

Metabolismus lipidů

Biosyntéza mastných kyselin a triacylglycerolů

Lenka Fialová
Ústav lékařské biochemie 1. LF UK

Hlavní rysy biosyntézy mastných kyselin

- syntéza MK může probíhat ve většině živočišných buněk (převažuje v játrech, adipocytech, laktující mléčné žláze)
- probíhá *v období, kdy je nadbytek energie* (období zvýšeného kalorického příjmu) - organismus vytváří MK, v nichž *ve formě triacylglycerolů uchovává energii*
- biosyntéza je lokalizována *extramitochondriálně*
- mastná kyselina se syntetizuje postupným přidáváním dvouuhlíkových jednotek
- *meziprodukty jsou obdobné meziproduktům při odbourávání MK, reakce jsou však katalyzovány jinými enzymy*

Výchozí látky pro biosyntézu mastných kyselin

acetyl-CoA

- *oxidační dekarboxylací pyruvátu* - hlavní zdroj glukosa
- *z některých aminokyselin*
- *z MK*

NADPH

- *pentosový cyklus* - hlavní zdroj
- „*jablečný enzym*“ (NADP-dependentní malátdehydrogenasa v cytoplazmě)



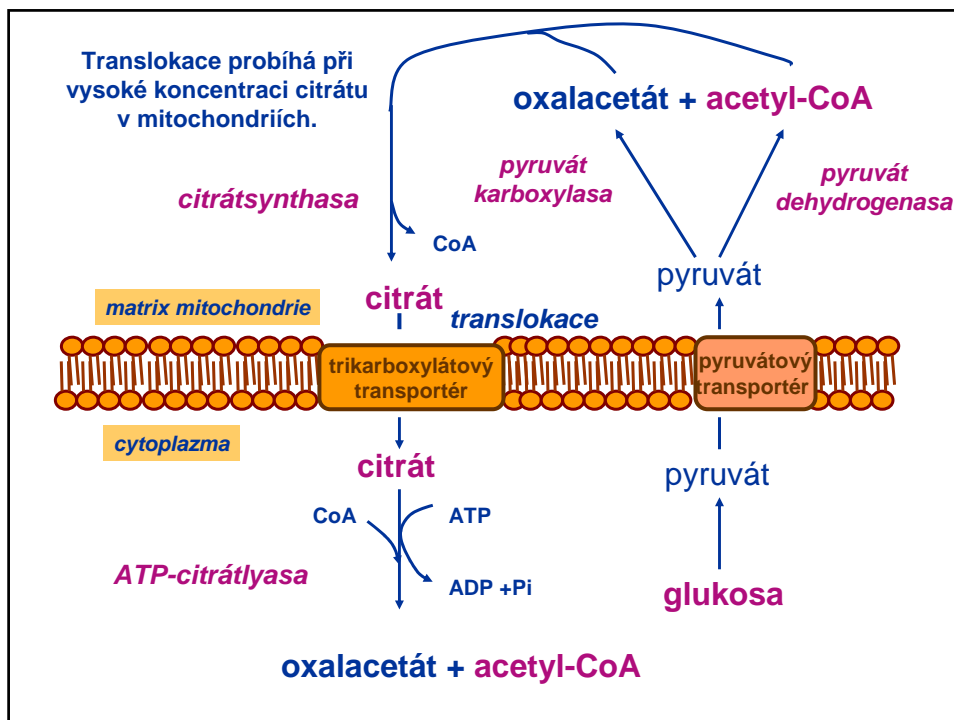
- *isocitrátdehydrogenasa* (NAD⁺ isoenzym je pouze v mitochondriích, NADP⁺ je v mitochondriích i v cytoplazmě)

Transport acetyl-CoA z matrix mitochondrie do cytoplazmy

acetyl-CoA *neprostupuje volně vnitřní mitochondriální membránou*



transport ve formě *citrátu*



Kroky syntézy mastných kyselin z acetyl-CoA a potřebné enzymy

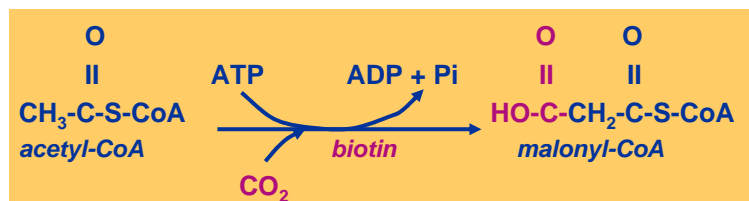
- Tvorba malonyl-CoA
 - *acetyl-CoA-karboxylasa*
- Reakce vedoucí k vlastní syntéze mastných kyselin
 - kyselina palmitová (C16)
 - *synthasa mastných kyselin - cytosol*
 - další nasycené mastné kyseliny (>C16)
 - *elongační systémy - mitochondrie, endoplazmatické retikulum*
 - nenasyčené mastné kyseliny
 - *desaturační systémy - endoplazmatické retikulum*

Tvorba malonyl-CoA

syntéza MK začíná *karboxylací acetyl-CoA na malonyl-CoA*

- acetyl-CoA nemá dostatečnou energii, aby vstoupil do reakcí
- „aktivující reakce“ pomocí *acetyl-CoA karboxylasy*
 - acetyl-CoA karboxylasa obsahuje dvě podjednotky, na každou z nich je kovalentně k lysinovým zbytkům proteinu přes ϵ -aminoskupinu navázán *biotin* (ve funkci nosiče CO_2)
 - je to *enzym určující rychlost reakce biosyntézy MK* - jeho aktivita je regulována

Reakce katalyzovaná acetyl-CoA karboxylasou

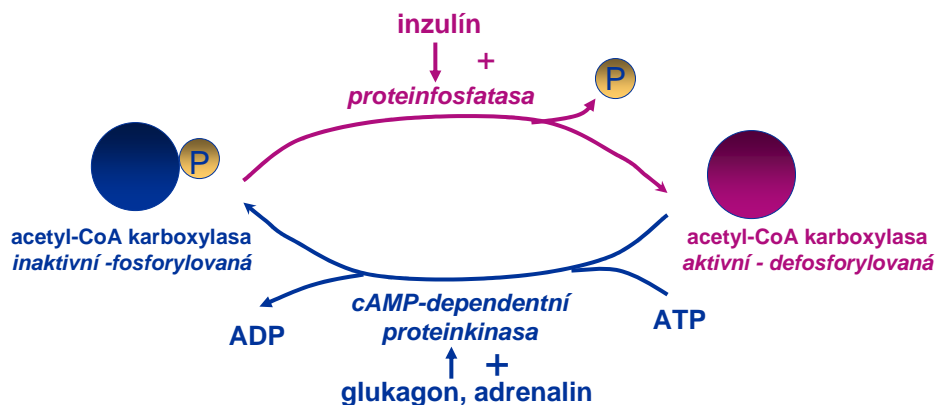


Regulace aktivity acetyl-CoA karboxylasy

krátkodobá

- *reverzibilní fosforylace*

- aktivní enzym \longrightarrow defosforylovaný (účinkem inzulínu)
- inaktivní enzym \longrightarrow fosforylovaný (účinkem glukagonu, adrenalinu)

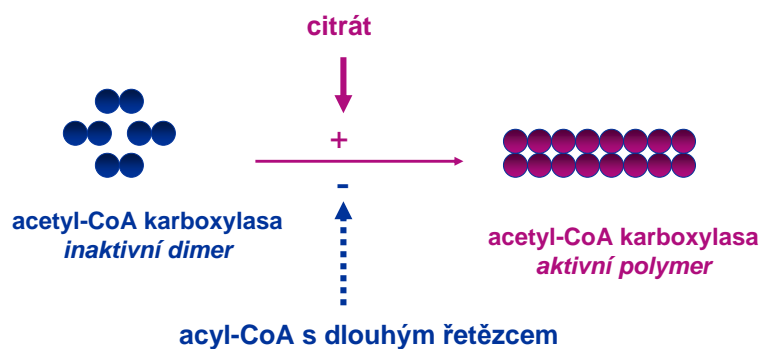


Regulace aktivity acetyl-CoA karboxylasy

krátkodobá

– *allosterická regulace*

- aktivace citrátem → polymerace enzymu
- inaktivace acyl-CoA s dlouhým řetězcem → depolymerace



Regulace aktivity acetyl-CoA karboxylasy

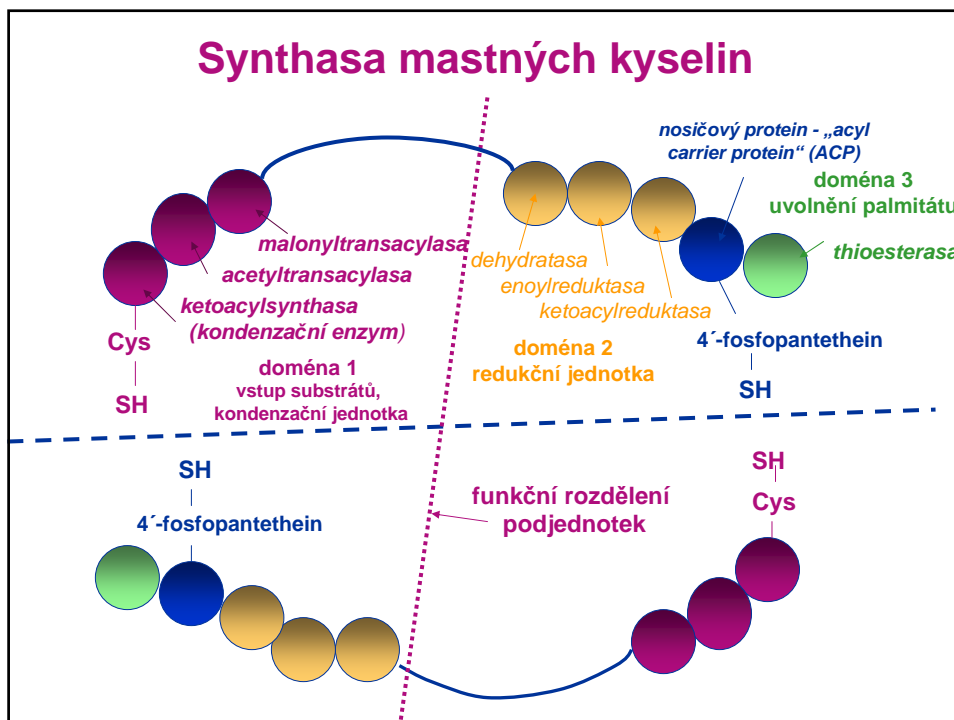
dlouhodobá - adaptivní

- dlouhodobý příjem energeticky bohaté potravy (hlavně sacharidů) způsobuje zvýšení syntézy acetyl-CoA karboxylasy a tím i zvýšení syntézy mastných kyselin
- nízkokalorická dieta nebo hladovění naopak navozuje snížení syntézy acetyl-CoA karboxylasy a tím snížení syntézy mastných kyselin

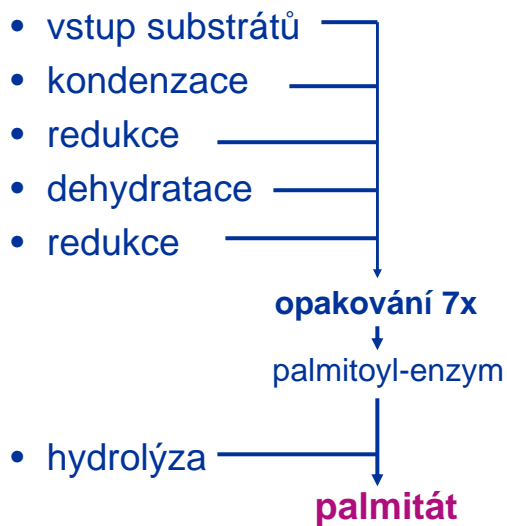
Syntéza kyseliny palmitové

synthasa mastných kyselin

- příklad multifunkčního enzymu
- **dimer** tvořený dvěma identickými podjednotkami uspořádanými v **konfiguraci hlava k patě**
- každá podjednotka zahrnuje sedm enzymových aktivit a je uspořádaná do **tří domén**
 - **sedm různých katalytických míst je umístěno na jednom polypeptidovém řetězci**
 - **dobrá koordinace různých enzymových aktivit**
- současně probíhá syntéza dvou mastných kyselin

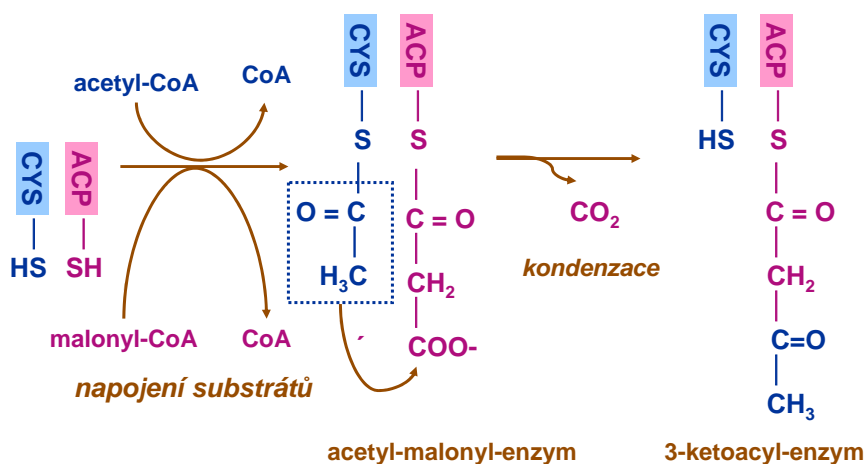


Reakce katalyzované synthasou MK vedoucí ke vzniku palmitátu



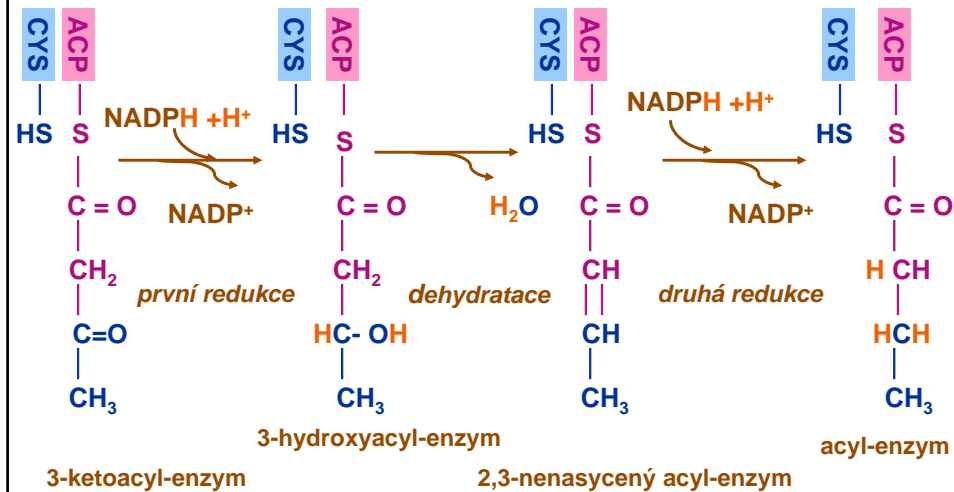
Průběh syntézy mastných kyselin

vstup substrátů - kondenzační jednotka

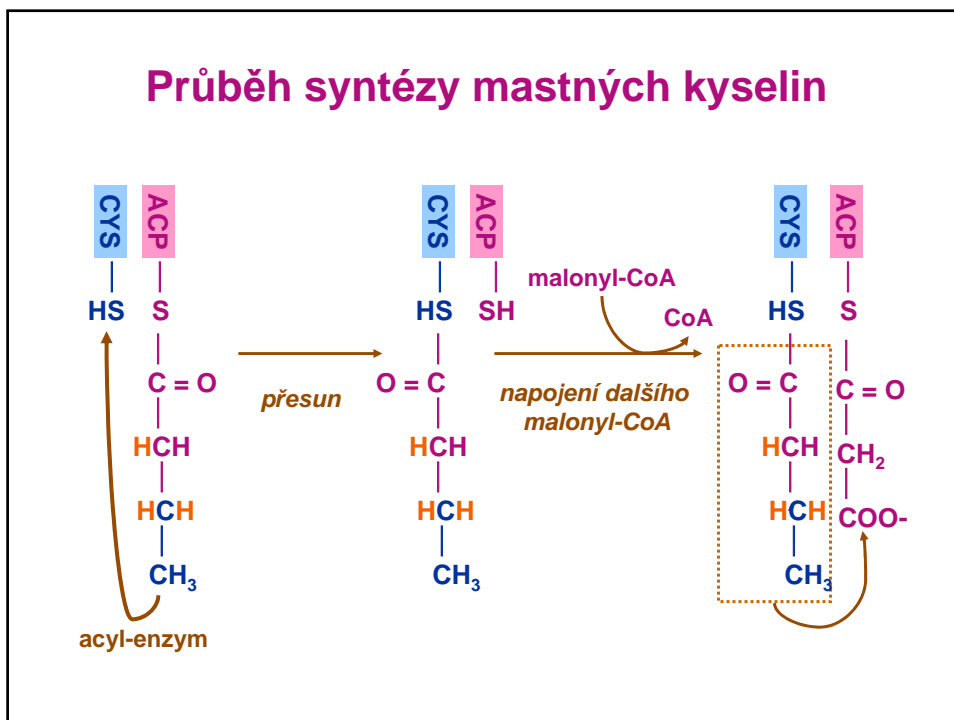


Průběh syntézy mastných kyselin

redukce 3-ketoacyl-enzymu - redukční jednotka

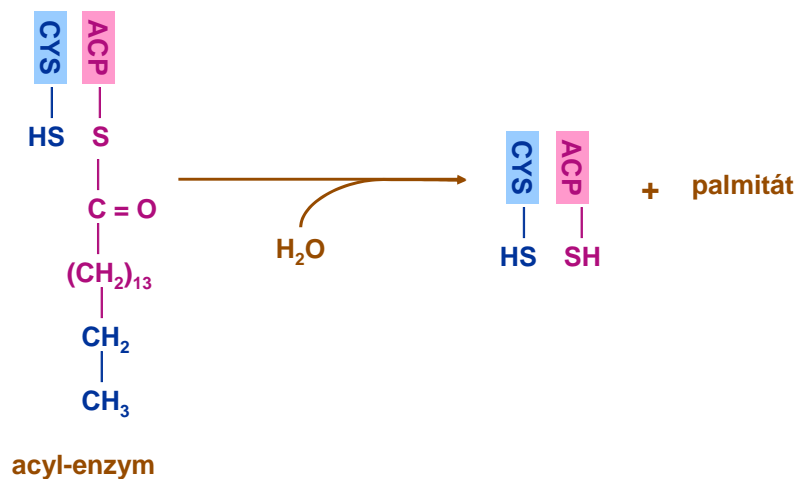


Průběh syntézy mastných kyselin



Průběh syntézy mastných kyselin

uvolnění palmitátu - *thiosterasa*



Bilance syntézy palmitátu (16C)

Rovnice pro syntézu malonyl-CoA



Rovnice pro syntézu palmitátu (kondenzační a redukční reakce)

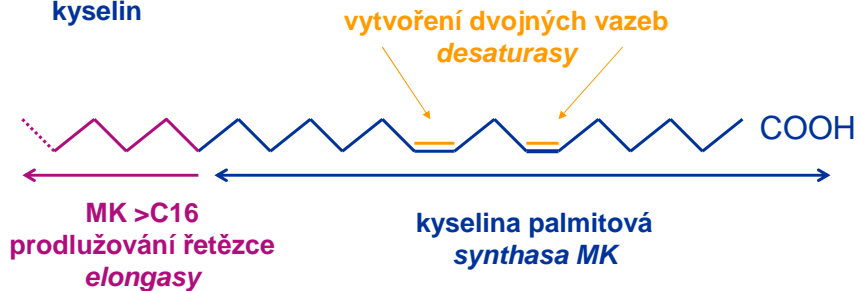


Souhrnná rovnice pro syntézu palmitátu z acetyl-CoA



Další přeměny kyseliny palmitové

- palmitát je produktem dráhy katalyzované *synthasou mastných kyselin*
- palmitát je prekursorem nasycených i nenasycených mastných kyselin

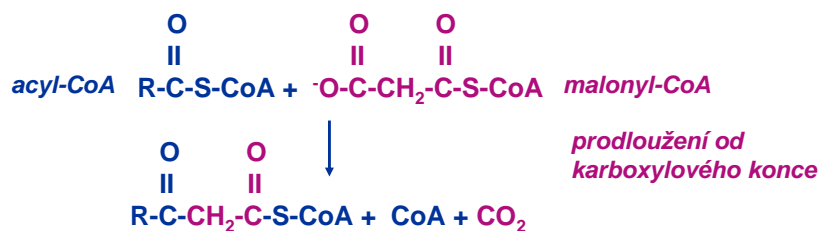


- různými kombinacemi elongace a desaturace mohou vznikat různé nasycené i nenasycené mastné kyseliny
- desaturace a elongace se uplatňují v případě, kdy potrava neposkytuje dostatečné množství potřebných mastných kyselin

Elongace mastných kyselin

system v endoplazmatickém retikulu

- prodlužuje nasycené i nenasycené MK
- na acyl-CoA se aduje *malonyl-CoA*



- následuje redukce pomocí NADPH

mitochondriální systém

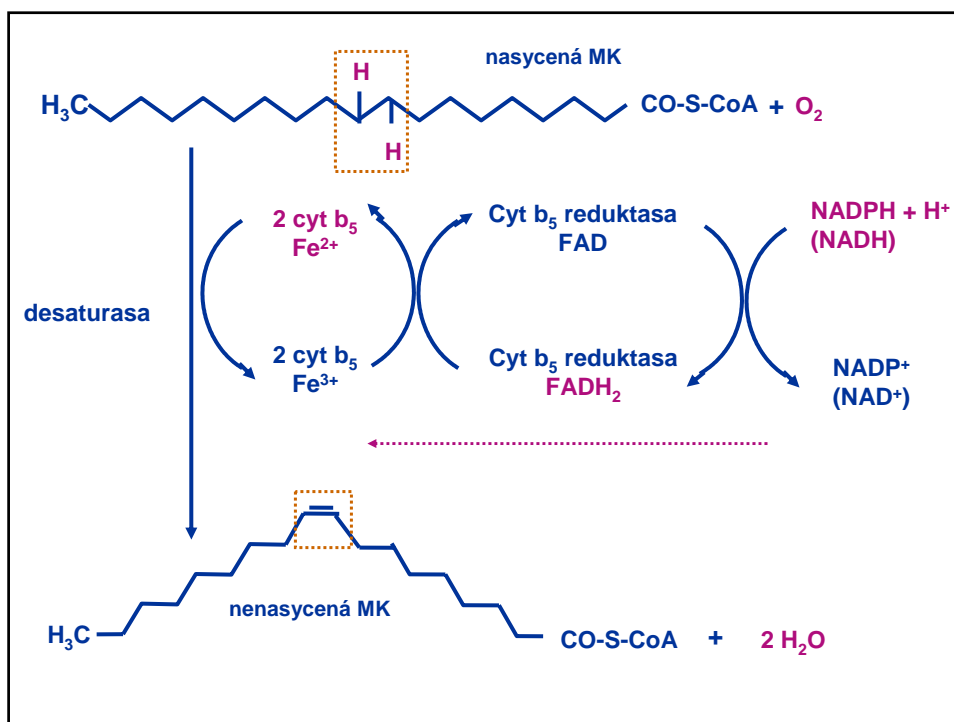
- na acyl-CoA se aduje *acetyl CoA*
- používá se pro syntézu strukturních lipidů v mitochondriích
- v podstatě obrácená β -oxidace

Desaturace mastných kyselin

- součástí desaturačního systému
 - komplexy membránově vázaných bílkovin na endoplazmatickém retikulu jaterních buněk
 - *cytochrom b₅ reductasa (flavoprotein)*
 - *cytochrom b₅*
 - *desaturasa acyl-CoA mastných kyselin* (monooxygenasový systém - simultánně oxiduje dva substráty- NAD(P)H a MK)



- pro zavedení dvojné vazby do řetězce mastných kyselin je nutný vtok elektronů a molekulární kyslík



Desaturace mastných kyselin

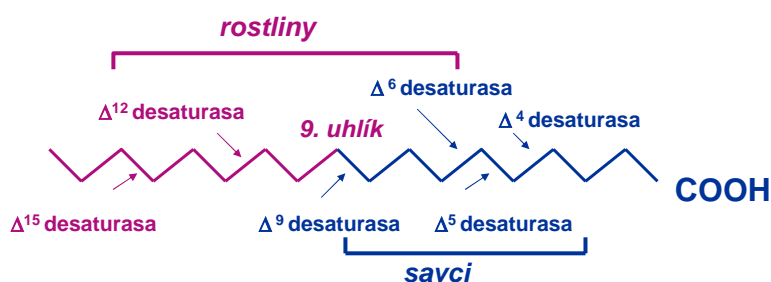
- **savci**

- jsou vybaveni 4 desaturasami
- dvojné vazby mohou vznikat v poloze $\Delta^{4,5,6,9}$
- dvojné vazby nemohou být vytvářeny za 9. uhlíkem

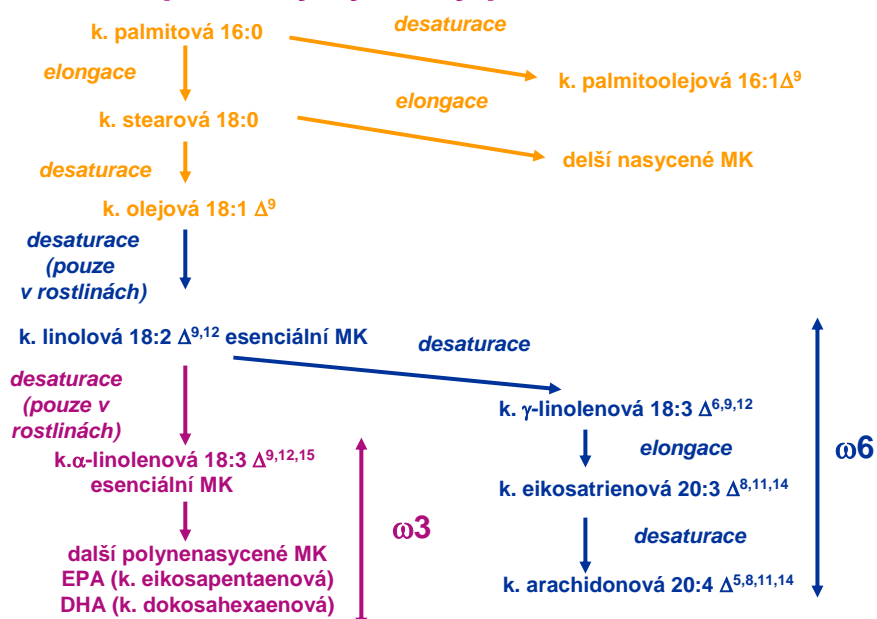
↓
kys. linolová ($\omega 6$) a linolenová ($\omega 3$) jsou esenciální

- **rostliny**

- vznik dvojných vazeb i v poloze mezi terminálním methylovým uhlíkem a Δ^9
- dvojné vazby mohou vznikat v poloze $\Delta^{6,9,12,15}$



Další přeměny kyseliny palmitové - shrnutí



Biosyntéza triacylglycerolů

glycerol-3-fosfát



fosfatidát

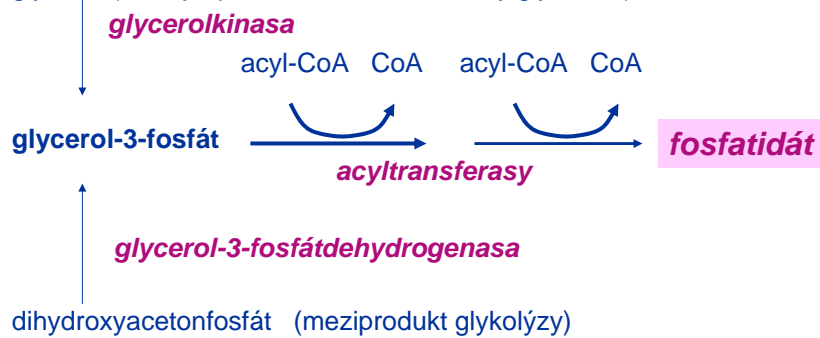


triacylglycerol

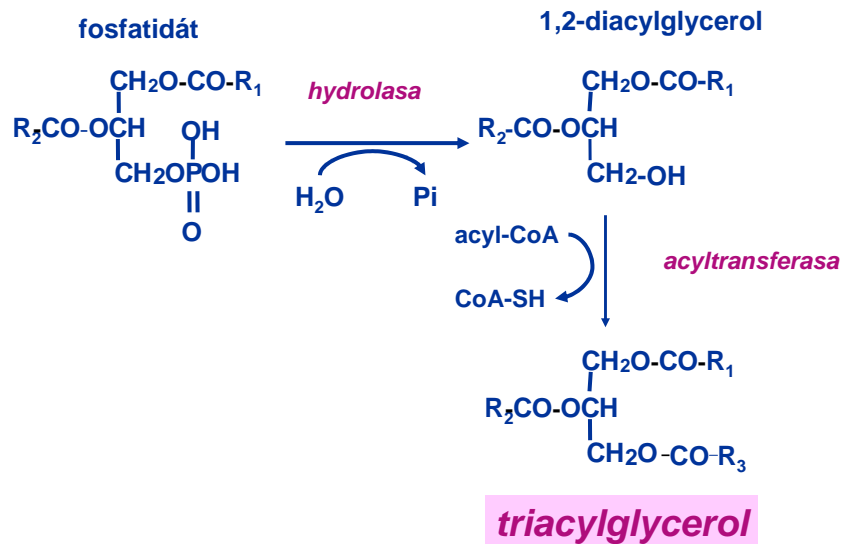
Biosyntéza fosfatidátu

společný meziprodukt je **glycerol-3-fosfát**

glycerol (vedlejší produkt mobilizace triacylglycerolů)



Biosyntéza triacylglycerolů



Použitá literatura

- Barter P. J., Rye K. A. (1996) *Atherosclerosis* 121, 1 - 12.
- Dlouhý P., Marhol P. (1999) *DMEV* 4, 211 - 135.
- Glatz J.F.C. et al. (1997) *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 57, 3 - 9.
- Champe P.C., Harvey R.A. *Biochemistry*, 2nd edition, Lippincott-Raven, 1994.
- Murray R.K. et al. *Harperova Biochemie*, H&H, 1998.
- Murray R.K. et al. *Harper's Illustrated Biochemistry*, 26th edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2003.
- Nelson D.L., Cox M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 3rd edition, Worth Publishers, 2000.
- Pokorný J. (2004) *DMEV* 3, 134 - 141.
- Sim K.G. et al. (2002) *Clin. Chim. Acta*, 323, 37 - 58.
- Suchánek P., Poledne R. (2001) *DMEV* 1, 65 - 71.
- Voet D., Voetová J.G. *Biochemie*. Victoria Publishing, 1990.
- Zadák Z. et al. (2000) *Vnitř. Lék.*, 46, 510 - 514.