

# **ЛИПИДЫ 3**

## **Биосинтез липидов**

**Лекция 14**

## Содержание:

- биосинтез насыщенных ЖК



~~биосинтез ненасыщенных ЖК~~



биосинтез ТГ и фосфатидов



биосинтез ХС. Пул ХС в клетке



механизм регуляции углеводного обмена

- жиро-углеводный цикл Рэндла

# Биосинтез ЖК

---

Наиболее интенсивно протекает в ЖКТ, гепатоцитах, энтероцитах, лактирующей молочной железе. Источником углерода для биосинтеза ЖК являются избыточные углеводы, аминокислоты, продукты метаболизма ЖК.

Биосинтез ЖК- это альтернативный вариант  $\beta$ -окисления, но осуществляемый в цитоплазме. Процесс  $\beta$ -окисления выдает энергию в форме  $FADH_2$ ,  $NADH_2$  и АТФ, а биосинтез ЖК, поглощает ее в такой же форме.

**Исходным субстратом для синтеза яв-ся ацетил-КоА, образующийся в митохондриальном матриксе. Мембрана митохондрии не проницаема для ацетил-КоА, поэтому он взаимодействует с ЩУК с образованием цитрата, который свободно проходит в цитоплазму и там расщепляется до ЩУК и ацетил-КоА.**

**Увеличение цитрат в**

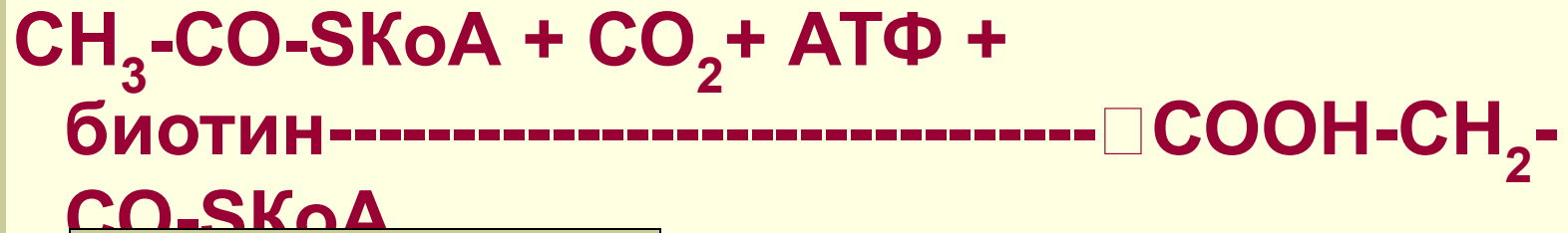
**цитоплазме яв-ся сигналом к  
началу биосинтез ЖК.**

**Цитрат + АТФ + HSKoA -----□**

**-----□ CH<sub>3</sub>-CO-SKoA+ ЩУК +АДФ**

**Реакция протекает под  
действием цитратлиазы.**

Для синтеза ЖК необходима одна молекула ацетил-КоА, неактивированная, тогда как остальные должны быть активированы.



Ацетил-КоА-карбоксилаза

Активатором фермента- **Ацетил-КоА-карбоксилазы** яв-ся цитрат

Первой реакцией в биосинтезе яв-ся образование малонил-КоА.

---

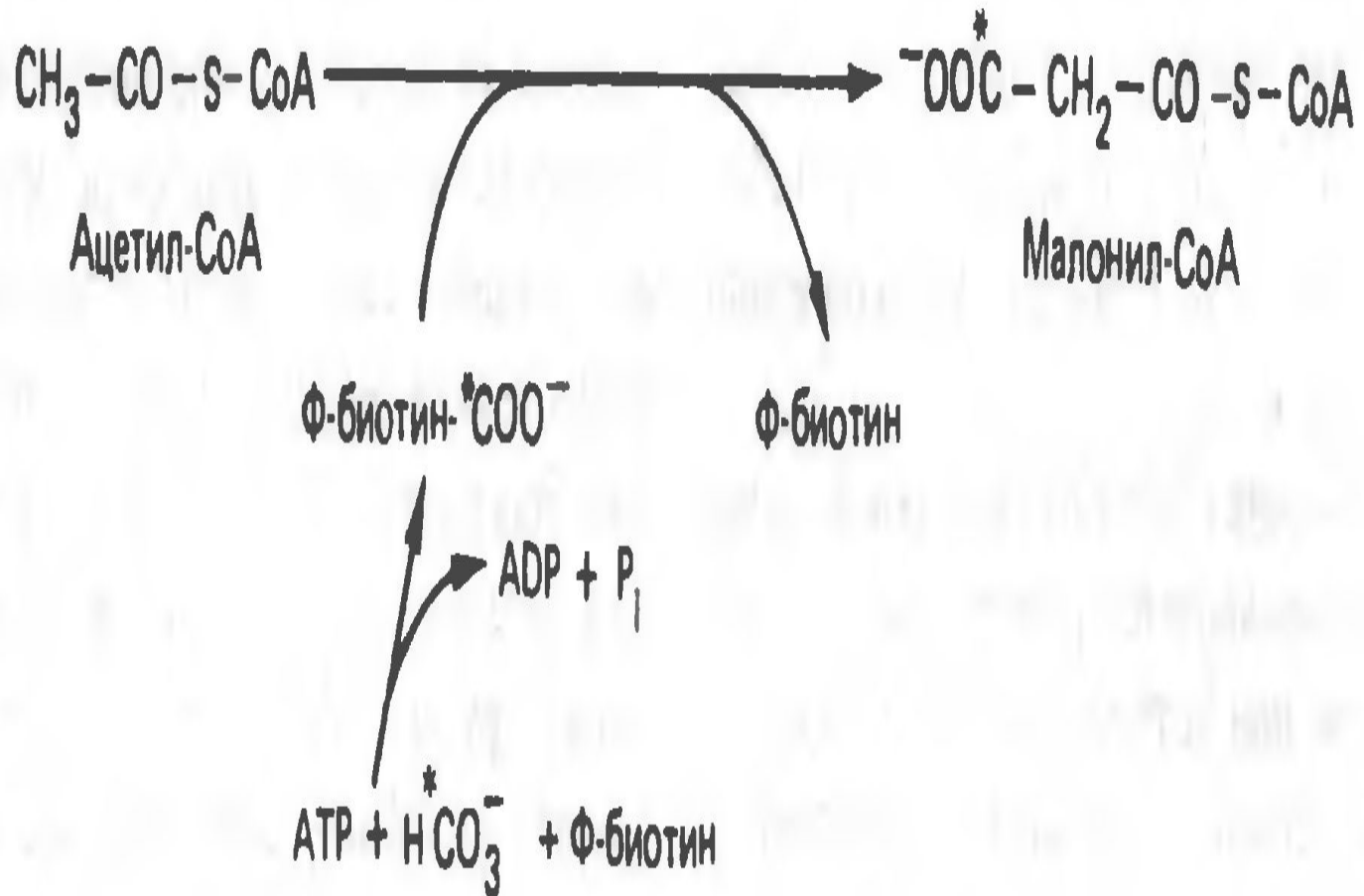
**Малонил-КоА** - это начальный  
промежуточный продукт в  
синтезе жирных кислот,  
образованный из ацетил-КоА в  
цитоплазме.



**Избыток ацетил-КоА в митохондриях не может самостоятельно пройти в цитоплазму. Проход через митохондриальную мембрану становится возможным благодаря цитратному шунту. Ацетил-КоА карбоксилаза катализирует образование малонил-КоА.**

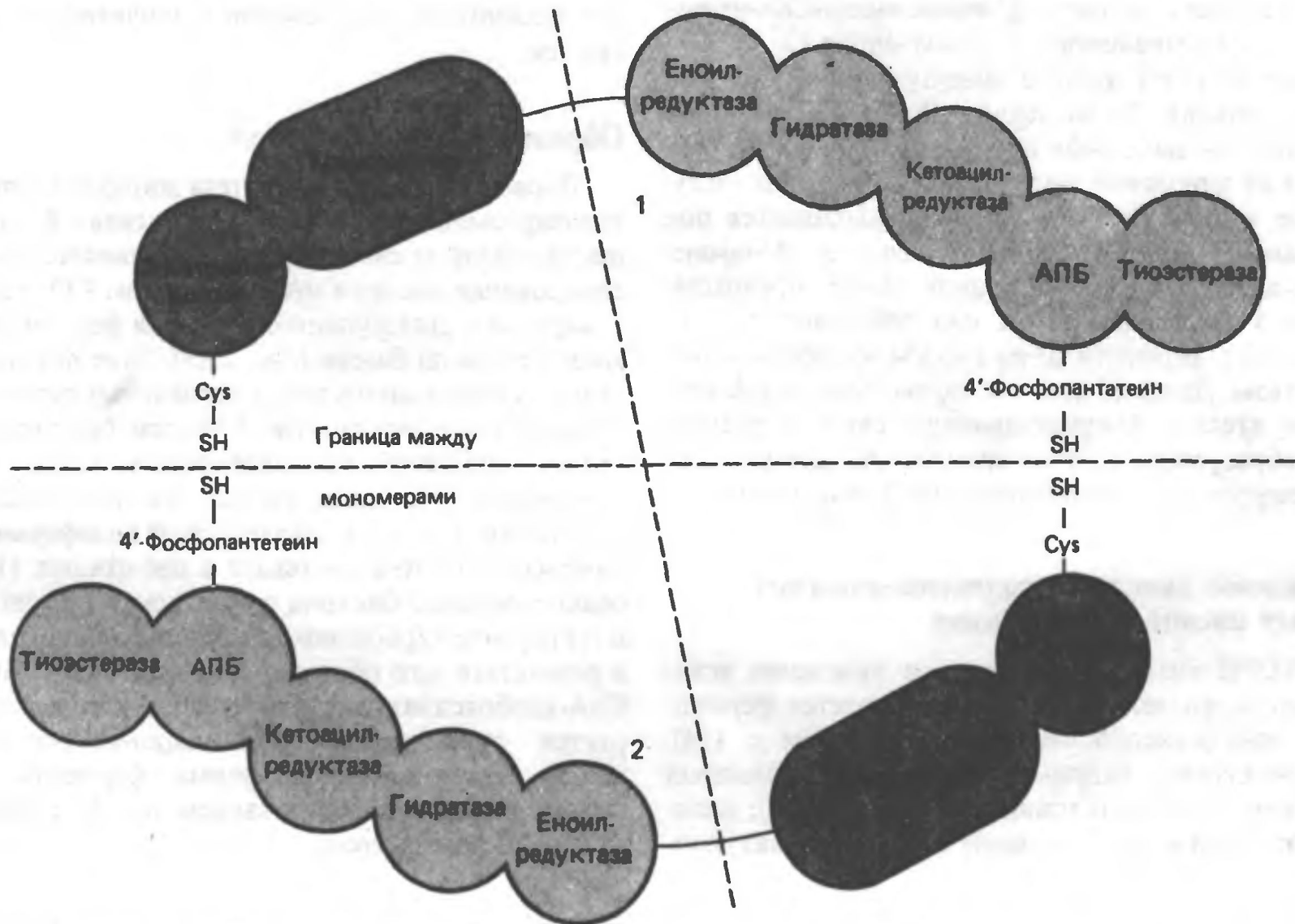
— На эту реакцию расходуется  $\text{CO}_2$  и АТФ. Таким образом, условия, которые способствуют липогенезу (наличие большого количества глюкозы), подавляют  $\beta$ -окисление жирных кислот

# Биосинтез ЖК

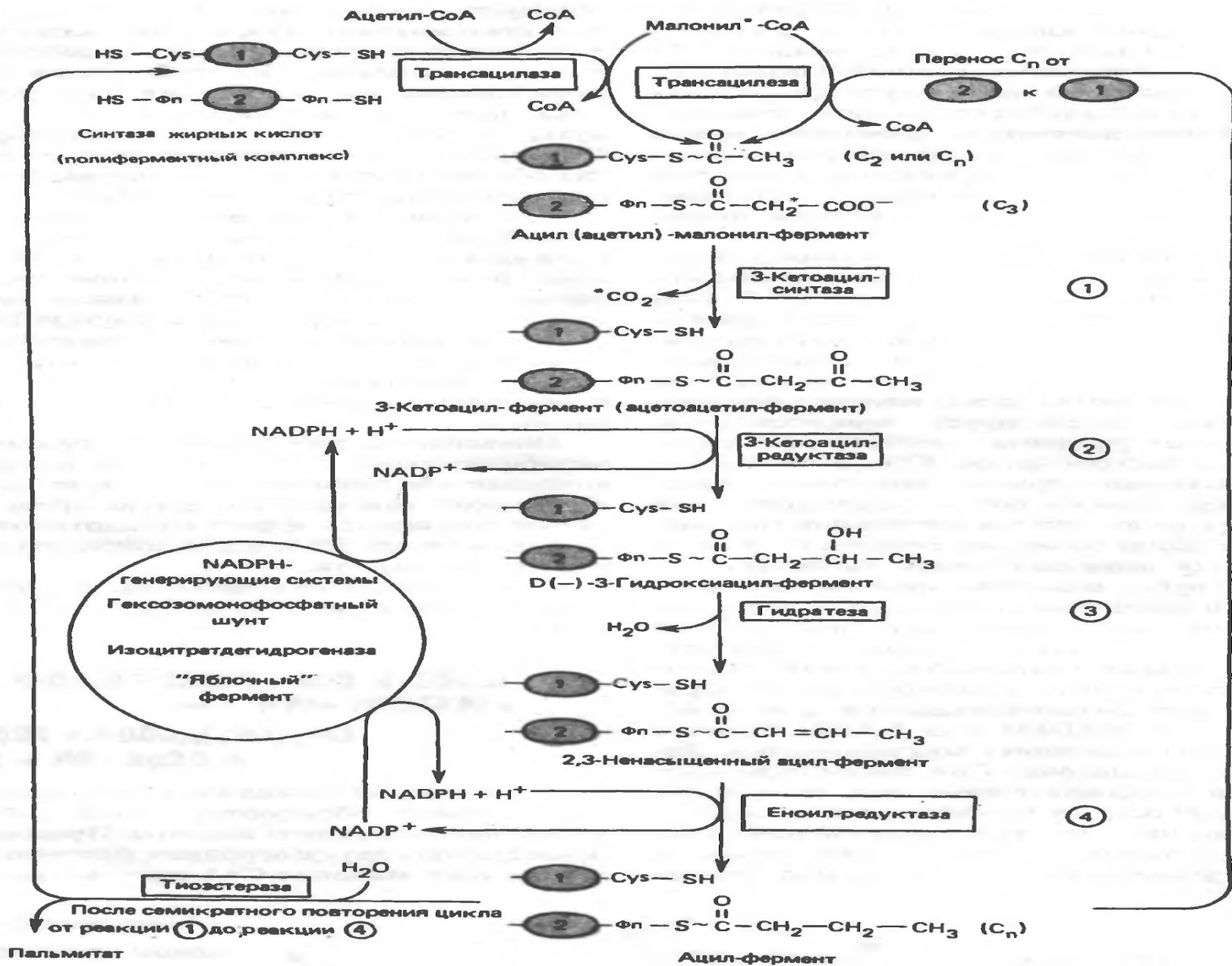


**Биосинтез ЖК осуществляется с помощью мультиферментного комплекса- пальмитоилсинтетазы жирных кислот. Она состоит из 7 ферментов, связанных с АПБ ( ацилпереносящим белком). АПБ состоит из 2 сбъединиц, на каждую из которых приходится по 250 тыс. д. АПБ содержит 2 SH группы. После образования малонил-КоА происходит перенос ацетильного и малонильного остатков на АПБ.**

Граница между функциональными единицами







**Биосинтез ЖК будет протекать при высоком уровне глюкозы в крови, что обуславливает интенсивность гликолиза( поставщика ацетил-КоА), ПФП( поставщика  $NADPH_2$  и  $CO_2$ ).**

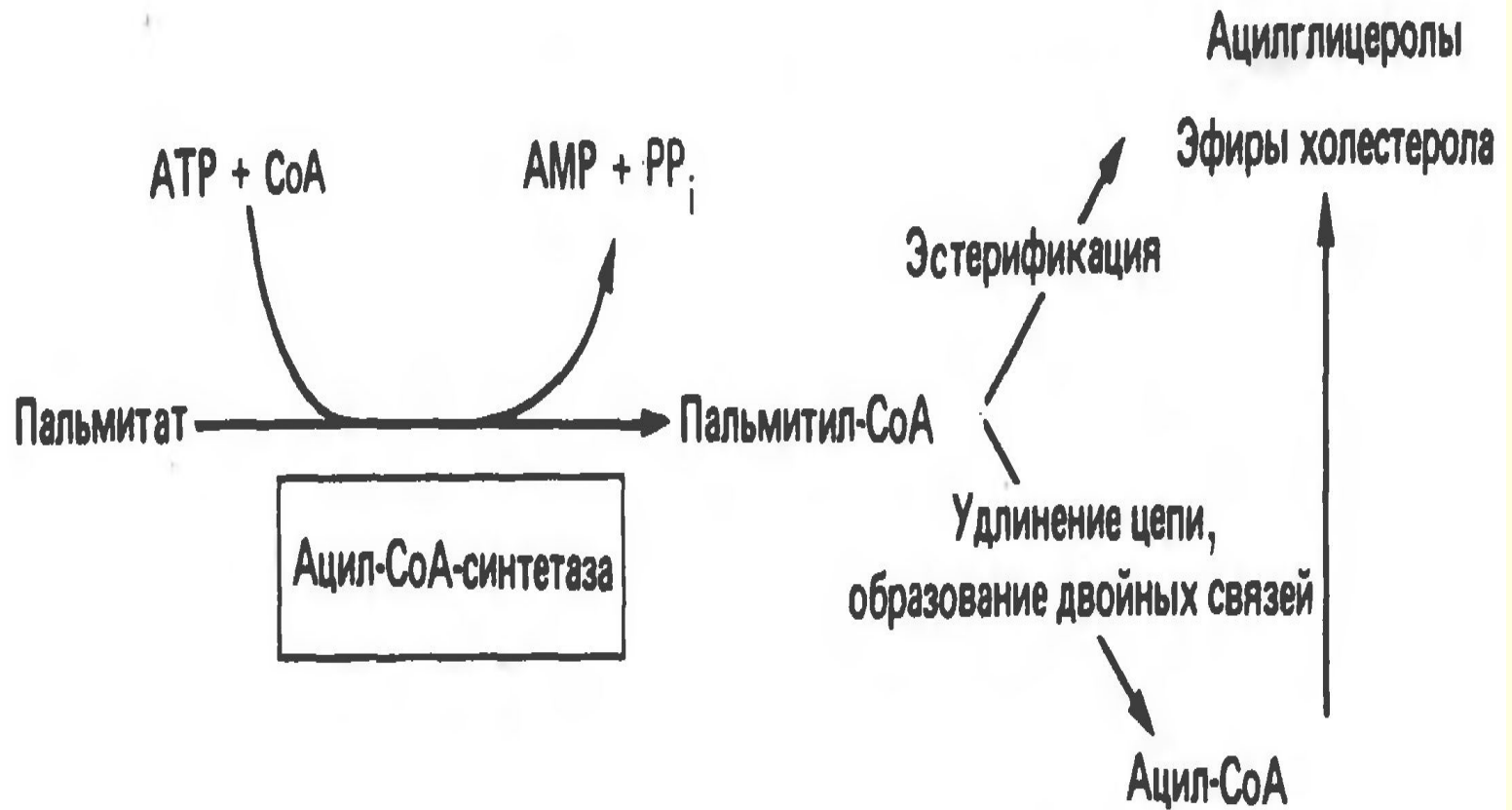
**В условиях голодания, диабета, синтез ЖК маловероятен, т.к. нет Гл( при диабете она не поступит в ткани, а находится в крови), следовательно будет низкой активностью гликолиза и ПФП.**



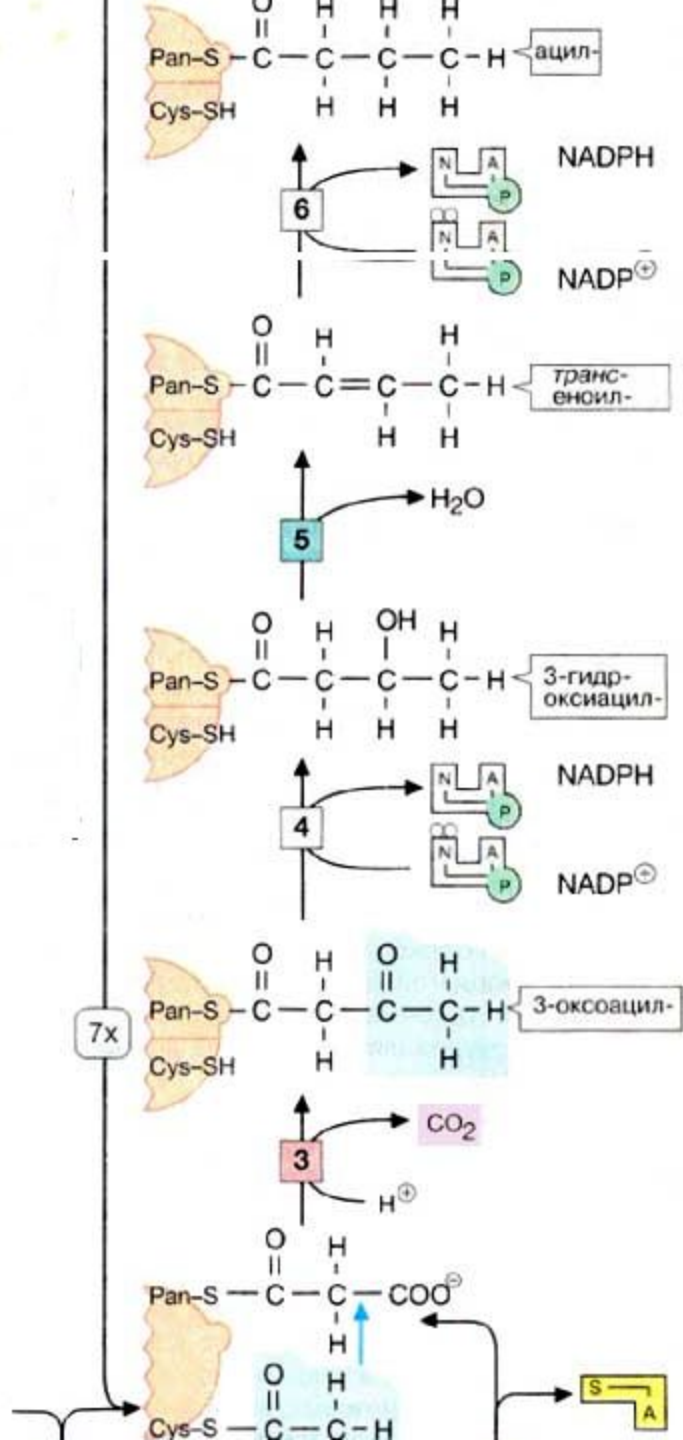
Но в этих условиях в митохондриях печени имеются запасы  $\text{CH}_3\text{-CO-SCoA}$  (источник  $\beta$ -окисления ЖК). Однако этот ацетил-КоА не вступает в реакции синтеза ЖК, т.к. он должен лимитироваться продуктами ПЦ,  $\text{CO}_2$  и  $\text{NADH}_2$ .

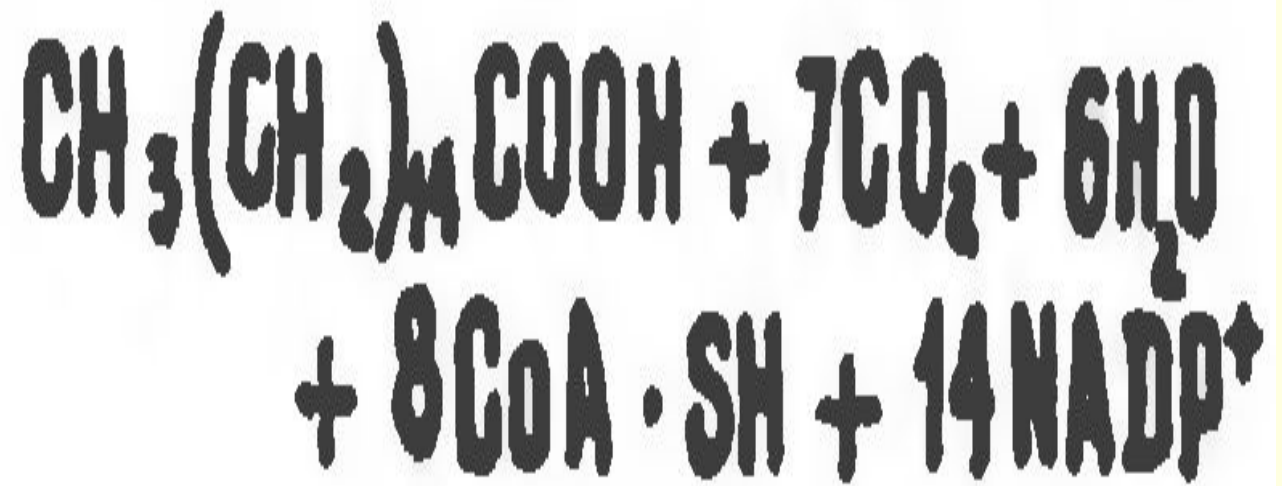
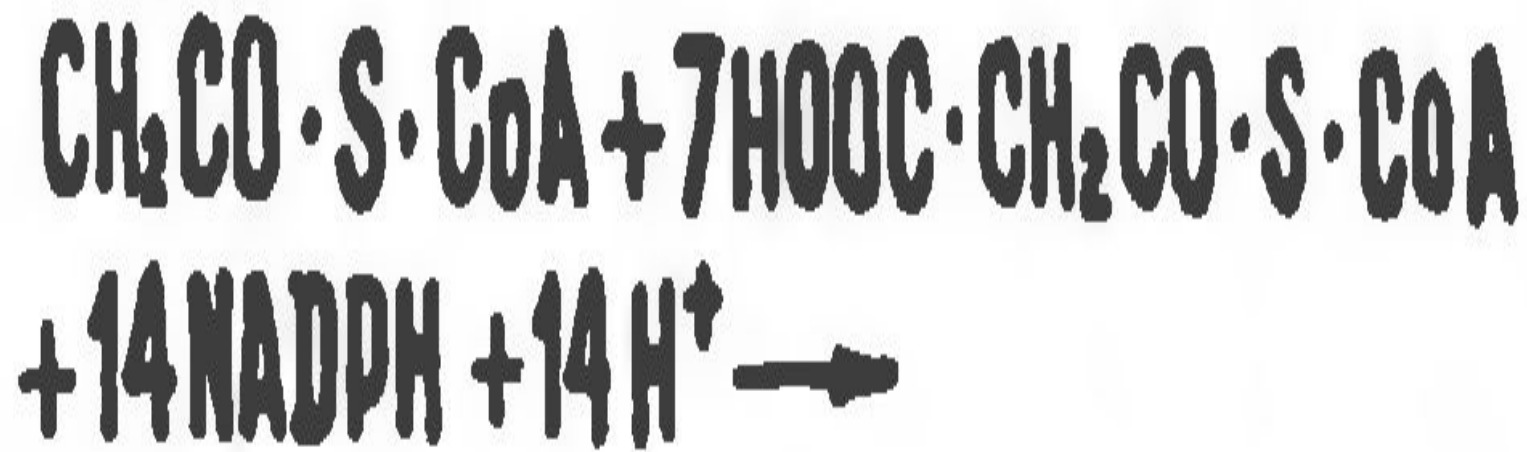
В данном случае организму выгоднее синтезировать ХС, который требует только лишь  $\text{NADPH}_2$  и ацетил-КоА, что происходит при голодании и диабете.

# Судьба пальмитата











**3-Кетоацил-CoA-синтаза**



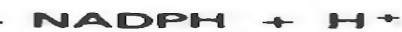
**3-Кетоацил-CoA-редуктаза**



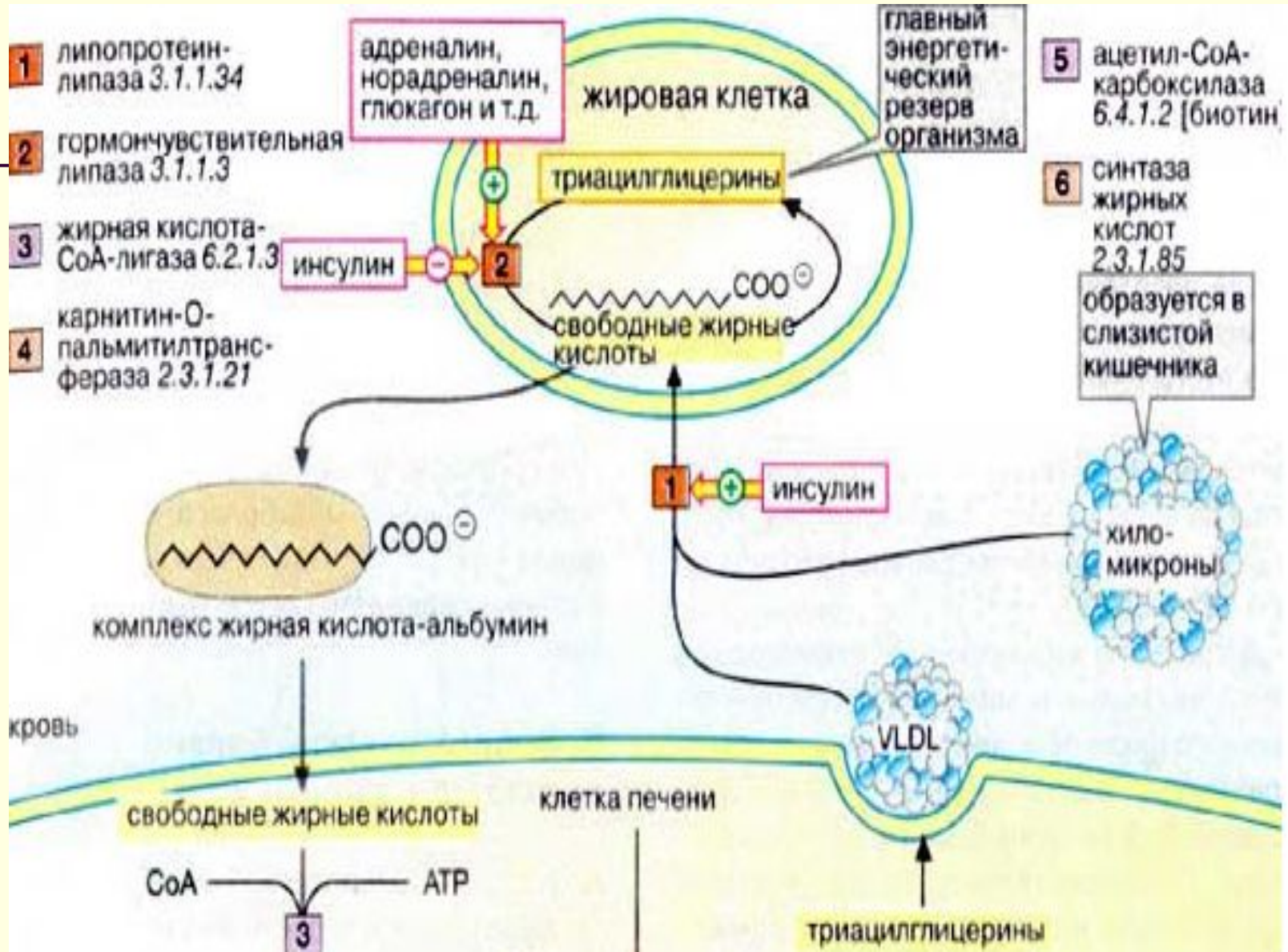
**Гидратаза**

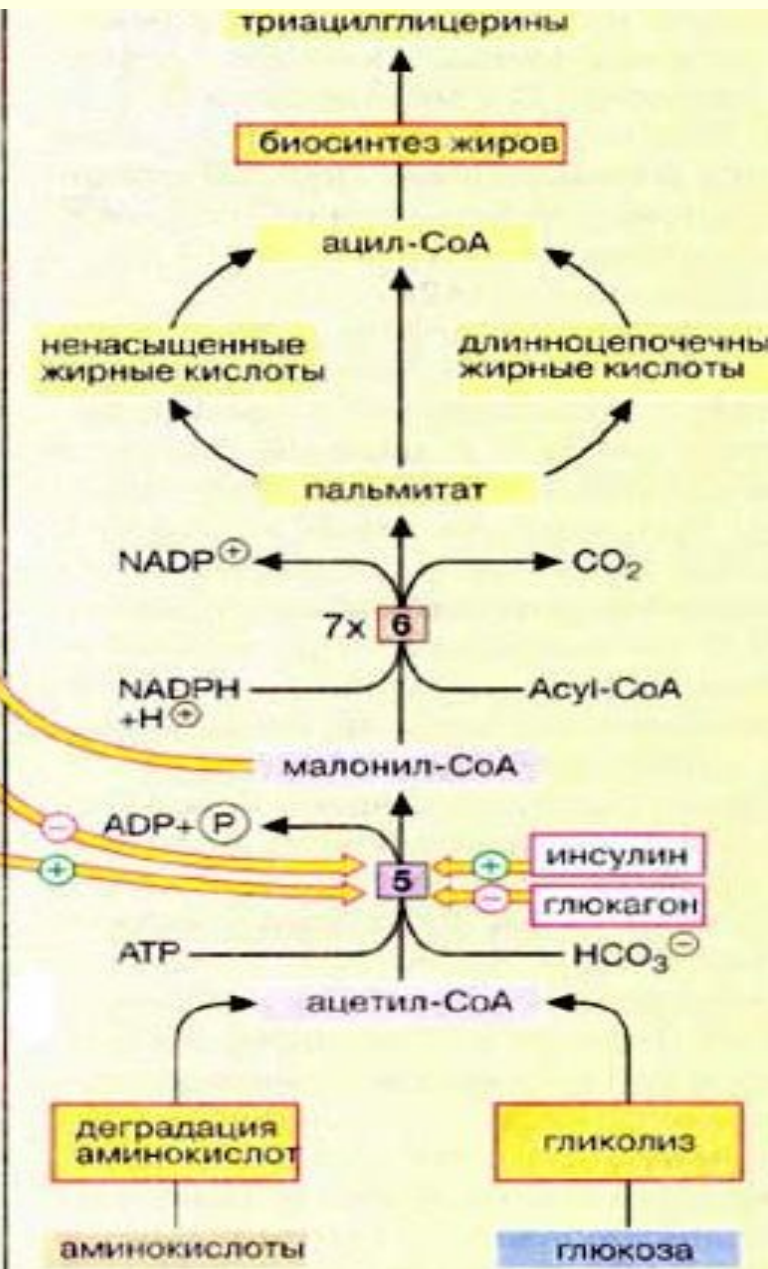
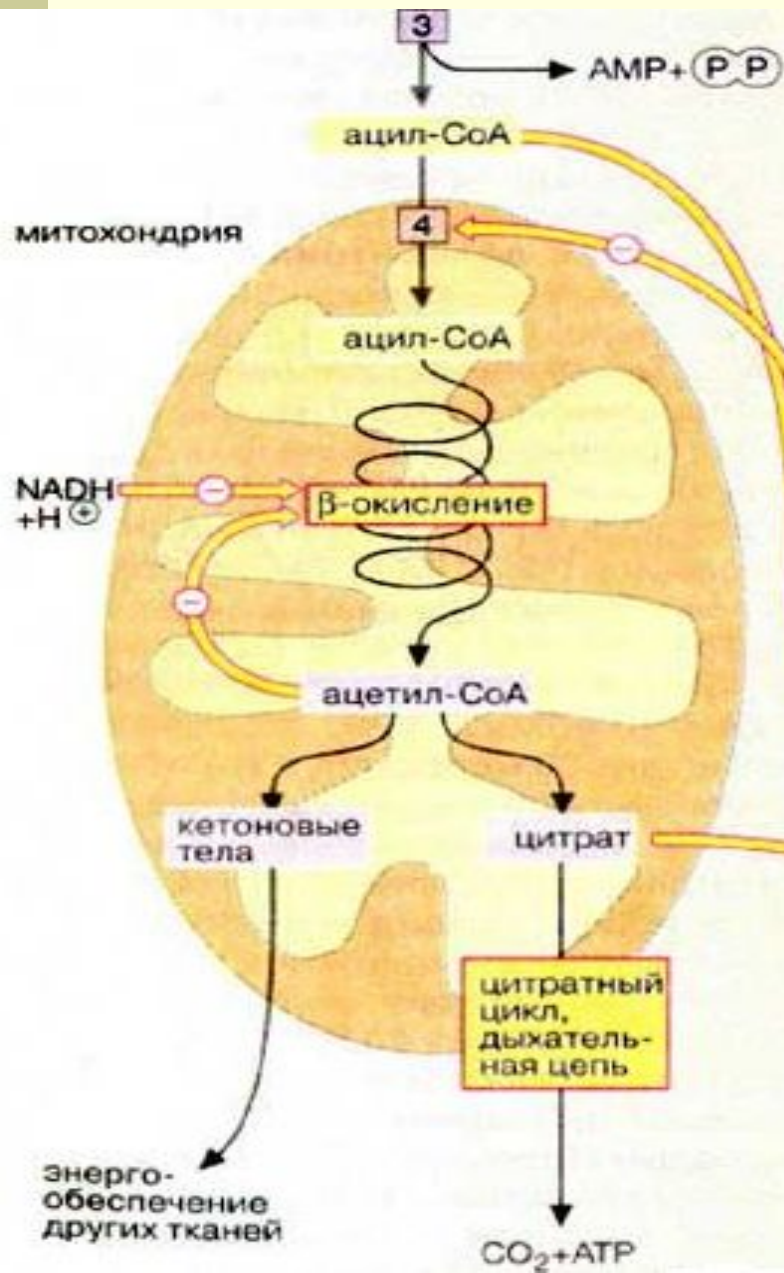


**2,3-Ненасыщенный ацил-CoA-редуктаза**











# Биосинтез ТГ и ФЛ

---

**Синтез ТГ происходит из Глицерина (Гн) и ЖК в основном стеариновой, пальмитиновой олеиновой.**

**Путь биосинтез ТГ в тканях протекает через образование глицерол-3 фосфата, как промежуточного соединения. В почках, энтероцитах, где активность глицеролкиназы высокая, Гн фосфорилируется АТФ до глицеролфосфата.**

**В жировой ткани и мышцах,  
вследствие очень низкой активности  
глицеролкиназы, образование  
глицеро-3-фосфата, в основном  
связано с гликолизом.**

**Известно, что при гликолизе  
образуется ДАФ(  
диоксиацетонфосфат), который в  
присутствии глицеролфосфат-ДГ  
способен превращаться в Г-3ф  
(глицерол-3 фосфат).**

В печени наблюдаются оба пути образования г-3-ф. В тех случаях, когда содержание Глюкозы в ЖК понижено (при голодании), образуется лишь незначительное количество Г-3-ф. Поэтому, освободившиеся в результате липолиза ЖК не могут быть использованы ввиду этого для **ресинтеза**. Поэтому они покидают ЖТ и количество резервного жира снижается.

3-фосфат

дегидрогеназа

ацетонфосф

②

Ацил-СоА

Глицерол-3-фосфат-ацилтрансфераза

СоА

③

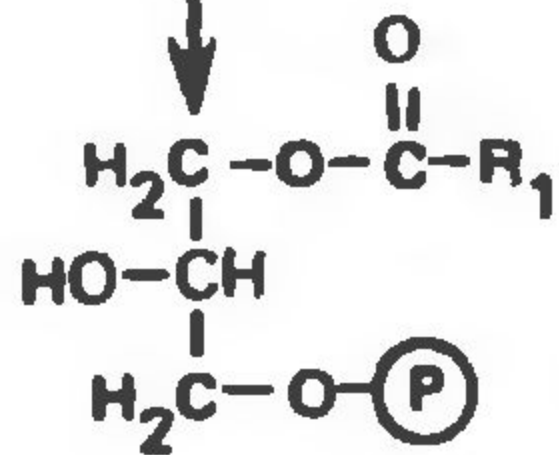
на

фо

с

NADP<sup>+</sup>

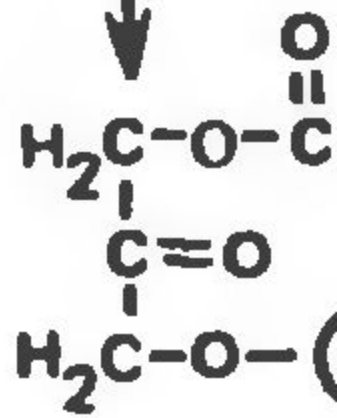
NADPH + H<sup>+</sup>



1-Ацилглицерол-3-фосфат (лизофосфатидат)

1-Ацилдигидроксиацетонфосфат-редуктаза

Ацил-СоА



1-Ацилдигидроксиацетонфосфат

---

**Ненасыщенные жирные**

**кислоты,**

**биосинтез**



**Линолевая кислота ( $\omega 6, 18:2, \Delta^{9,12}$ )**



**Линоленовая кислота ( $\omega 3, 18:3, \Delta^{9,12,15}$ )**

**Синтез ненасыщенных жирных кислот из насыщенных с параллельным удлинением цепи.**

***Десатурация*** проходит под действием микросомального комплекса ферментов, состоящего из трех компонентов белковой природы: цитохрома b5, цитохром b5-редуктазы и десатуразы, которые содержат в своем составе негемовое железо.

**В качестве субстратов используются НАДФН и молекулярный кислород.**

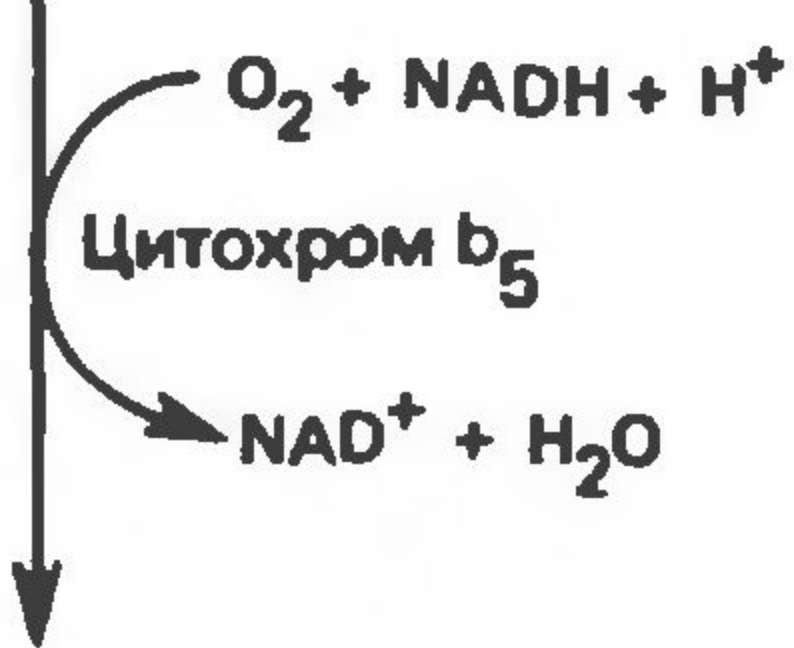
---

**Из этих компонентов образуется короткая цепь переноса электронов, с помощью которой на короткий период времени в молекулу жирной кислоты включаются гидроксильные группы**



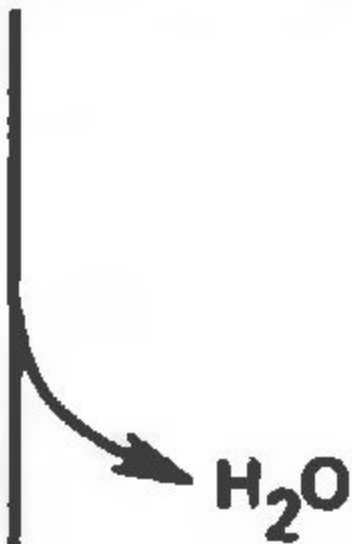
**Затем они отщепляются в виде воды,**  
в результате в молекуле жирной кислоты формируется двойная связь. Имеется целое семейство субъединиц десатуразы, которые специфичны к определенному месту введения двойной связи.

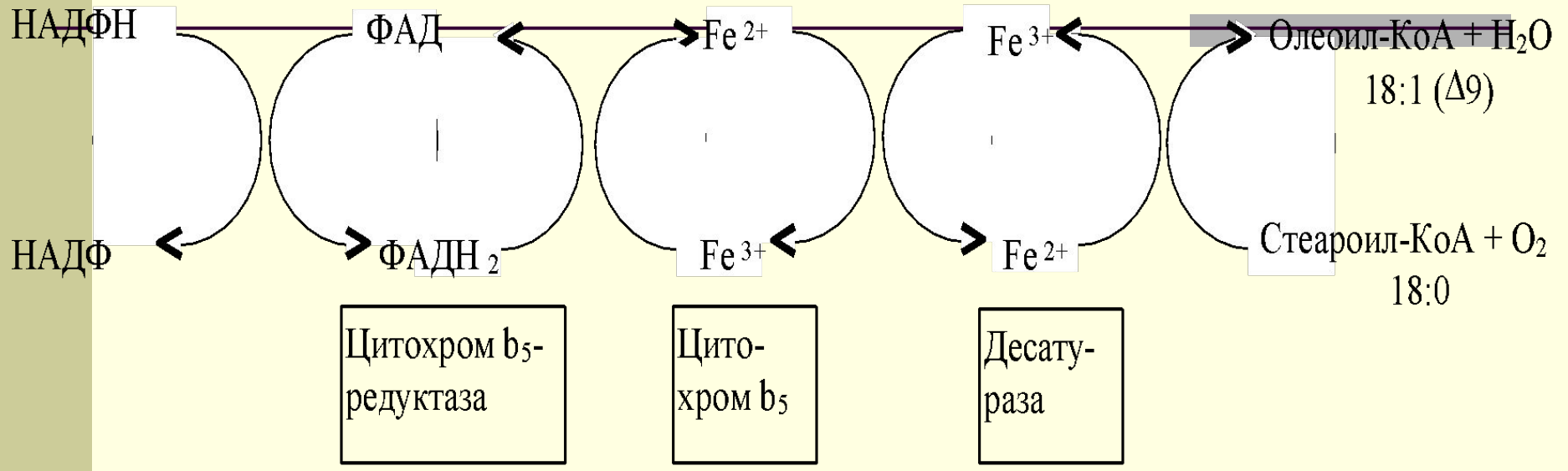
**ГИДРОКСИЛАЗА**



**Гидроксистеароил-фермент**

**ГИДРАТАЗА**





# Происхождение ненасыщенных жирных кислот в клетках организма. Метаболизм арахидоновой кислоты

- **Незаменимые** и заменимые - Среди **ненасыщенных жирных кислот** в организме человека не могут синтезироваться  **$\omega$ -3 и  $\omega$ -6 жирные кислоты** в связи с отсутствием ферментной системы, которая могла бы катализировать образование **двойной связи в положении  $\omega$ -6** или любом другом положении, близко расположенном **к  $\omega$ -концу**.

К таким жирным кислотам относятся  
**линолевая кислота (18:2, Δ9,12),**  
**линоленовая кислота (18:3, Δ9,12,15)**  
**и арахидоновая кислота (20:4,**  
**Δ5,8,11,14).** Последняя является  
**незаменимой** только при недостатке  
**линолевой кислоты**, поскольку в норме она  
может синтезироваться из **линолевой**  
**кислоты**

У человека при недостатке в пище **незаменимых жирных** кислот описаны дерматологические изменения. Обычный рацион взрослых людей содержит достаточное количество **незаменимых жирных кислот**. Однако у новорожденных, которые получают рацион, обедненный жирами, отмечаются признаки поражения кожи. Они проходят, если в курс лечения включается **линолевая кислота**.

Случаи подобного дефицита наблюдаются и у пациентов, которые длительное время находятся на парентеральном питании, обедненном **незаменимыми жирными кислотами**. В качестве профилактики такого состояния достаточно, чтобы в организм поступали **незаменимые жирные кислоты в количестве 1-2% от общей калорической потребности**.

Синтез ненасыщенных жирных кислот из насыщенных с параллельным удлинением цепи.

*Десатурация* проходит под действием микросомального комплекса ферментов, состоящего из трех компонентов белковой природы: **цитохрома b5, цитохром b5-редуктазы и десатуразы**, которые содержат в своем составе **негемовое железо**. В качестве субстратов используются **НАДФН** и **молекулярный кислород**.

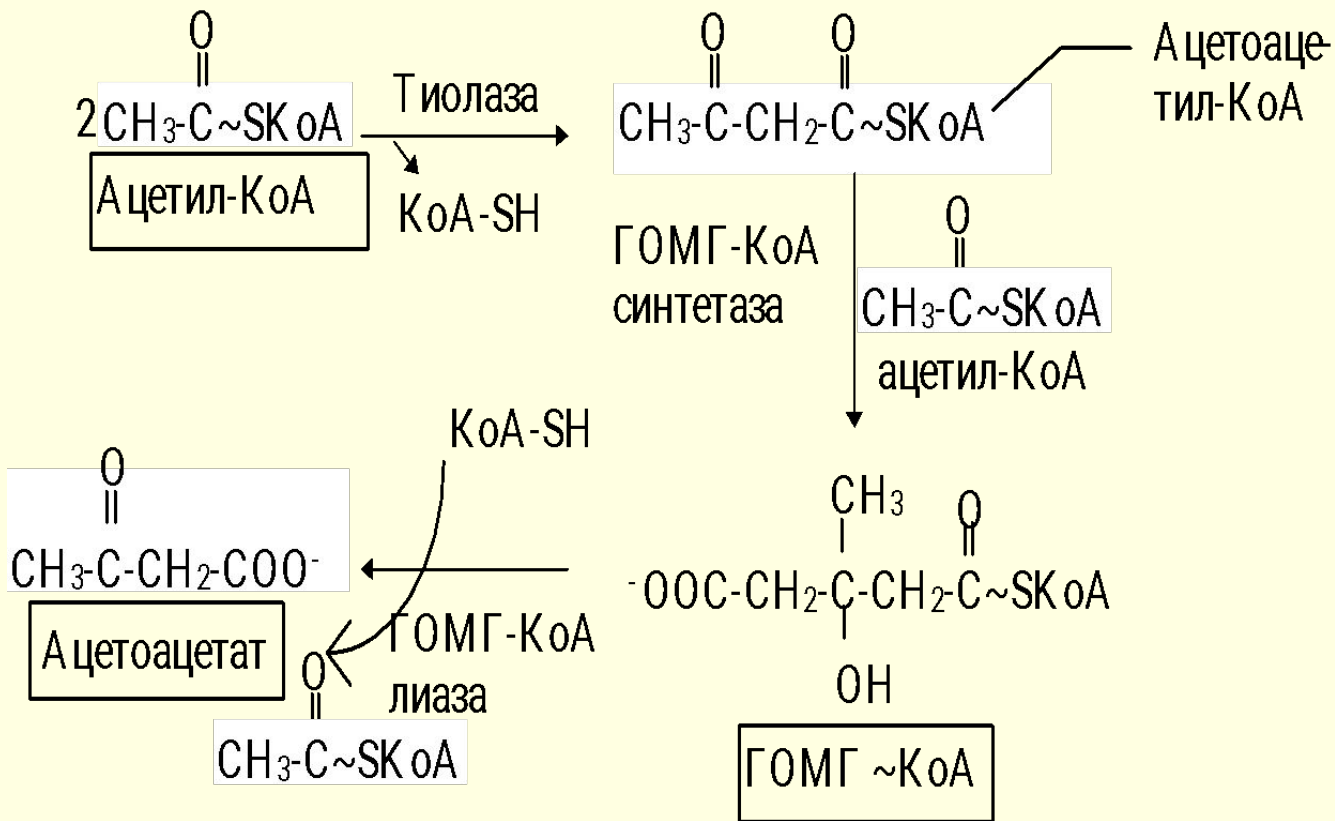


Из этих компонентов образуется короткая цепь переноса электронов, с помощью которой на короткий период времени в молекулу жирной кислоты включаются гидроксильные группы. Затем они отщепляются в виде воды, в результате в молекуле жирной кислоты формируется двойная связь. Имеется целое семейство субъединиц десатуразы, которые специфичны к определенному месту введения двойной связи.

# Образование и утилизация кетоновых тел

---

- Двамя основными видами ацетоновых тел являются ацетоацетат и  **$\beta$ -гидроксибутират**.  **$\beta$ -гидроксибутират** - это восстановленная форма ацетоацетата. Ацетоацетат образуется в клетках печени из **ацетил~КоА**. Образование происходит в митохондриальном матриксе.



Первоначальная стадия этого процесса катализируется ферментом -  **$\beta$ -кетотиолазой**. Затем **ацетоацетил-КоА** конденсируется со следующей молекулой **ацетил-КоА** под влиянием фермента **ГОМГ-КоА синтетазы**. В результате образуется  **$\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-КоА**. Затем фермент - **ГОМГ-КоА лиаза** катализирует расщепление **ГОМГ-КоА** на **ацетоацетат** и **ацетил-КоА**.

В дальнейшем ацетоуксусная кислота  
восстанавливается под влиянием  
**фермента  $\beta$ -**  
**гидроксибутиратдегидрогеназы** и в  
результате образуется  **$\beta$ -оксимасляная**  
**кислота.**

Затем фермент - **ГОМГ-КоА** лиаза катализирует расщепление **ГОМГ-КоА** на ацетоацетат и ацетил-КоА. В дальнейшем ацетоуксусная кислота восстанавливается под влиянием фермента **β-гидроксибутиратдегидрогеназы** и в результате образуется **β-оксимасляная кислота**.

■ эти реакции происходят в митохондриях. В цитозоле имеются изоферменты -  $\beta$ -кетотиолазы и **ГОМГ~КоА синтетазы**, которые также катализируют образование **ГОМГ~КоА**, но в качестве промежуточного продукта в синтезе холестерина.

**Цитозольный** и **митохондриальный** фонды **ГОМГ~КоА** не смешиваются.

**Образование кетоновых тел в печени контролируется состоянием питания. Такое контрольное действие усиливается инсулином и глюкагоном. Принятие пищи и инсулин снижают образование кетоновых тел, в то время как при голодании стимулируется кетогенез вследствие увеличения количества жирных кислот в клетках**



При голодании усиливается липолиз,  
растет уровень глюкагона  
и концентрация цАМФ в печени.  
Происходит фосфорилирование, тем  
самым активация **ГОМГ-КоА**  
**синтетазы**. Аллостерическим  
ингибитором **ГОМГ-КоА синтетазы**  
выступает **сукцинил-КоА**.

**В норме кетоновые тела являются источником энергии для мышц; при продолжительном голодании они могут использоваться центральной нервной системой. Следует иметь ввиду, что окисление кетоновых тел *НЕ МОЖЕТ* проходить в печени. В клетках других органов и тканей оно протекает в митохондриях.**

Такая избирательность обусловлена локализацией ферментов, катализирующих этот процесс.

Сначала  $\beta$ -гидроксибутират дегидрогеназа катализирует окисление  $\beta$ -гидроксибутирата до ацетоацетата в НАД<sup>+</sup>-зависимой реакции. Затем с помощью фермента, сукцинил~КоА - Ацетоацетил~КоА трансферазы, кофермент А перемещается с сукцинил~КоА на ацетоацетат.

Образуется **ацетоацетил~КоА**, который является промежуточным продуктом последнего витка  **$\beta$ -окисления жирных кислот**. Этот фермент в печени не образуется. Именно поэтому там не может происходить окисление кетоновых тел.

**Зато спустя несколько суток после  
начала голодания в клетках мозга  
начинается экспрессия гена,  
кодирующего этот фермент. Тем  
самым мозг адаптируется к  
использованию кетоновых тел в  
качестве альтернативного источника  
энергии, снижая свою потребность в  
глюкозе и белке.**

Тиолаза довершает расщепление ацетоацетил-КоА, встраивая КоА по месту разрыва связи между  $\alpha$  и  $\beta$  углеродными атомами. В результате образуется две молекулы **ацетил-КоА**.

**Интенсивность окисления кетоновых тел во внепеченочных тканях пропорциональна их концентрации в крови. Общая концентрация кетоновых тел в крови обычно ниже 3 мг/100 мл, а средняя ежедневная экскреция с мочой составляет приблизительно от 1 до 20 мг.**

**В определенных метаболических условиях, когда происходит интенсивное окисление жирных кислот, в печени образуются значительные количества так называемых кетоновых тел.**



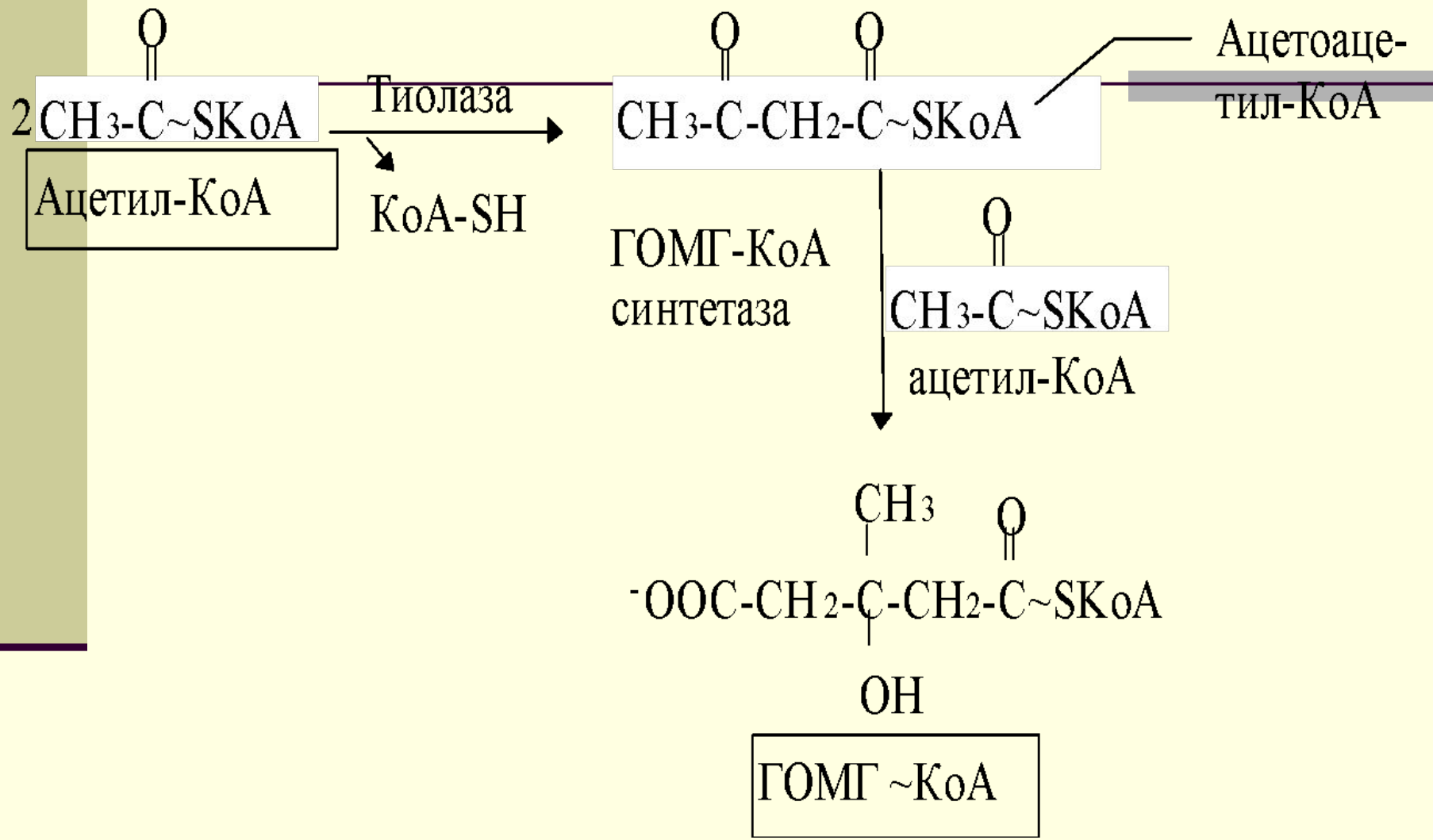
**Состояние организма, при котором концентрация кетоновых тел в крови выше нормальной, называется кетонемией. Повышенное содержание кетоновых тел в моче называется кетонурией. В тех случаях, когда имеет место выраженная кетонемия и кетонурия, в выдыхаемом воздухе ощущается запах ацетона.**

---

**Он обусловлен спонтанным  
декарбоксилированием ацетоацетата  
в ацетон. Эти три симптома -  
кетонемия, кетонурия и запах  
ацетона при дыхании объединяются  
общим названием - кетоз**

**Кетоз возникает в результате недостатка доступных углеводов. Например, при голодании их мало поступает (или не поступает) с пищей, а при сахарном диабете, вследствие недостатка гормона - инсулина, когда глюкоза не может эффективно окисляться в клетках органов и тканей.**

**Это приводит к дисбалансу между этерификацией и липолизом в жировой ткани в сторону интенсификации последнего. Он обусловлен спонтанным декарбоксилированием ацетоацетата в ацетон.**



Количество ацетоацетата, которое восстанавливается в  **$\beta$ -гидроксибутират**, зависит от соотношения **НАДН/НАД+**. Восстановление это происходит под влиянием фермента  **$\beta$ -гидроксибутиратдегидрогеназы**. Печень служит главным местом образования кетоновых тел благодаря высокому содержанию **ГОМГ-КоА синтетазы** в митохондриях гепатоцитов.

ота



На  
НО

# Биосинтез ХС




---

ХС синтезируется гепатоцитами (80%),  
энтероцитами (10%), клетками почек (5%),  
и кожей.

В сутки образуется 0.3-1 г ХС (эндогенный пул).



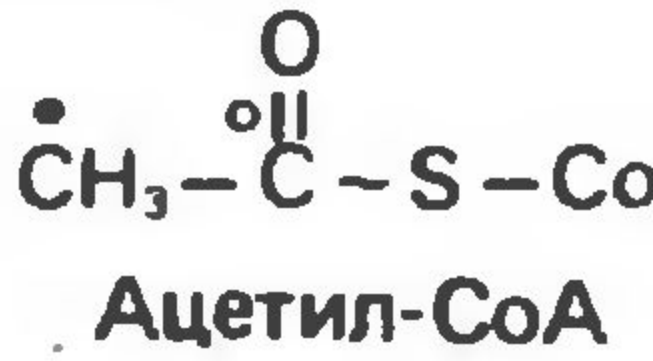
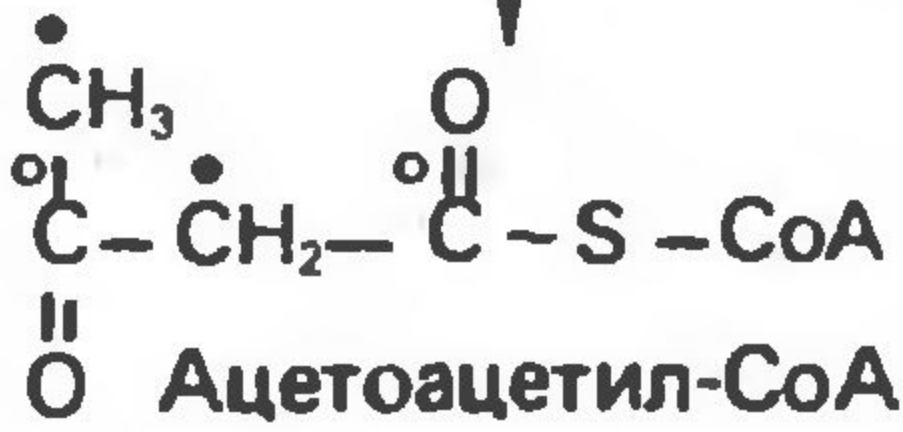
## Функции ХС:

-  Непременный **участник клеточных мембран**
-  Предшественние стероидных гормонов
-  Предшественник **желчных кислот** и витамина **Д**

**Ежесуточно человек потребляет от 2-3г ХС. Процесс биосинтеза ХС включает в себя более 35 энзиматических реакций.**

**В них выделяют 3 стадии:**

- 1. Превращение ацетил-КоА в мевалоновую кислоту**
- 2. Образование сквалена из мевалоновой кислоты**
- 3. Превращение сквалена в ХС**



**ГМГ-СоА-СИНТАЗА**

