

***ОБМЕН ЖИРНЫХ  
КИСЛОТ  
И КЕТОНОВЫХ ТЕЛ***

**Жирные кислоты** в организме человека имеют чётное число атомов углерода, что связано с особенностями их биосинтеза, при котором к углеводородному радикалу жирной кислоты последовательно добавляются двухуглеродные фрагменты.

***Жирные кислоты*** - структурные компоненты различных липидов, выполняют функцию депонирования энергии, так как их радикалы содержат богатые энергией CH<sub>2</sub>-группы.

При окислении C-H-связей энергии выделяется больше, чем при окислении углеводов, в которых атомы углерода уже частично окислены (-НСОН-).

В свободном, незатерифицированном состоянии жирные кислоты в организме содержатся в небольшом количестве, например в крови, где они транспортируются в комплексе с белком альбумином.

Жирные кислоты липидов человека представляют собой углеводородную неразветвлённую цепь, на одном конце которой находится *карбоксильная группа*, а на другом - *метильная группа* ( $\omega$ -углеродный атом). Большинство жирных кислот в организме содержат чётное число атомов углерода - от 16 до 20.

Жирные кислоты, не содержащие двойных связей, называют *насыщенными*. Основной насыщенной жирной кислотой в липидах человека является пальмитиновая (до 30-35%).

Жирные кислоты, содержащие двойные связи, называют *ненасыщенными*. Ненасыщенные жирные кислоты представлены моноеновыми (с одной двойной связью) и полиеновыми (с двумя и большим числом двойных связей).

# ФОРМУЛЫ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Название кислоты	Насыщенные кислоты	Структура кислот
Миристиновая	14:0	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COOH}$
Пальмитиновая	16:0	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$
Стеариновая	18:0	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$
	Ненасыщенные кислоты	
Олеиновая	18:1 $\Delta$ 9	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
Линолевая	18:2 $\Delta$ 9,12	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
Линоленовая	18:3 $\Delta$ 9, 12, 15	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
Арахидоновая	20:4 $\Delta$ 5, 8, 11, 14	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH})_4(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$

# Состав жирных кислот и температура плавления пищевых жиров

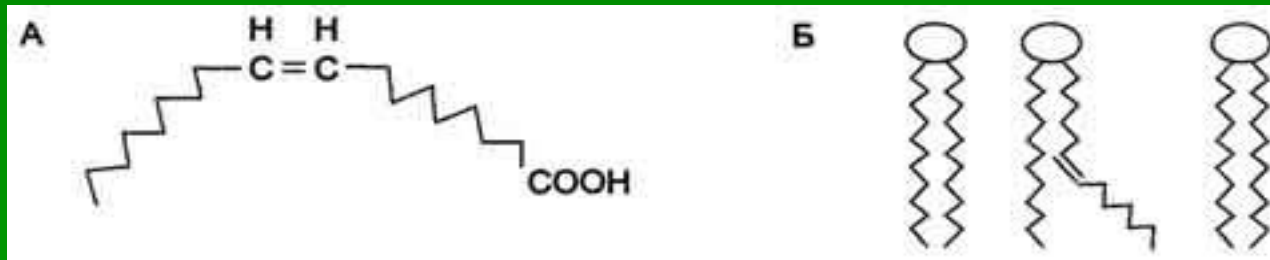
Жиры	Температура плавления, °С	Насыщенные кислоты, %	Ненасыщенные жирные кислоты, %				
			18:1	18:2	18:3	20:4	20:5
Молочный	+(28-33)	52-70	27-40	3-5	<1	сл.	-
Свиной	+(36-46)	37-45	37-50	8-10	1	сл.	-
Говяжий	+(44-51)	53-60	42-43	3-5	<1	-	-
Бараний	+(46-55)	55-65	36-43	3	0	-	-
Рыбий	-(2-7)	16-20	20-22	2	3	3	6-8
Масла							
Подсолнечное	-(16-19)	10-12	21-34	51-68	2	-	-
Оливковое	(0-6)	10-19	64-85	4-14	<1	-	-
Кукурузное	-(10-20)	10-14	38-40	43-47	<3	-	-

# Состав жирных кислот подкожного жира человека

Название кислоты	Содержание, %
Миристиновая	2-4
Пальмитиновая	23-30
Пальмитоолеиновая	3-5
Стеариновая	8-12
Олеиновая	20-25
Линолевая	10-15
Линоленовая	<2
Арахидоновая	<2
Общее количество:	
Насыщенных кислот	40
Ненасыщенных кислот	60

Двойные связи в жирных кислотах в организме человека имеют цис-конфигурацию. Цис-конфигурация двойной связи делает алифатическую цепь жирной кислоты изогнутой, что нарушает упорядоченное расположение насыщенных радикалов жирных кислот в фосфолипидах мембран и снижает температуру плавления.

### Конфигурации радикалов жирных кислот



А - излом радикала жирной кислоты при двойной связи в цис-конфигурации;

Б - нарушение упорядоченного расположения радикалов насыщенных жирных кислот в гидрофобном слое мембран ненасыщенной кислотой с цис-конфигурацией двойной связи.



Жирные кислоты поступают с пищей или синтезируются в организме (кроме ненасыщенных кислот).

Субстраты, необходимые для синтеза жирных кислот, образуются при катаболизме глюкозы и таким образом, часть глюкозы превращается сначала в жирные кислоты, а затем в жиры.

Хотя путь катаболизма жирных кислот заканчивается образованием ацетил-КоА, служащим исходным субстратом для синтеза жирных кислот, процессы синтеза и окисления жирных кислот необратимы.

Они происходят в разных компартментах клеток (биосинтез протекает в цитозоле, а окисление - в митохондриях) и катализируются разными ферментами.

Окисление жирных кислот увеличивается в постабсорбтивный период, при голодании и физической работе в печени и мышцах.

При голодании часть жирных кислот в печени превращается в другие "топливные" молекулы - кетоновые тела. Они, в отличие от жирных кислот, могут использоваться нервной тканью как источник энергии.

**β-Окисление** - специфический путь катаболизма жирных кислот, при котором от карбоксильного конца жирной кислоты последовательно отделяется по 2 атома углерода в виде ацетил-КоА.

Реакции β-окисления и последующего окисления ацетил-КоА в ЦТК служат одним из основных источников энергии для синтеза АТФ по механизму окислительного фосфорилирования.

β-Окисление жирных кислот происходит только в аэробных условиях.

## Активация жирных кислот

Перед тем, как вступить в различные реакции, жирные кислоты должны быть активированы, т.е. связаны макроэргической связью с коферментом А:



Реакцию катализирует фермент ацил-КоА синтетаза.

Выделившийся в ходе реакции пирофосфат

гидролизуется ферментом пирофосфатазой:  $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7 +$



**Ацил-КоА синтетаза** находится как в цитозоле, так и в матриксе митохондрий. Этот фермент отличается по специфичности к жирным кислотам с различной длиной углеводородной цепи.

**Жирные кислоты** (от 4 до 12 атомов углерода) могут проникать в матрикс митохондрий путём диффузии и там происходит их активация.

**Жирные кислоты** (от 12 до 20 атомов углерода), активируются ацил-КоА синтетазами, расположенными на внешней мембране митохондрий.

*Транспорт жирных  
кислот с длинной  
углеводородной цепью  
в митохондриях*

**β-Окисление** жирных кислот, происходит в матриксе митохондрий, поэтому после активации жирные кислоты должны транспортироваться внутрь митохондрий.

**Жирные кислоты** с длинной углеводородной цепью переносятся через плотную внутреннюю мембрану митохондрий с помощью карнитина.



**Карнитин** поступает с пищей или синтезируется из аминокислот лизина и метионина.

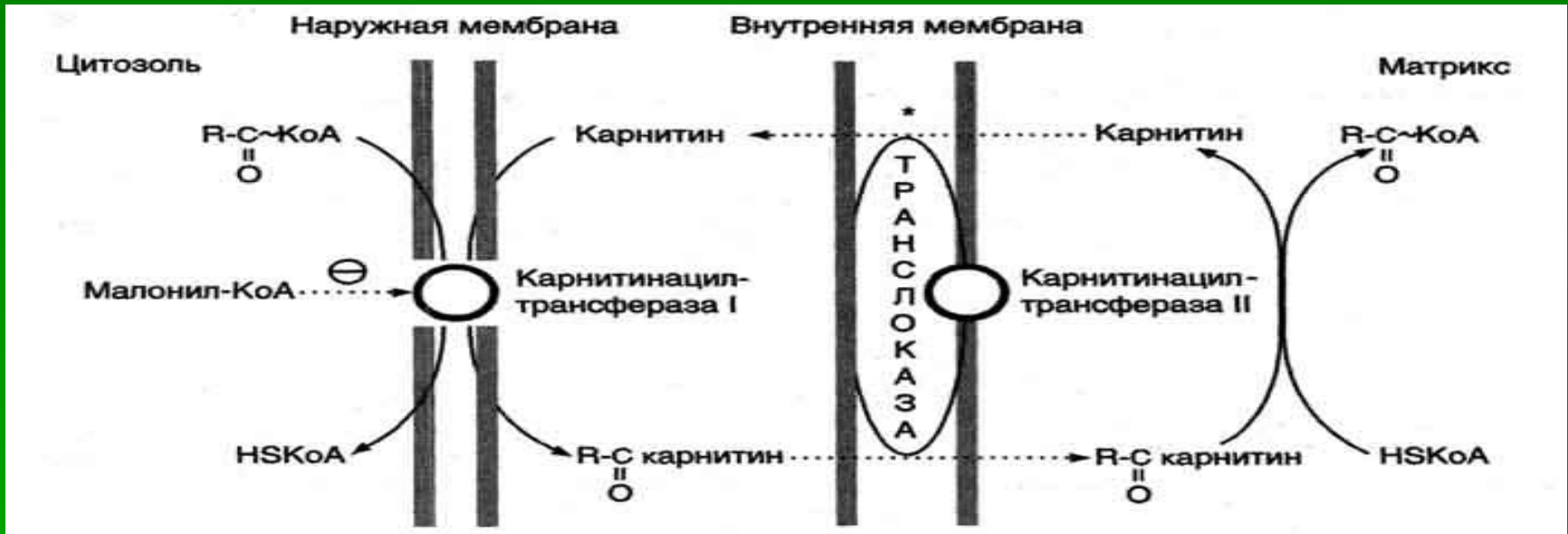
В реакциях синтеза карнитина участвует **витамин С**.

В наружной мембране митохондрий находится фермент карнитинацилтрансфераза I, катализирующий реакцию с образованием **ацилкарнитина**.

Ацилкарнитин проходит через межмембранное пространство к наружной стороне внутренней мембраны и транспортируется с помощью карнитинацилкарнитинтранслоказы на внутреннюю поверхность внутренней мембраны митохондрий.

Карнитинацилтрансфераза II катализирует перенос ацила на внутримитохондриальный КоА.

Таким образом, ацил-КоА становится доступным для ферментов  $\beta$ -окисления.



1. карнитинацилтрансфераза I - регуляторный фермент  $\beta$ -окисления; ингибируется малонил-КоА.
2. \* - карнитинацилкарнитинтранслоказа возвращает карнитин на цитозольную сторону внутренней мембраны митохондрий.
3. На внутренней поверхности внутренней мембраны находится фермент карнитинацилтрансфераза II, катализирующий обратный перенос ацила с карнитина на внутримитохондриальный КоА. После этого ацил-КоА включается в реакции  $\beta$ -окисления.

**$\beta$ -Окисление жирных кислот** - специфический путь катаболизма жирных кислот, протекающий в матриксе митохондрий только в аэробных условиях и заканчивающийся образованием ацетил-КоА.

ацил-КоА синтетазами

Водород из реакций  $\beta$ -окисления поступает в ЦПЭ, а ацетил-КоА окисляется в цитратном цикле, также поставляющем водород для ЦПЭ.

Поэтому  **$\beta$ -окисление жирных кислот** - важнейший метаболический путь, обеспечивающий синтез АТФ в дыхательной цепи.

$\beta$ -Окисление начинается с дегидрирования ацил-КоА FAD-зависимой ацил-КоА дегидрогеназой с образованием двойной связи между  $\alpha$ - и  $\beta$ -атомами углерода в продукте реакции - еноил-КоА.

Восстановленный в этой реакции кофермент FADH<sub>2</sub> передаёт атомы водорода в ЦПЭ на кофермент Q. В результате синтезируются 2 молекулы АТФ.

В следующей реакции  $\beta$ -окисления по месту двойной связи присоединяется молекула воды таким образом,

что ОН-группа находится у  $\beta$ -углеродного атома ацила, образуя  $\beta$ -гидроксиацил-КоА.

Затем  $\beta$ -гидроксиацил-КоА окисляется  $\text{NAD}^+$ -зависимой дегидрогеназой.

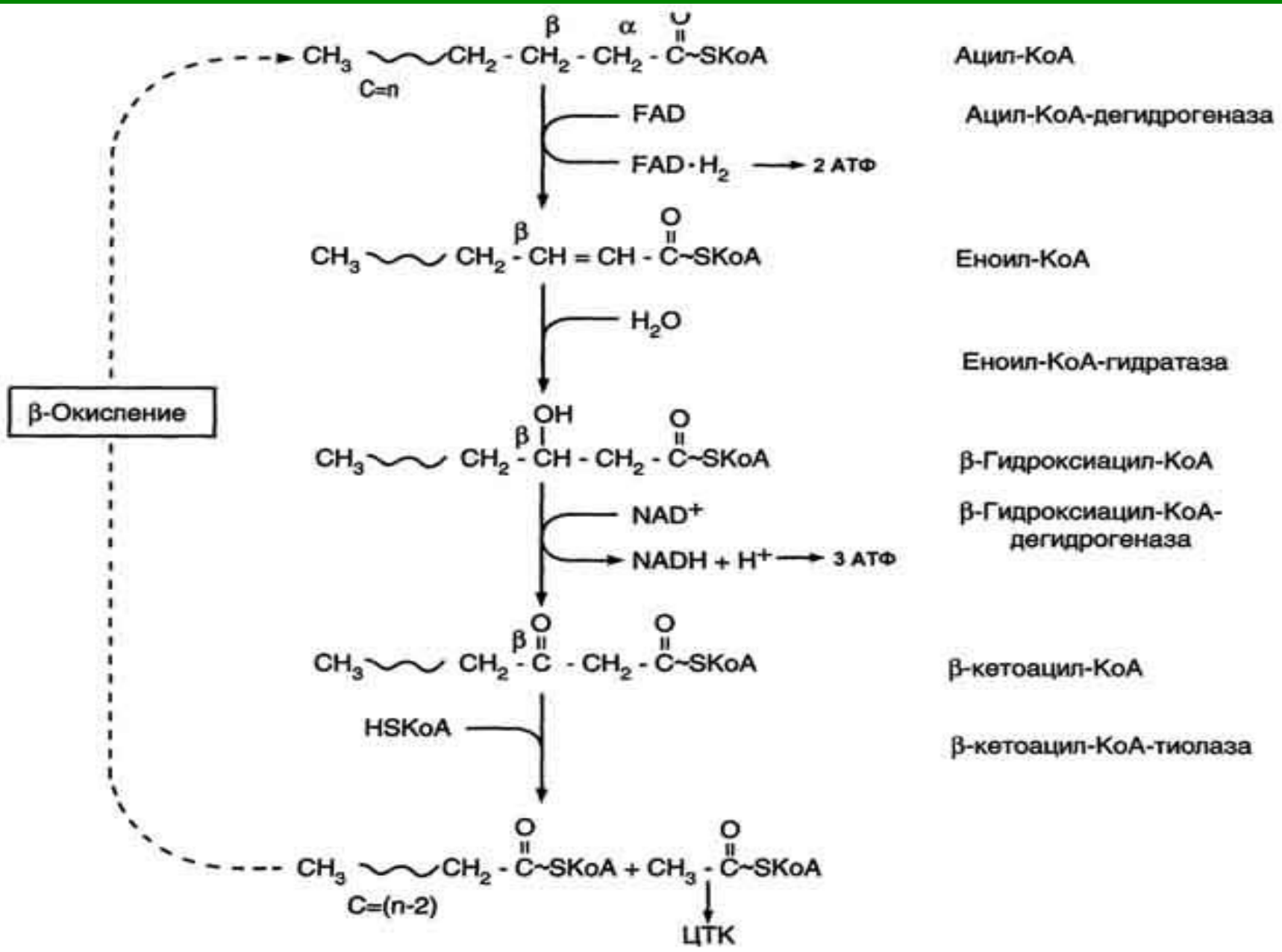
Восстановленный  $\text{NADH}$ , окисляясь в ЦПЭ, обеспечивает энергией синтез 3 молекул АТФ.

Образовавшийся  $\beta$ -кетацил-КоА подвергается действию фермента тиолазой, так как по месту разрыва связи С-С через атом серы присоединяется молекула кофермента А.

В результате этой последовательности из 4 реакций от ацил-КоА отделяется двухуглеродный остаток - ацетил-КоА. Жирная кислота, укороченная на 2 атома углерода, опять проходит реакции дегидрирования, гидратации, дегидрирования, отщепления ацетил-КоА.

Эта последовательность реакций («цикл  $\beta$ -окисления»), повторяется с радикалом жирной кислоты до тех пор, пока вся кислота не превратится в ацетильные остатки.

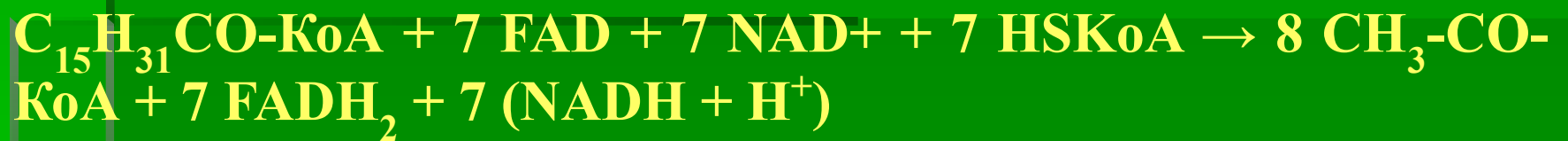




Продуктами каждого цикла  $\beta$ -окисления являются **FADH<sub>2</sub>**, **NADH** и **ацетил-КоА**.

Хотя реакции в каждом "цикле" одни и те же, остаток кислоты, который входит в каждый последующий цикл, короче на 2 углеродных атома.

В последнем цикле окисляется жирная кислота из 4 атомов углерода, поэтому образуются **2 молекулы ацетил-КоА**, а не 1, как в предыдущих. Суммарное уравнение  $\beta$ -окисления, например **пальмитоил-КоА** может быть представлено таким образом:



**Если рассчитывать выход АТФ при окислении пальмитиновой кислоты,**

**то из общей суммы молекул АТФ необходимо вычесть 2 молекулы, так как на активацию жирной кислоты тратится энергия 2 макроэргических связей.**

**Во многих тканях окисление жирных кислот - важный источник энергии.**

**Это ткани с высокой активностью ферментов ЦТК и дыхательной цепи - клетки красных скелетных мышц, сердечная мышца, почки.**

**Эритроциты, в которых отсутствуют митохондрии, не могут окислять жирные кислоты.**

# Синтез АТФ при полном окислении пальмитиновой кислоты

<b>β-Окисление</b>	<b>Количество молекул АТФ</b>
7 NADH (от пальмитоил-КоА до ацетил-КоА), окисление каждой молекулы кофермента в ЦПЭ обеспечивает синтез 3 молекул АТФ	<b>21</b>
7 FADH <sub>2</sub> , окисление каждой молекулы кофермента в ЦПЭ обеспечивает синтез 2 молекул АТФ	<b>14</b>
Окисление каждой из 8 молекул ацетил-КоА в ЦТК обеспечивает синтез 12 молекул АТФ	<b>96</b>
Суммарное количество молекул АТФ, синтезированных при окислении одной молекулы пальмитоил-КоА	<b>131</b>

# Регуляция скорости $\beta$ -окисления

$\beta$ -Окисление - метаболический путь, прочно связанный с работой ЦПЭ и общего пути катаболизма.

Поэтому его скорость регулируется потребностью клетки в энергии, т.е. соотношениями АТФ/АДФ и NADH/NAD<sup>+</sup>, так же, как и скорость реакций ЦПЭ и общего пути катаболизма.

Скорость  $\beta$ -окисления в тканях зависит от доступности субстрата, т.е. от количества жирных кислот, поступающих в митохондрии.

Концентрация свободных жирных кислот в крови повышается при активации ЛИПОЛИЗА в жировой ткани при голодании под действием ГЛЮКАГОНА и при физической работе под действием адреналина.

В этих условиях жирные кислоты становятся преимущественным источником энергии для мышц и печени, так как в результате  $\beta$ -окисления образуются NADH и ацетил-КоА, ингибирующие пируватдегидрогеназный комплекс.

Превращение пирувата, образующегося из глюкозы, в ацетил-КоА замедляется.



Также накапливаются промежуточный метаболит гликолиза, глюкозо-6-фосфат.

Глюкозо-6-фосфат ингибирует гексокиназу и препятствует использованию глюкозы в процессе гликолиза.

!!! Таким образом, преимущественное использование жирных кислот как основного источника энергии в мышечной ткани и печени сберегает глюкозу для нервной ткани и эритроцитов.

Скорость  $\beta$ -окисления зависит также от активности фермента карнитинацилтрансферазы I. В печени этот фермент ингибируется малонил-КоА.

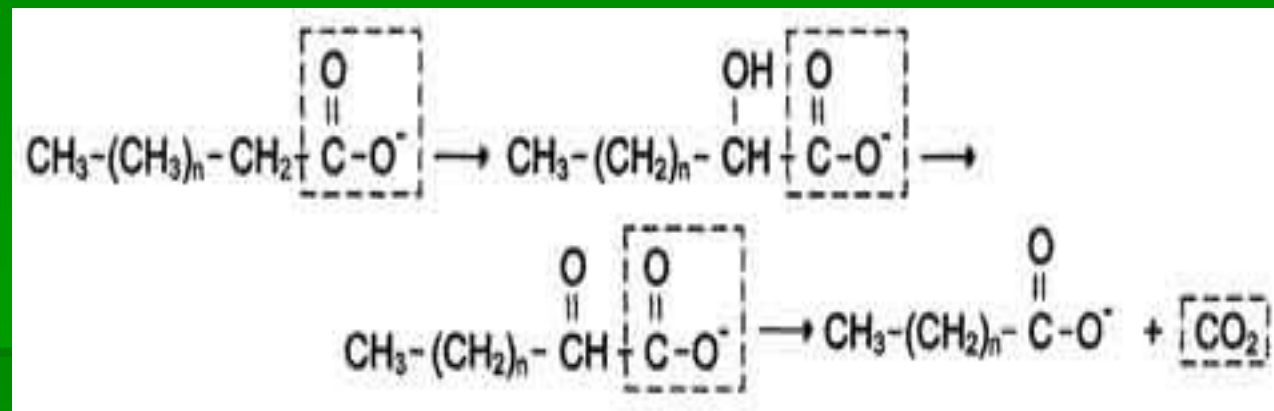
В абсорбтивный период в печени активизируется гликолиз и увеличивается образование ацетил-КоА из пирувата.

Ацетил-КоА превращается в малонил-КоА. Малонил-КоА ингибирует  $\beta$ -окисление жирных кислот, которые могут использоваться для синтеза жира.

# ***$\alpha$ -Окисление жирных кислот***

В липидах мозга и нервной ткани преобладают жирные кислоты с очень длинной цепью - более 20 углеродных атомов.

Они окисляются по типу  $\alpha$ -окисления, при котором от жирной кислоты отщепляется по одному атому углерода, в виде  $\text{CO}_2$ .



Этот путь катаболизма жирных кислот **не связан с синтезом АТФ.**

# *ОБМЕН КЕТОНОВЫХ ТЕЛ*

В отличие от других тканей мозг и нервная ткань практически не используют жирные кислоты в качестве источника энергии.

В печени часть жирных кислот превращается в кетоновые тела, которые окисляются мозгом, нервной тканью, мышцами, обеспечивая достаточное количество энергии для синтеза АТФ и уменьшая потребление глюкозы.

**К кетоновым телам относят**

**$\beta$ -гидроксибутират, ацетоацетат и ацетон.**

**Первые две молекулы могут окисляться в тканях, обеспечивая синтез АТФ.**

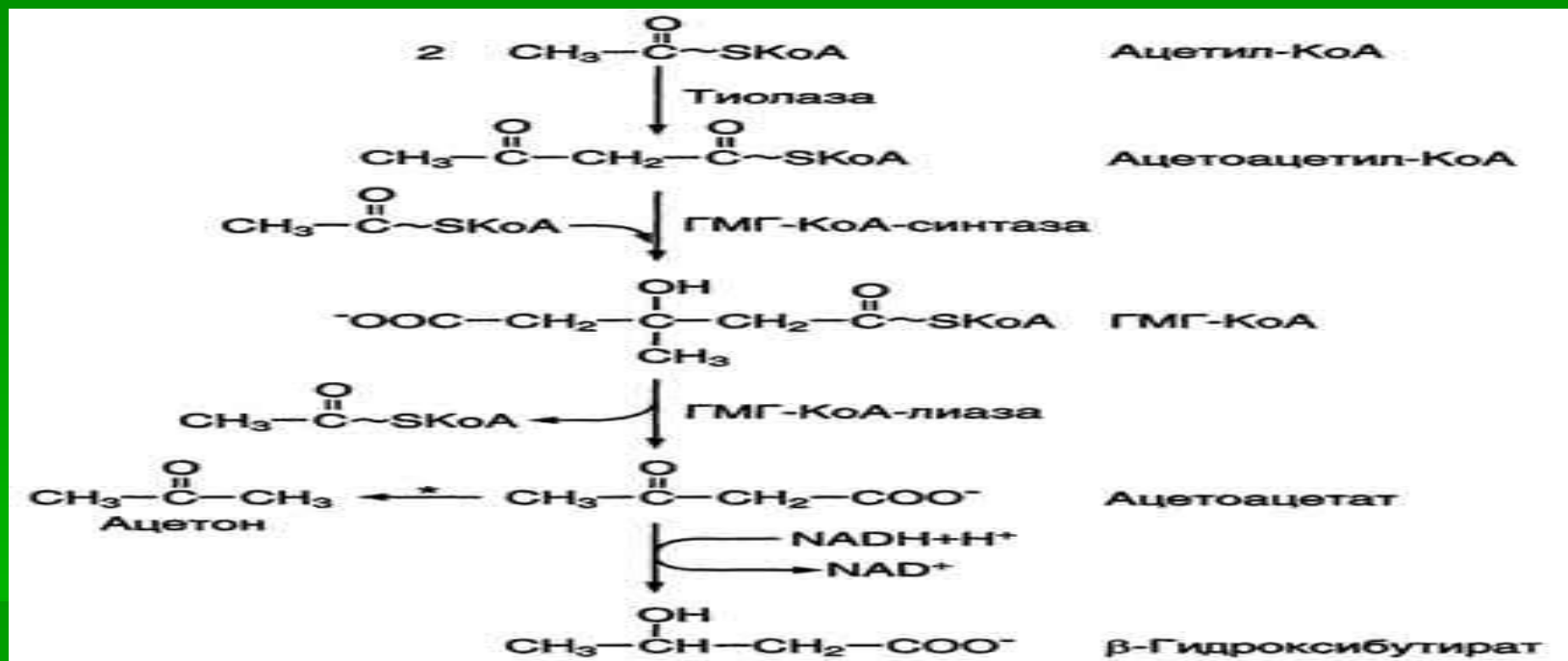
**Ацетон образуется только при высоких концентрациях кетоновых тел в крови и, выделяясь с мочой, выдыхаемым воздухом и потом, позволяет организму избавляться от избытка кетоновых тел.**

**При низком соотношении инсулин/глюкагон в крови в жировой ткани активируется распад жиров.**

**Жирные кислоты поступают в печень в большем количестве, чем в норме, поэтому увеличивается скорость  $\beta$ -окисления.**



Синтез кетоновых тел начинается с взаимодействия ДВУХ молекул ацетил-КоА, которые под действием фермента тиолазы образуют ацетоацетил-КоА.



С ацетоацетил-КоА взаимодействует третья молекула ацетил-КоА, образуя 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА). Эту реакцию катализирует фермент ГМГ-КоА-синтаза. Далее ГМГ-КоА-лиаза катализирует расщепление ГМГ-КоА на свободный ацетоацетат и ацетил-КоА.

В клетках печени при активном  $\beta$ -окислении создаётся высокая концентрация NADH. Это способствует превращению большей части ацетоацетата в  $\beta$ -гидроксибутират, поэтому основное кетоновое тело в крови - именно  $\beta$ -гидроксибутират.

При голодании для многих тканей жирные кислоты и кетоновые тела становятся основными топливными молекулами. Глюкоза используется в первую очередь нервной тканью и эритроцитами.

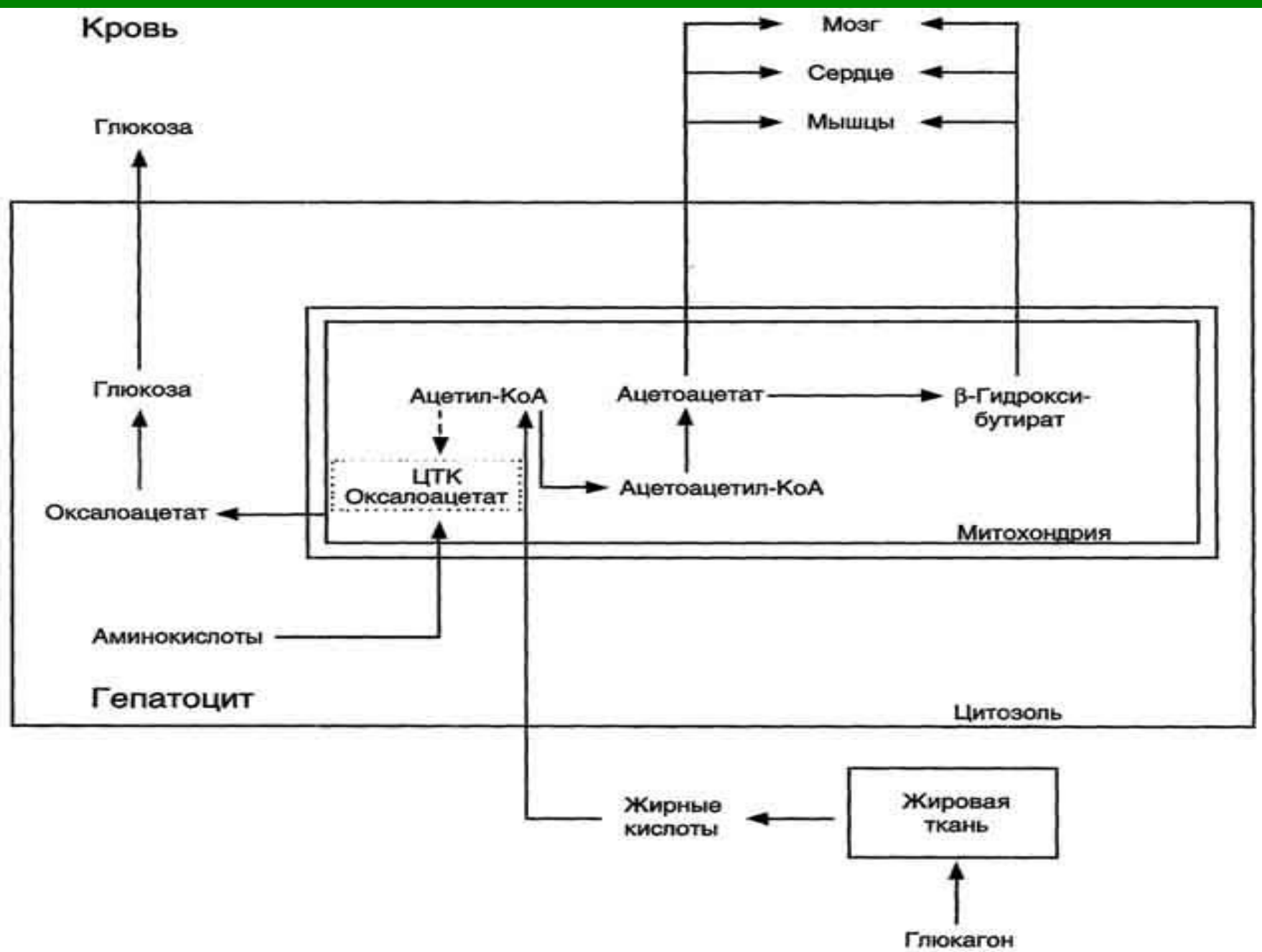
При высокой концентрации ацетоацетата часть его декарбоксилируется, превращаясь в ацетон. Ацетон не утилизируется тканями, но выделяется с выдыхаемым воздухом и мочой.

Таким путём организм удаляет избыточное количество кетоновых тел, которые не успевают окисляться, но, являясь водорастворимыми кислотами, вызывают ацидоз.

При голодании в результате действия ГЛЮКАГОНА активируется ЛИПОЛИЗ в жировой ткани и в печени. Количество ОКСАЛОАЦЕТАТА в митохондриях уменьшается, так как он в виде малата, выходит в цитозоль, где опять превращается в оксалоацетат и используется в глюконеогенезе.

В результате скорость реакций ЦТК и окисление ацетил-КоА замедляются. Концентрация ацетил-КоА в митохондриях увеличивается, и активируется синтез кетоновых тел.

Синтез кетоновых тел увеличивается также при сахарном диабете.



# *Регуляция синтеза кетонных тел*

## Регуляторный фермент синтеза кетоновых тел - ГМГ-КоА синтаза (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА)

- Синтез ГМГ-КоА-синтазы увеличивается при повышении концентрации жирных кислот в крови. Концентрация жирных кислот в крови увеличивается при мобилизации жиров из жировой ткани под действием глюкагона, адреналина, т.е. при голодании или физической работе.
- ГМГ-КоА-синтаза ингибируется высокими концентрациями кофермента А.

- Когда поступление жирных кислот в клетки печени увеличивается, КоА связывается с ними, концентрация свободного КоА снижается, и фермент становится активным.
  - Если поступление жирных кислот в клетки печени уменьшается, увеличивается концентрация свободного КоА, ингибирующего фермент.
- !!! Следовательно, скорость синтеза кетоновых тел в печени зависит от поступления жирных кислот.**



**При длительном голодании кетоновые тела становятся основным источником энергии для скелетных мышц, сердца и почек.**

**!!! Таким образом, глюкоза сохраняется для окисления в мозге и эритроцитах.**

**Уже через 2-3 дня после начала голодания концентрация кетоновых тел в крови достаточна для того, чтобы они проходили в клетки мозга и окислялись, снижая его потребности в глюкозе.**

## Кетоацидоз

В норме концентрация кетоновых тел в крови составляет 1-3 мг/дл (до 0,2 мМ/л), но при голодании значительно увеличивается. Увеличение концентрации кетоновых тел в крови называют кетонемией, выделение кетоновых тел с мочой - кетонурией.

Кетоацидоз достигает опасных величин при сахарном диабете, концентрация кетоновых тел может достигать до 400-500 мг/дл.

**Тяжёлая форма ацидоза - одна из основных причин смерти при сахарном диабете.**