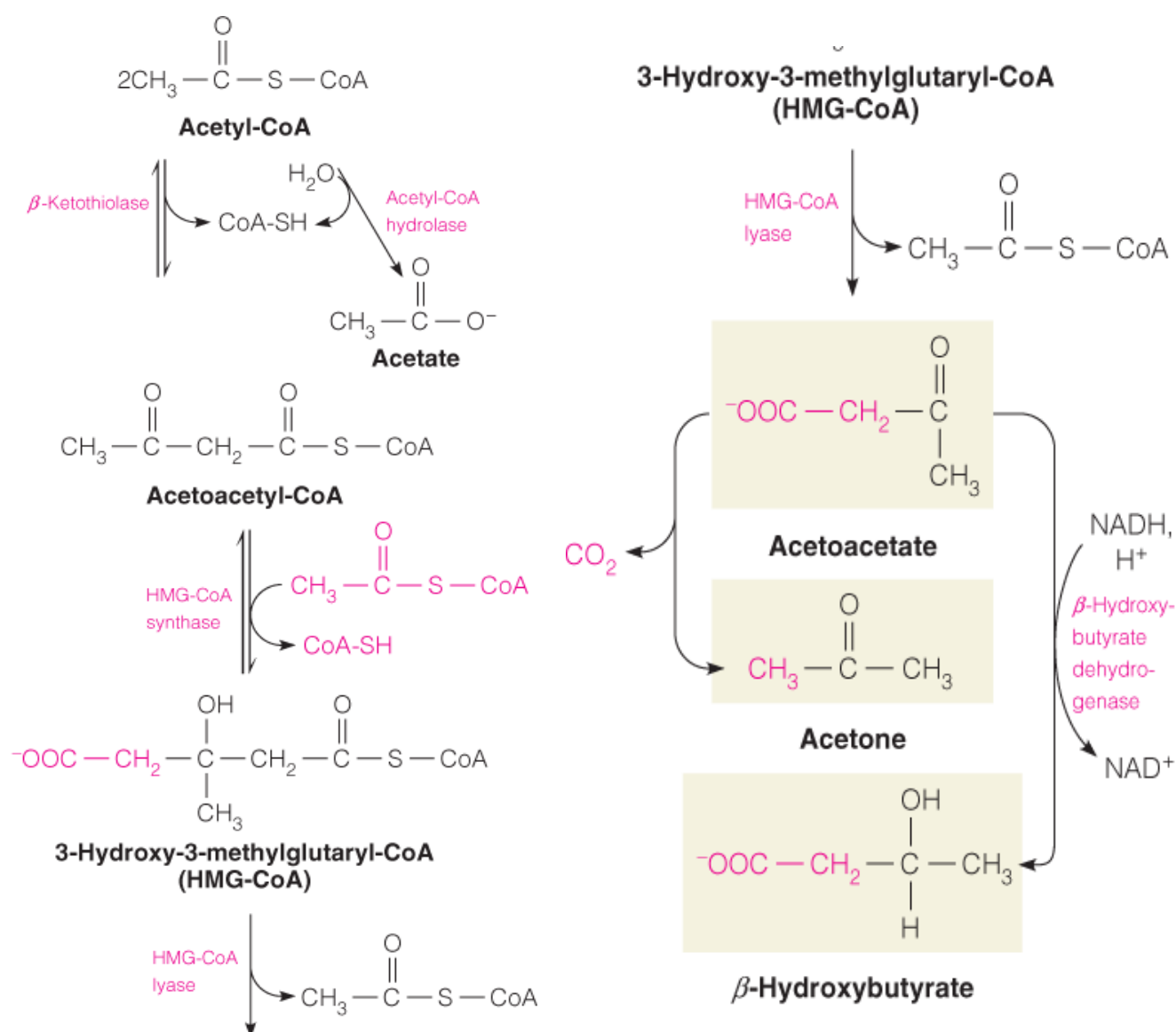


主題：Ch17 後半 & Ch19 Lipid Metabolism II: Membrane Lipids, Steroids, Isoprenoids, and Eicosanoids	
教師：白麗美 老師	日期：2014/04/22
撰稿組：琛為、琪翔、柏軒、恩民	審稿組：

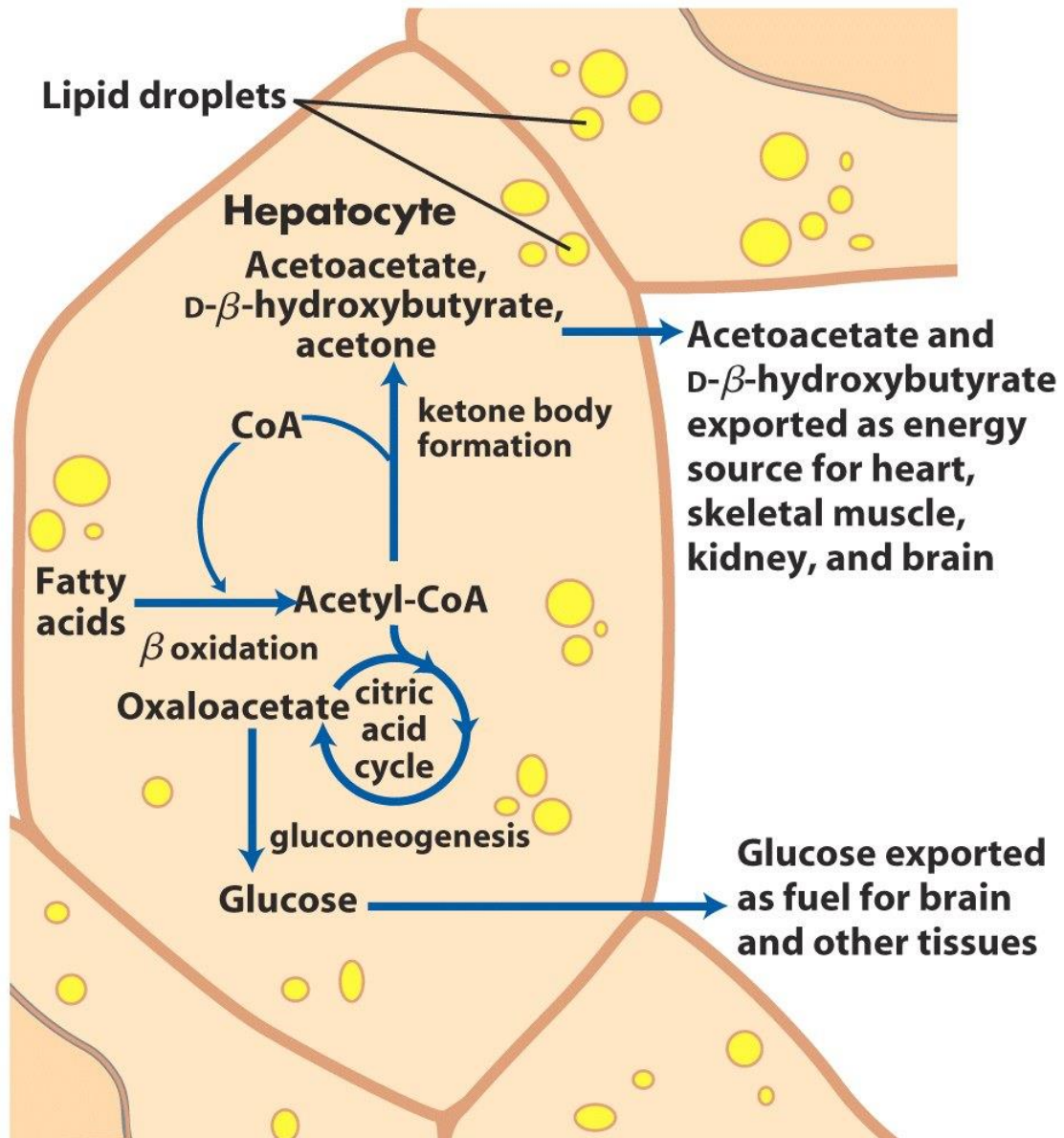
第 17 章後半

酮體合成

1. 在醣類不足(飢餓 OR 禁食)或無法有效利用(糖尿病)時，將造成 oxaloacetate 產量不足，acetyl-CoA 無法進入檸檬酸循環，acetyl-CoA 的量上升。(圖一)
2. 上述的情況，使得 acetyl-CoA 被迫轉換合成酮體(ketone body)，包括：
acetoacetate、D-β-hydroxybutyrate、acetone，其中 acetoacetate 和 β-hydroxybutyrate 經血液循環運送至其他器官做能量來源，而丙酮無法作為能量來源會經肺部排出。
3. 酮體主要合成過程在肝臟組織的粒腺體中，步驟如下：



- 先透過 β -ketothiolase 催化 2 分子的 acetyl-CoA，聚集成為 acetoacetyl-CoA
- 由 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase(HMG-CoA synthase)催化 acetoacetyl-CoA 形成 HMG-CoA。
- 由 HMG-CoA lyase 將 HMG-CoA 分解為 acetyl-CoA 和 **acetoacetate**。
- acetoacetate 透過 D- β -hydroxybutyrate dehydrogenase 在粒線體基質中還原為 **D- β -hydroxybutyrate**(NADH dependent reaction)(可逆)
- acetoacetate 也可利用自發性脫羧(decarboxylation)形成 **acetone**。

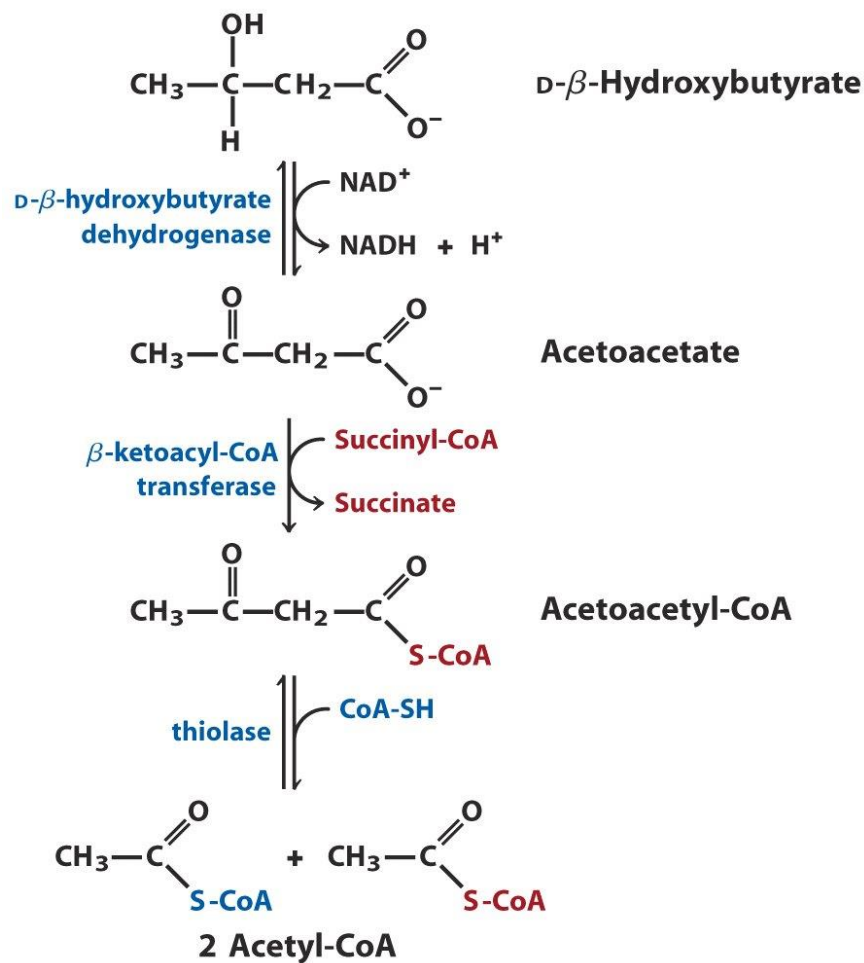


(圖一)

飢餓:糖質新生(gluconeogenesis)耗盡檸檬酸循環中間產物 oxaloacetate

糖尿病:胰島素低(第二型糖尿病患感受不到)，葡萄糖不會從血液中拿走，反而是增加葡萄糖合成，增加肝臟組織進行脂肪分解

酮體能量的利用

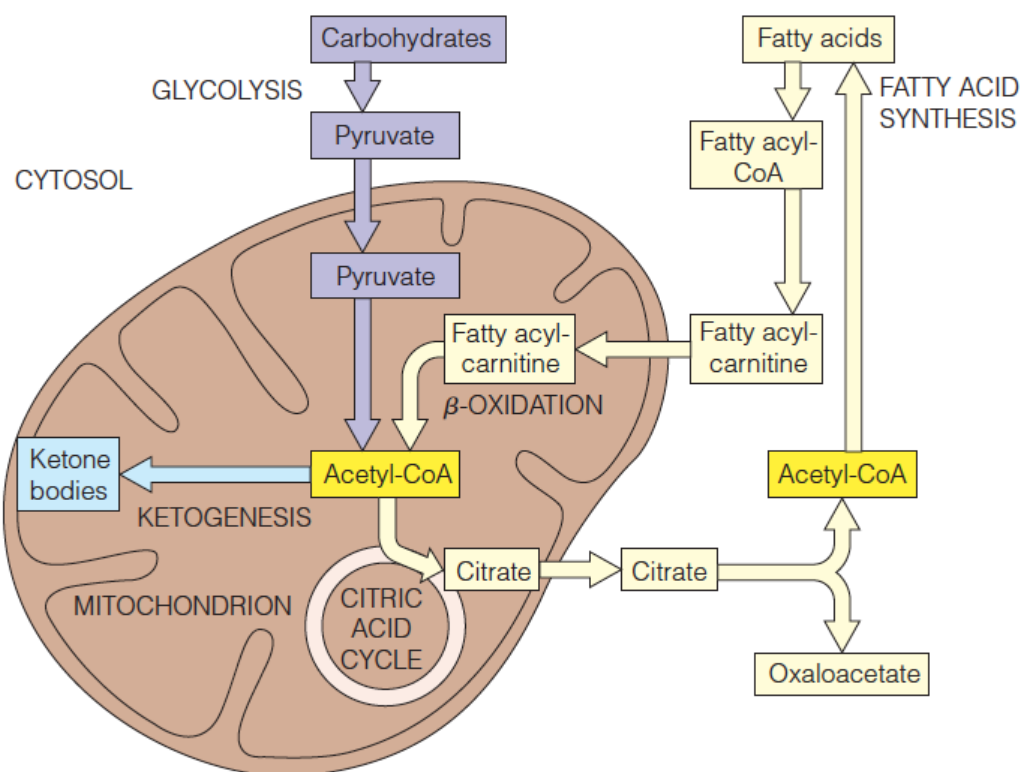


- 1.D-β-hydroxybutyrate 在提供做為能量的過程，必須先轉換為 acetoacetate
- 2.acetoacetate 需藉由兩個階段的調控使轉換為 acetyl-CoA 進入檸檬酸循環才能進行能量生成，整個反應在粒線體基質中完成
- 3.ketone bodies 從肝臟被釋出到血液中。
- 4.器官(除了肝臟)能利用 ketone bodies 作為能量提供者。
- 5.高 acetoacetate、D-β-hydroxybutyrate 將降低血液 pH 值，造成酸血症或酸尿症 (acidosis)

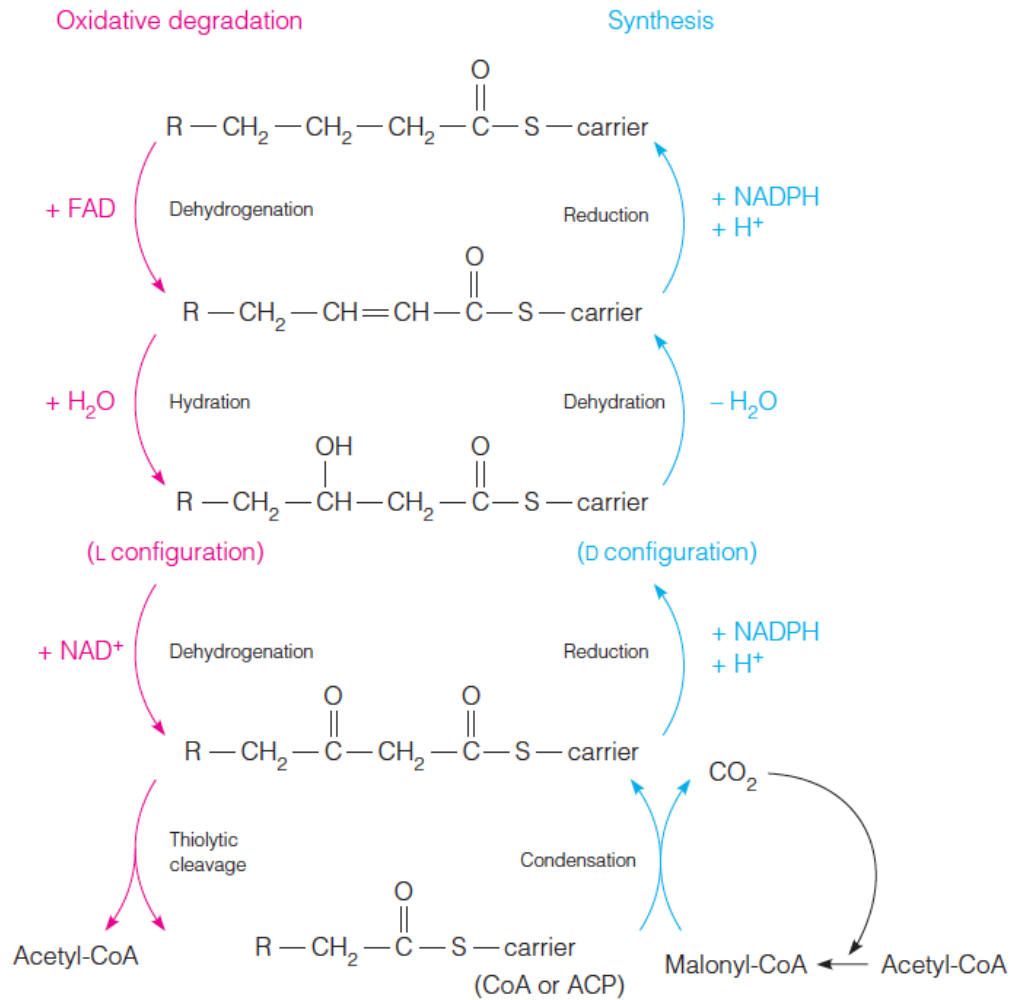
※脂肪酸的代謝作用

脂肪酸的分解	脂肪酸的合成
1. 產生 acetyl-CoA 2. 產生 NADH 3. 發生在粒線體	1. 需要 malonyl-CoA and acetyl-CoA 2. 消耗 NADPH 3. 動物體中發生在 cytosol 植物體則在 chloroplast

- 在動物體中，並無法將脂質轉換成碳水化合物，只能將碳水化合物轉換成脂質以便貯存。



Citrate 是在運送 acetyl unit 出粒線體並進行脂肪酸的合成中扮演一個很重要的 carrier。



在化學上，脂肪酸的合成和分解是具有相似性的。

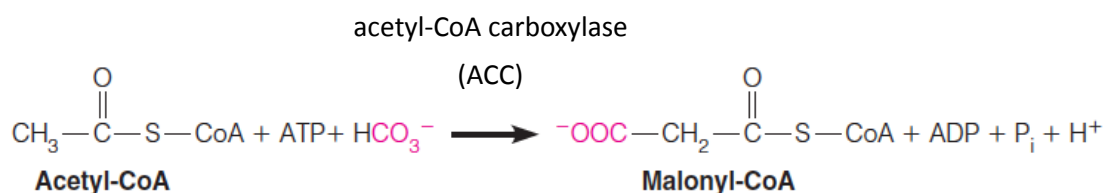
脂肪酸的合成

在脂肪酸的合成中主要可以分為三大步驟，分別是：

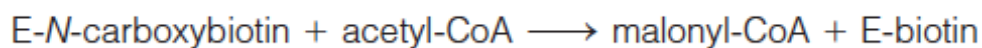
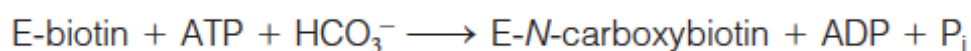
1. palmitate 的合成 2. 脂肪酸鍊的延長(elongation) 3. 去飽和化(desaturation)

1. palmitate 的合成

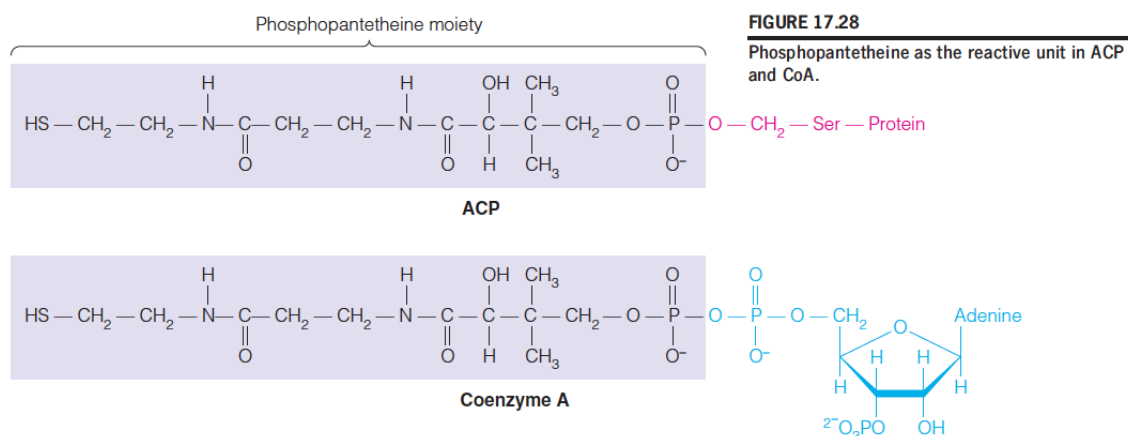
(1) Malonyl-CoA 的合成



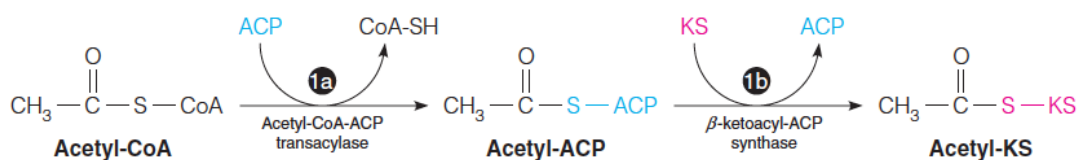
ACC 中含有 biotin cofactor，其和 ACC 透過 lysine ϵ -amino group 形成共價鍵結，其反應機制如下：



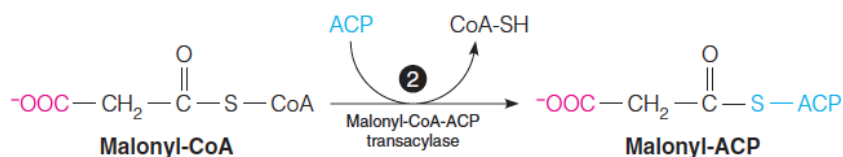
(2) 從 Malonyl-CoA 到 Palmitate



首先 Acetyl-CoA 和上圖的 ACP 作用之後，經由 malonyl/acetyl-CoA-ACP transacylase(MAT)催化之後，會形成 Acetyl-ACP，而後再經由 β -ketoacyl-ACP synthase(KS)催化得到 Acetyl-KS。(如下圖)

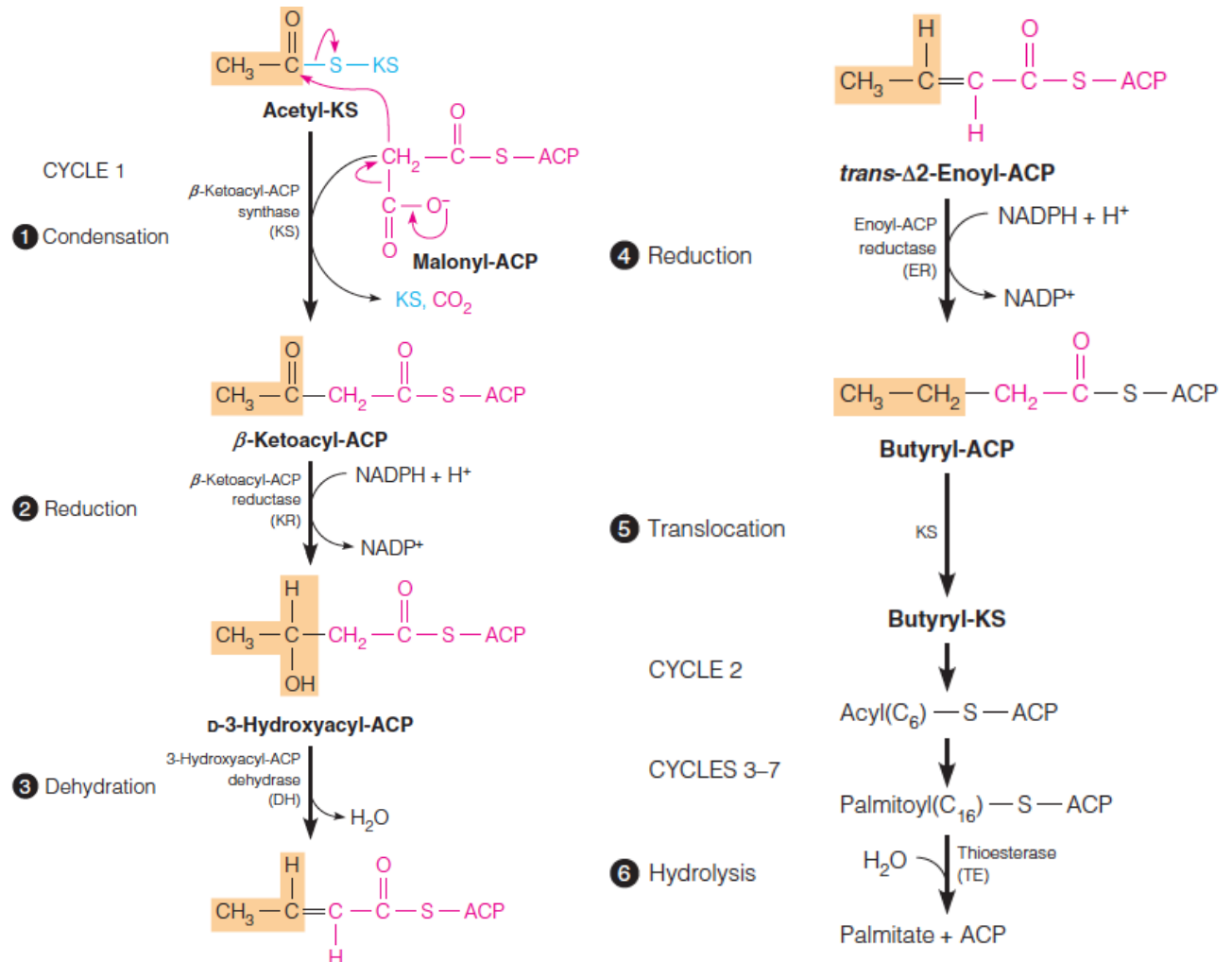


接著 ACP 便可和第二個受質，也就是 Malonyl-CoA 反應，一樣經由 MAT 的催化之後可以得到 Malonyl-ACP。(如下圖)



上述最後的兩個產物，分別是 Acetyl-KS、Malonyl-CoA，則是維持合成 Palmitate 循環的重要分子。

循環說明如下：

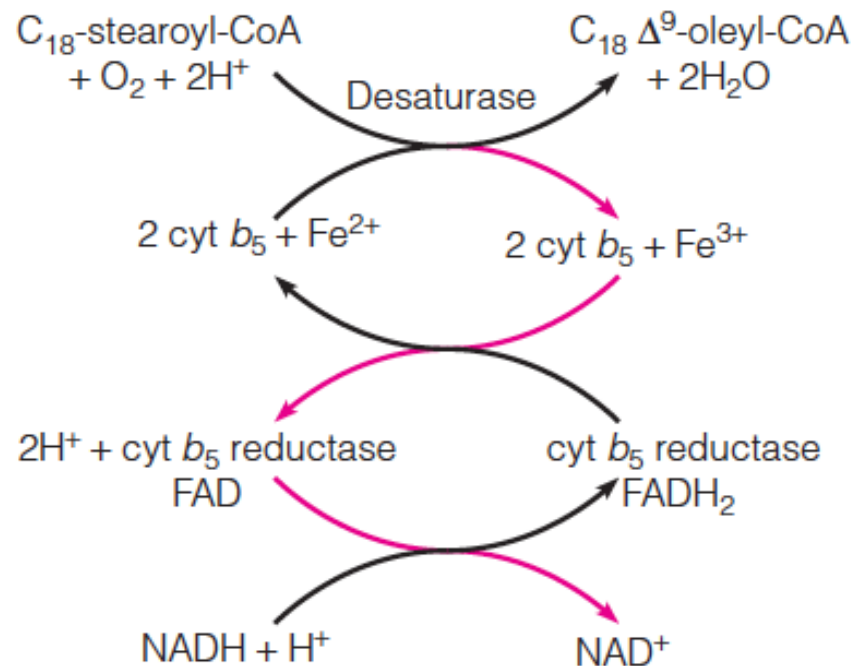


前四個 reaction 為 cycle 1，最後的產物是 butyryl-ACP，而再來經過 translocation 之後會產生 butyryl-KS，再繼續和另一個 malonyl-ACP 反應之後，會產生 hexanoyl-ACP，也就進入了 cycle 2；最後會形成 Palmitoyl-ACP，經過水解則得到 palmitate。

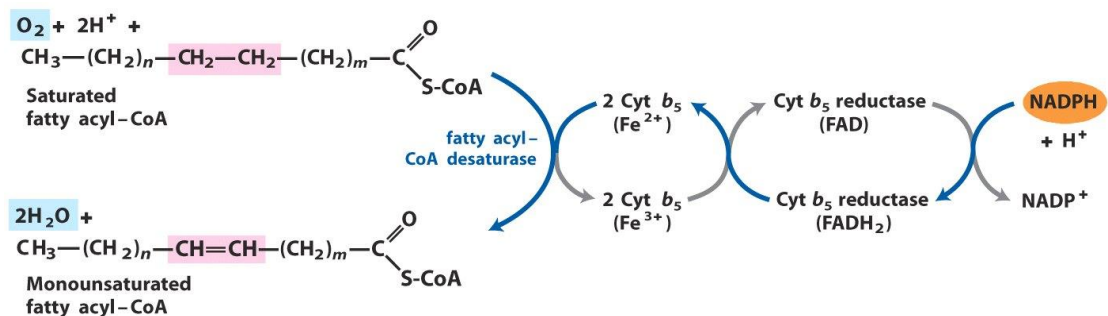
2. 脂肪酸鍊的延長(elongation)

在真核生物中 elongation 發生在粒線體以及內質網上，和 palmitate 合成具有高度的相似性。

3. 去飽和化(desaturation)



黑色的箭頭表示電子隨著兩個受質的氧化的流動。

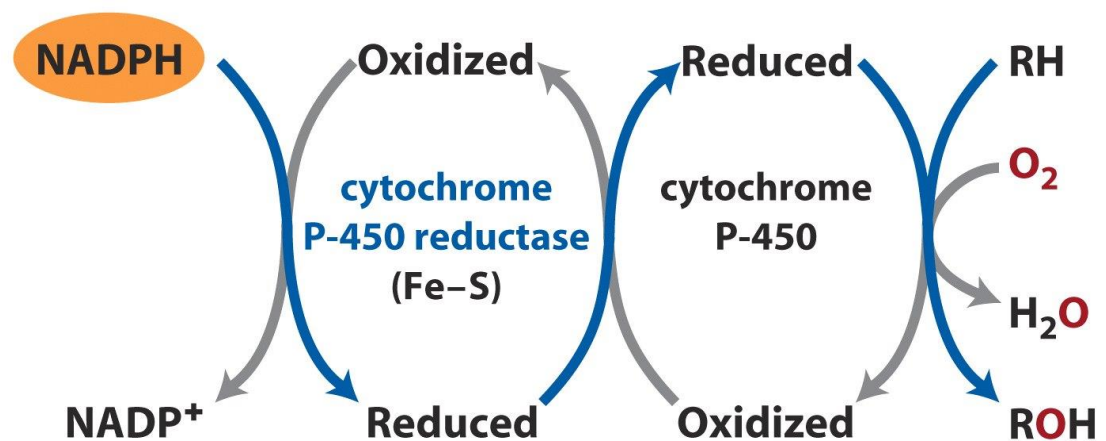


- (1) 在平滑內質網進行，為氧化還原反應。
- (2) 經由 fatty acyl-CoA desaturase 催化，為一 mixed-function oxidase。
- (3) Desaturation 和 Cyt b 耦合，但兩者皆為氧化反應，Cyt b 的還原則和 FADH $_2$ 的氧化耦合，FADH $_2$ 的還原則由 NADPH 提供能量，如上圖。
- (4) 總反應中，fatty acyl-CoA desaturase 催化脂肪酸的氧化以及 NADPH 的氧化，因此 fatty acyl-CoA desaturase 為 mixed-function oxidase。

Oxidases, Monooxygenases, and Dioxygenases

很多酵素都利用氧氣作為電子接收者，但並非全部都可以把氧氣帶入氧化產物中。

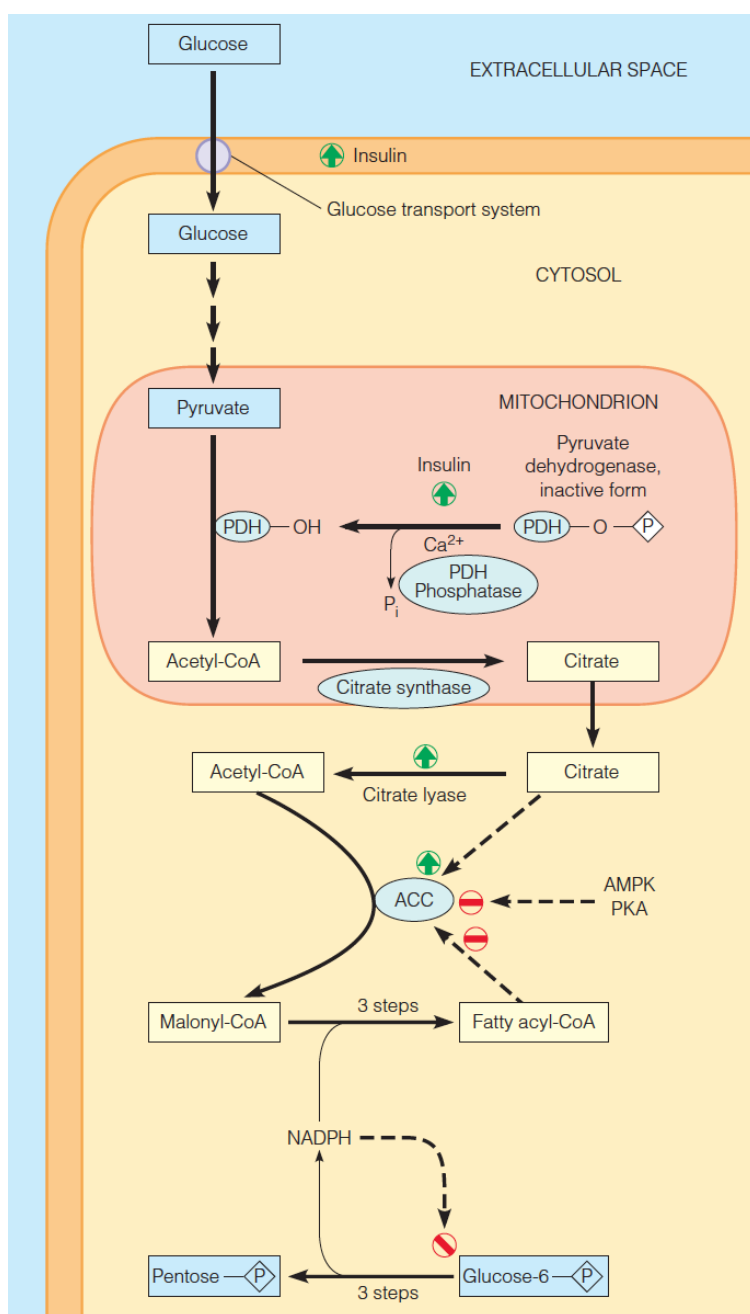
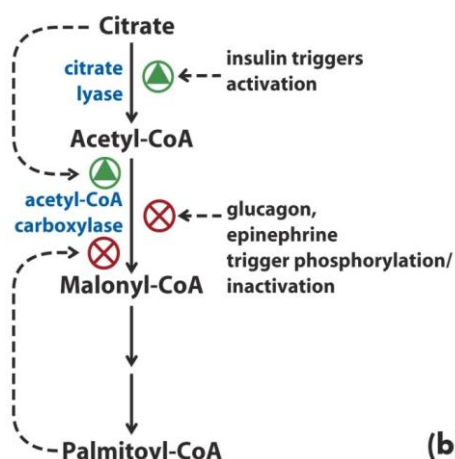
- oxidases: 不會把氧氣帶入氧化產物中
—通常會產生 H_2O_2
- oxygenases: 會把氧氣帶入氧化產物中
—monooxygenases: 只帶入一個氧原子到氧化產物中。
—dioxygenases: 帶入兩個氧原子到氧化產物中。
- Mixed function oxidases, oxygenases, and cytochrome P450



- (1) Cytochrome P-450: 為 heme protein，通常出現在 sER，使 RH 經 hydroxylation 後形成 ROH，此時 NADH 或 NADPH 做為 cosubstrate，提供氫原子，如上圖。
- (2) Cytochrome P-450 為一大家庭，其中一種 cytochrome P-450 在 adrenal cortex 中 hydroxylate steroids，形成 adrenocortical hormone。
- (3) RH→ROH 後 drug 極性提高、水溶性提高可因此排出，因此可用於排毒。

脂肪酸合成調控

1. 脂肪酸合成主要透過 Acetyl CoA carboxylase(ACC)調控
2. Allosteric regulation : citrate(+), palmitoyl-CoA(-)對 ACC 進行調(右上圖)
3. citrate 是由在 mitochondrion 裡的 Acetyl CoA(acetyl-CoA)^{mt} 所合成→當 [acetyl-CoA]^{mt} 濃度上升, citrate 量提升, 會有更多 citrate 被運到 cytosol→增強 ACC(右下圖)
4. Covalent modification: 在需要能量的時候, 脂肪酸合成會被抑制, 例如 Glucagon 和 epinephrine 分泌時
 - ACC 活化態是去磷酸化狀態 (dephosphorylated)
 - Glucagon 和 epinephrine 會促使 ACC 磷酸化, 使其失去活性
5. AMP-activated protein kinase (AMPK)或 AMP-dependent protein kinase (PKA)磷酸化(activation)後, 會抑制 ACC
6. Insulin 會刺激脂肪酸合成: 增加 Glucose 被利用、增加 pyruvate dehydrogenase 的去磷酸化 (activation)→更多 Acetyl-CoA 產生→刺激脂肪酸合成



三酸甘油脂 (Triacylglycerol)與 phospholipids

1. 脂肪用途：

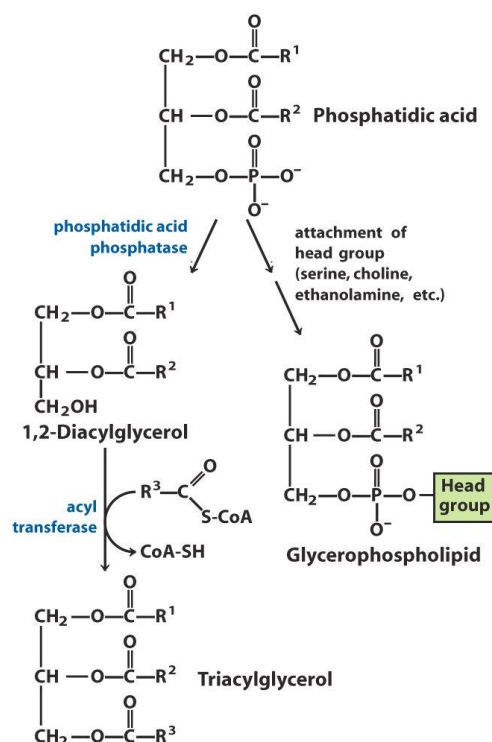
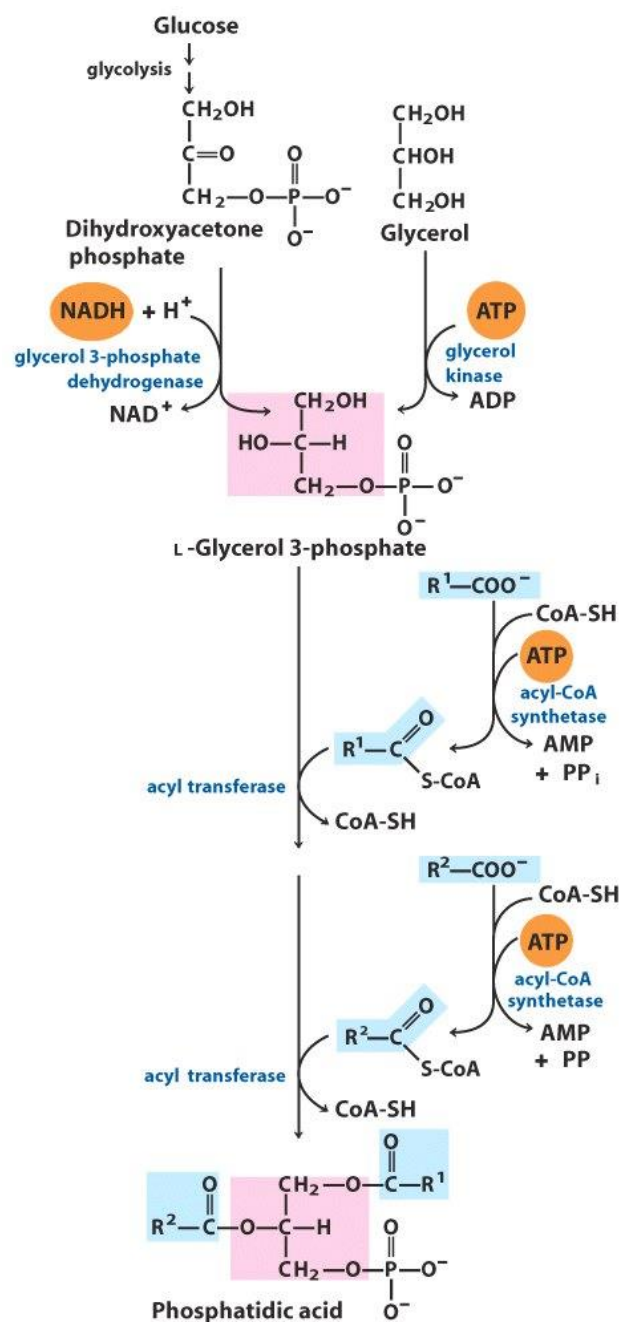
- 做為生物高能量的提供：植物種子與堅果類、動物體內脂肪能夠提供高能量
- 動植物與細菌的細胞膜中有 phospholipid

2. Phosphatidic acid (triacylglycerol 和 glycerophospholipid 的前驅物)的合成(右圖)：

- 在肝臟和腎臟中進行
- 在產生 fatty acyl CoA 後 acyl group 變成 L-glycerol 3-phosphate 的 ester linkage，經兩步驟合成

3. Phosphatidic acid 生成 triacylglycerol 和 glycerophospholipid：(下圖)

- 注意右路徑 head group 包含 serine, choline, ethanolamine
- TAG(triacylglycerol)的合成：phosphatidic acid 經 phosphatase 作用去掉第三個碳上的磷酸根，形成 1,2-Diacylglycerol(DAG，為重要的訊息傳遞分子)，再經由 acyl transferase 形成 TAG



4. Insulin 調節 triacylglycerol synthesis :

- Insulin 會刺激 triacylglycerol synthesis
- 缺少 insulin 可能導致：增加脂肪分解、無法有效合成 fatty acid

5. The Triacylglycerol cycle(又被稱為 Glycerolipid/free fatty acid cycle)

- Triacylglycerol 會藉由 lipase 被分解:包括 ATGL, adipose triglyceride lipase; HSL, hormone-sensitive lipase; MGL, monoacylglycerol lipase
- 75%的 fatty acid 會被重新合成 TAG(triacylglycerol)而非用作能量使用
- 有些 FFA (free fatty acid)在脂肪組織中被回收，有些先被傳送至肝臟，製成 TAG，再被儲存在脂肪組織

- 在 adipose 中,若有 glycerol-3-phosphate, fatty acid 會與之合成 TAG, TAG 會儲存下來,當有荷爾蒙來調控時才會分解出來,像是 glucagon 和 epinephrine 抑制 glycolysis, 增快肝臟的 gluconeogenesis、釋放脂肪細胞 fatty acid, triacylglycerol 分解成 fatty acid 經 lipoprotein 在血液中

運輸,到脂肪細胞或肝再加入 glycerol-3-phosphate 合成回 Triacylglycerol, TAG 出來的時候是以 lipoprotein 的方式,就是 VLDL particle,因為是在 lipoprotein 上,所以要被分解是以 lipoprotein 的 lipase 分解後才又回的脂肪細胞,中間循環稱 triacylglycerol cycle,在正常情況下,在 liver 回去大概佔了 75%。

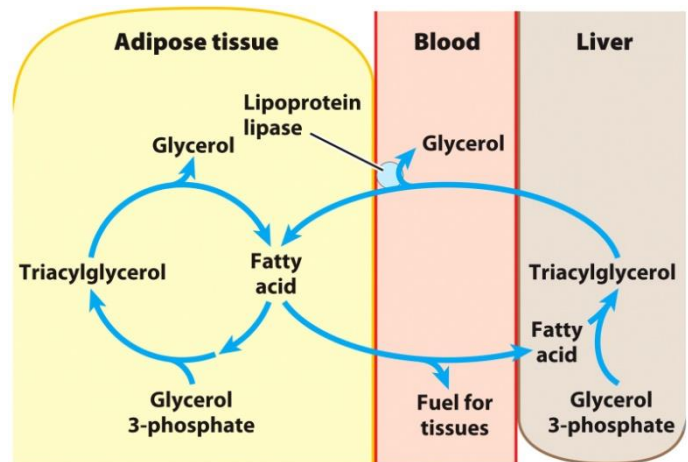
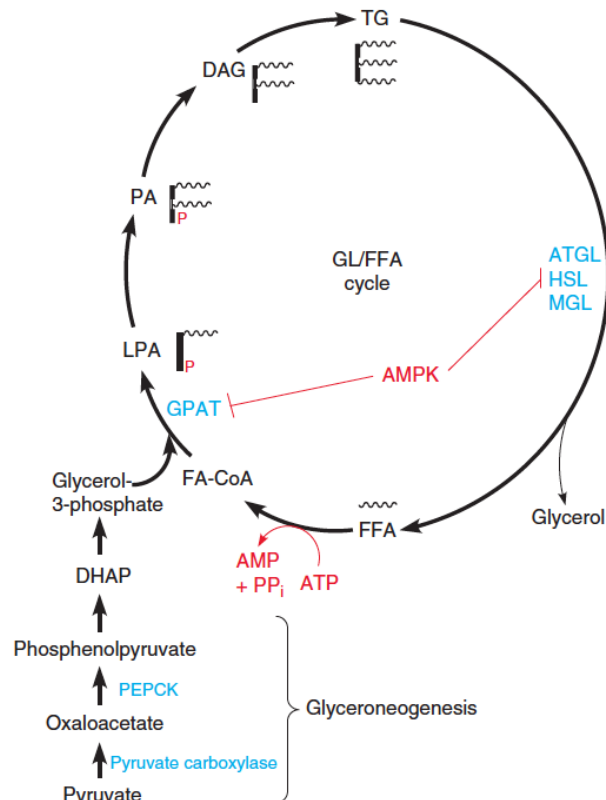
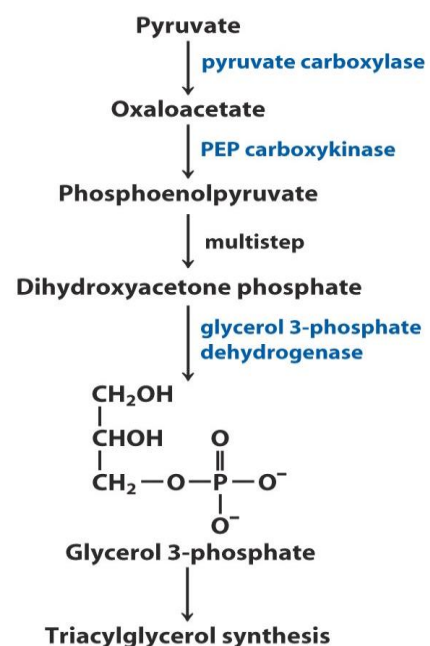


Figure 21-20
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

- 前頁圖為 Lehninger 圖，下面為新課本的圖(兩者老師皆有納入 ppt 中)
- 也表示 The Triacylglycerol cycle(又被稱為 Glycerolipid/free fatty acid cycle)，但對應 Lehninger 圖僅代表左半邊在 adipose tissue 中的反應
- GPAT 和 HSL 的 phosphorylation(AMP-activated protein kinase (AMPK)所促成的反應)將會抑制 GL/FFA cycle
- The lysophosphatidic acid (LPA), phosphatidic acid (PA), 和 *sn*-1,2-diacylglycerol (DAG) 是重要的脂質訊號傳遞分子



6. 在 Triacylglycerol cycle 中，glycerol-3-phosphate 合成的 pathway(Glyceroneogenesis): 在脂肪細胞中進行，作用從 pyruvate 然後轉成 OAA，以 PEP carboxykinase 形成 PEP 在經過好幾個 steps 形成 dihydroxyacetone phosphate(DHAP)再由 glycerol-3-phosphate dehydrogenase 就會形成 glycerol-3-phosphate



7. Glyceroneogenesis 透過 glucocorticoid hormone 調控：

- 發現影響代謝的賀爾蒙 Glucocorticoids 會分別促進在肝臟中 PEP carboxykinase 的 activity 並抑制在 adipose tissue 中 PEP carboxykinase 的 activity。注意抑制和促進的是 PEPCK DNA 轉錄。
- Glucocorticoids 在脂肪細胞中抑制 PEPCK 形成，在肝中促進 PEPCK 的形成，而使 fatty acid 上升。在 adipose 中因為 PEPCK 被抑制，所以 glycerol-3-phosphate 減少，fatty acid 不能被儲存起來，所以就會進入 TAG cycle，會被送到 liver，75%會回到 liver 中。而在 liver 中 PEPCK 的 activity 被促進，很多 fatty acid 又再次形成 TAG 以 VLDL 方式輸送出來。所以當人體含許多 Glucocorticoids，血液中 fatty acid 會很高，對糖尿病病人影響很大。

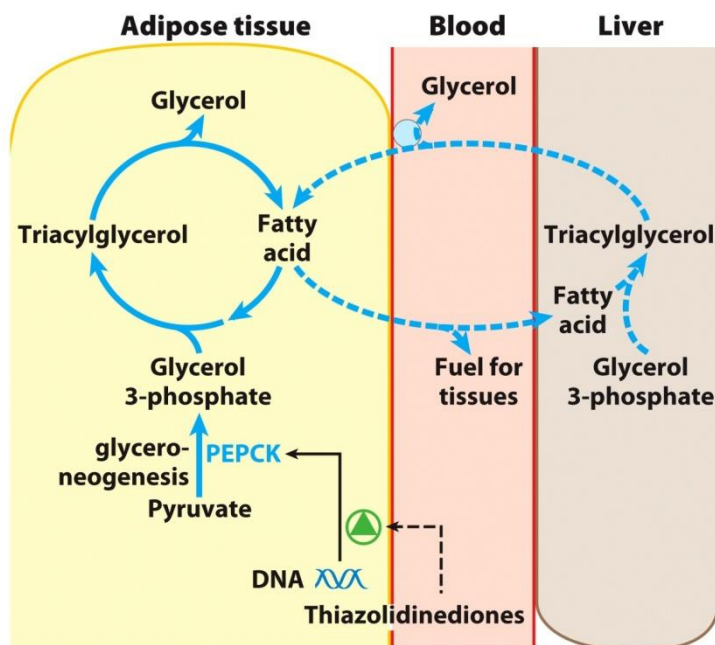


Figure 21-22b
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

- 第二類糖尿病病人對於 insulin 感受力本身就很低，血脂含量高又會更影響肌肉細胞運用葡萄糖，造成第二類糖尿病病人因 fatty acid 濃度太高會使干擾細胞使細胞誤以為身體能量很多，細胞就會不想去氧化葡萄糖使葡萄糖的使用率更下降，故發展出 Triazolidinediones。此藥物能增加 PEPCK，降低 fatty acid 在血中濃度，使細胞對於 insulin sensitivity 上升達治療效果。在脂肪細胞中 Triazolidinediones 會增加 PEP carboxykinase，利用 glycerol-3-phosphate 把 fatty acid 轉成 TAG 然後儲存下來，減少 fatty acid 被釋放到血管中。

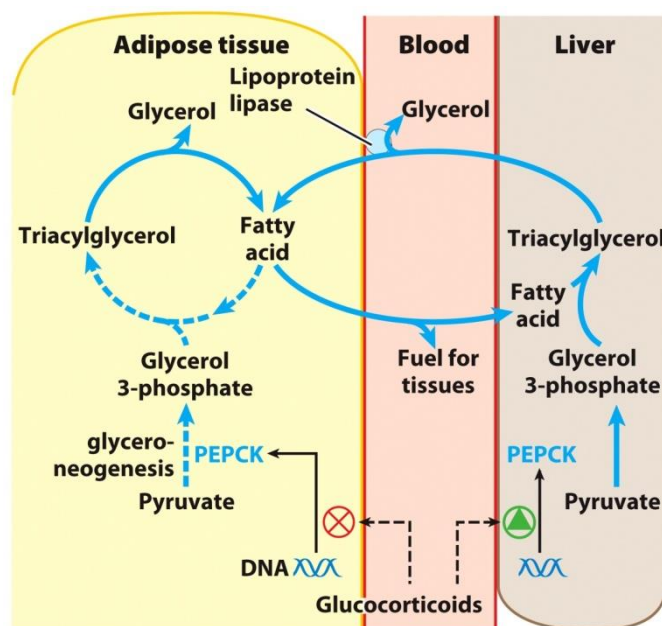
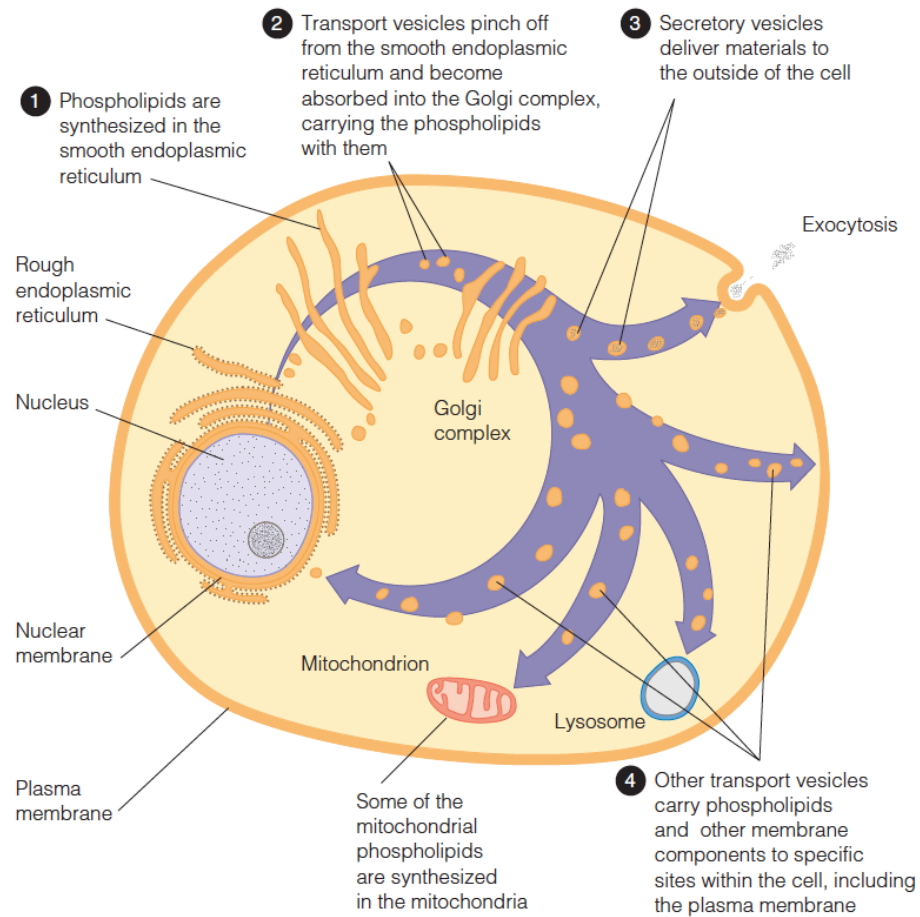


Figure 21-22a
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

第 19 章

Metabolism of Glycerophospholipid

Introduction



-上圖為細胞內的細胞膜磷脂質的合成與運輸的路徑。(合成路徑為圖中的 1-4)

-Glycerophospholipid 是組成細胞膜很重要的成員。

-合成位置為 Smooth ER 和 inner membrane of mitochondria。

Synthesis Pathways

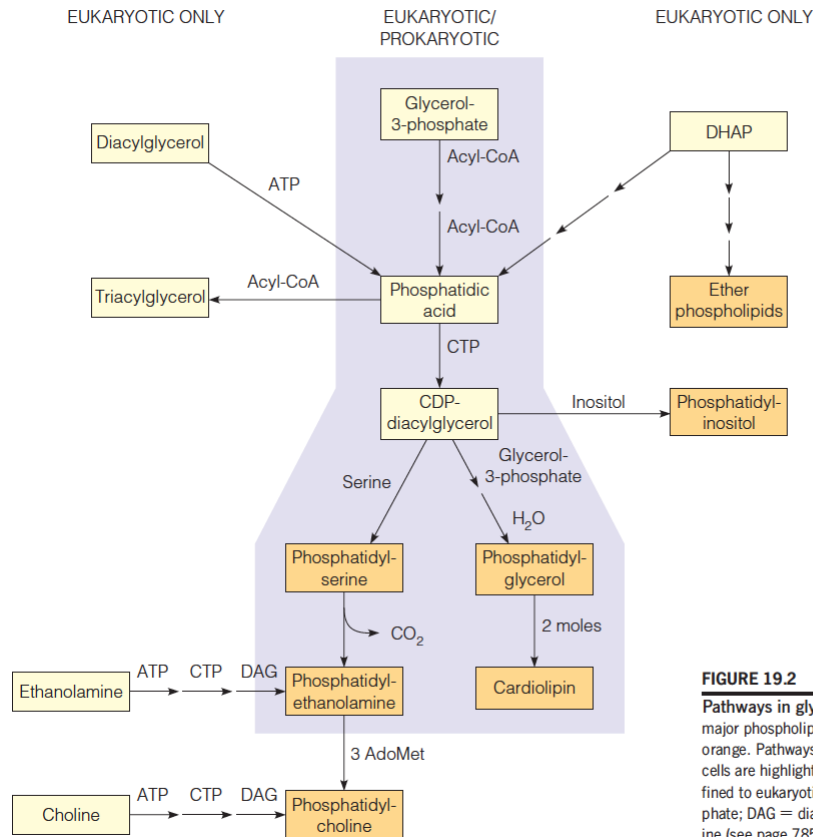


FIGURE 19.2

Pathways in glycerophospholipid biosynthesis. The major phospholipids found in membranes are shown in orange. Pathways found in both prokaryotic and eukaryotic cells are highlighted in light purple. Other reactions are confined to eukaryotic cells. DHAP = dihydroxyacetone phosphate; DAG = diacylglycerol; AdoMet = S-adenosylmethionine (see page 785).

- 原核生物只有一種路徑(上圖的第二個 pathway)，真核生物有三種路徑。
- 在第二個路徑(真核生物和原核生物都可以用的路徑)，CTP 是很重要的 Activator。
- Phosphatidylserine 脫一個 CO_2 就變成 Phosphatidylethanolamine。
- 真核生物的 Phosphatidic acid 有三種來源(G3P, DHAP, DAG);原核生物只有 G3P。

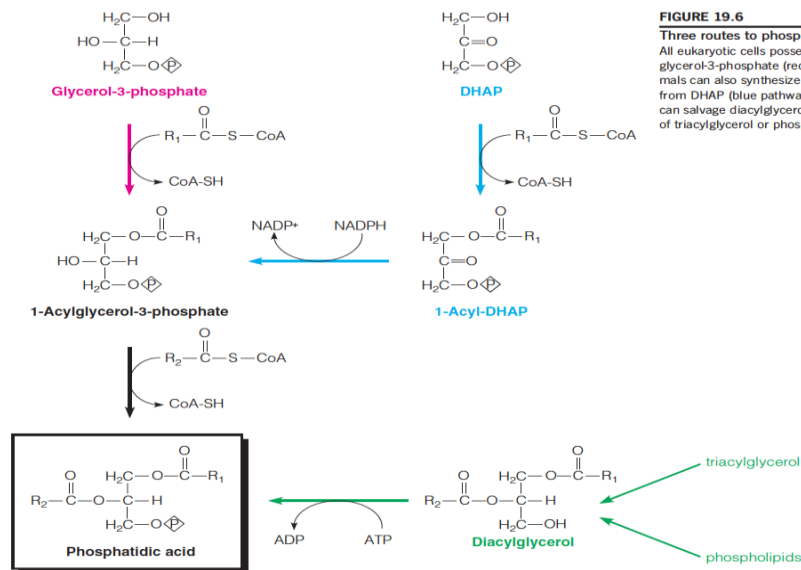
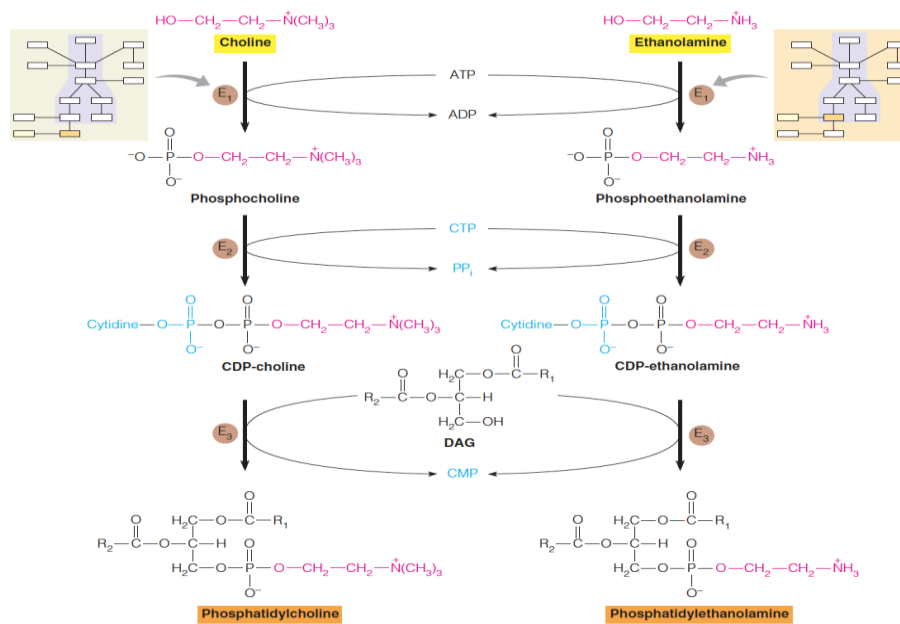


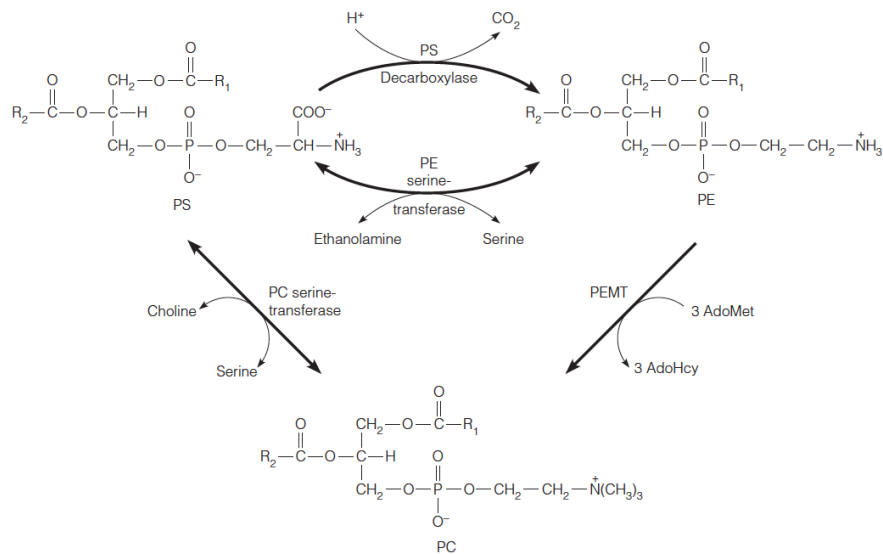
FIGURE 19.6

Three routes to phosphatidic acid in eukaryotes. All eukaryotic cells possess the pathway starting from glycerol-3-phosphate (red pathway). Yeast and mammals can also synthesize phosphatidic acid starting from DHAP (blue pathway). In addition, eukaryotes can salvage diacylglycerol released from turnover of triacylglycerol or phospholipids (green pathway).

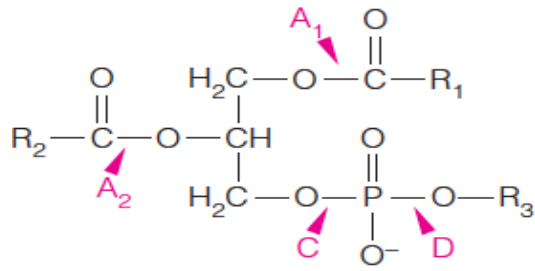
- 上圖為 DHAP 轉去 Phosphatidic acid 的 pathway。酵母菌和哺乳動物可以從 DHAP 合成 Phosphatidic acid，Mitochondria 和 Peroxisome 也是。



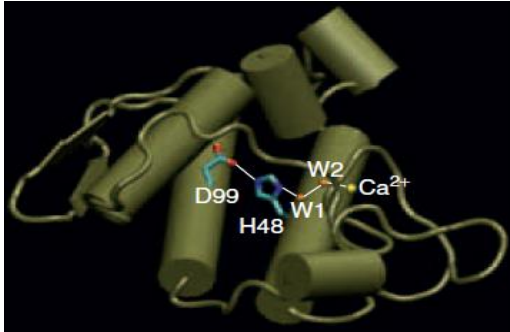
- 上圖為哺乳動物的 Phosphatidylcholine 和 Phosphatidylethanolamine 的合成路徑。Phosphocholine 需要經過 Head Group Activation 才能繼續合成 Phosphatidylcholine 的 pathway。
- 另外一種途徑為 Salvage pathway(in eukaryotic cells)。Salvage pathways 為真核生物重複利用 Choline 和 Ethanolamine 很重要的一個路徑。



- Salvage pathways 主要是在肝進行。
- S-Adenosyl -L- methionine (AdoMet)是一個很重要的 methyl group donor。



- 磷脂質的脂肪酸是用 Phospholipase 和 Lysophospholipid acyltransferases 來修飾，以符合生物體的需求。



- 上圖為 Phospholipase A2 的 3D 圖。Phospholipase A2 在膜磷脂質的代謝中扮演很重要的角色。

- Catabolism of phospholipids at membrane–water interfaces is important both in modification of membrane structure and as a source of second messengers and other regulators.

- The crystal structure of the porcine pancreas phospholipase A2 reveals the catalytic triad (D99-H48-water) and the active site Ca²⁺ ion, liganded to a second water molecule (W2).

- 酵素裏有兩個水分子。