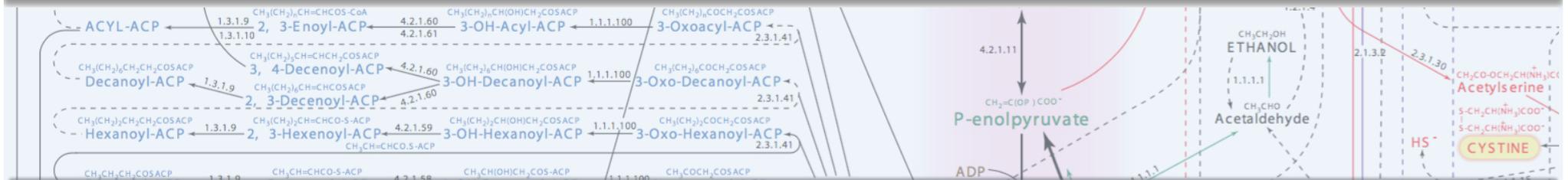


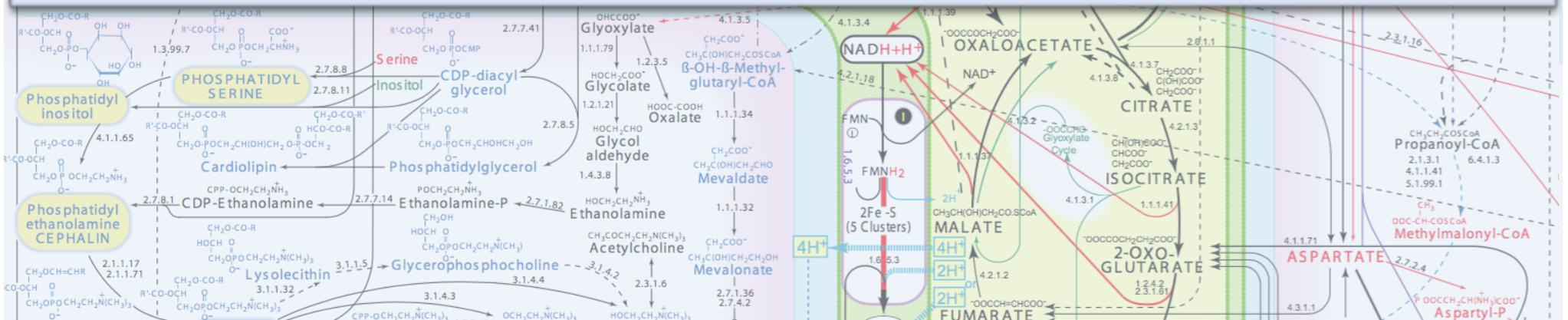
«Биохимия»

Курс лекций кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолГМУ
для студентов педиатрического факультета

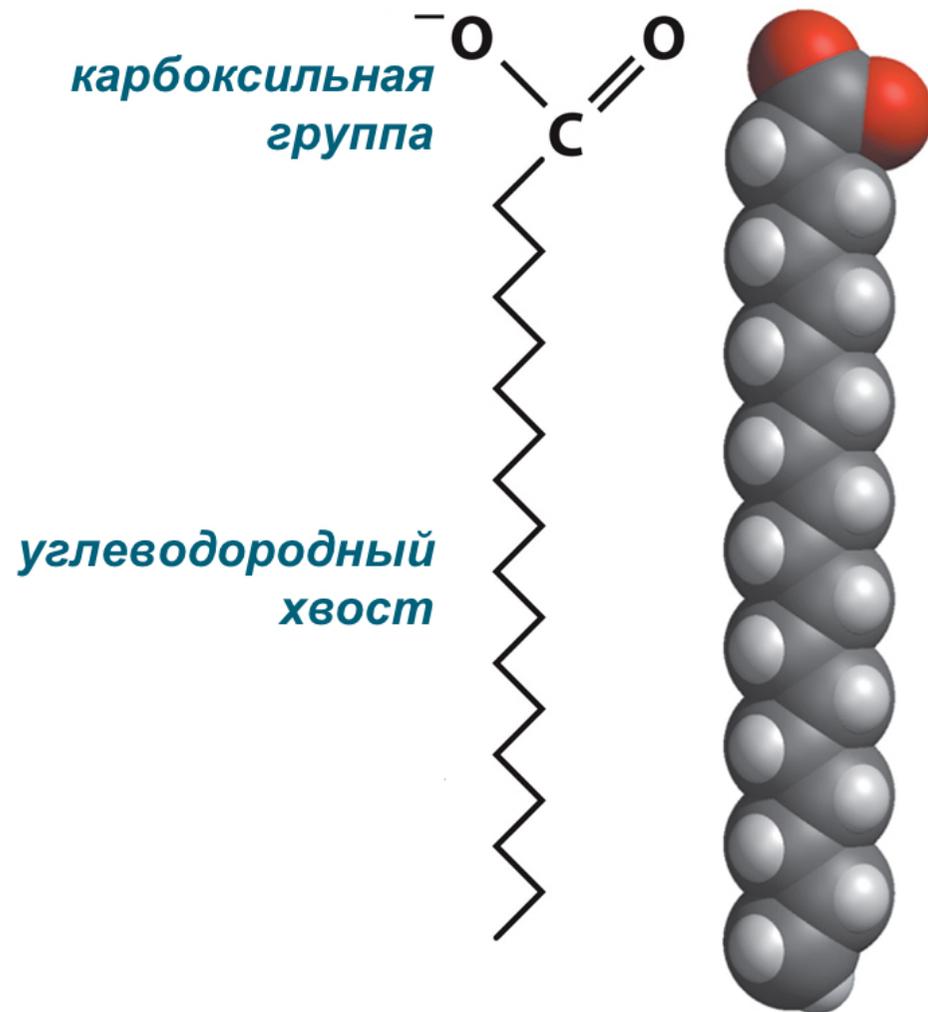


Тема лекции:

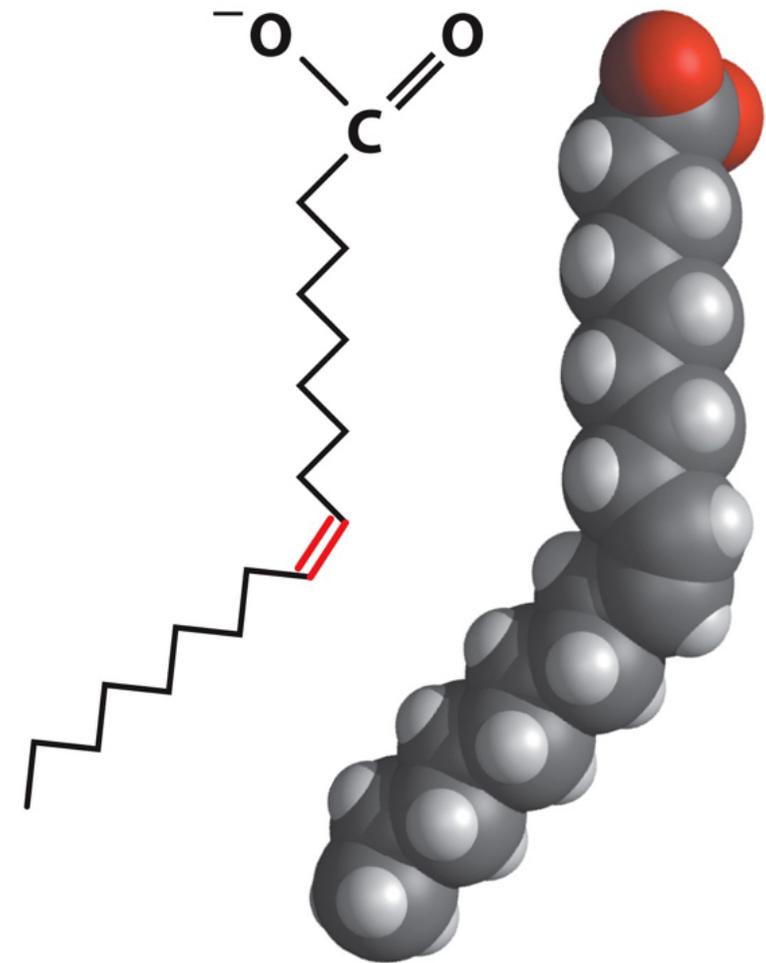
«Метаболизм жирных кислот и кетонových тел».



Классификация и строение жирных кислот



**насыщенная
жирная кислота**

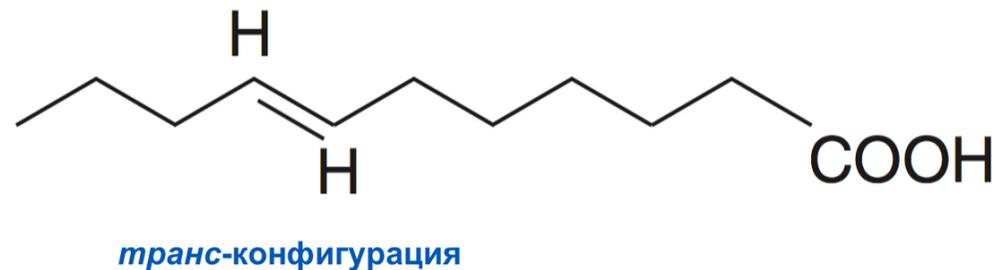


**ненасыщенная
жирная кислота**

Классификация и строение жирных кислот

Пространственная изомерия ненасыщенных ЖК

- Двойные связи в жирных кислотах в организме человека имеют **цис-конфигурацию**.
- Цис-конфигурация двойной связи делает алифатическую цепь жирной кислоты изогнутой и снижает их температуру плавления.
- Жирные кислоты с **транс-конфигурацией** двойной связи могут поступать в организм с пищей, например в составе маргарина.

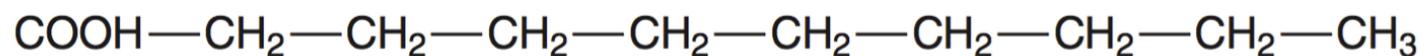


Классификация и строение жирных кислот

Принципы обозначения атомов углерода в ЖК

карбоксильный
конец

ω -конец



Δ нумерация	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ω нумерация	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
греческие буквы		α	β	γ	δ					

Биологические функции жирных кислот



Энергетическая функция

- окисление жирных кислот – важнейший источник энергии для синтеза АТФ;

Строительная функция

- жирные кислоты входят в состав фосфолипидов клеточных мембран и жиров;

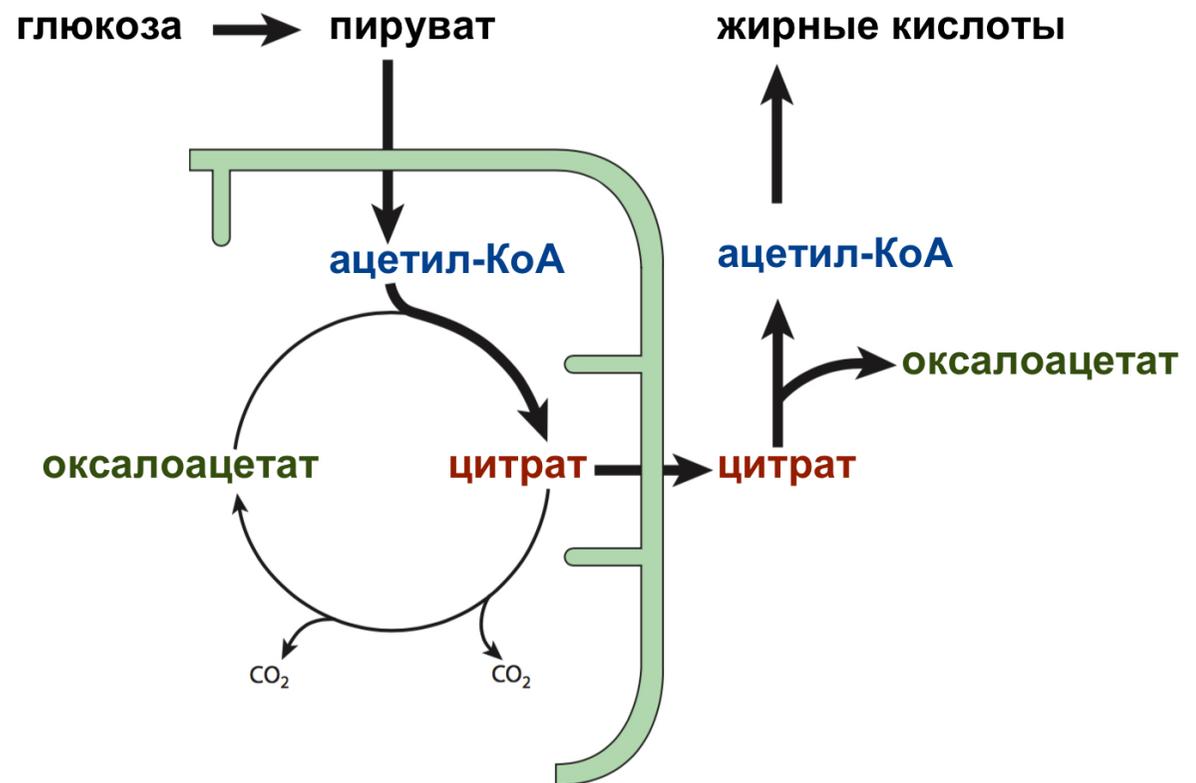
Регуляторная функция

- многие жирные кислоты и их производные являются важными сигнальными молекулами.

Биосинтез жирных кислот

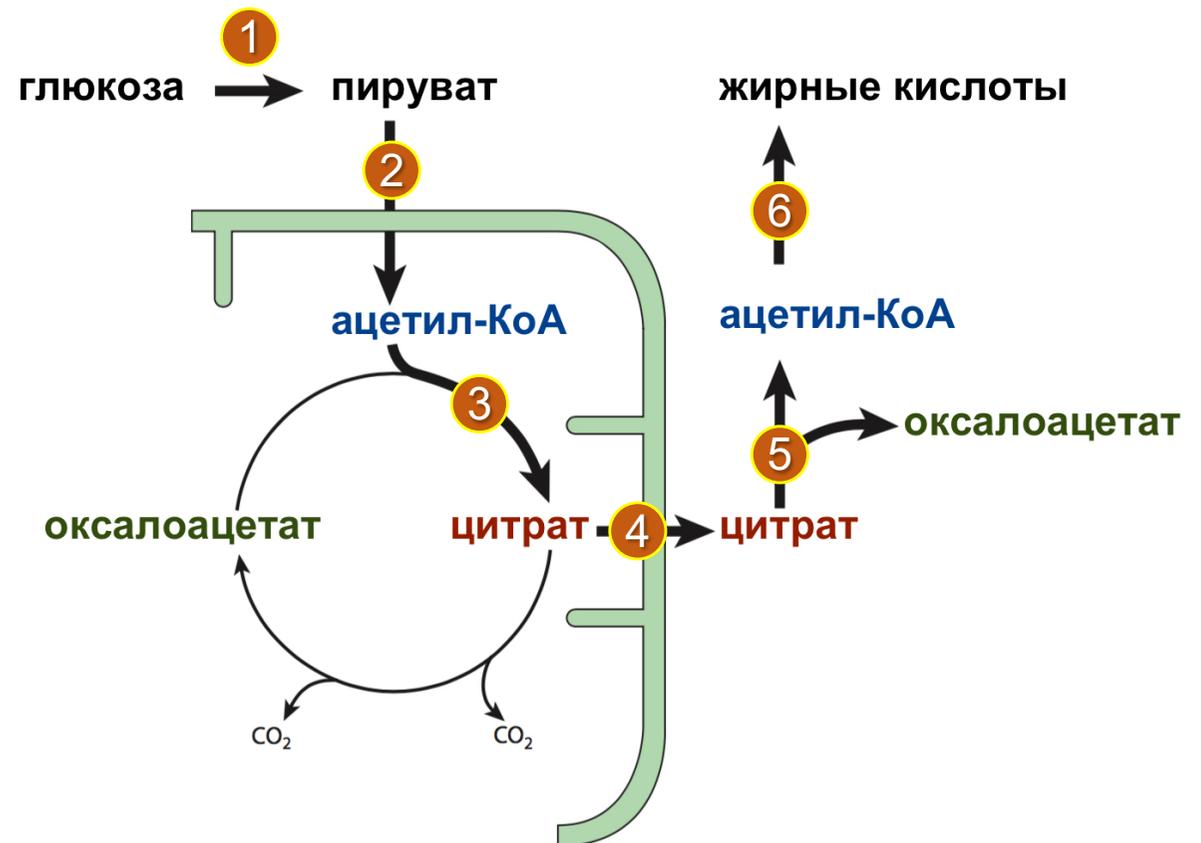
Связь гликолиза и биосинтеза жирных кислот

- Биосинтез жирных кислот происходит в **абсорбтивный период**.
- В этот период поступление глюкозы в кровь и её последующее окисление обеспечивает клетку субстратами для синтеза жирных кислот.



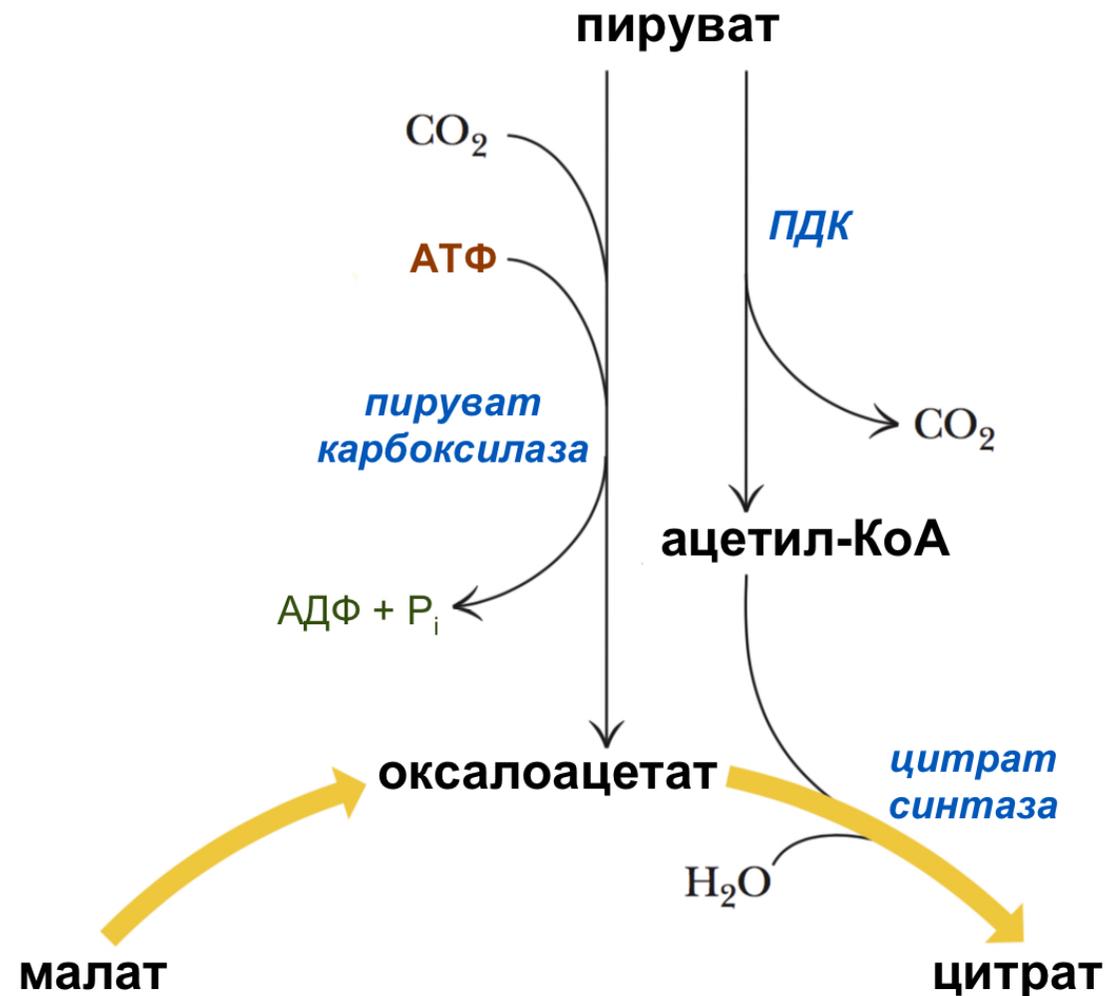
Связь гликолиза и биосинтеза жирных кислот

1	гликолиз
2	окисление пирувата
3	образование цитрата
4	транспорт цитрата в цитозоль
5	расщепление цитрата
6	биосинтез жирных кислот



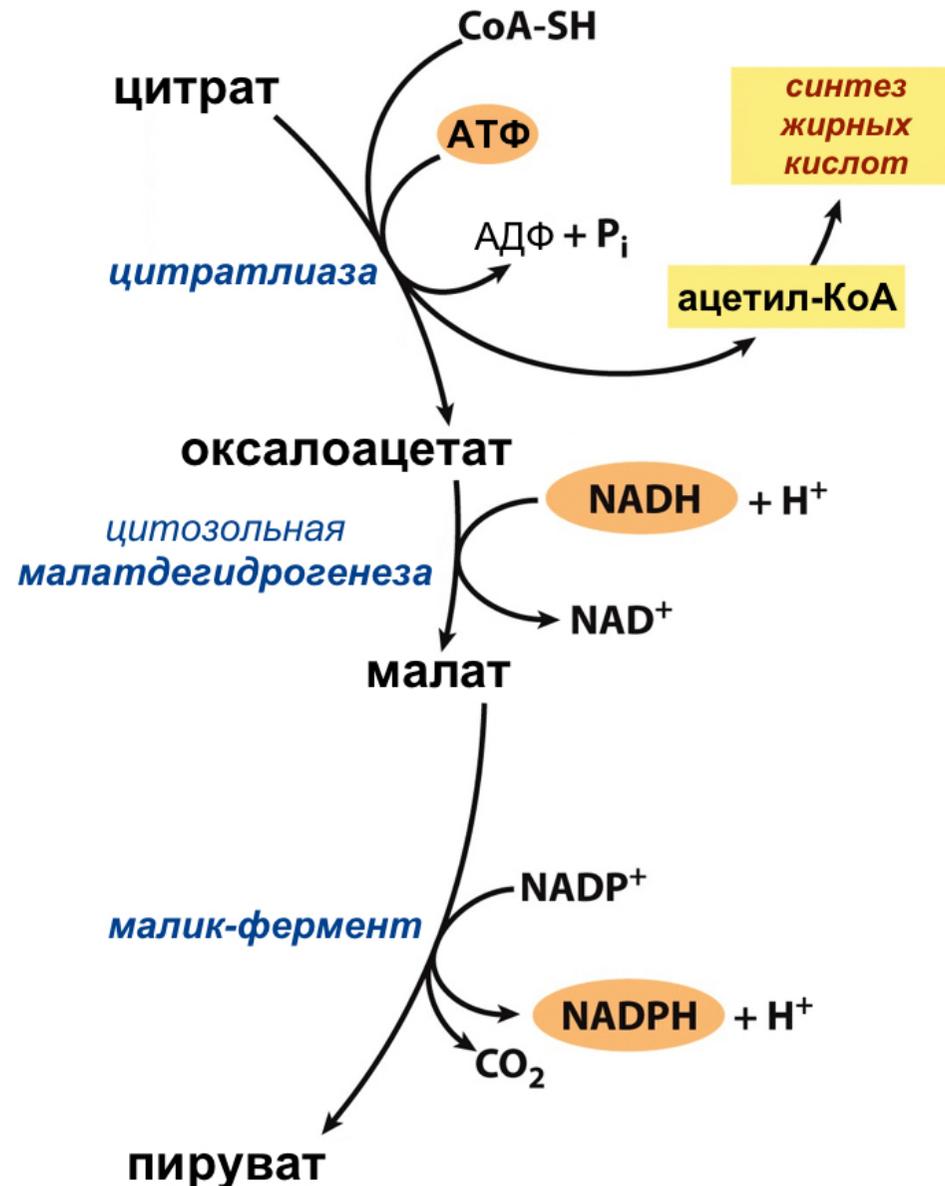
Пути включения пирувата в цикл Кребса

- **Пируват** является продуктом окисления глюкозы.
- В результате карбоксилирования пирувата образуется **оксалоацетат**.
- В результате декарбоксилирования пирувата образуется **ацетил-КоА**.
- Цитрат – продукт конденсации ацетил-КоА и оксалоацетата.

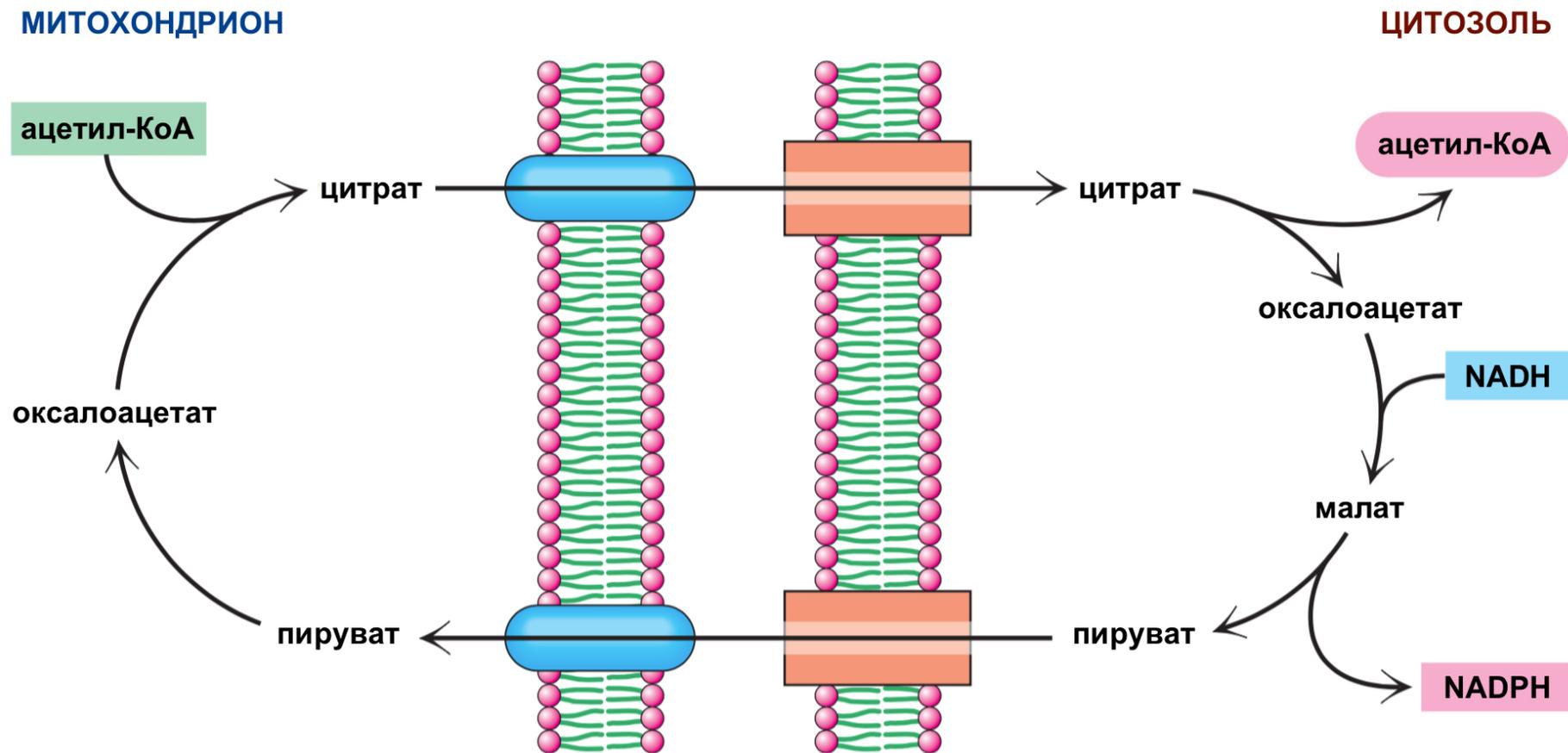


Метаболизм цитрата в цитозоле

- В цитозоле цитрат расщепляется до **ацетил-КоА** и оксалоацетата.
- Оксалоацетат восстанавливается до малата, а затем окисляется до **пирувата** с образованием **NADPH**.
- **Ацетил-КоА** и **NADPH** используются для синтеза жирных кислот.



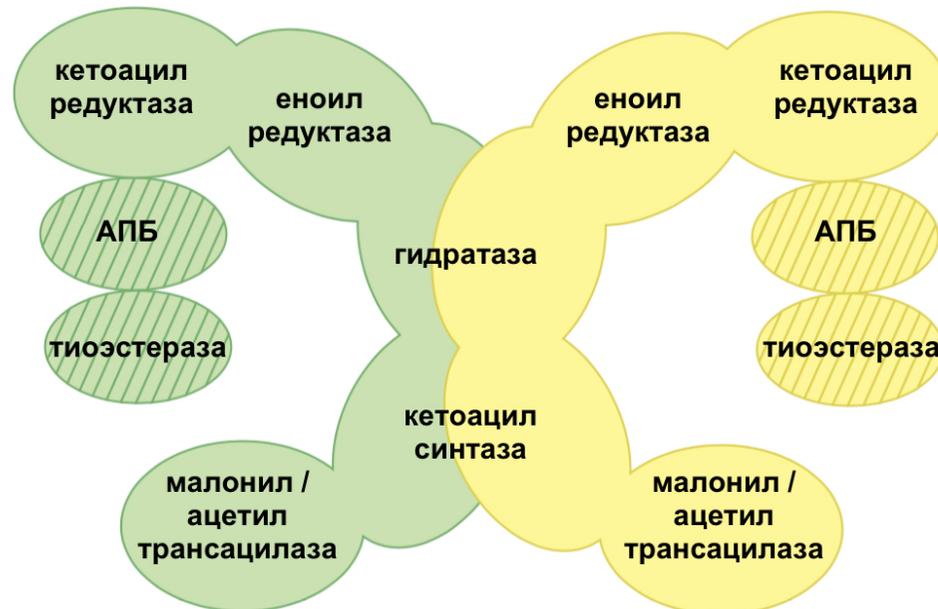
Цикл «цитрат-пируват»



- Пируват, образованный в результате окисления малата в цитозоле, транспортируется обратно в матрикс митохондрий.

Биосинтез жирных кислот

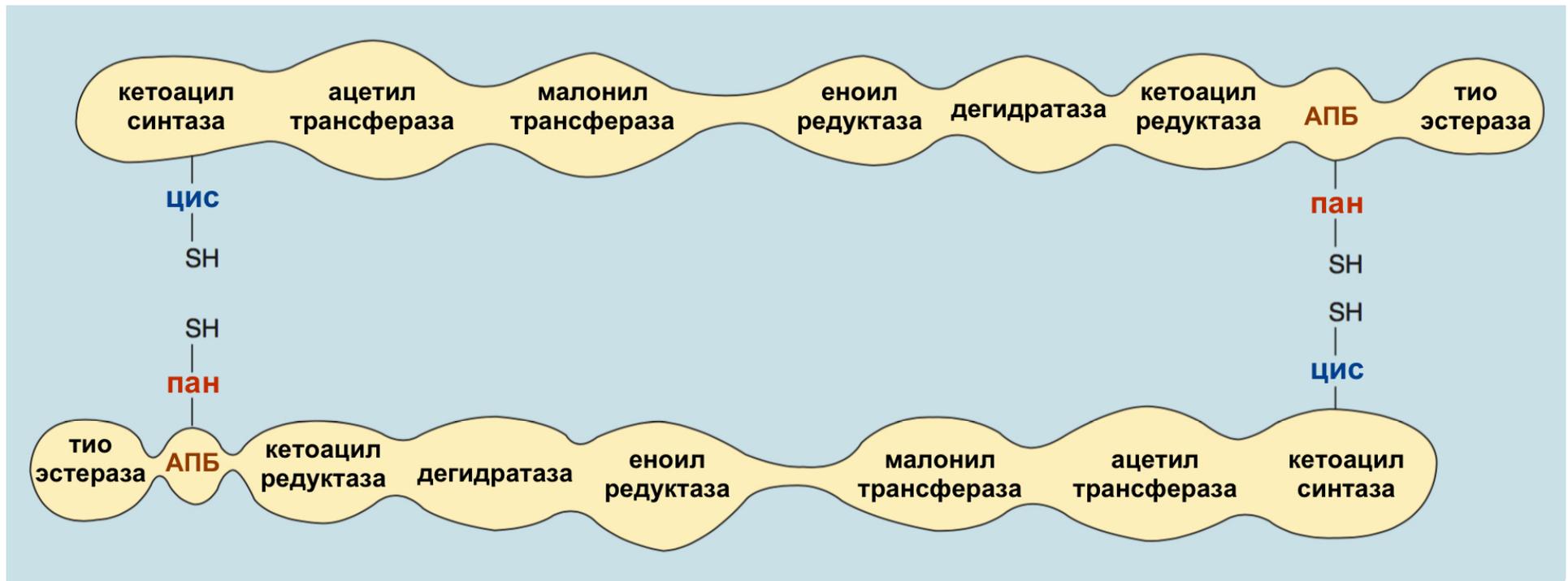
Строение синтазы жирных кислот



- Синтаза жирных кислот представляет собой **димер** из двух идентичных полипептидных цепей.
- Каждый протомер имеет доменное строение и включает 7 активных центров и **АПБ** (ацилпереносящий белок).

Биосинтез жирных кислот

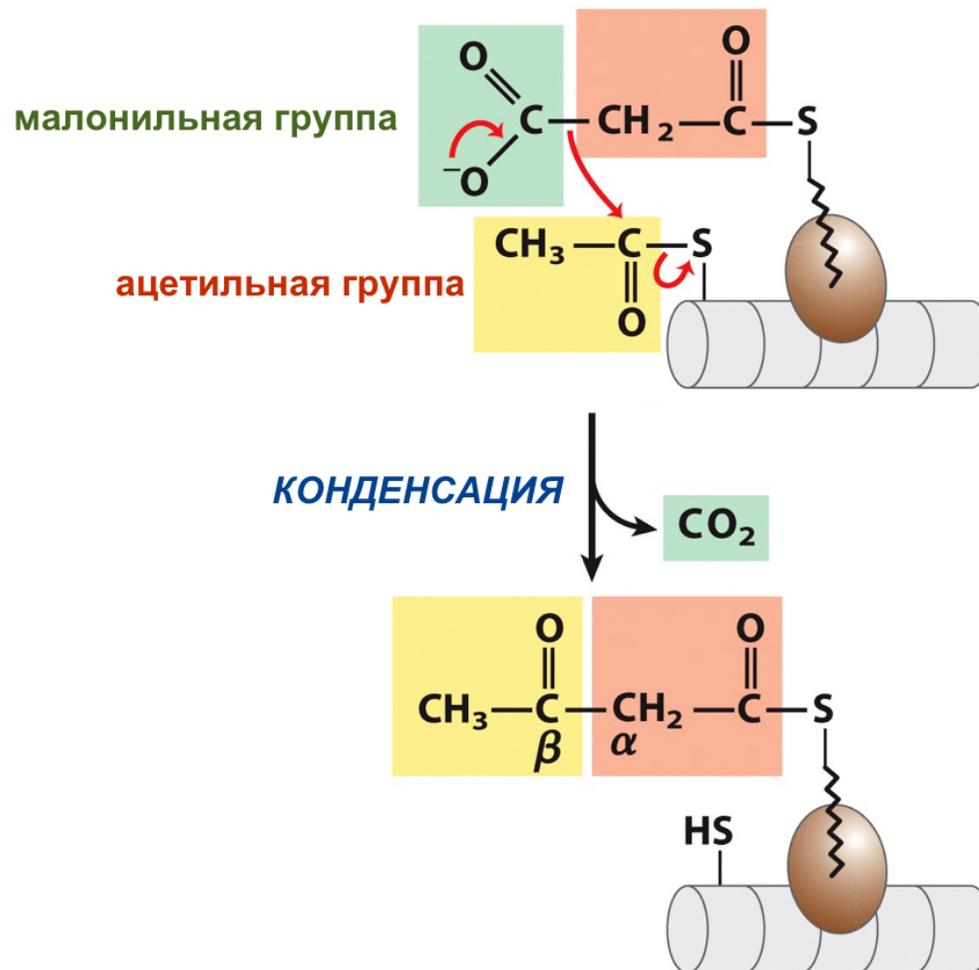
Строение синтазы жирных кислот



- SH-группа цистеина одного мономера расположена рядом с SH-группой фосфопантетеината другого протомера.
- Таким образом, протомеры фермента расположены «голова к хвосту».

Биосинтез жирных кислот

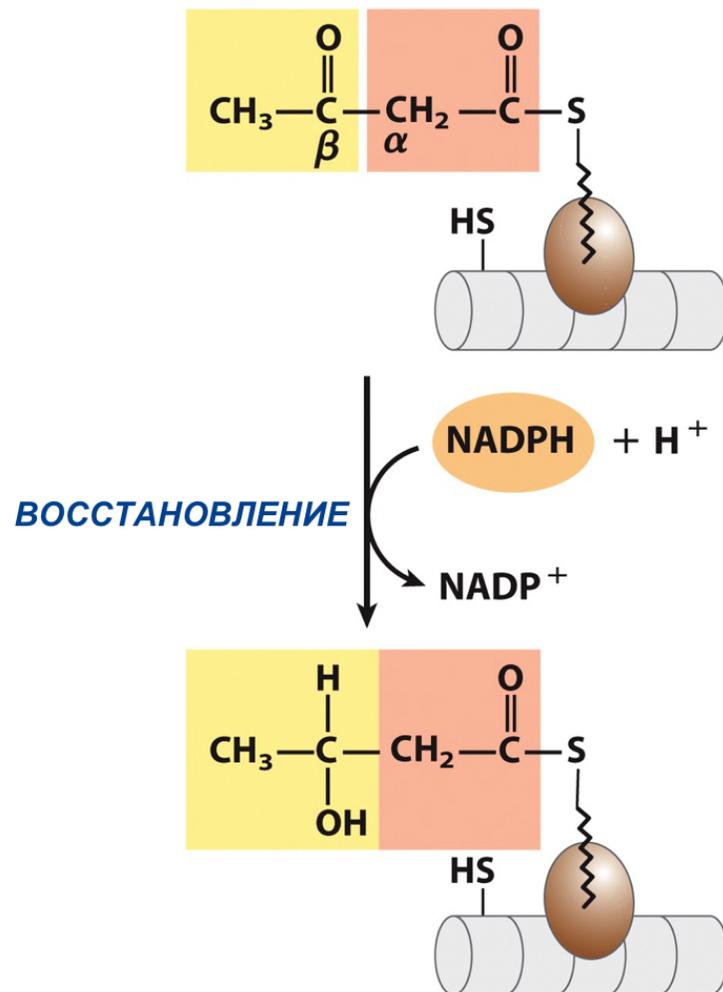
Стадия 1: конденсация



- **Реакция 1:** перенос ацетильной группы на сульфгидрильную группу цистеина;
- **Реакция 2:** перенос малонильной группы на сульфгидрильную группу ацилпереносящего белка;
- **Реакция 3:** конденсация ацетильной группы с остатком малонила и образованием радикала ацетоацетила.

Биосинтез жирных кислот

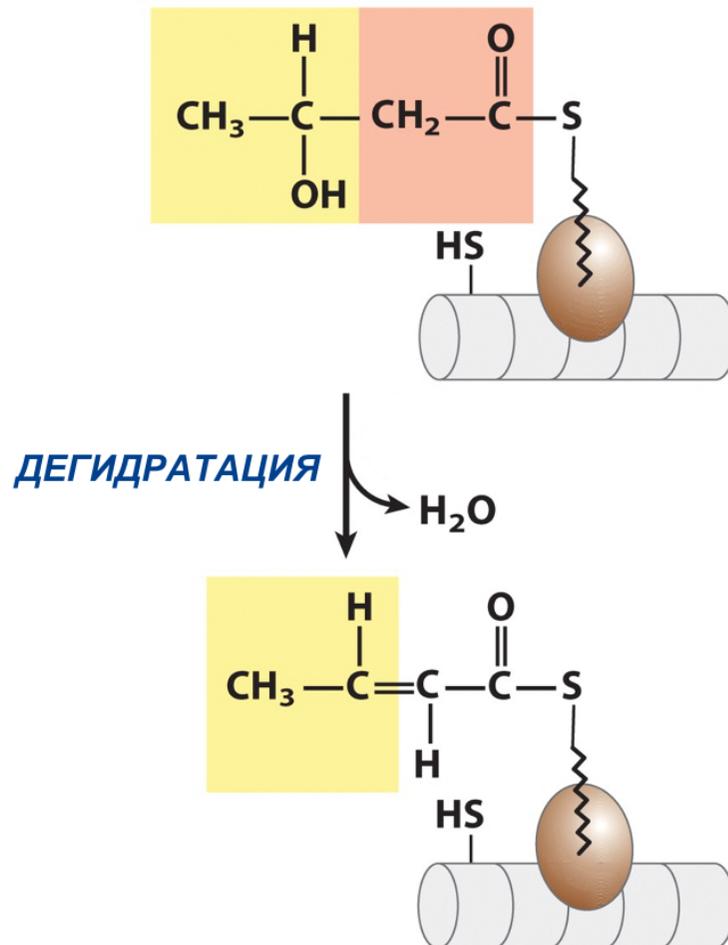
Стадия 2: восстановление



- **Реакция 4:** восстановление ацетоацетила при участии **NADPH-зависимого** кетоацилредуктазного центра.

Биосинтез жирных кислот

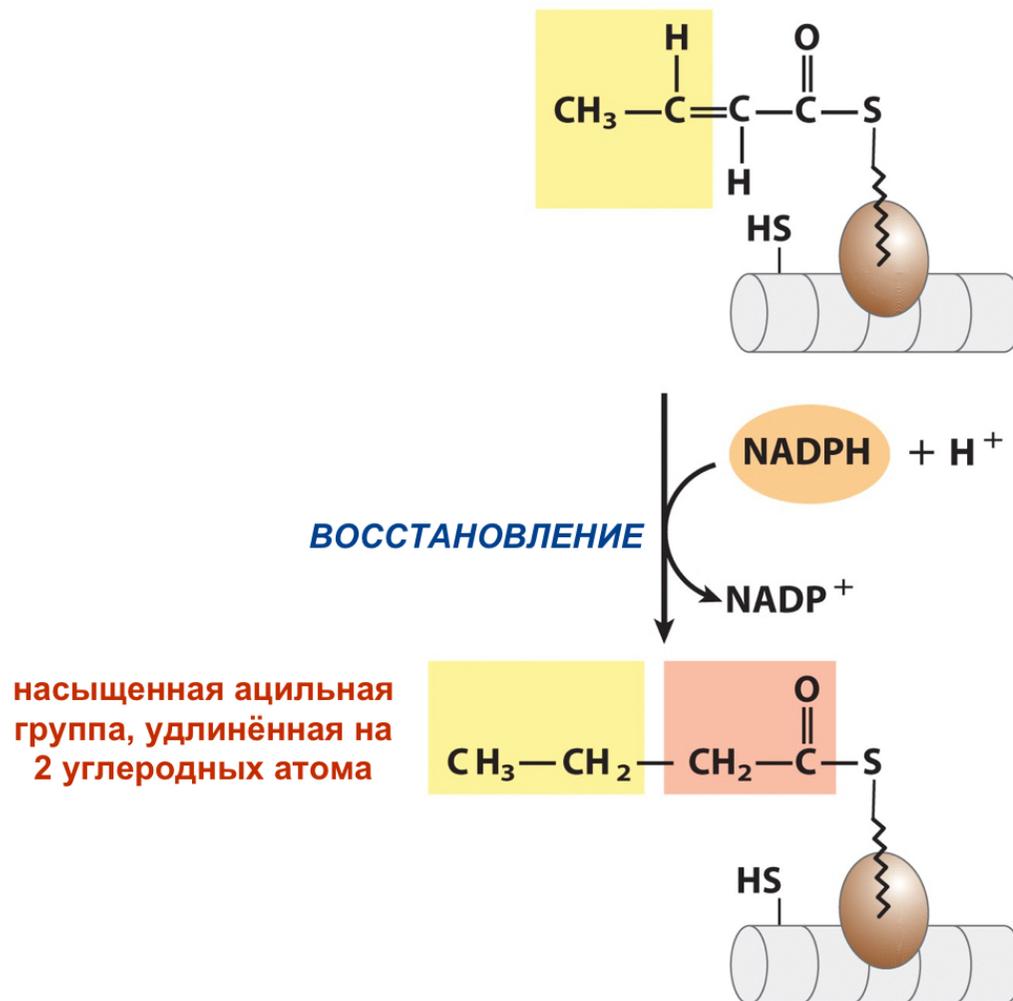
Стадия 3: дегидратация



- **Реакция 5:** дегидратация образовавшегося радикала.

Биосинтез жирных кислот

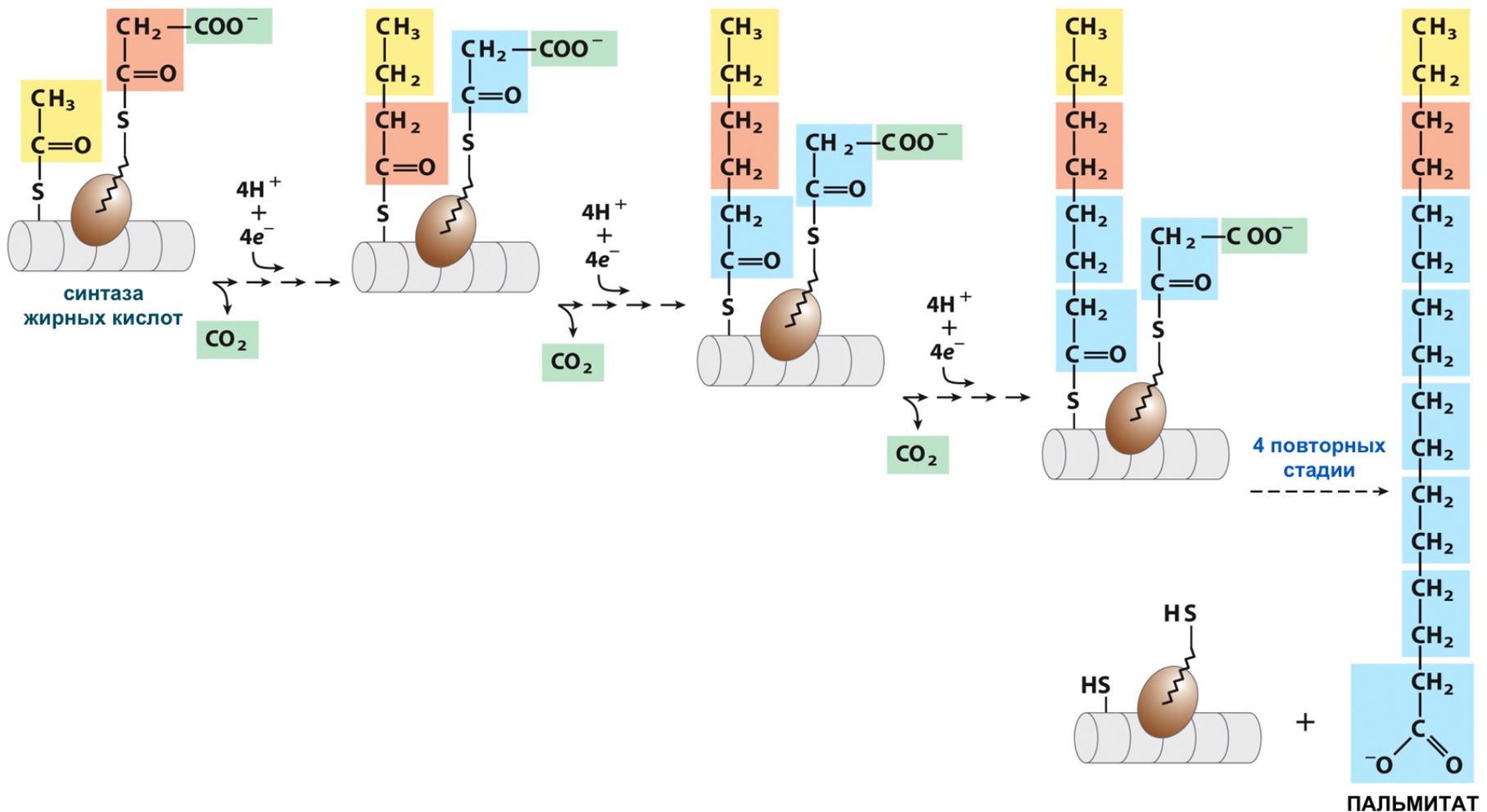
Стадия 4: восстановление



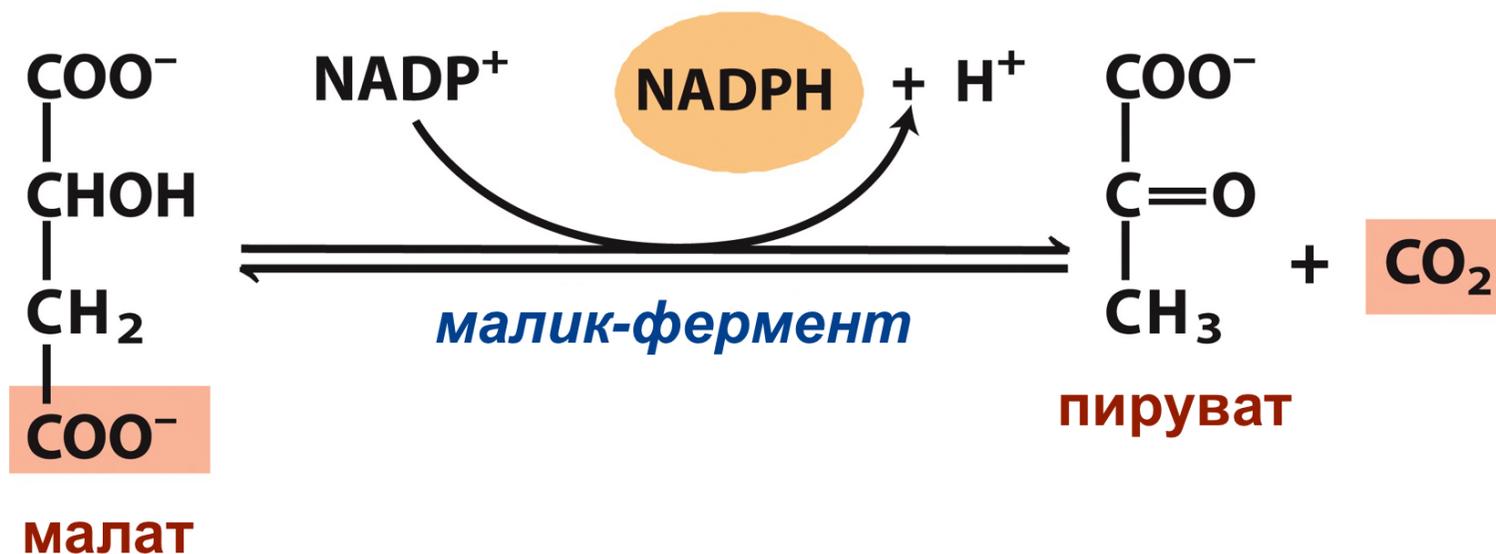
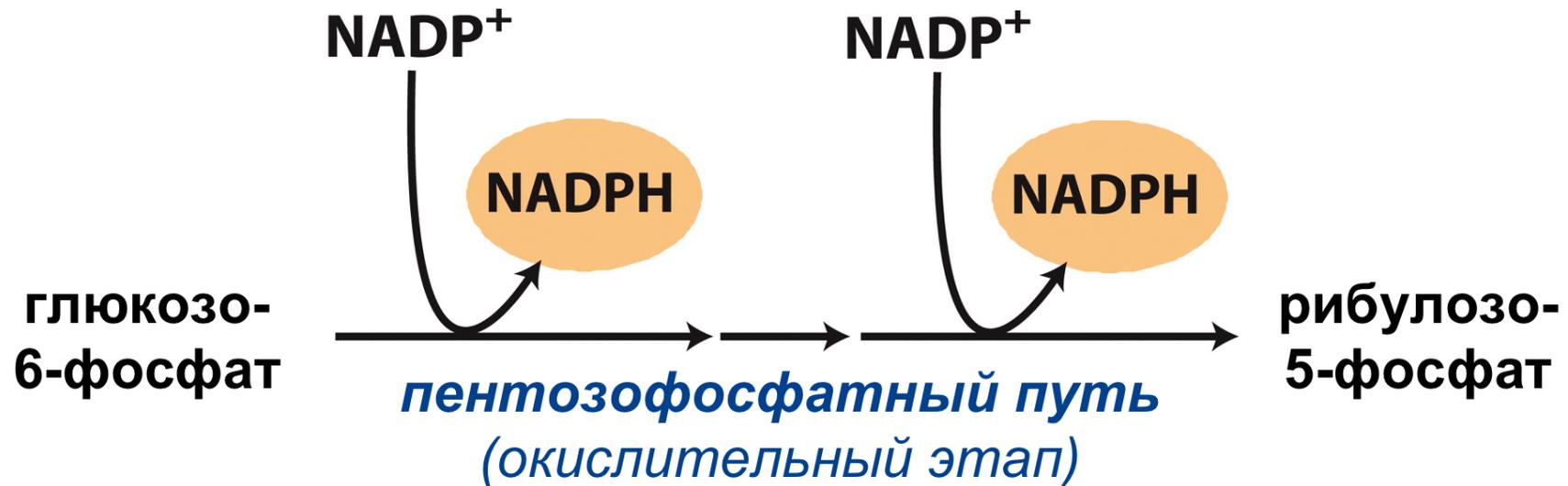
- **Реакция 6:** восстановление при участии **NADPH-зависимого** еноил-редуктазного центра.
- В результате образуется остаток бутирила, связанный с сульфгидрильной группой АПБ.

Биосинтез жирных кислот

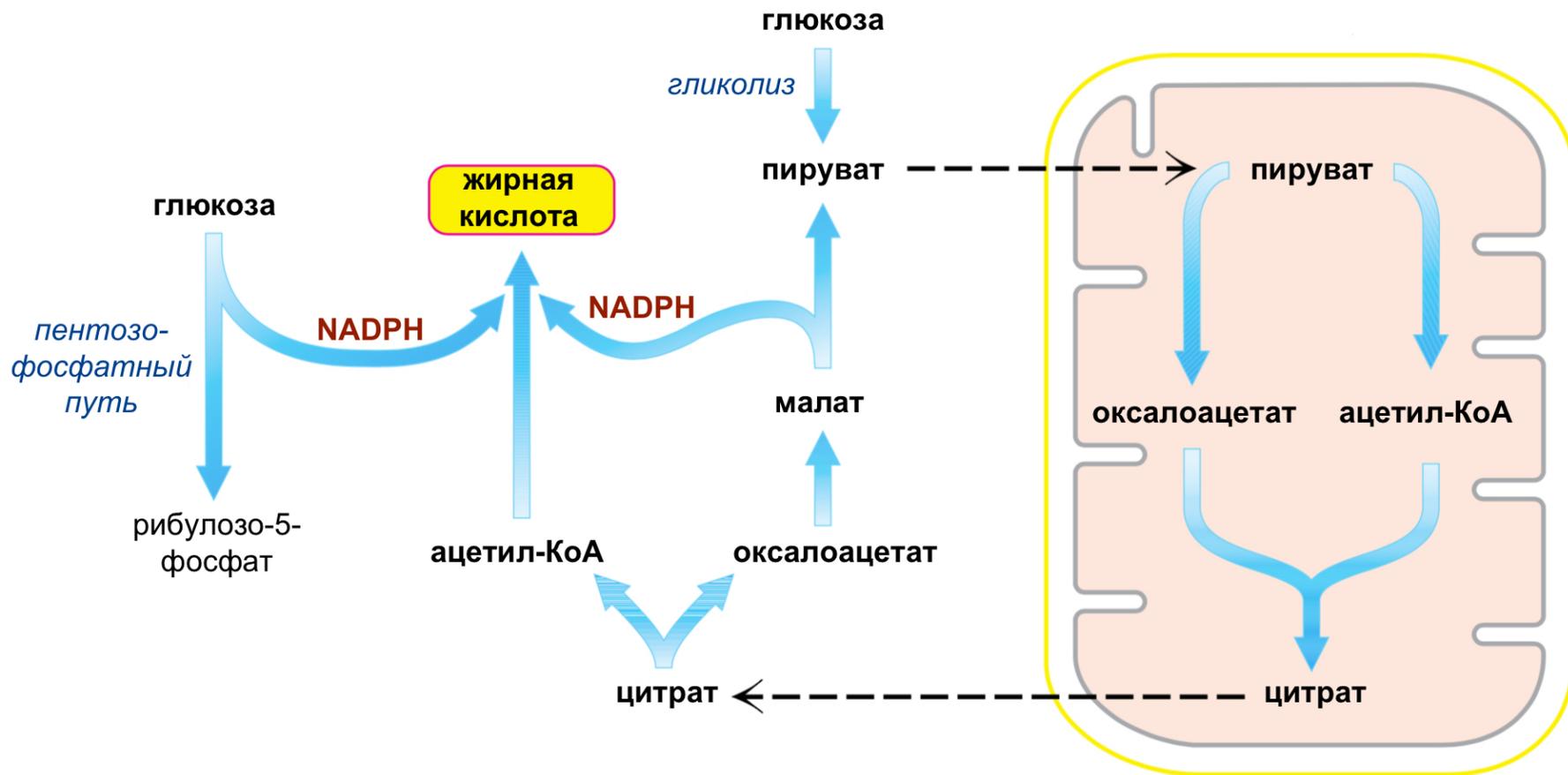
Последовательное удлинение углеводородной цепи



Пути образования NADPH в цитозоле клетки



Катаболизм глюкозы и биосинтез жирных кислот



- Таким образом, два пути окисления глюкозы обеспечивают клетку субстратами для синтеза жирных кислот: **ацетил-КоА, NADPH и АТФ**.

Регуляция биосинтеза жирных кислот

пути регуляция активности
ацетил-КоА-карбоксилазы

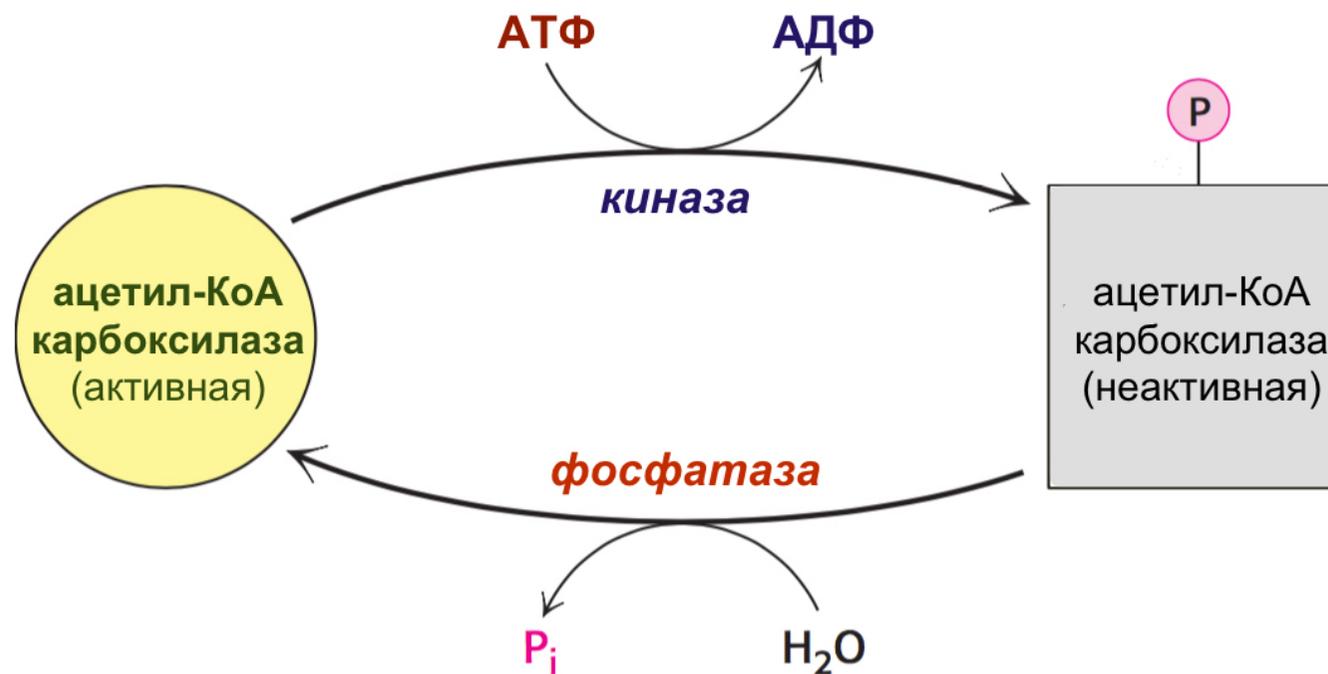
ковалентная
модификация
(фосфорилирование/
дефосфорилирование)

аллостерическая
регуляция

ассоциация/диссоциация
протомеров

Регуляция ацетил-КоА карбоксилазы

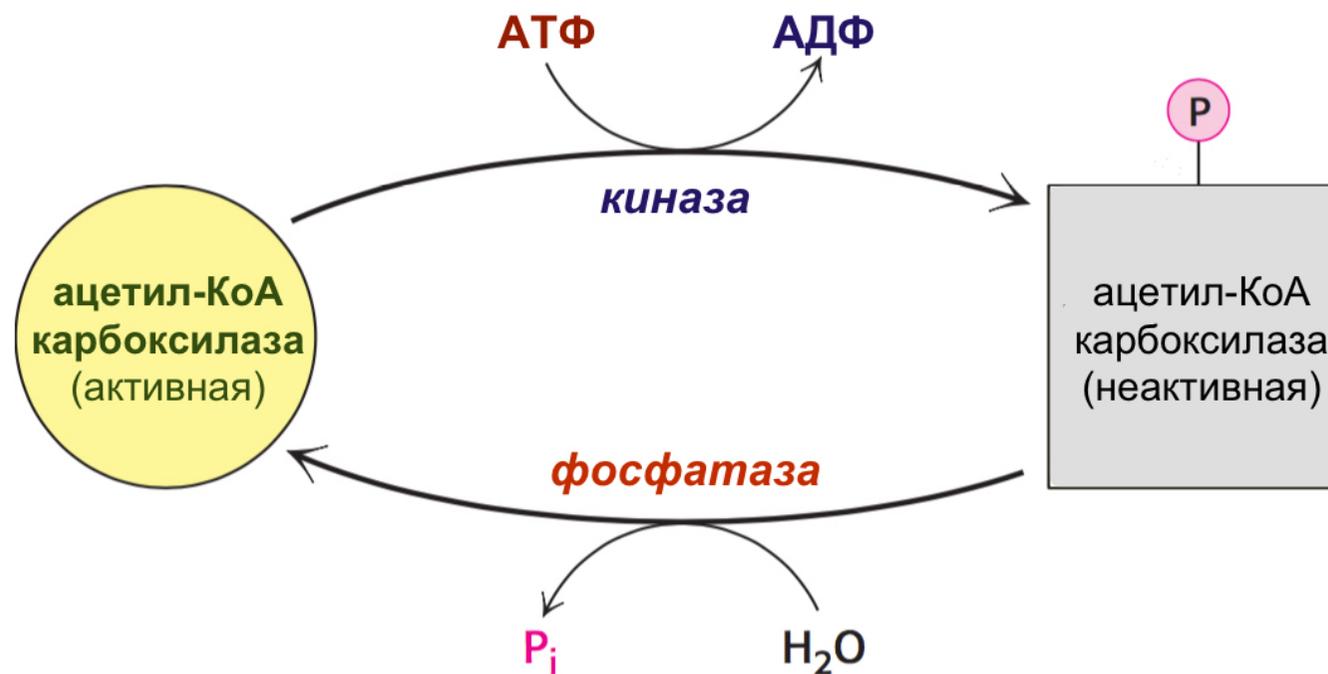
Регуляция путём ковалентной модификации



- **Фосфорилирование** ацетил-КоА карбоксилазы под действием протеинкиназы А переводит фермент в **неактивное состояние**.

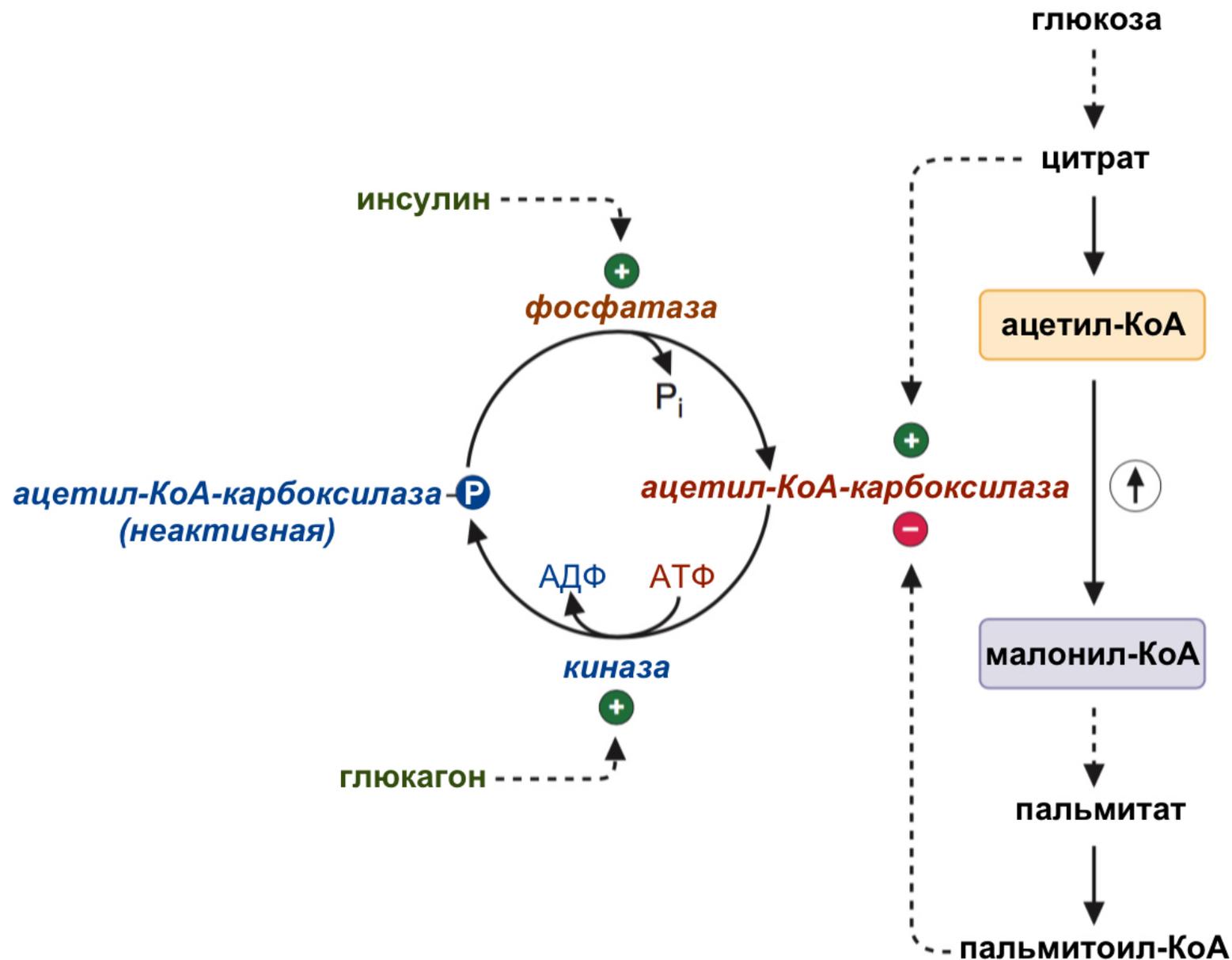
Регуляция ацетил-КоА карбоксилазы

Регуляция путём ковалентной модификации

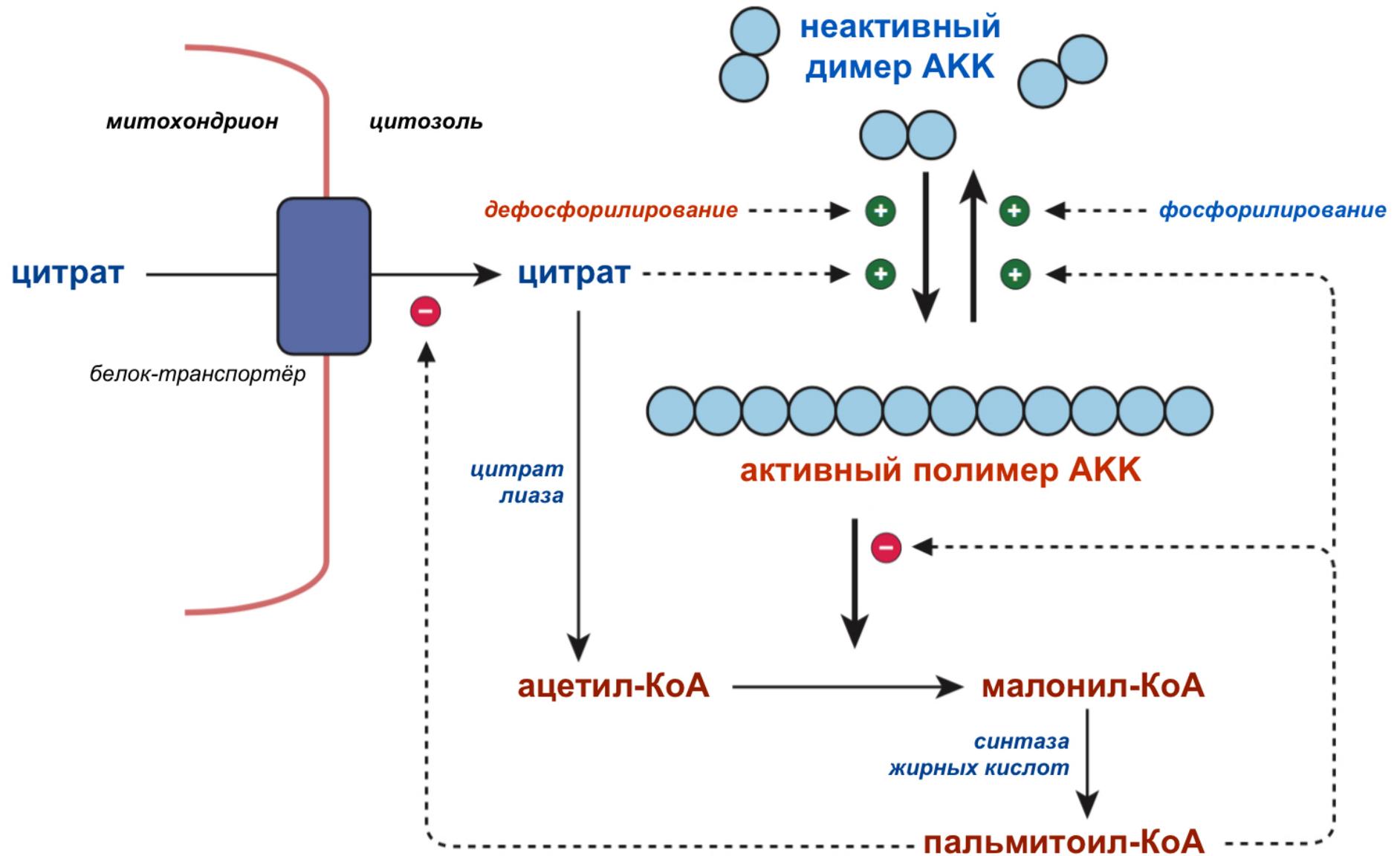


- **Дефосфорилирование** ацетил-КоА карбоксилазы под действием фосфопротеинфосфатазы переводит фермент в **активное состояние**.

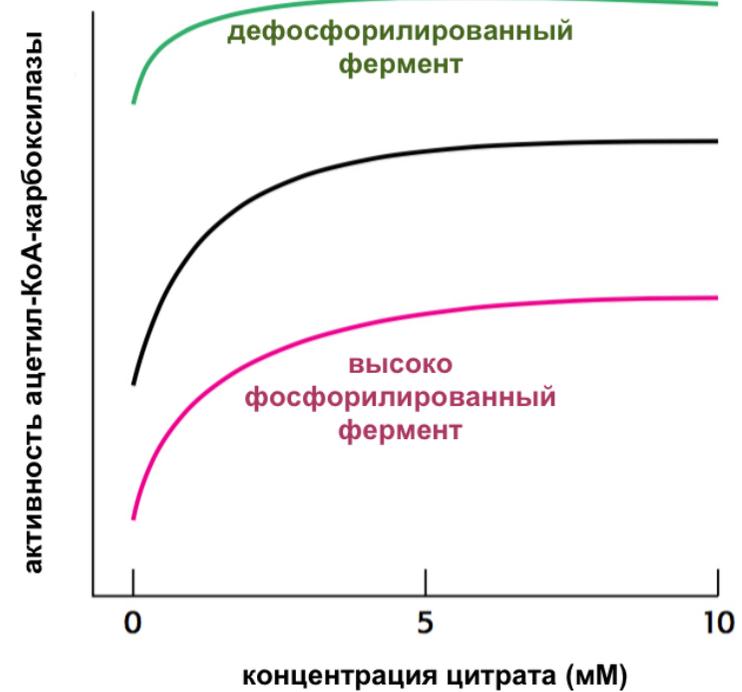
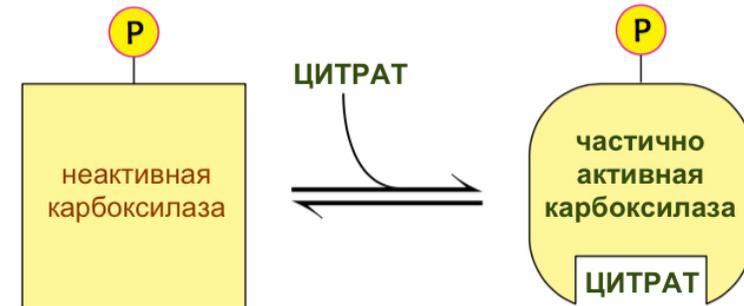
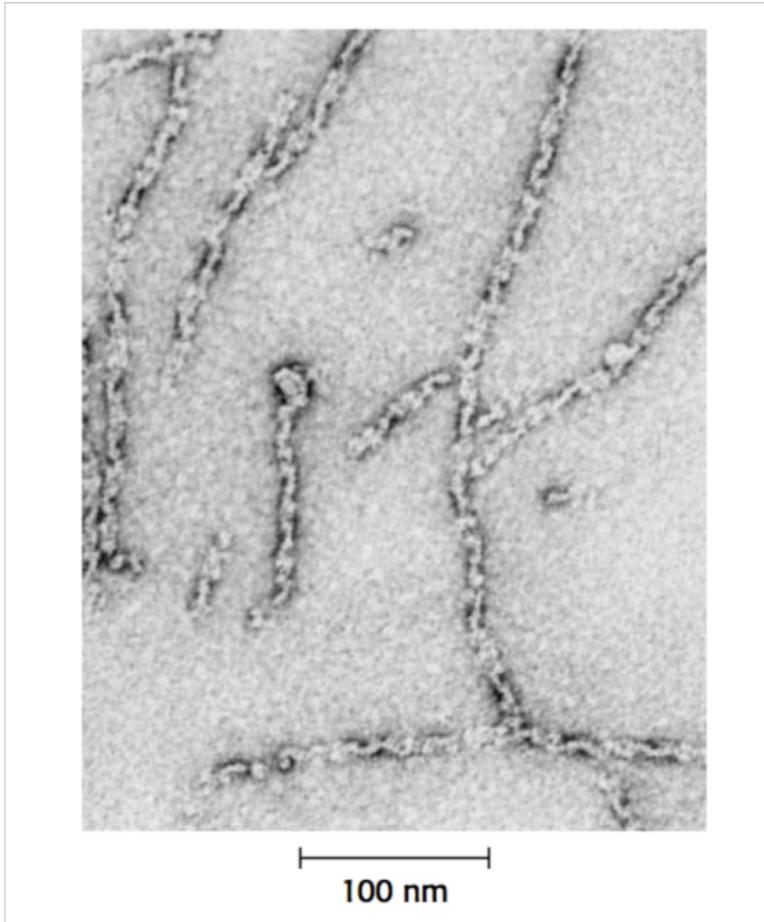
Регуляция ацетил-КоА карбоксилазы



Регуляция ацетил-КоА карбоксилазы

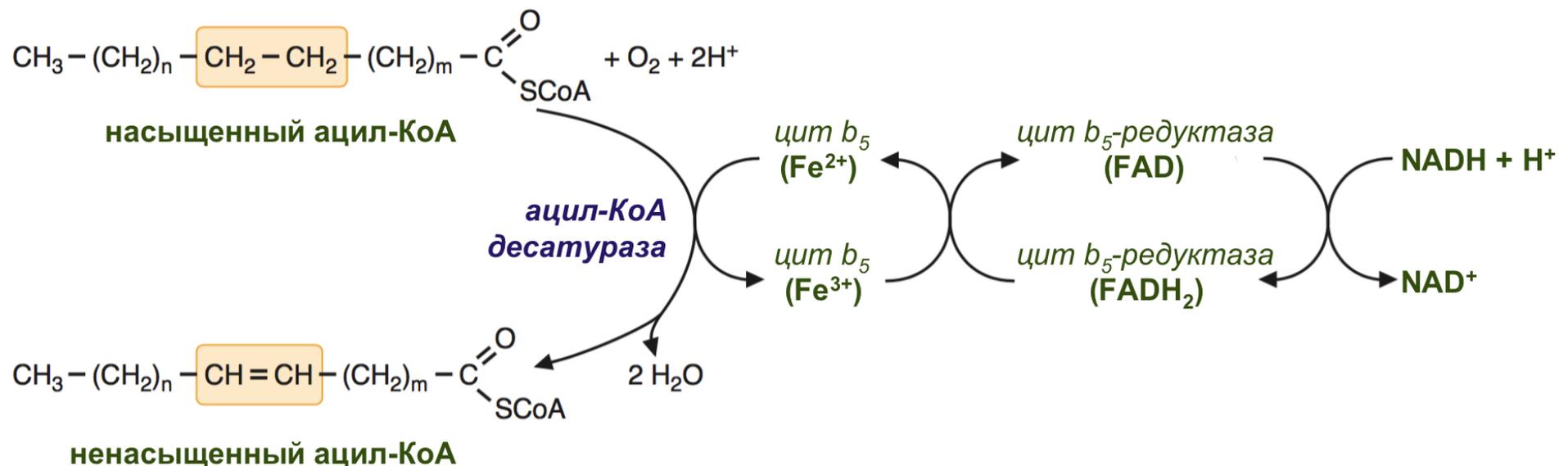


Регуляция ацетил-КоА карбоксилазы



Биосинтез ненасыщенных жирных кислот

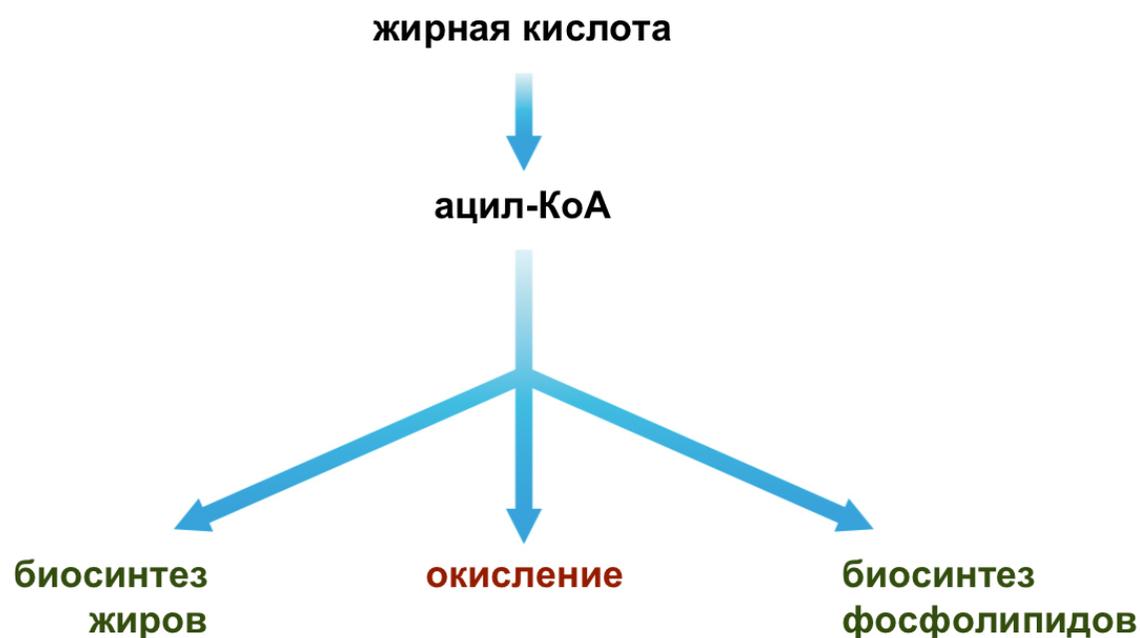
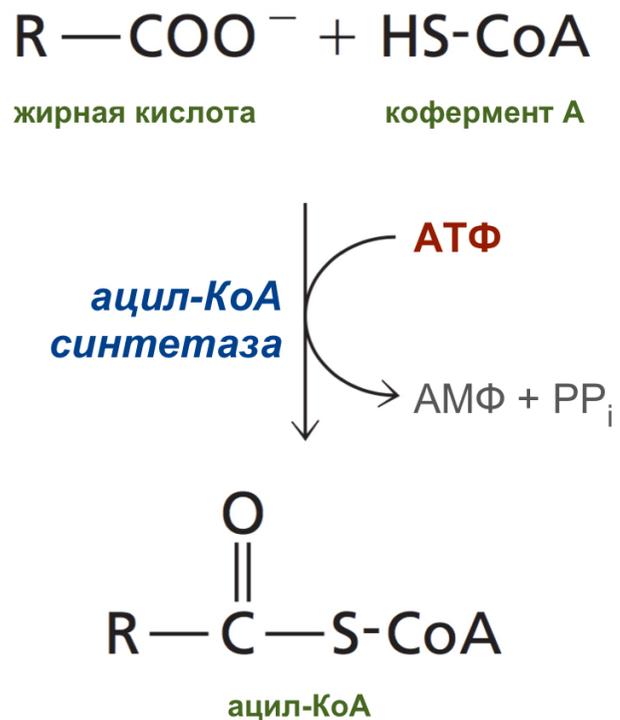
Десатурация – образование двойных связей в ЖК



- Образование двойных связей в углеродном радикале жирных кислот катализируют **ацил-КоА десатуразы**.
- В результате десатурации в организме синтезируются олеиновая и пальмитоолеиновая кислоты.

Активация и пути метаболизма жирных кислот

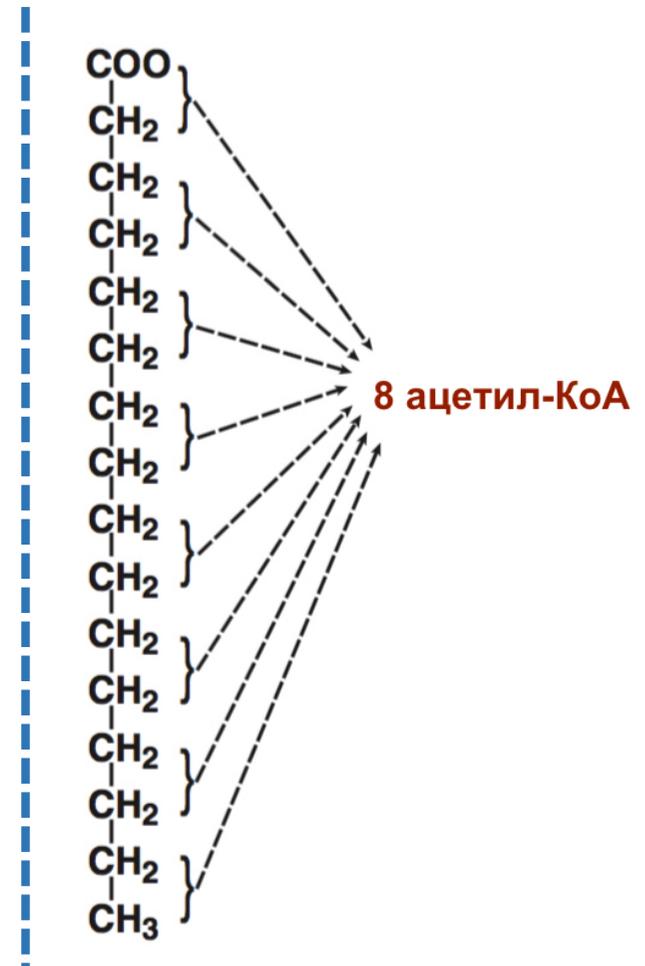
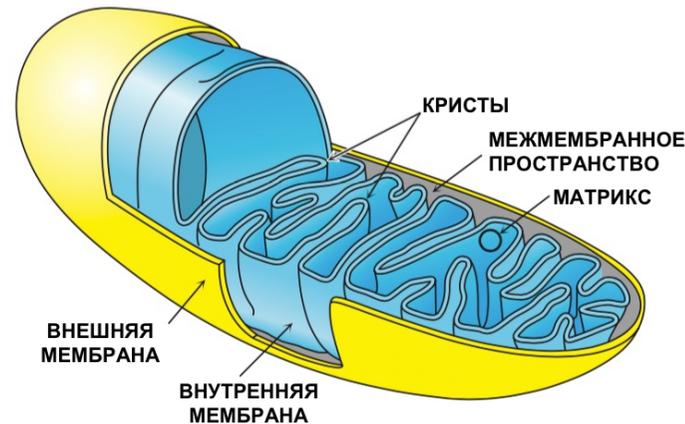
Ацил-КоА – метаболически активная форма ЖК



Катаболизм жирных кислот

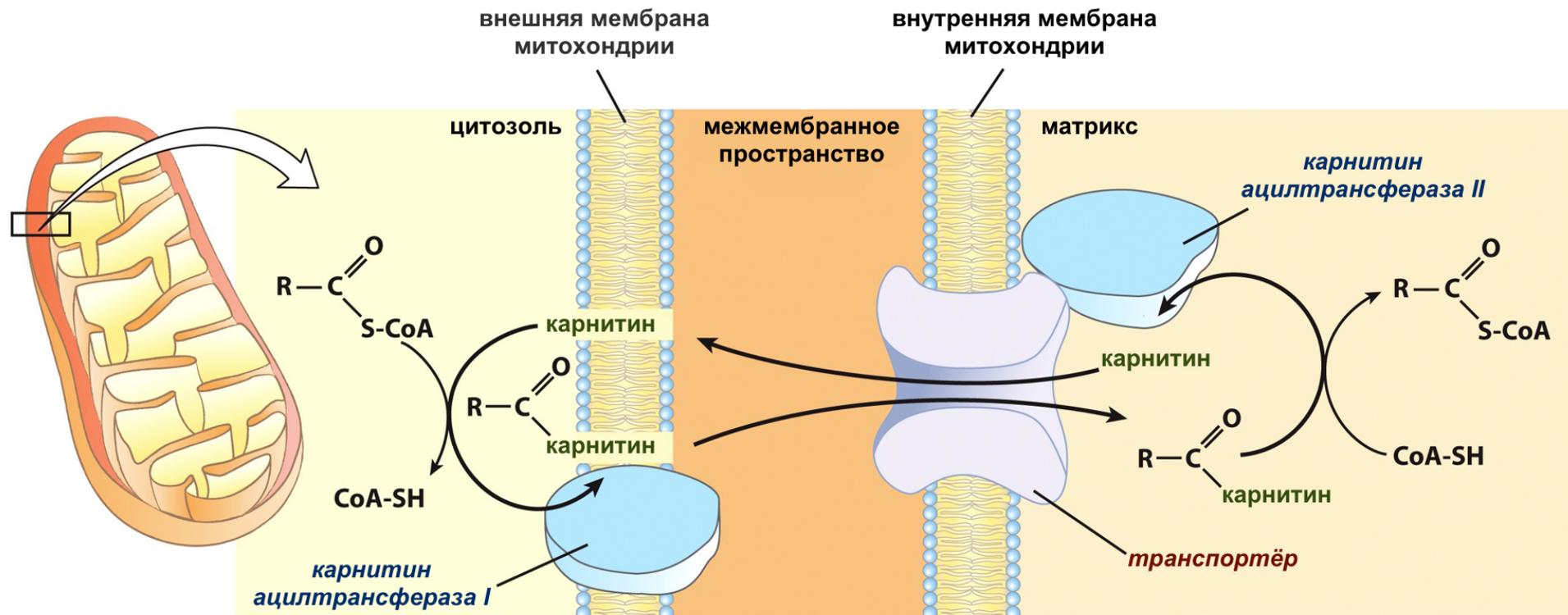
Катаболизм жирных кислот

β -окисление - специфический путь катаболизма жирных кислот, продуктом которого является ацетил-КоА.

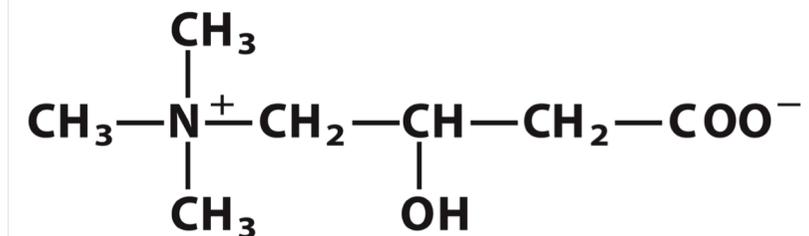


- Окисление жирных кислот происходит в митохондриях **только в аэробных условиях** (в присутствии кислорода).

Транспорт жирных кислот в митохондри



- Жирные кислоты транспортируются в матрикс митохондрий после конъюгации с **карнитином**.



Катаболизм жирных кислот: этапы β -окисления

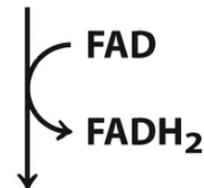
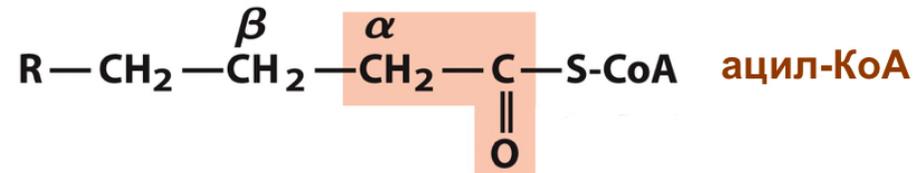
Ферменты

1

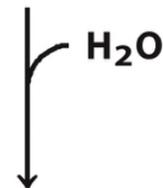
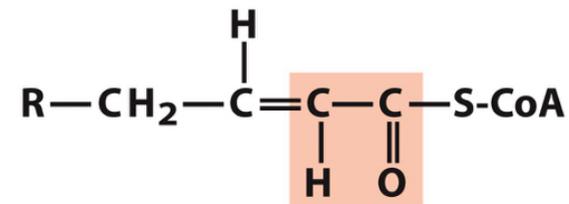
ацил-КоА
дегидрогеназа

2

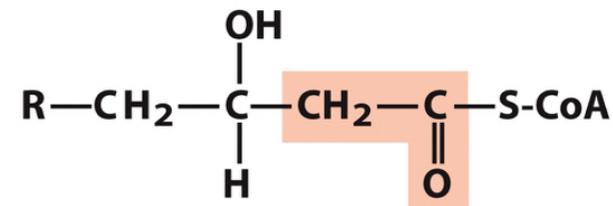
еноил-КоА
гидратаза



1

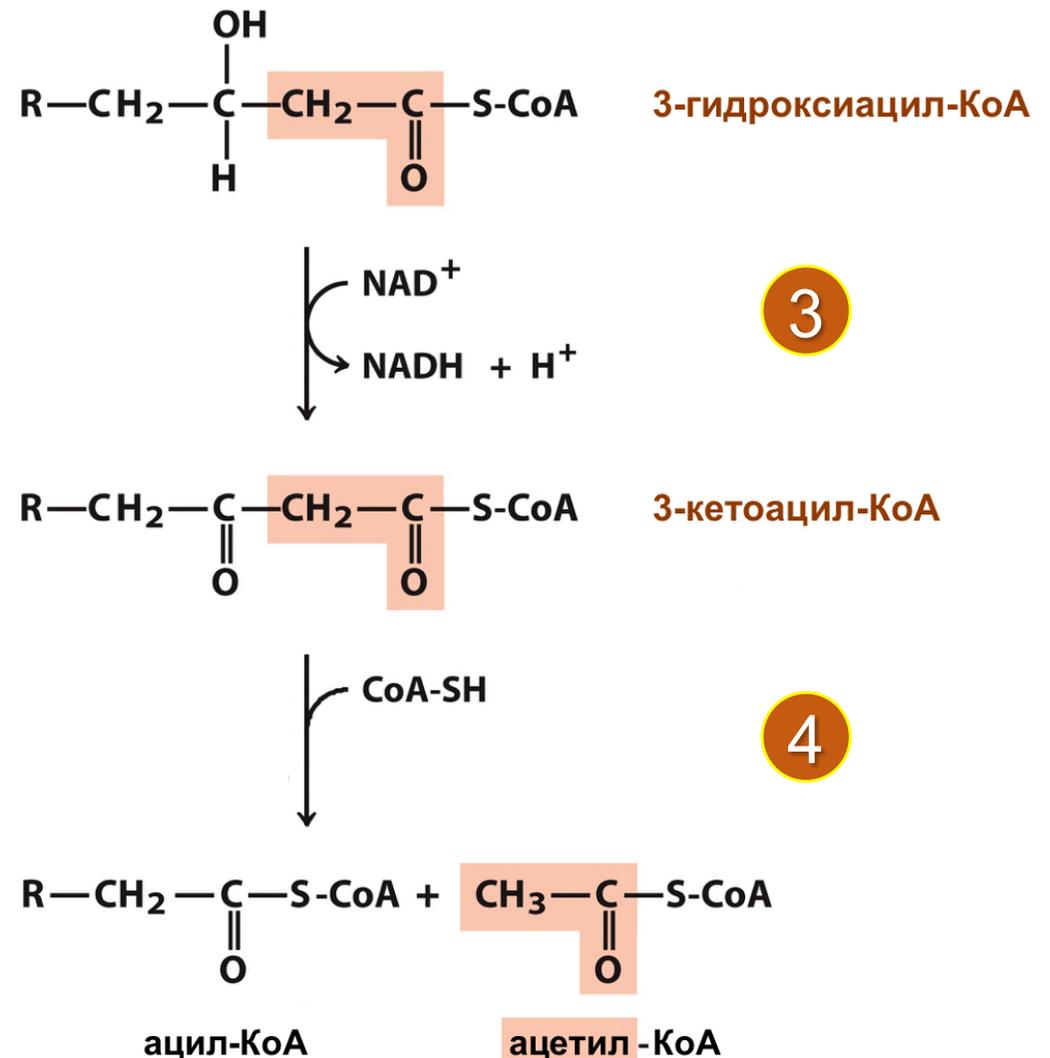


2



Катаболизм жирных кислот: этапы β -окисления

Ферменты	
1	ацил-КоА дегидрогеназа
2	еноил-КоА гидратаза
3	3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназа
4	ацил-КоА ацетилтрансфераза (тиолаза)



Катаболизм жирных кислот: общая схема

Этапы

1

дегидрирование
(отщепление
водорода);

2

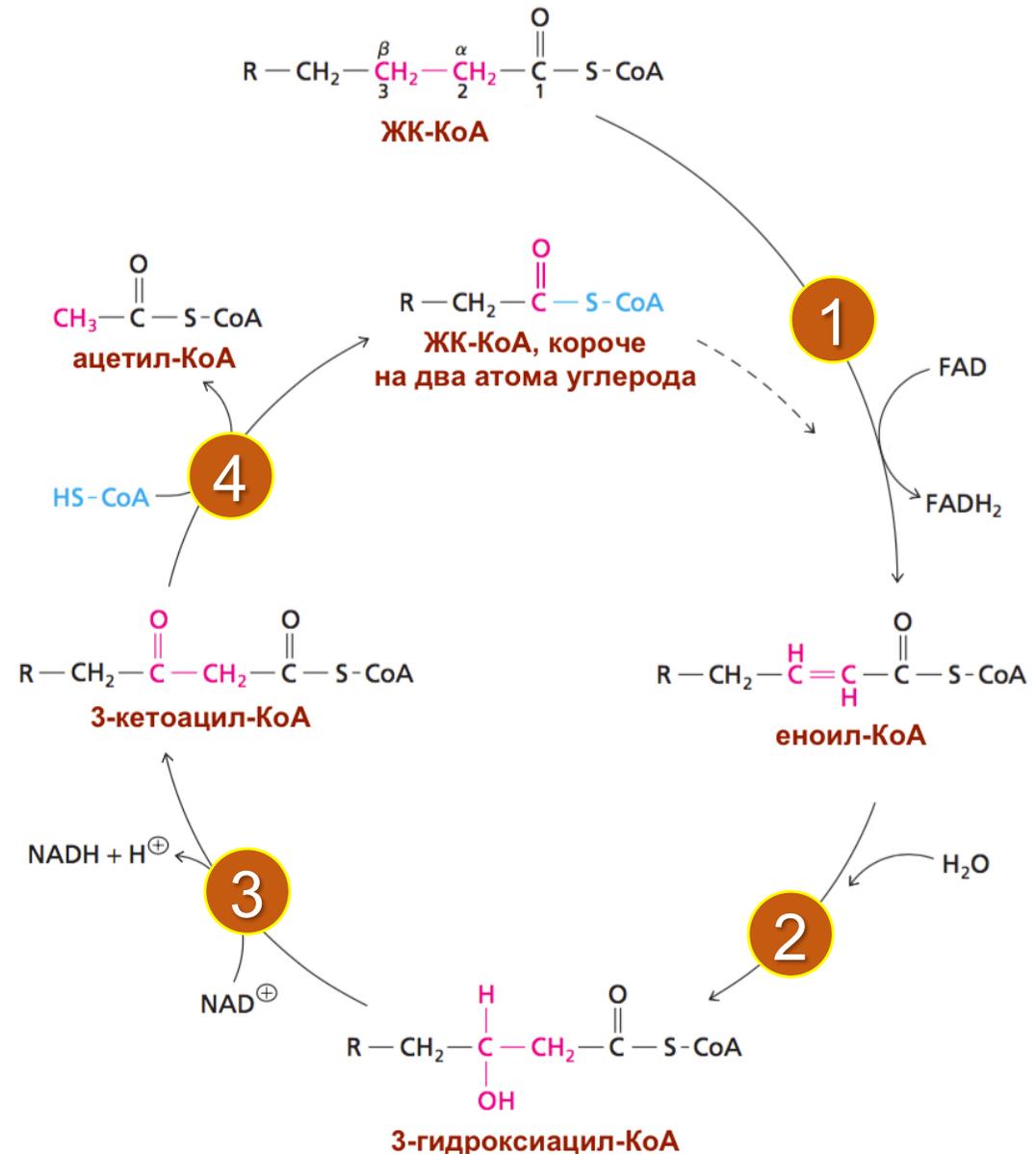
гидратация
(присоединение
воды);

3

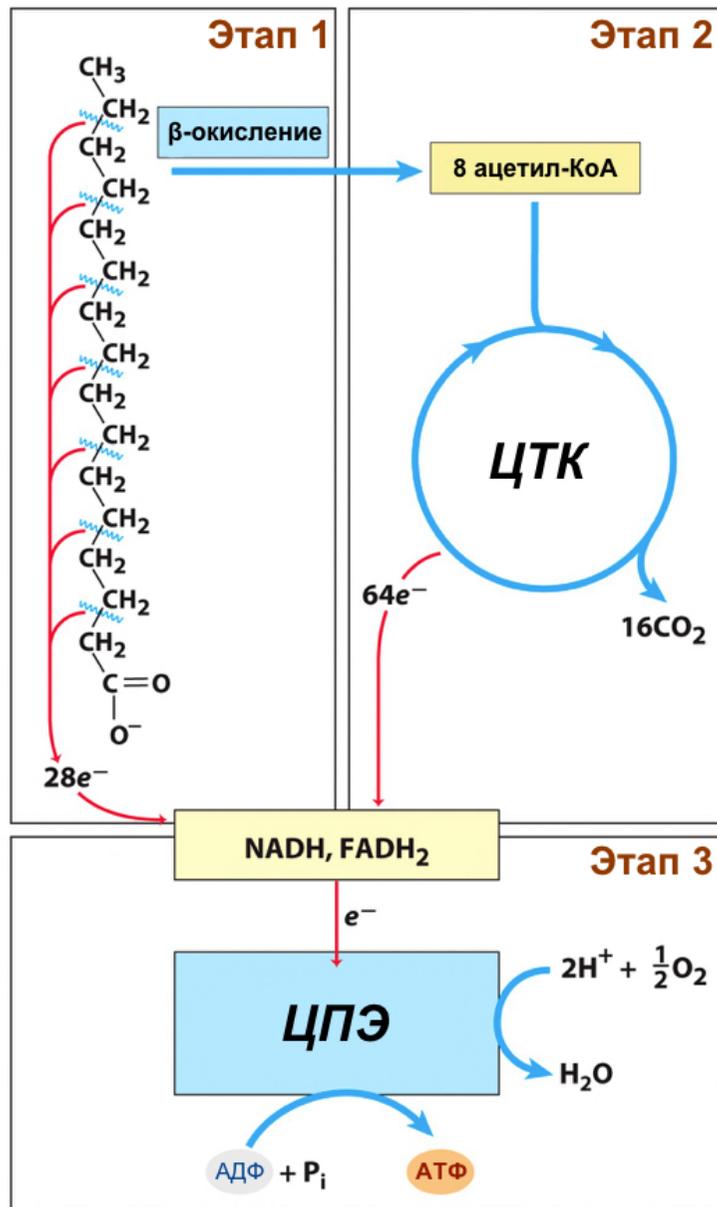
дегидрирование
(отщепление
водорода);

4

тиолиз
(отщепление
ацетил-КоА);



Катаболизм жирных кислот



Этап 1

В результате окисления пальмитата (C₁₆) образуется 8 молекул **ацетил-КоА** (C₂), а также восстановленные коферменты – **NADH** и **FADH₂**.

Этап 2

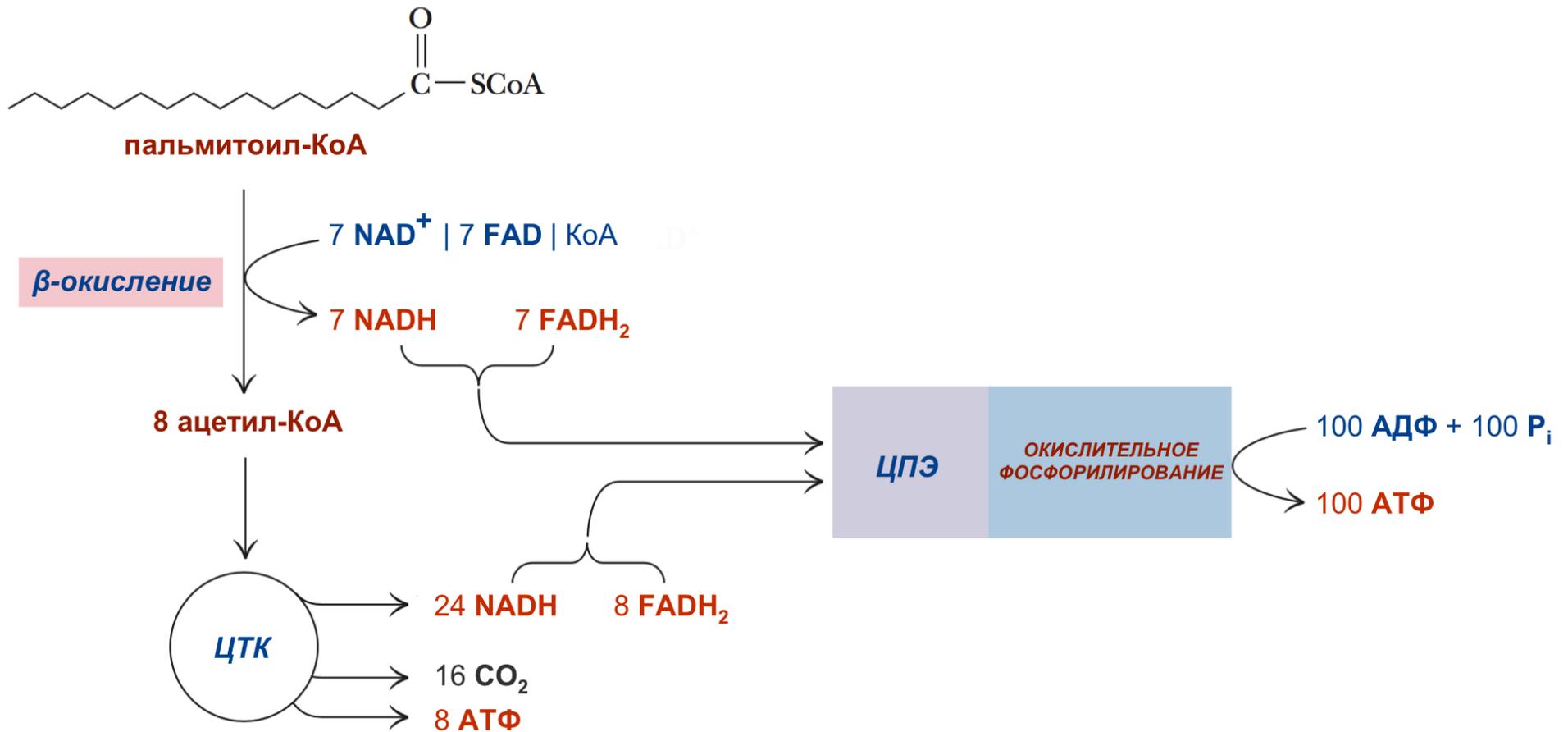
Ацетил-КоА поступает в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), где полностью окисляется до CO₂, отдавая электроны и водород также на коферменты **NADH** и **FADH₂**.

Этап 3

Восстановленные коферменты **NADH** и **FADH₂** переносят электроны и водород в дыхательную цепь (ЦПЭ), что обеспечивает синтез АТФ путём окислительного фосфорилирования.

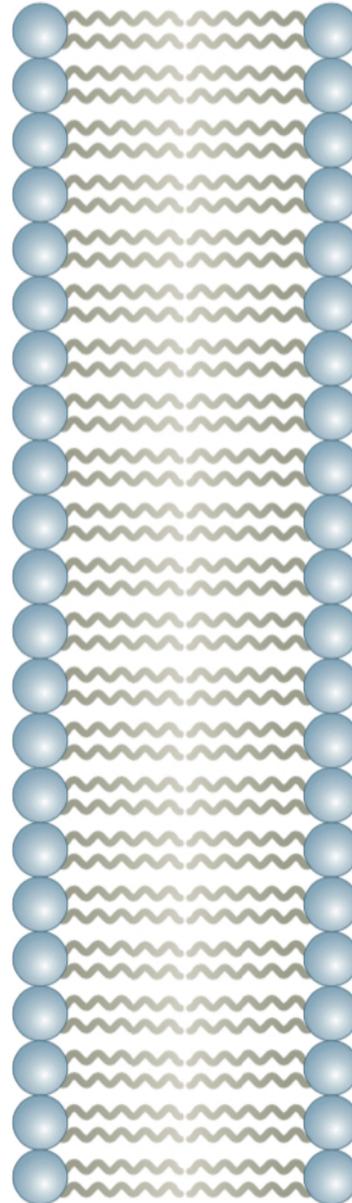
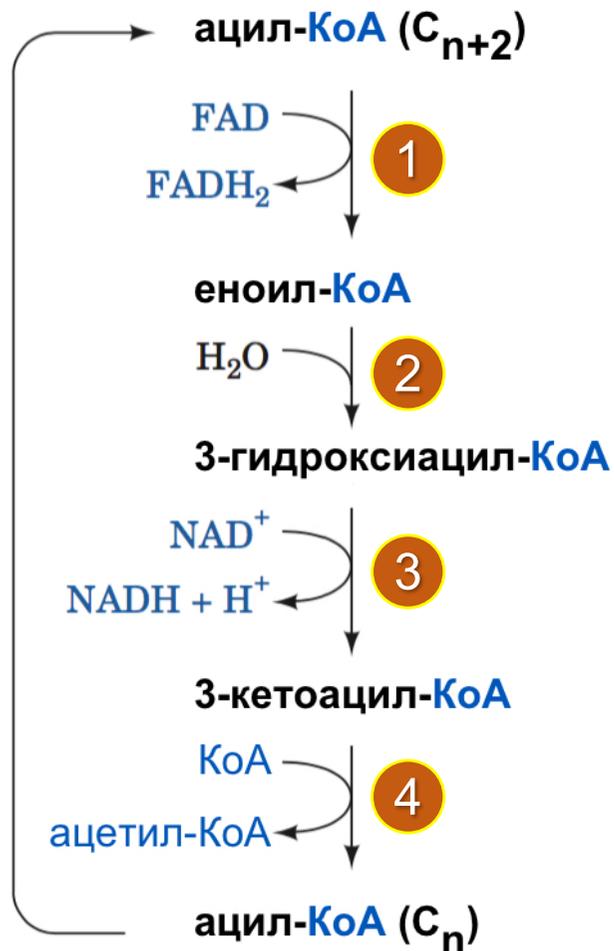
Катаболизм жирных кислот

Энергетический выход при β -окислении



Координация метаболизма жирных кислот

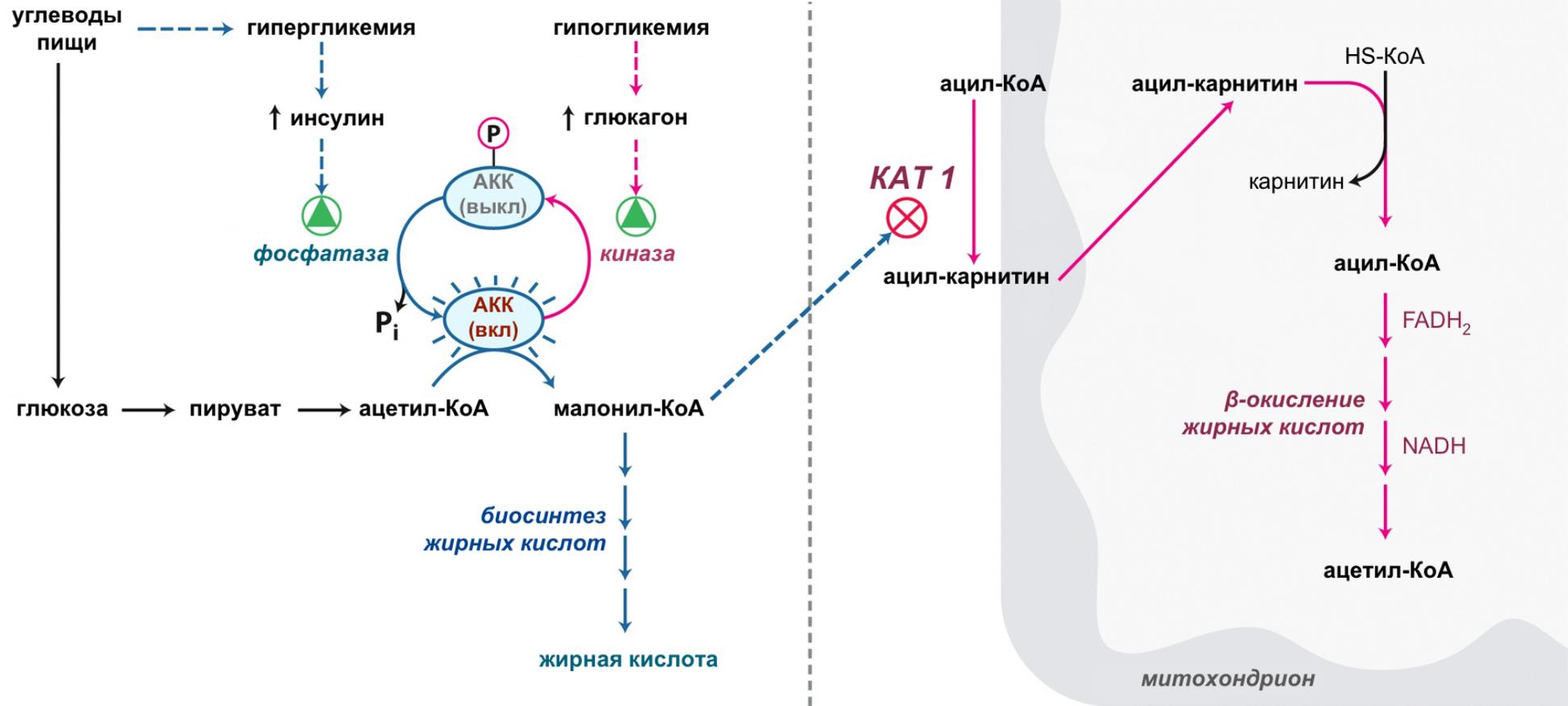
β-ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В МИТОХОНДРИЯХ



БИОСИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ЦИТОПЛАЗМЕ



Координация метаболизма жирных кислот

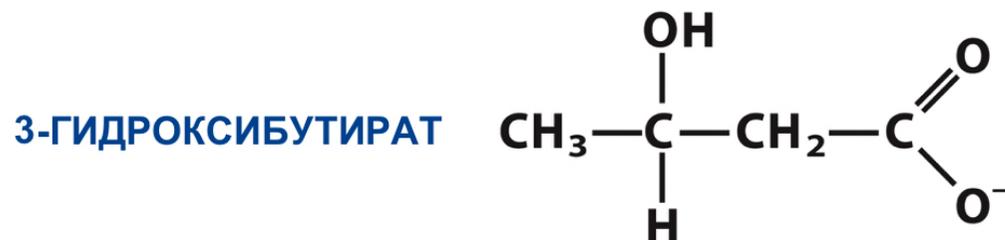
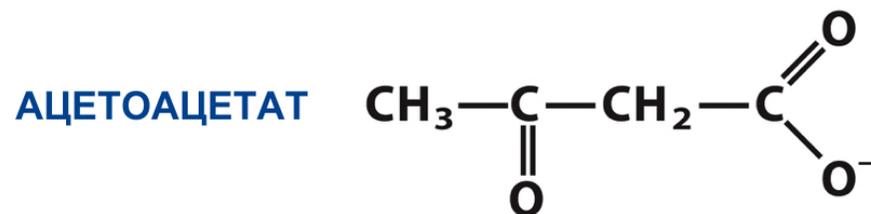
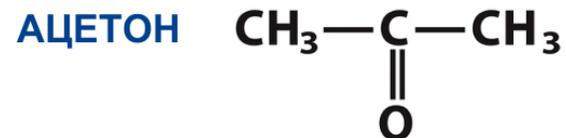


- Малонил-КоА – исходный метаболит биосинтеза жирных кислот.
- Малонил-КоА ингибирует карнитин-ацилтрансферазу I (КАТ 1), замедляя перенос жирных кислот в митохондрии и их окисление.

Метаболизм кетоновых тел

Метаболизм кетоновых тел

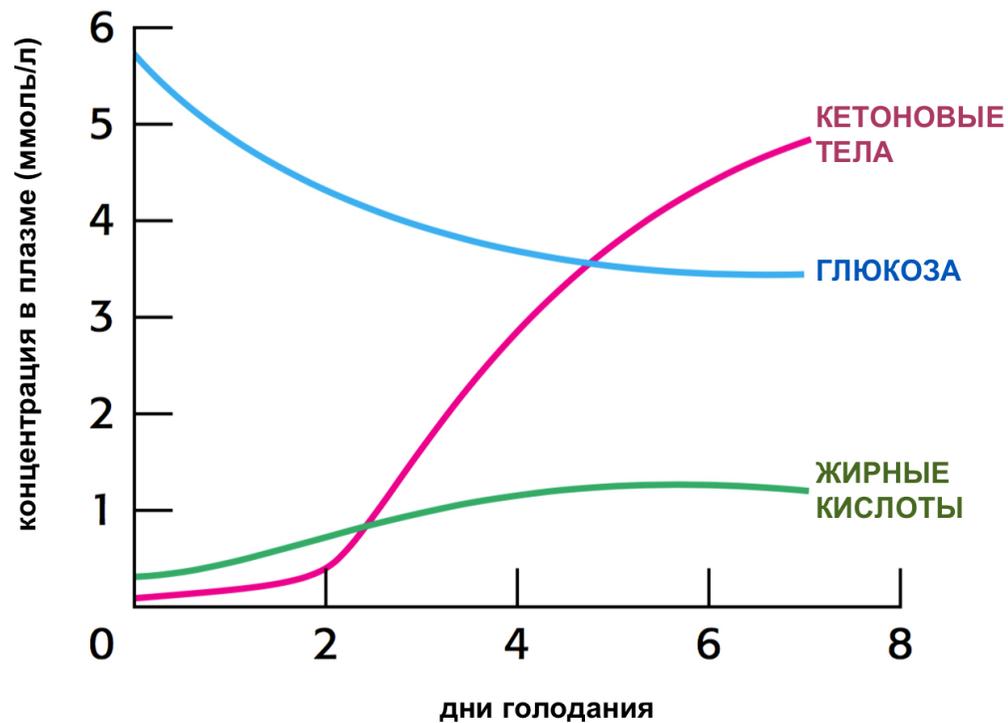
Строение кетоновых тел



- Кетоновые тела могут служить источником энергии для **нервной ткани**, скелетных мышц и других органов.
- В качестве топливных молекул могут использоваться **только** ацетоацетат и 3-гидроксибутират.

Метаболизм кетоновых тел

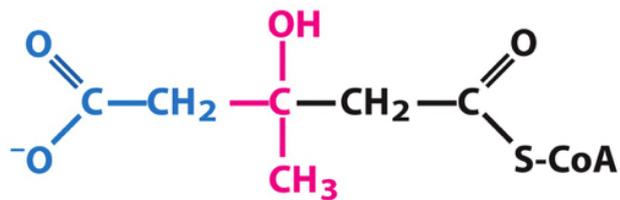
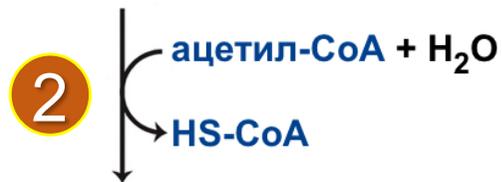
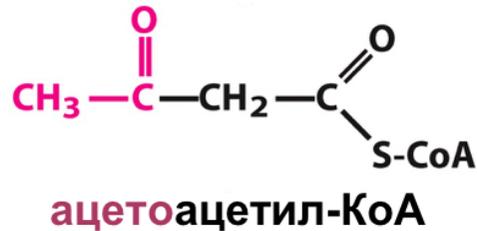
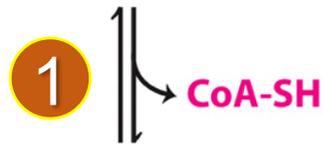
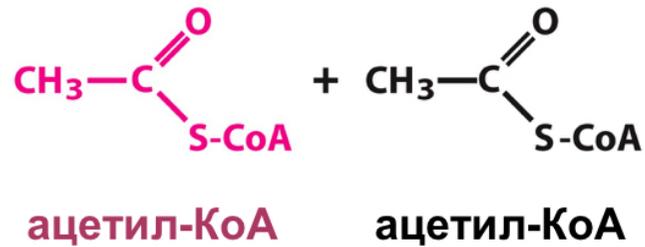
Ускорение синтеза кетоновых тел



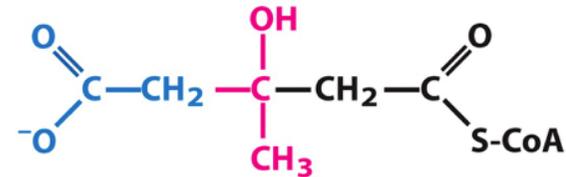
Синтез кетоновых тел ускоряется при следующих состояниях:

- голодание;
- длительная физическая нагрузка;
- приём пищи с **высоким содержанием жиров** и низким содержанием углеводов;
- сахарный диабет.

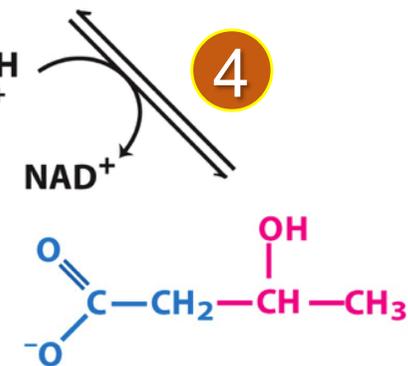
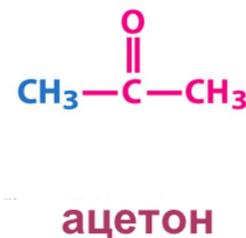
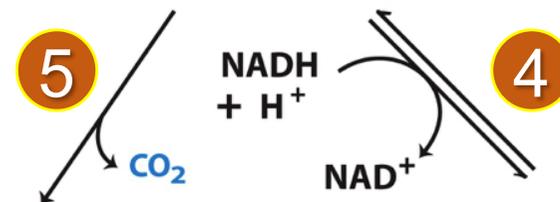
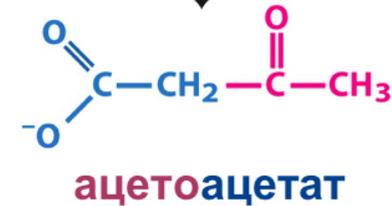
Биосинтез кетоновых тел



3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА

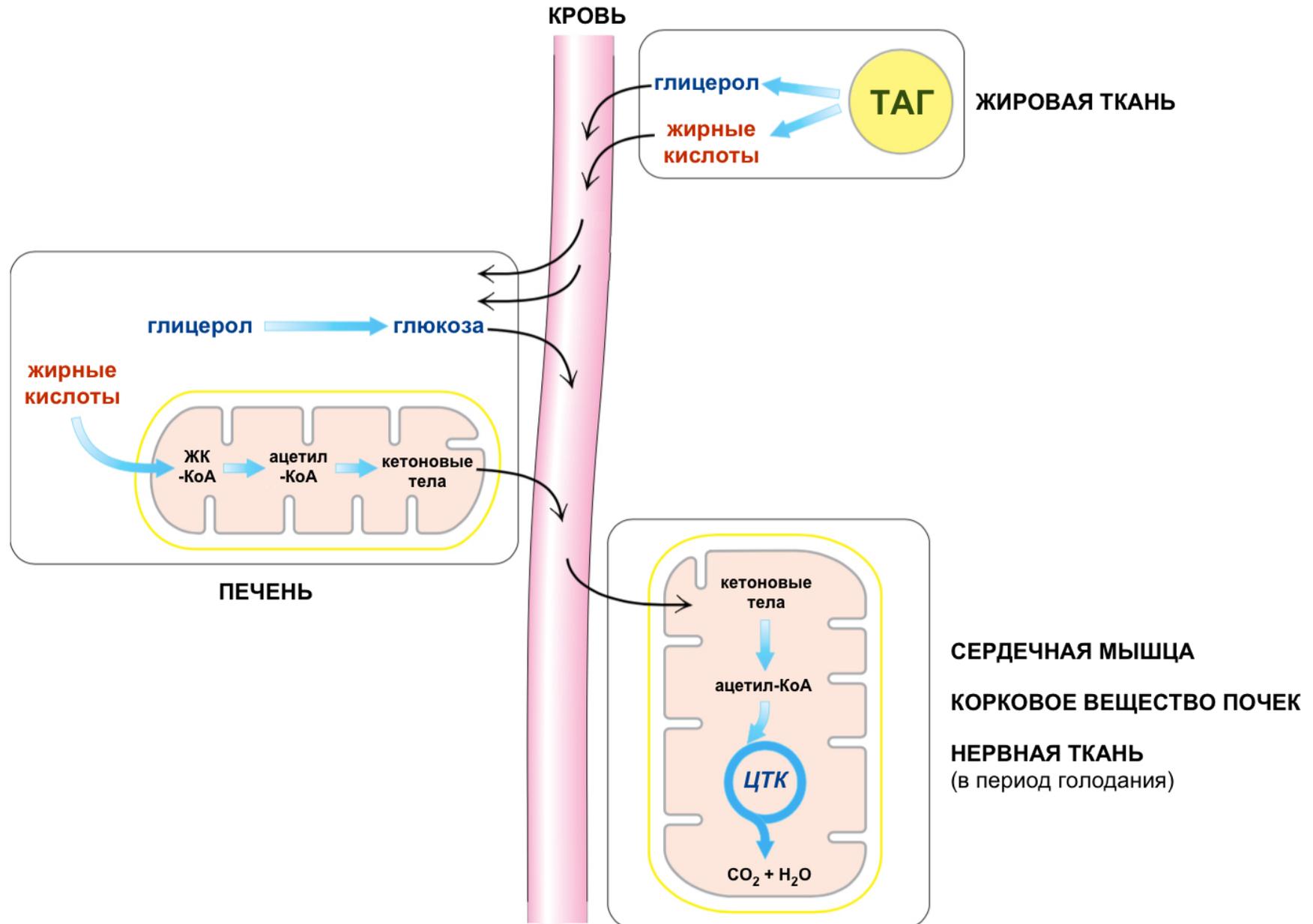


3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА

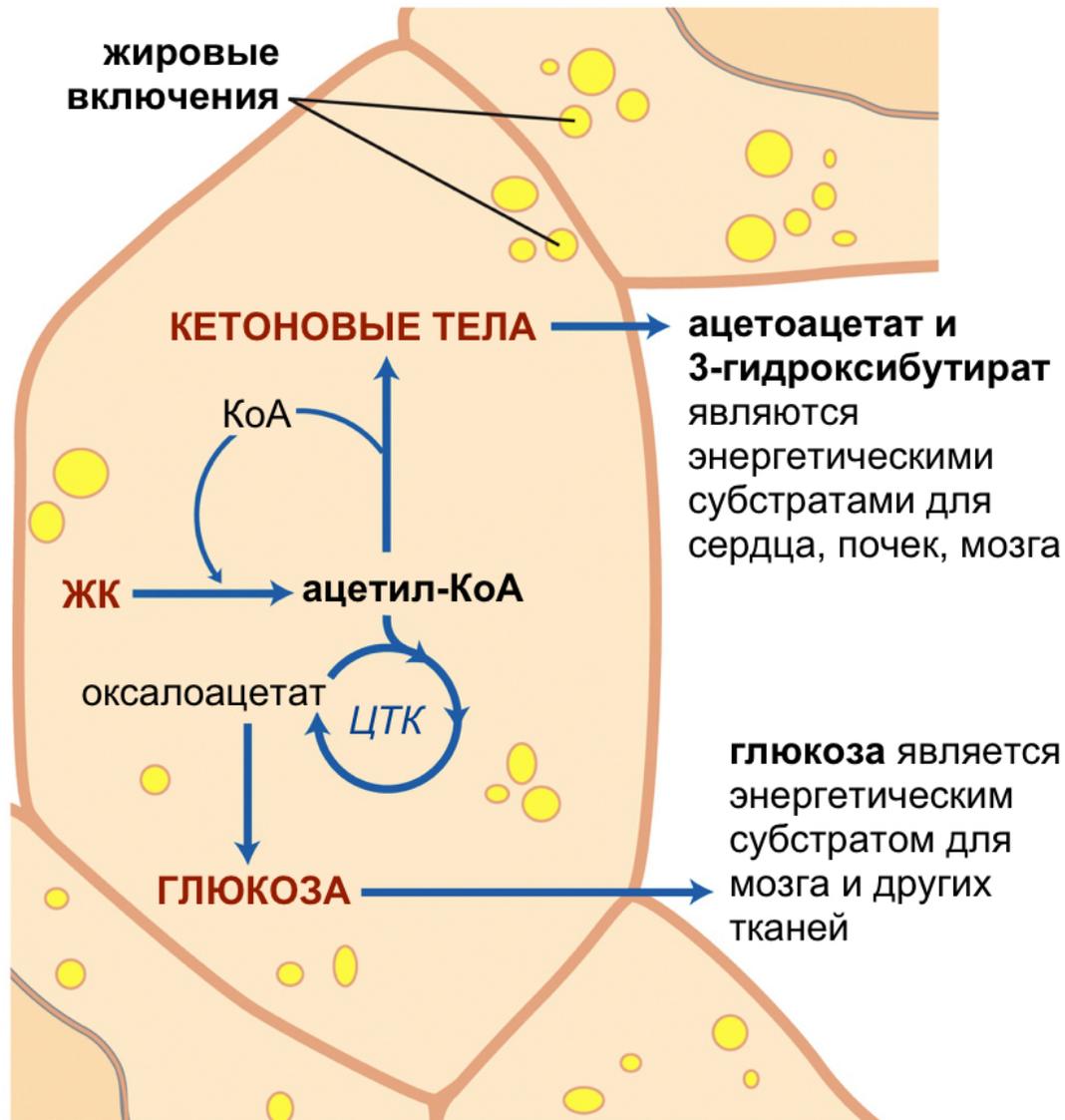


3-гидроксибутират

Метаболизм кетоновых тел

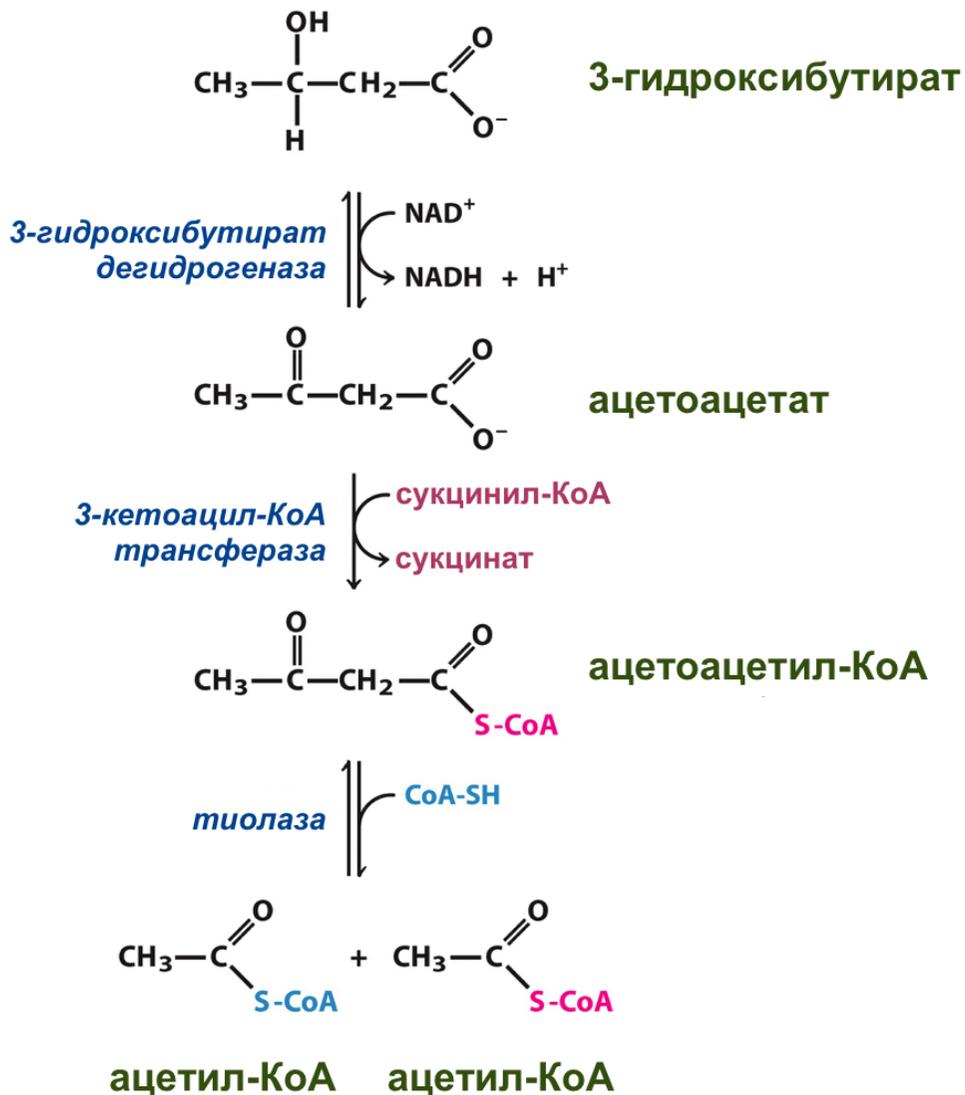


Биосинтез кетоновых тел в печени



- Окисление жирных кислот в митохондриях печени приводит к накоплению ацетил-КоА.
- Дальнейшее окисление ацетил-КоА в цикле Кребса замедляется вследствие накопления АТФ и NADH.
- Ацетил-КоА используется для синтеза кетоновых тел.
- Оксалоацетат участвует в глюконеогенезе.

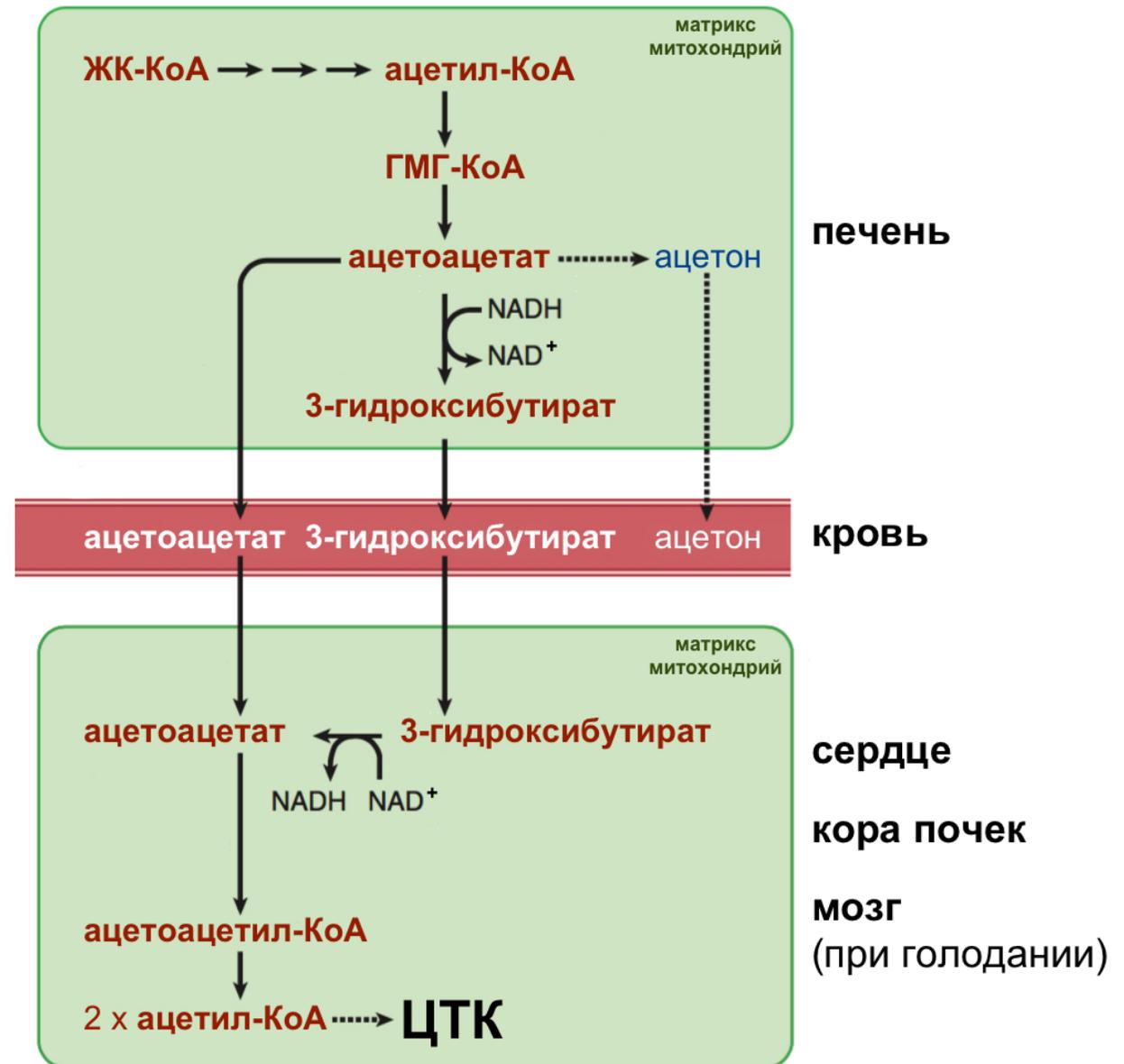
Катаболизм кетоновых тел



- Катаболизм кетоновых тел в тканях приводит к образованию **двух молекул ацетил-КоА**.
- Ацетил-КоА впоследствии окисляется в цикле Кребса.
- Выделившаяся энергия используется в ЦПЭ для синтеза АТФ путём окислительного фосфорилирования.

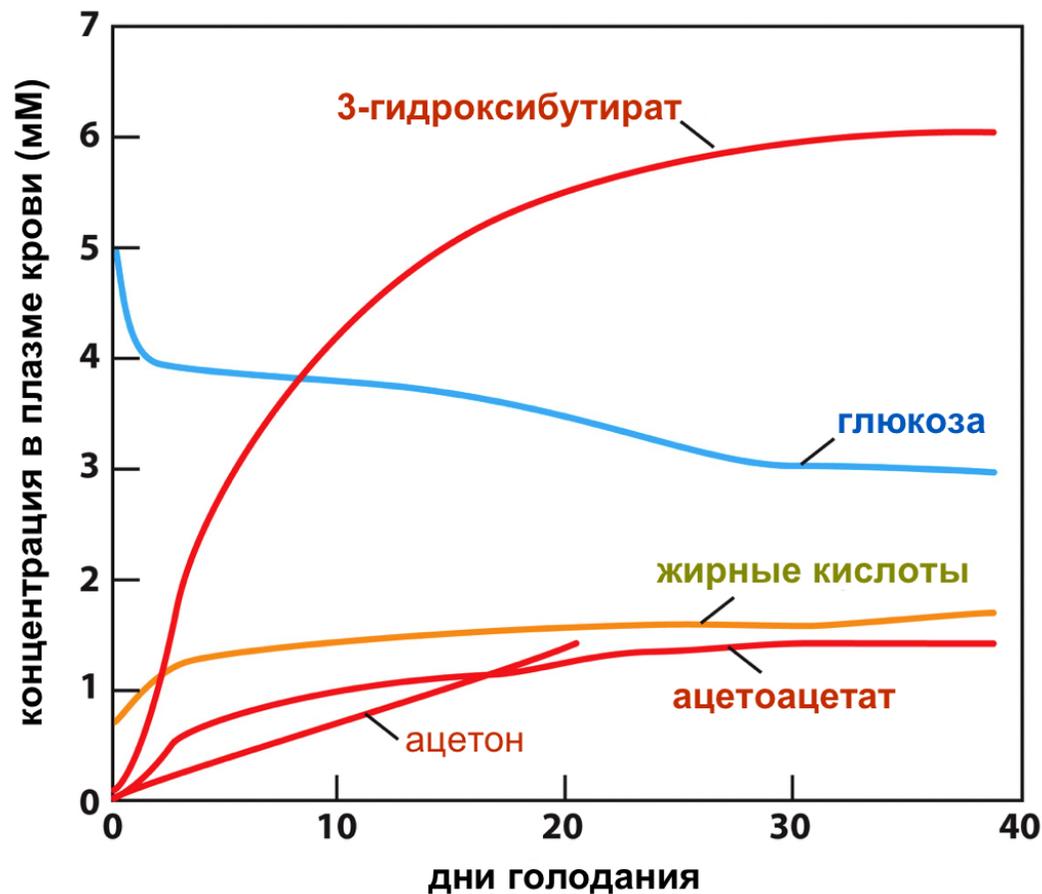
Метаболизм кетоновых тел: общая схема

- 3-гидроксибутират является основным кетоновым телом, выделяемым печенью в кровь.
- Образование ацетона является путём удаления избытка кетоновых тел из организма.



Повышение уровня кетоновых тел в крови

Кетоацидоз и кетонурия – последствия кетонемии



- **Кетонемия** – повышение концентрации кетоновых тел в крови.
- **Кетоацидоз** – понижение pH (закисление) внутренней среды организма вследствие накопления кетоновых тел.
- **Кетонурия** – выведение кетоновых тел с мочой.