

***БИОСИНТЕЗ
ЖИРНЫХ
КИСЛОТ***

С пищей в организм поступают разнообразные жирные кислоты, в том числе и незаменимые. Значительная часть **ЗАМЕНИМЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ** синтезируется в печени, в меньшей степени - в жировой ткани.

Источником углерода для синтеза жирных кислот служит **ацетил-КоА**, образующийся при распаде глюкозы в абсорбтивном периоде.

!!! Таким образом, избыток углеводов, поступающих в организм, трансформируется в жирные кислоты, а затем в жиры.

Синтез жирных кислот происходит в абсорбтивный период.

Активный гликолиз и последующее окислительное декарбоксилирование пирувата способствуют увеличению концентрации **ацетил-КоА** в матриксе митохондрий.

Синтез жирных кислот происходит в цитозоле клеток, поэтому ацетил-КоА должен транспортироваться через внутреннюю мембрану митохондрий в цитозоль.

Однако внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для ацетил-КоА, поэтому в матриксе митохондрий ацетил-КоА превращается в цитрат при участии цитратсинтазы:



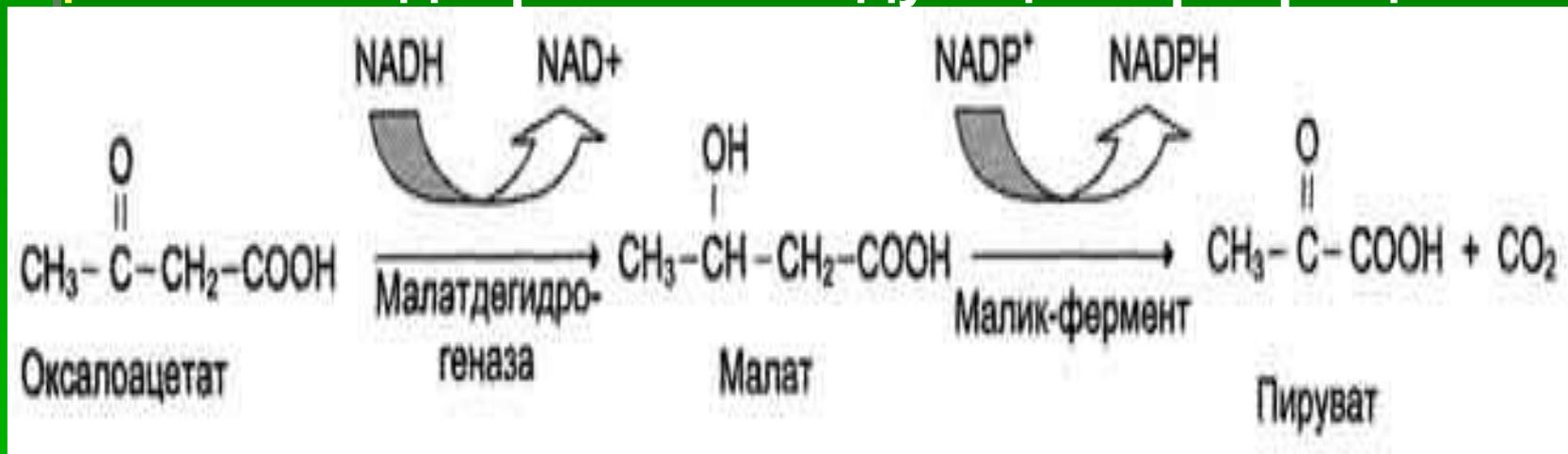
Перенос цитрата в цитоплазму происходит только при увеличении количества цитрата в митохондриях, когда изоцитратдегидрогеназа и α -кетоглутарат-дегидрогеназа ингибированы высокими концентрациями **NADH** и **АТФ**.

В цитоплазме цитрат расщепляется под действием фермента цитратлиазы:

Цитрат + HSKoA + АТФ \rightarrow Ацетил-KoA + АДФ + P_i + Оксалоацетат

Ацетил-КоА в цитоплазме служит исходным субстратом для синтеза жирных кислот, а **оксалоацетат**

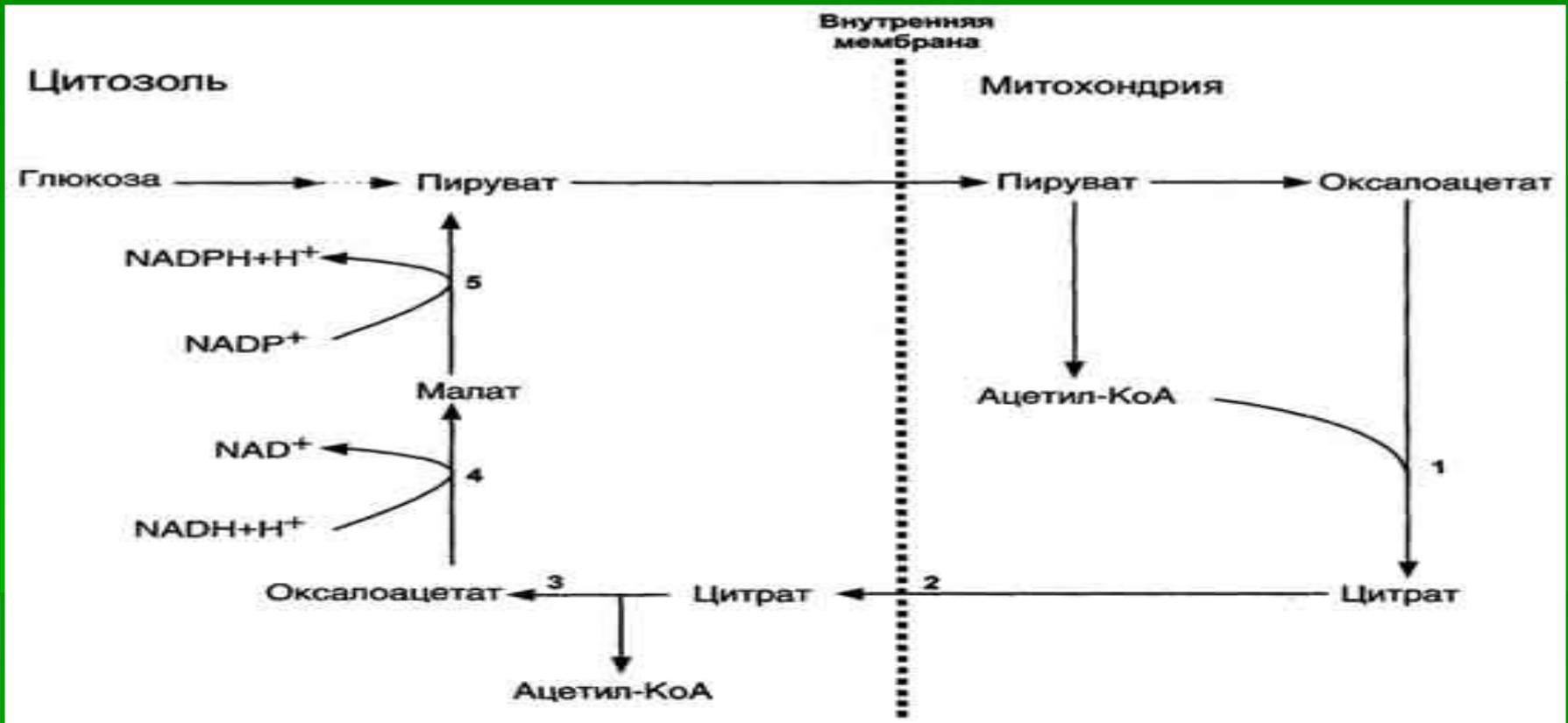
в цитозоле подвергается следующим превращениям.



Пируват транспортируется обратно в матрикс митохондрий.

Восстановленный в результате действия **малик-фермента** NADPH используется как донор водорода для последующих реакций синтеза жирных кислот. Другой источник NADPH - окислительные стадии пентозофосфатного пути катаболизма глюкозы.

Перенос ацетильных остатков из митохондрий в цитозоль

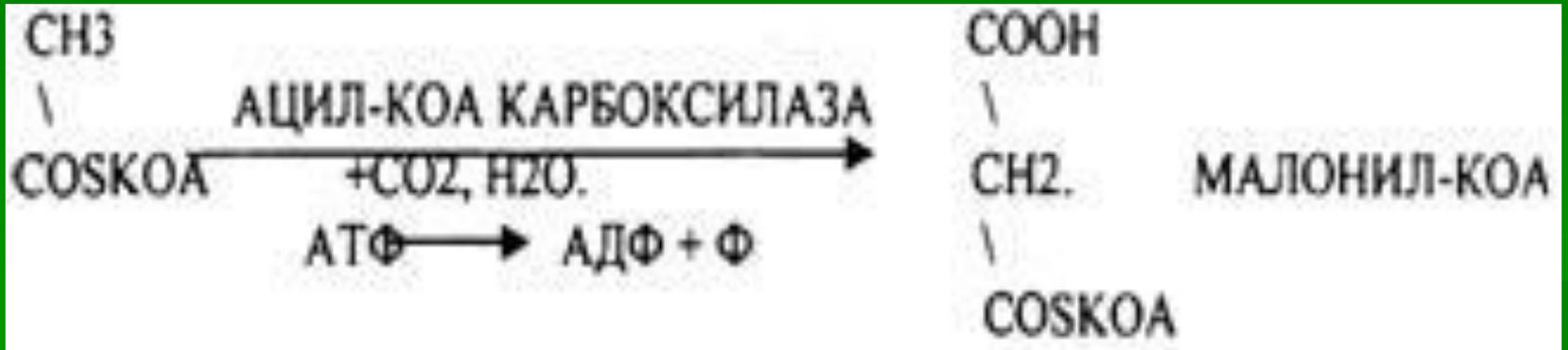


1 - цитратсинтаза; 2 - транслоказа; 3 - цитратлиаза;
4 - малатдегидрогеназа; 5 - малик-фермент.

Образование малонил-КоА из ацетил-КоА
– это первая и регуляторная реакция в
биосинтезе жирных кислот.

Фермент, катализирующий эту реакцию -
ацетил-КоА-карбоксилаза.

Он содержит ковалентно связанный биотин.



В первой стадии реакции CO₂ ковалентно связывается с биотином за счёт энергии АТФ,

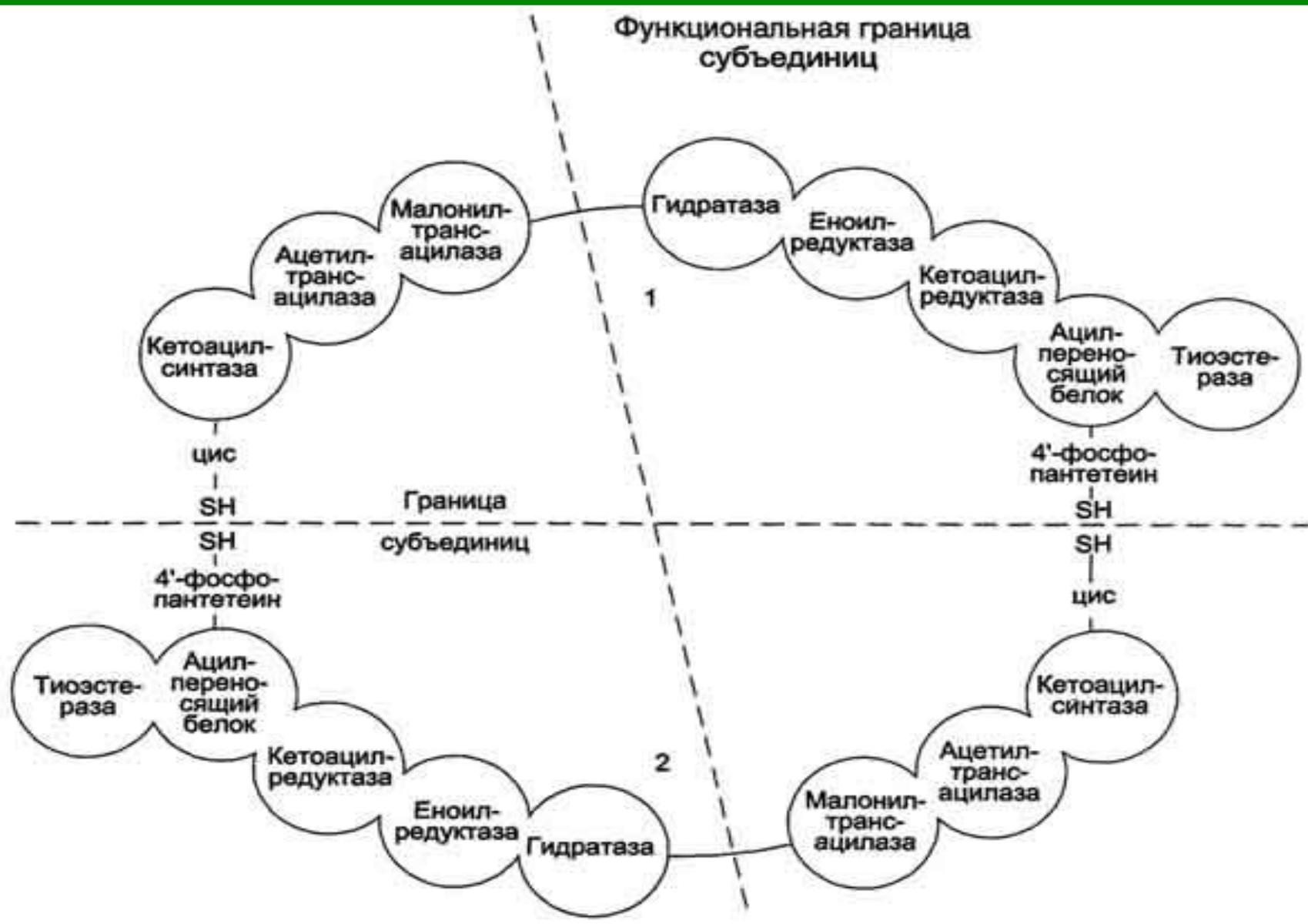
во второй стадии COO⁻ переносится на ацетил-КоА с образованием малонил-КоА.

Активность фермента ацетил-КоА-карбоксилазы определяет скорость всех последующих реакций синтеза жирных

После образования **малонил-КоА** синтез жирных кислот продолжается на **мультиферментном комплексе - синтазе жирных кислот.**

Этот фермент состоит из **2 идентичных субъединиц**, каждая из которых содержит **7 протомеров**, обладающих **разными каталитическими активностями:**

1. Ацетилтрансацилаза
2. Малонилтрансацилаза
3. β -кетоацил-АПБ – синтетаза
4. β -кетоацил-АПБ – редуктаза
5. β -оксиацил-АПБ – дегидрогеназа
6. Еноил-АПБ-редуктаза
7. **ацилпереносящий белок (АПБ).**



ГРАНИЦА МЕЖДУ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЕДИНИЦАМИ

β-КЕТО-
АЦИЛ-
СИНТАЗА

ТРАНСАЦИЛАЗА

ЕНОИЛ-
РЕДУКТАЗА

ГИДРАТАЗА

КЕТОАЦИЛ-
РЕДУКТАЗА

АПБ

ТИО-
ЭСТЕРАЗА

Cys

SH

SH

ГРАНИЦА МЕЖДУ
МОНОМЕРАМИ

4'-ФОСФОПАНТЕИН

SH

SH

Cys

4'-ФОСФОПАНТЕИН

ТИО-
ЭСТЕРАЗА

АПБ

КЕТОАЦИЛ-
РЕДУКТАЗА

ГИДРАТАЗА

ЕНОИЛ-
РЕДУКТАЗА

ТРАНСАЦИЛАЗА

β-КЕТО-
АЦИЛ-
СИНТАЗА

1

2

Синтез
высших жирных кислот

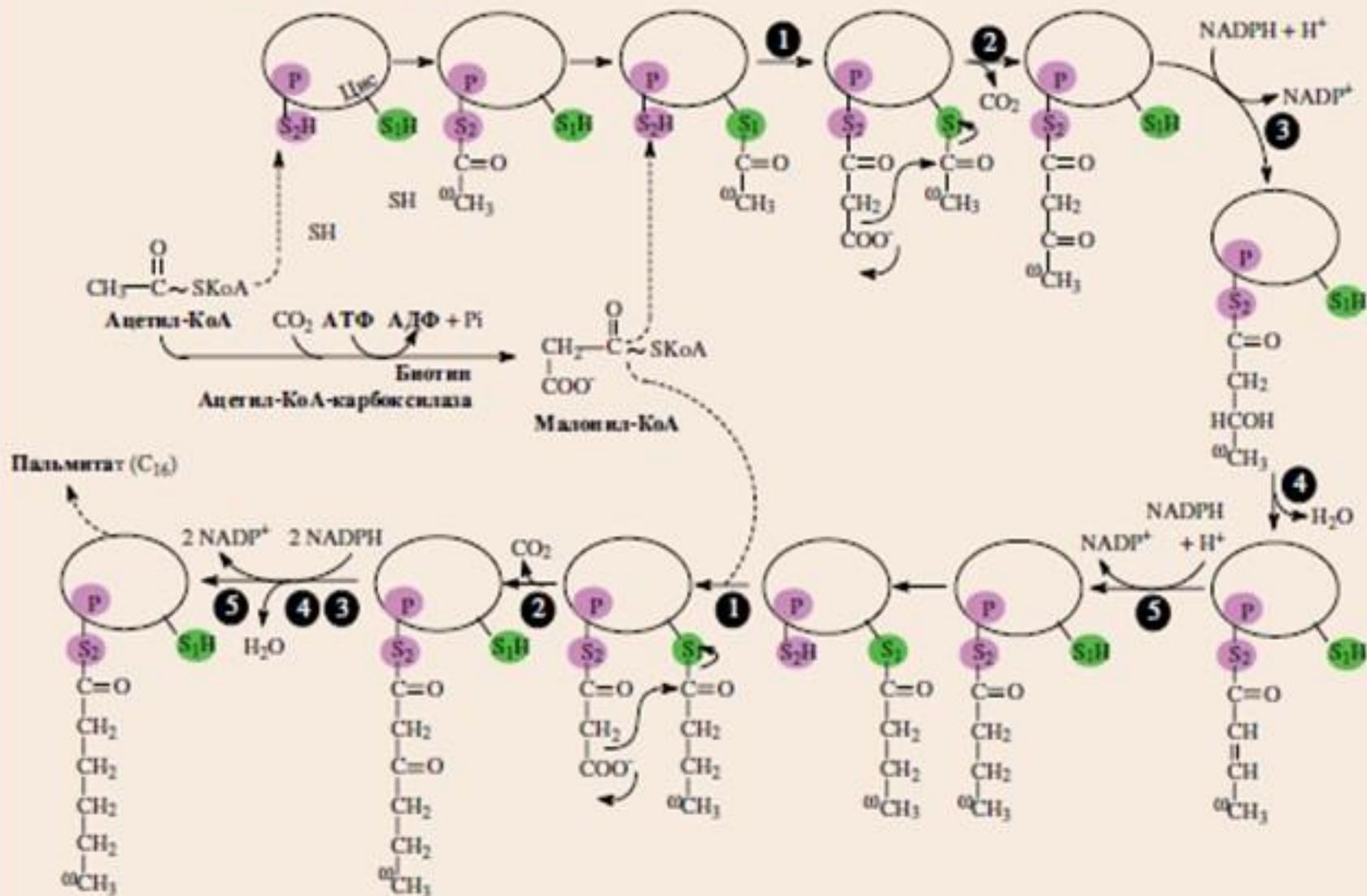


Рис. 9.12. Синтез пальмитиновой кислоты.

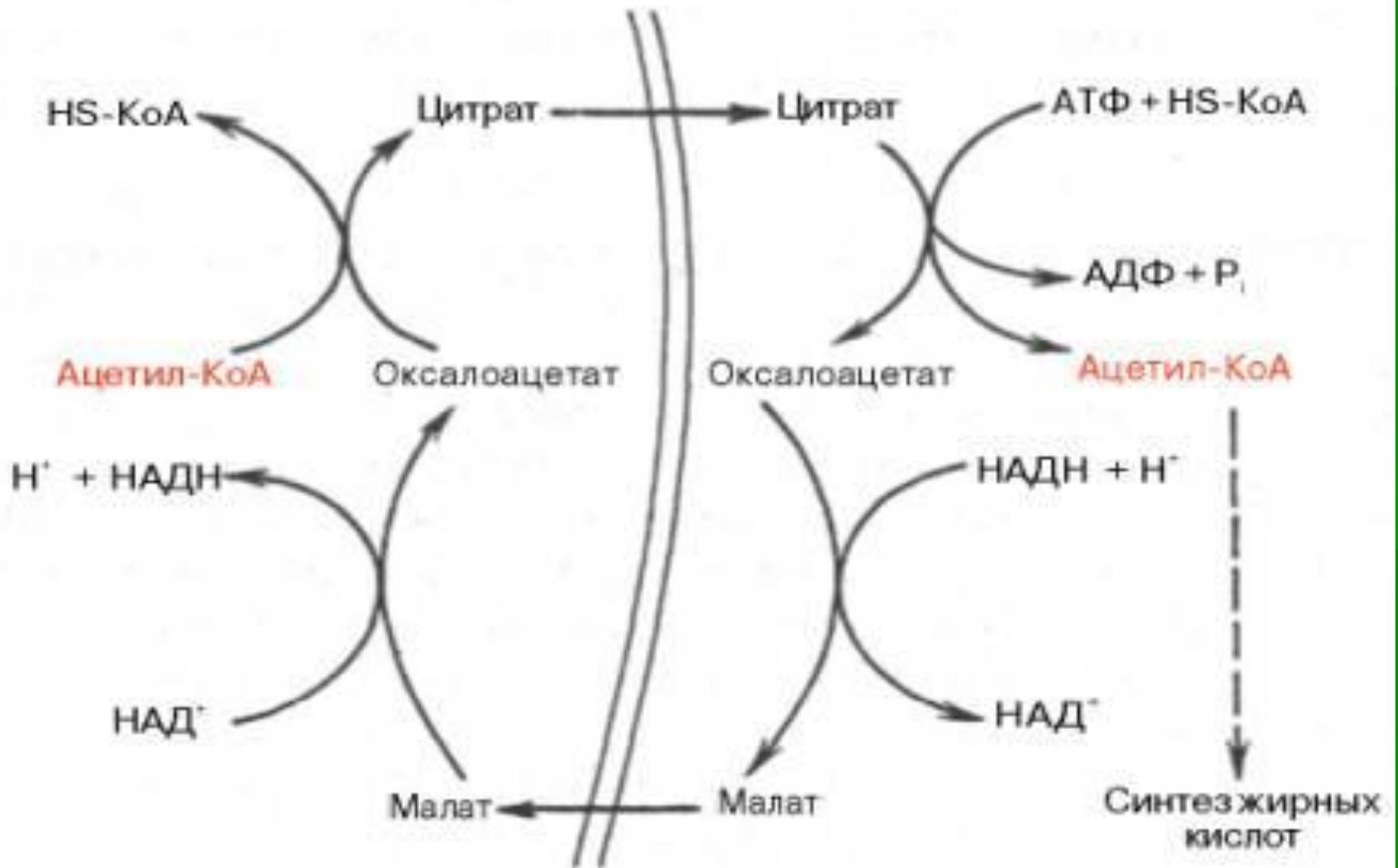
Суммарная реакция :



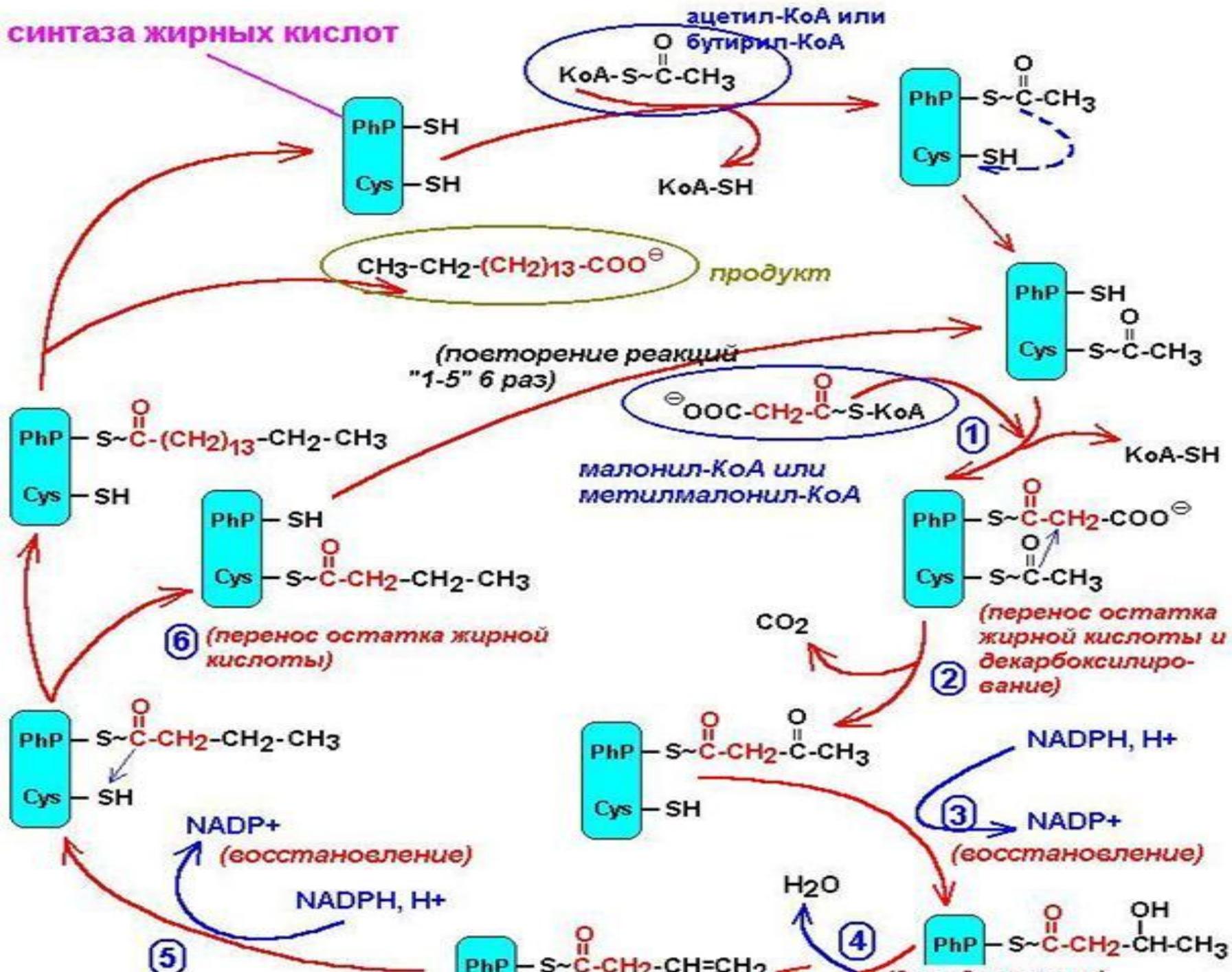
Матрикс митохондрии

Мембрана митохондрии

Цитозоль



синтаза жирных кислот



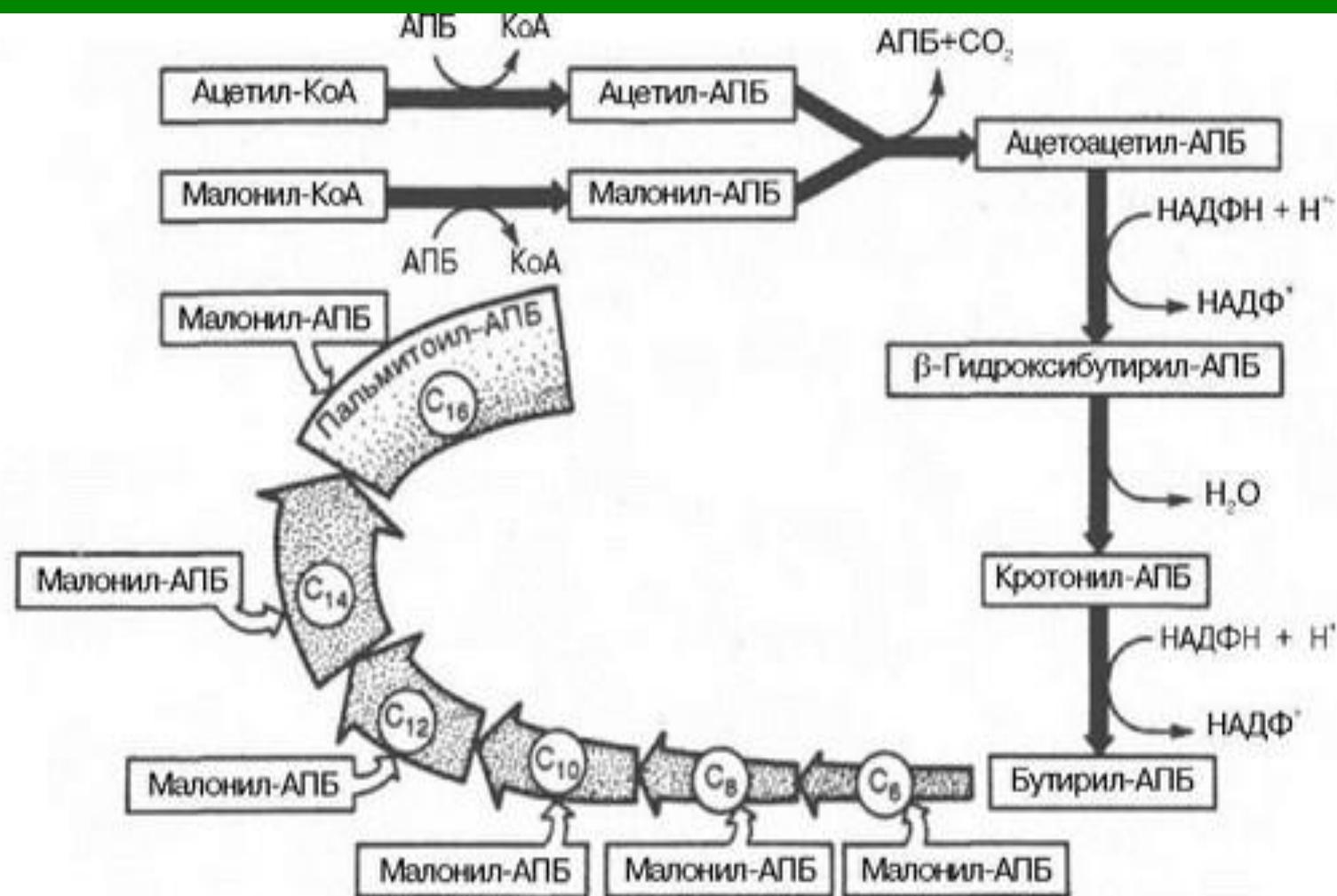


Рис. 11.4. Синтез пальмитиновой кислоты у кишечной палочки при участии одной молекулы ацетил-КоА и 7 молекул малонил-КоА. Подробно представлен первый цикл синтеза - образование бутирил-АПБ. Остальные 6 циклов аналогичны первому.

Каждый мономер содержит все каталитические центры, функционально активен комплекс из 2 протомеров.

Поэтому реально синтезируются одновременно 2 жирных кислоты.

Для упрощения в схемах обычно изображают последовательность реакций при синтезе одной молекулы кислоты.

Этот комплекс последовательно удлиняет радикал жирной кислоты на 2 углеродных атома, донором которых служит **МАЛОНИЛ-КоА**.

Конечный продукт работы этого комплекса - **ПАЛЬМИТИНОВАЯ КИСЛОТА**.

Первая реакция - перенос ацетильной группы ацетил-КоА на тиоловую группу цистеина ацетилтрансацилазным центром.

Затем от малонил-КоА остаток малонила переносится на сульфгидрильную группу ацилпереносящего белка малонилтрансацилаз-ным центром.

После этого комплекс готов к первому циклу синтеза.

Ацетильная группа конденсируется с остатком малонила по месту отделившегося CO_2 .

Реакция катализируется **кетацилсинтазным центром**.

Образовавшийся радикал ацетоацетила последовательно восстанавливается кетоацилредуктазой, затем дегидратируется и опять восстанавливается еноилредуктазой - активными центрами комплекса.

В результате первого цикла реакций образуется радикал бутирила, связанный с субъединицей синтазы жирных кислот.

Перед вторым циклом радикал **бутирила** переносится туда, где находился ацетил в начале первого цикла реакций.

Затем остаток **бутирила** подвергается тем же превращениям и удлиняется на 2 углеродных атома, происходящих из **малонил-КоА**.

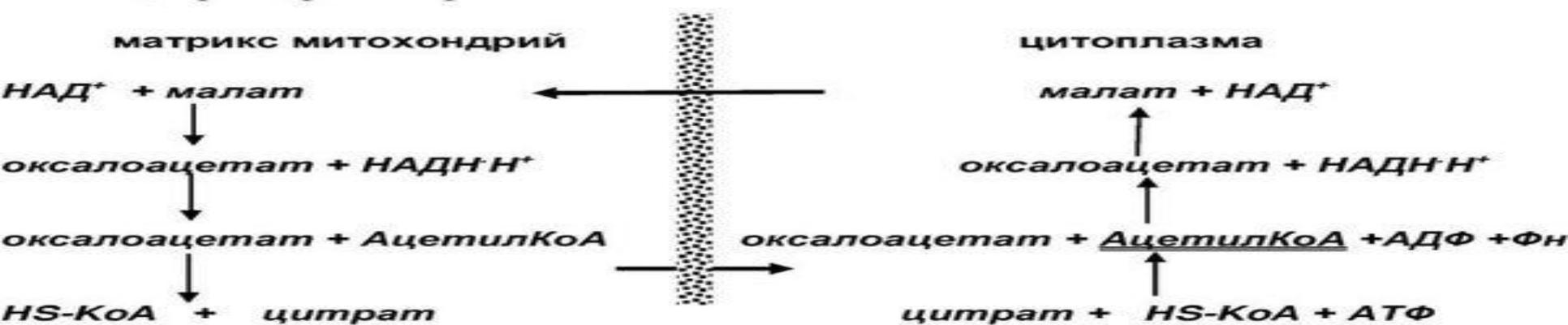
Аналогичные циклы реакций повторяются до тех пор, пока не образуется радикал пальмитиновой кислоты.

Под действием тиоэстеразного центра радикал пальмитиновой кислоты гидролитически отделяется от ферментного комплекса, превращаясь в свободную **пальмитиновую кислоту**.

Суммарное уравнение синтеза пальмитиновой кислоты из ацетил-КоА и малонил-КоА: _____



- ацилкарнитиновый механизм
- цитрат-транспортная система



2. Образование малонил-КоА

фермент: ацетил-КоА-карбоксилаза

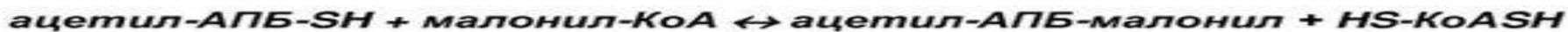


3. Собственно синтез жирных кислот:

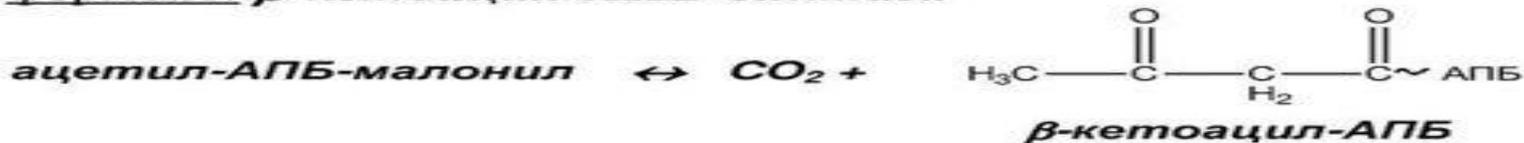
1. фермент: ацетил-ацилпереносящий белок (АПБ)-трансфераза



2. фермент: малонил-АПБ-трансфераза



3. фермент: β -кетоацил-АПБ-синтаза



4. фермент: β -кетоацил-АПБ – редуктаза



5. фермент: β -гидроксиацил-АПБ – дегидратаза



6. фермент: еноил-АПБ-редуктаза



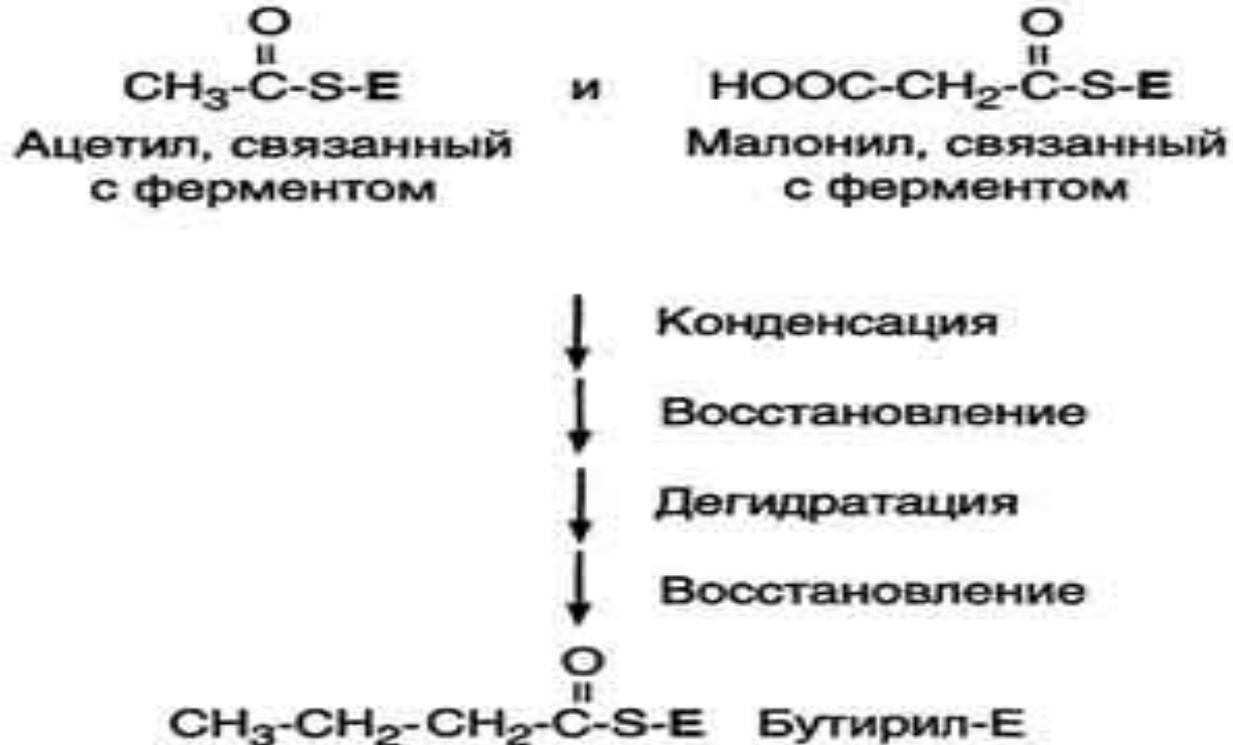
Основные источники водорода для синтеза жирных кислот

В каждом цикле биосинтеза пальмитиновой кислоты проходят 2 реакции восстановления, донором водорода в которых служит кофермент NADPH.

Восстановление NADP^+ происходит в реакциях:

- дегидрирования в окислительных стадиях пентозофосфатного пути катаболизма глюкозы;
- дегидрирования малата малик-ферментом;
- дегидрирования изоцитрата цитозольной NADP-зависимой дегидрогеназой.

Общая схема реакций синтеза пальмитиновой кислоты



Эти реакции повторяются 7 раз, всего используется 1 ацетил-КоА и 7 малонил-КоА, чтобы образовать пальмитиновую кислоту (16:0)

Регуляция синтеза жирных кислот

Регуляторный фермент - **ацетил-КоА-карбоксилаза**.

Ассоциация/диссоциация комплексов субъединиц фермента. В неактивной форме ацетил-КоА-карбоксилаза представляет собой отдельные комплексы, каждый из которых состоит из 4 субъединиц. Активатор фермента - **цитрат** стимулирует объединение комплексов, в результате чего активность фермента увеличивается. Ингибитор - **пальмитоил-КоА** вызывает диссоциацию комплекса и снижение активности фермента.



Фосфорилирование/дефосфорилирование ацетил-КоА-карбоксилазы.

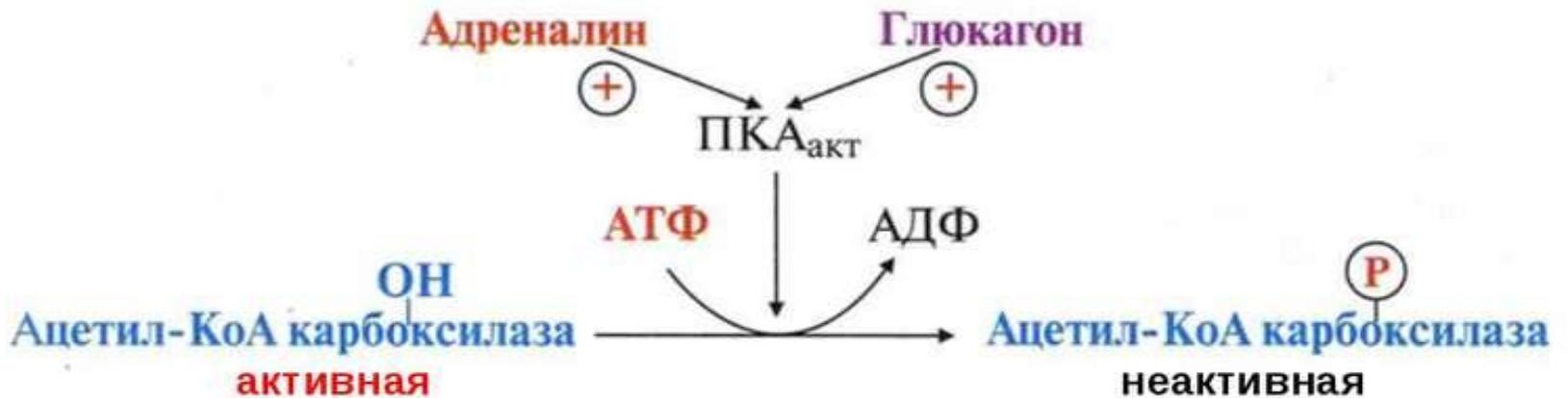
В постабсорбтивном состоянии или при физической работе **глюкагон/адреналин** через аденилат-циклазную систему активируют **протеинкиназу А** и стимулируют фосфорилирование субъединиц **ацетил-КоА карбоксилазы**. Фосфорилированный фермент неактивен, и синтез жирных кислот останавливается.

В абсорбтивный период **инсулин** активирует фосфатазу, и **ацетил-КоА карбоксилаза** переходит в дефосфорилированное состояние.

Длительное потребление богатой углеводами и бедной жирами пищи приводит к увеличению секреции ИНСУЛИНА, который стимулирует индукцию синтеза ферментов: ацетил-КоА-карбоксилазы, синтазы жирных кислот, цитратлиазы, изоцитратдегидрогеназы.

!!! Следовательно, избыточное потребление углеводов приводит к ускорению превращения продуктов катаболизма глюкозы в жиры. Голодание или богатая жирами пища приводит к снижению синтеза ферментов и, соответственно, жиров.

РЕГУЛЯЦИЯ БИОСИНТЕЗА И ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ



фосфорилирование ацетил-КоА карбоксилазы приводит к снижению:

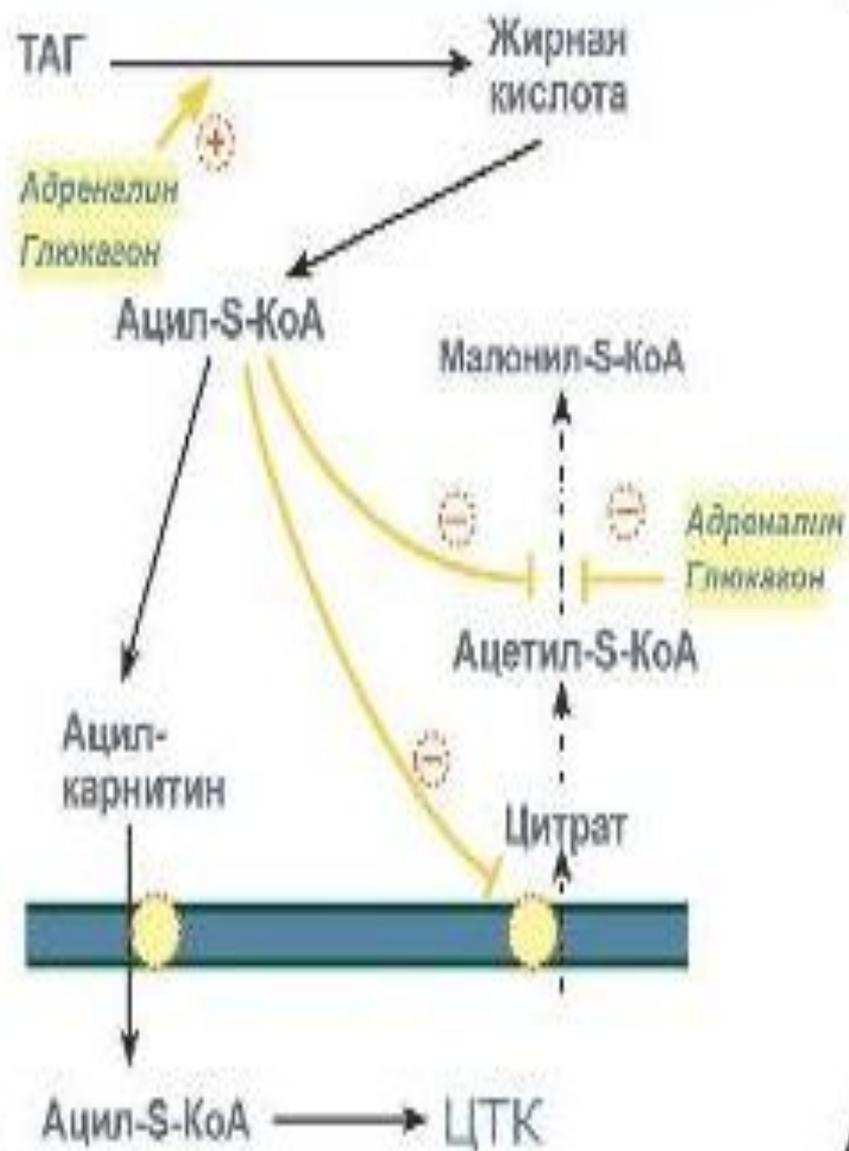
- скорости образования малонил-КоА;
- концентрации малонил-КоА в цитозоле,

поэтому в печени:

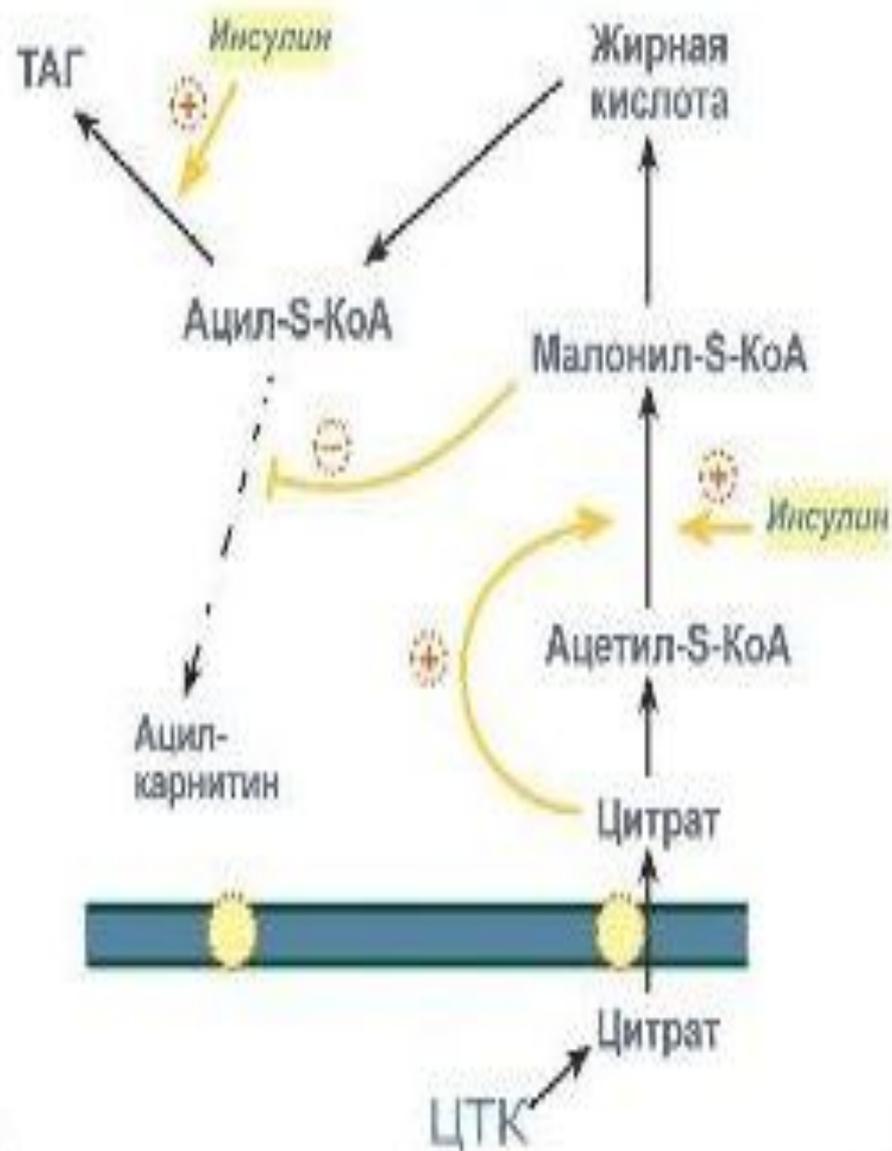
↓ синтез жирных кислот

↑ скорость β-окисления

Недостаточно энергии в клетке



Избыток энергии в клетке



Синтез жирных кислот из пальмитиновой кислоты

В ЭР происходит удлинение пальмитиновой кислоты с участием малонил-КоА.

Последовательность реакций сходна с той, что происходит при синтезе пальмитиновой кислоты, однако в данном случае жирные кислоты связаны не с синтазой жирных кислот, а с КоА.

Ферменты могут использовать в качестве субстратов не только пальмитиновую, но и другие жирные кислоты.

Поэтому в организме могут синтезироваться не только стеариновая кислота, но и жирные кислоты с большим числом атомов углерода.

Основной продукт элонгации в печени - стеариновая кислота (C18:0), однако в ткани мозга образуется большое количество жирных кислот с более длинной цепью - от C₂₀ до C₂₄, которые необходимы для образования сфинголипидов и гликолипидов.

В нервной ткани происходит синтез и других жирных кислот - α-гидроксикислот.

Включение двойных связей в радикалы жирных кислот называется десатурацией.

Основные жирные кислоты, образующиеся в организме человека в результате десатурации, - пальмитоолеиновая (C16:1 Δ 9) и олеиновая (C18:1 Δ 9).

Для образования двойной связи в радикале жирной кислоты требуется молекулярный кислород, NADH, цитохром b_5 и FAD-зависимая редуктаза цитохрома b_5 .

Атомы водорода, отщепляемые от насыщенной кислоты, выделяются в виде воды.

Один атом молекулярного кислорода включается в молекулу воды, а другой также восстанавливается до воды с участием электронов NADH, которые передаются через $FADH_2$ и цитохром b_5 .



Линолевая и линоленовая кислоты не синтезируются в организмах высших животных, но необходимы для нормального жирового обмена => являются незаменимыми кислотами.

Эйкозаноиды - биологически активные вещества, синтезируемые большинством клеток из полиеновых жирных кислот, содержащих 20 углеродных атомов (слово "эйкоза" по - гречески означает 20).

Эйкозаноиды, включающие в себя **простагландины** - высокоактивные регуляторы клеточных функций.

Эйкозаноиды участвуют во многих процессах: регулируют тонус ГМК и вследствие этого влияют на АД, состояние бронхов, кишечника, матки.

Эйкозаноиды регулируют секрецию воды и натрия почками, влияют на образование тромбов. Участвуют в развитии воспалительного процесса, происходящего после повреждения тканей или инфекции.

Такие признаки воспаления, как боль, отёк, лихорадка, в значительной мере обусловлены действием эйкозаноидов. Избыточная секреция эйкозаноидов приводит к ряду заболеваний, например бронхиальной астме и аллергическим реакциям.

Главный субстрат для синтеза эйкозаноидов у человека - арахидоновая кислота.

Реакции перекисного

окисления липидов

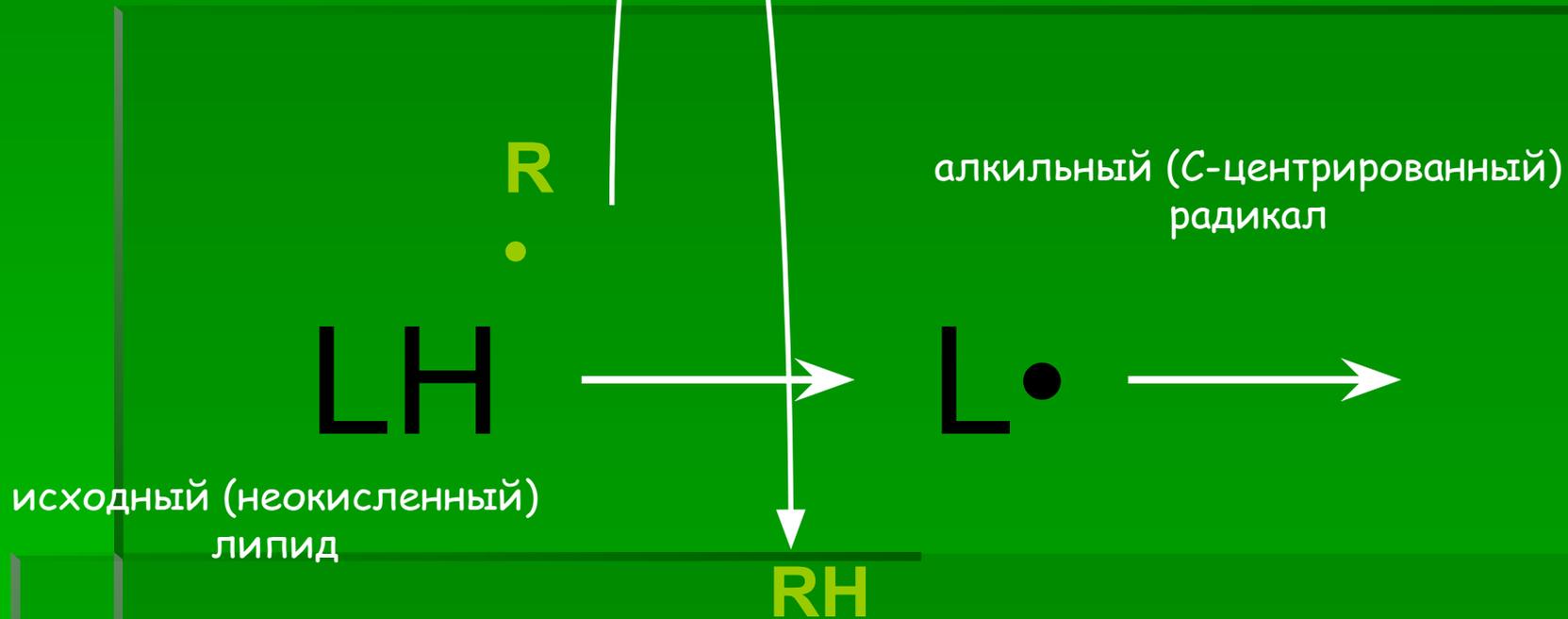
- **Перекисное окисление липидов** – свободнорадикальное окисление липидов, вызванное пероксидным ионом. При изучении процессов биологического окисления рассматривается вариант короткой цепи окисления – перекисное окисление. Кроме полезного действия (например разрушение мембран фагоцитированных микробов в лейкоцитах) при спонтанном образовании перекиси, образовавшийся пероксидный ион способен вступить в реакцию со многими молекулами. В белках окисляются некоторые аминокислоты, активные формы кислорода легко нарушают и структуру ДНК.

Перекисное окисление липидов

- — это цепные реакции, обеспечивающие расширенное воспроизводство свободных радикалов, частиц, имеющих неспаренный электрон, которые инициируют дальнейшее распространение перекисного окисления. В клетке присутствует довольно развитая система защиты от перекисного окисления (**антиоксидантная система**), включающая ферменты, нейтрализующие перекиси и свободные радикалы (каталаза, глутатионредуктаза) и молекулы «ловушки» свободных радикалов и активных ионов (мембранная система витамина Е и селена, глутатион, аскорбиновая кислота).

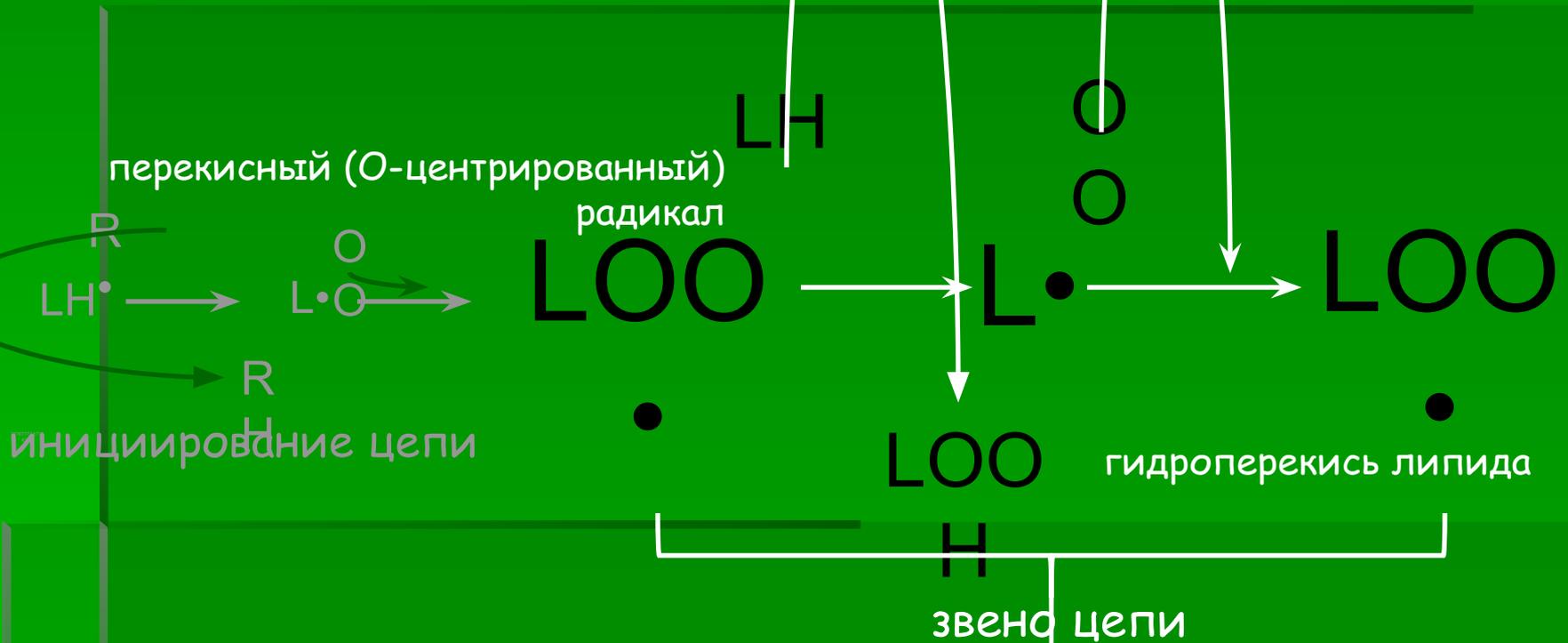
- Наиболее развита **антиоксидантная система** в клетках, больше подверженных окислению, где выше парциальное давление кислорода, например, эритроциты, лейкоциты, эпителиальные клетки дыхательных путей. При несостоятельности **антиоксидантной системы** перекисное повреждение липидов приводит к повреждению мембранных структур клетки, что нарушает функционирование клетки и является основным механизмом гибели клетки.

Реакции перекисного окисления липидов: инициирование цепи



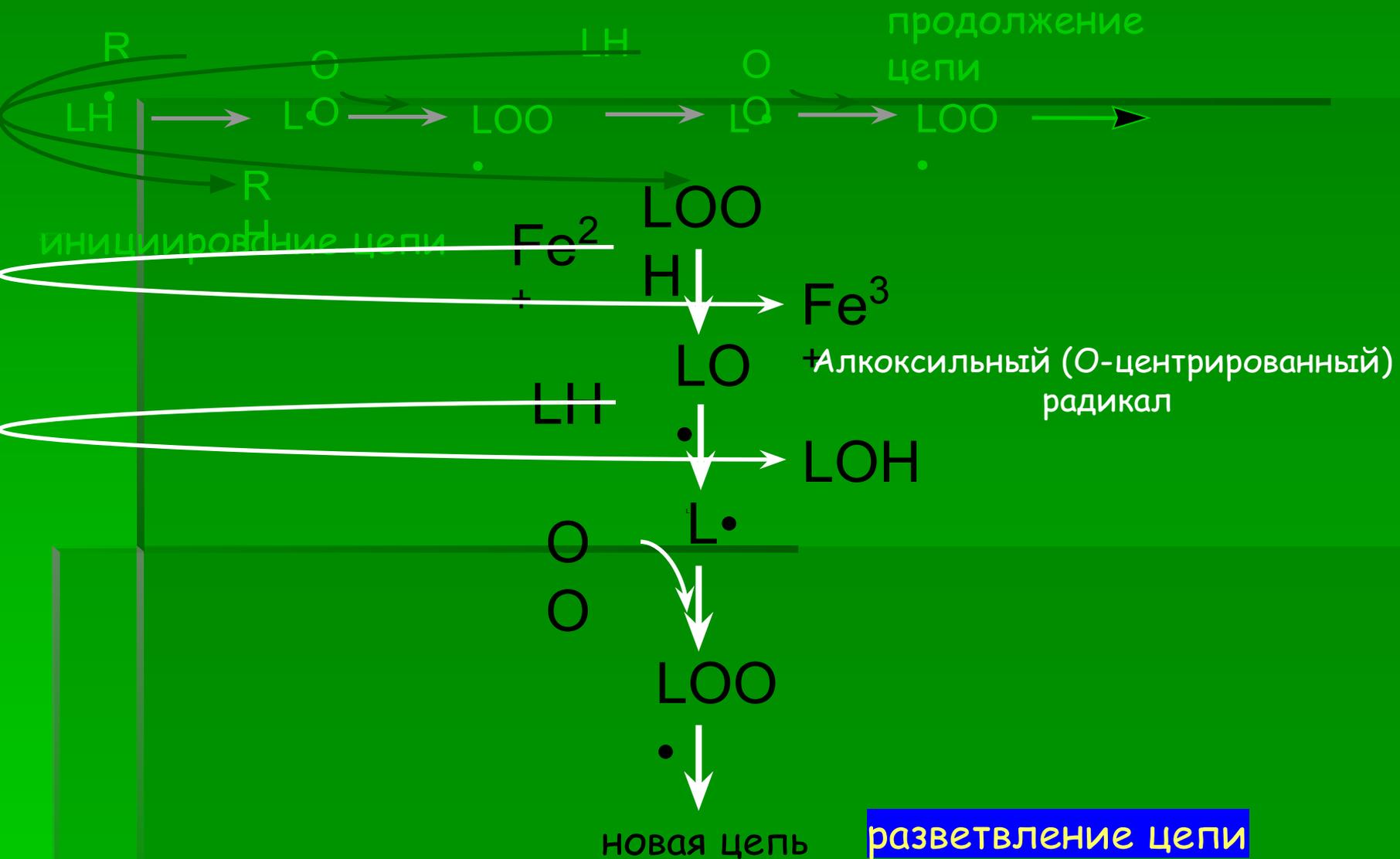
инициирование цепи

Реакции перекисного окисления липидов: продолжение цепи

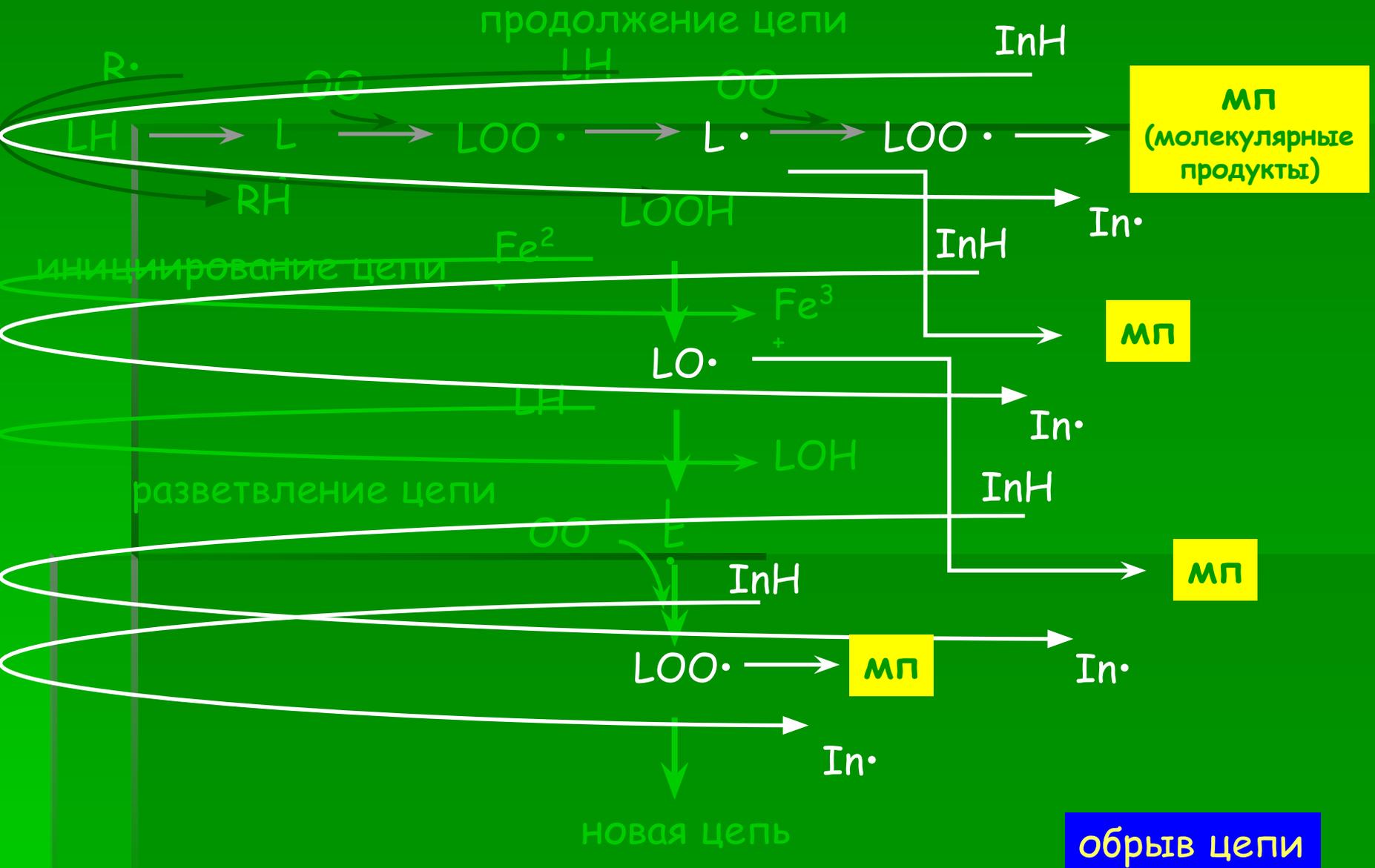


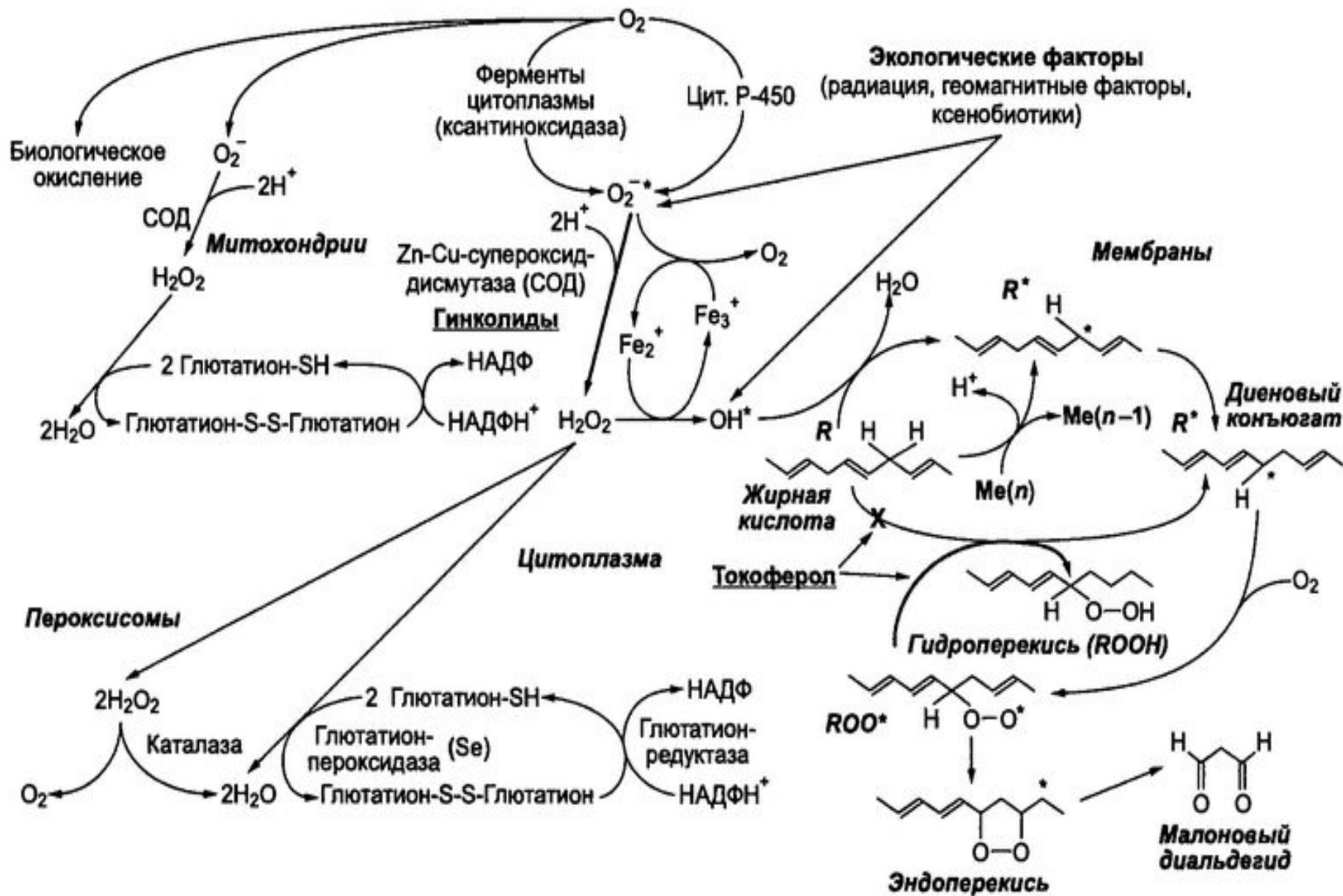
продолжение цепи

Реакции перекисного окисления липидов: разветвление цепи



Реакции перекисного окисления липидов: обрыв цепи





БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРИНА

- В синтезе холестерина можно выделить три основные стадии:
- I – превращение активного ацетата в мевалоновую кислоту,
- II – образование сквалена из мевалоновой кислоты,
- III – циклизация сквалена в холестерин

I стадия

- Начальным этапом синтеза мевалоновой кислоты из ацетил-КоА является образование ацетоацетил-КоА посредством обратимой тиолазной реакции:

- В результате конденсации ацетоацетил-КоА с 3-й молекулой ацетил-КоА при участии гидроксиметилглутарил-КоА-синтазы (ГМГ-КоА-синтаза) образуется β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА:

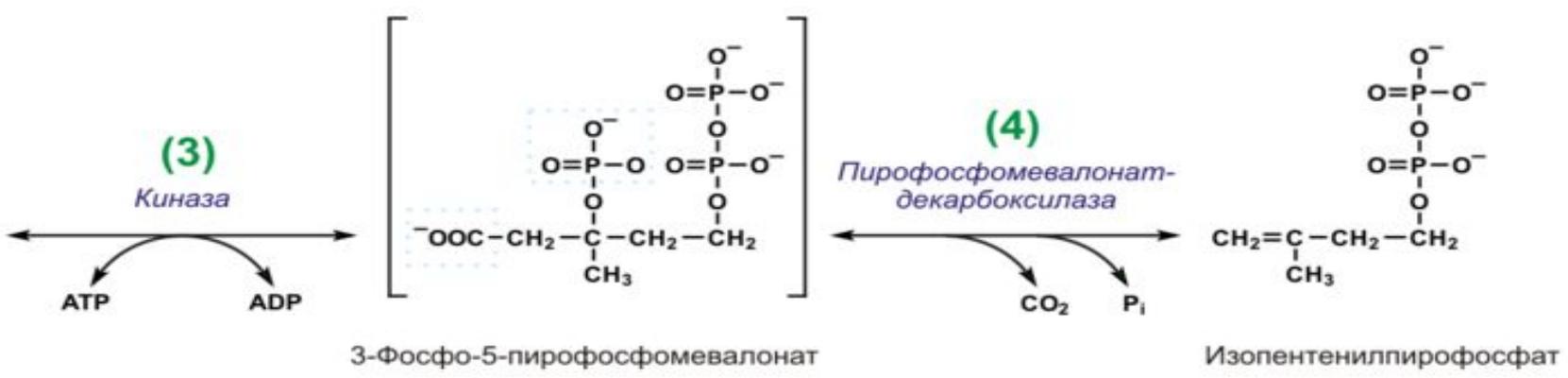
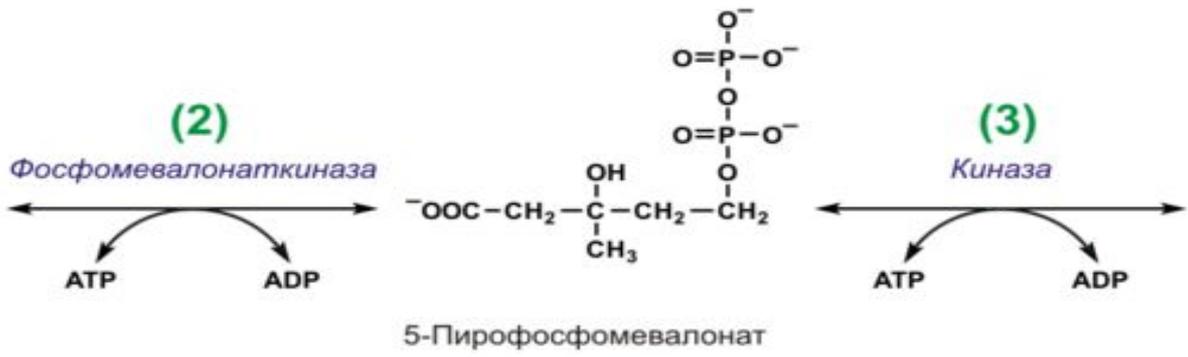
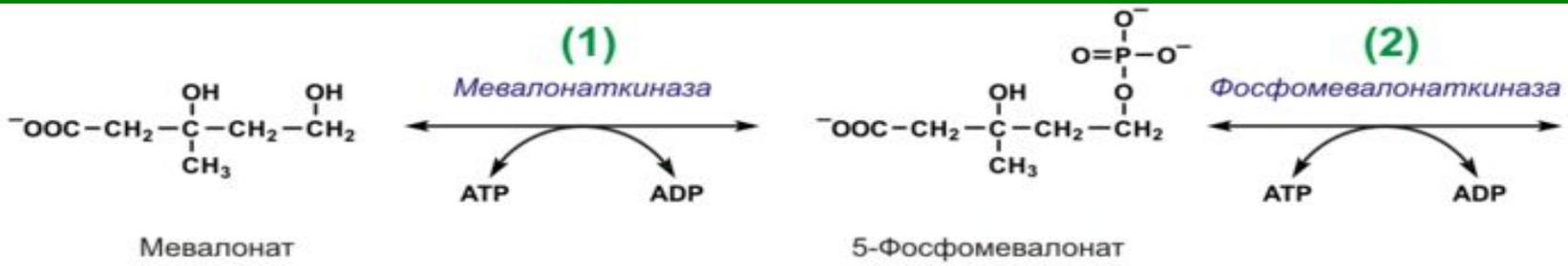
- β -Гидрокси- β -метилглутарил-КоА под действием регуляторного фермента НАДФ-зависимой гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза) в результате восстановления одной из карбоксильных групп и отщепления HS-КоА превращается в мевалоновую кислоту:
- ГМГ-КоА-редуктазная реакция – первая практически необратимая реакция в цепи биосинтеза холестерина.
- Активность ГМГ-редуктазы возрастает при введении инсулина и тиреоидных гормонов. Это приводит к усилению синтеза холестерина и повышению его уровня в крови. При голодании, тиреоидэктомии, введение глюкагона и глюкокортикоидов, напротив, отмечается угнетение синтеза холестерина, что прежде всего связано со снижением активности ГМГ-КоА-редуктазы.

II стадия

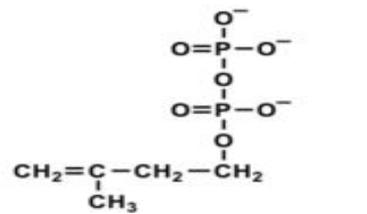
- Мевалоновая кислота превращается в сквален.
- Реакции II стадии начинаются с фосфорилирования мевалоновой кислоты с помощью АТФ. В результате образуется 5-фосфорный эфир, затем 5-пирофосфорный эфир мевалоновой кислоты.
- Мевалонат за счет декарбоксилирования с потреблением АТФ превращается в изопентенилдифосфат, который и является тем структурным элементом, из которого строятся все изопреноиды

- Оба изомерных изопентенилпирофосфата (диметилаллилпирофосфат и изопентенилпирофосфат) конденсируются с высвобождением пирофосфата и образованием геранилпирофосфата:

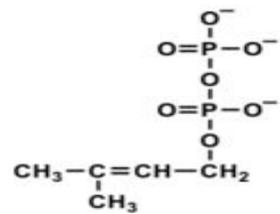
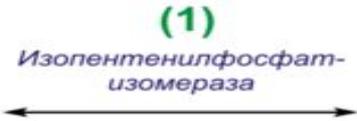
- К геранилпирофосфату вновь присоединяется изопентенилпирофосфат. В результате этой реакции образуется фарнезилпирофосфат
- Фарнезилдифосфат является также исходным соединением для синтеза других полиизопреноидов, например, убихинонаубихинон



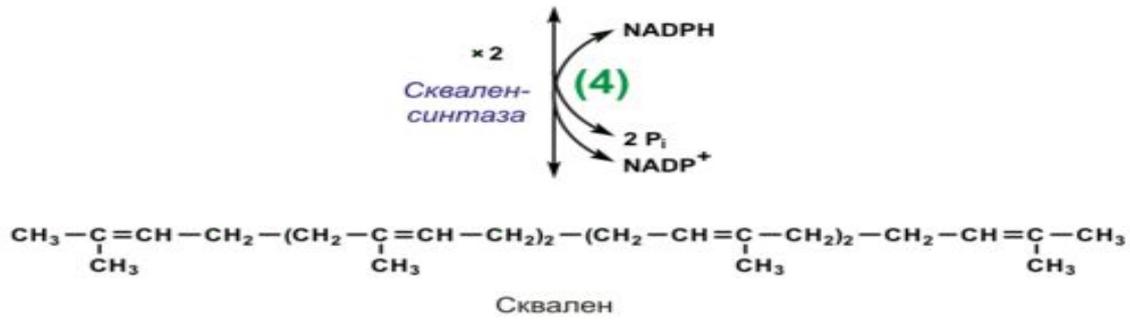
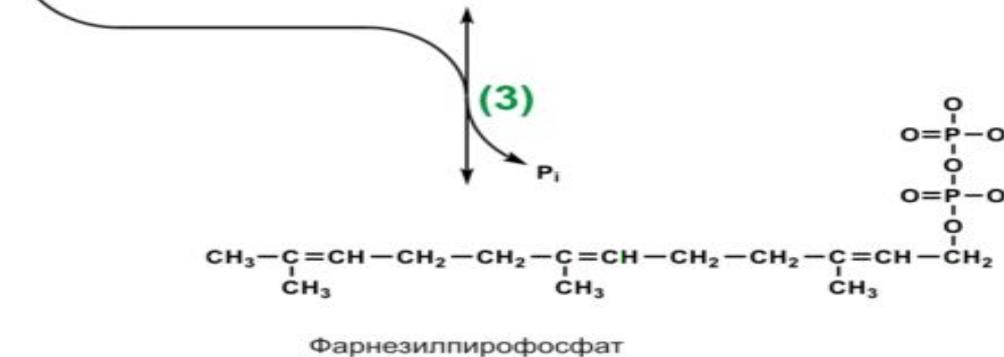
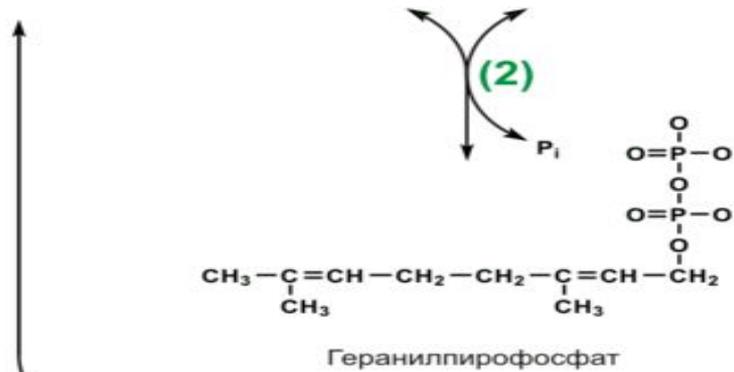
- В заключительной реакции данной стадии в результате НАДФН-зависимой восстановительной конденсации 2 молекул фарнезилпирофосфата образуется сквален:



Изопентенилпирофосфат

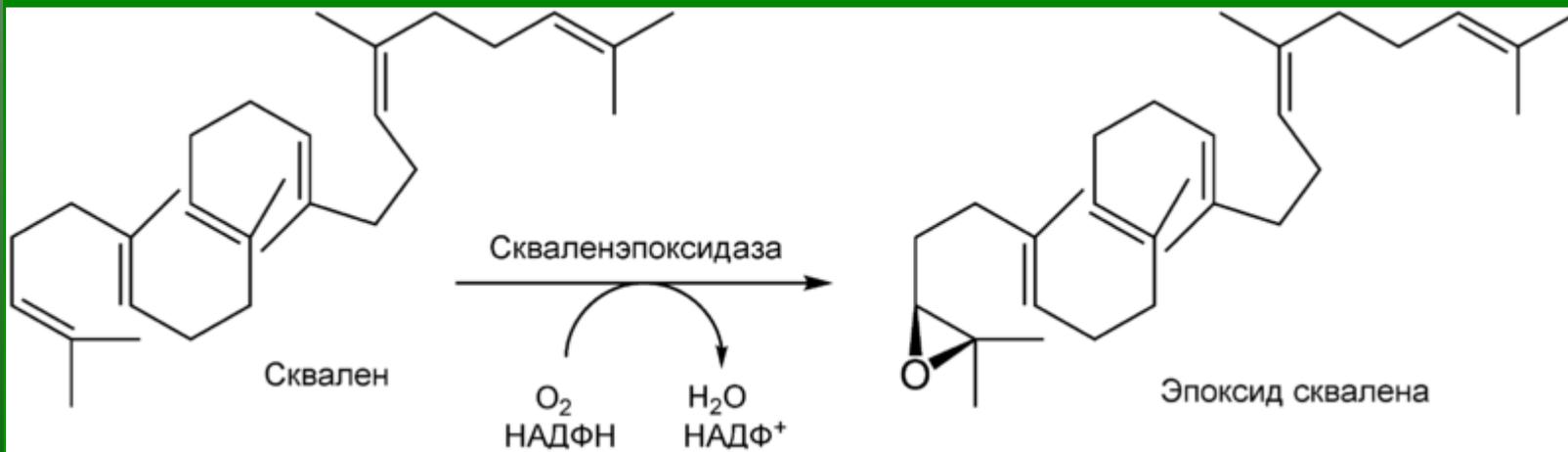


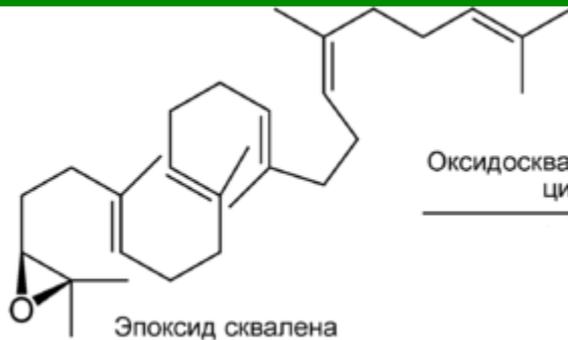
Диметилаллилпирофосфат



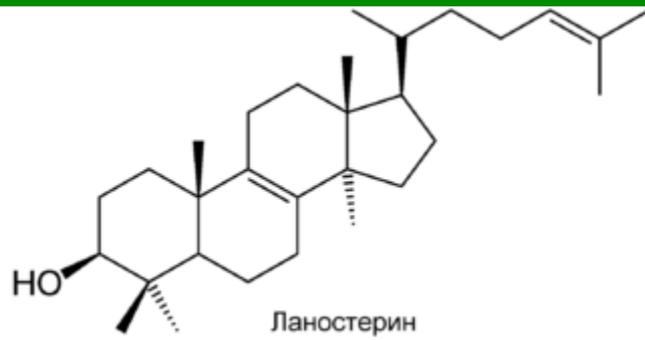
III стадия

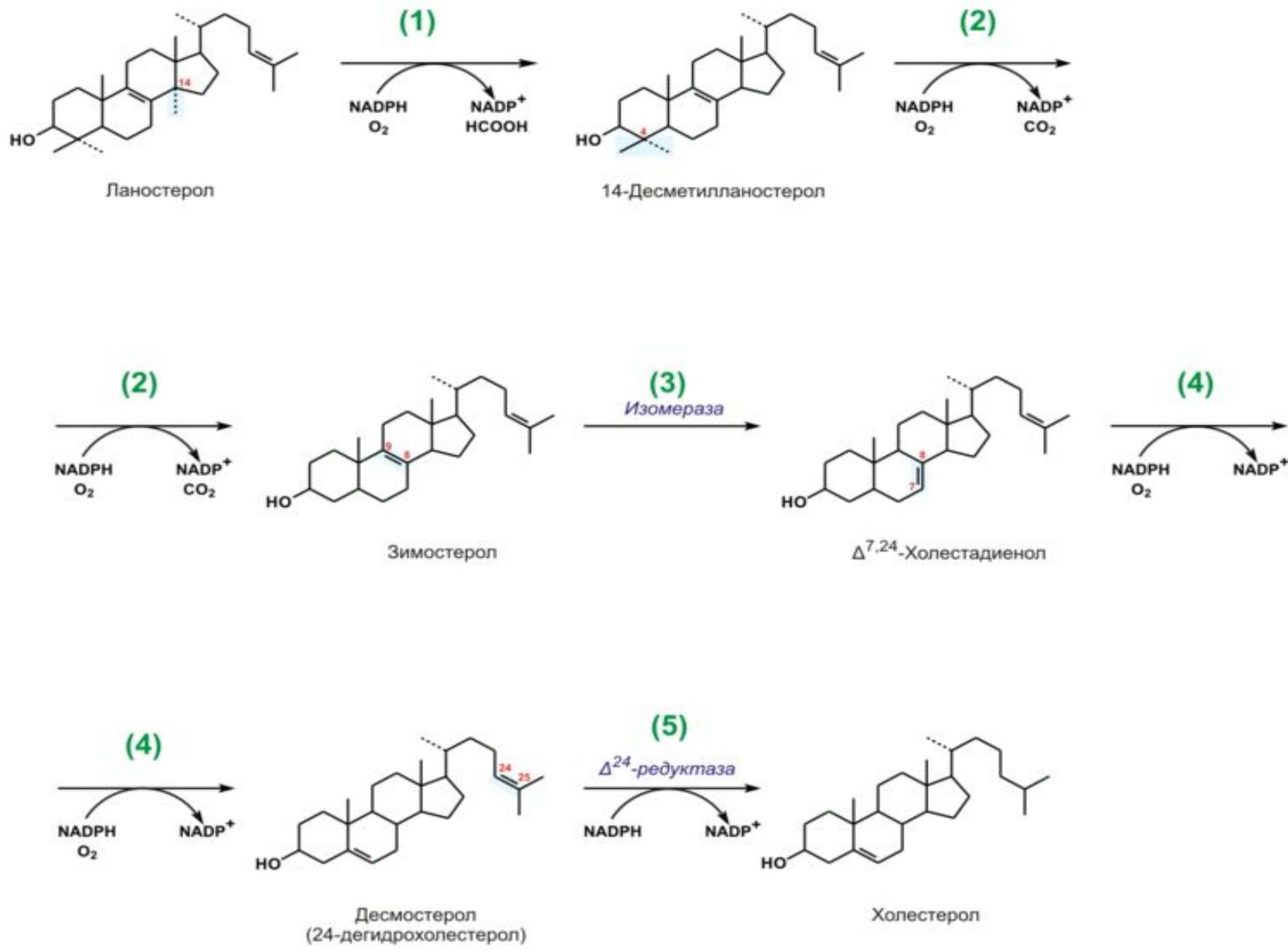
- Сквален, линейный изопреноид, под влиянием сквален-оксидоциклазы циклизуется с потреблением кислорода в ланостерин, C 30 -стерин, от которого на последующих стадиях, катализируемых цитохромом P450, отщепляются три метильные группы, далее насыщением двойной связи в боковой цепи и перемещением двойной связи в кольцо В из положения 8, 9 в положение 5, 6 вследствие чего образуется конечный продукт холестерин



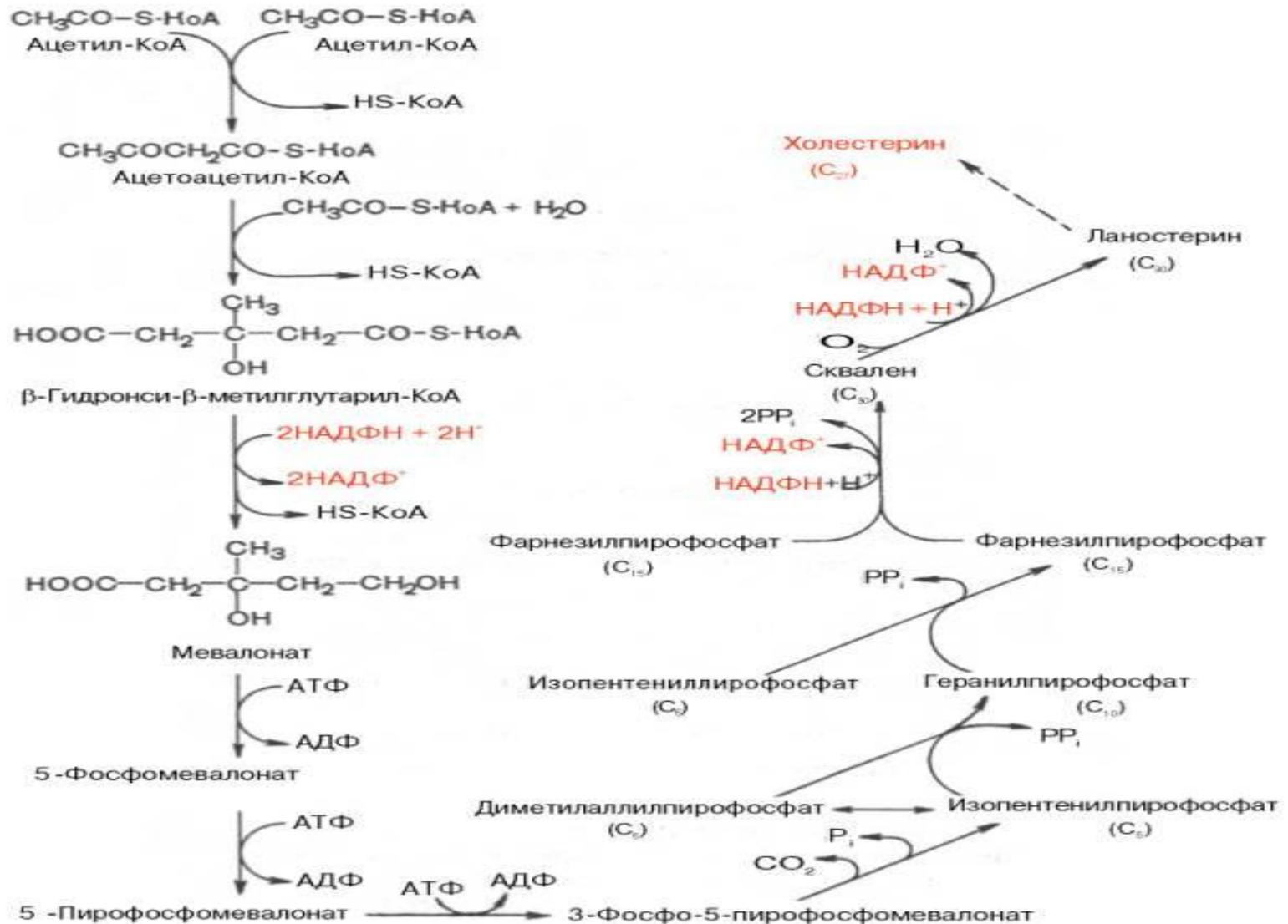


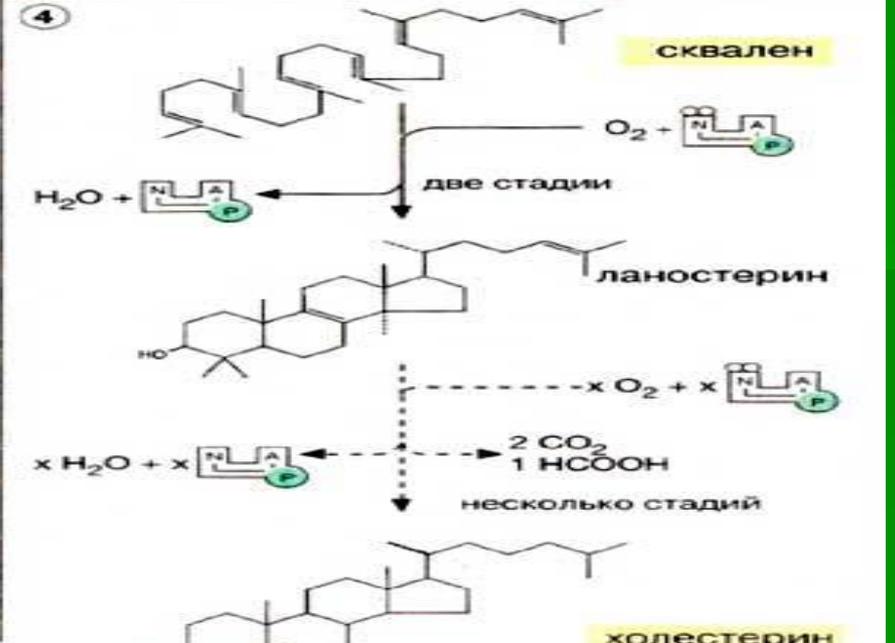
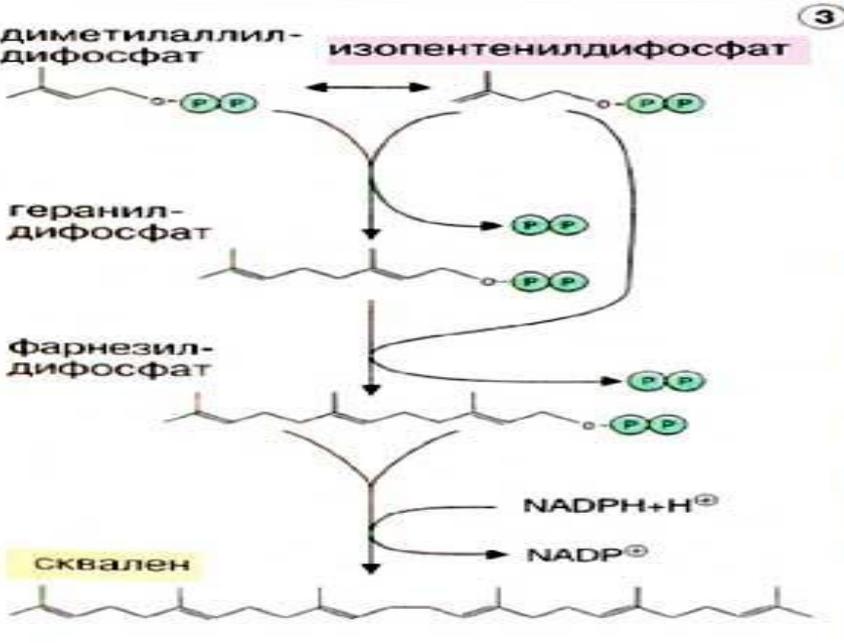
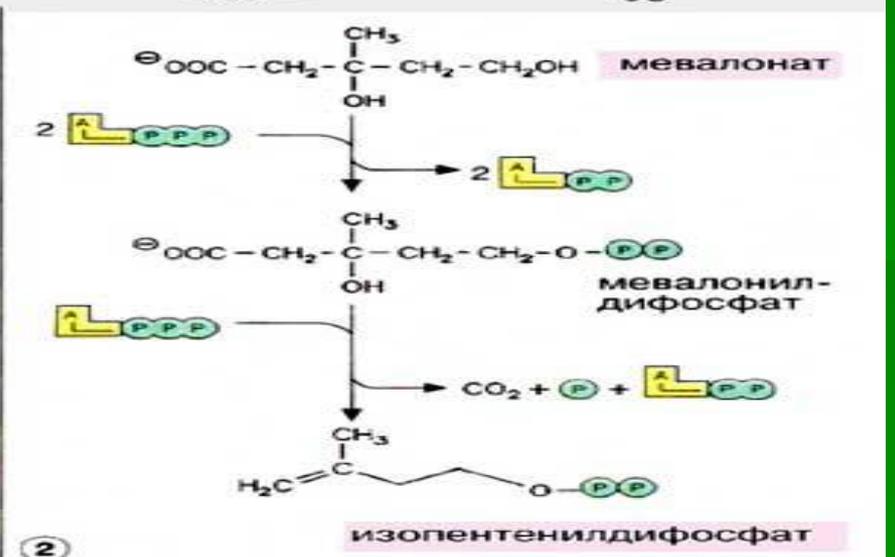
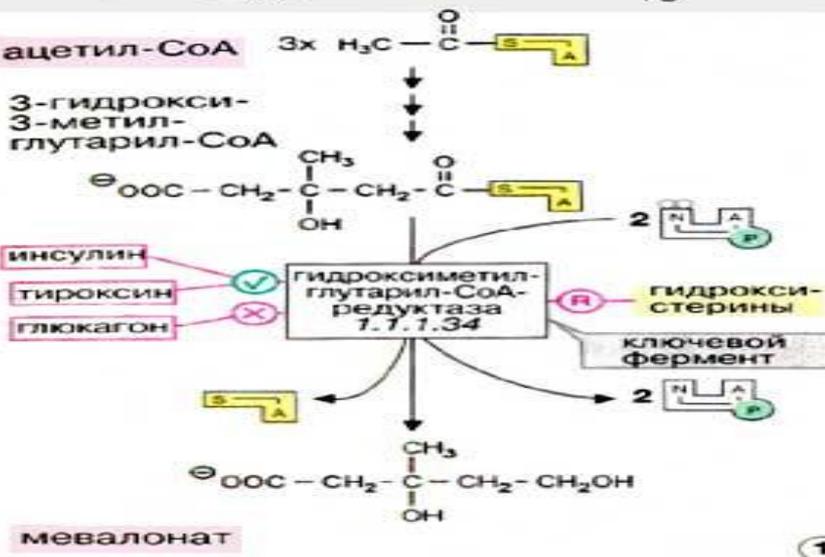
Оксидоскваленланостерин-циклаза





ОБЩАЯ СХЕМА СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА



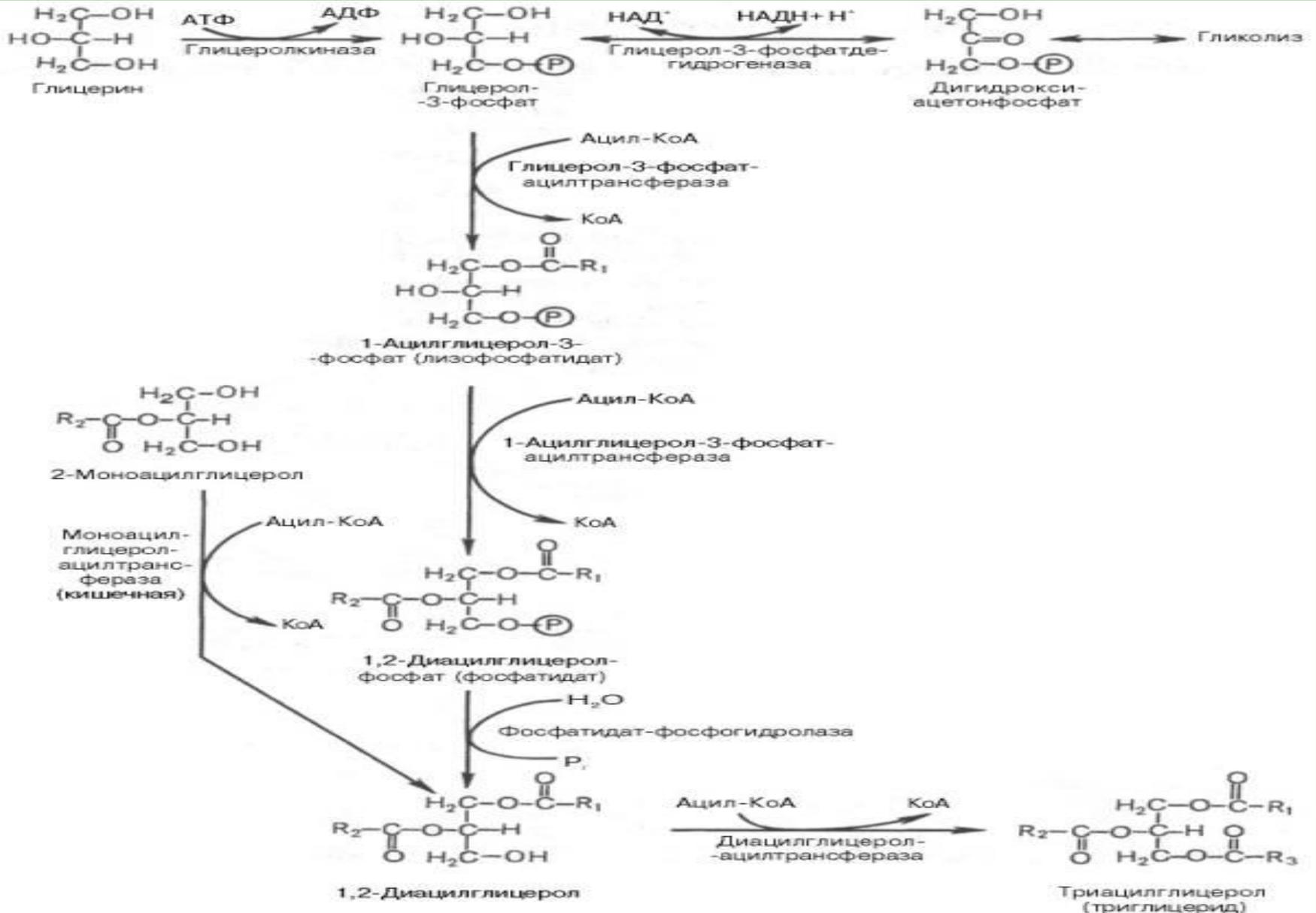


А. Биосинтез холестерина

Липолиз

- Распад липидов в тканях осуществляют гидролитические ферменты— липазы. Три-, ди- и моноглицеридлипазы действуют на нейтральные жиры. Фосфолипазы А1, А2, С и Д (лизосомные) расщепляют кислые фосфолипиды. В результате липолиза образуются энергетические субстраты: жирные кислоты и глицерин.
- Глицерин в реакциях окисления (дегидрирования) и фосфорилирования (фосфокиназные) превращается в глицероальдегидфосфат. Далее путем глюнеогенеза из него синтезируются запасные энергетические субстраты (глюкоза, гликоген) или при гликолитическом окислении образуется энергия в виде молекул АТФ. Глицерол-3-фосфат может использоваться для синтеза собственных липидов.

Синтез триглицеридов.



Спасибо за внимание!

