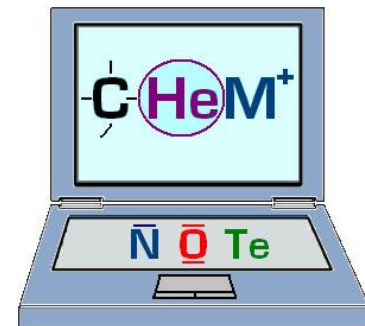




Evropský sociální fond
Praha & EU: Investujeme do vaší budoucnosti

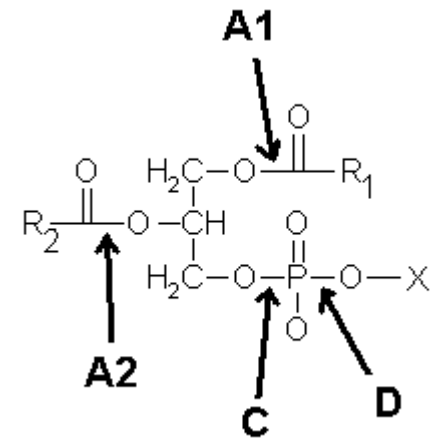
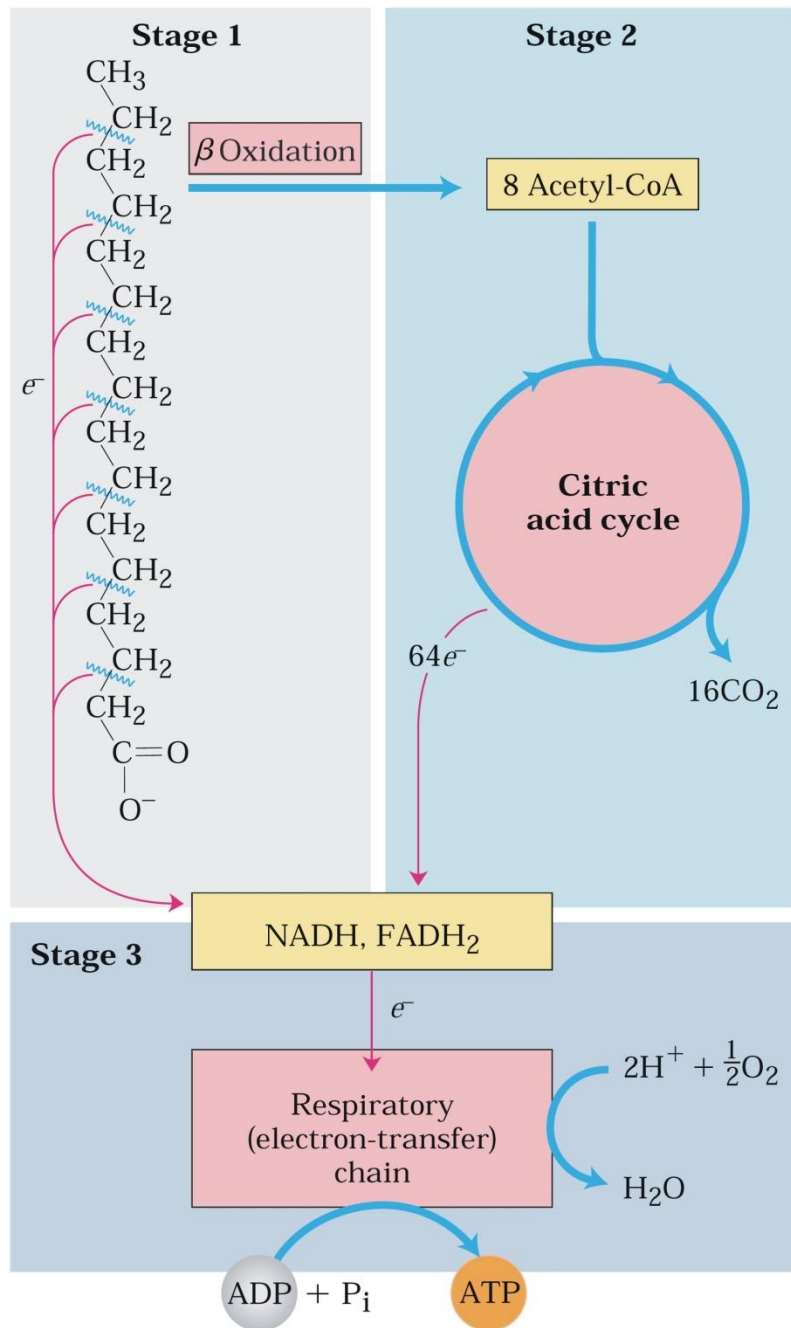


Metabolismus lipidů - katabolismus

- Trávení, aktivace a transport tuků
- Oxidace mastných kyselin
- Ketonové látky

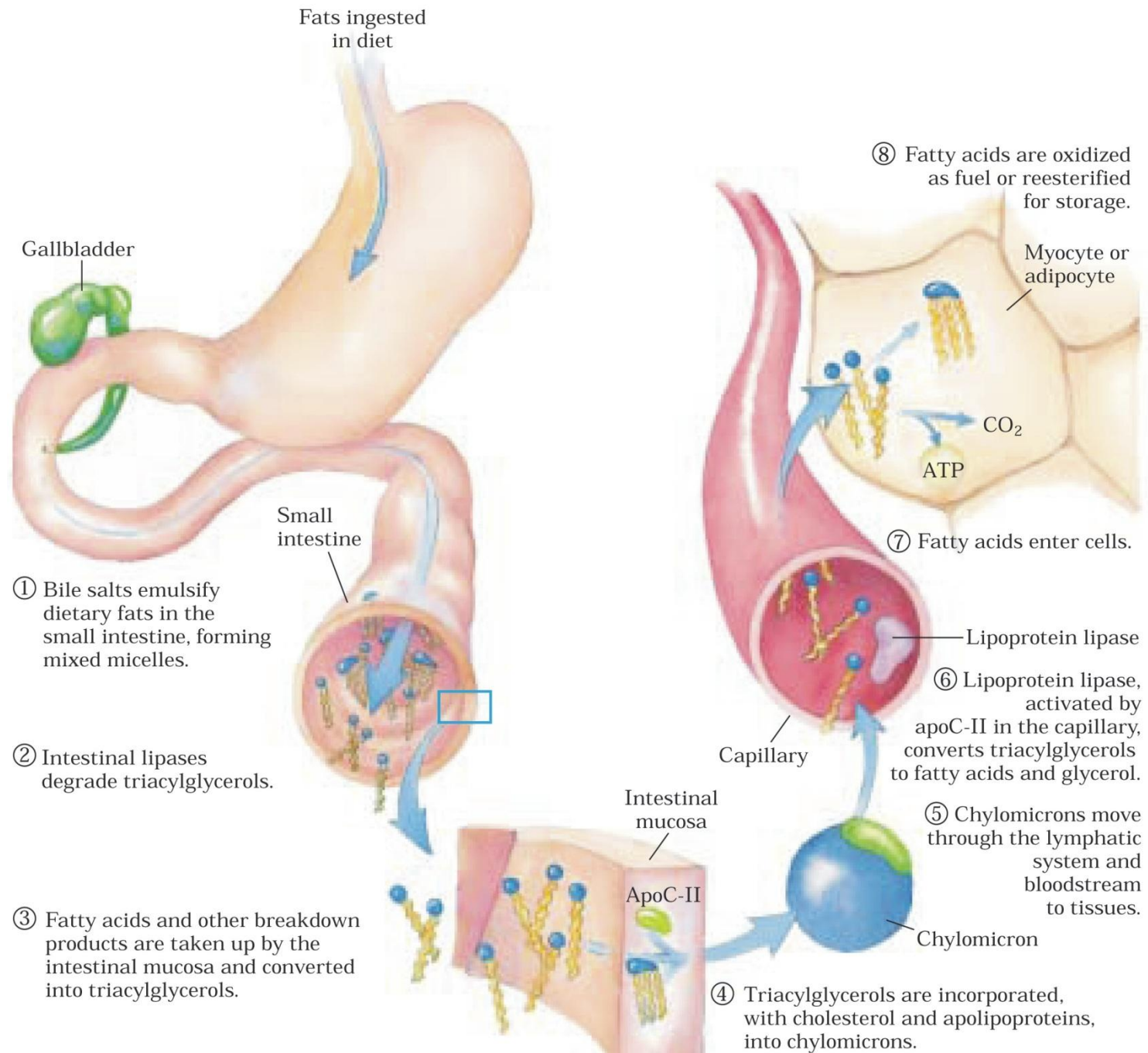
Úvod

- Oxidace MK je centrální cestou výroby energie mnoha organismů
- Např. u savců pokrývá 80% energie potřebné pro srdce a játra
- Odebrané elektrony vstupují do dýchacího řetězce
- vzniklý acetylCoA může být kompletně oxidován v citrátovém cyklu, v některých tkáních má však jiný osud (tvorba ketonových látek v játrech, biosyntéza u vyšších rostlin)
- Na stejnou hmotnost v porovnání s cukry skrývají více než dvakrát více energie
- Triacylglyceroly extrémně nerozpustné ve vodě – nezvyšují osmolaritu, relativně chemicky inertní, ale nutno aktivovat pro zpřístupnění rozpustným enzymům (emulsifikace)
 - Aktivace připojením koenzymu A
- Probereme pouze první fázi procesu kompletní oxidace MK, a to oxidaci dlouhých MK na dvouuhlíkové štěpy (acetylCoA)



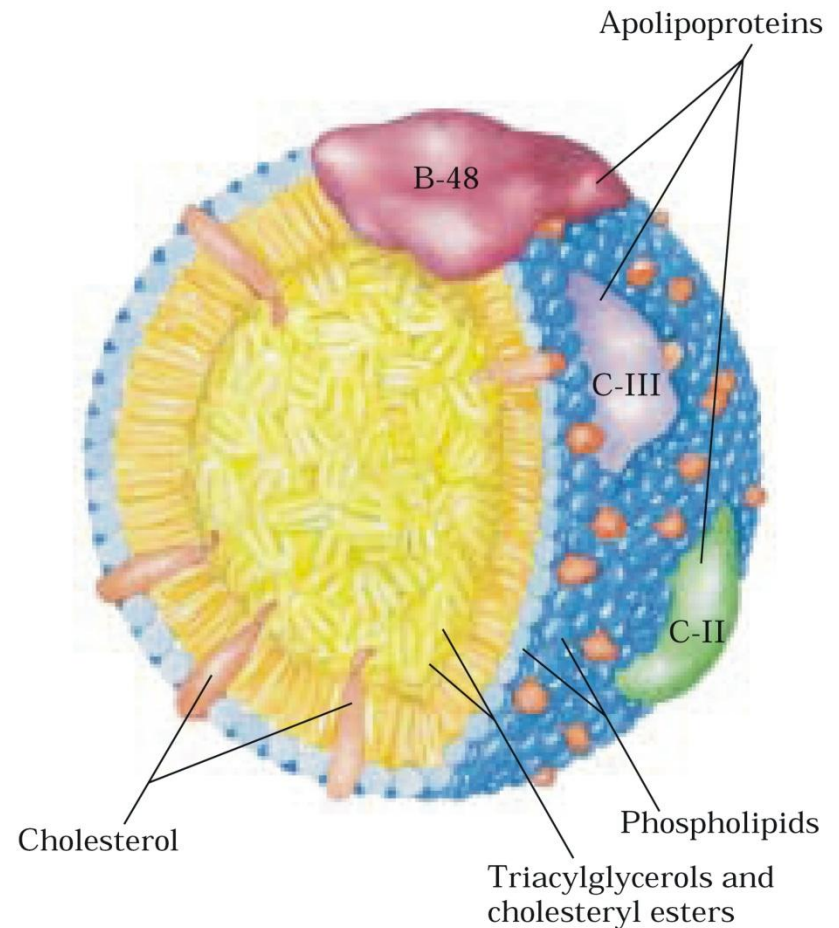
Trávení

- Tři zdroje tuků pro buňky:
 - Tuky obsažené v potravě
 - Tuky uložené ve formě kapiček v zásobní tkáni
 - Tuky syntetizované v jednom orgánu pro transport do jiného
- V průmyslově vyspělých zemích pokrývají potravní tuky 40% E nároků organismu, některé orgány využívají jako zdroj E více než z 50% (játra, srdce, kosterní svaly bez námahy)
- Tuk jediným zdrojem E pro hibernanty
- Biologické detergenty – žlučové sole dispergují tuky, vznikají směsné micely přístupné ve vodě rozpustným enzymům ve střevu
- 95% využitelné E z tuků ukryto v MK, 5% připadá na glycerol (glykolýza)



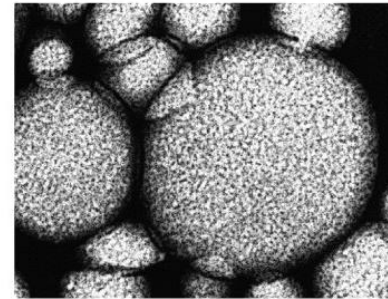
Trávení II

- Střevní lipasy přemění triacylglyceroly na monoacyl a diacylglyceroly, volné MK a glycerol, tyto produkty difundují do epiteliálních buněk, zde znovu vznikají triacylglyceroly a ty jsou sbaleny do **chylomikronů** (lipoproteinové agregáty)

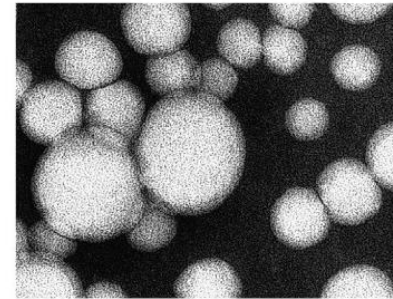


Transport

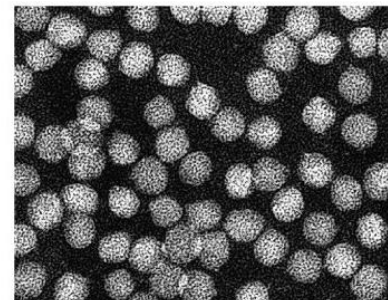
- Apolipoproteiny – proteiny vážící lipidy, dle různého poměru vznikají částice různé hustoty (VLDL, VHDL)
- Chylomikrony putují lymfatickým a krevním řečištěm, jejich vstup do buňky řízen receptory rozeznávajícími apoliporoteiny



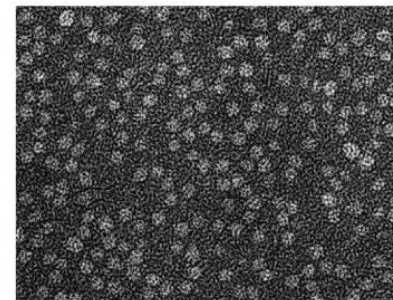
Chylomicrons ($\times 60,000$)



VLDL ($\times 180,000$)



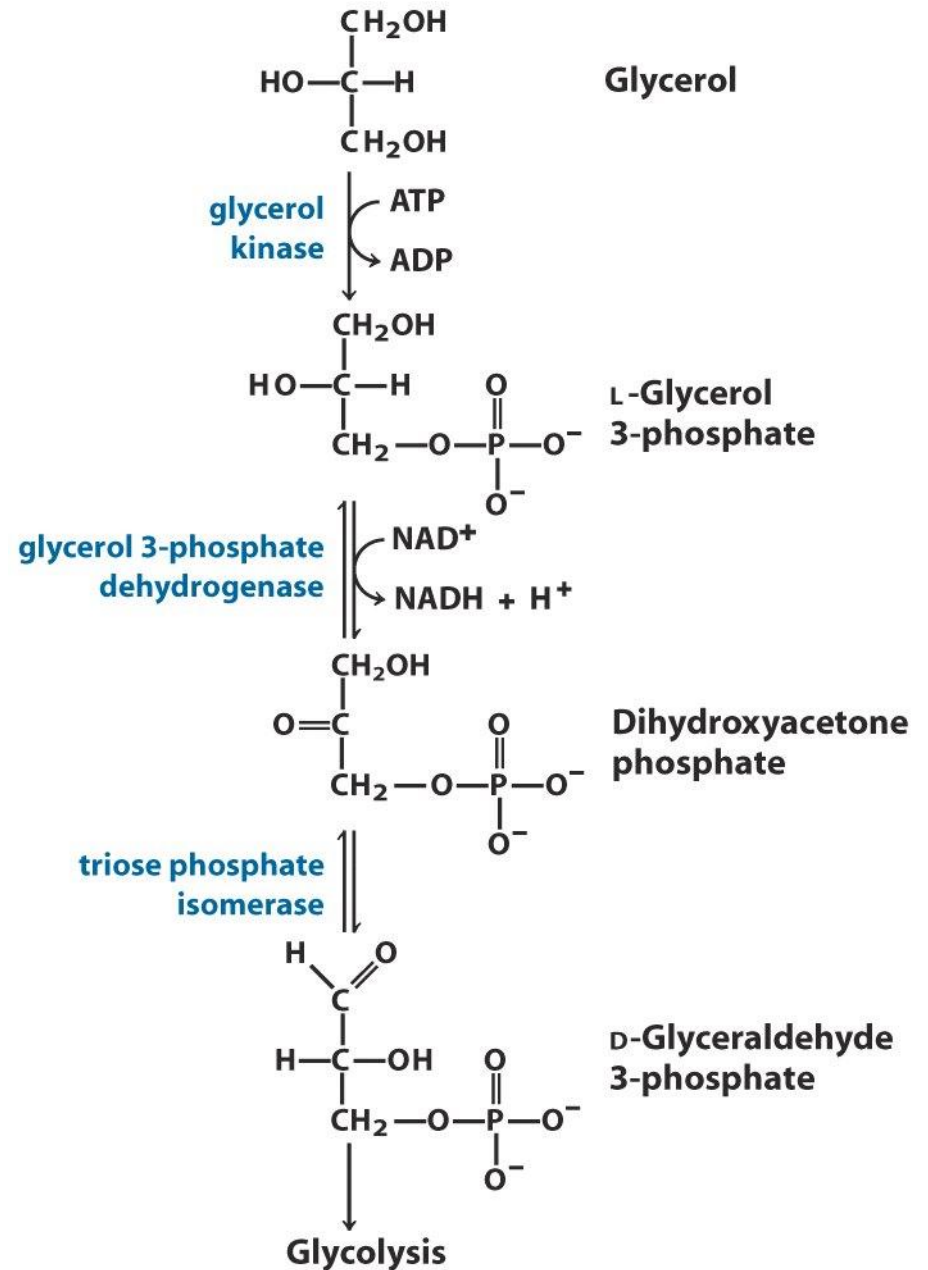
LDL ($\times 180,000$)



HDL ($\times 180,000$)

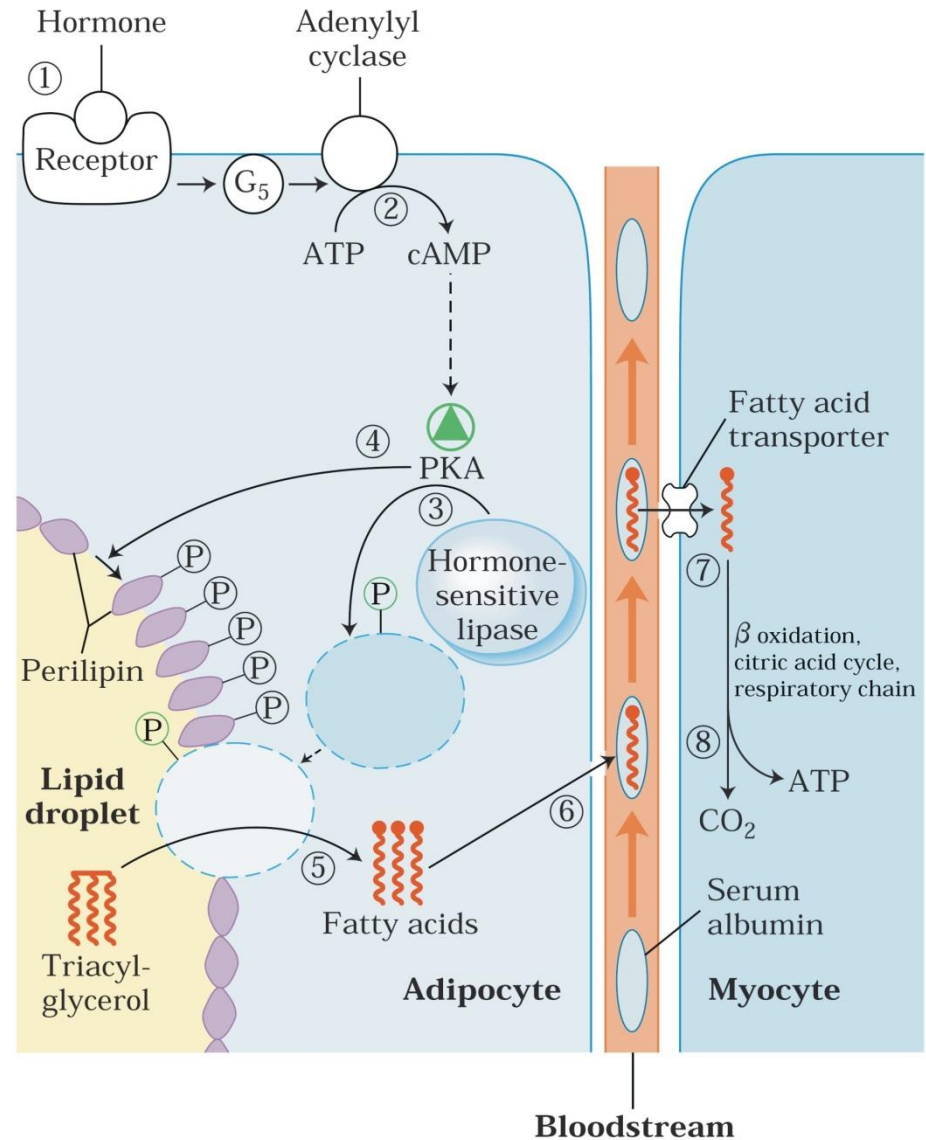
(b)

Osud glycerolu vzniklého akcí lipas na triacylglyceroly



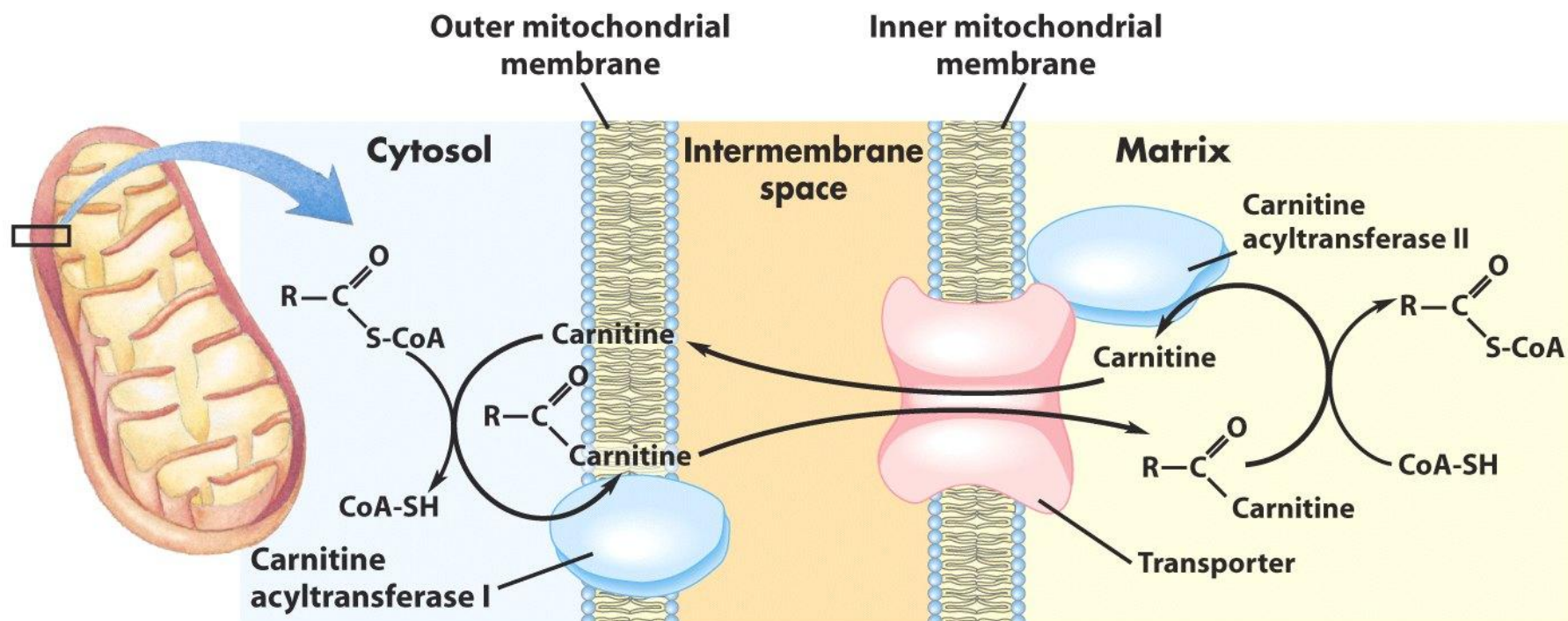
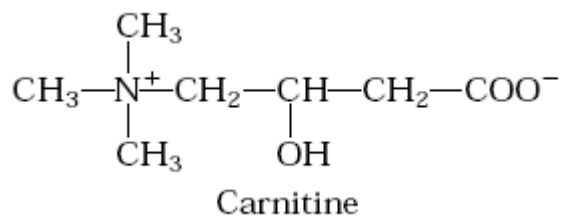
Hormonální regulace mobilizace zásobní tukové tkáně

- Adipocyty – tukové buňky, skladující kapičky neutrálních tuků
- Perilipiny – proteiny tvořící povrch kapičky, chrání před neřízenou mobilizací uloženého tuku



Aktivace a transport do mitochondrií

- V živočišných buňkách probíhá β -oxidace v mitochondriální matrix
- 12 C a menší MK volná difúze, větší musí přes karnitinové kyvadlo:
- Transport řízený karnitinem je řídícím a regulovaným krokem oxidace MK
- Na vnější mitochondriální membráně je **acyl-CoA syntetáza** (isoenzymy s různou specifitou pro různě dlouhé MK)
- $\text{MK} + \text{CoA} + \text{ATP} \leftrightarrow \text{acyl-CoA} + \text{AMP} + \text{PP}$
- **Karnitin acyltransferasa I** – transesterifikace za vzniku acyl-karnitinu
- Řízená difúze pomocí transportéru do matrix
- **Karnitin acyltransferasa II** – přenos na vnitřní CoA
- Dvě odlišné zásobárny CoA a acylCoA (cytoplasma, mitochondrie) s různou funkcí
 - CoA v mitoch. použit při oxidativní degradaci pyruvátu, MKs, AKs
 - CoA v cytopl. hlavně pro biosyntézy MK
 - MK v cytoplasmě pro syntézu membránových lipidů
 - MK v mitochondrii odbourána

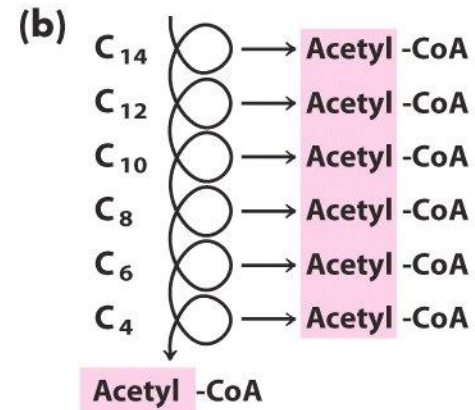
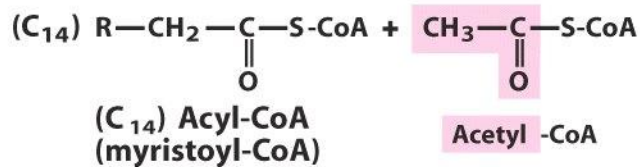
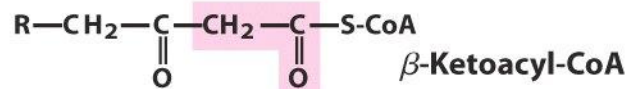
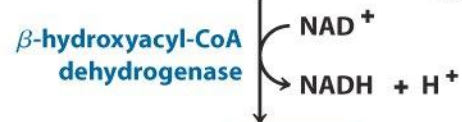
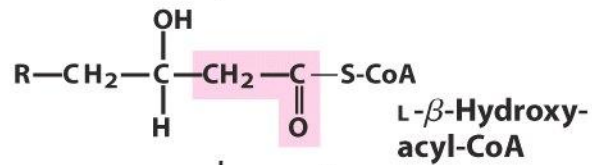
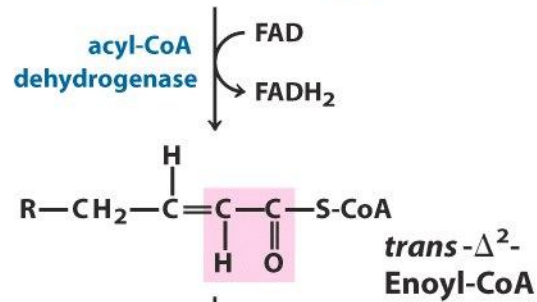
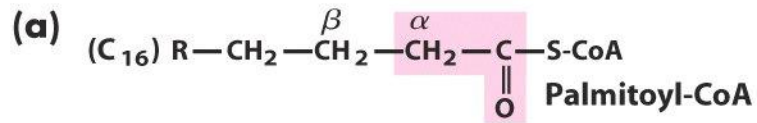


Oxidace MK - přehled

- Saturevané MK se sudým počtem uhlíků
- Nesaturevané MK
- MK s lichým počtem uhlíků
- Regulace β -oxidace
- α a ω oxidace

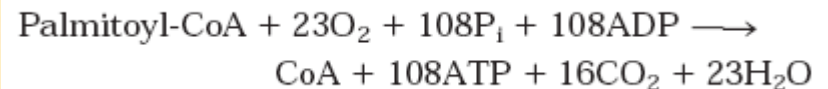
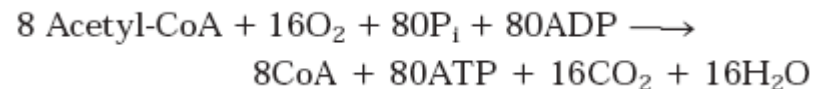
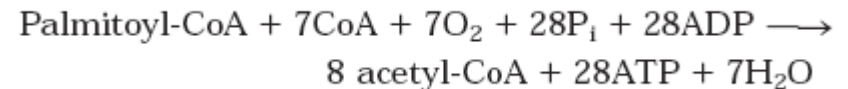
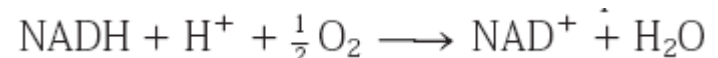
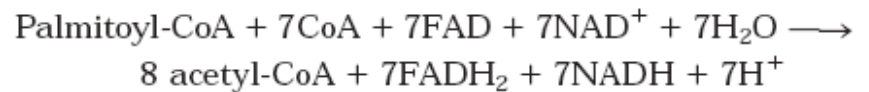
Oxidace MK I

- 4 základní kroky β -oxidace nasycených MK se sudým počtem uhlíků
 - Dehydrogenace acyl-CoA za vzniku dvojné vazby (trans-enoyl-CoA); **acyl-CoA dehydrogenasa** (zas specifická pro různě dlouhé MK, všechny mají FAD)
 - Hydratace dvojné vazby, vzniká β -hydroxyacyl-CoA; **enoyl-CoA hydratasa**
 - Dehydrogenace, vzniká β -ketoacyl-CoA; **β -hydroxyacyl-CoA dehydrogenasa** (NAD)
 - **Acyl-CoA acetyltransferasa**, přenese volný koenzymA a rozpadne se zeslabená vazba akcí thiolové skupiny koenzymu A (**thiolasa**)



Celková bilance β -oxidace

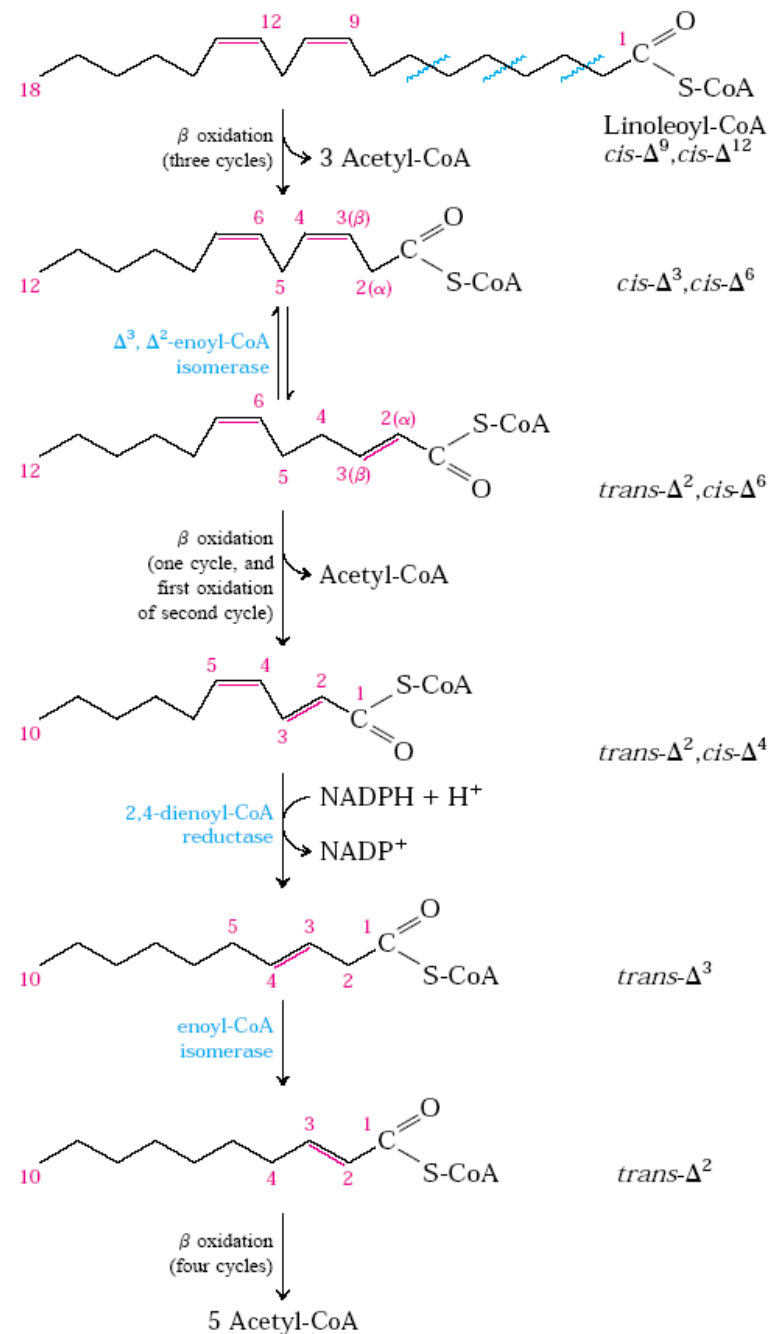
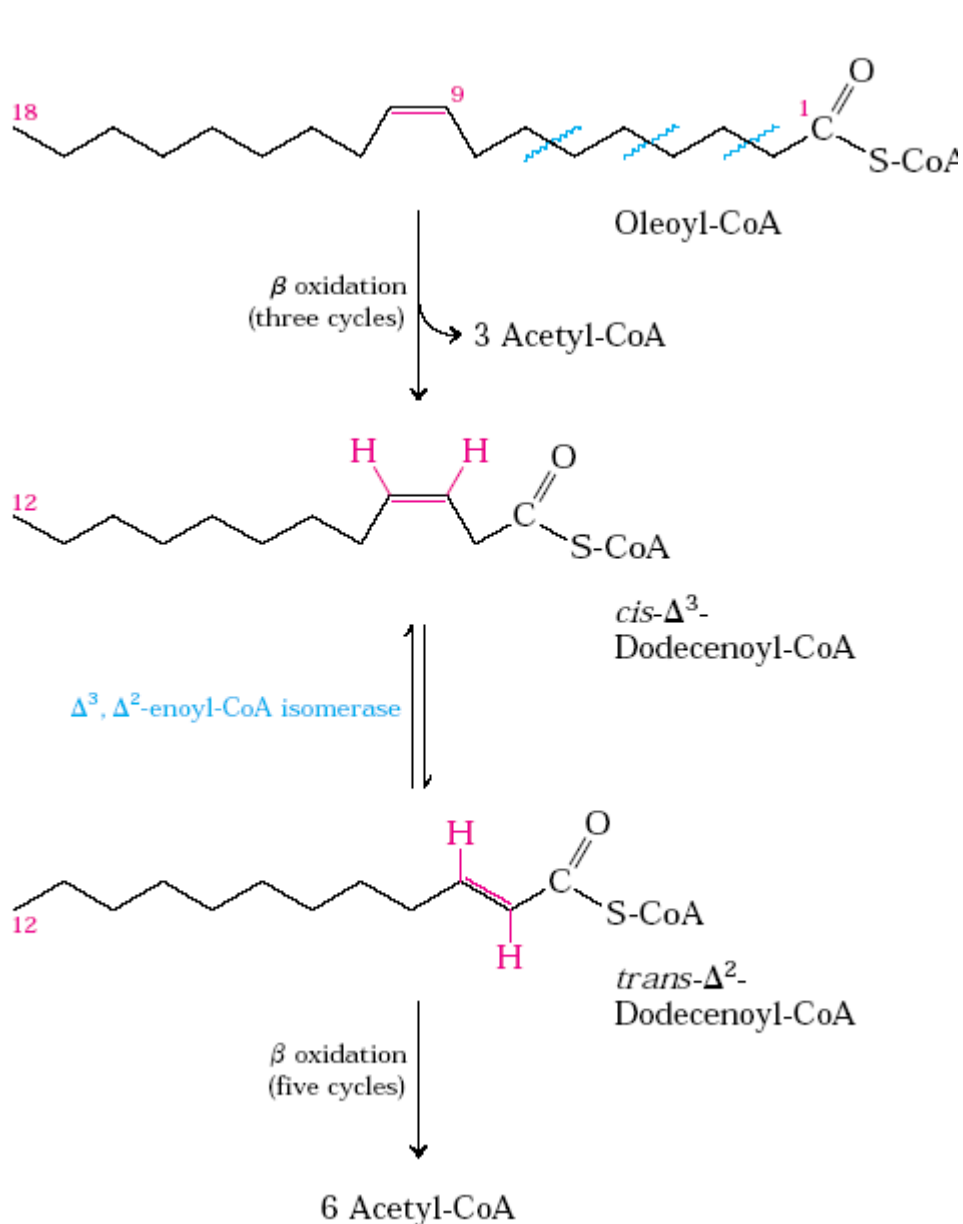
- Každá FADH_2 dá vzniknout 1,5 ATP
- Každá NADH_2 dá vzniknout 2,5 ATP
- Na každé dva uhlíky 4 ATP, vzniká VODA
- Medvěd, drží vysoko svou teplotu i při hibernaci, spotřebuje cca 25 000 kJ/den, v létě žere 38 000 kJ/den, před zimou 84 000 kJ/den (20 hodin denně)



- **Sumárně výtěžek degradace**
- degradace n-uhlíkaté mastné kyseliny (n je sudé)
- aktivace - 2 ATP
- 1. dehydrogenace + $\text{FADH}_2 \cdot n/2 - 1$
- 2. dehydrogenace + $\text{NADH} \cdot n/2 - 1$
- Ac-SCoA (v citr. cyklu) + 12 ATP $\cdot n/2$
- celkem $5 \cdot (n/2 - 1) + 12 \cdot (n/2) - 2$

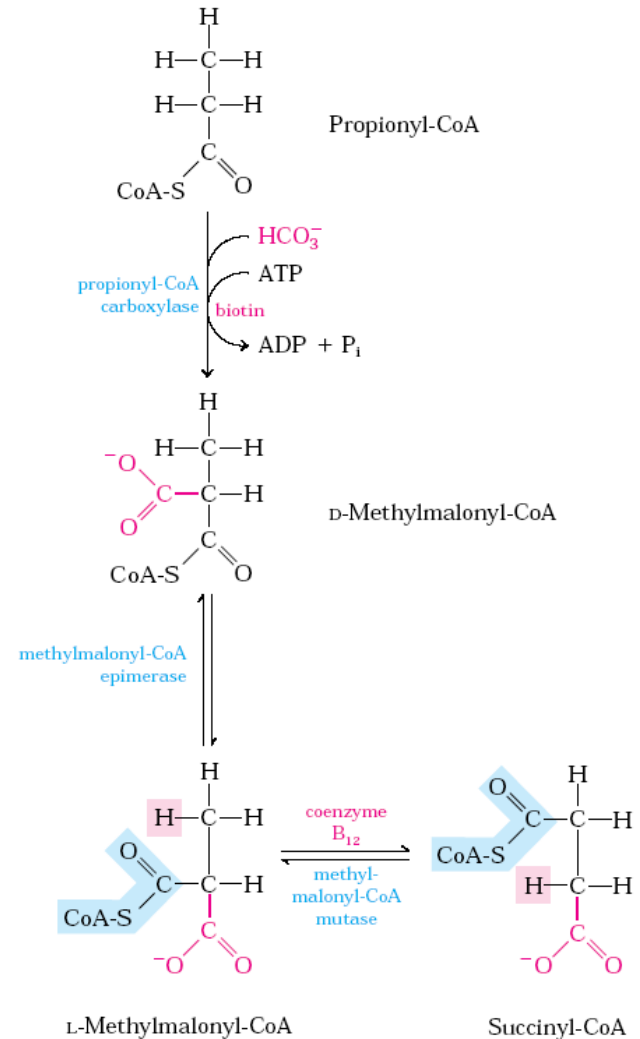
β -oxidace nenasycených MK

- Vyžaduje dvě reakce navíc
- Většina zvířecích i rostlinných triacylglycerolů obsahuje nenasycené MK (cis vazby, nepřístupné akci enoyl-CoA hydratasy)
- V podstatě normální β -oxidace, jen v kritických místech zasahují nové enzymy
- **Enoyl-CoA isomerasa** (cis $\rightarrow$ trans)
- Polynenasycené MK potřebují i **reduktasu**



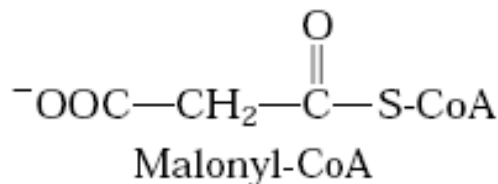
β -oxidace MK s lichým počtem uhlíků

- Vyžaduje tři reakce navíc
- U rostlin a mořských živočichů (jinak neobvyklé)
- Normální β -oxidace, finálním produktem je propionyl-CoA



Regulace β -oxidace

- Řídícím krokem je transport do mitochondrie pomocí karnitinového kyvadla
- Karnitin acyltransferasa I inhibována malonyl-CoA (první meziproduct při cytosolické biosyntéze MK)



- β -hydroxyacyl-CoA dehydrogenasa inhibována při vysokém poměru $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^+]$
- thiolasa inhibována vysokou koncentrací acetyl-CoA

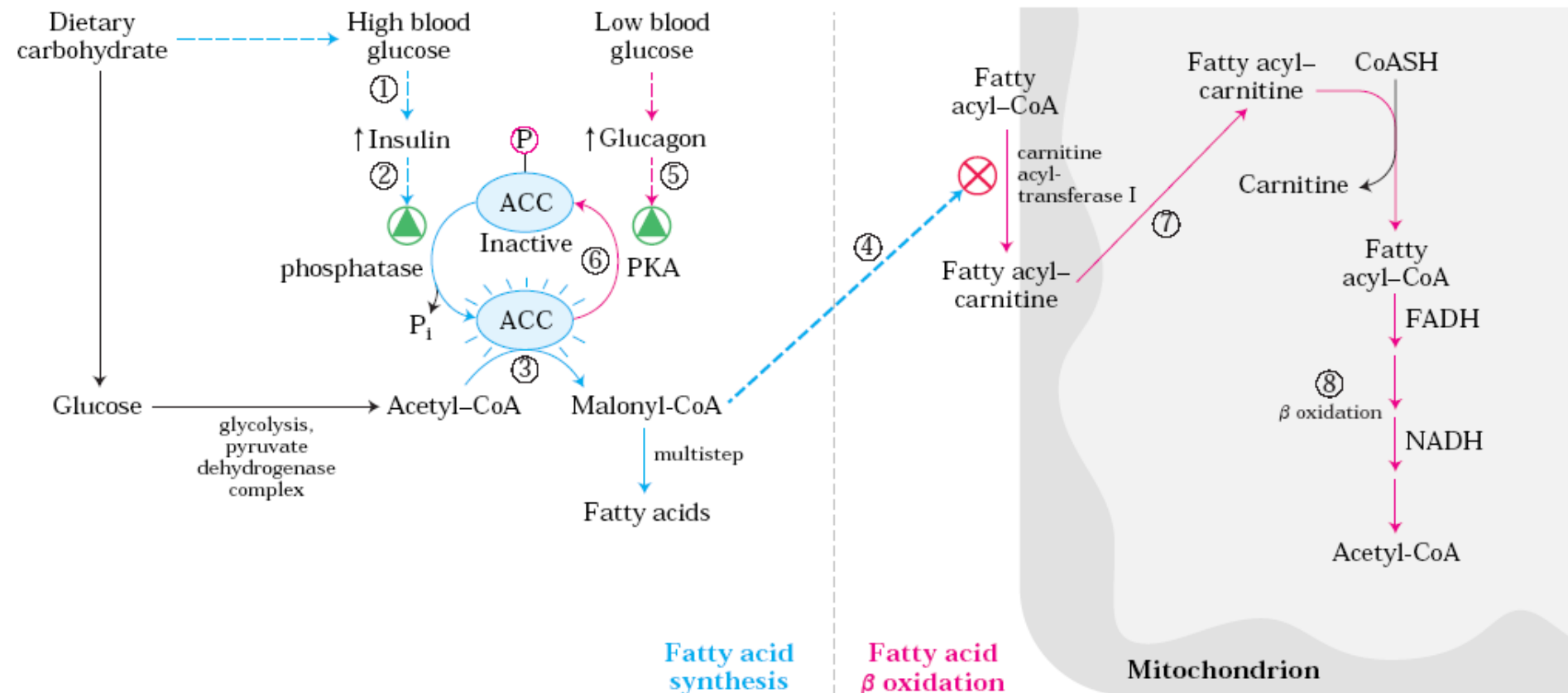


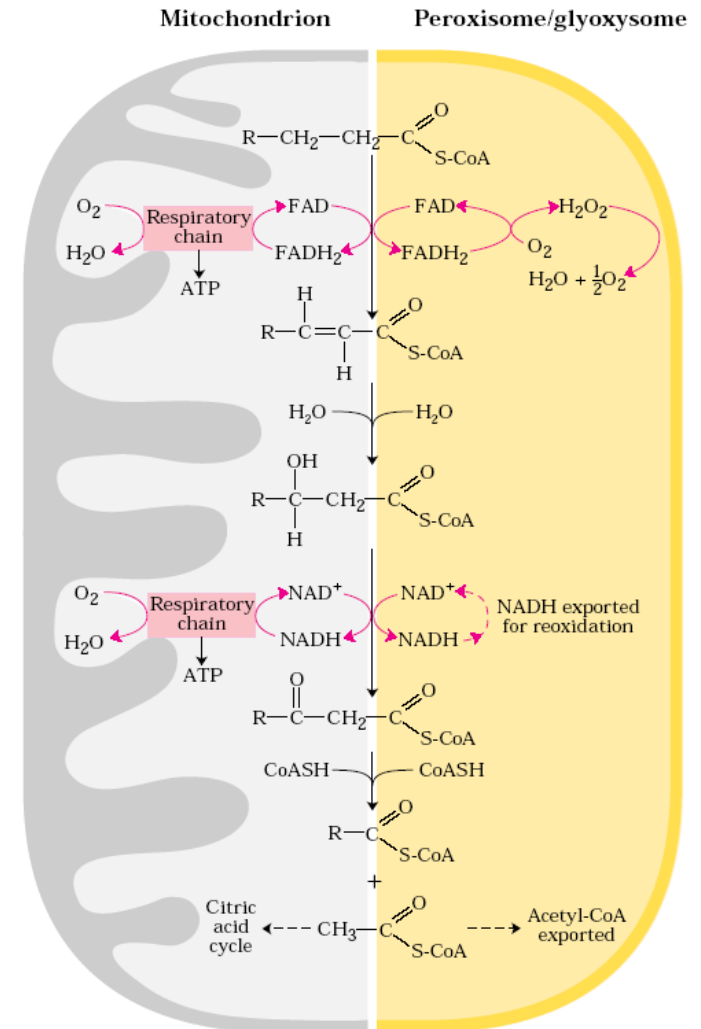
FIGURE 17-12 Coordinated regulation of fatty acid synthesis and breakdown. When the diet provides a ready source of carbohydrate as fuel, β oxidation of fatty acids is unnecessary and is therefore down-regulated. Two enzymes are key to the coordination of fatty acid metabolism: acetyl-CoA carboxylase (ACC), the first enzyme in the synthesis of fatty acids (see Fig. 21-1), and carnitine acyl transferase I, which limits the transport of fatty acids into the mitochondrial matrix for β oxidation (see Fig. 17-6). Ingestion of a high-carbohydrate meal raises the blood glucose level and thus (1) triggers the release of insulin. (2) Insulin-dependent protein phosphatase dephosphorylates ACC, activating it. (3) ACC catalyzes the formation of malonyl-CoA

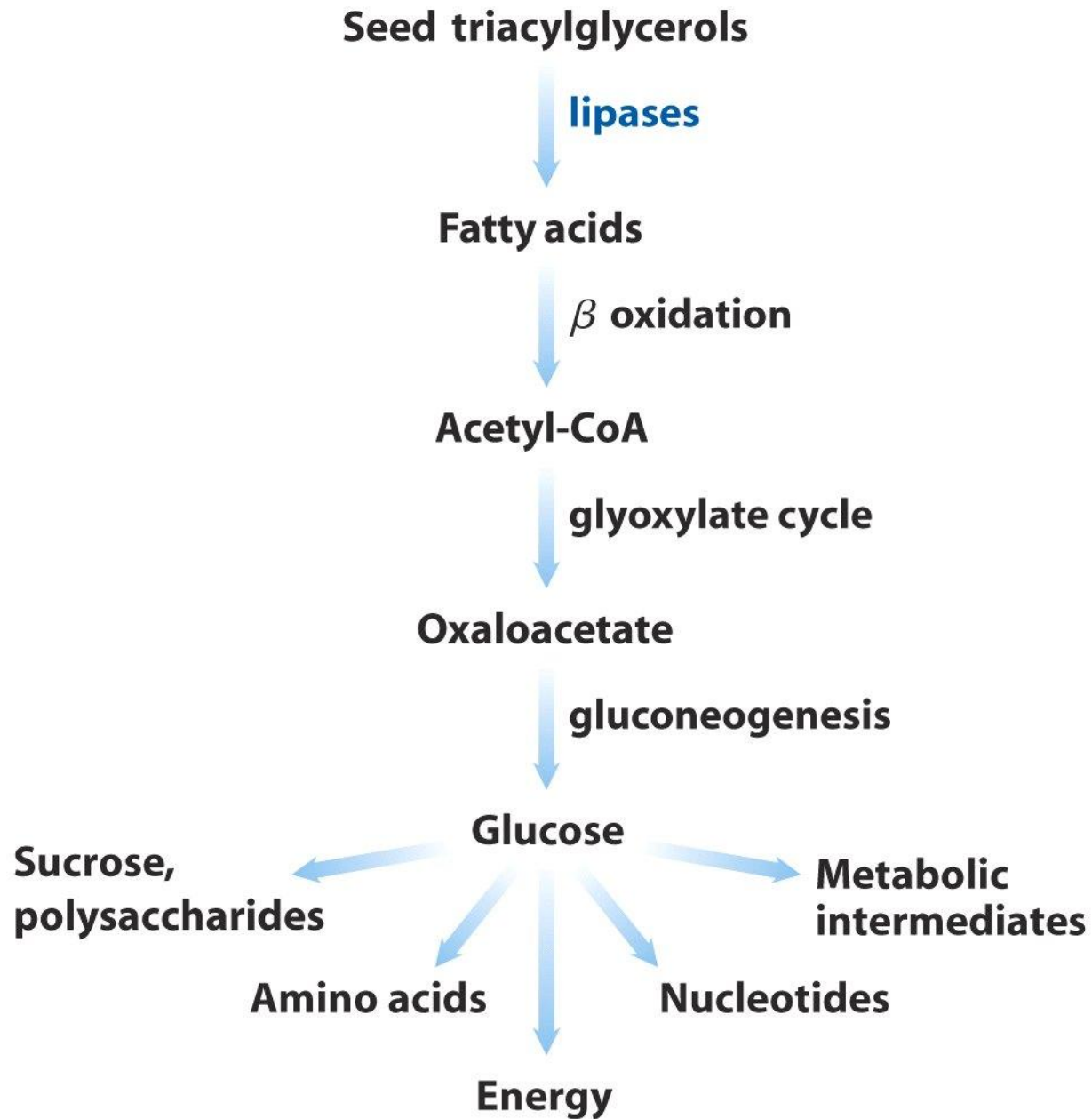
(the first intermediate of fatty acid synthesis), and (4) malonyl-CoA inhibits carnitine acyltransferase I, thereby preventing fatty acid entry into the mitochondrial matrix.

When blood glucose levels drop between meals, (5) glucagon release activates cAMP-dependent protein kinase (PKA), which (6) phosphorylates and inactivates ACC. The concentration of malonyl-CoA falls, the inhibition of fatty acid entry into mitochondria is relieved, and (7) fatty acids enter the mitochondrial matrix and (8) become the major fuel. Because glucagon also triggers the mobilization of fatty acids in adipose tissue, a supply of fatty acids begins arriving in the blood.

Peroxisomy, glyoxysomy

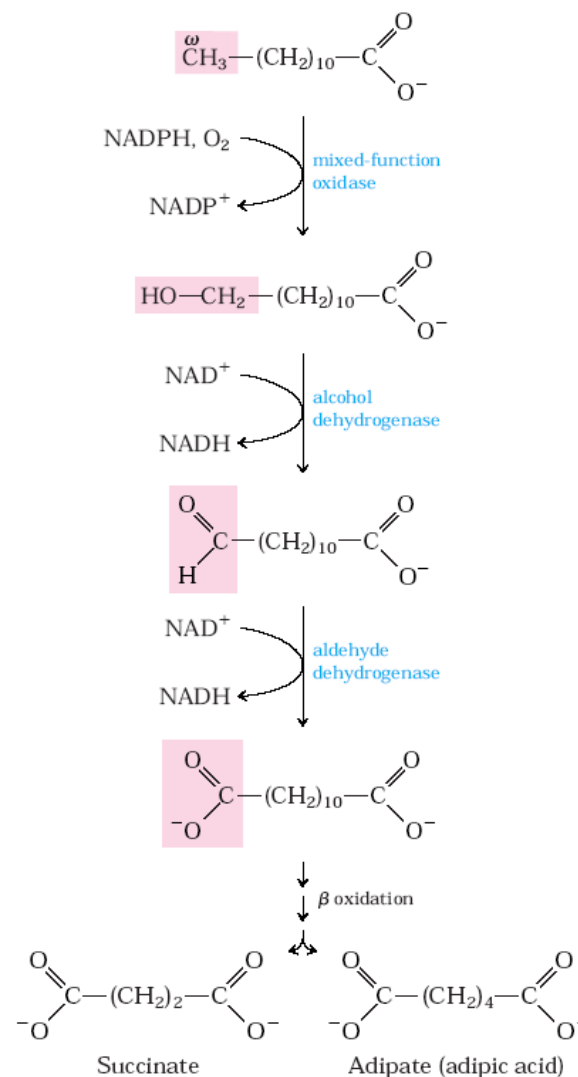
- β -oxidace probíhá i jinde, v rostlinách hlavně v peroxisomech
- V savčích buňkách se liší specifitou pro acyl-CoA, v jaterních peroxisomech extrémně dlouhé MK (26C), nejsou tam ovšem enzymy citrátového cyklu, takže se MK zkrátí a pak transportuje do mitochondrie
- Glyoxysomy pučících semen, triacylglyceroly zdrojem biosyntetických precursorů, ne E





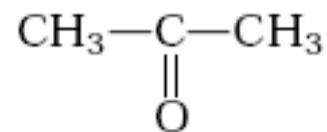
α a ω oxidace

- α -oxidace v peroxisomech, v případech, kdy je β -uhlík methylován
- ω -oxidace v endoplazmatickém retikulu obratlovců (oxidace nejvzdálenějšího uhlíku od karboxyskupiny)
- Normálně minimální produkce, důl. hlavně při poruchách β -oxidace

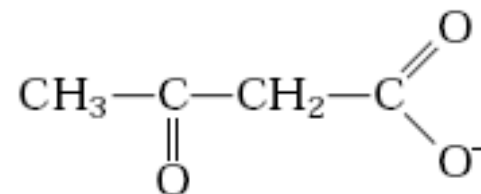


Ketonové látky

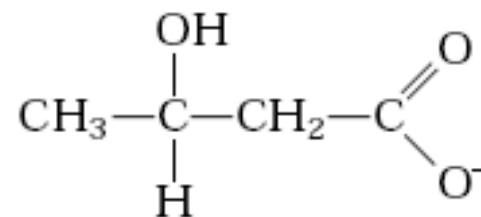
- Aceton, acetoacetát, β -hydroxybutyrát, vznikají z acetyl-CoA v játrech člověka a některých dalších savců
- Aceton vydýchán, vzniká ho méně
- acetoacetát, β -hydroxybutyrát transportovány do dalších tkání jako palivo, přeměněné zpět na acetyl-CoA a oxidován citrátovým cyklem
- Srdeční svalstvo, kosterní svalstvo, mozek při nedostatku glukosy
- Ketolátky produkovány při hladovění či poruchách metabolismu sacharidů (cukrovka)



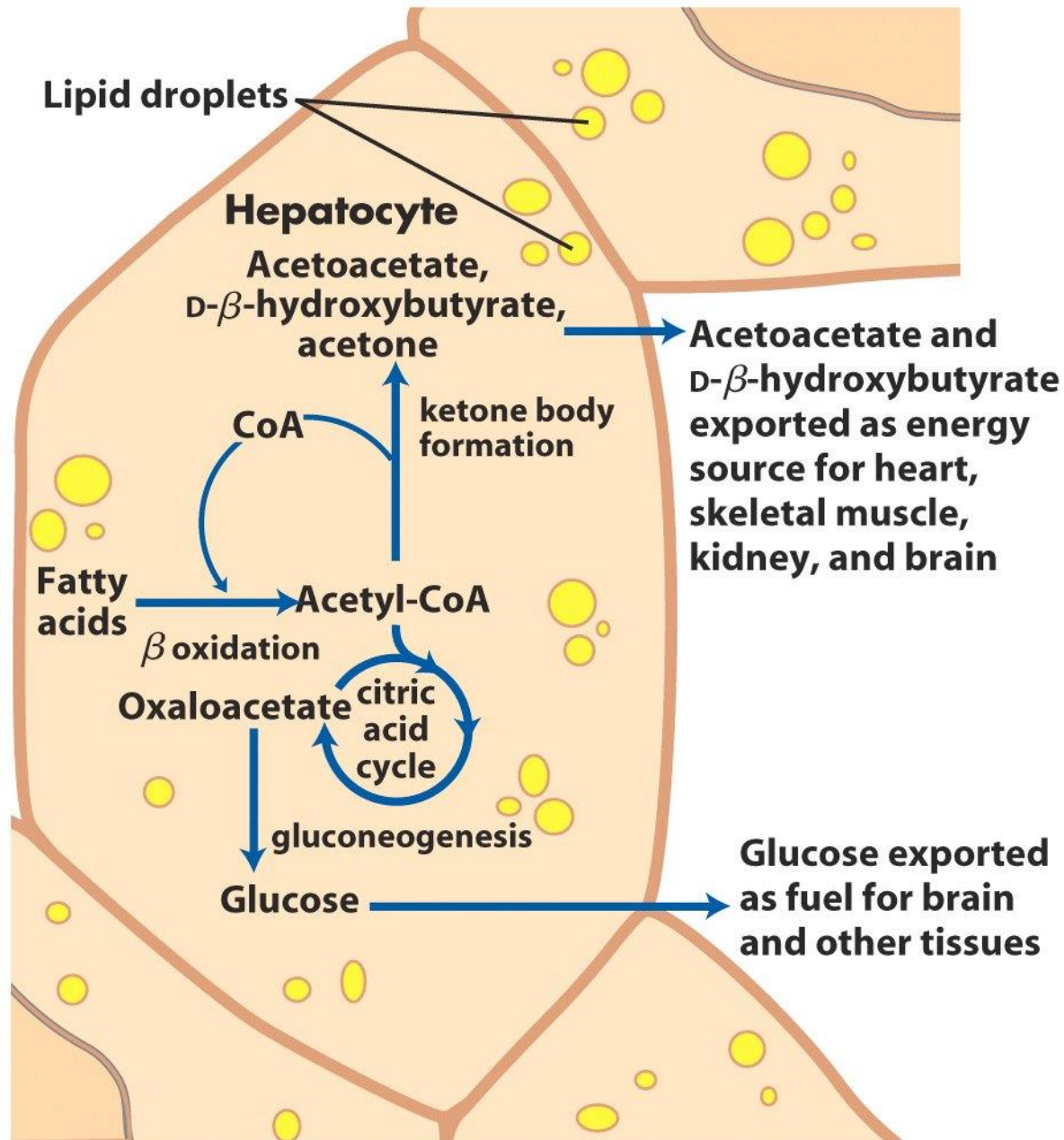
Acetone



Acetoacetate



D- β -Hydroxybutyrate



Hydroxybutyrát jako palivo

