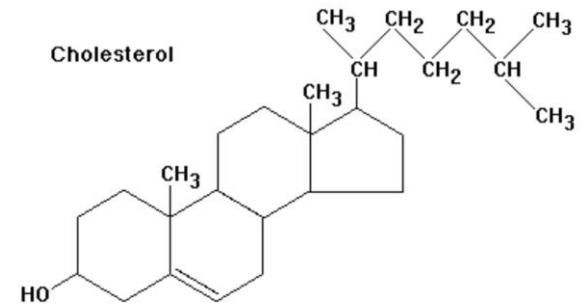
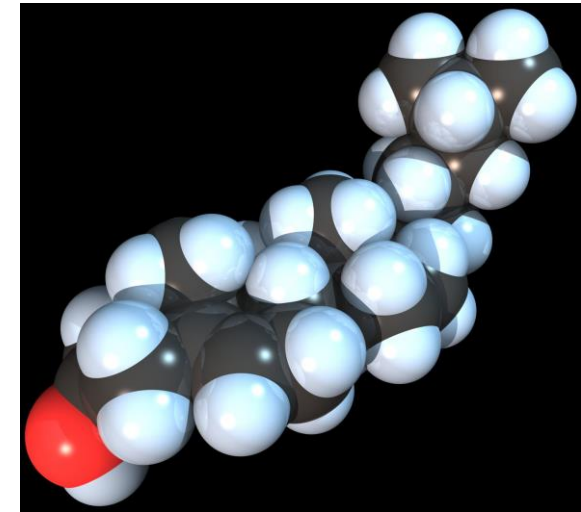
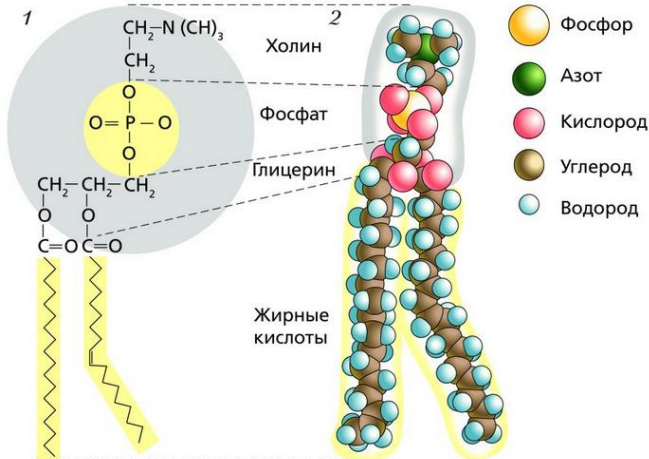


Липиды 1



Галина Петровна Дудченко



Химия и обмен липидов

Липиды – разнообразная по химическому строению группа органических веществ, растворимых в неполярных растворителях и нерастворимых в воде.

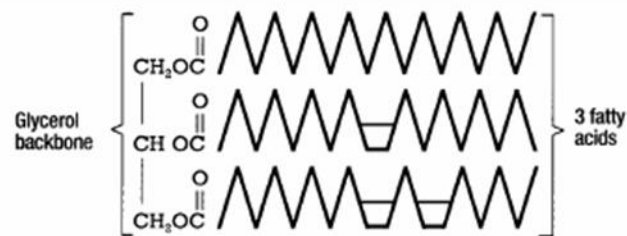
- Их общее свойство – гидрофобность

Основные подклассы липидов

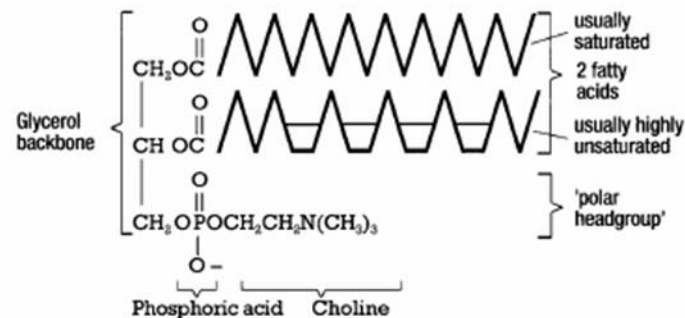
Липиды	Функции
Жирные кислоты	Энергетическая, предшественники ТАГ, ФЛ и эйкозаноидов
ТАГ	Запасание жира, транспорт
Фосфолипиды	Компоненты мембран
Холестерол	Компонент мембран
Сфинголипиды	Компоненты мембран
Стероидные гормоны	Модуляторы физиологической активности
Эйкозаноиды	Паракринные регуляторы

Липиды поступают в организм с пищей, гидролизуются в кишечнике и метаболизируют, в основном, в печени. Из многих форм липидов, циркулирующих в крови, особое значение имеют:

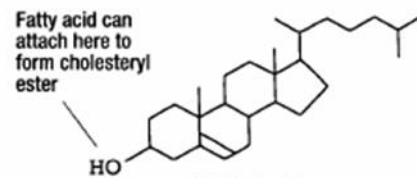
- ТРИГЛИЦЕРИДЫ (ТГ), ФОСФОЛИПИДЫ (ФЛ) и ХОЛЕСТЕРИН (ХЛ)
- ТРИГЛИЦЕРИДЫ - важный источник энергии для клеточного метаболизма.
- ФОСФОЛИПИДЫ - являются эмульгаторами жиров и входят в качестве основного компонента в состав всех клеточных мембран.
- ХОЛЕСТЕРИН - входит в состав всех клеточных мембран, необходим для их стабилизации; является предшественником стероидных гормонов и желчных кислот.



Triacylglycerol
Main constituent of dietary fats used for energy storage in adipose tissue



Phospholipid
Used as structural component in membranes and can donate fatty acid to form eicosanoids



Cholesterol
Membrane component and also precursor of bile acids, vitamin D and steroid hormones

Классификация липидов

Жирные кислоты

Триацилглицеролы (ТАГи)

Фосфолипиды

- Глицерофосфолипиды (производные фосфатидной кислоты)
- Гликосфинголипиды (производные церамида)
- Стероиды
- Прочие



Жирные кислоты тканей человека

Название кислоты	C _n : m	ω	Структура кислот
Насыщенные			
Миристиновая	14 : 0		CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -COOH
Пальмитиновая	16 : 0		CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -COOH
Стеариновая	18 : 0		CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -COOH
Моноеновые			
Пальмитолеиновая	16 : 1Δ9		CH ₃ -(CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ -COOH
Олеиновая	18 : 1Δ9		CH ₃ -(CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ -COOH
Полиеновые			
Линолевая	18 : 2Δ 9, 12	6	CH ₃ -(CH ₂) ₄ CH=CH-CH ₂ -CH=CH-(CH ₂) ₇ -COOH
Линоленовая	18 : 3 Δ 9, 12, 15	3	CH ₃ -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -CH=CH-(CH ₂) ₇ -COOH
Арахидоновая	20 : 4 Δ 5, 8, 11, 14	6	CH ₃ -(CH ₂) ₄ CH=CH-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -CH=CH-(CH ₂) ₃ -COOH

Длинноцепочечные жирные кислоты

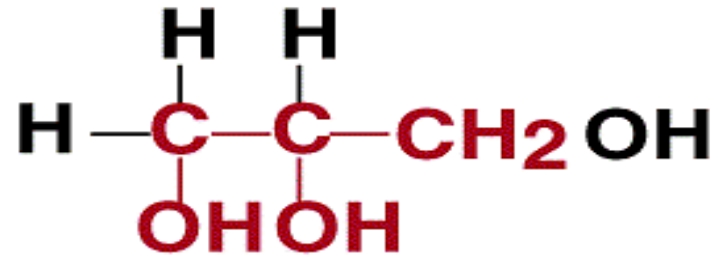
Название кислоты	Cn : m	Структура кислот
Лигноцериновая	24 : 0	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{22}-\text{COOH}$
Нервоновая	24:1 Δ 15	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{13}-\text{COOH}$
Цереброновая	24 : 0	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{21}\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{COOH}$

Особенности строения ВЖК

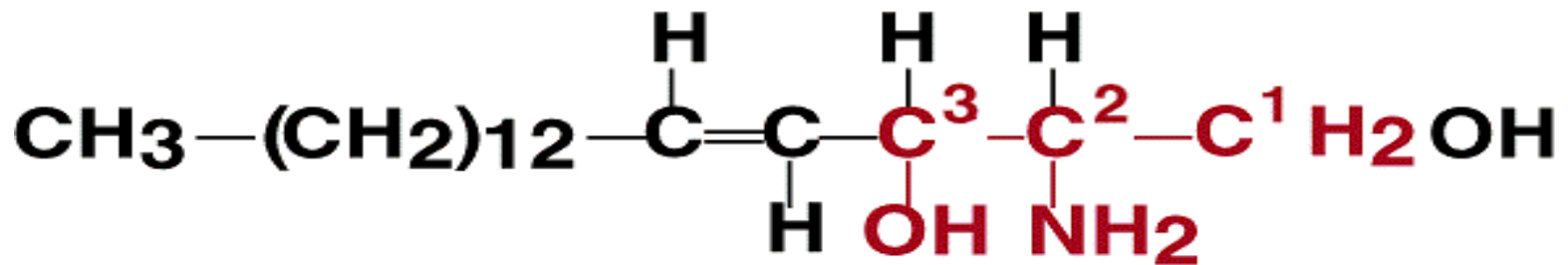
ВЖК (C₄ - C₂₄ атомов C)

- **неразветвленный углеводородный R;**
- **четное число атомов C;**
- **цис-конфигурация ;**
- **ближайшая к COOH-группе двойная связь - между 9 и 10 атомами C;**
- **если двойных связей несколько, они отделены друг от друга метиленовой группой (- CH₂ -), т.е. они отделены двумя простыми связями.**

Строение глицерола и сфингозина

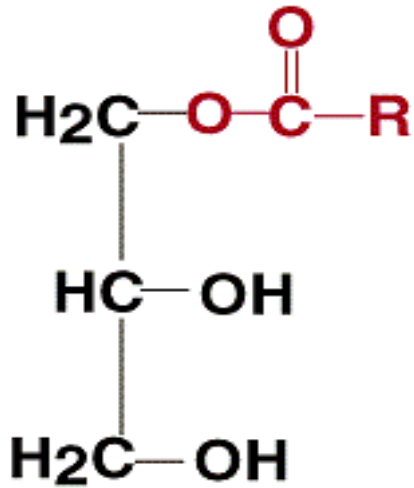


Glycerol

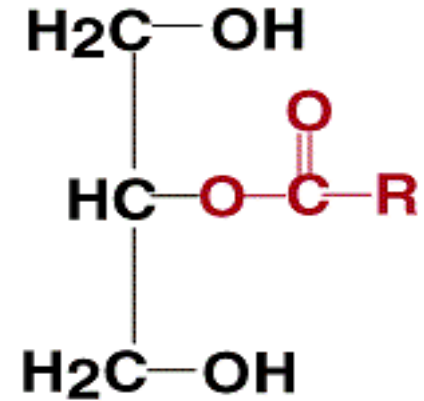


Sphingosine

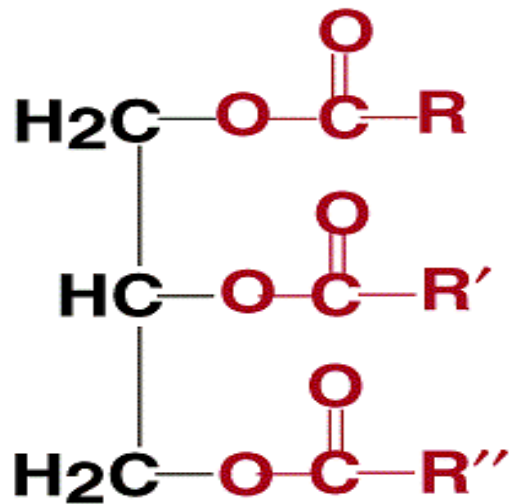
Ацилглицеролы



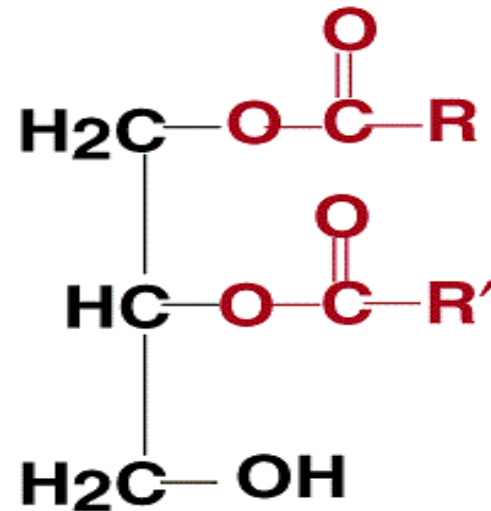
1-Monoacylglycerol



2-Monoacylglycerol



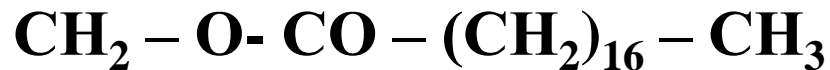
Triacylglycerol



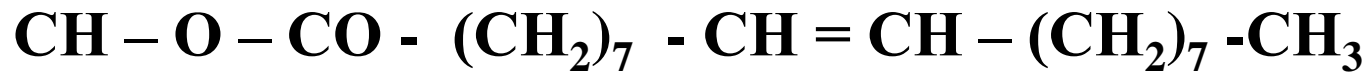
Diacylglycerol

Триацилглицеролы

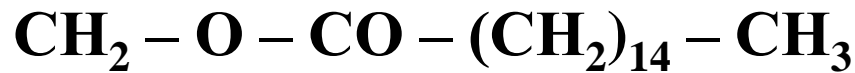
- **ТАГ (нейтральные жиры, жиры) – самая компактная и энергоёмкая форма хранения энергии. ТАГ – простые и смешанные.**



|



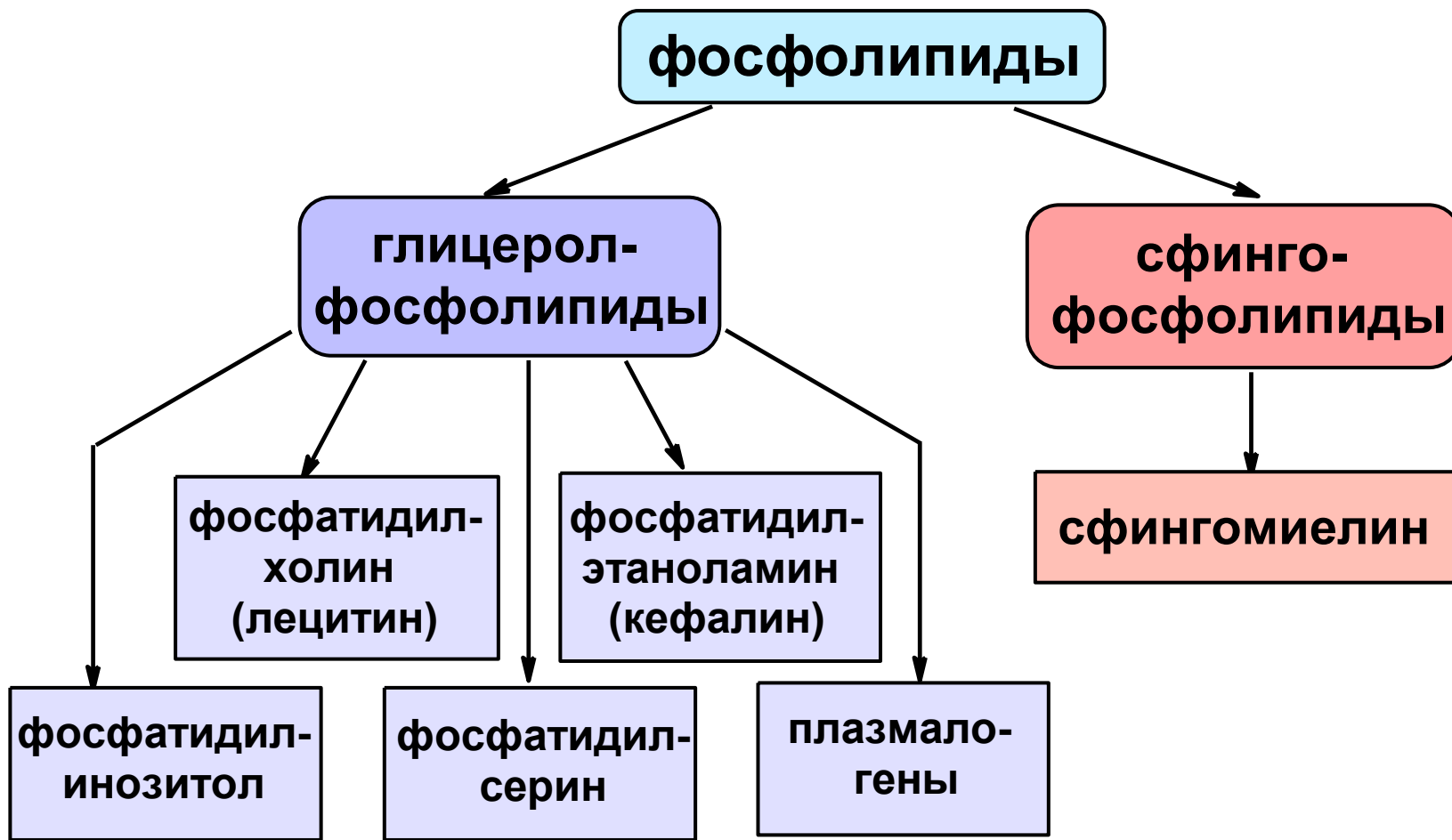
|



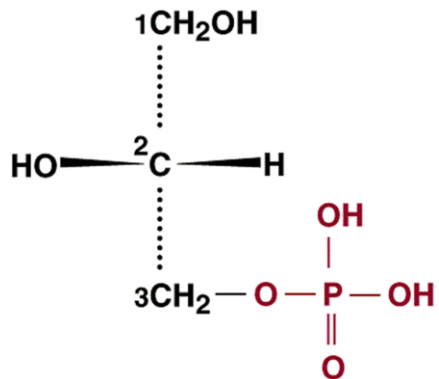
2-олео-1-стеаро-3-пальмитоилглицерин

- ***Локализация* - адипоциты.**

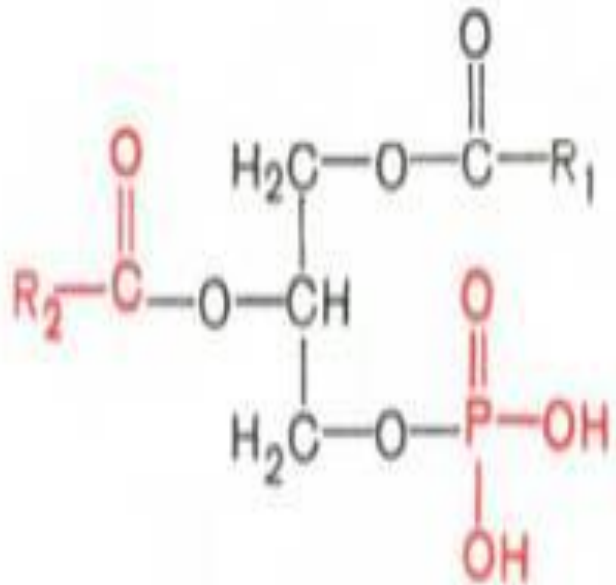
Классификация фосфолипидов



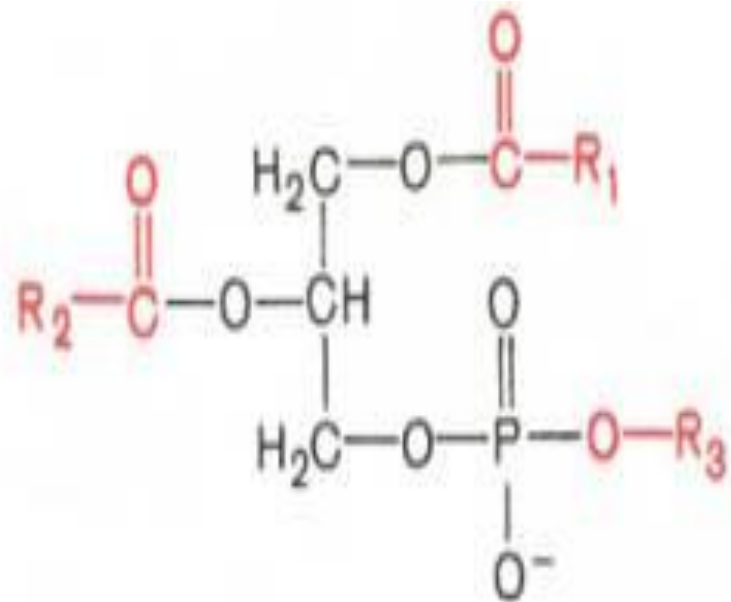
Глицерофосфолипиды



3-фосфоглицерол

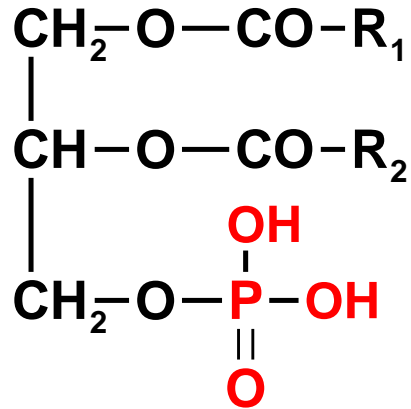


Фосфатидная кислота

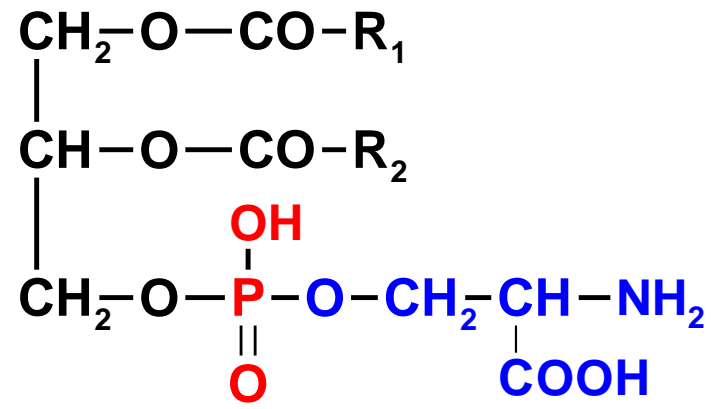


Глицерофосфолипид

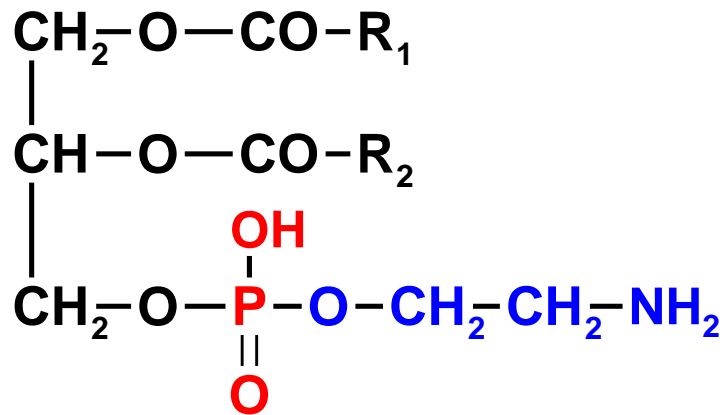
Строение глицеролфосфолипидов



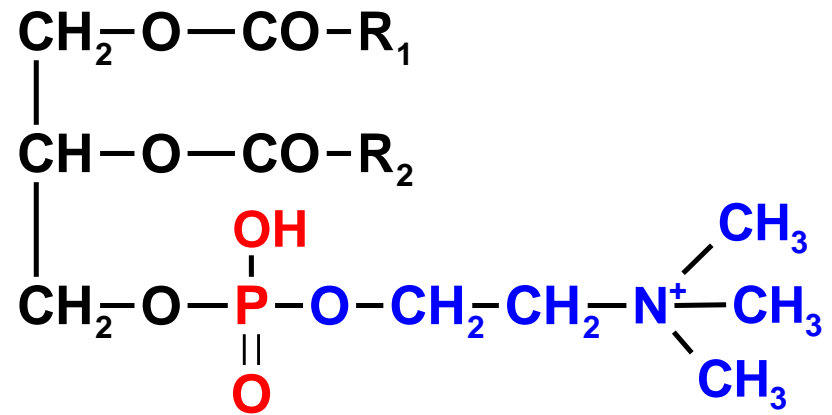
фосфатидная кислота



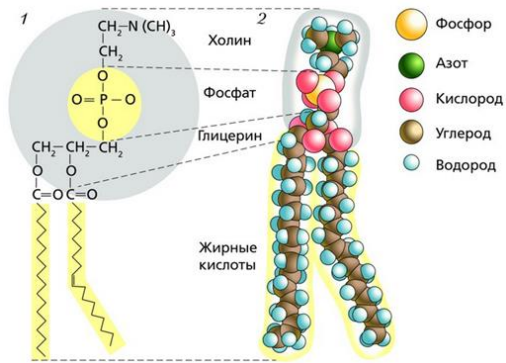
фосфатидилсерин



фосфатидилэтаноламин

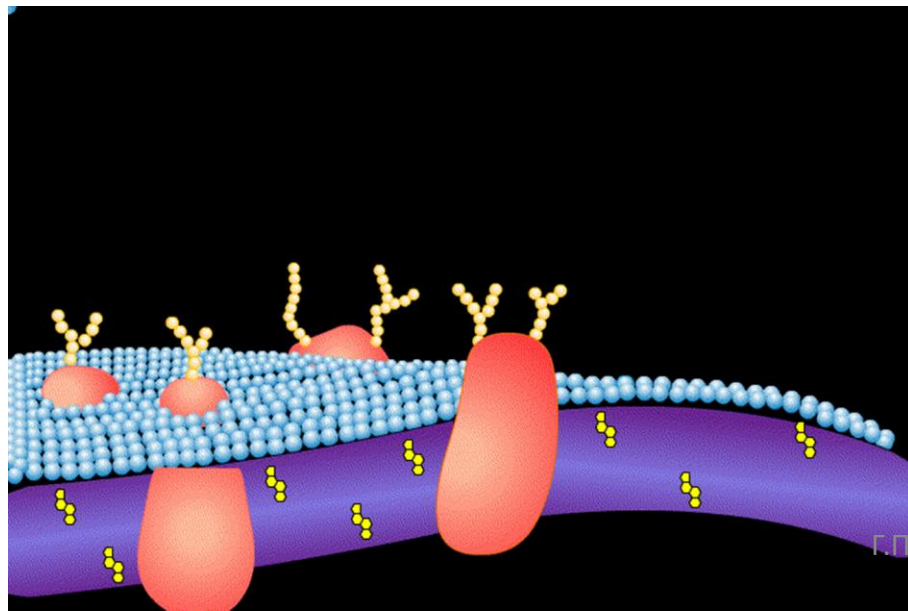


фосфатидилхолин

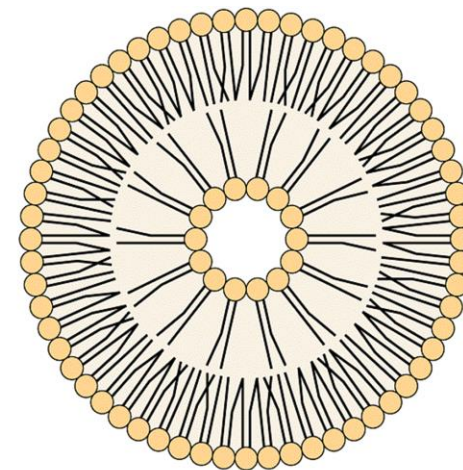


Амфифильность ГФЛ (сочетание гидрофобности с гидрофильностью) обуславливает их особые физико-химические свойства:

- способность к образованию монослоя на поверхности воды;
- способность к образованию мицеллы;
- способность к образованию бимолекулярного слоя – липосом;
- способность к образованию липидного бислоя мембраны;

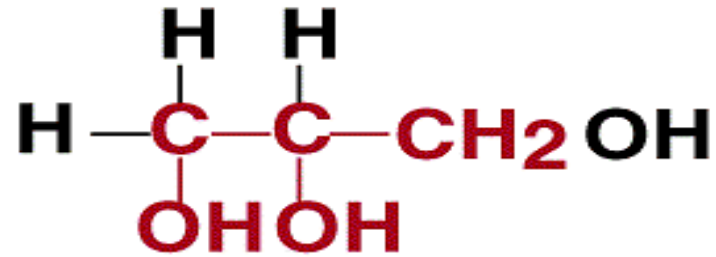


Г.П. Дудченко

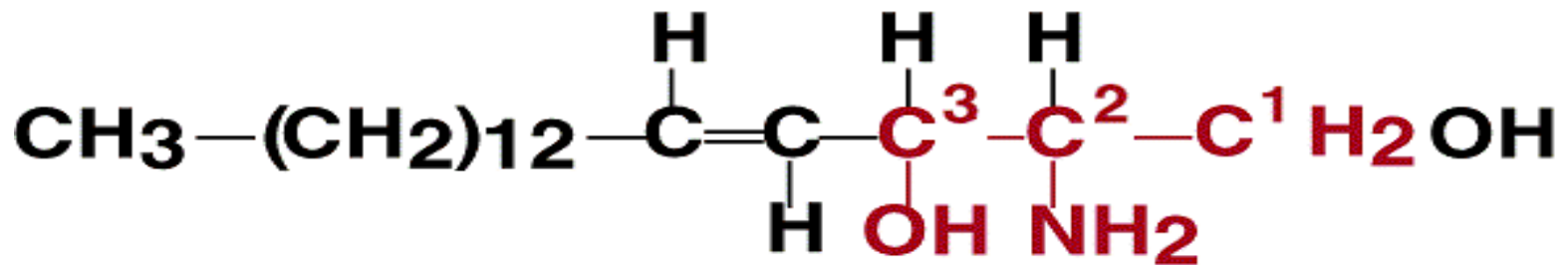


(d)

Строение глицерола и сфингозина



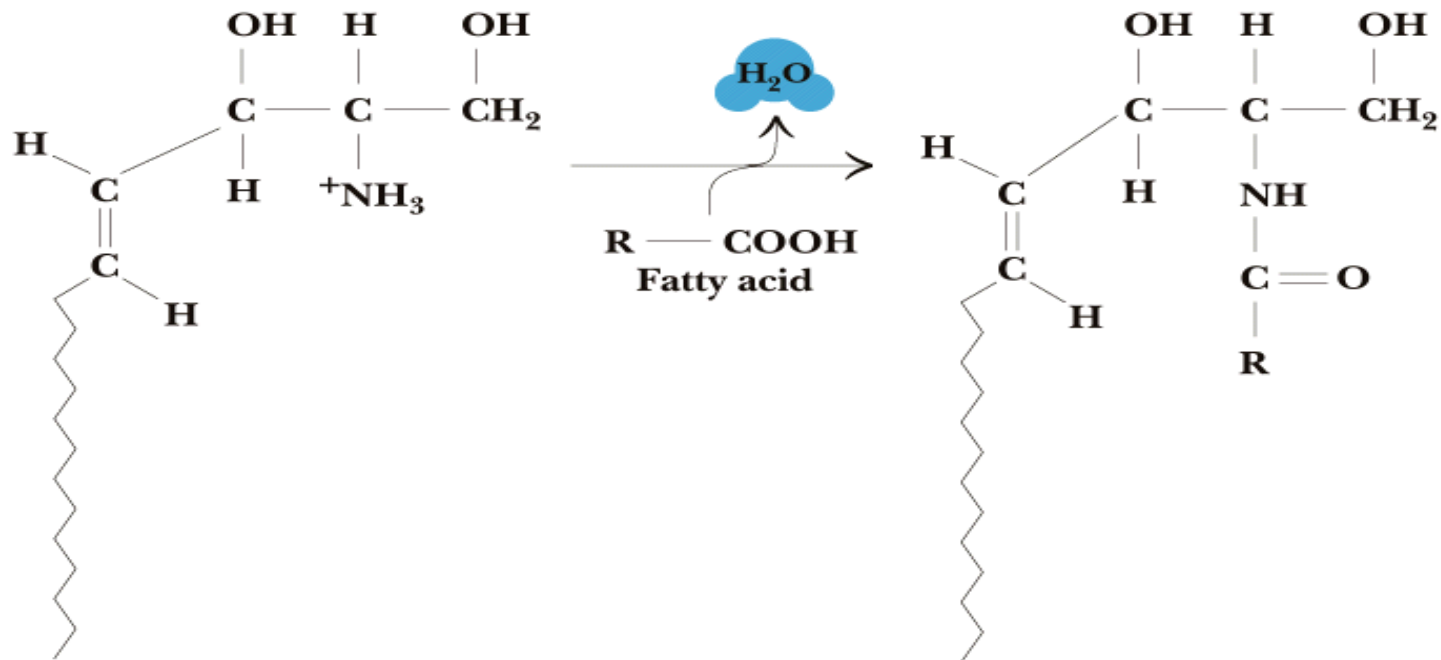
Glycerol



Sphingosine

ОБРАЗОВАНИЕ ЦЕРАМИДА

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 8.11

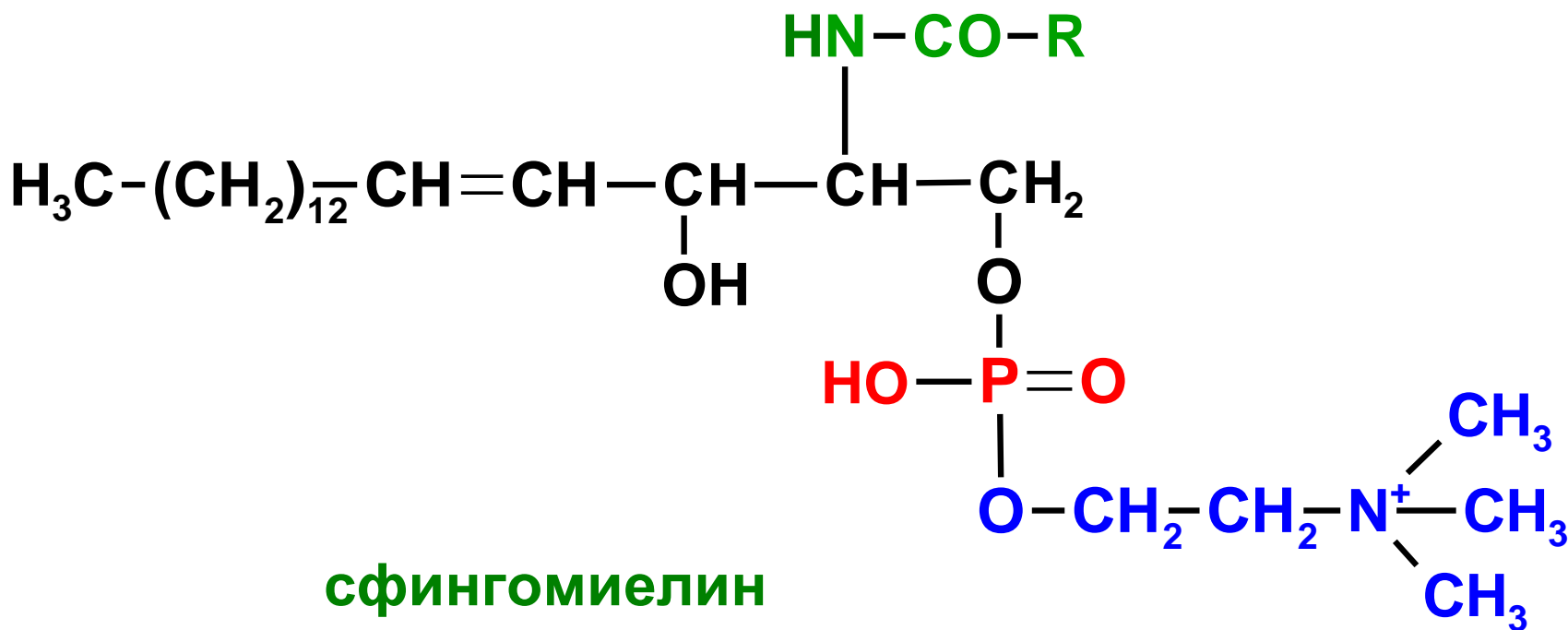


Sphingosine

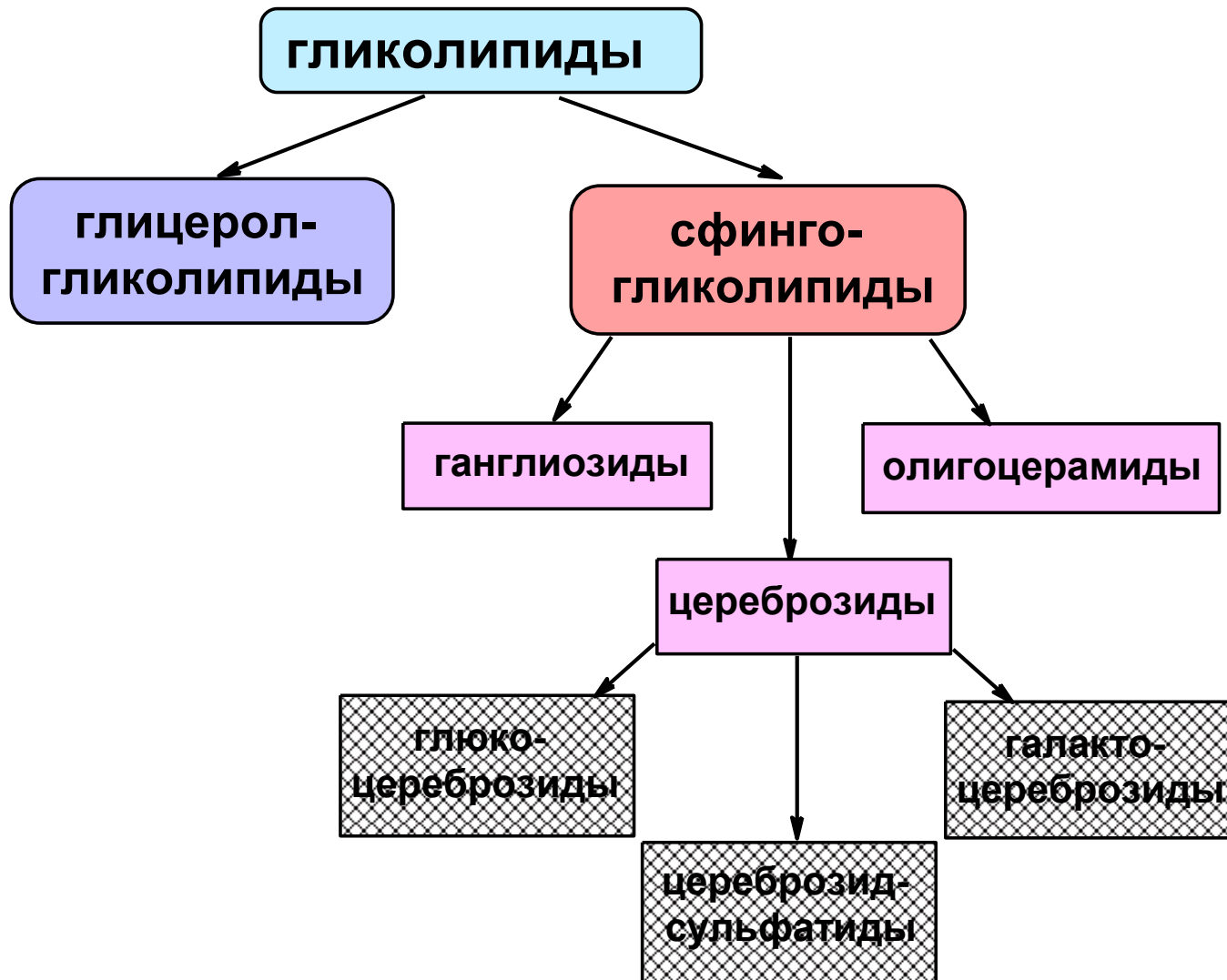
Ceramide

Saunders College Publishing

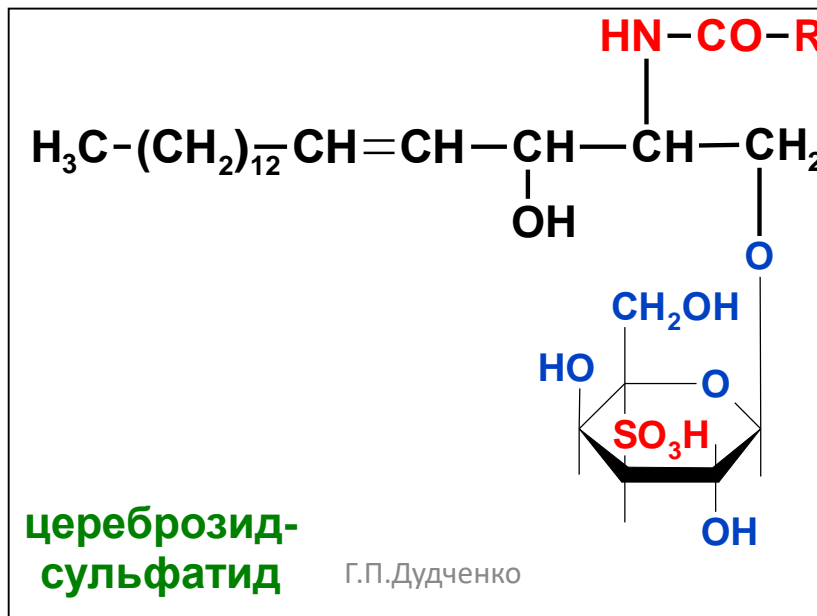
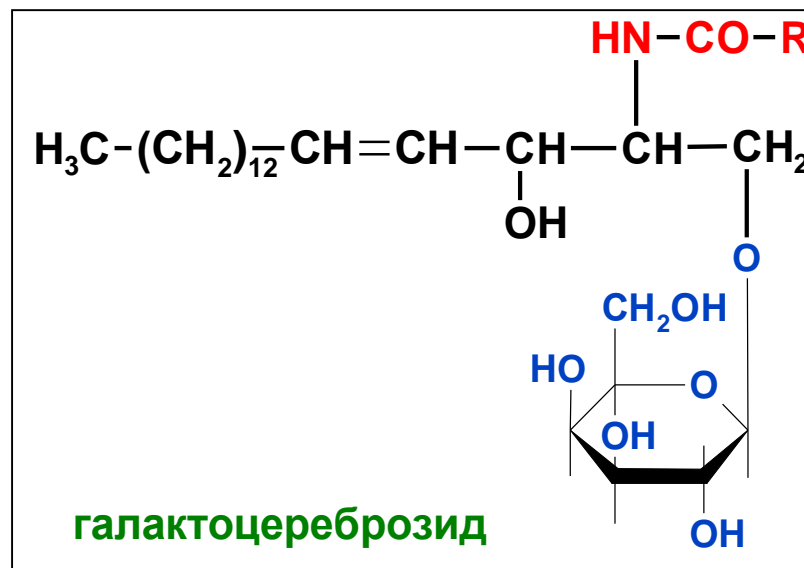
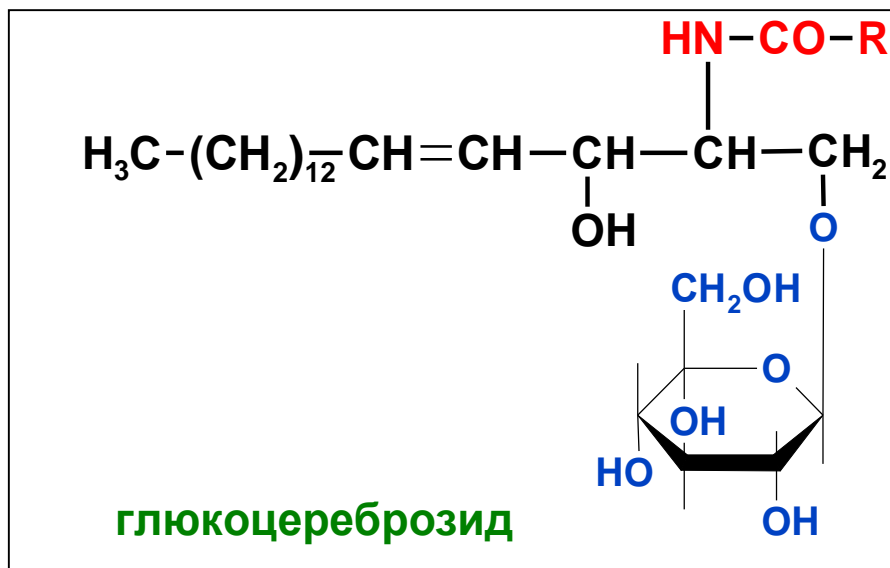
Строение сфингофосфолипидов



Классификация гликолипидов

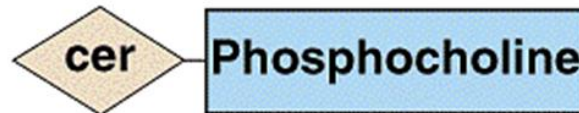


Строение сфинголипидов



Классификация гликолипидов

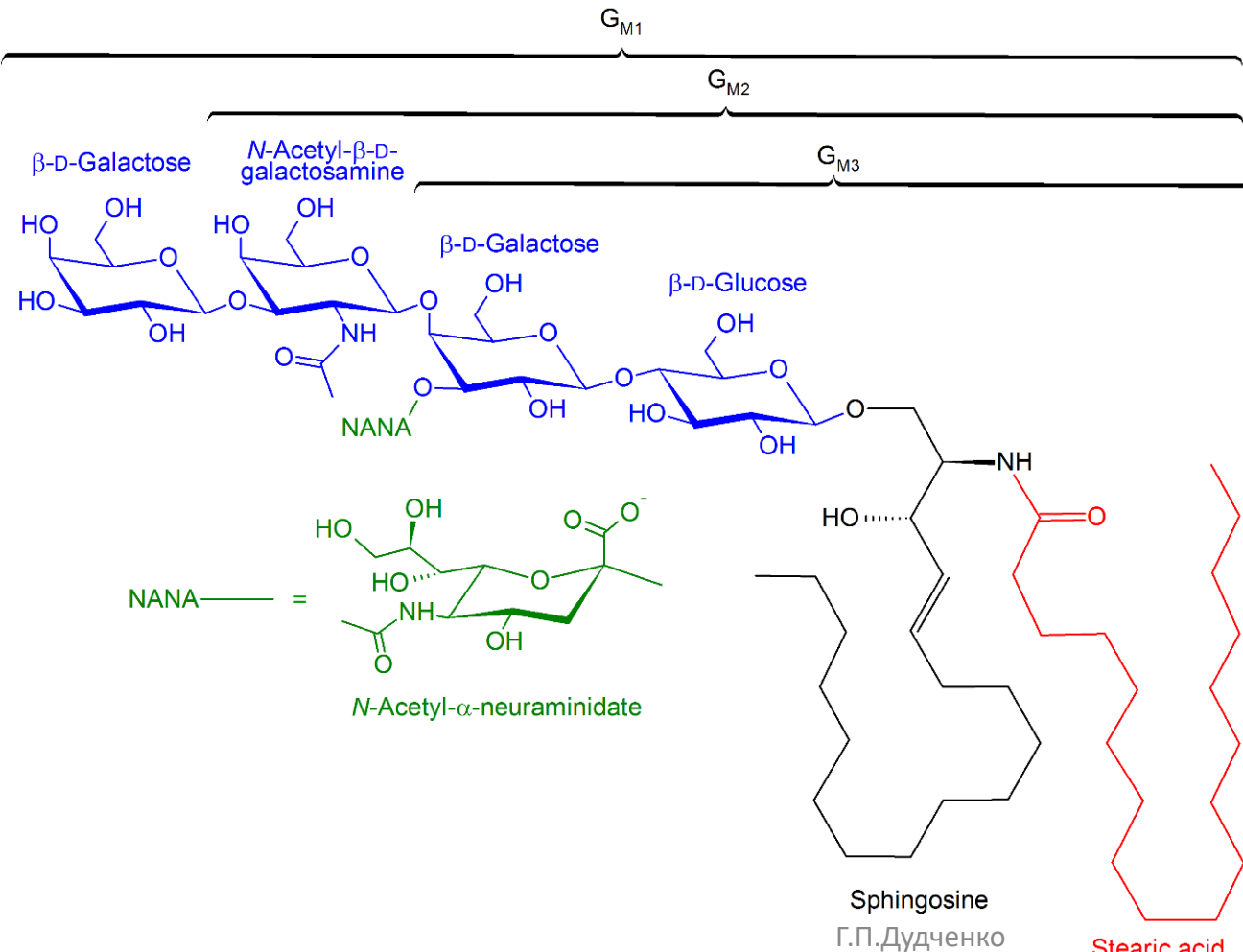
Sphingomyelin



Neutral sphingolipids

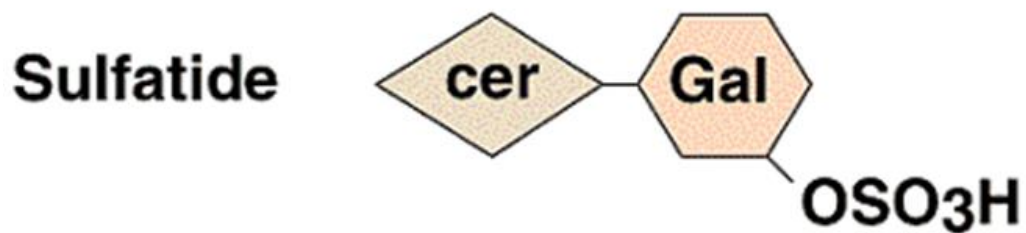


Ганглиозиды

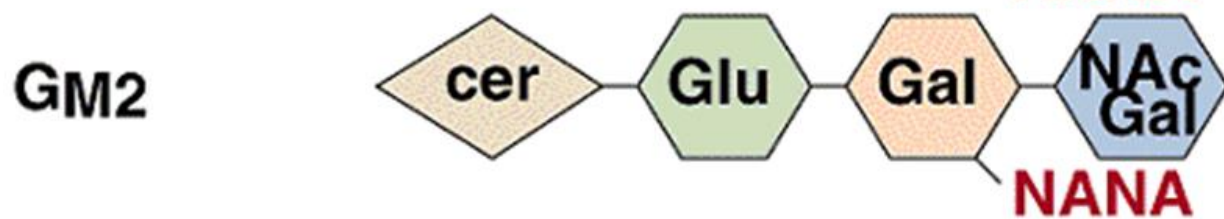
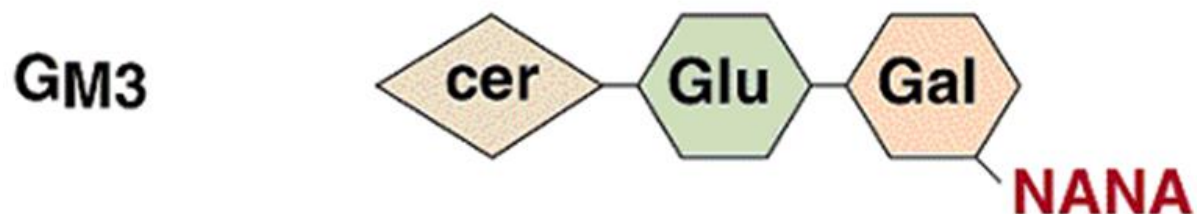


состоят из гликофинголипидов, содержащих церамиды и олигосахариды, среди которых присутствует одна или несколько сиаловых кислот, например N -ацетилнейраминовая кислота (англ. **NANA**). **Нейраминовая кислота** представляет собой углевод, состоящий из 9 атомов углерода и входящий в группу сиаловых кислот. ацетилированные производные углеводов и сиаловых кислот способствует нейтральной реакции среды (pH 7), что отличает их от глобозидов.

Acid sphingolipids



Gangliosides



**Сфинголипидозы - группа лизосомных болезней накопления
врожденные болезни накопления липидов.**

Болезнь	Аккумуляированный липид	Энзимный дефицит	Первичное повреждение
Niemann-Pick	Sphingomyelin	Sphingomyelinase	Brain, liver, spleen
Gaucher's	Glucocerebroside	β -Glucosidase	Brain, liver, spleen
Krabbe's	Galactocerebroside	β -Galactosidase	Brain
Metachromatic leukodystrophy	β -Sulfogalactocerebroside	Sulfatide sulfatase	Brain
Fabry's	Ceramide trihexoside	α -Galactosidase	Kidneys
Tay-Sachs	Ganglioside GM ₂	Hexosaminidase A	Brain

Биологические функции сфингогликолипидов

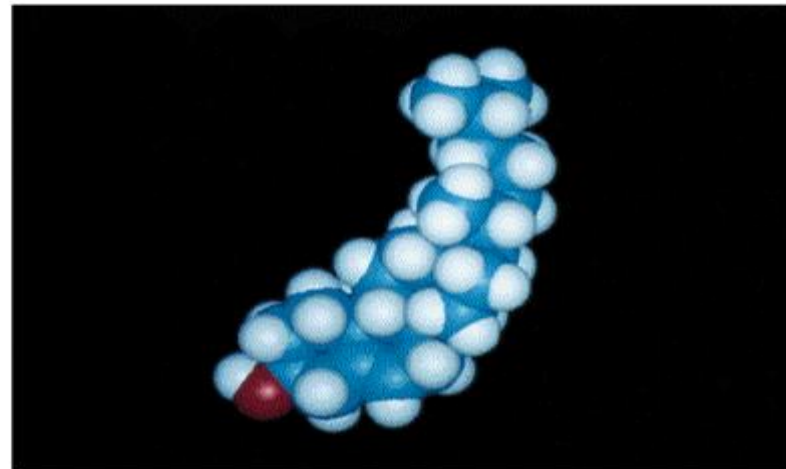
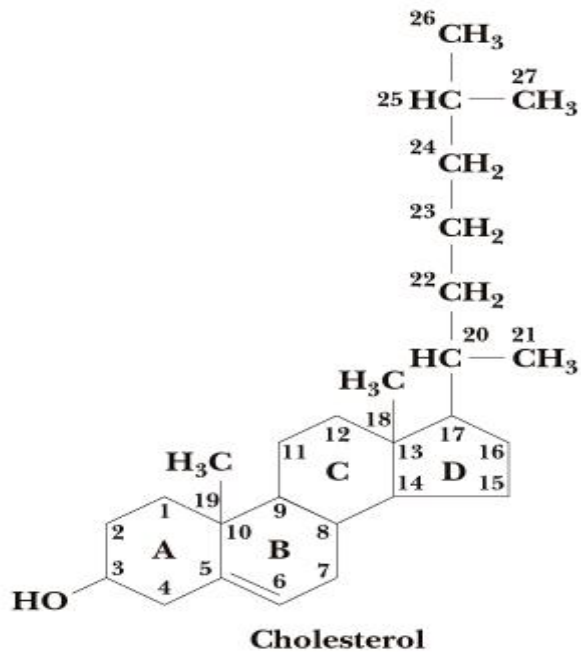
Преимущественная локализация в организме — внешний слой клеточных мембран

- являются компонентами мембран клеток нервной ткани;**
- образуют антигенные структуры на поверхности разных типов клеток;**
- могут выполнять рецепторную функцию;**
- образуют структуры, обеспечивающие взаимодействие клеток.**

Холестерин

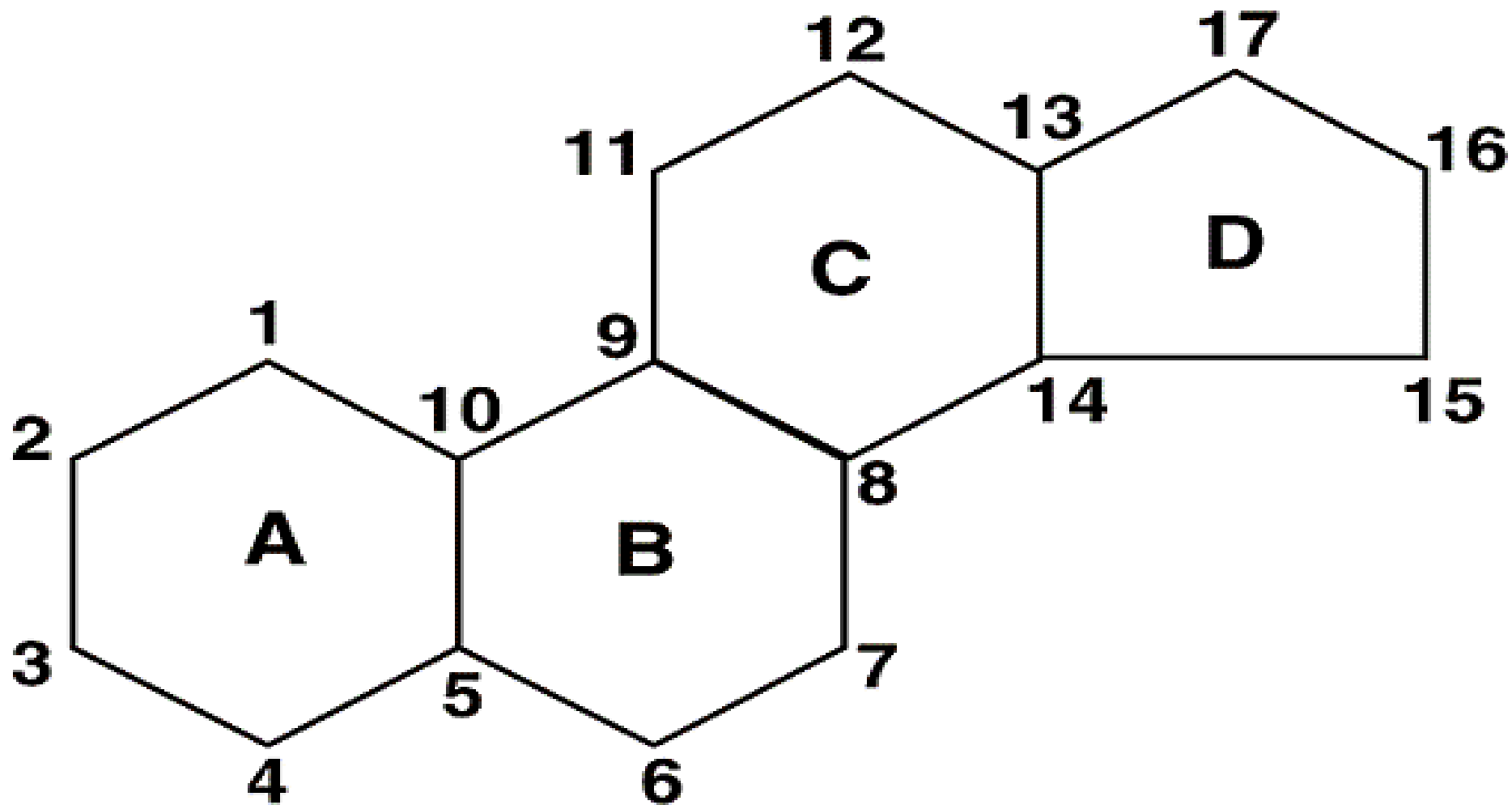
(производное циклопентанпергидрофенантрена)

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 8.19

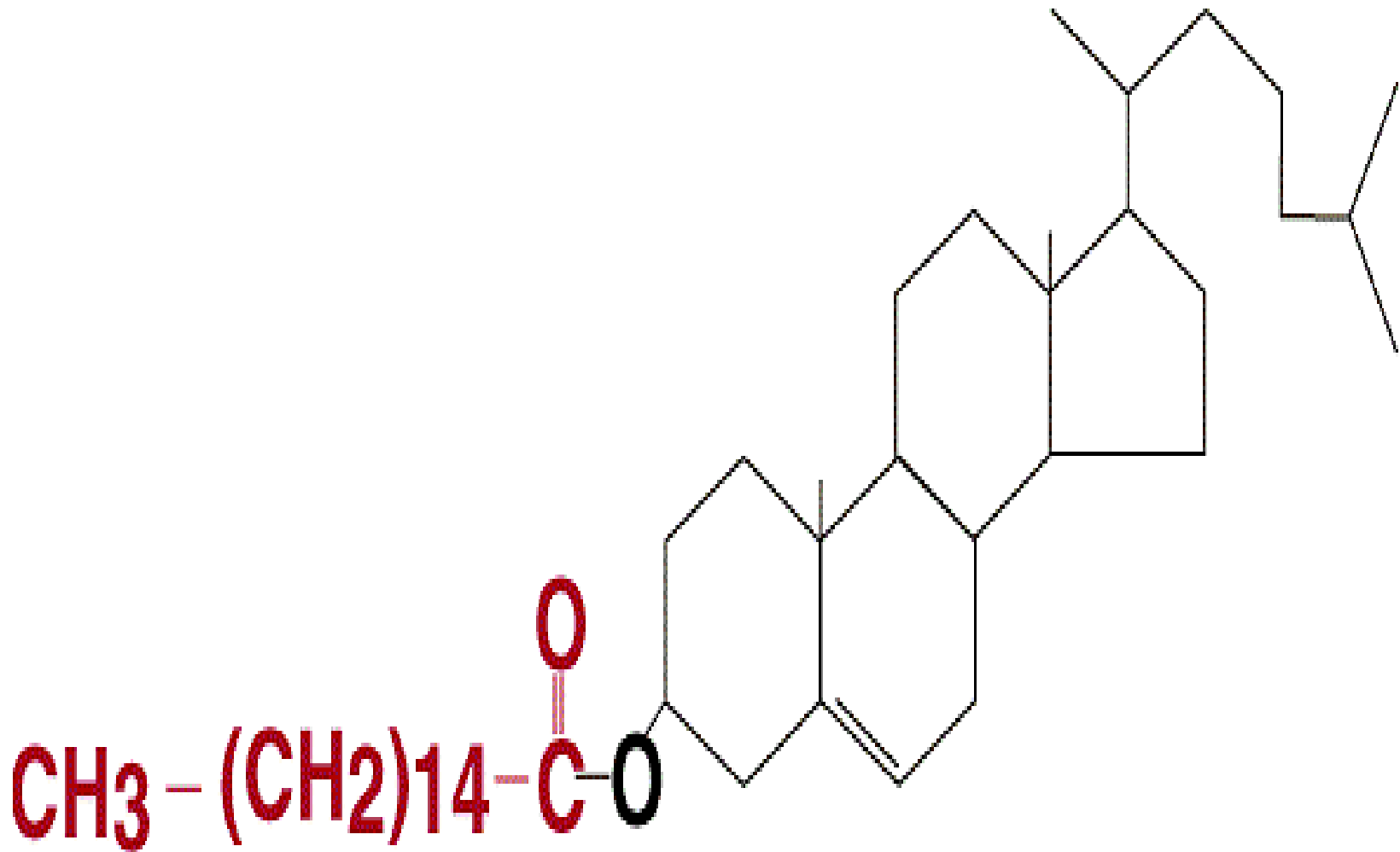


Saunders College Publishing

Циклопентанпергидрофенантрен



Эстерифицированный холестерин



Биологическая роль холестерина

- компонент мембран клеток, увеличивает жесткость бислоя мембран;
- является предшественником желчных к-т (ЖЧК), стероидных гормонов (половых и кортикостероидов), вит. D₃.



Роль липидов в питании

- суточная потребность – 60 – 100 г;
энергетическая ценность – при окислении
1г жиров – 38,9 кДж (9,3 ккал);
- незаменимые факторы питания,
поступающие с пищей: полиеновые ЖК и
жирорастворимые витамины (А, Д, Е, К).

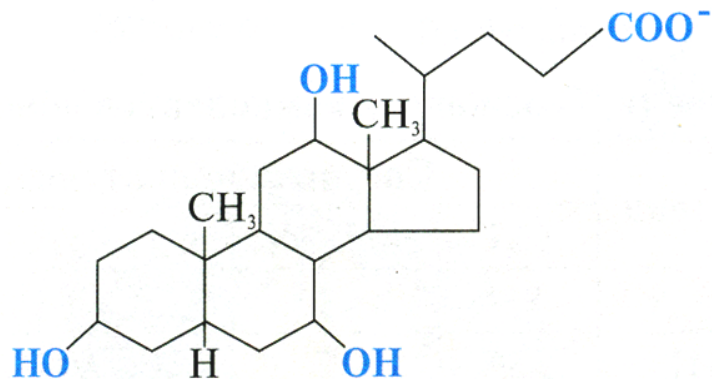


Г.П. Дудченко

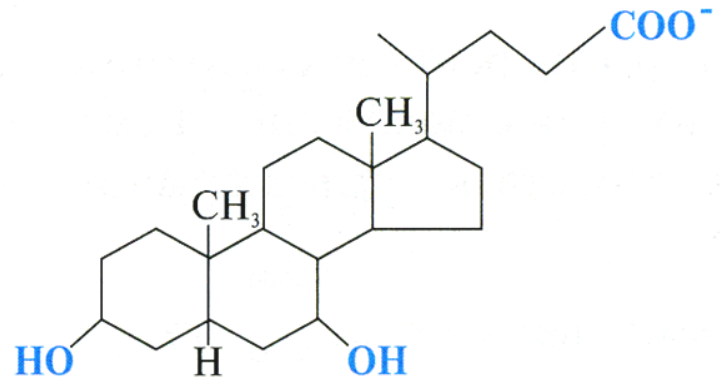
Содержание липидов (%) в разных культурах

Горчица (семена)	25–49		
Клещевина (семена)	35–59		
Пшеница (зерновка)	2,7		
Рожь (зерновка)	2,5		
Кукуруза (зерновка)	5,6		
Рис (зерновка)	2,9		
Овес (зерновка)	7,2		
Просо (зерновка)	4,5		
Гречиха	3,8		
Арбуз (семена)	14–45		
Какао (бобы)	49–57		
Кокосовая пальма (копра)	65–72		
Кедр (ядро ореха)	26–28		
		Подсолнечник (семянка)	30–58
		Хлопчатник (семена)	20–29
		Соя (семена)	15–25
		Лен (семена)	30–48
		Арахис (ядро)	50–61
		Маслины (мякоть)	28–50
		Конопля (семена)	32–38
		Тунг (ядро плода)	48–66
		Рапс (семена)	45–48

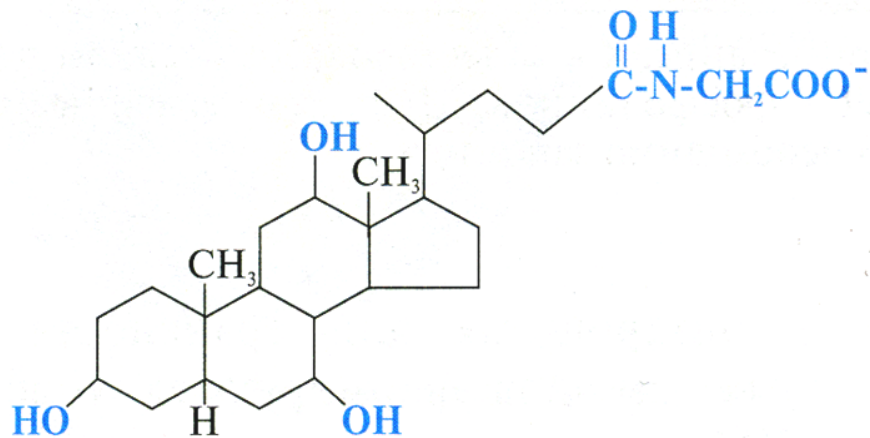
Строение желчных кислот



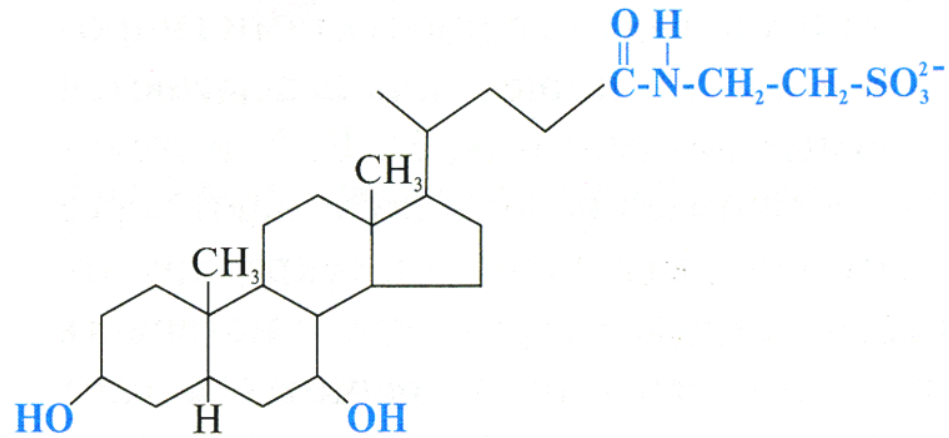
Холевая кислота



Хенодезоксихолевая кислота

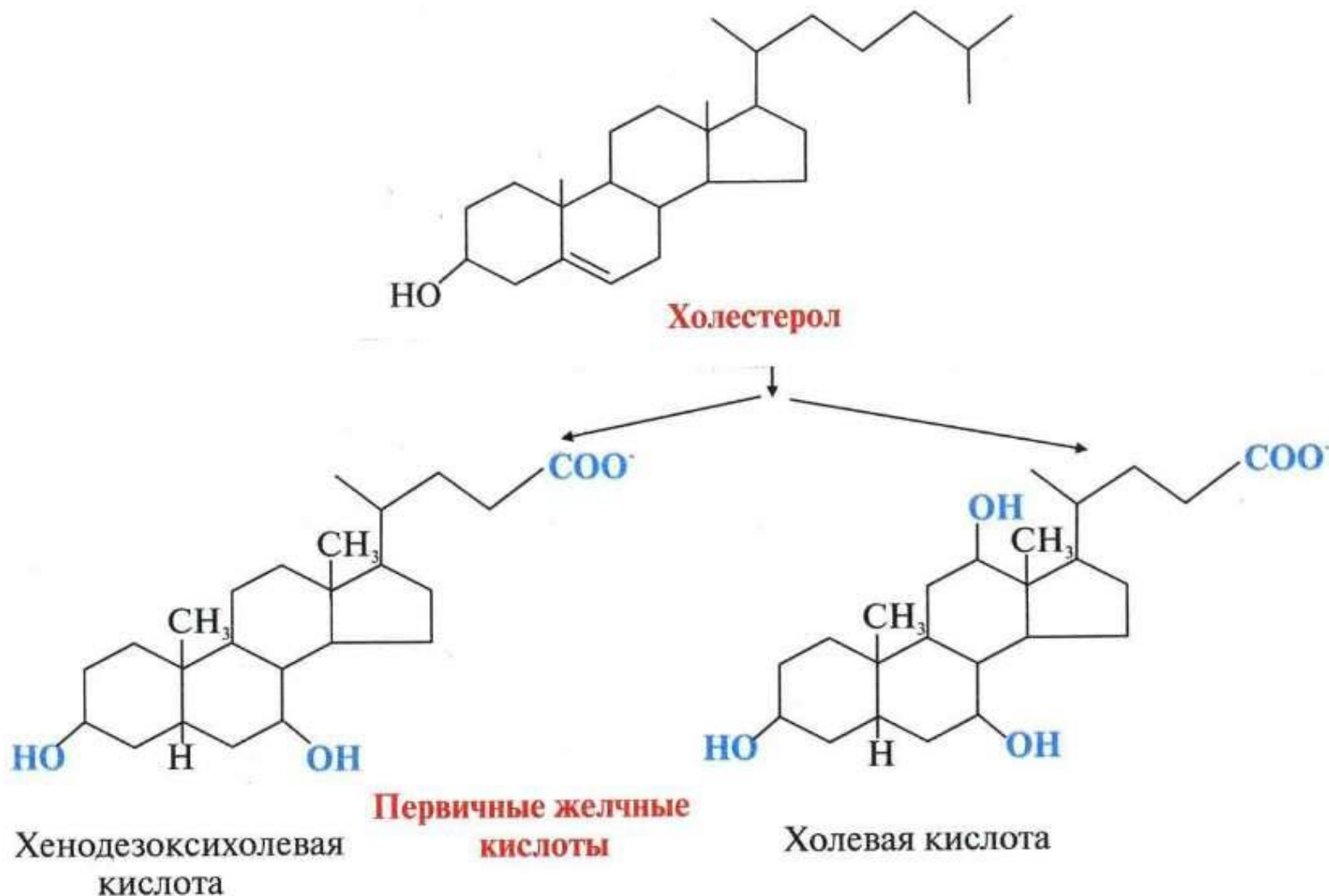


Гликохолевая кислота

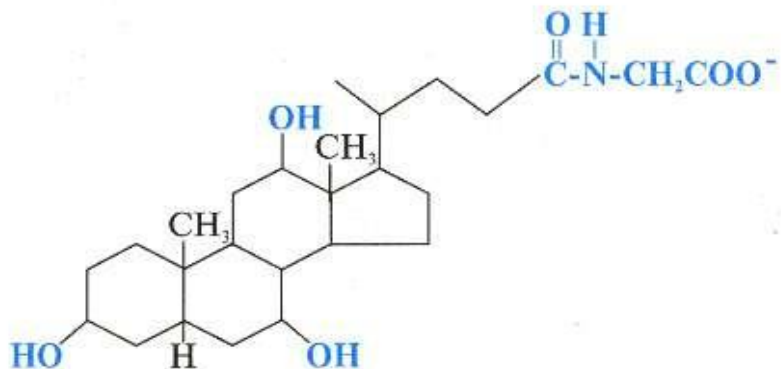


Таурохонодезоксихолевая кислота

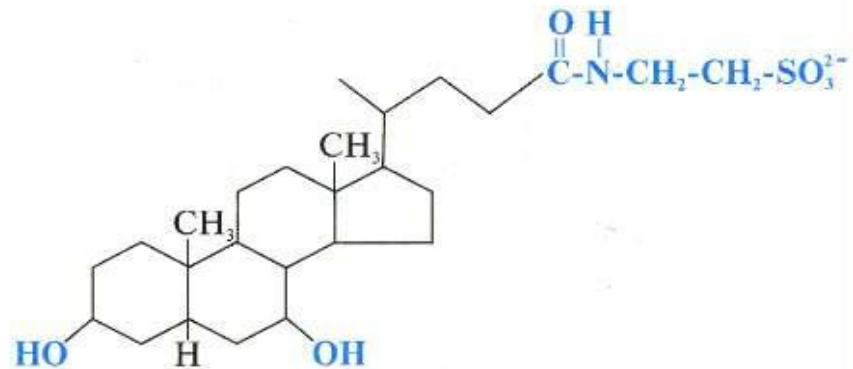
ОБРАЗОВАНИЕ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ



ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ

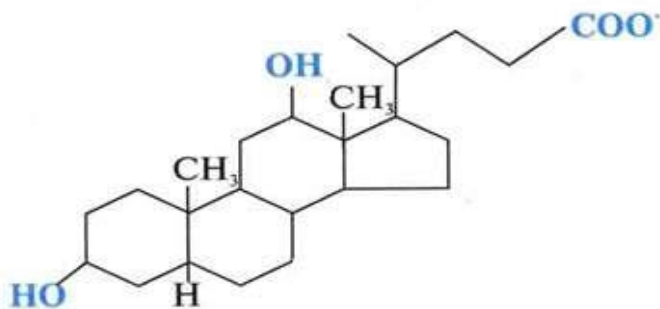


Гликохолевая кислота

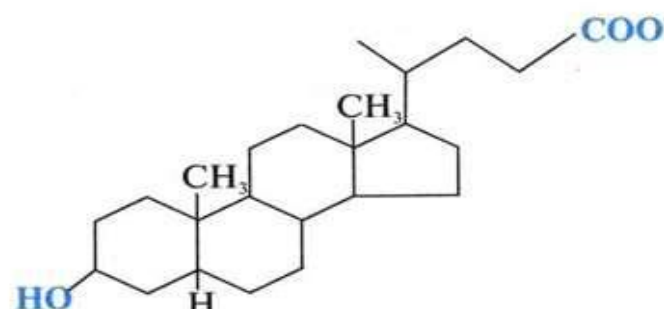


Таурохонодезоксихолевая кислота

парные



дезоксихолевая кислота



ЛИТОХОЛЕВАЯ КИСЛОТА

вторичные

Биологическая роль желчных кислот

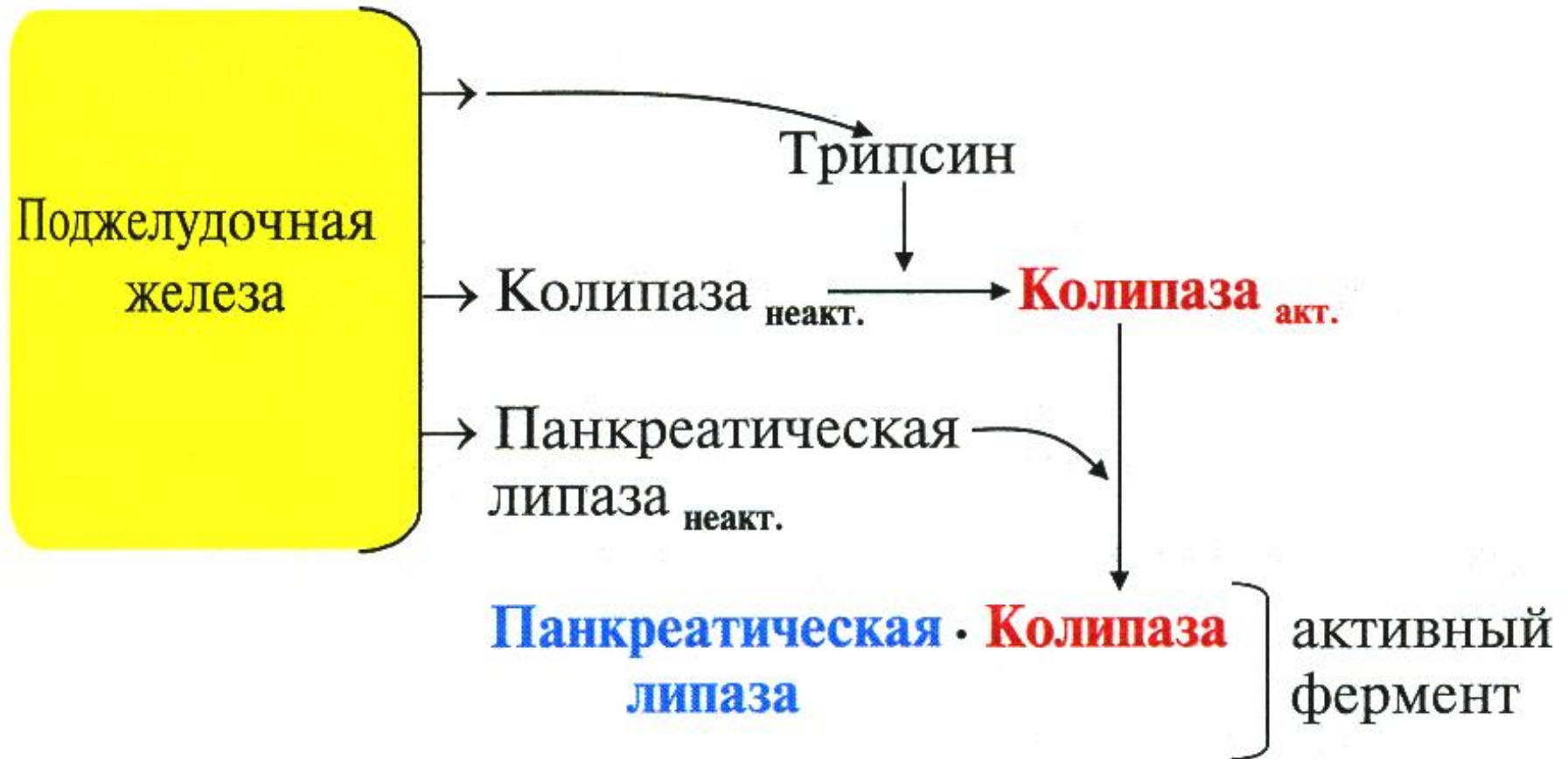
- эмульгирование жиров – уменьшается поверхностное натяжение на границе раздела жир/вода, увеличивается поверхность контакта жира и фермента;
- активирование панкреатической липазы;
- в форме смешанных мицелл способствует всасыванию ЖК и МАГ.

Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот



Рис. 8.26. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот.
(ХС → ЖЧК) печень ← v. portae ← кишечник
↓ ↓ ↑
желчный пузырь

Активация панкреатической липазы



Переваривание триацилглицеролов

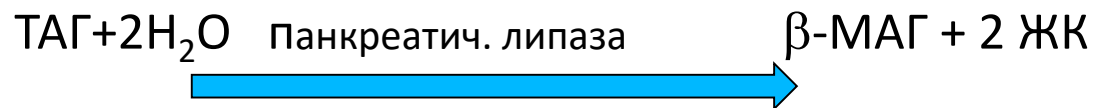
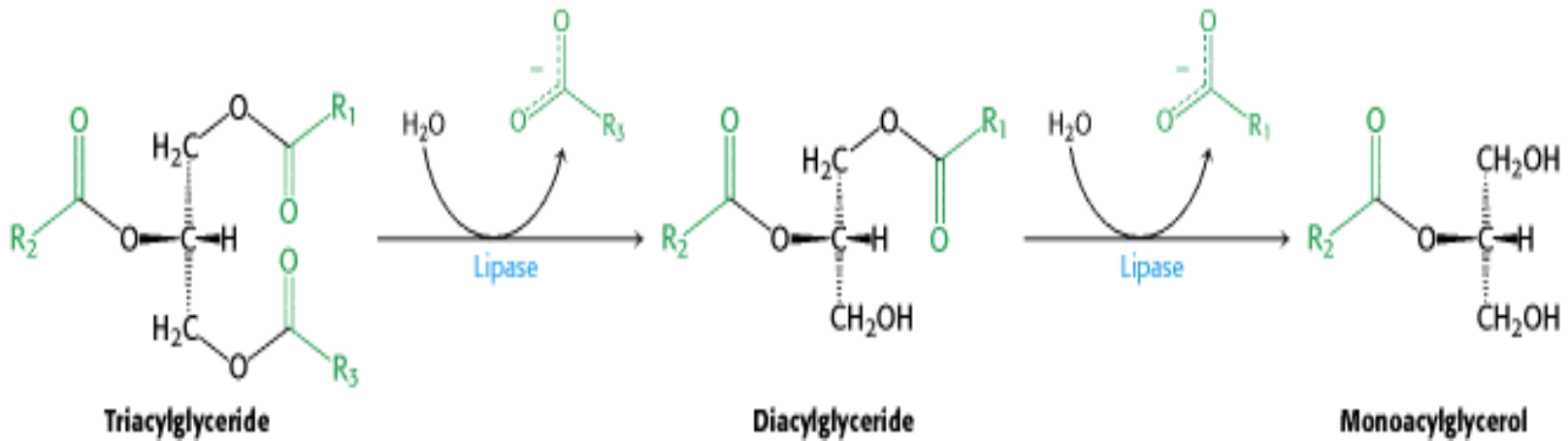
Переваривание жиров — гидролиз жиров под действием панкреатической липазы.

- В кишечник она поступает в виде пролипазы, активируемой при участии **колипазы**. Колипаза, в свою очередь, активируется [трипсином](#) и затем образует с липазой комплекс в соотношении 1:1.

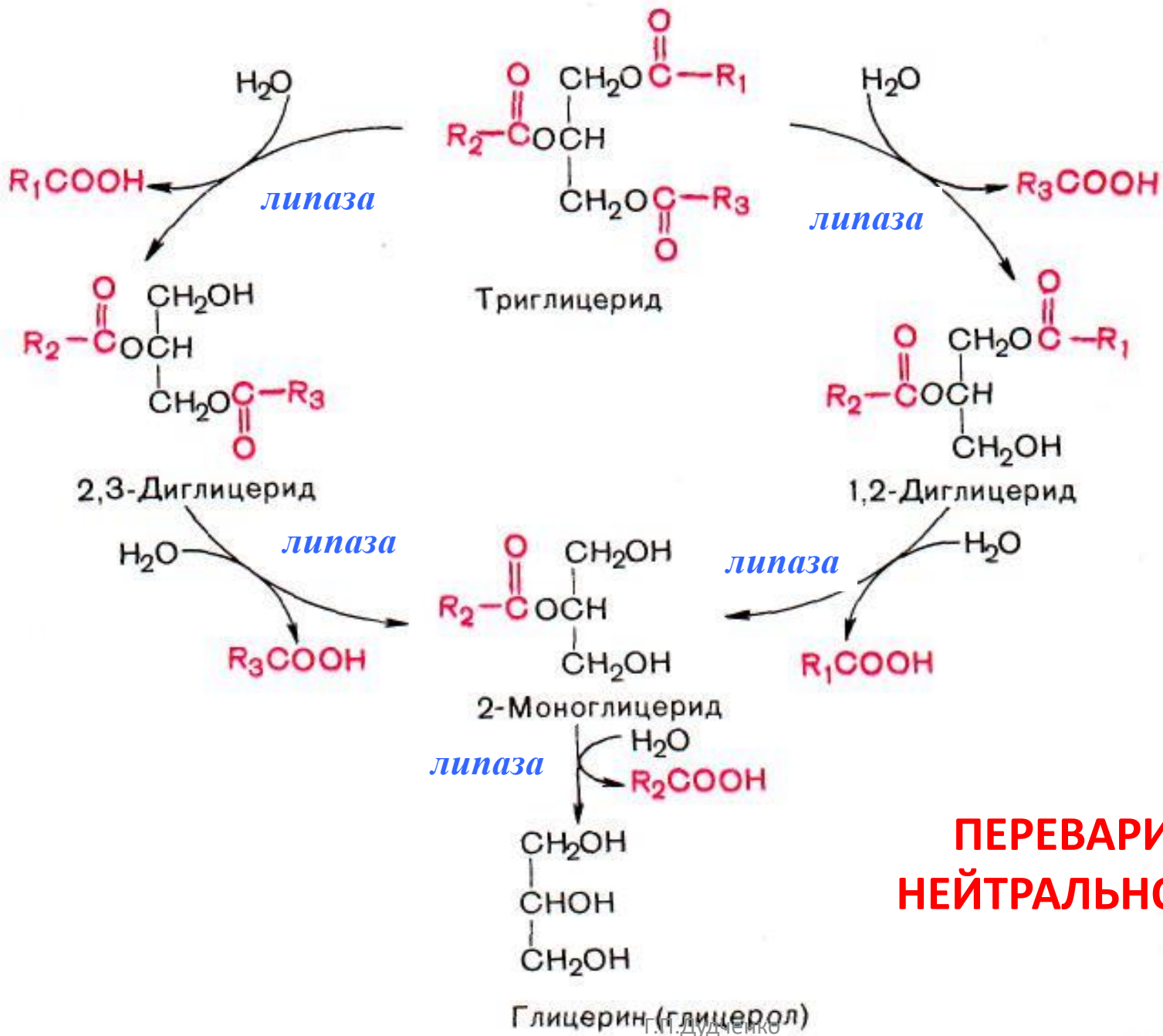
Для действия фермента необходимы условия :

- значение pH, близкое к нейтральной среде;
- желчные кислоты, эмульгирующие жиры;

Переваривание жиров

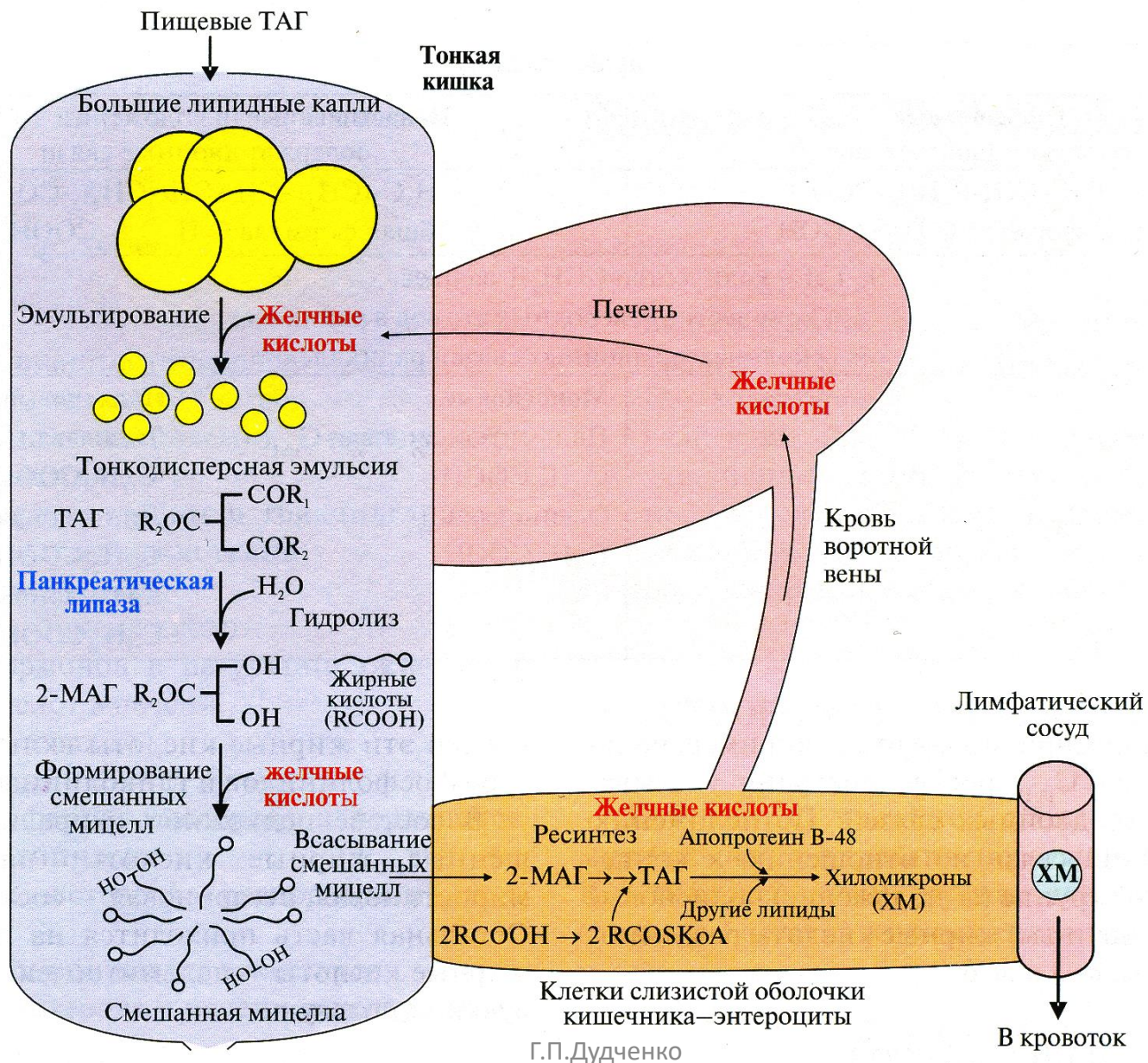


Продукты гидролиза жиров – ЖК и β-моноацилглицеролы (β-МАГ)

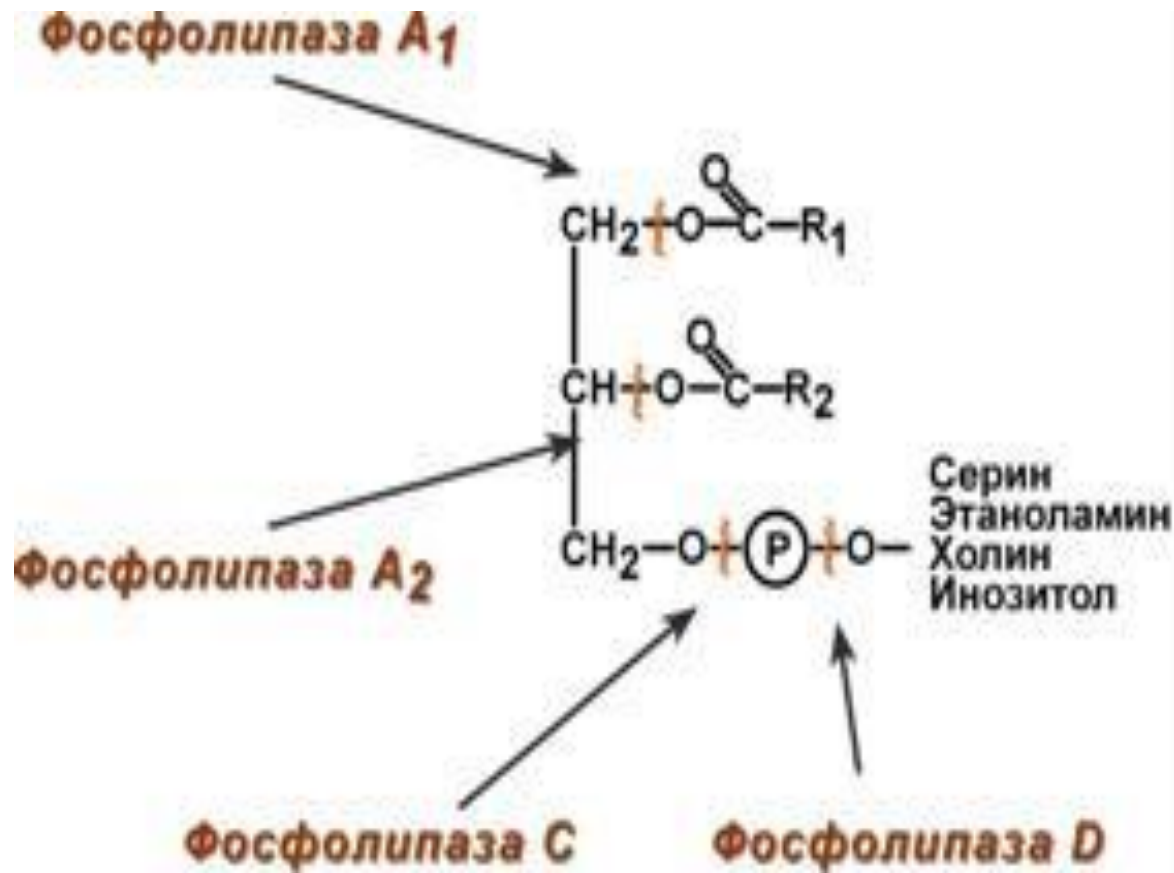


ПЕРЕВАРИВАНИЕ НЕЙТРАЛЬНОГО ЖИРА

Переваривание и всасывание липидов

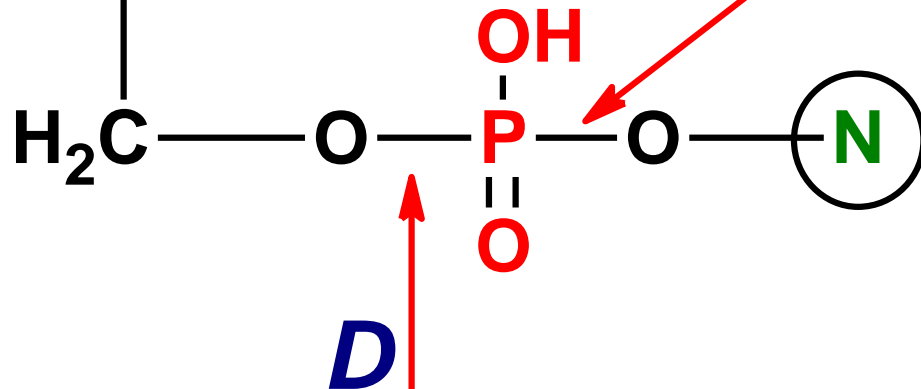
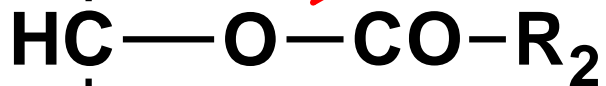


Переваривание фосфолипидов (специфичность фосфолипаз)



РОЛЬ ФОСФОЛИПАЗ

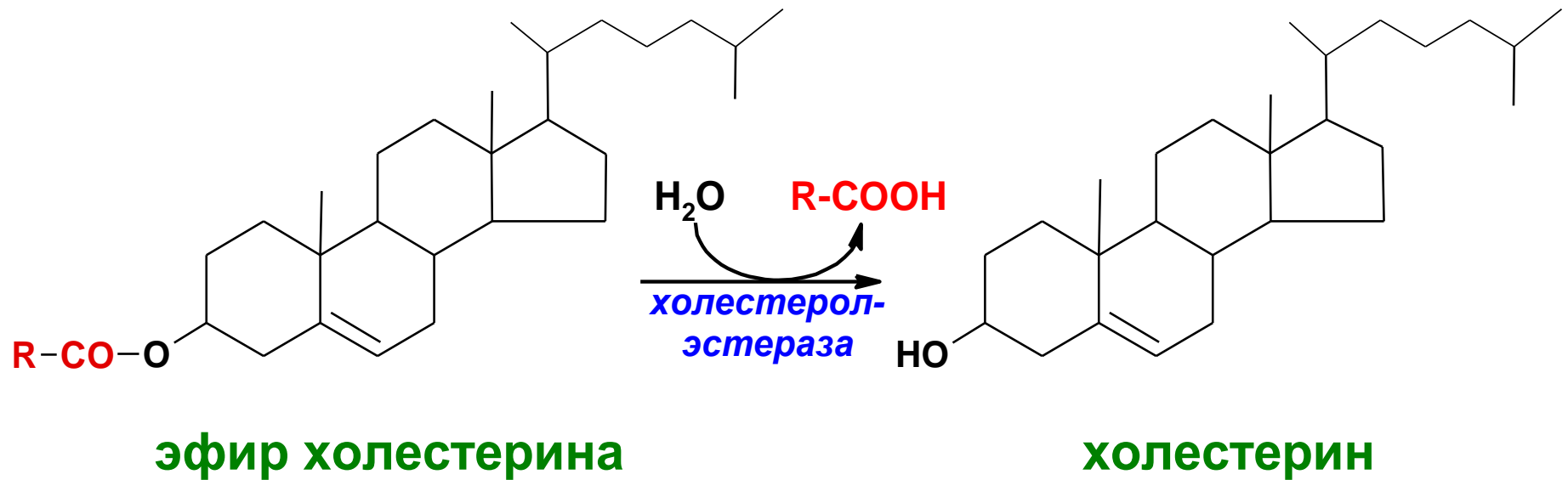
фосфолипаза A_1



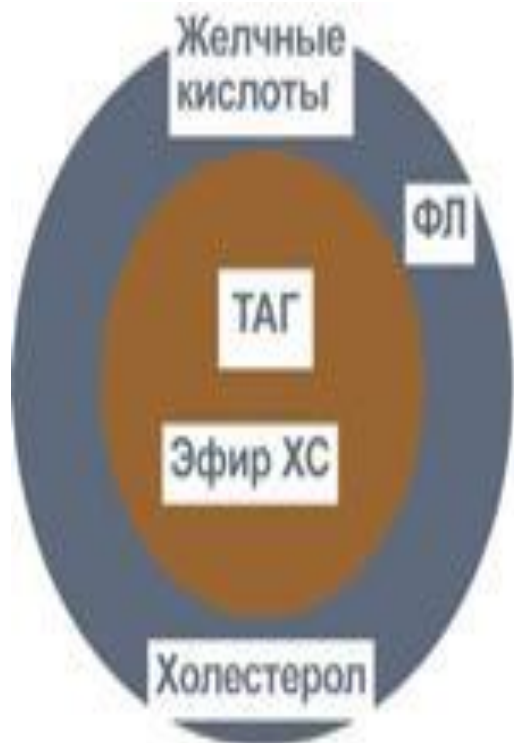
R_1-COOH – насыщенная жк

R_2-COOH – ненасыщенная жк

Переваривание стероидов



Переваривание липидов



Эмульгированный пищевой жир

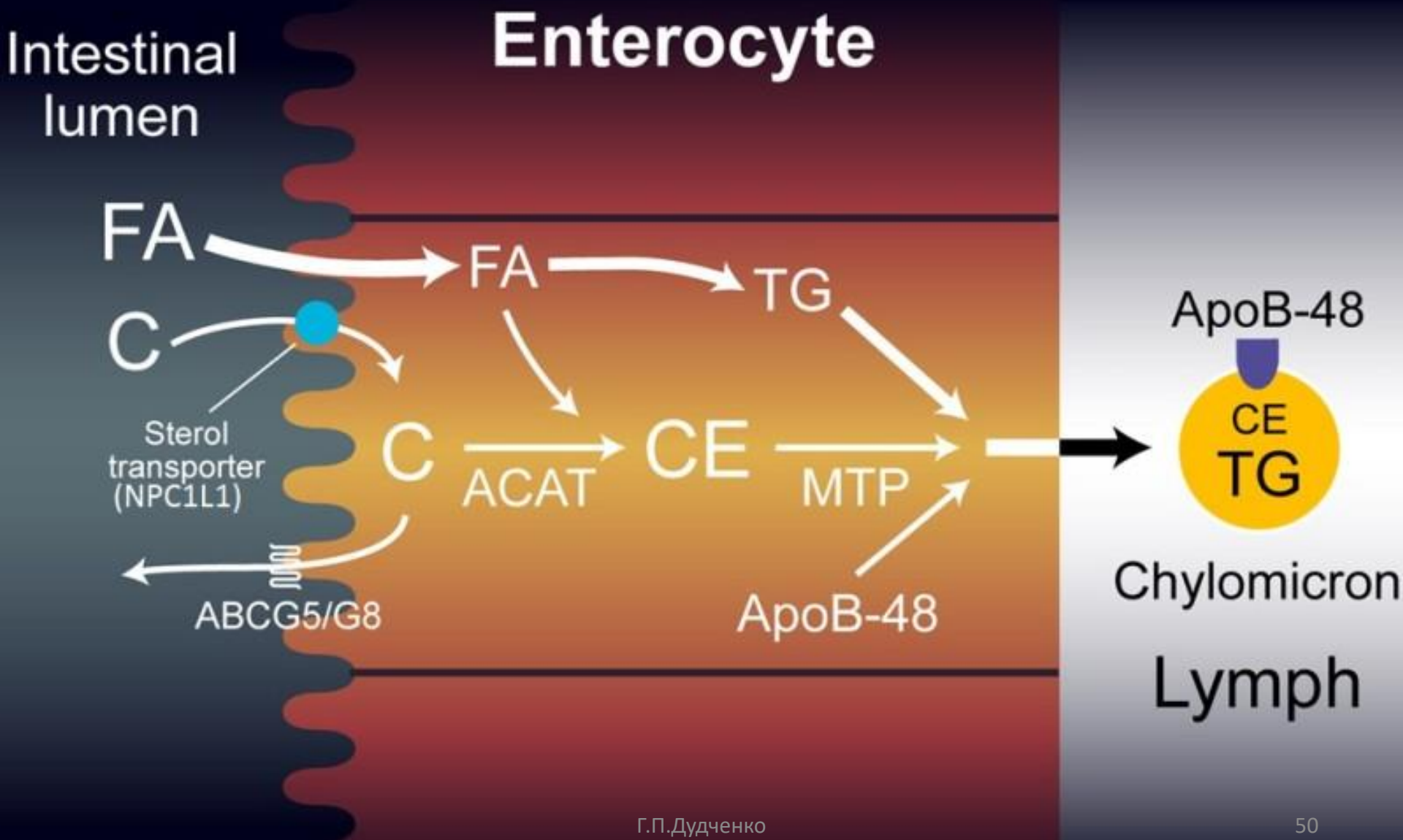
Холестерол-эстераза
Фосфолипаза С
Фосфолипаза А₂
Панкреатическая липаза
(активный комплекс)



Мицеллы, образованные продуктами переваривания

Всасывание продуктов переваривания ЛИПИДОВ

- Мицеллы —растворимые комплексы, обеспечивают всасывание продуктов гидролиза липидов в энтероциты
- Смешанные мицеллы (ЖК, МАГ, ЖЧК, ФЛ, ХС и жирорастворимые витамины) → энтероциты → распад на составные компоненты → ресинтез жиров

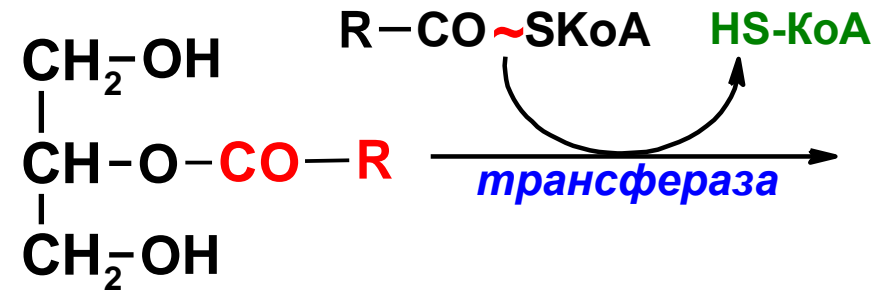


Ресинтез нейтрального жира

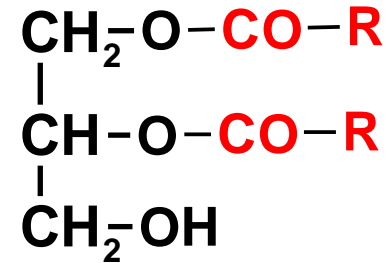
активация ЖК с образованием ацил-КоА



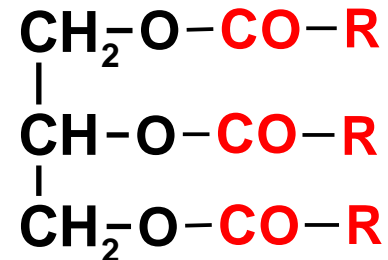
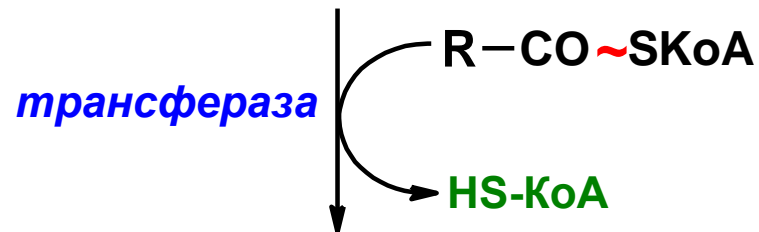
РЕСИНТЕЗ НЕЙТРАЛЬНОГО ЖИРА



2-моноацил-
глицерол



диацил-
глицерол



триацил-
глицерол

Ресинтез эфиров холестерина

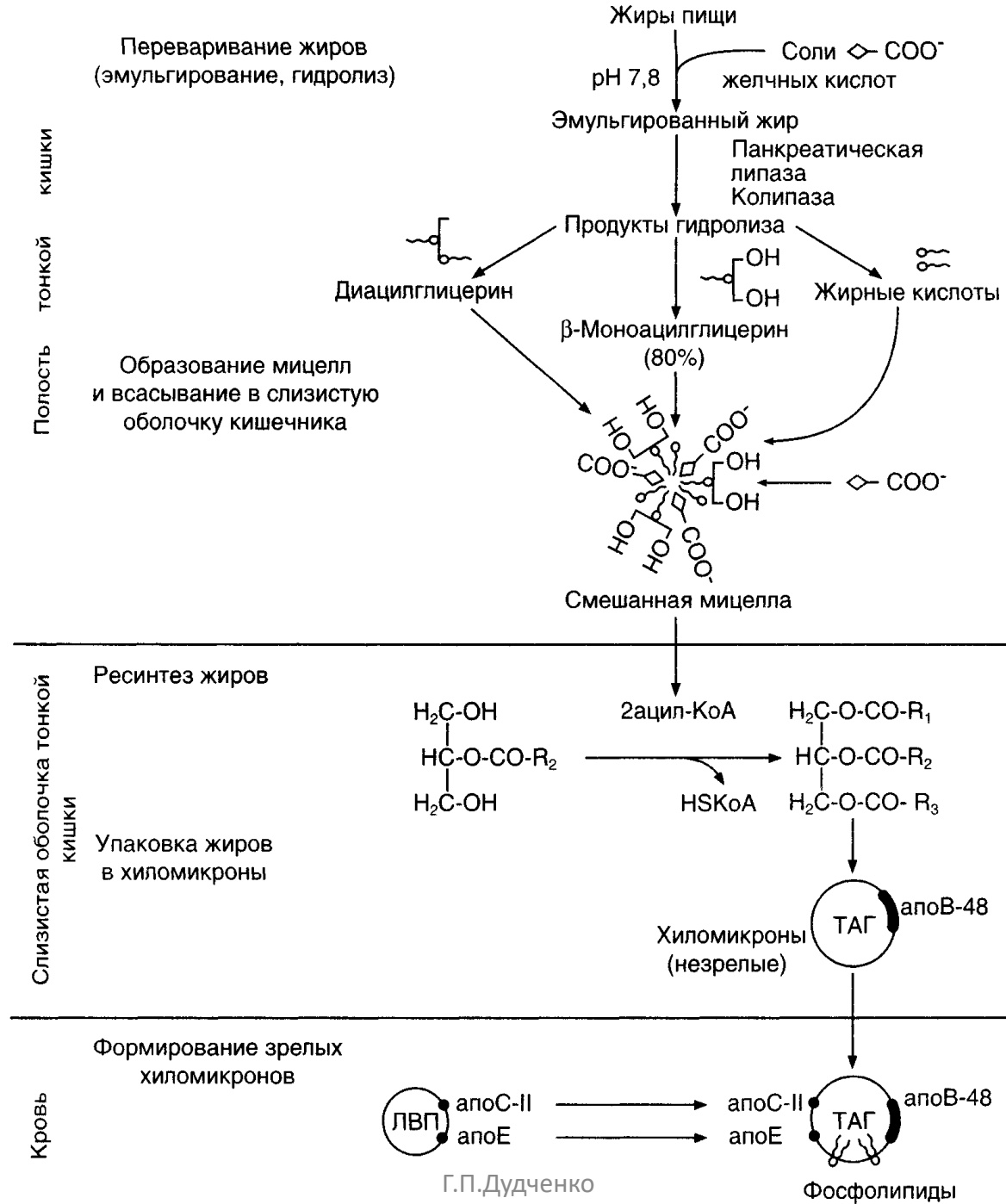
I Активация ЖК с образованием ацил-КоА



II Ресинтез эфиров холестерина



АХАТ (ацилхолестеролацилтрансфераза)



ЛИПОПРОТЕИНЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ (ЛП)

ЛП – транспортная форма липидов в организме человека, это высокомолекулярные водорастворимые частицы, представляющие собой комплекс белков и липидов

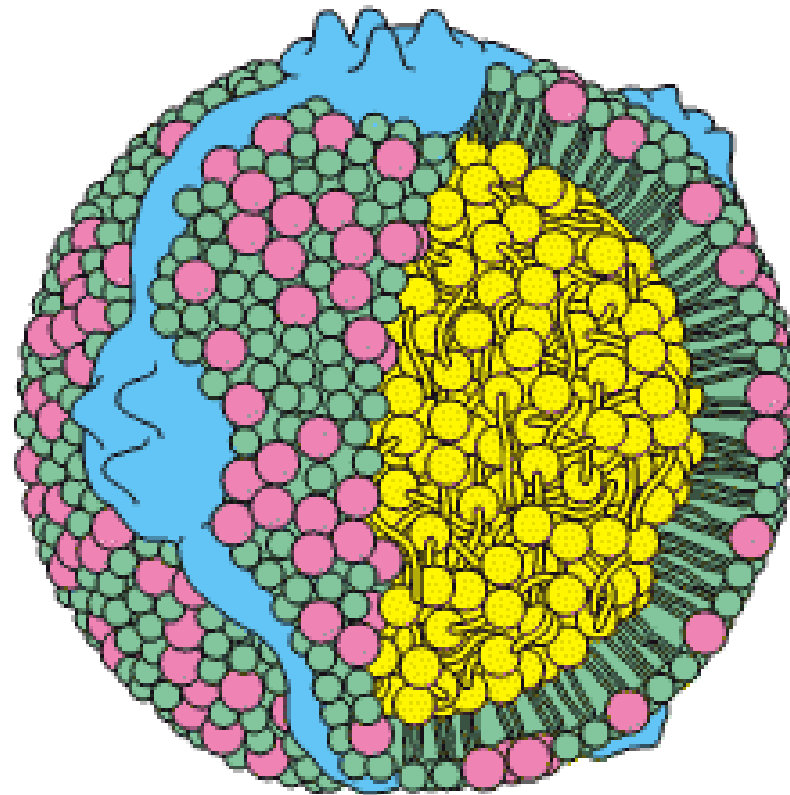
КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ





- Хиломикроны (самая низкая плотность)
- Липопротеины очень низкой плотности – ЛПОНП (пре β -липопротеины)
- Липопротеины промежуточной плотности – ЛППП
- Липопротеины низкой плотности – ЛПНП (β -липопротеины)
- Липопротеины высокой плотности – ЛПВП (α -липопротеины)



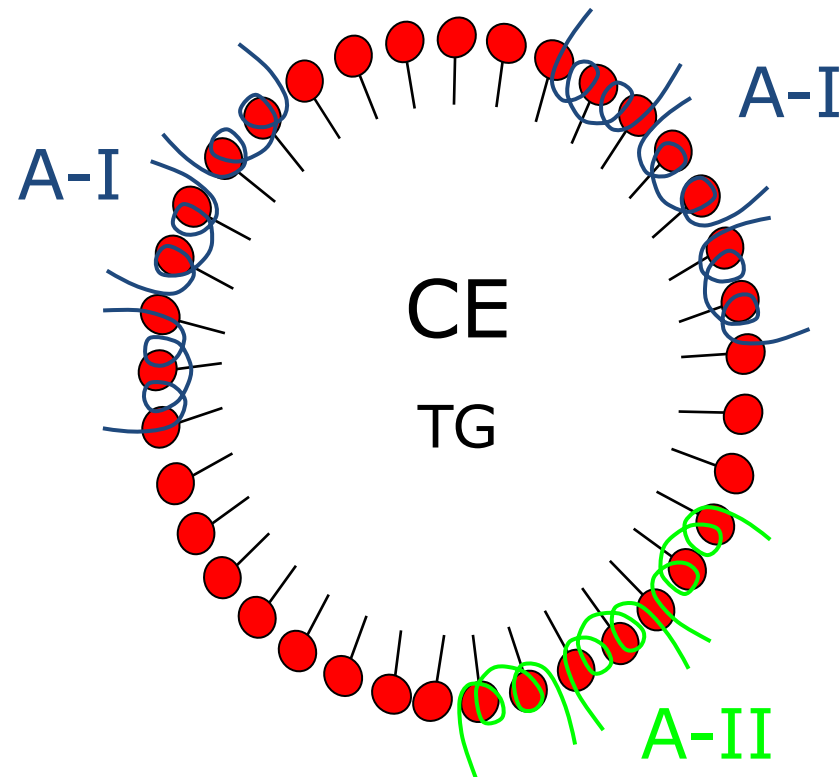
По размерам и относительному содержанию холестерина, триглицеридов и фосфолипидов липопротеидные частицы делятся на 4 главных класса, роль которых в развитии атеросклеротического поражения сосудов различна.

- хиломикроны (ХМ)
- липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП)
- липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)
- липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)



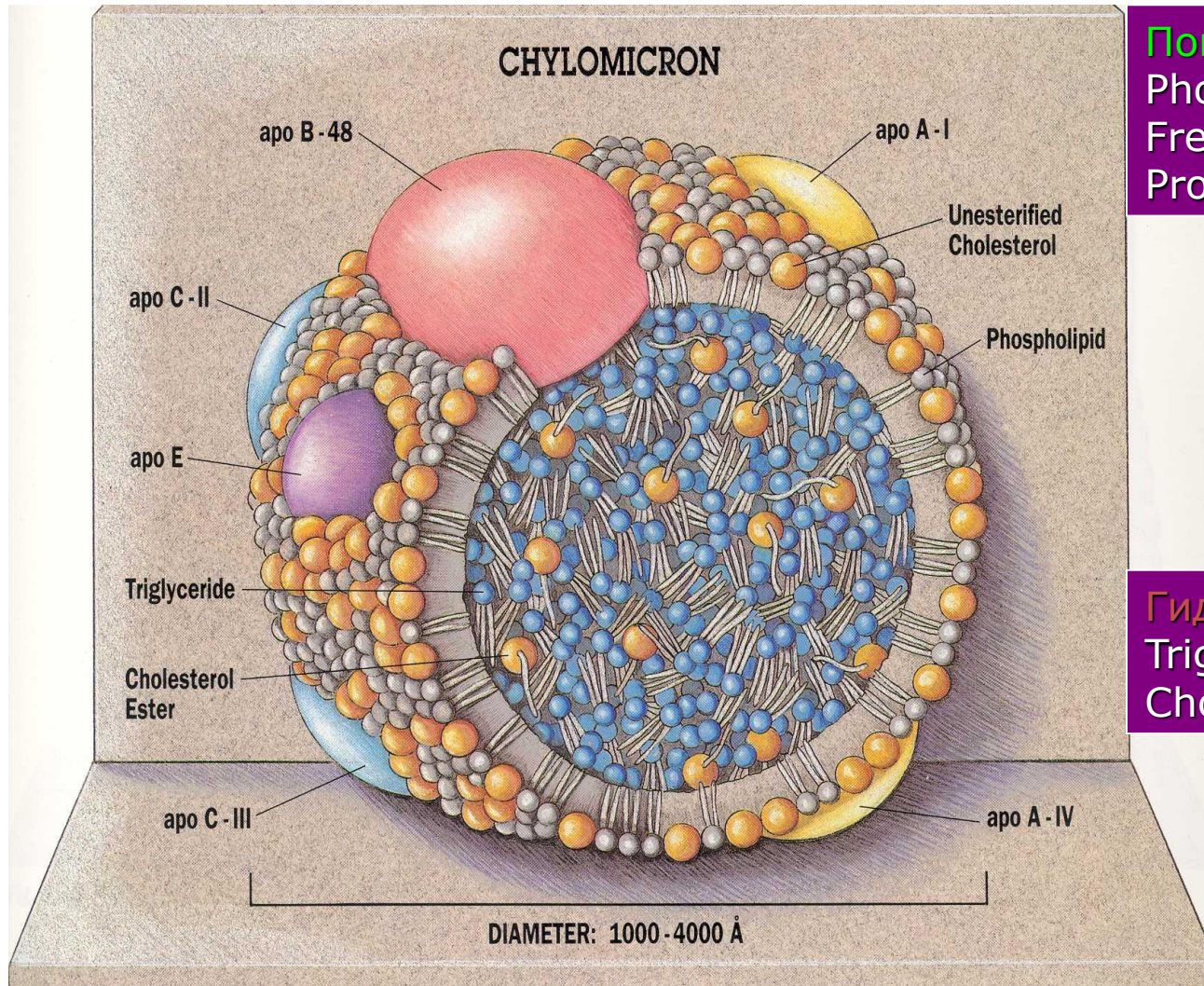
-  Unesterified cholesterol
-  Phospholipid
-  Cholesteryl ester
-  Apoprotein B-100

Structure of HDL Particle



A-I, A-II = apolipoprotein A-I, A-II;
CE = cholesteryl ester; TG = triglycerides

Хиломикрон



Поверхность монослоя
Phospholipids (5%)
Free Cholesterol (1%)
Protein (1%)

Гидрофобное ядро
Triglyceride (93%)
Cholesteryl Esters (1%)

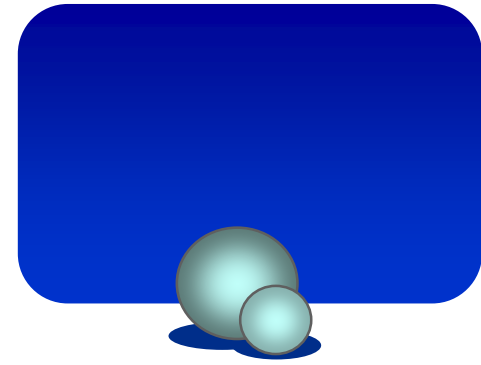
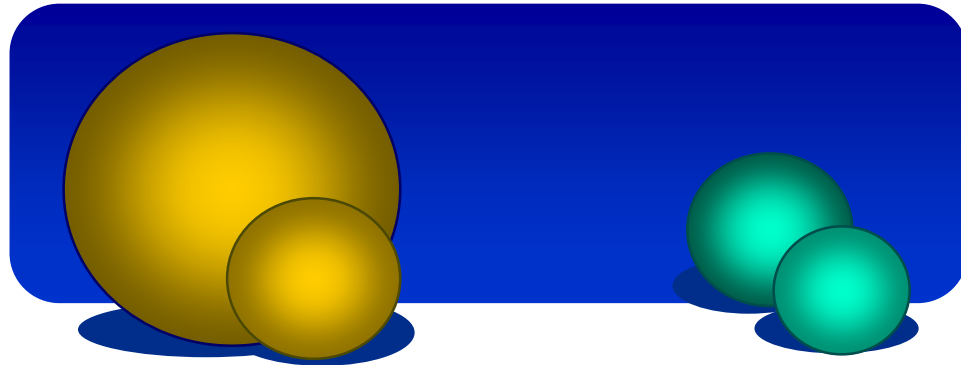
Апопротеины

Аполипопротеины	Функция
A-I	Кофактор лецитин-холестерин-ацилтрансферазы Структурная (в ЛПВП)
A-II	Активатор липазы печени Структурная (в ЛПВП)
B-100	Структурная (в лпнп и лпонп) связывание с рецепторами
B-48	Структурная (в хиломикронах)
C-I	Кофактор лецитин-холестерин-ацилтрансферазы(?)
C-II	Активатор липопротеинлипазы
C-III	Ингибитор клиренса хиломикро-нов и остаточных частиц

Липопротеины

	Хиломикроны	ЛОНП	ЛПП	ЛНП	ЛВП
Плотность, г/мл	0,92-0,98	0,96-1,00		1,00-1,06	1,06-1,21
Диаметр частиц, нм	Более 120	30-100		21-100	7-15
Состав, %:					
белки	2	10	11	22	50
ФЛ	3	18	23	21	27
ХС	2	7	8	8	4
эхе	3	10	30	42	16
ТАГ	85	55	26	7	3
Основные аполипопротеины	В-48 С-II Е	В- 100 С-II Е	В- 10 0 Е	В-100	А С-II Е

Классы липопротеинов



Хиломикроны,
VLDL, and
их ремнанты

LDL

HDL

> 30 nm

20–22 nm

9–15 nm

D < 1.006 g/ml

D = 1.019–1.063 g/ml

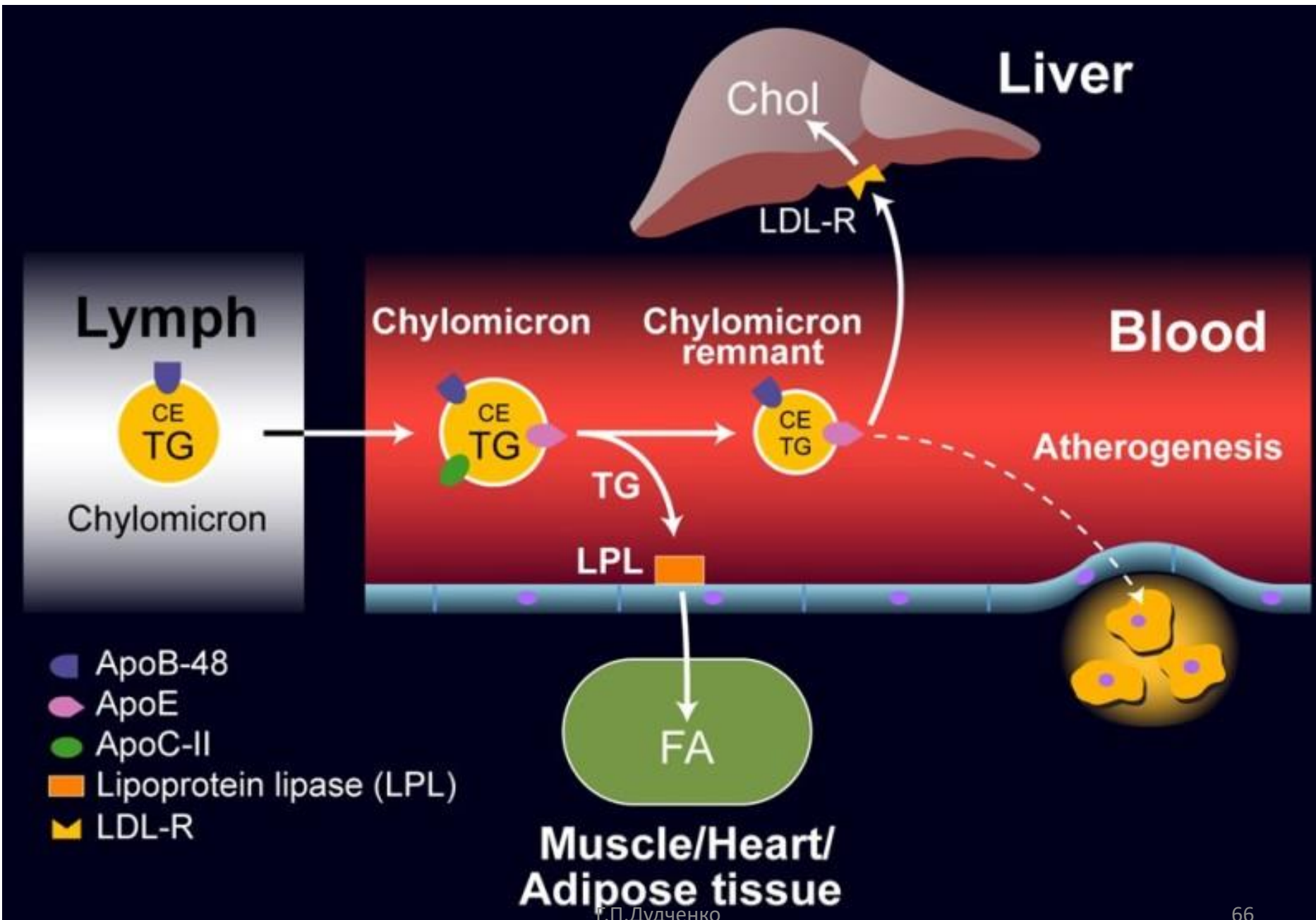
D = 1.063–1.21 g/ml

Липопротейны

	Хиломикроны	ЛОНП	ЛПП	ЛНП	ЛВП
Функция	Транспорт липидов из клеток кишечника	Транспорт липидов, синтезируемых в печени	Промежуточная форма превращения ЛОНП в ЛНП	Транспорт холестерина в ткани	Транспорт холестерина из тканей в печень Удаление избытка холестерина из клеток. Донор апопротеинов
Место образования	Эпителий тонкой кишки	Клетки печени	Кровь	Плазма крови(из ЛОНП)	В клетках печени - ЛВП-предшественники

Основные ферменты, расщепляющие и модифицирующие липиды липопротеидов:

- внепеченочная липаза (липопротеинлипаза - ЛПЛ) - содержится на поверхности эндотелия капилляров и скелетных мышц. Регулируется инсулином. Расщепляет триглицериды.
- печеночная липаза(ПЛ)- находится на поверхности эндотелиальных клеток печени. Расщепляет триглицериды.
- лецитин-холестерин-ацилтрансфераза - синтезируется в печени, но функционирует в плазме. Катализирует реакцию образования эфиров холестерина.

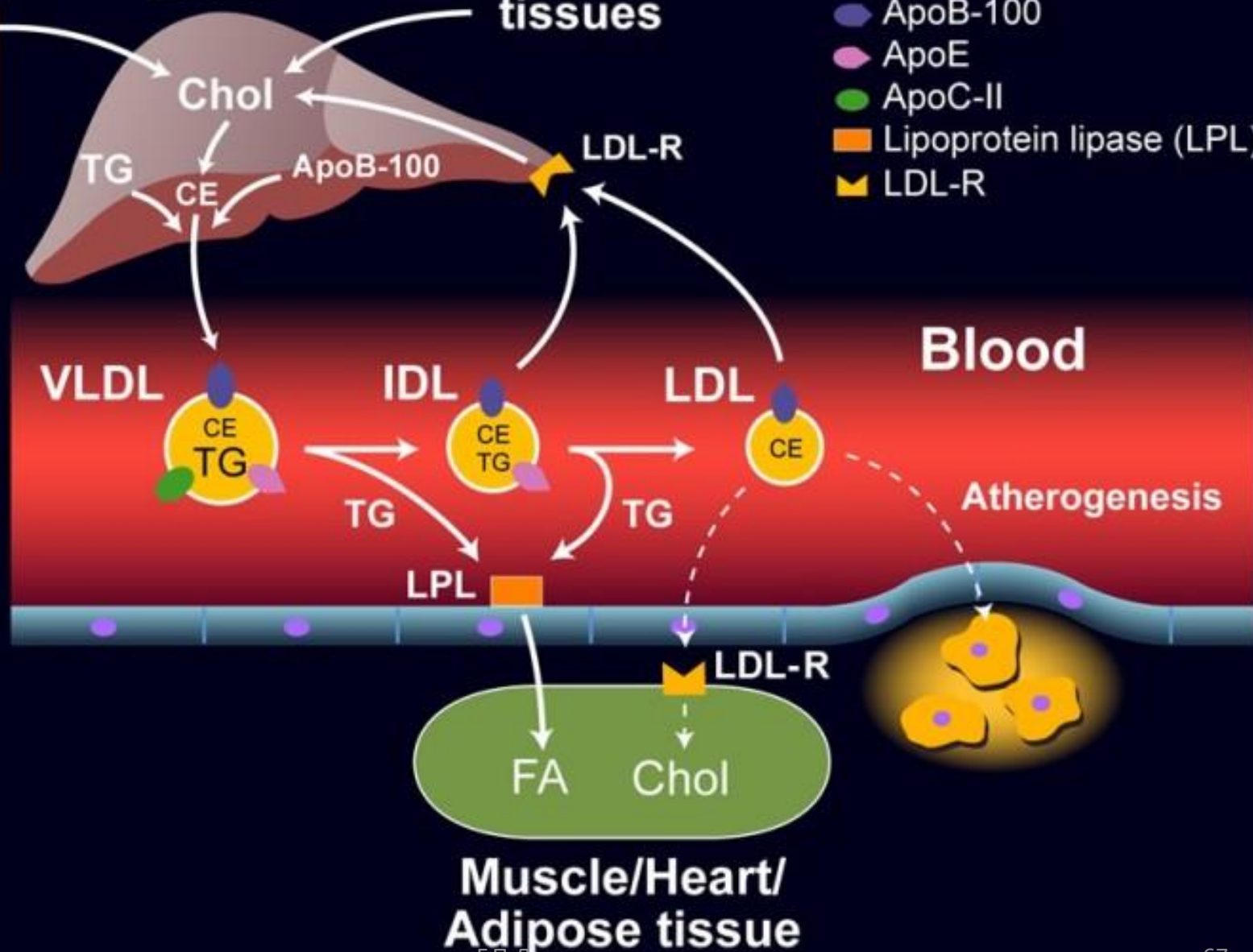


Intestine

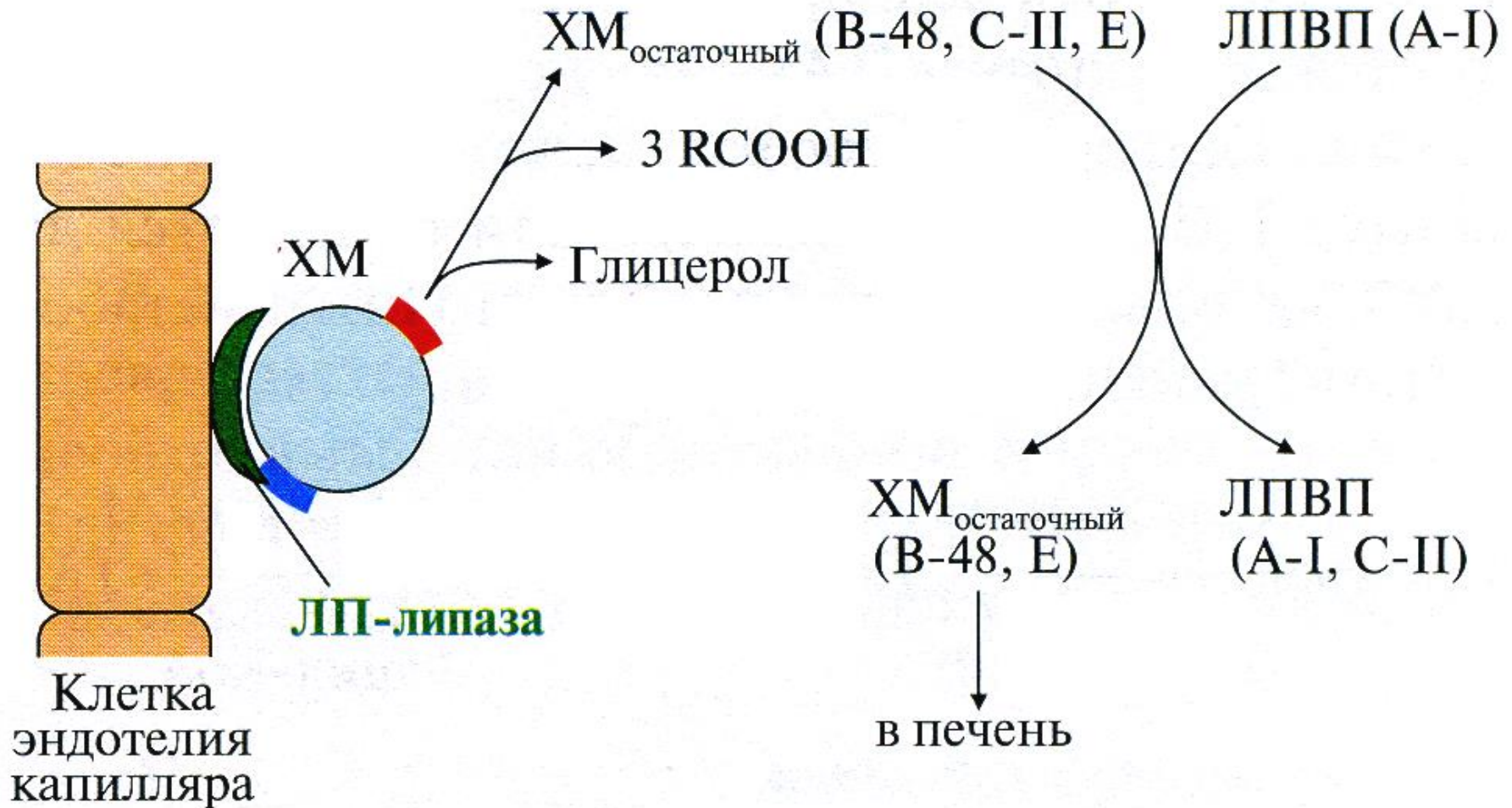
Liver

Extrahepatic tissues

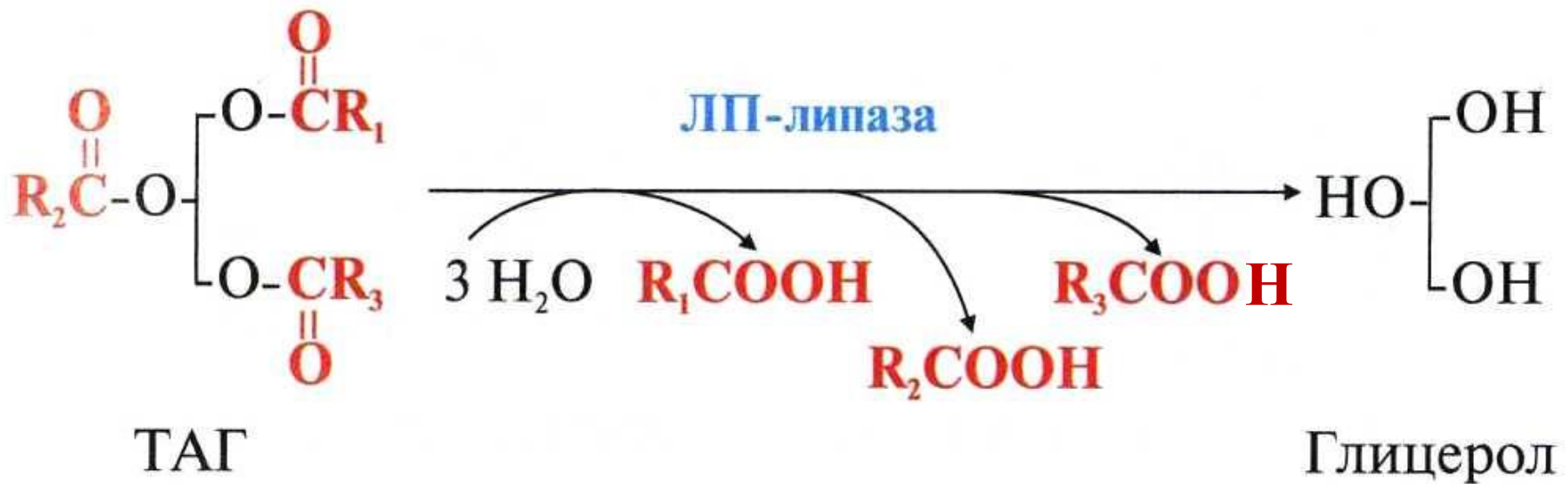
- ApoB-100
- ApoE
- ApoC-II
- Lipoprotein lipase (LPL)
- LDL-R

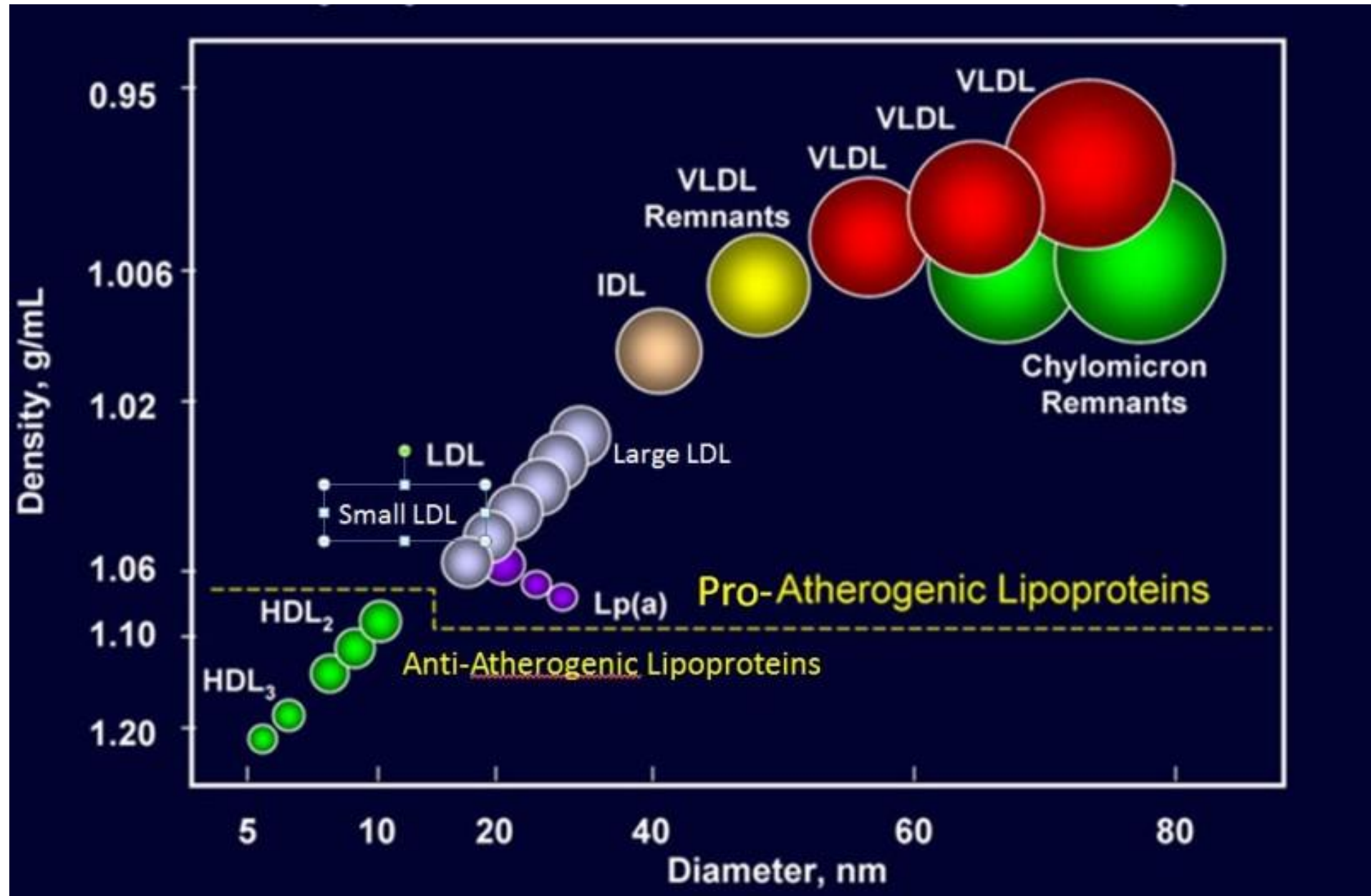


Роль липопротеинлипазы

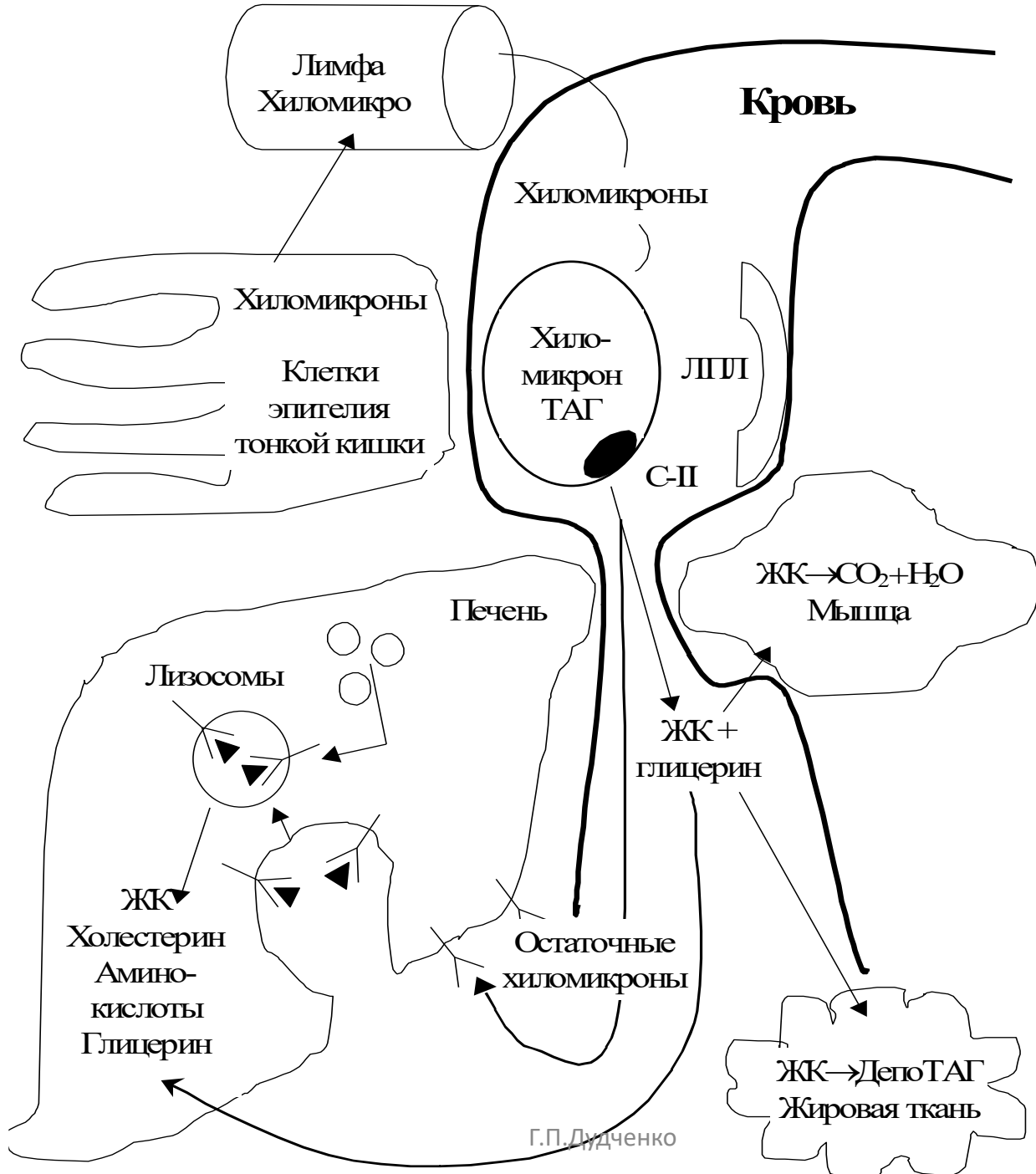


Роль липопротеинлипазы

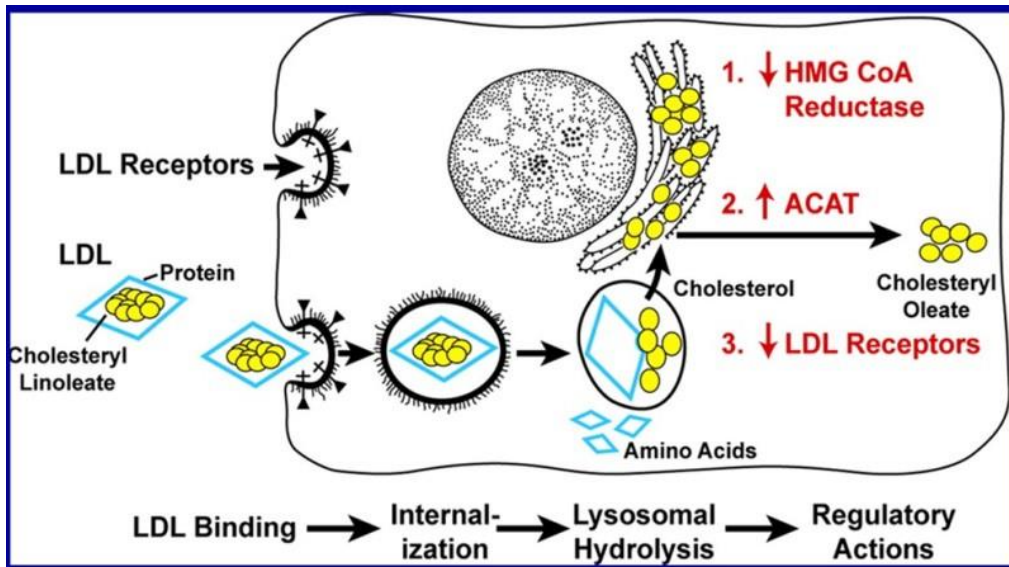




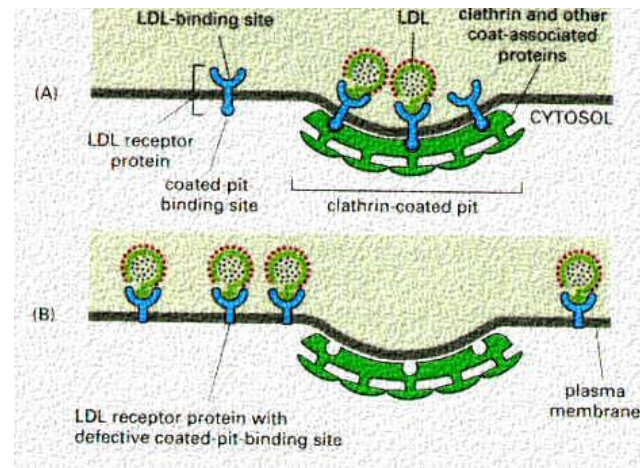
- Липопротеины осуществляют транспорт ТАГ в клетки, связываясь со специфическими рецепторами, которые способны узнавать ЛПНП, ЛПВП и ремнанты(остатки) хиломикрон по апобелкам А,В,Е.



Захват липопротеинов в печени

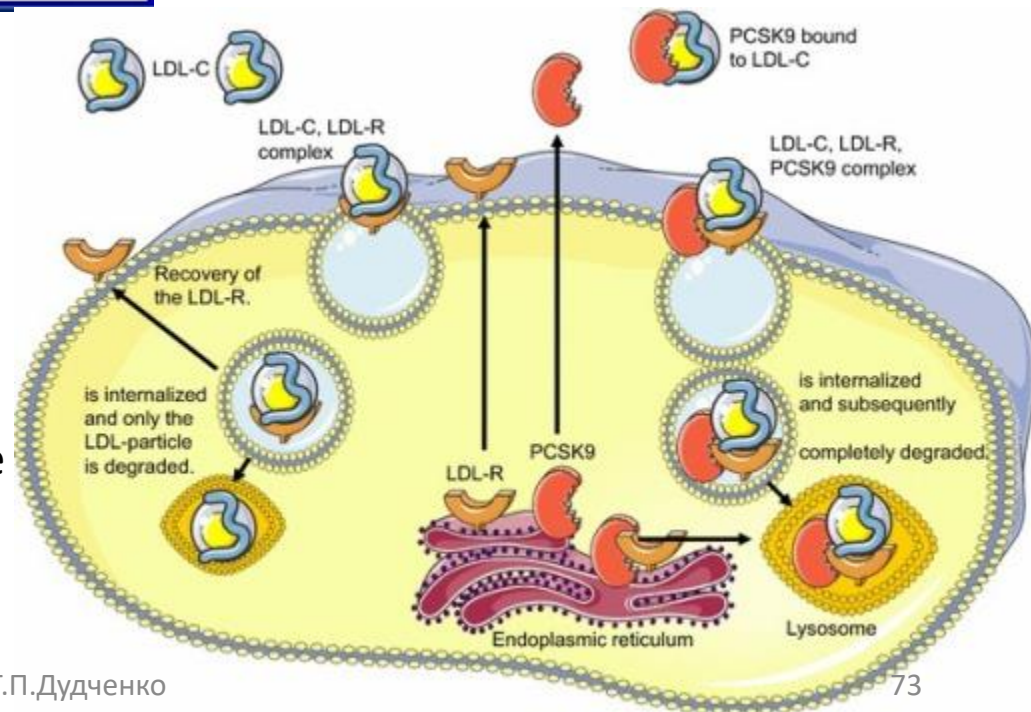


Клатрин зависимый эндоцитоз ЛНП

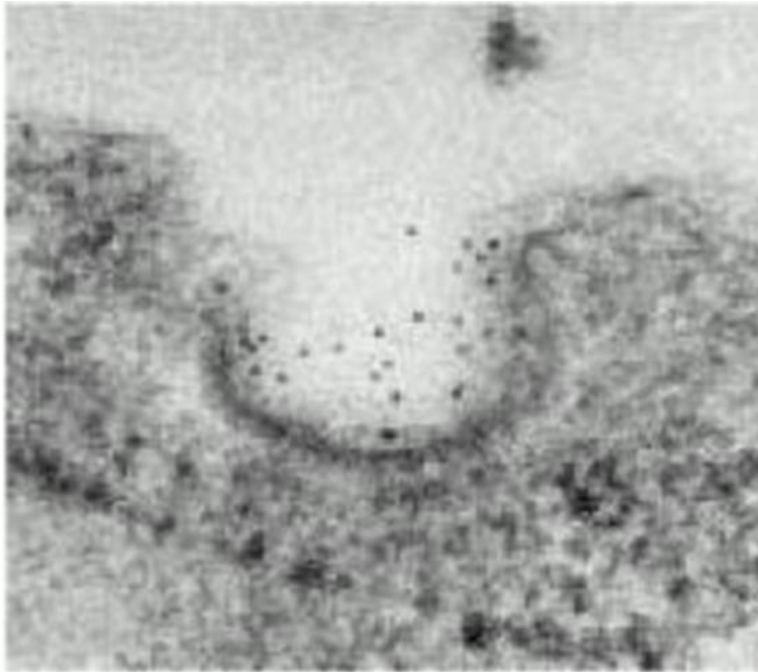


Молекулярная и клеточная функция пропротеин-конвертазы субтилизина / кексина типа 9 (PCSK9)

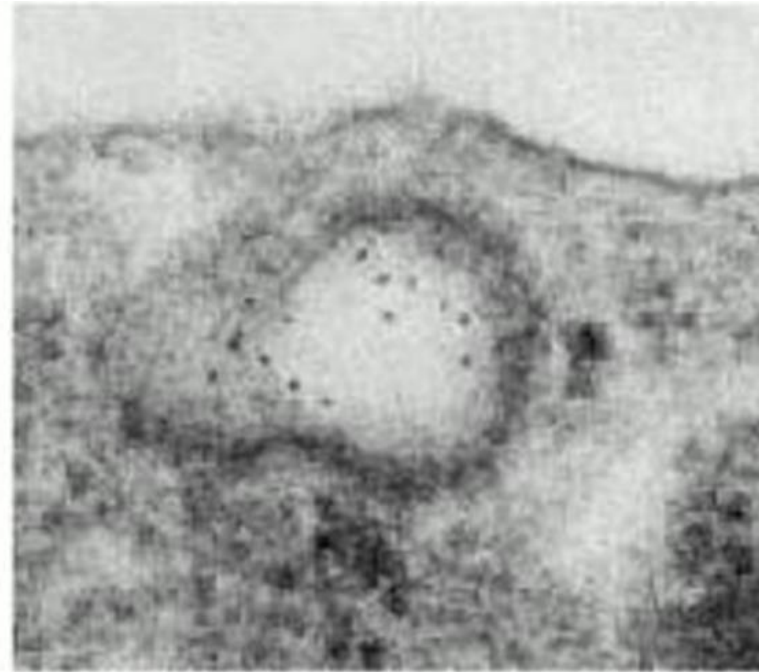
Экспериментальные исследования показали, что PCSK9 снижает печеночное поглощение LDL-C, увеличивая эндосомальную и лизосомальную деградацию LDL-рецепторов (LDLR).



Эндоцитоз LDL, связанных с рецептором



(A)



(B)

(A) Электронная микрофотография, показывающая LDL (конъюгированная с ферритином для визуализации, темные пятна), связанная с областью с покрытием на поверхности культивируемой клетки фибробластов человека.

(B) Микрофотография, показывающая эту область, инвагинацию и слияние с образованием эндоцитарного везикула

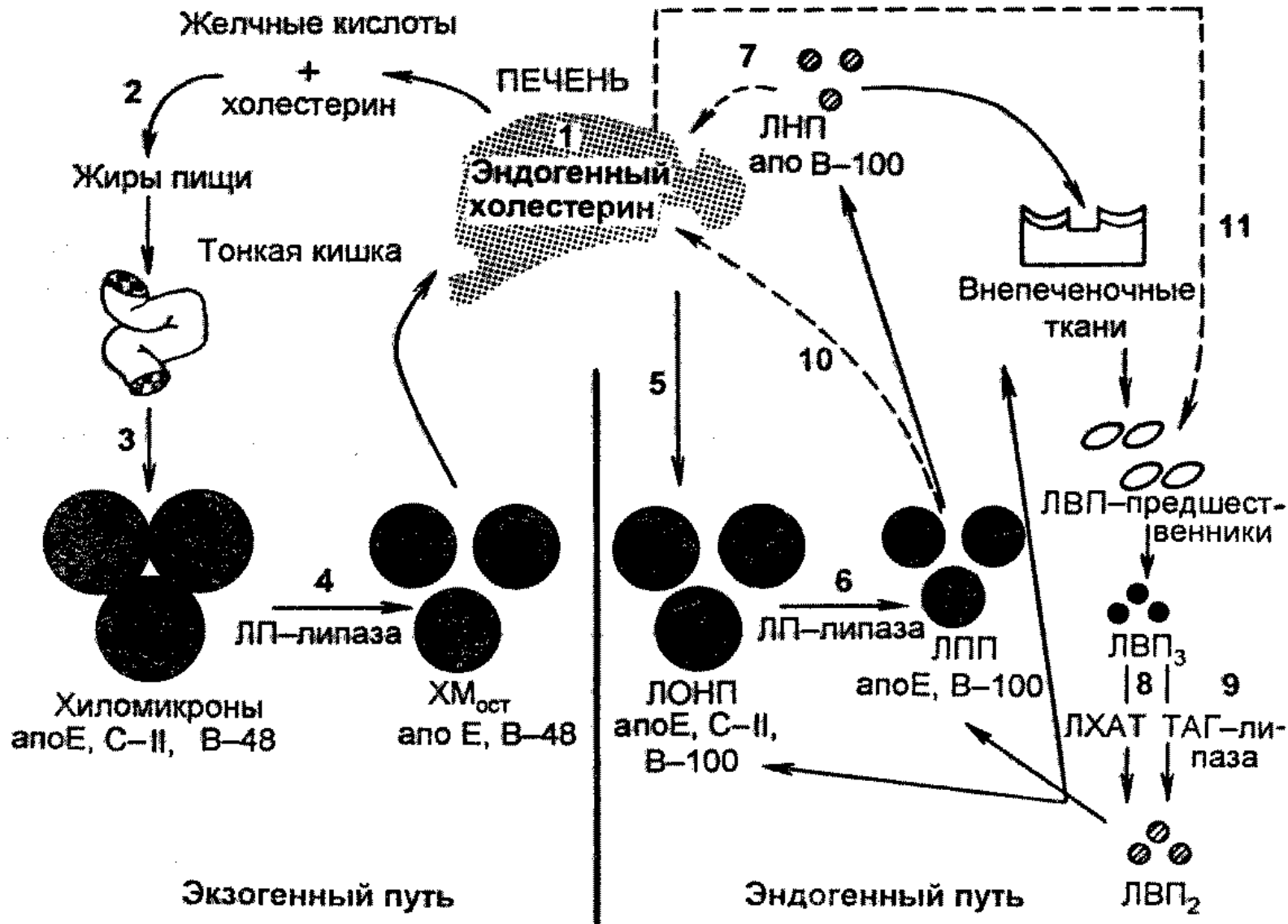
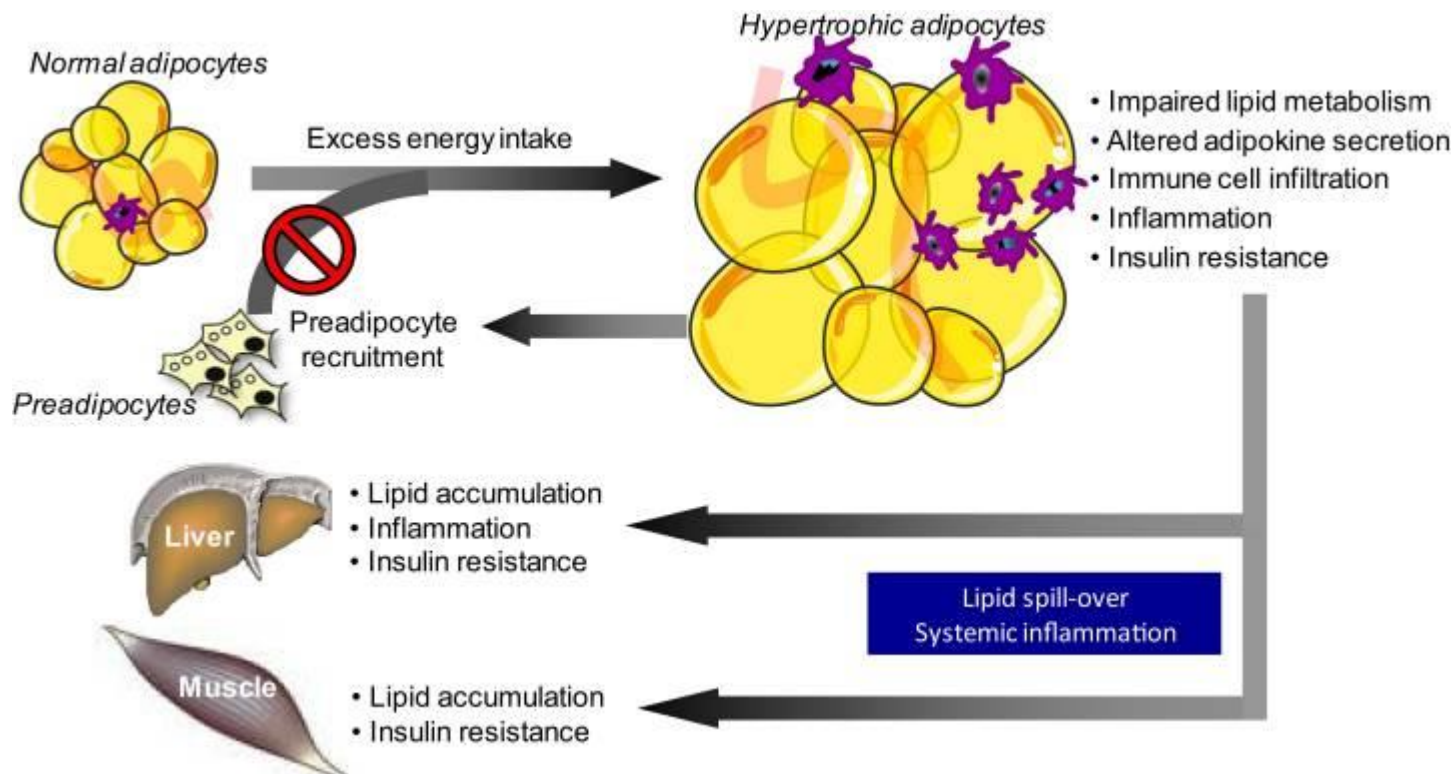


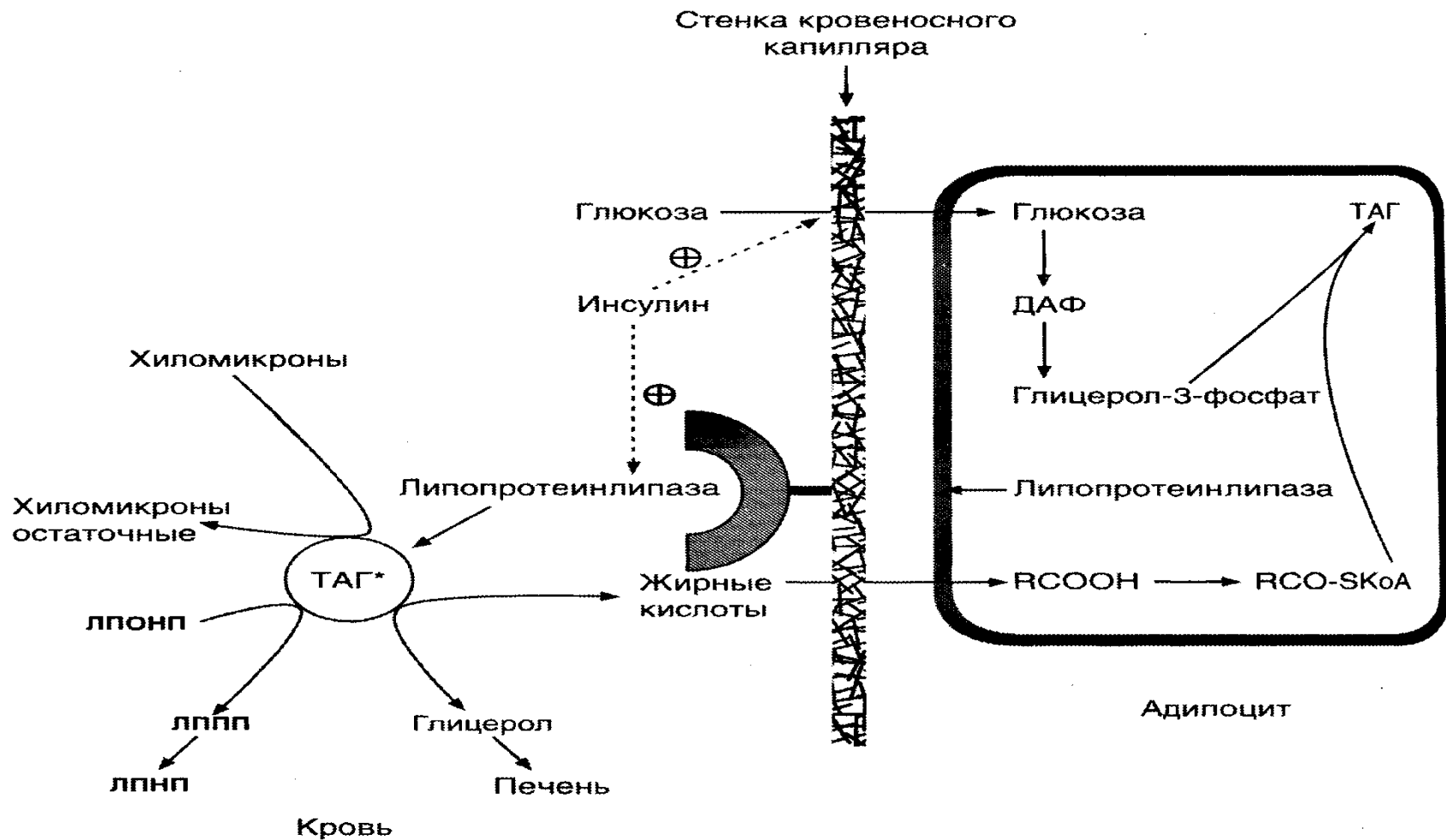
Рис. 6.5. Функции липопротеинов в транспорте липидов.



Жировая ткань и ожирение

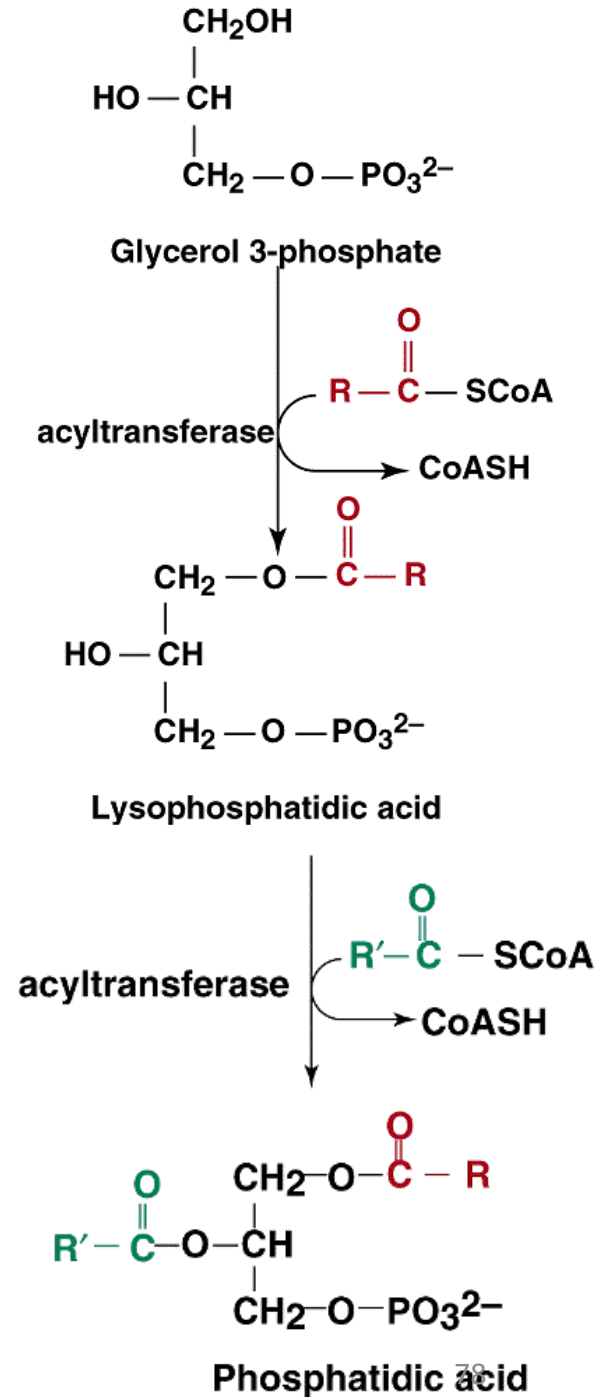
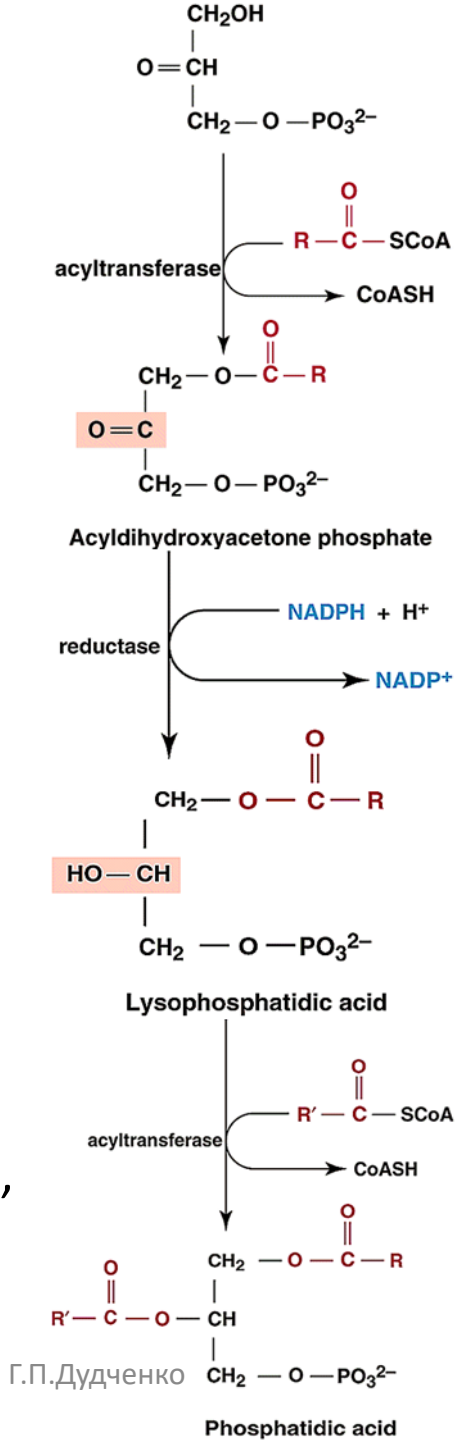
ДЕПОНИРОВАНИЕ МОБИЛИЗАЦИЯ ЖИРА

Депонирование жира в адипоцитах в абсорбтивный период



Первое ацилирование глицерола

- Существует два пути для ацилирования первого гидроксила глицерина.
 - Один вариант использует дигидроксиацетонфосфат (DHAP), полученный из гликолиза, в качестве акцептора ацильной части из жирного ацила CoA.
 - Затем следует восстановление с помощью NADPH в качестве акцептора электронов с образованием лизофосфатидата.
 - Жирная кислота, предпочтительно вводимая с образованием лизофосфатидата, насыщена.
- Второй путь дает тот же продукт и показывает то же предпочтение для насыщенной жирной кислоты, но порядок отменяется, и восстановление DHAP до глицерин-3-фосфата происходит до ацилирования C-1-гидроксила.

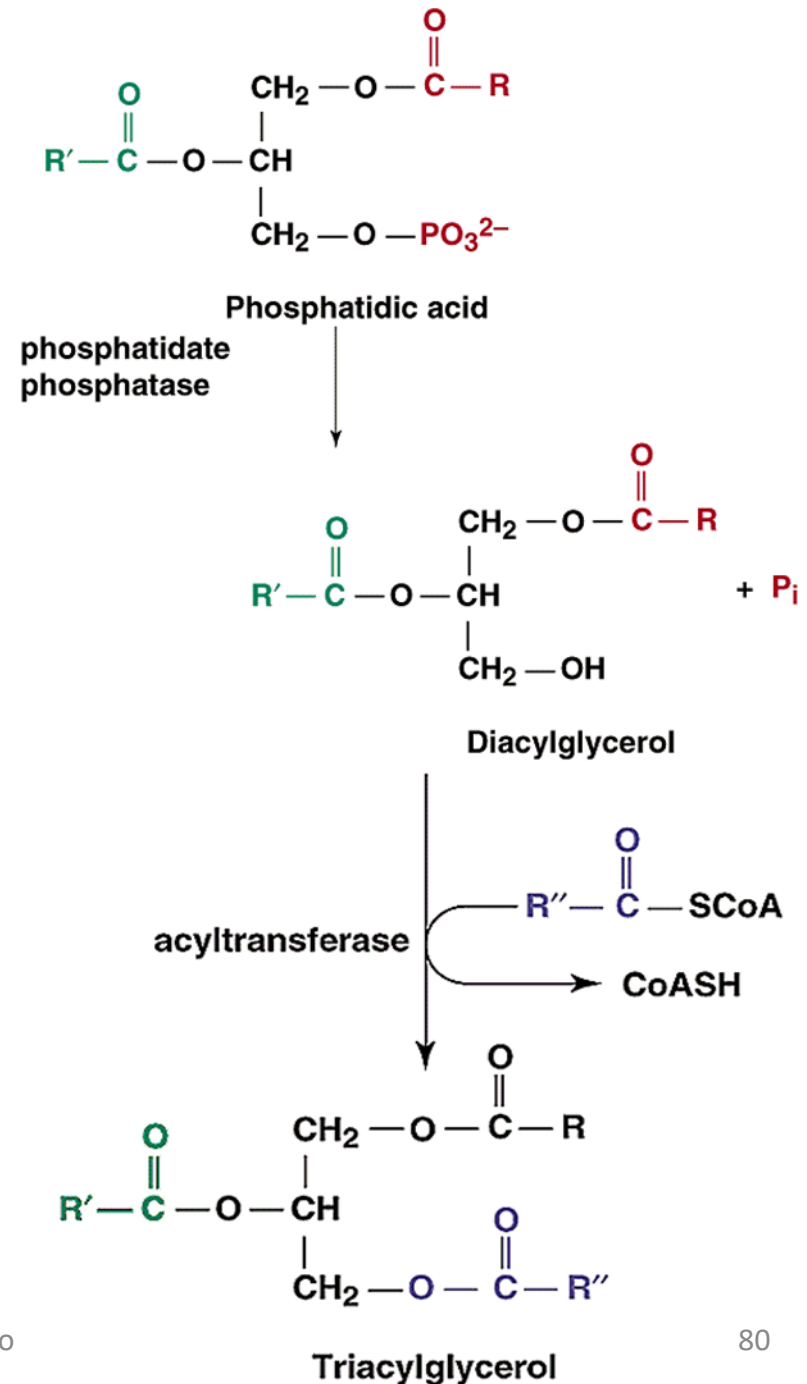


Синтез триацилглицеролов в печени

- ацетил-КоА из которого синтезируются ЖК образуется из глюкозы
- НАДФН образуется при окислении глюкозы в пентозофосфатном пути, а также при дегидрировании малата малик-ферментом (кофермент, необходим для синтеза ЖК)

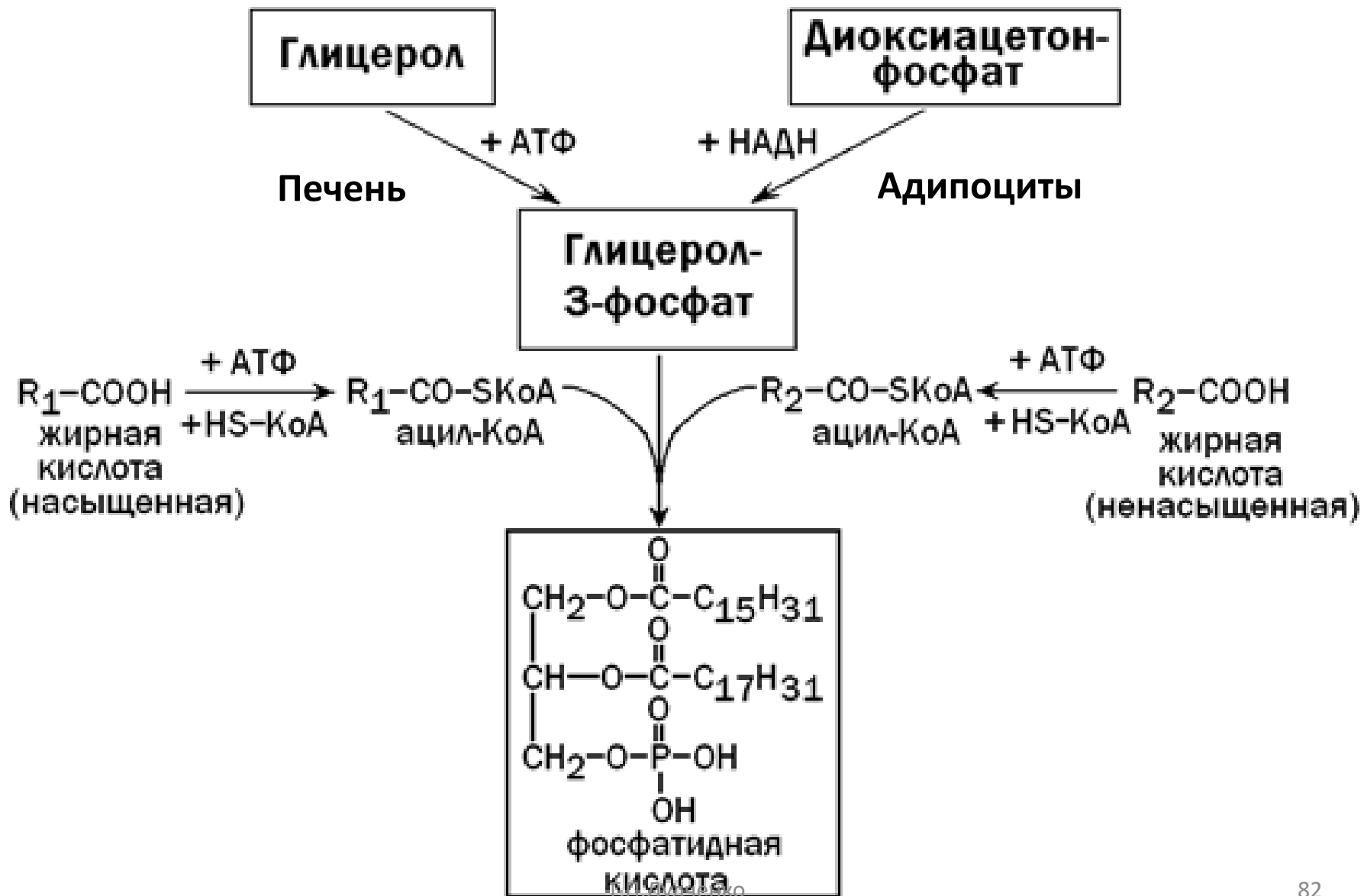
Второе и третье ацилирование глицерина

- Второе ацилирование. Ненасыщенный жирный ацил-СоА-тиоэфир вводят в 2-гидроксил лизофосфатидата. Исключение происходит в молочной железе человека, где используется насыщенный жирный ацил СоА.
- Третье ацилирование. Фосфатную группу на С-3 удаляют фосфатазой, и в этом положении вводится либо насыщенная, либо ненасыщенная жирная кислота.

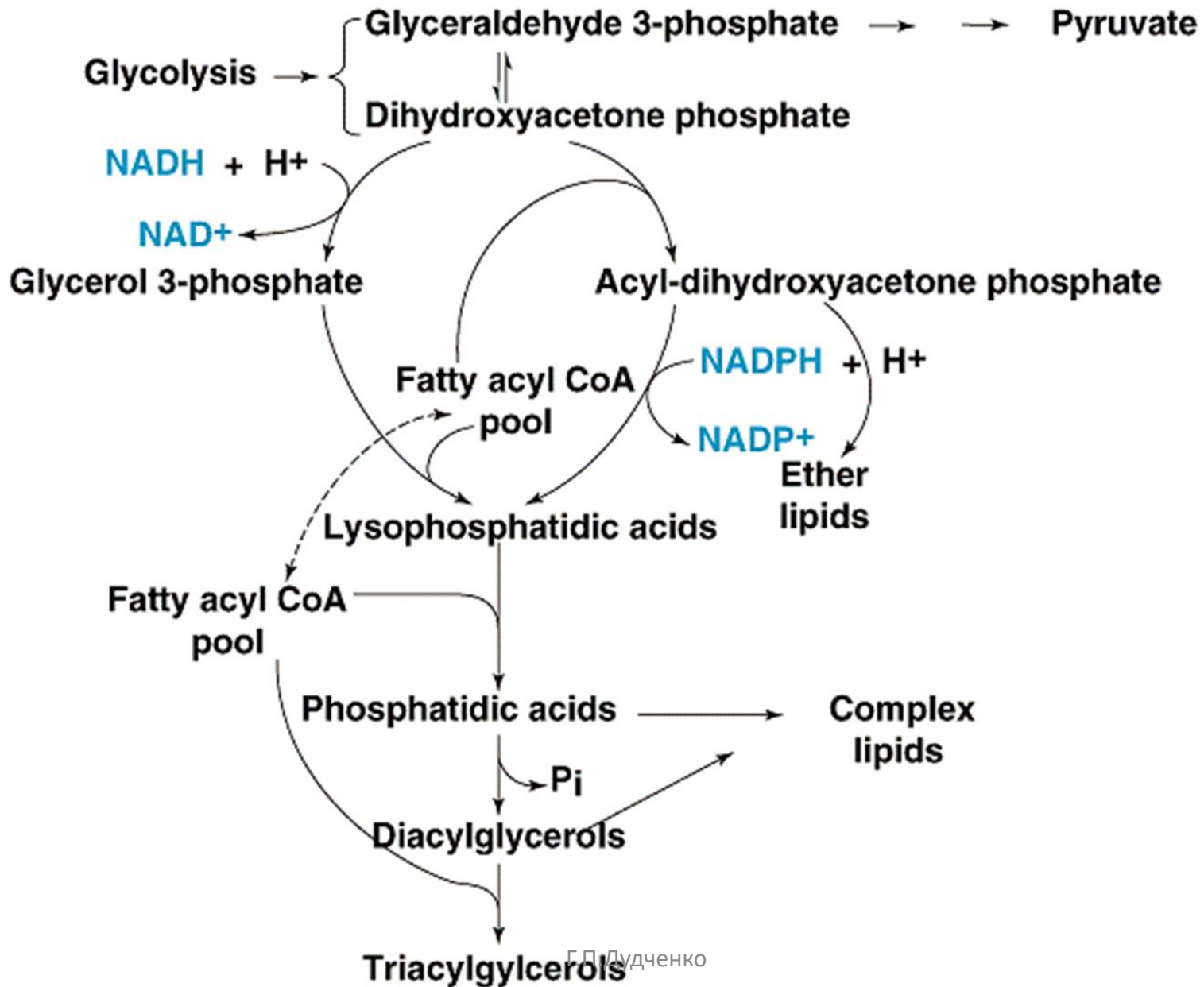


Депонирование ТАГ в жировой ткани

- Этерификация жирных кислот в адипоцитах с образованием триацилглицеринов зависит от углеводного обмена а именно образования ДНАР.
- Адипоциты не обладают глицеринкиназой и не могут фосфорилировать глицерин до глицерин-3-фосфата. Единственным источником глицерин-3-фосфата для синтеза триацилглицерина является ДНАР, образованный во время гликолиза.
- Вход глюкозы в адипоциты зависит от инсулина. Таким образом, инсулин является важным требованием для синтеза триацилглицерина в адипоцитах.

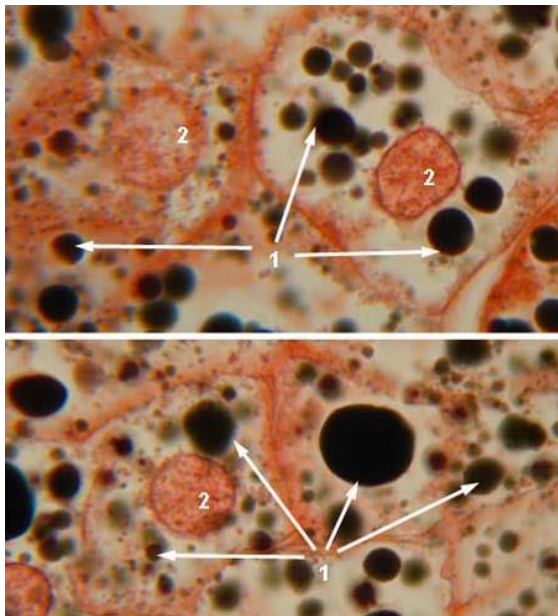


Жировая ткань

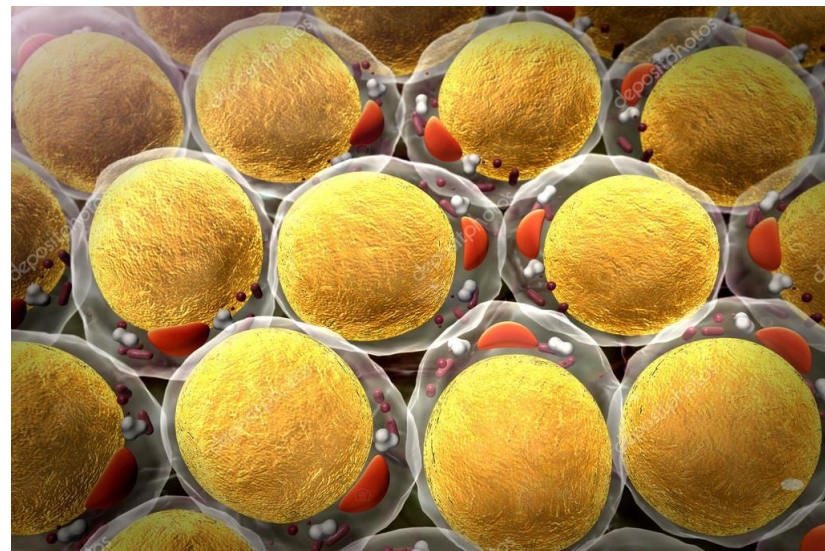


Депонирование ТАГ

Триацилглицерины хранятся в основном в адипоцитах. Однако другие ткани, включая мышцы и печень, хранят небольшое количество триацилглицеринов в качестве внутриклеточных липидных капель для их собственного использования. Эти жировые запасы, по-видимому, мобилизуются гормональными средствами контроля, подобными тем, которые обнаружены в адипоцитах.



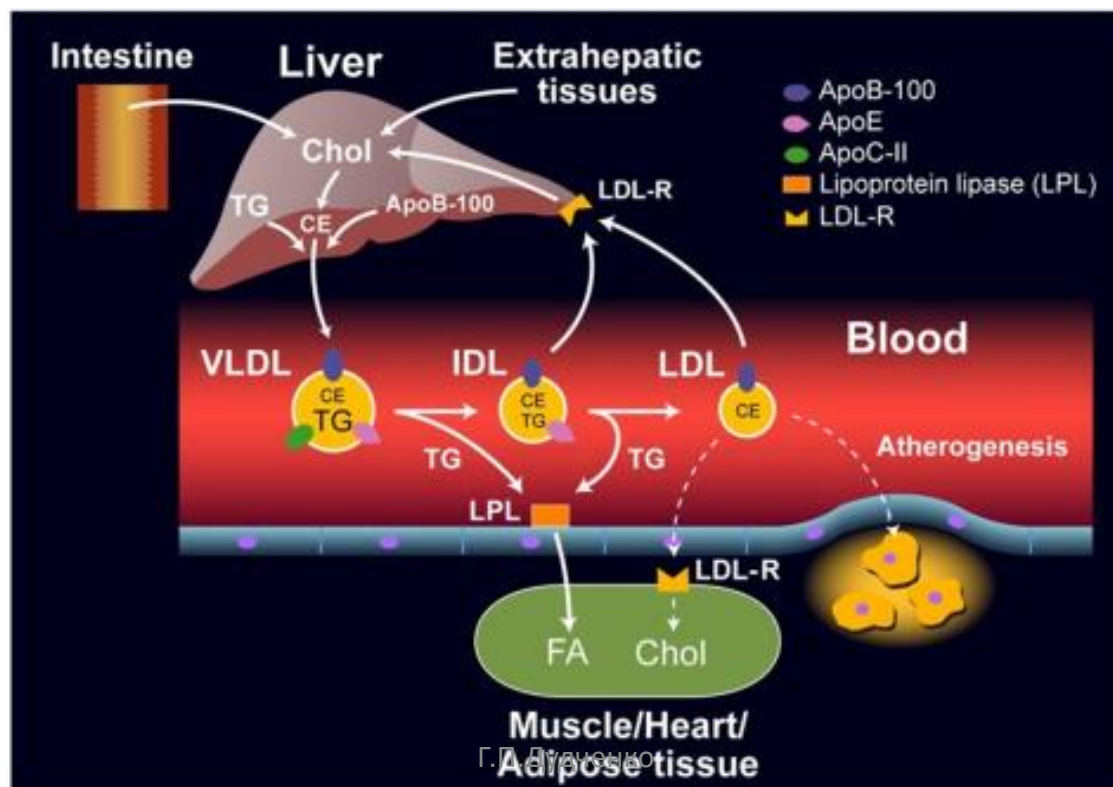
Жировые включения в гепатоцитах



Адипоциты

Транспорт триацилглицеролов из печени в другие ткани

Синтезированные в печени ТАГ упаковываются в ЛПОНП → кровь. В состав ЛПОНП (ТАГ, ХС, ФЛ, апоВ-100)



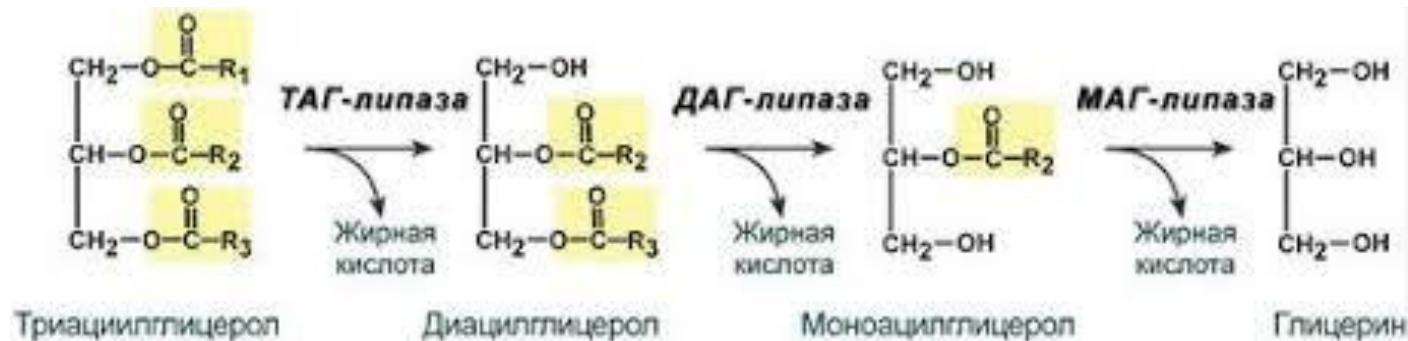


- Липолиз – гормонзависимый распад ТАГ в жировой ткани или резервных ТАГ в самой клетке.
- Транспорт жирных кислот из жировой ткани по крови в комплексе с альбумином.
- Проникновение жирной кислоты в цитозоль клетки-мишени.
- Активация жирной кислоты через присоединение HS-KoA.
- Карнитин-зависимое перемещение жирной кислоты в митохондрию.
- Окисление жирной кислоты с образованием ацетильных групп (в форме ацетил-S-KoA).
- Сгорание ацетил-S-KoA в цикле лимонной кислоты или синтез (только в печени) кетоновых тел.

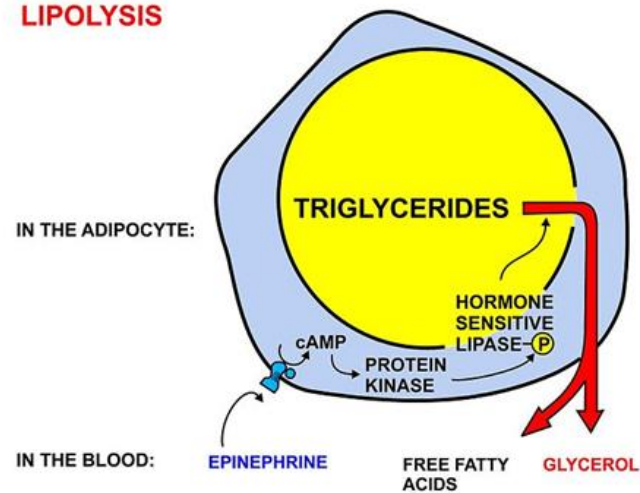
Липолиз или мобилизация жира

Для высвобождения трех жирных кислот из триацилглицеринов требуется три различные липазы

- Гормон-чувствительная триацилглицериновая липаза превращает триацилглицерин в диацилглицерин плюс жирную кислоту.
- Диацилглицериновая липаза превращает диацилглицерин в моноацилглицерин плюс жирную кислоту.
- Моноацилглицериновая липаза превращает моноацилглицерин в глицерин плюс жирную кислоту



Лимитирует скорость липолиза в адипоцитах гормоночувствительная липаза триацилглицерина. Диацил- и моноацилглицериновые липазы присутствуют в избытке, так что без активации триацилглицериновой липазы липолиз триацилглицеринов прекращается.



Гормональный контроль липолиза в адипоцитах

Инсулин ингибирует липолиз двумя механизмами

- Гормонально-чувствительная липаза активируется ковалентным фосфорилированием липазы циклической аденозинмонофосфатной (цАМФ) - зависимой протеинкиназой А.
- Эпинефрин, циркулирующий в крови в ответ на стресс, или норадреналин, высвобождаемый нейронными связями с жировой тканью, активирует клеточную Аденилат циклазу для получения цАМФ.

В условиях стресса или когда нейронные сигналы указывают на низкий уровень метаболического топлива, активируется гормон-чувствительная липаза

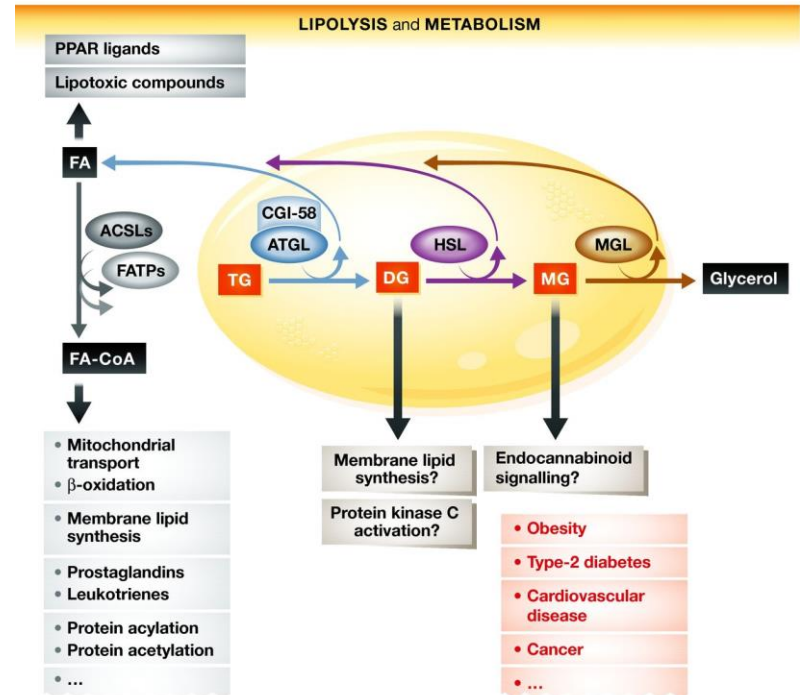
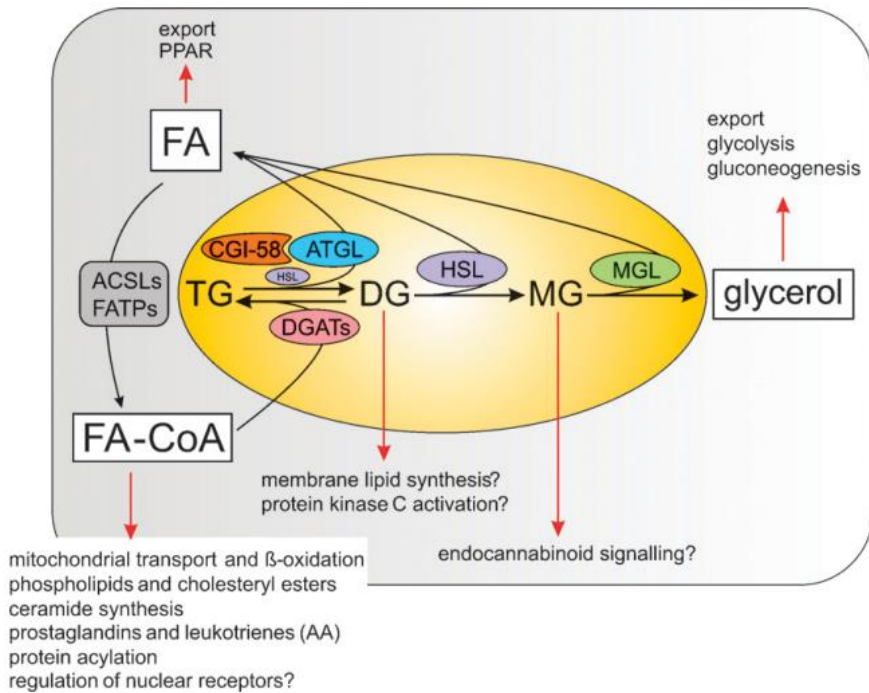
- Снижает уровни цАМФ, возможно, за счет ингибирования активности аденилатциклазы.
- Увеличивает проникновение глюкозы в адипоциты, так что образование ДНАР и глицерин-3-фосфата увеличивается. Доступность этих продуктов гликолиза увеличивает скорость повторной этерификации свободных жирных кислот до триацилглицеринов, тем самым снижая скорость высвобождения жирных кислот из адипоцитов. .

Простагландины ингибируют липолиз путем снижения уровня цАМФ



- Фосфорилирование гормон-чувствительной липазы, хотя и повышает ее активность в 2-3 раза, тем не менее, не способно обеспечить возрастание общей мощности процесса до 50 раз, которое наблюдается при гормональной стимуляции.

Адипоцитарная триглицеридлипаза (ATGL, adipose triglyceride lipase, деснутрин),



В большинстве тканей с липидными включениями ATGL вместе с его активатором CGI-58 гидролизует триацилглицерин (TG) для получения диацилглицерина (DG). Вклад гормонально-чувствительной липазы (HSL) в гидролиз TG может варьироваться в зависимости от тканей и видов. Независимо от того, могут ли DG напрямую вводить синтез глицерофосфолипидов или действовать как сигнальные молекулы для активации различных изоформ протеинкиназы C, требуется уточнение. HSL превращает DG в моноацилглицерины (MGs). Неизвестно, могут ли эти MG способствовать процессам сигнализации через эндоканнабиноидную систему. Отсутствие ацил-CoA-моноацилглицерол-ацилтрансферазы и высокая активность моноглицеридной липазы (MGL) предотвращают перезтерификацию MG в большинстве типов клеток и тканей (за исключением клеток слизистой оболочки кишечника). MGL гидролизует MG до глицерина и последнего FA. Последующее использование глицерина в гликолитических или глюконеогенных путях в основном происходит в печени

Базальный распад и синтез триацилглицеролов в жировой ткани объединены в субстратный цикл. 1,3-ДАГ, продукт малоактивной ATGL, является предпочтительным субстратом одного из ферментов синтеза триацилглицеролов – ДАГ-ацил-трансферазы. В результате ATGL и ДАГ-ацил-ТФ действуют скоординированно и поддерживают цикл гидролиз-реэтерификация ТАГ.

В состоянии покоя около 70% жирных кислот, высвобожденных при участии малоактивной ATGL, не покидают клетку и включаются обратно в состав ТАГ. Остальные 30% жирных кислот выходят в кровь.



ATGL - адипоцитарная триглицеридлипаза
HSL - гормон-чувствительная липаза
MGL - моноглицеридлипаза
CGI-58 - comparative gene Identifier 58
PeriA - перилипин А
FABP - белок, переносящий жирные кислот
ПкА - протеинкиназа А

Адипоцитарная триглицеридлипаза (ATGL, adipose triglyceride lipase, деснутрин), несет ответственность за большую часть липолитической активности как в базальных, так и в стимулированных условиях.

В обычных условиях на поверхности липидной капли находятся белок перилипин, ATGL и ее коактиватор под названием CGI-58 (comparative gene identification-58, или также Abhd5, abhydrolase domain-containing 5).

Гормон-чувствительная липаза (HSL, hormone sensitive lipase) и белок, переносящий жирные кислоты (FABP, fatty acid binding protein) в это время преимущественно находятся в цитоплазме.

В спокойном адипоците

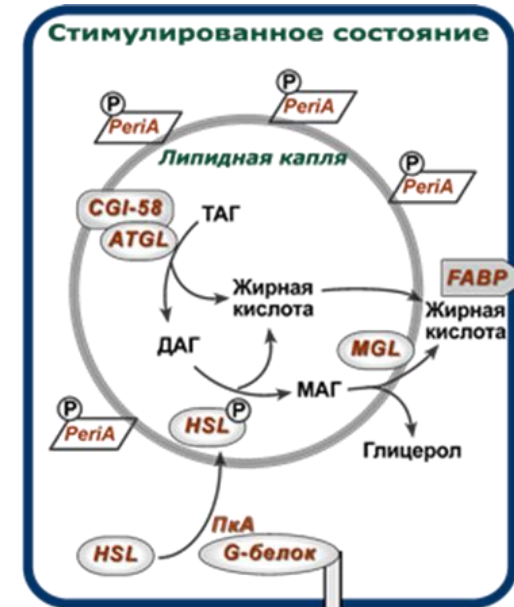
- ATGL отщепляет жирные кислоты (C_{16} - C_{18}) во 2-м положении триацилглицерола с образованием продукта 1,3-ДАГ.

Происходит **базальный липолиз**.

Основную роль в липолизе играет изменение состояния перилипина под воздействием протеинкиназы А

В стимулированном адипоците

- **перилипин**, фосфорилируемый протеинкиназой А, изменяет свою конформацию и уходит от поверхности липидной капли в цитозоль.
- белок **CGI-58** отделяется от перилипина и присоединяется к **ATGL**, формируя с ней активный комплекс и меняя ее специфичность.
- **триглицеридлипаза (ATGL)**, после связывания с CGI-58, начинает отщеплять от 1-го положения **триацилглицеролов** жирные кислоты, продуцируя 2,3-ДАГ. Именно 2,3-ДАГ является субстратом **гормон-чувствительной липазы (HSL)**.
- **гормон-чувствительная липаза (HSL)** фосфорилируется протеинкиназой А и/или протеинкиназой G и в такой активной форме мигрирует к липидной капле. Отсутствие перилипина позволяет этой липазе подобраться к ядру липидной капли, где она гидролизует 2,3-**диацилглицеролы** до **моноацилглицеролов** и свободной жирной кислоты.
- **МАГ-липаза** находится как в цитозоле, так и на поверхности липидной капли и гидролизует **моноацилглицеролы**.



ATGL - адипоцитарная триглицеридлипаза
HSL - гормон-чувствительная липаза
MGL - моноглицеридлипаза
CGI-58 - comparative gene Identifier 58
PeriA - перилипин А
FABP - белок, переносящий жирные кислоты
PкA - протеинкиназа А

Хотя главным субстратом **HSL** являются диацилглицеролы, также она может гидролизовать ТАГ и МАГ, в соотношении скоростей гидролиза 20 : 2 : 1 для ДАГ:ТАГ:МАГ соответственно.

Жирные кислоты покидают жировую клетку и переносятся кровотоком, связываясь с сывороточным альбумином; затем они освобождаются от него и проникают в мишеневые клетки с помощью БПЖК₂ (белки-переносчики жирных кислот)