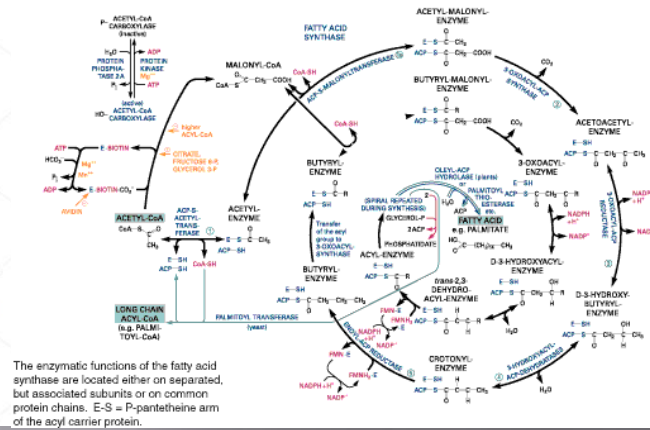
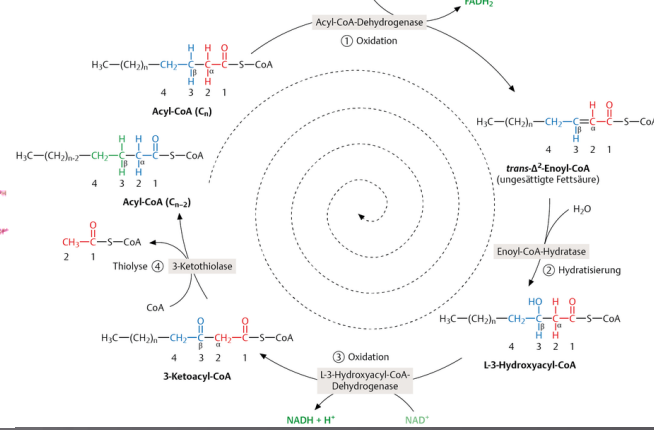




Figure 6.1-4. Steps of Fatty Acid Synthesis

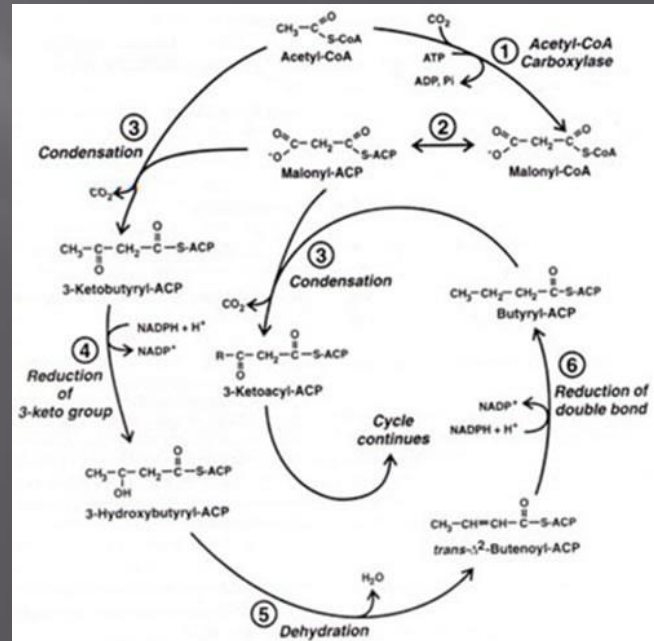
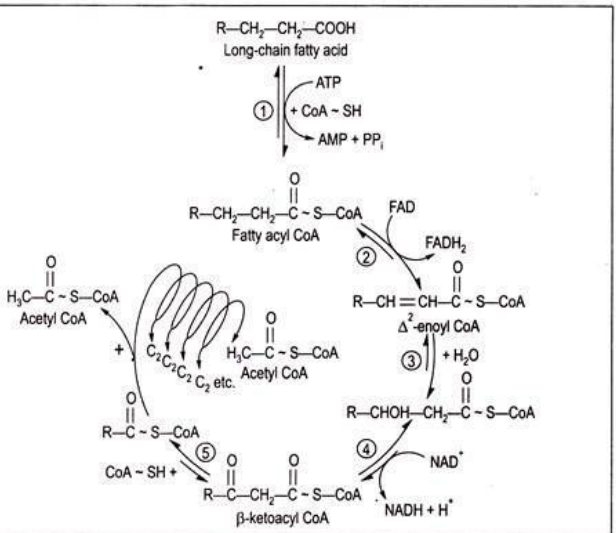
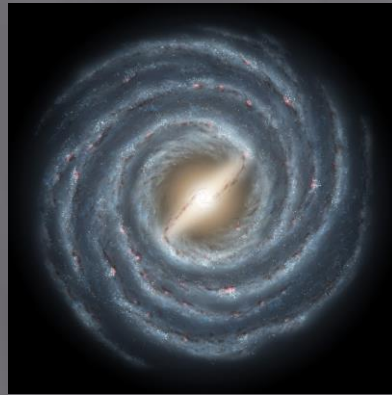


The enzymatic functions of the fatty acid synthase are located either on separated, but associated subunits or on common protein chains. E-S = P-pantetheine arm of the acyl carrier protein.



ЛИПИДЫ 2

Галина Петровна Дудченко



Катаболизм жирных кислот

Катаболизм ЖК – протекает в митохондриях
↑ в постабсорбтивный период, при голодании и физической работе

Этапы катаболизма жирных кислот

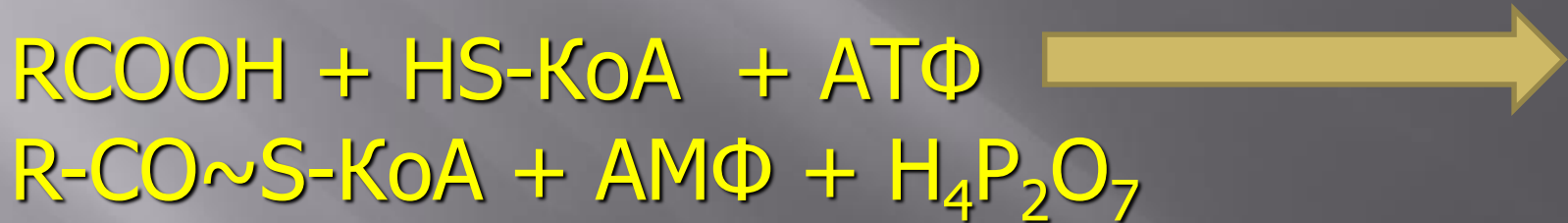
- β –окисление
- ЦТК
- МТХ дыхательная цепь

β –окисление жирных кислот

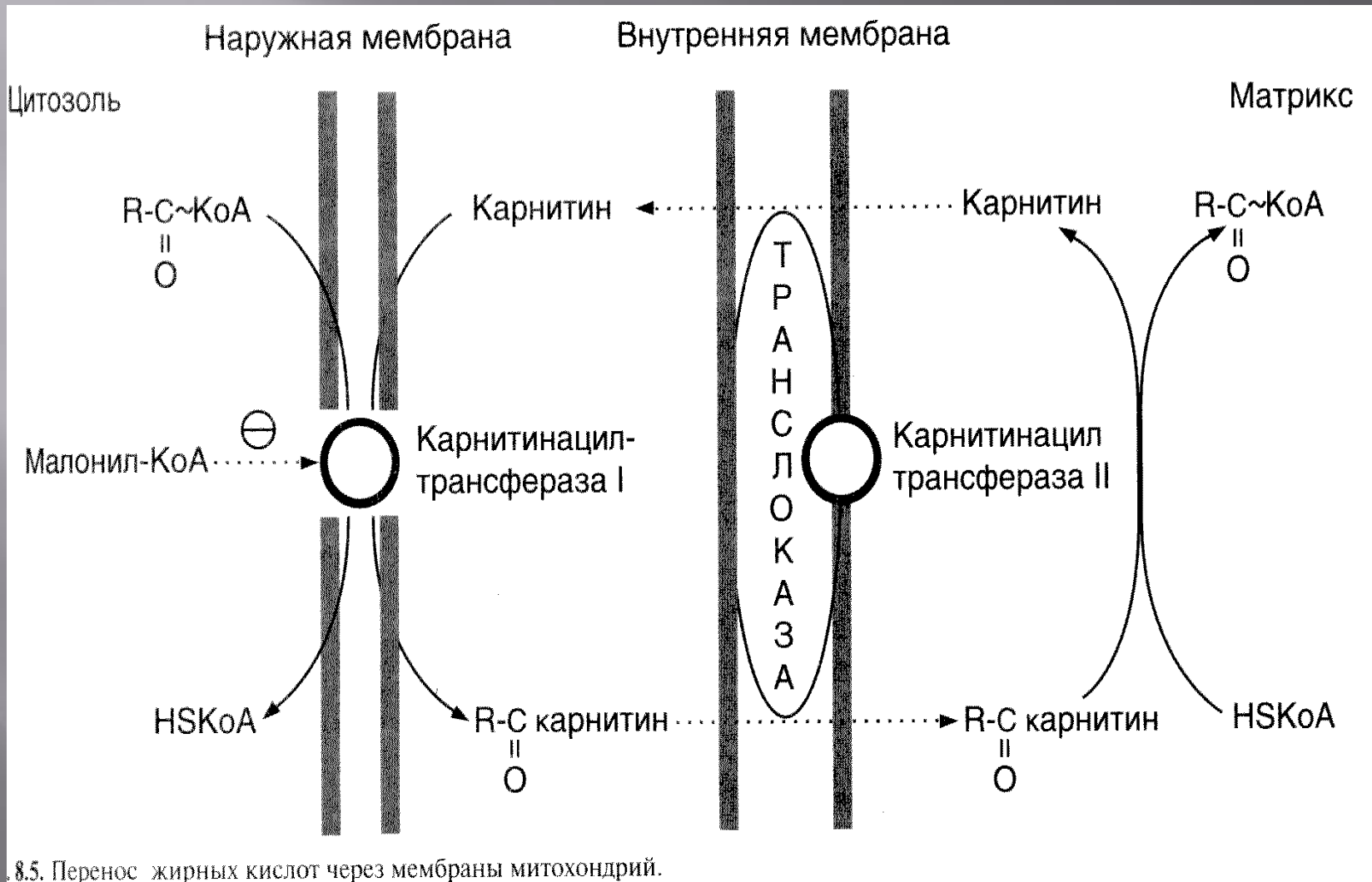
- Активация жирных кислот под действием ацил – КоА синтетазы
- Транспорт ацил-КоА через внутреннюю мембрану МТХ с участием карнитина
- Процесс окисления ЖК

Активация жирных кислот

Фермент : ацил КоА - синтетаза



Транспорт жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий



Транспорт ЖК через внутреннюю мембрану митохондрий

Ферменты и белки:

- карнитинацилтрансфераза I – перенос ацила на карнитин;
- карнитинацилкарнитинтранслоказа – транспорт ацилкарнитина с наружной стороны внутренней мембраны на внутреннюю поверхность внутренней мембраны МТХ;
- карнитинацилтрансфераза II – перенос ацила на внутримитохондриальный HSKoA.

β -окисление жирных кислот

β -окисление ацил-КоА в матриксе МТХ в аэробных условиях.

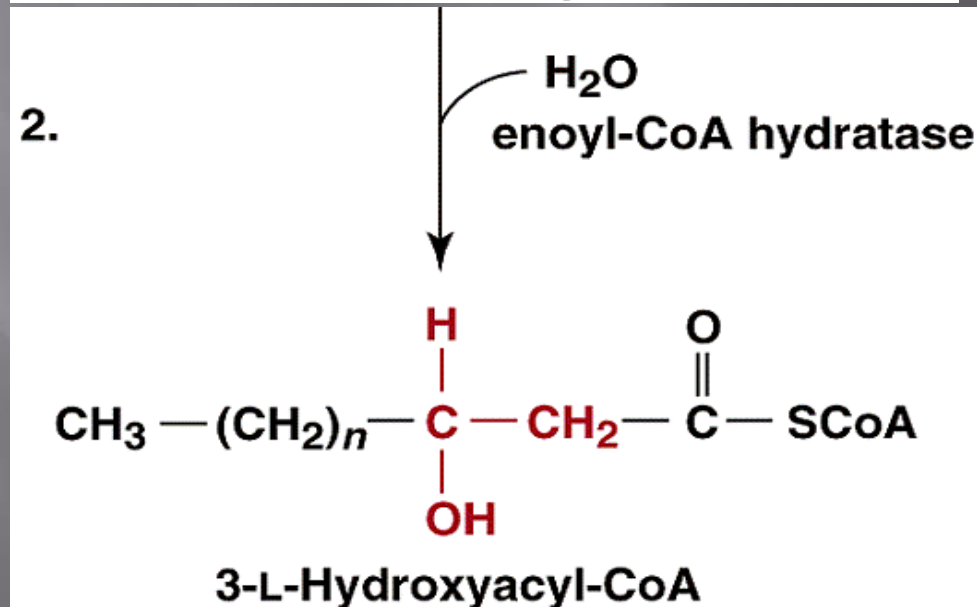
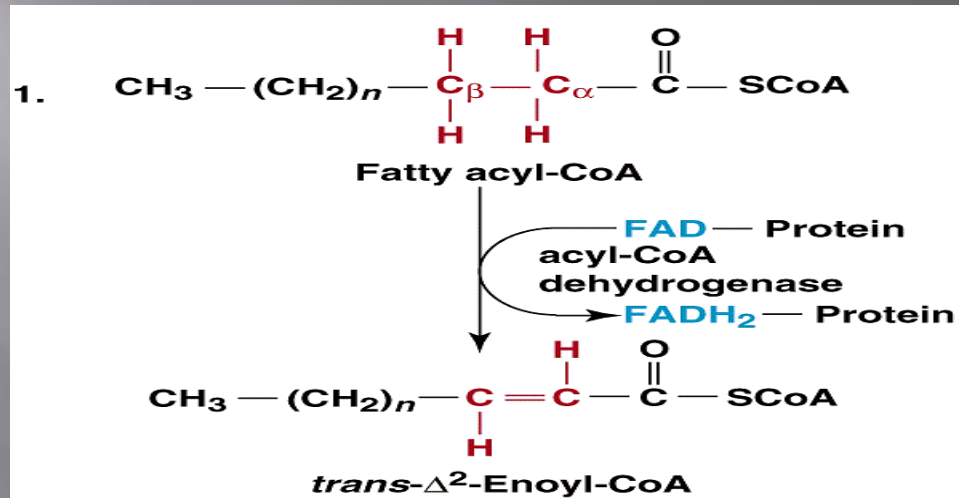
Каждый цикл включает реакции:

- дегидрирование,
- гидратация,
- дегидрирование,
- отщепление ацетил-КоА.

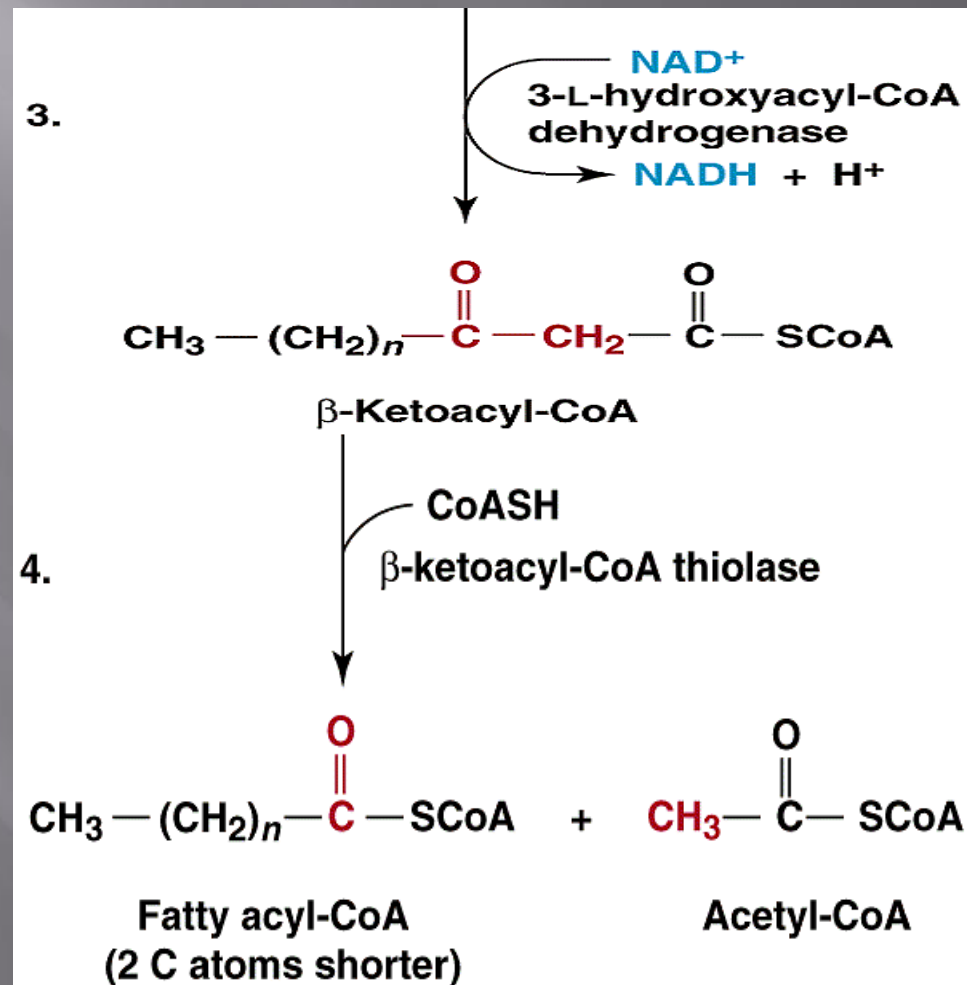
Продукты каждого цикла β -окисления – $FADH_2$, $NADH_2$ и ацетил-КоА.

β -окисления связано с ЦТК и МТХ дыхательной цепью

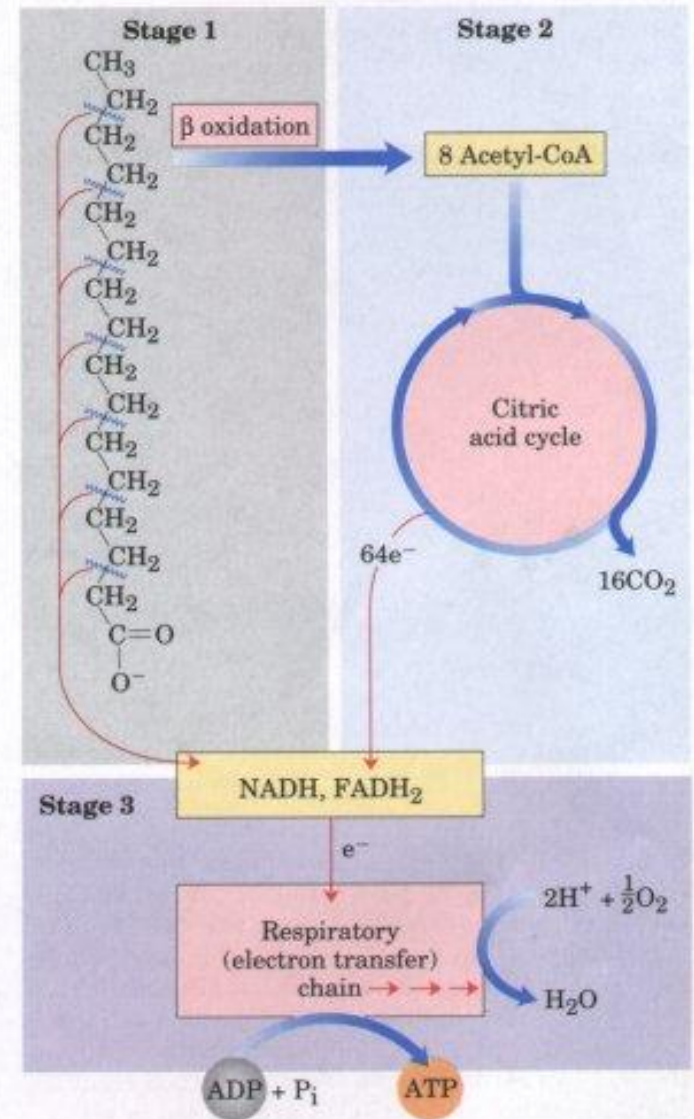
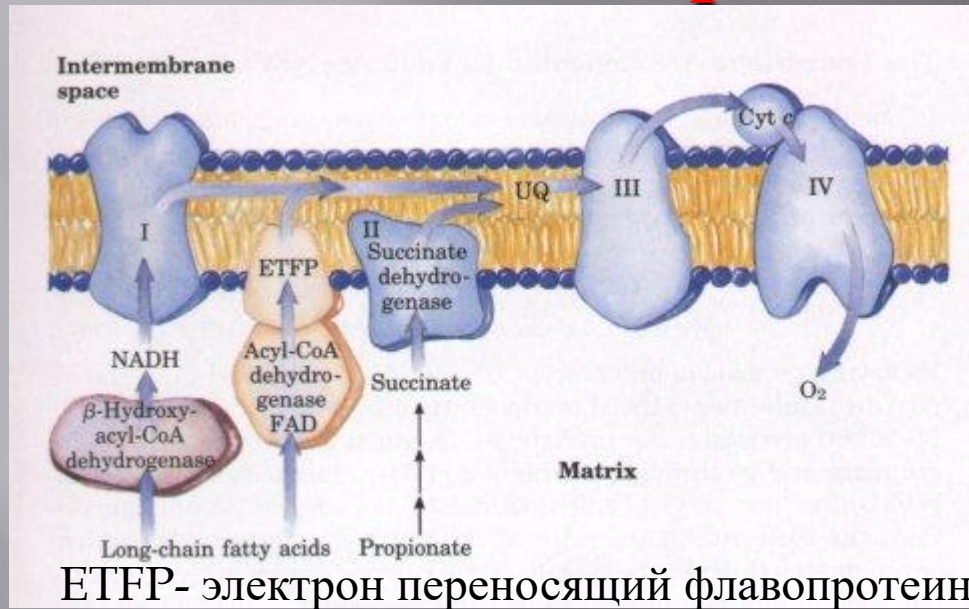
β-окисление жирных кислот



β -окисление жирных кислот



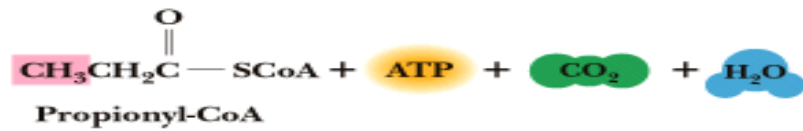
Энергетический эффект распада жирных кислот



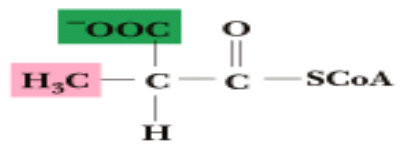
- Окисление ЖК — важный источник энергии (скелетные мышцы, миокард, почки)
- Не используются ЖК - мозговой тканью, эритроцитами

Подсчет суммарного выхода АТФ при окислении ЖК с числом n атомов по формуле:

$[(n/2 \times 12) + (n/2 - 1) \times 5] - 2$ — число молей АТФ/моль ЖК

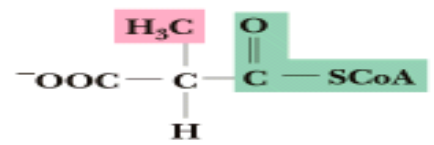


Propionyl-CoA
carboxylase



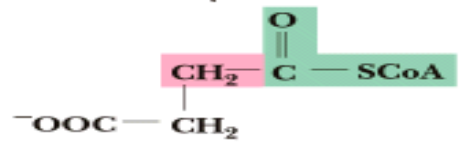
D-Methylmalonyl-CoA

Methylmalonyl-CoA
epimerase



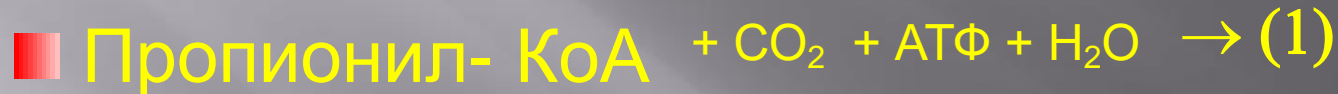
L-Methylmalonyl-CoA

Methylmalonyl-CoA
mutase



Succinyl-CoA

Особенности окисления ЖК с нечетным количеством атомов углерода



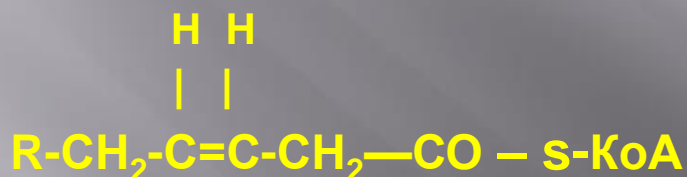
Ферменты:

- 1 – пропионил-КоА-карбоксилаза (кофермент биотин)
- 2 – метилмалонил-КоА-мутаза (кофермент 5 – дезоксиаденозилкобаламин – производное вит. В₁₂)

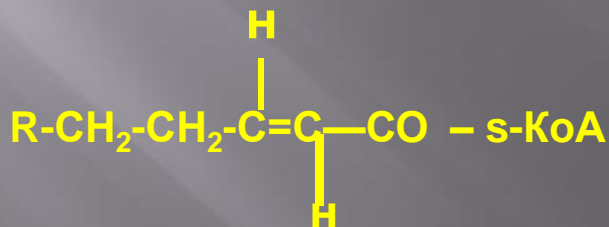
Окисление жирных кислот с одной двойной связью

Особенность окисления ненасыщенных ЖК:
перенос двойной связи из $\Delta 3,4$ цис в $\Delta 2, 3$ транс
положение

Фермент: еноил – КоА изомеразы



еноил-КоА-изомераза



В этом цикле β -окисления 1 реакция дегидрирования не происходит, т.к. двойная связь уже имеется (она просто меняет положение)

Регуляция β -окисления жирных кислот

Регулируемый фермент:
карнитинацилтрансферазы I

Способ регуляции: аллостерическое
ингибирование (ингибитор малонил-КоА)

Нарушения окисления ЖК

Причины:

1. Наследственные дефекты карнитинацилтрансфераз
2. Дефекты ферментов синтеза карнитина

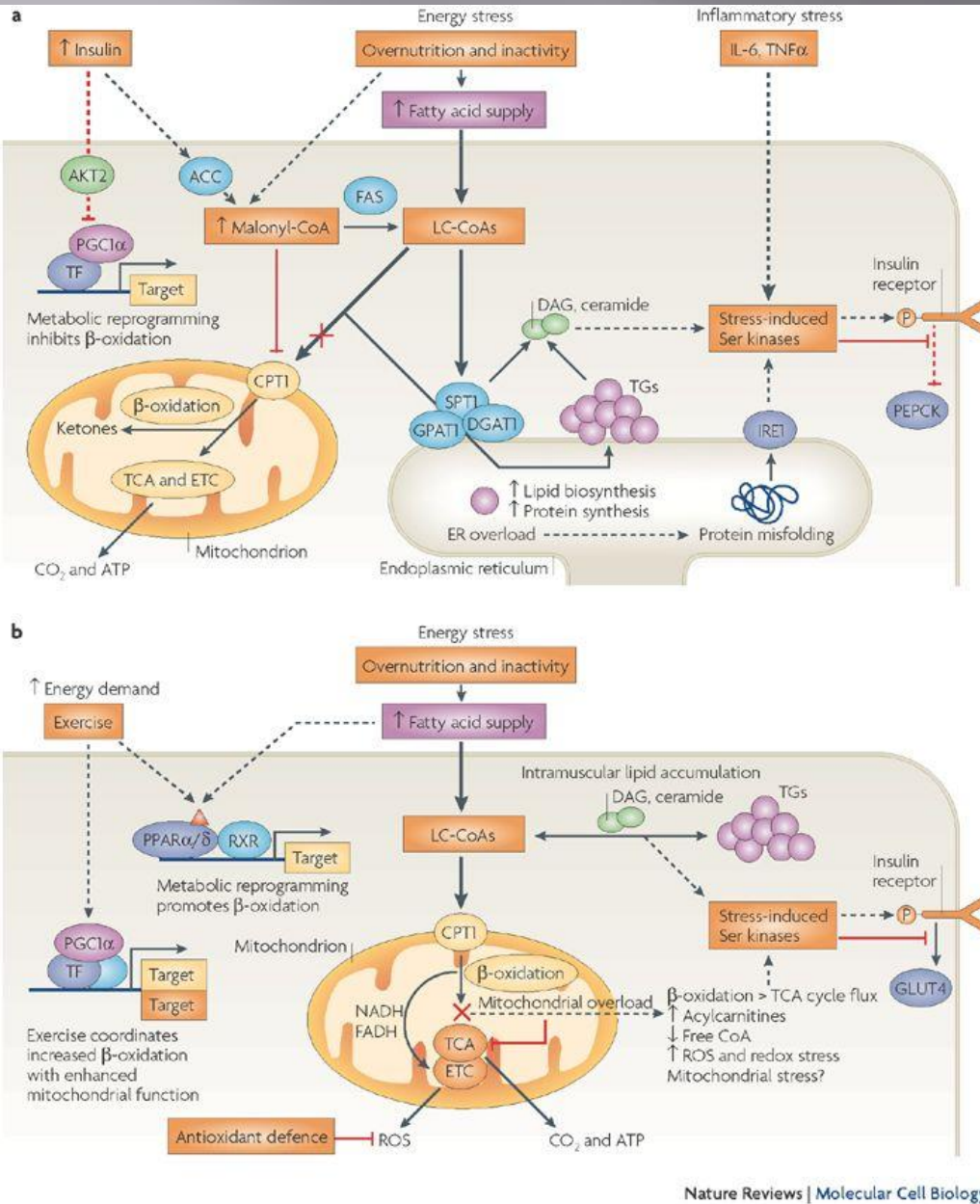
Последствия: снижается скорость поступления ЖК в матрикс МТХ и скорость β -окисления и синтеза АТФ

Синдром Рейя и бета-окисление

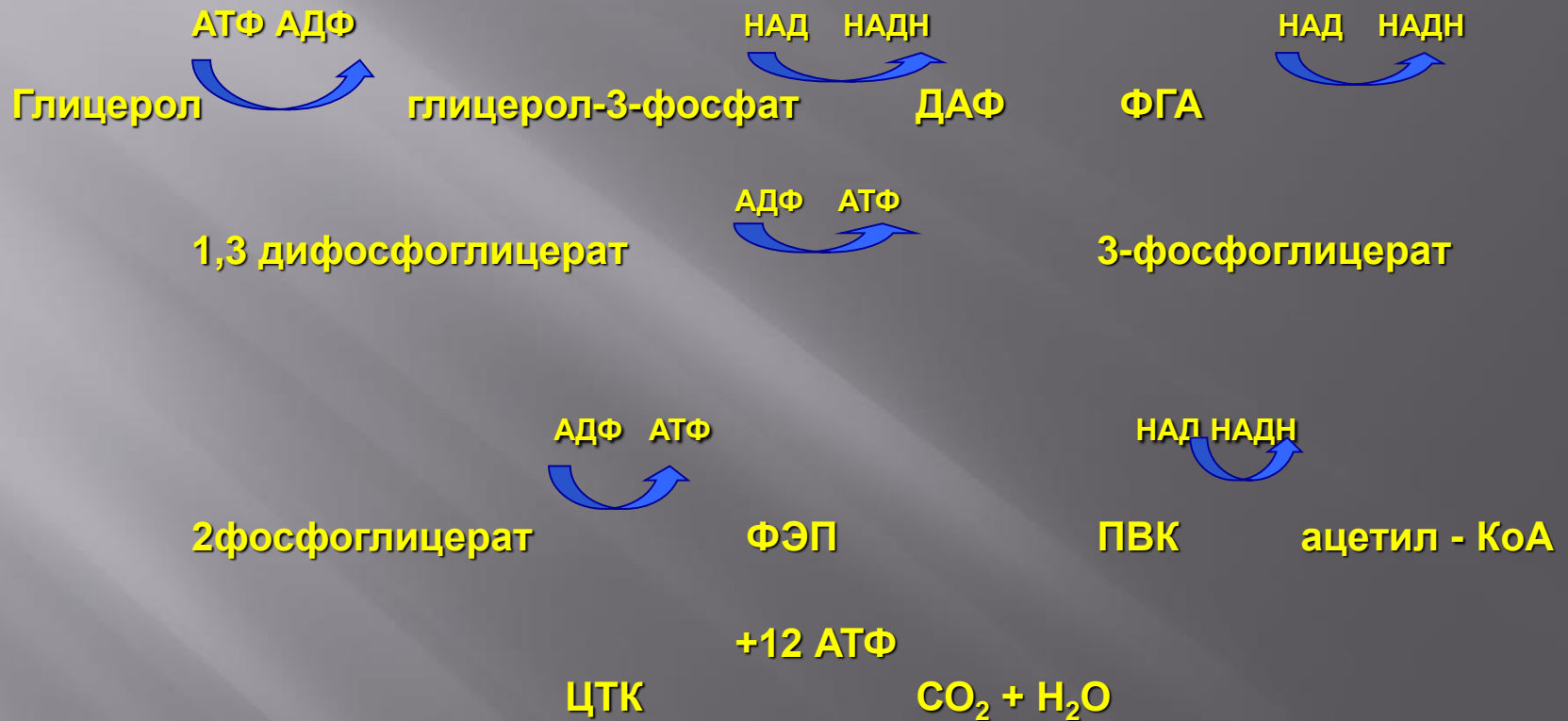
Метаболиты аспирина (салицилат, гидроксигидрат и гентизат) непосредственно ингибируют активность гидроксиаил-коадегидрогеназы с длинной цепью и, следовательно, бета-окисление на этой стадии.

Токсины (гипоглицин, пентаноат, вальпроат, салицилат и их метаболиты) ингибируют пути бета-окисления и могут вызывать синдром Рейя.

Биохимические проявления различных причин синдромоподобных расстройств Рейя схожи и включают: гипогликемию из-за нарушения глюконеогенеза, накопление жирных кислот, жирных ацильных солей и ацил-карнитинов с истощением свободных CoA и карнитина. Накопленные продукты могут дополнительно повреждать митохондрии и усугублять нарушенное бета-окисление, разобщать окислительное фосфорилирование или увеличить митохондриальную проницаемость

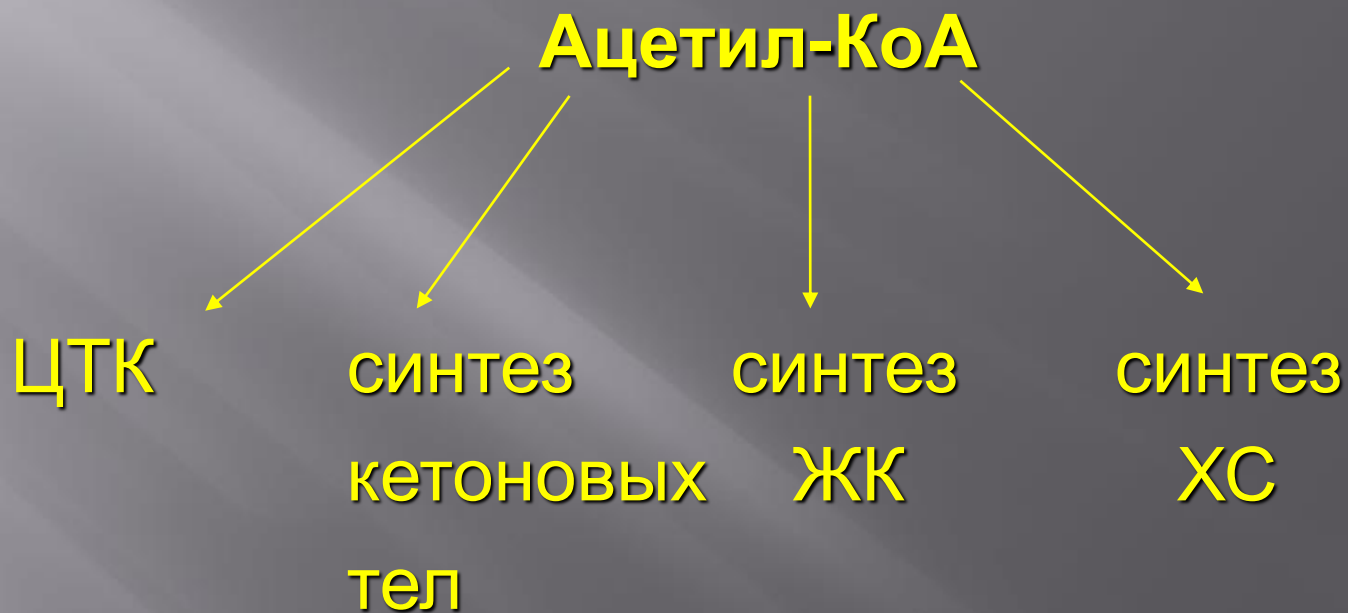


Окисление глицерина



Итого: 23 АТФ – 1 АТФ = 22 АТФ

Пути превращения ацетил-КоА



БИОСИНТЕЗ ВЖК

Синтез ЖК происходит в абсорбтивный период в цитозоле клетки

- Исходный субстрат — ацетил-КоА (образуется из глюкозы в результате окисления пирувата)
- Конечный продукт — пальмитиновая кислота (C 16 :0).

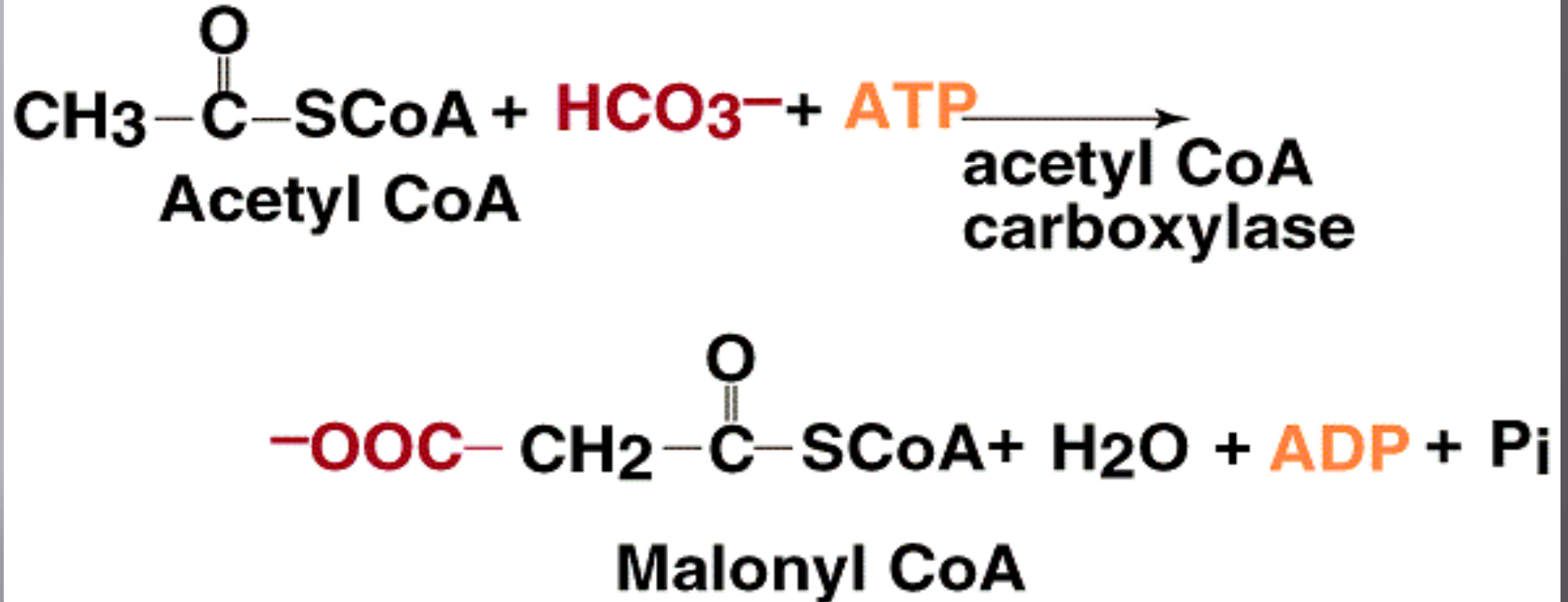
Особенности синтеза ЖК

- Биосинтез ЖК – циклический процесс. В каждом цикле R ЖК удлиняется на 2 атома С, источник которых – малонил-КоА (образуется из ацетил-КоА)
- Донор Н в реакциях восстановления – NADPH (образуется в пентозофосфатном пути и при дегидрирование малата (малик-ферментом))
- Ферменты синтеза ЖК организованы в мультиферментный комплекс (синтетаза ЖК)

Транспорт ацетил-КоА из МТХ в цитозоль



Синтез малонил-КоА



Фермент: ацетил-КоА карбоксилаза

Способ регуляции: аллостерический

Активаторы – цитрат и инсулин

Ингибитор - пальмитоил КоА

СТРОЕНИЕ МУЛЬТИФЕРМЕНТНОГО КОМПЛЕКСА — СИНТАЗЫ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

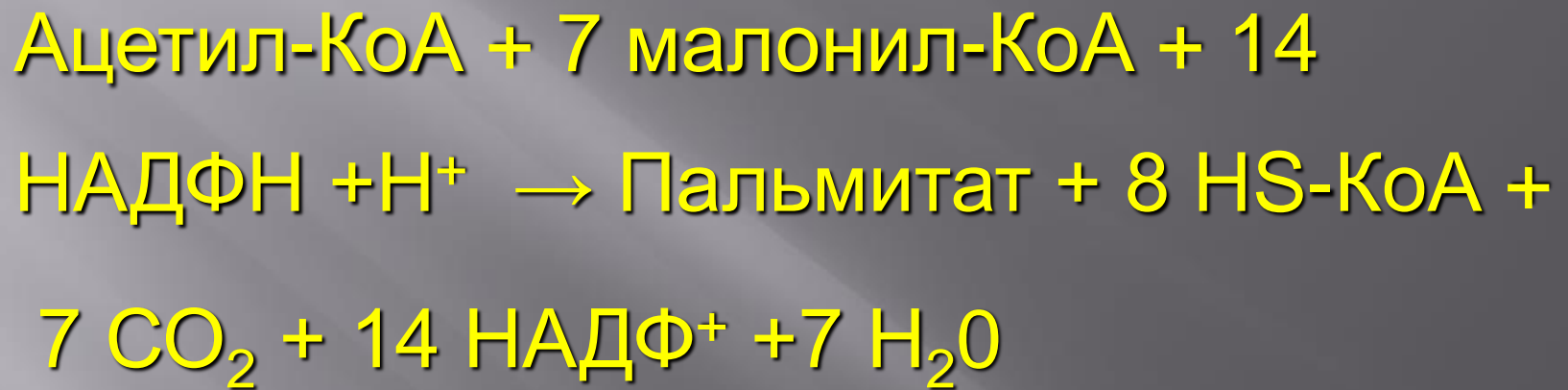


Протомеры фермента расположены «голова к хвосту». Хотя каждый мономер содержит все каталитические центры, функционально активен комплекс из 2 протомеров. Поэтому реально синтезируются одновременно 2 жирных кислоты. Для упрощения в схемах обычно изображают последовательность реакций при синтезе одной молекулы кислоты.

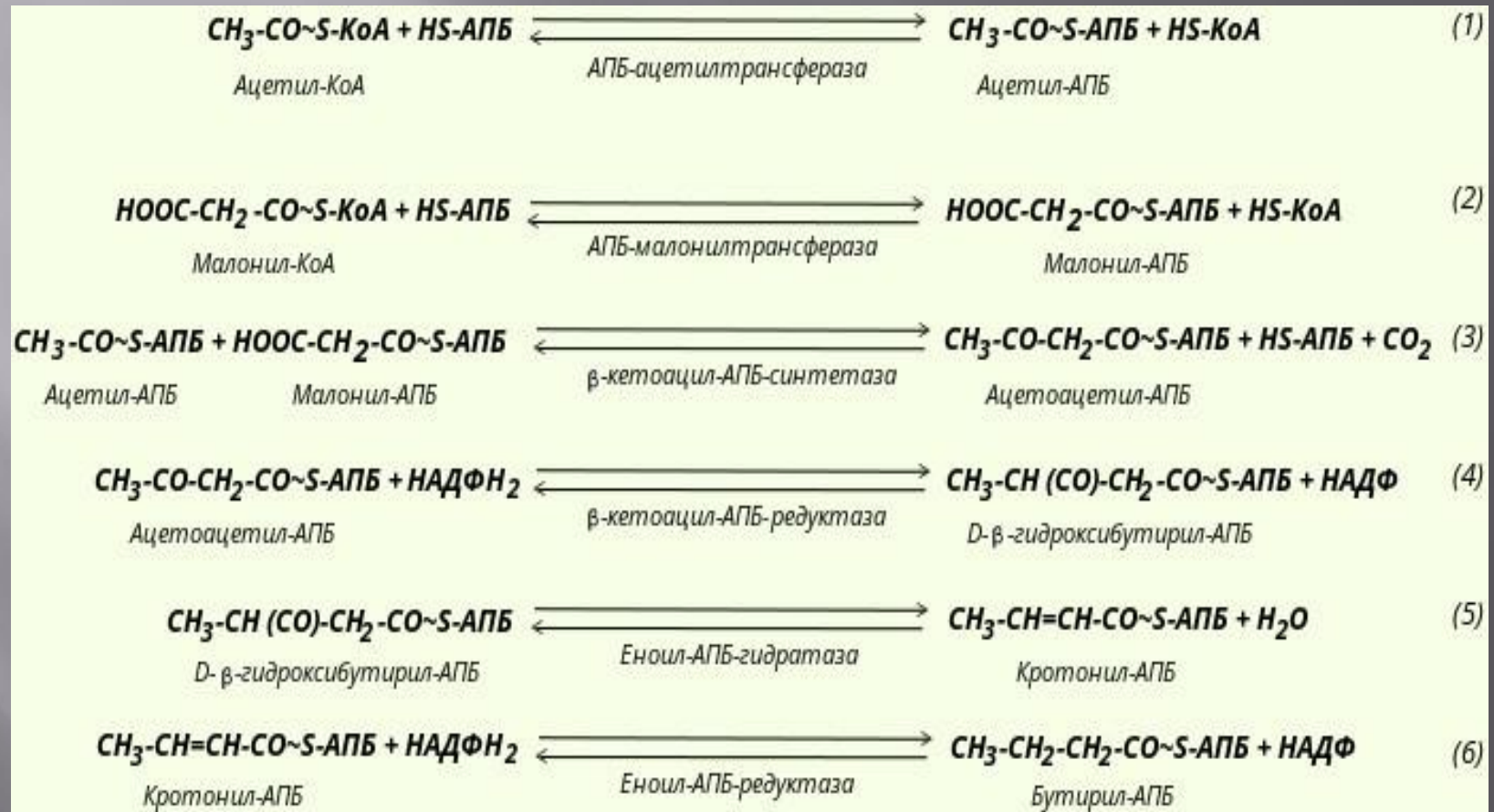
Каждый из двух идентичных протомеров имеет 7 активных центров (катализирующих 7 различных реакций) и ацилпереносящий белок (АПБ, АСР), переносящий растущую цепь ЖК из одного активного центра в другой

Каждая субъединица имеет два центра связывания, содержащие SH-группы (ЦИС и Фосфопантетеин). Функционально активен комплекс из 2 протомеров.

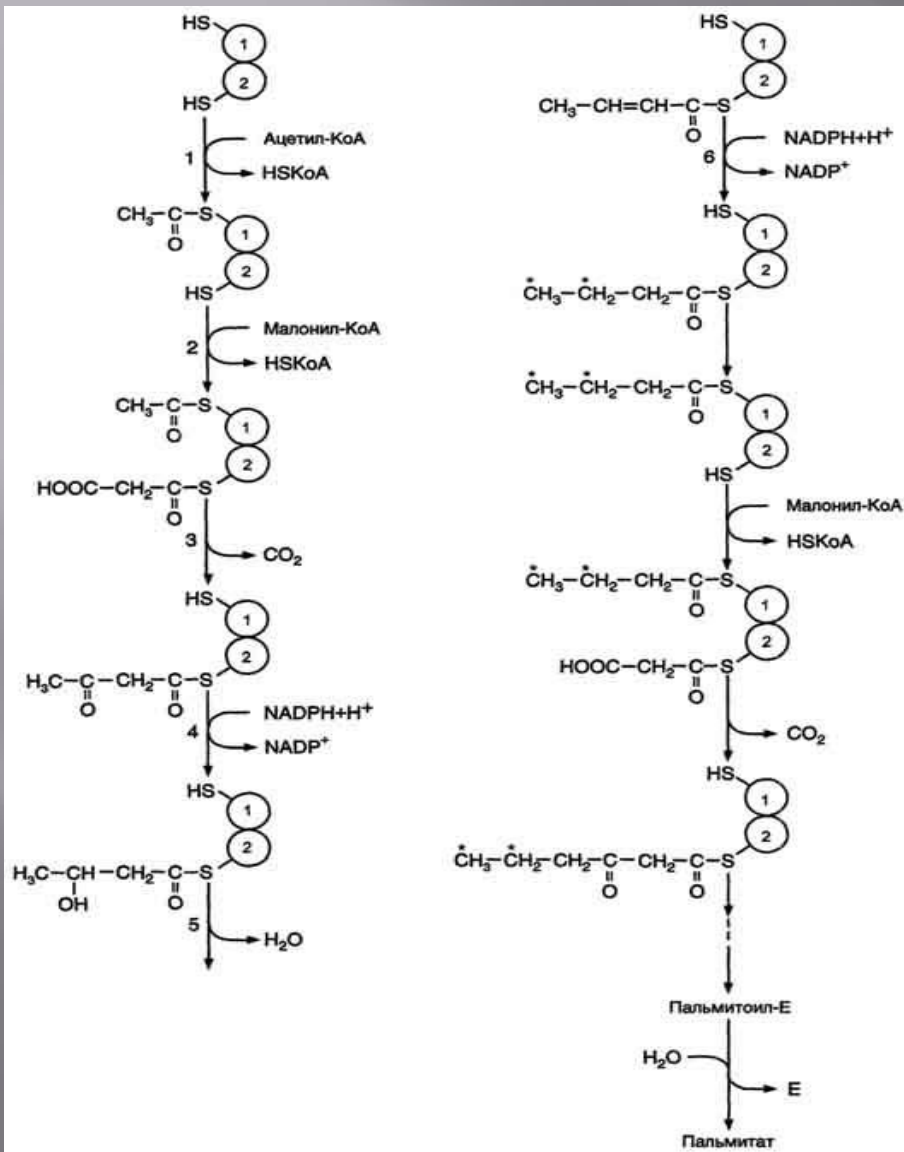
Суммарное уравнение синтеза пальмитата (7 циклов)



Реакции одного цикла синтеза ЖК



Реакции циклического биосинтеза ЖК



1. Синтез ЖК начинается с переноса ацетильного остатка на SH группу ЦИС ацетилтрансферазой, а затем малонильного остатка на SH группу АПБ малонилтрансферазой

2. Конденсация их кетоацилсинтазой с освобождением CO₂

3. Образовавшийся радикал ацетоацетила восстанавливается кетоацилредуктазой, дегидратируется дегидратазой, восстанавливается еноил-редуктазой.

4. Образуется R бутирила, связанного с ферментом

5. Затем повторяется такой же цикл реакций и образуется R ЖК с 6 атомами С.

6. Циклы повторяются вновь до образования R пальмитата.

7. Фермент тиоэстераза отщепляет ЖК от фермента синтеза ЖК

Элонгация ЖК

Ферменты: элонгазы

Место протекания реакции: ЭР

Удлинение пальмитиновой к-ты (C 16:0) с помощью малонил-КоА

Продукт – стеариновая к-та (C 18:0)

По такому же принципу могут также образовываться ЖК, содержащие от C20 до C24

Синтез ненасыщенных ЖК

Включение двойных связей в R ЖК (десатурация)

Ферменты: десатуразы жирных кислот, катализирующие превращение одинарной связи между атомами углерода жирной кислоты (C-C) в двойные связи (C=C)

Место протекания реакции: ЭР

Десатурация протекает с участием O_2 , NADH и цит. B5

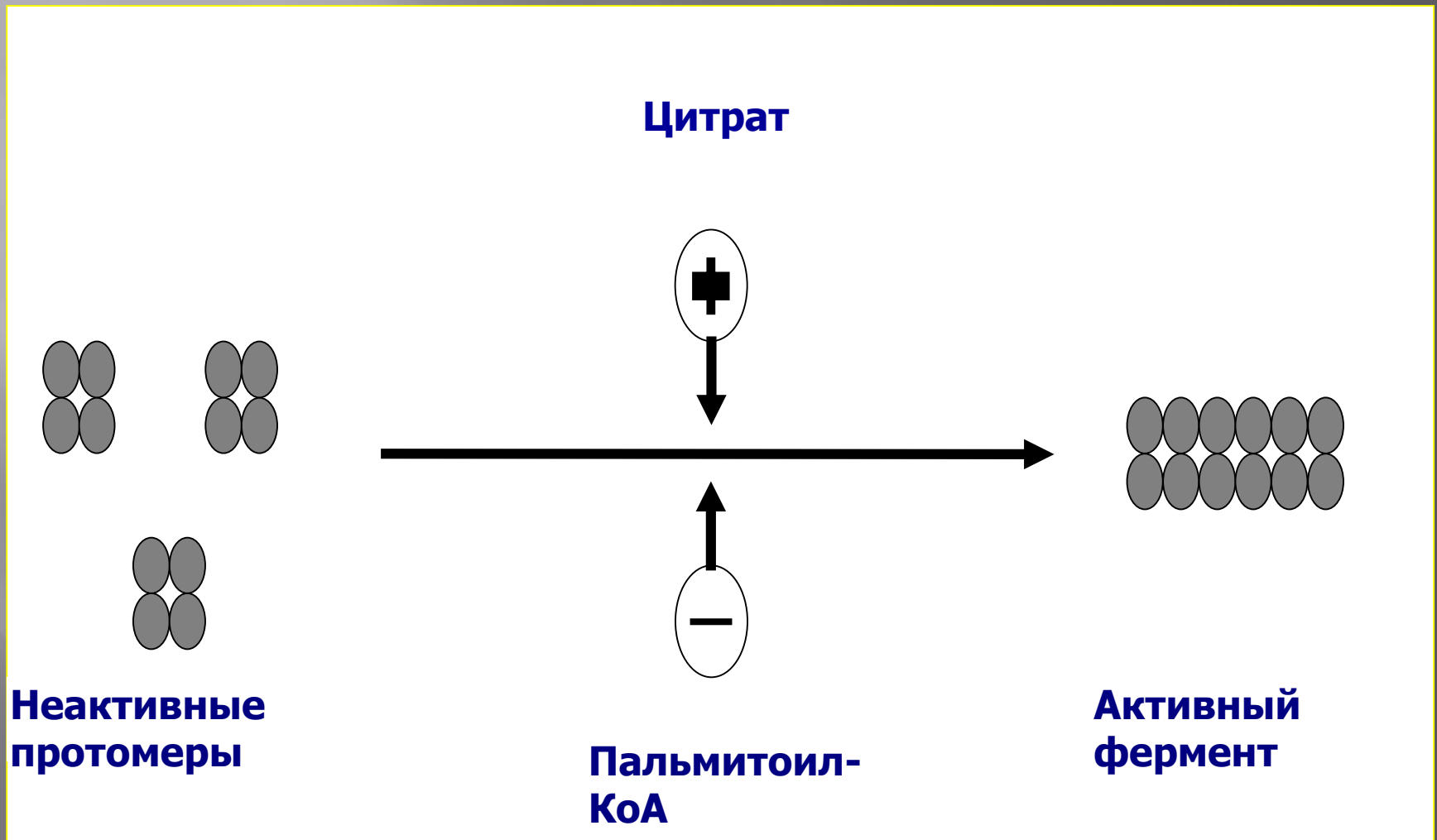
Из пальмитиновой кислоты (C 16:0) образуются пальмитоолеиновая (C 16:1 Δ 9)

из стеариновой (C 18:0) - олеиновая (C18:1 Δ 9)

Незаменимые ЖК

В микросомах клеток нет ферментов десатураз, катализирующих образование двойных связей в цепи далее 9 атома С. Поэтому из стеариновой к-ты (С18:0) не могут образовываться линолевая (С 18:2; 9,12) и линоленовая (С 18:2; 9,12,15). Эти ЖК являются незаменимыми

Регуляция активности ацетил-КоА-карбоксилазы



Регуляция синтеза ЖК

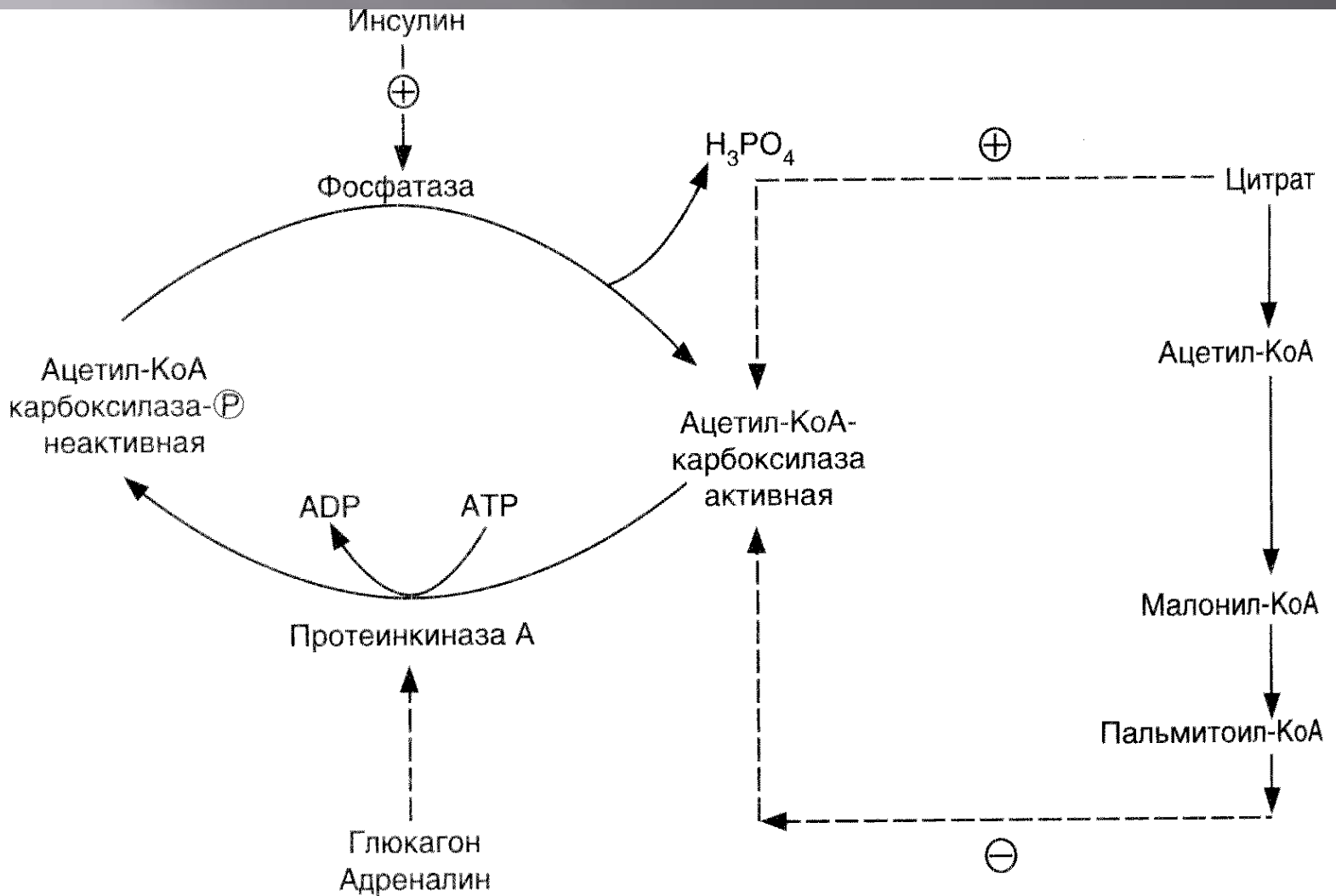


Рис. 8.13. Регуляция ацетил-КоА-карбоксилазы.

Регуляция синтеза ЖК

Регулируемый фермент: ацетил-КоА-карбоксилаза

Способ регуляции:

1. Ассоциация /диссоциация комплексов субъединиц фермента

В неактивной форме ацетил-КоА-карбоксилаза – отдельные комплексы, каждый – из 4 субъединиц.

Активатор – цитрат (объединение комплексов).

Ингибитор – пальмитоил-КоА (диссоциация комплексов)

Регуляция синтеза ЖК

2. Фосфорилирование/дефосфорилирование

Инсулин в абсорбтивный период – активатор фосфатазы, переводящей ацетил-КоА карбоксилазу в активную дефосфорилированную форму, затем под действием цитрата – полимеризация протомеров фермента.

Глюкагон и адреналин в постабсорбтивный период и при физической работе через аденилатциклазную систему переводят ацетил-КоА-карбоксилазу в неактивную фосфорилированную форму.

3. Индукция синтеза фермента

Инсулин индуцирует синтез ацетил - КоА-карбоксилазы и др. ферментов, участвующих в превращении продуктов распада глюкозы в ЖК.