

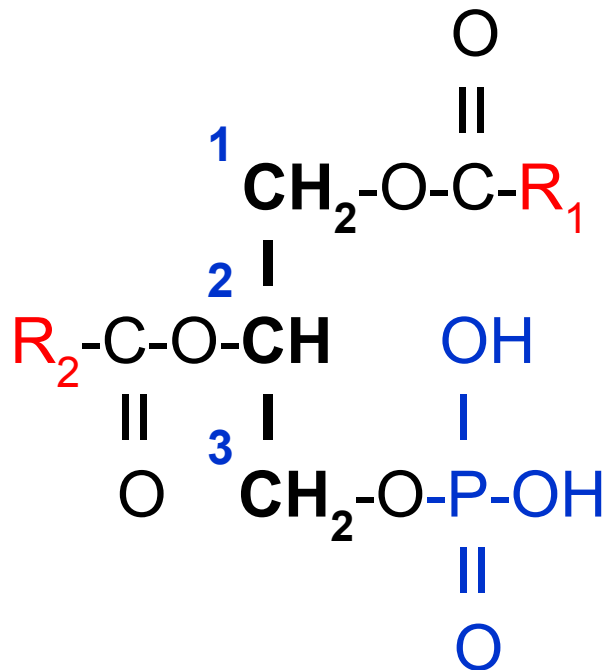
**β -окисление жирных кислот
и
кетогенез**

Ресинтез жиров в энтероцитах

На основе продуктов гидролиза экзогенных жиров в энтероцитах синтезируются **видоспецифичные** липиды. Чаще всего **2'МАГ** этерифицируется остатками **олеиновой кислоты (C_{18:1})**.



Фосфолипиды образуются на основе
 фосфатидной кислоты и активных форм
 холина, серина и т.д.



Фосфатидная кислота

Транспортные формы экзогенных липидов

- * **Глицерол** и **СЖК** ($C < 10$) выходят из энтероцитов через портальную вену и поступают в печень.
- * **СЖК** ($C \geq 10$) покидают энтероциты через *кишечную лимфатическую систему* в форме ресинтезированных ТАГ в составе **хиломикронов (ХМ)**.
от «*chylos*» (греч.) – лимфа (млечный сок).

[Мунк, 1891]

ХМ – транспортная форма ЭКЗОГЕННЫХ ЛИПИДОВ

ХМ образуются в энтероцитах:

- * **Незрелые ХМ (насцентные)** – 85% ТАГ, немного ФЛ и ЭХС, белок – апопротеин В-48 (апо-В-48). Покидают энтероциты путем экзоцитоза и поступают в **лимфатические сосуды** **грудной лимфатический проток** **подключичная вена.**

* В кровяном русле незрелые ХМ получают от ЛПВП апо-Е, апо-С-II (кофактор ЛПЛ) и апо-А-IV. Этим завершается превращение незрелых ХМ в зрелые ХМ-частицы.

* Состав зрелых ХМ (диаметр 100-1000 нм):

ТАГ – 84%

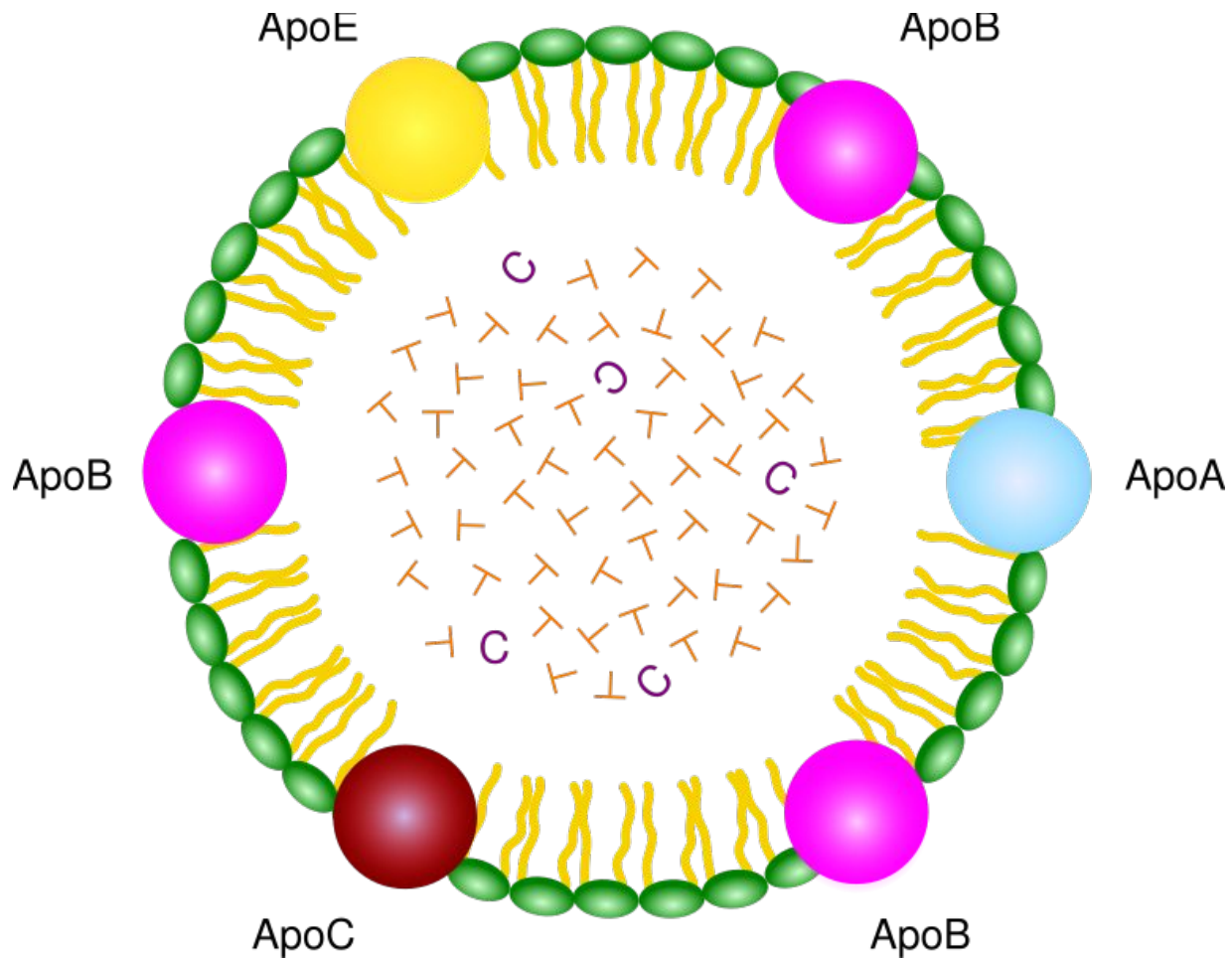
ФЛ – 7%

ХС – 8%

Белок – менее 2% (апо-В-48, апо-С-II, апо-Е и апо-А-IV)

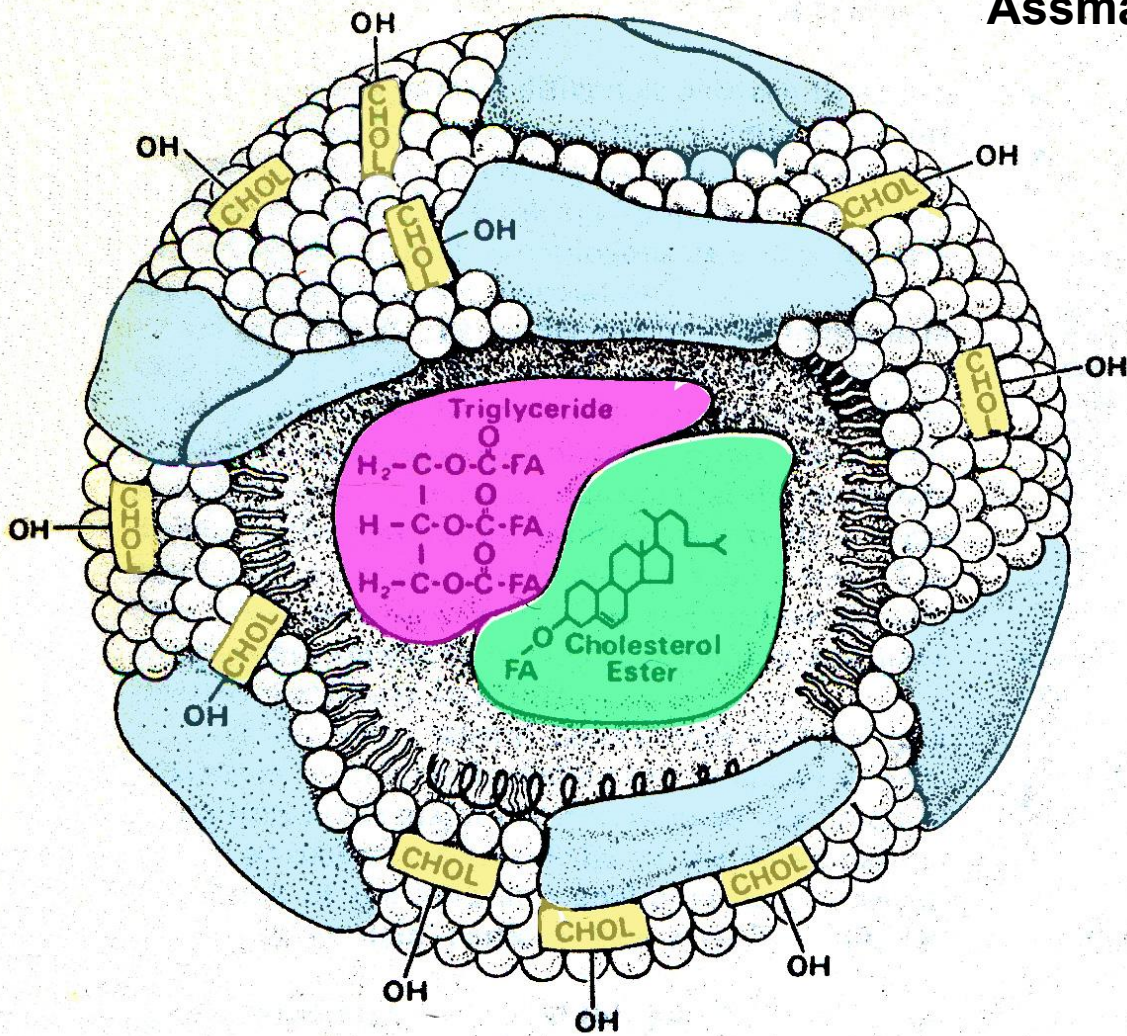
Плотность (удельный вес) ХМ <0,95 г/мл

Схема строения частицы ХМ



«Iceberg-sea» - модель строения частицы сывороточного липопротейда

Assmann G. & Brever J. (1974)



Функции ХМ

- * ХМ доставляют экзогенные липиды в печень, жировую ткань, миокард и скелетные мышцы. ТАГ в составе ХМ гидролизуются с участием липопротеинлипазы (ЛПЛ), которая находится на поверхности эндотелиоцитов капилляров.
- * ЛПЛ синтезируется в печени. Активаторы: инсулин, СТГ и гепарин.
- * СЖК, освобожденные в результате гидролиза ТАГ, поступают внутрь клеток.

В плазматических мембранах многих типов клеток имеются специфические белки-переносчики для СЖК (40 кДа). В скелетных мышцах имеется еще транслоказа жирных кислот (84 кДа, CD36). В ответ на повышение концентрации инсулина в крови, эта транслоказа выходит из цитоплазмы и встраивается в мембрану, обеспечивая быстрое поглощение СЖК мышечными клетками. (Подобно GLUT-4).

ХМ, отдав часть ТАГ в результате их гидролиза ЛПЛ, превращаются в **ремнантные ХМ (р-ХМ)**, которые поглощаются гепатоцитами с помощью **рецепторов к р-ХМ** (эти рецепторы «узнают» р-ХМ по апо-Е).

ХС из р-ХМ, оказавшись в печени, **по механизму отрицательной обратной связи ингибирует синтез ХС de novo**.

Излишки ХС выводятся печенью с желчью

Промежуточный обмен липидов

Внутриклеточный липолиз

Адиipoциты или клетки жировой ткани

(подкожный жир, малый и большой сальники брюшной полости):

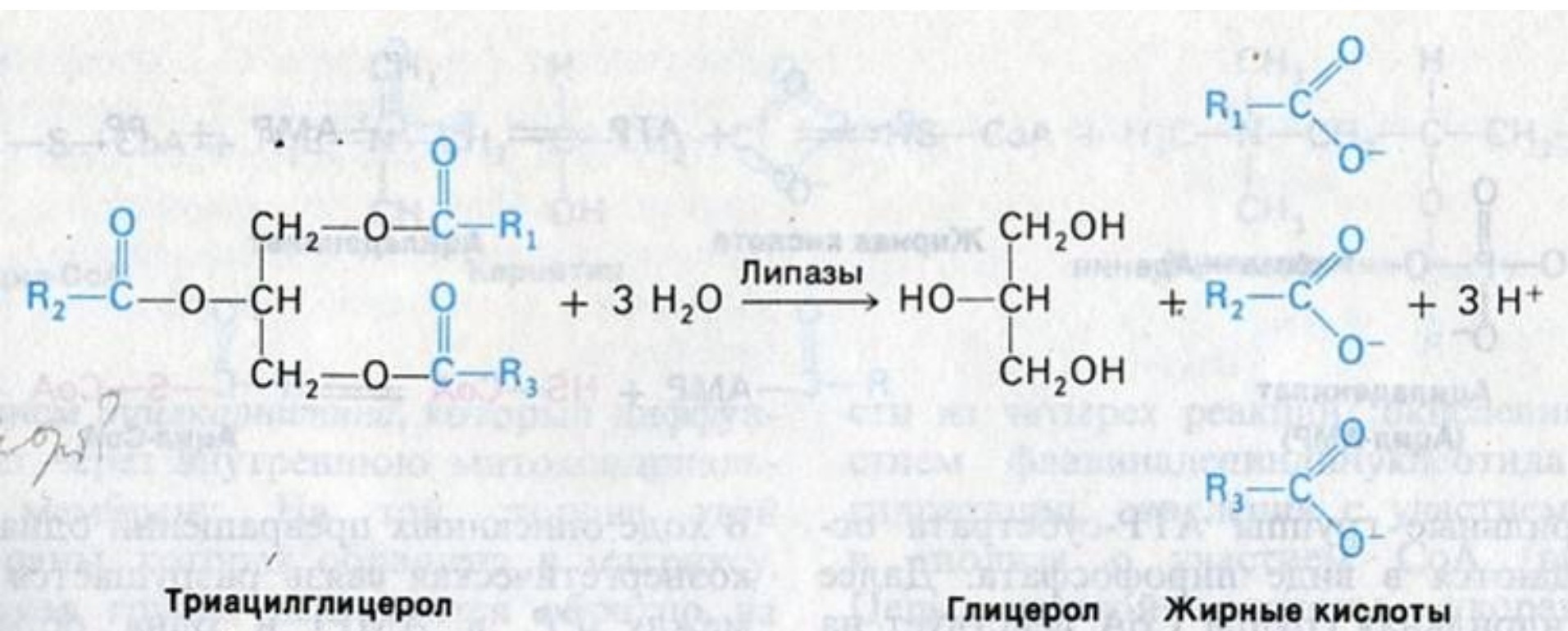
- * Гидролиз ТАГ катализирует *гормончувствительная ТАГ-липаза*.
- * Процесс мобилизации жира активируется в **постабсорбтивном периоде, голодании, при физической нагрузке.**

Механизм активации гормончувствительной ТАГ-липазы адипоцитов

- * В **постабсорбтивном периоде** липолиз в адипоцитах активируется **глюкагоном**;
- * При **физической нагрузке** липолиз в адипоцитах активируется **адреналином**.
- * Оба гормона **связываются со своими рецепторами** на поверхности клеточной мембраны и **активируют аденилатциклазу**.
Адреналин в высоких концентрациях связывается с **β -адренорецепторами** адипоцитов.

- * В результате активации аденилатциклазы повышается концентрация **ц-АМФ**, которая **активирует протеинкиназу А (ПКА)**.
- * ПКА **фосфорилирует неактивную форму ТАГ-липазы** (активная форма ТАГ-липазы фосфорилированная).
- * Переход активной формы ТАГ-липазы в неактивную – **через дефосфорилирование: инсулин** активирует протеинфосфатазу.

Суммарный результат гидролиза ТАГ в адипоцитах

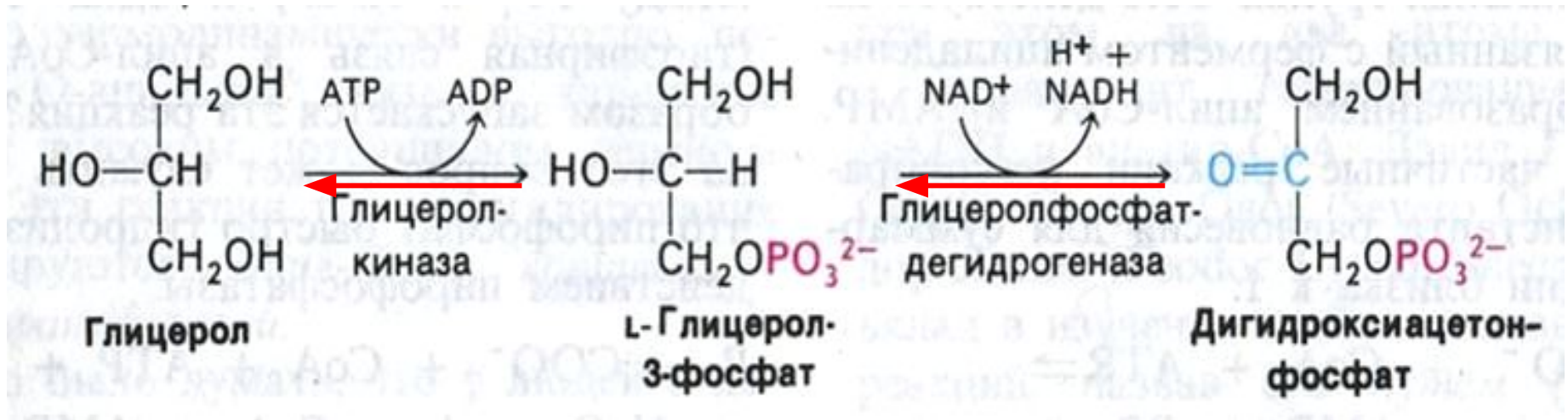


Гормончувствительная ТАГ-липаза сначала отщепляет ЖК в положении 1 = 1 СЖК + диацилглицерол (ДАГ).
Другие липазы завершают процесс = 2 СЖК + глицерол.

- * СЖК транспортируются по крови **в комплексе с альбумином** – молекула альбумина имеет 7 специфических сайтов для связывания СЖК.
- * СЖК из крови проникают внутрь клетки с помощью специфического белка-переносчика цитоплазматической мембраны (40 кДа): **fatty acids binding protein (FABP)**. Проникнув внутрь клетки, СЖК включаются в процессы окисления и синтеза липидов (преобладание реакций зависит от функционального состояния клетки).

Метаболизм глицерола

Глицерол гидрофилен и переносится по крови в свободном виде. Ещё один путь образования глицерола – восстановление избытка диоксиацетонфосфата (метаболит гликолиза):



* **Глицерол** является субстратом для:

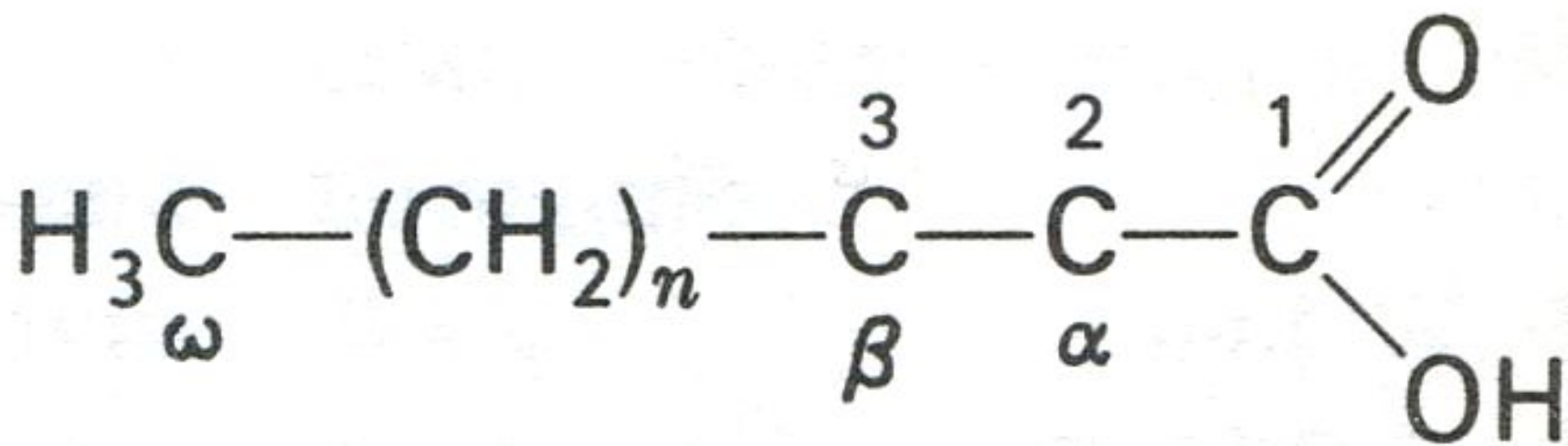
- **липогенеза**;
- **глюконеогенеза**

или может **окисляется** через диокси-ацетонфосфат **по гликолитическому пути.**

ЗАДАНИЕ: Назовите ключевые ферменты этих метаболических превращений и рассчитайте энергетическую ценность окисления глицерина.

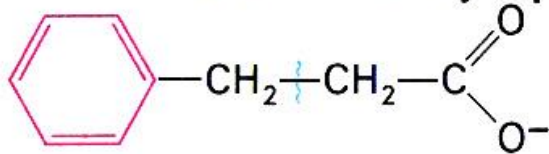
Окисление жирных кислот

- Путь окисления СЖК, сопряженный с синтезом АТФ, протекает в митохондриях [Ю. Кеннеди и А.Ленинджер, 1949] и называется **β -окислением**.
- Ф. Кноп (1904) установил, что **расщепление СЖК происходит путем окисления при β -атоме углерода и последовательного удаления двухуглеродных фрагментов**.

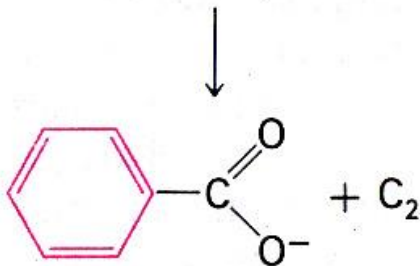


Опыты Франца Кнопа

Жирная кислота с нечетным
числом атомов углерода

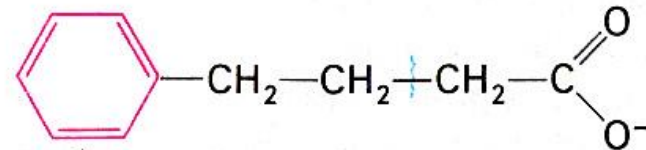


Фенилпропионат

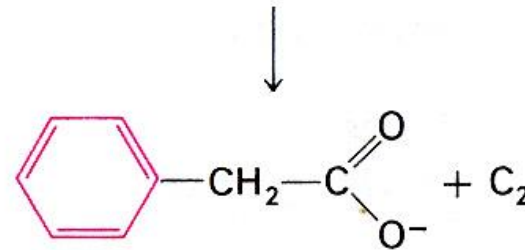


Бензоат

Жирная кислота с четным
числом атомов углерода



Фенилбутират

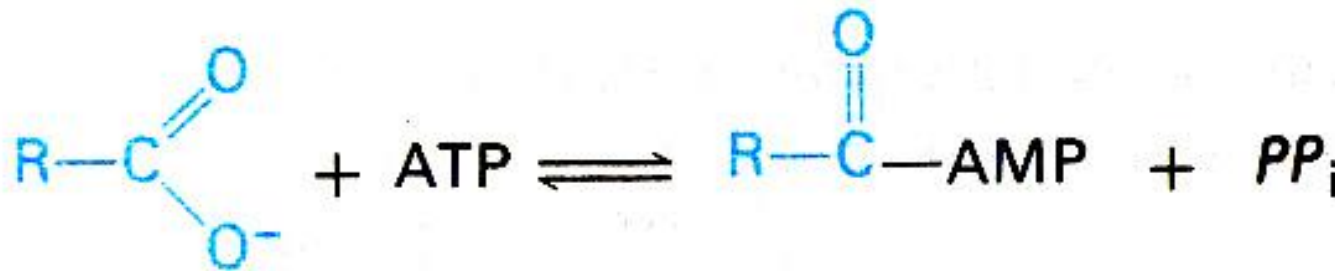


Фенилацетат

К ω -атому углерода ЖК с неразветвленной цепью присоединена фенильная группа. Продукты свидетельствуют том, что окисление ЖК идет по β -углеродному атому.

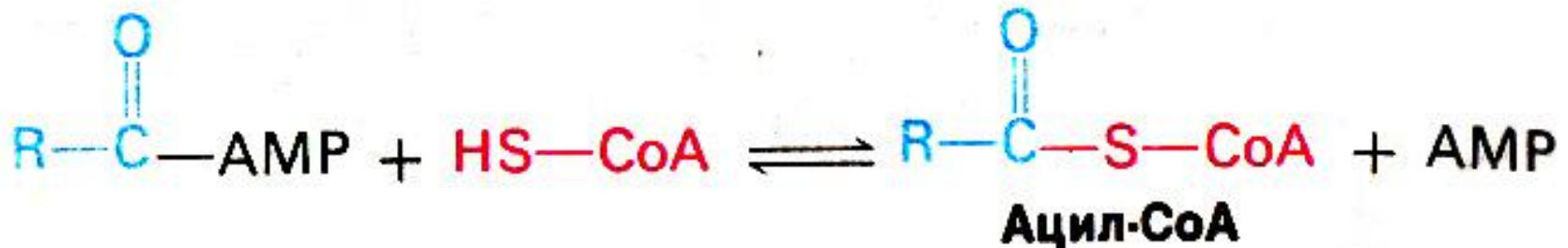
Активация и транспорт ЖК в митохондри

1. Активация ЖК идет с участием ацил-КоА-синтетазы (тиокиназы ЖК), локализованной в наружной мембране митохондрий:



Жирная кислота

Ациладенилат



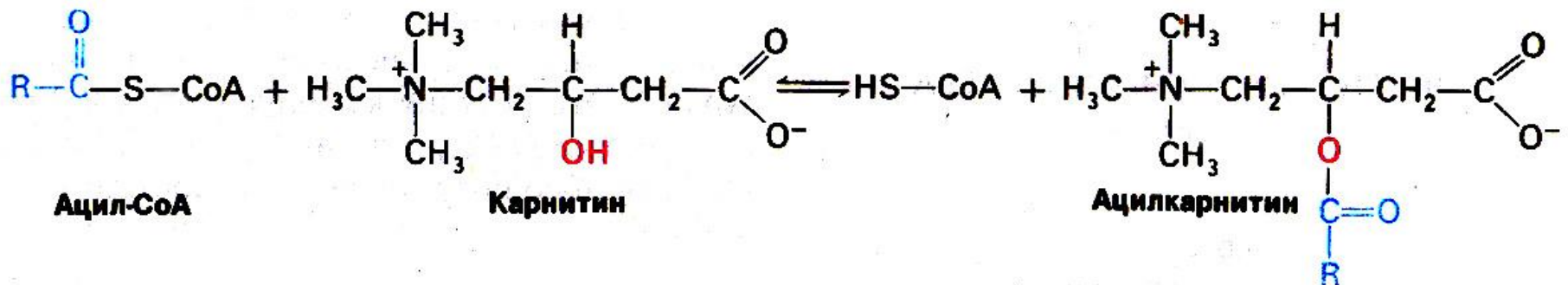
2. Проникновение активированной ЖК в матрикс митохондрий:

2.1. Короткоцепочечные ЖК ($C < 9$) способны самостоятельно проникать через внутреннюю митохондриальную мембрану в матрикс.

2.2. Длинноцепочечные ЖК ($C \geq 10$) проникают в матрикс только в форме эфира с карнитином (ацилкарнитин). Происходит с участием фермента наружной поверхности внутренней мембраны митохондрий:

карнитин – ацилтрансфераза I (*регуляторный фермент – его аллостерическим ингибитором является малонил-КоА*)

Карнитин - витаминоподобное вещество, одноатомный спирт, производное метионина и лизина.



2.3. Обратное превращение:

ацилкарнитин \square ацил-КоА

Происходит с участием фермента, локализованном на внутренней поверхности внутренней мембраны митохондрий:

карнитин-ацилтрансфераза II

ацилкарнитин + КоА-SH $\square\square$ ацил-КоА + карнитин

Трехэтапный процесс: активация ЖК (ацил-КоА) и перенос активированной ЖК в матрикс (ацилкарнитин \square \square ацил-КоА) **позволяет использовать два не обменивающихся между собой пула КоА**. В цитоплазме и матриксе МХ эти пулы используются для разных целей.

Реакции β -окисления жирных кислот

Путь β -окисления – повторяющаяся последовательность **четырёх** реакций.

На каждом этапе окисления образуется:

1 ацетил-КоА

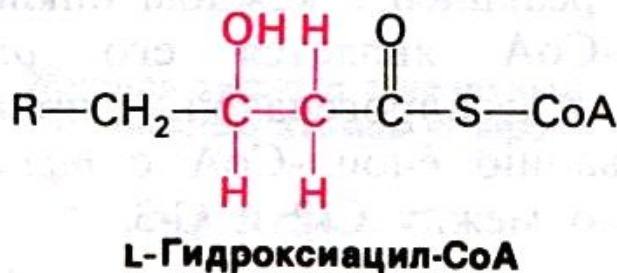
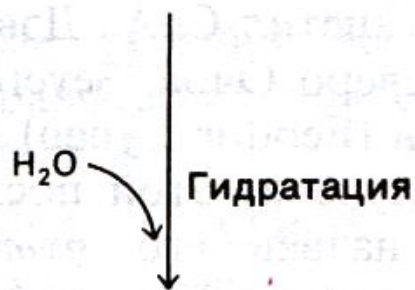
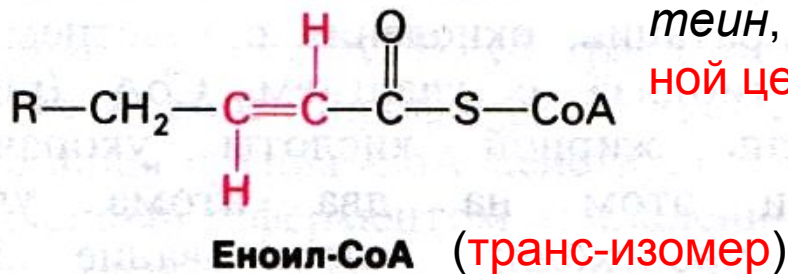
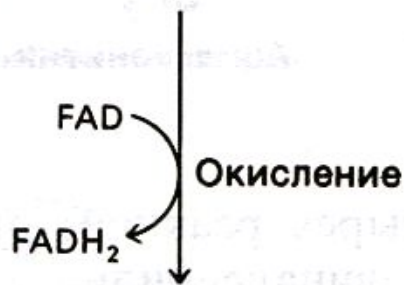
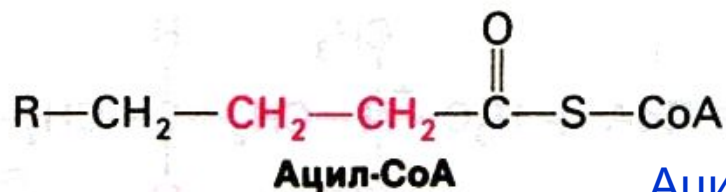
1 FADH_2

1 NADH

исходная цепь ЖК укорачивается на 2 С-атома.

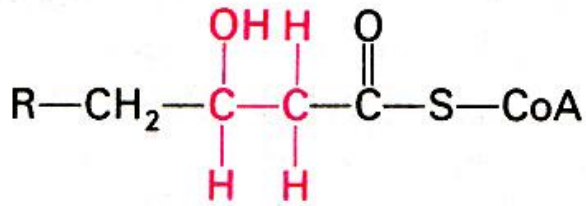
Число этапов β – окисления: $(n/2)-1$,

где: n – число С-атомов в ЖК.

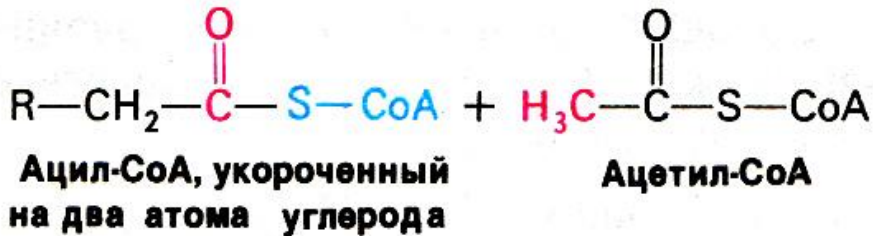
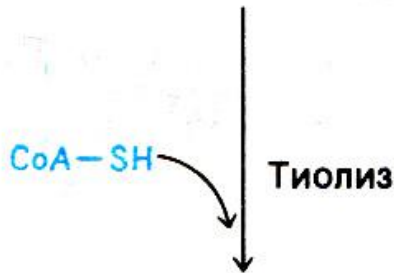
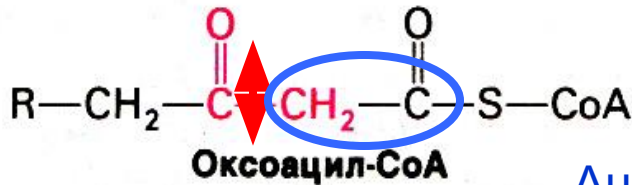
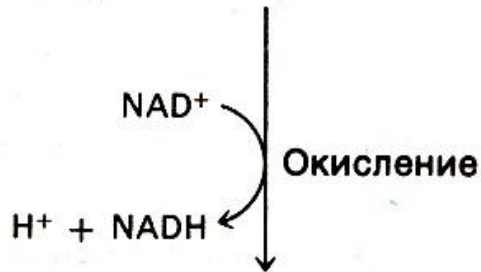


Ацил-КоА-дегидрогеназа. Дегидрирование по α - и β - С атомам (положения 2 и 3). Атомы водорода переносятся на FAD – простетическую группу дегидрогеназы, которая передает электроны на *специфический электронпереносящий флавопротеин*, а далее – на **убихинон в дыхательной цепи.**

Еноил-СоА-гидратаза.



L-Гидроксиацил-СоА



3-гидроксиацил-СоА-дегидрогеназа. Специфический акцептор электронов – NAD^+
 Образовавшийся NADH передает восстановительные эквиваленты на **NADH -дегидрогеназу дыхательной цепи.**

Ацетил-КоА-ацетилтрансфераза, тиолаза. В итоге получают:

1. молекула ацетил-КоА;
2. молекула ацил-КоА, укороченная на 2 С-атома.

Двухуглеродные фрагменты последовательно удаляются с карбоксильного конца жирной кислоты.

Особенности β -окисления ЖК с нечетным числом C-атомов и ненасыщенных ЖК

1. ЖК с нечетным числом C-атомов :

На последнем этапе окисления образуется 3-х углеродный остаток - пропионил-КоА.

Пропионил-КоА карбоксилируется до сукцинил-КоА, который поступает в ЦТК.

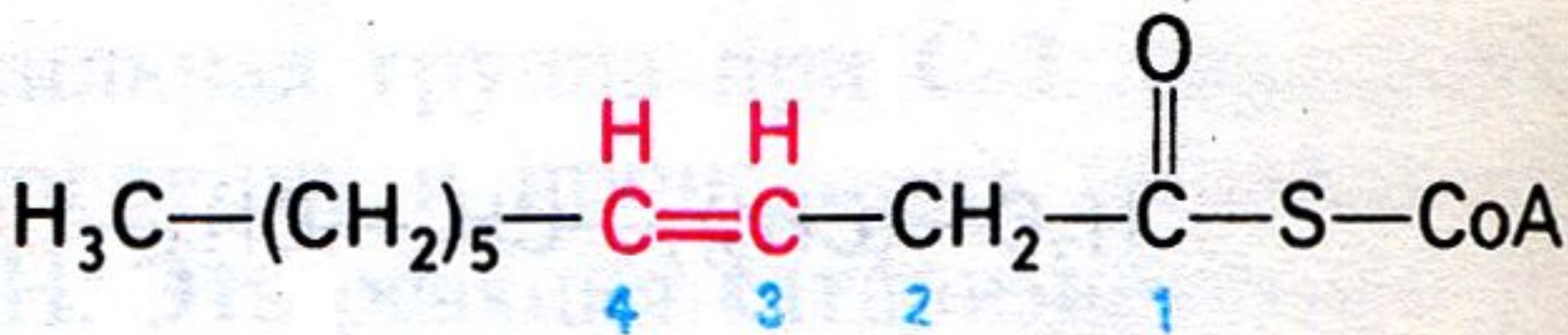
2. Ненасыщенные ЖК (содержат двойные связи):

Требует участия дополнительных ферментов:

1. Если ЖК имеет 1 двойную связь – олеиновая к-та (C18:1, *цис*- Δ^9):

$\Delta^{3,4}$ –*цис*– $\Delta^{2,3}$ –*транс*-изомераза

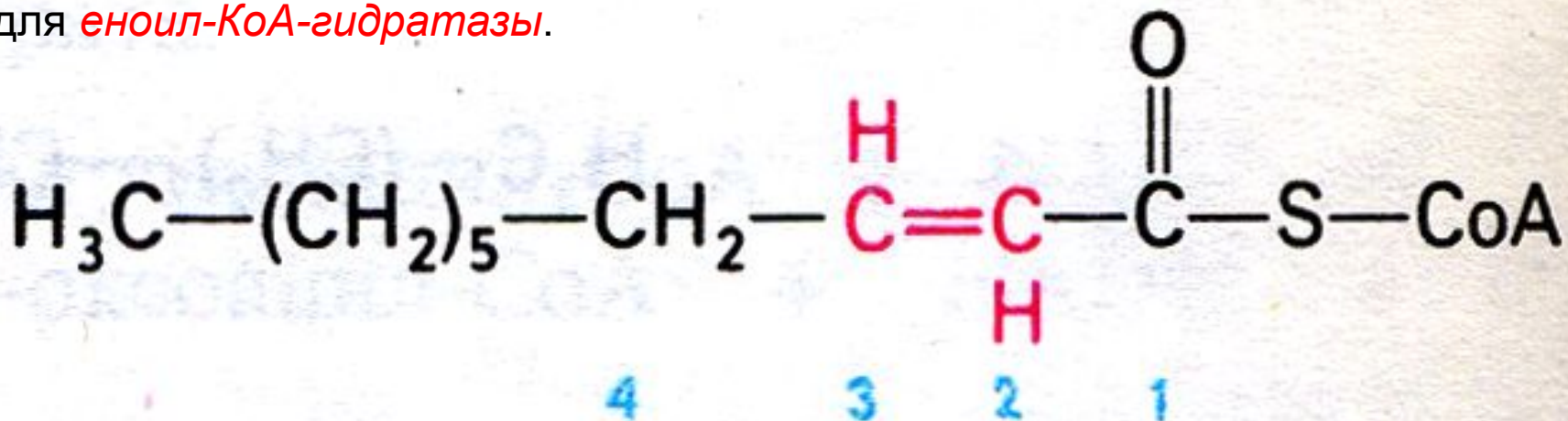
Фермент переносит двойную связь и меняет её конфигурацию.



цис- Δ^3 -Еноил-СоА

Из **цис- Δ^3 -еноил-КоА** получается **транс- Δ^2 -еноил-КоА**, который является нормальным субстратом для **еноил-КоА-гидратазы**.

↕ **Изомераза**

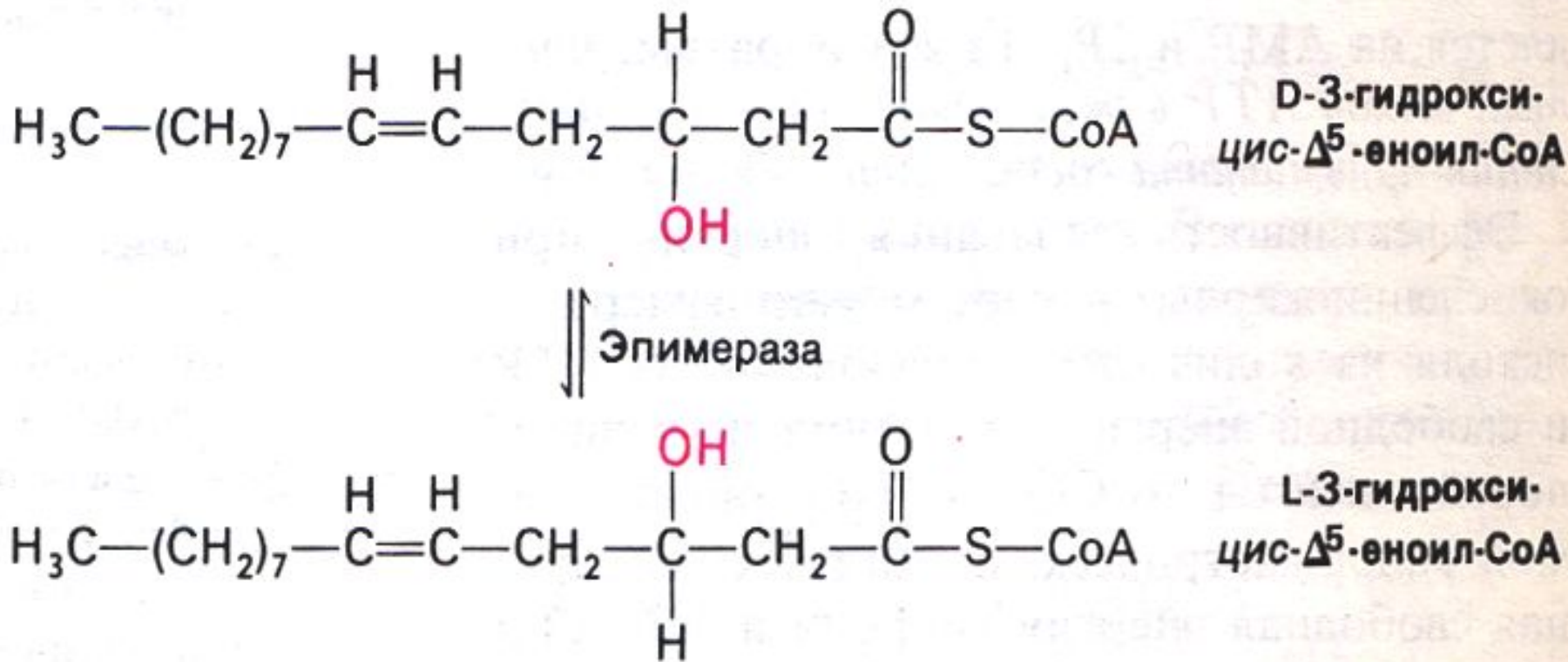


транс- Δ^2 -Еноил-СоА

2. Если окисляется ЖК с двумя двойными связями – линолевая к-та (C18:2, *цис- Δ^9, Δ^{12}*)

I фермент: $\Delta 3,4$ –*цис*– $\Delta 2,3$ –*транс*-изомераза

II фермент: *эпимераза* (D-стереоизомер превращает в L-стереоизомер).



Эпимераза превращает D-стереоизомер в L-стереоизомер, который является субстратом для 3-гидроксиацил-CoA-дегидрогеназы.

Выход АТФ при β -окислении пальмитиновой кислоты

- Каждый этап β -окисления сопровождается образованием **ФАДН₂** и **НАДН**. Их реокисление в дыхательной цепи приводит к синтезу **2 и 3 АТФ**:
2 + 3 = 5АТФ.
- Число этапов β -окисления: **$(n/2)-1$** , где: n – количество С-атомов в жирной кислоте:
7 x 5АТФ = 35 АТФ.
- Окисление **ацетил-КоА** в ЦТК в конечном итоге приводит к образованию **12 АТФ**: **8 x 12АТФ = 96АТФ**
- **1 АТФ** затрачивается на активацию жирной кислоты.
- Т.о. окисление пальмитиновой кислоты имеет энергетический выход: **35 + 96 - 1 = 130 АТФ**.

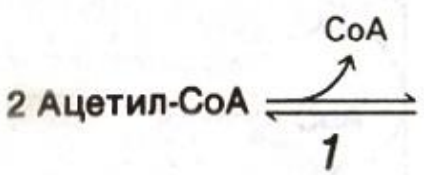
КЕТОГЕНЕЗ

- Избыточное образование **ацетил-КоА** или снижение его утилизации в ЦТК (причины!) приводит к активации кетогенеза в **митохондриях гепатоцитов** (печень перераспределяет недоокисленные продукты на энергетические нужды других органов).
- Конденсация ацетильных фрагментов приводит к образованию **β -гидроксиметил-глутарил-КоА**, а затем кетоновых тел: **ацетона, гидроксибутирата и ацетоацетата**.
- **В норме** концентрация кетоновых тел в крови низкая, при **голодании и диабете** она увеличивается до 100 раз. **При дефиците глюкозы мозг активно потребляет кетоновые тела, как дополнительный источник энергии (до 75%).** Почки, миокард, скелетные мышцы также используют их как источники энергии.

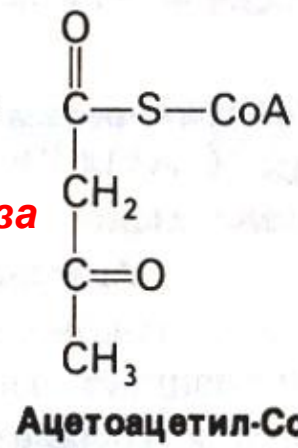
- Ацетил-КоА, как продукт окисления ЖК, далее окисляется в ЦТК («Жиры сгорают в пламени углеводов»).
- В норме, оптимальность «переработки» ацетил-КоА в ЦТК определяется **доступностью оксалоацетата**, необходимого для образования цитрата (чтобы цикл замкнулся). В норме интенсивность окисления глюкозы и жирных кислот четко сбалансированы.

При голодании и диабете (окисление ЖК усиливается, а глюкозы – подавляется):

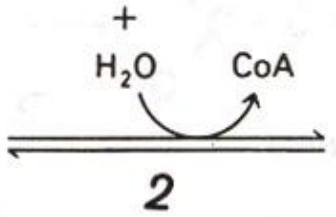
- Ацетил-КоА образуется в избытке;
- Концентрация оксалоацетата снижается, поскольку он «уходит» в глюконеогенез;
- В результате – **избыточный поток ацетил-КоА не может полностью расходоваться в реакции конденсации с оксалоацетатом;**
- Избыток ацетил-КоА включается в кетогенез с образованием кетоновых тел:
ацетоацетата, гидроксибутирата и ацетона.



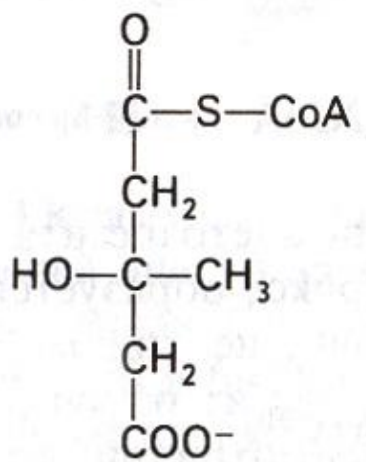
3-кетотиолаза



Ацетил-CoA

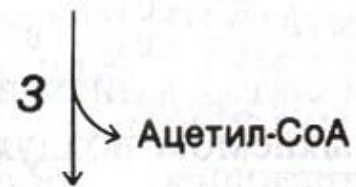


**Гидроксиметил-
глутарил-CoA-
синтетаза**

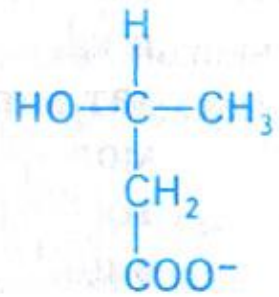


**3-гидрокси-
3-метилглутарил-CoA**

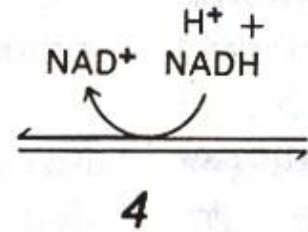
**Гидроксиметил-
глутарил-CoA-
лиаза**



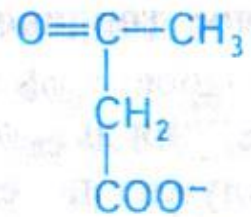
**Покидает ор-
ганизм через
кожу, почки и
легкие**



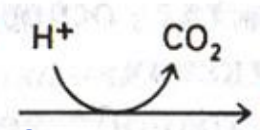
D-3-гидроксибутират
(«главное» КТ)



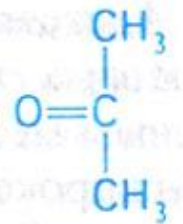
**D-3-гидрокси-
бутират-ДГ**



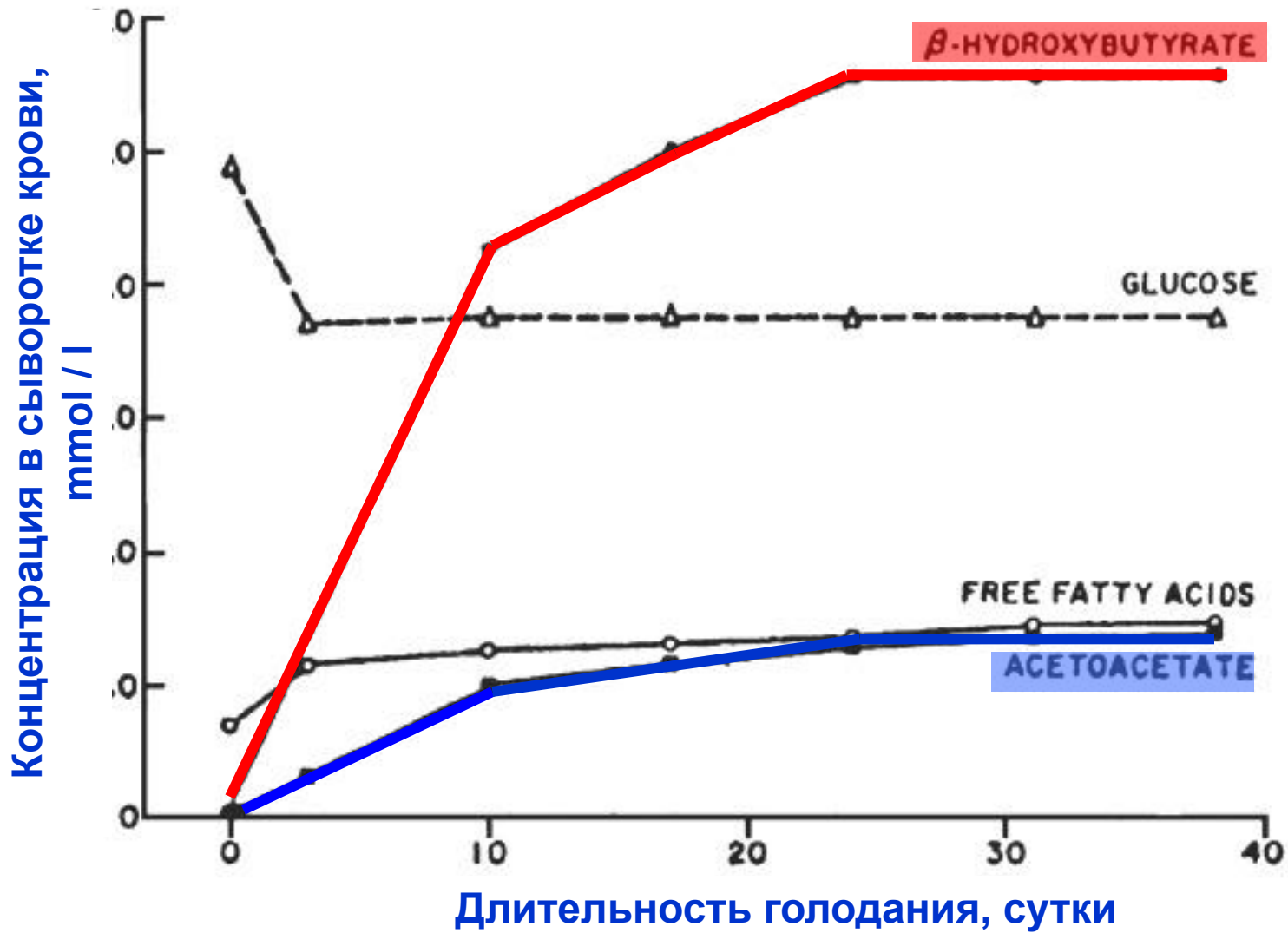
Ацетоацетат



**Спонтанное
декарбок-
сирование
(необратимо)**



Ацетон



Ацетоацетат и гидроксибутират свободно диффундируют (по градиенту концентрации) из гепатоцитов в кровь и доставляются к периферическим (по отношению к печени) органам для окисления до CO_2 и H_2O .

Кетоновые тела более эффективные источники энергии, чем пируват. Кетоновые тела не вызывают разобщающего эффекта на митохондрии, что может быть при увеличении окисления жирных кислот.

При длительном голодании и при диабете концентрация кетоновых тел в крови может достигать чрезвычайно высоких значений. При этом ткани уже не могут потребить все это количество кетоновых тел – формируется патологическое состояние - **кетоз**.

Печень не может потреблять кетоновые тела, которые она синтезирует

Во многих тканях (кроме печени), **ацетоацетат может быть трансформирован в ацетил-КоА**, который далее окисляется в ЦТК:

