

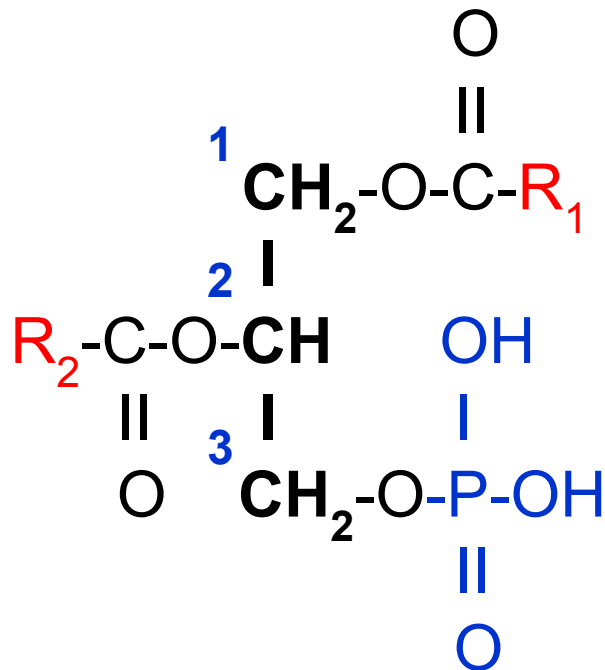
**$\beta$ -окисление жирных кислот  
и  
кетогенез**

# Ресинтез жиров в энтероцитах

На основе продуктов гидролиза экзогенных жиров в энтероцитах синтезируются **видоспецифичные** липиды. Чаще всего **2'МАГ** этерифицируется остатками **олеиновой кислоты (C<sub>18:1</sub>)**.



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%

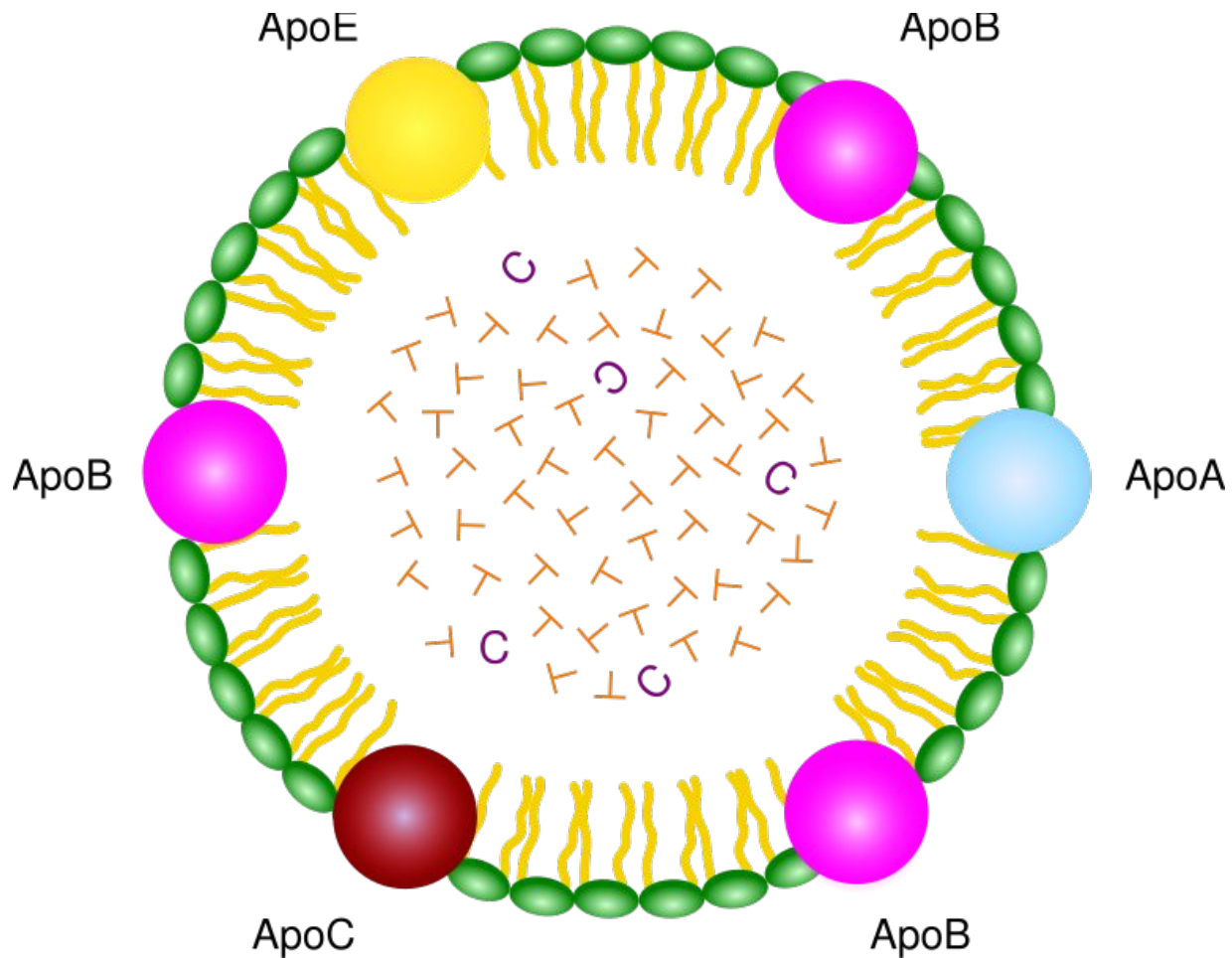
ФЛ – 7%

ХС – 8%

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

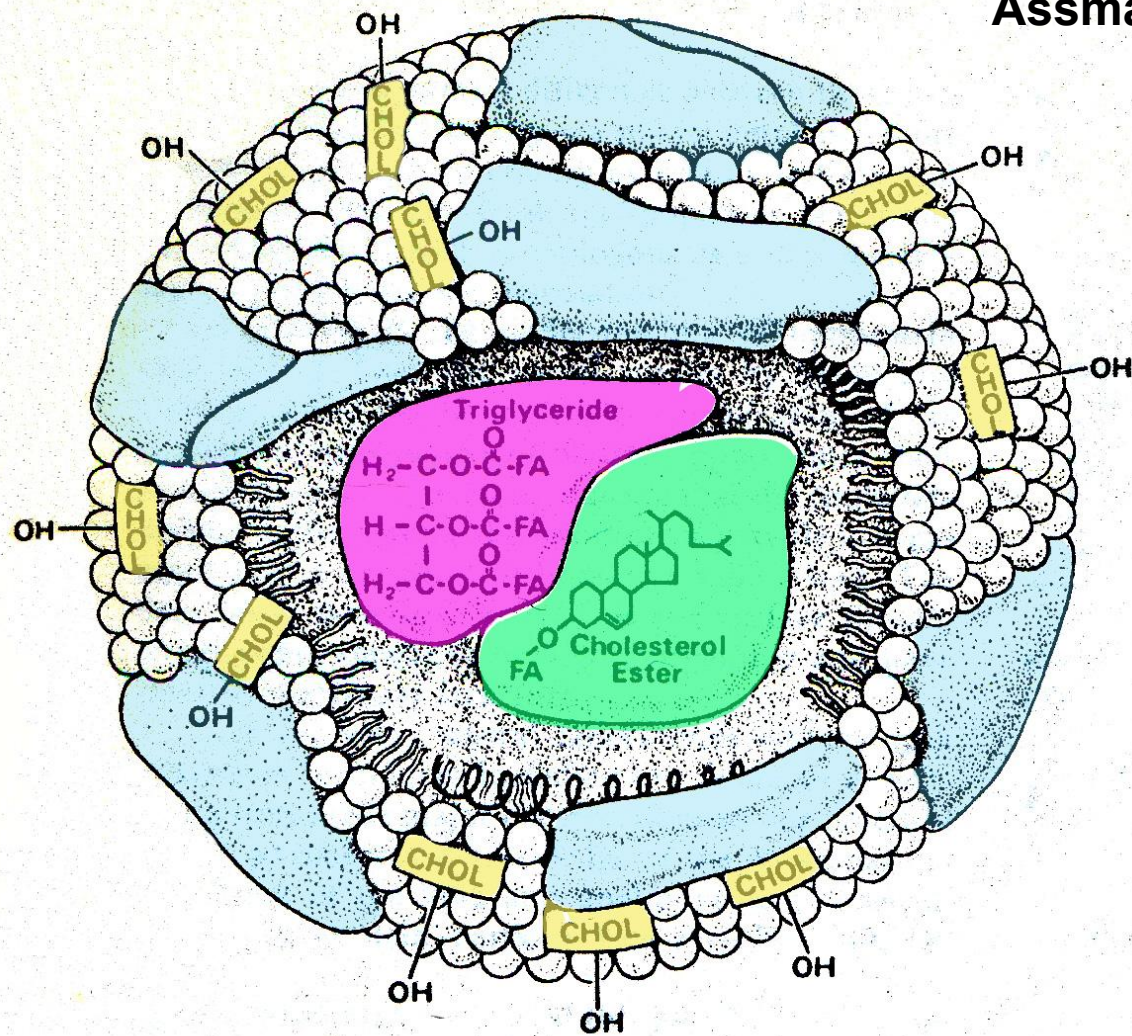
Плотность (удельный вес) ХМ <0,95 г/мл

# Схема строения частицы ХМ



# «Iceberg-sea» - модель строения частицы сывороточного липопротеида

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):

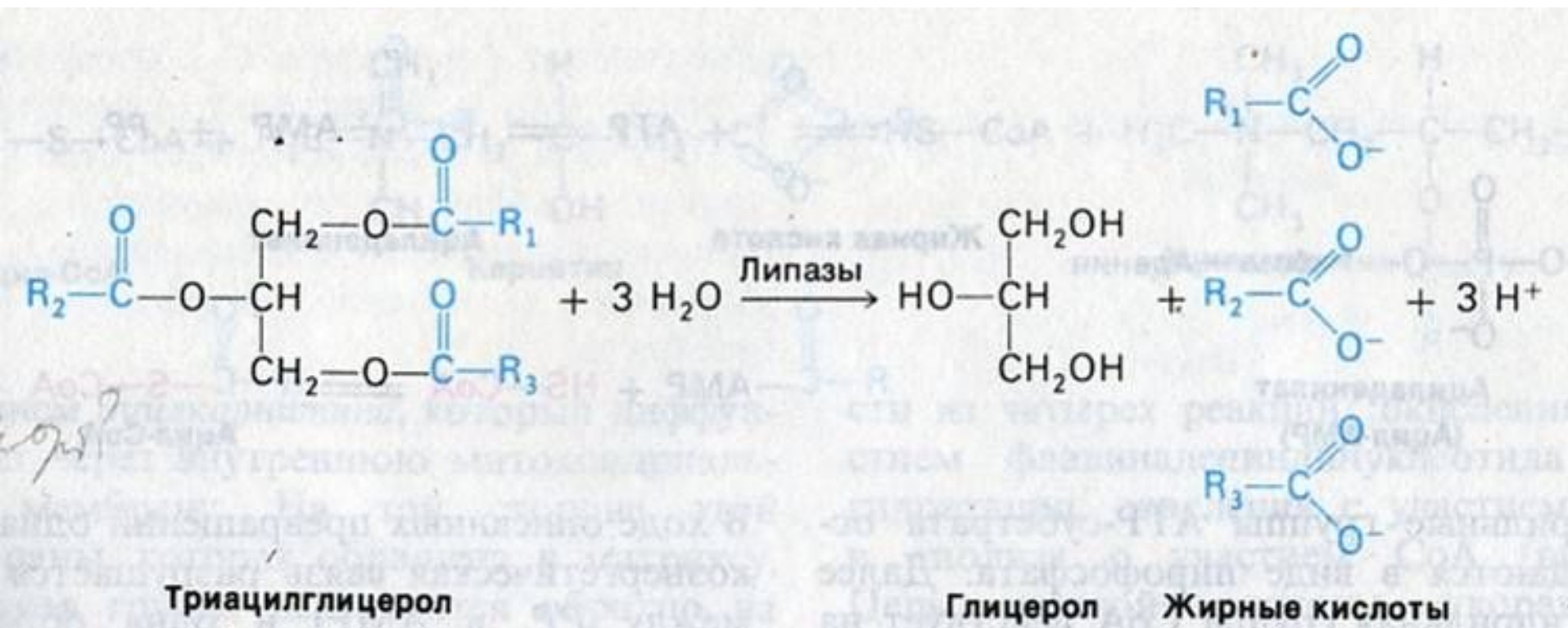
- \* Гидролиз ТАГ катализирует *гормончувствительная ТАГ-липаза*.
- \* Процесс мобилизации жира активируется в **постабсорбтивном периоде, голодании, при физической нагрузке.**

# 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  **$\beta$ -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

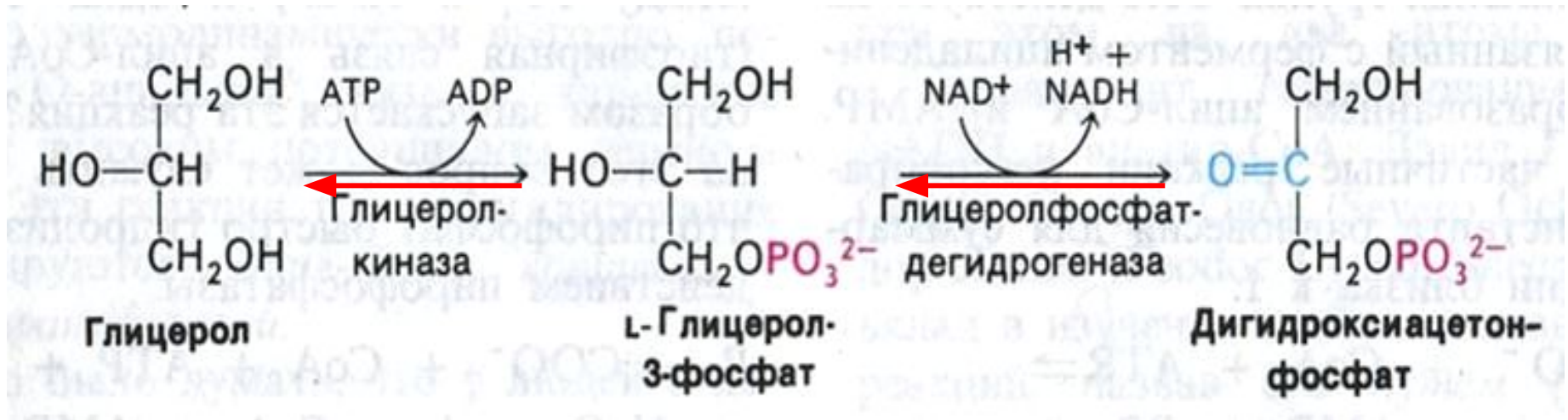


Гормончувствительная ТАГ-липаза сначала отщепляет ЖК в положении 1 = 1 СЖК + диацилглицерол (ДАГ).  
Другие липазы завершают процесс = 2 СЖК + глицерол.

- \* 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:

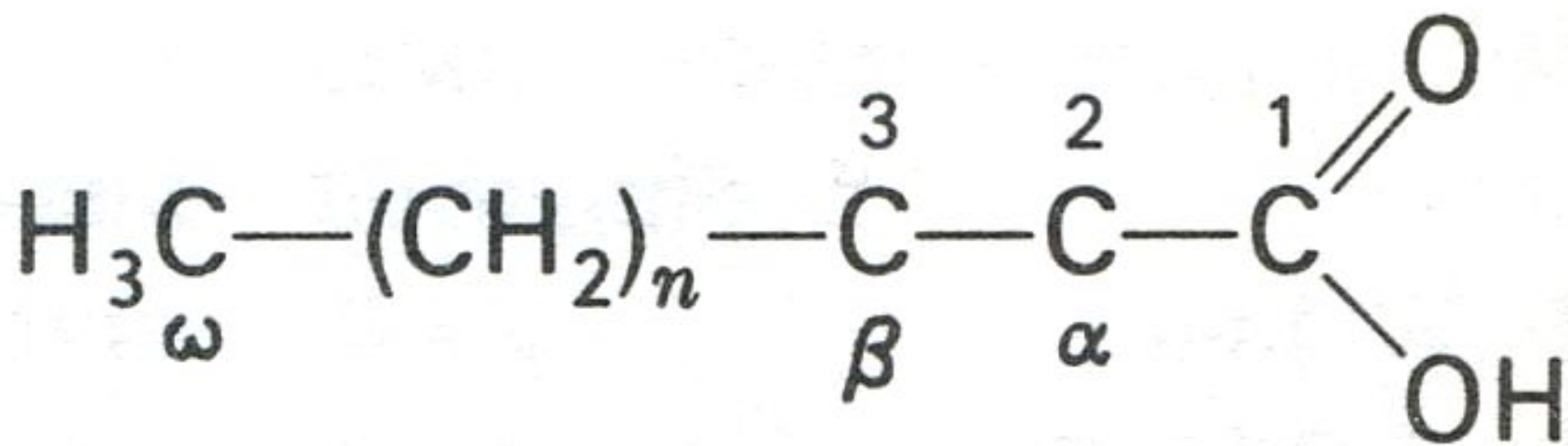
- **липогенеза**;
- **глюконеогенеза**

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

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

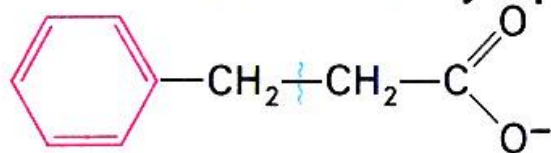
# Окисление жирных кислот

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

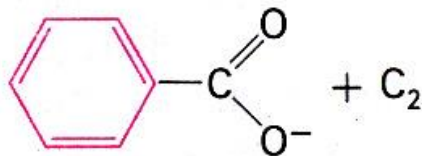


# Опыты Франца Кнопа

Жирная кислота с нечетным  
числом атомов углерода

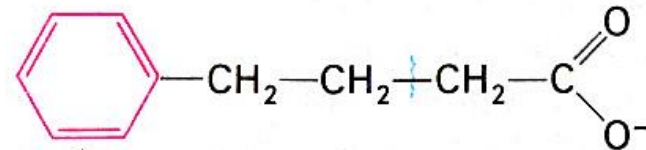


Фенилпропионат

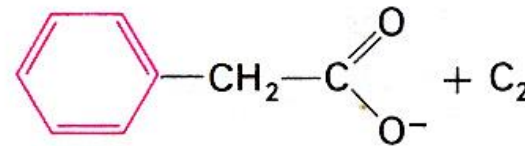


Бензоат

Жирная кислота с четным  
числом атомов углерода



Фенилбутират

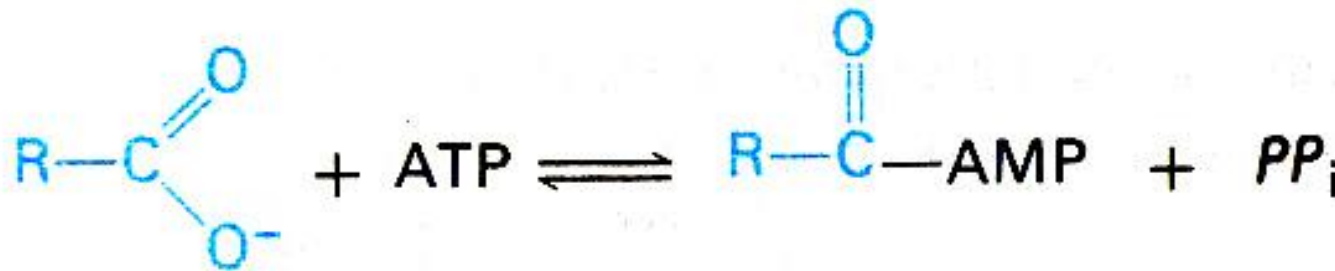


Фенилацетат

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

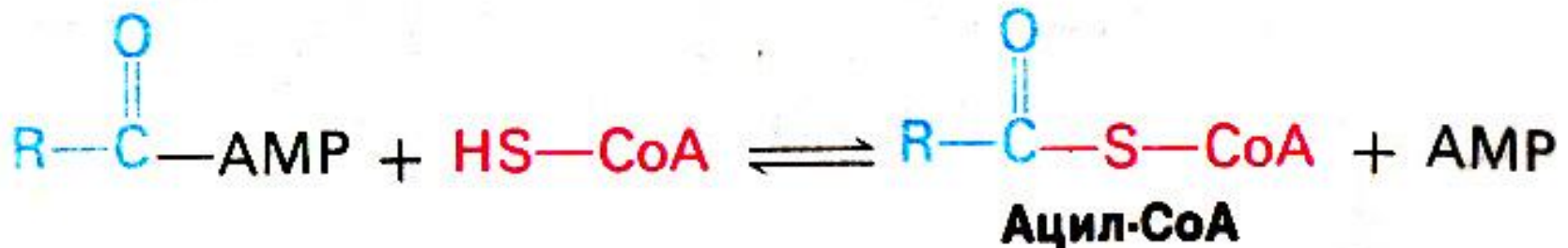
# Активация и транспорт ЖК в митохондри

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



Жирная кислота

Ациладенилат



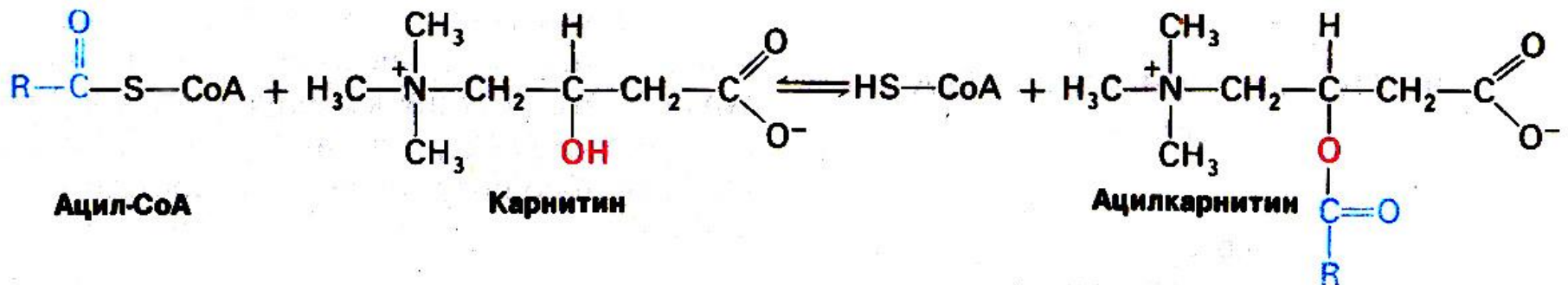
## 2. Проникновение активированной ЖК в матрикс митохондрий:

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 $\beta$ -окисления жирных кислот

Путь  $\beta$ -окисления – повторяющаяся последовательность **четырёх** реакций.

На каждом этапе окисления образуется:

1 ацетил-КоА

1  $\text{FADH}_2$

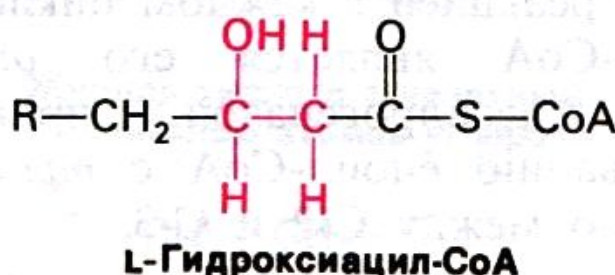
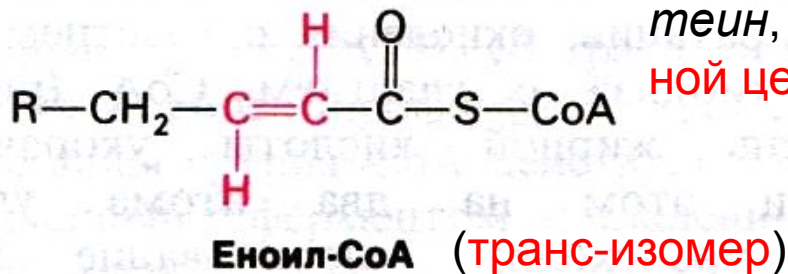
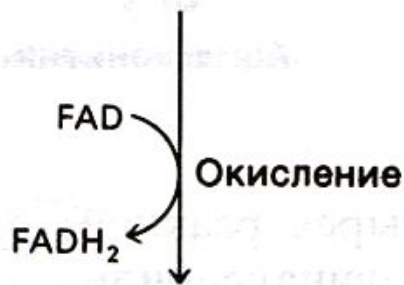
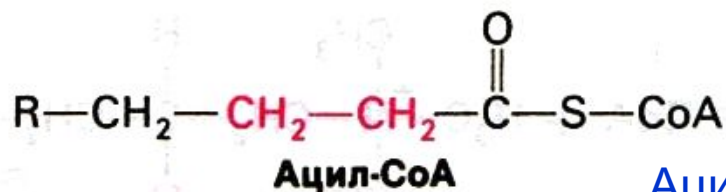
1  $\text{NADH}$

исходная цепь ЖК укорачивается на 2 С-атома.

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

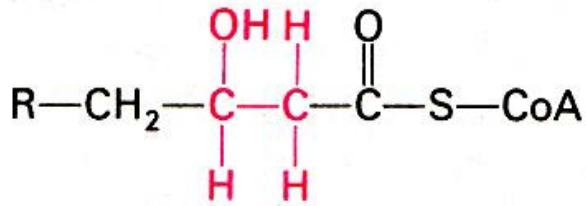
где:  $n$  – число С-атомов в ЖК.



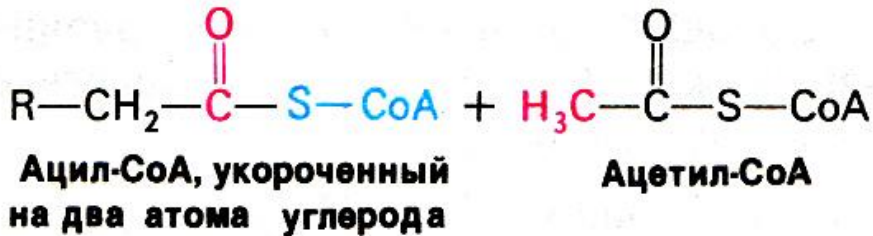
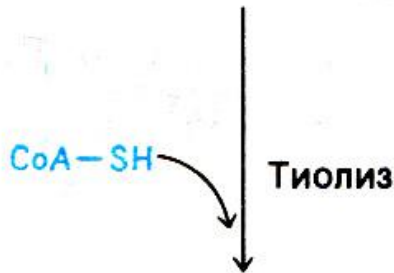
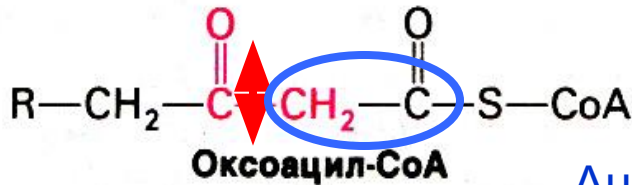
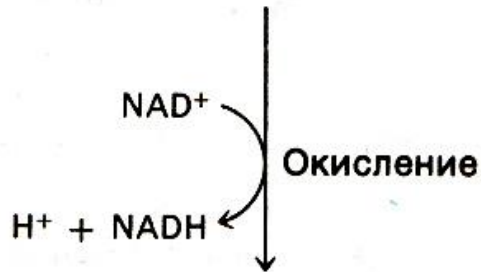


**Ацил-КоА-дегидрогеназа.** Дегидрирование по α- и β- С атомам (положения 2 и 3). Атомы водорода переносятся на FAD – простетическую группу дегидрогеназы, которая передает электроны на *специфический электронпереносящий флавопротеин*, а далее – на **убихинон в дыхательной цепи.**

**Еноил-КоА-гидратаза.**



**L-Гидроксиацил-СоА**



**3-гидроксиацил-СоА-дегидрогеназа.** Специфический акцептор электронов –  $\text{NAD}^+$   
 Образовавшийся  $\text{NADH}$  передает восстановительные эквиваленты на  **$\text{NADH}$ -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 $\beta$ -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.

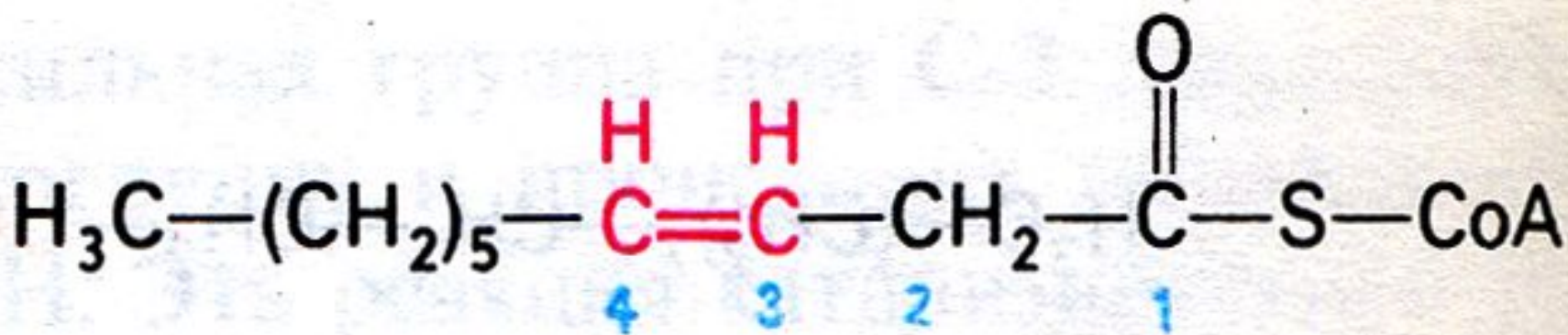
## 2. Ненасыщенные ЖК (содержат двойные связи):

Требует участия дополнительных ферментов:

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

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

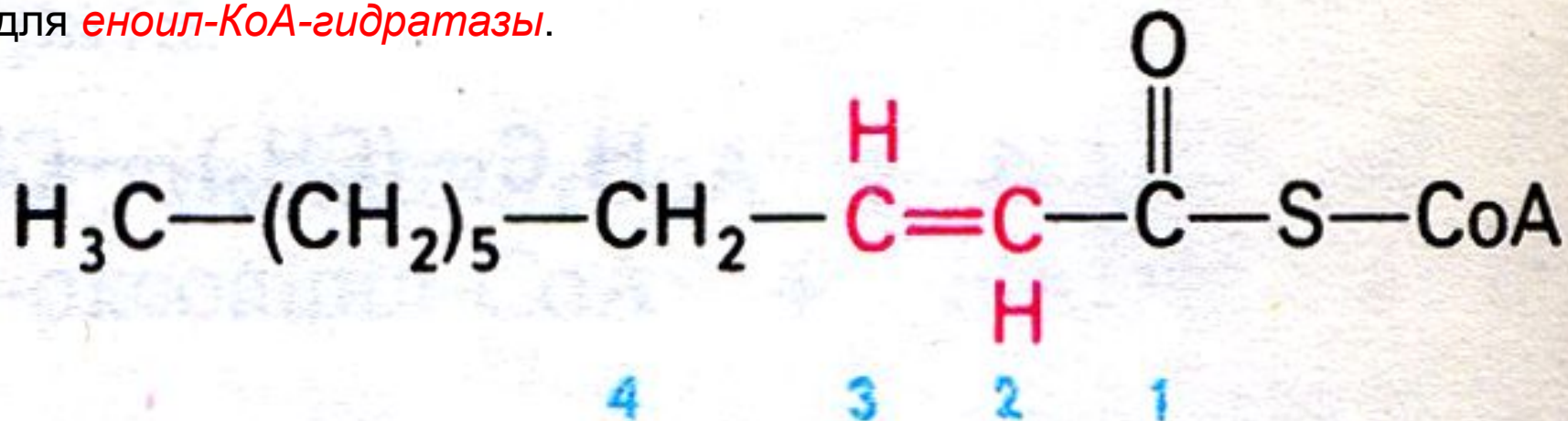
Фермент переносит двойную связь и меняет её конфигурацию.



**цис- $\Delta^3$ -Еноил-СоА**

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

↕ **Изомераза**

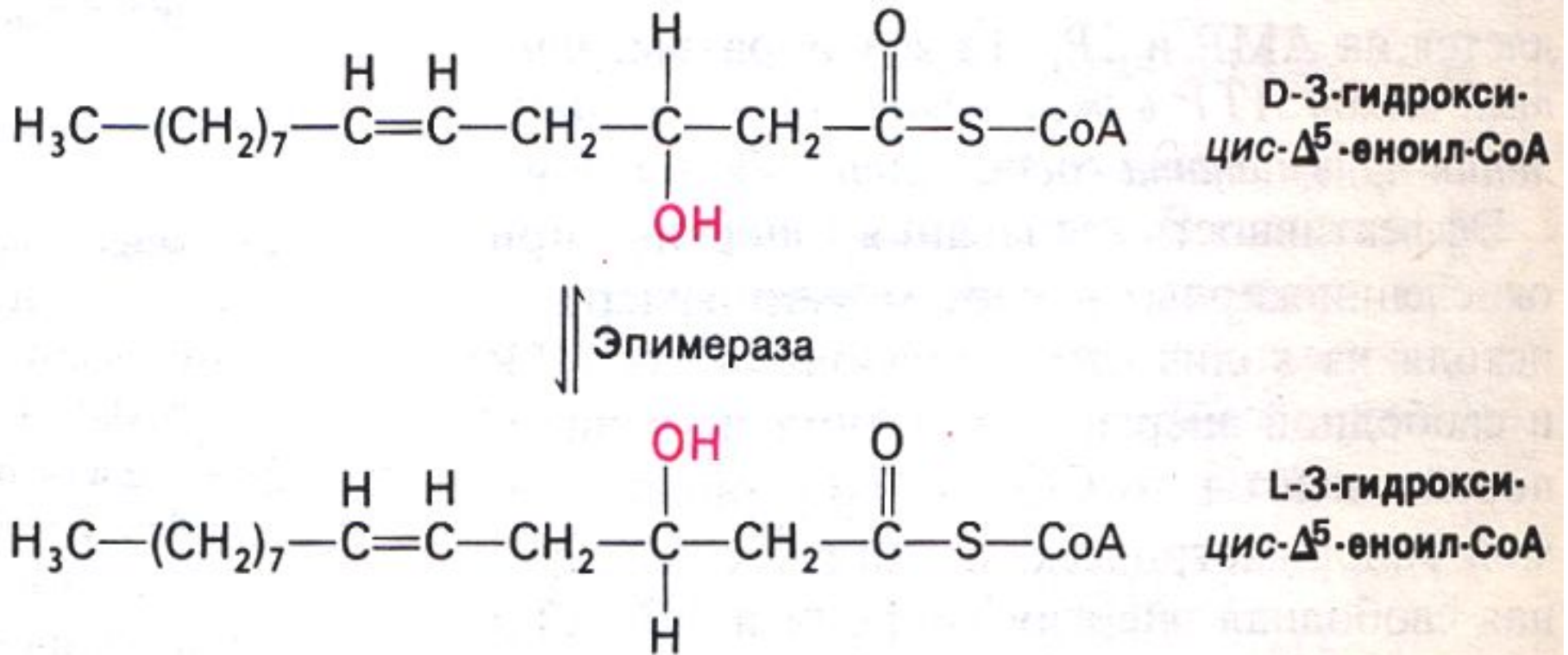


**транс- $\Delta^2$ -Еноил-СоА**

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

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 $\beta$ -окислении пальмитиновой кислоты

- Каждый этап  $\beta$ -окисления сопровождается образованием **ФАДН<sub>2</sub>** и **НАДН**. Их реокисление в дыхательной цепи приводит к синтезу **2 и 3 АТФ**:  
**2 + 3 = 5АТФ**.
- Число этапов  $\beta$ -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  **$\beta$ -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.

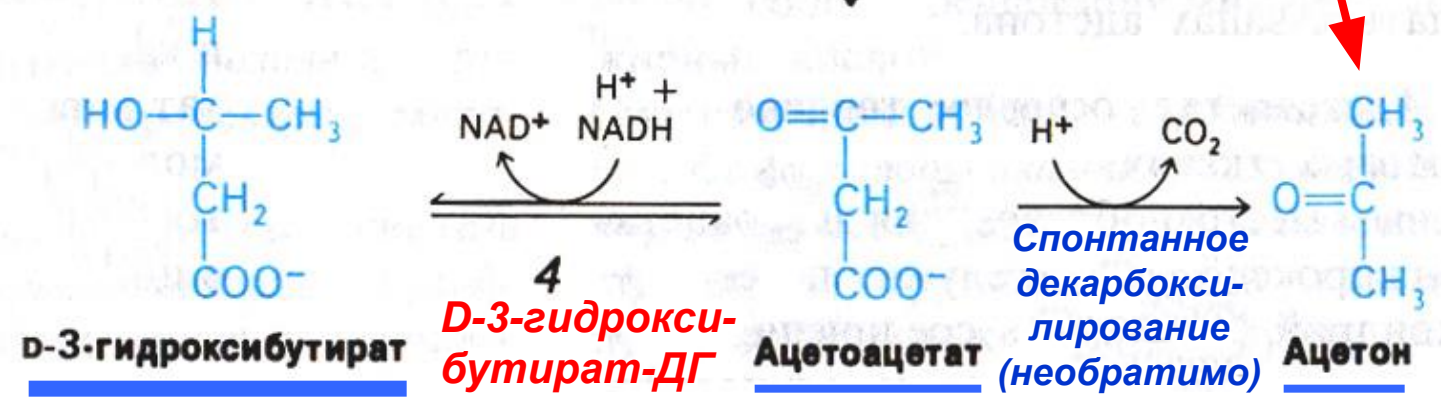
## При голодании и диабете (окисление ЖК усиливается, а глюкозы – подавляется):

- 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.

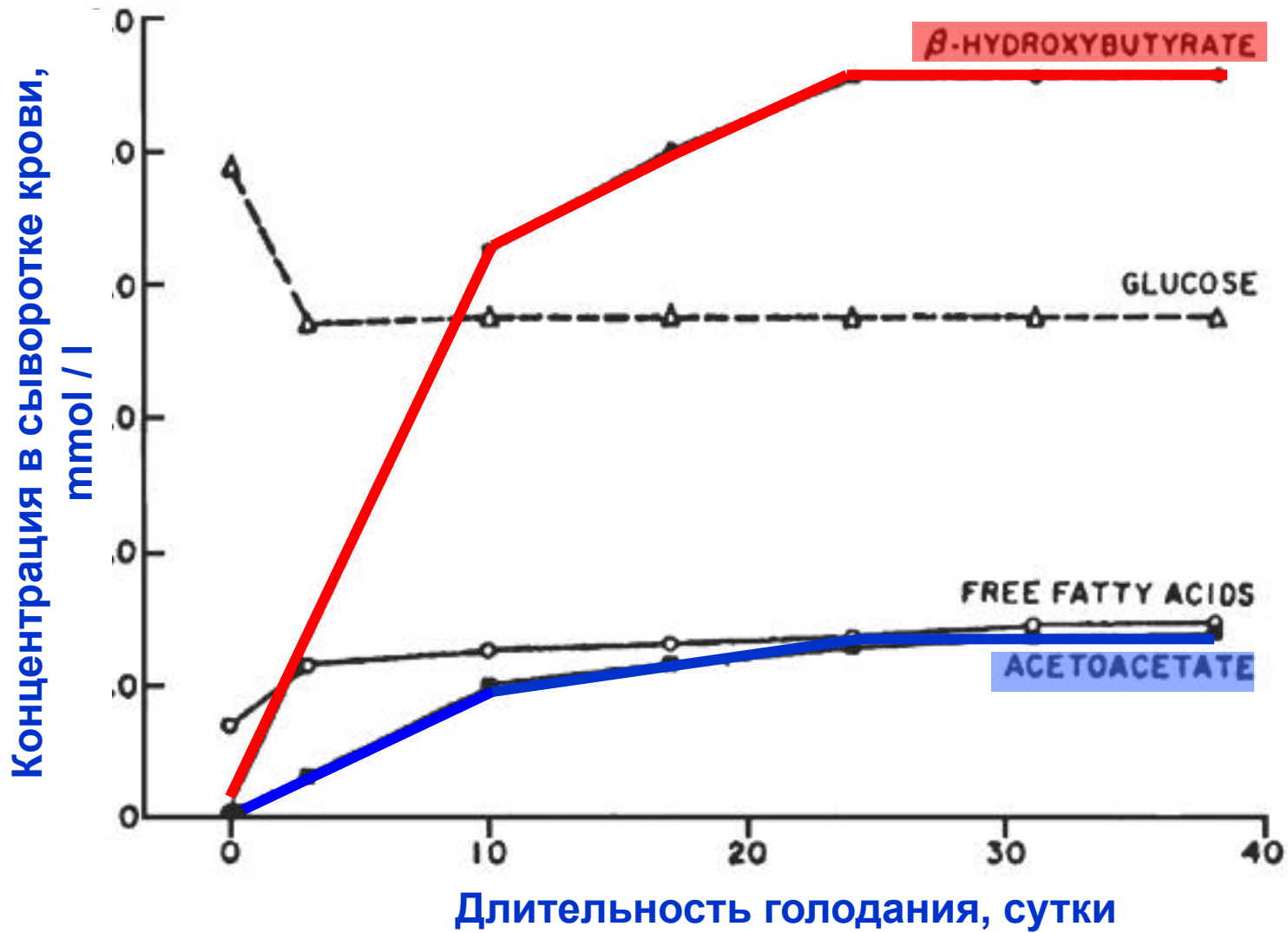


**Гидроксиметил-  
глутарил-КоА-  
лиаза**

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



**D-3-гидроксибутират**  
(«главное» КТ)



Ацетоацетат и гидроксибутират свободно диффундируют (по градиенту концентрации) из гепатоцитов в кровь и доставляются к периферическим (по отношению к печени) органам для окисления до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .

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:

