

C5720 Biochemie

21_Lipidy-Metabolismus

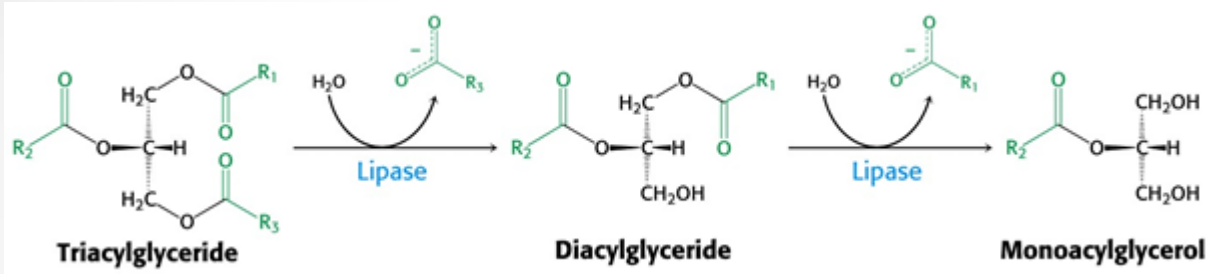
Obsah

- Odbourání tuků a fosfolipidů.
- Odbourání mastných kyselin, β -oxidace.
- Ketonické látky.
- Syntéza mastných kyselin. Typy a struktura komplexů syntézy MK, příklad organizace a kooperace enzymů.
- Syntéza lipidů.

Obecné znaky

- Hydrolýzy esterových vazeb
 - Hydrolázy - esterázy
- Lipázy a fosfolipázy
 - Různá specificita – podle výskytu (původu)
 - Katalyzují i esterifikaci – umělé systémy
- Lokalizace
 - Trávicí trakt – mimobuněčné (extracelulární) – potrava (žaludek, pankreas)
 - Lipoproteiny - „ - mezistupeň
 - Adipocyty (tukové buňky) – nitrobuněčné, mobilizace rezerv, hormonální regulace

Trávicí trakt

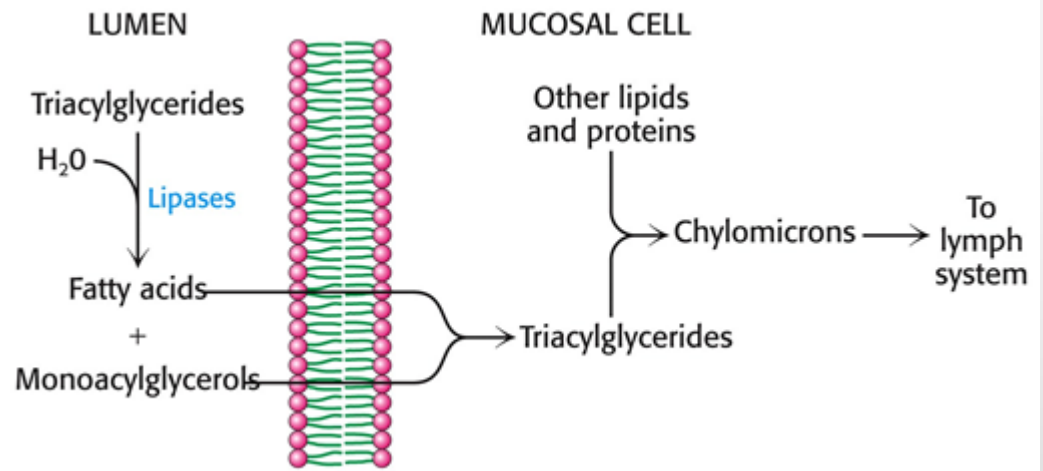


- Účinek pankreatické lipasy

- Aktivace solemi žlučových kyselin

- Další přeměny

- Transport aj.

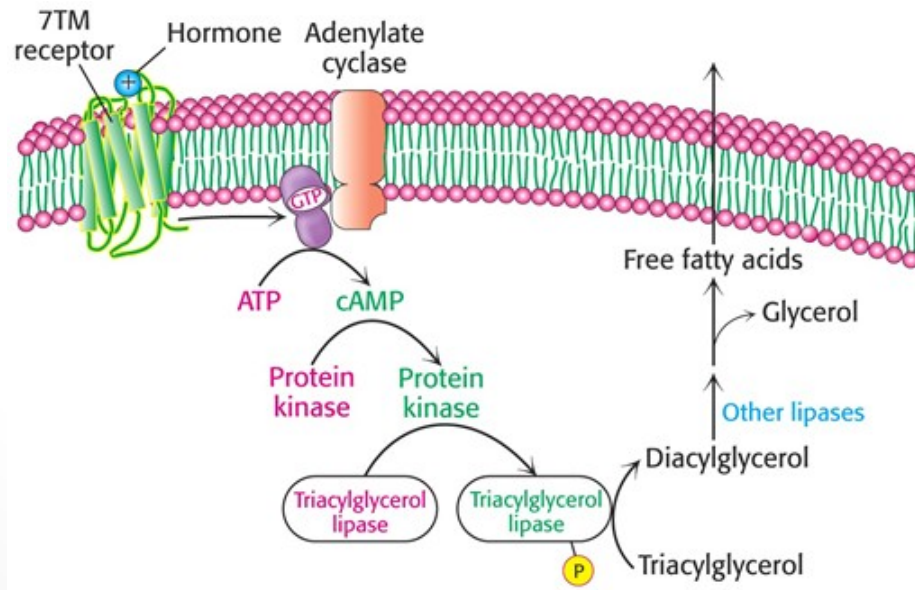


Další přeměny

- Lipoproteinové
 - – v krvi – TAG \rightarrow G + 3 MK

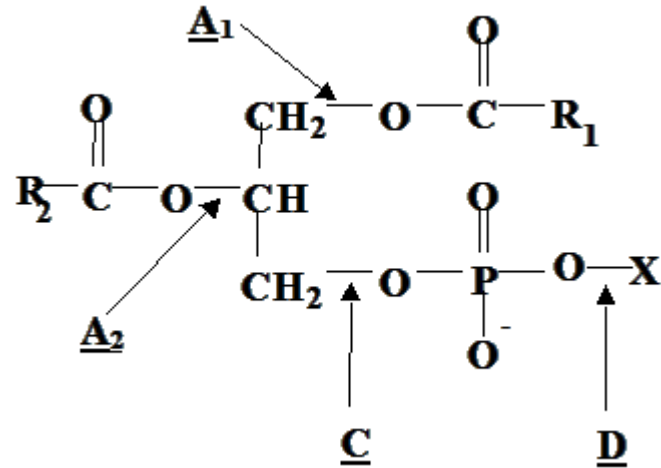
Nitrobuněčné

- – adipocyty – mobilisace rezerv (hormonální regulace – (nor)adrenalin, glukagon, ACTH, brzdí insulin)



Fosfolipasy

- Hydrolýza fosfolipidů

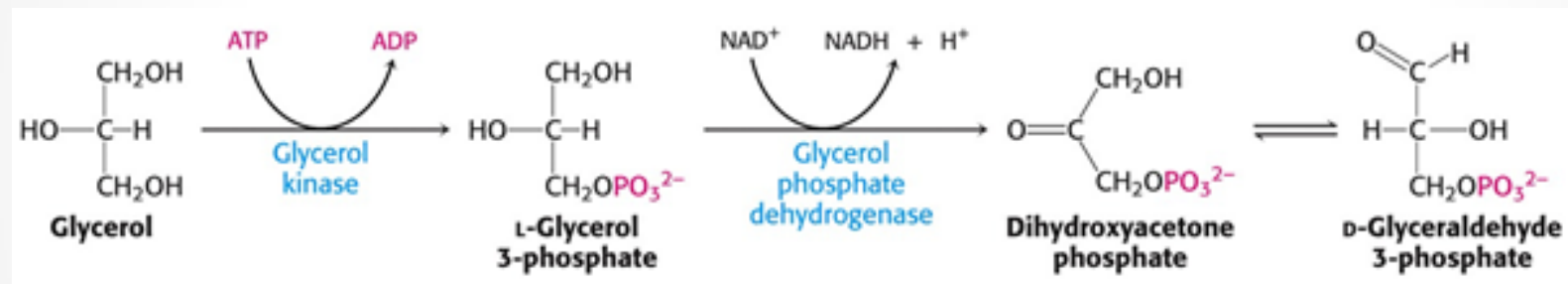


- Specificita – výskyt – buňky, mimobuněčné (jedy)
 - Hydrolýza různých vazeb
 - Význam pro budování a rekonstrukci biomembrán
 - Signalizace – fosfolipáza C (inositol-trisfosfát), A (arachidonát – prostaglandiny)
 - Poškození tkání – účinek živočišných jedů (hmyz, hadi – komplexní směsi)

Přeměny produktů hydrolýzy

- Glycerol

- Vztah ke glykolýze, další degradace nebo syntéza glukosy
- Opačný směr při syntéze lipidů – glycerol-3-P



- Mastné kyseliny

- Katabolismus oxidací v mitochondriích
- Transport v organismu – lipoproteiny
- Transport v buňce (do mitochondrií) – přes membránu jen krátké, jinak pomocí karnitinu

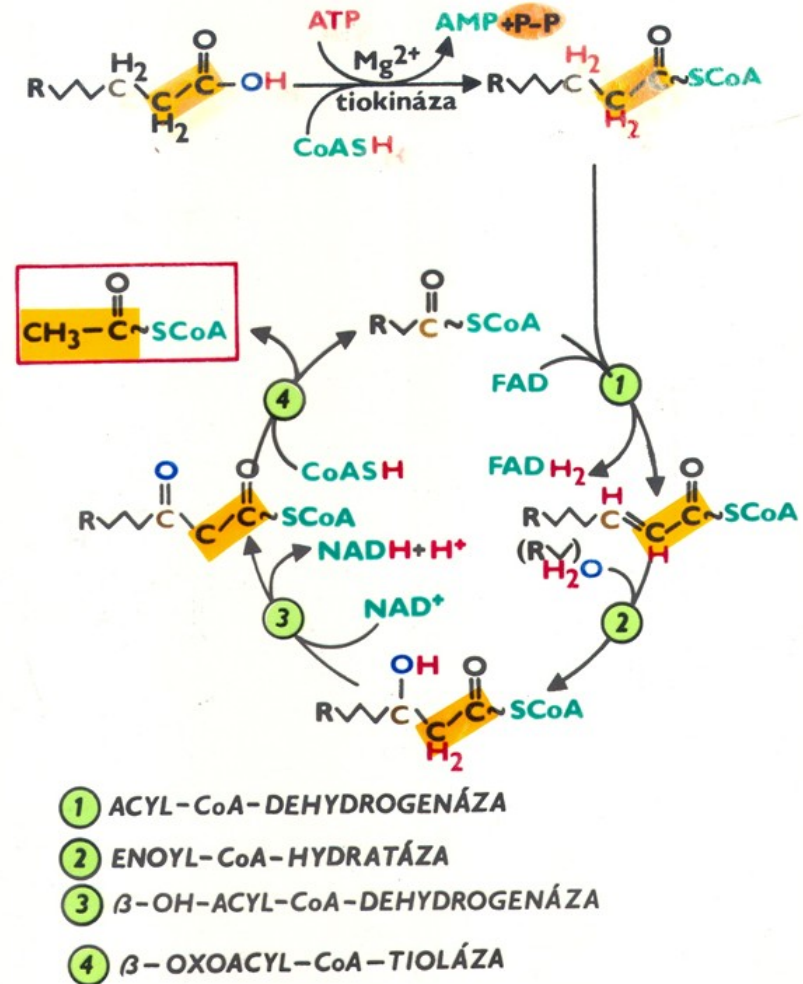
Degradace mastných kyselin

- Aktivace – tvorba acyl-CoA
 - Následuje transport – účast karnitinu
- Oxidační štěpení na acetyl-CoA
 - β -oxidace
 - Knoopovy bilanční pokusy
- Acetyl-CoA – součást „poolu“
 - Vznik z různých zdrojů – vedle MK též sacharidy i aminokyseliny
 - Využití pro různé dráhy bez ohledu na původ
 - Degradace – $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$
 - Syntézy – MK, izoprenoidy (ne cukry – u živočichů)

β -oxidace mastných kyselin

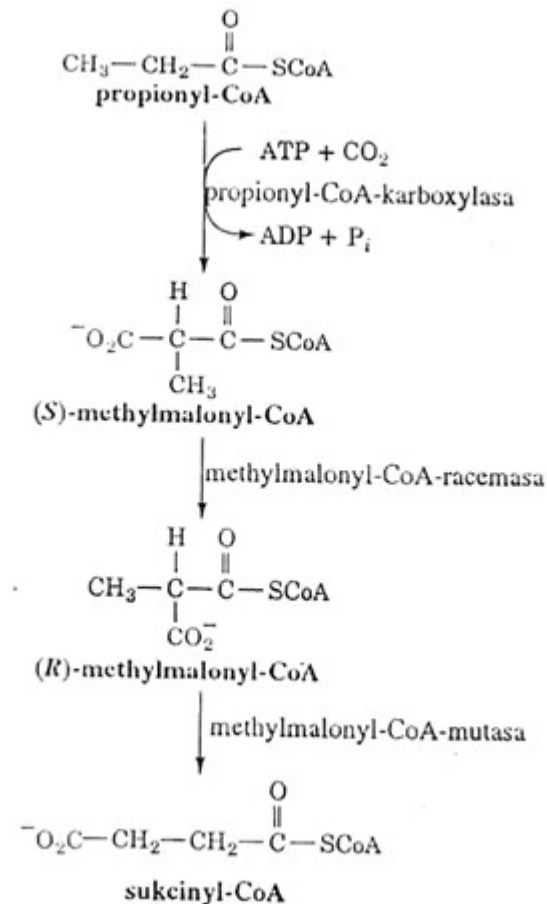
- Základní schema

- Tvorba RCO.AMP
 - Viz kofaktory
- Lineární nasycené kyseliny
- Sudý počet C = n
- $\frac{1}{2} n \text{ CH}_3\text{CO}\sim\text{SCoA}$
- n-1 FADH_2 a ($\text{NADH} + \text{H}^+$)
- Zdroje pro aerobní procesy



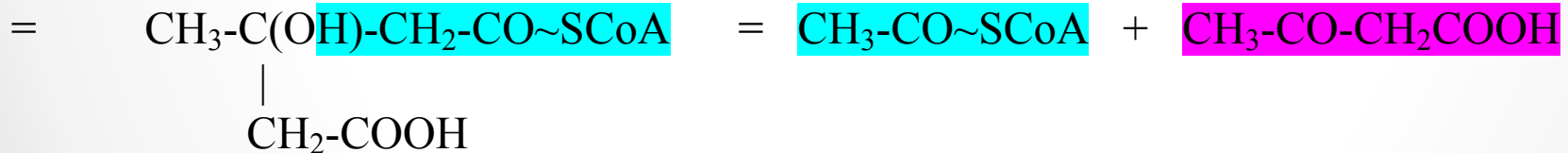
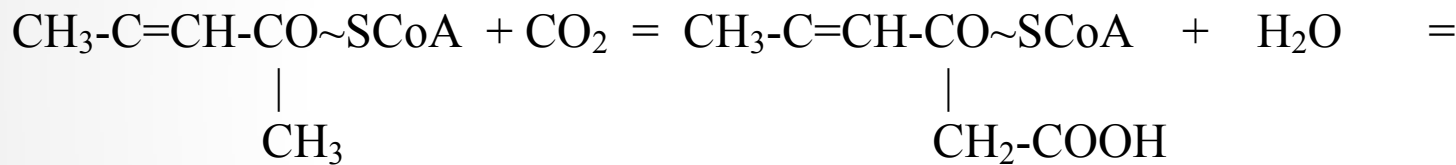
β -oxidace mastných kyselin

- Lichý počet C
 - též α -metylové větvení
 - Ile, Val
 - Vstup do metabolismu glukosy



β -oxidace mastných kyselin

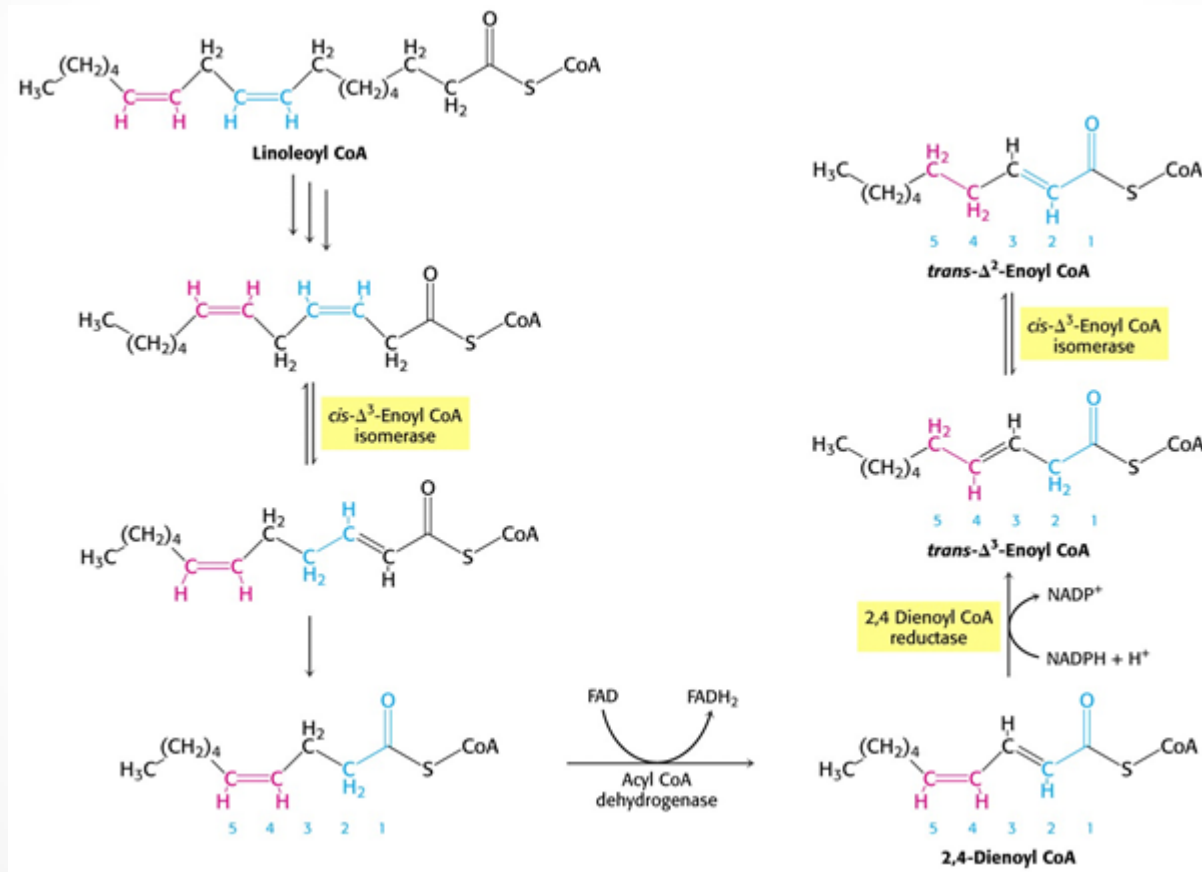
- β -metylové větvení (Leu)
 - 1. dehydrogenace stejná
 - Vznik acetoacetátu - ketolátky



β -oxidace nenasyčených mastných kyselin

- Možné problémy
 - Dvojná vazba je v nesprávné poloze
 - Jsou běžně cis-, u β -oxidace se tvoří trans-
- Jsou potřebné 2 další enzymy
 - enoyl-CoA isomerasa (z cis- 3,4 na trans- 2,3)
 - a dienoyl-CoA reduktasa (redukuje cis-4,5 ve vzniklém trans-2,3-cis-4,5-dienoyl-CoA.

β -oxidace nenasyčených mastných kyselin

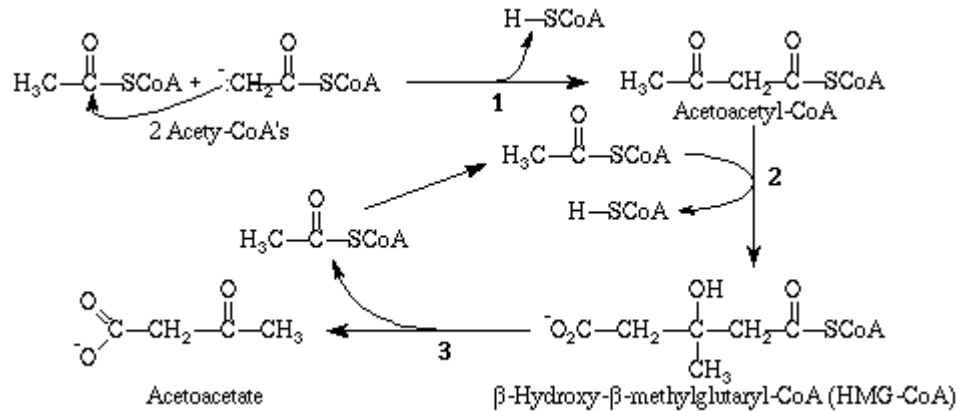


Ketolátky

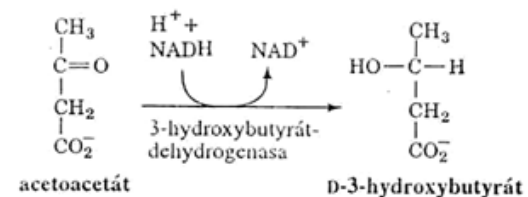
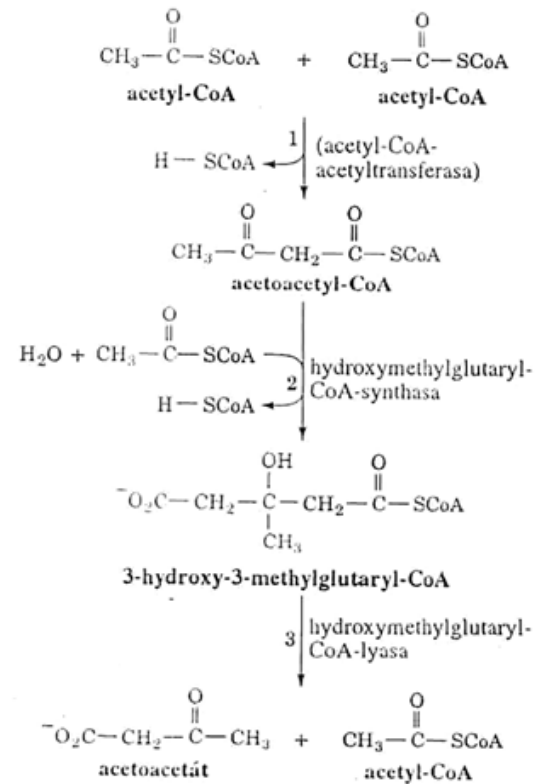
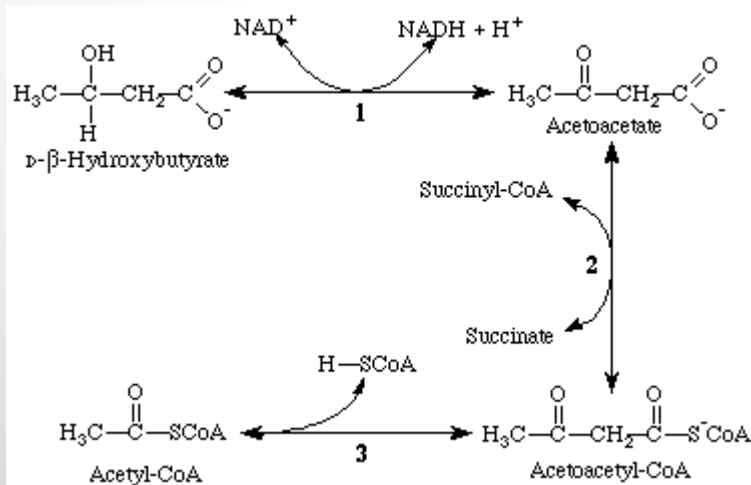
- Skupina metabolicky příbuzných látek
 - Ketoskupina není určující
 - Produkty metabolismu tuků (MK), zdroj acetyl-CoA
 - Podoba se syntézou izoprenoidů
 - Pohotová energetická rezerva, obdoba glukózy
 - Rozpustné ve vodě x MK
 - Fyziologické x patologické koncentrace
 - Acetoacetát, β -hydroxybutyrát, (aceton)

Tvorba ketoláték

- Pokus o syntézu

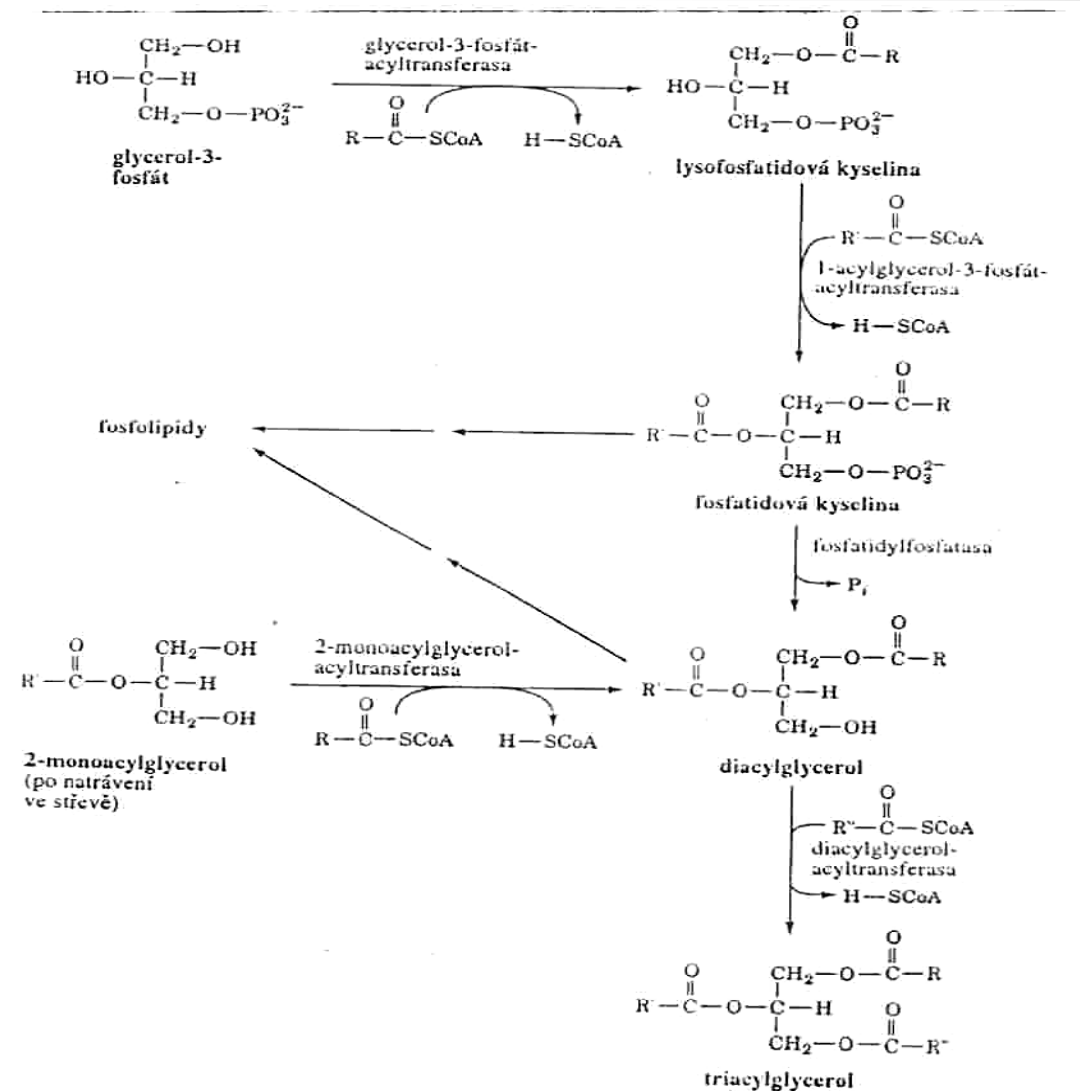


- Přenos na sukcinát



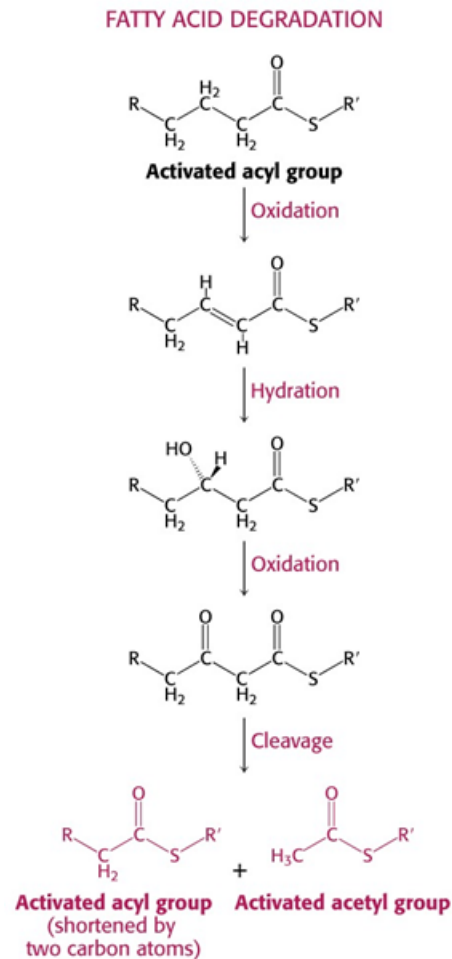
Syntéza lipidů

- Tuky (fosfolipidy)
 - RCO.SCoA
 - Glycerol-P (glykolýza)
 - Ze štěpných produktů
 - *de novo*
 - CH₃.CO.SCoA
 - **Sacharidy**
 - AK

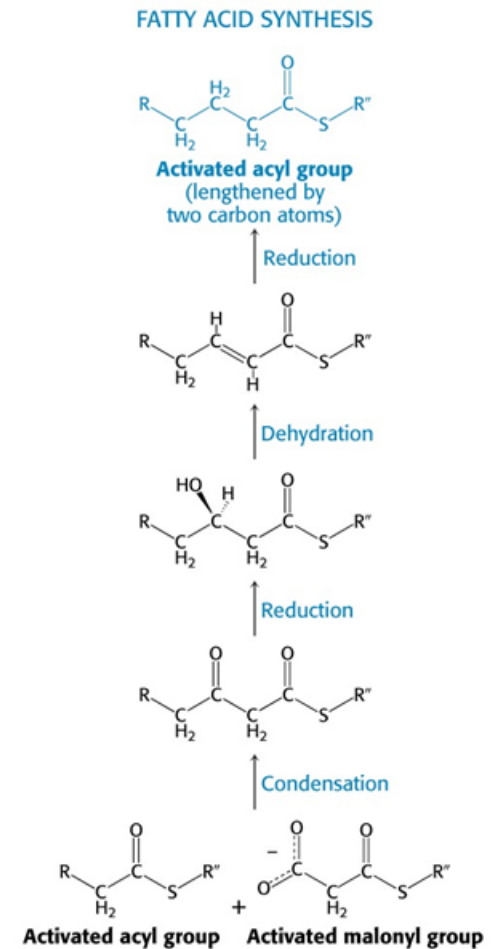


Syntéza mastných kyselin

- Formálně zvrát degradace
- Problém rovnováh
 - Dodání energie
 - Organizace „výroby“
 - Oddělená lokalizace
 - NADPH donorem elektronů
- Karboxylace suroviny
 - Acetyl.CoA je makroergický
 - nestačí
 - Malonyl.CoA z acetyl.CoA
 - Spotřeba ATP
- Multienzymový komplex
 - FAS (Fatty Acid Synthase)
 - Bakterie a rostliny volně
 - Meziproducty se neoddělují
 - Saturace jednotlivých enzymů
 - „Výrobní linka“ - efektivita



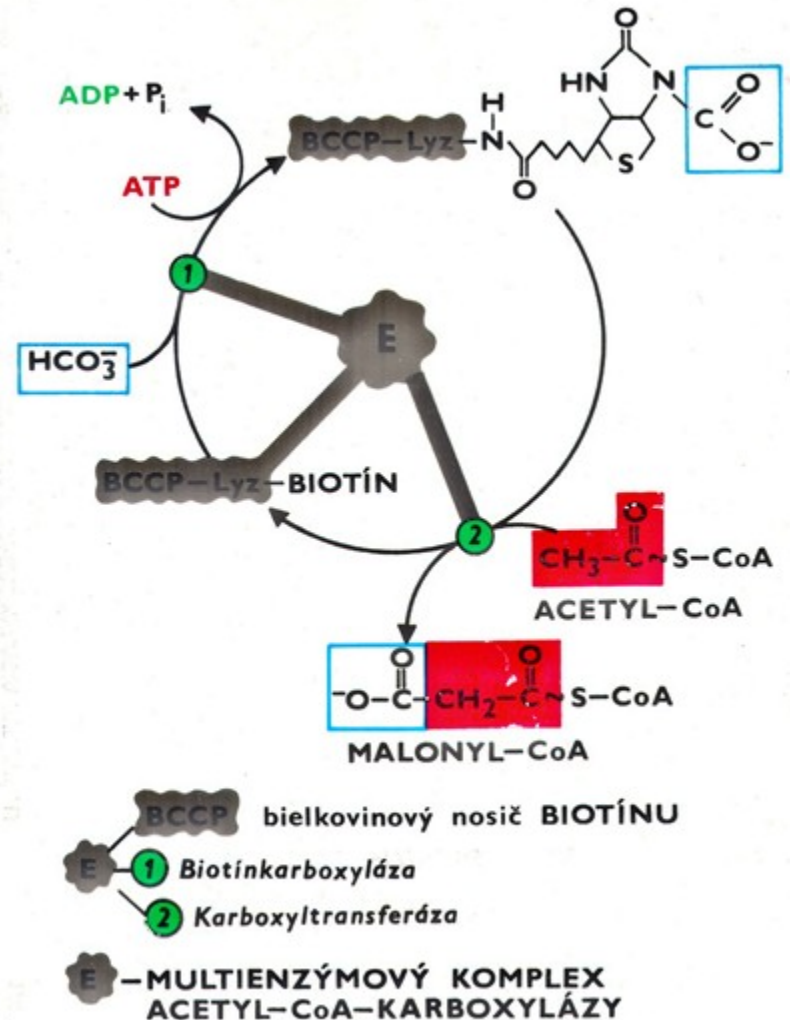
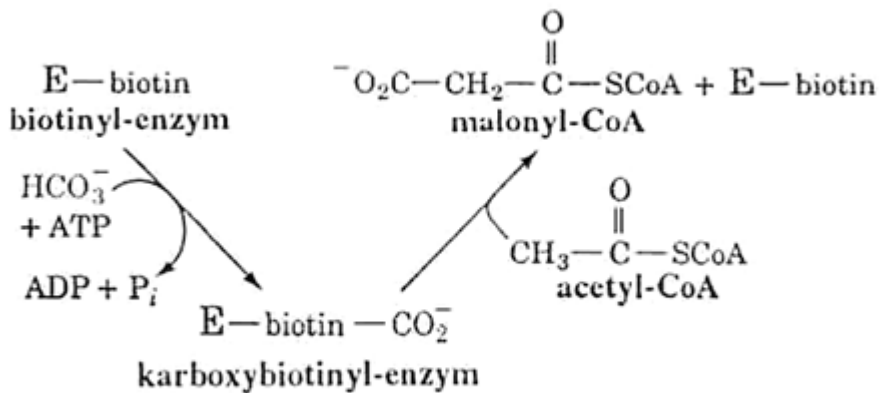
Mitochondrie



Cytoplasma

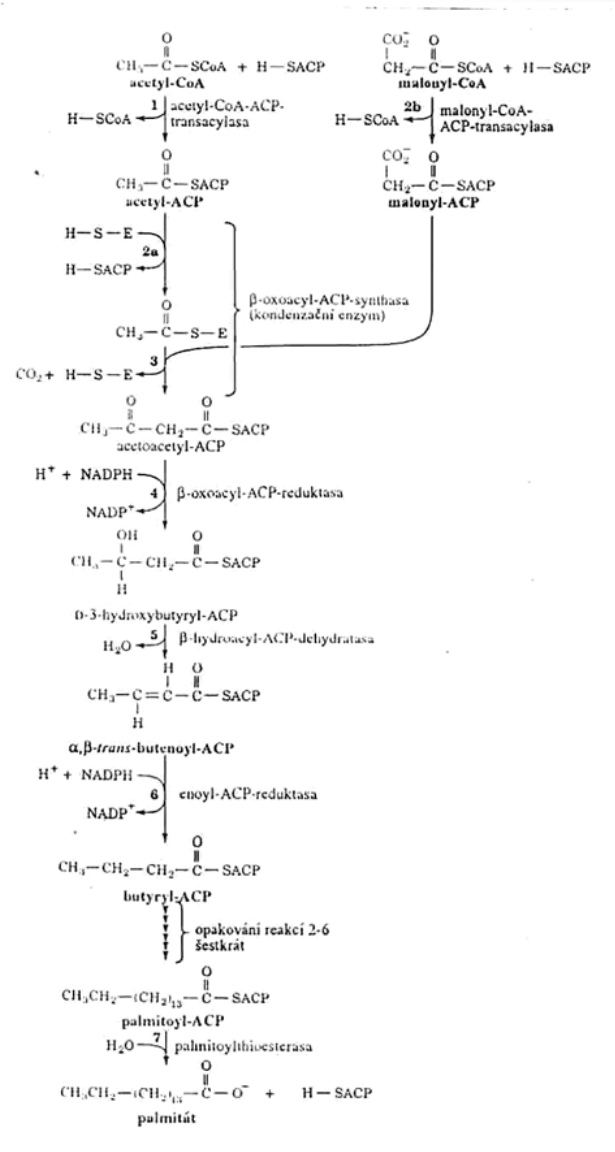
Aktivace suroviny

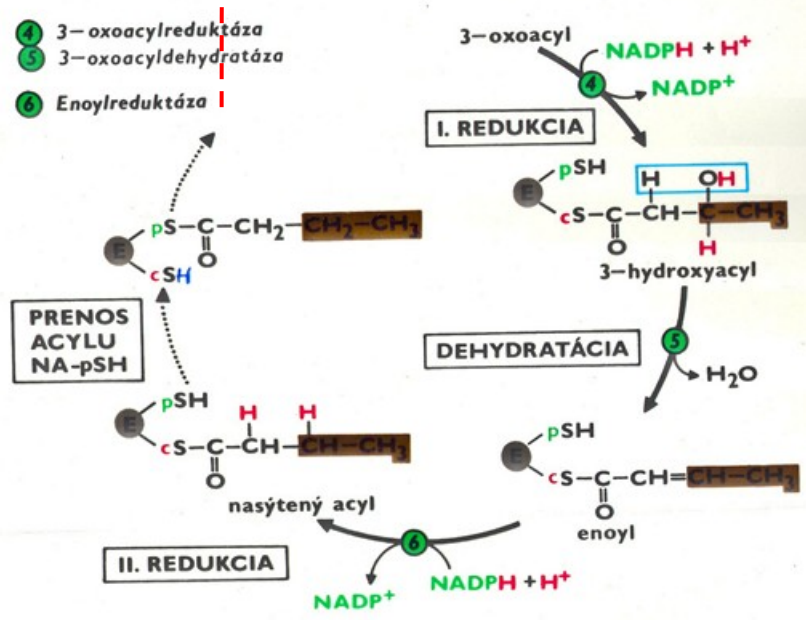
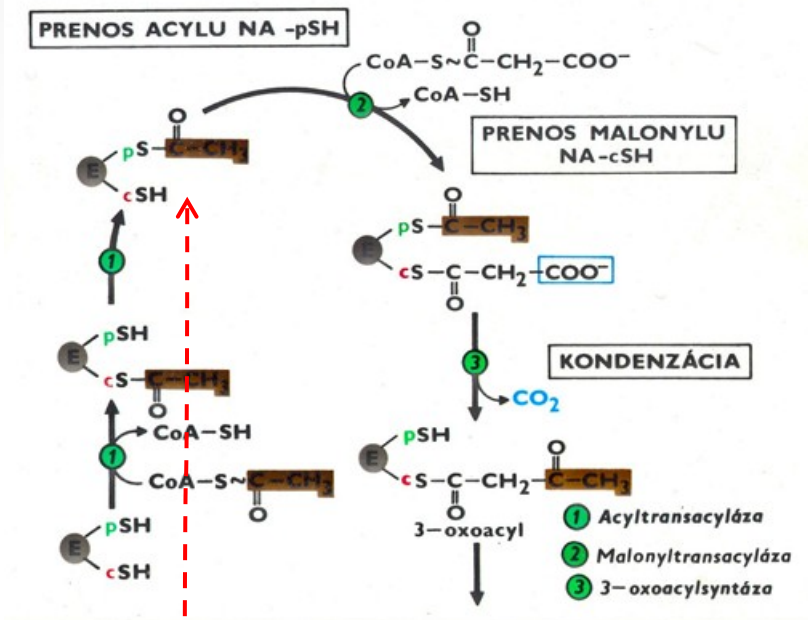
- Vznik malonyl.CoA
 - $\text{CH}_3\text{CO}\sim\text{SCoA} + \text{CO}_2 + \text{ATP} =$
 $^-\text{OOC}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\sim\text{SCoA} + \text{ADP} + \text{P}_i$



Syntéza acylového řetězce

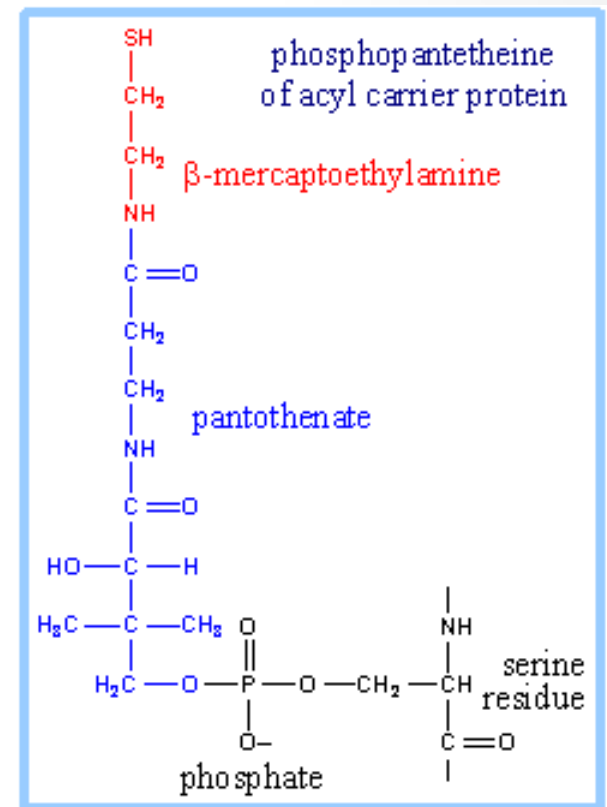
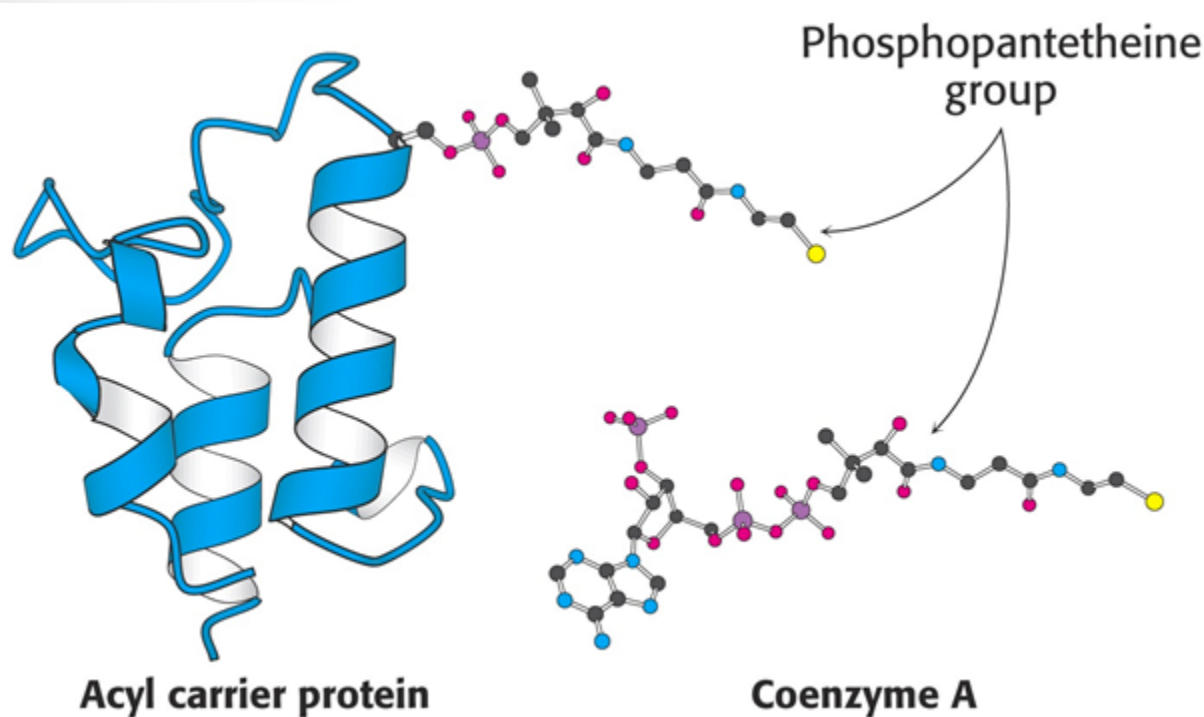
- 2 -SH skupiny
 - Centrální ACP-SH
 - Periferní E-SH





ACP-SH a CoA-SH

- Fosfopantetein – část CoA
 - Prostetická skupina – vázaný
 - Disociabilní – rozpustný přenašeč



Další úpravy

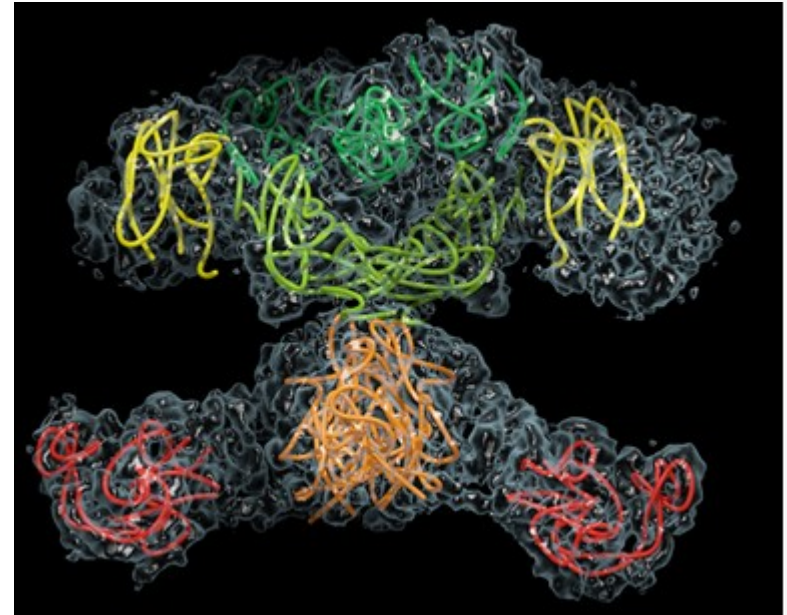
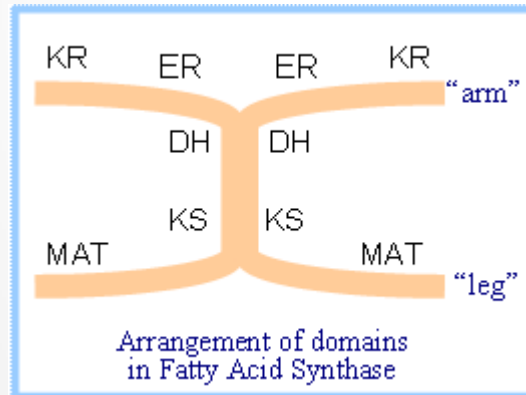
- Syntéza palmitoylCoA
 - prodloužení na stearoylCoA
 - desaturace
- Elongázy
 - mitochondrie a ER
 - prodloužení pomocí acetyl.CoA ev. malonyl.CoA
- Desaturázy – nhFe, cyt b
 - specifické pro Δ^4 , Δ^5 , Δ^6 , Δ^9 (C18:1(9) – olejová)
 - jinak esenciální (Δ^{12}) (ω -6 pro C18)
 - rostliny mají Δ^{12} i Δ^{15}
- Syntéza arachidonátu u živočichů běží
 - desaturace, elongace

Struktura FA Syntas

- Bakterie – E. coli
 - cytosolické nezávislé enzymy
- Rostliny podobně
 - chloroplasty (jediné místo syntézy)
- Kvasinky
 - $\alpha_6\beta_6$ multifunkční komplex – 2,5 MDa – matrix a funkční
- Živočichové
 - multifunkční homodimer 534 kDa

Struktura savčí FAS

- Model ETH Zurich
 - homodimer
 - Každá podjednotka obsahuje všechna aktivní místa



Model savčí FAS

