

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра медичної біології та хімії

МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ. ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ

Навчально-методичний посібник

Одеса
2026

УДК 577.125

Автори:

Г.Ф. Степанов – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету;

Л.О. Терещенко – кандидат біологічних наук, доцент кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету;

А.А. Костіна – старший викладач кафедри медичної біології та хімії

Одеського національного медичного університету;

О.В. Сторчило – кандидат біологічних наук, доцент кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету;

А.А. Дімова – асистент кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету;

І.О. Селіванська – кандидат технічних наук, старший викладач кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету;

А.Г. Васильєва – кандидат біологічних наук, старший викладач кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету

А.О. Громадченко – аспірант кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету;

А.О. Дімов – аспірант кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету;

Метаболізм ліпідів. Порушення ліпідного обміну : навч.-метод. посіб. / Г. Ф. Степанов, Л.О. Терещенко, А.А. Костіна, О.В. Сторчило, А.А. Дімова, І.О. Селіванська, А.Г. Васильєва, А.О. Громадченко, А.О. Дімов, – Одеса, 2026. – 44 с.

Рецензенти :

А.П. Левицький – заслужений діяч науки і техніки України, доктор біологічних наук, член-кореспондент НААН України, професор кафедри Технології зерна і комбікормів Одеського національного технологічного університету;

Л.М.Хромагіна – завідувачка лабораторії біохімії ДУ "Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії НАМН України", кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник.

Друкується за рішенням предметної циклової комісії Одеського національного медичного університету (протокол № 6 від 17.03.2026), ухвалено Вченою Радою стоматологічного факультету ОНМедУ (протокол № 9 від 21.05.2026).

Даний посібник призначений для підготовки до лекційних занять з біологічної та біоорганічної хімії для здобувачів вищої освіти медичного факультету. Методичні вказівки конкретизують навчальну інформацію і дозволяють перевірити якість її засвоєння в процесі рішення навчальних завдань.

УДК 577.125

© / Г. Ф. Степанов, Л.О. Терещенко, А.А. Костіна, О.В. Сторчило, А.А. Дімова, І.О. Селіванська, А.Г. Васильєва, А.О. Громадченко, А.О. Дімов 2026

Актуальність теми: Ліпіди відіграють важливу роль у процесах життєдіяльності. Це основні компоненти біомембран, які впливають на їх проникність, беруть участь у передаванні нервового імпульсу, створенні міжклітинних контактів, формують енергетичний резерв організму, створюють водозахисні та термоізоляційні покриття у тварин та рослин, захищають органи та тканини від механічного впливу. Засвоєння знань із зазначеної теми, безумовно, є складовою частиною формування наукового світогляду майбутнього лікаря і передумовою для розробки методів та засобів фармакологічної корекції порушень ліпідного обміну, в тому числі ожиріння, атеросклерозу.

Мета: вивчення загальних закономірностей обміну ліпідів та використання їх в якості джерела енергії в організмі людини, вивчення основних механізмів порушення ліпідного обміну, які є причиною цілого ряду захворювань, таких як ожиріння, атеросклероз та інших.

Основні поняття:

1. Моноацилгліцероли.
2. Триацилгліцероли.
3. Карнітин.
4. Кетонів тіла.
5. Сфінголіпідози.
6. Ліпопротеїни.
7. Ожиріння.
8. Атеросклероз.
9. Жовчно-кам'яна хвороба.

План і організаційна структура навчально-методичної розробки:

1. Загальна характеристика ліпідів. Основні біологічні функції ліпідів.
2. Метаболізм триацилгліцеролів. Молекулярні механізми регуляції ліполізу.
3. Окиснення гліцеролу. Біологічна роль.

4. Окиснення вищих жирних кислот (ВЖК). Біологічна роль.
5. Енергетичний баланс окиснення ВЖК та гліцеролу.
6. Обмін ацетооцтової кислоти. Кетонів тіла.
7. Утворення кетонів тїл, їх біологічна роль.
8. Біосинтез гліцеролу.
9. Біосинтез ВЖК. Послідовність реакцій та характеристика ферментів.
10. Біосинтез триацилгліцеролів.
11. Біосинтез фосfolіпідів.
12. Біосинтез та біотрансформація холестеролу.
13. Порушення ліпідного обміну.

Загальна характеристика ліпідів

Ліпіди являють собою велику групу речовин, що істотно розрізняються за своєю хімічною структурою і функціями. Тому важко дати єдине визначення, яке підійшло б для всіх сполук, що відносяться до цього класу.

Можна сказати, що ліпіди — це група речовин, яка характеризується такими ознаками, як нерозчинність у воді; розчинність у неполярних розчинниках (ефірах, хлороформі або бензені); містить у своїй структурі вищі алкільні радикали; широко розповсюджена в живих організмах.

Основні біологічні функції ліпідів:

1. Енергетична

• Триацилгліцероли (ТАГ) — найбільш енергоємне депо. При окисненні 1 г жиру виділяється 36-39 кДж (9,3 ккал) енергії, що вдвічі більше, ніж при окисненні вуглеводів. Триацилгліцероли є основним резервом енергії (на кілька місяців).

2. Структурна

• Фосfolіпіди, гліколіпіди та холестерол є основою клітинних мембран. Вони визначають плинність, проникність та електричну ізоляцію клітин (наприклад, мієлінові оболонки нейронів).

3. Регуляторна (Сигнальна)- одна з найважливіших функцій для медицини:

Ліпіди та продукти їхнього обміну приймають участь в утворенні низки біологічно активних речовин:

- Стероїдні гормони: (глюкокортикоїди, статеві гормони) регулюють обмін речовин та репродуктивні функції.
- Ейкозаноїди: (простагландини, лейкотрієни) — місцеві гормони, що контролюють запалення, зсідання крові та тонус судин.
- Вітаміни: Ліпіди є попередниками для вітамінів А, D, розчинниками для вітамінів Е, К.

4. Захисна та терморегуляційна

- Механічний захист: Жировий прошарок навколо органів (наприклад, нирок).
- Термоізоляція: Підшкірна клітковина запобігає втраті тепла.

Класифікація ліпідів

1. Біологічна класифікація

• Резервні ліпіди:

- Депо: Зосереджені переважно в адипоцитах жирової тканини.
- Мінливість: Їхня кількість безпосередньо залежить від дієти, рівня фізичної активності та гормонального стану (наприклад, дії інсуліну чи адреналіну). Це основний енергетичний запас в організмі.

- Приклади: Триацилгліцероли.

• Конституційні ліпіди:

- Стабільність: Це структурні компоненти мембран. Навіть при тривалому голодуванні організм намагається зберегти їхню кількість незмінною, оскільки вони формують «скелет» клітини.
- Приклади: Складні ліпіди (гліцерофосфоліпіди, сфінгофосфоліпіди, гліколіпіди), холестерол.

2. Хімічна класифікація

• Прості ліпіди:

- Це сполуки, що складаються лише з двох типів компонентів: вищого спирту та жирних кислот.

- Триацилгліцероли: Складні ефіри гліцеролу та вищих жирних кислот (насичених та ненасичених).

- Стериди: Складні ефіри одноатомних циклічних спиртів (стеринів) та вищих жирних кислот.

- Воски: Складні ефіри вищих ациклічних (рідше циклічних) одно- або двохатомних спиртів та вищих жирних кислот (наприклад, ланолін, спермацет, бджолиний віск).

- Важливо: Триацилгліцероли (ТАГ) — це ефіри гліцеролу, а воски — ефіри довголанцюгових одноатомних спиртів.

• Складні ліпіди:

- Крім спирту та жирних кислот, містять додаткові групи (азотисті сполуки, фосфорна, сульфатна кислоти, вуглеводи).

- Фосфоліпіди: Склад: 1) гліцерол або сфінгозин; 2) ВЖК; 3) фосфорна кислота; 4) азотовмісна сполука (серин, етаноламін, холін).

- Гліколіпіди: Склад: 1) гліцерол або сфінгозин; 2) ВЖК; 3) вуглеводний компонент (галактоза, глюкоза, галактозамін, глюкозамін, нейрамінова, сіалова кислоти). В залежності від будови вуглеводного компоненту глікосфінголіпіди поділяють на цереброзиди, гангліозиди, сульфатиди, глобозиди.

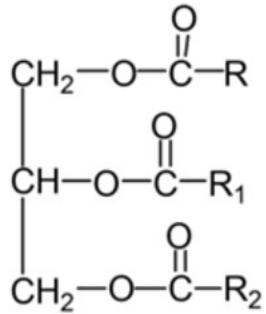
• Похідні ліпідів:

- Сюди відносять продукти гідролізу простих і складних ліпідів або сполуки, споріднені з ними за властивостями.

- ВЖК: Вищі жирні кислоти.

- Вітаміни: жиророзчинні вітаміни (А, D, Е, К).

- Вищі спирти



Триацилгліцероли — складні ефіри спирту гліцерину та вищих жирних карбонових кислот (насичених і ненасичених).

R — радикали ВЖК

Насичені ВЖК:

- Пальмітинова $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$
- Стеаринова $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$

Ненасичені ВЖК:

- Олейнова $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$
- Ліолева $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{COOH}$
- Ліоленова $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{COOH}$
- Арахідонова $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{COOH}$

Метаболізм триацилгліцеролів

• Перетравлення та всмоктування: У тонкому кишечнику триацилгліцероли емульгуються жовчаними кислотами, що збільшує площу контакту з ферментами. Гідроліз здійснюється панкреатичною ліпазою (за участю коліпази), холестеролестеразою, фосфоліпазами. Основні продукти гідролізу (2-моноацилгліцероли, вільні жирні кислоти, холестерол, лізофосфоліпіди) входять до складу міцел, що забезпечує їх транспорт до ентероцитів. У клітинах кишечника відбувається ресинтез триацилгліцеролів і формування хіломікронів, які через лімфатичну систему потрапляють у кров. У капілярах периферичних тканин триацилгліцероли хіломікронів гідролізуються ліпопротеїніпазою з утворенням вільних жирних кислот і гліцеролу. Вільні жирні кислоти надходять у клітини та використовуються за кількома основними напрямками.

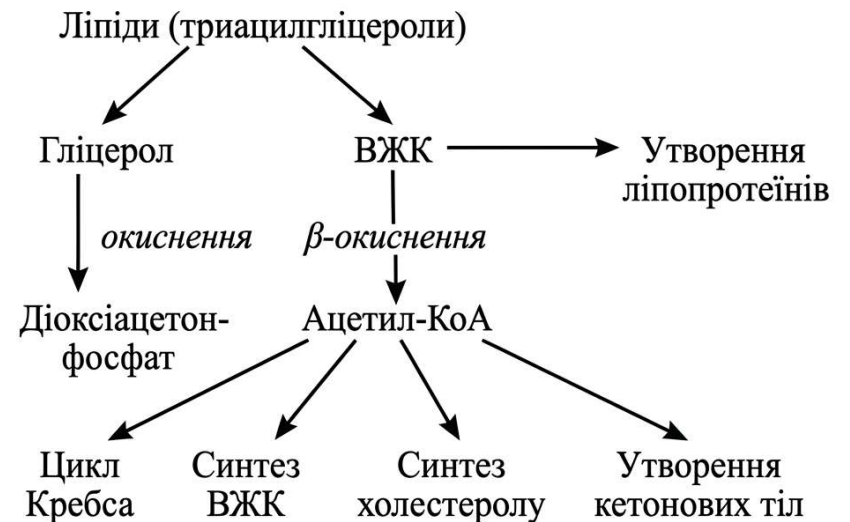
• Шляхи використання ліпідів після всмоктування:

1. **Бета-окиснення:** Жирні кислоти окиснюються переважно в мітохондріях з утворенням ацетил-КоА, відновлених коферментів НАДН+Н⁺, ФАДН₂ та подальшим синтезом АТФ у процесі окисного фосфорилування. Цей шлях є важливим джерелом енергії для м'язової тканини, серця та печінки, особливо в

умовах голодування або тривалої фізичної роботи. Частина ацетил-КоА в печінці може використовуватися для синтезу кетонів тіл.

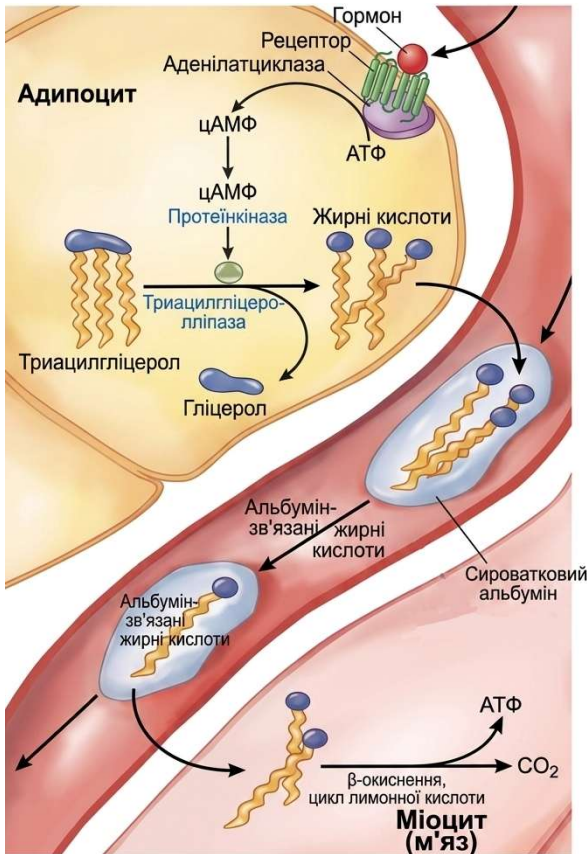
2. **Ресинтез і депонування.** У жировій тканині жирні кислоти етерифікуються з гліцерол-3-фосфатом з утворенням триацилгліцеролів, які відкладаються у вигляді жирових запасів. Цей процес забезпечує створення енергетичного резерву організму. Його інтенсивність залежить від гормонального статусу, зокрема стимулюється інсуліном.

3. **Утворення біологічно активних молекул.** Частина жирних кислот використовується для синтезу структурних і регуляторних ліпідів, включаючи фосфоліпіди клітинних мембран та похідні поліненасичених жирних кислот. Зокрема, вони є попередниками ейкозаноїдів, які беруть участь у регуляції запальних реакцій, тону судин і агрегації тромбоцитів.



Метаболізм триацилгліцеролів

Катаболізм триацилгліцеролів

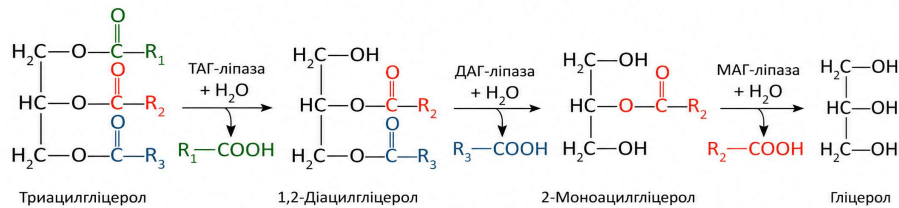


Ліполіз — це мобілізація триацилгліцеролів, що зберігаються у жировій тканині.

Низький рівень глюкози в крові викликає мобілізацію триацилгліцеролів завдяки дії адреналіну та глюкагону на аденілатциклазну систему.

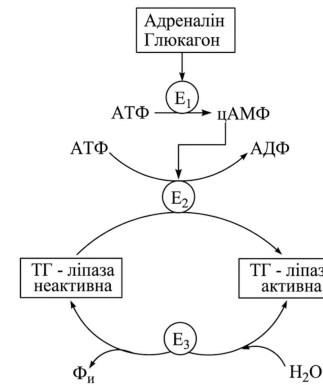
У жировій тканині розрізняють кілька ліпаз:

- триацилгліцеролліпаза (гормончутлива ліпаза) — каталізує розщеплення триацилгліцеролів до диацилгліцеролу і 1 молекули ВЖК;
- диацилгліцеролліпаза — каталізує розщеплення диацилгліцеролів до моноацилгліцеролу і 1 молекули ВЖК;
- моноацилгліцеролліпаза — каталізує гідроліз моноацилгліцеролів до гліцеролу і 1 молекули ВЖК.



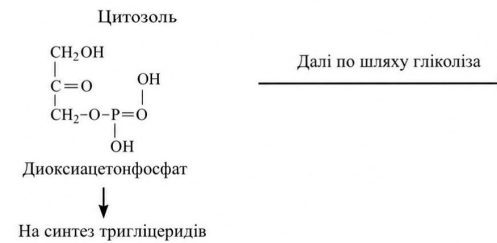
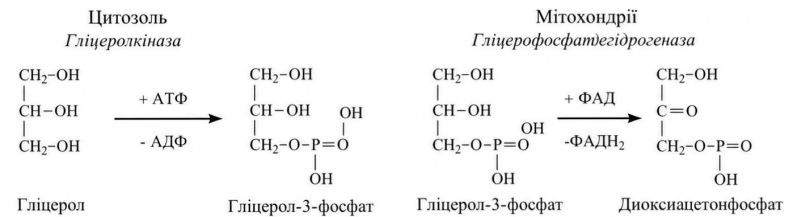
Молекулярні механізми регуляції ліполізу

Схема каскадної активації триацилгліцеролліпази адипоцитів



- E1 — аденілатциклаза
- E2 — цАМФ-залежна протеїнкіназа
- E3 — протеїнофосфатаза

Окиснення гліцеролу



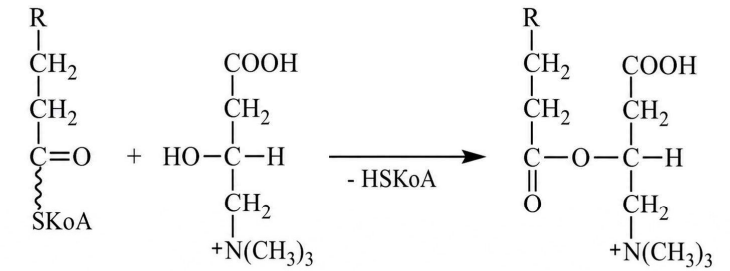
Біологічна роль окиснення гліцеролу:

1. При окисненні гліцеролу звільнюється енергія, яка резервується в АТФ.

В ході окиснення однієї молекули гліцеролу можна отримати 22 молекули АТФ, але враховуючи, що одна молекула АТФ використовується на активацію гліцеролу, в результаті отримуємо 21 АТФ.

2. Гліцерол-3-фосфат використовується для біосинтезу тригліцеридів та фосфоліпідів.

3. Утворені із гліцеролу диоксиацетонфосфат та гліцераальдегідфосфат можуть використовуватися для біосинтезу вуглеводів (глюкози) або у гліколізі.



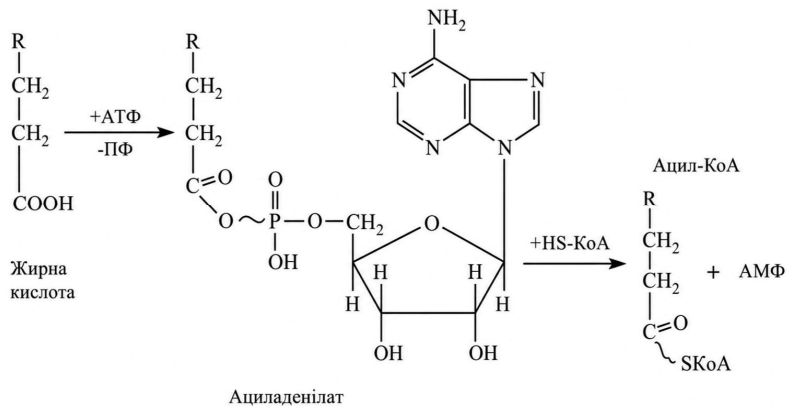
Ацил-КоА

Карнітин
(γ-триметиламіно-β-гідроксибутират)

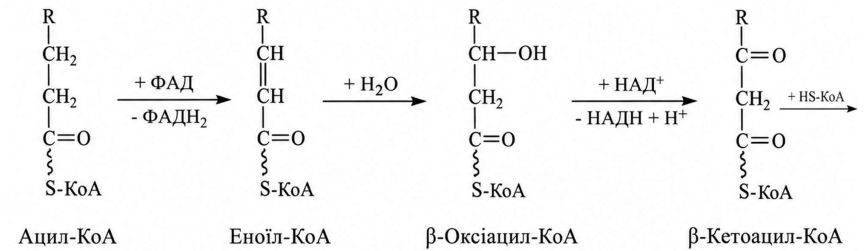
Ацил-карнітин

Окиснення жирних кислот (β-окиснення)

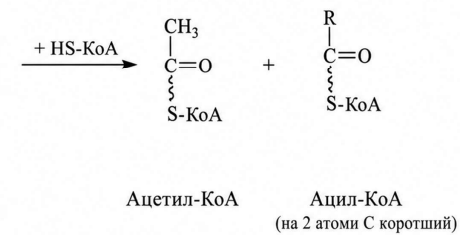
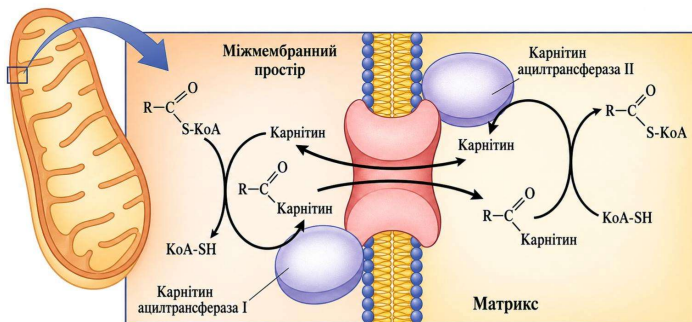
1. Активация жирной кислоты



3. Окиснення жирних кислот



2. Транспорт жирной кислоты з цитоплазмы в митохондрии

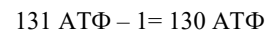
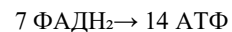
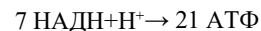
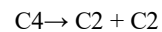
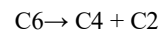
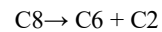
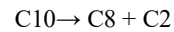
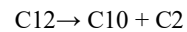
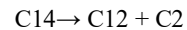
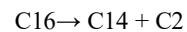


Енергетичний баланс окиснення пальмітинової кислоти

Основна біологічна роль окиснення жирних кислот — забезпечення організму енергією.

- При окисненні 1 молекули ФАДН₂ у дихальному ланцюзі синтезується 2 молекули АТФ.
- При окисненні 1 молекули НАДН+Н⁺ синтезується 3 молекули АТФ.
- Відповідно, кожний "підготовчий етап" (що передує відриву ацетил-КоА) дає 5 молекул АТФ (1 ФАДН₂ + 1 НАДН+Н⁺).
- Кількість таких етапів для жирної кислоти з C_n атомами Карбону становить (C_n/2-1).
- При окисненні 1 молекули ацетил-КоА в ЦТК синтезується 12 молекул АТФ. При повному окисненні жирної кислоти утвориться C_n/2 молекул ацетил-КоА.
- Формула для розрахунку енергетичної цінності насиченої жирної кислоти з n атомами Карбону: [(C_n/2-1)×5]+(C_n/2×12)-1.

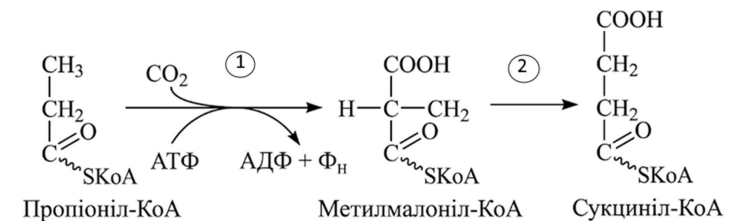
На прикладі пальмітинової кислоти C₁₅H₃₁COOH:



Окиснення жирних кислот з непарною кількістю атомів Карбону

Більшість природних жирних кислот характеризуються парною кількістю вуглецевих атомів, проте в організмі людини в незначних кількостях присутні молекули з непарним числом атомів вуглецю. Внаслідок послідовних циклів бета-окиснення жирної кислоти з непарною кількістю атомів вуглецю, крім молекул ацетил-КоА, утворюється фінальний трикарбонний фрагмент — **пропіоніл-КоА**. Для залучення в енергетичний обмін (цикл трикарбонних кислот) він проходить шлях ферментативної трансформації до **сукциніл-КоА** через дві послідовні реакції:

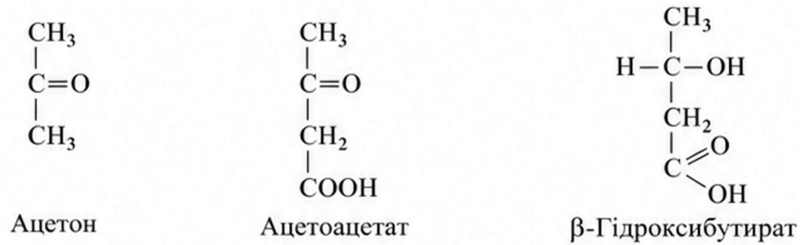
1. **Карбоксилювання:** Пропіоніл-КоА піддається карбоксилюванню за участю ферменту **пропіоніл-КоА-карбоксилази**. Коферментом цієї реакції є **біотин** (вітамін Н), який виступає переносником CO₂.
2. **Ізомеризація (мутазна реакція):** Утворений метилмалоніл-КоА піддається внутрішньомолекулярній перебудові, яку каталізує **метилмалоніл-КоА-мутаза**. Цей фермент є залежним від коферментної форми **вітаміну В12** — дезоксиаденозилкобаламіну.



Кінцевий продукт метаболічного шляху — **сукциніл-КоА** — є проміжним метаболітом циклу Кребса. Це забезпечує інтеграцію продуктів розпаду «непарних» жирних кислот у загальний шлях аеробного окиснення та глюконеогенезу. Порушення роботи зазначених ферментів або дефіцит відповідних вітамінів призводить до розвитку метаболічних ацидозів (наприклад, метилмалонової ацидемії).

Обмін ацетооцтової кислоти. Кетонів тіла

Основні представники:



За умов нормального метаболізму основним шляхом використання ацетил-КоА, що утворився в ході окиснення жирних кислот, є ЦТК. Крім того, ацетил-КоА може залучатися для синтезу ВЖК з подальшим утворенням резервів ліпідів, а також для синтезу в печінці альтернативного метаболічного палива, яке використовується іншими тканинами – кетонів тіл.

Фізіологічна роль:

- Джерело енергії для тканин (м'язи, серце, мозок, нирки) при дефіциті глюкози.
- Не використовуються печінкою.

Норма концентрації: 0–516 мкмоль/л у крові; незначна кількість виділяється з сечею (20–50 мг/добу).

Шляхи синтезу ацетоацетату:

1. З ацетоацетил-КоА та ацетил-КоА:

▪ Реакція каталізується ГМГ-КоА-синтазою з утворенням β -гідрокси- β -метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА).

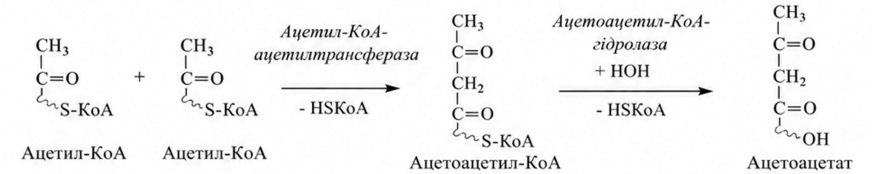
▪ ГМГ-КоА розщеплюється ГМГ-КоА-ліазою на ацетоацетат та ацетил-КоА.



2. Конденсація двох молекул ацетил-КоА:

▪ Каталізується ацетил-КоА-ацетилтрансферазою з утворенням ацетоацетил-КоА.

▪ Ацетоацетил-КоА перетворюється на ацетоацетат за участю деацетилази (менш значимий шлях через низьку активність ферменту).



Основні шляхи перетворення ацетоацетату:

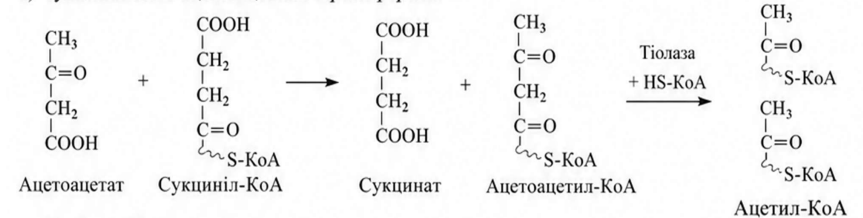
1. Активація до ацетоацетил-КоА:

▪ **Основний шлях:** перенос HSKoA від сукциніл-КоА (каталізується сукциніл-КоА-ацетоацетаттрансферазою).

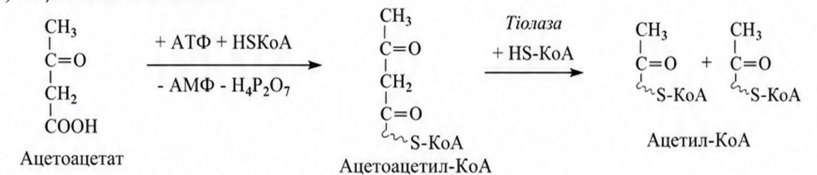
▪ **Альтернативний шлях:** використання АТФ, HSKoA та ацил-КоА-синтетази.

▪ Ацетоацетил-КоА розщеплюється тіолозою на 2 молекули ацетил-КоА, які окиснюються в ЦТК.

а) сукциніл-КоА-ацетоацетат-трансфераза.

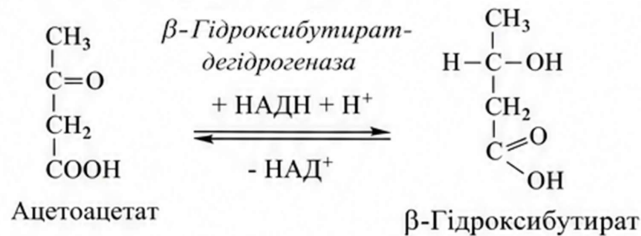


б) Ацил-КоА-синтетаза.



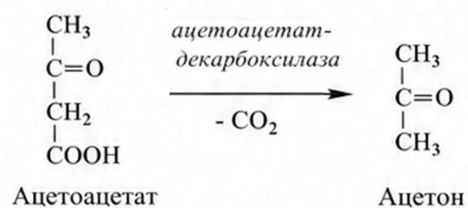
2. Відновлення до β -гідроксибутирату:

- Каталізується НАДН-залежною β -гідроксибутиратдегідрогеназою.
- β -гідроксибутират транспортується кров'ю до інших тканин, де перетворюється назад на ацетоацетат.



3. Декарбоксилювання до ацетону:

- Відбувається спонтанно або за участю ацетоацетатдекарбоксилази.
- Ацетон є метаболічно неефективним продуктом, виділяється з сечею або видихається.



Патологічні стани, пов'язані з порушенням обміну кетонів

• Причини:

- Надмірне утворення кетонів тіл (при голодуванні, цукровому діабеті).
- Порушення балансу між синтезом і утилізацією кетонів тіл.

• Симптоми:

- Кетонемія (підвищений рівень кетонів тіл у крові).
- Кетонурія (наявність кетонів тіл у сечі).
- Запах ацетону у видихуваному повітрі.

• Механізм розвитку кетоацидозу:

- **Первинний метаболічний тригер: Дефіцит глюкози в клітинах**

Основним фактором є абсолютний або відносний дефіцит інсуліну. Це призводить до неможливості утилізації глюкози тканинами, що сприймається організмом як стан енергетичного голоду.

○ Активація ліполізу

Через низький інсулін-глюкагоновий індекс знімається гальмування з гормончутливої ліпази в жировій тканині.

- Починається масивний розпад тригліцеридів.
- У кров вивільняється велика кількість вільних жирних кислот (ВЖК).

○ Посилення бета-окиснення у печінці

Жирні кислоти транспортуються до печінки, де вони проходять процес бета-окиснення. В результаті утворюється надмірна кількість ацетил-КоА.

○ Виникнення "метаболічного тупика"

У нормі ацетил-КоА має згорати в циклі трикарбонових кислот (ЦТК), з'єднуючись із оксалоацетатом. Проте при кетоацидозі виникає дві проблеми:

1. Оксалоацетат інтенсивно витрачається на глюконеогенез (спробу організму синтезувати глюкозу *de novo*).
2. Надлишок НАДН+H⁺, що утворюється при бета-окисненні, гальмує активність ферментів ЦТК.

○ Кетогенез як компенсаторний шлях

Оскільки ацетил-КоА не може утилізуватися в циклі Кребса, він спрямовується на синтез кетонів тіл. Печінка виробляє їх у кількості, що значно перевищує здатність периферичних тканин (м'язів, мозку) їх окиснювати.

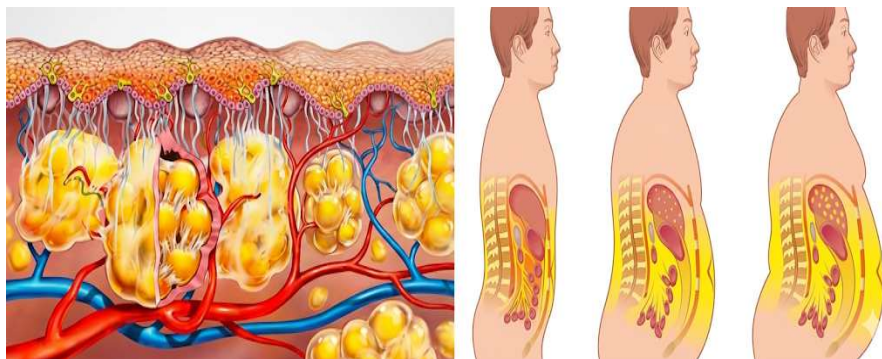
• Формування ацидозу

Кетонів тіла є середньої сили кислотами (рКа \approx 3.5-4.8). При їх накопиченні в системному кровотоці відбувається:

- Зв'язування бікарбонатів крові (витрата буферної ємності).
- Зниження рН крові нижче фізіологічної норми (7.35).
- Виведення кетонів із сечею разом із катіонами, що призводить до дегідратації та електролітного дисбалансу.

Синтез ліпідів

Біосинтез жирних кислот і жирів в організмі людини є досить активним метаболічним процесом. Значною мірою це зумовлено тим, що жири можуть запасатися у великих кількостях. Так, в організмі людини масою 70 кг міститься близько 12 кг жирів. Жирні кислоти входять також до складу фосfolіпідів і гліколіпідів. Ці речовини в організмі не запасуються, але як структурні компоненти мембран постійно оновлюються. Таким чином, в організмі інтенсивно синтезуються вищі жирні кислоти. Найбільш інтенсивно цей процес перебігає у печінці й жировій тканині.



Біосинтез триацилгліцеролів

Біосинтез триацилгліцеролів складається із трьох взаємозалежних процесів:

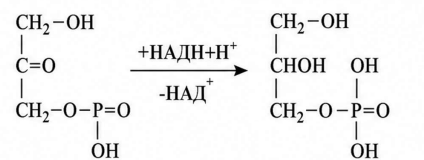
1. Утворення активної форми гліцеролу – гліцерол-3-фосфату.
2. Утворення активної форми вищої жирної кислоти – ацил-КоА.
3. Біосинтез триацилгліцеролу з активних форм гліцеролу і ВЖК.

Утворення активної форми гліцеролу – гліцерол-3-фосфату

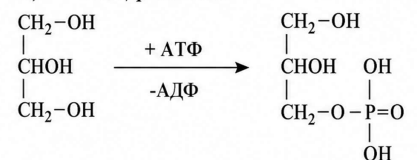
Шлях 1 (основний у жировій тканині): Відновлення діоксиацетонфосфату (гліколітичний метаболіт) за участю НАДН гліцерол-3-фосфатдегідрогенази.

Шлях 2 (у печінці): Фосфорилювання гліцеролу гліцеролкіназою (АТФ-залежне).

а) гліцеролфосфатдегідрогеназа



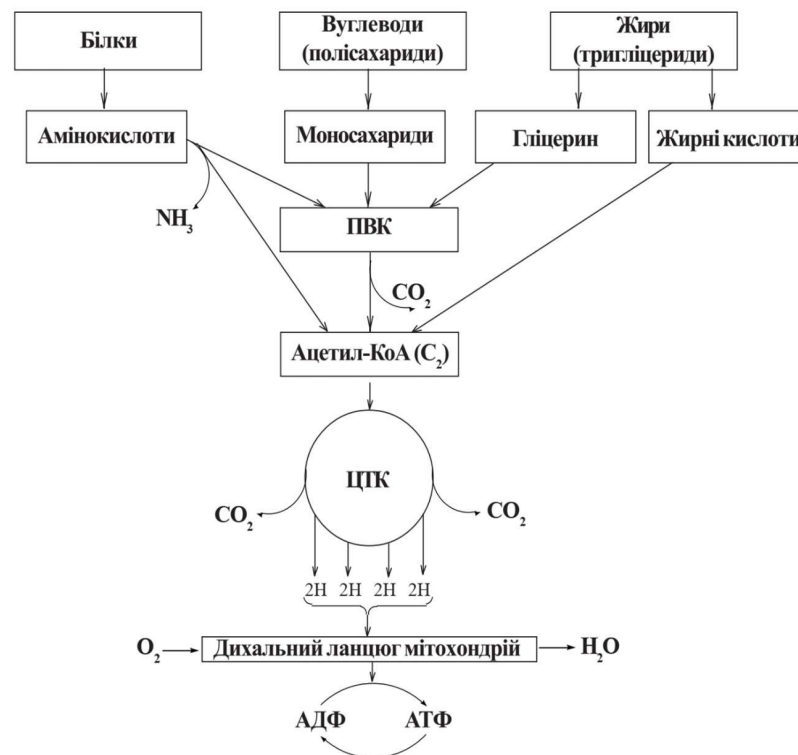
б) Гліцеролкіназа



Синтез жирних кислот

Окиснення жирних кислот відбувається у матриксі мітохондрій, а синтез – у цитоплазмі. Вихідною речовиною для синтезу жирних кислот є ацетил-КоА.

Джерелами ацетил-КоА є:



Утворення активної форми жирної кислоти — ацил-КоА

Біосинтез активної форми жирної кислоти — **Ацил-КоА** перебігає в кілька етапів:

- I. Транспорт ацетилу з мітохондрій у цитоплазму клітини.
- II. Карбоксилювання ацетил-КоА до малоніл-КоА.
- III. Синтез вуглеводневого ланцюга ацил-КоА

I. Транспорт ацетилу з мітохондрій у цитоплазму клітини.



II. Карбоксилювання ацетил-КоА до малоніл-КоА.

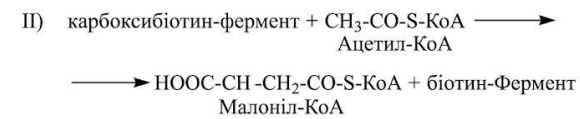
Першою реакцією біосинтезу жирних кислот є **карбоксилювання** ацетил-КоА, для чого потрібні бікарбонат, АТФ, іони марганцю. Каталізує цю реакцію фермент ацетил-КоА-карбоксилаза. Фермент містить в якості простетичної групи біотин. Авідин — інгібітор біотину пригнічує цю реакцію, як і синтез жирних кислот в цілому.

Встановлено, що *ацетил-КоА-карбоксилаза* складається із змінного числа однакових субодиниць, кожна з яких містить біотин, біотинкарбоксилазу, карбоксибіотинпереносний білок, транскарбоксилазу, а також регуляторний алостеричний центр, тобто є поліферментним комплексом.

Реакція протікає в два етапи:

I — карбоксилювання біотину за участю АТФ

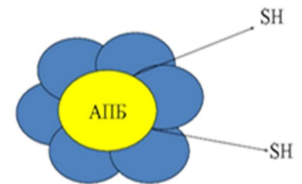
II — перенесення карбоксильної групи на ацетил-КоА, в результаті чого утворюється малоніл-КоА:



III. Синтез вуглеводневого ланцюга ацил-КоА

Синтез здійснює поліферментний комплекс — **синтаза жирних кислот**. Це поліферментний комплекс, що складається із АПБ (ацилпереносного білка) і шести ферментів:

1. **ацетилтрансацилаза**
2. **малонілтрансацилаза**
3. **бета-кетоацил-АПБ-синтетаза** (в його складі HS -група цистеїна)
4. **бета-кетоацил-АПБ-редуктаза**
5. **бета-гідроксиацил-АПБ-дегідратаза**
6. **еноіл-АПБ-редуктаза**

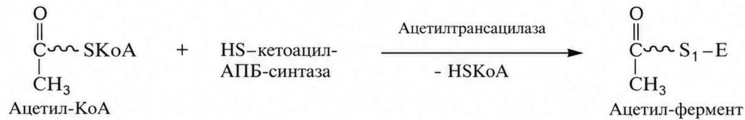


АПБ — складний білок містить **4-фосфопантотеїн**, що має HS -групу.

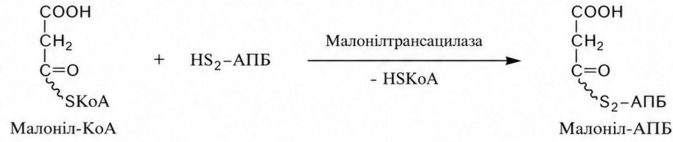
АПБ — «оборотний маніпулятор», переміщує проміжні метаболіти від одного фермента до іншого.

Синтаза жирних кислот каталізує утворення пальмітинової кислоти. Синтез відбувається у 7 етапів, на кожному з яких шість реакцій:

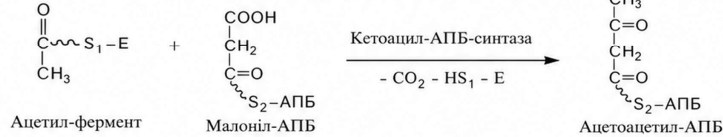
1. Перенесення ацетила від ацетил-КоА на SH-групу цистеїна



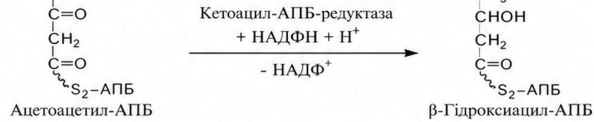
2. Перенесення малонілу на HS-АПБ з утворенням малоніл-АПБ



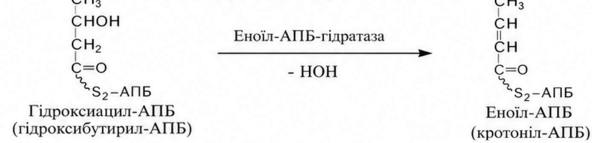
3. Утворення ацетоацетил-АПБ



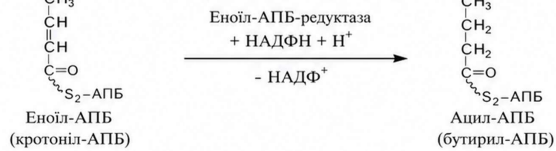
4. Відновлення ацетоацетил-АПБ



5. Дегідратація гідроксиацетил-АПБ

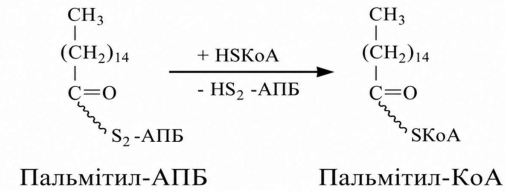


6. Відновлення еноіл-АПБ



Далі відбувається нарощування вуглецевого ланцюга вищої жирної кислоти: на даному етапі бутирил перекидається на сульфгідрильну групу цистеїну кетоацил-АПБ-синтази і знов повторюються реакції конденсації, відновлення, дегідратації та відновлення й відщеплення пальмітилу від АПБ

Відщеплення шойно синтезованого пальмітилу від АПБ:



Синтез ненасичених жирних кислот

Механізм:

- Елонгація пальмітил-КоА до стеарил-КоА (малоніл-КоА, НАДФН).
- Десатурація за участю O_2 та НАДФН (утворення подвійного зв'язку, напр. олеїнова кислота).

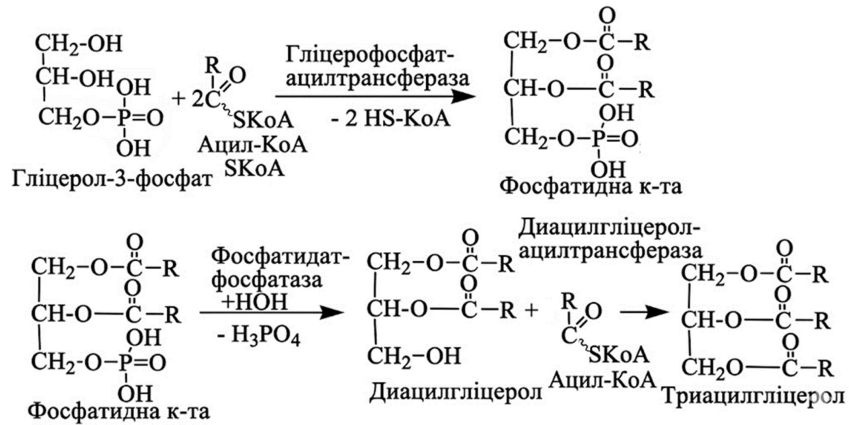


Біосинтез триацилгліцеролу з активних форм гліцеролу і ВЖК.

Етап 1: Утворення фосфатидної кислоти (ферменти: гліцерол-3-фосфат-ацилтрансфераза, 1-ацилгліцерол-3-фосфат-ацилтрансфераза).

Етап 2: Дефосфорилювання до 1,2-діацилгліцеролу (фосфатидатфосфатаза).

Етап 3: Додавання третього ацил-КоА (діацилгліцеролацилтрансфераза).



Біосинтез фосфоліпідів

Фосфоліпіди виконують важливу роль в організмі людини, зокрема беруть участь у формуванні клітинних мембран, синтезі ліпопротеїнів плазми крові, утворенні жовчних міцел у кишечнику, а також у формуванні легеневого сурфактанту — поверхневого шару альвеол, який перешкоджає їх злипанню. Жирнокислотний склад мембранних фосфоліпідів характеризується переважанням поліненасичених жирних кислот, що забезпечує оптимальну плинність ліпідного бішару.

• **Основні представники фосфоліпідів:** фосфатидилетаноламін, фосфатидилхолін, фосфатидилсерин.

• Ключові етапи синтезу:

1. Активація азотистих основ:

• Фосфорилування холіну/етаноламіну (холінкіназа/етаноламінкіназа, АТФ).

• Утворення ЦДФ-похідних (ЦТФ-залежне).

2. Реакції синтезу:

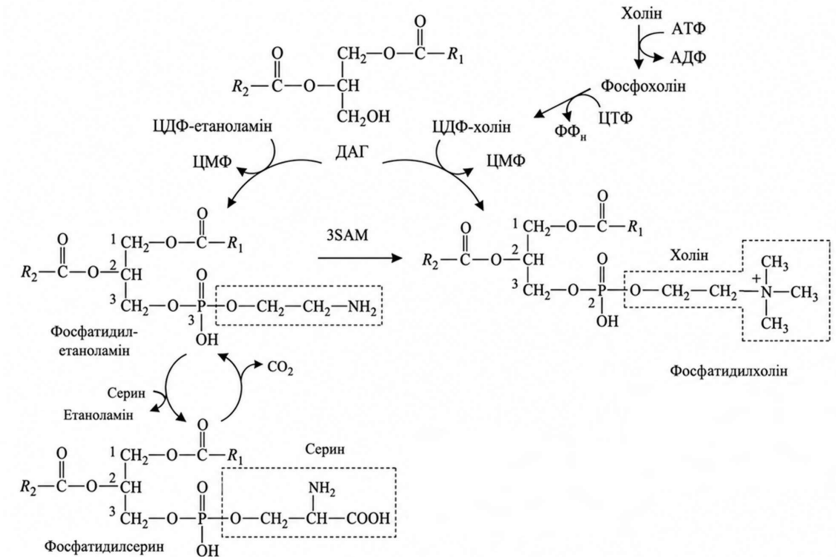
• Фосфатидилетаноламін: ЦДФ-етаноламін + 1,2-діацилгліцерол.

• Фосфатидилхолін:

• Шлях 1: Метилування фосфатидилетаноламіну (S-аденозилметіонін).

• Шлях 2: ЦДФ-холін + 1,2-діацилгліцерол.

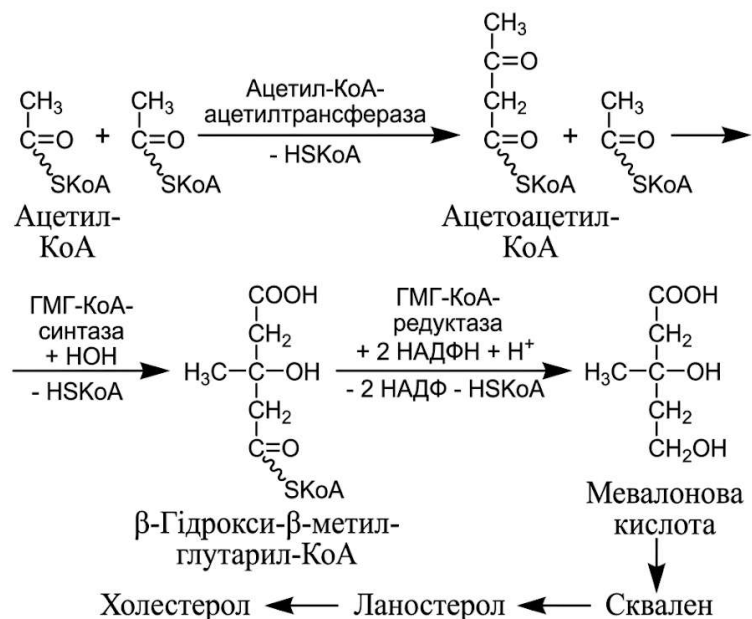
• Фосфатидилсерин: заміна етаноламіну на серин або реакція ЦДФ-діацилгліцеролу з серином.



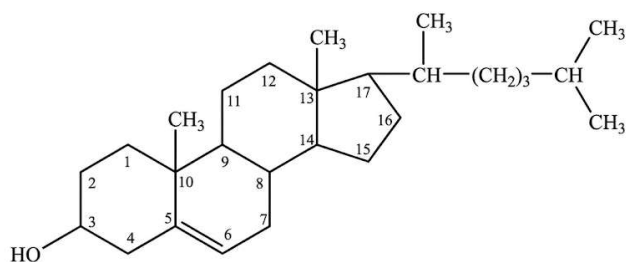
Біосинтез холестеролу

Фонд холестеролу в організмі формується як за рахунок холестеролу, що надходить із їжею (приблизно 0,3 г на добу), так і внаслідок його ендogenous синтезу (близько 1 г на добу). Практично всі клітини організму людини (за винятком зрілих еритроцитів), здатні до біосинтезу холестеролу. У разі переважання в раціоні рослинної їжі, бідної на холестерол, провідну роль відіграє його синтез в організмі. Вважається, що вміст холестеролу в організмі підтримується на відносно сталому рівні: при зниженні надходження ззовні активується ендogenous синтез, і навпаки.

Функції холестеролу: належать: він є необхідним структурним компонентом клітинних мембран, бере участь в утворенні синаптичних везикул, виступає попередником стероїдних гормонів і вітаміну D, а також використовується в організмі для синтезу жовчних кислот.

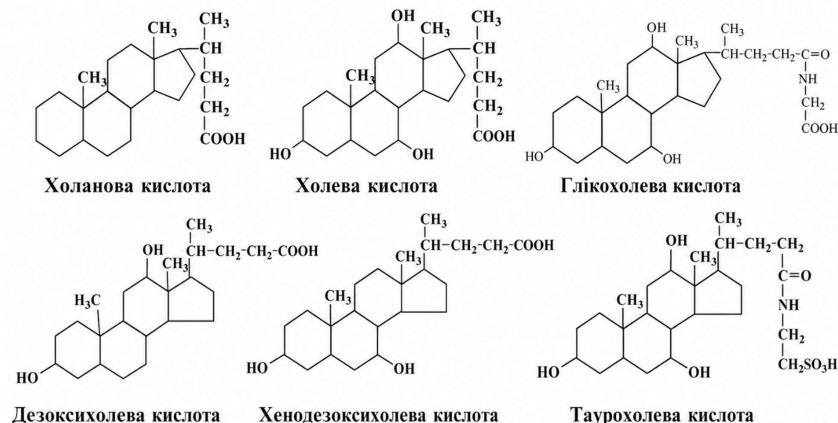


Структурна формула холестеролу:



Біотрансформація холестеролу здійснюється шляхом гідроксилювання циклопентанпергідрофенантренового ядра та модифікації його бічного ланцюга. Ці процеси відбуваються в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів, а також у мітохондріях клітин кори надниркових залоз і статевих залоз за участю цитохрому Р-450, відновленого НАДФ, кисню та аскорбінової кислоти. Оскільки до складу цитохрому Р-450, як і інших монооксигеназ, входить іон заліза, що змінює свою валентність під час реакцій, аскорбінова кислота забезпечує підтримання заліза у відновленому стані. Таким шляхом утворюються вітамінні групи D, стероїдні гормони (зокрема кортикостероїди і статеві гормони) та жовчні кислоти.

Основні представники жовчних кислот:



Жовчні кислоти синтезуються в печінці з холестеролу і виділяються у складі жовчі в дванадцятипалу кишку. У печінці вони піддаються кон'югації з таурином і гліцином, утворюючи відповідні похідні (зокрема таурохолеву, глікохолеву, дезокситаурохолеву та дезоксиглікохолеву кислоти). У кишечнику ці сполуки зазнають розщеплення з утворенням вільних жовчних кислот (холевої та дезоксихолевої) і амінокислот — гліцину або таурину. Вільні жовчні кислоти, переважно у вигляді натрієвих солей, виконують свої функції в тонкому кишечнику. Основною функцією жовчних кислот є емульгування жирів.

Патологія ліпідного обміну

До порушень ліпідного обміну належать сфінголіпідози, дисліпопротеїнемії, атеросклероз, жовчнокам'яна хвороба, жирова інфільтрація печінки, ожиріння, кетоз і стеаторея.

Жовчнокам'яна хвороба розвивається внаслідок порушення співвідношення компонентів жовчі, зокрема при зниженні синтезу або екскреції жовчних кислот чи підвищенні синтезу холестеролу. Це призводить до його надлишкового накопичення, внаслідок чого жовчні міцели (що складаються з холестеролу, жовчних кислот і фосфатидилхоліну) втрачають здатність утримувати весь холестерол у розчиненому стані. У результаті формується тверда кристалічна фаза — холестеролові камені. Осадженню холестеролу сприяють застій жовчі та запальні процеси в жовчовивідних шляхах.



Жовчний міхур з жовчними каменями.
Інтраопераційне фото: багаторазові холестеринові камені.

Сфінголіпідози — це група спадкових захворювань, зумовлених порушенням обміну сфінголіпідів (цереброзидів, сфінгомієлінів, гангліозидів та ін.), що найчастіше проявляються в дитячому віці. Вони відносяться до лізосомних хвороб накопичення і характеризуються надмірним відкладанням фосфоліпідів і сфінголіпідів у клітинах, переважно нервової тканини. Описано більше 15 типів сфінголіпідозів. Внутрішньоклітинні ліпідози, що зустрічаються найчастіше, — хвороба Німанна - Піка, Гоше і Тея - Сакса

Захворювання	Дефіцит ферменту	Ліпід, який накопичується	Клініка
Хвороба Гоше	β -глюко-цереброзидаза	глюкоцереброзид	Гепатоспленомегалія, розумова відсталість, патологія кісткової системи
Тея-Сакса	β -N-ацетил-гексозамінідаза	гангліозид	Розумова відсталість, м'язова слабкість, сліпота
Хвороба Німана-Піка	сфінгомієліназа	сфінгомієлін	Гепатоспленомегалія, розумова відсталість
Хвороба Фабрі	α -галактозидаза	церамід	Ниркова недостатність, патологія ретикуло-ендотеліальної системи
Хвороба Краббе	β -галакто-цереброзидаза	галакто-цереброзид	Порушення мієлінізації нервів, розумова відсталість

Порушення процесів перетравлення та всмоктування ліпідів призводить до розвитку **стеатореї**. Виникнення стеатореї може бути зумовлене захворюваннями підшлункової залози, печінки або органів травного тракту.

Кетоз, тобто накопичення кетонних тіл в організмі, спостерігається при цукровому діабеті, голодуванні, тиреотоксикозі, інфекційних захворюваннях та ряді інших патологічних станів. (симптоми та механізм розвитку розглянутий вище).

Атеросклероз — це хронічне захворювання, яке характеризується утворенням у стінках судин ліпідних «бляшок», основними компонентами яких є холестерол та його естери. У відповідь на їх накопичення розвиваються запальні реакції, формування фіброзної тканини та проліферація гладком'язових клітин.

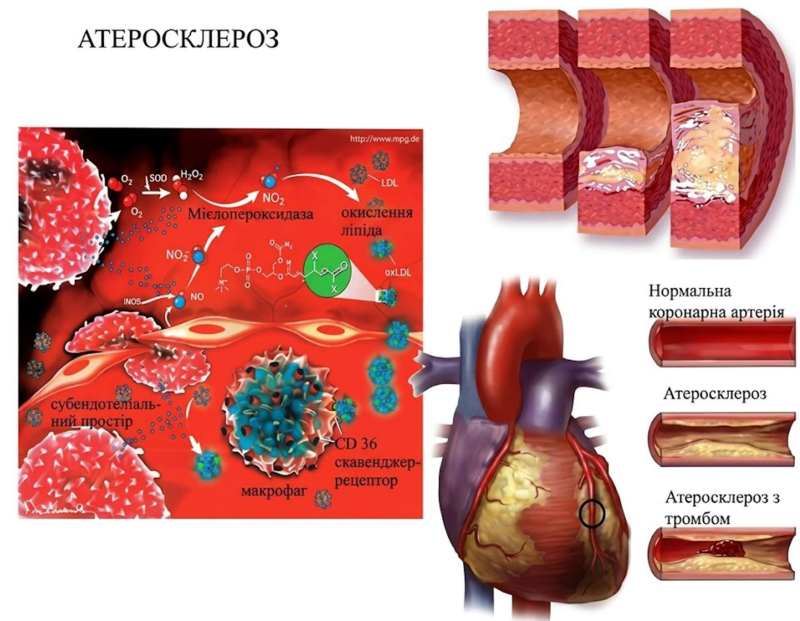
Ці процеси призводять до звуження просвіту судин, порушення кровотоку і кровопостачання органів, що може спричинити тяжкі ускладнення, зокрема ішемічну хворобу серця та інфаркт міокарда, і є важливою причиною смертності.

Молекулярні механізми розвитку атеросклерозу починаються з ушкодження ендотелію судин, яке може бути спричинене, зокрема, змінами структури ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) під впливом вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів. У результаті окиснення змінюється як ліпідна частина, так і апопротеїни ЛПНЩ, що сприяє їх захопленню макрофагами через сквенджер-рецептори. Це призводить до накопичення холестеролу в макрофагах і їх трансформації у «пінисті клітини», які формують жирові смужки в стінці судин. Паралельно пошкодження ендотелію супроводжується активацією тромбоцитів і зниженням синтезу простагліцину, що в нормі гальмує їх агрегацію.

Надалі тромбоцити виділяють фактори росту, які стимулюють проліферацію та міграцію гладком'язових клітин, що сприяє формуванню атеросклеротичної бляшки. Бляшка поступово вкривається фіброзною тканиною, у її центрі накопичуються ліпідні та кристали холестеролу, а з часом відбувається кальцифікація. У ділянці бляшки часто утворюються тромби, які можуть перекривати просвіт судини, спричиняючи гострі порушення кровообігу, зокрема інфаркт міокарда, що є найпоширенішим ураженням при атеросклерозі.

Атеросклероз дедалі частіше розглядають як імунзапальний процес, що виникає у відповідь на ушкодження судинної стінки. Одним із ключових чинників є модифіковані ліпідні, які внаслідок окиснення набувають цитотоксичних властивостей і ініціюють запальну реакцію. Запалення відіграє важливу роль у прогресуванні атеросклерозу, супроводжуючись розвитком

окислативного стресу та активацією клітин судинної стінки, що сприяє подальшому ушкодженню та формуванню атеросклеротичних змін.



Антиатеросклеротичні препарати, які застосовують для профілактики та лікування атеросклерозу, спрямовані на зниження рівня холестеролу через вплив на різні етапи його метаболізму:

1. зменшення всмоктування холестеролу в тонкому кишечнику (рослинні стерини);
2. пригнічення його ендогенного синтезу шляхом інгібування ГМГ-КоА-редуктази (гемфіброзил, фенофібрат, ловастатин);
3. посилення метаболічних перетворень холестеролу за участю оксигеназ мішаної функції з утворенням гідроксильованих похідних (фенобарбітал, зиксорин);
4. стимуляція виведення холестеролу з організму, зокрема із застосуванням ентеросорбентів (квестран, гуарем).

Метаболічний синдром — це комплекс метаболічних і гормональних порушень, що клінічно проявляється ожирінням, атеросклерозом, артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу. Основні біохімічні зміни стосуються порушень ліпідного та вуглеводного обміну, а також гормональної регуляції.

Для метаболічного синдрому характерні гіпертригліцеридемія, підвищення рівня атерогенних (ЛПНЩ) і зниження антиатерогенних (ЛПВЩ) ліпопротеїнів, інсулінорезистентність і порушення толерантності до глюкози. Важливу роль відіграє також дисфункція лептинової регуляції, що сприяє надлишковому накопиченню жирової тканини. Поширеність синдрому значно зростає з віком і досягає високих показників серед дорослого населення.



Тестові завдання:

Які речовини здійснюють транспорт ацетил-КоА з мітохондрій в цитоплазму?

- A цитрат, карнітин
- B малоніл- КоА, бутирил -КоА
- C малат, лактат
- D ацил-КоА, ацетоацетил - КоА
- E карнозин, ансерин

Хворому 65 років з ознаками загального ожиріння, небезпекою жирової дистрофії печінки рекомендована дієта, збагачена ліпотропними речовинами, серед яких важливе значення має вміст у продуктах:

- A метіоніну
- B холестерину
- C глюкози
- D вітаміну С
- E гліцину

Який процес є джерелом НАДФН₂ для синтезу ВЖК?

- A пентозофосфатний шлях окиснення глюкози
- B мітохондріальне окиснення
- C окиснення пірувату до ацетил -КоА
- D окиснення глюкози до лактату
- E окиснення кетоглутарату

В якій тканині не відбувається біосинтез тригліцеролів?

- A м'язи
- B кишечник
- C жирова тканина
- D печінка

Е молочна залоза в період лактації

Назвіть фермент, який каталізує утворення активної форми гліцерола тільки в печінці.

- А гліцеролкіназа ;
- В гліцеролфосфатдегідрогеназа;
- С гліцеролфосфаттрансфераза;
- Д гліцеролацилтрансфераза;
- Е диоксиацетонфосфатдегідрогеназа.

При ненадходженні чи недостатньому утворенні в організмі людини ліпотропних факторів у неї розвивається жирове переродження печінки. Яку з наведених речовин можна віднести до ліпотропних?

- А Холін
- В Холестерин
- С Триацилгліцериди
- Д Жирні кислоти
- Е Рибофлавін

Який фермент біосинтезу ВЖК є біотинвмісним:

- А ацетил-КоА-карбоксилаза
- В ацетил-трансацилаза
- С β -кетоацил-АПБ-редуктаза
- Д β -гідроксибутирил-АПБ-дегідратаза
- Е еноіл-АПБ-редуктаза

При введенні піддослідним щурам речовини А, міченої по вуглецю, мітка включається в гліцерофосфоліпиди й тригліцериди, таким чином А є загальним попередником у біосинтезі цих ліпідів. Назвіть речовину А.

- А метіонін;

В етаноламін;

С холін;

Д цитозинтрифосфат;

Е фосфатидна кислота.

Препарат "Гептрал", який використовують при хворобах печінки, містить S-аденозинметіонін. В яких процесах бере участь ця активна амінокислота?

- А синтез фосфоліпідів
- В синтез жовчних кислот
- С синтез триацилгліцеролів
- Д синтез холестерину
- Е синтез гему

Надмірне споживання вуглеводів (600 г на добу), що перевищує енергетичні потреби у людини 28 років буде супроводжуватися активацією:

- А ліполізу
- В ліпогенезу
- С гліколізу
- Д глюконеогенезу
- Е β -окиснення жирних кислот

При обстеженні хворого виявлено підвищено вмісту в сироватці крові ліпопротеїнів низької щільності. Яке захворювання можна передбачити у цього хворого?

- А Атеросклероз
- В Ураження нирок
- С Гострий панкреатит
- Д Гастрит
- Е Запалення легень

При обстеженні хворого виявили застій жовчі в печінці та жовчні камені в жовчному міхурі. Вкажіть основний компонент жовчних каменів, які утворюються в цьому стані.

- A Холестерин.
- B Тригліцериди.
- C Білірубінат кальцію.
- D Білок.
- E Мінеральні солі.

При цукровому діабеті і голодуванні в крові збільшується вміст ацетонових тіл, що використовуються в якості енергетичного матеріалу. Назвіть речовину, з якої вони синтезуються:

- A Ацетил-КоА
- B Сукциніл-КоА
- C Цитрат
- D Малат
- E Кетоглутарат

В сечі хворого знайдені кетонові тіла. При якому захворюванні в сечі з'являються кетонові тіла?

- A Цукровий діабет.
- B Гострий гломерулонефрит.
- C Сечокам'яна хвороба.
- D Туберкульоз нирки.
- E Інфаркт нирки.

Під час лікування хворих на ІХС як наслідок атеросклеротичного переродження судин призначають статини-інгібітори ГМК-КоА-редуктази, які пригнічують синтез:

- A Холестерину

- B Кетонових тіл
- C Жирних кислот
- D Кортикостероїдів
- E Жовчних кислот

При обстеженні підлітка з ксантоматозом, встановлена сімейна гіперхолестеринемія. Концентрація яких ліпопротеїнів значно підвищена в крові при даній патології?

- A ЛПНЩ
- B Хіломікронів
- C ЛПДНЩ
- D ЛПВЩ
- E НЕЖК

Примітка: вірна відповідь в тестових завданнях – А.

Ситуаційні задачі

Задача №1

Під час тривалого голодування у пацієнта значно підвищується рівень кетонових тіл у крові. Поясніть причини цього явища та вкажіть, у яких органах відбувається їх синтез.

Еталон відповіді:

Під час голодування активується ліполіз у жировій тканині, внаслідок чого жирні кислоти надходять у печінку, де піддаються β -окисненню. Надлишок ацетил-КоА (який не може повністю увійти в цикл Кребса через нестачу оксалоацетату, що використовується для глюконеогенезу) спрямовується на синтез кетонових тіл (ацетоацетат, β -гідроксибутират, ацетон). Основний орган синтезу кетонових тіл — печінка.

Задача №2

У пацієнта після вживання жирної їжі з'являється стеаторея. Порушення якого процесу найімовірніше викликало цей стан?

Еталон відповіді:

Причиною стеатореї є порушення емульгування та всмоктування жирів, що пов'язано з недостатністю жовчних кислот або панкреатичної ліпази. Жовчні кислоти необхідні для емульгування жирів і утворення міцел, що забезпечує їх всмоктування. При їх дефіциті або порушенні секреції ліпази жири не розщеплюються та виводяться з калом у незміненому вигляді.

Задача №3

У новонародженої дитини виявлено дефіцит карнітину. Які порушення обміну ліпідів виникнуть і чому?

Еталон відповіді:

Карнітин необхідний для транспорту довголанцюгових жирних кислот через внутрішню мембрану мітохондрій для їх β -окиснення. При його дефіциті жирні кислоти не потрапляють у матрикс мітохондрії і не окиснюються, що призводить до зниження енергопродукції та накопичення жирів у тканинах (особливо в печінці і м'язах).

Задача №4

У пацієнта розвинувся атеросклероз. Підвищення концентрації якого класу ліпопротеїнів у плазмі крові є основним фактором ризику цього захворювання?

Еталон відповіді:

Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ). Вони транспортують холестерин до тканин і можуть накопичуватися в стінках судин, сприяючи утворенню атеросклеротичних бляшок. Навпаки, ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) мають антиатерогенну дію.

Задача №5

Пацієнту з гіперхолестеринемією призначено препарати групи статинів. Ці речовини є конкурентними інгібіторами ключового ферменту синтезу холестеролу. Назвіть цей фермент та поясніть принцип регуляції його активності в нормі.

Еталон відповіді:

Фермент — ГМГ-КоА-редуктаза. В нормі активність цього ферменту пригнічується за принципом негативного зворотного зв'язку кінцевим продуктом — холестеролом. Статини блокують активний центр ферменту, що призводить до зниження ендogenous синтезу холестеролу в клітинах (переважно в печінці).

Питання для самоконтролю:

1. Катаболізм триацилгліцеролів в адипоцитах жирової тканини: послідовність реакцій, механізми регуляції активності тригліцеридліпази.
2. Нейрогуморальна регуляція ліполізу за участю адреналіну, норадреналіну, глюкагону та інсуліну).
3. Реакції окиснення жирних кислот (β -окиснення); роль карнітину в транспорті жирних кислот в мітохондрії.
4. Енергетичний баланс β -окиснення жирних кислот в клітинах.
5. Окиснення гліцеролу: ферментативні реакції, біоенергетика.
6. Кетоніві тіла. Реакції біосинтезу та утилізації кетонівих тіл, фізіологічне значення.
7. Порушення обміну кетонівих тіл за умов патології (цукровий діабет, голодування).
8. Біосинтез вищих жирних кислот: реакції біосинтезу насичених жирних кислот (пальмітату) та регуляція процесу.
9. Біосинтез моно- та поліненасичених жирних кислот в організмі людини.
10. Біосинтез триацилгліцеролів та фосфогліцеридів.
11. Метаболізм сфінголіпідів. Генетичні аномалії обміну сфінголіпідів – сфінголіпідози.

12. Біосинтез холестерину: схема реакцій, регуляція синтезу холестерину.

13. Шляхи біотрансформації холестерину: етерифікація; утворення жовчних кислот, стероїдних гормонів, вітаміну D₃.

14. Патології ліпідного обміну: атеросклероз, ожиріння.

Список використаних джерел:

Основна:

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: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.

3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Додаткова:

1. Біологічна хімія: підручник / О.Я. Склярів, Н.В. Фартушок, Т.І. Бондарчук. Тернопіль: ТДМУ, 2020. 706 с.

Метаболізм ліпідів. Порушення ліпідного обміну

Даний посібник призначений для підготовки до лекційних занять з біологічної та біоорганічної хімії для здобувачів вищої освіти медичного факультету. Методичні вказівки конкретизують навчальну інформацію і дозволяють перевірити якість її засвоєння.

Навчальне видання

СТЕПАНОВ Геннадій Федорович

ТЕРЕЩЕНКО Людмила Олександрівна

КОСТИНА Аліна Анатоліївна

СТОРЧИЛО Ольга Вячеславівна

ДИМОВА Алла Анатоліївна

СЕЛІВАНСЬКА Ірина Олександрівна

ВАСИЛЬЄВА Антоніна Георгіївна

ГРОМАДЧЕНКО Анастасія Олександрівна

ДИМОВ Анатолій Олександрович

МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ. ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ

Навчально-методичний посібник