

Липиды 2

Тканевой обмен

Лекция 13

доц. Свергун В.Т.

Содержание:

1.Метаболизм экзогенных и эндогенных липопротеидов (ЛП).

2.Тканевой метаболизм липидов

а).Механизм мобилизации жира(роль гормонов)

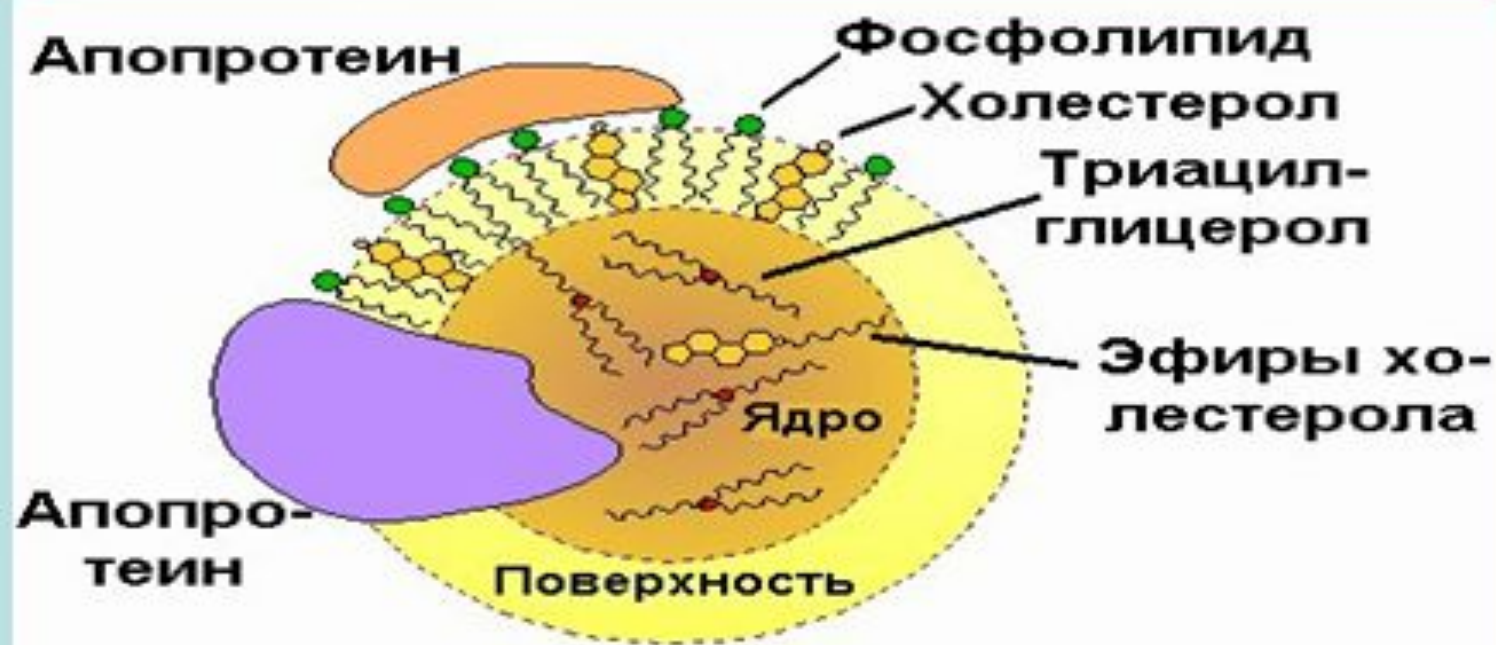
б).Свойства и физиологическая роль свободных жирных кислот (СЖК).

в). Окисление ТГ в тканях

г). Этапы β - окисления насыщенных ЖК

Структура ЛП

Общая структура липопротеинов плазмы



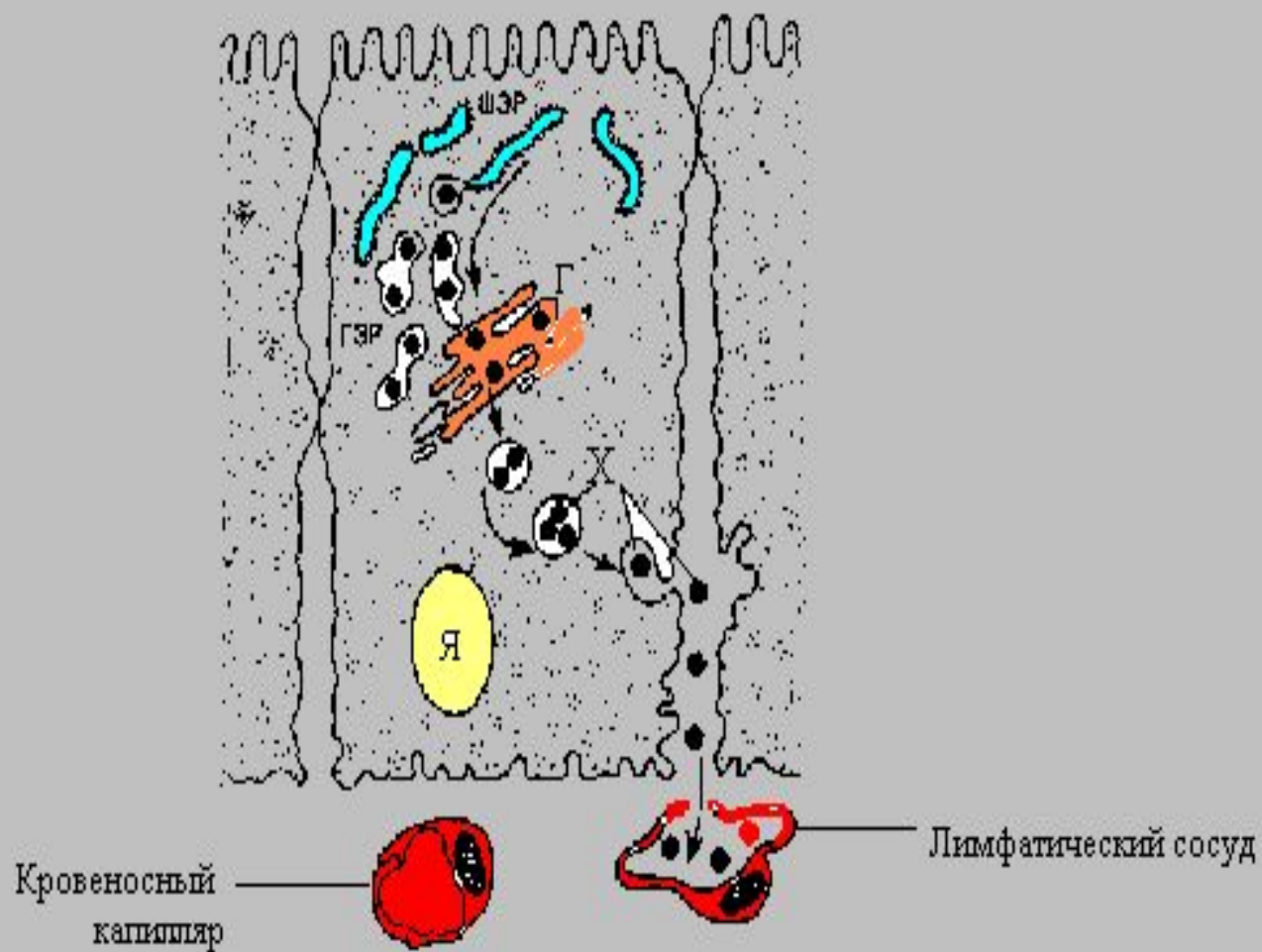
Основной массой пищевого жира
яв-ся ТГ- нейтральный жир,
поэтому создается 1-я форма
транспорта прежде всего для ТГ и
жироподобных веществ(витаминов
и гормонов) -это хиломикроны-**ХМ**.

ХМ - частицы с диаметром от 90-1000 нм, и плотностью- ρ -0.93г/мл.

Химический состав: - 88% ТГ, эф.ХС -3%, белка-1-2%. На долю белка приходится 1-2 %. Это в основном белки апо-**A**, апо-**B**, и апо **C**. Электрофоретической подвижностью ХМ не обладают

Время жизни ХМ меньше 1 часа.

Благодаря большим размерам ХМ не способны проникать из энтероцитов в кровеносные капилляры и диффундируют в лимфатическую систему, а потом в грудной лимфатический проток.

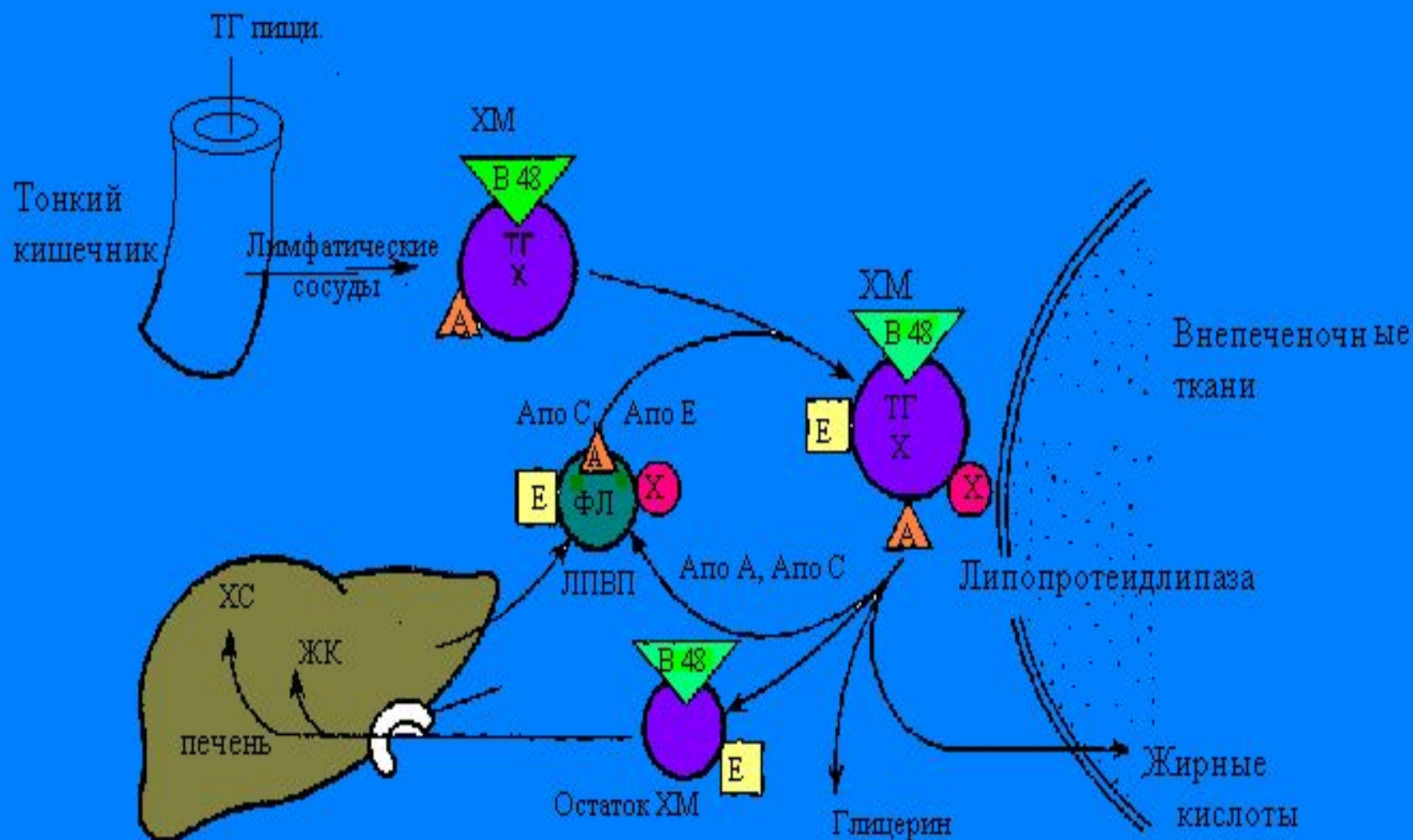


Синтез и секреция хиломикронов клеткой кишечника

Отсюда проникают в кровяное русло.
Уже через 1-2 часа после приема
жирной пищи наблюдается
алиментарная **гиперлипемия**-
физиологическое явление.
Характеризуется увеличением ТГ и
появлением ХМ.

С током крови ХМ приносятся в жировую ткань, и подвергаются гидролизу на поверхности эндотелия капилляров жировой ткани, при помощи иммобилизованного на них фермента-липопротеидлипазы-ЛПЛ. При этом ТГ, входящие в состав ХМ, расщепляются на ТГ и ЖК. Большая часть ЖК проходит внутрь адипоцитов, оставшая часть связывается с альбуминами плазмы крови и уносятся с ее током в мышцы, где они окисляются и служат источником энергии.

Большая часть ЖК проходит внутрь жировых клеток (адипоцитов), а оставшаяся часть связывается с альбуминами плазмы крови и уносится с ее током в мышцы, где ЖК окисляются и служат источником энергии.

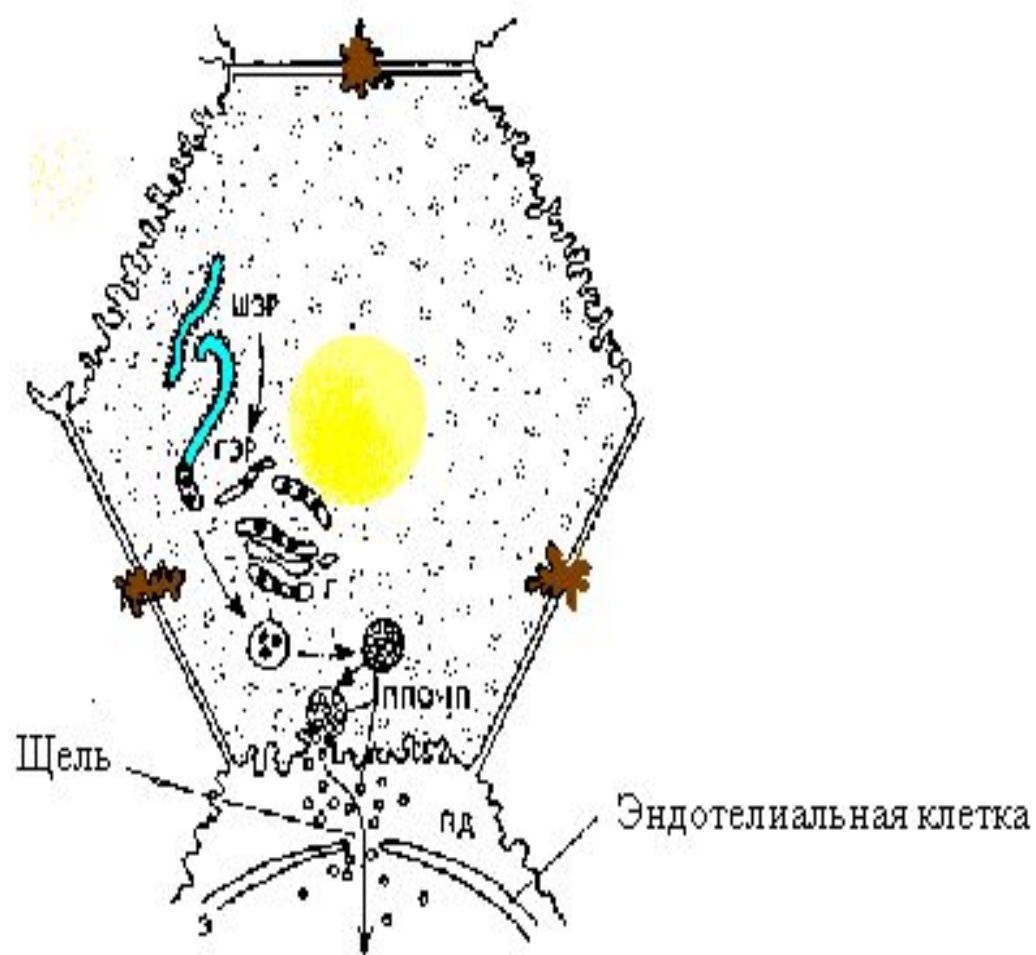


Метаболизм хиломикронов

**В мышечной ткани также есть
аналогичный ЛП-липазный фермент**

**Обломки ХМ- ремнанты(первозданные
ХМ- это насцентные), поступают в печень
и деградируют.**

**В печени из ремнантов(к которым
добавляются эндогенносинтезированные
липиды, образуются новые транспортные
формы, но уже эндогенного жира-
ЛПОНП.**



Синтез ЛПОНП клеткой печени

Главным липидным компонентом ЛПОНП являются триацилглицеролы. Однако, в отличие от хиломикронов, эти триацилглицеролы синтезируются в клетках печени. Поэтому они называются эндогенными, в то время как в составе хиломикронов - экзогенными (поступившими с пищей). Основной функцией липопротеинов, содержащих апо В, является транспорт ТАГ из печени к периферическим тканям, особенно в жировую и мышечную. Для синтеза ЛПОНП в гепатоцитах требуется апо В 100, ЭХ, ТАГ и ФЛ.

Апо В-100 - это большой гидрофобный белок (4536 аминокислотных остатков), который синтезируется в печени. На его долю приходится 30-40% от общего количества белка в составе ЛПОНП и >95% белка ЛПНП. Сборка липопротеинов, содержащих апо В-100, идет в эндоплазматическом ретикулуме; каждая частица ЛПОНП содержит один апо В-100.

Триацилглицеролы для ЛПОНП синтезируются путем эстерификации жирных кислот, поступающих в гепатоциты из плазмы крови (источником их является, например, липолиз в жировой ткани) или синтезирующихся *de novo* в печени. Уровень синтеза ЛПОНП регулируется также наличием холестерина, в особенности, образованием эфиров холестерина под действием ацил~КоА: холестеролацилтрансферазы (АХАТ). Этот фермент локализован в эндоплазматическом ретикулуме близко к месту синтеза ЛПОНП. Его функцией является образование эфиров холестерина.

Сборка ЛПОНП регулируется на уровне посттрансляции за счет контроля наработки апо В-100. Значительное количество этого белка подвергается разрушению; такой контроль на уровне посттрансляции тесно взаимосвязан с обменом липидов в печени. Дело в том, что единственным видом липидов, которые сразу образуют стабильный комплекс с апо В, являются фосфолипиды. Только комплекс апо В с ФХ обладает способностью проходить через мембрану эндоплазматического ретикулума. Ассоциация апо В с ФХ сразу после трансляции обеспечивает возможность образования развернутой структуры белковой молекулы, необходимой для прохождения через мембрану. В случае, если этого комплексования не происходит, апо В не может пройти через мембрану, и он неизбежно подвергается разрушению в эндоплазматическом ретикулуме.

В регуляции сборки ЛПОНП чрезвычайно важную роль играют фосфатидилхолины. Об этом свидетельствует тот факт, что у животных с дефицитом холина развивается так называемое жировое перерождение печени. Это такое состояние, когда клетки печеночной ткани переполняются ТГ в результате блокирования секреции ЛП, обогащенных этими липидами. Примечательно, что блокируется секреция только ЛПОНП, в то время как секреция ЛПВП не изменяется. Внесение холина в питательную среду для культивирования гепатоцитов, выделенных у крыс с дефицитом холина, восстанавливала способность к образованию и секреции ЛПОНП. Холин необходим не только для синтеза ФХ, но и для образования апо В.

Апопротеины ЛПОНП. Все белки, которые входят в состав липопротеинов, на пути своего образования проходят схожие этапы. Они сводятся к следующим процессам: 1) трансляция мРНК на рибосомах; 2) перемещение через эндоплазматический ретикулум; 3) посттрансляционная модификация - процессинг (образование дисульфидных мостиков, гликозилирование, фосфорилирование); 4) сборка в транспортные формы; 5) секреция из клетки. Новосинтезированная частица ЛПОНП содержит одну молекулу апо В-100. **Апо С-II, апо С-III и апо Е поступают на неё от ЛПВП** после того, как ЛПОНП попадают в плазму крови. Они требуются для ускорения метаболизма ЛПОНП.

- В дополнении к обмену апопротеинами за счет ЛПОНП формируется поверхностный монослой ЛПВП. У ЛПОНП он становится избыточным вследствие уменьшения ТАГ в составе ядра. С другой стороны, по ходу того, как истощаются ТАГ, ЛПОНП получают ЭХ от ЛПВП. Образование ЭХ на ЛПВП является важнейшим компонентом системы разгрузки клеток от избытка холестерина. Этот процесс происходит с помощью фермента лецитин-холестеролацилтрансферазы (ЛХАТ). Перенос ЭХ осуществляется специальным белком, переносящим липиды (ЛПБ) также известен как белок, переносящий ЭХ (ЭХПБ) или апо D. ЛХАТ и ЛПБ являются основными участниками процесса “обратного транспорта холестерина”. Он получил такое название, поскольку благодаря ему свободный холестерол из тканей переносится в печень и далее экскретируется из организма

- **[1]** Фермент секретируется в плазму крови из печени. МРНК ЛХАТ присутствует также в мозге. Однако белок, который там синтезируется, не имеет отношения к фонду ЛХАТ в плазме крови. ЛХАТ плазмы крови - это гликопротеин с молекулярной массой 60 кДа. В результате действия этого фермента образуются два продукта - эфиры холестерина и лизофосфатидилхолин (ЛФХ). ЛФХ является водорастворимым соединением, которое быстро удаляется из ЛПВП через водную фазу. В плазме он связывается с альбумином. В таком виде он легко может захватываться тканями и реэстерифицироваться в ФХ с помощью локализованных в клетках ферментов - ацил КоА - лизолецитин трансфераз. Образовавшиеся ЭХ остаются в плазме крови в составе липопротеинов.

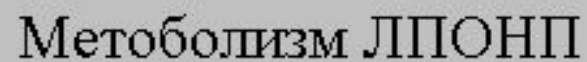
Сразу, вслед за ЛПОНП, печень посылает фермент ТГЛ-триглицеридлипазу-печеночную, которая выходит в кровоток и встречается ЛПОНП. Происходит гидролиз ТГ, и большая часть , образующихся при этом ЖК, уходит в периферические ткани и прежде всего в жировую ткань.

О регуляции печеночной липазы известно немного. Увеличение её активности происходит под влиянием тестостерона, других андрогенов и при беременности. Примечательно, что в обоих случаях для организма характерен атерогенный липидный профиль (химический состав) крови. Ингибируется фермент эстрогенами. В отличие от ЛПЛ печеночная липаза нечувствительна к приему пищи и инсулину. Имеется обратная зависимость между активностью ПЛ и уровнем ЛПВП. Этот фермент синтезируется в гепатоцитах. В синтезе его также принимает участие синусоидальный эндотелий. ПЛ более эффективно, чем ЛПЛ, катализирует гидролиз ФЛ.

Около 75% ЛППП попадает в печень после связывания апоЕ с рецепторами для ЛПНП или рецепторами для апо В/апо Е. Таким образом, чем больше ЛППП удаляется из кровотока, тем меньше риск развития атеросклероза, поскольку уменьшается уровень ЛПНП в крови. Около 25% ЛППП превращается в ЛПНП. **Это единственный источник образования ЛПНП у человека.** Полагают, что в этом процессе может принимать участие ПЛ.

В крови часть из **ЛПОНП** образуются **ремнанты ЛППП** (**ЛП** промежуточной плотности). При электрофорезе они двигаются во фракции **β** – глобулинов.

Далее из **ЛППП** образуются **ЛПНП** (**ЛП** низкой плотности).



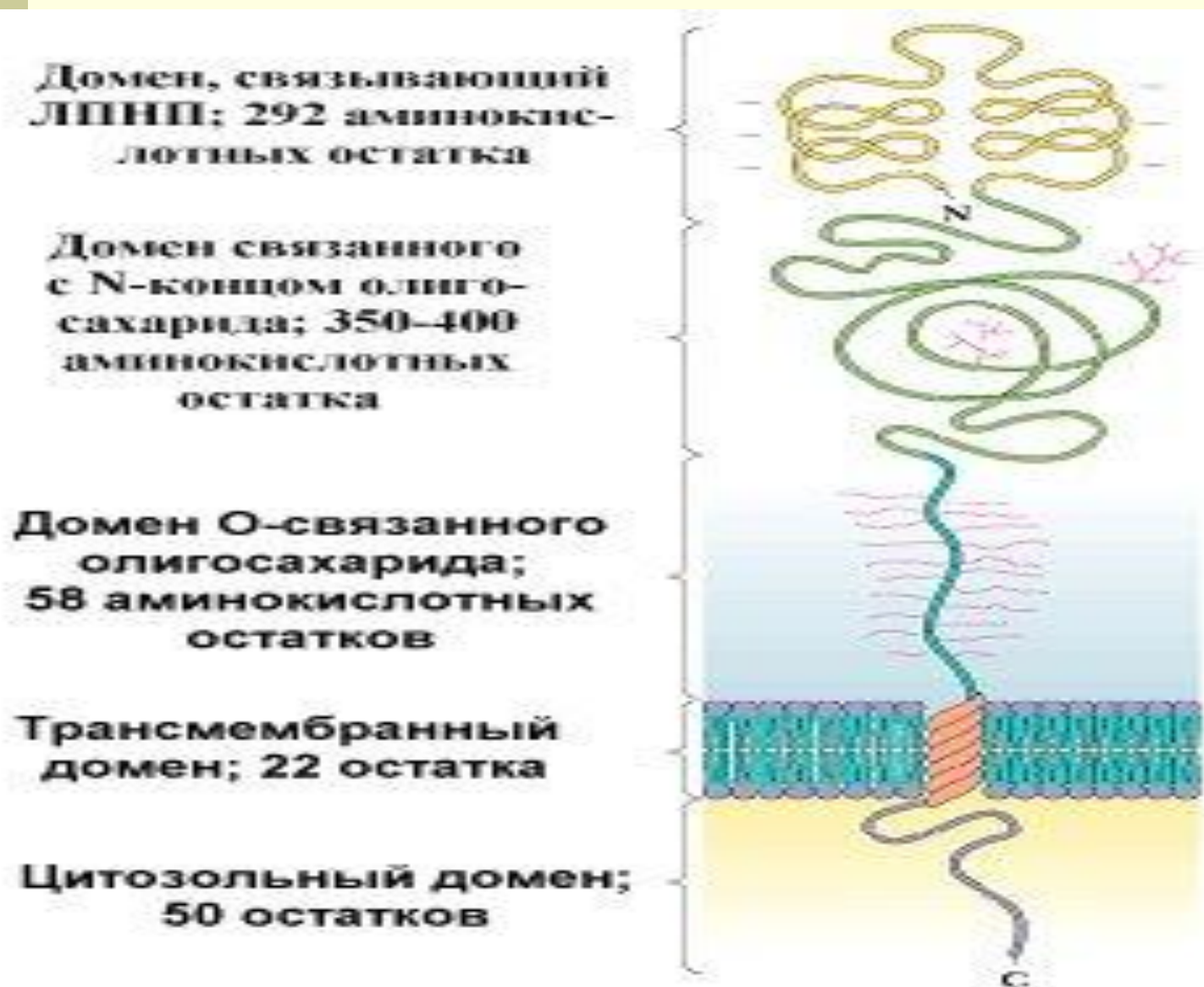
Метаболизм ЛПНП

Главным липидным компонентом ядра ЛПНП являются эфиры холестерина. Поэтому эти частицы являются основным средством поступления холестерина в клетки органов и тканей. В процессе образования ЛПНП апо Е теряется, и единственным белковым компонентом в составе этих частиц становится апо В-100.

Ему принадлежит важная роль в прицельной доставке ЛПНП в клетку путем взаимодействия с рецепторами клеточной поверхности. Сначала эти частицы взаимодействуют с рецепторами, специфичными к ЛПНП (другое их название - апо В/Е рецепторы).

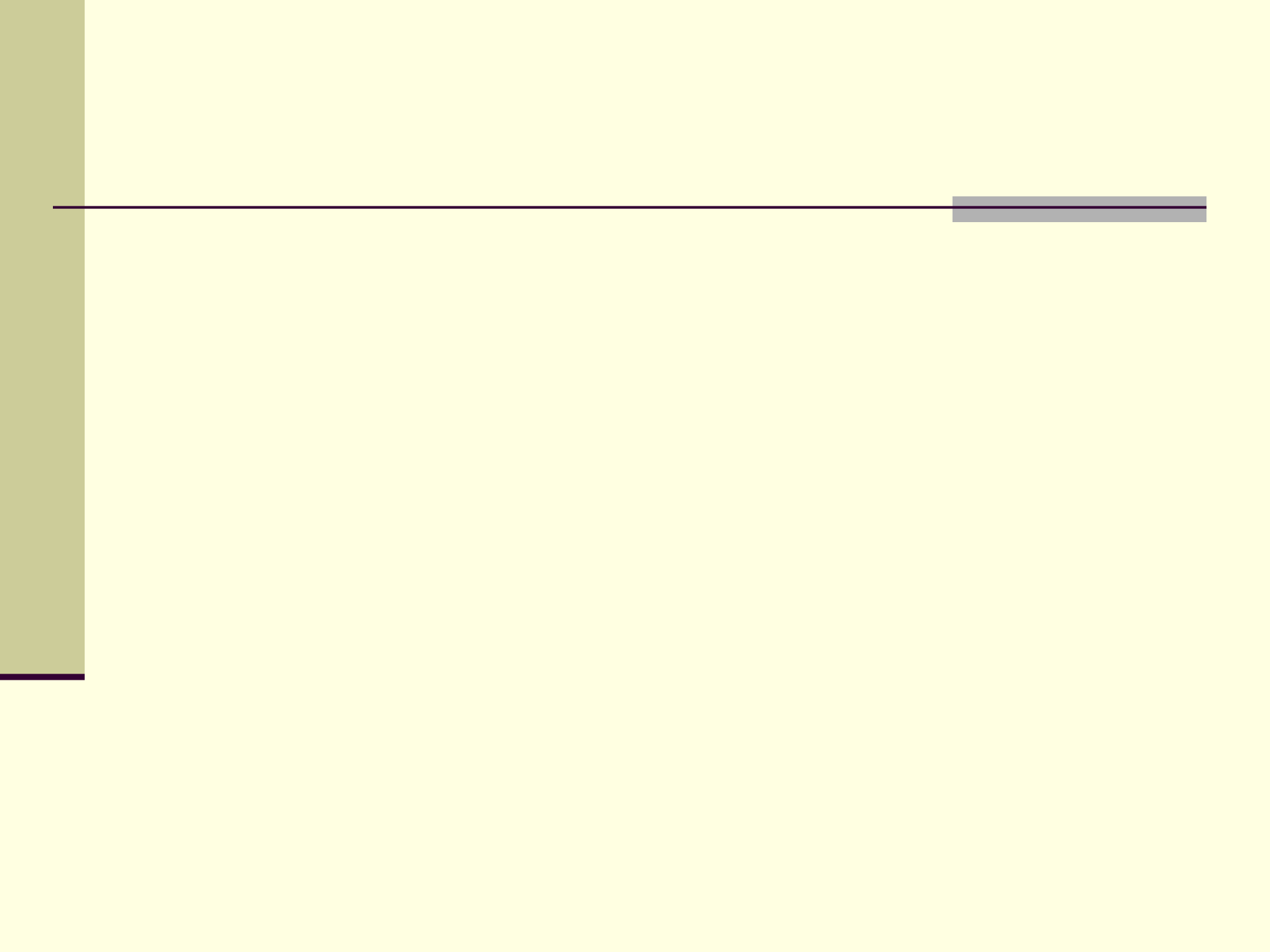
- Количество таких рецепторов на поверхности клетки составляет от 15000 до 70000. ЛПНП удаляются из кровотока путем взаимодействия с этими рецепторами. Доля этого процесса в удалении всех ЛПНП составляет 75%. Остальная часть удаляется с помощью рецепторов, имеющих низкую способность связывания. Этот путь получил образное название “мусорный путь”. Он обнаружен в макрофагах и ретикулярном эндотелии. Такие рецепторы имеют низкую способность связывания с ЛПНП. Гораздо в большей степени у них выражена способность к связыванию измененных (окисленных) форм ЛПНП, которые являются более атерогенными, чем интактные ЛПНП.
- Рецепторы для ЛПНП находятся в ворсинчатых углублениях на поверхности клеток

Рецептор к ЛПНП



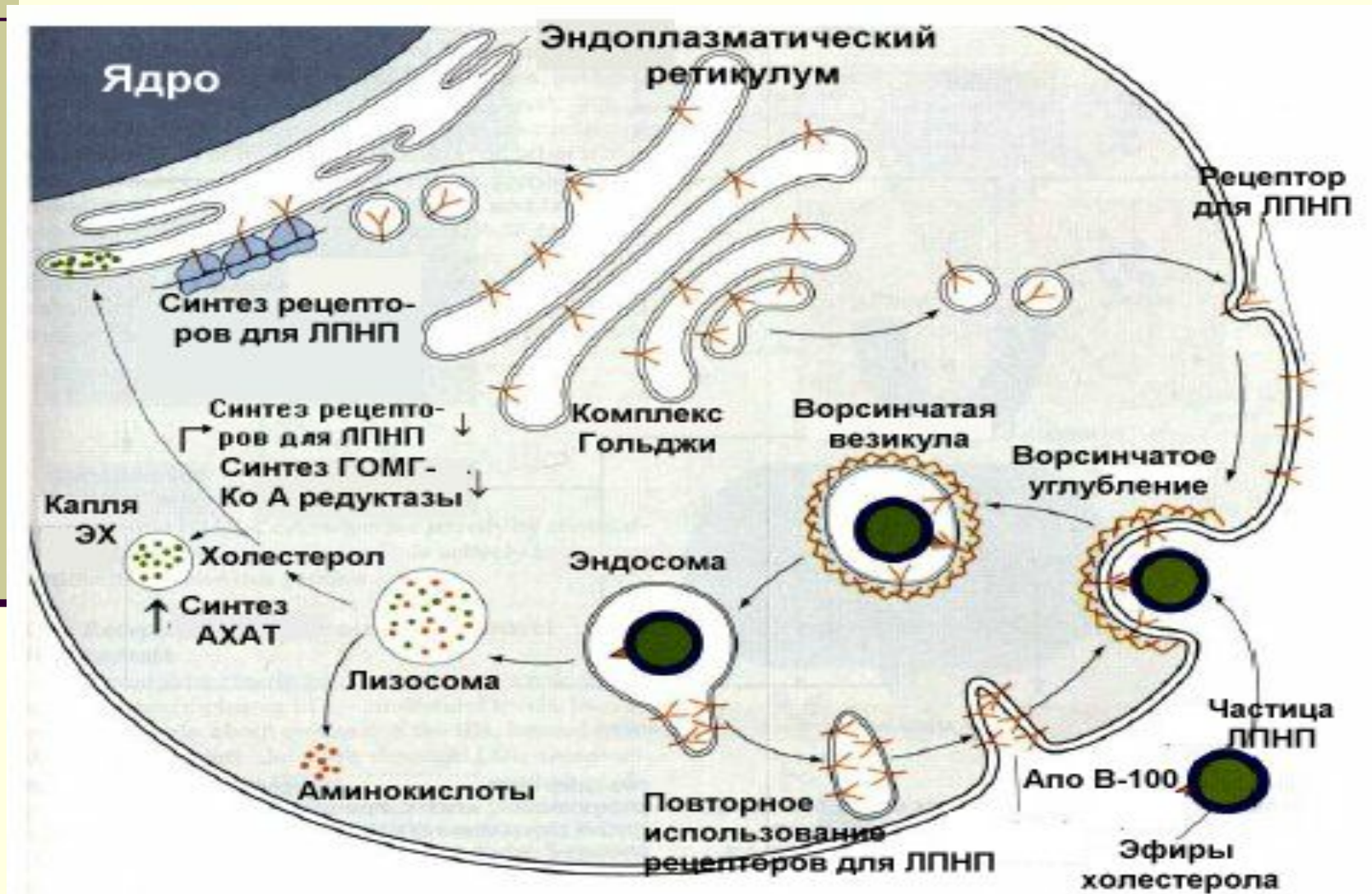
Такие рецепторы имеют низкую способность связывания с ЛПНП. Гораздо в большей степени у них выражена способность к связыванию измененных (окисленных) форм ЛПНП, которые являются более атерогенными, чем интактные ЛПНП.

- Рецепторы для ЛПНП находятся в ворсинчатых углублениях на поверхности клеток



В норме ЛПНП причаливают к печени в области рецептора и путем эндоцитоза проникают в клетку. Образуются эндосомы, которые сливаются с лизосомами. После действия лизосомальных гидролаз ЛПНП распадаются на составляющие компоненты, и происходит **обогащение** клетки **ХС**.

Схема поступления в клетки ЛПНП



Большинство тканей, в том числе и печень имеют рецепторы к ЛПНП.

Эти рецепторы могут быть дефектными., и это является причиной накопления ЛПНП в крови , а также причиной атеросклероза.

Избыток эф. **ХС** подавляет процесс синтеза белков-рецепторов к ЛПОНП, который протекает в данной клетке, а также тормозит синтез **ХС** в этой же клетке, путем подавления активности

В- ОМГ- редуктазы (ключевого фермента синтеза **ХС**).

ХС - это важнейший компонент
биологических мембран

-предшественник стероидных
гормонов

-источник желчных кислот

-предшественник витамина D.

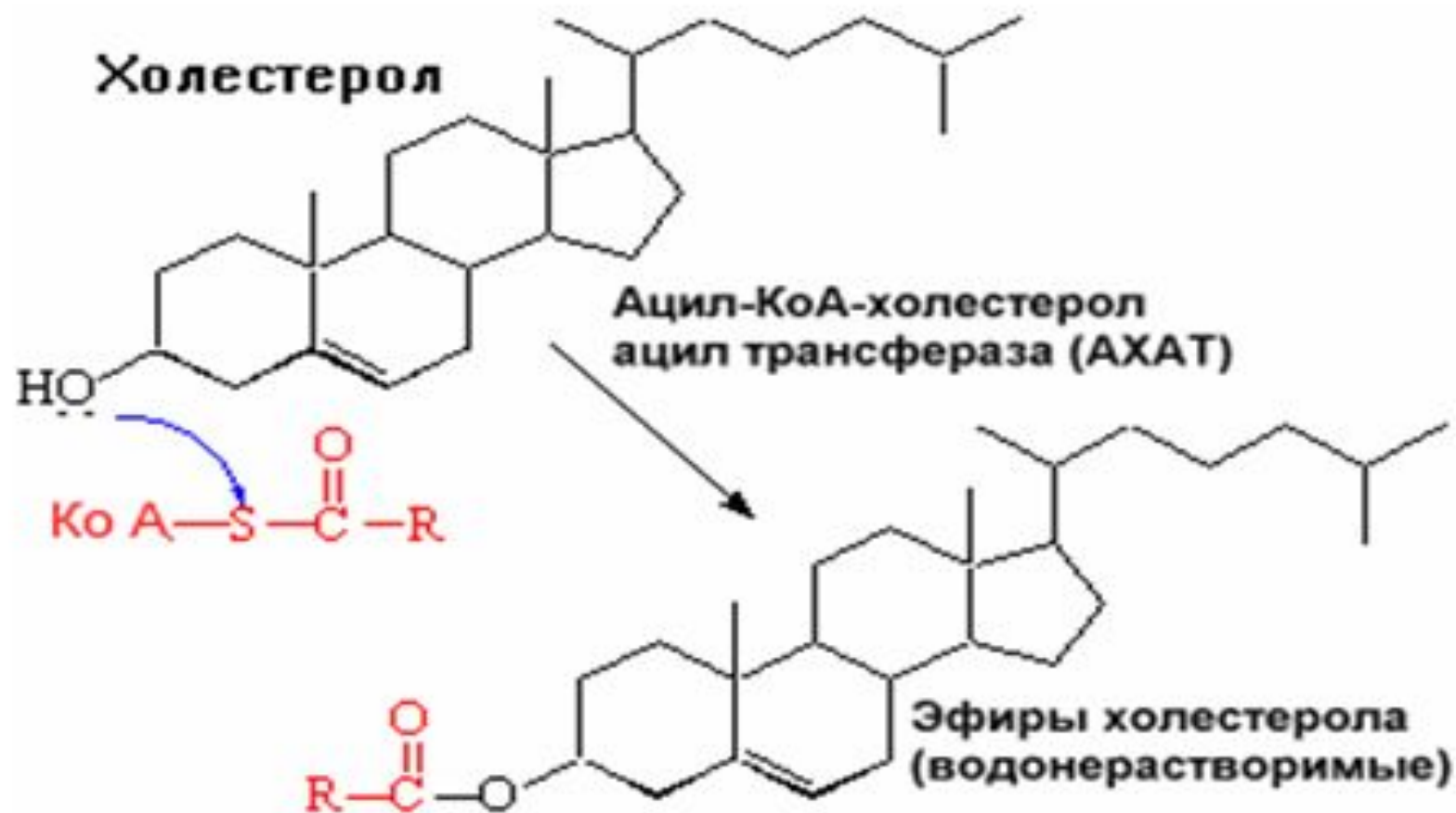
Извлечение избытка **ХС** из клетки осуществляется с помощью **ЛПВП**

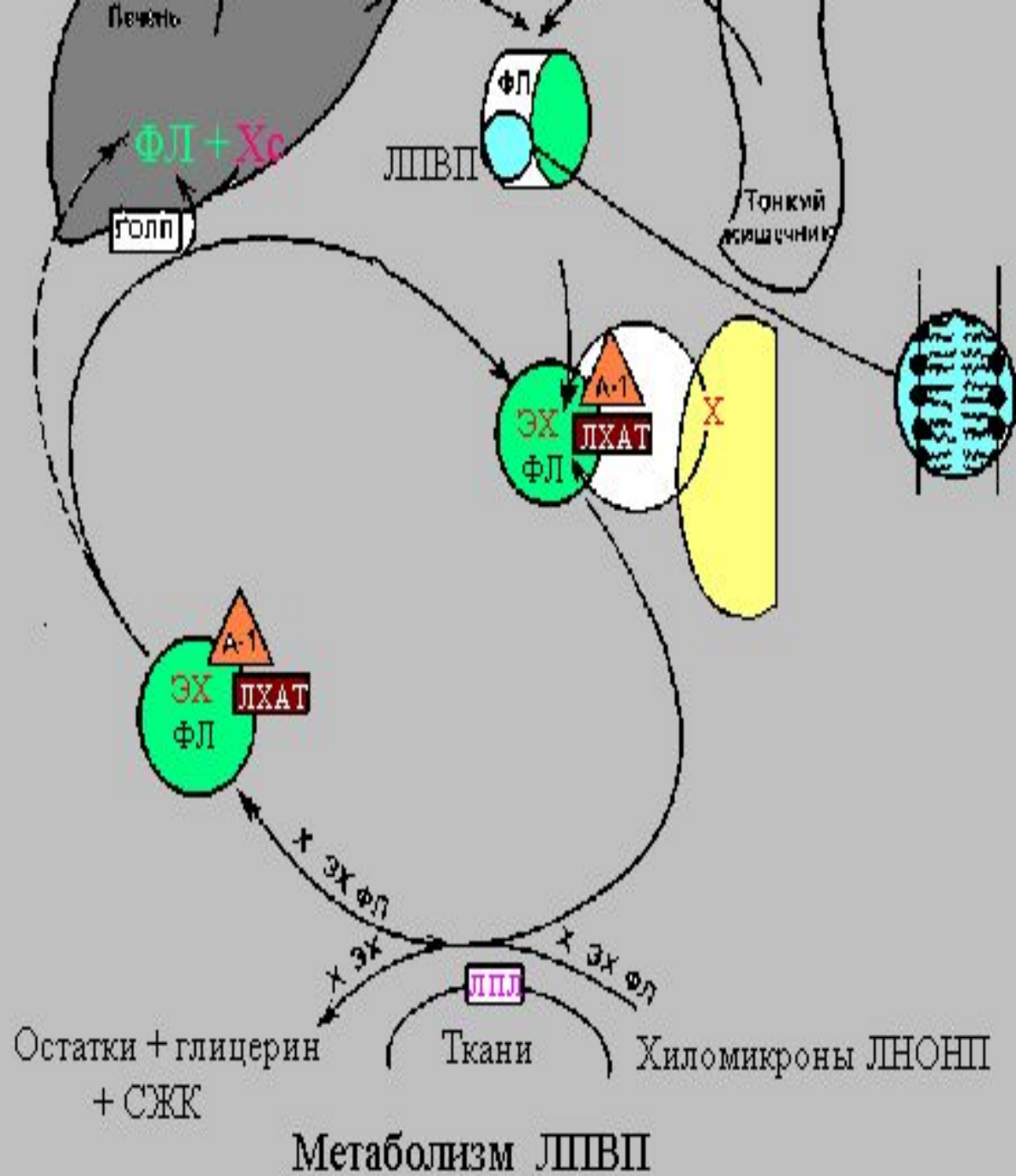
(ЛП-высокой плотности)-
антиатерогенного фракция (синтезируется в печени),

Диаметр частиц **ЛПВП** d -6-10 нм,
плотность ρ -1.063-1.26 г/мл. При
электрофорезе эти частицы
движутся во фракции α -
глобулинов.

ЛПВП подходит к клетке и с помощью фермента **ЛХАТ** (лецитин-холестерол-ацилтрансфераза), синтезированного в гепатоците, снимает ненасыщенную ЖК со своего ФЛ и помещает ее на ХС, вместо группы-ОН. При этом образуется **эф.ХС**, который яв-ся **гидрофобным**. ОН (**эф.ХС**) «ныряет» вглубь гидрофобного ядра всей частицы. **ЛПВП** выносятся из клетки, а место ушедшего эстерифицированного **ХС** занимает **ХС** из клетки.

Эстерификация ХС





Ферменты обмена ЛП

Фермент	Источник	Функция
Липопротеинлипаза (ЛПЛ)	адипоциты миоциты	Частичное разрушение ХМ и ЛПОНП посредством высвобождения жирных кислот (ЖК) из ТАГ и ФЛ
Печеночная липаза	гепатоциты	Высвобождение ЖК из ТАГ, ФЛ в составе ЛППП и ЛПВП
Лецитин-холестерол-ацилтрансфераза (ЛХАТ)	гепатоциты	Необходим для обратного транспорта холестерина; осуществляет эстерификацию холестерина за счет переноса жирной кислоты с лецитина на СХ

Т.о. существуют 2 пути метаболизма ЛП-
экзогенный и эндогенный.

Экзогенный путь для ХС и ТГ, попадающих
в кровь из **кишечника**.

Эндогенный путь-для ТГ и ХС,
поступающих в кровь из **печени** и др.
тканей.

Т.о. ЛПНП наполняют клетки ХС, а ЛПВП
избавляют их от излишнего количества
ХС.

Аккумуляция холестерина в сосудистой стенке происходит вследствие дисбаланса между поступлением его в интиму сосудов и его выходом. В результате такого дисбаланса холестерол там накапливается. В центрах накопления холестерина формируются структуры - атеромы. Наиболее известны два фактора, которые вызывают дисбаланс в обмене холестерина. Во-первых, это изменения частиц ЛПНП (гликозилирование, перекисное окисление липидов, гидролиз фосфолипидов, окисление апо В). Поэтому они захватываются специальными клетками - "мусорщиками" (главным образом, макрофагами).

Захват липопротеиновых частиц с помощью "мусорных" рецепторов протекает бесконтрольно. В отличие от апо В/Е - опосредованного эндоцитоза это не вызывает регуляторных эффектов, направленных на снижение поступления в клетку ХС, описанных выше. В результате макрофаги переполняются липидами, теряют функцию поглощения отходов и превращаются в пенистые клетки. Последние задерживаются в стенке кровеносных сосудов и начинают секретировать факторы роста, ускоряющие клеточное деление. Возникает атеросклеротическая пролиферация клеток

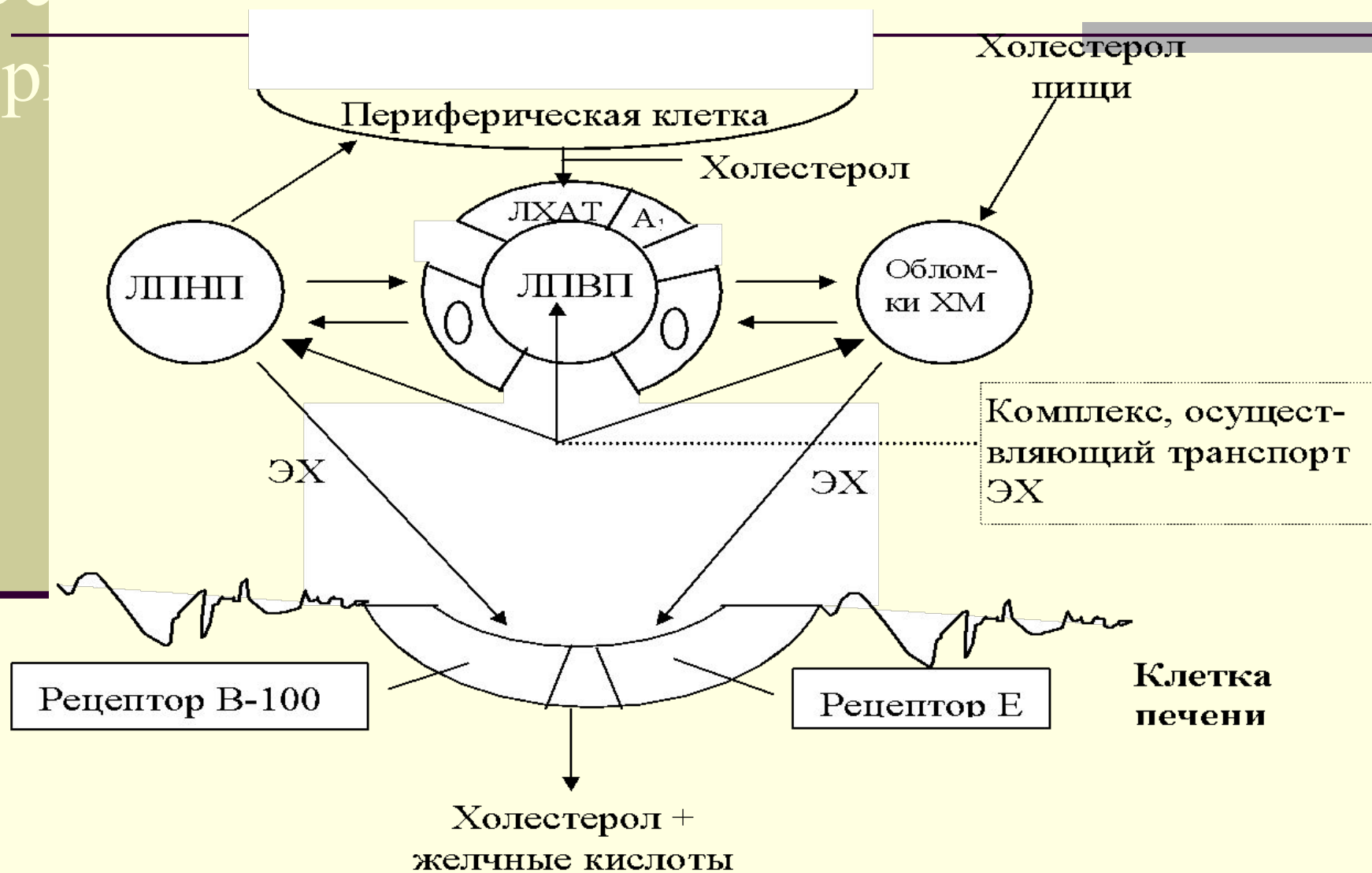
Во-вторых, это неэффективное высвобождение холестерина из эндотелия сосудистой стенки циркулирующими в крови ЛПВП[1].

[1] Антиатерогенные свойства ЛПВП не ограничиваются участием этих частиц в обратном транспорте ХС. Они также участвуют в утилизации липидов, находящихся в составе липопротеинов, богатых ТАГ. Кроме того, ЛПВП стимулируют образование простациклина и задерживают, следовательно, агрегацию тромбоцитов; они задерживают проникновение ЛПНП в интиму артерий; тормозят пролиферацию гладкомышечных клеток артериальной стенки; способствуют солубилизации комплексов ЛПНП - гликозаминогликан

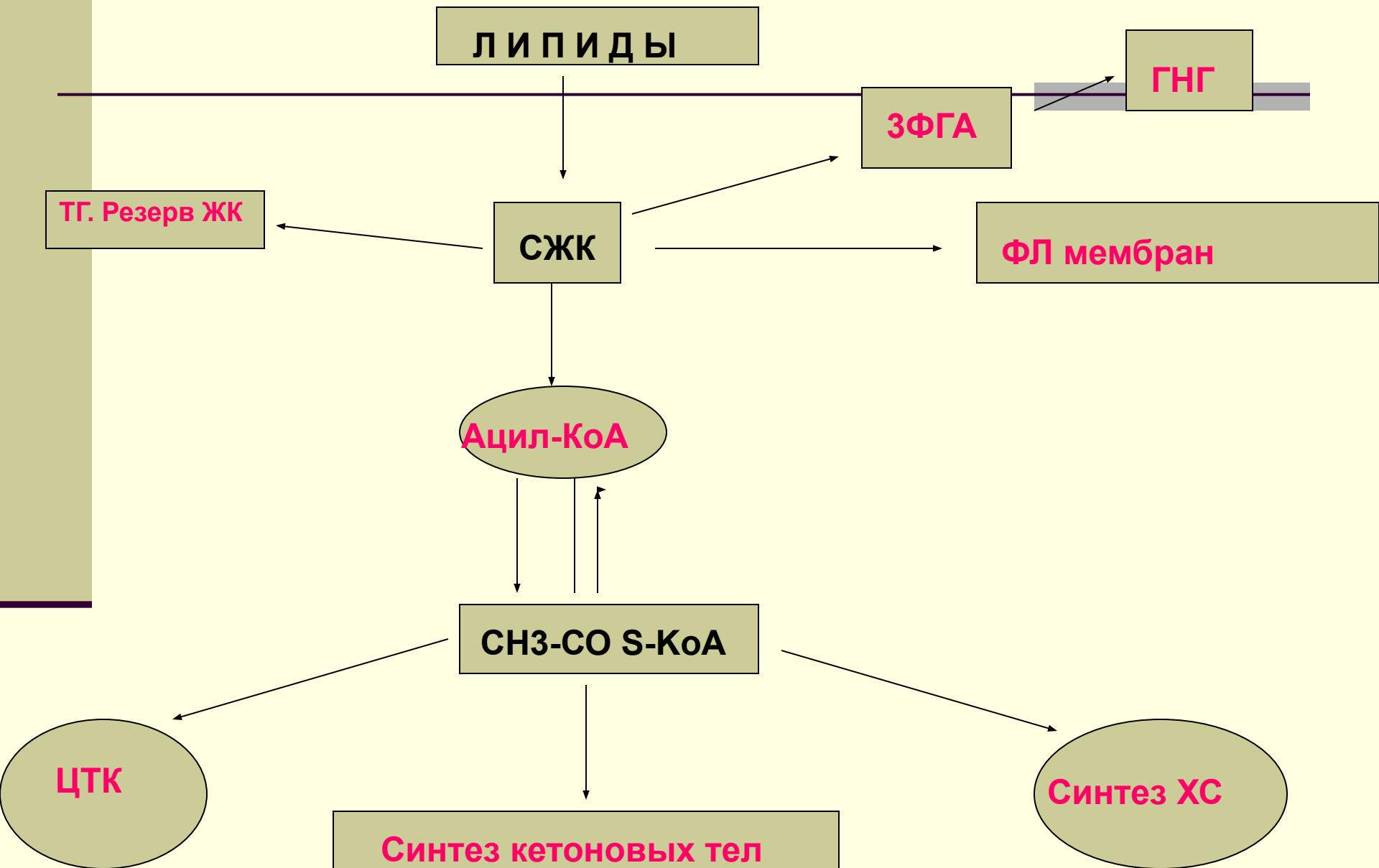
Свойства клеточных рецепторов

Характеристики	Рецептор к апо Е («рецептор обломков»)	Рецептор «мусорщик»	Рецептор к апо В/Е (к ЛПНП)
Тканевая локализация	Печень	Макрофаги/моноциты, эндотелиальные клетки синусоидных капилляров печени	Фибробласты, гладкомышечные клетки, адипоциты, печень, надпочечники, яичники, семенники, лимфоциты, макрофаги
Лipoproteinные лиганды	Обломки ХМ, ЛПВП, обогащенные апо Е	Химически измененные ЛПНП; бактериальный липополисахарид	ЛПНП, ЛПВП, обогащенные ХС, ЛПОНП, обломки ХМ
Функции	Поглощение обломков ХМ и ЛПВП, обогащенных ХС; доставка ХС в печень для выведения	Поступление в клетки и разрушение измененных липопротеинов; защита от эндотоксического шока	Регуляция уровня ЛПНП; перераспределение ХС; утилизация ХС

Основные пути транспорта ХС в организме

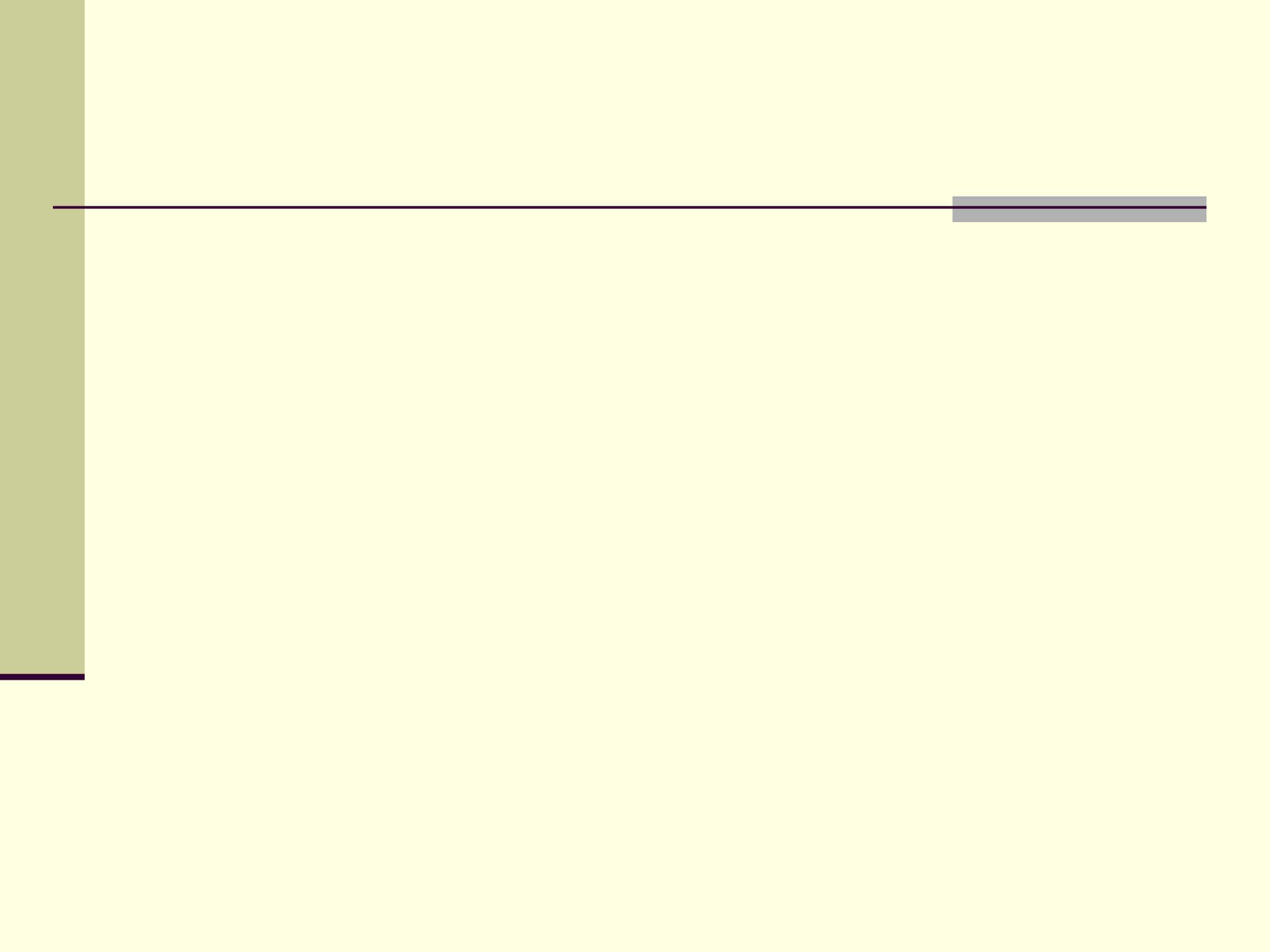


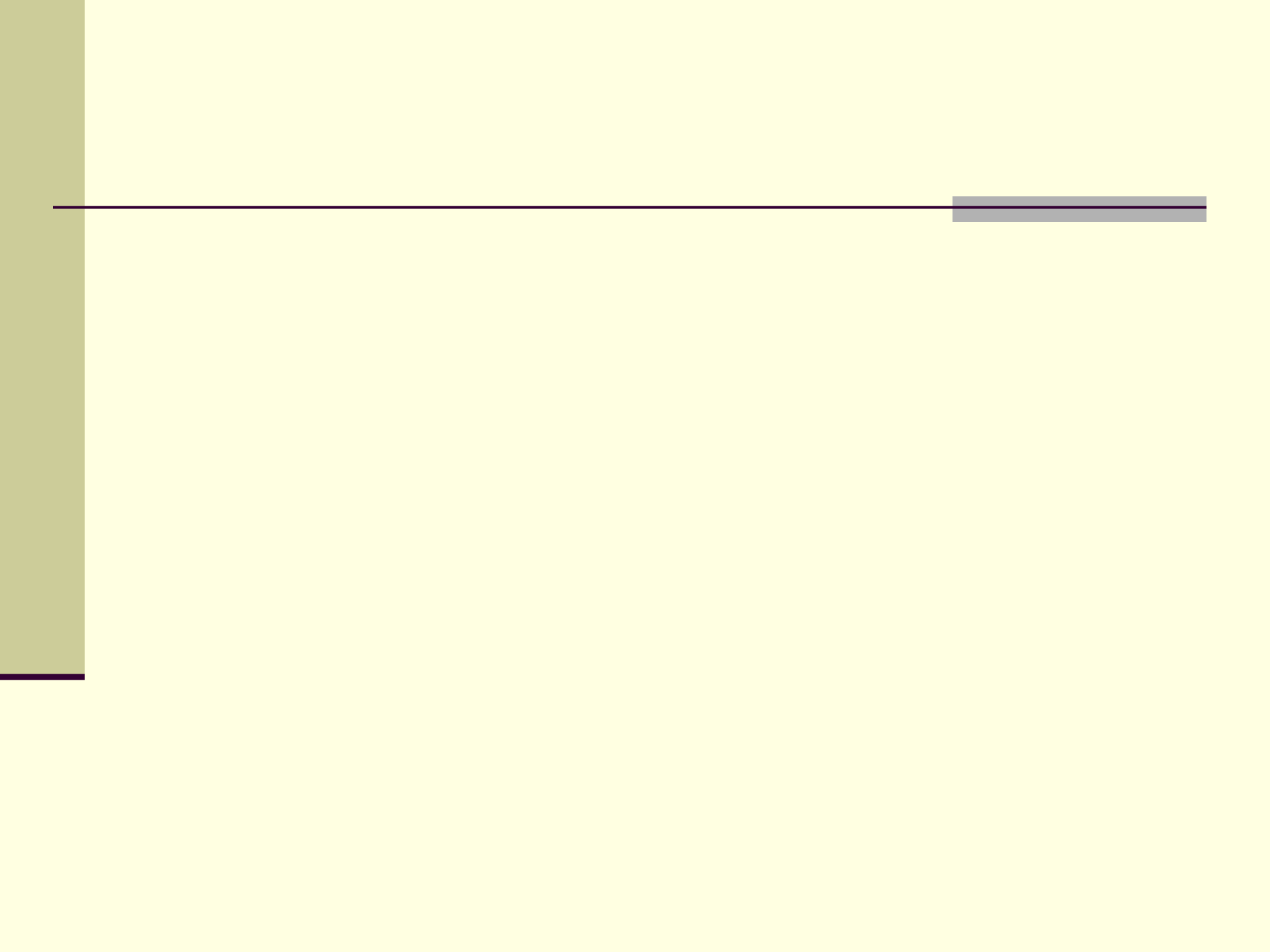
Метаболизм липидов



Главным эндогенным источником ЖК служит резервный жир, содержащийся в жировой ткани.

Жировая ткань **высокоспецифична**. Ее функция заключается как в запасании жира в форме ТГ, так и в мобилизации жира (распад ТГ) жировой ткани. Выполняет высокоэнергетическую функцию. При сгорании 1 г. жира образуется -9.3 ккал.







**Распределени жира в
организме зависит от
нейрогуморальных
факторов, половых и
наследственных.**

Мобилизация жира происходит при голодании, стрессе, физической нагрузке. В качестве источника энергии используются СНЖК, которые образуются при гидролизе ТГ специфическими ферментами.

ТГ жировой ткани выполняют в
обмене липидов такую же роль,
как и гликоген печени в обмене
углеводств. А ВЖК напоминают
по своей роли- глюкозу, которая
образуется при распаде
гликогена.

Свободные ЖК делятся на 3 группы:

- насыщенные ЖК с четным числом атомов С. В животных клетках для них характерно β - окисление, а в растительных - α – окисление- это для **неразветвленных ЖК.** У **разветвленных возможно β -** окисление, если есть четное число радикалов. Если R-нечетные, то β - окисление блокируется.

- **Насыщенные ЖК** с **нечетным** числом атомов **C**. Для них характерно **β**-окисление до момента образования **пропионил-S CoA**, который далее переходит в **сукцинил-CoA** → **ЦТК**.
- **Ненасыщенный ЖК**- обеспечивают жидкое состояние мембран. В клетке образуются из насыщенных ЖК. Являются незаменимым фактором в питании (линолевая, линоленовая, арахидоновая кислоты),

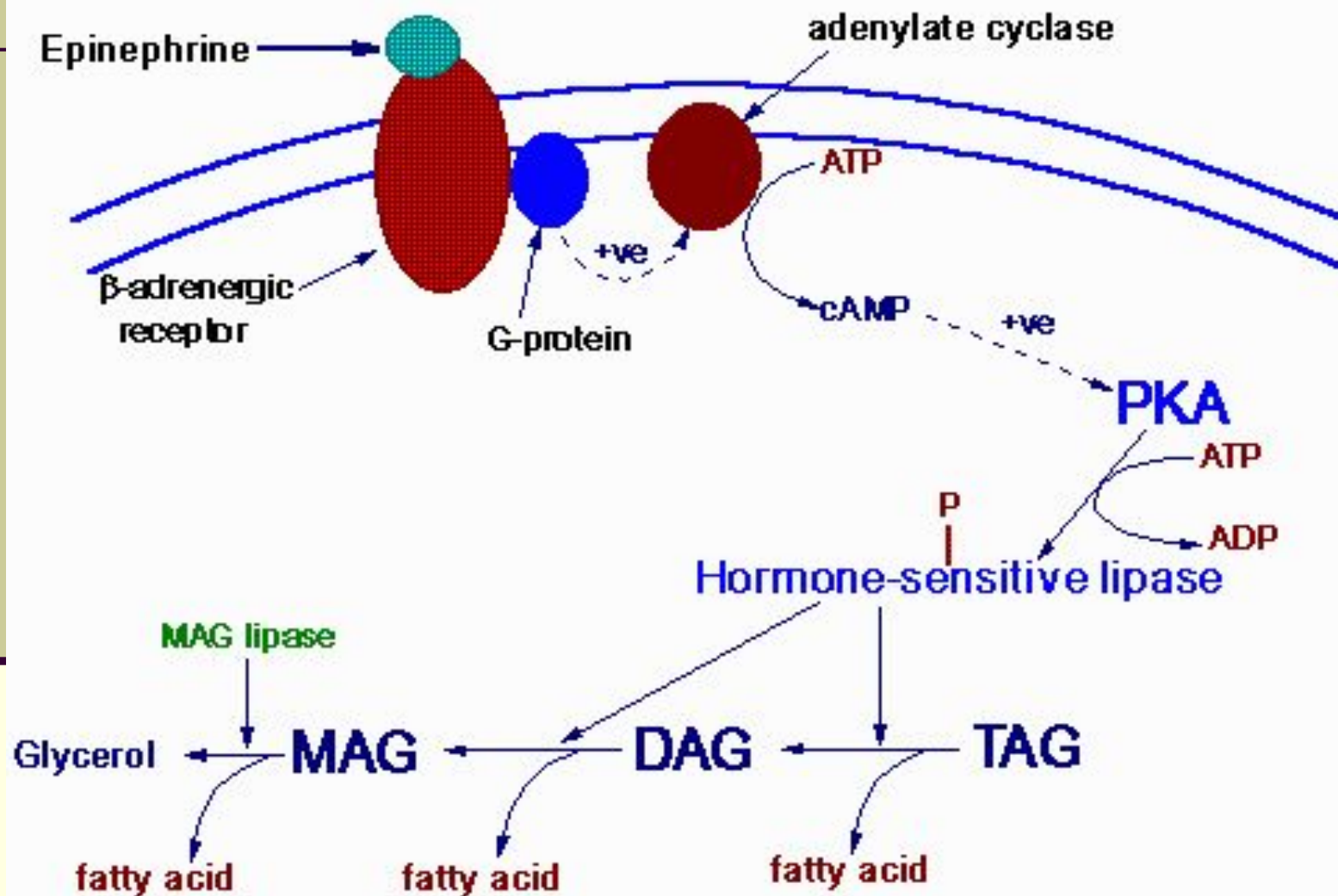
В жировой ткани содержится много липаз, из которых наибольшее значение имеют **ТГ-липаза** (гормончувствительная), ди и моноглицеридлипаза. Активность последних в **10-100 раз** превышает активность первой. ТГЛ-активируется рядом гормонов (адреналин, норадреналин, глюкагон).

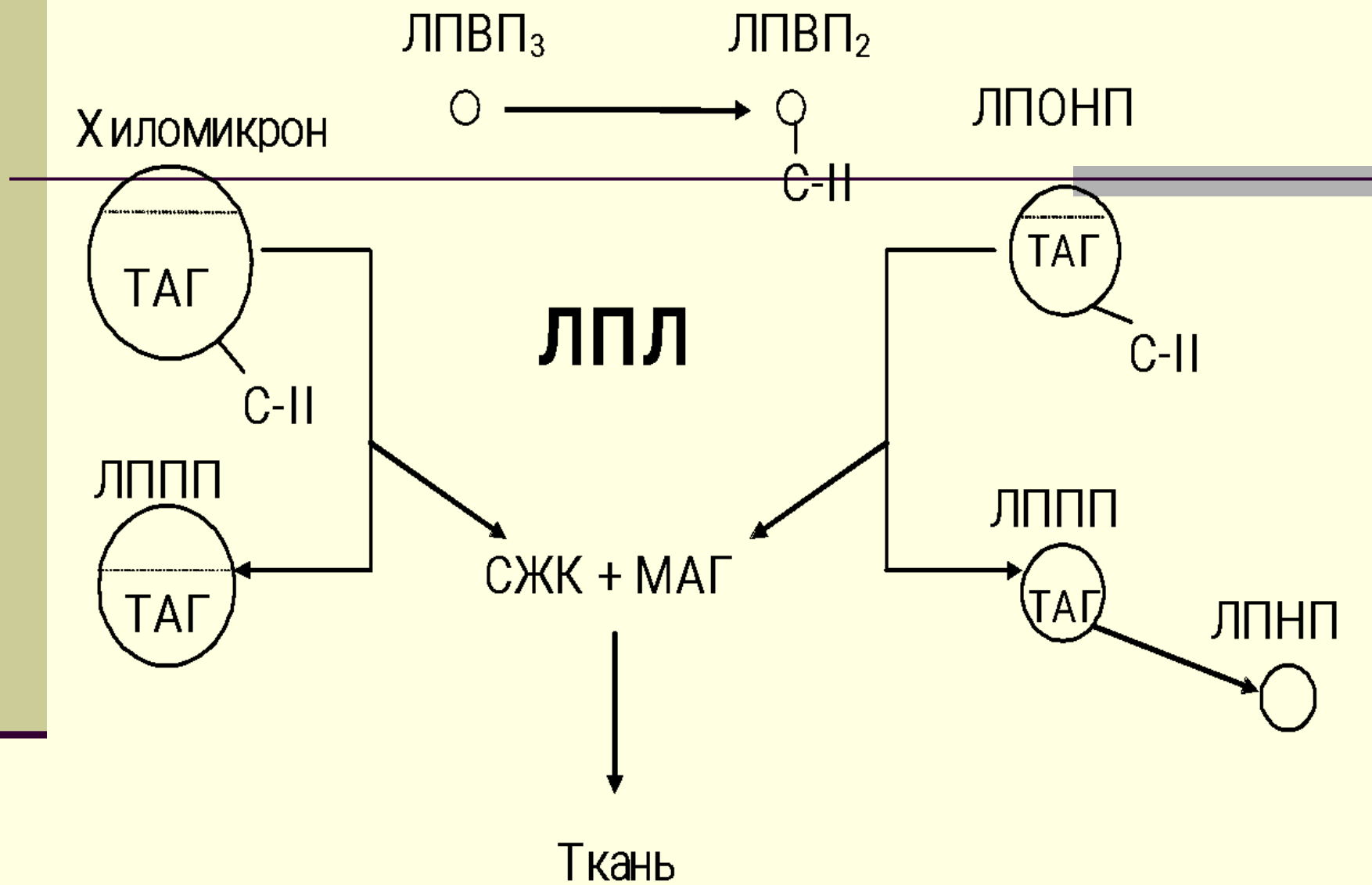
ТГЛ, ДГЛ, МГЛ яв-ся клеточными липазами(их активность регулируется). Но при охлаждении они активируются.

В плазме крови есть еще и ЛПЛ, которая действует на ХМ. Она ингибируется высокими концентрациями солей, фосфатов, протаминов, в то время, как ТГЛ к ним не чувствительна.

Внутриклеточный липолиз запускается через аденилатциклазный механизм.

Hormone-Induced Fatty Acid Mobilization in Adipocytes





При стрессе в результате
мобилизации **ТГ**, **ЖК** в крови
увеличиваются в **5 раз**,
благодаря чему глюкоза
сберегается для мозга.
Увеличение **ЖК** в крови яв-с
сигналом к **β- окислению**.

При гидролизе **ТГ**, **глицерин** образуется в большем количестве, чем **ЖК**. Образованные **ЖК** нерастворимы в плазме и транспортируются в комплексе с альбуминами крови в периферические ткани. Там комплекс распадается, а **ЖК** подвергаются β - окислению или идут на синтез **ТГ**, **ФЛ** и этерификацию **ХС**.

ИТАК: источниками ЖК
являются:

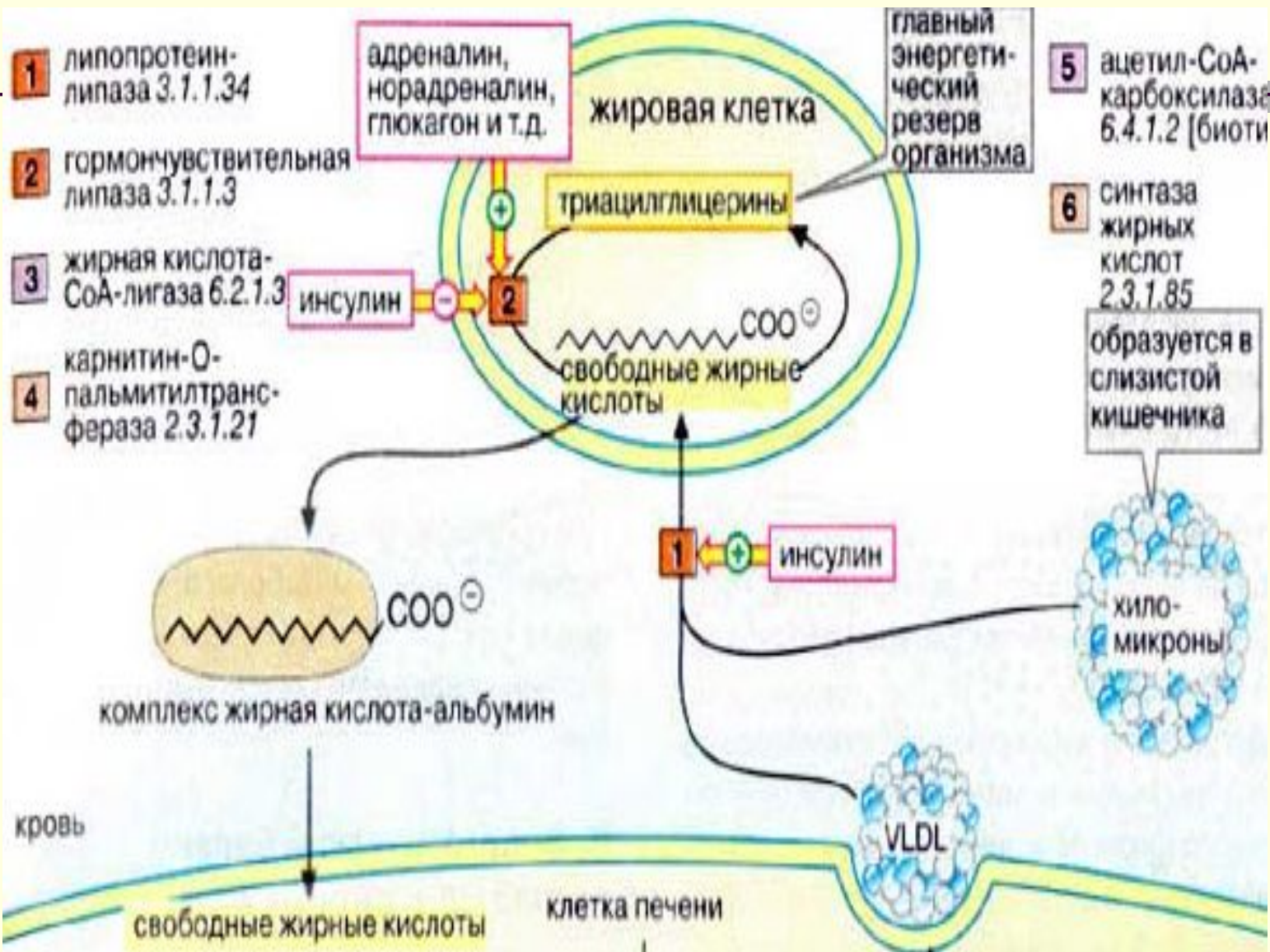
 **липоли**з под действием ТГЛ, ДГЛ,
МГЛ

 **распад ХМ** под действием ЛПЛ

 **распад ЛПОНП** под действием
ТГЛ-

печени

 **НЭЖК** циркулирующие в крови.



Основные параметры СЖК, циркулирующих в крови

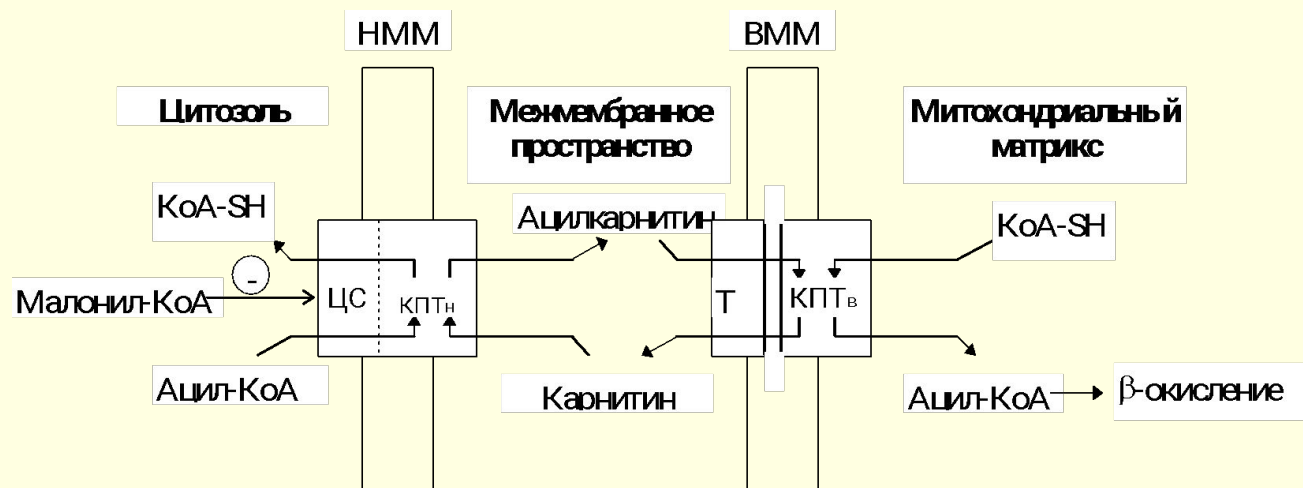
Параметр	Значение
Масса	70 кг
Объем плазмы	3 л
	человек
СЖК плазмы (средн. концентрация)	0,5 ммоль ^а
Молекулярная масса СЖК (средн.)	280
Период полужизни СЖК плазмы	1,5 мин
Оборот СЖК плазмы	10 ммоль/л 720 ммоль/сутки 201,6 г/сутки
Калорический коэффициент оборота (9 ккал/г)	1818 ккал/сутки
Калорическая потребность (умеренная активность)	2350 ккал/сут
Максимальный вклад оборота СЖК плазмы в калорическую потребность	77%

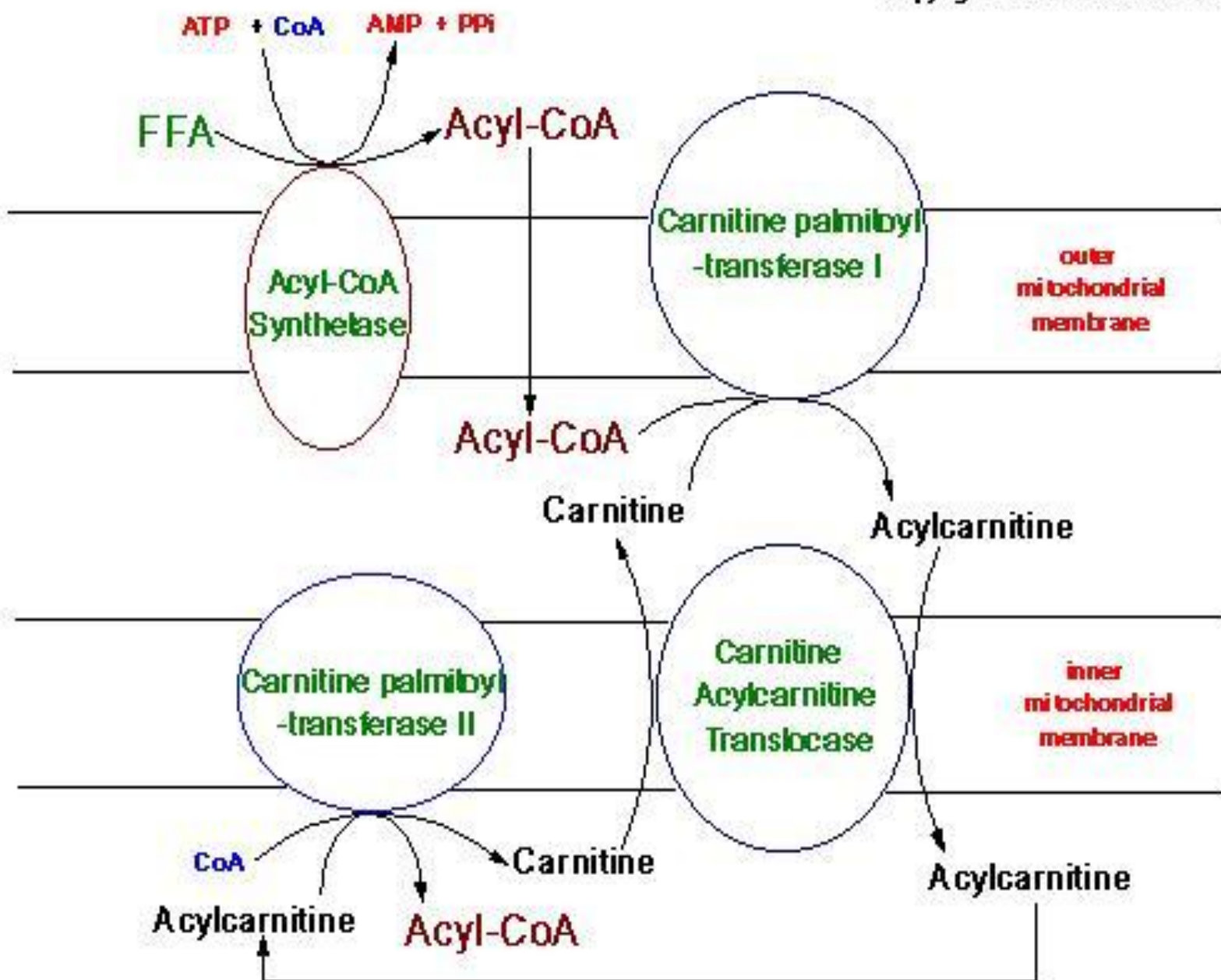
β- окисление ЖК протекает в митохондриях и представляет собой последовательное отщепление двухуглеродных фрагментов (т.е. $\text{CH}_3\text{CO-S-CoA}$).
Начинается с реакции:



Реакция эта протекает, главным образом, в цитоплазме, в то время как процесс **β-окисления** жирных кислот происходит в митохондриях. **Ацил-КоА** не может проникнуть в митохондрию без помощи карнитина. **Карнитин** является широко распространенным соединением, особенно много его в мышцах.

Образуется он из аминокислот
лизина и метионина в печени и
почках. На наружной стороне
внутренней мембраны
митохондрий имеется фермент
ацилкарнитин трансфераза,
который катализирует
взаимодействие ацил-КоА с
карнитином:





Опосредованный **карнитином** перенос
длинноцепочечного **ацил-КоА** в
митохондриальный матрикс

КПТн катализирует образование
ацилкарнитинового комплекса из **ацил-КоА** и **карнитина** на внутренней стороне
наружной митохондриальной мембраны
(НММ). **Ацилкарнитиновый** комплекс затем
диффундирует через межмембранное
пространство к внутренней
митохондриальной мембране (ВММ).

Там совместное последовательное действие карнитин:ацилкарнитин транслоказы (Т) и КПТ_в обеспечивает поступление ацил-КоА в митохондриальный матрикс для последующего окисления. Активность КПТ_н ингибируется малонил-КоА на наружной стороне наружной мембраны митохондрий. Наличие специального места связывания малонил-КоА пока четко не установлено.

Ацилкарнитин обладает способностью проходить через внутреннюю мембрану митохондрий. На внутренней поверхности внутренней мембраны митохондрий **ацилкарнитин** взаимодействует с **митохондриальным КоА**. В результате в митохондриальном матриксе вновь образуется **ацил-КоА**, а **карнитин** высвобождается

Далее митохондриальный ацил-КоА
распадается в результате

повторяющейся

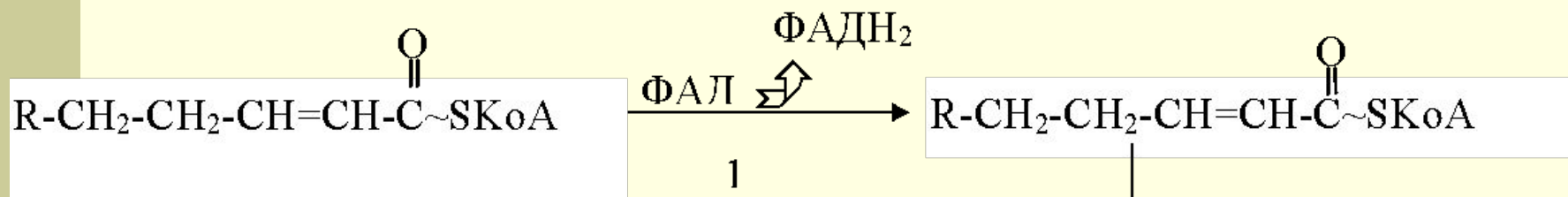
последовательности из четырех

реакций окисления с участием

флавинадениндинуклеотида (ФАД),

гидратации, окисления с участием

НАД и тиолиза с участием КоА.

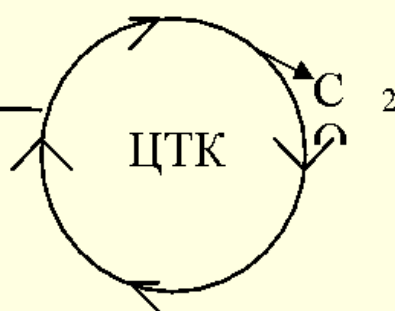
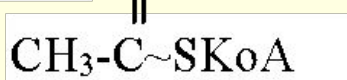
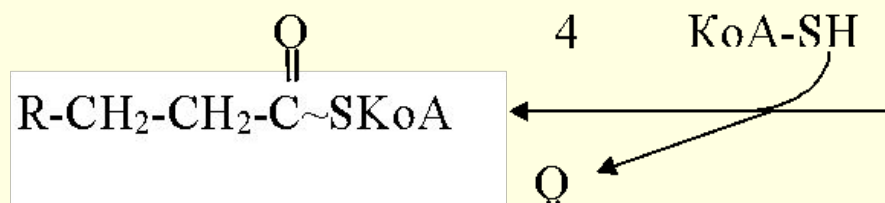
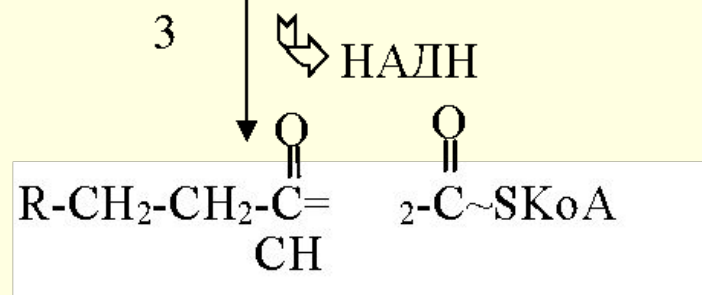
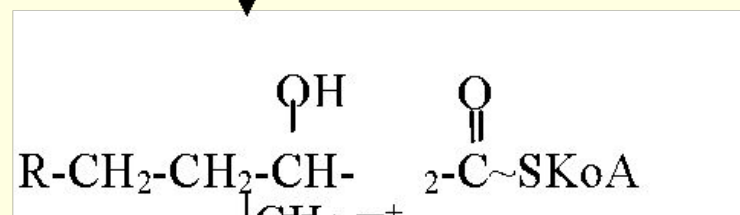
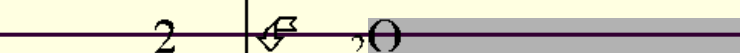


1 - ацил-KoA дегидрогеназа

2 - еноил-KoA гидратаза

3 - β -гидроксиацил-KoA дегидрогеназа

4 - тиолаза



Регуляция β - окисления

**Конкуренция глюкозы и
жирных кислот за
использование в качестве
субстратов: цикл Рэндэла.**

**Увеличенное окисление
жирных кислот ингибирует
окисление глюкозы в клетках
скелетных мышц и сердца за
счет ингибирования
пируватдегидрогеназы
(соотношение
ацетил~КоА/КоА-SH). При
голодании такое явление
призвано уменьшить
утилизацию глюкозы
периферическими тканями.**

Однако у людей с высоким уровнем СЖК это является одной из причин устойчивости к действию инсулина (к примеру, при диабете, беременности). С другой стороны, увеличение окисления глюкозы может ингибировать **окисление жирных кислот.**

Это обусловлено тем, что регуляция поглощения жирных кислот митохондриями преимущественно осуществляется за счет контроля КПТИ со стороны малонил-КоА, который выполняет роль аллостерического ингибитора этого фермента.

Малонил-КоА - это начальный
промежуточный продукт в
синтезе жирных кислот,
образованный из ацетил-КоА в
цитоплазме.

Избыток ацетил-КоА в митохондриях не может самостоятельно пройти в цитоплазму. Проход через митохондриальную мембрану становится возможным благодаря цитратному шунту. Ацетил-КоА карбоксилаза катализирует образование малонил-КоА.

На эту реакцию расходуется CO_2 и АТФ. Таким образом, условия, которые способствуют липогенезу (наличие большого количества глюкозы), подавляют β -окисление жирных кислот

Гипергликемия частично подавляет липолиз. Энергетический выход окисления жирных кислот зависит от длины цепи.

Можно подсчитать энергетический выход **β -окисления жирных кислот**. В каждом цикле реакций ацил-КоА укорачивается на **2 углерода** и образуется по одной молекуле **ФАДН₂, НАДН.Н⁺** и ацетил-КоА.

При окислении каждого из этих НАДН через дыхательную цепь образуется три молекулы АТФ, тогда как при окислении каждого ФАДН₂ - две молекулы АТФ, потому что в этом случае электроны поступают в цепь на уровне кофермента Q ("тканевое дыхание"). Напомним, что окисление ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот дает 12 молекул АТФ.

Таким образом, энергетический выход 1 цикла **б -окисления** составляет **5 молекул АТФ + 12 молекул АТФ**. Для подсчета энергетического выхода **б-окисления** конкретной жирной кислоты с четным числом углеродных атомов необходимо знать количество циклов

β -окисления (оно составляет $n/2 - 1$, где n - число углеродных атомов в составе жирной кислоты) и молекул образующихся ацетил-КоА (оно составляет $n/2$). Из общей суммы АТФ необходимо вычесть одну молекулу АТФ, которая была затрачена на активацию жирной кислоты в начале всего процесса.

- Реакции **β -окисления** тесно сопряжены друг с другом. Промежуточные продукты неизбежно переходят из одной реакции в другую; кроме наличия субстратов других контролирующих механизмов для этих реакций нет. Уровень **β -окисления** может возрасти при механической мышечной работе, при уменьшении соотношения **ацетил-КоА/ацил-КоА**, **НАДН/НАД⁺** и **ФАДН₂/ФАД**.

- **Энергетический выход β -окисления** на примере пальмитиновой кислоты. Образование АТФ (2 АТФ/ФАДН₂; 3 АТФ/НАДН; 12 АТФ/ацетил~КоА; таким образом для пальмитоил~КоА (жирная кислота с 16 С): 7 ФАДН₂, 7 НАДН и 8 ацетил-КоА = 131 АТФ.
- Расход АТФ на активацию - 1 АТФ (используется энергия гидролиза двух макроэргических связей), в ходе которой пальмитат превращается в пальмитоил-КоА. Таким образом, чистый энергетический выход для окисления пальмитата равен 130 АТФ.

Жирные кислоты с очень длинной цепью.

Особенностью метаболизма жирных кислот в пероксисомах является расщепление тех из них, которые имеют очень длинную углеводородную цепь или другие необычные радикалы, неспособные подвергаться эффективному окислению в митохондриях.

Укорочение алкильной цепи в пероксисомах происходит до тех пор, пока не образуется **ацил-КоА** со средней длиной цепи. Это обусловлено субстратной специфичностью пероксисомальной **ацил-КоА дегидрогеназы**

- Образующийся **ацил-КоА с С-8** впоследствии подвергается дальнейшему окислению в митохондриях.
- Первоначальная стадия дегидрирования в ходе пероксисомального окисления жирных кислот протекает с образованием H_2O_2 , а не FADH_2 . Перекись водорода удаляется с помощью каталазы. Все последующие реакции аналогичны происходящим в митохондриях, хотя катализируются они изоферментами пероксисом.

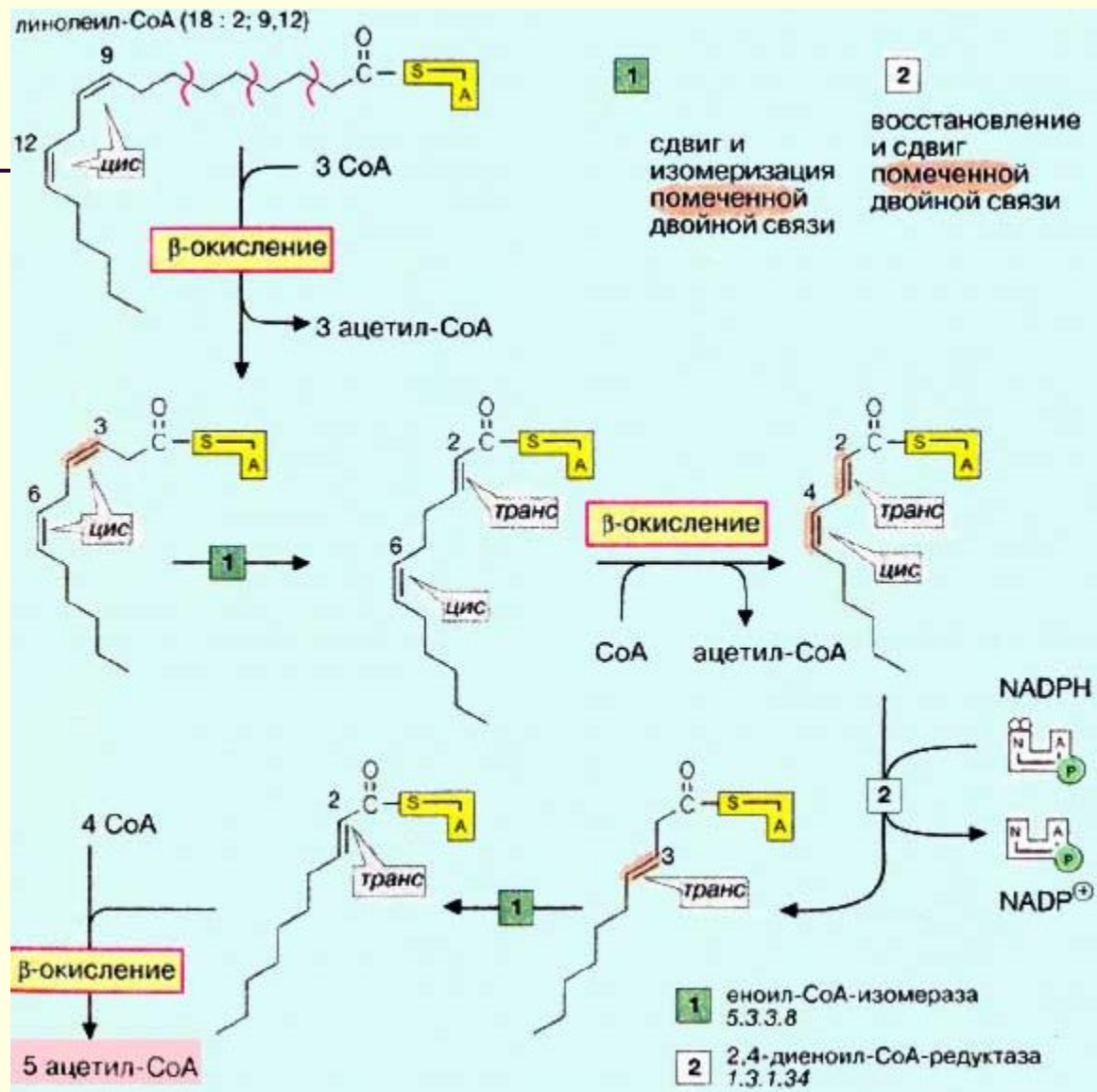
Окисление дикарбоновых кислот. В

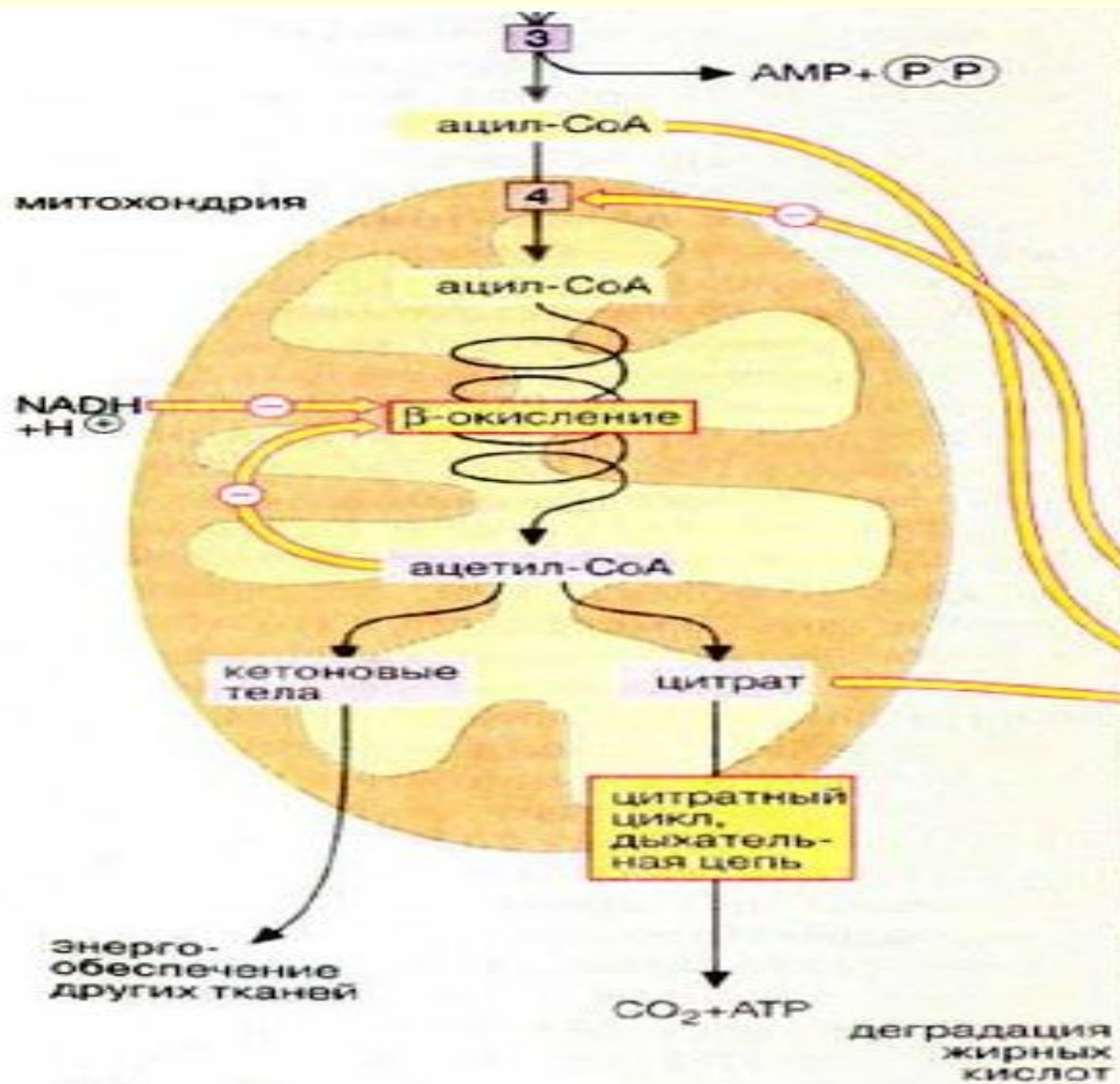
пероксисомах происходит также окисление дикарбоновых кислот, образующихся в ходе ω -окисления. Само ω -окисление протекает в эндоплазматическом ретикулуме и занимает малую долю в окислительных процессах, которым подвергаются жирные кислоты. При ω -окислении гидроксилирование происходит на метильном конце жирнокислотной цепи; в результате образуется дикарбоновая кислота.

Окисление **ненасыщенных ЖК**

происходит также как и у насыщенных ,
но с предварительным переносом =
связи из положения Δ^{3-4} в положение
 Δ^{2-3} . Также изменяется конформация
из = связи из **цис** в **транс**.

Этот фермент- наз-ся $\Delta^{3,4}$ -цис- $\Delta^{2,3}$ -
транс- еноил- КоА –изомераза.





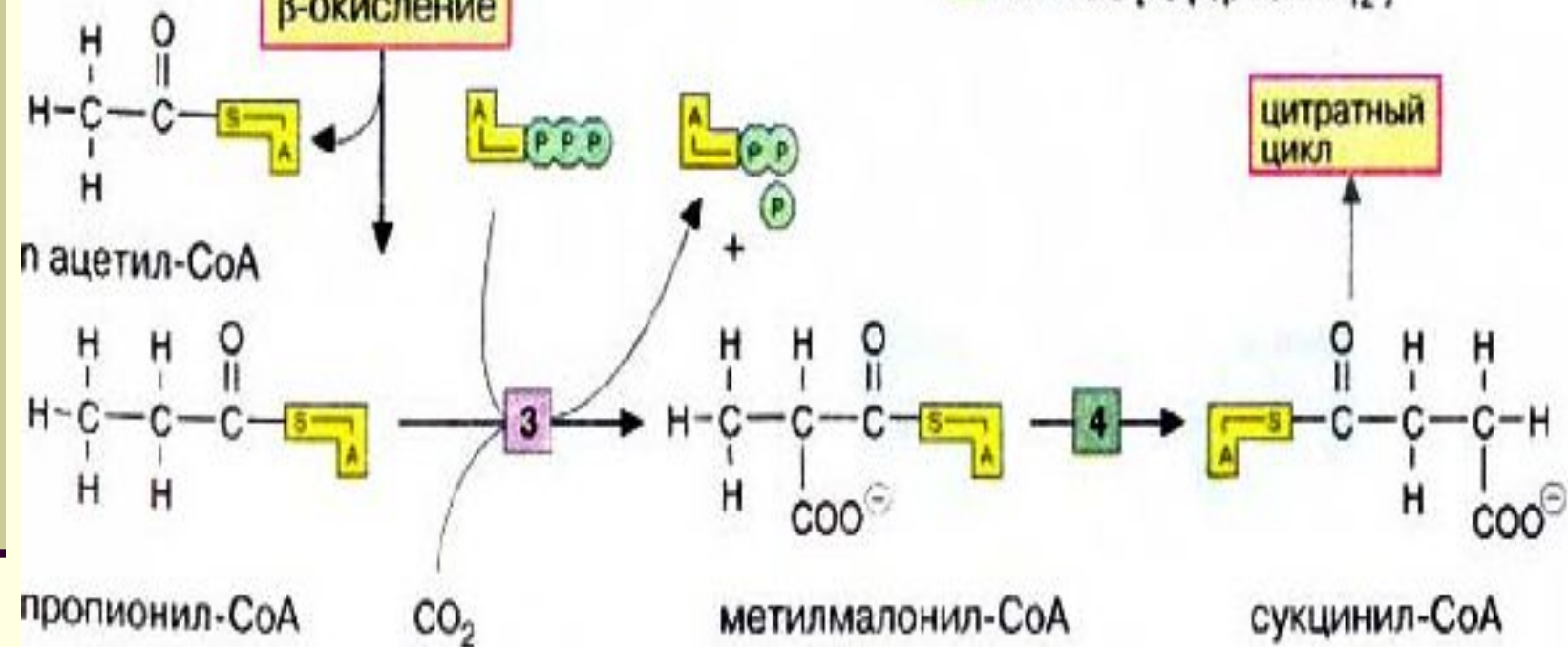
Метаболизм жиров: общие сведения

жирные кислоты с
нечетным числом
атомов углерода

β -окисление

3 пропионил-CoA-карбоксилаза
6.4.1.3 [биотин]

4 метилмалонил-CoA-мутаза
5.4.99.2 [кофермент B₁₂]



Деградация жирных кислот с нечетным числом атомов углерода

Происхождение ненасыщенных жирных кислот в клетках организма. Метаболизм арахидоновой кислоты

- Незаменимые и заменимые - Среди **ненасыщенных жирных кислот** в организме человека не могут синтезироваться **ω -3 и ω -6 жирные кислоты** в связи с отсутствием ферментной системы, которая могла бы катализировать образование **двойной связи в положении ω -6** или любом другом положении, близко расположенном **к ω -концу**.

К таким жирным кислотам относятся
линолевая кислота (18:2, Δ⁹,12),
линоленовая кислота (18:3, Δ⁹,12,15)
и арахидоновая кислота (20:4,
Δ⁵,8,11,14). Последняя является
незаменимой только при недостатке
линолевой кислоты, поскольку в норме она
может синтезироваться из **линолевой**
кислоты

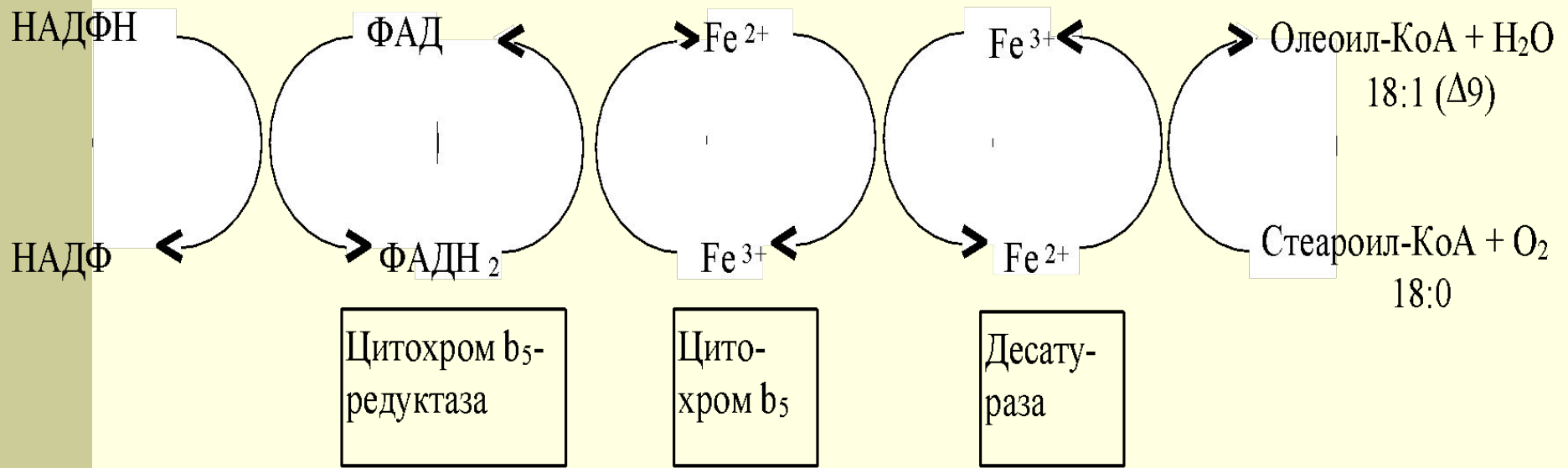
У человека при недостатке в пище **незаменимых жирных** кислот описаны дерматологические изменения. Обычный рацион взрослых людей содержит достаточное количество **незаменимых жирных кислот**. Однако у новорожденных, которые получают рацион, обедненный жирами, отмечаются признаки поражения кожи. Они проходят, если в курс лечения включается **линолевая кислота**.

Случаи подобного дефицита наблюдаются и у пациентов, которые длительное время находятся на парентеральном питании, обедненном **незаменимыми жирными кислотами**. В качестве профилактики такого состояния достаточно, чтобы в организм поступали **незаменимые жирные кислоты в количестве 1-2% от общей калорической потребности**.

Синтез ненасыщенных жирных кислот из насыщенных с параллельным удлинением цепи.

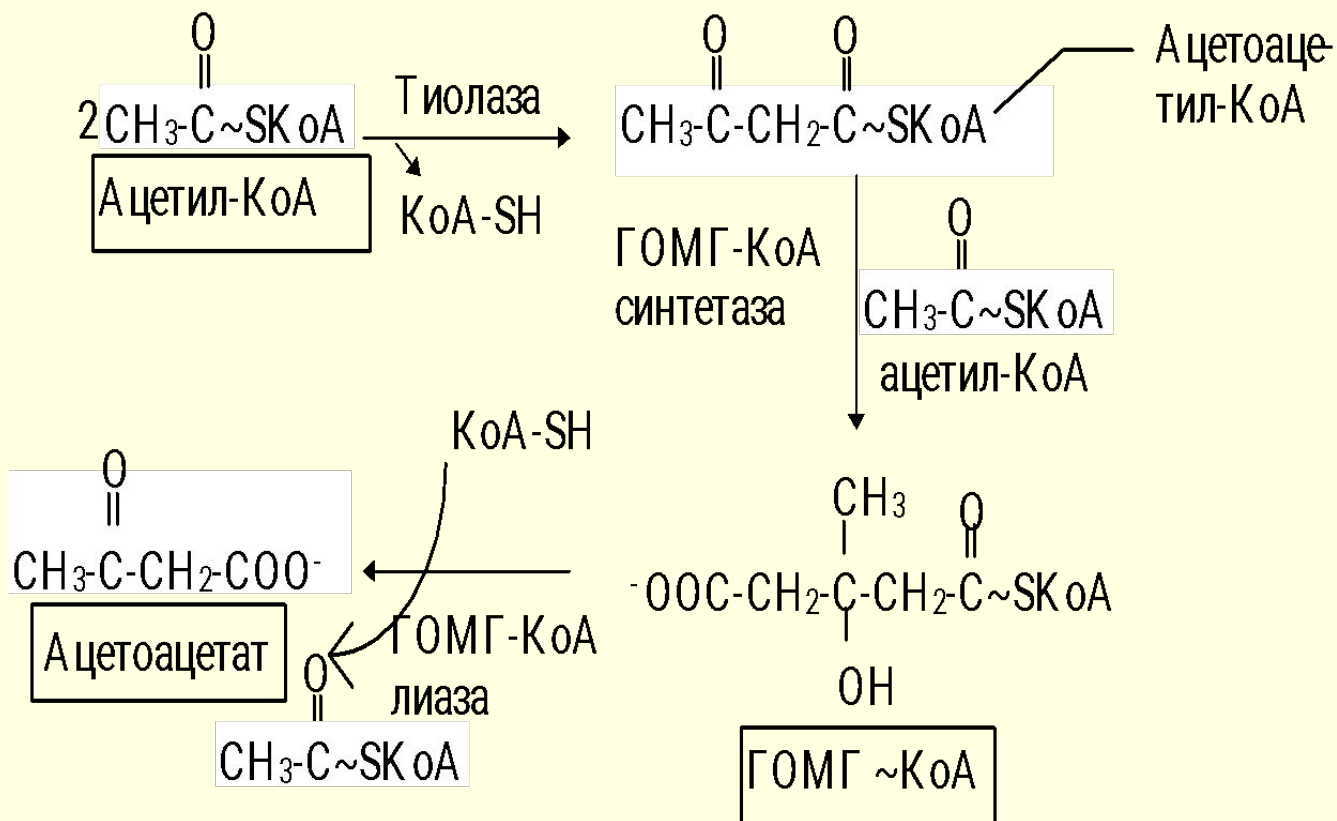
Десатурация проходит под действием микросомального комплекса ферментов, состоящего из трех компонентов белковой природы: **цитохрома b5, цитохром b5-редуктазы и десатуразы**, которые содержат в своем составе **негемовое железо**. В качестве субстратов используются **НАДФН** и **молекулярный кислород**.

Из этих компонентов образуется короткая цепь переноса электронов, с помощью которой на короткий период времени в молекулу жирной кислоты включаются гидроксильные группы. Затем они отщепляются в виде воды, в результате в молекуле жирной кислоты формируется двойная связь. Имеется целое семейство субъединиц десатуразы, которые специфичны к определенному месту введения двойной связи.



Образование и утилизация кетонových тел

- Двумя основными видами ацетоновых тел являются ацетоацетат и **β -гидроксибутират**. **β -гидроксибутират** - это восстановленная форма ацетоацетата. Ацетоацетат образуется в клетках печени из **ацетил~КоА**. Образование происходит в митохондриальном матриксе.



Первоначальная стадия этого процесса катализируется ферментом - **β -кетотиолазой**. Затем **ацетоацетил-КоА** конденсируется со следующей молекулой **ацетил-КоА** под влиянием фермента **ГОМГ-КоА синтетазы**. В результате образуется **β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА**. Затем фермент - **ГОМГ-КоА лиаза** катализирует расщепление **ГОМГ-КоА** на **ацетоацетат** и **ацетил-КоА**.

В дальнейшем ацетоуксусная кислота
восстанавливается под влиянием
фермента β -
гидроксибутиратдегидрогеназы и в
результате образуется **β -оксимасляная**
кислота.

Затем фермент - **ГОМГ-КоА** лиаза катализирует расщепление **ГОМГ-КоА** на ацетоацетат и ацетил-КоА. В дальнейшем ацетоуксусная кислота восстанавливается под влиянием фермента **β-гидроксибутиратдегидрогеназы** и в результате образуется **β-оксимасляная кислота**.

Количество ацетоацетата, которое восстанавливается в **β -гидроксибутират**, зависит от соотношения **НАДН/НАД⁺**. Восстановление это происходит под влиянием фермента **β -гидроксибутиратдегидрогеназы**. Печень служит главным местом образования кетоновых тел благодаря высокому содержанию **ГОМГ-КоА синтетазы** в митохондриях гепатоцитов.

- эти реакции происходят в митохондриях. В цитозоле имеются изоферменты - β -кетотиолазы и **ГОМГ~КоА синтетазы**, которые также катализируют образование **ГОМГ~КоА**, но в качестве промежуточного продукта в синтезе холестерина.
- Цитозольный** и **митохондриальный** фонды **ГОМГ~КоА** не смешиваются.

Образование кетоновых тел в печени контролируется состоянием питания. Такое контрольное действие усиливается инсулином и глюкагоном. Принятие пищи и инсулин снижают образование кетоновых тел, в то время как при голодании стимулируется кетогенез вследствие увеличения количества жирных кислот в клетках

При голодании усиливается липолиз,
растет уровень глюкагона
и концентрация цАМФ в печени.
Происходит фосфорилирование, тем
самым активация **ГОМГ-КоА**
синтетазы. Аллостерическим
ингибитором **ГОМГ-КоА синтетазы**
выступает **сукцинил-КоА**.

■ В норме кетоновые тела являются источником энергии для мышц; при продолжительном голодании они могут использоваться центральной нервной системой. Следует иметь ввиду, что окисление кетоновых тел *не может* проходить в печени. В клетках других органов и тканей оно протекает в митохондриях.

Такая избирательность обусловлена локализацией ферментов, катализирующих этот процесс.

Сначала β -гидроксибутират дегидрогеназа катализирует окисление β -гидроксибутирата до ацетоацетата в НАД⁺-зависимой реакции. Затем с помощью фермента, сукцинил~КоА - Ацетоацетил~КоА трансферазы, кофермент А перемещается с сукцинил~КоА на ацетоацетат.

Образуется **ацетоацетил~КоА**, который является промежуточным продуктом последнего витка **β -окисления жирных** кислот. Этот фермент в печени не образуется. Именно поэтому там не может происходить окисление кетоновых тел.

**Зато спустя несколько суток после
начала голодания в клетках мозга
начинается экспрессия гена,
кодирующего этот фермент. Тем
самым мозг адаптируется к
использованию кетоновых тел в
качестве альтернативного источника
энергии, снижая свою потребность в
глюкозе и белке.**

Тиолаза довершает расщепление ацетоацетил-KoA, встраивая KoA по месту разрыва связи между α и β углеродными атомами. В результате образуется две молекулы ацетил-KoA.

**Интенсивность окисления кетоновых
тел во внепеченочных тканях
пропорциональна их концентрации в
крови. Общая концентрация
кетоновых тел в крови обычно ниже
3 мг/100 мл, а средняя ежедневная
экскреция с мочой составляет
приблизительно от 1 до 20 мг.**

В определенных метаболических условиях, когда происходит интенсивное окисление жирных кислот, в печени образуются значительные количества так называемых кетоновых тел.

Состояние организма, при котором концентрация кетоновых тел в крови выше нормальной, называется кетонемией. Повышенное содержание кетоновых тел в моче называется кетонурией. В тех случаях, когда имеет место выраженная кетонемия и кетонурия, в выдыхаемом воздухе ощущается запах ацетона.

**Он обусловлен спонтанным
декарбоксилированием ацетоацетата
в ацетон. Эти три симптома -
кетонемия, кетонурия и запах
ацетона при дыхании объединяются
общим названием - кетоз**

Кетоз возникает в результате недостатка доступных углеводов. Например, при голодании их мало поступает (или не поступает) с пищей, а при сахарном диабете, вследствие недостатка гормона - инсулина, когда глюкоза не может эффективно окисляться в клетках органов и тканей.

Это приводит к дисбалансу между этерификацией и липолизом в жировой ткани в сторону интенсификации последнего. Он обусловлен спонтанным декарбоксилированием ацетоацетата в ацетон.

