

Обмен липидов

Анаболизм липидов

Лекция профессора кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской Обуховой Ларисы Михайловны

СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ,

которые могут синтезироваться в организме



НАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$
пальмитиновая кислота C16



МОНОНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
пальмитоолеиновая кислота C16:1Δ9
 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
олеиновая кислота C18:1Δ9

С ЧЕТНЫМ ЧИСЛОМ АТОМОВ УГЛЕРОДА!

СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

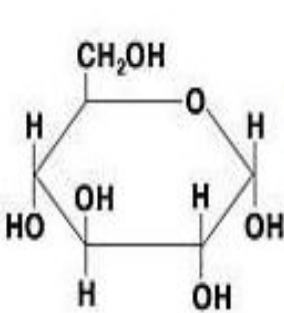
ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ СИНТЕЗИРУЮТСЯ В



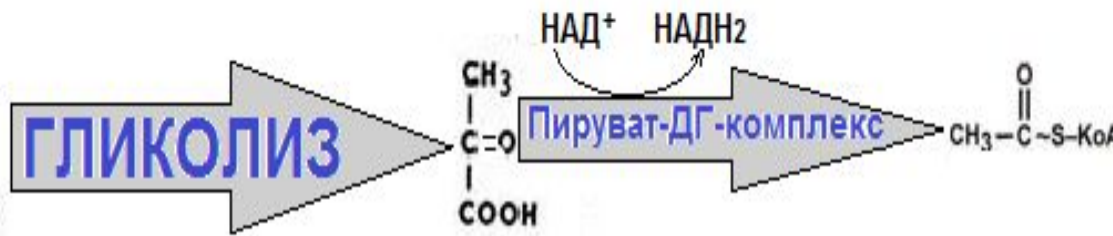
ЛОКАЛИЗАЦИЯ В КЛЕТКЕ:

- **ЦИТОПЛАЗМА** (пальмитоилсинтаза синтезирует насыщенные ЖК до C16)
- **МИТОХОНДРИИ** (элонгаза синтезирует длинноцепочечные ЖК)
- **ЭПР** (элонгаза синтезирует длинноцепочечные ЖК ; десатураза превращает насыщенные ЖК в ненасыщенные)

СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ



Глюкоза



Пируват

Ацетил-КоА

Субстрат для
синтеза жирных
кислот!

Источник углерода для синтеза жирных кислот - ацетил-КоА, образующийся при окислении глюкозы в абсорбтивном периоде.

Избыток углеводов, поступающих в организм, трансформируется в жирные кислоты, а затем в жиры.

СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Синтез жирных кислот требует:

-источник углеродного скелета: **ацетил-КоА**

-дополнительный источник углерода: **CO₂**

(для синтеза малонил КоА)

-источник энергии: **АТФ**

-источник водорода: **НАДФН₂**

- ферменты: **ацетил КоА-карбоксилаза**

(один из лимитирующих ферментов синтеза ЖК),

пальмитоилсинтаза (основной фермент синтеза ЖК)

элонгаза(ферментный комплекс для синтеза

длинноцепочечных ЖК)

десатураза(ферментный комплекс, делающий ЖК ненасыщенными)

Выделяют три этапа образования
пальмитиновой кислоты:

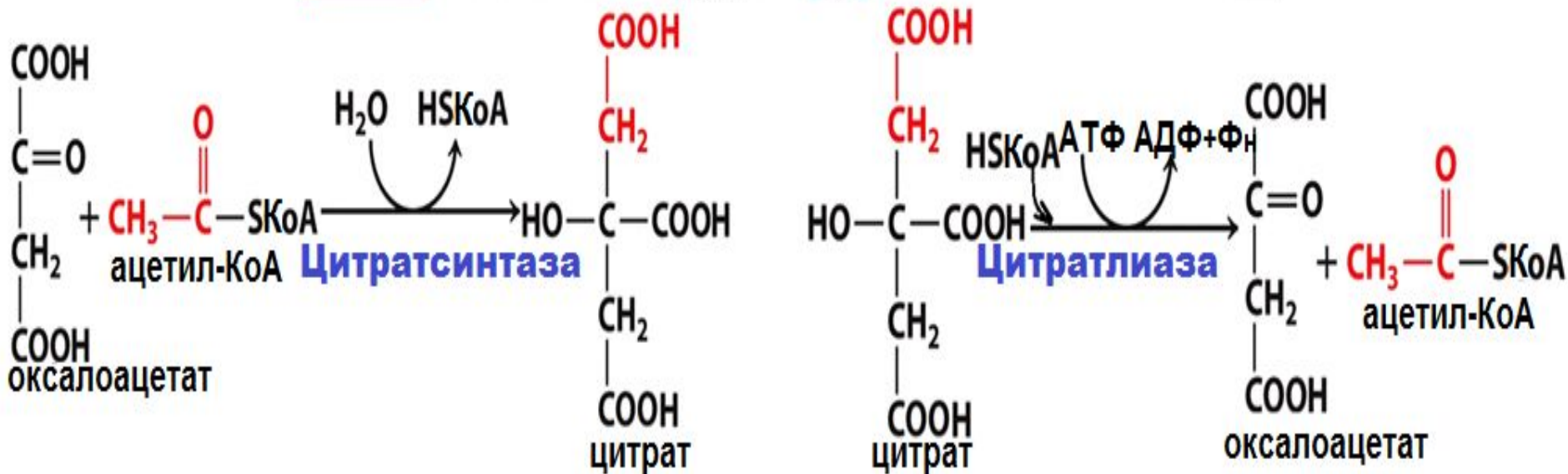
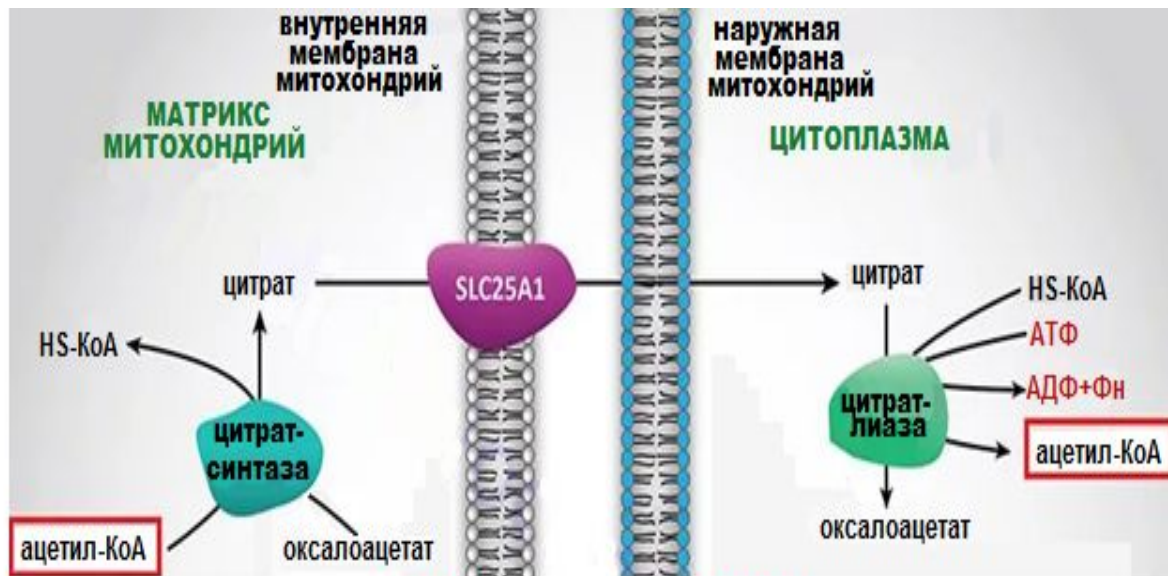
1) транспортировка ацетил-КоА из митохондрий в цитоплазму;

2) образование малонил-КоА из ацетил-КоА;

3) синтез жирной кислоты на пальмитоилсинтазе.

СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Транспорт ацетил-КоА в цитоплазму



СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

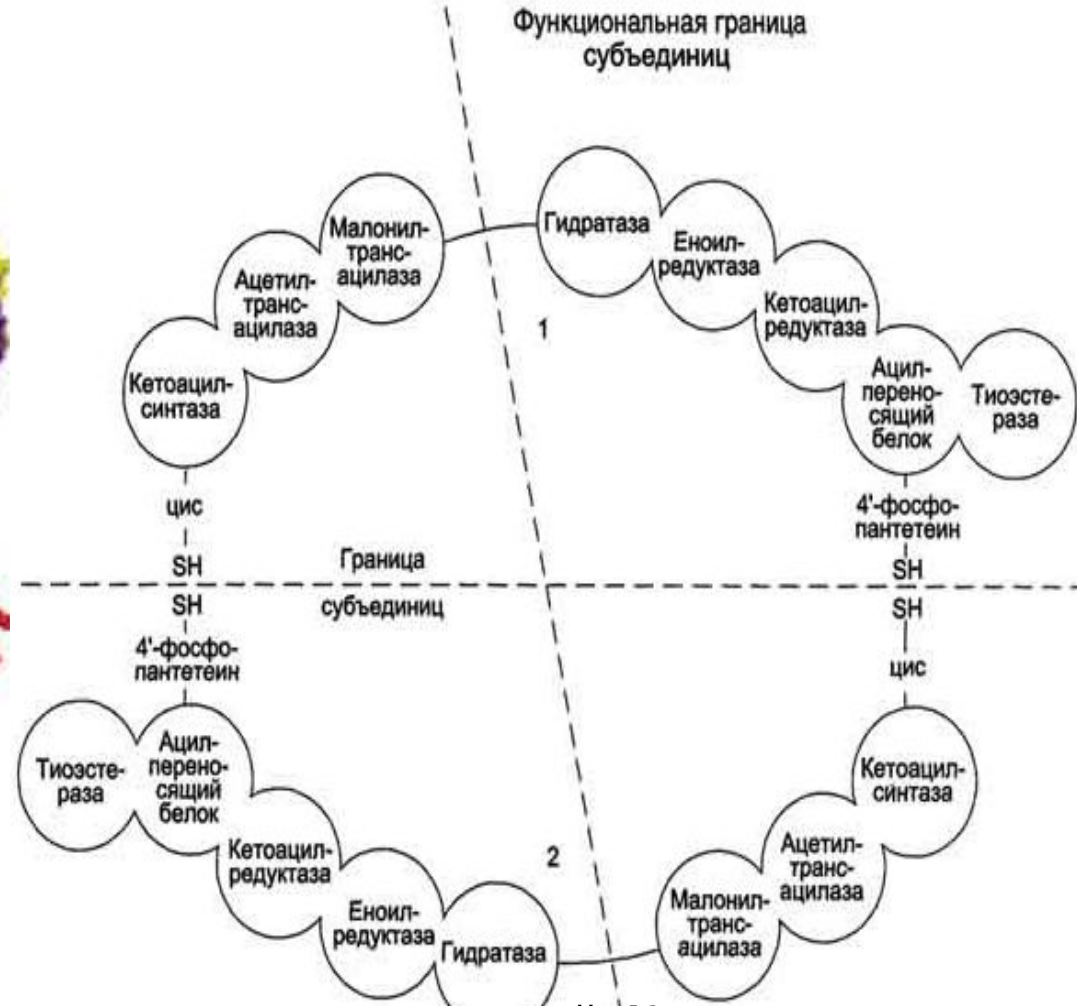
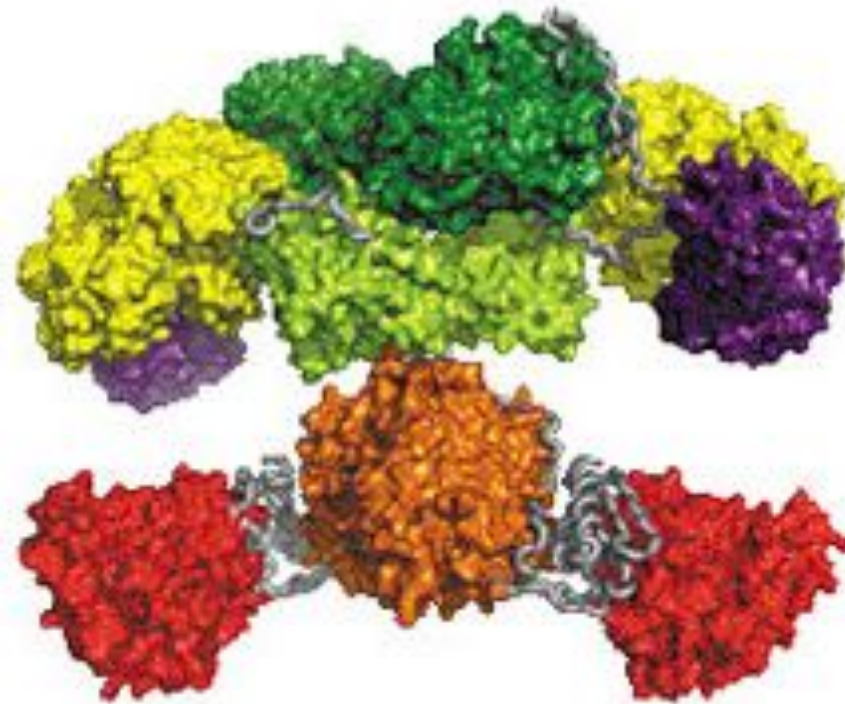
Карбоксилирование ацетил-КоА с образованием малонил-КоА



Активность фермента ацетил-КоА-карбоксилазы определяет скорость всех последующих реакций синтеза жирных кислот

СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

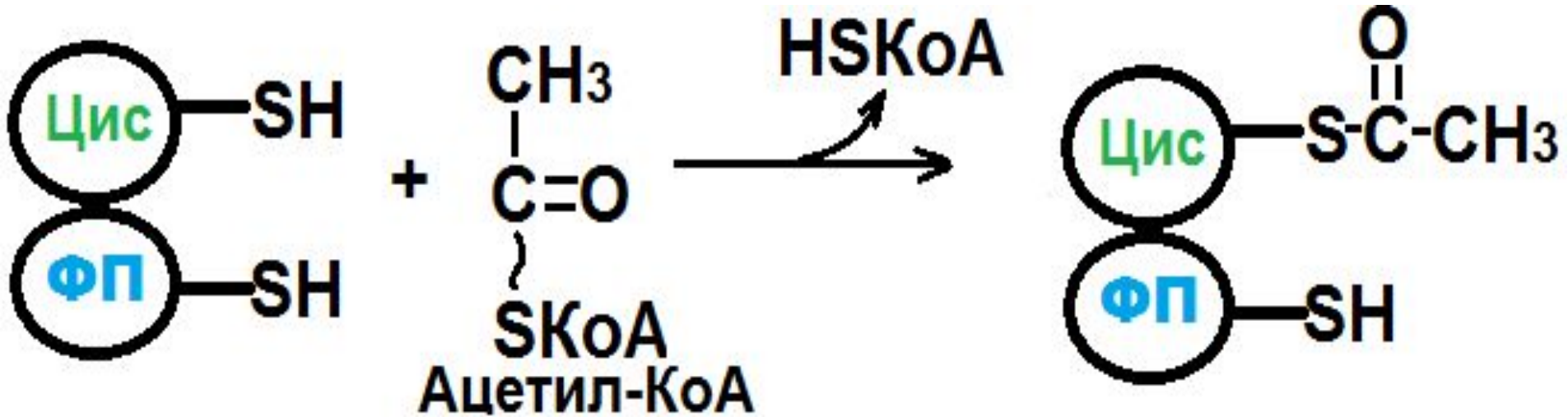
Строение мультферментного комплекса- ПАЛЬМИТОИЛСИНТАЗЫ



Пальмитойлсинтаза - димер из двух полипептидных цепей. Каждая субъединица содержит 8 доменов: 7 активных центров и ацилпереносящий белок. Каждая субъединица имеет две SH-группы: одна SH-группа принадлежит цистеину, другая - остатку фосфопантетеиновой кислоты (производное вит.В5)

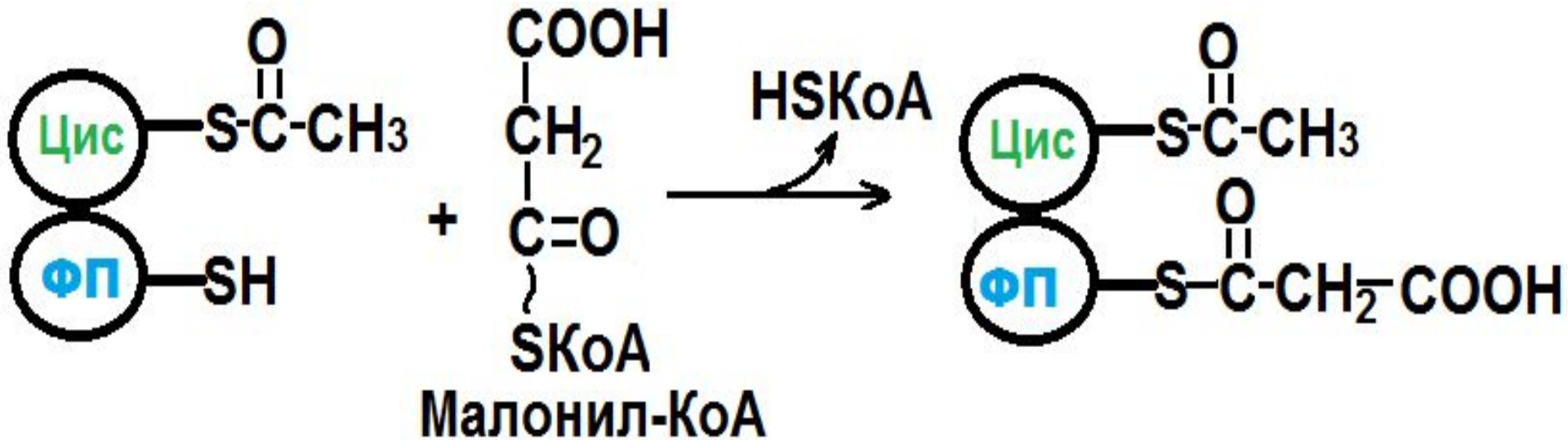
СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

1. Перенос ацетильной группы ацетил-КоА на тиоловую группу цистеина



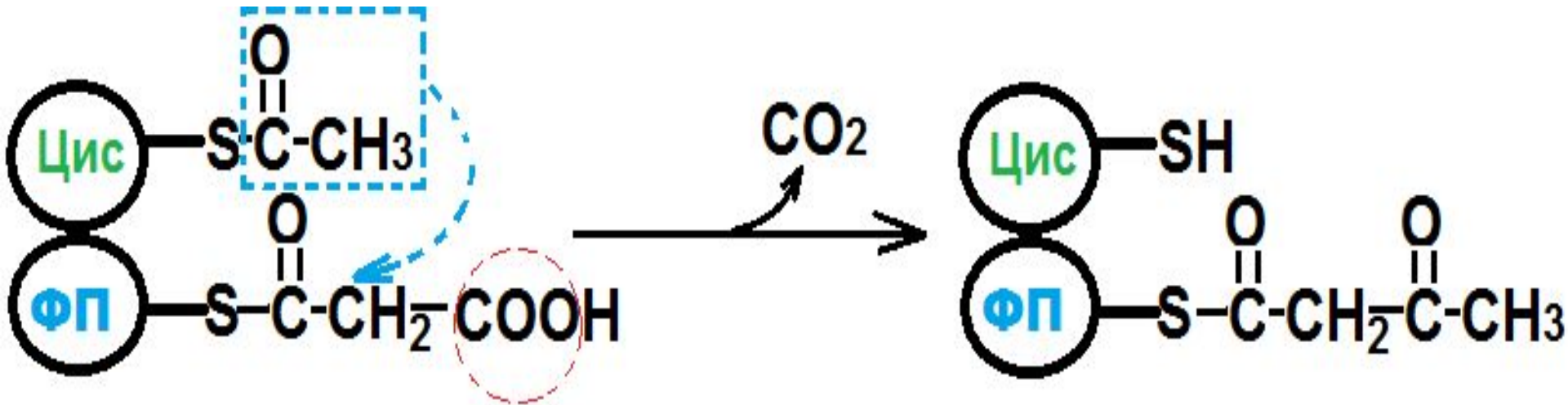
СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

2. Остаток малонила от малонил-КоА переносится на сульфгидрильную группу ацилпереносящего белка



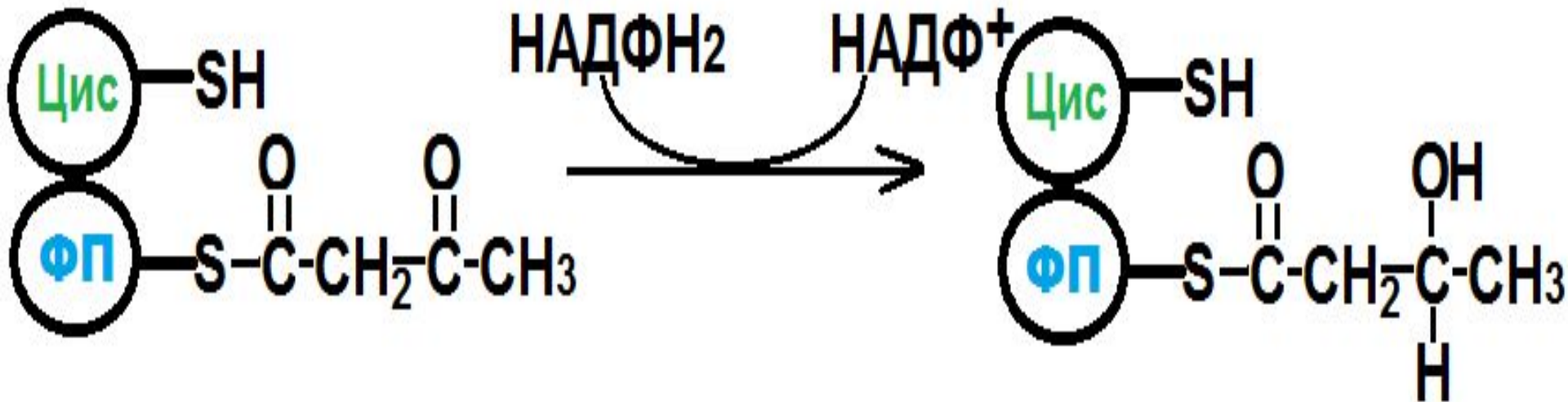
СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

3. Ацетильная группа конденсируется с остатком малонила по месту отделившегося CO_2



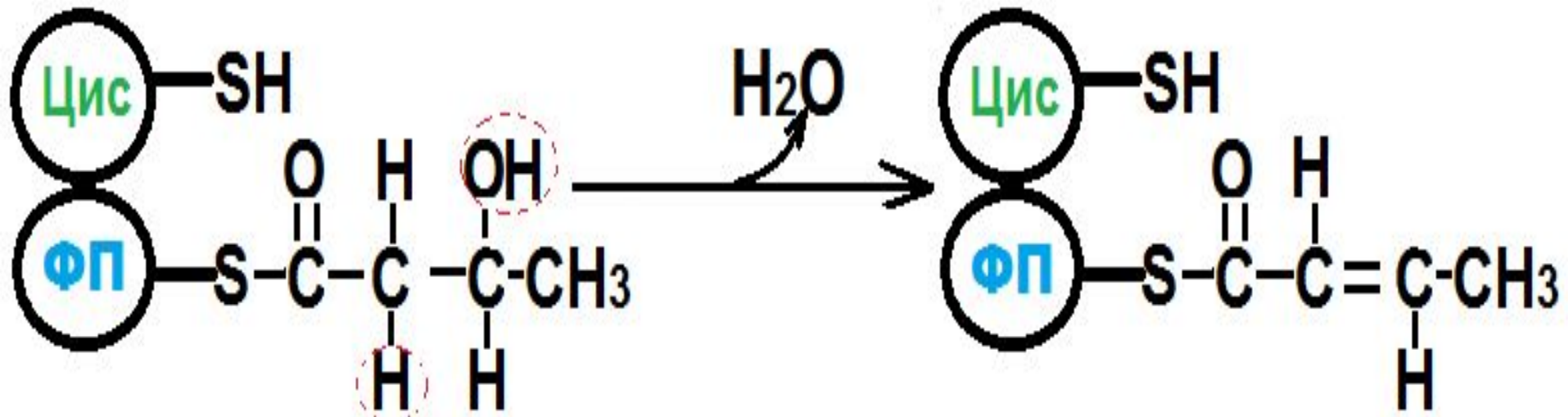
СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

4. Кетоацильный остаток восстанавливается, донор атомов водорода - НАДФН₂



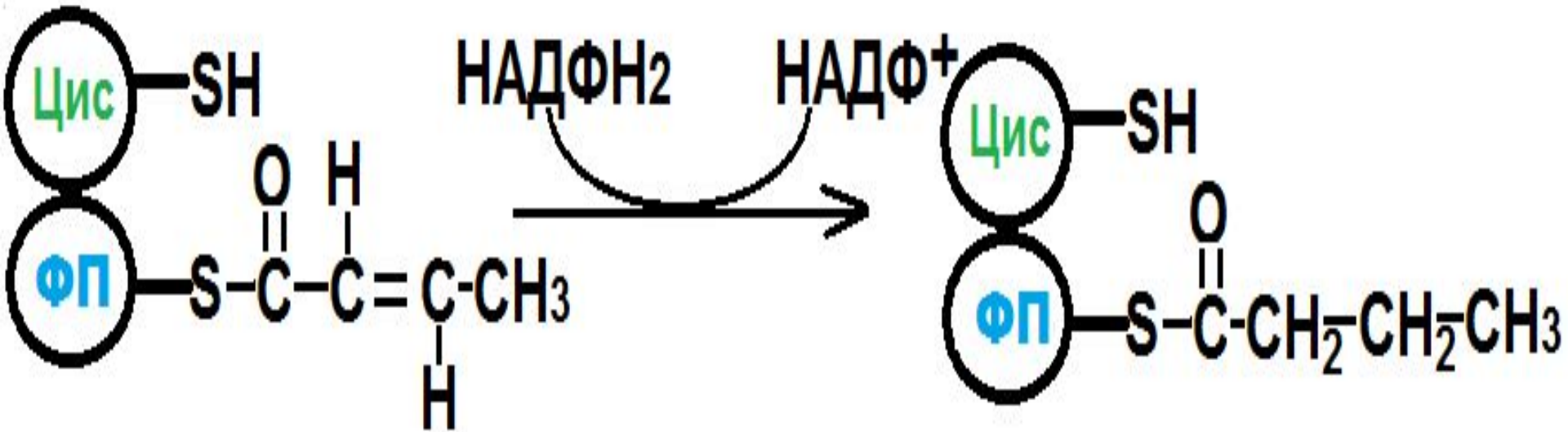
СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

5. Дегидратация β -гидроксиацильного остатка



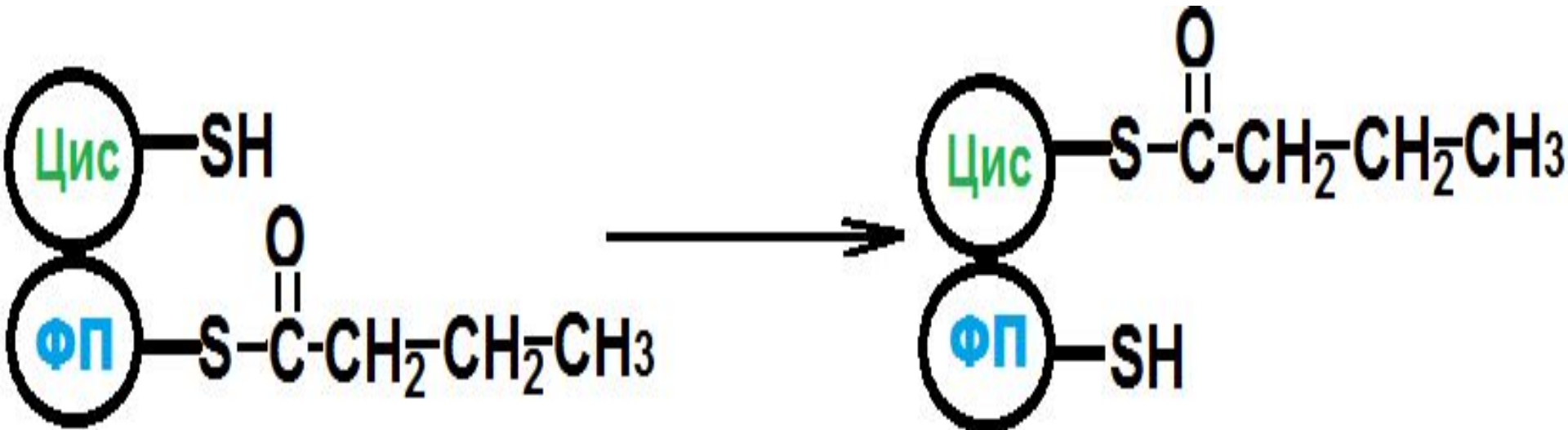
СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

6. Транс-еноильный остаток восстанавливается, донор атомов водорода - НАДФН₂



СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

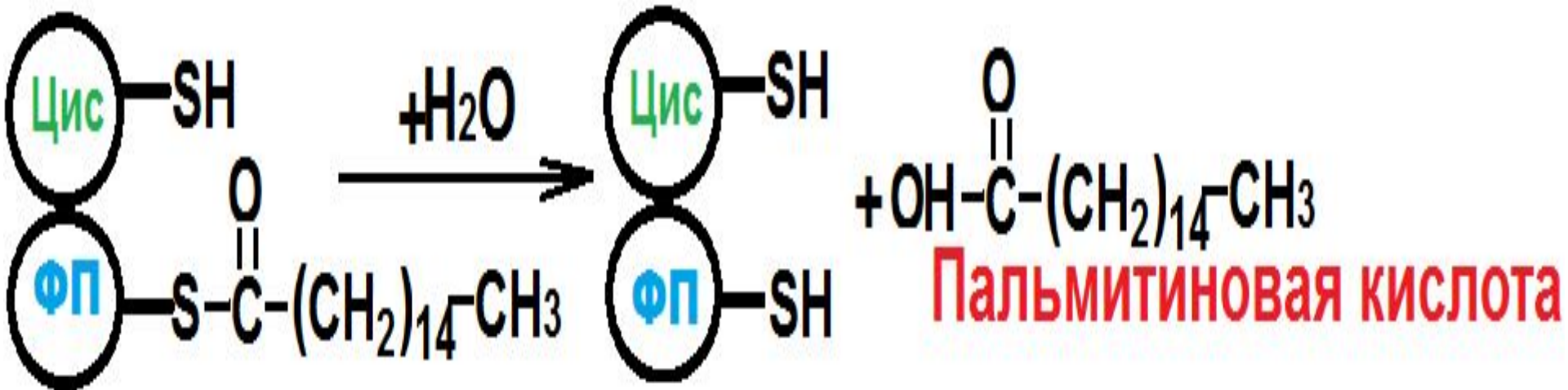
7. Завершается первый этап синтеза перемещением радикала бутирила на свободную SH-группу цистеина



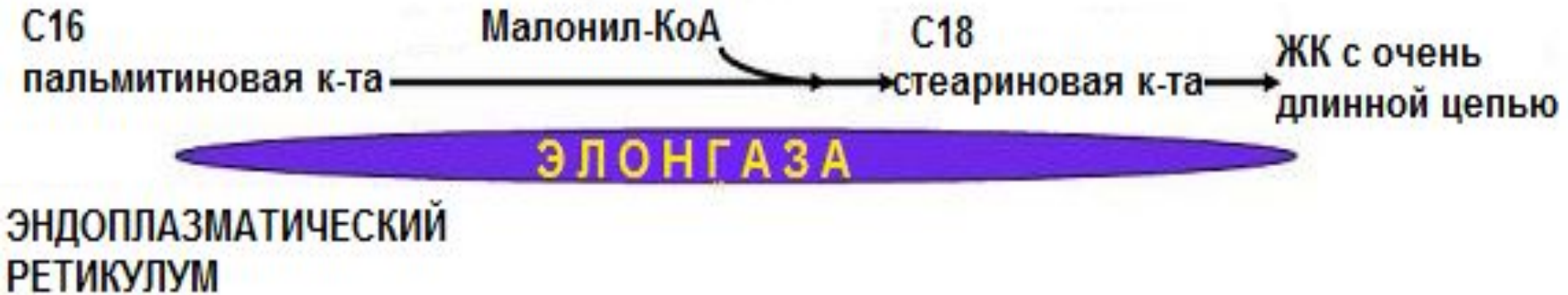
Затем остаток бутирила подвергается тем же превращениям и снова удлиняется на 2 углеродных атома, происходящих из малонил-КоА. Аналогичные циклы реакций повторяются до тех пор, пока не образуется радикал пальмитиновой кислоты.

СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Радикал пальмитиновой кислоты гидролитически отделяется от ферментного комплекса, превращаясь в свободную пальмитиновую кислоту



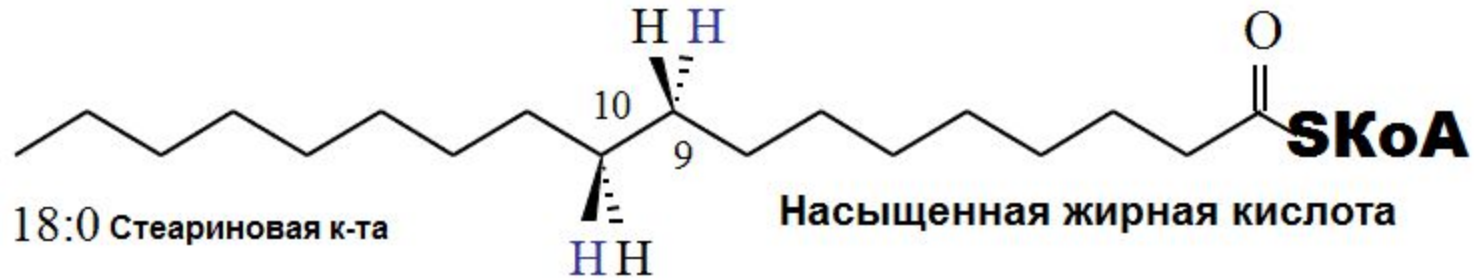
ЭЛОНГАЦИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ



Элонгаза использует малонил-КоА в качестве донора углеродных атомов, а НАДФН₂- в качестве восстановителя.

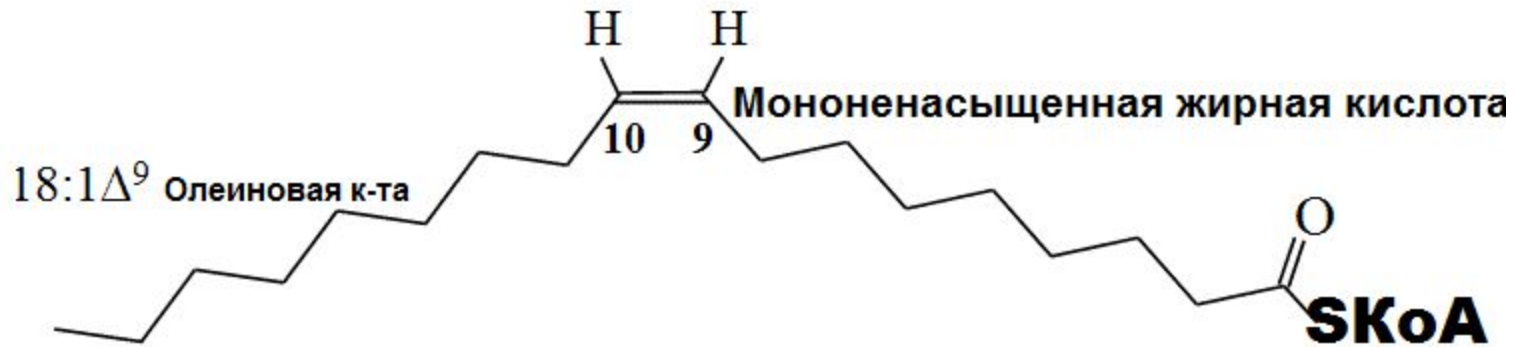
ДЕСАТУРАЦИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Десатурация - включение двойных связей в радикалы жирных кислот.



ДЕСАТУРАЗА

цитохром b5,
цитохром b5-редуктаза
кофактор ФАД,
кофактор НАД



Основные жирные кислоты, образующиеся в организме человека в результате десатурации – пальмитоолеиновая (C16:1 Δ^9) и олеиновая (C18:1 Δ^9).

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ЖИРНЫХ КИСЛОТ

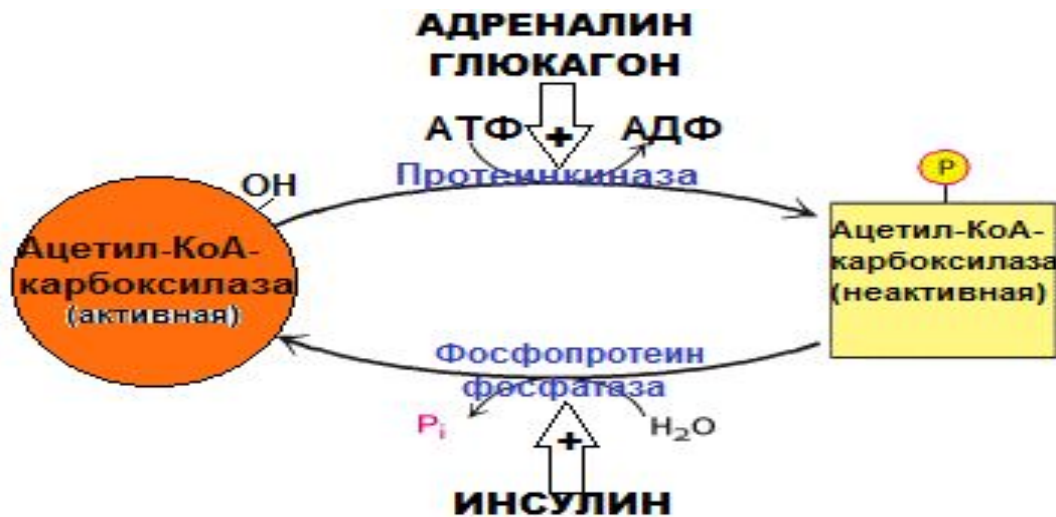
1. Регулируется пищевым режимом:

- тормозит голодание
- активирует богатая углеводами пища

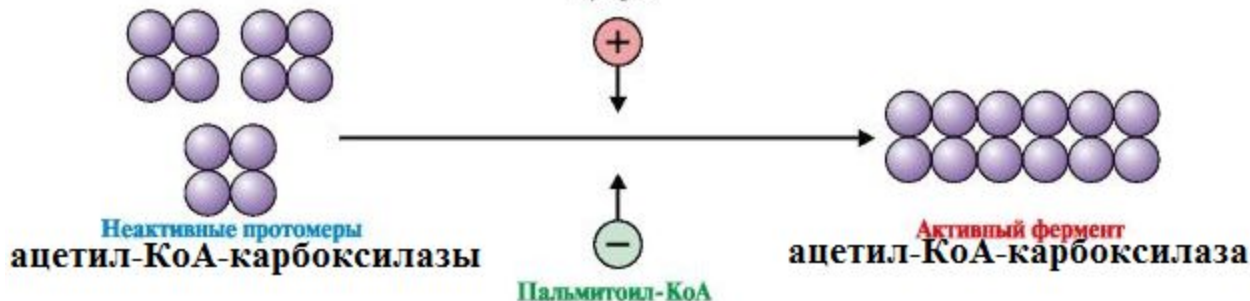
2. Инсулин

3. Ацетил-КоА-карбоксилаза- регуляторный фермент

- фосфорилирование/дефосфорилирование ацетил-КоА-карбоксилазы



- ассоциация/диссоциация комплексов субъединиц фермента

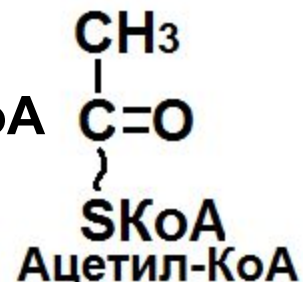


4. Уровень НАДФН₂

СИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРИНА



Субстрат для синтеза
холестерола- ацетил-КоА



ХОЛЕСТЕРИН СИНТЕЗИРУЕТСЯ В

↓
**ТОНКОМ
КИШЕЧНИКЕ**

↓
КОЖЕ

↓
ПЕЧЕНИ

↓
МОЗГЕ

↓
В ЦИТОПЛАЗМЕ КЛЕТОК

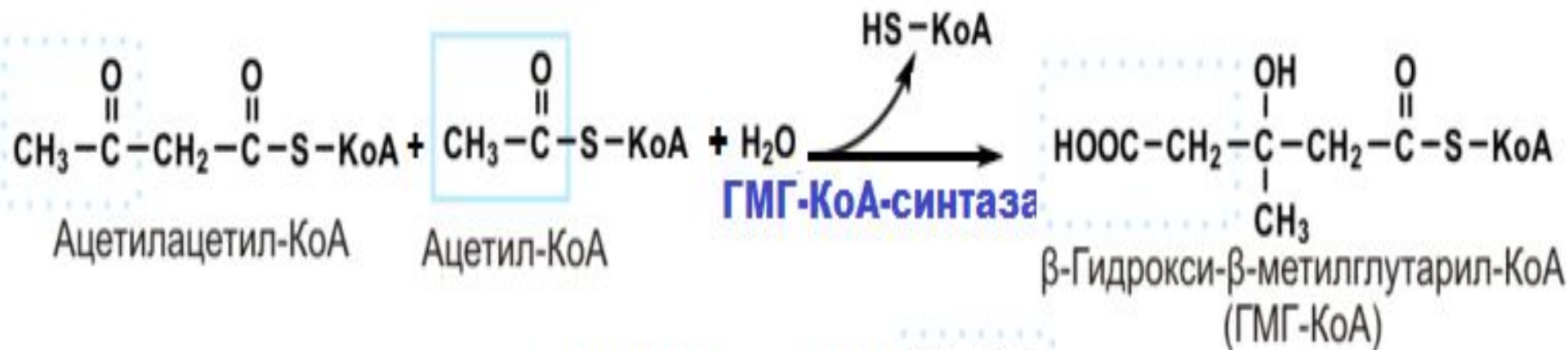
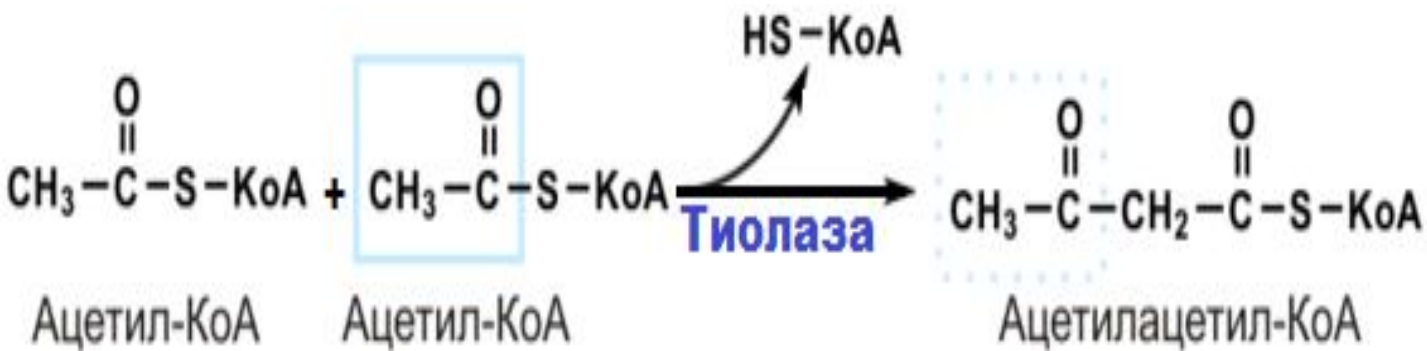
Активация синтеза холестерина происходит при поступлении в организм пищи, богатой углеводами (так как при этом возрастает содержание ацетил-КоА).

СИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРИНА

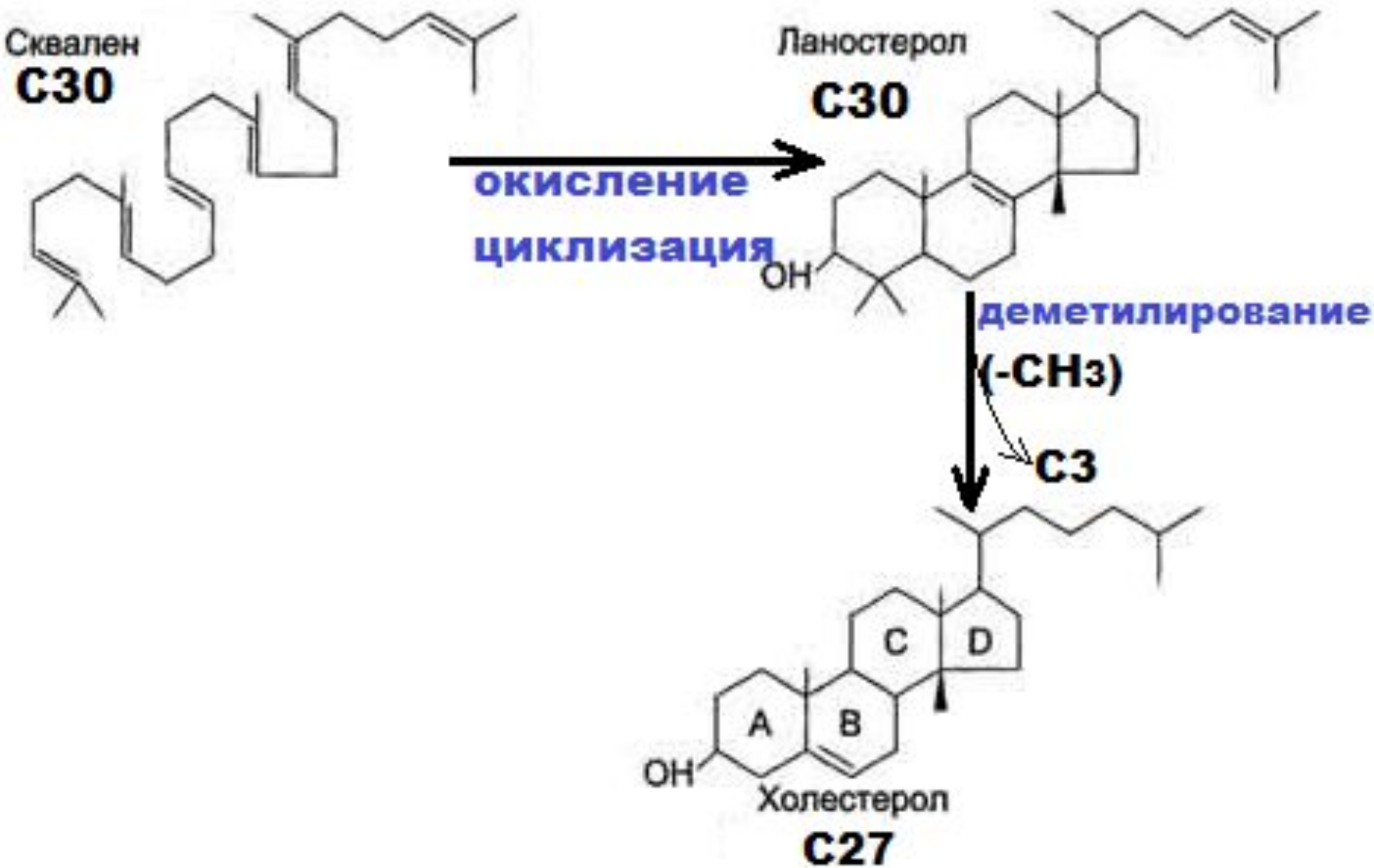
ОСНОВНЫЕ СТАДИИ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА:

- синтез мевалоната (**C6**)
- синтез сквалена из мевалоната (**C30**)
- циклизация сквалена и образование холестерина (**C27**)

СИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРИНА: ОБРАЗОВАНИЕ МЕВАЛОНАТА



СИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРИНА: ЦИКЛИЗАЦИЯ СКВАЛЕНА



РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА

1. Регулируется пищевым режимом:

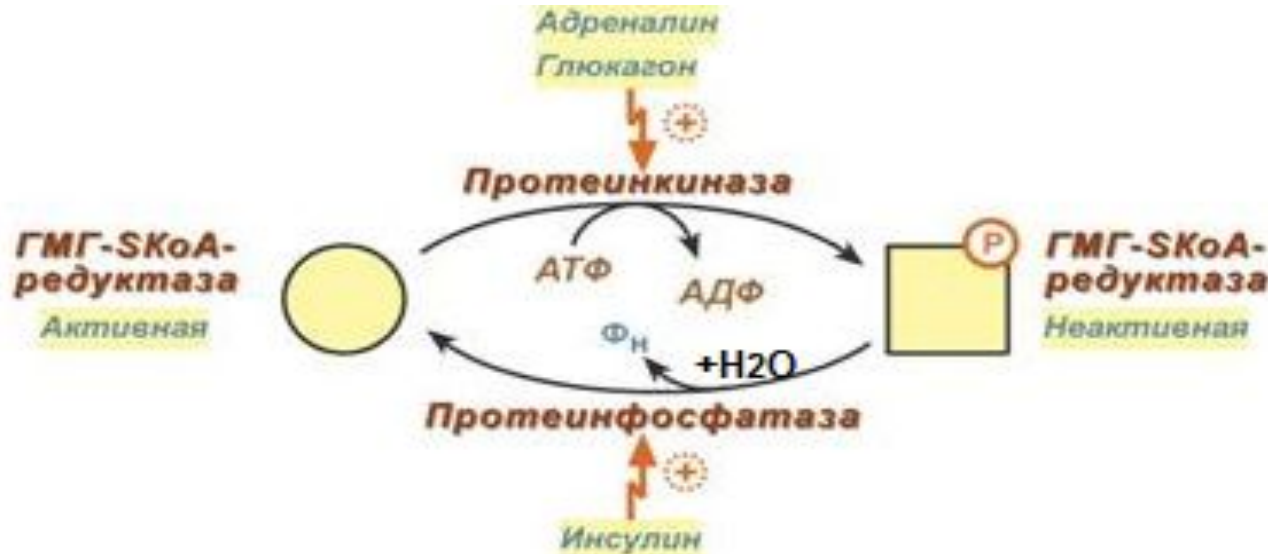
- тормозит голодание
- активирует богатая углеводами пища

2. Гормональная регуляция:

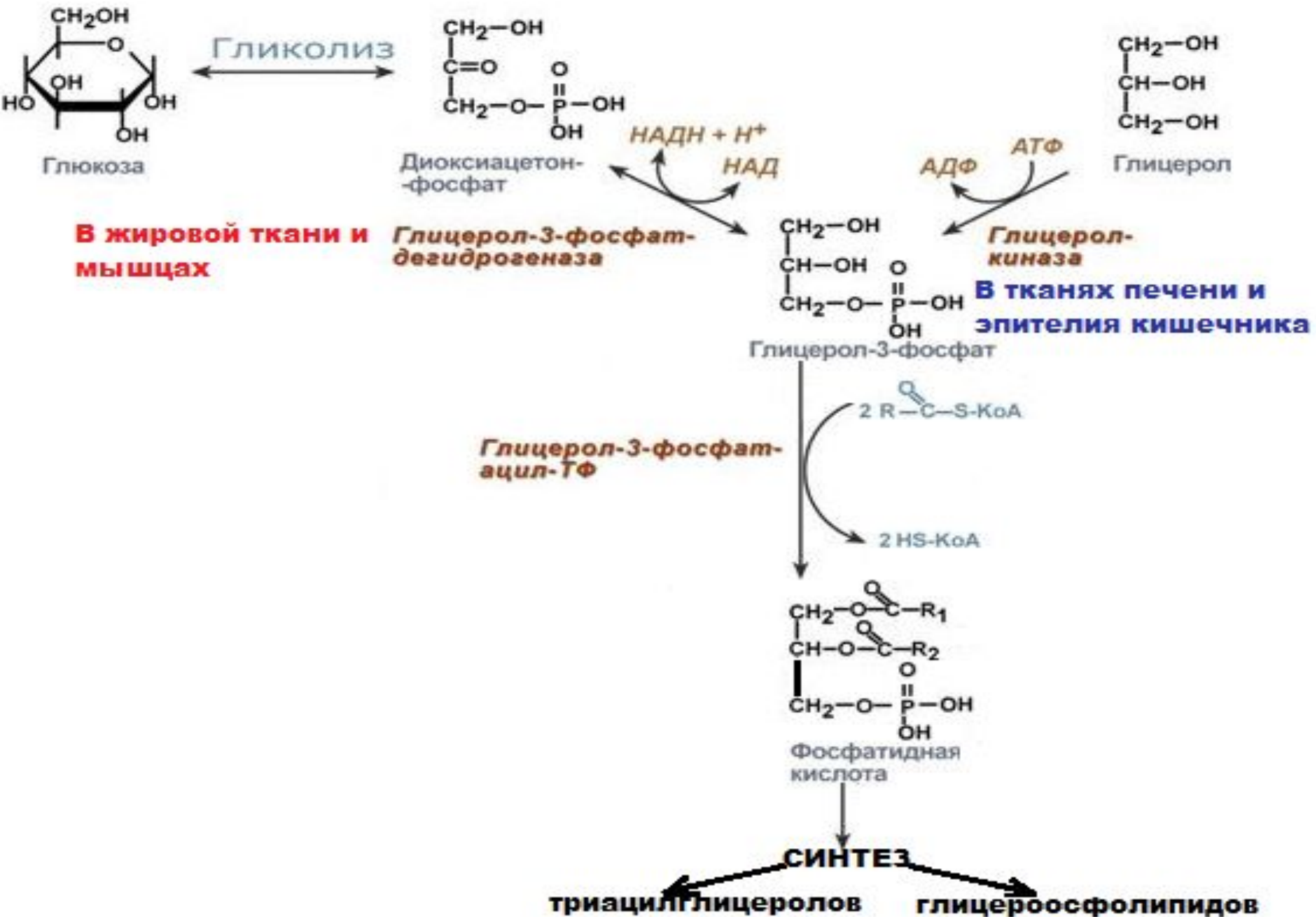
- глюкагон, адреналин- ингибирует
- инсулин- активирует

3. ГМГ-КоА-редуктаза- регуляторный фермент

- фосфорилирование/дефосфорилирование ГМГ-КоА-редуктазы



СИНТЕЗ ФОСФАТИДНОЙ КИСЛОТЫ

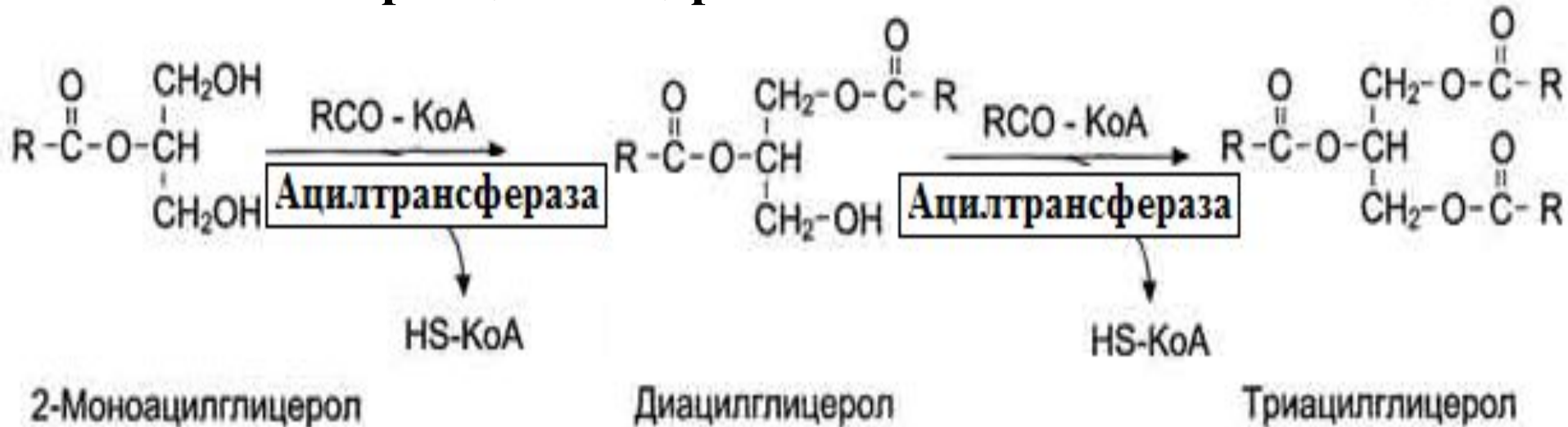


СИНТЕЗ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛОВ

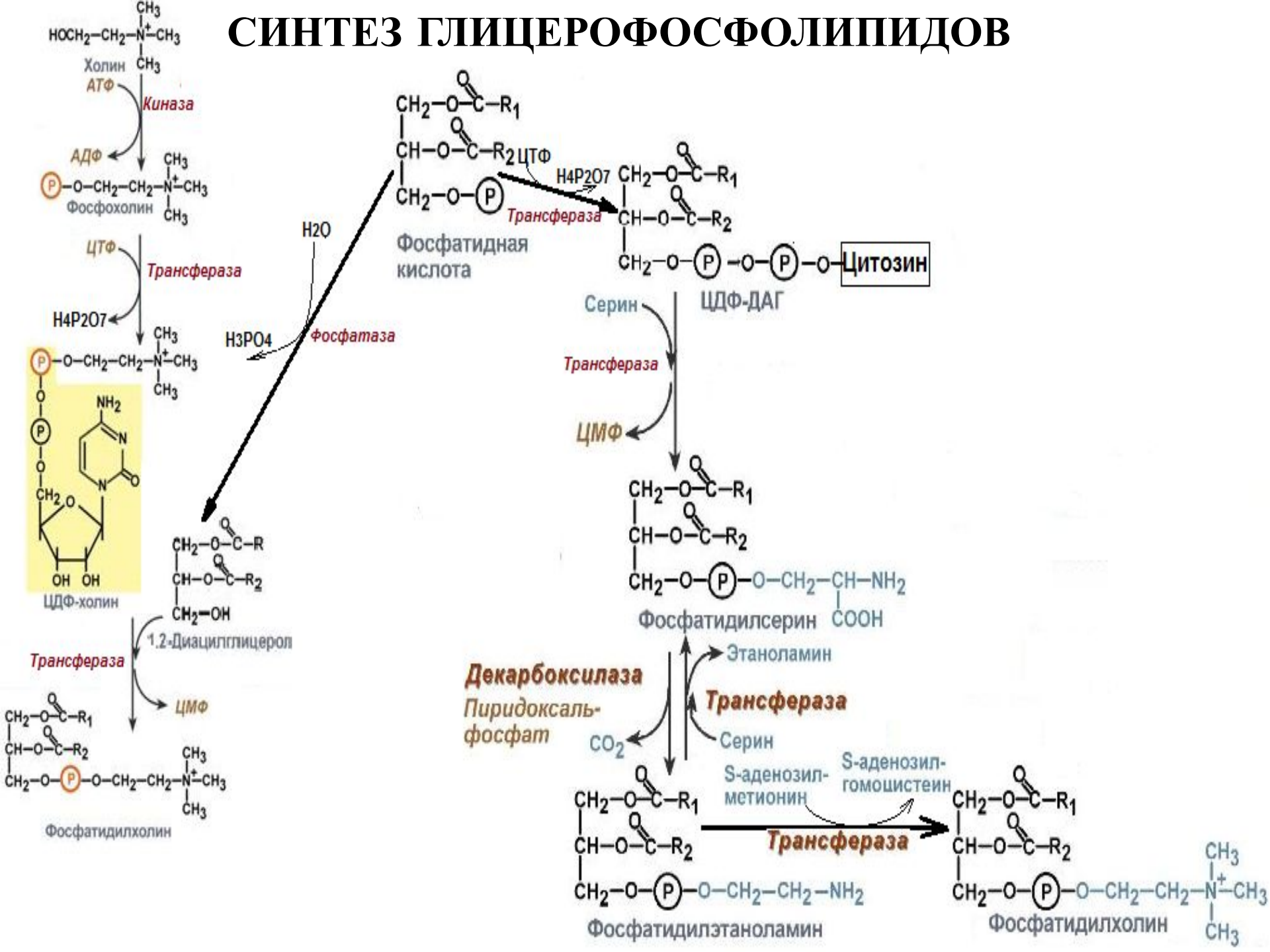
1. Биосинтез из фосфатидной кислоты (в печени и жировой ткани)



2. Синтез триацилглицеролов в кишечнике



СИНТЕЗ ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДОВ



СИНТЕЗ ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДОВ

Условия, необходимые для синтеза глицерофосфолипидов:

-фосфатидная кислота

-азотистые или безазотистые основания

(серин, треонин, этаноламин, холин, инозитол, глицерол)

-источники энергии: АТФ и ЦТФ

Липотропные вещества- все вещества, способствующие синтезу глицерофосфолипидов и препятствующие синтезу триацилглицеролов.

1. Структурные компоненты фосфолипидов: полиненасыщенные жирные кислоты, инозитол, серин, холин.

2. Метионин – донор метильных групп для синтеза холина и фосфатидилхолина.

3. Витамины:

пиридоксин (**В6**), способствующий образованию фосфатидилэтаноламина из фосфатидилсерина.

цианкобаламин (**В12**) и **фолиевая кислота**, участвующие в образовании активной формы метионина, и, следовательно, в синтезе фосфатидилхолина

В5 (пантотеновая кислота)

В15 (пангамовая кислота)- донор метильных групп при биосинтезе холина, метионина

При недостатке липотропных факторов в печени начинается жировая инфильтрация печени.