

Биохимия и молекулярная биология

Лекция 8. Биосинтез липидов

План лекции

- **Биосинтез пальмитиновой кислоты**
- **Синтез других предельных и непредельных жирных кислот**
- **Биосинтез триацилглицеринов**

Биосинтез жирных кислот – общие представления

1. Синтез жирных кислот **de novo** (из простых предшественников) осуществляется в цитозоле клетки.
2. ЖК синтезируются во многих тканях, включая печень, почки, мозг, легкие, молочные железы, жировая ткань.
3. Ацетил-СоА – исходный субстрат, пальмитиновая кислота – конечный продукт.
4. Для синтеза ЖК необходимы: **NADPH, АТР, Mg²⁺, biotin, HCO₃⁻** (как источник CO₂).
5. В синтезе ЖК участвуют два полифункциональных фермента – ацетил-СоА-карбоксилаза (биотин) и синтаза высших жирных кислот.

Биосинтез жирных кислот – общие представления

Отличия биосинтеза жирных кислот от β -окисления:

- 1) биосинтез ЖК в эукариотических клетках осуществляется в цитозоле; дальнейшее наращивание цепи происходит в митохондриях и частично в ЭПР, где идет превращение насыщенных жирных кислот в ненасыщенные;
- 2) источником двухуглеродных фрагментов при наращивании цепи ЖК служит малонил-СoA, образующийся в результате присоединения CO_2 к ацетил-СoA;
- 3) на всех стадиях синтеза ЖК принимает участие ацилпереносчий белок – АПБ (ACP), а не **HS-CoA**;
- 4) для синтеза ЖК необходим **NADPH**, а в β -окислении в качестве кофермента используются **FAD** и **NAD⁺**;
- 5) интермедиатами в ходе синтеза ЖК являются гидроксипроизводные, относящиеся к **D**-ряду, тогда как при окислении ЖК - гидроксипроизводные **L**-ряда.

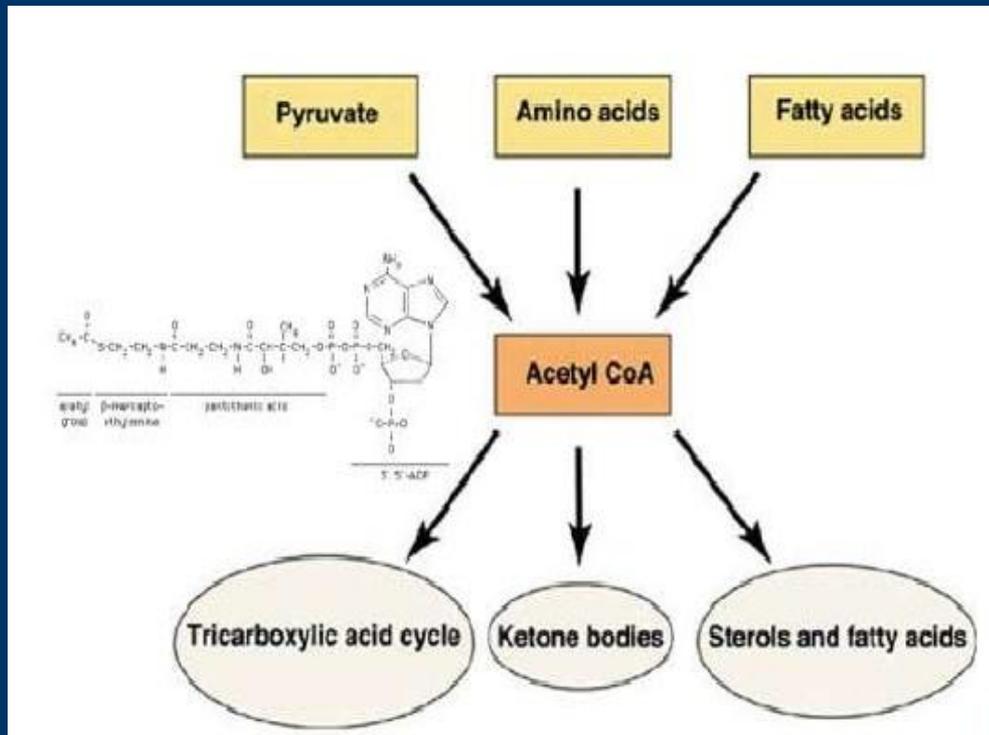
Биосинтез жирных кислот – общие представления

Условно можно выделить **4** этапа биосинтеза жирных кислот:

- 1) Образование ацетил-СоА;**
- 2) Перенос ацетил-СоА из митохондрий в цитозоль;**
- 3) Образование малонил-СоА из ацетил-СоА;**
- 4) Синтез пальмитиновой кислоты.**

Биосинтез жирных кислот – общие представления

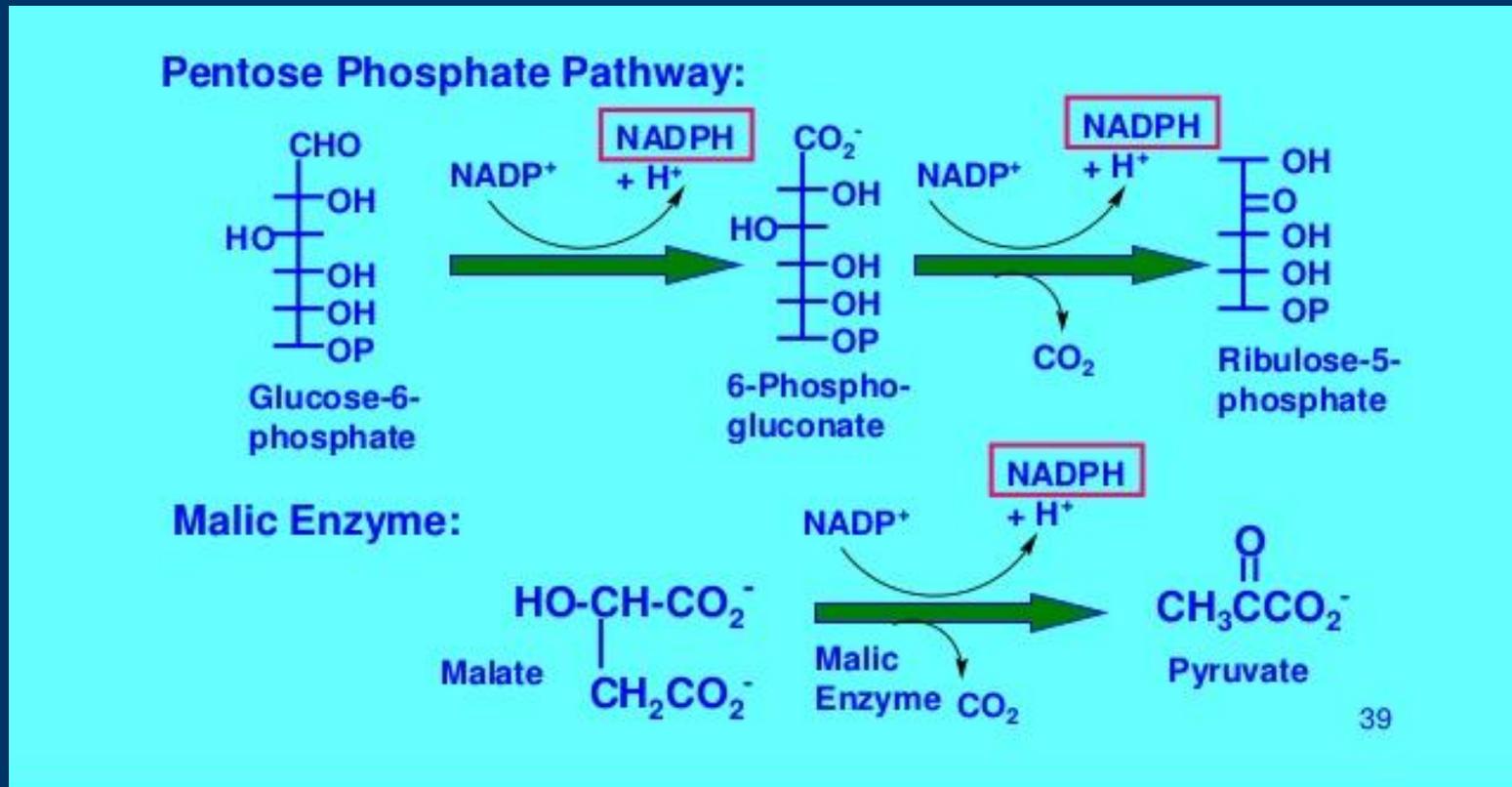
Ацетил-СоА



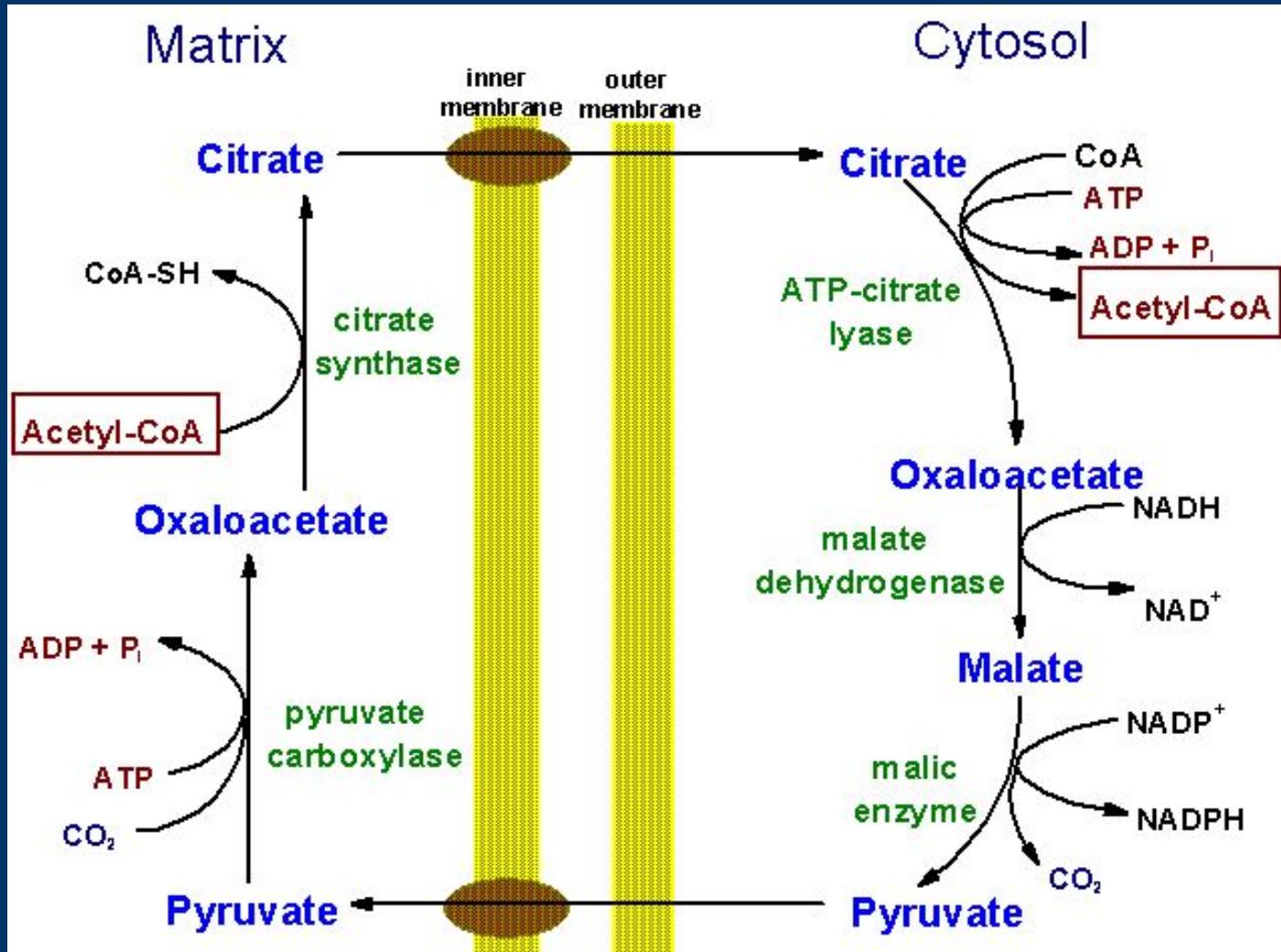
Это соединение образуется в матриксе митохондрий преимущественно из пирувата, в результате реакции его окислительного декарбоксилирования, а также в процессе β -окисления жирных кислот и окисления углеродных скелетов кетогенных аминокислот.

Биосинтез жирных кислот – общие представления

Источниками **NADPH** служит пентозофосфатный путь окисления глюкозы, реакция, катализируемая малик-ферментом, реакция, катализируемая **NADP⁺**-зависимой цитозольной изоцитратдегидрогеназой.



Транспорт ацетил-СоА из митохондрий в цитоплазму клетки



Челночный механизм транспорта ацетил-СоА из митохондрий в цитоплазму клетки

Внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для ацетил-СоА, образующегося в митохондриальном матриксе. Перенос ацетил-СоА из митохондрий в цитоплазму осуществляет цитрат-малат-пируватная транспортная система. Сначала происходит взаимодействие ацетил-СоА с оксалоацетатом, реакция катализируется цитратсинтазой (**1-я реакция ЦТК**). Специфической транслоказой образовавшийся цитрат переносится в цитоплазму, где расщепляется ферментом цитратлиазой при участии **HS-СоА** и АТР на оксалоацетат и ацетил-СоА.

Биосинтез жирных кислот

Мембрана митохондрий непроницаема для оксалоацетата, поэтому в цитоплазме он восстанавливается **NADH**-зависимой малатдегидрогеназой в малат, который при участии специфической транслоказы возвращается в матрикс митохондрий, где окисляется до оксалоацетата. Часть цитоплазматического малата подвергается окислительному декарбоксилированию и превращается в пируват с помощью особого «малик»-фермента, коферментом которого служит **NADP+**. Пируват далее транспортируется в митохондрии.

Таким образом, цитрат-малат-пируватный механизм обеспечивает как транспорт ацетил-СoА из митохондрий, так и примерно **50%** потребности в **NADPH**, который используется в восстановительных реакциях синтеза жирных кислот.

Синтез малонил-СоА

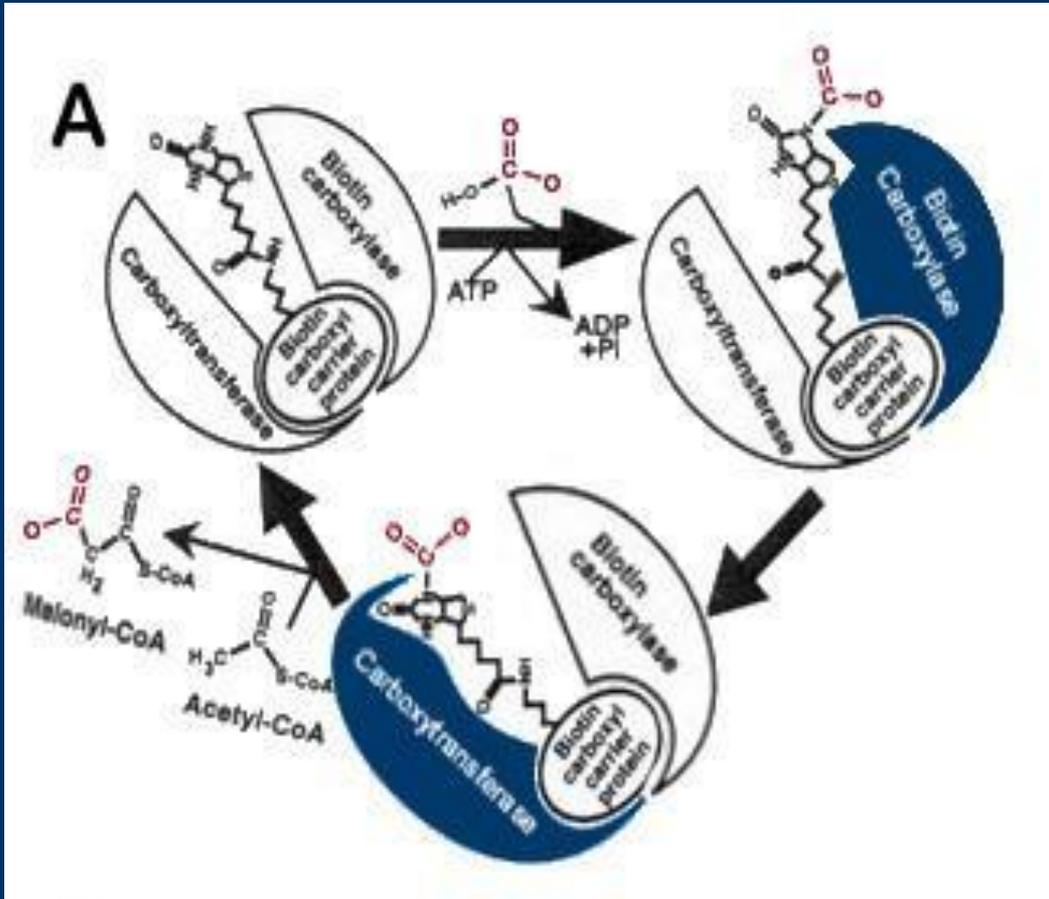
Малонил-СоА образуется в реакции, катализируемой ацетил-СоА-карбоксилазой (АСК). АСК бактерий состоит из **3-х** субъединиц, в животных клетках ферментативную активность обеспечивает один полифункциональный полипептид.

Клетки растений содержат оба типа АСК.

Биотин является простетической группой, он связан амидной связью с ϵ -**NH₂** лизина одной из **3-х** субъединиц или одного из доменов полифункционального фермента.

Биосинтез жирных кислот

Ацетил-CoA-карбоксилаза

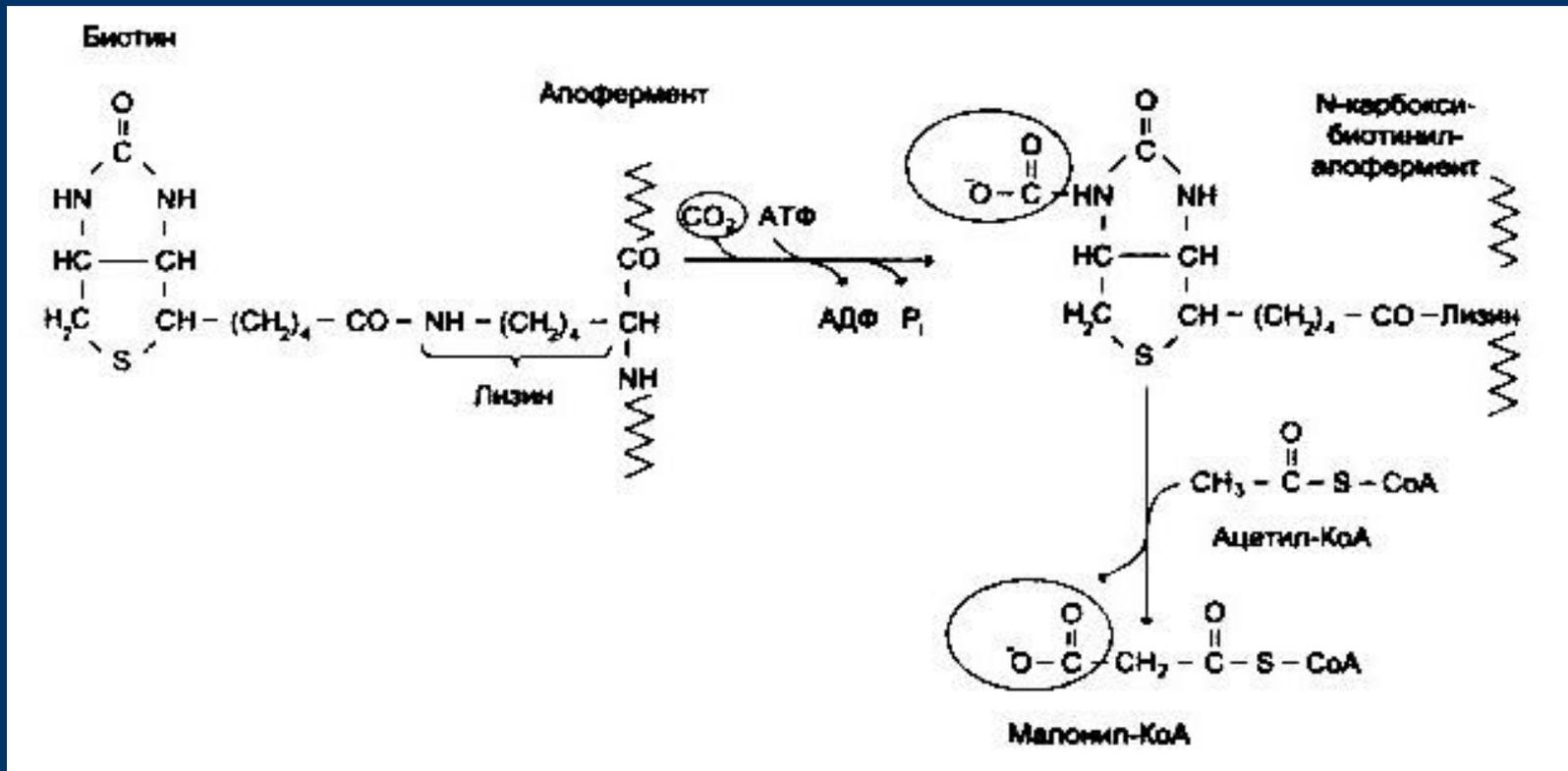


Состоит из **3-** доменов: Биотинкарбоксилаза, Биотинкарбоксил-проводящий домен, Карбоксилтрансфераза

Активная молекула фермента – нитевидный полимер с М.м. несколько миллионов и длиной около **500** нм.

Биосинтез жирных кислот

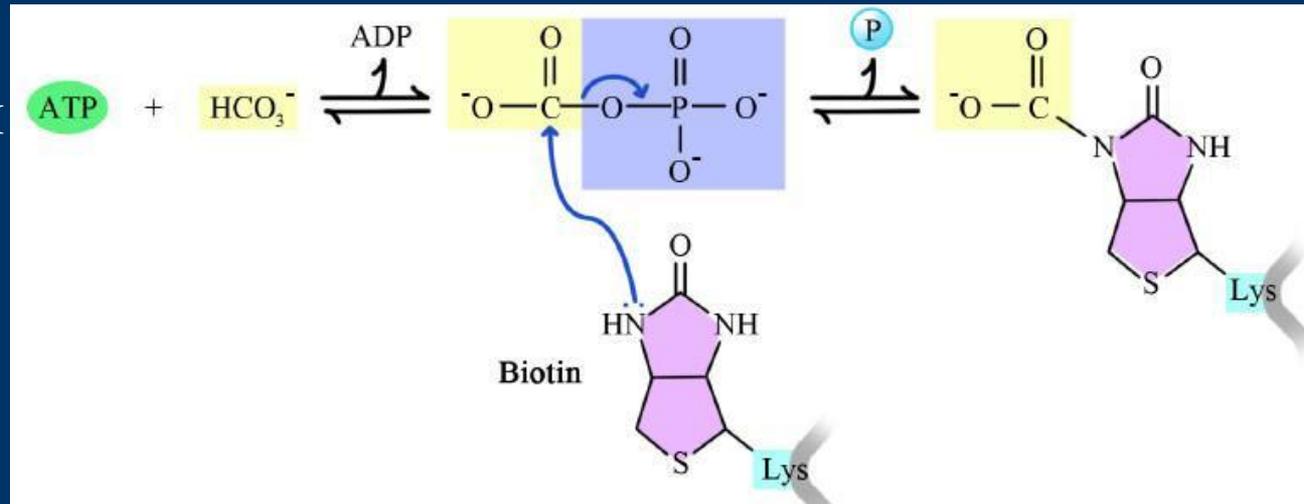
Механизм синтеза малонил-КоА



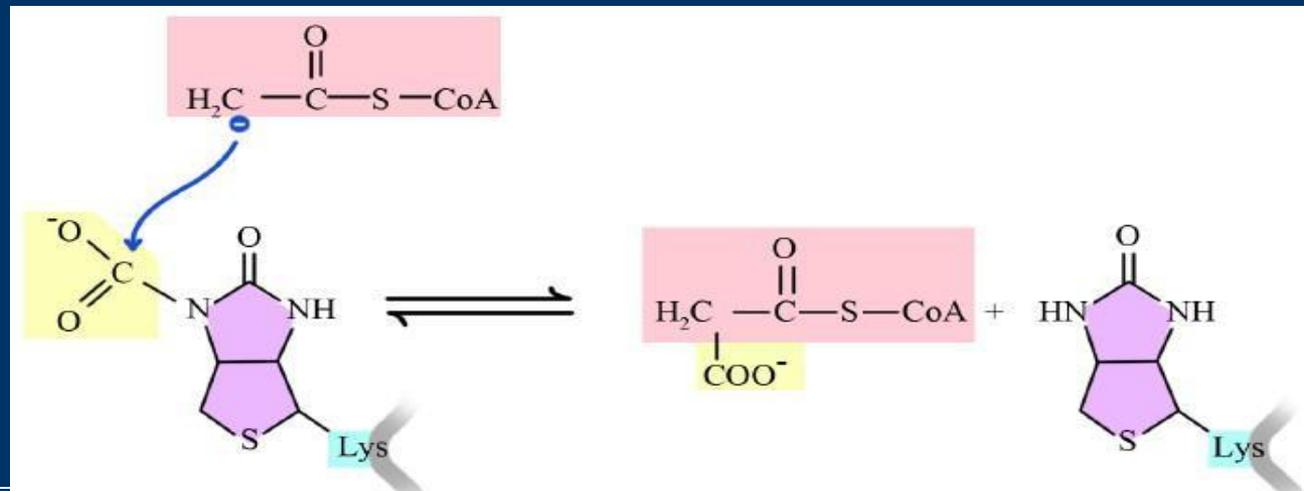
Биосинтез жирных кислот

Синтез малонил-CoA

Первая стадия



Вторая стадия



Биосинтез жирных кислот

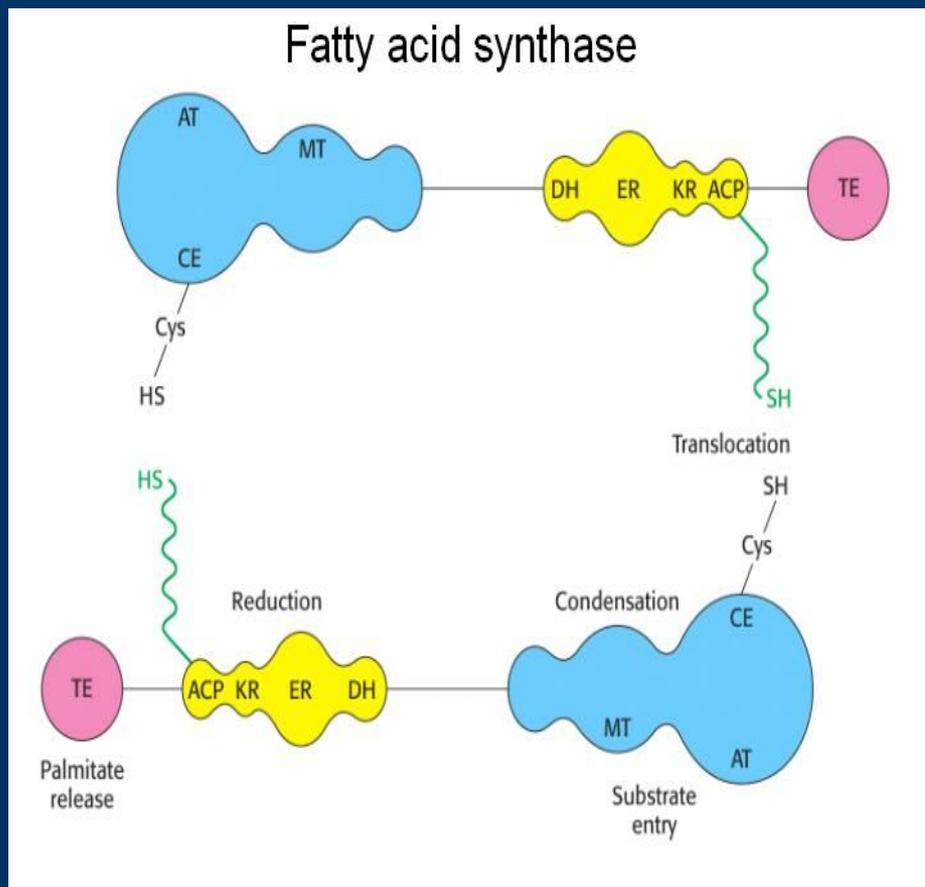
Синтаза ЖК (СЖК) - полифункциональный фермент, обеспечивающий многостадийный циклический процесс синтеза высших жирных кислот.

СЖК позвоночных состоит из двух идентичных протомеров (гомодимер), каждый из которых содержит **7** субдоменов с энзиматической активностью и ацилпереносящий белок (АПБ). **SH**-группы СЖК принадлежат различным субдоменам – одна остатку цистеина **3**-кетоацил-АПБ-синтазы (конденсирующий фермент), другая – остатку **4**-фосфопантетеина АПБ.

SH-группа конденсирующего фермента одного протомера расположена рядом с **SH**-группой АПБ другого протомера. Таким образом, протомеры в СЖК расположены «голова к хвосту». Функционально активен димер. Одновременно комплекс синтазы высших жирных кислот синтезируется две молекулы жирной кислоты.

Синтаза жирных кислот млекопитающих

Ферменты, катализирующие синтез жирных кислот, объединены в единый мультиферментный комплекс, получивший название «синтаза жирных кислот»



ДОМЕН I (голубой)

AT - ацетилтрансфераза

MT - малонилтрансфераза

CE - β-кетоацил синтаза

ДОМЕН II (желтый)

KR – β-кетоацил-АПБ(АСР) редуктаза

DH – дегидратаза

ER – еноил-АПБ(АСР) редуктаза

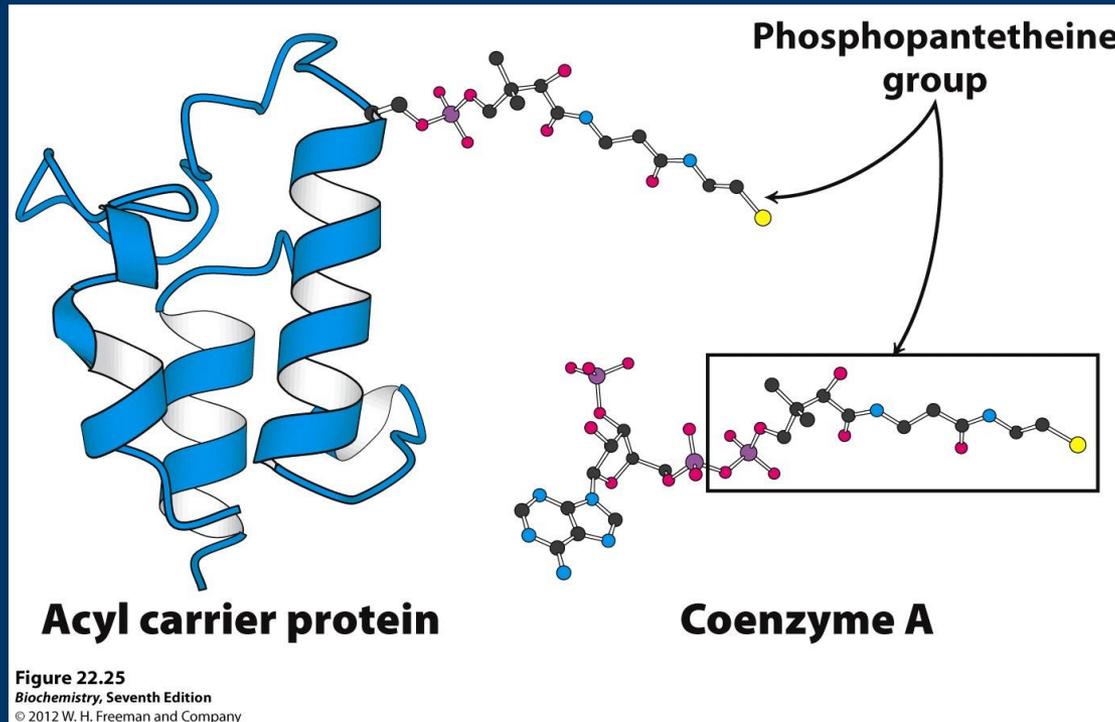
АПБ(**АСР**) – ацилпереносящий белок

ДОМЕН III (розовый)

TE – тиюэстераза

Биосинтез жирных кислот

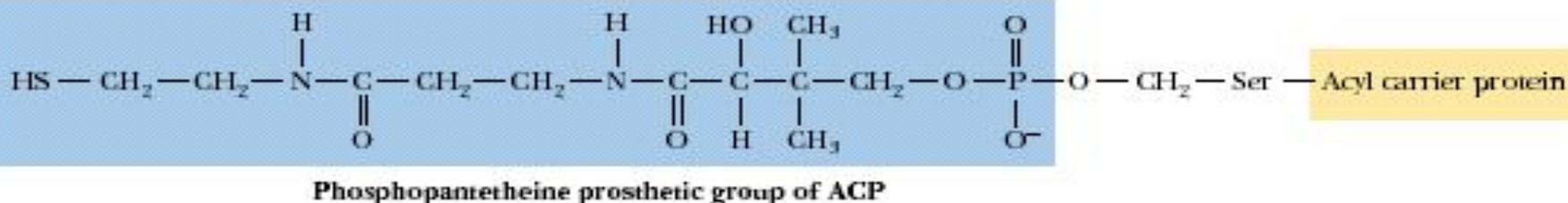
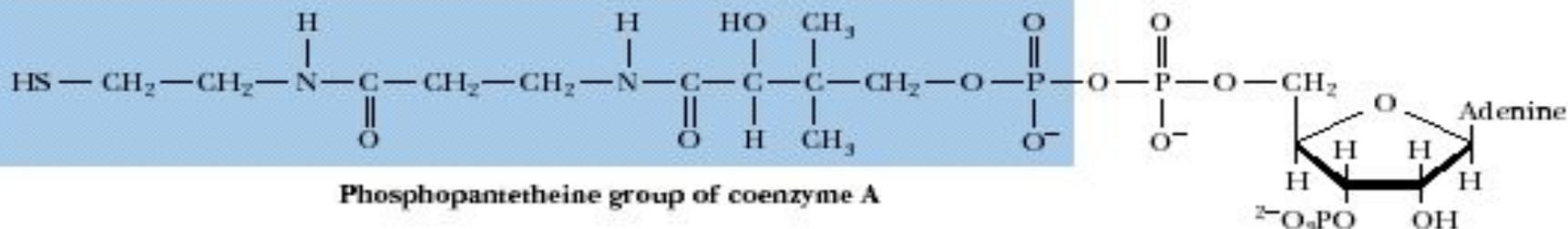
АПБ – ацилпереносящий белок



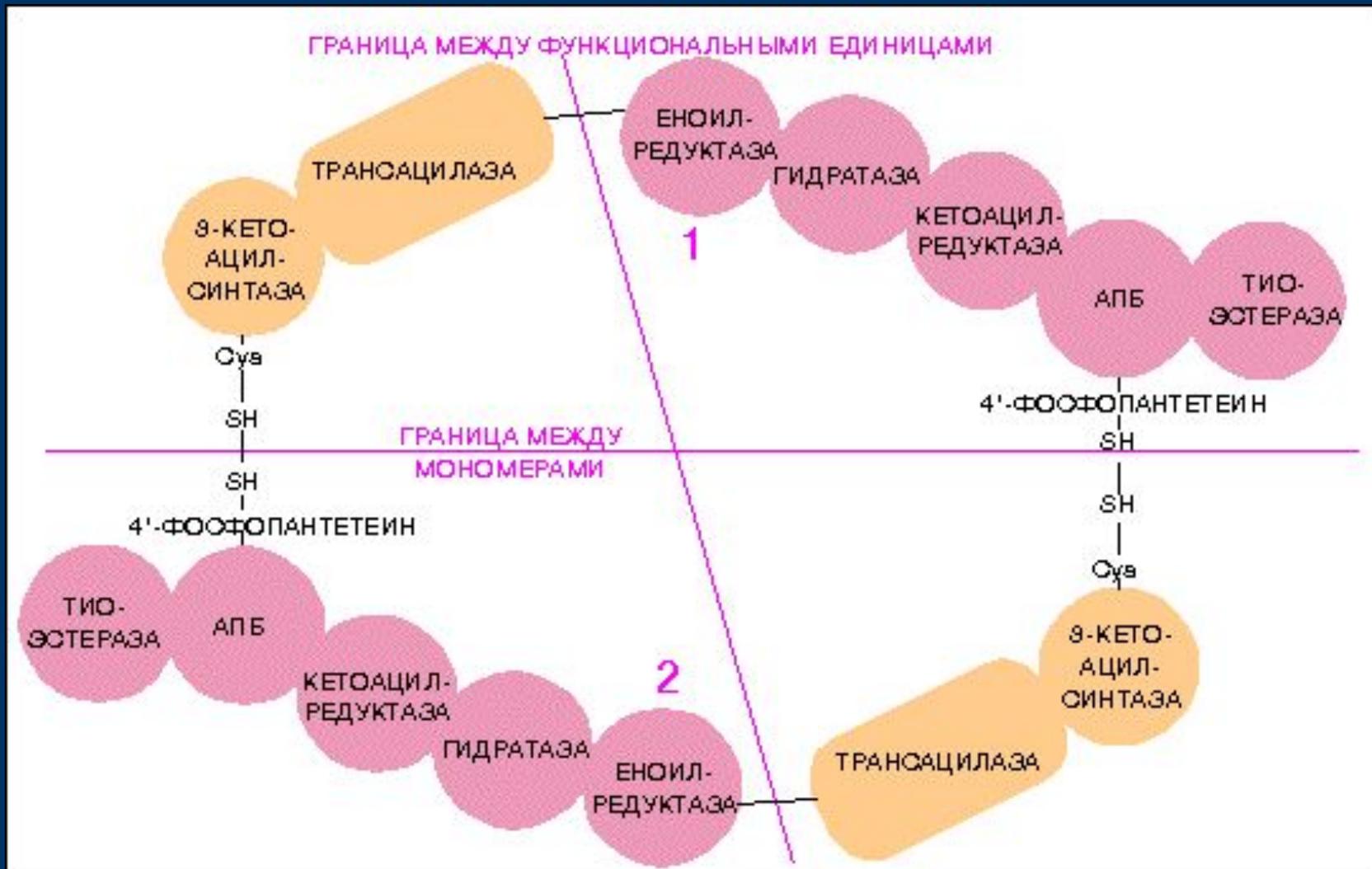
Ацилпереносящий белок - челнок, связывающий между собой отдельные домены комплекса синтазы жирных кислот, участвующий в передаче ацильных радикалов от одного домена к другому.

Биосинтез жирных кислот

Фосфопантетеиновая группа CoA и ацилпереносящего белка

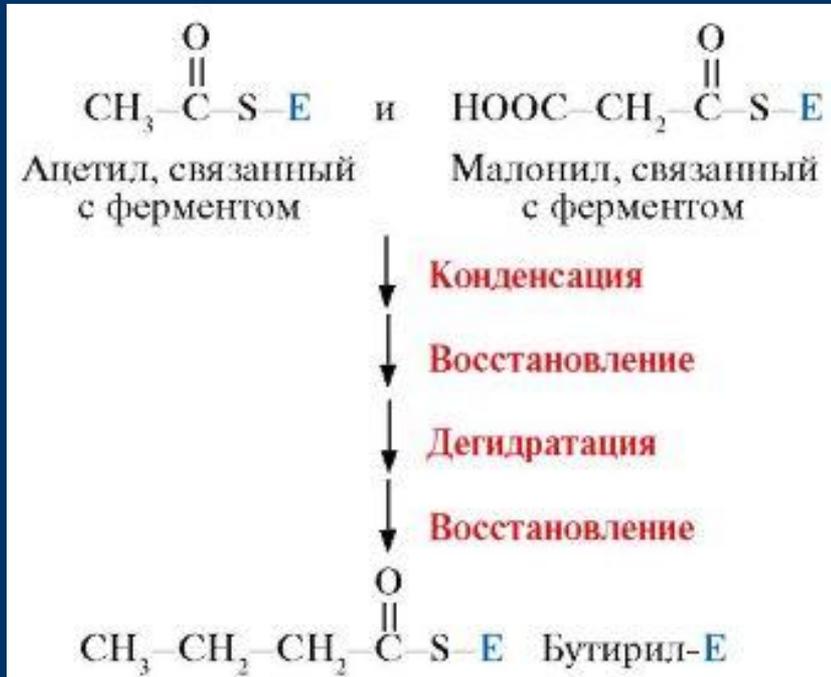


Синтаза жирных кислот млекопитающих



Биосинтез жирных кислот

Элонгация углеродной цепи жирной кислоты



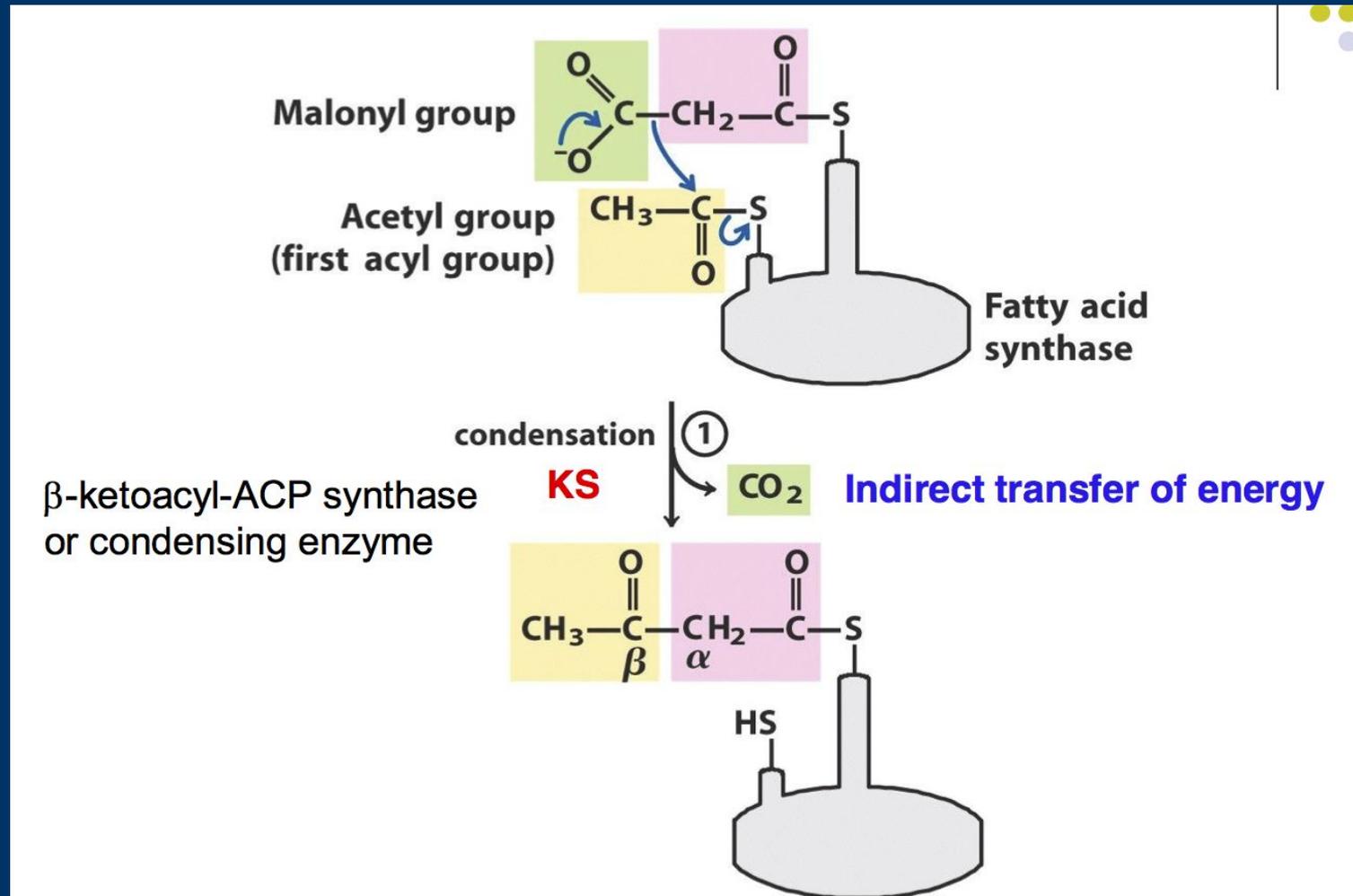
Один цикл элонгации включает четыре последовательных реакций:

- конденсация,
- восстановление,
- дегидратация,
- восстановление.

Эти реакции повторяются **7** раз, используется **1** молекула ацетил-СоА (затравка, праймер) и **7** молекул малонил-СоА, чтобы образовать пальмитиновую кислоту (C_{16:0})

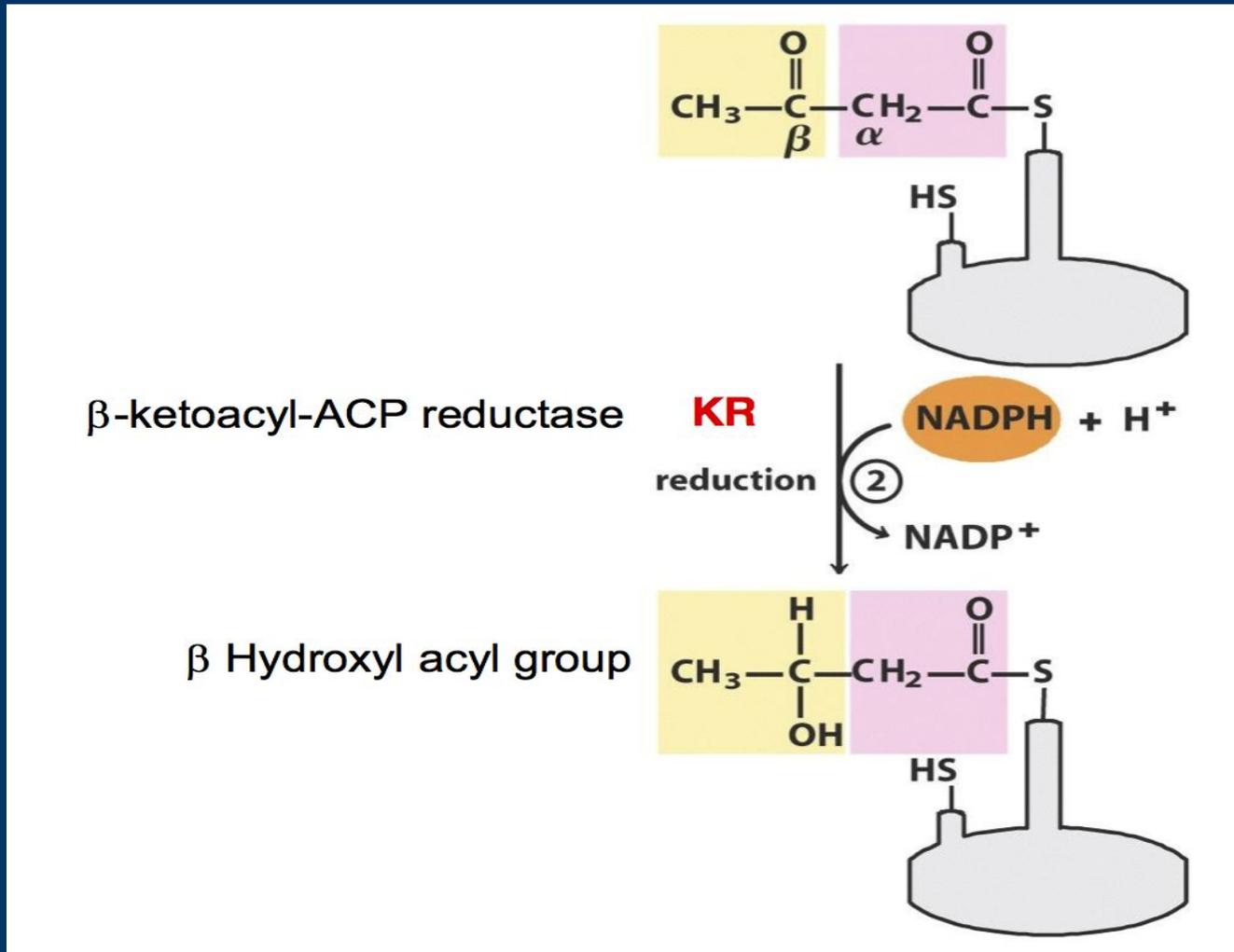
Биосинтез пальмитиновой кислоты

Шаг 1 - Конденсация



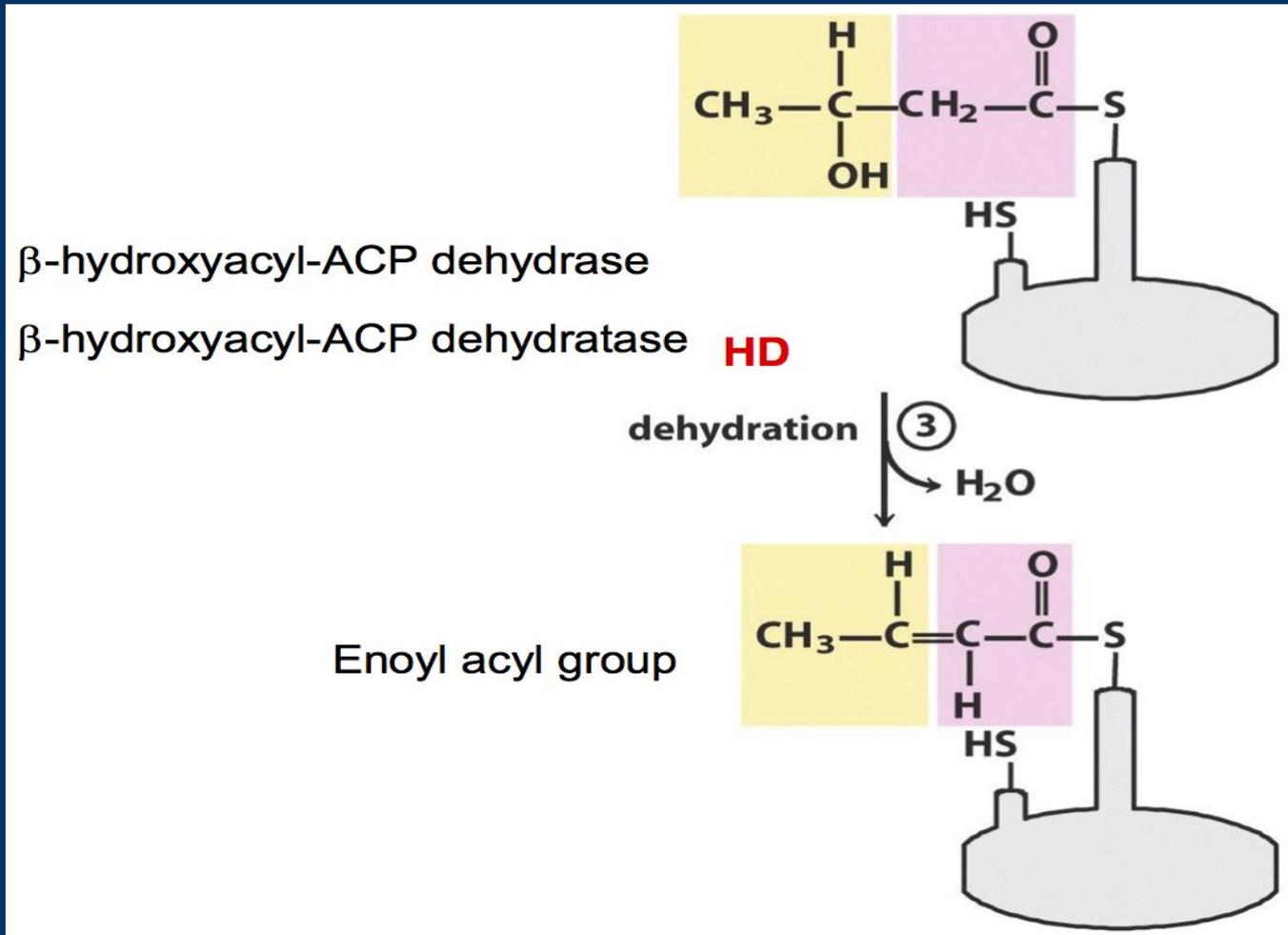
Биосинтез пальмитиновой кислоты

Шаг 2 - Восстановление



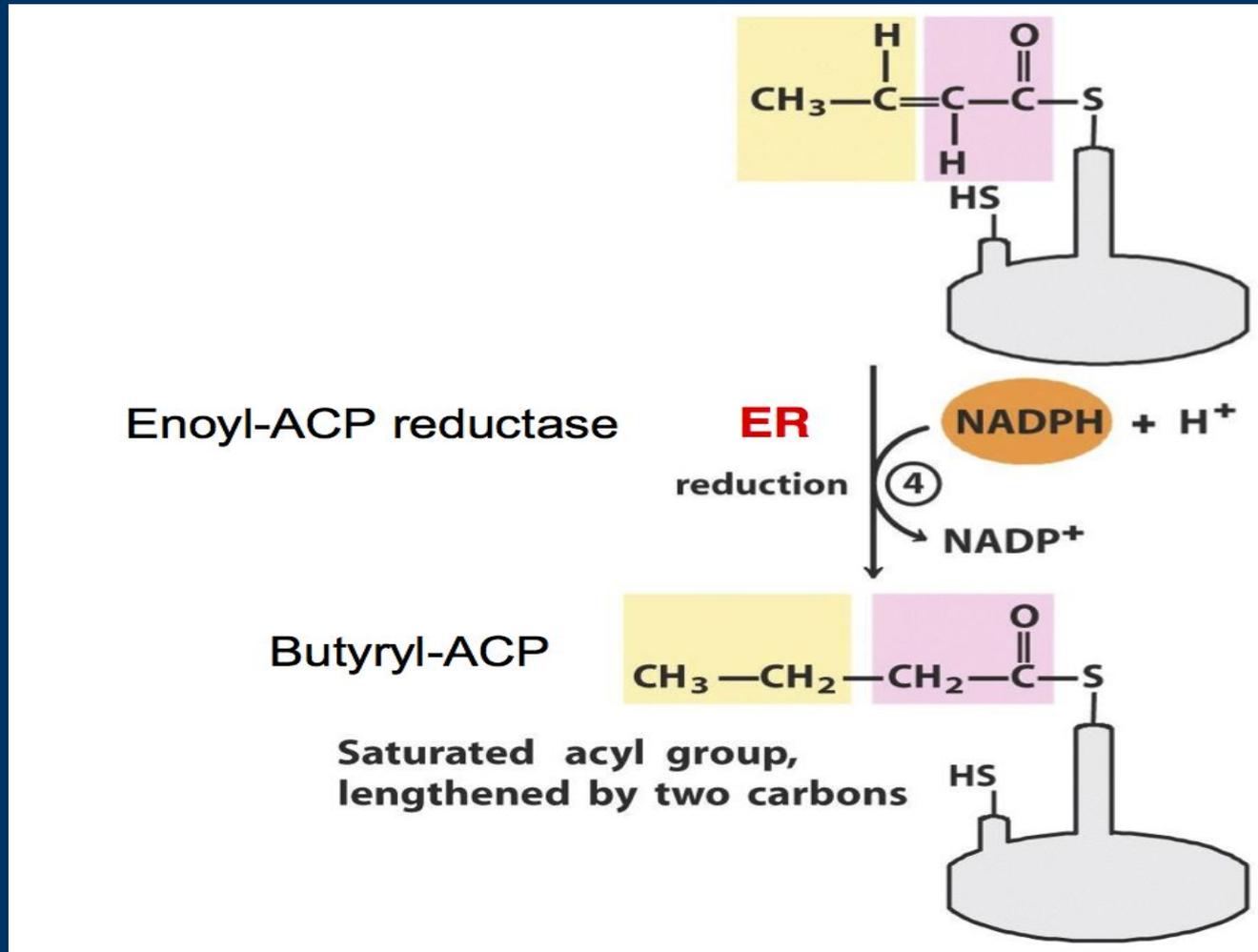
Биосинтез пальмитиновой кислоты

Шаг 3 - Дегидратация

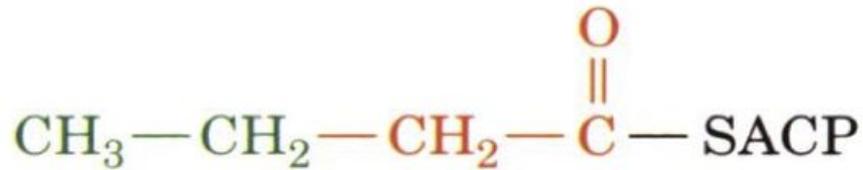


Биосинтез пальмитиновой кислоты

Шаг 4 - Восстановление



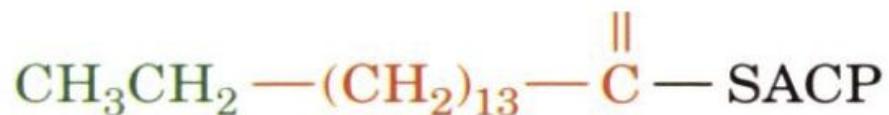
Биосинтез пальмитиновой кислоты



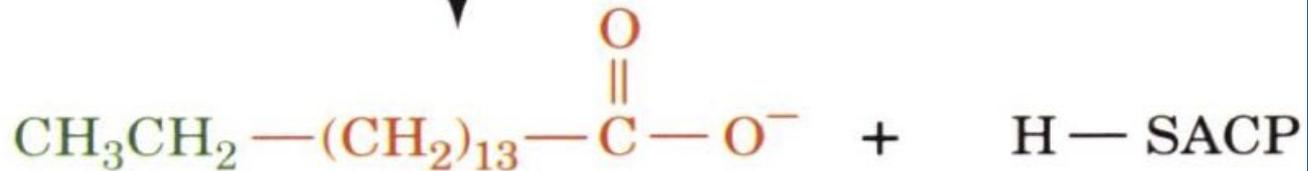
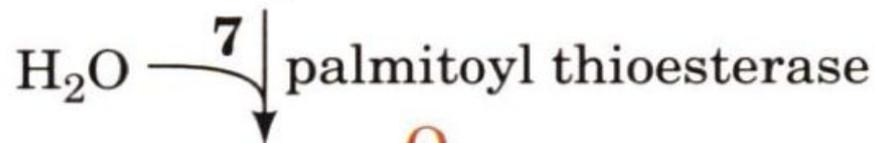
Butyryl-ACP



recycle Reactions 2–6
six more times
six more cycles

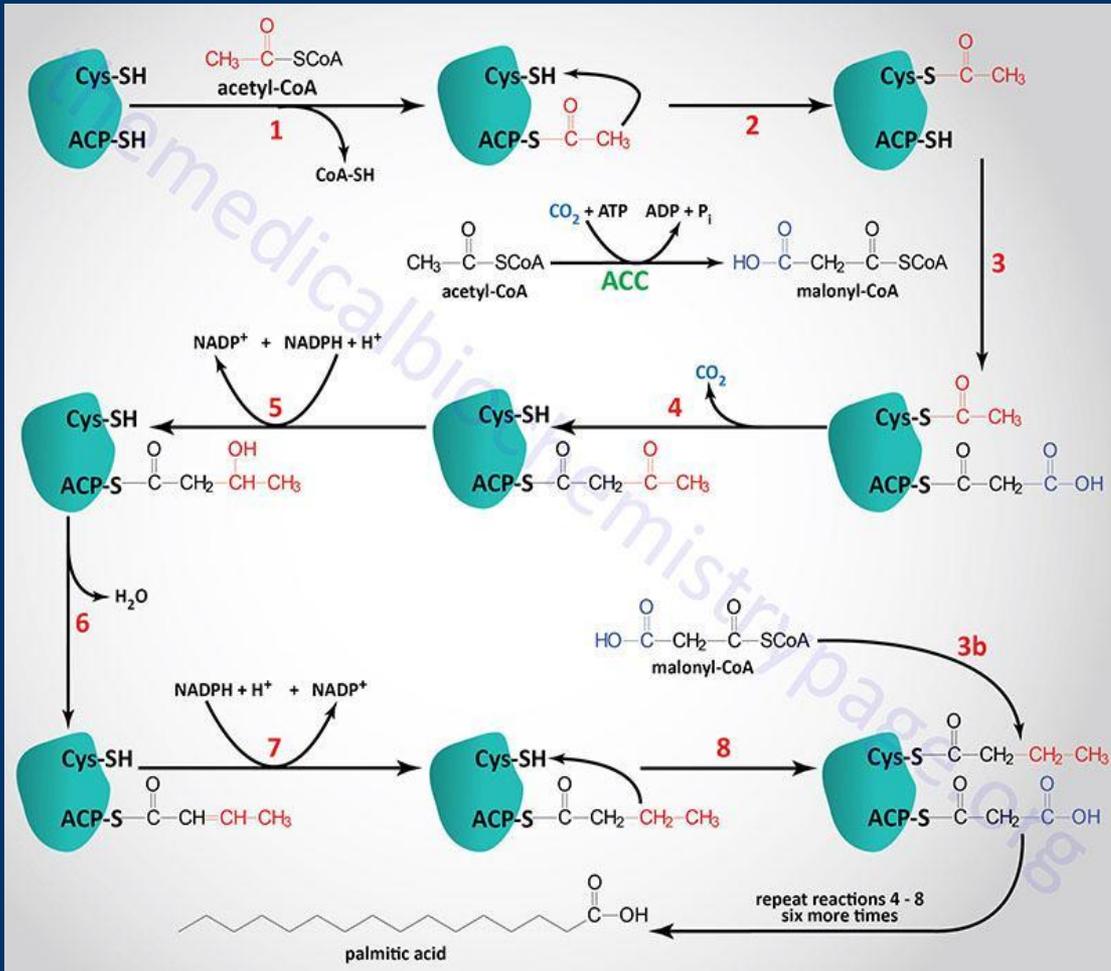


Palmitoyl-ACP



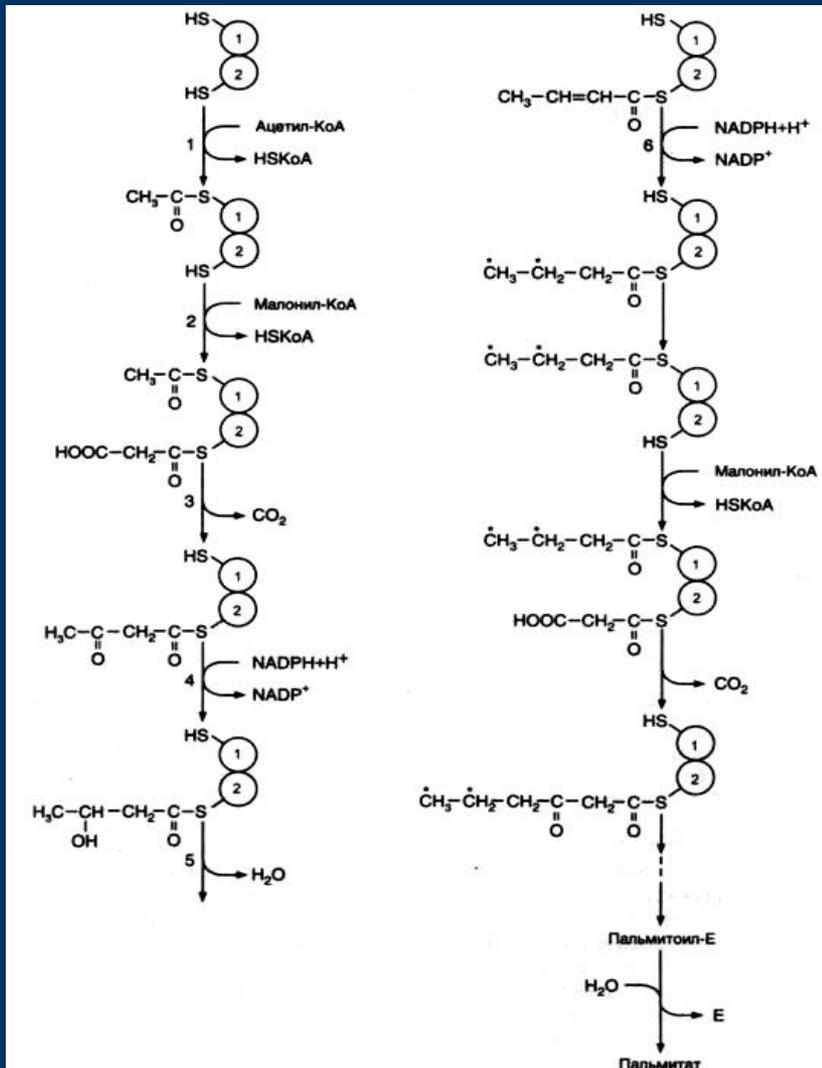
Palmitate

Биосинтез пальмитиновой кислоты



1,2 – ацетилтрансфераза
3 – малонилтрансфераза
4 – β -кетоацил синтаза
 (конденсирующий фермент)
5 - β -кетоацил-АПБ редуктаза
6 – дегидратаза
7 – еноил-АПБ-редуктаза
8 – перенос **4**-х углеродного
 фрагмента на **SH**-группу
 конденсирующего фермента
3b – присоединение малонил-
 CoA к **SH**-группе АПБ.
 Цикл (раунд) повторяется
 несколько раз.

Биосинтез пальмитиновой кислоты



1 – ацетилтрансфераза

2 – малонилтрансфераза

3 – β -кетоацил-АПБ-синтаза
(конденсирующий фермент)

4 – β -кетоацил-АПБ редуктаза

5 – еноил-АПБ-дегидратаза

6 – еноил-АПБ-редуктаза

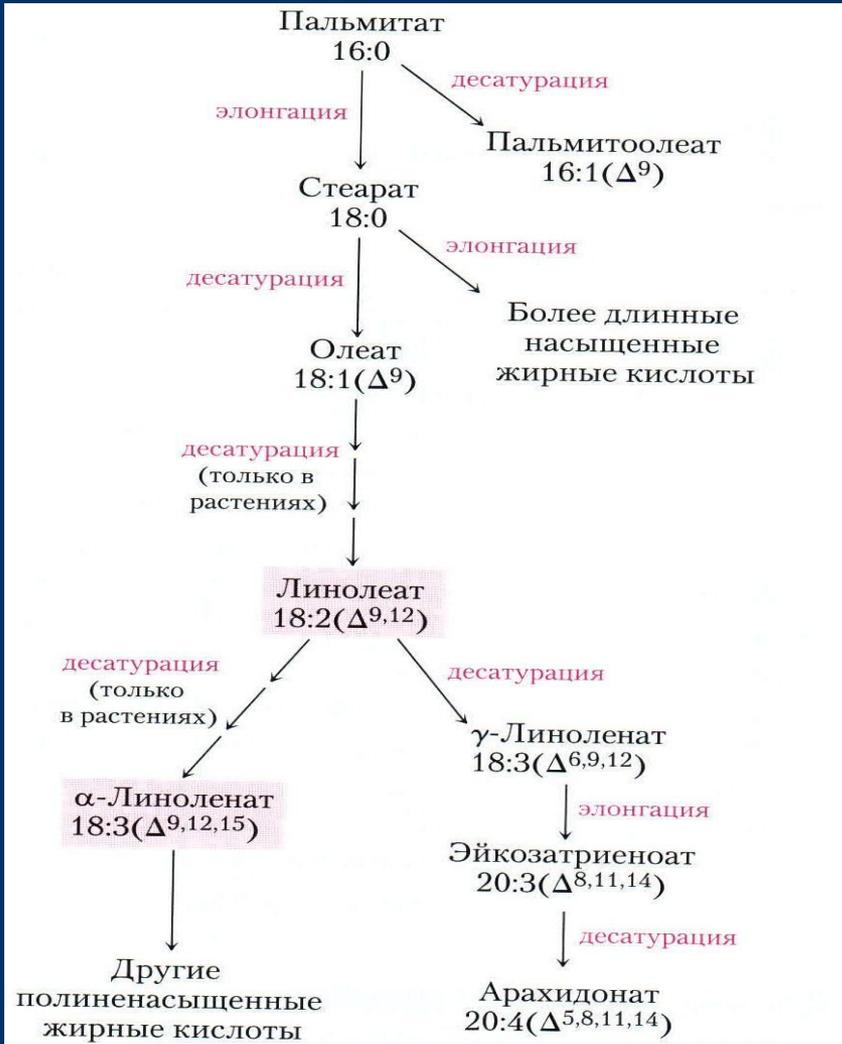
7 – тиоэстераза (отщепление конечного продукта – пальмитиновой кислоты от комплекса синтазы жирных кислот)

Биосинтез пальмитиновой кислоты

Суммарное уравнение синтеза пальмитиновой кислоты

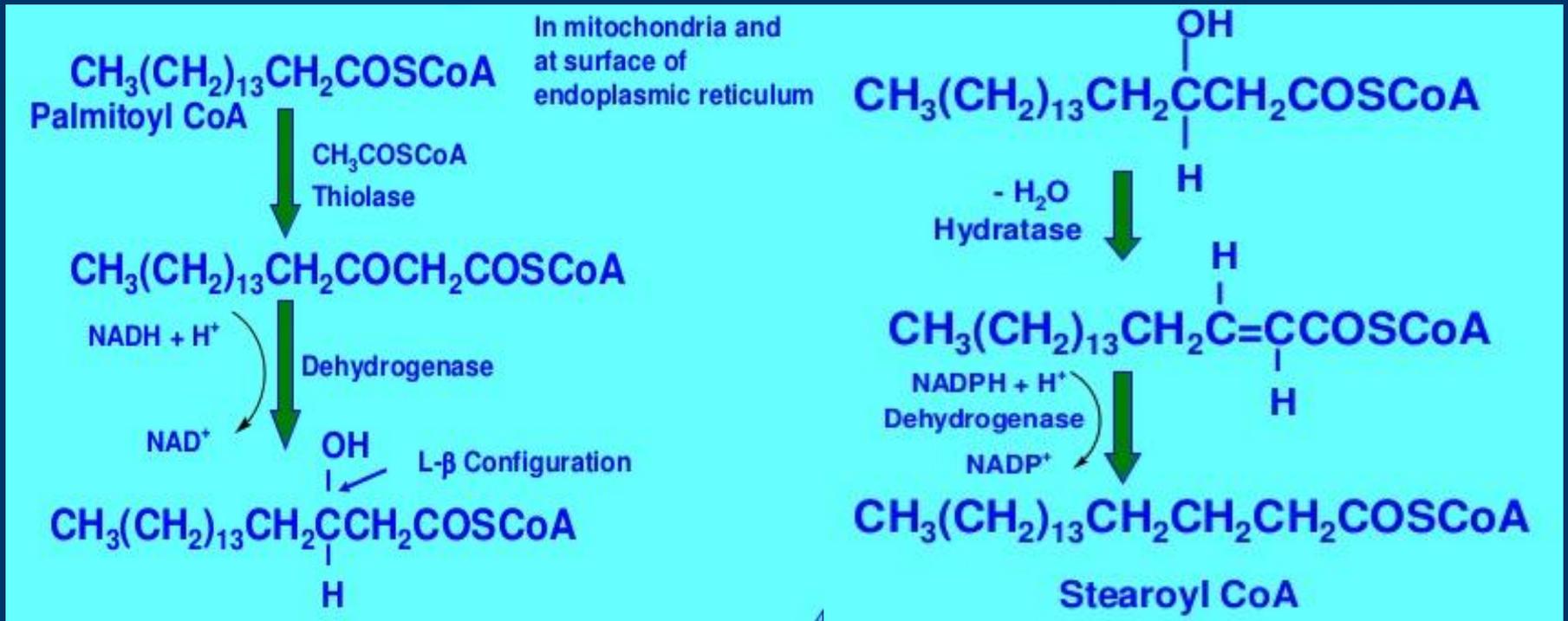


Синтез других насыщенных ЖК



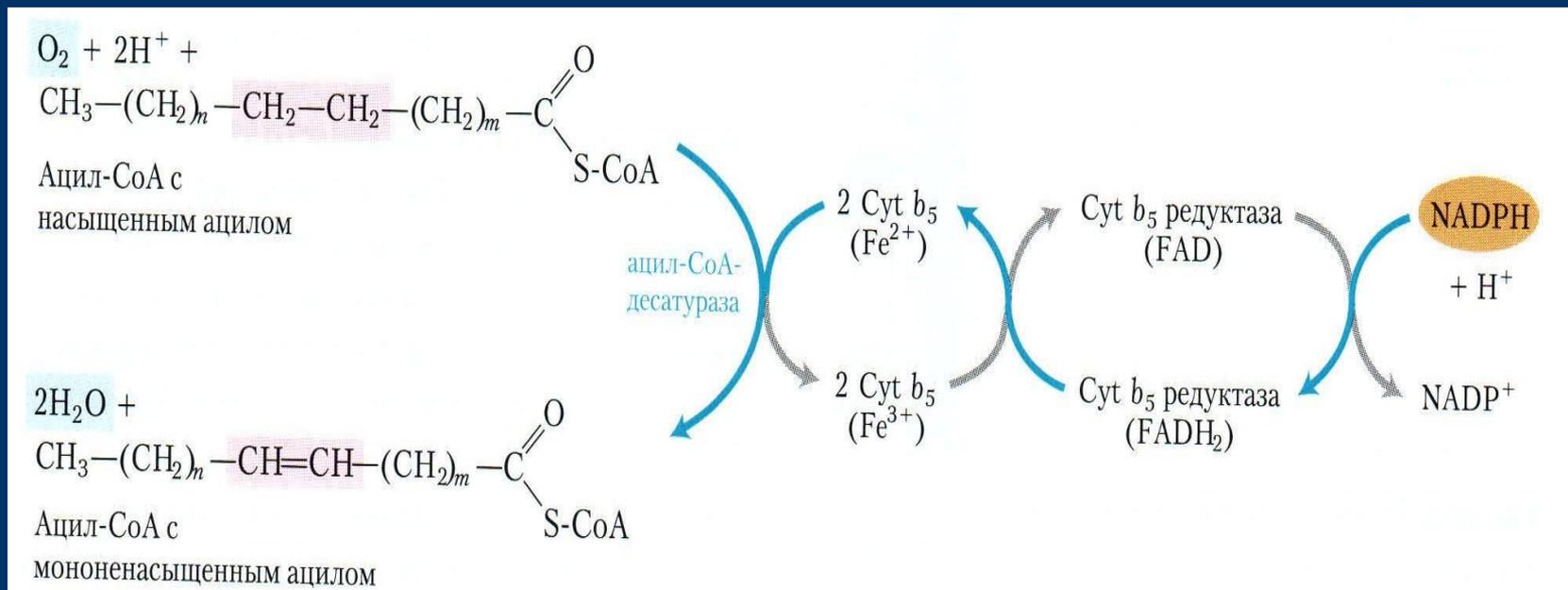
В животных клетках пальмитат, главный продукт синтазы жирных кислот, является предшественником других длинноцепочечных жирных кислот. Из пальмитата может образоваться стеариновая кислота (**C18:0**) и более длинные насыщенные жирные кислоты путем последовательного добавления ацетильных групп. Это происходит с помощью работы системы элонгации ЖК, которая находится в гладком ЭПР и митохондриях. Вероятным переносчиком ацильных групп в этом процессе является CoA, а не АПБ.

Синтез других насыщенных ЖК



Биосинтез жирных кислот

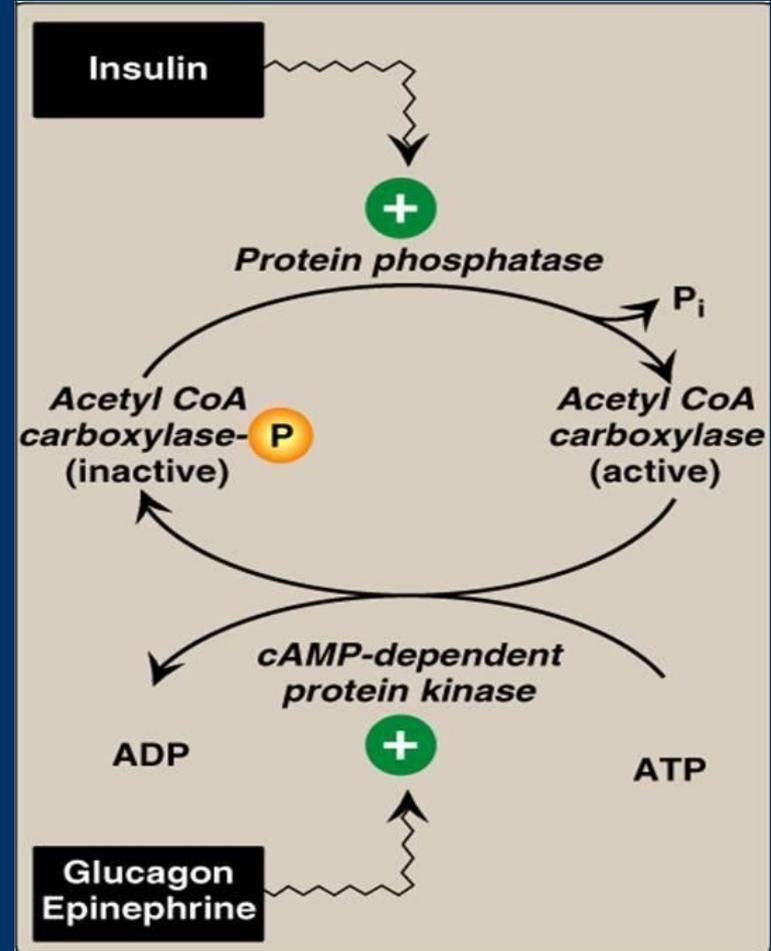
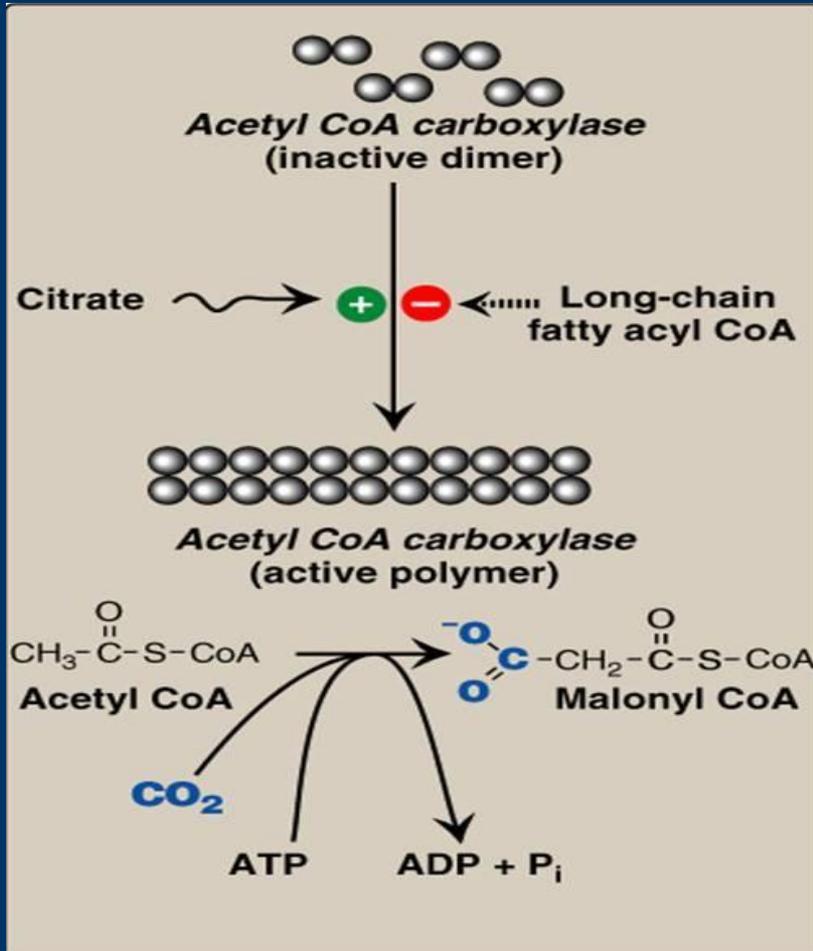
Синтез ненасыщенных жирных кислот



Пальмитат и стеарат служат предшественниками двух наиболее распространенных в животных тканях моноеновых ЖК: пальмитоолеиновой (C_{16:1}, Δ⁹) и олеиновой (C_{18:1}, Δ⁹). Двойная связь между С-9 и С-10 вводится в цепь ЖК в окислительной реакции, катализируемой ацил-СоА-десатуразой. Ацил-СоА-десатураза и цитохром-**b5**-редуктаза, необходимые для окисления ацил-СоА, находятся в ЭПР.

Биосинтез жирных кислот

Регуляция активности ацетил-СоА-карбоксилазы



Регуляция активности ацетил-СоА-карбоксилазы

Ацетил-СоА-карбоксилаза является важнейшим регуляторным ферментом, лимитирующим скорость всего процесса синтеза жирных кислот. Регуляция активности фермента осуществляется с помощью аллостерического механизма и ковалентной модификации по типу фосфорилирование-дефосфорилирование.

Ацетил-СоА-карбоксилаза существует в виде неактивных димеров (тетрамеров). Цитрат является положительным аллостерическим эффектором, способствующим образованию активной полимерной формы ацетил-СоА-карбоксилазы. Ацил-СоА-тиоэфиры длинноцепочечных жирных кислот, в первую очередь пальмитоил-СоА – конечный продукт действия синтазы жирных кислот, напротив, являются ингибиторами процесса полимеризации фермента.

Биосинтез жирных кислот

Регуляция активности ацетил-СоА-карбоксилазы

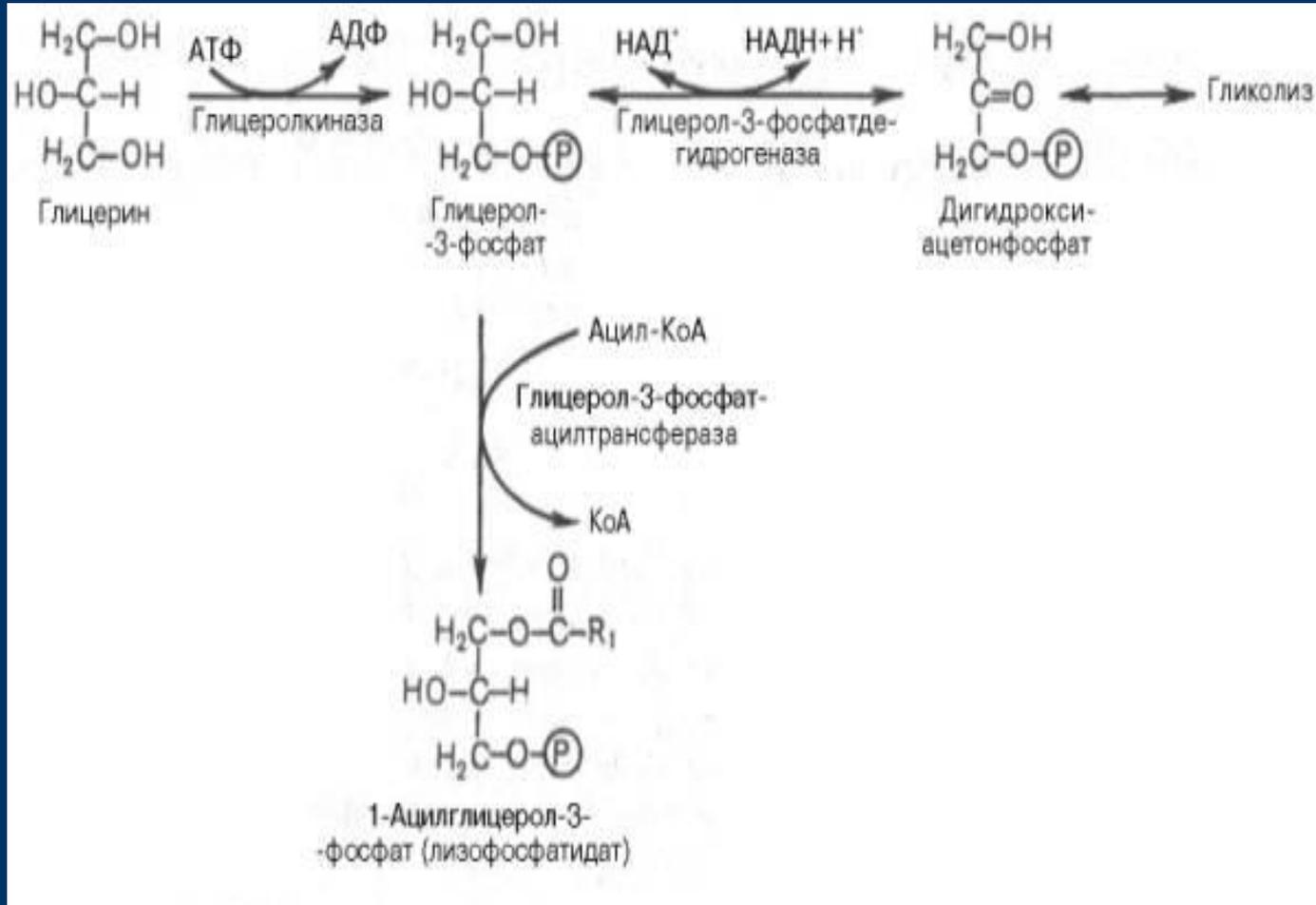
Ковалентная модификация фермента осуществляется под воздействием гормонов: глюкагона, адреналина и инсулина.

Фосфорилирование, приводимое в действие гормонами глюкагоном и адреналином, инактивирует фермент и уменьшает его чувствительность к активации цитратом, тем самым замедляя синтез жирных кислот.

Инсулин, активируя протеинфосфатазу, способствует отщеплению фосфатной группы от ацетил-СоА-карбоксилазы, переводя ее в активную форму, то есть ускоряет синтез жирных кислот.

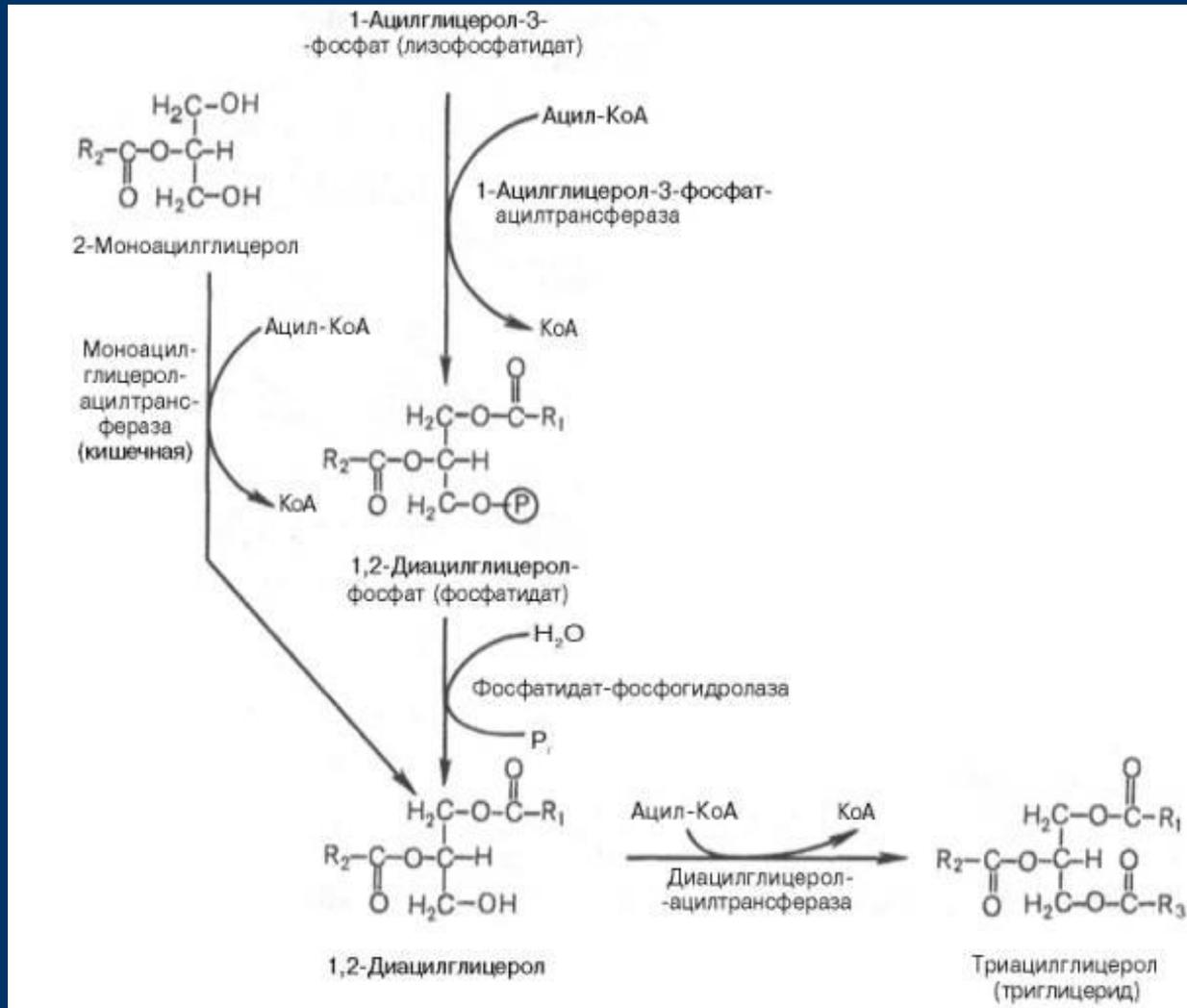
Биосинтез жиров

Два пути биосинтеза триацилглицеринов



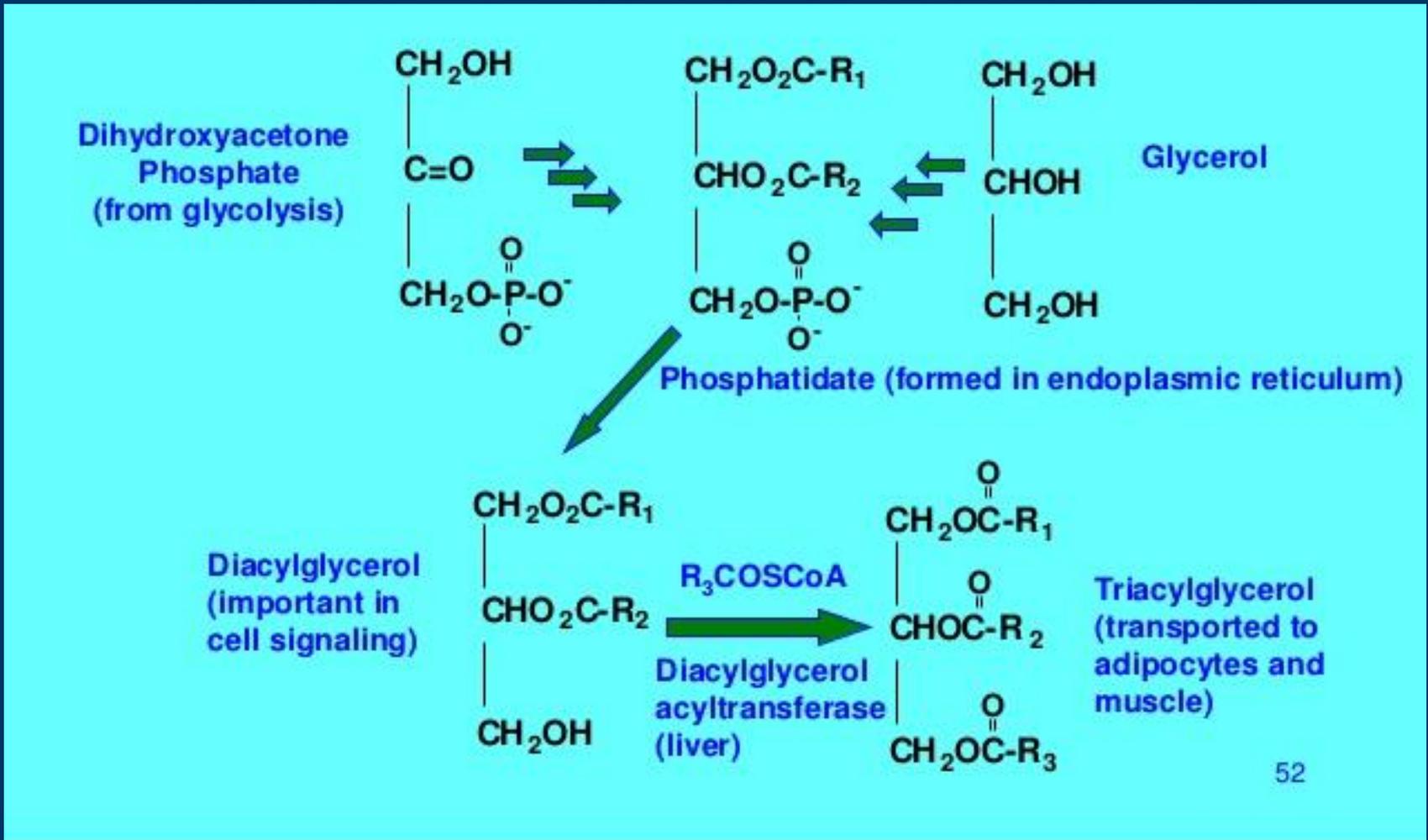
Биосинтез жиров

Два пути биосинтеза триацилглицеринов



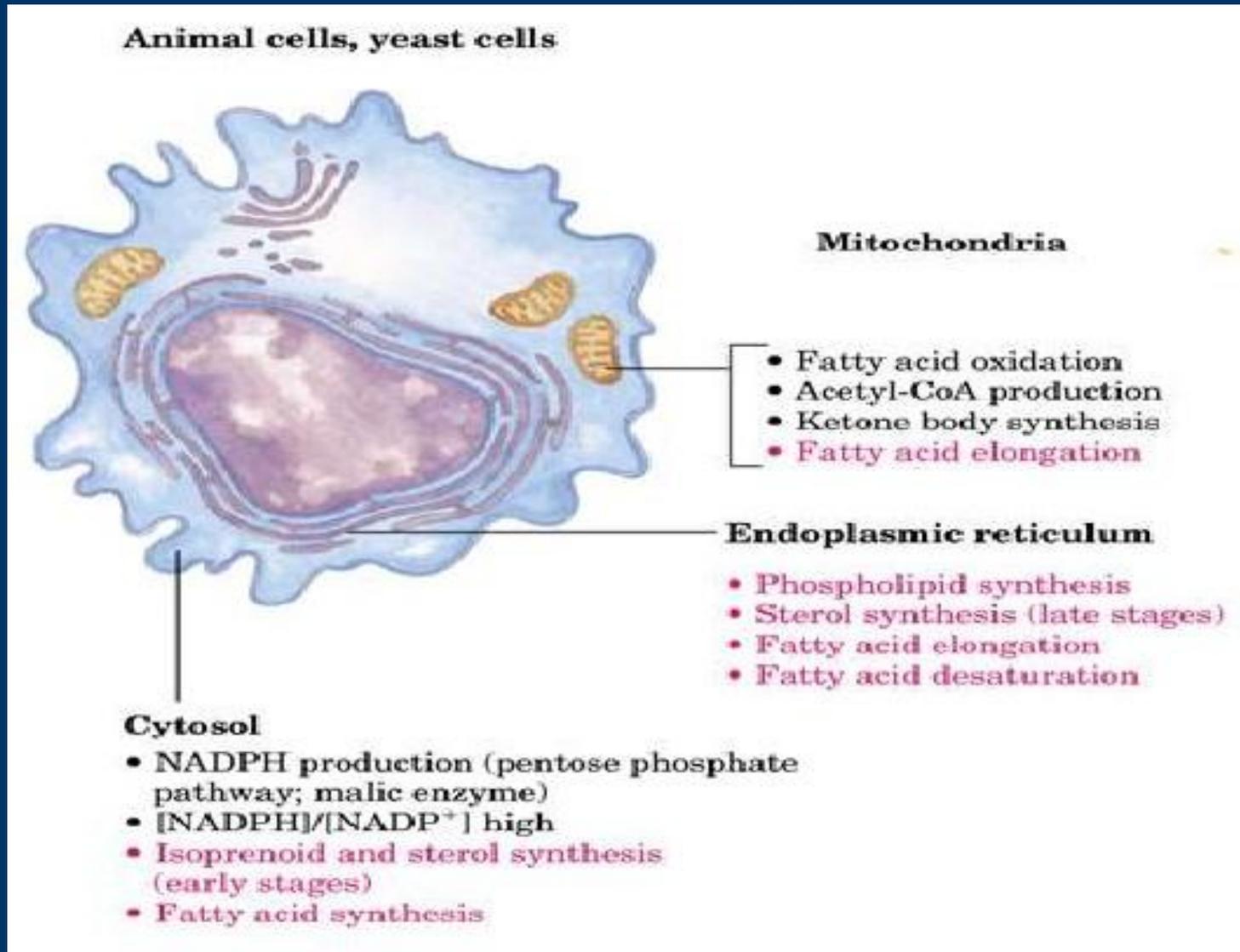
Биосинтез жиров

Биосинтез фосфатидной кислоты



52

Внутриклеточная локализация обмена липидов



Биосинтез липидов

