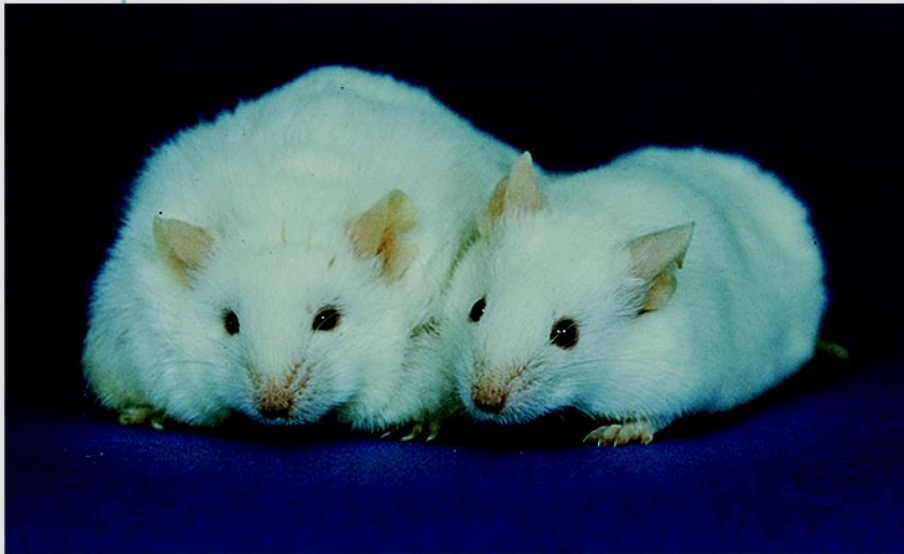
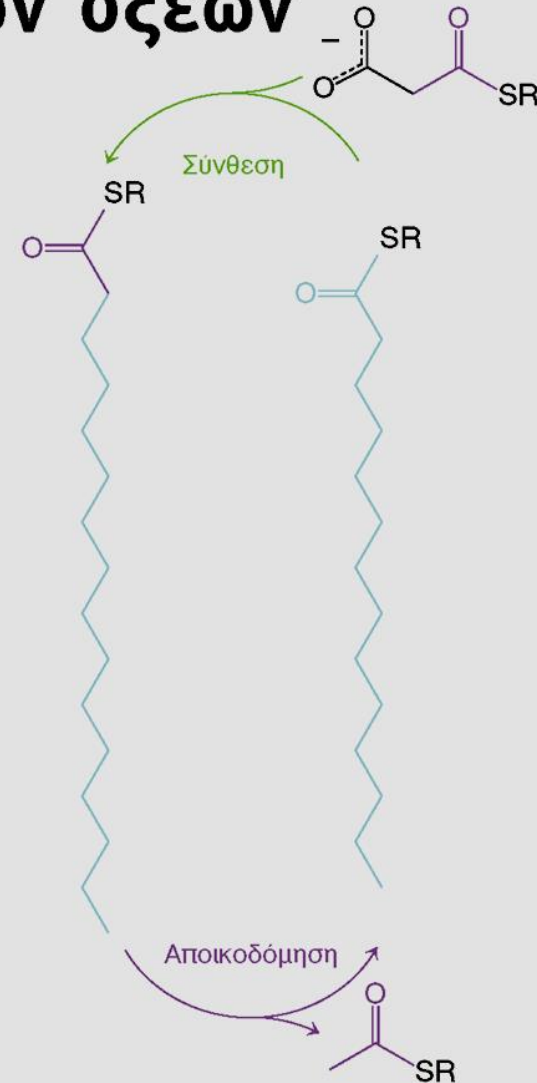


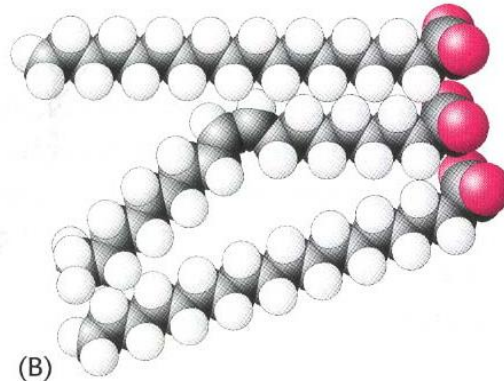
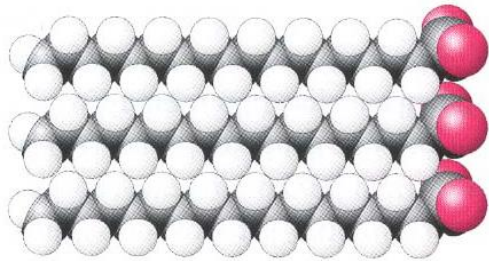
Ο μεταβολισμός των λιπαρών οξέων



Τα λίπη αποτελούν ένα αποδοτικό μέσο αποθήκευσης ενέργειας για χρήση αργότερα. (Δεξιά) Οι διεργασίες της σύνθεσης (προπαρασκευή για αποθήκευση ενέργειας) και της αποικοδόμησης (προπαρασκευή για χρήση ενέργειας) των λιπαρών οξέων είναι σε πολλά σημεία η αντιστροφή η μία της άλλης. (Επάνω) Μελέτες σε ποντικούς αποκάλυψαν την αλληλεπίδραση μεταξύ των πορειών αυτών και των βιοχημικών βάσεων της όρεξης και του ελέγχου του βάρους. [(Επάνω) © Jackson/Visuals Unlimited.]

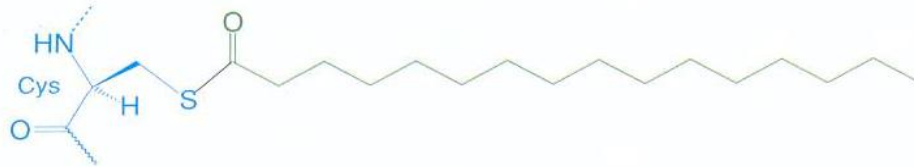


Φυσιολογικοί ρόλοι των λιπαρών οξέων

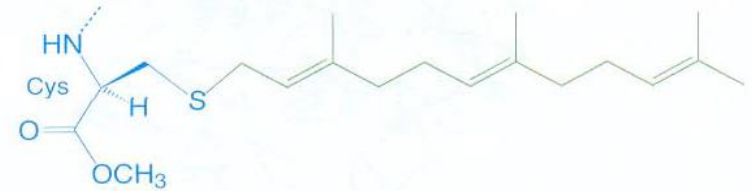


1) δομικοί λίθοι γλυκο- και φωσφο-λιπιδίων

2) καθοδήγηση των πρωτεϊνών στις μεμβράνες με ομοιοπολική δέσμευση

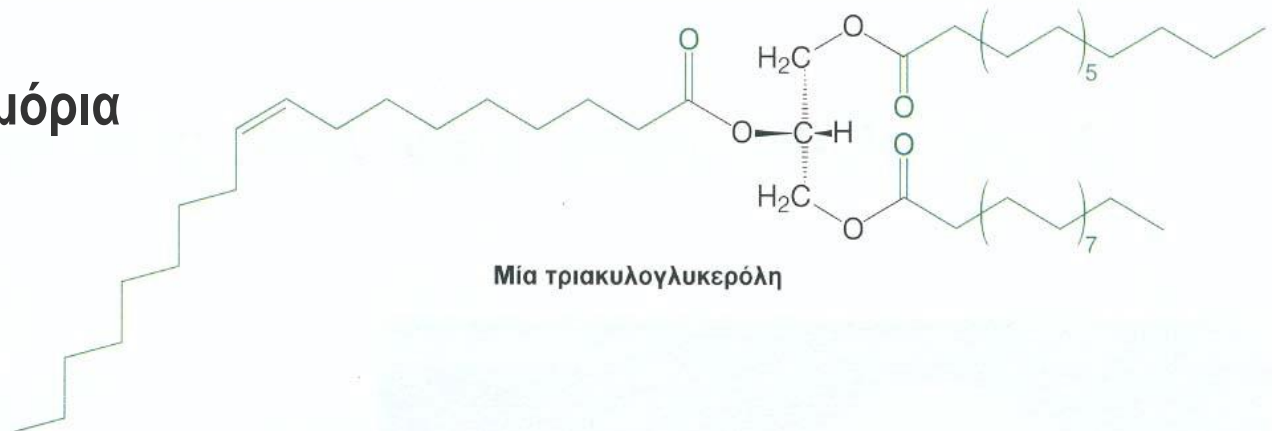


S-Παλμιτούλοκυστεΐνη



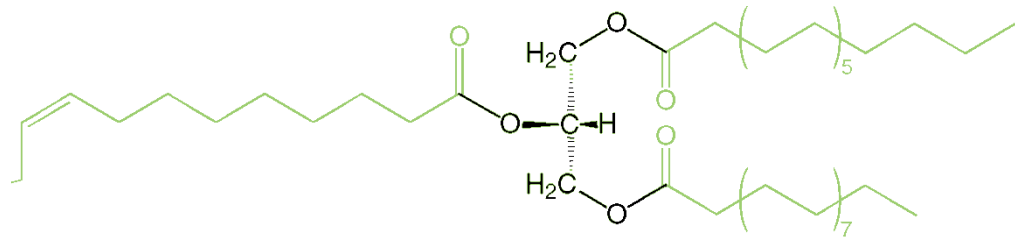
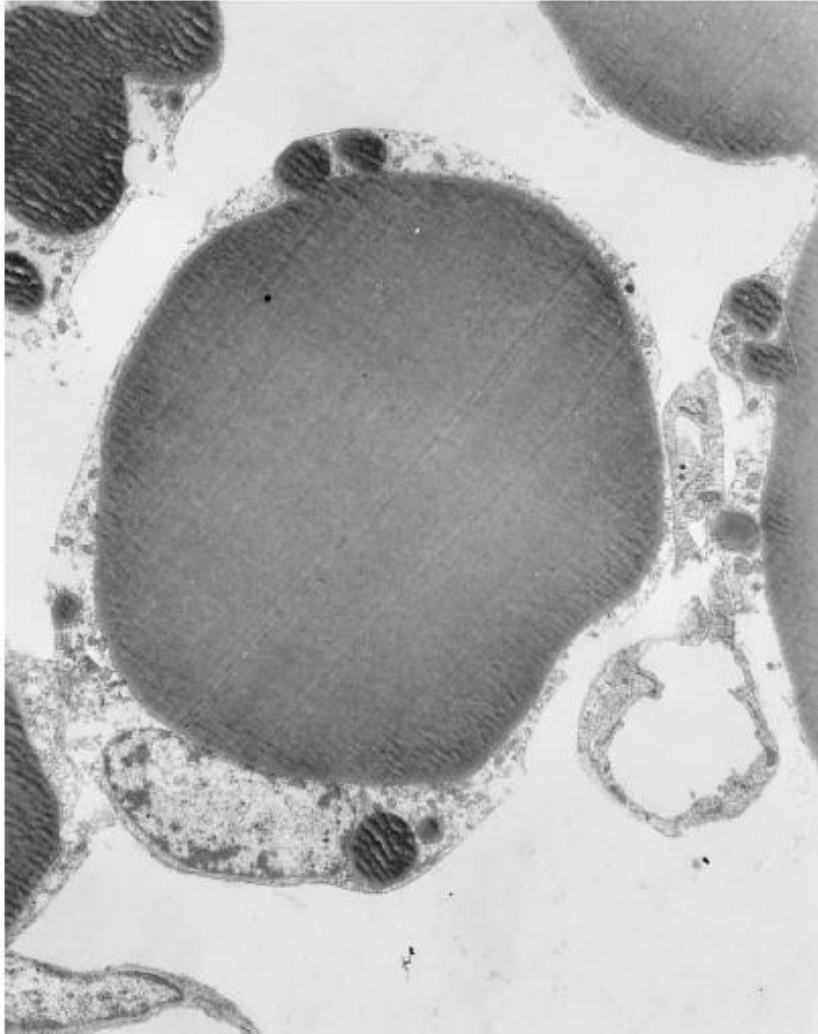
Καρβοξυ-τελικός μεθυλεστέρας της S-φαινεσυλοκυστεΐνης

3) καύσιμα μόρια



Μία τριακυλογλυκερόλη

4) χρησιμεύουν ως ορμόνες και ως ενδοκυτταρικοί αγγελιαφόροι



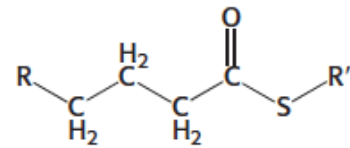
Μία τριακυλογλυκερόλη

ΕΙΚΟΝΑ 22.1 Ηλεκτρονιομικρογραφία λιποκυττάρου. Μια μικρή ζώνη κυτταροπλάσματος περιβάλλει τη μεγάλη εναπόθεση τριακυλογλυκερολών. [Biophoto Associates/Photo Researchers.]

ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

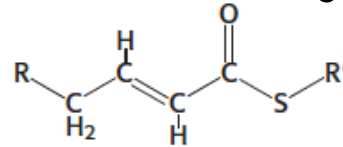
ΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

αποικοδόμηση

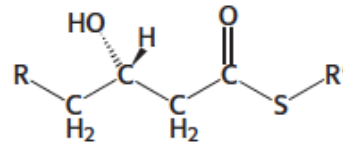


Ενεργοποιημένη ακυλική ομάδα

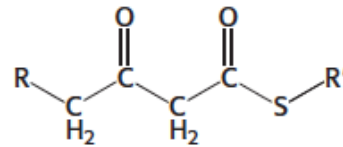
Οξείδωση



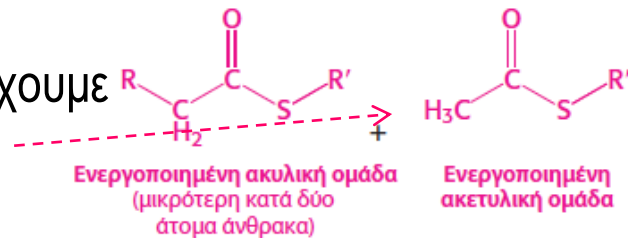
Ενυδάτωση



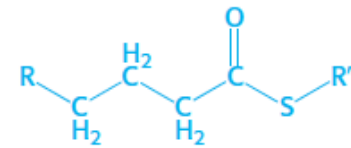
Οξείδωση



Διάσπαση

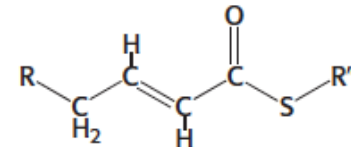


σύνθεση των Λ.Ο....

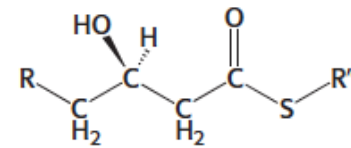


Ενεργοποιημένη ακυλική ομάδα (μεγαλύτερη κατά δύο άτομα άνθρακα)

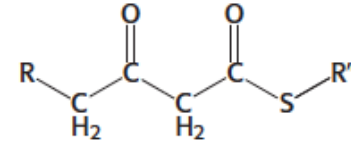
Αναγωγή



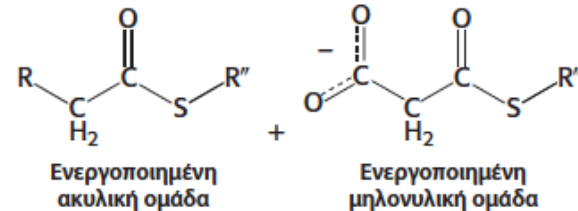
Αφυδάτωση



Αναγωγή

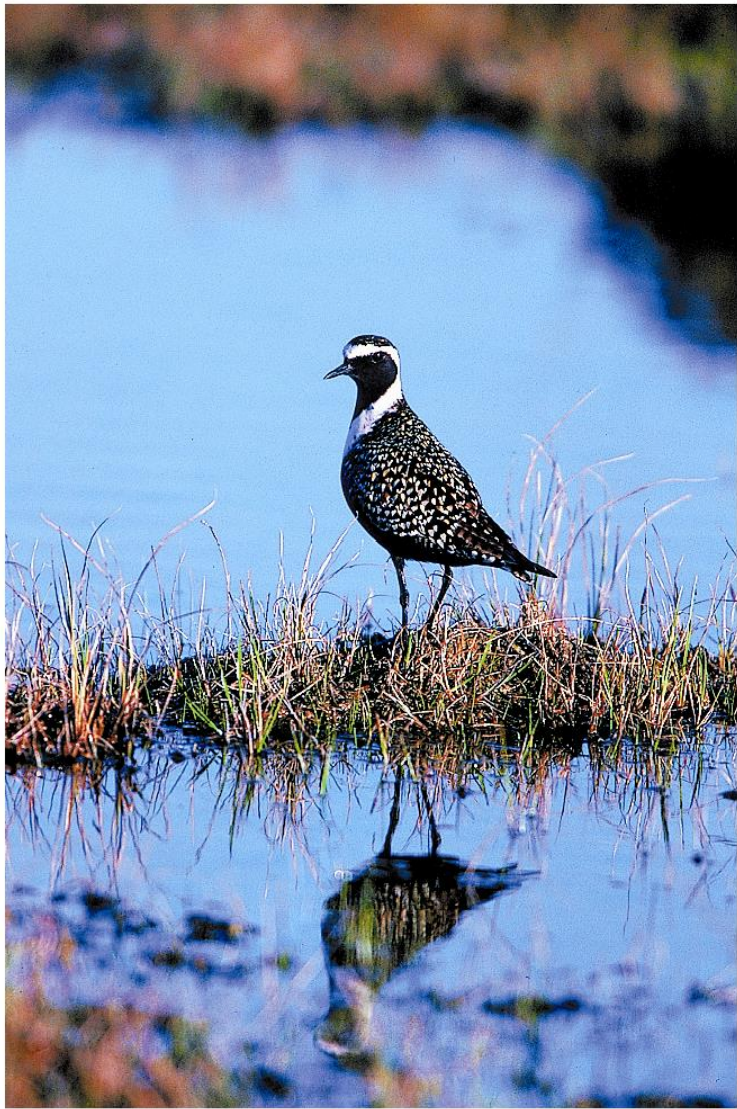


Συμπύκνωση



Με τα όσα γνωρίζετε μέχρι τώρα σε ποιο σημείο του κυττάρου πιστεύετε ότι θα γίνει ο περαιτέρω μεταβολισμός των Λ.Ο;

Μιτοχόνδρια αφού έχουμε σχηματισμό **Ac-CoA**



Είναι τυχαία η επιλογή των Λ.Ο.;

Γιατί να χρησιμοποιούνται λίπη και όχι υδατάνθρακες για αποθήκευση ενέργειας;

9 Kcal/g λίπη

4 Kcal/g υδατάνθρακες

Τα λίπη είναι ανηγμένα σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό

Οι υδατάνθρακες δεσμεύουν νερό 1 γρ. ξηρού γλυκογόνου 2 γρ νερού

1 g λίπους άνυδρου **~6ΧΕ αποθηκευμένη** από 1g γλυκογόνου ξηρού + 2g H₂O

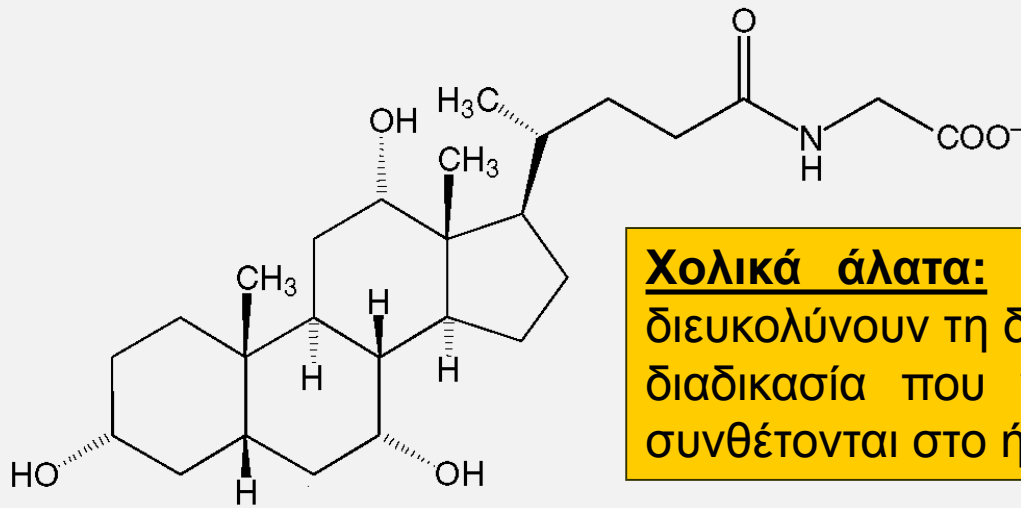
Βιολογική σημασία - Αποτέλεσμα όφελος στο συνολικό σωματικό βάρος

Είναι δυνατή η πτήση 3.800 χιλιομέτρων πάνω από τον ωκεανό όπου τα πουλιά δεν μπορούν να βρουν τροφή

Οι τριακυλογλυκερόλες προμηθεύουν με καύσιμα κατά τις πτήσεις σε μακρινές αποστάσεις το αμερικανικό χρυσό Βροχοπούλι (*Pluvialis dominica*). [Gerard Fuehrer/Visuals Unlimited.]

Διαδικασία πέψης

Τα λίπη είναι πρακτικά αδιάλυτα στο νερό



Γλυκοχολικό

Χολικά άλατα: μόρια που σχηματίζουν *μυκήλια* και διευκολύνουν τη διαλυτότητα και την πέψη αφού είναι μια διαδικασία που γίνεται σε διάλυμα (αμφίφιλα μόρια-συνθέτονται στο ήπαρ)

Εικόνα 22.3 Γλυκοχολικό. Τα χολικά άλατα, όπως το γλυκοχολικό, διευκολύνουν την πέψη των λιπιδίων στο λεπτό έντερο.

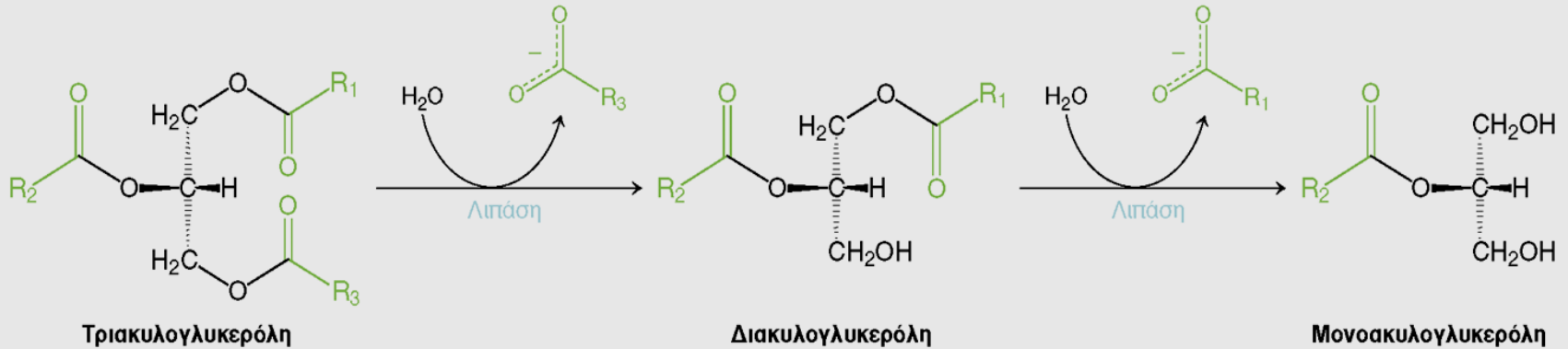
Μη παραγωγή επαρκούς ποσότητας χολικών αλάτων (ηπατική ασθένεια) → μεγάλες ποσότητες λιπών αποβάλλονται με τα κόπρανα (έως 30γρ.)

Πιθανές εφαρμογές ; Θετικό αποτέλεσμα των προαναφερθέντων;

Αναστολή της παραγωγής = μειωμένη πρόσληψη θερμίδων

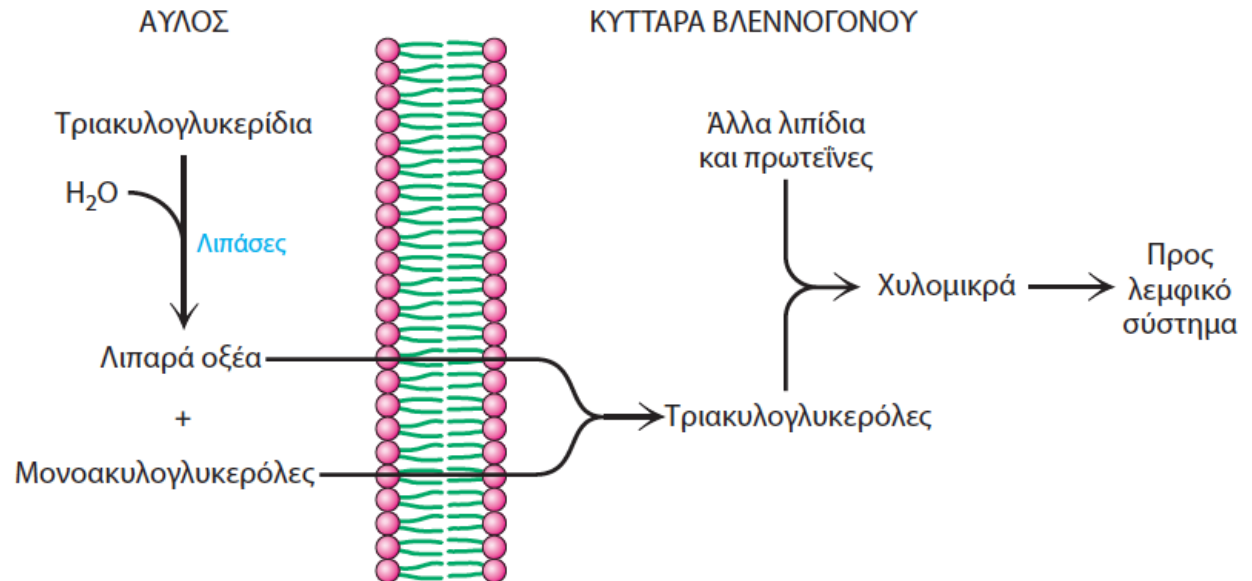
Πέψη λιπών

Παγκρεατικές λιπάσες (συνεργασία με τα χολικά άλατα)



Χυλόμικρα (180-500nm) γίνεται και η μεταφορά βιταμινών και χοληστερόλης

Εικόνα 22.4 Δράση των παγκρεατικών λιπασών. Οι λιπάσες που εκκρίνονται από το πάγκρεας μετατρέπουν τις τριακυλογλυκερόλες σε λιπαρά οξέα και μονοακυλογλυκερόλη για απορρόφηση στο λεπτό έντερο.



Καύσεις των Λιπών

Αρχικά απαιτείται κινητοποίηση (ενεργοποίηση)
Τα λίπη πρέπει να γίνουν γλυκερίνη + λιπαρά οξέα

μεταφορά των «καυσίμων» γλυκερίνη + λιπαρά οξέα
στους ιστούς που έχουν ανάγκη ενέργειας

μεταφορά στα κύτταρα των ιστών και κατόπιν στα μιτοχόνδρια

Καταβολισμός των λιπαρών οξέων σε ακέτυλο-CoA
και επεξεργασία στον κύκλο του κιτρικού οξέος

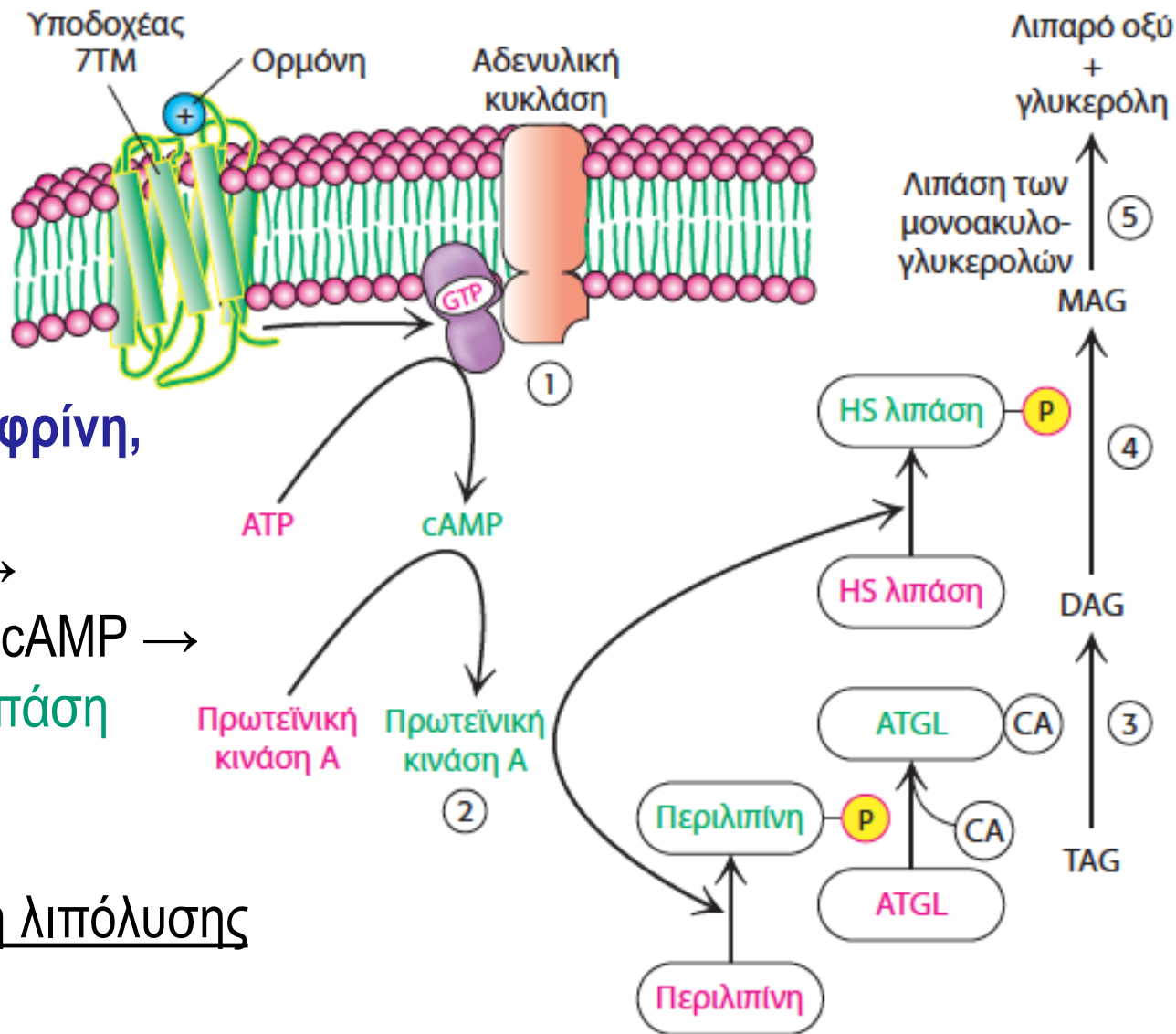
Κινητοποίηση της λιπόλυσης στους ιστούς

- στάδια κινητοποίησης: 1. λιπίδια αποικοδόμηση σε λιπαρά οξέα μεταφορά σε ιστούς
2. ενεργοποίηση λιπαρών Οξέων 3. Αποικοδόμηση σε Ac-CoA

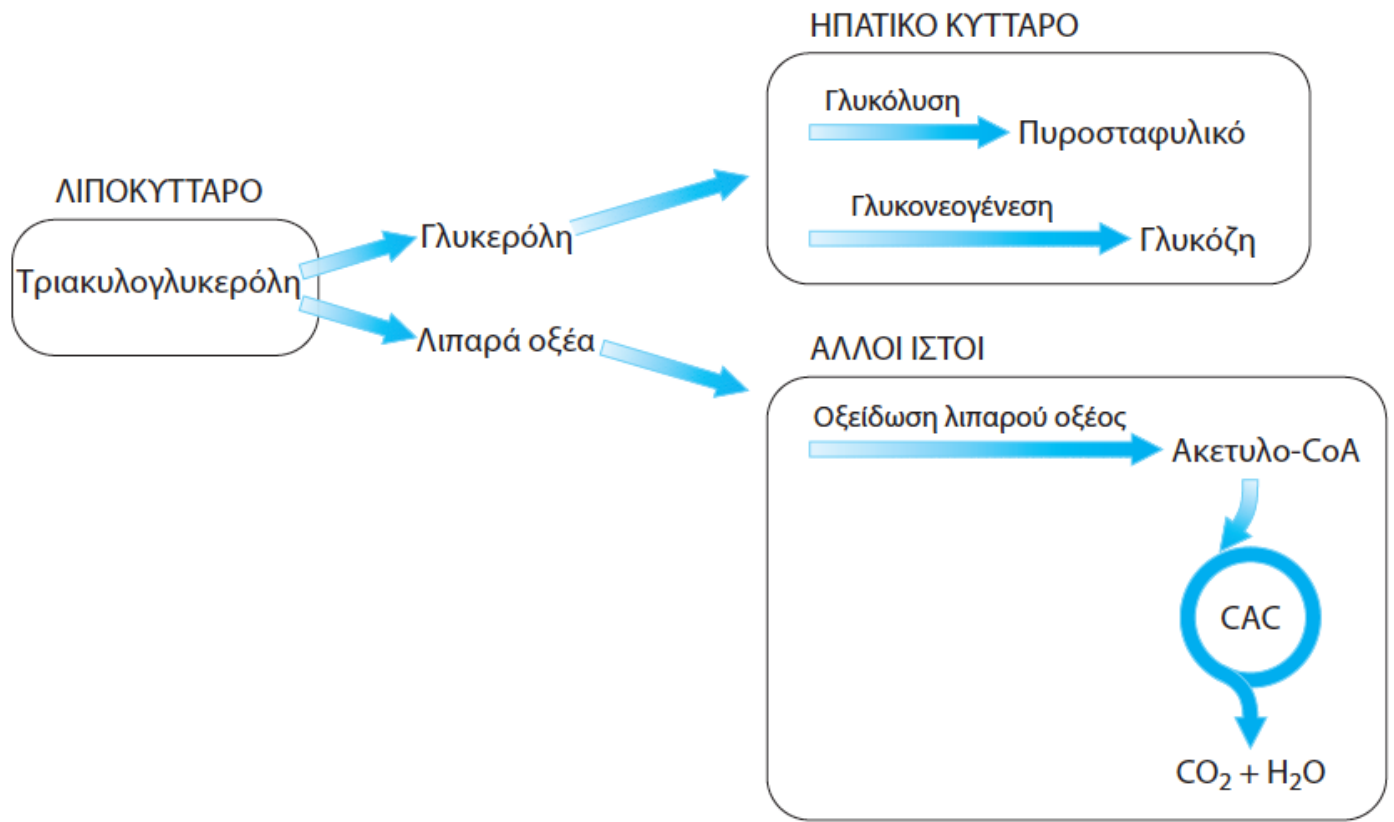
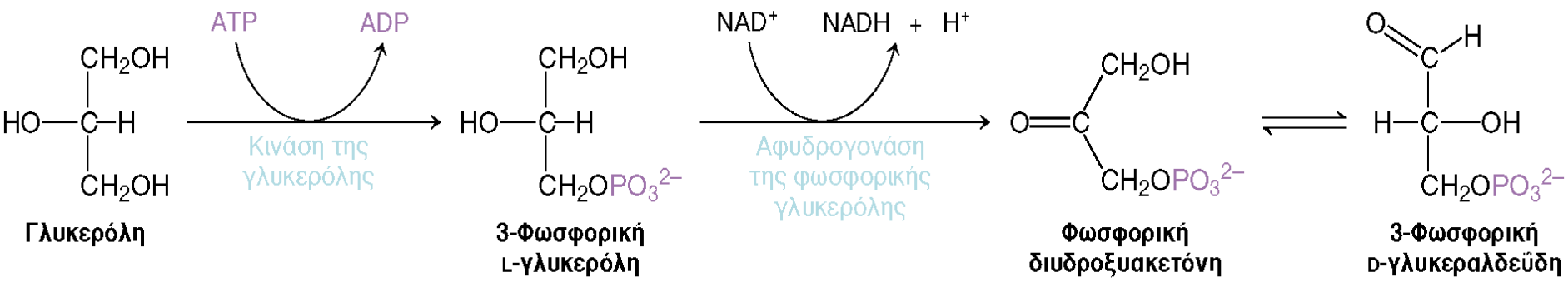
Ορμόνες ενεργοποιούν ένζυμα του λιπώδους ιστού

Επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη, γλυκαγόνη (+)
επαγωγή λιπόλυσης →
Αύξηση συγκέντρωσης cAMP →
→ **Περιλιπίνη + λιπάση**

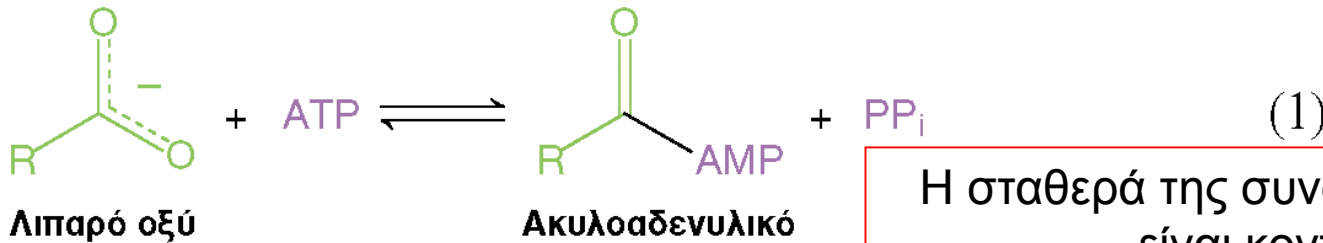
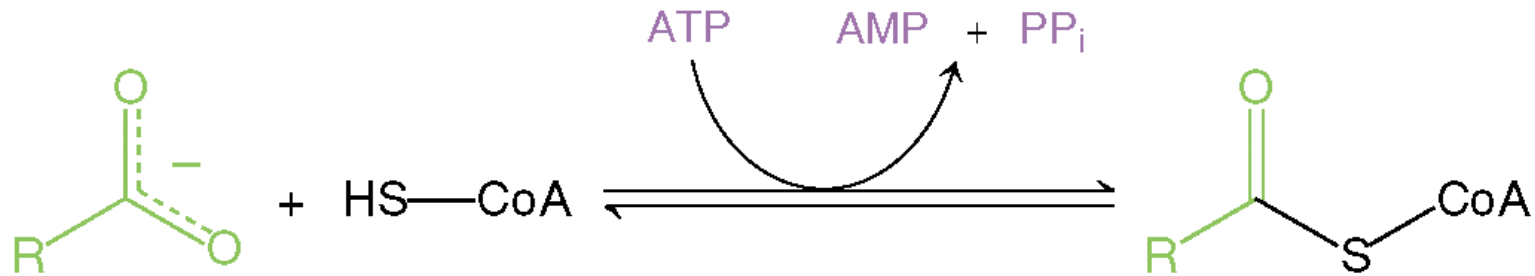
Ινσουλίνη (-) αναστολή λιπόλυσης



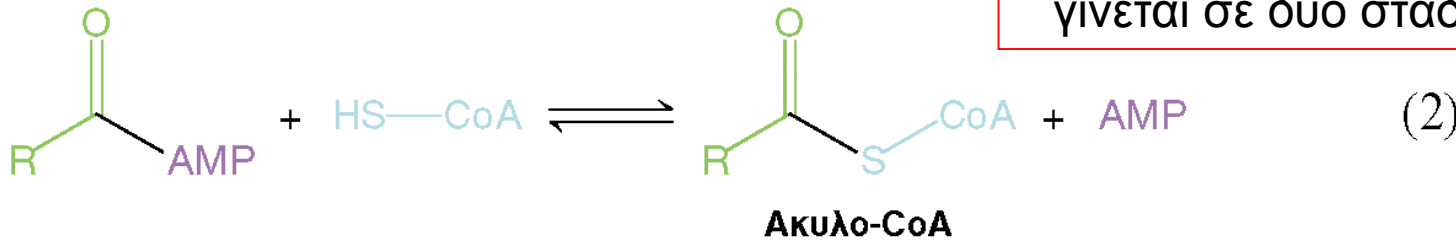
Η παραγόμενη γλυκερόλη (γλυκερίνη) μετά από τροποποίηση θα χρησιμοποιηθεί στη γλυκόλυση



Τα λιπαρά οξέα θα οξειδωθούν στα μιτοχόνδρια αλλά πρέπει πρώτα να ενεργοποιηθούν (συνθετάση του Ac-CoA)

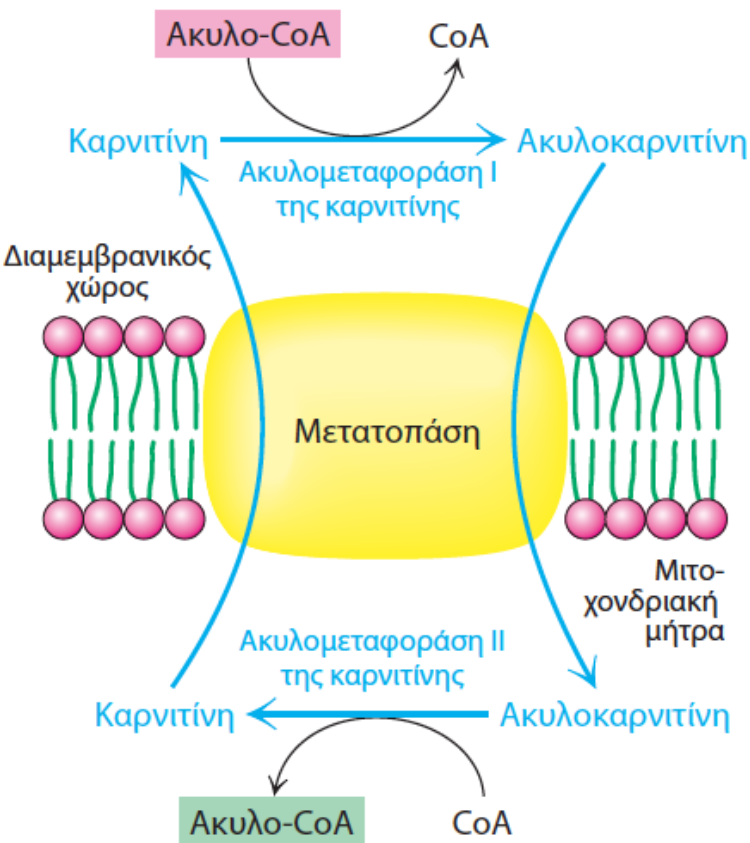


Η σταθερά της συνολικής αντίδρασης είναι κοντά στο 1 γίνεται σε δυο στάδια (ενεργοποίηση)



Σταθερά K περίπου 1 σημαίνει αριθμός αντιδρώντων ίσος με προϊόντων. Πως η αντίδραση θα πάει δεξιά;

Το προϊόν P_{ri}, καταναλώνεται με την δράση μιας πυροφωσφατάσης. Έτσι η αντίδραση καθίσταται μη αντιστρεπτή. Πολλές βιοχημικές αντιδράσεις καθίστανται μη αντιστρεπτές με αυτόν το μηχανισμό

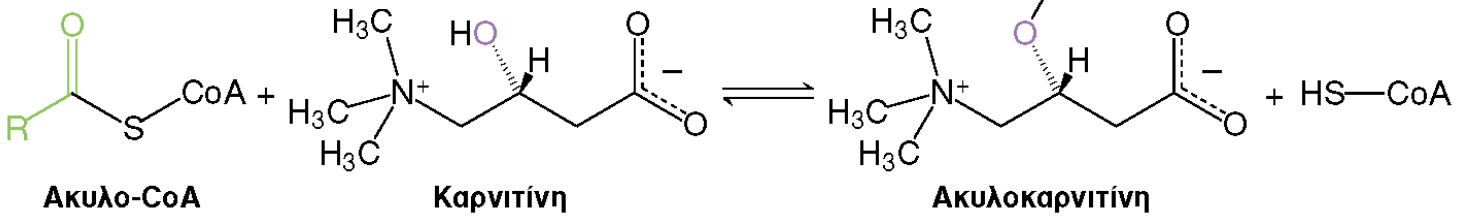


Περαιτέρω έλεγχος του μηχανισμού καύσης των λιπαρών οξέων επιτυγχάνεται με διαμερισματοποίηση των αντιδρώντων μέσω της εκλεκτικής μεταφοράς

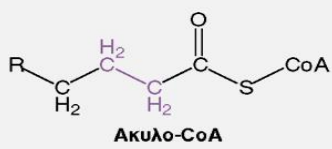
Τα λιπαρά οξέα ενεργοποιούνται στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και οξειδώνονται στην μιτοχονδριακή μήτρα

Ένας αριθμός ασθενειών σχετίζεται με ανεπάρκεια καρνιτίνης
 Εμφανή συμπτώματα κατά τη διάρκεια παρατεταμένης άσκησης ⇒ Λιπαρά οξέα είναι μακρόχρονη πηγή ενέργειας
 Τα λιπαρά οξέα ενδιάμεσου μήκους (C₈-C₁₀) δεν χρειάζονται καρνιτίνη για να εισέλθουν στα μιτοχόνδρια

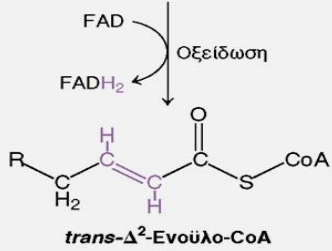
ΕΙΚΟΝΑ 22.8 Μετατοπάση της ακυλοκαρνιτίνης. Η είσοδος της ακυλοκαρνιτίνης στη μιτοχονδριακή μήτρα γίνεται με τη μεσολάβηση μιας μετατοπάσης. Η καρνιτίνη επιστρέφει στον διαμεμβρανικό χώρο σε ανταλλαγή με την ακυλοκαρνιτίνη.



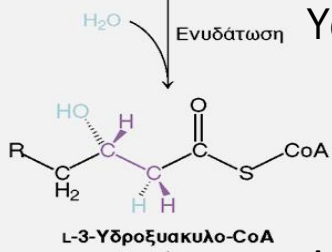
Η ακυλοκαρνιτίνη αυξάνει την υδατοδιαλυτότητα



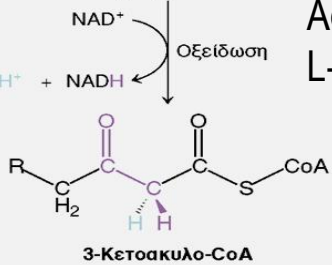
Αφυδρογονάση του Ac-CoA15



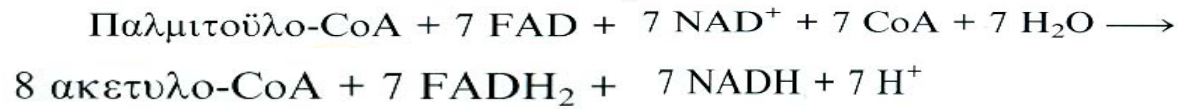
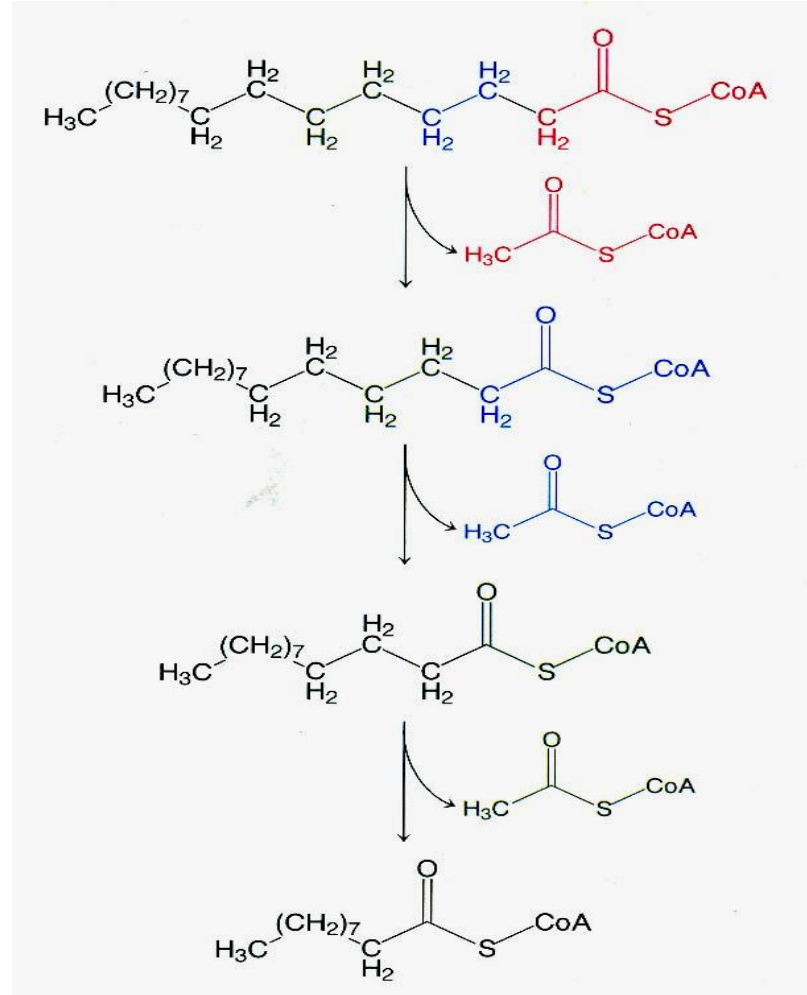
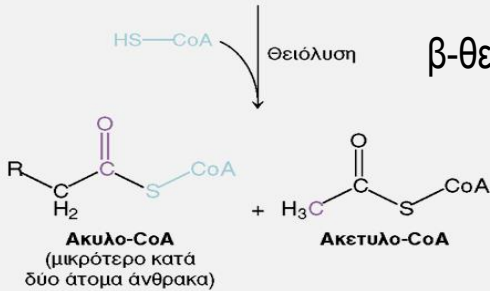
Υδατάση του ενοϋλο-CoA



Αφυδρογονάση του L-3-υδροξυακυλο-CoA



β-θειοκετολάση



Εικόνα 22.8 Η αλληλουχία των αντιδράσεων για την αποικοδόμηση των λιπαρών οξέων. Τα λιπαρά οξέα αποικοδομούνται με την επανάληψη μιας αλληλουχίας τεσσάρων αντιδράσεων, η οποία αποτελείται από οξείδωση, ενυδάτωση, οξείδωση και θειόλυση.

7x2,5 = 17,5 ATP
7x1,5 = 10,5 ATP
8x10 = 80 ATP

= 108 ATP - 2ATP = **106 ATP**
(κατανάλωση ATP πρώτη αντίδραση ενεργοποίησης του παλμιτικού (C:16) σε παλμιτοϋλο-CoA)

Σύγκριση **Χημικής** και **Βιοχημικής** Ενέργειας **υδατανθράκων** **λιπαρών οξέων**

Γλυκόζη

(C₆O₆H₁₂ MB 180g/mol)

4 Kcal/gr (**χημική ενέργεια καύσης**)

1 mol ή 180g Γλυκόζη=30 ATP (mol)
0,166 ATP/gr (Βιοχημική)

Εντεκανοϊκό (ΕΚΞ)

(Παλμιτικό-C₁₁H₂₂O₂ MB 176g/mol)

9 Kcal/gr (**χημική ενέργεια καύσης**)

1 mol ή 176g ΕΚΞ (mol) =73 ATP (mol)
0,416 ATP/gr (Βιοχημική)

ΕΚΞ /Γλυκόζη

9Kcal / 4Kcal= **2,25 (χημική)**

0,416 ATP/ 0,166ATP= **2,48 (Βιοχημική)**

Διαφορά (2,48-2,25)=0,23

Υπάρχει μια διαφορά (0,23/2,25)X100= **10,2 %** μεταξύ των δυο

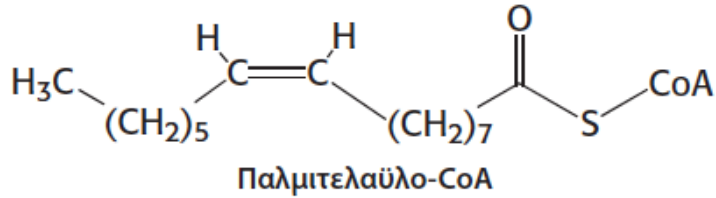
ΠΙΝΑΚΑΣ 22.1 Οι κύριες αντιδράσεις στην οξείδωση των λιπαρών οξέων

Βήμα	Αντίδραση	Ένζυμο
1	Λιπαρό οξύ + CoA + ATP \rightleftharpoons ακυλο-CoA + AMP + PP _i	Συνθετάση του ακυλο-CoA (γνωστή ως θειοκινάση λιπαρών οξέων ή [AMP]-λιγάση λιπαρού οξέος,/CoA)*
2	Καρνιτίνη + ακυλο-CoA \rightleftharpoons ακυλοκαρνιτίνη + CoA	Ακυλομεταφοράση της καρνιτίνης (γνωστή και ως παλμιτοϋλομεταφοράση I της καρνιτίνης)
3	Ακυλο-CoA + E-FAD \rightarrow <i>trans</i> -Δ ² -ενοϋλο-CoA + E-FADH ₂	Αφυδρογονάσεις του ακυλο-CoA (αρκετά ένζυμα με εξειδίκευση ως προς το μήκος της αλυσίδας)
4	<i>trans</i> -Δ ² -Ενοϋλο-CoA + H ₂ O \rightleftharpoons L-3-υδροξυακυλο-CoA	Υδατάση του ενοϋλο-CoA (γνωστή και ως κροτωνάση ή υδρολυάση του 3-υδροξυακυλο-CoA)
5	L-3-Υδροξυακυλο-CoA + NAD ⁺ \rightleftharpoons 3-κετοακυλο-CoA + NADH + H ⁺	Αφυδρογονάση του L-3-υδροξυακυλο-CoA
6	3-Κετοακυλο-CoA + CoA \rightleftharpoons ακετυλο-CoA + ακυλο-CoA (μικρότερο κατά C ₂)	β-Κετοθειολάση (γνωστή και ως θειολάση)

* Λιγάση που σχηματίζει AMP.

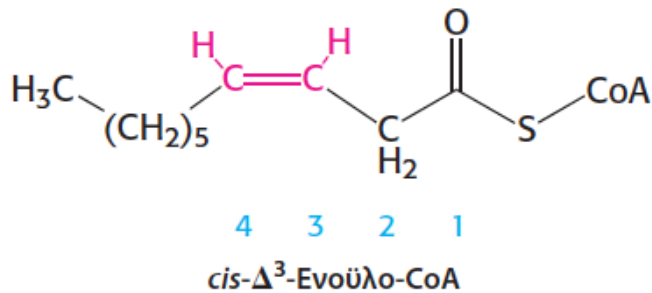
Τα δομικά πιο πολύπλοκα Λ.Ο. μετατρέπονται σε υποστρώματα της β-οξείδωσης

ΜΟΝΟ 2 επιπλέον ένζυμα απαιτούνται για την αποικοδόμηση της πλειονότητας των ακόρεστων λιπαρών οξέων...



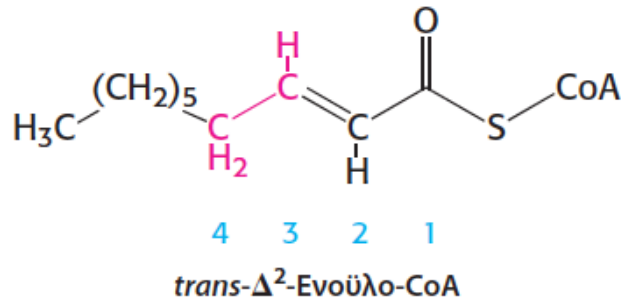
(ακόρεστο C16)
απαιτεί ένα επιπλέον ένζυμο

Αντιδράσεις προχωράνε μέχρι τον διπλό δεσμό



Ο δ. δεσμός C3-C4 εμποδίζει να σχηματιστεί ο δ. δεσμός C2-C3

Ισομεράση του
cis-Δ³-Ενοϋλο-CoA

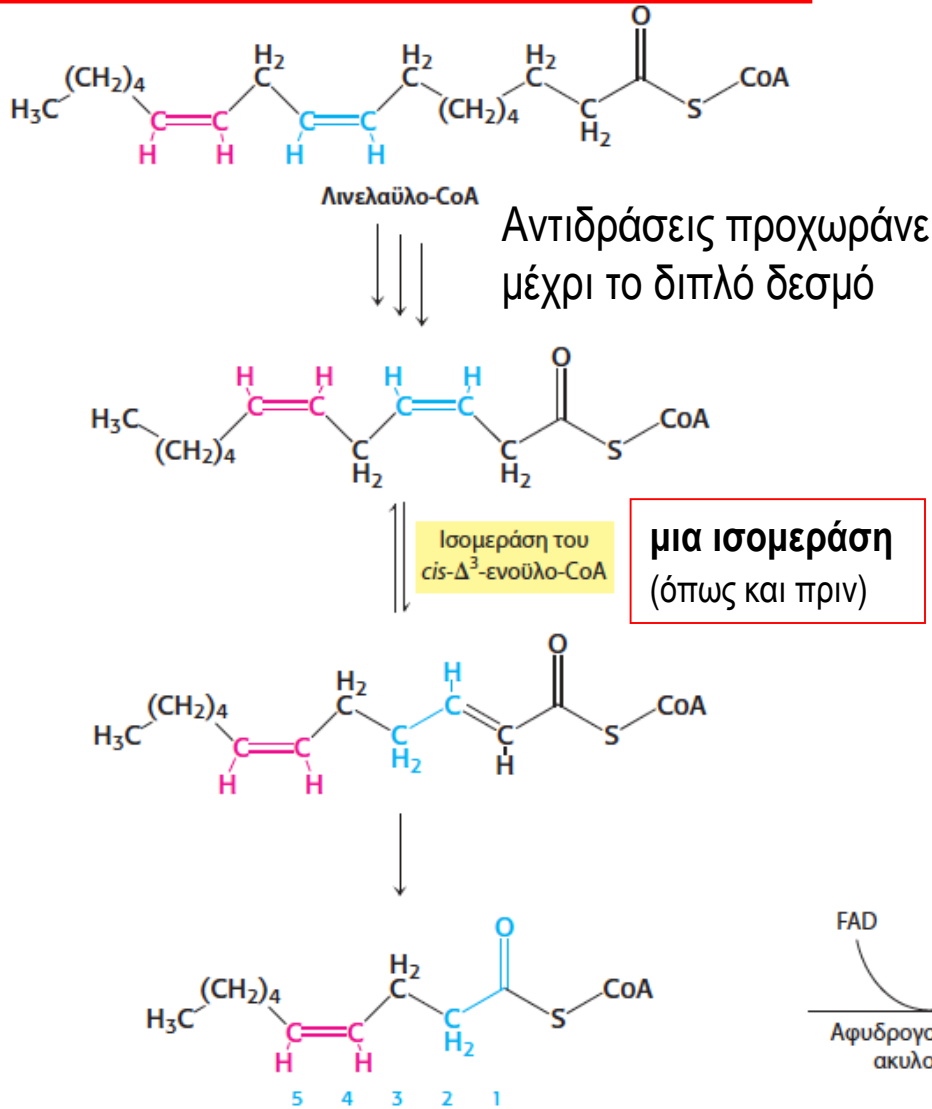


...μια ισομεράση

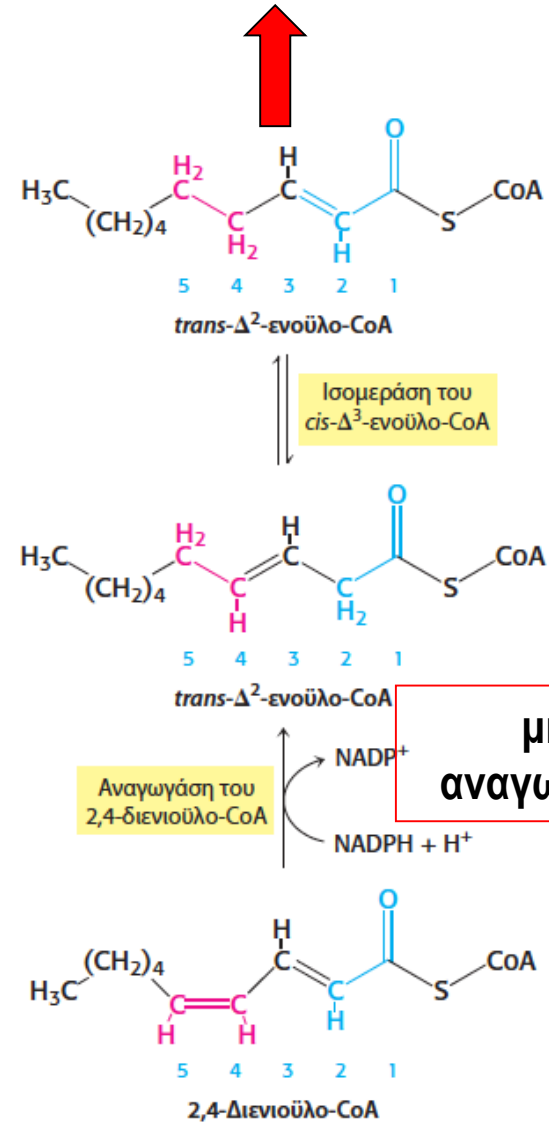


Πορεία κορεσμένων λ.ο.

Δι-ακόρεστο Λ.Ο. Χρήση NADPH

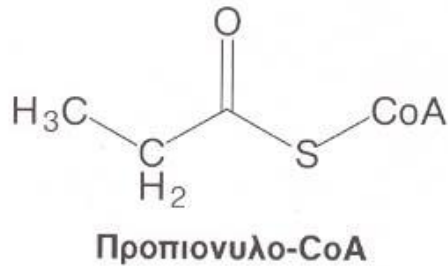


Πορεία κορεσμένων λ.ο.

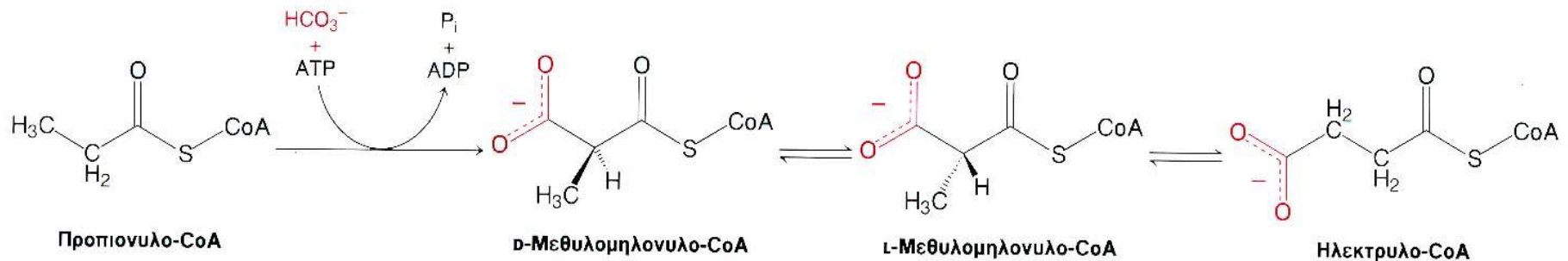


Όλοι οι άλλοι συνδυασμοί των εκατοντάδων λιπαρών οξέων που μπορεί να υπάρχουν μπορούν να καταβολιαστούν με αυτές τις δυο αντιδράσεις (ένζυμα)

Στο τελευταίο βήμα της θειόλυσης τα λ.ο. με $(2n+1)$ C αποδίδουν **προπιονυλο-CoA**

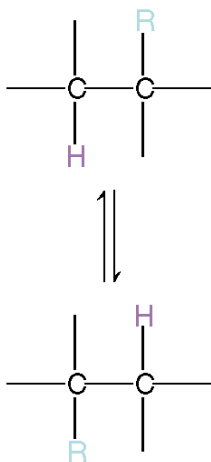


Το προπιονυλο-CoA εισέρχεται στον κύκλο του Krebs αφού μετατραπεί σε ηλεκτρυλο-CoA με μια αντίδραση στην οποία χρειάζεται η βιταμίνη **B₁₂** (κοβαλαμίνη).

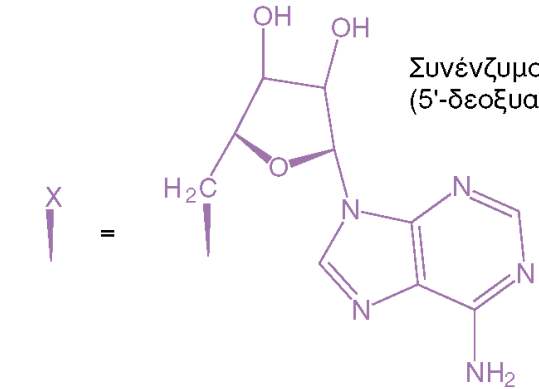
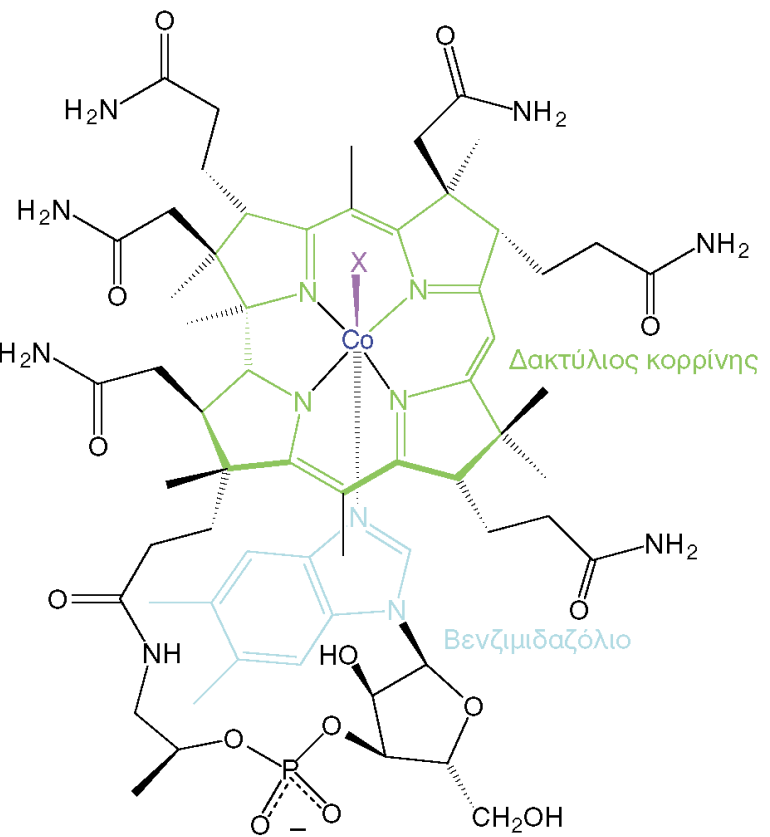


Άρα βλέπουμε ότι **δυσ** μόρια με **3C** δε δίνουν την ίδια ενέργεια με ένα μόριο με **6C**

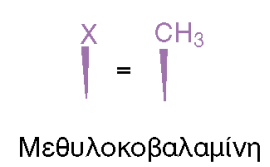
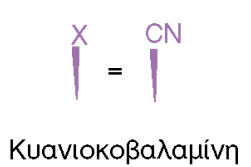
Τα ένζυμα της **κοβαλαμίνης** καταλύουν: Ενδομοριακές μεταθέσεις, Μεθυλιώσεις (σύνθεση Met), Αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων σε δεοξυριβονουκλεοτίδια



Εικόνα 22.13 Αντίδραση αναδιάταξης που καταλύεται από τα ένζυμα που περιέχουν κοβαλαμίνη. Η ομάδα R μπορεί να είναι μια αμινική ομάδα, μια υδροξυλική ομάδα ή ένας υποκατεστημένος άνθρακας.

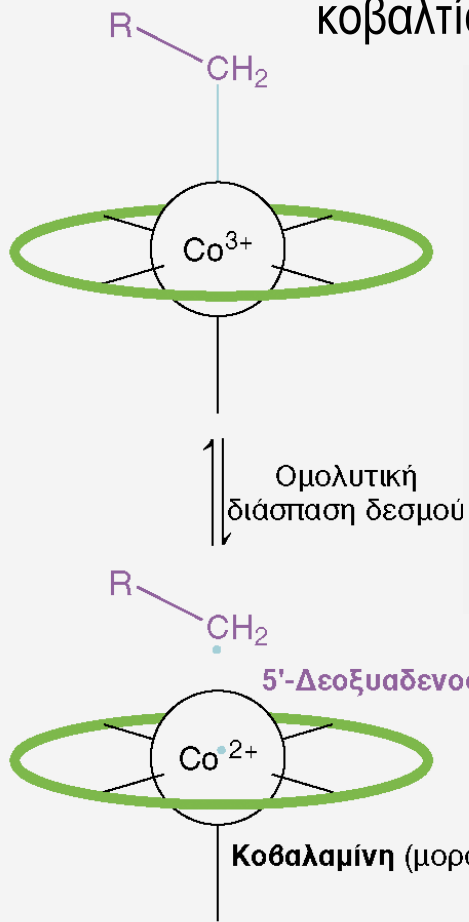
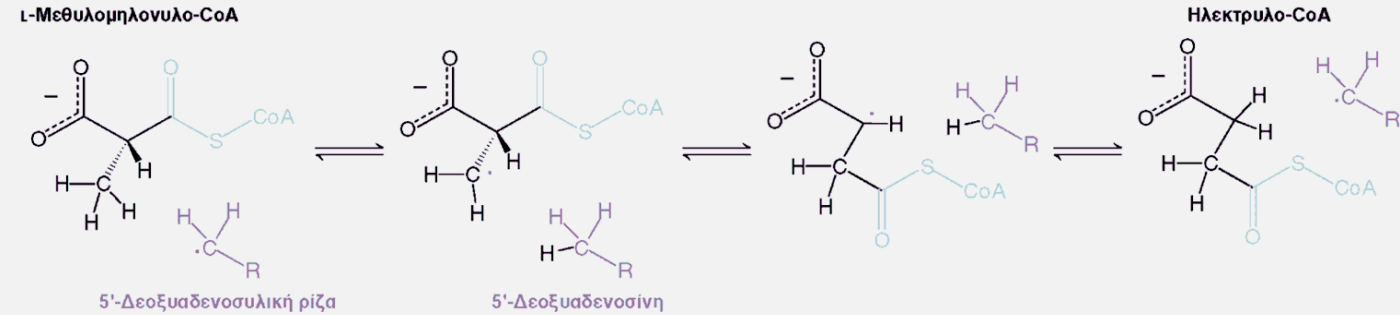


Συνένζυμο B₁₂
(5'-δεοξαδενοσυλο-κοβαλαμίνη)



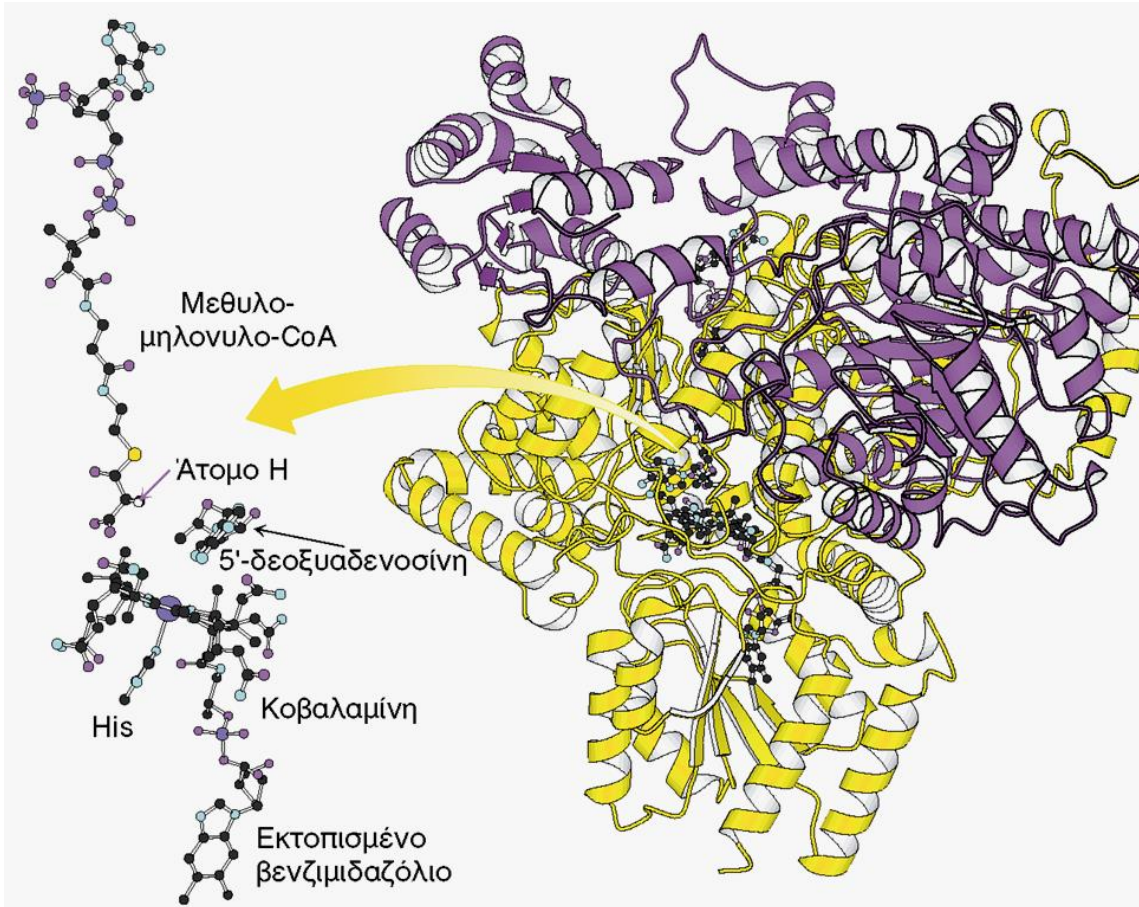
Η θεμελιώδης ιδιότητα του συνενζύμου B12 είναι ο ασθενής δεσμός κοβαλτίου-άνθρακα (χημεία κοβαλτίου) του οποίου η διάσπαση γεννά μια ρίζα

Εικόνα 22.15 Σχηματισμός του ηλεκτρυλο-CoA με μια αντίδραση αναδιάταξης. Μια ελεύθερη ρίζα αφαιρεί ένα άτομο υδρογόνου στην αντίδραση ενδομοριακής αναδιάταξης σχηματισμού του ηλεκτρυλο-CoA από μεθυλομηλονυλο-CoA.



Εικόνα 22.14 Σχηματισμός μιας 5'-δεοξαδενοσυλικής ρίζας. Η αντίδραση που καταλύεται από τη μούταση του μεθυλομηλονυλο-CoA αρχίζει με την ομολυτική διάσπαση του δεσμού που συνδέει το Co^{3+} σε έναν άνθρακα της ριβόζης του τμήματος αδενοσίνης. Η διάσπαση δημιουργεί μια 5'-δεοξαδενοσυλική ρίζα και οδηγεί στην αναγωγή του Co^{3+} σε Co^{2+} .

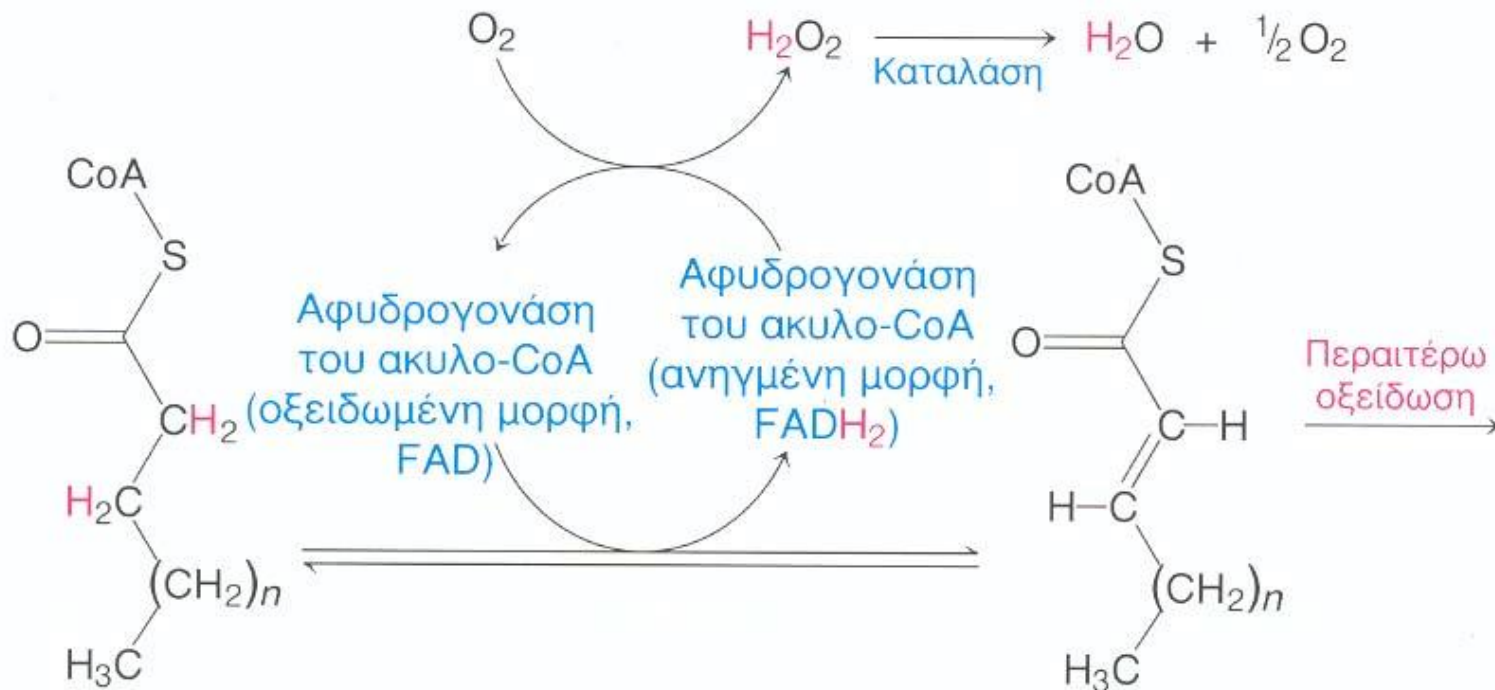
Όλα αυτά τα μόρια για να έρθουν σε επαφή (μοριακή αλληλεπίδραση) με την κατάλληλη διαμόρφωση χρειάζονται μια πρωτεΐνη



Εικόνα 22.16 Το ενεργό κέντρο της μούτασης του μεθυλομηλονουλο-CoA. Η διεύθυνση του υποστρώματος και του συνενζύμου στο ενεργό κέντρο διευκολύνει τη διάσπαση του δεσμού κοβαλτίου-άνθρακα και στη συνέχεια την αφαίρεση ενός ατόμου υδρογόνου από το υπόστρωμα.

**Λ.Ο. οξειδώνονται επίσης στα υπεροξειδοσώματα
τα κυτταρικά οργανίδια χαρακτηρίζονται από υψηλή συγκέντρωση καταλάσης**

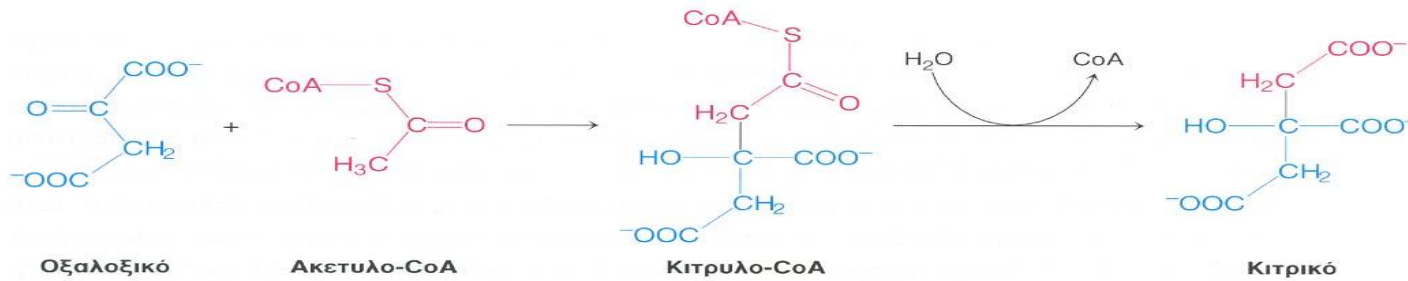
Το προϊόν είναι H_2O_2 το οποίο στην συνέχεια μετατρέπεται σε H_2O με τη βοήθεια καταλάσης που βρίσκεται σε περίσσεια στα υπεροξειδοσώματα



Η οξείδωση στα οργανίδια αυτά σταματάει στο οκτανοϋλο-CoA
Χρησιμεύει για να βραχύνει μακριές αλυσίδες καθιστώντας αυτές καλύτερο υπόστρωμα για τη β-οξείδωση

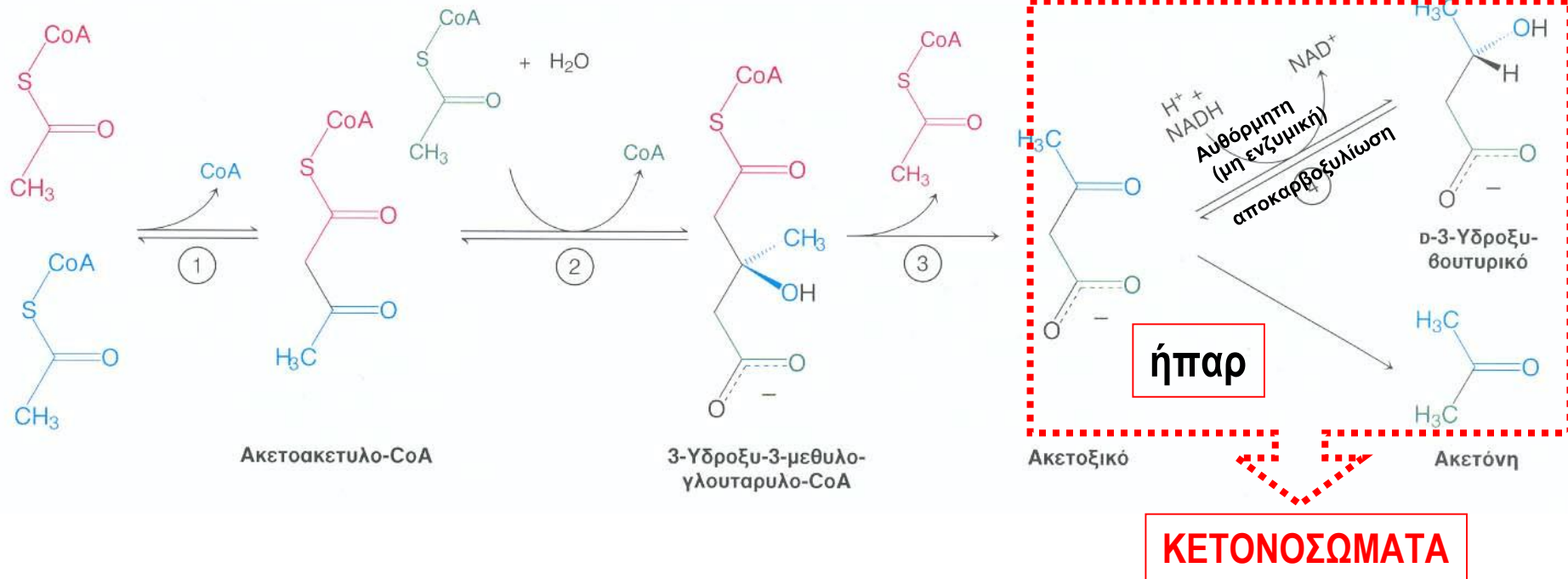
Το ακέτυλο-CoA καίγεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος

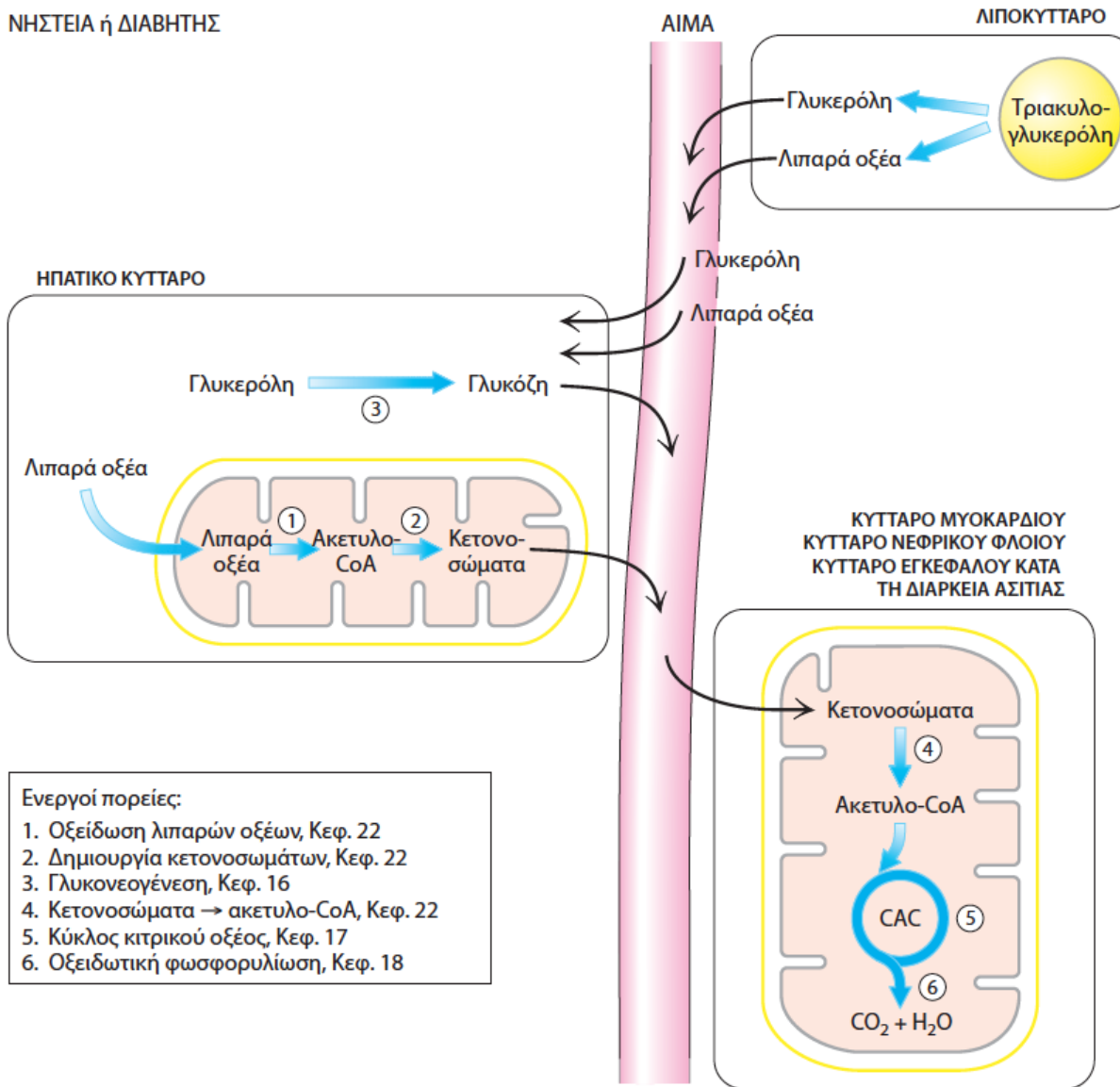
Χωρίς οξαλοξικό (από τη γλυκόλυση) δεν παράγεται κιτρικό οξύ



«τα λίπη
καίγονται στη
φλόγα των
υδατανθράκων»

αν η αποικοδόμηση των λιπών και των υδατανθράκων δεν είναι κατάλληλα ισορροπημένη (περίπτωση νηστείας, διαβητικοί) τότε παράγονται **ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΑ**





- Ενεργοί πορείες:**
1. Οξείδωση λιπαρών οξέων, Κεφ. 22
 2. Δημιουργία κετονοσωμάτων, Κεφ. 22
 3. Γλυκονεογένεση, Κεφ. 16
 4. Κετονοσώματα → ακετυλο-CoA, Κεφ. 22
 5. Κύκλος κίτρικού οξέος, Κεφ. 17
 6. Οξειδωτική φωσφορυλίωση, Κεφ. 18

ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΑ

ακετοξικό και 3-υδροξυβουτυρικό

Αρκετά διαλυτά στο νερό (θεωρούνται ως μια υδατοδιαλυτή μορφή μεταφοράς των ακετυλικών ομάδων) → Μεταφέρονται με το αίμα στους ιστούς για να χρησιμοποιηθούν ως καύσιμα

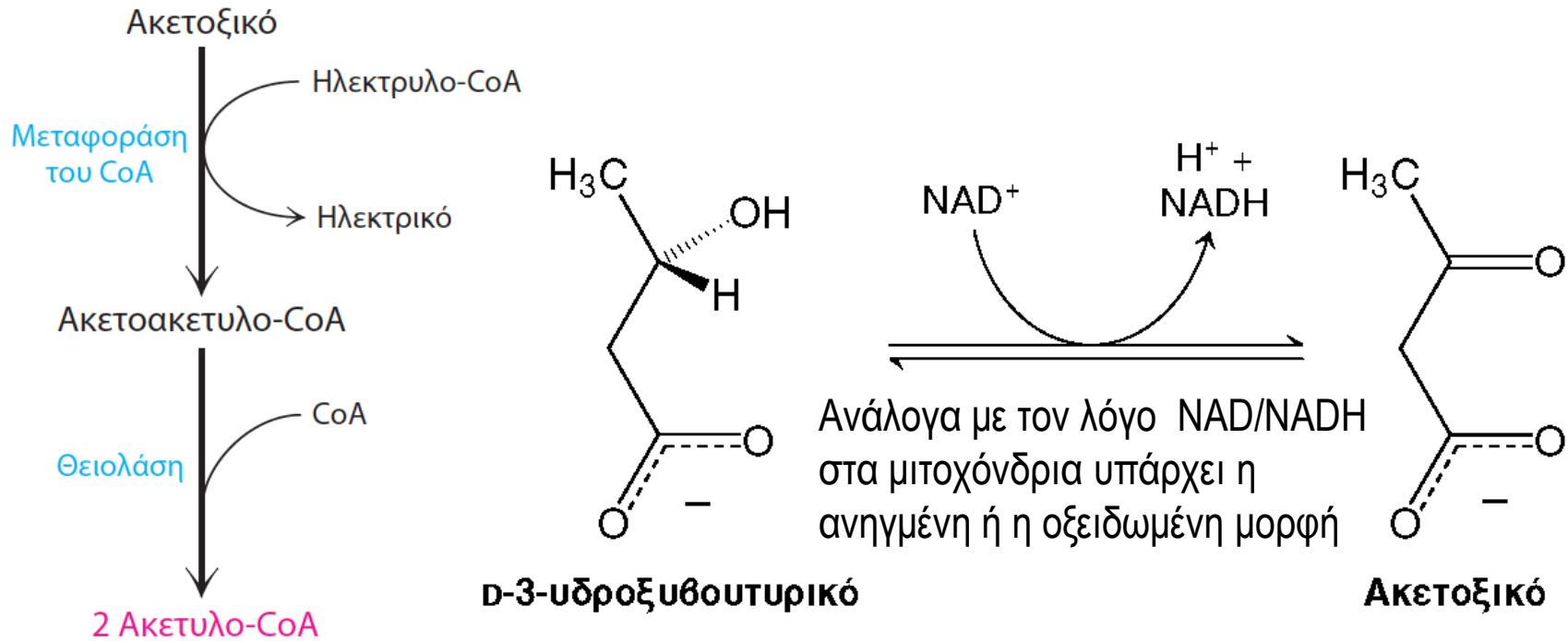
Σε παρατεταμένη ασιτία και ο εγκέφαλος προσαρμόζεται στην χρησιμοποίηση ακετοξικού (75% των καύσιμων του)

Το ακετοξικό και 3-υδροξυβουτυρικό είναι ποσοτικώς σημαντικά καύσιμα στον καρδιακό μυ και το νεφρικό φλοιό

Υψηλές συγκεντρώσεις ακετοξικού στο αίμα σημαίνουν αφθονία ακετυλικών ομάδων που οδηγεί σε μείωση του ρυθμού λιπόλυσης

Εικόνα 22.22 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΠΟΡΕΙΩΝ: Το ήπαρ τροφοδοτεί με κετονοσώματα τους περιφερειακούς ιστούς. Κατά τη διάρκεια νηστείας ή σε διαβητικούς που δεν ακολουθούν θεραπεία, το ήπαρ μετατρέπει τα λιπαρά οξέα σε κετονοσώματα, τα οποία είναι πηγή καυσίμου για έναν αριθμό ιστών. Η παραγωγή κετονοσωμάτων είναι εξαιρετικά σημαντική κατά τη διάρκεια ασιτίας, όταν τα κετονοσώματα αποτελούν το πρωταρχικό καύσιμο.

Καταβολισμός ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΩΝ

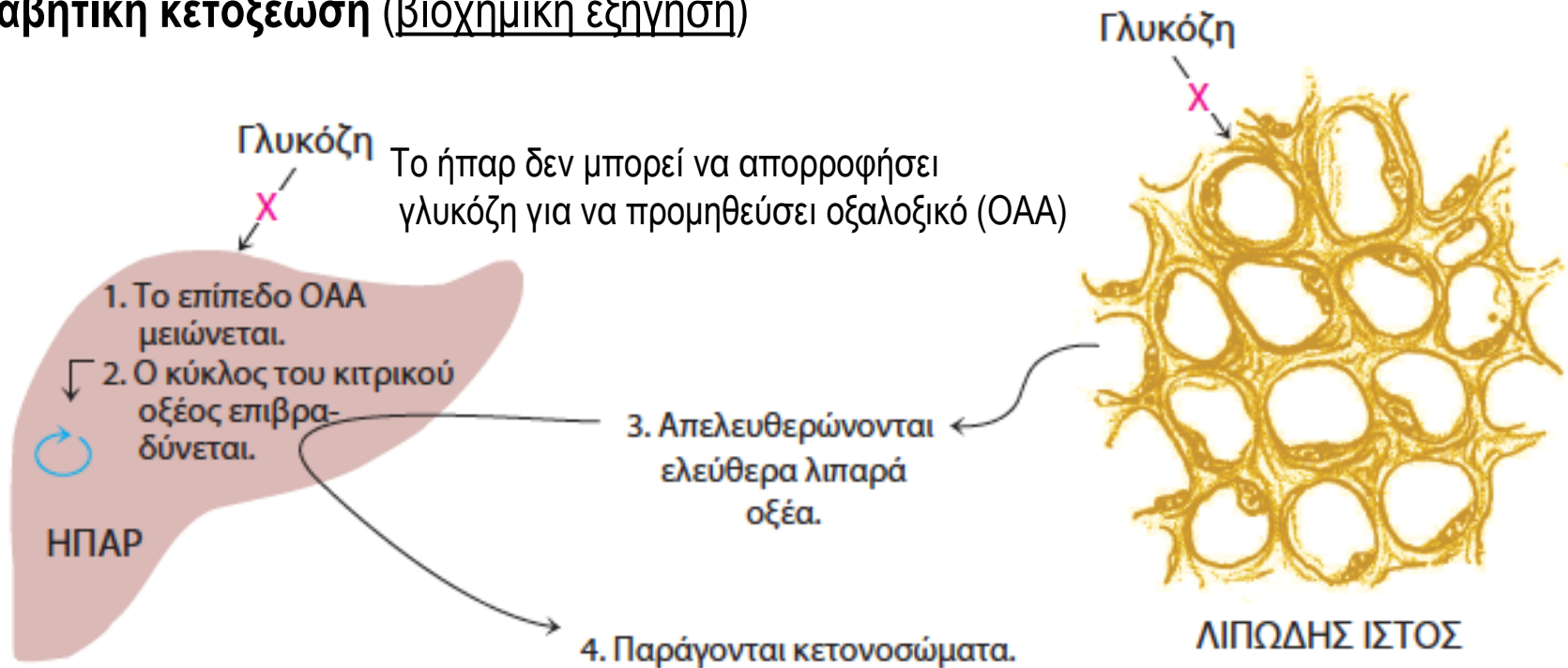


Εικόνα 22.23 Χρήση του ακετοξικού ως καυσίμου. Το ακετοξικό μπορεί να μετατραπεί σε δύο μόρια ακετυλο-CoA, τα οποία στη συνέχεια εισέρχονται στον κύκλο του κιτρικού οξέος.

το ήπαρ παρέχει ακετοξικό στα υπόλοιπα όργανα αφού στερείται την συγκεκριμένη μεταφοράση

Ινσουλinoεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης

Διαβητική κετοξέωση (βιοχημική εξήγηση)



Εικόνα 22.24 Η διαβητική κετοξέωση είναι αποτέλεσμα της έλλειψης ινσουλίνης. Απουσία ινσουλίνης, τα λίπη απελευθερώνονται από τον λιπώδη ιστό και η γλυκόζη δεν μπορεί να απορροφηθεί από το ήπαρ ή τον λιπώδη ιστό. Το ήπαρ αποικοδομεί τα λιπαρά οξέα με β -οξείδωση αλλά δεν μπορεί να μεταβολίσει το ακετυλο-CoA, λόγω έλλειψης οξαλοξικού οξέος (ΟΟΟ) που παράγεται από τη γλυκόζη. Δημιουργείται περίσσεια κετονοσωμάτων, τα οποία απελευθερώνονται στο αίμα.

(ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ)

Τα ζώα δεν μπορούν να μετατρέψουν τα Λ.Ο. σε γλυκόζη

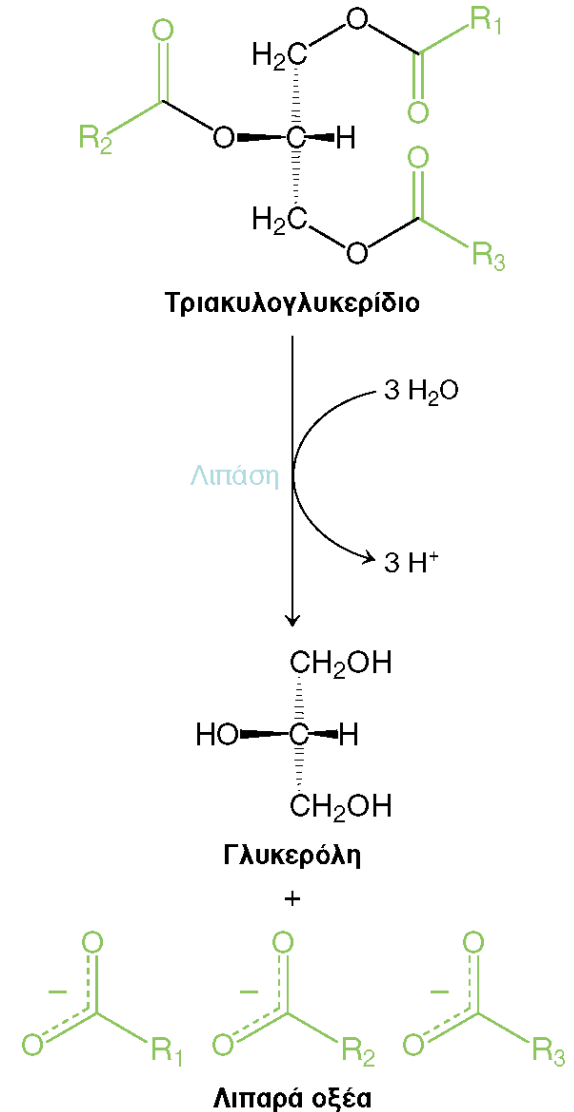
Το Ac-CoA δεν μπορεί να μετατραπεί σε πυροσταφυλικό ή οξαλοξικό

Τα δυο άτομα άνθρακα εισέρχονται στο κύκλο του Κιτρικού και το οξαλοξικό αναγεννάται αλλά δε σχηματίζεται de novo

Τα φυτά διαθέτουν δυο επιπρόσθετα ένζυμα που τους επιτρέπουν να μετατρέπουν τα άτομα άνθρακα του Ac-CoA σε οξαλοξικό

Άρα μόνο με λιπαρά οξέα δεν μπορεί να συνεχιστεί η καύση τους ή θα μειωθεί σημαντικά (ανάλογα με την ποσότητα του οξαλοξικού)

τα **λίπη** μπορούν να παράγουν μια μικρή ποσότητα οξαλοξικού από τη γλυκερόλη



Σύνθεση λιπαρών οξέων ≠ αποικοδόμηση

1-κυτοσόλιο vs μιτοχ.μήτρα

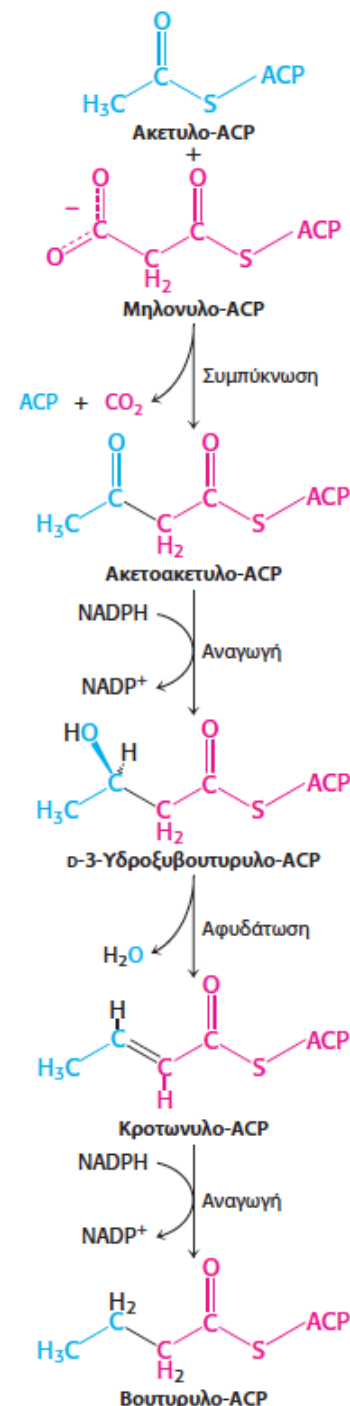
2-ομοιοπολική σύνδεση με ACP (ακυλοφόρο πρωτεΐνη) vs CoA

3-ένζυμα σύνθεσης ενωμένα (συνθάση) vs μη συνδεμένα

4-επιμήκυνση = διαδοχική προσθήκη 2C από Ac-CoA με δότη το μηλονυλο-ACP $\rightarrow +CO_2$

5_αναγωγικό NADPH vs οξειδωτικά NAD^+ και FAD
(έτσι τα ένζυμα ρυθμίζονται (αντιδράσεις) από διαφορετικό μόριο)

6-STOP στο C_{16} =παλμιτικό => ανάγκη και άλλων ενζύμων για περαιτέρω επιμήκυνση και δ.δ.



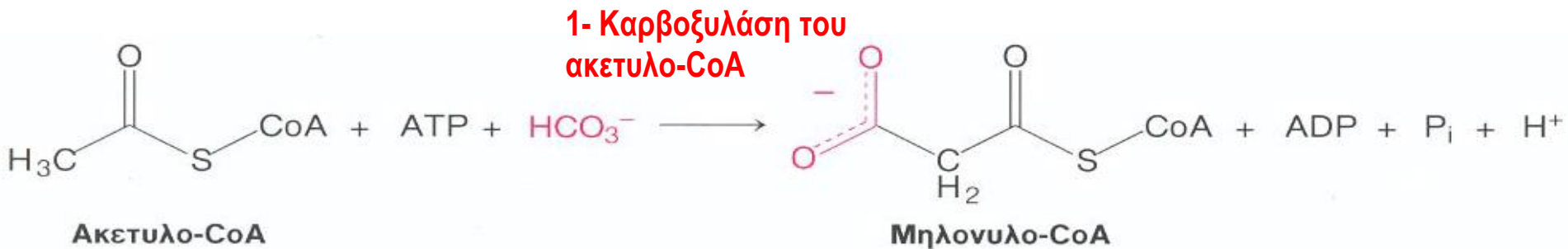
ΠΙΝΑΚΑΣ 22.2 Κύριες αντιδράσεις στη σύνθεση λιπαρών οξέων στα βακτήρια.

Βήμα	Αντίδραση	Ένζυμο
1	$\text{Ακετυλο-CoA} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \longrightarrow \text{μϋλονυλο-CoA} + \text{ADP} + \text{P}_i + \text{H}^+$	Καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA
2	$\text{Ακετυλο-CoA} + \text{ACP} \rightleftharpoons \text{ακετυλο-ACP} + \text{CoA}$	Ακετυλοτρανσακυλάση
3	$\text{Μϋλονυλο-CoA} + \text{ACP} \rightleftharpoons \text{μϋλονυλο-ACP} + \text{CoA}$	Μϋλονυλοτρανσακυλάση
4	$\text{Ακετυλο-ACP} + \text{μϋλονυλο-ACP} \longrightarrow \text{ακετοακετυλο-ACP} + \text{ACP} + \text{CO}_2$	Ένζυμο συμπύκνωσης ακυλομϋλονυλο-ACP
5	$\text{Ακετοακετυλο-ACP} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{D-3-υδροξυβουτυρυλο-ACP} + \text{NADP}^+$	Αναγωγή της β-κετοακυλο-ACP
6	$\text{D-3-υδροξυβουτυρυλο-ACP} \rightleftharpoons \text{κροτωνυλο-ACP} + \text{H}_2\text{O}$	Αφυδατάση της 3-υδροξυακυλο-ACP
7	$\text{Κροτωνυλο-ACP} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \longrightarrow \text{βουτυρυλο-ACP} + \text{NADP}^+$	Αναγωγή της ενοϋλο-ACP

Το πυροσταφυλικό από τη γλυκόλυση (παραγωγή λιπαρών οξέων από υδατάνθρακες) υπό αερόβιες συνθήκες μεταφέρεται στα μιτοχόνδρια (σε ανταλλαγή με OH^-) αποκαρβοξυλιώνεται και δίνει Ac-CoA



Το καθοριστικό-**πρώτο- βήμα** είναι η σύνθεση του **μηλονουλο-CoA**



2-βήμα σύνθεση του **ακετυλο-ACP** (ACP ακυλοφόρος πρωτεΐνη)



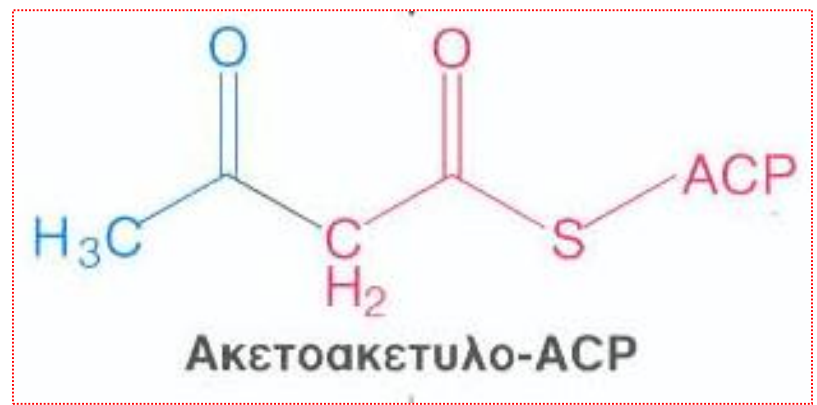
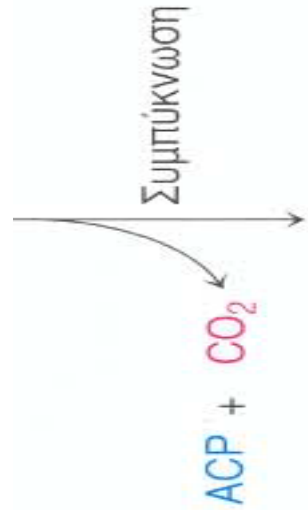
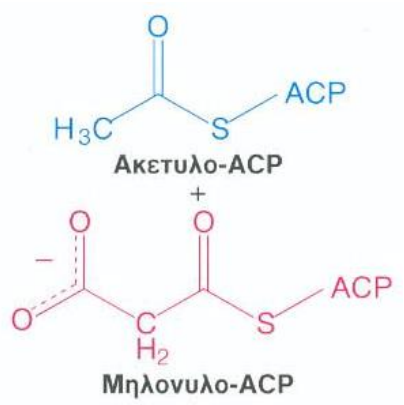
3- βήμα σύνθεση του
μηλονουλο-ACP



4-βήμα σύνθεση του **ακετοακετυλο-ACP**



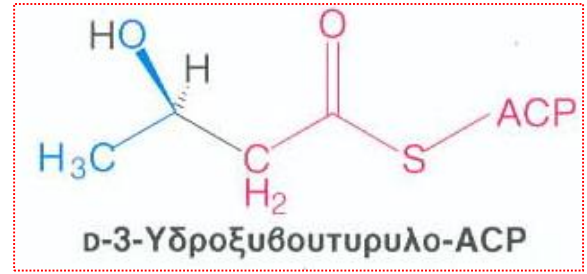
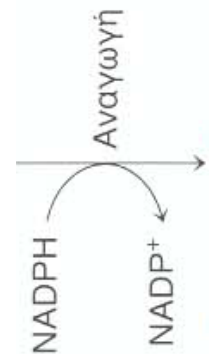
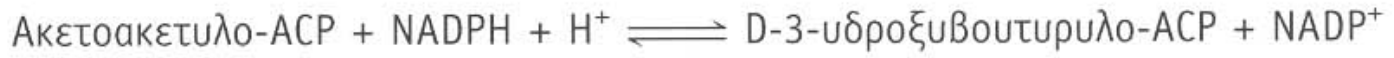
Ένζυμο συμπύκνωσης ακυλομηλονουλο-ACP



5_ βήμα σύνθεση του **D-3-υδροξυβουτυρουλο-ACP**

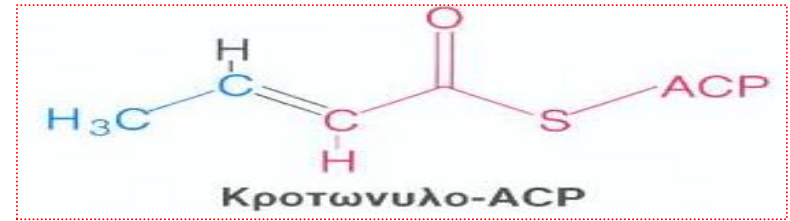
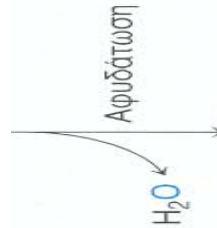
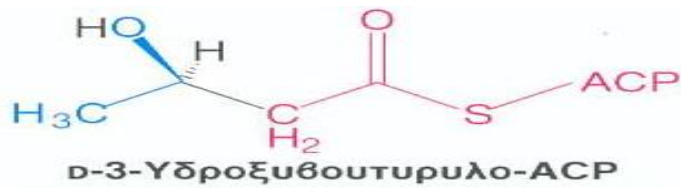
Όλα οι C των λ.ο. με άρτιο αριθμό προέρχονται από το Ac-CoA.

Αναγωγή της β-κετοακυλο-ACP



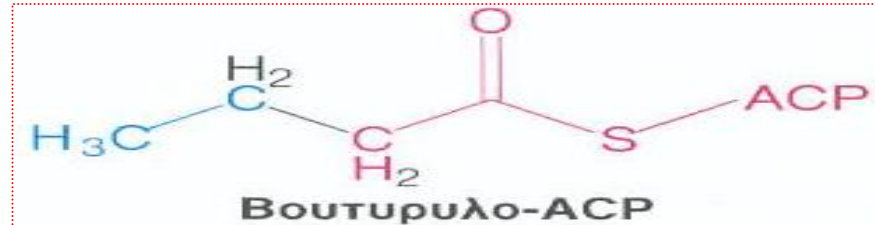
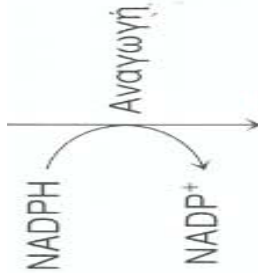
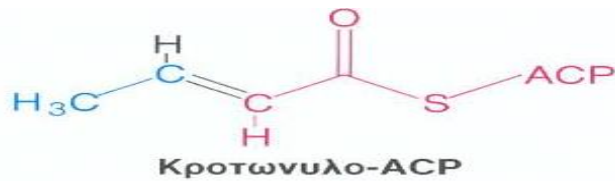
6_ βήμα σύνθεση του κρωτονυλο-ACP

Αφυδατάση της 3-υδροξυακυλο-ACP



7_ βήμα σύνθεση του βουτυρυλο-ACP

Αναγωγή της ενοΐλο-ACP



ΤΕΛΟΣ 1^{ου} κύκλου επιμήκυνσης

2^{ος} κύκλος βουτυρυλο-ACP + μηλονυλο-ACP → C₆-β-κετοακετυλο-ACP

C₆-β-κετοακετυλο-ACP ... - - - - > C₆-ακυλο-ACP



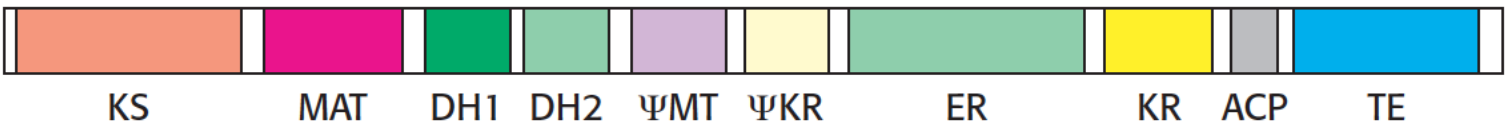
3^{ος} κύκλος

... C₁₆-ακυλο-ACP

θειοεστεράση

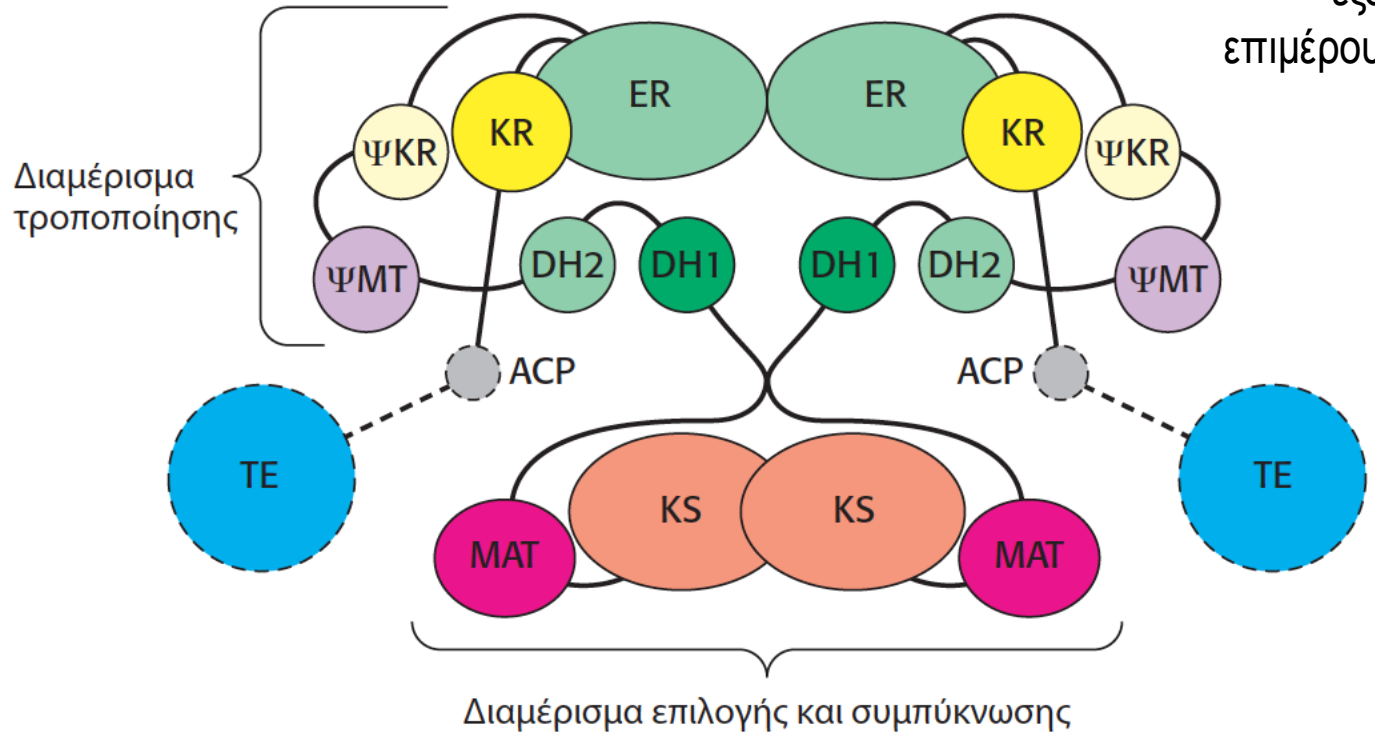
ΠΑΛΜΙΤΙΚΟ + ACP

(A) Τα Λ.Ο. στους ευκαριωτικούς οργανισμούς συντίθενται σε ένα πολυλειτουργικό ενζυμικό σύμπλοκο



Είναι πιθανόν το **πολυλειτουργικό ενζυμικό** να προήλθε από ανάμειξη εξονίων διότι κάθε ένα από τα επιμέρους ένζυμα έχει το αντίστοιχο ομόλογό του στα βακτήρια

(B)

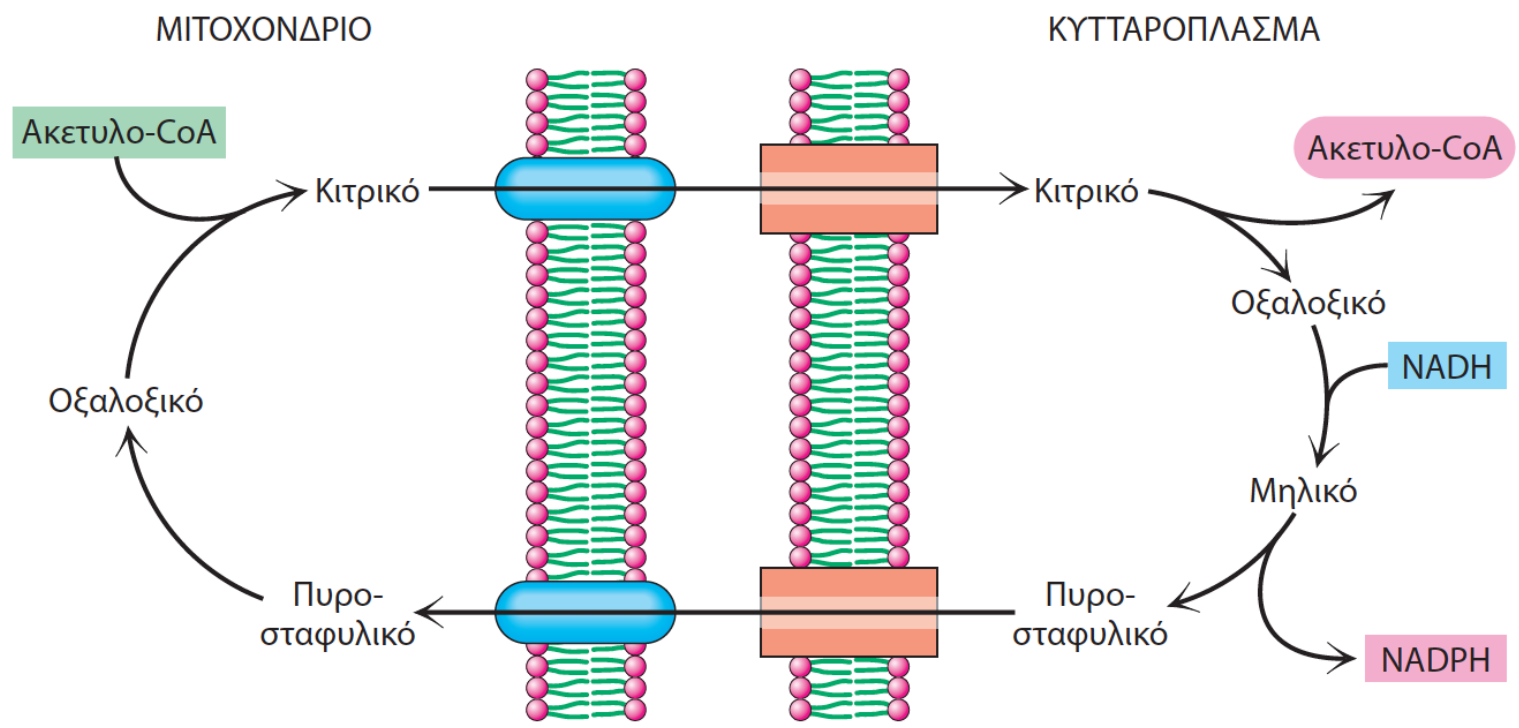


Οι αντιδράσεις σύνθεσης Λ.Ο. είναι παρόμοιες και στο βακτήριο *E. coli*

Έχουμε ξαναδεί παρόμοια στρατηγική: όλες οι αντιδράσεις ολοκληρώνονται, δεν χάνεται το προϊόν (αντιδρών επόμενης αντίδρασης λόγω διάχυσης) γίνεται πιο γρήγορα η βιοχημική πορεία (σύνολο αντιδράσεων). Επίσης ένα ομοιοπολικά συνδεδεμένο ενζυμικά σύμπλοκο είναι πιο σταθερό (σε σχέση με ένα μη ομοιοπολικά συνδεδεμένο)

Το ακετυλο-CoA χρειάζεται για τη σύνθεση των Λ.Ο. (παλμιτικό 16C θέλει 2x8 ακετυλο-CoA) το ακετυλο-CoA παράγεται στα μιτοχόνδρια αλλά δεν περνάει την μιτ/κη μεμβράνη

Η μεταφορά του ακετυλο-CoA γίνεται με το κιτρικό οξύ (καρνιτίνη μεταφέρει μόνο Λ.Ο. μακριάς αλυσίδας)



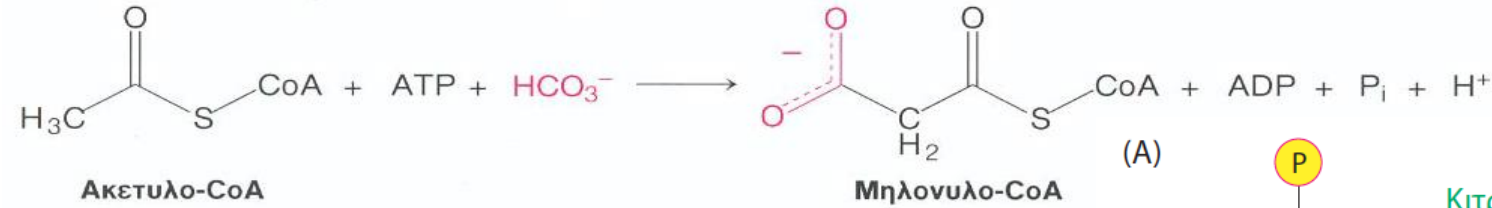
Βρέθηκε ότι η σύνθεση των Λ.Ο. υπερεκφράζεται σε μερικούς όγκους. Οι αναστολείς της συνθά-σης των Λ.Ο. έγιναν πεδίο έρευνας. Τα μόρια για αντικαρκινική δράση αναστολείς της συνθάσης του β-κετοακυλο-ACP που οδήγησε σε συσσώρευση μηλόνυλο-CoA και έγιναν και φάρμακα κατά της παχυσαρκίας

Έλεγχος μεταβολισμού των Λ.Ο.

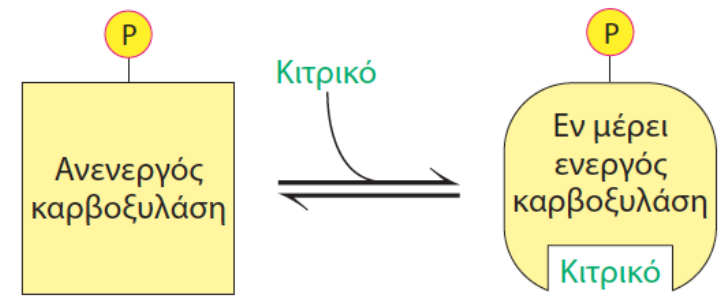


1_καρβοξυλάση του Ac-CoA

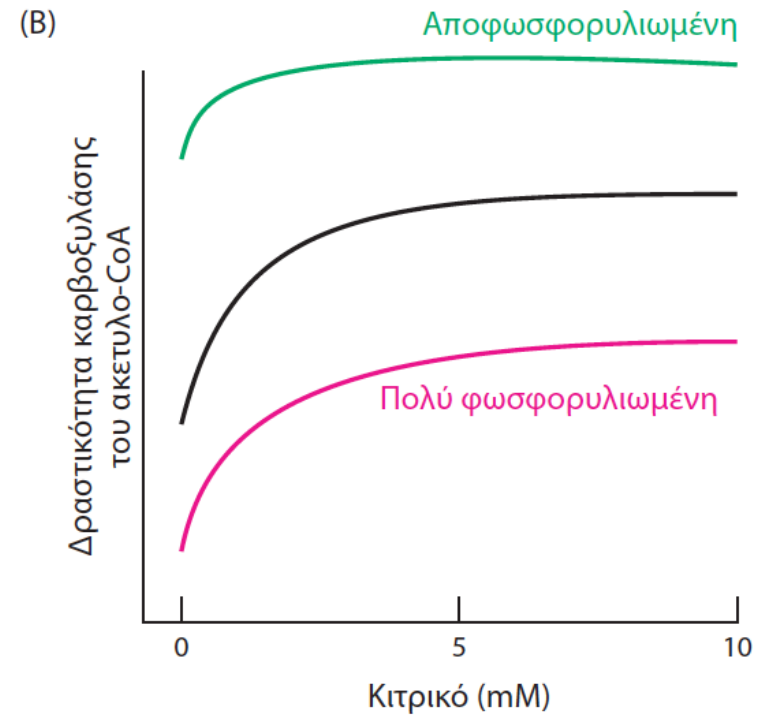
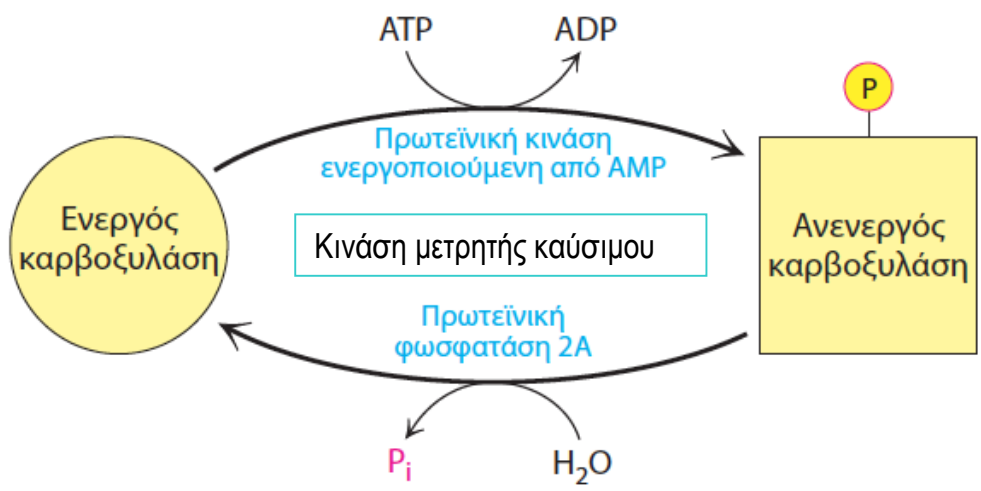
Τρόπος ελέγχου ως συνήθως η πρώτη αντίδραση της πορείας



Η σύνθεση των Λ.Ο. είναι μέγιστη όταν υδατάνθρακες και ενέργεια είναι σε αφθονία και όταν τα λιπαρά οξέα δεν επαρκούν



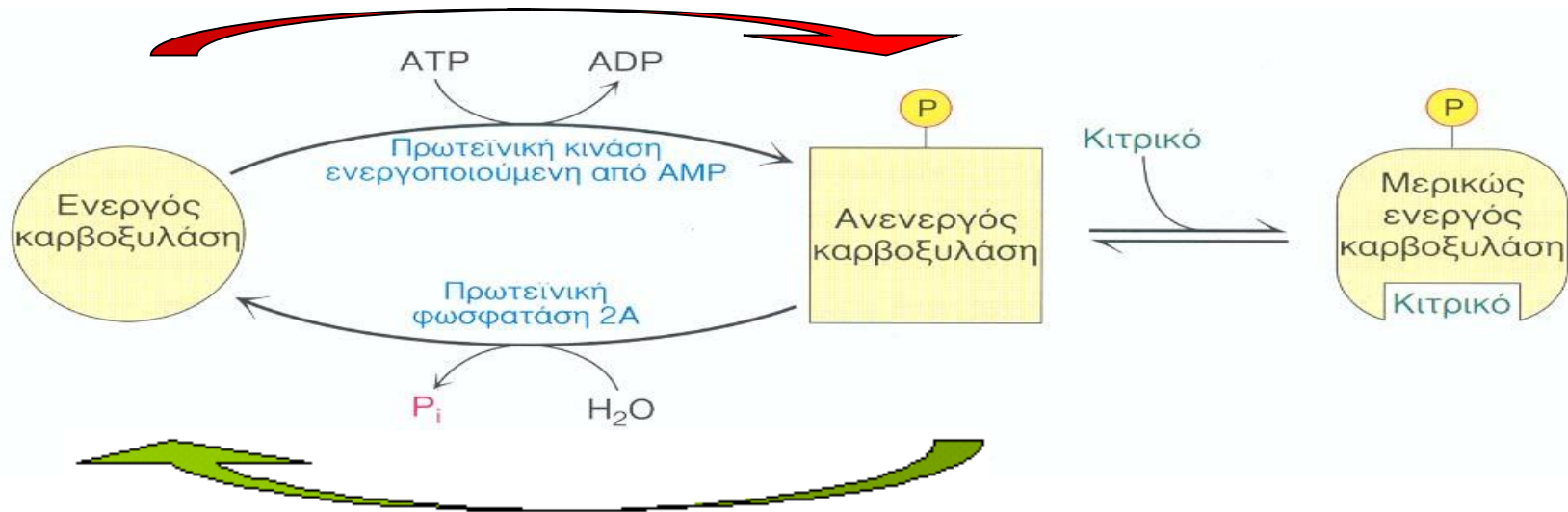
επιτόπια ρύθμιση (κιτρικό-ενέργεια σε αφθονία) αλλά επιδρά μόνο στην φωσφοριωμένη ανενεργός καρβοξυλάση



καρβοξυλάση του Ac-CoA
Επιπλέον ρύθμιση

(+) θετικά
ινσουλίνη
κιτρικό οξύ

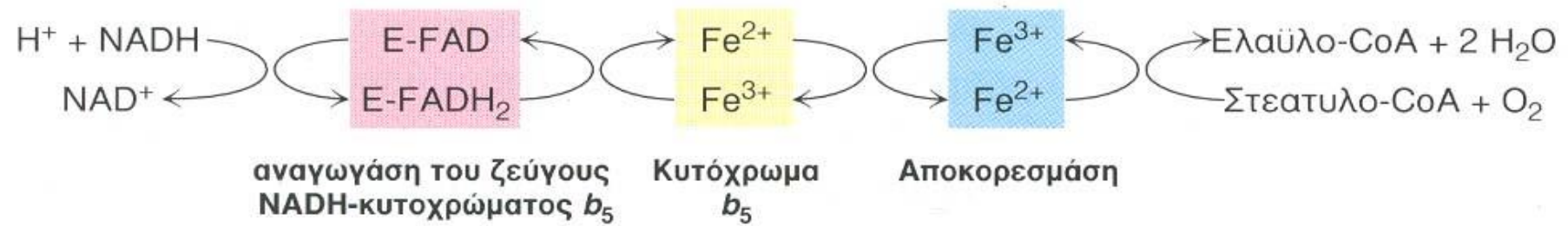
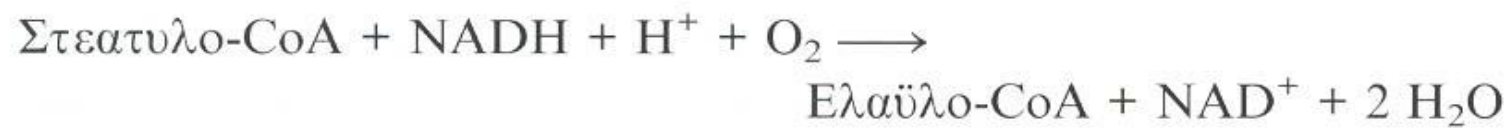
(-) αρνητικά
Γλυκαγόνη, επινεφρίνη
παλμιτοϋλο_CoA
AMP



Μακροχρόνιος έλεγχος (απόκριση σε διατροφή)
μέσω της σύνθεσης και αποικοδόμησης των ενζύμων σύνθεσης Λ.Ο.(DNA)
Ζώα μετά από στέρηση τροφής και υποβολή σε δίαιτα πλούσια σε υδατ/κές και φτωχή σε λίπη
αύξηση συγκέντρωσης της καρβοξυλάσης

Μεμβρανοσύνδετα ένζυμα δημιουργούν διπλούς δεσμούς (ακόρεστα Λ.Ο.)

ένζυμα της κυτοσ. πλευράς του ενδοπλασματικού δικτύου+ C₂ από μηλότυλο-CoA + δ.δ.



Πρόδρομο	Τύπος
----------	-------

Λινολενικό (ω-3)	CH ₃ -(CH ₂) ₁ -CH=CH-R
------------------	---

Λινελαϊκό (ω-6)	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CH=CH-R
-----------------	---

Παλμιτελαϊκό (ω-7)	CH ₃ -(CH ₂) ₅ -CH=CH-R
--------------------	---

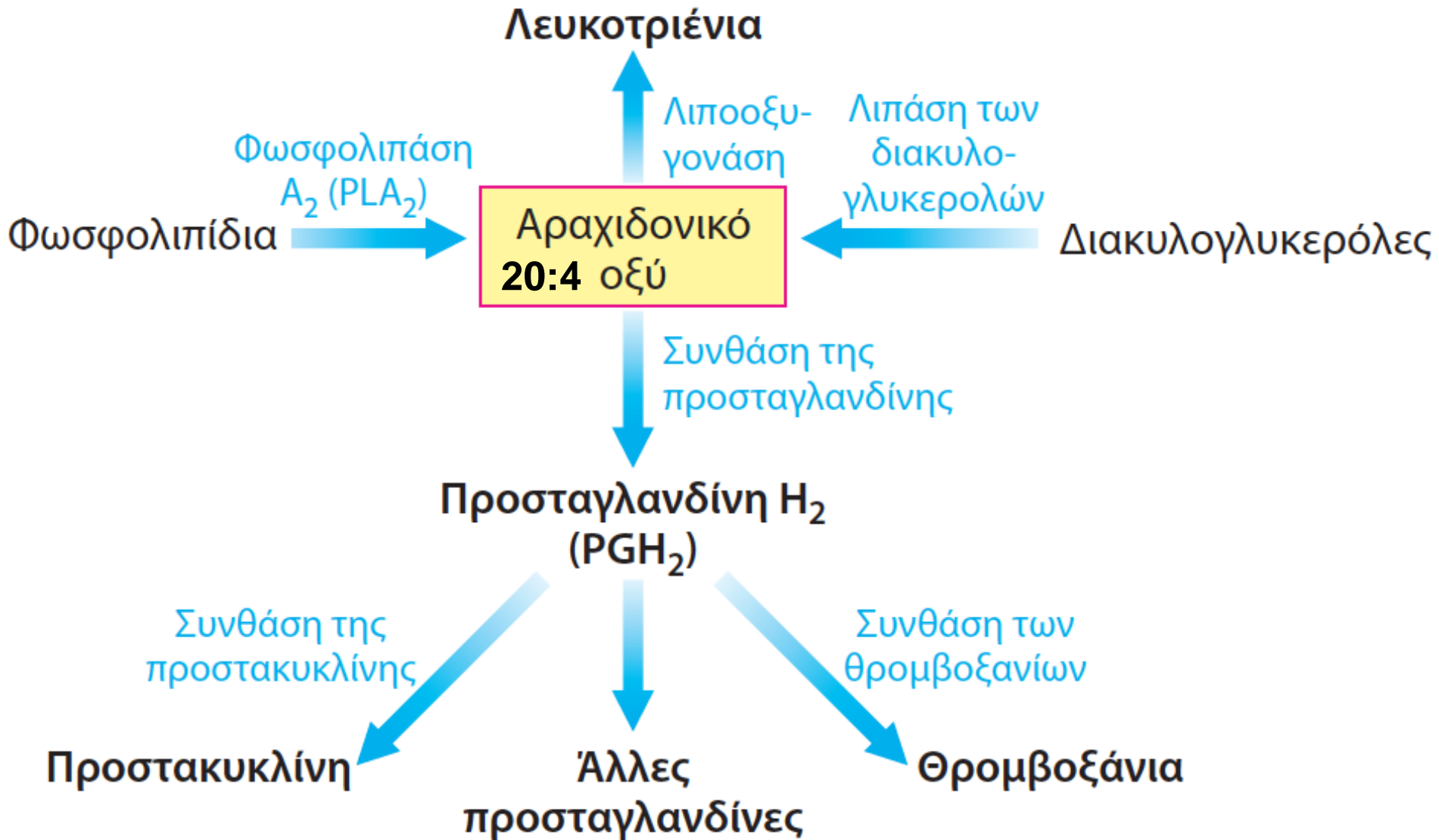
Ελαϊκό (ω-9)	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -CH=CH-R
--------------	---

Απαραίτητα λ.ο. (18:2 cis-Δ⁹,Δ¹² και 18:3 cis-Δ⁹,Δ¹²,Δ¹⁵) γιατί...

Τα θηλαστικά δεν έχουν τα ένζυμα να εισάγουν δ.δ. πέραν του C-9 της αλυσίδας τους

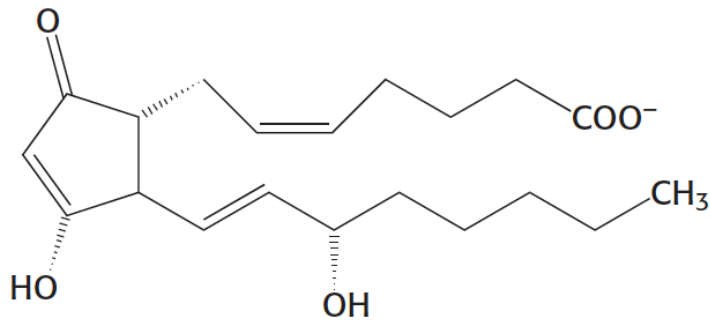
Σημαντικότητα του μεταβολισμού των λιπιδίων στην φυσιολογία των οργανισμών

Εικοσανοειδείς ορμόνες παράγονται από πολυακόρεστα λ.ο

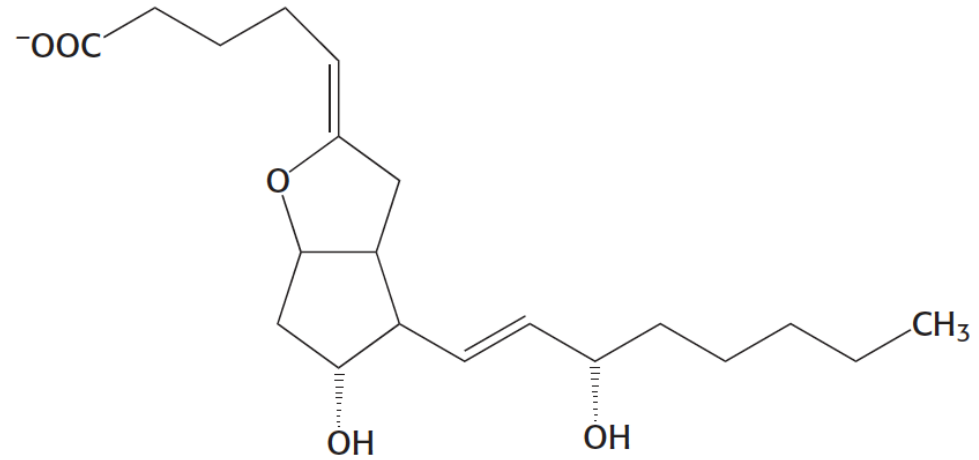


Προσταγλανδίνες

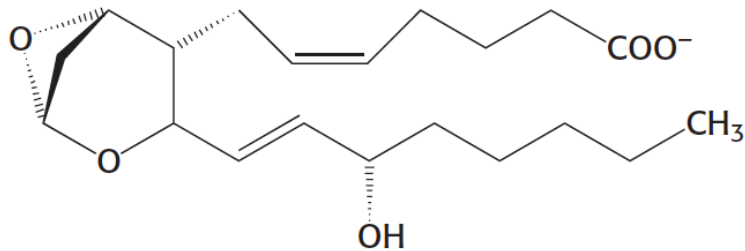
Τοπικές ορμόνες, μικρή διάρκεια ζωής
διεγείρουν φλεγμονή, ρυθμίζουν τη ροή του αίματος, επάγουν τον ύπνο



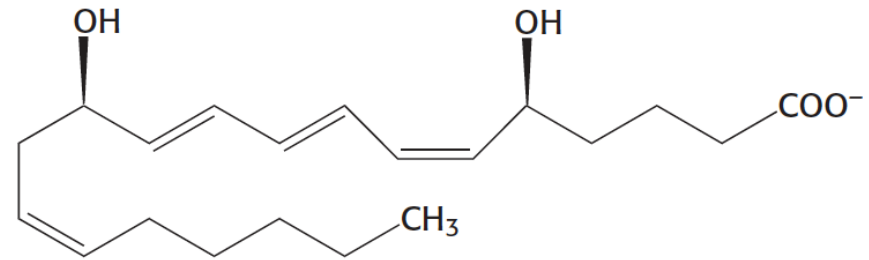
Προσταγλανδίνη E₂



Προστακυκλίνη (PGI₂)



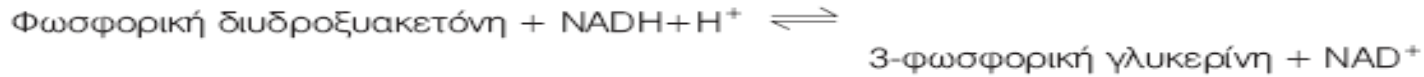
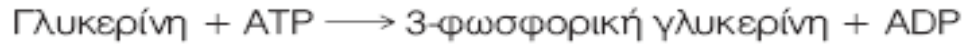
Θρομβοξανίο A₂ (TXA₂)



Λευκοτριένιο B₄

ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΩΝ (ήπαρ το βασικό όργανο σύνθεσης)

σελίδα 787 κεφάλαιο 26.1 εκτός ύλης



Ακυλίωση στις θέσεις 1 ή 2 από **ακυλτρανσφεράση** της γλυκερόλης-3P:

