

Задача №21. Необычные пути окисления жирных кислот: альфа-окисление

Решение

1. Согласно классификации IUB:

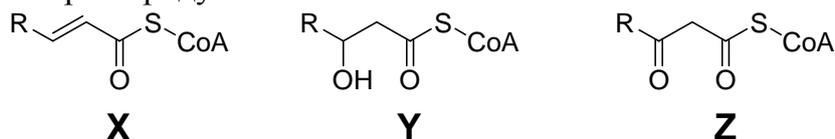
1.3. – оксидоредуктазы, действующие на СН–СН группу доноров;

4.2. – углерод-кислород-лиазы (или гидролазы);

1.1. – оксидоредуктазы, действующие на СН–ОН группу доноров;

2.3. – ацилтрансферазы.

Первый фермент осуществляет реакцию дегидрирования, однозначно затрагивающую альфа- и бета-атомы углерода (иные атомы углерода, за исключением того, что в составе карбоксильной группы, входят в R, а значит, не могут быть модифицированы) с образованием непредельной двойной связи в кислотном остатке. Дальнейшее присоединение молекулы воды к двойной связи приводит к образованию 3-гидроксиацил-КоА (образование 2-гидроксиацил-КоА невозможно, так как в итоге, исходя из этого соединения, нельзя получить заявленные конечные продукты). Этот вывод подтверждается подклассом третьего фермента, который осуществляет окислительный переход гидроксильной группы в карбонильную. Четвертый фермент осуществляет перенос фрагмента R-CO на новую молекулу кофермента А с образованием конечного паттерна продуктов.



2. Фермент E1, согласно условию, катализирует две последовательные реакции. Исходя из предложенного в условии списка, на первом этапе может протекать или образование сложноэфирной связи между рибонуклеозид фосфатом и карбоновой кислотой или киназная реакция. Вторым этапом, судя по всему, выступает образование тиоэфира карбоновой кислоты (фитаноил-КоА). Реакция, катализируемая E1, протекает в два этапа в связи с тем, что образование фитаноил-КоА из фитановой кислоты и кофермента А – процесс, характеризующийся положительным значением изменения энергии Гиббса, поэтому он должен быть сопряжен с деструкцией макроэргической связи в нуклеозидтрифосфате, обеспечивающей термодинамическую возможность протекания реакции в целом.

Если первый этап – киназная реакция, то возможен только один продукт: остаток фитановой кислоты связан с одним фосфатом. Для данного продукта молярное соотношение P:O составляет 1:5. Следовательно, протекает образование интермедиата, содержащего остаток или NMP, или NTP (остаток NDP не может быть присоединен, так как на следующем этапе он не сможет дать паттерн фосфорсодержащих продуктов реакции).

Отсюда типы реакций для ферментов:

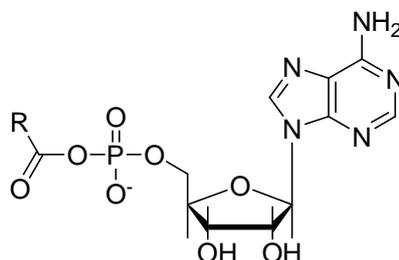
E1 – a), d); E2 – f.

3. Составим таблицу, содержащую данные по молярному соотношению фосфора и кислорода для всех возможных производных рибонуклеозидмоно- и трифосфатов.

интермедиат содержит нук- леозид-	молярное соотношение P:O, если исходный нуклеотид содержит в качестве азотистого основания			
	аденин	гуанин	урацил	цитозин

монофосфат	1:8	1:9	1:10	1:9
трифосфат	1:4.66	1:5	1:5.33	1:5

Подходит вариант переноса ферментом **E1** на молекулу фитановой кислоты остатка аденозинмонофосфата:

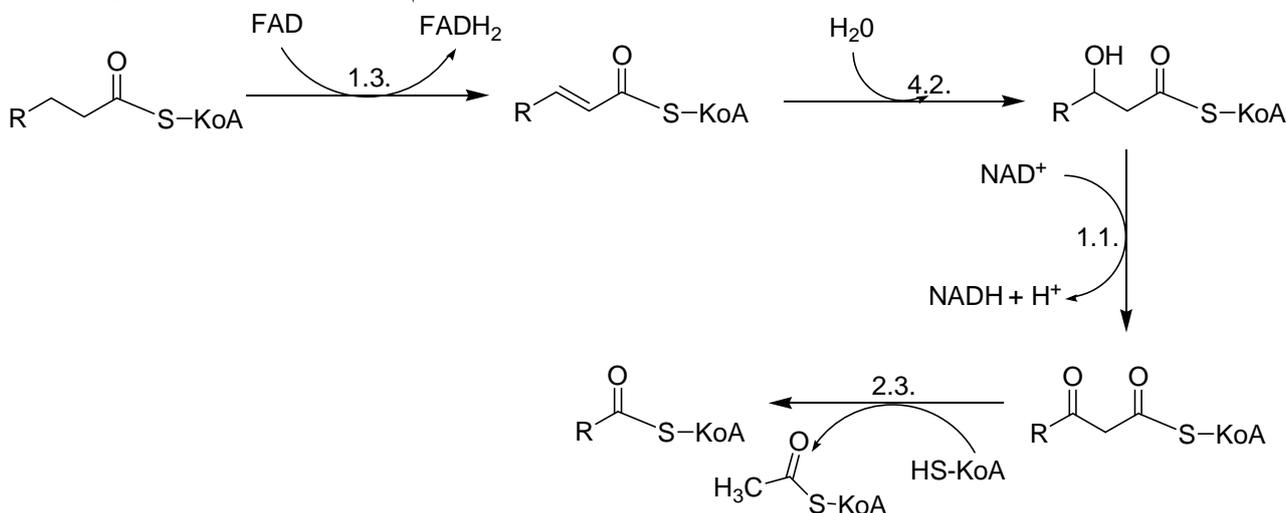


4. Количество атомов углерода в пристановой кислоте составляет, исходя из данных таблицы: $4 \cdot 3$ (пропионил-КоА) + $2 \cdot 3$ (ацетил-КоА) + 1 (формил-КоА) = 19.

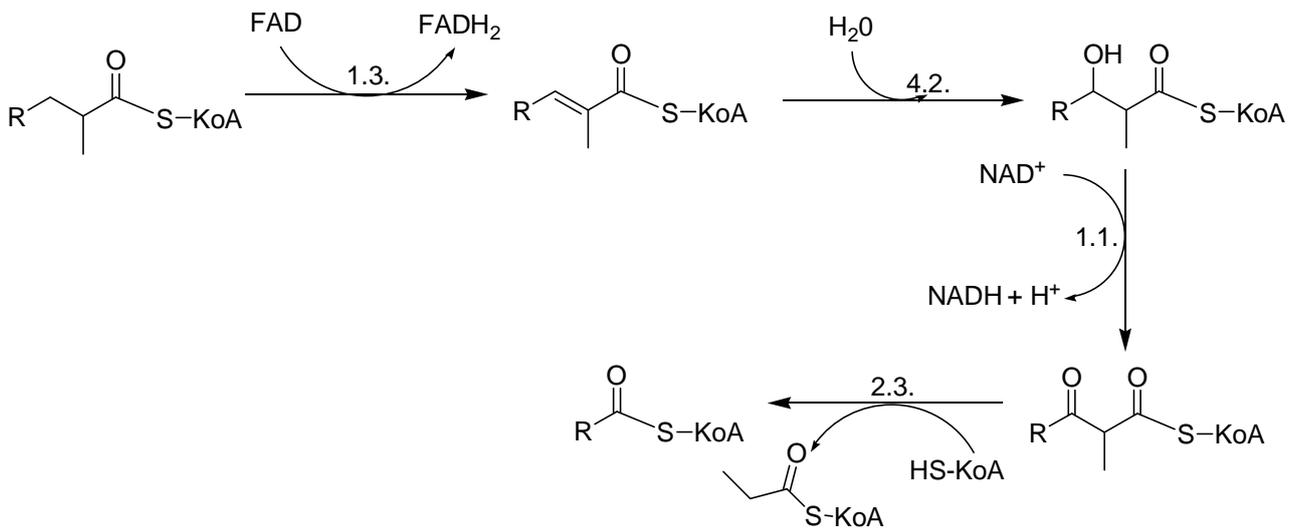
Согласно реакциям альфа-цикла, на стадии, катализируемой ферментом **E3**, происходит отщепление одноуглеродного фрагмента – молекулы формил-КоА. На других стадиях (обратите внимание, что представлены уравнения реакций), включая, катализируемую ферментом **E2**, изменения числа атомов углерода в составе метаболитов фитановой кислоты не происходит. Следовательно, **A** содержит $19+1=20$ атомов углерода.

Брутто-формула предельной фитановой кислоты: водород $20 \cdot 2$, кислород – 2 (одна карбоксильная группа). Отсюда – $C_{20}H_{40}O_2$. Заметим, что формулу фитановой кислоты можно представить как $R-COOH$, где R – углеводородный остаток. Это говорит о том, что радикал R не содержит функциональных групп (включая гидроксильную и карбоксильную). Нетто-формула – $C_{10}H_{20}O$.

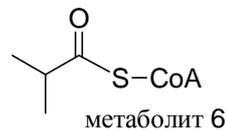
5. На схеме бета-окисления, расшифрованной выше, продуктом отщепления на конечном этапе является ацетил-КоА.



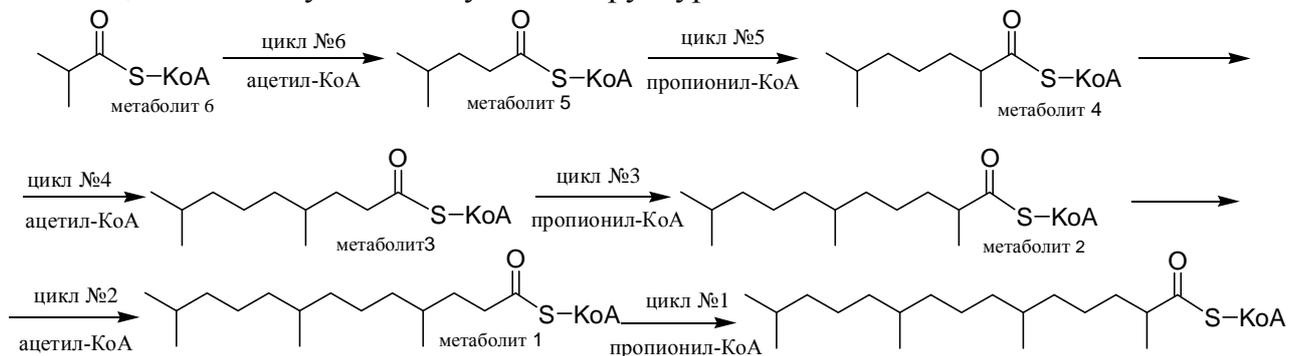
В тоже время в ходе каждого второго цикла деградации пристановой кислоты выделяется другой метаболит – пропионил-КоА. Пропионил-КоА образуется, если с α -атомом углерода связана метильная группа. Альфа-атом углерода в данном случае связан также с атомом водорода, который удаляется при образовании двойной связи на этапе первой реакции цикла, то есть тем самым метильная группа структурно не препятствует процессу β -окисления, что продемонстрировано ниже:



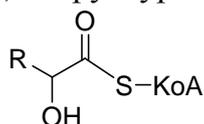
Рассмотрим седьмой, заключительный этап метаболизма пристановой кислоты. Видно, что на предложенной только что схеме указанные в таблице продукты окислительной деградации могут быть получены, если заменить R на H. Соответственно, формула продукта, образующегося после шестого цикла β -окисления:



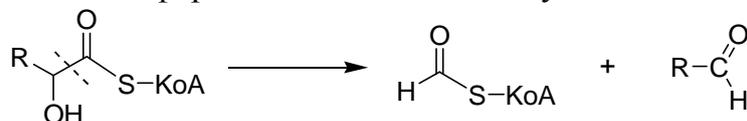
Тогда, двигаясь в направлении, обратном окислительному расщеплению пристановой кислоты, можно получить следующие структуры:



Зная структуру В, можно перейти к расшифровке α -окисления и определению структуры А. Переход от А к А₁ соответствует образованию фитаноил-КоА. По материальному балансу атомов для второй реакции цикла получаем, что при образовании А₂ в структуру А₁ включается только один атом кислорода, скорее всего, связываясь с α -атомом углерода (судя по названию пути окисления и образованию на следующем этапе формил-КоА, а не ацетил-КоА). Структура соединения А₂ в общем виде:



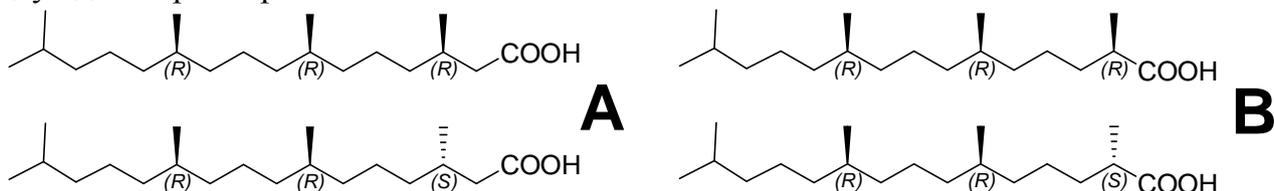
Следующий этап – реакция, протекающая с деструкцией углерод-углеродной связи и приводящая к образованию формил-КоА и соответствующего альдегида А₃:



На последнем этапе происходит окисление карбонильной группы в составе A_3 до карбоксильной и образованием **A**.

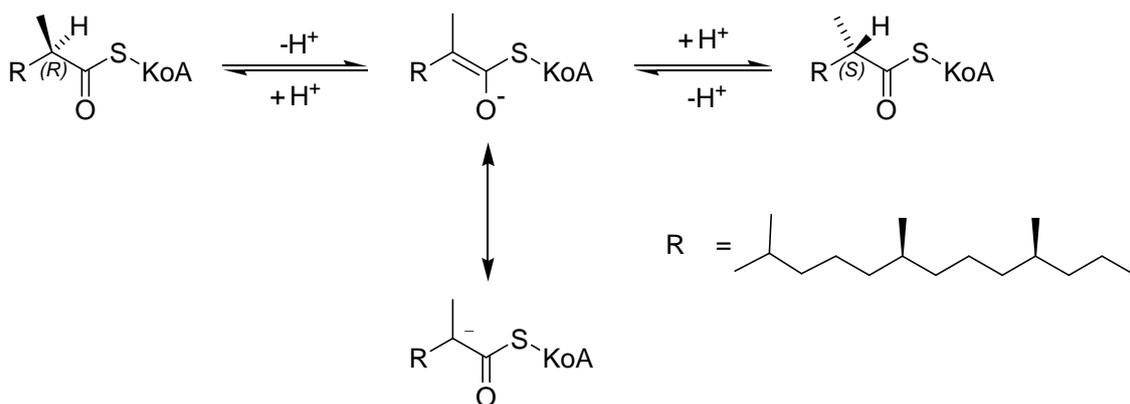


Отсюда с учетом конфигурации хиральных центров в молекуле фитановой и пристановой кислот, сохранении конфигурации хиральных атомов в ходе α -окисления, на основании информации, что в природе фитановая кислота встречается в виде смеси двух диастереомеров:



6. Фитановая кислота не может подвергнуться β -окислению в виду наличия метильной группы при β -углеродном атоме, которая структурно препятствует образованию кето-производного жирной кислоты в ходе третьей реакции цикла β -окисления.

7.



Образование пристаноил-КоА приводит к росту кислотности атома водорода, связанного с С-2, что делает возможным процессы де- и репротонирования.

8. Видно, что для протекания процесса рацемизации надо, чтобы соответствующий атом углерода находился в α -позиции к сложноэфирной группе. Это достигается еще в двух метаболитах окислительной деградации пристановой кислоты – метаболитах 2 и 4 (смотри схему выше).



9. Так как в реакции образуются только два стереоизомера из четырех возможных, то гидроксирование атома С-2 протекает стереоспецифично со стороны, противоположной расположению метильной группы, благодаря меньшей стерической затрудненности атаки соответствующего атома углерода.

Соответственно, конфигурация хиральных центров диастереомеров: для первого - 11R,7R,3R,2S, для второго - 11R,7R,3S, 2R.