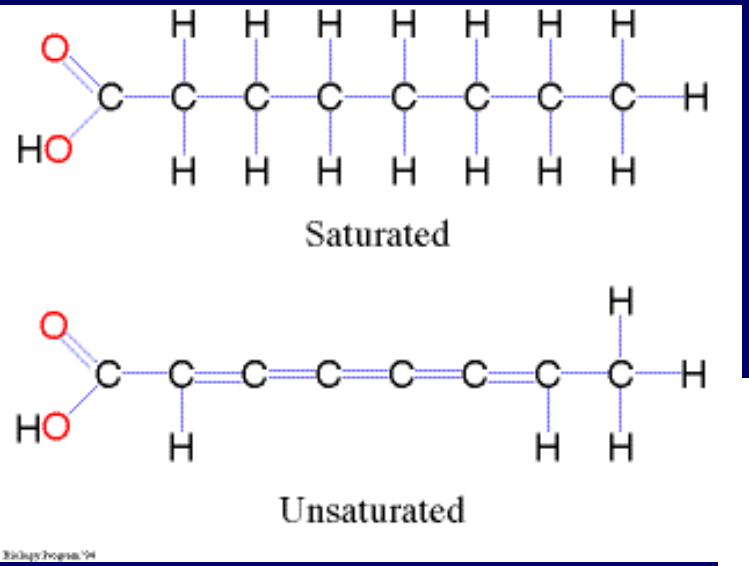
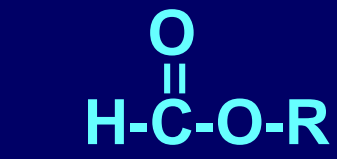
Metabolism of Lipid

ดร. อนรรฆอร ศรีไสยเพชร

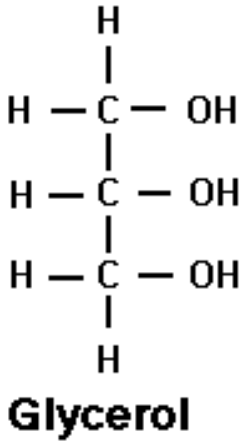
Lipids

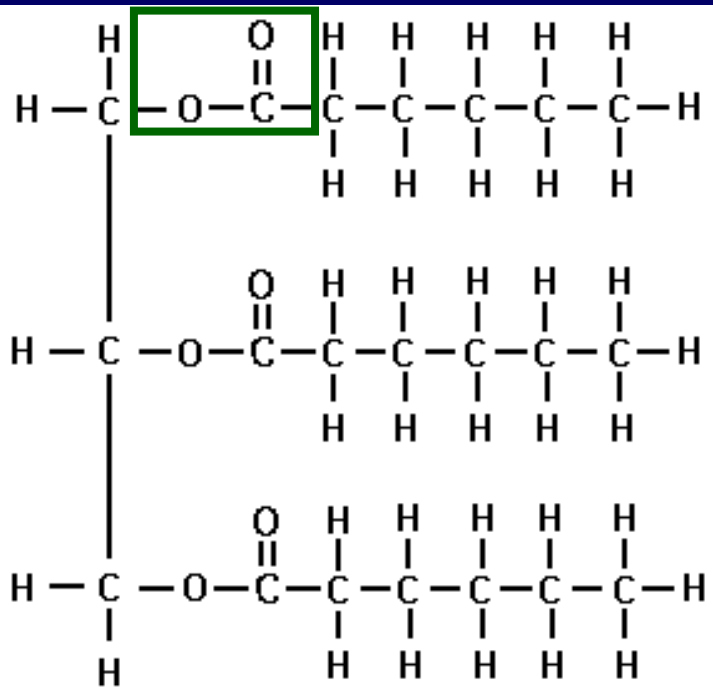


FATTY ACIDS



FREE FATTY ACIDS





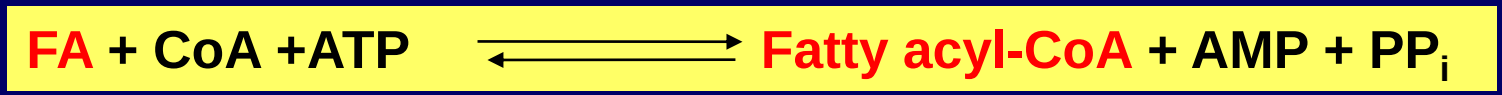
Lipid Metabolism

Catabolisms of Lipids

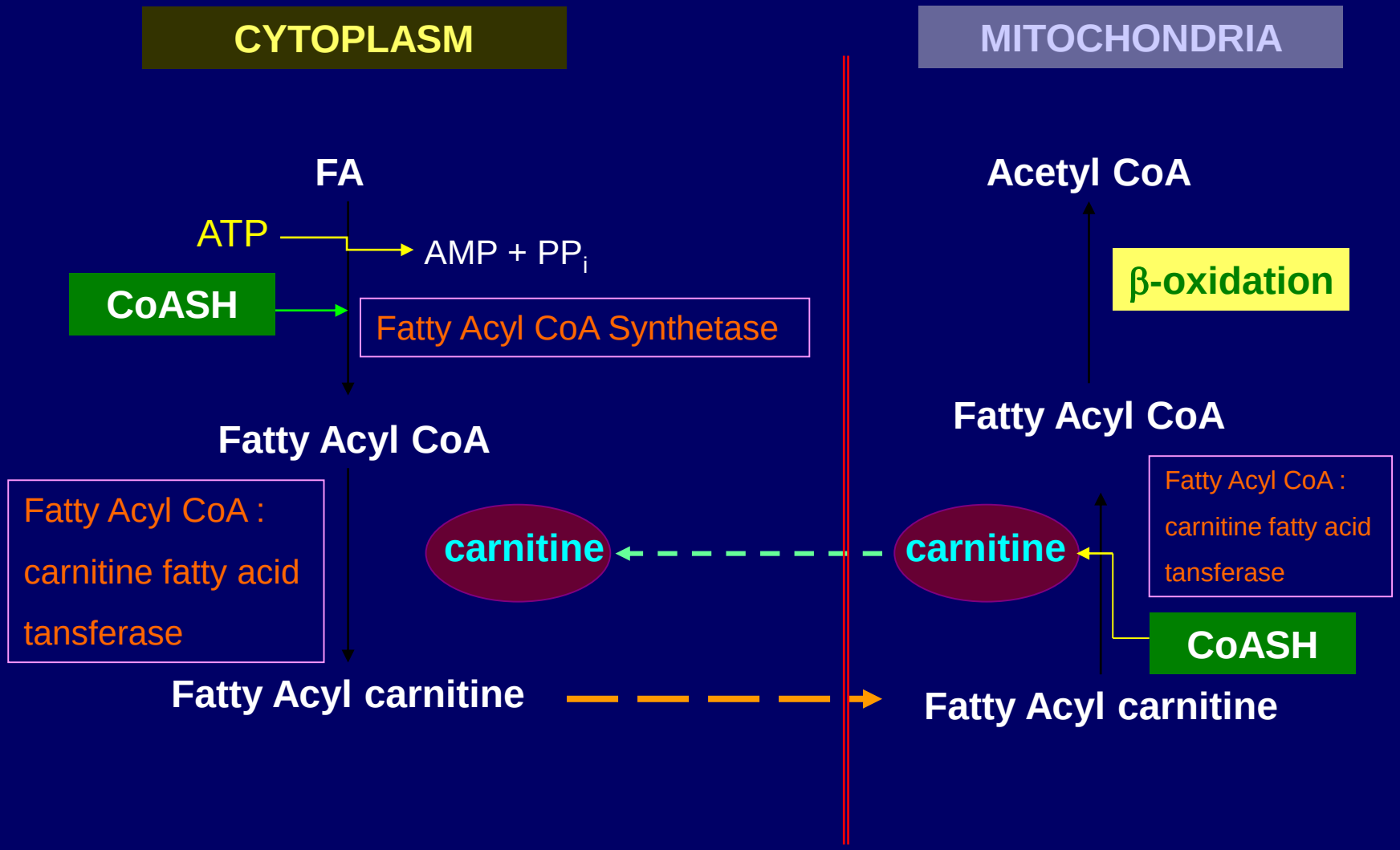
Fatty acids *Catabolisms* ของกรดไขมันอิ่มตัวและไม่อิ่มตัว

Beta-oxidation ของกรดไขมันอิ่มตัว

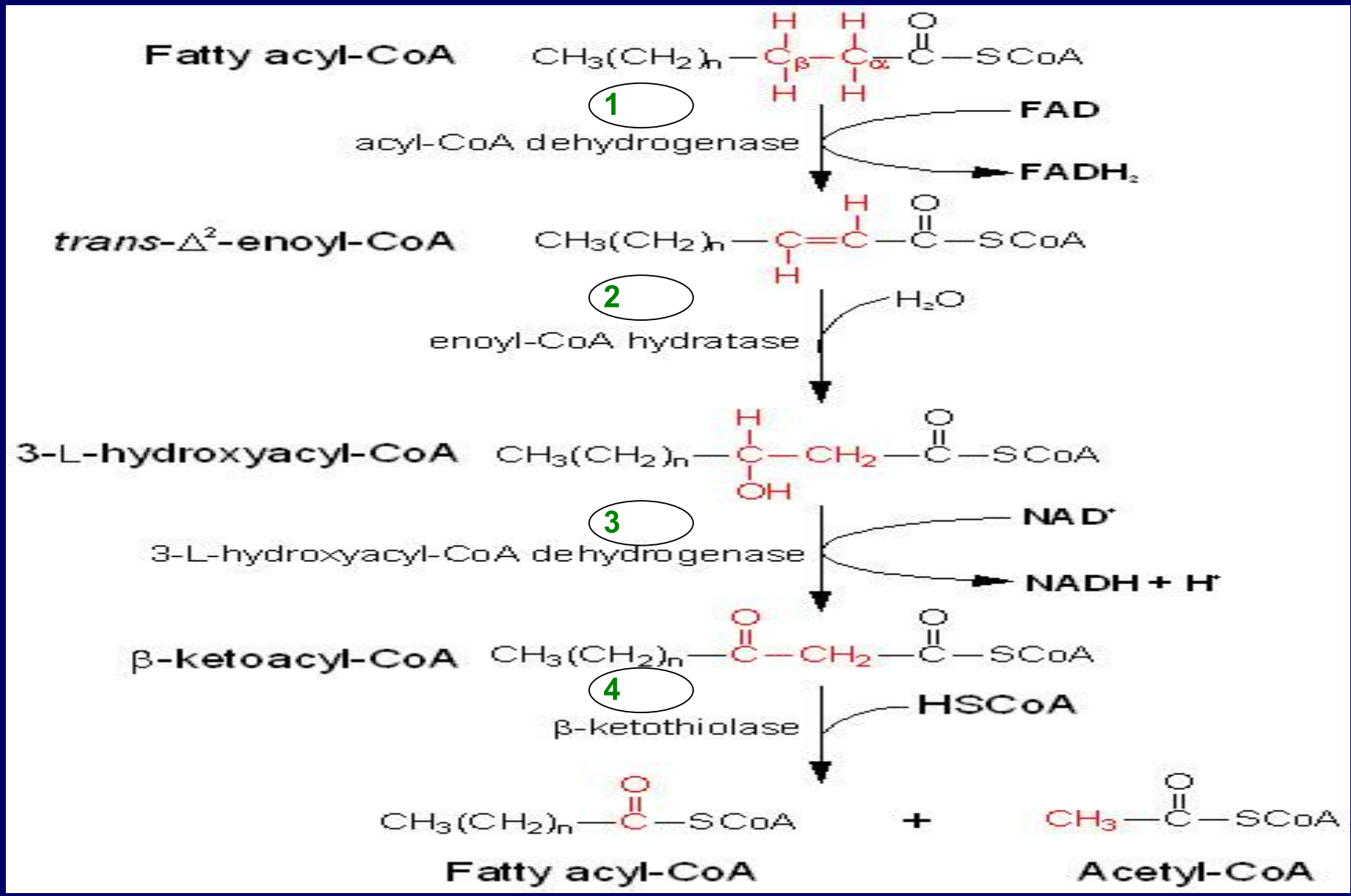
Fatty acid activation



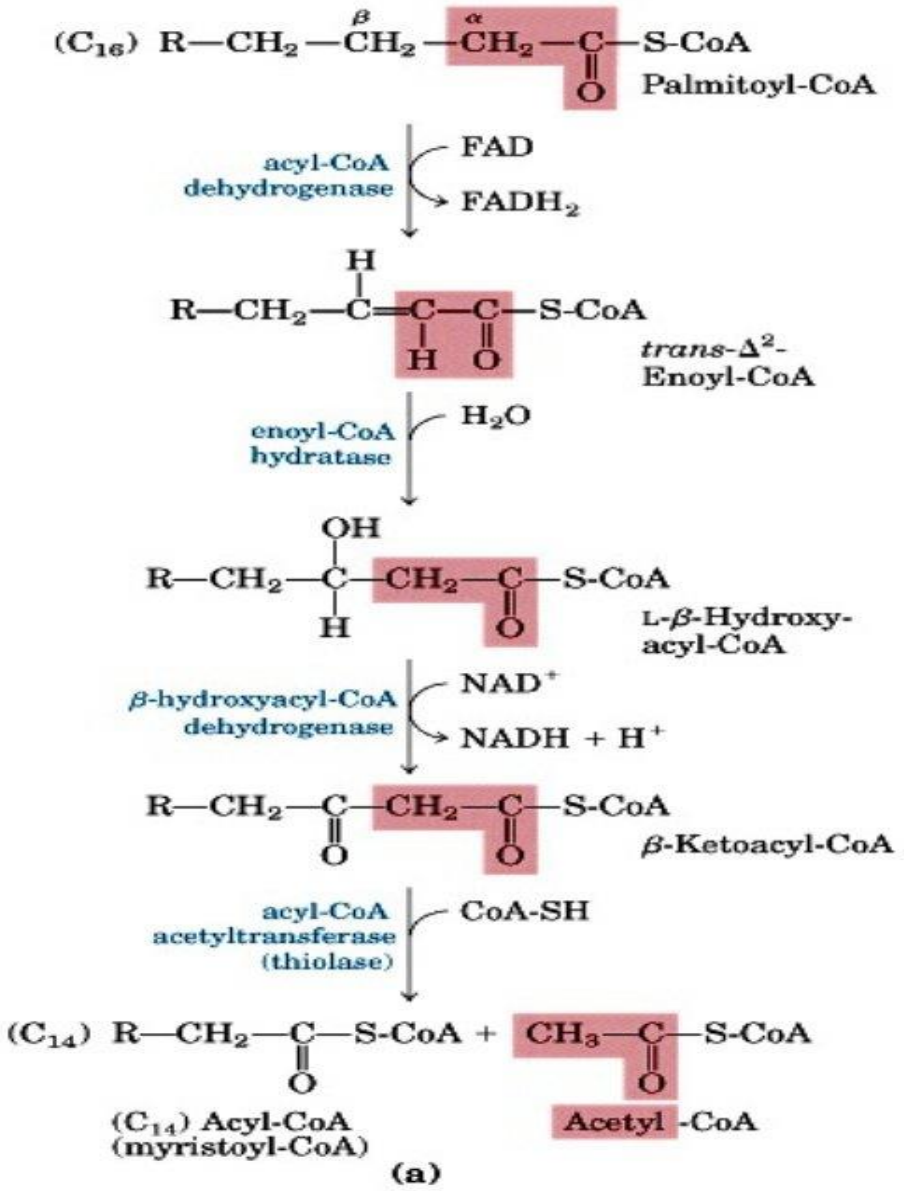
การเคลื่อนย้ายกรดไขมันเข้าสู่ MITOCHONDRIA

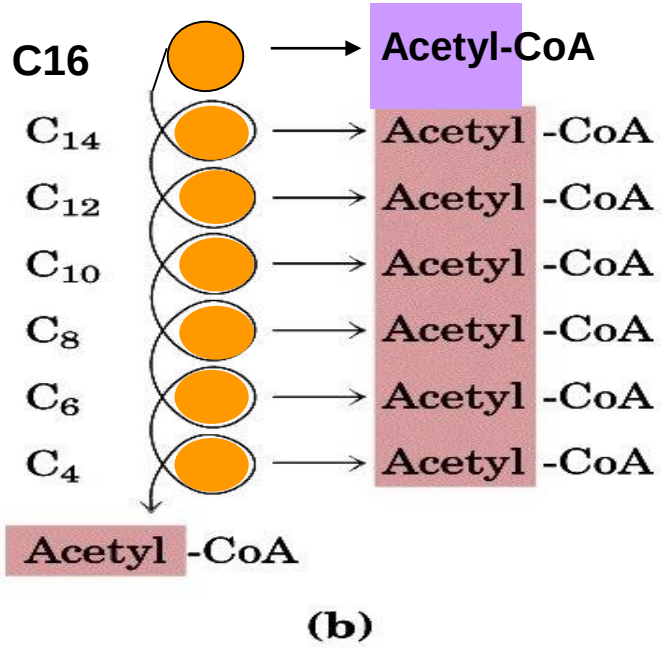


β-oxidation

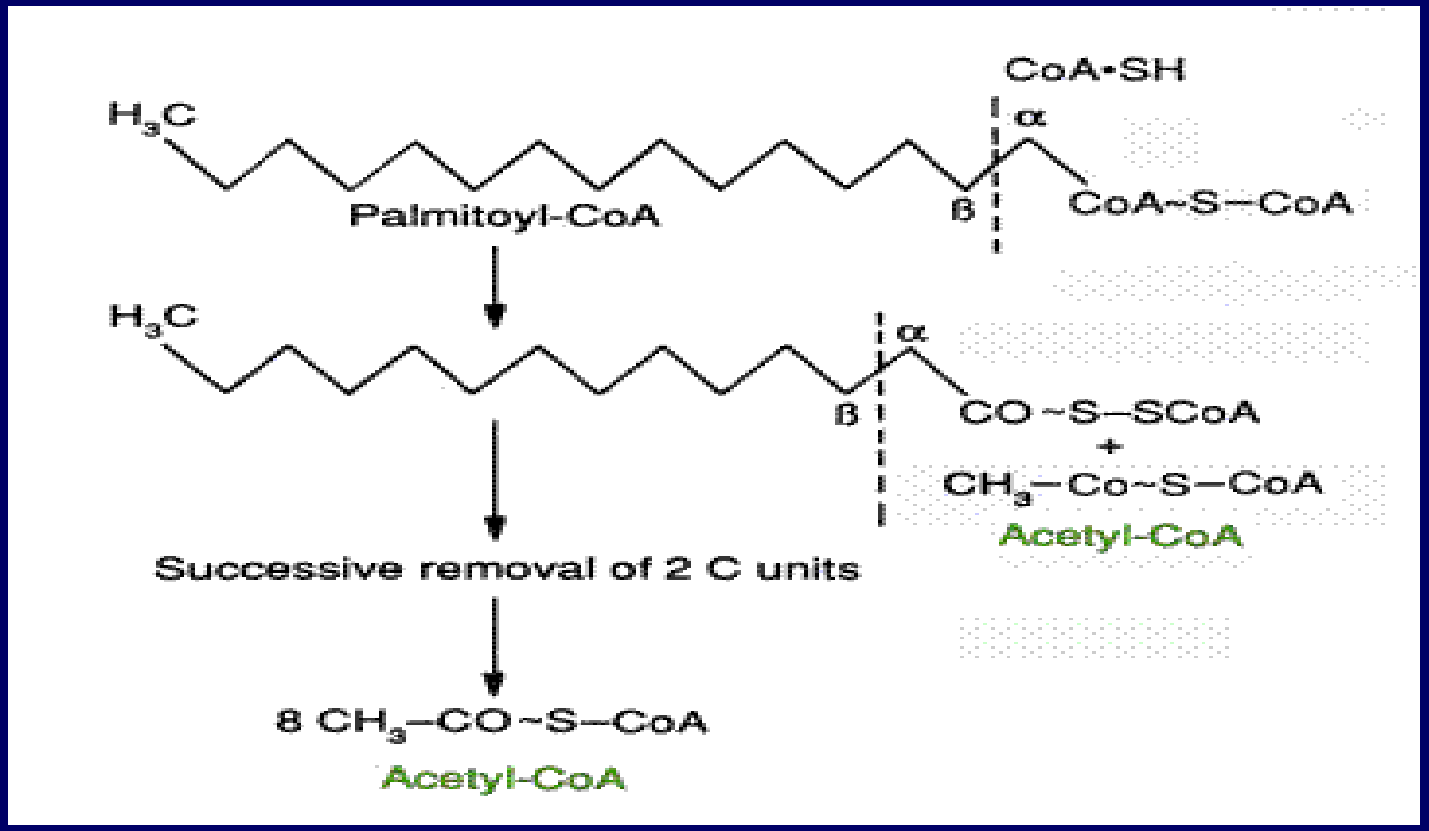

Fatty acyl-CoA
CH3(CH2)n—Cβ—Cα—C—SCoA
1
acyl-CoA dehydrogenase
FAD
FADH2
trans-Δ2-enoyl-CoA
CH3(CH2)n—C=C—C—SCoA
2
enoyl-CoA hydratase
H2O
3-L-hydroxyacyl-CoA
CH3(CH2)n—C(OH)—CH2—C—SCoA
3
3-L-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase
NAD+
NADH + H+
β-ketoacyl-CoA
CH3(CH2)n—C—CH2—C—SCoA
4
β-ketothiolase
HSCoA
CH3(CH2)n—C—SCoA
+
CH3—C—SCoA
Fatty acyl-CoA
Acetyl-CoA

Beta-oxidation; details





การสลาย Palmitic acid (C16) → C-atom จำนวนคู่

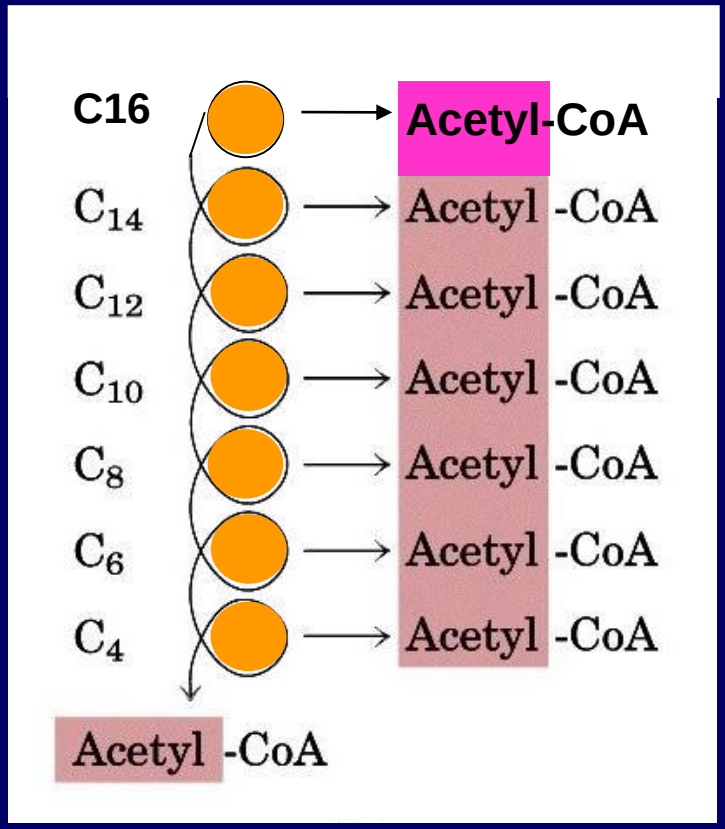


C ใน FA ถูกดึงออก

ครั้งละ 2 ตัว

$FADH_2$ + NADH + ACETYL CoA

การสลาย Palmitic acid (C16) → C-atom จำนวนคู่



1 ●

$FADH_2$ + NADH + ACETYL CoA

7 ●

$7FADH_2$ + 7NADH + (7+1) ACETYL CoA

(7x 2ATP) + (7x 3ATP) + (8x 12ATP)

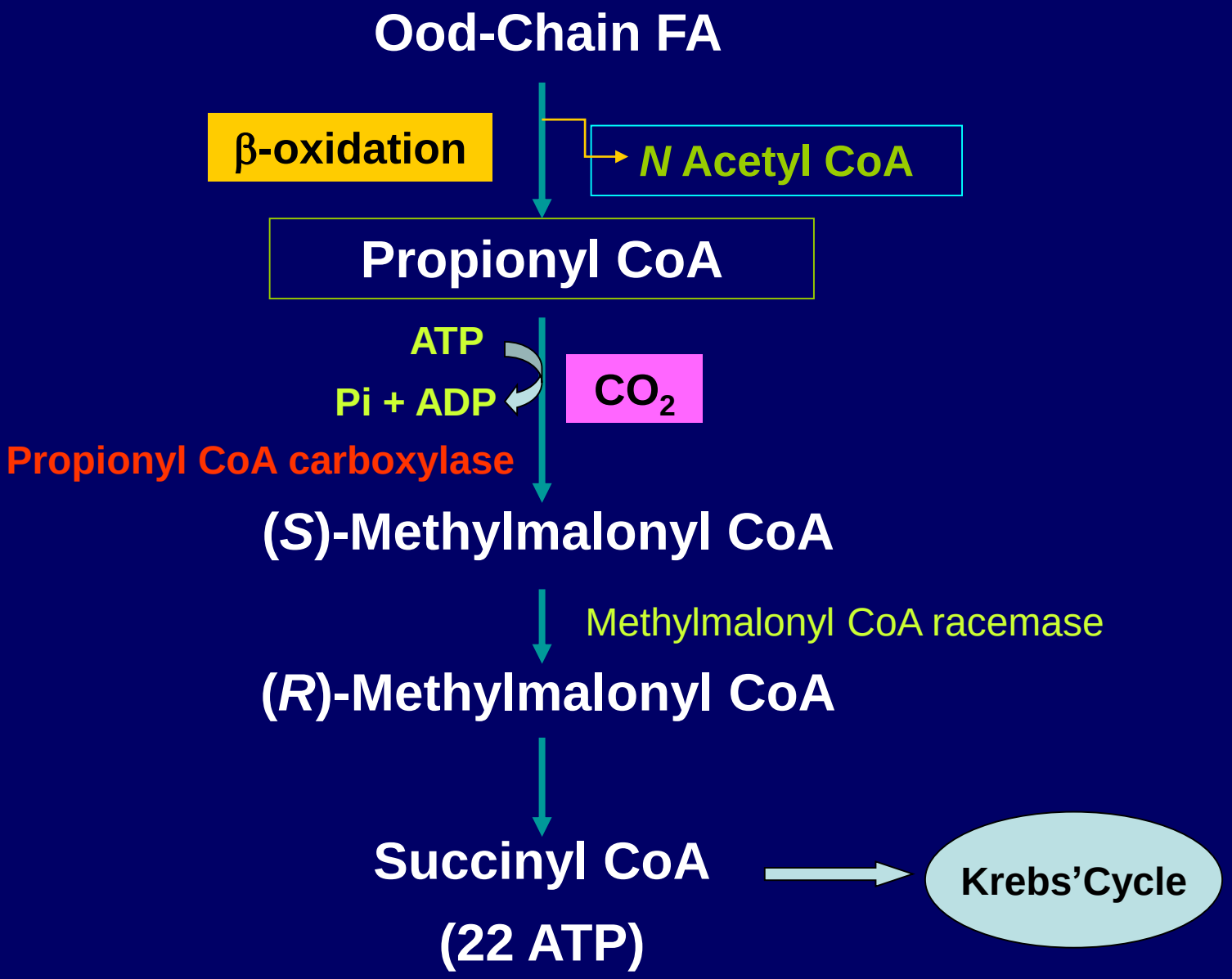
131 ATP

-

(นำ C16 เข้า Mito.) 1 ATP

130 ATP

การสลาย FA ที่มี C-atom *จำนวนคี่*



Fatty acids *Catabolism* ของกรดไขมันไม่อิ่มตัว

การสลาย Unsat. FA

กรณีที่กรดไขมันพันธะคู่ในลักษณะ cis จะได้

$\Delta^{3,4}$-cis-enoly CoA หรือ

$\Delta^{2,3}$-cis-enoly CoA

} **β-oxidation not go on**

$\Delta^{3,4}$-cis-enoyl CoA

↓ **isomerase**

$\Delta^{2,3}$-trans-enoyl CoA

↓

β-oxidation

$\Delta^{2,3}$-cis-enoly CoA

↓ ← **H_2O**

Δ-3-hydroxyacyl CoA

↓ **epimerase**

L-3-hydroxyacyl CoA

↓

β-oxidation

การสลาย Unsat. FA มีปฏิกิริยาเพิ่มเติม แต่ ไม่ทำให้เสีย ATP เพิ่ม

ไม่ใช้ fatty acyl CoA dehydrogenase ดังนั้นจึงไม่ได้ $FADH_2$ (2ATP)

เช่น Palmitoleate (cis-Δ^9-C16) ให้พลังงาน = 130 – 2 = 128 ATP

Sterate (C18) ให้พลังงาน 147 ATP

Oleate (C18:1 cis- Δ^9) ให้พลังงาน ?

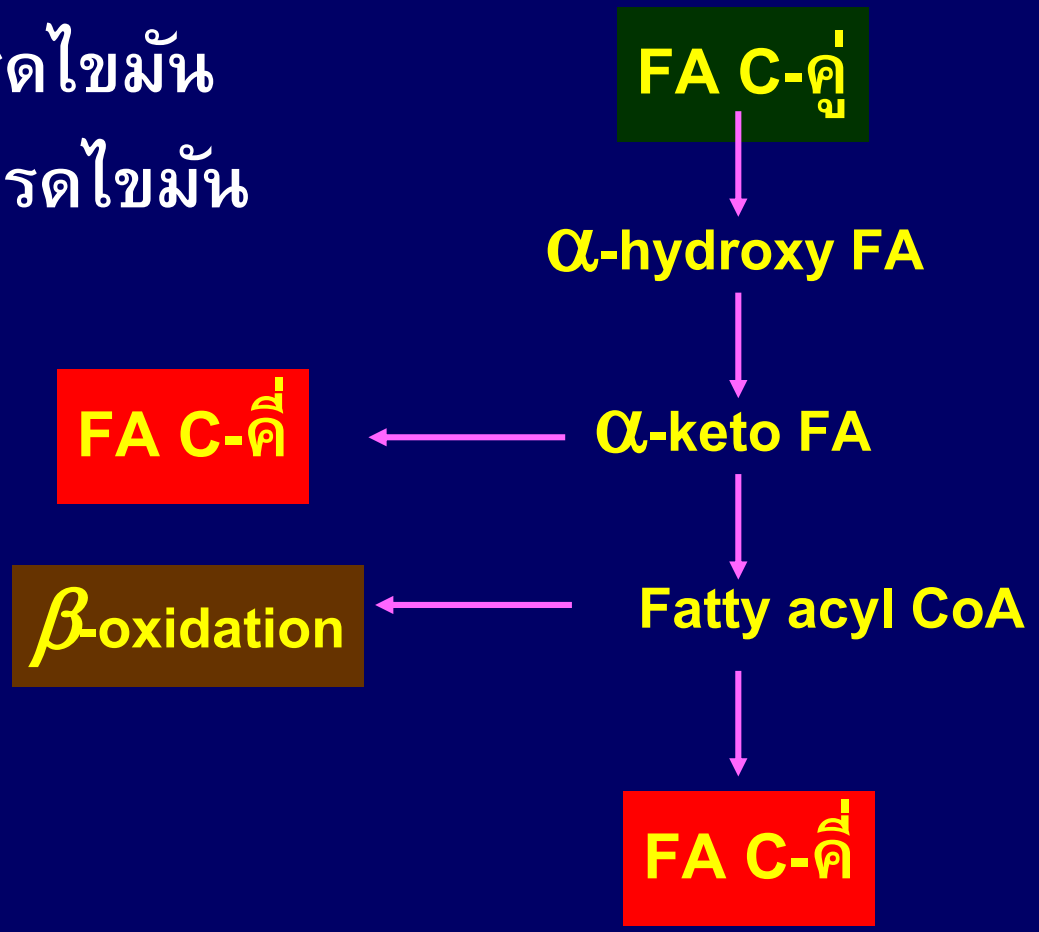
Linoleate (C18:2 cis,cis- Δ^9, Δ^{12}) ให้พลังงาน ?

Linolenate (C18:3 allcis- Δ^9, Δ^{12}, Δ^{15}) ให้พลังงาน ?

α-oxidation ของกรดไขมัน

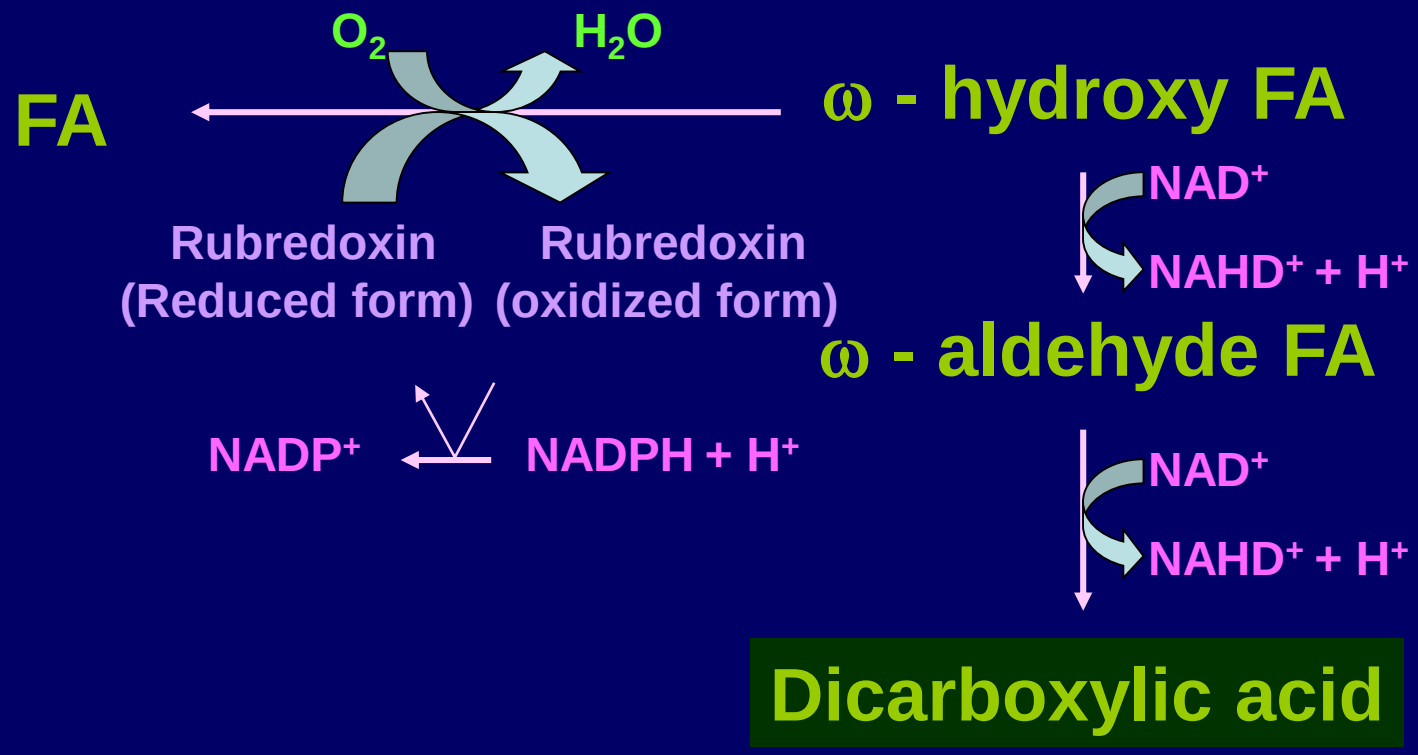
-Catabolism ของกรดไขมันอิ่มตัวคาร์บอนคู่ (C18-30) โดยการ oxidation ที่ตำแหน่งแอลฟา ตามด้วย decarboxylation

-เป็นขบวนการสร้างกรดไขมันอิ่มตัวคาร์บอนคี่ จากกรดไขมันอิ่มตัวคาร์บอนคู่



ω-oxidation ของกรดไขมัน

-เป็นขบวนการ oxidation ที่ methyl group ของกรดไขมันอิ่มตัว C 6-12 เพื่อสร้าง Dicarboxylic acids



Catobolism ของลิปิดชนิดอื่น ๆนอกจากกรดไขมัน

การ catabolism ของลิปิดชนิดอื่น ๆ เช่น พวก isoprenoids, steroids และ Fat-soluble vitamins (A, D, E, K) นั้น มีการเปลี่ยนแปลงคล้าย ๆ กัน คือ ใช้ปฏิกิริยา β-oxidation เป็นหลัก อาจจะใช้ทุกปฏิกิริยาหรือใช้บางปฏิกิรยาก็ได้ แล้วแต่ลักษณะโครงสร้างของลิปิดชนิดนั้น ในกรณีที่โครงสร้างของลิปิดนั้นเป็นแบบ ring structure จะมีการ oxidation ก่อน ตามด้วยการแตกของ ring กลายเป็นโครงสร้างแบบ aliphatic ในที่สุด เมื่อใช้ β-oxidation ร่วมกับ Krebs-cycle- Electron transport chain ก็จะเกิดการ catalyse อย่างสมบูรณ์

Anabolisms of Lipids

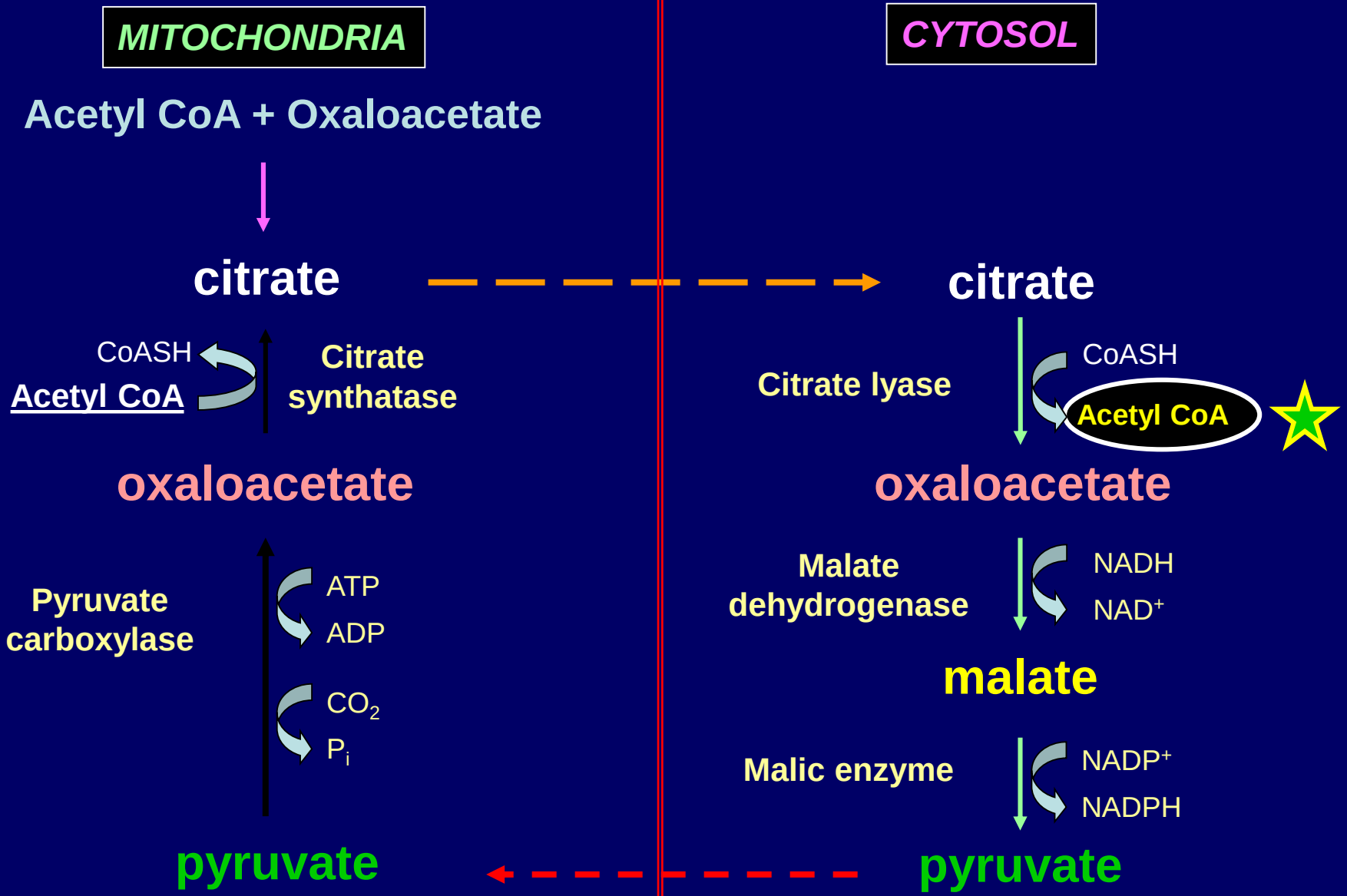
Fatty acids Biosynthesis

Acetyl CoA จาก glycolysis หรือ β-oxidation จะอยู่ใน Mitochondria แต่ enz.ที่จะสังเคราะห์ FA อยู่ใน Cytosol ดังนั้น ต้อง...

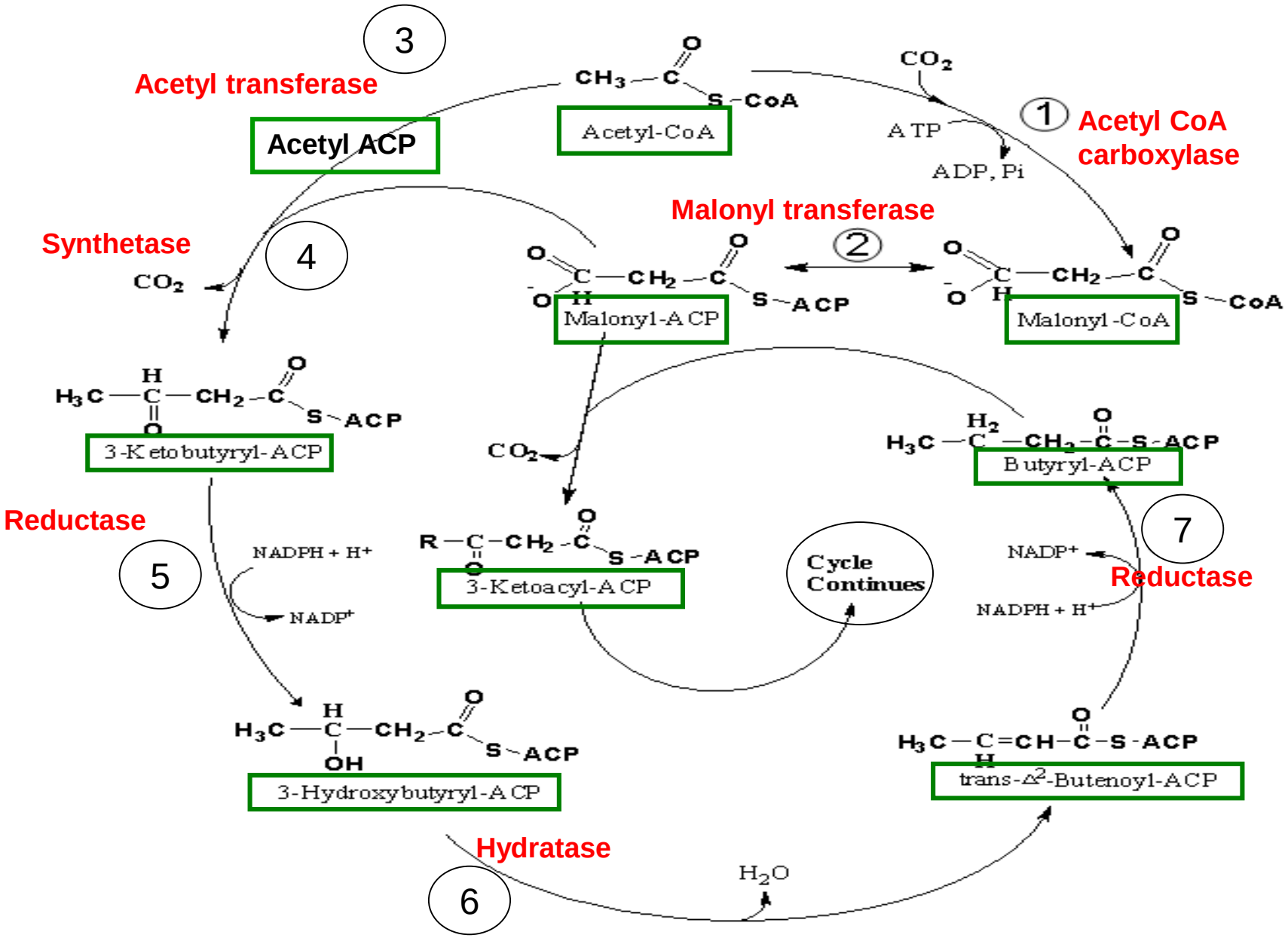
Transport of Mitochondrial Acetyl CoA into the Cytosol

โดยที่

ซิเตรทนำ Acetyl CoA จาก Mitochondria ไปสร้าง FA ใน Cytoplasm


MITOCHONDRIA
CYTOSOL
Acetyl CoA + Oxaloacetate
citrate
citrate
CoASH
Acetyl CoA
Citrate synthatase
Citrate lyase
CoASH
Acetyl CoA
oxaloacetate
oxaloacetate
Pyruvate carboxylase
ATP
ADP
CO2
Pi
Malate dehydrogenase
NADH
NAD+
malate
Malic enzyme
NADP+
NADPH
pyruvate
pyruvate

การสังเคราะห์กรดไขมันใน cytoplasm



- เมื่อได้ Butyryl ACP แล้ว ถ้าต้องการสร้าง butyric acid (CH3-CH2-CH2-COOH) Butyryl ACP ก็จะถูก hydrolyse ได้ ACP-SH กับ butyric acid

- ถ้านำเอา Butyryl ACP รวมกัน malonyl CoA สร้างเป็นกรดไขมันอิ่มตัวที่มีคาร์บอนอะตอมมากว่า butyric acid เมื่อทำซ้ำเรื่อย ๆก็จะได้ถึง C16 palmitic acid ซึ่งเป็นกรดไขมันที่ยาวที่สุดที่จะสร้างได้ด้วยเอนไซม์ fatty acid synthetase complex

ดังนั้น การสร้าง C16 จะเป็นไปตามสมการต่อไปนี้

การสังเคราะห์ Palmitate (C16)

Acetyl coA + 7Malonyl CoA + 14NADPH + $14H^+$

Palmitate + $7CO_2$ + $14NADP^+$ + 8CoASH

8Acetyl coA + 7ATP + 14NADPH + $14H^+$

Palmitate + $14NADP^+$ + 8CoASH + 7ADP + $7P_i$

ข้อสังเกต

- การสร้างกรดไขมัน กับเบตาออกซิเดชันมีสี่ปฏิกิริยาคล้ายกันแต่ต่างกันที่โคเอนไซม์ที่ใช้

- การสร้างกรดไขมันพบในไซโทพลาสซึมและดำเนินไปบนผิวของเอนไซม์ fatty acid synthetase complex โดยมี acyl carrier protein (ACP) เป็นโปรตีนที่ยึดตัวกลางต่างไว้ ส่วนเบตาออกซิเดชันเกิดขึ้นในไมโตคอนเดรีย และใช้เอนไซม์อิสระและตัวกลางต่าง ๆ เป็นอนุพันธ์ของ coenzyme A

การสร้างกรดไขมันที่ยาวกว่า C16

ในธรรมชาติมีกรดไขมันที่มีจำนวนคาร์บอนมากกว่า 16 คาร์บอน และกรดไขมันหลายชนิดมีพันธะคู่ การเพิ่มคาร์บอนให้แก่กรดไขมัน palmitic (C16) ต้องใช้

- malonyl CoA และ NADPH
- free enz. ที่อยู่ใน endoplasmic reticulum หรือ microsome
- และกรดไขมันที่ทำปฏิกิริยาจะอยู่ในรูปของ coenzyme A ไม่ใช่ ACP และสามารถเติมคาร์บอนได้ทีละ 2 คาร์บอน จาก C16 เป็น C18 เป็น C20 ตามลำดับ

Microsomal chain *elongation* system

Elongation

Palmitoyl CoA (C16:0)

← Malonyl CoA

2NADPH

Steryl CoA (C18:0)

← O_2

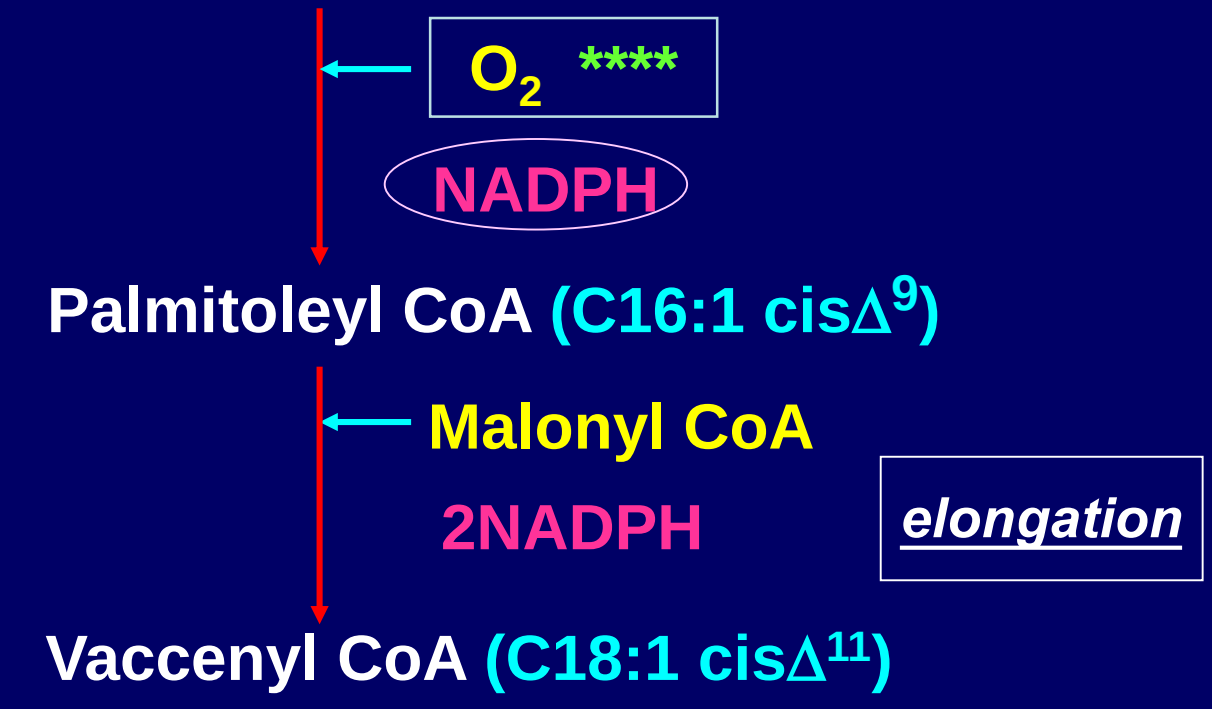
NADPH

Desaturation

Oleryl CoA (C18:1 cisΔ^9)

Microsomal chain *desaturation* system

Desaturation



Desaturation

ในสัตว์ไม่สามารถสร้างพันธะคู่เกินตำแหน่งคาร์บอนที่ 9 ของกรดไขมัน ดังนั้น จึงไม่สามารถสร้าง...

Linoleic acid (C18:2 cis $\Delta^{9,12}$)

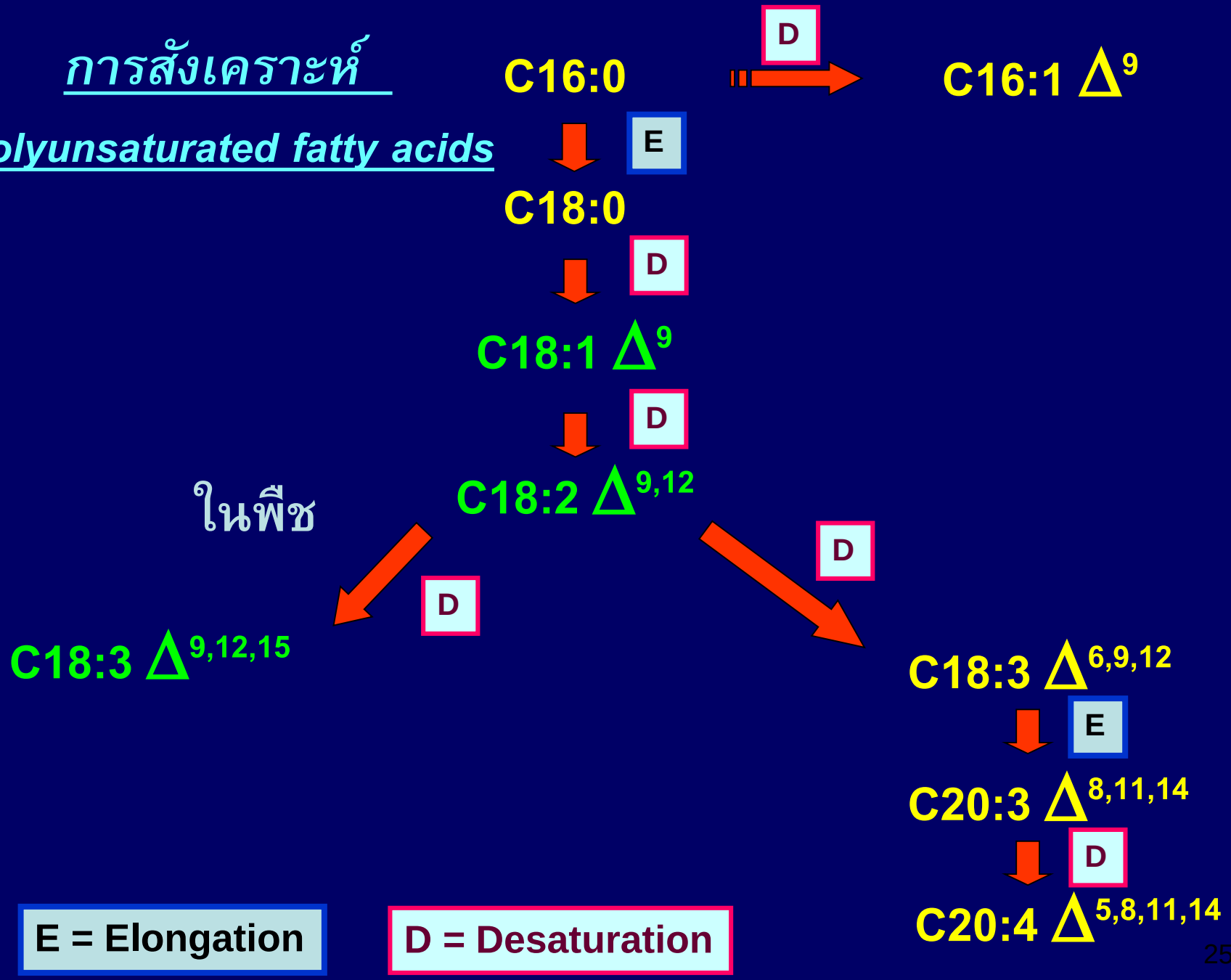
Linolenic acid (C18:3 cis $\Delta^{9,12,15}$)

ได้รับจากพืช

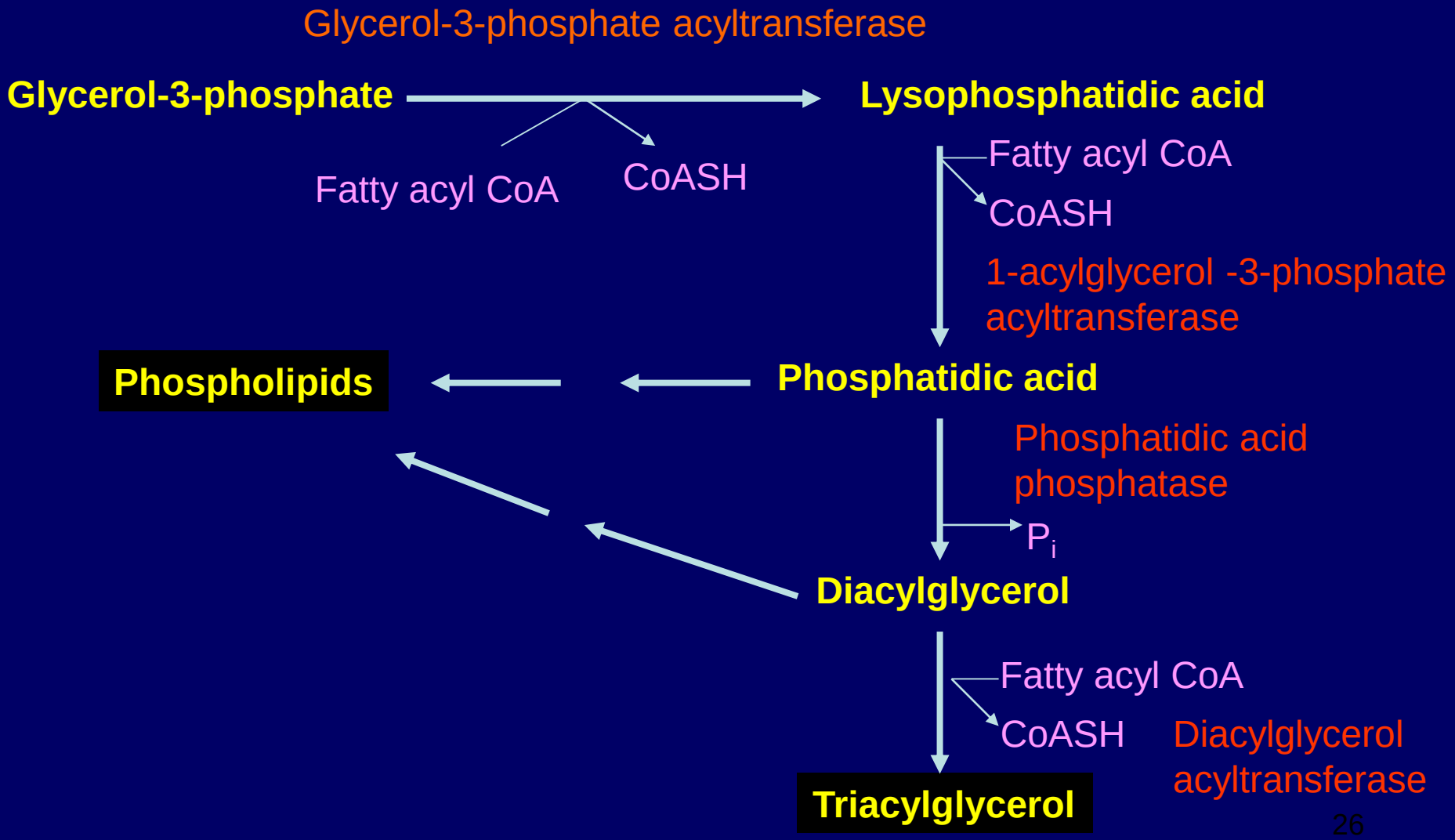
Essential FA

การสังเคราะห์

polyunsaturated fatty acids



การสังเคราะห์ Triglyceride และ Phospholipid



การควบคุมการสังเคราะห์กรดไขมัน

-การสังเคราะห์กรดไขมันถูกควบคุมด้วยเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรท

- Acetetyl CoA ในไมโตคอนเดรียจะถูกนำออกไปสร้างกรดไขมันใน cytoplasm ก็ต่อเมื่อมี oxaloacetate เพียงพอที่จะสร้าง citrate

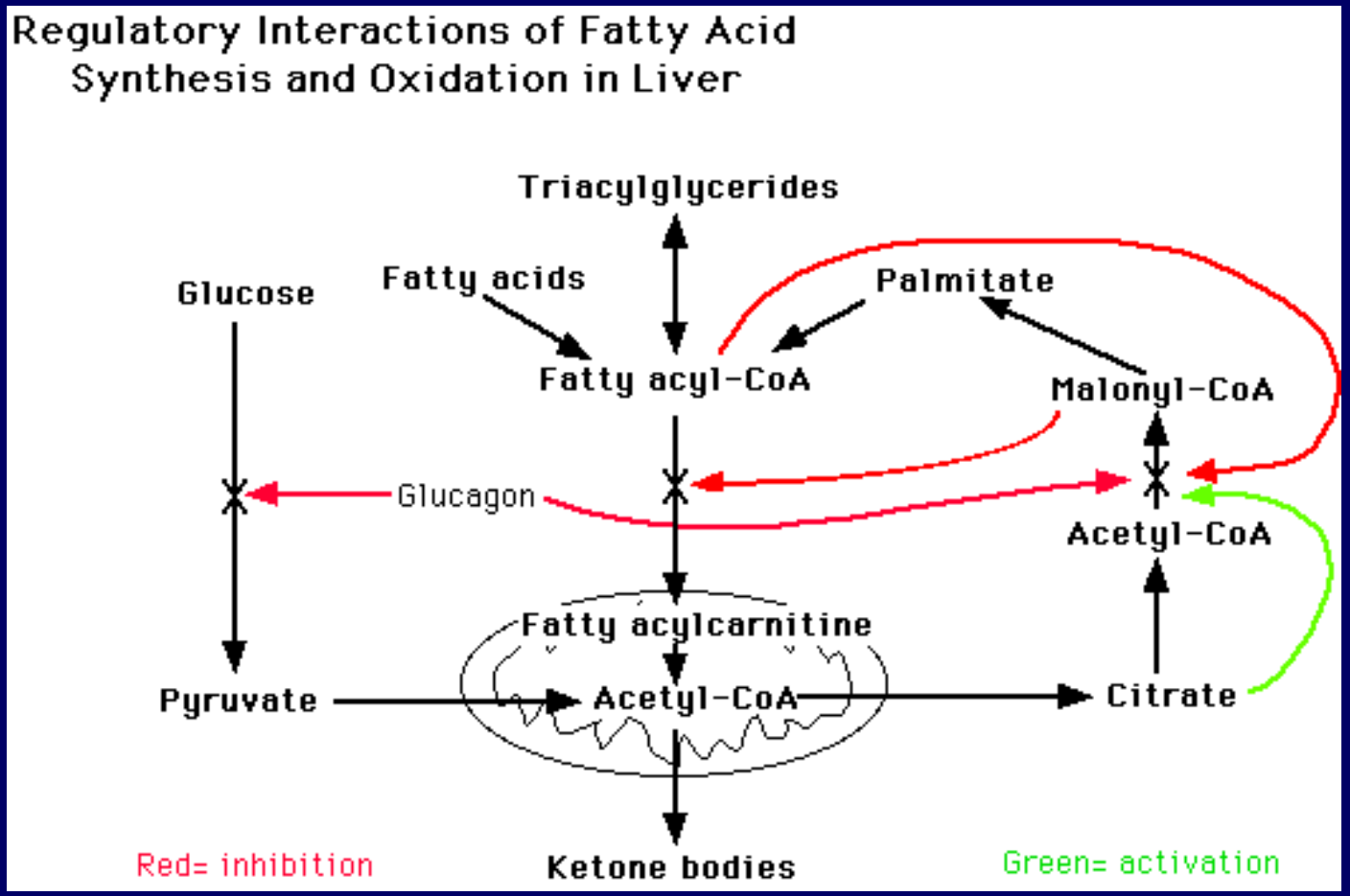
- ดังนั้นเมื่อมีการสลายกูลโคสด้วยวิธี Gylcolysis ก็จะได้ pyruvate ซึ่งจะเปลี่ยนเป็น oxaloacetate เพื่อจะรวมกับ acetyl CoA citrate จะถูกส่งไปยัง cytoplasm

-เมื่อใดที่ขาด oxaloacetate Acetyl CoA ในไมโตคอนเดรีย ก็จะเปลี่ยนเป็น Ketone bodies

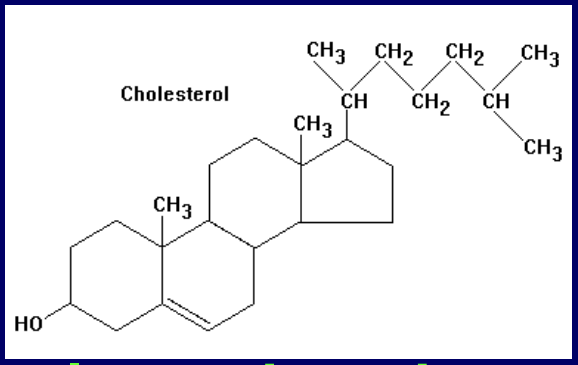
- จะเห็นได้ว่าการสร้างกรดไขมันใน cytoplasm นั้นมีเอนไซม์ Acetyl CoA carboxylase เป็นปฏิกิริยาจำกัดความเร็ว (rate-limiting reaction)
- ระดับซิเตรทใน cytoplasm ที่สูงขึ้นจะกระตุ้นให้เอนไซม์นี้ทำงานเร็วขึ้น palmitoyl CoA ซึ่งเป็น fatty acyl CoA ตัวหนึ่งจะสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้และจะยับยั้งการส่งซิเตรทออกจากไมโตคอนเดรียเมื่อได้สร้างกรดไขมันมากพอ

- การสลายกูลโคสยังช่วยป้อน glycerol 3-phosphate ให้แก่กระบวนการสร้าง TG และ Phosphoglyceride เพื่อสะสม fatty acyl CoA ออกจากไมโตคอนเดรีย ทำให้มี citrate ใน cytoplasm สูงเพื่อกระตุ้น acetyl CoA carboxylase ทำให้สร้างกรดไขมันได้มาก
- กูลโคสยังช่วยให้ร่างกายสามารถเก็บ FA ไว้ในรูปของ TG ด้วยเหตุนี้การรับประทานแป้งหรือน้ำตาลมากเกินไปจึงทำให้อ้วน
- เมื่อร่างกายได้รับกรดไขมันจากอาหาร palmitoyl CoA จะยับยั้งการสังเคาระห์กรดไขมันโดยห้ามการส่ง citrate ออกจาก mitochondria และยับยั้งการทำงานของ Acetyl CoA carboxylase ในขณะเดียวกัน กรดไขมันจากอาหาร จะรวมตัวกับ glycerol-3-phosphate จาก glucose เป็น glyceride สะสมในร่างกา

การควบคุมการสังเคราะห์กรดไขมัน



การสังเคราะห์ Cholesterol



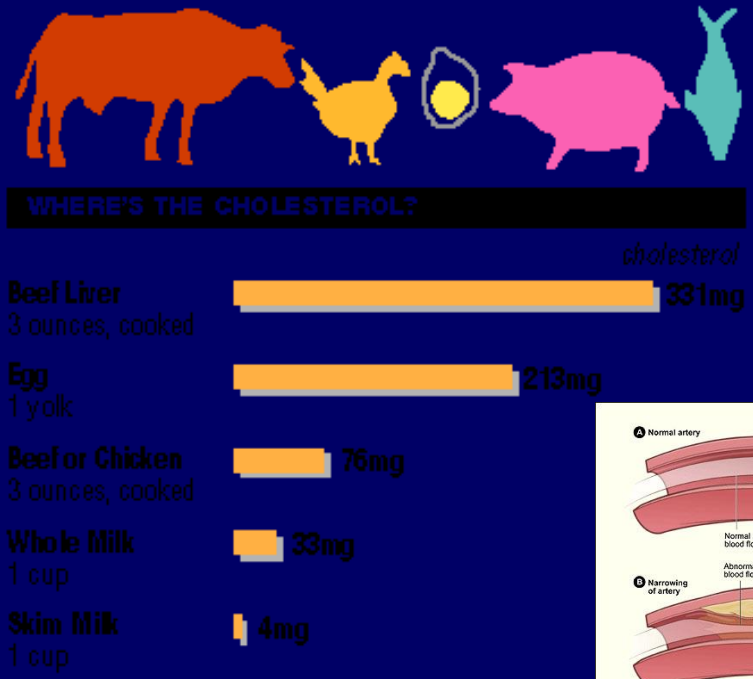
Acetate (C_2) → Mevalonate (C_6) → Isopentenylpyrophosphate (C_5)

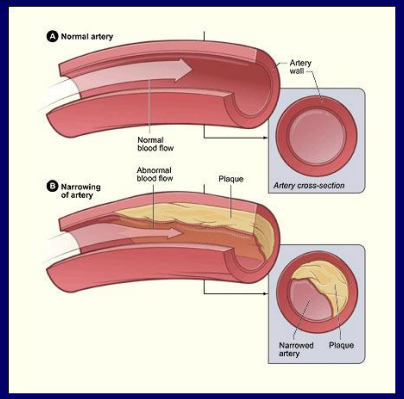
↓

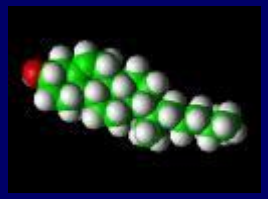
Squalene (C_{30})

↓

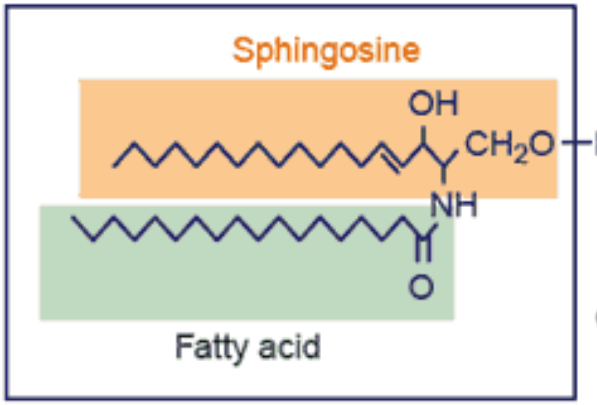
Chloresterol (C_{27})







การสังเคราะห์ Sphingolipid



Substituent (R)	Sphingolipid
H	Ceramide
Phosphocholine	Sphingomyelin
Sugar(s)	Glycosphingolipid

Palmitoyl CoA + Serine

CO2+CoASH

Sphingosine

CoASH RCOSCoA

Ceramide

CDP-choline

CMP

Sphingomyelin

SPHINGOMYELIN BIOSYNTHESIS