

Обмін ліпідів



A0217401.mov

План лекції

- 1.Травлення ліпідів у кишково-шлунковому тракті**
- 2.Розпад ліпідів у клітинах організму.**
- 3.Окиснення жирних кислот.**
- 4.Утворення кетонових тіл.**
- 5.Біосинтез жирних кислот.**
- 6.Біосинтез триацилгліцеролів.**

Enzyme Pyramid



Lipases



Proteases



Carbohydrases



Запас енергетичних ресурсів у організмі ЛЮДИНИ

Body Energy Stores of Lean 70-kg Man

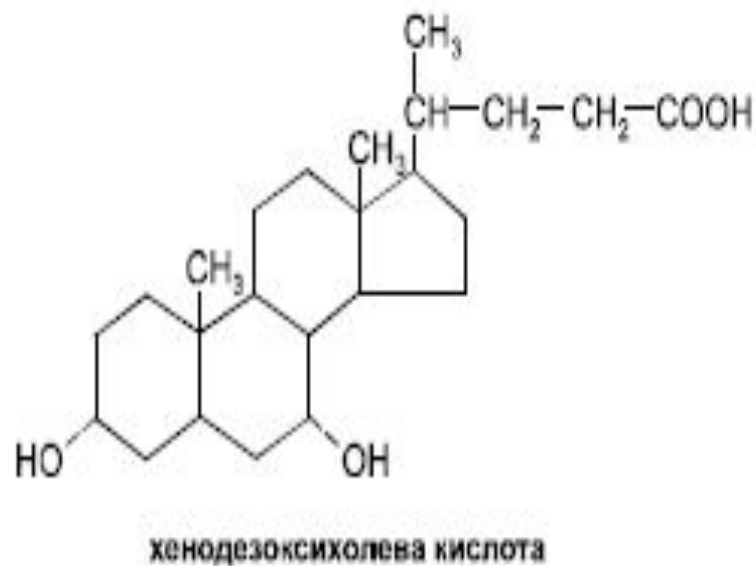
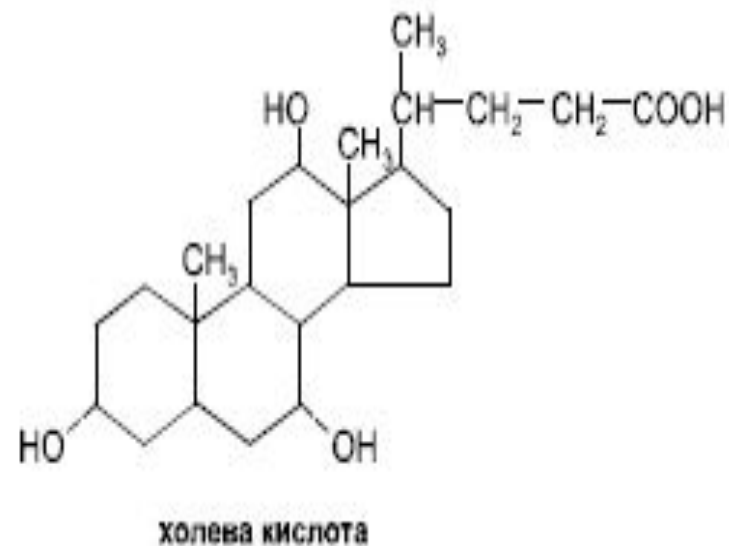
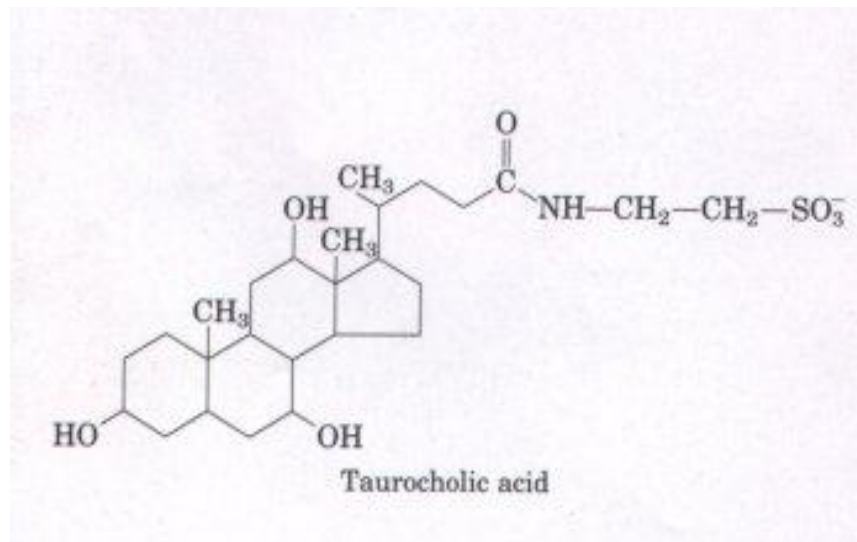


Source:
Obesity Online Slide Library
www.obesityonline.org

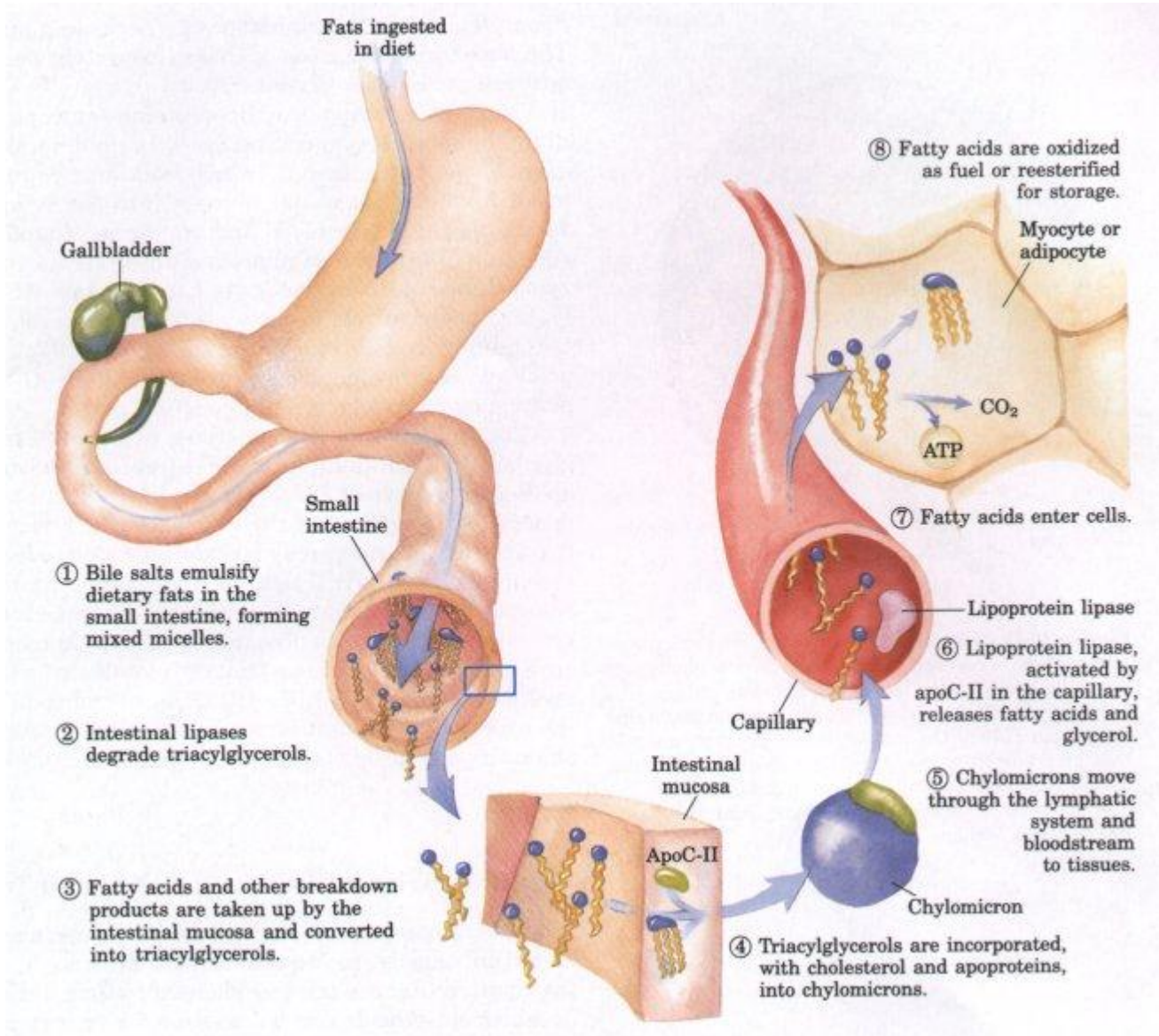
- Energy is stored in the body in the form of triglyceride and glycogen within adipose tissue, liver, and skeletal muscle. Triglyceride present within adipose tissue is the body's major fuel reserve. A lean adult has approximately 35 billion adipocytes, and each adipocyte contains about 0.4 to 0.6 μg of triglyceride. An extremely obese adult can have 4 times as many adipocytes, each containing up to twice as much lipid. Intramuscular glycogen and triglyceride provide an important source of fuel for working muscles during exercise.

Triglycerides are a fivefold better fuel per unit mass than glycogen, because triglycerides are stored compactly as an oil within adipocytes and liberate 9.3 kcal/g when oxidized, whereas glycogen is stored intracellularly as a gel, containing 2 g of water for every 1 g of glycogen, and liberate 4.1 kcal/g when oxidized.

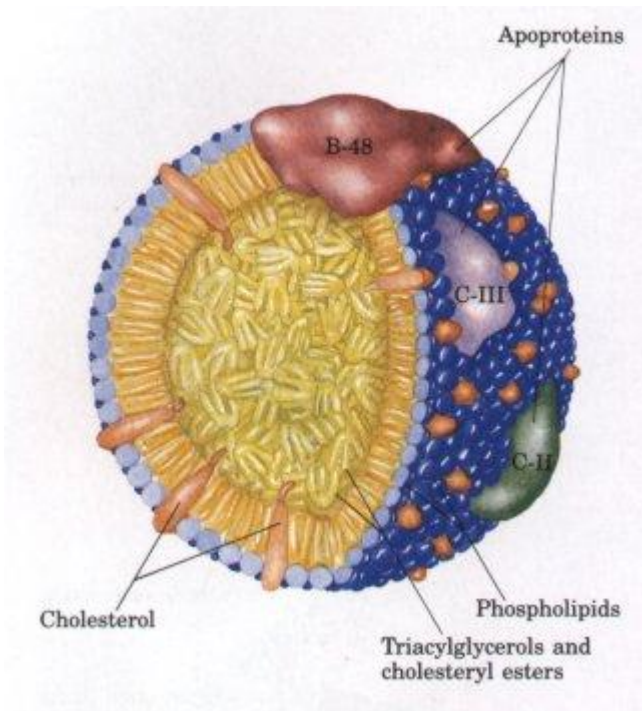
Жовчні кислоти



Uptake of dietary lipid in the intestine of a vertebrate animal, and delivery of fatty acids to muscle and adipose tissues.



Молекулярна структура хіломікронів



- Molecular structure of a chylomicron. The surface is covered with a layer of phospholipids, with head groups facing the aqueous phase. Triacylglycerols sequestered in the interior make up more than 80% of the mass. Several apoproteins that protrude from the surface act as signals in the uptake and metabolism of chylomicron contents. The diameter of chylomicrons ranges from about 100 to about 500 nm.

Гідроліз триацилгліцеролів у шлунково-кишковому тракті

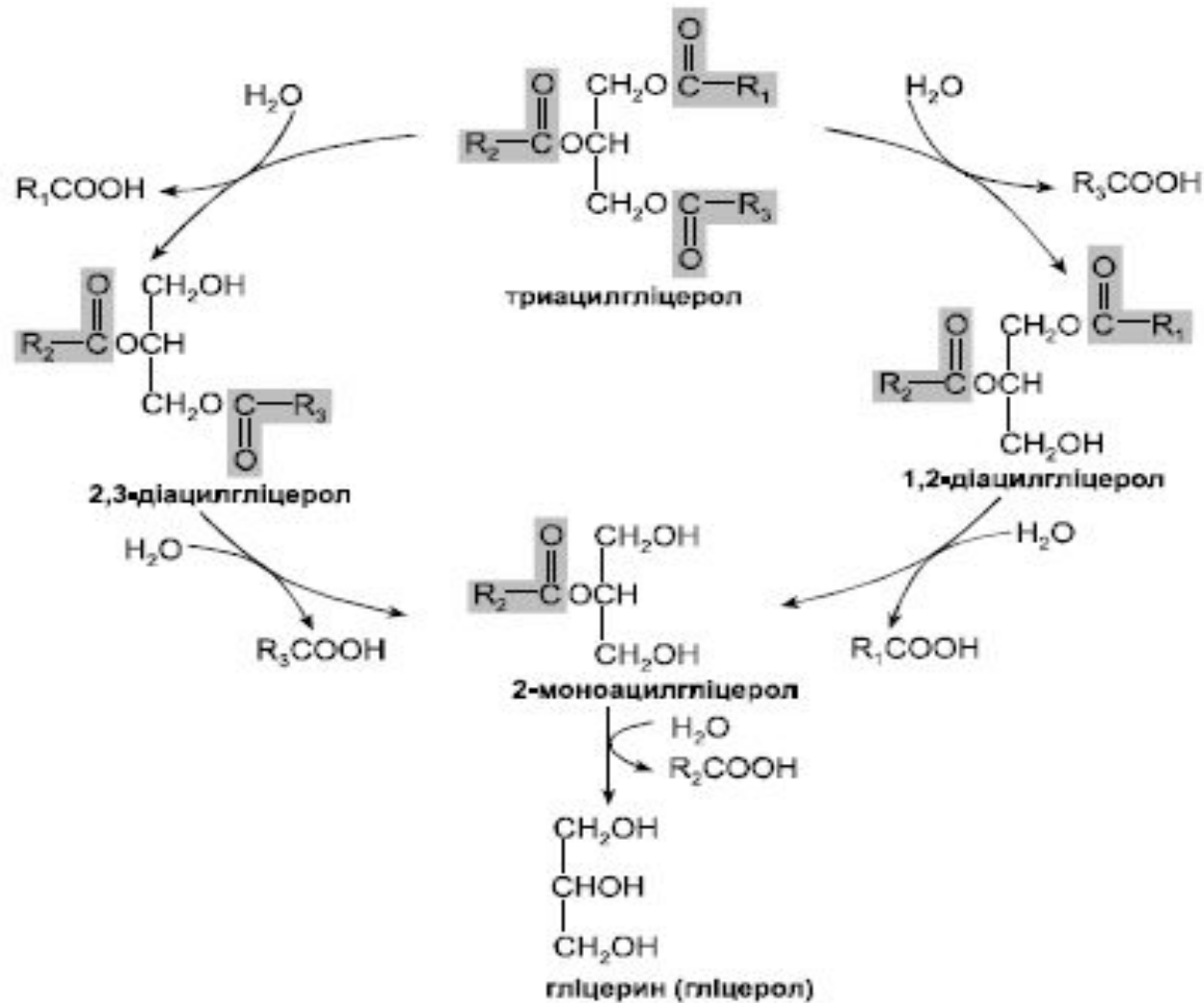


Рис.12.1. Гідроліз триацилгліцеролів

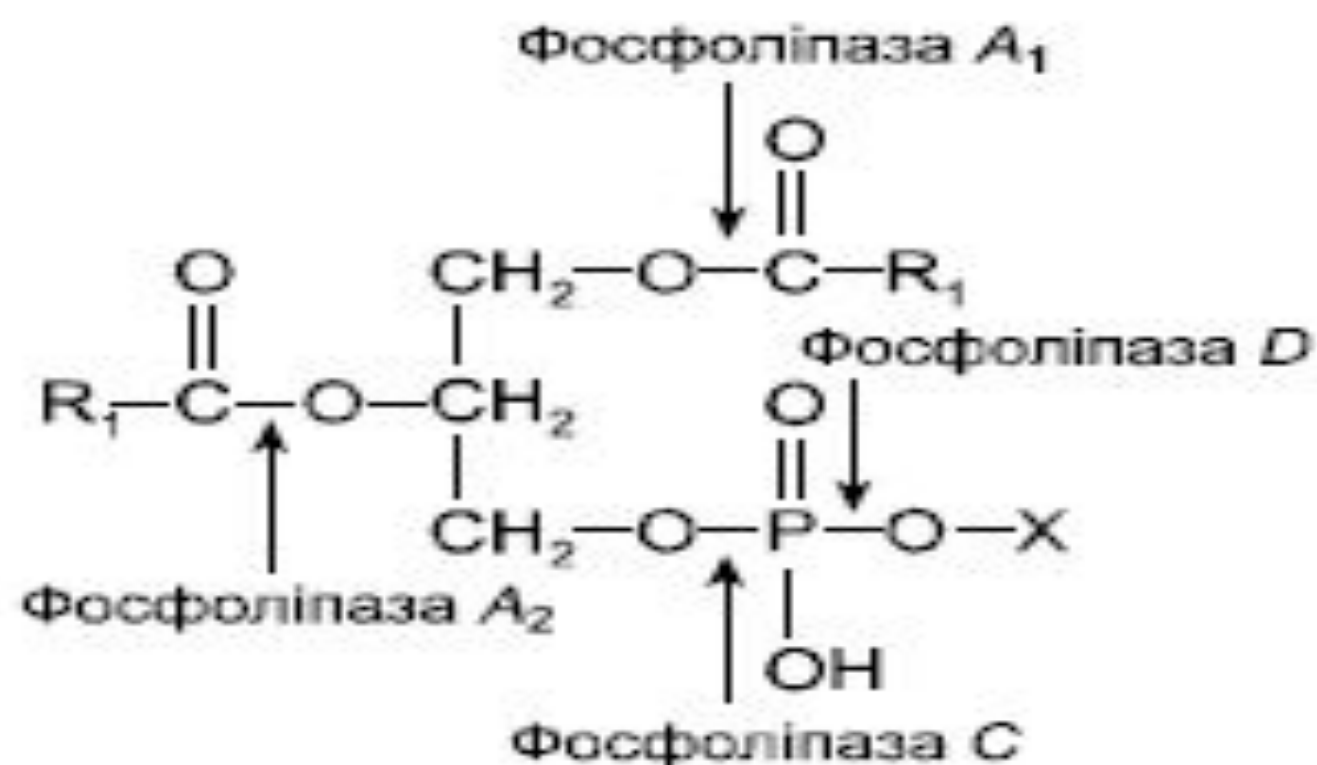
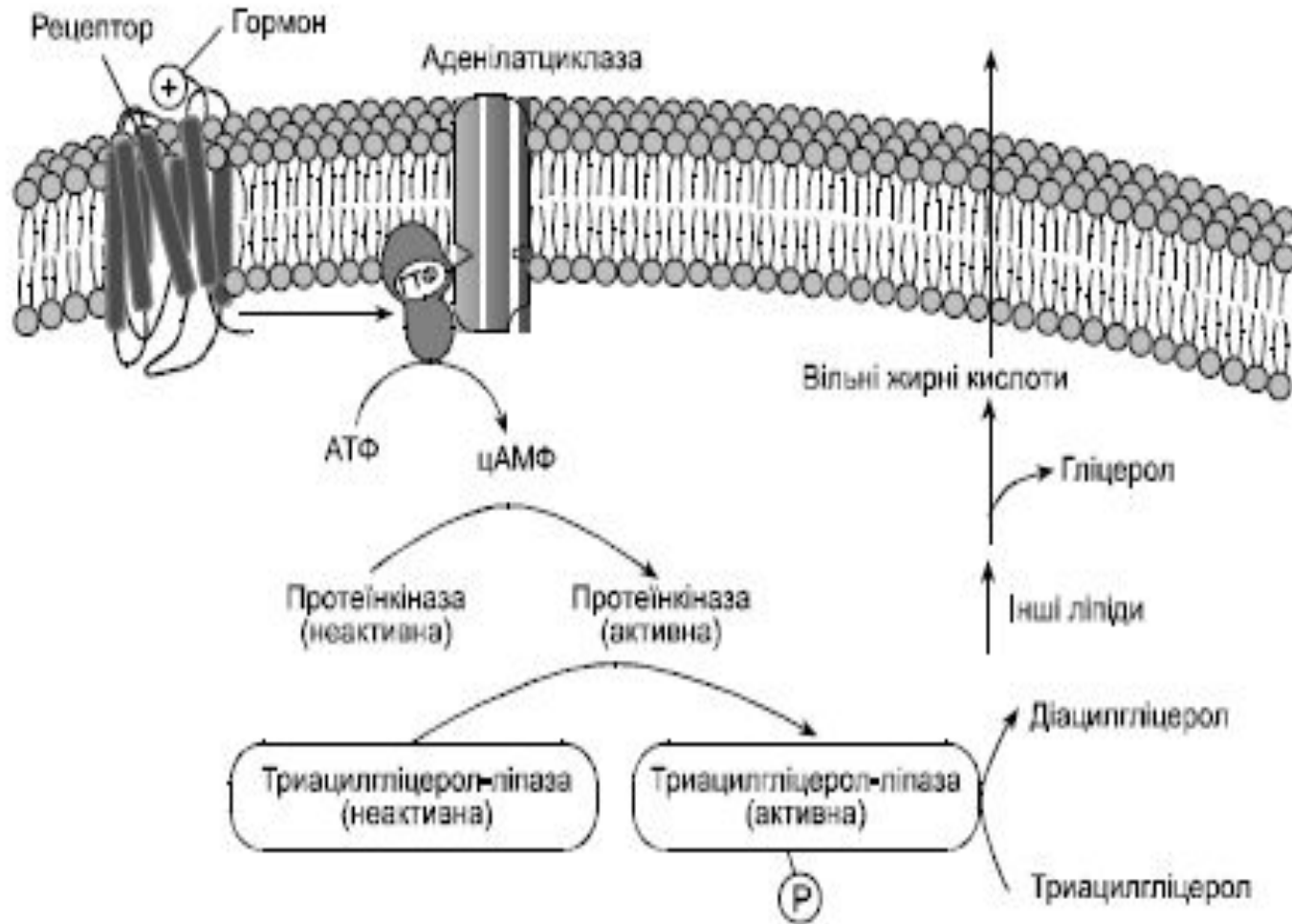
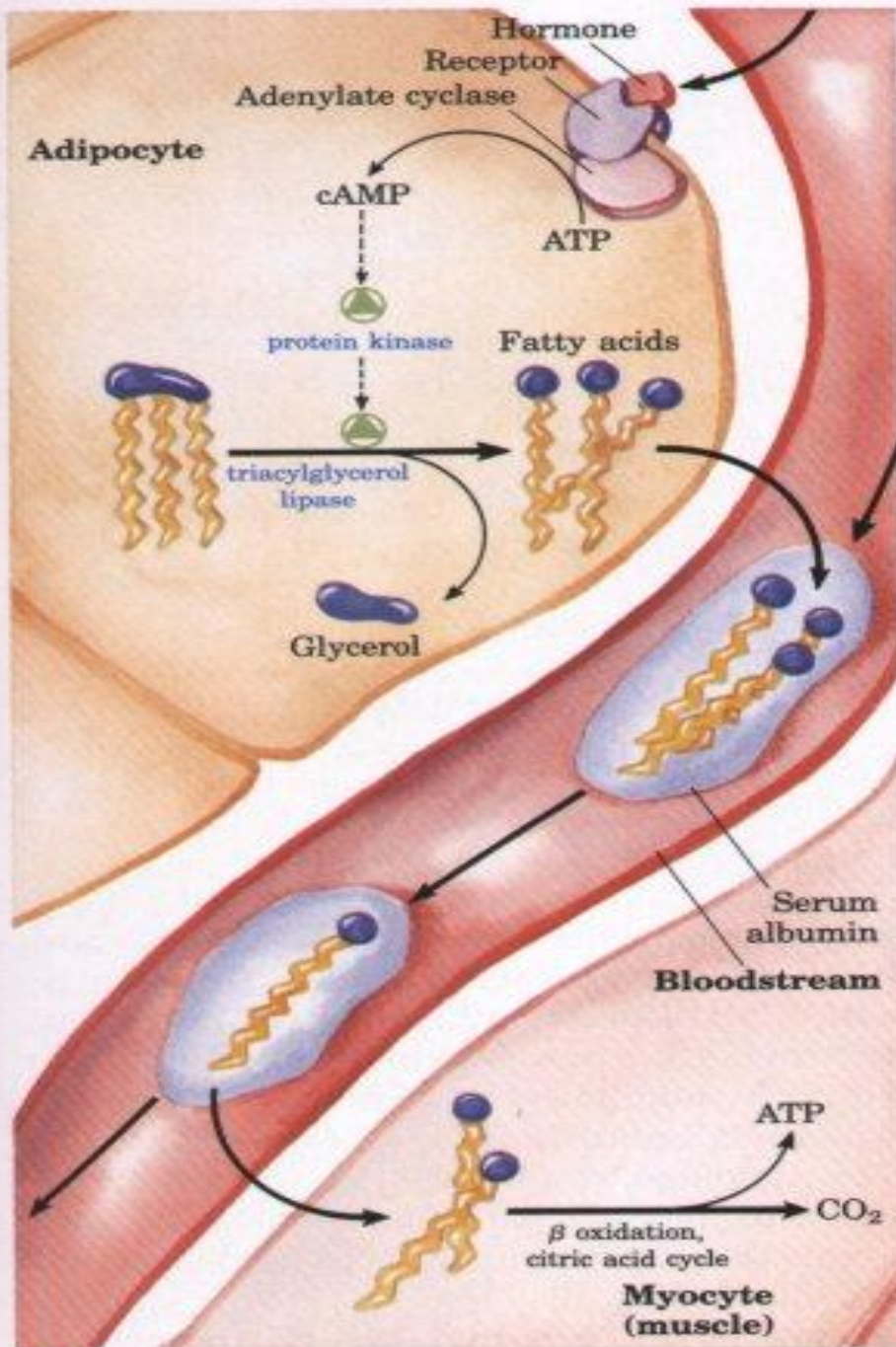


Рис. 12.2. Гідролітичне розщеплення фосфоліпазами строго визначених зв'язків фосфоліпідів

Розпад ацилгліцеролів у клітинах



Вивільнення енергії з триацилгліцеролу



- Mobilization of triacylglycerols stored in adipose tissue. Low levels of glucose in the blood trigger the mobilization of triacylglycerols through the action of epinephrine and glucagon on the adipocyte adenylate cyclase.

Шляхи включення гліцерину у гліколіз та глюконеогенез

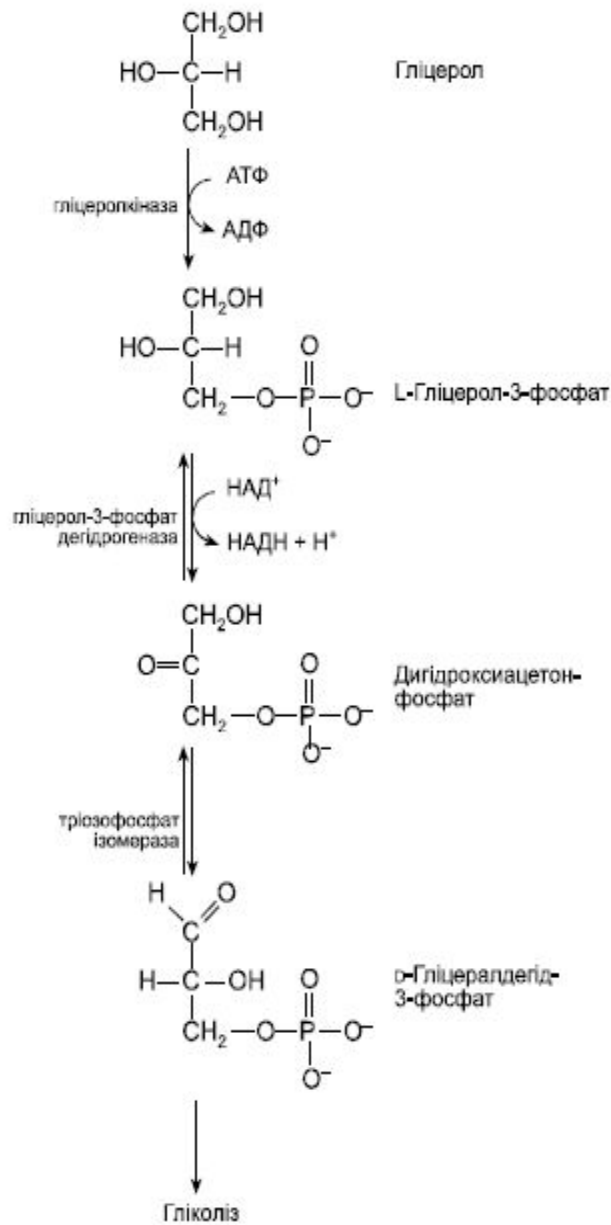
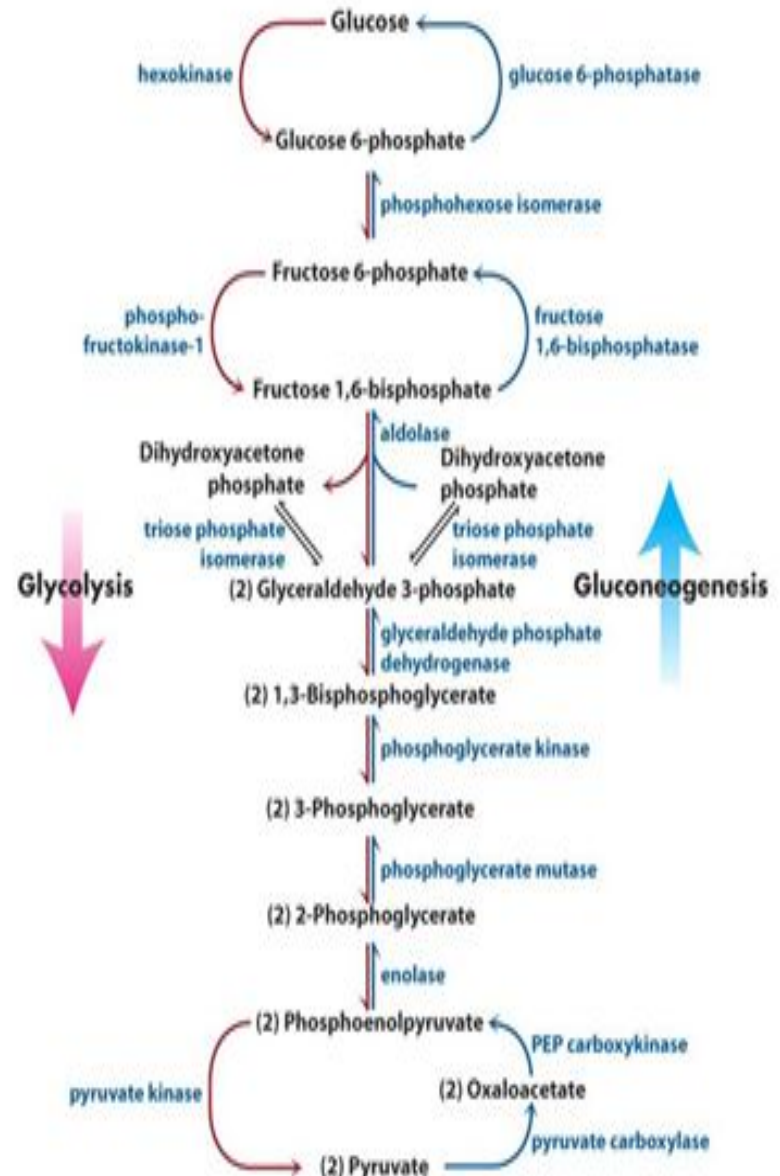
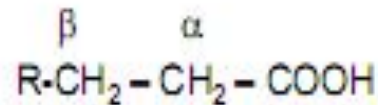


Рис.12.4. Шлях окиснення гліцеролу до 3-фосфогліцеральдегіду



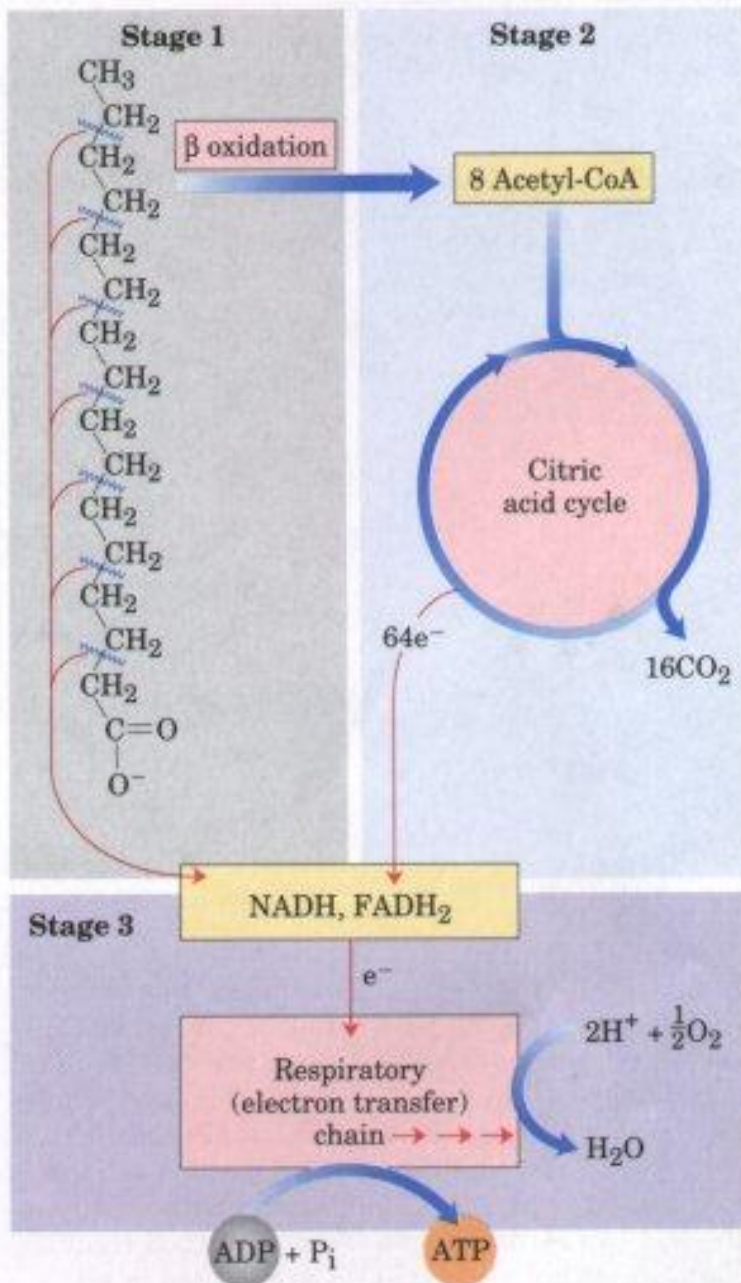
β-окиснення жирних кислот

У 1904 р. Ф. Кнооп показав, що окиснення жирних кислот відбувається шляхом послідовного відриву двовуглецевих фрагментів із карбоксильного кінця. Кнооп назвав механізм окиснення жирних кислот β-окисненням, оскільки щоразу окиснюється β-атом Карбону:



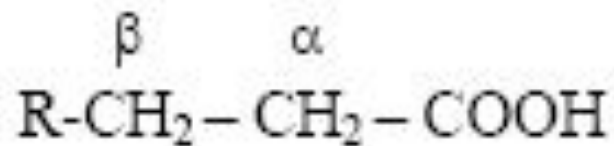
Усі реакції багатостадійного окиснення каталізуються ферментами в мітохондріях клітин печінки та м'язів, а саме в мітохондріях розташовані ферменти ЦТК і дихального ланцюга, що дає змогу безпосередньо окиснювати ацетил-S-CoA до CO₂ і H₂O з утворенням максимальної кількості енергії.

Stages of fatty acid oxidation.

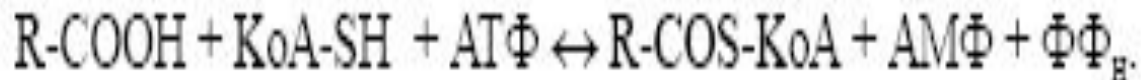


- **Stage 1:** A longchain fatty acid is oxidized to yield acetyl residues in the form of acetyl-CoA.
- **Stage 2:** The acetyl residues are oxidized to CO₂ via the citric acid cycle.
- **Stage 3:** Electrons derived from the oxidations of stages 1 and 2 are passed to O₂ via the mitochondrial respiratory chain, providing the energy for ATP synthesis by oxidative phosphorylation.

β-окиснення жирних кислот

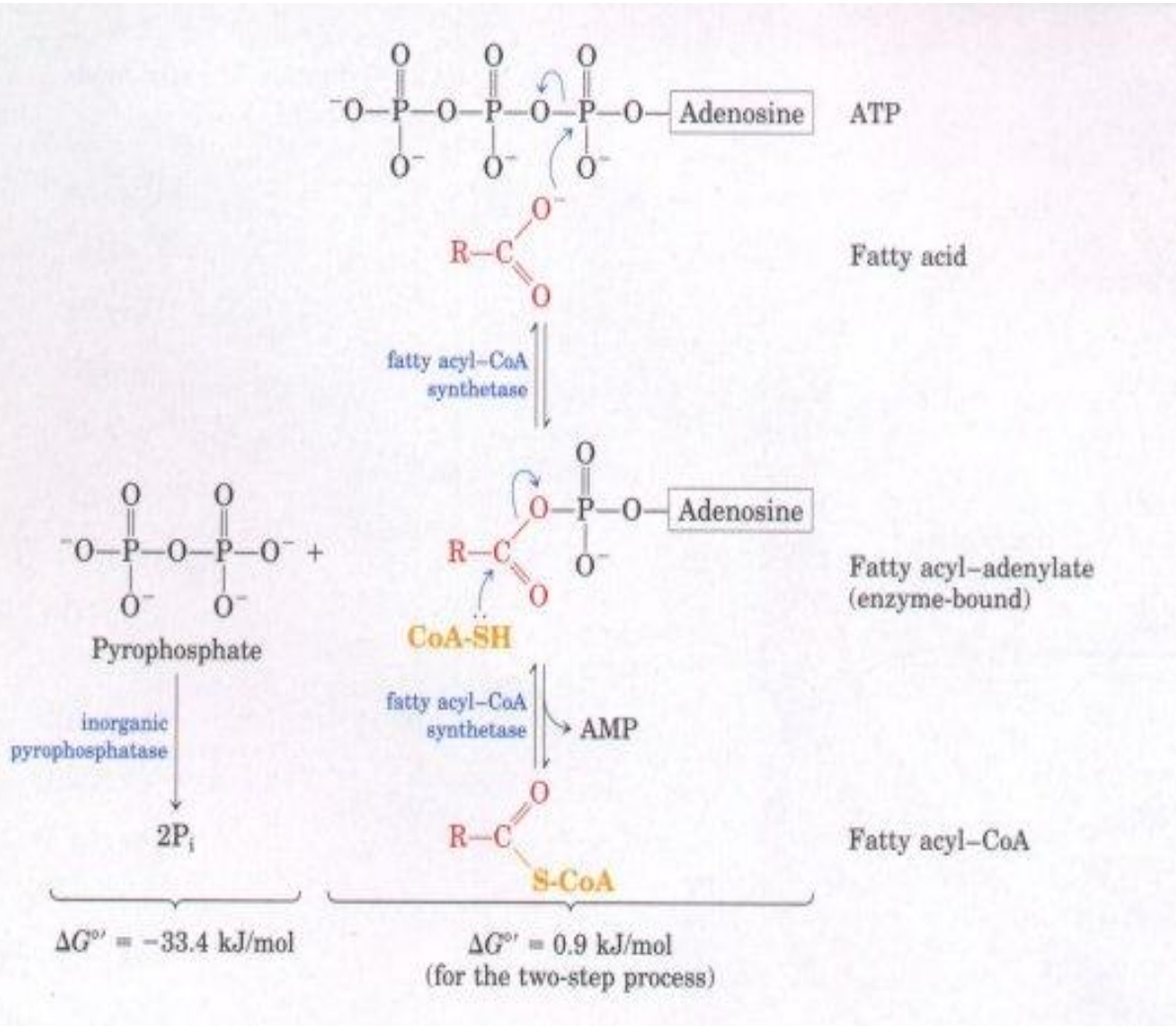


β-окисненню піддаються жирні кислоти в активованому стані – у вигляді ацил-КоА. Реакція активації потребує енергії і відбувається у цитоплазмі:



Потім ацильна група переноситься з ацил-КоА на карнітин.

Активация жирных кислот

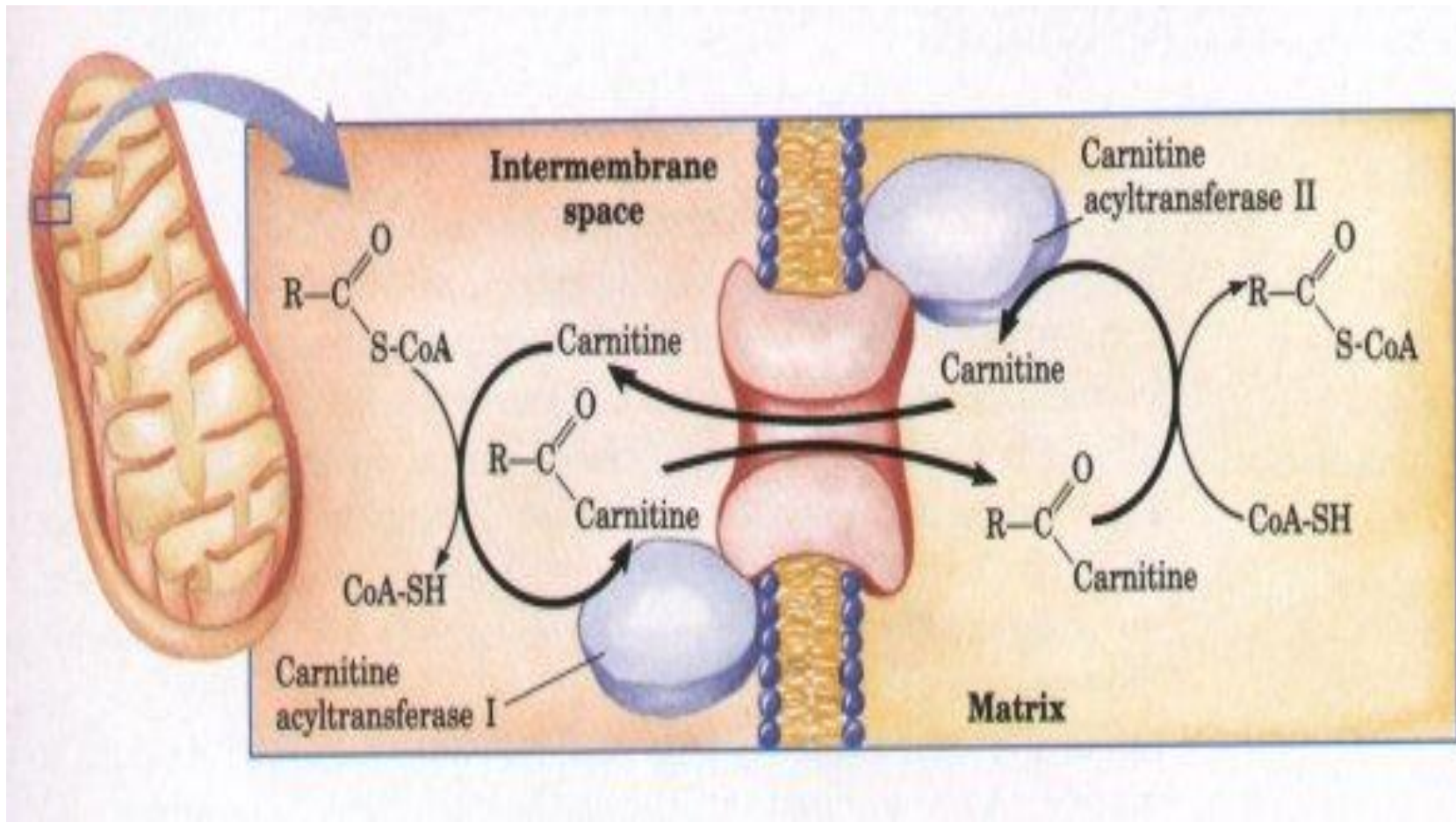


- Fatty acid activation by the formation of the fatty acyl-CoA derivative occurs in two steps.

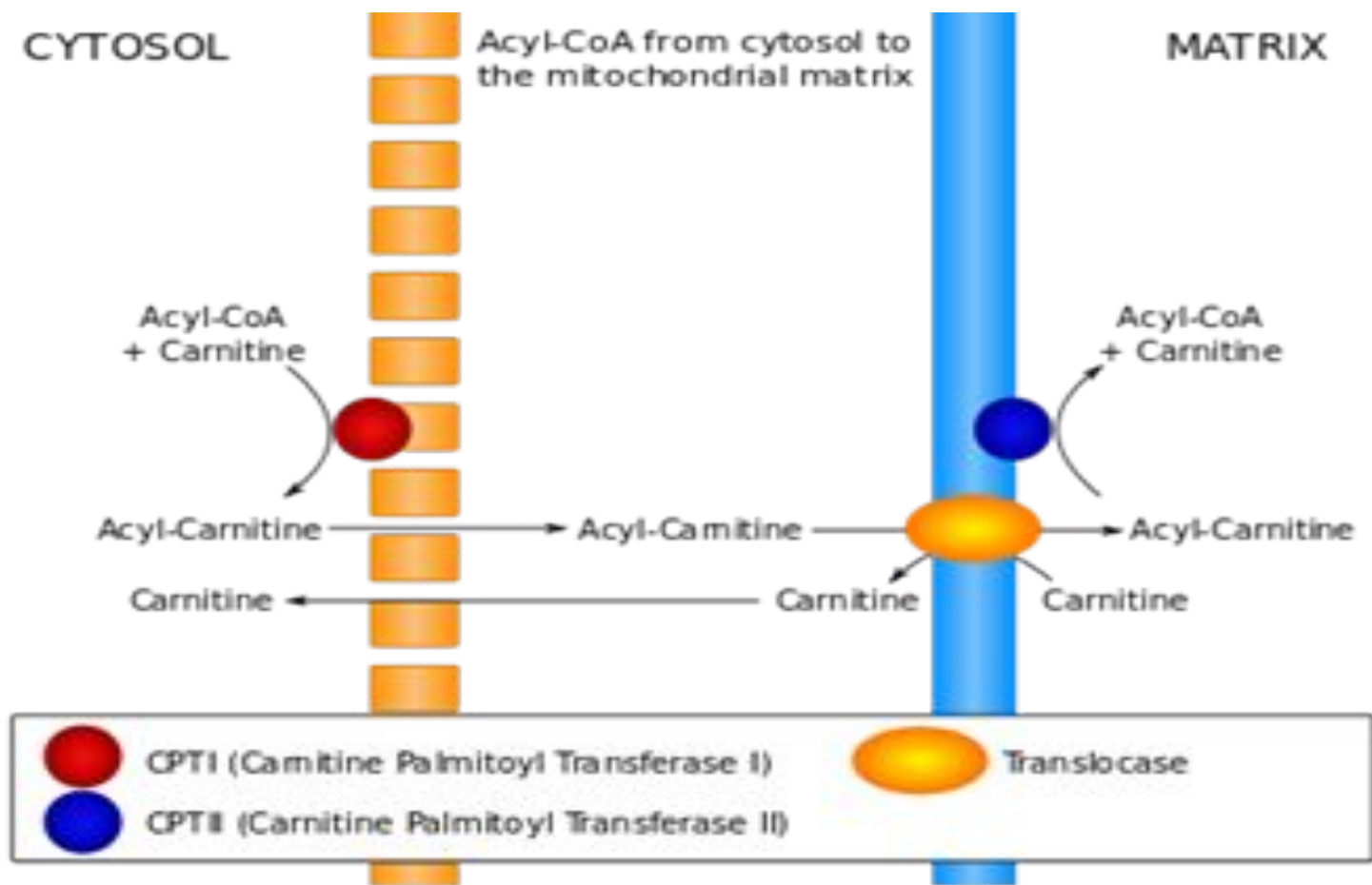
First, the carboxylate ion displaces the outer two (β and γ) phosphates of ATP to form a fatty acyl-adenylate, the mixed anhydride of a carboxylic acid and a phosphoric acid. The other product is PPI, an excellent leaving group that is immediately hydrolyzed to two Pi, pulling the reaction in the forward direction.

Coenzyme A carries out nucleophilic attack on the mixed anhydride, displacing AMP and forming the thioester fatty acyl-CoA. The overall reaction is highly exergonic.

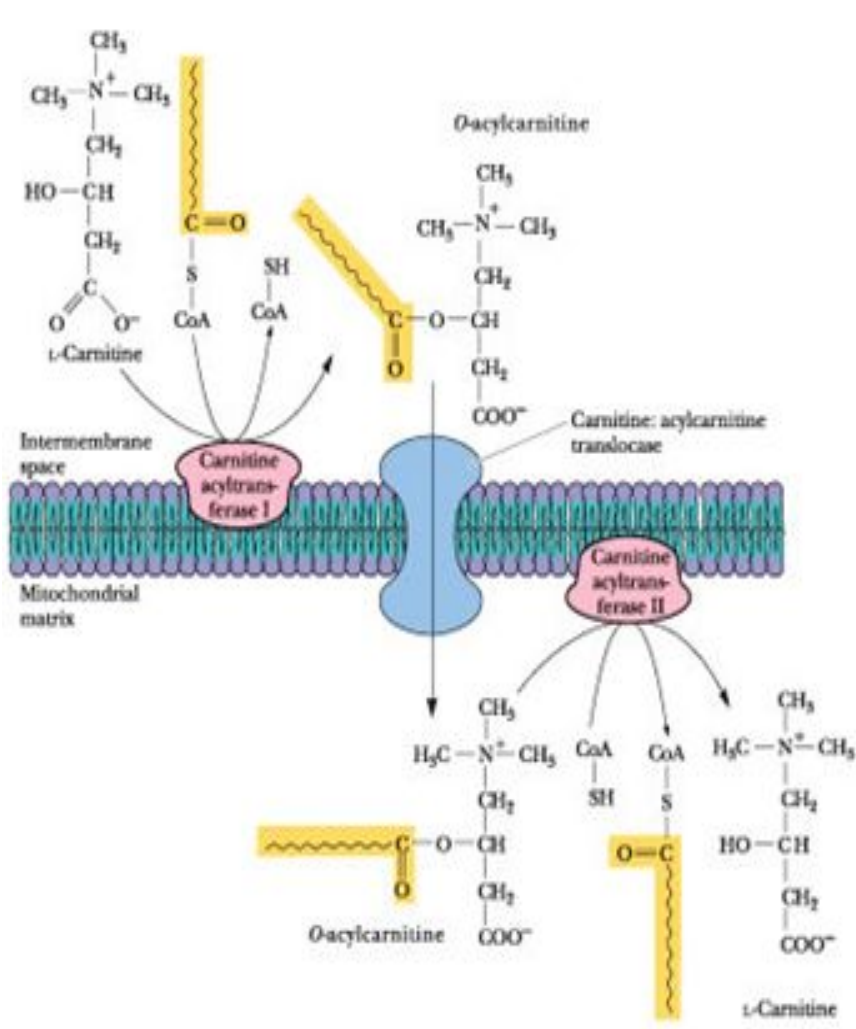
Проникнення жирних кислот через мембрану мітохондрії



Проникнення жирних кислот через мембрану мітохондрії

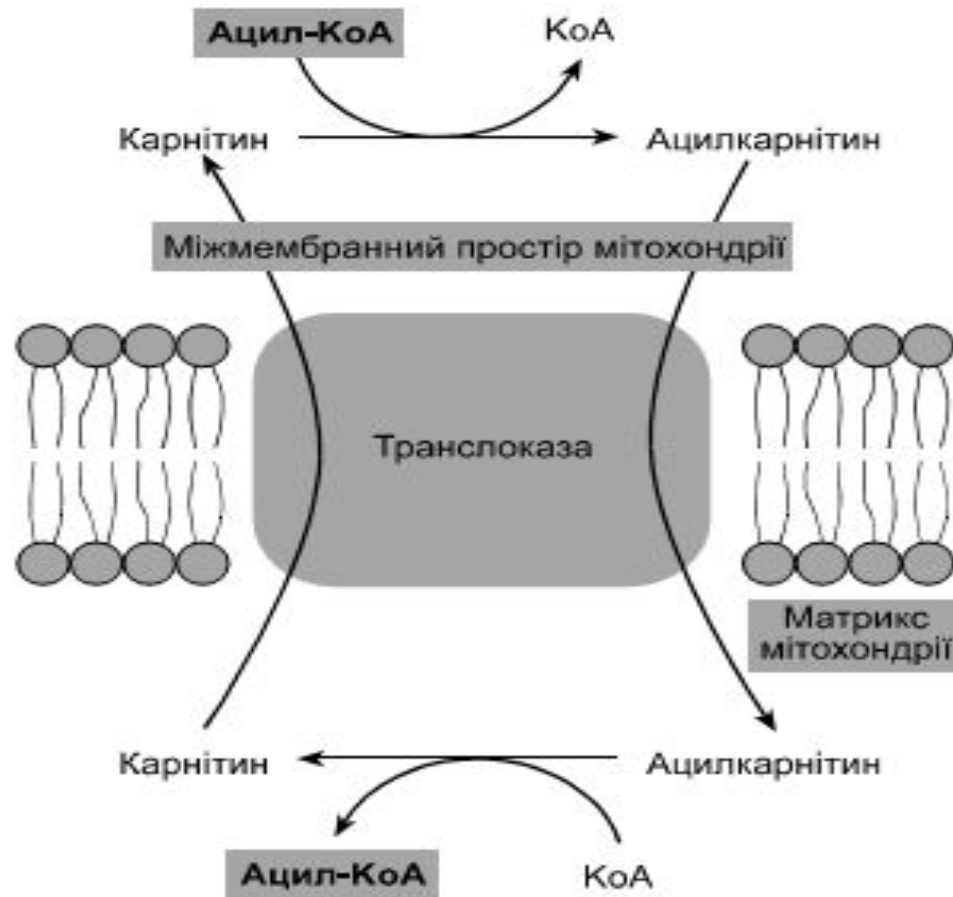


Транспорт жирних кислот через внутрішню мембрану мітохондрій



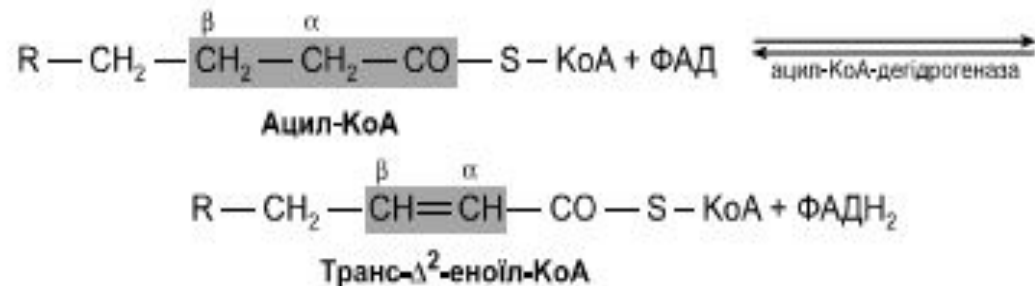
- Ферментативні реакції перенесення довголанцюгових жирних кислот з цитозолу клітини через внутрішню мембрану мітохондрій за участі карнітину зображено на рисунку.
- Ацил-КоА вступає на шлях β-окиснення, а вільний карнітин виходить з мітохондрій і в цитозолі бере участь у транспортуванні нової молекули ацил-КоА.

Проникнення жирних кислот через мембрану мітохондрії



Стадія дегідрування

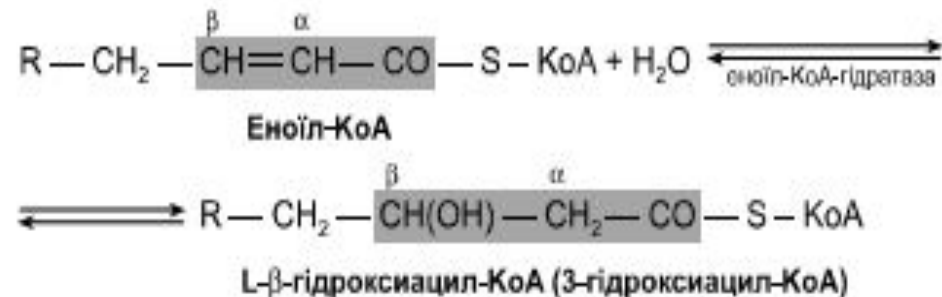
Перша стадія дегідрування. Ацил-КоА в мітохондріях, перш за все, піддається ферментативному дегідруванню, при цьому ацил-КоА втрачає 2 атоми Гідрогену в α - та β -положеннях, перетворюючись у КоА-ефір ненасиченої жирної кислоти. Отже, першою реакцією у кожному циклі розпаду ацил-КоА є його окиснення за участю ферменту ацил-КоА-дегідрогенази, що призводить до утворення еноіл-КоА із подвійним зв'язком між С-2 і С-3 ($C\alpha$ і $C\beta$):



Існує декілька ФАД-вмісних ацил-КоА-дегідрогеназ, кожна з яких має специфічність щодо ацил-КоА з певною довжиною карбонового ланцюга.

Стадія гідратації

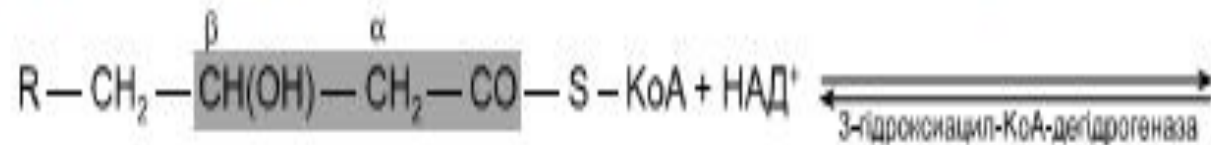
Стадія гідратації. Ненасичений ацил-КоА (еноїл-КоА) за участю ферменту еноїл-КоА-гідратази приєднує молекулу води з утворенням β -гідроксиацил-КоА (або 3-гідроксиацил-КоА):



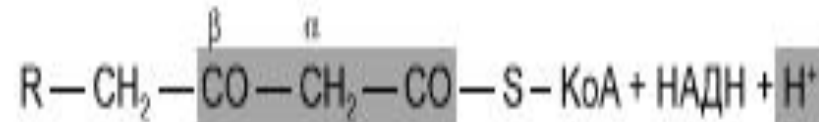
Слід зауважити, що гідратація еноїл-КоА є стереоспецифічною, подібно до гідратації фумарату й аконітату. Внаслідок гідратації транс- Δ^2 -подвійного зв'язку утворюється тільки L-ізомер 3-гідроксиацил-КоА (L- β -гідроксиацил-КоА).

Друга стадія дегідрування

Друга стадія дегідрування. Утворений β -гідроксиацил-КоА (3-гідроксиацил-КоА) потім дегідрується. Дану реакцію каталізують НАД-залежні дегідрогенази:



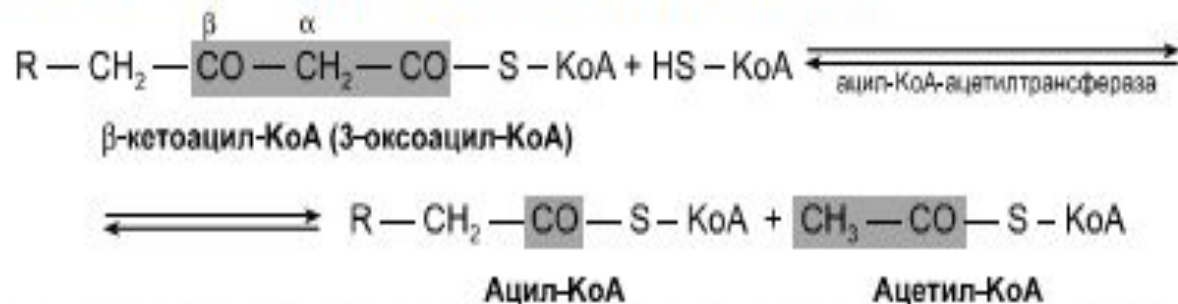
3-гідроксиацил-КоА



3-оксоацил-КоА (β -кетацил-КоА)

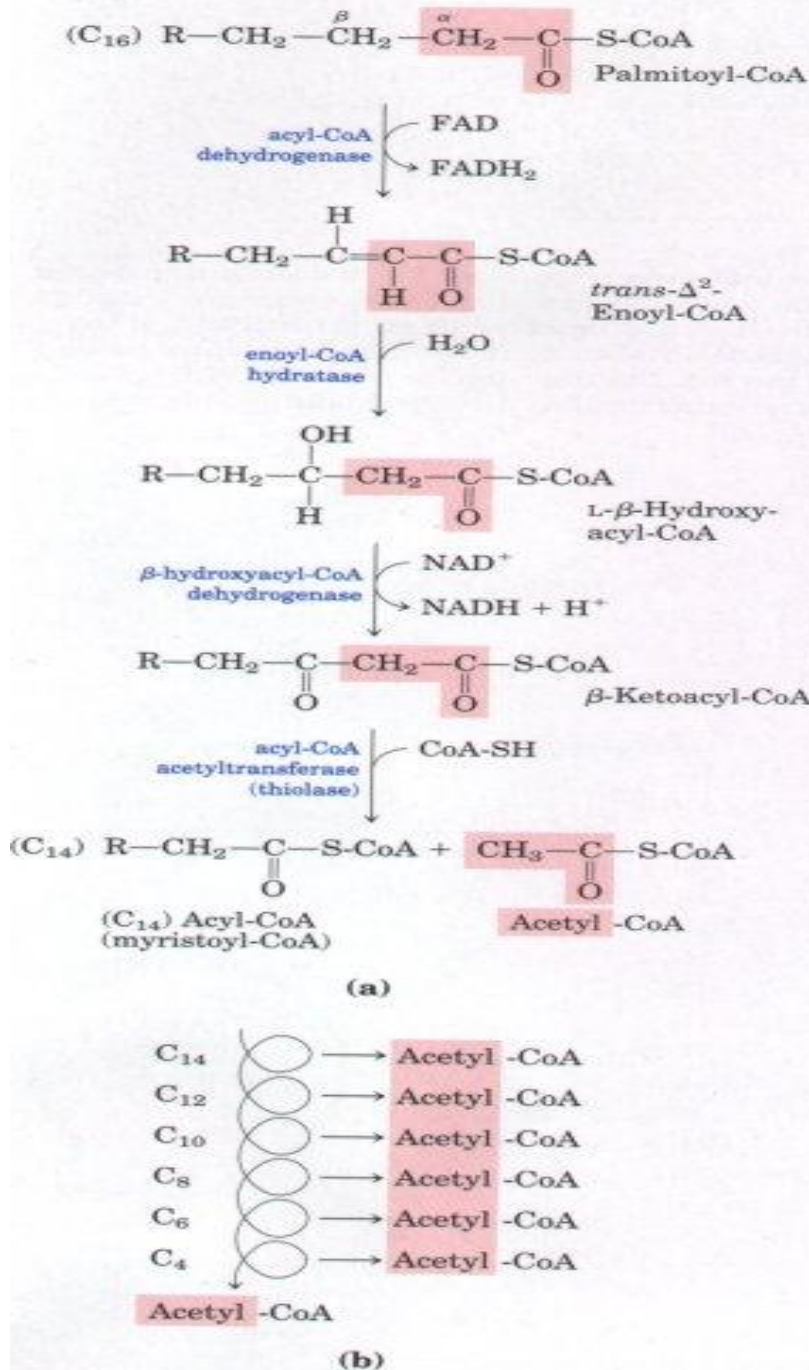
Тіолазна реакція

Тіолазна реакція. У попередніх реакціях відбувалося окиснення метиленової групи біля С-3 в оксогрупу. Тіолазна реакція є розщепленням 3-оксоацил-КоА за допомогою тіолової групи другої молекули КоА. У результаті утворюється вкорочений на два атоми Карбону ацил-КоА і двовуглецевий фрагмент у вигляді ацетил-КоА. Дана реакція каталізується ацил-КоА-ацетилтрансферазою (тіолазою):



Таким чином, утворюється нова молекула ацил-КоА, на два атоми Карбону коротша від тої, що входила в описаний цикл перетворень. Процес окиснення триває, доки жирна кислота на вкоротиться до чотиривуглецевого фрагменту – бутирил-КоА. На останньому етапі бутирил-КоА розщеплюється до двох молекул ацетил-КоА.

β-окисления



- The fatty acid oxidation (β-oxidation) pathway.
- (a) In each pass through this sequence, one acetyl residue (shaded in red) is removed in the form of acetyl-CoA from the carboxyl end of **palmitate** (C₁₆), which enters as palmitoyl-CoA.
- (b) Six more passes through the pathway yield seven more molecules of acetyl-CoA, the seventh arising from the last two carbon atoms of the 16-carbon chain. **Eight** molecules of acetyl-CoA are formed in all.

Енергетичний баланс β -окислення

Якщо жирна кислота містить n атомів карбону, то за повного її окиснення утворюється $(n : 2)$ молекул ацетил-КоА (кожний ацетил містить два атоми карбону) та $(n : 2) - 1$ молекул ФАДН₂ і НАДН(Н⁺), оскільки за останнього циклу окиснення утворюються дві молекули ацетил-КоА, але по одній молекулі ФАДН₂ і НАДН (Н⁺).

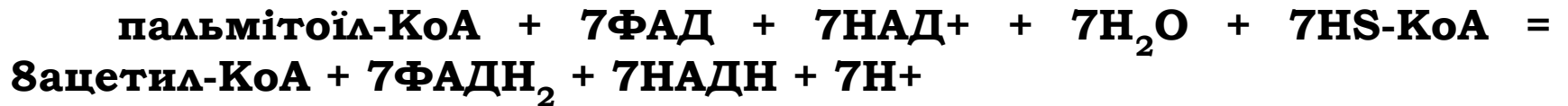
Отже продуктами окиснення жирної кислоти з парним числом атомів карбону є: ацетил-КоА, ФАДН₂ і НАДН(Н⁺). В подальшому ацетил-КоА вступає в ЦТК, а ФАДН₂ і НАДН (Н⁺) – безпосередньо в дихальний ланцюг.

За кожного циклу β -окиснення утворюється : 1 молекула ФАДН₂ і 1 молекула НАДН(Н⁺). Останні у процесі окиснення в дихальному ланцюзі та спряженого з ним фосфорилювання дають: ФАДН₂ (через КоQ) – 2 молекули АТФ, а НАДН(Н⁺) – 3 молекули АТФ,

тобто сумарно за один цикл утворюються 5 молекул АТФ.

Енергетичний баланс β-окислення

У випадку пальмітинової кислоти (C 16) відбувається 7 циклів β-окиснення:

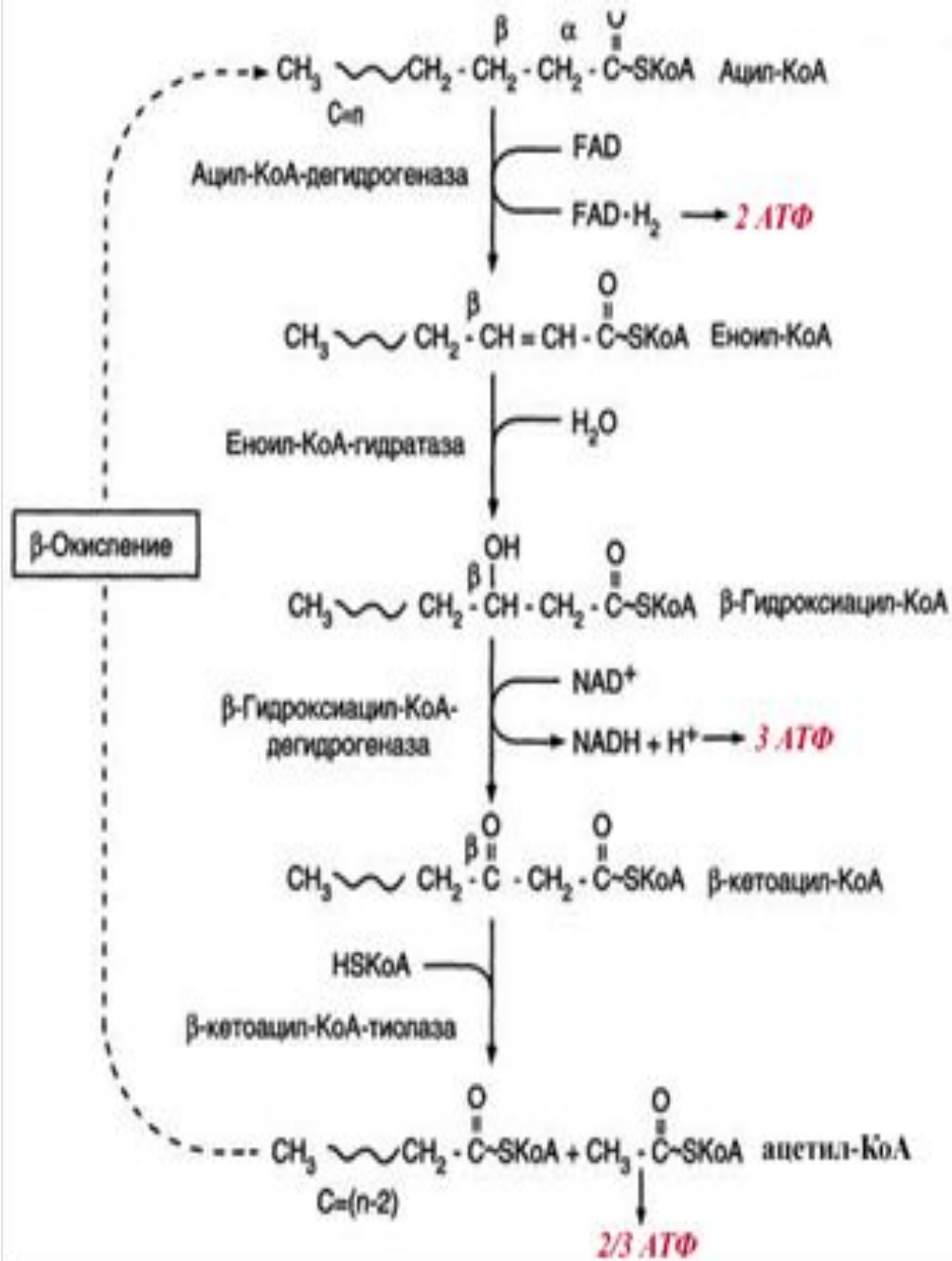


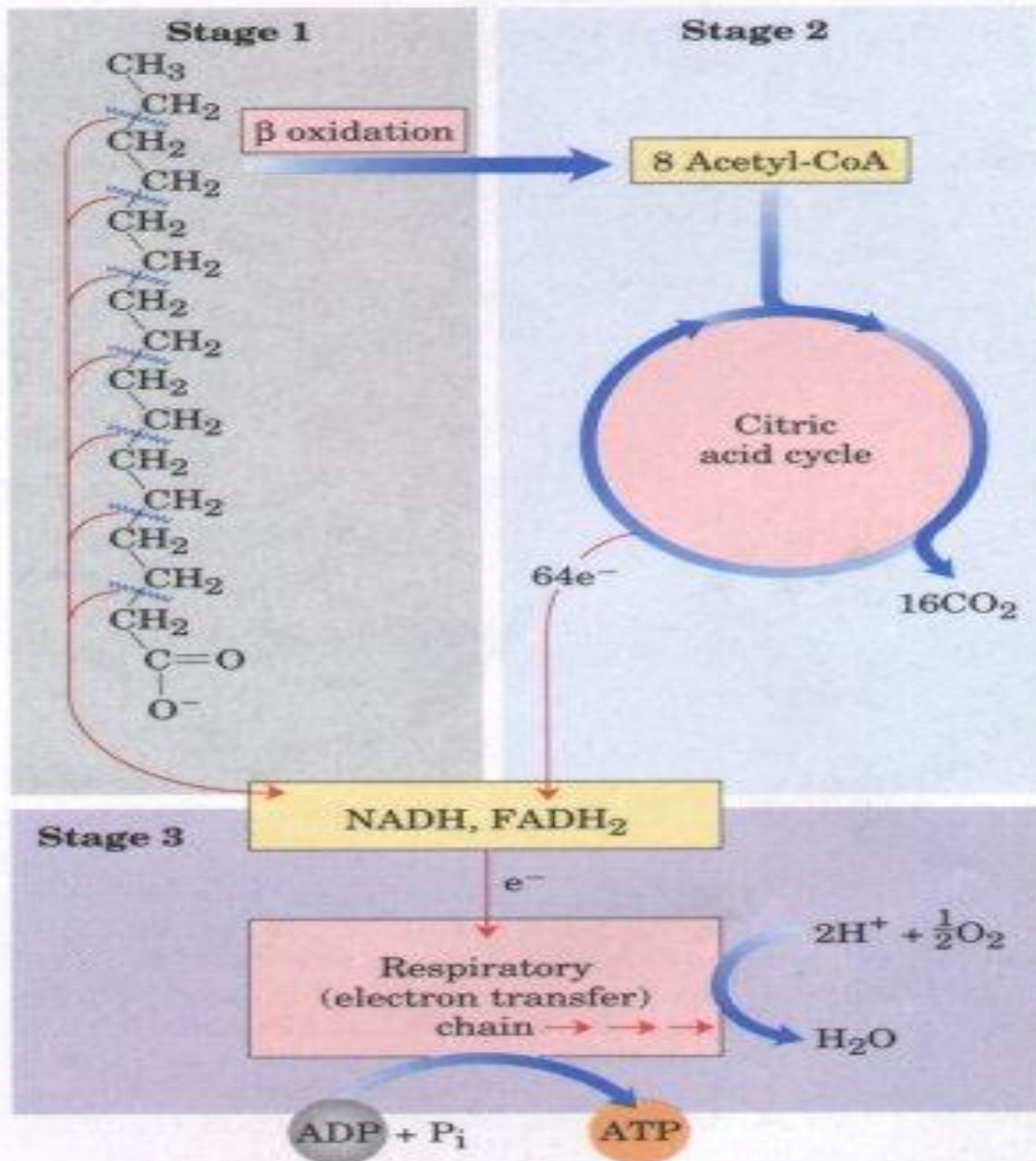
Оскільки за окиснення жирної кислоти, яка містить n(16) атомів карбону, відбувається $(n : 2) - 1 = (16:2)-1 = 7$ циклів β-окиснення, це призводить до утворення: $5 \times 7 = 35$ молекул АТФ.

У процесі β-окиснення пальмітинової кислоти утворюються 8 молекул ацетил-КоА $(n:2)=(16:2)=8$, кожна з яких, згораючи в циклі трикарбонівих кислот, дає 12 молекул АТФ. Отже $12 \times 8=96$ молекул АТФ. Таким чином усього за повного β-окиснення пальмітинової кислоти утворюється:

$$35 + 96 = 131 \text{ молекула АТФ.}$$

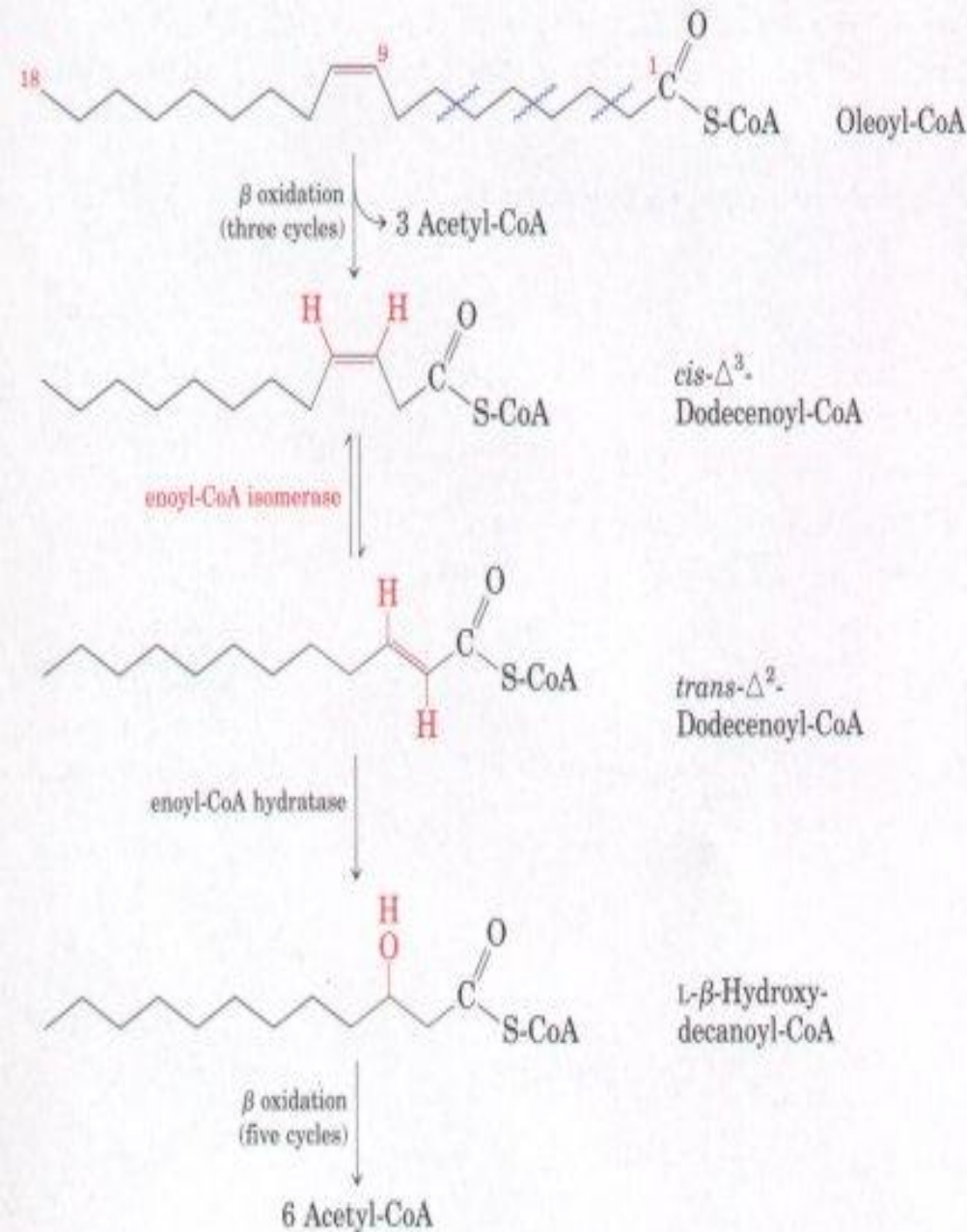
Одна молекула АТФ витрачається на активацію жирної кислоти, тому баланс АТФ при повному окисненні пальмітинової кислоти складає $131 - 1 = 130$ молекул АТФ.

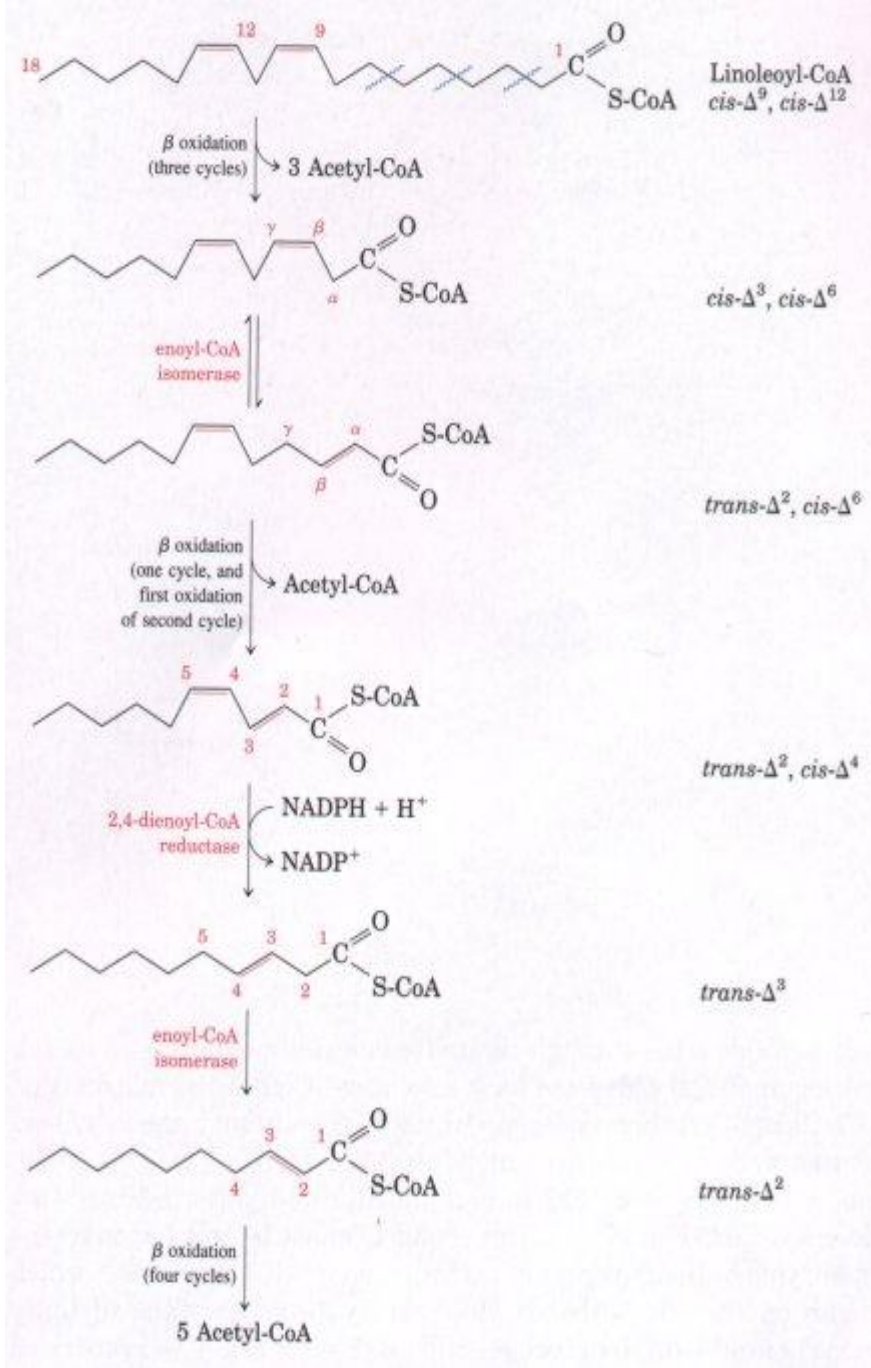




Окисления ненасыченных жирных кислот

- The oxidation of a monounsaturated fatty acyl-CoA, such as oleoyl-CoA (Δ^9), requires an additional enzyme, enoyl-CoA isomerase. This enzyme repositions the double bond, converting the cis isomer to a trans isomer, a normal intermediate in β oxidation.





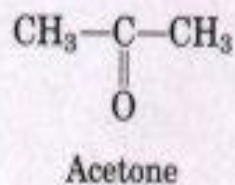
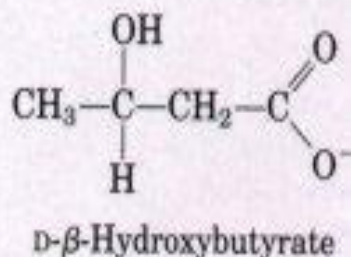
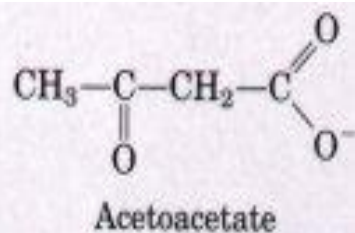
Окисления ненасыщенных жирных кислот

- Oxidation of polyunsaturated fatty acids requires a second auxiliary enzyme in addition to enoyl-CoA isomerase: NADPH-dependent 2,4-dienoyl-CoA reductase. The combined action of these two enzymes converts a trans- Δ^2 , cis- Δ^4 dienoyl-CoA intermediate into the trans- Δ^2 -enoyl-CoA substrate necessary for β oxidation.

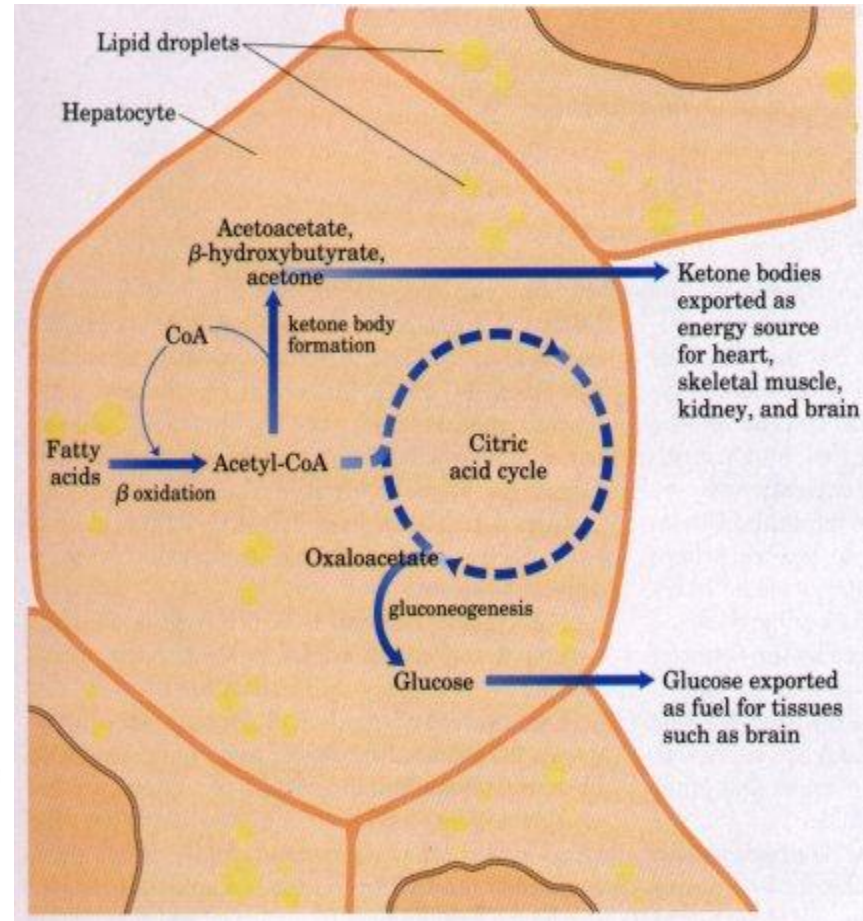
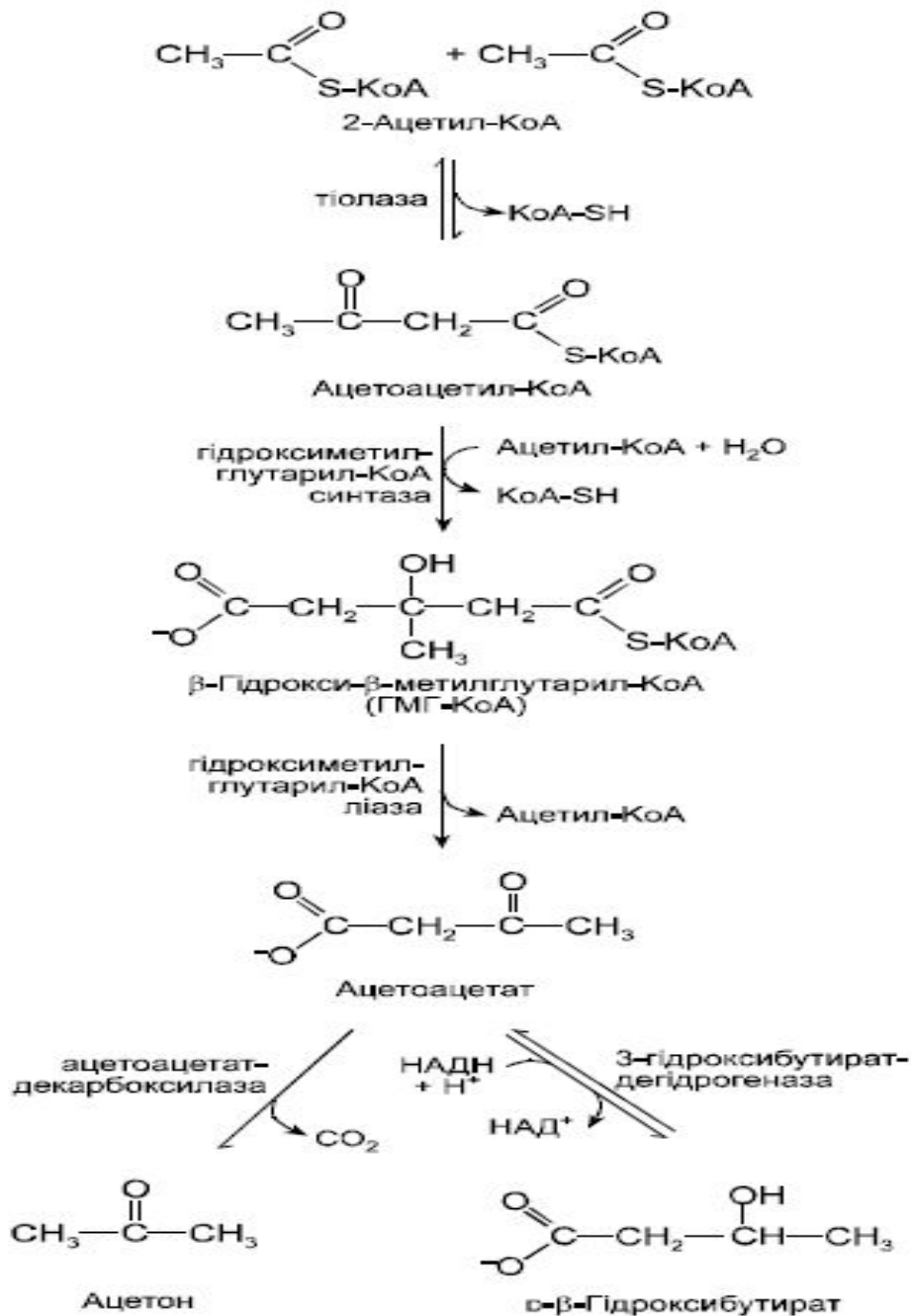
Кетоніві тіла

За недостатньої кількості метаболітів ЦТК, що спостерігається при голодуванні, пониженому вмісті в їжі вуглеводів, зростає швидкість окиснення жирних кислот в печінці і накопичуються продукти їх неповного окиснення – кетоніві тіла (рис. 12.6).

Ацетоацетат утворюється безпосередньо при взаємодії двох молекул ацетил-КоА і гідролізі КоА-похідного під впливом ферменту тіолази. β -гідроксибутират є продуктом його відновлення, а ацетон може утворюватися в невеликих кількостях при декарбоксілюванні ацетоацетату, який є нестійкою сполукою. Утворені кетоніві тіла дифундують у кров і використовуються позапечінковими тканинами у якості джерела енергії. За певних метаболічних умов, коли у печінці відбувається інтенсивне окиснення жирних кислот, утворюється значна кількість кетонівих тіл. Це відбувається за станів, коли основним джерелом енергії для організму є жирні кислоти (тривала м'язова робота, голодування, цукровий діабет). Значне зростання концентрації кетонівих тіл створює небезпечну ситуацію, яку називають *кетозом*, або *кетозом*. При цьому ацетоацетат неферментативно декарбоксілюється, що супроводжується утворенням ацетону, тому для кетозу характерний запах ацетону у видихуваному повітрі.



Утворення кетонівих тіл



Синтез жирних кислот

Синтез жирних кислот здійснюється з двовуглецевих фрагментів, які після конденсації зазнають відновлення по β -вуглецевому атому.

Синтез жирних кислот має низку особливостей:

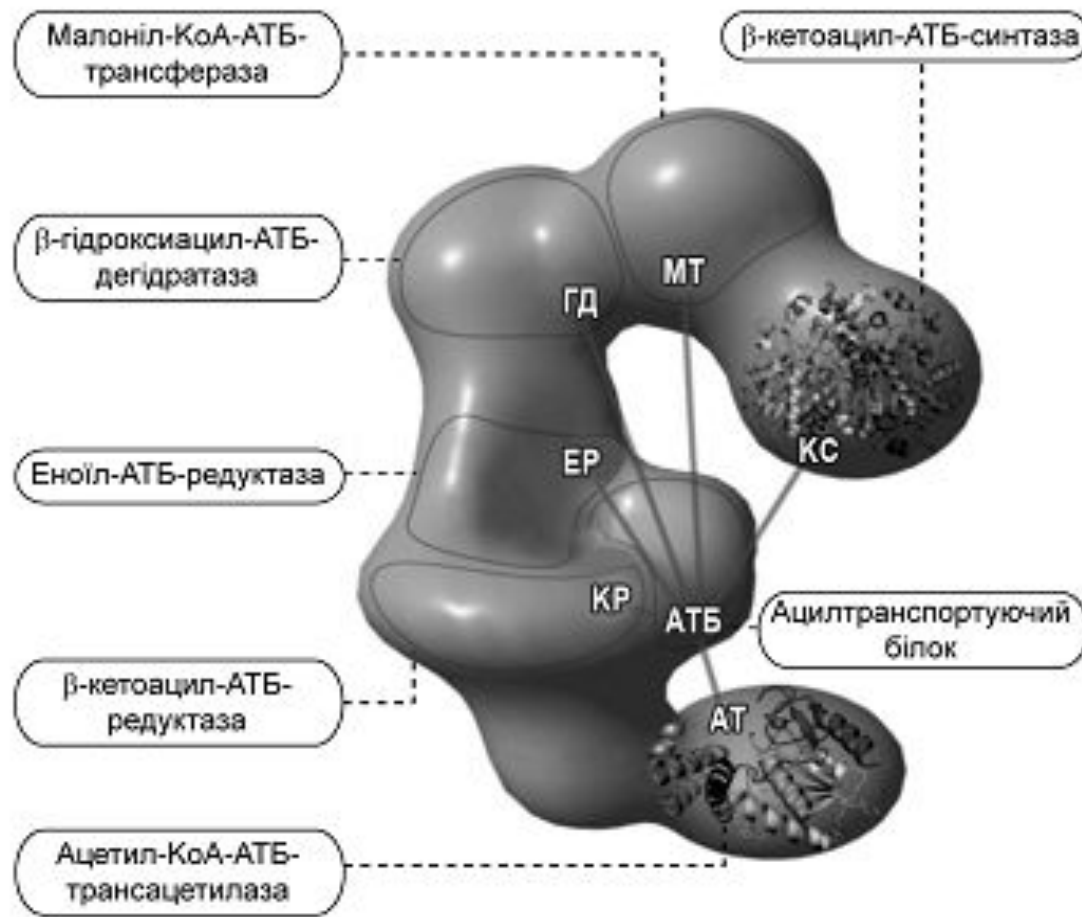
- ферменти синтезу локалізовані в цитозолі;
- джерелом синтезу є малоніл~КоА, який утворюється із ацетил~КоА;
- ацетил~КоА в реакціях синтезу використовується як затравка;
- для відновлення проміжних продуктів синтезу жирних кислот використовується НАДФН(H^+), який утворюється у пентозофосфатному шляху, а також при окисненні малату до пірувату і CO_2 цитоплазматичною малатдегідрогеназою (декарбоксилюючою);
- усі стадії синтезу жирної кислоти із малоніл~КоА є циклічним процесом, який відбувається на поверхні комплексу синтази жирних кислот.

Синтез жирних кислот

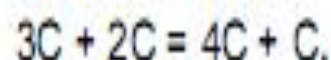
В організмі людини відбувається синтез насичених і мононенасичених жирних кислот. Поліненасичені жирні кислоти є незамінними речовинами і повинні надходити з їжею. Синтез вищих жирних кислот каталізується поліферментним комплексом – синтазою вищих жирних кислот. Цей комплекс складається з шести ферментів, які каталізують окремі стадії перетворення, а також з ацилтранспортуючого білка (АТБ-SH), який переносить ацильний залишок з одного ферменту на інший. АТБ-SH знаходиться в центрі комплексу. Його простетична група містить пантотенову кислоту, яка, аналогічно до КоА-SH, утворює ацилтіоефірний зв'язок з кислотним залишком. Простетична група зв'язується з білком через фосфатний залишок.

Синтазний комплекс містить ще одну сульфгідрильну групу, що зв'язує субстрат. Вона належить цистеїну β -кето-АТБ-синтази.

Синтаза вищих жирних кислот



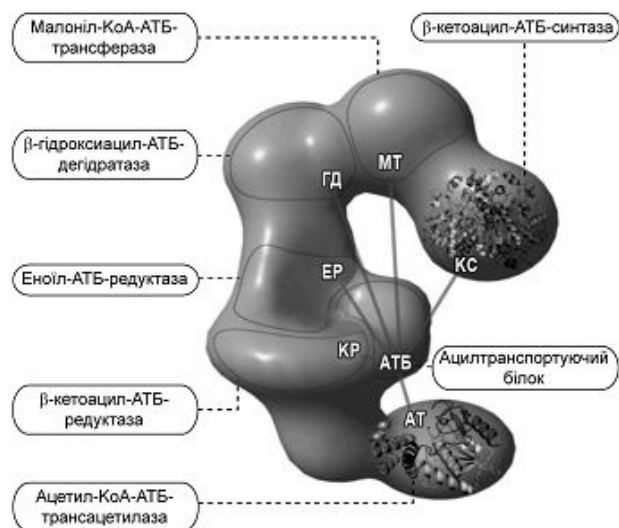
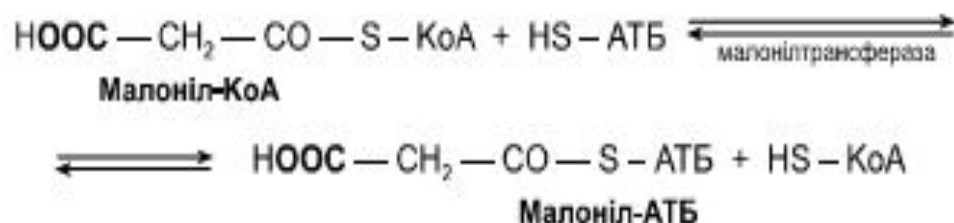
Безпосереднє об'єднання двох молекул ацетил-КоА у чотиривуглецевий фрагмент у клітинах організму неможливе: $2C + 2C \neq 4C$. Для цієї реакції є обхідний шлях: взаємодія три- і двовуглецевого фрагментів з відщепленням одного атома Карбону від продукту:



Тривуглецевий фрагмент утворюється шляхом карбоксилювання ацетил-КоА. Фермент, який здійснює цю реакцію, – ацетил-КоА-карбоксилаза – містить біотин:

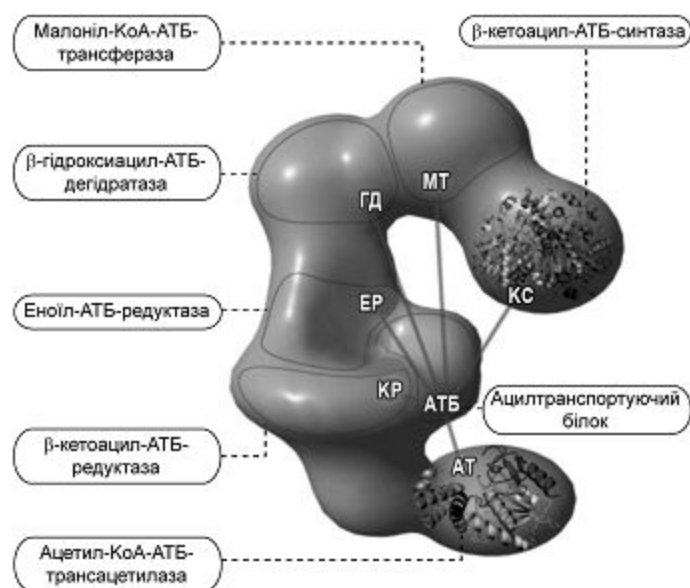
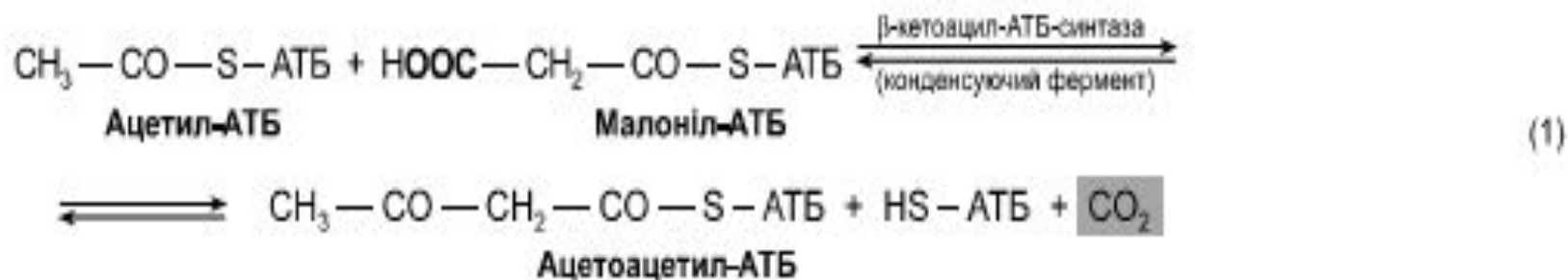


Утворений малоніл~КоА взаємодіє з АТБ-SH під впливом малонілтрансферази (МТ).

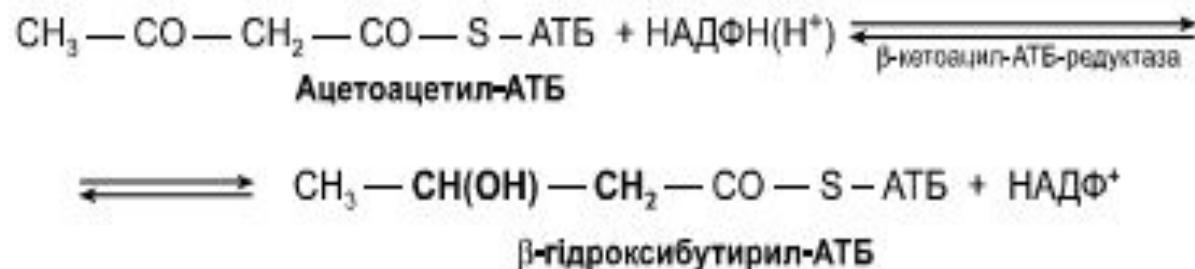


Ацетил-КоА (двовуглецевий фрагмент) переноситься на синтетичний комплекс, зв'язуючись із залишком цистеїну β-кетоацил-АТБ-синтази (КС).

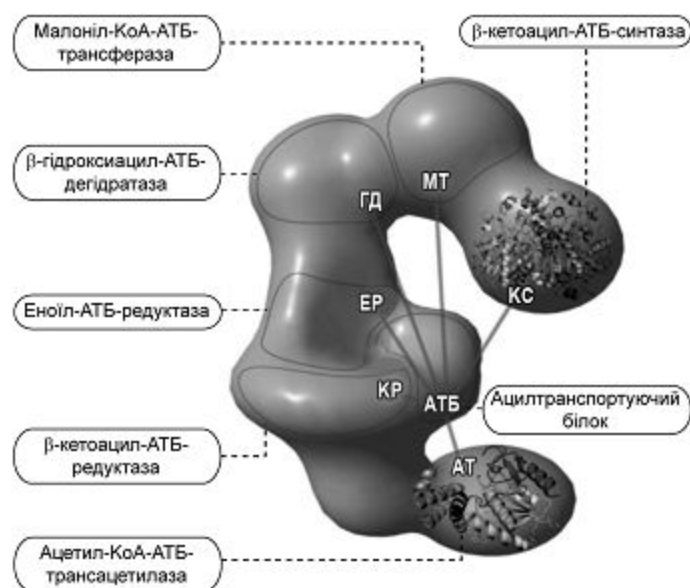
Обидва ацильні залишки близько розташовані у просторі. Вони конденсуються під впливом β-кетоацил-АТБ-синтази з відщепленням CO₂ (1).



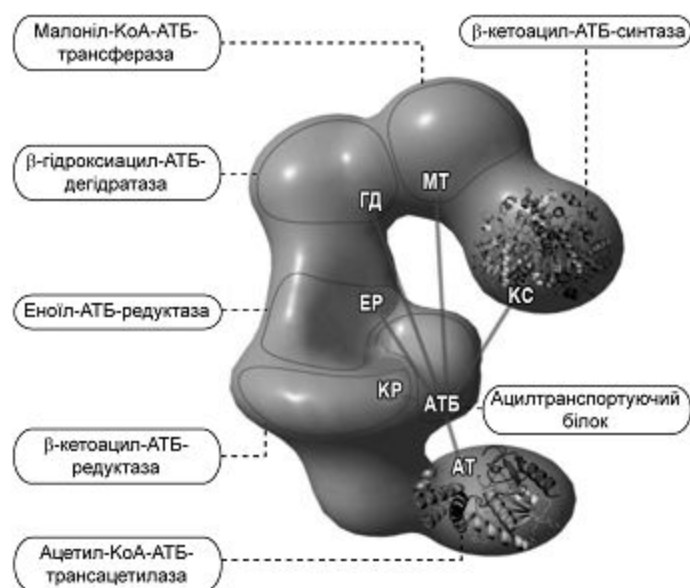
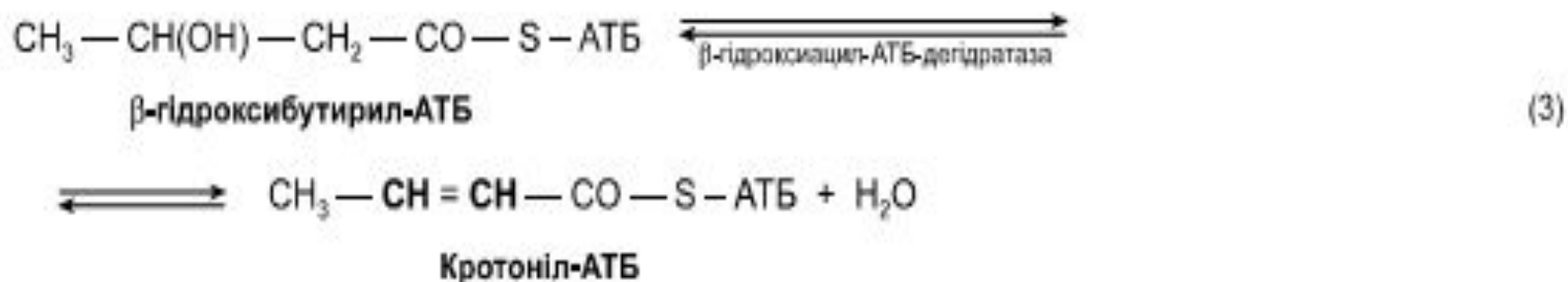
При конденсації ацетильний залишок переноситься на малонільний, витісняючи його карбоксильну групу. Ацетоацетил-АТБ відновлюється за кетогрупою до β-оксипохідного під впливом β-кетואцил-АТБ-редуктази (КР) (2). Донором Гідрогену для цієї реакції є НАДФН(Н⁺).



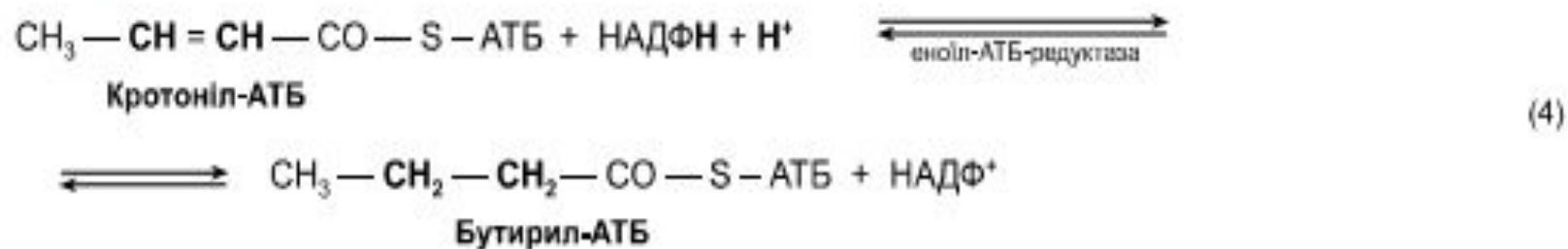
(2)



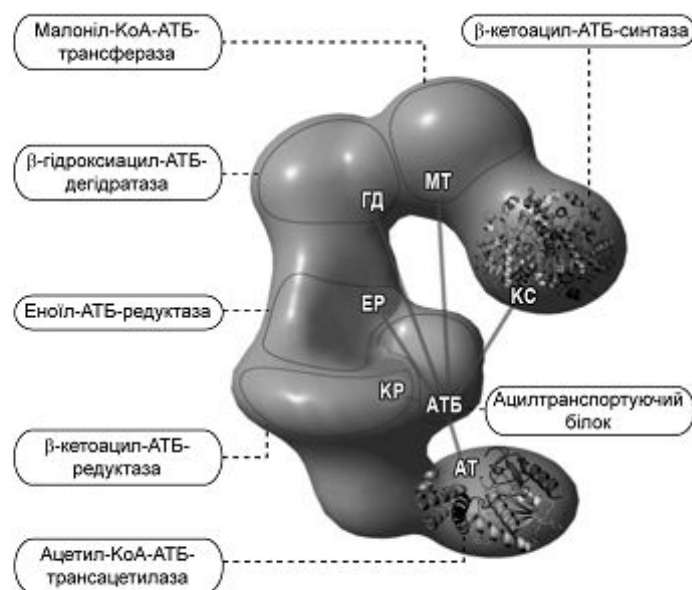
β -оксипохідне під впливом β -гідроксиацил-АТБ-дегідратази (ГД) дегідратується з утворенням *транс*-ненасиченої сполуки (3).



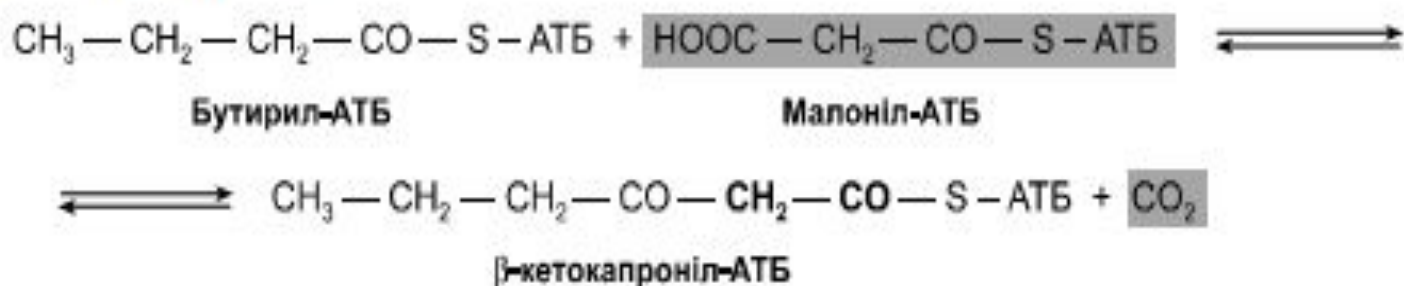
Кротоніл-АТБ відновлюється за рахунок НАДФН(Н⁺) під впливом ферменту еноіл-АТБ-редуктази (ЕР) (4).



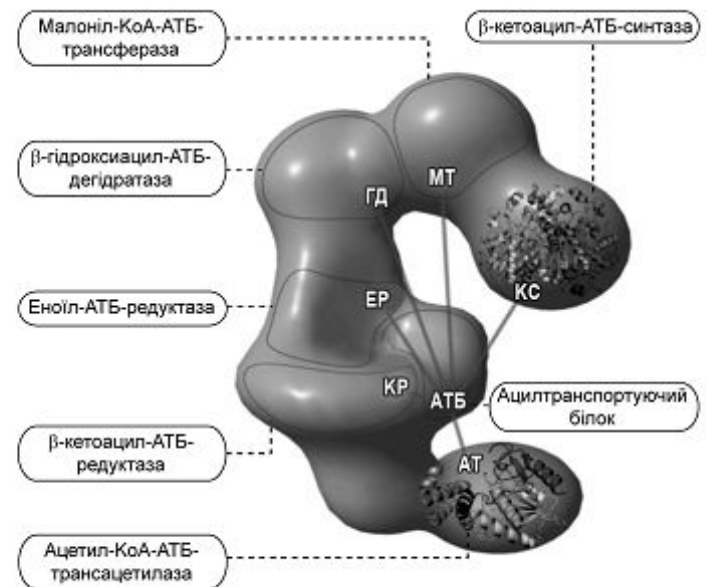
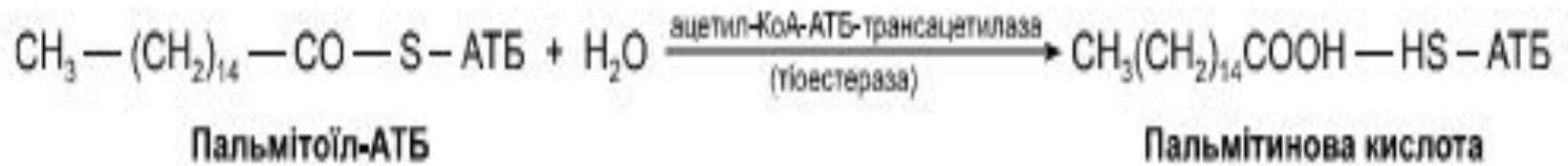
Таким чином синтезується чотиривуглецевий бутирил-АТБ. Він переноситься з АТБ на залишок цистеїну ферменту β-кетоацил-АТБ-синтази.



Вивільнена група АТБ приєднує новий залишок малонілу. Відбувається новий цикл нарощування вуглеводневого ланцюга, в якому на малоніл-КоА переноситься вже чотиривуглецевий фрагмент і в результаті утворюється молекула, яка містить шість атомів Карбону:

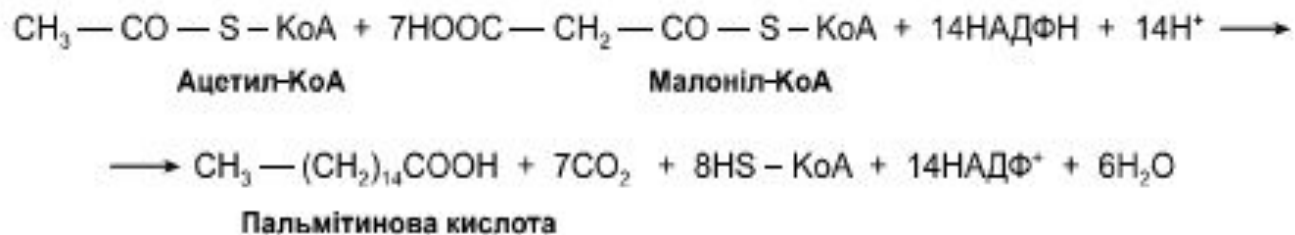


Кожний цикл реакцій збільшує довжину ланцюга на двовуглецевий фрагмент. Після досягнення довжини ланцюга, що містить 16 атомів Карбону у результаті гідролітичної тіоестеразної реакції пальмітинова кислота вивільняється під дією ферменту ацетил-КоА-АТБ-трансацетилази (АТ):

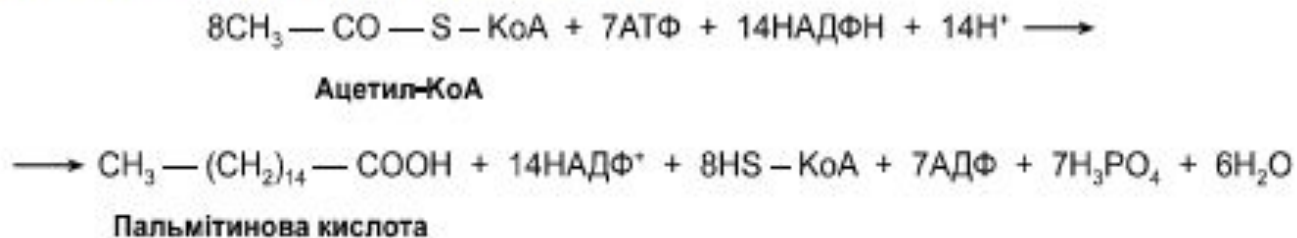


Сумарне рівняння синтезу жирних кислот

Сумарне рівняння синтезу пальмітинової кислоти можна записати так:

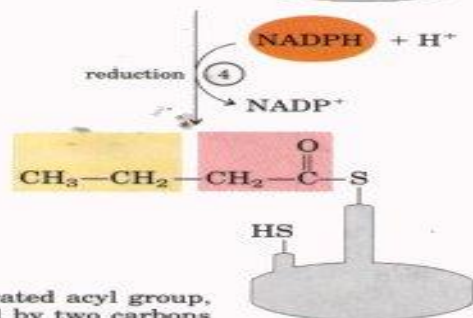
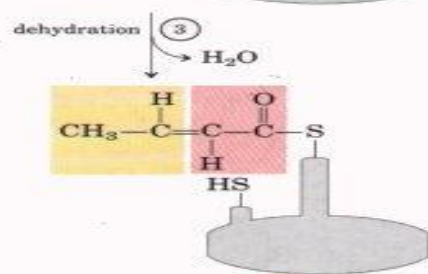
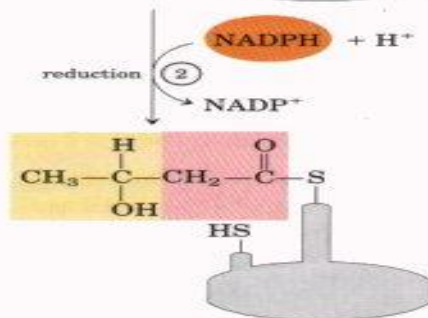
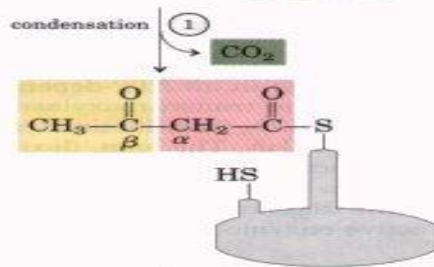
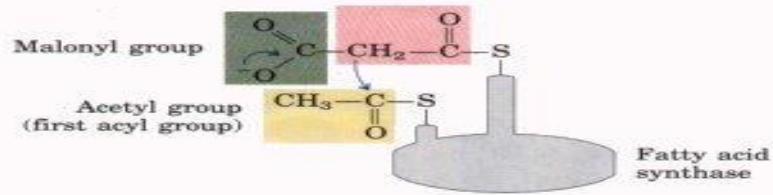


Або, враховуючи, що на утворення однієї молекули малоніл-КоА із ацетил-КоА витрачається одна молекула АТФ і одна молекула CO_2 , яка потім відщеплюється, сумарне рівняння можна представити так:



Із пальмітинової кислоти синтезується стеаринова і інші вищі жирні кислоти шляхом приєднання ацетил-КоА (в мітохондріях) чи малоніл-КоА (в ендоплазматичному ретикулумі)

Синтез жирних кислот



Утворений малоніл~КоА взаємодіє з АТБ-SH під впливом малонілтрансацилази. Ацетил-КоА переноситься на синтетичний комплекс, зв'язуючись із залишком цистеїну синтази. Обидва ацильні залишки близько розташовані у просторі. Вони конденсуються під впливом 3-кетоацил-АТБ-синтази з відщепленням CO_2 . При конденсації ацетильний залишок переноситься на малонільний, витісняючи його карбоксильну групу. Ацетоацетил-АТБ відновлюється за кетогрупою до β -оксипо-

хідного під впливом 3-кетоацил-АТБ-редуктази. Донором гідрогену для цієї реакції є НАДФН(H^+). β -оксипохідне під впливом β -гідроксиацил-АТБ-дегідратази дегідра-

тується з утворенням транс-ненасиченої сполуки, яка, у свою чергу, відновлюється за рахунок НАДФН(H^+) під впливом ферменту еноїл-АТБ-редуктази. Таким чином з двох окиснених двовуглецевих фрагментів синтезується відновний чотиривуглецевий-бутирил-АТБ. Він переноситься з АТБ на залишок цистеїну ферменту.

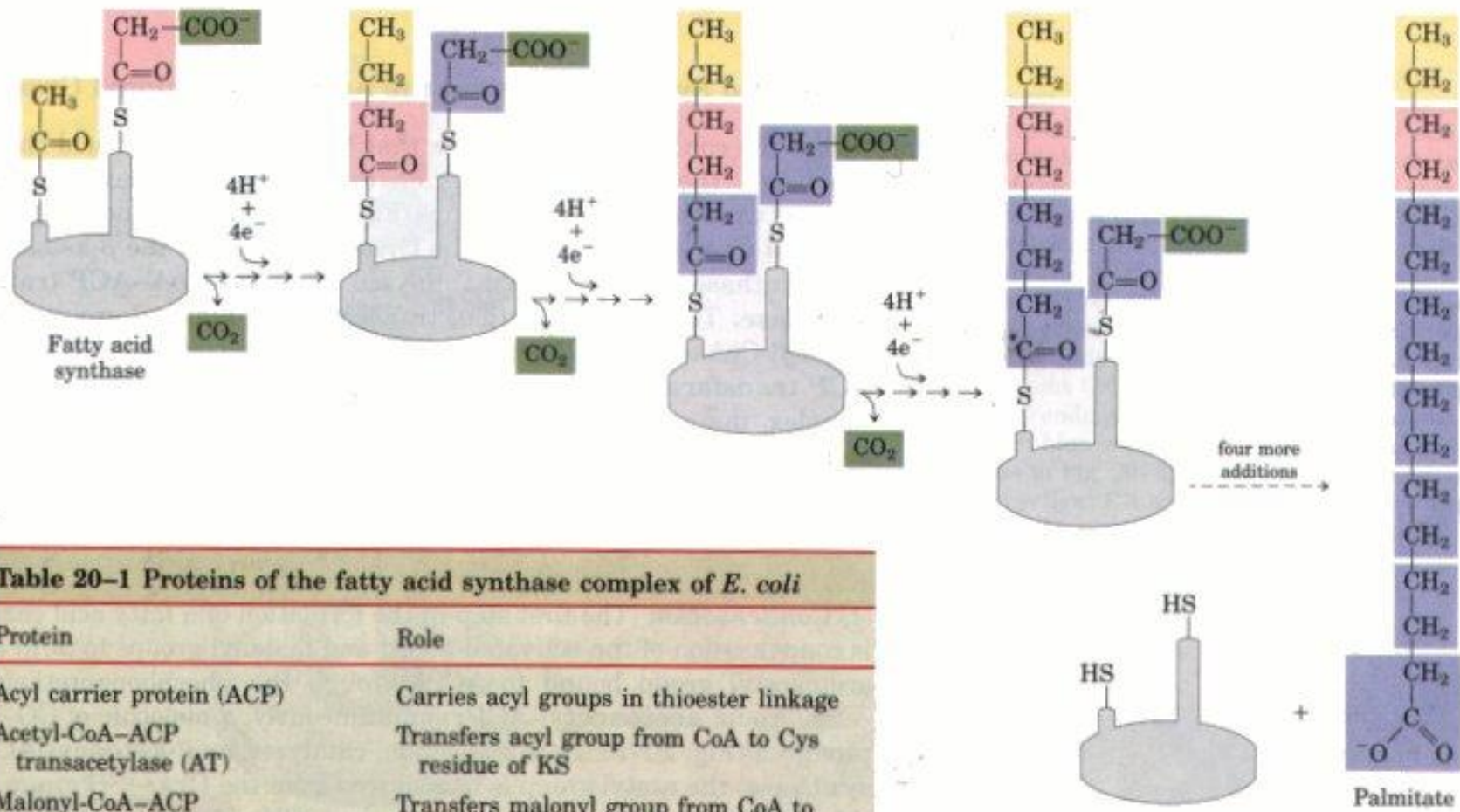
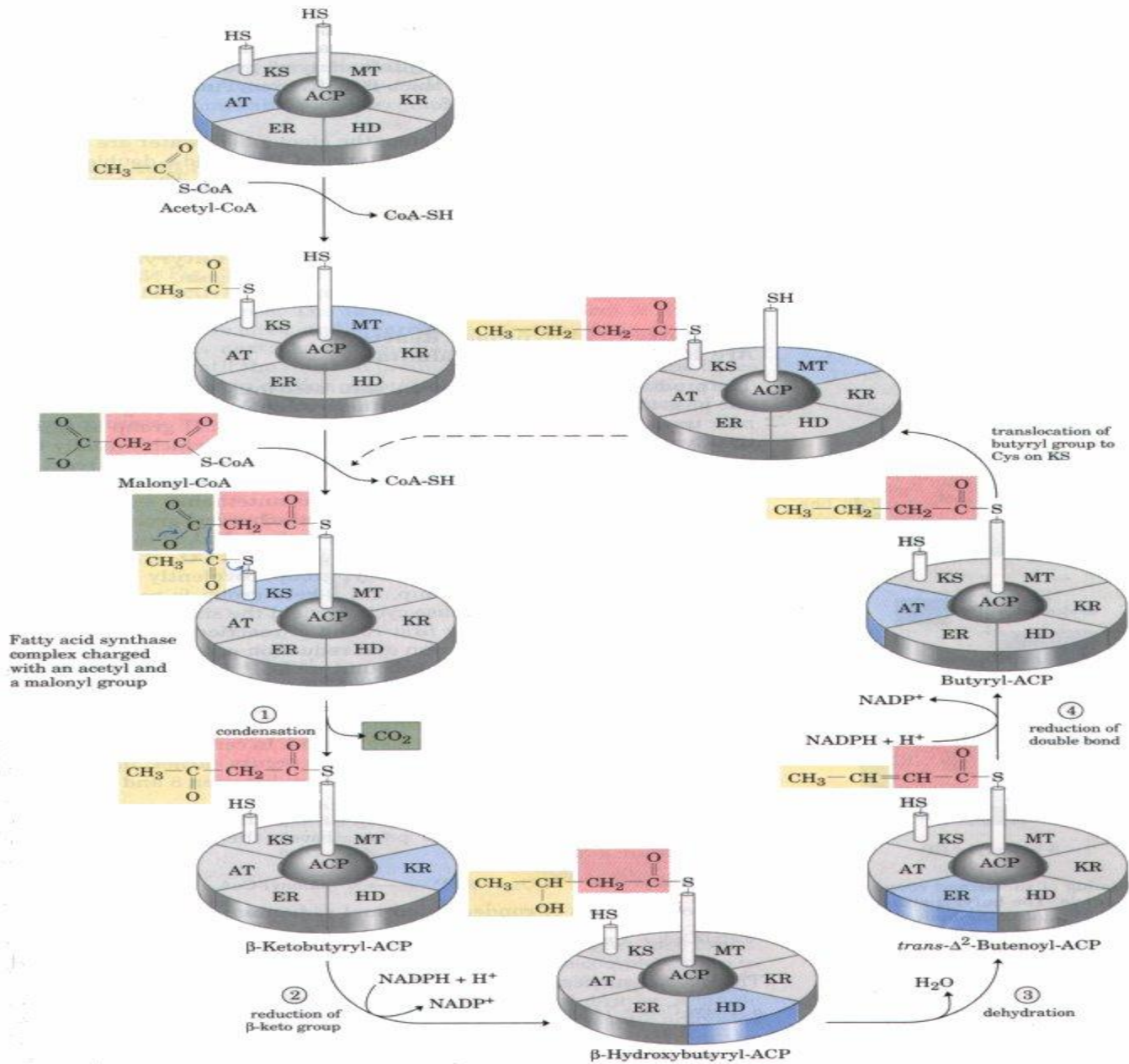
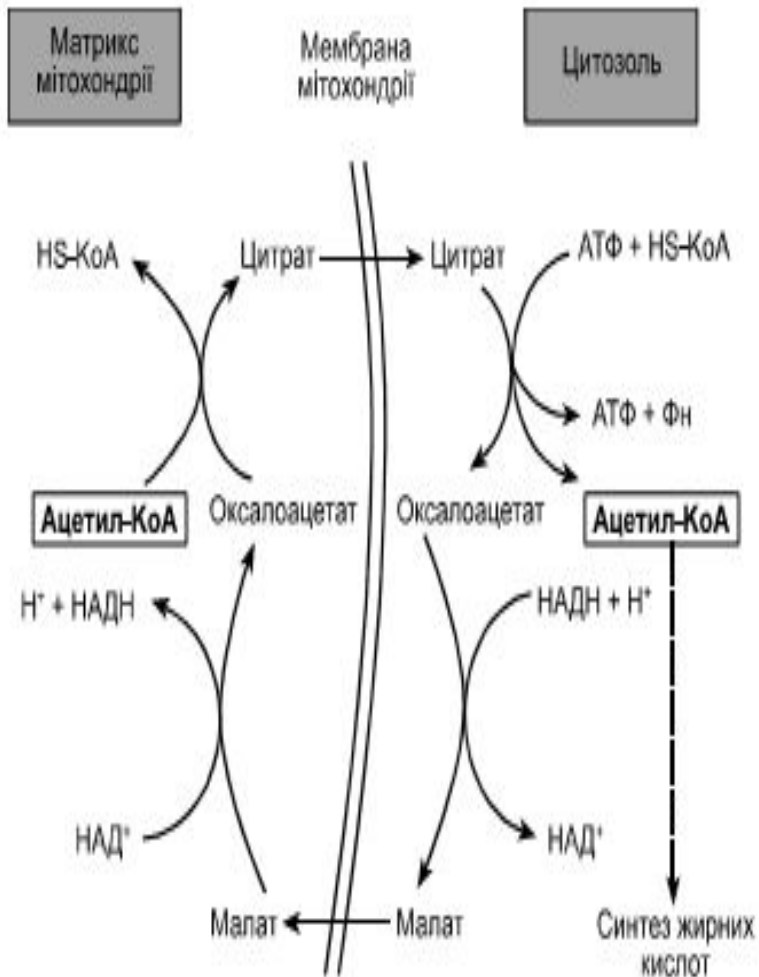


Table 20-1 Proteins of the fatty acid synthase complex of *E. coli*

Protein	Role
Acyl carrier protein (ACP)	Carries acyl groups in thioester linkage
Acetyl-CoA-ACP transacylase (AT)	Transfers acyl group from CoA to Cys residue of KS
Malonyl-CoA-ACP transferase (MT)	Transfers malonyl group from CoA to ACP
β -Ketoacyl-ACP synthase (KS)	Condenses acyl and malonyl groups
β -Ketoacyl-ACP reductase (KR)	Reduces β -keto group to β -hydroxy group
β -Hydroxyacyl-ACP dehydratase (HD)	Removes H_2O from β -hydroxyacyl-ACP, creating double bond
Enoyl-ACP reductase (ER)	Reduces double bond, forming saturated acyl-ACP



Позамітохондріальна система біосинтезу жирних кислот



Як вже зазначалося, будівельним блоком для

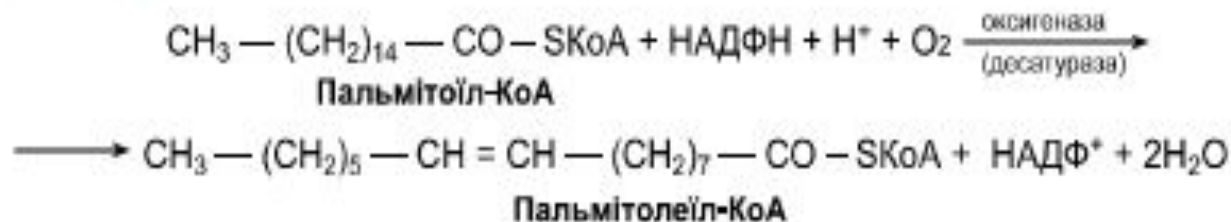
синтезу жирних кислот в цитозолі клітини слугує ацетил-КоА, який переважно надходить із мітохондрій. Було з'ясовано, що цитрат стимулює синтез жирних кислот в цитозолі клітини. Відомо також, що утворений в мітохондріях у процесі окиснювального декарбоксилювання пірувату та окиснення жирних кислот ацетил-КоА не може дифундувати у цитозоль клітини, оскільки мітохондріальна мембрана непроникна для даного субстрату.

Тому спочатку внутрішньомітохондріальний ацетил-КоА взаємодіє з оксалоацетатом з утворенням цитрату. Реакція каталізується ферментом цитратсинтазою. Утворений цитрат переноситься через мембрану мітохондрій у цитозоль за допомогою спеціальної трикарбоксилат-транспортуючої системи. В цитозолі цитрат реагує з HS-КоА і АТФ, знову розщеплюючись на ацетил-КоА і оксалоацетат. Дана реакція каталізується АТФ-цитратліазою. Вже у цитозолі оксалоацетат за участю цитозольної малатдегідрогенази відновлюється до малату. Останній за допомогою дикарбоксилаттранспортуючої системи повертається в мітохондріальний матрикс, де окиснюється до оксалоацетату, завершуючи тим самим так званий човниковий цикл.

Утворення ненасичених жирних кислот

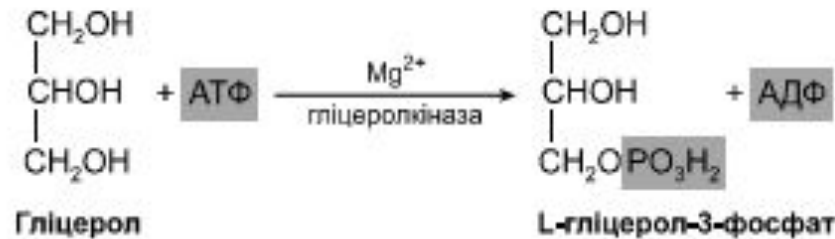
Тварини не можуть синтезувати ні ліноленову, ні арахідонову кислоти, тому ці кислоти обов'язково повинні надходити з їжею.

У тканинах ссавців присутні ненасичені жирні кислоти з різною довжиною аліфатичного ланцюга між кінцевою метильною групою та найближчим подвійним зв'язком. Найбільш розповсюджені мононенасичені жирні кислоти (пальмітолеїнова та олеїнова) синтезуються із пальмітинової та стеаринової кислот. Утворення подвійного зв'язку відбувається в мікосомах клітин печінки і жирової тканини за участю специфічної оксигенази і кисню. У даній реакції одна молекула кисню використовується як акцептор двох пар електронів, одна з яких належить субстратові (ацил-КоА), а друга – НАДФН + H⁺:

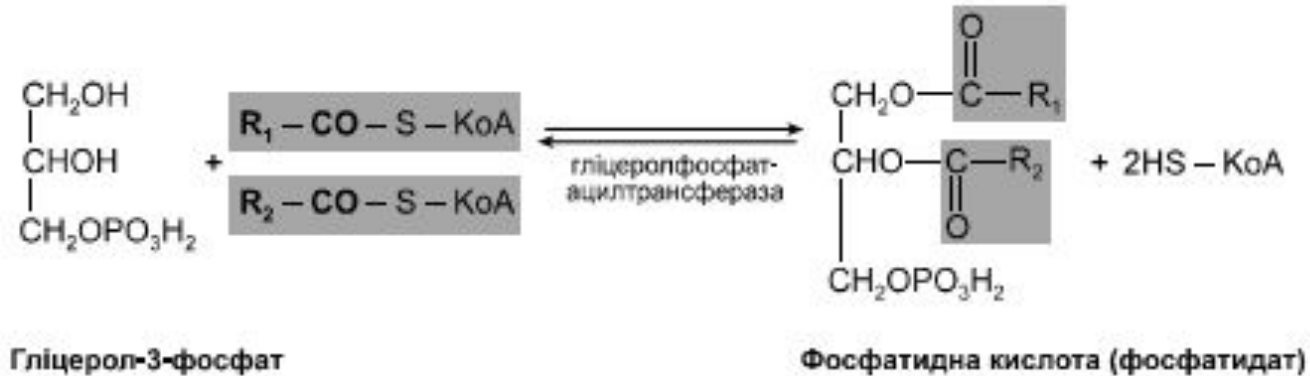


Біосинтез триацилгліцеролів

Синтез усіх ліпідів, до складу яких входить гліцерин, починається зі спільного попередника – фосфогліцеролу.

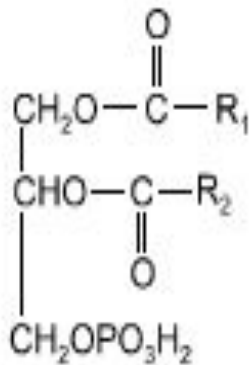


Він ацилюється у два етапи молекулами ацил-КоА з утворенням диацилгліцеро-3-фосфату або фосфатидної кислоти:

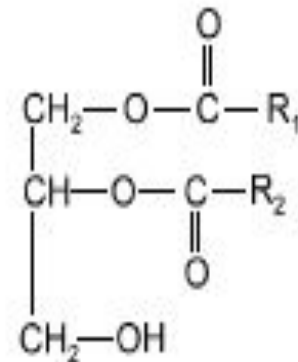
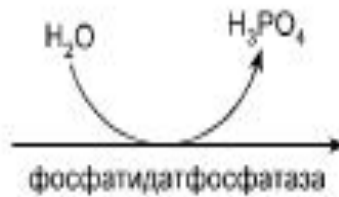


Біосинтез триацилгліцеролів

Фосфатидна кислота гідролізується за участю ферменту фосфатидфосфатази з утворенням 1,2-діацилгліцеролу, який є центральною сполукою в синтезі ліпідів, до складу яких входить гліцерол.



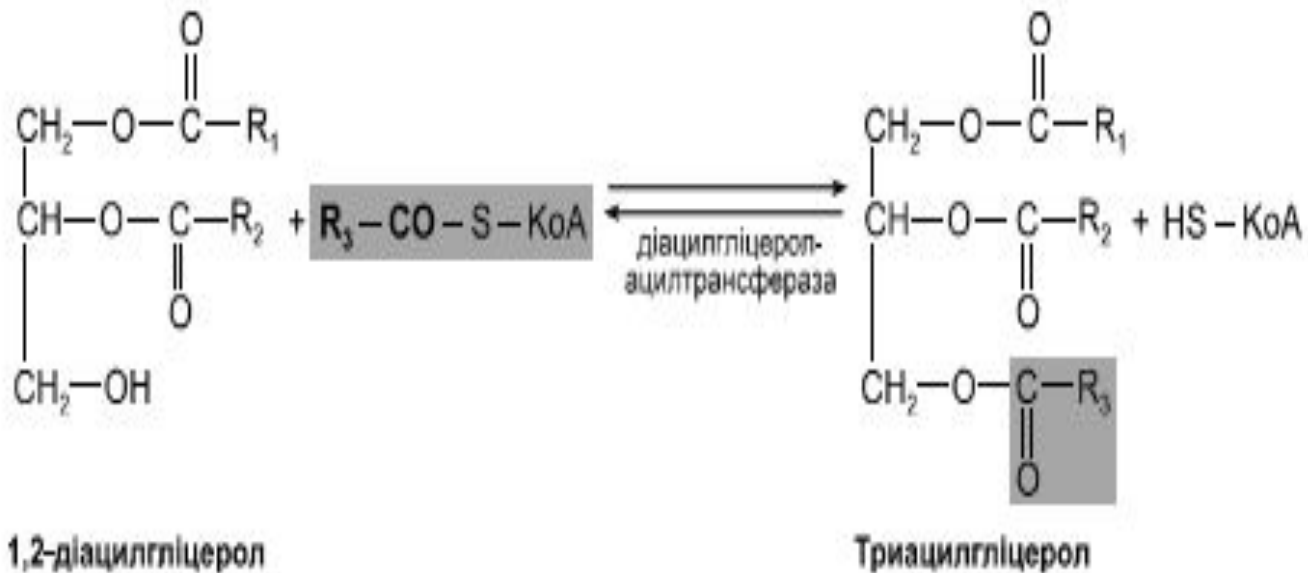
Фосфатидна кислота (фосфатидат)



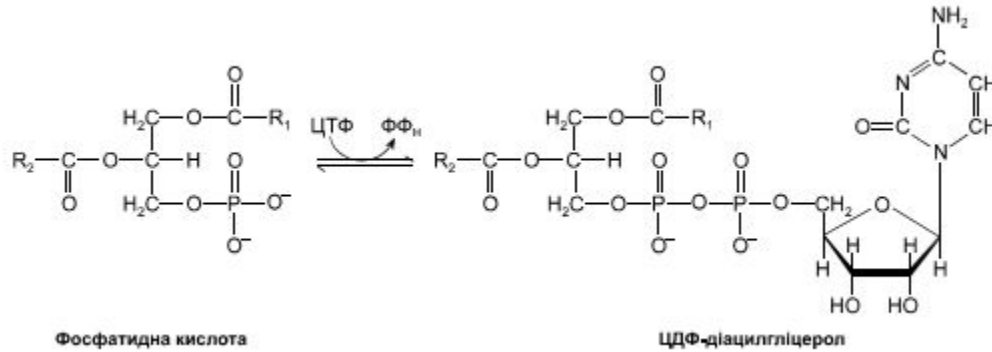
1,2-діацилгліцерол

Біосинтез триацилгліцеролів

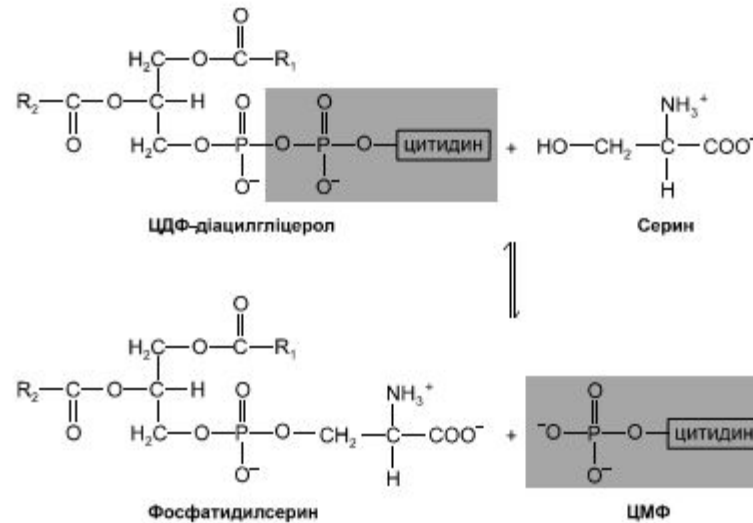
При синтезі триацилгліцеролів 1,2-діацилгліцерол ацилюється третьою молекулою ацил-КоА:



Біосинтез фосфогліцеридів



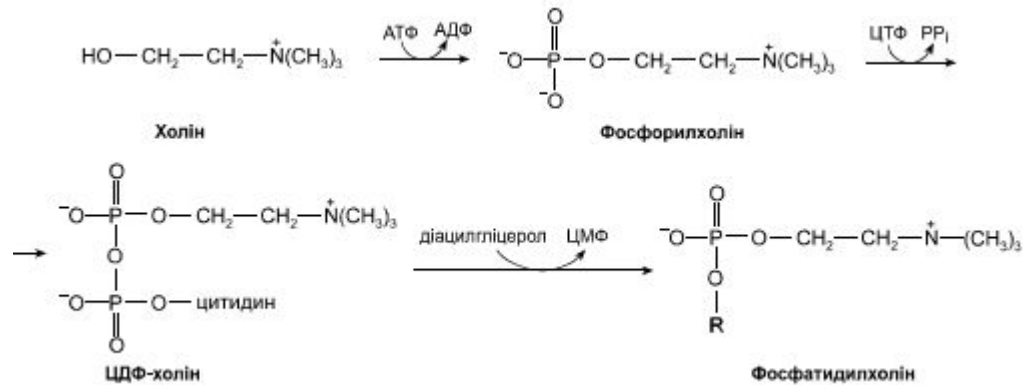
Біосинтез фосфогліцеридів



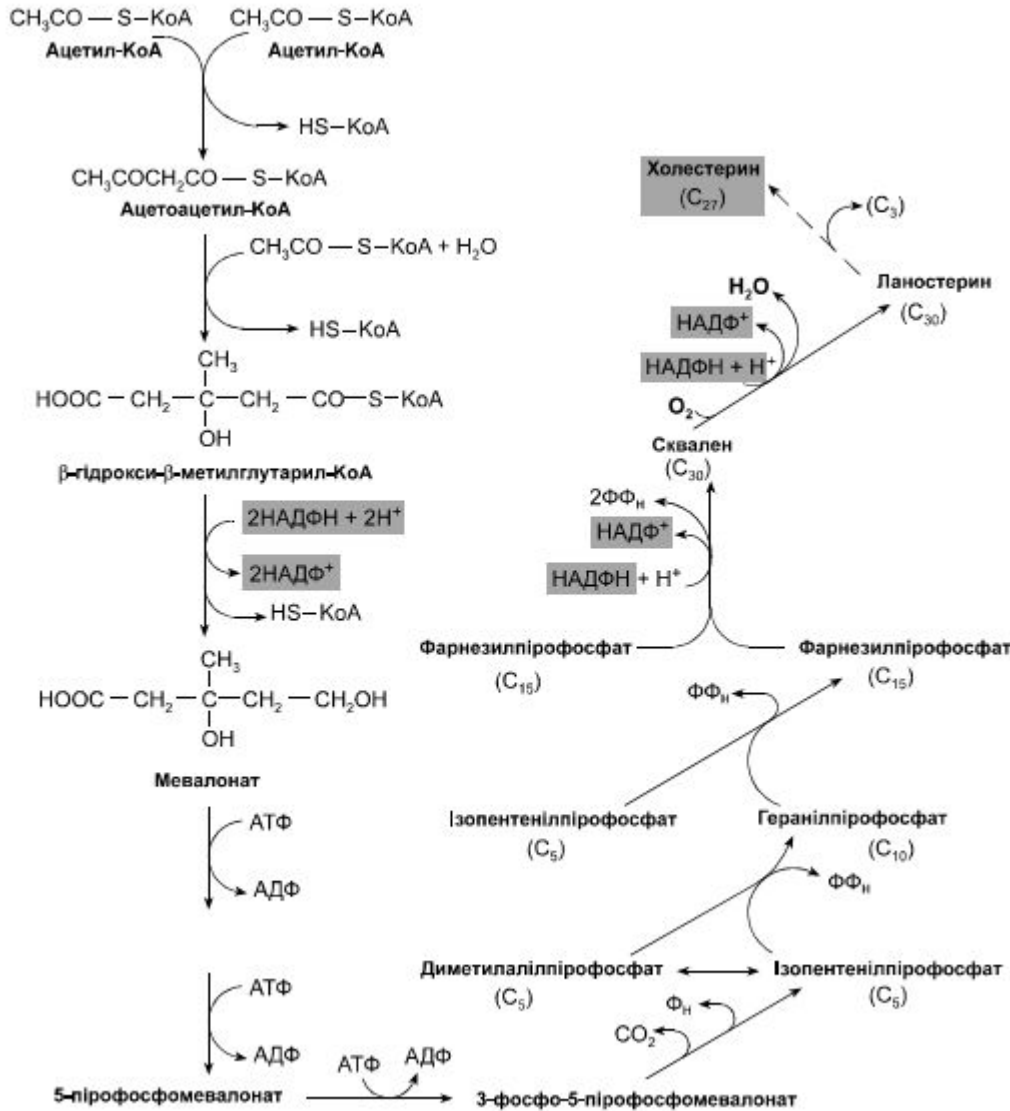
Біосинтез фосфогліцеридів

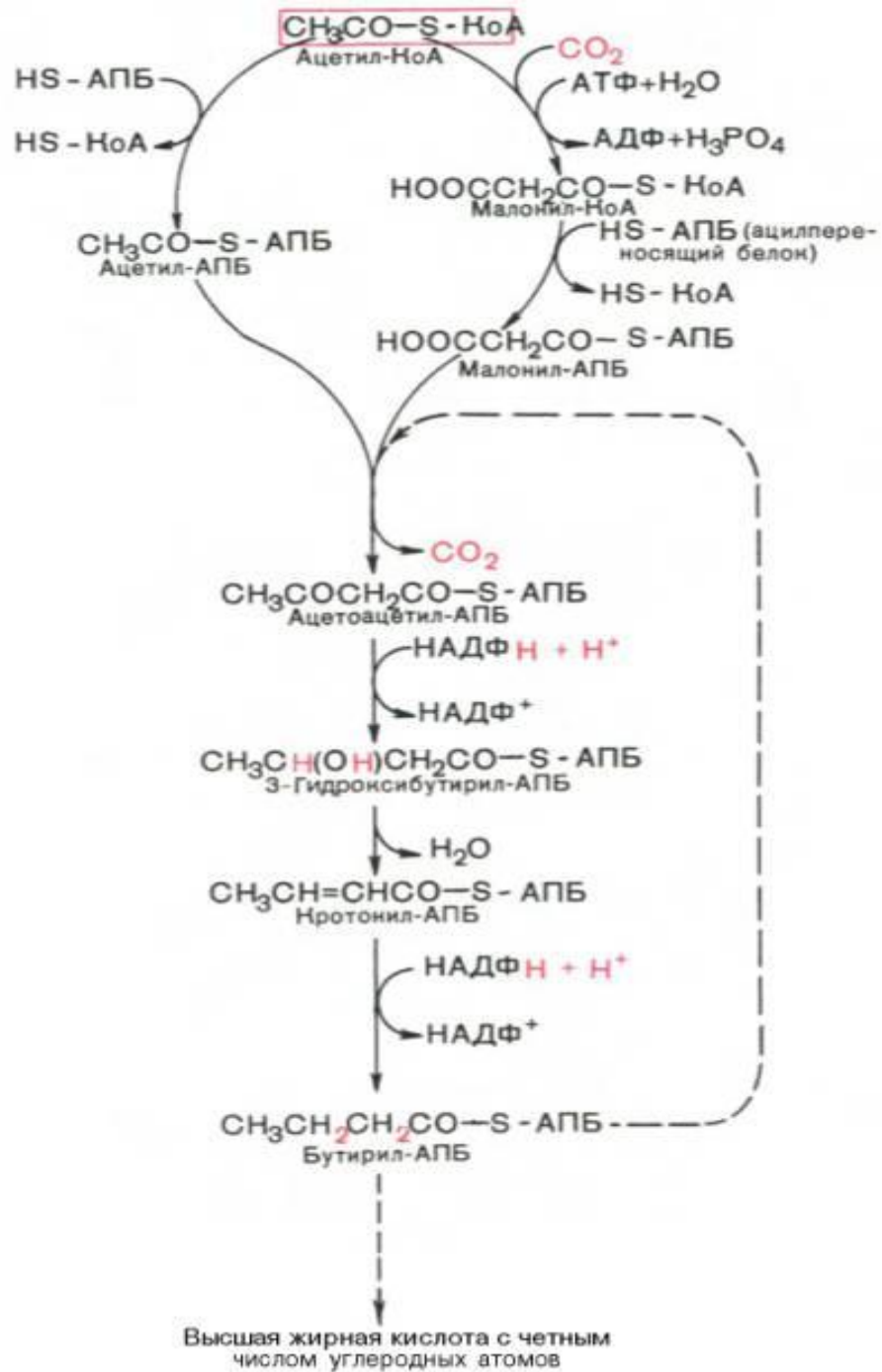


Біосинтез фосфогліцеридів



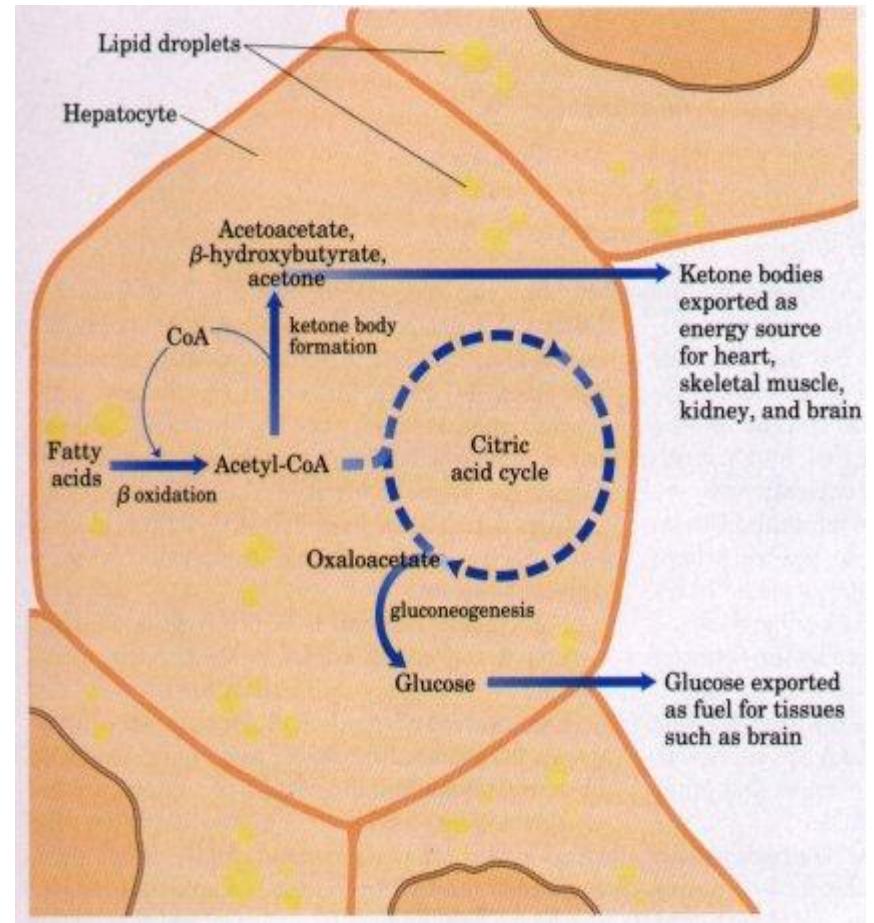
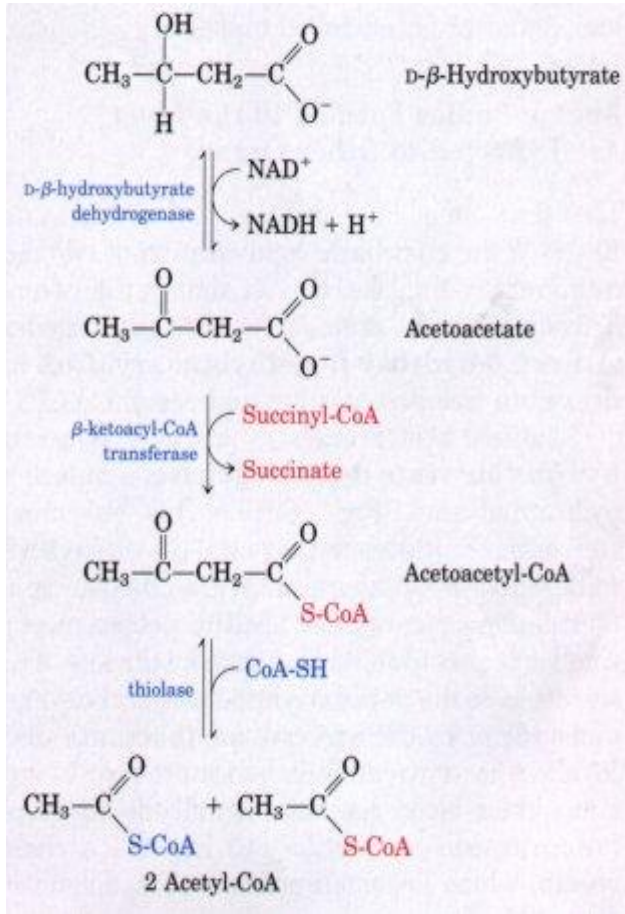
Біосинтез холестеролу

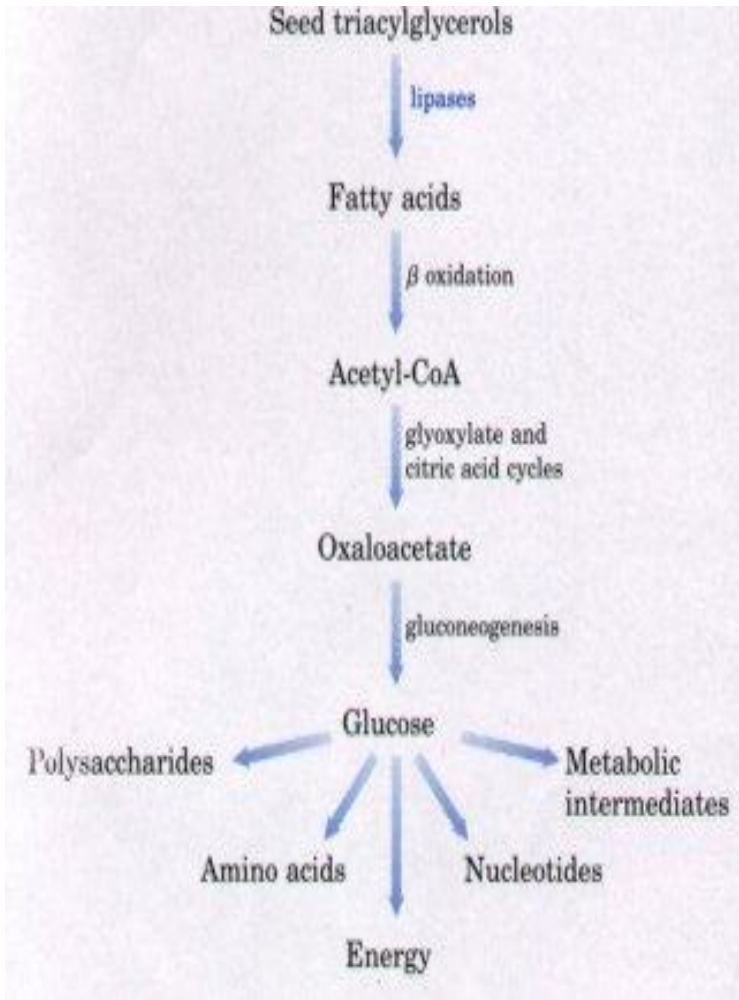




Ketone body formation and export from the liver. Conditions that increase gluconeogenesis (diabetes, fasting) slow the citric acid cycle (by drawing off oxaloacetate) and enhance the conversion of acetyl-CoA to acetoacetate.

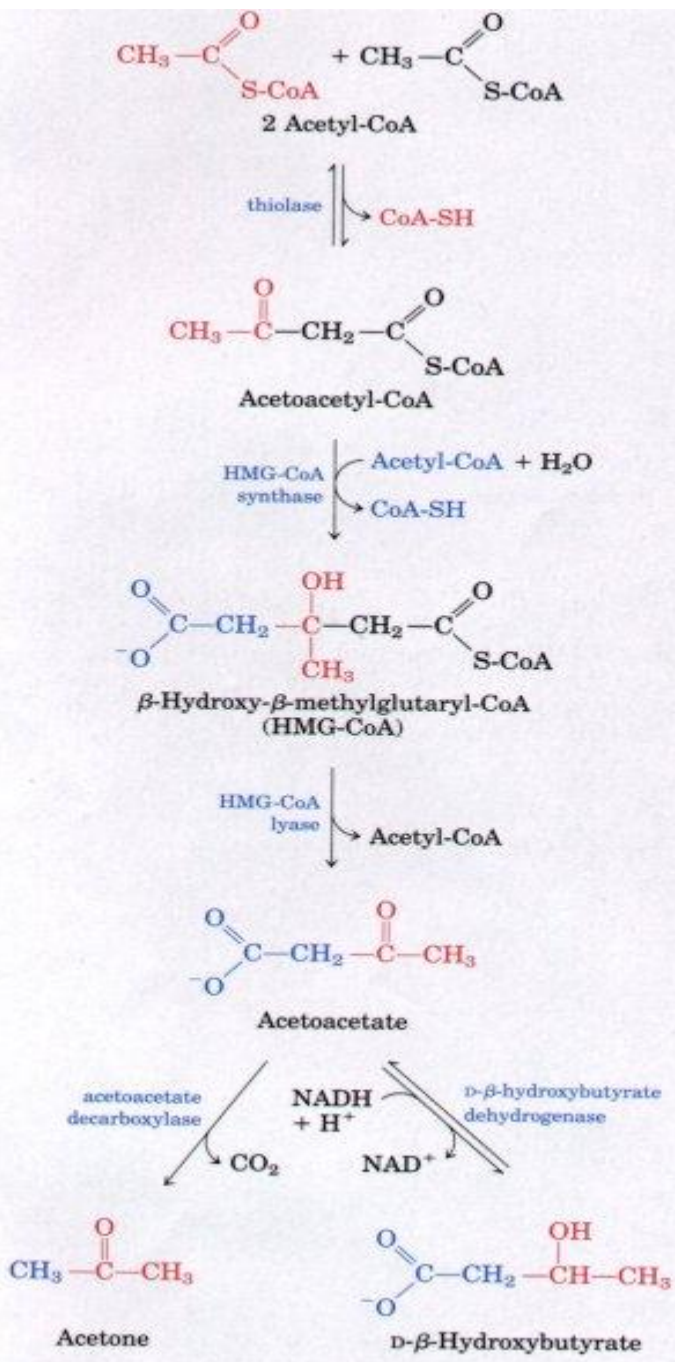
The released coenzyme A allows continued β oxidation of fatty acids.



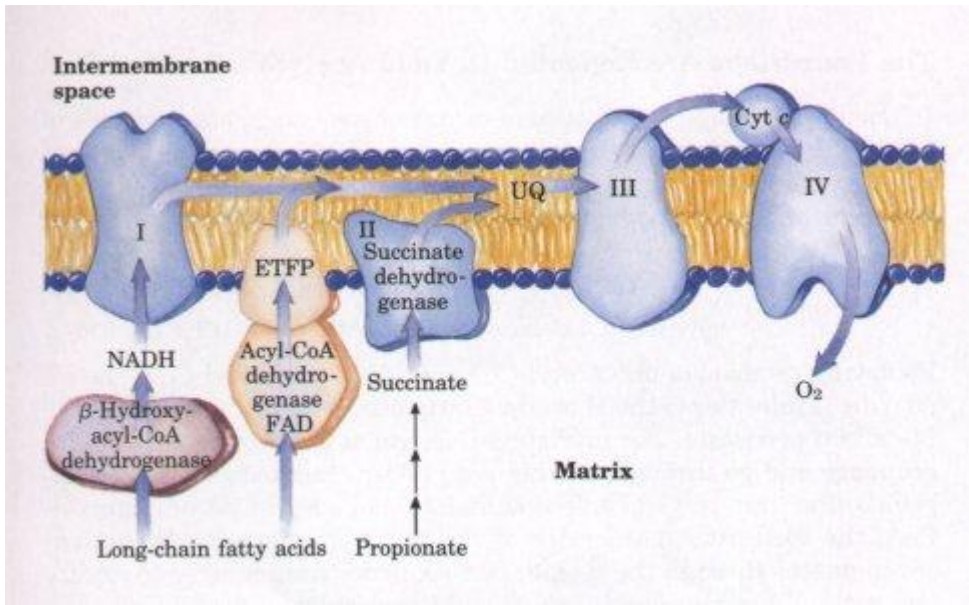


- The role of β oxidation in the conversion of seed triacylglycerols into glucose in germinating seeds.

Утворення кетонових тіл

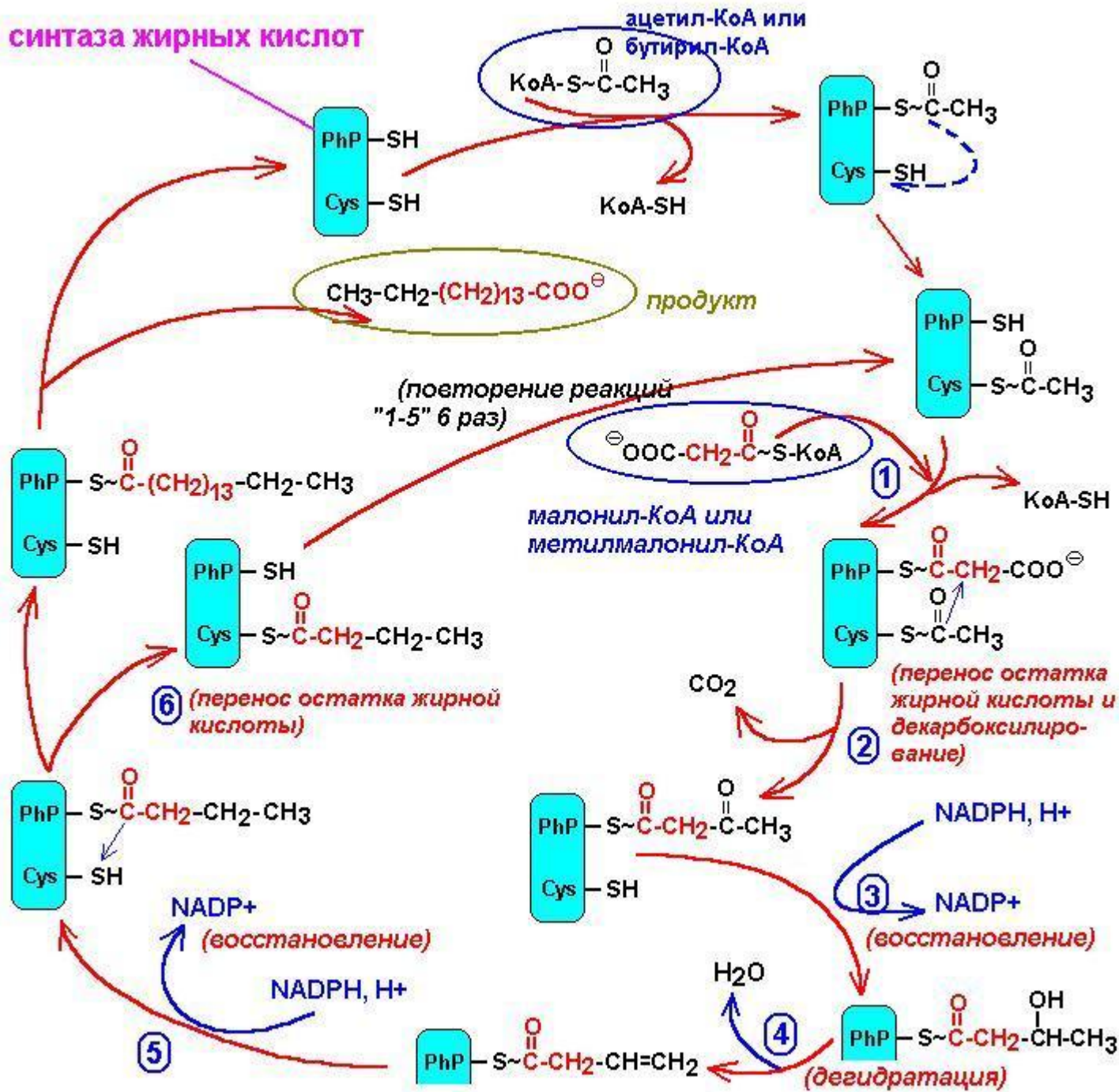


- Formation of ketone bodies from acetyl-CoA. Under circumstances that cause acetylCoA accumulation (starvation or untreated diabetes, for example), thiolase catalyzes the condensation of two acetyl-CoA molecules to acetoacetyl-CoA, the parent of the three ketone bodies. These reactions all occur within the mitochondrial matrix. The six-carbon compound β -hydroxy- β methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) is also an intermediate of sterol biosynthesis, but the enzyme that forms HMG-CoA in that pathway is cytosolic. HMG-CoA lyase is present in the mitochondrial matrix but not in the cytosol.

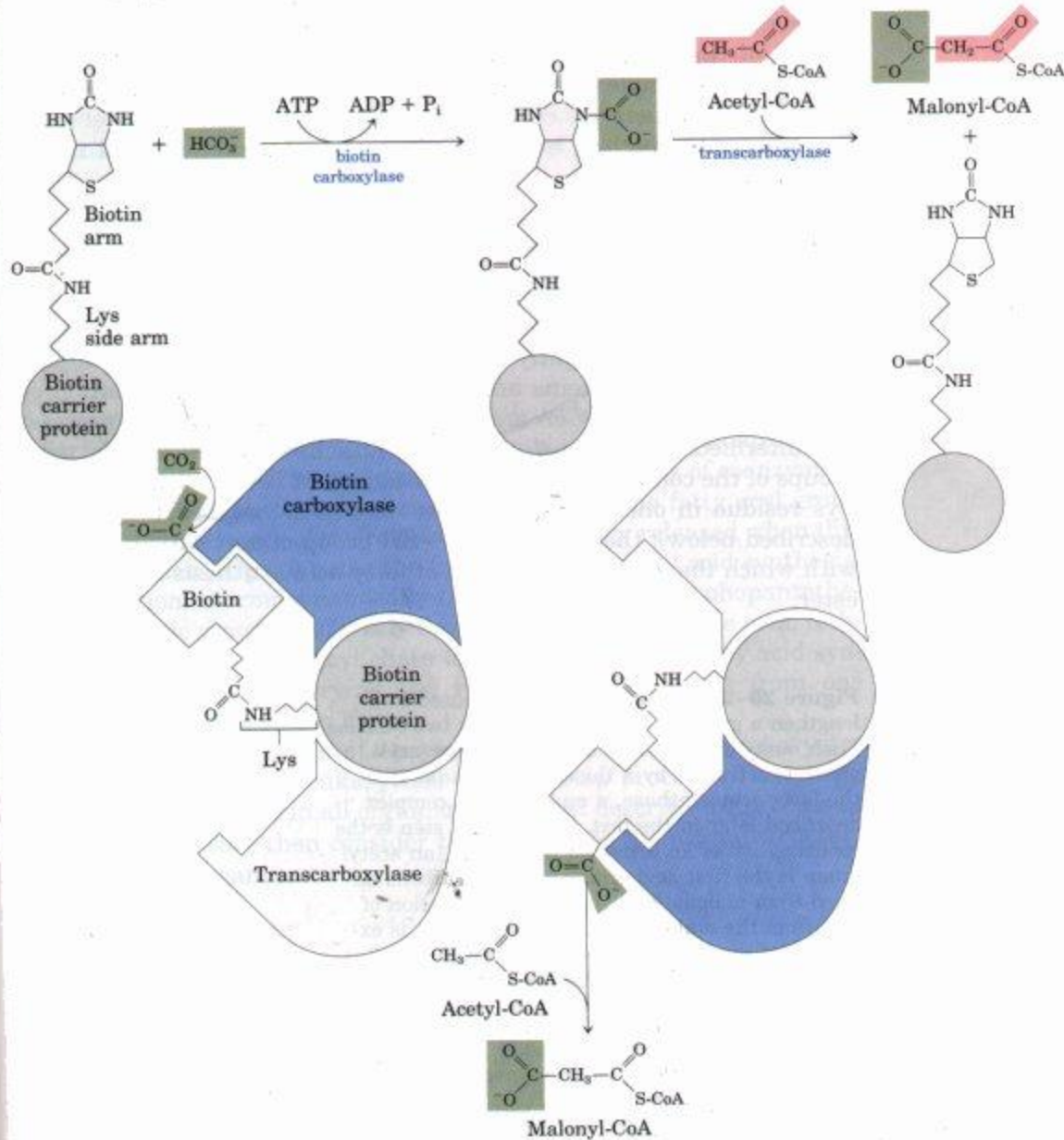


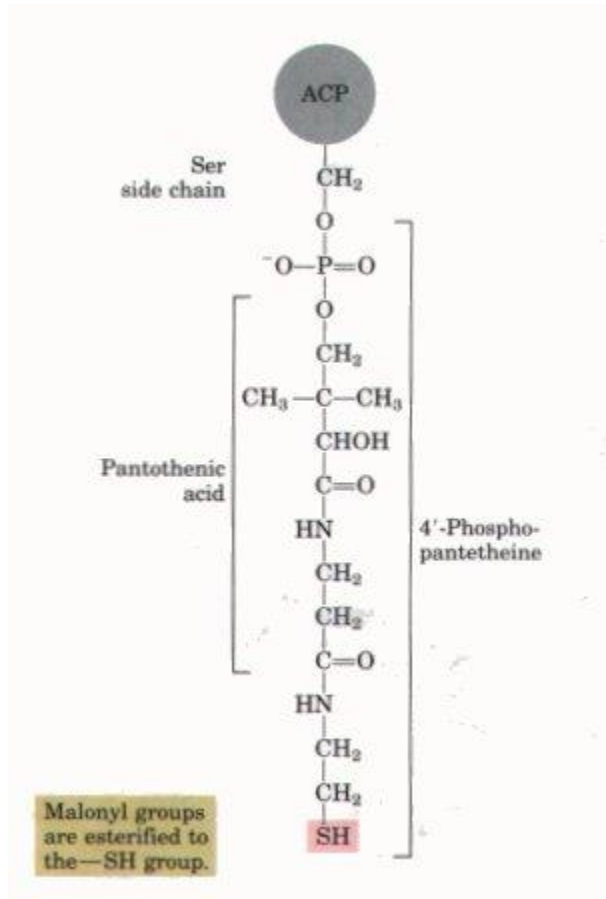
- Electrons removed from fatty acids during β oxidation pass into the mitochondrial respiratory chain and eventually to O₂. The structures I through IV are enzyme complexes that catalyze portions of the electron transfer to oxygen. Fatty acyl-CoA dehydrogenase feeds electrons into an electron-transferring flavoprotein (ETFP) containing an iron-sulfur center, which in turn reduces a lipid-soluble electron carrier, ubiquinone (UQ, or coenzyme Q). β -Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase transfers electrons to NAD⁺, and the resulting NADH is reoxidized by NADH dehydrogenase (Complex I of the respiratory chain). Propionate produced from odd-chain fatty acids is converted to succinate. Succinate dehydrogenase, which acts in the citric acid cycle (p. 457), feeds electrons into the respiratory chain at Complex II. Cytochrome c (cyt c) is a soluble electron carrier that transfers electrons between Complexes III and IV.

синтаза жирных кислот

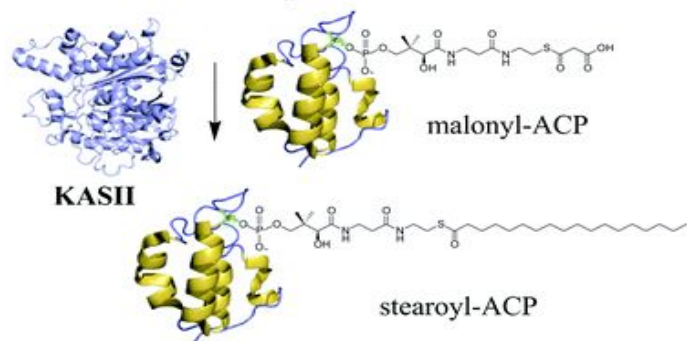
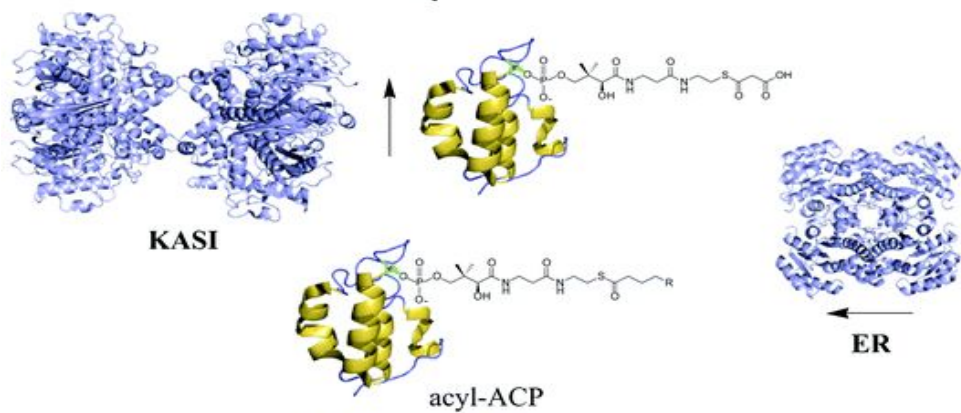
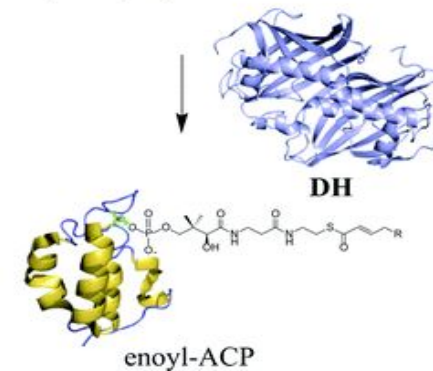
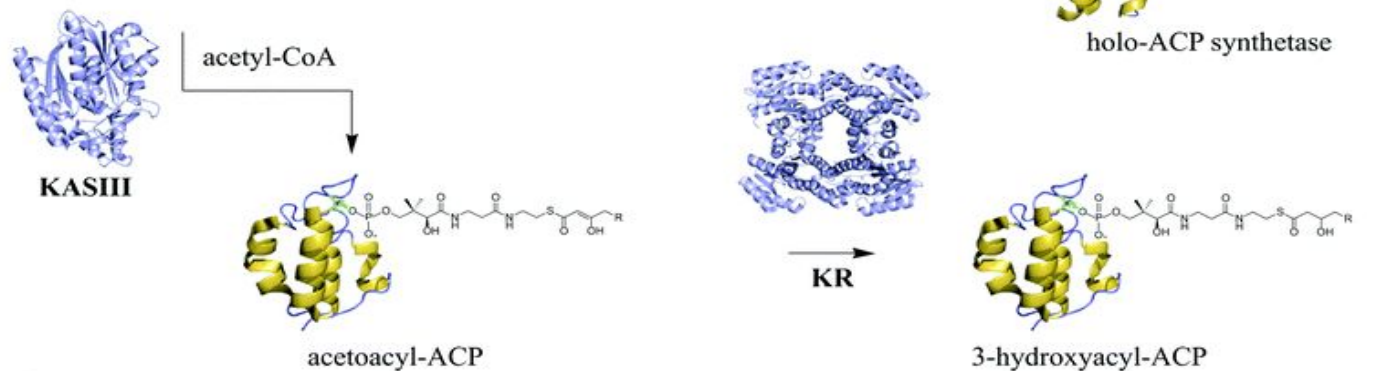
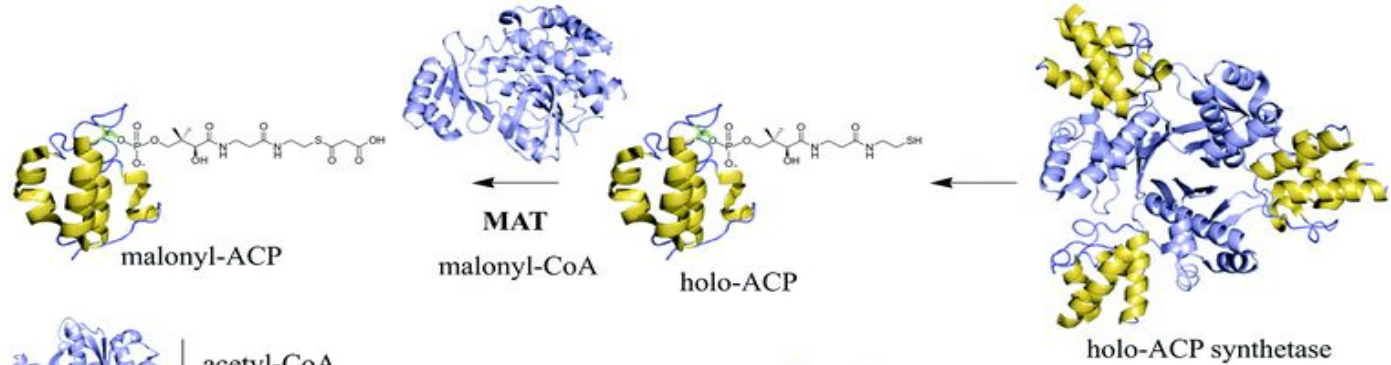


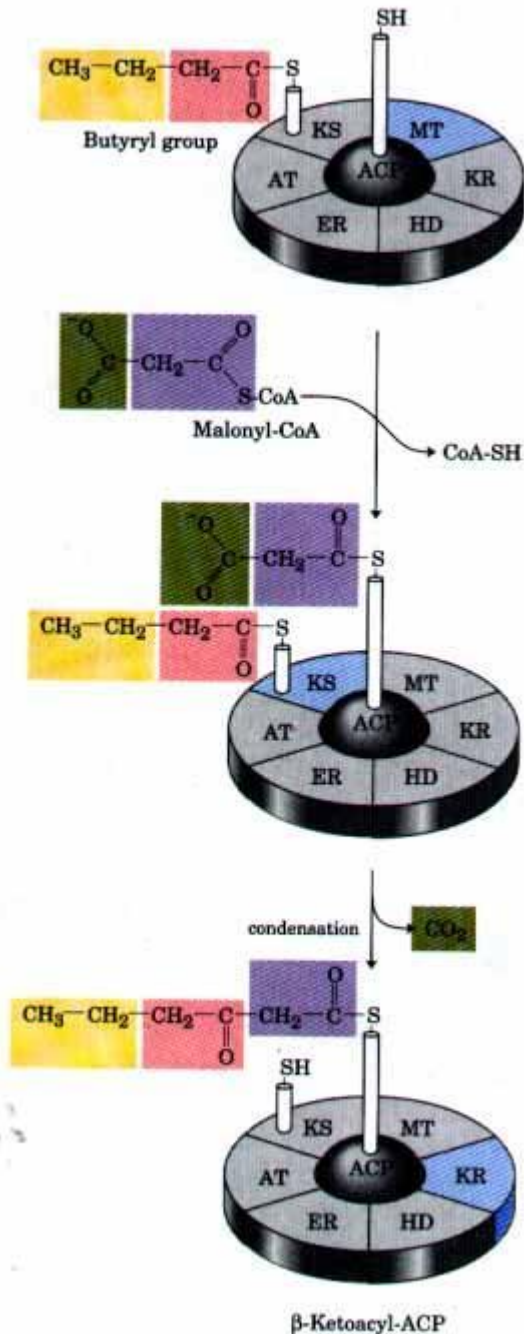
Синтез жирных кислот



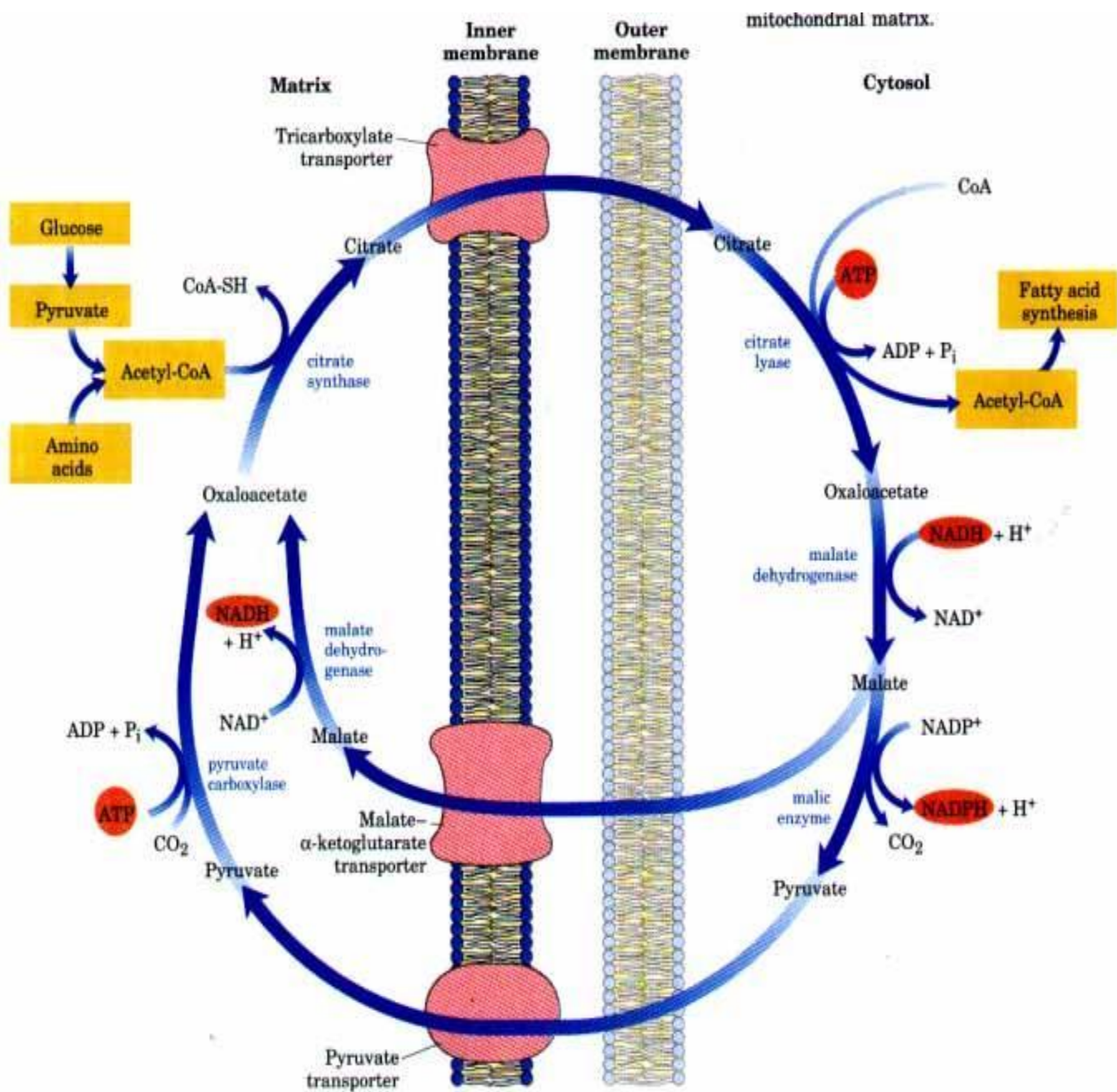


- Acyl carrier protein (ACP). The prosthetic group is 4'-phosphopantetheine, which is covalently attached to the hydroxyl group of a Ser residue in ACP. Phosphopantetheine contains the B vitamin pantothenate, also found in the coenzyme A molecule. Its -SH group is the site of entry of malonyl groups during fatty acid synthesis

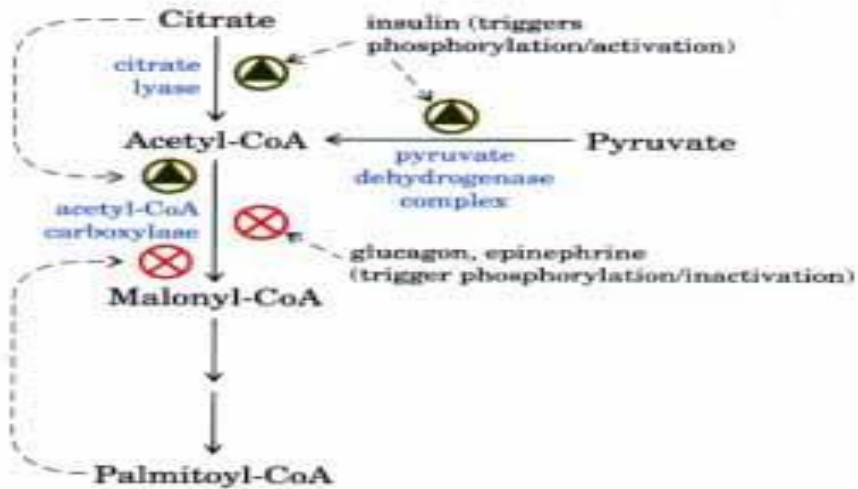




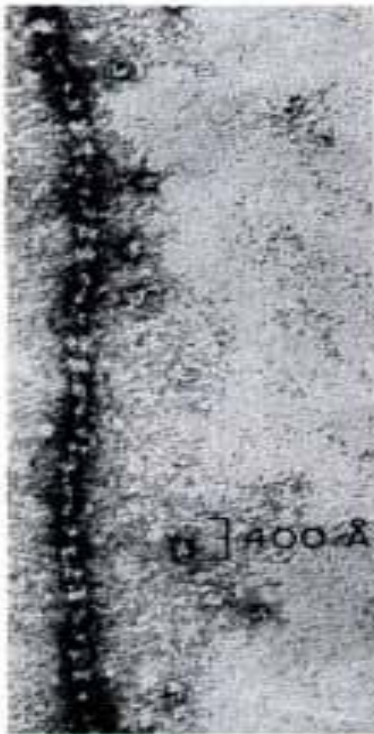
- Beginning of the second round of the fatty acid synthesis cycle. The butyryl group is on the Cys -SH group. The incoming malonyl group is attached to the Pn -SH group. In the condensation step the entire butyryl group on the Cys -SH is exchanged for the carboxyl group of the malonyl residue, which is lost as CO₂ (green). This step is analogous with that shown in Fig. 20-5. The product, a six-carbon β-ketoacyl group, now contains four carbons derived from malonyl-CoA and two derived from the acetyl-CoA that started the reaction. The β-ketoacyl group now undergoes steps 2 through 4 as in Fig. 20-5.



- The acetyl group shuttle for transfer of acetyl groups from mitochondria to the cytosol for fatty acid synthesis. (The outer mitochondrial membrane is freely permeable to all of these compounds.) Pyruvate derived from amino acid catabolism in the matrix, or from glucose by glycolysis in the cytosol, is converted to acetyl-CoA in the matrix. Acetyl groups pass out of the mitochondrion as citrate; in the cytosol they are delivered as acetylCoA for fatty acid synthesis. Malate returns to the mitochondrial matrix, where it is converted to oxaloacetate. An alternative fate for cytosolic malate is oxidation by malic enzyme to generate cytosolic NADPH; the pyruvate produced returns to the mitochondrial matrix.

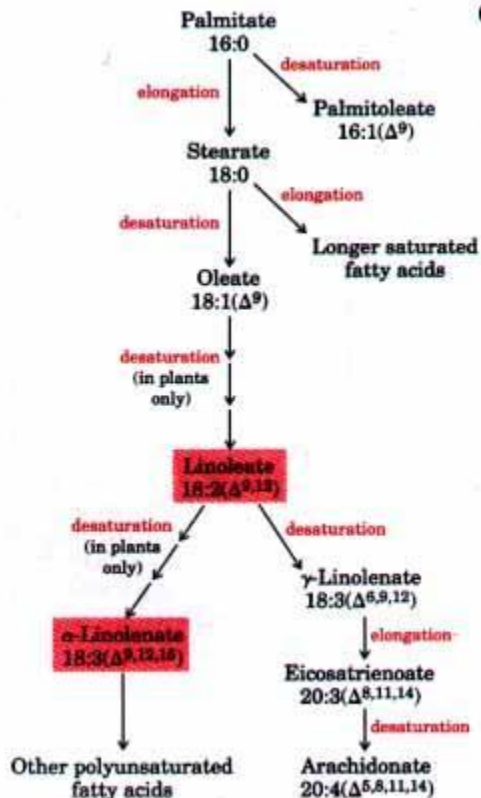


(a)



(b)

Regulation of fatty acid synthesis. (a) In the cells of vertebrates, both allosteric regulation and hormone-dependent covalent modification influence the flow of precursors into malonylCoA. In plants, acetyl-CoA carboxylase is activated by the changes in $[Mg^{2+}]$ and pH that accompany illumination (not shown here). (b) Filaments of acetyl-CoA carboxylase (the active, dephosphorylated form) as seen with the electron microscope.



- Routes of synthesis of other fatty acids. Palmitate is the precursor of stearate and longer-chain saturated fatty acids, as well as the monounsaturated acids, palmitoleate and oleate. Mammals cannot convert oleate into linoleate or α -linolenate (shaded red), which are therefore required in the diet as essential fatty acids. Conversion of linoleate into other polyunsaturated fatty acids and eicosanoids is outlined. Unsaturated fatty acids are symbolized by indicating the number of carbons and the number and position of the double bonds, as in Table 9-1.

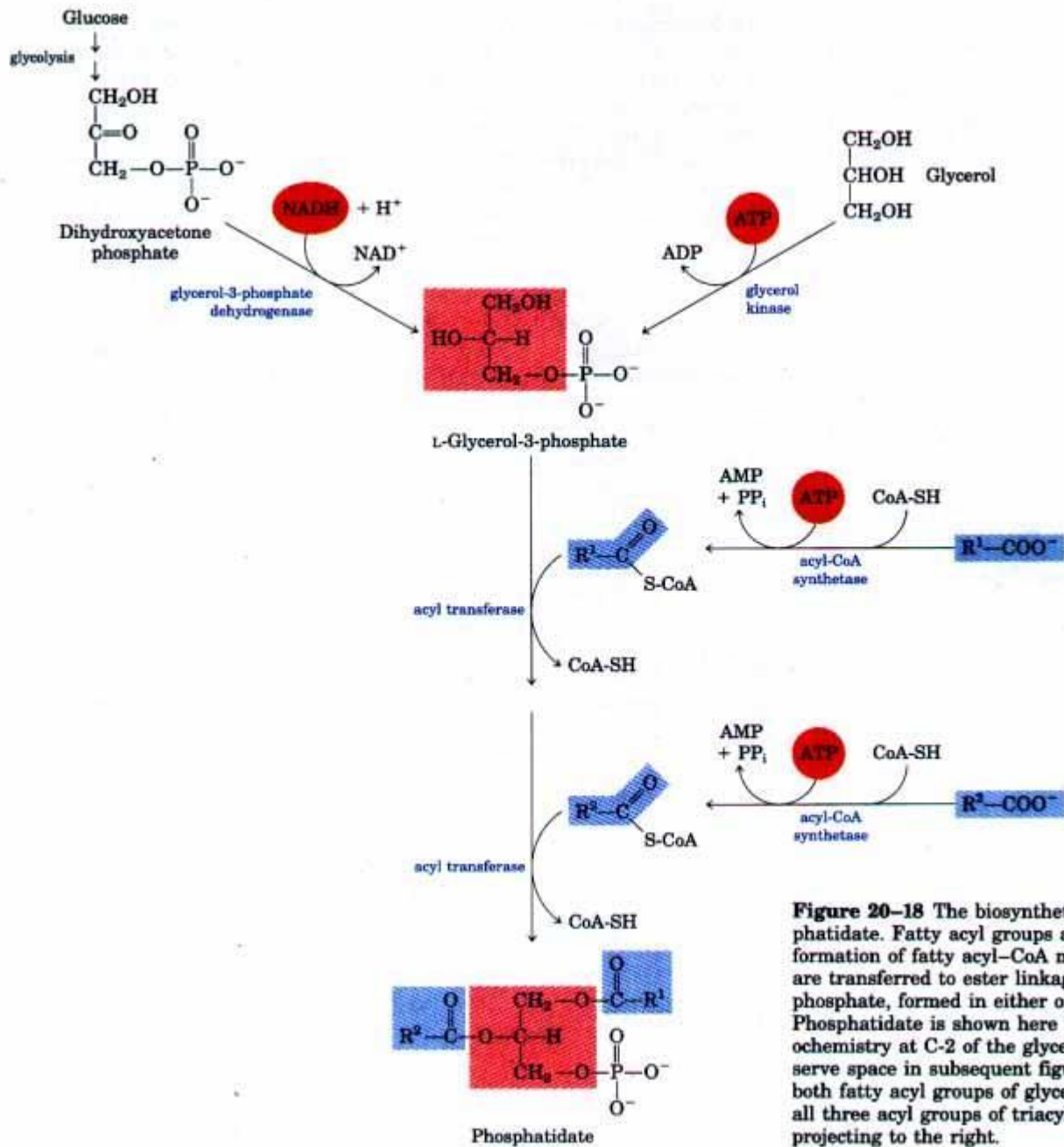
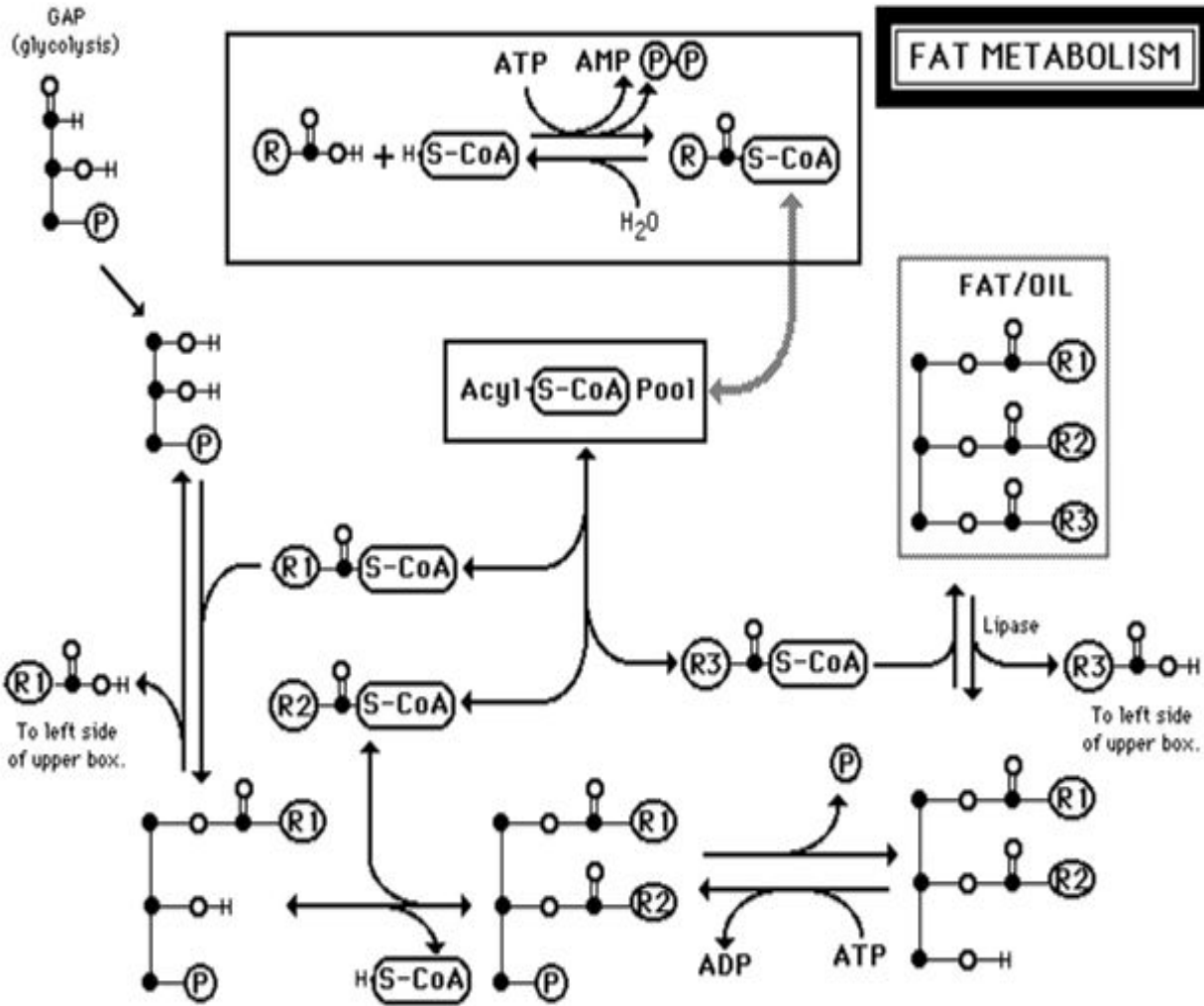
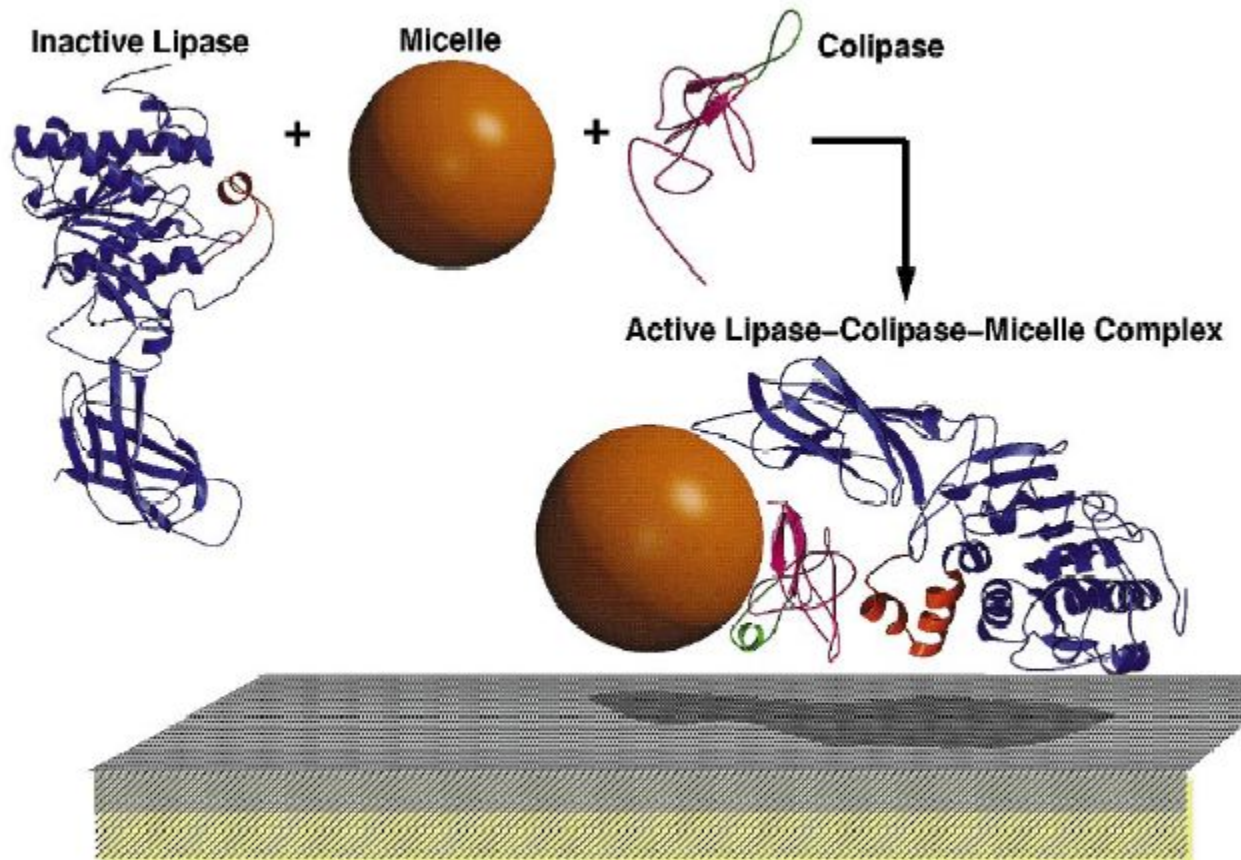


Figure 20-18 The biosynthetic pathway to phosphatidate. Fatty acyl groups are first activated by formation of fatty acyl-CoA molecules, then they are transferred to ester linkage with L-glycerol-3-phosphate, formed in either of the two ways shown. Phosphatidate is shown here with the correct stereochemistry at C-2 of the glycerol molecule. To conserve space in subsequent figures (also Fig. 20-15), both fatty acyl groups of glycerophospholipids, and all three acyl groups of triacylglycerols, are shown projecting to the right.

FAT METABOLISM



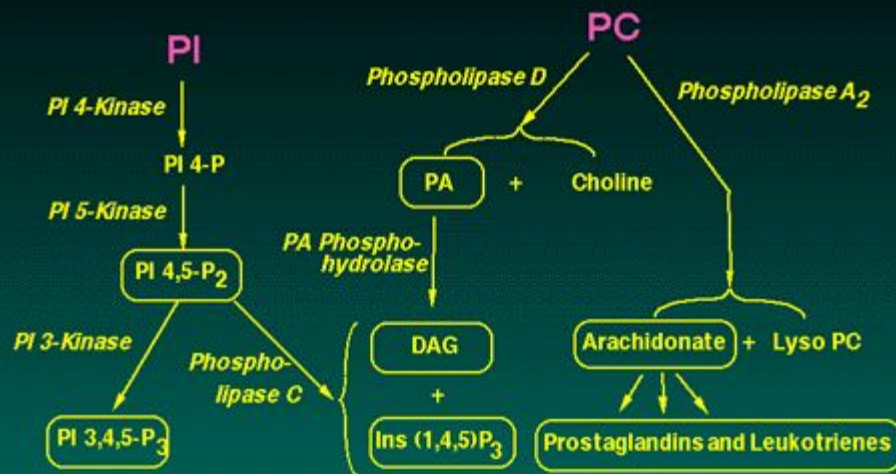


Schematic depiction of PL activation in solution by CL and a duodenal mixed micelle. The formation of a complex between inactive PL (van

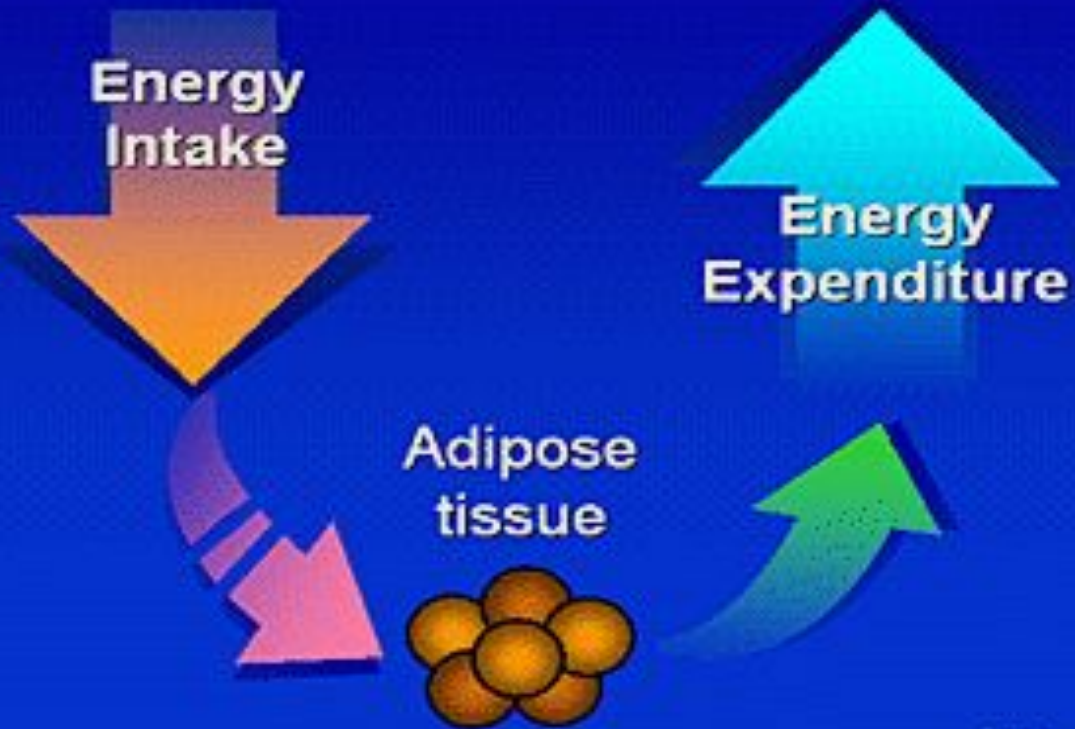
Tilbeurgh *et al.*, 1992), CL and a mixed micelle activates the enzyme by stabilizing the flap in the open conformation and exposing a large hydrophobic surface. This surface should facilitate complex binding to the underlying tri- and diglycerides of the emulsified duodenal oil particle.

The particle polar layer and underlying substrates (not drawn to scale) are depicted in gray and yellow respectively. The uncomplexed CL is shown as the procolipase NMR solution (Breg *et al.*, 1995).

PHOSPHOLIPASES AND LIPID KINASES



Obesity Therapy



Orlistat Prevents Fat Digestion and Absorption by Binding to Gastrointestinal Lipases

