

## Razgradnja triacilglicerola i masnih kiselina

Boris Mildner



Box 17-5 Figure 3  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

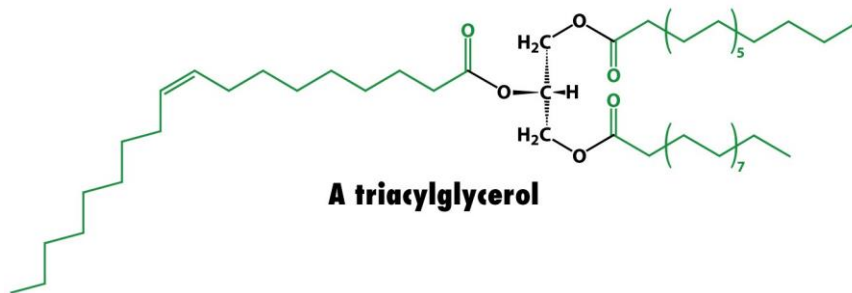


Chapter 27 Overview  
Biochemistry in Your Course, Second Edition  
© 2013 W. H. Freeman and Company

Mnogi sisavci, kao npr. miševi i medvjedi, hiberniraju tijekom zime. Tijekom hibernacije metabolizam je usporen, a energetske potrebe uglavnom se zadovoljavaju razgradnjom masnih kiselina.

## Opća struktura triacilglicerola

(sinonimi: neutralne masti, triacilgliceroli, trigliceridi)



Unnumbered figure pg 617  
*Biochemistry, Sixth Edition*  
 © 2007 W.H. Freeman and Company

## Četiri osnovne fiziološke karakteristike masnih kiselina

- **Masne kiseline su metaboličko gorivo** (tijekom mirovanja ili umjerenog vježbanja (hodanja) masne kiseline su primarni izvor energije)
- **Masne kiseline koriste se za sintezu fosfolipida i glikolipida** (važne komponente bioloških membrana)
- **Masne kiseline koriste se za modifikaciju proteina** (na taj način proteini se vežu za membrane)
- **Derivati masnih kiselina su hormoni i intracelularni glasnici**

## Triacilgliceroli su jako koncentrirane energetske rezerve

Triacilgliceroli su jako koncentrirane rezerve energije. Energija se oslobađa njihovim katabolizmom – razlog za to je:

**Triacilgliceroli su reducirani spojevi koji ne vežu vodu.**

Primjeri:

a) katabolizmom 1 g masti može se dobiti 6,75 puta više energije nego iz 1 g hidratiziranog glikogena (1 g glikogena veže 2 g vode)

b) prosječni muškarac od 70 kg ima sljedeće energetske rezerve: 420 000 kJ u triacilglicerolima, 100 000 kJ u proteinima (uglavnom mišićima), 2 500 kJ u glikogenu i 170 kJ u glukozi.

c) Zalihe energije pohranjene kao glikogen i glukoza dovoljne su za održavanje fizioloških funkcija tijekom narednih 24 sata, dok su zalihe pohranjene u obliku triacilglicerola dovoljne za preživljavanje u narednih nekoliko tjedana.

## Digestija, mobilizacija i transport masti

- Masne kiseline koje su u triacilglicerolima opskrbljuju organizam velikom količinom energije. Triacilglicerole, koji u organizam ulaze kao hrana, emulgiraju žučne kiseline u tankom crijevu te se hidroliziraju crijevnim lipazama. Slobodne masne kiseline ulaze u epitelne stanice tankog crijeva gdje ponovno nastaju triacilgliceroli koji zajedno s apolipoproteinima stvaraju kilomikrone.

## Probava masti i transport masnih kiselina

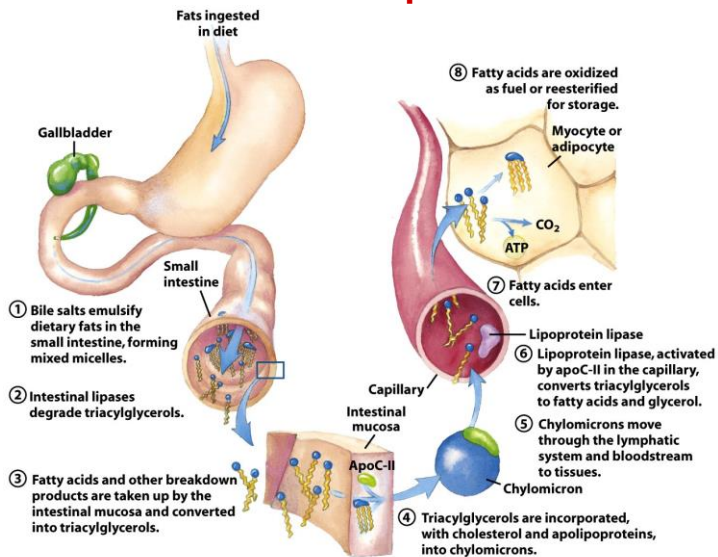


Figure 17-1  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

### Lipaze gušterače.

Lipaze koje izlučuje gušterača (pankreas) razgrađuju triacilglicerole u masne kiseline i monoacilglicerole

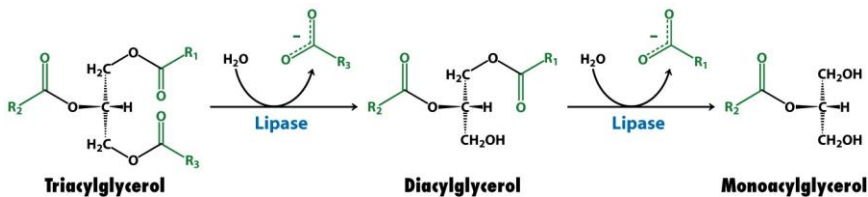


Figure 22-3  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

## Shematski prikaz mobilizacije triacilglicerola pohranjenih u masnom tkivu

Niska koncentracija glukoze u krvi stimulira lučenje hormona glukagona koji se (1.) veže na receptor koji je na membrani adipocita te vezanjem stimulira (2.) adenilat ciklazu putem G proteina te nastaje cAMP. cAMP aktivira PKA koja fosforilira (3.) hormon ovisnu lipazu kao i (4.) perilipine, proteine na površini nakupine lipida. Fosforilacija perilipina omogućava da hormon-ovisna lipaza dođe do površine lipidne nakupine gdje (5.) hidrolizira triacilglicerole u slobodne masne kiseline i glicerol.

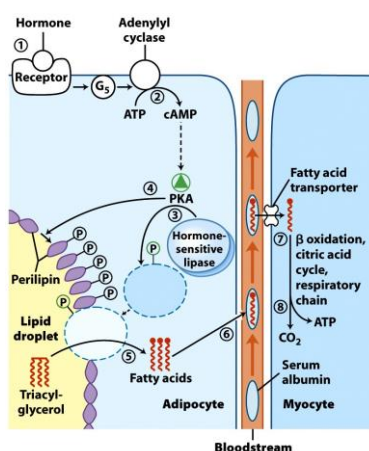


Figure 17-3  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

(6.) Masne kiseline iz adipocita dolaze u krvotok i vežu se za serumski albumin koji ih transportira do ciljnih organa. U ciljne organe (npr. miocite) (7.) masne kiseline se transportiraju putem specifičnih transportera masnih kiselina. (8.) U miocitima masne kiseline se oksidiraju do  $\text{CO}_2$ , a dobivena energija čuva se kao ATP koji omogućava kontrakciju mišića kao i druge energetske potrebe miocita.

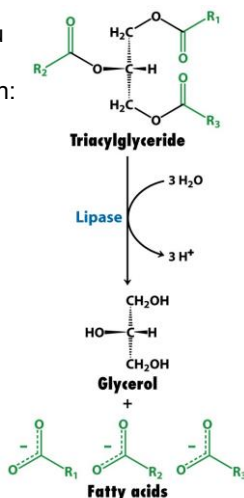
## Korištenje masnih kiselina kao metaboličkog goriva je proces koji se odvija u tri koraka

Periferna tkiva dobivaju energiju koja je pohranjena u triacilglicerolima na sljedeći način:

1. Triacilgliceroli se cijepaju u adipocitima na masne kiseline i glicerol te se transportiraju iz adipocita do organa kojima je potrebna energija.

2. U organima kojima je potrebna energija masne kiseline se moraju aktivirati i transportirati do mitohondrija.

3. Masne kiseline se postepeno razgrađuju do acetil-CoA, koji se zatim razgrađuje u citratnom ciklusu.



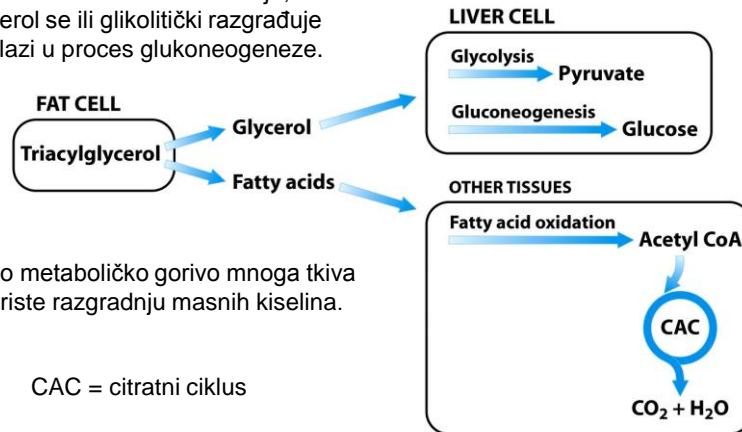
Unnumbered Figure pg 621  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W.H. Freeman and Company

Glicerol koji se oslobađa tijekom lipolize apsorbira se u jetrima, te dalje metabolizira.

Oko 95% metaboličke energije pohranjeno je u tri dugolančane masne kiseline triacilglicerola, a samo oko 5% energije dobiva se katabolizmom glicerola.

## Lipolizom se oslobađaju glicerol i masne kiseline

Ovisno o metaboličkom stanju, glicerol se ili glikolitički razgrađuje ili ulazi u proces glukoneogeneze.



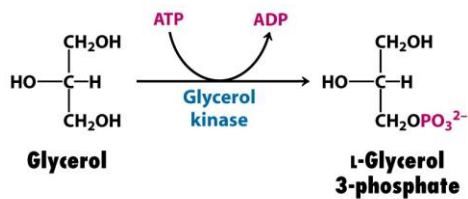
Kao metaboličko gorivo mnoga tkiva Koriste razgradnju masnih kiselina.

CAC = citratni ciklus

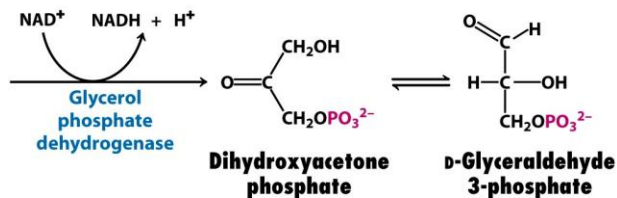
Figure 22-7  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

## Metabolizam glicerola

Glicerol nastao lipolizom odlazi u jetra gdje ga fosforilira **glicerol kinaza**. Nastali glicerol-3-fosfat oksidira **glicerol fosfat dehidrogenaza** u dihidroksiaceton fosfat kojeg, glikolitički enzim, **trioza fosfat izomeraza** pretvara u gliceraldehid 3-fosfat.



Gliceraldehid 3-fosfat međuprodukt je glikolitičkog i glukoneogenog metaboličkog puta.



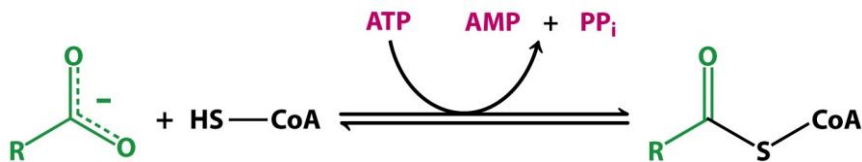
Unnumbered figure pg 622a  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

## Prije nego što se oksidiraju u mitohondriju, masne kiseline povezuju se u citoplazmi s koenzimom A

- U krvotoku, masne kiseline vezane za serumski albumin, disociraju s albumina i difuzijom ulaze u stanice (stanice mišića). U ovom transportu sudjeluju i transportni proteini.
- U stanicama mišića masne kiseline se:
  - vežu za CoA te nastaje acil-CoA
  - acil-CoA se povezuje u citoplazmi s karnitinom te nastaje acil-karnitin
  - acil-karnitin se transportira translokazom u mitohondrij gdje se ponovno pretvara u acil-CoA koji se onda oksidira do acetil-CoA.

### Aktivacija masnih kiselina.

Prije nego što uđu u mitohondrij, gdje se oksidiraju, masne kiseline se aktiviraju u citoplazmi tako da tvore tioestersku vezu s CoA. Reakcija se odvija na vanjskoj membrani mitohondrija.



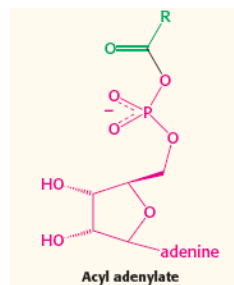
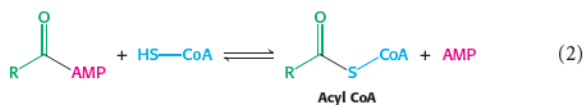
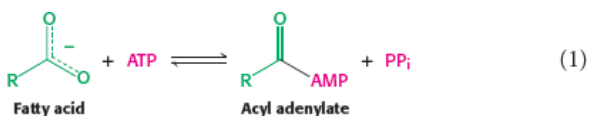
Unnumbered figure pg 622b  
 Biochemistry, Sixth Edition  
 © 2007 W.H. Freeman and Company

Reakciju katalizira **acil-CoA sintetaza** (tiokinaza masnih kiselina)

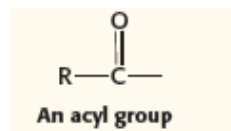
### Aktivacija masne kiseline u acil-CoA odvija se u citoplazmi.

Pretvorbu kataliziraju **acil-CoA sintetaza** i (anorganska) **pirofosfatasa**.

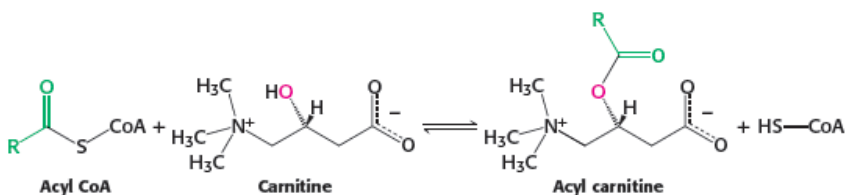
Reakcija acil-CoA sintetaze odvija se u dva koraka, a međuprodukt je acil-adenilat.



Reakcija je ireverzibilna zbog djelovanja pirofosfatase



Kako bi se omogućio ulazak acilnom ostatku u mitohondrij, masne kiseline kao acil-CoA, prenose se na karnitin, a reakciju u citoplazmi katalizira **karnitin acil-transferaza I** (enzim je vezan za vanjsku mitohondrijsku membranu). Nakon što je nastao acil-karnitin, translokaza prenosi acil-karnitin u mitohondrij.



U mitohondrij, karnitin-acil-transferaza II prenosi acilni ostatak s acil-karnitina ponovno na CoA te je nastali acil-CoA spreman za razgradnju.



### Acil karnitin translokaza (acil karnitin/karnitin transporter).

Masne kiseline aktiviraju se na vanjskoj površini mitohondrijske membrane u acil-CoA, a  $\beta$ -oksidacija masnih kiselina provodi se u matriksu mitondrija. Za transport aktivirane acil-CoA potrebna je karnitin-acil transferaza.



Specijalni transportni sustav je potreban za transport masnih kiselina u matriks mitohondrija. Ulazak acil karnitina u matriks mitohondrija omogućava translokaza. Karnitin se vraća na citoplazmatsku stranu unutarnje mitohondrijske membrane u zamjenu za acil karnitin.

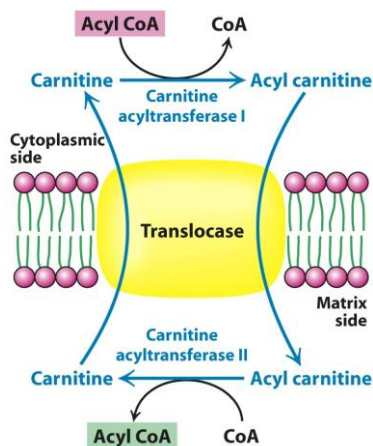
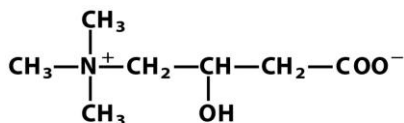


Figure 22-8  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W.H. Freeman and Company

Karnitin je zwitterionski alkohol.



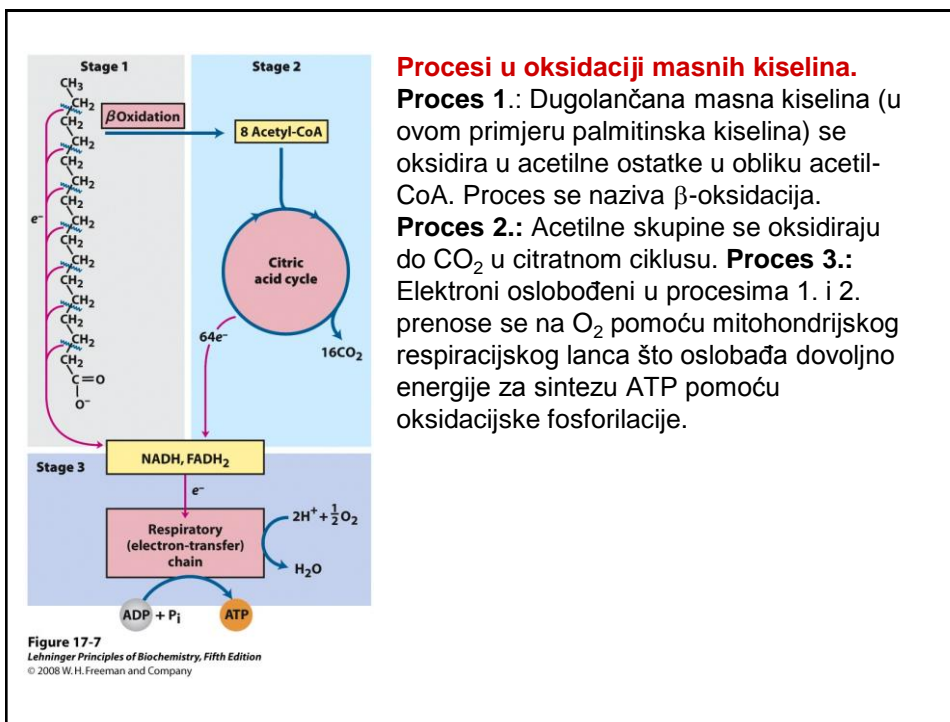
**Karnitin**

Unnumbered 17 p051  
Copyright 2007 W.H. Freeman and Company

Različite bolesti nastaju ukoliko masne kiseline ne mogu ući u mitohondrije.

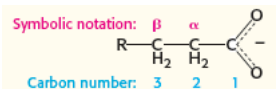
Masne kiseline glavna su hrana za mišiće, bubrege i srce. Patološka stanja nastaju ukoliko su defektne ili nedostaju aciltransferaze ili translokaza.

Nedostatak karnitina može se nadomjestiti.



## Acetil-CoA, NADH i $\text{FADH}_2$ nastaju oksidacijom masnih kiselina

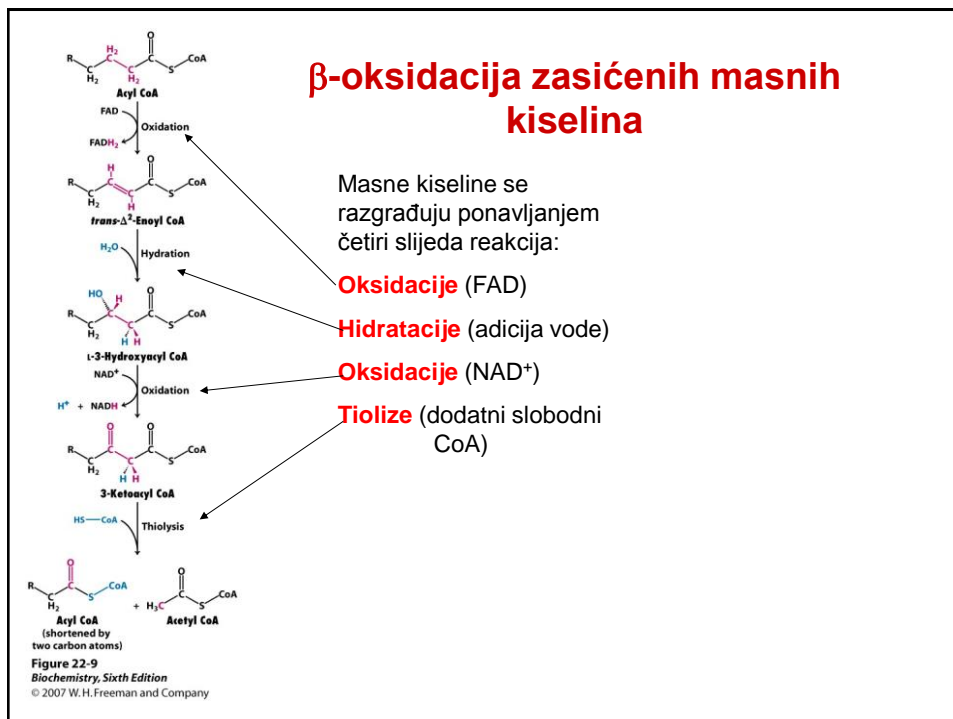
Razgradnja masnih kiselina, koja se naziva i  $\beta$ -oksidacijom, odvija se u četiri koraka koji se ponavljaju.



- Oksidacijom  $\beta$  ugljika, što katalizira acil-CoA dehidrogenaza nastaje trans- $\Delta^2$ -enoil-CoA i  $\text{FADH}_2$ .
- Hidratacijom trans- $\Delta^2$ -enoil-CoA pomoću hidrataze nastaje L-3-hidroksiacil-CoA ( $\beta$ -hidroksiacil-CoA).
- Oksidacijom L-3-hidroksiacil-CoA pomoću L-3-hidroksiacil dehidrogenaze nastaje 3-ketoacil-CoA i NADH.
- Uz prisustvo koenzima A, **tiolaza** katalizira nastajanje acetil-CoA i acil-CoA skraćenog za 2 ugljika. Skraćeni acil-CoA ponovno ulazi u slijed reakcija.

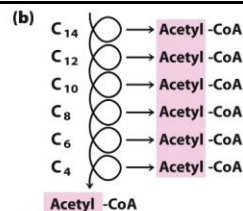
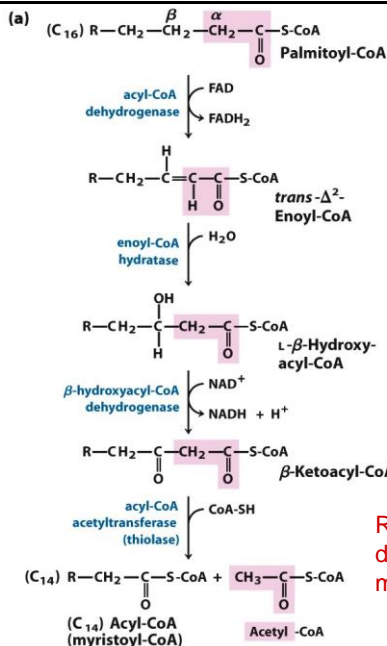
### Acetil-CoA, NADH i FADH<sub>2</sub> nastaju oksidacijom masnih kiselina

- U drugom koraku oksidacije masnih kiselina **acetil-CoA** oksidira se u citratnom ciklusu do CO<sub>2</sub>.
- Veliki dio slobodne energije masnih kiselina oslobađa se kao ATP koji nastaje oksidacijskom fosforilacijom.



## Put $\beta$ -oksidacije

a) Nakon svakog prolaza kroz slijed od četiri reakcije jedan acetilni ostatak (označen ljubičasto), kao acetyl-CoA, uklanja se s karboksilnog kraja masne kiseline – u ovom primjeru prikazana je oksidacija palmitata koji u prvu reakciju ulazi kao palmitoil-CoA



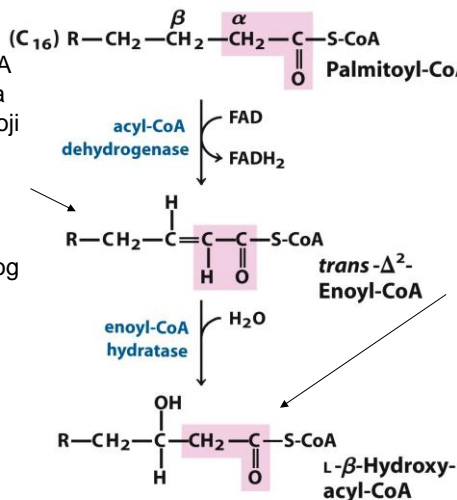
b) Šest narednih prolaza kroz slijed od četiri reakcije rezultira u stvaranju 7 molekula acetyl-CoA.

Razgradnjom palmitata dobiva se ukupno 8 molekula acetyl-CoA.

Figure 17-8  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

## $\beta$ -oksidacija (2)

U prvoj reakciji acil-CoA dehidrogenaza oksidira acil-CoA u enoil-CoA koji ima trans dvostruku vezu između C-2 i C-3.  $\Delta G$  ove reakcije je premali pa se ne može reducirati s  $\text{NAD}^+$  – zbog toga je FAD akceptor elektrona (slično dehidrogenaciji sukcinata u citratnom ciklusu)



Hidratacija, adicija molekule vode na enoil-CoA je stereospecifična reakcija u kojoj nastaje samo L izomer 3-hidroksiacyl-CoA kada se hidratizira  $\text{trans } \Delta^2$  dvostruka veza. Enzim može hidratizirati i  $\text{cis-}\Delta^2$  dvostruku vezu, ali u tom slučaju produkt je D izomer.

Figure 17-8a part 1  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

### β-oksidacija (3)

3-hidroksiacil (β-hidroksiacil) CoA dehidrogenaza specifično katalizira samo L-izomere hidroksiacil supstrata.

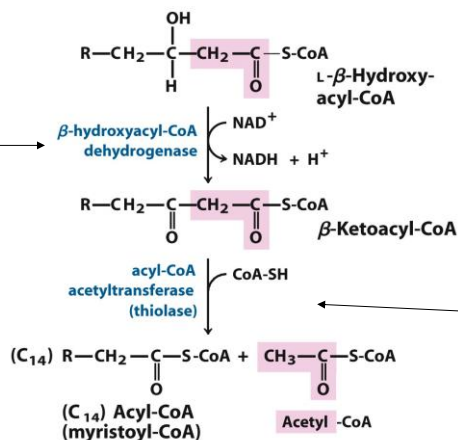


Figure 17-8a part 2  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

Završna reakcija je cijepanje 3-ketoacil- (β-ketoacil)-CoA pomoću tiolne skupine druge molekule CoA. Tiolaza katalizira nukleofilni napad tiolne skupine CoA na keto skupinu 3-ketoacil-CoA pa nastaje acil-CoA kraći za 2 C atoma i acetil-CoA koji se oslobađa.

## Osnovne reakcije u β-oksidaciji zasićenih masnih kiselina

Table 27.1 Principal reactions required for fatty acid degradation

Step	Reaction	Enzyme
1	Fatty acid + CoA + ATP $\rightleftharpoons$ acyl CoA + AMP + PP <sub>i</sub>	Acyl CoA synthetase (also called fatty acid thiokinase and fatty acid: CoA ligase)*
2	Carnitine + acyl CoA $\rightleftharpoons$ acyl carnitine + CoA	Carnitine acyltransferase I and II (also called carnitine palmitoyl transferase I and II)
3	Acyl CoA + E-FAD $\rightleftharpoons$ <i>trans</i> -Δ <sup>2</sup> -enoyl CoA + E-FADH <sub>2</sub>	Acyl CoA dehydrogenases (several isozymes having different chain-length specificity)
4	<i>trans</i> -Δ <sup>2</sup> -Enoyl CoA + H <sub>2</sub> O $\rightleftharpoons$ L-3-hydroxyacyl CoA	Enoyl CoA hydratase (also called crotonase or 3-hydroxyacyl CoA hydrolyase)
5	L-3-hydroxyacyl CoA + NAD <sup>+</sup> $\rightleftharpoons$ 3-ketoacyl CoA + NADH + H <sup>+</sup>	L-3-Hydroxyacyl CoA dehydrogenase
6	3-Ketoacyl CoA + CoA $\rightleftharpoons$ acetyl CoA + acyl CoA (shortened by two carbon atoms)	β-Ketothiolase (also called thiolase)

\*An AMP-forming ligase.

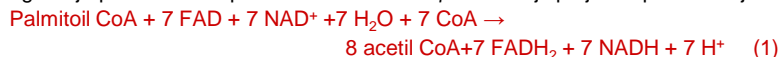
Table 27.1  
Biochemistry: A Short Course, Second Edition  
© 2013 W. H. Freeman and Company

## Energetska bilanca $\beta$ -oksidacije (primjer za palmitat)

Opća jednadžba razgradnje nekog acil CoA u jednom ciklusu  $\beta$ -oksidacije:



Za razgradnju palmitoil CoA potrebna su 7 ciklusa  $\beta$ -oksidacije pa je ukupna reakcija:



Približno 2,5 molekule ATP sintetizira se u respiracijskom lancu kada se oksidira 1 molekula NADH, a za oksidaciju 1 molekule  $\text{FADH}_2$  nastaje 1,5 molekula ATP. Oksidacijom acetyl CoA u citratnom dobivamo 10 molekula ATP. Prijenosom elektrona s NADH ili  $\text{FADH}_2$  na kisik nastaje i voda po prijenosu 1 elektronskog para.

Ukupna bilanca za oksidaciju palmitoil-CoA u 8 acetyl CoA:

Energija dobivena prijenosom elektrona i oksidativnom fosforilacijom s NADH i  $\text{FADH}_2$ :



Energija dobivena oksidacijom acetyl CoA u citratnom ciklusu:



Ako se zbroje reakcije (2) i (3), dobivamo:



Pojedinačni enzimi koji oksidacijom 1 molekule palmitoil CoA u  $\text{CO}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$  doprinose nastajanju ATP-a

**Količina ATP koja se dobiva tijekom oksidacije 1 molekule palmitoil-CoA u  $\text{CO}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$**

Enzyme catalyzing the oxidation step	Number of NADH or $\text{FADH}_2$ formed	Number of ATP ultimately formed*
Acyl-CoA dehydrogenase	7 $\text{FADH}_2$	10.5
$\beta$ -Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	7 NADH	17.5
Isocitrate dehydrogenase	8 NADH	20
$\alpha$ -Ketoglutarate dehydrogenase	8 NADH	20
Succinyl-CoA synthetase		8 <sup>†</sup>
Succinate dehydrogenase	8 $\text{FADH}_2$	12
Malate dehydrogenase	8 NADH	20
<b>Total</b>		<b>108</b>

\*These calculations assume that mitochondrial oxidative phosphorylation produces 1.5 ATP per  $\text{FADH}_2$  oxidized and 2.5 ATP per NADH oxidized.

<sup>†</sup>GTP produced directly in this step yields ATP in the reaction catalyzed by nucleoside diphosphate kinase (p. 510).

Table 17-1

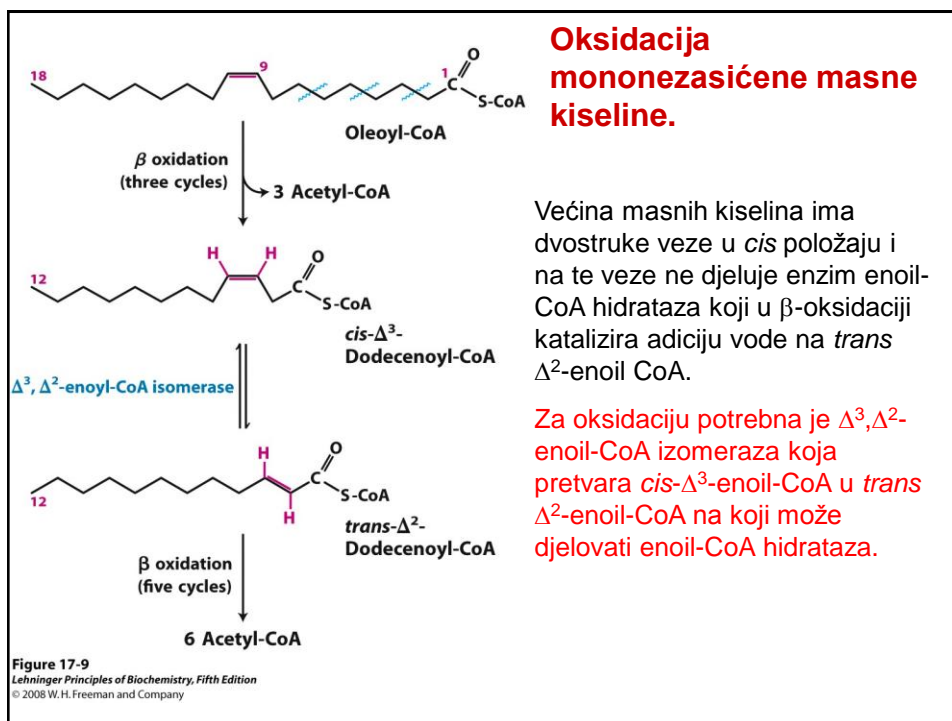
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

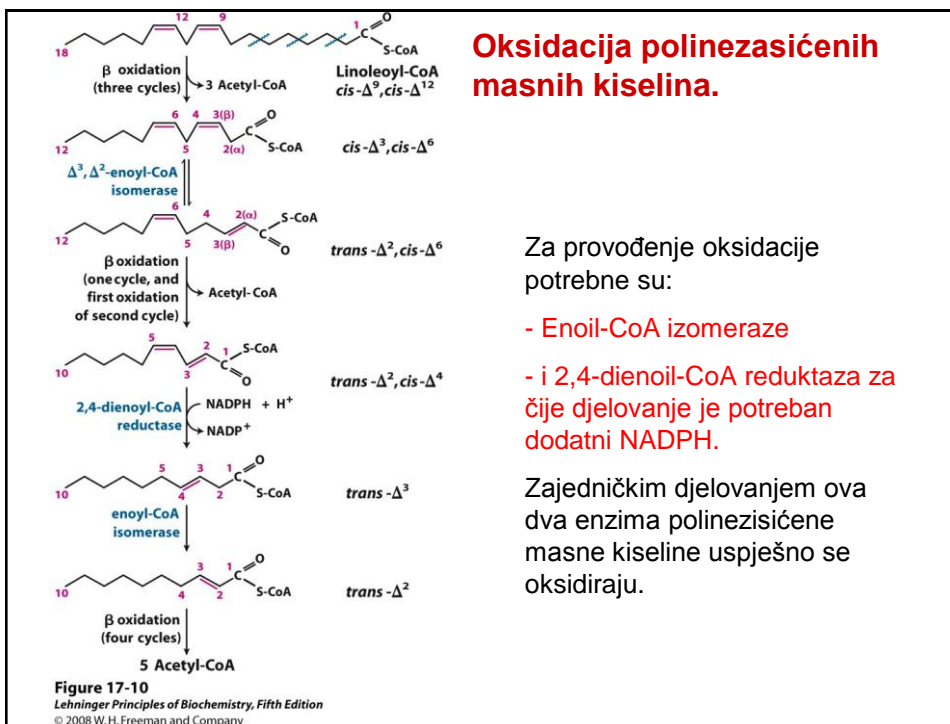
## Razgradnja nezasićenih masnih kiselina

Za oksidaciju nezasićenih masnih kiselina potrebni su još dodatni enzimi:

Za razgradnju mononezasićenih masnih kiselina potrebna je enoil CoA izomeraza.

Za razgradnju polinezasićenih masnih kiselina potrebne su enoil CoA izomeraza i 2,4-dienoil-CoA reduktaza.





Za provođenje oksidacije potrebne su:

- Enoil-CoA izomeraze
- i 2,4-dienoil-CoA reduktaza za čije djelovanje je potreban dodatni NADPH.

Zajedničkim djelovanjem ova dva enzima polinezasićene masne kiseline uspješno se oksidiraju.

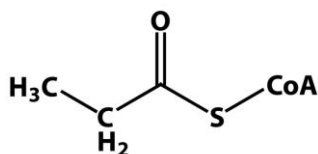
### Masne kiseline s neparnim brojem C-atoma

- Masne kiseline s neparnim brojem ugljikovih atoma oksidiraju se do acetil-CoA i propionil-CoA koji se pretvara u succinil-CoA.
- Prije nego što se može iskoristiti kao supstrat citratnog ciklusa, succinil-CoA, propionil-CoA se karboksilira u metilmalonil-CoA pomoću propionil karboksilaze (biotin koenzim).
- Reakciju izomerizacije metilmalonil-CoA u succinil-CoA kataliziraju metilmalonil-CoA epimeraza i mutaza.
- Metilmalonil-CoA mutaza kao koenzim, koristi koenzim B<sub>12</sub>.



## Oksidacija masnih kiselina s neparnim brojem ugljikovih atoma.

Iako većina prirodnih lipida ima masne kiseline s parnim brojem C atoma, masne kiseline s neparnim brojem ugljikovih atoma česte su u biljaka kao i u morskim organizmima. Goveda i mnogi drugi preživači proizvode velike količine propionata tijekom fermentacije ugljikohidrata u buragu.



### Propionyl CoA

Illustration: Propionyl CoA

- Dugolančane masne kiseline s neparnim brojem C atoma razgrađuju se na isti način kao i masne kiseline s parnim brojem C atoma. Krajnji korak u oksidaciji je dobivanje acetil-CoA i **propionil-CoA**.
- Da bi se iskoristio u citratnom ciklusu propionil-CoA mora se pregraditi pomoću tri enzimske reakcije u sukcinil-CoA.

## Pretvorba propionil CoA u sukcinil CoA

(aktivirana 3-C jedinica propionil-CoA ulazi u citratni ciklus nakon pretvorbe u sukcinil-CoA)

U reakciji karboksilaze, kofaktor je biotin.  $\text{CO}_2$  ili  $\text{HCO}_3^-$  prvo se aktiviraju vezanjem za biotin, a zatim se  $\text{CO}_2$  prenosi na supstrat. Za aktivaciju biotina, tj. za nastajanje međuprodukta karboksibiotina, potrebna je energija koja se dobiva cijepanjem ATP na ADP i  $\text{P}_i$ .

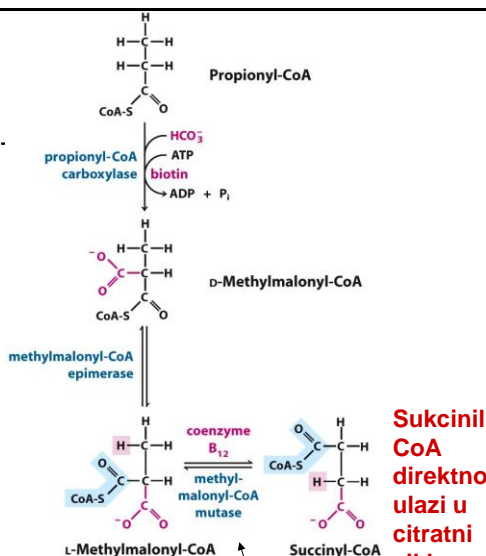


Figure 17-11  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

Prevorbu L-metilmalonil-CoA u sukcinil-CoA katalizira **metilmalonil-CoA mutaza**. Koenzim ovog enzima je koenzim B<sub>12</sub>.

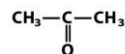
## Ketonska tijela

U većini sisavaca acetil-CoA nastao u jetrima ulazi u citratni ciklus ili se pretvara u "ketonska tijela" kako bi se krvotokom mogao transportirati u ekstrahepatička tkiva.

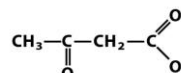
Aceton koji nastaje ovom pretvorbom se izdiše. Acetoacetat i  $\beta$ -hidroksibutirat transportiraju se putem krvi u ekstrahepatička tkiva kojima je potrebna energija. U ovim tkivima (srce, skeletni mišići, bubreg) ketonska tijela se pretvaraju ponovno u acetil-CoA te ulaze u citratni ciklus i time opskrbljuju ova tkiva metaboličkom energijom.

Mozak, preferirano koristi glukozu kao metabolički energent, ali se može brzo adaptirati da koristi ketonska tijela kada glukozu nije dostupna (stanje gladovanja).

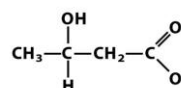
Produkcija i transport ketonskih tijela iz jetara u ekstrahepatička tkiva omogućava kontinuiranu oksidaciju masnih kiselina u jetrima u slučajevima kada se acetil-CoA ne oksidira u citratnom ciklusu.



**Acetone**



**Acetoacetate**

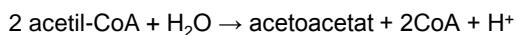


**D- $\beta$ -Hydroxybutyrate**

Unnumbered 17 p666  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## Ketonska tijela

- Ketonska tijela – aceton, acetoacetat i  $\beta$ -hidroksibutirat nastaju u mitohondrijima jetara.



- Aceton nastaje spontanom dekarboksilacijom acetoacetata, a  $\beta$ -hidroksibutirat nastaje redukcijom acetoacetata.
- Acetoacetat i  $\beta$ -hidroksibutirat (koji nastaje redukcijom acetoacetata) prenose se pomoću krvi u periferna tkiva gdje se metaboliziraju u acetil-CoA i dalje razgrađuju u citratnom ciklusu.

Zdrave, dobro hranjene osobe sintetiziraju relativno malo ketonskih tijela. Kada se aceti-CoA nagomilava (gladovanje, dijabetes) tiolaza katalizira spajanje dvije molekule acetyl-CoA u acetoacetat, polaznu molekulu u sintezi ketonskih tijela. Reakcije kojima nastaju ketonska tijela odvijaju se u matriksu mitohondrija.

U zdravih osoba aceton nastaje u vrlo malim količinama. Nastanak acetona dešava se ili spontanom dekarboksilacijom acetoacetata ili reakciju katalizira acetoacetat dekarboksilaza.

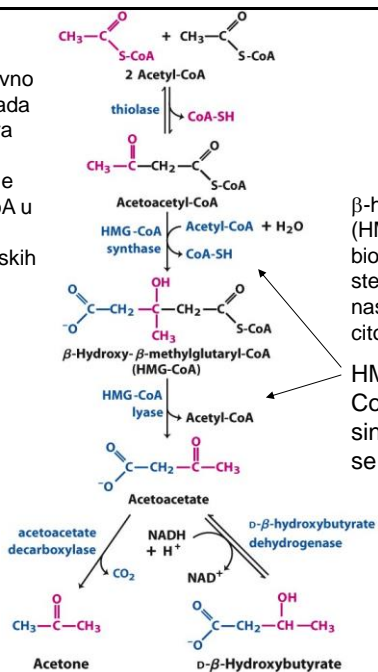


Figure 17-18  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## Nastanak ketonskih tijela iz acetyl CoA

β-hidroksi-β-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) međuprodukt je i u biosintezi sterola. U sintezi sterola enzim koji katalizira nastajanje HMG-CoA lociran je u citoplazmi.

HMG-CoA liaza kao i HMG-CoA sintaza koje sudjeluju u sintezi ketonskih tijela nalaze se u matriksu mitohondrija.

D-β-hidroksibutirat dehidrogenaza je mitohondrijski enzim specifičan za katalizu samo D-izomera.

## Acetoacetat kao metaboličko gorivo.

Neka tkiva, kao npr. srce i kora bubrega preferirano koriste acetoacetat kao metaboličko gorivo. Nasuprot tome glukoza je glavno metaboličko gorivo u mozgu i eritrocitima.

Acetoacetat se pretvara u acetyl-CoA u dvije reakcije.

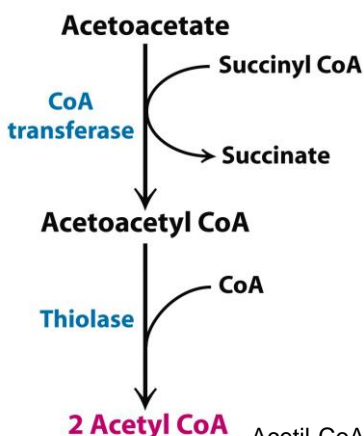


Figure 22-22  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

Acetyl-CoA ulazi u citratni ciklus gdje se dalje oksidira.

## D-β-hidroksibutirat kao metaboličko gorivo.

Pretvorbu D-3-hidroksibutirata (β-hidroksibutirata) u acetoacetat katalizira D-3-hidroksibutirat dehidrogenaza.

U ekstrahepatičkim tkivima β-hidroksibutirat (3-hidroksibutirat) oksidira se u acetoacetat koji se u dvije reakcije pretvara u acetil-CoA.

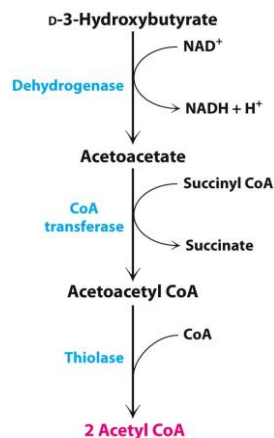


Figure 27.11  
Biochemistry: A Short Course, Second Edition  
© 2013 W. H. Freeman and Company

## U dijabetesu dolazi do prekomjerne sinteze ketonskih tijela

- Ketonska tijela su srednje jake kiseline i njihova prekomjerna produkcija dovodi do acidoze. U neliječenom dijabetesu, koji nastaje zbog nedostatka inzulina, dolazi do hiperprodukcije ketonskih tijela. Nastala acidoza naziva se dijabetičkom ketozom.
- Ako nema inzulina, glukoza ne može ulaziti u stanice te se sva energija dobiva razlaganjem masti što dovodi do stvaranja velikih količina acetil-CoA.
- Acetil-CoA se nagomilava jer nedostaje oksaloacetat, koji bi se inače stvarao metabolizmom glukoze.
- Isto tako, kada nema inzulina, povećano je i otpuštanje masnih kiselina iz adipoznog tkiva.

**Do dijabetičke kome dolazi kada nema inzulina.** Kada nema inzulina, jetra ne mogu apsorbirati glukozu. Masne kiseline koje otpuštaju adipozna tkiva ulaze u jetra. U jetrima se masne kiseline razgrađuju  $\beta$  oksidacijom ali ne dolazi do iskorištenja acetyl-CoA u citratnom ciklusu jer nedostaje oksaloacetat, koji uobičajeno nastaje razgradnjom glukoze. Dolazi do stvaranja velike količine ketonskih tijela koja se otpuštaju u krv.

OAA = oksaloacetat

CAC = citratni ciklus

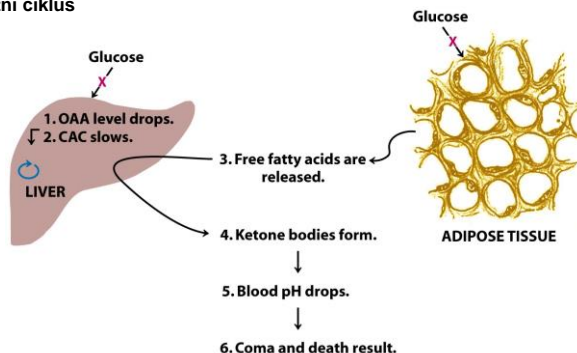


Figure 22-23  
 Biochemistry, Sixth Edition  
 © 2007 W.H. Freeman and Company

## Integracija metaboličkih puteva.

Jetra snabdjevaju periferna tkiva ketonskim tijelima. Tijekom gladovanja ili dijabetesa jetra pretvaraju masne kiseline u ketonska tijela koja su metaboličko gorivo brojnih tkiva. U gladovanju, ketonska tijela naročito su važan izvor energije.

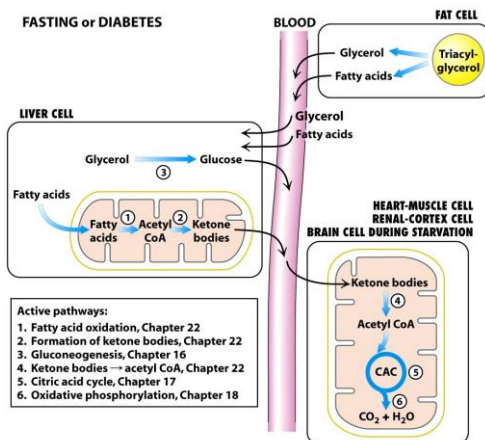
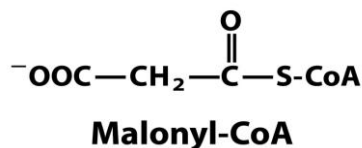


Figure 22-21  
 Biochemistry, Sixth Edition  
 © 2007 W.H. Freeman and Company

## Regulacija $\beta$ -oksidacije masnih kiselina

Oksidacija masnih kiselina uklanja iz organizma dragocjeno metaboličko gorivo, te se mora striktno kontrolirati. U jetrima acil-CoA koji nastaje u citoplazmi može ući u dva različita metabolička puta: (1)  $\beta$ -oksidaciju pomoću mitohondrijskih enzima ili (2) pretvorbu u triacilglicerole i fosfolipide pomoću enzima koji su u citoplazmi. Koji će se put odabrati ovisi o brzini prijenosa dugolančane masne kiseline iz citoplazme u mitohondrij. **Pretvorba acil-CoA u acil-karnitin te njegov prijenos u mitohondrij korak je koji određuje brzinu oksidacije masne kiseline.**

Malonil-CoA, prvom međuprojektu u biosintezi dugolančanih masnih kiselina iz acetil-CoA, povećava se koncentracija čim je organizam opskrbljen ugljikohidratima. On inhibira **karnitin aciltransferazu** i ovime osigurava da ne dođe do ulaska masnih kiselina u mitohondrij. Na ovaj način onemogućena je oksidacija masnih kiselina.



Metabolism 17 (2008)  
Lippincott Williams & Wilkins, 9th Edition  
© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Osim kontrole ulaska masnih kiselina u mitohondrij dva enzima  $\beta$ -oksidacije također se inhibiraju metaboličkim signalima koji ukazuju da organizam ima dovoljno energije.

- **L-3-hidroksi acil-CoA dehidrogenaza inhibirana je visokim [NADH] / [NAD]**
- **tiolazu inhibiraju visoke koncentracije acetil-CoA.**

## Oksidacija masnih kiselina u peroksisomima

Oksidacija masnih kiselina u ovim organelama zaustavlja se kod oktanoil-CoA. Oksidacija masnih kiselina u peroksisomima služi za skraćivanje lanaca masnih kiselina kako bi one postali bolji supstrati u procesu mitohondrijske  $\beta$ -oksidacije. Kod biljaka peroksisomi su organele gdje se odvija većina oksidacije masnih kiselina. Proces oksidacije masnih kiselina u peroksisomima sličan je procesu oksidacije u mitohondrijima ali nije identičan.

Peroksisomi nisu funkcionalni kod pacijenata koji imaju Zellwegerov sindrom. Abnormalne funkcije jetara, bubrega i mišića uzrokuju smrt pacijenata već u šestoj godini života. Razlog zašto dolazi do ovog sindroma je deficitarni unos enzima u peroksisome.

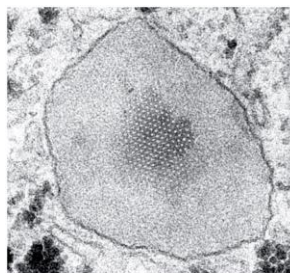


Figure 22-18  
Metabolism, 9th Edition  
© 2007 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

**Peroksisom stanice jetre.** Kristal urat oksidaze je unutar ove organele koja je omeđena s jednostrukim lipidnim dvoslojem. Tamne granule izvan peroksisoma, nakupine su glikogena.

- Peroksisomi biljaka i životinja, te glioksisomi sjemenaka biljaka provode  $\beta$  oksidaciju u 4 reakcije koje su slične reakcijama koje se provode u mitohondrijima životinja.
- U ovim organelama prva reakcija oksidacije prenosi elektrone direktno na kisik, pa nastaje  $H_2O_2$ .
- Peroksisomi u tkivima životinja specijalizirani su za oksidaciju vrlo dugih masnih kiselina kao i za oksidaciju razgrananih masnih kiselina.
- U glioksisomima sjemenaka koje klijaju,  $\beta$  oksidacija je izvor biosintetskih preteča, a ne izvor energije.

## Usporedba $\beta$ -oksidacije u mitohondrijima, peroksisomima i glioksisomima.

Dvije su osnovne razlike između procesa u mitohondrijima i ovim organelama:

- (1) U prvom oksidativnom koraku u peroksisomima elektroni direktno prelaze na  $O_2$  te nastaje  $H_2O_2$  kojeg katalaza odmah cijepa na  $H_2O$  i  $O_2$ . U peroksisomima energija koja se oslobađa ovom reakcijom oslobađa se kao toplina.
- (2) NADH koji nastaje u drugom oksidativnom koraku ne može se oksidirati u peroksisomima i glioksisomima te se izlučuje u citoplazmu i vjerojatno ulazi i u mitohondrije.

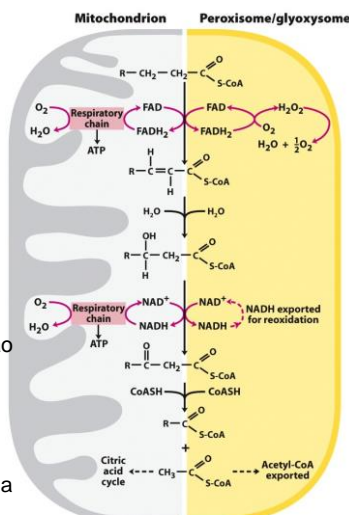


Figure 17-13  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

Acetil-CoA koji nastaje u peroksisomima također se izlučuje, te se oksidira u citratnom ciklusu. Acetat u glioksisomima, organelama koje se nalaze samo u klijajućim sjemenkama, koristi se kao preteča u biosintezi.

Kod sisavaca razgradnja dugolančanih masnih kiselina npr. 26:0, razgrananih masnih kiselina kao što su fitanska i pristanska kiselina odvija se u peroksisomima. Ove masne kiseline nalaze se u mliječnim proizvodima. Nemogućnost razgradnje ovih masnih kiselina dovodi do raznih bolesti.

## Razgradnja triacilglicerola u biljkama

Peroksisomi biljaka i glioksisomi (sjemenke) ne koriste acetyl-CoA samo kao izvor energije već kao preteču za druge biosintetske putove.

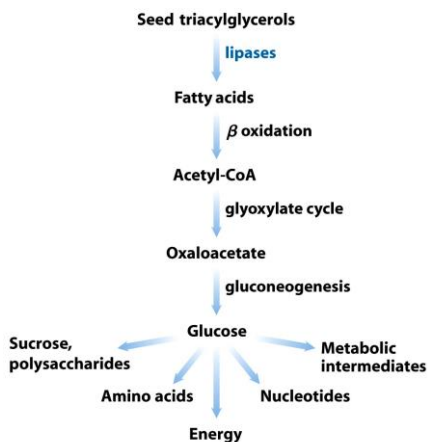


Figure 17-14  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

Izoenzimi acil-CoA dehidrogenaza:

Masne kiseline s 12 do 18 C atoma oksidira dugo-lančana (long chain) acil-CoA dehidrogenaza. Srednje duga (medium chain length) acil-CoA dehidrogenaza oksidira masne kiseline od 14 do 4 C atoma, a kratko-lančana (short chain) acil-CoA dehidrogenaza oksidira masne kiseline od 4 i 6 ugljikova atoma.

- **Genetske pogreške u acil-CoA dehidrogenazi koja je odgovorna za srednje dugačke masne kiseline dovode do ozbiljnih smetnji (bolesti).**
- Za razliku od acil-CoA dehidrogenaza, enoil-CoA hidrataza, hidroksiacil dehidrogenaza kao i  $\beta$ -ketotiolaza djeluju na sve dužine masnih kiselina.