

TAUKSKĀBJU METABOLISMS METABOLISM OF FATTY ACIDS

Maija Dzintare

Latvijas Sporta pedagoģijas akadēmija,
Brīvības iela 333, Rīga, Latvija, LV-1006
maija.dzintare@lspa.lv

Abstract

The main catabolic pathway in metabolism of fatty acids is β -oxidation where largest amount of ATP is produced. It occurs in the mitochondrial matrix of all tissues. Carnitine is specific carrier molecule for transport of long chain fatty acids through mitochondrial membranes. Ketone bodies are produced in the liver when carbohydrates are not available for energy producing (long-term physical exercise, fasting and diabetes). There are some other ways to oxidize fatty acids in body with less amount of ATP production – peroxisomal β -oxidation, α -oxidation, as well as ω -oxidation (microsomal pathway). Biosynthesis of fatty acids (up to 16C) occurs in the cytosol of the cell. It occurs following a similar scheme to β -oxidation, but in the opposite direction – by sequentially addition of 2C fragments. Both processes cannot happen simultaneously. All enzymes that catalyze the biosynthesis of fatty acids are combined in a large multienzyme complex of fatty acid synthase.

Galvenais taukskābju metabolisma ceļš ir β -oksidācija, kurā tiek iegūts lielākais ATP daudzums. Tas notiek visos audos, mitohondrijos. Karnitīns ir specifiska transportmolekula garķēžu taukskābju pārvešanai caur mitohondriju membrānām. Ketonvielas veidojas aknās, kad enerģijas ieguvei nav pieejami ogļhidrāti (ilgstoša fiziskā slodze, badošanās un diabēts). Organismā ir vēl citi taukskābju oksidēšanās ceļi, ar mazāku ATP ieguvumu – peroksisomālā β -oksidēšanās, α -oksidēšanās, kā arī ω -oksidēšanās (mikrosomālais ceļš). Taukskābju (līdz 16C) biosintēze notiek šūnas citosolā. Tā notiek pēc līdzīgas shēmas kā β -oksidēšanās, tikai pretējā virzienā – secīgi pievienojot 2C fragmentus. Abi procesi nevar notikt vienlaicīgi. Visi fermenti, kas katalizē taukskābju biosintēzi, ir apvienoti lielā taukskābju sintēzes kompleksā.

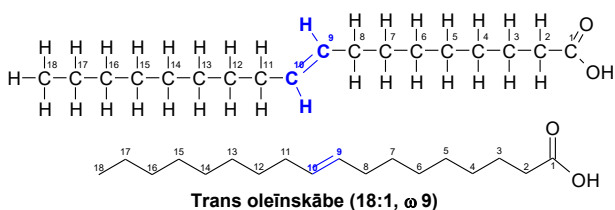
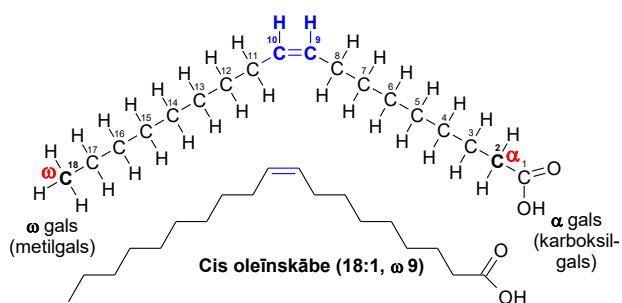
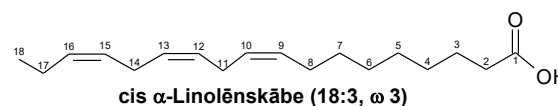
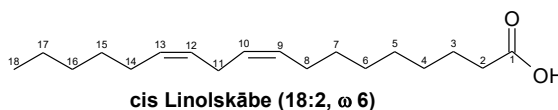
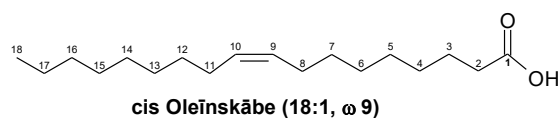
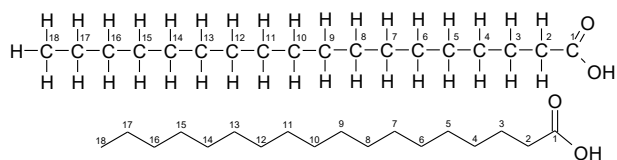
***Atslēgas vārdi:** beta-oksidēšanās, mildronāts, ketonvielas, alfa-oksidēšanās, omega-oksidēšanās, taukskābju sintēze.*

***Key words:** beta-oxidation, mildronate, ketone bodies, alpha-oxidation, omega-oxidation, fatty acid synthesis.*

Ievads

Taukskābes ir karbonskābes (R-COOH) ar garu alifātisku radikāli. Taukskābēs biežāk ir pāra skaitlis C atomu (2-26C), un tās parasti ir nezarotas (zarotajās taukskābēs ir zarojumi – metilgrupas). Taukskābes pēc garuma iedala: īso ķēžu (2-6C), vidējo (7-12C), garo (13-20C) un ļoti garo (21-26C) ķēžu taukskābes. Radikālis var būt piesātināts (starp C atomiem ir tikai vienkāršās saites) vai nepiesātināts (satur vienu vai vairākas dubultsaites). Taukskābes organismā var būt brīvā veidā (neesterificētas) vai – lipīdu (tauku, fosfolipīdu, u.c.) sastāvā (esterificētas).

Piesātinātās taukskābes. Piesātināta radikāļa vispārējā formula ir $R=C_nH_{2n+1}$. Īso ķēžu piesātinātās taukskābes ir: etiķskābe (2C) un propionskābe (3C), kuras tikai nosacīti var uzskatīt par taukskābēm, jo tām taukaino īpašību nav, bet spēcīgāk ir izteiktas skābās īpašības (tās disociē jonos, un ir anjona formā) un praktiski nav sastopamas taukos. Garāku ķēžu taukskābēm parādās taukainās īpašības un samazinās skābās, pateicoties tam, ka radikālī saites C-C un C-H ir kovalentās nepolārās saites. Sviestskābe ir 4C gara (C_3H_7-COOH), baldriānskābe (5C). Vidējo ķēžu taukskābes ir: kapronskābe (6C), kaprīliskābe (8C), kaprīnskābe (10C) un laurīnskābe (12C). Īso un vidējo ķēžu taukskābes (4C-12C) ir atrodamas, piemēram, sviestā un citos piena produktos. Īso ķēžu taukskābes veidojas arī resnajā zarnā, baktērijām šķeļot šķiedrvielas. Īso un vidējo ķēžu taukskābes uzsūcas no zarnu trakta un oksidējas šūnās ātrāk nekā garo ķēžu taukskābes. Garo ķēžu piesātinātās taukskābes ir: miristīnskābe (14C), palmitīnskābe (16C, $C_{15}H_{31}-COOH$), stearīnskābe (18C, $C_{17}H_{35}-COOH$, 1. att.) un arahīnskābe (20C). Piesātinātās garo ķēžu taukskābes ir atrodamas pārsvarā dzīvnieku (cūku, govju, u.c.) un cilvēka taukos.



1. att. Nepiesātinātas taukskābes

Nepiesātinātās taukskābes (1. att.) var iedalīt pēc dubultsaišu skaita: mononepiesātinātās (viena dubultsaite) un polinepiesātinātās (2-6 dubultsaites). Dubultsaites atrašanās vietu var norādīt divos veidos.

1) Sistemātiskajos nosaukumos C atomus numurē, sākot ar karboksilgrupu (taukskābes karboksilgalu): 1, 2, 3, ... u.t.t. Dubultsaišu atrašanās vietu norāda, izmantojot lielo burtu delta Δ , piemēram, oleīnskābe ir cis- Δ^9 -oktadecēnskābe, bet α -linolēnskābe ir cis- $\Delta^{9,12,15}$ -oktadekatriēnskābe.

2) C atomus numurē, sākot ar radikāļa 1.C atomu kā alfabētā: α , β , γ , δ , ϵ , u.t.t., kur ω (mazais burts omega) ir pēdējais C atoms ķēdē. Tad αC , skaitot no karboksilgrupas, ir 2.C, bet βC – 3.C. Dubultsaites atrašanās vietu norāda, skaitot no radikāļa beigām (taukskābes ω gala), piemēram, oleīnskābe ir $\omega 9$ taukskābe.

Mononepiesātināta taukskābe ir oleīnskābe (18C:1, $\omega 9$), kur 18C:1 (C atomu skaits:dubultsaišu skaits) nozīmē, ka taukskābē ir 18C atomi un 1 dubultsaite. $\omega 9$ apzīmē, cik tālu no taukskābes radikāļa beigām (ω gala, jeb metilgala atrodas pēdējā dubultsaite. Biežāk sastopamās polinepiesātinātās taukskābes ir linolskābe (18C:2, $\omega 6$), α -linolēnskābe (18C:3, $\omega 3$) linsēklu eļļā, arahidonskābe (20C:4, $\omega 6$) – zivju eļļā, u.c.

Organisms spēj sintetēt taukskābes ar dubultsaiti līdz 9.C atomam no karboksilgrupas. Taukskābes, kur = ir aiz 9.C, organisms nespēj sintetēt, tās ir neaizstājamās taukskābes, ko uzņem ar uzturu (eļļām). Oleīnskābi cilvēks var sintetēt, bet linol-, linolēn- un arahidonskābe pieder pie neaizstājamajām taukskābēm.

Cis- un trans- formas dubultsaites. Cis-formas dubultsaietei H atomi abās pusēs ir vērsti uz vienu un to pašu pusi, un dubultsaites vietā radikālis veido izliekumu. Izliekti radikāļi mazāk blīvi turas kopā un vājāk pievelkas, līdz ar to šādu tauku kušanas T^o ir zemāka – tie ir šķidri tauki eļļā.

Trans-formas dubultsaites abās pusēs H atomi vērsti katrs uz savu pusi, radikālis ir taisns, taukskābe „uzvedas” kā piesātinātā taukskābe. Taisnās molekulas – piesātinātās un *trans*-taukskābes veido cietus taukus, jo taisni radikāļi blīvāk turas kopā, stiprāk pievelkas, un vairāk enerģijas vajadzīgs, lai tos izkausētu.

Organismā 98-99% ir *cis*-tauskābes, bet 1-2% ir *trans*-tauskābes. *Trans*-tauskābes tiek uzņemtas ar piena produktiem (tās veidojas atgremotāju dzīvnieku kuņģī, baktērijām šķeļot šķiedrvielas). Hidrogenējot eļļas, iegūst taukus ar daudz augstāku *trans*-dubultsaišu saturu (hidrogenētie tauki). *Cis*-tauskābes fosfolipīdu sastāvā nodrošina membrānu fluiditāti (pusšķidru stāvokli), bet, ja *trans*-tauskābju procents ir palielināts, membrānas ir cietākas, ar izmainītu caurlaidību, kas paaugstina aterosklerozes un neurodeģeneratīvu slimību risku. No neaizstājamajām *cis*-tauskābēm (arahidonskābes) sintezējas audu hormoni – eikozanoīdi (*eicosa* – divdesmit), kam pieder prostaglandīni, leukotriēni un lipoksīni.

Taukskābes (to garums, dubultsaišu skaits) nosaka tauku īpašības. Īsas un nepiesātinātas taukskābes pazemina tauku kušanas temperatūru (veidojas šķidri tauki – eļļas), bet piesātinātas un garas – paaugstina (veidojas cieti tauki).

Katabolisma reakcijas ir lipolīze – tauku hidrolīze, veidojot taukskābes un glicerīnu. Tauku depo ir taukaudos, taukskābes ar asinīm (saistītas pie albumīna) nonāk dažādos audos (muskuļos, u.c.), kur notiek to oksidēšanās (glicerīns nonāk aknās un tiek izmantots glikoneoģenēzē). Lipolīze un taukskābju oksidēšanās notiek tad, kad vajag enerģiju – ilgstošā slodzē un badojoties.

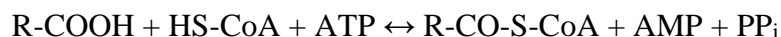
Anaboliskās reakcijas ir lipoģenēze – tauku veidošanās, kur pirmais etaps ir taukskābju biosintēze. Pēc biosintēzes taukskābes tiek esterificētas – pievienotas glicerīnam, veidojot taukus. Lipoģenēze notiek pēc ēšanas, un atjaunojoties pēc slodzes.

Taukskābju beta-oksidēšanās

β -Oksidēšanās ir galvenais taukskābju katabolisma ceļš, kurā iegūst visvairāk ATP. Tā notiek visos audos, mitohondriju matriksā.

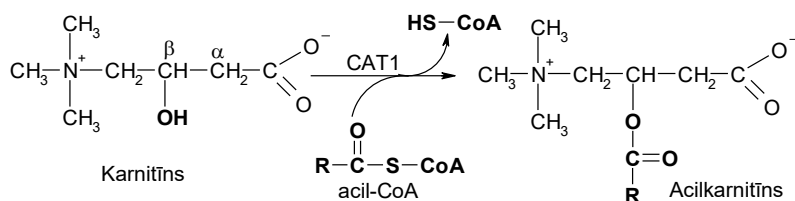
Vēsture. Taukskābju β -oksidēšanos atklāja vācu bioķīmiķis Georgs Francs Knups (*Georg Franz Knoop*, 1875-1946) 1904. gadā. Viņš iezīmēja taukskābes ar aromātisko gredzenu pie ω C atoma (ω -feniltaukskābes), pievienoja suņu barībai un noteica to metabolītus urīnā. Ja dzīvniekam deva taukskābes ar pāra skaitu C atomu, urīnā atrada metabolītus ar 2C atomiem, bet, ja dzīvniekus ēdināja ar taukskābēm ar nepāra skaitu C atomu, atrada metabolītus ar 1C atomu. Knups izvirzīja β -oksidēšanās teoriju, pēc kuras oksidēšanās notiek pie β C atoma, un taukskābei secīgi tiek atšķelti 2C gari fragmenti. Vēlāk šī hipotēze tika pierādīta. Karnitīna stimulējošo ietekmi uz β -oksidēšanos atklāja 50-tajos gados amerikāņu zinātnieks Irvings B. Fritz (Fritz 1955).

Taukskābju transports cauri šūnas un mitohondriju membrānām. β -oksidēšanās notiek mitohondrija matriksā. Taukskābes no asinīm transportē vispirms cauri šūnas membrānai un tad – cauri mitohondriju membrānām. Cauri šūnas membrānai taukskābes uz citosolu transportē taukskābju transportproteīni (membrānā integrēti proteīni). Garķēžu taukskābes citosolā tiek aktivētas – piesaistītas pie kofermenta A (HS-CoA), veidojot acilkofermentu A (acil-CoA). Reakcija patērē 1ATP. Reakciju katalizē acil-CoA ligāze.



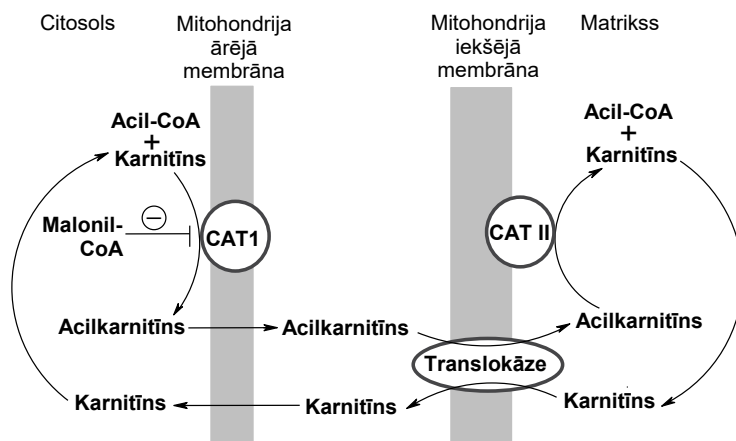
Taukskābe piesaistās pie CoA aktīvās grupas (HS-) ar tioestera saiti (-CO-S-), tātad garķēžu taukskābes šūnas citosolā ir acil-CoA jeb CoA tioesteru veidā. Īso un vidējo ķēžu taukskābes mitohondriju membrānas šķērso neesterificētā formā un aktivējas mitohondriju matriksā.

Garķēžu acil-CoA mitohondrijā ienes **karnitīna** transportsistēma. Taukskābi (acilgrupu) no CoA uz L-karnitīnu (β -hidroksi- γ -N-trimetilaminosviestskābi) pārnes **karnitīnaciltransferāze I (CAT1)**, kas atrodas mitohondriju ārējā membrānā. Taukskābe (acilgrupa) piesaistās karnitīnam pie β C hidroksilgrupas ar estersaiti, veidojas taukskābju-karnitīna esterī jeb acilkarnitīns, kur (2. att.). CAT1 ir β -oksidēšanās ātrumu noteicošais enzīms (skat. pie β -oksidēšanās regulācija).



2. att. Acilkarnitīna veidošanās, ko katalizē CAT1.

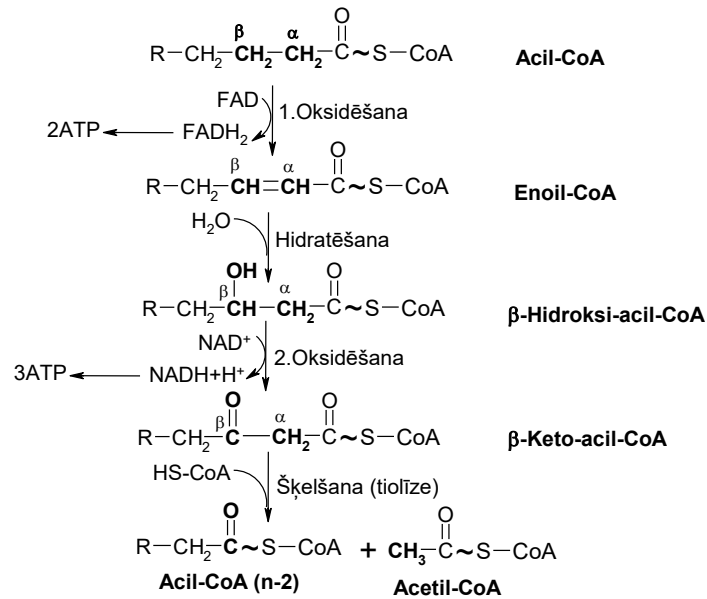
Mitohondriju iekšējā membrāna ir blīvāka nekā ārējā membrāna. Iekšējā membrānā (3. att.) atrodas karnitīn-acilkarnitīn-translokāze (CACT), kas maina acilkarnitīnu pret karnitīnu, kas nāk no mitohondrija matriksa. Mitohondrija matriksā karnitīn-acil-transferāze II (CAT II), kas atrodas mitohondriju iekšējā membrānā, taukskābi (acilgrupu) atkal pārnes no karnitīna pie CoA, veidojot acil-CoA, kas ieiet β-oksīdēšanās reakcijās.



3. att. Karnitīna transportsistēma: taukskābju (acilgrupu) transports cauri mitohondrija membrānām.

β-Oksīdēšanās notiek acil-CoA molekulā starp αC un βC atomiem (jeb 2.C un 3.C). Katrā β-oksīdēšanas ciklā ir četras reakcijas.

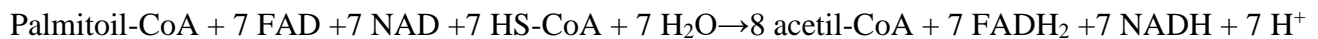
1. Oksidēšana. **Acil-CoA-dehidrogenāze** oksidē (atņem 2H un izveido dubultsaiti), veidojas enoil-CoA. Iegūst reducēto FADH₂.
2. Hidratēšana. **Enoil-CoA hidratāze** pievieno ūdens molekulu. Starp αC un βC izveidojas vienkāršā saite, αC saņem H, bet βC – hidroksilgrupu. Izveidojas β-hidroxiacil-CoA.
3. Oksidēšana. **β-Hidroxiacil-CoA-dehidrogenāze** oksidē (atņem 2H) β-hidroxiacil-CoA pie βC: CH-OH vietā veidojas C=O. Veidojas β-ketoacil-CoA. Iegūst reducēto NADH.
4. Šķelšana (tiolīzes reakcija). **β-Ketoacil-CoA-tiolāze** šķeļ saiti starp αC un βC (atšķeļ acil-CoA), un atlikušo (n-2) ķēdi piesaista pie citas CoA molekulas.



4. att. Taukskābju β -oksidēšanās.

Acil-CoA iesaistās nākamajā β -oksidēšanās ciklā. Cikli atkārtojas, līdz molekula ir pilnīgi oksidēta – sadalīta 2C fragmentos (acetil-CoA). Ciklu skaitu var aprēķināt pēc formulas: $n/2-1$, kur n ir C atomu skaits taukskābē. Piemēram, palmitīnskābe (16C) oksidēsies $16/2-1 = 7$ ciklos, kuru gaitā radīsies 8 acetil-CoA.

Palmitīnskābes β -oksidēšanās vienādojums:



Var aprēķināt, cik daudz ATP iegūst, oksidējot palmitīnskābi.

Katrā β -oksidēšanās ciklā iegūst 1FADH₂ un 1NADH. Tie nonāk elektronu transporta ķēdē, kur katra FADH₂ molekula dod 2 ATP, bet NADH dod 3 ATP (kopā vienā ciklā iegūst 5ATP). Tātad β -oksidēšanās 7 ciklos kopā iegūst: $7 \times 5 = 35$ ATP. Šajos ciklos veidojas 8 acetil-CoA, un katrs no tiem, oksidējoties Krebsa ciklā, dod 12 ATP, tātad kopā Krebsa ciklā iegūst: $8 \times 12 = 96$ ATP. Saskaitot kopā β -oksidēšanā un Krebsa ciklā iegūto, iegūst: $96 + 35 = 131$ ATP molekulu. Tātad taukskābes ir bagātākas ar enerģiju, salīdzinot ar glikozi (38 ATP).

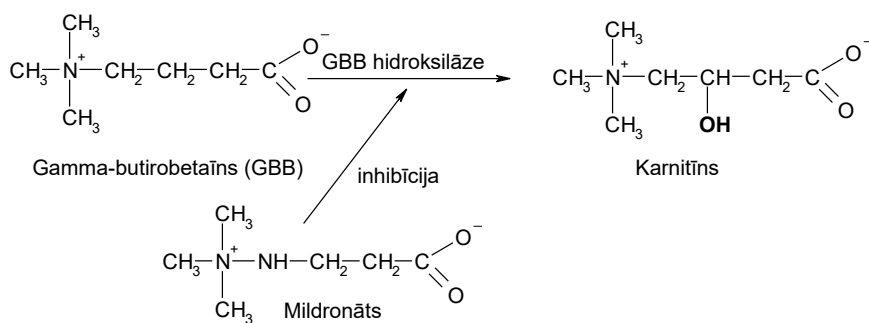
Taukskābes ar nepāra skatu C atomu oksidējas, līdz pēdējā ciklā pāri paliek 3C garš fragments, kas veido propionil-CoA. Ciklu skaitu var aprēķināt: $n-3/2$, kur n ir C atomu skaits taukskābē. Piemēram 17C gara taukskābe oksidēsies $17-3/2 = 7$ ciklos, kur veidosies 7 acetil-CoA un viens propionil-CoA.

Nepiesātināto taukskābju β -oksidēšanai vajadzīgi papildus divi enzīmi: izomerāze un reduktāze. Taukskābe oksidējas vairākos ciklos, līdz tuvojas dubultsaite. Ja acil-CoA molekulā dubultsaite atrodas pie 3.C (dubultsaites pie nepāra skaitļu C), tas neļauj veidoties dubultsaitei pie 2.C (acil-CoA-dehidrogenāzes reakcijā). Izomerāze dubultsaiti novirza no 3.C pie 2.C. Tad acil-CoA-dehidrogenāzes reakcija nav vajadzīga (FAD nereducējas – rodas 2 ATP mazāk). Ja dubultsaite atrodas pie 4.C. acil-CoA molekulā (dubultsaites pie pāra skaitļu C), tad vajag abu enzīmu palīdzību. Pēc acil-CoA-dehidrogenāzes reakcijas veidojas divas dubultsaites (pie 2.C un 4.C), reduktāze to reducē (izmantojot 1NADH) un veido vienu dubultsaiti pie 3.C. Tad izomerāze to pārceļ pie 2.C. Tādējādi nepiesātināto taukskābju β -oksidēšanā iegūst nedaudz mazāk ATP, salīdzinot ar tāda paša garuma piesātinātām taukskābēm.

β -Oksidēšanās regulācija. β -Oksidēšanās ātrumu noteicošais enzīms ir

karnitīnāciltransferāze I (CAT1). To stimulē taukskābes, acil-CoA un karnitīns (substrāts pieejams lielā koncentrācijā), bet inhibē malonil-CoA. Malonil-CoA ir taukskābju biosintēzes starpprodukts, un, ja notiek taukskābju biosintēze, β-oksīdēšanās bremzējas.

Mildronāts. Taukskābju β-oksīdēšanās tiek traucēta, ja trūkst skābeklis, piemēram, pie išēmijas, kas ir nepietiekoša audu apgāde ar asinīm vai pilnīgs tās trūkums. Išēmiski apstākļi audos ir gan pie sirds asinsvadu slimībām, gan arī veseliem cilvēkiem ilgstošā, intensīvā slodzē. Tad β-oksīdēšanās bremzējas, un mitohondriju starpmembrānu telpā uzkrājas acilkarnitīns. Tas ir kaitīgs audiem, jo bojā membrānas, darbodamies kā virsmas aktīva viela – deterģents. Deterģenta īpašības ir vielām, kuru molekulas viena daļa ir hidrofila (šai gadījumā karnitīns), otra – hidrofoba (acilgrupa – jeb taukskābe). Šūnas iet bojā nekrozē. Audu bojājumu varētu samazināt, ja novērstu acilkarnitīna uzkrāšanos. Latvijas Organiskās sintēzes institūtā Ivara Kalviņa vadībā ir sintezētās zāles mildronāts (ar ģenērisko nosaukumu – meldonijs), kas samazina karnitīna biosintēzi organismā. Karnitīns sintezējas aknās un nierēs, kā arī tiek uzņemts ar dzīvnieku izcelsmes pārtikas produktiem – buljonu, gaļu u.c. Mildronāts konkurējoši inhibē karnitīna biosintēzes pēdējo reakciju – hidroksilēšanu pie βC (5. att.). Reakciju katalizē γ-butirotetaīna hidroksilāze, un mildronāta molekula ir līdzīga šī fermenta substrātam – γ-butirotetaīnam (GBB). Ja acetil-CoA no taukskābju β-oksīdēšanās ir mazāk, enerģijas ieguve pārslēdzas uz ogļhidrātiem (piruvātdehidrogenāzes līmenī). Glikozes oksidēšana arī patērē mazāk skābekļa, salīdzinot ar taukskābēm. Tādējādi mildronāts optimizē audu skābekļa patēriņu un enerģijas apgādi.

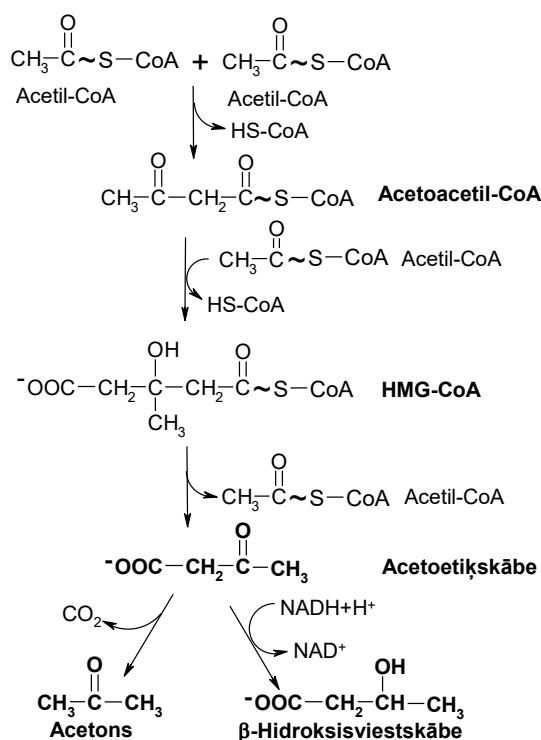


5. att. Mildronāta inhibējošā ietekme uz karnitīna biosintēzes pēdējo etapu.

Ketonvielas. Badojoties acetil-CoA nevar veidot glikozi (no taukiem nevar veidoties ogļhidrāti). Jo acetil-CoA nevar pārvērsties ne par piruvātu (piruvātdehidrogenāzes reakcija ir neatgriezeniska) ne par oksaloetiķskābi, kura kā ābolskābe varētu iziet no mitohondrijiem un iet glikoneoģenēzē. Glikoze var veidoties tikai no glikoģenajām aminoskābēm, glicerīna, piruvāta, laktāta un acetona. Acetil-CoA var tikai oksidēties Krebsa ciklā vai veidot ketonvielas.

Ketonvielas veidojas **aknās** apstākļos, kad enerģijas ieguvei nav pieejami ogļhidrāti (badojoties, ilgstošā slodzē vai pie nekompensēta I tipa diabēta). Tad organismā pastiprinās taukskābju β-oksīdēšanās, un aknās arī intensīvi notiek glikoneoģenēze. Aknās acetil-CoA nevar iet Krebsa ciklā, jo nav pieejama oksaloetiķskābe (Krebsa cikla pirmā reakcija ir: acetil-CoA + oksaloetiķskābe → citronskābe + CoA). Visa oksaloetiķskābe ir patērēta glikoneoģenēzē. Tad hepatocītu mitohondrijos veidojas ketonvielas (ketoģenēze).

Ketoģenēzes reakcijas. Divas acetil-CoA molekulas kondensējas (6. att.), veidojot acetoacil-CoA. Tas pievieno vēl vienu acetil-CoA, veidojot β-hidroksi-β-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA). Liāze HMG-CoA sašķeļ par acetil-CoA un **acetoetiķskābi** (acetoacetāts). Acetoetiķskābi reducējot, veidojas **β-hidroksisviestskābe** (β-hidroksibutirāts). Acetoetiķskābe var arī spontāni dekarboksilēties, veidojot **acetonu**.



6. att. Ketonvielu biosintēze (ketoģenēze).

Ketonvielas ir ūdenī šķīstošas un tiek transportētas ar asinīm. Tās kā enerģijas avotu patērē visi audi, izņemot aknas. Lielākie patērētāji ir sirds, smadzenes, nieres, muskuļi. Audos β -hidroksisviestskābe oksidējoties pārvēršas atpakaļ par acetoetiķskābi. Acetoetiķskābe divos etapos tiek pārvērsta par 2acetil-CoA (aknās nav viens no enzīmiem, kas to veic). Acetons nespēj pārvērsties par acetil-CoA, tas galvenokārt tiek izelpots (acetonu var aknās pārvērst par pienskābi).

Ketoze ir pastiprināta ketonvielu veidošanās, kas pārsniedz to patēriņu audos. Tad ketonvielu koncentrācija asinīs palielinās, tās tiek izvadītas ar urīnu, un izelpā jūtama acetona smarža.

Taukskābju oksidēšanās citi ceļi

Peroksisomālā β -oksidēšana. Peroksisomās oksidējas ļoti garās (garākas par 20C) taukskābes, zarotās taukskābes, eikozanoīdi (prostaglandīni, leukotriēni, u.c.), terpēnu atvasinājumi (karotinoīdi), kā arī garķēžu dikarbonskābes. Polinepiesātinātās taukskābes var oksidēties arī mitohondrijos, bet peroksisomās tas notiek ātrāk. Peroksisomu membrānu taukskābes šķērso kā CoA esterī (acil-CoA).

β -Oksidēšanās norit pēc tādas pašas shēmas kā mitohondrijos, katrā ciklā ir četras reakcijas, no tām pirmā reakcija ir atšķirīga no mitohondriālajām reakcijām. Pirmo reakciju katalizē acil-CoA-oksidadāze (mitohondrijos – reduktāze). Abiem enzīmiem kofaktors ir FAD. Bet mitohondrijos reducētais FADH_2 aiziet uz elektronu transporta ķēdi un dod 2ATP, bet peroksisomās FADH_2 elektronus atdod skābeklim, veidojot audiem ļoti kaitīgo ūdeņraža peroksīdu (H_2O_2). Tad katrā ciklā veidojas par 2ATP mazāk nekā mitohondrijos.

Pēc ķēžu saīsināšanas (līdz 8C) taukskābes no peroksisomām bieži tiek pārnestas uz mitohondrijiem tālākai oksidēšanai.

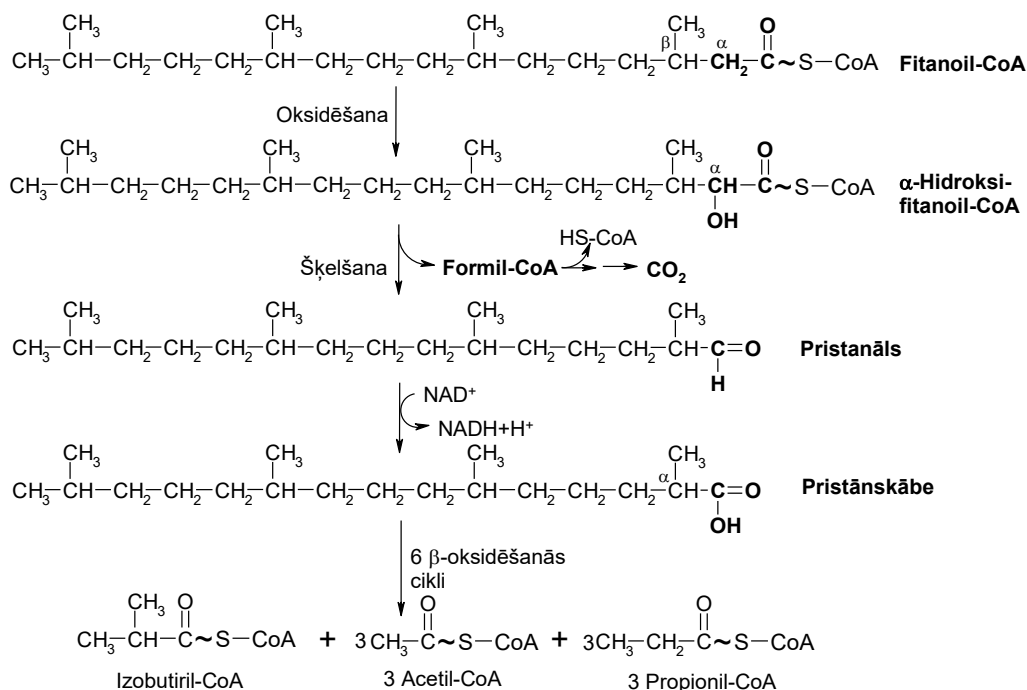
Alfa-oksidēšana. Taukskābe tiek oksidēta pie α C. Tiek atšķelta karboksilgrupa, kas izdalās kā CO_2 . ATF neveidojas. Notiek aknu un smadzeņu šūnu peroksisomās. α -Oksidēšanā ieiet zarotās taukskābes, kam pie β C ir metilgrupa, kura neļauj taukskābei ieiet β -oksidēšanas reakcijās. Klasisks

piemērs ir fitānskābe, kas veidojas no spirta – fitola – hlorofila sastāvdaļas. α -Oksidēšanā arī veidojas taukskābes ar nepāra skaitu C atomu.

Peroksisomā fitānskābe ienāk kā fitanoil-CoA. α -Oksidēšanās etapi:

1. Oksidēšana. **Fitanoil-CoA-dioksigenāze** no O_2 vienu O atomu pievieno pie α C (izveido -OH grupu), veidojas α -hidroksi-fitanoil-CoA. Otru O atomu dod dzintarskābei (kura veidojas no 2-ketoglutariskābes, to dekarboksilējot), Fe^{2+} saturošs enzīms.
2. Šķelšana. **α -Hidroksi-fitanoil-CoA-liāze** atšķeļ karboksilgrupu kā formil-CoA (H-CO-SCoA), no kura tālāk veidojas CO_2 . Reakcijā izveidojas pristānskābes aldehīds (pristanāls).

Pristanāls oksidējas (aldehīddehidrogenāze) par pristānskābi. Pristānskābei metilgrupa ir pie α C, kas ļauj tai ieiet β -oksidēšanas reakcijās. Tikai tajā ciklā, kur atšķeļas metil-aizvietotais C, acetil-CoA vietā veidojas propionil-CoA. Pristānskābe ieiet β -oksidēšanās reakcijās turpat peroksisomās. Sešos β -oksidēšanās ciklos izveidojas 3 propionil-CoA (zarojumu vietas), 3 acetil-CoA un viens izobutiril-CoA (ω gals).



7. att. Taukskābju α -oksidēšanās.

Omega-oksidēšana (mikrosomālais ceļš). Taukskābi oksidē pie ω gala. Alternatīvs ceļš β -oksidēšanai, kurā iegūst ATP. Tas notiek dažādos audos. ω -Oksidēšanās loma palielinās, ja ir traucēta β -oksidēšanās. Notiek endoplazmatiskajā tīklā jeb mikrosomās (endoplazmatiskā tīkla fragmenti, ko iegūst šūnu ultracentrifugēšanā). Parasti šādi katabolizējas vidēji garo ķēžu (6-12C) taukskābes. Taukskābes ω -gala - CH_3 grupu hidroksilē par - CH_2OH (ar citohroma P450 līdzdalību) un tad oksidē līdz - $COOH$, veidojot dikarbonskābi. Tai var pievienot CoA pie abiem galiem, t.i., notiek β -oksidēšana no abiem galiem līdz 4C garai dikarbonskābei (dzintarskābei), ko izmanto Krebsa ciklā.

Taukskābju biosintēze

Taukskābju biosintēze notiek pēc līdzīgas shēmas kā β -oksidēšanās tikai pretējā virzienā – taukskābes veidojas, secīgi savienojot 2C fragmentus (acetil-CoA). Turklāt abi procesi vienlaicīgi nenotiek, viens izslēdz otru. Taukskābju biosintēze notiek visos audos, bet visvairāk aknās un taukaudos.

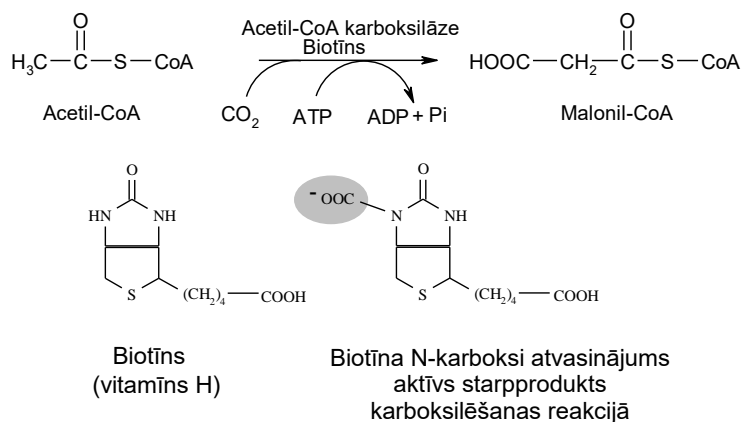
Atšķirības starp β -oksidēšanos un taukskābju biosintēzi.

1. Taukskābju biosintēze (līdz 16C – palmitīnskābe) notiek šūnas citosolā (β -oksidēšanās – mitohondrijos).
2. 2C fragmentus pievieno malonil-CoA formā. Malonil-CoA veidošanās ir termodinamiski nozīmīga reakcija (neatgriezeniska). Tā ir acetil-CoA karboksilēšana, kur patērē 1ATP. Palmitīnskābes sintēzei vajadzīgi astoņi 2C fragmenti, no kuriem, tikai viens ieiet reakcijās kā acetil-CoA, pārējie septiņi – kā malonil-CoA.
3. Taukskābju biosintēzē reducēšanas reakcijās izmanto NADPH, β -oksidācijā – NADH un FADH₂.
4. Visi fermenti, kuri katalizē taukskābju biosintēzi, ir apvienoti lielā kompleksā – taukskābju sintāzē.
5. Taukskābju biosintēzē aktivētie acilatlikumi ir saistīti ar acilpārnēsējproteīnu (ACP, *acyl carrier protein*), bet β -oksidācijā – ar CoA.

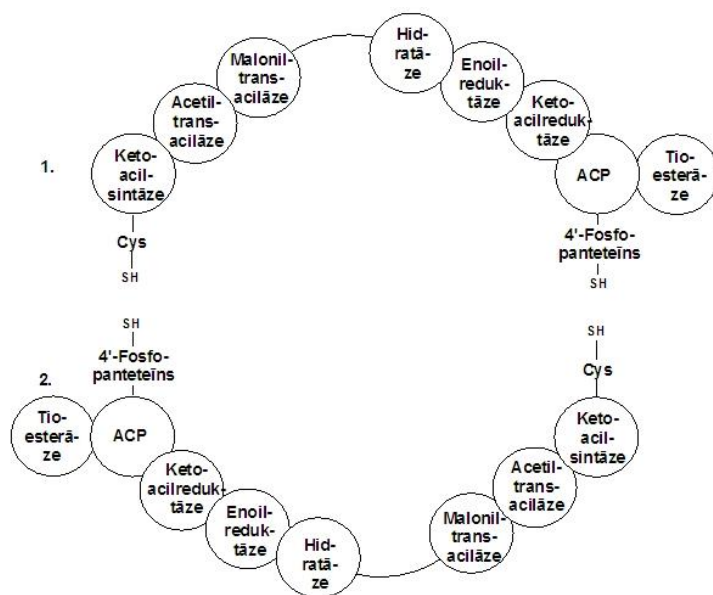
Atšķirīgais novietojums, atšķirīgie enzīmi un substrāti ļauj abus procesus atšķirīgi regulēt.

C atomu avots taukskābju biosintēzē ir acetil-CoA. Tas veidojas mitohondrijos piruvāta dekarboksilēšanā. Bet taukskābju biosintēze notiek citosolā, un acetil-CoA nevar šķērsot mitohondriju membrānas. Acetil-CoA transportam caur mitohondriju membrānu bez karnitīna transportsistēmas ir zināma vēl arī **citrāta** (citronskābes) transportsistēma. Citrāts veidojas Krebsa cikla pirmajā reakcijā. Speciāla translokāze citrātu iznes citosolā, kur ATP-citrātlīaze to sašķeļ par oksaloacetātu un acetil-CoA, patērējot 1 ATP (oksalacetāts reducējas par malātu un atgriežas mitohondrijā). Citrātu transportē uz citoplazmu tad, ja tā koncentrācija mitohondrijā ir liela (pēc ēšanas, kad glikozes ir daudz). Ja cilvēks ilgstoši maz kustas, bet daudz ēd, tad citrāta veidā acetil-CoA tiek iznests no mitohondrijiem un izmantots taukskābju un tālāk – tauku biosintēzē. Šādā ceļā par daudz uzņemtie ogļhidrāti pārvēršas taukos.

Sagatavošanās reakcija – **acetil-CoA karboksilēšana, veidojot malonil-CoA**. Reakciju katalizē **acetil-CoA-karboksilāze**, patērējot 1ATP (6. att.). Karboksilēšanas reakcijai vajadzīgs koferments **biotīns (vitamīns H)**. Ferments sastāv no vairākām identiskām subvienībām, katra no tām satur biotīnu, biotīna karboksilāzi, biotīna karboksilāzes pārnese proteīnu, transkarboksilāzi un alostērisko centru. Reakcija notiek divās stadijās: 1. biotīna karboksilēšana, 2. karboksilgrupas pārnese no biotīna uz acetil-CoA. Malonil-CoA veidā taukskābju biosintēzē ienāk aktivētās acetil-CoA molekulas, kuras secīgi pievienojas taukskābes C atomu ķēdei.



8. att. Taukskābju biosintēzes pirmā reakcija – acetil-CoA karboksilēšana (koferments biotīns).



9. att. Taukskābju sintāzes dimērs.

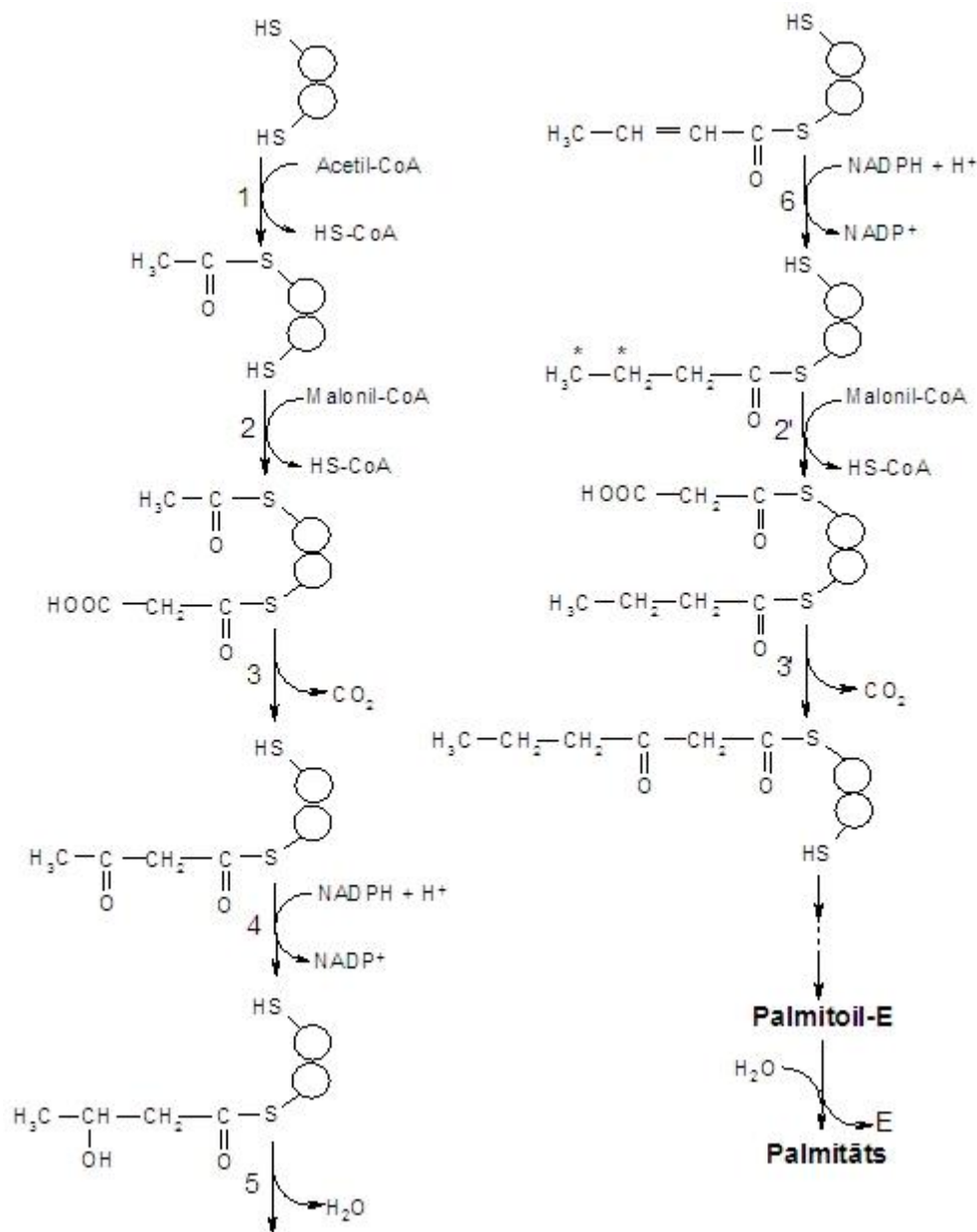
Taukskābju sintāze ir daudzfermentu komplekss, kas sastāv no divām identiskām peptīdu ķēdēm – dimērs (9. att.). Katrā peptīdu ķēdē ir apvienoti septiņi fermenti un acilpārnesejproteīns (*acyl carrier protein, ACP*). ACP ir tāda pati loma kā CoA – pie tā -SH grupām saistās augošā taukskābes ķēde. ACP pēc uzbūves ir līdzīgs CoA, tas arī satur fosforilētu pantotēnskābi un aktīvo grupu -SH.

Vispirms speciālas transferāzes pārnes acetilgrupu un malonilgrupu no CoA pie ACP. Aktīvā taukskābju sintāzē – dimērā ir divas subvienības un divi ACP. Vienā subvienībā uz ACP pārnes acetilgrupu **acetiltransacilāze** (10. att. 1), otrajā subvienībā uz ACP pārnes malonilgrupu **maloniltransacilāze** (10. att. 2).

Taukskābes ķēde augšana (elongācija) notiek vairākos ciklos, kur katrā ciklā ir četras reakcijas. Tās ir pretējas β -oksidēšanas reakcijām, kur bija 4.-šķelšana, 3.-oksidēšana, 2.-hidratācija un 1.-oksidēšana).

1. Kondensācija (10. att. 3). **β -Ketoacilsintāze** savieno acetilgrupu un malonilgrupu, veidojot β -ketoacil-ACP. Reakcijā atbrīvojas CO_2 (tas pats oglekļa atoms, ko bija saistījis biotīns).
2. Reducēšana (10. att. 4). **β -ketoacilreduktāze** reducē βC ketogrupu par hidroksilgrupu, izmantojot NADPH, veidojas β -hidroksiacil-ACP.
3. Dehidratācija (10. att. 5). **Hidratāze** atšķēļ ūdens molekulu, veidojas dubultsaite starp α un βC .
4. Reducēšana (10. att. 6). **Enoilreduktāze** reducē dubultsaiti, izmantojot NADPH, veidojas vienkāršā saite

Pirmajā ciklā ir iegūta 4C gara acilgrupa, kas joprojām ir saistīta pie ACP. Nākamajā reakciju ciklā tam pievienojas vēl viena malonilgrupa un CO_2 atšķēļas (10. att. 2' un 3'). Tātad pirmajā ciklā iegūst 4C, bet katrā nākamajā ciklā ķēde pagarinās par 2C atomiem. Cikli atkārtojas, kamēr taukskābes ķēde izaug līdz 16C. Palmitīnskābes sintēzei ir vajadzīgi $n/2-1=7$ cikli. Vajadzīgi arī 7ATP (septiņu malonil-CoA sintēzei) un 8NADH (katrā elongācijas ciklā pa divi). Beigās **tioesterāze** atbrīvo uzsintezēto taukskābi.



10. att. Taukskābju biosintēzes etapi.

Taukskābju sintāze var sintezēt ne tikai 16C garo palmitīnskābi, bet arī vidējo ķēžu taukskābes, ja sintēzes cikli agrāk pārtraucas. Bet taukskābju ķēžu pagarināšanās (elongācija) un nepiesātinātu taukskābju sintēze (desaturācija) notiek gludajā endoplazmatiskajā tīklā, kur notiek arī to pievienošana glicerīnam (esterifikācija) – lipogēze.

Elongācija ir taukskābes pagarināšanās (līdz 18 vai 20C), tā notiek gludajā endoplazmatiskajā tīklā. Taukskābei (palmitoil-CoA) tiek pievienoti vēl 2C gari fragmenti malonil-CoA sastāvā līdzīgi kā taukskābju sintāzē, tikai darbojas citi fermenti, pievienošana ir taukskābei pie karboksilgala, un ACP vietā darbojas CoA.

Desaturācija ir dubultsaišu veidošanās taukskābē. Tā notiek gludajā endoplazmatiskajā tīklā. Taukskābju acil-CoA desaturāze ir oksidāze ar kofaktoriem: O₂, NADH, citohromu b5. Desaturāze atšķēļ no vienkāršas saites 2H un atdod skābeklim (O₂), otrs 2H skābeklis saņem no NADH, un veidojas 2H₂O un vienkāršās saites vietā – dubultsaite. Desaturāze spēj izveidot dubultsaiti līdz 9.C (oleīnskābe), bet nespēj tālāk par 9.C. Dubultsaiti tālāk par 9.C spēj izveidot

baktērijas un augi. Tātad linolskābe, linolēnskābe un arahidonskābe ir neaizstājamās taukskābes, kas jāuzņem ar uzturu. Desaturāzes nespēj darboties ar brīvām taukskābēm, tām jābūt fosfolipīdu sastāvā.

Taukskābju biosintēzes regulācija. Taukskābju biosintēzes regulējošais ferments ir **acetil-CoA-karboksilāze**, kuras aktivitāti var regulēt divos veidos: allostēriski un kovalenti modificējot (fosforilējot/defosforilējot).

Allostēriski to aktivē citrāts, kas nāk ārā no mitohondrijiem, kad acetil-CoA ir daudz (pēc ēšanas). Bet to inhibē sintēzes galaprodukts palmitoil-CoA, kas liecina, ka taukskābju ir uzsindezēts pietiekami daudz.

Otrs regulācijas veids ir ar kovalento modifikāciju (fosforilēšanu). Kad šūnā ATP ir maz, enzīms ir fosforilēts un neaktīvs (enerģijas ir maz, un biosintēze patērē enerģiju), kad ATP ir daudz – defosforilēts un aktīvs. Pēc šāda mehānisms darbojas hormoni: insulīns aktivē (izdalās pēc ēšanas), bet glikagons (badojoties) un adrenalīns (stresā, fiziskā slodzē) acetil-CoA-karboksilāzi inaktivē. Tātad taukskābju sintēze notiek tad, kad cilvēks ir paēdis – acetil-CoA un enerģijas (ATP) ir daudz. Bet β -oksidēšana aktivizējas tad, kad acetil-CoA un ATP ir maz.

Izmantotā literatūra

1. Lehninger, A.L., Nelson, D.L., Cox, M.M. (2004). *Lehninger Principles of Biochemistry* (4th edition) W. H. Freeman & Co.
2. Lieberman, M. A., Marks, A. (2008). *Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach* (3rd revised North American ed.) Lippincott Williams and Wilkins, p. 1024.
3. MacLaren, D., Morton, J. (2011). *Biochemistry for Sport and Exercise Metabolism*. Wiley-Blackwell, 264 pages. ISBN: 978-0-470-09184-5.
4. Maughan, R.J., Gleeson, M. (2010). *The Biochemical Basis of Sports Performance*. Second Edition. Oxford University Press, p. 336. ISBN: 9780199208289
5. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W. (1999). *Harper's Biochemistry* (25th edition). McGraw-Hill Publishing Co, p. 927.
6. Волков, Н. (2000). *Биохимия мышечной деятельности: учебник*,. Олимпийская литература. 504 страницы. ISBN: 966-7133-29-X.
7. Михайлов С.В. (2006). *Спортивная биохимия*. 3-е издание. Советский спорт. 220 страниц. ISBN: 5-9718-0108-2.