



МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПУТИ СИНТЕЗА И ДЕГРАДАЦИИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ: РЕГУЛЯЦИЯ И РОЛЬ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

Научный руководитель: профессор кафедры «Фармацевтика и химия»,

DSc

Пулатова Л.Т.

Тулкинов Х.Х.

Абдуллаев О.Б.

Alfraganus University g. Tashkent, Uzbekistan.

Аннотация: Жирные кислоты являются фундаментальными биомолекулами, выполняющими ключевые энергетические, структурные и сигнальные функции в организме. Баланс между их синтезом (липогенез) и деградацией (β -окисление) строго регулируется на нескольких уровнях, включая гормональные сигналы, аллостерические механизмы и транскрипционный контроль. Нарушение этого гомеостаза приводит к состоянию, известному как липотоксичность, и играет центральную роль в патогенезе широкого спектра метаболических заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет 2 типа, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), сердечно-сосудистые заболевания и некоторые виды рака. В данном обзоре систематизированы современные данные о молекулярных механизмах путей синтеза и окисления жирных кислот. Особое внимание уделено ключевым регуляторным ферментам, таким как ацетил-КоА-карбоксилаза (АСС) и карнитин-пальмитоилтрансфераза 1 (СРТ1), а также транскрипционным факторам (SREBP-1c, ChREBP, PPARs), контролирующим экспрессию генов липогенеза и окисления. В статье детально анализируется, как дисрегуляция этих путей способствует накоплению токсичных липидных интермедиатов, развитию



инсулинорезистентности, воспаления и клеточного стресса, что лежит в основе развития и прогрессирования метаболических патологий. Обсуждаются перспективные терапевтические стратегии, направленные на модуляцию активности ключевых точек метаболизма жирных кислот.

Ключевые слова: метаболизм жирных кислот, липогенез de novo, β -окисление, регуляция метаболизма, липотоксичность, ожирение, сахарный диабет 2 типа, НАЖБП, SREBP-1c, PPAR.

Abstract: Fatty acids are fundamental biomolecules that perform key energy, structural, and signaling functions in the body. The balance between their synthesis (lipogenesis) and degradation (β -oxidation) is strictly regulated at several levels, including hormonal signals, allosteric mechanisms, and transcriptional control. Disruption of this homeostasis leads to a condition known as lipotoxicity and plays a central role in the pathogenesis of a wide range of metabolic diseases, including obesity, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cardiovascular diseases, and certain cancers. This review systematizes modern data on the molecular mechanisms of fatty acid synthesis and oxidation pathways. Special attention is paid to key regulatory enzymes such as acetyl-CoA carboxylase (ACC) and carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1), as well as transcription factors (SREBP-1c, ChREBP, PPARs) that control the expression of lipogenesis and oxidation genes. The article analyzes in detail how dysregulation of these pathways contributes to the accumulation of toxic lipid intermediates, the development of insulin resistance, inflammation, and cellular stress, which underlies the development and progression of metabolic pathologies. Promising therapeutic strategies aimed at modulating the activity of key points of fatty acid metabolism are discussed.

Keywords: fatty acid metabolism, de novo lipogenesis, β -oxidation, metabolic regulation, lipotoxicity, obesity, type 2 diabetes mellitus, NAFLD, SREBP-1c, PPAR.



Введение: Жирные кислоты ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$) представляют собой класс липидов, играющих незаменимую роль в физиологии живых организмов. Исторически рассматриваемые преимущественно как субстрат для производства энергии и компоненты клеточных мембран, сегодня они признаны важными сигнальными молекулами, участвующими в регуляции множества клеточных процессов (1). Организм получает жирные кислоты из двух основных источников: с пищей и путем эндогенного синтеза из углеводов в процессе, известном как липогенез de novo (DNL). В то же время, для получения энергии жирные кислоты подвергаются катаболизму в ходе β -окисления, преимущественно в митохондриях и пероксисомах (2).

Поддержание гомеостаза жирных кислот достигается за счет сложной и многоуровневой системы регуляции, которая координирует процессы их синтеза, транспорта, хранения и утилизации в зависимости от энергетических потребностей клетки и организма в целом. Ключевыми регуляторами выступают гормоны, такие как инсулин и глюкагон, которые через каскады фосфорилирования/дефосфорилирования модулируют активность центральных ферментов метаболизма. На транскрипционном уровне экспрессия генов, кодирующих ферменты липогенеза и окисления, контролируется факторами транскрипции, чувствительными к нутриентам, включая SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c), ChREBP (carbohydrate-responsive element-binding protein) и PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors) (3,4).

В условиях избыточного поступления калорий, характерного для современного образа жизни, физиологические механизмы регуляции могут быть нарушены. Хронически повышенный уровень инсулина и глюкозы стимулирует DNL и подавляет β -окисление, что приводит к эктопическому накоплению липидов (в печени, скелетных мышцах, поджелудочной железе)



и их токсичных производных, таких как церамиды и диацилглицеролы. Этот феномен, получивший название **липотоксичность**, является центральным звеном в патогенезе метаболического синдрома, включая развитие инсулинорезистентности, системного воспаления, эндоплазматического ретикулумного стресса и митохондриальной дисфункции (5,6). Понимание молекулярных основ, связывающих дисрегуляцию метаболизма жирных кислот с развитием заболеваний, имеет критическое значение для разработки новых методов диагностики и таргетной терапии.

Цель данного обзора — систематизировать и проанализировать актуальные научные данные о метаболических путях синтеза и деградации жирных кислот, механизмах их регуляции и роли возникающих нарушений в патогенезе наиболее распространенных метаболических заболеваний.

Метаболический путь синтеза жирных кислот

Липогенез de novo (DNL) — это метаболический путь, в ходе которого избыточные углеводы и, в меньшей степени, аминокислоты преобразуются в жирные кислоты. Основным местом протекания DNL у человека является печень, в меньшей степени — жировая ткань и лактирующая молочная железа (7). Процесс локализован в цитозоле клетки и требует наличия субстратов (ацетил-КоА), энергии (в виде АТФ) и восстановительных эквивалентов (НАДФН).

Транспорт ацетил-КоА из митохондрий в цитозоль

Ацетил-КоА, являющийся основным строительным блоком для синтеза жирных кислот, образуется в митохондриях в результате окисления глюкозы (пируватдегидрогеназный комплекс) и окисления жирных кислот. Поскольку внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для ацетил-КоА, его



транспорт в цитозоль осуществляется с помощью **цитратного челнока**. В матриксе митохондрий ацетил-КоА конденсируется с оксалоацетатом с образованием цитрата под действием фермента цитратсинтазы. Цитрат транспортируется в цитозоль, где фермент АТФ-цитратлиаза расщепляет его обратно на ацетил-КоА и оксалоацетат. Эта реакция является энергозависимой и требует затрат одной молекулы АТФ (8). Этот механизм не только обеспечивает субстрат для DNL, но и тесно связывает углеводный обмен с липидным.

Карбоксилирование ацетил-КоА: лимитирующая стадия

Ключевой и лимитирующей стадией DNL является необратимое карбоксилирование ацетил-КоА с образованием малонил-КоА. Реакция катализируется ферментом **ацетил-КоА-карбоксилазой (АСС)**, которая использует биотин в качестве кофактора и требует АТФ.



Существуют две изоформы АСС: АСС1, преимущественно экспрессирующаяся в липогенных тканях (печень, жировая ткань) и отвечающая за DNL, и АСС2, локализованная на внешней мембране митохондрий и играющая регуляторную роль в окислении жирных кислот (9). Активность АСС строго регулируется как аллостерически (активируется цитратом, ингибируется пальмитоил-КоА), так и путем ковалентной модификации (ингибируется при фосфорилировании АМФ-активируемой протеинкиназой (АМПК) и активируется при дефосфорилировании фосфатазами, стимулируемыми инсулином).

Элонгация цепи: синтаза жирных кислот



Последующие реакции синтеза катализируются мультиферментным комплексом — **синтазой жирных кислот (FAS)**. FAS представляет собой димер, каждый мономер которого обладает семью различными ферментативными активностями. Процесс элонгации представляет собой цикл из четырех повторяющихся реакций:

Конденсация: Ацетильная группа "затравки" конденсируется с малонильной группой, с отщеплением CO₂.

Восстановление: Карбонильная группа восстанавливается до гидроксильной с использованием НАДФН.

Дегидратация: Происходит отщепление молекулы воды с образованием двойной связи.

Восстановление: Двойная связь насыщается с использованием второй молекулы НАДФН.

В результате каждого цикла углеродная цепь удлиняется на два атома. Цикл повторяется семь раз, пока не образуется 16-углеродная насыщенная жирная кислота — **пальмитиновая кислота (пальмитат)**, которая отщепляется от комплекса FAS тиюэстеразным доменом (10). В дальнейшем пальмитат может подвергаться элонгации (удлинению) и десатурации (введению двойных связей) с помощью ферментных систем эндоплазматического ретикулума.

Метаболический путь деградации жирных кислот (β -окисление)

β -окисление — это циклический процесс, в ходе которого жирные кислоты расщепляются до ацетил-КоА, который затем может быть использован в цикле Кребса для производства АТФ. Основным местом β -



окисления являются митохондрии, однако очень длинноцепочечные жирные кислоты сначала укорачиваются в пероксисомах.

Активация и транспорт жирных кислот в митохондрии

Перед началом окисления жирная кислота должна быть активирована. Этот процесс происходит на внешней мембране митохондрий и катализируется ацил-КоА-синтетазой. Жирная кислота реагирует с АТФ и Коэнзимом А с образованием **ацил-КоА**.

Транспорт длинноцепочечных ацил-КоА (более 12 атомов углерода) через внутреннюю митохондриальную мембрану осуществляется с помощью **карнитинового челнока**. Этот процесс является ключевой точкой регуляции всего β -окисления.

На внешней мембране фермент **карнитин-пальмитоилтрансфераза 1 (CPT1)** переносит ацильную группу с КоА на карнитин с образованием ацил-карнитина.

Ацил-карнитин проникает через внутреннюю мембрану с помощью транслоказы (CACT).

На внутренней стороне мембраны **карнитин-пальмитоилтрансфераза 2 (CPT2)** переносит ацильную группу обратно на митохондриальный КоА, регенерируя ацил-КоА внутри матрикса.

Активность CPT1 аллостерически ингибируется малонил-КоА — продуктом реакции АСС. Это важнейший механизм реципрокной регуляции: когда синтез жирных кислот активен (высокий уровень малонил-КоА), их окисление подавляется (11).



Цикл β -окисления в митохондриальном матриксе

В матриксе митохондрий ацил-КоА подвергается циклическому укорочению на два углеродных атома за цикл. Каждый цикл состоит из четырех реакций:

Окисление (катализатор: Ацил-КоА-дегидрогеназа): Образование двойной связи между α - и β -углеродными атомами. Восстановленный кофермент — ФАДН₂.

Гидратация (катализатор: Еноил-КоА-гидратаза): Присоединение молекулы воды по двойной связи.

Окисление (катализатор: Гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа): Окисление гидроксильной группы до кетогруппы. Восстановленный кофермент — НАДН.

Тиолиз (катализатор: Тиолаза): Расщепление молекулы с присоединением КоА. Продуктами являются **ацетил-КоА** и укороченный на два атома **ацил-КоА**, который вступает в следующий виток цикла.

Цикл повторяется до тех пор, пока вся жирная кислота не будет расщеплена на молекулы ацетил-КоА. Образовавшиеся в ходе β -окисления ФАДН₂ и НАДН передают электроны в дыхательную цепь для синтеза АТФ (12).

Альтернативные пути окисления жирных кислот

Хотя митохондриальное β -окисление является основным путем катаболизма жирных кислот, существуют и другие, не менее важные системы, специализирующиеся на определенных типах субстратов.



Пероксисомальное β -окисление: Этот путь необходим для катаболизма субстратов, которые не могут быть сразу окислены в митохондриях. К ним относятся очень длинноцепочечные жирные кислоты (VLCFA, $>C22$), разветвленные жирные кислоты (например, пристановая кислота) и предшественники желчных кислот. В отличие от митохондриального, первый шаг пероксисомального окисления катализируется ФАД-зависимой ацил-КоА-оксидазой (ACOX1), которая передает электроны напрямую на кислород, образуя пероксид водорода (H_2O_2) (13). Этот H_2O_2 затем обезвреживается каталазой. В результате этой реакции энергия не запасается в виде АТФ, что делает процесс термогенным. Пероксисомальное окисление укорачивает жирную кислоту до средне- или короткоцепочечного ацил-КоА, который затем транспортируется в митохондрии для полного окисления. Нарушения этого пути лежат в основе тяжелых генетических заболеваний, таких как синдром Целвегера (отсутствие пероксисом) и X-сцепленная адренолейкодистрофия (дефект транспортера VLCFA в пероксисомы) (14).

ω -окисление (Омега-окисление): Данный путь локализован в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) печени и почек и служит вспомогательным механизмом при перегрузке митохондриального β -окисления, например, при кетоацидозе или дефиците карнитина. Процесс начинается с гидроксирования терминального (ω) атома углерода жирной кислоты с участием ферментов семейства цитохрома P450 (CYP4A). Затем гидроксильная группа окисляется до карбоксильной, образуя дикарбоновую кислоту. Эти дикарбоновые кислоты могут подвергаться дальнейшему β -окислению с обоих концов (15).

α -окисление (Альфа-окисление): Это высокоспециализированный путь, необходимый для метаболизма жирных кислот с метильной группой у



β -углеродного атома, которая препятствует классическому β -окислению. Главным субстратом является **фитановая кислота**, поступающая в организм с молочными продуктами и мясом жвачных животных. В пероксисомах фермент фитаноил-КоА-гидроксилаза (РНУН) осуществляет гидроксилирование α -атома, после чего происходит декарбоксилирование. В результате образуется пристановая кислота, которая уже может вступать в β -окисление. Генетический дефект фермента РНУН приводит к накоплению фитановой кислоты и развитию болезни Рефсума, характеризующейся неврологическими нарушениями, пигментным ретинитом и аносмией (16).

4. Комплексная регуляция метаболизма жирных кислот

Гомеостаз липидов поддерживается сложной сетью регуляторных сигналов, действующих в разных временных масштабах.

Краткосрочная (посттрансляционная) регуляция:

Аллостерическая регуляция: Это наиболее быстрый способ контроля. Как упоминалось, **цитрат**, уровень которого повышается при избытке глюкозы и АТФ, служит сигналом изобилия и аллостерически активирует АСС1, направляя ацетил-КоА на синтез жиров. Напротив, **длинноцепочечные ацил-КоА** (например, пальмитоил-КоА), являющиеся конечным продуктом, по принципу обратной связи ингибируют АСС1. Центральным узлом является ингибирование **СРТ1** продуктом реакции АСС1 — **малонил-КоА**. Этот механизм обеспечивает идеальную реципрокную связь: когда клетка синтезирует жиры, она одновременно блокирует их сжигание (11).

Ковалентная модификация: Фосфорилирование/дефосфорилирование позволяет интегрировать гормональные сигналы. **АМФ-активируемая протеинкиназа (АМРК)** является главным клеточным сенсором



энергетического дефицита (низкий АТФ/АМФ). При активации АМРК фосфорилирует и **инактивирует** АСС1/2. Это снижает уровень малонил-КоА, снимает ингибирование с СРТ1 и активирует β -окисление для производства энергии. Гормон **глюкагон** (при голодании) действует через цАМФ и протеинкиназу А, также приводя к фосфорилированию и инактивации АСС1. Напротив, **инсулин** (сигнал сытости) активирует фосфатазы (например, РР2А), которые **дефосфорилируют** и **активируют** АСС1, стимулируя липогенез (17).

Долгосрочная (транскрипционная) регуляция: Изменение экспрессии генов адаптирует метаболизм к длительным изменениям в питании.

SREBP-1c (Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c): Является главным медиатором действия инсулина на гены липогенеза. При высоком уровне инсулина SREBP-1c активируется в печени, перемещается в ядро и стимулирует транскрипцию генов АСС, FAS, и SCD1 (стеароил-КоА-десатураза-1), запуская полную программу синтеза жиров (3).

ChREBP (Carbohydrate-Responsive Element-Binding Protein): Этот фактор транскрипции активируется непосредственно метаболитами глюкозы (ксилоулозо-5-фосфатом) и работает синергично с SREBP-1c, усиливая липогенный ответ на диету, богатую углеводами. Он также контролирует экспрессию генов гликолиза, обеспечивая субстратный поток для DNL (18).

PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors): Это семейство ядерных рецепторов, активируемых липидами, которые действуют как "сенсоры" жирных кислот.



PPAR α : Высоко экспрессируется в тканях с активным катаболизмом липидов (печень, сердце, мышцы). Его активаторы — сами жирные кислоты и препараты класса фибратов. Активированный PPAR α запускает программу β -окисления, стимулируя экспрессию генов CPT1, ACSX1 и генов ацил-КоА-дегидрогеназ. Таким образом, он выполняет функцию, противоположную SREBP-1c (4).

PPAR γ : Является "главным регулятором" адипогенеза (формирования жировых клеток) и чувствительности к инсулину. Он экспрессируется преимущественно в жировой ткани. Его активация (например, препаратами класса тиазолидиндионов) способствует безопасному депонированию жирных кислот в адипоцитах, предотвращая их токсичное накопление в других органах (19).

PPAR δ (или β): Экспрессируется повсеместно и играет важную роль в адаптации скелетных мышц к тренировкам, усиливая их способность к окислению жирных кислот (20).

Роль дисрегуляции метаболизма жирных кислот в развитии заболеваний

Хроническое нарушение баланса между синтезом и окислением жирных кислот приводит к **липотоксичности** — клеточному повреждению, вызванному избытком липидов и их метаболитов.

Ожирение и инсулинорезистентность: При хроническом переедании и гиперинсулинемии DNL в печени гиперактивирован, что ведет к стеатозу (ожирению печени). Жировая ткань становится "переполненной" и инсулинорезистентной, что приводит к усиленному липолизу и повышению уровня свободных жирных кислот (СЖК) в крови. Эти СЖК поступают в нежировые ткани (мышцы, поджелудочная железа, сердце). Внутри мышечных клеток накопление метаболитов, таких как **диацилглицеролы**



(DAG), активирует новые изоформы протеинкиназы С (pPKC), которые фосфорилируют субстрат инсулинового рецептора (IRS-1) по сериновым остаткам, блокируя передачу сигнала от инсулина. Это является молекулярной основой мышечной инсулинорезистентности (21).

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП): НАЖБП — это печеночное проявление метаболического синдрома. Ее патогенез включает несколько "ударов". **Первый удар** — стеатоз, вызванный повышенным DNL, усиленным притоком СЖК из жировой ткани и пищи. **Второй удар** — липотоксичность. Накопление насыщенных жирных кислот, холестерина и церамидов в гепатоцитах вызывает стресс эндоплазматического ретикулума и митохондриальную дисфункцию. Это приводит к повышенной генерации активных форм кислорода (АФК) — оксидативному стрессу. **Третий удар** — воспаление и фиброз. Поврежденные гепатоциты высвобождают сигналы, активирующие резидентные макрофаги (клетки Купфера), которые продуцируют провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6), запуская воспалительный процесс и, в конечном итоге, фиброгенез, что ведет к прогрессированию от стеатоза к стеатогепатиту (НАСГ) и циррозу (22).

Сахарный диабет 2 типа (СД2): СД2 является результатом комбинации периферической инсулинорезистентности и прогрессирующей дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Липотоксичность играет ключевую роль в обоих процессах. Хронически повышенный уровень СЖК, особенно пальмитата, токсичен для β -клеток. Накопление **церамидов**, синтезируемых из пальмитата, запускает каскады клеточного апоптоза (программируемой гибели). Потеря массы функциональных β -клеток приводит к неспособности компенсировать инсулинорезистентность и развитию гипергликемии (23).

Сердечно-сосудистые заболевания: Дисрегуляция липидного обмена напрямую способствует атерогенезу через формирование атерогенной



дислипидемии (высокие триглицериды в составе ЛПОНП, синтезируемых в печени, и низкий уровень "хорошего" холестерина ЛПВП). Кроме того, липотоксичность поражает и само сердце. Накопление липидов в кардиомиоцитах (**липотоксическая кардиомиопатия**) приводит к нарушению их сократительной функции, развитию диастолической дисфункции, аритмиям и сердечной недостаточности. Эктопические липиды в сердце также вызывают оксидативный стресс и апоптоз кардиомиоцитов (24).

Рак: Многие опухолевые клетки демонстрируют феномен "метаболического перепрограммирования", включая резкую активацию DNL, независимо от внешних сигналов. Это связано с высокой потребностью быстро делящихся клеток в жирных кислотах для построения новых клеточных мембран. Кроме того, липиды используются для посттрансляционной модификации белков (например, пальмитоилирования), что важно для их локализации и функции, а также служат источником сигнальных молекул. Повышенная экспрессия ферментов ACC и FAS наблюдается при раке молочной железы, простаты, легких и других опухолях и часто коррелирует с плохим прогнозом. Поэтому ингибирование DNL рассматривается как одна из перспективных стратегий противоопухолевой терапии (25).

Список литературы:

1. Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, et al. A comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res.* 2005;46(5):839-61.
2. Houten SM, Wanders RJA. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):469-77.



3. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest.* 2002;109(9):1125-31.
4. Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and the control of lipid metabolism. In: *The Molecular Nutrition of Fats.* Elsevier; 2016. p. 191-207.
5. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14(3):281-7.
6. Unger RH, Clark GO, Scherer PE, et al. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801(3):209-14.
7. Hellerstein MK. De novo lipogenesis in humans: metabolic and regulatory aspects. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53 Suppl 1:S53-65.
8. Zaidi N, Swinnen JV, Smans K. ATP-citrate lyase: a key player in cancer metabolism. *Cancer Res.* 2012;72(15):3709-14.
9. Brownsey RW, Zhande R, Boone AN. Isoforms of acetyl-CoA carboxylase: divergent substrate specificities and hormonal/nutritional regulation. *Biochem Soc Trans.* 2004;32(Pt 1):64-6.
10. Smith S, Witkowski A, Joshi AK. Structural and functional organization of the animal fatty acid synthase. *Prog Lipid Res.* 2003;42(4):289-317.