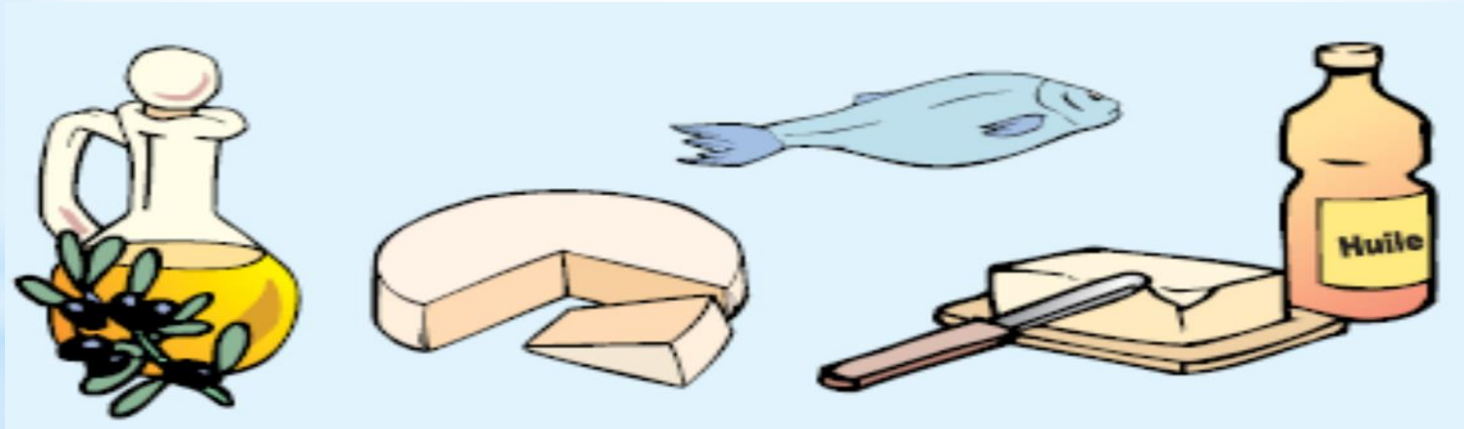


# Обмен липидов. Катаболизм и анаболизм



# Катаболизм липидов

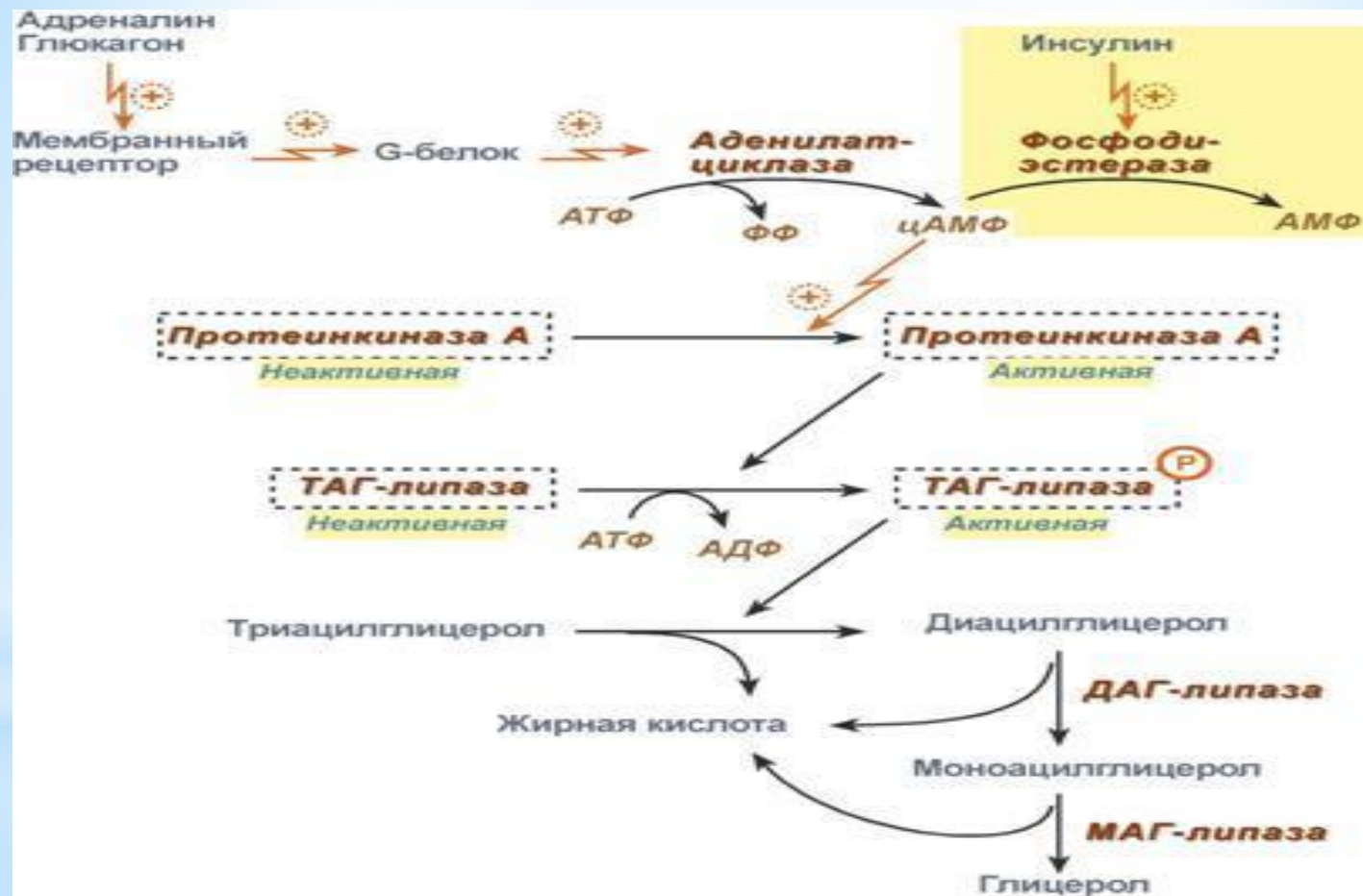
Мобилизация липидов из жировых депо представляет собой гидролиз липидов в адипоцитах до ВЖК и глицерина под действием фермента гормон-чувствительной ТАГ-липазы, называется процесс **ЛИПОЛИЗОМ.**

ТАГ-липаза может быть в активной (фосфорилированной) и неактивной (дефосфорилированной) форме.

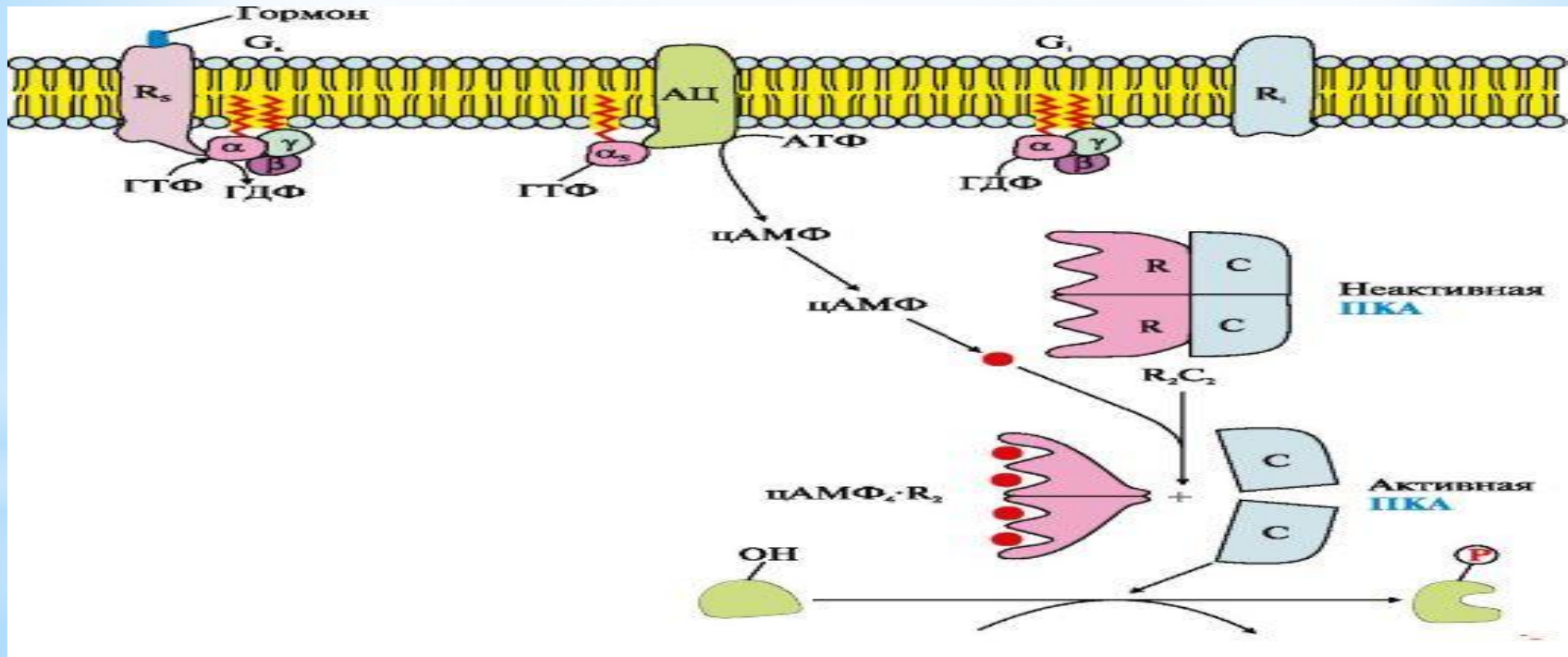
Кроме ТАГ-липазы, в процессе липолиза участвуют также активные ДАГ-липаза и МАГ-липаза. Продуктами липолиза являются глицерин и ВЖК.

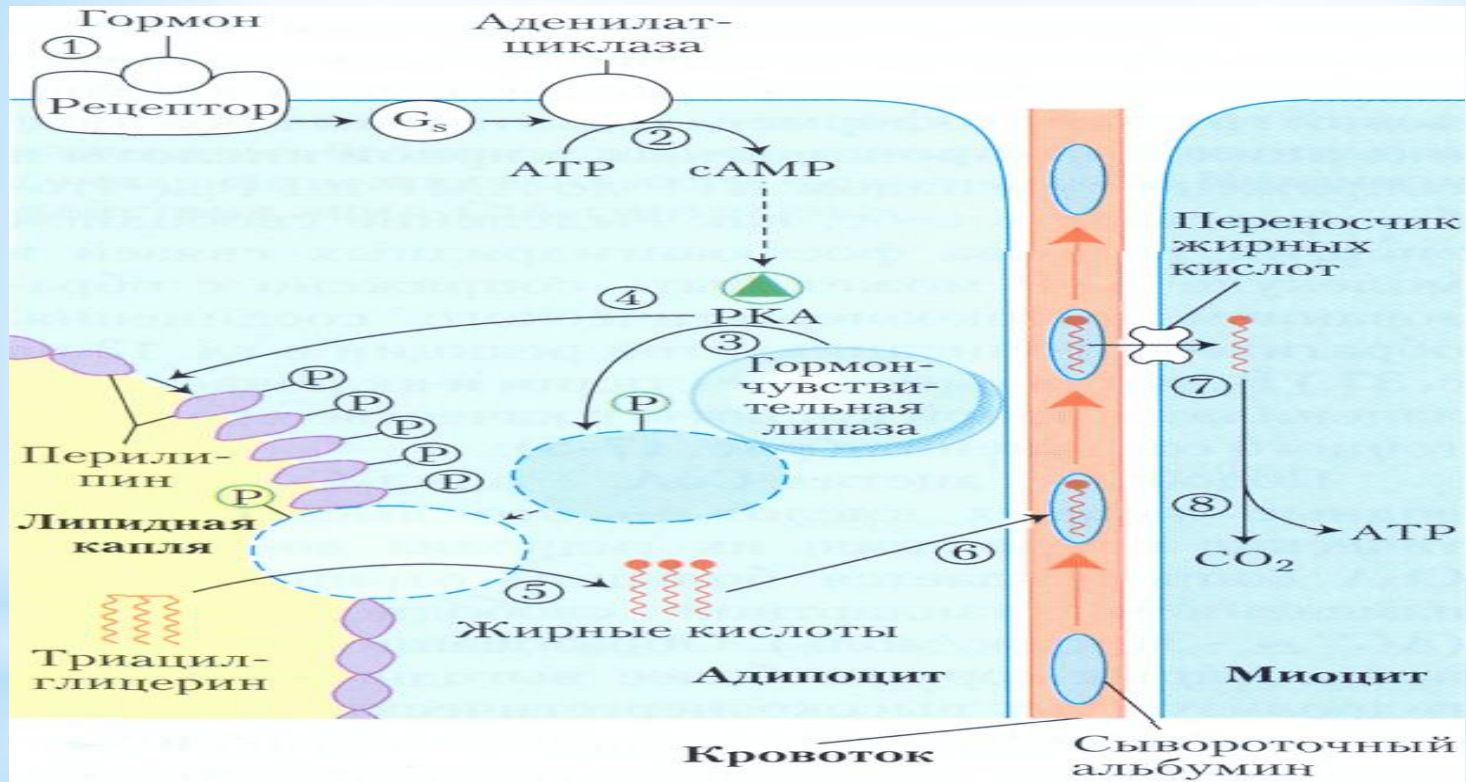
# Схема активации ТАГ-липазы

Активация ТАГ-липазы происходит при участии гормонов: адреналина, глюкагона и др. за счет активации аденилатциклазной системы



# Аденилатциклазная система активации гормон-чувствительной ТАГ-липазы









# Окисление ВЖК

1. Транспорт ВЖК из цитозоля в митохондрии (карнитиновый челночный механизм)

2. Собственно  $\beta$  – окисление ВЖК (I- фаза) - специфический путь катаболизма

3. II – фаза общий путь катаболизма ЦТК



# Активация ВЖК

Ацил КоА синтетаза

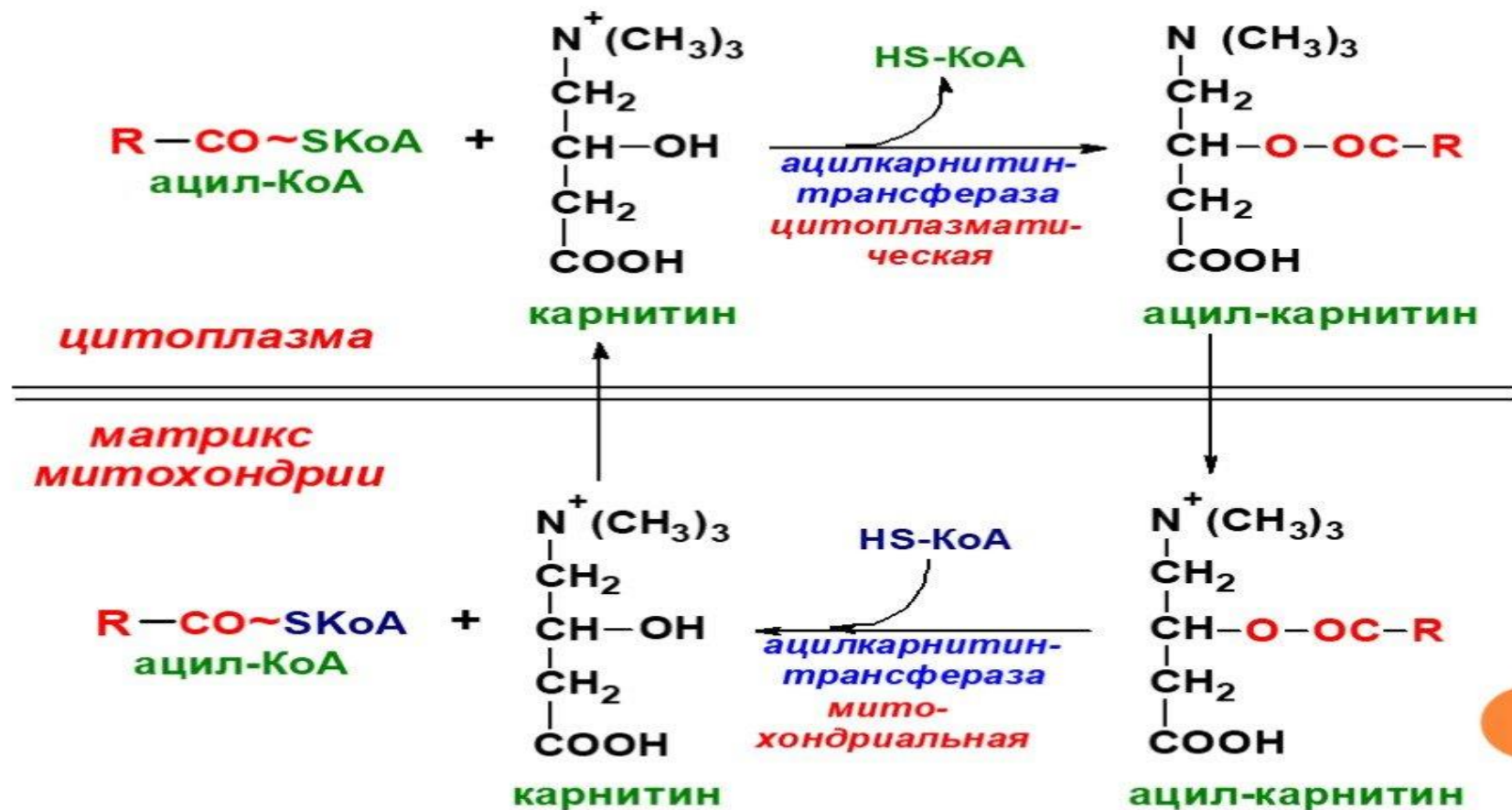


Ацил-СоА-синтетазы прикреплены к внешней мембране митохондрий

# Карнитиновый механизм транспорта ВЖК



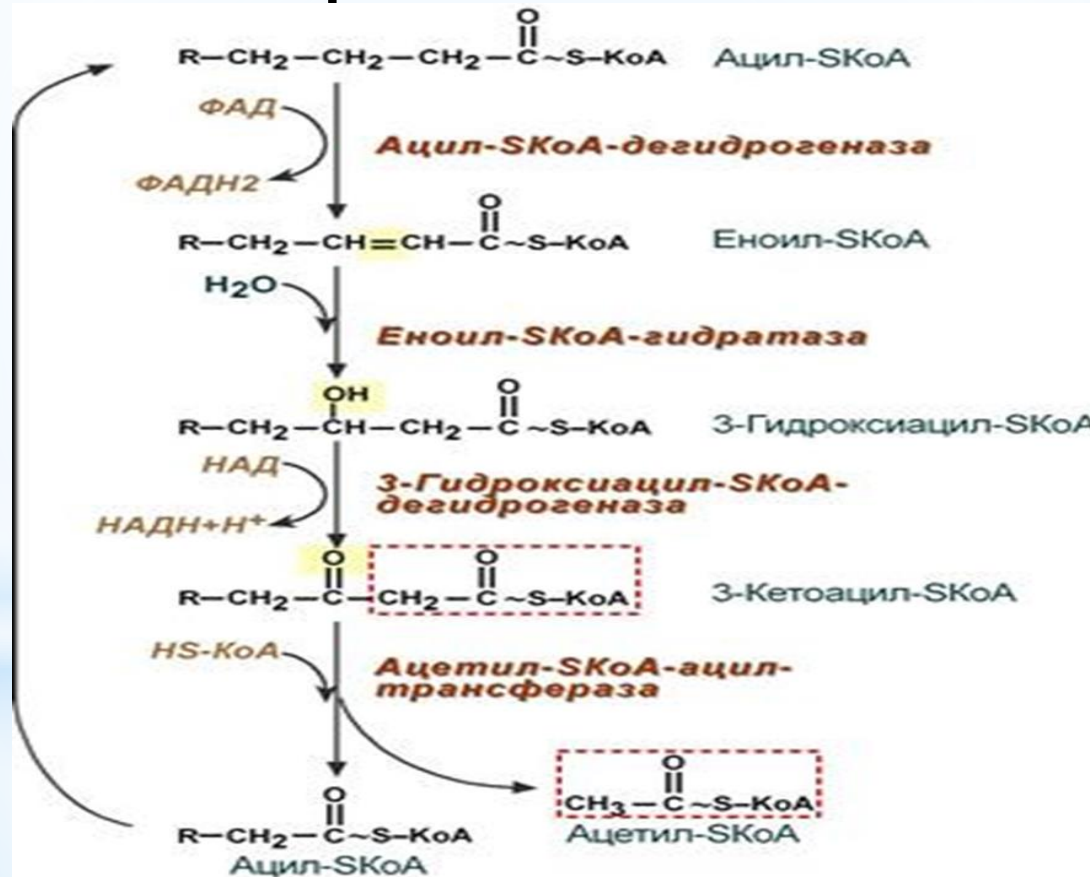
# ТРАНСПОРТ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В МИТОХОНДРИИ



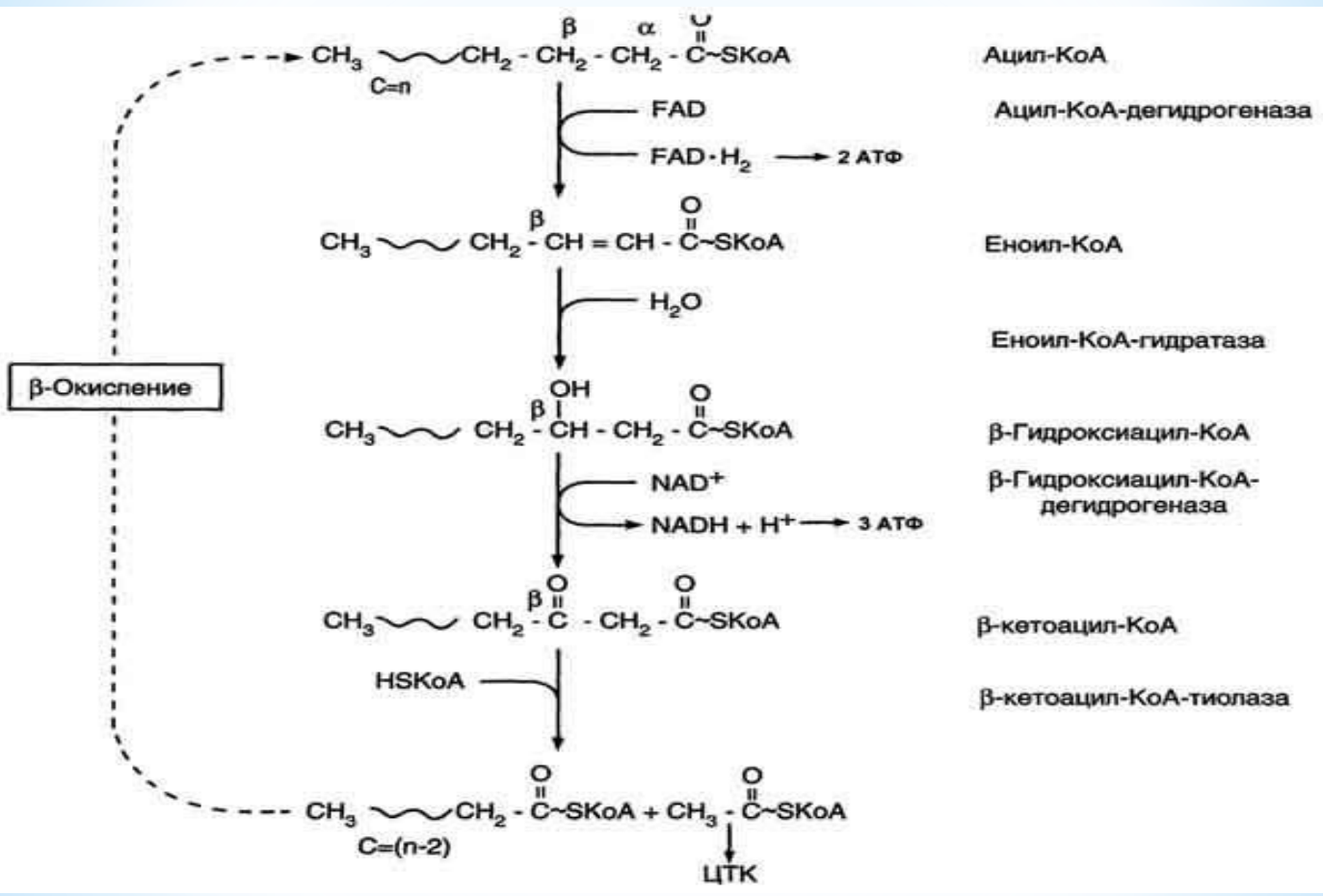
# Сущность $\beta$ -окисления ВЖК (спираль Кноопа -Линена)

1.  $\beta$ -окислению подвергаются ВЖК с четным числом углеродных атомов
2. Дегидрирование идет в  $\beta$  – положении
3. Все ДГ находятся в матриксе митохондрий
4. За один виток спирали отщепляется  $C_2$  – фрагмент в виде ацетил-СоА, который окисляется во II фазе ЦТК, при этом ВЖК укорачивается на 2 углеродных атома до образования *бутирил* – СоА он распадается на 2  $C_2$  –фрагмента.
5. Большой энергетический выход АТФ в основном по механизму окислительного фосфорилирования
6. Окисление ВЖК протекает во всех клетках **кроме:** клеток головного мозга, эритроцитов, мозгового слоя надпочечников.

# Химизм $\beta$ -окисления ВЖК









# Регуляция $\beta$ -окисления ВЖК

1. Регуляторный фермент  $\beta$ -окисление ВЖК **КАТ – I**  
*Ингибитор – Малонил СоА*, образующийся при  
биосинтезе ВЖК,

в отсутствии его  $\beta$ -окисление повышается:

- в постабсорбтивный период
- при длительной физической нагрузке

2. Чем интенсивнее идет распад АТФ, тем быстрее окисляются жирные кислоты, обеспечивая синтез новых молекул АТФ

# Энергетический баланс полного окисления ВЖК

Расчет выделяемой энергии при окислении жирной кислоты производится по формуле:

$$[(n/2 - 1) \cdot 5 + (n/2 \cdot 12)] - 2 (-1)$$

где:  $n$  - число атомов углерода в кислоте;  $n/2 - 1$  - число витков  $\beta$ -окисления; 5 - число молекул АТФ, образуемое на 1 витке  $\beta$ -окисления;  $n/2$  - число молекул ацетил-КоА; 12 - число молекул АТФ при полном окислении ацетил-КоА; - 2 - количество высокоэнергетических фосфатов, используемых на активацию жирной кислоты (при активации АТФ распадается на АМФ и пиррофосфат).

# 3 стадии окисления глицерина

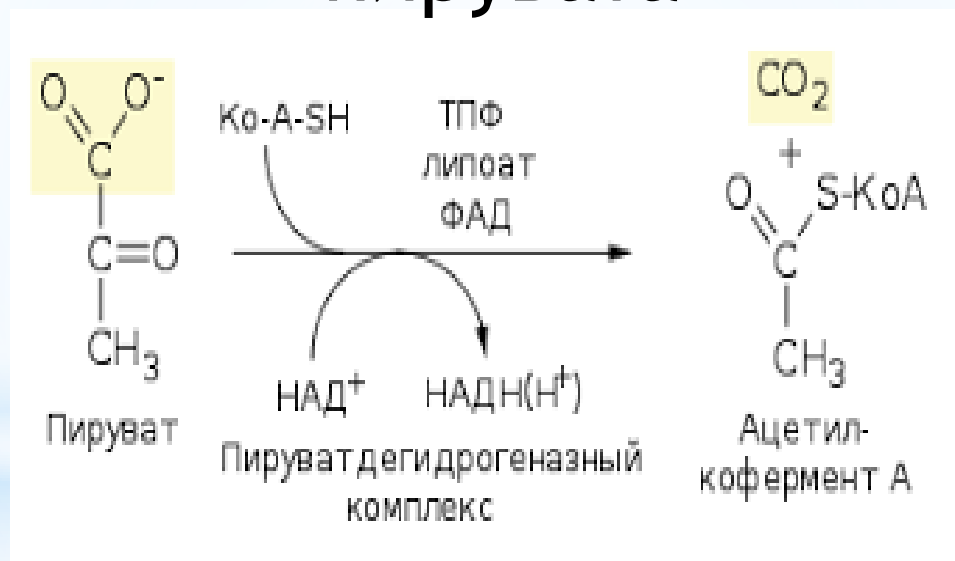
1. Специфический путь окисления до ПВК (7 АТФ) – цитозоль клеток
2. Окислительное декарбоксилирование ПВК (3 АТФ)
3. Цикл Кребса (12 АТФ)

## Окисление глицерина

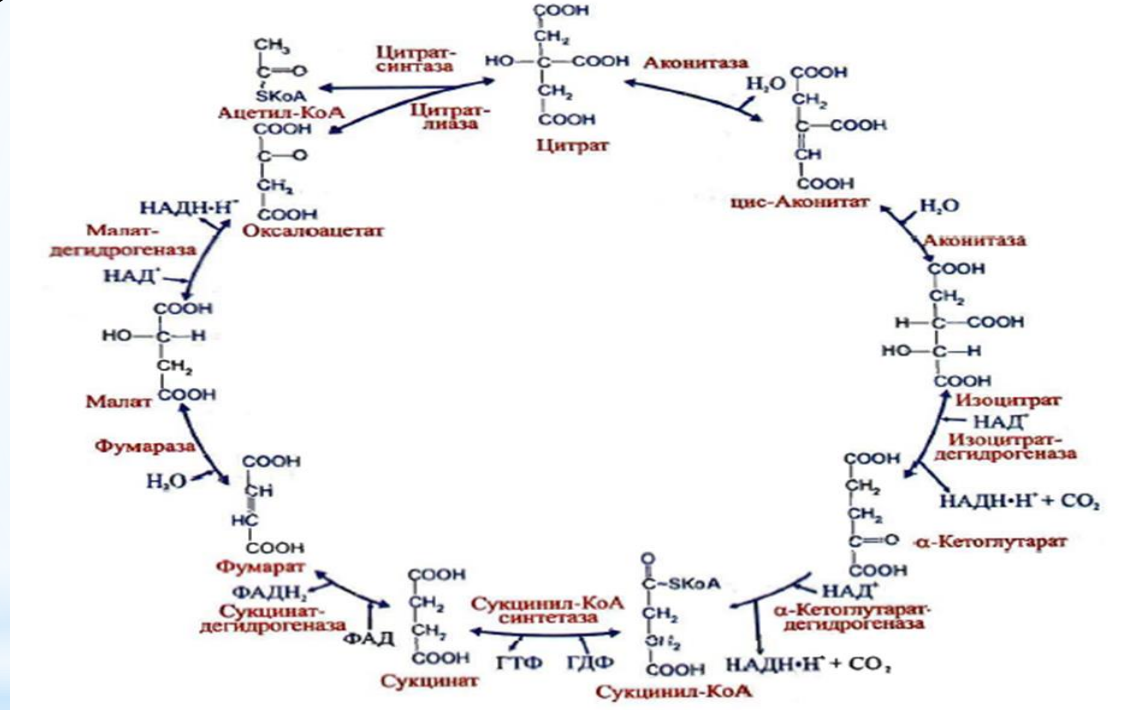


***Обмен глицерина тесно связан с гликолизом!!!***

# Окислительное декарбоксилирование пирувата

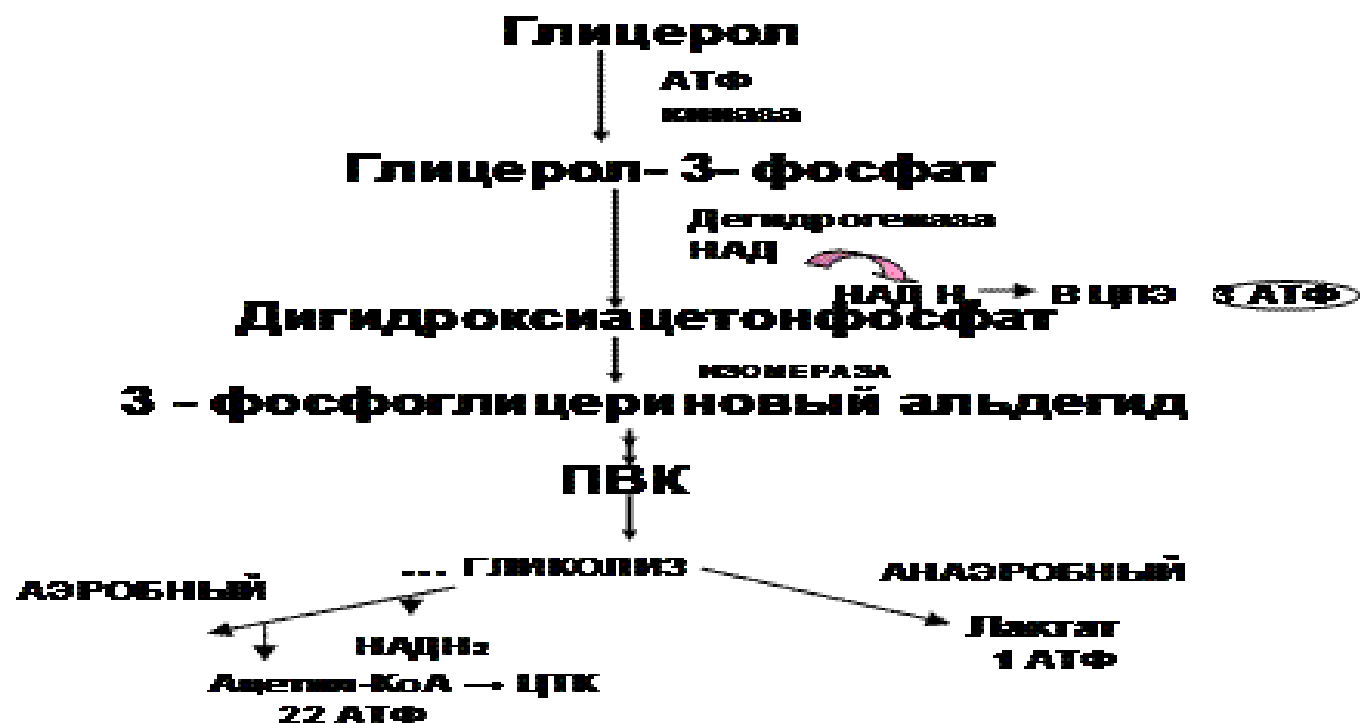


# Общий путь катаболизма - цикл трикарбоновых кислот

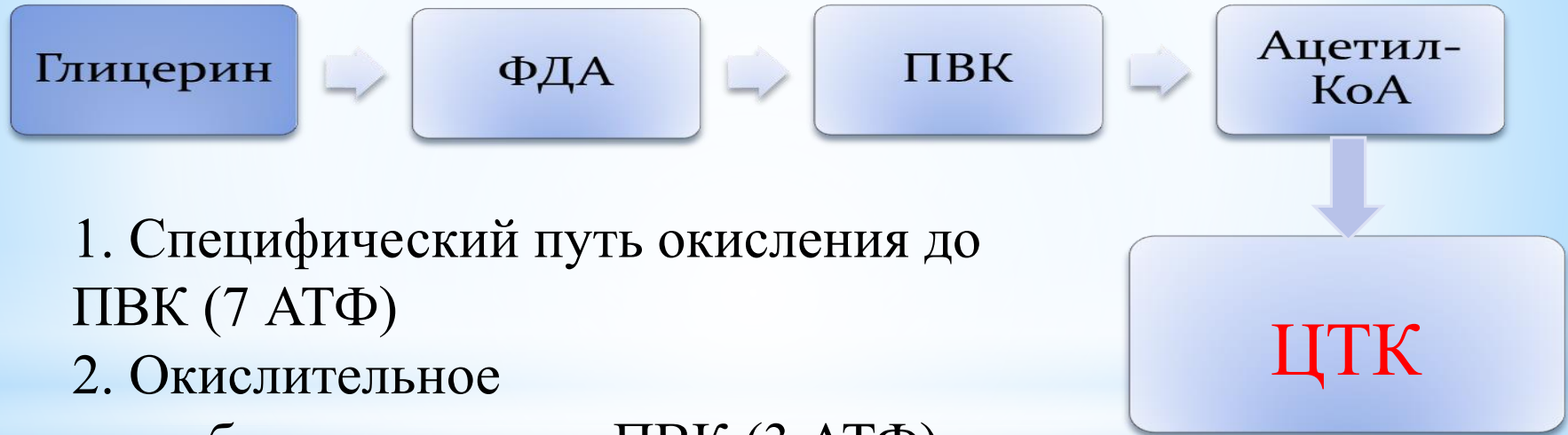




## СХЕМА ОКИСЛЕНИЯ ГЛИЦЕРОЛА В ОРГАНИЗМЕ



# Энергетический эффект полного окисления глицерина



1. Специфический путь окисления до ПВК (7 АТФ)
2. Окислительное декарбоксилирование ПВК (3 АТФ)
3. Цикл Кребса (12 АТФ)

# Энергетический эффект полного окисления глицерина

В результате окисления глицерина синтезируется 23 молекулы АТФ, полезный выход с учетом затрат – 22 АТФ

# Анаболизм липидов

Липогенез - это анаболические процессы образования ТАГ, ФЛ, сфинголипидов и других липидов. «Строительным блоком» является ацетил КоА, образующийся в митохондриях.



# Синтез жирных кислот

1. Происходит *de novo* из строительных блоков, образующихся в процессе катаболизма. У млекопитающих и человека синтезируется пальмитиновая кислота (C16).

2. Основное место синтеза – *печень*. Кроме того, жирные кислоты синтезируются во многих тканях: *почки, мозг, молочная железа, жировая ткань*.

3. Ферменты синтеза локализованы в *цитозоле* клеток в отличие от ферментов окисления жирных кислот, которые находятся в митохондриях.

4. Для синтеза жирных кислот необходимы *НАДФНН<sup>+</sup>, АТФ, Mn<sup>2+</sup>, биотин и СО<sub>2</sub>*.

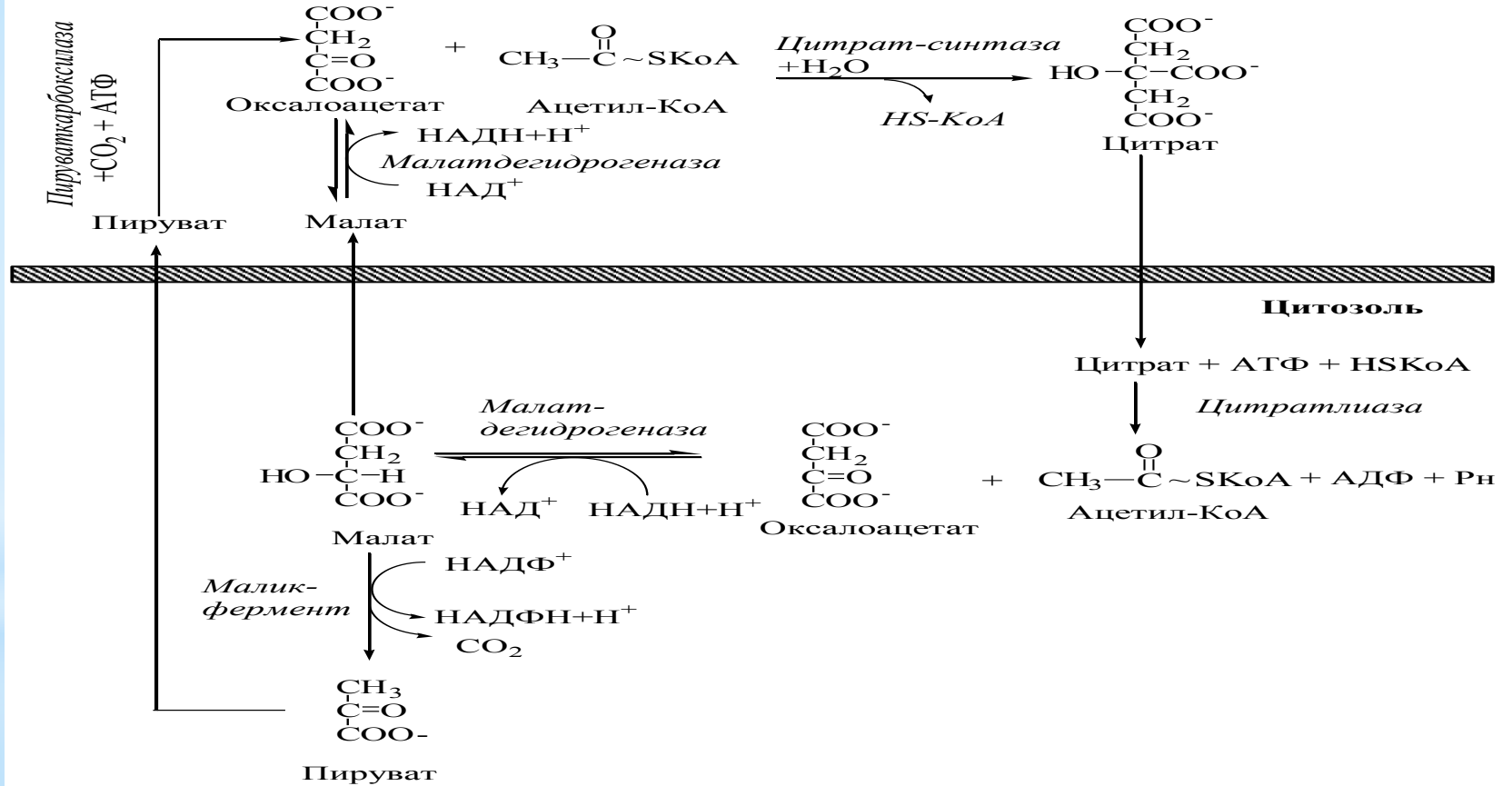
Синтез жирных кислот происходит в цитозоле, куда и должен быть транспортирован субстрат Ацетил КоА. Транспорт ацетил-КоА из митохондрий в цитозоль осуществляется с помощью цитратного челночного механизма.



## Цитратный челночный механизм

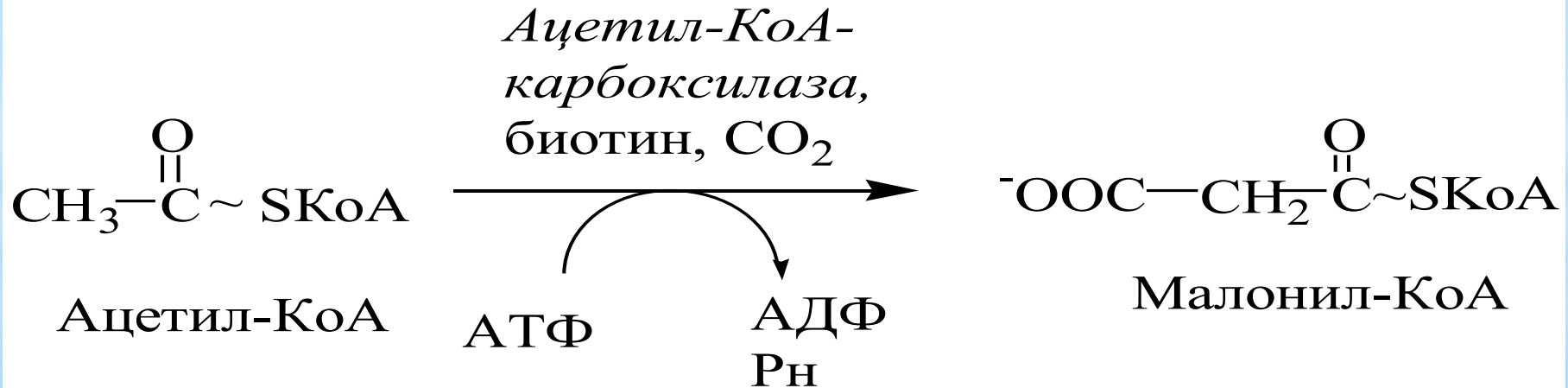
1. Цитратсинтаза катализирует реакцию взаимодействия ЩУК и ацетил-КоА с образованием цитрата.
2. Цитрат транспортируется в цитозоль с помощью транслоказы.
3. В цитозоле цитрат взаимодействует с HS-КоА и под действием цитратлиазы и АТФ образуется ацетил-КоА и ЩУК.
4. ЩУК не может вернуться в митохондрии поскольку отсутствует специфический переносчик. ЩУК восстанавливается до малата под действием НАД<sup>+</sup>-зависимой малатдегидрогеназы.
5. Малат декарбоксилируется НАДФ-зависимой малатдегидрогеназой (малик-фермент): Образующийся НАДФН<sup>+</sup> (50% потребности) используется для синтеза жирных кислот. Кроме этого генераторами НАДФН<sup>+</sup> (50%) являются пентозофосфатный путь окисления глюкозы и изоцитратдегидрогеназа цитозольная.
6. Пируват транспортируется в митохондрии и под действием пируваткарбоксилазы с использованием АТФ и CO<sub>2</sub> образуется ЩУК.

## Матрикс митохондрий



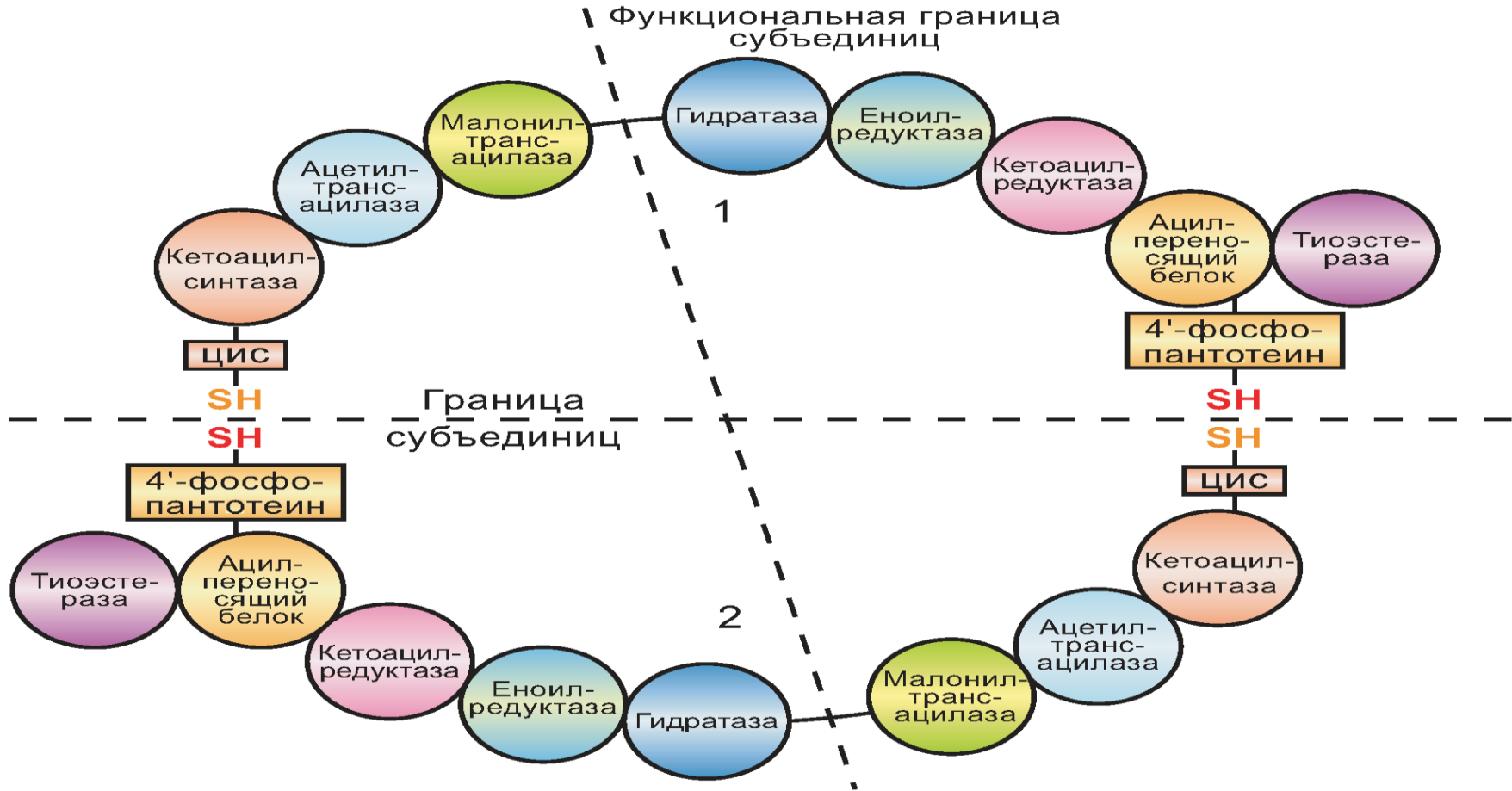
## Образование малонил-КоА

Ацетил-КоА карбоксилируется под действием *ацетил-КоА-карбоксилазы*. Это АТФ-зависимая реакция, для которой необходим витамин Н (биотин) и  $\text{CO}_2$ .



Синтез ВЖК катализирует *мультиферментный комплекс пальмитатсинтаза*. Он состоит из двух *полипептидных цепей*. Активной является только димерная форма комплекса, мономеры располагаются по принципу голова-хвост, одновременно синтезируются 2 молекулы ВЖК. Каждая полипептидная цепь содержит по 7 ферментов (ацетилтрансацилаза, малонилтрансацилаза кетоацилсинтаза, кетоацилредуктаза, гидратаза, еноилредуктаза, тиоэстераза). Ацилпереносящий белок (АПБ) является также частью полипептидной цепи, но это не фермент. Его *функция* связана только с переносом *ацильных радикалов* от фермента к ферменту. В процессе синтеза важную роль играют SH-группы. Одна из них принадлежит 4-фосфопантетеину, входящему в состав АПБ (центральная) и вторая - цистеину фермента кетоацил-синтазы (периферическая).

# Строение мультиферментного комплекса — синтазы жирных кислот



## Реакции синтеза

1. При участии фермента *ацетил-КоА-трансацетилазы* ацетильная группа ацетил-КоА переносится на SH-группу  $\beta$ -кетоацилсинтазы; малонильная группа от малонил-КоА переносится на SH-группу АПБ под действием фермента *малонил-КоА-трансферазы*

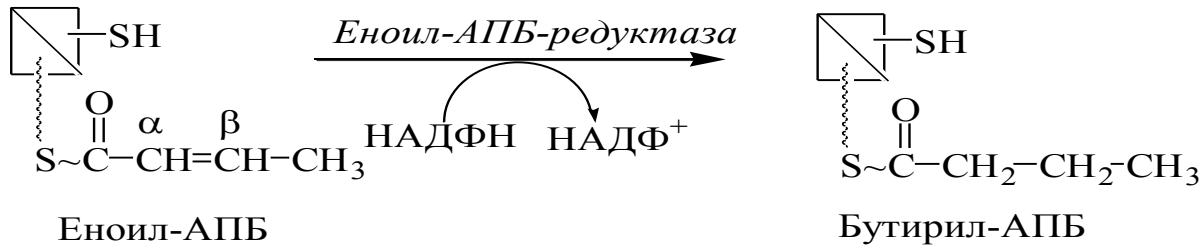
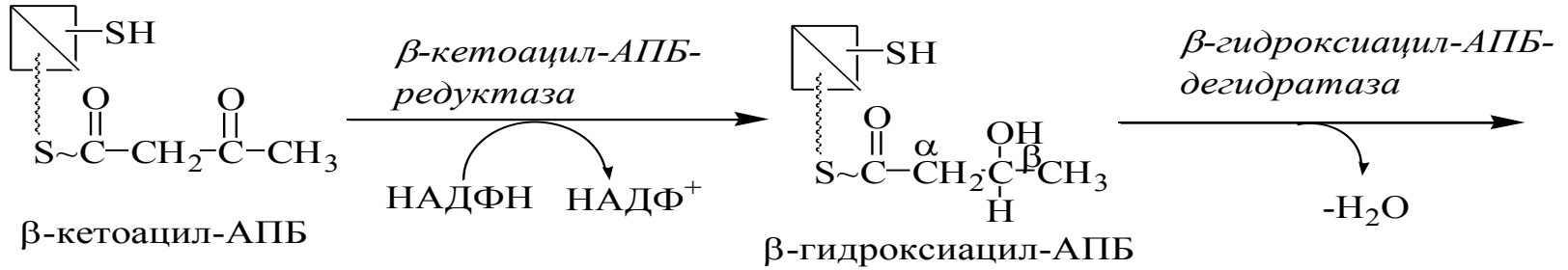
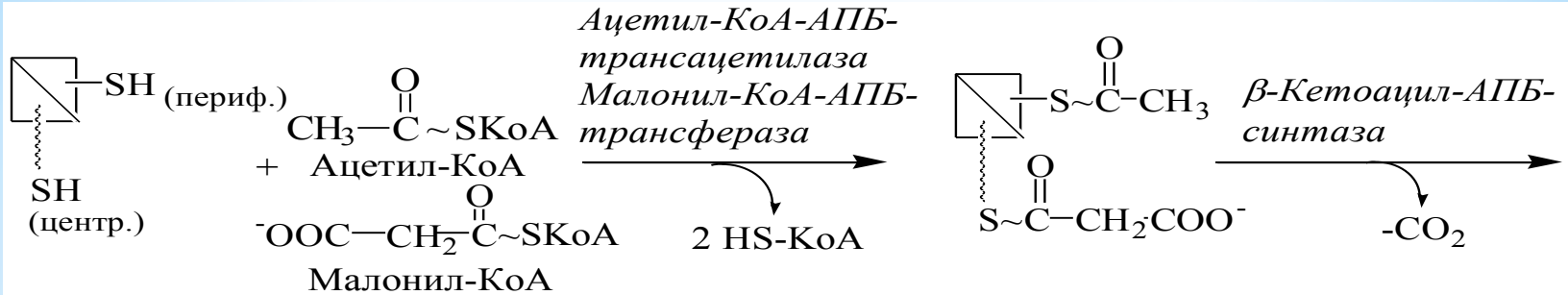
2. Фермент  *$\beta$ -кетоацил-синтаза* переносит ацетильный остаток с SH-группы цистеина на остаток малонила. Это реакция конденсации. Энергия для нее освобождается при одновременном декарбоксилировании. *Образуется  $\beta$ -кетоацил-АПБ.*

3. При участии фермента  *$\beta$ -кетоацил-редуктазы* с коферментом НАДФНН<sup>+</sup>, происходит восстановление и  $\beta$ -кетоацил-АПБ превращается в  *$\beta$ -гидроксиацил-АПБ.*

4. Фермент  *$\beta$ -гидроксиацил-АПБ-дегидратаза* удаляет H<sub>2</sub>O из  $\beta$ -гидроксиацил-АПБ и образуется *еноил-АПБ.*

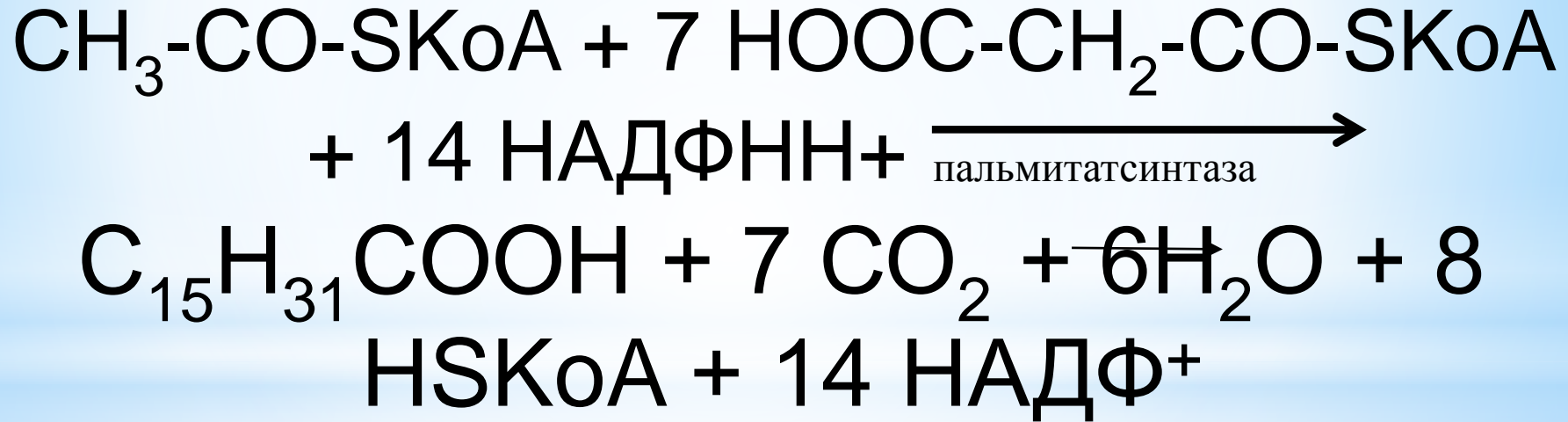
5. *Еноил-АПБ-редуктаза* восстанавливает двойную связь с использованием НАДФНН<sup>+</sup>. Образуется *ацил-АПБ* (масляная кислота после первого цикла).





Этот комплекс последовательно удлиняет радикал жирной кислоты на 2 углеродных атома, донором которых служит малонил-КоА. Циклы реакций повторяются до тех пор, пока не образуется радикал пальмитиновой кислоты, который под действием тиоэстеразного центра гидролитически отделяется от ферментного комплекса, превращаясь в свободную пальмитиновую кислоту. В каждом цикле биосинтеза пальмитиновой кислоты проходят 2 реакции восстановления, донором водорода в которых служит НАДФН+.

Суммарное уравнение биосинтеза  
пальмитиновой кислоты



## Регуляция синтеза жирных кислот

Регуляторный фермент синтеза жирных кислот – **ацетил-КоА-карбоксилаза**. Его активность регулируется двумя способами.

1. Ассоциация/диссоциация комплексов субъединиц. В неактивной форме ацетил-КоА-карбоксилаза представляет собой отдельные комплексы, каждый из которых состоит из 4 субъединиц. Активатор фермента – цитрат – стимулирует объединение комплексов, ингибитор – пальмитат – вызывает их диссоциацию.

2. Фосфорилирование/дефосфорилирование ацетил-КоА-карбоксилазы. В постабсорбтивном состоянии или при физической работе глюкагон или адреналин через аденилатциклазную систему активируют протеинкиназу А и стимулируют фосфорилирование субъединиц ацетил-КоА-карбоксилазы. Фосфорилированный фермент неактивен, синтез жирных кислот останавливается. В абсорбтивный период инсулин активирует фосфатазу, и ацетил-КоА-карбоксилаза переходит в дефосфорилированное состояние. Затем под действием цитрата происходит полимеризация протомеров фермента, и он становится активным.

## Синтез триацилглицеридов

Скорость биосинтеза ВЖК определяют скорость образования ТАГ и ФЛ, так как свободные ВЖК в тканях и плазме присутствуют в небольших количествах и не накапливаются.

Синтез ТАГ происходит при депонировании липидов в жировой или других тканях организма. Локализован этот процесс на мембранах эндоплазматической сети. Синтез осуществляется из ВЖК и глицерола через образование  $\alpha$ - глицерофосфата (активная форма глицерола). В почках, кишечнике активация глицерола происходит за счёт АТФ и фермента глицеролкиназы. В жировой и мышечной тканях низкая активность глицеролкиназы, поэтому активная форма глицерола образуется из метаболита гликолиза ФДА с участием фермента 3 фосфат ДГ.

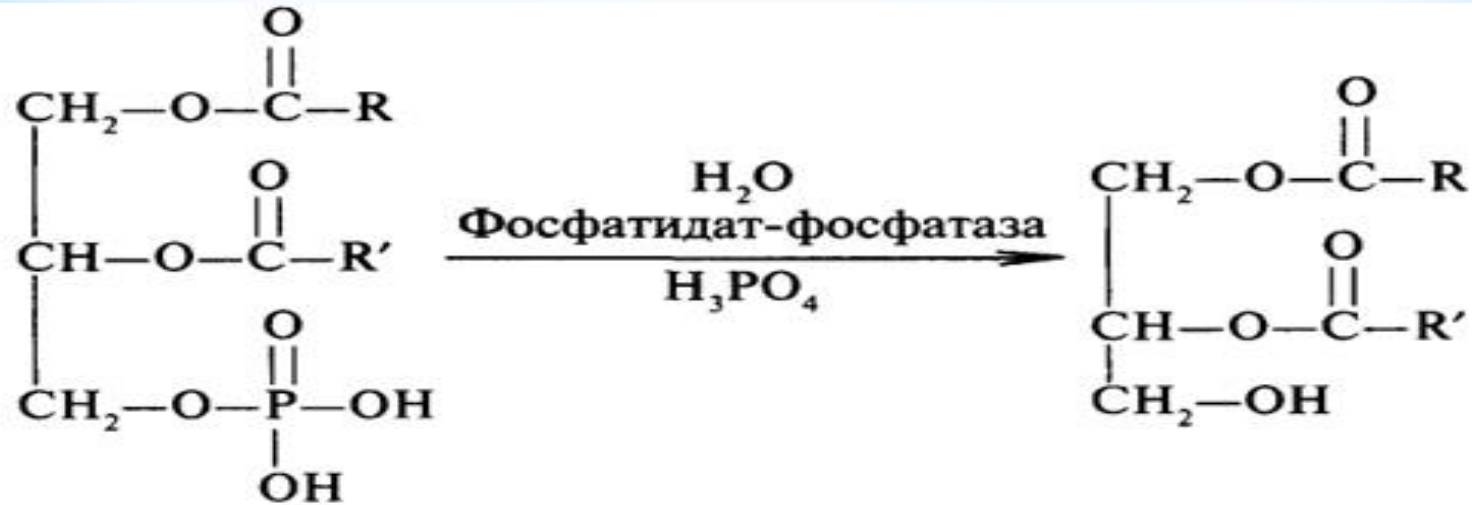


# Пути образования глицерол-3-фосфата





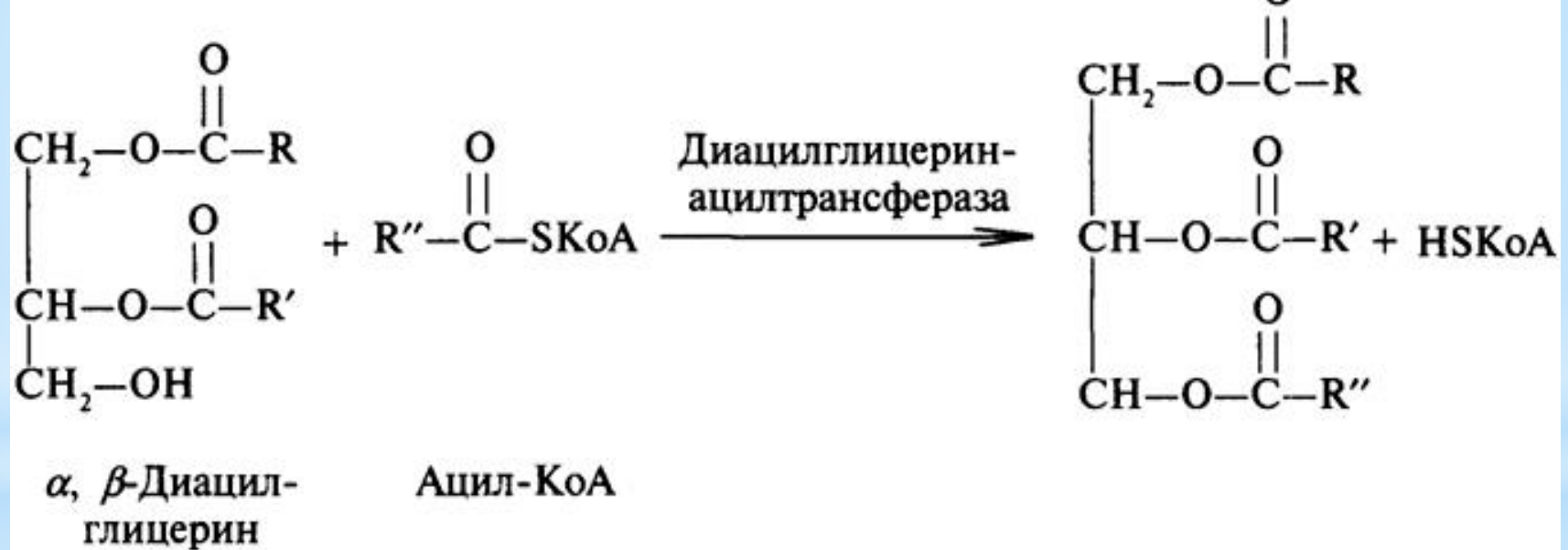
Далее фосфатидная кислота подвергается действию фосфатидат-фосфатазы с образованием  $\alpha$ ,  $\beta$ -диацилглицерина:



Фосфатидная кислота

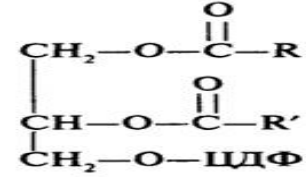
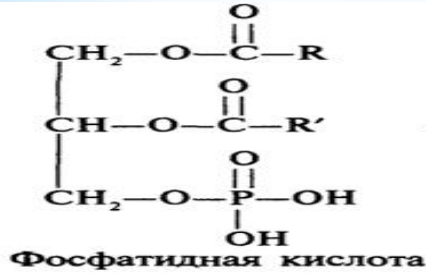
$\alpha$ ,  $\beta$ -Диацилглицерин

На последней стадии синтеза происходит ацилирование свободной  $\alpha$ -ОН-группы  $\beta$ -диацилглицерина, катализируемое диацилглицерин-ацилтрансферазой:

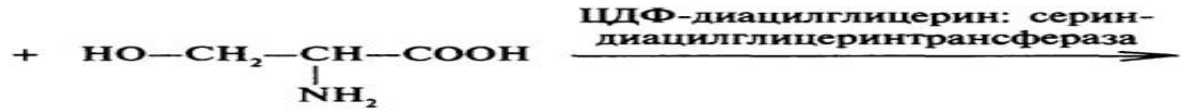
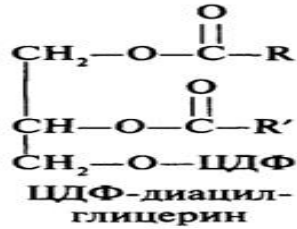


## Синтез фосфолипидов

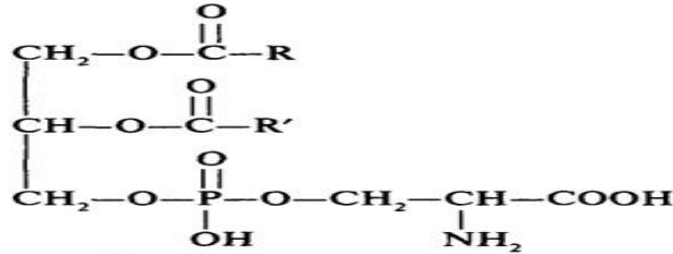
До стадии образования фосфатидной кислоты протекает так же, как и биосинтез ТАГ. У ФЛ во 2-ом положении всегда находится непредельная ВЖК (олеиновая, линоленовая, линолевая). Взаимодействие фосфатидной кислоты с ЦТФ приводит к образованию ЦДФ-диацилглицерина, который как кофермент способен участвовать в переносе диацилглицерина на азотистое основание, например серин. В результате этого превращения образуется фосфатидилсерин, который можно рассматривать в качестве исходного соединения для образования другого фосфатида — фосфатидилэтаноламина.



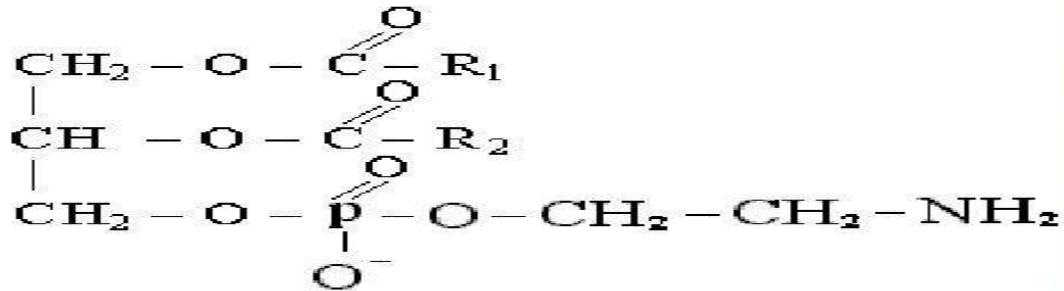
ЦДФ-диацилглицерин



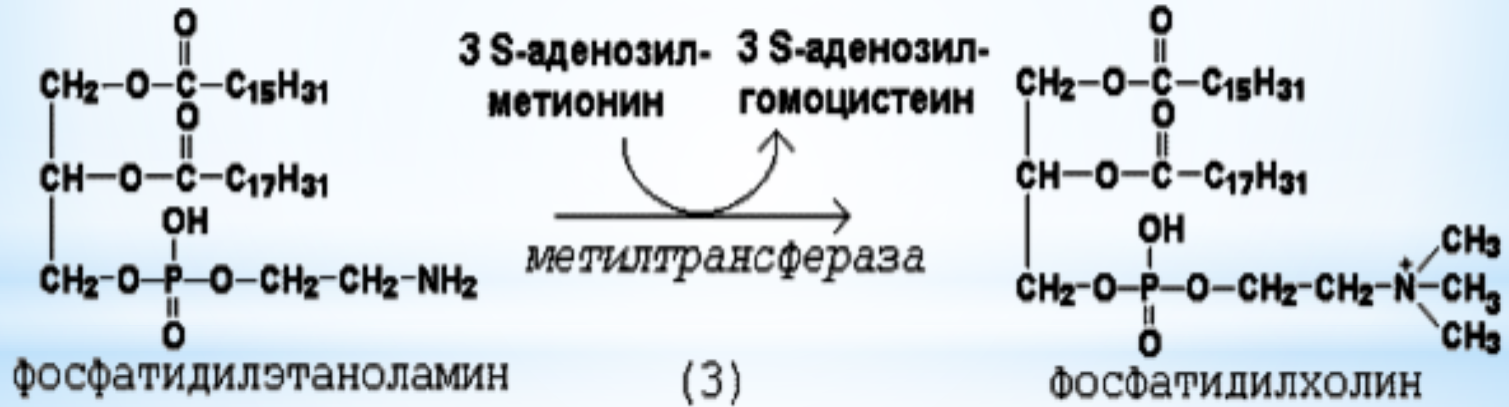
Серин



Декарбоксилирование фосфатидилсерина  
приводит к образованию  
фосфатидилэтаноламина.



Из фосфатидилэтаноламина образуется фосфатидилхолин (лецитин), получая последовательно 3 метильные группы от SAM.





**Спасибо за внимание!**