

Транспортные пути из митохондрии в цитозоль

1. Цитратный путь

Митохондрии

Ацетил-КоА + Оксалоацетат

цитратсинтаза

Цитрат

Цитозоль

(выходит из матрикса Mt в цитозоль)

цитратлиаза

Оксалоацетат + Ацетил-КоА

Малатдегидрогеназа (цитозоль)
НАДН+Н⁺ → НАД⁺

Малат

(цитозоль)

Синтез жирных кислот

Декарбоксилирование ПВК, окисление ЖК, из кетогенных аминокислот

Декарбоксилируется в пируват

Малат-аспартатный челнок

(переходит в матрикс Mt)

2. Карнитиновый путь (как и при переносе высших ЖК)

Ацетил-КоА + карнитин

Митохондрии



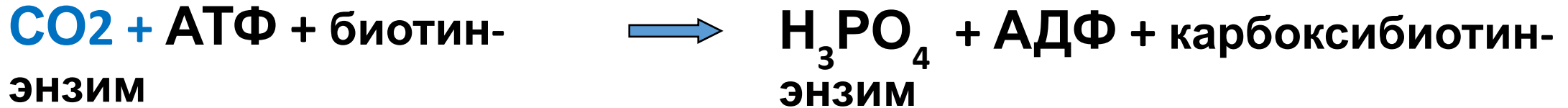
Ацетилкарнитин

(выходит из матрикса в цитозоль, где распадается, а карнитин возвращается в Mt)

СИНТЕЗ МАЛОНИЛА-КоА ИЗ АЦЕТИЛА

(реакции карбоксилирования ацетил-КоА катализирует фермент *Ацетил-КоА-карбоксилаза*)

I этап - АТФ-зависимая реакция карбоксилирования биотина



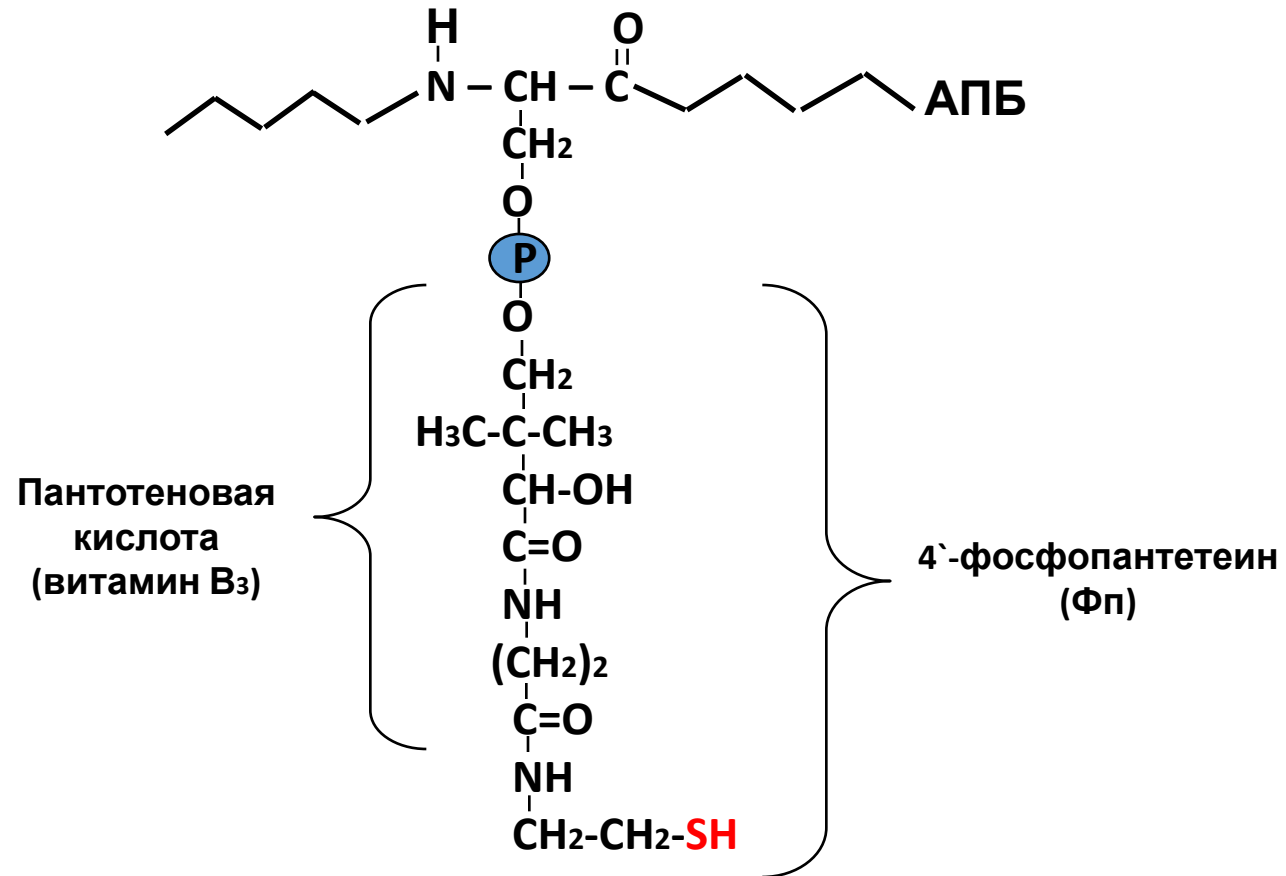
II этап - перенос карбоксильной группы на ацетил-КоА



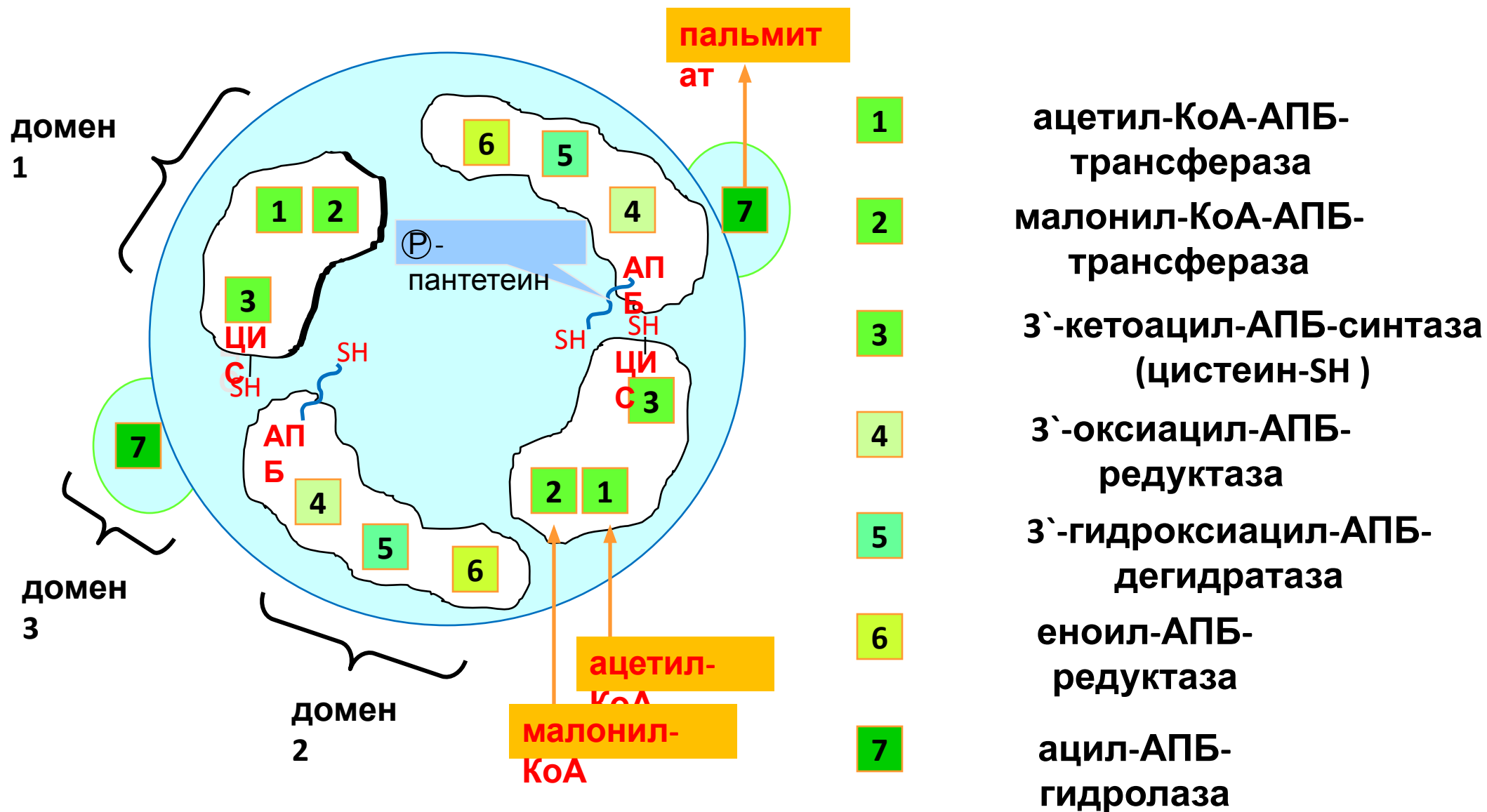
Суммарное уравнение образования малонил КоА



Синтаза жирных кислот (ацилпереносящий белок)

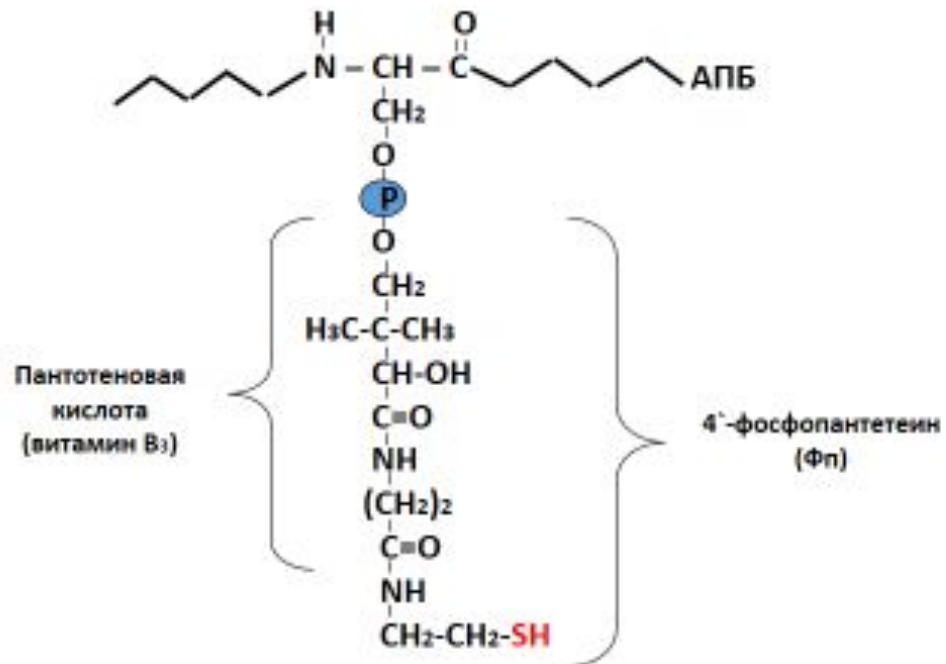


Синтаза жирных кислот (пальмитатсинтаза)

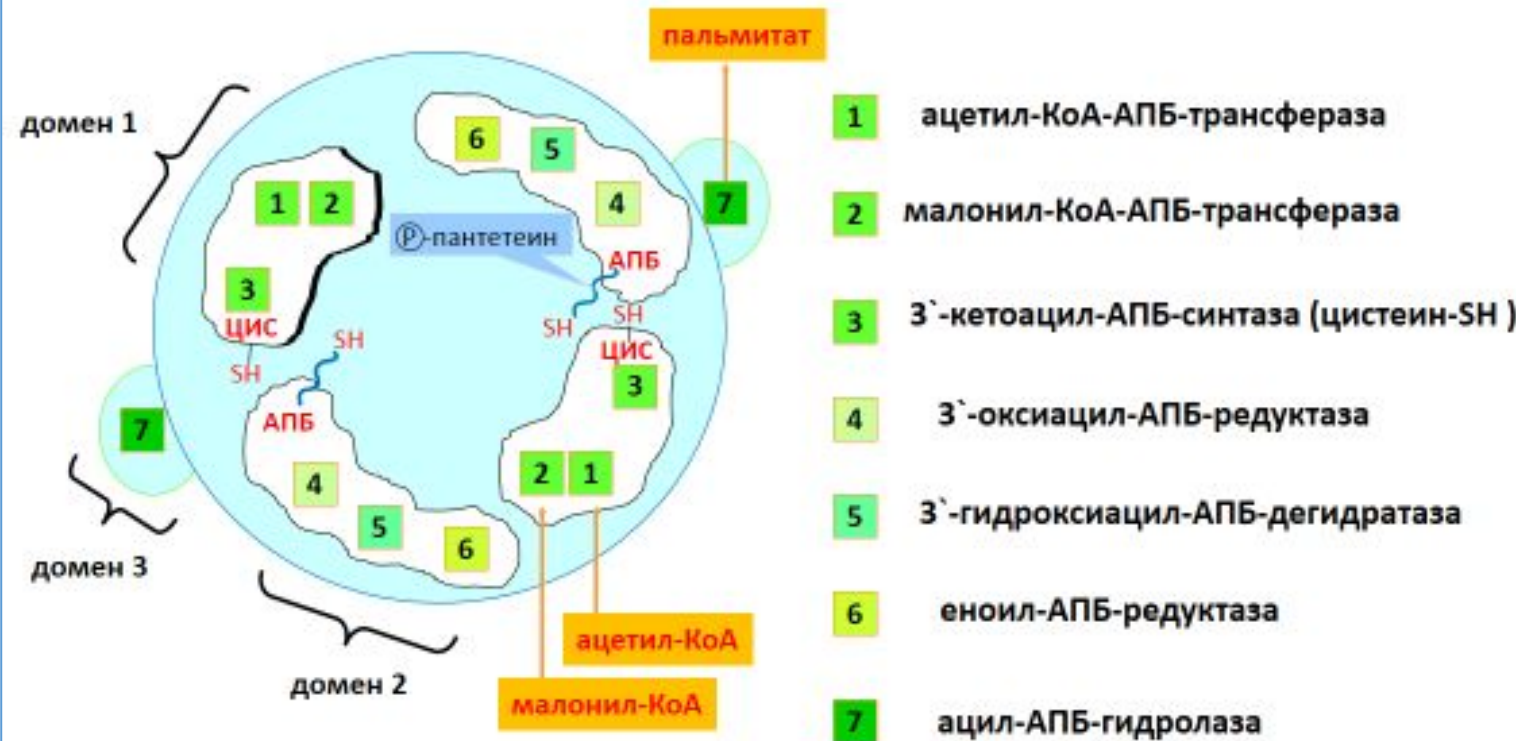


Синтез жирных кислот осуществляет мультиферментный комплекс, состоящий из двух идентичных мультифункциональных полипептидов. Каждый содержит по **7 ферментов**, распределенных в 3 доменах и **ацилпереносящий белок (АПБ)**. В составе АПБ присутствует фосфорилированная форма *пантотеновой кислоты (4-фосфопантетеин)*, связанная с белком через остаток серина.

Синтаза жирных кислот
(ацилпереносящий белок)



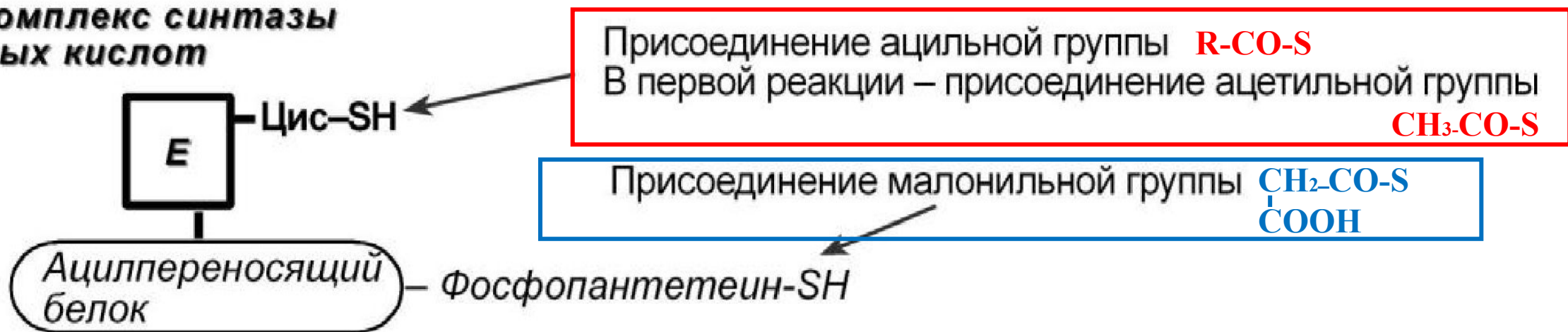
Синтаза жирных кислот (пальмитатсинтаза)



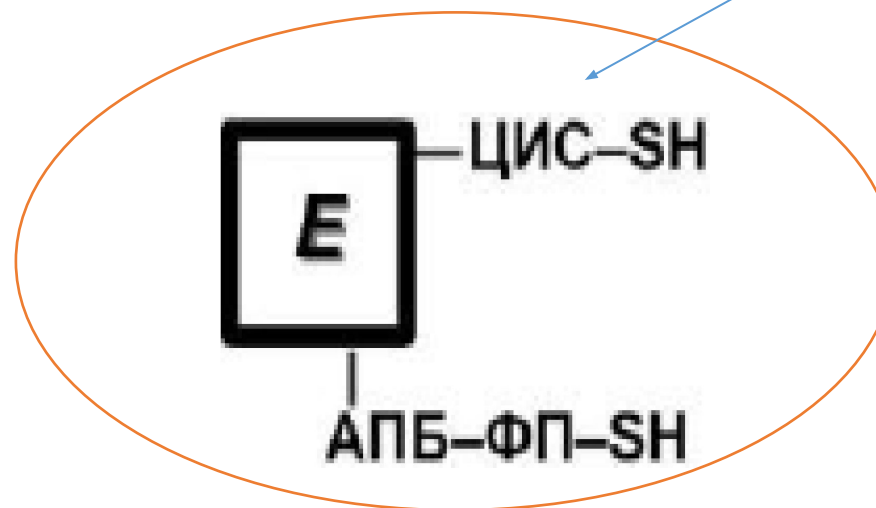
Взаимодействие **SH** групп обуславливает начало и продолжение биосинтеза жирной кислоты, а именно **пальмитиновой** кислоты. Для реакций синтеза необходим НАДФН

Участки присоединения ацильных и малонильных групп в мультиферментном комплексе **синтазы жирных кислот**

E = комплекс синтазы жирных кислот

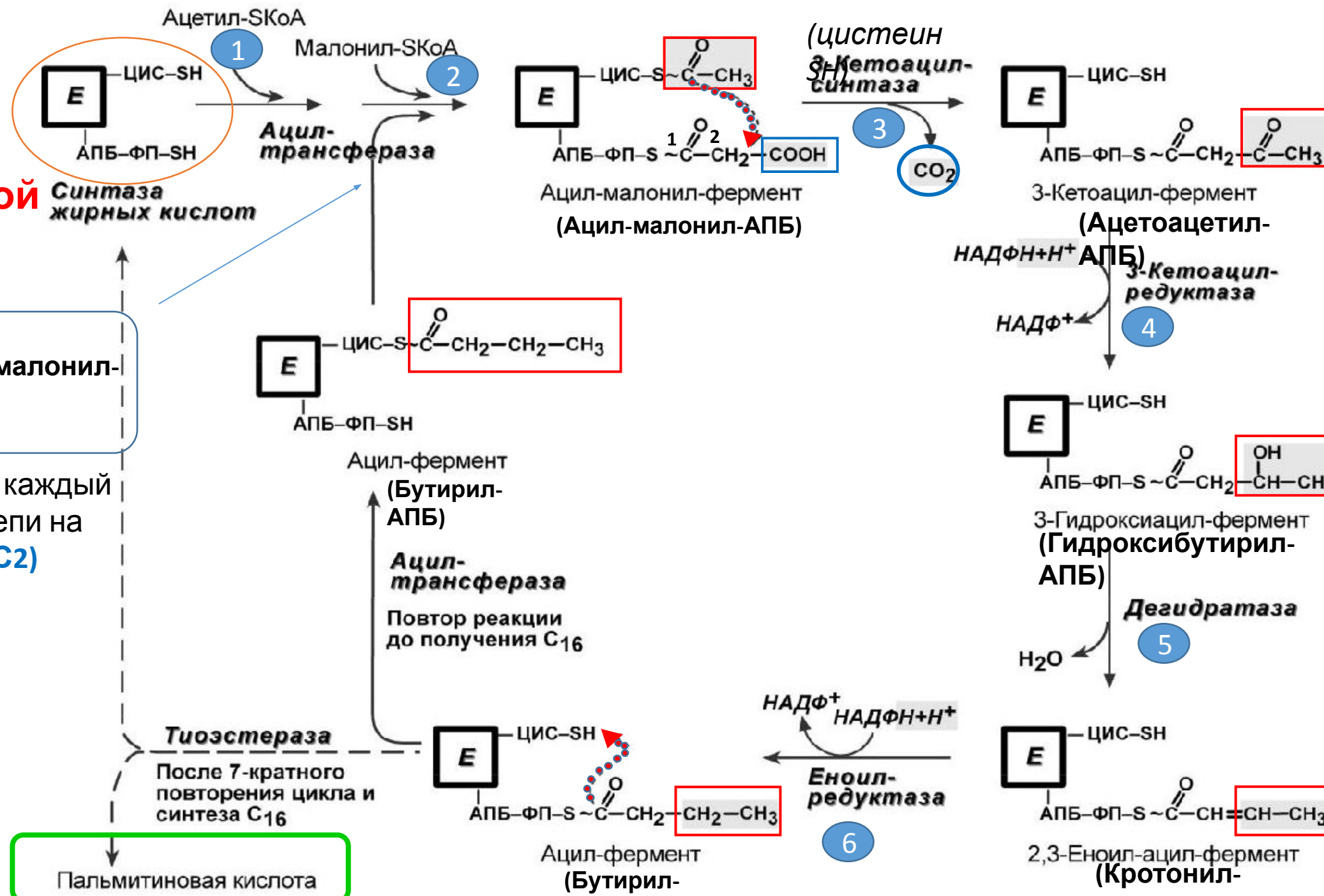


Цистеин 3-кетоацилсинтазы



Синтез пальмитиновой кислоты (C16)

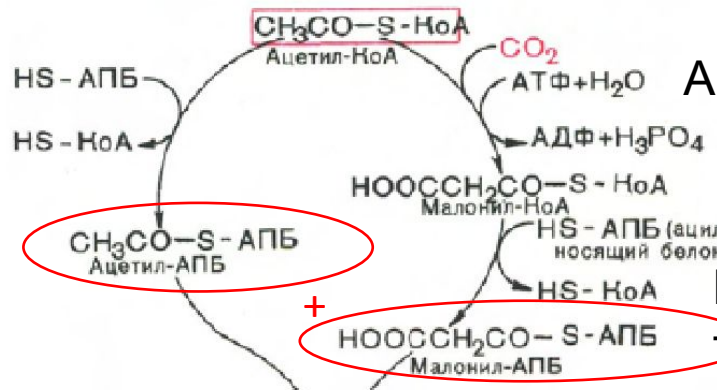
2-й цикл
 Далее бутирил-АПБ + малонил-АПБ
 β-кетокaproнил
 +CO₂
 и повторение цикла каждый раз с удлинением цепи на 2 атома углерода (C₂)



Пальмитиновая кислота

1-й цикл синтеза насыщенной жирной кислоты

Ацетил-КоА-АПБ-
трансфераза



Ацил-КоА-карбоксилаза

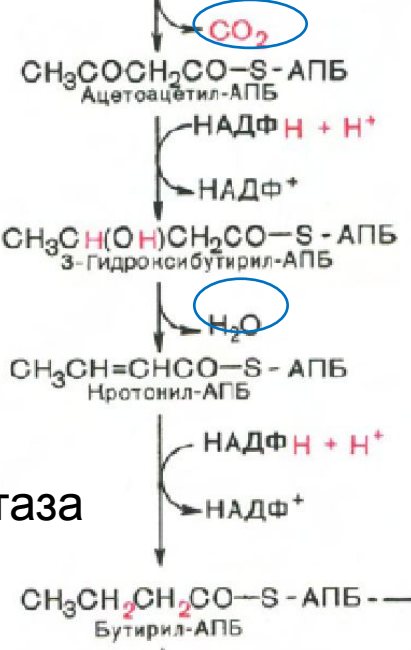
Малонил-КоА-АПБ-
трансфераза

Ацил-малонил-АПБ (кетоацил-АПБ-
синтаза, конденсирующий фермент)

β -кетоацил-АПБ-
редуктаза

β -гидроксиацил-АПБ-
дегидратаза

Еноил-АПБ-редуктаза



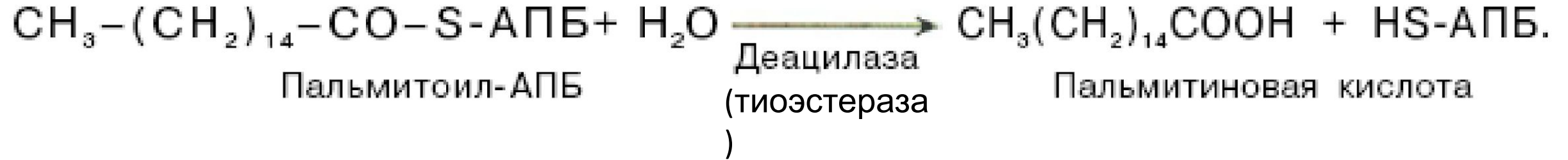
Образование пальмитиновой кислоты (С16) включает 7 циклов путем добавления малонильных групп и отщепления CO_2

Далее бутирил-АПБ + малонил-АПБ \rightarrow β -кетокапронил $+\text{CO}_2$

и повторение цикла каждый раз с удлинением цепи на 2 ат. С.

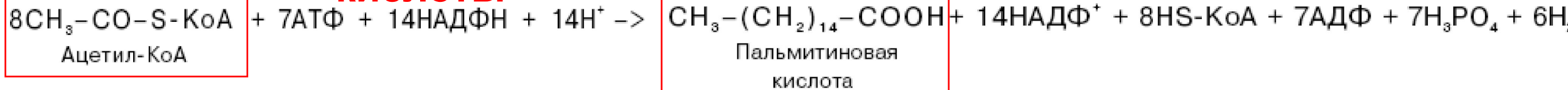
Высшая жирная кислота с четным числом углеродных атомов

Завершается синтез жирной кислоты отщеплением HS-АПБ от ацил-АПБ под влиянием фермента **деацилазы**



Суммарное уравнение синтеза пальмитиновой

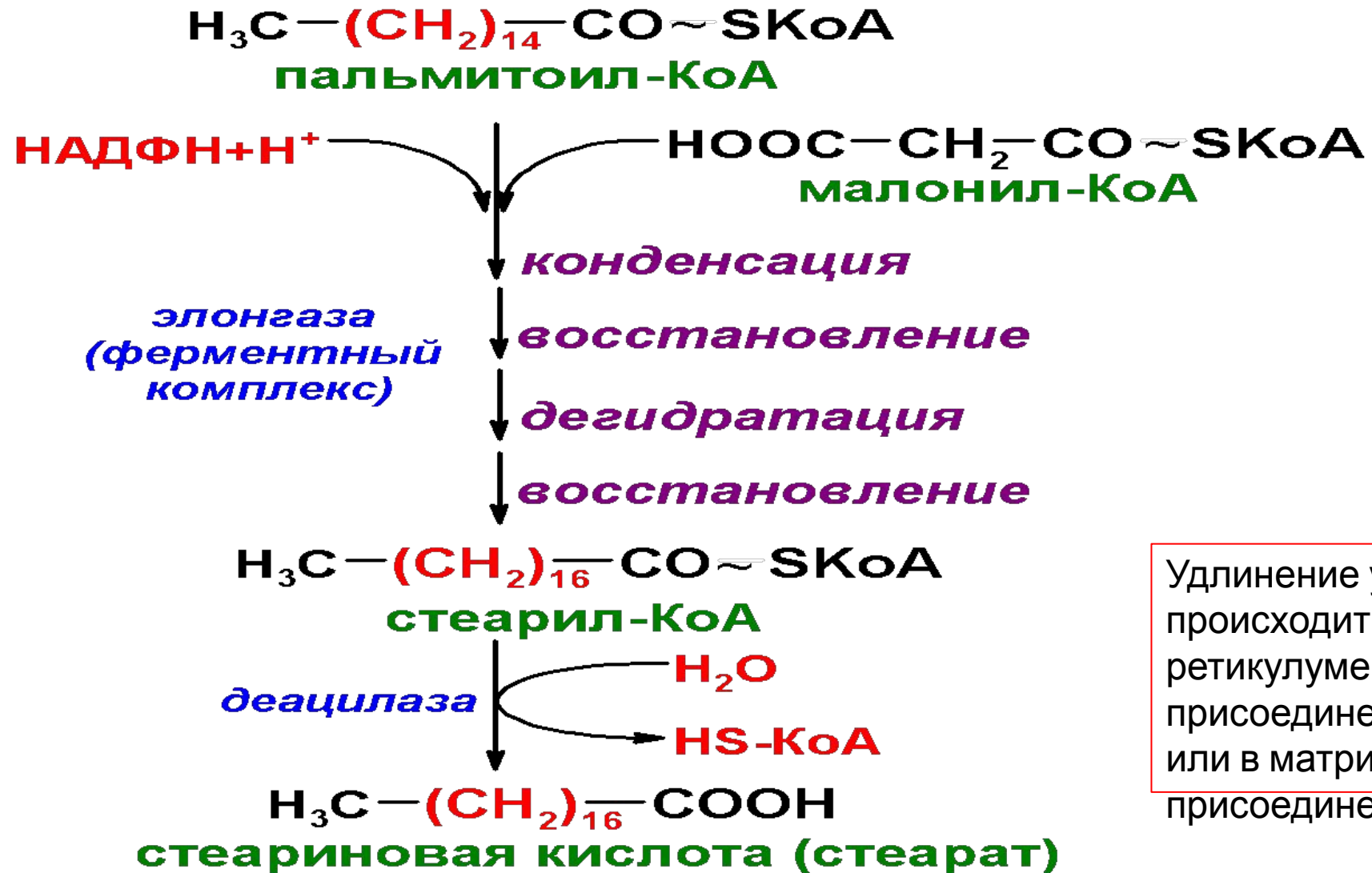
кислоты



*Индуктором биосинтеза пальмитатсинтазы и ацетил-SКоА-карбоксилазы ферментов является **инсулин**. Усиление синтеза жирных кислот также достигается при поступлении **цитрата** и при наличии **малонил-SКоА**.*

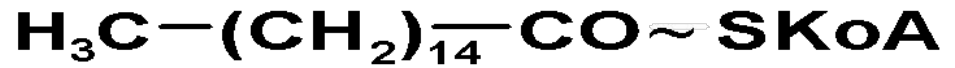
*Ингибируют синтез ЖК **глюкагон** и **адреналин**. Они вызывают липолиз (или поступление жирных кислот извне), накопление ацил-SКоА в цитозоле, что автоматически **уменьшает количество цитрата и малонил-SКоА** и препятствует синтезу новых жирных кислот.*

УДЛИНЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

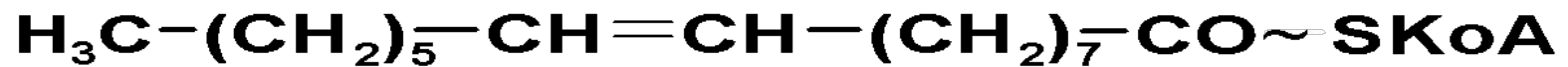
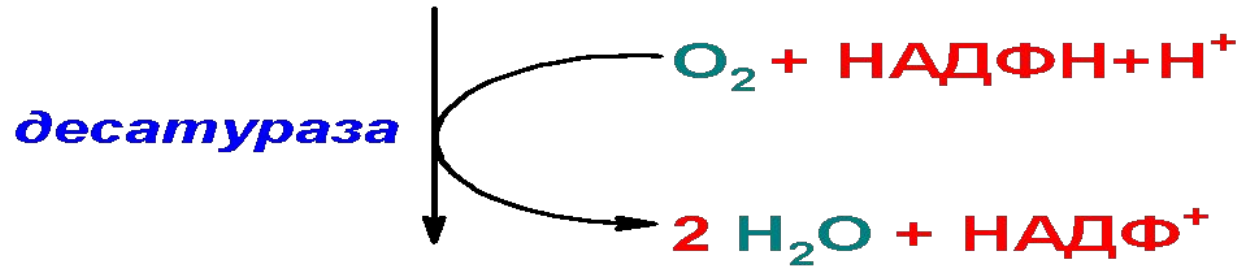


Удлинение углеводородной цепи ЖК происходит в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) с помощью присоединения малонил-КоА, или в матриксе митохондрий путем присоединения ацетил-КоА

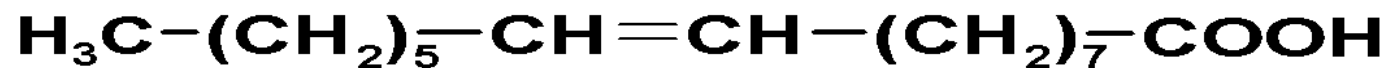
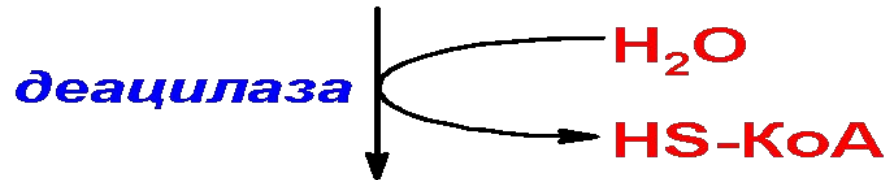
БИОСИНТЕЗ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ (в микросомах клеток печени и жировой ткани)



пальмитоил-КоА



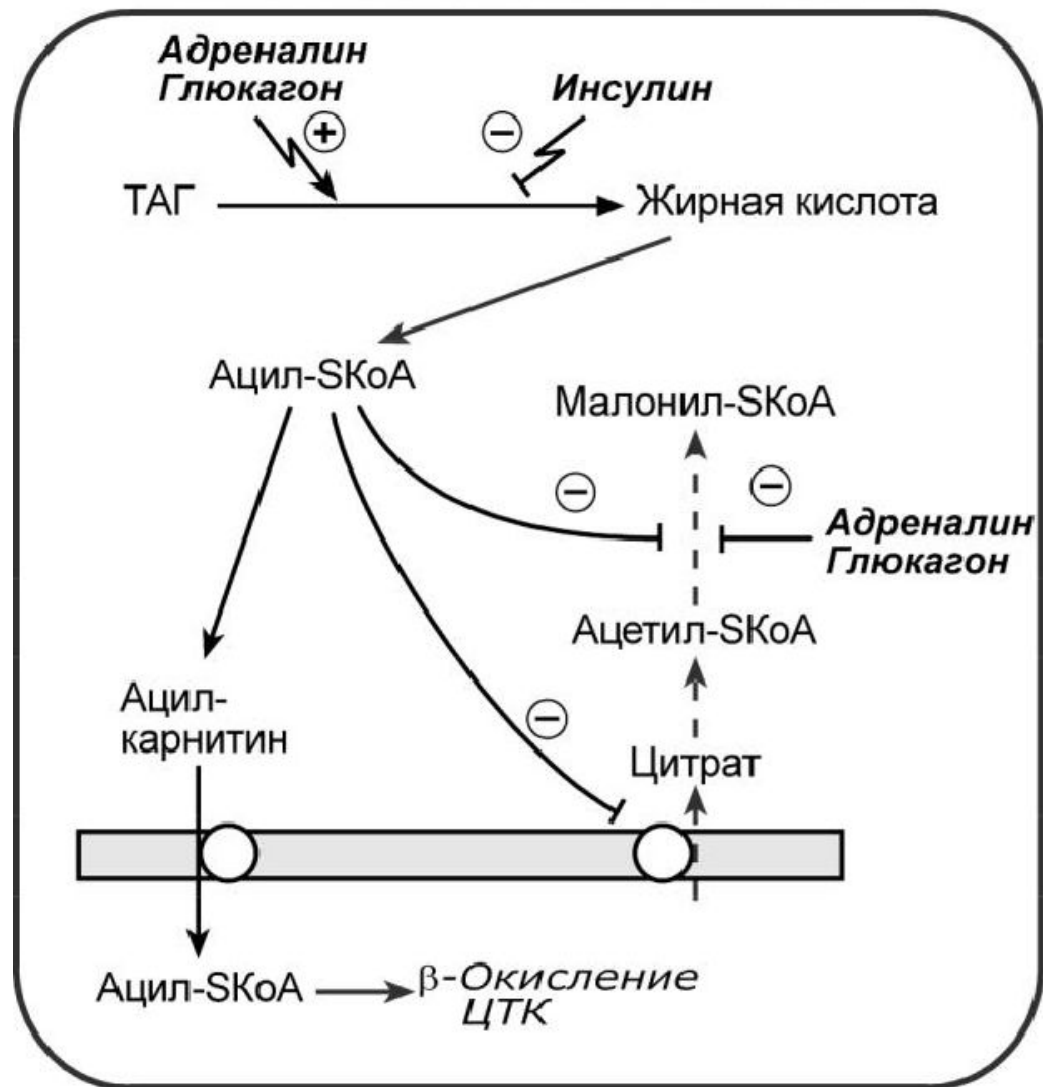
пальмитоолеил-КоА



**пальмитоолеиновая кислота
(пальмитоолеат)**

Двойная связь животными клетками вводится не далее 9 атома углерода, поэтому ω -3 и ω -6-полиненасыщенные ЖК синтезируются только из соответствующих предшественников. Например, арахидоновая кислота может образоваться в клетке только при наличии линоленовой или линолевой кислот.

Мобилизация триацилглицеролов



Запасание триацилглицеролов

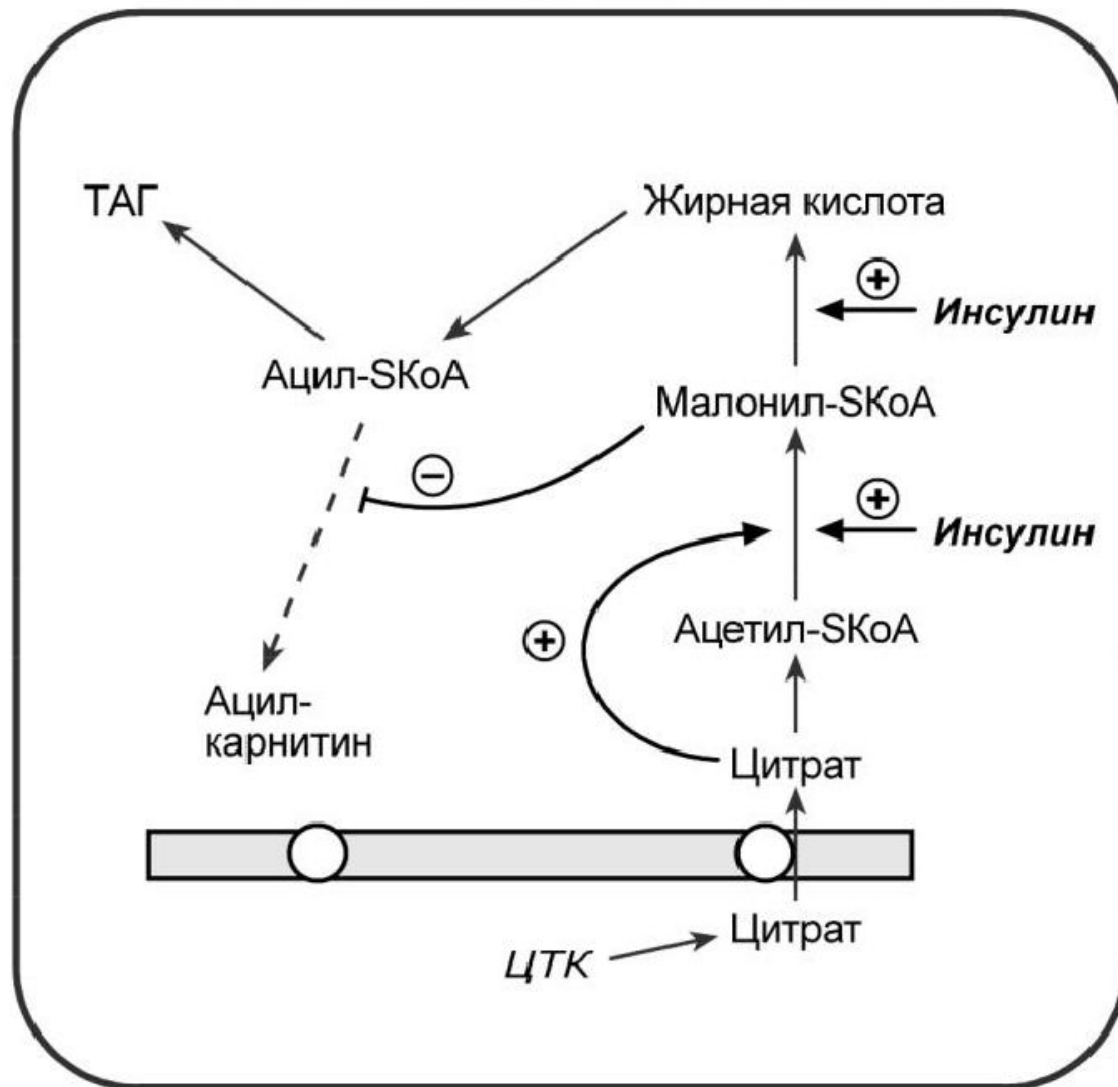


Схема регуляции обмена жирных кислот и синтеза триацилглицеролов

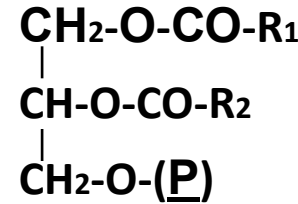
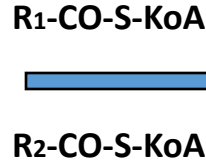
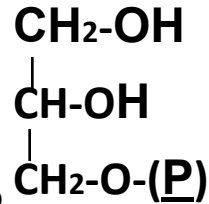
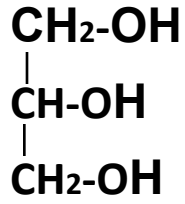
Синтез триглицеридов и фосфолипидов

(в гепатоцитах, кардиомиоцитах, энтероцитах и др. клетках)

Глицерофосфатный
путь почки, стенка
кишечника, печень

Дигидроксиацетонфосфатный
и путь жировая ткань, мышцы,
печень

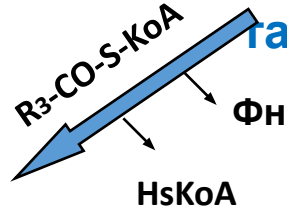
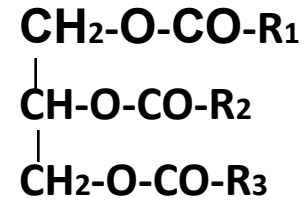
глицеролкиназа



Глицерин

Глицерофосфат

Фосфатидная кислота



Триглицерид

ЦДФ-диглицерид

Цитидинтрифосфат (ЦТФ) участвует в синтезе практически всех фосфолипидов

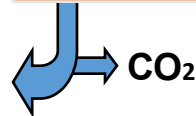


Фосфатидил инозит

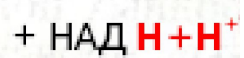
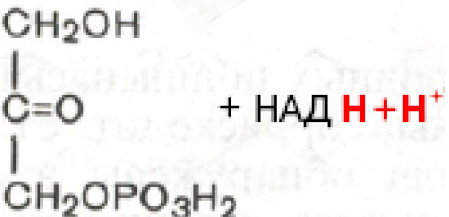
Фосфатидил этаноламин

Фосфатидил серин

Фосфатидил холин



3''S''-аденозилметионин
аденозингомоцистеин



СИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРИНА (35 реакций):

1. Синтез мевалоната (C6) из 3-х молекул ацетил-КоА.
2. Синтез актив. изопрена (изопентилдифосфата) (C5)
3. Синтез фарнезилдифосфата C15.
4. Синтез сквалена C30.
5. Сквален C30 циклизуется с образованием ланостерина, который превращается в холестерин, C27

Холестерин C27

Ланостерин C30

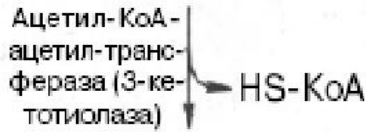
Сквален C30

Изопентилдифосфат C5 (активный изопрен)

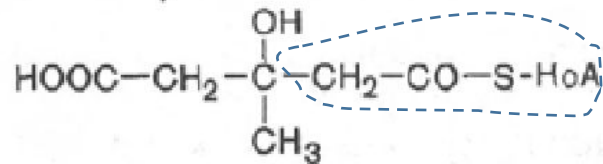
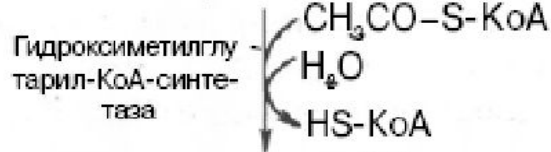
Мевалонат



Ацетил-КоА

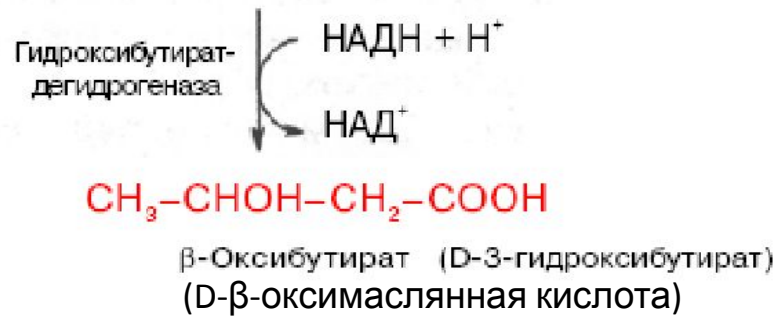
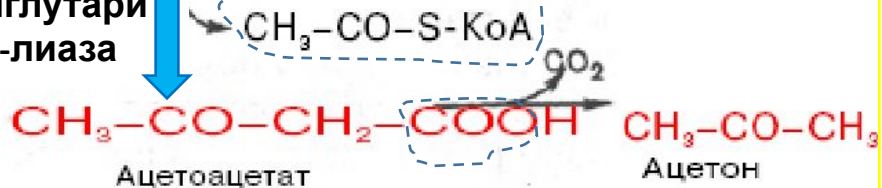


Ацетоацетил-КоА

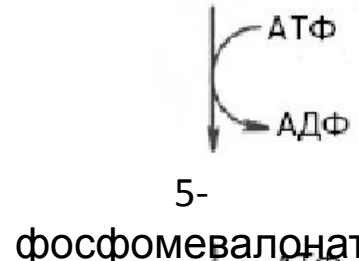
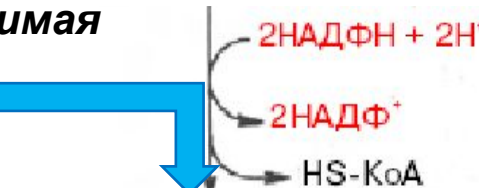
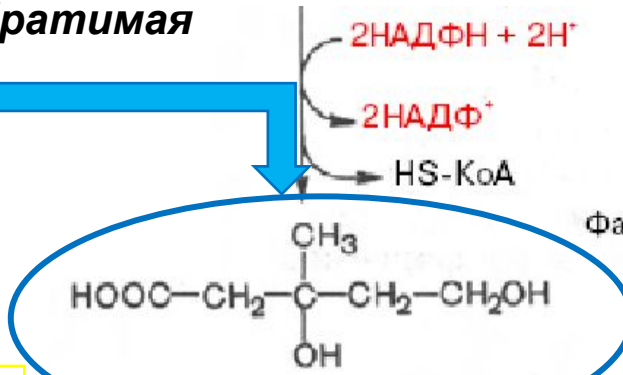


β-Окси-β-метилглутарил-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА)

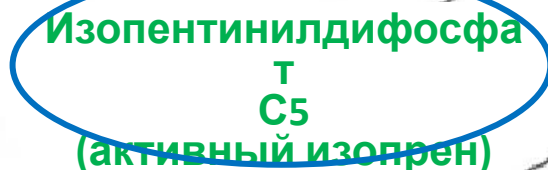
Гидрокси-метилглутарил-КоА-лиаза ↓



Гидрокси-метилглутарил-КоА-редуктаза (необратимая реакция)



5-Пиродифосфомевалоната

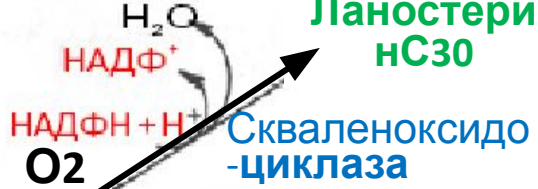
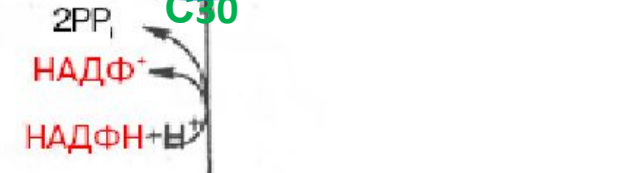


Фарнезилпиродифосфат (C₁₅)

Фарнезилпиродифосфат (C₁₅)

Геранилпиродифосфат (C₁₀)

Изопентилпиродифосфат (C₅)



Скваленоксициклаза

СИНТЕЗ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

СИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРИНА (35 реакций) происходит в цитозоле :

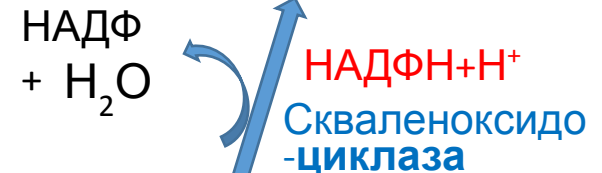
1. Синтез мевалоната (C6) из 3-х молекул ацетил-КоА.
2. Синтез актив. изопрена (изопентилдифосфата) (C5)
3. Синтез фарнезилдифосфата C15.
4. Синтез сквалена C30.

5. Сквален C30 циклизуется с образованием

Ланостерина, который превращается в холестерин, редуцтаза (необратимая реакция)

Холестерол C27

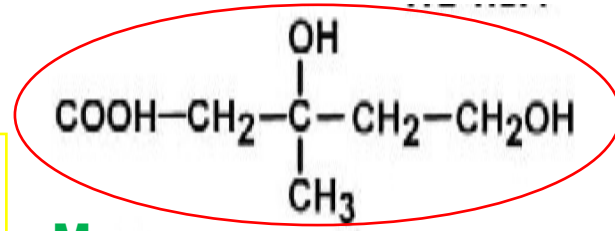
Ланостерол C30



Сквален C30



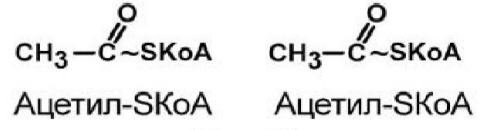
Фарнезилдифосфат C15



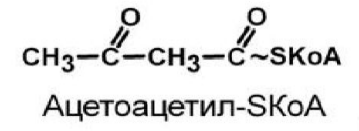
$\text{CO}_2 \leftarrow 2 \text{ATP}$
Изопентилдифосфат C5

Также служит предшественником убихинона КоQ

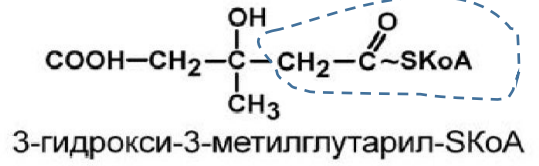
2 Изопентилдифосфат



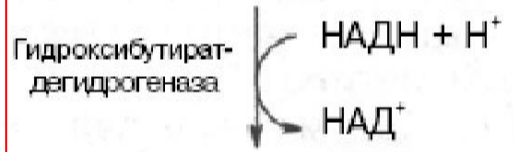
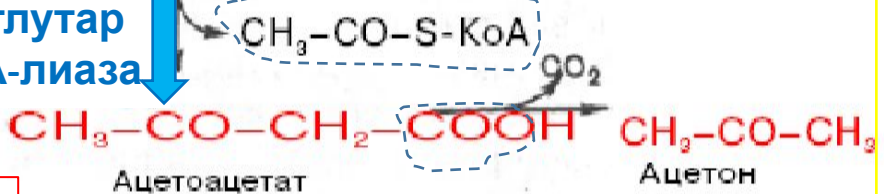
Ацетоацетил-SKoA-тиолаза



Гидроксиметил-глутарил-SKoA-синтаза



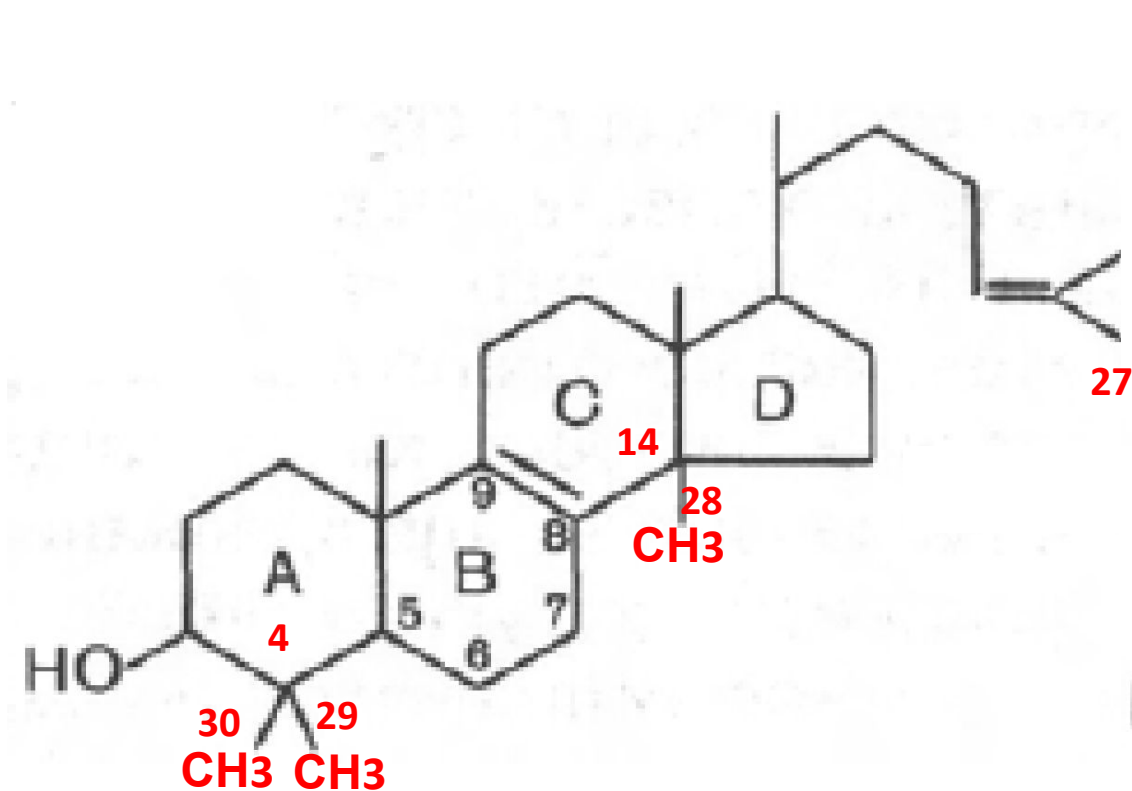
Гидроксиметилглутарил-КоА-лиаза



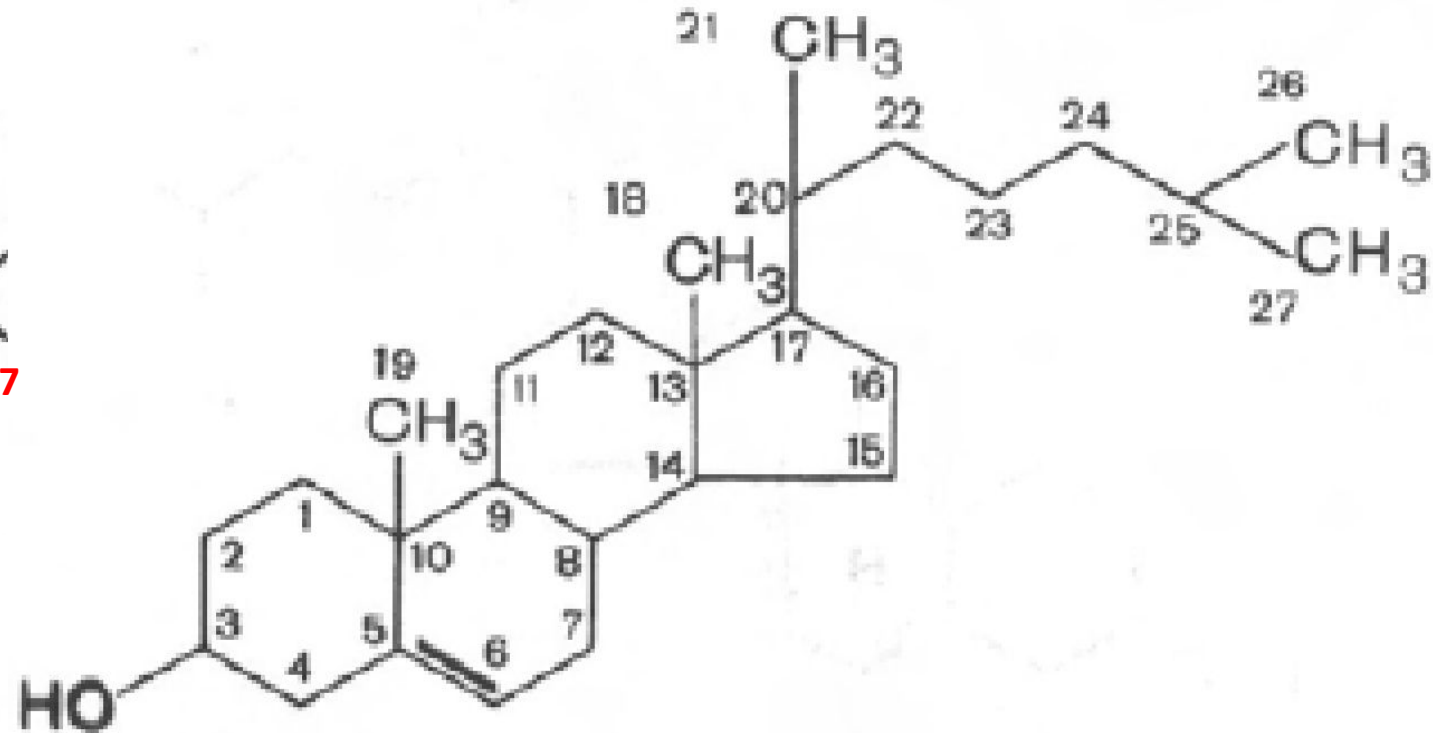
СИНТЕЗ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ происходит в Mt гепатоцито В

Сквален циклизуется с образованием ланостерина **C30**, от которого отщепляется 3 ат. С

(2 метильные группы в положении 4 и одна – в положении 14) и превращается в холестерин, **C27**



Ланостерин **C30**

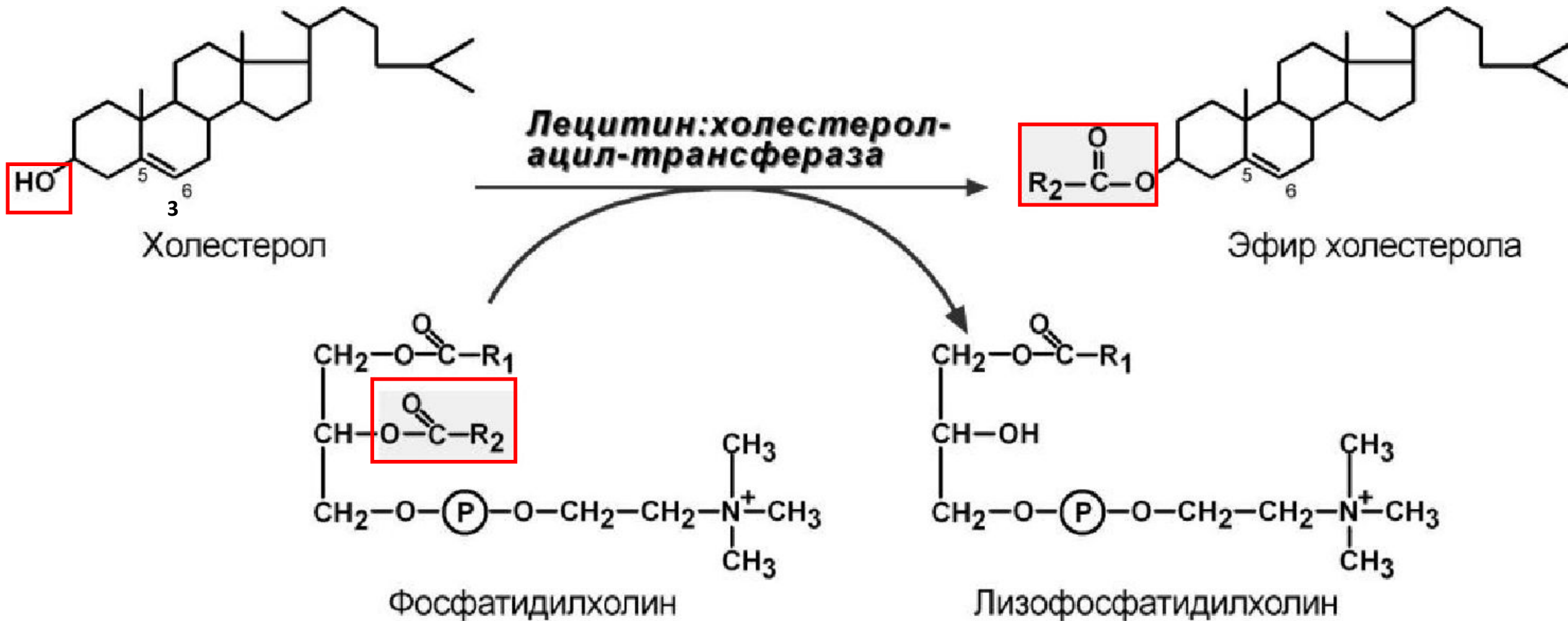


Холестерин (холестерол) **C27**

липопротеин	состав липопротеинов, %			
	ТАГ	Х + ЭХ	апопротеины	ФЛ
ХМ	88	5-7	2	3
ЛПОНП	55	17	10	18
ЛПСП	26	38	11	25
ЛПНП	7	50	22	21
ЛПВП	3	20	50	27

ТИПЫ ЛИПО-ПРОТЕИНОВ	ХИЛО-МИКРОНЫ (ХМ)	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Функции	Транспорт экзогенных липидов	Транспорт эндогенных липидов	Промежуточная форма	Транспорт холестерина в ткани	Удаление избытка холестерина
Место образования	Эпителий тонкого кишечника	Клетки печени	Кровь	Кровь (из ЛПОНП и ЛППП)	Клетки печени
Плотность, г/мл	0,92-0,98	0,96-1,00		1,00-1,06	1,06-1,21
Основные апопротеины	В-48 С-II Е	В-100 С-II Е	В-100 Е	В-100	А-I С-II Е

В ЛПВП активно протекает реакция при участии **лецитин:холестерол-ацилтрансферазы** (ЛХАТ-реакция). В этой реакции остаток ненасыщенной жирной кислоты переносится от фосфатидилхолина (ФХ) на свободный холестерол (ХС) с образованием лизофосфатидилхолина и эфиров ХС.



Синтез эфиров холестерола в ЛХАТ-реакции

1. **ЛПВП** образуются в печени *de novo*, в плазме крови при распаде ХМ, некоторое количество в стенке кишечника. Синтезированный в печени ЛПВП (насцентный, первичный) содержит **в основном** фосфолипиды и апобелки. Остальные липидные компоненты накапливаются в нем по мере метаболизма в плазме крови. Взаимодействуя с ЛПОНП и ХМ, получают ТАГ и отдают им апоЕ- и апоСII-белки.

2. **ЛПНП** образуются в гепатоцитах *de novo* и в сосудистой системе печени под воздействием печеночной ТАГ-липазы из ЛПОНП. В крови первичные ЛПНП взаимодействуют с ЛПВП, отдавая св. ХС и получая э. ХС. В результате в них происходит накопление эфиров ХС, увеличение гидрофобного ядра и "выталкивание" белка апоВ-100 на поверхность частицы. Таким образом, первичный ЛПНП переходит

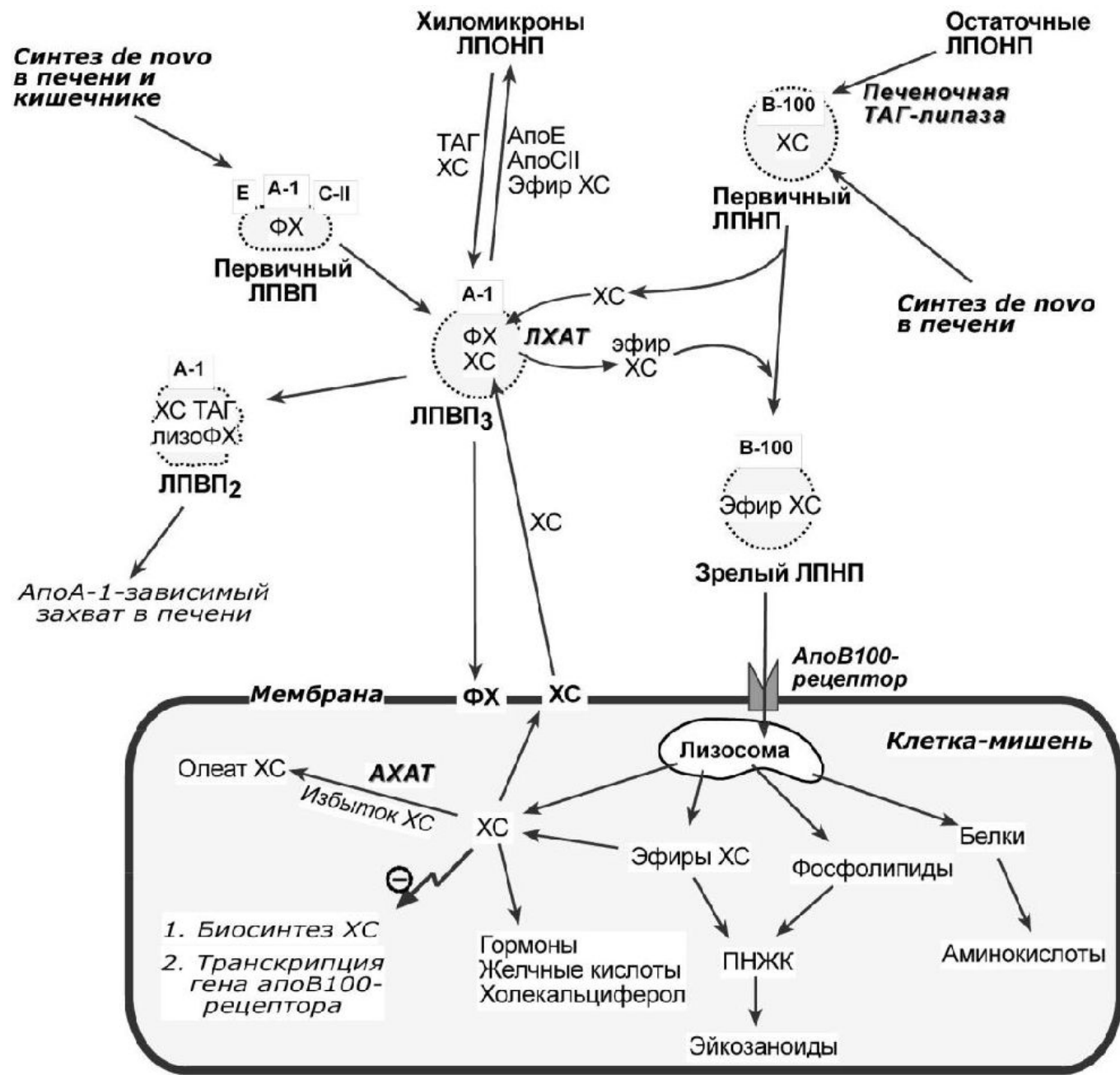


Схема взаимодействия ЛПВП и ЛПНП, транспорта холестерина и его эфиров