



Zachodniopomorski
Uniwersytet Technologiczny

BIOCHEMIA

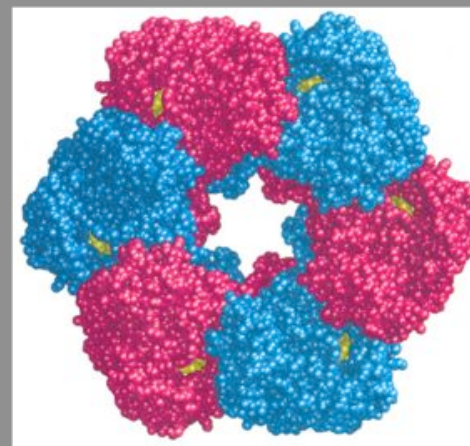
Kierunek: **Technologia Żywności**

i Żywnienie Człowieka

semestr III

Wykład 10

Biosynteza elementów budulcowych część I



WNoŻiR



WYDZIAŁ NAUK O ŻYWNOSCI I RYBACTWA
CENTRUM BIOIMMOBILIZACJI I INNOWACYJNYCH
MATERIAŁÓW OPAKOWANIOWYCH

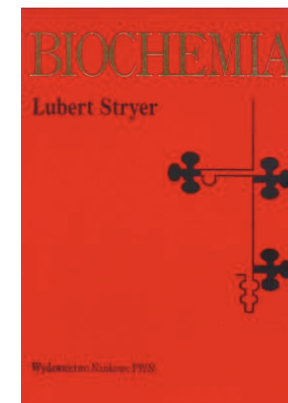
CBIMO



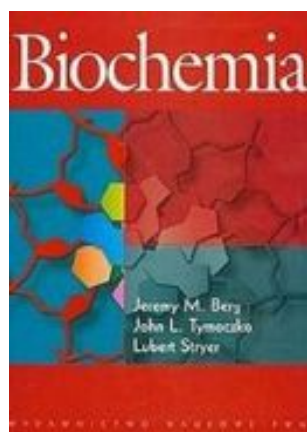
Zakres materiału BIOSYNTETA I

BIOSYNTETA ELEMENTÓW BUDULCOWYCH

27 Biosynteza lipidów i steroidów błon komórkowych



Biochemia, Autor: Lubert Stryer,
PWN Warszawa 1999



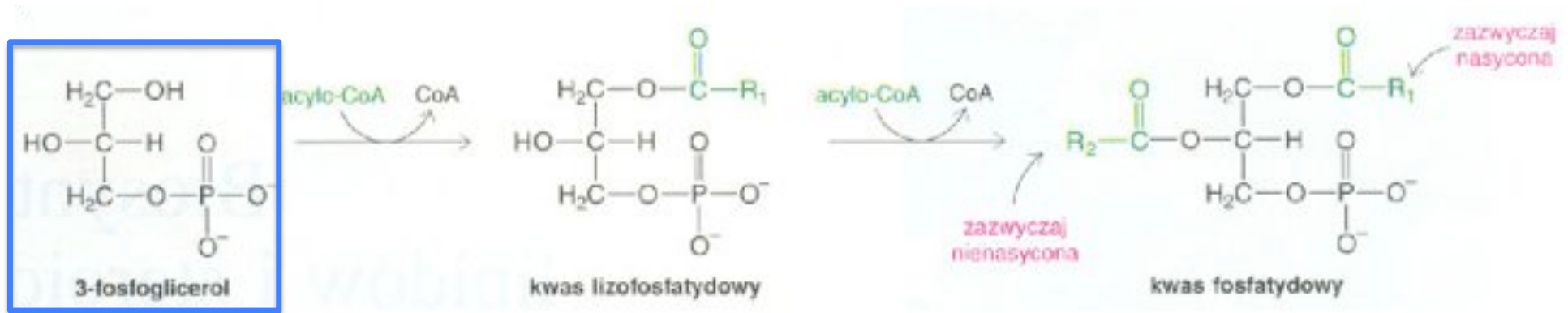
Biochemia, Autor: Jeremy Berg, Lubert Stryer,
John L. Tymoczko, PWN Warszawa 2005

PRZEKAZYWANIE I MAGAZYNOWANIE ENERGII

27 Biosynteza lipidów i steroidów błon komórkowych

Kwas fosfatydowy pośrednik w syntezie glicerofosfolipidów i triacylogliceroli

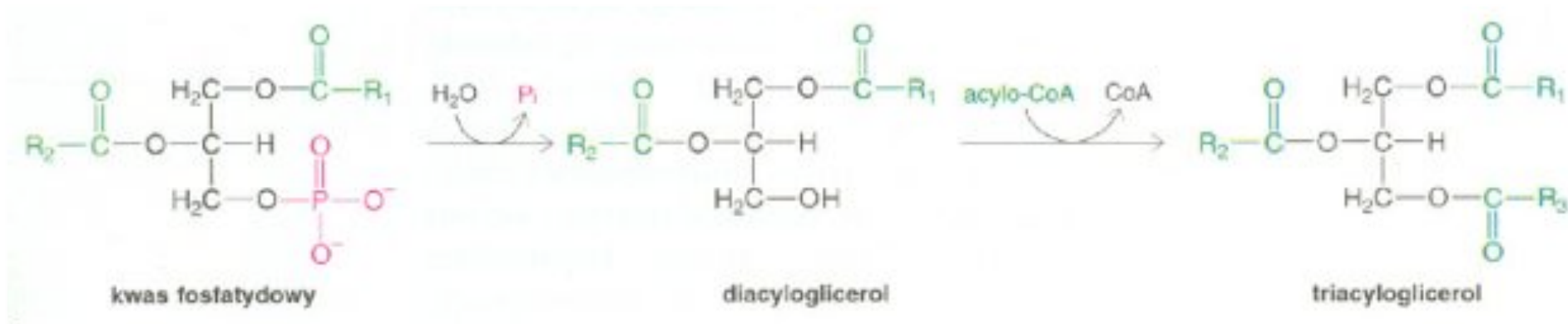
1. Kwas fosfatydowy, pośrednik w syntezie glicerofosfolipidów i triacylogliceroli, tworzy się przez kolejne acylacje **glicerolo-3-fosforanu** przez acylo-CoA.



2. **Acylacje** te są katalizowane przez **acylotransferazę glicerolofosforanową**. W większości rodzajów molekularnych kwasu fosfatydowego, nasycone kwasy tłuszczowe związane są z **C1**, a nienasycone z C2 szkieletu glicerolowego.
3. Szlaki tych syntez rozpoczynają się od **3-fosfoglicerolu**, który zasadniczo powstaje przez redukcję fosfodihydroksyacetonu, a rzadziej przez fosforylację glicerolu.
4. Szlaki przekształceń metabolicznych glicerofosfolipidów i triacylogliceroli rozchodzą się przy **kwasie fosfatydowym**.

Kwas fosfatydowy pośrednik w syntezie glicerofosfolipidów i triacylogliceroli

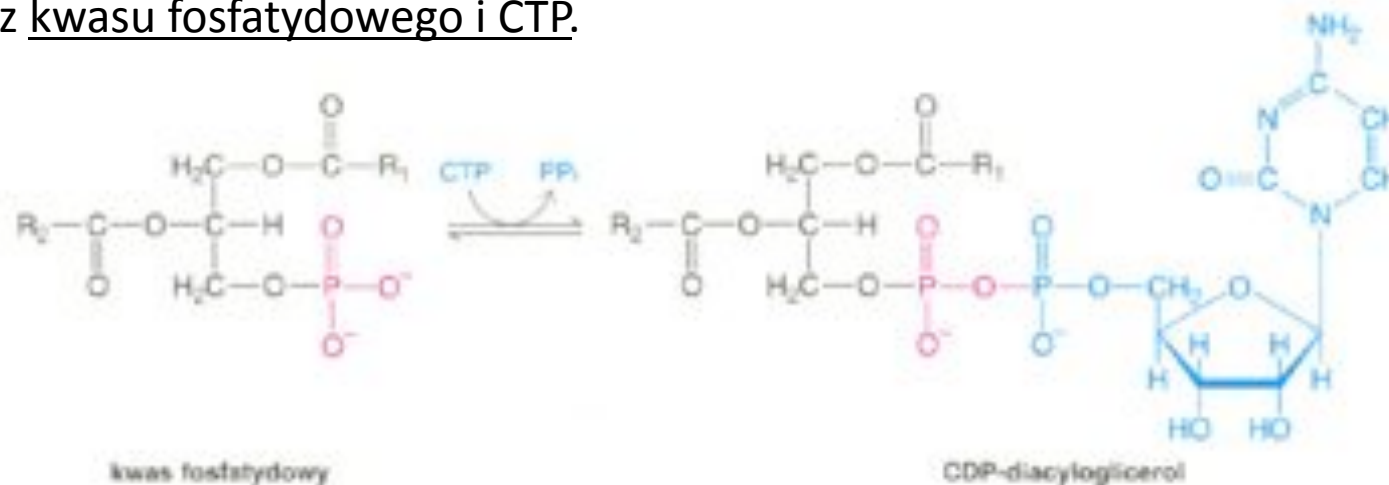
1. Hydroliza grupy fosforylowej w cząsteczce **kwasu fosfatydowego**, po której następuje acylacja, prowadzi do powstania **triacyloglicerolu**.



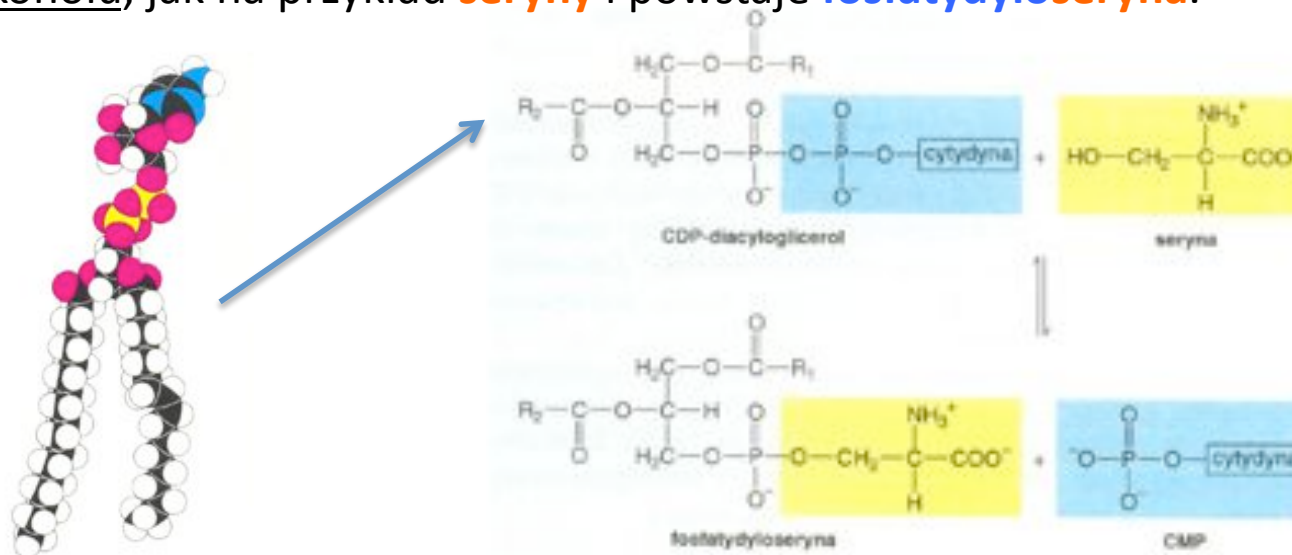
2. W syntezie triacylogliceroli **kwas fosfatydowy** jest hydrolizowany przez specyficzną **fosfatazę** dając **diacyloglicerol** (DAG). Ten intermediat jest **acylowany** do triacyloglicerolu w reakcji katalizowanej przez **acylotransferazę diacyloglicerolową**.
3. Oba enzymy związane są z kompleksem **syntetazy triacyloglicerolowej** występującej w błonie **retikulum endoplazmatycznego**.

Kwas fosfatydowy pośrednik w syntezie glicerofosfolipidów i triacylogliceroli

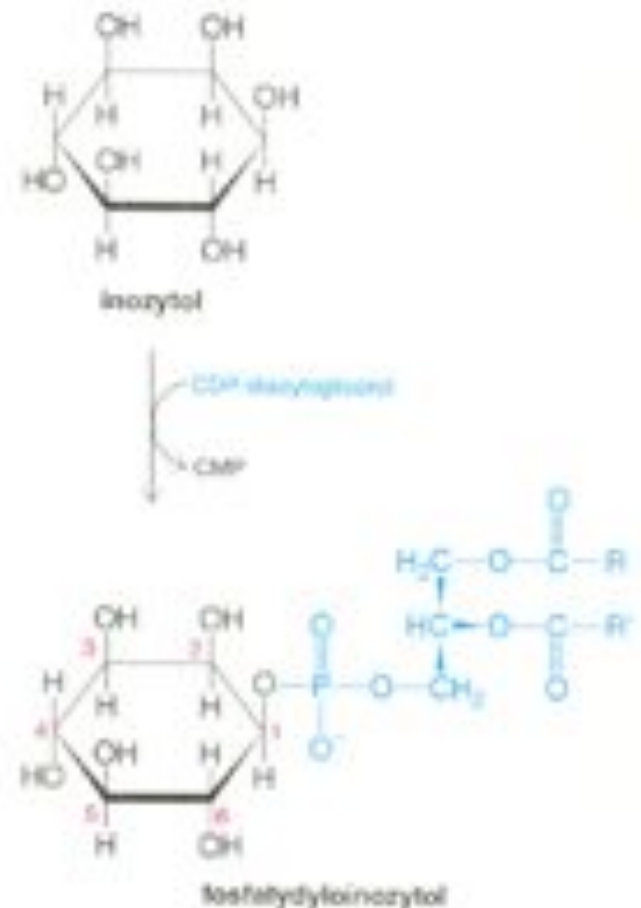
1. **CDP-diacyloglicerol**, aktywny intermediat w syntezie *de novo* kilku glicerofosfolipidów, powstaje z kwasu fosfatydowego i CTP.



2. Ta zaktwowana **jednostka fosfatydowa** zostaje przeniesiona na grupę hydroksylową polarnego alkoholu, jak na przykład **seryny** i powstaje **fosfatydoseryna**.

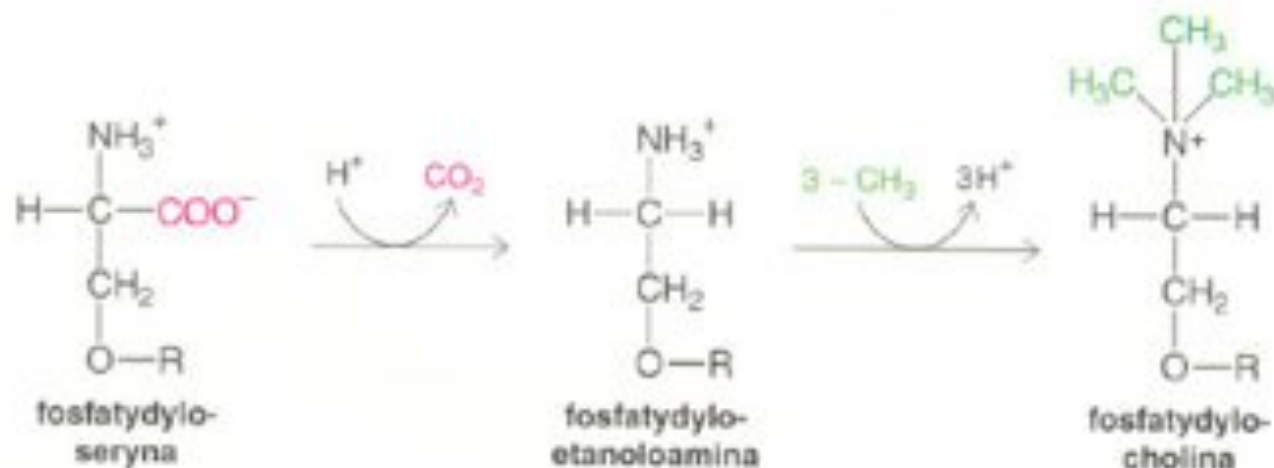


1. Przeniesienia grupy fosforanu diacyloglicerolu z cząsteczki CDP-diacyloglicerolu na cząsteczkę inozytoli jest podobnym szlakiem do biosyntezy fosfatydyloseryna.
2. Kolejne fosforylacje fosfatydyloinozytoli, katalizowane przez specyficzne kinazy prowadzą do powstania **fosfatydyloinozytoli-4,5-bisfosforanu**, kluczowego związku w procesie przekazywania informacji w komórce.
3. Zarówno stymulacja hormonalna, jak i bodźce czuciowe aktywują w komórce fosfolipazę C-enzym, który hydrolizuje ten fosfolipid do dwóch wewnątrzkomórkowych przekaźników informacji - **diacyloglicerolu i inozytoli-1,4,5-trisfosforanu**.
4. Tak więc **nukleotyd cytydyny** odgrywa tę samą rolę w syntezie **glicerofosfolipidów**, co **nukleotyd urydyny** w syntezie **glikogenu**.
5. W obydwu szlakach biosyntetycznych aktywowany pośrednik (UDP-glukoza lub CDP-diacyloglicerol) tworzy się z ufosforylowanego substratu (glukozy-1-fosforanu lub kwasu fosfatydowego) i nukleotydów trifosforanowych (UTP lub CTP). Zaktywowane pośredniki reagują następnie z grupą hydroksylową (końcówką 4-OH glikogenu lub hydroksylową łańcucha bocznego seryny).

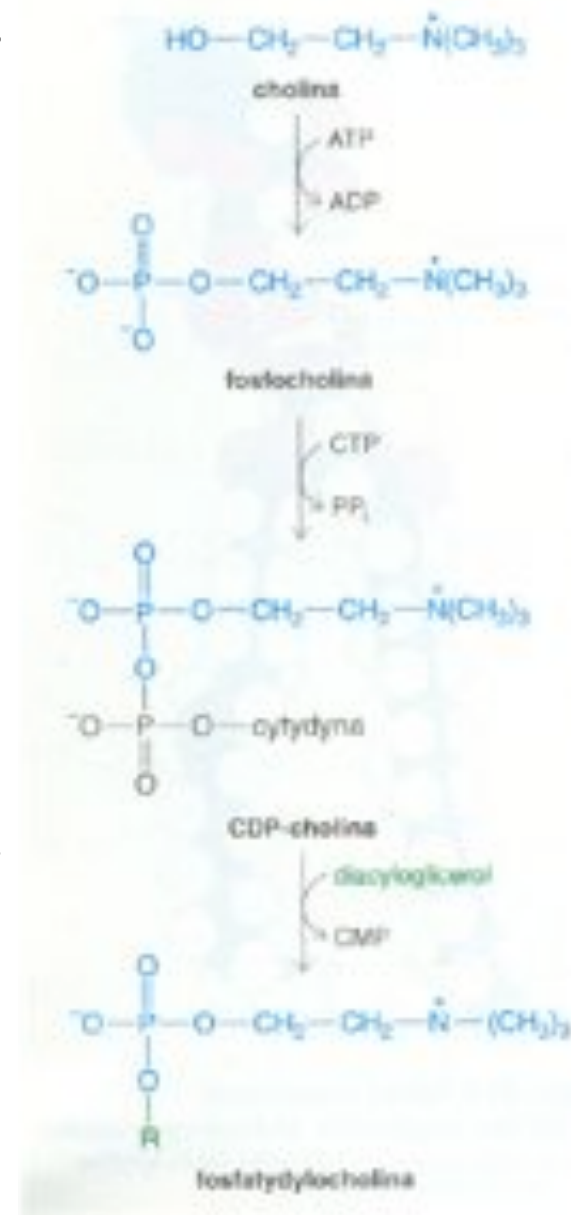


Synteza fosfatydyloetanoloaminy i fosfatydyloetanoloaminy

1. U bakterii dekarboksylacja fosfatydyloseryny prowadzi do **fosfatydyloetanoloaminy**, która z kolei jest metylowana przez **S-adenozylometioninę**, dając ostatecznie **fosfatydylocholinę**.

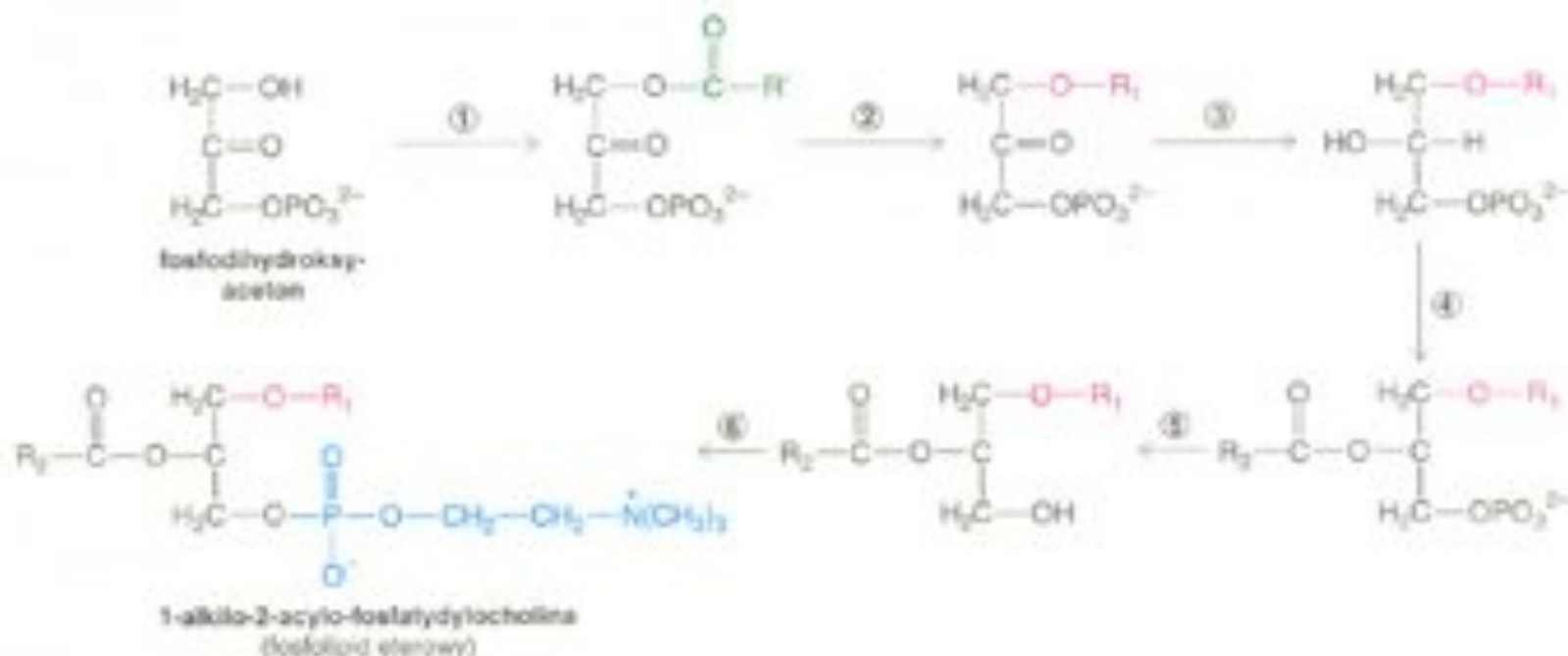


2. U ssaków **fosfatydylocholina** jest syntetyzowana na drodze, na której wchodząca w szlak przekształceń cholina pochodzi z pożywienia.
3. W tym szlaku przekształceń metabolicznych aktywnym intermediatem jest **CDP-cholina**.



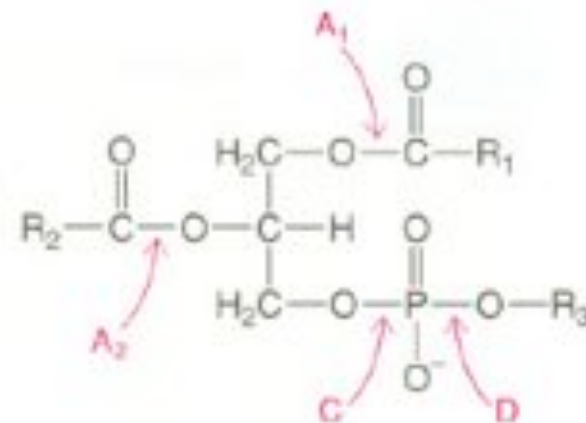
Plazmalogeny i inne fosfolipidy eterowe

1. Pewne **fosfolipidy** zawierają grupę eterową zamiast reszty acylowej przy C1.
2. Synteza fosfolipidów glicerolowo-eterowych rozpoczyna się od **fosfodihydroksyacetonu**
3. **Acylacja fosfodihydroksyacetonu** poprzez CoA- pochodną kwasu tłuszczowego, wprowadza resztę kwasu tłuszczowego w pozycje C1; ulega on następnie wymianie z **dlugotańcuchowym alkoholem**, co powoduje powstanie wiązania eterowego.
4. Z kolei, grupa ketonowa w pozycji C2 jest redukowana poprzez **NADPH**, a powstająca grupa hydroksylowa jest acylowana przez **CoA-pochodną** długotańcuchowego kwasu tłuszczowego. Usunięcie grupy **3-fosforanowej** prowadzi do powstania 1-alkilo-2-acyloglicerolu.
5. Ten ostatni związek reagując z **CDP-cholina** tworzy **eterowy analog fosfatydylocholiny**.



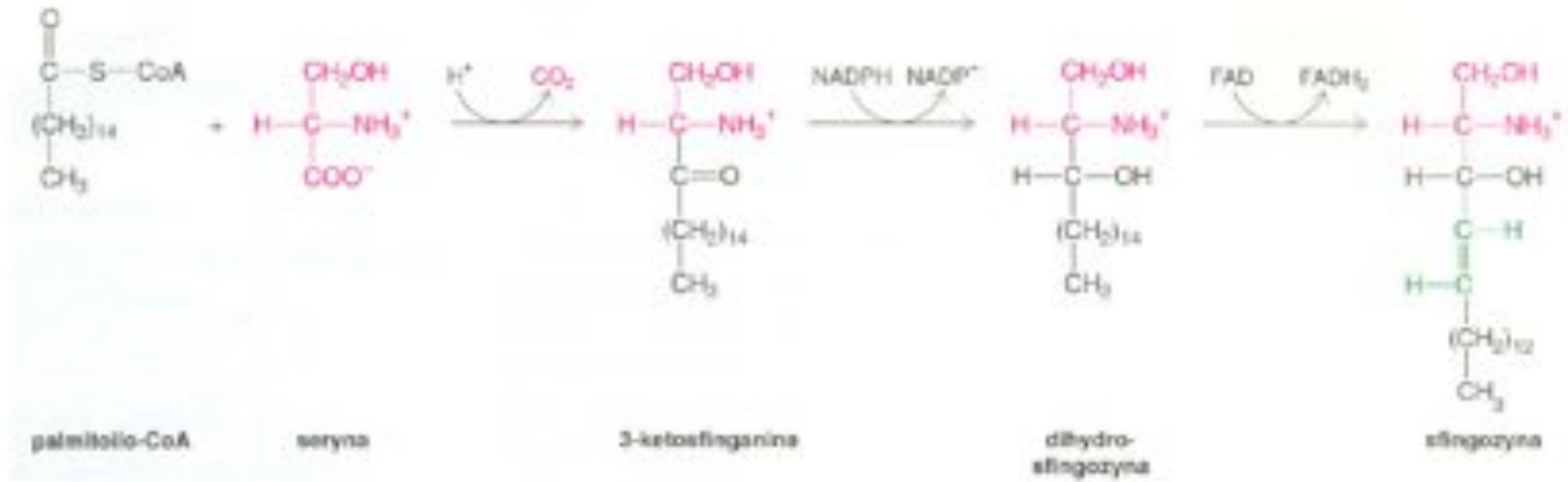
Fosfolipazy - enzymy trawienne a związki sygnałowe

1. **Fosfolipazy** pełnią dwie zasadnicze funkcje.
2. Wiele z nich jest **enzymami trawiennymi**, obecnymi w dużych stężeniach w soku jelitowym, wydzielinach bakteryjnych i jadach. Fosfolipazy uruchamiają także powstawanie bardzo aktywnych **cząsteczek sygnałowych** lub ich bezpośrednich **prekursorów**.
3. **Fosfolipazy** podzielono na grupy według ich specyficzności reakcji chemicznej. Wiązania hydrolizowane przez fosfolipazę **A₁, A₂, C i D**.
4. **Fosfolipaza A₂** uwalnia **kwasy arachidonowe**, prekursor prostaglandyn, leukotrienów i tromboksanów, a **fosfolipaza C** powoduje powstanie **dwóch przekaźników informacji w kaskadzie fosfatydyloinozytoli**.
5. **Fosfolipazy** wybiórczo hydrolizują substraty umiejscowione w dwuwarstwach błon, micelach czy cząsteczkach lipoproteinowych. Prowadzą one **katalizę międzyfazową**, na granicy fazy wodnej i skondensowanej fazy lipidowej.



Synteza ceramidu – podstawowej jednostki strukturalnej sfingolipidów

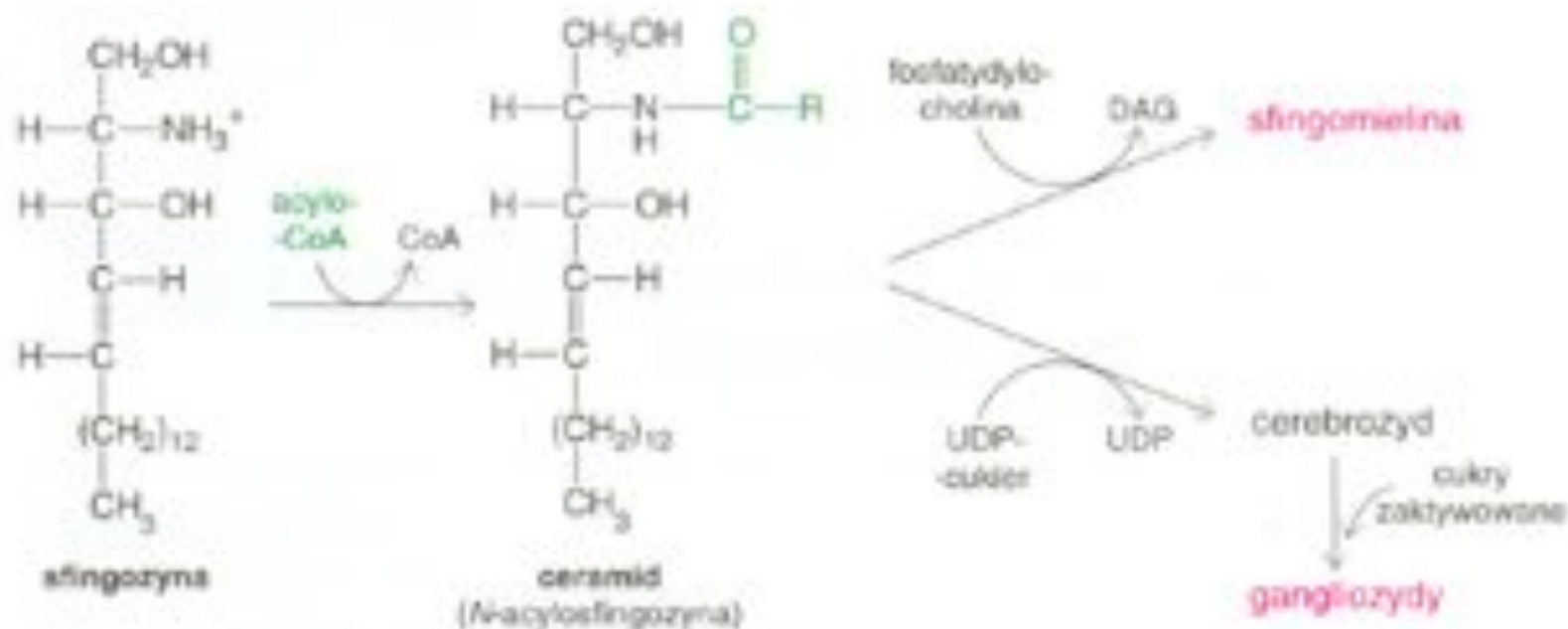
1. Szkielet sfingolipidów zamiast glicerolu tworzy **sfingozyna**.
2. Kondensacja **palmitoilo-CoA** z **seryną** prowadzi do powstania **3-ketosfinganiny**, zamienianej następnie w **sfingozynę**.



3. Enzym katalizujący tę reakcję wymaga obecności **fosforanu pirydoksalu**, ważnego **kofaktora** w metabolicznych przemianach aminokwasów.

Synteza sfingolipidów

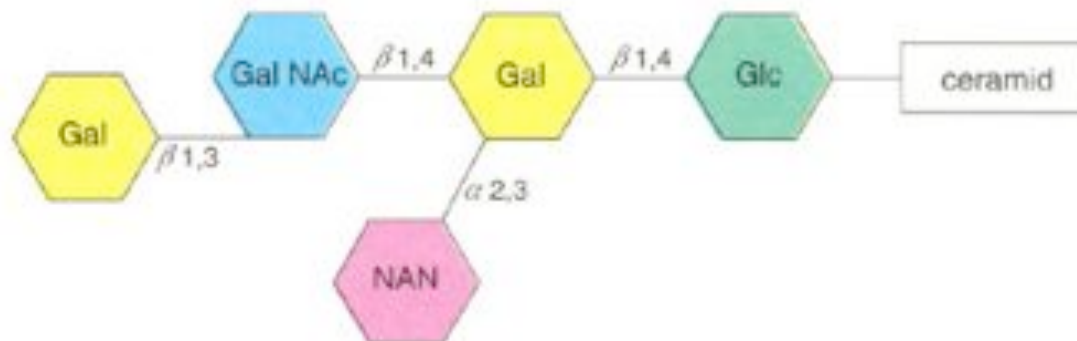
1. **Sfingolipidy** syntetyzowane są z **ceramidem**, który powstaje przez acylację sfingozyny.
2. Grupa aminowa sfingozyny jest acylowana przez CoA-pochodne długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.



3. Końcowa grupa hydroksylowa w ceramidach jest podstawiona:
 - a) w **sfingomielinach** podstawnikiem jest **fosfocholina**, pochodząca z **fosfatydylocholiny**.
 - b) w **cerebrozydach** z końcowa grupa hydroksylowa ceramidu wiąże się glukozą lub galaktozą;
4. **Gangliozydy** są sfingolipidami, które zawierają **oligocukry**, mające co najmniej jedną resztę N-acetyleneuraminianu lub związany kwas sjałowy.
5. Gangliozydy są syntetyzowane przez kolejne dodawanie do ceramidu zaktywowanych

Gangliozydy - sfingolipidy zawierające kwaśne cukry

- Gangliozydy** są syntetyzowane przez kolejne dodawanie do **ceramidu** zaktywowanych cukrów, takich jak **UDP-glukoza**.



- Gangliozydy to** najbardziej złożone sfingolipidy, których łańcuch oligocukrowy zawierający co najmniej jeden kwaśny cukier, jest związany z **ceramidem**.

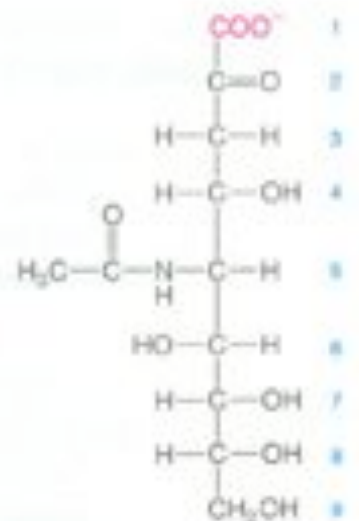
- Tymi kwaśnym cukrami **kwasami sjałowymi**

są:

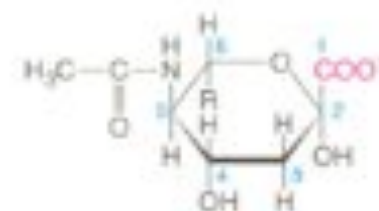
- **N-acetyloneuraminian** lub
- **N-glikoliloneuraminian**.

- Ich 9-węglowy szkielet jest syntetyzowany z **fosfoenolpirogronianu** (fragment C3) i **N-acetylomannoamino-6-fosforanu** (fragment C6).

- Choroba Taya-Sachsa** polega na dziedzicznym zaburzeniu rozpadu gangliozydów



N-acetyloneuraminian
(forma otwarta, lańcuchowa)



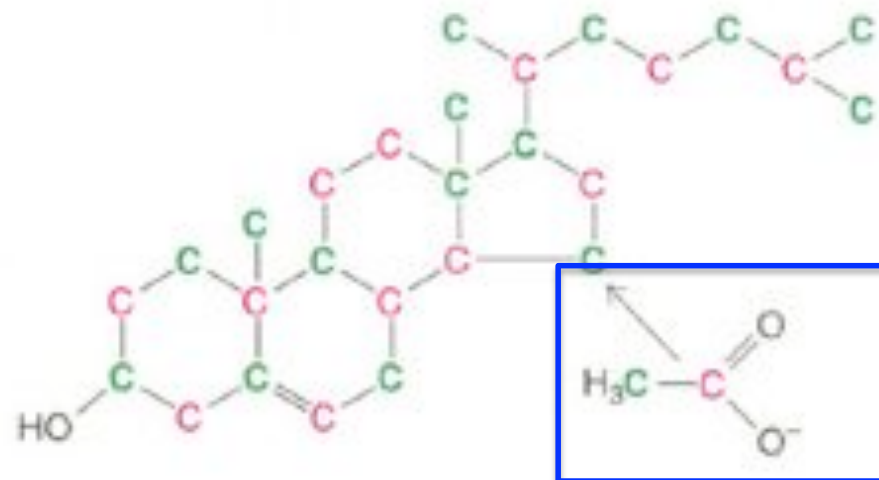
N-acetyloneuraminian
(forma piranowa)

Cholesterol

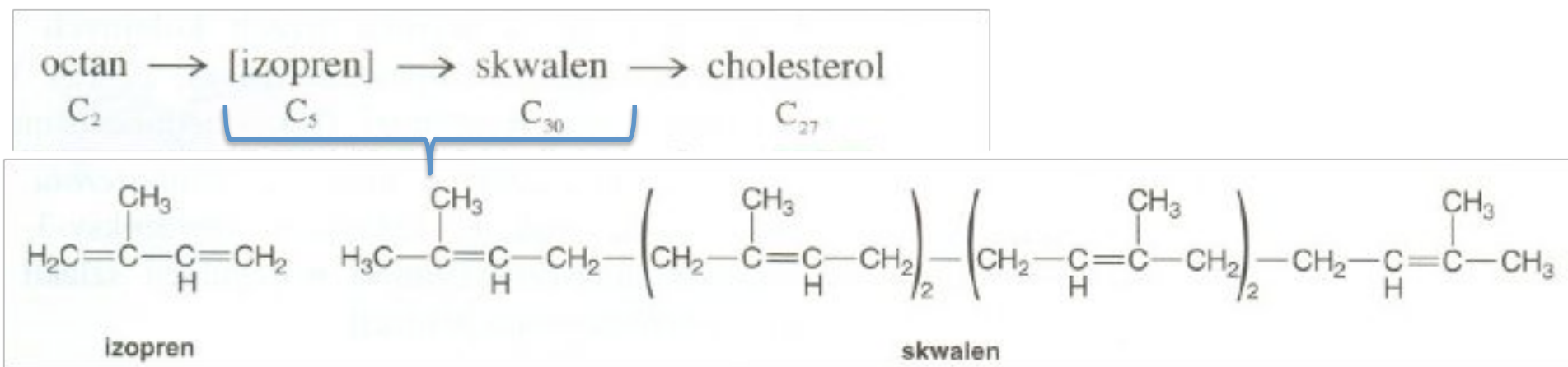
1. **Cholesterol**, steroidowy składnik błon organizmów eukariotycznych i prekursor hormonów steroidowych, powstaje z **acetylo-CoA** (prekursor octan).



Model przestrzenny cholesterolu



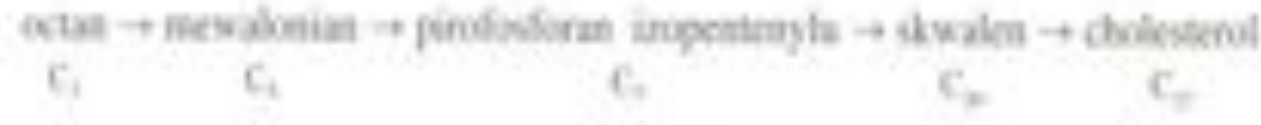
2. **Skwalen** intermediatem w syntezie cholesterolu.



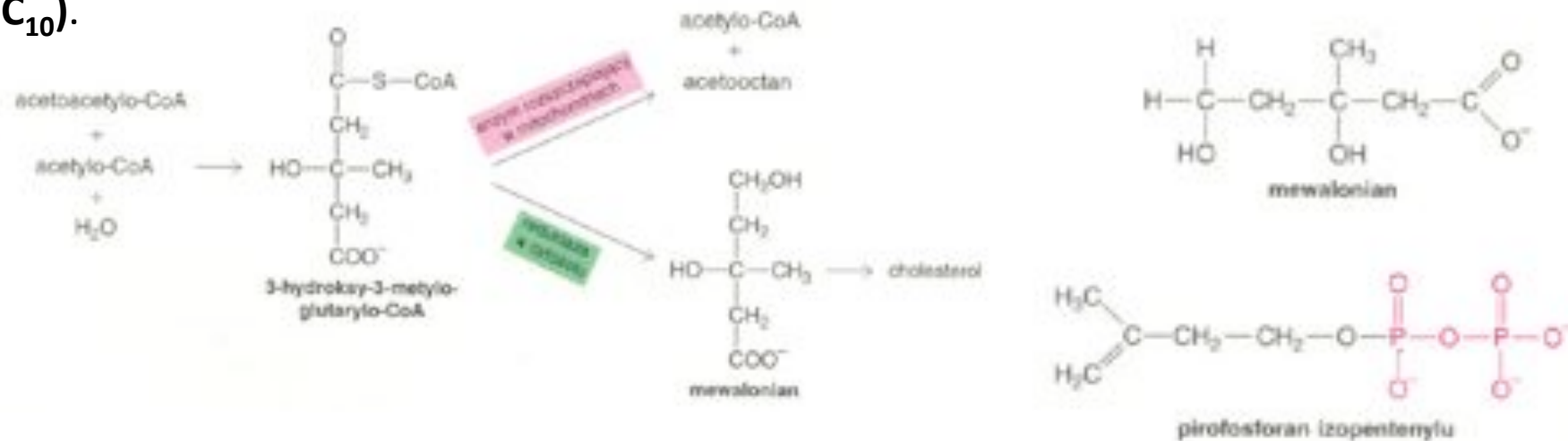
3. Decydującym etapem w tej syntezie jest utworzenie kwasu mewalonowego z 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (pochodnej acetylo-CoA i acetoacetylo-CoA).
4. Mewalonian jest zmieniany w pirofosforan izopentenyłu (C_5), który kondensuje ze swoim izomerem, dimetyloallilopirofosforanem (C_5), tworząc pirofosforan geranylu (C_{10}).

Cholesterol - synteza

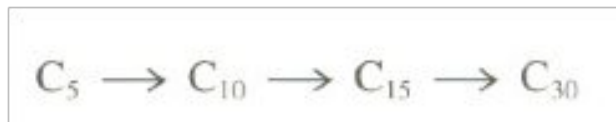
- Decydującym etapem w tej syntezie jest utworzenie **kwasu mewalonowego z 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA** (pochodnej acetylo-CoA i acetoacetylo-CoA).



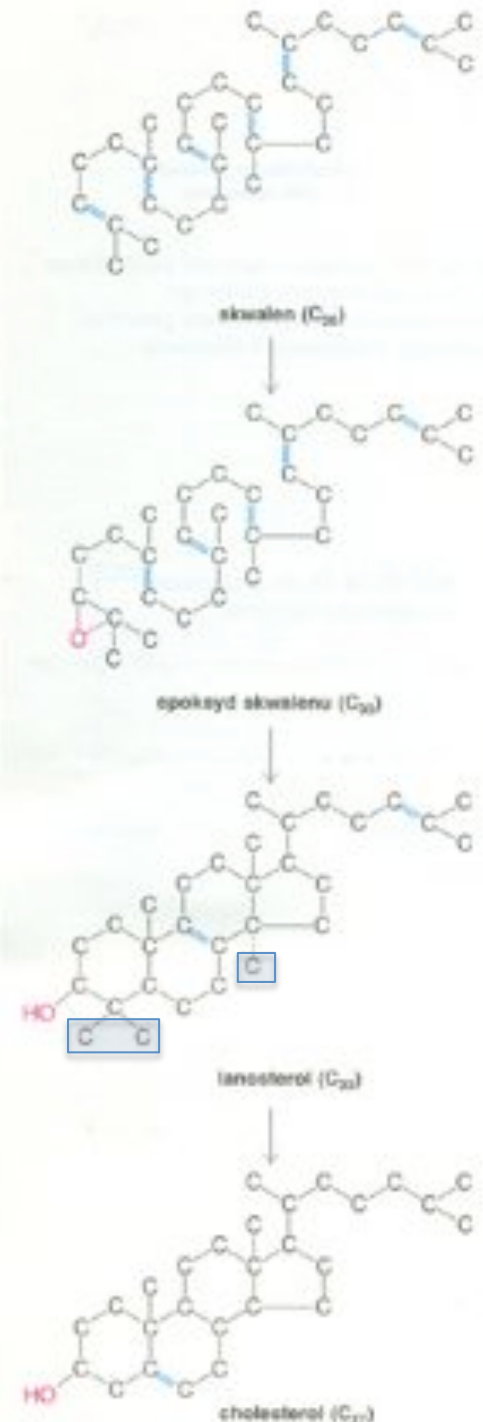
- Mewalonian** jest zmieniany w **pirofosforan izopentenyli (C_5)**, który kondensuje ze swoim izomerem, **dimetyloallilpirofosforanem (C_5)**, tworząc **pirofosforan geranyli (C_{10})**.



- Dodanie drugiej cząsteczki pirofosforanu izopentenyli do pirofosforan geranyli (C_{10}) powoduje powstanie **pirofosforanu farnezyli (C_{15})**, którego kondensacja z drugą taką samą cząsteczką prowadzi do utworzenia **skwalenu (C_{30})**.



1. **Skwalen (C₃₀)** cyklizuje do **lanosterolu (C₃₀)**, którego modyfikacja prowadzi do powstania **cholesterolu (C₂₇)**.
2. Pierwszy etap procesu wymaga udziału molekularnego tlenu. **Epoksyd skwalenu**, aktywny związek pośredni, powstaje w reakcji, która wykorzystuje O₂ i NADPH.
3. Epoksyd skwalenu przechodzi wtedy z udziałem **cyklazy** w formę cykliczną - **lanosterol**.
4. Ostatecznie **lanosterol** przechodzi w cholesterol przez usunięcie trzech grup metylowych, redukcję jednego podwójnego wiązania kosztem NADPH i przesunięcie położenia drugiego wiązania podwójnego.
5. **Synteza cholesterolu w wątrobie** jest regulowana przez zmiany w ilości i aktywności **reduktazy 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-CoA**. Pod ścisłą kontrolą znajduje się transkrypcja genu kodującego ten enzym, translacja mRNA i rozpad białka.
6. Aktywność **reduktazy** jest regulowana przez **fosforylację**.



Sole kwasów żółciowych

1. **Sole kwasów żółciowych** pochodząc z cholesterolu ułatwiają trawienie lipidów.
2. Sole kwasów żółciowych są **polarnymi pochodnymi cholesterolu**. Związki te są wysoce efektywnymi detergentami, ponieważ ich cząsteczki zawierają zarówno polarne, jak i niepolarne rejony.
3. **Sole kwasów żółciowych** są syntetyzowane w wątrobie, magazynowane i zagęszczane w pęcherzyku żółciowym i uwalniane stamtąd do jelita cienkiego.
4. Sole te, będące głównym składnikiem żółci, działają **emulgująco** na tłuszcze pokarmowe. Skuteczne zwiększenie powierzchni cząsteczek lipidów ma dwie konsekwencje: ułatwia hydrolizę tłuszczów przez lipazy i ich wnikanie przez ściany jelita.
5. **Sole kwasów żółciowych** są również głównym produktem rozpadu cholesterolu.
6. **Reduktaza HMG-CoA** odgrywa kluczową rolę w określeniu szybkości syntezy cholesterolu.

Transport lipidów

1. **Cholesterol i inne lipidy** są transportowane za pośrednictwem krwi do miejsc docelowych przez **lipoproteiny**.
2. Białkowe składniki tych agregatów makrocząsteczek odgrywają **podwójną rolę**: emulgują hydrofobowe lipidy, a zarazem zawierają sygnał rozpoznawany przez komórki docelowe.
3. Lipoproteiny są klasyfikowane zgodnie ze **zwiększającym się stopniem ich gęstości** na:

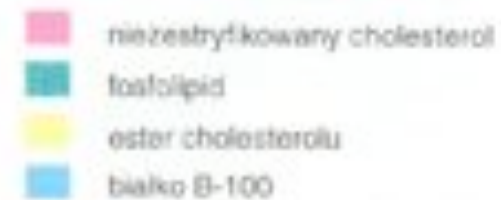
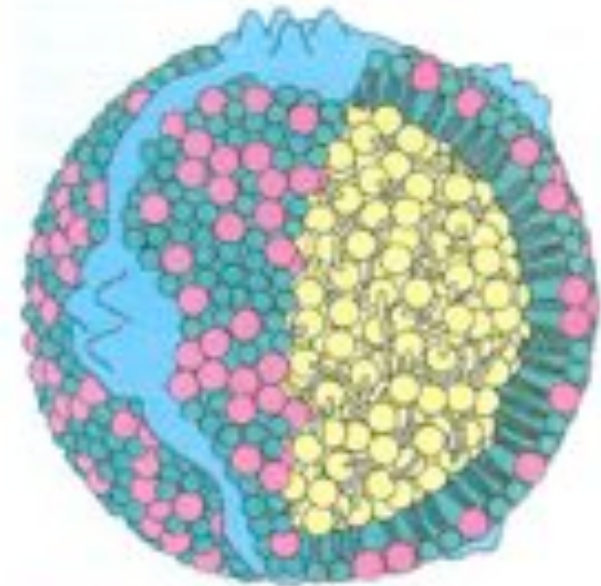
Lipoproteiny	Główne lipidy rdzenia	Apoproteiny	Mechanizm uwalniania lipidów
Chylomikrony	tracyloglicerole pochodzące z pożywienia	B-48, C, E	hydroлиза przez lipazę lipoproteinową
Chylomikrony resztkowe	estry cholesterolu pochodzące z pożywienia	B-48, E	endocytoza do wątroby z udziałem receptorów
Lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL)	endogenne tracyloglicerole (nie pochodzące z pożywienia, a wytworzone przez organizm)	B-100, C, E	hydroлиза przez lipazę lipoproteinową
Lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL)	endogenne estry cholesterolu	B-100, E	endocytoza do wątroby z udziałem receptorów i zmiana do LDL
Lipoproteiny o małej gęstości (LDL)	endogenne estry cholesterolu	B-100	endocytoza do wątroby i innych tkanek z udziałem receptorów
Lipoproteiny o dużej gęstości (HDL)	endogenne estry cholesterolu	A	przemieszczenie estrów cholesterolu do IDL i LDL

Według: M.S. Brown, J.L. Goldstein, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed. ed. by A.D. Gilman, L.S. Goodman, T.W. Rall, F. Murad, Macmillan, 1981, p. 823.

4. Częstka lipoprotein składa się z rdzenia zbudowanego z **lipidów hydrofobowych**, otoczonego przez powłokę polarnych lipidów i apoprotein. Wyizolowano i scharakteryzowano 10 głównych apolipoprotein, syntetyzowane i wydzielane przez **wątrobe i jelito**.

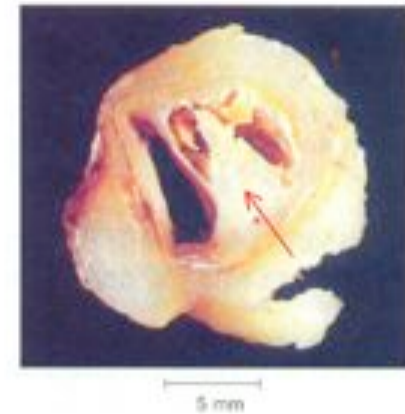
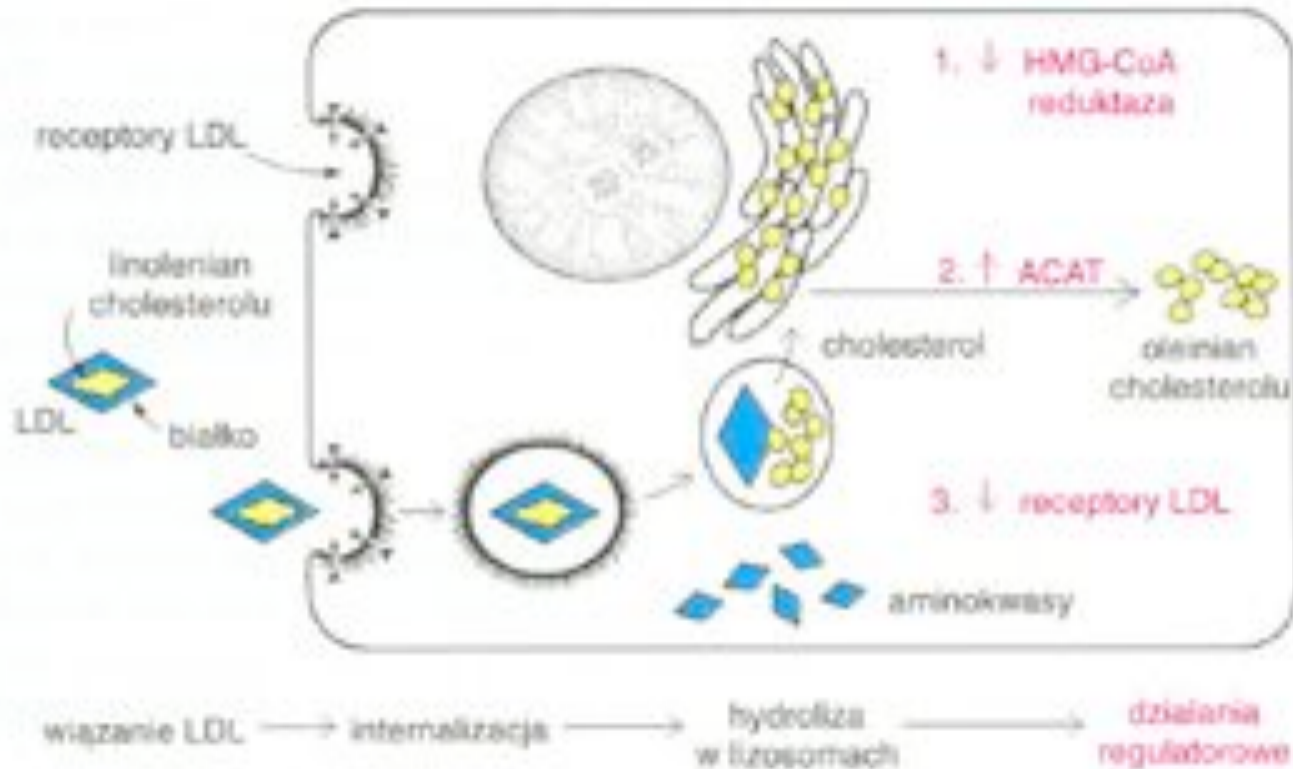
Transport lipidów

- Triacyloglicerole** wchłaniane przez **jelito** są przenoszone przez chylomikrony, a następnie hydrolizowane przez lipazy wyścielające włosowate naczynia krwionośne docelowych tkanek.
- Nadmiar cholesterolu i innych lipidów** jest przenoszony z wątroby w postaci **lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL)**.
→
- Po przeniesieniu zawartych w nich **triacylogliceroli do tkanki tłuszczowej i innych tkanek obwodowych**, **VLDL** zamienia się w **lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL)**, a następnie w **lipoproteiny o małej gęstości (LDL)**.
- IDL i LDL** przenoszą **estry cholesterolu**, głównie **linolenian cholesterolu**.
- LDL** są pobierane przez **wątrobę i komórki tkanek obwodowych** przez endocytozę, w której pośredniczą **receptory**.



Transport lipidów

1. **Receptor LDL** jest transbłonowym białkiem błon plazmatycznych tych komórek docelowych; po związaniu LDL, pośredniczy w jego wnikaniu do wnętrza komórki.

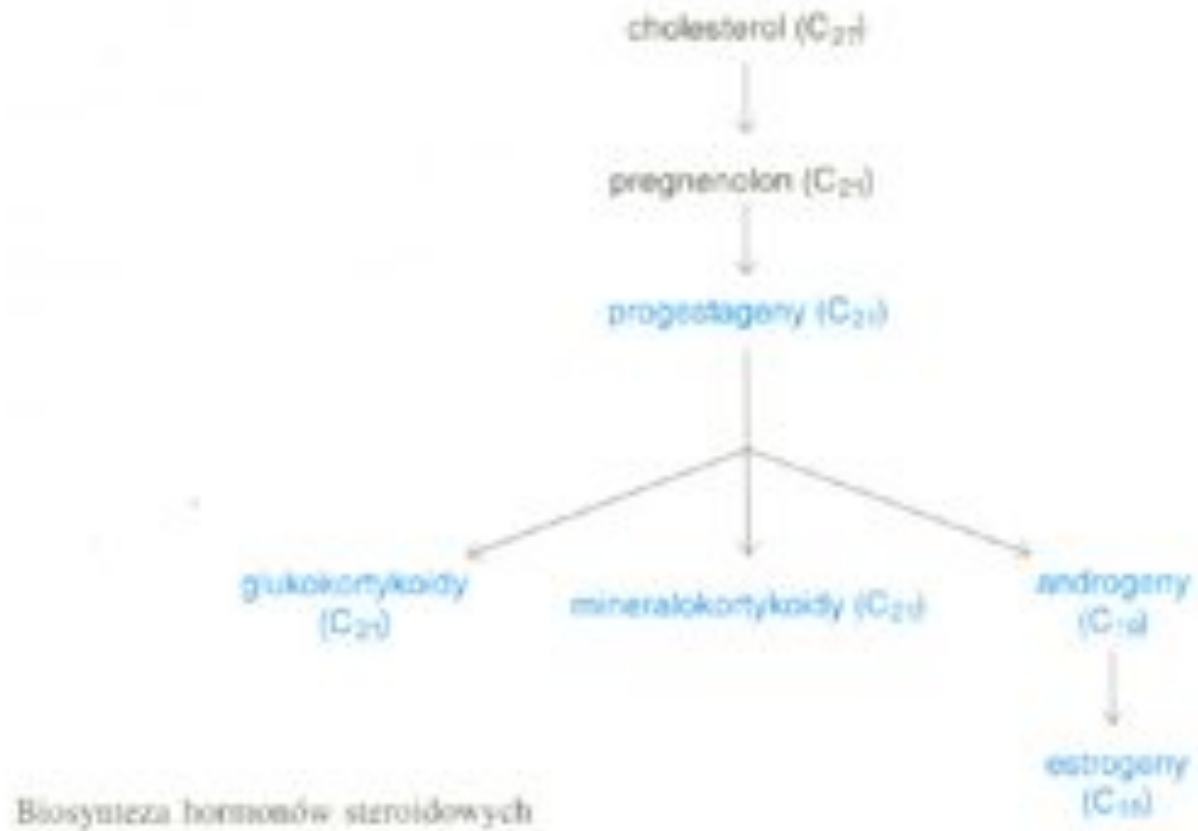


Płytką miażdżycową blokuje większość światła naczyń krwionośnych. Płytką jest bogata w cholesterol.

2. **Nieobecność receptorów LDL** w homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia LDL-cholesterolu w osoczu krwi, odkładania cholesterolu w ściankach naczyń krwionośnych (hipercholesterolemia i arterioskleroza) i zawałów serca w dzieciństwie.
3. Kluczowym, strukturalnym składnikiem **chylomikronów, VLDL i LDL** jest bardzo duże białko, **apolipoproteina B**.

Hormony steroidowe

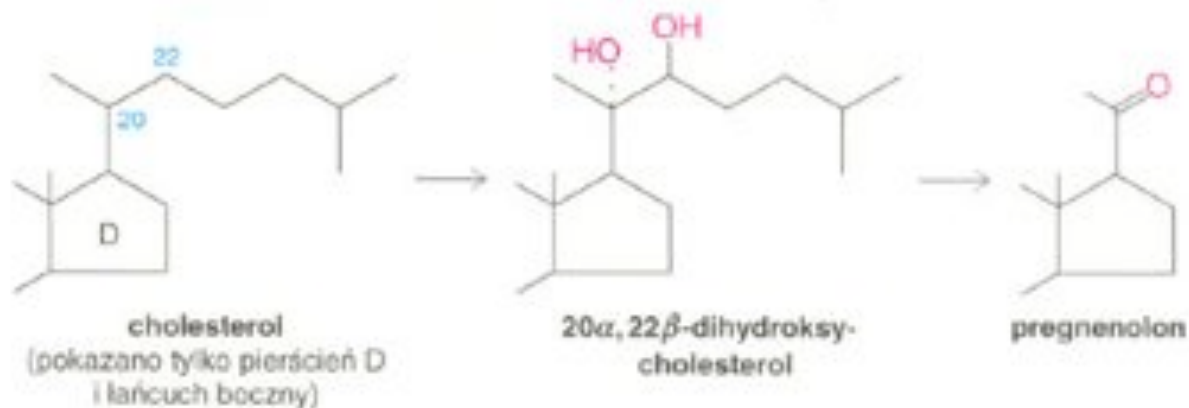
1. Pięć **głównych klas hormonów steroidowych** to pochodne cholesterolu: progestageny, glukokortykoidy, mineralokortykoidy, androgeny i estrogeny.



2. Ważną rolę w syntezie **hormonów steroidowych** i **solii kwasów żółciowych** z cholesterolu odgrywa **reakcja hydroksylacji**, prowadzona przez **P-450 monooksygenazy**, z udziałem NADPH i O₂.

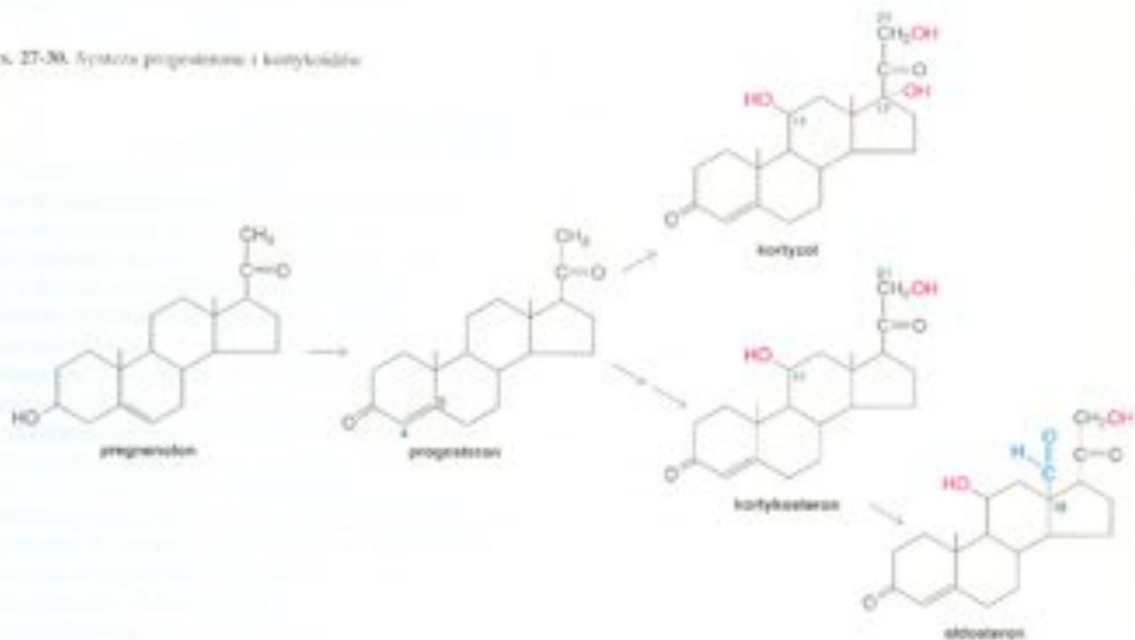
Hormony steroidowe

1. Kluczowym pośrednikiem w syntezie hormonów steroidowych jest **pregnenolon** (C₂₁), tworzony przez odszczepienie bocznego łańcucha **cholesterolu**.



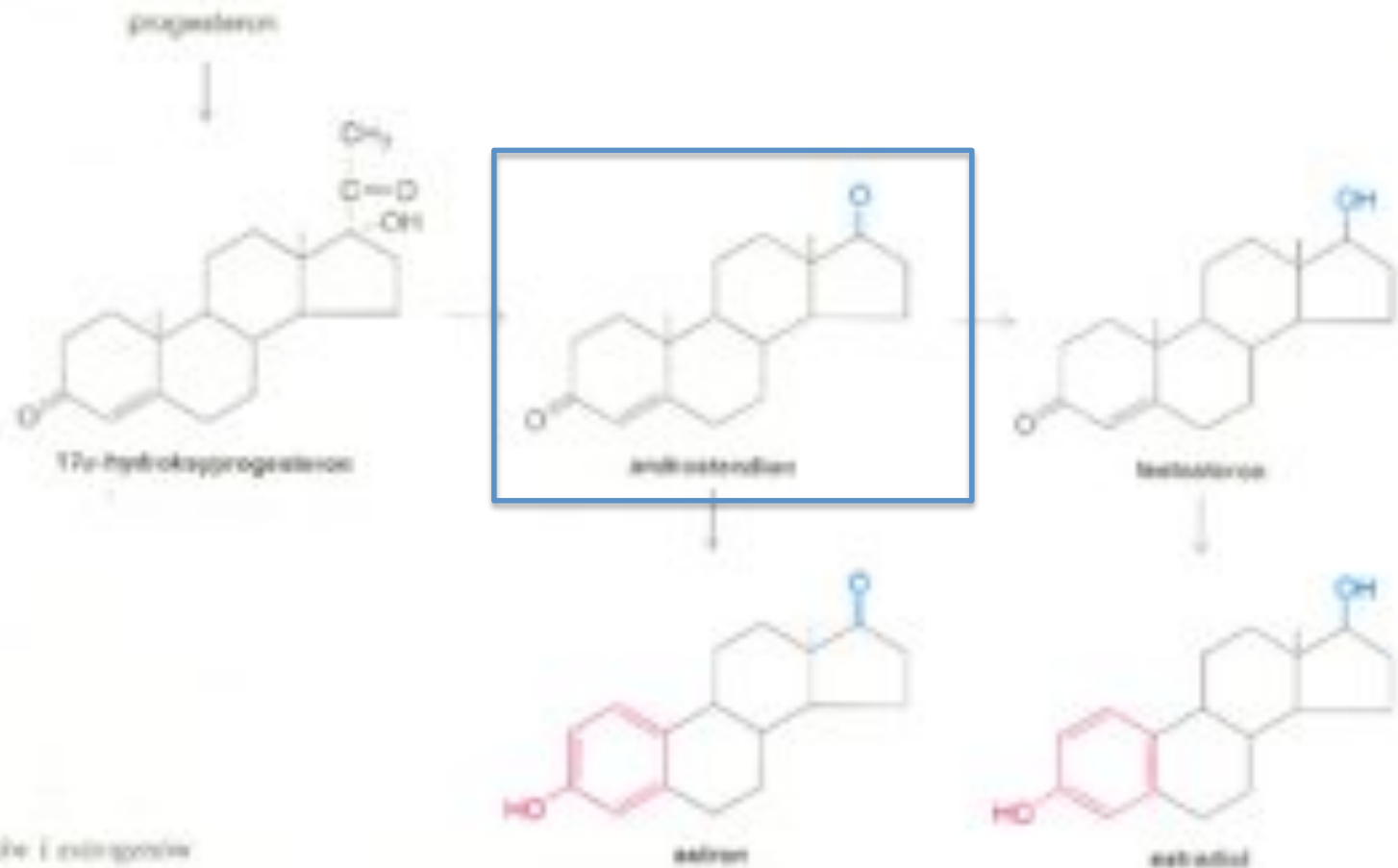
2. Syntetyzowany z **pregnenolonu** **progesteron** (C₂₁) jest prekursorem **kortyzolu** i **aldosteronu**.

Rys. 27-30. Synteza progesteronu i kortykoidów



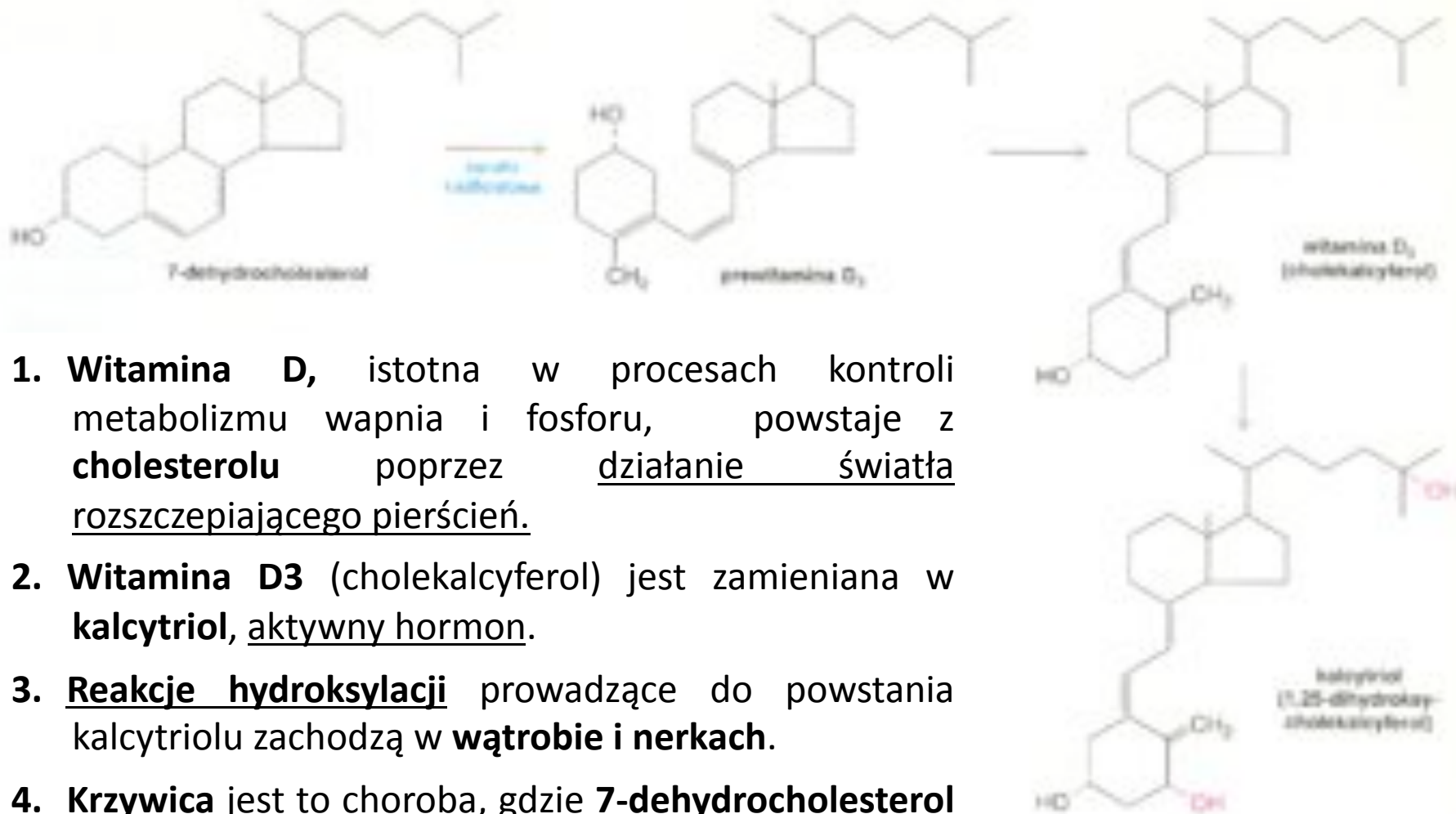
Hormony steroidowe

1. **Hydroksylacja progesteronu** i odszczepienie jego łańcucha bocznego prowadzi do powstania **androstendionu**, **androgenu** (C_{19}). Estrogeny (C_{18}) są syntetyzowane z androgenów przez utratę kątowej grupy metylowej i utworzenie aromatycznego pierścienia.



Rys. 27-31. Synteza androgenów i estrogenów

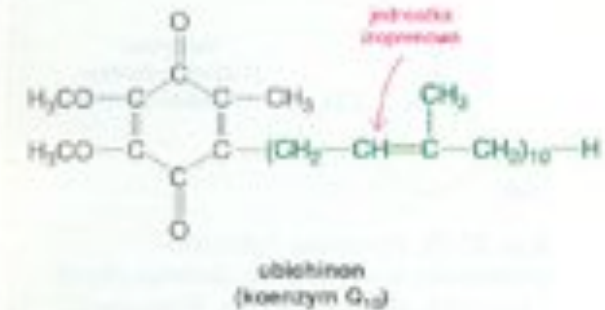
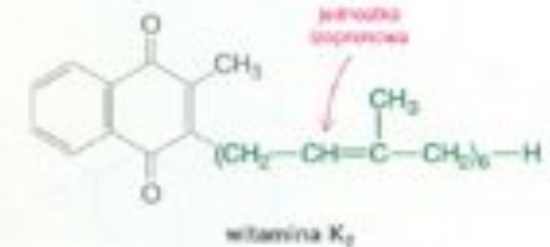
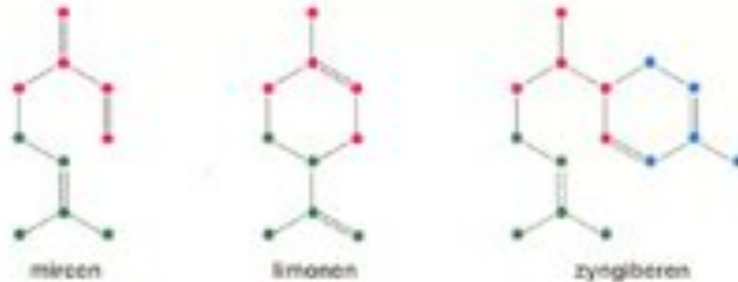
Witamina D



1. **Witamina D**, istotna w procesach kontroli metabolizmu wapnia i fosforu, powstaje z **cholesterolu** poprzez działanie światła rozszczepiającego pierścień.
2. **Witamina D₃** (cholekalcyferol) jest zamieniana w **kalcytriol**, aktywny hormon.
3. Reakcje hydroksylacji prowadzące do powstania kalcytriolu zachodzą w **wątrobie i nerkach**.
4. **Krzywica** jest to choroba, gdzie **7-dehydrocholesterol** obecny w skórze dzieci nie ulega fotolizie do **prewitaminy D₃** z powodu zbyt małej ilości światła słonecznego w ciągu wielu miesięcy roku.

izoprenoidy

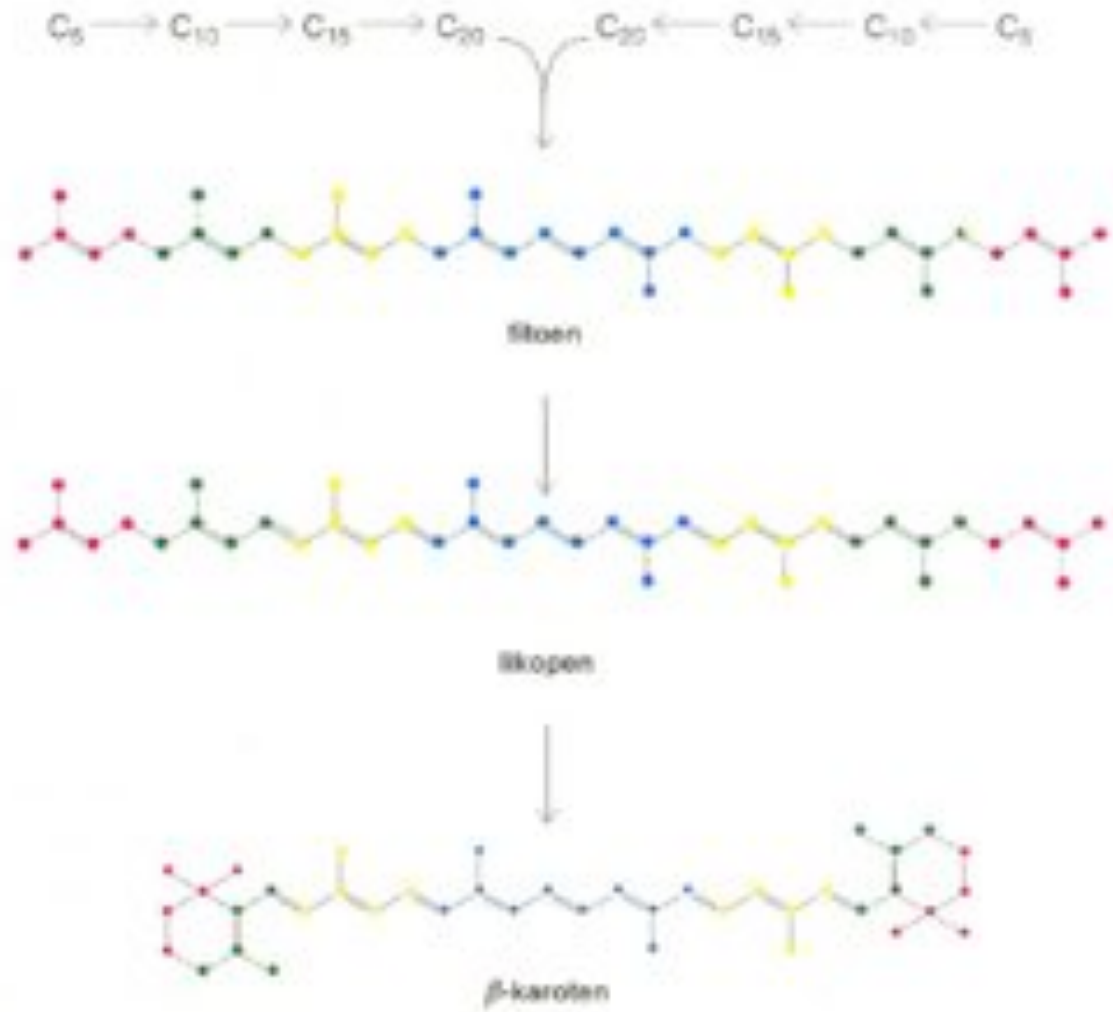
1. Z **pirofosforanu izopentenylu**, podstawowego pięciowęglowego elementu budulcowego, powstaje oprócz cholesterolu i jego pochodnych wiele innych godnych uwagi makrocząsteczek.



2. **Węglowodorowy łańcuch boczny witaminy K₂, koenzymu Q₁₀ i chlorofilu** stanowi rozbudowany łańcuch utworzony z zaktywowanych jednostek C₅.
3. Wiele **białek** łączy się z błonami przez **grupy prenylowe**, pochodzące z tych zaktywowanych intermediatów.

izoprenoidy

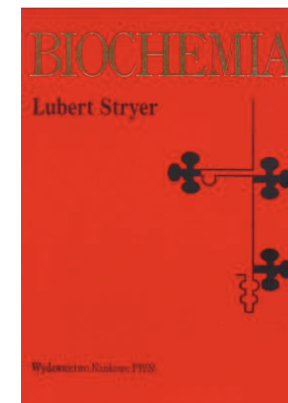
1. Synteza C40 karotenoidów: fitoenu, likopenu i β -karotenu:



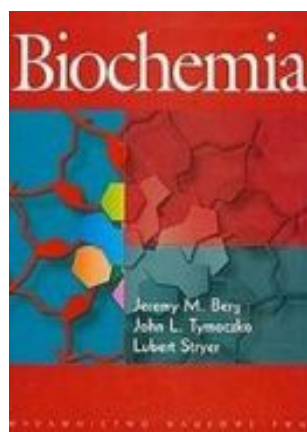
Zakres materiału BIOSYNTETA II

Uzyskiwanie energii w procesach metabolicznych I jej magazynowanie

28 Biosynteza aminokwasów i hemu



Biochemia, Autor: Lubert Stryer,
PWN Warszawa 1999



Biochemia, Autor: Jeremy Berg, Lubert Stryer,
John L. Tymoczko, PWN Warszawa 2005

PRZEKAZYWANIE I MAGAZYNOWANIE ENERGII

28 Biosynteza aminokwasów i hemu