

Metabolizem MK in lipidov

Razgradnja maščob je v mnogih organizmih glavni vir energije

- približno **ena tretjina energije**, ki jo porabimo izvira iz maščobe v hrani
- približno 80% energijskih potreb **srca in jeter** je pokrito z razgradnjo maščob
- za mnoge hibernirajoče živali, kot je npr. medved, ptice pri selitvi, pridobijo energijo iz uskladiščenih maščob

Maščobe so odlična zaloga energije

Maščobe v primerjavi s polisaharidi:

- **maščobne kisline dajo več energije na ogljik** ker so bolj reducirane (mora skozi več oksidacijskih stopenj tako daje največ energije)
- **maščobne kisline imajo zraven manj vode**, ker so nepolarne

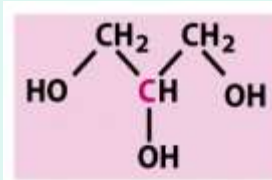
Glukoza in glikogen- za kratkoročne energijske potrebe, hitro na voljo

-Maščobe služijo dolgoročnim energijskim potrebam
, optimalno skladiščenje, počasna “dostava”

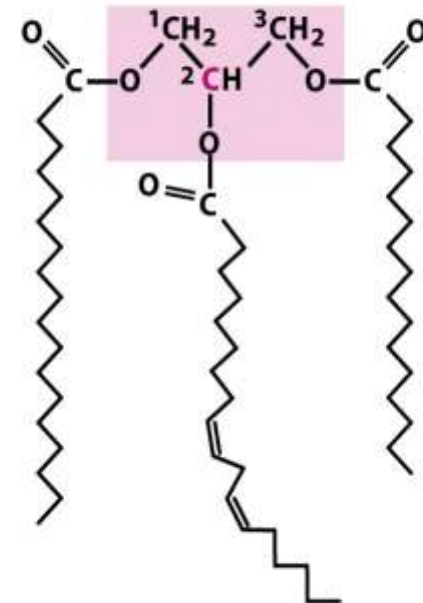
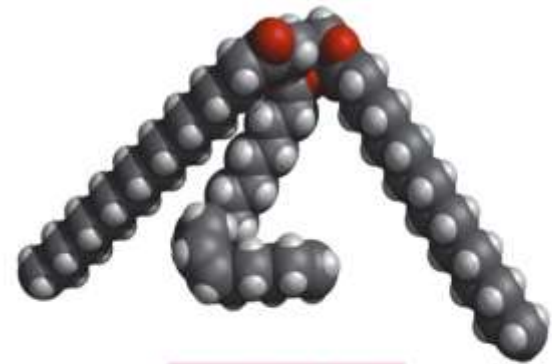
Metabolično gorivo maščob so maščobne kisline

Viri maščobnih kislin:

- trigliceridi iz hrane
- v jetih sintetizirani trigliceridi
- v maščobnih celicah v obliki uskladiščeni trigliceridi



Glycerol

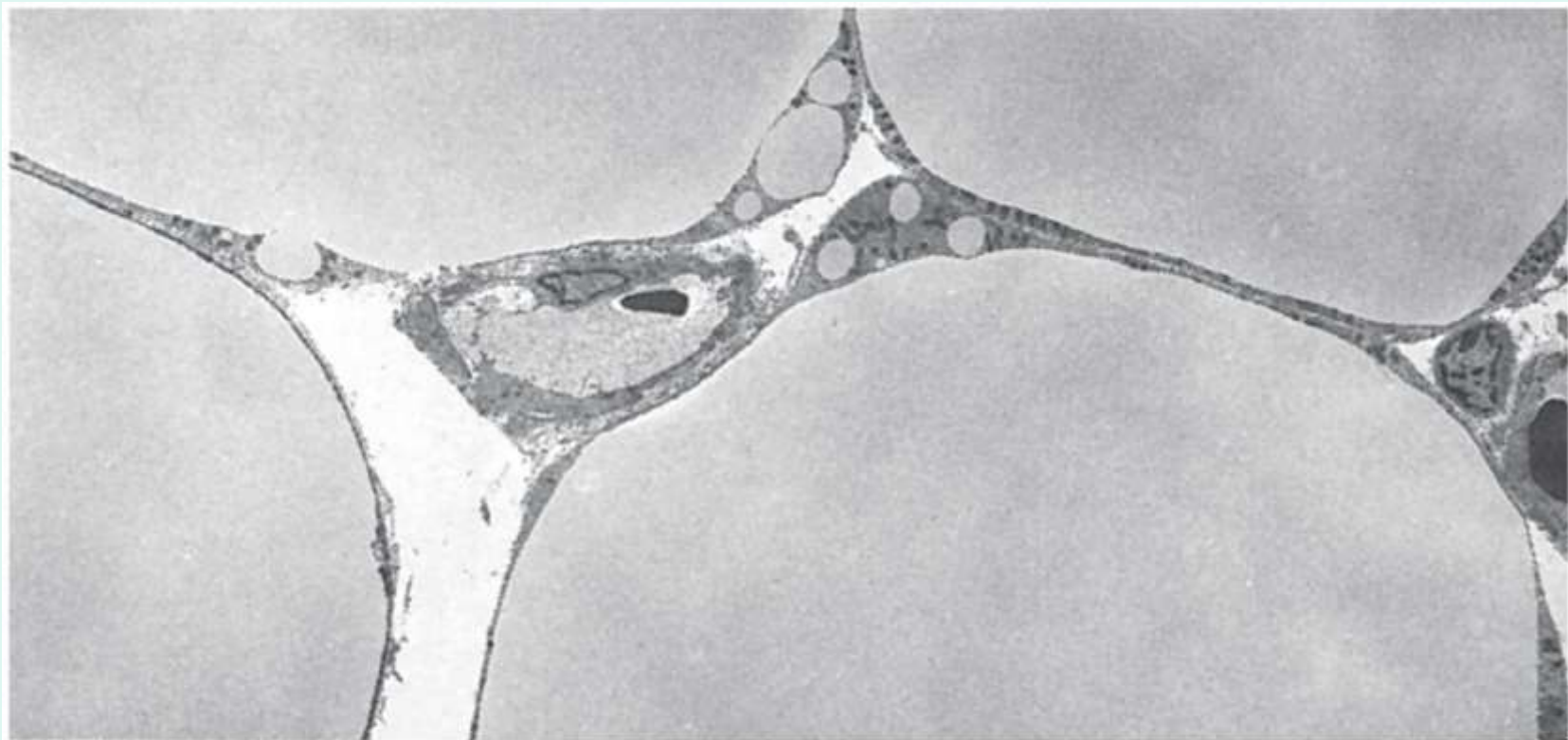


1-Stearoyl, 2-linoleoyl, 3-palmitoyl glycerol,
a mixed triacylglycerol



Figure 10-3

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



8 μm

Figure 10-4a

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

POVZETEK

HRANA

- ragradnja z lipazami
- absorpcija v črevo
- prenos s hilomikroni

TRIACILGLICEROLI
SINETIZIRANI V JETRIH

-prenos VLDL

TRIACILGLICEROLI,
SHRANJENI V ADIPOCITI

TAG-lipaze, pod vplivom
glukagona in adrenalina

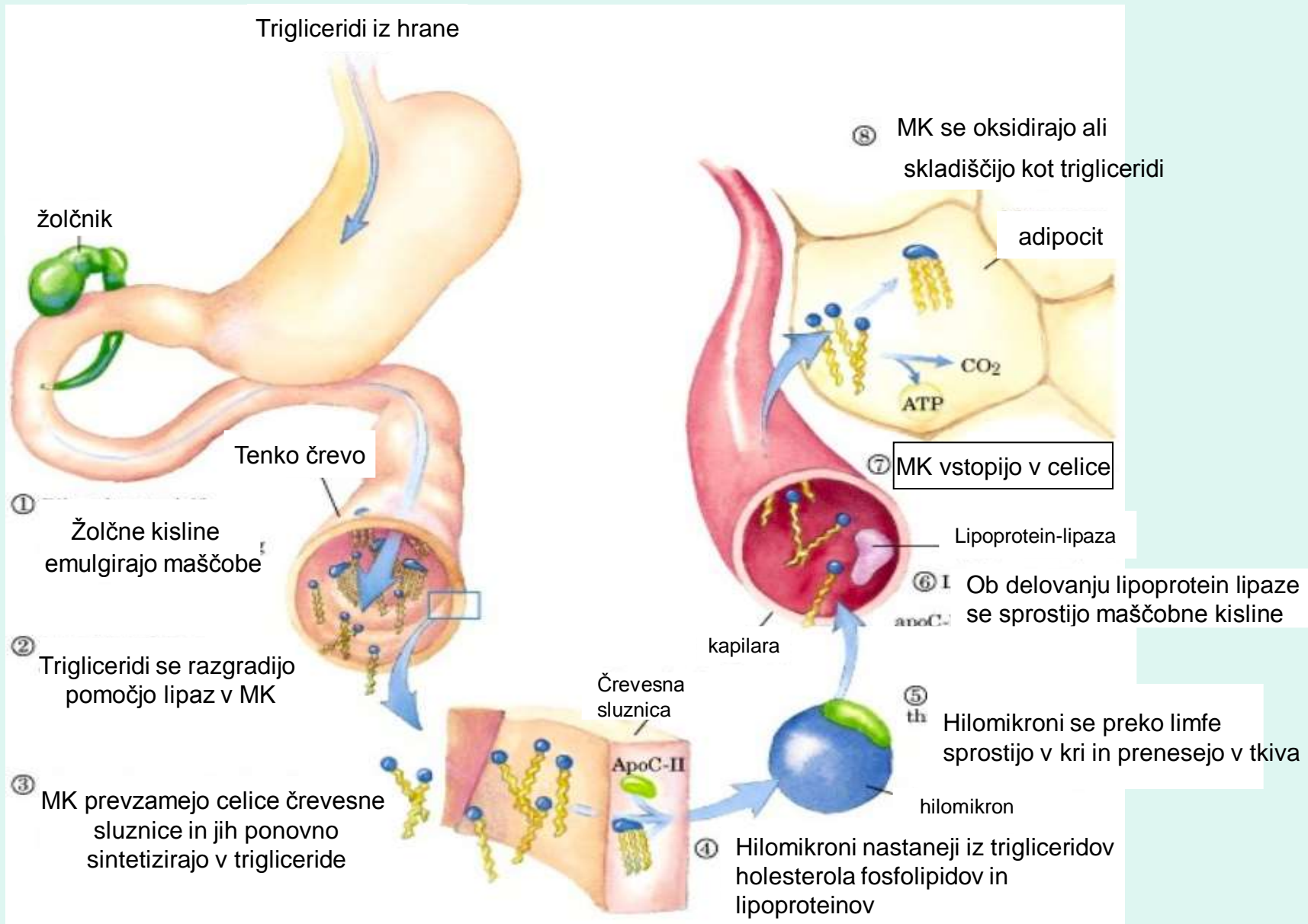
MAŠČOBNE KISLINE

- nastanek acil-CoA
- vstop v mitohondrije (karnitin-aciltransferaza)
- β -oksidacija: -nastanek 2x vezi
 - adicija vode na 2x vez
 - oksidacija OH-skupine v keto-skupino
 - razcep C-C vezi, sproščanje **ACETIL-CoA** v

ciklus citronske kisline

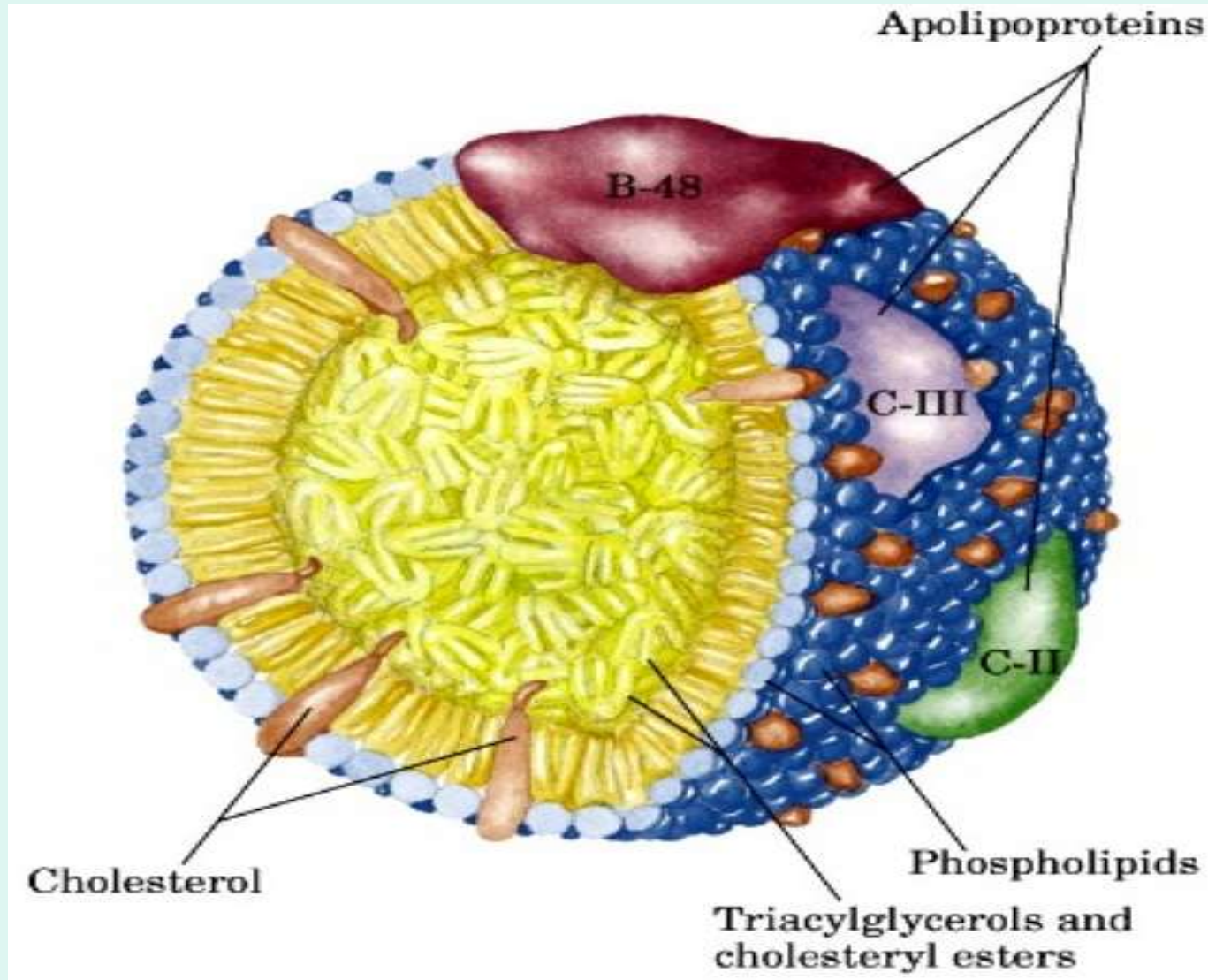
Prebava maščob

- Maščoba iz hrane (trigliceridi) se prebavijo v **tankem črevesju** -**žolčne kisline** razpršijo v manjša kapljice
 - encim **pankreasna lipaza** razgradi v glicerol in proste MK.
- Iz produktov prebave maščob in žolčnih kislin nastanejo mešani miceli – prenos do celic črevesne sluznice
- Maščobne kisline se s krvjo prenesejo do mišičnih in maščobnih celic kjer se razgradijo z **β -oksidacijo** ali se skladiščijo

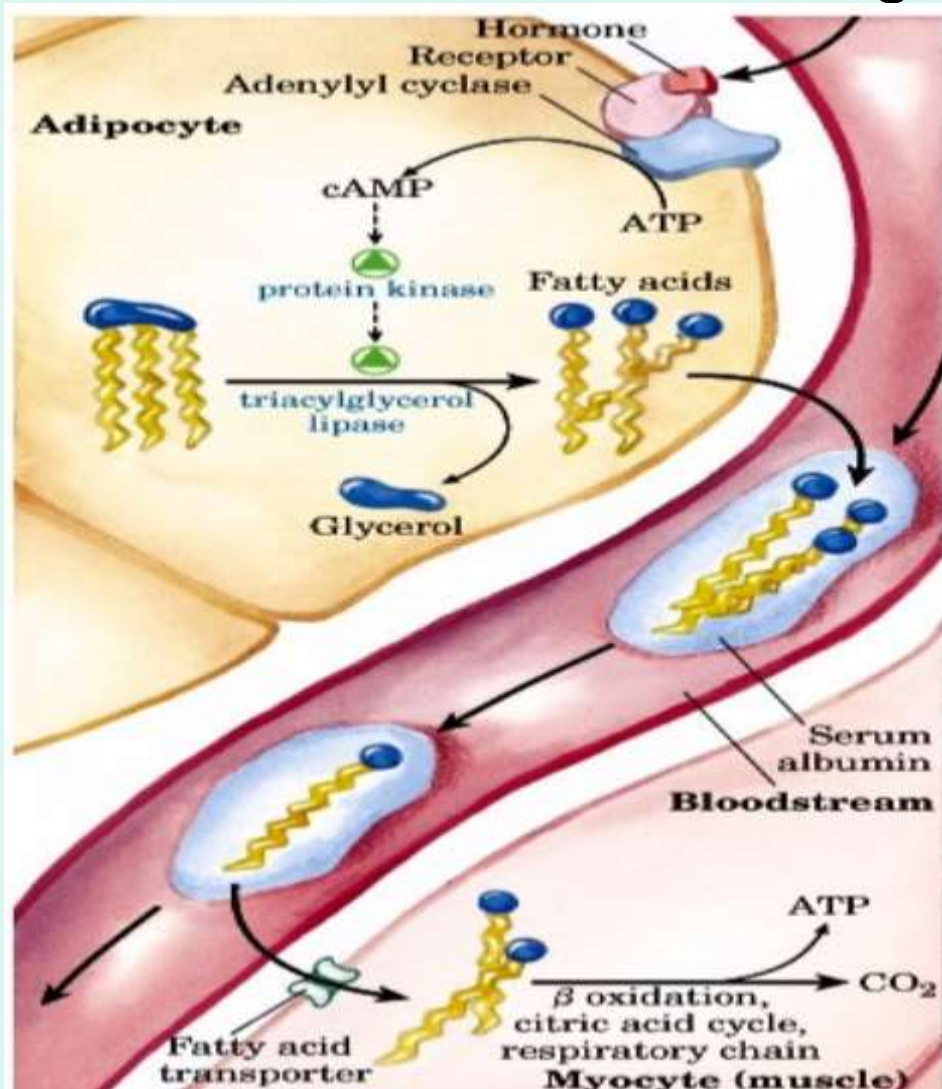


•Prebava, sproščanje in prenos trigliceridov iz hrane

Lipidi se po krvi prenašajo v obliki hilomikronov



Hormoni uravnajo porabo uskladiščenih triacilglicerolov



- MK se iz zalog sprostijo ob hormonski stimulaciji
- ob naporu pade koncentracija MK v krvi, zato se aktivira protein kinaze.
- protein kinaze stimulirajo razpada maščob na MK in glicerol.
- MK prehajajo celično membrano in se vključijo v krvni obtok kjer se prenašajo z albuminom
- po vstopu v mišične celice se razgradijo z β -oksidacijo

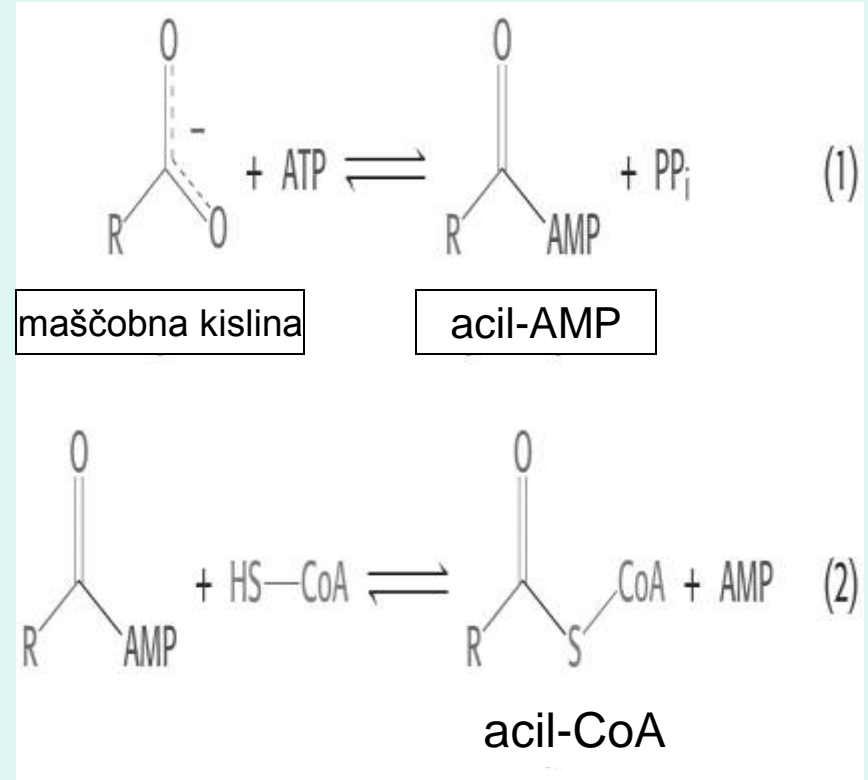
Aktivacija maščobnih kislin

-poteka v **citrosolu** mišičnih celic

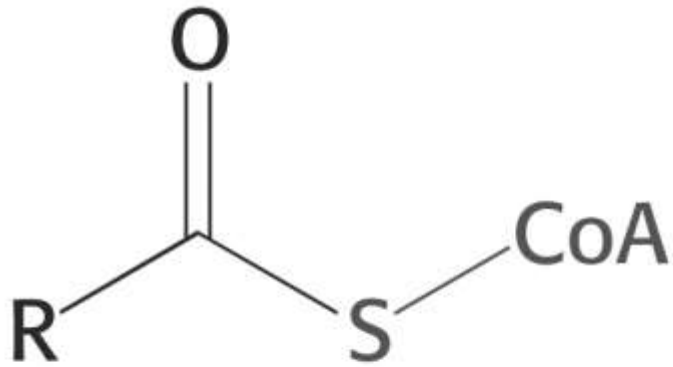
Maščobna kis. se s tioestrsko vezjo poveže s CoA-SH

acil-CoA se veže na majhne molekule karnitina in prenese v

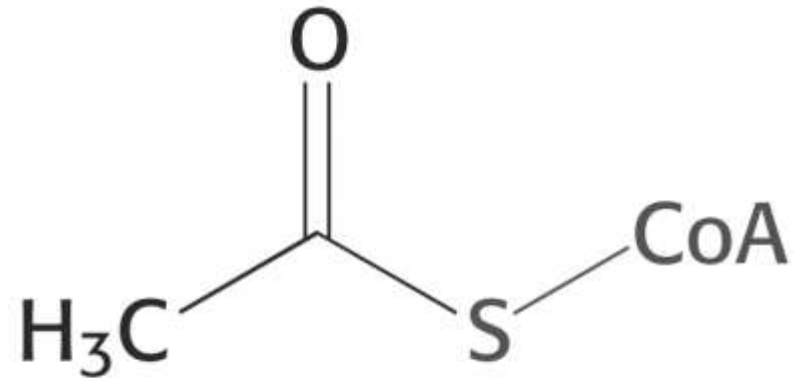
mitohondrij, kjer poteka β -oksidacija



Primeri nefosforiliranih energijsko bogatih spojin



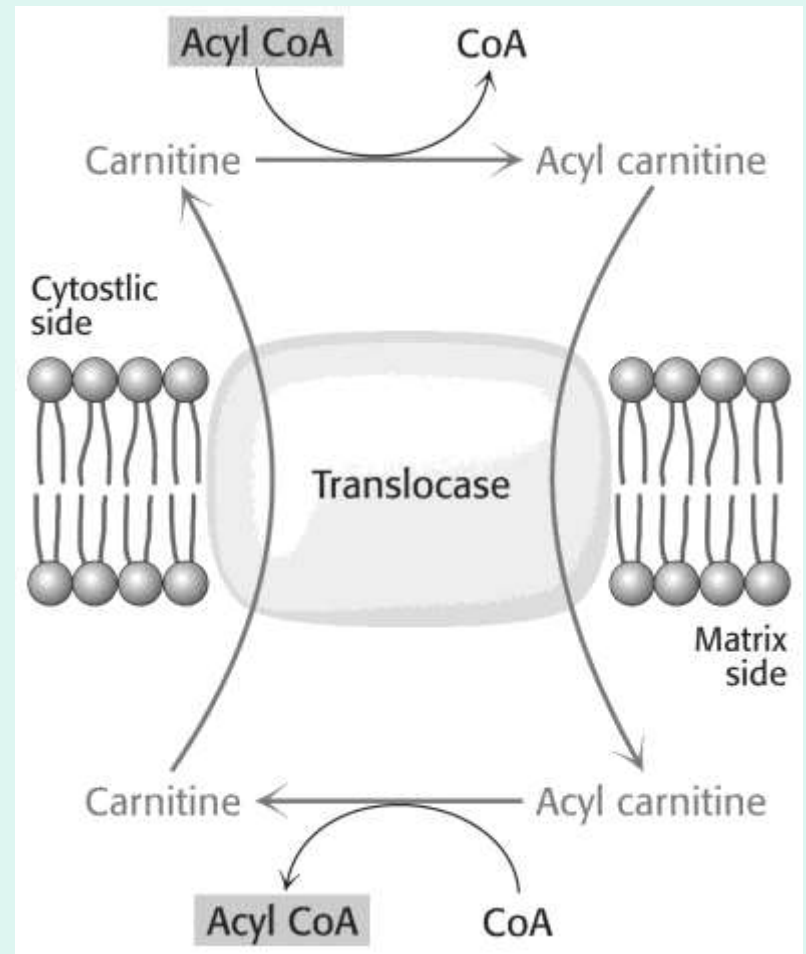
Acyl CoA



Acetyl CoA

Vloga karnitina pri prenosu MK mitohondrij

- Acilkarnitin preide preko membrane s pomočjo translokaze
- V mitohondrijskem matriksu se acilna skupina prenese na mitohondrijski CoA



Stopnje v oksidaciji maščobnih kislin

1. oksidativna pretvorba 2-C enote
v **acetyl-CoA** in nastanek NADH in FADH₂
2. oksidacija acetyl-CoA v CO₂ preko
cikla citronske kisline in nastanek NADH in
FADH₂
3. nastanek ATP iz NADH in FADH₂
preko **dihalne verige**

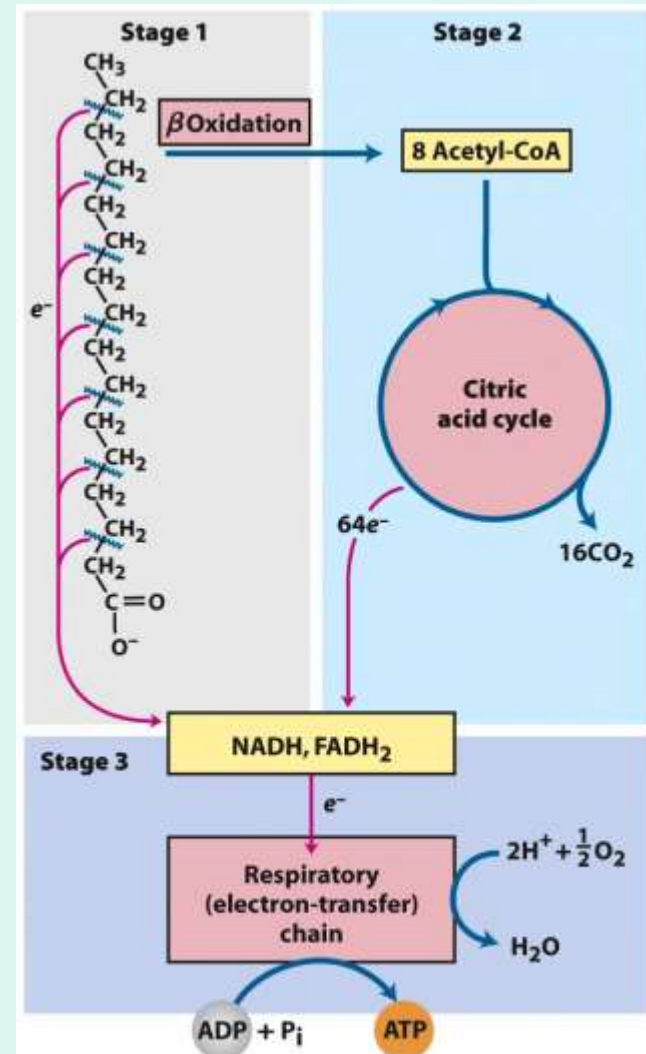
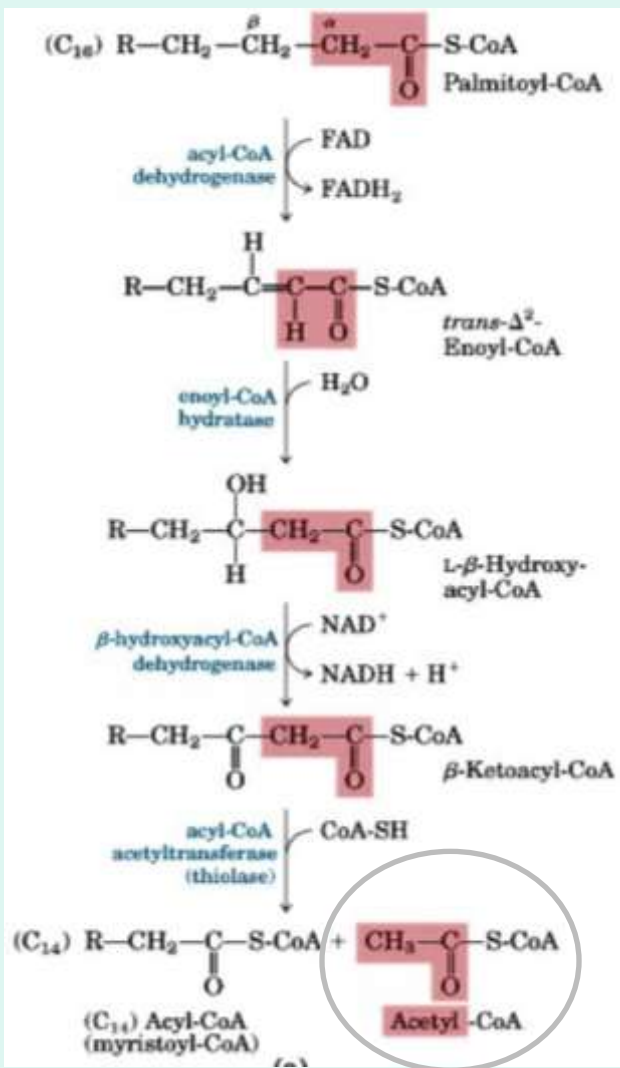


Figure 17-7

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

β -oksidacija je sestavljena je iz ponavljajočega zaporedja 4 reakcij,

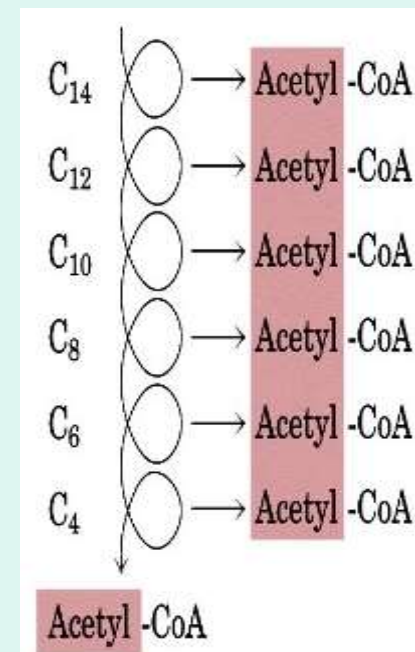


dveh reakcij oksidacije, reakcije adicije vode na dvojno vez in sprostitvev acetil-CoA

-produkti prvega obrata sta :
- **acetyl-CoA** in
- **acyl-CoA**, ki je krajši za 2 ogljika.

-to se ponavlja dokler ni MK popolnoma razgrajena do **acetyl-CoA**

Nastali produkti vstopajo v **citratni cikel** ali pa se prenesejo na dihalno verigo in tam oddajo svoje elektrone.



REAKCIJA β -OKSIDACIJE

Začne se z acil-CoA v matriksu mitohondrija.

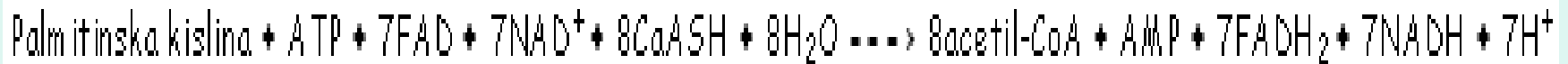
Ponavljajoče se reakcije β -oksidacije (spirala):

1. Oksidacija enojne vezi med 2 C-atomoma do dvojne vezi (FAD)
2. Adicija vode na dvojno vez z uvedbo OH-skupine na enega od ogljikov
3. Oksidacija OH-skupine do keto-skupine (NAD⁺)
4. Razcep C-C vezi in sprostitvev acetil-CoA

Rezultat vsakega obrata spirale:

Acetil-CoA + maščobna kislina, krajša za 2 C-atoma

Sumarna enačba β -oksidacije palmitinske kisline:



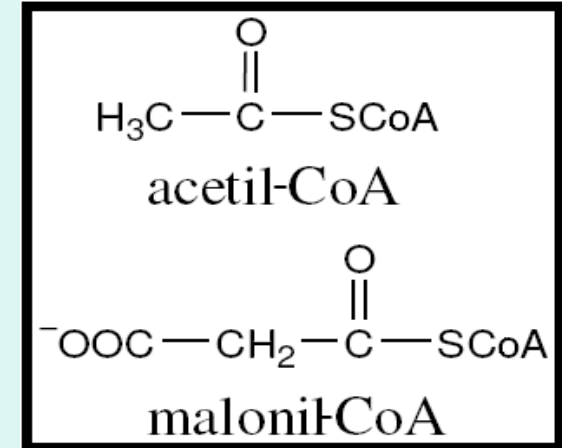
Osem acetil-CoA se oksidira v citratnem ciklu, FADH_2 in NADH pa preneseta elektrone na dihalno verigo:

	NADH	FADH_2	ATP (GTP)
aktivacija s Co-A			-2
β -oksidacija (7x)	7	7	
citratni cikel (8x)	24	8	8
vsota	31	15	6

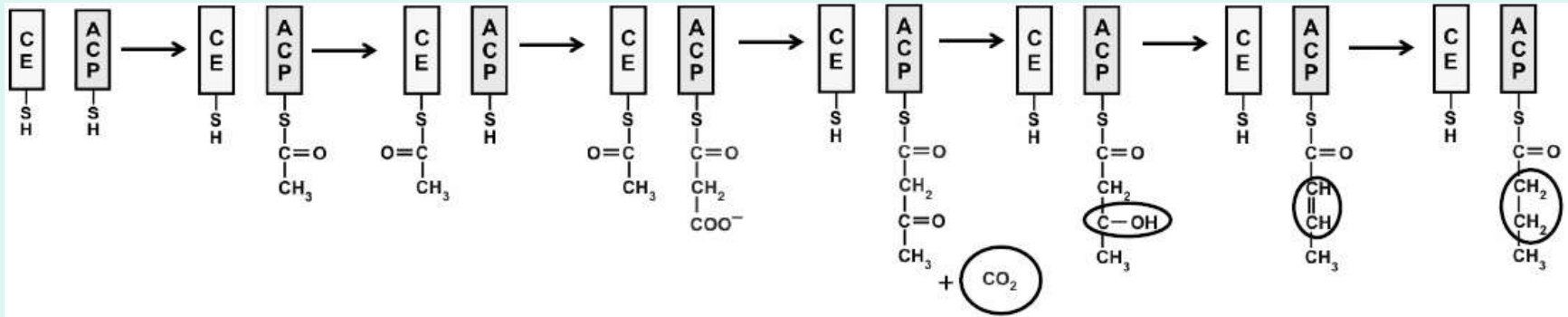
Vsota ATP: $31 \times 2,5 + 15 \times 1,5 + 6 = \mathbf{106}$

Biosinteza maščobnih kislin

- Izhodni spojini za biosintezo MK sta
 - **acetil-CoA** in
 - **malonil-CoA** (karboksilirana oblika acetil-CoA)
- poteka v jetrih, najdemo jo tudi v maščevju in v mlečni žlezi med laktacijo.
- proces je lociran v citoplazmi,
- Sinteza je ponavljajoče dodajanje 2C v obliki malonil-CoA na rastočo karbonilno verigo
 - ko ima rastoča MK 16 C atomov,
 - tioesteraza s pomočjo hidrolize odcepi MK.
 - 16-C palmitat je končni produkt biosinteze

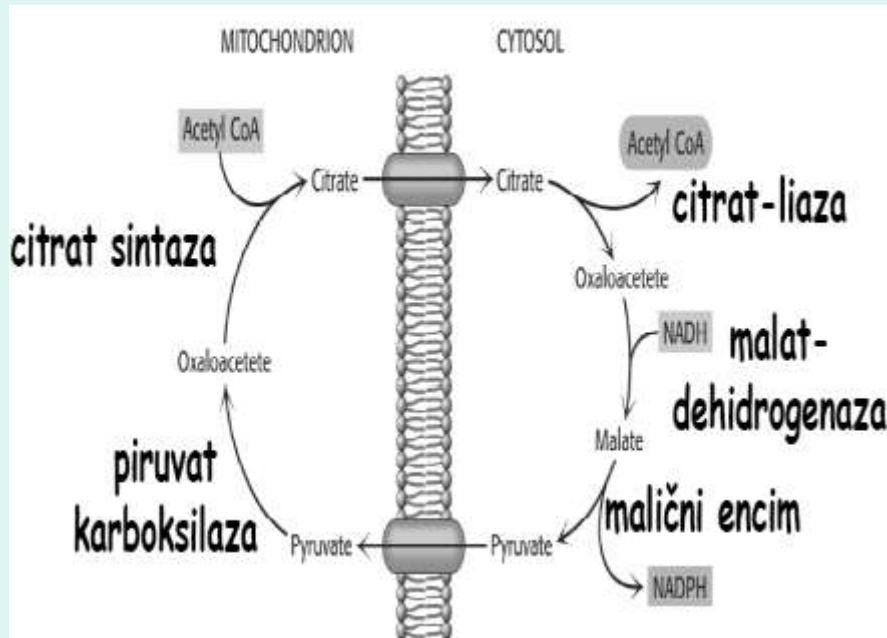


Sinteza MK poteka v več stopnjah:



- –SH skupini β-ketoacil sintaze (CE-condensing enzyme) in ACP.
ACP proteinski prenašalec acilne skupine

Lokalizacija procesa v celici in organizmu.



Poteka predvsem v jetrih, tudi v maščevju in v mlečni žlezi med laktacijo

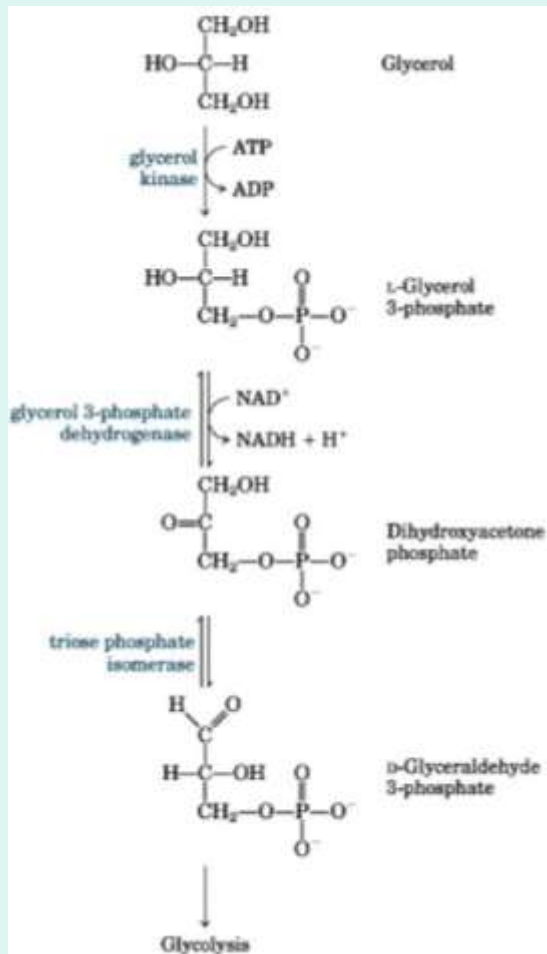
Proces je lociran v **citoplazmi**, zato se mora acetil-CoA prenesti iz mitohondrija v citosol.

Prenese se v obliki citrata, kar omogoča hkraten prenos redukcijskih ekvivalentov potrebnih za biosintezo.

Primerjava procesov β -oksidacije in biosinteze maščobnih kislin.

	β -oksidacija	sinteza MK
lokacija poti	mitohondrijski matriks	citosol
vezava acilne skupine (tioli)	CoA	ACP
e^- akceptor/donor	FAD in NAD^+	NADPH
-OH intermediat	L	D
2C produkt/donor	acetil-CoA	malonil-CoA (acetil-CoA)

METABOLIZEM GLICEROLA



-glicerol se najprej s pomočjo encima **glicerol kinaze** fosfoilirana v glicerol-3-P.

-**glicerol-3-fosfat dehidrogenaza** ga, ob nastanku NADH, pretvori v dihidroksiaceton fosfat.

-produkt se s pomočjo **trioze fosfat izomeraze** pretvori v gliceraldehid-3-P, ki je intermediat glikolize.

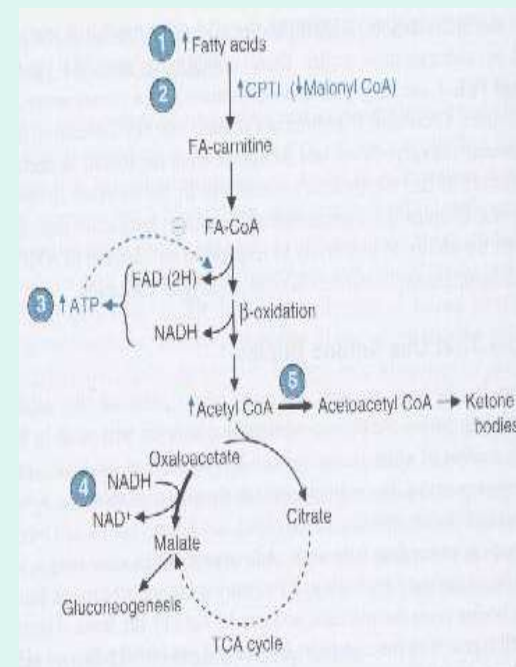
-na ta način se lahko v jetrih glicerol vklopi v glikolizo ali v glukoneogenezo.

Metabolizem ketonskih spojin

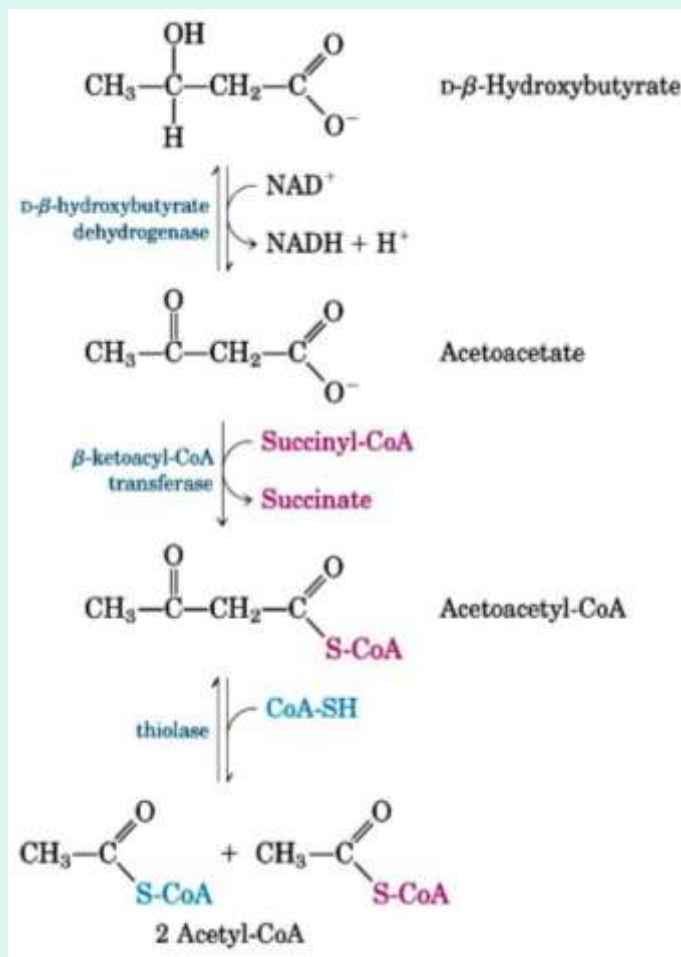
- Ketonske spojine so **aceton**, **acetoacetat** in **β -hidroksibutirat**.
- Predstavljajo gorivo za možgane, mišice in srce v izrednih razmerah.
- Nastanejo **v jetrih** pri neravnovesju med razgradnjo ogljikovih hidratov in MK.
- Sintezo ketonskih telesc stimulirajo hormoni ob padcu koncentracije glukoze v krvi.
- Primeri neravnovesnih stanj so
 - stradanje,
 - pomanjkanje ogljikovih hidratov v prehrani ali
 - motena uporaba ogljikovih hidratov, npr. zaradi nezdravljene sladkorna bolezn

Posledice neravnovesja:

- intenzivna razgradnja MK z β -oksidacijo.
- posledica tega je povečana koncentracija acetil-CoA
- možgani in eritrociti, nujno potrebujejo glukozo, se le ta v jetrih sintetizira iz oksaloacetata ki se zato odstranjuje iz citratnega cikla
- Zaradi razgradnje MK se koncentracija acetil-CoA še poveča,
- ker se zaradi pomanjkanja oksaloacetata zmanjšajo kapacitete citratnega cikla.
- **Nastane prebitek acetil-CoA**, ki se ne more vključiti v citratni cikel in se zato preusmeri v sintezo ketonskih teles.
- **Ketonske spojine predstavljajo gorivo za možgane, mišice, ledvice in srce v izrednih razmerah**
- Atkinsonova shujševalna dieta



Razgradnja ketonskih telesc



- je proces oksidacije, ki poteka v mitohondrijih. Končni produkt, acetil-CoA vstopa v citratni cikel.
- pri nezdravljeni sladkorni bolezni celice stradajo kljub visoki koncentraciji glukoze v krvi.
- zaradi pomanjkanja inzulina privzem glukoze v mišice, jetra in maščevje je zmanjšan.
- da bi celice zadovoljile svoje energijske potrebe, potekajo glukoneogeneza, razgradnja mišičnih proteinov in maščob.

Glavne poti metabolizma

- **glikoliza:** molekula glukoze (C-hidrati iz hrane in glikogen) se razgradi 2 piruvata 2 ATP in NADH. Lahko ustopi v:
 - aerobni metabolizem (citratni cikel, oksidativna fosforilacija)
 - anaseobni metabolizem (oksidacija NADH, nastane laktat)
- **glukoneogeneza:** glukoza se sintetizira iz substanc kot so piruvat, laktat, glicerol. Reakcije potekajo v jetih potekajo v nasprotni smeri od glikolize, ne v celoti. Presežna glukoza se uskladišči v obliki glikogena

Glavne poti metabolizma

- **β -oksidacije in sinteza maščobnih kislin:**

MK se razgradijo do acetil-CoA, nastane več NADH in FADH₂ (,poteka v mitohondrijih celic mišic, jeter, in maščevja)
sinteza MK se začne z acetil-CoA, in malonil-CoA
(poteka v citosolu jeter in maščevja)

- **razgradnja in sinteza aminokislin :**

razgradijo se do ogljikovega ogrodja (vstopa v glavne poti metabolizma, citratni ciklus)

Glavne poti metabolizma

-citratni cikel : vstopa acetil-CoA, (iz razgradnje glukoze, β -oksidacije MK, in nekaterih aminokislin). V zaporedju reakcij se acetil-CoA oksidira do CO_2 , nastanejo 3 NADH in 1 FADH_2 in 1 ATP. Citratni cikel je vir molekul (oksalatetat, alfa-ketoglutarat..) za potrebe anabolizma.

prenos elektronov in oksidativna fosforilacija: v mitohondrijih
prenos elektronov z NADH in 1 FADH_2 do kisika in
fosforilacija ADP do ATP (ponovna oksidacija
reduciranih koencimov in sinteza ATP za energijske potrebe)

Povezovanje metaboličnih poti

Intermediate ki povezujejo metabolični poti imenujemo **metabolična križišča**

- 1 Glukoza-6- fosfat:** povezuje poti shranjevanja glukoze(sinteze glikogena) in poti porabe glukoze (glikolize)
- 2. Piruvat:** povezuje anaerobni z aerobnim metabolizmom preko citratnega ciklusa. Je izhodna substanca (preko oksalacetata in fosfoenolpiruvata) za sintezo glukoze.
- 3. Acetil-CoA:** je produkt metabolizma vseh vrst molekul ki služijo za gorivo (ogljikovih hidratov ,maščob in nekaterih aminokislin) Je izhodna substanca za sintezo MK in v primerih pomanjkanja oksalacetata za sintezo ketonskih telesc.

Povezovanje metaboličnih poti

4. Oksalacetat: intermediat citratnega ciklusa je povezan z metabolizmom aminokislin, glukoze in piruvata