

## ΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

- Πραγματοποιείται απο τη **συνθάση των λιπαρών οξέων** (σύμπλοκο ενζύμων)
- Μικρή ανάγκη σύνθεσης λιπαρών οξέων στον σύγχρονο άνθρωπο
- Ιστοί όπως το ήπαρ και ο λιπώδης ιστός μπορούν να συνθέτουν λιπαρά οξέα κάτω απο φυσιολογικές συνθήκες όταν αυτό χρειάζεται
- Κρίσιμη κατά την διάρκεια της εμβρυικής ανάπτυξης και του θηλασμού στους μαστικούς αδένες
- **Ακετυλο-CoA** → Πρόδρομο μόριο όλων των λιπαρών οξέων



# ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗΣ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

## ο Σύνθεση

- Πραγματοποιείται στο κυτταρόπλασμα
- Ομοιοπολική σύνδεση με ακυλοφόρο πρωτεΐνη
- -ένζυμα σύνθεσης ενωμένα (συνθάση)
- Επιμήκυνση: διαδοχική προσθήκη 2C από Ακετυλο-CoA με δότη το μηλονυλο-ACP
- αναγωγικό NADPH
- STOP στο C16 =παλμιτικό => ανάγκη επιπλέον ενζύμων για περαιτέρω επιμήκυνση και δ.δ.

## ο Αποικοδόμηση

- Πραγματοποιείται κυρίως στη μιτοχονδριακή μοίρα
- Ομοιοπολική σύνδεση με συνένζυμο A
- μη συνδεμένα ένζυμα
- οξειδωτικά NAD<sup>+</sup> και FAD



# ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΜΗΛΟΝΥΛΟ-CoA → ΚΑΘΟΡΙΣΤΙΚΟ ΒΗΜΑ ΓΙΑ ΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

- Ακετυλο-CoA + ATP + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> → μηλονυλο-CoA + ADP + P<sub>i</sub> + H<sup>+</sup>
- Τα ενδιάμεσα προϊόντα σύνθεσης συνδέονται στην
  - ακυλοφόρο πρωτεΐνη (ACP)



## ΚΥΚΛΟΣ ΕΠΙΜΗΚΥΝΣΗΣ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

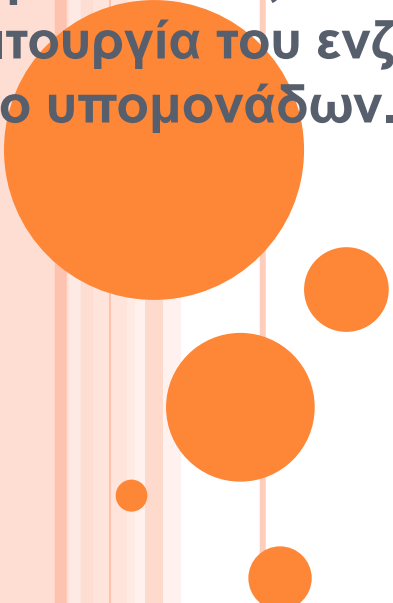
- Σχηματισμός ακετυλο-ACP , μηλονουλο-ACP
- $\text{Ακετυλο-CoA} + \text{ACP} \rightarrow \text{ακετυλο-ACP} + \text{CoA}$
- $\text{Μηλονουλο-CoA} + \text{ACP} \rightarrow \text{μηλονουλο-ACP} + \text{CoA}$
- Σύνθεση του ακετοακετυλο-ACP, συμπύκνωση(αποκαρβοξυλίωση)
- $\text{ακετυλο-ACP} + \text{μηλονουλο-ACP} \rightarrow \text{ακετυλοακετυλο-ACP} + \text{ACP} + \text{CO}_2$
- Σύνθεση του D-3-υδροξυβουτυρυλο-ACP, αναγωγή (NADPH)  $\text{ακετυλοακετυλο-ACP} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{D-3-υδροξυβουτυρυλο-ACP} + \text{NADP}^+$



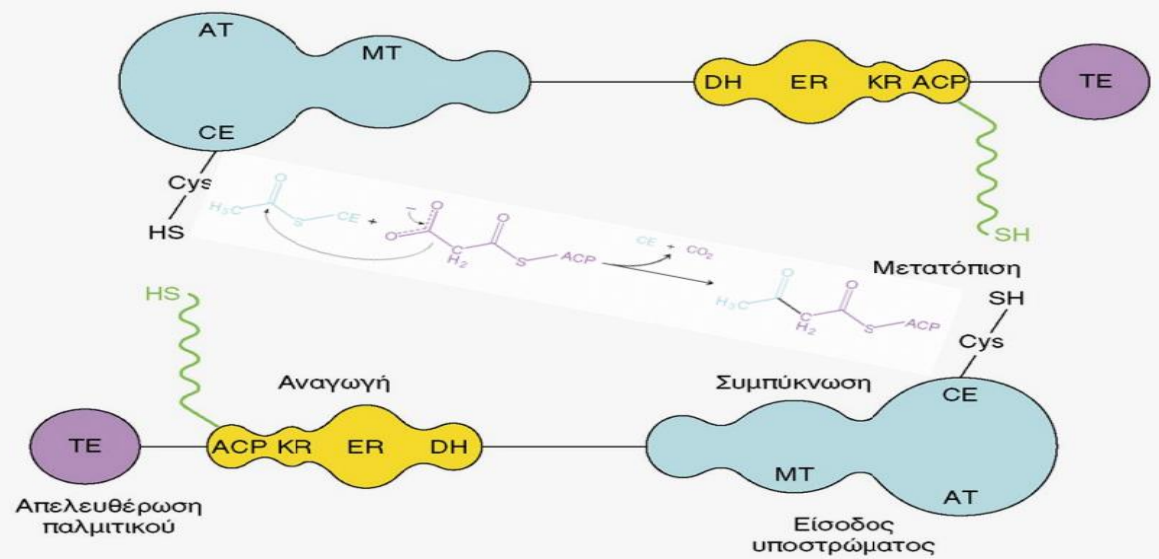
- Σύνθεση του κρωτονυλο-ACP (Αφυδάτωση)
- $D\text{-}3\text{-υδροξυβουτυρυλο-ACP} \leftrightarrow \text{κρωτονυλο-ACP} + \text{H}_2\text{O}$
- Σύνθεση του βουτυρυλο-ACP, αναγωγή (NADPH)
- $\text{Κρωτονυλο-ACP} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{βουτυρυλο-ACP} + \text{NADP}^+$
- (Τέλος πρώτου κύκλου επιμήκυνσης)
- **Δεύτερος κύκλος επιμήκυνσης**: Η βουτυρυλο-ACP συμπυκνώνεται με μηλονυλο-ACP προς σχηματισμό C6-β-κετοακυλο-ACP. Οι κύκλοι συνεχίζονται ώσπου σχηματιστεί **C16-ακυλο-ACP** → καλό υπόστρωμα για την θεοστεράση → υδρολύει την C16-ακυλο-ACP προς **παλμιτικό** και **ACP**



# ΤΑ Λ.Ο. ΣΤΟΥΣ ΕΥΚΑΡΙΩΤΙΚΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΣΥΝΤΙΘΕΝΤΑΙ ΣΕ ΕΝΑ ΠΟΛΥΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟ ΕΝΖΥΜΙΚΟ ΣΥΜΠΛΟΚΟ

- Οι βασικές βιοχημικές αντιδράσεις στη σύνθεση των λιπαρών οξέων είναι παρόμοιες στην E. Coli και στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς αν και η δομή της συνθάσης διαφέρει.
  - Η συνθάση αντίστοιχα αποτελείται από δυο πανομοιότυπες υπομονάδες, είναι δηλαδή διμερής.
  - Παρολα αυτά, τα εκάστοτε μονομερή είναι αδρανή, ενώ για την λειτουργία του ενζύμου είναι απαραίτητη η ενεργοποίηση και των δύο υπομονάδων.
- 

**Εικόνα 22.23 Σχηματική αναπαράσταση της συνθάσης των λιπαρών οξέων των ζώων.** Κάθε μία από τις δύο ταυτόσημες αλυσίδες στο διμερές περιέχει τρεις δομικές περιοχές. Η δομική περιοχή 1 (μπλε) περιέχει την ακετυλομεταφοράση (AT), τη μπλονυλομεταφοράση (MT) και το ένζυμο συμπύκνωσης (CE). Η δομική περιοχή 2 (κίτρινο) περιέχει την ακυλοφόρο πρωτεΐνη (ACP), την αναγωγή της β-κετοακυλο-ACP (KR), την αφυδατάση (DH) και την αναγωγή της ενούλο-ACP (ER). Η δομική περιοχή 3 (κόκκινο) περιέχει τη θειοεστεράση (TE). Η ευέλικτη φωσφοπανθεϊνυλική ομάδα (πράσινο) μεταφέρει την ακυλική αλυσίδα του λιπαρού οξέος από το ένα καταλυτικό κέντρο στο άλλο επάνω στην ίδια αλυσίδα, όπως επίσης και μεταξύ των αλυσίδων στο διμερές. [Κατά Y. Tsukamoto, H. Wong, J. S. Mattick και S. J. Wakil. *J. Biol. Chem.* 258(1983):15312.]



## ΔΙΑΔΙΚΑΣΪΑ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

Η ΕΠΙΜΗΚΥΝΣΗ ΑΡΧΙΖΕΙ ΟΤΑΝ Η ΜΕΘΥΛΟ-ΑΚΕΤΥΛΟ-ΜΕΤΑΦΟΡΑΣΗ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΕΙ ΜΙΑ ΑΚΕΤΥΛΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΝΕΝΖΥΜΟ Α ΣΤΗΝ ΑΚΥΛΟΦΟΡΟ ΠΡΩΤΕΪΝΗ (ACP). Η ΣΥΝΘΑΣΗ ΤΗΣ Β-ΚΕΤΟΑΚΥΛΟ-ACP ΥΠΟΔΕΧΕΤΑΙ ΤΗΝ ΑΚΕΤΥΛΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ, Η ΟΠΟΙΑ ΣΧΗΜΑΤΙΖΕΙ ΈΝΑΝ ΘΕΙΟΕΣΤΕΡΑ. ΜΕ ΑΥΤΟ ΤΟ ΤΡΟΠΟ ΞΕΚΙΝΑ Ο ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΕΝΟΣ ΛΙΠΑΡΟΥ ΟΞΕΟΣ.

## Η ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΠΑΛΜΙΤΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ 8 ΜΟΡΙΑ ΑΚΕΤΥΛΟ- CoA, 14 ΜΟΡΙΑ NADPH ΚΑΙ 7

### ΜΟΡΙΑ ATP

- Η αντίδραση που περιγράφει την σύνθεση του **παλμιτικού οξέος** είναι η ακόλουθη:
- $\text{Ακέτυλο-CoA} + 7 \text{ μηλονυλο-CoA} + 14 \text{ NADPH} + 20 \text{ H}^+ \rightarrow \text{παλμιτικό} + 7 \text{ CO}_2 + 14 \text{ NADP}^+ + 8 \text{ CoA} + 6 \text{ H}_2\text{O}$
- Ενώ η αντίδραση για τη σύνθεση του **μηλονυλο-CoA** που χρησιμοποιήθηκε παραπάνω είναι ως εξής:
- $7 \text{ Ακετυλο-CoA} + 7 \text{ CO}_2 + 7 \text{ ATP} \rightarrow 7 \text{ μηλονυλο-CoA} + 7 \text{ ADP} + 7 \text{ P}_2 + 14 \text{ H}^+$
- Ως εκ τούτου η συνολική αντίδραση για την σύνθεση του **παλμιτικού οξέος** είναι:
- $8 \text{ Ακετυλο-CoA} + 7 \text{ ATP} + 14 \text{ NADPH} + 6 \text{ H}^+ \rightarrow \text{παλμιτικό} + 14 \text{ NADP}^+ + 8 \text{ CoA} + 7 \text{ ADP} + 7 \text{ P}_2$





# ΤΟ ΚΙΤΡΙΚΟ ΟΞΥ ΩΣ ΦΟΡΕΑΣ ΑΚΕΤΥΛΙΚΩΝ ΟΜΑΔΩΝ

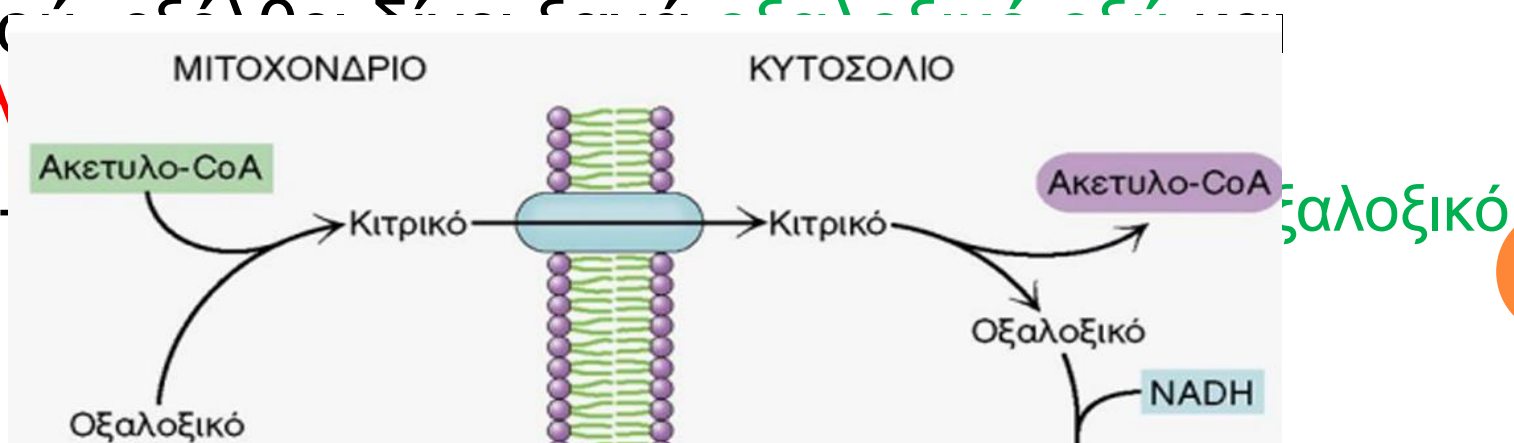
-Το **ΑΚΕΤΥΛΟ-CoA** ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΤΟ ΠΡΟΔΡΟΜΟ ΜΟΡΙΟ ΤΩΝ Λ.Ο.

- Επειδή αδυνατεί να διασχίσει τη μιτοχονδριακή μεμβράνη:
- για να επανέλθει στο κυτταρόπλασμα, χρησιμοποιεί το **κ. οξύ**
- #1 Σχηματίζει, με τη βοήθεια **οξαλοξικού οξέος**, **κιτρικό οξύ**.
- #2 Όταν αυξάνεται η συκέντρωση του **κιτρικού**, τότε αρχίζει να εξέρχεται από το μιτοχόνδριο

○ #3 Αφού μεταβεί στο **κυτταρόπλασμα**, σχηματίζεται **οξαλοξικό οξύ** και **Ακετυλο-CoA**

○ **Κιτρικό**

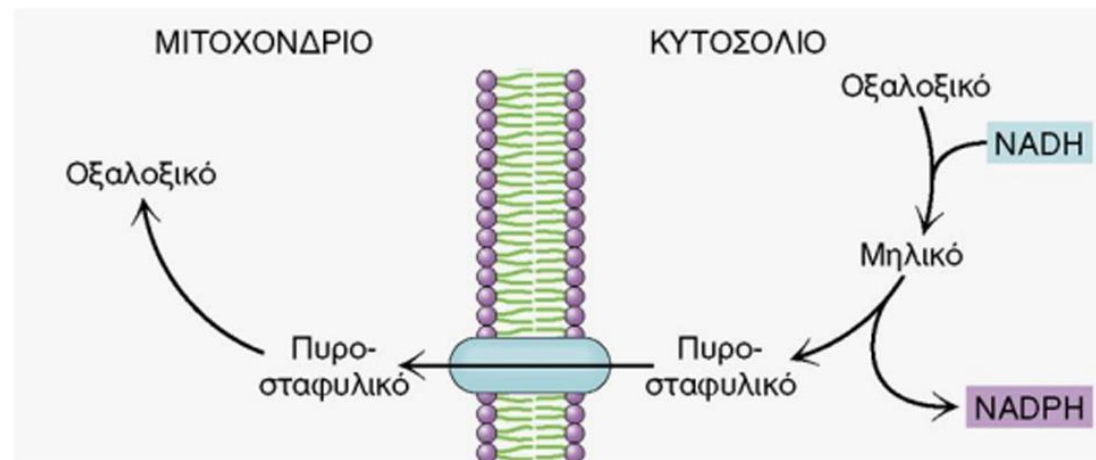
○ \*Δαπάνη 1



# ΟΙ ΠΗΓΕΣ ΤΟΥ NADPH

-Το NADPH ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΑΝΑΓΩΓΙΚΟ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΟ ΣΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

- Από που προέρχεται λοιπόν το NADPH?
- #1 Το οξαλοξικό που προέκυψε, ανάγεται σε μηλικό και έπειτα μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό, δίνοντας CO<sub>2</sub> και NADPH. (Το πυροσταφυλικό εισέρχεται σε μιτοχόνδριο)
- #2 Επιπλέον μόρια NADPH προέρχονται από την πορεία των φωσφορικών πεντοζών.



## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

- -Η **συνθάση** των λιπαρών οξέων υπερεκφράζεται στην πλειονότητα των καρκίνων.
- Έρευνες έδειξαν, πως αναστολείς της **συνθάσης** των λ.ο.
  - επιβραδύνουν την ανάπτυξη των καρκινικών όγκων.
  - Οδηγούν σε απώλεια βάρους
- Συνεπώς, οι αναστολείς της **συνθάσης**
- των λ.ο. πιθανώς να χρησιμεύουν ως
- αντικαρκινικά φάρμακα ή και ως
- φάρμακα κατά της παχυσαρκίας.

