

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 Рэндала

Биосинтез ЖК

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

Биосинтез ЖК- это альтернативный вариант β -окисления, но осуществляемый в цитоплазме. Процесс β -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.

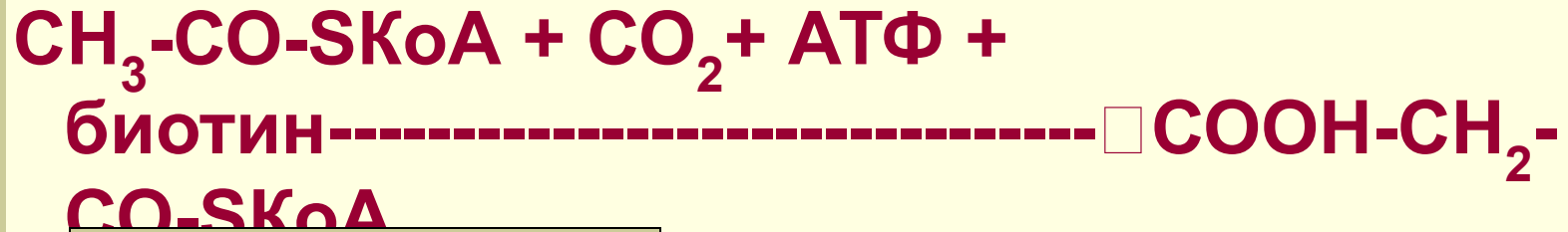
Мембрана митохондрии не проницаема для ацетил-КоА, поэтому он взаимодействует с ЩУК с образованием цитрата, который свободно проходит в цитоплазму и там расщепляется до ЩУК и ацетил-КоА.

**Увеличение цитрат в
цитоплазме яв-ся сигналом к
началу биосинтез ЖК.**

**Цитрат + АТФ + HSKoA -----□
-----□ CH₃-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

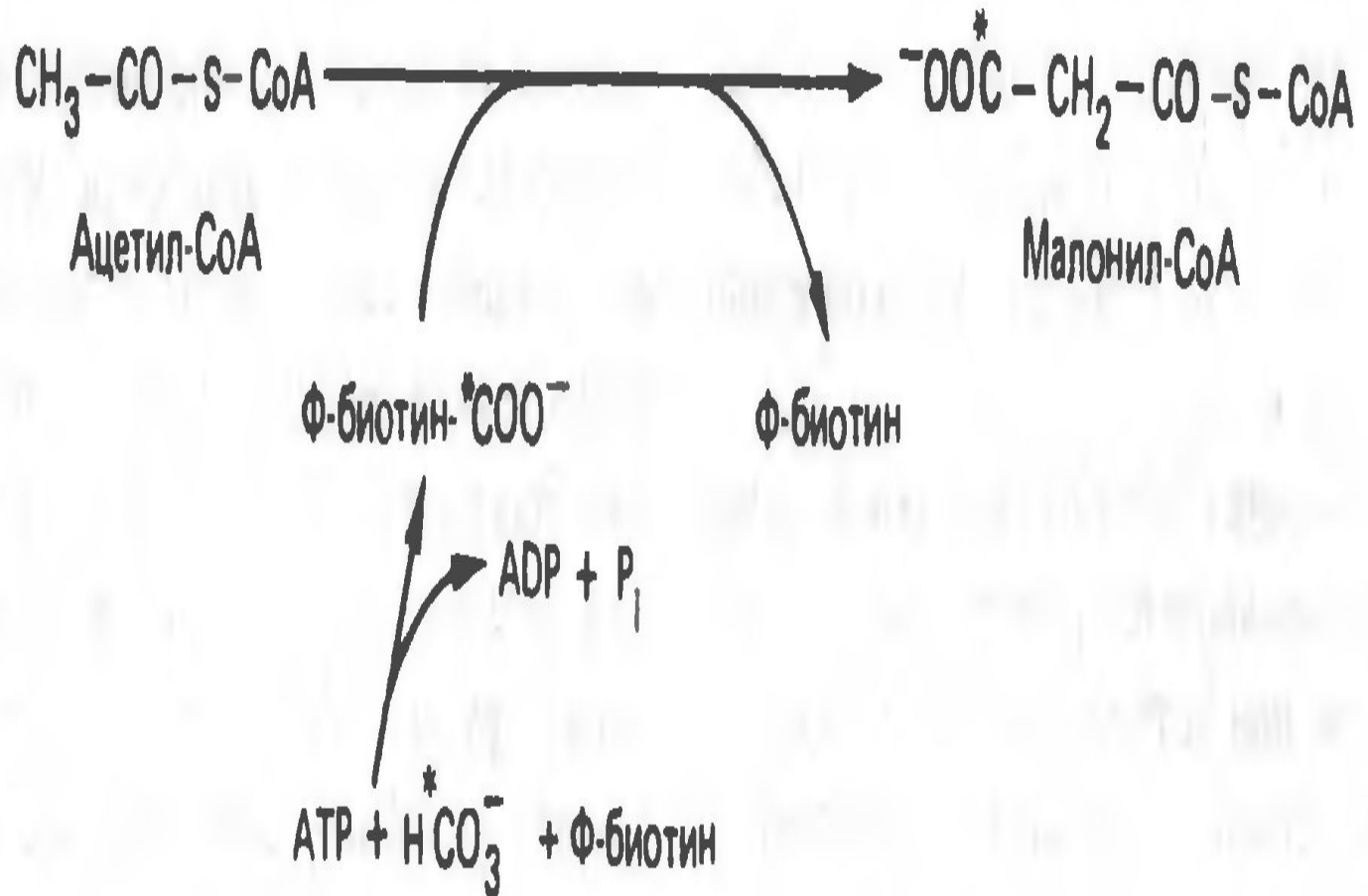
Первой реакцией в биосинтезе яв-ся образование малонил-КоА.

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.

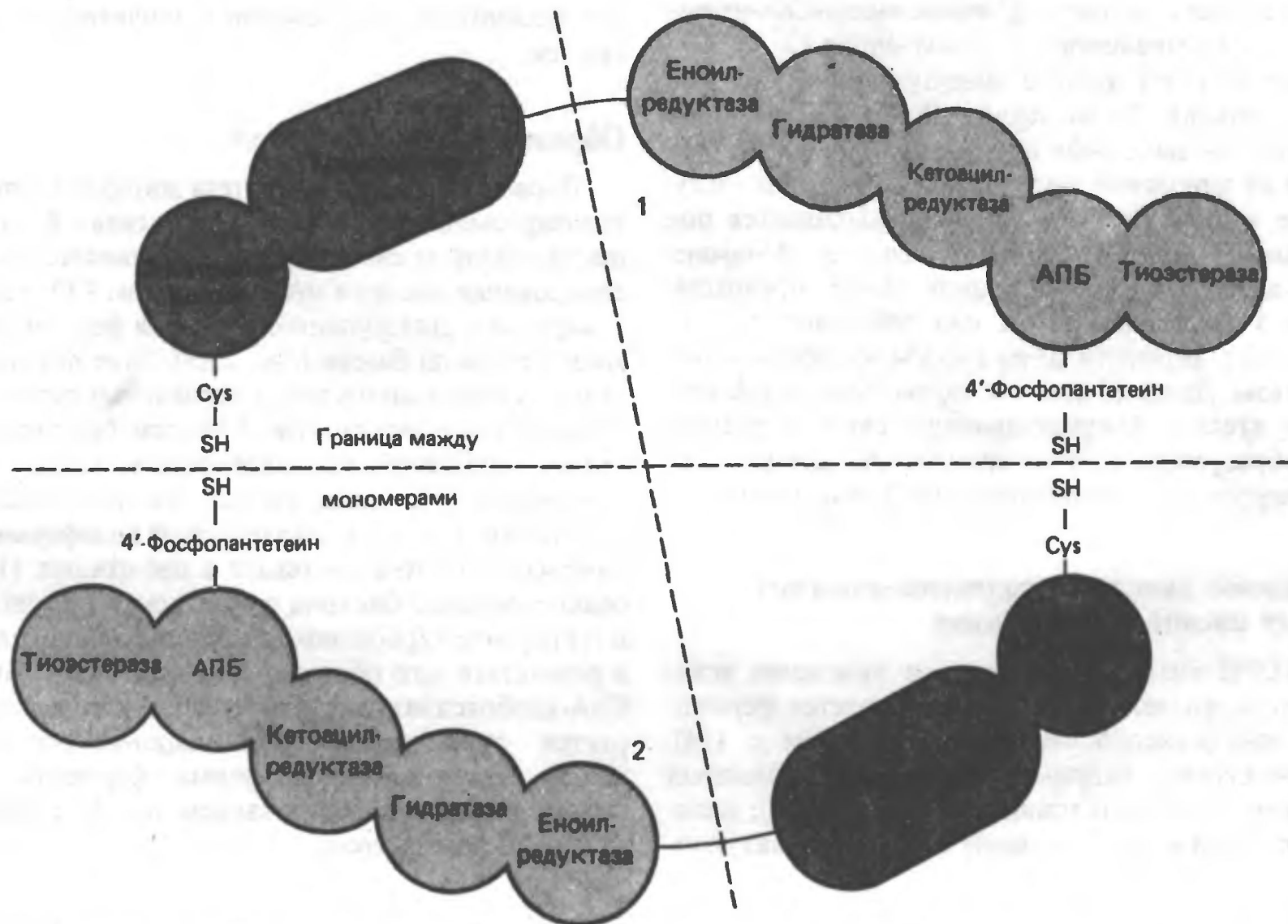
На эту реакцию расходуется CO_2 и АТФ. Таким образом, условия, которые способствуют липогенезу (наличие большого количества глюкозы), подавляют β -окисление жирных кислот

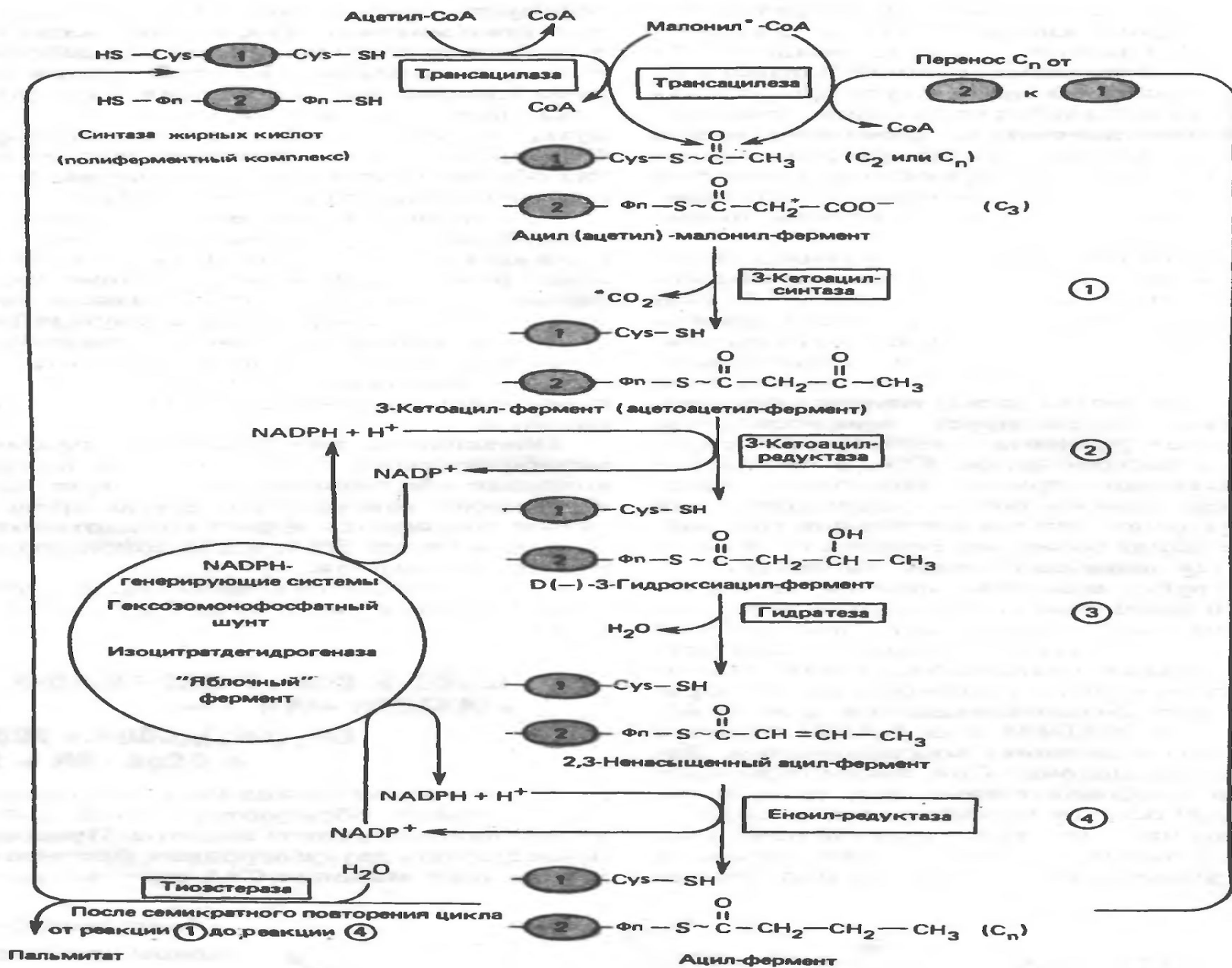
Биосинтез ЖК



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 адиницами





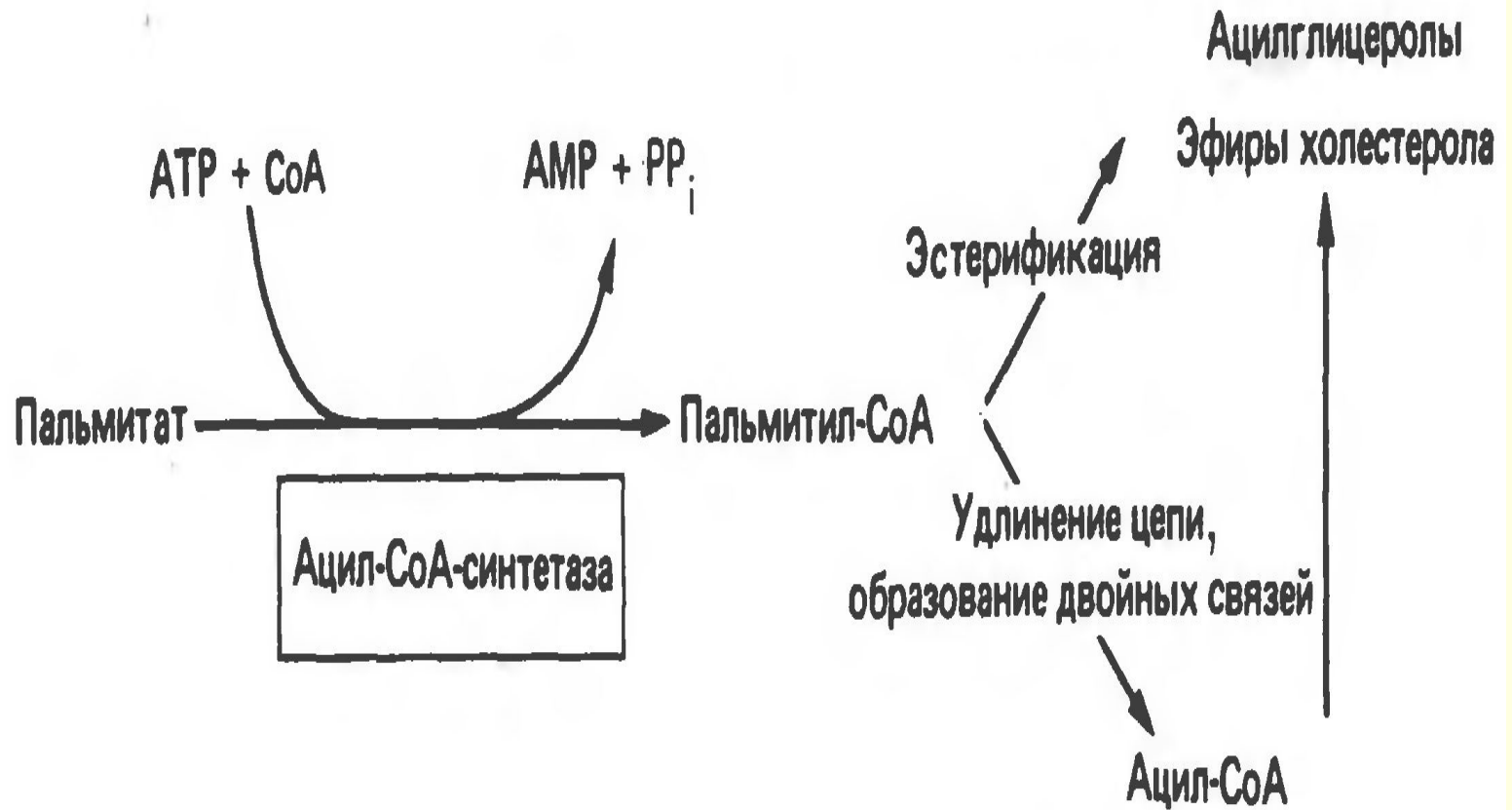
Биосинтез ЖК будет протекать при высоком уровне глюкозы в крови, что обуславливает интенсивность гликолиза(поставщика ацетил-КоА), ПФП(поставщика NADFH_2 и CO_2).

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 интенсивность гликолиза и ПФП.

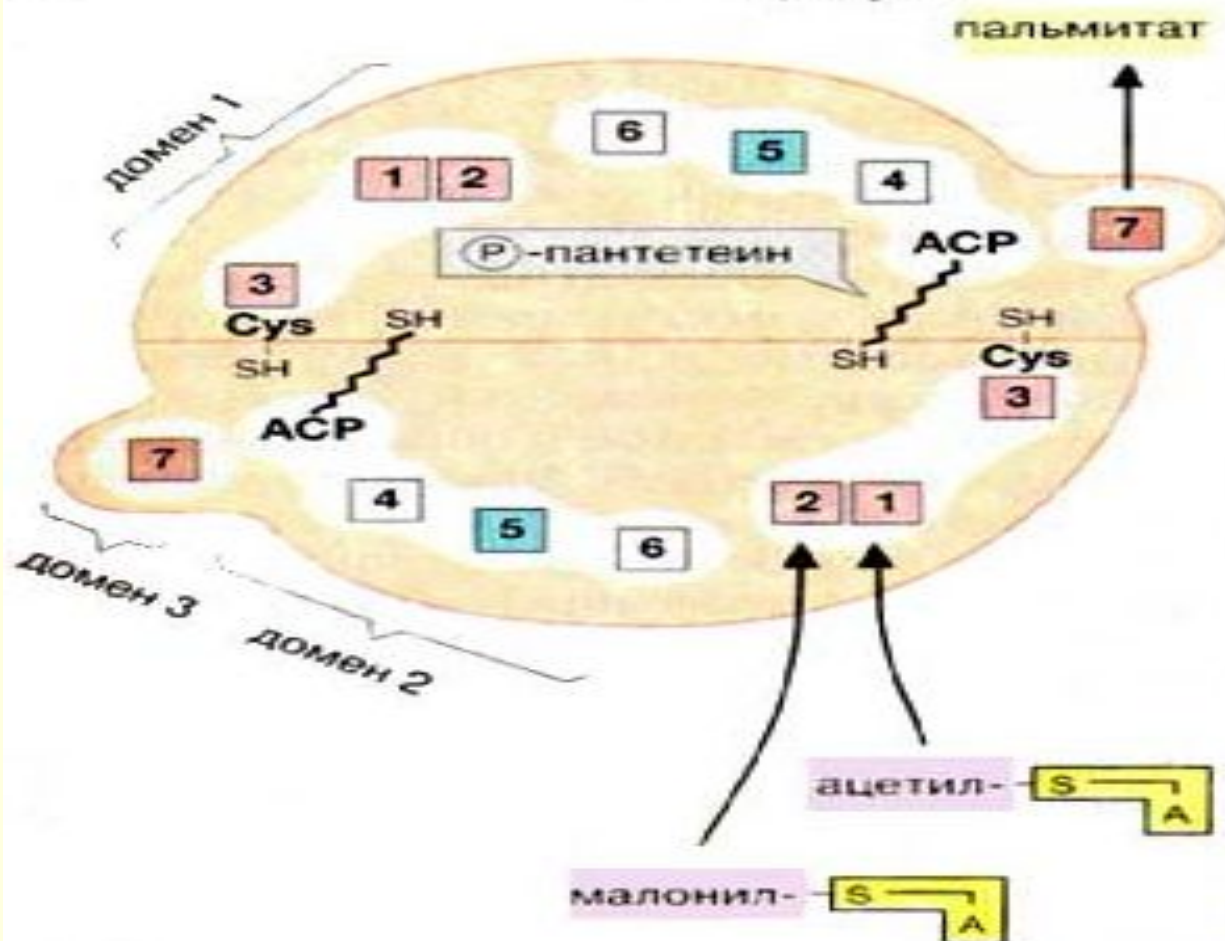
Но в этих условиях в митохондриях печени имеются запасы $\text{CH}_3\text{-CO-SKoA}$ (источник β -окисления ЖК). Однако этот ацетил-KoA не вступает в реакции синтеза ЖК, т.к. он должен лимитироваться продуктами ПЦ, CO_2 и NADH_2 .

В данном случае организму выгоднее синтезировать ХС, который требует только лишь NADFH_2 и ацетил-KoA, что происходит при голодании и диабете.

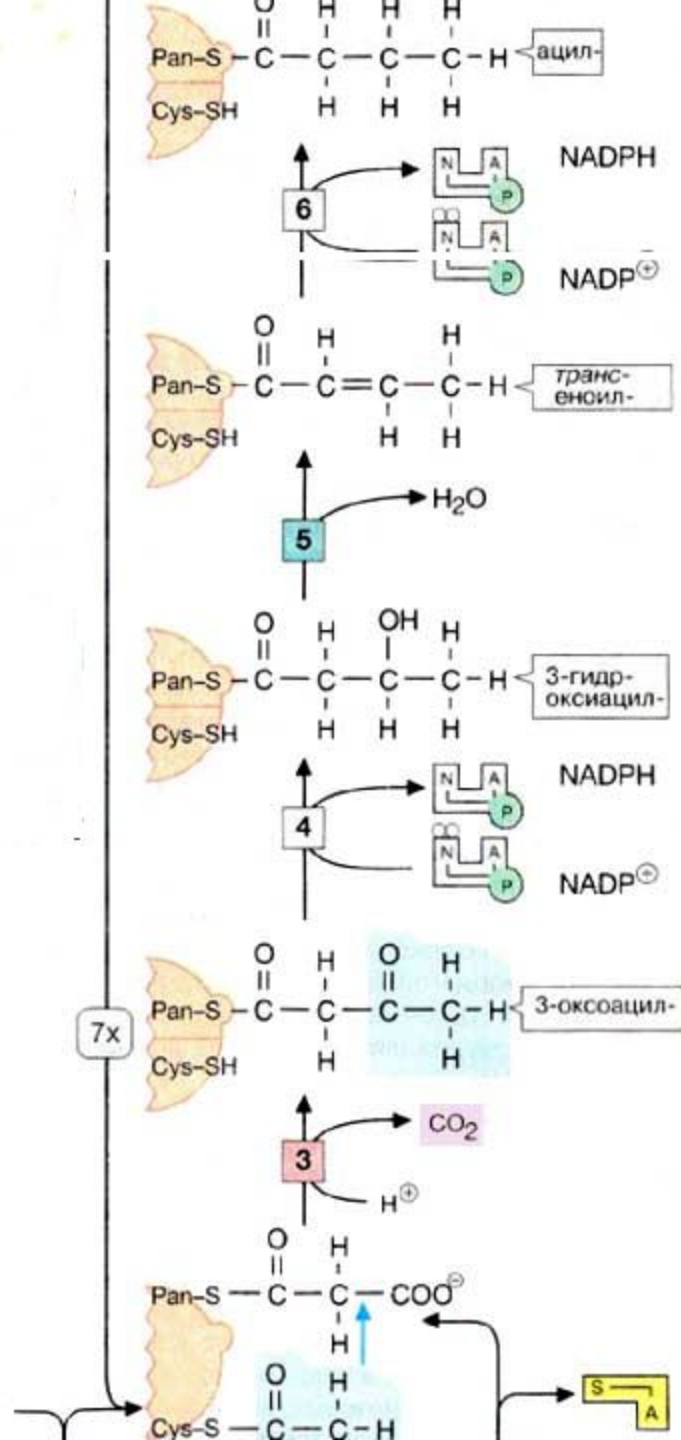
Судьба пальмитата



- | | | | | |
|---|----------------|--------------------------------|---|------------------------|
| ① | ② | присоединение субстратов к ACP | ⑤ | отщепление воды |
| ③ | удлинение цепи | | ⑥ | восстановление |
| ④ | восстановление | | ⑦ | высвобождение продукта |



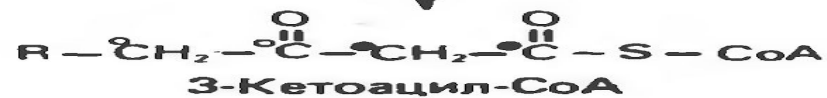
Синтаза жирных кислот







3-Кетоацил-
CoA-синтаза



3-Кетоацил-
CoA-редуктаза

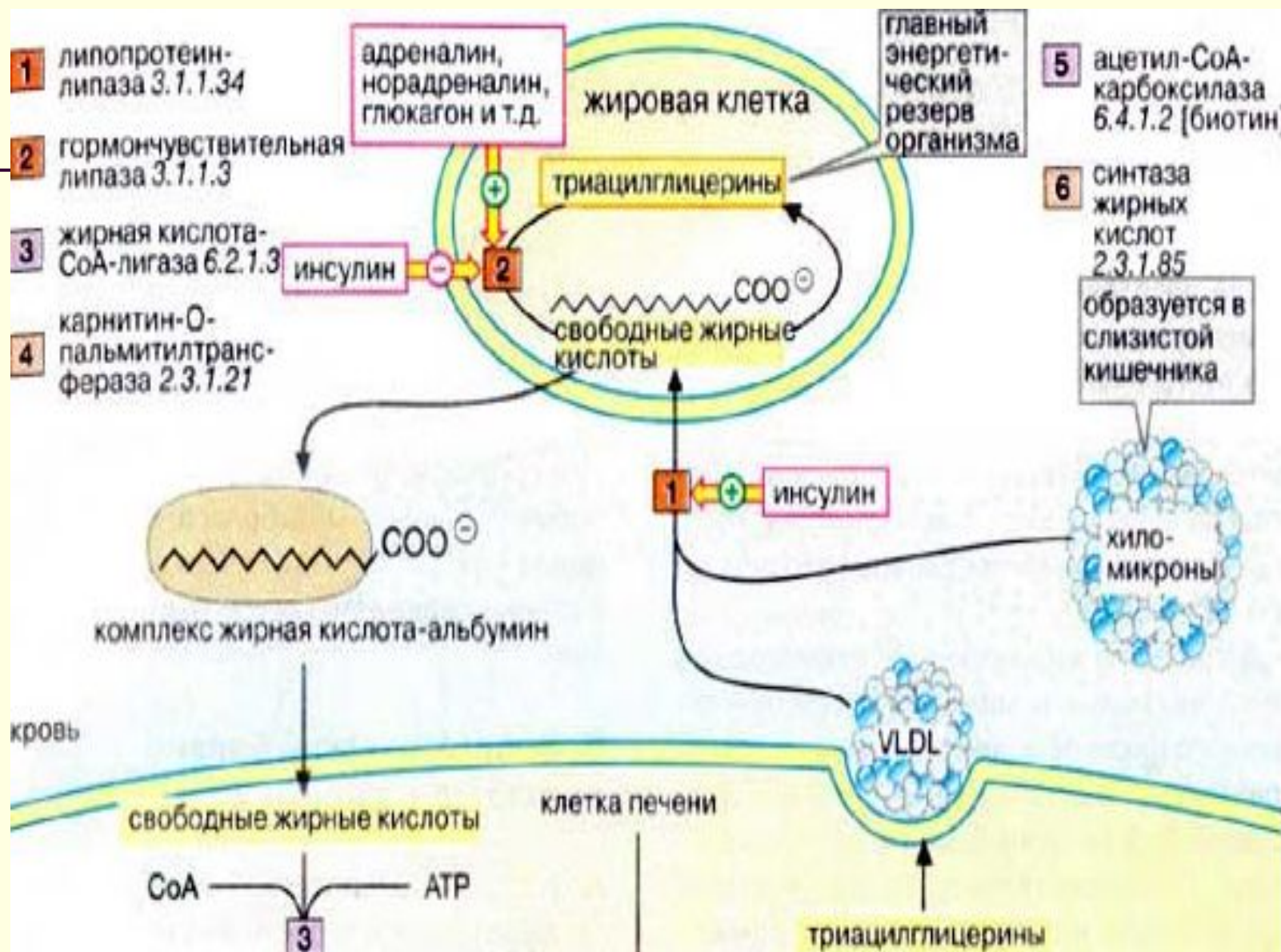


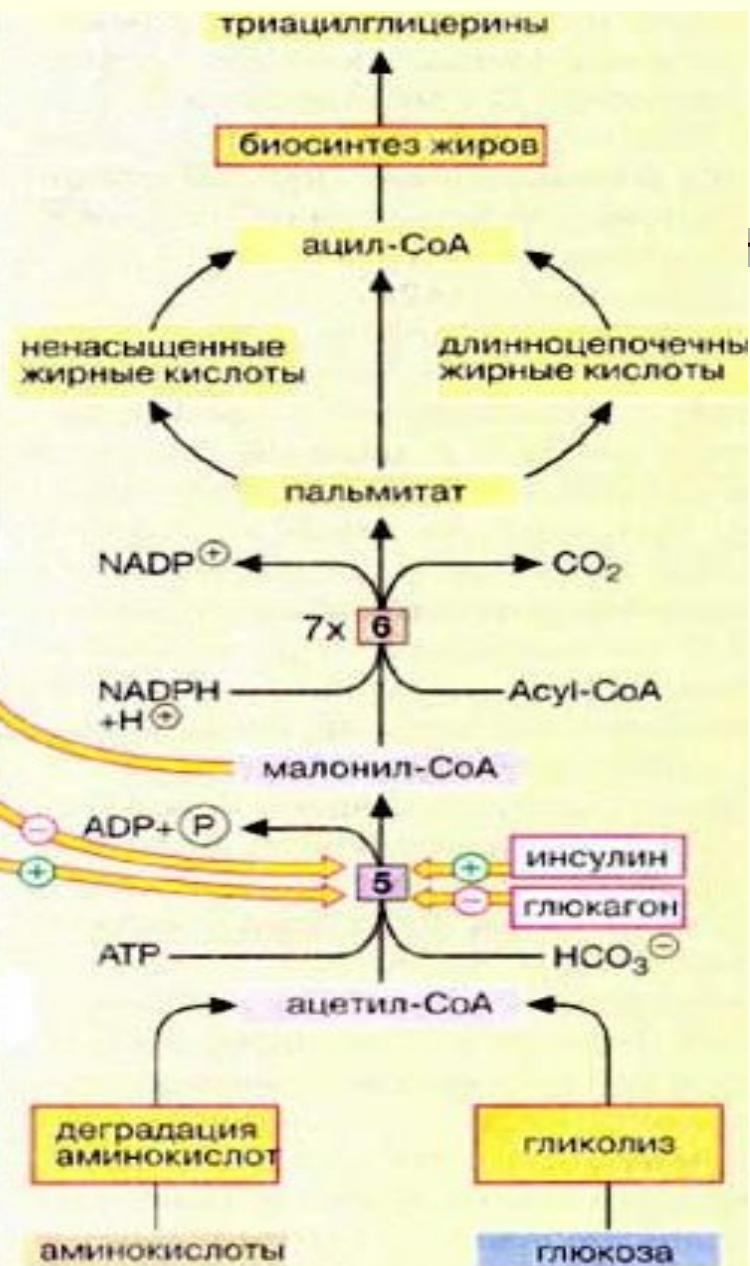
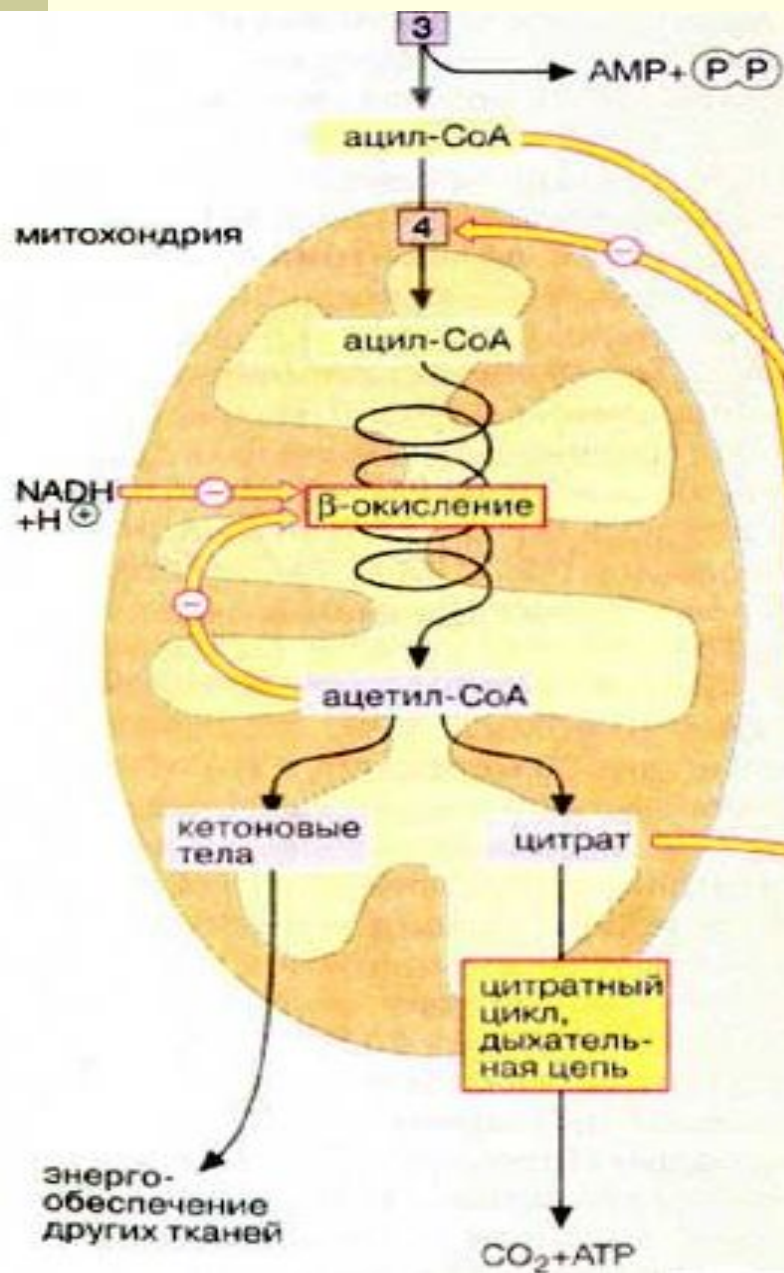
Гидратаза



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.**

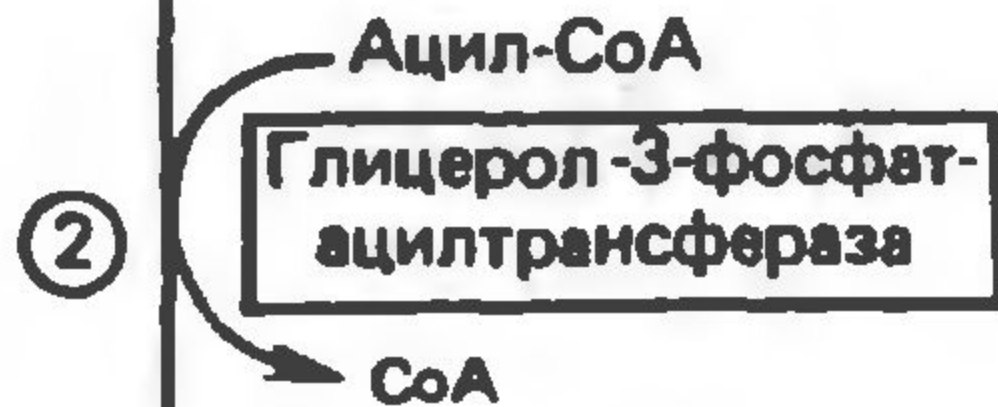
**Известно, что при гликолизе
образуется ДАФ(
диоксиацетонфосфат), который в
присутствии глицеролфосфат-ДГ
способен превращаться в Г-3ф
(глицерол-3 фосфат).**

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



1-Ацилглицерол-3-фосфат
(лизофосфатидат)

Ацил-СоА

NADP^+

$\text{NADPH} + \text{H}^+$

1-Ацилдигидро-ксиацетонфосфат-редуктаза

$$\text{H}_2\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$$
$$\text{C}=\text{O}$$
$$\text{H}_2\text{C}-\text{O}-\textcircled{\text{P}}$$

1-Ацилдигидро-ацетонфосс



Ненасыщенные жирные кислоты, биосинтез



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



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

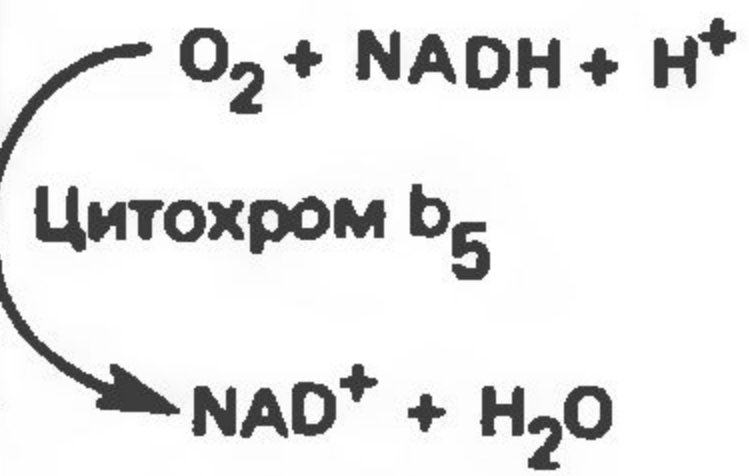
Синтез ненасыщенных жирных кислот из насыщенных с параллельным удлинением цепи.

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

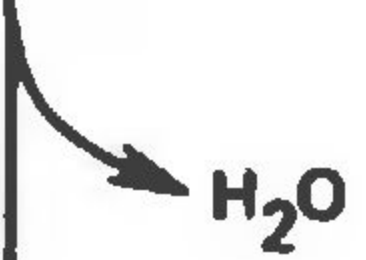
Затем они отщепляются в виде воды,
в результате в молекуле жирной
кислоты формируется двойная
связь. Имеется целое семейство
субъединиц десатуразы, которые
специфичны к определенному месту
введения двойной связи.

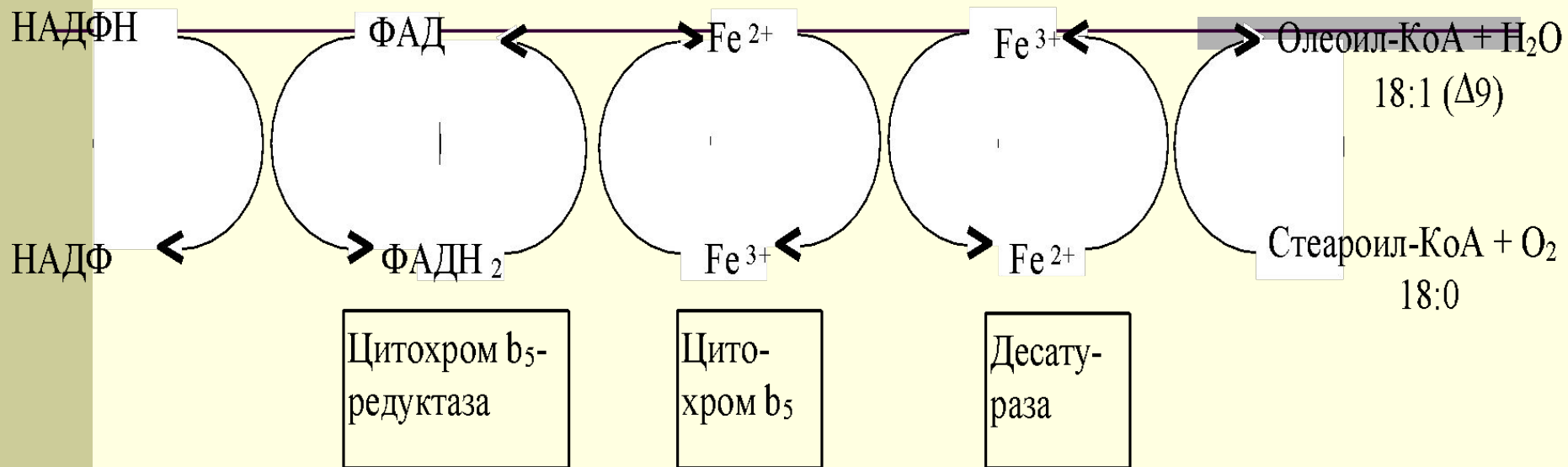
ГИДРОКСИЛАЗА



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 **ω -3 и ω -6 жирные кислоты** в связи с отсутствием ферментной системы, которая могла бы катализировать образование **двойной связи в положении ω -6** или любом другом положении, близко расположенном **к ω -концу**.

К таким жирным кислотам относятся
линолевая кислота (18:2, Δ^{9,12}),
линоленовая кислота (18:3, Δ^{9,12,15})
и арахидоновая кислота (20:4,
Δ^{5,8,11,14}). 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**.

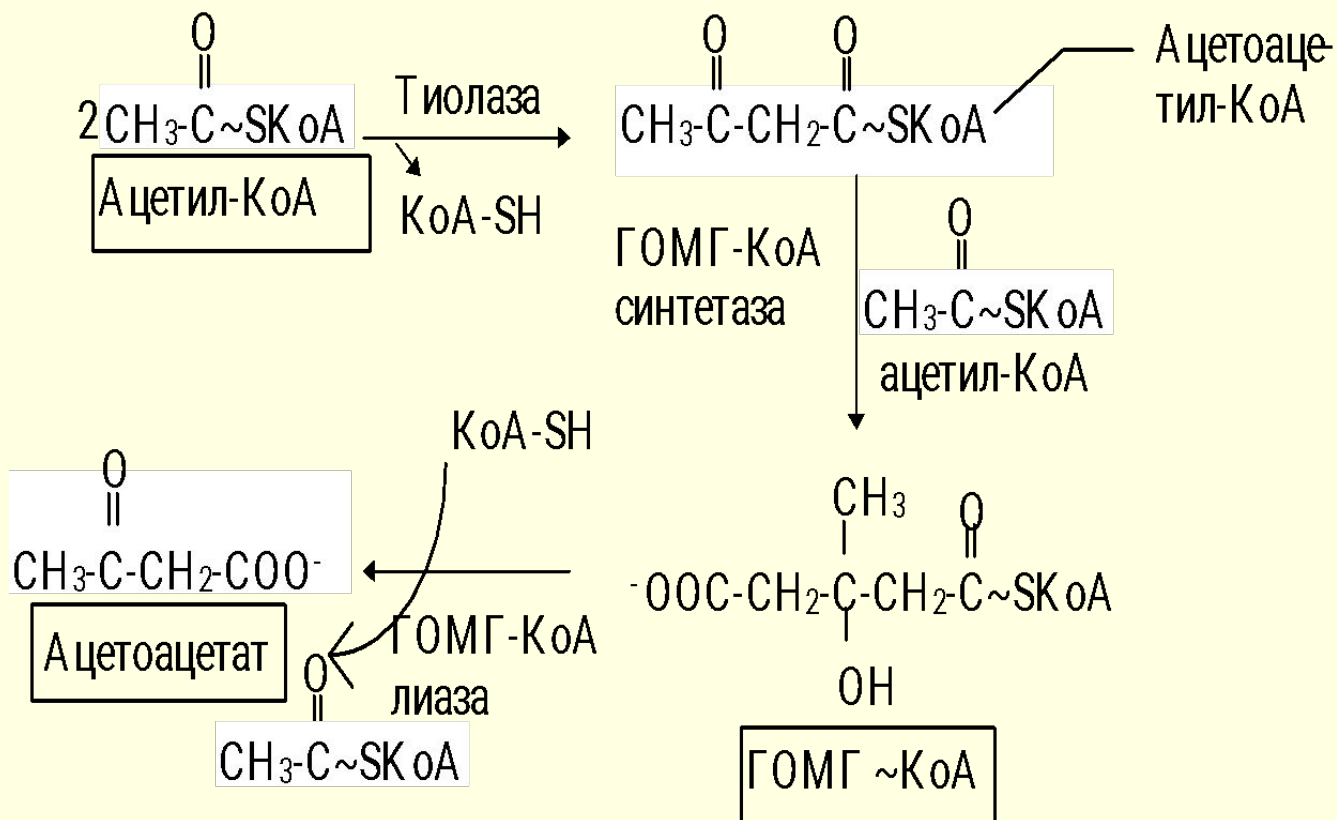
Синтез ненасыщенных жирных кислот из насыщенных с параллельным удлинением цепи.

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 кетонových тел

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



Первоначальная стадия этого процесса катализируется ферментом - **β -кетотиолазой**. Затем **ацетоацетил-КоА** конденсируется со следующей молекулой **ацетил-КоА** под влиянием фермента **ГОМГ-КоА синтетазы**. В результате образуется **β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА**. 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.

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 - β -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 β -гидроксибутират дегидрогеназа катализирует окисление β -гидроксибутирата до ацетоацетата в НАД⁺-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 **β -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-KoA, встраивая KoA по месту разрыва связи между α и β углеродными атомами. В результате образуется две молекулы ацетил-KoA.

**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.**

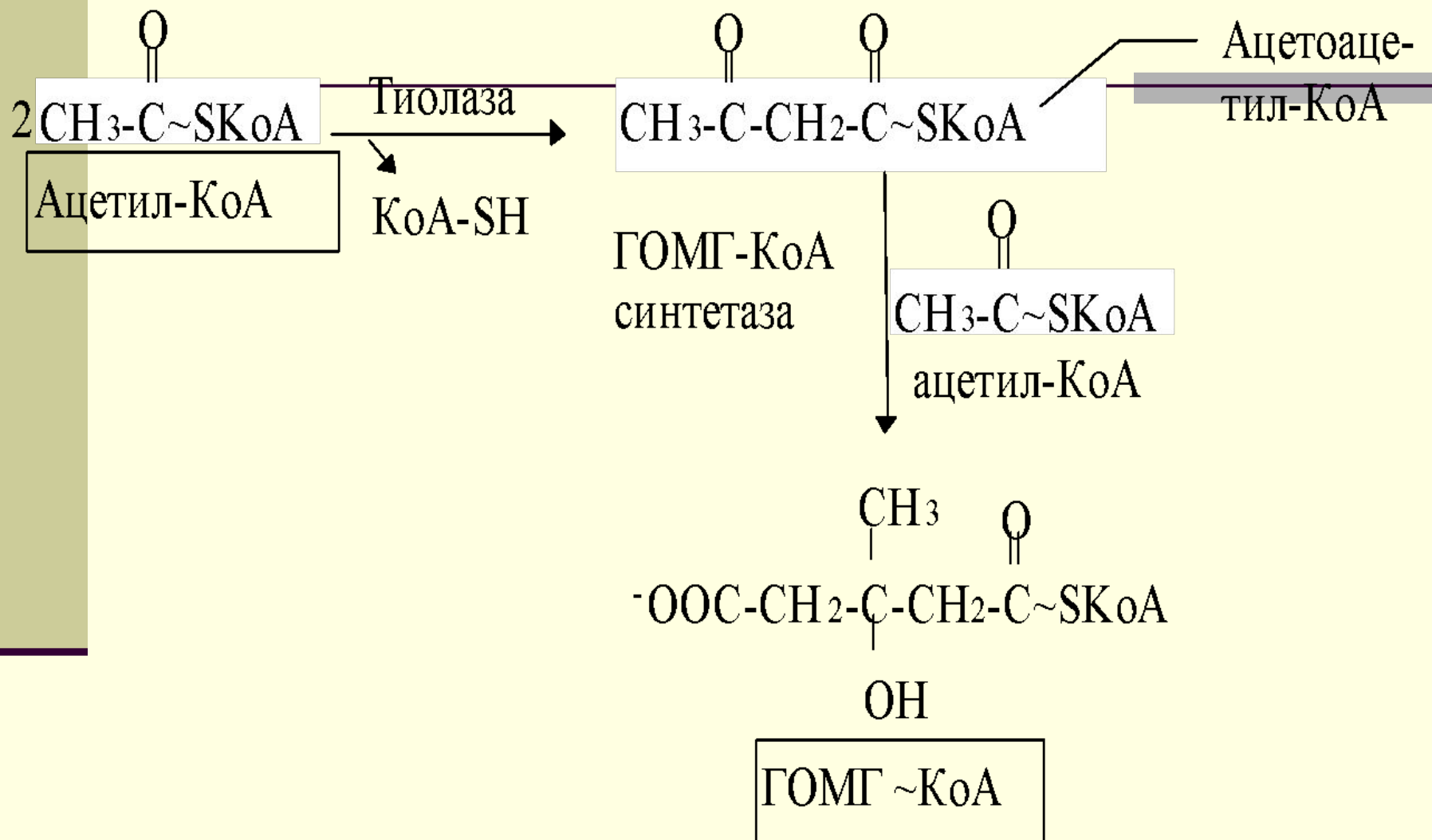
В определенных метаболических условиях, когда происходит интенсивное окисление жирных кислот, в печени образуются значительные количества так называемых кетоновых тел.

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

ота

→ 18:3 → 20:3 → 20:4 →

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).

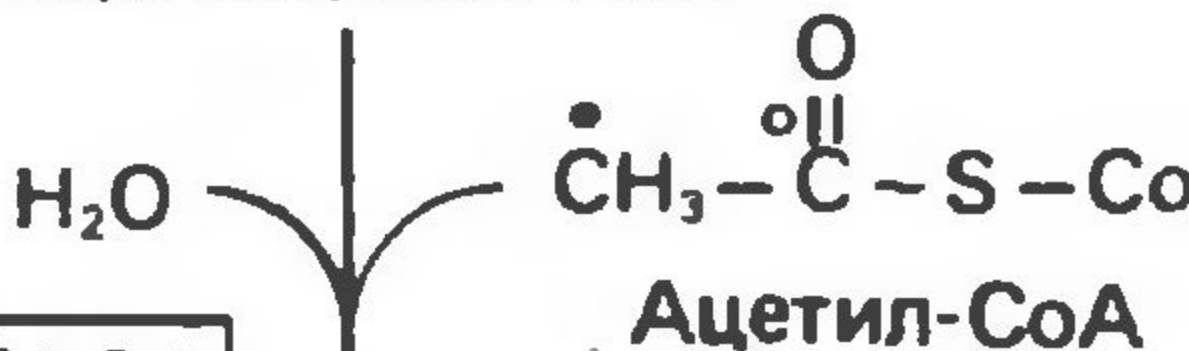
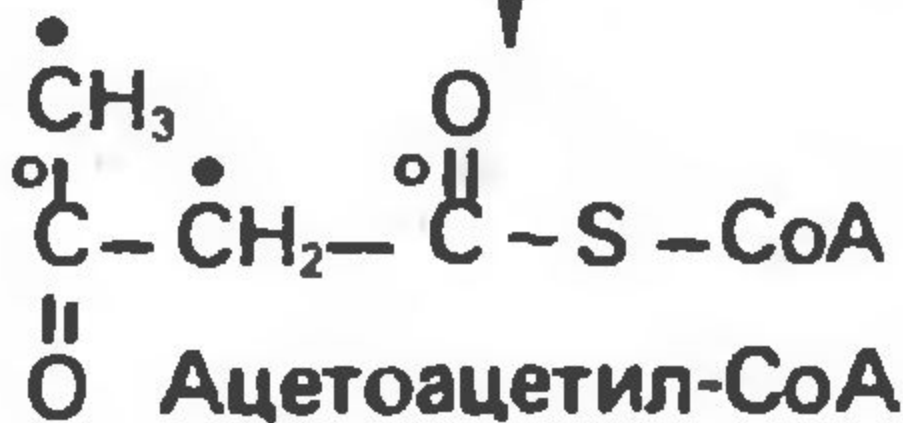
Функции ХС:

-  Непременный **участник клеточных мембран**
-  Предшественствие 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-КоА-СИНТАЗА

