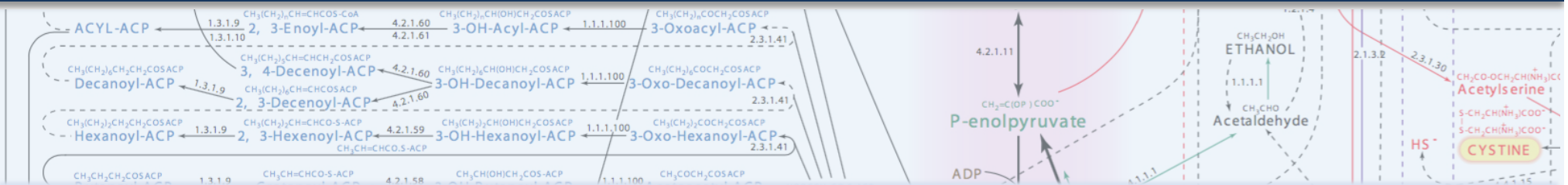


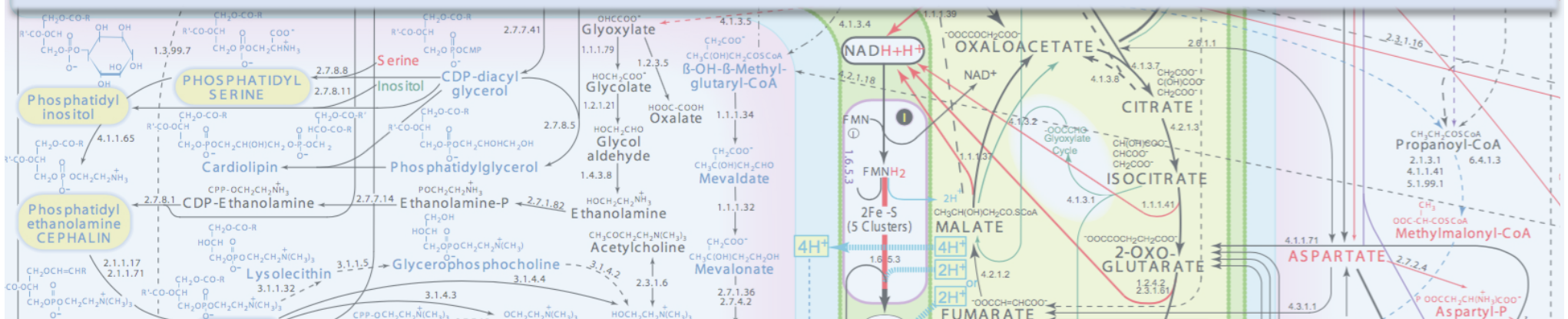
# МЕДИЦИНСКАЯ БИОХИМИЯ

Курс лекций кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ для направления подготовки: 06.03.01 «Биология», профиль Биохимия (уровень бакалавриата)

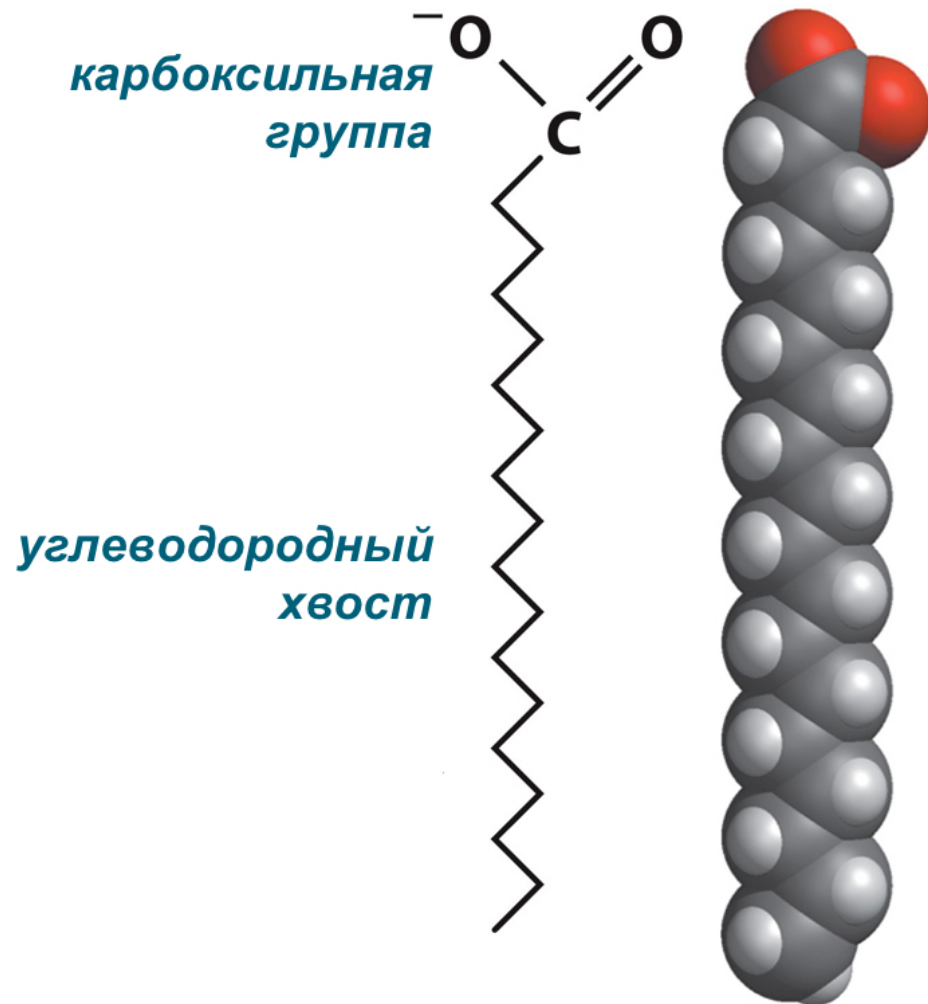


## ЛЕКЦИЯ №8:

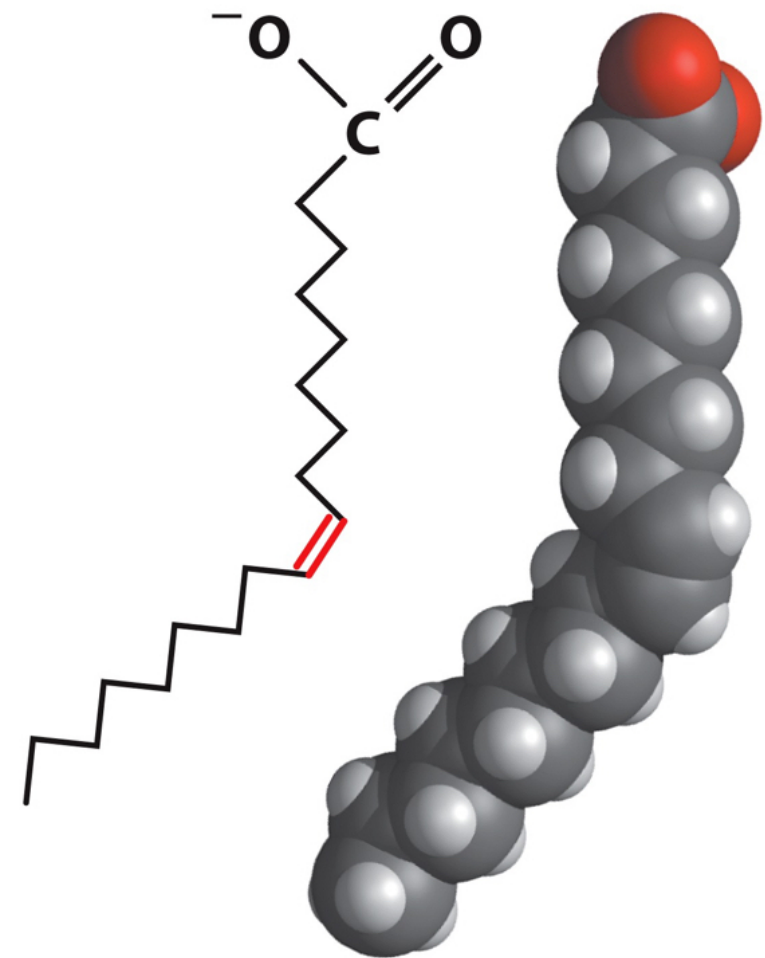
### «Обмен липидов у человека (часть 2)».



# Классификация и строение жирных кислот



насыщенная  
жирная кислота

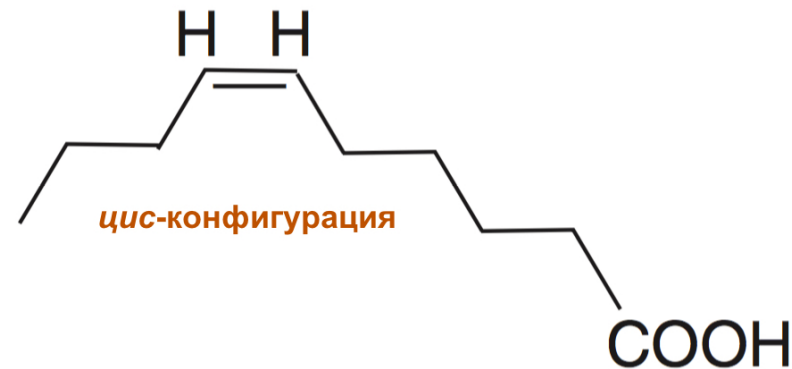
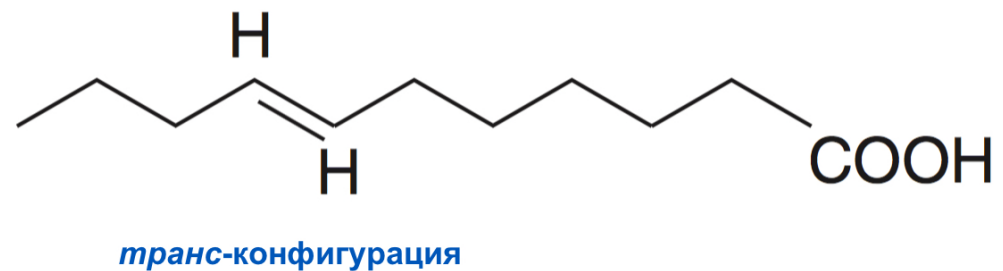


ненасыщенная  
жирная кислота

# 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
	$\text{COOH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$										
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



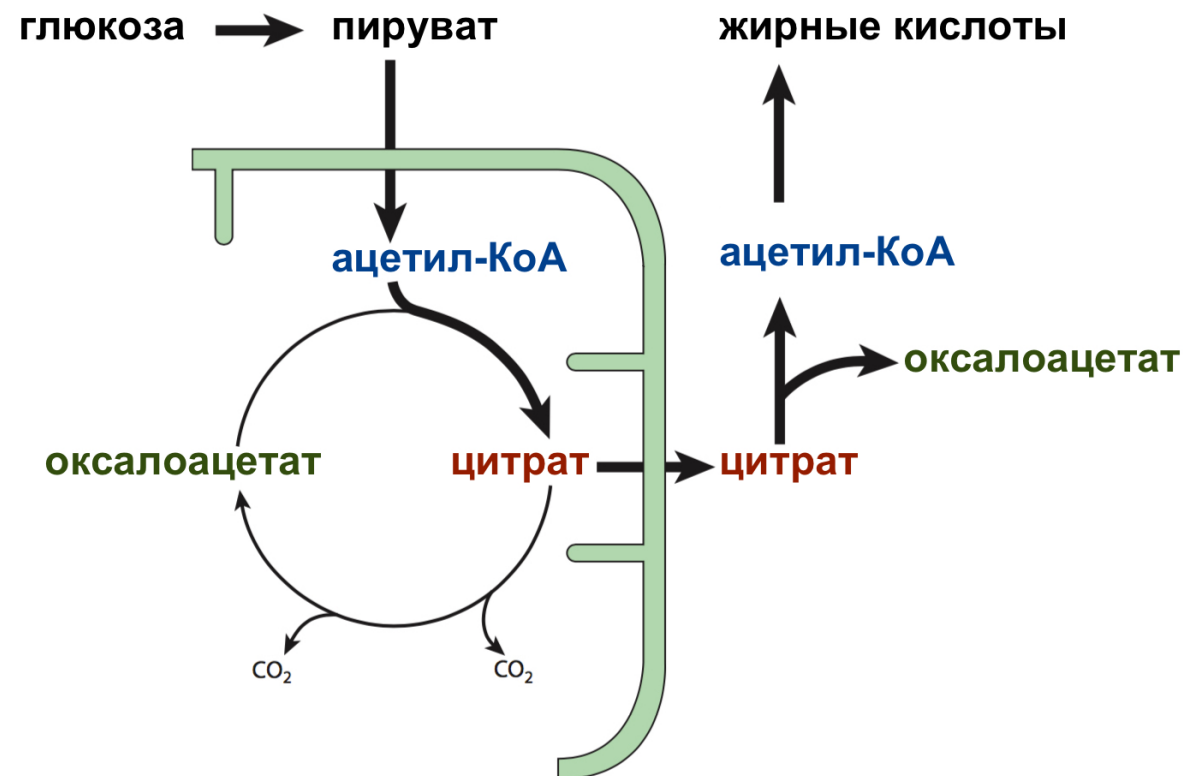
---

<b>Энергетическая функция</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• окисление жирных кислот – важнейший источник энергии для синтеза АТФ;</li></ul>
<b>Строительная функция</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• жирные кислоты входят в состав фосфолипидов клеточных мембран и жиров;</li></ul>
<b>Регуляторная функция</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• многие жирные кислоты и их производные являются важными сигнальными молекулами.</li></ul>

# Биосинтез жирных кислот

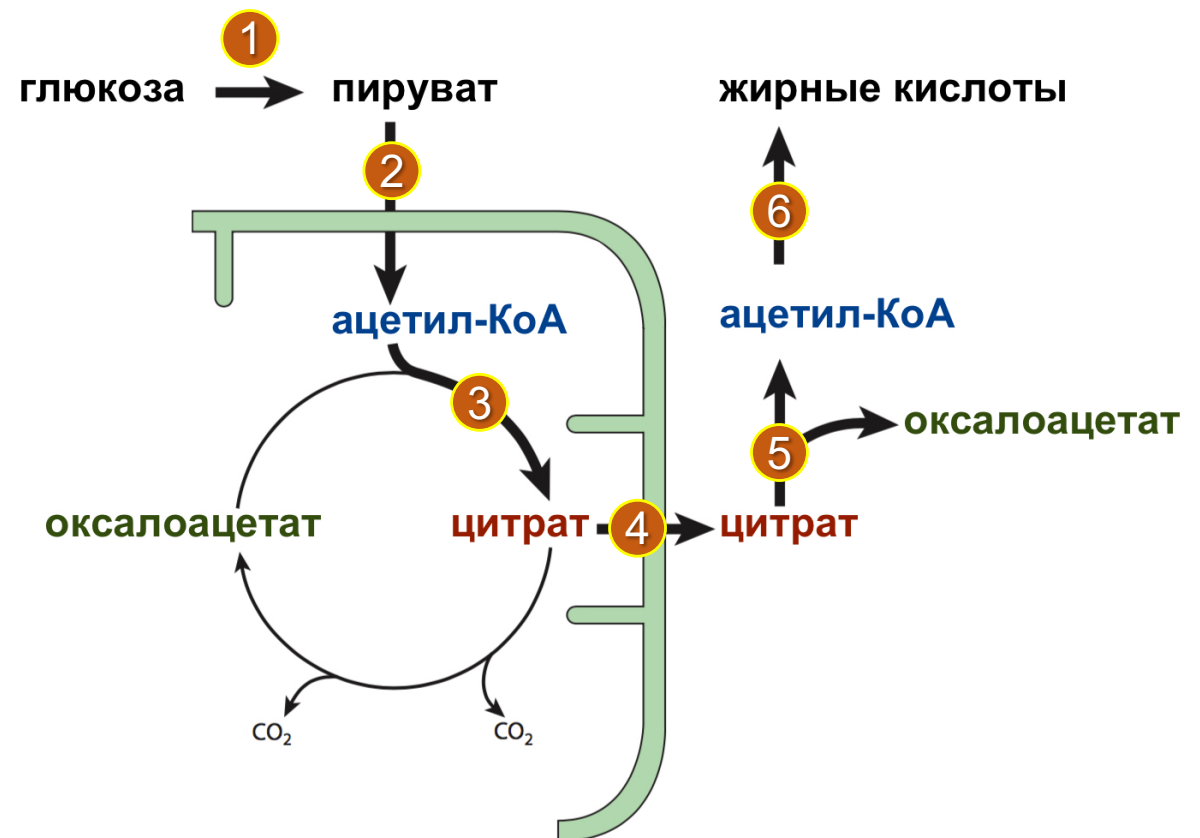
# Связь гликолиза и биосинтеза жирных кислот

- 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.



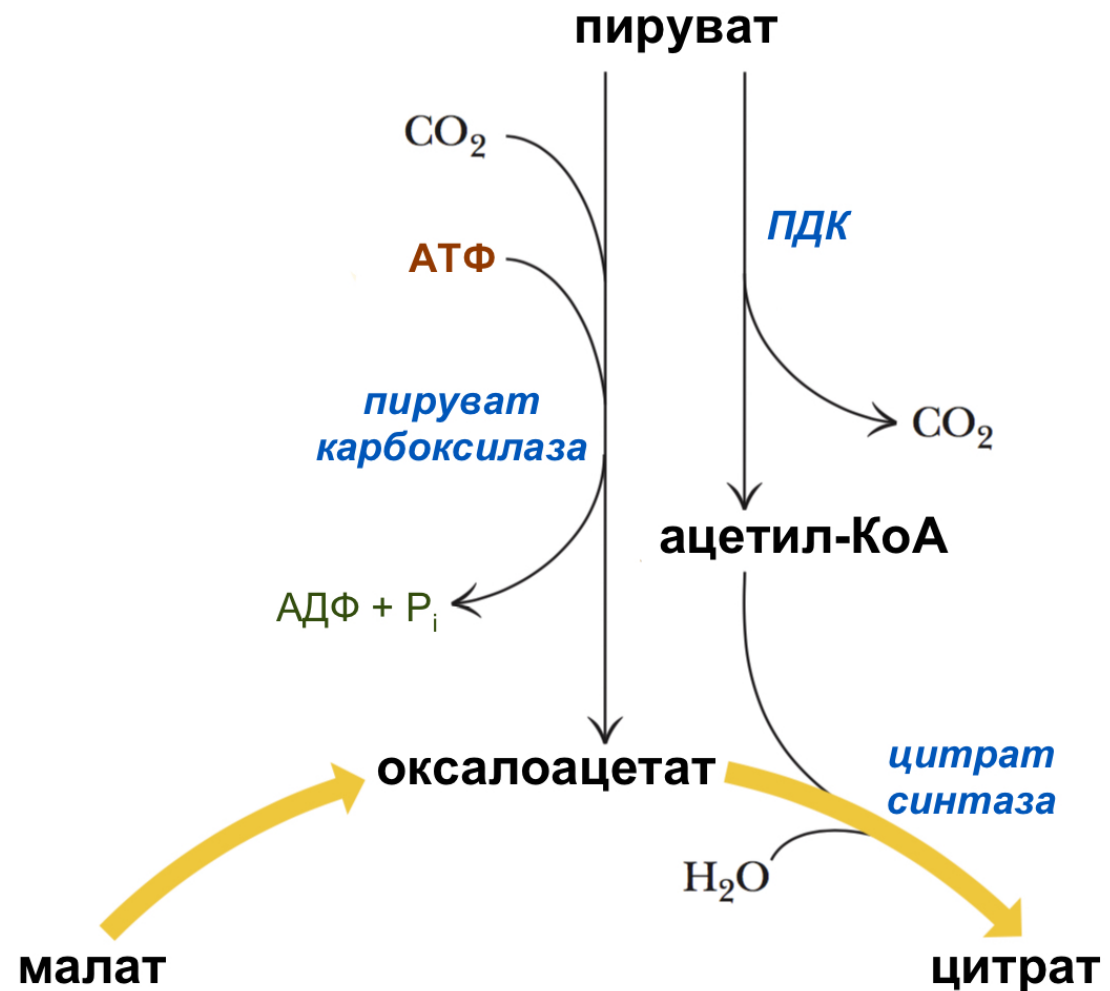
# Связь гликолиза и биосинтеза жирных кислот

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



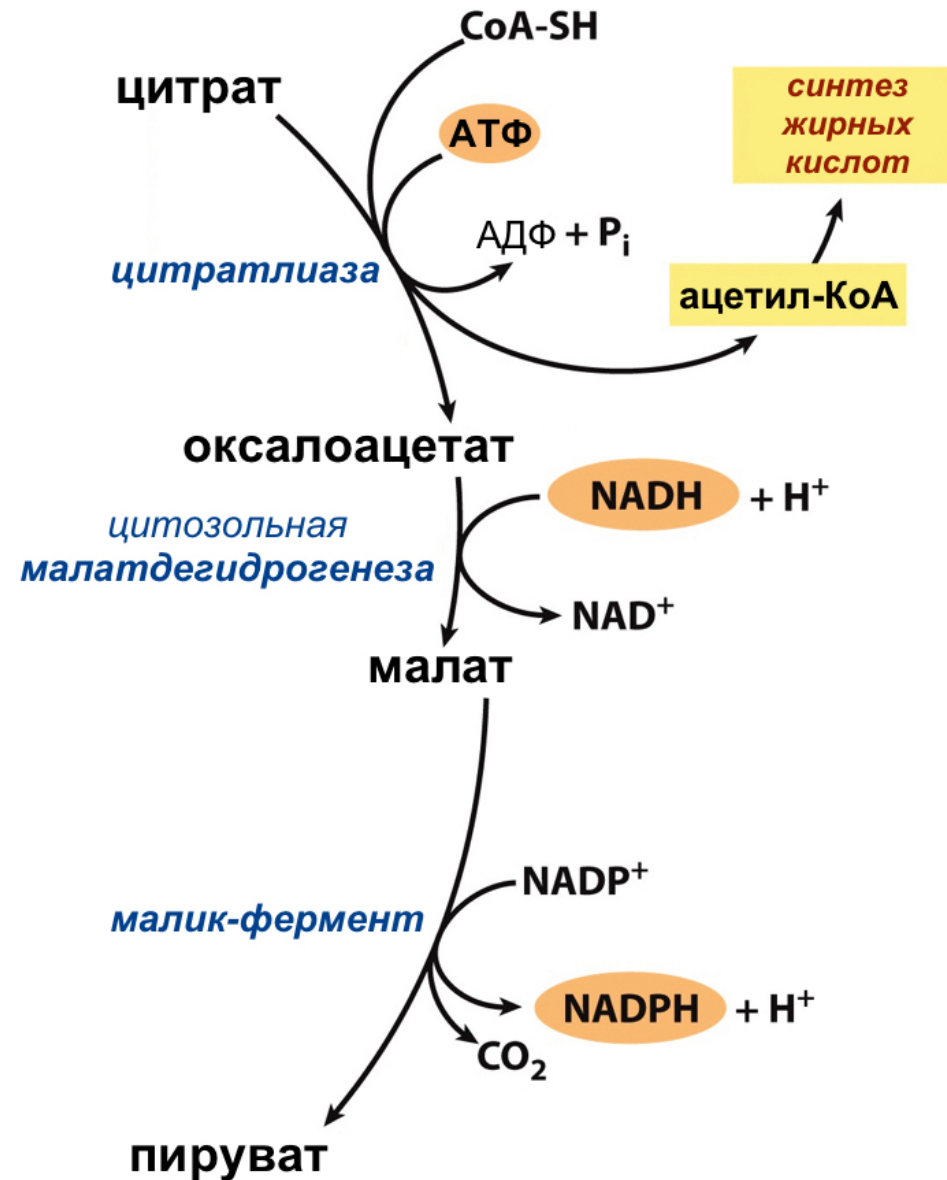
# Пути включения пирувата в цикл Кребса

- **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.



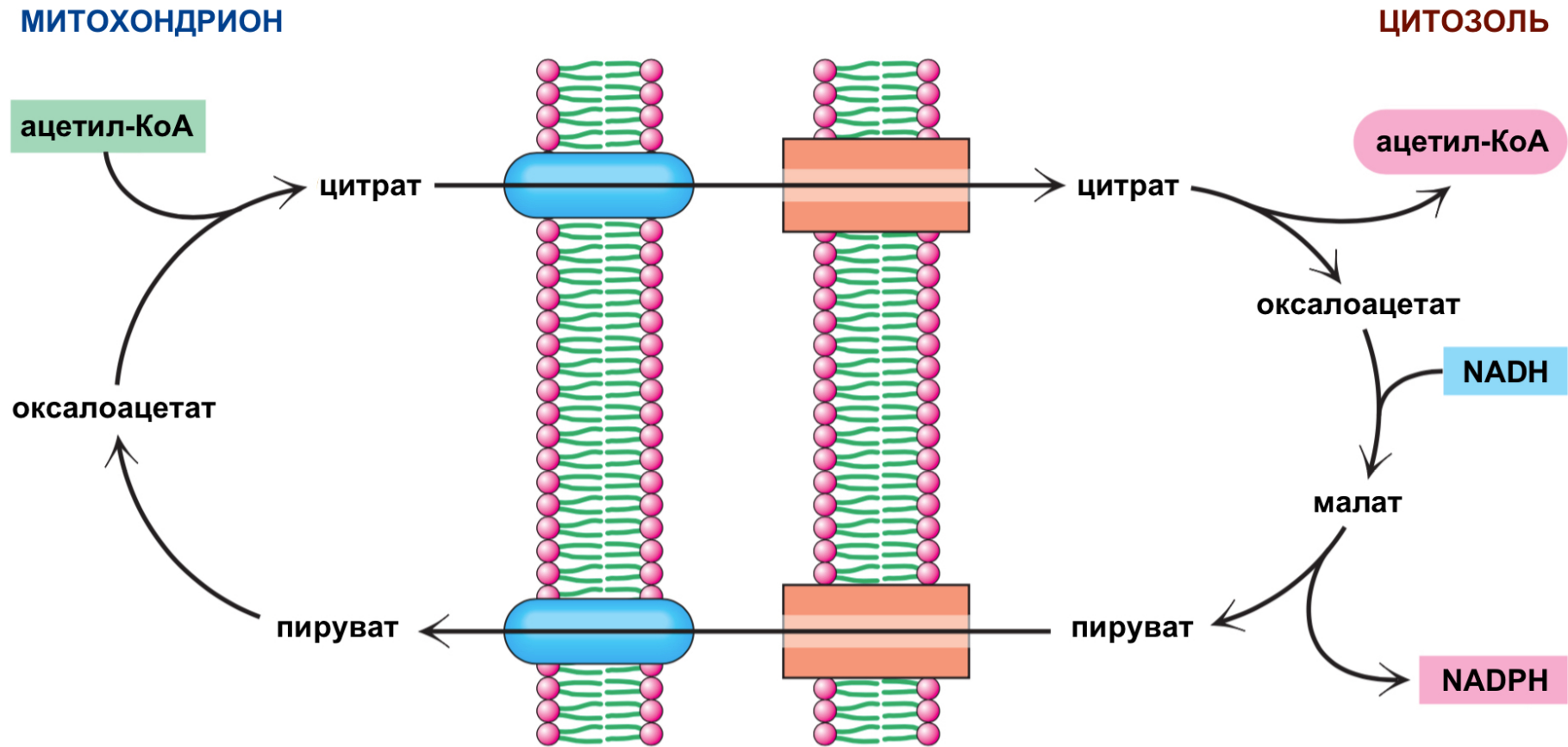
# Метаболизм цитрата в цитозоле

- 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.





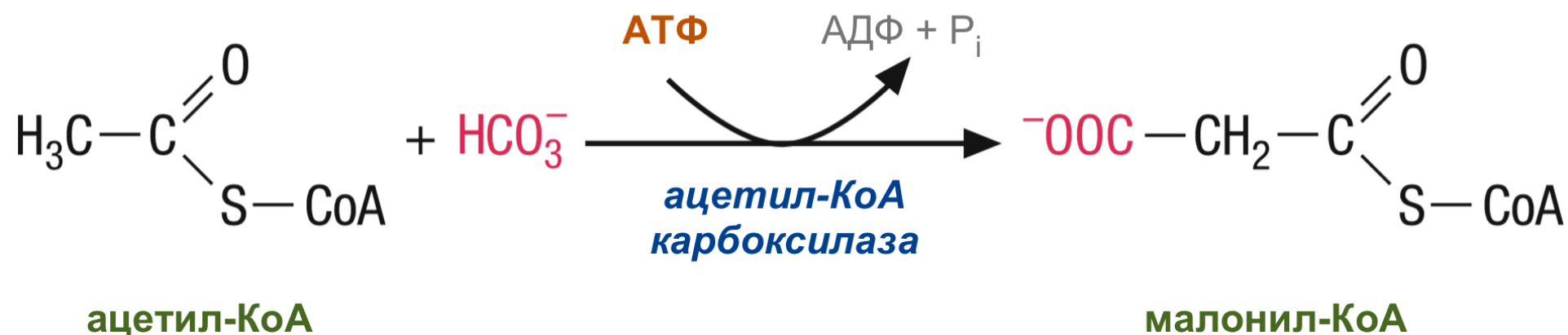
# Цикл «цитрат-пируват»



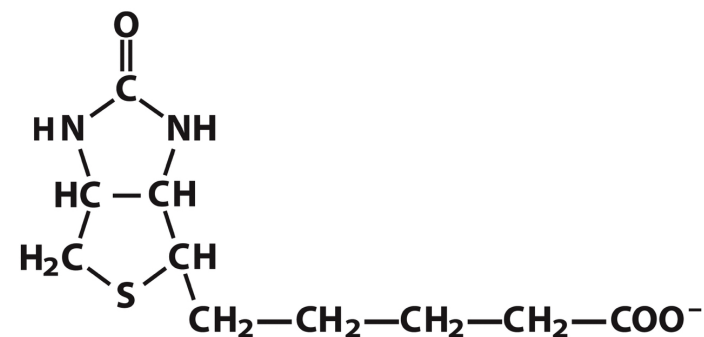
- Пируват, образованный в результате окисления малата в цитозоле, транспортируется обратно в матрикс митохондрий.

# Биосинтез жирных кислот

Малонил-КоА – ключевой метаболит биосинтеза ЖК



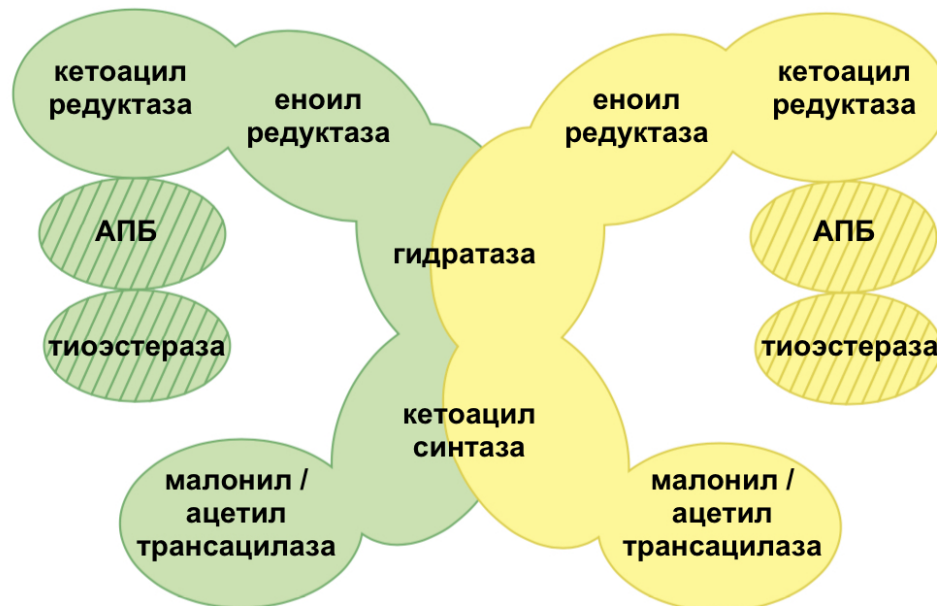
- Коферментом фермента ацетил-КоА карбоксилазы является производное биотина (витамина В<sub>7</sub>).



БИОТИН

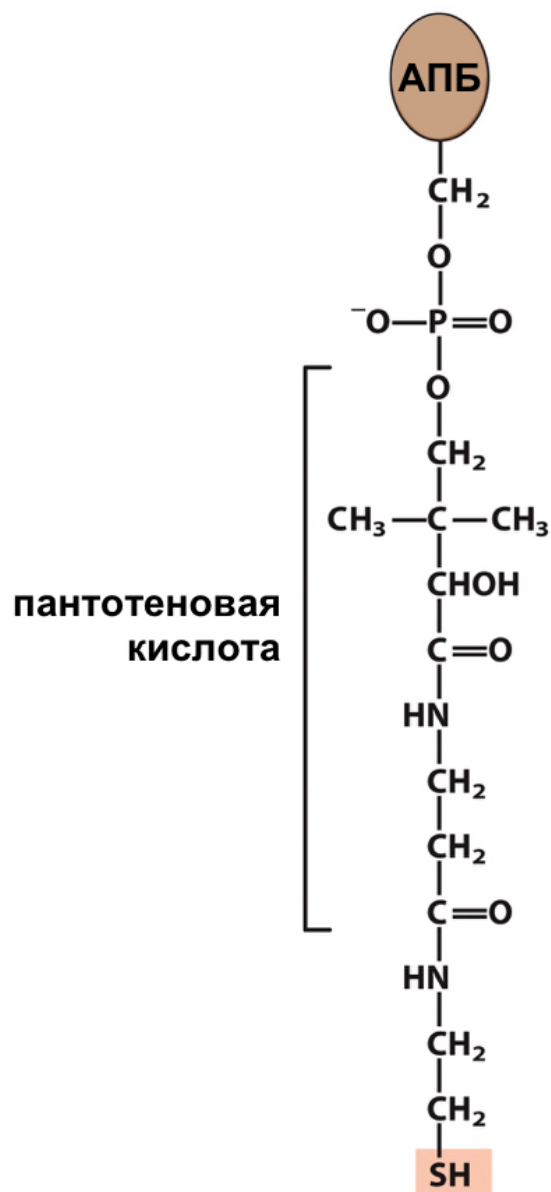
# Биосинтез жирных кислот

## Строение синтазы жирных кислот

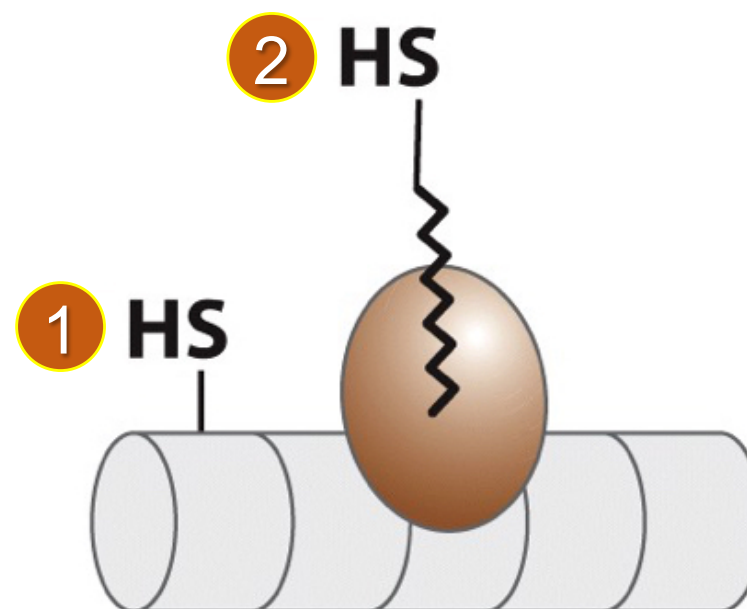


- Синтаза жирных кислот представляет собой **димер** из двух идентичных полипептидных цепей.
- Каждый протомер имеет доменное строение и включает 7 активных центров и **АПБ** (ацилпереносящий белок).

# Биосинтез жирных кислот

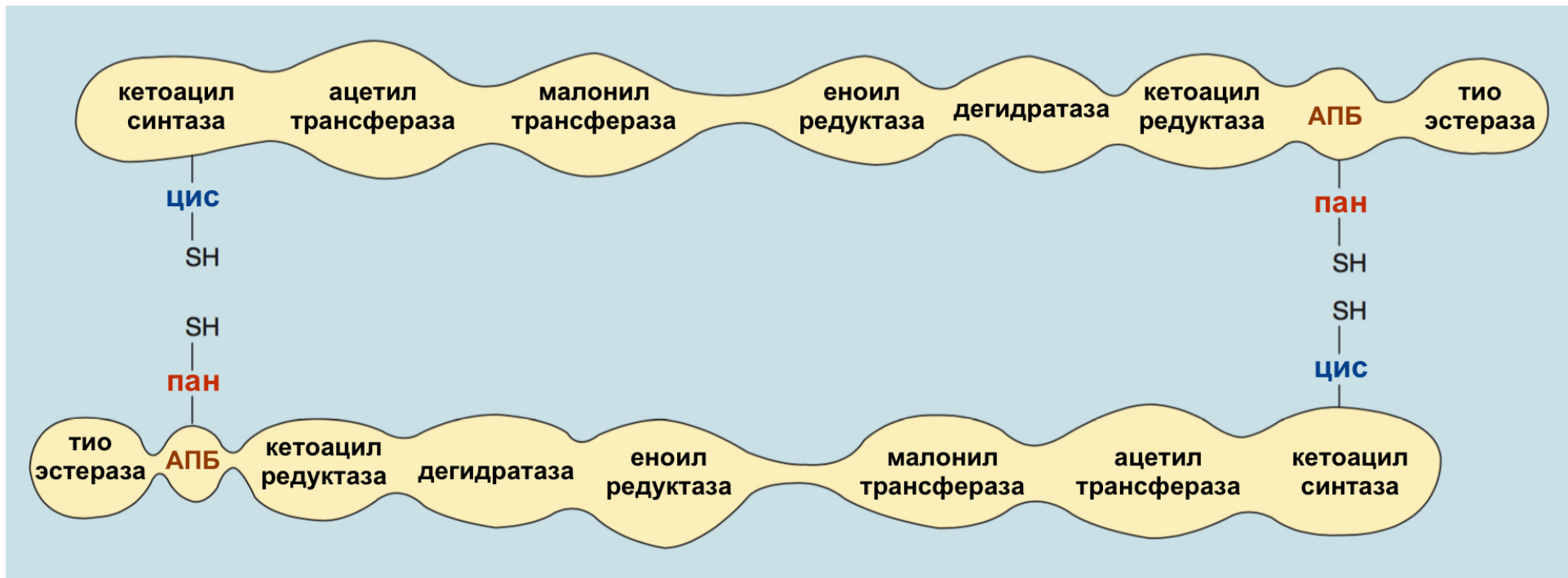


- Каждый протомер содержит две сульфгидрильные группы.
- SH-группы протомеров принадлежат различным радикалам.
- Одна SH-группа принадлежит **цистеину (1)** в составе кетоацилсинтазы, другая - остатку **фосфопантетеиновой кислоты (2)** в составе АПБ.



# Биосинтез жирных кислот

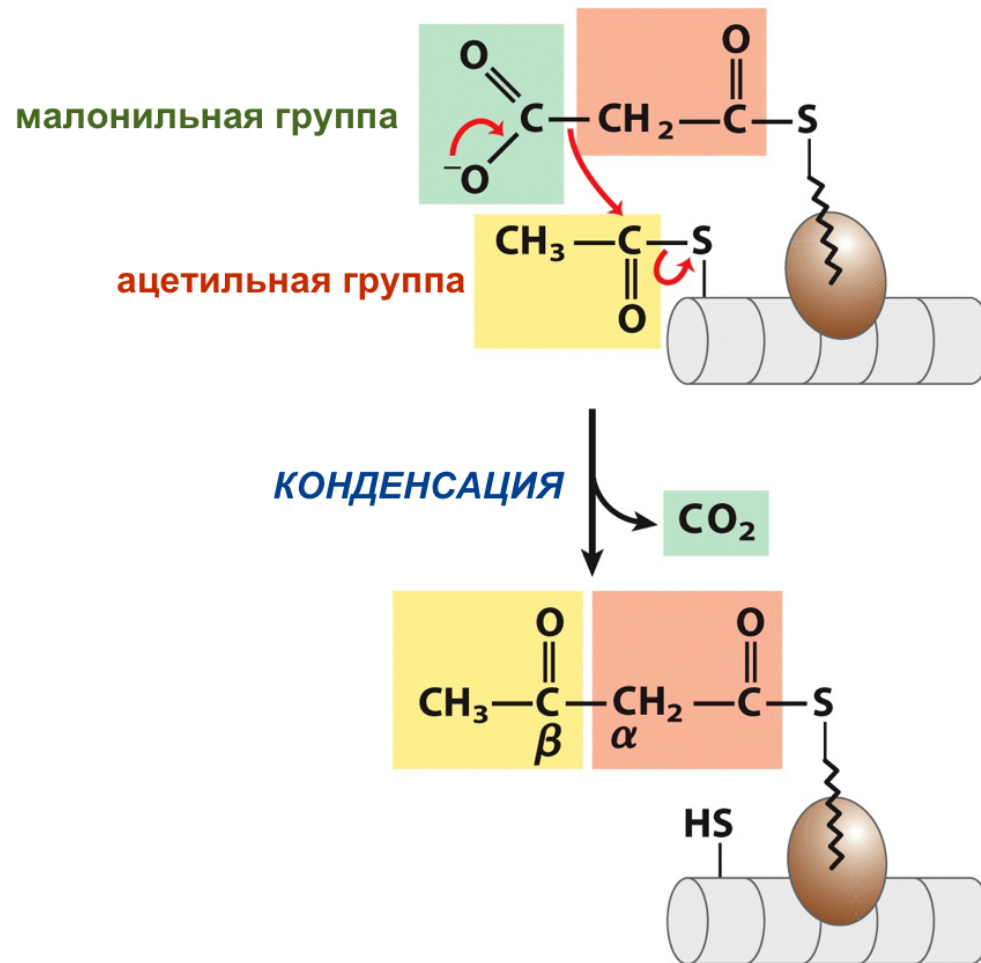
## Строение синтазы жирных кислот



- 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

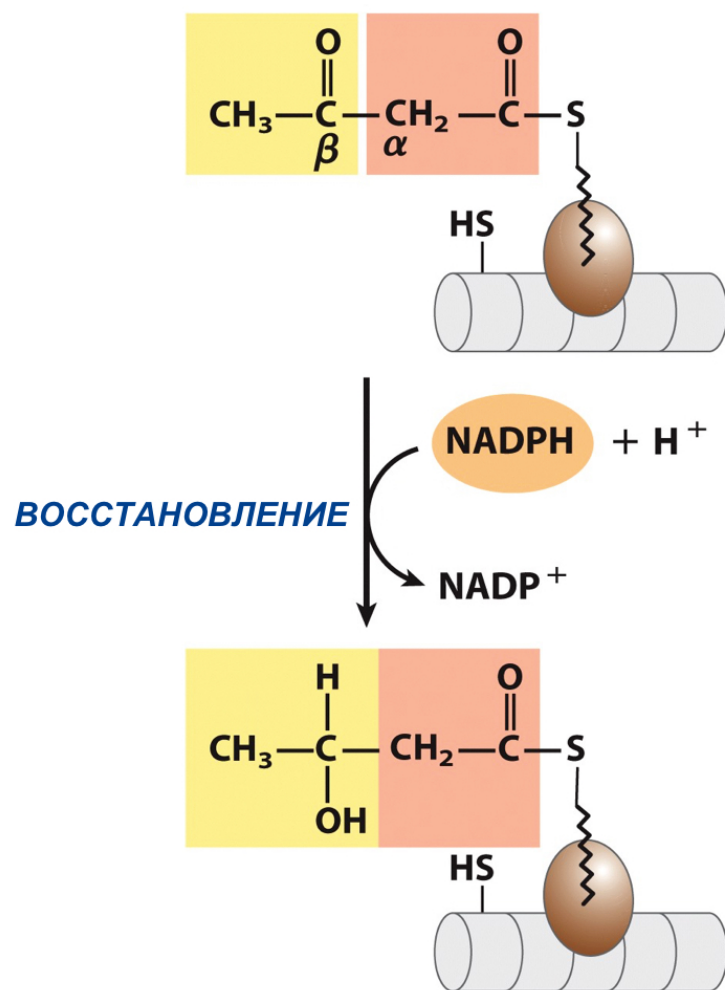


- **Реакция 1:** перенос ацетильной группы на сульфгидрильную группу цистеина;
- **Реакция 2:** перенос малонильной группы на сульфгидрильную группу ацилпереносящего белка;
- **Реакция 3:** конденсация ацетильной группы с остатком малонила и образованием радикала ацетоацетила.



# Биосинтез жирных кислот

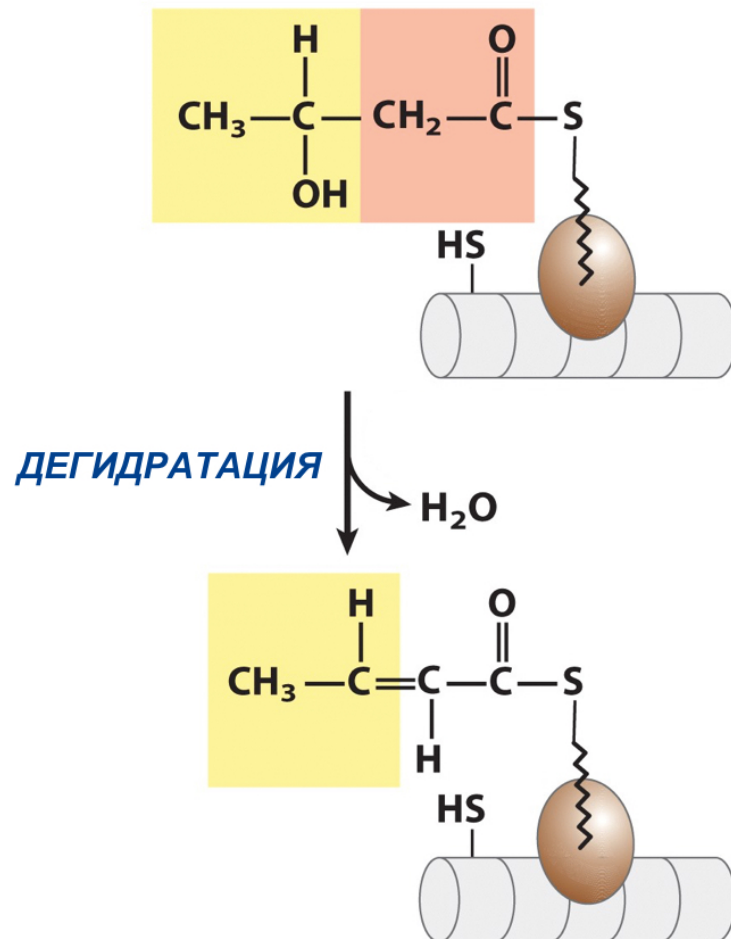
## Стадия 2: восстановление



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

# Биосинтез жирных кислот

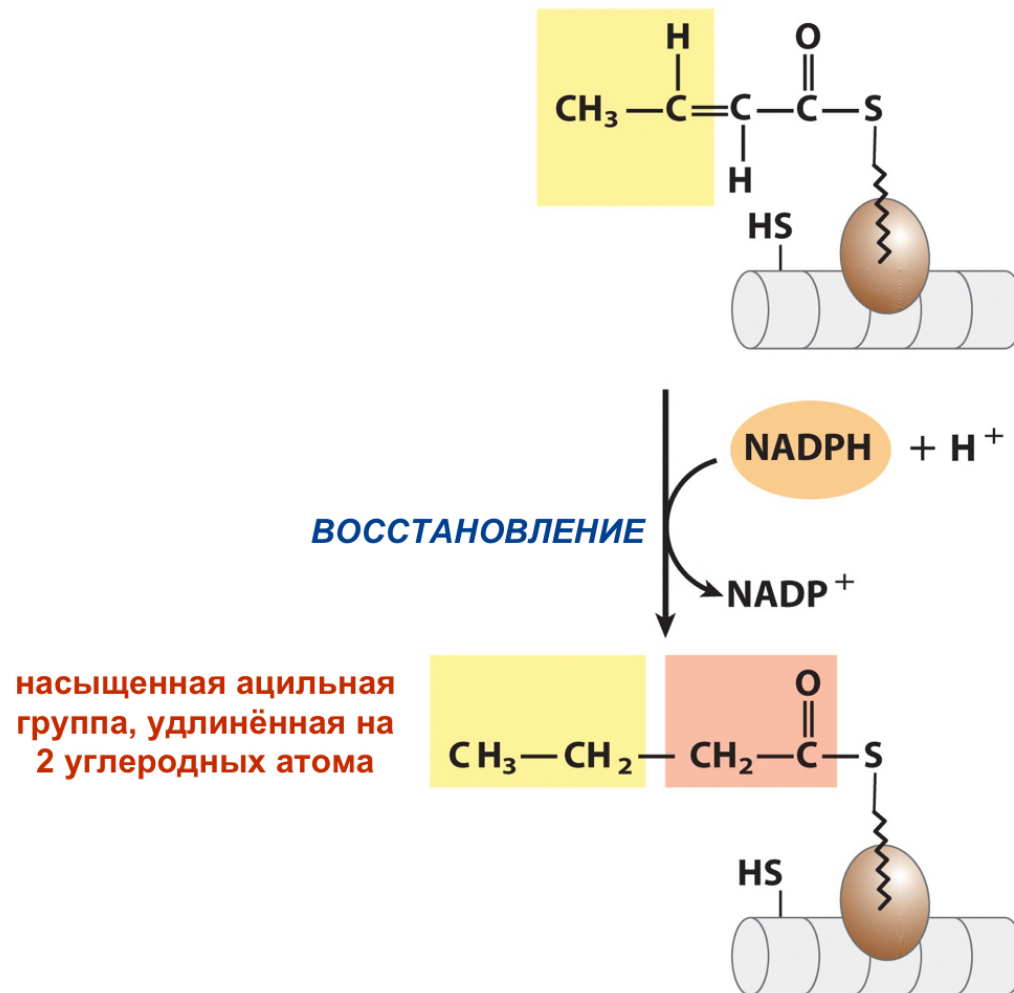
## Стадия 3: дегидратация



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

# Биосинтез жирных кислот

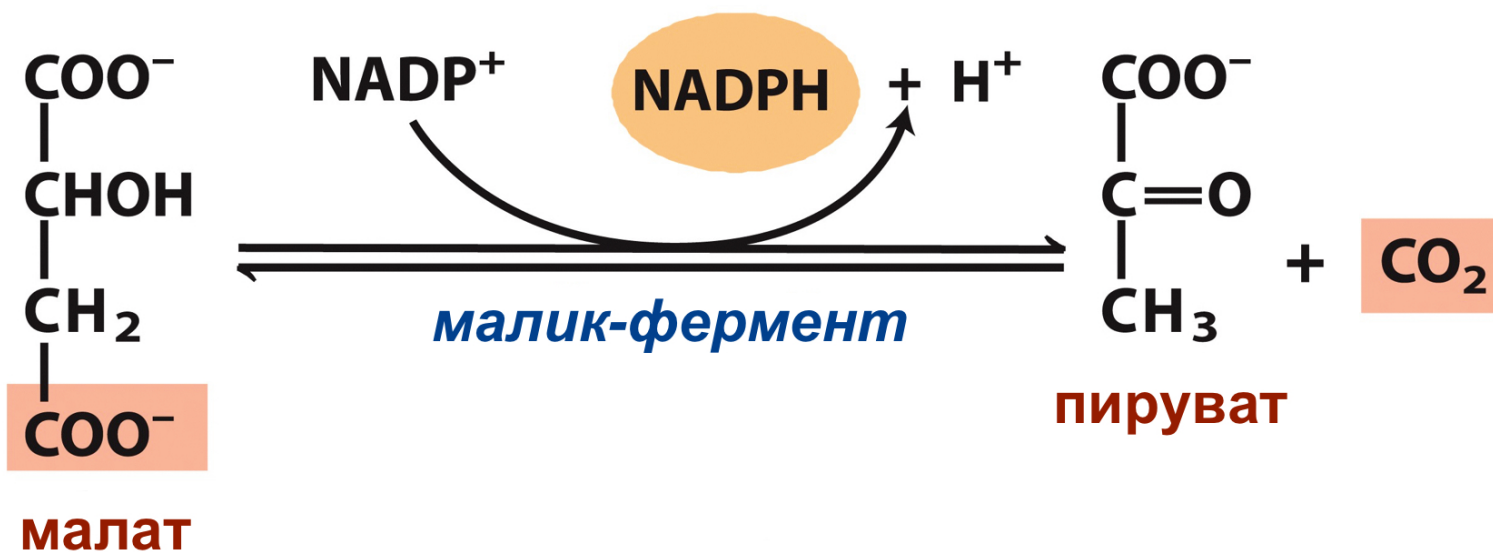
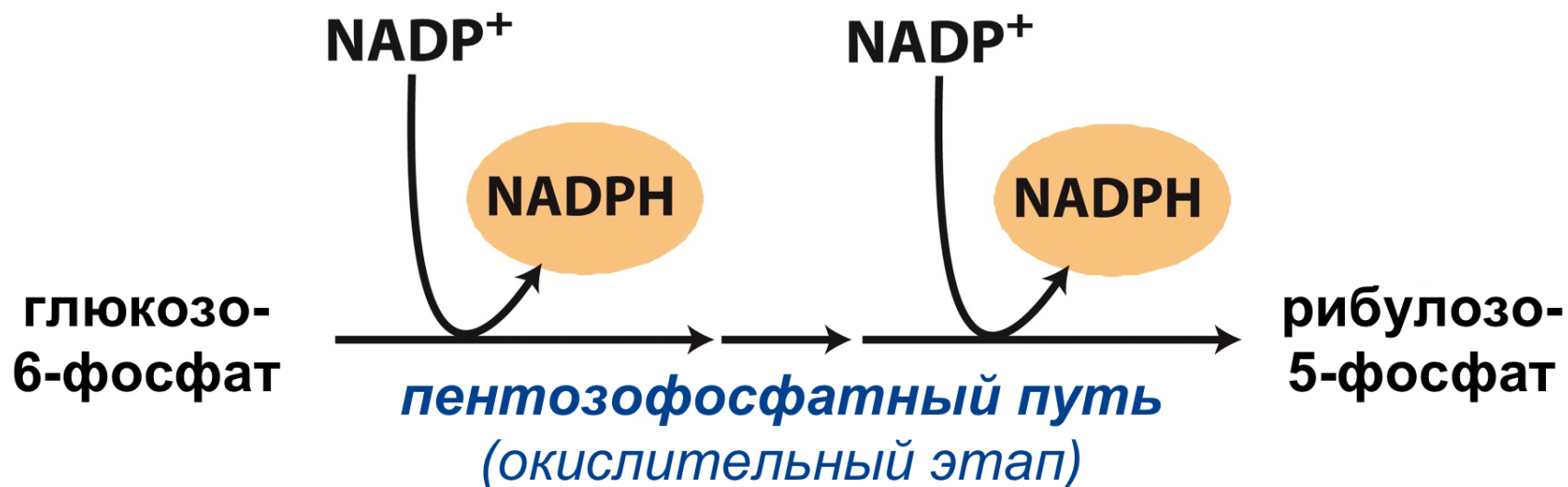
## Стадия 4: восстановление



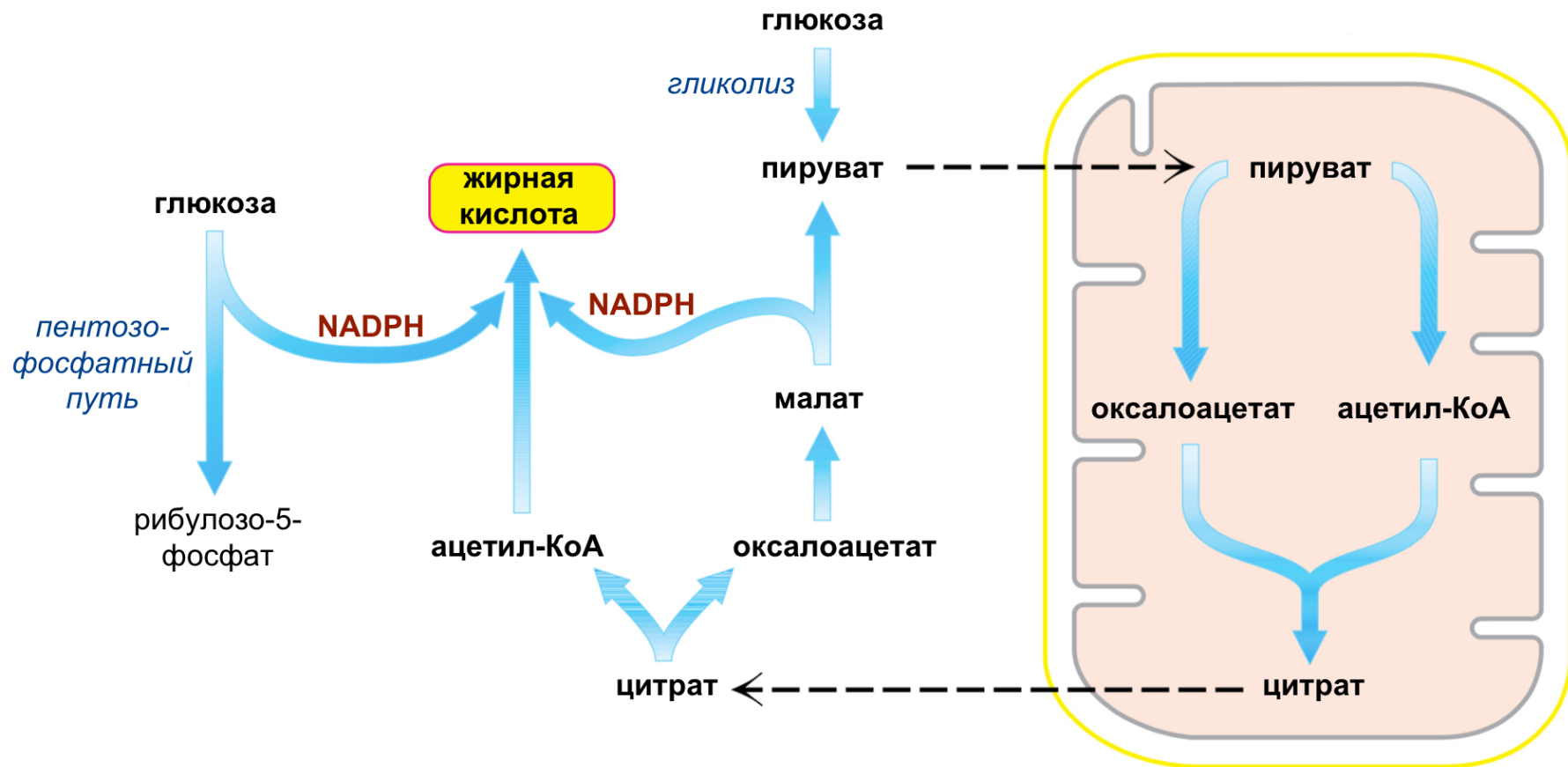
- **Реакция 6:** восстановление при участии **NADPH-зависимого** еноил-редуктазного центра.
- В результате образуется остаток бутирила, связанный с сульфгидрильной группой АПБ.



# 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



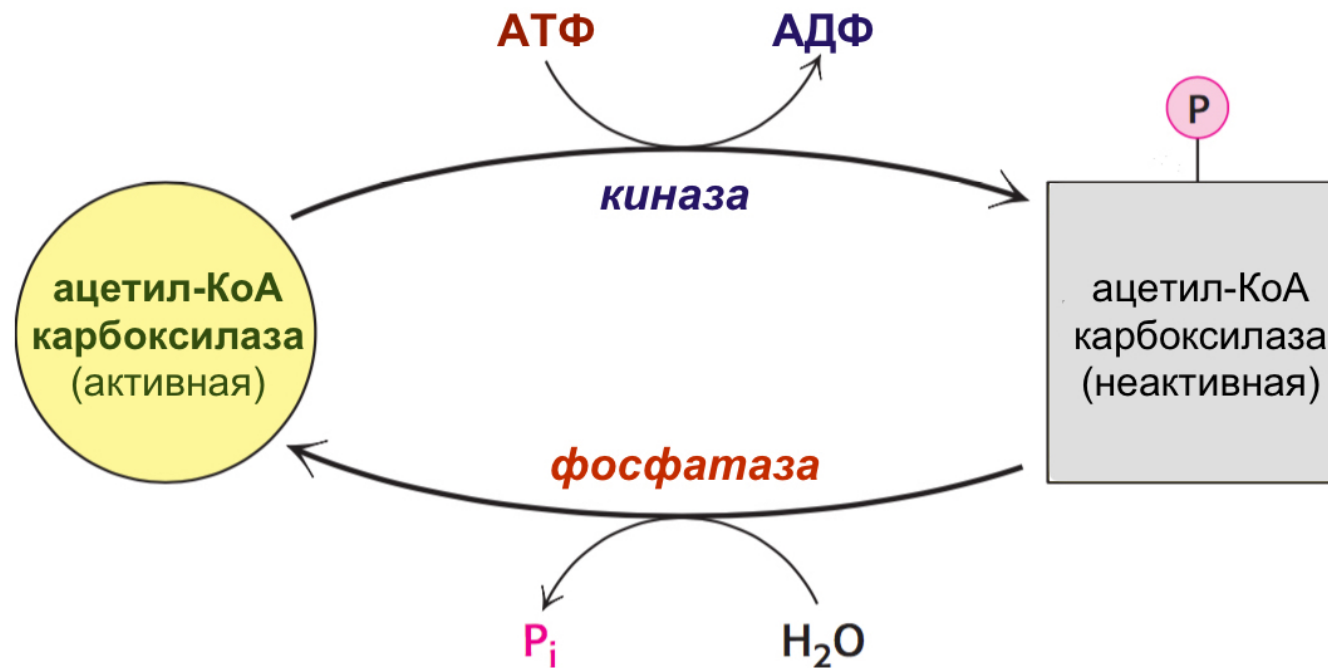
**ковалентная  
модификация**  
(фосфорилирование/  
дефосфорилирование)

**аллостерическая  
регуляция**

**ассоциация/диссоциация  
протомеров**

# Регуляция ацетил-КоА карбоксилазы

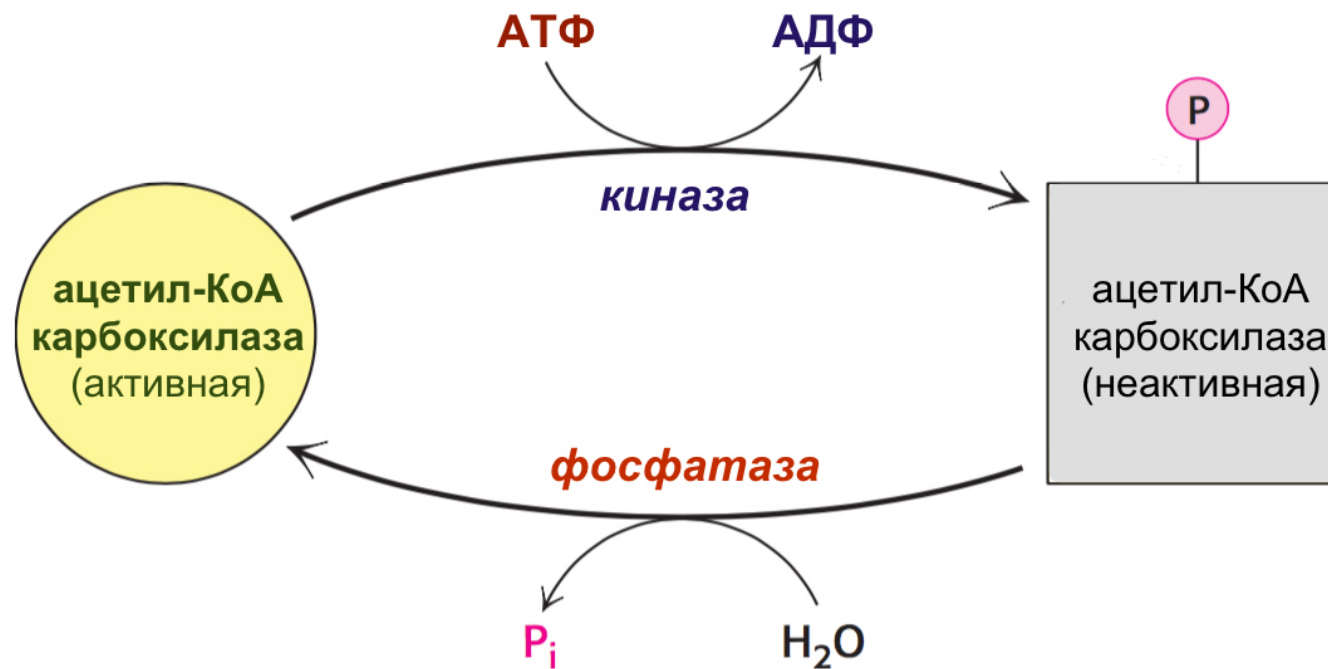
## Регуляция путём ковалентной модификации



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

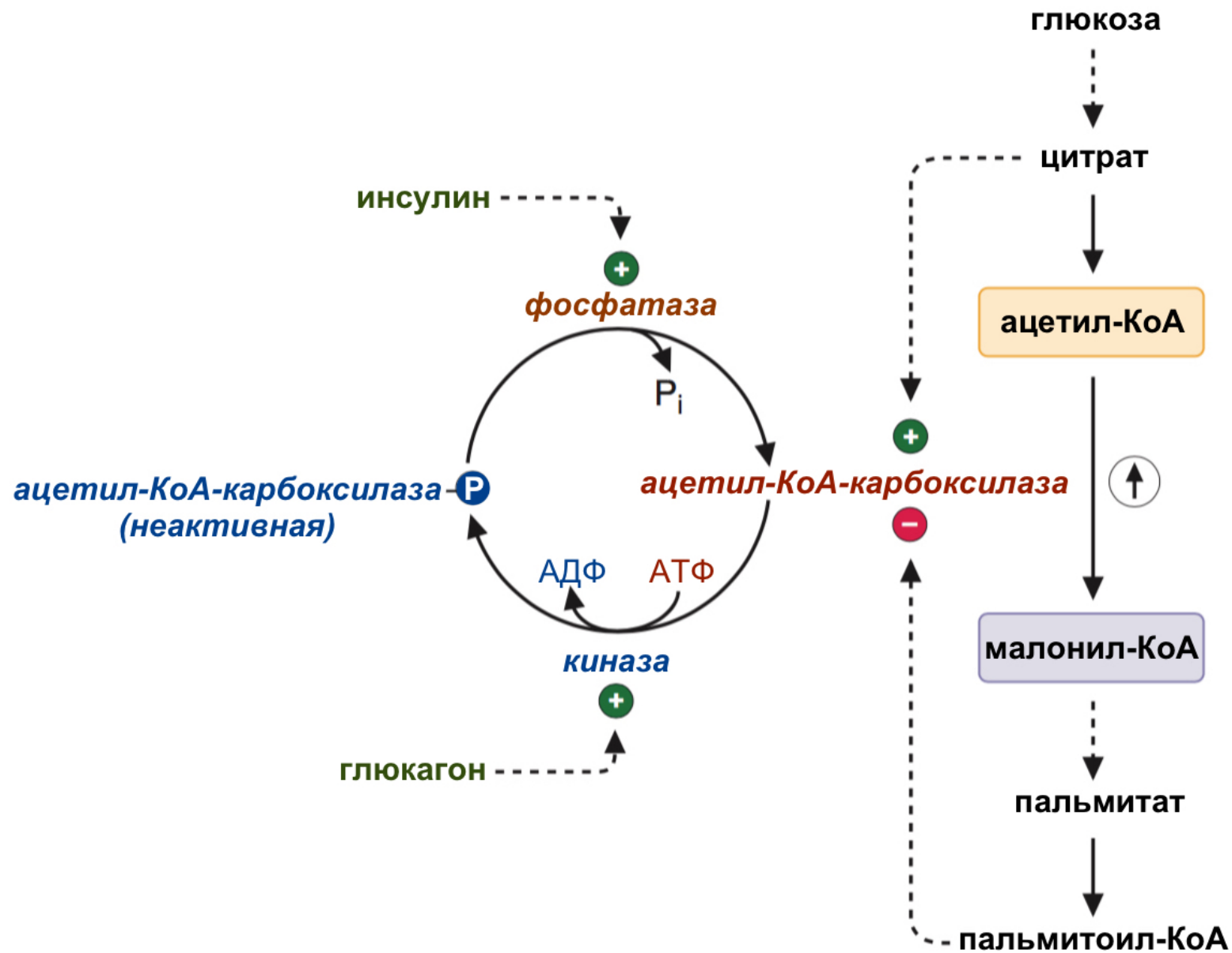
# Регуляция ацетил-КоА карбоксилазы

## Регуляция путём ковалентной модификации

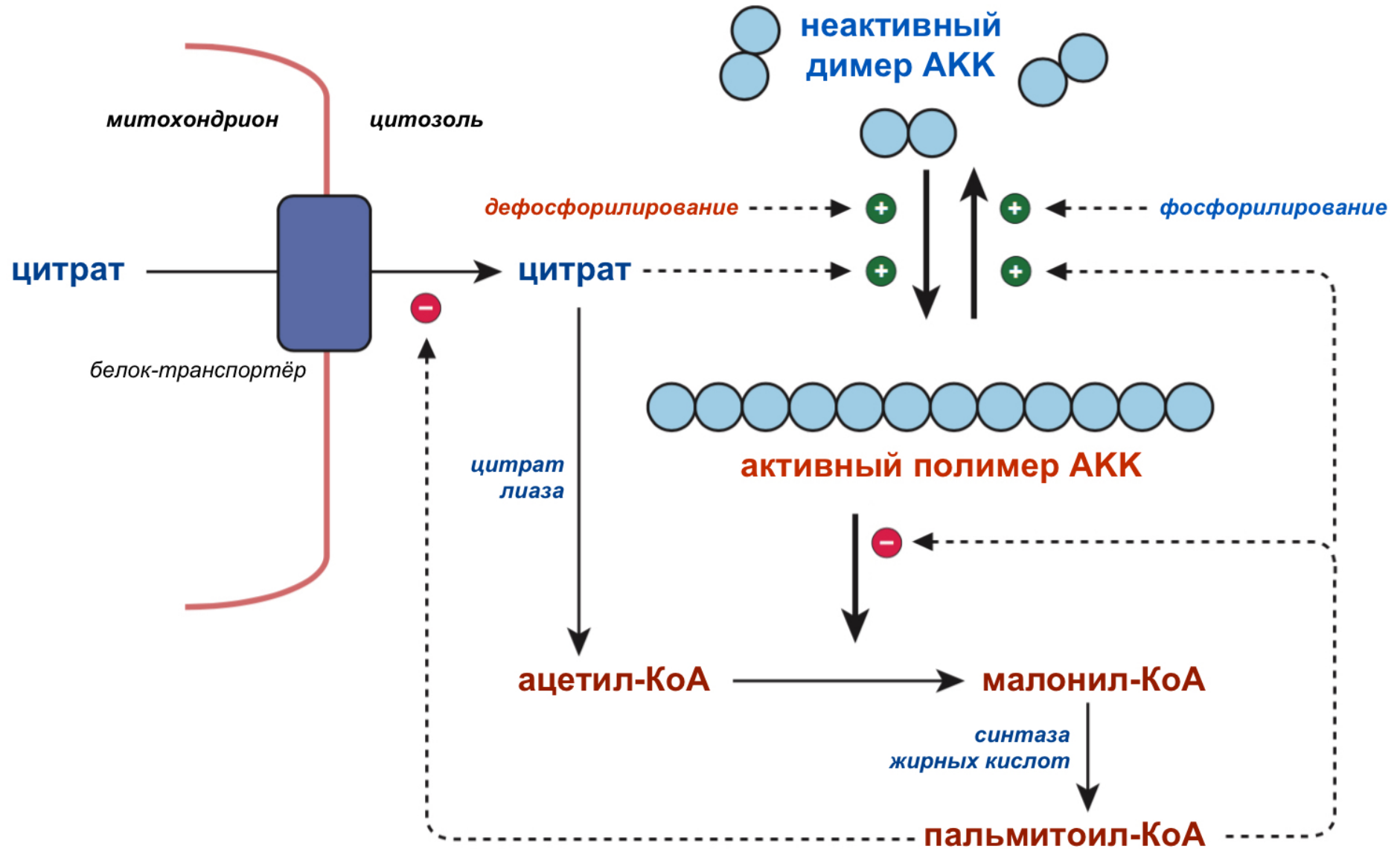


- **Дефосфорилирование** ацетил-КоА карбоксилазы под действием фосфопротеинфосфатазы переводит фермент в **активное состояние**.

# Регуляция ацетил-КоА карбоксилазы



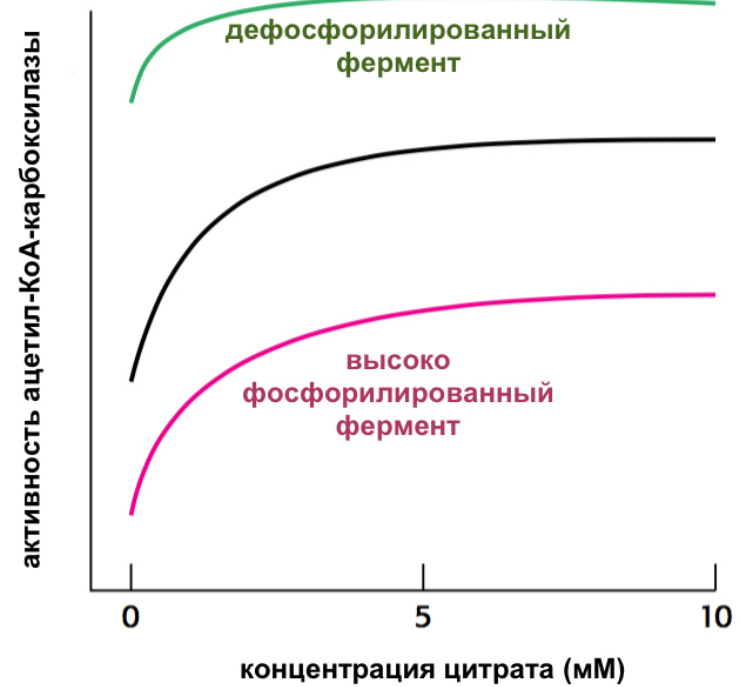
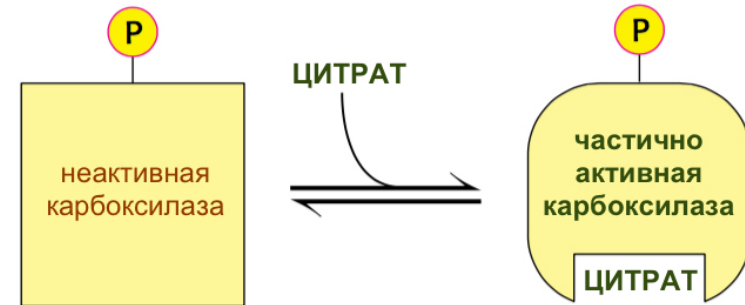
# Регуляция ацетил-КоА карбоксилазы



# Регуляция ацетил-КоА карбоксилазы



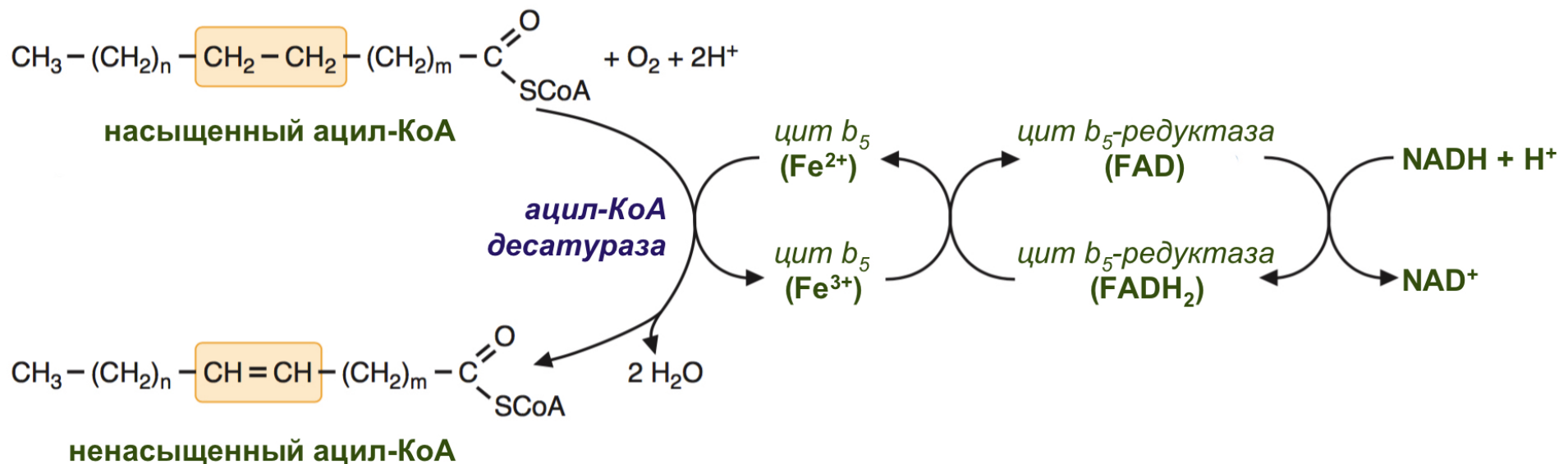
100 nm





# Биосинтез ненасыщенных жирных кислот

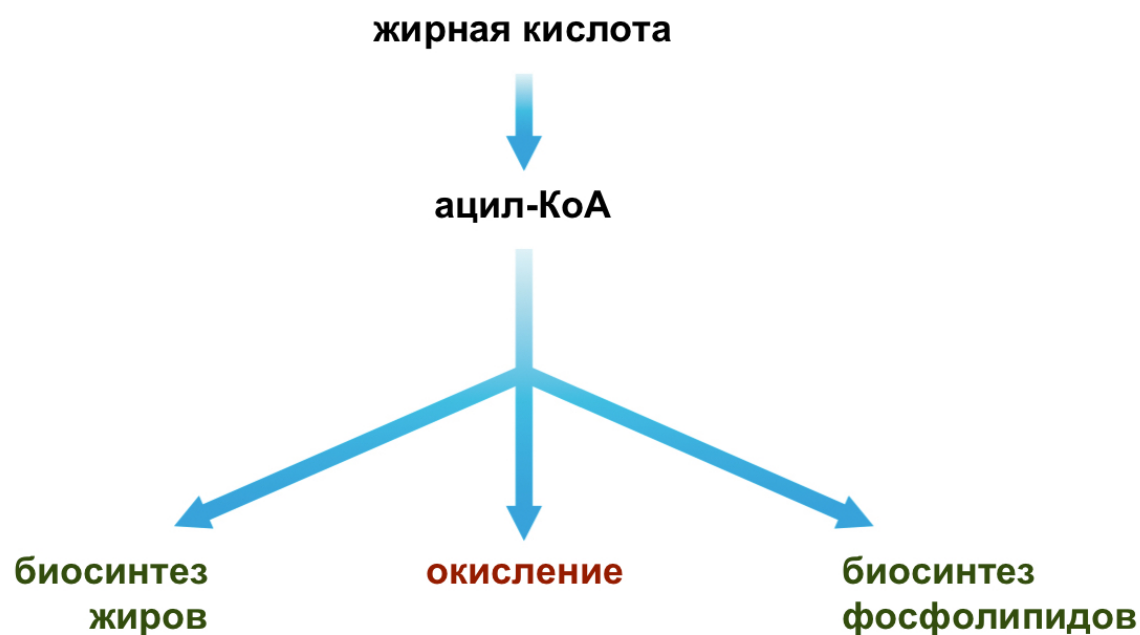
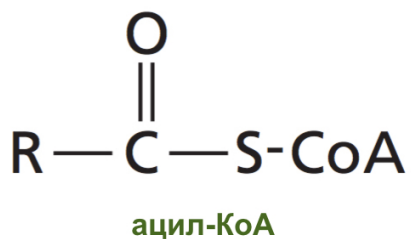
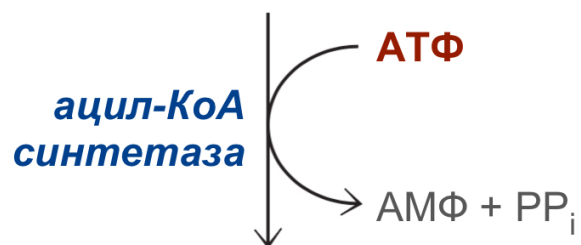
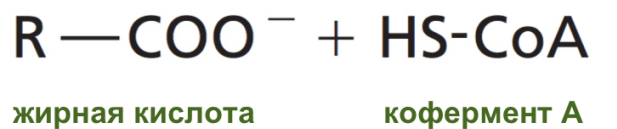
## Десатурация – образование двойных связей в ЖК



- 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

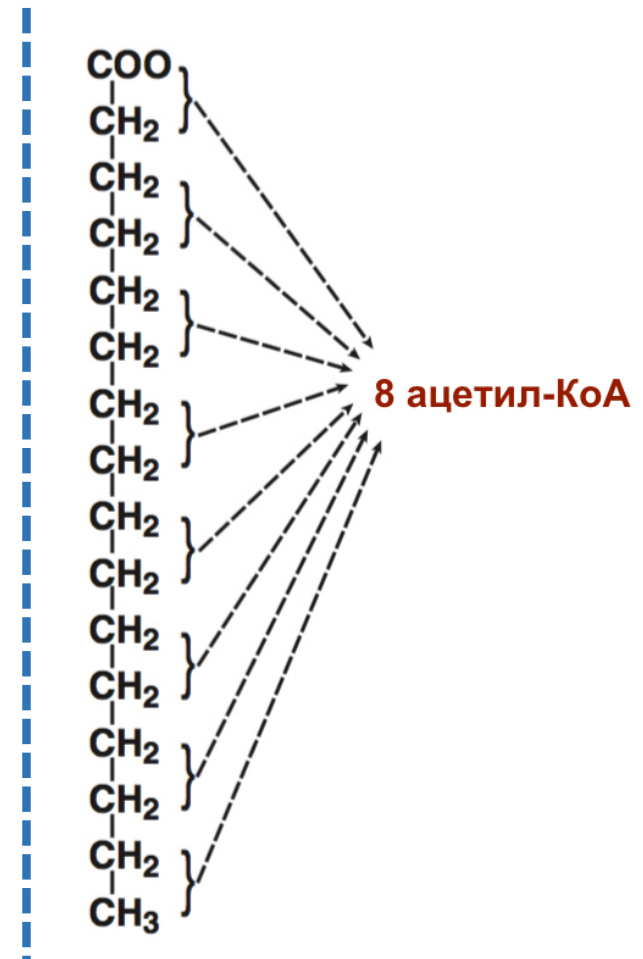
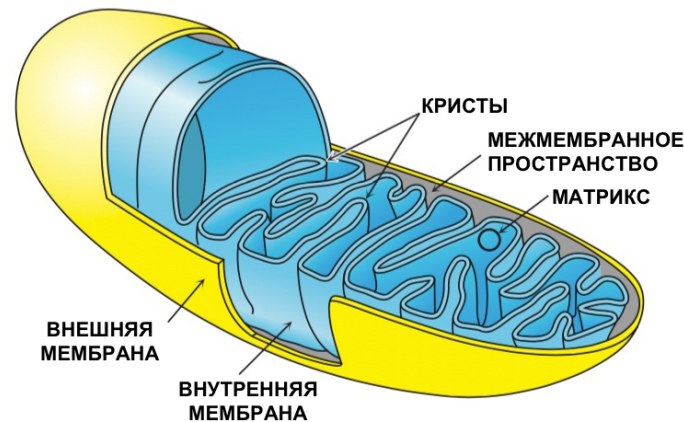
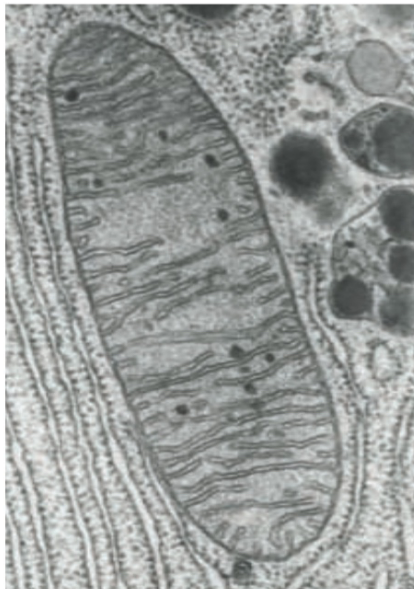
## Ацил-КоА – метаболически активная форма ЖК



# Катаболизм жирных кислот

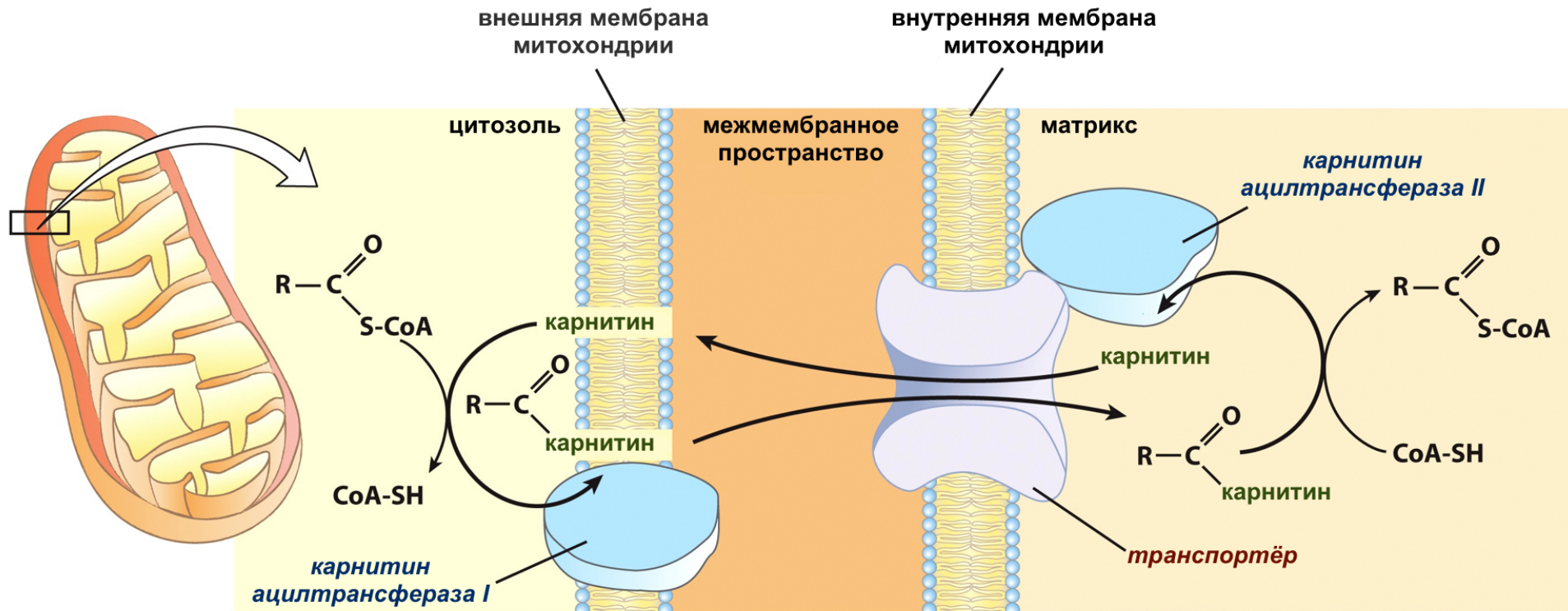
# Катаболизм жирных кислот

**$\beta$ -окисление** - специфический путь катаболизма жирных кислот, продуктом которого является ацетил-КоА.

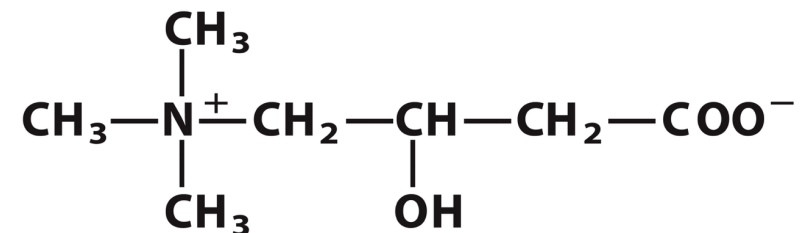


- Окисление жирных кислот происходит в митохондриях **только в аэробных условиях** (в присутствии кислорода).

# Транспорт жирных кислот в митохондри



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



# Катаболизм жирных кислот: этапы $\beta$ -окисления

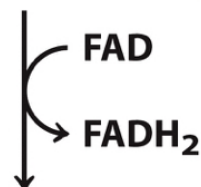
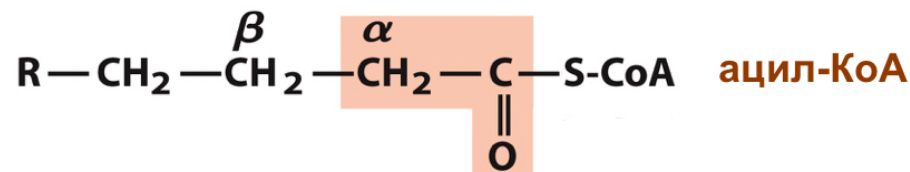
## Ферменты

1

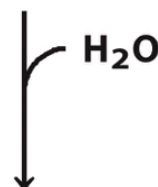
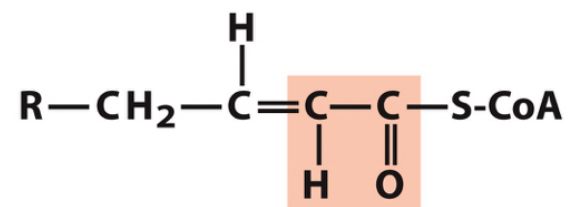
ацил-КоА  
дегидрогеназа

2

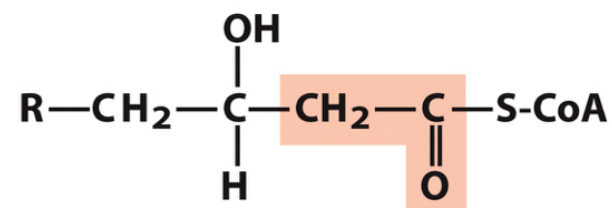
еноил-КоА  
гидратаза



1

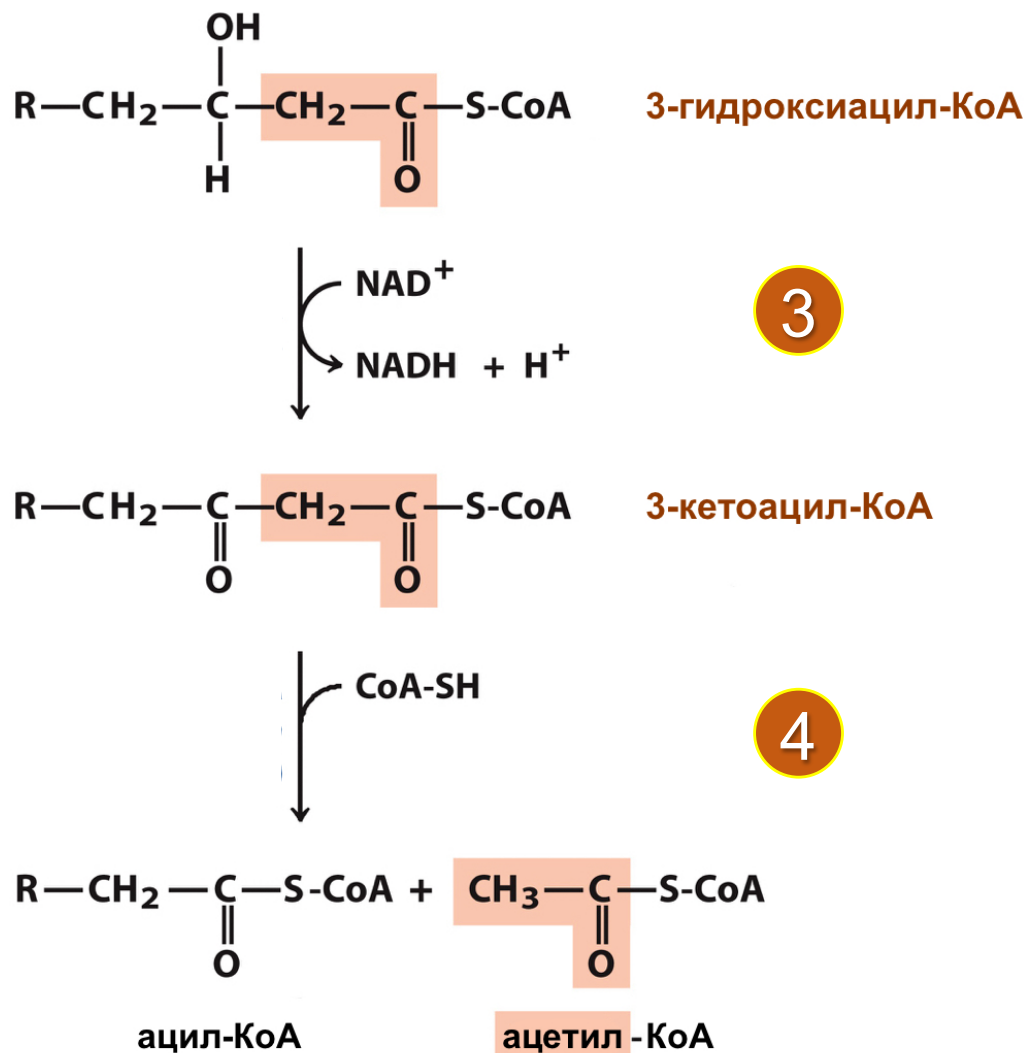


2



# Катаболизм жирных кислот: этапы $\beta$ -окисления

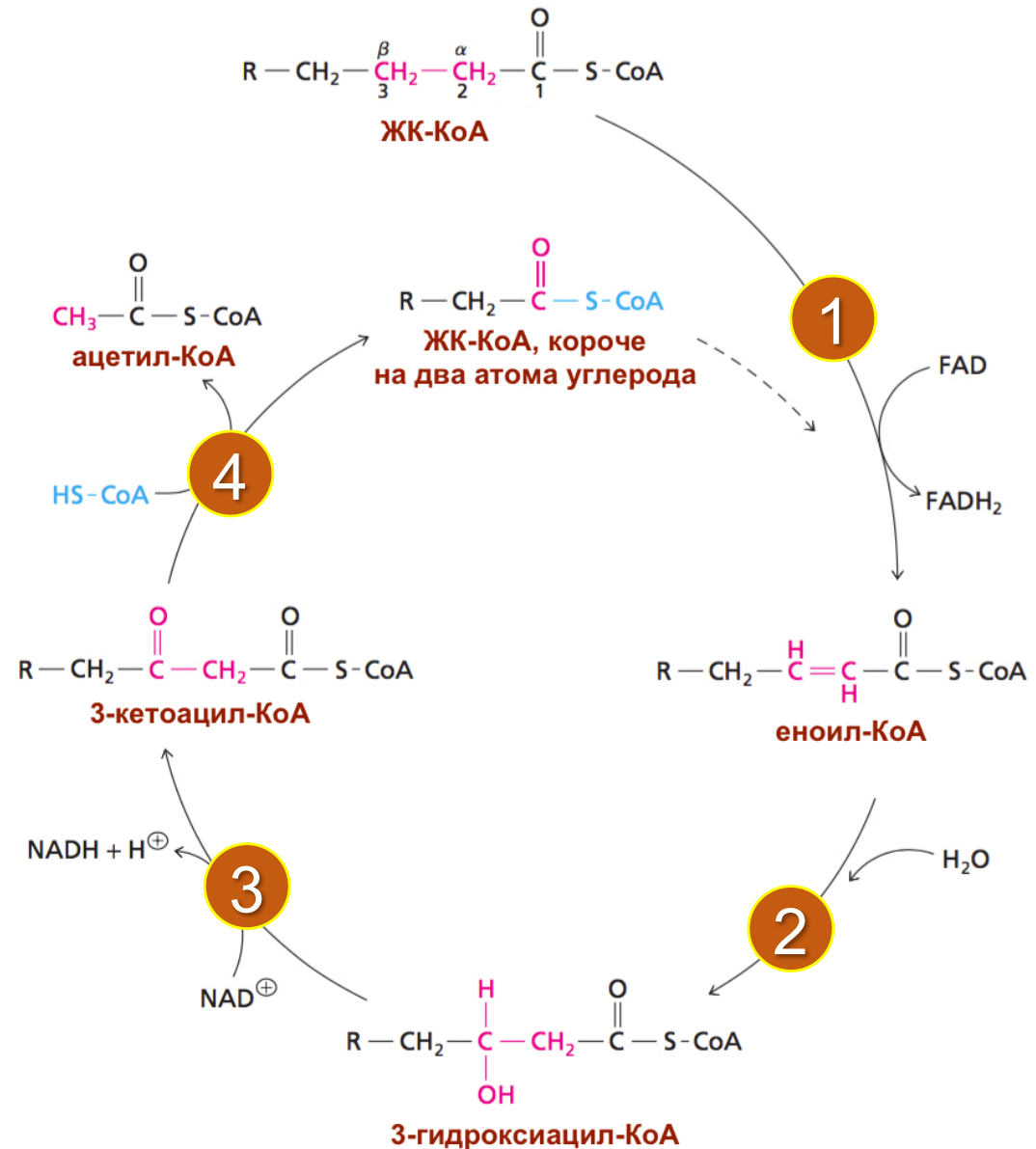
Ферменты	
1	ацил-КоА дегидрогеназа
2	еноил-КоА гидратаза
3	3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназа
4	ацил-КоА ацетилтрансфераза (тиолаза)





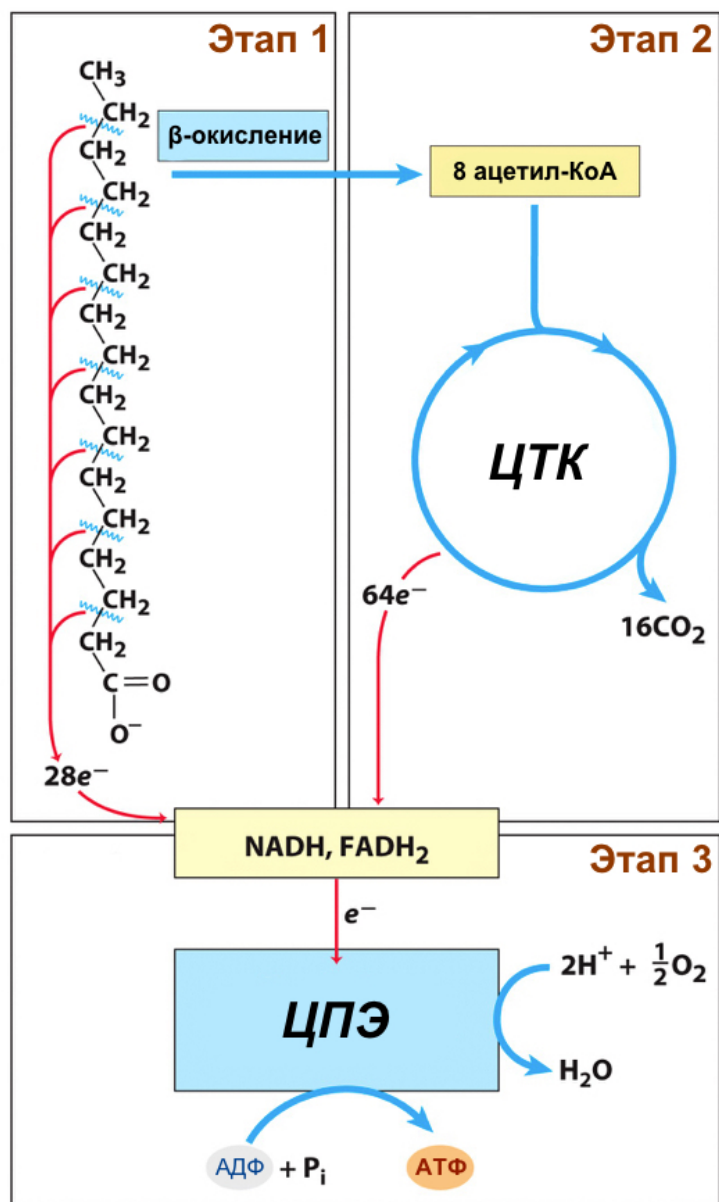
# Катаболизм жирных кислот: общая схема

Реакции	
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 (C<sub>16</sub>) образуется 8 молекул **ацетил-КоА** (C<sub>2</sub>), а также восстановленные коферменты – **NADH** и **FADH<sub>2</sub>**.

## Этап 2

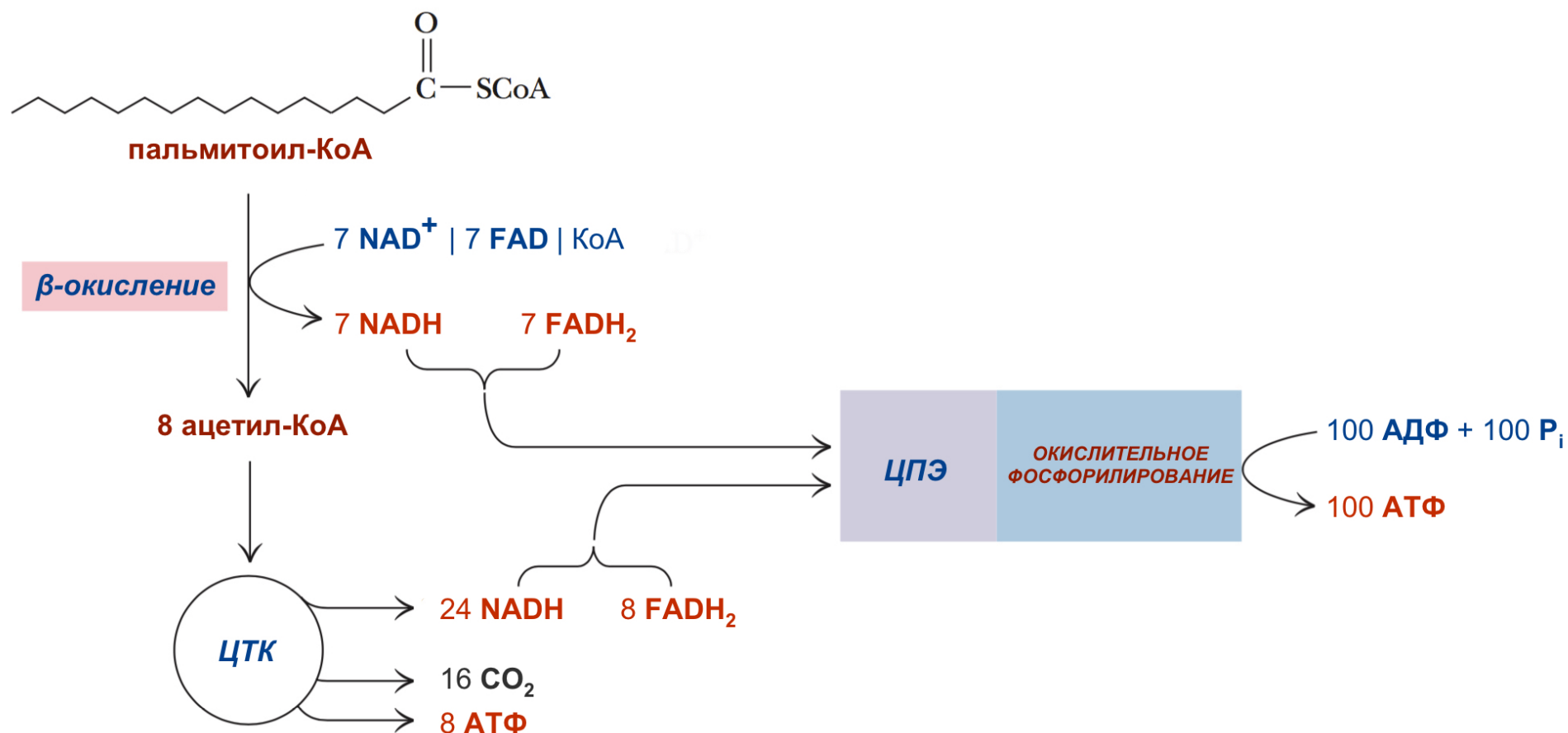
Ацетил-КоА поступает в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), где полностью окисляется до CO<sub>2</sub>, отдавая электроны и водород также на коферменты **NADH** и **FADH<sub>2</sub>**.

## Этап 3

Восстановленные коферменты **NADH** и **FADH<sub>2</sub>** переносят электроны и водород в дыхательную цепь (ЦПЭ), что обеспечивает синтез АТФ путём окислительного фосфорилирования.

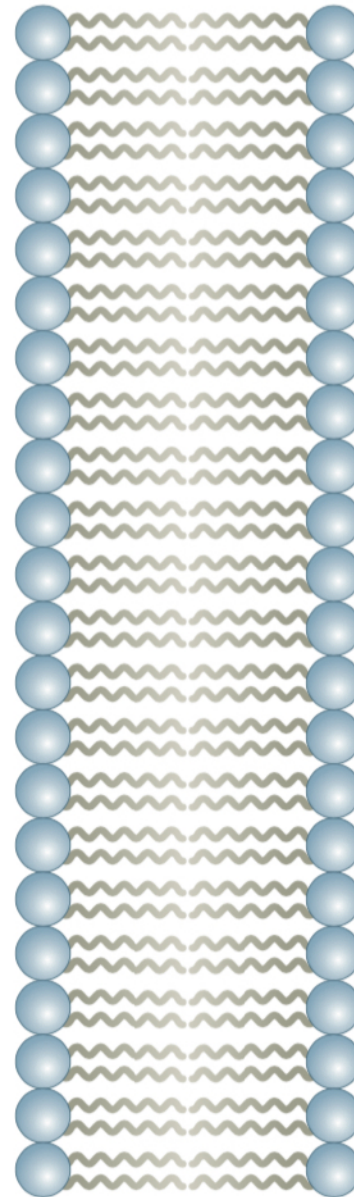
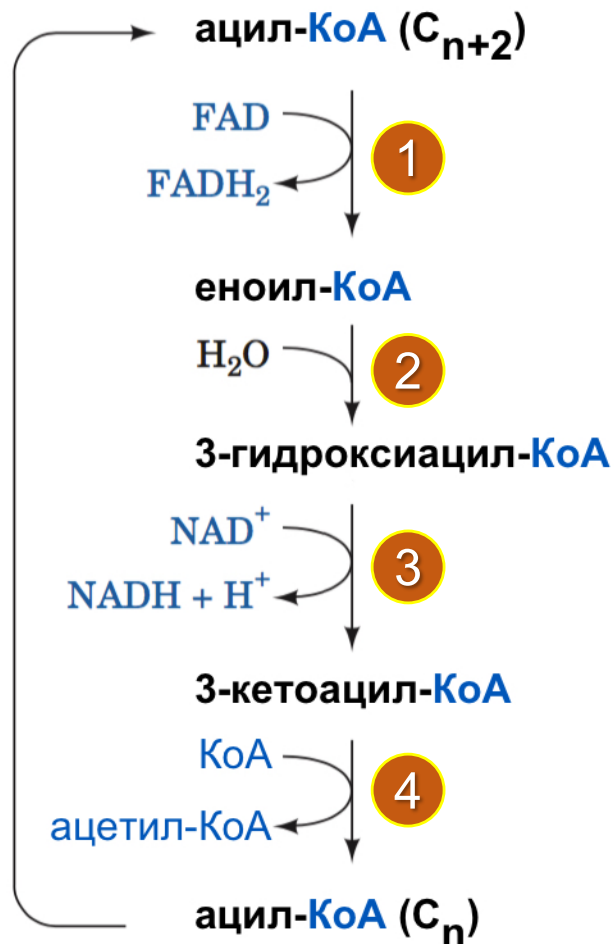
# Катаболизм жирных кислот

## Энергетический выход при $\beta$ -окислении



# Координация метаболизма жирных кислот

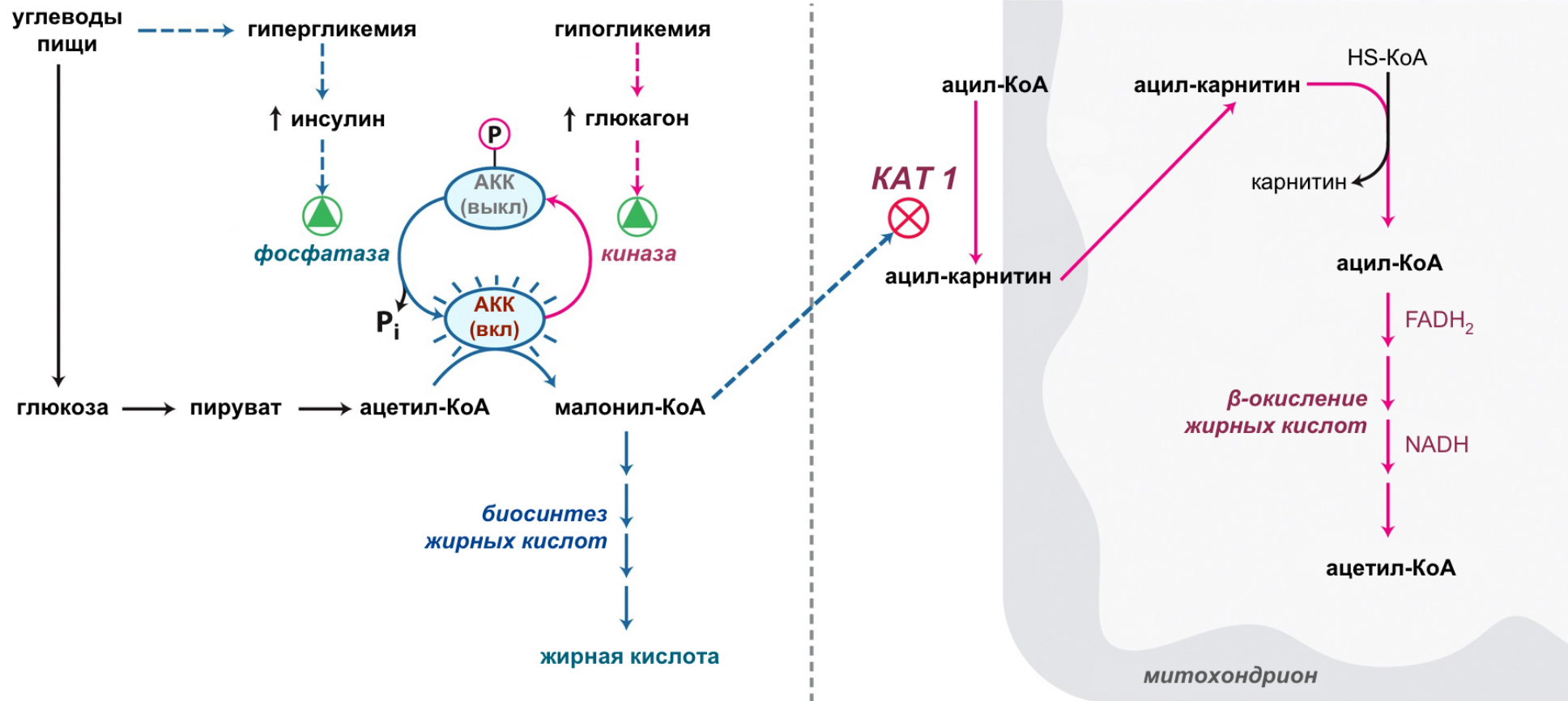
## β-ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В МИТОХОНДРИЯХ



## БИОСИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ЦИТОПЛАЗМЕ



# Координация метаболизма жирных кислот

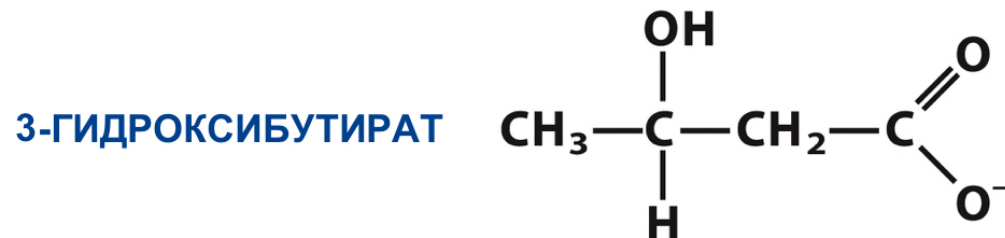
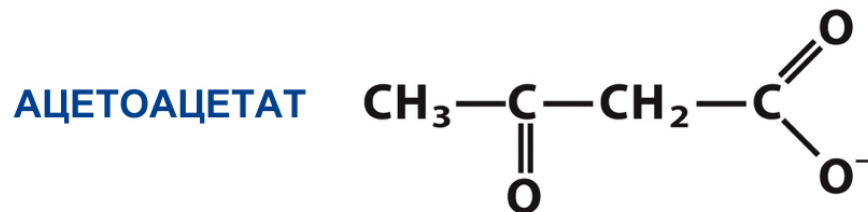
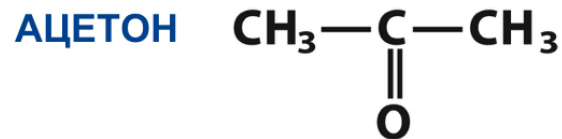


- Малонил-КоА – исходный метаболит биосинтеза жирных кислот.
- Малонил-КоА ингибирует карнитин-ацилтрансферазу I (КАТ 1), замедляя перенос жирных кислот в митохондрии и их окисление.

# **Метаболизм кетоновых тел**

# Метаболизм кетоновых тел

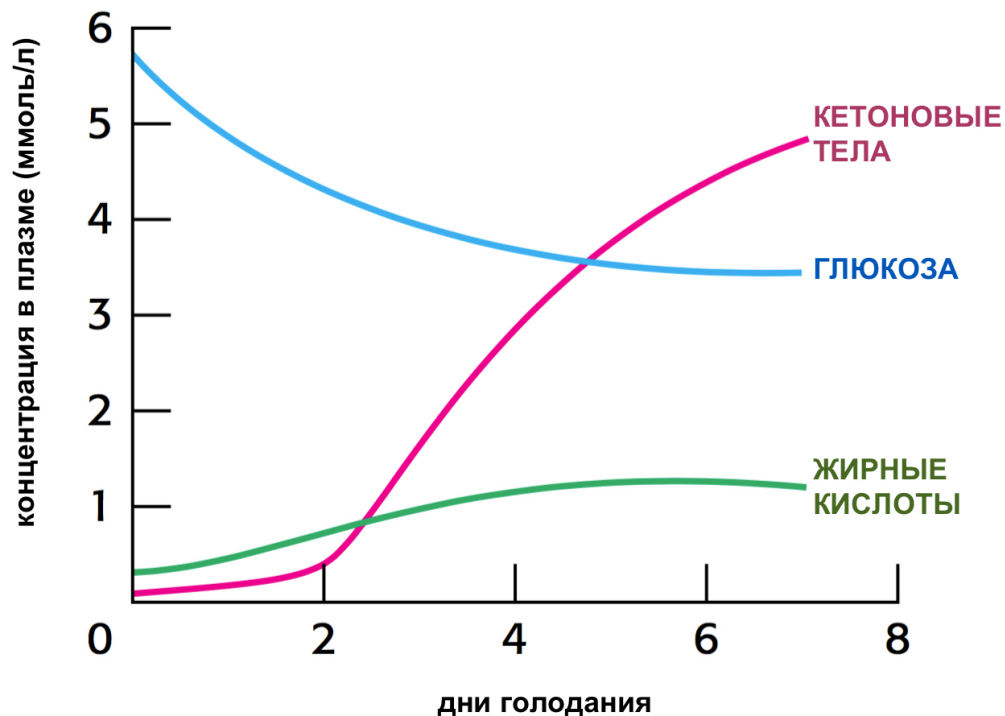
## Строение кетоновых тел



- 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

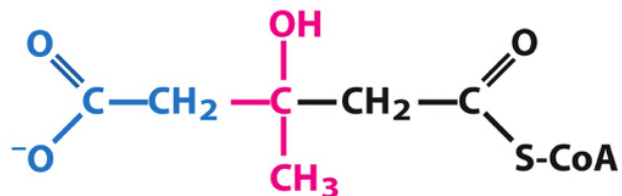
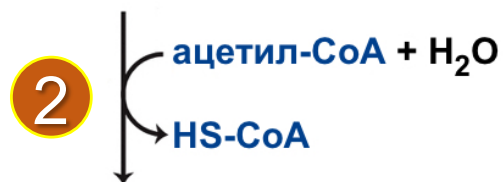
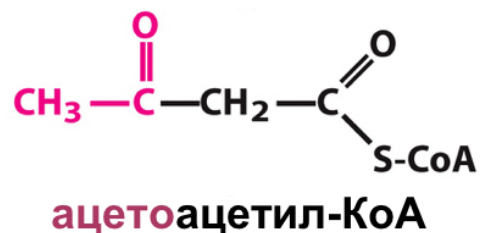
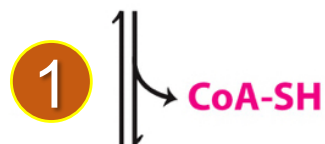
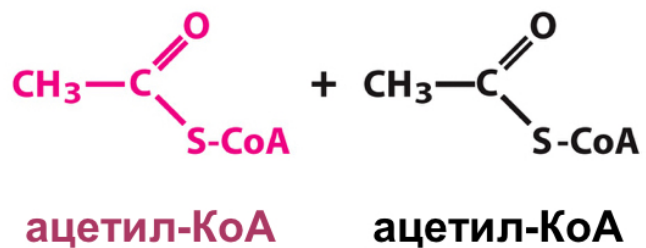
## Ускорение синтеза кетоновых тел



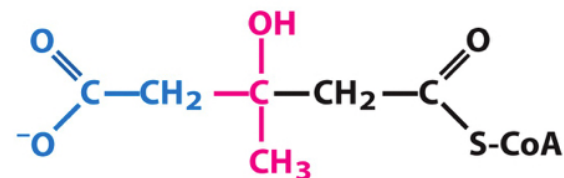
Синтез кетоновых тел ускоряется при следующих состояниях:

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

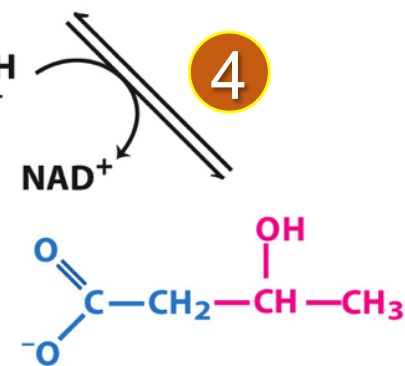
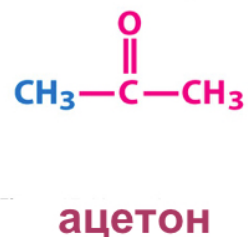
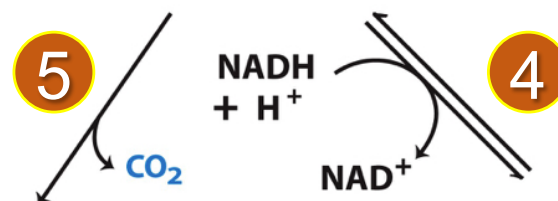
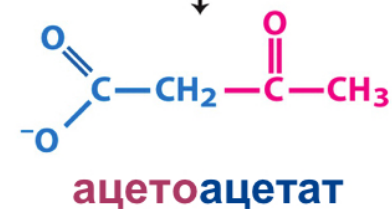
# Биосинтез кетоновых тел



3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА



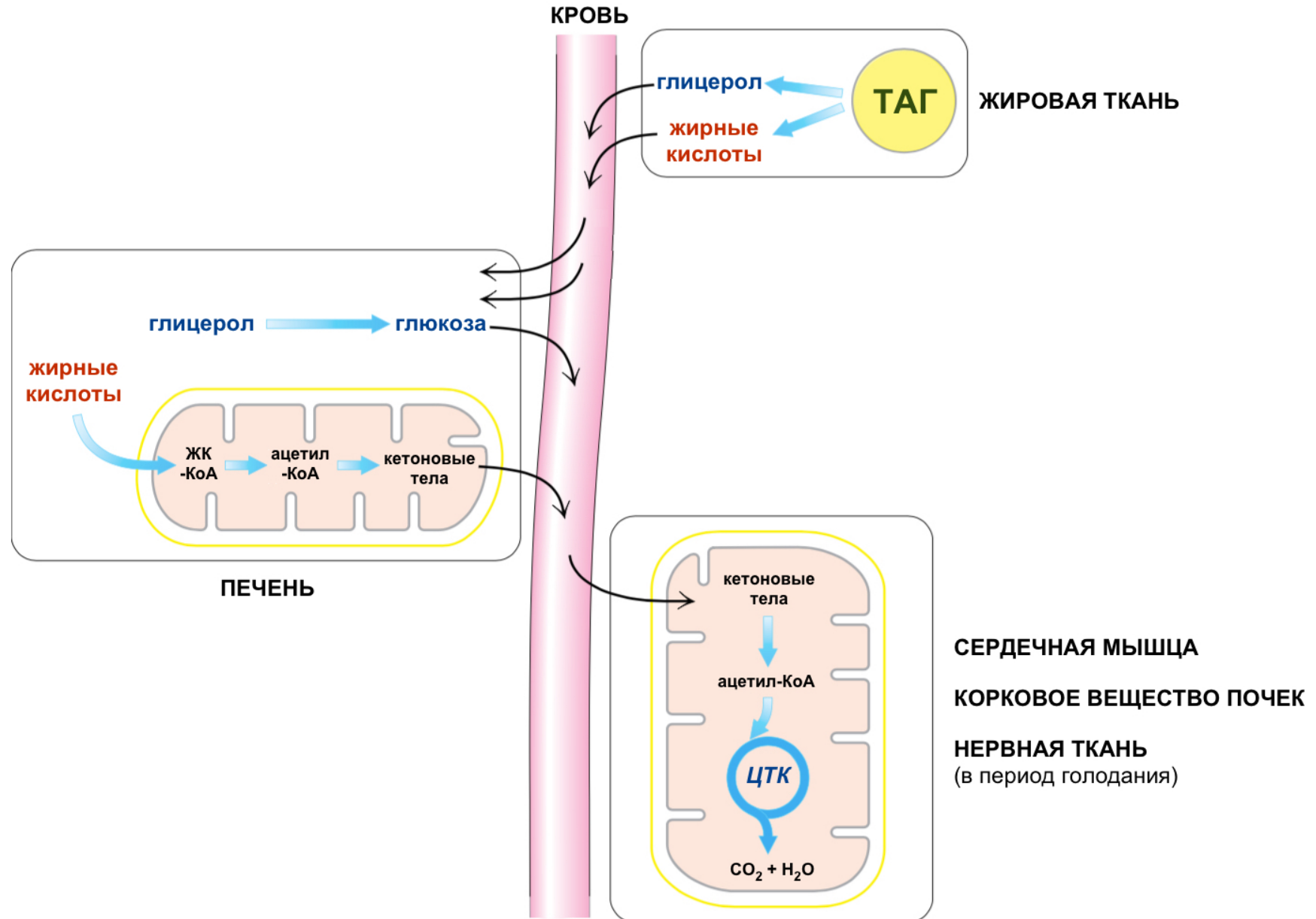
3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА



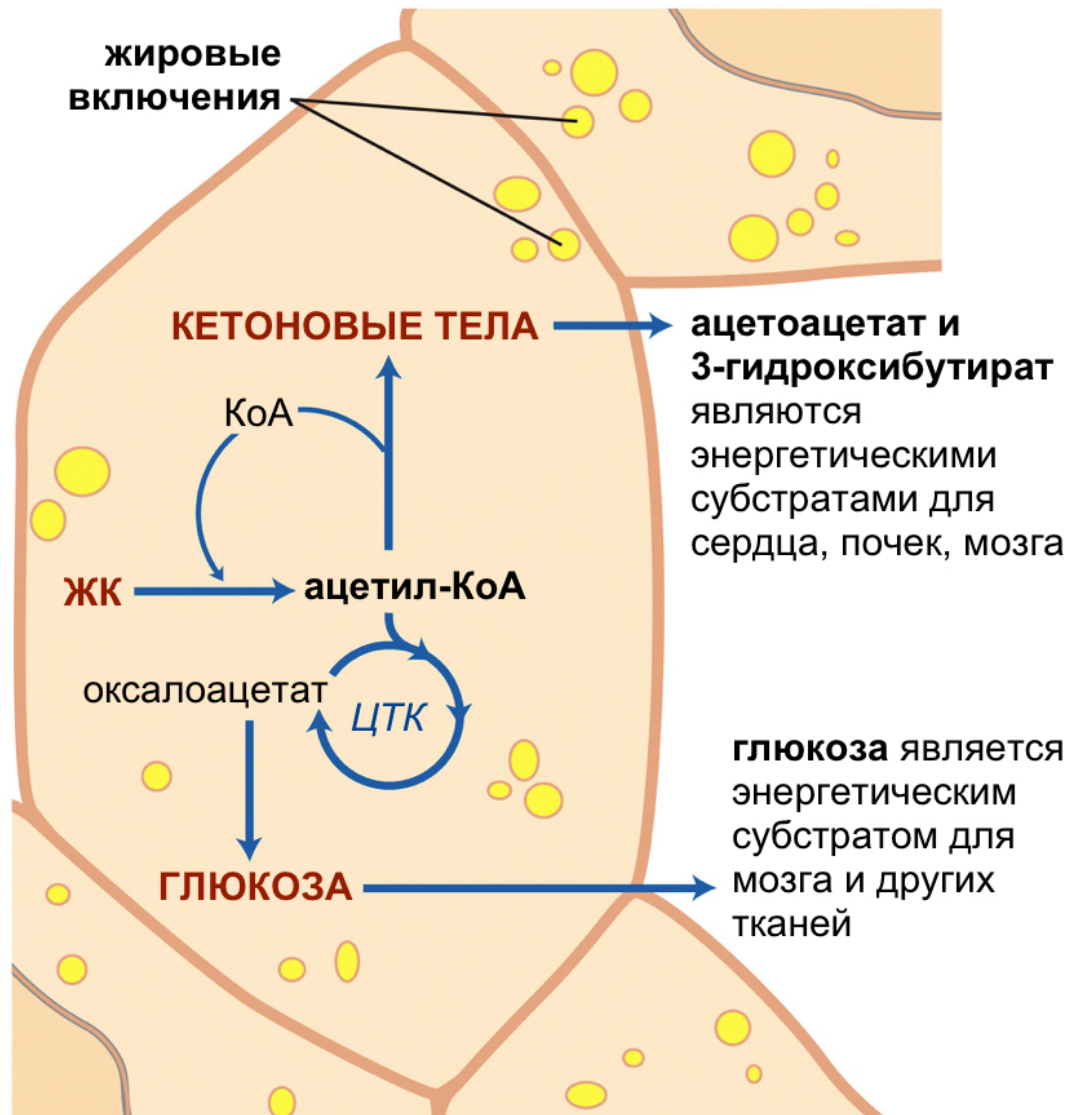
3-гидроксибутират



# Метаболизм кетоновых тел

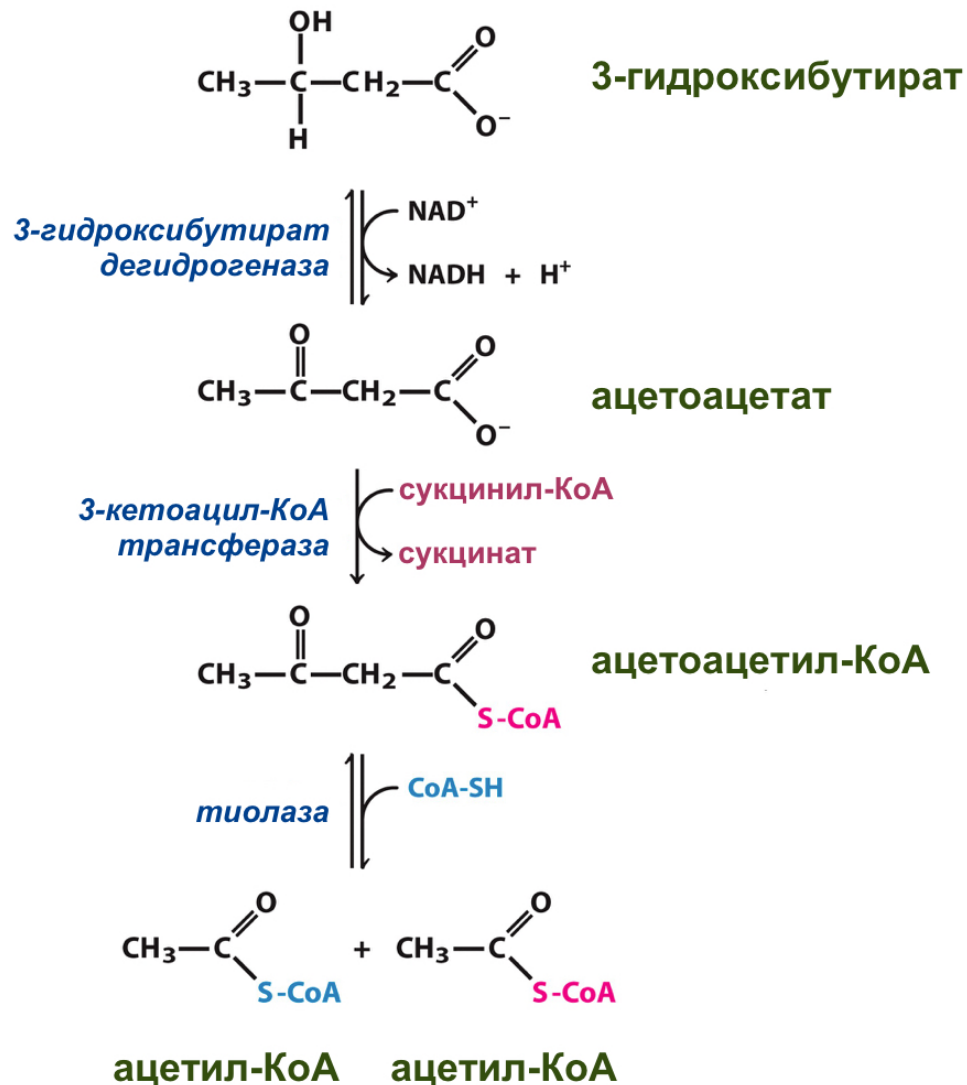


# Биосинтез кетоновых тел в печени



- 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.

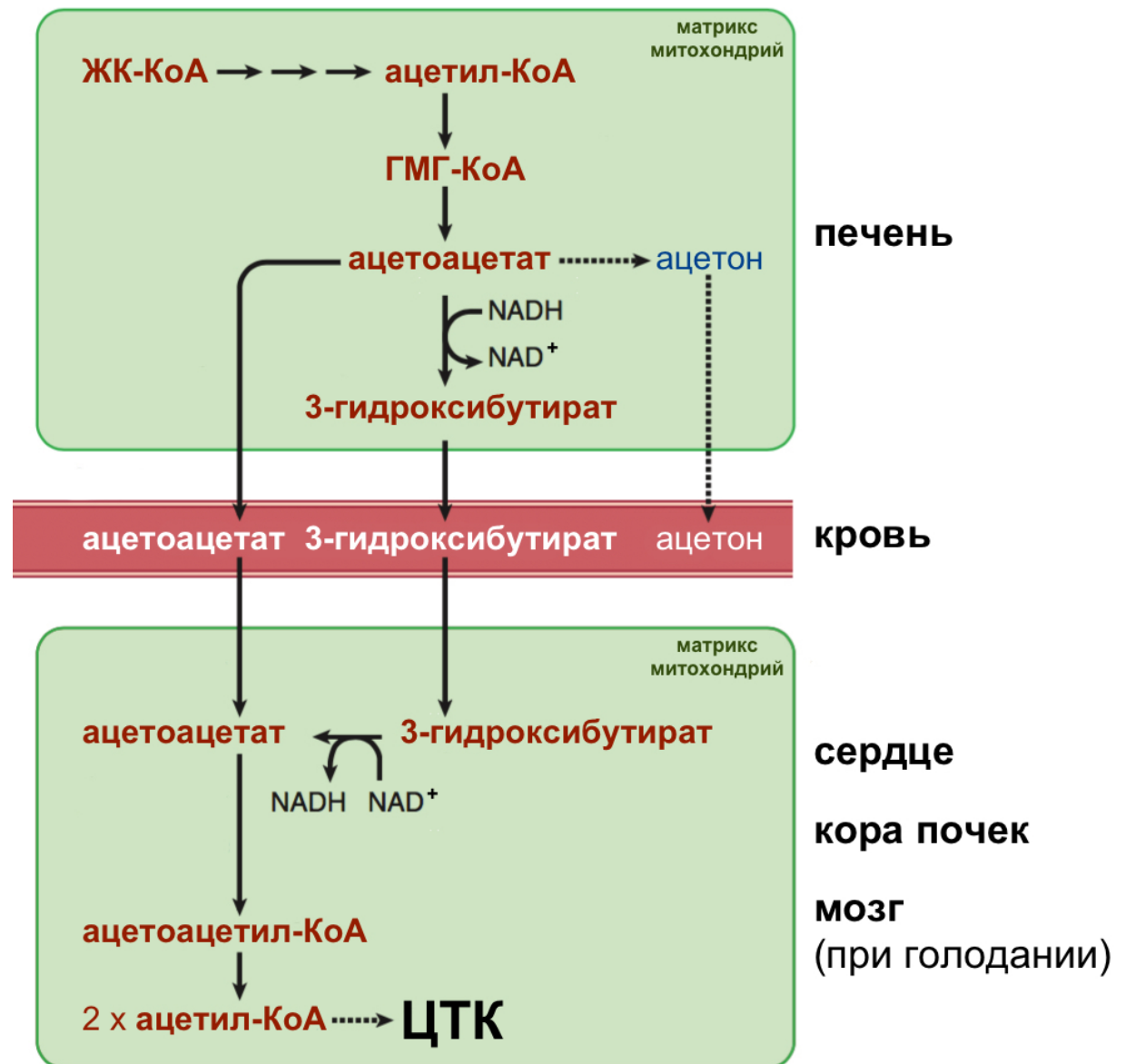
# Катаболизм кетоновых тел



- 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.

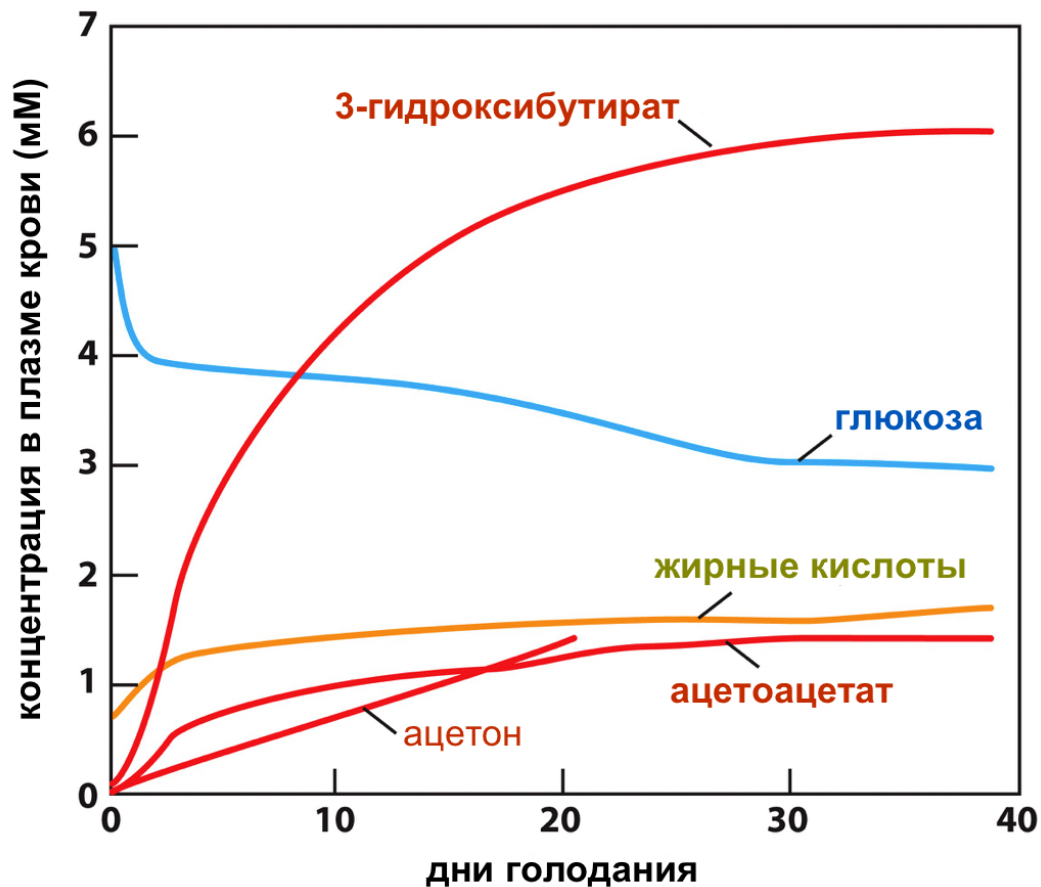
# Метаболизм кетоновых тел: общая схема

- 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.

