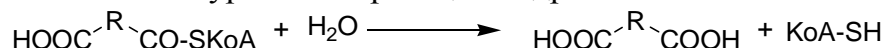


## Задача 22. Необычные пути окисления жирных кислот: омега- и омега-1-окисление

### Решение

1. Из механизмов  $\omega$ - и  $\beta$ -окисления вытекает, что вещество **F1** представляет собой ацил-КоА дикарбоновой кислоты. Действительно одна карбоксильная группа исходно имелась в составе жирной кислоты **D**, тогда как вторая образовалась в ходе заключительного седьмого раунда  $\beta$ -окисления.

Приняв во внимание уравнение реакции гидролиза:



можно определить формулу метаболита **F2** согласно следующим вычислениям:

формула **F2** = формула аниона **F1** +  $\text{H}_5$  – формула неионизированной формы кофермента A +  $\text{H}_2\text{O} = \text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{P}_3\text{SO}_{19} + \text{H}_5 - \text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{P}_3\text{SO}_{16} + \text{H}_2\text{O} = \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$ .

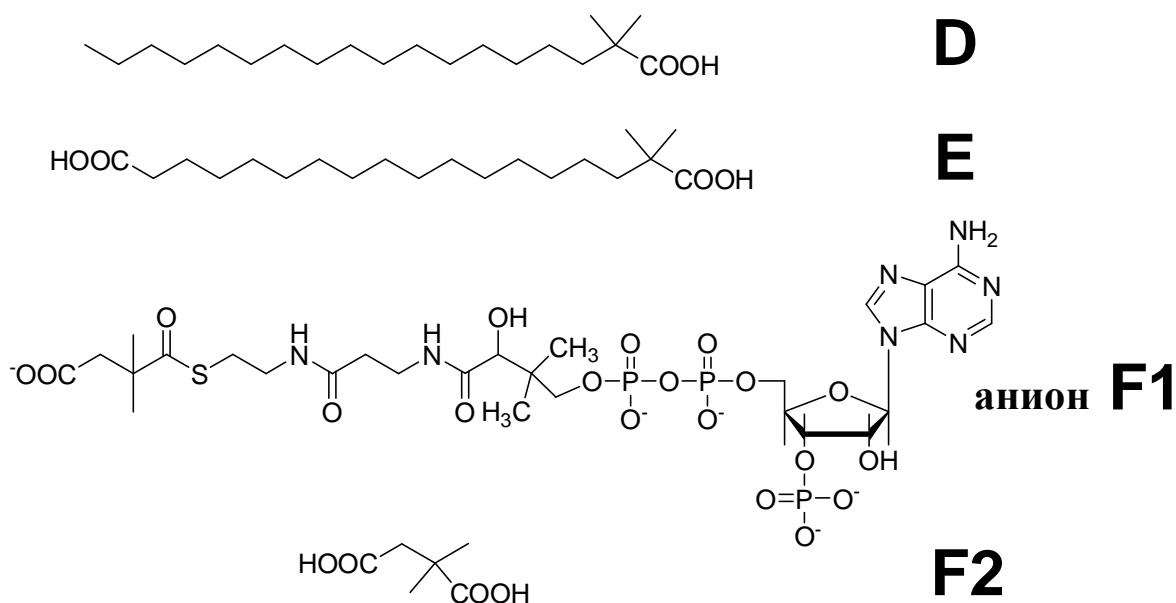
Заметим, что в роли **F2** не может выступать второй продукт гидролиза – кофермент A, так как он содержит хиральные атомы углерода.

Все возможные формулы дикарбоновых кислот состава  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$ , не содержащих хиральных атомов углерода, представлены ниже. Тестирование всех вариантов жирной кислоты **D**, соответствующих определенному варианту продукта **F2**, на возможность/невозможность окисления одновременно и по  $\alpha$ -, и по  $\beta$ -пути позволяет заключить, что условию удовлетворяет только один вариант, выделенный жирным.

ПРОДУКТ <b>F2</b>	ОБЩАЯ ФОРМУЛА КИСЛОТЫ <b>D</b>	ВОЗМОЖНОСТЬ	
		АЛЬФА- ПУТИ	БЕТА- ПУТИ
	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	ДА	ДА
	$\text{R}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{COOH}$	ДА	НЕТ
	$\text{R}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COOH}$	НЕТ	НЕТ
	$\text{R}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	ДА	НЕТ
	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{COOH}$	НЕТ	ДА
	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	НЕТ	ДА

R - неидентичные радикалы

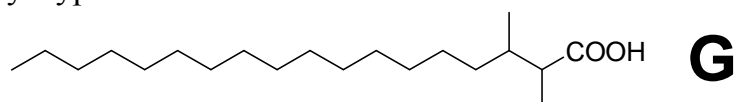
Формулы соединений **D** и **E** получаются путем добавления 14 атомов углерода (7  $\beta$ -циклов) к четвертому углеродному атому в составе соединения **F2**. При этом больше разветвлений, помимо тех которые есть при  $\alpha$ -атоме углерода, в молекулах **D** и **E** нет, так как на каждом этапе  $\beta$ -окисления выделяется ацетил-КоА, а не пропионил-КоА или любой иной тиоэфир.



2. Соединение **D** не может окисляться ни по  $\alpha$ -, ни по  $\beta$ -механизму, так как при  $\alpha$ -углеродном атоме нет ни одного атома водорода, что не позволяет образоваться гидроксильной группе в первом случае и двойной связи во втором.

3. Жирная кислота **D** и ее изомер соединение **G** содержат в основной цепи по 18 атомов углерода. Понятно, что в случае насыщенной жирной кислоты **G** разветвления в ее структуре могут быть представлены либо этильной группой, либо двумя метильными. Варианты структуры **G** с этильной группой в качестве заместителя эквивалентны по путям окисления фитановой и пристановой кислотам, содержащим метильные радикалы (см. задачу №21). Мы уже выяснили на примере кислоты **D**, что  $\alpha$ - и  $\beta$ -пути структурно запрещены для жирных кислот, содержащих два заместителя при  $\alpha$ -атоме углерода. В тоже время  $\alpha$ -путь возможен при наличии двух заместителей при  $\beta$ -углеродном атоме (смотри решение вопроса 1). Остается единственный вариант: жирная кислота, содержащая метильные группы при  $\alpha$ - и при  $\beta$ -атомах углерода. Тогда  $\beta$ -путь невозможен по причине, аналогичной таковой для фитановой кислоты, а  $\alpha$ -механизм – вследствие образования в качестве интермедиата не альдегида, а кетона, который не может быть окислен до карбоновой кислоты *in vivo*.

Поэтому структура **G**:



4. Определим нетто-формулы соединений **H** и **I**:

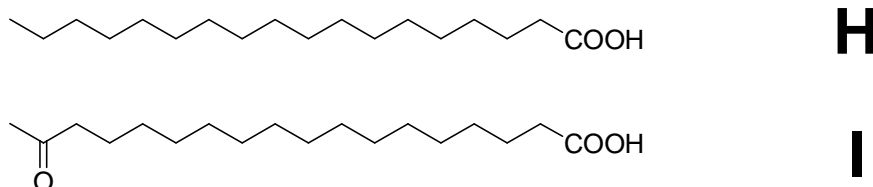
для **H**:  $n(\text{C}):n(\text{H}):n(\text{O})=75.97/12.01 : 12.78/1.01 : 11.25/16.00 = 9 : 18 : 1$ ;

для **I**:  $n(\text{C}):n(\text{H}):n(\text{O})=72.42/12.01 : 11.50/1.01 : 16.08/16.00 = 6 : 11.33 : 1$ .

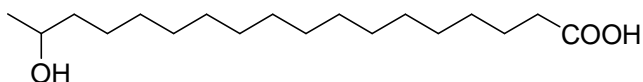
Простейшая формула **I** –  $C_{18}H_{34}O_3$ . Учитывая, что жирная кислота **H** не может содержать меньше углерода, чем ее метаболит, и должна включать два атома кислорода (так как является монокарбоновой кислотой), для **H** брутто-формула будет  $C_{18}H_{36}O_2$ .

**H** – предельная жирная кислота. В метаболите **I** кислород формально замещает два атома водорода, что может быть объяснено: 1) образованием карбонильной группы; 2) образованием эпоксида; 3) образованием неопределенной двойной связи и спиртовой группы (при другом атоме углерода, не входящим в двойную связь); 4) образованием кислородсодержащего гетероцикла. Понятно, что один из синглетов ответствен за водород карбоксильной группы (интегральная интенсивность минимальна). Тогда в структуре молекулы **I** нет больше водородов с такой интегральной интенсивностью (не подходят гидроксильная группа,  $-CH-CH-$  фрагмент в составе эпоксидного цикла,  $-CH-$  фрагмент в составе гетероцикла). В рассмотрении остается только вариант с карбонильной группой: альдегидная исключается, так как дает синглет одинаковой интегральной интенсивности с карбоксилем, условию удовлетворяет только кето-группа. При этом возможно расположение кето-группы только при предпоследнем  $[(\omega)-1]$  атоме углерода, так как лишь в этом случае структура жирной кислоты включает метильную группу, дающую синглет в ПМР-спектре (интегральная интенсивность в три раза больше, чем карбоксильной группы). Все остальные мультиплеты, согласно условию, дают интегральную интенсивность относительно карбоксильной группы, равную 2 (меньше 3, но больше 1). Значит, **H** – линейная жирная кислота, не содержащая разветвлений (между концевыми атомами углерода только неэквивалентные метиленовые группы  $-CH_2-$ ).

Суммируя все вышесказанное, получаем:



5. Исходя из того, что все реакции  $\omega-1$ -пути представляют последовательное двухэлектронное окисление молекулы жирной кислоты, то, двигаясь ретроградно, получаем, что **I** должен образовываться из соответствующего вторичного спирта:

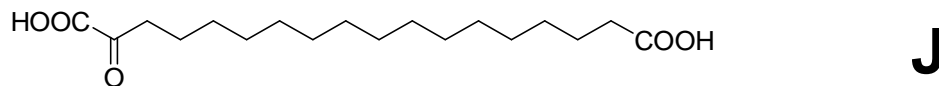


Тот, в свою очередь, (не забываем о двух электронах) образуется непосредственно по оксигеназной реакции из стеариновой кислоты (**H**).

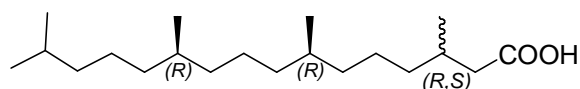
Значит, метаболизм **H** в **I** протекает в две стадии.

6. Метаболизм **I** в конечный продукт (соединение **J**) должен протекать в три стадии, так как всего  $(\omega-1)$  окисление включает пять последовательных реакций. Определим количество стадий, необходимых для  $\omega$ -пути - окисления концевой метильной группы жирной кислоты до карбоксильной. В данном случае все стадии также являются последовательным 2-х электронным окислением жирной кислоты, а значит, на первом этапе, по аналогии с таковой же по номеру стадией

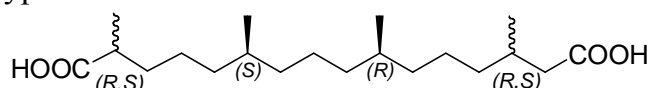
омега-1 пути, происходит оксигеназная реакция, и образуется первичный спирт, который далее сначала окисляется до альдегида и далее до дикарбоновой кислоты. Следовательно, омега-окисление должно начинаться с метаболита **I** и включать в себя конечный продукт **J**, формула которого, суммируя все вышесказанное:



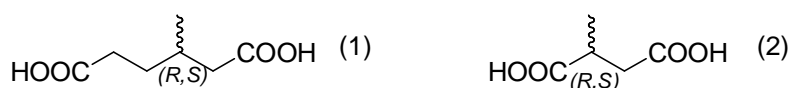
### 7. Окисление фитановой кислоты **A**:



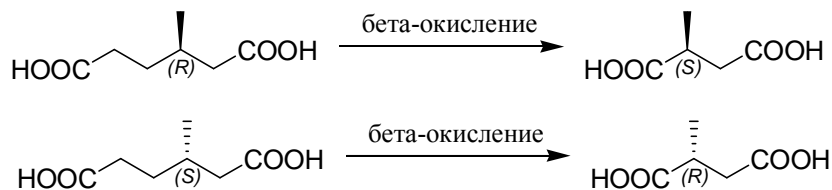
со стороны исходной карбоксильной группы невозможно у пациентов с болезнью Рефсума ни по одному из возможных механизмов. Следовательно, деградация жирной кислоты в таком случае должна начинаться с  $\omega$ -конца. При этом окислению по омега-1 пути структурно препятствует наличие метильной группы при  $\omega$ -1 углеродном атоме, в виду чего он не может быть окислен до карбонильной группы. Тогда первым этапом метаболизма **A** у людей с болезнью Рефсума выступает омега-окисление, приводящее к образованию интермедиата следующей структуры:



Образующаяся дикарбоновая кислота далее не может быть окислена повторно по  $\omega$ -механизму до трикарбоновой кислоты, так как  $\beta$ -окисление последней приводит к малонил-КоА, что противоречит условию. Таким образом, дикарбоновая кислота (образующаяся в результате  $\omega$ -пути, далее может быть окислена только по  $\beta$ -механизму. Количество бета-циклов можно определить на основании анализа данных о соединениях **A** и **C**. Так как метаболит **C** – смесь двух энантиомеров, то он содержит один хиральный атом углерода. Подобное условие выполняется для двух возможных метаболитов  $\beta$ -окисления:



Обратите внимание, что  $\beta$ -окисление метаболита (1) в метаболит (2) приводит к изменению конфигурации хирального центра в виду смены старшинства заместителей.



В свою очередь, пять циклов  $\beta$ -окисления **A** с образованием метаболита (1) к смене конфигурации хирального центра, наиболее приближенного к карбоксильной группе, не приводят. Следовательно, в виду сохранения соотношения  $R > S$  при метаболизме **A** в **C** подходит только соединение (1). В случае образования вещества (2) соотношение энантиомеров удовлетворяло бы

неравенству  $S > R$ . Даже если предположить, что метаболит (2) является субстратом AMCAR, то соотношение  $S > R$  и в этом случае остается неизменным.

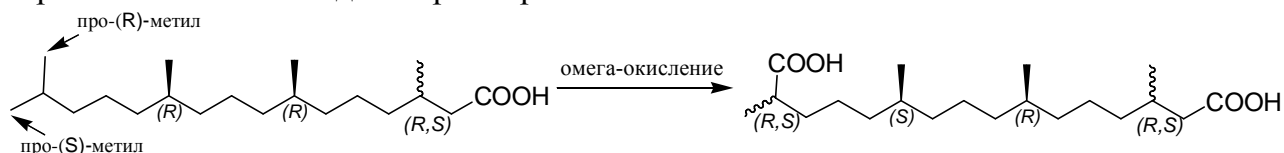
Поэтому для превращения **A** в **C** необходимо:

**бета-окисление**                      пять циклов

**омега-окисление**                один этап

**(омега-1)-окисление**          невозможно

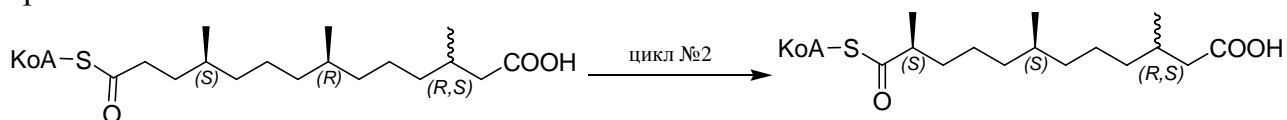
8. Фермент, катализирующий первый этап  $\omega$ -окисления, не является стереоспецифичным, а значит, в случае фитановой кислоты будет образовываться смесь диастереомеров:



Следовательно, после образования соответствующего ацил-КоА продукт омега-окисления, 15R-эпимер, выступает субстратом AMCAR, трансформируясь в S-эпимер.

На представленной выше схеме видно, что конфигурация C-11 по завершению омега-окисления изменяется, так как осуществляется  $R \rightarrow S$  переход за счет изменения старшинства заместителей. Данное обстоятельство делает AMCAR абсолютно ненужным ферментом перед третьим циклом бета-окисления.

То же самое касается и конфигурации атома углерода C-7, так как после второго цикла  $\beta$ -окисления он изменяет конфигурацию по аналогичной причине:



Значит, единственным субстратом AMCAR является соединение:

