

β -окисление жирных кислот и кетогенез

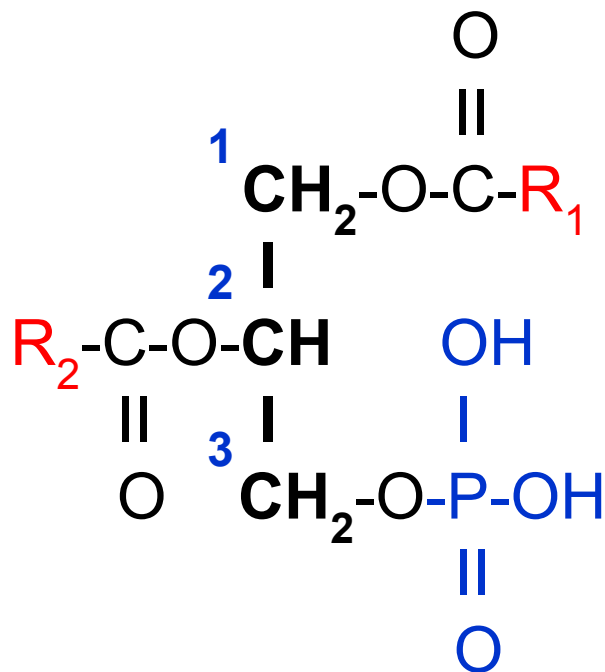
Ресинтез жиров в энтероцитах

На основе продуктов гидролиза экзогенных жиров в энтероцитах синтезируются **видоспецифичные** липиды.

Чаще всего **2'МАГ** этерифицируется остатками **олеиновой кислоты (C_{18:1})**.



Фосфолипиды образуются на основе
фосфатидной кислоты и активных форм
холина, серина и т.д.



Фосфатидная кислота

Транспортные формы экзогенных липидов

- * **Глицерол** и **СЖК** ($C < 10$) выходят из энтероцитов через портальную вену и поступают в печень.
- * **СЖК** ($C \geq 10$) покидают энтероциты через *кишечную лимфатическую систему* в форме ресинтезированных ТАГ в составе **хиломикронов** (**ХМ**).
от «*chylos*» (греч.) – лимфа (млечный сок).

[Мунк, 1891]

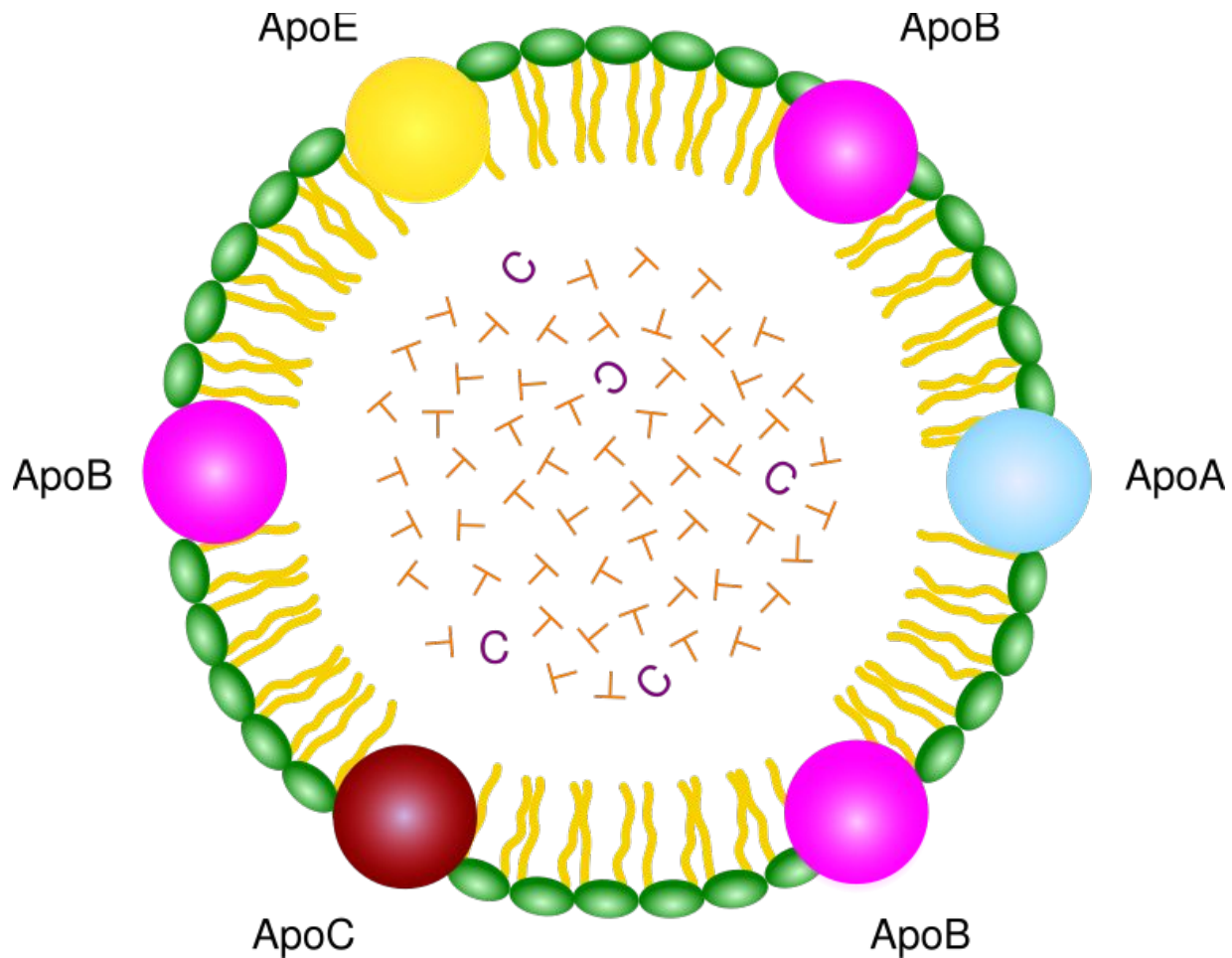
ХМ – транспортная форма экзогенных липидов

ХМ образуются в энтероцитах:

- * Незрелые ХМ (насцентные) – 85% ТАГ, немного ФЛ и ЭХС, белок – апопротеин В-48 (апо-В-48). Покидают энтероциты путем экзоцитоза и поступают в лимфатические сосуды ☐ грудной лимфатический проток ☐ ☐ подключичная вена.

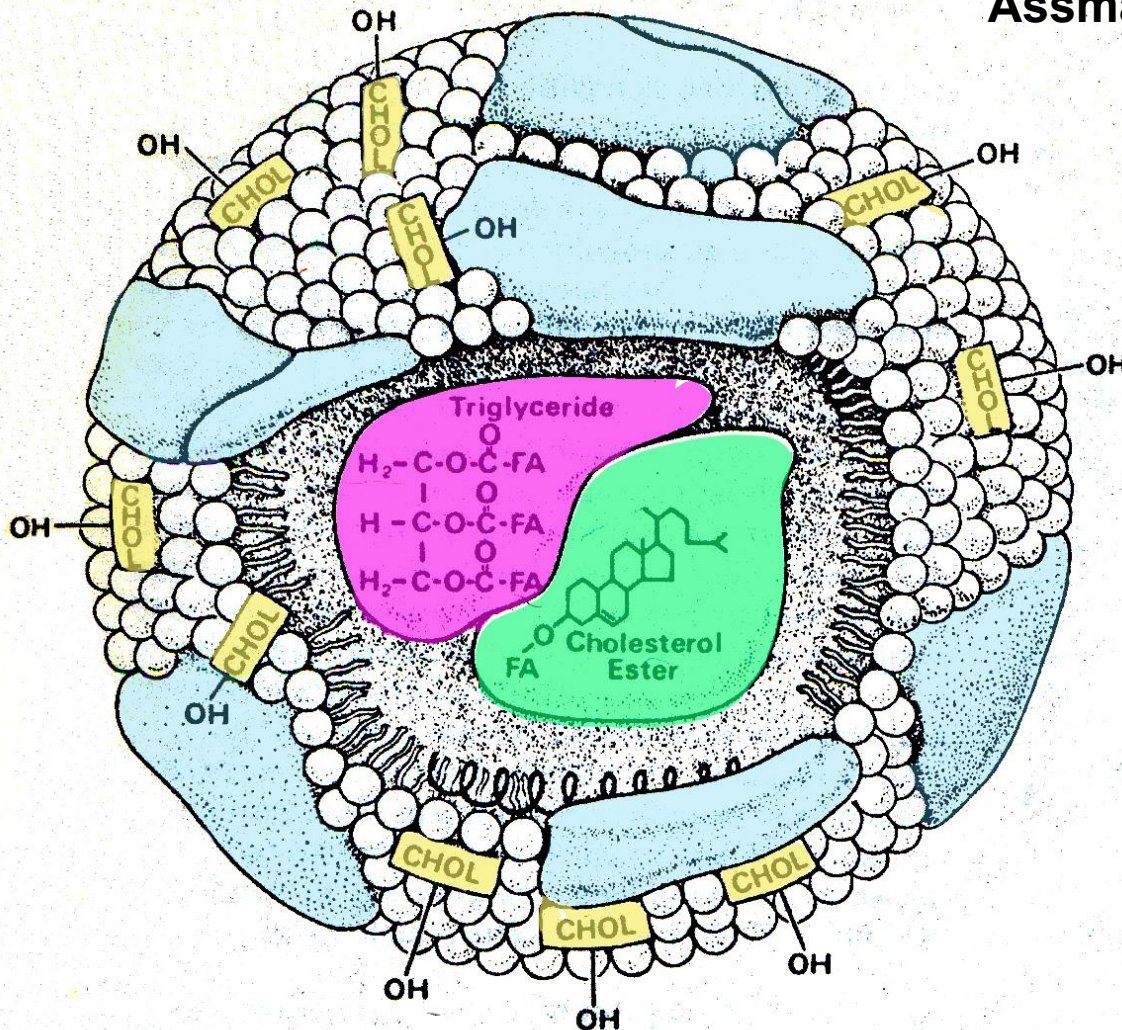
- * В кровяном русле незрелые ХМ получают от ЛПВП апо-Е, апо-С-II (кофактор ЛПЛ) и апо-А-IV. Этим завершается превращение незрелых ХМ в зрелые ХМ-частицы.
- * Состав зрелых ХМ (диаметр 100-1000 нм):
 - ТАГ – 84%
 - ФЛ – 7%
 - ХС – 8%
 - Белок – менее 2% (апо-В-48, апо-С-II, апо-Е и апо-А-IV)
 - Плотность (удельный вес) ХМ $< 0,95$ г/мл

Схема строения частицы ХМ



«Iceberg-sea» - модель строения частицы сывороточного липопротеида

Assmann G. & Brever J. (1974)



Функции ХМ

- * ХМ доставляют экзогенные липиды в печень, жировую ткань, миокард и скелетные мышцы. ТАГ в составе ХМ гидролизуются с участием липопротеинлипазы (ЛПЛ), которая находится на поверхности эндотелиоцитов капилляров.
- * ЛПЛ синтезируется в печени. Активаторы: инсулин, СТГ и гепарин.
- * СЖК, освобожденные в результате гидролиза ТАГ, поступают внутрь клеток.

В плазматических мембранах многих типов клеток имеются специфические белки-переносчики для СЖК (40 кДа). В скелетных мышцах имеется еще транслоказа жирных кислот (84 кДа, CD36). В ответ на повышение концентрации инсулина в крови, эта транслоказа выходит из цитоплазмы и встраивается в мембрану, обеспечивая быстрое поглощение СЖК мышечными клетками. (Подобно ГЛЮТ-4).

ХМ, отдав часть ТАГ в результате их гидролиза ЛПЛ, превращаются в **ремнантные ХМ (р-ХМ)**, которые поглощаются гепатоцитами с помощью **рецепторов к р-ХМ** (эти рецепторы «узнают» р-ХМ по апо-Е).

ХС из р-ХМ, оказавшись в печени, **по механизму отрицательной обратной связи ингибирует синтез ХС de novo**.

Излишки ХС выводятся печенью с желчью

Промежуточный обмен липидов

Внутриклеточный липолиз

Адиipoциты или клетки жировой ткани

(подкожный жир, малый и большой сальники брюшной полости):

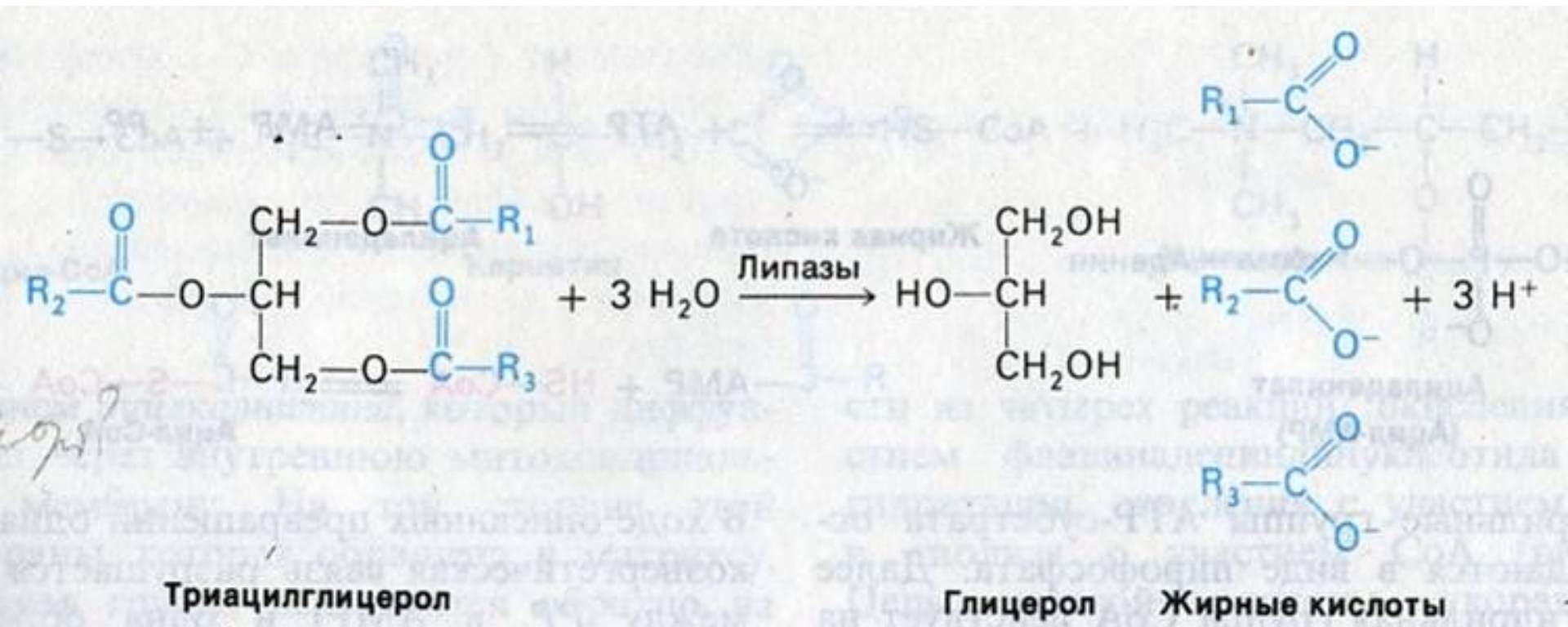
- * Гидролиз ТАГ катализирует *гормончувствительная ТАГ-липаза*.
- * Процесс мобилизации жира активируется в **постабсорбтивном периоде, голодании, при физической нагрузке.**

Механизм активации гормончувствительной ТАГ-липазы адипоцитов

- * В **постабсорбтивном периоде** липолиз в адипоцитах активируется **глюкагоном**;
- * При **физической нагрузке** липолиз в адипоцитах активируется **адреналином**.
- * Оба гормона **связываются со своими рецепторами** на поверхности клеточной мембраны и **активируют аденилатциклазу**.
Адреналин в высоких концентрациях связывается с **β -адренорецепторами** адипоцитов.

- * В результате активации аденилатциклазы повышается концентрация **ц-АМФ**, которая **активирует протеинкиназу А (ПКА)**.
- * ПКА **фосфорилирует неактивную форму ТАГ-липазы** (активная форма ТАГ-липазы фосфорилированная).
- * Переход активной формы ТАГ-липазы в неактивную – **через дефосфорилирование: инсулин** активирует **протеинфосфатазу**.

Суммарный результат гидролиза ТАГ в адипоцитах

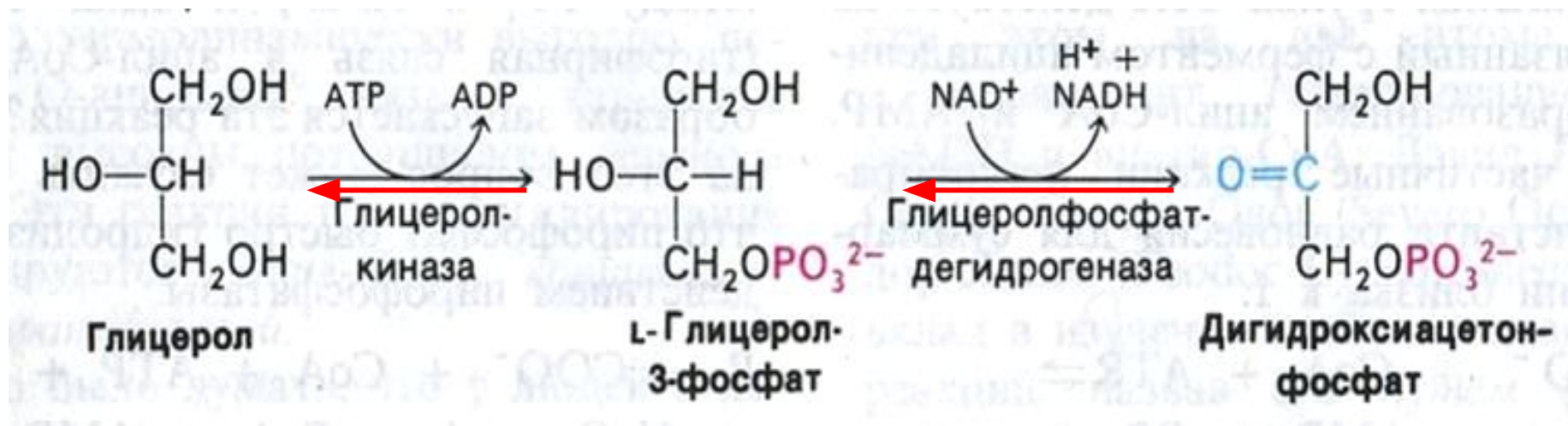


Гормончувствительная ТАГ-липаза сначала отщепляет ЖК в положении 1 = 1 СЖК + диацилглицерол (ДАГ).
Другие липазы завершают процесс = 2 СЖК + глицерол.

- * СЖК транспортируются по крови **в комплексе с альбумином** – молекула альбумина имеет 7 специфических сайтов для связывания СЖК.
- * СЖК из крови проникают внутрь клетки с помощью специфического белка-переносчика цитоплазматической мембраны (40 кДа): **fatty acids binding protein (FABP)**. Проникнув внутрь клетки, СЖК включаются в процессы окисления и синтеза липидов (преобладание реакций зависит от функционального состояния клетки).

Метаболизм глицерола

Глицерол гидрофилен и переносится по крови в свободном виде. Ещё один путь образования глицерола – восстановление избытка диоксиацетонфосфата (метаболит гликолиза):



* **Глицерол** является субстратом для:

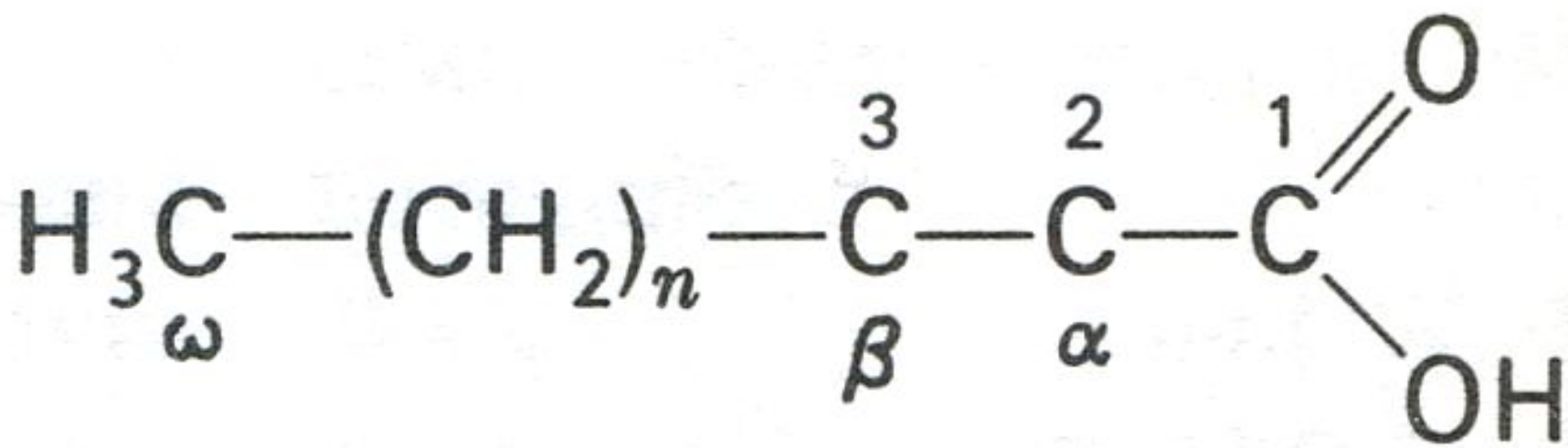
- **липогенеза**;
- **глюконеогенеза**

или может **окисляется** через диокси-ацетонфосфат **по гликолитическому пути.**

ЗАДАНИЕ: Назовите ключевые ферменты этих метаболических превращений и рассчитайте энергетическую ценность окисления глицерина.

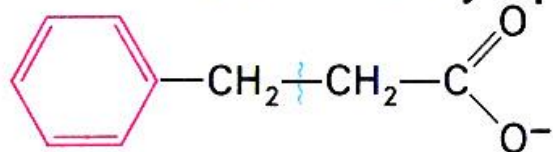
Окисление жирных кислот

- Путь окисления СЖК, сопряженный с синтезом АТФ, протекает в митохондриях [Ю. Кеннеди и А.Ленинджер, 1949] и называется **β -окислением**.
- Ф. Кноп (1904) установил, что **расщепление СЖК происходит путем окисления при β -атоме углерода и последовательного удаления двухуглеродных фрагментов**.

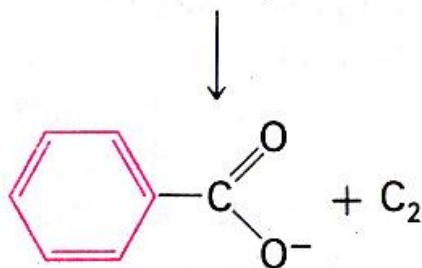


Опыты Франца Кнопа

Жирная кислота с нечетным
числом атомов углерода

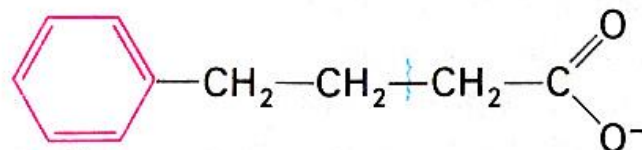


Фенилпропионат

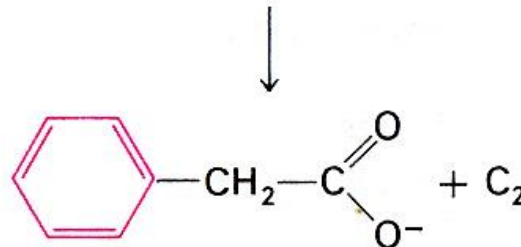


Бензоат

Жирная кислота с четным
числом атомов углерода



Фенилбутират

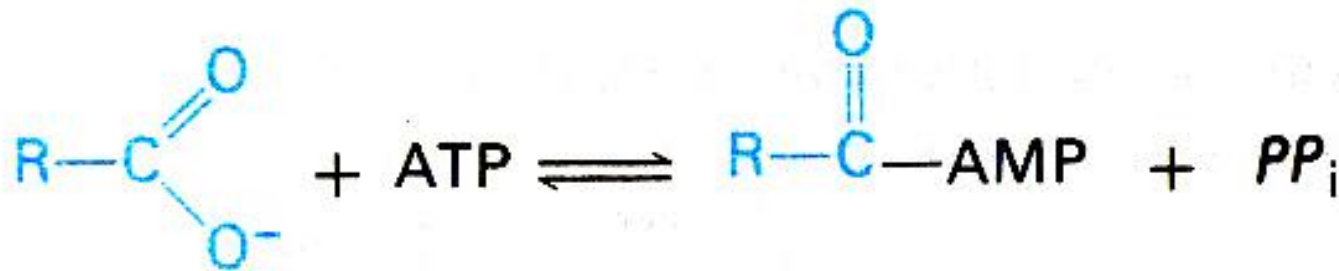


Фенилацетат

К ω-атому углерода ЖК с неразветвленной цепью присоединена фенильная группа. Продукты свидетельствуют том, что окисление ЖК идет по β-углеродному атому.

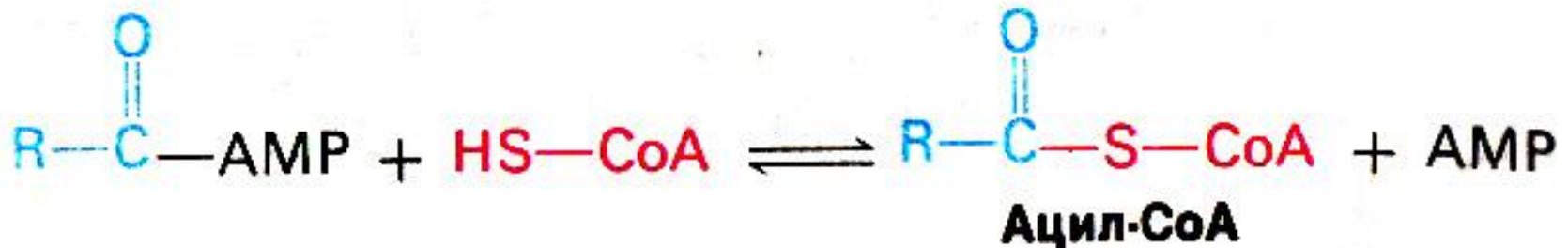
Активация и транспорт ЖК в митохондри

1. Активация ЖК идет с участием ацил-КоА-синтетазы (тиокиназы ЖК), локализованной в наружной мембране митохондрий:



Жирная кислота

Ациладенилат



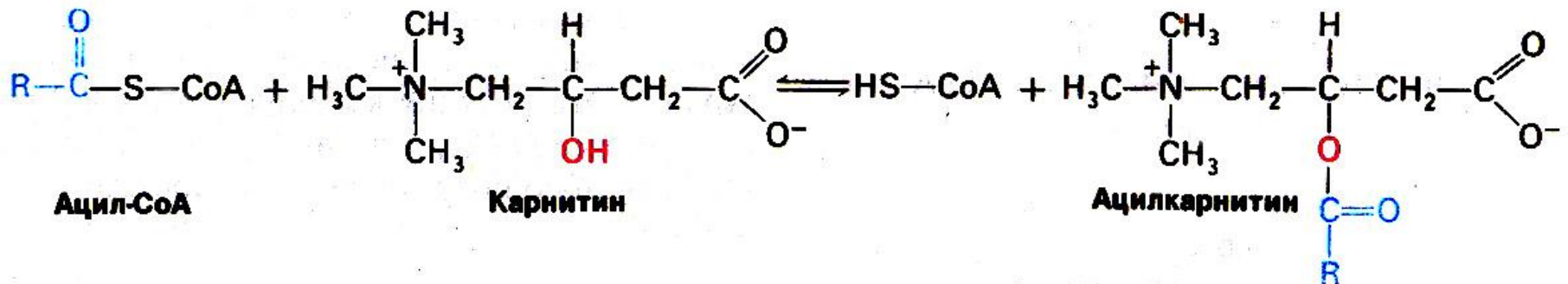
2. Проникновение активированной ЖК в матрикс митохондрий:

2.1. Короткоцепочечные ЖК ($C < 9$) способны самостоятельно проникать через внутреннюю митохондриальную мембрану в матрикс.

2.2. Длинноцепочечные ЖК ($C \geq 10$) проникают в матрикс только в форме эфира с карнитином (ацилкарнитин). Происходит с участием фермента наружной поверхности внутренней мембраны митохондрий:

карнитин – ацилтрансфераза I (*регуляторный фермент – его аллостерическим ингибитором является малонил-КоА*)

Карнитин - витаминоподобное вещество, одноатомный спирт, производное метионина и лизина.



2.3. Обратное превращение:

ацилкарнитин $\rightleftharpoons$ ацил-КоА

Происходит с участием фермента, локализованном на внутренней поверхности внутренней мембраны митохондрий:

карнитин-ацилтрансфераза II

ацилкарнитин + КоА-SH $\rightleftharpoons$ ацил-КоА + карнитин

Трехэтапный процесс: активация ЖК (ацил-КоА) и перенос активированной ЖК в матрикс (ацилкарнитин $\rightleftharpoons$ ацил-КоА) **позволяет использовать два не обменивающихся между собой пула КоА**. В цитоплазме и матриксе МХ эти пулы используются для разных целей.

Реакции β -окисления жирных кислот

Путь β -окисления – повторяющаяся последовательность **четырёх** реакций.

На каждом этапе окисления образуется:

1 ацетил-КоА

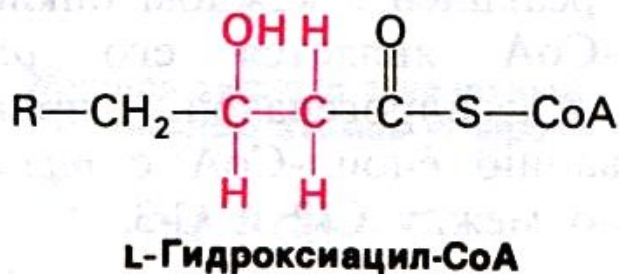
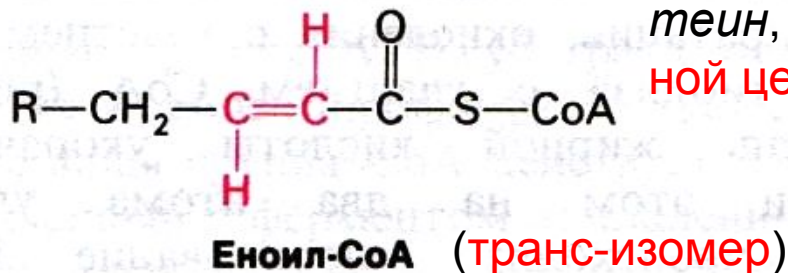
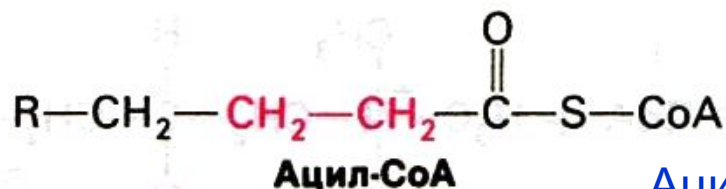
1 FADH_2

1 NADH

исходная цепь ЖК укорачивается на 2 С-атома.

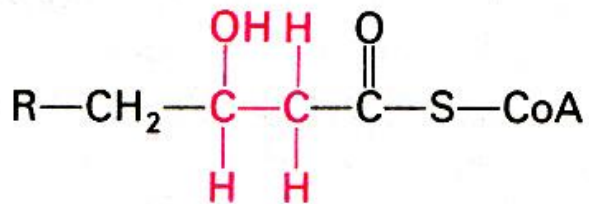
Число этапов β – окисления: $(n/2)-1$,

где: n – число С-атомов в ЖК.

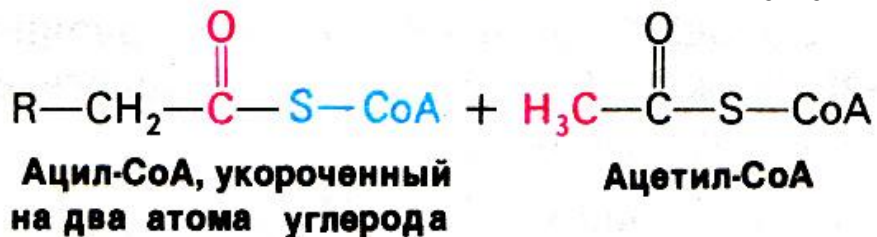
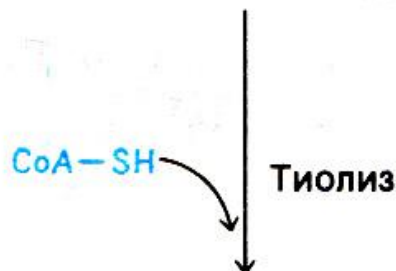
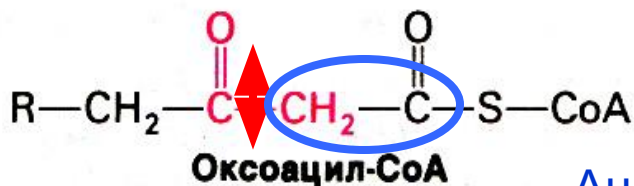
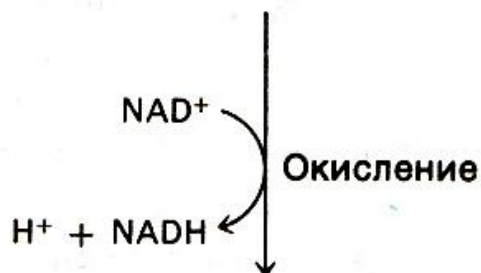


Ацил-КоА-дегидрогеназа. Дегидрирование по α - и β - С атомам (положения 2 и 3). Атомы водорода переносятся на FAD – простетическую группу дегидрогеназы, которая передает электроны на *специфический электронпереносящий флавопротеин*, а далее – **на убухинон в дыхательной цепи.**

Еноил-КоА-гидратаза.



L-Гидроксиацил-CoA



3-гидроксиацил-CoA-дегидрогеназа. Специфический акцептор электронов – NAD^+ . Образовавшийся NADH передает восстановительные эквиваленты на **NADH-дегидрогеназу дыхательной цепи.**

Ацетил-CoA-ацетилтрансфераза, тиолаза. В итоге получают:

1. молекула ацетил-CoA;
2. молекула ацил-CoA, укороченная на 2 С-атома.

Двухуглеродные фрагменты последовательно удаляются с карбоксильного конца жирной кислоты.

Особенности β -окисления ЖК с нечетным числом С-атомов и ненасыщенных ЖК

1. ЖК с нечетным числом С-атомов :

На последнем этапе окисления образуется 3-х углеродный остаток - пропионил-КоА.

Пропионил-КоА карбоксилируется до сукцинил-КоА, который поступает в ЦТК.

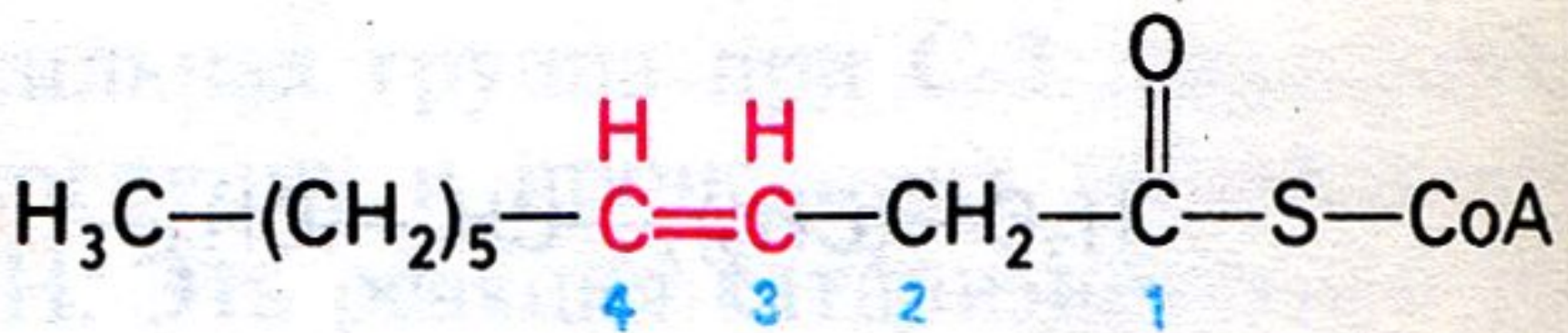
2. Ненасыщенные ЖК (содержат двойные связи):

Требует участия дополнительных ферментов:

1. Если ЖК имеет 1 двойную связь — олеиновая к-та (C18:1, *цис*- Δ^9):

$\Delta^{3,4}$ —*цис*— $\Delta^{2,3}$ —*транс*-изомераза

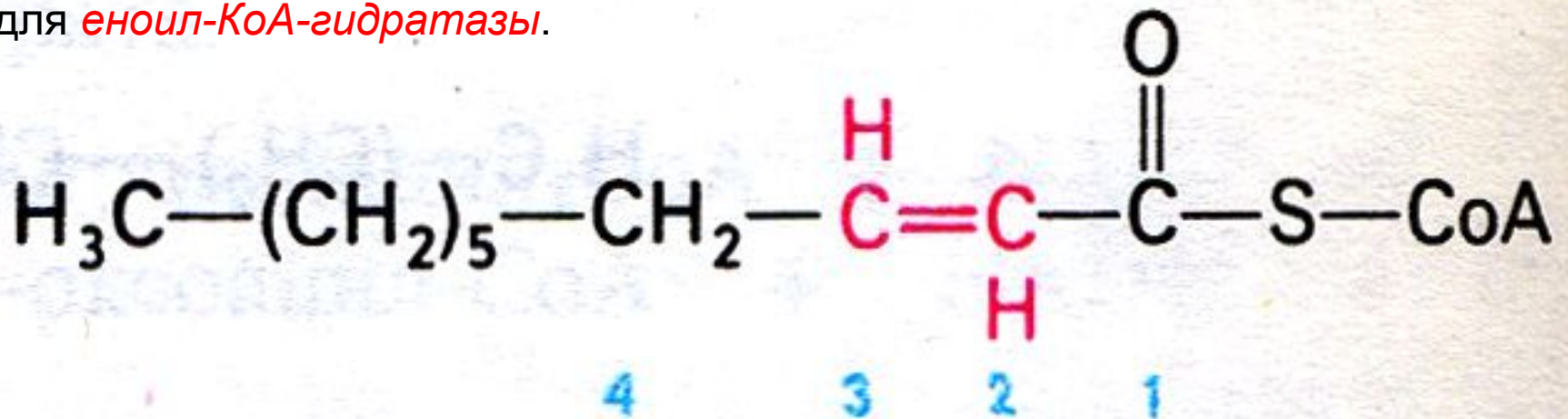
Фермент переносит двойную связь и меняет её конфигурацию.



цис- Δ^3 -Еноил-СоА

Из **цис- Δ^3 -еноил-КоА** получается **транс- Δ^2 -еноил-КоА**, который является нормальным субстратом для **еноил-КоА-гидратазы**.

⇌ **Изомераза**

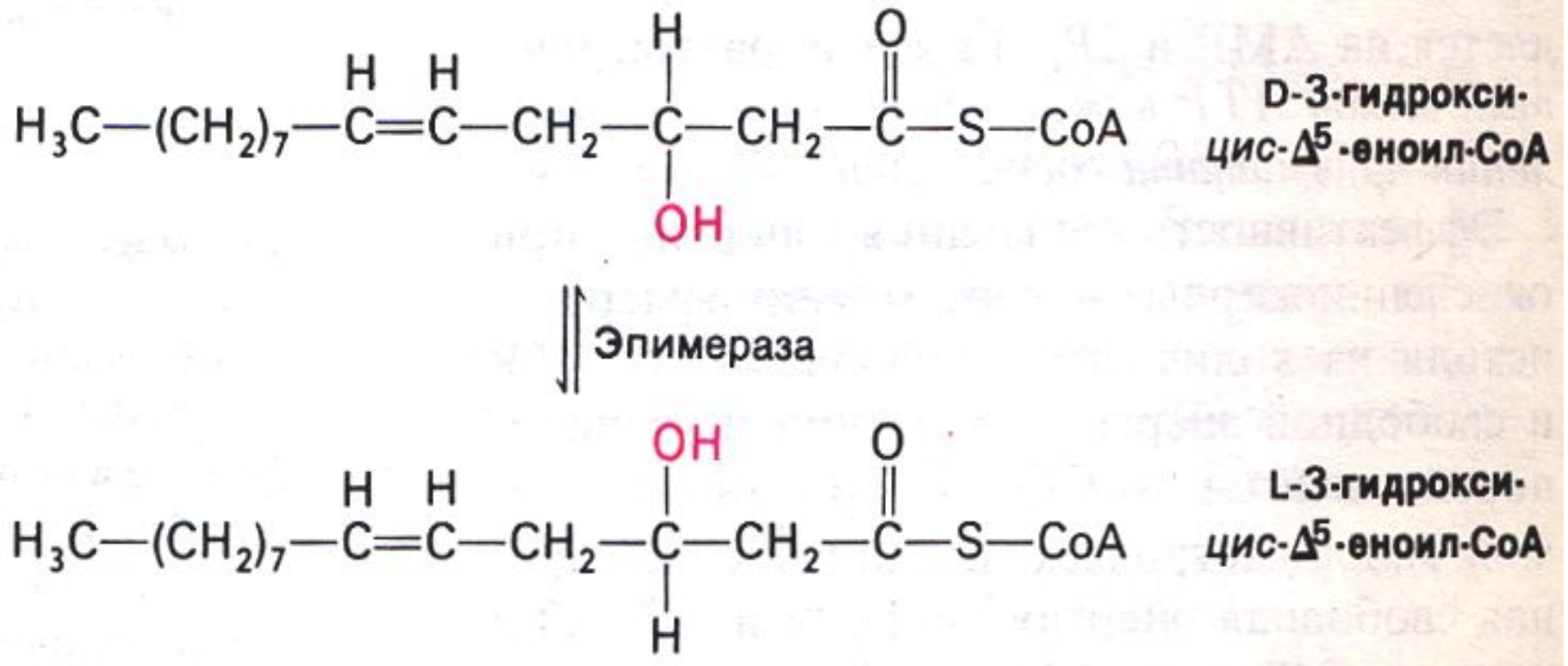


транс- Δ^2 -Еноил-СоА

2. Если окисляется ЖК с двумя двойными связями — линолевая к-та (C18:2, *цис*- Δ^9, Δ^{12})

I фермент: $\Delta^3,4$ –*цис*– $\Delta^2,3$ –транс-изомераза

II фермент: *эпимераза* (D-стереоизомер превращает в L-стереоизомер).



Эпимераза превращает D-стереоизомер в L-стереоизомер, который является субстратом для 3-гидроксиацил-CoA-дегидрогеназы.

Выход АТФ при β -окислении пальмитиновой кислоты

- Каждый этап β -окисления сопровождается образованием **ФАДН₂** и **НАДН**. Их реокисление в дыхательной цепи приводит к синтезу **2 и 3 АТФ**:
 $2 + 3 = 5 \text{ АТФ}$.
- Число этапов β -окисления: **$(n/2)-1$** , где: n – количество С-атомов в жирной кислоте:
 $7 \times 5 \text{ АТФ} = \underline{35 \text{ АТФ}}$.
- Окисление **ацетил-КоА** в ЦТК в конечном итоге приводит к образованию **12 АТФ**: **$8 \times 12 \text{ АТФ} = \underline{96 \text{ АТФ}}$**
- 1 АТФ** затрачивается на активацию жирной кислоты.
- Т.о. окисление пальмитиновой кислоты имеет энергетический выход: **$35 + 96 - 1 = 130 \text{ АТФ}$** .

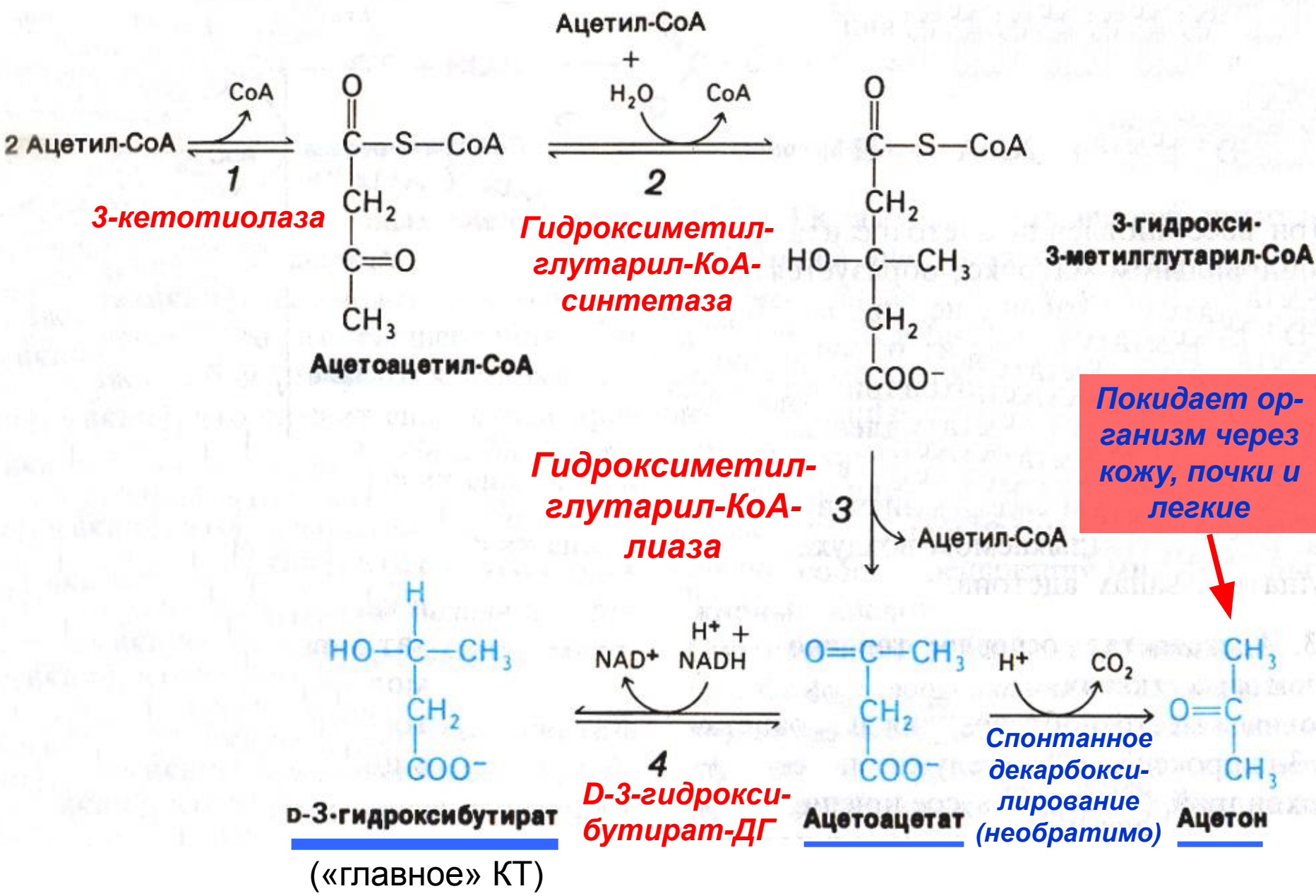
КЕТОГЕНЕЗ

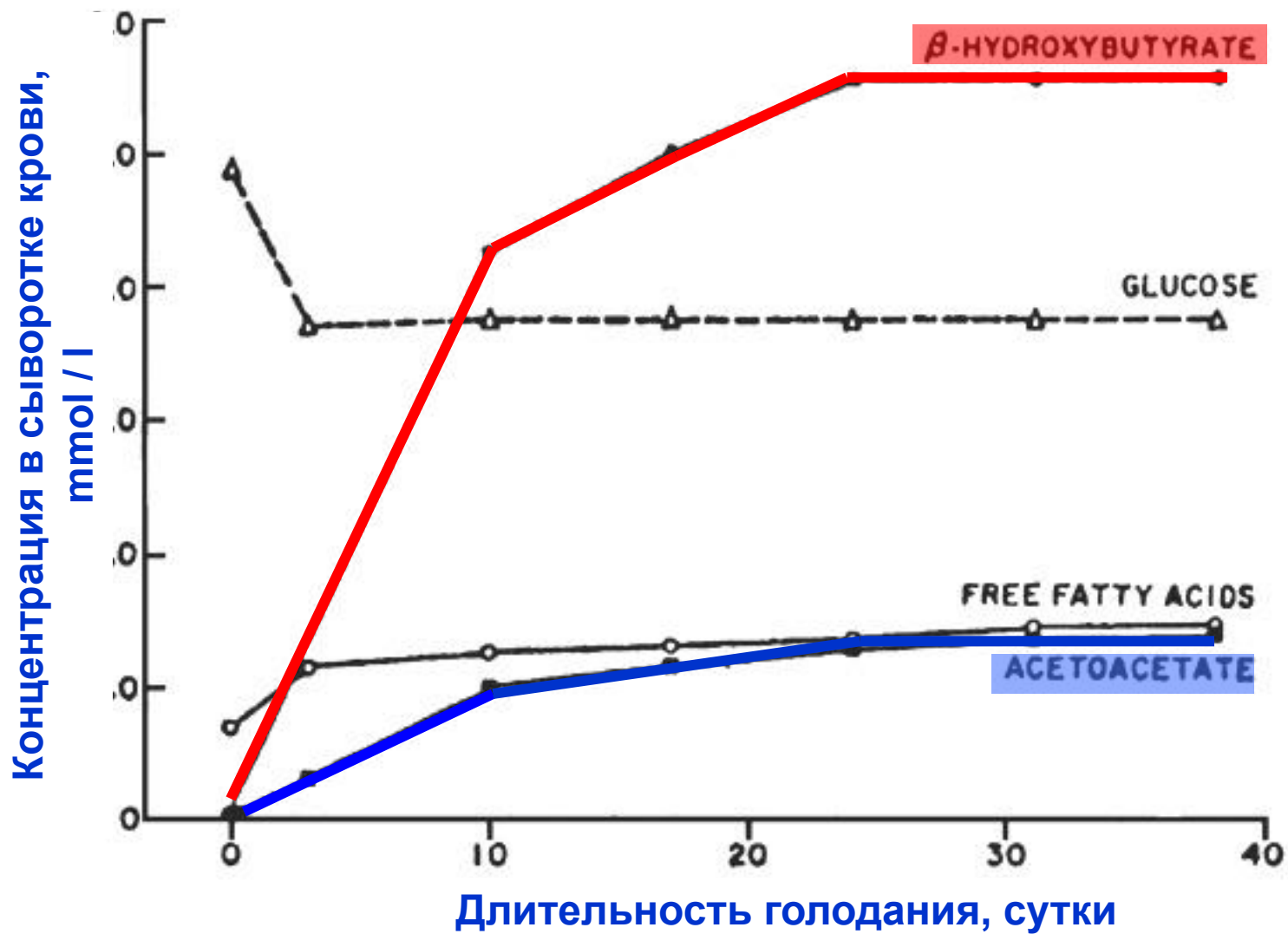
- Избыточное образование **ацетил-КоА** или снижение его утилизации в ЦТК (причины!) приводит к активации кетогенеза в **митохондриях гепатоцитов** (печень перераспределяет недоокисленные продукты на энергетические нужды других органов).
- Конденсация ацетильных фрагментов приводит к образованию **β -гидроксиметил-глутарил-КоА**, а затем кетоновых тел: **ацетона, гидроксибутирата и ацетоацетата**.
- В норме концентрация кетоновых тел в крови низкая, при голодании и диабете она увеличивается до 100 раз. **При дефиците глюкозы мозг активно потребляет кетоновые тела, как дополнительный источник энергии (до 75%).** Почки, миокард, скелетные мышцы также используют их как источники энергии.

- Ацетил-КоА, как продукт окисления ЖК, далее окисляется в ЦТК («Жиры сгорают в пламени углеводов»).
- В норме, оптимальность «переработки» ацетил-КоА в ЦТК определяется **доступностью оксалоацетата**, необходимого для образования цитрата (чтобы цикл замкнулся). В норме интенсивность окисления глюкозы и жирных кислот четко сбалансированы.

При голодании и диабете (окисление ЖК усиливается, а глюкозы – подавляется):

- Ацетил-КоА образуется в избытке;
- Концентрация оксалоацетата снижается, поскольку он «уходит» в глюконеогенез;
- В результате – избыточный поток ацетил-КоА не может полностью расходоваться в реакции конденсации с оксалоацетатом;
- Избыток ацетил-КоА включается в кетогенез с образованием кетоновых тел: ацетоацетата, гидроксибутирата и ацетона.





Ацетоацетат и гидроксибутират свободно диффундируют (по градиенту концентрации) из гепатоцитов в кровь и доставляются к периферическим (по отношению к печени) органам для окисления до CO_2 и H_2O .

Кетоновые тела более эффективные источники энергии, чем пируват. Кетоновые тела не вызывают разобщающего эффекта на митохондрии, что может быть при увеличении окисления жирных кислот.

При длительном голодании и при диабете концентрация кетоновых тел в крови может достигать чрезвычайно высоких значений. При этом ткани уже не могут потребить все это количество кетоновых тел – формируется патологическое состояние - **кетоз**.

Печень не может потреблять кетоновые тела, которые она синтезирует

Во многих тканях (кроме печени), **ацетоацетат может быть трансформирован в ацетил-КоА**, который далее окисляется в ЦТК:

