

Biosinteza masnih kiselina

Boris Mildner

Sinteza masnih kiselina odvija se u tri faze

- **Faza pripreme** – acetil-CoA se prenosi iz mitohondrija u obliku citrata u citoplazmu. Citrat se cijepa na oksaloacetat i acetil-CoA.
- **Početna faza** – sinteza malonil-CoA
- **Faza sinteze** – acetil-CoA i malonil-CoA se vežu za protein prenositelj acilnih skupina (ACP) i provodi se ponavljajući niz adicija i redukcija jedinica od dva C-atoma sve dok se ne sintetizira masna kiselina od 16 C-atoma.

Sinteza masnih kiselina odvija se u tri faze

Faza pripreme:

Citrat prenosi acetilne skupine iz mitohondrija u citoplazmu.

Citrat koji nastaje u mitohondriju prenosi se u citoplazmu gdje ga cijepa ATP-citrat liaza pri čemu nastaje acetil-CoA koji se koristi za sintezu masnih kiselina.



Za sintezu palmitata ovaj se proces mora ponoviti osam puta.

Osim što je preteča u sintezi masnih kiselina citrat služi i kao signalna molekula. U citoplazmi koncentracija citrata ukazuje da je stanica u energetske bogatom stanju.

Citrat inhibira fosfofruktokinazu te je u citoplazmi inhibirana glikoliza.

Sinteza masnih kiselina odvija se u tri faze

Faza pripreme

Acetil-CoA prenosi se iz mitohondrija u citoplazmu u obliku citrata, a nizom reakcija koje prate ovaj prijelaz nastaje NADPH.

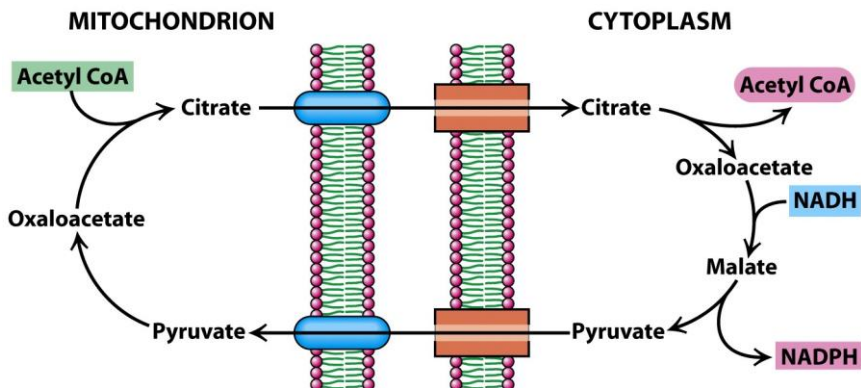
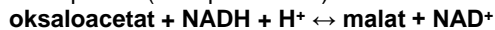


Figure 22-27
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Sinteza masnih kiselina odvija se u tri faze

Faza pripreme

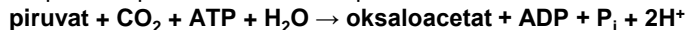
NADPH koji je potreban za sintezu masnih kiselina potječe iz nekoliko reakcija:
U citoplazmi (transport citrata):



Malat se oksidativno dekarboksilira pomoću NADP^+ ovisnog malat enzima (malični enzim):



Piruvat koji nastaje u citoplazmi, transportira se u mitohondrij gdje se pomoću piruvat karboksilaze ponovno karboksilira u oksaloacetat:



Suma ove tri reakcije:



Zaključak: **1 molekula NADPH nastaje tijekom transporta 1 molekule acetyl-CoA iz mitohondrija u citoplazmu.** (Iz citrata djelovanjem ATP-citrat liaze nastaje oksaloacetat koji se u sprezi s maličnim enzimom i piruvat-karboksilazom pretvara u piruvat uz oslobađanje NADPH.)

Dodatni NADPH nastaje u putu pentoza fosfata.

Sinteza masnih kiselina odvija se u tri faze

Putovi nastanka NADPH

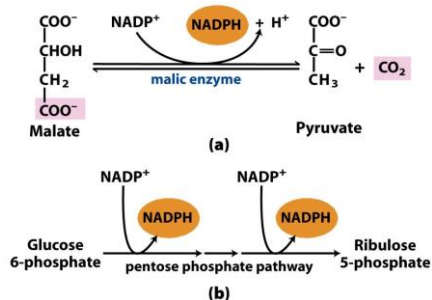
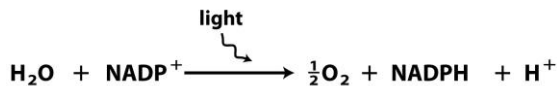


Figure 21-9
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Dva su puta kojima nastaje NADPH kod kralješnjaka i kvasaca.



Unnumbered 21 p812
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Kod biljaka NADPH nastaje tijekom fotosinteze.

Sinteza lipida odvaja se u odjeljku gdje ima višak NADPH (gdje je omjer $[NADPH]/[NADP^+]$ velik). Kod kvasaca i kralježnjaka to je u citoplazmi, a kod biljaka je to u kloroplastima.

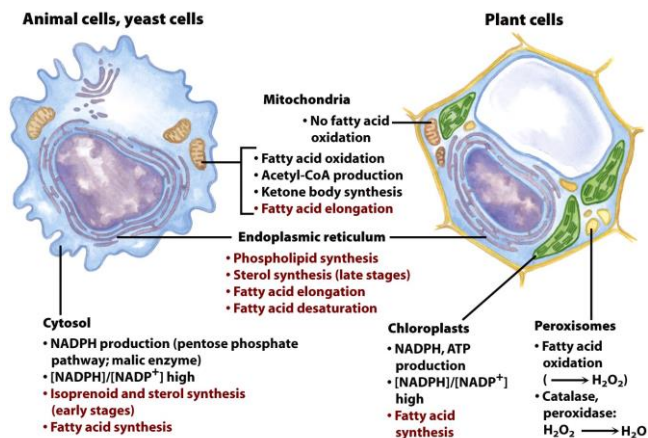


Figure 21-8
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Sinteza masnih kiselina odvija se u tri faze

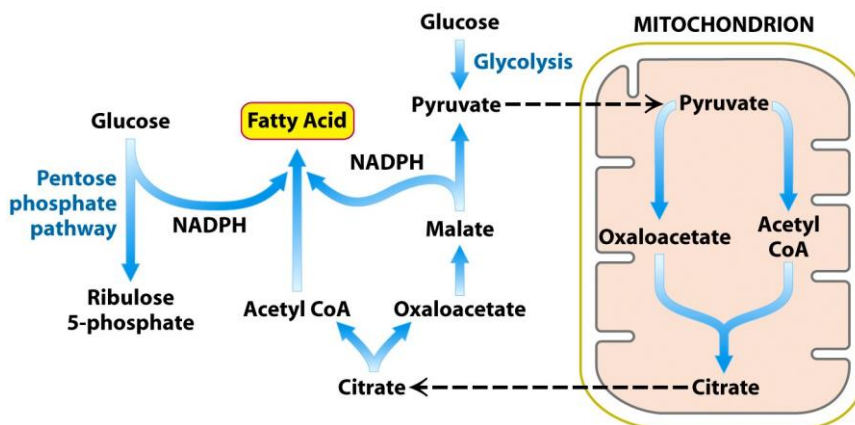


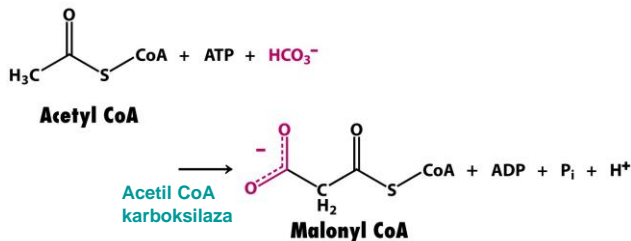
Figure 22-28
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Kako bi se prikupile dovoljne količine NADPH i acetil-CoA potrebna je kooperacija različitih metaboličkih puteva

Sinteza masnih kiselina odvija se u tri faze

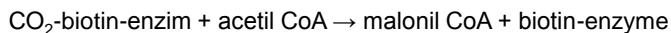
Početna faza

Sinteza malonil CoA je ključni korak u sintezi masnih kiselina



Unnumbered figure pg 635
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Reakcije koje katalizira **acetil CoA karboksilaza** tijekom sinteze malonil CoA:



Shematski prikaz sinteze malonil CoA koju katalizira **acetil-CoA karboksilaza**.

Acetil-CoA karboksilaza ima tri funkcionalna dijela:

nosač biotina (sivo), **biotin karboksilazu** (aktivira CO_2 tako da ga veže na biotin, a za ovu reakciju potreban je i ATP), te **transkarboksilazu** koja prenosi aktivirani CO_2 s biotin karboksilaze u aktivno središte transkarboksilaze.

U svakom koraku reakcije, aktivni enzim obojan je plavo.

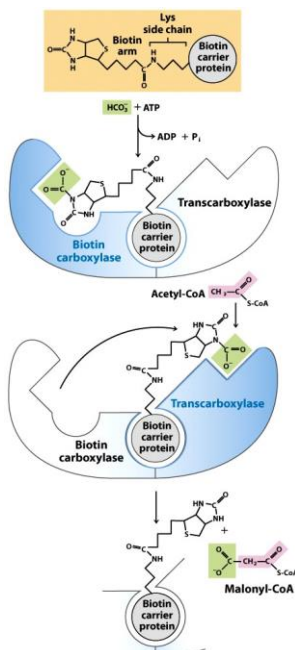


Figure 21-1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

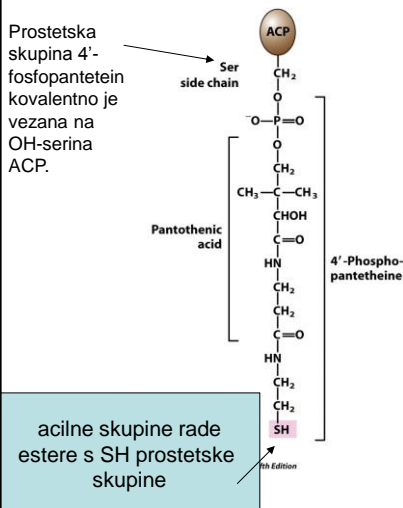
Sinteza masnih kiselina odvija se u tri faze

Početna faza

Acetil-CoA karboksilaza ključan je enzim u regulaciji metabolizma masnih kiselina.

Sinteza masnih kiselina odvija se u tri faze

Faza sinteze – struktura i funkcija ACP



Međuprodukti, acilne skupine, koji nastaju tijekom sinteze masnih kiselina vezani su na protein nosač acilnih međuprodukata, (acyl carrier protein, ACP).

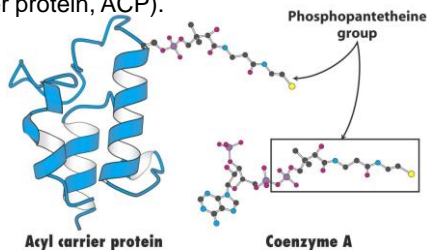


Figure 22-24
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

I prostetska skupina ACP-a kao i koenzim A imaju fosfopanteteinsku skupinu. ACP, protein od 77 ak. možemo smatrati "makro CoA".

Shema strukture FAS I sisavaca. Enzimске aktivnosti u sintazi masnih kiselina sisavaca nalaze se u različitim domenama jednog polipeptidnog lanca. 7 enzimskih aktivnosti su: 3-ketoacil-ACP sintaza (KS); malonil/acetil-CoA-ACP transferaza (MAT); 3-hidroksiacil-ACP dehidrataza (DH); enoil-ACP reduktaza (ER) i 3-ketoacil-ACP reduktaza (KR), ACP i posljednja, TE domena je tioesteraza koja otpušta palmitat s ACP pri završetku sinteze.

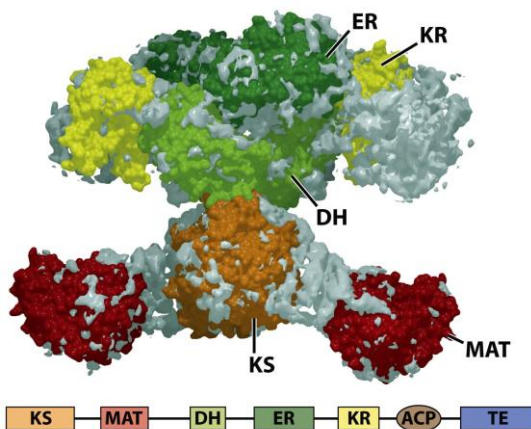


Figure 21-3a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Linearna struktura različitih domena FAS I sintaze.

Sinteza masnih kiselina odvija se u tri faze

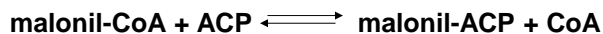
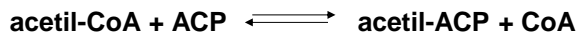
Faza sinteze

Sinteza masnih kiselina odvija se nizom reakcija:

kondezacija → redukcija → dehidratacija → redukcija

Sintaza masnih kiselina je kompleks enzima koji katalizira sve reakcije potrebne za sintezu masnih kiselina.

Sintezu masnih kiselina provodi acilni nosač (carrier) ACP, polipeptid na kojeg je vezan CoA. Međuprodukti su vezani sulfhidrilnom skupinom CoA koja se nalazi na ACP. **Acetil-transacilaza i malonil-transacilaza vežu supstrate za ACP:**



Sinteza masnih kiselina odvija se u tri faze

Faza sinteze

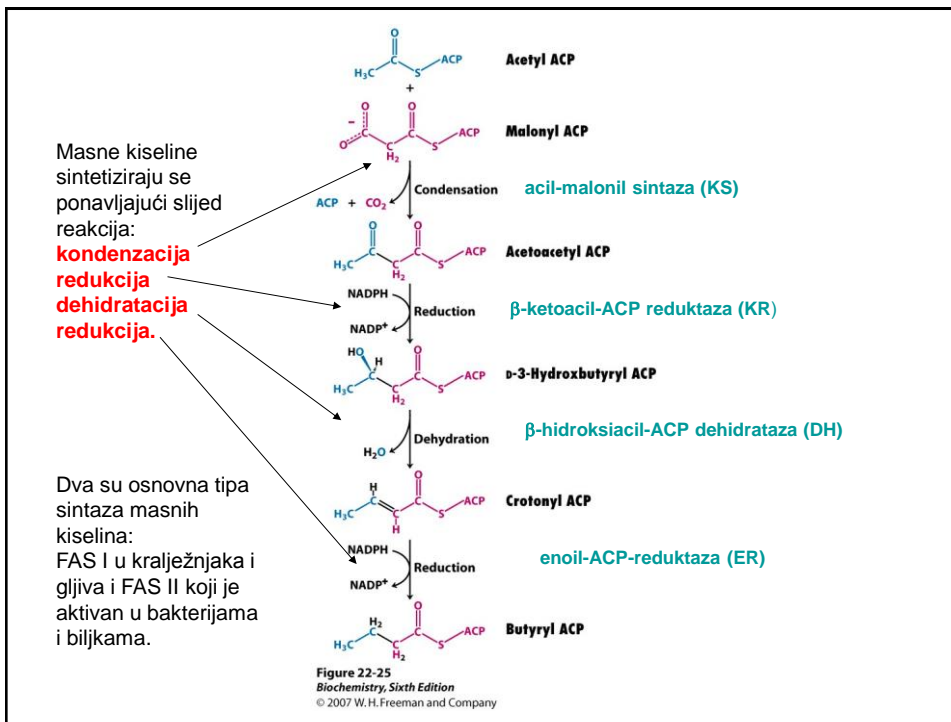
Sinteza masnih kiselina odvija se nizom reakcija:

kondezacija → redukcija → dehidratacija → redukcija

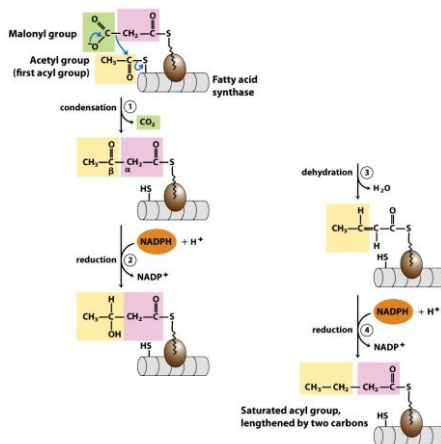
β-keto-sintaza katalizira **kondenzaciju** acetil-ACP i malonil-ACP kako bi nastao acetoacetil-ACP.

Sljedeća tri koraka – redukcija, dehidratacija i ponovna redukcija, pretvaraju keto-skupinu na atomu 3 u metilensku skupinu (-CH₂-) te nastaje butiril-ACP.

NADP⁺ se koristi kao sredstvo za provođenje reakcija redukcija.



Dodavanje dva ugljika na rastući acilni lanac masnih kiselina odvija se u 4 koraka: malonilna i acetilna (kasnije acilna) skupine aktivirane su tioesterskim vezama kojima su povezane sa sintazom masnih kiselina. U koraku 1), **kondenzacija**, dolazi do povezivanja malonilne skupine s acetilnom skupinom uz otpuštanje CO_2 ; u 2), **redukcija**, 3-keto (β -keto) skupina se reducira u hidroksilnu skupinu; u 3) **dehidratacija**, eliminacijom vode nastaje dvostruka veza; 4), **redukcija**, redukcijom dvostruke veze nastaje lanac masne kiseline produljen za 2-C-jedinice.



Slijed događaja na kompleksu sinaze masnih kiselina (FAS I) (1)

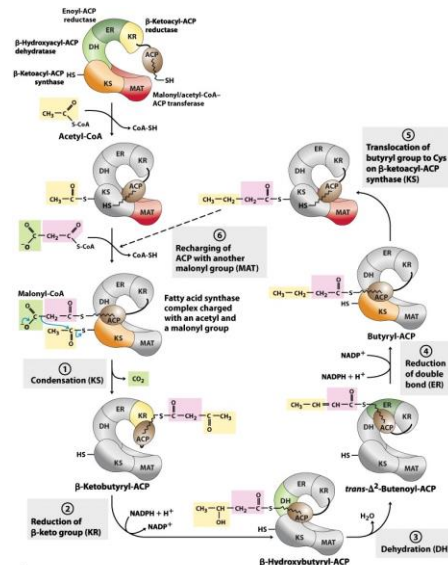


Figure 21-6
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Sinteza masnih kiselina odvija se u tri faze Faza sinteze

Sinteza masnih kiselina odvija se nizom reakcija:

kondenzacija → redukcija → dehidratacija → redukcija

Sljedeći niz u sintezi započinje kondenzacijom malonil-CoA s novonastalim butiril-ACP, pri čemu nastaje C_6 - β -ketoacil-ACP.

Ponavljaju se redukcija, dehidratacija i redukcija..

Sinteza se nastavlja sve do C_{16} -acil-ACP, kojeg cijepa tioesteraza te nastaje palmitat.

Prikaz početka drugog ciklusa sinteze. Ciklus se dalje nastavlja kao što je prikazano

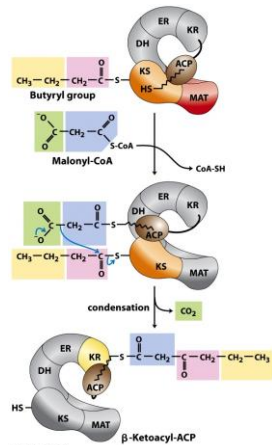


Figure 21-7
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Završetkom ciklusa, kada se otcijepi novo sintetizirani palmitat, ponovno se vežu malonilna i acetilna skupina a reakciju ponovno katalizira malonil/acetil-CoA-ACP transferaza (MAT).

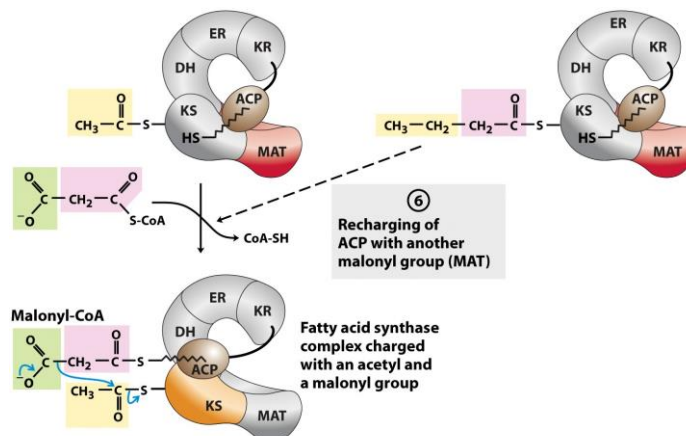


Figure 21-6 part 8
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Shematski prikaz sinteze palmitata (16:0).
Acilni lanac masnih kiselina raste za po dvije ugljikove jedinice koje donira aktivirani malonat uz gubitak CO_2 u svakom ciklusu.

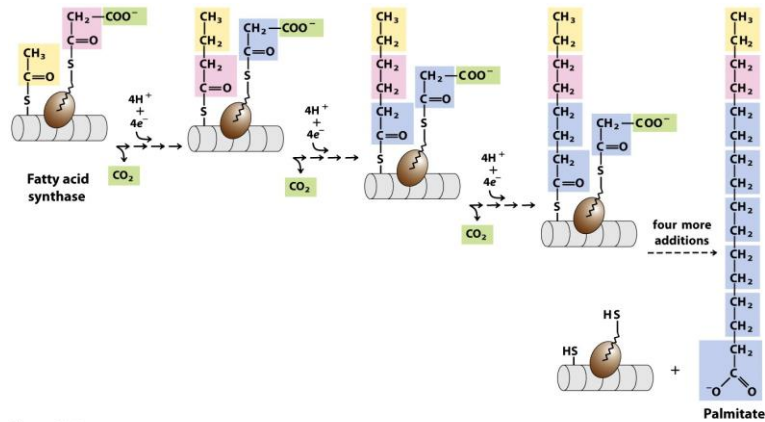


Figure 21-4
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Reakcije u sintezi masnih kiselina (početak ciklusa)

TABLE 22.2 Principal reactions in fatty acid synthesis in bacteria

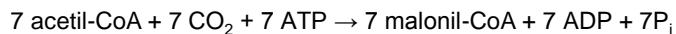
Step	Reaction	Enzyme
1	Acetyl CoA + $\text{HCO}_3^- + \text{ATP} \longrightarrow \text{malonyl CoA} + \text{ADP} + \text{P}_i + \text{H}^+$	Acetyl CoA carboxylase
2	Acetyl CoA + ACP \rightleftharpoons acetyl ACP + CoA	Acetyl transacylase
3	Malonyl CoA + ACP \rightleftharpoons malonyl ACP + CoA	Malonyl transacylase
4	Acetyl ACP + malonyl ACP \longrightarrow acetoacetyl ACP + ACP + CO_2	Acyl-malonyl ACP condensing enzyme
5	Acetoacetyl ACP + $\text{NADPH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons$ D-3-hydroxybutyryl ACP + NADP^+	β -Ketoacyl ACP reductase
6	D-3-Hydroxybutyryl ACP \rightleftharpoons crotonyl ACP + H_2O	3-Hydroxyacyl ACP dehydratase
7	Crotonyl ACP + $\text{NADPH} + \text{H}^+ \longrightarrow$ butyryl ACP + NADP^+	Enoyl ACP reductase

Table 22-2
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

7 ciklusa kondenzacija i redukcija potrebno je za sintezu zasićene palmitoilne skupine koja je još vezana za ACP. Nisu još dovoljno poznati razlozi zašto se reakcija elongacije ovdje zaustavlja. U ovom koraku tioesteraza oslobađa palmitat.

Sumarni prikaz sinteze palmitata:

1) Sinteza 7 molekula malonil-CoA:

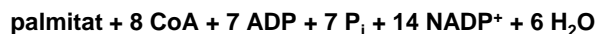
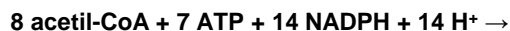


2) 7 ciklusa kondenzacija i redukcija:



(jedna molekula H₂O je potrebna za hidrolizu tioesterske veze palmitata i enzima)

Ukupna bilanca:



Kod ne-fotosintetskih eukariota dodatna cijena je transport acetil-CoA iz mitohondrija u citosol.

Dodatni enzimi su potrebni za produljenje i/ili ugradnju dvostruke veze u masne kiseline

Sintazom masnih kiselina nastaju samo masne kiseline od 16 C-atoma (palmitat)

Dulje masne kiseline sintetiziraju enzimi koji su vezani za endoplazmatski retikulum.

Ovi enzimi produljuju palmitat tako da nadodaju jedinice od 2 ugljika pri čemu je supstrat malonil-CoA.

Putovi sinteze drugih masnih kiselina. Ljubičasto su osjenčane masne kiseline koje sisavci ne mogu sintetizirati (esencijalne masne kiseline).

Sustavi za produljenje, elongaciju, zasićenih i nezasićenih masnih kiselina nalaze se na citoplazmatskoj strani glatkog endoplazmatskog retikula kao i u mitohondrijima sisavaca. Princip produljenja u ER je isti kao i kod sinteze palmitata u citoplazmi: malonil-CoA donira dvije C-jedinice na karboksilni-kraj i zasićenih i nezasićenih masnih kiselina, a slijede redukcija, hidratacija te ponovno redukcija.

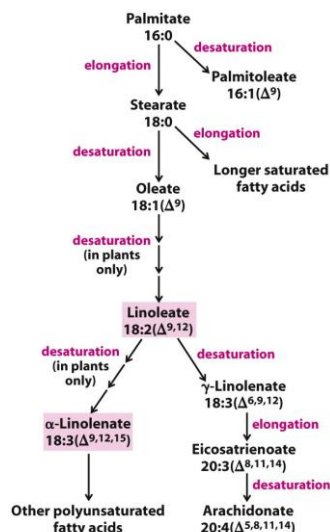


Figure 21-12
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

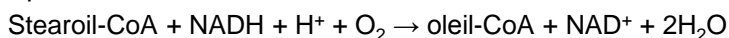
Za nastajanje nezasićenih veza potrebna je **acil-CoA desaturaza** koja je jedna od **oksidaza s miješanom funkcijom**.

Sisavcima nedostaju enzimi koji stvaraju dvostruke veze iza C-9 ugljika masne kiseline.

Enzimi koji su vezani za endoplazmatski retikulum kataliziraju nastajanje nezasićenih masnih kiselina

Enzimi vezani za endoplazmatski retikulum induciraju ugradnju dvostrukih veza u zasićene masne kiseline.

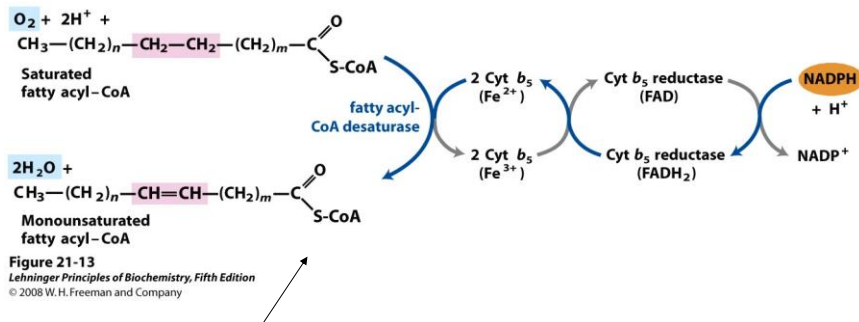
Npr.:



Sisavcima nedostaju enzimi koji bi ugradili dvostruku vezu iza 9. C-atoma.

Linoleat i linolenat esencijalne su masne kiseline koje dobivamo hranom.

Shema djelovanja acil-CoA desaturaze, oksidaze s mješovitim djelovanjem, koja provodi nastajanje dvostrukih veza.



Prijenos elektrona tijekom nastajanja dvostrukih veza. Plave strelice označavaju put elektrona i protona kako molekula kisika oksidira dva supstrata – acil-CoA i NADPH.

U biljkama desaturaze oksidiraju oleat još dok je vezan i fosfatidil kolin, pa nastaju esencijalne masne kiseline linoleat i linolenat.

Kada sisavci konzumiraju linoleat i/ili linolenat ove masne kiseline mogu se dalje elongirati i/ili oksidirati tako da mogu nastati γ -linolenat, eicosatrienoat kao i arahidonat.

Arahidonat je prekursor regulatornih lipida, tj. eikosanoida.

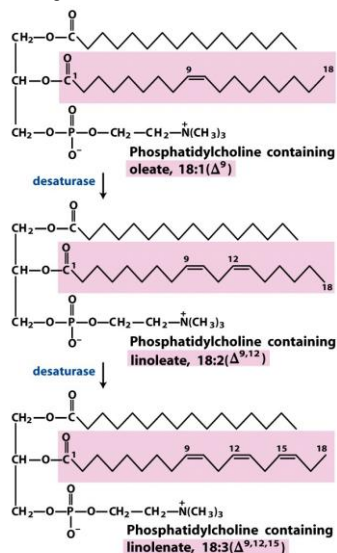


Figure 21-14
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Inhibitori sintaze masnih kiselina mogu biti dobri lijekovi

U tumorima velika je aktivnost sintaze masnih kiselina.

Inhibitori sintaze masnih kiselina sprječavaju rast tumora.

Miševi koji su tretirani inhibitorima sintaze masnih kiselina, gube tjelesnu masu, pa to sugerira da bi ovi lijekovi eventualno mogli liječiti i debljinu.

Eikozanoidni lijekovi nastaju iz polinezasićenih masnih kiselina

Arahidonat, masna kiselina od 20 C-atoma s 4 dvostruke veze nastaje iz linoleata.

Arahidonat je preteča različitih signalnih molekula koje su izgrađene od 20 C-atoma, te se nazivaju eikozanoidima.

Signalne molekule, prostaglandini, lokalni su hormoni jer imaju kratak vijek života i djeluju samo na susjedne stanice.

Arahidonat je glavni prekursor eikozanoidnih hormona

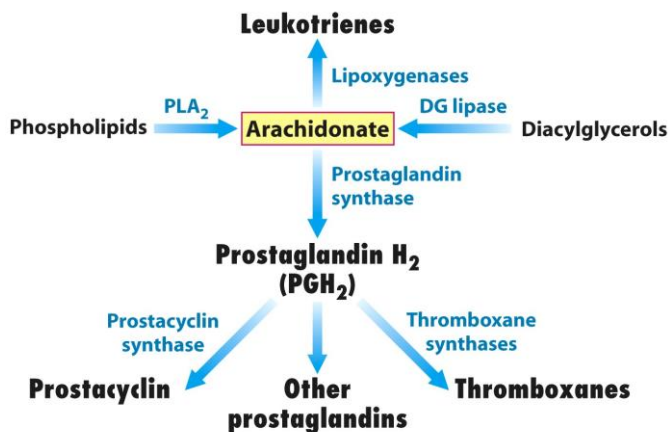


Figure 22-33
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Strukture eikozanoida koji su lokalni hormoni. Oni aktiviraju stanice u kojima su sintetizirani, kao i druge susjedne stanice jer se vežu za 7 TM receptore. Njihovo djelovanje varira obzirom na vrstu stanica. Prostaglandini stimuliraju upale, reguliraju dotok krvi u organe, kontroliraju transport iona kroz membrane, moduliraju aktivnost sinapse, induciraju san.

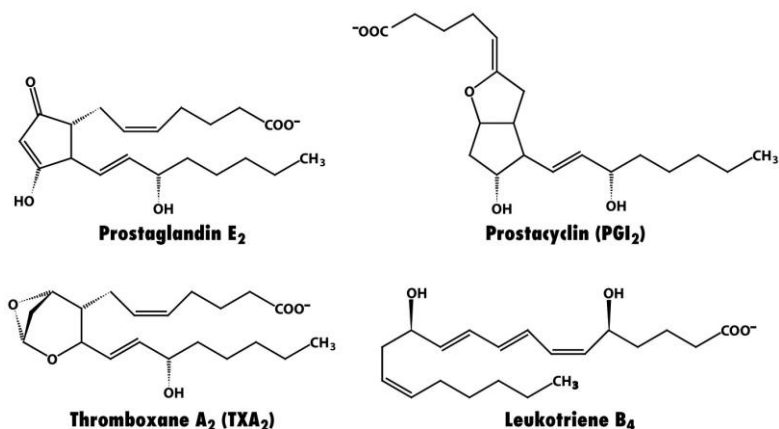


Figure 22-34
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Lijekovi koji inhibiraju sintezu prostaglandina. (nesteroidni protu-upalni lijekovi, NSAID)

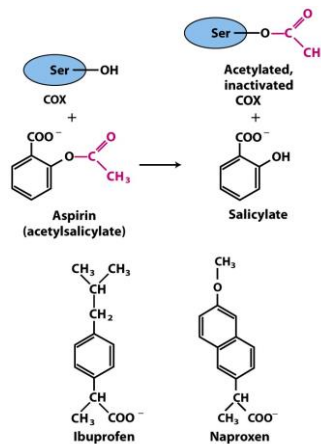


Figure 21-15b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Acetil-CoA karboksilaza je glavni regulator metabolizma masnih kiselina

Acetil-CoA karboksilazu moguće je regulirati na nekoliko načina:

- Karboksilaza se inaktivira kada se fosforilira pomoću AMP-ovisne kinaze (AMPK). Fosforiliranu kinazu ponovno aktivira protein fosfataza 2A.
- Citrat aktivira karboksilazu budući da omogućava stvaranje aktivnih polimera karboksilaze. Citrat omogućava da i fosforilirana karboksilaza bude aktivna.
- Palmitoil-CoA, krajnji produkt sinteze masnih kiselina, inhibira karboksilazu jer dovodi do depolimerizacije enzima.

Karboksilaza inhibira razgradnju masnih kiselina jer njezin produkt, malonil-CoA sprječava ulazak acil-CoA u mitohondrij budući da inhibira karnitin-acil-transferazu I.

Metabolizam masnih kiselina je vrlo kontroliran. Sinteza masnih kiselina je maksimalna kada ima dovoljno ugljikohidrata i energetskih rezervi, a relativno malo masnih kiselina. **Acetil Co A karboksilaza ima ključnu ulogu u sintezi i razgradnji masnih kiselina.** Acetil CoA karboksilazu kontroliraju i neposredni utjecaji okoline kao i hormoni.

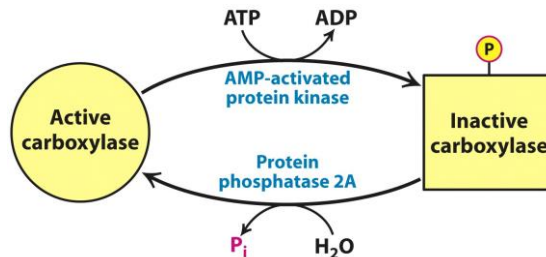


Figure 22-29
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Neposredni čimbenici u stanici utječu na aktivaciju i deaktivaciju enzima. AMP-ovisna protein kinaza fosforilira Ser karboksilaze. Aktivnost AMPK ovisi o omjeru $[AMP]/[ATP]$. Visoka koncentracija AMP aktivira kinazu, a ATP je inhibira.

Karboksilazu alosterički aktivira i citrat. Citrat aktivira polimerizaciju neaktivnih dimera karboksilaze u aktivne filamente, pa djelomično može nadvladati inhibiciju karboksilaze uzrokovane fosforilacijom. Koncentracija citrata u stanici je visoka kada ima dovoljno ATP i acetil-CoA. Nasuprot tome palmitil-CoA uzrokuje razgradnju filamenata u neaktivne dimere.

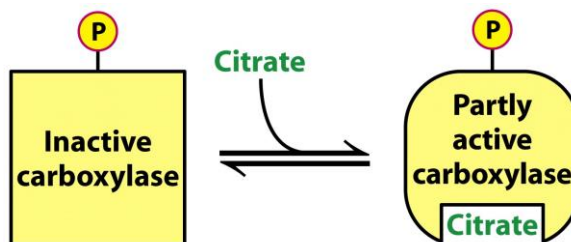


Figure 22-31a
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company



100 nm

Figure 22-8
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Elektronska mikrofografija
aktivnih polimera
karboksilaze.

Acetil/malonil-CoA karboksilaza kontrolira i razgradnju masnih kiselina. Malonil-CoA inhibira karnitin aciltransferazu I, pa time sprječava ulazak acil-CoA u mitohondrije.

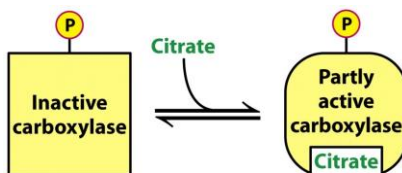


Figure 22-31a
Biochemistry: A Short Course
© 2013 W. H. Freeman and Company

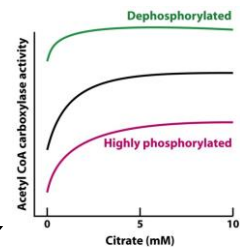


Figure 22-31b
Biochemistry: A Short Course
© 2013 W. H. Freeman and Company

Defosforilirani enzim je vrlo aktivan i
kada nema citrata. Citrat djelomično
aktivira fosforilirani enzim.

Acetil-CoA karboksilazu reguliraju različiti hormoni

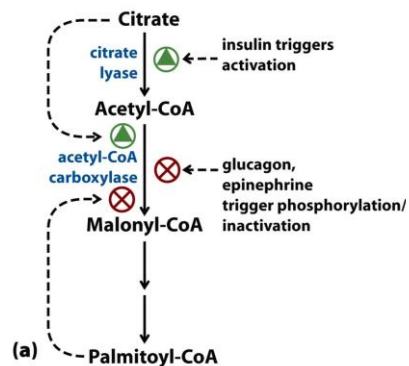


Figure 21-11
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

a) Prikaz hormonske kontrole enzima.

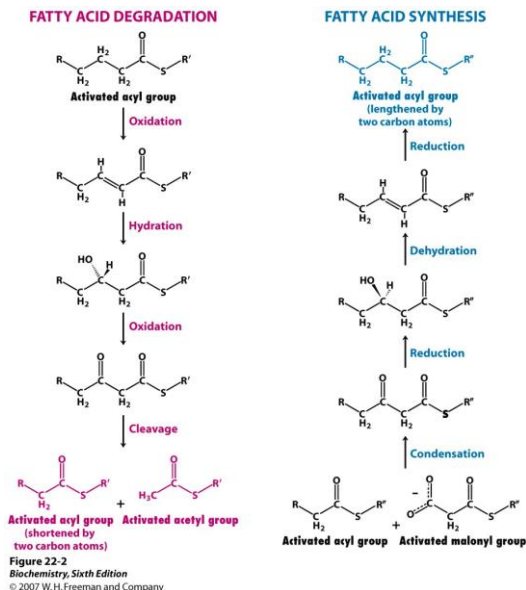
Glukagon i adrenalin inhibiraju karboksilazu jer povećavaju aktivnost AMPK.

Inzulin stimulira defosforilaciju te time i aktivaciju karboksilaze.

Enzimi sintaze masnih kiselina regulirani su i adaptacijama. Ako nema dovoljno triacilglicerola u hrani povećava se ekspresija sintaze masnih kiselina.

- Palmitil-CoA također inhibira translokazu koja transportira citrat iz mitohondrija u citoplazmu kao i glukoza-6-fosfat dehidrogenazu koja katalizira nastajanje NADPH u pentoza fosfat putu.

Kemijske reakcije razgradnje i sinteze masnih kiselina vrlo su slične



Metabolički putovi sinteze i razgradnje masnih kiselina su različiti. Neke od razlika su:

- Sinteza se odvija u citosolu, dok se razgradnja odvija u matriksu mitohondrija;
- Tijekom sinteze, međuproducti su kovalentno vezani na sulfhidrilne skupine "proteina nosača acilnih skupina", eng. **acyl carrier protein (ACP)**, dok su međuproducti masnih kiselina tijekom razgradnje (β -oksidacije) kovalentno vezani na sulfhidrilne skupine koenzima A.
- U višim organizmima, enzimi koji sudjeluju u procesu sinteze povezani su u jedan jedinstveni polipeptidni lanac kojeg nazivamo **sintaza masnih kiselina**. Nasuprot tome, enzimi koji sudjeluju u razgradnji masnih kiselina nisu povezani.
- U svakom koraku sinteze masnih kiselina dodaju se po dvije ugljikove jedinice. Aktivni donator dvije C-jedinice u procesu elongacije je **malonil-ACP**. Tijekom elongacije otpušta se CO_2 .
- U sintezi masnih kiselina, kofaktor je NADPH, a u njihovoj razgradnji kofaktori su NAD^+ i FAD.
- Elongacija lanca masnih kiselina zaustavlja se kad se sintetizira palmitat (C_{16}). Dalji produžetak lanca, kao i ugradnju dvostrukih veza vrše drugi enzimski sustavi.