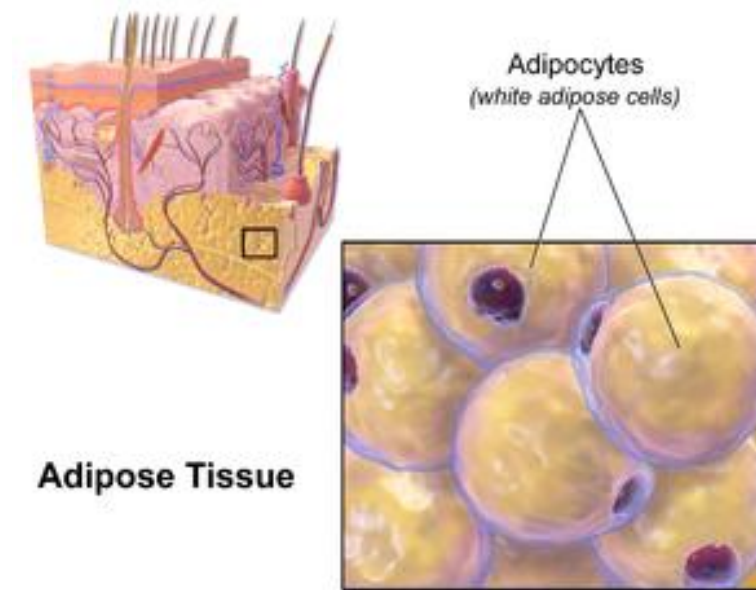


Метаболізм ліпідів - 1.
Обмін триацилгліцеролів. Обмін ВЖК. Кетогенез.
Транспортні форми ліпідів.
Обмін складних ліпідів. Стеатоз. Ожиріння.

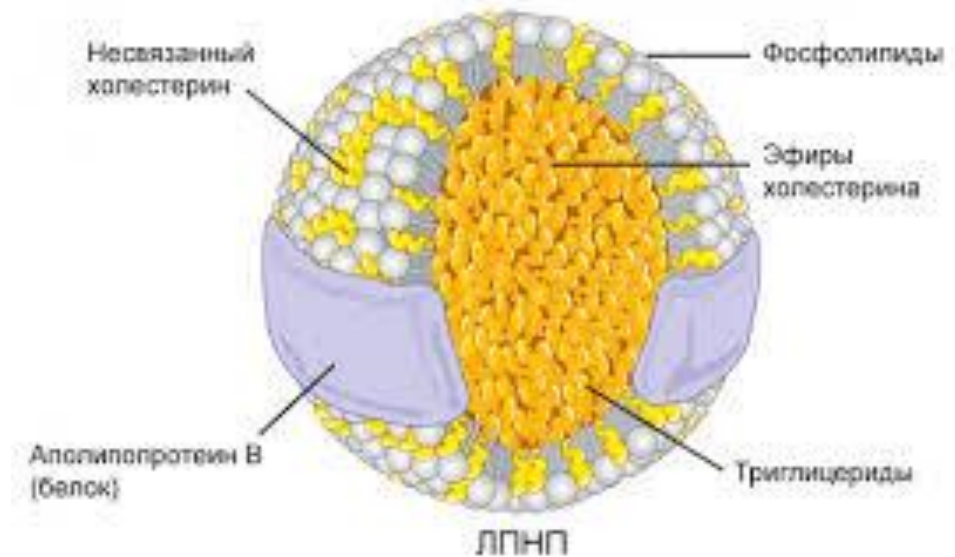


План лекції

- Транспортні форми ліпідів
- Катаболізм триацилгліцеролів (ТАГ) в адипоцитах жирової тканини: послідовність реакцій, механізми регуляції активності тригліцеридліпази.
- Нейрогуморальна регуляція ліполізу за участю адреналіну, норадреналіну, глюкагону та інсуліну).
- Реакції окислення жирних кислот (β -окислення); роль карнітину в транспорті жирних кислот в мітохондрії.
- Окислення гліцеролу: ферментативні реакції, біоенергетика.
- Кетонові тіла. Реакції біосинтезу та утилізації кетонових тіл, фізіологічне значення.
- Біосинтез вищих жирних кислот (ВЖК): реакції біосинтезу насичених жирних кислот (пальмітату) та регуляція процесу.
- Біосинтез ТАГ
- Обмін складних ліпідів. Стеатоз. Сфінголіпідози.
- Ожиріння.

Обмін ліпідів

- Обмін триацилгліцеролів
- Обмін ВЖК
- Кетогенез
- Обмін складних ліпідів
- Обмін холестеролу

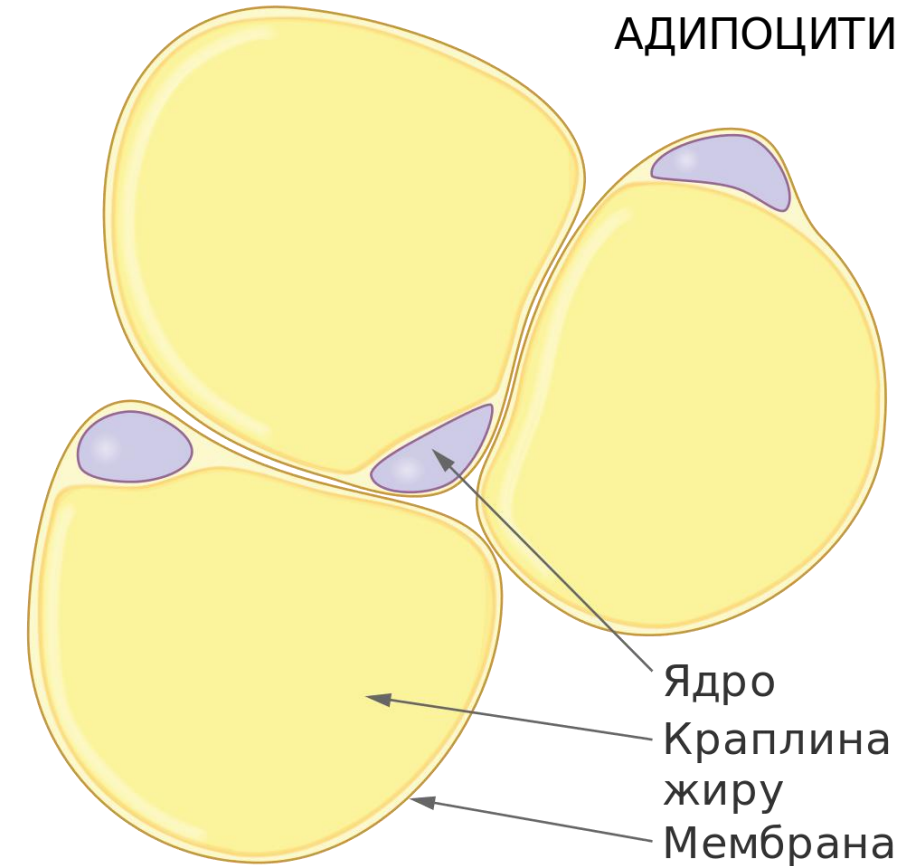


Обмін ліпідів

Добова потреба ліпідів – 60-80 гр.
25% - ліпіди рослинного походження як головне джерело незамінних поліненасичених ВЖК: ліолева (ω -6, 18:2 Δ 9,12), ліноленова (ω -3, 18:3 Δ 9,12,15), арахідонова (ω -6, 20:4 Δ 5,8,11,14).

Біологічна роль ліпідів:

- резервно-енергетична (виконують прості ліпіди ТАГ- резерв ВЖК)
- структурна (реалізують складні ліпіди)
- регуляторна (холестерол-субстрат синтезу стероїдних гормонів, арахідонова ВЖК-субстрат синтезу ейкозаноїдів)



Транспортні форми ліпідів

Ліпіди – гідрофобні речовини, тому їх транспорт в плазмі крові самотійно не можливий (жирова емболія). Вони транспортуються у вигляді ліпопротеїнів (ЛП) – комплексу ліпідів з білками.

ЛП транспортують не тільки ліпіди до клітин, но і здатні дренувати клітини від надлишку ліпідів, а також транспортувати жиророзчинні гормони та вітаміни.



Класифікація транспортних форм ліпідів

В залежності від щільності та відсоткового складу ліпідів і білків ЛП розподіляються на класи:

- Хіломікрони
- Ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ)
- Ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ)
- Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ)
- Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ)

В залежності від розподілу шляхом електрофорезу ЛП розподіляються:

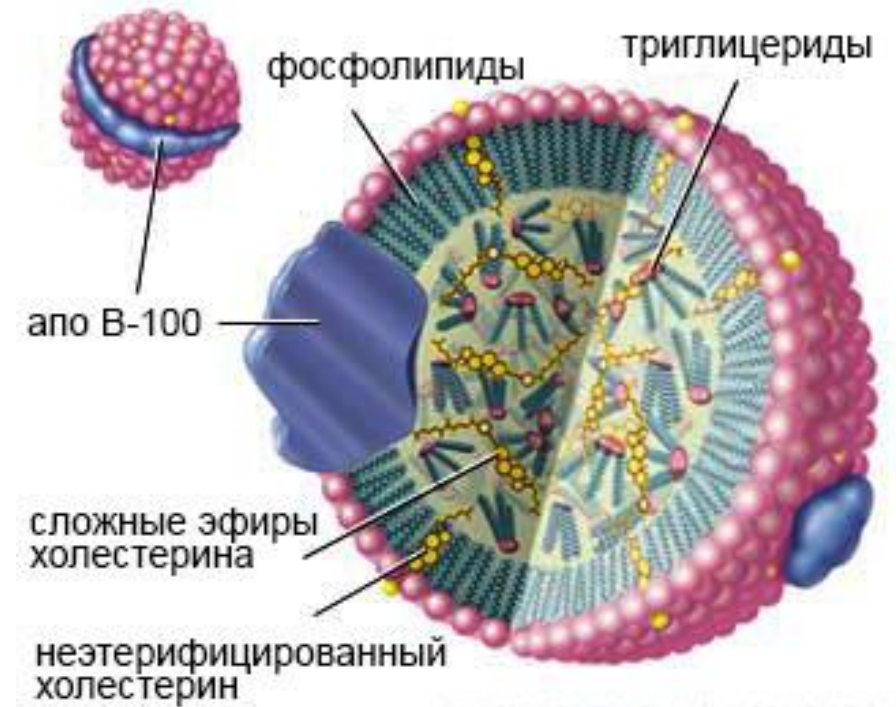
- Хіломікрони на старті
- ЛПДНЩ перед β -глобулінами плазми крові, тому мають назву пре β -ЛП
- ЛПНЩ входять до складу β -глобулінової фракції білків плазми крові, тому мають назву β -ЛП
- ЛПВЩ входять до складу α -глобулінів плазми крові, тому мають назву α -ЛП.

АПОЛІПОПРОТЕЇНИ (АпоЛП)

До складу ЛП входять білки-аполіпопротеїни які позначаються літерами латиниці (ABCDE)

Аполіпопротеїни виконують наступні функції:

- Разом с моношаром фосфоліпідів надають гідрофільність міцелі ЛП
- Визначають шлях метаболізму ЛП, за рахунок відповідних рецепторів на клітинах до аполіпопротеїнів після зв'язування з якими відбувається інтерналізація міцели до клітин шляхом ендозитозу:
 - АпоВ100 – відповідає за рецептор-опосередковану внутрішньоклітинну утилізацію ЛПНЩ (маркер ЛПНЩ)
 - АпоЕ – відповідає за рецептор-опосередковану внутрішньоклітинну утилізацію ремнантів (залишків) ХМ та ЛППЩ
- Виконують регуляторну функцію ферментів, які приймають участь в метаболізмі ЛП:
 - АпоА1- активатор лецитин:холестерол-ацилтрансфери (ЛХАТ) (маркер ЛПВЩ),
 - АпоА2-активатор печінкової ліпази,
 - АпоС2-активатор позапечінкової ліпази



© 2007 Encyclopædia Britannica, Inc.

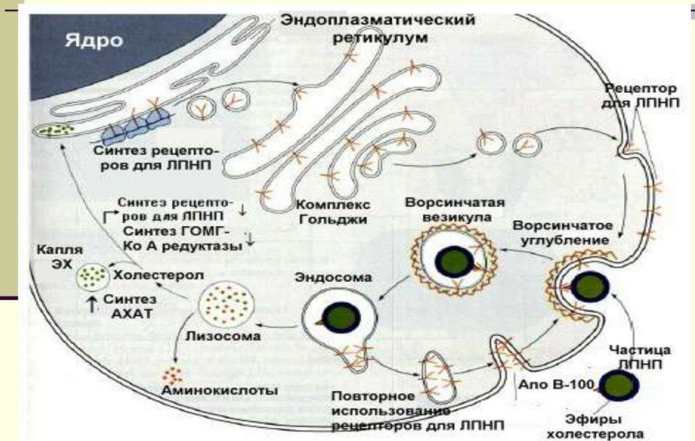
Транспортні форми ліпідів

Шляхи утилізації ЛП:

- Внутрішньосудинний ліполіз на поверхні клітин у мікроциркуляторному руслі під дією ліпопротеїнліпази (печінкової та позапечінкової, гепарин-чутливої, яка активується АпоС2)
- Рецептор-опосередкований транспорт ЛП внутрішньоклітинно шляхом ендцитозу



Схема поступления в клетки ЛПНП



Транспортні форми ліпідів

- **ХІЛІМІКРОНИ**

Синтез – кишечник

Транспорт екзогенних ТАГ

2% - аполіпопротеїни (В48, С1-3, Е, А1-2)

98% - ліпіди з яких 90% ТАГ

Метаболізують шляхом внутрішньосудинного ліполізу під дією ліпопротеїнази.

- **ЛПДНЦ (преβ-ЛП)**

Синтез – кишечник (В48), печінка (В100)

Транспорт ендogenous ТАГ

10% - аполіпопротеїни (В48, В100, С1-3)

90% - ліпіди з яких 60% ТАГ

- **ЛПНЦ (β-ЛП)**

Синтез – печінка

Транспорт холестерола

25% - аполіпопротеїни (В100), 75% - ліпіди з яких 55% холестерол

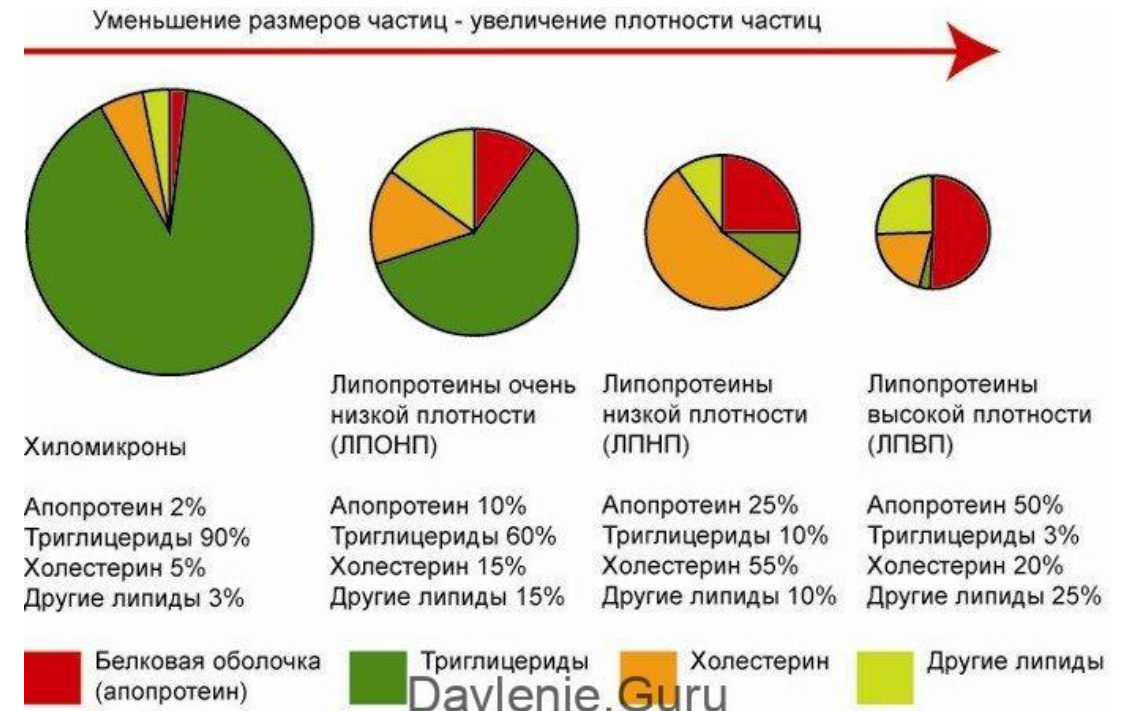
Утилізуються рецептор-опосередкованим транспортом.

- **ЛПВЦ (α-ЛП)**

Синтез – печінка

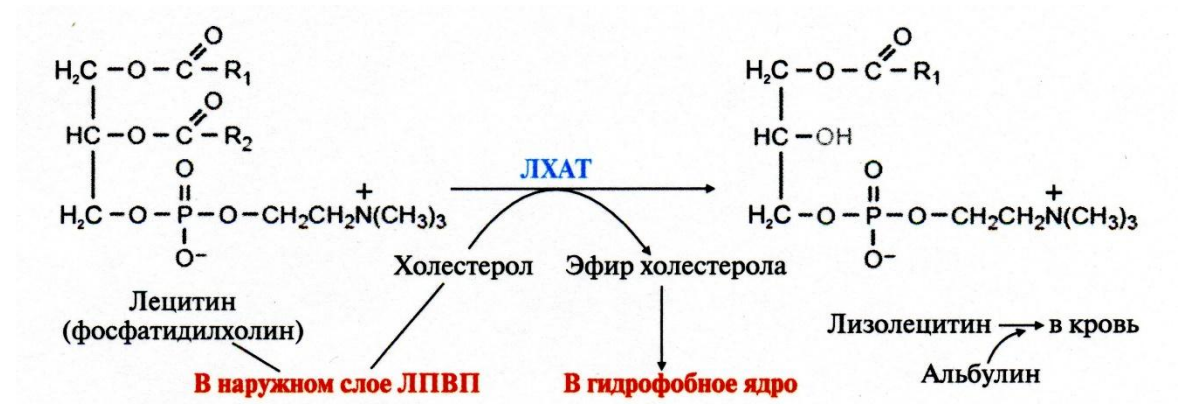
Транспорт фосфоліпідів, дренаж холестеролу з клітин під дією ЛХАТ

50% - аполіпопротеїни (А1-2, С2, Е), 50% - ліпіди з яких 30-35% фосфоліпіди



Транспортні форми ліпідів

- Атерогенні ЛП – ЛПДНШ та ЛПНЩ; збільшення їх вмісту в плазмі крові сприяє розвитку атеросклерозу
- Антиатерогенні ЛП – ЛПВЩ, тому що здатні до ЛХАТ-дренування надлишку холестеролу з клітин та транспорту його естерів в печінку для біосинтезу жовчних кислот які є кінцевими продуктами біотрансформації холестеролу.



Типи первинних гіперліпопротеїнемій

Тип гіперліпопротеїнемії	Характер змін складу ліпопротеїдів
Тип I	↑ХМ
Тип IIa	↑ЛПНГ
Тип IIb	↑ЛПНГ + ↑ЛПДНГ
Тип III	↑Ремнантних (залишкових) часток ХМ + ↑ЛППГ
Тип IV	↑ЛПДНГ
Тип V	↑ХМ + ↑ЛПДНГ

I тип – гіперхіломікронемія

(зменшення активності/відсутність ЛП-ліпази або мутації АпоС2)

IIa тип – гіпер-β-ліпопротеїнемія

(сімейна гіперхолестеролемія; дефект/мутація рецептора до АпоВ100 або мутація АпоВ100)

IIb тип - гіпер-β-ліпопротеїнемія та гіпер-преβ-ліпопротеїнемія

III тип – підвищення в крові ЛППЦ та ремнантних ХМ внаслідок дефекту/мутації рецептора до АпоЕ або мутації АпоЕ

IV тип - гіпер-преβ-ліпопротеїнемія (метаболічний синдром)

V тип – гіперхіломікронемія та гіпер-преβ-ліпопротеїнемія (I+ IV)

Причини вторинних (набутих) гіперліпопротеїнемій

- Цукровий діабет
- Гіпотиреоз
- Холестатичний синдром
- Нефротичний синдром
- Зловживання алкоголем

Катаболізм триацилгліцеролів (ТАГ)-ліполіз

Жирове депо людини: гіподерма (підшкірна жирова клітковина) та вісцеральний компартмент жиру (сальники, брижі, ретроперитонеальний простір). Адипоцити жирової тканини здатні накопичувати ТАГ у кількості до 80% об'єму клітини та за кількості кілокалорій (140 000 ккал) можуть забезпечити голодування до 40 діб. ТАГ – резерв енергетичних субстратів ВЖК, які не можуть накопичуватися в клітині у вільному вигляді за рахунок детергентних властивостей ($C_{17}H_{35}COONa$ – мило).

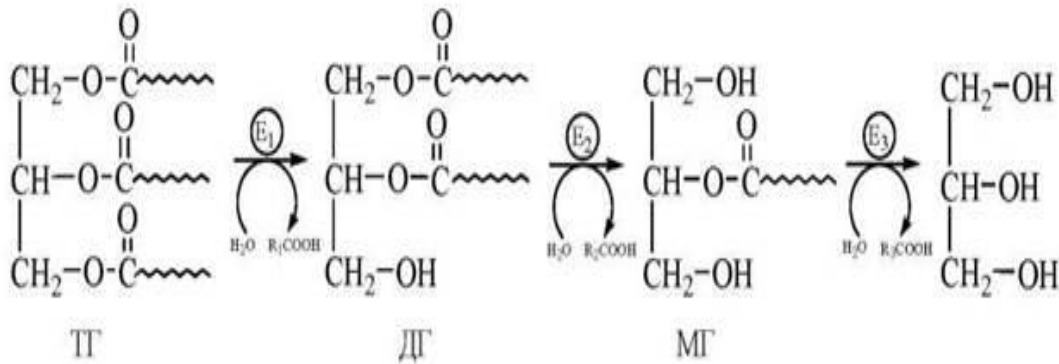
Внутрішньоклітинний ліполіз – процес вивільнення з жирового депо (адипоцитів) ВЖК та гліцеролу внаслідок гідролізу ТАГ під дією ТАГ-ліпази, ДАГ-ліпази та МАГ-ліпази.

ВЖК є енергетичними субстратами для клітин багатьох тканин, крім головного мозку та еритроцитів. Після надходження у кров ВЖК транспортуються у зв'язаній з альбуміном формі.

Головна біологічна роль ліполізу - збільшення вмісту в плазмі крові вільних ВЖК які є субстратами енергозабезпечення клітин.

Ліполіз активується під час:

- голодування
- тривалому фізичному навантаженні
- стрес-синдрому
- зменшення температури навколишнього середовища



Регуляція ліполізу

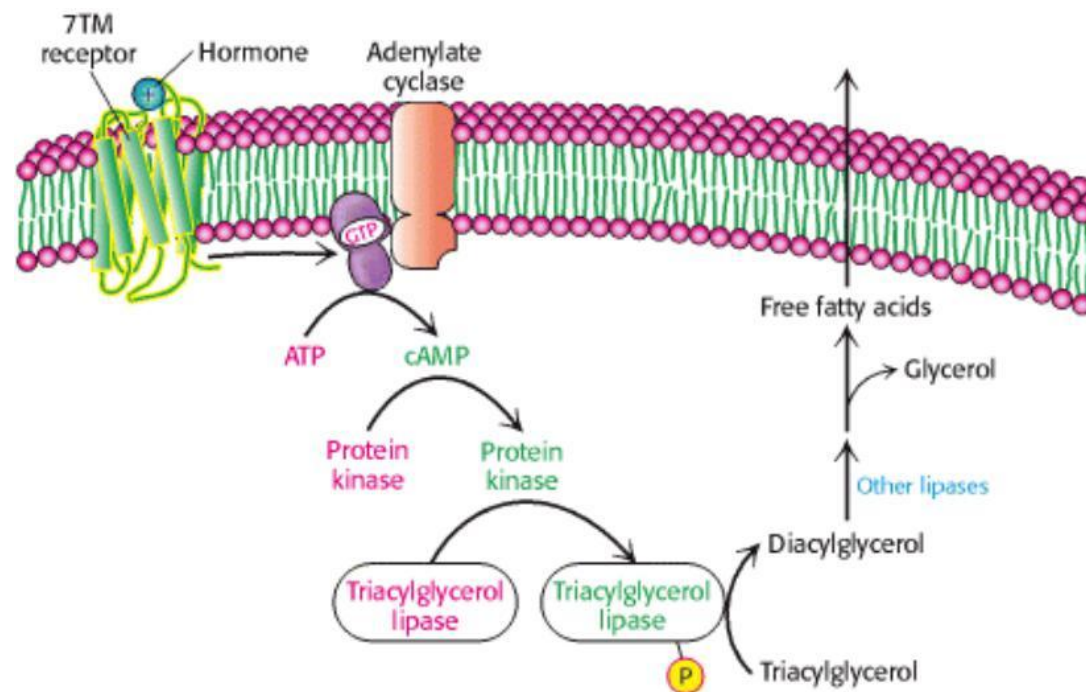
Гормони ліполітичної дії:

- Адреналін
- Глюкагон
- Соматотропін
- АКТГ
- Тиротропін

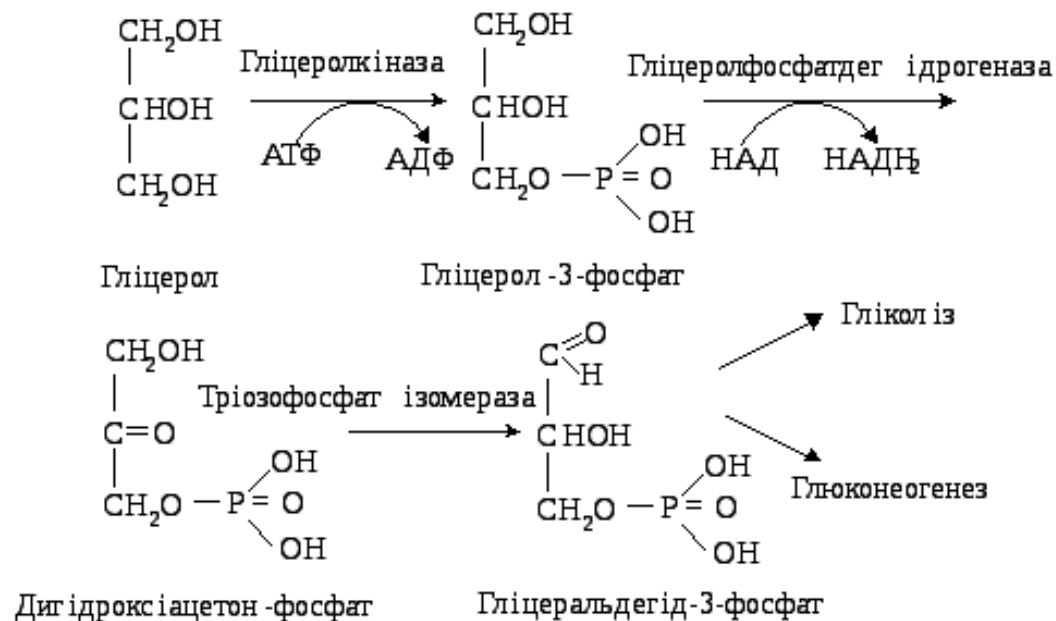
Які через аденілатциклазний каскадний механізм активують гормоночутливу-ліпазу шляхом ковалентної модифікації (фосфорилування).

Симпатична нервова система шляхом мобілізації нейромедіатору норадреналіну в жировій тканині відіграє центральну роль в активації ліполізу.

Інгібітор ліполізу – інсулін. Який інгібує ліполіз шляхом дефосфорилування гормоночутливої-ліпази шляхом активації протеїнфосфатази або фосфодіестерази.



Окиснення гліцеролу

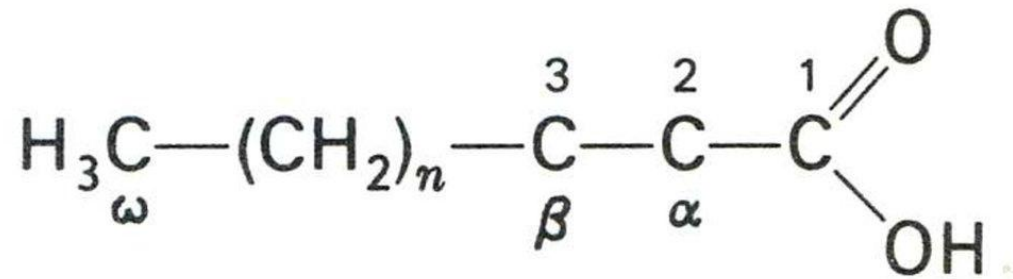


Етапи окиснення гліцеролу:

- Гліцерол через активацію гліцеролкіназою та окиснення гліцеролфосфату до дигідроксіацетонфосфату який гліколітично окислюється з утворенням пірувату.
- Окисне декарбоксилювання пірувату до ацетил-коА.
- Окиснення ацети-коА в ЦТК
- Тканинне дихання.

Енергетична цінність повного окиснення гліцеролу – 22 АТФ

β-окиснення ВЖК по Кноопу



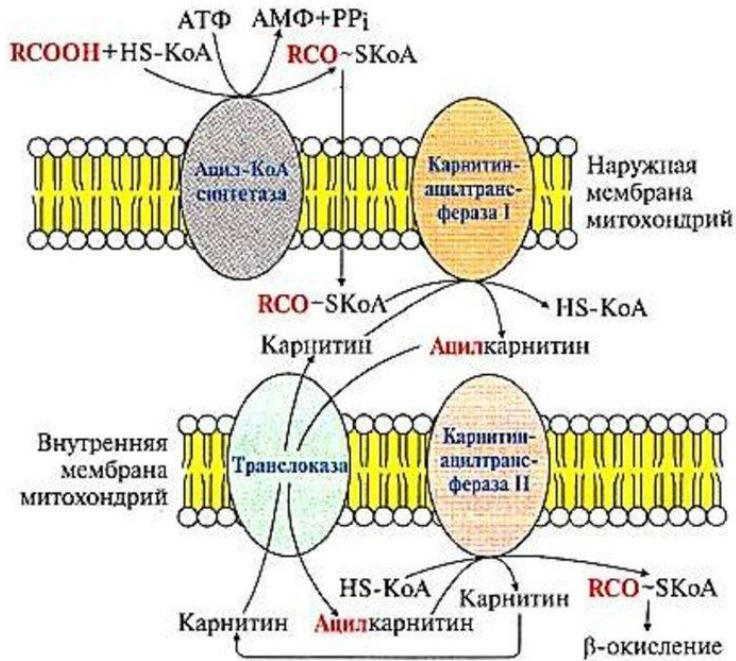
Окиснення ВЖК відбувається в матриці мітохондрій шляхом послідовного відщеплення від активної форми ВЖК двохвуглецевого фрагменту у вигляді ацетил-коА, який окиснюється в ЦТК.

Перед окисненням ВЖК активується в цитозолі клітини під дією ацил-коА-синтетази з утворенням активної форми ацил-коА

$$\text{R-COOH} + \text{CoA-SH} + \text{ATP} \rightarrow \text{R-CO-S-CoA} + 2\text{P}_i + \text{AMF}$$

Ацил-коА транслокується у мітохондріальний матрикс за допомогою карнітину.

Транспорт ацил-коА в мітохондрії



Мітохондрії є непроникними для ацил-коА, тому існує транслокатор – карнітин, який переносе активні ВЖК в матрикс.

Система трансферу включає 3 фермента:

- ацилкарнітинтрансфераза I
- транслоказа
- ацилкарнітинтрансфераза II

Карнітин - вітаміноподібна сполука, так як вона здатна синтезуватися (печінка, нирки), але для її синтезу необхідні незамінні речовини: лізин, метіонін, вітаміни С, В6, Вс, В12

Інгібітори ацилкарнітинтрансфераза I:

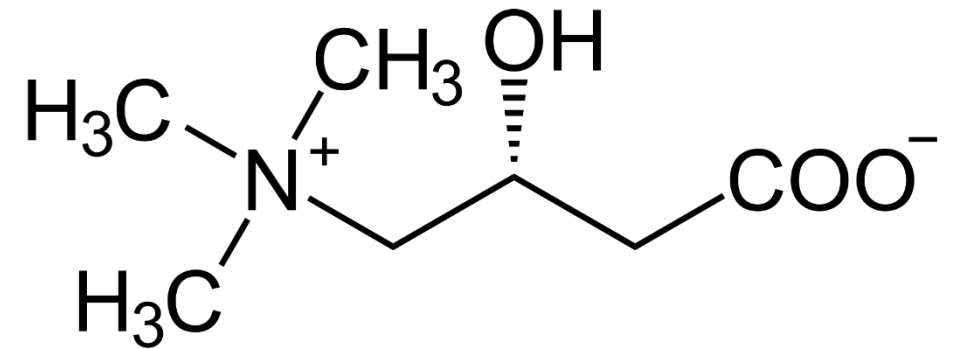
- малоніл-коА (субстрат синтезу ВЖК)
- інсулін

Біохімічні механізми міокардіальних цитопротекторів

Міокардіальні цитопротектори – це препарати які здатні «перемикати» метаболізм кардіоміоциту в умовах ішемії міокарду (ішемічна хвороба серця) з β -окиснення ВЖК на окиснення глюкози, що набагато зменшує потребу клітин у кисні.

Наприклад:

- інгібітор тіолази – триметазидин (предуктал)
- Інгібітор ацилкарнітинтрансфераза II - амінокарнітин
- Інгібітор синтезу карнітину (γ -бутіробетаїн-диоксигеназа) – мілдронат

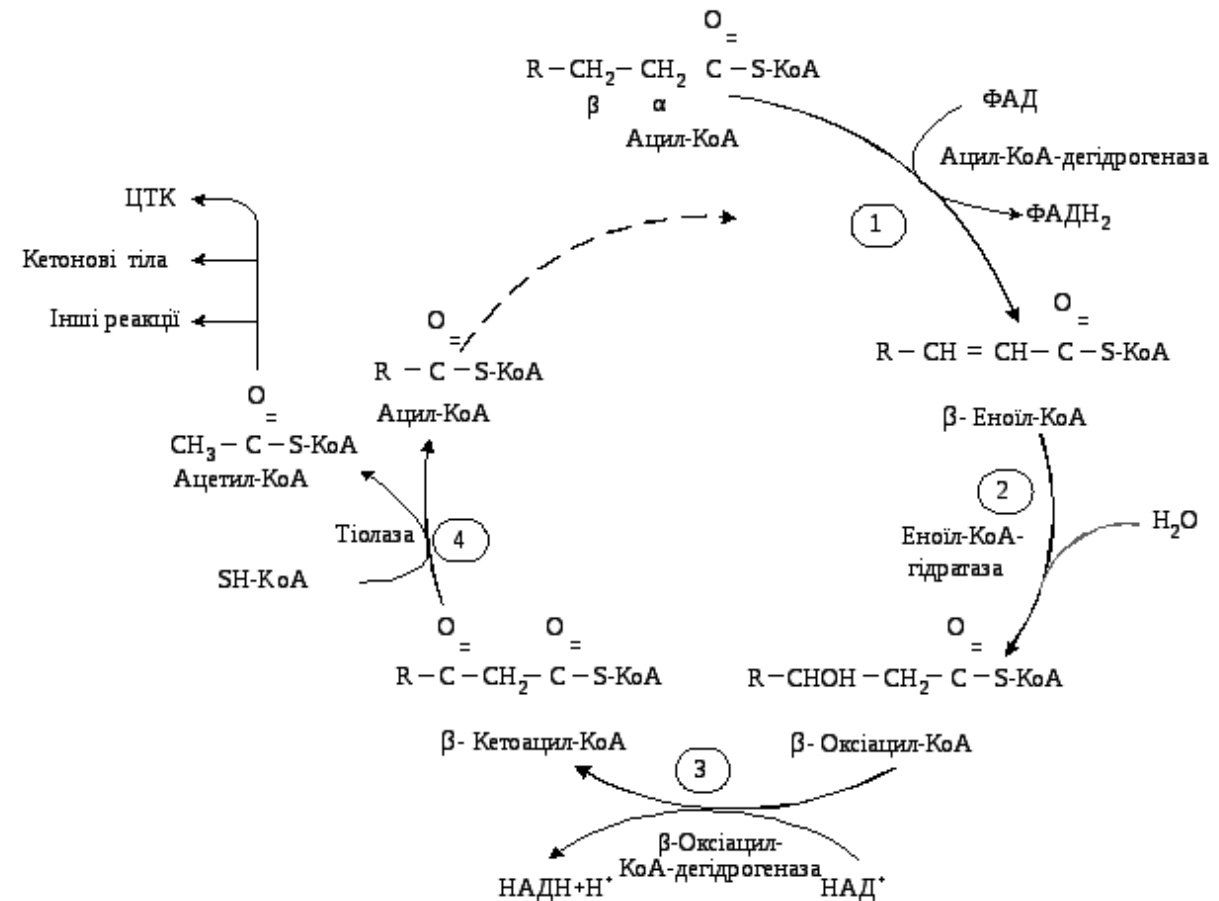


β-окиснення ВЖК

1 цикл β-окиснення ВЖК включає 4 реакції:

- Перше дегідрування ацил-КоА ФАД-залежною ацил-коА-дегідрогеназою з утворенням еноіл-КоА та ФАДН₂
- Реакція гідратації еноіл-коА з утворенням β-гідроксіацил-коА
- Друге дегідрування НАД-залежною β-гідроксіацил-коА-дегідрогеназою β-гідроксіацил-коА з утворення β-кетואцил-коА та НАДН
- Відщеплення тіолазою від β-кетואцил-коА ацетил-коА

Кількість циклів залежить від кількості атомів Карбону в ацильному радикалі ВЖК (наприклад – стеароіл-КоА C₁₇H₃₅CO-коА, кількість C₁₈ тобто циклів за формулою: (C₁₈ : C₂)-1= 8.



Енергетичний баланс β -окиснення ВЖК

$C_{17}H_{35}COOH$ – стеарат

1. $C_{18} : C_2 = 9$ ацетил-КоА

$9 * 12$ (ЦТК) = 108 АТФ

2. ФАДН₂ = 2 АТФ (тканинне дихання)

НАДН = 3 АТФ (тканинне дихання)

1 цикл = 5 АТФ

Стеарат окислюється за 8 циклів,
тобто $8 * 5 = 40$ АТФ

3. $108 + 40 = 148$ АТФ

4. $148 - 1$ (активація ВЖК) = 147 АТФ

КЕТОГЕНЕЗ

Біосинтез кетонівих тіл (ацетоацетат, β-гідроксібутират) відбувається в печінці. Субстратом синтезу є універсальний метаболіт – ацетил-коА; процес мітохондріальний.

Кетоніві тіла використовуються міоцитами та нейронами як альтернативні джерела енергії. Нейронами, особливо в умовах гіпоглікемії. Окиснення ацетоацетату супроводжується утворенням 24 АТФ.

Головною причиною активації кетогенезу в гепатоцитах є збільшення швидкості утворення ацетил-коА (активація ліполізу, протеолізу – кетогенні амінокислоти) або зменшення потужності ЦТК (дефіцит оксалоацетату), що приводить до неможливості окиснення ацетил-коА в ЦТК та конденсація його з утворенням 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коА.

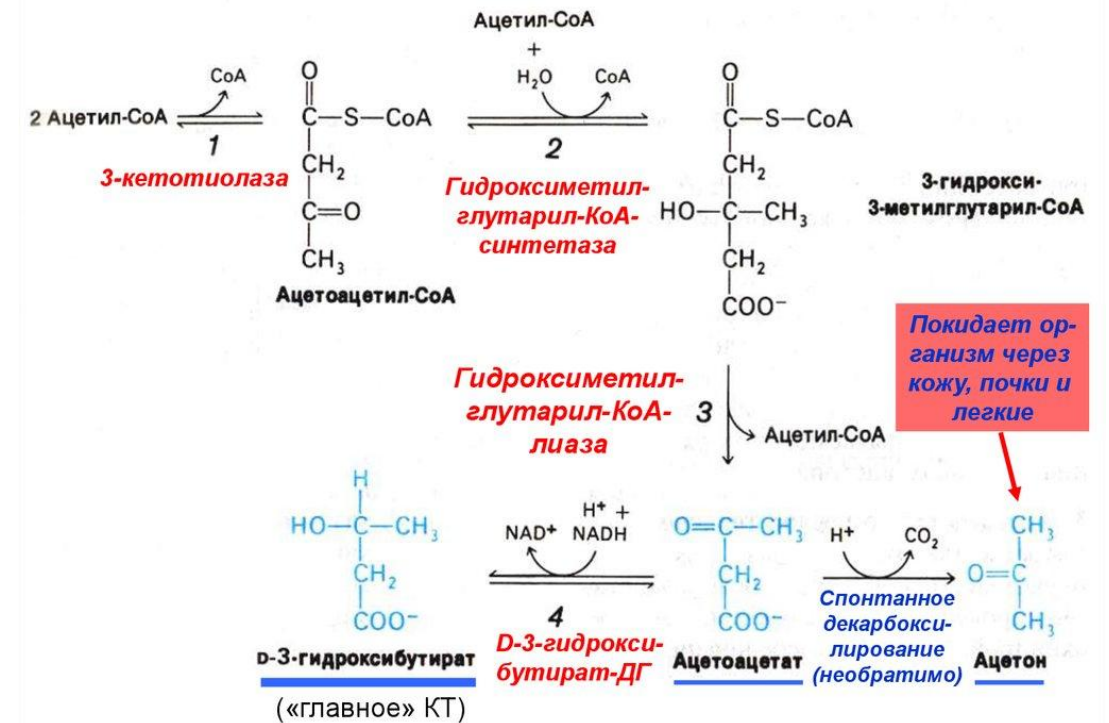
Причини кетозу:

- Цукровий діабет
- Тривале голодування
- Ацетонемічний синдром у дітей

Наслідки кетозу:

- Розвиток метаболічного ацидозу
- Нейротоксичність ацетону який утворюється неферментативним спонтанним декарбоксілюванням ацетооцтової кислоти

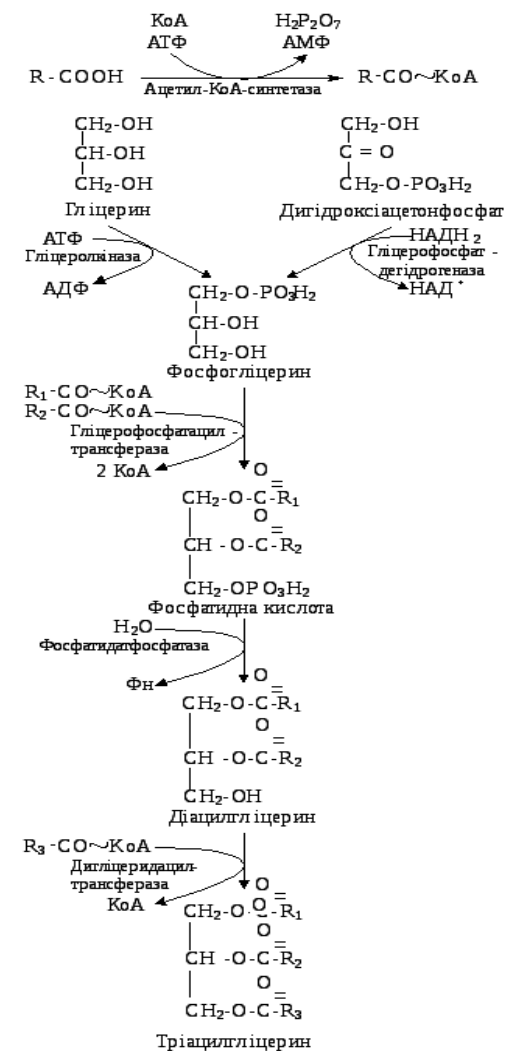
Кетоз є одним з провідних механізмів розвитку діабетичної гіперглікемічної коми.



Біосинтез ТАГ (ліпідогенез)

Біосинтез ТАГ відбувається у печінці, кишечнику (ресинтез ТАГ) та жировій тканині в абсорбтивний період під дією інсуліну.

Субстратами синтезу є гліцеролфосфат та активні форми ВЖК – ацил-коА. Джерелом для утворення гліцеролфосфату може бути гліцерол (гепатоцити які мають гліцеролкіназу) та дигідроксіацетонфосфат який утворився з глюкози внаслідок гліколізу (адипоцити).



Біосинтез ВЖК (ліпогенез)

Ліпогенез відбувається в цитозолі гепатоцитів, адипоцитів під дією мультиферментного комплексу Лінена – пальмітатсинтази, а елонгація ланцюга з C16 до C18 і більше - у мітохондріях.

- Субстрат синтезу – ацетил-коА
- Кофактори: карбоксибіотин, HSKoA, 4-фосфопантетеїн, НАДФН.
- Сумарне рівняння:

Ацетил-КоА + 7 Малоніл-КоА + 14 НАДФН
→ Пальмітат + 7 CO₂ + 14 НАДФ + 8 SH-КоА + 6 H₂O

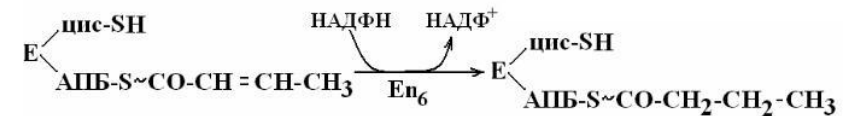
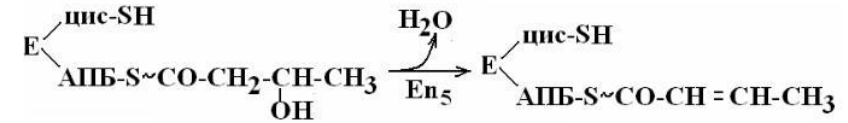
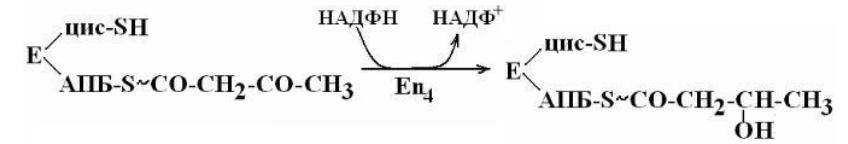
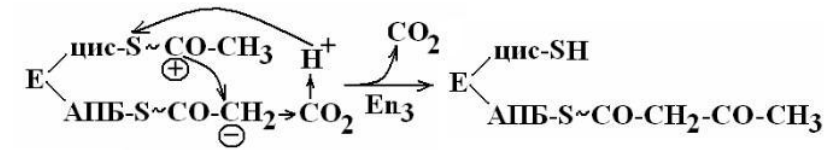
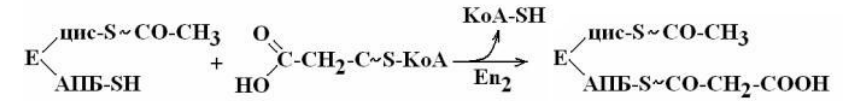
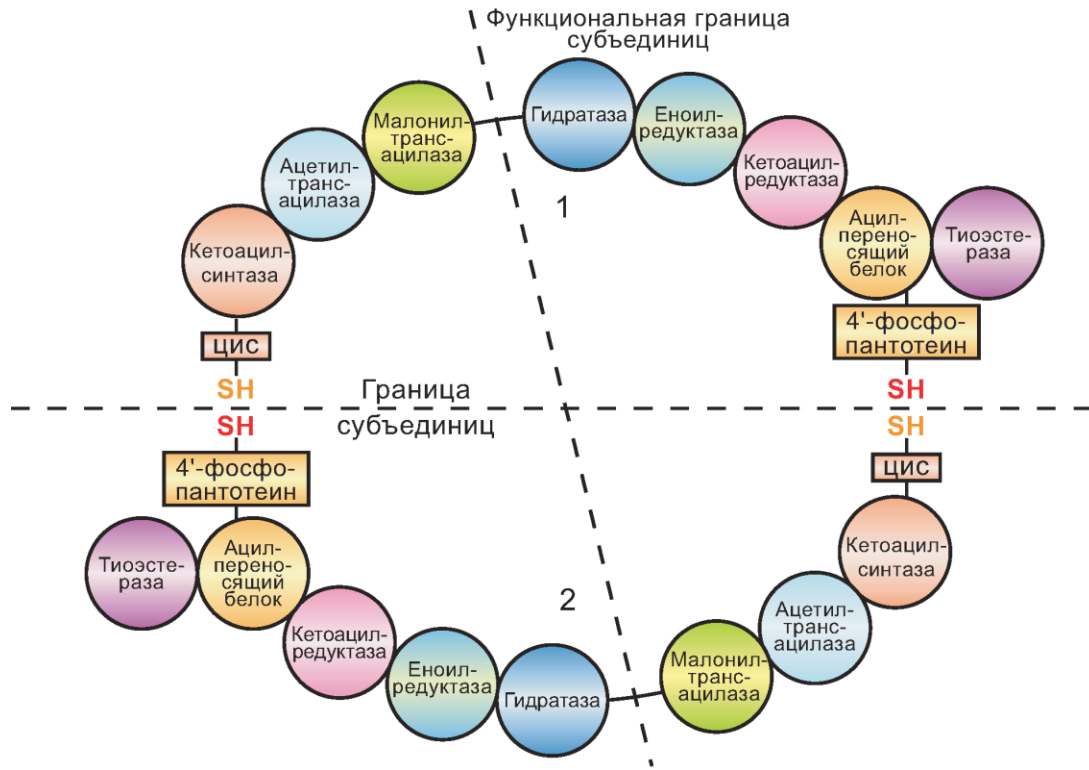
Ключова реакції біосинтезу ВЖК - утворення з ацетил-коА малоніл-коА під дією ацетил-коА-карбоксилази, кофактором якої є вітамін Н (карбоксибіотин). Активатор – цитрат, інсулін; інгібітор – глюкагон, адреналін, пальмітоіл-КоА, стеароіл-КоА

Пальмітатсинтазний комплекс (комплекс Лінена) є димером, який складається з 2-х протомерів, кожен з яких містить 6 ферментів та ацилпереносний білок (АПБ) до складу якого входить 4-фосфопантетеїн.

Біосинтез пальмітату відбувається циклічно (7 циклів) за рахунок послідовного подовження ланцюга шляхом приєднання малоніл-коА.

Пальмитатсинтаза. Хімізм 1 циклу біосинтезу пальмітату

Строение мультиферментного комплекса — синтазы жирных кислот



Обмін складних ліпідів

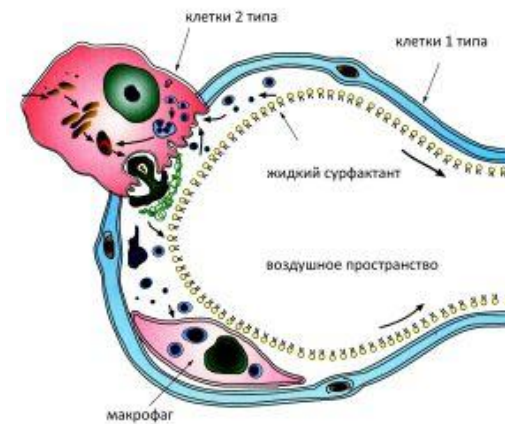
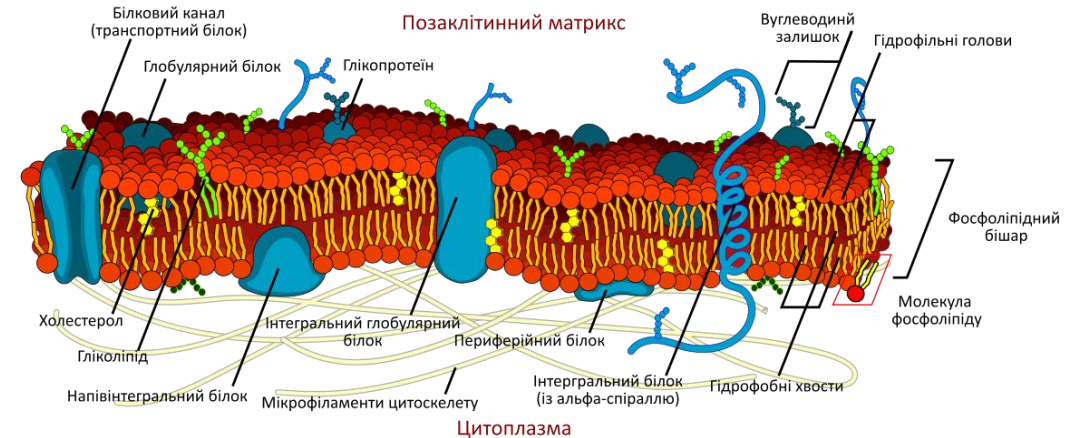
Складні ліпіди – це ліпіди до складу яких окрім спирту (гліцеролу, сфінгозину) та ВЖК входять інші сполуки: фосфат, монози, холін, коламін, інозитол та інш.

Класи складних ліпідів:

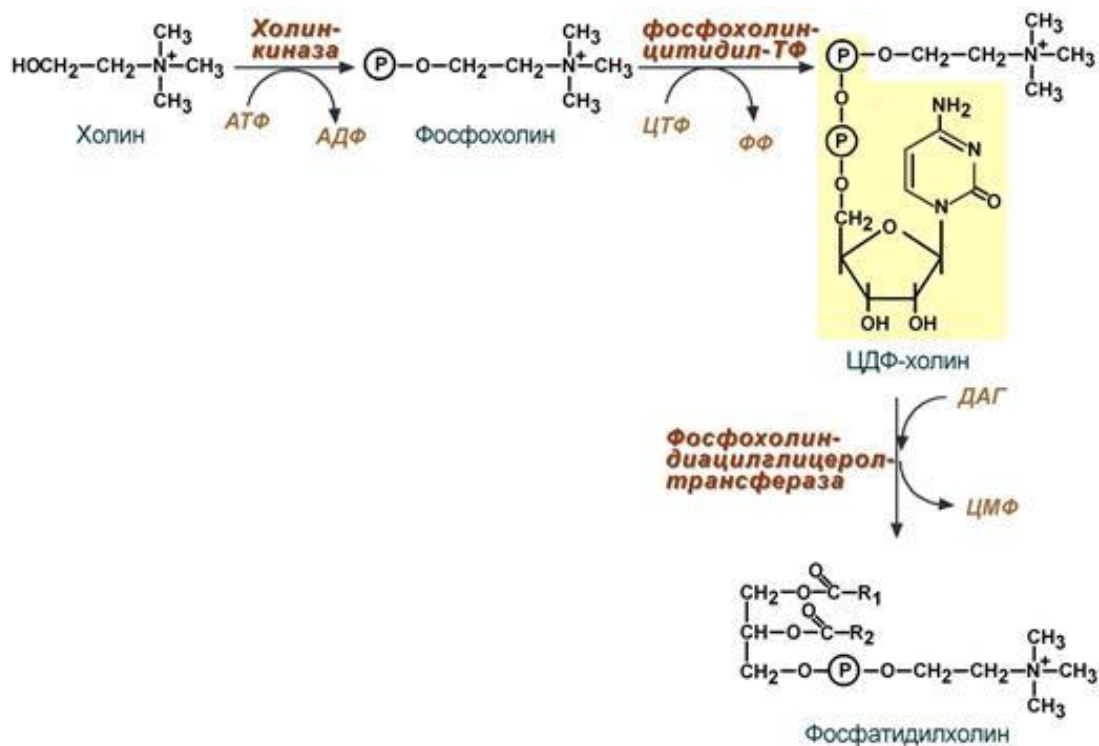
- Фосфоліпіди (гліцерофосфоліпіди, сфінгофосфоліпіди)
- Гліколіпіди (глікозилгліцероли, глікосфінголіпіди)

Складні ліпіди виконують наступні функції:

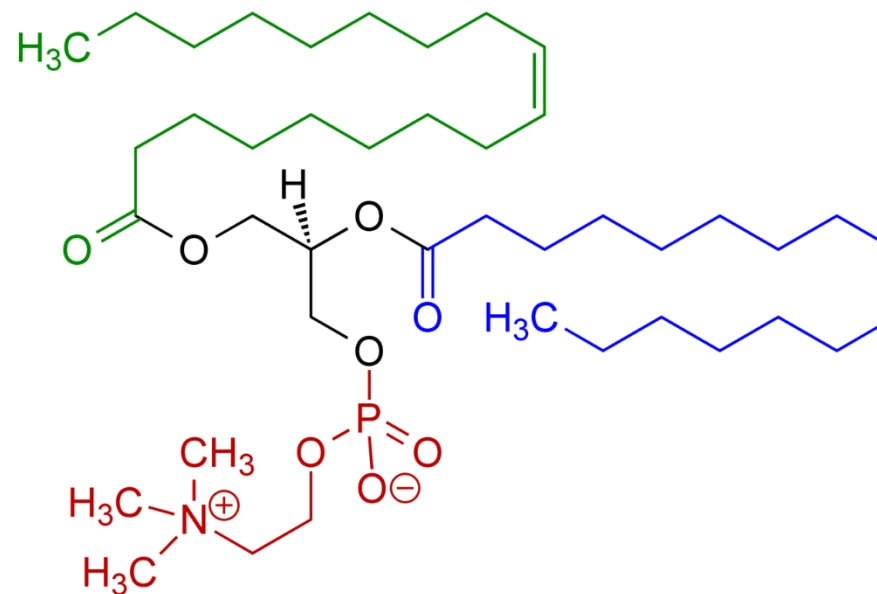
- структурну функцію як компоненти клітинної мембрани
- діелектрики як складові мієліну аксонів
- гліколіпіди фіксують рецептор на мембрані клітин, приймають участь у міжклітинній взаємодії, є детермінантами груп крові (система АВО)
- входять до складу сурфактанту легень (дипальметоїлфосфотидилхолін). Дефіцит сурфактанту – розвиток респіраторного дистрес-синдрому у передчасно новонароджених.
- приймають участь у транспорті ліпідів формуючі ліпопротеїни всіх класів
- джерело незмінних ВЖК для синтезу ейкозаноїдів
- фосфотидилінозитол є джерелом синтезу вторинних месенджерів гормонів - DAG та інозитол-3-фосфат
- всі глікосфінголіпіди володіють властивостями органо-тканиноспецифічних гаптенів, що приймають участь у імунологічному контролі росту клітин.



Класичний шлях синтезу лецитину



Біосинтез фосфатидилхоліну (лецитину) відбувається в печінці 2 шляхами: класичним та альтернативним (біосинтез de novo). Залежить від доступності холіну.



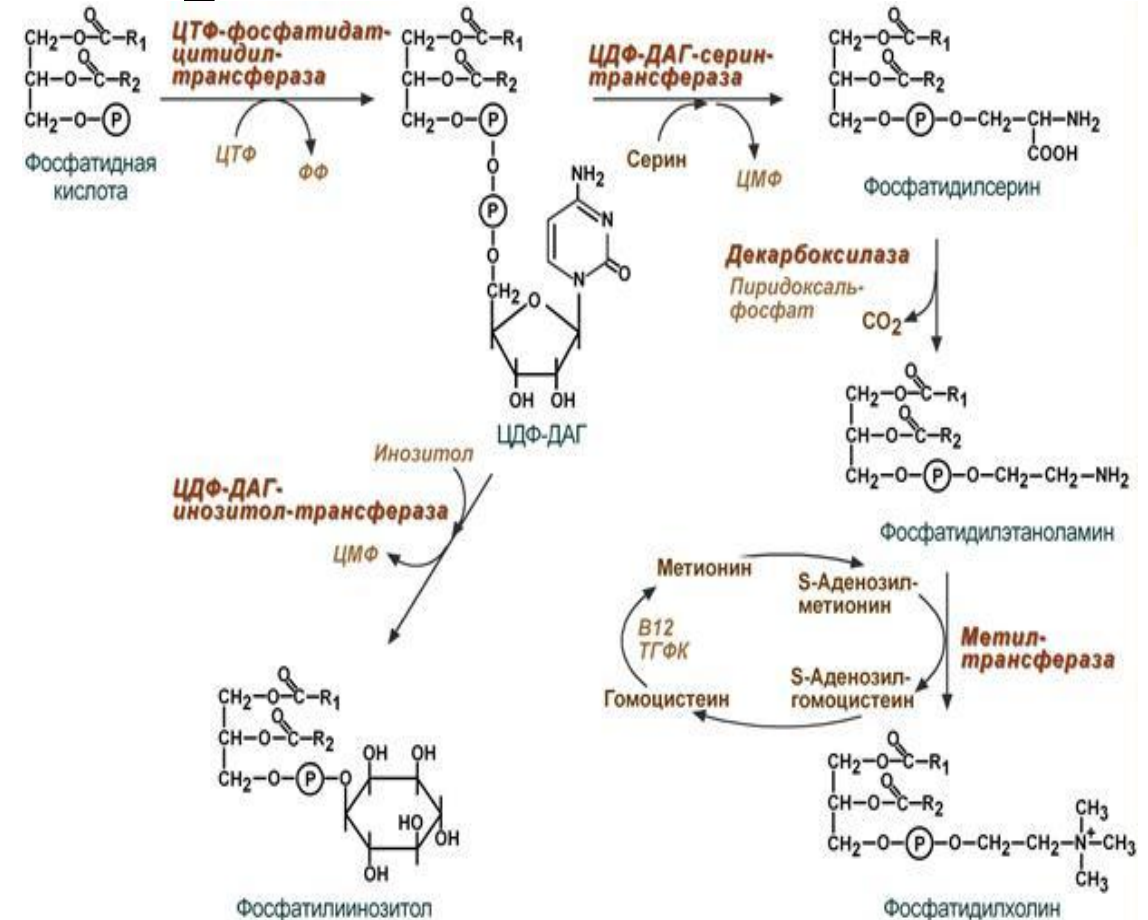
Альтернативний шлях синтезу ЛЕЦИТИНУ

Ліпотропні фактори – це ті які сприяють синтезу фосфоліпідів та попереджають накопичення ТАГ в гепатоцитах, що зменшує ризик розвитку стеатозу (ожиріння печінки, жирова дистрофія печінки):

- Холін
- Метіонін
- В6
- В12
- Вc
- Незамінні ВЖК.

Головною причиною розвитку стеатозу є метаболічний блок синтезу ЛПДНЩ (пре β-ЛП) які відповідають за виведення ендогенних ТАГ з гепатоцитів:

1. Зниження синтезу фосфоліпідів (дефіцит ліпотропних факторів) які входять до складу моношару оболонки ЛПДНЩ
2. Відносна недостатність АпоЛП (тривале білкове голодування, дефіцит незамінних амінокислот)
3. Порушення формування ЛП в ЕПР.



Сфінголіпідози

Сфінголіпідози «лізосомальні» хвороби накопичення, відносяться до первинних ензимопатій, що обумовлені генетичними дефектами лізосомальних гідролаз катаболізму складних ліпідів.

- Сфінголіпідоз Німана–Піка – дефіцит сфінгомієлінази
- Гангліозидоз Тея-Сакса - дефіцит гексозамінідази А
- Глюкоцереброзидоз Гоше - дефіцит глюкоцереброзидази

Хвороба Тея-Сакса супроводжується накопиченням гангліозидів в головному мозку (атрофія зорового нерву, сліпоту, слабоумство, смерть в дитинстві). В 3-5 місяців розвитку розпочинаються перші симптоми захворювання: затримка моторного розвитку та росту, м'язова гіпотонія, зменшення відповіді на зовнішні подразники. До кінця першого року життя виникають судоми, що не піддаються антиепілептичній терапії. Летальність до 4 років.



Офтальмоскопія – дегенерація макули за типом «вишнева кісточка» - прогностичний симптом у хворих Тея-Сакса.

Ожиріння

Ожиріння – це захворювання при якому відбувається підвищення накопичення триацилгліцеролів у жировому депо.

Класифікація ожиріння:

- Гіпертрофічне ожиріння (збільшення розмірів адипоцитів)
- Гіперпластичне ожиріння (збільшення кількості адипоцитів)

Первинне ожиріння (спадкове) – виникає внаслідок порушення ліпостату (вісь гіпоталамус-адипоцит) за рахунок абсолютної (20%) чи відносної (80%) лептинової недостатності.

Вторинне ожиріння (набуте):

- гіпофізарний нанізм
- синдром Пархона
- синдром Шихена
- Гіперпролактинемія (синдром лактореї-аменореї)
- Гіперкортицизм (Іценко-Кушинга)
- Цукровий діабет II типу
- Гіпогонадизм
- Інсулома
- Гіпотиреоз

За локалізацією:

1. Абдомінальне ожиріння (андроїдний тип «яблуко»)
2. Стегнове-сідничне ожиріння (гіноїдний тип «груша»)
3. Змішаний тип

Література

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 1 Біоорганічна хімія / [Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Ніженковська І.В. та ін.]; за ред. Б.С. Зіменковського – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 272 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / [Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. та ін.]; за ред. Ю.І. Губського. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – 544 с.
3. Біохімія: підручник / за загальною редакцією професора А.Л. Загайка, проф. К.В. Александрової – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.
4. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. - Київ-Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
5. Тарасенко Л.М. Функціональна біохімія : Підруч. для студ. / Л. М. Тарасенко, В. К. Григоренко, К. С. Непорада. - 2-е вид., доопрац. і доповн. - Вінниця : Нова Кн., 2007. - 379 с.
6. Гонський Я.І. Біохімія людини / Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- 744 с.