

Полтавський державний медичний університет
Кафедра біологічної та біоорганічної хімії

проф. Непорада К.С., PhD Котвицька А.А.

МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ - 1.
ОБМІН ТРИАЦИЛГЛІЦЕРОЛІВ. ОБМІН ВЖК.
КЕТОГЕНЕЗ. ТРАНСПОРТНІ ФОРМИ
ЛІПІДІВ. ОБМІН СКЛАДНИХ ЛІПІДІВ.
СТЕАТОЗ. ОЖИРІННЯ.



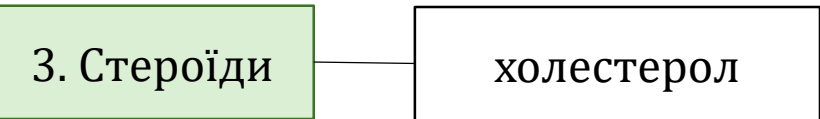
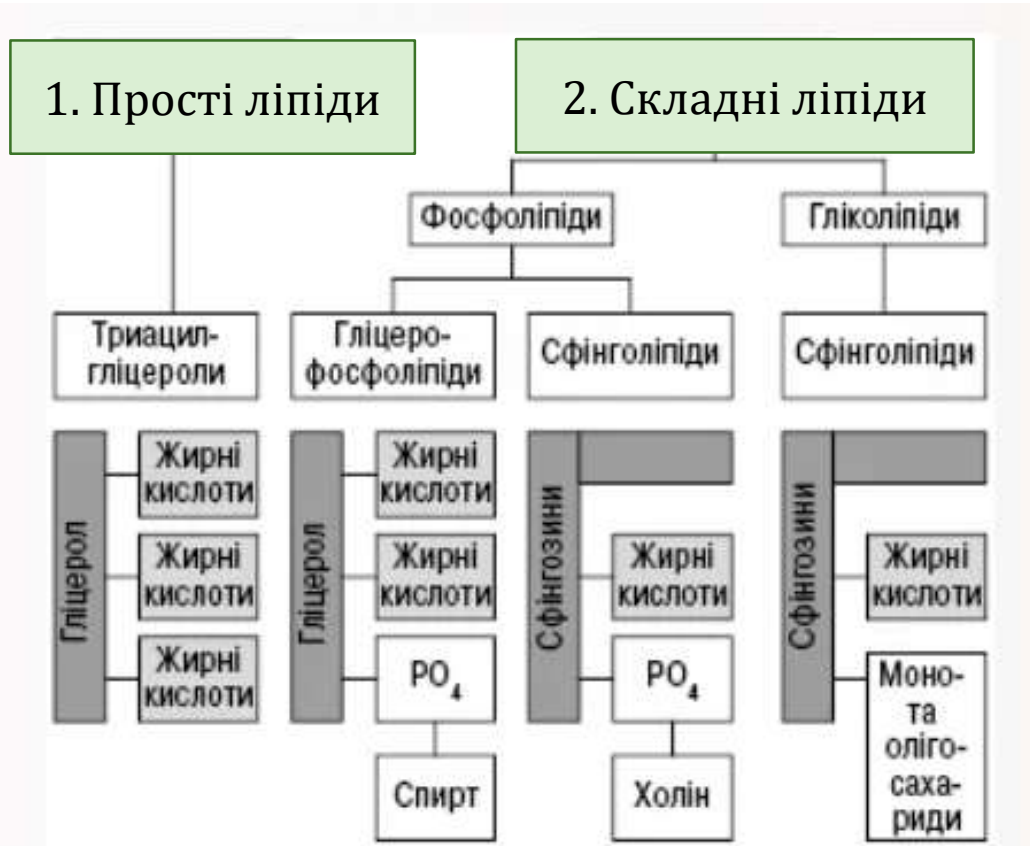
ПЛАН ЛЕКЦІЇ

- Класифікація та функції ліпідів
- 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.



КЛАСИФІКАЦІЯ ЛІПІДІВ

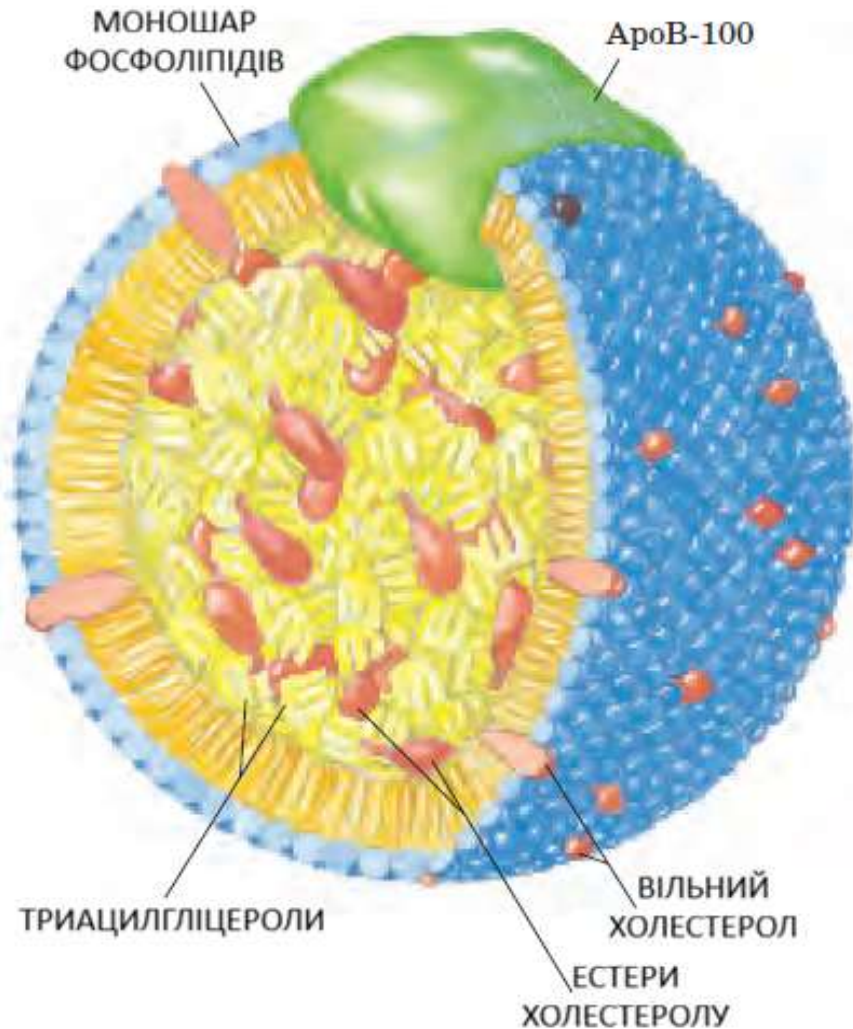
ФУНКЦІЇ ЛІПІДІВ



- **резервно-енергетична** (виконують прості ліпіди ТАГ- резерв ВЖК, які в подальшому використовуються клітинами, як енергетичні субстрати)
- **структурна** (реалізують складні ліпіди – будова біологічних мембран та ін.)
- **регуляторна** (холестерол - субстрат синтезу стероїдних гормонів, арахідонова ВЖК субстрат синтезу ейкозаноїдів)



ТРАНСПОРТНІ ФОРМИ ЛІПІДІВ



- Ліпіди – гідрофобні речовини, тому їх транспорт в плазмі крові самостійно не можливий (жирова емболія). Вони транспортуються у вигляді ліпопротеїнів (ЛП) – комплексу ліпідів з білками. ЛП транспортують не тільки ліпіди до клітин, але і здатні дренувати клітини від надлишку ліпідів, а також транспортувати жиророзчинні гормони та вітаміни.



КЛАСИФІКАЦІЯ ЛІПОПРОТЕЇНІВ

■ За щільністю (залежить від відсоткового вмісту ліпідів та білків)

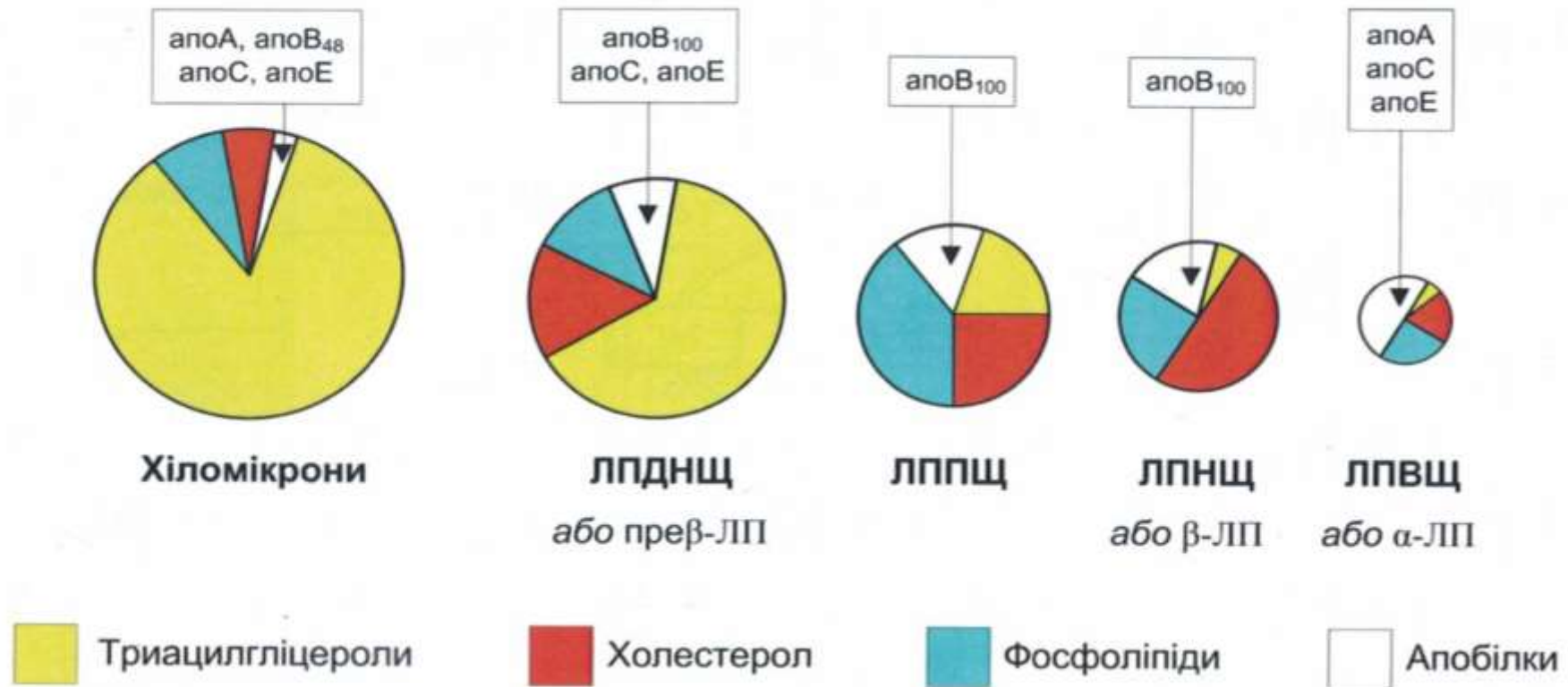
- Хіломікрони
- Ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ)
- Ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ)
- Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ)
- Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ)

■ За електрофоретичною рухливістю

- 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.



ТРАНСПОРТНІ ФОРМИ ЛІПІДІВ



ШЛЯХИ УТИЛІЗАЦІЇ ЛІПОПРОТЕЇНІВ

■ Внутрішньосудинний ліполіз

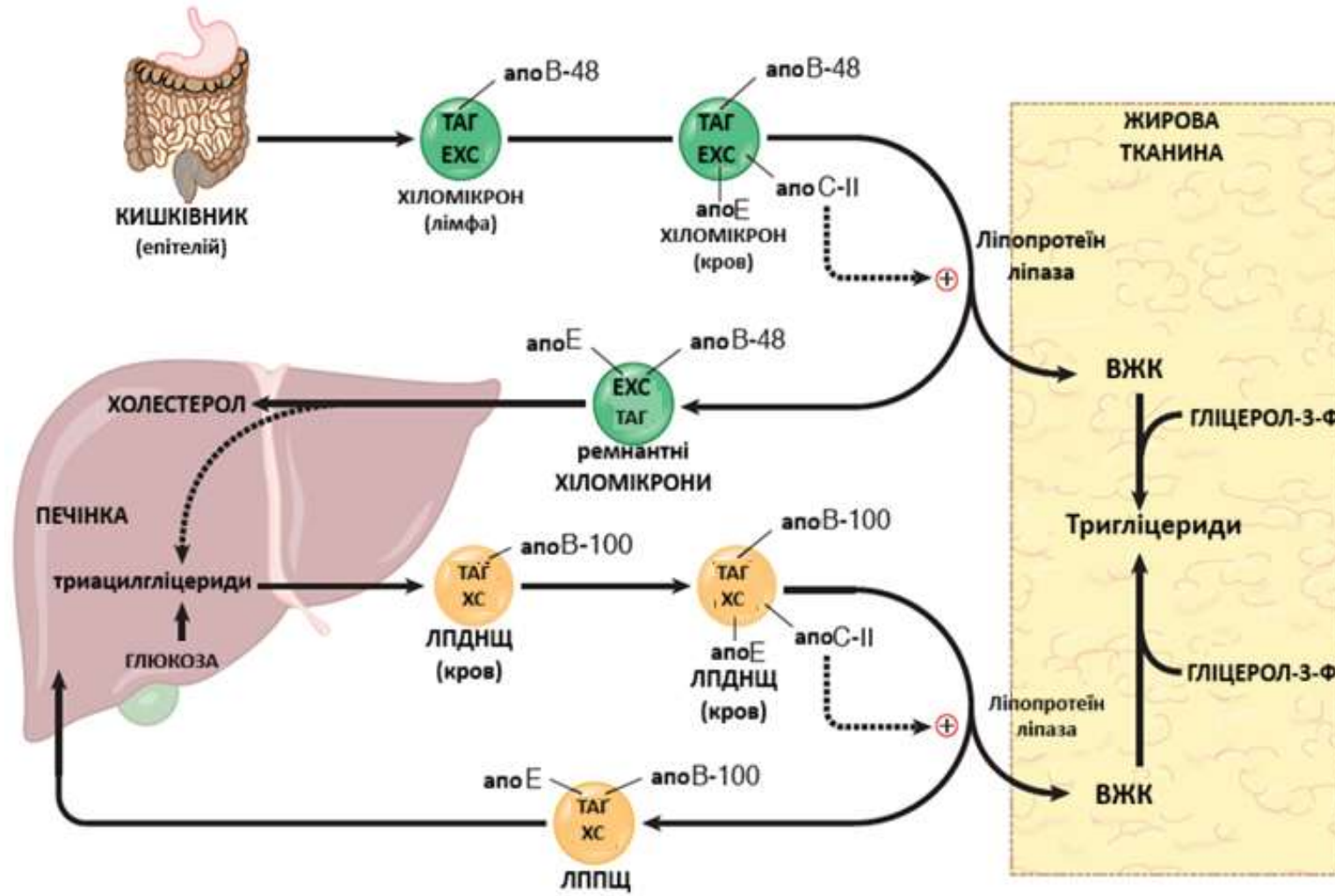
на поверхні клітин у мікроциркуляторному руслі під дією ліпопротеїнліпази (печінкової та позапечінкової, гепарин-чутливої, яка активується АпоС2)

■ Рецептор-опосередкований

транспорт ЛП внутрішньоклітинно шляхом ендоцитозу



МЕТАБОЛІЗМ ХІЛОМІКРОНІВ ТА ЛПДНЩ



Turco, S., Lane, R., & Harden, R. M. (Eds.). (2018). *USMLE Step 1 lecture notes 2018: Biochemistry and medical genetics*. Kaplan, Inc.



ГІДРОЛІЗ ТРИАЦИЛГЛІЦЕРОЛІВ (ЛІПОЛІЗ)

Жирове депо людини: гіподерма (підшкірна жирова клітковина) та вісцеральний компартмент жиру (сальники, брижі, ретроперитонеальний простір та ін.).

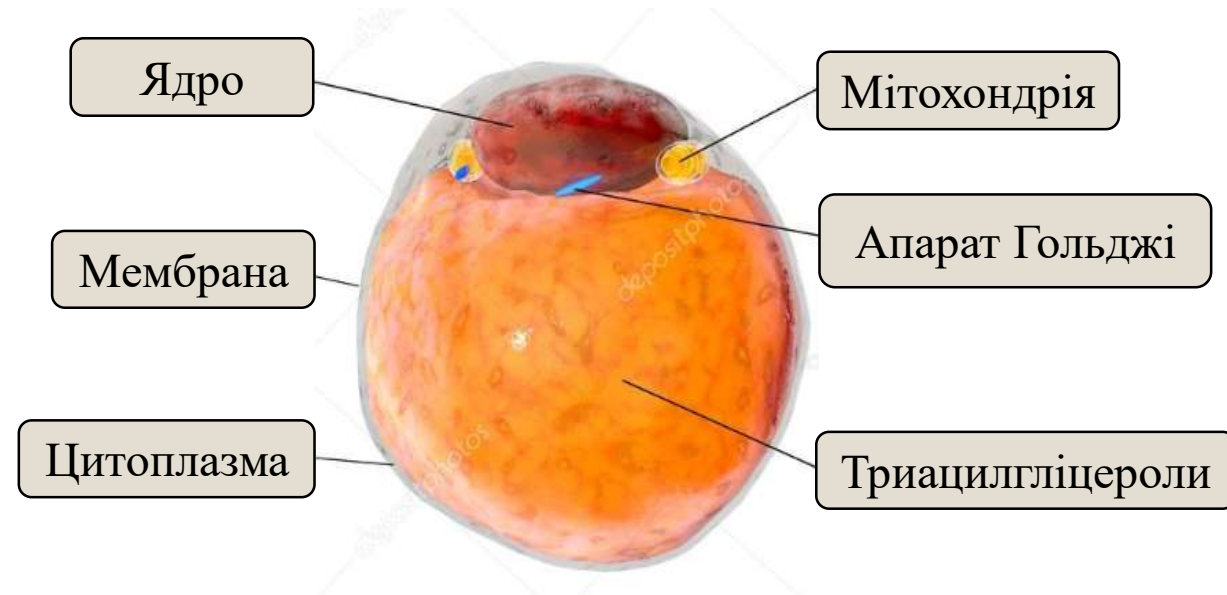
Адиipoцити здатні накопичувати ТАГ у кількості до 80% об'єму клітини та за кількості кілокалорій (140 000 ккал) теоретично можуть забезпечити голодування до 40 діб.

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 (адиipoцитів) ВЖК та гліцеролу внаслідок гідролізу ТАГ під дією ферментів-ліпаз.

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

▪ Будова адиipoцита



Ліполіз активується під час:

- голодування
- тривалого фізичного навантаження
- стрес-синдрому
- зменшення температури навколишнього середовища



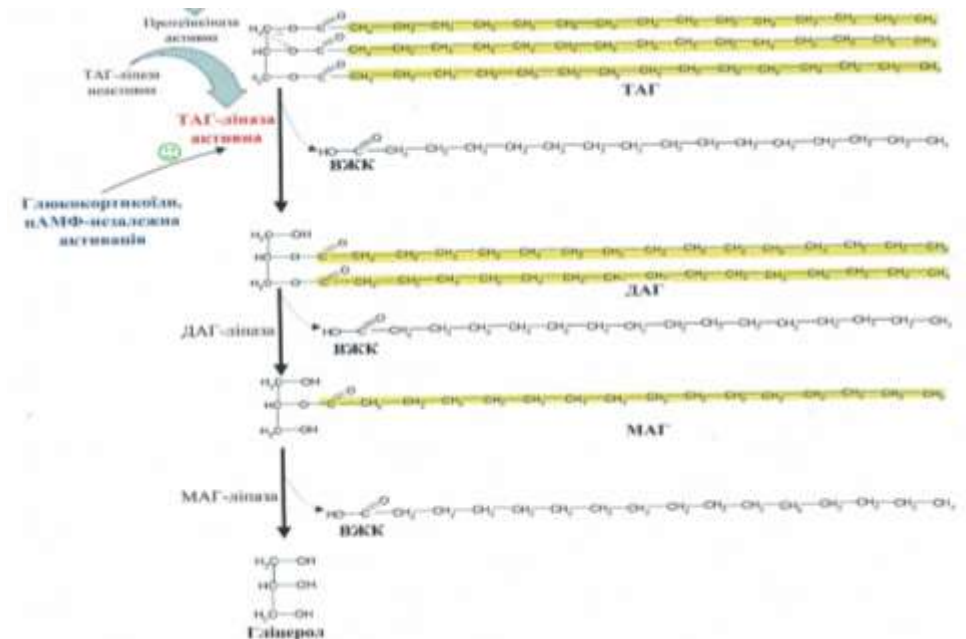
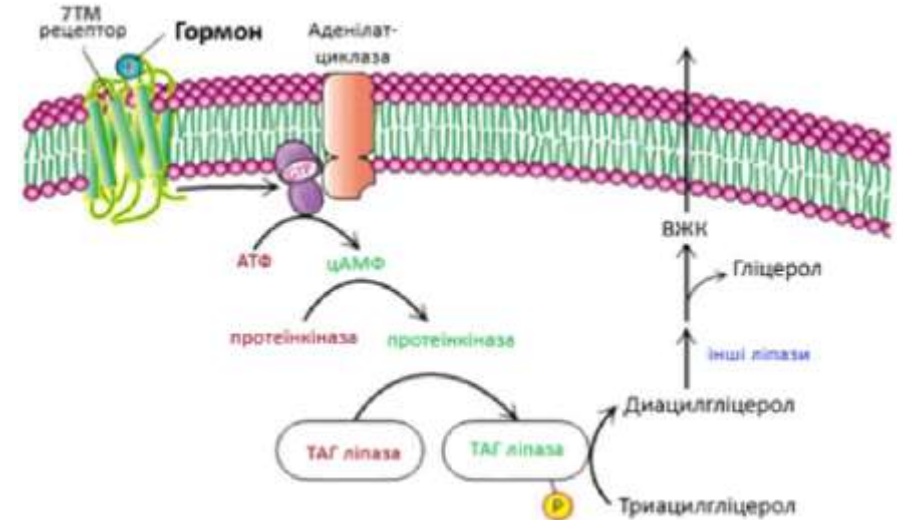
РЕГУЛЯЦІЯ ЛІПОЛІЗУ

■ Гормони ліполітичної дії:

- Адреналін
- Глюкагон
- Соматотропін
- АКТГ
- Тиротропін

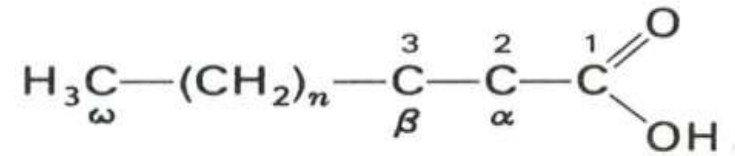
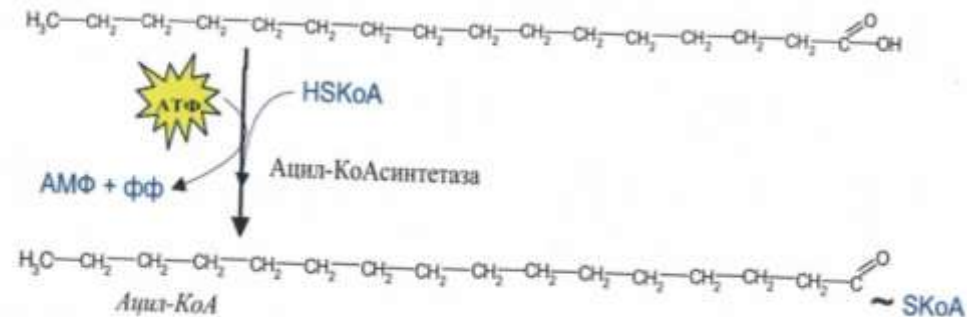
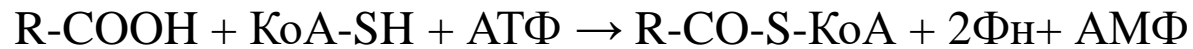
Ці гормони через аденілатциклезний каскадний механізм **активують** гормоночутливу-ліпазу шляхом ковалентної модифікації (фосфорилування). Симпатична нервова система шляхом мобілізації нейромедіатору норадреналіну в жировій тканині відіграє центральну роль в активації ліполізу.

Інгібітор ліполізу – інсулін. Він **інгібує** ліполіз шляхом дефосфорилування гормоночутливої ліпази шляхом активації протеїнофосфатази або фосфодіестерази.

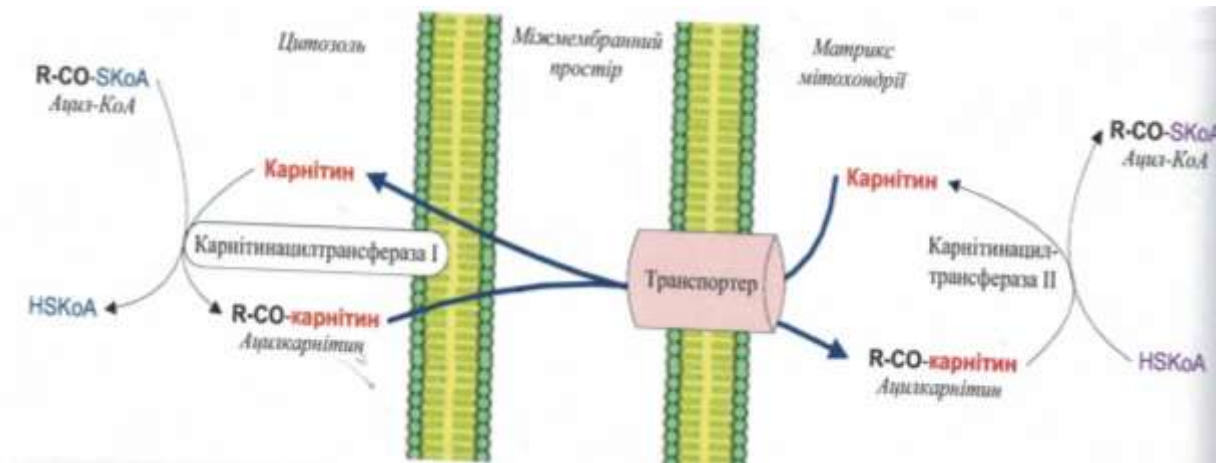


β -ОКИСНЕННЯ ВЖК ПО КНООПУ

- 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



- Після активації ацил-КоА транслокується у мітохондріальний матрикс за допомогою карнітину. **Карнітин** – вітаміноподібна сполука, так як вона здатна синтезуватися (печінка, нирки), але для її синтезу необхідні незамінні речовини: лізин, метіонін, вітаміни С, В6, Вс, В12

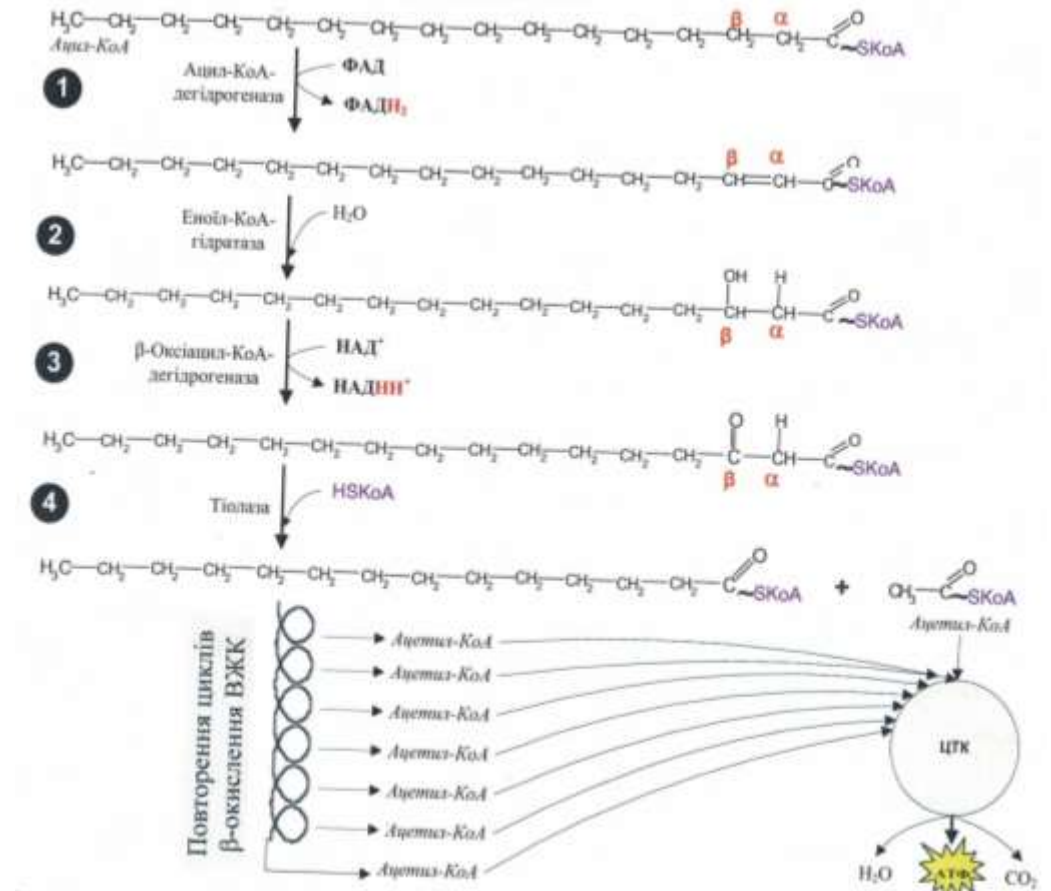


β -ОКИСНЕННЯ ВЖК

■ 1 цикл β-окиснення ВЖК включає 4 реакції:

- Перше дегідрування ацил-КоА ФАД-залежною **ацил-коА-дегідрогеназою** з утворенням еноїл-КоА та **ФАДН₂**
- Реакція гідратації еноїл-коА з утворенням β-гідроксіацил-коА за допомогою фермента **еноїл-КоА-гідратаза**
- Друге дегідрування β-гідроксіацил-коА НАД-залежною **β-гідроксіацил-коА-дегідрогеназою** з утворенням β-кетואцил-КоА та **НАДНН⁺**
- Відщеплення **тіолазою** від β-кетואцил-КоА **ацетил-коА**

Кількість циклів залежить від кількості атомів Карбону в ацильному радикалі ВЖК (наприклад – у молекулі стеароїл-КоА C₁₇H₃₅CO-КоА, кількість C–18 тобто циклів за формулою: (C18 : C2)-1= 8.



Скоробогатова З.М. Атлас метаболічних шляхів. Навчальний посібник/З.М. Скоробогатова; НАН України, Інститут фізико-органічної хімії і вуглекімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України. – К.: Академперіодика, 2017.

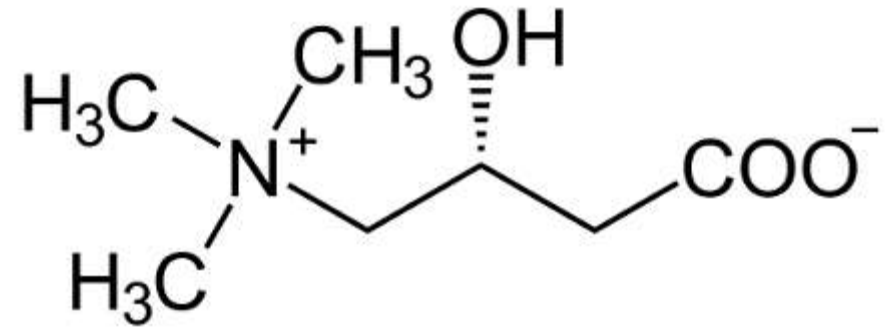


БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ МІОКАРДІАЛЬНИХ ЦИТОПРОТЕКТОРІВ

- 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.

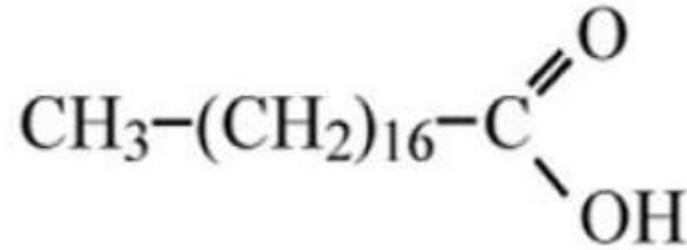
Наприклад:

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



ЕНЕРГЕТИЧНИЙ БАЛАНС β -ОКИСНЕННЯ

$C_{17}H_{35}CO$ -КоА – стеарат



1. $C_{18} : C_2 = 9$ ацетил-КоА

$$9 * 12 \text{ (ЦТК)} = \mathbf{108 \text{ АТФ}}$$

2. ФАДН₂ та НАДНН⁺ є субстратами тканинного дихання:

$$\text{ФАДН}_2 = \mathbf{2 \text{ АТФ}}$$

$$\text{НАДНН}^+ = \mathbf{3 \text{ АТФ}}$$

$$\text{Тобто 1 цикл} = \mathbf{5 \text{ АТФ}}$$

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

$$\mathbf{108 + 40 = 148 \text{ АТФ}}$$

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

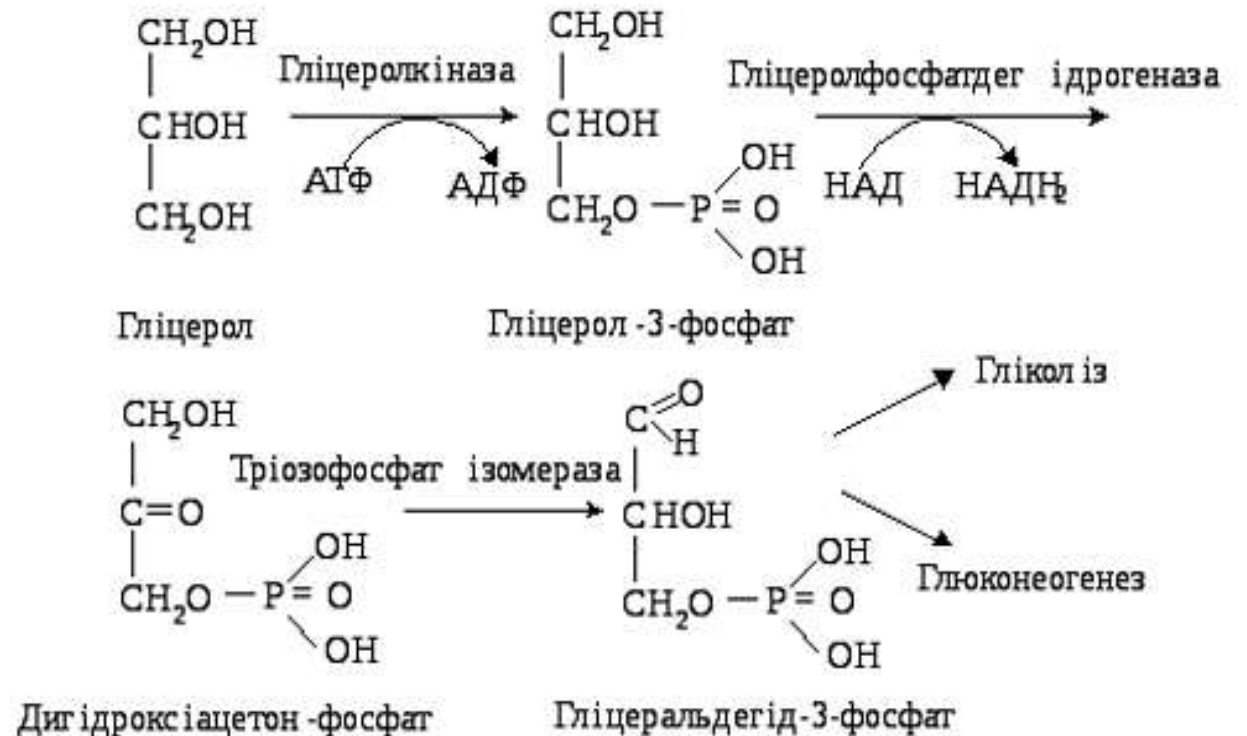


ОКИСЛЕННЯ ГЛІЦЕРОЛУ

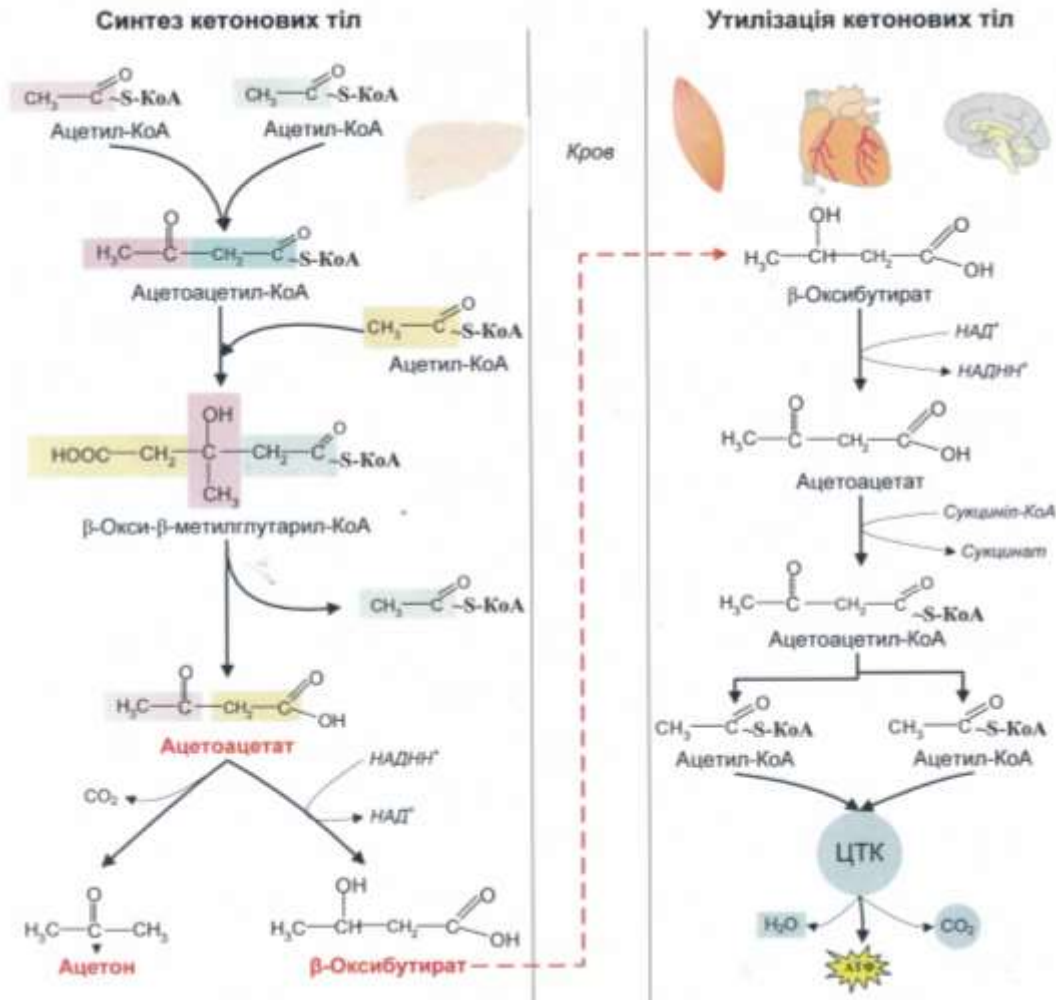
■ Етапи окиснення гліцеролу:

- Гліцерол активується **гліцеролкіназою** з утворенням гліцерол-3-фосфату.
- Окиснення гліцерол-3-фосфату до дигідроксіацетонфосфату, який в подальшому ізомеризується **тріозофосфат ізомеразою** у гліцеральдегід-3-фосфат.
- Гліцеральдегід-3-фосфат гліколітично окислюється з утворенням пірувату.
- Окисне декарбоксилювання пірувату до ацетил-коА.
- Окиснення ацетил-КоА в ЦТК
- Тканинне дихання.

Енергетична цінність повного окиснення гліцеролу – **22 АТФ**



ОБМІН КЕТОНОВИХ ТІЛ



- Біосинтез кетонових тіл 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

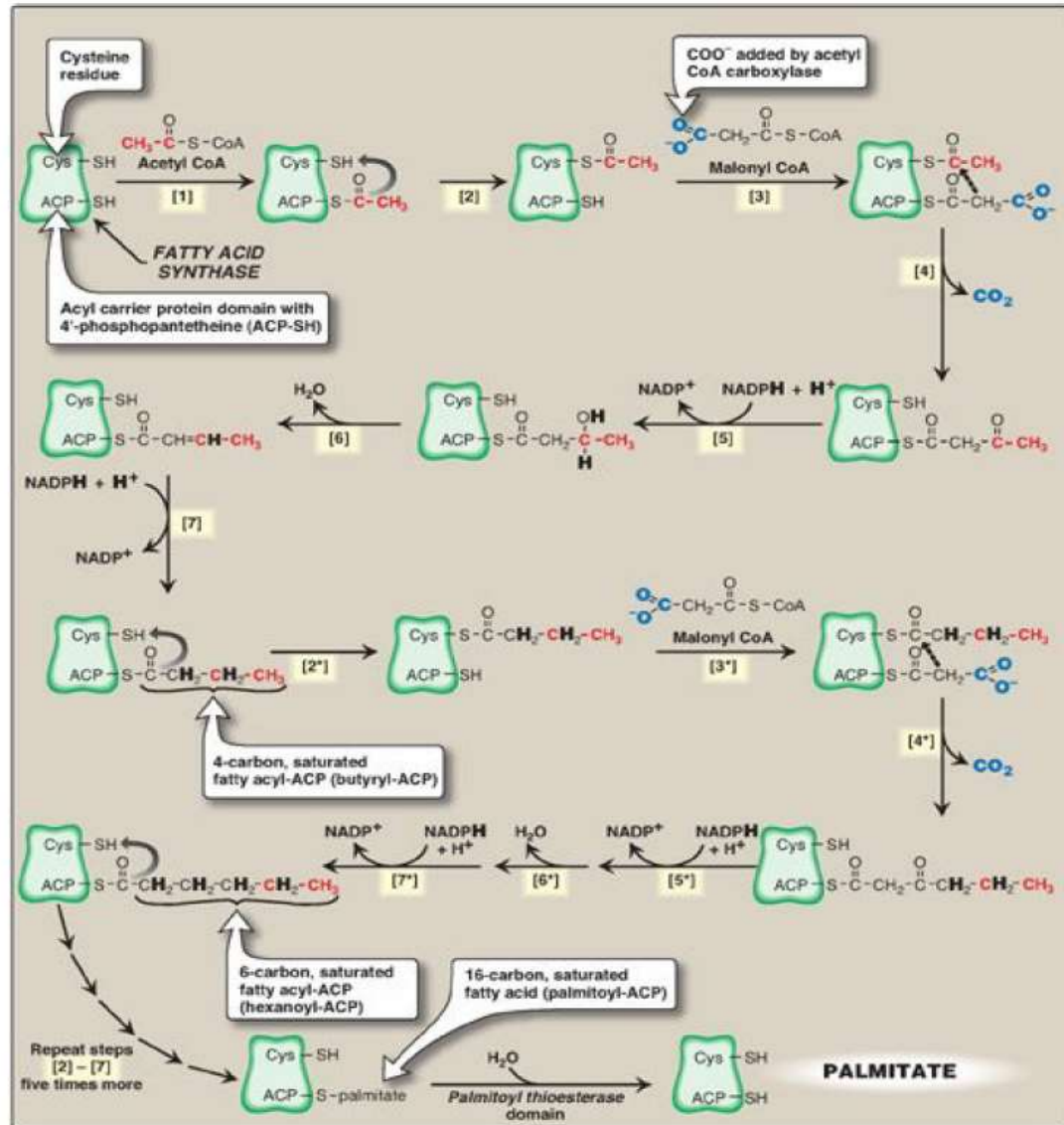
Наслідки кетозу:

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

Кетоз є одним з провідних механізмів розвитку діабетичної гіперглікемічної коми



БІОСИНТЕЗ ВИЩИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ



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 (B7), HSKoA, 4-фосфопантетеїн (B3), НАДФН (B5).
- Сумарне рівняння:



Ключова реакції біосинтезу ВЖК – утворення з ацетил-КоА малоніл-КоА під дією [ацетил-КоА-карбоксилази](#), кофактором якої є вітамін Н (карбоксибіотин).

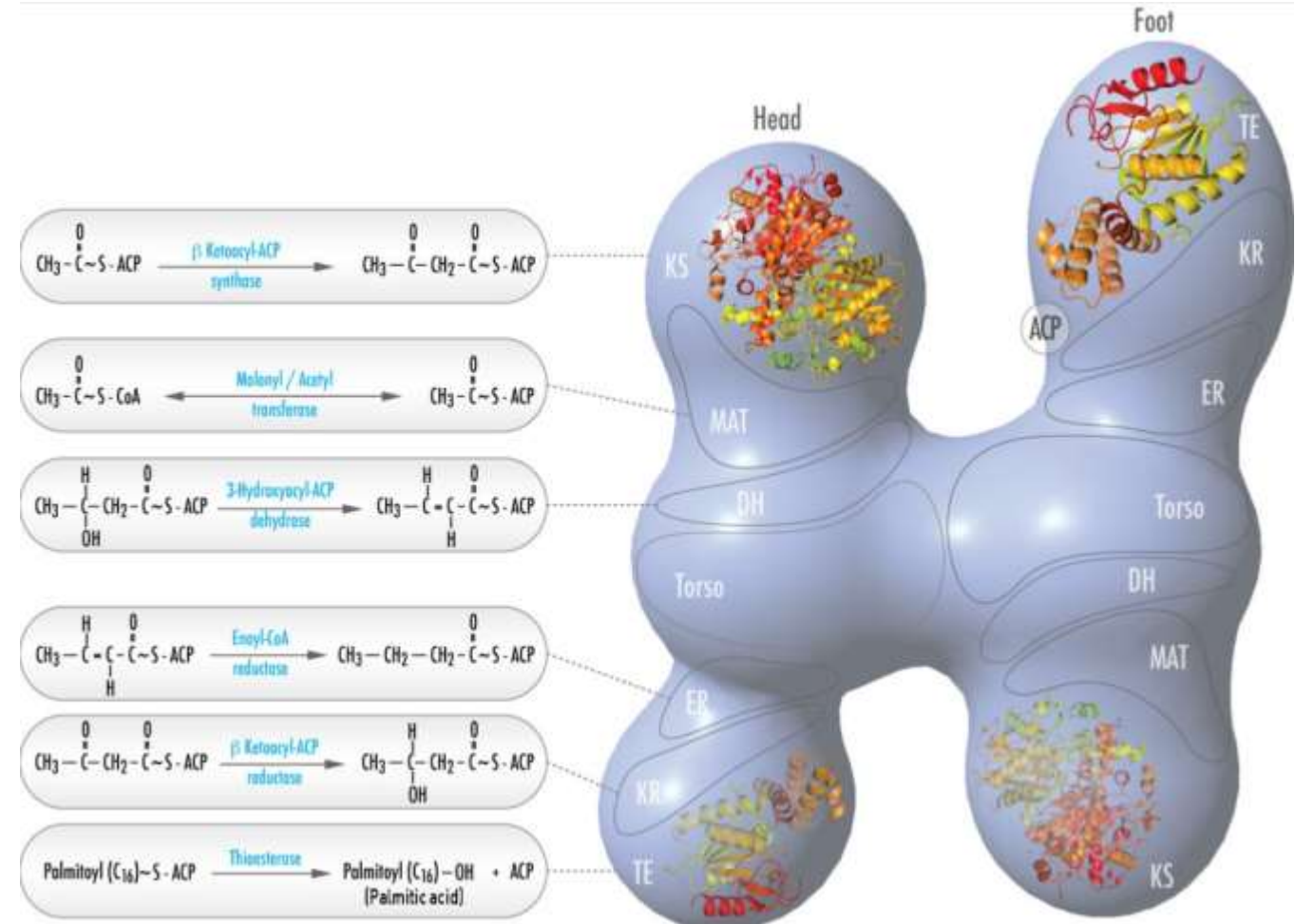
Активатори – цитрат, інсулін; **інгібітори** – глюкагон, адреналін, пальмітоїл-КоА, стеароїл-КоА



БІОСИНТЕЗ ВЖК (ЛІПОГЕНЕЗ)

Памітатсинтазний 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.



<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:FASmodel1.jpg>



БІОСИНТЕЗ ПРОСТИХ ЛІПІДІВ

1. Активація гліцеролу:

✓ У печінці:

Гліцерол + АТФ $\xrightarrow{\text{гліцеролкіназа}}$ гліцерол-3-фосфат

✓ У жировій тканині:

Глюкоза \longrightarrow ДОАФ $\xrightarrow{\text{гліцерол-3-фосфат ДГ}}$ гліцерол-3-фосфат

2. Активація ВЖК.

ВЖК + АТФ + HSKoA $\xrightarrow{\text{ацил-КоА-синтетаза}}$ ацил-КоА + АМФ + ФФН

3. Перше ацилювання:

Гліцерол -3-фосфат + ацил-КоА $\xrightarrow{\text{гліцеролфосфат-ацилтрансфераза}}$ лізофосфатидна кислота

4. Друге ацилювання:

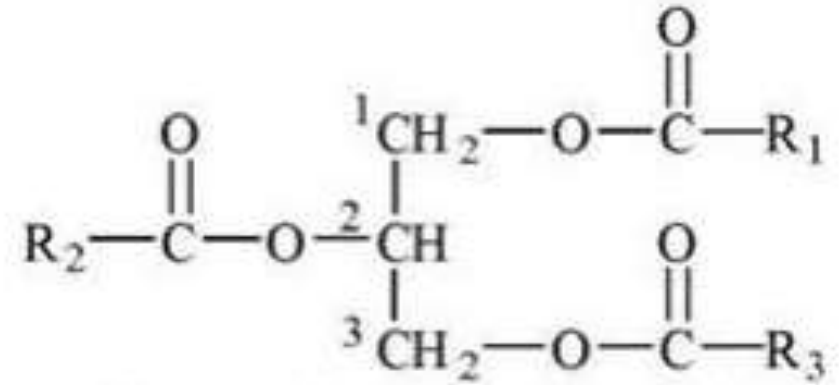
лізофосфатидна кислота + ацил-КоА $\xrightarrow{\text{ацилгліцеролфосфат-ацилтрансфераза}}$ фосфатидна кислота

5. Дефосфорилування:

фосфатидна кислота + H₂O $\xrightarrow{\text{фосфатидат-фосфатаза}}$ 1,2-діацилгліцерол (ДАГ)

6. Третє ацилювання:

1,2-діацилгліцерол (ДАГ) + ацил-КоА $\xrightarrow{\text{діацилгліцерол-ацилтрансфераза}}$ триацилгліцерол (ТАГ)



**Триацилгліцероли
(загальна формула)**



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 ін.

Класи складних ліпідів:

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

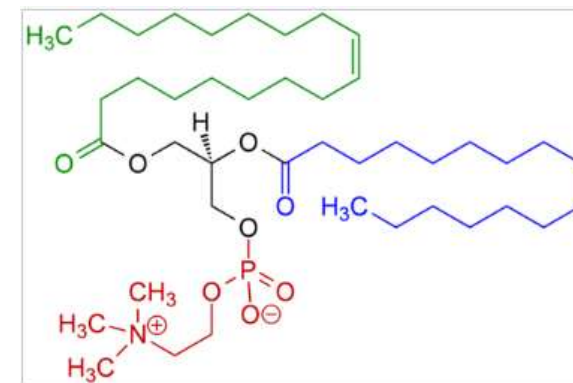
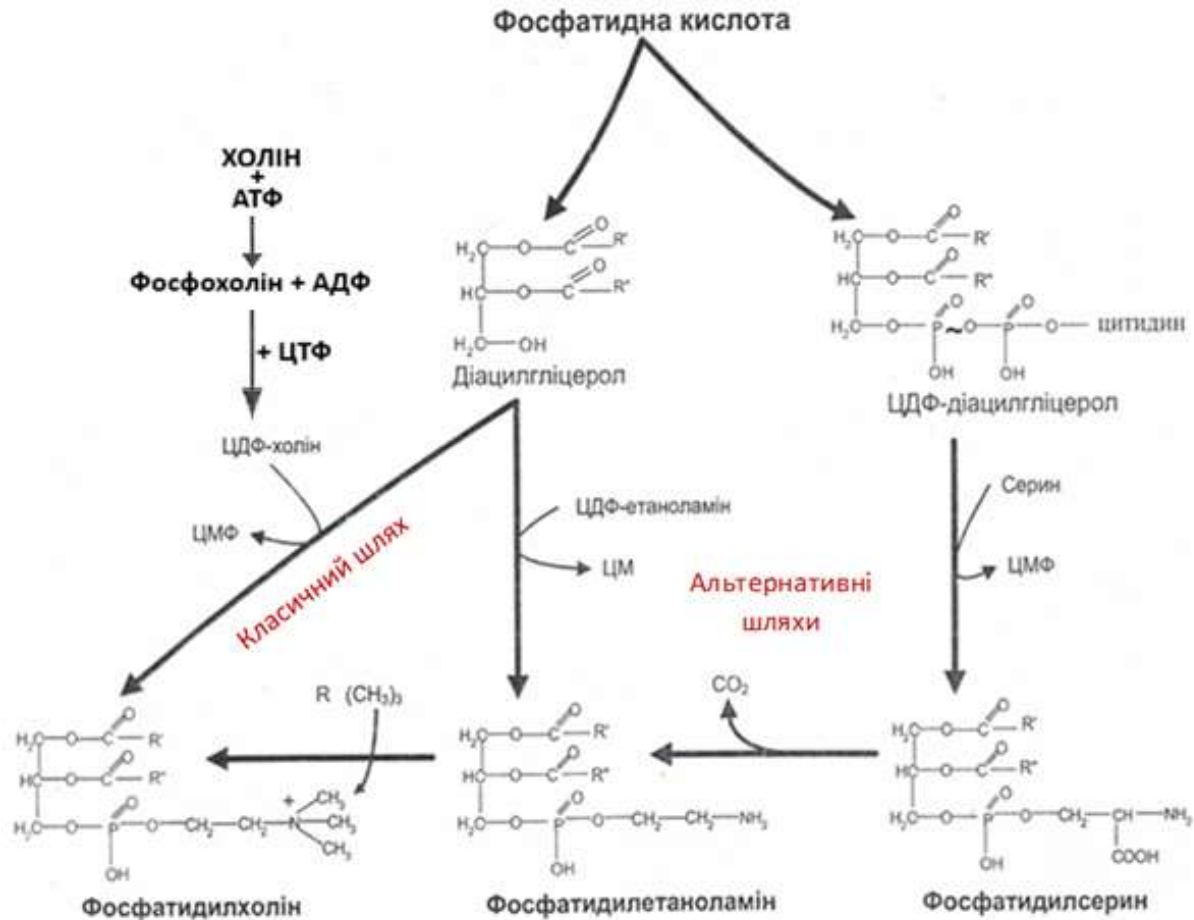
Складні ліпіди виконують наступні функції:

- 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 (дипальмітоїлфосфотидилхолін). Дефіцит сурфактанту – розвиток респіраторного дистрес-синдрому у передчасно новонароджених.
- приймають участь у транспорті ліпідів формуючи ліпопротеїни всіх класів
- джерело незамінних ВЖК для синтезу тканинних гормонів ейкозаноїдів
- фосфотидилінозитол є джерелом вторинних месенджерів гормонів – ДАГ та інозитол-3-фосфат
- всі глікосфінголіпіди володіють властивостями органо- та тканинспецифічних гаптенів, що приймають участь у імунологічному контролі росту клітин.



ШЛЯХИ СИНТЕЗУ ЛЕЦИТИНУ

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



ЛЕЦИТИН



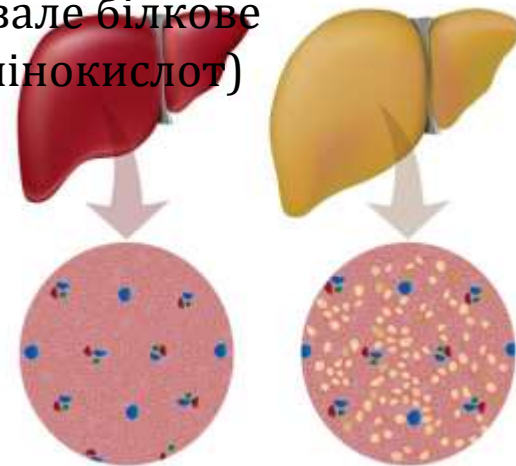
ЛІПОТРОПНІ ФАКТОРИ

Ліпотропні фактори – це речовини, 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.

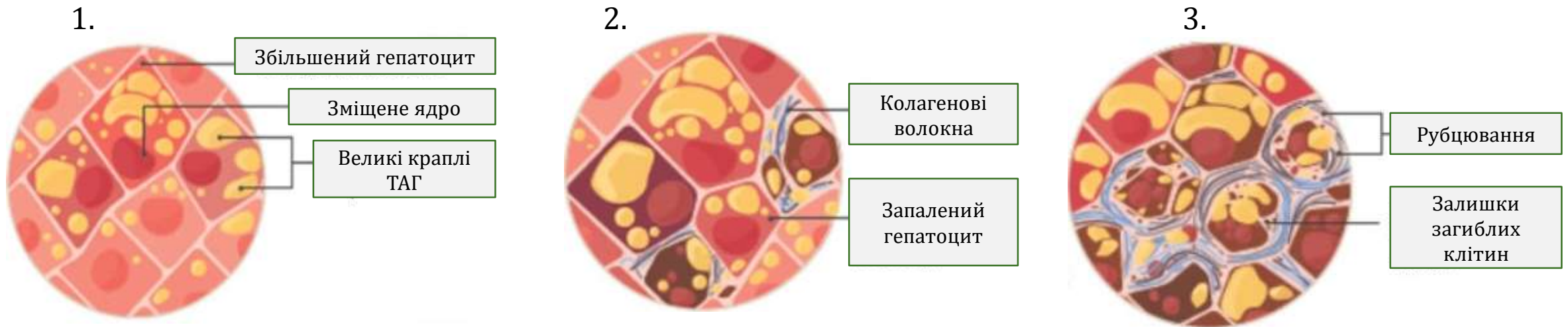
Провідною причиною розвитку стеатозу є метаболічний блок синтезу ЛПДНЩ (пре β -ЛП) які відповідають за виведення ендогенних ТАГ з гепатоцитів та/або активація ліполізу, та збільшення утилізації ВЖК печінкою, що сприяє збільшенню біосинтезу ТАГ:

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



СТЕАТОЗ

МЕТАБОЛІЧНО АСОЦІЙОВАНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ



Важливим у розвитку МАЖХП є наступне:

- 1) фактори зовнішнього середовища** — неправильне харчування (висококалорійна дієта, надмірне споживання цукрів [фруктози, сахарози та глюкози — що призводять до утворення жиру в печінці в процесі ліпогенезу] і насичених жирних кислот) і низька фізична активність, та
- 2) генетичні фактори** — варіанти генів *PNPLA3* (варіант I148M пов'язаний з порушенням ліполізу тригліцеридів), *TM6SF2*, *E167K*, *MBOAT7*, *GSKR*, *HSD17B13*.

Основну роль у патогенезі відіграє інсулінорезистентність, розлади регуляції адипонектину і оксидативний стрес; значною є участь генетичних факторів.

До основних факторів ризику МАЖХП належать: ожиріння (особливо центральне), цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія, метаболічний синдром, синдром полікістозних яєчників. До факторів ризику також належать: гіпотиреоз, гіпопітуїтаризм, гіпогонадизм, синдром обтураційного апное сну, стан після панкреатодуоденектомії.

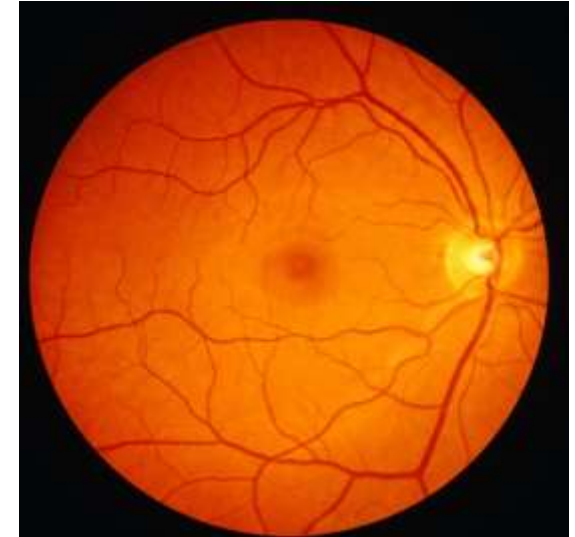


СФІНГОЛІПІДОЗИ

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, сліпота, 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.

- **Ожиріння** (за ВООЗ) — це аномальне і надлишкове накопичення жирової тканини в організмі людини, що призводить до погіршення стану здоров'я.
- Це окрема нозологічна одиниця — хронічне захворювання складної етіології, без тенденції до спонтанного зникнення і зі схильністю до рецидивів, яке розвивається внаслідок хронічного позитивного енергетичного балансу (переважання енергії, що надходить з їжею над енергією, що витрачається на основні метаболічні процеси, термогенез та фізичну активність). Воно може призвести до розвитку численних хронічних захворювань (метаболічних та неметаболічних ускладнень ожиріння), які спричиняють погіршення якості життя та його скорочення.

Фактори, які впливають на розвиток ожиріння стійко порушують фізіологічну регуляцію енергетичного гомеостазу організму. Найчастіше (до 90 % випадків) ожиріння є наслідком неправильного, надмірного харчування, причини якого є комплексними (т. зв. **первинне ожиріння**) – важливу роль відіграє **споживання їжі з високим ступенем обробки**, з високою енергетичною щільністю (високий вміст енергії в 1 г продукту), багаті жирами, особливо насиченими жирами, і/або простими вуглеводами, у т. ч. глюкозо-фруктозний (кукурудзяний) сироп, і бідною харчовими волокнами. Первинне ожиріння розвивається під впливом різних факторів (екологічних, соціокультурних, психогенних).

Решта 10 % випадків становить **вторинне ожиріння**, яке може бути наслідком:

- 1) гіперфагії і генетично обумовлених метаболічних порушень;
- 2) деяких ендокринопатій (напр., синдром Кушинга або гіпотиреоз);
- 3) дисфункції гіпоталамуса
- 4) медикаментозного лікування (ятрогенне).



ЛІТЕРАТУРА

Базова

- 1. Біологічна хімія : підручник / Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. [та ін.] : за ред. І.В. Ніженковської. – Вінниця : Нова Книга, 2021. – 648 с.
- 2. Біологічна і біоорганічна хімія : підручник Кн. 1 : Біоорганічна хімія / Б. С. Зіменковський [та ін.] ; ред.: Б. С. Зіменковський, І. В. Ніженковська. - 3-те вид., випр. - Київ : Медицина, 2022. - 272 с.
- 3. 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. - 3-те вид., випр. - Київ : Медицина, 2021. - 544 с.

Допоміжна

- 1. Біологічна та біоорганічна хімія (збірник тестових завдань) навч. посіб. для здобувачів вищої освіти зі спеціальностей «Медицина», «Педіатрія», «Стоматологія»/ [Непорада К.С., Тарасенко Л.М., Нетюхайло Л.Г. та ін.]. – Полтава, 2021 – 180 с.
- 2. Біоорганічна хімія: [навч. посіб.] / Смірнова О. В., Заїчко Н. В., Мельник А. В. ; Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. - Вінниця : Твори, 2019. - 371 с

