



ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛИПИДОВ

Кафедра химии
к.м.н., доц. Еликов А.В.

Существуют две формы депонированного энергетического материала – гликоген и жиры, которые различаются по очередности мобилизации. При голодании, физической работе в первую очередь используются запасы гликогена, затем постепенно нарастает скорость мобилизации жиров.

Жировое депо – это резервы жира (сальник, брыжейка, подкожный жир, костный мозг). Жир в жировом депо является основным источником энергии. Резервные жиры на 99% состоят из ТАГ.

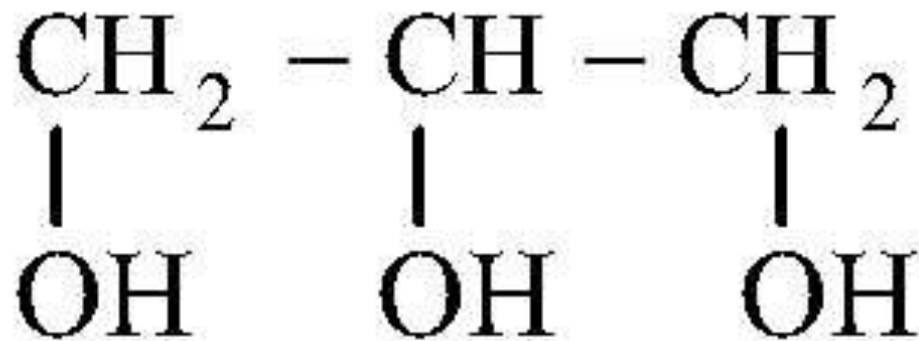
ТАГ под действием тканевых липаз образуют глицерин и жирные кислоты. Конечным продуктом распада жирных кислот и глицерина являются CO_2 и H_2O .

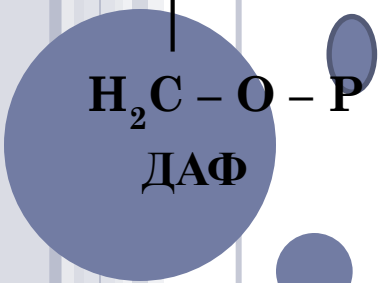
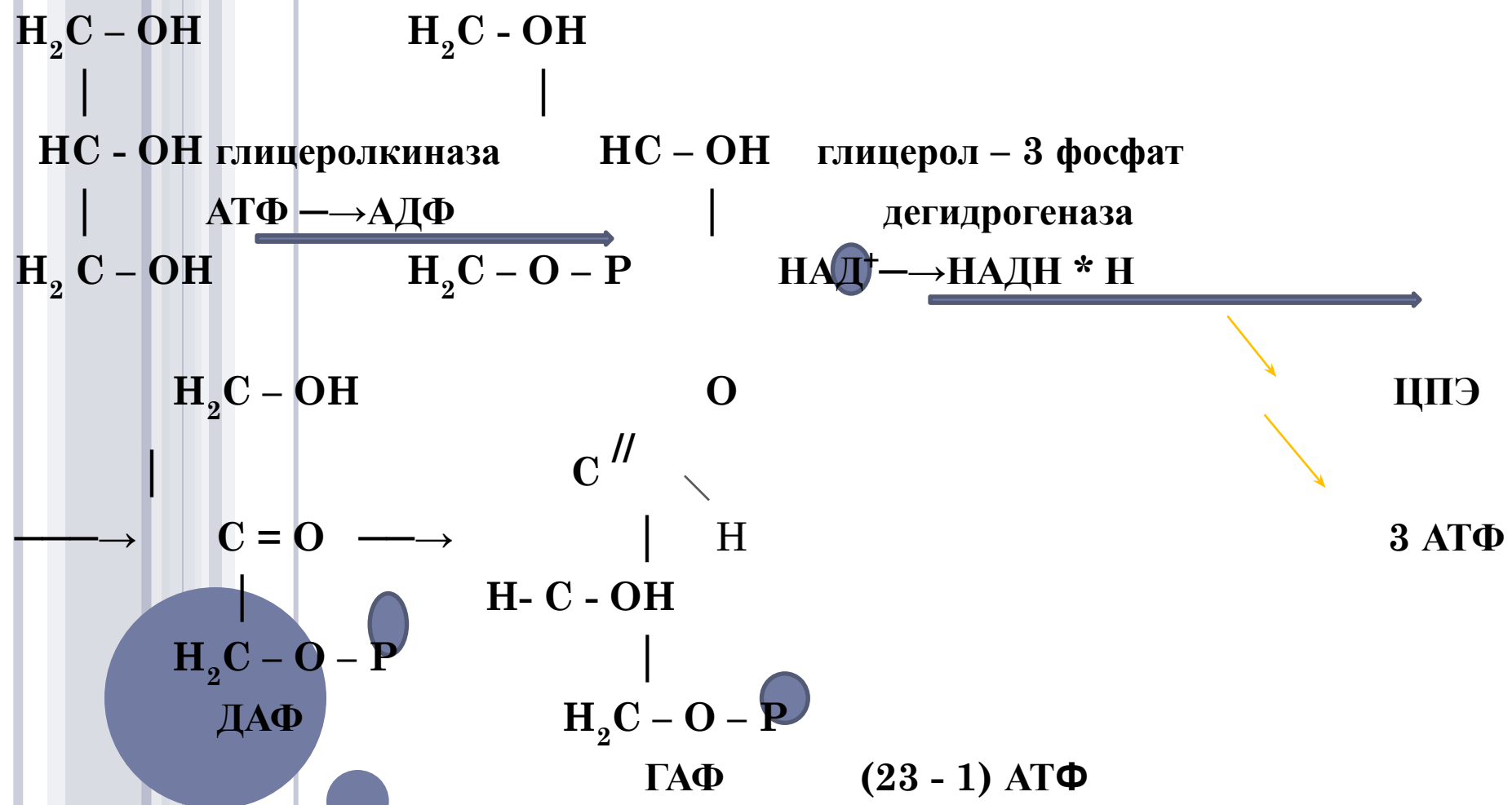


ОКИСЛЕНИЕ ГЛИЦЕРИНА

Обмен глицерина тесно связан гликолизом.

Окисление глицерина сопровождается образованием 22 АТФ (23 – 1) и CO_2 , H_2O .



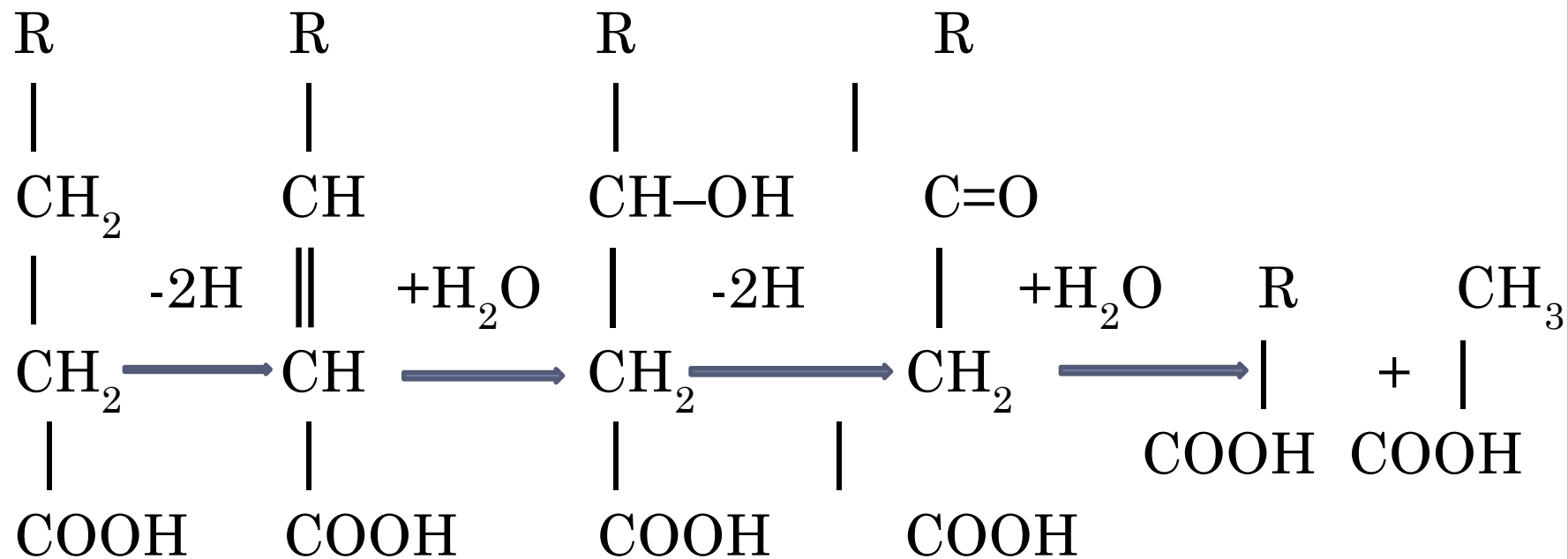


ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ (β -ОКИСЛЕНИЕ)

В 1904 г. Ф. Кнооп высказал предположение, что окисление молекулы жирной кислоты в организме происходит по β -положению. В результате происходит последовательное отщепление 2-х углеродных фрагментов с карбоксильного конца.



1904г. Ф. Кнооп



В 1948 – 1949 г. Кеннеди и Ленинджер установили что:

- ❑ Окисление жирных кислот происходит в митохондриях;
- ❑ Жирные кислоты должны быть активированы;
- ❑ Для активирования необходима молекула АТФ;
- ❑ В процессе окисления участвуют НАД⁺ и ФАД⁺ .

Линен в 1954 – 1958 г. описал основные ферментативные процессы окисления жирных кислот.

По фамилиям ученых внесших наибольший вклад в изучении β -окислении этот процесс называется цикл Кноопа-Линена.



РЕГУЛЯЦИЯ ОКИСЛЕНИЯ И СИНТЕЗА ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПЕЧЕНИ

В печени окисление и синтез жирных кислот идут очень активно. Эти процессы разделены в пространстве и во времени.

Разделение в пространстве достигается тем, что окисление протекает в митохондриях, а синтез в цитоплазме.

Разделение во времени достигается опосредованным активированием продуктами гликолиза ферментов, обеспечивающих начало синтеза жирных кислот и ингибирование ферментов отвечающих за процесс β -окисления. Тем самым достигается первоочередное использование для энергетических целей углеводов.



По мере исчерпания резервов углеводного обмена включается липидный обмен, т.е. печень начинает использовать жиры в качестве источника энергии.

При голодании и сахарном диабете окисление жирных кислот протекает более интенсивно, в результате чего в печени происходит образование кетоновых тел (кетоз).

Глюконеогенез зависит от окисления жирных кислот, нарушения которого приводит к гипогликемии. Характерным симптомом гипогликемии бывает при следующих состояниях:

- Недостаток карнитина;
- Снижение активности ферментов, участвующих в окислении жирных кислот;
- Ингибирование окисления жирных кислот ядами, например, гипоглицином.



СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОКИСЛЕНИИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

При β -окислении жирных кислот 2 атома углерода одновременно отщепляются от карбоксильного конца молекулы ацил-КоА.

Углеродная цепь разрывается между атомами углерода в положениях α (2) и β (3), откуда и возникло название β -окисление. Образующиеся двухуглеродные фрагменты представляют собой ацетил-КоА. Например, в случае пальмитоил-КоА образуется 8 молекул ацетил-КоА. Данный процесс протекает в митохондриях.



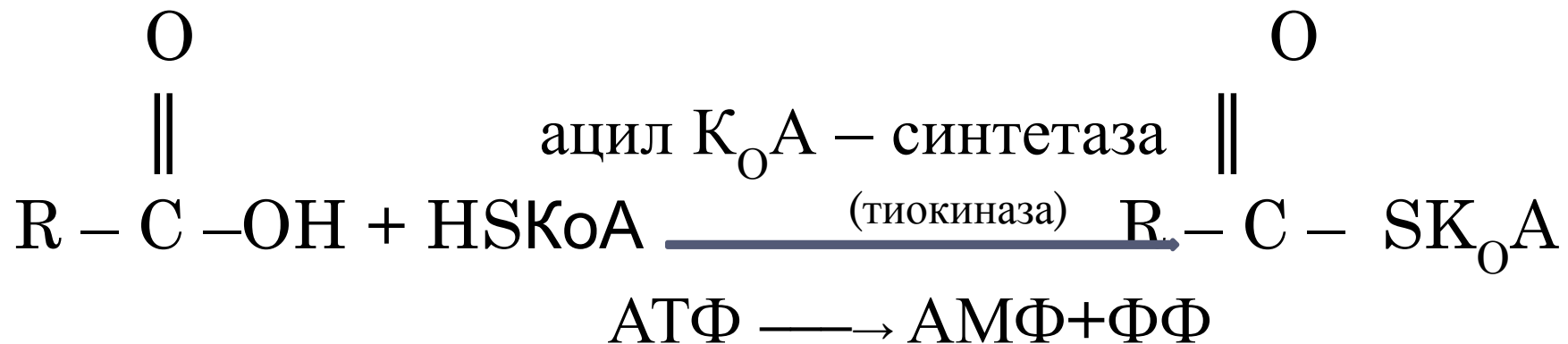
Три этапа окисления:

1. Активация;
2. β -окисление;
3. Цикл трикарбоновых кислот.

I этап – Активация – происходит в цитоплазме. Для процесса активации жирных кислот необходимо следующее:

- ✓ АТФ
- ✓ Кофермент А
- ✓ Фермент ацил-КоА-синтетаза (тиокиназа)





АКТИВАЦИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Неорганический пирофосфат расщепляется пирофосфатазой на 2 неорганических фосфата.



РОЛЬ КАРНИТИНА В ОКИСЛЕНИИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Карнитин (γ -триметиламино- β -гидроксибутират).

Особенно много в мышцах. Образуется из лизина и метионина в печени и почках. Длинноцепочечные ацил-КоА производные не могут проникать через мембрану митохондрий и окисляться, если предварительно не образуют ацил-карнитин-производных. Поэтому длинноцепочечный ацил-КоА взаимодействует с карнитином.

Катализирует данную реакцию фермент находящийся на наружной поверхности внутренней мембраны митохондрий — карнитинпальмитоил-трансфераза I. Ацил-карнитин свободно проходит через мембрану митохондрий.



На внутренней стороне мембраны находится фермент — карнитинпальмитоил-трансфераза II, который катализирует обратную реакцию с образованием свободных ацил-КоА и карнитина. Карнитин диффундирует к наружной части за новым ацил-КоА.

Активация короткоцепочечных жирных кислот и их окисления могут происходить независимо от карнитина, однако в митохондриях находится фермент карнитин-ацетилтрансфераза, который катализирует перенос короткоцепочечных ацильных групп КоА и карнитином. Этот фермент облегчает транспорт ацетильных групп через мембрану митохондрий.



После проникновения ацильного фрагмента через мембрану митохондрий происходит отщепление двух атомов Н в положении α (2) и β (3). Фермент ацил-КоА-дегидрогеназа представляет собой ФАД-зависимую дегидрогеназу. Продукт Δ^2 -транс-еноил-КоА.

Затем происходит гидратация двойной связи Δ^2 -еноил-КоА-гидротазой.

Далее β -гидроксиацил депонируется НАД-зависимой β -гидроксиацилдегидрогеназой с образованием β -кетоацил-КоА, который расщепляется β -кетотиолизой с образованием ацетил-КоА и ацил-КоА-производным, которое на 2 углеродных фрагмента короче исходной молекулы ацил-КоА.



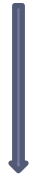
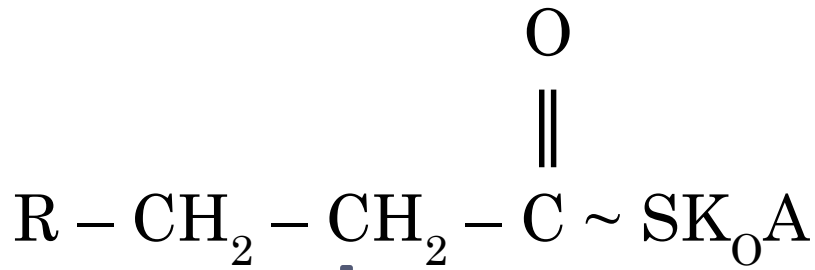
Эти тиолитические расщепления требуют еще одной молекулы КоА. Образующийся укороченный ацил-КоА вновь вступает в цикл β -окисления.

Таким образом длинноцепочечные жирные кислоты могут полностью расщепляться до ацетил-КоА.

Последние в цикле Кребса окисляются до CO_2 , H_2O (III стадия).



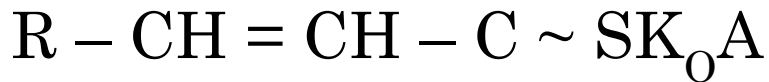
β – окисление



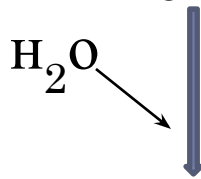
ФАД

ацил – K_0A - дегидрогеназа

ФАД H_2



еноил - K_0A



еноил – K_0A – гидратаза



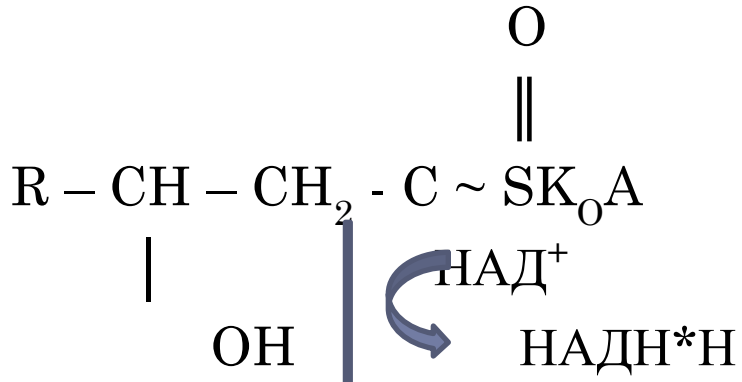
ОН



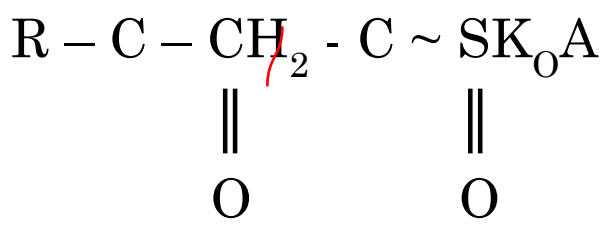
О

β – гидроксацил - K_0A



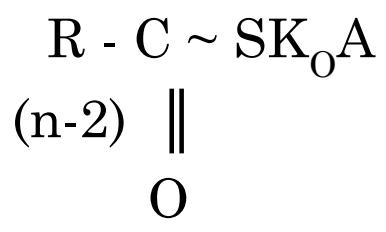
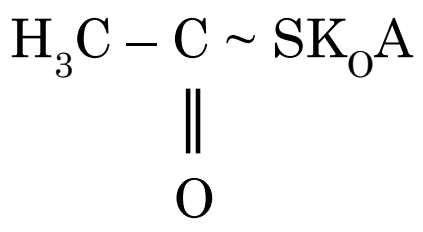
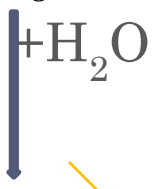


β - гидроксиацил - К₀А
дегидрогеназа



β - кетоацил - К₀А

К₀А SH
тиолаза



Количество энергии, получаемое при окислении пальмитиновой кислоты (С - 16)

Если ж.к. содержит n С, то при полном ее окислении образуется $\frac{n}{2}$ молекул ацетил К_ОА и происходит

$$\frac{n}{2} - 1 \text{ циклов.}$$

$$C_{16} \quad \frac{16}{2} - 1 = 7 \text{ циклов}$$

$$5 \text{ АТФ} * 7 = 35 \text{ АТФ}$$

$$\text{молекул ацетил К}_{\text{О}}\text{А} \quad \frac{16}{2} = 8$$

$$8 * 12 = 96 \text{ АТФ}$$

$$35 + 96 = 131 \text{ АТФ}$$

1 АТФ – на активацию

$$\text{Итого: } 131 - 1 = 130$$

Общая формула для расчета

$$17 \cdot \frac{n}{2} - 6$$



Количество энергии получаемое при окислении
ТАГ

(на примере трипальмитата).

3 молекулы пальмитиновой кислоты дают

$$130 * 3 = 390 \text{ АТФ}$$

Окисление глицерина 22 АТФ

$$\text{Итого: } 390 + 22 = \underline{412 \text{ АТФ}}$$



ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ С НЕЧЕТНЫМ ЧИСЛОМ УГЛЕРОДНЫХ АТОМОВ

В организме преобладают жирные кислоты с четным числом углеродных атомов. β -окисление имеющегося небольшого количества жирных кислот с нечетным числом атомов углерода заканчивается на стадии образования трехуглеродного фрагмента пропионил-КоА.

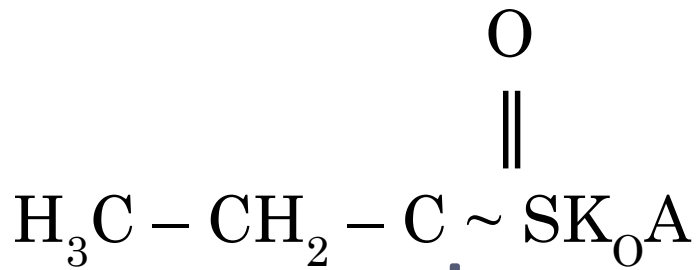
Пропионил-КоА образуется также в процессе распада некоторых а/к (валина, изолейцина, треонина, метионина).



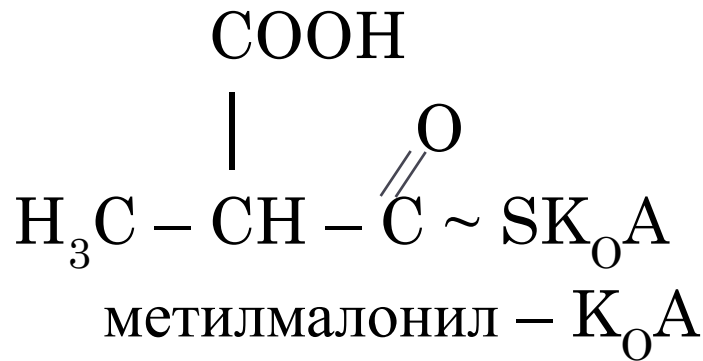
Окисление пропионил-КоА

1. Вначале происходит карбоксилирование с образованием метил-малонил-КоА. Фермент называется пропионил-КоА-карбоксилаза, в качестве кофермента содержит биотин.
2. Затем под действием фермента метилмалонил-КоА-мутаза, кофактора производного витамина В12 (дезоксиаденозилкобаламин) происходит реакция внутримолекулярного переноса с образованием сукцинил-КоА (в цикле Кребса)

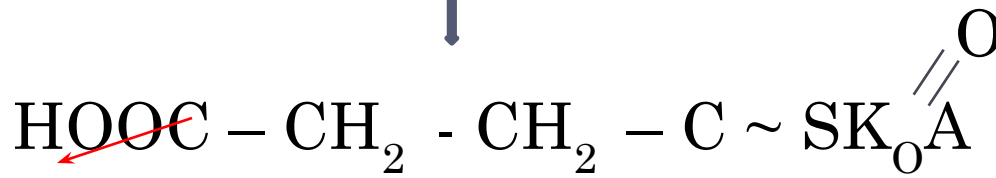




пропионил – К₀А -
- карбоксилаза



метилмалонил – К₀А – мутаза



ЦТК

сукцинил - К₀А

ГЕМ



Патология: при недостатке витамина В12 метилмалоновая кислота накапливается в организме и выводится с мочой. Определение ее используется для диагностики злокачественной анемии. Метилмалоновая кислота токсична для нервной ткани и при отсутствии лечения вызывает дегенерацию заднебоковых столбов спинного мозга.



ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛЕНИЯ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Определяются: 1. положением; 2. числом двойных связей.

До места двойных связей окисляется так же, как насыщенные. Если заместители относительно двойной связи находятся в транс-положении, то окисление идет обычным путем. Если заместители относительно двойной связи находятся в цис-положении (у большинства природных ненасыщенных кислот), то далее действует специальный фермент, который переводит конфигурацию заместителей из цис в транс:



$\Delta 3,4$ – цис - $\Delta 2,3$ – транс – еноил - K_0A –
изомераза



Скорость окисления ненасыщенных жирных кислот выше, чем насыщенных. Например: скорость окисления арахидоновой кислоты в 200 раз выше, чем стеариновой.

Связано:

1. Большая активность изомеразы;
2. Не требует при окислении по месту двойной связи (реакция β -окисления ацил-КоА-дегидрогеназная).



В-ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПЕРОКСИСОМАХ

Жирные кислоты находятся в модифицированном виде. Обеспечивает окисление ж.к. с очень длинной углеродной цепью C_{20} и выше. Продуктами окисления является ацетил-КоА и H_2O_2 . Данный путь окисления непосредственно с фосфорилированием и синтезом АТФ не сопряжен. Включается при диете богатой жирами или при приеме гиполипидемических лекарственных препаратов. Окисление заканчивается на стадии октаноил-КоА, который затем вместе с ацетил-КоА удаляется карнитином из пероксисом и окисляется в митохондриях.



А- И Ω- ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

α -окисление обнаружено в тканях мозга. Заключается в последовательном отщеплении одноуглеродных фрагментов от карбоксильного конца молекулы. Не сопровождается образованием богатой энергией фосфатных связей.



ω-окисление жирных кислот в норме весьма незначительно. Этот тип окисления катализируется гидролазами при угнетении цитохрома P-450. Протекает в эндоплазматическом ретикулуме. Заключается в том, что метильная (CH_3) группа вначале окисляется до спиртовой (CH_2OH), а затем до карбоксильной с образованием дикарбоновой кислоты, которая расщепляется путем β-окисления обычно до адипиновой (C_6) и субериновой (C_8) кислот, которые затем удаляются с мочой.



КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Увеличение скорости окисления жирных кислот, особенно при недостатке углеводов происходит при:

- ❖ Приеме богатой жирами пищи;
- ❖ Голодании;
- ❖ Сахарном диабете.

В этом случае из ацетил-КоА, образующегося при β -окислении жирных кислот, в печени образуется большое количество кетоновых тел. Накопление кетоновых тел приводит к ацидозу и называется кетоз.



Снижение скорости окисления жирных кислот наблюдается при:

1. Недостатке карнитина. Наблюдается у новорожденных, чаще всего недоношенных детей. Обусловлен либо нарушением биосинтеза карнитина, либо его «утечкой» в почках.

Симптомы:

- Приступы гипогликемии, возникающие из-за снижения глюконеогенеза в результате нарушения процесса окисления жирных кислот;
- Уменьшение синтеза кетоновых тел, сопровождающегося повышением содержания свободных жирных кислот в плазме крови;
- Миастения (мышечная слабость);
- Накопление липидов.

Лечение: прием карнитина внутрь.



2. Снижение активности карнитин-пальмитоил-трансферазы. В печени приводит к гипогликемии и понижению содержания кетоновых тел в плазме крови. В мышцах — к нарушению процесса окисления жирных кислот, в результате чего возникает мышечная слабость и развивается миоглобинурия.
3. Дикарбоновая ацидурия. Основной симптом: экскреция C_6 - C_{10} — дикарбоновых кислот и развивается гипогликемия, не связанная с повышением содержания кетоновых тел. Этиология: отсутствие в митохондриях ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных дикарбоновых кислот, выводимых из организма.



4. Ямайская рвотная болезнь. Возникает у людей после употребления в пищу незрелых плодов АКИ, которые содержат токсин гипоглицин, инактивирующий ацил-КоА-дегидрогеназу, в результате чего ингибируется процесс β -окисления.



Синдром Целльвегера (ЦЕРЕБРОГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ)

Является редким наследственным заболеванием, при котором во всех тканях отсутствуют пероксисомы. У больных страдающих синдромом Целльвегера, в мозгу накапливаются C_{26} – C_{38} -полиеновые кислоты, т.к. из-за отсутствия пероксисом у них не происходит процесс окисления длинноцепочечных кислот.



БОЛЕЗНЬ РЕФСУМА

Редкое неврологическое заболевание связано с врожденным нарушением системы α - окисления, что приводит к накоплению в тканях оритановой кислоты, которая блокирует систему β -окисления.



БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!

