ОСНОВЫ БИОХИМИИ ЛЕКЦИЯ 10

# Обмен липидов. Пути использования ацетил-КоА: синтез высших жирных кислот, кетогенез, холестериногенез.

**Путь 1** · Липогенез

**Путь 2** · Кетогенез

**Путь 3** · Стероидогенез

**Лектор: к.х.н., ассоциированный профессор Литвиненко Ю.А.**

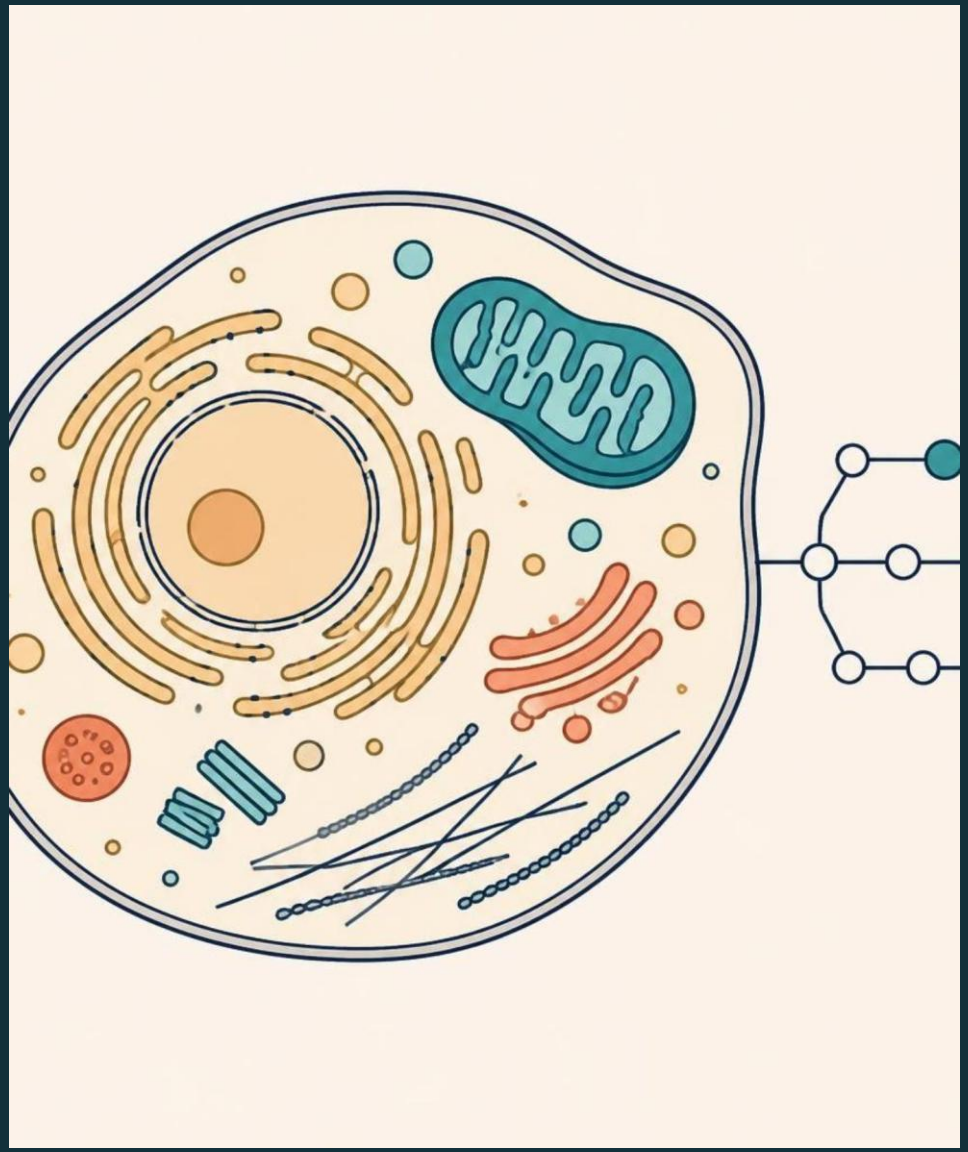


Рис. 1. Клеточная локализация путей превращения ацетил-КоА

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ УЗЕЛ

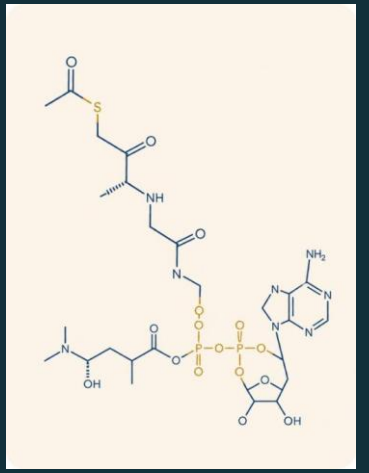
# Ацетил-КоА — главный перекрёсток обмена

Двууглеродный ацетильный остаток связан с тиольной (SH) группой кофермента А макроэргической тиоэфирной связью ($\Delta G^{\circ\prime} \approx -31{,}5$ кДж/моль).

**Пируватдегидрогеназный комплекс:** окислительное декарбоксилирование пирувата связывает гликолиз с липидным обменом.

**β-Окисление жирных кислот:** митохондриальное расщепление ацил-КоА до молекул ацетил-КоА.

**Катаболизм кетогенных аминокислот:** распад лейцина, изолейцина, лизина, фенилаланина, триптофана и тирозина.



Макроэргическая тиоэфирная связь C(=O)~S-CoA

ВЫБОР МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СУДЬБЫ

# Три судьбы ацетил-КоА

Состояние клетки определяет, куда направится поток ацетильных групп между тремя липидными ветвями.

| Путь | Условия, локализация и итог |
| --- | --- |
| **Синтез высших жирных кислот** | Цитозоль; сытость, избыток углеводов, высокий инсулин → депонирование энергии в виде триацилглицеролов (ТАГ). |
| **Кетогенез** | Митохондрии печени; голодание, дефицит инсулина и высокий глюкагон → мобильное топливо для мозга, миокарда и мышц. |
| **Холестериногенез** | Цитозоль и мембраны ЭПР; конститутивный синтез при достатке субстратов → клеточные мембраны, жёлчные кислоты, стероиды. |

01

РАЗДЕЛ I

# Путь 1. Синтез высших жирных кислот

Депонирование избыточной энергии углеводов

## Липогенез de novo

Синтез пальмитиновой кислоты из двууглеродных фрагментов ацетил-КоА в цитоплазме клеток при избытке питания.

Задача пути: превратить избыточные углеводы в компактную гидрофобную форму долговременного хранения — нейтральный жир.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ

# Где и когда идёт синтез жирных кислот

**Где:** цитозоль гепатоцитов (печень — главный центр), адипоцитов белой жировой ткани и клеток лактирующей молочной железы.

**Когда:** после еды, при избытке углеводов и положительном энергетическом балансе. Высокий инсулин активирует регуляторные ферменты через их дефосфорилирование.

**Итог:** синтез пальмитата de novo, то есть пальмитиновой кислоты (C16:0), которая этерифицируется в триацилглицеролы (ТАГ).

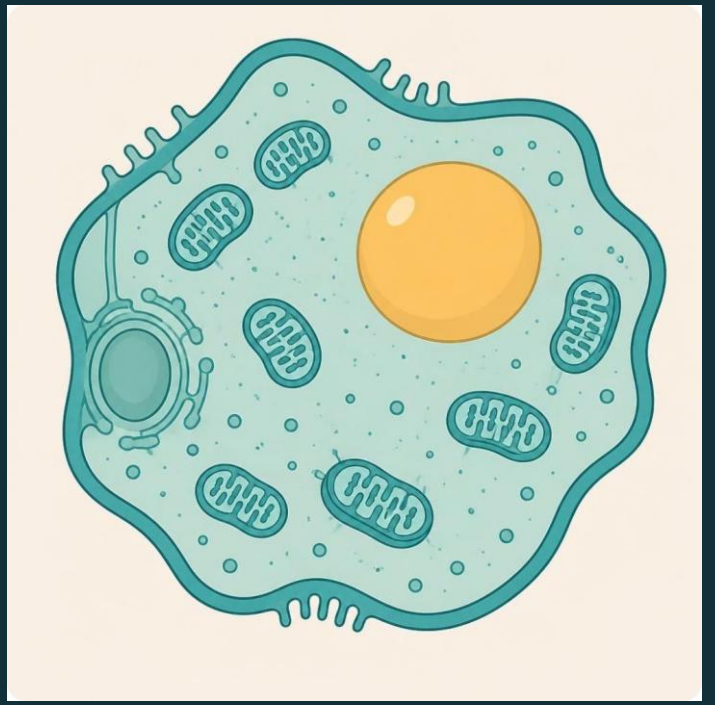


Рис. 2. Цитозоль гепатоцита — арена липогенеза

ЧЕЛНОЧНЫЙ МЕХАНИЗМ

# Выход ацетил-КоА через цитрат

Внутренняя мембрана митохондрий не пропускает ацетил-КоА; его углеродный скелет переносит цитратный челнок.

Этап 1 · Митохондрия

## Конденсация в цитрат

Ацетил-КоА + оксалоацетат → цитрат; фермент — цитратсинтаза.

→

Этап 2 · Мембрана

## Транспорт цитрата

Трикарбоксилатный переносчик выводит цитрат в цитоплазму в обмен на малат.

→

Этап 3 · Цитозоль

## Расщепление цитрата

АТФ-цитратлиаза возвращает ацетил-КоА и оксалоацетат с затратой 1 АТФ.

Оксалоацетат восстанавливается в малат; малик-фермент превращает его в пируват, который возвращается в митохондрию, и генерирует НАДФН.

ЛИМИТИРУЮЩИЙ ШАГ

# Ключевая реакция: ацетил-КоА → малонил-КоА

$$\text{Ацетил-КоА} + CO_2 + \text{АТФ} \xrightarrow[\text{Биотин}]{\text{ACC}} \text{Малонил-КоА} + \text{АДФ} + P_i$$

**Ацетил-КоА-карбоксилаза (ACC)** с биотином катализирует необратимую лимитирующую стадию синтеза жирных кислот: ацетильные группы направляются на этот путь. На активацию бикарбоната расходуется 1 молекула АТФ.

**Контроль ACC:** цитрат полимеризует субъединицы в активный филамент; пальмитоил-КоА деполимеризует комплекс (обратная связь). Инсулин активирует дефосфорилированием; глюкагон и АМФК ингибируют фосфорилированием.

**Фармакологическое значение:** малонил-КоА ингибирует карнитин-пальмитоилтрансферазу-1 (CPT-1), предотвращая одновременно идущие синтез и распад ЖК (futile cycle).

МУЛЬТИЭНЗИМНЫЙ КОМПЛЕКС

# Пальмитатсинтазный комплекс: цикл удлинения

Синтаза жирных кислот (FAS) — димер с ацилпереносящим белком (АПБ / ACP). Каждый оборот удлиняет цепь на 2 атома углерода.

**Конденсация**

ацил(C_n) + малонил-АПБ → β-кетоацил-АПБ + $CO_2$; драйвер — отщепление $CO_2$ от малонила.

→

**Восстановление**

β-кетоацил → β-гидроксиацил с затратой 1 молекулы НАДФН.

↓

**Дегидратация**

отщепление $H_2O$; образуется транс-$\Delta^2$-еноил-АПБ с двойной связью.

←

**Второе восстановление**

еноил → насыщенный ацил-АПБ(C_{n+2}) с затратой 2-го НАДФН.

↑

**Итог:** семь циклов и гидролиз тиоэстеразой дают пальмитат (C16:0):

1 ацетил-КоА + 7 малонил-КоА + 14 НАДФН + 14 $H^+$ → пальмитат (C16:0) + 7 $CO_2$ + 8 КоА + 14 $НАДФ^+$ + 6 $H_2O$.

ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

# Откуда берётся НАДФН

Синтез одного моля пальмитата требует 14 моль НАДФН.

### Пентозофосфатный путь (ПФП)

**Основной источник (~60%).** В окислительной фазе распада глюкозы цитозольный НАДФН образуют глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа и 6-фосфоглюконатдегидрогеназа.

### Малик-фермент

**Вспомогательный источник (~40%).** В челночном цикле цитрата оксалоацетат восстанавливается в малат; малик-фермент (НАДФ-малатдегидрогеназа) декарбоксилирует малат в пируват с образованием НАДФН.

**Дальнейшая судьба пальмитата:** элонгазы и десатуразы в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) образуют стеариновую (C18:0) и олеиновую (C18:1, $\Delta^9$) кислоты.

# 02

РАЗДЕЛ II

## Путь 2. Кетогенез

Альтернативное топливо организма

# Синтез кетоновых тел в печени

Митохондриальный путь превращает избыток ацетил-КоА в водорастворимые энергетические субстраты при дефиците глюкозы.

Печень производит кетоновые тела на экспорт, но сама не может их окислять для собственных энергетических нужд.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ТРИГГЕР

# Кетогенез: топливо при голодании

Матрикс митохондрий печени; катаболическое состояние организма.

**Гормональный стимул.** Низкий инсулин и высокий глюкагон вызывают липолиз; жирные кислоты идут из жировой ткани в печень.

---

**Интенсивное β-окисление.** Избыток ацетил-КоА превышает пропускную способность цитратного цикла (ЦТК).

---

**Дефицит оксалоацетата.** Он расходуется на глюконеогенез, и ацетил-КоА из цикла Кребса направляется в кетогенез.

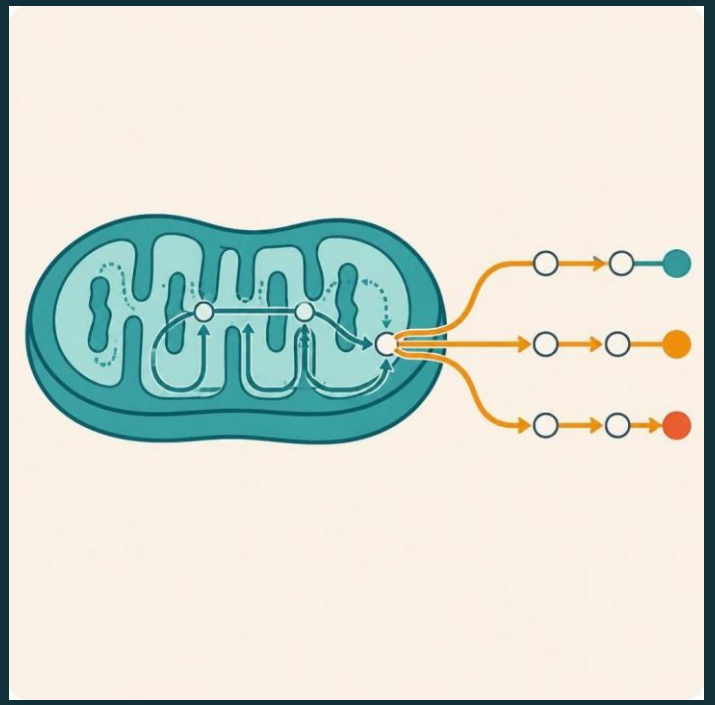


Рис. 3. Митохондрия гепатоцита при дефиците оксалоацетата

КАСКАД РЕАКЦИЙ

# Реакции синтеза кетоновых тел

**Тиолаза:** конденсация 2 ацетил-КоА ⇌ ацетоацетил-КоА + КоА-SH. ↓

**ГМГ-КоА-синтаза:** + 3-й ацетил-КоА → β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА). Лимитирует путь. ↓

**ГМГ-КоА-лиаза:** ГМГ-КоА → ацетоацетат + ацетил-КоА. Ацетоацетат — первое кетоновое тело. →

**Дивергенция:** ацетоацетат восстанавливается с НАДН до β-гидроксибутирата либо спонтанно декарбоксилируется в ацетон.

**Пул кетоновых тел:** ацетоацетат (первичный); D-β-гидроксибутират (преобладает в крови, окислительно более выгоден); летучий ацетон (выводится лёгкими).

ПОТРЕБЛЕНИЕ И КЛИНИКА

# Кто использует кетоновые тела

Кетоновые тела — водорастворимое топливо, которому для переноса кровью к тканям не нужен альбумин.

**Потребители:** скелетные мышцы, миокард и кора почек. При длительном голодании (от 2–3 суток) мозг адаптируется и покрывает до 70% энергопотребностей за счёт кетоновых тел.

**Печень** не использует кетоновые тела: в гепатоцитах отсутствует тиофораза (β-кетоацил-КоА-трансфераза).

**Кетоацидоз:** избыток кетоновых тел при диабете и длительном голодании приводит к кетоацидозу. При сахарном диабете 1 типа неконтролируемый кетогенез превышает буферную ёмкость крови → диабетический кетоацидоз (ДКА).

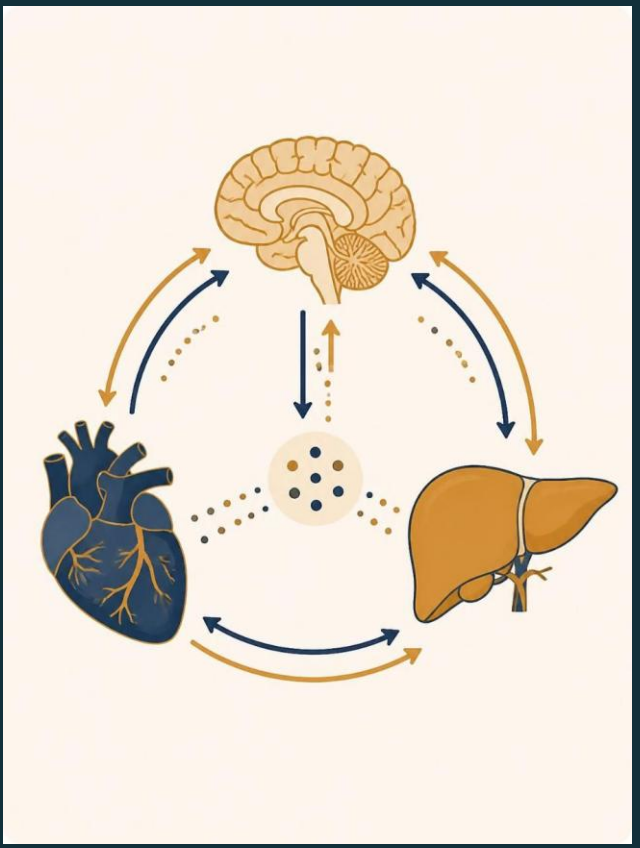


Рис. 4. Органы-потребители кетоновых тел

# 03

РАЗДЕЛ III

# Путь 3. Холестериногенез

Синтез стероидного ядра и мембран

## Биосинтез изопреноидов и стеролов

Многостадийная конденсация: из ацетил-КоА в цитоплазме и мембранах эндоплазматического ретикулума формируется углеродный скелет C27.

Это главная мишень современной кардиофармакологии: его ингибиторы помогли миллионам пациентов избежать атеросклеротических осложнений.

МЕВАЛОНАТНЫЙ ПУТЬ

# От ацетил-КоА к мевалонату

Итог пути — активированные пятиуглеродные изопреноиды.

Шаг 1 · Цитозоль

## Синтез ГМГ-КоА

3 молекулы ацетил-КоА конденсируются с участием цитоплазматических изоформ тиолазы и ГМГ-КоА-синтазы.

→

Шаг 2 · Мембрана ЭПР

## ГМГ-КоА-редуктаза (HMGCR)

Необратимое восстановление ГМГ-КоА до мевалоната с затратой 2 молекул НАДФН. **Лимитирующая стадия.**

→

Шаг 3 · Активация

## Изопреновые блоки (C5)

Фосфорилирование мевалоната (3 АТФ) и декарбоксилирование дают изопентенилпирофосфат (IPP).

⚠ **Фармакологический фокус:** ГМГ-КоА-редуктаза — прямая мишень статинов (аторвастатин, розувастатин).

СБОРКА СТЕРОИДНОГО КАРКАСА

# От мевалоната к холестерину

**Конденсация:** активные изопрены полимеризуются в линейный полиен: C5 (IPP) → C10 (геранил-ПФ) → C15 (фарнезил-ПФ) → C30 (сквален; скваленсинтаза).

↓

**Циклизация:** скваленэпоксидаза и оксидосквален циклаза превращают сквален в ланостерол (C30) с четырёхкольцевым ядром циклопентанпергидрофенантрена. За 19 реакций он теряет 3 метильные группы и превращается в холестерин (C27).

↓

**Значение холестерина:** плазматические мембраны (текучесть), жёлчные кислоты (эмульгирование жиров), стероидные гормоны (кортизол, альдостерон, половые) и витамин $D_3$.

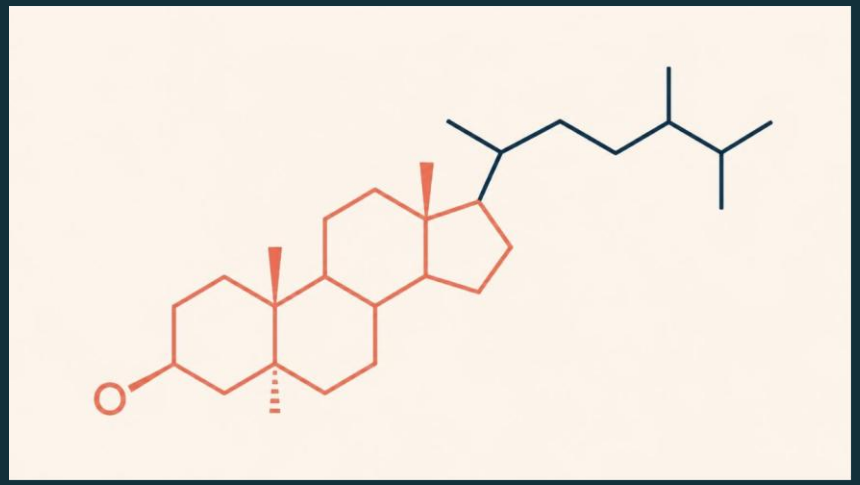


Рис. 5. Молекула холестерина ($C_{27}H_{46}O$)

СРАВНЕНИЕ ПУТЕЙ

# Сравнение трёх путей

| Показатель | Жирные кислоты | Кетогенез | Холестерин |
|---|---|---|---|
| **Локализация** | Цитозоль (печень, жировая ткань) | Митохондрии печени | Цитозоль, ЭПР (печень, кишечник) |
| **Ключевой фермент** | Ацетил-КоА-карбоксилаза (ACC) | ГМГ-КоА-синтаза (митохондриальная) | ГМГ-КоА-редуктаза (HMGCR) |
| **Условия** | Сытость, высокий инсулин | Голод, высокий глюкагон | Сытость, избыток субстратов, высокий инсулин |
| **Затраты коферментов** | 14 НАДФН + 7 АТФ на пальмитат | Без затрат АТФ; расходует НАДН | 16 НАДФН + ~18 АТФ на молекулу |
| **Продукт** | Пальмитат C16 (C16:0) → ТАГ | Ацетоацетат, β-гидроксибутират | Холестерин (C27) |

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

# Регуляция и фармакология

Ферменты обмена ацетил-КоА — подтверждённые мишени фармакотерапии нарушений липидного обмена.

ACC

**Синтез жирных кислот · ACC**
Инсулин активирует ACC через фосфатазу; глюкагон и АМФК подавляют фермент через фосфорилирование, адреналин также подавляет синтез. Ингибиторы ACC изучаются для терапии НАЖБП и метаболического синдрома.

HMGCR

**Холестериногенез · HMGCR**
Холестерин по обратной связи снижает активность ГМГ-КоА-редуктазы. Статины конкурентно ингибируют её и снижают холестерин. Снижение внутриклеточного холестерина активирует SREBP-2, повышая экспрессию рецепторов ЛПНП и клиренс атерогенных липопротеидов.

CPT-1 / HMGCS

**Кетогенез · CPT-1 / HMGCS**
PPARα регулируют транскрипцию и служат мишенью фибратов (фенофибрат). Фибраты стимулируют окисление ЖК и модулируют синтез апобелков.

ACLY

**Значение для фармацевтики**
Понимание ветвления ацетил-КоА позволяет создавать комбинации статинов, эзетимиба и ингибиторов ACLY для прецизионного контроля атерогенного риска.