

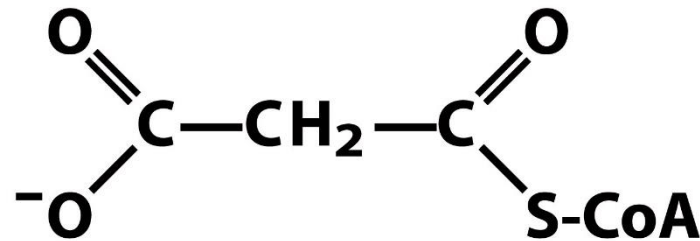
Биосинтеза на липиди

Доц.д-р Наташа Ристовска

Биосинтеза на масни киселини

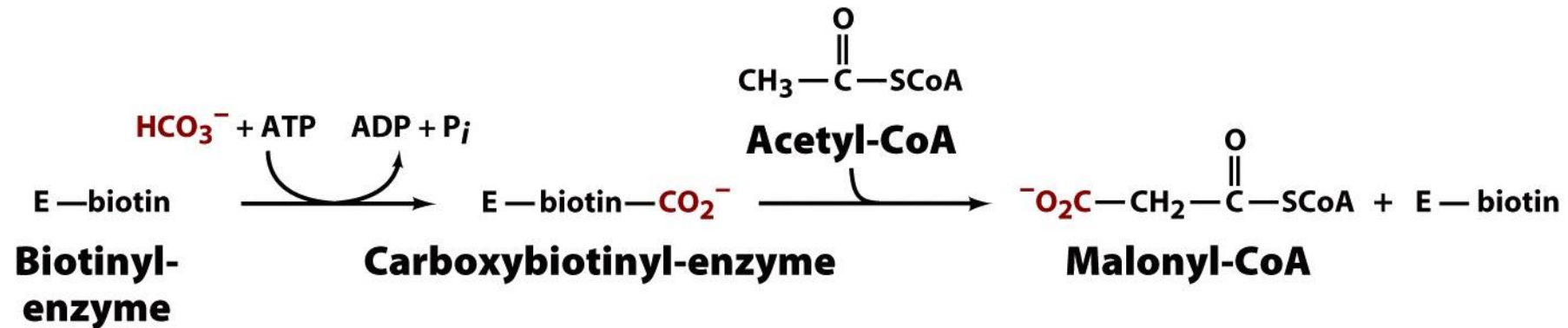
Биосинтеза на масни киселини

- Синтезата и катаболизмот на масните киселини се одвиваат преку различни метболички патишта, катализирани со различни ензими, во различни делови од клетката.
- Детектиран интермедијар, малонил-CoA кој не е вклучен во разложувањето на масните киселини, а е неопходен за биосинтезата на липиди.



Malonyl-CoA

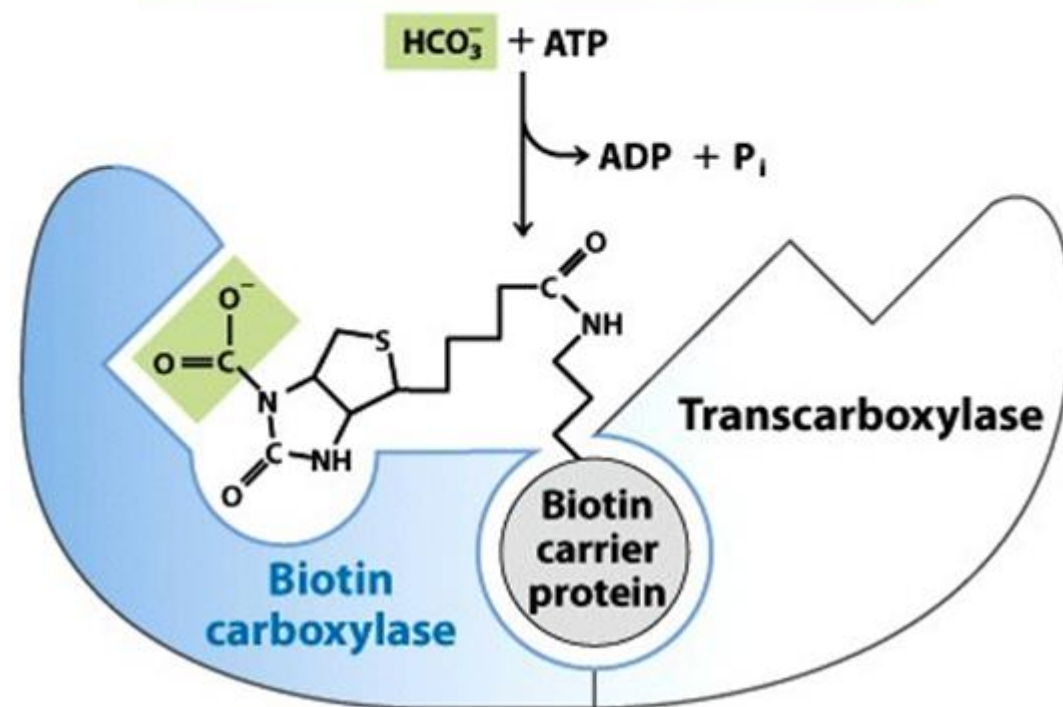
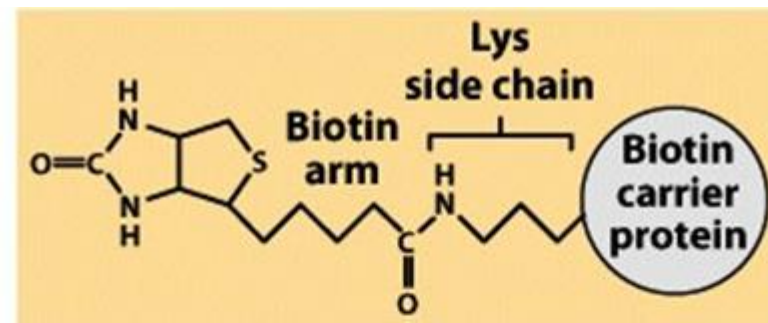
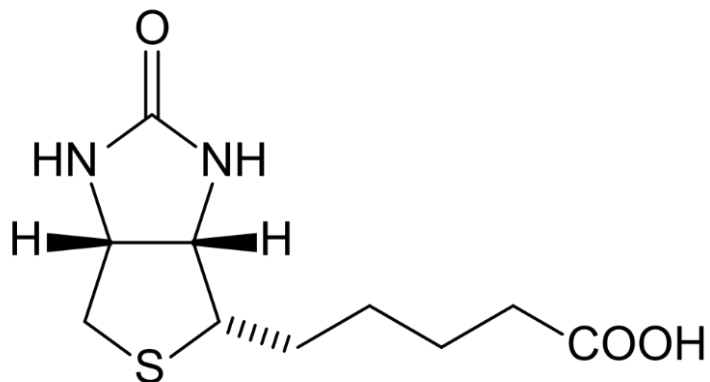
Малонил - CoA



- Конверзија на ацетил-CoA во малонил-CoA.
- Реакција: карбоксилување на ацетил-CoA
- Потребно: HCO_3^- и ATP
- Ензим: ацетил-CoA карбоксилаза (биотинил група како привремен носач за CO_2)

Биотин – коензим на карбоксилаза

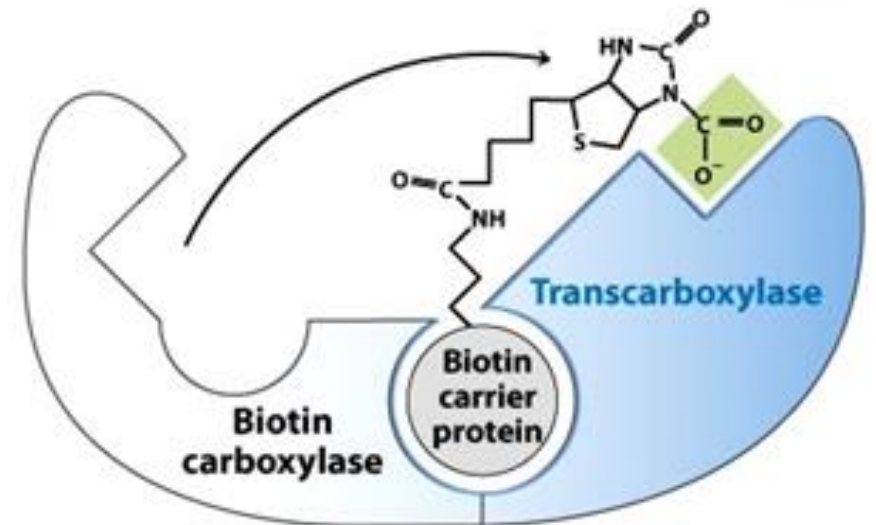
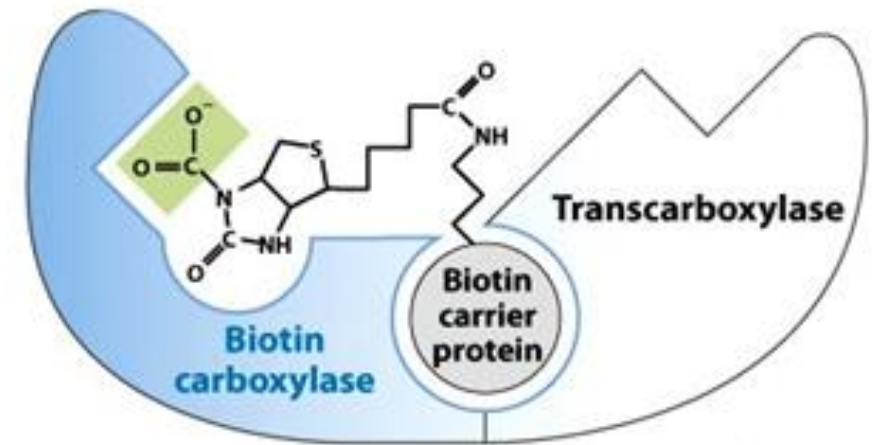
- Биотин: Кондензирани прстени на тетрахидроимидазолон и тетрахидротиофен; супституент валеријанска (пентанска) киселина
- Пептидна врска со протеин носач на биотин преку ϵ -амино групата на лизин.
- Биотинот во реакција со бикарбонатниот јон HCO_3^- образува *N*-карбоксибиотин.
- Неговата улога е да ја пренесе CO_2 групата.



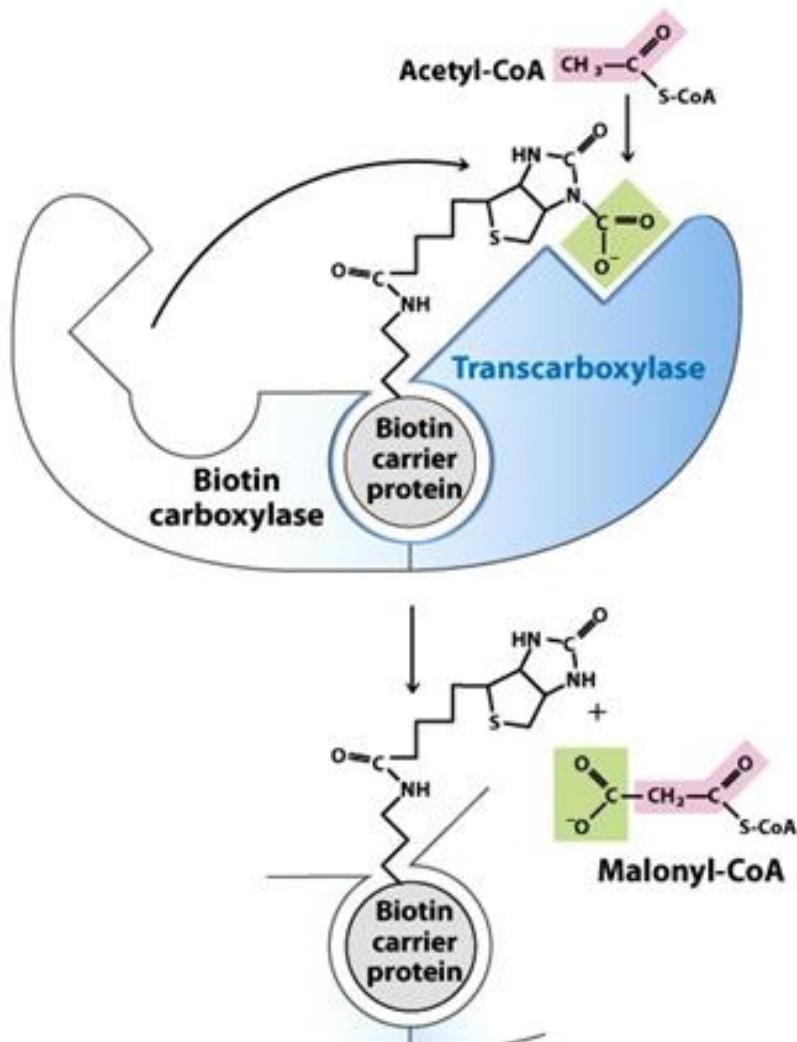
Ацетил – CoA карбоксилаза

Ацетил – CoA има три функционални региони:

- **Протеин носач на биотин**
- **Биотин карбоксилаза:** го активира CO_2 сврзувајќи го за N-атомот од прстенот на биотин во реакција зависна од ATP.
- **Транскарбоксилаза:** го пренесува активираниот CO_2 од биотинот на ацетил – CoA, при што се добива малонил – CoA.
- Долгата и подвижна рака на биотин го пренесува активираниот CO_2 од биотин карбоксилазата до активниот центар на транскарбоксилазата.

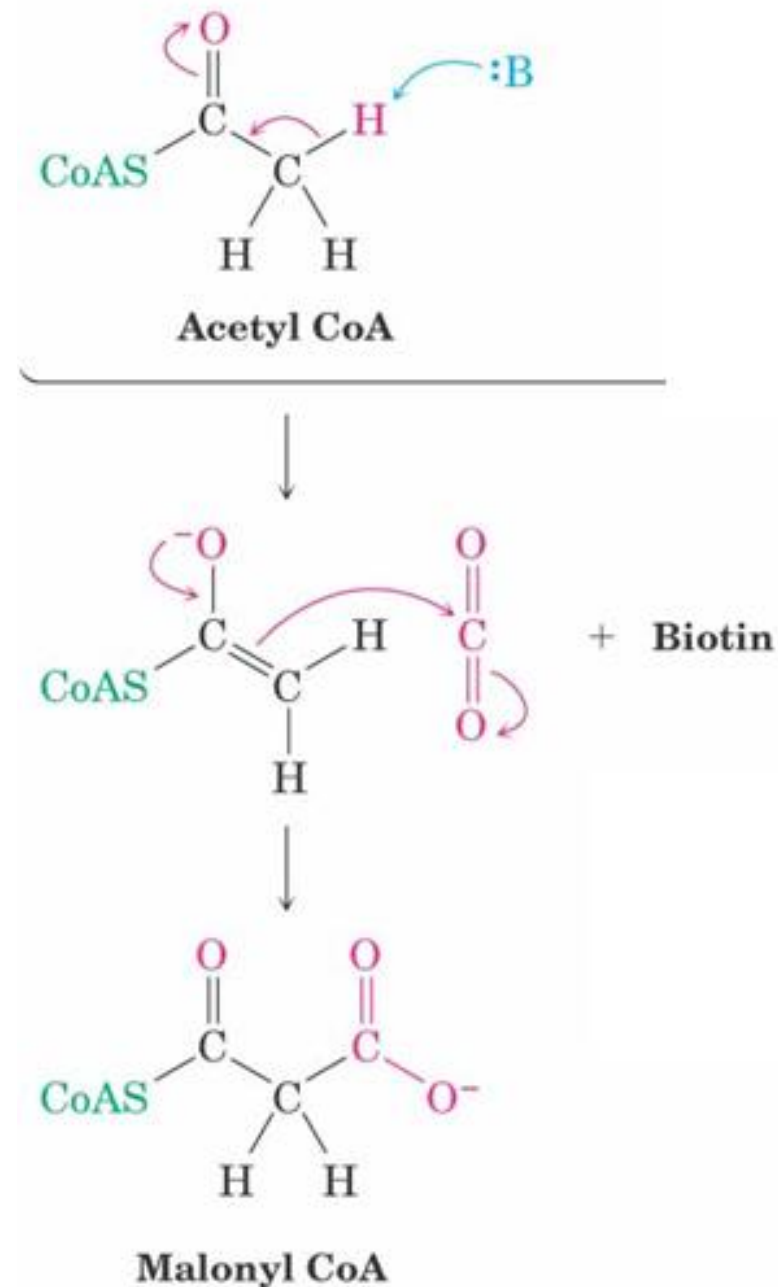


Добивање на малонил - CoA



Сличност со органските реакции:

Алдолна кондензација:
Енолатниот јон на ацетил-CoA се адира на C=O од *N*-карбоксибиотинот, при што се образува малонил-CoA.



Продолжување на јаглородниот скелет на ацил низата на масните киселини

- Серија од **4 реакции** кои се повторуваат: **кондензација, редукција на карбонилната група, дехидратација и редукција на незаситената врска.**
- Должината на низата се зголемува за **2 C-атоми** (ацетил група).
- Добиената ацил група е супстрат за **кондензација со малонил – CoA.**
- Редукционо средство е **NADPH.**
- Ензими: заеднички сложен ензимски систем – **синтаза на масни киселини**

Видови масна киселина синтази

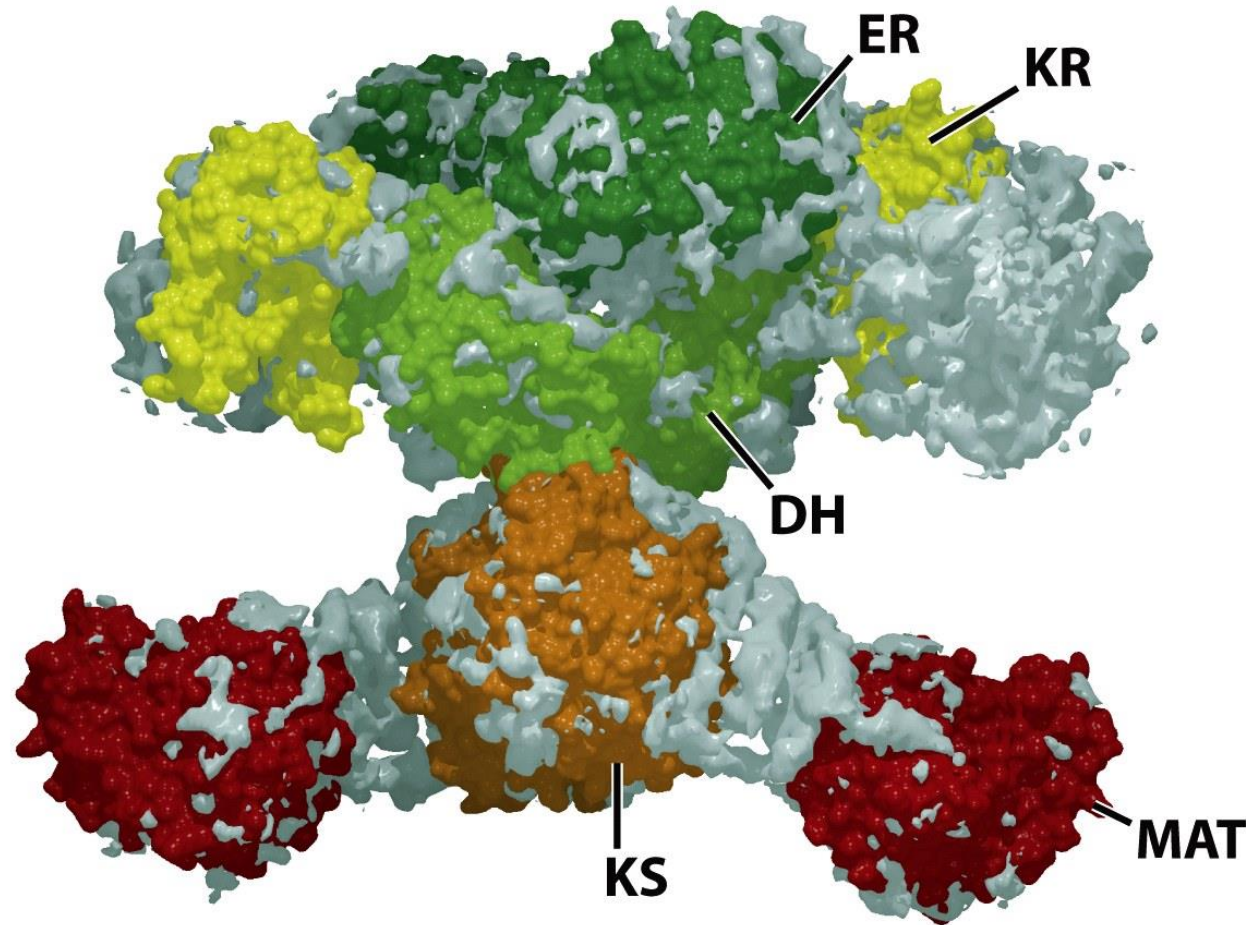
FAS I (fatty acid synthase I)– специфична за 'рбетници и габи

- Единечен мултифункционален полипептид, активните центри (7 кај цицачите - хомополимер) се наоѓаат во одделни домени, дејствуваат како посебни но поврзани ензими.

FAS II (fatty acid synthase II)– се среќава кај растенија и бактерии

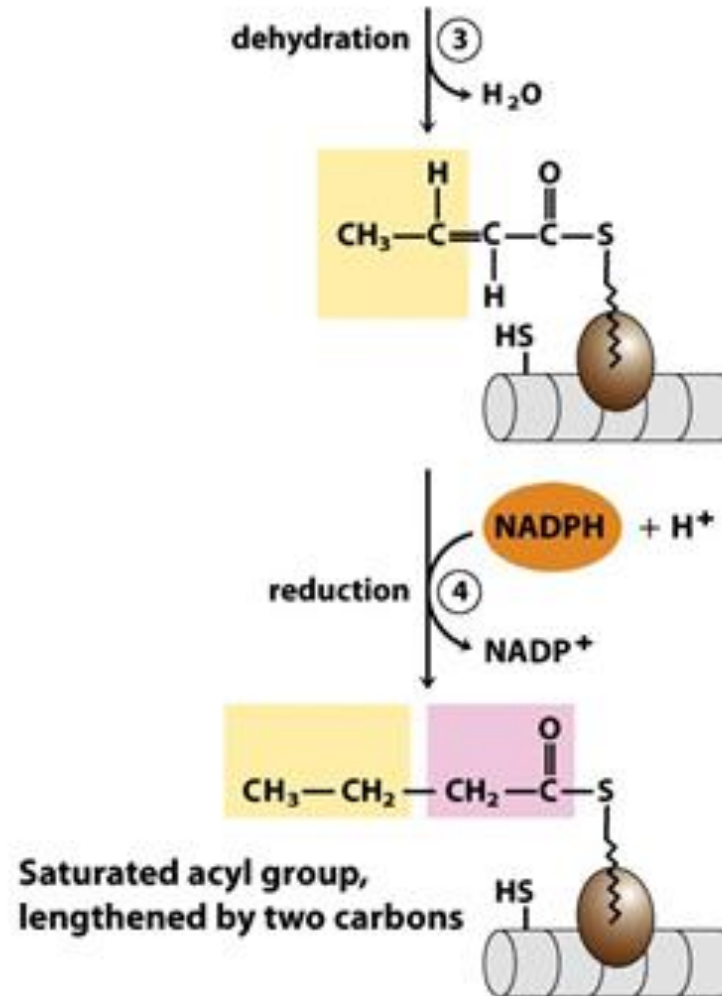
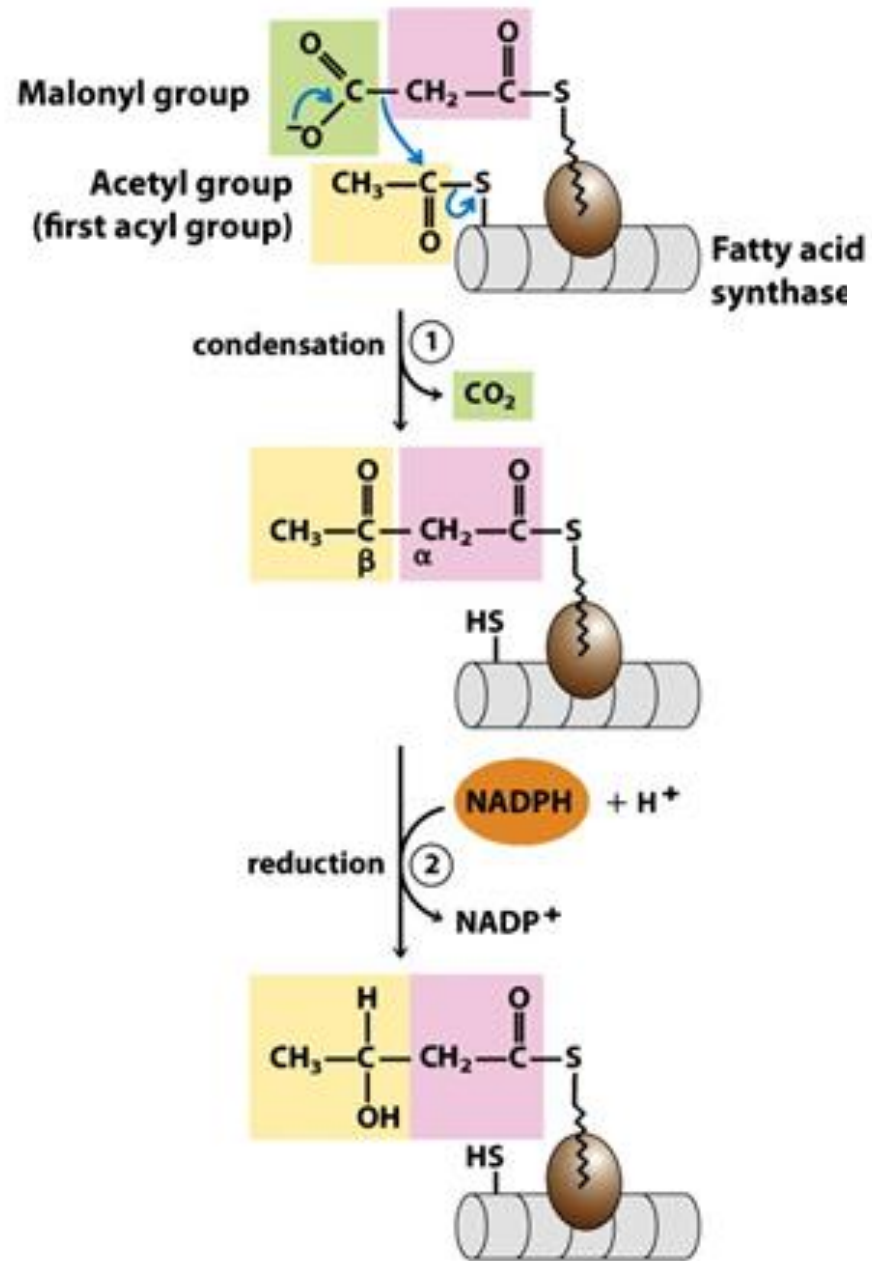
- Секој чекор од синтезата на масни киселини е катализиран од различен ензим кој може да дисоцира, како и интермедијарите.
- Продукти: незаситени, полинезаситени, разгранети и хидрокси масни киселини.

Масна киселина синтаза I



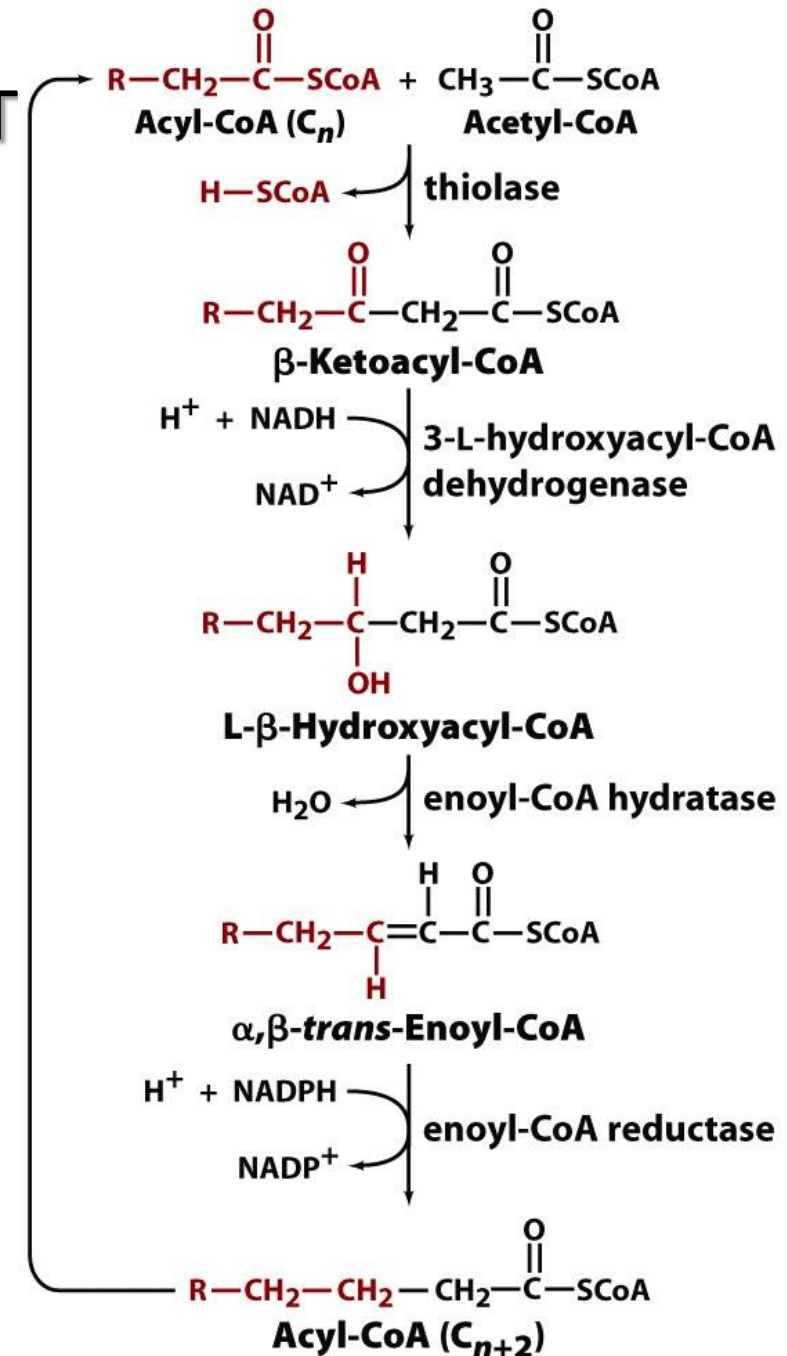
- **FAS I** (fatty acid synthase I):
- KS – β -кетоацил-ACP синтаза
- MAT – малонил/ацетил CoA ACP трансфераза
- DH – β -хидроксиацил дехидратаза
- ER – еноил-ACP редуктаза
- KR - β -кетоацил-ACP редуктаза
- ACP – протеин носач на ацил група
- TE - тиюестераза

Чекори во биосинтезата на масните киселини



Серија реакции кои се повторуваат при синтезата на масни киселини

- Продолжување на јаглеродниот скелет на ацил низата од масните киселини преку секвенца од четири чекори:
1. **Кондензација** на ацетил CoA и малонил CoA со елиминација на CO_2 .
 2. **Редукција** на β -кето групата до алкохолна.
 3. **Дехидратација** (елиминација на вода) и образување на двојна врска.
 4. **Редукција** на двојната врска до заситена ацил група на масната киселина.
- Сите чекори што се повторуваат се катализирани од еден заеднички ензимски комплекс на масна киселина синтаза.
 - За да отпочне синтезата, потребно е ацетил, малонил и понатаму ацил групите да бидат активирани во тие естери.



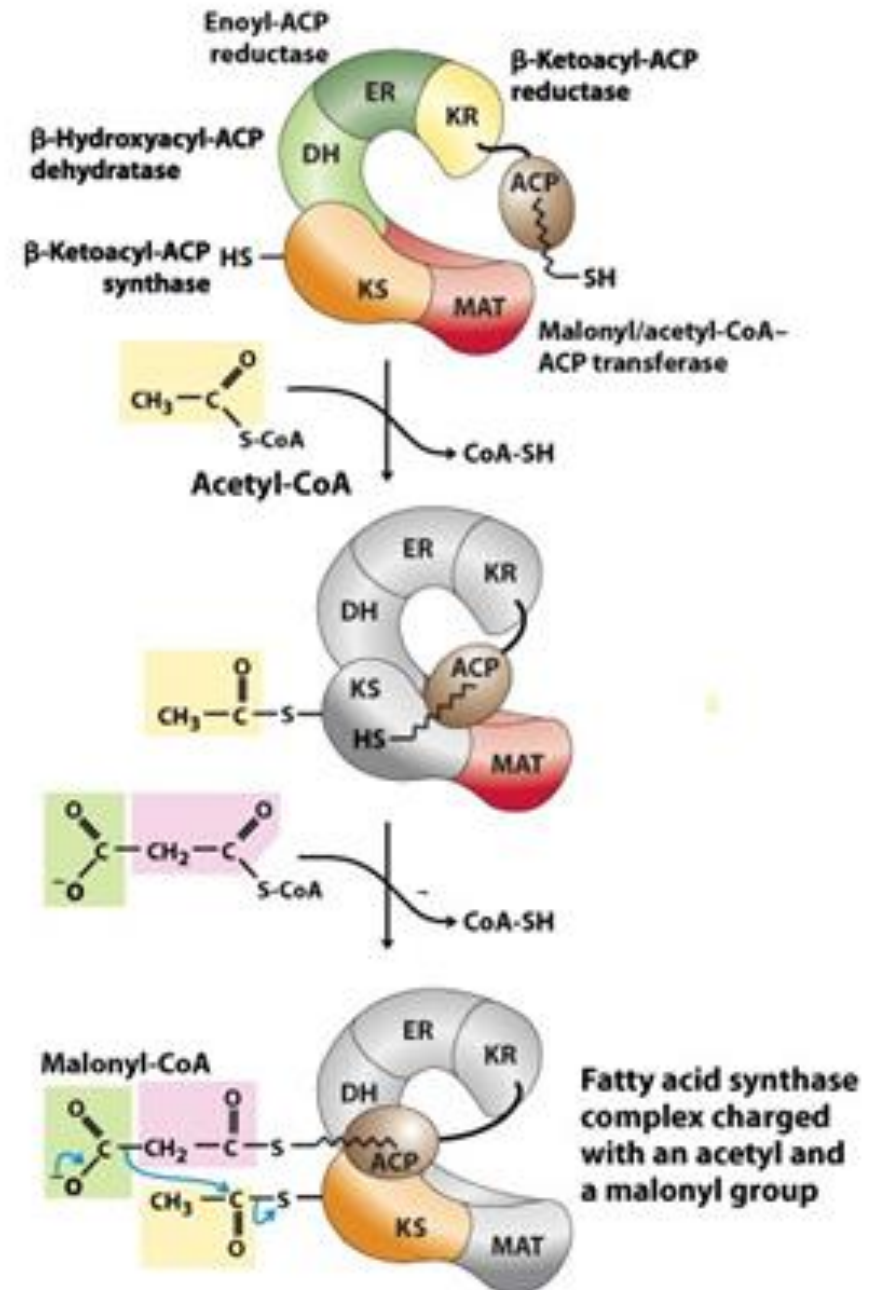
Активирање на ацетил и малонил групите

- Двете $-SH$ групи на ензимскиот комплекс се сврзуваат (натоварени) со соодветните ацил групи.

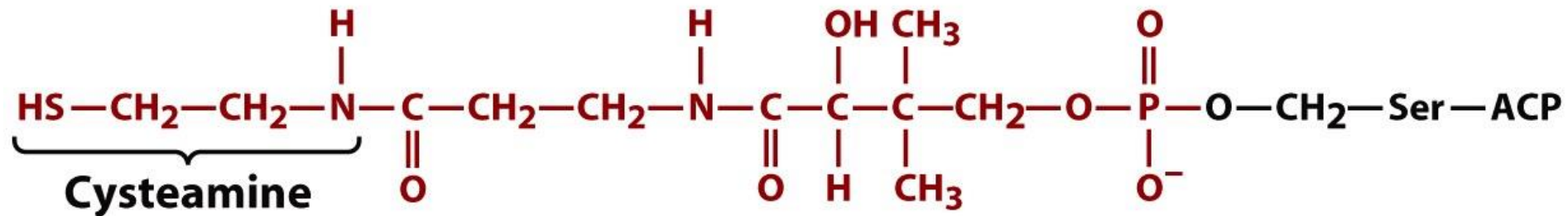
Реакција 1: Ацетил групата од ацетил – CoA се пренесува до ACP (протеин носач на ацил групи) во реакцијата катализирана од малонил/ацетил CoA ACP трансфераза (MAT).

Потоа, ацетил групата од ACP се пренесува на KS (β -кетоацил-ACP синтаза).

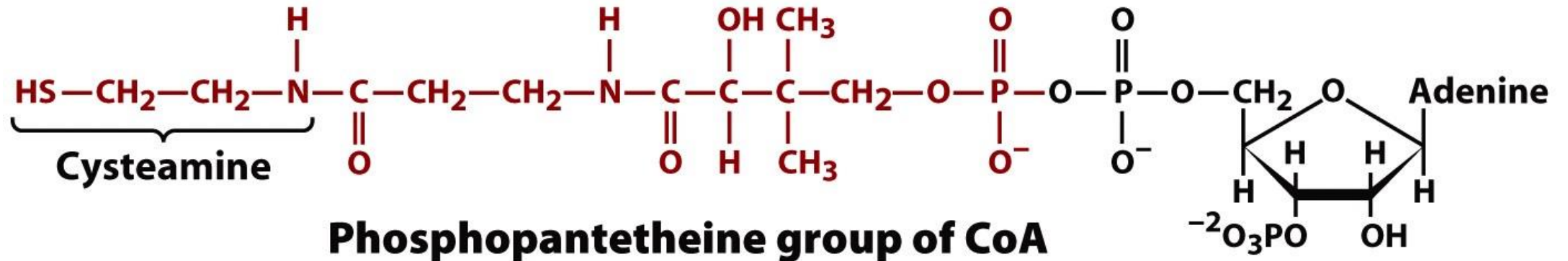
Реакција 2: Малонил групата од малонил – CoA се пренесува на ACP (ензим: MAT)



Простетична група на CoA и АСР

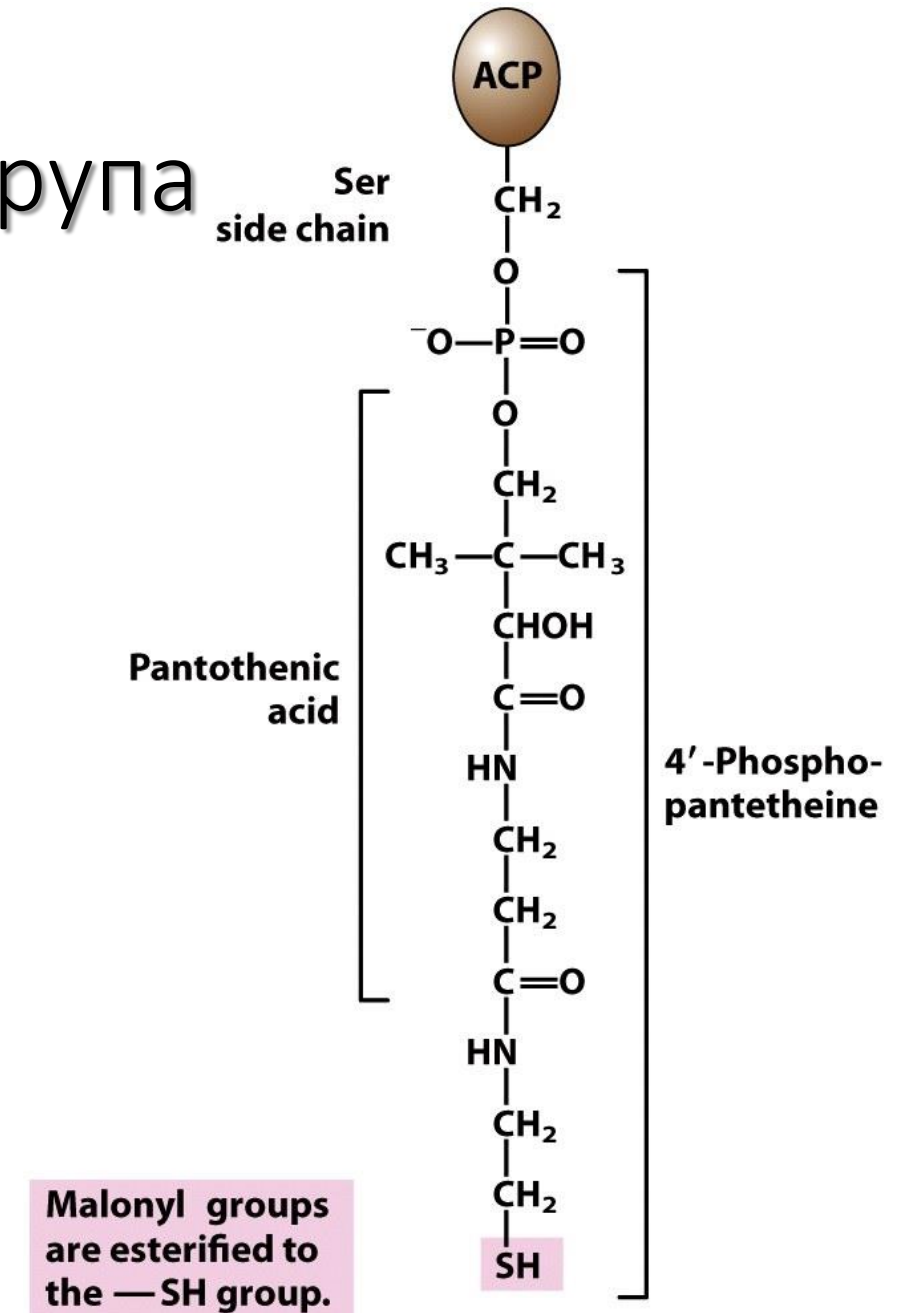


Phosphopantetheine prosthetic group of ACP

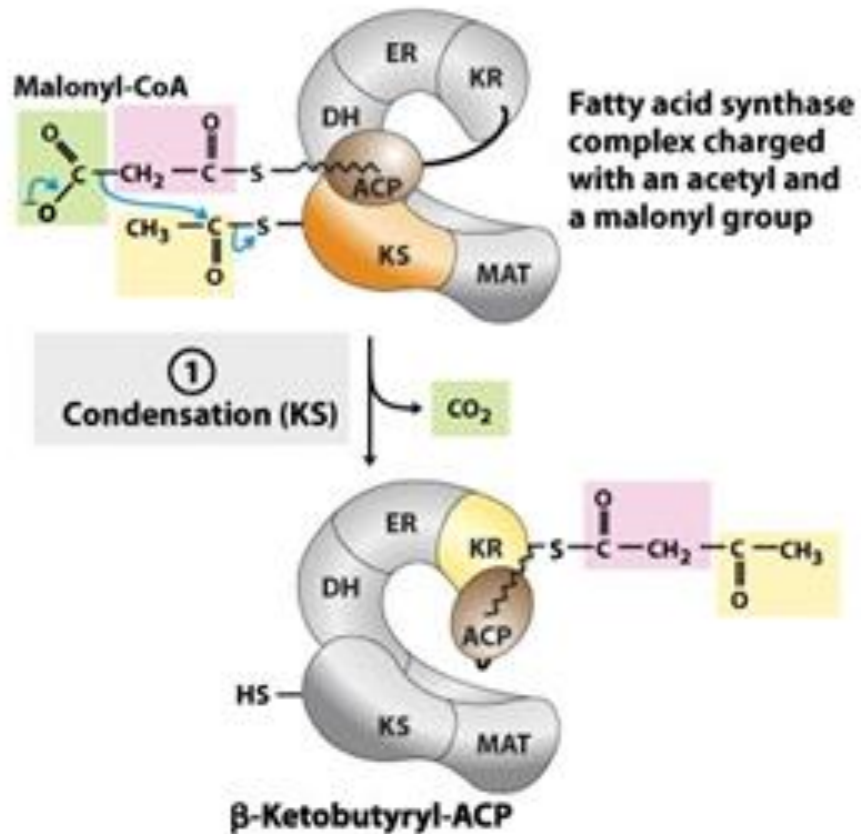


ACP – протеин носач на ацил група

- Интермедијарите остануваат ковалентно сврзани како тие естери за една од двете тиолни групи на KS или ACP
- Простетична група на ACP е 4'-фосфопантетеин, која ковалентно е сврзана за хидроксилната група од серинот.



Биосинтеза на масни киселини: чекор 1



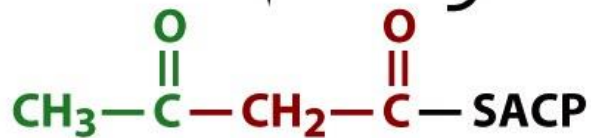
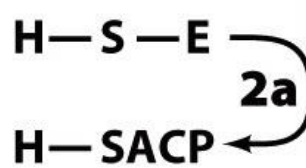
- Чекор 1: **кондензација на активираните ацетил и малонил групи.**
- Реакцијата формално претставува Клајзенова кондензација.
- Катализатор: KS (β-кетоацил-АСР синтаза)
- Продукт: Ацетоацетил-АСР.
- Се ослободува CO₂.
- Зошто клетките треба да учествуваат во карбоксилирање на ацетил СоА до малонил СоА, за да потоа се ослободи сврзаниот CO₂?



Acetyl-CoA



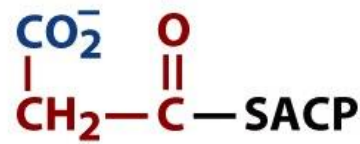
Acetyl-ACP



Acetoacetyl-ACP

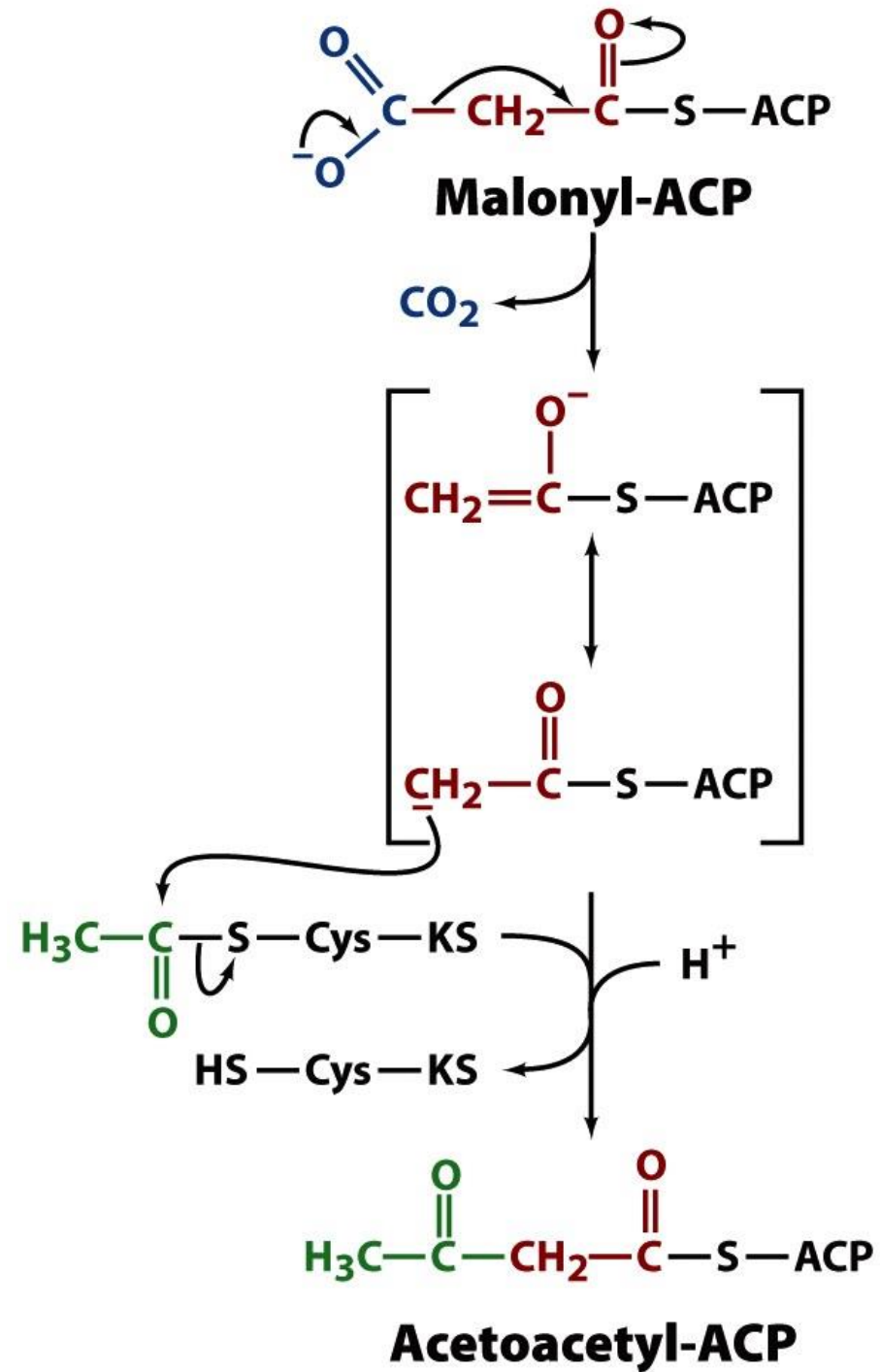


Malonyl-CoA

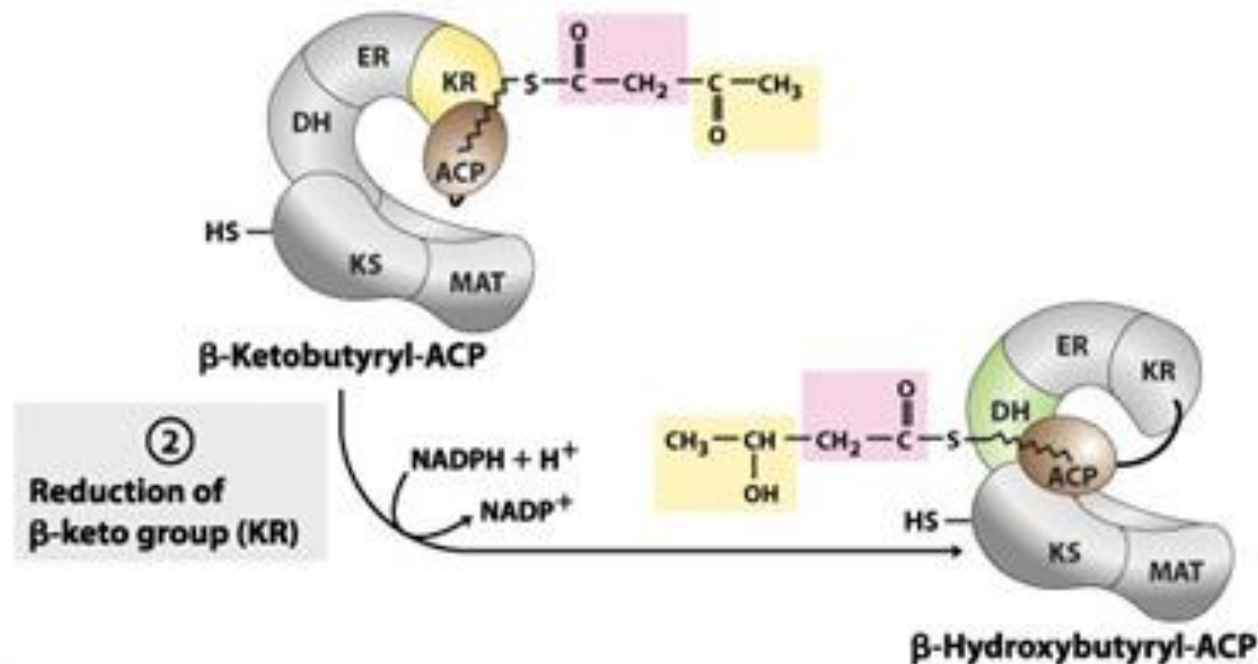


Malonyl-ACP

β -ketoacyl-ACP synthase (KS)



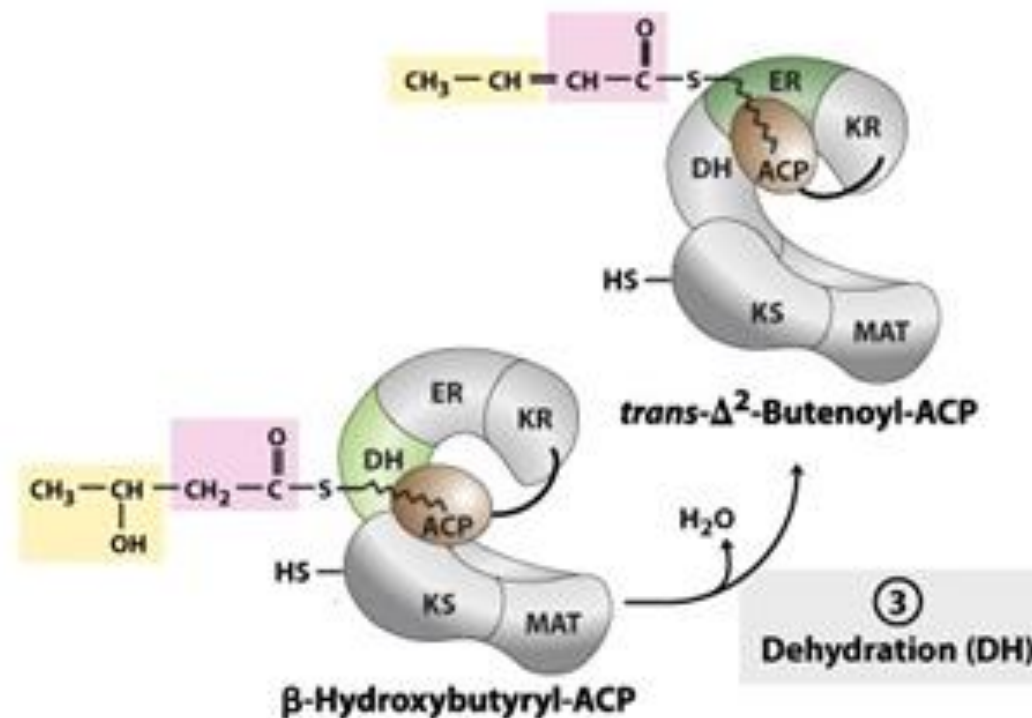
Биосинтеза на масни киселини: чекор 2



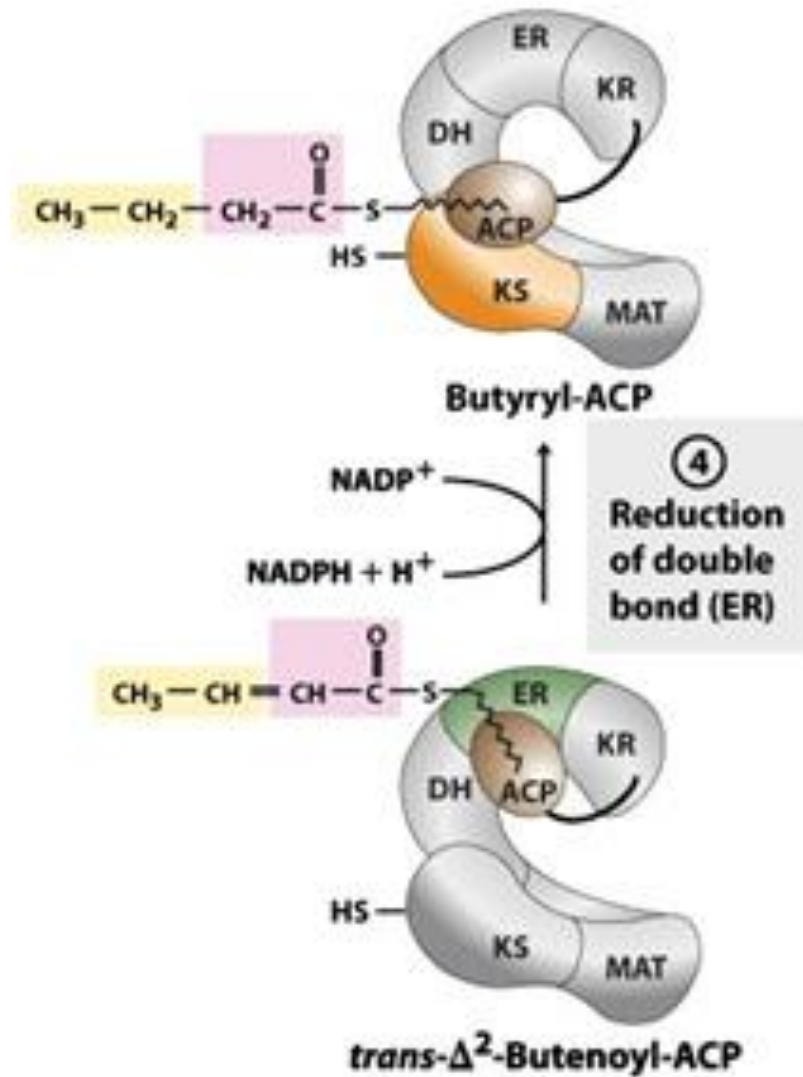
- Чекор 2: **редукција** на карбонилната група на C-3.
- Катализатор: KR (β -кетоацил-ACP редуктаза)
- Продукт: D- β -хидроксибутирил-ACP.
- Разлика во стереохемијата со продуктот при оксидација на масните киселини (L).
- Електрон-донор: NADPH.

Биосинтеза на масни киселини: чекор 3

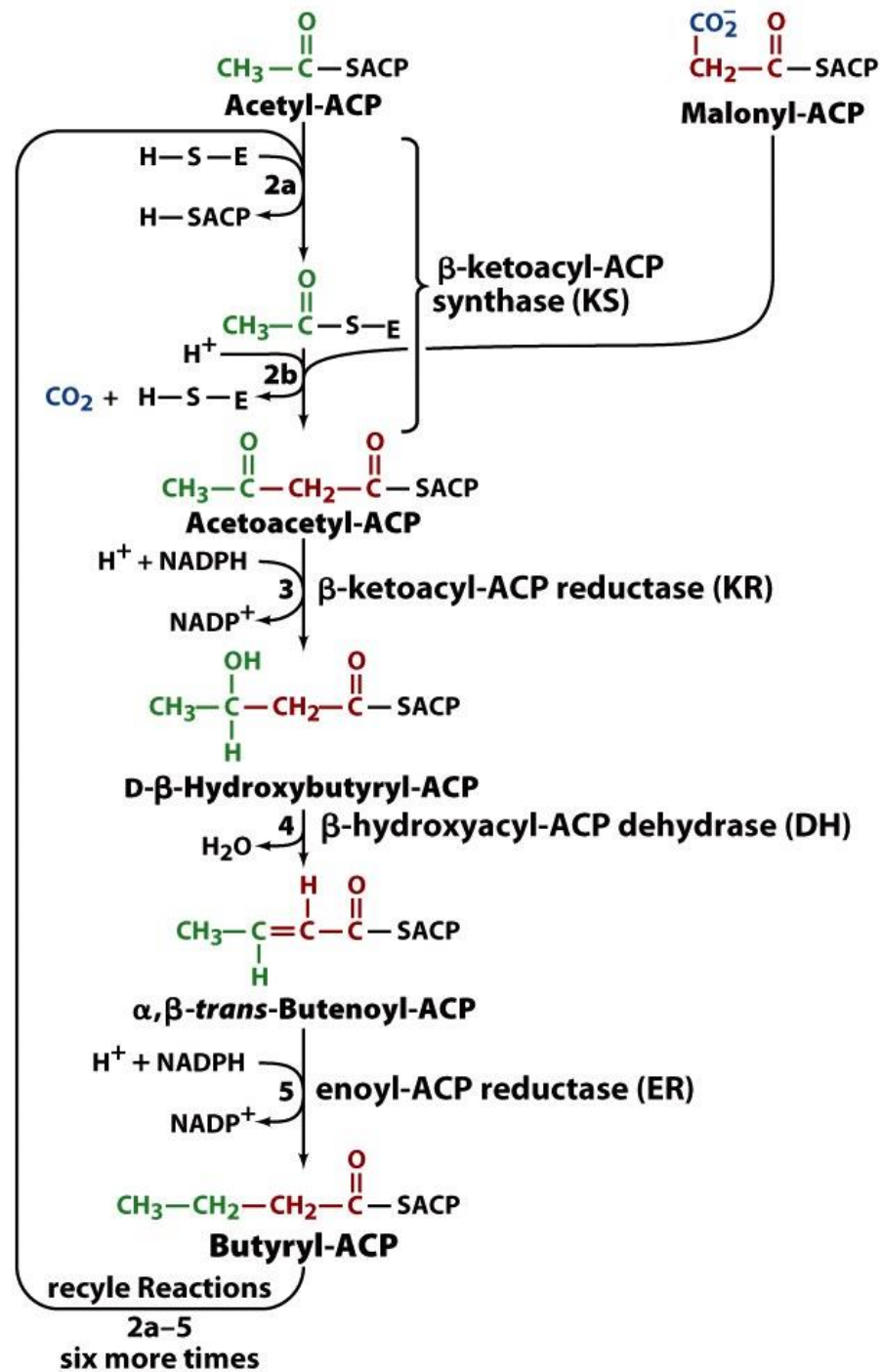
- Чекор 3: **дехидратација на алкохолот.**
- Катализатор: DH (β -хидроксиацил дехидратаза)
- Продукт: *trans*- Δ^2 -бутеноил-АСР.



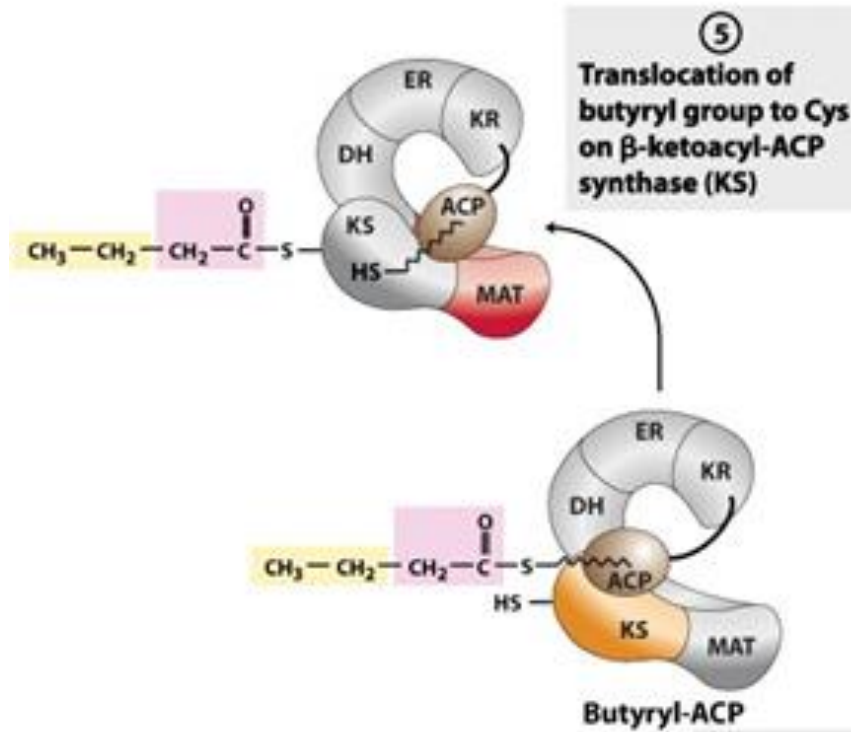
Биосинтеза на масни киселини: чекор 4



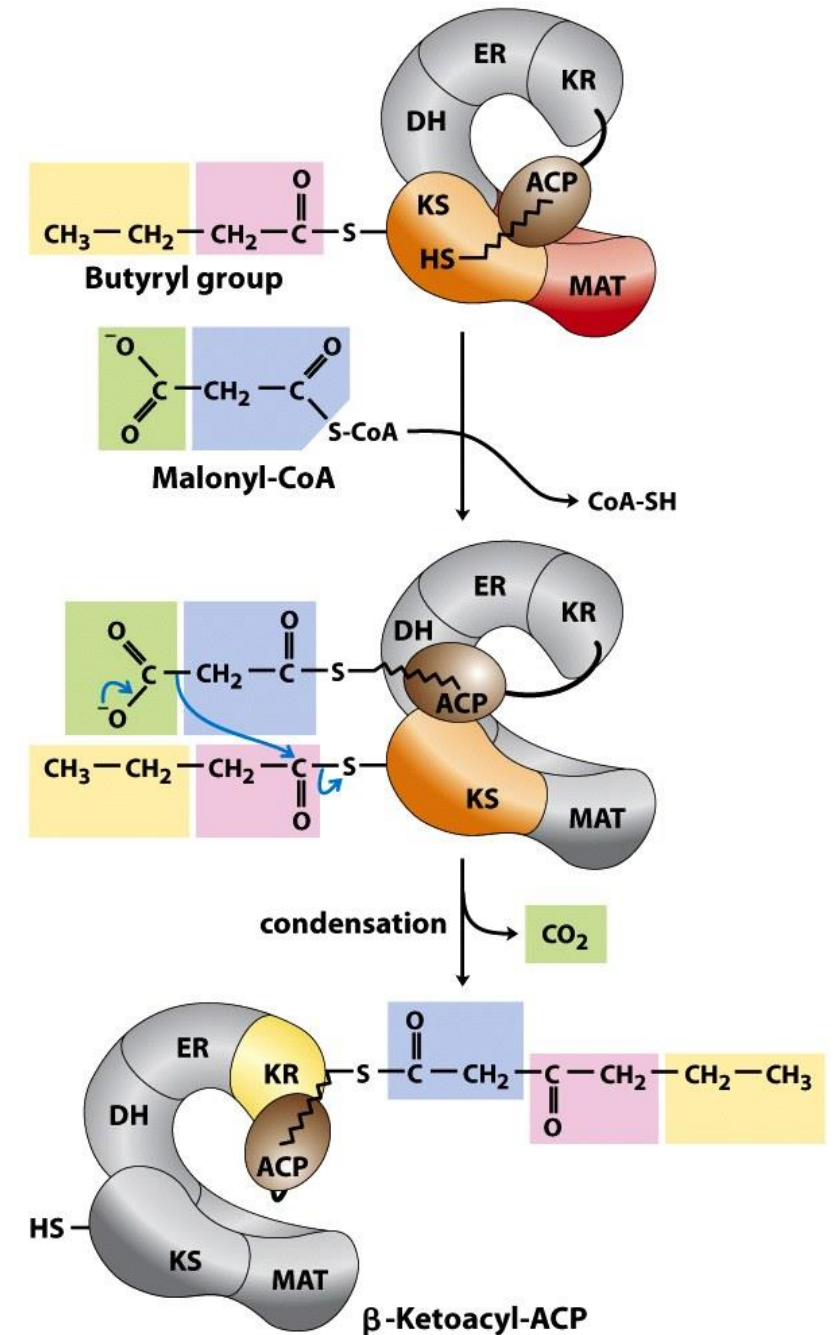
- Чекор 4: **редукција на двојната врска.**
- Катализатор: ER (еноил-ACP редуктаза)
- Продукт: **бутирил-ACP.**
- Електрон-донор: NADPH

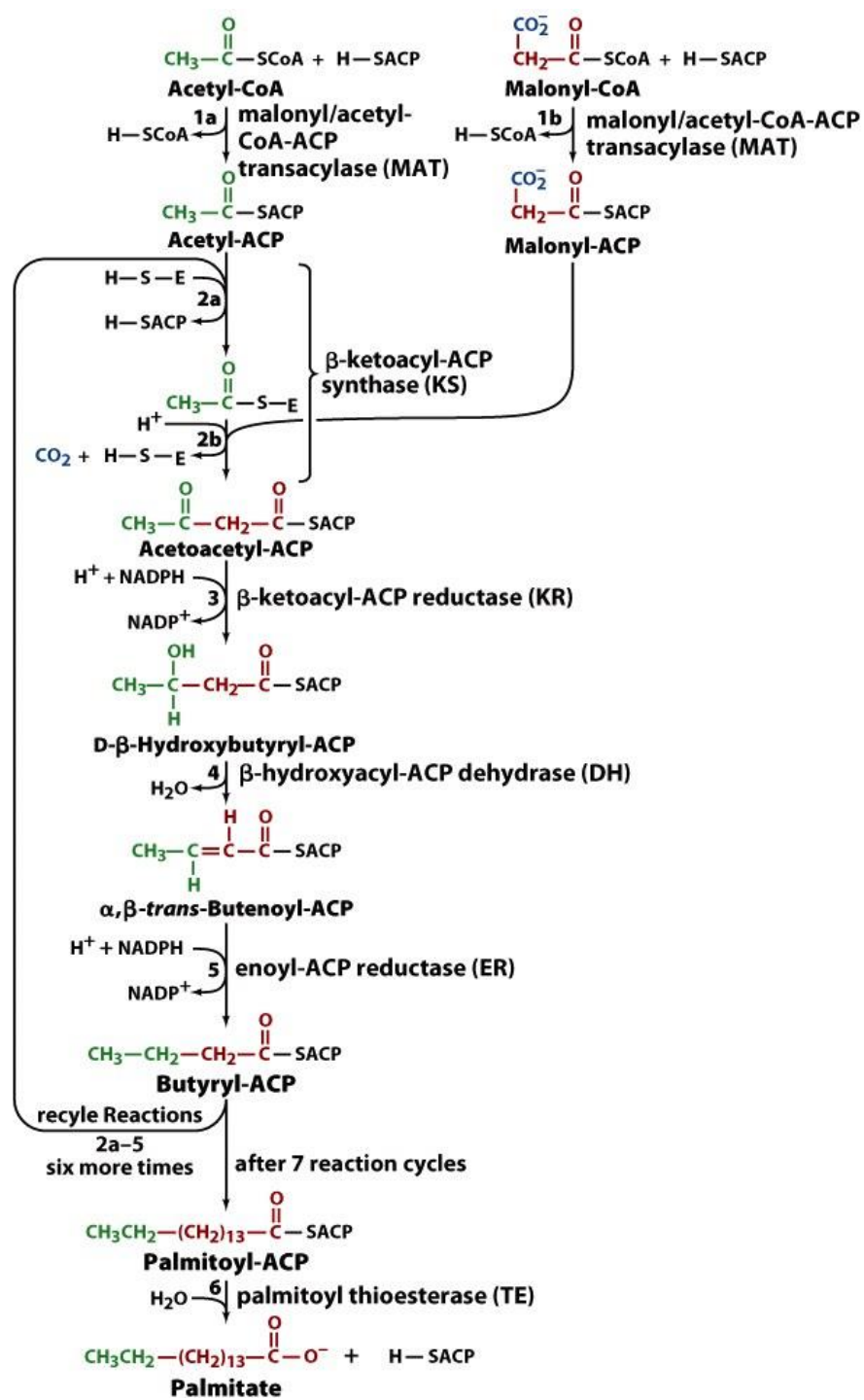


Повторување на реакциите



- Транслокација на бутирил групата од -SH на ACP до цистеинската -SH на KS.
- Нова малонил група се поврзува за слободната -SH од ACP.
- Потоа четирите чекори се повторуваат.



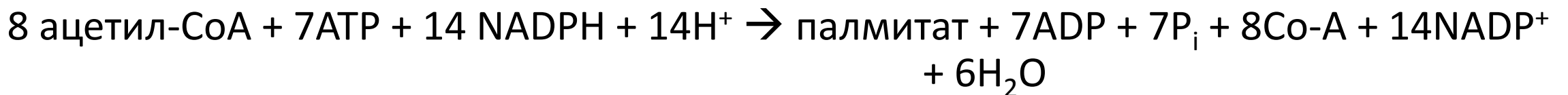


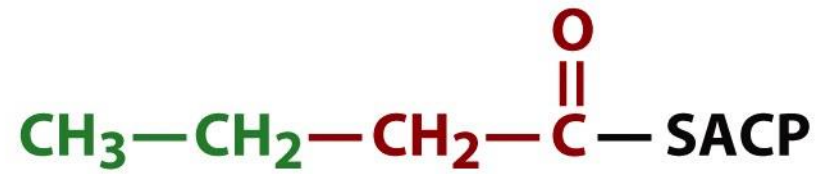
Синтеза на палмитинска киселина

- Седум пати се повторува циклусот од четири чекори (кондензација, редукција, дехидратација, редукција) и се добива заситена ацил група со 16 C атоми (палмитоил).
- Елонгацијата запира (неразјаснети причини).
- Хидролиза на палмитоил-АСР со ТЕ (тиоестераза).
- Продукт: палмитат
- Реакции за синтеза на палмитат:



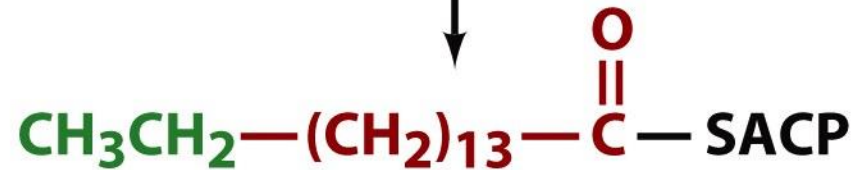
- Вкупна равенка:



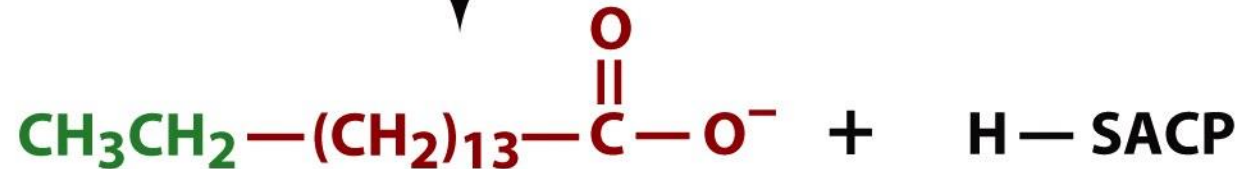


Butyryl-ACP

after 7 reaction cycles

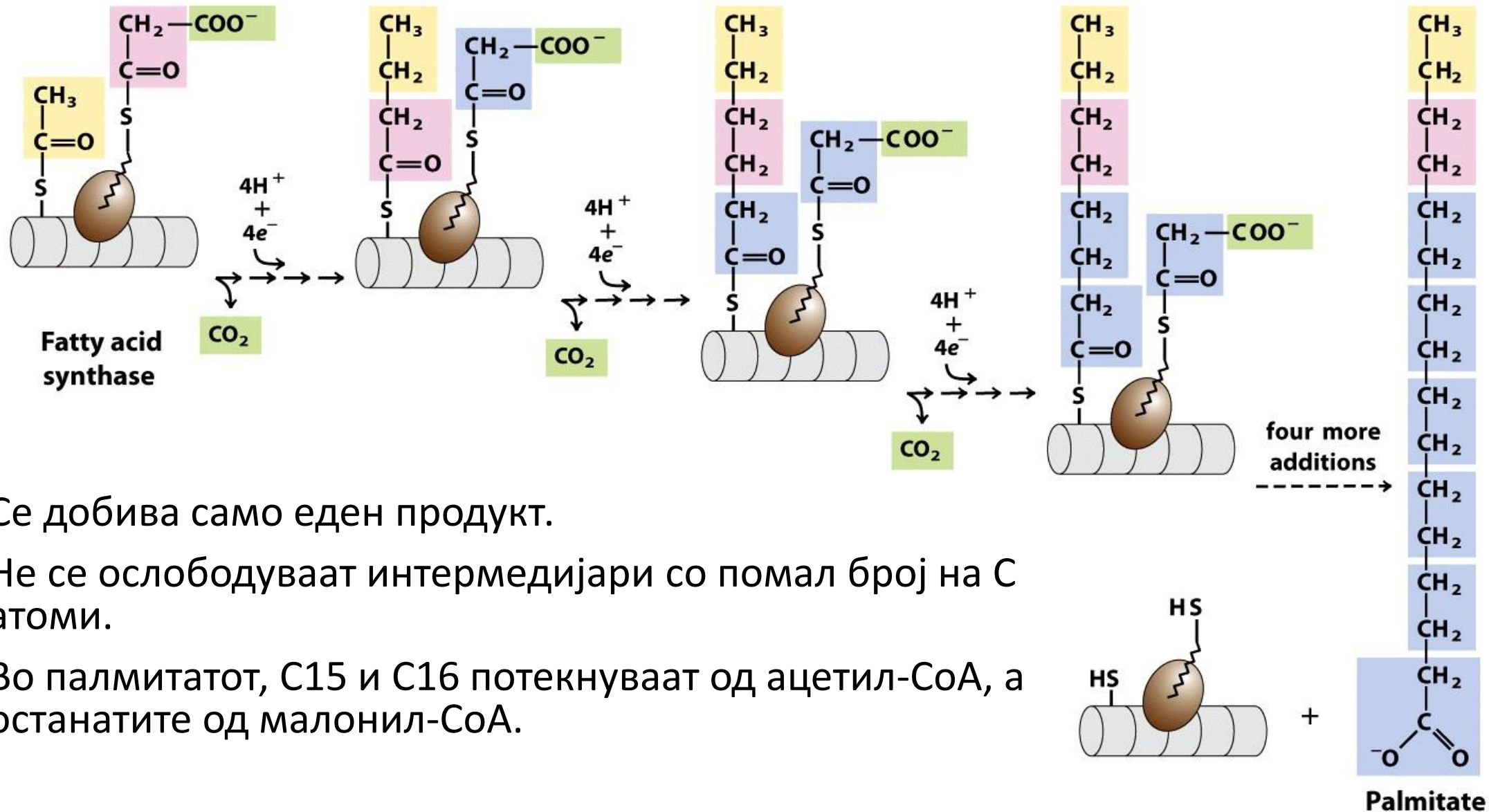


Palmitoyl-ACP

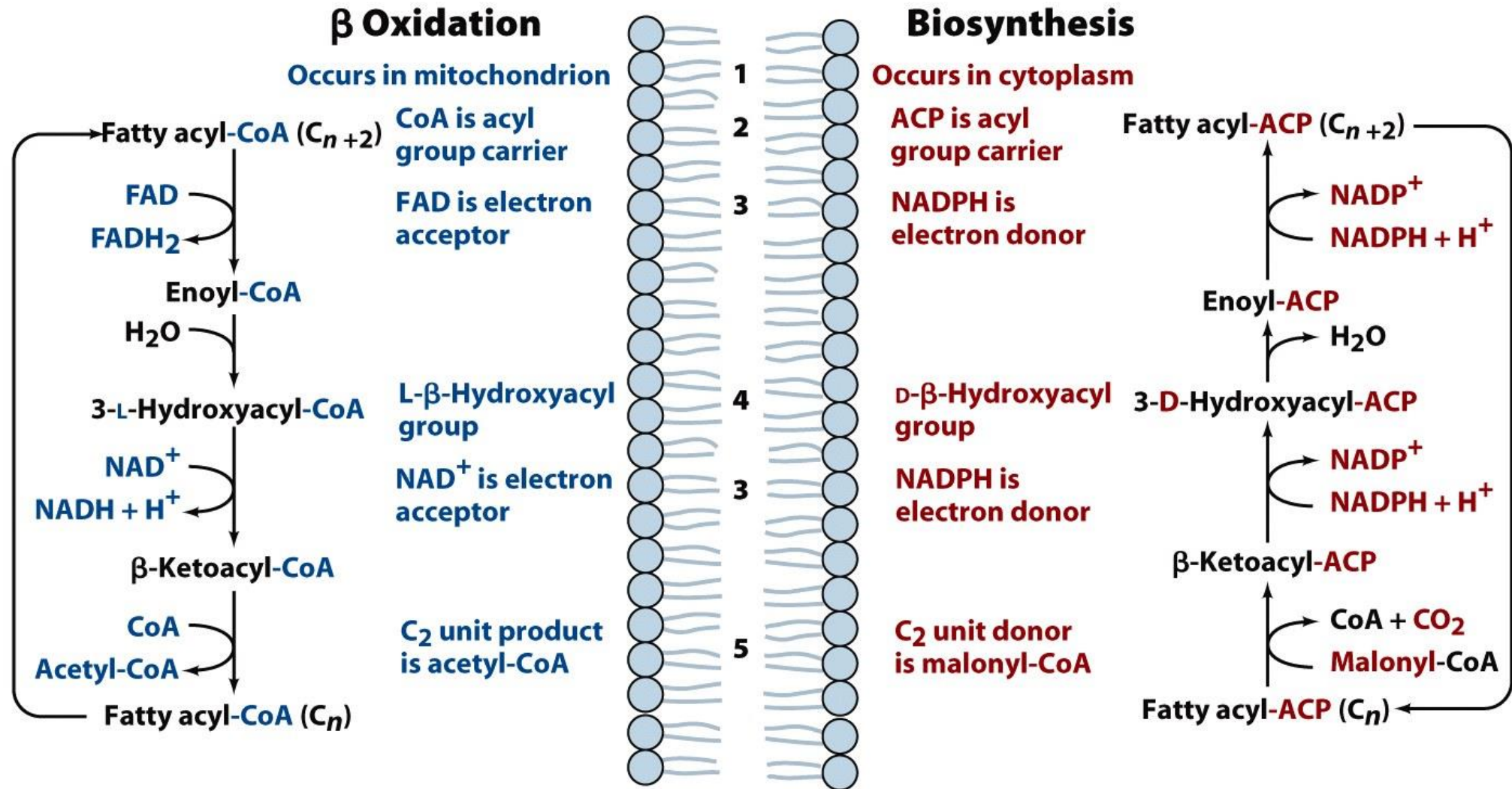


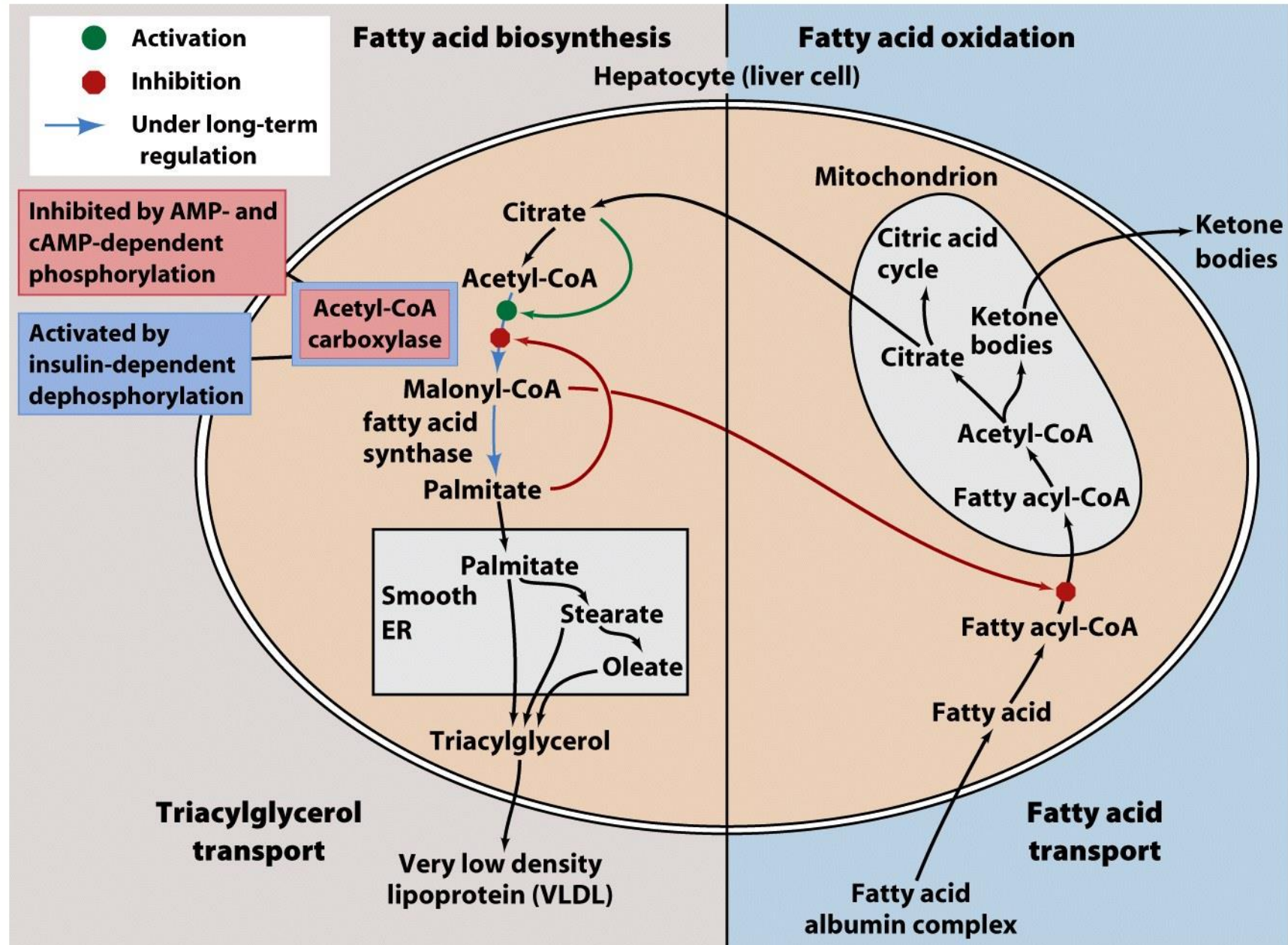
Palmitate

Синтеза на палмитинска киселина

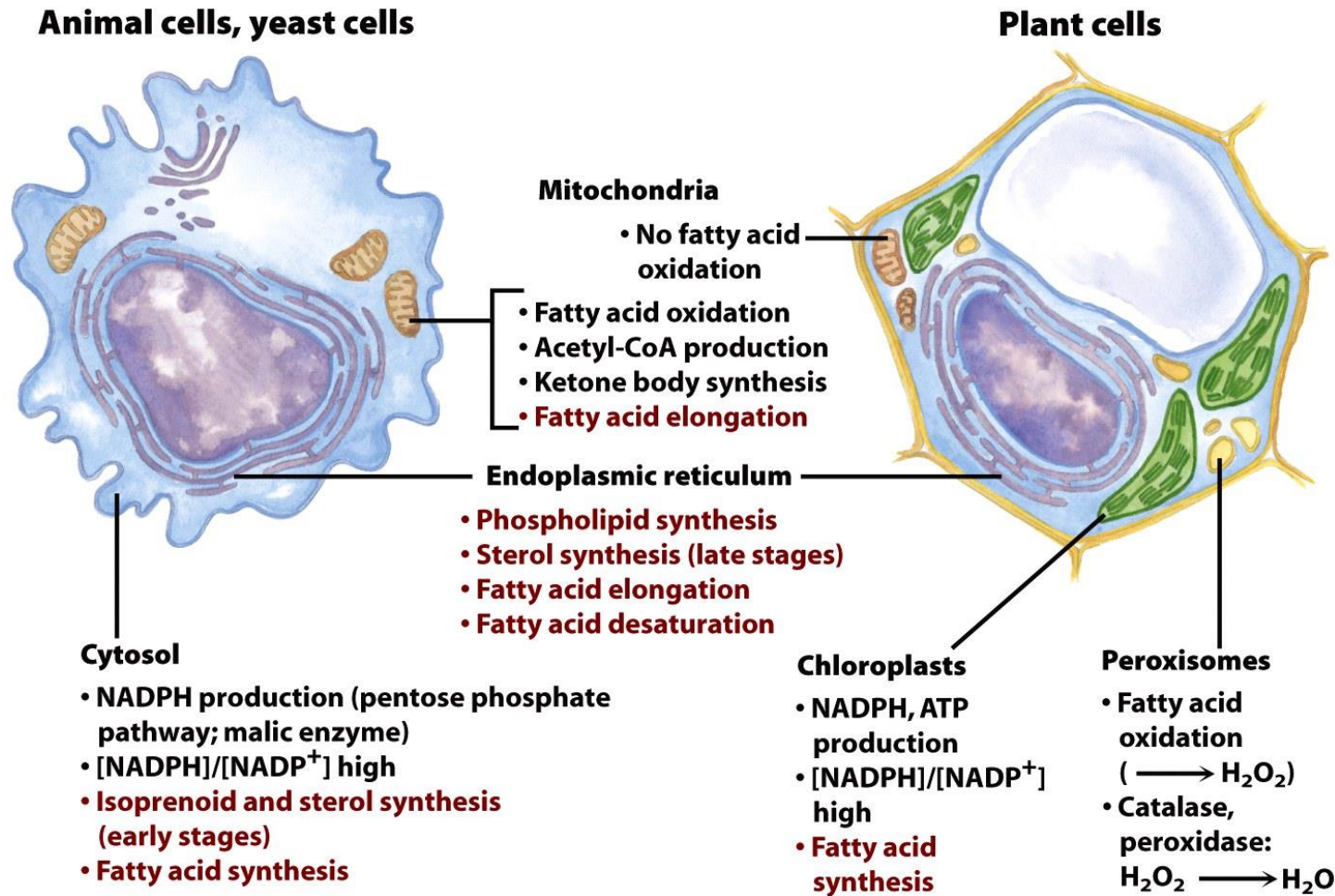


Споредба меѓу катаболизам и анаболизам на масни киселини



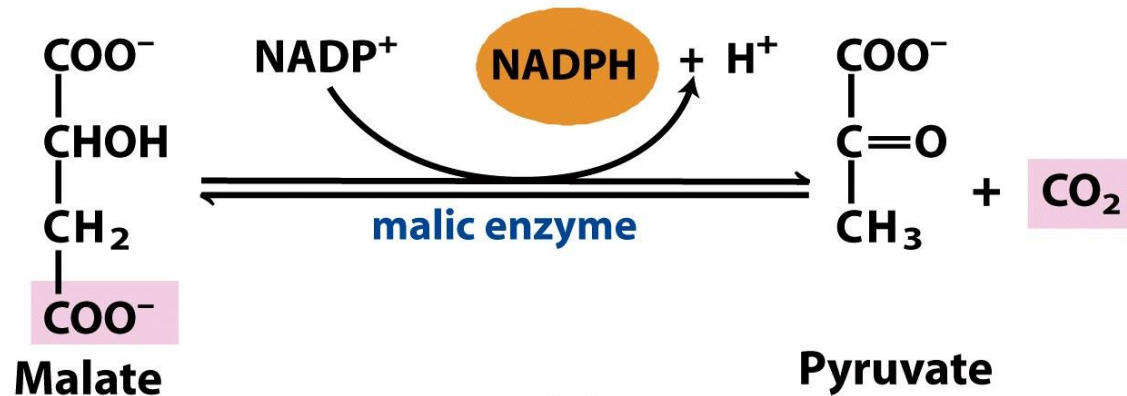


Местоположба на метаболизмот на липиди во клетката

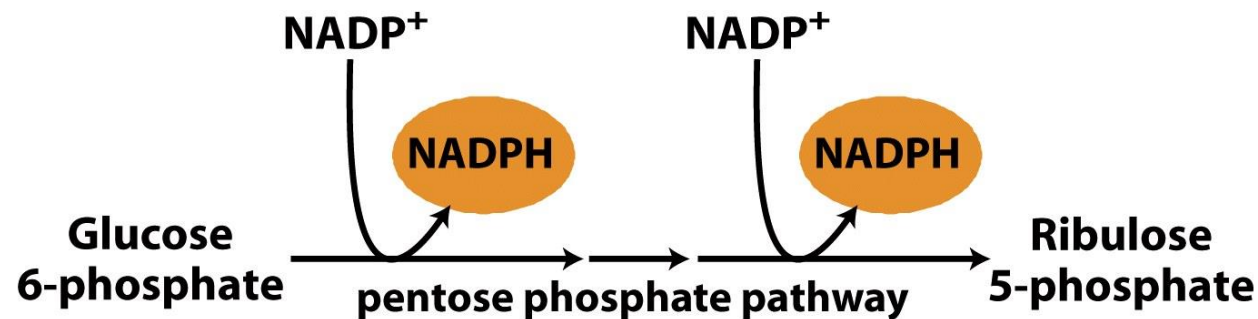


- Синтезата на масни киселини се одвива во:
 - Цитосолот на животинска клетка
 - Хлоропласти на растителна клетка
- Се одвива во деловите каде е достапен NADPH за редуктивната синтеза

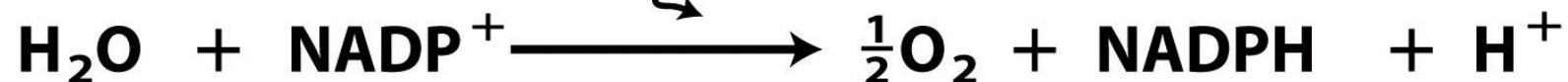
Обезбедување на NADPH



(a)



(b)
light



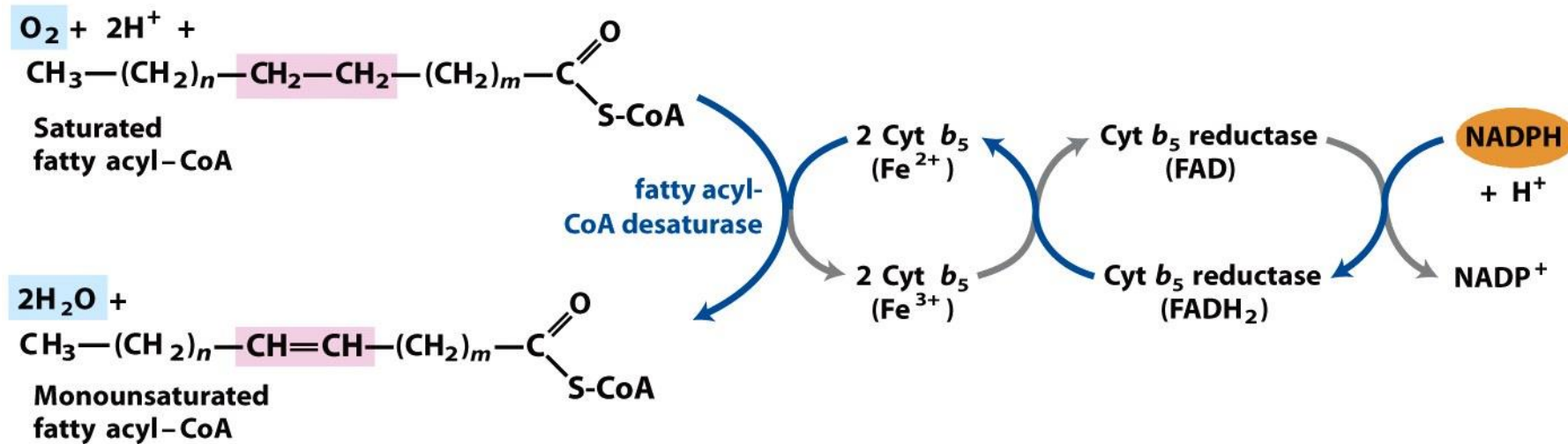
- При декарбоксилација на малат под дејство на малат оксидативна декарбоксилаза.
- Кај хепатоцити и адипоцити во пентозофосфатниот циклус
- Кај растителни клетки во стромите на хлоропластите, во текот на светлата фаза на фотосинтезата.

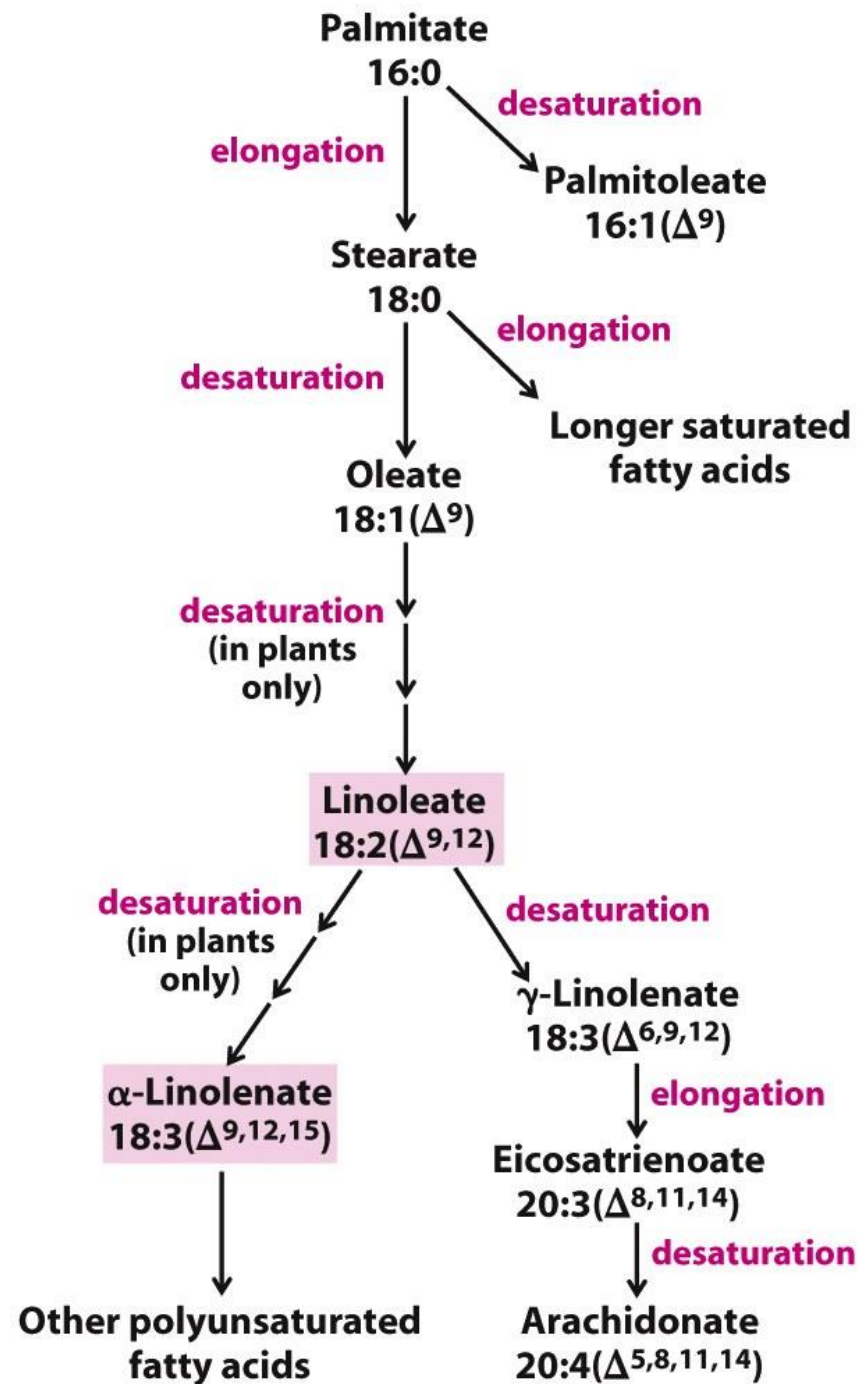
Биосинтеза на други масни киселини

- **Биосинтеза на стеаринска киселина.**
- Продолжување на низата на олеинска киселина за 2C атоми по дејство на ензимски системи за елонгација на масните киселини во ендоплазматичниот ретикулум и митохондриите.
- **Биосинтеза на незаситени масни киселини со една двојна врска:** олеинска и палмитолеинска киселина.
- Кај цицачите не може да се внесат дополнителни двојни врски.
- Масните киселини со две и повеќе двојни врски претставуваат есенцијални масни киселини за човекот.

Биосинтеза на незаситени масни киселини

- Реакцијата на воведување на двојната врска во положба C9 е катализирана од масна киселина ацил-CoA десатураза (оксидаза со мешовита функција)
- Се одвива на мазниот дел од ЕР.
- Потребен е NADPH (NADH) кој симултано подлегнува на двоелектронска оксидација преку цитохромите b_5 и b_5 редуктаза.

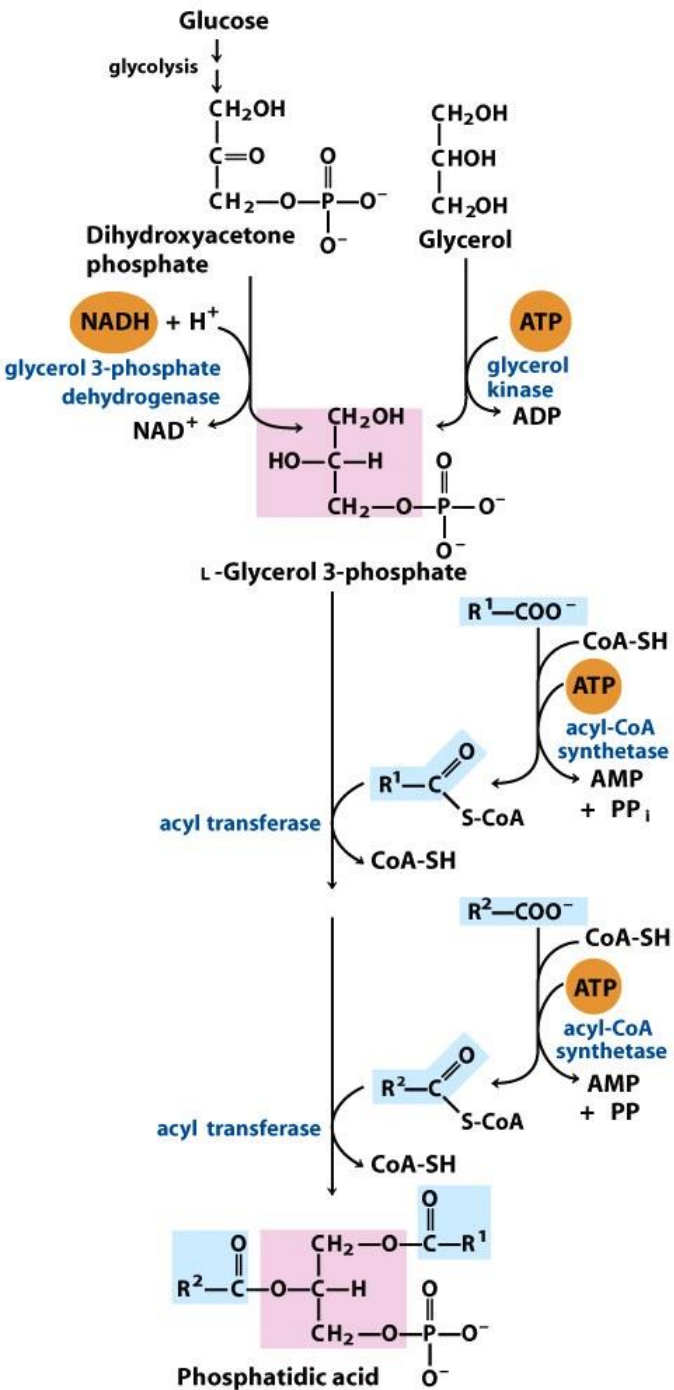




Биосинтеза на други масни киселини

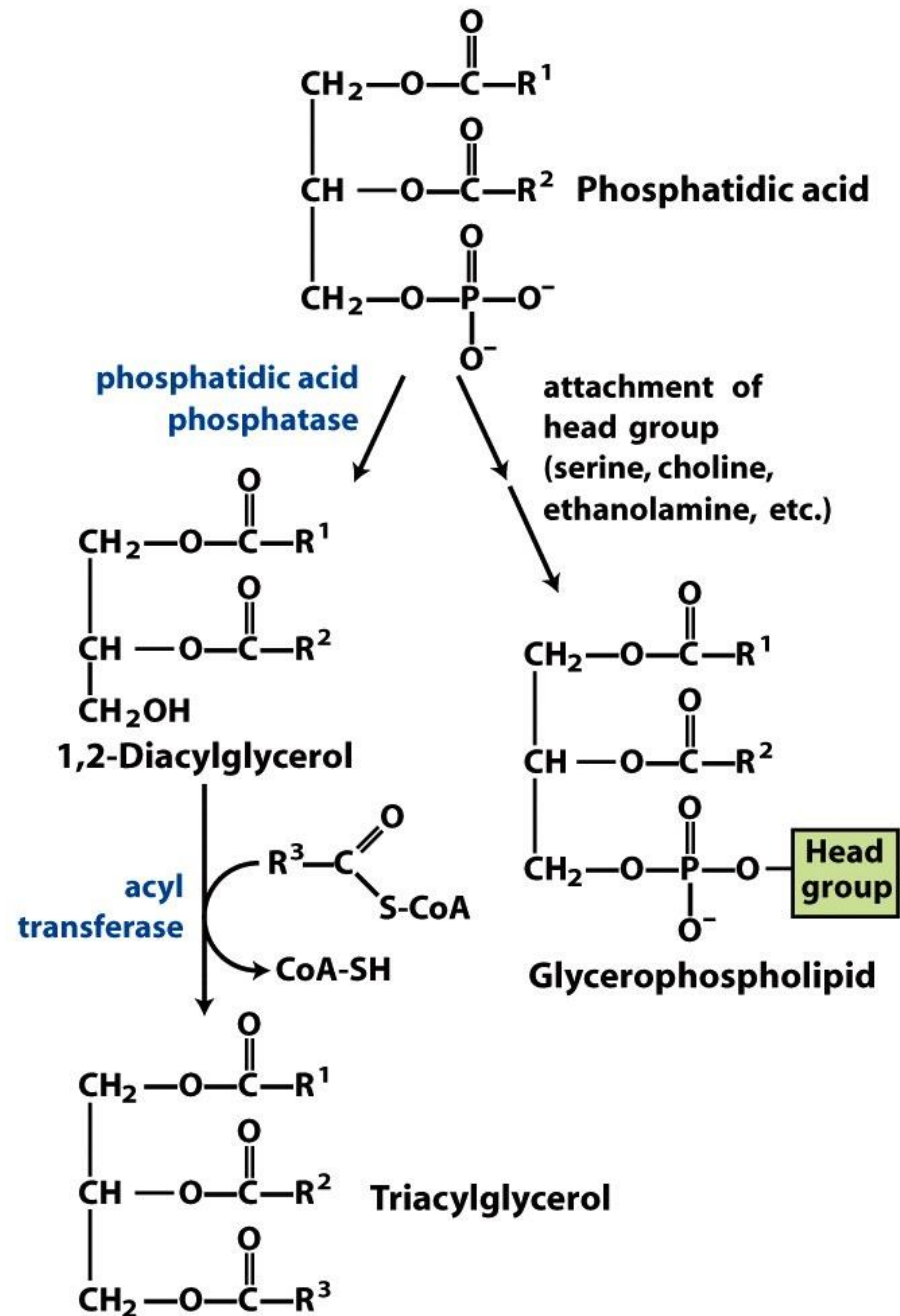
- **Биосинтеза на есенцијални масни киселини кај растенијата.**
 - Лиолеат 18:2 ($\Delta^{9,12}$)
 - Лиоленат 18:3 ($\Delta^{9,12,15}$)
- Под дејсво на ензими десатурази во ЕР и хлоропластите.
- Лиолеатот во организмот на цицачите се трансформира до полинезаситена масна киселина:
- Арахидонат 20:4 ($\Delta^{9,12,15}$)
- Прекурсор за еикосаноиди – сигнални молекули (простагландини, тромбосани и леукотриени).

Биосинтеза на триацилглицероли



Биосинтеза на фосфатидна киселина

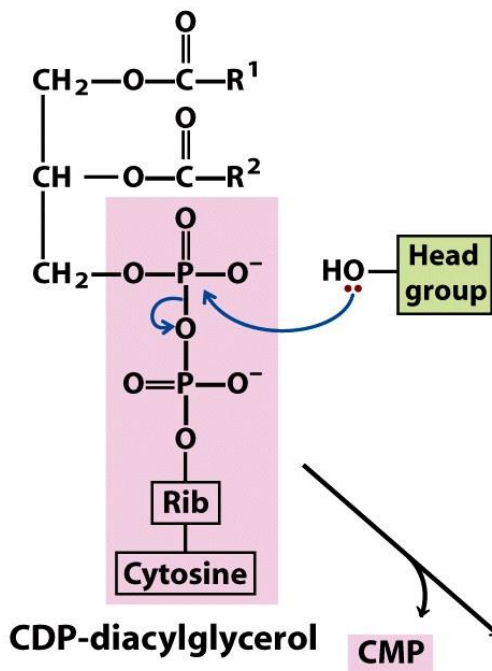
- Прекурсори за биосинтезата се:
- Ацил-CoA на масни киселини (добиеени при биосинтезата, ензим ацил-CoA синтаза)
- L-глицерол -3-фосфат (добиен при гликолиза од дихидроксиацетон фосфат, ензим глицерол-3-фосфат дехидрогеназа).
- Ацилирање на хидроксилните групи од глицерол-3-фосфат) и образување на диацилглицерол-3-фосфат (фосфатидна киселина)
- Реакции на естерификација
- Ензими: ацил-трансферази



- Фосфатидната киселина е прекурсор за биосинтезата на триацилглицеролите и фосфолипидите.
- Дефосфорилирање на фосфатидната киселина до диацилглицерол (ензим: фосфатаза).
- Ацилирање на слободната –ОН со молекула од ацил-КоА до TAG (ензим: ацилтрансфераза).
- Кај фосфолипиди, образување на фосфодиестерска врска како резултат на сврзување со поларни групи со –ОН група.

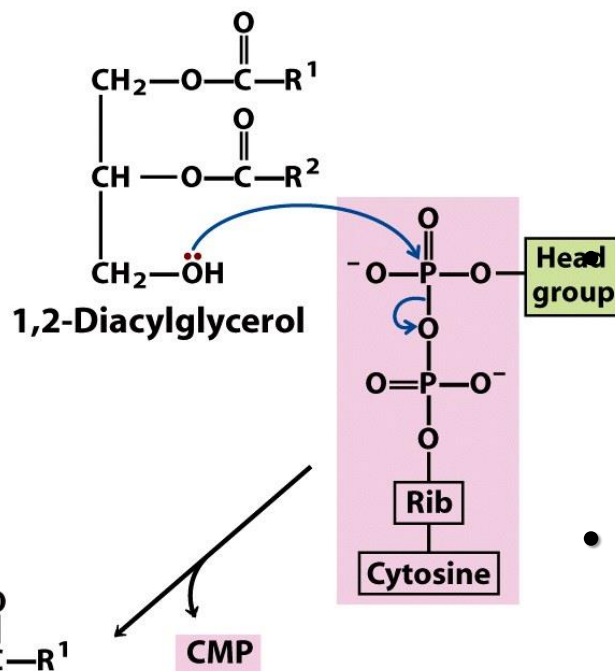
Образување на фосфодиестерска врска

Strategy 1
Diacylglycerol
activated with CDP



Glycerophospholipid

Strategy 2
Head group
activated with CDP



- Сврзување на поларните глави кај фосфолипидите во клетките:

- Прв начин: Хидроксилната група од фосфатниот остаток на фосфатидната киселина се активира со сврзување со нуклеотидот CDP-цитидин дифосфат.

При нуклеофилен напад на хидроксилната група од поларната компонента се ослободува CMP – цитидин монофосфат, а се образува глицерофосфолипид.

- Втор начин: Хидроксилната група од поларната компонента се активира со CDP при што се образува естерска врска.

- При нуклеофилен атак од атра на хидроксилната група на 1,2-диацилглицеролот се ослободува CMP и се образува мембранскиот липид.