

**Учреждение образования
«БЕЛОРУССКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ»**

Кафедра химии

ХИМИЯ

Теоретический раздел

Лекция

Обмен высших жирных кислот в тканях.

1. Сущность обмена

Приём пищи происходит иногда со значительными интервалами, поэтому в организме выработались механизмы депонирования энергии. ТАГ (нейтральные жиры) – наиболее выгодная и основная форма депонирования энергии. Депонированный жир может обеспечивать организм энергией при голодании в течение длительного времени (до 7–8 недель). Синтез ТАГ происходит в абсорбтивный период в печени и жировой ткани. Но если жировая ткань – только место депонирования жира, то печень выполняет важную роль превращения части углеводов, поступающих с пищей, в жиры, которые затем секретируются в кровь в составе ЛПОНП и доставляются в другие ткани. Непосредственными субстратами в синтезе жиров являются ацил-КоА и глицерол-3-фосфат. Метаболический путь синтеза жиров в печени и жировой ткани одинаков, за исключением разных путей образования глицерол-3-фосфата.

Печень – основной орган, где идет синтез жирных кислот из продуктов гликолиза. В гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов жирные кислоты активируются и сразу же используются для синтеза ТАГ, взаимодействуя с глицерол-3-фосфатом. Синтезированные жиры упаковываются в ЛПОНП и секретируются в кровь.

В жировой ткани для синтеза ТАГ используются в основном жирные кислоты, освободившиеся при гидролизе жиров ХМ и ЛПОНП. Жирные кислоты поступают в адипоциты, превращаются в производные КоА и взаимодействуют с глицерол-3-фосфатом. Кроме жирных кислот, поступающих в адипоциты из крови, в этих клетках идет и синтез жирных кислот из продуктов распада глюкозы. Молекулы ТАГ в адипоцитах объединяются в крупные жировые капли, не содержащие воды, и поэтому являются наиболее компактной формой хранения топливных молекул.

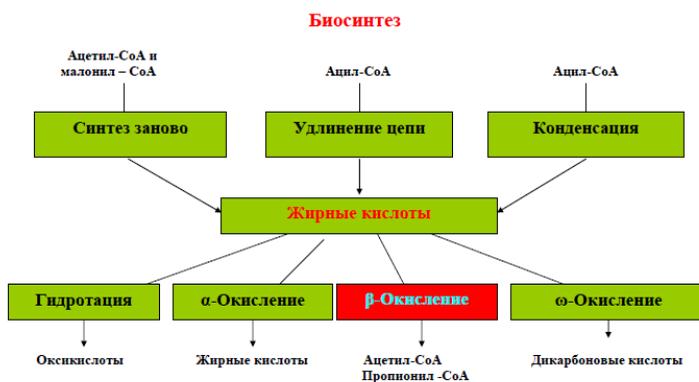
2. Регуляция синтеза триацилглицеролов

В абсорбтивный период при увеличении соотношения инсулин/глюкагон активируется синтез ТАГ в печени. В жировой ткани индуцируется синтез липопротенлипазы (ЛПЛ), т.е в этот период активируется поступление жирных кислот в адипоциты. Одновременно инсулин активирует белки-переносчики глюкозы – ГЛЮТ-4, что ведет к увеличению поступления глюкозы в адипоциты и активации там

гликолиза. В результате образуются необходимые для синтеза жиров глицерол-3-фосфат и активированные жирные кислоты. В печени в результате действия инсулина увеличивается количество и активность регуляторных ферментов гликолиза, пируватдегидрогеназного комплекса, а также ферментов, участвующих в синтезе жирных кислот из ацетил-КоА. Итогом этих изменений является увеличение синтеза ТАГ и секреция их в кровь в составе ЛПОНП. ЛПОНП доставляют жиры в капилляры жировой ткани, где действие ЛПЛ обеспечивает быстрое поступление жирных кислот в адипоциты, где они депонируются в составе ТАГ.

Мобилизация жиров, т.е. гидролиз до глицерола и жирных кислот, происходит в постабсорбтивный период, при голодании и активной физической работе. Процесс осуществляется под действием гормон-чувствительной ТАГ-липазы. Этот фермент отщепляет одну жирную кислоту у первого углеродного атома глицерола с образованием диацилглицерола, а затем другие липазы гидролизуют его до глицерола и жирных кислот, которые поступают в кровь. Глицерол как водорастворимое вещество транспортируется кровью в свободном виде, а жирные кислоты – в комплексе с белком плазмы альбумином.

3. Пути обмена жирных кислот



Распад

Жиры являются наиболее компактной формой запасаения энергии и могут накапливаться в организме в неограниченном количестве. Жир характеризуется высокой калорийностью (примерно 38 кДж/г) и со-

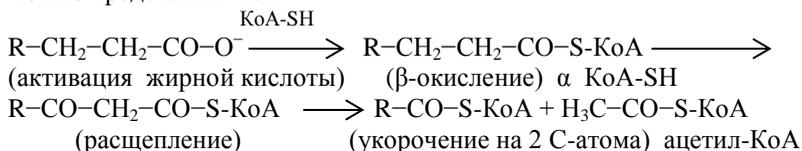
хранятся в практически безводной форме в виде внутриклеточных жировых капелек, тогда как гликоген или крахмал (калорийность 17 кДж/г) слишком сильно гидратированы и поэтому не могут храниться в столь концентрированной форме. У позвоночных, по меньшей мере, половина энергии, поставляемой окислительными процессами, обеспечивается за счет окисления жирных кислот. У голодающих животных жир является по существу единственным источником энергии.

Наиболее важным процессом окисления жирных кислот является так называемое β -окисление, которое происходит при участии коэнзима А (сокращенно КоА-SH). Этот кофермент участвует в биохимических реакциях переноса ацильной группы CH_3CO и образует при биосинтезе большинства классов природных соединений интермедиат – ацетилкоэнзим А (сокращенно ацетил-КоА, или CoA-SCOCH_3), который является продуктом ацилирования коэнзима по свободной SH-группе.

Поступающий в организм жир сначала подвергается гидролизу для выделения жирных кислот, затем с помощью водорастворимых белков (сывороточного альбумина) последние доставляются кровью к клеткам. Освободившись от белка, они проходят сквозь клеточные мембраны в цитозоль. Кроме этого в самом цитозоле есть триацилглицериды, которые расщепляются под действием липаз до свободных жирных кислот и глицерина. Затем свободные жирные кислоты с помощью специальных ферментов, находящихся на поверхности клеточных мембран митохондрий, проникают внутрь митохондрий (в митохондриальный матрикс), где и осуществляется их аэробное окисление до CO_2 и H_2O . Ферменты, участвующие в переносе жирных кислот, (ацил-КоА-синтазы) катализируют реакцию, в ходе которой возникает связь между остатком жирной кислоты и атомом серы КоА-SH и образуется высокоэнергетическое производное жирной кислоты, гидролиз которого до свободной кислоты так же, как и гидролиз ацетилкоэнзима А, сопровождается выделением энергии (примерно 31 кДж/моль). Поэтому эта стадия носит название *активация жирной кислоты*.

Для превращения кислоты в активированную форму расходуется энергия аденозинтрифосфата АТФ – нуклеотида, содержащего остатки аденозина (аденин + рибоза) и трифосфатную группу, в которой имеются две высокоэнергетические связи. Реакции разрыва этих связей сопровождаются выделением большого количества энергии (примерно 31 кДж/моль в расчете на одну связь).

В ходе процесса окисления жирные кислоты и их метаболиты находятся в активированной форме. В общем виде последовательность ферментативных реакций на первом этапе окисления жирных кислот можно представить так:

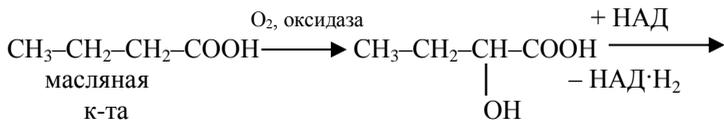


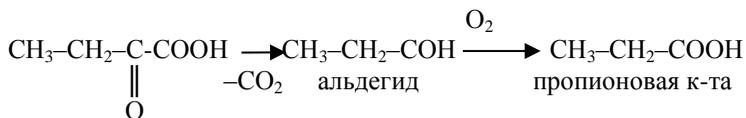
Процесс β -окисления является последовательностью ферментативных реакций: дегидрирования, гидратации и собственно окисления.

За одну стадию окисления цепь атомов углерода жирной кислоты укорачивается на две единицы (отщепляется ацетил-КоА) через промежуточное образование β -кетоацетил-КоА, именно поэтому весь процесс называется β -окислением. Когда остается четырехуглеродный остаток жирной кислоты (ацетоацетил-КоА), то из него в результате реакции расщепления образуются две молекулы ацетил-КоА. На втором этапе окисления ацетильная группа ацетил-КоА окисляется до углекислого газа и воды, а энергия активированных связей ацетил-КоА переходит в энергию активированных связей АТФ. В результате весь процесс окисления жирных кислот сопровождается образованием АТФ: при окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты генерируется 129 богатых энергией фосфатных связей, суммарная энергия которых равна примерно 3935 кДж. Поскольку свободная энергия сгорания пальмитиновой кислоты составляет 9791 кДж/моль, то на долю энергии, запасаемой в виде фосфатных связей, приходится около 40 %. Следует однако отметить, что такое высокоэнергетическое вещество, как АТФ, не накапливается в организме в значительных количествах, поскольку быстро гидролизует, обеспечивая его энергетические потребности.

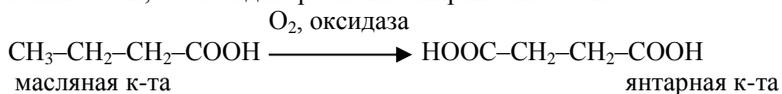
Транспорт жирных кислот из цитоплазмы митохондрии происходит с помощью переносчика. Такую роль выполняет карнитин.

α -окисление. Окисление высокомолекулярных жирных кислот с образованием α -оксикислот представлено в микросомах мозга, а также в растительных тканях.





ω-окисление. Жирные кислоты со средней длиной углеродной цепи подвергаются ω-окислению. При этом сначала образуются жирные ω-оксикислоты, а затем дикарбоновые жирные кислоты.



Синтез глицерина: 1) гидролиз жира; 2) гликолиз; 3) пентозофосфатный цикл.

Биосинтез жирных кислот: а) в цитоплазме (синтез происходит на основе ацетил-КоА); б) митохондриальный – удаление на два атома.

Источники ацетил-КоА: 1) β-окисление жирных кислот; 2) аминокислоты; 3) брожение в преджелудках жвачных.

Источник CO₂ – декарбоксилирование.

Участие в синтезе принимает ацетилпереносящий белок (АПБ).

Транспорт жирных кислот в цитоплазме может осуществляться карнитин трансферазой-цитрат.

4. Синтез жирных кислот

Синтез жирных кислот происходит в основном в печени, в меньшей степени – в жировой ткани и лактирующей молочной железе. Гликолиз и последующее окислительное декарбоксилирование пирувата способствуют увеличению концентрации ацетил-КоА в матриксе митохондрий. Синтез же жирных кислот происходит в цитозоле, куда и должен быть транспортирован субстрат. Для этого в матриксе митохондрий ацетил-КоА конденсируется со ЩУК с образованием цитрата. Затем транслоказа переносит цитрат в цитоплазму. Это происходит только при увеличении количества цитрата в митохондриях, когда изоцитрат-дегидрогеназа и α-кетоглутаратдегидрогеназа ингибированы высокими концентрациями НАДН и АТФ. Такая ситуация создается в абсорбтивном периоде, когда клетка печени получает достаточное количество источников энергии. В цитоплазме цитрат расщепляется до ЩУК и ацетил-КоА. Последний служит исходным субстратом для синтеза жирных кислот, а ЩУК под действием малатдегидрогеназы превраща-

ется в малат, который при участии малик-фермента образует пируват. Пируват транспортируется обратно в матрикс митохондрий.

Первая реакция синтеза жирных кислот – превращение ацетил-КоА в малонил-КоА, осуществляемое ацетил-КоА-карбоксилазой, определяет скорость всех последующих реакций синтеза жирных кислот.

Далее синтез жирных кислот продолжается на мультиферментном комплексе – синтазе жирных кислот. Этот фермент состоит из 2 идентичных протомеров, каждый из которых имеет доменное строение и, соответственно, 7 центров, обладающих разными каталитическими активностями (ацетилтрансацилаза, малонилтрансацилаза кетоацилсинтаза, кетоацилредуктаза, гидратаза, еноил-редуктаза, тиоэстераза) и ацилпереносящий белок (АПБ). АПБ не является ферментом, его функция связана только с переносом ацильных радикалов. В процессе синтеза важную роль играют SH-группы. Одна из них принадлежит 4-фосфопантетеину, входящему в состав АПБ, вторая – цистеину кетоацилсинтазы. Протомеры синтазы жирных кислот расположены «голова к хвосту». Несмотря на то, что каждый мономер содержит все активные центры, функционально активен комплекс из двух протомеров. Поэтому реально синтезируются одновременно 2 жирных кислоты (в схемах для упрощения изображают синтез только одной молекулы).

Этот комплекс последовательно удлиняет радикал жирной кислоты на 2 углеродных атома, донором которых служит малонил-КоА. Циклы реакций повторяются до тех пор, пока не образуется радикал пальмитиновой кислоты, который под действием тиоэстеразного центра гидролитически отделяется от ферментного комплекса, превращаясь в свободную пальмитиновую кислоту. В каждом цикле биосинтеза пальмитиновой кислоты проходят 2 реакции восстановления, донором водорода в которых служит НАДФН.

5.Обмен кетоновых тел

При голодании, длительной физической нагрузке и в случаях, когда клетки не получают достаточного количества глюкозы (желудочно-кишечные расстройства у детей, диета с низким содержанием углеводов, почечная глюкозурия, сахарный диабет), в жировой ткани активируется распад жиров. Жирные кислоты поступают в печень в большем количестве, чем в норме, увеличивается скорость β -окисления. Активность ЦТК в этих условиях снижена, так как ЦУК используется для глюконеогенеза. В результате скорость образования ацетил-КоА пре-

вышает способность ЦТК окислять его. Ацетил-КоА накапливается в митохондриях печени и используется для синтеза ацетоацетата. Это вещество может выделяться в кровь или превращаться в печени в другое кетонное тело – β -гидроксибутират путем восстановления. В клетках печени при активном β -окислении создается высокая концентрация НАДН. Это способствует превращению большей части ацетоацетата в β -гидроксибутират, поэтому основное кетонное тело крови – именно β -гидроксибутират. При высокой концентрации ацетоацетата часть его неферментативно декарбоксилируется, превращаясь в ацетон. Ацетон не утилизируется тканями, но выделяется с выдыхаемым воздухом и мочой. Таким путем организм удаляет избыточное количество кетонных тел, которые не успевают окисляться, и вызывают ацидоз, так как являются кислотами. Скорость синтеза кетонных тел зависит от активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-синтазы (ГМГ-КоА-синтазы). Это индуцируемый фермент, его синтез увеличивается при повышении концентрации жирных кислот в крови. ГМГ-КоА-синтаза ингибируется высокими концентрациями свободного КоА. В норме образуется небольшое количество кетонных тел (их содержание в крови составляет 10–30 мг/л, т.е. до 0,2 ммоль/л). В печени ацетоацетат не может окисляться, поэтому с током крови он попадает в скелетные мышцы, сердце, мозг, которые способны превращать ацетоуксусную кислоту вновь в ацетил-КоА.

Содержание кетонных тел в крови увеличивается тогда, когда основным источником энергии для организма служат жирные кислоты – при длительной мышечной работе, голодании, сахарном диабете.

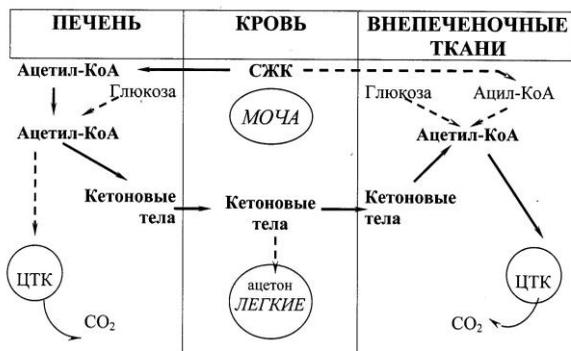


Рис. Образование, утилизация и выведение кетонных тел (главный путь показан непрерывными стрелками)

Увеличение концентрации кетоновых тел в крови называют кетонемией, выделение кетоновых тел с мочой – кетонурией. Накопление кетоновых тел в организме приводит к кетоацидозу: уменьшению щелочного резерва, а в тяжелых случаях – к сдвигу рН, так как β -гидроксibuтират и ацетоацетат являются водорастворимыми органическими кислотами, способными к диссоциации. Ацидоз достигает опасных величин при сахарном диабете. Содержание кетоновых тел в крови при этом заболевании увеличивается в 100 и более раз, достигая концентрации 4–5 г/л. Тяжелая форма ацидоза – одна из основных причин смерти при сахарном диабете.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Березов, Т. Т. Биологическая химия: учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – Москва: Медицина, 1998. – 704 с.
2. Белясова, Н. А. Биохимия и молекулярная биология: учеб. пособие / Н. А. Белясова. – Минск: Книжный дом, 2004. – 416 с.
3. Биохимия животных: учебник / А. В. Четкин [и др.]; под ред. проф. А. В. Четкина. – Москва: Высш. шк., 1982. – 511 с.
4. Зайцев, С. Ю. Биохимия животных / С. Ю. Зайцев. – Санкт-Петербург: Изд-во «Лань», 2004. – 382 с.
5. Кольман, Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рем; пер. с нем. – М.: Мир, 2000. – 469 с.
6. Кононский, А. И. Биохимия животных: учебник / А. И. Кононский. – Киев: Выщ. шк., 1980. – 432 с.
7. Кудряшов, Л. С. Физико-химические и биохимические основы производства мяса и мясных продуктов / Л. С. Кудряшов. – М.: ДеЛи принт, 2008. – 160 с.
8. Метревели, Т. В. Биохимия животных / Т. В. Метревели. – Санкт-Петербург: Изд-во «Лань», 2004. – 295 с.
9. Микробиологический анализ мяса, птицы и яйцопродуктов / Дж. К. Мид; под ред. Дж. К. Мида; пер. с англ. И. С. Горожанкиной. – М.: Профессия, 2009. – 384 с.
10. Николаев, А. Я. Биологическая химия: учебник / А. Я. Николаев. – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 566 с.
11. Слесарев, В. И. Химия: основы химии живого: учебник для вузов / В. И. Слесарев. – Санкт-Петербург: Химиздат, 2001.
12. Хазипов, Н. З. Биохимия животных: учебник / Н. З. Хазипов, А. Н. Аскарлова. – Казань: КГАВМ, 2003. – 312 с.
13. Химия. Лабораторный практикум: учеб. пособие / А. Р. Цыганов [и др.]. – Минск: ИВЦ Минфина, 2015. – 320 с.
14. Цыганов, А. Р. Биохимия. Практикум: учеб. пособие / А. Р. Цыганов, И. В. Сучкова, И. В. Ковалёва. – Минск: ИВЦ Минфина, 2007. – 150 с.
15. Цыганов, А. Р. Сборник задач и упражнений по химии: учеб. пособие / А. Р. Цыганов, О. В. Поддубная. – Минск: ИВЦ Минфина, 2013. – 234 с.

Составители

Поддубная Ольга Владимировна
Ковалева Ирина Владимировна
Мохова Елена Владимировна