

**Mohou se v organismu tvořit  
nové triacylglyceroly?**

# V organismu probíhá

- Syntéza MK (kromě esenciálních)
- Syntéza TAG

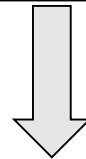
# Syntéza mastných kyselin z acetyl-CoA

Kde probíhá:

hlavně játra, limitovaně adipocyty, laktující mléčná žláza  
(ne v b.střevní sliznice)

Kdy probíhá ?

je-li dostatek acetylCoA,  
který není třeba  
metabolizovat na energii



?

po jídle, je-li dostatek glukosy,  
která je odbourávána na  
acetylCoA

Biochemie-8-2-lipidy

# Syntéza mastných kyselin z acetyl-CoA

(cytoplazma buněk)

Buněčná lokalizace: **cytoplazma**

To, že syntéza MK probíhá v cytoplazmě může činit drobné potíže. Většina Ac-CoA v těle **vzniká v mitochondriích (oxidační dekarboxylace pyruvátu vzniklého ze škrobu, glukosy, AK...)**.

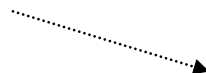
Je tedy potřeba zajistit transport Ac-CoA z mitochondrií do cytoplazmy.

1. Transport acetyl-CoA z **matrix** do cytoplazmy
2. Tvorba malonyl-CoA (+ tvorba NADPH+H+)
3. Série reakcí na komplexu synthasy mastných kyselin

# Transport acetyl-CoA z matrix do cytoplazmy

v matrix vzniká acetyl-CoA oxidační dekarboxylací pyruvátu (z glukosy, z aminokyselin)

- acetyl-CoA neprochází volně mitochondriální membránou
- transport ve formě citrátu

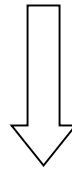


kdy nastává?

**není-li citrát potřebný v citrátovém cyklu**

# Kdy není citrát potřebný pro CC?

Je-li dostatek ATP

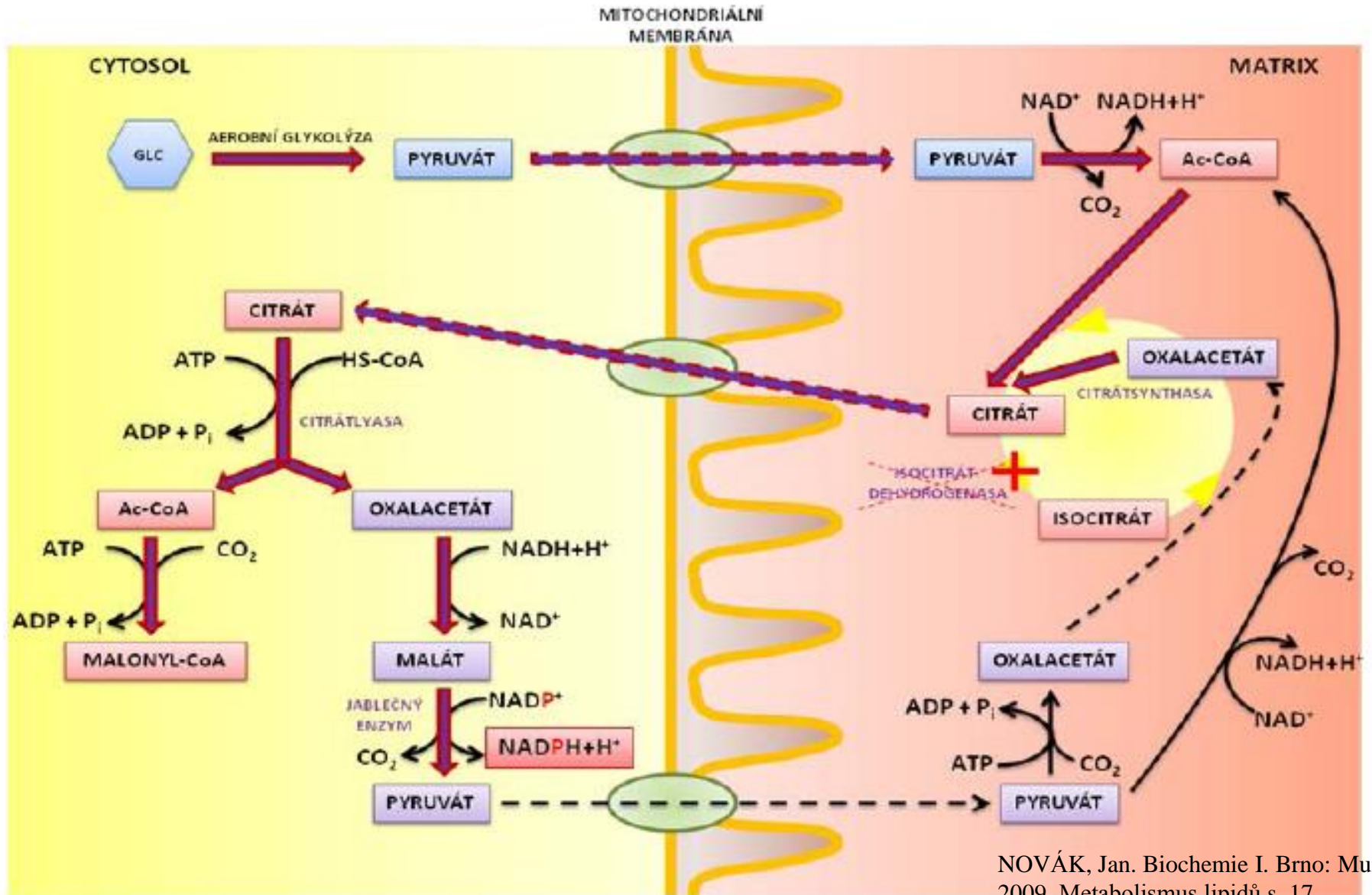


Syntéza mastných kyselin probíhá, má-li  
buňka dostatek energie a dostatek acetylCoA

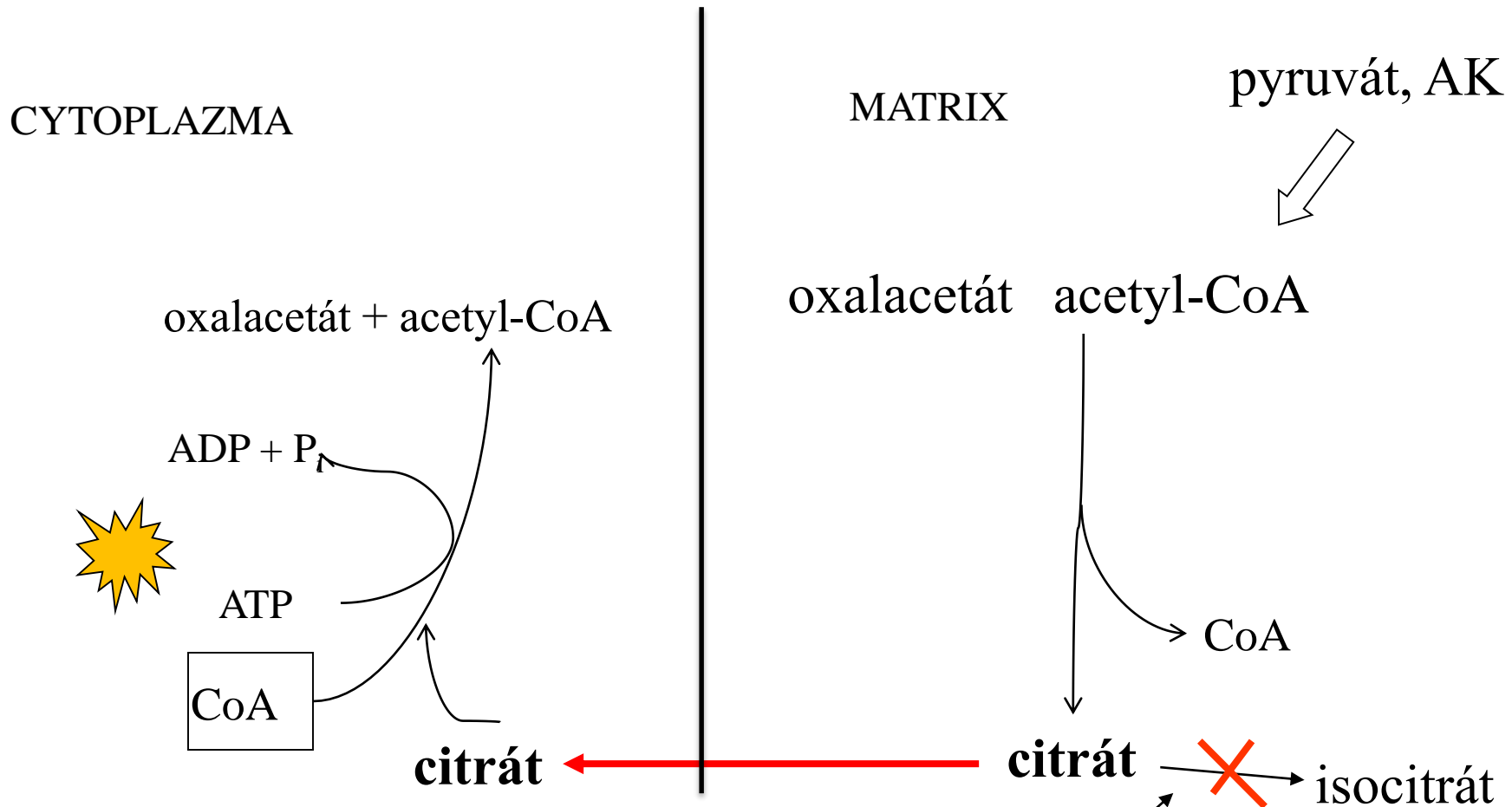
V citrátovém cyklu není citrát potřebný v případě, že má buňka dostatek energie (glukosy) a může si tak vytvářet zásoby na horší časy. V takovém stavu se buňka nachází **především po jídle**.

# Transport citrátu do cytoplazmy

Pro popis této části syntézy MK využijeme schéma na následující stránce, které zachycuje vzájemné přeměny reagujících látek.



# Transport citrátu do cytoplazmy



Probíhá, je-li vysoká koncentrace ATP -  
inhibice isocitrátdehydrogenasy



# Tvorba malonyl-CoA

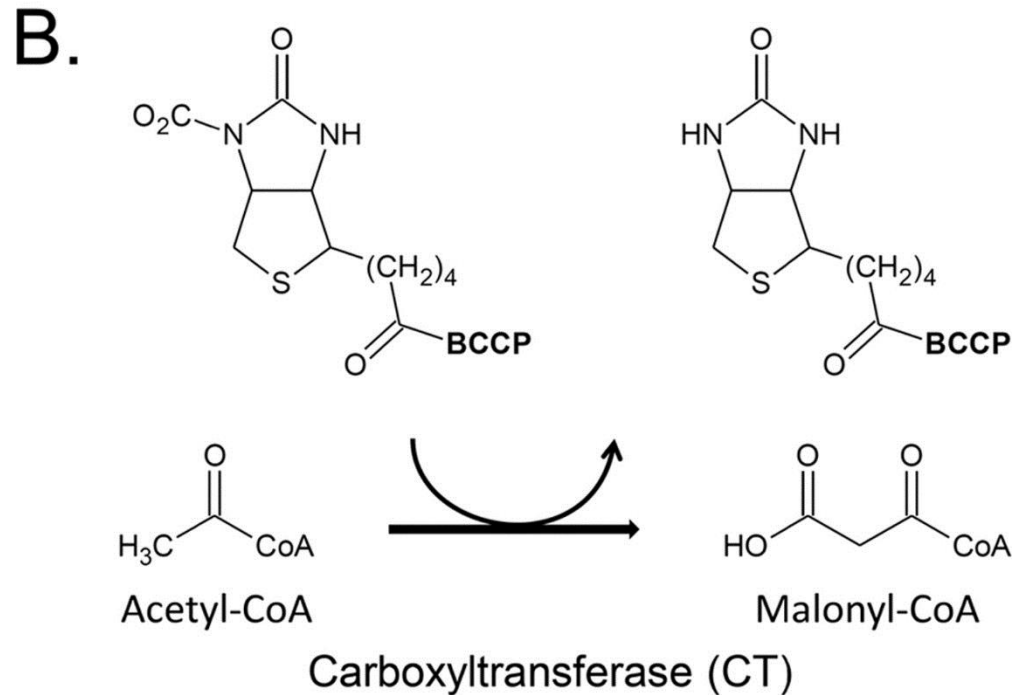
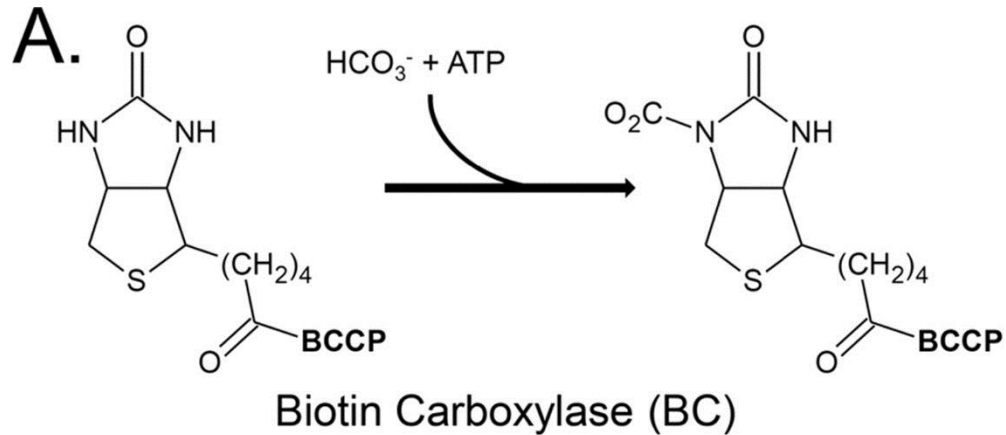
Acetyl-CoA nemá dostatečnou energii, aby vstoupil do syntetických reakcí

## Tvorba malonyl-CoA

Acetyl-CoA, který vzniká oxidativní dekarboxylací pyruvátu, a který se výše popsaným způsobem dostal do cytoplazmy, **nemá dostatečnou energii k tomu, aby vstoupil do syntetických reakcí vedoucím k mastným kyselinám.** Je proto potřeba jej **povýšit na vyšší energetickou úroveň přeměnou na malonyl-CoA.** Jedná se o **karboxylaci** (kofaktor: biotin), kterou katalyzuje enzym **acetyl-CoA-karboxylasa.**

Je potřebný biotin

# Syntéza malonyl-CoA



<http://jb.asm.org/content/194/1/72/F1.large.jpg>

**Enzym Ac-CoA-karboxylasa** rozhoduje o rychlosti **syntézy MK**. Tento enzym je **aktivován citrátem** („už si dal tu práci a přešel přes membránu“) a **inhibován acylem-CoA** (acylem s dlouhým řetězcem), který více méně nese informaci „buňka obsahuje velké množství MK, je

zbytečné je syntetizovat“; navíc dlouhé acyl-CoA jsou produktem syntézy MK (jedná se tedy o inhibici produktem).

Hormonální regulaci zajišťují **inzulin** (zvyšuje syntézu MK, „v buňce je dost glukosy, tedy dost energie, můžeme vytvářet zásoby“) a **glukagon** (snižuje syntézu MK, „buňka má málo glukosy, nemůžeme syntetizovat MK, je potřeba provádět jejich  $\beta$ -oxidaci“).

### **(Syntéza NADPH+H<sup>+</sup>)**

Rozkladem citrátu v cytoplazmě vzniká acetyl-CoA a **oxalacetát**. Oxalacetát je nepřímo využit k syntéze MK tím, že jeho přeměnou na malát a následně pyruvát vzniká NADPH+H<sup>+</sup>, které je při syntéze MK potřebné. Tato reakce je druhým hlavním (po pentosovém cyklu) zdrojem této látky.

# Synthasa MK

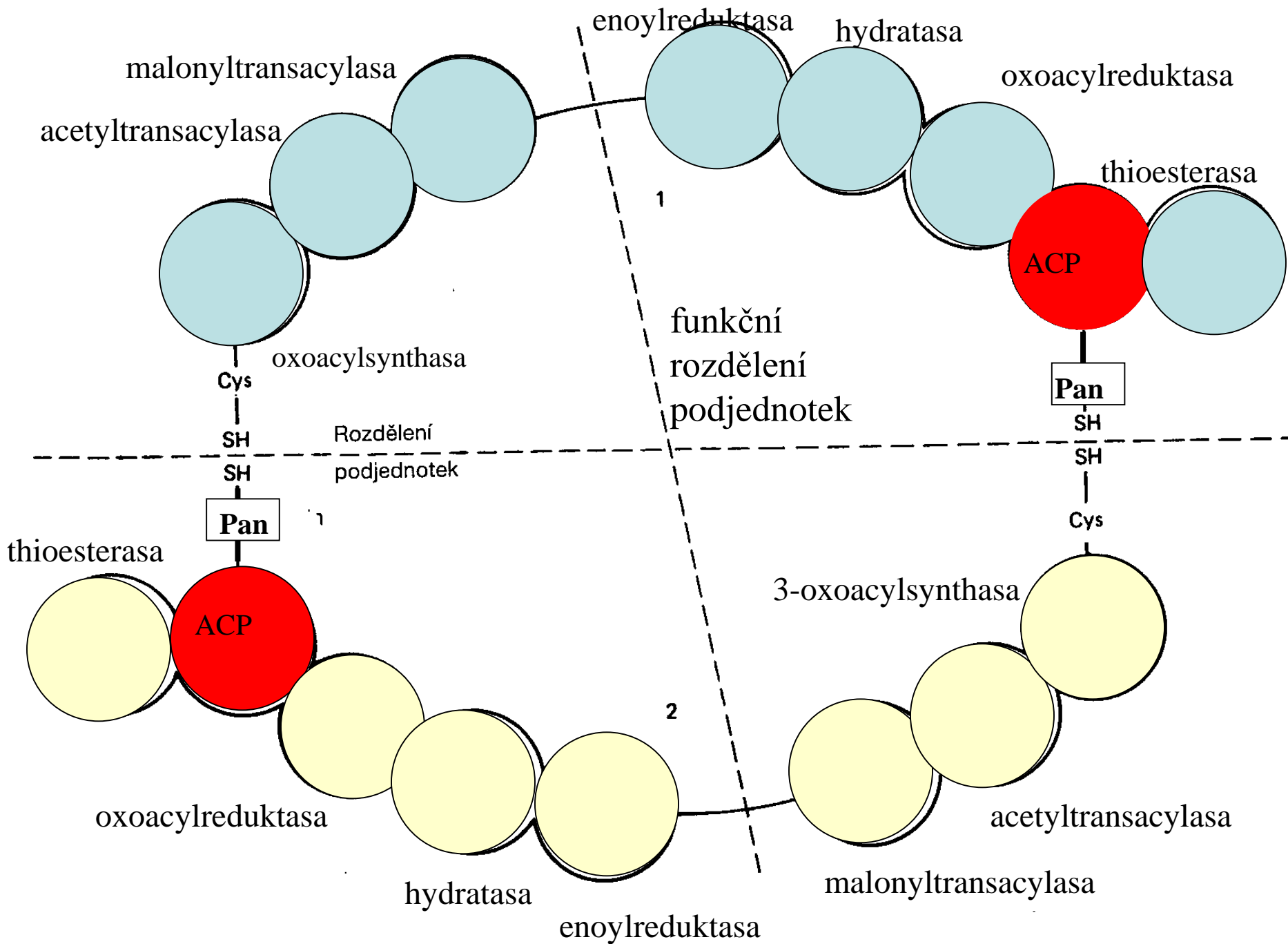
- multienzymový komplex se sedmi enzymovými aktivitami
- **obsahuje ACP (acyl carrier protein), na nějž se váže fosfopantethein**
- u savců dimerní forma tvořená dvěma identickými komplexy
- paralelně jsou tvořeny dvě molekuly mastných kyselin
- na syntéze každé mastné kyseliny se podílí obě formy

## Reakce na komplexu synthasy MK

Synthasa MK je **multienzymový komplex** se **sedmi enzymovými aktivitami**. U savců se jedná o **dimer**, tvořený **dvěma indentickými komplexy**, z čehož více méně vyplývá, že **jsou paralelně tvořeny dvě molekuly MK**.

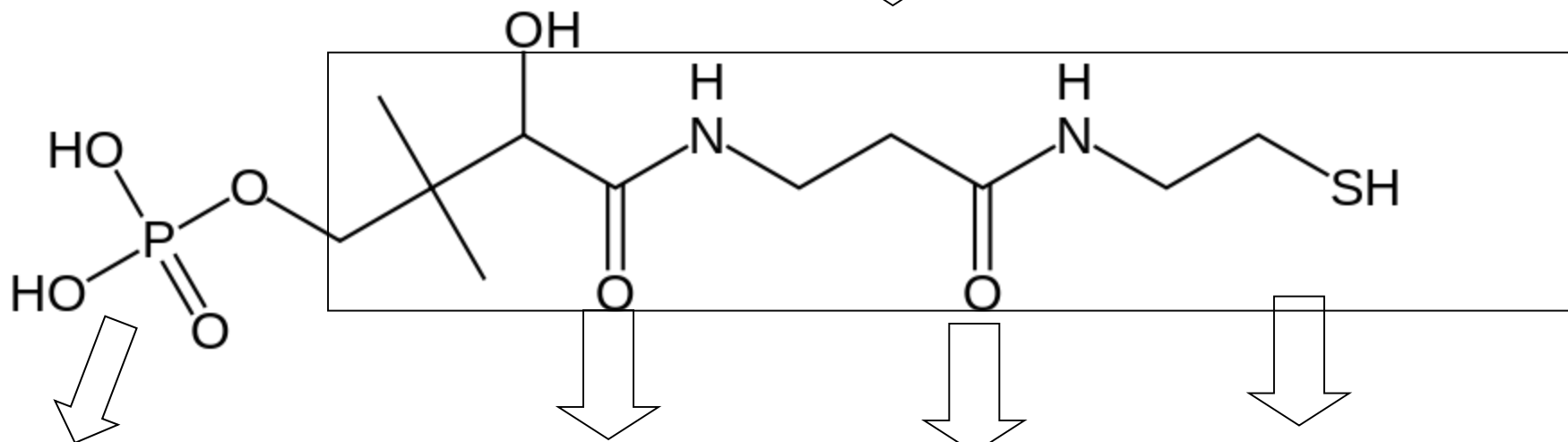
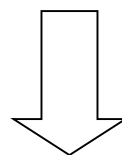
Situaci trochu komplikuje to, že **na syntéze jedné molekuly MK se podílejí vždy obě podjednotky**:

- při syntéze první molekuly MK poskytuje jedna podjednotka dimeru tři ze svých enzymů, druhá podjednotka čtyři
- při syntéze druhé molekuly MK poskytují podjednotky ty enzymy, se nevyužily při syntéze první molekuly



# Fosfopantethein je polovina struktury CoA

kys. pantothenová



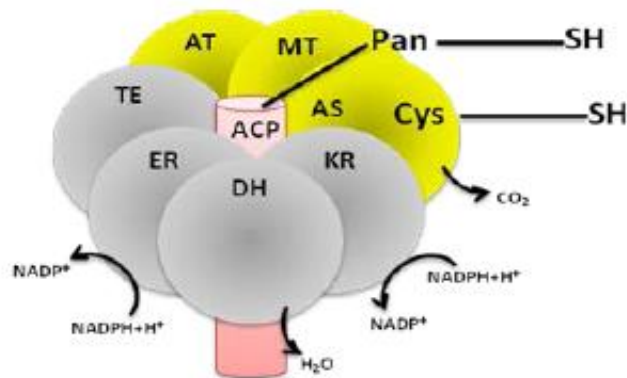
ACP

kys. pantoová

$\beta$ -alanin

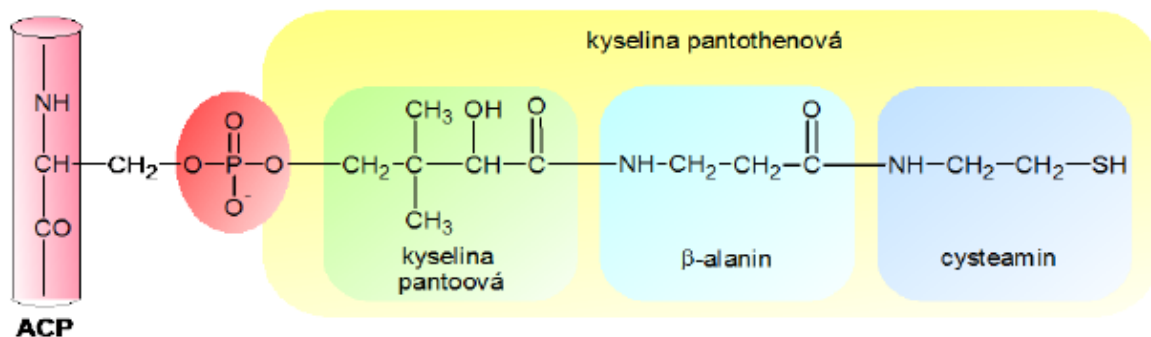
cysteamin

Nyní využijeme další obrázek, na kterém znázorníme jen pravou část předchozího obrázku, tedy **jednu funkční jednotku**, na které dochází k syntéze jedné molekuly MK.



**ACP** je zkratka vzniklá spojením slov **acyl-carrier-protein**, jedná se tedy o protein přenášející acyly. Tuto schopnost mu dává sloučenina zvaná **4'-fosfopantethein** (tzv. „**pantetheinová ruka**“), která se na něj naváže, a která má na svém konci volnou **-SH** skupinu.

Struktura **pantetheinu**:



Můžeme si představit, že pantetheinová ruka má na sobě navázaný základ vznikající mastné kyseliny (**přes SH skupinu**) a přenáší jej k jednotlivým enzymům. Enzymy na ní provedou své reakce a po té, co je „jedno kolo“ ukončeno, začíná druhé, ve kterém se budoucí mastná kyselina prodlouží o nové dva uhlíky.

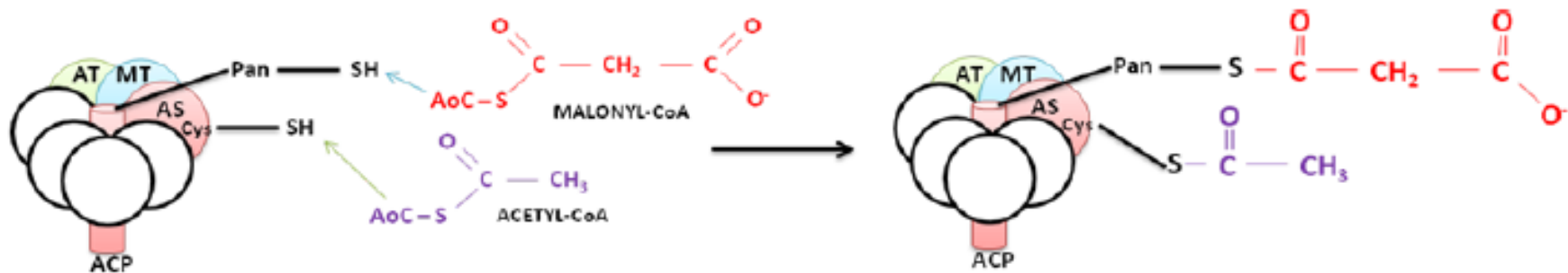
NOVÁK, Jan.  
Biochemie I. Brno:  
Muni, 2009,  
Metabolismus lipidů  
s. 19



## Vlastní průběh syntézy MK

1) Na prázdný komplex syntézy MK se naváže **malonyl-CoA** a **acetyl-CoA**.

- **malonyl-CoA** se váže na **ACP** (přes  $-SH$  skupinu pantetheinu) a zůstane na něm navázán po celou dobu „první otočky“; reakce se účastní enzym **MT (malonyltransacylaza)**
- **acetyl-CoA** se váže na enzym **enzym AS (3-oxoacylsynthasa)**; přes  $-SH$  skupinu cysteinu), avšak jen dočasně; reakce se účastní enzym **AT (acetyltransacylaza)**

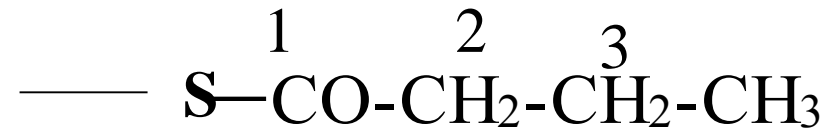


# Reakce syntézy MK obecně

avšak jen dočasně; reakce se účastní enzym



- acyl (v prvním kroku acetyl) navázán na -SH enzymu

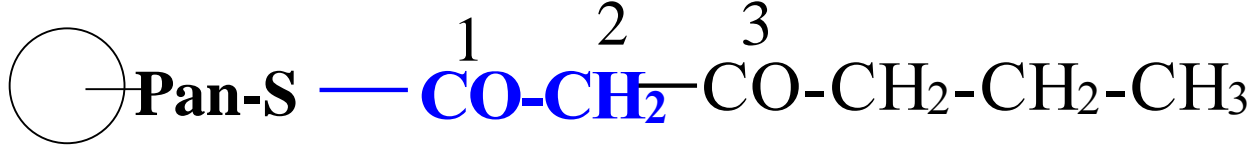
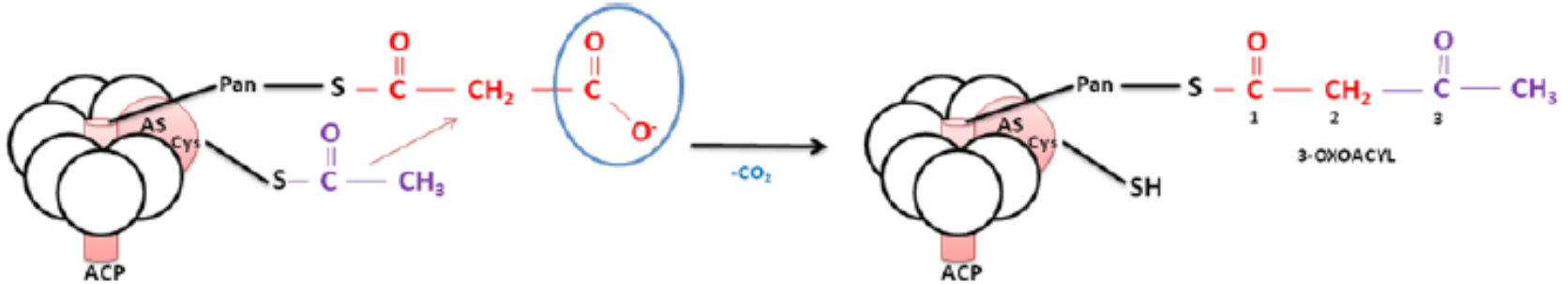


- malonyl navázán na Pan-SH

NOVÁK, Jan. Biochemie I. Brno: Muni, 2009, Metabolismus lipidů s. 19



2) V dalším kroku se **acetyl** přeneše na **malonyl** pomocí enzymu **AS (3-oxoacylsynthasy)**. Při této reakci se **uvolní CO<sub>2</sub>** a vznikne **3-oxoacyl** (též **β-oxoacyl**).

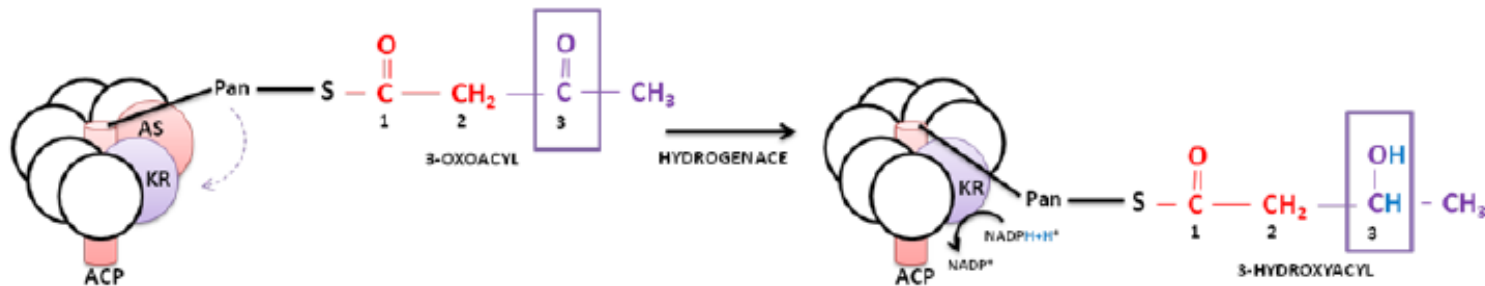


**β-oxoacyl**

Acyl ( v prvním kroku acetyl) se je přenášen na malonyl-CoA, vzniká β-oxoacyl, uvolní se CO<sub>2</sub>

3) 3-oxoacyl projde **hydrogenací**, které se účastní **NADPH+H<sup>+</sup>**, za vzniku **3-hydroxyacylu**.

Reakce se účastní enzym **KR (3-oxoacylreduktasa)**.

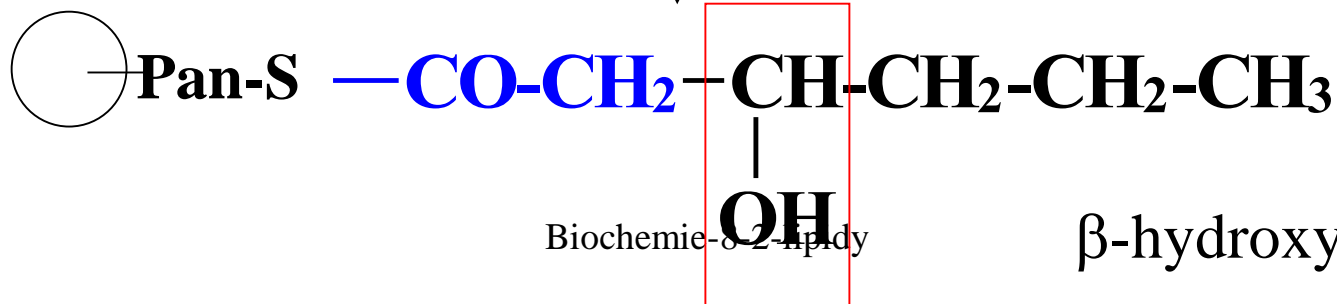


NOVÁK, Jan. Biochemie I.  
Brno: Muni, 2009,  
Metabolismus lipidů s. 20



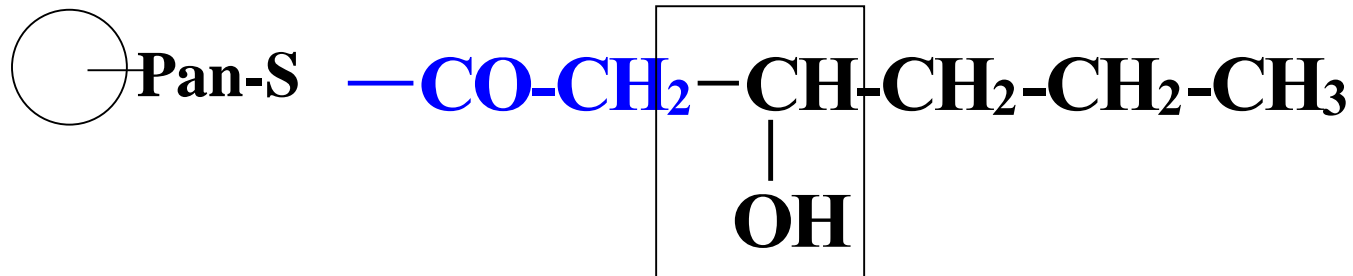
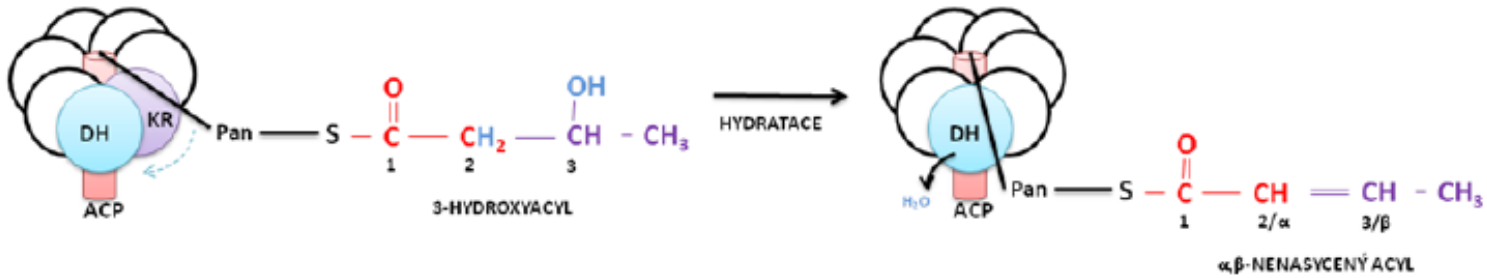
Další reakce se  
odehrávají ve vazbě na  
fosfopantetein

+ 2 H      hydrogenace (NADPH)

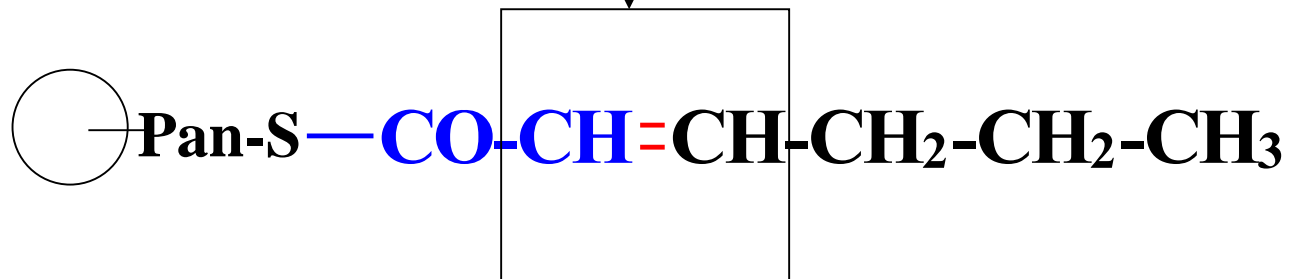


4) Následuje **dehydratace** (ztráta vody) 3-hydroxyacylu za vzniku  **$\alpha,\beta$ -nenasyceného acylu**.

Reakce se účastní enzym **DH (hydratasa)**



- H<sub>2</sub>O      dehydratace

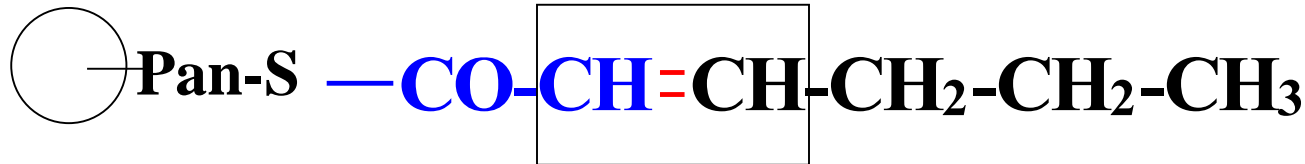
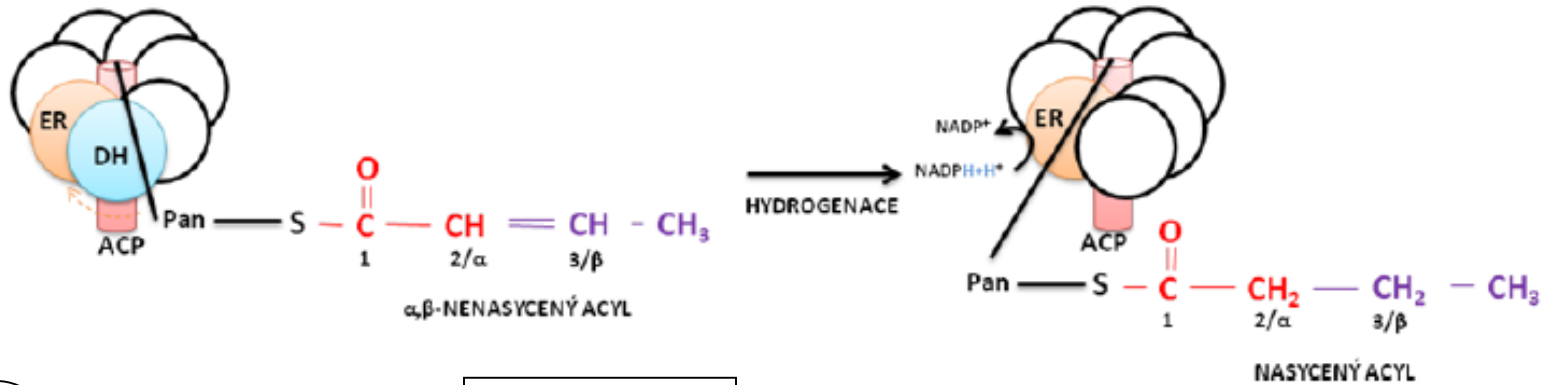


NOVÁK, Jan.  
 Biochemie I. Brno:  
 Muni, 2009,  
 Metabolismus lipidů s.  
 20

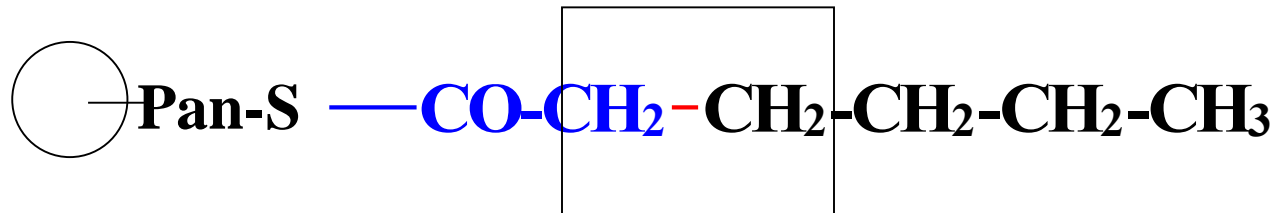
Biochemie-8-2-lipidy  
 $\alpha,\beta$ -nenasycený acyl

5) Po dehydrataci následuje druhá **hydrogenace**, které se opět účastní **NADPH+H<sup>+</sup>**. Z  $\alpha,\beta$ -nenasyceného acylu vzniká **nasycený acyl** o **2 uhlíky delší**, než byl původní úplně původní acyl (v našem případě jsme začínali s 2C acylem (tedy acetylem) a prodloužili jsme ho na **4C acyl**)

Reakce se účastní enzym **ER (enoylreduktasa)**



+ 2H hydrogenace (NADPH)

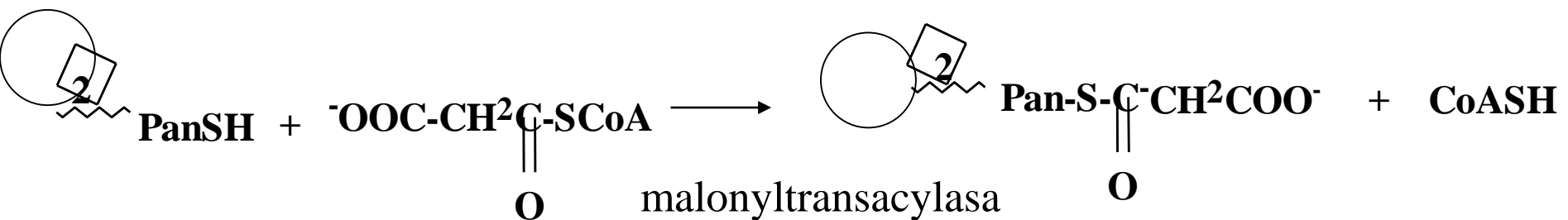
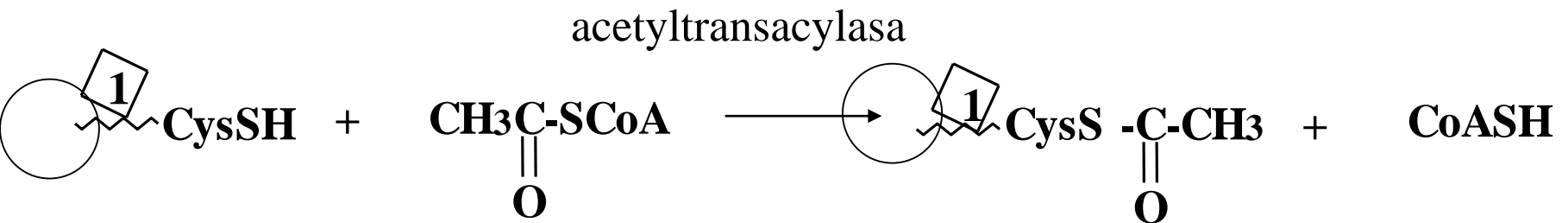


NOVÁK, Jan. Biochemie I. Brno: Muni, 2009, Metabolismus lipidů s. 20

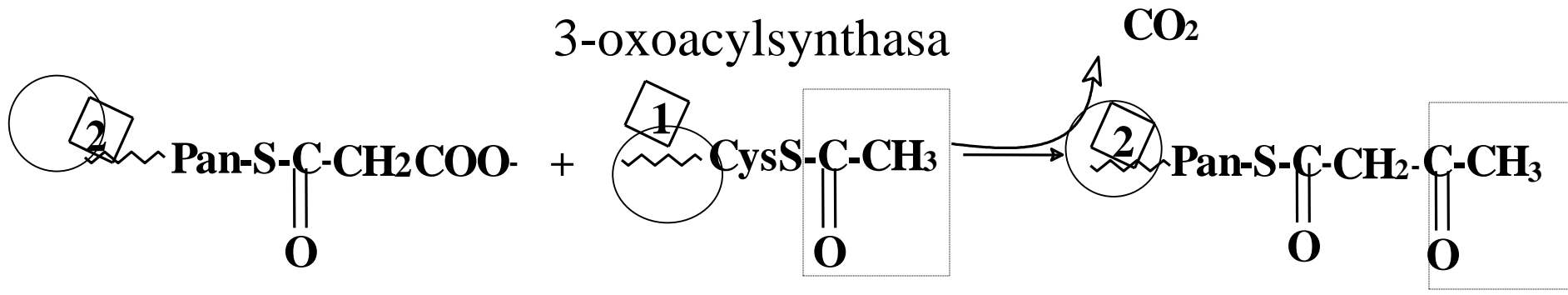
**nasycený acyl delší o 2C** Biochemie-8-2-lipidy  
další reakce s malonyl-CoA

# Reakce probíhající na komplexu synthasy MK

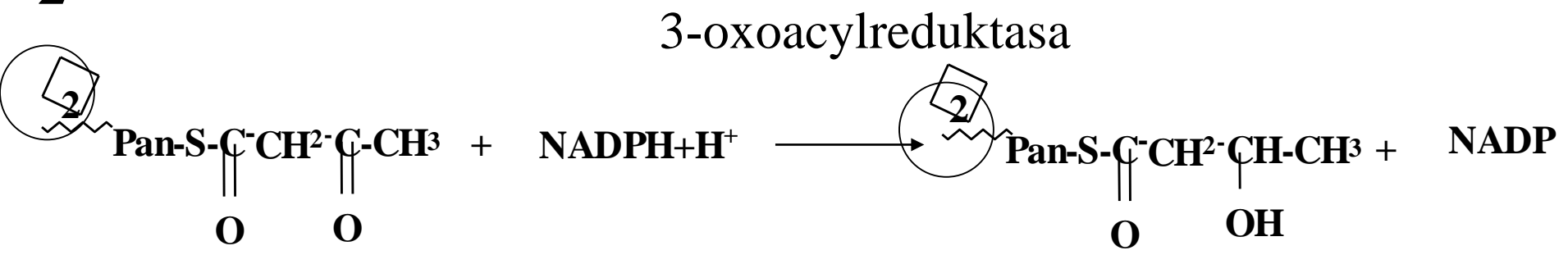
souhrně



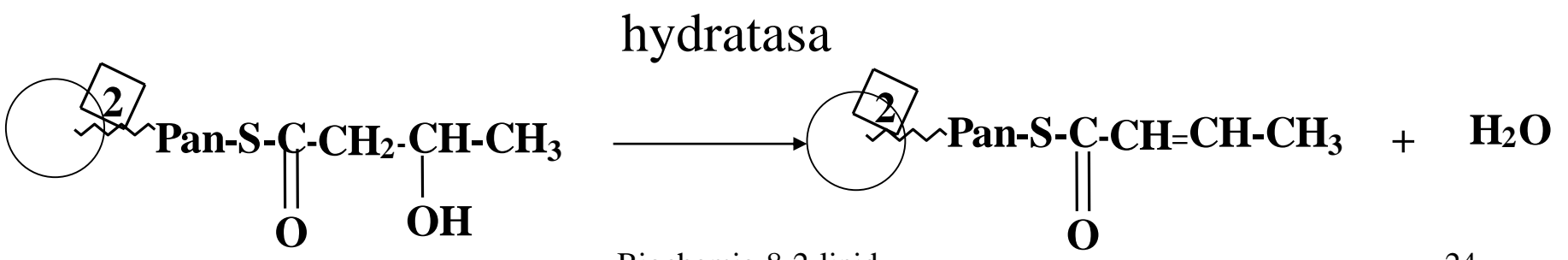
•1



•2



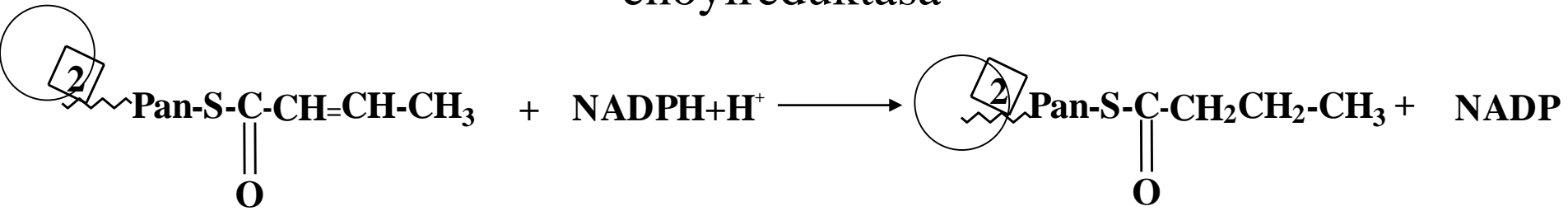
•3



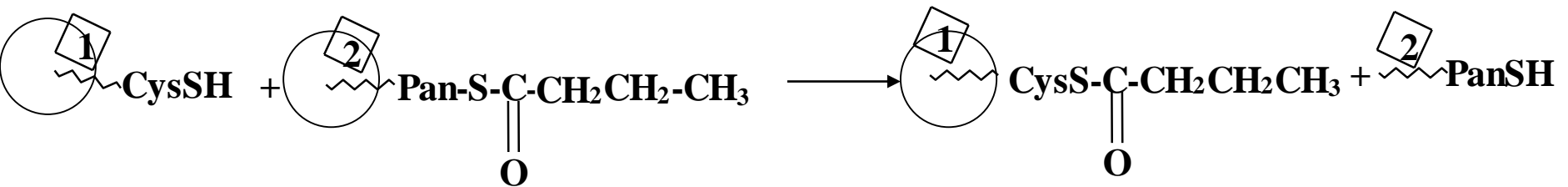


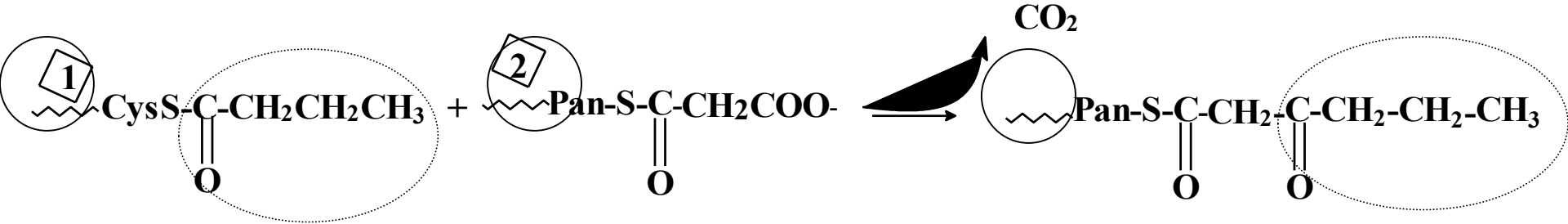
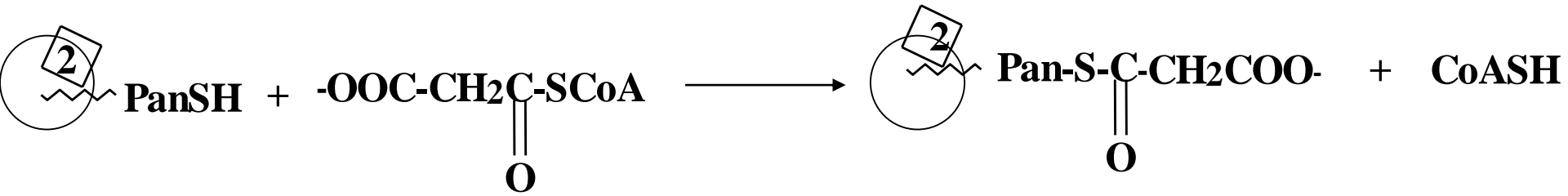
•4

enoylreduktasa

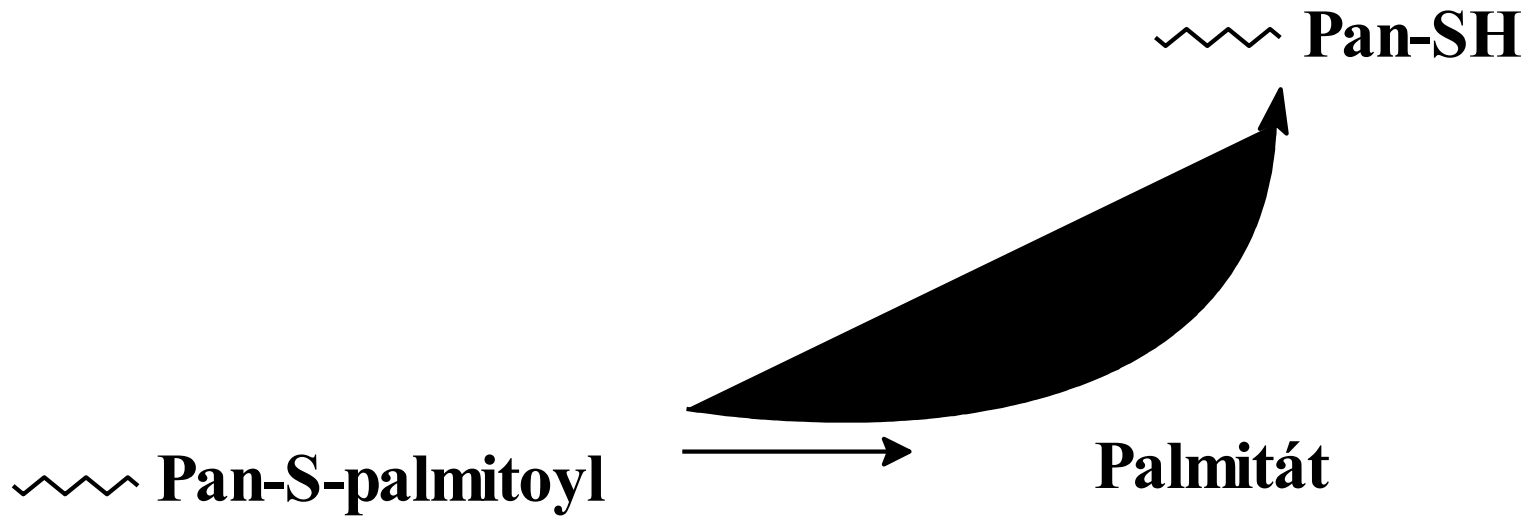


malonyltransacylasa

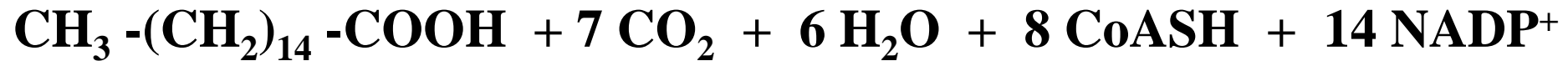
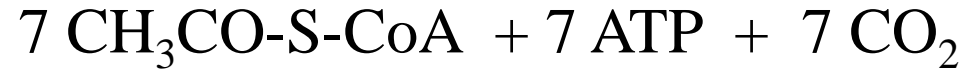




# Po průchodu přes kroky 1-4 sedmkrát ...



# Bilance syntézy palmitátu (16 C)



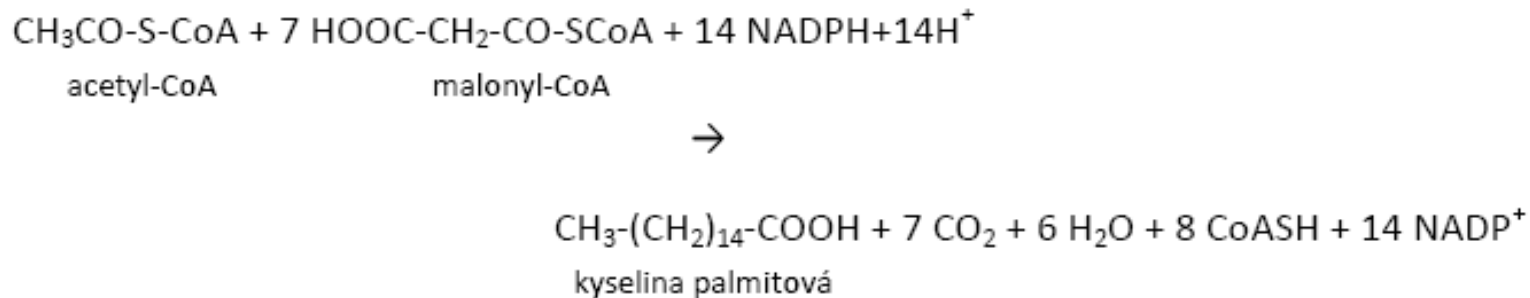
# Produktem synthasy MK je u savců

16:0 (palmitát) (hlavní)

18:0 (stearát) (minoritní)

Proběhne-li výše popsáný cyklus 7x (na acetyl se připojí 7 malonylů), vznikne **kyselina palmitová (16C)**, proběhne-li 8x, vznikne **kyselina stearová (18C)**. Delší MK není možné touto cestou nasyntetizovat (je to možné dalšími úpravami, o kterých bude pojednáno níže).

## Bilance syntézy palmitátu:



# Regulace syntézy MK

acetyl-CoA-karboxylasa (tvorba malonyl-CoA)

## Aktivace

acetyl-CoA

inzulin

## Inhibice

acyl-CoA

glukagon

adrenalin

Enzym Ac-CoA-karboxylasa rozhoduje o rychlosti syntézy MK. Tento enzym je aktivován citrátem („už si dal tu práci a přešel přes membránu“) a inhibován acylem-CoA (acylem s dlouhým řetězcem), který více méně nese informaci „buňka obsahuje velké množství MK, je

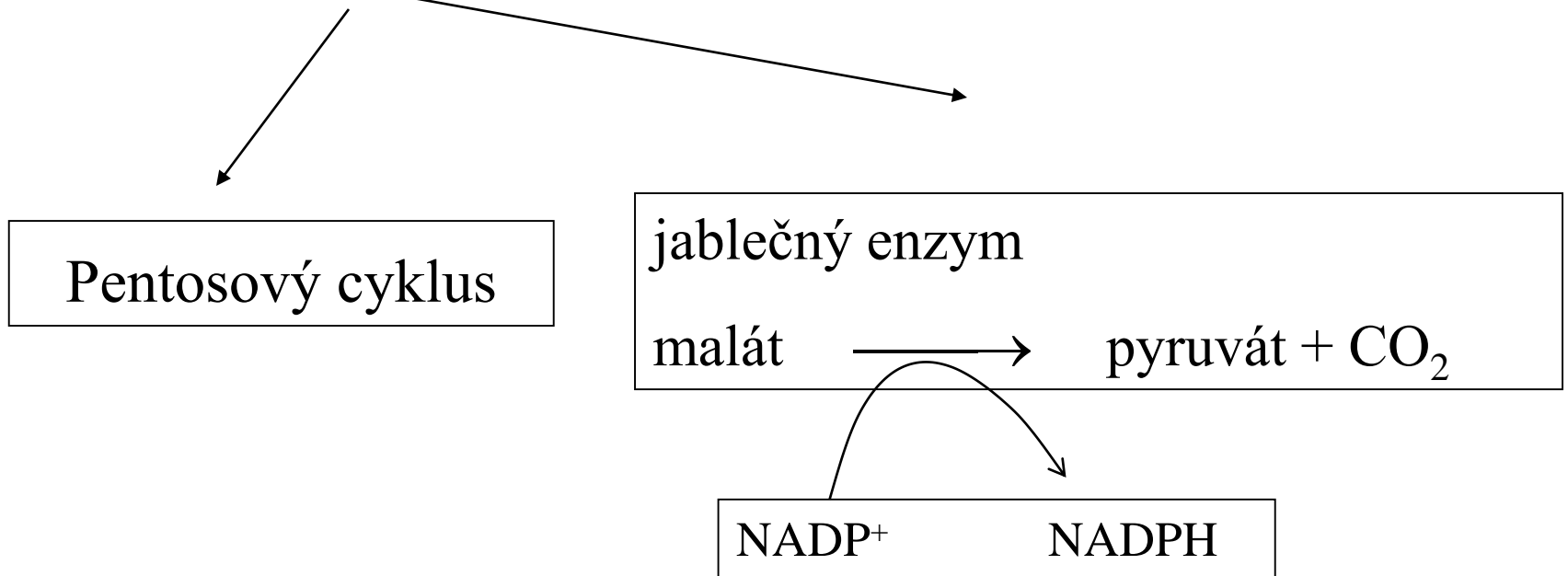
NOVÁK, Jan. Biochemie I.  
Brno: Muni, 2009,  
Metabolismus lipidů

zbytečné je syntetizovat“; navíc dlouhé acyl-CoA jsou produktem syntézy MK (jedná se tedy o inhibici produktem).

Hormonální regulaci zajišťují **inzulin** (zvyšuje syntézu MK, „v buňce je dost glukosy, tedy dost energie, můžeme vytvářet zásoby“) a **glukagon** (snižuje syntézu MK, „buňka má málo glukosy, nemůžeme syntetizovat MK, je potřeba provádět jejich  $\beta$ -oxidaci“). Biochemie-8-2-lipidy

# Pro syntézu MK je potřebný NADPH

Zdroje NADPH



# Shrnutí: syntéza a odbourání mastných kyselin probíhají dvěma separátními dráhami

	$\beta$ -oxidace	syntéza
Lokalizace	mitochondrie	cytoplasma
Přenašeč acylu	CoA	ACP
Zákl. jednotka	$C_2$	$C_2$
Redox kofaktory	$NAD^+$ , FAD	NADPH
Enzymy	oddělené	komplex
Horm.regul.	poměr I/G nízký	poměr I/G vysoký

I – insulin, G - glukagon



# Elongace a desaturace MK

- Na komplexu synthasy MK je možné syntetizovat mastné kyseliny o **maximální délce 18C**, přičemž všechny tyto MK jsou **nasycené**.
- Naše tělo však pro různé pochody potřebuje **MK delší než 18C** a **MK nenasycené**.
- Přijímat všechny potravou by bylo velice nevýhodné, proto se v našem těle nachází i enzymy sloužící k **prodlužování (elongaci)** a **tvorbě dvojných vazeb (desaturaci)** MK.

# Elongace MK

endoplazmatické retikulum – malonyl-CoA, NADPH

mitochondrie - zvrát  $\beta$ -oxidace

Elongace mastných kyselin probíhá v **endoplazmatickém retikulu** a **částečně v mitochondriích**. Ta část, která probíhá v mitochondriích, **využívá enzymy  $\beta$ -oxidace** (část reakcí vedoucích k elongaci funguje jako „zvrát“  $\beta$ -oxidace), ta část, která probíhá v endoplazmatickém retikulu má vlastní enzymy (a probíhá podobně jako syntéza MK). Prodlužování je zajišťováno **připojováním malonyl-CoA (slouží jako donor dvou uhlíků)**, jako kofaktor příslušných enzymů slouží **NADPH+H<sup>+</sup>**.

Uvědomme si, že **prodlužování MK probíhá na COOH konci!** To např. u nenasycených MK ovlivňuje polohu dvojné vazby!

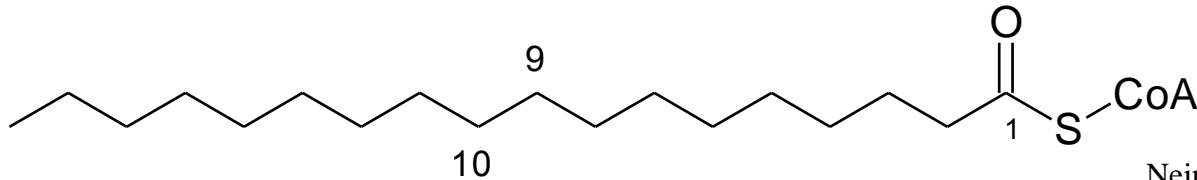
# Desaturace

$\Delta^9$ ,  $\Delta^6$ ,  $\Delta^5$  desaturasy, rostliny též  $\Delta^{12}$ ,  $\Delta^{15}$  desaturasy

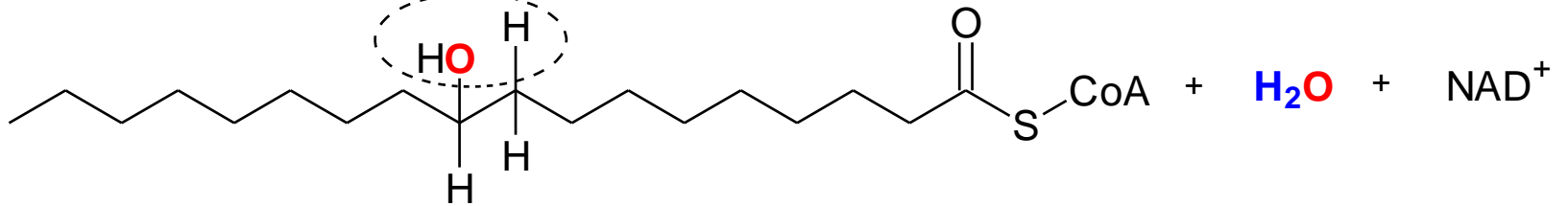
komplexy membránově vázaných bílkovin na endoplazmatickém retikulu jaterních buněk (monooxygenasový systém)

- Desaturace mastných kyselin je proces, který vede k **vytvoření dvojných vazeb**. Člověk (a ostatní živočichové) jsou vybaveni pouze omezeným množstvím **enzymů (desaturas)**, které tyto reakce katalyzují, konkrétně se jedná o  **$\Delta^9$ ,  $\Delta^6$  a  $\Delta^5$ -desaturasy**.
- Proces **desaturace** začíná **vytvořením dvojně vazby mezi 9. a 10. uhlíkem**. Mohli bychom očekávat, že se k desaturaci (tedy dehydrogenaci) použije kofaktor FAD a dvojná vazba vznikne přímo, ale **není tomu tak, desaturace je poněkud složitější**.

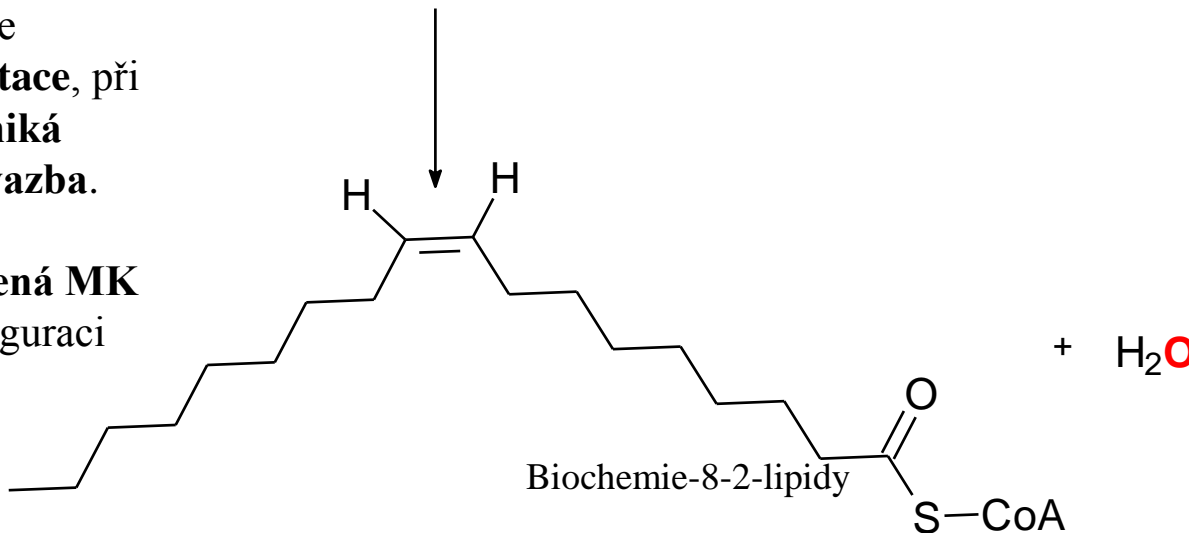
# Mechanismus desaturace mastných kyselin



Nejprve **dochází k hydroxylaci**. Hydroxylace se účastní dikyslík, avšak jen jeden jeho atom dává vznik **-OH skupině na 10. uhlíku**. Druhý atom kyslíku musí být zredukován na vodu, k čemuž slouží **NADH+H+**.

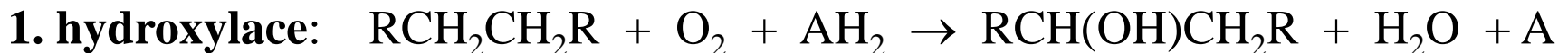
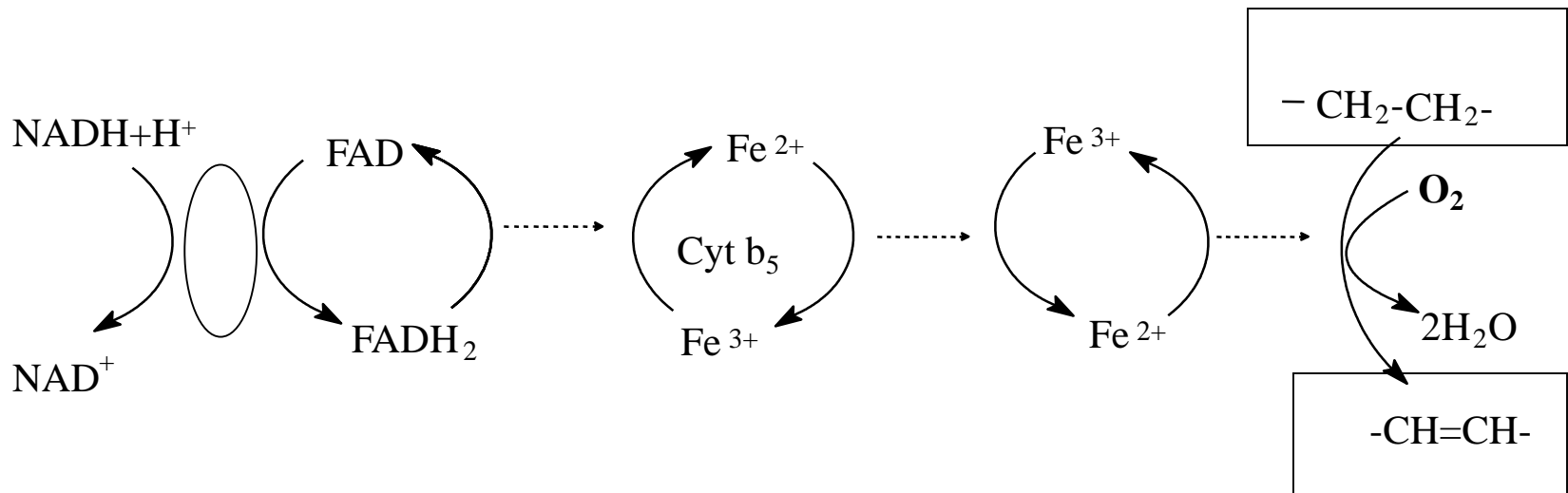


Následuje **dehydratace**, při které vzniká **dvojná vazba**. Vzniklá **nenasyčená MK** má konfiguraci **cis**.



# Mechanismus desaturace mastných kyselin

Dvojn  vazby tedy vznikají **hydroxylací** a **dehydratací**. Hydroxylace se (jak jí bylo řečeno) účastní dikyslík. Jeho redukce je opět poněkud komplikovanější, než je znázorněno ve schématu. Elektrony potřebn  k redukci jsou přeneseny z NADH+H<sup>+</sup> na FADH<sub>2</sub> a odtud na atomy železa.



Mastn  kyseliny se zúčastní všech reakcí ve formě acyl-CoA

# Desaturace mastných kyselin

- Prvním krokem při desaturaci je vytvoření dvojné vazby na devátém uhlíku kys. stearové nebo palmitové. Většina organismů má  $\Delta^9$  desaturasu.
- Živočichové tvoří další dvojné vazby jen v oblasti mezi již vytvořenou dvojnou vazbou a karboxylovým koncem ( $\Delta^6$ ,  $\Delta^5$  desaturasy)
- Rostliny mají i  $\Delta^{12}$  a  $\Delta^{15}$  desaturasu, (v rostlinných olejích nalezneme n-6 a v menším množství i n-3 nenasycené MK)
- $\Delta^{15}$  desaturasa se nachází zejména u rostlin vegetujících ve studené vodě (řasy, plankton)
- Vysoký obsah n-3 nenasycených MK je v tuku z rybího masa (ryby se živí planktonem, který má schopnost syntetizovat n-3 MK ve větší míře)

# Desaturace mastných kyselin

Řada n-9

Řada n-6

Řada n-3

18 : 0 → 18 : 1 (9)

→ 18 : 2 (9,12)

→ 18 : 3 (9,12,15)

všechny  
organismy

rostliny

rostliny, zejména  
plankton

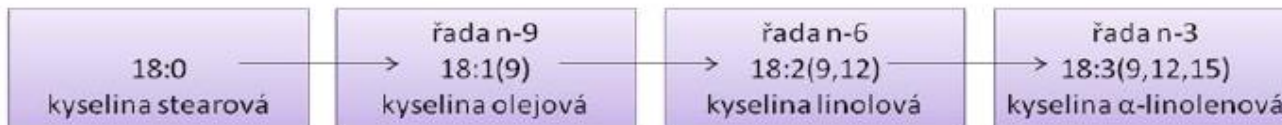
k. linolová

k. linolenová

Živočichové mohou z těchto syntetizovat další MK kombinací elongace a desaturace. Mají však k dispozici jen  $\Delta^6$  a  $\Delta^5$  desaturasy

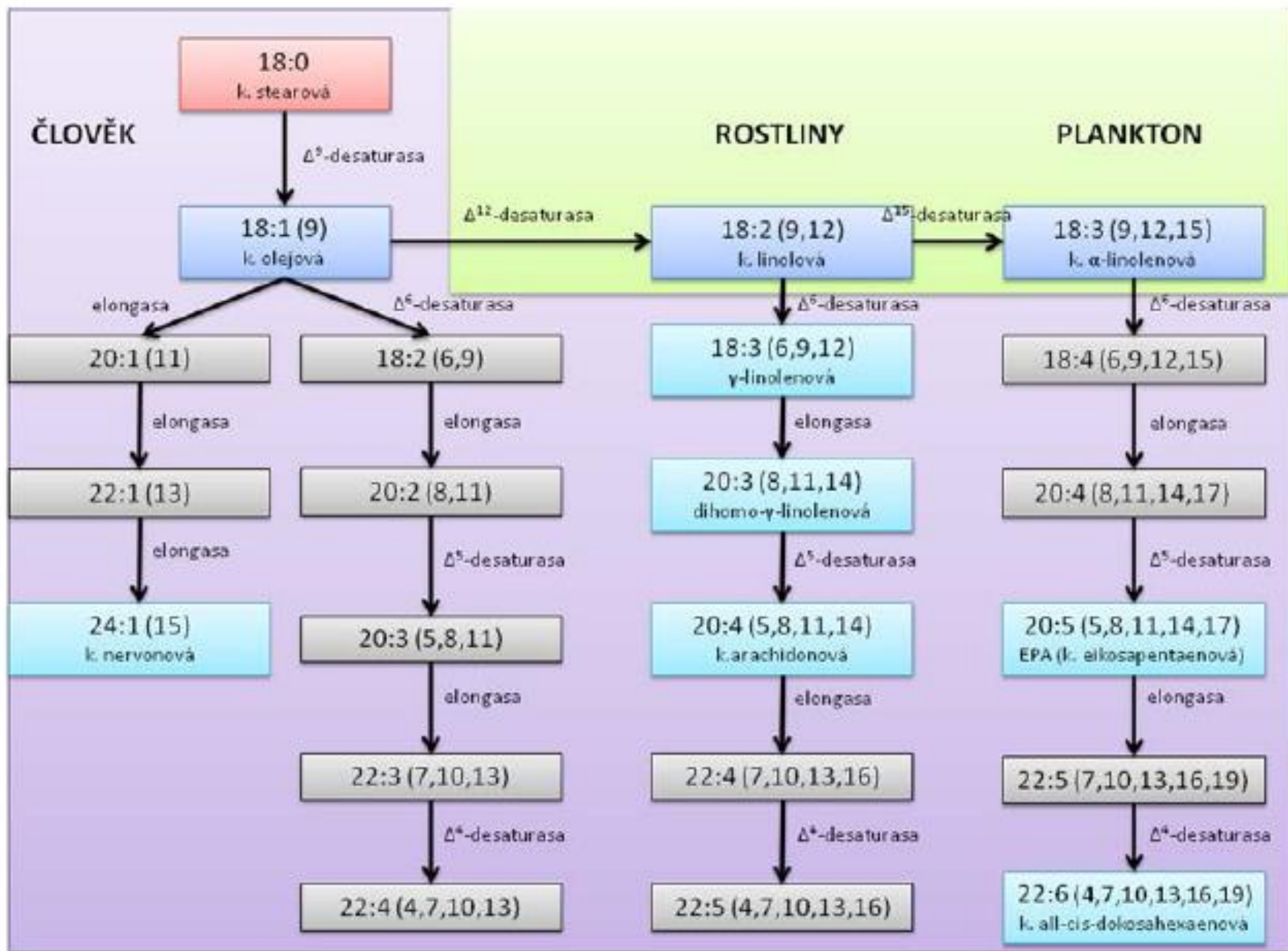
Základní tři nenasycené mastné kyseliny tedy vycházejí z kyseliny stearové:

NOVÁK, Jan. Biochemie I. Brno: Muni, 2009, Metabolismus lipidů s. 24









Kyselina linolová a linolenová jsou pro člověka esenciální.

Jejich přísun potravou je nutný.

Zdrojem jsou rostlinné oleje a rybí tuk.

Polynenasycené MK n-3 a n-6 jsou nezbytné pro výstavbu membrán.

Arachidonová a eikosapentaenová kyselina jsou nezbytné pro syntézu prostanoidů.

Deficit polynenasycených MK n-3 a n-6 u pokusných zvířat vyvolává poruchy permeability kůže, ztráty na váze, akumulace cholesterolu

# Triacylglyceroly jako zásoba energie

Triacylaglyceroly jsou nejefektivnější formou ukládání energie

Jsou ukládány bez vazby vody, zatímco gram glykogenu váže 2 gramy vody

sloučenina	Spalné teplo (kJ/g)
Glykogen	17
TG	38

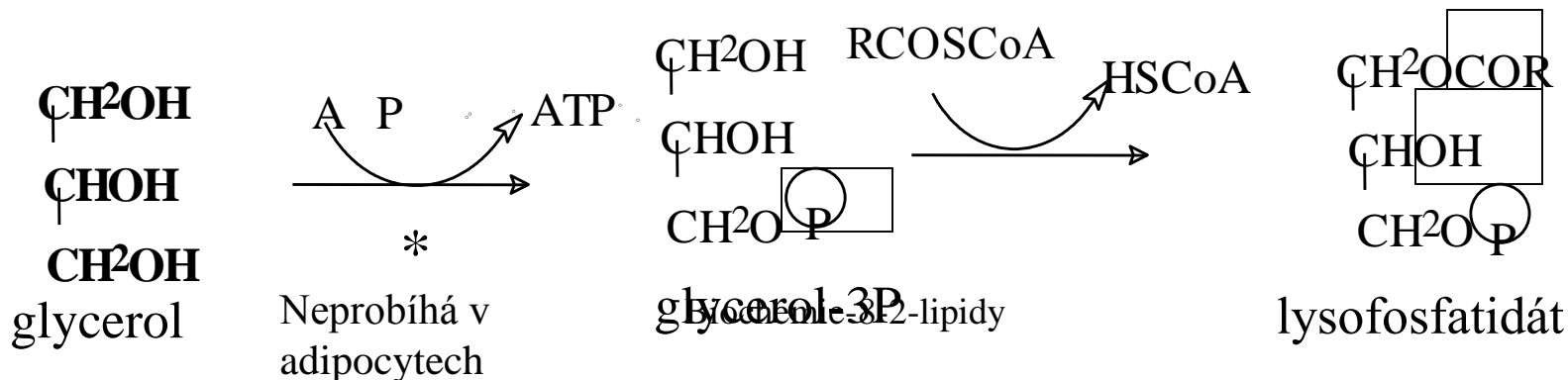
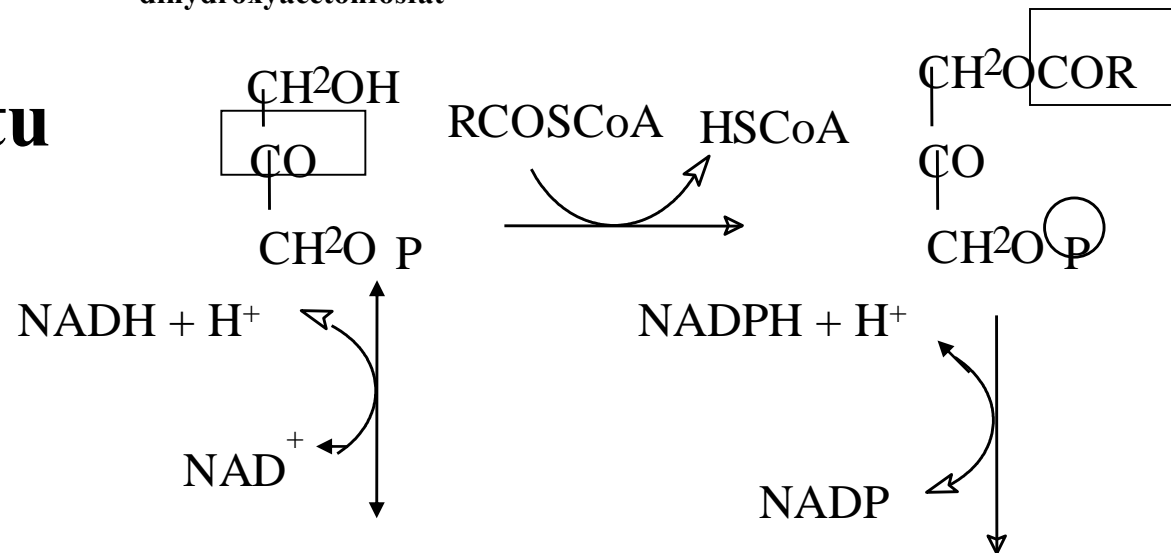
15 kg tuku je ekvivalentní 100 kg hydratovaného glykogenu

# Syntéza triacylglycerolů

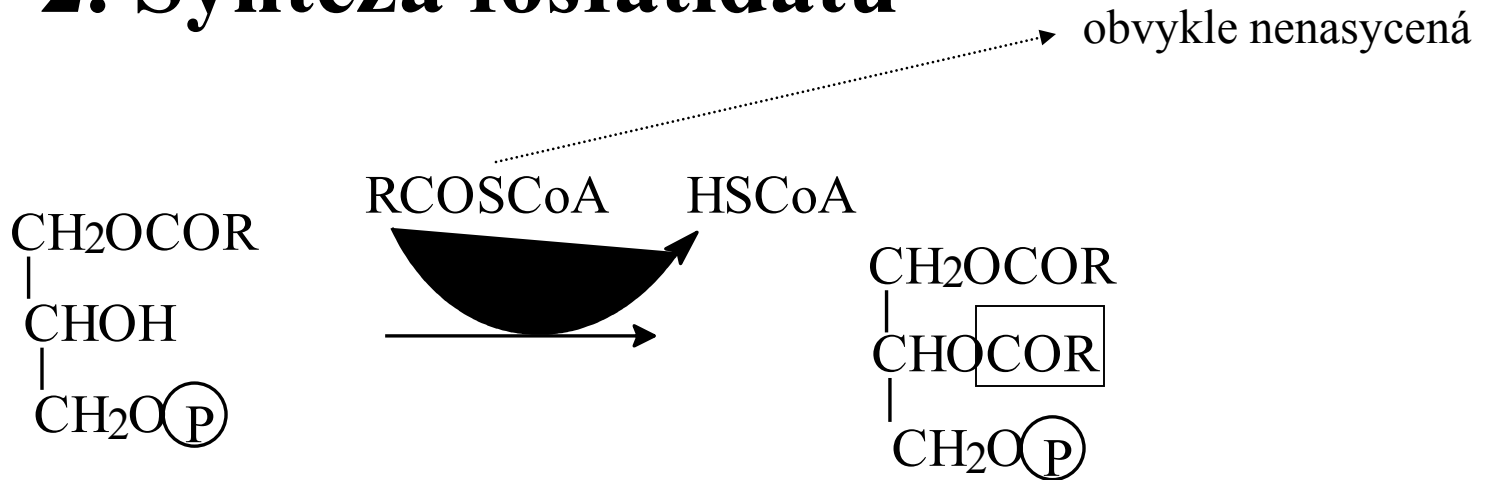
ER - játra, tukové buňky,  
buňky střevní sliznice

## 1. Syntéza lysofosfatidátu

dihydroxyacetonfosfát



## 2. Syntéza fosfatidátu



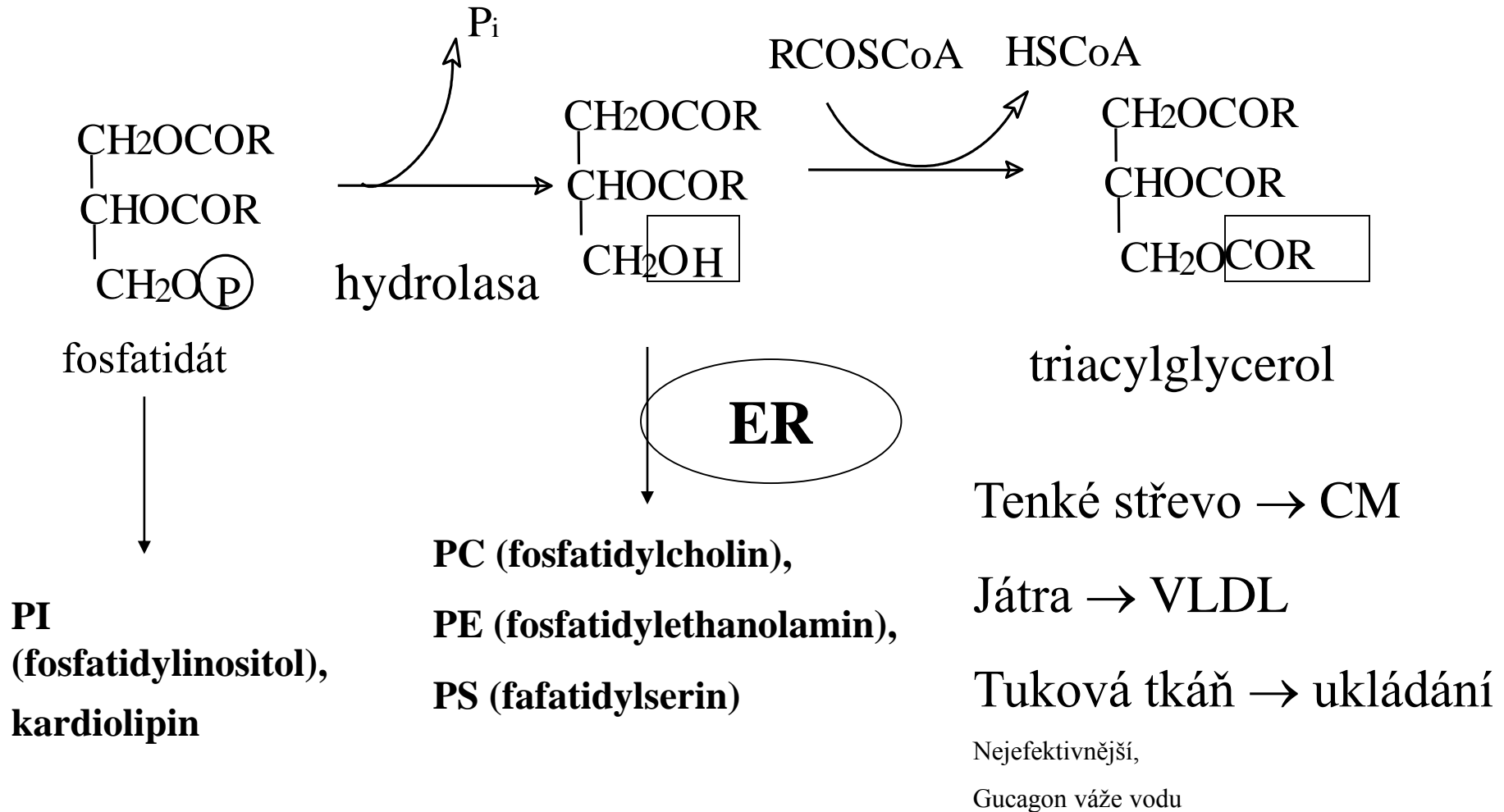
lysofosfatidát

fosfatidát

esterifikace na 2 uhlíku

obvykle nenasycená

# 3. Syntéza triacylglycerolů



# Metabolismus fosfolipidů a glykolipidů

Mezi hlavní fosfolipidy řadíme:

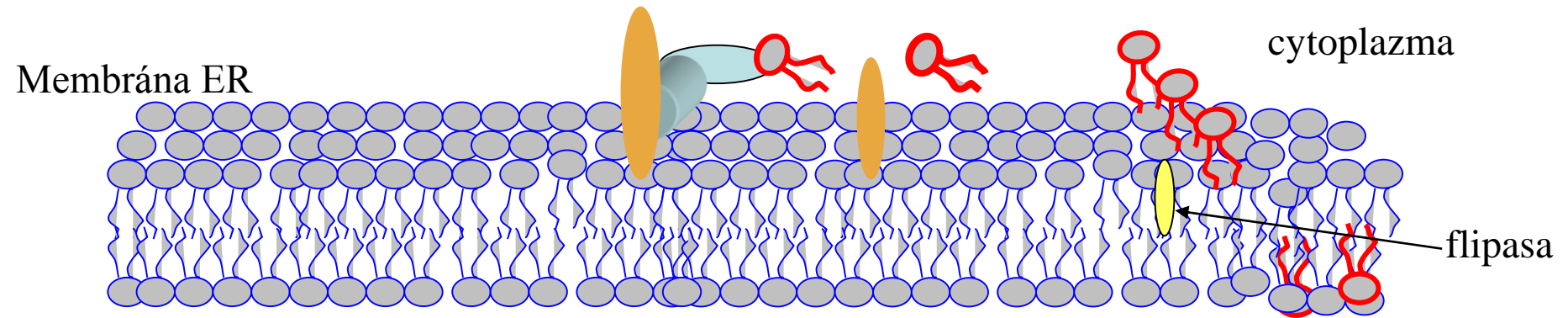
- **fosfatidylcholin – PC**
- **fosfatidylethanolamin – PE**
- **fosfatidylserin – PS**
- **fosfatidylinositol – PI**
- **kardiolipin – CL**

# Biosyntéza glycerofosfolipidů

- probíhá ve všech buňkách s výjimkou erytrocytů
- Součástí buněčných membrán
- některé počáteční reakce jsou stejné jako při syntéze triacylglycerolů



# Lokalizace syntézy fosfolipidů v buňce



Syntéza fosfolipidů probíhá na membránách **hladkého i hrubého ER**

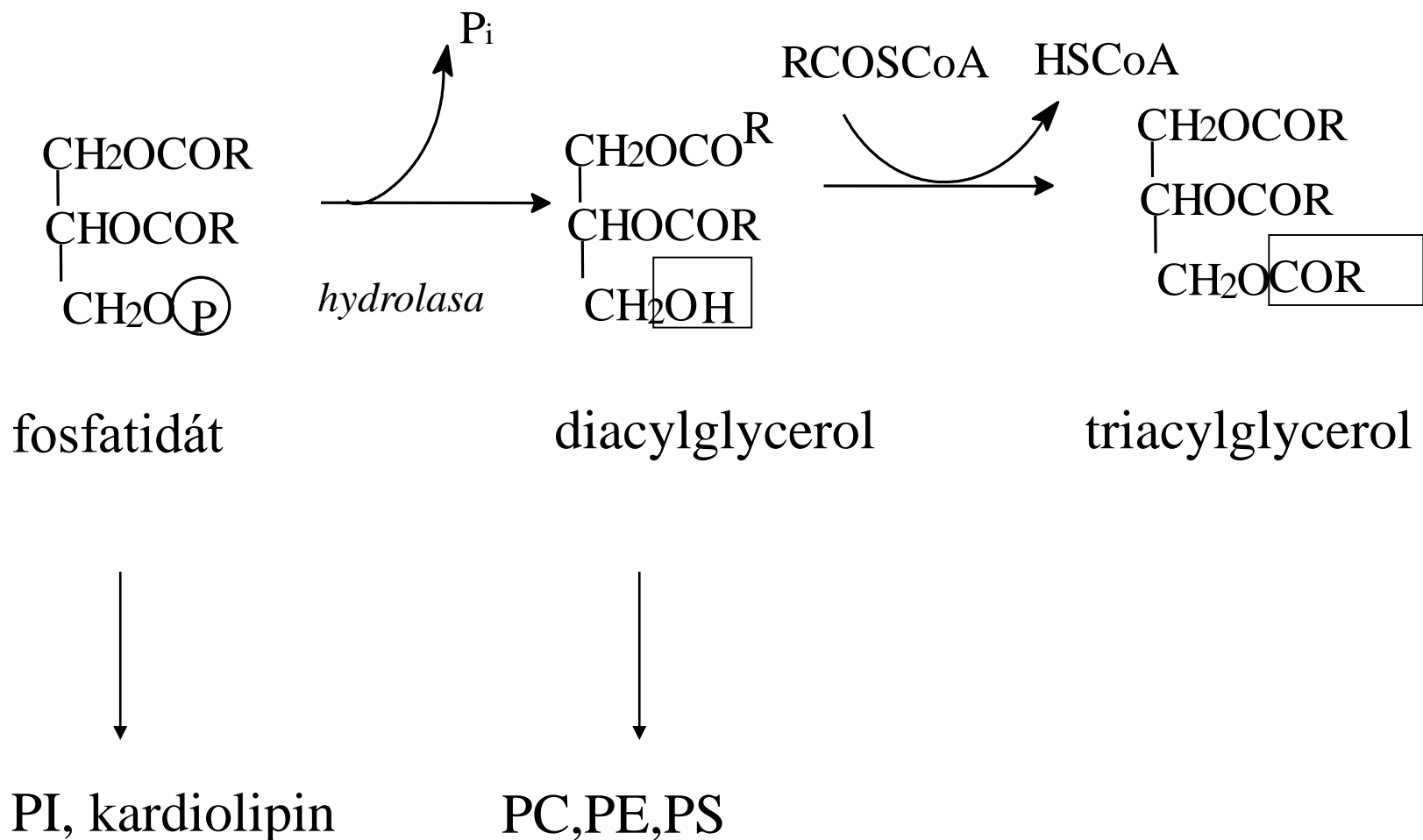
Enzymy katalyzující syntézu jsou **integrální membránové proteiny** s aktivními centry orientovanými do cytoplazmy

Nově syntetizované fosfolipidy jsou vestavěny do vnější vrstvy membrán

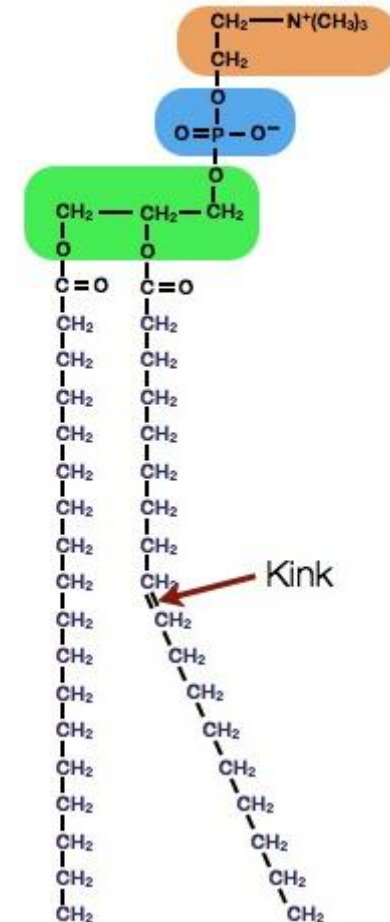
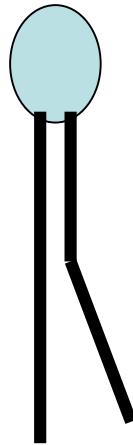
Pomocí **flipas** jsou přenášeny do vrstvy vnitřní

- Do ostatních membrán jsou PL přenášeny buď difuzí kontinuálními membránami nebo membránovými vesikly
- V cytoplazmě jsou PL přenášeny pomocí **fosfolipid-transfer proteinů**
  
- Syntéza fosfolipidů vychází buď z **fosfatidátu** nebo **1,2-diacylglycerolu**

# Syntéza triacylglycerolů a glycerofosfolipidů - návaznosti na společné reakce



# Glycerofosfolipidy



Fosfatidylcholin – PC

Fosfatidylethanolamin – PE

Fosfatidylserin – PS

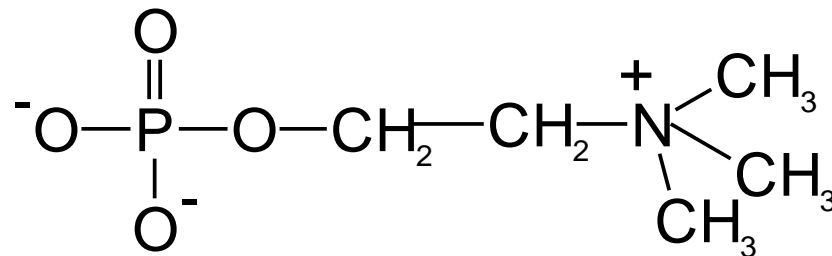
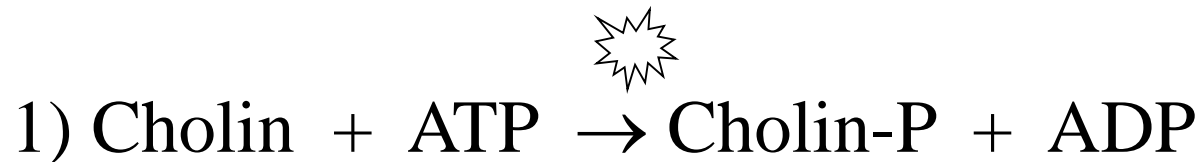
Fosfatidylinositol – PI

Kardiolipin - CL

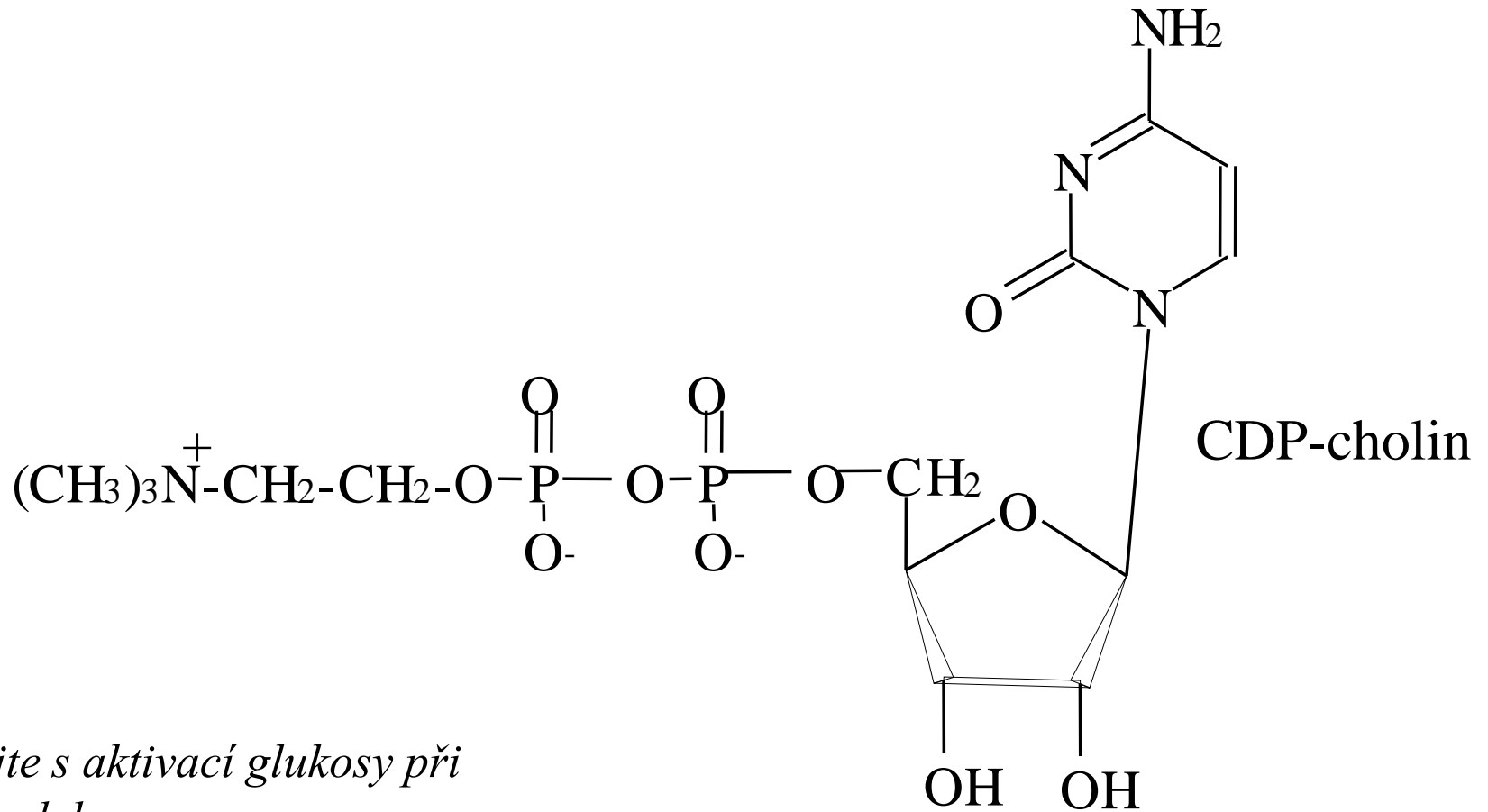
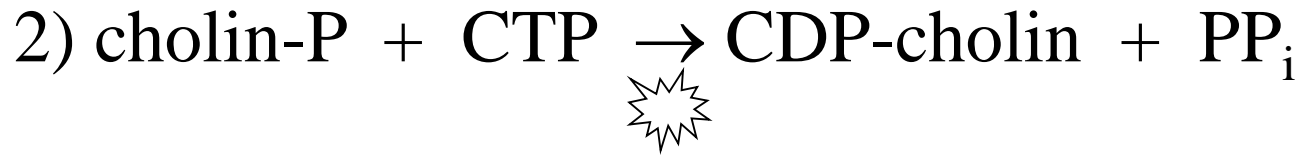
# A) Syntéza fosfatidylcholinu

Cholin musí být před syntézou aktivován

Aktivace cholinu probíhá ve dvou krocích

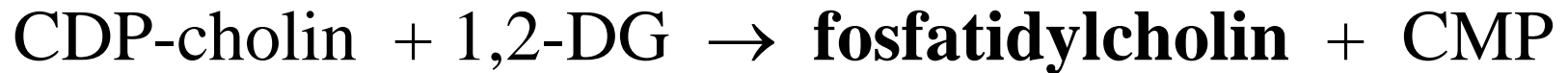


cholinfosfát



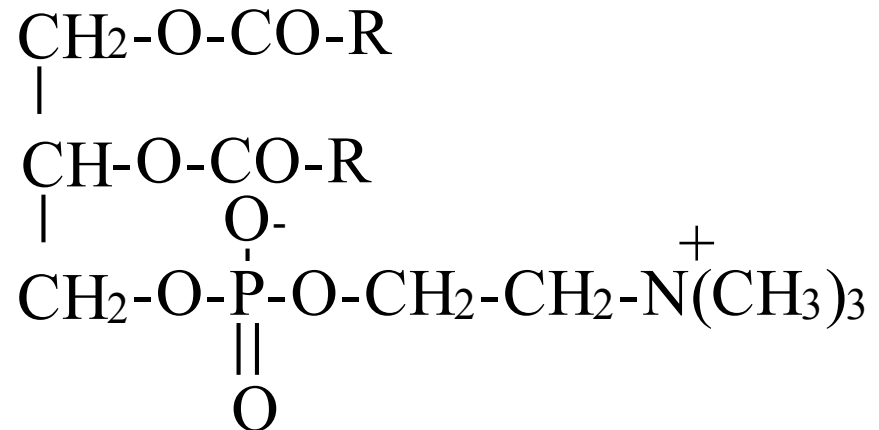
*Srovnejte s aktivací glukosy při syntéze glykogenu*

### 3) Syntéza fosfatidylcholinu z aktivovaného cholinu a 1,2-diacylglycerolu



Kromě toho, že si fosfatidylcholin syntetizujeme, přijímáme ho i v potravě a jeho velkou část ukládáme ve střevech

Povšimněme si, že k **aktivaci cholinu** slouží **CTP**, v metabolismu sacharidů slouží k **aktivaci glukosy** **UDP**.



# Funkce

## A) Fosfatidylcholin (plicní surfaktant)

- Plicní surfaktant obecně je směs **fosfolipidů (90%)** a **proteinů (10%)**, přičemž hlavním fosfolipidem je **dipalmitoylfosfatidylcholin**.
- Úkolem plicního surfaktantu je **snížování povrchového napětí na povrchu alveolů**. Tím usnadňuje jejich otevření během aspirace (vdechu) a zabrání „slepení“ jejich stěn (kolapsu alveolů) při exspiraci (výdechu). Nedostává-li se člověku plicního surfaktantu, pociťuje **dechovou tíseň**

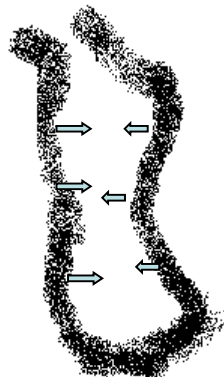
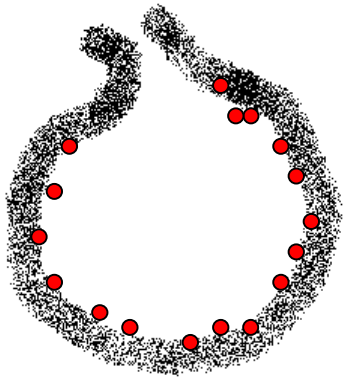


# Plicní surfaktant

hlavní složkou je dipalmitoylfosfatidylcholin

snižuje povrchové napětí na povrchu alveolů, usnadňuje otevření alveolů během aspirace

nedostatek surfaktantu - dechová tíseň

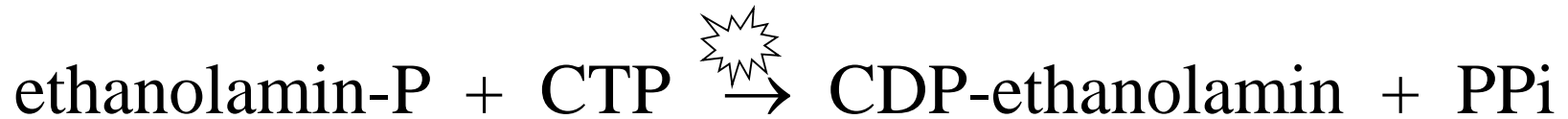
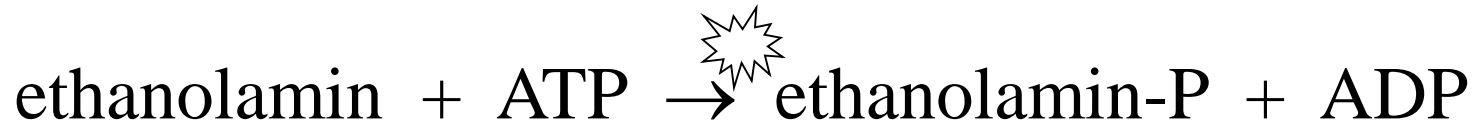


Stěny alveolů jsou pokryty molekulami vody, při výdechu se stěny k sobě přiblíží a váží se přitažlivými silami, ty pak mohou bránit opětovné expanzi

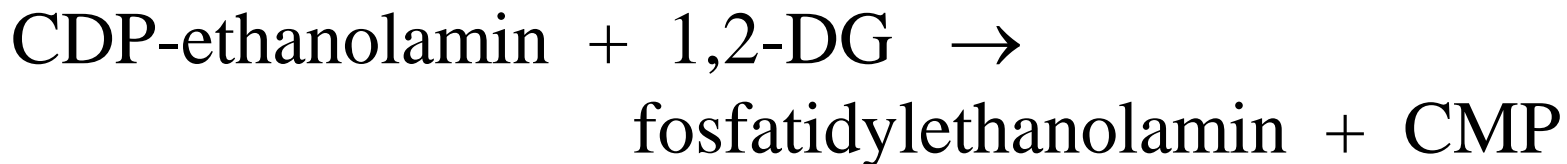
Plicní surfaktant tyto přitažlivé síly eliminuje

## B) Syntéza fosfatidylethanolaminu

### Aktivace ethanolaminu

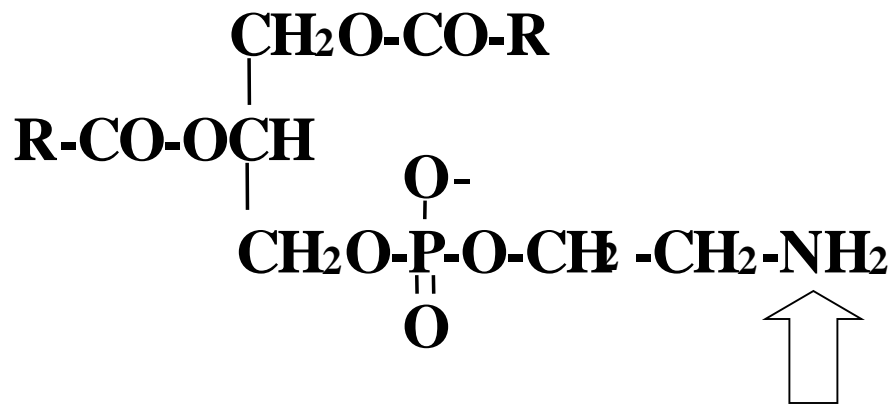


### Syntéza



# E) Přeměna fosfatidylethanolaminu na fosfatidylcholin

- alternativní cesta syntézy fosfatidylcholinu



N-methylace pomocí S-adenosylmethioninu

→ **fosfatidylcholin**

(probíhá v játrech)

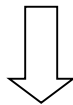
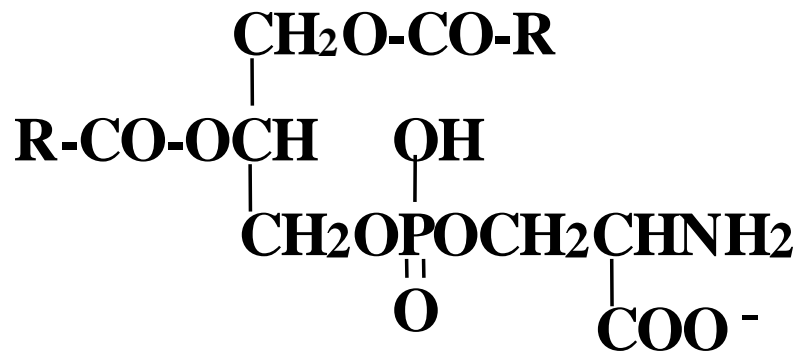
## Cholin v dietě

- nebyla dosud definována porucha související s jeho nedostatkem
- nedostatek cholinu u krys vyvolával poruchy struktury membrán ER a ztučnělá játra
- cholin je někdy zařazován mezi vitamíny skupiny B
- v USA je doporučena denní dávka cholinu 500 mg

Potraviny s vysokým obsahem cholinu:  
játra, maso, ořechy, vejce

## C) Biosyntéza fosfatidylserinu probíhá jinak:

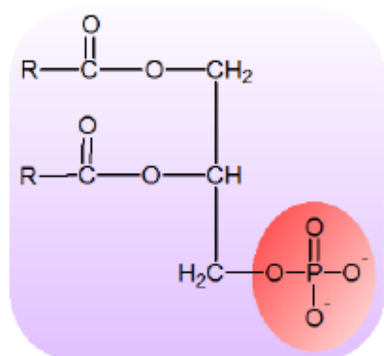
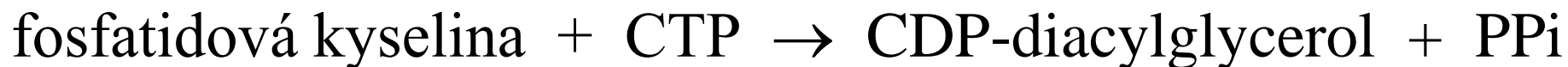
fosfatidylethanolamin + serin → **fosfatidylserin** + ethanolamin



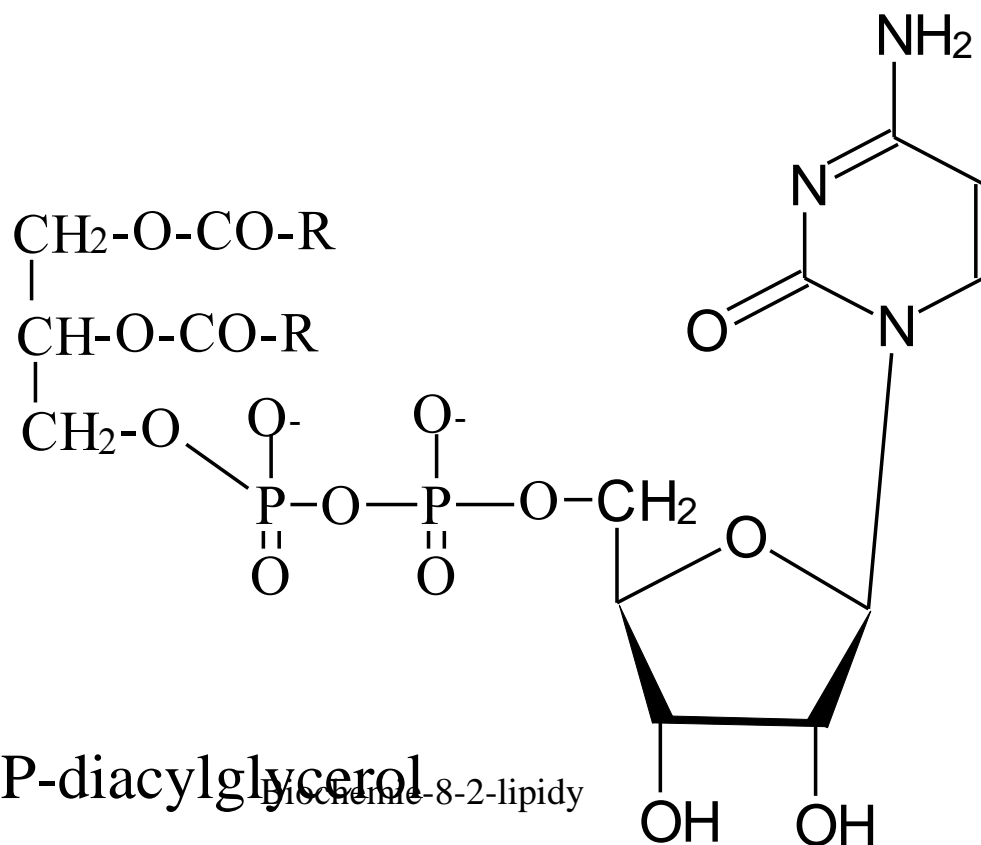
dekarboxylací může vznikat  
fosfatidylethanolamin

# D) Biosyntéza fosfatidylinositolu

## 1) Aktivace fosfatidové kyseliny



fosfatidová kyselina

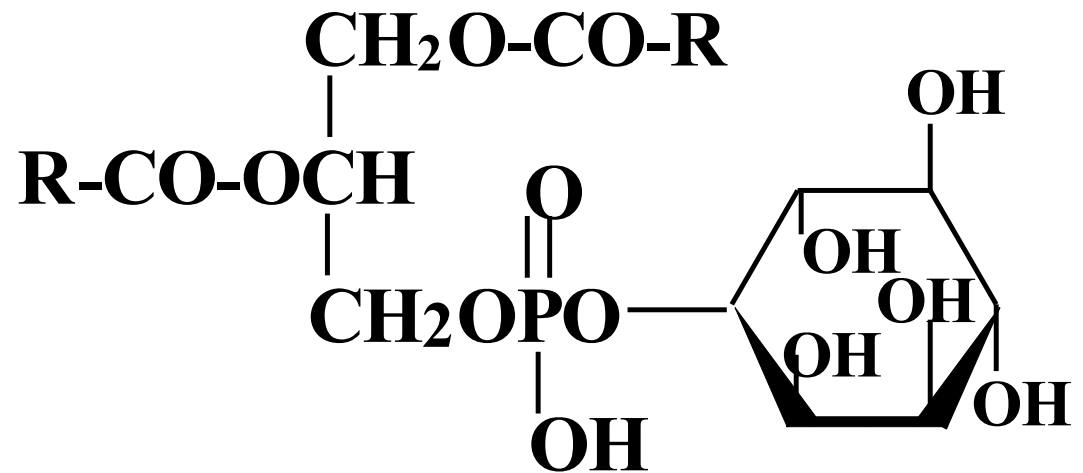


CDP-diacylglycerol  
Biochemie-8-2-lipidy

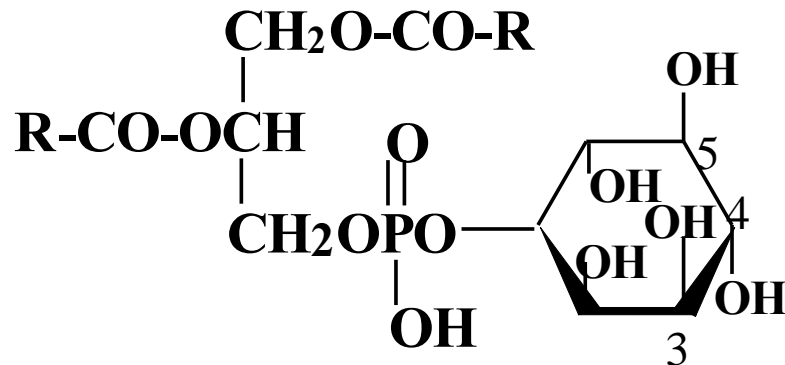
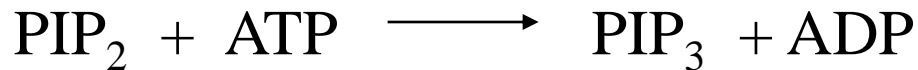
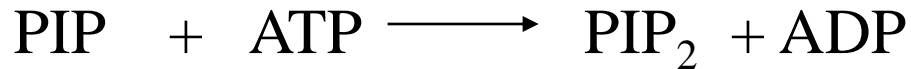
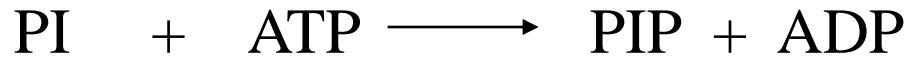
NOVÁK, Jan. Biochemie I. Brno:  
Muni, 2009, Metabolismus lipidů s. 29

## 2) syntéza

CDP-diacylglycerol + inositol  $\rightarrow$  fosfatidylinositol

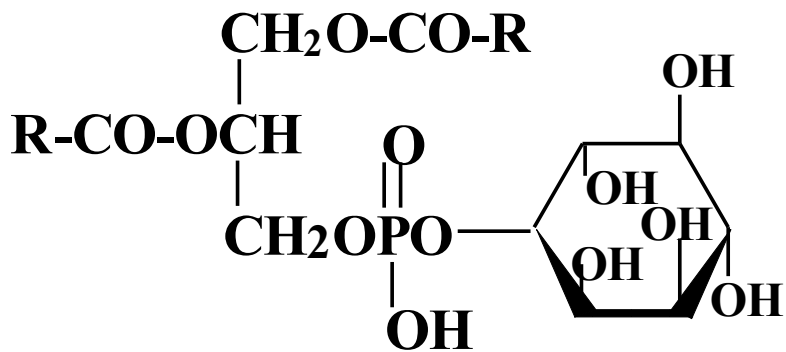


# Tvorba fosfatidylinositolfosfátů





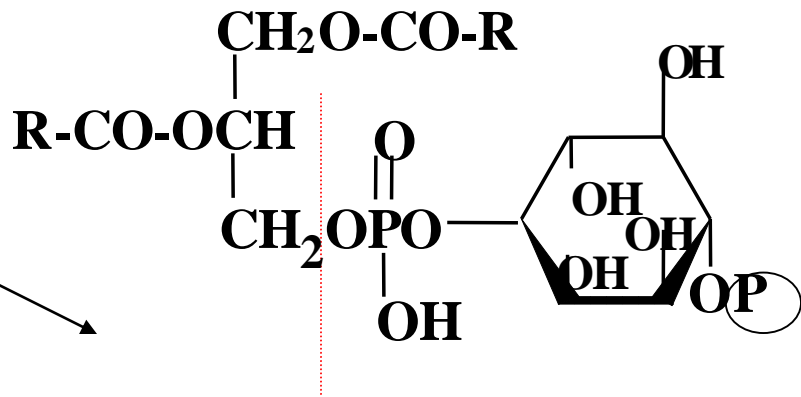
# Tvorba fosfatidylinositolfosfátů



PI

ATP

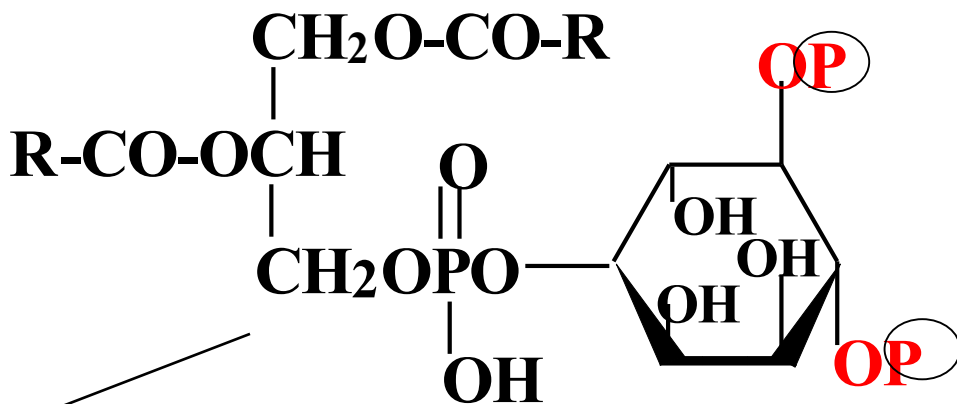
ADP



PIP

ATP

ADP



PIP<sub>3</sub>

Biochemie-8-2-lipidy

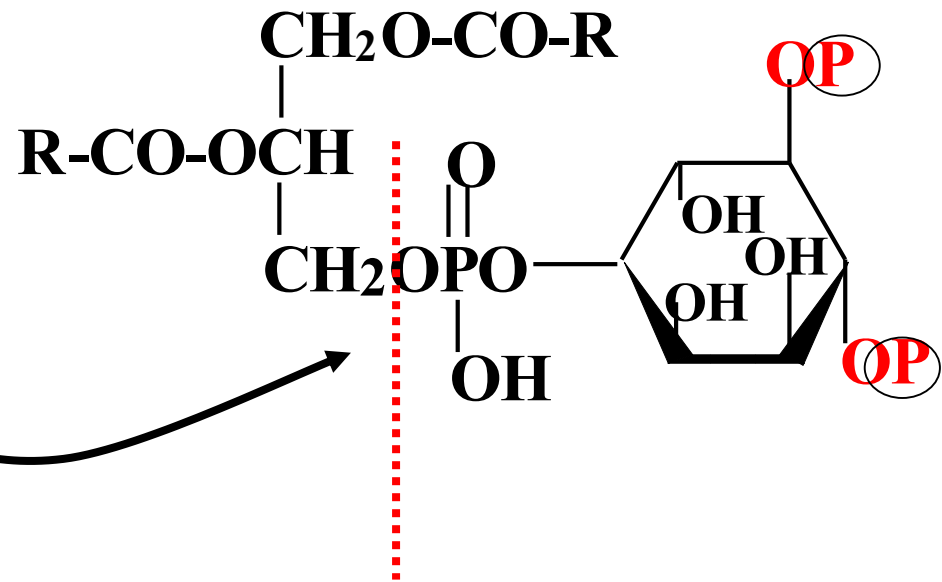
PIP<sub>2</sub>

# Role „PIPů“ při přenosu signálu přes cytoplazmatickou membránu

- navázání některých mediátorů na receptor v cytoplazmatické membráně aktivuje fosfolipasu C

- ta katalyzuje štěpení PIP (PIP<sub>2</sub> nebo PIP<sub>3</sub>) na DG a IP<sub>2</sub> (IP<sub>3</sub> nebo IP<sub>4</sub>)

- tyto produkty působí jako druzí poslové v buňce

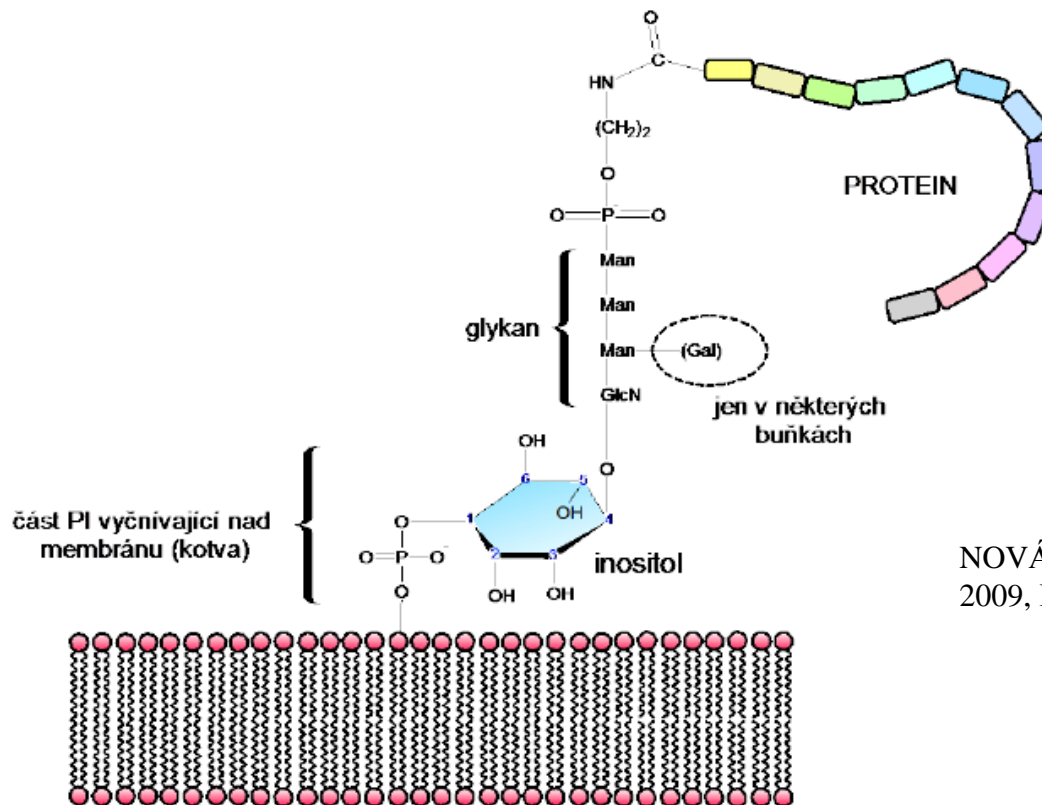


## Druhý posel

- látka, která vzniká v buňce jako důsledek navázání hormonu nebo neurotransmiteru na membránový receptor
- zprostředkuje účinek hormonu nebo mediátoru v buňce
- přenáší informaci v buňce na další intracelulární systémy

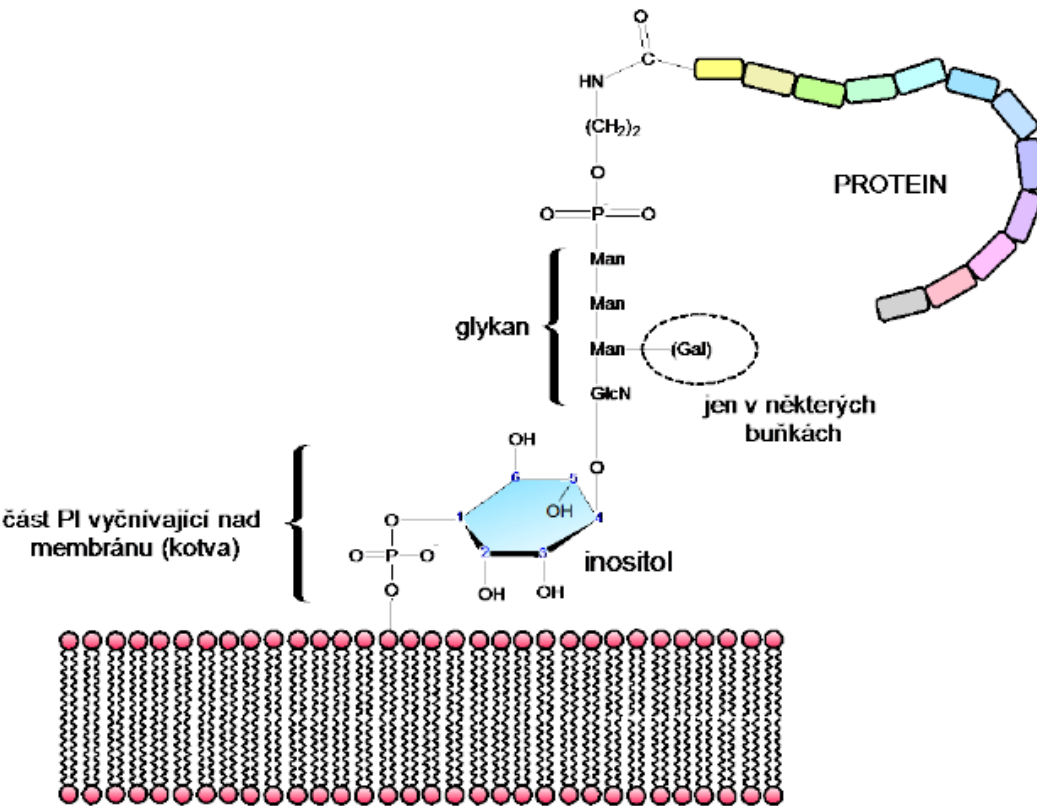
# Kromě funkce druhé posla plní **PI funkci fosfatidylinositolové kotvy**

- Na fosfatidylinositol ukotvený v membráně se **naváže polysacharidový řetězec**. Na tento řetězec mohou být následně navázány **proteiny**, které potřebují komunikovat s okolím (např. **alkalická fosfatáza, acetylcholinesteráza, antigeny...**). Tím, že jsou napojeny na „PI kotvě“ vyčnívají nad povrch membrány a mohou tak plnit svou funkci (jsou dostupnější pro další enzymy, hormony...).



NOVÁK, Jan. Biochemie I. Brno: Muni, 2009, Metabolismus lipidů s. 32

# Fosfatidylinositolová kotva



glykosylfosfatidylinositolová  
struktura na povrchu buněk

na fosfatidylinositol v  
membráně je připojen  
polysacharidový řetězec

- váže proteiny (alkalická  
fosfatasa, acetylcholinesterasa,  
antigeny...)

# Biosyntéza kardiolipinu

CDP-diacylglycerol + glycerol-3-P

—————→ fosfatidylglycerol-3-P

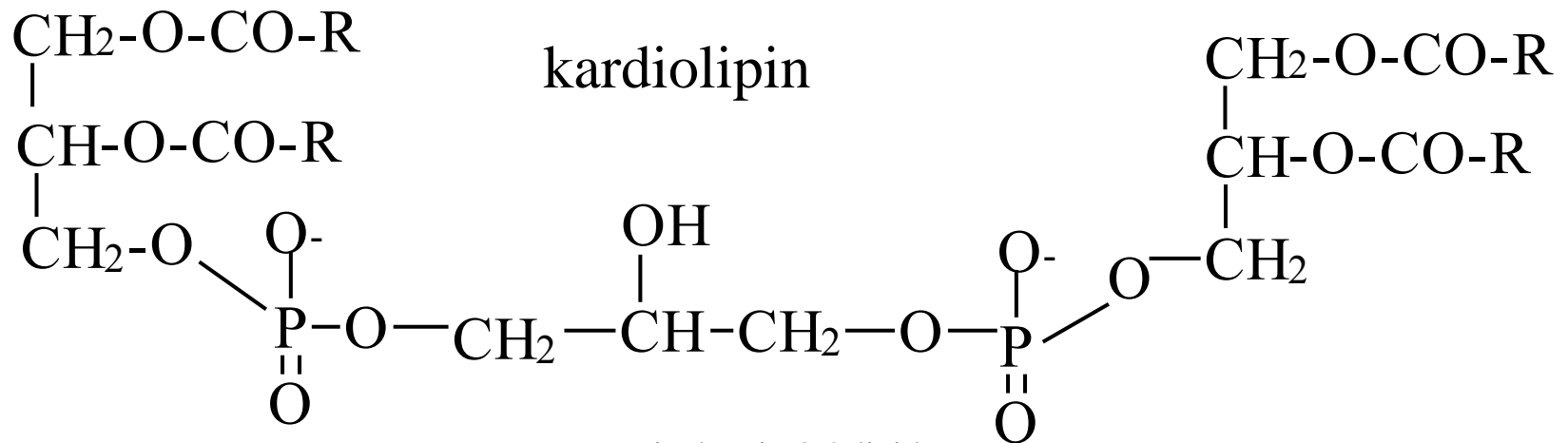
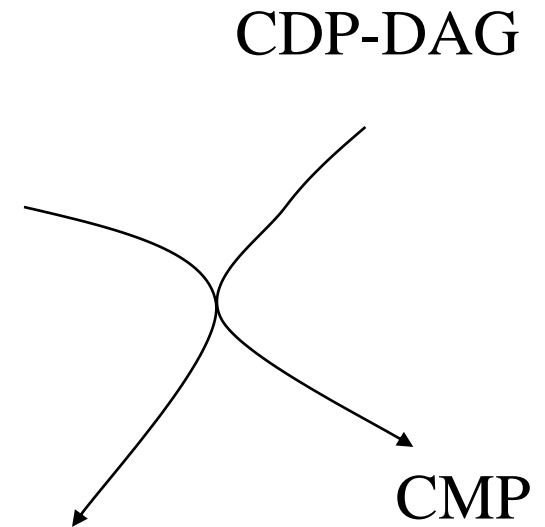
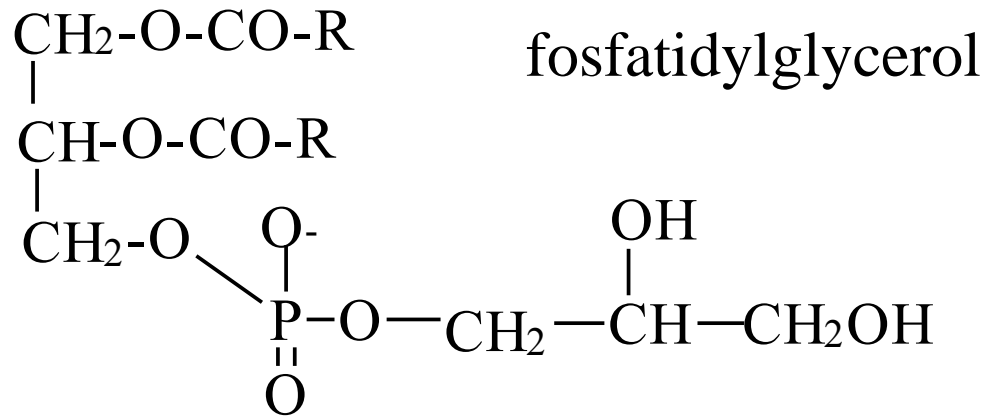
↓  
Pi

fosfatidylglycerol

CDP-diacylglycerol

↓  
kardiolipin + CMP

# Biosyntéza kardiolipinu (podrobněji)



# **Kde se nachází nejvíce kardiolipinu ?**

vnitřní mitochondriální membrána



## Výměna acylů na C-2 ve fosfolipidech:

diacylglyceroly:

na C-2 kys. olejová

fosfolipidy:

na C-2 polynenasycená kys.  
(často arachidonová)

Výměna probíhá prostřednictvím transacylačních reakcí

# Význam glycerofosfolipidů

- strukturní složka membrán
- součást všech lipoproteinů
- speciální funkce

zdroj polynenasycených MK pro syntézy a výměny

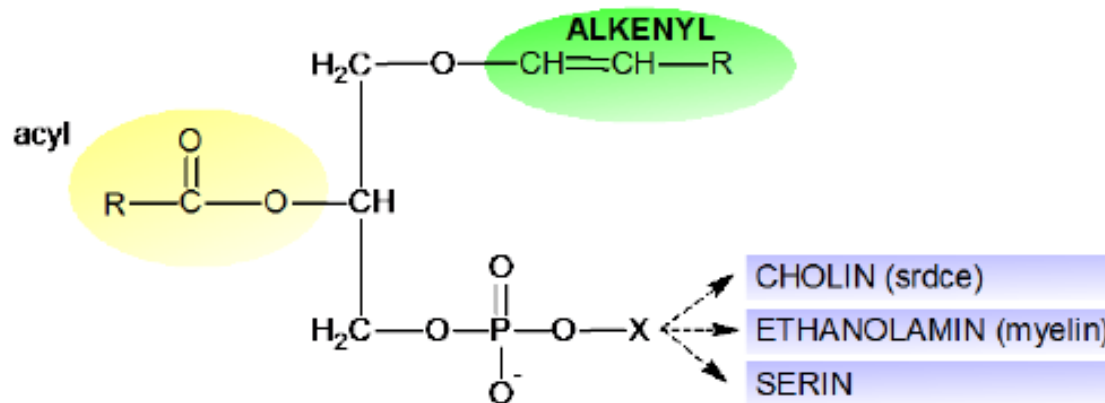
„kotvení proteinů v membráně“

# Modifikované fosfolipidy

- Plazmalogeny
- Krevní destičky aktivující faktor (PAF)

Jsou glycerolfosfoetherové lipidy

U plazmalogenů je **acyl na C1 nahrazen alkenylem**. Alkenyl vznikne tak, že je acyl nahrazen alkylem pocházejícím z alkoholu, přičemž  $-OH$  skupina je následně eliminována (dehydratace) za vzniku dvojné vazby (desaturace).



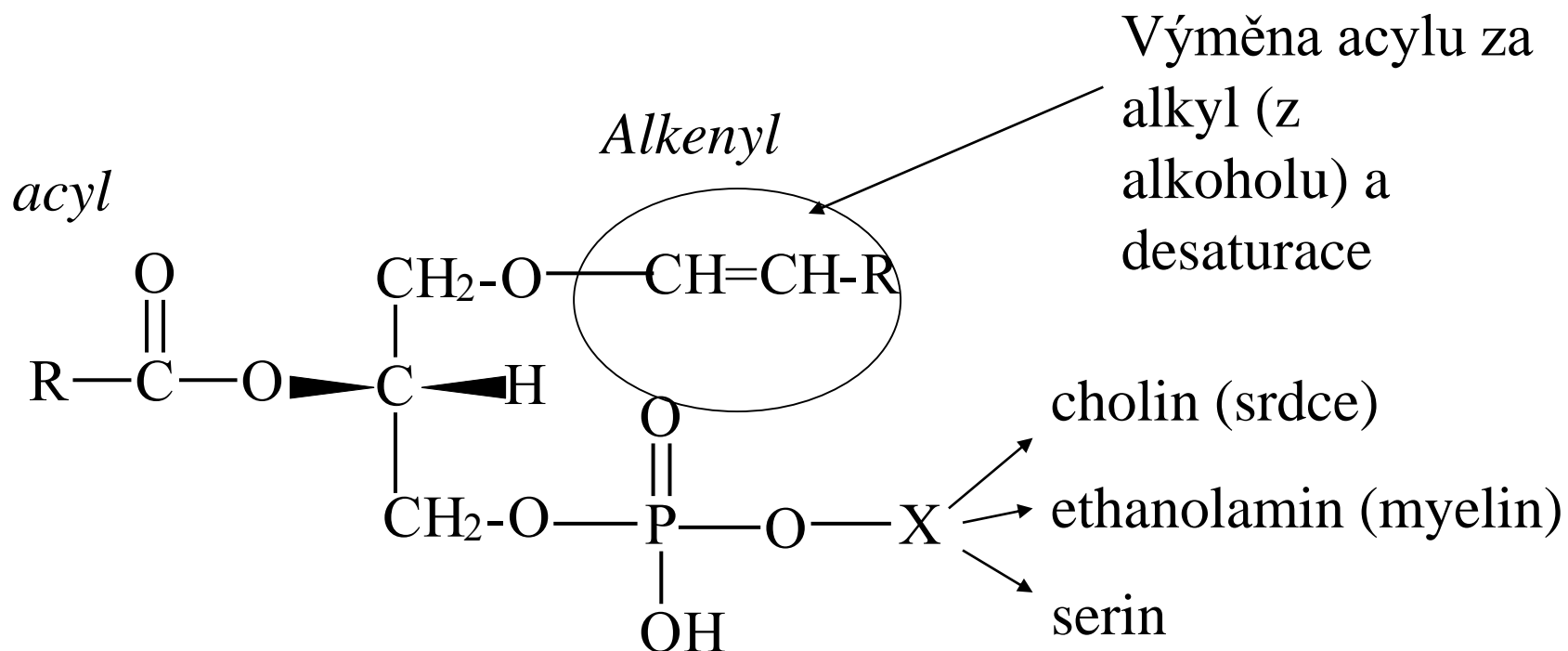
Nachází se především v srdeční tkáni (50% fosfolipidů tvoří plazmalogeny), myelinové pochvě neuronů a mitochondriálních lipidech.

# Plasmalogeny

nervová a svalová tkáň

(myokard - 50% z fosfolipidů)

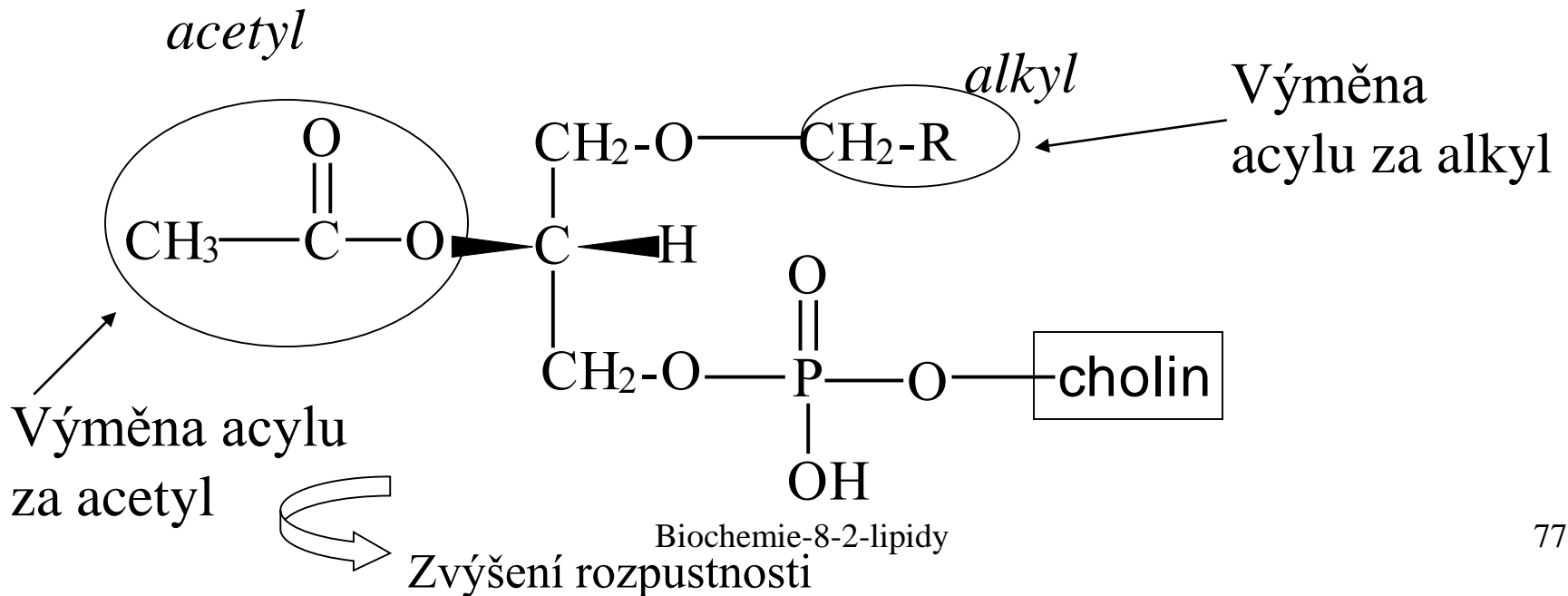
mitochondriální lipidy



# PAF (platelet activating factor)

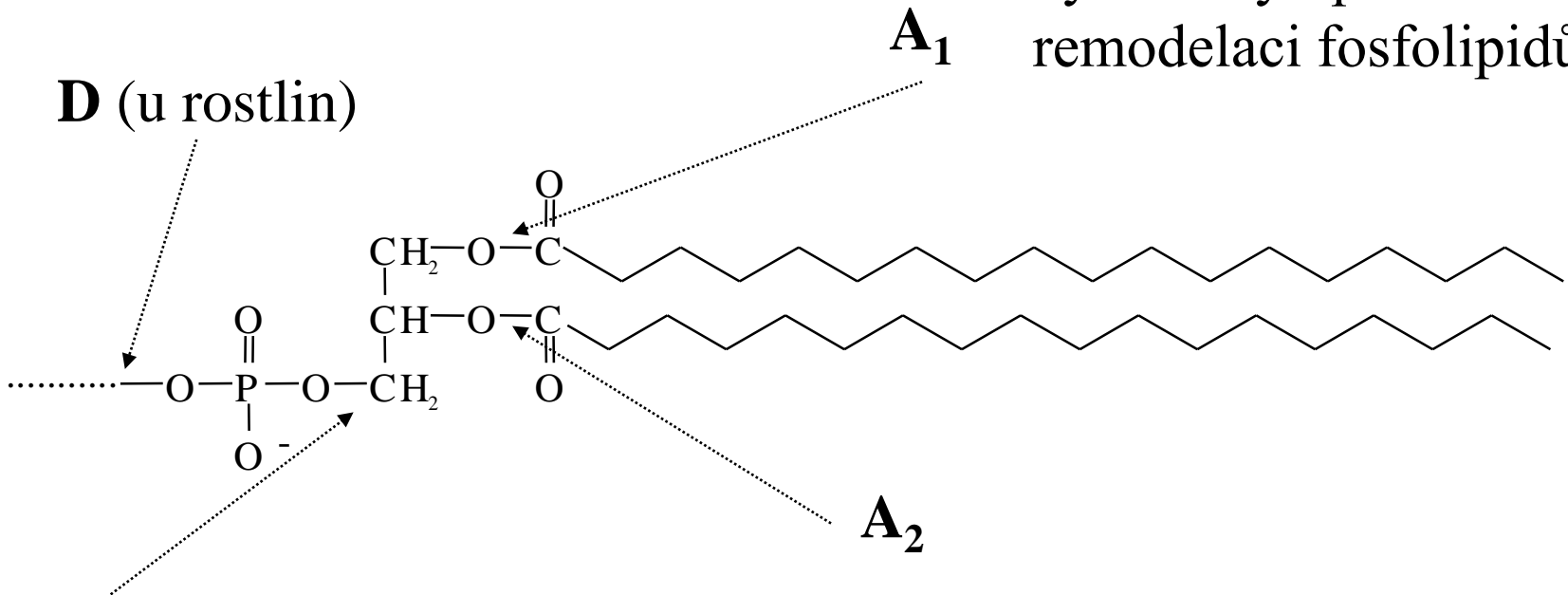
Hlavní mediátor hypersenzitivní reakce, anafylaktického šoku, akutního zánětu  
Je produkován v leukocytech

agreguje krevní destičky, působí vasodilataci a má řadu dalších fyziologických účinků



# Štěpení fosfolipidů - fosfolipázy

Fosfolipasy jsou využívány i při remodelaci fosfolipidů



několik typů

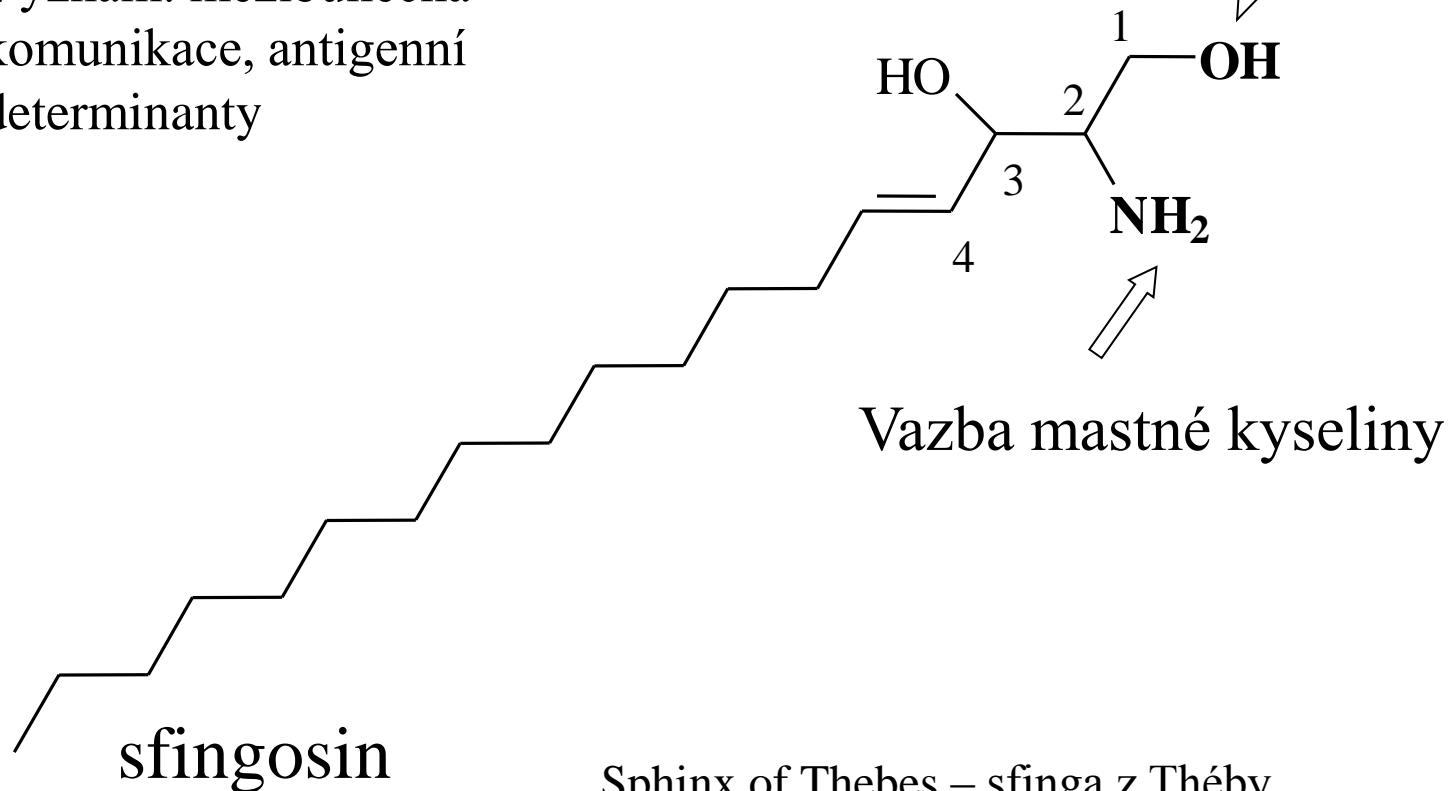
C  
PI-systém

- A1 štěpí acyl na **prvním uhlíku**
- A2 štěpí acyl na **druhém uhlíku**, je využívána např. při remodelaci fosfolipidů (např. náhrada kyseliny olejové za PUFA) a při odštěpování PUFA, které se následně zapojí do metabolismu ikosanoidů
- C štěpí vazbu mezi fosfátem a glycerolem na třetím uhlíku; tato fosfolipáza je využívána **fosfatidylinositolovým systémem** (při vzniku „IPů“ z „PIPů“)
- D štěpí fosfoesterovou vazbu mezi fosfátem a další strukturou připojenou na fosfát (např. ethanolaminem, cholinem...); touto fosfolipázou jsou vybaveny **pouze rostliny**

# Sfingofosfolipidy

## – obecná struktura

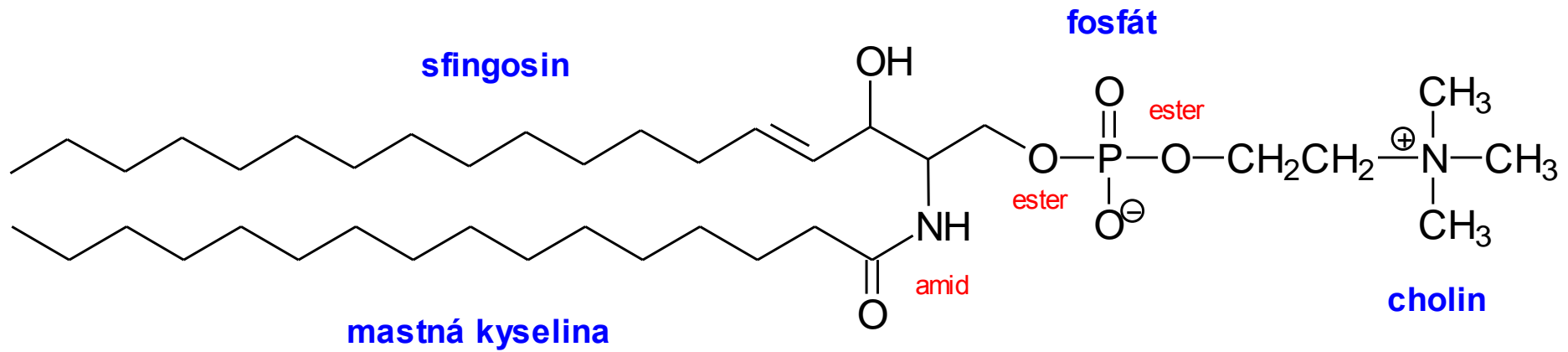
Význam: mezibuněčná komunikace, antigenní determinanty



Sphinx of Thebes – sfinga z Théby

Biochemie-8-2-lipidy

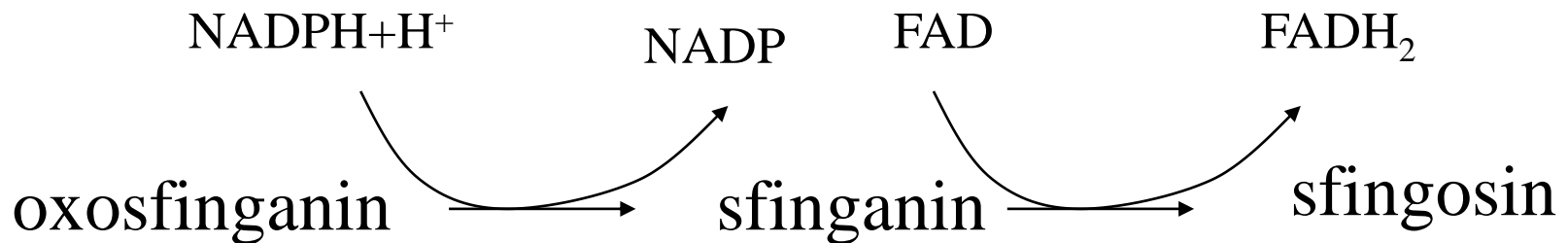
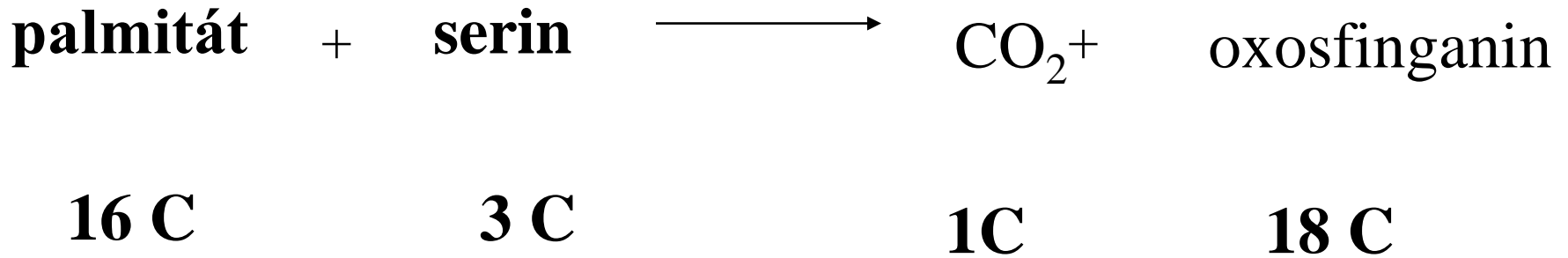
# Sfingomyelin





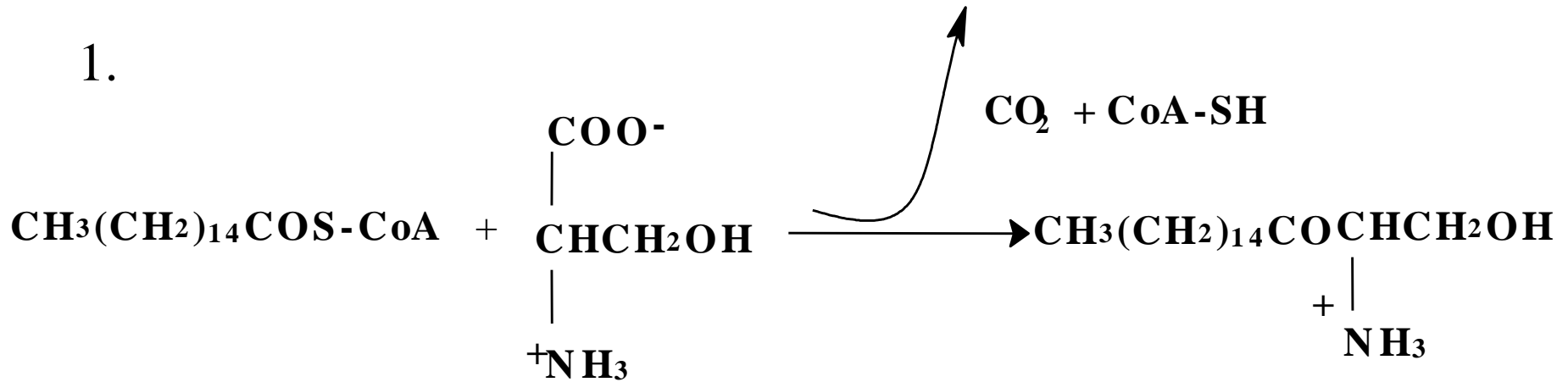
# Biosyntéza sfingolipidů

- Biosyntéza sfingosinu (sfingeninu) - sumárně



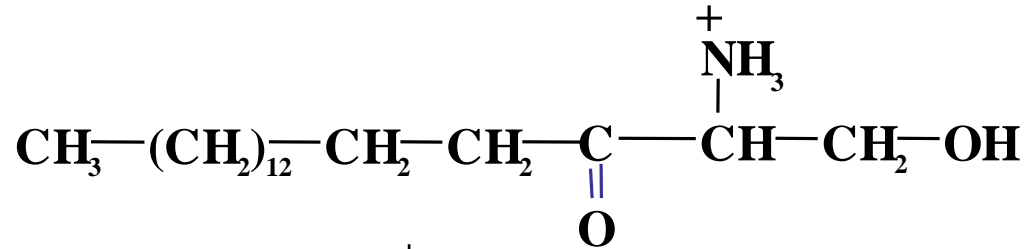
# Biosyntéza sfingosinu (sfingeninu)

1.

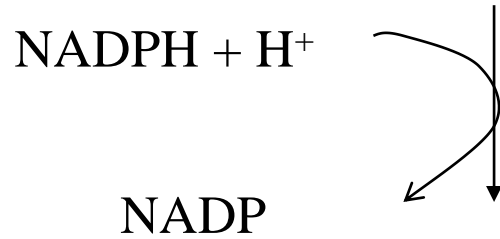


oxosfinganin

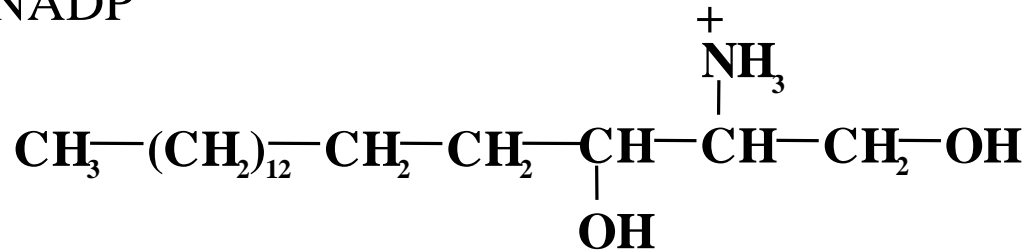
oxosfingarin



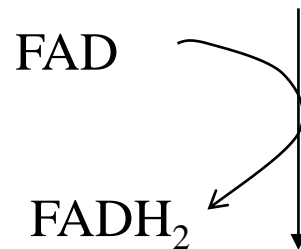
2.



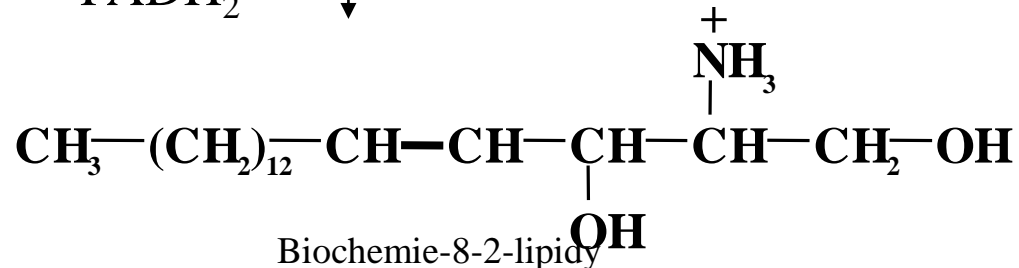
sfingarin



3.



sfingosin

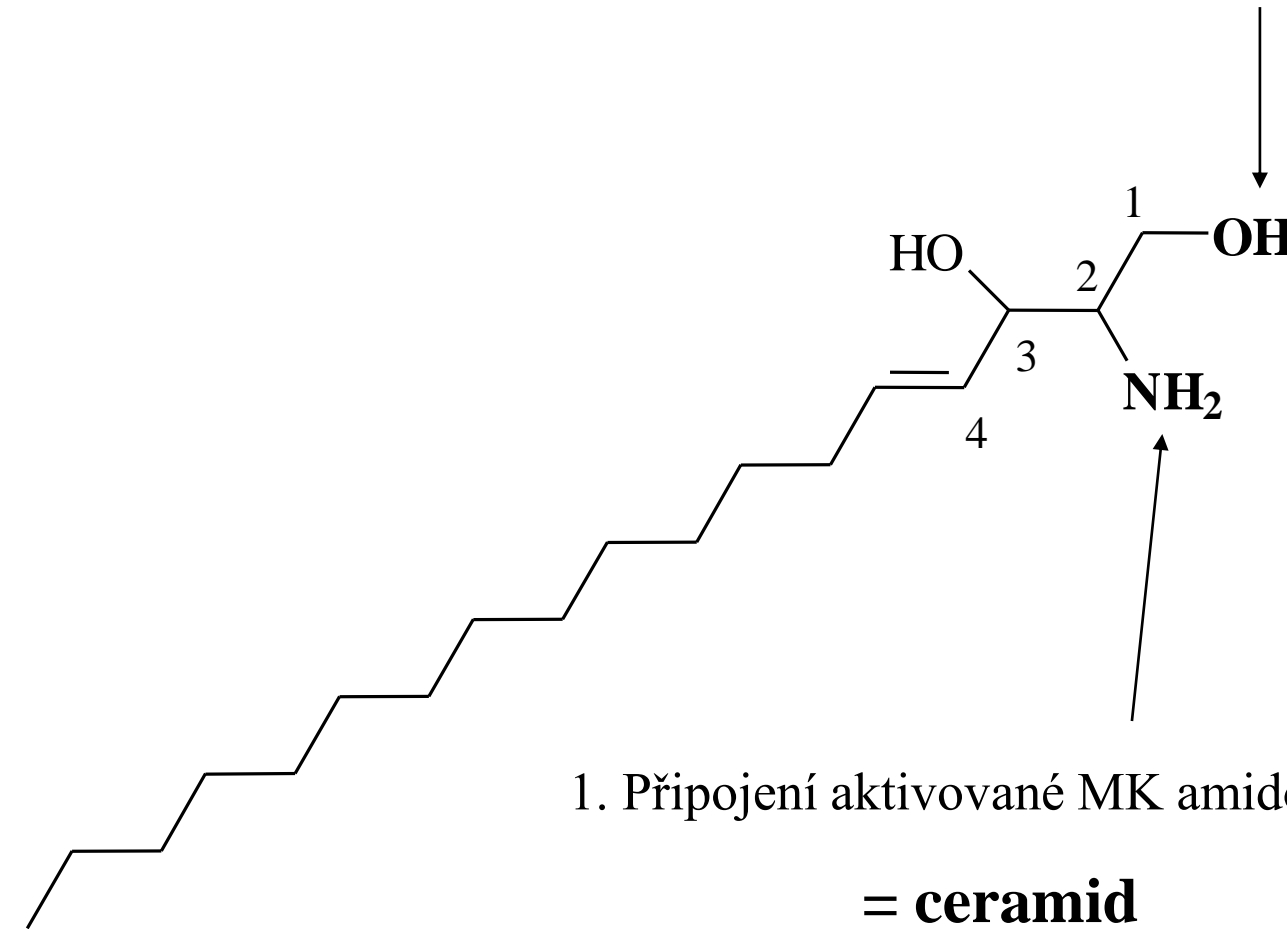


4.

# Biosyntéza sfingomyelinu

2. Reakce s CDP-cholinem:  
na CH<sub>2</sub>OH se připojí fosfocholin

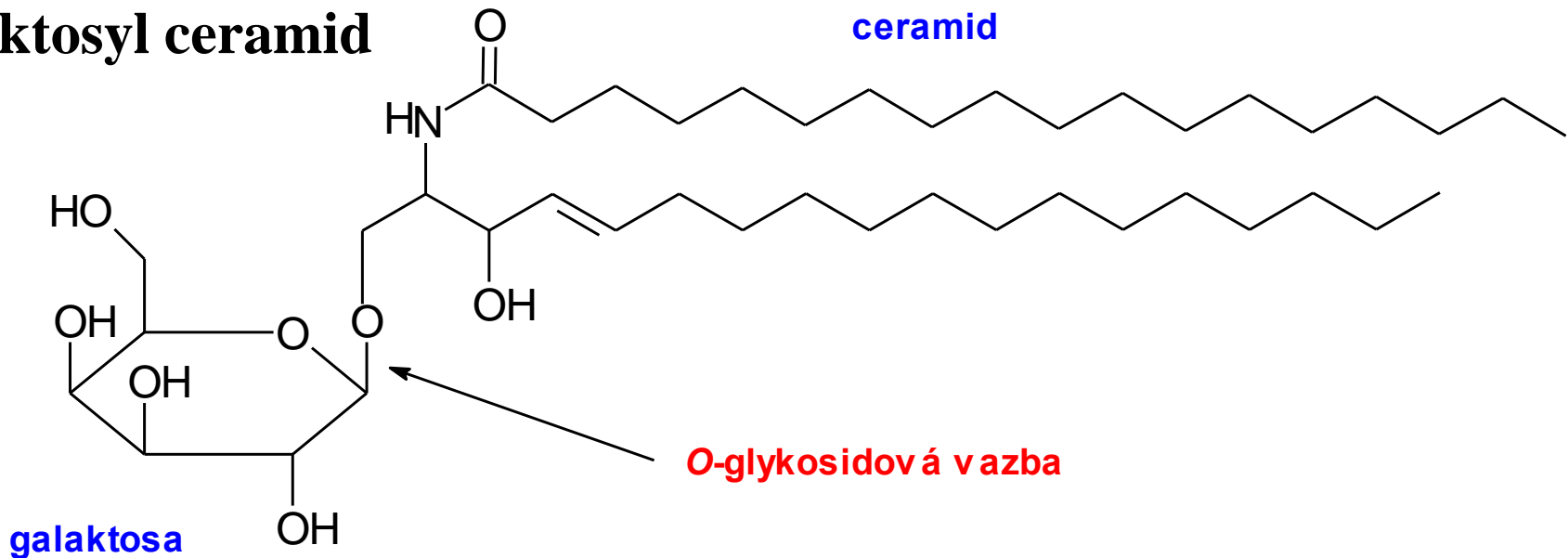
= **sfingomyelin**



# Glykosfingolipidy

- oligosacharidová složka připojena O-glykosidovou vazbou k ceramidu (přes CH<sub>2</sub>OH sfingosinu)

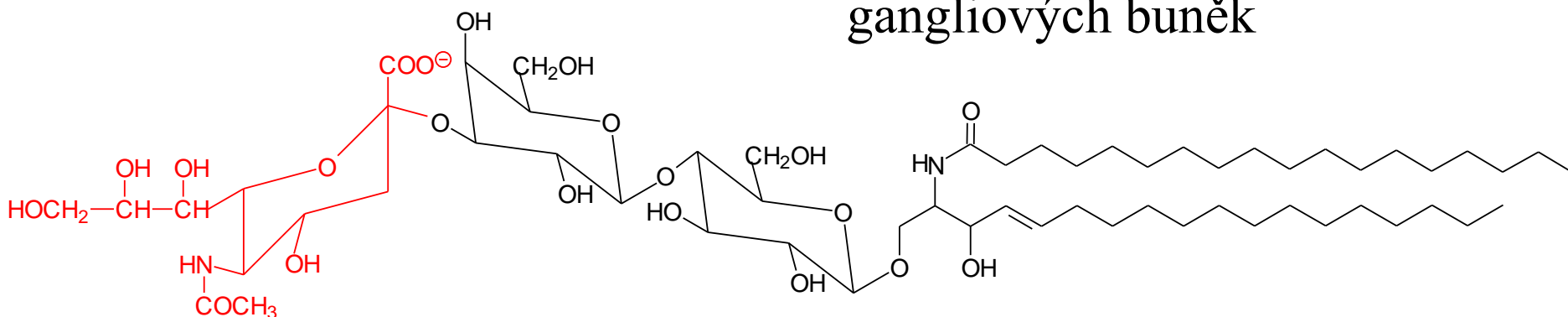
## Galaktosyl ceramid



Cerebrosidy: glykosidovou vazbou se připojují další molekuly monosacharidů

# Struktura gangliosidu

Výskyt: hlavně membrány gangliových buněk



Na oligosacharid je navázána sialová kyselina

## Syntéza cerebrosidů:

**ceramid** + UDP-gal → ceramid -gal + UDP

..... + vazba dalších UDP-monosacharidů

## Syntéza sulfatidů:

sulfatace cerebrosidů pomocí PAPS

## Syntéza gangliosidů:

**ceramid** + UDP -hexosy + CMP-NeuAc

# Odbourání sfingoglykolipidů a sfingosinu

- Probíhá v lysosomech
- Enzymově katalyzované hydrolytické reakce (enzymy galaktosidasa, hexosaminidasa, gangliosidneuraminidasa, glukocerebrosidasa ad.)
- Každý z enzymů je specifický pro monosacharid, který odstraňuje a typ glykosidové vazby, kterou štěpí.
- Nedostatek některého z těchto enzymů vede k akumulaci substrátů v lysosomech – choroby se nazývají **sfingolipidózy**
- Sfingomyelin štěpen sfingomyelinasou na ceramid a mastnou kyselinu



# Sfingolipidózy

Akumulace lipidů ve tkáních v důsledku vrozené deficience degradačních enzymů

Ovlivněn především CNS

Příklady:

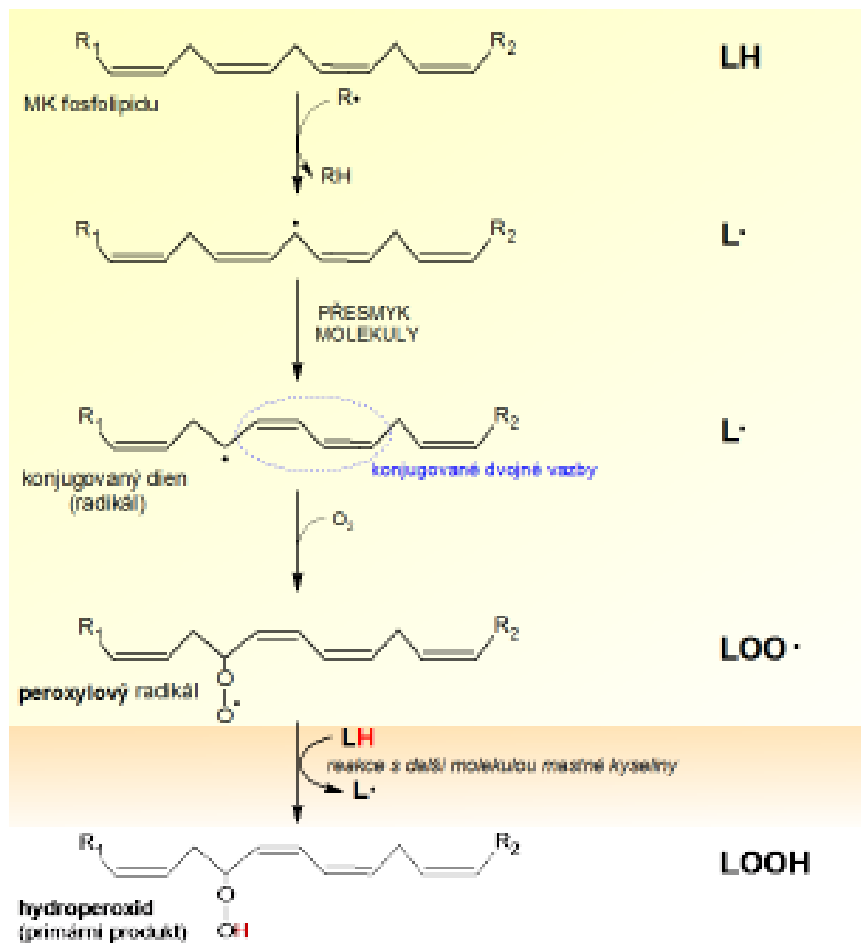
**Tay-Sachsova choroba:** deficience hexoaminidasy A, akumulace gangliosidu G<sub>M2</sub>, mentální retardace, slepota, hepatosplenomegalie, dítě umírá do 3 let života

**Gaucherova choroba:** snížení aktivity  $\beta$ -glukosidasy na 10-20%, nástup v dospělém věku, trombocytopenie, splenomegalie. Psychomotorické poruchy, rigidita a v polovině případů se rozvíjí epilepsie.

# Peroxidace lipidů

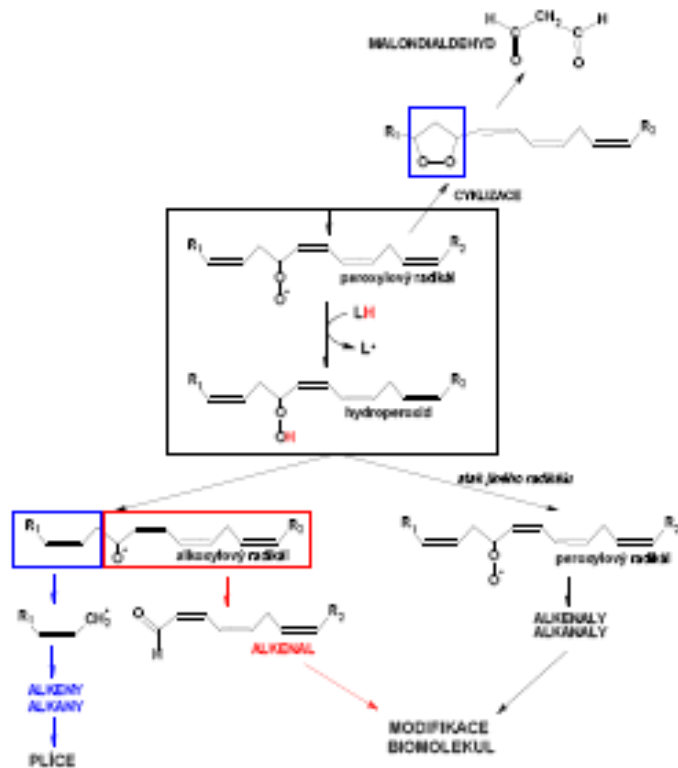
- Peroxidace lipidů je proces, při kterém jsou **polynenasycené MK13 lipidů poškozovány působením volných radikálů a kyslíku** za vzniku **hydroperoxidů**, ze kterých vznikají další škodlivé produkty.
- Peroxidace lipidů může probíhat jako **enzymová** (při níž vznikají důležité látky, jako jsou leukotrieny, prostaglandiny apod., o kterých bude pojednáno v kapitole 8.2) či jako **neenzymová**. V této kapitole se zaměříme právě na **nekontrolovatelnou neenzymovou peroxidaci** (obecně lze říci, že když se mluví o peroxidaci, je myšlena právě ta neenzymová).
- Peroxidace lipidů probíhá podobně jako radikálová substituce alkanů – můžeme rozlišit tři fáze nazývané **iniciace, propagace a terminace**.
- Při **iniciaci** je molekula mastné kyseliny **napadena radikálem**, nejčastěji **radikálem hydroxylovým**. Radikál napadá **nejcitlivější místo** mastné kyseliny, **kterým je skupina –CH<sub>2</sub>– mezi dvěma dvojnými vazbami** (viz schéma). Radikál ze skupiny **odtrhne vodík**, čímž z mastné kyseliny vytvoří **radikál**, který označujeme jako **L•**. V takto vzniklé radikálu dojde k **přeskupení dvojných vazeb** (z izolovaných se stanou **konjugované**, proto hovoříme o vzniku **konjugovaného dienu**). Konjugovaný dien je velmi reaktivní a **reaguje s molekulou kyslíku** za vzniku **lipoperoxylového radikálu LOO•**. Lipoperoxylový radikál je velmi reaktivní a **může reagovat s další molekulou mastné kyseliny**, čímž z ní vytvoří radikál **L•** a ze sebe vytvoří **hydroperoxid LOOH**. Tímto (vznikem radikálu **L•**) se začíná proces **propagace** (*podbarveno oranžově*).
- V propagaci vznikají volné radikály tak dlouho, dokud:
  - se neseťkají dva různé radikály
  - se neseťká radikál s antioxidantem, kterým nejčastěji bývá **tokoferol**
- Pokud nastane jeden z výše uvedených případů, hovoříme o **terminaci**.

# Peroxidace lipidů probíhá podobně jako radikálová substituce alkanů – můžeme rozlišit tři fáze nazývané **iniciace**, **propagace** a **terminace**.



- Při **iniciaci** (*podbarveno žlutě*) je molekula mastné kyseliny **napadena radikálem**, nejčastěji **radikálem hydroxylovým**. Radikál napadá **nejcitlivější místo** mastné kyseliny, kterým je **skupina –CH<sub>2</sub>– mezi dvěma dvojnými vazbami** (viz schéma). Radikál ze skupiny **odtrhne vodík**, čímž z mastné kyseliny vytvoří **radikál**, který označujeme jako **L•**. V takto vzniklému radikálu dojde k **přeskupení dvojných vazeb** (z izolovaných se stanou **konjugované**, proto hovoříme o vzniku **konjugovaného dienu**). Konjugovaný dien je velmi reaktivní a **reaguje s molekulou kyslíku** za vzniku **lipoperoxylového radikálu LOO•**. Lipoperoxylový radikál je velmi reaktivní a **může reagovat s další molekulou mastné kyseliny**, čímž z ní vytvoří radikál L• a ze sebe vytvoří **hydroperoxid LOOH**. Tímto (vznikem radikálu L•) se začíná proces **propagace** (*podbarveno oranžově*).
- V propagaci vznikají volné radikály tak dlouho, dokud:
  - se nesetkají dva různé radikály
  - se nesetká radikál s antioxidantem, kterým nejčastěji bývá  **tokoferol**
- Pokud nastane jeden z výše uvedených případů, hovoříme o **terminaci**.

- Primárním produktem neenzymové peroxidace lipidů jsou **hydroperoxy** **LOOH**. Větší nebezpečí pro organismus však tvoří **sekundární produkty**. Ty mohou atakovat další biomolekuly (nejen mastné kyseliny), nebo jsou pro organismus přímo toxické (nejnebezpečnější jsou asi dialdehydy, např. **malondialdehyd**, 4-hydroxynonenal).
- Látky, které mohou vznikat z hydroperoxidů (a peroxylových radikálů), jsou znázorněny na následujícím schématu:



NOVÁK, Jan. Biochemie I. Brno: Muni, 2009, Metabolismus lipidů s. 39

Produkty lipoperoxidace (můžeme říct, že i lipoperoxidace samotná), a to primární i sekundární, narušují stavbu membrán – mění jejich fluiditu, čímž např. zvyšují propustnost pro ionty, tím se mění membránový potenciál a může proto dojít k lýze (zániku) buněk.

# Antioxidanty

Jedná se o látky, které zabraňují peroxidaci lipidů. Rozlišujeme:

- **preventivní antioxidanty** (zabraňují vzniku volných radikálů a neumožňují tak vůbec začátek lipoperoxidace)
- **katalasa/peroxidasy** (rozkládají peroxid vodíku a zabraňují tak jeho přeměně na hydroxylový radikál)
- **superoxiddismutasa** (vychytává superoxidový anion-radikál)
- **transferin, ferritin, ceruloplasmin** (látky, které vychytávají ionty mědi a železa[1] a neumožňují jim tak vstup do Fentonovy reakce)
- **antioxidanty zastavující propagaci** (jedná se o látky, které mají schopnost reagovat s radikály za vzniku stabilních produktů, čímž zamezují řetězové reakci; musí mít **lipofilní charakter**)
- **tokoferol** (vitamin E)
- **karotenoidy**
- **ubichinol** (nachází se na mitochondriální membráně)
- **flavonoidy**
- 

[1] Fe<sup>2+</sup> ionty poskytují elektron do **Fentonovy reakce** (přemění se při ní na Fe<sup>3+</sup> ionty), která se v případě hydroperoxidu dá zapsat rovnicí:  $\text{LOOH} + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{LO}\cdot + \text{OH}^-$ .

- Ionty Fe<sup>3+</sup>, které při Fentonové reakci vznikají, mohou **iniciovat** další lipoperoxidaci.