

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ОБМЕН ЖИРНЫХ КИСЛОТ. КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА



**Зав. кафедрой биохимии
профессор В.В. Лелевич**

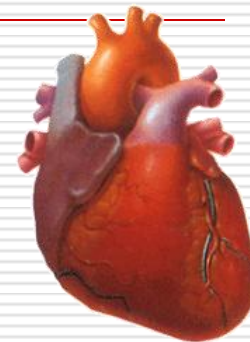
ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

- В **1904** г. **Франц Кнооп** установил, что окисление ЖК происходит путем отщепления 2-х углеродных фрагментов, поэтому его называют β -окислением.
 - В **1949** г. **Кеннеди** и **Ленинджер** установили, что β -окисление ЖК проходит в митохондриях.
 - Проникновению ЖК в митохондрии предшествует их активация.
 - Активация ЖК происходит при участии ферментов ацил-КоА-синтетаза с образованием ацил-КоА.
-

Скорость β -окисления жирных кислот высока в:



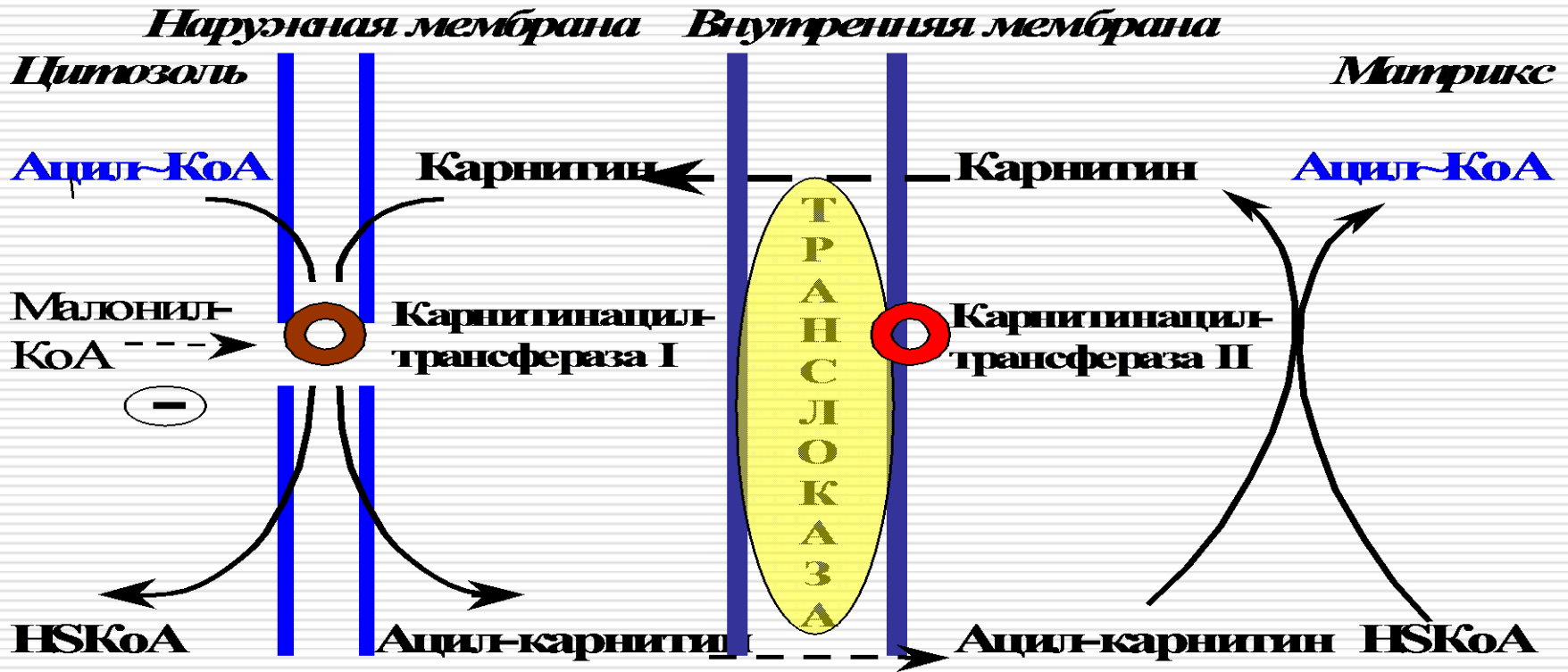
- скелетных мышцах
- миокарде
- почках



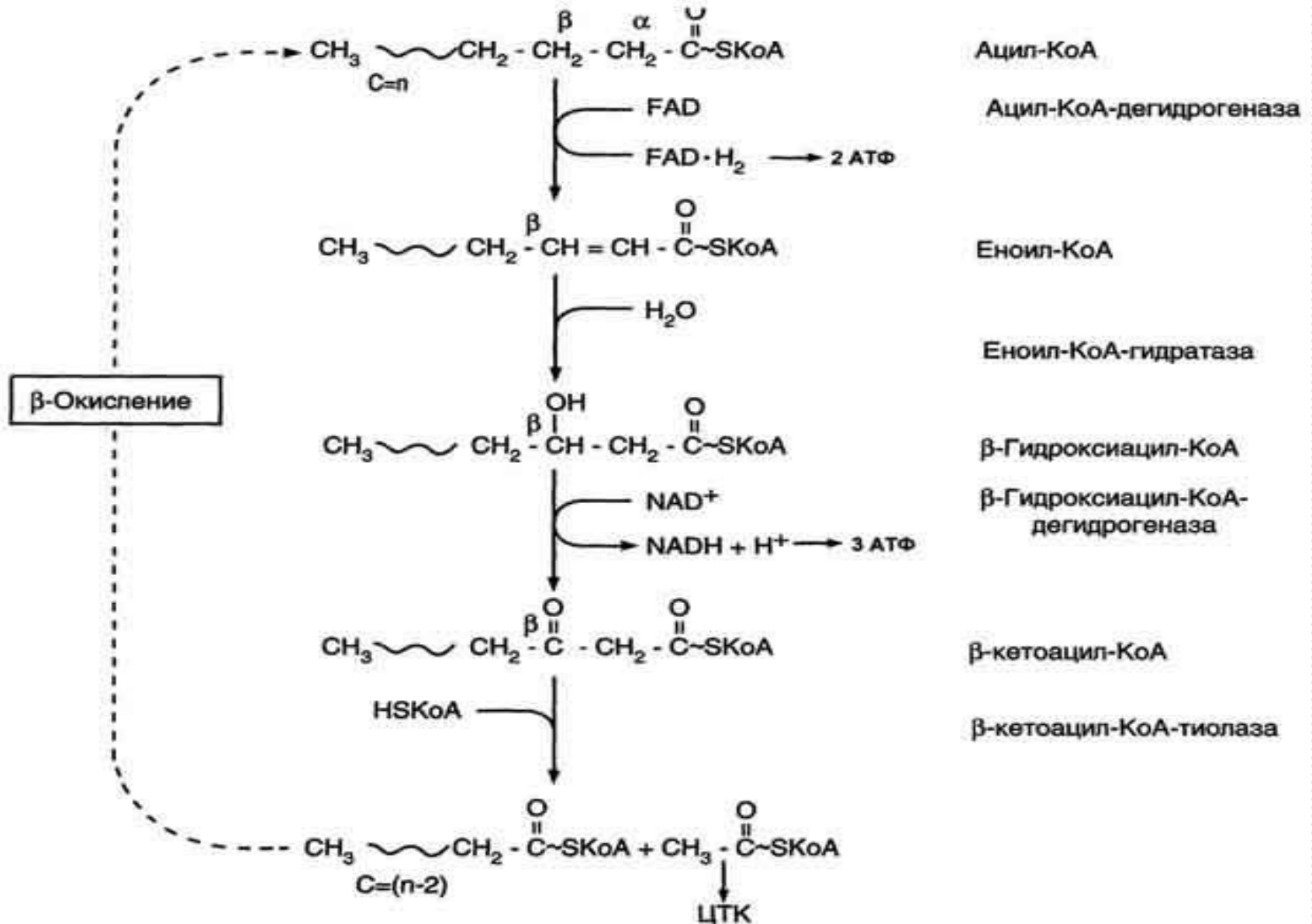
Эритроциты, где нет митохондрий, не могут окислять жирные кислоты.

Жирные кислоты не служат источником энергии для **ГОЛОВНОГО МОЗГА**.

Перенос длинноцепочечных ЖК через мембраны митохондрий



β-окисление жирных кислот



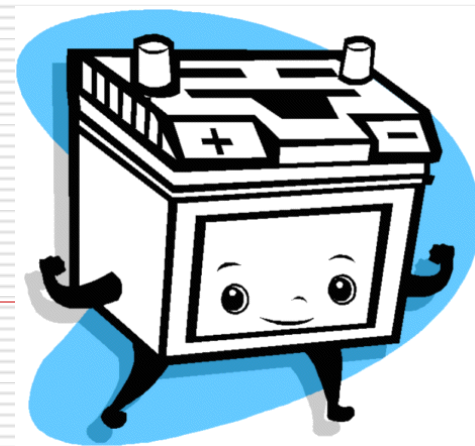
СУММАРНОЕ УРАВНЕНИЕ β-ОКИСЛЕНИЯ ПАЛЬМИТИНОВОЙ КИСЛОТЫ



ЭНЕРГЕТИКА β-ОКИСЛЕНИЯ ЖК (НА ПРИМЕРЕ ПАЛЬМИТИНОВОЙ КИСЛОТЫ C₁₆)

- | | |
|--|----------------|
| - Активация ЖК | - 2 АТФ |
| - 8 ацетилКоА → ЦТК | 12x8 = 96 АТФ |
| - 7 ФАДН ₂ | 7 x 2 = 14 АТФ |
| - 7 НАДН ₂ + H ⁺ | 7 x 3 = 21 АТФ |

$$\Sigma = 129 \text{ АТФ}$$



Скорость β -окисления снижается при

- Длительном гемодиализе, т.к. организм теряет **КАРНИТИН**.
- Длительной **ацидурии**, при которой **карнитин** выводится как основание.
- Лечении сахарного диабета препаратами **сульфонилмочевины**, ингибирующими карнитинацилтрансферазу-**I**.
- Наследственных дефектах **карнитинацилтрансферазы-I**.

Регуляция скорости β -окисления

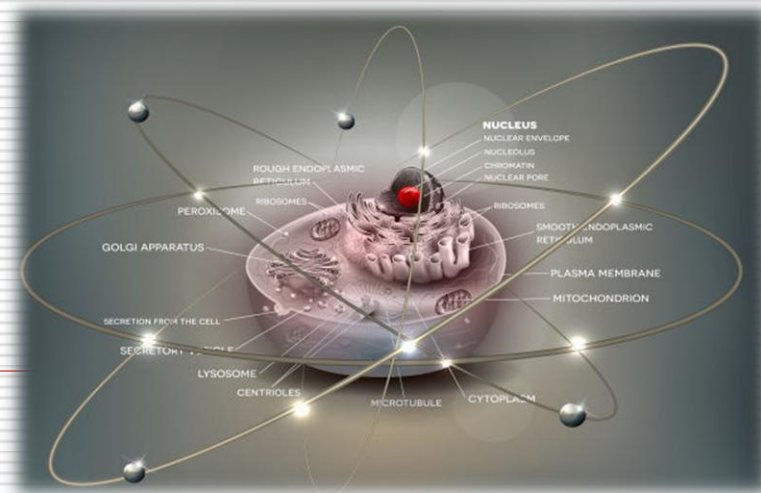
Скорость β -окисления регулируется потребностью клетки в энергии.

Скорость β -окисления повышают:

- Голодание
- Физические нагрузки
- Глюкагон
- Адреналин

Ингибитор β -окисления :

- Малонил-КоА



ДРУГИЕ ТИПЫ ОКИСЛЕНИЯ ЖК

- **α -окисление ЖК** – отщепление одноуглеродных фрагментов и выделение CO_2 . Подвергаются ЖК с цепью больше 20 углеродных атомов (**нервная ткань**) и ЖК с разветвленной цепью (**поступают с пищей**).
- **ω -окисление ЖК** – в норме незначительно, происходит в **микросомах печени**. В нем участвуют фермент монооксигеназа, НАДФН2, O_2 , цитохром P-450. Образуется дикарбоновая кислота, которая подвергается β -окислению.



ОКИСЛЕНИЕ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖК

- двойные связи природных ненасыщенных ЖК имеют цис-конфигурацию, а в промежуточных продуктах β -окисления присутствует транс-конфигурация двойной связи
- при окислении ненасыщенных ЖК образуется Δ^{3-4} – ацил КоА, тогда как при β -окислении насыщенных ЖК - Δ^{2-3} – ацил КоА.

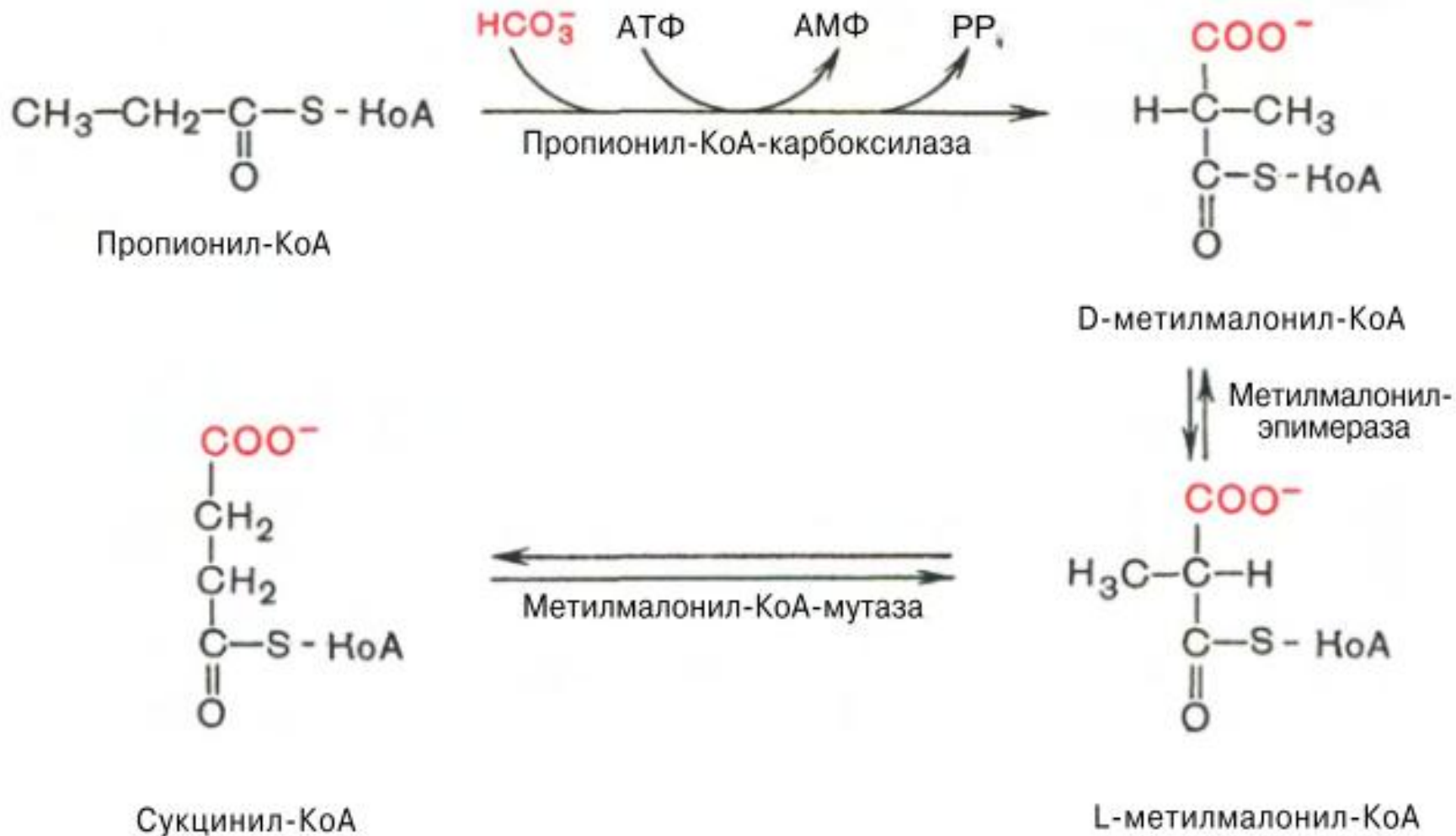
Эти два несоответствия устраняет фермент Δ^{3-4} – цис - Δ^{2-3} – трансеноил КоА изомераза.

Окисление ЖК с нечетным числом углеродных атомов

ЖК с нечетным числом С-атомов в наших тканях мало. Они окисляются таким же образом, как ЖК с четным числом С-атомов, с той лишь разницей, что на последнем этапе расщепления образуется одна молекула **пропионил-КоА** и одна молекула ацетил-КоА.

Далее **пропионил-КоА** включается в ЦТК после превращения в сукцинил-КоА.

Окисление ЖК с нечетным числом углеродных атомов



БИОСИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

- Биосинтез ЖК происходит в цитозоле клетки.
- Непосредственными предшественниками 7 из 8 двухуглеродных фрагментов пальмитиновой кислоты являются 3-х углеродные молекулы малонил-КоА.
- Промежуточные продукты синтеза ЖК – это тиоэфиры не КоА, а ацилпереносящего белка – АПБ.
- В качестве восстановителя используется НАДФН₂.
- Конечным продуктом синтазы жирных кислот является пальмитиновая кислота (С₁₆).



Синтетаза (синтаза) ЖК – это мультиферментный комплекс, состоящий из 7 ферментов:

- 1. АПБ-ацетилтрансфераза**
- 2. АПБ-малонилтрансфераза**
- 3. β -кетоацил-АПБ – синтаза**
- 4. β -кетоацил-АПБ – редуктаза**
- 5. β -оксиацил-АПБ – дегидратаза**
- 6. Еноил-АПБ – редуктаза**
- 7. Деацилаза**



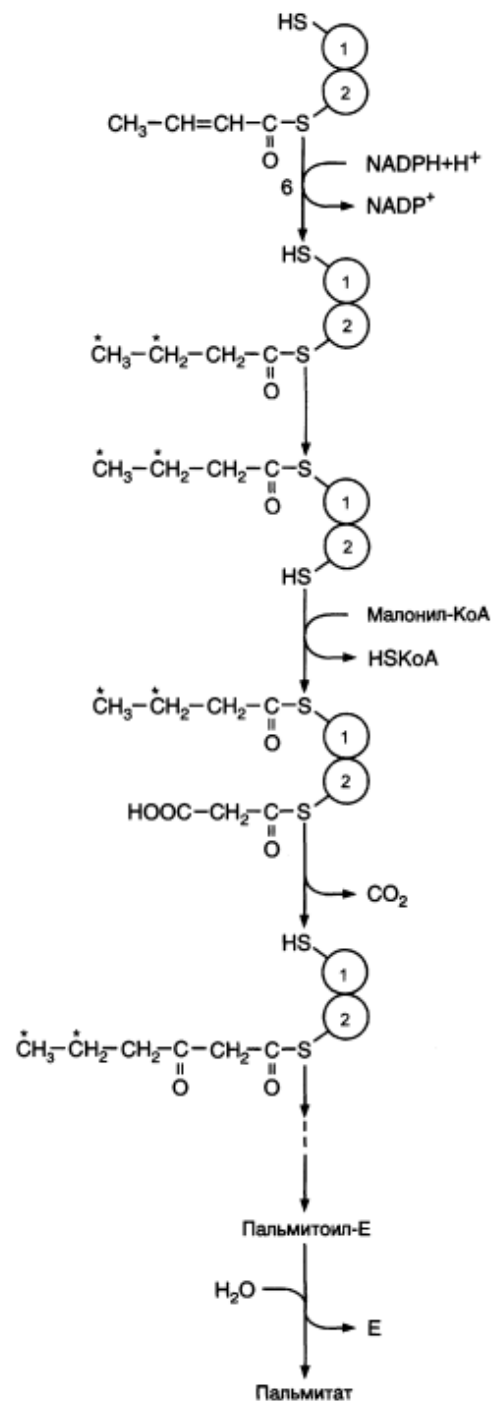
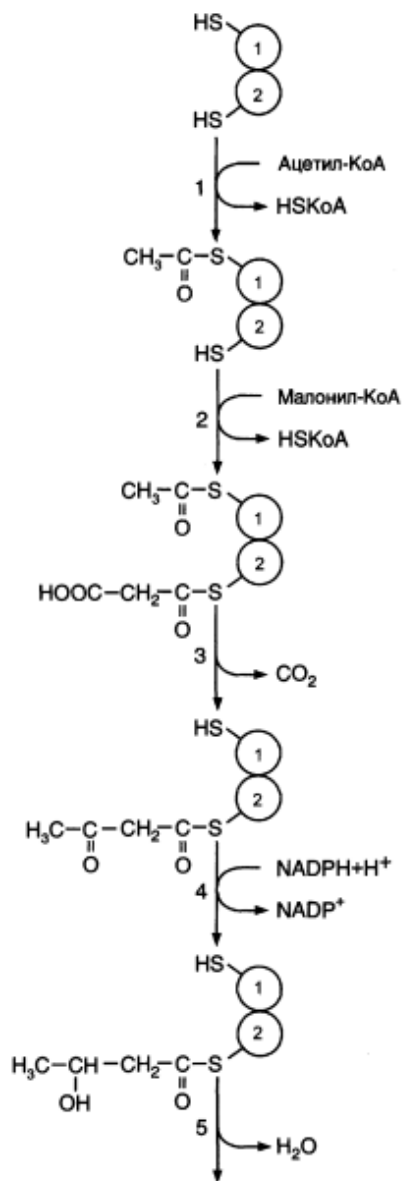
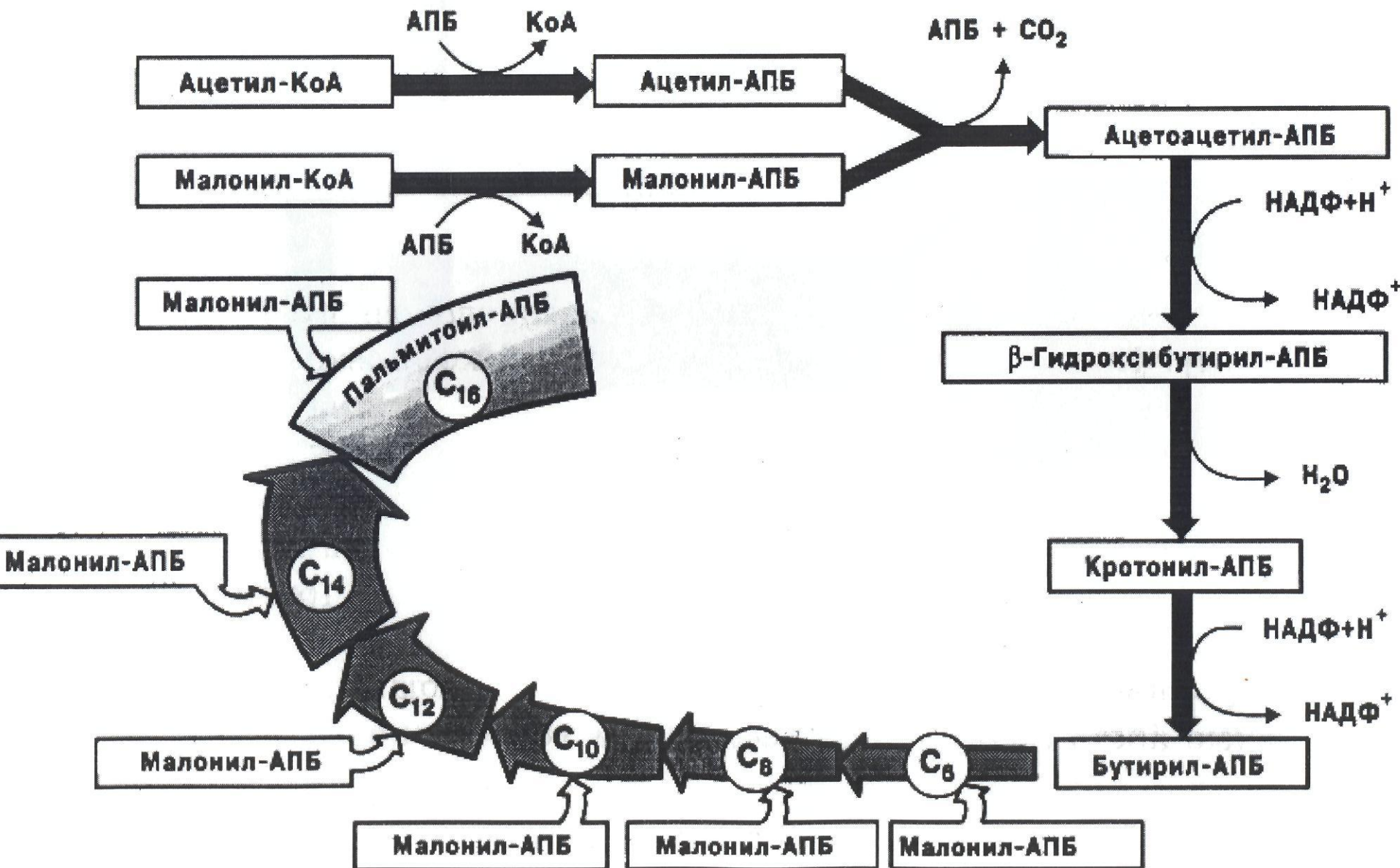
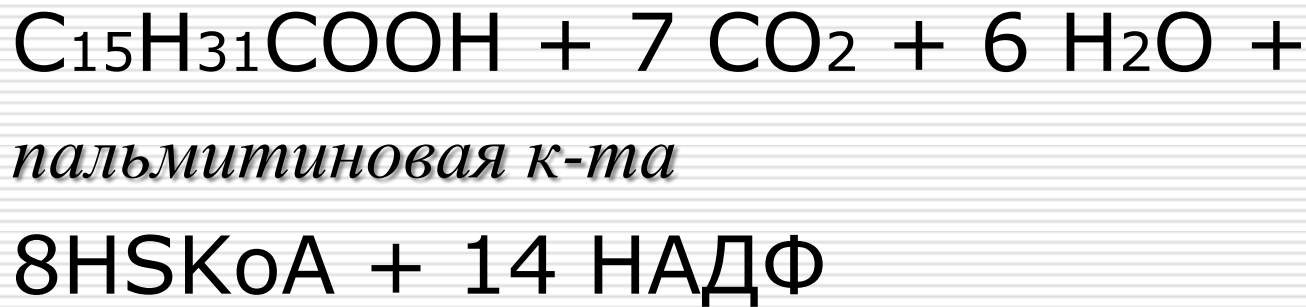


Схема синтеза пальмитиновой кислоты

СИНТЕЗ ПАЛЬМИТИНОВОЙ КИСЛОТЫ



Суммарное уравнение синтеза пальмитиновой кислоты



Источники водорода для синтеза ЖК

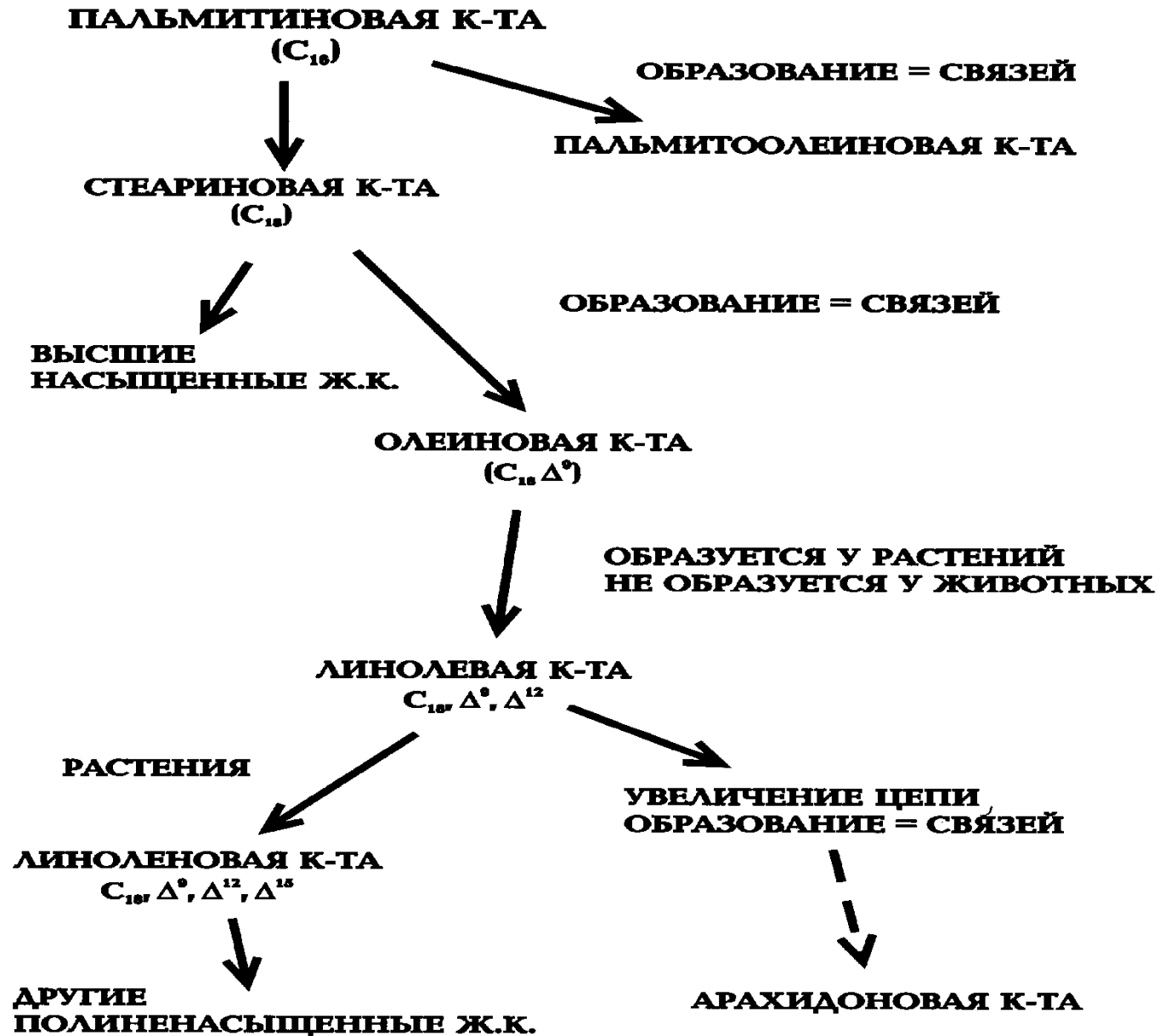
- В каждом цикле биосинтеза пальмитиновой кислоты происходят 2 реакции восстановления, где донором водорода является кофермент **НАДФН**.
 - Источником наработки **НАДФН** являются:
 1. Окислительные реакции **ПФП**
 2. Дегидрирование малата **малик-ферментом**
 3. Дегидрирование изоцитрата **НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназой**.
-

СИНТЕЗ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖК

- Наиболее распространенные мононенасыщенные ЖК **пальмитолеиновая** и **олеиновая** синтезируются из пальмитиновой и стеариновой кислот. Образование двойной связи происходит в микросомах печени и жировой ткани при участии специфической оксигеназы и молекулярного кислорода.
- В тканях человека **не образуются линолевая** и **линоленовая кислоты**, поэтому они должны поступать с пищей. Синтез этих кислот происходит у растений.



ПУТИ СИНТЕЗА Ж.К.



РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ЖК

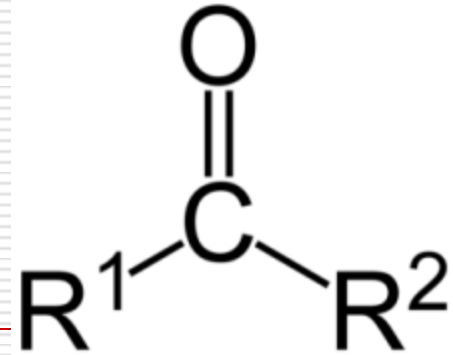
В биосинтезе насыщенных ЖК участвуют 2 комплекса:

- ацетил-КоА-карбоксилаза
- синтаза ЖК

Активность ацетил-КоА-карбоксилазы регулируется двумя способами:

1. Ассоциация/диссоциация субъединиц активатор-**цитрат** – стимулирует ассоциацию ингибитор-**пальмитоил-КоА** – вызывает диссоциацию.
 2. Фосфорилирование/дефосфорилирование фермента. Фосфорилированный фермент неактивен, дефосфорилированный – активен.
 - **Активатор – инсулин.**
 - **Ингибиторы – глюкагон, адреналин.**
-

ОБМЕН КЕТОНОВЫХ ТЕЛ



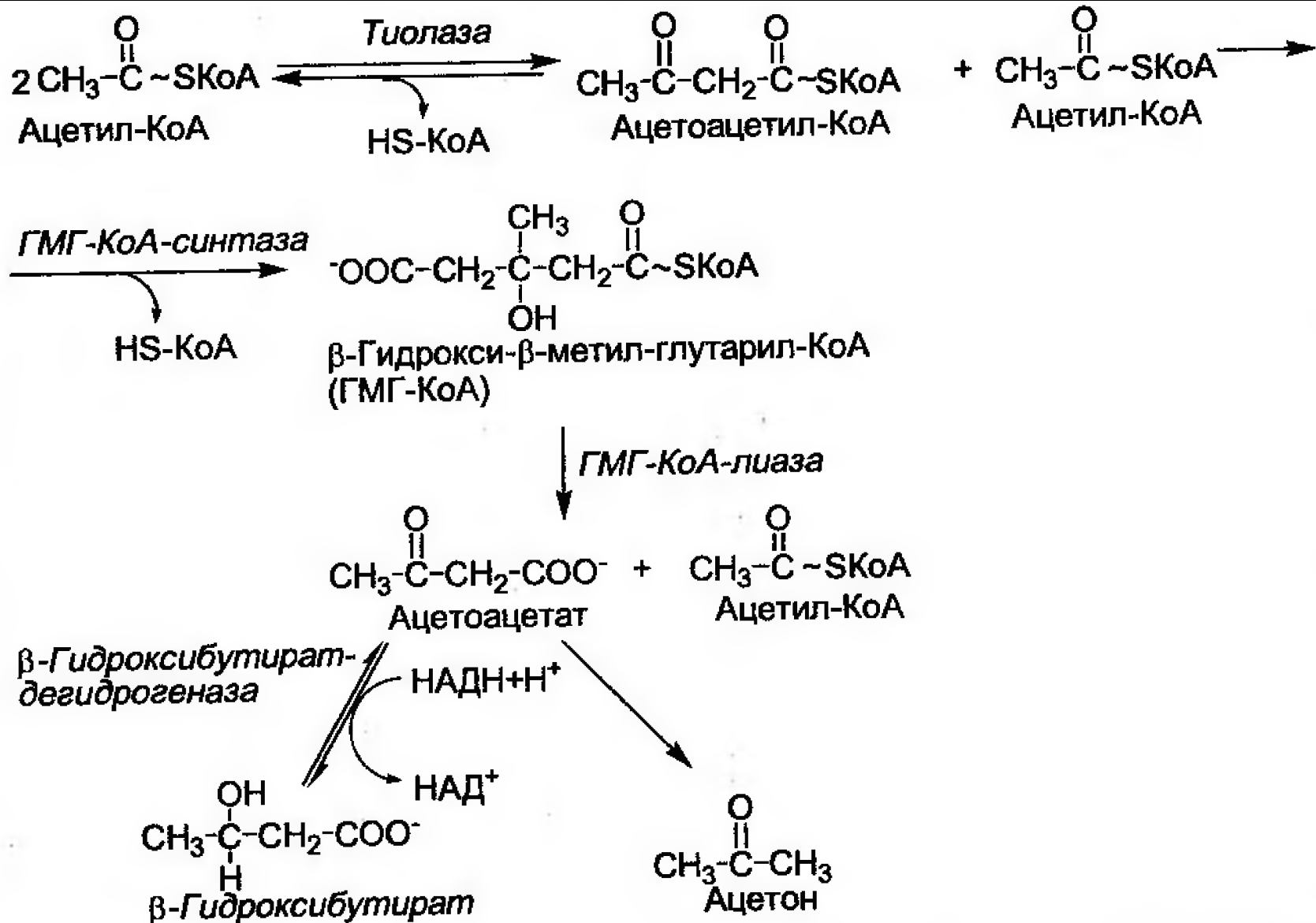
К кетоновым телам относятся:

1. Ацетоуксусная кислота
 2. β -оксимасляная кислота
 3. Ацетон
- Кетоновые тела синтезируются **в печени**, однако здесь они не утилизируются.
 - Смысл образования кетоновых тел заключается в том, что часть ацетил-КоА, образующегося при β -окислении ЖК в печени, избегает здесь дальнейшего окисления и направляется в форме кетоновых тел к другим тканям, где окисляется до CO_2 и H_2O . В этих тканях кетоновые тела выполняют роль «метаболического топлива».

ОБМЕН КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

- ❑ **Ацетоуксусная и β -оксимасляные кислоты** могут окисляться в тканях, обеспечивая синтез АТФ.
 - ❑ **Ацетон** образуется только при высоких концентрациях кетоновых тел в крови и, выделяясь с **мочой, выдыхаемым воздухом** и потом, позволяет избавляться от избытка кетоновых тел.
 - ❑ Основное кетоновое тело в крови - **β -оксибутират**.
 - ❑ В норме концентрация кетоновых тел в крови составляет **1-3 мг/дл (до 0,2 мМ/л)**.
-

СИНТЕЗ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ



Регуляция синтеза кетоновых тел

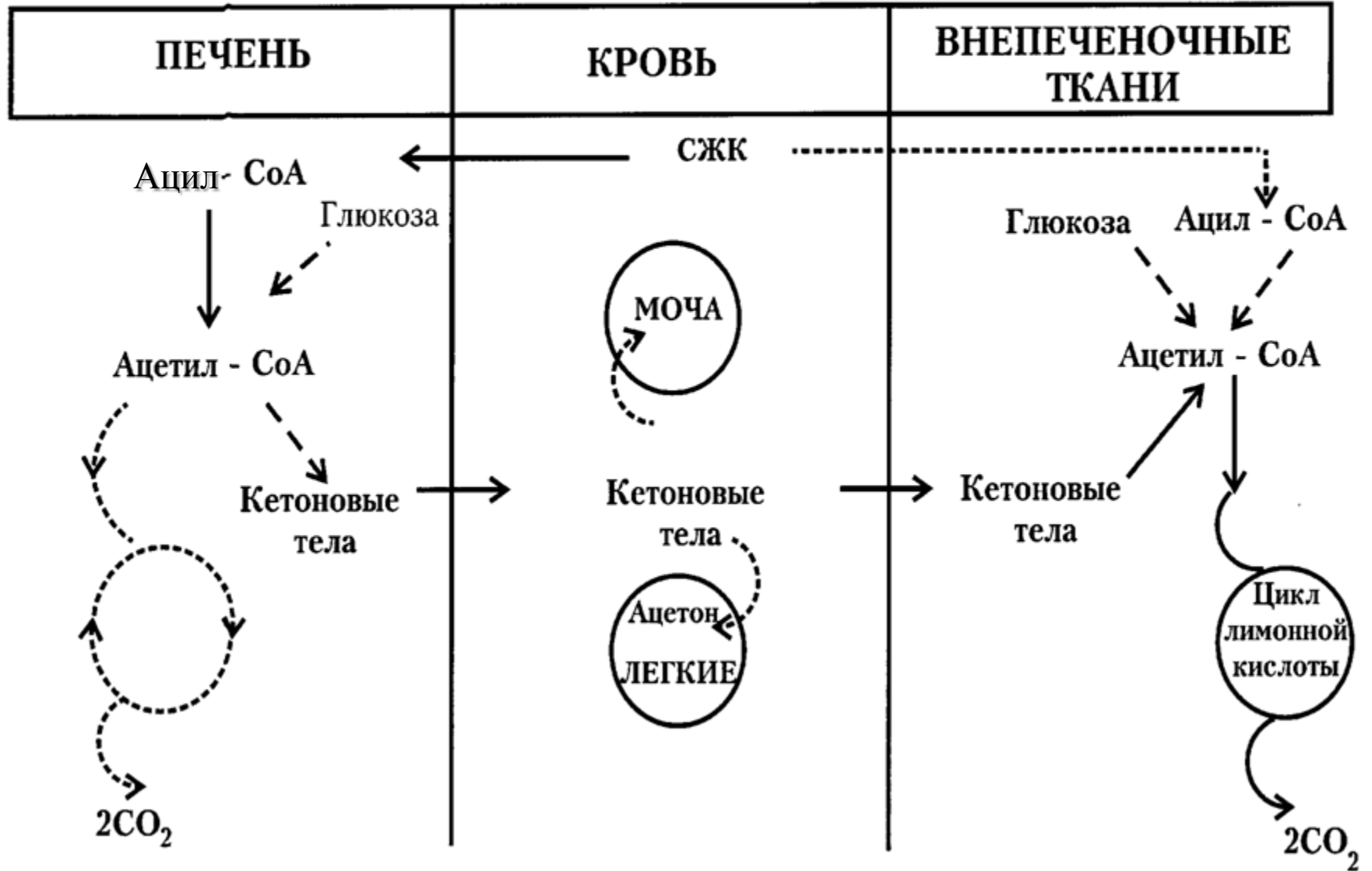
- Регуляторным ферментом синтеза кетоновых тел является **ГМГ-КоА-синтаза**.
 - **ГМГ-КоА-синтаза** – индуцибельный фермент, его синтез **увеличивается при повышении концентрации жирных кислот в крови**. Это наблюдается при мобилизации триглицеридов из жировой ткани под действием **глюкагона** и **адреналина**, т.е. при **голодании** или **физической работе**
-

Регуляция синтеза кетоновых тел

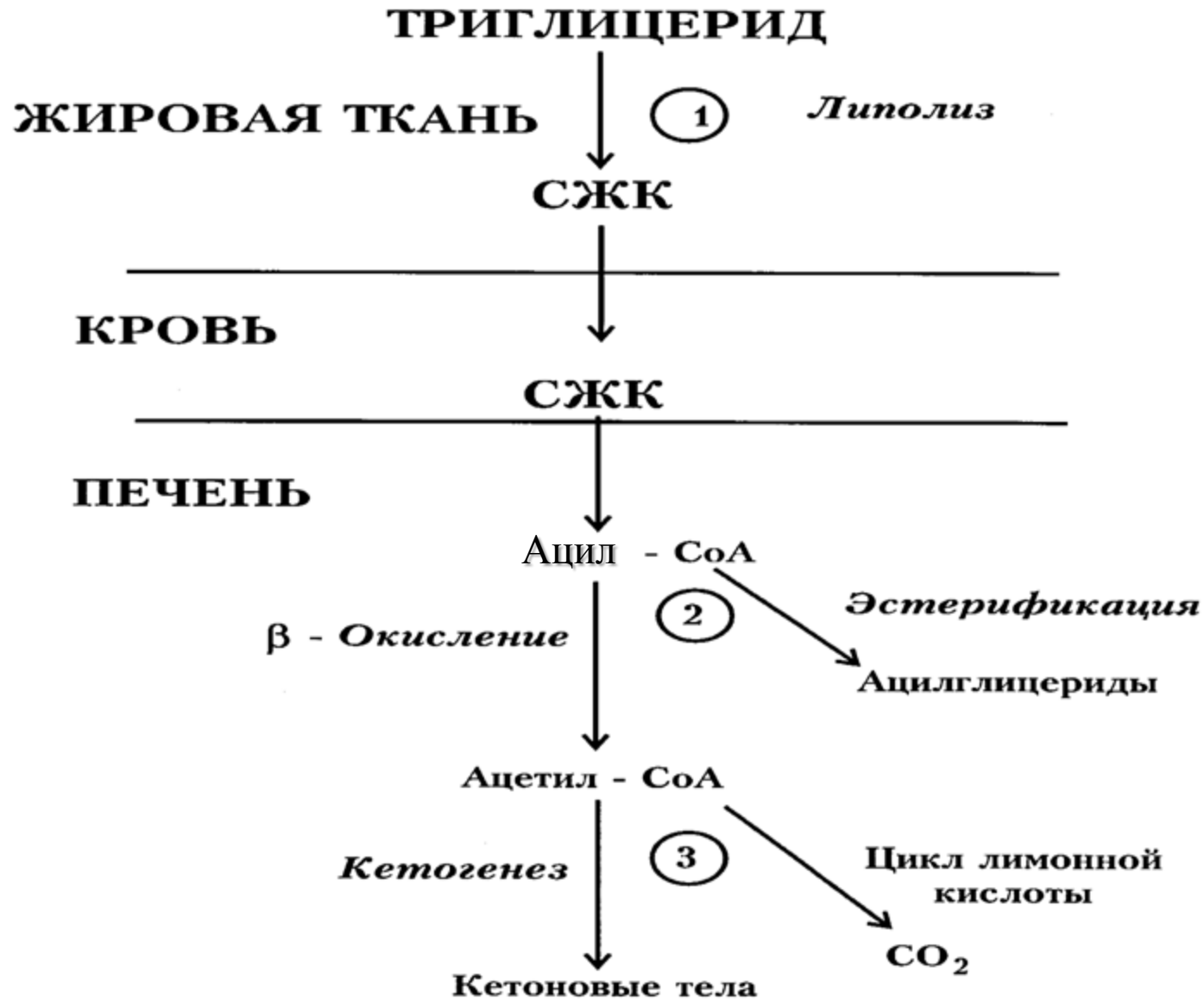
- **ГМГ-КоА-синтаза** ингибируется высокими концентрациями свободного **КоА**.
 - Если поступление жирных кислот в клетки печени уменьшается, то соответственно, увеличивается концентрация свободного КоА, ингибирующего фермент.
-

ОБРАЗОВАНИЕ, УТИЛИЗАЦИЯ И ВЫВЕДЕНИЕ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

Главный путь показан непрерывными стрелками.



**РЕГУЛЯЦИЯ КЕТОГЕНЕЗА. 1 -3 - КЛЮЧЕВЫЕ СТАДИИ
НА ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ
КИСЛОТ (СЖК), КОТОРЫЕ ОПРЕДЕЛЯЮТ КОЛИЧЕСТВО
ОБРАЗУЮЩИХСЯ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ**



КЕТОЗ И КЕТОАЦИДОЗ

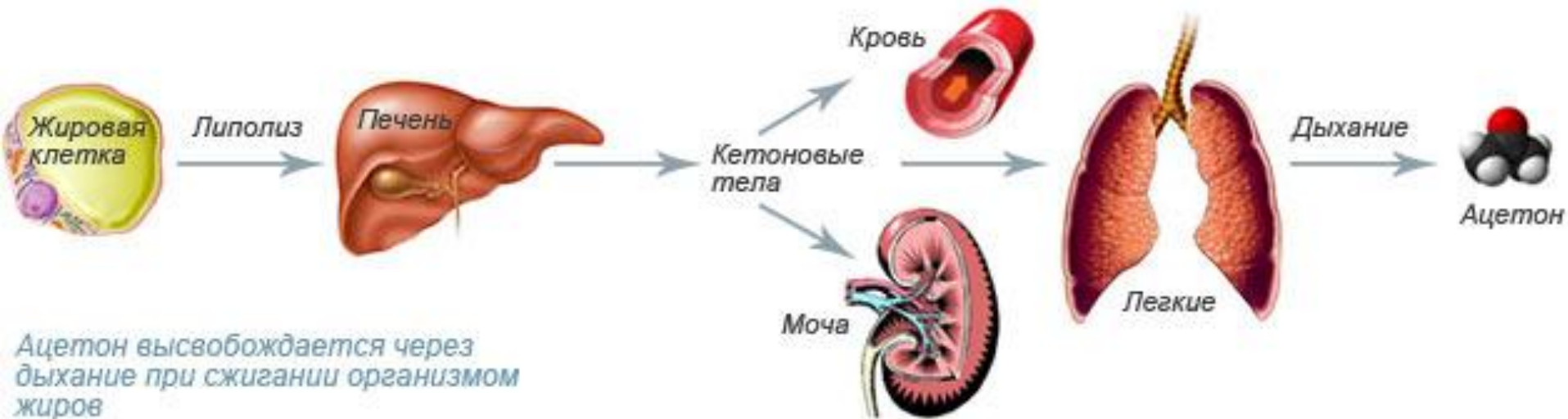
Причины развития:

- Голодание
- Сахарный диабет
- Почечная глюкозурия
- Диета с низким содержанием углеводов и высоким содержанием липидов
- Желудочно-кишечные расстройства у детей

«Физиологический кетоз» развивается при:

- Большой физической нагрузке
 - Натошак в поздние сроки беременности
-

КЕТОЗ И КЕТОАЦИДОЗ



Симптомы кетоацидоза

Ранние симптомы



Учащенное мочеиспускание



Сухость во рту, жажда

Последующие симптомы



Усталость



Тошнота, рвота



Сухость кожи



Высокий уровень сахара в крови



Высокий уровень кетонов в моче



Учащенное дыхание



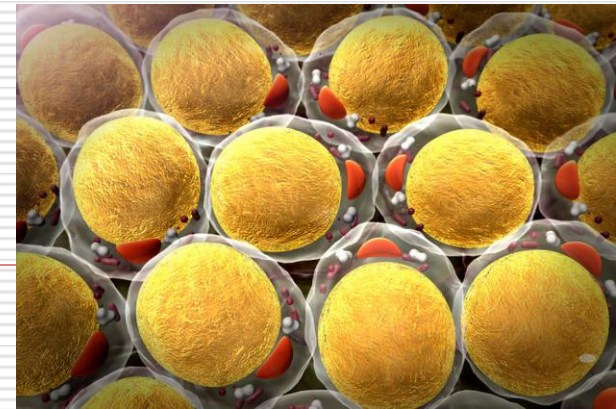
Запах фруктов изо рта



Спутанное сознание

СИНТЕЗ И МОБИЛИЗАЦИЯ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ (ТАГ)

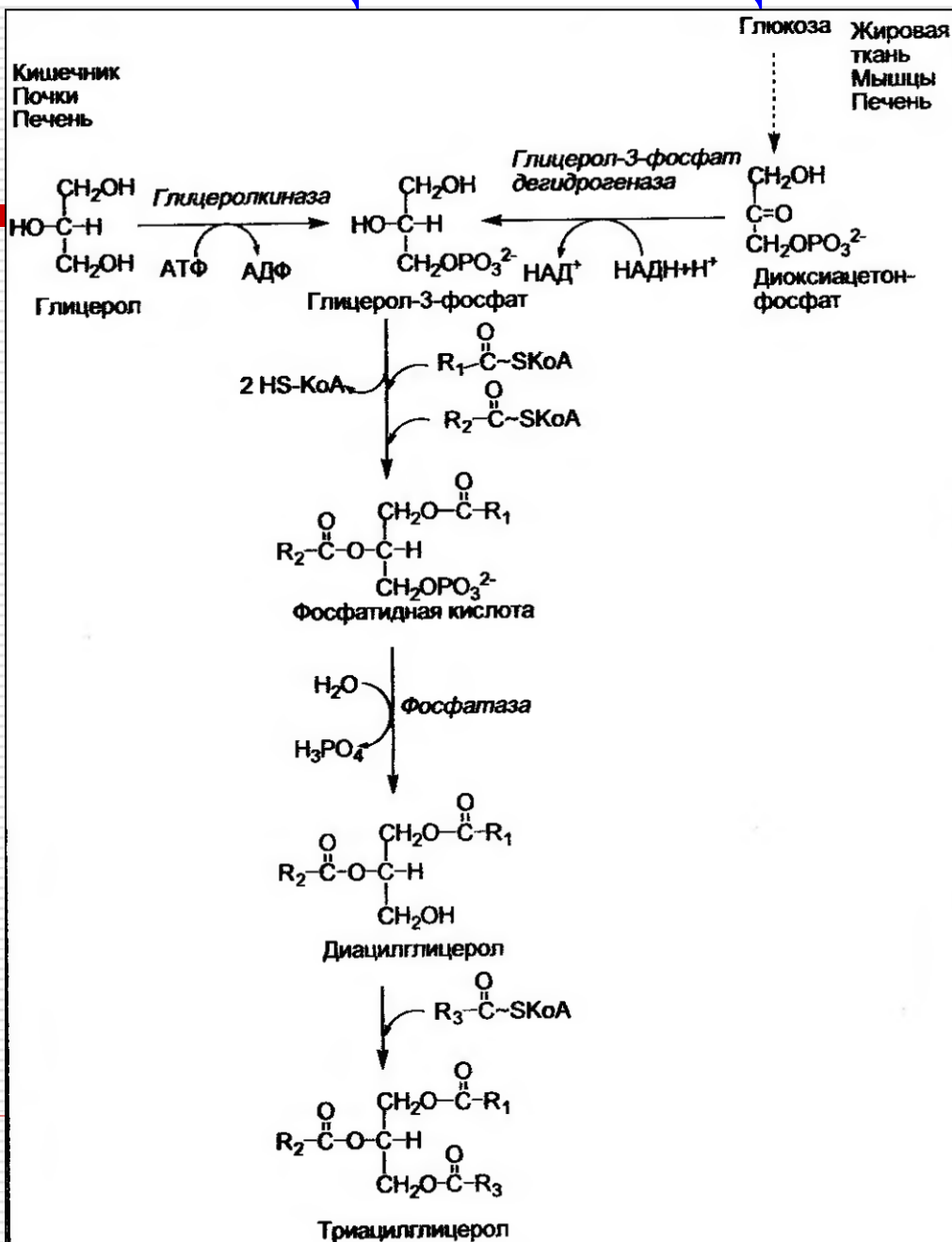
- ❑ ТАГ составляют **90 %** среди всех липидов, содержащихся в организме человека.
 - ❑ ТАГ – основная форма депонированной энергии в организме.
 - ❑ У человека массой 70 кг ТАГ могут дать 110000 ккал энергии, белки – 25 000 ккал, гликоген – 760 ккал, глюкоза – 100 ккал.
 - ❑ В норме более **95 %** ТАГ находятся в жировой ткани, остальные **5 %** локализованы преимущественно в печени и мышцах.
-



СИНТЕЗ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ (ТАГ)

- ❑ Синтез **ТАГ** происходит в абсорбтивный период **в печени и жировой ткани** из ацил-КоА и глицерол-3-фосфата.
- ❑ Метаболический путь синтеза ТАГ в печени и жировой ткани одинаков, за исключением разных путей образования глицерол-3-фосфата.
- ❑ В **жировой ткани** для синтеза ТАГ используются жирные кислоты, освобожденные при гидролизе **хиломикронов** и **ЛПОНП**.
- ❑ **Печень** – основной орган, где идет синтез **жирных кислот** из продуктов **гликолиза**.

СИНТЕЗ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ



Регуляция синтеза триацилглицеролов (ТАГ)

- В абсорбтивный период увеличивается соотношение **инсулин/глюкагон** и в печени **активизируется** синтез ТАГ.
 - Механизм активизирующего эффекта **инсулина** на синтез ТАГ в печени:
 - Активизирует белок-переносчик глюкозы **ГЛЮТ-4**
 - Активизирует регуляторные ферменты **гликолиза**
 - Активизирует **ПДК**
 - Активизирует синтез **ЖК** из **ацетил-КоА**
 - В результате активно нарабатываются предшественники в синтезе ТАГ – **глицерол-3-фосфат** и **ацил-КоА**.
-

Влияние некоторых факторов на липолиз ТГ в жировой ткани

Фактор	Характер действия	Предполагаемый механизм действия
Катехоламины	Усиление	Активация аденилатциклазы
Глюкагон	Тоже	Тоже
Тироксин	» »	» »
Глюкокортикоиды	» »	Активация синтеза протеинкиназы
Гормон роста	» »	Активация синтеза аденилатциклазы
АКТГ	» »	Тоже
Стресс	» »	Повышение секреции катехоламинов и снижение секреции инсулина
Физическая нагрузка	» »	Тоже
Голодание	» »	» »
Охлаждение	» »	» »
Инсулин	Угнетение	Активация фосфодиэстеразы (усиление гидролиза цАМФ), снижение активности аденилатциклазы
Простагландины	Тоже	Снижение активности аденилатциклазы
Никотиновая кислота	» »	Тоже

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

