

Lipid Metabolism

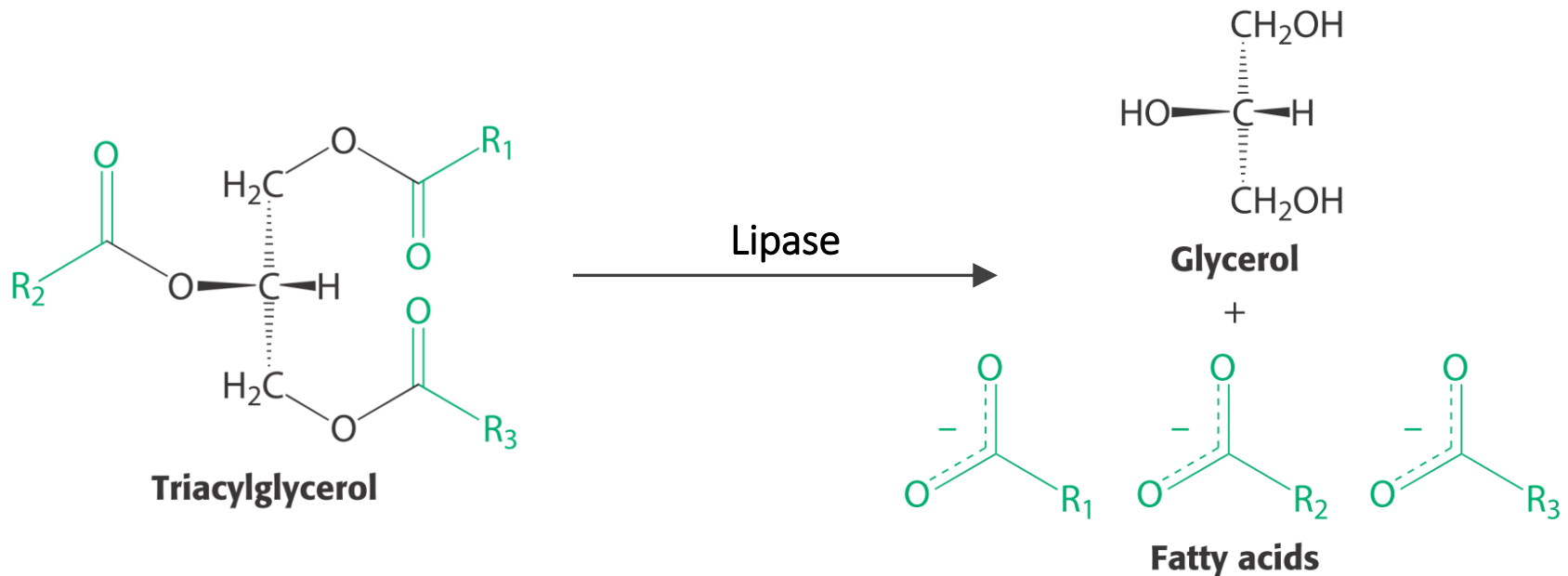


Dr Supanut Pairohakul

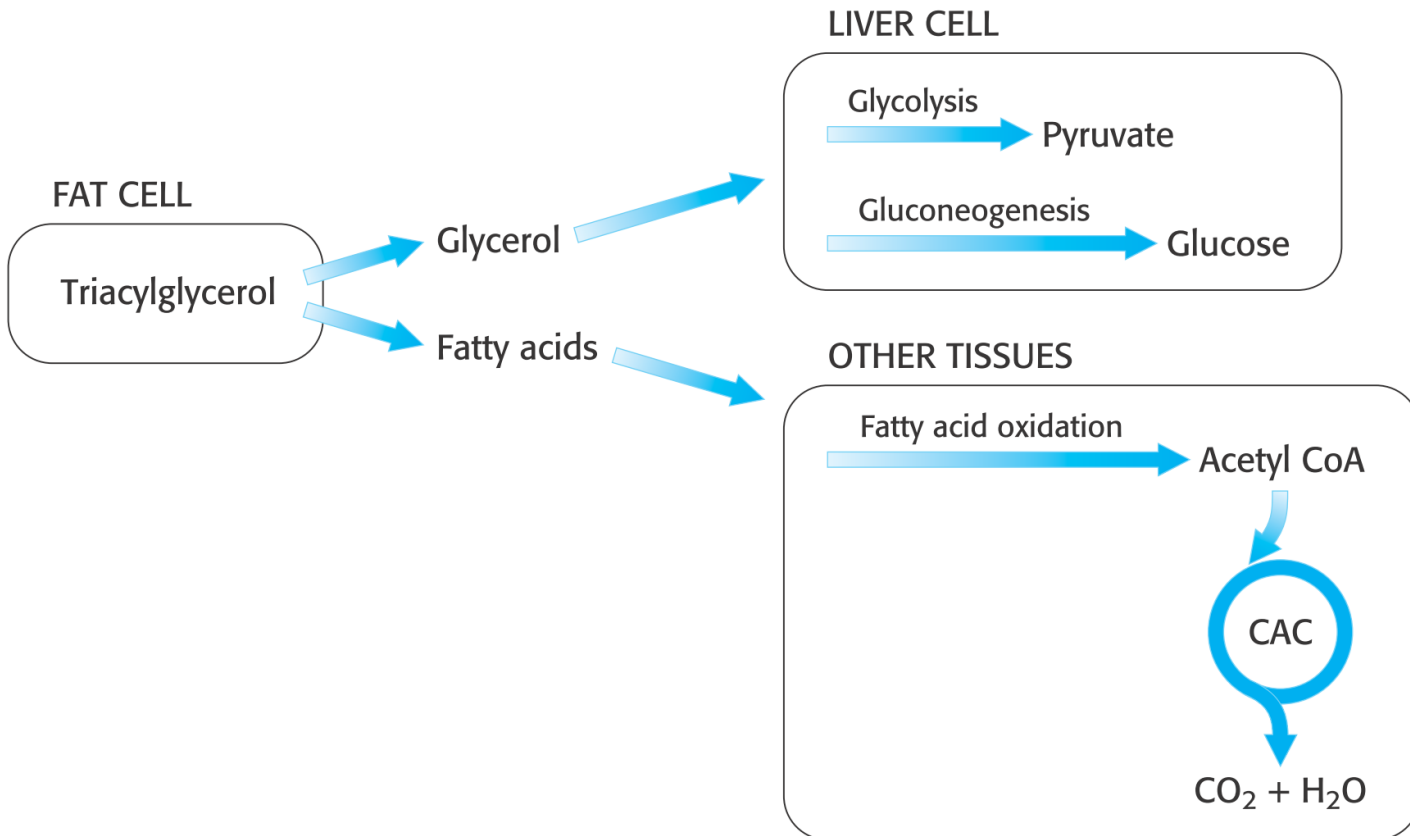
Lipolysis

- Lipolysis

- กระบวนการที่มีการย่อย TAG ให้เป็น FFA และ glycerol



Lipolysis

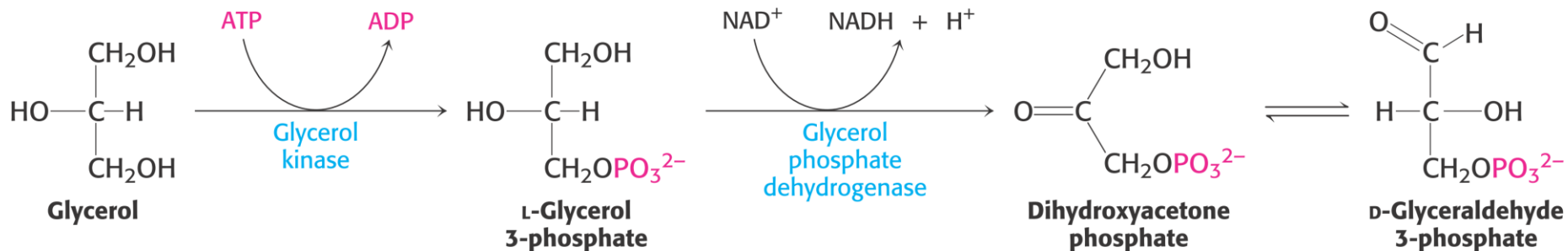


Lipolysis generates fatty acids and glycerol

Glycerol Metabolism

• Glycerol Metabolism

- กลีเซอรอลจะถูกดัดแปลงที่ตับและถูก phosphorylation แล้วเปลี่ยนเป็น DHAP ก่อน
จะเกิด isomerization กลายเป็น G3P เข้าสู่ไกลโคไลซิสต่อไป



- นอกจากนี้ glycerol ยังสามารถเปลี่ยนกลับเป็น pyruvate และ glucose ผ่าน gluconeogenesis กลับไปใหม่ได้

Fatty Acid Catabolism

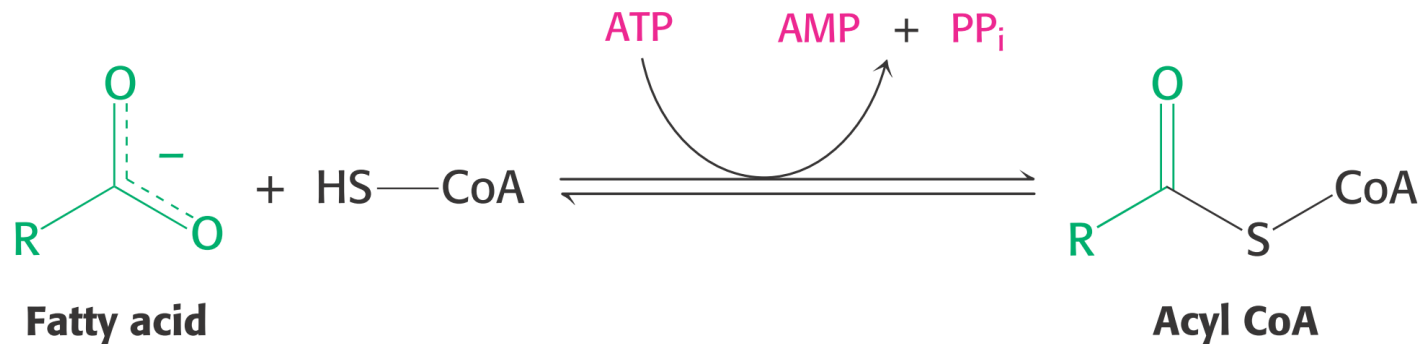
- Fatty acid catabolism

- มีการเกิด fatty acid degradation ในไมโทคอนเดรีย
- ขั้นตอนการเกิด fatty acid oxidation
 - Fatty acid activation
 - Acyl CoA transport using carnitine
 - β -oxidation of fatty acid

Fatty Acid Catabolism

Fatty Acid Catabolism (1) – Fatty Acid Activation

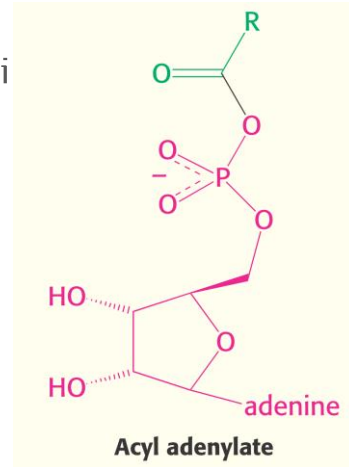
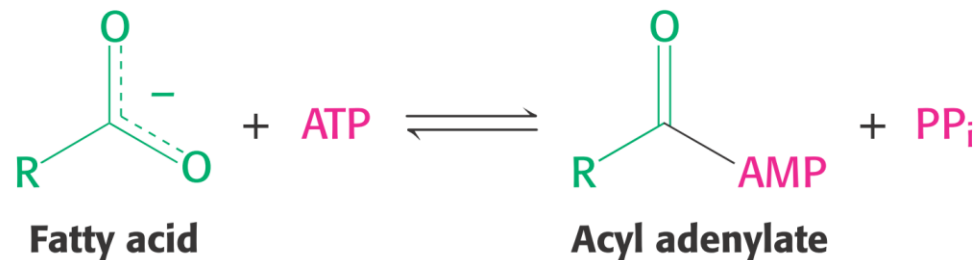
- กระบวนการที่มีการเปลี่ยน fatty acid ให้อยู่ในรูปของ acyl CoA
- เกิดที่ outer mitochondrial membrane
- เอนไซม์ที่กระตุ้นกระบวนการนี้ คือ acyl CoA synthetase



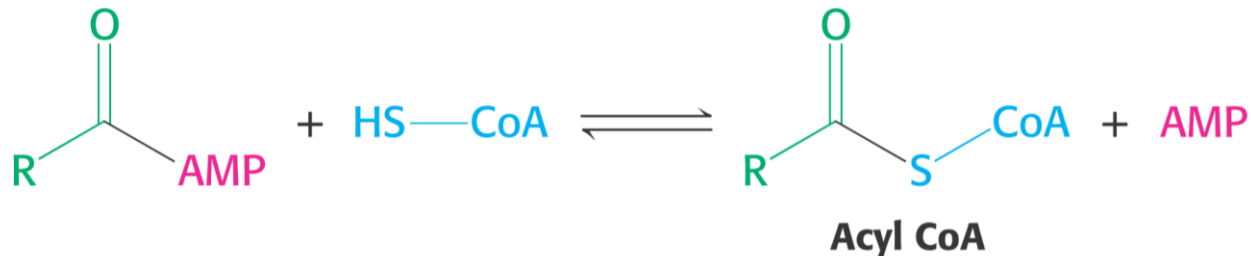
Fatty Acid Catabolism

Fatty Acid Catabolism (1) - Fatty Acid Activation

- (1) fatty acid ทำปฏิกิริยากับ ATP เป็น acyl adenylate และ PP_i



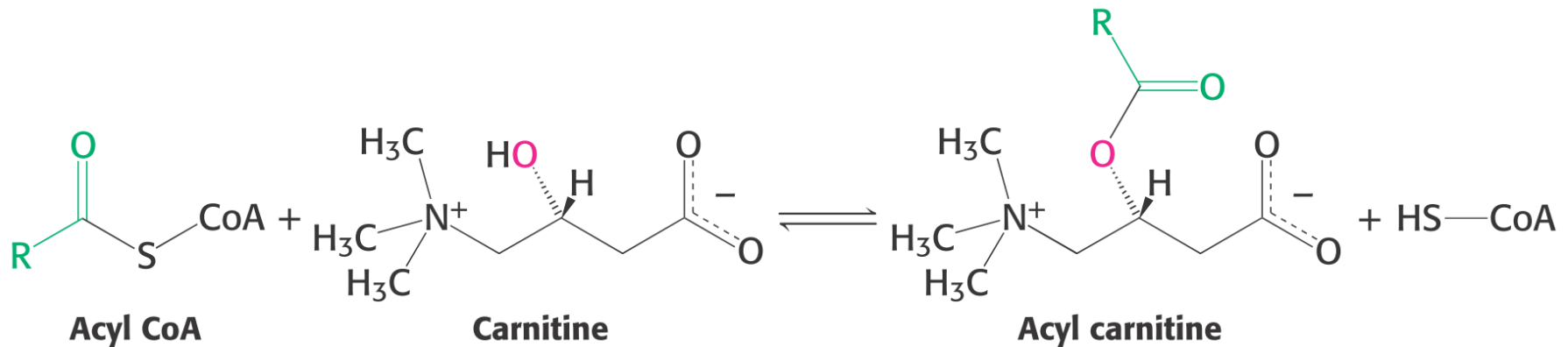
- (2) sulfhydryl group ของ CoA เข้าไปทำปฏิกิริยากับ acyl adenylate เกิดเป็น acyl CoA ที่จะมีการลำเลียงเข้าไปในไมโทคอนเดรียต่อไป



Fatty Acid Catabolism

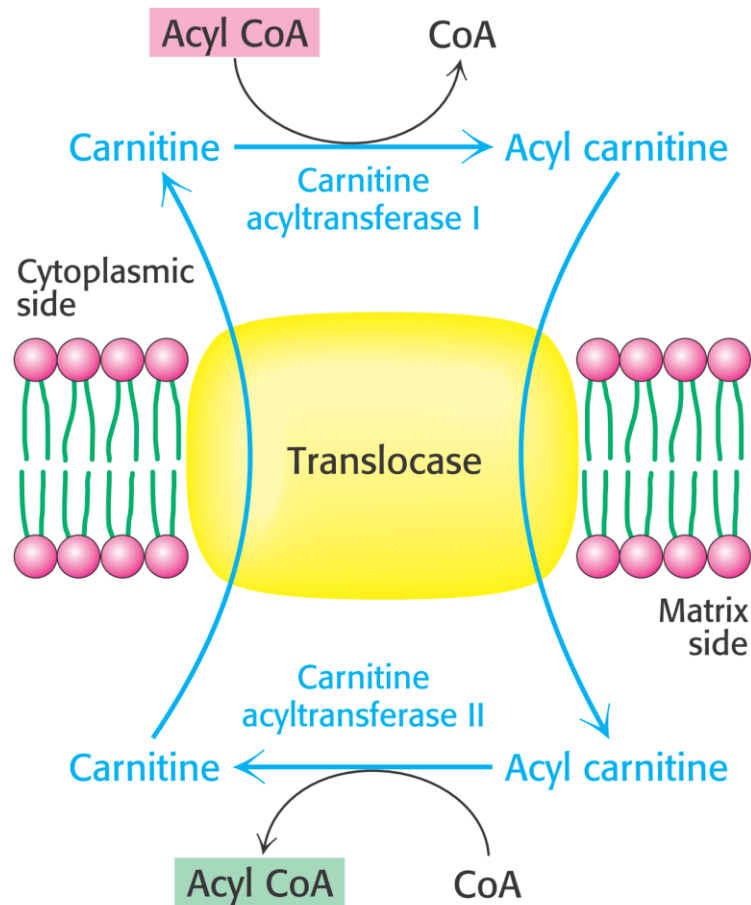
Fatty Acid Catabolism (2) - Acyl CoA transport

- Activated fatty acid ที่เกิดขึ้นต้องลำเลียงผ่าน inner mitochondrial membrane โดยอาศัย voltage-gated ion channel
- Activated fatty acid จึงต้องอาศัยตัวกลาง คือ carnitine ในการลำเลียง
- อาศัยการทำงานของ carnitine acyltransferase I ที่อยู่ที่ outer membrane



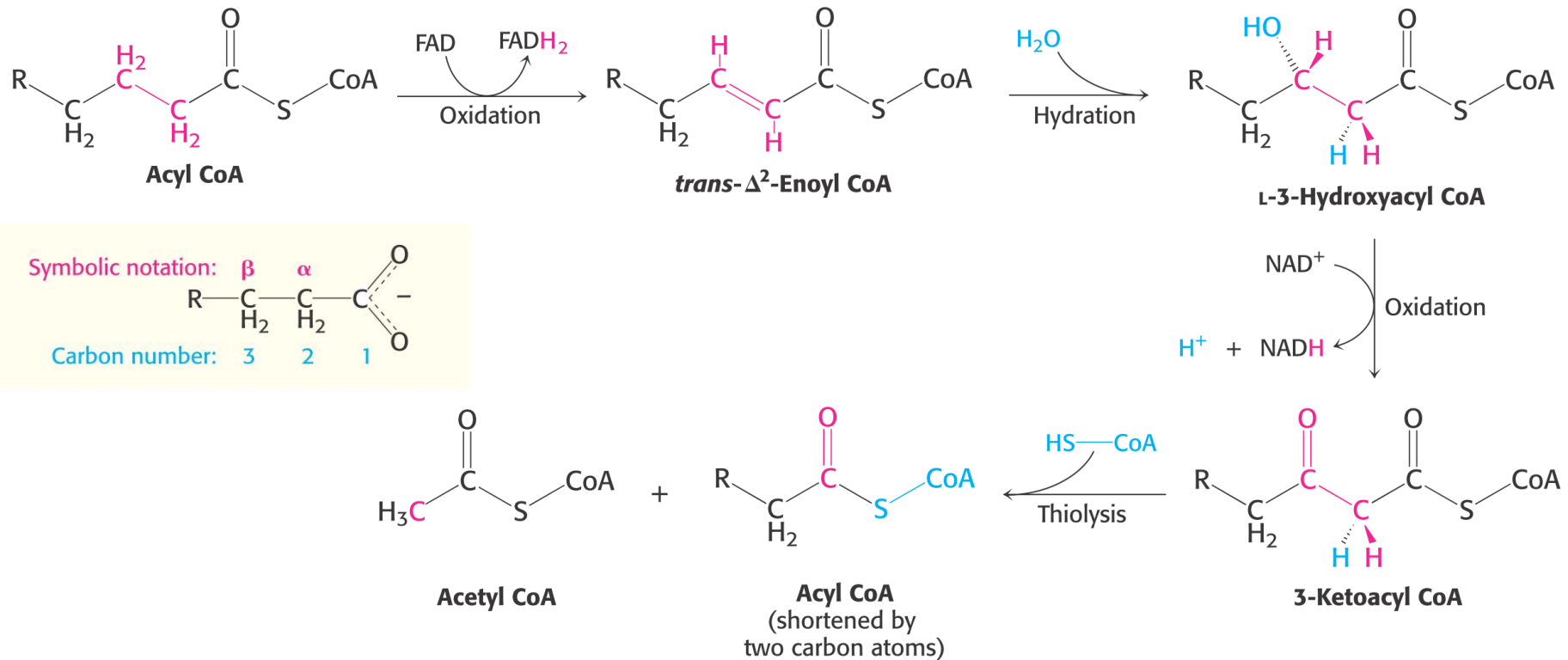
Fatty Acid Catabolism

- Fatty Acid Catabolism (2) - Acyl CoA transport



Fatty Acid Catabolism

Fatty Acid Catabolism (3) - β -oxidation of fatty acid



Fatty Acid Catabolism

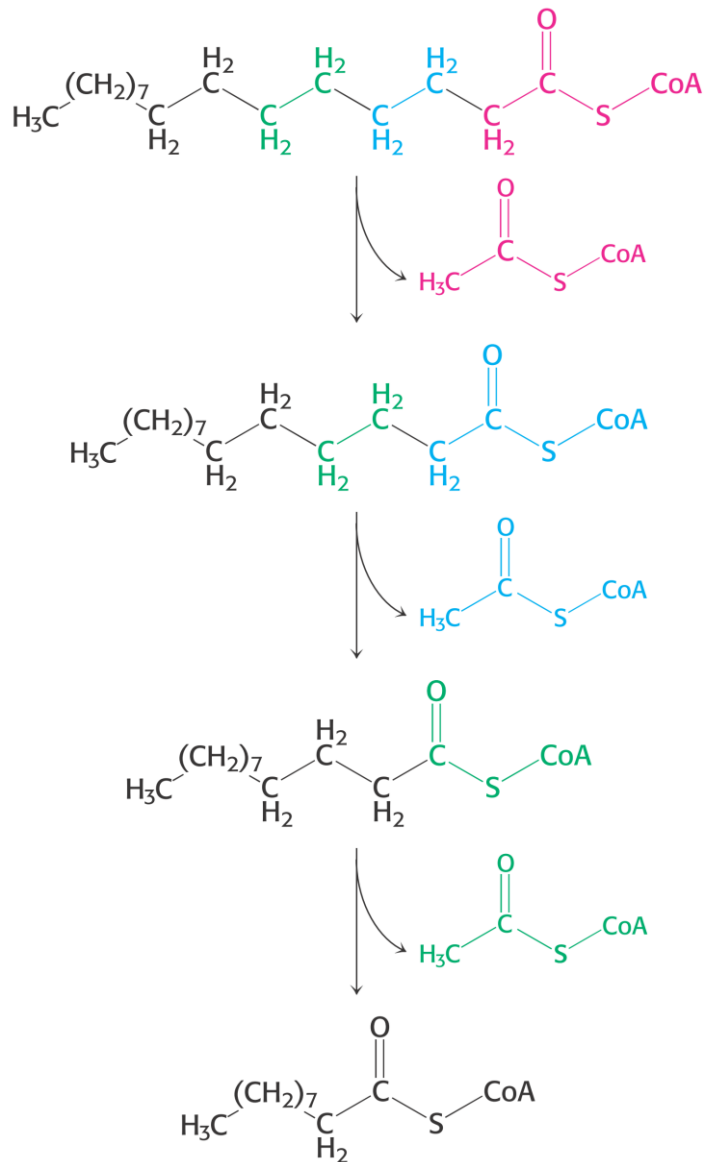
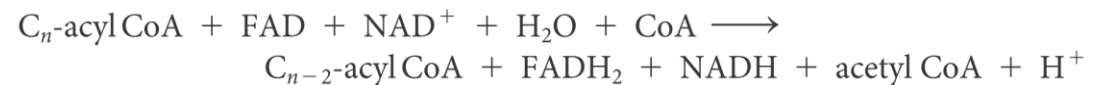


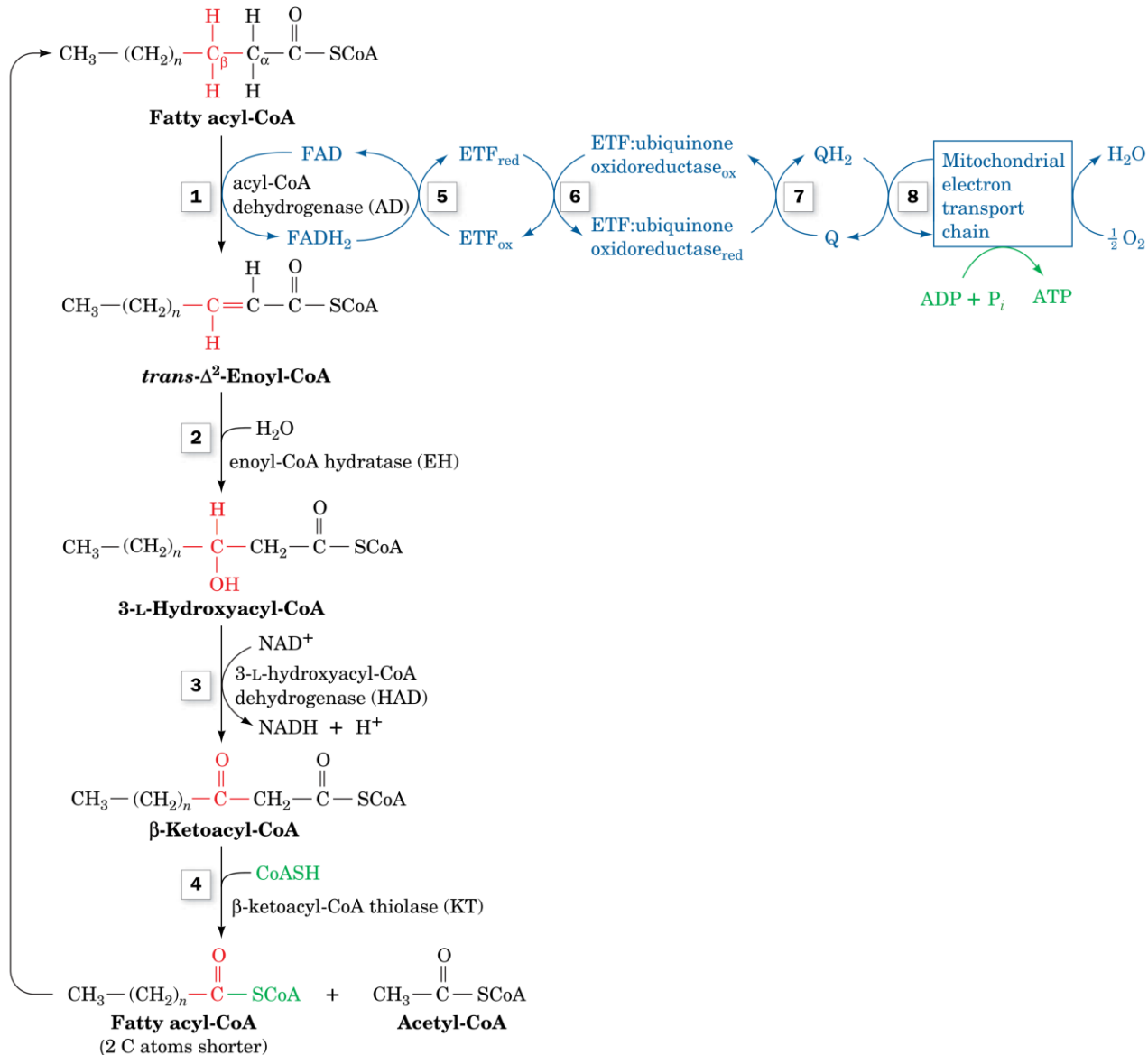
Table 27.1 Principal reactions required for fatty acid degradation

Step	Reaction	Enzyme
1	$\text{Fatty Acid} + \text{CoA} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{acyl CoA} + \text{AMP} + \text{PP}_i$	Acyl CoA synthetase (also called fatty acid thiokinase and fatty acid: CoA ligase)*
2	$\text{Carnitine} + \text{acyl CoA} \rightleftharpoons \text{acyl carnitine} + \text{CoA}$	Carnitine acyltransferase I and II (also called carnitine palmitoyl transferase I and II)
3	$\text{Acyl CoA} + \text{E-FAD} \longrightarrow \text{trans-}\Delta^2\text{-enoyl CoA} + \text{E-FADH}_2$	Acyl CoA dehydrogenases (several isozymes having different chain-length specificity)
4	$\text{trans-}\Delta^2\text{-Enoyl CoA} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{L-3-hydroxyacyl CoA}$	Enoyl CoA hydratase (also called crotonase or 3-hydroxyacyl CoA hydrolyase)
5	$\text{L-3-Hydroxyacyl CoA} + \text{NAD}^+ \rightleftharpoons \text{3-Ketoacyl CoA} + \text{NADH} + \text{H}^+$	L-3-Hydroxyacyl CoA dehydrogenase
6	$\text{3-Ketoacyl CoA} + \text{CoA} \longrightarrow \text{acetyl CoA} + \text{acyl CoA}_{\text{(shortened by two carbon atoms)}}$	β -Ketothiolase (also called thiolase)

*An AMP-forming ligase.



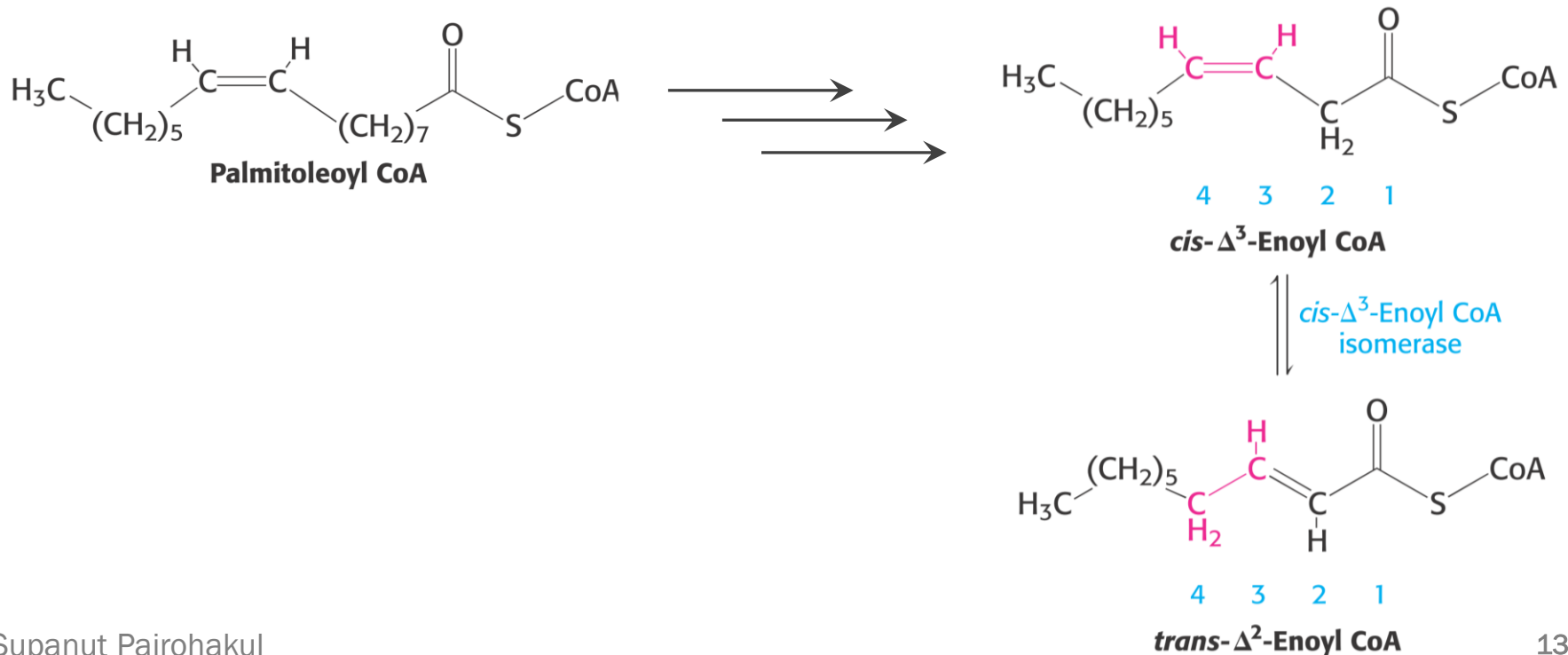
Fatty Acid Catabolism



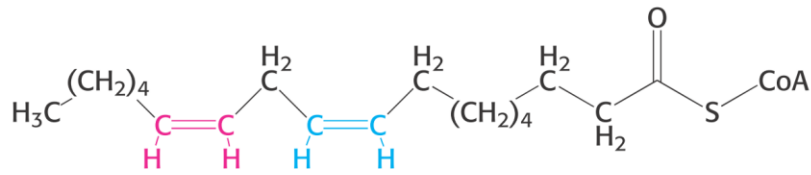
Fatty Acid Catabolism

Unsaturated Fatty Acid Catabolism

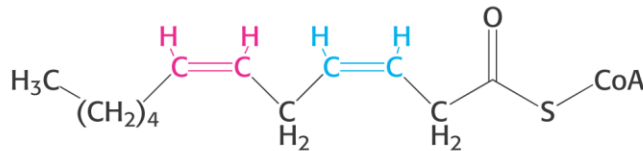
- ขั้นตอนการ activation และการลำเลียงเกิดขึ้นเหมือน saturated fatty acid
- เกิด fatty acid oxidation คล้ายกับ saturated fatty acid ไปเรื่อย ๆ จนกว่าจะเจอตำแหน่งที่เป็น C=C จะมีการย้ายตำแหน่งของ C=C โดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ในกลุ่ม isomerase แล้วจึงเกิดปฏิกิริยาเคมีต่อไปได้



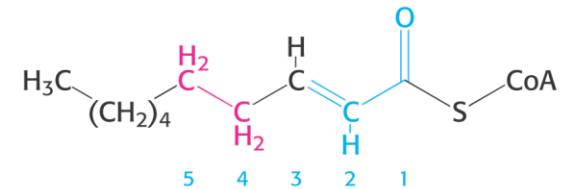
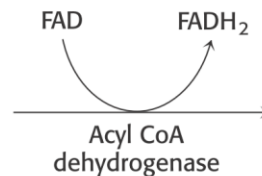
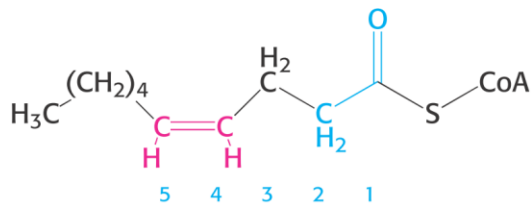
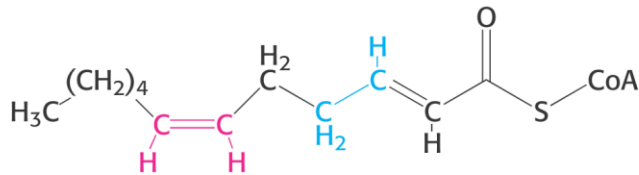
Fatty Acid Catabolism



Linoleoyl CoA

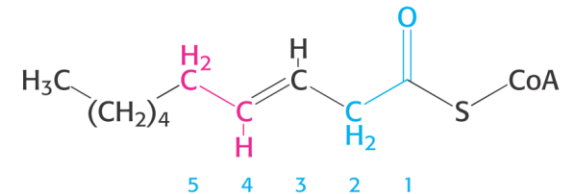


cis-Δ³-Enoyl CoA isomerase

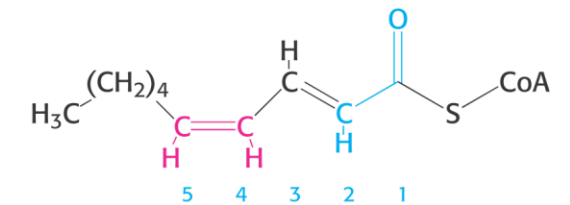
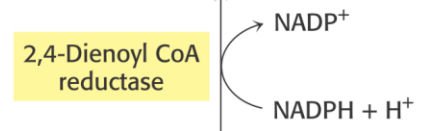


trans-Δ²-Enoyl CoA

cis-Δ³-Enoyl CoA isomerase



trans-Δ³-Enoyl CoA

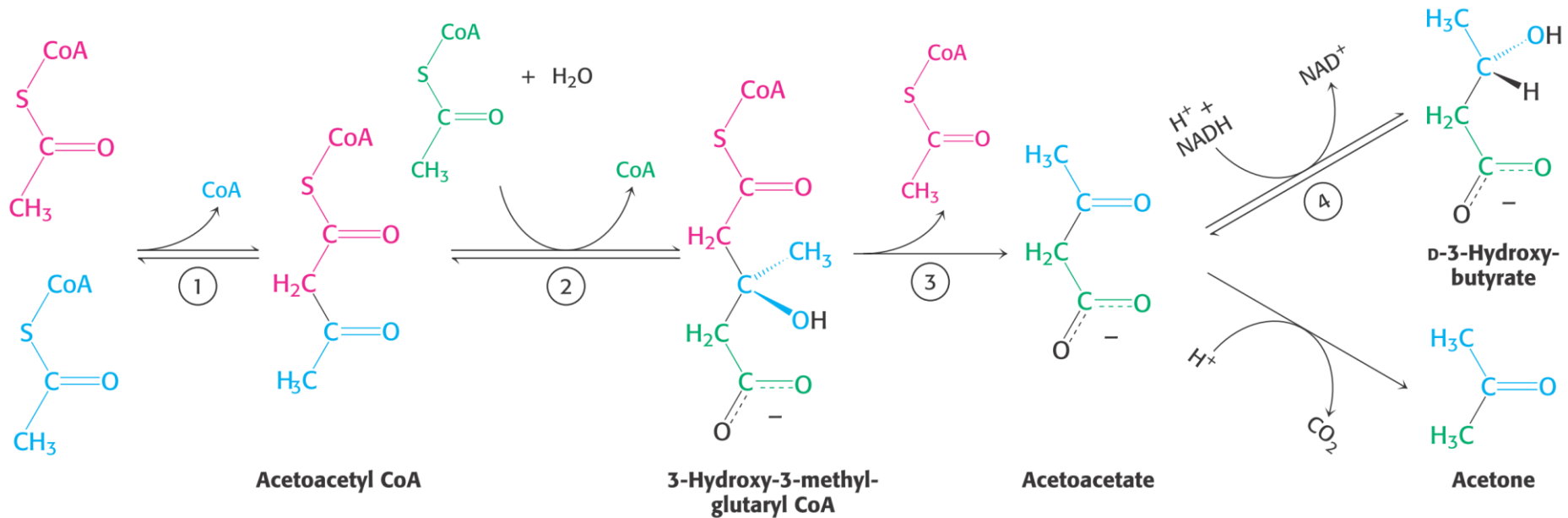


2,4-Dienoyl CoA

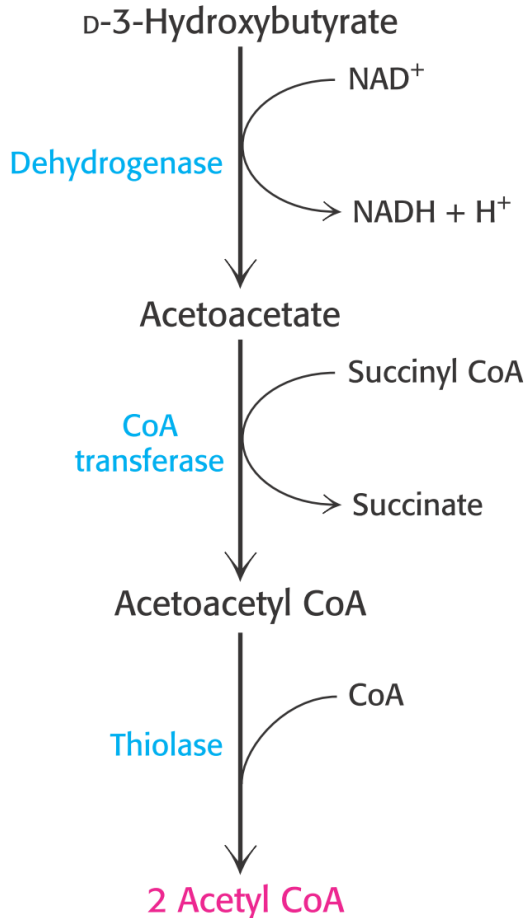
Fatty Acid Catabolism

• Keto bodies

- Acetyl CoA บางส่วนจะเปลี่ยนเป็นแหล่งพลังงานทางเลือกที่เรียกว่า ketone bodies e.g. acetoacetate, D-3-hydroxybutyrate และ acetone
- ตับเป็นอวัยวะหลักที่เกิด ketogenesis (ในไมโทคอนเดรีย)

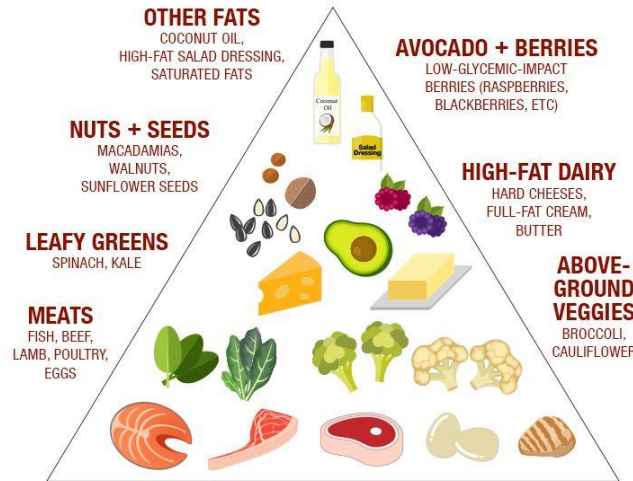


Fatty Acid Catabolism



What Can I Eat On a Keto Diet?

CAN EAT



AVOID



RACHAEL

KETOGENIC DIET

PUT SIMPLY

www.myketokitchen.com



The Ketogenic Diet is a High Fat, Moderate Protein, Low Carbohydrate Diet.

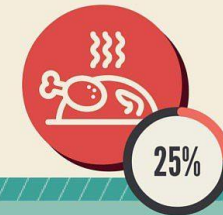
HIGH FAT

On a Ketogenic Diet 65-75% of your daily calorie intake should come from fats.



MODERATE PROTEIN

Protein consumption should make up 20-30% of your daily calorie intake.



LOW CARBOHYDRATE

Your carbohydrate consumption should make up 5% of your daily calories primarily from cruciferous vegetables



Ketosis

When eating a Ketogenic Diet your body depletes glycogen, once this occurs your liver then starts using fat by producing **Ketone Bodies** for fuel.



Aside from the well documented Weight Loss, Ketogenic Diets have been shown to benefit **neurological functions**, improve heart health and Insulin Resistance

Fatty Acid Synthesis

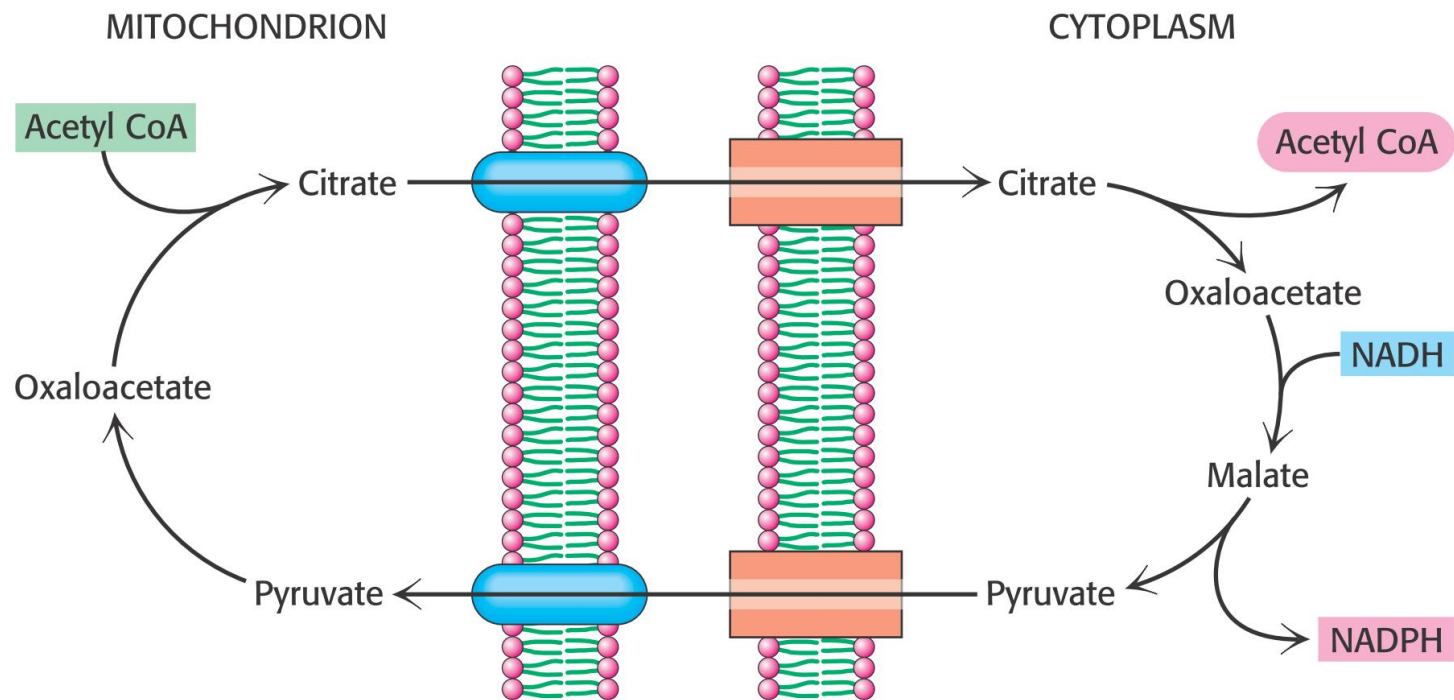
- Fatty Acid Synthesis

- ขั้นตอนการสังเคราะห์กรดไขมัน
 - การลำเลียง acetyl CoA ไปยังไซโทพลาซึม
 - การเปลี่ยน acetyl CoA เป็น malonyl CoA
 - การสังเคราะห์กรดไขมันด้วยการเติม C_2 ไปเป็นวัฏจักร

Fatty Acid Synthesis

• Fatty Acid Synthesis (1)

- การลำเลียง acetyl CoA จากไมโทคอนเดรียจะลำเลียงในรูปของ citrate หลังจากนั้นจึงเปลี่ยนกลับเป็น oxaloacetate และ acetyl CoA ที่ส่งไปยัง cytoplasm



Fatty Acid Synthesis

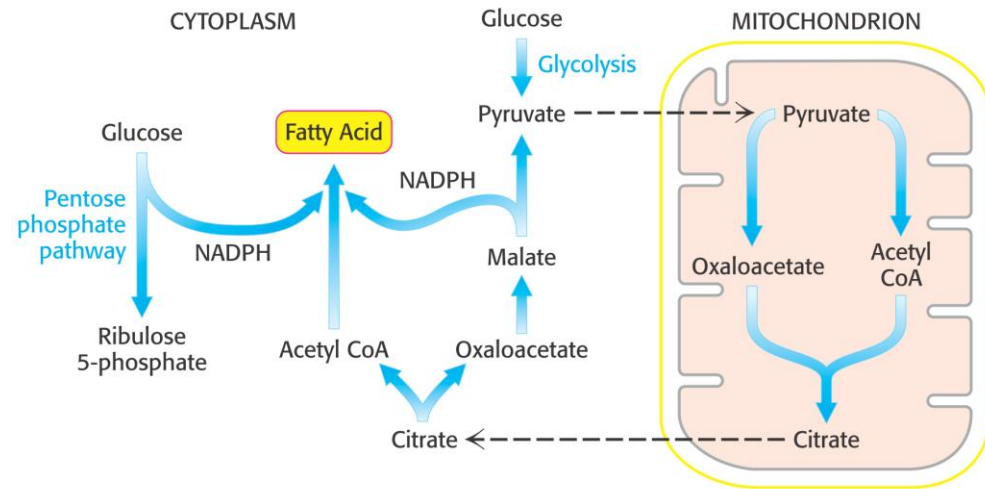
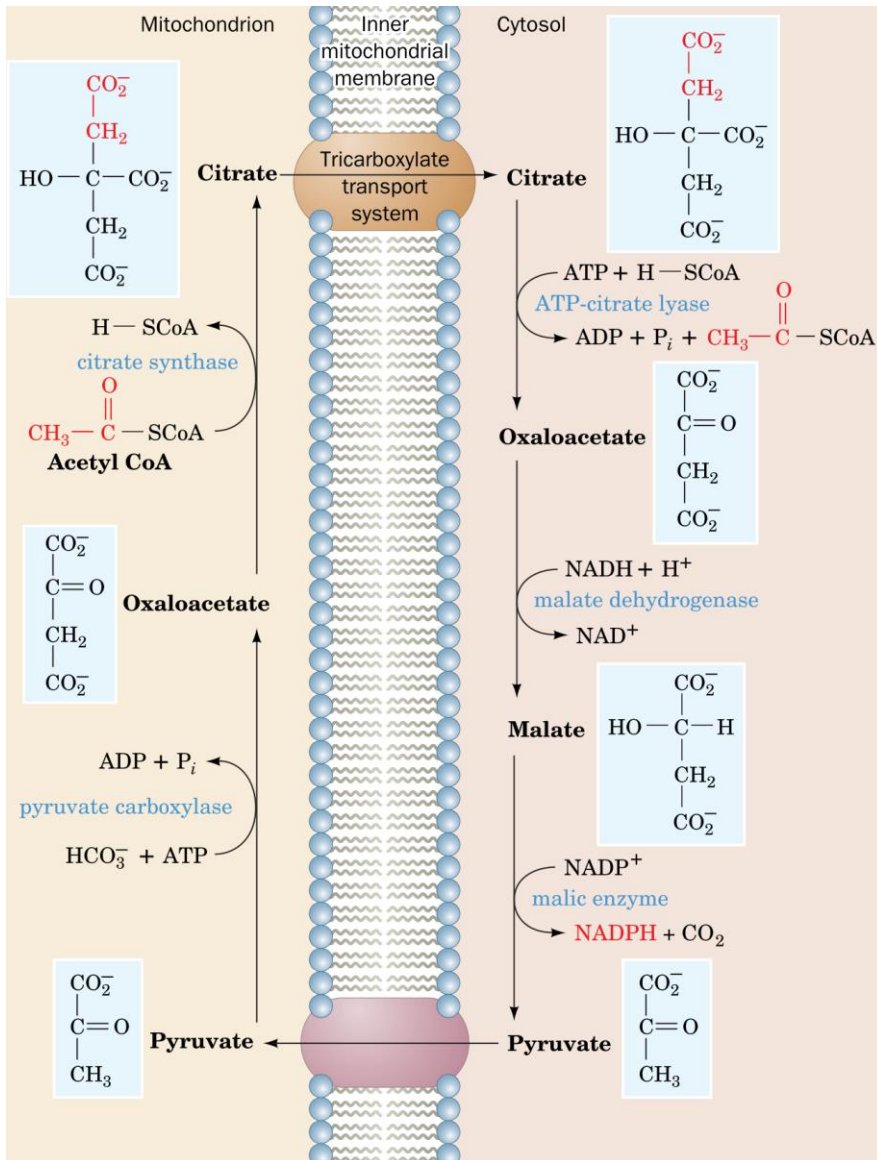
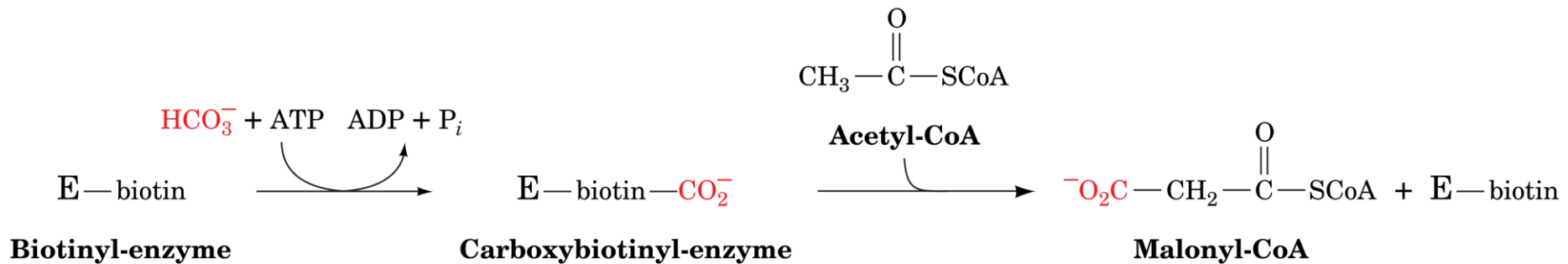


Figure 28.2 PATHWAY INTEGRATION: Fatty acid synthesis. Fatty acid synthesis requires the cooperation of various metabolic pathways located in different cellular compartments.

Fatty Acid Synthesis

• Fatty Acid Synthesis (2)

- การเปลี่ยน acetyl CoA เป็น malonyl CoA - committed step
- Acetyl CoA ไปรวมกับ HCO_3^- เกิดเป็น และอาศัยพลังงานจาก ATP
- ใช้เอนไซม์ acetyl CoA carboxylase 1



Fatty Acid Synthesis

• Fatty Acid Synthesis (3)

- ประกอบขึ้นจากขั้นตอน condensation, reduction, dehydration และ reduction เป็นลำดับเกิดต่อเนื่องกัน
- ใช้ fatty acid synthase ซึ่งเป็น complex distinct enzymes ในการรวม acetyl CoA, malonyl CoA และ NADPH
- อาศัยตัวกลาง คือ acyl carrier protein (ACP)

Table 28.1 Principal reactions in fatty acid synthesis in bacteria

Step	Reaction	Enzyme
1	$\text{Acetyl CoA} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \longrightarrow \text{malonyl CoA} + \text{ADP} + \text{P}_i + \text{H}^+$	Acetyl CoA carboxylase
2	$\text{Acetyl CoA} + \text{ACP} \rightleftharpoons \text{acetyl ACP} + \text{CoA}$	Acetyl transacylase
3	$\text{Malonyl CoA} + \text{ACP} \rightleftharpoons \text{malonyl ACP} + \text{CoA}$	Malonyl transacylase
4	$\text{Acetyl ACP} + \text{malonyl ACP} \longrightarrow \text{acetoacetyl ACP} + \text{ACP} + \text{CO}_2$	β -ketoacyl synthase
5	$\text{Acetoacetyl ACP} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{D-3-hydroxybutyryl ACP} + \text{NADP}^+$	β -ketoacyl reductase
6	$\text{D-3-Hydroxybutyryl ACP} \rightleftharpoons \text{crotonyl ACP} + \text{H}_2\text{O}$	3-Hydroxyacyl dehydratase
7	$\text{Crotonyl ACP} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \longrightarrow \text{butyryl ACP} + \text{NADP}^+$	Enoyl reductase

Fatty Acid Synthesis

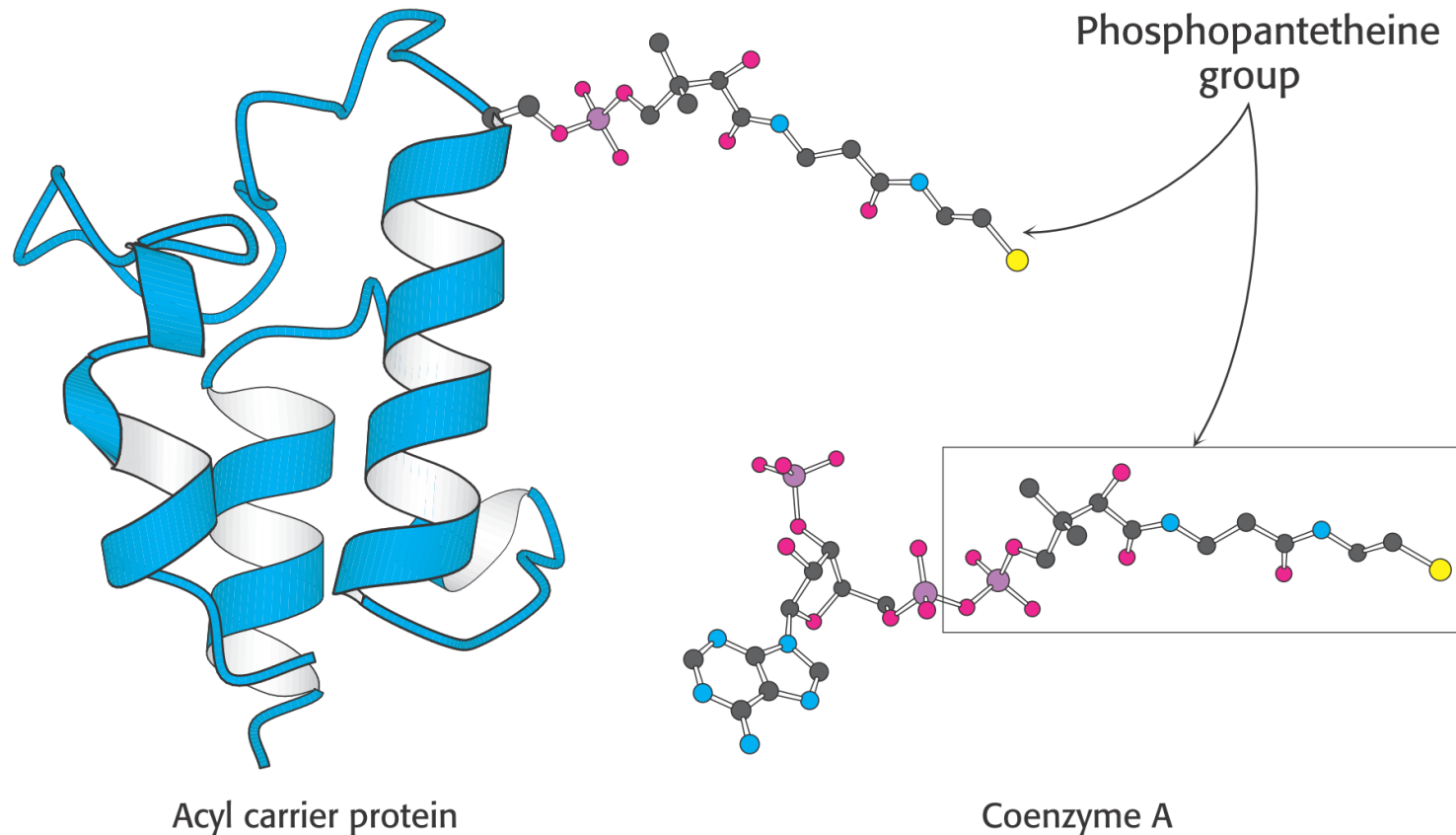
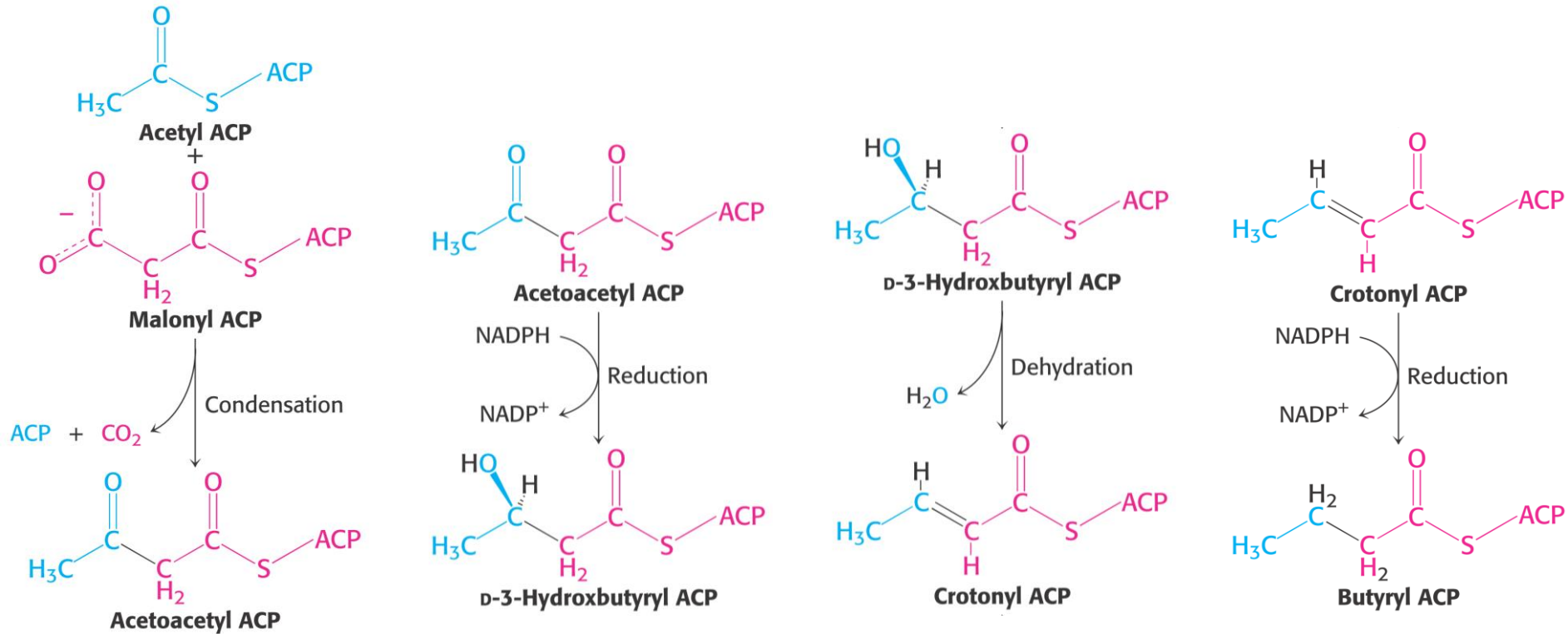
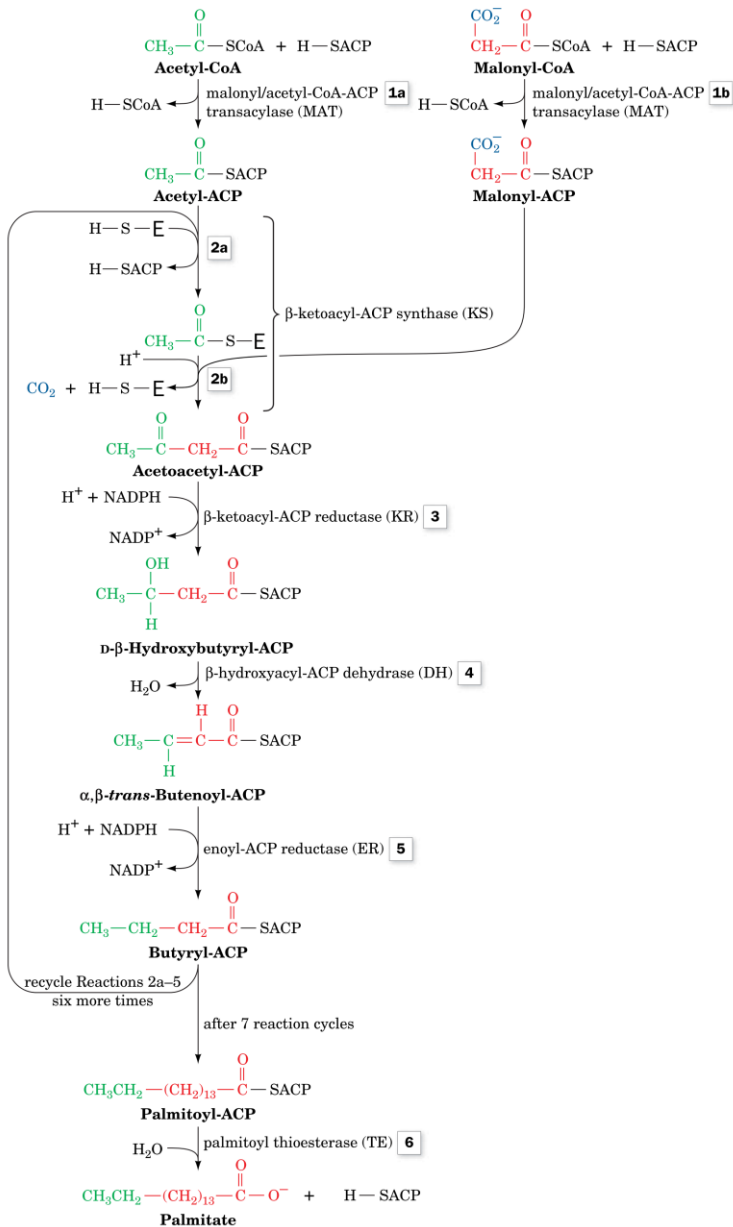


Figure 28.3 Phosphopantetheine. Both acyl carrier protein and coenzyme A include phosphopantetheine as their reactive units.

Fatty Acid Synthesis



Fatty Acid Synthesis

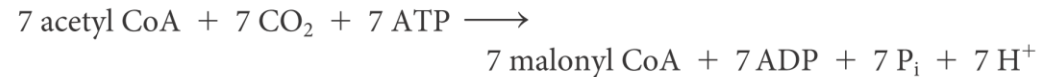


The Synthesis of Palmitate Requires 8 Molecules of Acetyl CoA, 14 Molecules of NADPH, and 7 Molecules of ATP

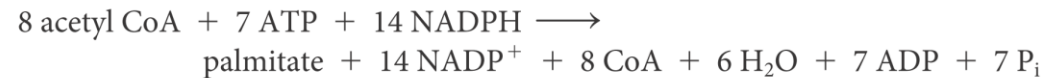
Now that we have seen all of the individual reactions of fatty acid synthesis, let us determine the overall reaction for the synthesis of the C₁₆ fatty acid palmitate. The stoichiometry of the synthesis of palmitate is



The equation for the synthesis of the malonyl CoA used in the preceding reaction is



Hence, the overall stoichiometry for the synthesis of palmitate is



Fatty Acid Synthesis

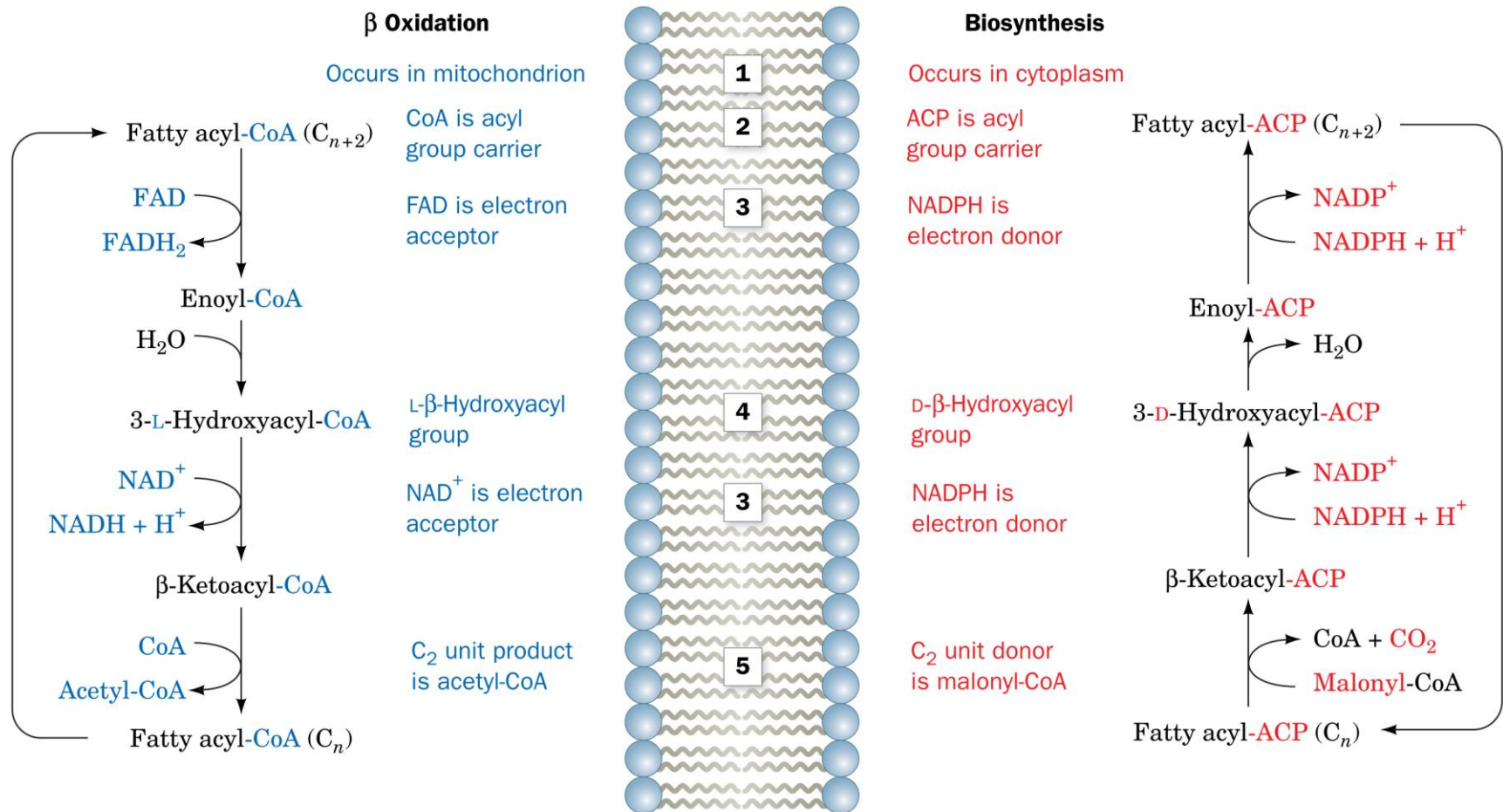
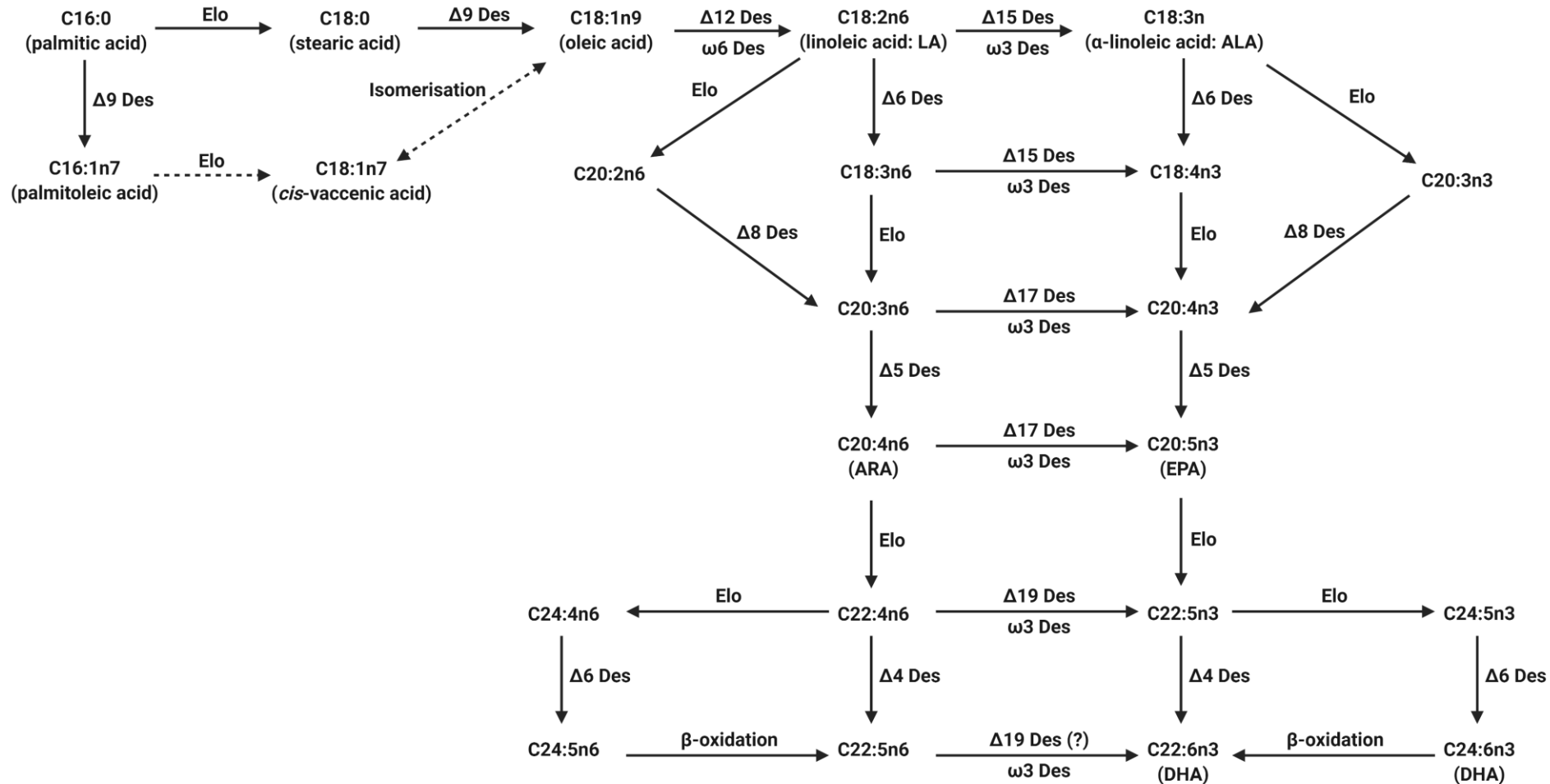


FIG. 20-23 Comparison of fatty acid β oxidation and fatty acid biosynthesis. Differences occur in (1) cellular location, (2) acyl group carrier, (3) electron acceptor/donor, (4) stereochemistry of the

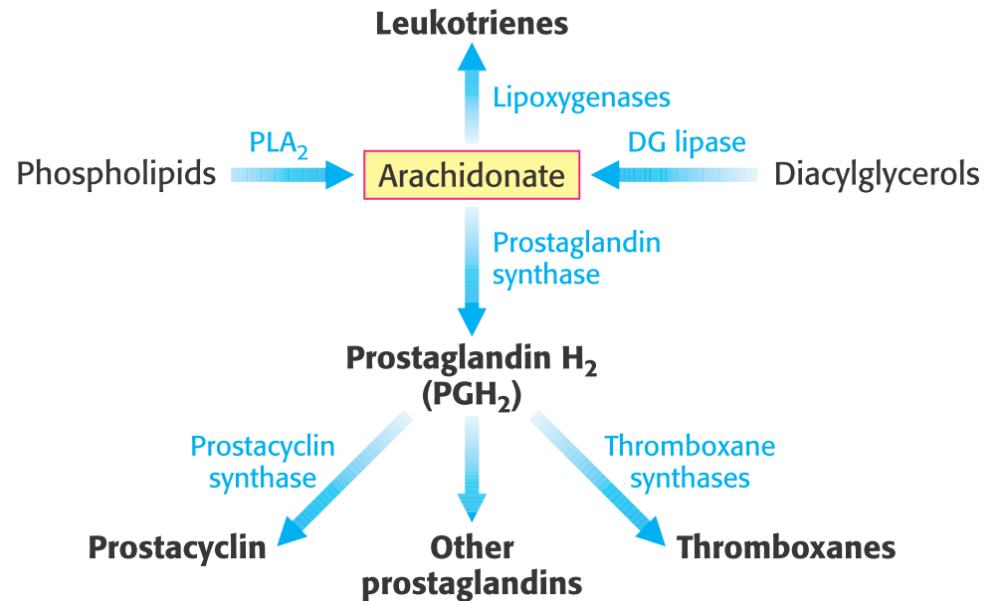
hydration/dehydration reaction, and (5) the form in which C₂ units are produced/donated. **WPLS** See the Animated Figures.

Fatty Acid Synthesis

Fatty Acid Desaturation and Elongation



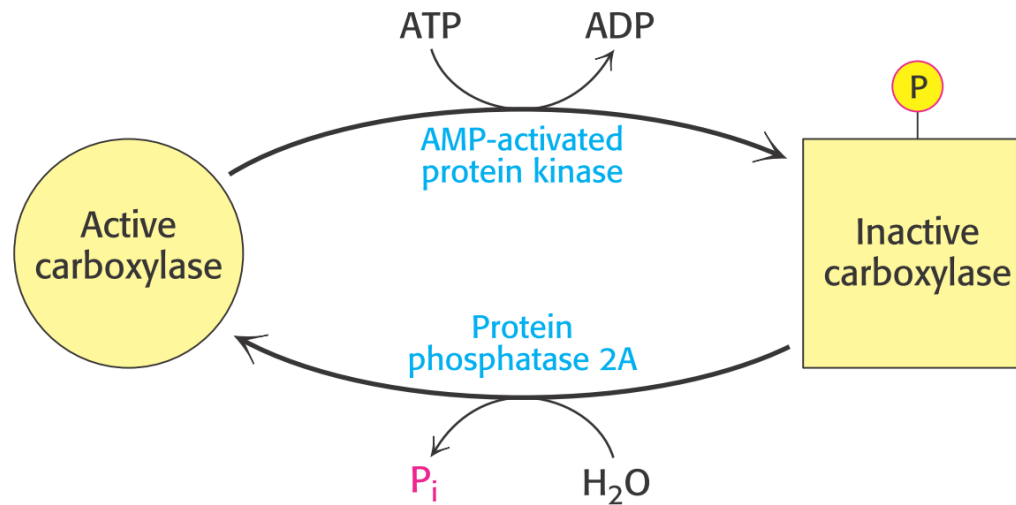
Fatty Acid Synthesis



Fatty Acid Synthesis

- Fatty Acid Metabolism (Regulation)

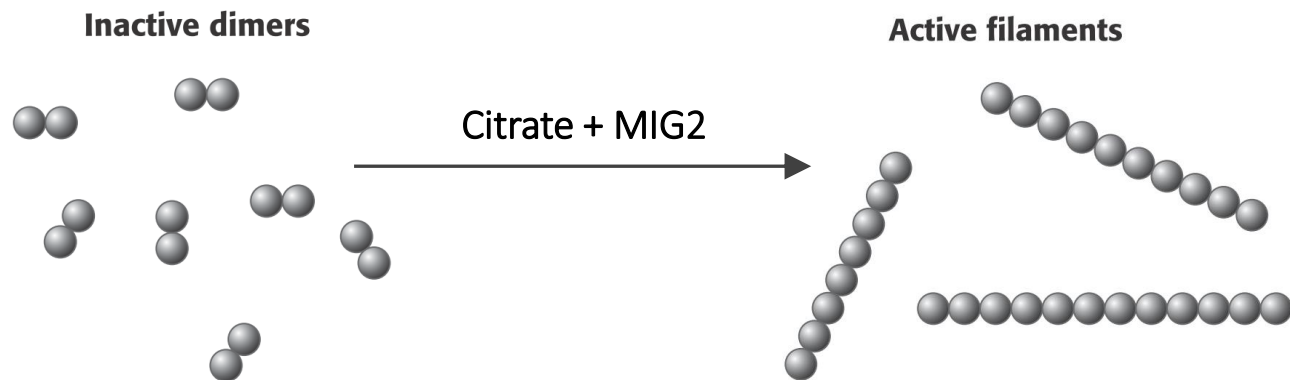
- Acetyl CoA carboxylase 1 (การสังเคราะห์ malonyl CoA)
 - การควบคุมผ่าน phosphorylation และ dephosphorylation



Fatty Acid Synthesis

- Fatty Acid Metabolism (Regulation)

- Acetyl CoA carboxylase 1 (การสังเคราะห์ malonyl CoA)
 - Allosterically regulation ด้วย citrate (activator)



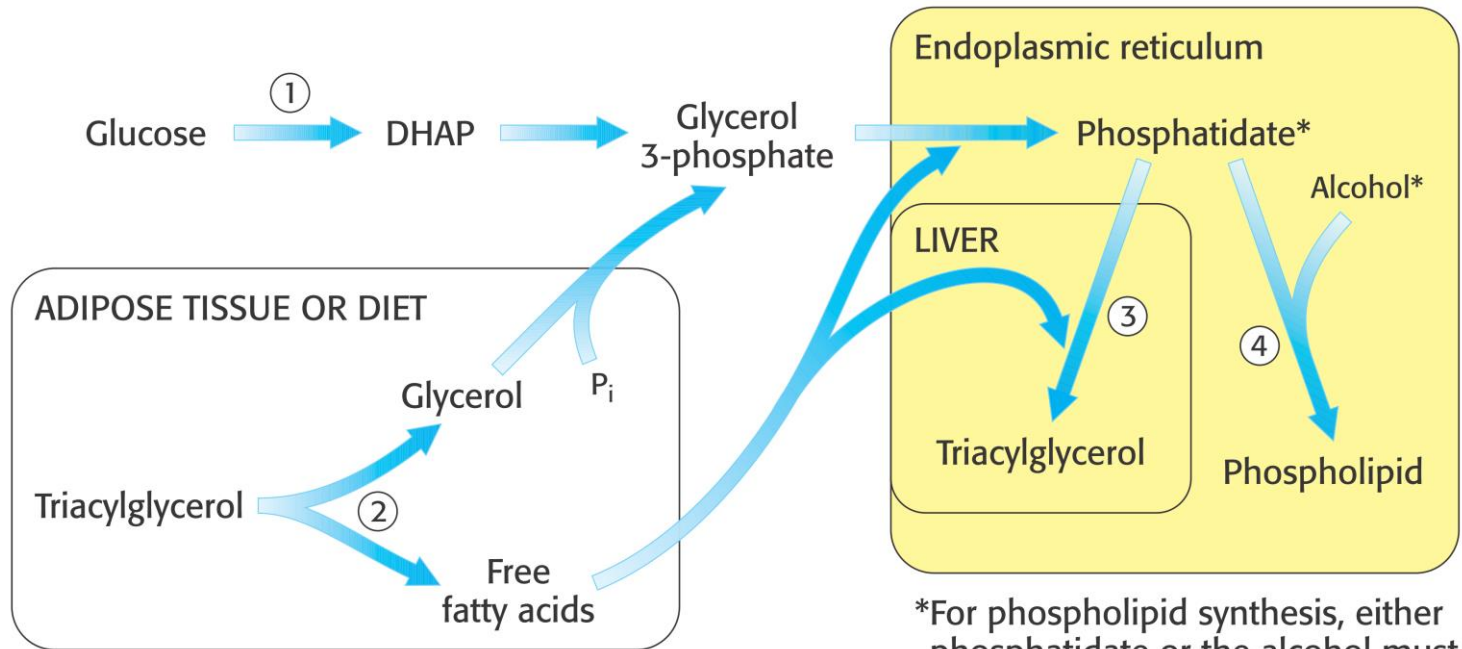
- ถ้ามี palmitoyl CoA มากจะทำให้ filament disassembly นอกจากนี้ยังยับยั้ง translocase ในการลำเลียง citrate

Fatty Acid Synthesis

- Fatty Acid Metabolism (Regulation)

- Acetyl CoA carboxylase 2 ในไมโทคอนเดรีย (fatty acid degradation)
 - ถ้ามี malonyl CoA มากจะยับยั้ง carnitine acyltransferase I ทำให้มีการนำ fatty acyl CoA เข้าไปใน mitochondrial matrix น้อยลง

Lipid Synthesis



Active pathways:

1. Glycolysis
2. Triacylglycerol breakdown
3. Triacylglycerol synthesis
4. Phospholipid synthesis

*For phospholipid synthesis, either phosphatidate or the alcohol must be activated by reaction with an NTP ④.