



# ЛЕКЦИИ: ОБМЕН ЛИПИДОВ

Дисциплина: **С2.Б.4.** Биохимия

Специальность:

**31.05.01** Лечебное дело

НГМУ, КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ  
Д.Б.Н., ДОЦЕНТ СУМЕНКОВА ДИНА ВАЛЕРЬЕВНА

# ЛЕКЦИЯ 12

## Липолиз

### Обмен кетоновых тел

## АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

**Липолиз** – процессы катаболизма (мобилизации) жира в организме:

- гидролиз ТАГ – энергетического «запаса» в жировой ткани
- окисление ВЖК в клетках различных тканей с образованием энергии АТФ
- Знание биохимических основ липолиза и связанного с ним обмена кетоновых тел необходимо для понимания метаболических процессов, обеспечивающих организм энергией при различных его состояниях, включая патологию (сахарный диабет)
- Нарушение окисления жирных кислот лежит в основе патогенеза ряда заболеваний человека

## ПЛАН ЛЕКЦИИ

- Гидролиз ТАГ
- Окисление ВЖК

### Нарушения процесса окисления ВЖК

- Регуляция липолиза
- Метаболизм кетоновых тел

## ЦЕЛЬ ЛЕКЦИИ

- Знать: биохимические основы процессов мобилизации жиров (гидролиз ТАГ и бета-окисление ВЖК) и метаболизма кетоновых тел в организме человека

Знания о химико-биологической сущности процессов мобилизации жира необходимы для понимания патогенетических основ заболеваний, сопровождающихся нарушением процессов липолиза

# Гидролиз ТАГ

- Происходит при голодании, длительной физической нагрузке, стрессе, преимущественно в жировой ткани. Активация липолиза сопровождает сахарный диабет.
- **Значение процесса:** обеспечение организма энергией (95% энергии, образующейся при мобилизации жира, приходится на ВЖК, 5% - на глицерол)
- **Ключевой фермент:** *ТАГ-липаза, или тканевая липаза*
- **Продукты гидролиза:** ВЖК и глицерол
- **Использование продуктов гидролиза:**  
глицерол → печень (синтез глюкозы), ВЖК → многие ткани (окисление с образованием АТФ)
- ✓ ВЖК в крови образуют комплекс с альбумином (период полувыведения ВЖК – 5 мин)
- ✓ глицерол транспортируется в крови без переносчика

# ОКИСЛЕНИЕ ВЖК

- ВЖК транспортируются через ЦПМ путем простой диффузии
- Транспорт ВЖК в цитозоле осуществляют белки-переносчики – *Z-белки*
- Основной путь катаболизма ВЖК:  **$\beta$ -окисление в митохондриях** (между атомами углерода  $\alpha$ (C2) и  $\beta$ (C3))
- Транспорт ВЖК в матрикс митохондрий происходит при участии **карнитина**
- Наибольшая активность процесса окисления в **сердечной, скелетной мышцах, печени**
- ВЖК, образующиеся при гидролизе ТАГ в жировой ткани, **не проходят через гематоэнцефалический барьер**
- **ВЖК не окисляются в эритроцитах (нет митохондрий)**

## ЭТАПЫ КАТАБОЛИЗМА ВЖК В ТКАНЯХ

1. **Активация ВЖК** в цитоплазме с образованием ацил-КоА (реакция рассмотрена в предыдущих лекциях) и транспорт через наружную мембрану митохондрий путем простой диффузии
2. Транспорт ацил-КоА в матрикс митохондрий: **образование ацилкарнитин-производных**
3. Собственно  $\beta$ -окисление ВЖК



## ОКИСЛЕНИЕ ВЖК: ЭТАП 2

### ТРАНСПОРТ АЦИЛ-КОА В МАТРИКС МИТОХОНДРИЙ

- Транспорт ацил-КоА в митохондриальный матрикс осуществляется с участием **карнитина**
- **Карнитин:**  $\gamma$ -триметиламино- $\beta$ -гидроксибутират синтезируется в печени и почках из метионина и лизина

Почему карнитина особенно много в мышечной ткани?

С какой целью карнитин как БАД используют в спортивной практике?

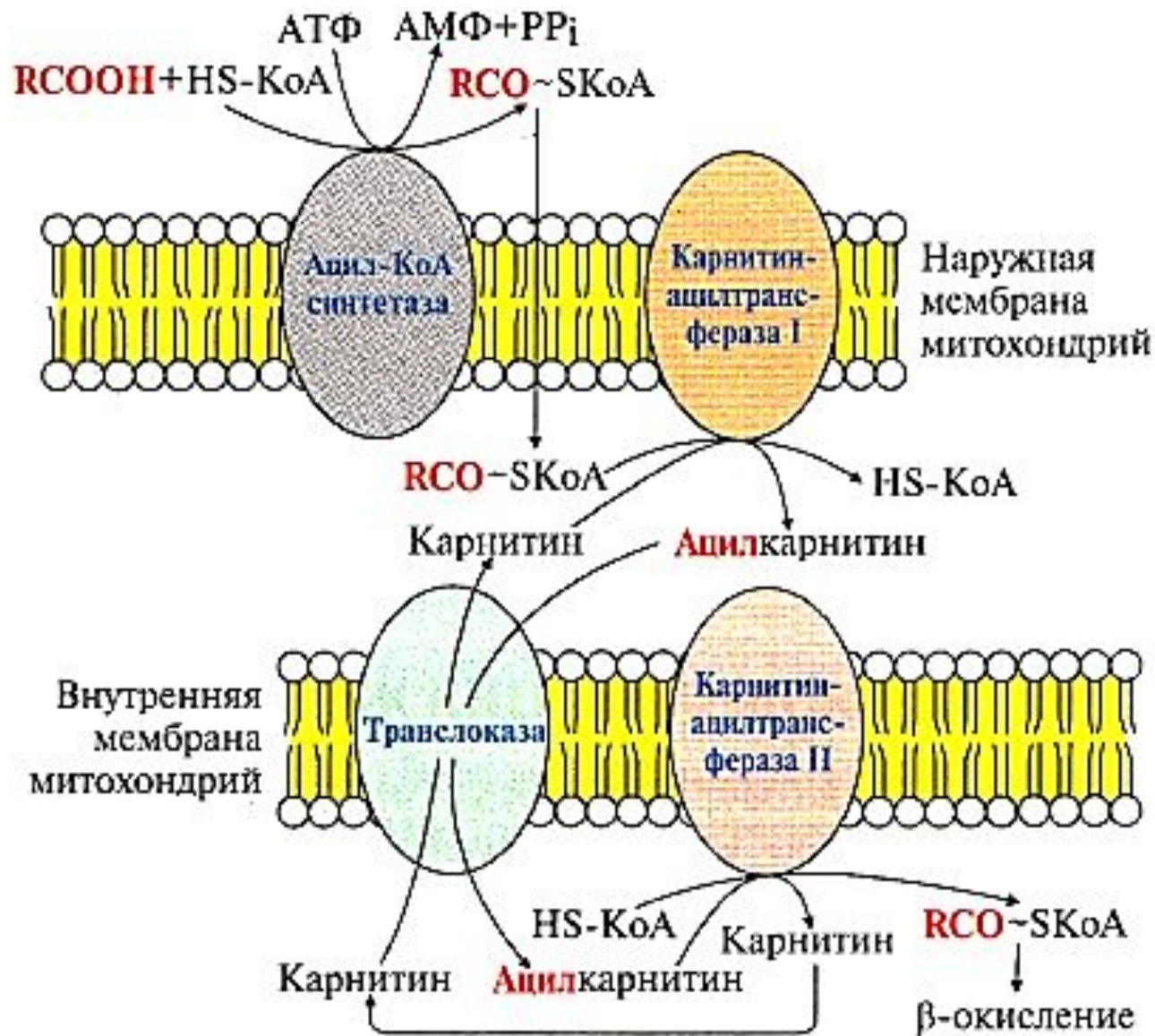


## ФЕРМЕНТЫ ТРАНСПОРТА ВЖК В МИТОХОНДРИИ

- **Карнитинацилтрансфераза I** – «работает» в межмембранном пространстве (переносит остаток ВЖК с ацил-КоА на карнитин с образованием ацилкарнитина)
- Ацилкарнитин переносится из межмембранного пространства в матрикс митохондрий с участием **транслоказы**
- **Карнитинацилтрансфераза II** – «работает» в матриксе митохондрий (катализирует обратную реакцию с образованием ацил-КоА и карнитина)

# ОБРАЗОВАНИЕ АЦИЛКАРНИТИНА — ТРАНСПОРТНОЙ ФОРМЫ ВЖК В МИТОХОНДРИИ





# ОКИСЛЕНИЕ ВЖК: ЭТАП 3

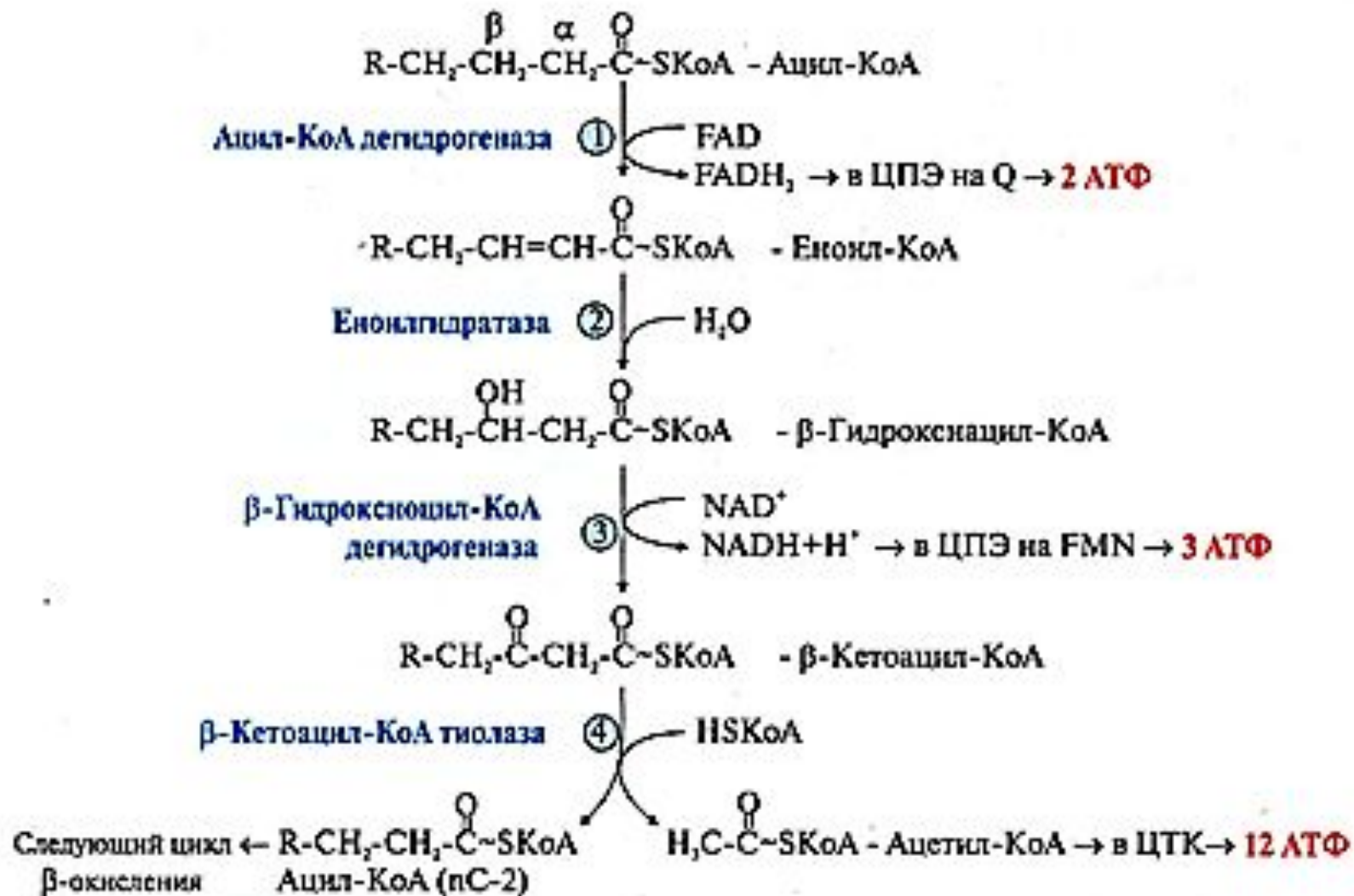
## БЕТА-ОКИСЛЕНИЕ ВЖК

- $\beta$ -окисление ВЖК – процесс циклический
- Каждый оборот цикла заканчивается образованием ацетил-КоА, NADH и FADH<sub>2</sub>
- После каждого оборота цикла ВЖК становится короче на 2С
- Количество циклов и образующихся молекул ацетил-КоА зависит от количества атомов углерода в ВЖК
- Каждая молекула ацетил-КоА окисляется в цикле Кребса с последующим окислением восстановленных коферментов в ЦПЭ и способствует, таким образом, образованию 12 АТФ (вспомните, как образуются 12 АТФ за счет полного окисления ацетил-КоА!)
- NADH и FADH<sub>2</sub>, образующиеся в каждом цикле, окисляются в ЦПЭ, способствуя образованию 5 АТФ (3 + 2)

## ХОД РЕАКЦИЙ БЕТА-ОКИСЛЕНИЯ ВЖК

- 1) **ацил-КоА** +  $\text{FAD}^+$   $\rightarrow$   $\Delta^2$ -*транс-еноил-КоА* +  **$\text{FADH}_2$**   
(*ацил-КоА дегидрогеназа*, окисление между  $\alpha$ - $\beta$ -С)
- 2)  $\Delta^2$ -*транс-еноил-КоА* +  $\text{H}_2\text{O}$   $\rightarrow$   **$\beta$ -гидроксиацил-КоА**  
(*еноилгидратаза*)
- 3)  $\beta$ -гидроксиацил-КоА +  $\text{NAD}^+$   $\rightarrow$   **$\beta$ -кетоацил-КоА** +  **$\text{NADH} + \text{H}^+$**  ( *$\beta$ -гидроксиацил-КоА дегидрогеназа*)
- 4)  $\beta$ -кетоацил-КоА +  $\text{HS-КоА}$   $\rightarrow$  **ацетил-КоА** + ацил-КоА  
( $n\text{C}-2$ ) ( *$\beta$ -кетоацил-КоА тиолаза*, тиолитическое расщепление между  $\alpha$ - $\beta$ -С)

*Схему реакций цикла см. на след. слайде*



## Полное окисление ВЖК

▣ **Полное окисление ВЖК в митохондриях до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  включает 3 этапа:**

- 1)  $\beta$ -окисление с образованием ацетил-КоА,  $\text{NADH}$  и  $\text{FADH}_2$  в каждом цикле
- 2) Окисление ацетил-КоА в ЦТК с образованием  $2\text{CO}_2$ ,  $3\text{NADH}$ ,  $\text{FADH}_2$ , АТФ (путем субстратного фосфорилирования)
- 3) Окисление восстановленных коферментов ( $\text{NADH}$ ,  $\text{FADH}_2$ ), образованных на 1 и 2 этапах, в ЦПЭ



# ЭНЕРГЕТИКА ПРОЦЕССА ПОЛНОГО ОКИСЛЕНИЯ НАСЫЩЕННОЙ ВЖК

$$[n/2 \cdot 12 + (n/2 - 1) \cdot 5] - 1, \text{ где}$$

- $n$  - количество С-атомов в ВЖК
- $n/2$  – количество молекул ацетил-КоА, образованных в процессе  $\beta$ -окисления
- 12 – количество молекул АТФ, синтезирующихся при полном окислении ацетил-КоА (ЦТК, ЦПЭ)
- $(n/2 - 1)$  – количество циклов  $\beta$ -окисления
- 5 – количество молекул АТФ, образованных в каждом цикле за счет 2-х реакций дегидрирования
- 1 – затрата 1 молекулы АТФ на активацию ВЖК



- Рассчитайте энергетический выход полного окисления пальмитиновой и стеариновой кислот (старайтесь не пользоваться формулой, следуйте логике событий!)
- Подумайте, чем отличается окисление насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Учитывайте, что при окислении ненасыщенных жирных кислот «работает» *цис-транс-изомераза*, переносящая двойную связь из положения  $\Delta^3$  в положение  $\Delta^2$

Рассчитайте энергетический выход полного окисления олеиновой и арахидоновой кислоты

# ДРУГИЕ ПУТИ ОКИСЛЕНИЯ ВЖК БЕЗ СИНТЕЗА АТФ

- ***β-окисление в пероксисомах:***
  - включается при диете, богатой жирами
  - обеспечивает расщепление ВЖК с количеством атомов углерода более 20
  - продукт – ацетил-КоА и  $H_2O_2$
- ▣ ***α-окисление:*** последовательное отщепление одноуглеродных фрагментов (ткани мозга)
- ▣ ***ω-окисление:*** при участии цитохрома P-450 с образованием дикарбоновой кислоты, которая далее расщепляется путем β-окисления до адипиновой (C6) и субериновой (C8) кислот, удаляющихся с мочой

# НАРУШЕНИЯ ПРОЦЕССА ОКИСЛЕНИЯ ВЖК

## Причины:

- **Недостаточность карнитина или карнитинацилтрансферазы**

Мышечная слабость, миалгия, спазмы, миоглобинурия, гипогликемия (по причине усиленного использования глюкозы в качестве энергетического субстрата и снижения скорости синтеза глюкозы из-за нехватки АТФ)

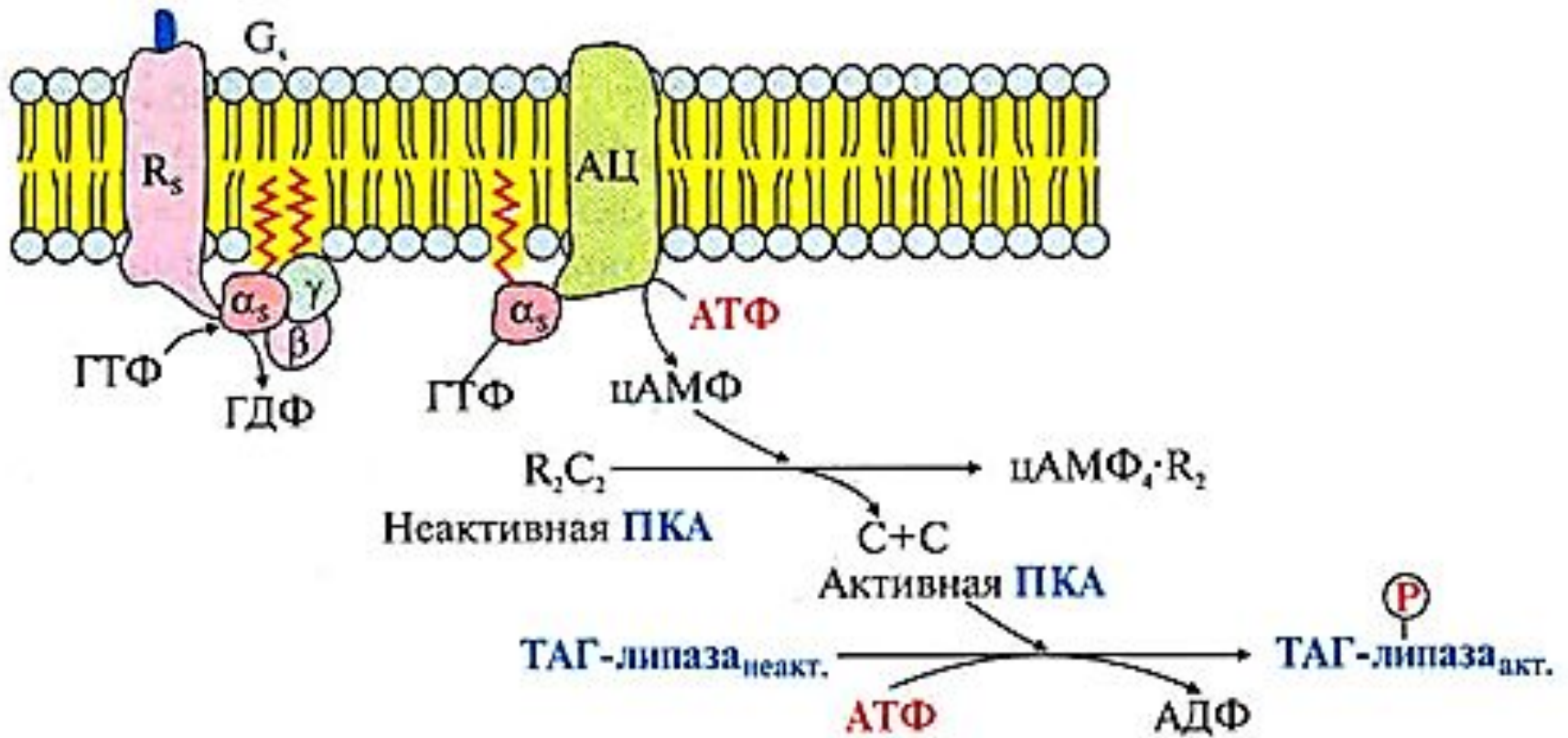
- **Ямайская рвотная болезнь** (употребление в пищу незрелых плодов аки, содержащих гипоглицин, который ингибирует ацил-КоА-дегидрогеназу): повышается уровень СЖК в крови, развивается ацидоз, жировое перерождение печени, гипогликемия, связанная с торможением синтеза глюкозы
- **Болезнь Рефсума** – неврологическое заболевание, обусловленное врожденным нарушением  $\alpha$ -окисления ЖК
- **Синдром Цельвегера** – наследственное заболевание, связанное с отсутствием пероксисом и окисления ВЖК в них

## РЕГУЛЯЦИЯ ЛИПОЛИЗА

- Гормональная регуляция путем изменения активности ключевых ферментов липолиза
- Аллостерическая регуляция ферментов липолиза
- Цикл Рэндала. Взаимодействие углеводного обмена и липолиза

# ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЛИПОЛИЗА

- Гидролиз ТАГ и окисление ВЖК происходит в период голодания (глюкагон, кортизол), стрессе и физических нагрузках (адреналин, норадреналин и кортизол)
- **Механизм регуляции кортизолом:** индукция синтеза ТАГ-липазы
- **Механизм регуляции глюкагоном и катехоламинами:**
  - активация ТАГ-липазы и инактивация ацетил-КоА карбоксилазы (ключевого фермента синтеза ВЖК) путем фосфорилирования с участием протеинкиназы А и аденилатциклазного механизма передачи сигнала (*см. схему на след. слайде*)
  - Фосфорилирование белка **перилипина**, покрывающего капли жира. Фосфорилированный белок отделяется от капель жира, и молекулы ТАГ становятся доступными для липазы



Механизм активации липолиза (гидролиза ТАГ) при участии глюкагона и катехоламинов

## АЛЛОСТЕРИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЛИПОЛИЗА

- ▣ ***Карнитинацилтрансфераза I – аллостерический фермент:***
- ▣ Активаторы: АДФ, АМФ (мышцы), ацил-КоА (печень)
- ▣ Ингибиторы: АТФ (мышцы), малонил-КоА (печень)



## Цикл РЭНДЛА

- Цикл Рэндла – саморегулируемая система субстратной координации (без участия гормонов) энергетического обмена углеводов и жиров в тканях
- Функция: переключение энергетического обмена с глюкозы при ее недостатке в крови на жирные кислоты, а также активация глюконеогенеза в печени с целью обеспечения глюкозой облигатно гликозилирующих тканей (ЦНС)
- Принцип работы цикла заключается в активации катаболизма липидов при снижении концентрации глюкозы в крови и способности ВЖК и ацетил-КоА регулировать активность ключевых ферментов гликолиза, глюконеогенеза и гликогенеза

## СХЕМА И МЕХАНИЗМ РАБОТЫ ЦИКЛА РЭНДЛА

↓ глюкоза в крови → ↑ липолиз (гидролиз ТАГ в жировой ткани) → ↑ β-окисление ВЖК в печени и мышцах → ↓ утилизация глюкозы в печени, мышцах → ↑ глюкоза в крови → ↑ утилизация глюкозы в жировой ткани → ↓ липолиз

### □ Биохимический механизм работы цикла:

- ↑ β-окисление ВЖК → ↑ ацетил-КоА и цитрат → ↓ ключевые ферменты гликолиза, ПДК, ↑ пируват, ↑ пируваткарбоксилаза (фермент синтеза глюкозы из пирувата) → ↓ гликолиз, но ↑ глюконеогенез → ↑ глюкоза в крови
- ВЖК вызывают диссоциацию протомеров гликогенсинтазы, ингибируя гликогенез, что также приводит к повышению содержания глюкозы в крови

# СИНТЕЗ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

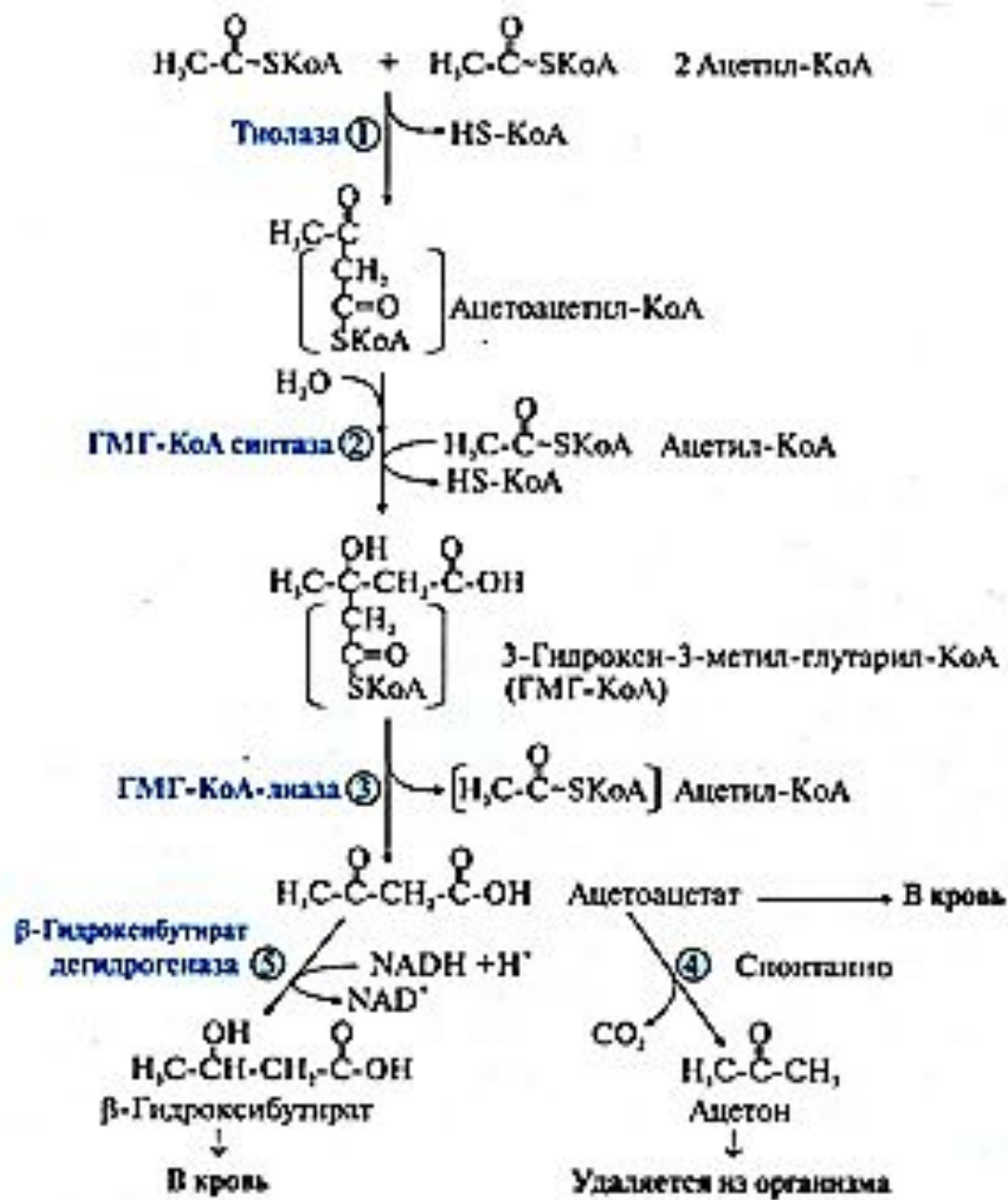
- **Субстрат:** ацетил-КоА, образованный в ходе  $\beta$ -окисления ВЖК
- **Место синтеза:** митохондрии гепатоцитов
- **Условия активации процесса:** высокая скорость окисления ВЖК, особенно на фоне недостатка углеводов: голодание, длительная мышечная работа, прием пищи, богатой жирами, сахарный диабет
- **Значение процесса:** КТ – особая транспортная форма ацетил-КоА, образующегося в печени в результате активации процесса окисления ВЖК. Для ацетил-КоА мембраны клеток непроницаемы. Синтезируя КТ, печень таким образом обеспечивает клетки других тканей дополнительным источником энергии
- **Следствие активации процесса:** кетонемия (норма в крови – 1-3 мг/дл), кетонурия; при превышении емкости буферных систем крови – кетоацидоз.
- **Кетоновые тела (КТ):** ацетоацетат,  $\beta$ -гидроксибутират, ацетон
- **Использование КТ:** ацетоацетат и  $\beta$ -гидроксибутират – энергетические субстраты
- Ацетон удаляется с мочой, потом, выдыхаемым воздухом

## Ход ПРОЦЕССА СИНТЕЗА КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

- 1) соединение 2-х молекул ацетил-КоА с образованием **ацетоацетил-КоА** и HS-КоА (*тиолаза*)
- 2) присоединение ацетил-КоА и воды к ацетоацетил-КоА с образованием **3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА (ГМГ-КоА)** (*ГМГ-КоА синтаза*)
- 3) отщепление ацетильного остатка, включенного в молекулу ГМГ-КоА в 1-й реакции с образованием **ацетоацетата** (*ГМГ-КоА лиаза*)
- 4) неферментативное декарбоксилирование части ацетоацетата (при его высокой концентрации) с образованием **ацетона**
- 5) восстановление ацетоацетата с образованием  **$\beta$ -гидроксибутирата** и  $\text{NAD}^+$  при условии повышенного содержания  $\text{NADH}$  в митохондриях ( *$\beta$ -гидроксибутират дегидрогеназа*)

*Схему реакций см. на след. слайде*

Индуклируемый фермент



# РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

- 1) активация липолиза в печени под действием глюкагона и адреналина приводит к повышению концентрации ацетил-КоА и NADH; АТФ и NADH, который не успевает окисляться в ЦПЭ, ингибируют аллостерические ферменты ЦТК (самый медленный – изоцитратдегидрогеназу)
- 2) накапливается ацетил-КоА, который ингибирует ПДК
- 3) накапливается пируват, который превращается в ЩУК под действием пируваткарбоксилазы (ацетил-КоА активирует пируваткарбоксилазу)
- 4) глюкагон, адреналин, кортизол стимулируют глюконеогенез, индуцируя синтез ФЕП-карбоксикиназы, поэтому возрастает использование ЩУК в этом процессе с образованием фосфоенолпирувата; повышение синтеза ФЕП из ЩУК приводит к снижению образования цитрата и скорости ЦТК
- 5) неиспользованный в ЦТК ацетил-КоА идет на синтез КТ; снижение концентрации HS-КоА в митохондриях в связи с активацией  $\beta$ -окисления ВЖК приводит к повышению активности *индуцируемого фермента ГМГ-КоА синтазы*



Объяснения схемы регуляции синтеза кетоновых тел см. на предыдущем слайде

## ОКИСЛЕНИЕ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

- **Место окисления:** митохондрии клеток, кроме гепатоцитов (отсутствует *сукцинил-КоА-ацетоацетат трансфераза*). Не происходит в эритроцитах (отсутствуют митохондрии)
- **Энергетика процесса:**
  - ▢ полное окисление  $\beta$ -гидроксибутирата  $\rightarrow$  26 АТФ
  - ▢ ацетоацетата  $\rightarrow$  23 АТФ

Изучив ход процесса, объясните, почему при окислении кетоновых тел образуется указанное количество молекул АТФ



## ХОД ПРОЦЕССА ОКИСЛЕНИЯ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

- 1) окисление  $\beta$ -гидроксибутирата с образованием ацетоацетата и NADH ( *$\beta$ -гидроксибутират дегидрогеназа*), который окисляется далее в ЦПЭ с энергетическим выходом – **3 АТФ**
- 2) активация ацетоацетата с участием метаболита ЦТК сукцинил-КоА и образованием ацетоацетил-КоА и сукцината (*сукцинил-КоА-ацетоацетат трансфераза*)
- 3) тиолитическое расщепление ацетоацетил-КоА с участием HS-КоА и образованием 2-х молекул ацетил-КоА (*тиолаза*), которые окисляются в ЦТК с энергетическим выходом – **24 АТФ**
- 4) образование сукцинил-КоА из сукцината с участием HS-КоА и АТФ (*сукцинил-КоА синтетаза*)

*Схему реакций см. на след. слайде*



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Мобилизация жиров, или липолиз: окисление ТАГ и ВЖК – процессы, обеспечивающие организм энергией при голодании, физической работе, различных стрессовых состояниях (например, при переохлаждении), а также при патологии (сахарный диабет). Мобилизация жиров активно протекает в жировой ткани, мышцах, печени и регулируется глюкагоном, адреналином, кортизолом
- Активация процессов окисления ВЖК в печени приводит к образованию кетоновых тел – дополнительного источника энергии для организма

## ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия: учебник для ВУЗов / Е. С. Северин - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. -784 с. (раздел 8 выборочно по изучаемым вопросам)
2. Биологическая химия с упражнениями и задачами: учебник / ред. С. Е. Северин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с. (С. 361 – 370, 377 – 384)
3. Биологическая химия: учебник для студентов медицинских вузов / А.Я. Николаев. – М.: Мед. информ. агенство, 2007. – 568 с.