование в адипоцитах.

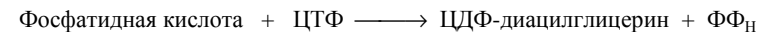
При голодании снижается секреция инсулина. Вследствие этого увеличивается скорость окисления жиров, чему способствует также усиление секреции гормонов коры надпочечников и глюкагона α -клеток поджелудочной железы. При тяжелых формах диабета в результате нарушения секреции инсулина или нарушения гормон-рецепторного связывания инсулина у больных утрачивается способность утилизировать глюкозу, что приводит к усилению окисления липидов и белков и образованию кетоновых тел.

Биосинтез фосфолипидов

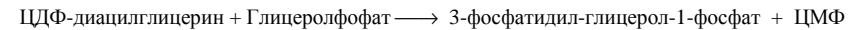
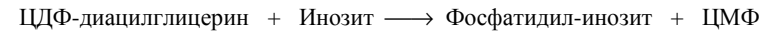
Наиболее важные фосфоглицериды, являющиеся компонентами клеточных мембран и липопротеинов, выполняющих транспортную функцию, синтезируются главным образом в эндоплазматической сети клетки.

Существуют два пути синтеза фосфолипидов, причем для обоих необходим ЦТФ.

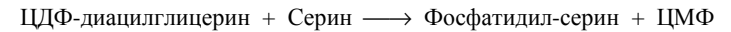
Первый биосинтетический путь начинается с вовлечения фосфатидной кислоты и цитидиловых нуклеотидов в синтезе цитидиндифосфатдиацилглицерина, который служит общим предшественником для всех фосфоглицеридов, образующихся по этому пути:



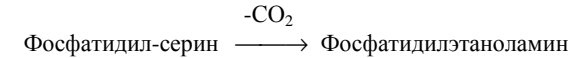
В реакциях, катализируемых специфичными ферментами, цитидинмонофосфат вытесняется из молекул ЦДФ-диацилглицерина одним из спиртов - серином, инозитом или глицерофосфатом с образованием соответственно фосфатидилсери́на, фосфатидилинозита или 3-фосфатидилглицерол-1-фосфата.



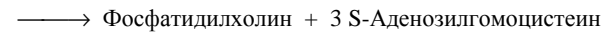
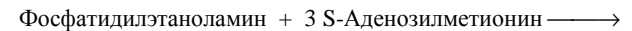
3-фосфатидил-глицерин-1-фосфат является предшественником кардолипидов (дифосфатидилглицерина) - важных компонентов митохондриальных мембран.



Декарбоксилирование фосфатидил-сери́на под действием фермента, содержащего в качестве простетической группы пиридоксальфосфат, приводит к образованию фосфатидилэтанолamina.

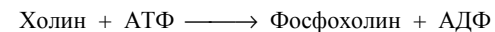


Фосфатидилэтанолamin является предшественником фосфатидилхолина, образующегося в результате трехкратного метилирования аминогруппы фосфатидилэтанолamina с участием 3 молекул S-аденозилметионина (доноров 3 метильных групп), где переносчиками метильных групп служат тетрагидрофолиевая кислота и метилкобаламин.

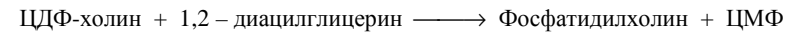


Второй путь синтеза фосфолипидов позволяет непосредственно использовать экзогенные холин и этанолamin, или холин и этанолamin, высвобождающиеся при распаде соответствующих фосфолипидов.

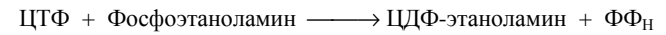
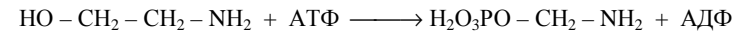
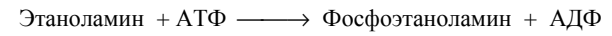
Этот путь включает следующие реакции:



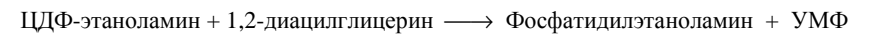




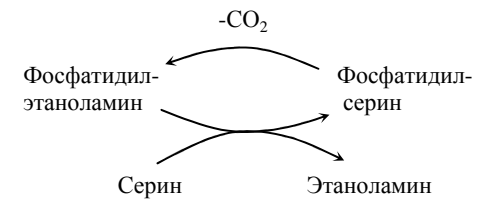
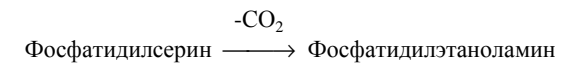
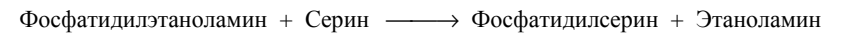
Фосфатидилэтанолламин образуется в сходных реакциях:



Затем остаток фосфоэтанолламина с ЦДФ-этанолламина переносится на 1,2-диацилглицерин:



Фосфатидилэтанолламин и фосфатидилсерин могут превращаться друг в друга путем вспомогательных реакций:



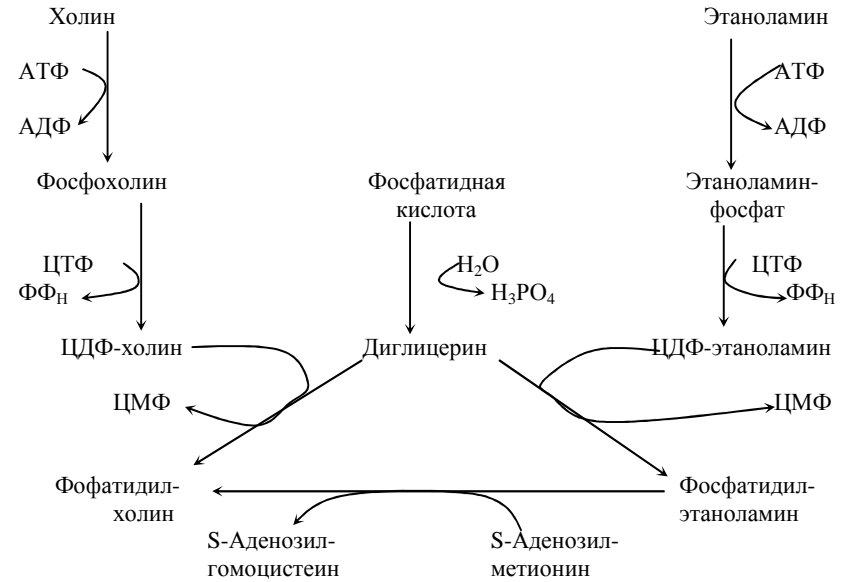
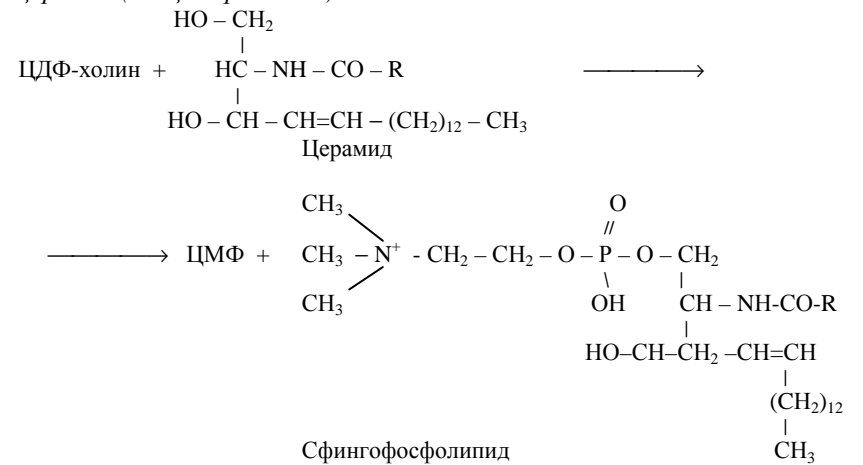


Рис. 32. Схема синтеза фосфатидилэтаноломинов, фосфатидилхолинов и фосфатидилсеринов.

Синтез сфинголипидов проходит в аналогичной последовательности реакций, но вместо диацилглицерина используется церамид (*N*-ацилсфингозин):



Синтезированные молекулы фосфолипидов не запасаются в клетках, а встраиваются в строго определенных соотношениях в клеточные мембраны, заменяя собой старые молекулы.

Фосфоглицеролы, синтезируемые ферментами эндоплазматического ретикулума, встраиваются в липидный бислой ретикулума. Мембраны эндоплазматического ретикулума служат предшественниками мембран аппарата Гольджи, от которого постоянно отделяются мембранные пузырьки, в которых к плазматическим мембранам транспортируются продукты секреции. Из эндоплазматического ретикулума в митохондрии и к различным типам клеточных мембран фосфоглицеролы могут переноситься также при помощи транспортных белков.

Фосфолипиды мембран клеток в процессе метаболизма постоянно обновляются.

Динамическое стационарное состояние клеток поддерживается сбалансированностью скорости синтеза и скорости распада фосфолипидов мембран. Известен ряд заболеваний, при которых метаболизм мембранных сфинголипидов (сфингомиелинов, цереброзидов и ганглиозидов), а также протеогликанов особенно подвержен нарушениям, обусловленных генетическим дефектом ферментов, участвующих в их расщеплении. Так как многие этапы ферментативного расщепления сфинголипидов протекают в лизосомах, генетические заболевания, при которых происходит неполная деградация клеточных компонентов, носят название - лизосомные болезни.

Лизосомы содержат многочисленную группу гидролитических ферментов, способных расщеплять липиды, мукополисахариды, белки и гликолипиды. При генетических нарушениях лизосомных ферментов неполностью расщепленные макромолекулы или нерастворимые липиды накапливаются в лизосомах, которые сильно разбухают и увеличиваются в размерах, что приводит к нарушению функций клетки.

Мозг по сравнению с другими тканями особенно богат сфинголипидами. При лизосомных болезнях накопления, характеризующихся неполным расщеплением сфинголипидов, наблюдаются задержка умственного развития, слепота и ряд других симптомов нарушения функций клеток мозга.

Биосинтез холестерина

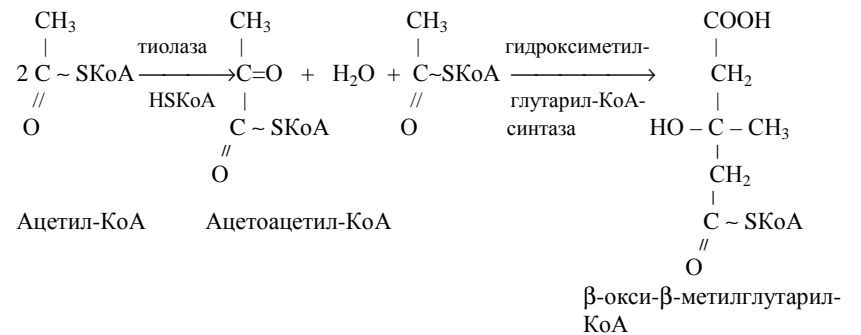
Биосинтез холестерина из ацетил-КоА происходит с участием ферментов эндоплазматической сети в клетках многих тканей и органов, кроме зрелых эритроцитов. Подавляющая часть холестерина (около 80%) синтезируется в печени, в клетках тонкого кишечника (10%). За сутки в организме человека синтезируется около 1 г холестерина.

Холестерол - это не только важный компонент клеточных мембран и липопротеинов плазмы крови, но и предшественник многих других биологически важных стероидов - желчных кислот, стероидных гормонов и витамина Д₃.

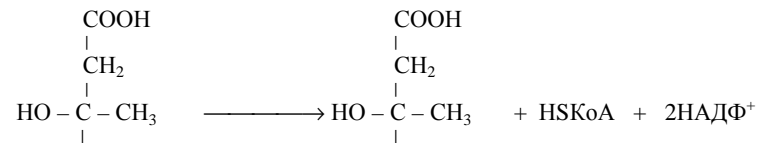
В синтезе холестерина можно выделить три основных этапа:

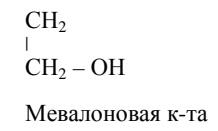
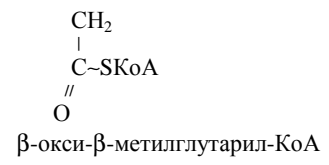
- 1) превращение активного ацетата в мевалоновую кислоту;
- 2) синтез из мевалоновой кислоты сквалена;
- 3) превращение сквалена в холестерин.

Реакции первого этапа синтеза холестерина до образования β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА сходны с начальными реакциями кетогенеза с той лишь разницей, что биосинтез протекает вне митохондрий.



Затем β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА в результате восстановления одной из карбоксильных групп и отщепления КоА под действием β-окси-β-метилглутарил-КоА-редуктазы превращается в мевалоновую кислоту:





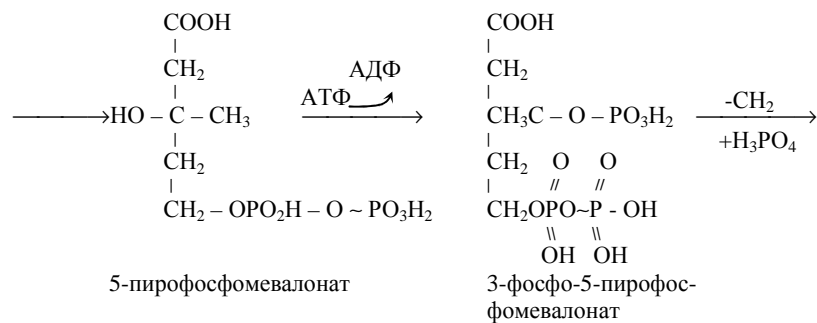
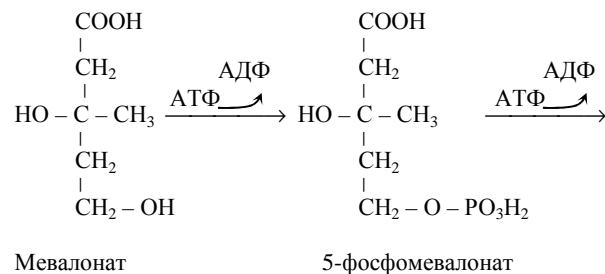
Имеется второй, идентичный первому, путь образования мевалоновой кислоты с той разницей, что здесь ацетил-КоА реагирует с ацеттоацетилом-S-АПБ с образованием β-гидрокси-β-метилглутарил-S-АПБ, который восстанавливается до мевалоновой кислоты. Эти реакции осуществляются в растворимой фракции цитоплазмы.

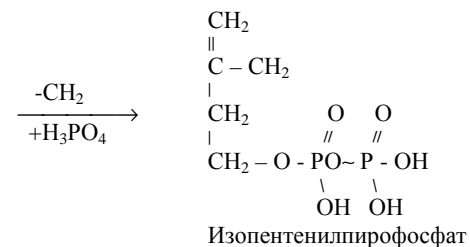
Реакция образования мевалоновой кислоты необратима и лимитирует скорость биосинтеза холестерина в целом.

На втором этапе мевалоновая кислота превращается в сквален.

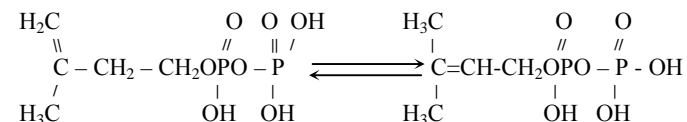
Мевалоновая кислота (мевалонат) в результате трех последовательных реакций фосфорилирования превращается в 3-фосфо-5-пиро-фосфомевалонат, который теряет CO₂ и фосфат и превращается в 3 изопептенилпирофосфат - структурный мономер сквалена.

Изопептенилпирофосфат – активированный предшественник многих биологически важных молекул, содержащих изопреновые единицы. К ним относятся витамины А, Е, и К, каротиноиды, гуттаперча, каучук, фитольные боковые цепи хлорофилла, многие эфирные масла, входящие в состав лимонного и эвкалиптового масел и мускуса, и углеводороды, содержащиеся в скипидаре.

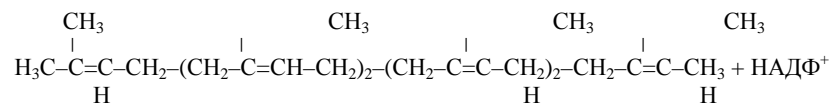




Изопентенилпирофосфат - активированная форма изопреновой единицы изомеризуется в диметилаллипирофосфат:

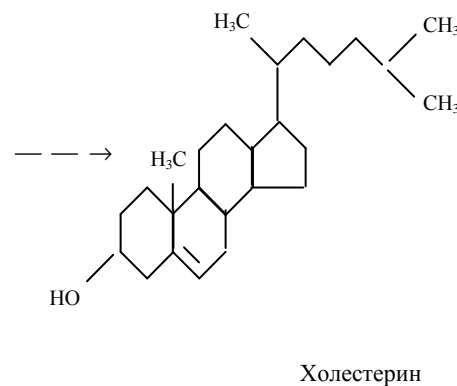
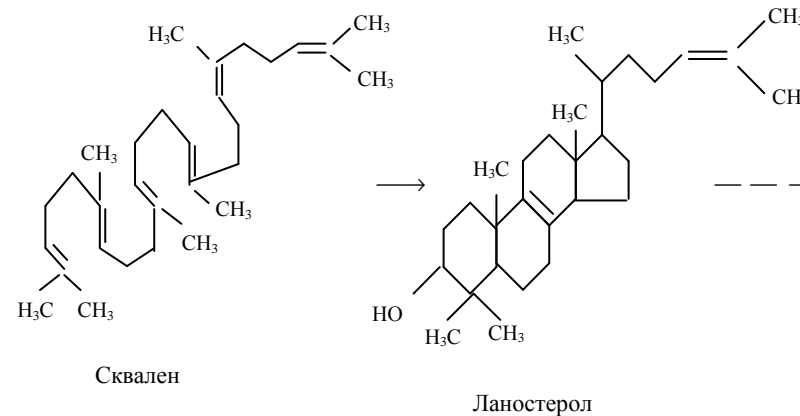


Эти два пятиуглеродных соединения при конденсации образуют геронилпирофосфат (C₁₀), который конденсируется с еще одной молекулой изопентенилпирофосфата, образуя фарнезилпирофосфат (C₁₅). Последняя стадия в синтезе сквалена - восстановительная конденсация двух молекул фарнезилпирофосфата:



Последний этап биосинтеза холестерина начинается с циклизации сквалена и образования ланостерина. Реакция катализируется скваленоксидоциклазой. Этот этап биосинтеза холестерина требует участия молекулярного кислорода и НАДФН₂. Наконец, ланостерин путем удаления трех метильных групп и восстановления одной двойной связи превращается в холестерин.

Основным продуктом регуляции синтеза холестерина является реакция образования мевалоната - холестерин ингибирует гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазу.



ТРАНСПОРТ ЛИПИДОВ В ОРГАНИЗМЕ

Всосавшиеся в кишечнике продукты гидролиза пищевых липидов в клетках слизистой оболочки кишечника в процессе ресинтеза образуют транспортные формы липопротеинов (хиломикроны); синтезированные в гепатоцитах липиды образуют пре-бета-липопротеины (липопротеины очень низкой плотности - ЛПОНП) и α -липопротеины (липопротеины высокой плотности - ЛПВП). Освобождение липопротеинов в кровь или лимфу происходит путем экзоцитоза.

В крови триацилглицериды, входящие в состав хиломикронов и пре-бета-липопротеинов (ЛПОНП), расщепляются липопротеидлипазой. Продукты гидролиза поступают в клетки, где подвергаются различным

метаболическим превращениям. ЛПОНП и хиломикроны постепенно, освобождаясь от триацилглицеринов, превращаются в β -липопротеины (ЛПНП).

Липопротеины плазмы крови – это сложные комплексные соединения, имеющие характерное строение.

Поверхностная часть липопротеинов образована слоем ориентированных фосфолипидов и белками (аполипопротеинами), которые отличаются первичной структурой и содержанием в различных липопротеинах. Внутреннюю часть липопротеина образует жировая капля, содержащая неполярные липиды (триацилглицериды и холестерин).

Состав липопротеинов плазмы крови человека

Липопротеины	Белки, %	Триацилглицери ды, %	Холестерин, %		Фосфолипиды %
			Эфиры	Свободный	
Хиломикроны	2	85	4	2	7
ЛПОНП	2-10	60-80	13	7	18
ЛПНП	25	7	40	7	21
ЛПВП	45	5	20	5	25

Состав липопротеинов плазмы крови в процессе транспорта и функционирования постоянно изменяется, и одни формы могут преобразоваться в другие (ЛПОНП превращается в ЛПНП).

ЛПОНП и хиломикроны являются транспортными формами триацилглицеридов. ЛПНП и ЛПВП обеспечивают транспорт холестерина и его эфиров.

Молекулы свободного холестерина входят в состав поверхности фосфолипидного слоя, располагаясь между гидрофобными концами фосфолипидных молекул. Эфиры холестерина не могут встраиваться в поверхностный слой, они входят в состав ядра липопротеиновой частицы.

Между циркулирующими в крови липопротеинами, а также между клеточными мембранами и липопротеинами высокой и низкой плотности происходит обмен холестерином. При контакте липопротеиновых частиц друг с другом холестерин дифундирует из одной частицы в другую. Однако в связи с тем, что в ЛПВП под действием лецитин-холестерин-ацил-трансферазы происходит этерификация холестерина, преобладает поток холестерина в ЛПВП из всех других липопротеинов.

При контакте липопротеинов с клетками существует преимущественное направление потоков холестерина из ЛПНП в клетки, а ЛПВП извлекает холестерин из клеточных мембран. ЛПВП предотвращают накопление избытка холестерина в клетках. ЛПВП и ЛПНП удаляются из кровотока путем эндоцитоза клетками печени, кишечника, жировой ткани, надпочечников.

РЕГУЛЯЦИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Ведущая роль в регуляции липидного обмена принадлежит центральной нервной системе, которая оказывает влияние на жировую ткань либо через нижележащие отделы ЦНС - симпатическую и парасимпатическую, либо косвенно через ряд эндокринных желез.

Нейрогормональная регуляция липидного обмена сказывается в основном на мобилизации и синтезе триацилглицеринов в жировой ткани, синтезе липидов в печени и клетках других тканей.

Влияние эндокринных желез на жировой обмен разнообразно.

Увеличение концентрации глюкозы в крови стимулирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Повышение содержания инсулина в крови стимулирует фосфодиэстеразную активность в жировой ткани и уменьшение концентрации ц-АМФ, а, следовательно, образование активной формы липазы и прекращение липолиза.

Стимулированное инсулином повышение содержания глюкозо-6-фосфата в клетках печени и жировой ткани активирует процессы синтеза липидов из промежуточных продуктов углеводного и аминокислотного обмена.

В механизме активации липолиза в клетках жировой ткани при голодании важную роль играет увеличение секреции контринсулярных гормонов (глюкагона и адреналина), которые в адипоцитах посредством активации аденилатциклазы увеличивают образование ц-АМФ и активацию протеинкиназы, которая способствует фосфорилированию гормоночувствительной триацилглицеринлипазы, т.е. образование ее актив-

ной формы, и, как следствие, усиление липолиза и повышение содержания свободных жирных кислот в крови. Видимо, аналогичным образом действуют на липолиз картикотропин и липотропин. СТГ (или его липолитический фрагмент), гликокортикоиды и хорионический соматомаммотропин стимулируют липолиз, вероятно, стимулируя синтез белков-ферментов на уровне транскрипции и трансляции. Латентный период повышения свободных жирных кислот в крови под влиянием глюкагона и адреналина составляет 10-20 мин., под влиянием же СТГ и глюкокортикоидов - 1 ч. и более. Следует отметить, что

кортикотропин оказывает сложный эффект на липидный обмен. Он действует на жировую ткань непосредственно и через стимуляцию синтеза глюкокортикоидов корой надпочечников, являясь, кроме того, прогормоном α -меланостимулирующего гормона гипофиза и фактора, стимулирующего секрецию инсулина. Тироксин щитовидной железы увеличивает окисление жирных кислот в клетках мышечной ткани и снижает концентрацию липидов в крови. Гормональная стимуляция липолиза в адипоцитах в условиях голодания или стресса и последующая гиперлипидемия приводят не только к повышению окисления жирных кислот, но и к торможению утилизации углеводов в мышечной и, возможно, других тканях. Значительная стимуляция липолиза в жировой ткани гормонами повышает образование кетоновых тел из жирных кислот в печени, их утилизацию в почках, мышцах и, возможно, других тканях.

Немаловажное значение в превращениях липидов в организме имеют соотношения различных липидов в пище.

Полиненасыщенные жирные кислоты являются обязательными компонентами фосфолипидов - структурных компонентов клеточных мембран, транспортных липопротеинов, стабилизаторов коллоидного состояния холестерина в плазме крови, лимфе и желчевыводящих путях.

Полиненасыщенные жирные кислоты являются предшественниками простагландинов, в митохондриях - разобшителями окислительного фосфорилирования.

Особую роль в жировом обмене играют липотропные вещества, которые предохраняют печень от ожирения. К липотропным веществам относятся холин и метионин, которые обладают мобильными метильными группами. Липотропные вещества (холин, метионин) используются для синтеза фосфолипидов, которые имеют большое значение в транспорте триацилглицеридов из печени в кровь и тем самым препятствует чрезмерному накоплению жиров в печени и развитию жировой инфильтрации.

Липотропные вещества - холинхлорид, кальция пангамат, метионин - применяются в качестве лекарственных препаратов при заболеваниях и токсических поражениях печени, особенно сопровождаемых жировой инфильтрацией клеток печени.

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Содержание липидов в плазме крови в течение суток постоянно меняется в зависимости от ритма питания. Максимальная концентрация липидов в плазме крови с преобладанием содержания хиломикронов наблюдается через 4-5 ч. после еды (это так называемая экзогенная, или

пищевая гиперпопротеинемия, которая представляет собой нормальное повышение содержания липидов в крови после приема жирной пищи).

У здоровых людей в постадсорбтивном состоянии (через 10-12 ч. после приема пищи) в составе липопротеинов плазмы крови содержание отдельных фракций липидов составляет: общие липиды 4-8 г/л, триацилглицериды - 0,5-2,1 ммоль/л, фосфолипиды общие - 2,0-3,5 ммоль/л, холестерин общий 3-6 ммоль/л (75% от общего холестерина составляет эфирсвязанный холестерин).

В постабсорбтивном состоянии в крови здоровых людей обнаруживается только ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП, которые составляют соответственно 15%, 60% и 25% от всех липопротеинов.

Нарушения процессов переваривания и всасывания липидов

Нарушения переваривания и всасывания жиров могут быть связаны, во-первых, с недостаточным поступлением панкреатической липазы или с нарушением ее активности; во-вторых, с нарушением поступления в кишечник желчи и, в-третьих, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (энтериты, гиповитаминозы и др.). Кал в этих случаях содержит много нерасщепленного жира или невсосавшихся жирных кислот. Из-за нарушения поступления желчи в кишечник нарушается всасывание жирорастворимых витаминов, что, в свою очередь, может привести к явлениям гиповитаминоза.

Гиперлиппротеинемии

При повышении содержания липопротеинов в крови (гиперлиппротеинемии) одновременно может быть повышено содержание всех липидов или отдельных их групп. Поскольку практически все липиды плазмы крови входят в состав липопротеинов, повышение того или иного класса липидов связано с концентрацией определенной формы липопротеинов в плазме крови. Так, концентрация холестерина в большей степени связана с содержанием ЛПНП и ЛПВП, а триацилглицеридов - с содержанием хиломикронов и ЛПОНП. В связи с этим различают следующие формы гиперлиппротеинемии:

- 1) гиперхолестеринемия (повышена концентрация ЛПНП или ЛПВП);
- 2) гипертриацилглицеринемия (повышена концентрация хиломикронов или ЛПОНП);
- 3) смешанная форма.

Гиперлиппротеинемиям, обусловленным повышенной концентрацией ЛПНП и ЛПОНП, принадлежит ведущая роль в патогенезе атеросклероза.

Эндогенные гиперлипопротеинемии по механизму возникновения делят на наследственные (первичные) и приобретенные (вторичные).

Первичные гиперлипопротеинемии являются следствием наследственных дефектов апопротеинов (белков липопротеиновых частиц) либо ферментов липидного обмена. Однако чаще бывают гиперлипопротеинемии, вызванные вторичными причинами - нарушениями регуляции липидного обмена, действиями внешних вредных факторов и т.д.

Гиперлипопротеинемии I типа

Примером наследственной гиперлипопротеинемии может быть нарушение перехода жирных кислот из хиломикронов плазмы крови в жировое депо вследствие недостаточной активности липопротеинлипазы крови и нарушения расщепления триацилглицеринов. Этот тип гиперлипопротеинемии характеризуется повышенным содержанием хиломикронов в плазме крови, в то же время содержание α - и β -липопротеинов может быть понижено (содержание триацилглицеридов в 8-10 раз превышает норму, тогда как уровень холестерина не повышен).

Гиперлипопротеинемия II типа

β -липопротеинемия проявляется в виде повышенного содержания в плазме крови холестерина при семейной гиперхолестеринемии (β -липопротеинемии) заключается в нарушении поглощения ЛПНП клетками и повышения их содержания в крови вследствие снижения скорости катаболизма ЛПНП.

Для β -липопротеинемии характерно отложение холестерина в тканях - в коже, в стенках артерий.

В стенку сосуда проникают все липопротеиды, кроме хиломикронов. Однако α -протеины, содержащие много белка и фосфолипидов, могут быстро распадаться в стенке сосудов или удаляться из нее из-за малых размеров.

Атерогенными являются β -липопротеины и частицы пре- β -липопротеины, содержащие много холестерина. Пропитывание сосудов атерогенными липопротеинами приводит к развитию атеросклероза. Отложение холестерина в артериях сердца является причиной высокой частоты ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

Вторичные (приобретенные) гиперлипопротеинемии вследствие нарушений метаболизма липидов в тканях или вследствие нарушения регуляции липидного обмена наблюдается при сахарном диабете,

гипофункции щитовидной железы, гепатитах, хроническом
алкоголизме, нефрозах и т.д.

СОДЕРЖАНИЕ

Раздел: Обмен и функции липидов	3
Тема: Химия и обмен липидов	3
Липиды. Классификация липидов.....	4
Липидные мономеры.....	5
Простые липиды.....	8
Сложные липиды.....	9
Липиды пищи, их роль	14
Переваривание и всасывание липидов в желудочно-кишечном тракте.....	15
Гидролиз триацилглицеринов.....	15
Переваривание фосфолипидов пищи	17
Всасывание продуктов гидролиза липидов в кишечнике.....	18
Образование хиломикронов и транспорт липидов.....	19
Промежуточный обмен липидов.....	19
Окисление глицерина и жирных кислот.....	20
Окисление жирных кислот.....	22
Бета окисление жирных кислот.....	23
Окисление жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов.....	25
Метаболизм кетонных тел.....	26
Перекисное окисление липидов.....	29
Регуляторы свободно-радикального окисления и механизмы защиты от токсического действия кислорода в клетках организма.....	33
Прооксиданты-активаторы перекисного окисления.....	33
Антиоксиданты.....	33
Ферментные системы защиты.....	33
Витамин Е (α -токоферол).....	34
Эйкозаноиды.....	36
Тема: Биосинтез липидов. Регуляция и патология липидного обмена	39
Биосинтез липидов.....	39
Биосинтез жирных кислот.....	40
Регуляция синтеза жирных кислот.....	50
Биосинтез триацилглицеридов и глицеролфосфатидов.....	51
Биосинтез фосфолипидов.....	53
Биосинтез холестерина.....	57
Транспорт липидов в организме.....	61
Регуляция липидного обмена.....	63
Нарушение липидного обмена.....	64
Нарушения процессов переваривания и всасывания липидов	65
Гиперлипотеинемии	65

Э.М.Кучук

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ
(Обмен липидов)

Часть III

Учебное пособие

Редактор Л.М.Стрельникова
Технический редактор Э.К.Гаврина.
Корректор О.А.Матвеева
Компьютерная верстка Е.Г.Шевёлкина

Подписано к печати 2.02.2000. Формат 60×84 ¹/₁₆.
Печать офсетная. Объем 5,5 п.л.
Тираж 150 экз. Заказ 396/3.

Издательство Славянского университета

Отпечатано в типографии КРСУ, г.Бишкек, ул.Шопокова, 68.