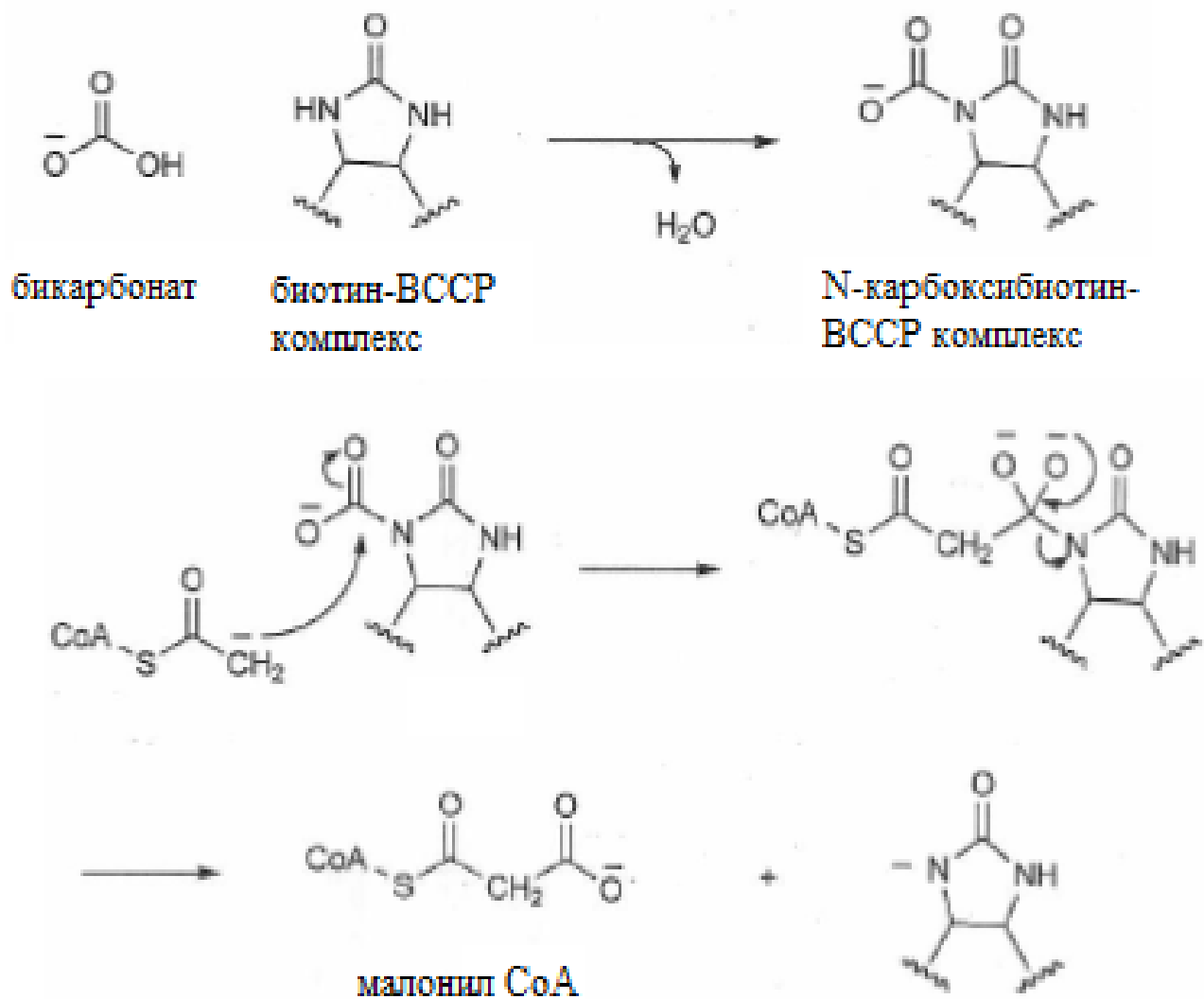


БИОСИНТЕЗА НА МАСНИ КИСЕЛИНИ

Предавања - доц.д-р Наташа Ристовска

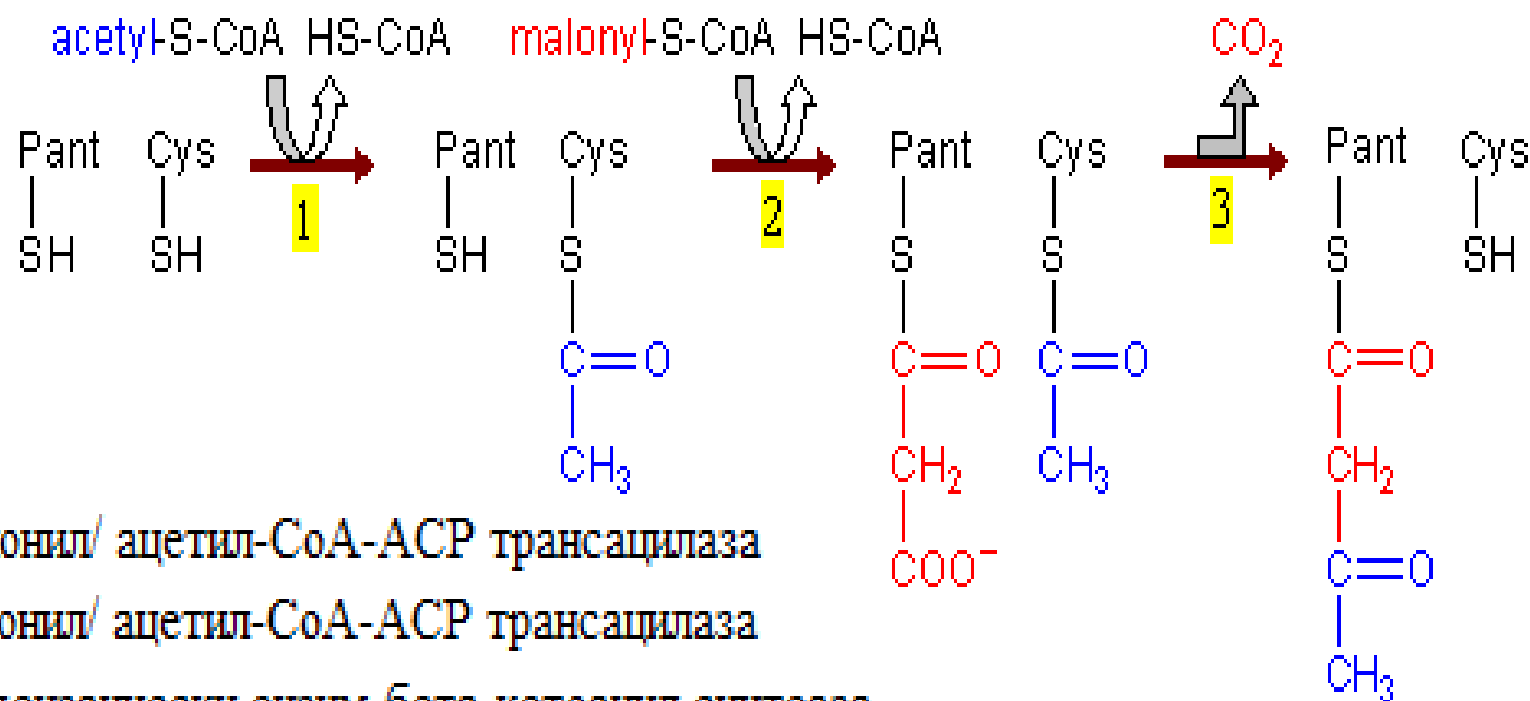
ПОТСЕТУВАЊЕ: ДОБИВАЊЕ НА МАЛОНИЛ КОЕНЗИМ А



БИОСИНТЕЗА НА ЗАСИТЕНИ МАСНИ КИСЕЛИНИ СО ПАРЕН БРОЈ НА С АТОМИ

- ⦿ Почетен материјал: Ацетил коензим А
- ⦿ Чекор 1: активирање на ацетил CoA (ацил трансфераза) со пренос на ацетил групата на мултиензимскиот комплекс - масна киселина синтаза.
- ⦿ Чекор 2: малонил групата се активира и пренесува на ензимот масна киселина синтаза.
- ⦿ Чекор 3: кондензација на малонил-ензим комплексот со ацетил групата и истовремено декарбоксилирање, при што се добива ацетоацетил носечки протеин.

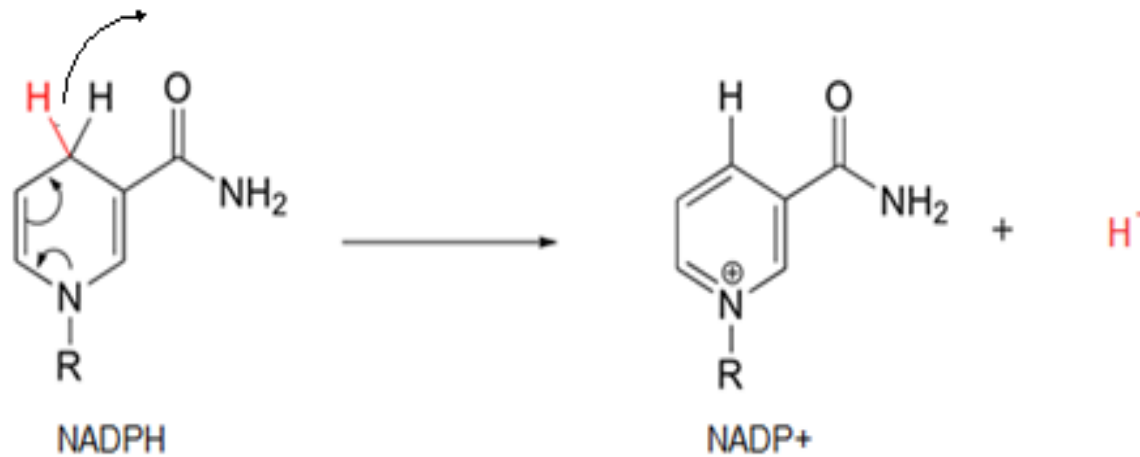
ДОБИВАЊЕ НА АЦЕТОАЦЕТИЛ АСР



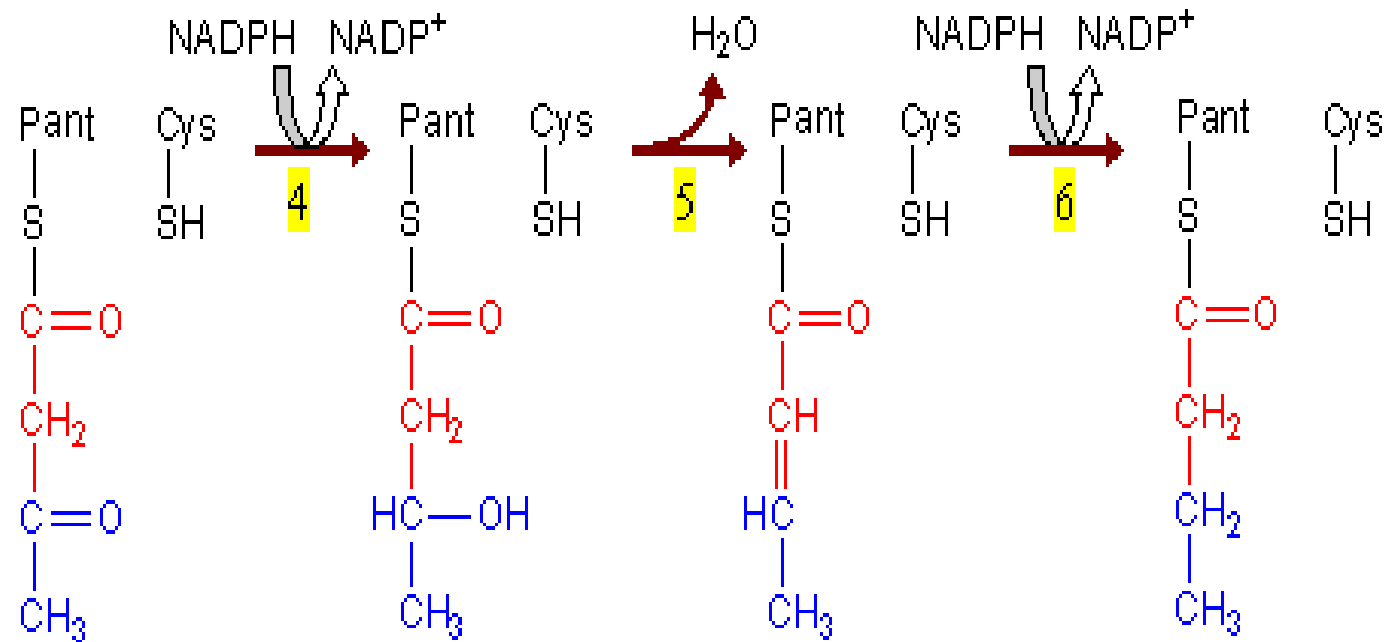
- 1 малонил/ ацетил-CoA-АСР трансацилаза
- 2 малонил/ ацетил-CoA-АСР трансацилаза
- 3 кондензациски ензим бета-кетацил синтеза

РЕДУКЦИЈА НА КЕТОН ДО МЕТИЛЕНСКА ГРУПА

- Чекор 4: Редукција на кето карбонилната група од ацетоацетил АСР под дејство на ензим дехидрогеназа и кофактор NADPH (донор на хидрид јони H^-) до β -хидроксибутирил АСР, алкохол со R стереохемија.
 - NADPH: никотинамид динуклеотид фосфат, R: фосфорилирана шеќерна единица.



- Чекор 5: Дехидратација до алкен - кротонил АСР.
- Чекор 6: Редукција на двојната врска и добивање на продукт со 2 С атоми повеќе од почетниот материјал– бутирил АСР.



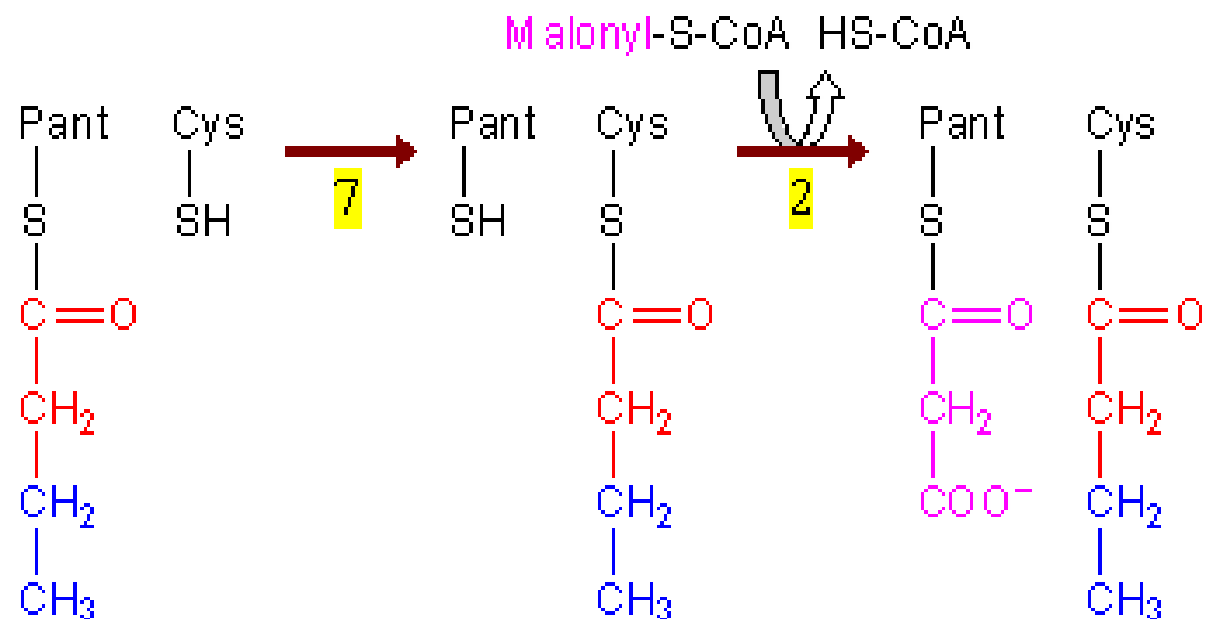
4 бета-кетоацил-АСР редуктаза

5 бета-хидроксиацил-АСР дехидратаза

6 еноил-АСР редуктаза

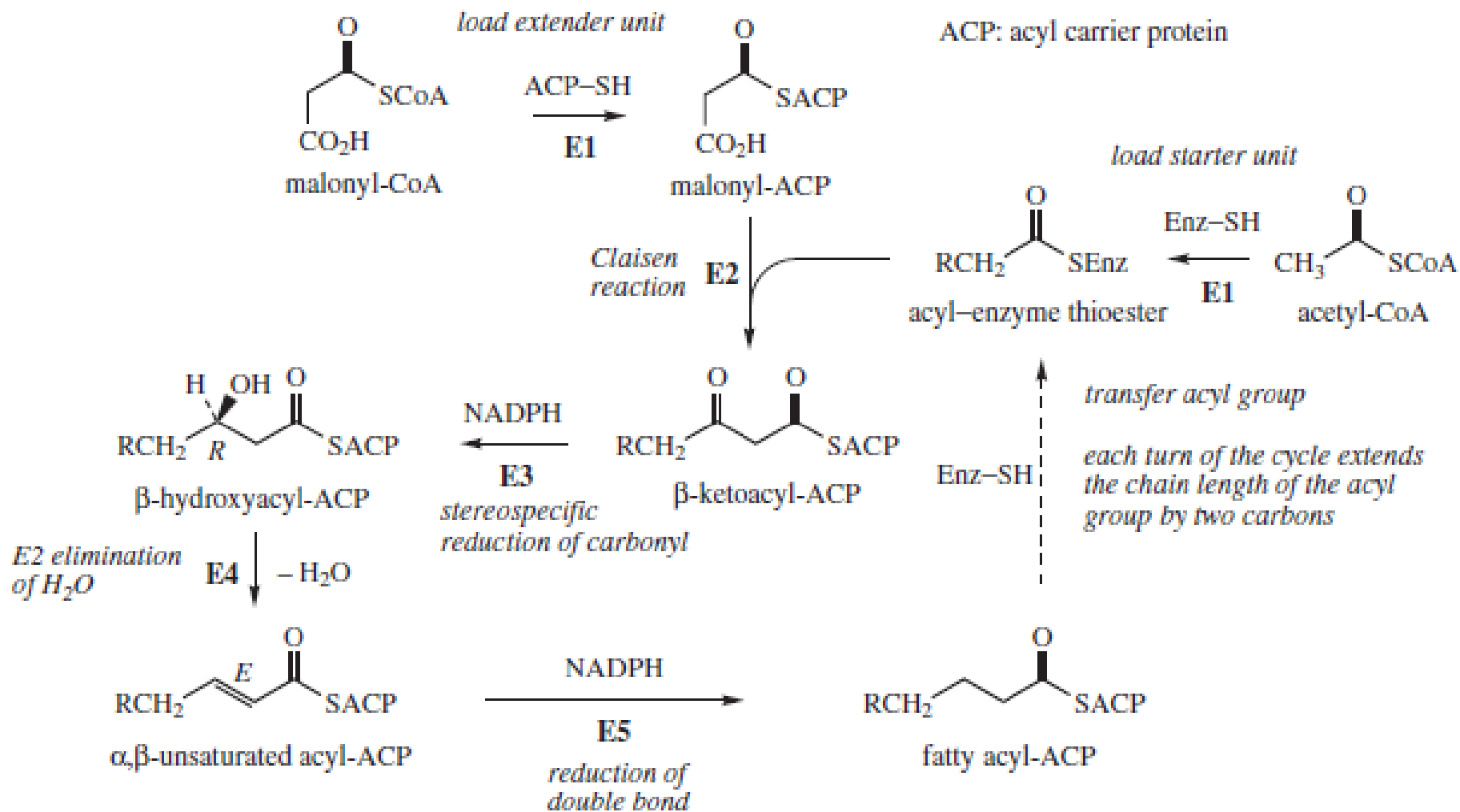
ПРОДОЛЖУВАЊЕ НА НИЗАТА

- Чекор 7: Хидролиза на бутирил-АСР до бутирил CoA.
- Повторување на циклусот со кондензација на нова малонил единица:



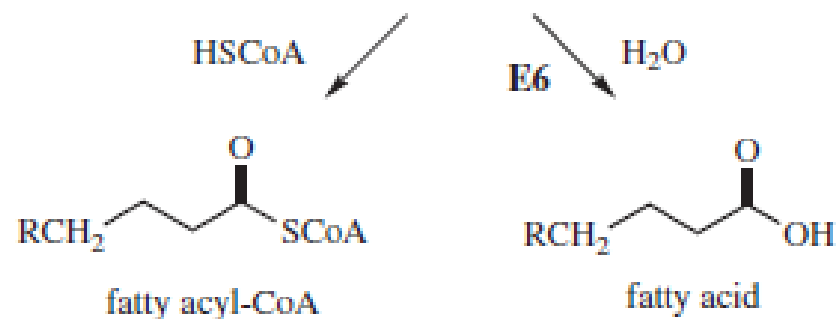
7 кондензациски ензим

2 малонил/ ацетил-CoA-АСР трансацилаза (повторување)



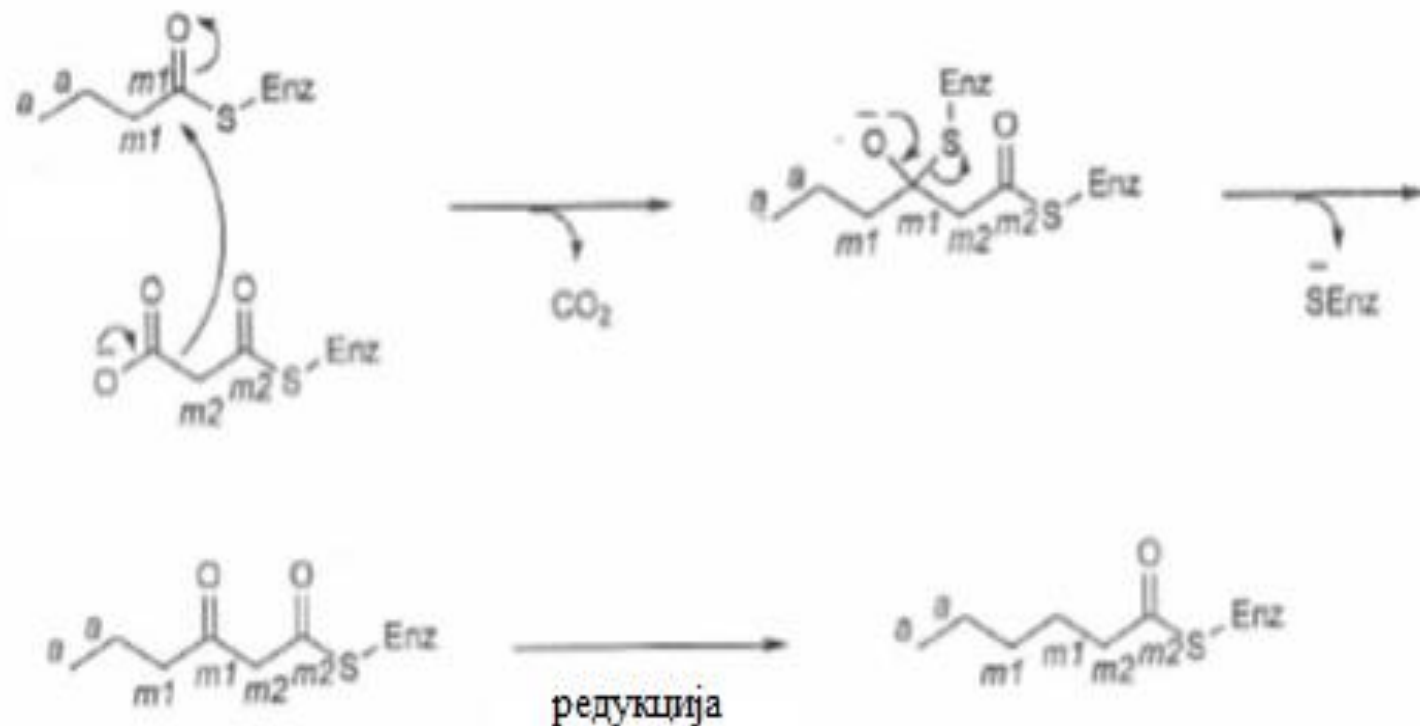
Enzyme activities of mammalian fatty acid synthase

- E1: malonyl/acetyl transferase (MAT; malonyl-CoA/acetyl-CoA-ACP-transacylase)
- E2: ketosynthase (KS; β -ketoacyl synthase)
- E3: ketoreductase (KR; β -ketoacyl reductase)
- E4: dehydratase (DH)
- E5: enoyl reductase (ER; β -enoyl reductase)
- E6: thioesterase (TE)

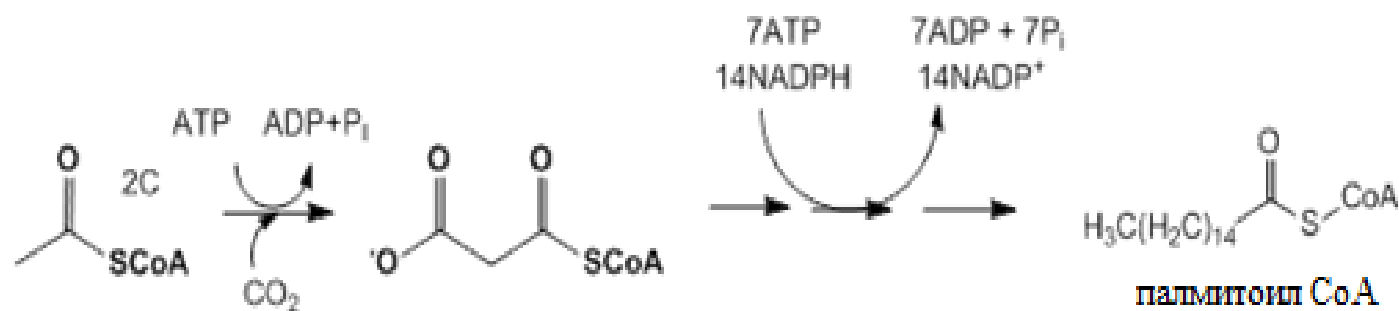
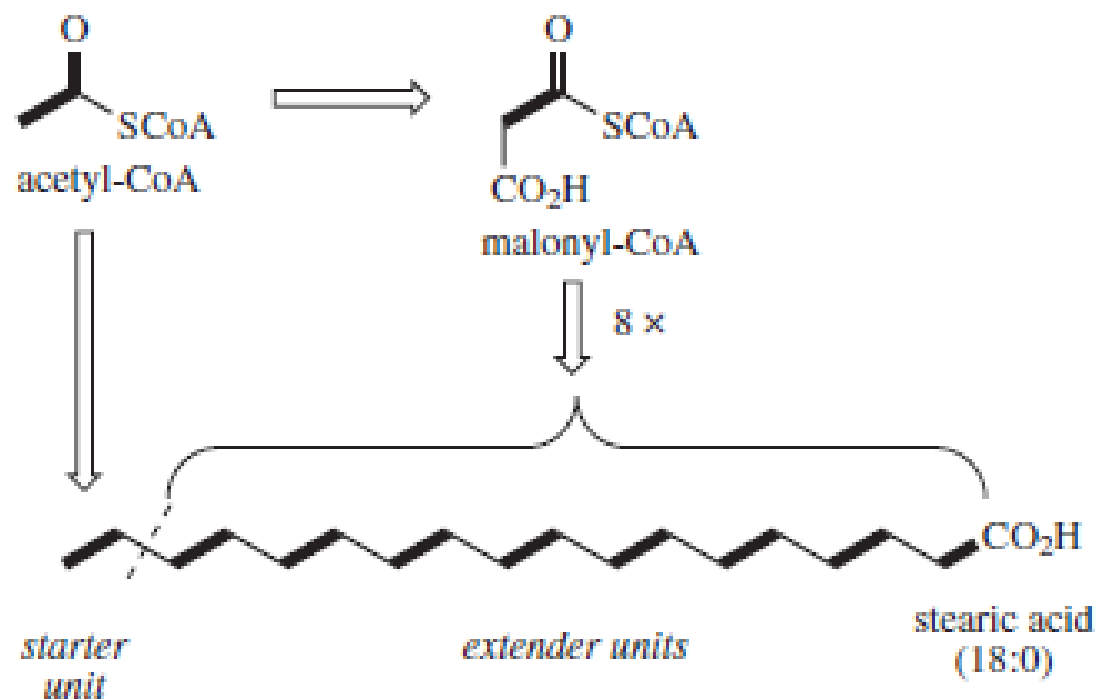
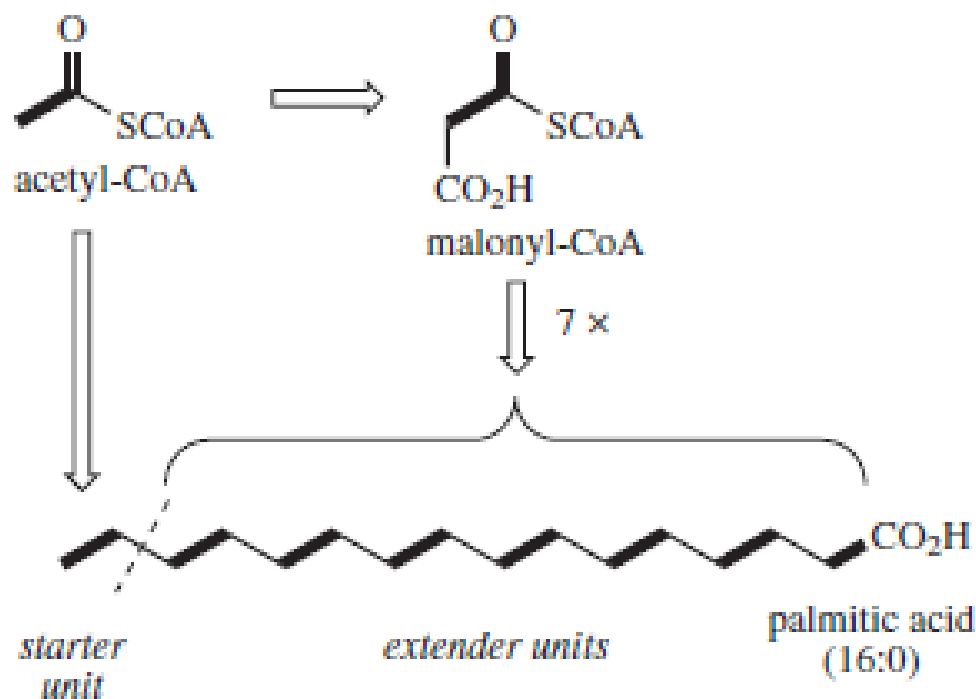


ПРОДОЛЖУВАЊЕ НА ЈАГЛЕВОДОРОДНАТА ВЕРИГА КАЈ МАСНИТЕ КИСЕЛИНИ

- Се одвива реакција на α -карбонилна нуклеофилна супституција меѓу добиениот дериват бутирил ACP и нова единица на малонил коензим A, проследено со декарбоксилација.
- SEnz^- претставува добра нуклеофилна група за истиснување, па се добива β -кетотиоестер.
- По два одделни чекори на редукција и чекор на дехидратација се добива масна киселина со два C атоми повеќе од стартниот материјал.

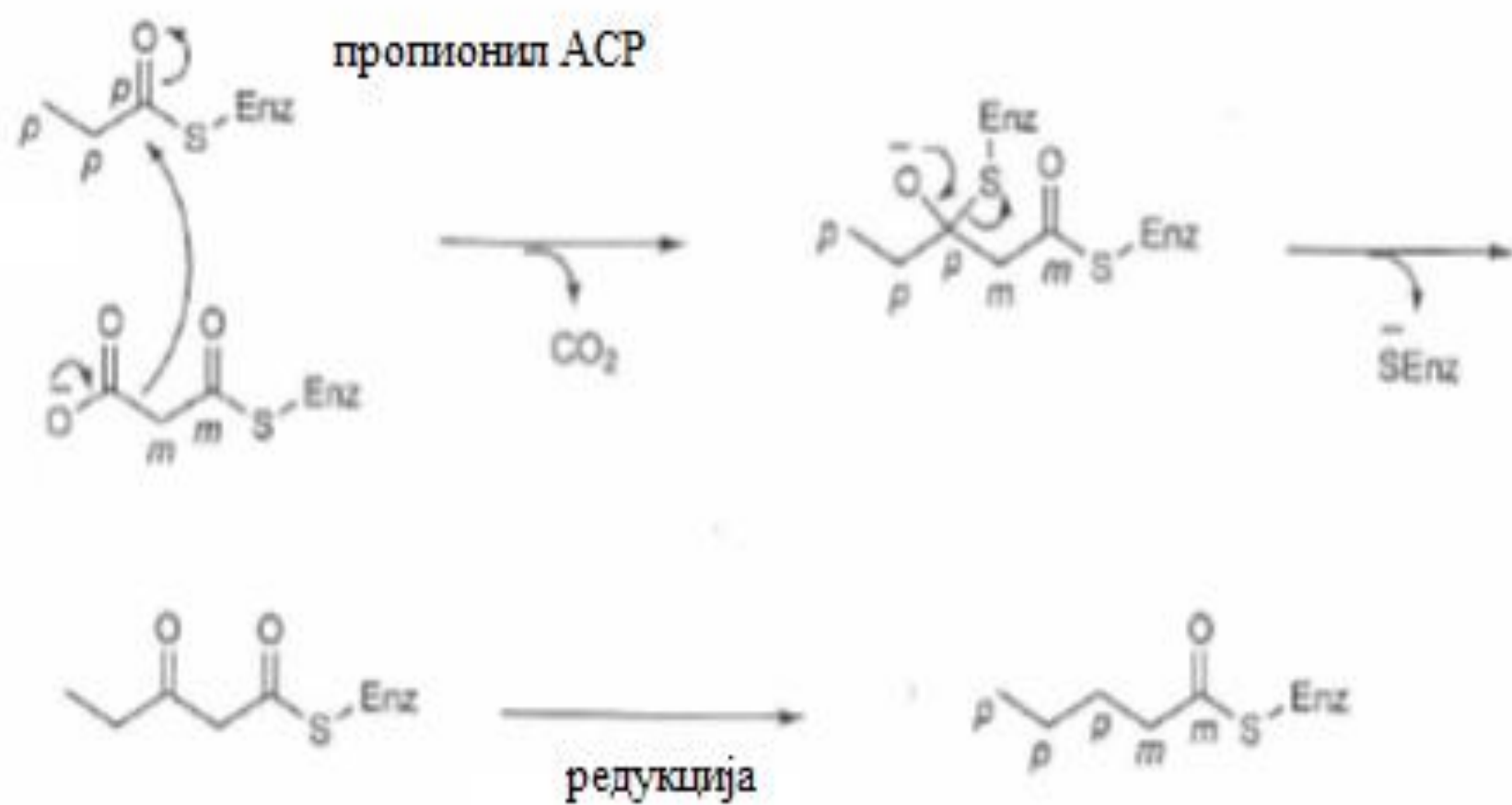


ГРАДБЕНИ ЕДИНИЦИ НА МАСНИТЕ КИСЕЛИНИ



БИОСИНТЕЗА НА ЗАСИТЕНИ МАСНИ КИСЕЛИНИ СО НЕПАРЕН БРОЈ НА ЈАГЛЕРОДНИ АТОМИ

- Почетен материјал: пропионил коензим А (3 С томи)
- Низата се продолжува за по два С атоми од малонил градбените единици.
- Биосинтетскиот пат е идентичен како оној на ацетил коензим А:
- Клучна реакција на формирање на С-С врска е Клајзеновата кондензација, проследена со декарбоксилација.
- Следуваат чекори на редукција, дехидратација и повторно редукција.



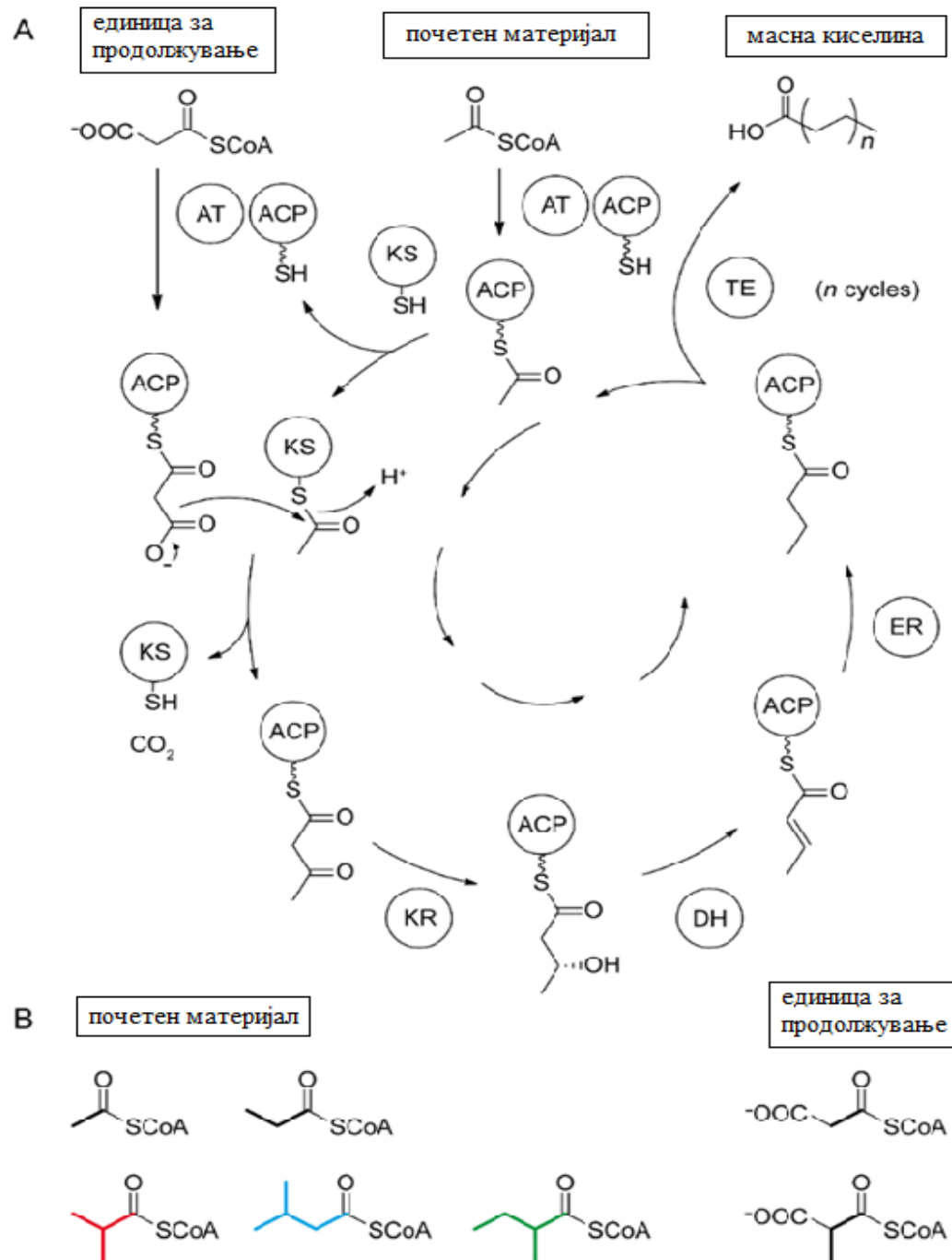
БИОСИНТЕЗА НА РАЗГРАНЕТИ ЗАСИТЕНИ МАСНИ КИСЕЛИНИ

● Постојат три методи:

А. Почетен материјал со разгранета низа.

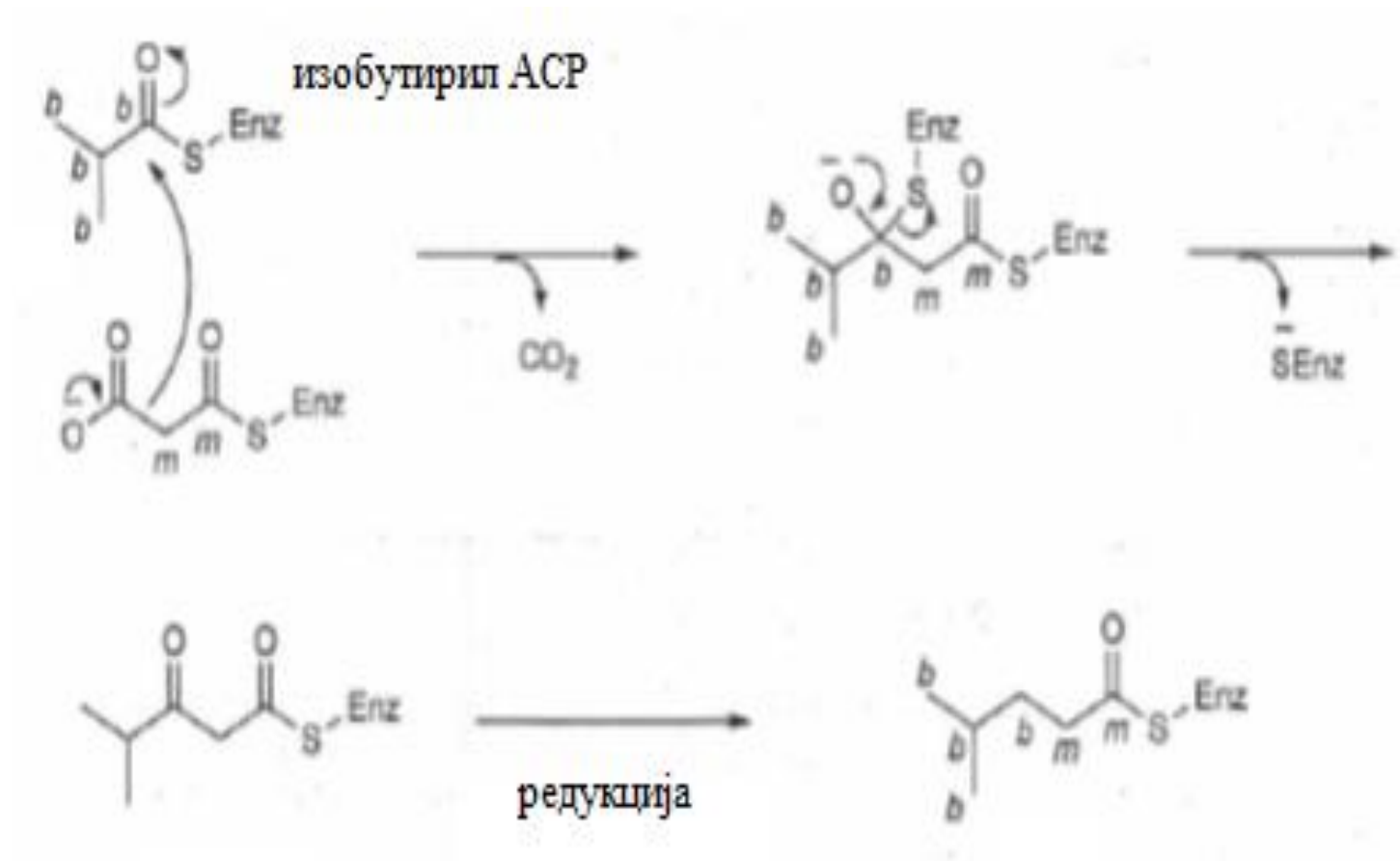
Б. Нуклеофилот кој се адира на ацетил коензим А е разгранет аналог на малонил коензим А.

В. Метилирање на незаситени масни киселини.



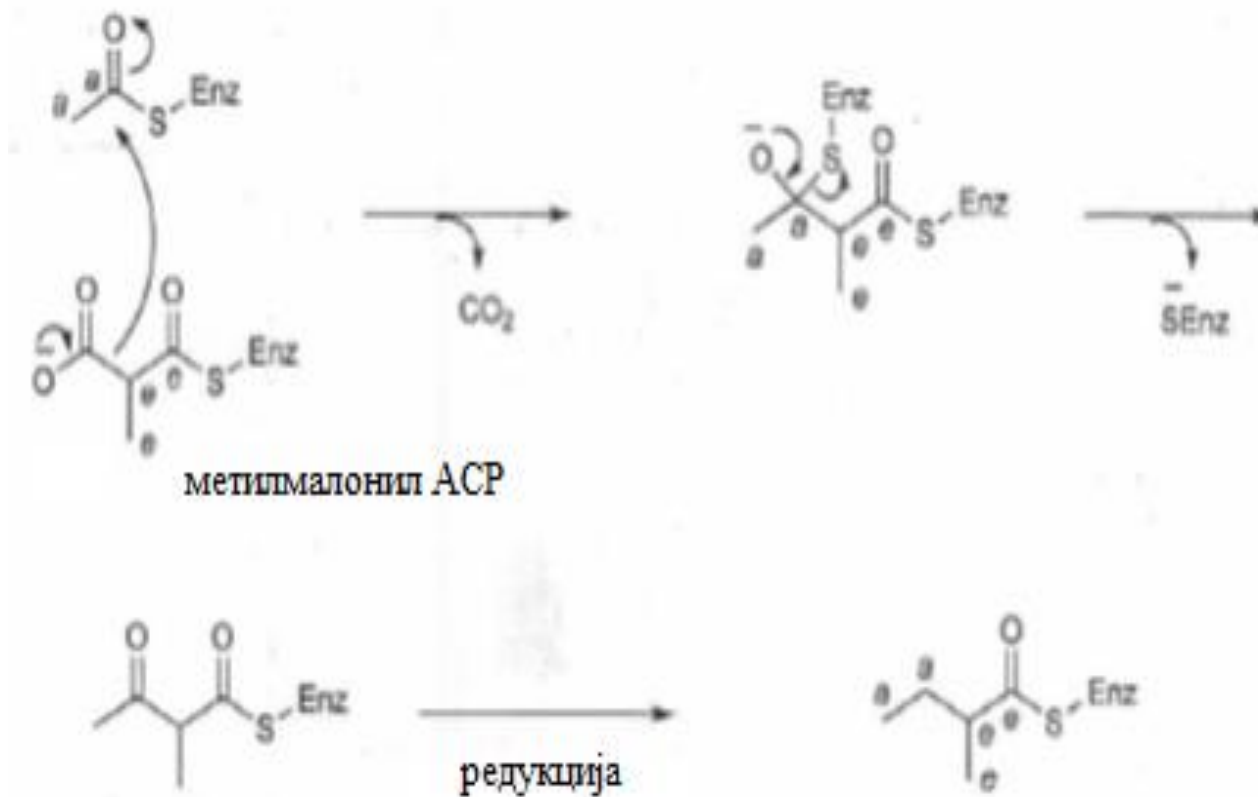
А. ПОЧЕТЕН МАТЕРИЈАЛ СО РАЗГРАНЕТА НИЗА

- Почетен материјал: изобутирил АСР



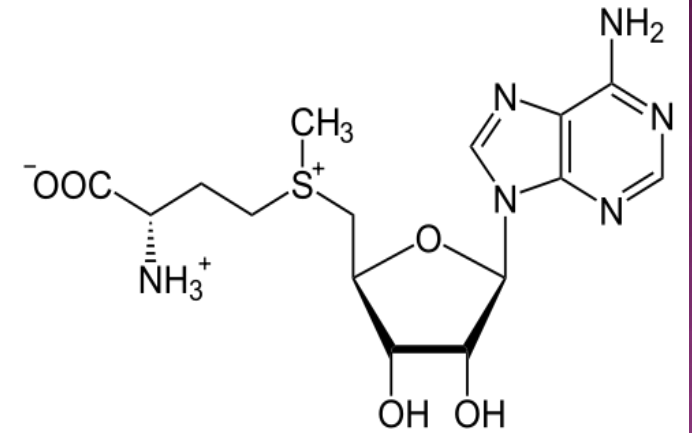
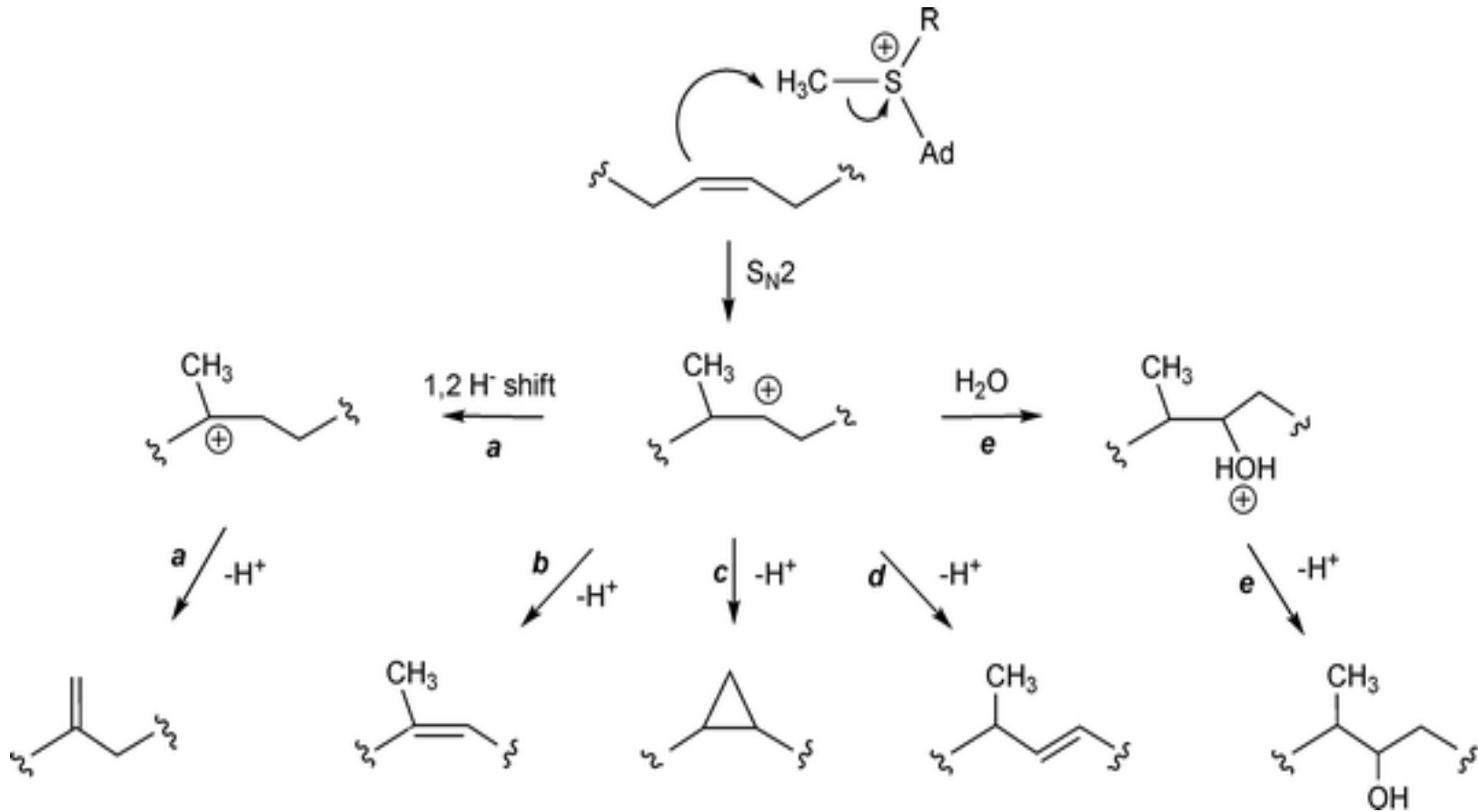
Б. РАЗГРАНЕТ НУКЛЕОФИЛ

- Почетен материјал: ацетил коензим А
- Нуклеофилот е разгранет аналог на малонил АСР: метилмалонил СоА



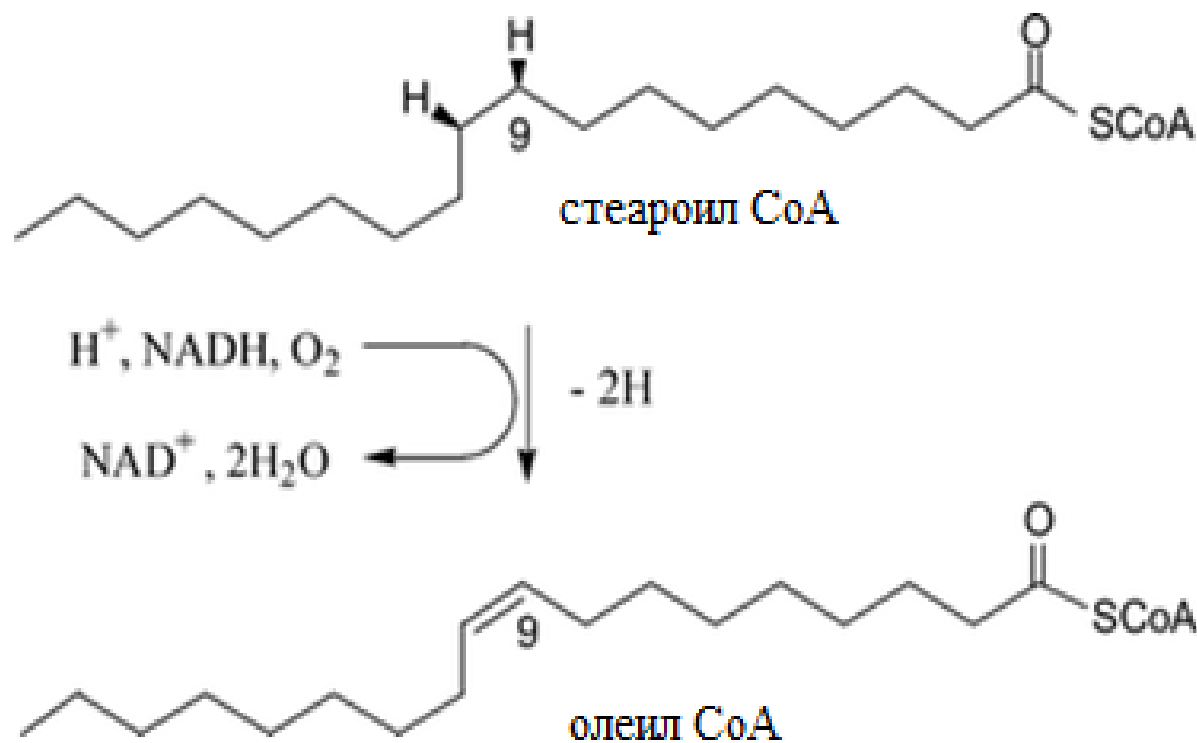
V. МЕТИЛИРАЊЕ НА НЕЗАСИТЕНА КИСелиНА

- Почетен материјал: незаситена масна киселина
- Биолошки агенс за метилирање: S-аденозил метионин



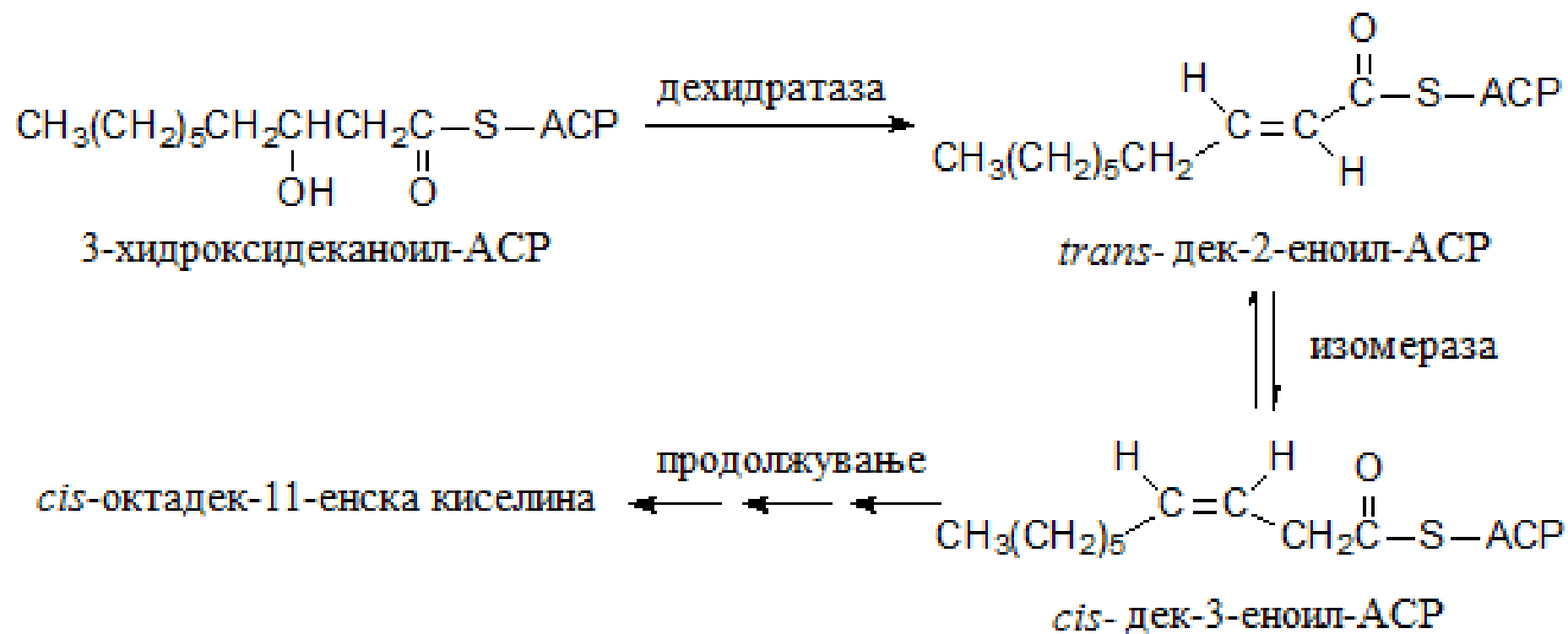
БИОСИНТЕЗА НА МОНО-НЕЗАСИТЕНИ МАСНИ КИСЕЛИНИ

- **Аеробен пат** (растенија и животни): оксидативна дехидрогенација под дејство на ензими – воведување на двојна врска во положба 9, (cis –продукт)



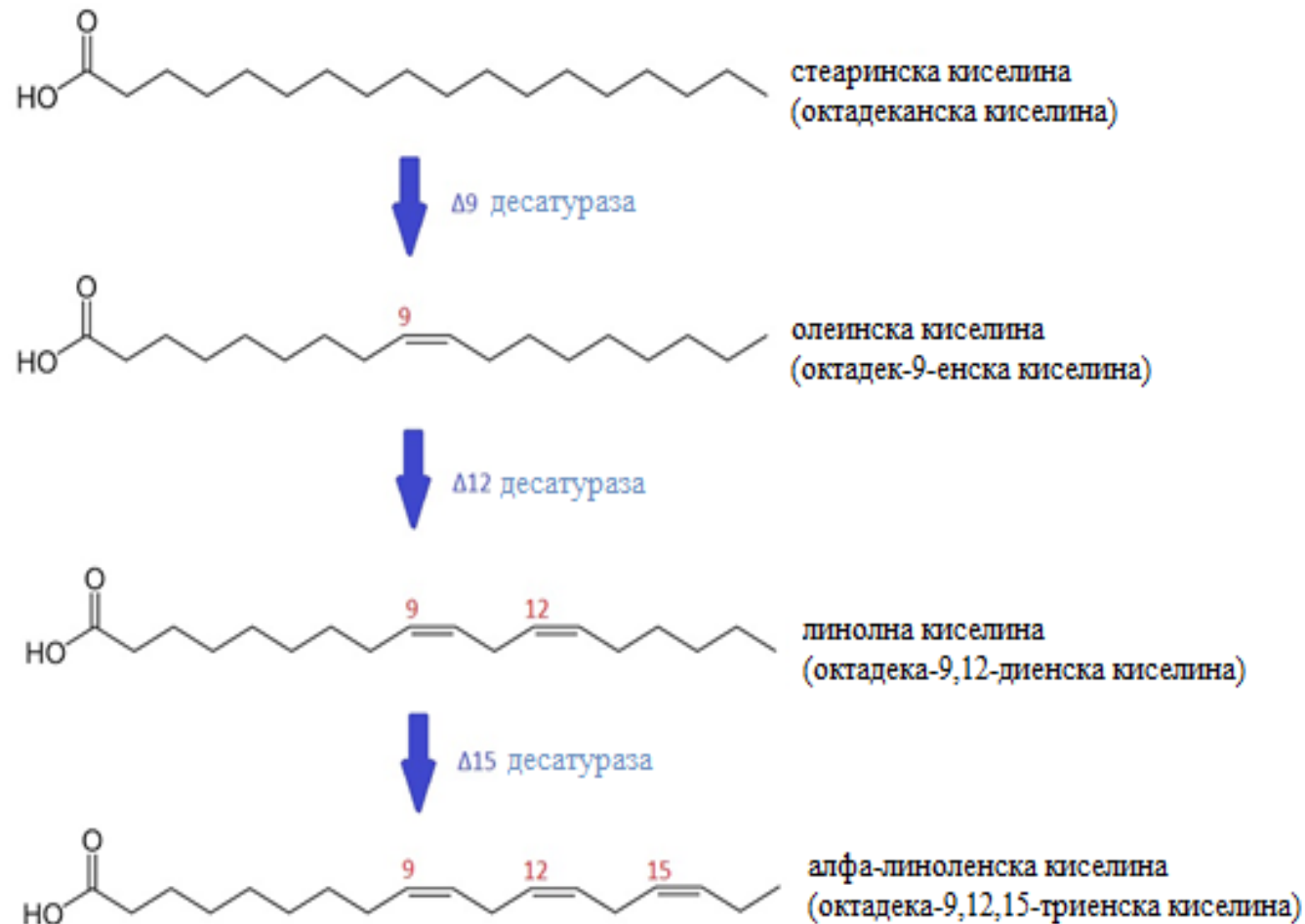
⦿ **Анаеробен пат** (некои бактерии):

- добивање на заситена масна киселина со 8 C атоми (почетен материјал – ацетил CoA, 3 малонил CoA, клајзенова кондензација и декарбоксилација; редукција на карбонилна група, дехидратација на алкохолната група, редукција на двојната врска);
- Кондензација на малонил единица (декарбоксилација), редукција на карбонилна група до алкохолна, дехидратација до двојна врска, изомеризација од trans во cis декеноил-ACP.
- Продолжување на веригата со уште 4 малонил единици, проследени со 4 кето редукции, се добива cis октадек-11-енска киселина.

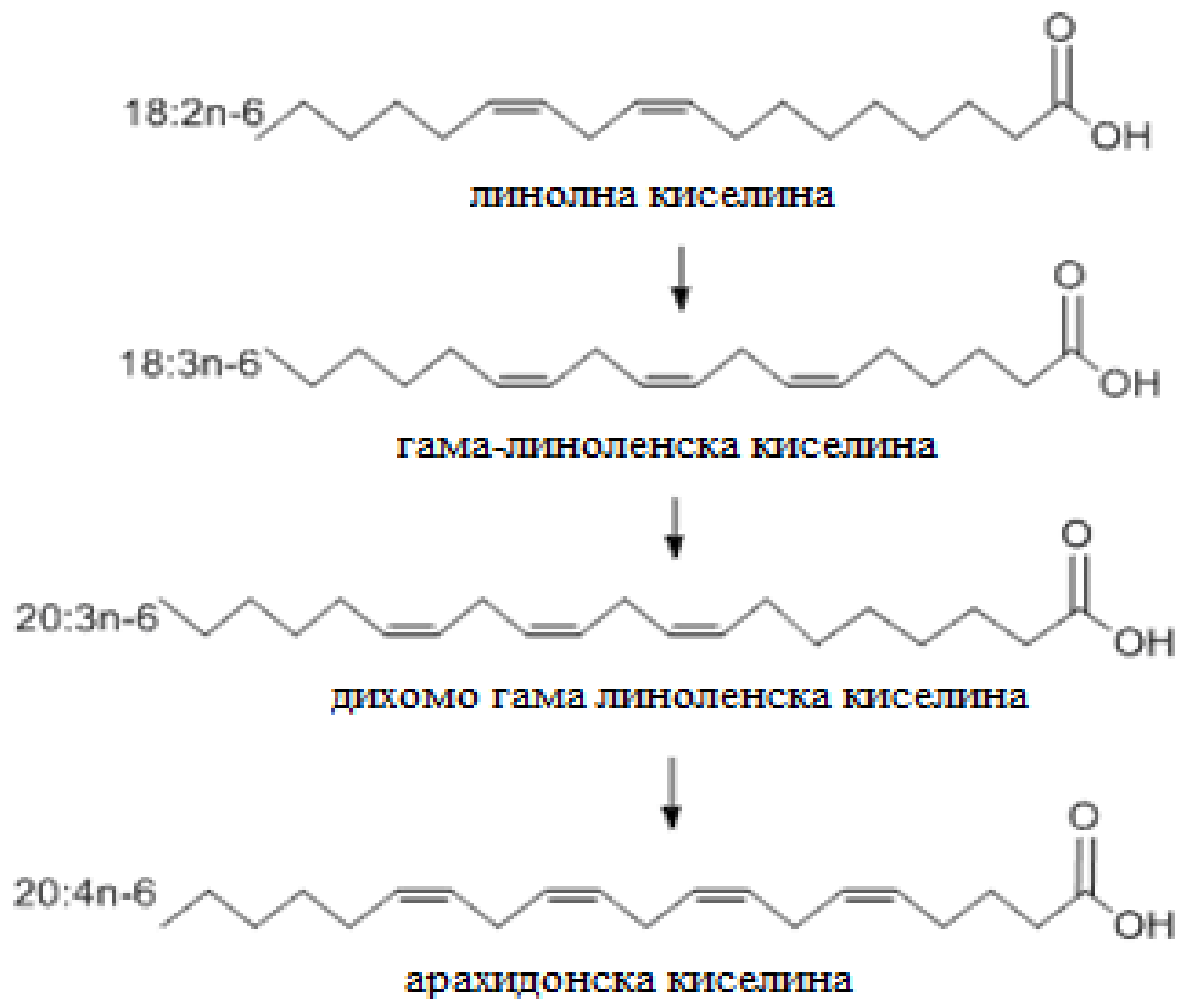


БИОСИНТЕЗА НА ПОЛИНЕЗАСИТЕНИ МАСНИ КИСЕЛИНИ

- Воведување нова двојна врска кај моно-незаситените масни киселини:
- Растенија:** меѓу двојна врска и терминална метил група.



- **Животни:** нова двојна врска меѓу постоечката двојна врска и карбоксилната група;
- Пр.: Трансформација на линолна до арахидонска киселина

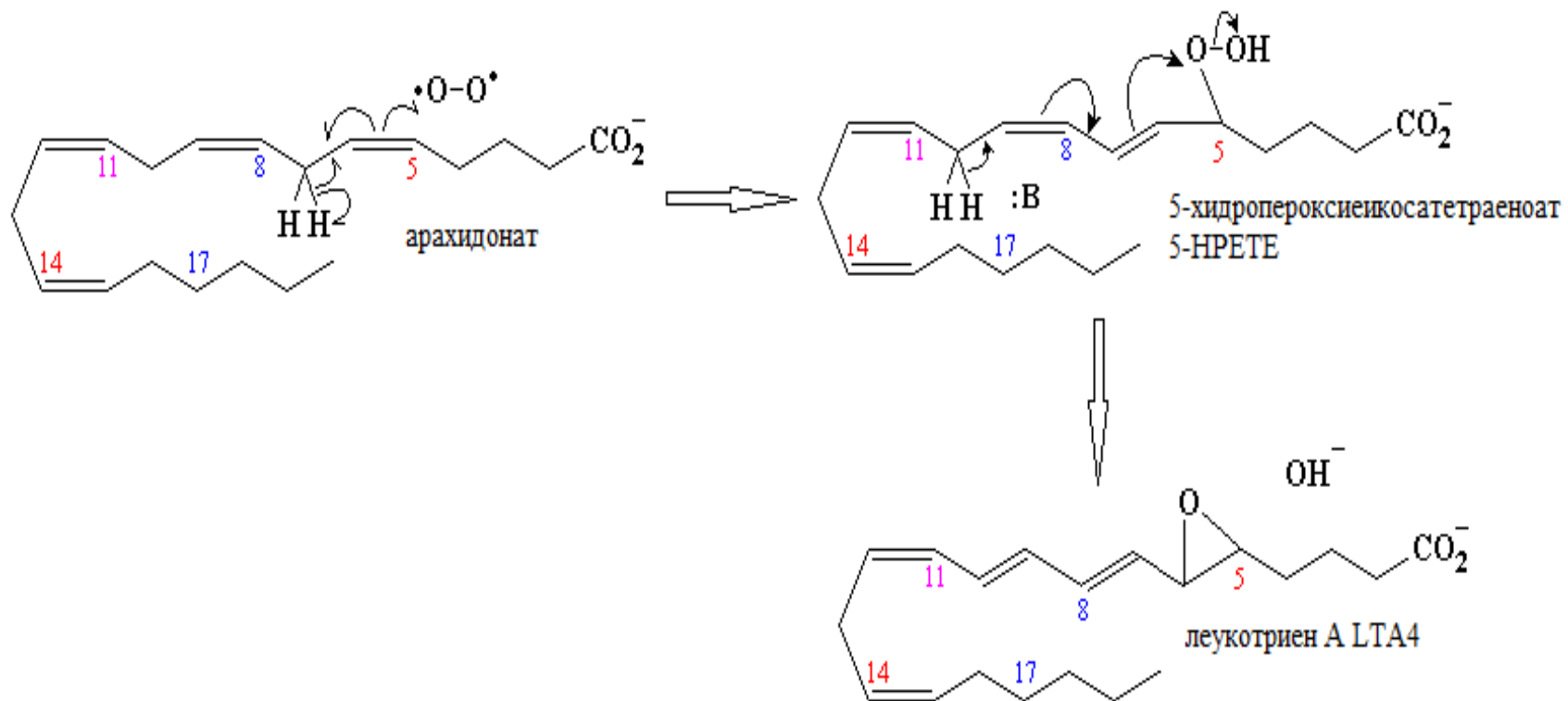


КИСЛОРОДНИ МАСНИ КИСЕЛИНИ: ОКСИЛИПИНИ

- ◉ Претставници: деривати на арахидонска (простагландини, леукотриени, тромбосини) и на линоленска киселина (12-оксофитодинеска киселина и јасмонска киселина)
- ◉ Функции
 - Животни: регулирање на крвен притисок, контрола на згрутчување на тромбоцити, алергиски реакции, воспалителни процеси.
 - Растенија: во состав на кутикула, одбрамбен механизам против патогени микроорганизми, зацелување на рани.
- ◉ Биосинтеза на оксипилипини:
 - Адиција на дикадикал кислород кај незаситена масна киселина под дејство на липоксигеназа (се добива хидропероксид)
 - Трансформација на хидропероксид (низа реакции) до оксипилипин.

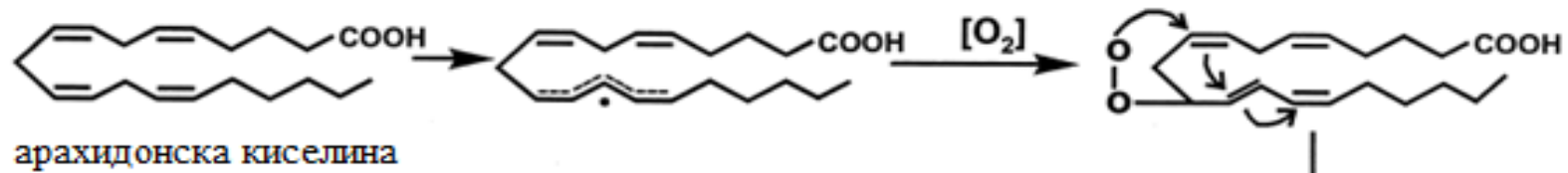
БИОСИНТЕЗА НА ЛЕУКОТРИЕН A4

- Арахидонската киселина и кислородот (дирадикал) конвертираат во хидропероксид под дејство на 5-липоксигеназа.
- Со дехидратација се добива епоксидниот дериват на оксипипинот Леукотриен A4.

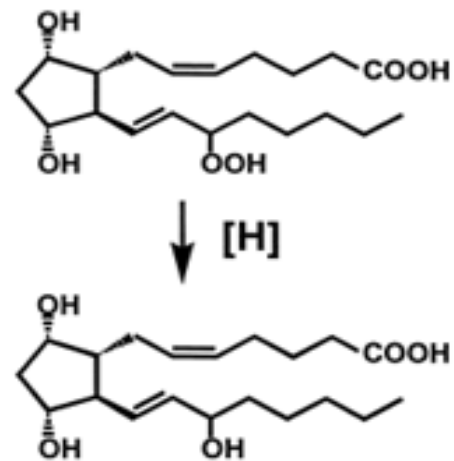


БИОСИНТЕЗА НА ПРОСТАГЛАНДИН PGF₂ α

- Арахидонската киселина реагира со молекула кислород во положба 11.
- Иницирачкиот перокси радикал стапува во реакција со уште една молекула кислород; под влијание на ензимот циклооксигеназа се формира цикличен ди-перокси интармедијар.
- Со редукција на двете перокси групи се добива простагландин PGF₂ α .

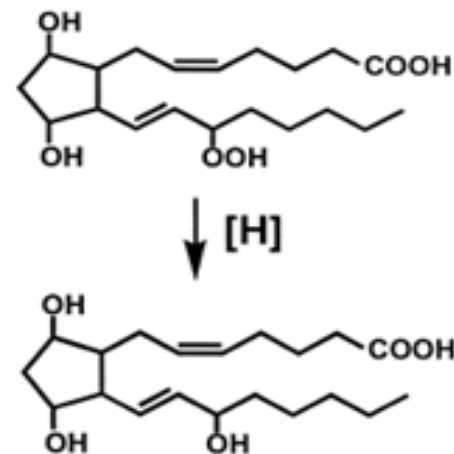


**ЕНЗИМСКИ КАТАЛИЗИРАН
МЕХАНИЗАМ**



специфична стереохемија

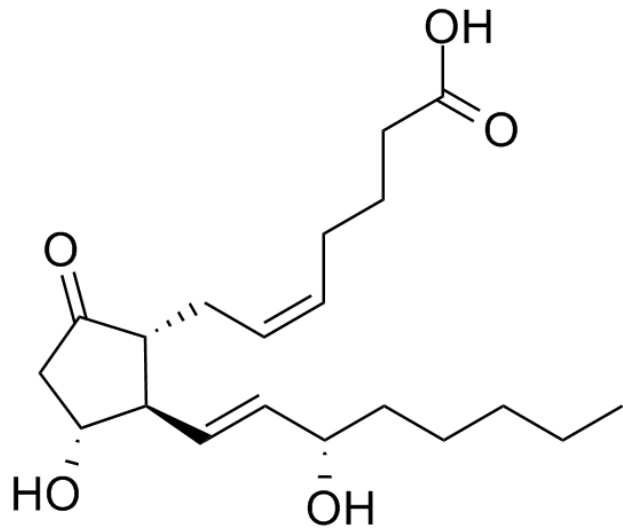
**МЕХАНИЗАМ НА
СЛОБОДНИ РАДИКАЛИ**



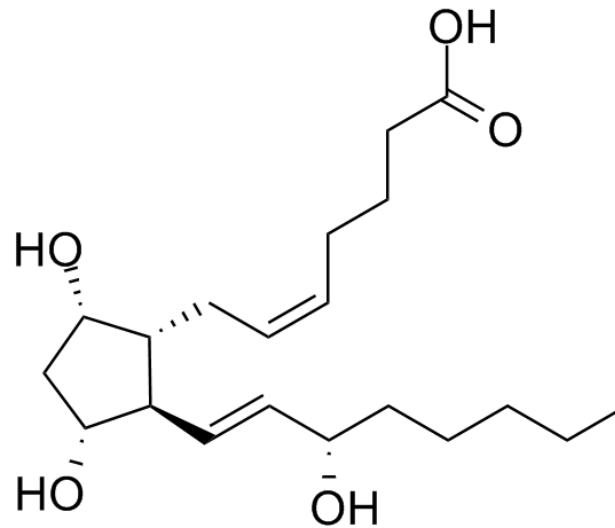
променлива стереохемија

ПРОСТАГЛАНДИНИ

- Се создаваат во речиси сите животински ткива, во ниски концентрации.
- Најмногу ги има во семената течност.
- Ги означуваме како PGA, PGB, PGE и PGF, зависно од број на супституенти и положба на двојна врска.
- Бројот на двојни врски се означува во кратенката како PGE₁, PGE₂, PGE₃.
- Најголемо значење имаат простагландините од E и F класата.



prostaglandin E₂ (PGE₂)



prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α})

ФАРМАКОЛОШКА АКТИВНОСТ

- Фармаколошка активност: контракција и релаксација на мазните мускулни влакна во матката, кардиоваскуларниот систем, интестиналниот тракт, бронхијалното ткиво.
- Ја инхибираат секрецијата на желудочна киселина, го контролираат крвниот притисок, ја супресираат агрегацијата на тромбоцити, се однесуваат како медијатори при воспаленија, треска и алергии.
- Просагландините се однесуваат како секундарни носители на информации, контролирајќи го преносот на хормони, стимулирајќи го метаболизмот.

БИОСИНТЕЗА НА ЈАСМОНСКА КИСЕЛИНА

- Линоленската киселина и кислородот во присуство на 13-липоксигеназа образуваат хидропероксид, од кој со дехидратација преку алилно стабилизирани карбокатионски интермедијар, се образува епоксид.
- При епоксидното отворање диполарниот интермедијар циклизира до 12-оксофитодиенска киселина, прекурсор на јасмонска киселина.

