

Lipidy

Biosynzéza lipidů

Tvorba mastných kyselin a triacylglycerolů

- ❖ Tvorba **mastných kyselin a triacylglycerolů** představuje energeticky vysoce náročný proces lokalizovaný převážně **v buňkách jater, tukové tkáni, CNS či laktující mléčné žlázy**.
- ❖ proces tvorby mastných kyselin je v mnoha ohledech **obrácenou β -oxidací** → namísto oxidace probíhá redukce, podobně hydratace je nahrazena dehydratací.
- ❖ nejde však o přesné obrácení dějů, oba procesy se v mnoha významných ohledech odlišují:
 - **syntéza MK probíhá v cytoplazmě, odbourávání v matrix mitochondrií.**
 - Meziprodukty syntézy MK jsou **vázány** na **tzv. acyl carrier protein** (ACP, protein přenášející acyly), **meziprodukty degradace na molekulu acetyl-CoA.**

- enzymy syntézy MK jsou spojeny do **multienzymového komplexu zvaného syntáza MK (FAS)**, enzymy degradace jsou **uloženy volně v matrix**.
- řetězec mastné kyseliny se **prodlužuje vždy o dva uhlíkové atomy** – výchozím substrátem je Acetyl-CoA (**aktivovaným donorem je Malonyl-CoA**).
- **redukčním činidlem syntézy je NADPH**, **oxidačními činidly degradace jsou FAD a NAD⁺**.
- **prodlužování řetězce na syntáze MK končí tvorbou palmitátu (C₁₆)**, další prodlužování řetězce a tvorba nenasycených kyselin probíhá účinkem jiných enzymů v ER a v mitochondriích.

Tvorba malonyl-CoA

❖ Vstupní látkou pro syntézu mastných kyselin je Acetyl-CoA.

1. KROK - v prvním kroku dochází za spotřeby ATP ke **karboxylaci Acetyl-CoA na malonyl-CoA**:

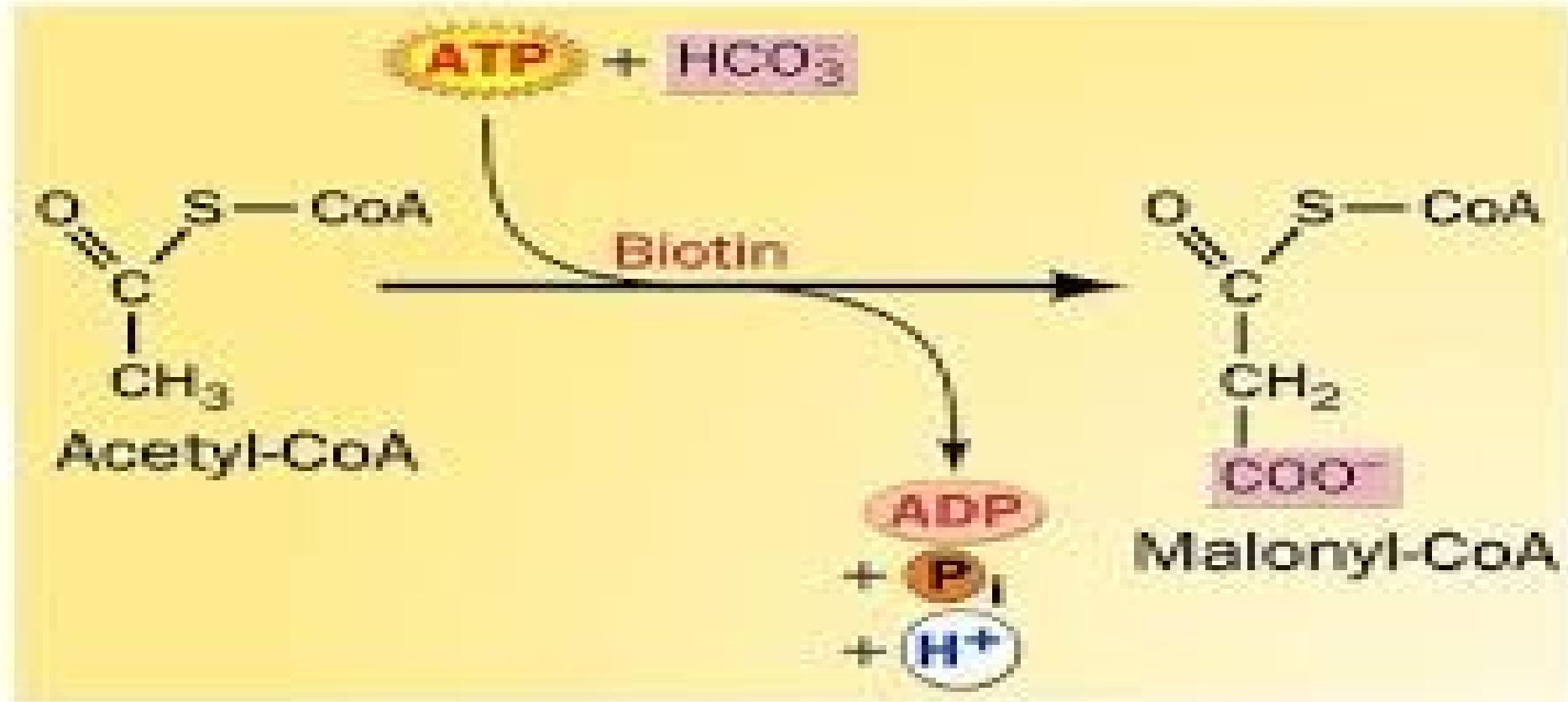


❖ Tuto reakci katalyzuje regulační enzym **Acetyl-CoA-karboxyláza**, jejímž kofaktorem je **biotin – vitamin H čili B₇** (obecně jde o kofaktor karboxyláz).

❖ **Acetyl-CoA-karboxyláza** je **aktivována nadbytkem citrátu** v buňce a naopak **inhibována nadbytkem Acetyl-CoA**.

❖ Syntéza malonyl-CoA **neprobíhá** na **syntéze MK**.

- ❖ Syntéza malonylkoenzymu A je klíčovou reakcí, protože právě molekuly malonylkoenzymu A jsou donory dvouuhlíkových zbytků pro prodlužování vznikající mastné kyseliny.



Activation of acetate : Acetyl-CoA to malonyl CoA

Syntáza mastných kyselin (FAS)

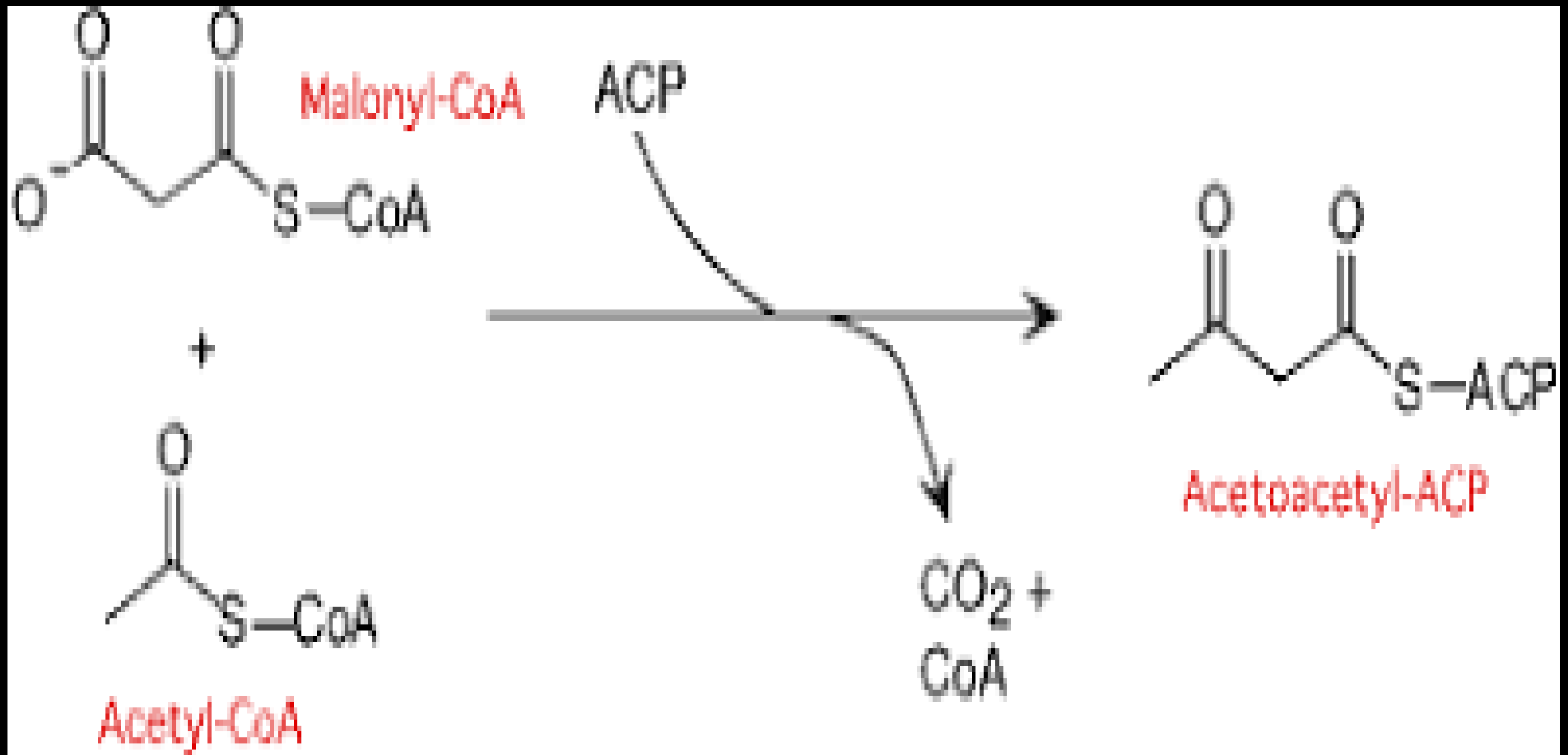
- ❖ **Syntáza mastných kyselin** u savců má strukturu homodimeru složeného **ze dvou identických podjednotek**.
- ❖ každá podjednotka sestává ze **tří domén** spojených pohyblivými regiony:
 - **Doména 1** – zajišťuje vstup substrátu a obsahuje **kondenzační jednotku**, tvořenou 2 transferázami (acetyltransferáza a malonyltransferáza) a β -ketoacylsyntázou (**kondenzační enzym – CE**).
 - **Doména 2** – redukční jednotka – obsahuje **ACP, β -ketoacylreduktázu, dehydratázu a enoylreduktázu**.
 - **Doména 3** – **thioesteráza** odštěpující palmitát z komplexu syntázy MK (FAS).

- ❖ Místa vazby meziproduktů na syntázu MK představují:
 - thiolová skupina aminokyseliny cysteinu CE.
 - thiolová skupina fosfopanteteinu, který se váže na serin v ACP.

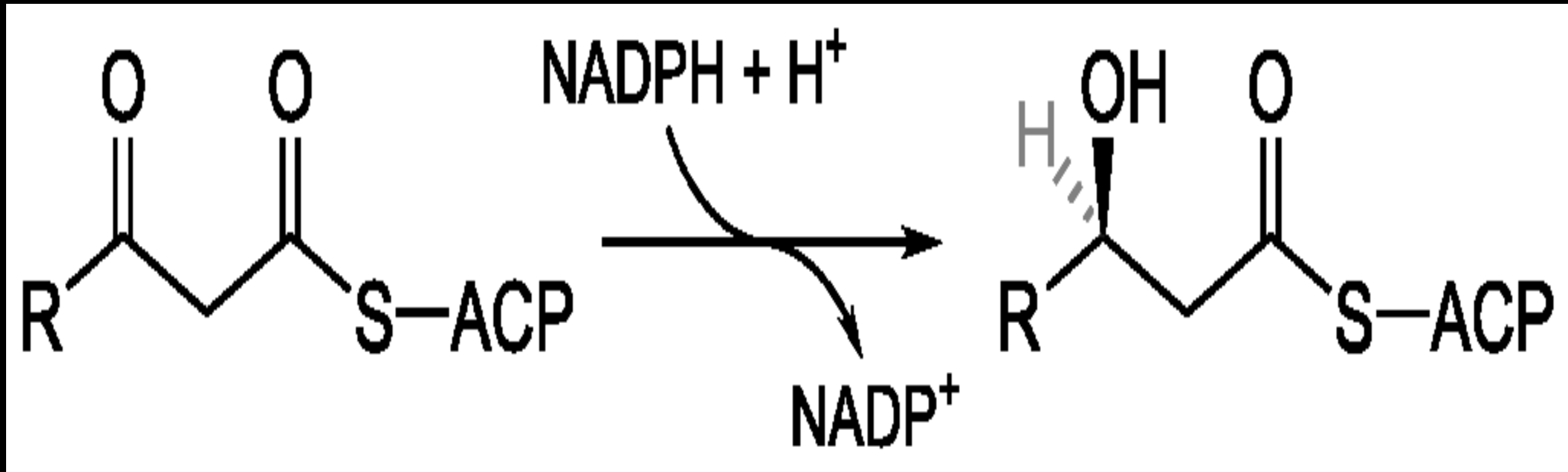
2. KROK – kondenzace Malonyl-CoA a Acetyl-ACP

- ❖ v tomto kroku dochází ke **kondenzaci mezi malonylem zavěšeným na ACP jedné podjednotky a acylem na kondenzačním enzymu druhé podjednotky.**
- ❖ Nový acyl zůstává navázán na ACP:





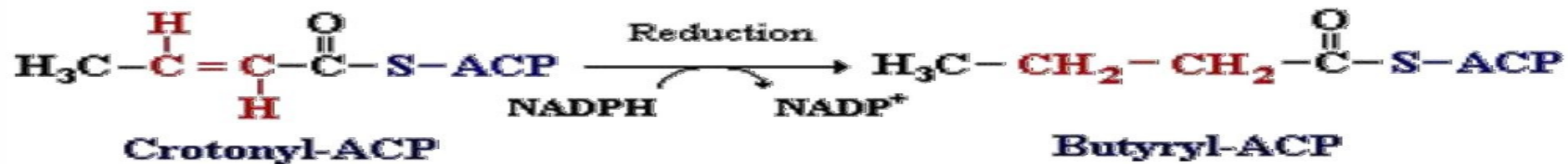
3. KROK - první redukce Acetoacetyl-ACP pomocí NADPH + H⁺ :



4. KROK – Dehydratace D-3-Hydroxybutyryl-ACP na krotonyl-ACP



5. KROK – (druhá) redukce Krotonyl-ACP na butyryl-ACP + NADP⁺



6. KROK - Butyryl-ACP je hydratován enzymem palmitoyl-thioesterázou na butyrát, který se odpojuje od ACP a uvolňuje se.

- ❖ Uvolněný butyrát vstupuje do dráhy znovu – **jako butyryl-CoA** se čtyřmi uhlíky **místo acetylCoA** se dvěma uhlíky – **a nechá se prodloužit o další dva uhlíky.**
- ❖ **nejdelší mastná kyselina, syntetizovatelná tímto způsobem, je palmitát (C16).**

Syntéza mastných kyselin s lichým počtem uhlíků

- ❖ syntéza mastných kyselin s lichým počtem uhlíků se od výše popsaného mechanismu **liší pouze použitím tříuhlíkatého propionylkoenzymu A** odvozeného od tříuhlíkaté kyseliny propionové namísto dvouuhlíkatého acetylkoenzymu A na úplném začátku syntézy.

Syntéza mastných kyselin s více než 16 uhlíky

- ❖ Po palmitát (16C) probíhá syntéza **v cytoplazmě na komplexu FAS.**
- ❖ v případě syntézy delších mastných kyselin **se palmitát transportuje do endoplazmatického retikula**, v němž jsou umístěny enzymy podobné komplexu FAS.
- ❖ **ty palmitát dále prodlužují.**

Odlišnosti od syntézy v cytoplazmě na komplexu FAS:

- ❖ enzymy nejsou v komplexu, ale odděleně a na membráně endoplazmatického retikula.
- ❖ místo ACP se používá koenzym A
- ❖ regulace nezávislá na FAS

- ❖ Kromě endoplazmatického retikula a cytoplazmy probíhá syntéza mastných kyselin minoritně také v mitochondriích, podobným mechanismem jako v endoplazmatickém retikulu, pouze zdrojem uhlíku není malonylkoenzym A, ale acetylkoenzym A.

Syntéza nenasycených mastných kyselin

- ❖ Při syntéze mastných kyselin s dvojnými vazbami vzniká **nejprve** výše popsaným postupem příslušná **mastná kyselina nasycená**.
- ❖ **ta je transportována do endoplazmatického retikula, kde je desaturována desaturázami.**
- ❖ často dochází k propojování procesů elongace a desaturace.

- ❖ **Desaturázy** jsou spojeny **s elektronovým transportním řetězcem**, který zajišťuje, **aby během desaturace nevznikal škodlivý peroxid vodíku.**
- ❖ savčí desaturázy dokáží vytvořit dvojnou vazbu **nejdále devět uhlíků od koncového karboxylu.**
- ❖ mastné kyseliny, jejichž dvojná vazba je od karboxylu vzdálena **deset a více uhlíků (kyselina linolová, kyselina linolenová)** tedy **není organismus schopen syntetizovat.**
- ❖ takové mastné kyseliny **jsou esenciálními mastnými kyselinami a je třeba je přijímat v potravě.**