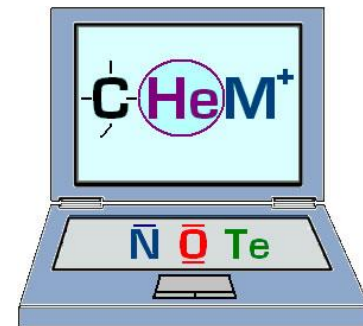




Evropský sociální fond
Praha & EU: Investujeme do vaší budoucnosti



Metabolismus lipidů - anabolismus

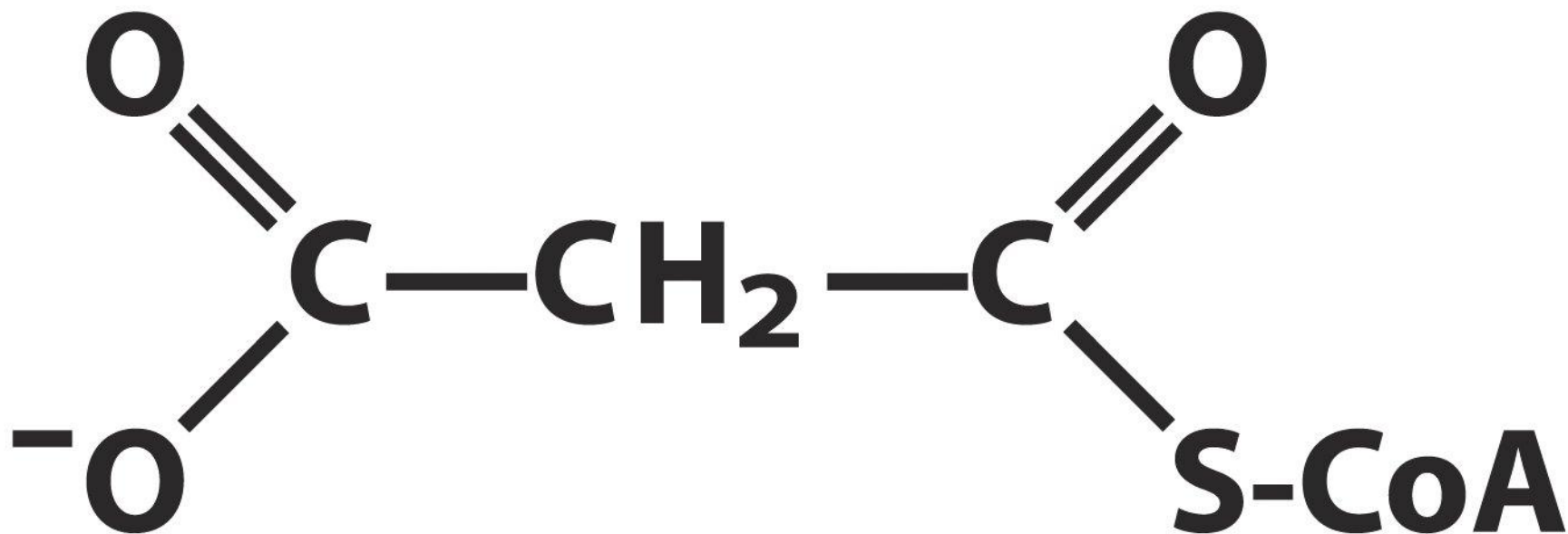
LIPIDY

- Zásobárna energie
- Hlavní složka buněčných membrán
- Pigmenty (retinal, karoten), kofaktory (vitamin K), detergenty (žlučové sole), transportéry, hormony, messengery
- Biosyntéza E náročná, spotřeba ATP a NADPH
- Probereme biosyntézu
 - MK a eikosanoidů
 - triacylglycerolů
 - Membránových fosfolipidů
 - Cholesterolu, steroidů a isoprenoidů

Biosyntéza MK

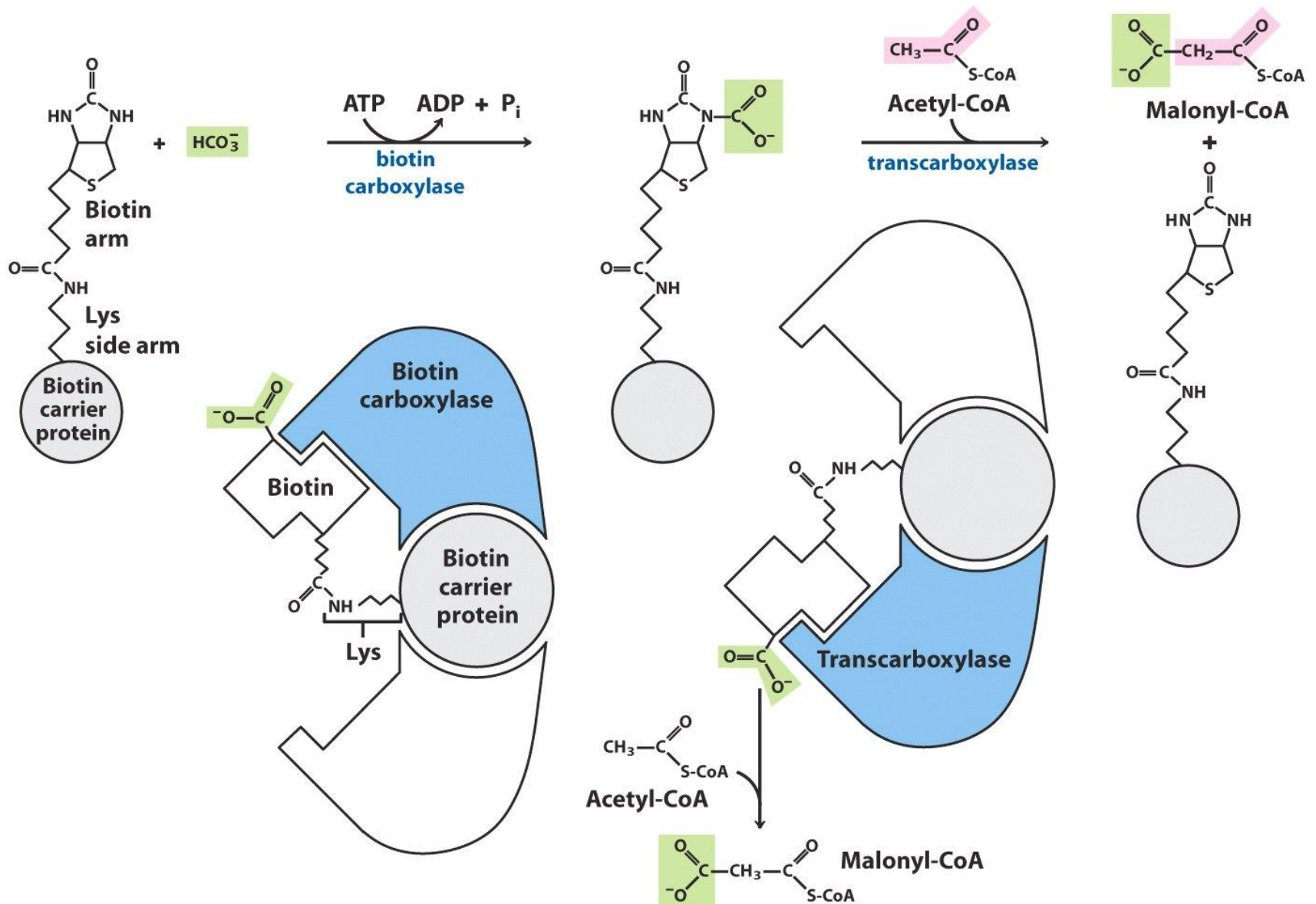
- Degradace a syntéza se velmi liší
 - jiné enzymy
 - jiné kompartmenty (oxidace v mitochondriích, biosyntéza v cytosolu)
 - jiné koenzymy (NAD, FAD při oxidaci, NADPH při syntéze)
 - hlavní rozdíl
 - v oxidaci se štěpí vazba $C\alpha-C\beta$, vzniká acetylCoA a acyl kratší, $\Delta G_0'$ je blízko nule, lze i opačně (tvorba ketonových látek)
 - biosyntéza poháněna spřaženou hydrolýzou ATP, má dva kroky
 - ATP dependentní karboxylace acetylCoA $\Rightarrow$ malonylCoA
 - exergonická dekarboxylace malonylové skupiny v kondenzační reakci katalyzované synthasou MK

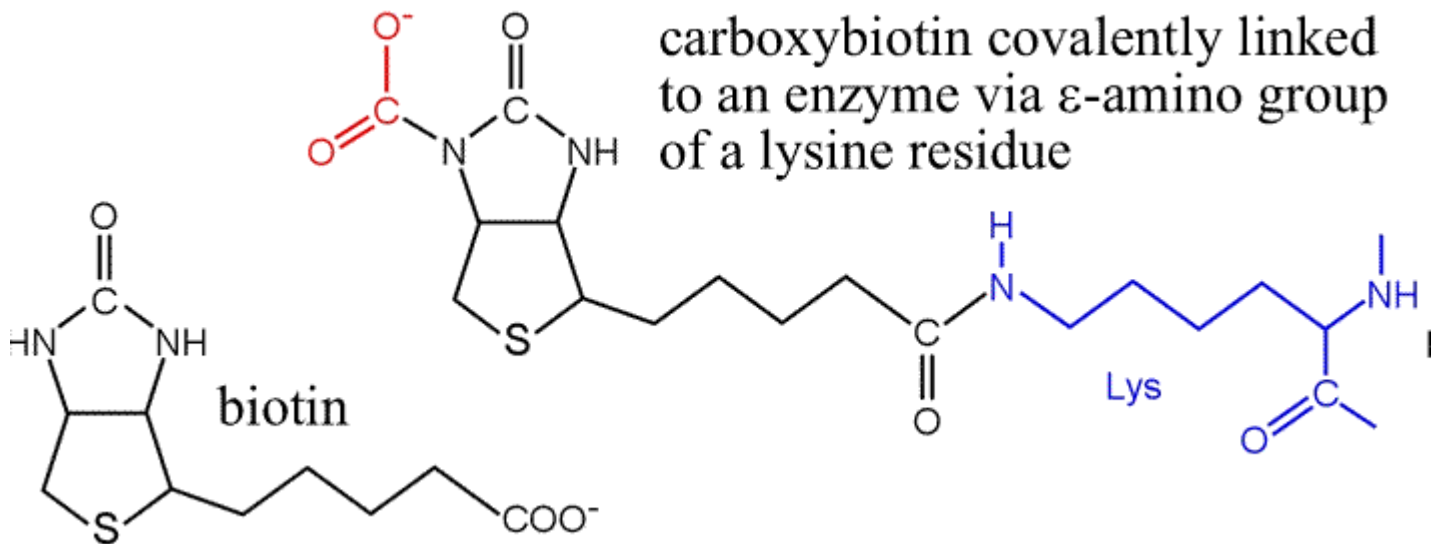
- biosyntéza probíhá kondenzací 2C jednotek až do palmitátu, ten opouští cyklus
- biosyntéza vyžaduje 3C intermediát malonyl-CoA
 - základní stavební kámen
 - regulátor metabolismu MK (blokuje přenos MK do mitochondrie a tím jejich degradaci)
 - vzniká nevratnou reakcí z acetyl-CoA
 - **acetyl-CoA karboxylasa**, kofaktorem biotin
- syntéza probíhá v cyklech, každý má 4 kroky, všechny kroky katalyzovány jediným multienzymovým komplexem **syntázou MK**
- u všech organismů v podstatě stejné



Malonyl-CoA

AcetylCoA karboxylasa – vznik malonylCoA





Transport acetylCoA

- acetyl-CoA v mitochondrii vzniká
 - oxidační dekarboxylací pyruvátu
 - Beta oxidací mastných kyselin
- je-li potřeba ATP nízká, je oxidace acetyl-CoA v CC nízká, mitochondriální acetylCoA se ukládá jako tuk
- biosyntéza MK ale probíhá v cytosolu a mitochondriální membrána je pro acetylCoA **nepropustná** => vstupuje do cytosolu jako citrát
 - 1. mitochondriální acetyl-CoA reaguje s oxalacetátem za vzniku citrátu (citrátsynthasa)
 - 2. prostup citrátu přes mitochondriální membránu do cytosolu
 - 3. zpětné štěpení citrátu na acetyl-CoA a oxalacetát (citrátlyasa)
 - 4. redukce oxalacetátu na malát (pro oxalacetát není v membráně přenašeč) (malátdehydrogenasa)
 - 5. přesun malátu přes mitochondriální membránu zpět do matrix mitochondrie (malát-oxoglutarátový přenašeč)
 - 6. reoxidace malátu zpět na oxalacetát (malátdehydrogenasa)

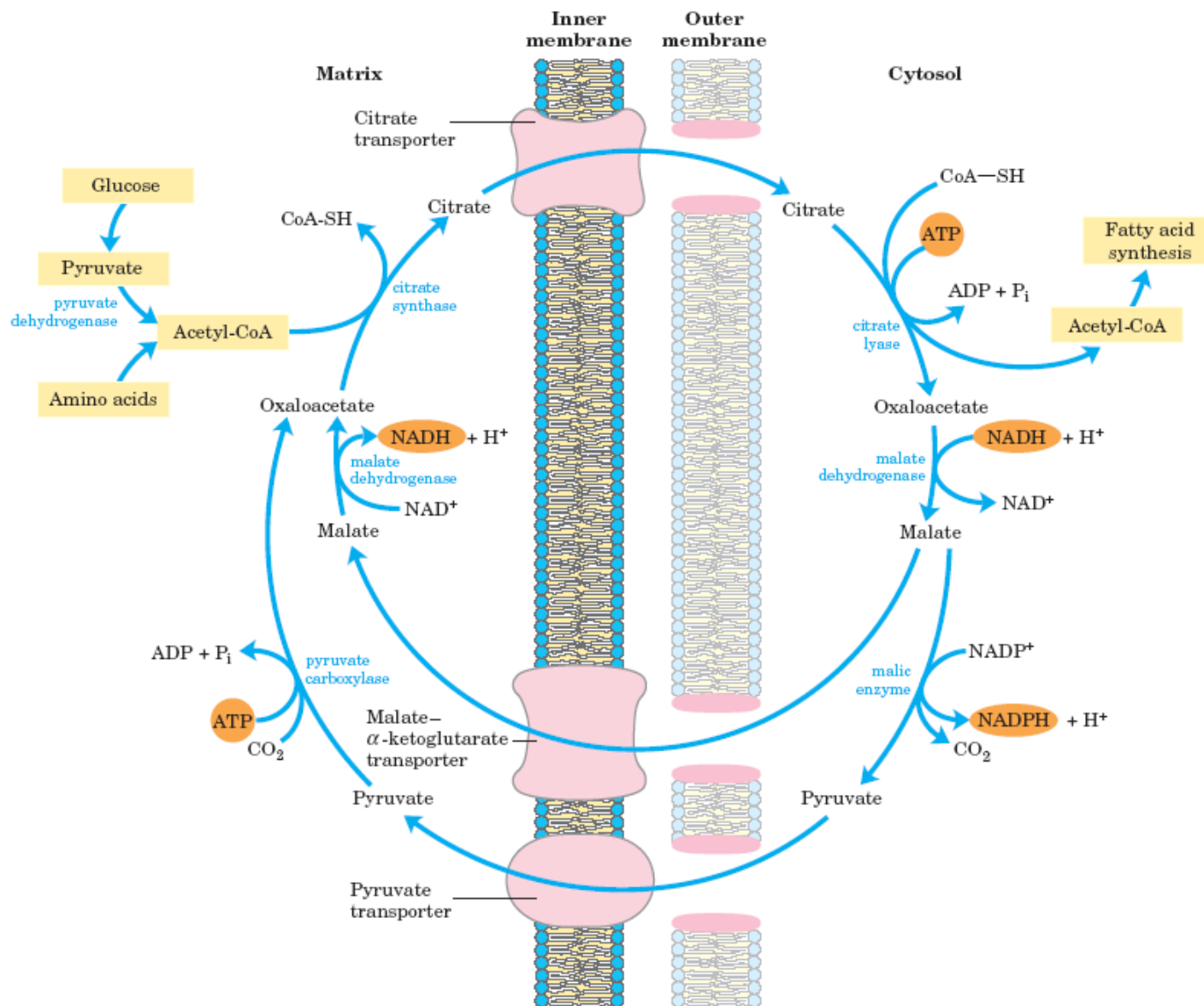
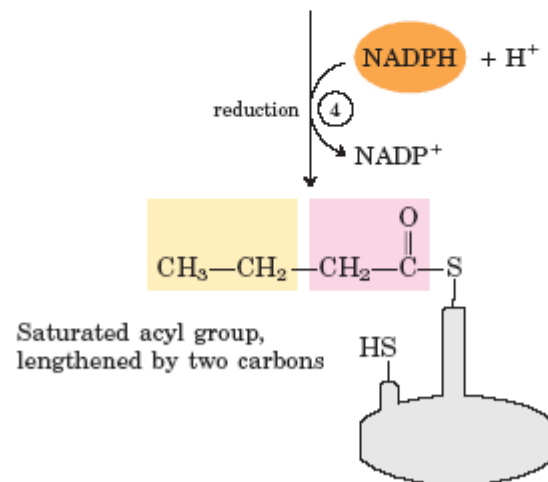
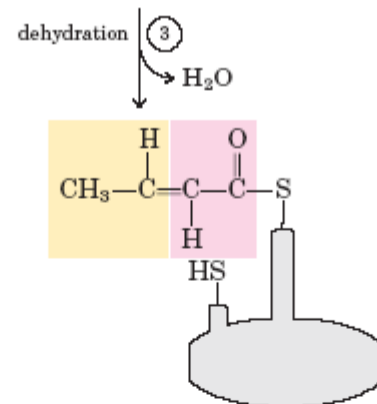
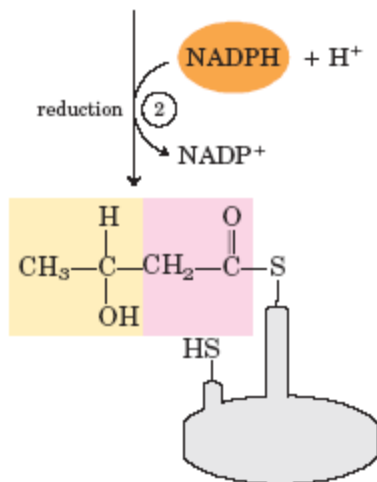
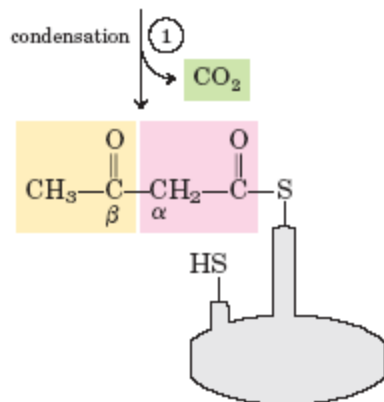
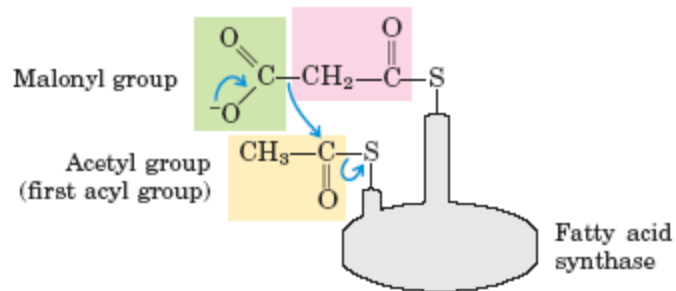


FIGURE 21-10 Shuttle for transfer of acetyl groups from mitochondria to the cytosol. The mitochondrial outer membrane is freely permeable to all these compounds. Pyruvate derived from amino acid catabolism in the mitochondrial matrix, or from glucose by glycolysis in the cytosol, is converted to acetyl-CoA in the matrix. Acetyl groups pass out of the mitochondrion as citrate; in the cytosol they are de-

livered as acetyl-CoA for fatty acid synthesis. Oxaloacetate is reduced to malate, which returns to the mitochondrial matrix and is converted to oxaloacetate. An alternative fate for cytosolic malate is oxidation by malic enzyme to generate cytosolic NADPH; the pyruvate produced returns to the mitochondrial matrix.

Reakce synthesy MK

- 1. aktivace enzymového komplexu navázáním acetyl-CoA na SH skupinu enzymu β -ketoacyl-ACPsynthasa
 - acetyl-CoA-ACPtransacetylase (transferasa)
- 2. navázání malonyl-CoA (aktivovaného acetyl-CoA) na SH skupinu ACP
 - malonyl-CoA-ACPtransferasa (transferasa)
- 3. kondenzace navázaného acetylů a malonylu za vzniku acetoacetyl-ACP a uvolnění CO_2 (atom C původně připojený na malonyl-CoA)
 - β -ketoacyl-ACPsynthasa (transferasa)
- 4. redukce karbonylové skupiny na C-3 a vznik D- β -hydroxyacyl-ACP
 - ketoacyl-ACPreduktasa (oxidoreduktasa)
- 5. dehydratace a tvorba dvojné vazby mezi C-2 a C-3, vznik *trans*- Δ^2 -acyl-ACP
 - β -hydroxyacyl-ACPdehydratasa (oxidoreduktasa)
- 6. redukce dvojné vazby za vzniku acyl-ACP
 - enoyl-ACPreduktasa (oxidoreduktasa)
- 7. přenos narůstajícího acylového zbytku na SH skupinu enzymu β -ketoacyl-ACPsynthasa
- 8. cyklus se vrací zpět do reakce č. 2
- 9. po sedmi cyklech dojde k uvolnění 16-uhlíkaté mastné kyseliny – palmitátu
- 10. případné další prodlužování palmitátu probíhá v hladkém endoplasmatickém retikulu připojováním molekul acetyl-CoA podobným systémem enzymů



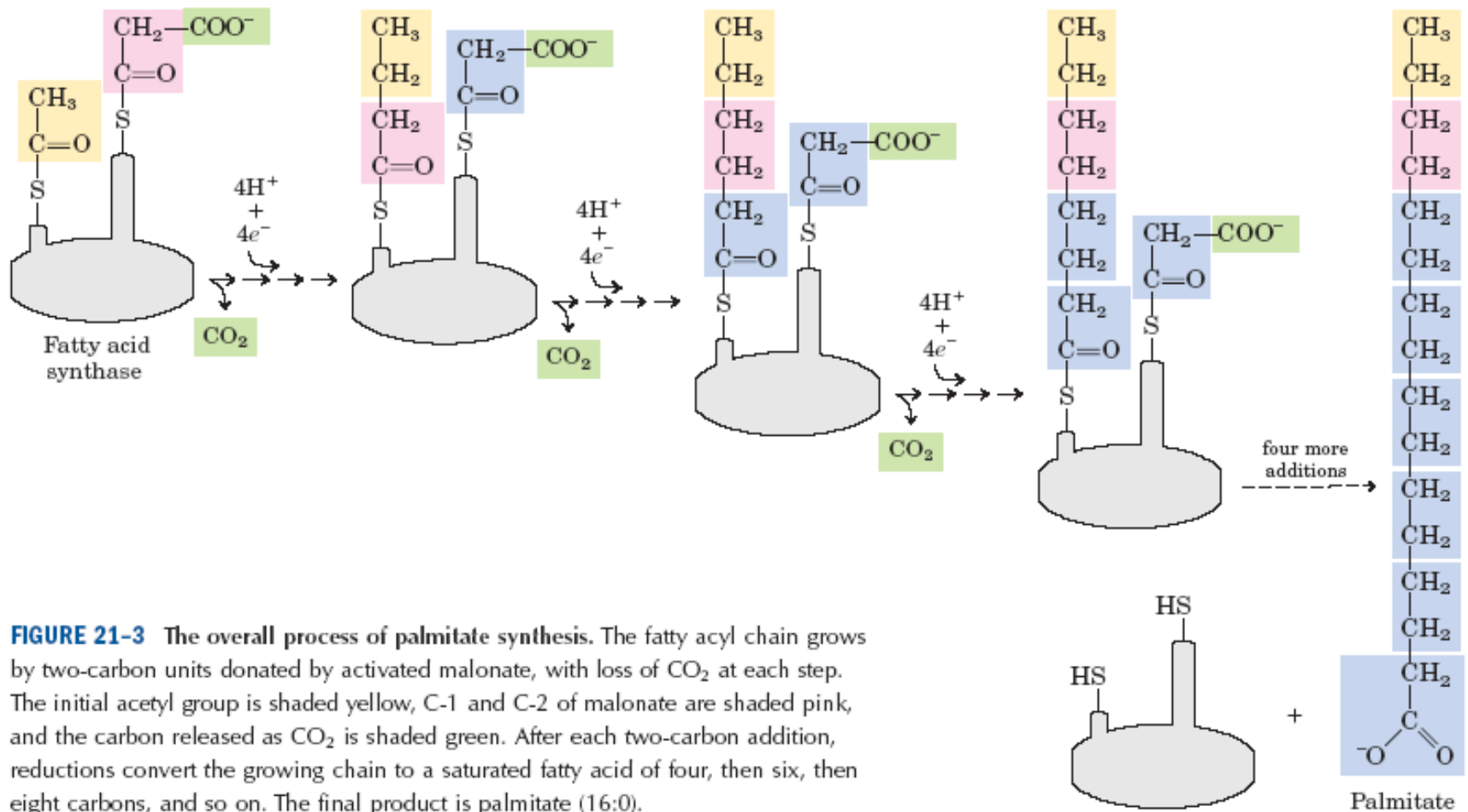
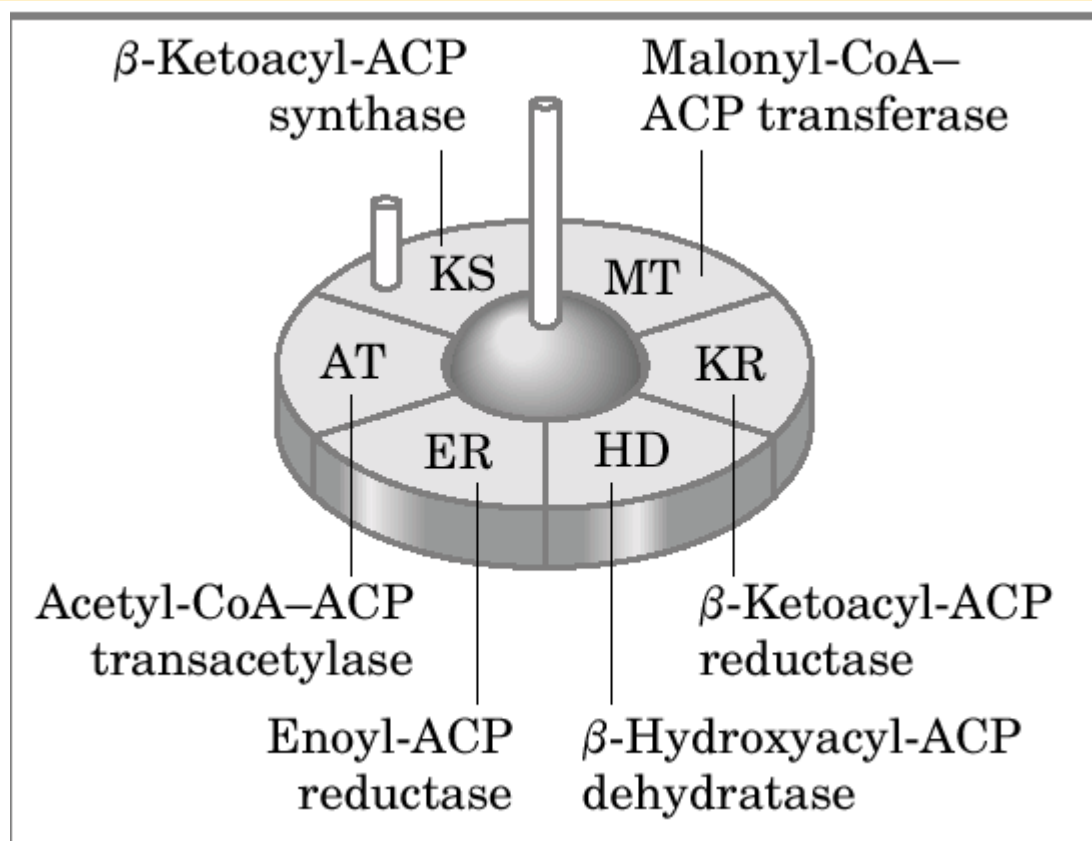
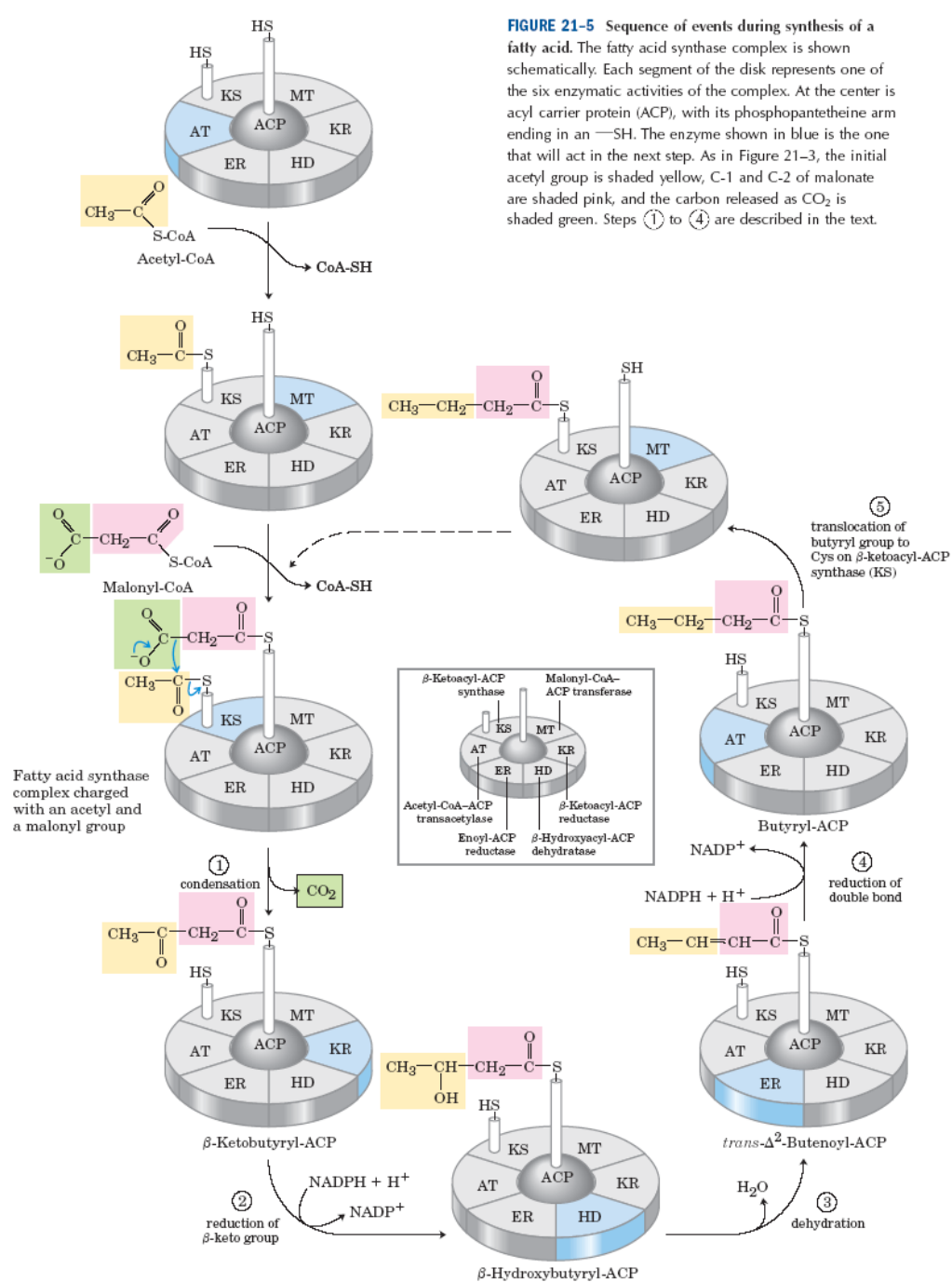


TABLE 21-1 Proteins of the Fatty Acid Synthase Complex of *E. coli*

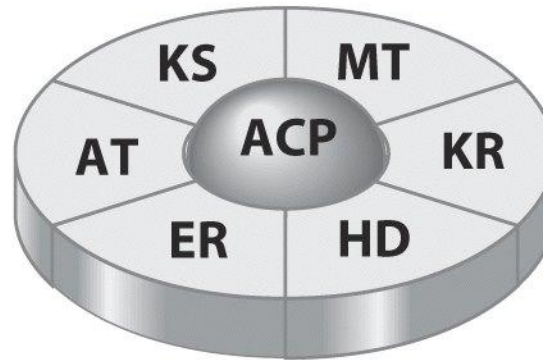
Component	Function
Acyl carrier protein (ACP)	Carries acyl groups in thioester linkage
Acetyl-CoA-ACP transacetylase (AT)	Transfers acyl group from CoA to Cys residue of KS
β -Ketoacyl-ACP synthase (KS)	Condenses acyl and malonyl groups (KS has at least three isozymes)
Malonyl-CoA-ACP transferase (MT)	Transfers malonyl group from CoA to ACP
β -Ketoacyl-ACP reductase (KR)	Reduces β -keto group to β -hydroxyl group
β -Hydroxyacyl-ACP dehydratase (HD)	Removes H ₂ O from β -hydroxyacyl-ACP, creating double bond
Enoyl-ACP reductase (ER)	Reduces double bond, forming saturated acyl-ACP





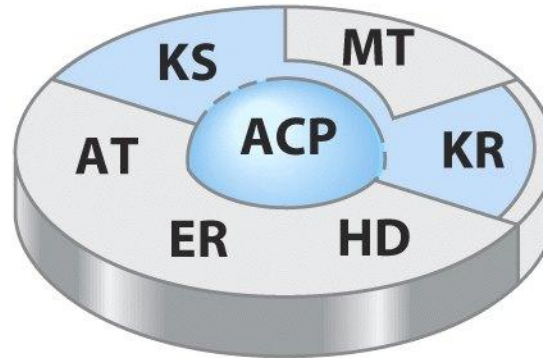
Bacteria, Plants

Seven activities
in seven separate
polypeptides



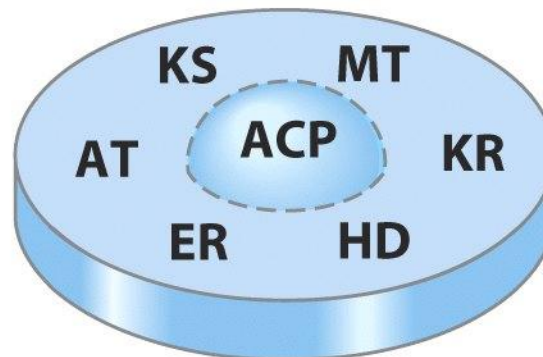
Yeast

Seven activities
in two separate
polypeptides



Vertebrates

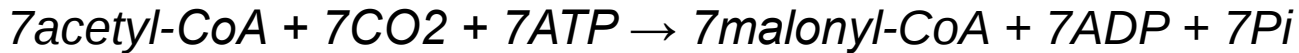
Seven activities
in one large
polypeptide



acyl-CoA:malonyl-CoA C-
acyltransferase
(decarboxylating, oxoacyl-
and enoyl-reducing and
thioester-hydrolysing)

Celková bilance pro palmitát

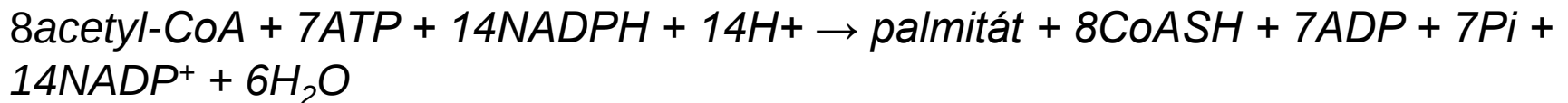
tvorba 7 malonyl-CoA:



kondenzační a redukční cykly:

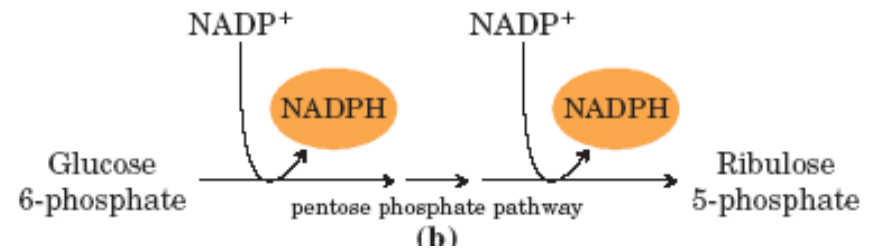
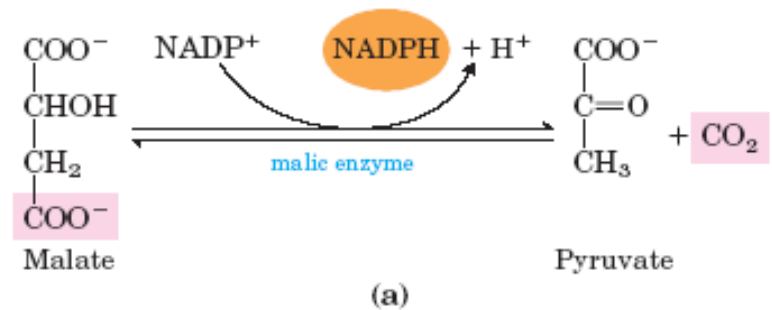


celková bilance:



Tvorba NADPH

- u většiny eukaryot probíhá v cytosolu
- Cytosol vysoký poměr [NADPH]/[NADP] a nízký poměr [NADH/NAD], v mitochondriích je to obráceně
- NADPH je vytvářeno pentosovým cyklem a jablečným enzymem
- U fotosyntetických buněk rostlin probíhá syntéza též v chloroplastech (NADPH produkováno fotosyntézou)



Kompartimentace metabolismu lipidů

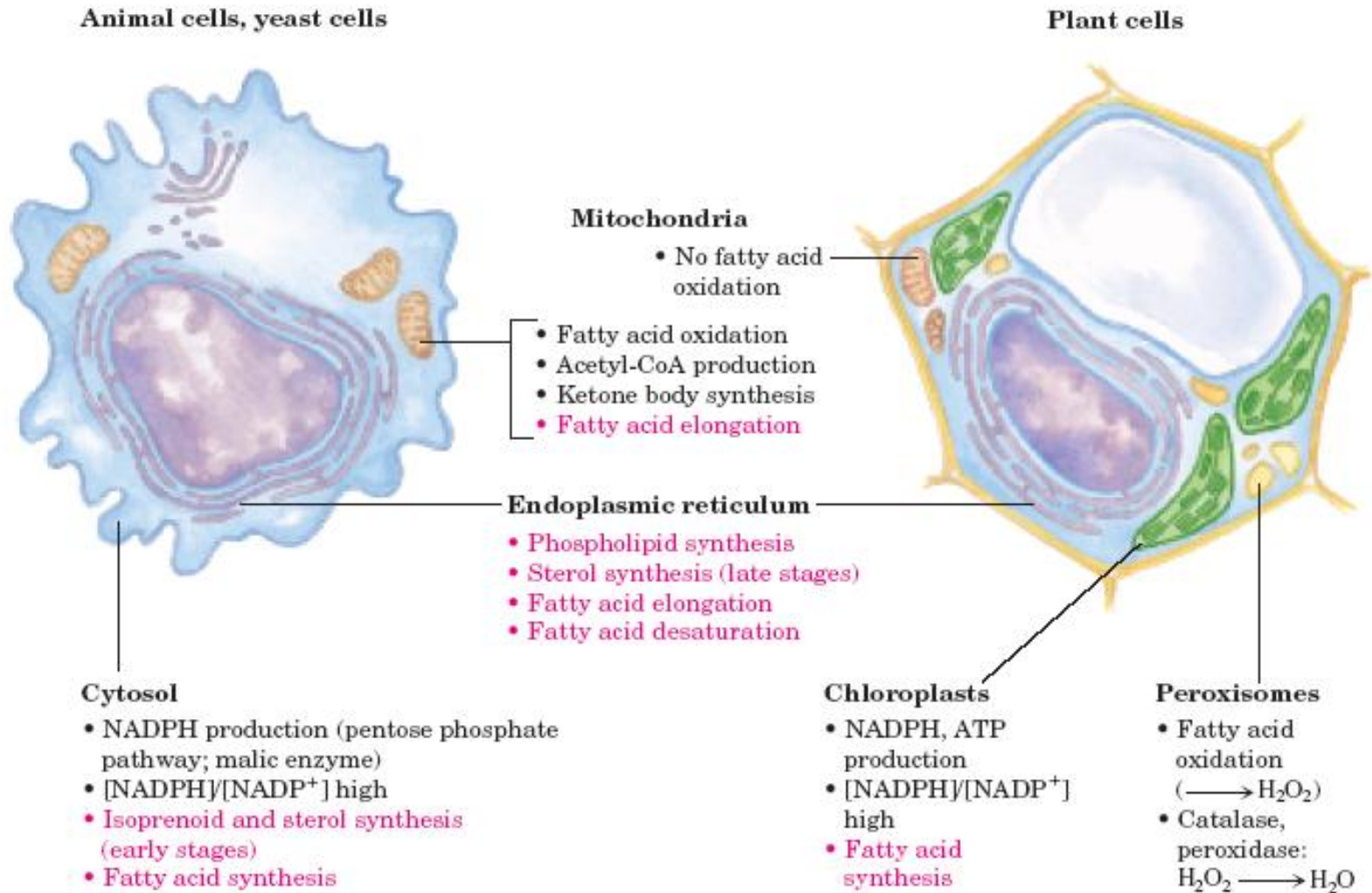
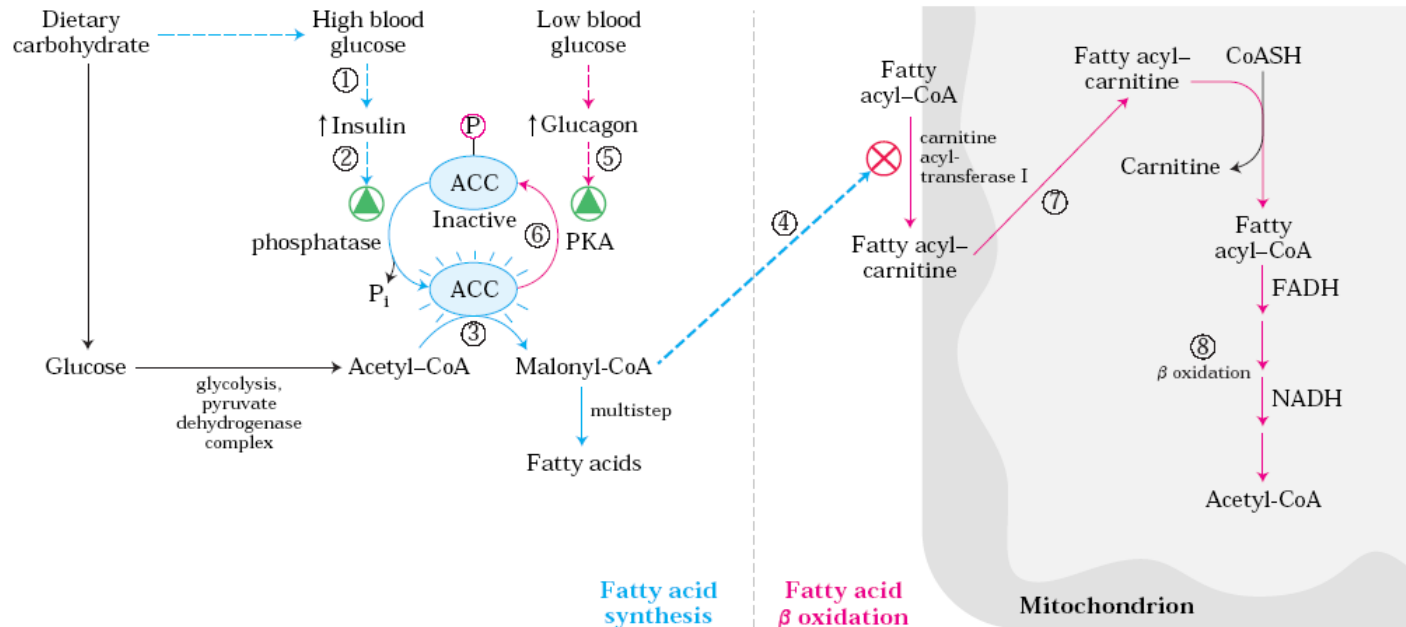
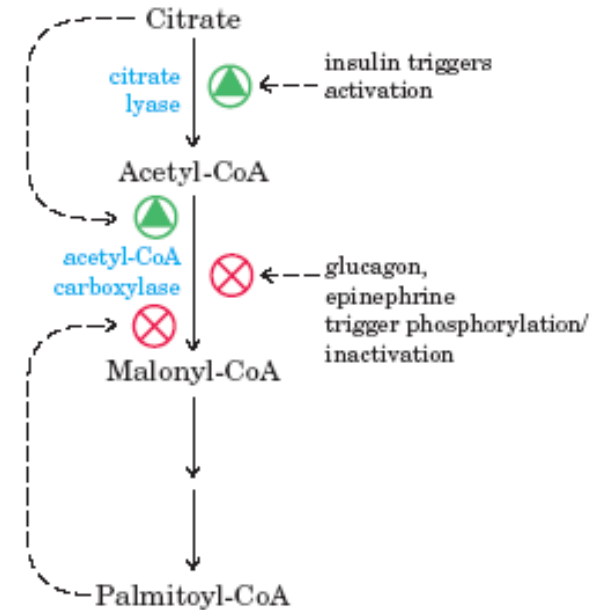


FIGURE 21-8 Subcellular localization of lipid metabolism. Yeast and vertebrate cells differ from higher plant cells in the compartmentation of lipid metabolism. Fatty acid synthesis takes place in the compart-

ment in which NADPH is available for reductive synthesis (i.e., where the [NADPH]/[NADP⁺] ratio is high). Processes in red type are covered in this chapter.

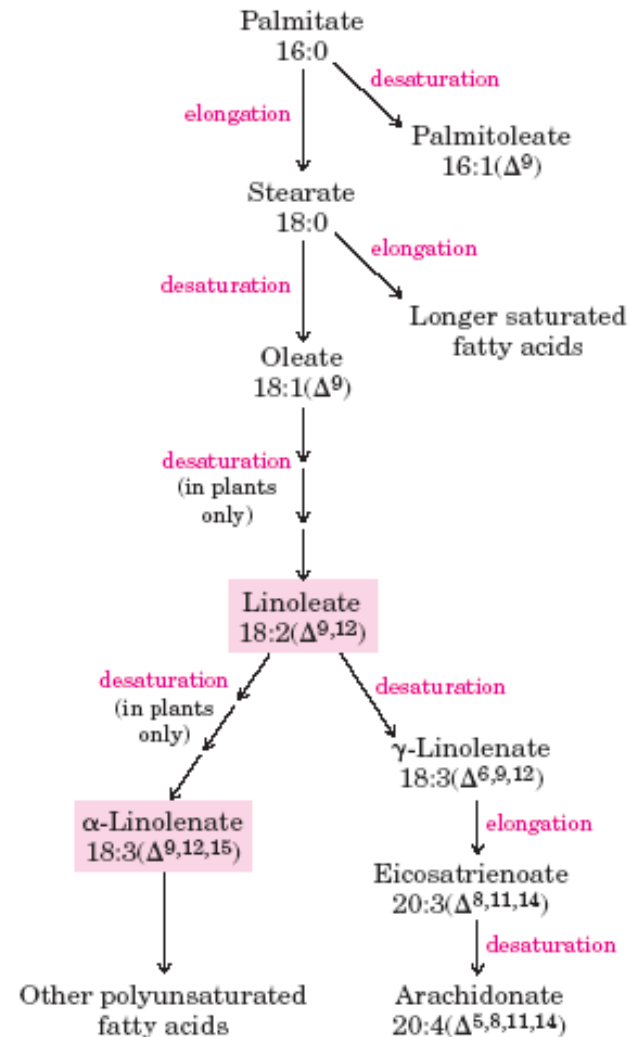
Regulace biosyntézy

- opět velmi pečlivě regulováno
- V případě přebytku E spuštěna biosyntéza a MK uloženy jako zásobní lipidy
- Klíčovou reakci katalyzuje **acetyl-CoA karboxylasa**

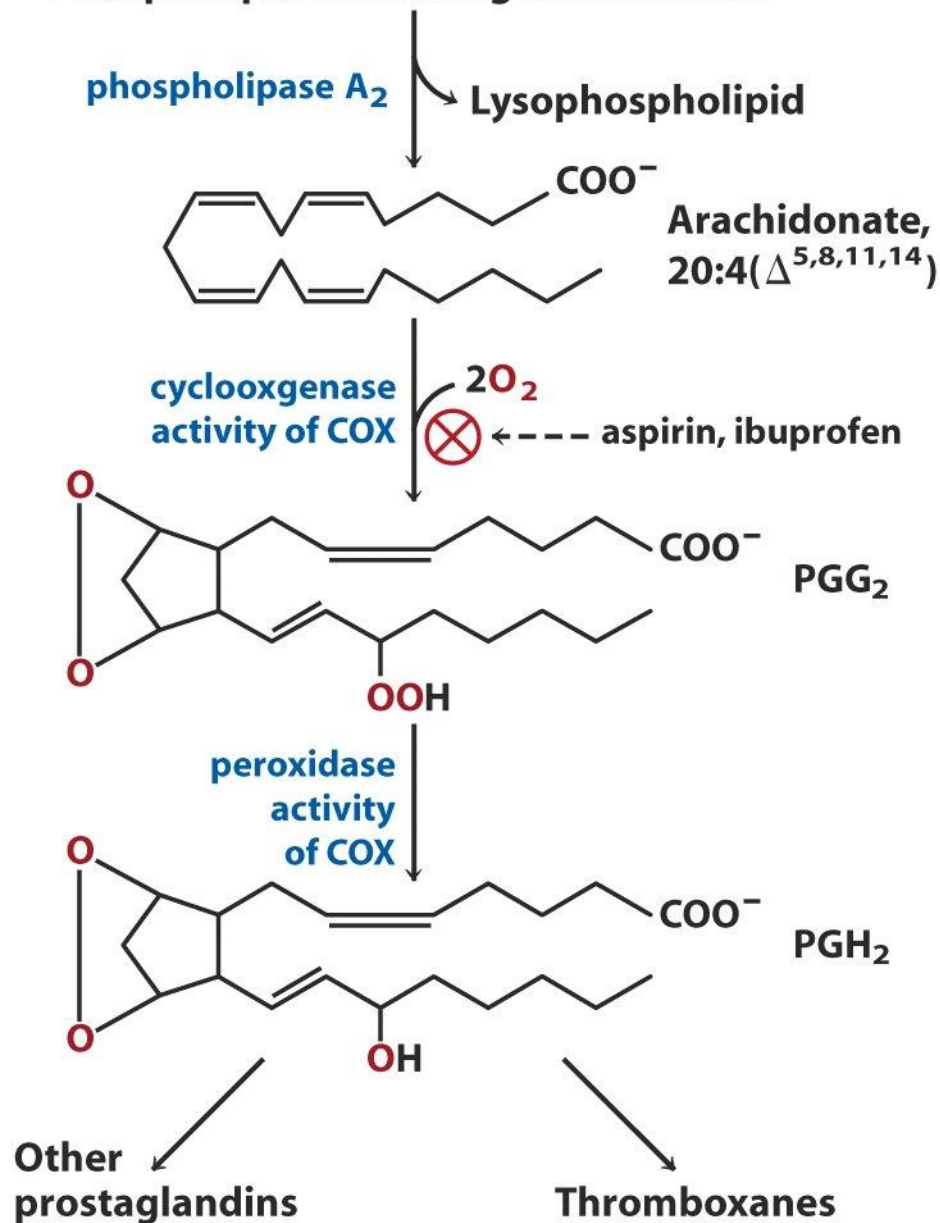


MK s dlouhým řetězcem tvořeny z palmitátu

- Elongační systém MK, v endoplasmatickém retikulu a v mitochondrii
- Mechanismus stejný, ne ACP, ale koenzymA jako carrier, jiné enzymy
- Desaturasa vytváří nenasycené MK, důležité pro fluiditu membrán



Phospholipid containing arachidonate

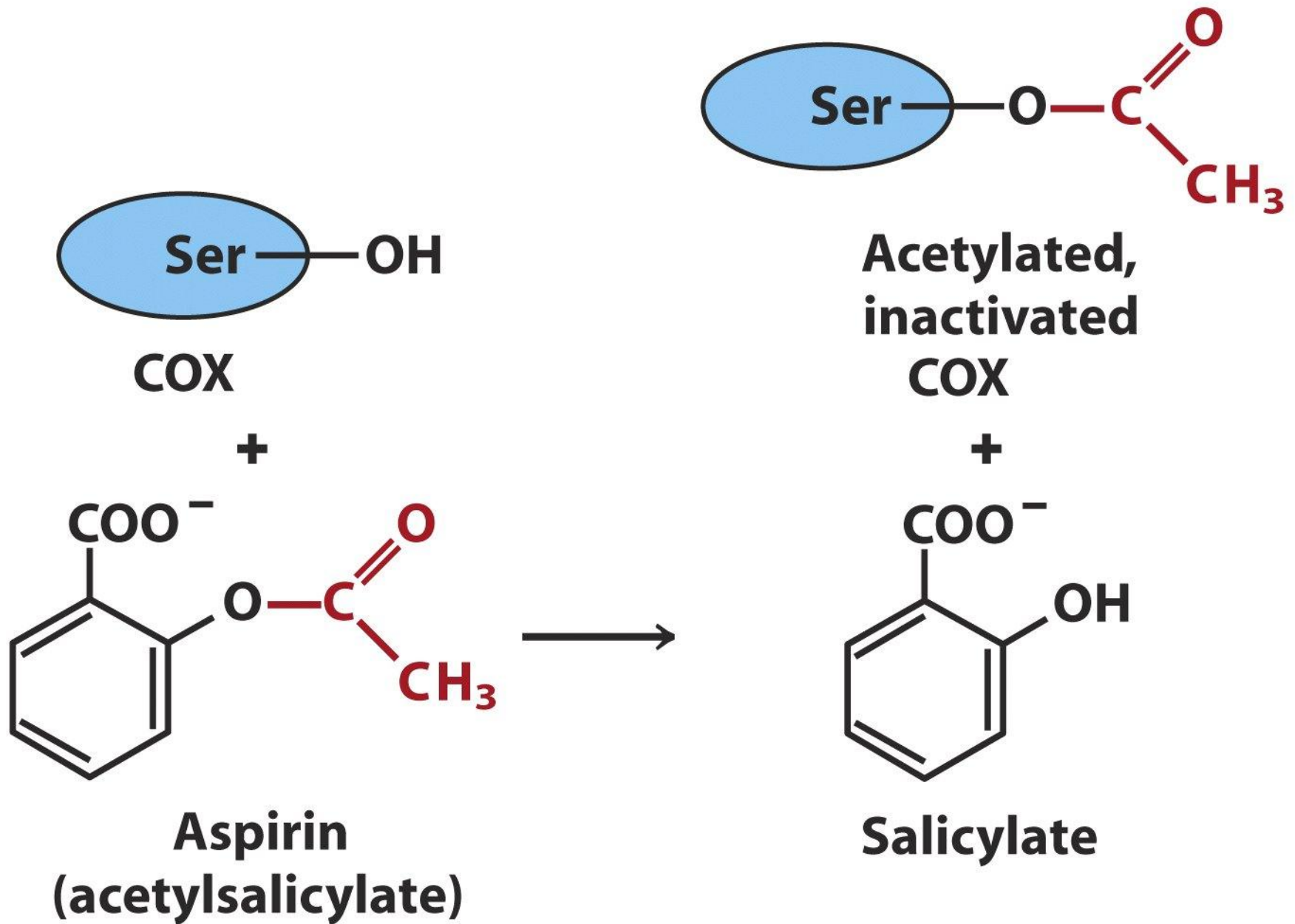


Cyklooxygenasa

-Zodpovědná za tvorbu prostanoidů

-Prostanoidy jsou biologické mediátory vzniku zánětu a anafylaktických reakcí

Farmakologická inhibice COX vede ke zmírnění symptomů horečky a bolesti

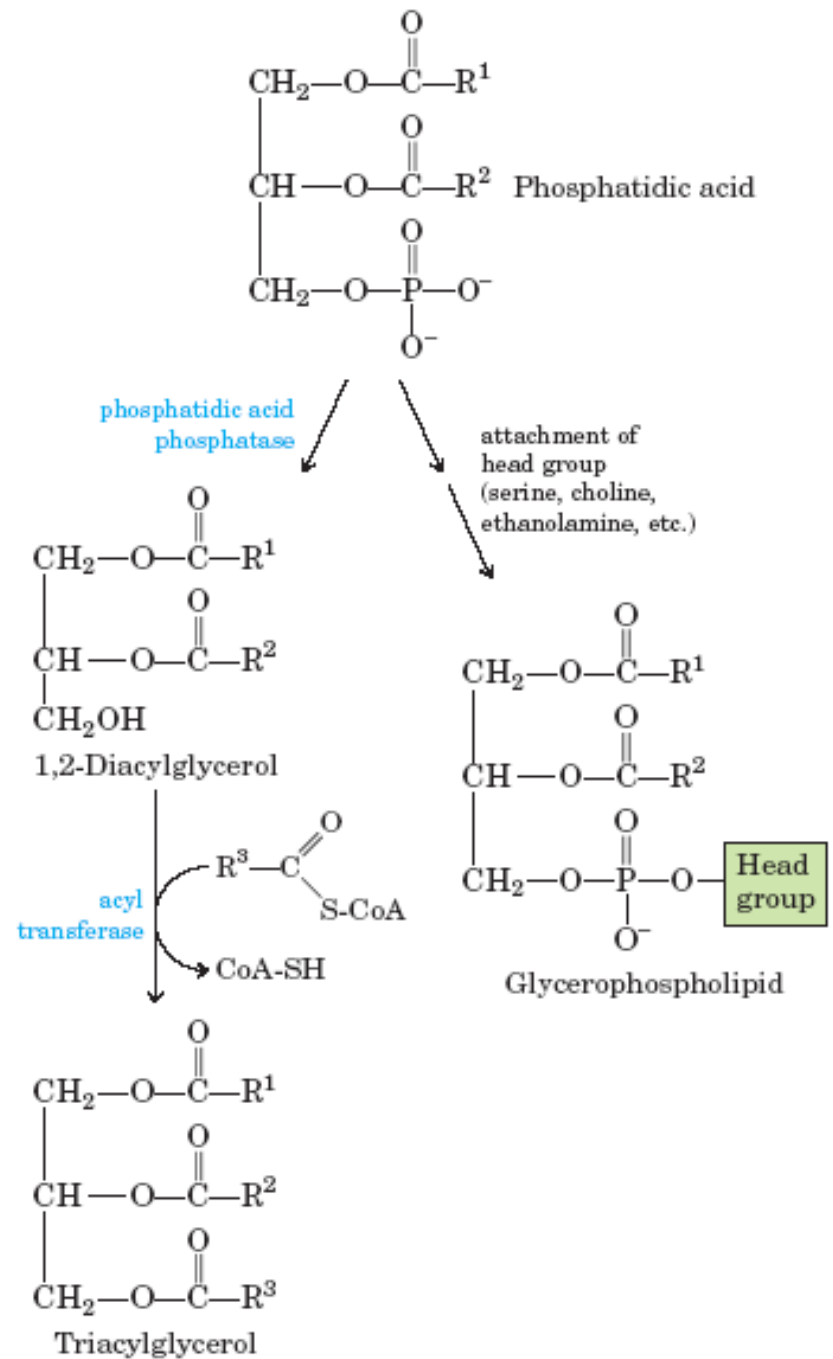
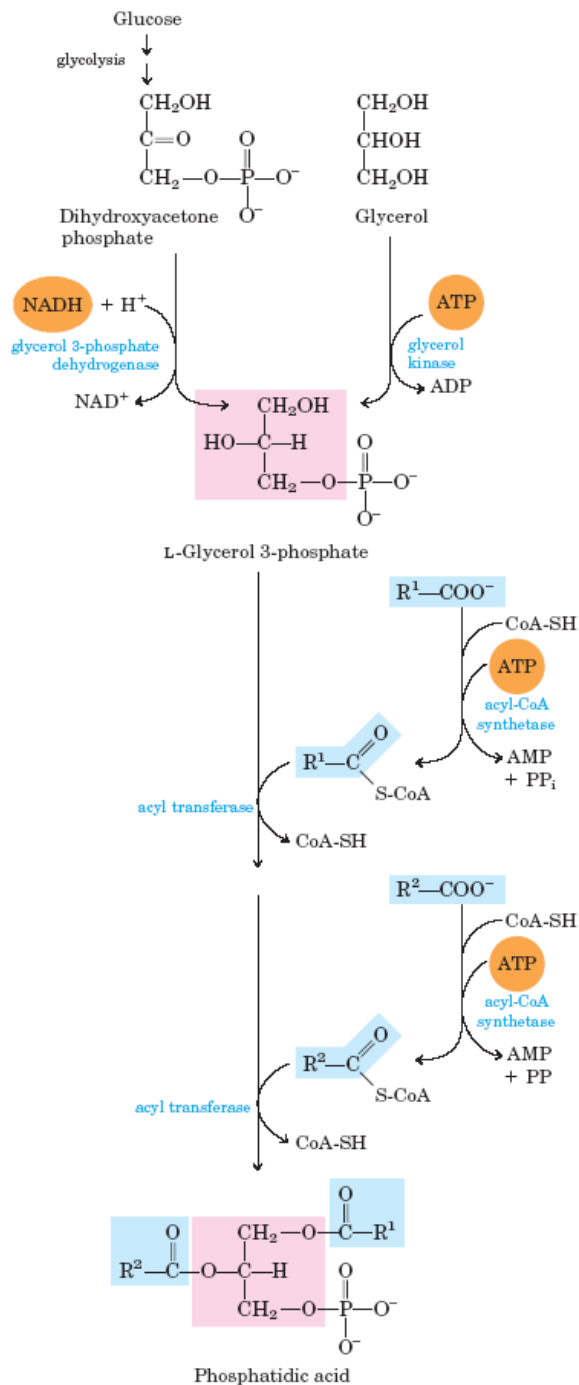


Biosyntéza triacylglycerolů

- Většina MK přijatých v potravě
 - Inkorporována do triacylglycerolů pro uložení metabolické E
 - Inkorporována do fosfolipidů membrán
- záleží na potřebách organismu, např. při růstu větší potřeba membrán
- Produkce esterů MK glycerolu
- Člověk může uložit pouze několik set gramů glykogenu, což pokryje náklady max. na 12 hodin, zatímco 85 kg člověk má cca 20 kg tuku, což mu stačí na bazální metabolismus po dobu 13 týdnů !
- Rostliny rovněž ukládají v semenech, plodech
- Glycerol-3-fosfát + acyl-CoA

Biosyntéza triacylglycerolů

- 1. tvorba L-glycerol-3-fosfátu je možná hlavně z dihydroxyacetonfosfátu (meziprodukt glykolysy) nebo fosforylací glycerolu (v játrech či ledvinách)
 - glycerol-3-fosfátdehydrogenasa (oxidoreduktasa) resp. glycerolkinasa (transferasa)
- 2. acylace dvou hydroxy-skupin glycerol-3-fosfátu a vznik diacylglycerol-3-fosfátu (fosfatidová kyselina)
 - acyltransferasa (transferasa)
- 3. hydrolysa fosfatidové kyseliny za vzniku 1,2-diacylglycerol
 - diacylglycerol-3-fosfátfosfatasa (hydrolasa)
- 4. transesterifikace posledním acyl-CoA
 - acyltransferasa (transferasa)



Regulace biosyntézy triacylglycerolů

- Záleží na aktuálních potřebách organismu, množství tuku zůstává přibližně konstantní
- Hormonálně řízeno (např. insulin), 75% MK uvolněných lipolýzou reesterifikováno na triacylglyceroly místo použití jako paliva – triacylglycerolový cyklus, důvod neznámý, možná pohotovostní záloha v krvi

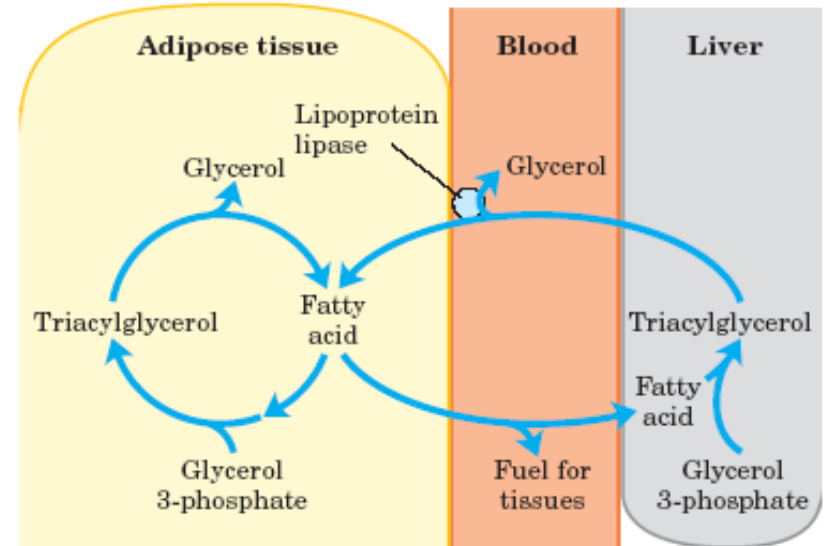
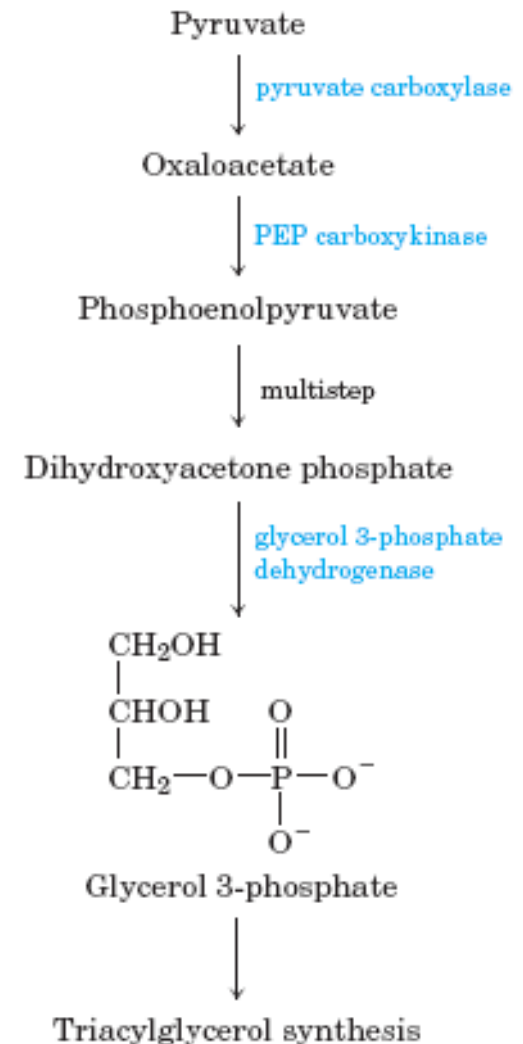


FIGURE 21-20 The triacylglycerol cycle. In mammals, triacylglycerol molecules are broken down and resynthesized in a triacylglycerol cycle during starvation. Some of the fatty acids released by lipolysis of triacylglycerol in adipose tissue pass into the bloodstream, and the remainder are used for resynthesis of triacylglycerol. Some of the fatty acids released into the blood are used for energy (in muscle, for example), and some are taken up by the liver and used in triacylglycerol synthesis. The triacylglycerol formed in the liver is transported in the blood back to adipose tissue, where the fatty acid is released by extracellular lipoprotein lipase, taken up by adipocytes, and reesterified into triacylglycerol.

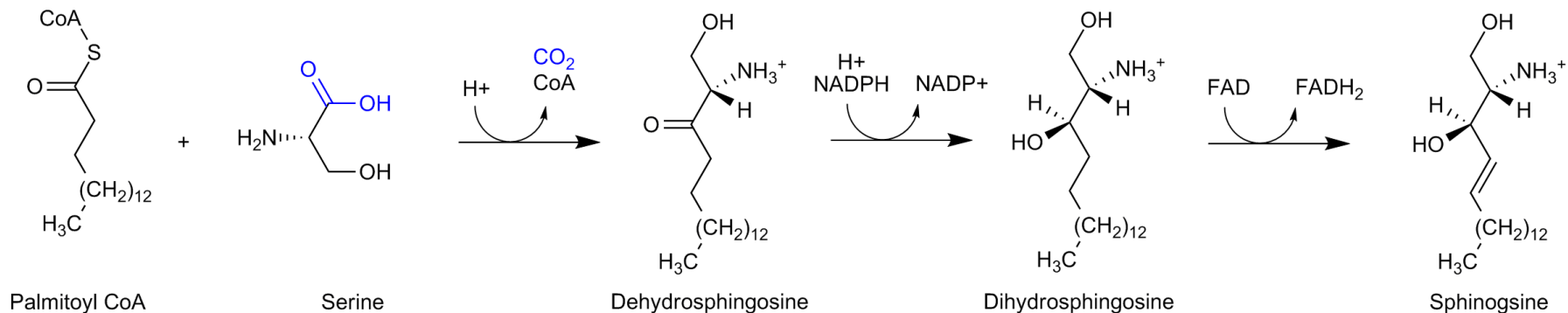
Glyceroneogenesis

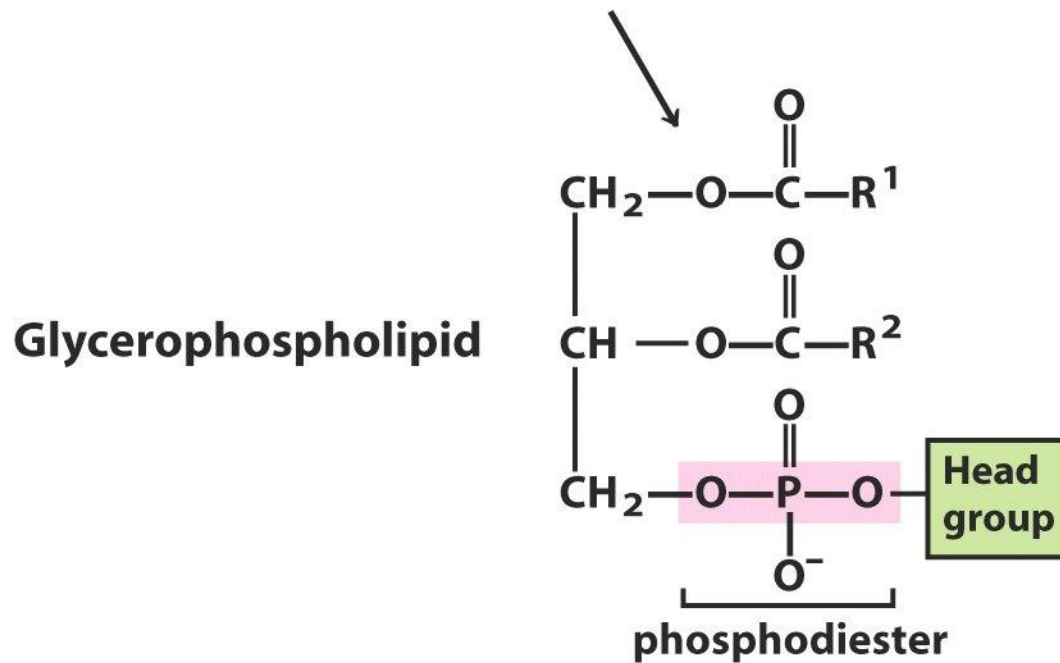
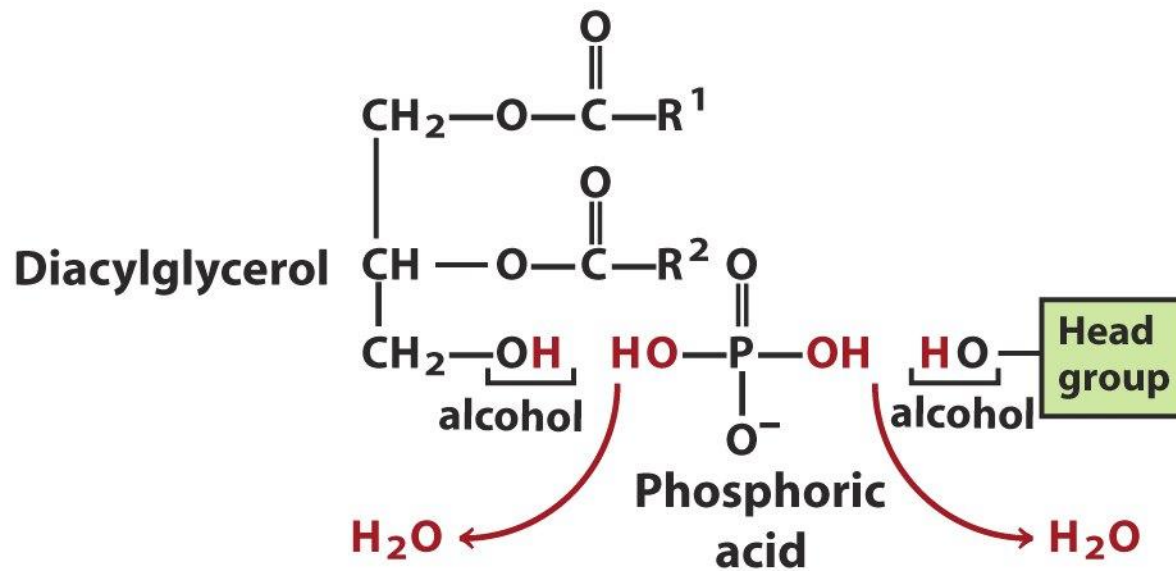
- Tukové tkáně produkují glycerol-3-fosfát glyceroneogenesí
- Zkrácená verze glukoneogenese
- Řízeno glukokortikoidními hormony
- Různá fce
 - V tukové tkáni s reesterifikací řídí uvolnění MK do krve
 - V hnědé tukové tkáni řídí uvolnění MK do mitochondrií pro tvorbu tepla

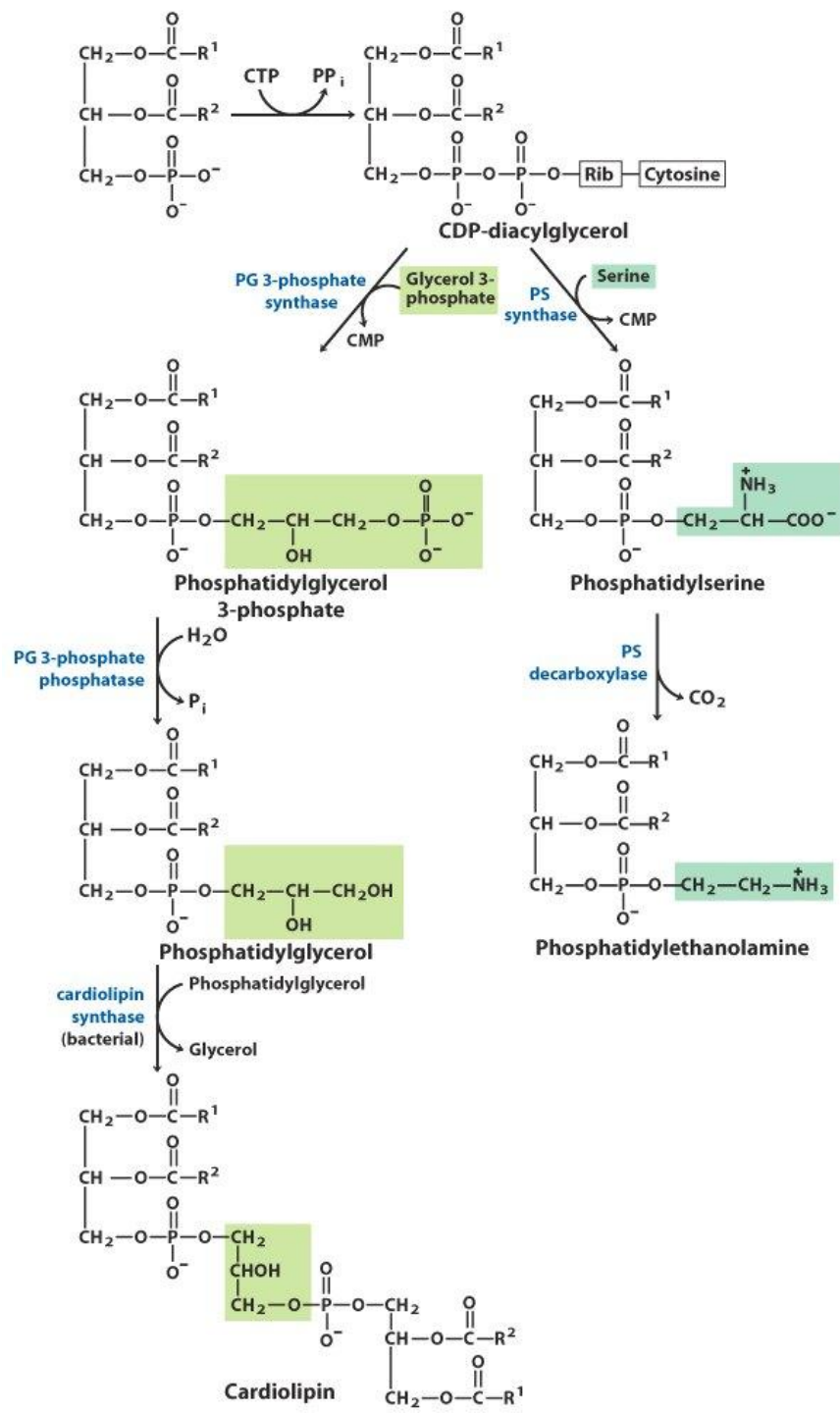


Biosyntéza membránových fosfolipidů

- Dvě základní skupiny membránových fosfolipidů: glycerofosfolipidy a sfingolipidy
- Mnoho různých fosfolipidů vzniká různou kombinací MK a polárních hlavic s glycerolem nebo sfingosinem
- Biosyntetické vzorce jsou v zásadě stejné
 - Syntéza páteřní molekuly (glycerol, sfingosin)
 - Připojení mastné kyseliny esterovou nebo amidovou vazbou
 - Přídavek hydrofilní hlavičky fosfodiesterovou vazbou
 - Modifikace nebo výměna hlavičkové skupiny (není nutno)

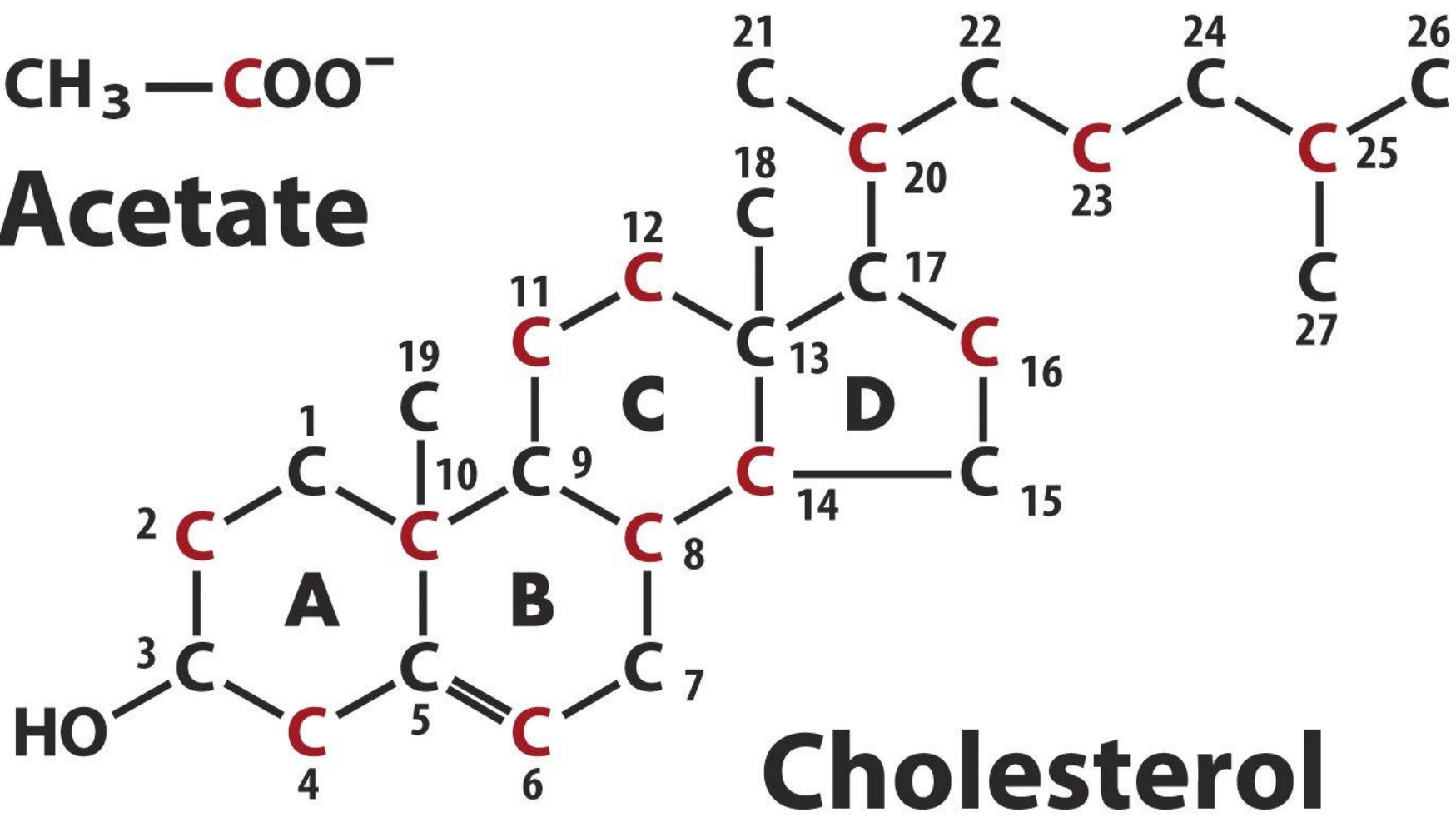


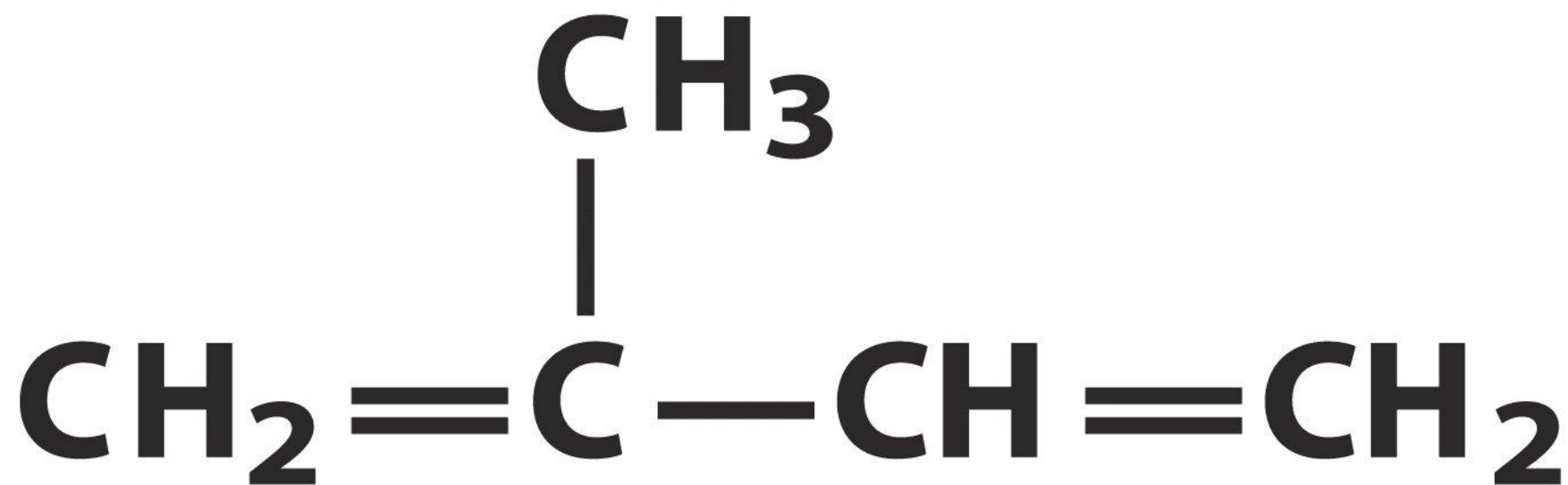




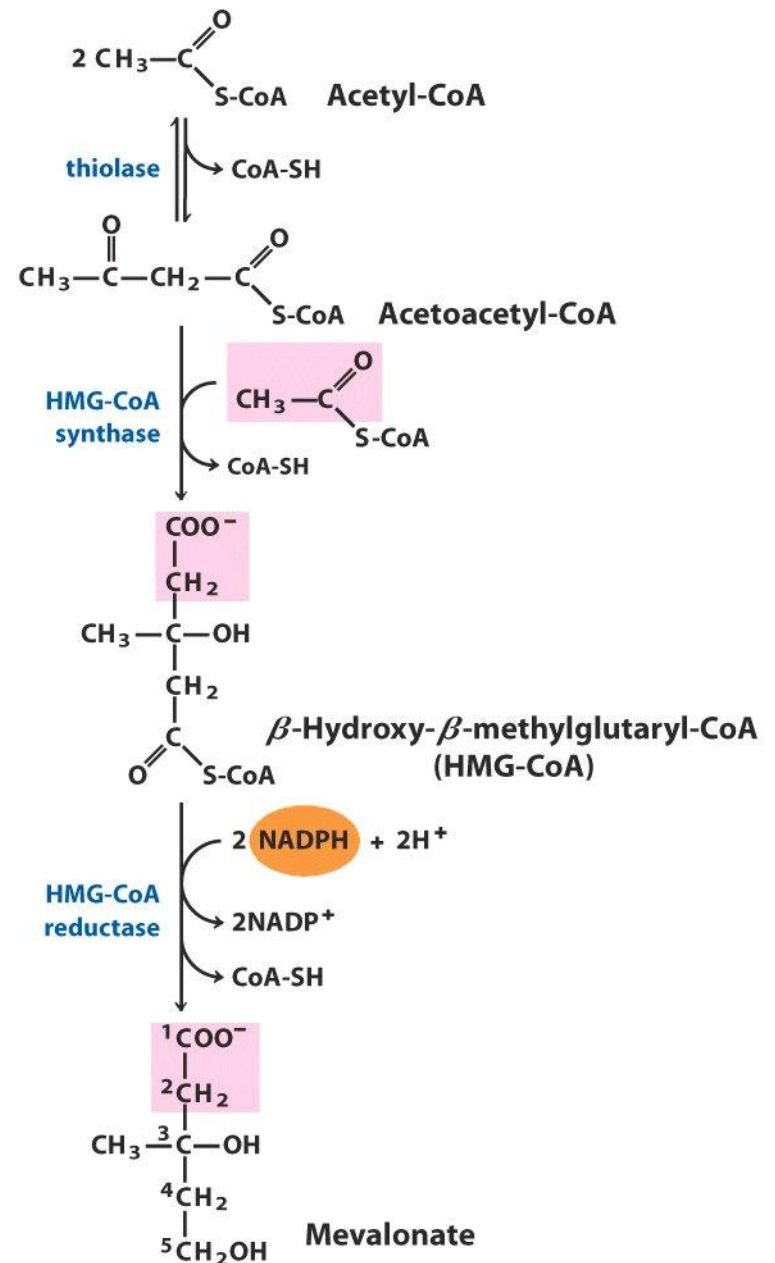
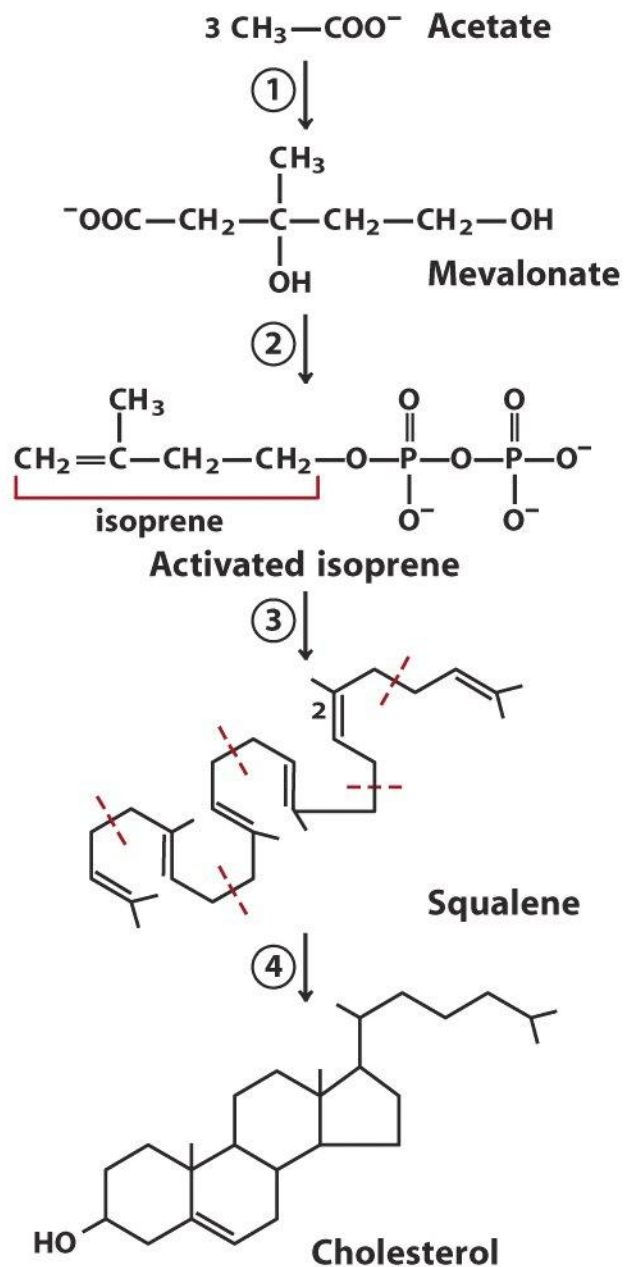
Biosynthesa cholesterolu, steroidů a isoprenoidů

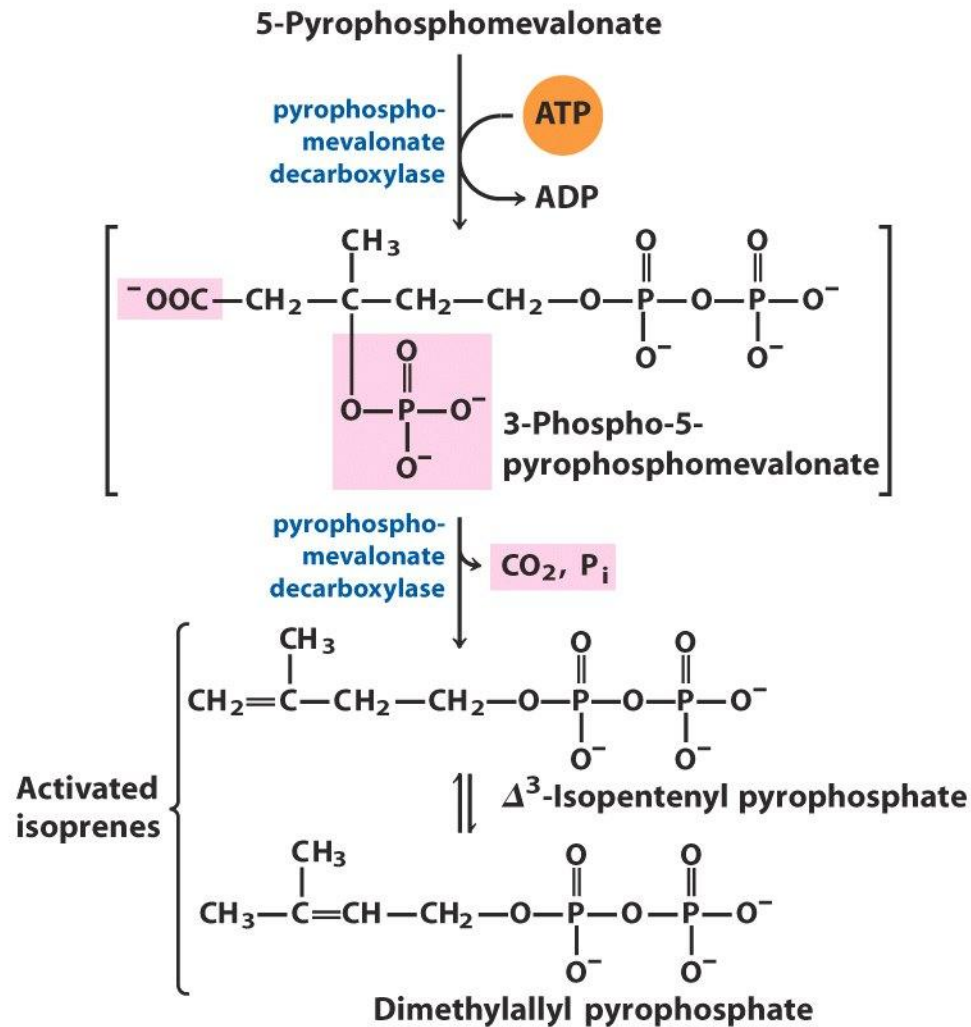
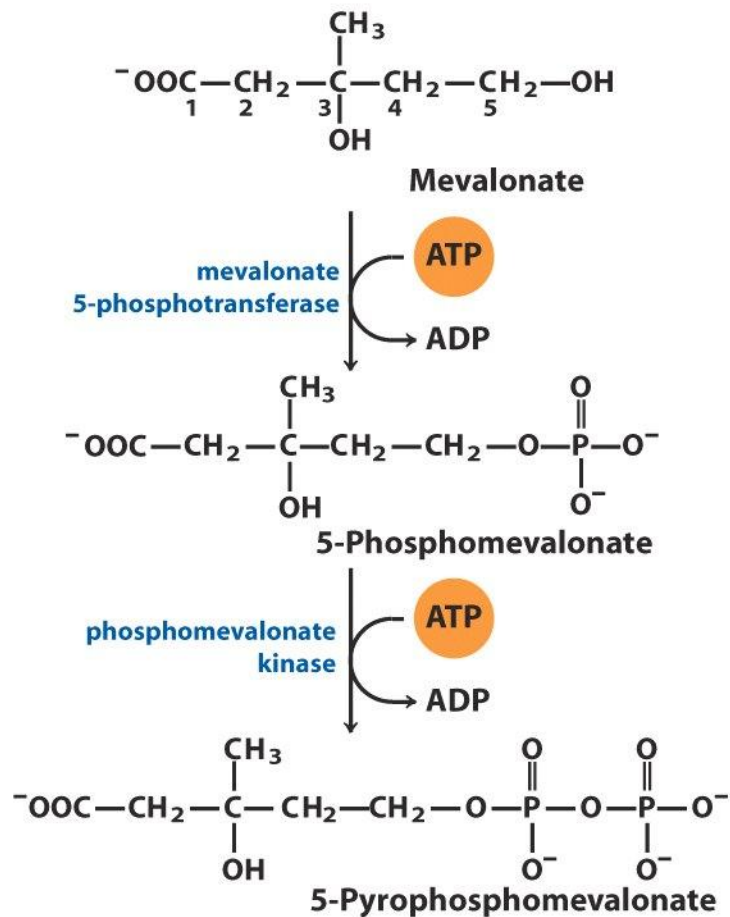
- 1. kondenzace tří „acetátových jednotek“ za vzniku mevalonátu
- 2. přeměna mevalonátu na „aktivovaný isopren“
- 3. polymerace šesti „isoprenových jednotek“ za vzniku 30-uhlíkatého squalenu
- 4. cyklizace squalenu za vzniku steroidního jádra a následné změny produkující cholesterol (oxidace, transfer methylových skupin apod.)

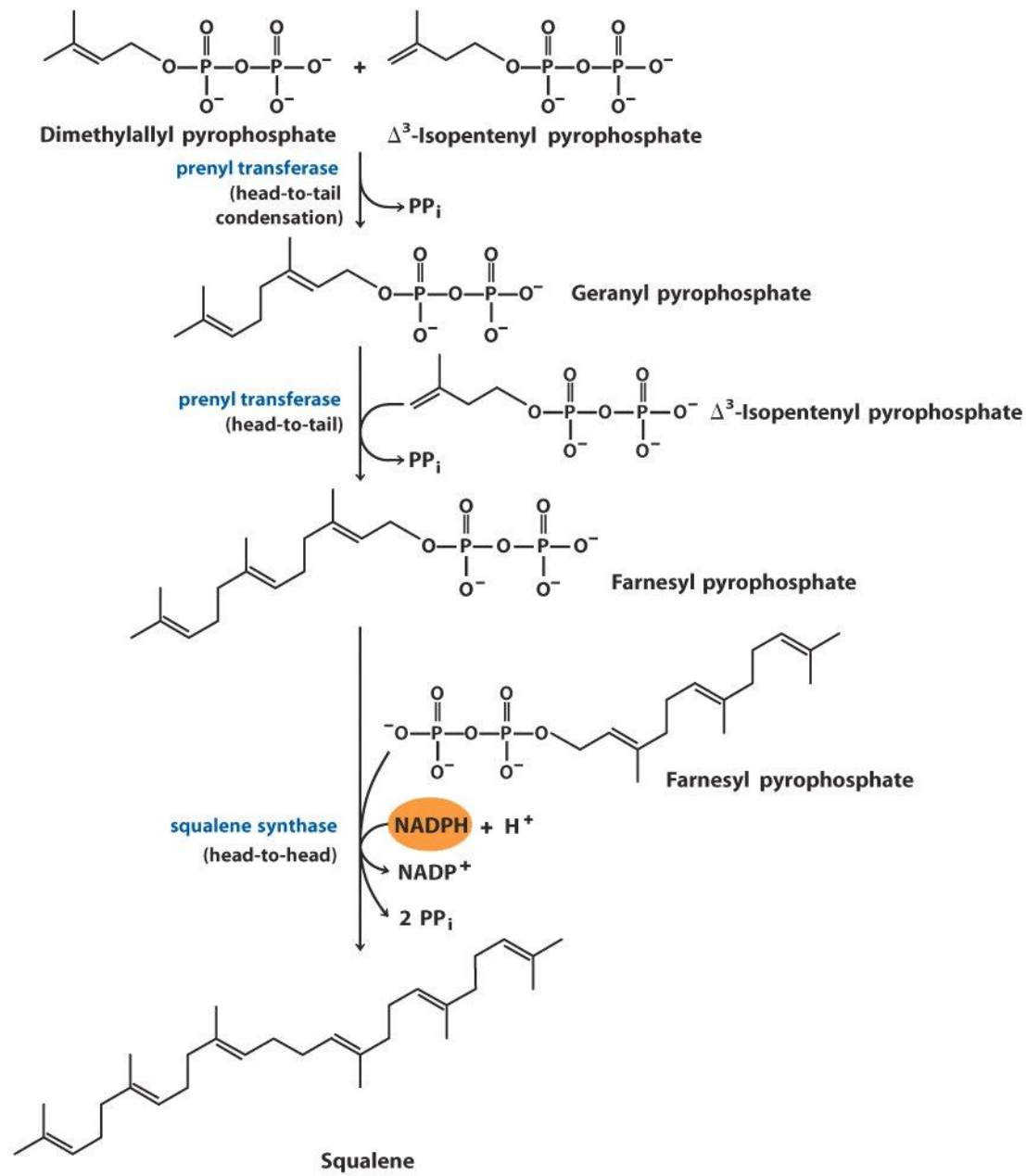


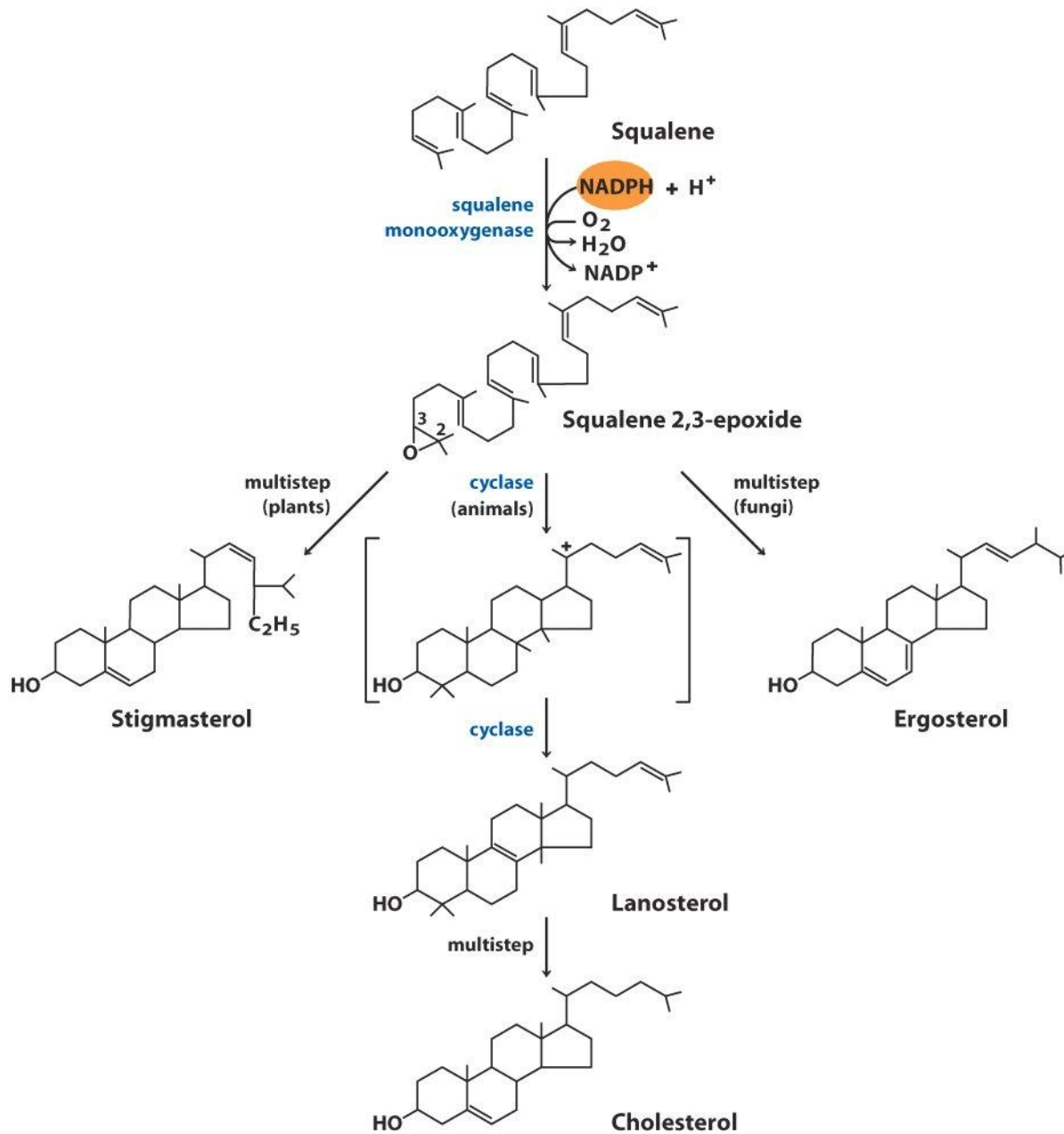


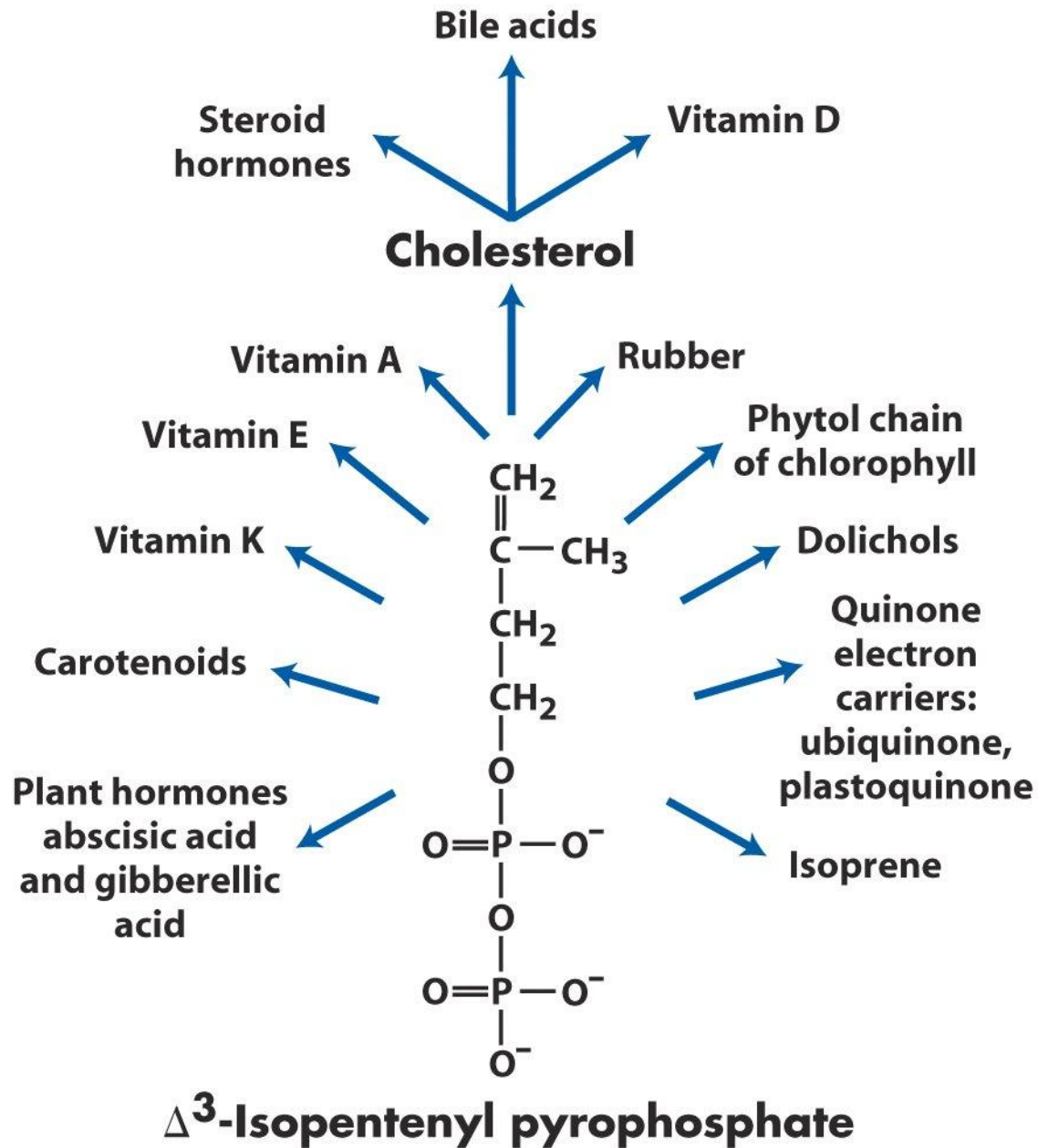
Isoprene

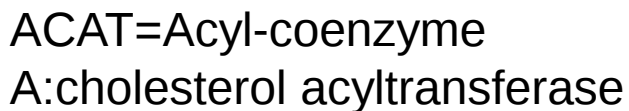


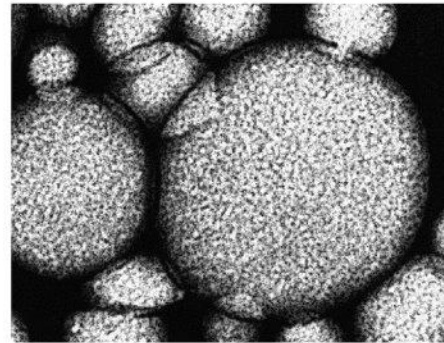
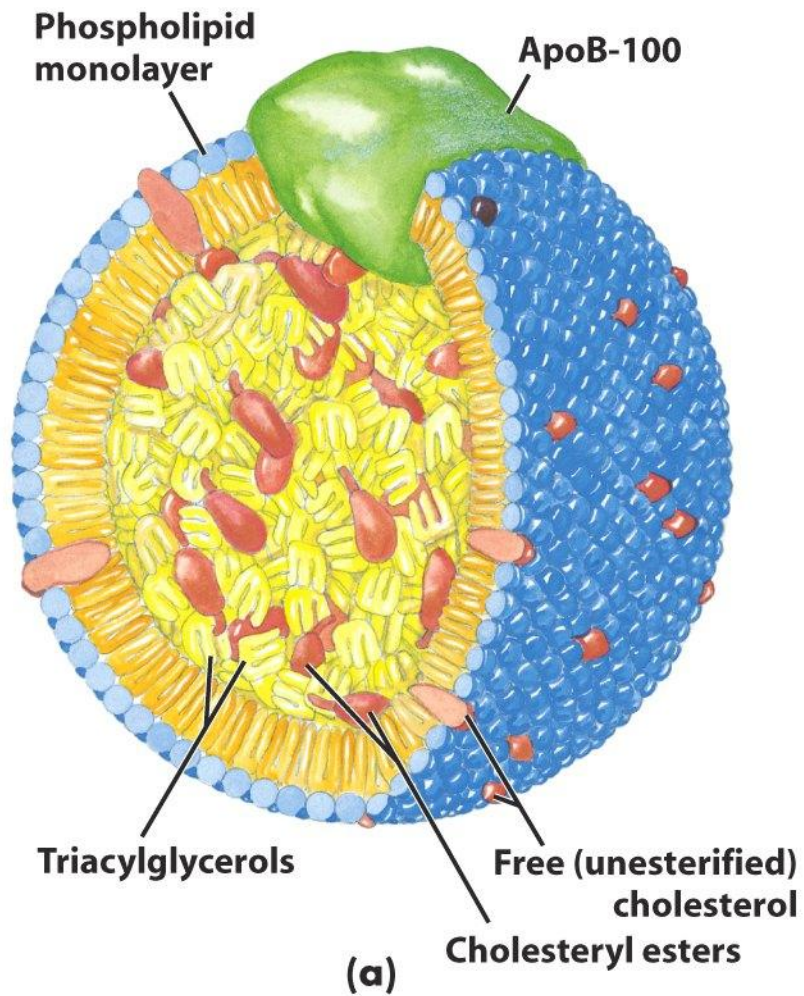




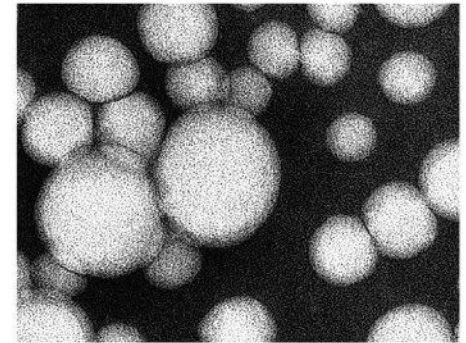




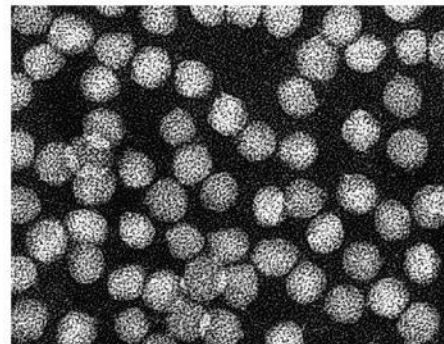




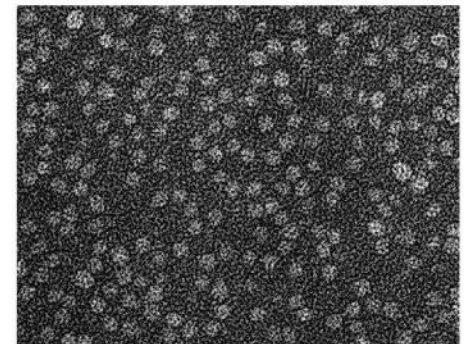
Chylomicrons ($\times 60,000$)



VLDL ($\times 180,000$)



LDL ($\times 180,000$)



HDL ($\times 180,000$)

(b)

TABLE 21-2 Major Classes of Human Plasma Lipoproteins: Some Properties

<i>Lipoprotein</i>	<i>Density (g/mL)</i>	<i>Composition (wt %)</i>				
		<i>Protein</i>	<i>Phospholipids</i>	<i>Free cholesterol</i>	<i>Cholesteryl esters</i>	<i>Triacylglycerols</i>
Chylomicrons	<1.006	2	9	1	3	85
VLDL	0.95–1.006	10	18	7	12	50
LDL	1.006–1.063	23	20	8	37	10
HDL	1.063–1.210	55	24	2	15	4

Source: Modified from Kritchevsky, D. (1986) Atherosclerosis and nutrition. *Nutr. Int.* **2**, 290–297.



**Blood plasma
after fast**

**Blood plasma
after meal**

