**BIOCHEMIE HOOFDSTUK 17: Vetzuurkatabolisme**

1. Vertering, mobilisatie en transport van vetten

1.1 Inleiding

* Vetzuren
  + Functie: belangrijkste energiebron in sommige weefsels: hart, lever
    - De afbraak & opslag vetten = belangrijke ENbron
    - Acetyl-CoA ook als precursor (vooral in planten) ipv ENbron
* Voordelen in vetopslag
  + hoog ‘energiegehalte’ bij oxidatie (hoger dan glucose)
  + relatief inert
  + weinig gebonden water
    - probleem in opnemen vetzuur als brandstof -> emulgator toevoegen -> vetzuur zo in oplossing houden => enzymen in oplossing kunnen vetzuur afbreken
    - binding CoA om sterke C-C binding te verbreken ->
  + beperkte osmotische activiteit

1.2 Vetten uit de voeding worden geabsorbeerd in de dunne darm

* Proces
  + 1) vetten uit voedsel opgenomen => vetten komen in bloed & lichaam terecht
  + 2) vetten worden geemulgeerd door galzouten
    - Functie: vetten w zo in oplossing gehouden
      * Reden: vetten zijn niet oplosbaar => door associatie met galzouten => vetten in oplossing
    - Galzouten = afgeleid van cholesterol
  + 3) vetten bestaan uit veel soorten lipiden: triaglycerolen, andere lipiden,…
    - => worden afgebroken door **lipasen** in darm tot individuele vetzuren
  + 4) individuele vetzuren ku goed migreren doorheen membraan vd omliggende weefsels vd darm => komen in bloed terecht
  + 5) Hierna w de individuele vetzuren omgezet terug tot triaglycerolen
    - Reden: de individuele vetzuren waren makkelijker te transporteren doorheen het membraan
  + 6) Triaglycerolen w geincorporeerd in chylomicrons
  + 7) Chylomicrons w vervoerd in lymfestelsel & bloed naar weefsels waar vetten nodig zijn
    - => daar vetten opgeslagen in adipocyten (vetcellen)
    - => of vetten verbruikt in myocyten
      * Vetten worden hier afgebroken tot CO2 en ATP (EN)
* **Chylomicrons** 
  + = vet lichaampjes in bloed
  + = lipide vesikels
  + Structuur
    - Gehele structuur = een lipoproteine
    - Buitenlaag = polaire laag afkomstig vd polaire koppen van fosfolipiden
      * Apolaire fosfolipidenstaarten aan binnenkant vesikel
    - In fosfolipidenlaag: sterolen geincorporeer
      * Hoeveelheid sterolen zorgt dat er versch vetlichaampjes zijn
      * => Low en High density lipoproteinen
    - Triacylglycerolen = opgestapeld in de structuren
      * => worden dus via bloedbaan getransporteerd
    - Eiwitten = apolipoproteinen
* **Apolipoproteinen** 
  + = lipidebindende eiwitten (verschillende soorten eiwitten)
  + Functie: helpen in het targetten / het afleveren op bestemming vd lipidendruppels
    - Apolipoproteinen w herkend door receptoren aan celoppervlak
  + In combinatie met lipiden: apolipoproteinen + lipiden => **chylomicrons**
    - (V)LDL = low density lipoproteins = slechte cholesterol
    - (V)HDL = high density lipoproteins = goede cholesterol
    - => gaat over de relatieve hoeveelheid van cholesterol in de vesikels
      * Meer of minder cholesterol bepaalt de densiteit (massa) vd lipoproteinen tov het cholesterolgehalte
  + Functie: transport van lipiden in bloed
  + **Lipoproteine lipase** = enzym dat triacylglycerol hydrolyseert

1.3 Hormonen initiëren de mobilisatie van opgeslagen triacylglycerolen

* Als vetten opgeslagen zijn in adipocyten
  + & vetten zijn nodig voor EN dan moeten ze worden vrijgesteld/ geimmobiliseerd
* Adipocyten
  + = vetcellen
  + Bevatten neutrale lipiden
    - = vetdruppeltjes
    - = opslagplaatsen van triacylglycerolen
    - Omgeven door perilipines (=eiwitten)
      * Functie: beschermen vd vetdruppel tegen cytoplasma
* De mobilisatie/ vrijstelling uit adipocyten van lipiden voor EN
  + = een hormoon gedreven pathway
  + = de mobilisatie vd opgeslagen triacylglycerolen om ze beschikbaar te maken voor EN huishouding
  + Bij lage glucose spiegel
    - 1) epinefrine (adrenaline) bindt op B-adrenerge receptor => activatie Gα => activatie adenylyl cyclase => cAMp vorming => activatie PKA
    - 2) PKA heeft als substraat
      * 1) hormoon gevoelige lipasen
        + PKA fosforyleert lipasen => lipasen actief
      * 2) perilipinen
        + PKA fosforyleert perilipinen => fixt een ∆conformatie van perilipinen => zorgt dat geactiveerd lipase kan associeren met perilipine omgeving & dus toegang krijgt tot triacylglycerolen
    - 3) Lipasen in perilipine omgeving => breken triacylglycerolen af => tot individuele vetzuren
    - 4) individuele vetzuren via bloedbaan verplaatst gebonden op serum albumine (ewit) => cellen aangekomen op bestemming => vetten opgenomen &n verbrand in B-oxidatie => ATP en CO2
      * Wrm gebonden getransporteerd?
        + Omdat vetten ≠ oplosbaar zijn dus in oplossing gehouden door serum albumine

1. 3 Vetzuren worden geactiveerd en opgenomen in de mitochondria

* Hoe verloopt de ENwinst eens de lipiden opgenomen zijn in vb: myocyten?
* Vetzuuroxidatie in mitochondriale matrix
  + vetzuren <= 12C -> rechtstreeks door membraan
    - reden: voldoende permeabel, gaan dus niet via shuttle door membraan
  + vetzuren >= 14C -> activatie in **carnitine shuttle** (3 reacties)
* Proces
  + Vetzuren moeten eerst worden geactiveerd => na activatie w ze opgenomen in mitochondrion waar de oxidatie gebeurt
    - Activatie = de carnitine shuttle
  + Activatie in Carnitine shuttle
    - 1) esterificatie vetzuur met CoA => vorming Fatty-acyl-coA
      * A) Vetzuur + ATP gekoppeld => Vetzuur gebonden aan AMP
        + => 2P vrij
        + => vetzuur is geactiveerd
        + ≠ ADP gebonden
      * A) Geactiveerd vetzuur bindt coenzyme A => Fatty-acyl coA
        + Enzym: **fatty acyl-coA synthetase**
        + ∆G < 0 => spontane reactie + energiewinst
      * B) Pyrofosfaat => gehydrolyseerd naar 2Pi
        + Enzym: **inorganisch pyrofosfatase**
        + ∆G < 0 => spontane reactie + energiewinst
    - 2) transesterificatie vetzuur- CoA naar carnitine in mitochondriale buitenmembraan
      * A) vetzuur-coA + carnitine => associatie carnitine aan vetzuur-coA
        + Plaats: in mitochondriaal buitenmembraan
        + Enzym: **carnitine acyltransferase** I

= splitst CoA af in vetzuur & associeert carnitine aan vetzuur

* + - * + Carnitine

= organisch zuur

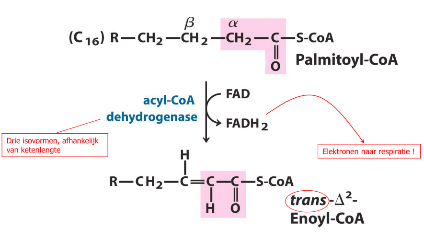
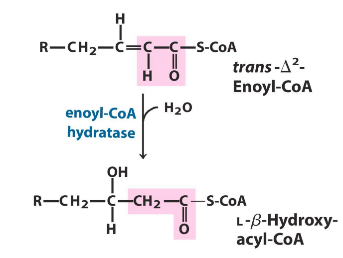
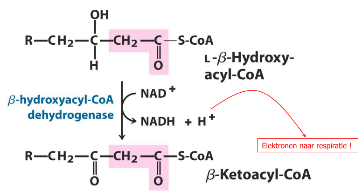
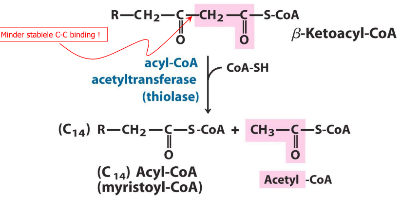
= kan getransporteerd w door porines vh buitenmembraan

* + - * B) carnitine VZ via porie buitenmembraan => intermembranaire ruimte
    - 3) Transport door binnenmembraan door gefaciliteerd diffusie en transesterficatie naar coA
      * A) in binnenmembraan zit transporter die VZ carnitine in matrix toelaat (antiporte)
      * B) VZ carnitine in matrix w verbroken => vorming vetzuur-coA opnieuw & carnitine
        + **Enzyme: carnitine acyltransferase II**
        + => wordt carnitine vrijgesteld => cyclus herhaalt
    - Samenvatting: 3 reacties
      * 1) activatie met ATP 2) verplaatsen naar carn 3) recupereren coA
* Waarom verplaatsen we niet gewoon de vetzuren met carriers doorheen membraan?
  + Reden:
    - 1) het mechanisme creëert 2 gescheiden ‘pool’ van FA-CoA met verschillend metabolisch lot
      * Er zijn VZ-coA in cytoplasma & VZ-coA in matrix mitochondrion
        + => hier tussen zit het controle systeem = de shuttle
      * Scheiding belangrijk voor de metabolische bestemming
        + 1) VZ-coA in cytoplasma: biosynthese lipiden
        + 2) V-coA in matrix: oxidatieve afbraak => En winnen
    - Conclusie: het laat controle toe

2. Oxidatie van vetzuren

* **Vetzuuroxidatie in** **3 fasen**
  + Functie: in de β-oxidatie wordt EN gewonnen
  + 1) β-oxidatie: β-oxidatieve verwijdering van 2C-eenheden van vetzuur
    - = de echte vetzuuroxidatie
    - => vetzuur herhalend met 2C korter gemaakt in β-oxidatie
    - => synthese van acetyl-CoA
  + 2) acetyl CoA => TCA cyclus=> e- en CO2
  + 3) respiratie => vorming van ATP
    - Elektronen FADH2 en NADH overgedragen op O2
  + Conclusie: vooraleer het vetzuur EN oplevert => 3 fasen doorlopen
  + Foto: verzadigd vetzuur + even aantal C = eenvoudig

2.1 De β oxidatie van verzadigde vetzuren bestaat uit vier stappen

* β oxidatie: 4 stappen
* 1) **Dehydrogenatie** 
  + B-Oxidatie Palmitoyl-acyl-CoA => trans-∆2-Enoyl-CoA
    - Palmitoyl-acyl-CoA
      * = geactiveerd VZ
      * = Heeft een α en β C
    - B-Oxidatie gebeurt op β C
      * => Vorming van trans dubbele binding tussen a en b koolstof
      * => E- worden doorgegeven aan e- van FAD => reductie tot FADH2 => e- doorgegeven aan respiratieketen
    - ∆2 = op 2de C is een dubbele binding
  + Enzyme: door **acyl-CoA dehydrogenase**
    - = Heeft 3 isovormen, afhankelijk van ketenlengte
    - = Flavoproteïne met FAD dicht gebonden
    - Gebonden aan mitochondriale binnenmembraan
* 2) **Hydratatie**
  + trans-∆2-Enoyl-CoA + H20 => L-B-Hydroxy-acyl-CoA
    - Toevoeging van H2O aan de dubbele binding / β C
      * = een oxidatie, wel geen e- gewonnen
  + Enzym: **enoyl-coA hydratase**
* 3) **Dehydrogenatie** 
  + Oxidatie L-B-Hydroxy-acyl-CoA => B-Ketoacyl-CoA
    - Oxidatie OH groep naar keto groep
      * => E- worden doorgegeven naar NAD+ => reductie NADH
        + Via 2e- en 1H+, met 1 overschot H+
    - Veel elektronegatieve elementen in B-Ketoacyl-CoA ron covalente bindingen
      * => de α-β binding is verzwakt => e- w weggetrokken uit binding
  + Enzym: **β-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase**
    - Heeft NAD+ als cofactor => reductie tot NADH gevormd => elektronen naar respiratieketen
* 4) **Thioester vorming** met CoA-SH = thiolyse
  + B-Ketoacyl-CoA + CoA-SH => C14 Acyl-CoA + Acetyl-CoA
    - Splitsing van de verzwakte binding
    - Toevoegen van enzyme coA-SH
    - Resultaat: 14C => 2C minder in vetzuur!
  + Enzym: **acyl-CoA acetyltransferase (= thiolase)**
    - => splitsen en verplaatsen vd acylgroep
* Reacties 2-4 voor FA ≥ 12 C
  + W gekatalyseerd door multienzym complex: **trifunctional protein (TFP)**
    - = een hetero-octameer = een α4β4 eiwit
    - = een associatie tussen de verschillende voorgaande enzymen:
    - acyl-CoA dehydrogenase, enoyl-coA hydratase, β-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, acyl-CoA acetyltransferase (= thiolase)
    - Associaties maken substrate channeling mogelijk
      * = efficiënte manier om substraat van 1 eiwit naar ander eiwit door te geven

2.2 De vier β- oxidatie reacties worden herhaald voor vorming van acetyl-CoA en ATP

* B-oxidatie: omzetting van palmitaat (16:0) tot 8 acetyl-CoA
  + De 4 B-oxidatie reacties: totaal 16C vetzuur in 8 acetyl coA moleculen splitsen
    - => die 8 acetyl-coA levert ATP op
  + De 8 acetyl co-A leveren ATP op
    - 1) slide 7: acetyl-coA moleculen gaan naar CZC => leveren 64e- = ATP, CO2, NADH en FADH2 => gaan naar de respiratieketen => ATP vorming
    - 2) slide 8: FADH2, NADH => naar respiratieketen => ATP vorming

2.3 Acetyl-CoA wordt verder geoxideerd in de citroenzuurcyclus

* Energiebalans
  + B-oxidatie en CZC => leveren FADH2 en NADH
  + Per NADH => 2,5ATP ; per FADH2 => 1,5ATP opleveren in oxidatieve fosforylering
    - FADH2 levert minder ATP dan NADH
      * Reden: levert minder H+ gradient, want FAD is gebonden aan CII en CII transporteert geen H/
  + GTP wordt geteld als ATP
  + Totaal: 108 ATP moleculen door B-oxidatie en CZC van 1 vetzuur
* Conclusie: Lipiden vetzuren leveren meer EN dan glycolyse
  + Reden: een vetzuur is aan de start minder geoxideerd => dus kan MEER oxideren dan glucose waar al OH groepen aan hangen
* Netto ENhuishouding
  + Als palmitoyl volledig verbrand wordt ~ 9800kJ/mol
  + Als palmitoyl B oxidatie: 106 (verschil 2ATP) x 30,5 ATP EN ~ 3,230kJ/mol
    - = 33% vd totale energie die in de molecule zit
    - = standaard vrije energie
  + MAAR onder omstandigheden in cel => geen standaard, maar effectieve ∆G
    - Effectieve ∆G ~ 60% = veel hoger

2.4 Regulatie: Vetzuuroxidatie wordt strikt gecontroleerd

* Regulatie
  + Hoe kan cel controleren of VZ wordt afgebroken voor EN of of er genoeg EN is en dus geen afbraak nodig is?
  + Controle
    - Cytosolisch vetzuur-CoA 2 opties:
      * => Vetzuur-coA in mitochondria => B-oxidatie
        + Molecule gebruiken om energie te leveren
      * => Vetzuur-coA in cytoplasma => synthese triacylglycerol en fosfolipiden
        + Molecule gebruiken voor synthese macromoleculen
      * Controle: Beslissen welke bestemming Vetzuur-coA heeft
        + => beslissing gaat via de carnitine shuttle
  + Carnithine shuttle
    - = rate limiting & een regulatorische stap!!!
    - Carnitine acyl transferase I
      * = enzyme dat VZ naar carnitine overzet
      * = geremd door malonyl-CoA
    - Malonyl-coA
      * = verzadigde 3C molecule gebonden aan coA ~ VZ analoog
      * Functie: remt de carnitine shuttle
    - Proces regulatie: Als hoog glucosegehalte bloed
      * => hoog glucosegehalte triggert insuline vrijstelling => insuline stimuleert fosfatase => fosfatase defsoforyleert enzym ACC => activering ACC => actief ACC vormt van acetyl co-A het malonyl coA door opname van 1C => remt carnitine transferase I => ≠ carnitine shuttle => ≠ opname VZ carnitine in matrix => ≠ productie acyl coA => dus ≠ ENwinst β-ox
    - Proces regulatie: Als laag glucosegehalte bloed
      * => stijging glucagon hormoon => stimuleert PKA => PKA fosforyleert ACC => ACC inactief => geen malonyl-coA => shuttle gaat door => B-ox voorziet EN ter compensatie van glucosetekort
  + Conclusie: vetzuurmetabolisme is gekoppeld aan suikerspiegel

2.5 β oxidatie gebeurt ook in peroxisomen

* β oxidatie in peroxisomen
  + gebeurt gelijkaardig aan B-oxidatie in mitochondriën
  + gebeurt in planten (invertebraten)
    - ⬄ vertebraten: mitochondrion
  + 3 verschillen met B-oxidatie in mitochondrion
    - 1) FADH2 w geoxideerd door **acyl coA oxidase** => hierdoor O2 partiële reductie tot H2O2 = ROS = schadelijk voor de cel = ongewild bijproduct
      * Oplossing: enzym **catalase** in peroxisomen => controleert H2O2 gehalte & breekt H2O2 af tot H2O en O2
      * Catalase = essentieel
    - 2) NADH wordt niet in de respiratieketen geoxideerd, maar w geexporteerd uit het organel voor reoxidering
      * Probleem: als niet genoeg NAD+ => dan zal de totale reactie niet doorgaan want dan is er geen e- acceptor
    - 3) Gevormde Acetyl-coA wordt geexporteerd & gebruikt in biosynthese
      * => gaat dus niet naar de CZC zoals bij mitochondrion

3. Ketolichaampjes

* Ketolichaampjes
  + ≠ lichaampjes
  + = een groep moleculen
    - **Acetoacetaat**
    - **Aceton**
    - **D-β-hydroxybutyraat**
  + Functie: dienen voor ENlevering aan extrahepatische weefsels
    - Dwz ketolichaampjes ku door het bloed getransporteerd w naar extrahepatische weefsels & daar EN voorzien
  + Hoe worden ketolichaampjes gevormd?
    - Gevormd in de lever => als brandstof geëxporteerd naar andere organen
    - Acetyl co-A in lever 2 opties:
      * Gebruikt in de citroenzuurcyclus
      * Gebruikt voor de vorming van ketolichaampjes voor transport naar andere (extrahepatische) weefsels
    - 1) 2 acetyl coA reageren met elkaar
      * => 1 co-enzyme A vrij
      * Enzym: thiolase
    - 2) product (4C) reageert opnieuw met een acetyl-coA
      * => 1 co-enzyme A vrij
    - 3) product (6C) splits acety co-A af
      * => vormingacetoacetate (4C) = 1 ste ketolichaampje
    - 4) **acetoacetate** 
      * Optie 1: decarboxylering => vorming **Aceton** 
        + Enzym: acetoacetaat decarboxylase
        + Aceton = vluchtige molecule

Bij vasten is er veel acetonvorming

* + - * Optie 2: reductie => vorming **D-β-hydroxybutyraat**
        + Enzym: D-β-hydroxybutyraat dehydrogenase
  + Zowel acetoacetaat als D-B-hydroxybutyraat kunnen opnieuw acetyl co-A vormen in andere cellen => die acetylco-A in CZC omzetten naar ATP, NADH
* Ketolichaampjes worden over-geproduceerd in diabetes en tijdens uithongering
  + Bij een afwijking in suikermetabolisme
    - vb: bij lage insuline (diabetes) of voedselgebrek (vasten)
    - => geen glucose opname
    - => cellen nemen waar als er te weinig glucose is
    - => cellen zullen gluconeogenese stimuleren & TCA intermediairen verwijderen
      * oxaalazijnzuur uit CZC recupereren => zo via gluconeogenese glucose maken => glucose transport naar weefsels
  + EN er is dus een onderbreking is van de TCA cyclus (intermediair verwijderd)
    - => geen efficiënte afbraak van acetylco-A in CZC
    - => krijg je een opstapeling van acetylco-A => vorming ketolichaampjes
    - => veel ketolichaampjes in bloed => zal het bloed verzuren
    - => verlaging pH bloed = **acidose**