

Tvorba mastných kyselin a triacylglycerolů

Tvorbu mastných kyselin a triacylglycerolů vnímáme jako energeticky vysoce náročný proces lokalizovaný převážně v buňkách jater, tukové tkáni, CNS či laktující mléčné žlázy. Probíhá především v postprandiálním období.

Proces tvorby mastných kyselin je v mnoha ohledech obrácenou β -oxidací – namísto oxidace probíhá redukce, podobně hydratace je nahrazena dehydratací. Nejde však o přesné obrácení dějů, oba procesy se v mnoha významných ohledech odlišují. Tyto odlišnosti si ukážeme dříve, než si popíšeme jednotlivé reakce.

Rozdíly mezi odbouráváním a syntézou mastných kyselin

- Syntéza MK probíhá **v cytoplasmě**, odbourávání v matrix mitochondrie.
- Meziprodukty syntézy MK jsou **vázány** na tzv. *acyl carrier protein* (ACP, protein přenášející acyly), meziprodukty degradace na molekulu koenzymu A.
- Enzymy syntézy MK jsou spojeny do **multienzymového komplexu** zvaného *syntáza MK*, enzymy degradace jsou uloženy volně v matrix.
- Řetězec mastné kyseliny se **prodlužuje vždy o dva** uhlíkové atomy – výchozím substrátem je AcCoA (aktivovaným donorem je malonyl~CoA).
- Redukčním činidlem syntézy je **NADPH**, oxidačními činidly degradace jsou FAD a NAD^+ .
- Prodlužování řetězce na syntáze MK končí tvorbou palmitátu (C_{16}), další prodlužování řetězce a tvorba nenasycených kyselin probíhá účinkem jiných enzymů v ER a v mitochondriích.

Nyní se podíváme na jednotlivé reakce syntézy mastných kyselin.

Tvorba malonyl~CoA

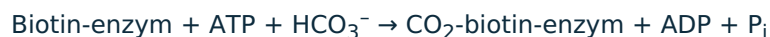
1. Vstupní látkou pro syntézu mastných kyselin je AcCoA.

V prvním kroku dochází za spotřeby ATP k jeho **karboxylaci na malonyl-CoA**:

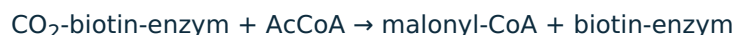


Tuto reakci katalyzuje regulační enzym **AcCoA-karboxyláza**, jejímž kofaktorem je **biotin** – vitamin H čili B_7 (obecně jde o kofaktor karboxyláz).

Tvorba malonyl~CoA se odehrává ve dvou stupních. Nejdříve probíhá ATP-dependentní **karboxylace biotinu**:



2. Následně dojde k přenosu karboxylu na acetyl-CoA



Biotin je s enzymem spojen amidovou vazbou mezi karboxylem biotinu a ϵ -aminoskupinou lysinu. CO_2 se z molekuly opět odstraní při kondenzaci s rostoucím řetězcem mastné kyseliny.

Syntáza mastných kyselin

Syntáza mastných kyselin u savců má strukturu homodimeru složeného ze dvou identických podjednotek (260 kDa). Každá podjednotka sestává ze **tří domén** spojených pohyblivými regiony:

1. **Doména 1** – vstup substrátu a kondenzační jednotka – obě transferázy (acetyltransferáza a malonyltransferáza) a β -ketoacylsyntáza (kondenzační enzym – CE).
2. **Doména 2** – redukční jednotka – obsahuje ACP, β -ketoacylreduktázu, dehydratázu a enoylreduktázu.
3. **Doména 3** – thioesteráza odštěpující palmitát.

Místa **vazby meziproduktů** na syntázu MK představují:

- **Thiolová skupina cysteinu CE**
- **Thiolová skupina fosfopanteteinu**, který se váže na serin v ACP. Fosfopanteteinové raménko nalezneme i v molekule koenzymu A. Toto flexibilní raménko umožňuje přesun meziproduktů mezi jednotlivými katalytickými místy syntázy

Jednotlivé kroky syntézy mastných kyselin

1. Syntéza malonyl-CoA

- katalyzována acetyl-CoA karboxylázou – neprobíhá na syntáze MK

2. Navázání AcCoA na CE

- acetyltransacyláza

3. Navázání malonyl-CoA na ACP

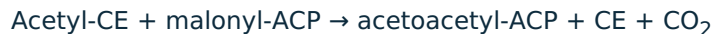
- malonyltransacyláza

4. Kondenzační reakce

- kondenzační enzym

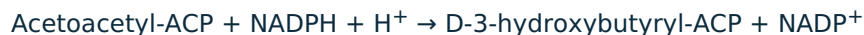
5. Syntáza MK funguje jako dimer.

V tomto kroku dochází ke kondenzaci mezi malonylem zavěšeným na ACP jedné podjednotky a acetylem na kondenzačním enzymu druhé podjednotky. Nový acyl zůstává navázán na ACP:



6. První redukce

- β -ketoacylreduktáza



7. Dehydratace

- 3-hydroxyacyldehydratáza



8. Druhá redukce

- enoylreduktáza



9. Přenos řetězce z ACP na SH skupinu kondenzačního enzymu stejné podjednotky

10. Nový malonyl se váže na ACP druhé podjednotky.

Následně dojde ke kondenzaci na protilehlou podjednotku dimeru, než bylo při první kondenzaci. Podjednotky se tedy při syntéze pravidelně střídají.

Další postup syntézy MK

Postupně dochází k **prodlužování řetězce** nové syntetizované mastné kyseliny. Při délce C_{16} nastává ukončení – koncovým produktem syntázy MK je tedy **palmitát**. Thioesteráza ho odštěpí z vazby na ACP (hydrolýza thioesterové vazby na fosfopanteteinu).

Tvorba palmitátu souhrnně vyžaduje 8 molekul AcCoA, 14 molekul NADPH a 7 molekul ATP:



AcCoA vzniká v **matrix mitochondrie**, syntéza MK probíhá **v cytoplasmě**. Vnitřní mitochondriální membrána ale je pro AcCoA nepropustná, do cytoplazmy se proto transportuje **ve formě citrátu** (viz dále). 8 molekul NADPH se získá transportem citrátu do cytoplazmy, zbylých 6 v pentózovém cyklu.

Citrát jako nositel acetylů z matrix mitochondrie do cytosolu

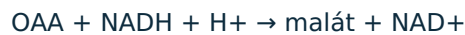
Pokud je v matrix mitochondrie dostatek AcCoA, reaguje s OAA za vzniku citrátu (katalyzuje citrátsyntáza).

Ten se transportuje do cytoplazmy, kde je štěpen pomocí ATP-citrátlyázy (spotřeba ATP):



Do cytosolu tak spolu vstoupí AcCoA i OAA. AcCoA se využije v cytoplasmě, kdežto OAA se musí zpětně navrátit do matrix. Jaký je jeho osud?

Vnitřní membrána mitochondrie pro něj znamená **nepropustnou hráz**. OAA je proto redukován za účasti NADH na malát **cytosolovou malátdehydrogenázou**:



Malát je následně **oxidačně dekarboxylován** NADP⁺-malátovým enzymem (tzv. **jablečný enzym**) na pyruvát:



Pyruvát může vstoupit do mitochondrie, kde je karboxylován pyruvátkarboxylázou:



Sumární rovnice transportu:



Regulace tvorby MK

Syntéza mastných kyselin probíhá za situace, kdy tělo disponuje **dostatkem substrátů i dostatkem energie**. Klíčovou regulační roli hraje AcCoA-karboxyláza:

- Inzulin stimuluje syntézu MK aktivací karboxylázy.
- Citrát ji aktivuje – značí dostatek stavebních jednotek a energie.
- Glukagon a adrenalin mají opačný účinek – **inhibují karboxylázu** (skrze její fosforylaci).
- Palmitoyl-CoA ji inhibuje – je produktem syntézy MK, a pokud není odváděn, není potřeba tvořit další – **feedback inhibice**.
- AMP ji inhibuje.



Tip: Inzulin stimuluje syntézu MK aktivací karboxylázy

Inzulin dává signál, aby se tělo za každou cenu zbavilo glukózy. Když nestačí glykolýza ani tvorba glykogenu, je přebytek glukózy přeměněn na pyruvát, jež pyruvátdehydrogenázovou reakcí nevratně změním na AcCoA. Z toho se tvoří mastné kyseliny. Inzulin posiluje i aktivitu pyruvátdehydrogenázového komplexu.

Elongace a desaturace mastných kyselin

Syntáza MK dovede nasyntetizovat **jen palmitát**. Ostatní MK se syntetizují prostřednictvím jiných enzymů. Prodlužování řetězce (elongace) a tvorba nenasycených MK (desaturace) probíhá na straně **membrány ER** přivracené do cytosolu a **v mitochondriích**.

Popis přesného průběhu elongace přesahuje rozsahové možnosti tohoto textu. Omezíme se jen na konstatování, že je katalyzován elongázami.

Desaturázy zavádějí **dvojně vazby** do řetězce MK (v konfiguraci cis). Savci postrádají enzymy katalyzující vstup dvojně vazby za C9 mastné kyseliny. Nové dvojně vazby jsou vždy zaváděny mezi již existující dvojnou vazbou a karboxylovou skupinou. Savci tedy **nemohou syntetizovat kyselinu linolovou** (18:2 cis Δ9, Δ12, patří mezi ω-6

MK) ani **α -linolenovou** (18:3 cis Δ 9, Δ 12, Δ 15, patří mezi ω -3 MK) – obě jsou esenciální. Naopak dovedeme syntetizovat kyselinu arachidonovou (20:4 cis Δ 5, Δ 8, Δ 11 a Δ 14, ω -6 kyselina – vzniká desaturací a elongací kyseliny linolové), kyselinu eikosapentaenovou (20:5 cis Δ 5, Δ 8, Δ 11, Δ 14a Δ 17, ω -3 – vzniká z kyseliny linolenové) či kyselinu dokosaheptaenovou (22:6 cis Δ 4, Δ 7, Δ 10, Δ 13, Δ 16a Δ 19, ω -3 – vzniká opět z kyseliny linolenové).

Jako příklad si můžeme uvést tvorbu oleoyl-CoA (cis Δ 9) ze stearoyl-CoA:



Popis přesného průběhu opět přesahuje rámec tohoto textu.

Syntéza triacylglycerolů

Aby mohly nově nasyntetizované mastné kyseliny plnit úlohu energetických zásob, musí být nejdříve převedeny na **triacylglyceroly**. Podobně jako v případě mastných kyselin se většina TAG tvoří v **buňkách jater a v adipocytech**. K jejich syntéze potřebuje jednak **aktivovaný glycerol – glycerol-3-P**, jednak aktivované mastné kyseliny. Tvorba se uskutečňuje **na endoplazmatickém retikulu**.

Glycerol-3-P vzniká převážně redukcí dihydroxyacetonfosfátu, reakci katalyzuje glyceraldehyd-3-P-dehydrogenáza. Druhým zdrojem může být glycerol uvolněný lipolýzou. Ten je aktivován fosforylací katalyzovanou glycerolkinázou. Glycerol-3-P se následně postupně spojí se dvěma molekulami acyl-CoA (katalyzují acyltransferázy), tvoří se kyselina fosfatidová. Z ní se odštěpí fosfátová skupina za vzniku 1,2-diacylglycerolu, který se esterifikuje pomocí poslední molekuly acyl-CoA – vzniká triacylglycerol. TAG vytvořené v játrech se transportují do tukové tkáně zabalené v lipoproteinových částicích VLDL.