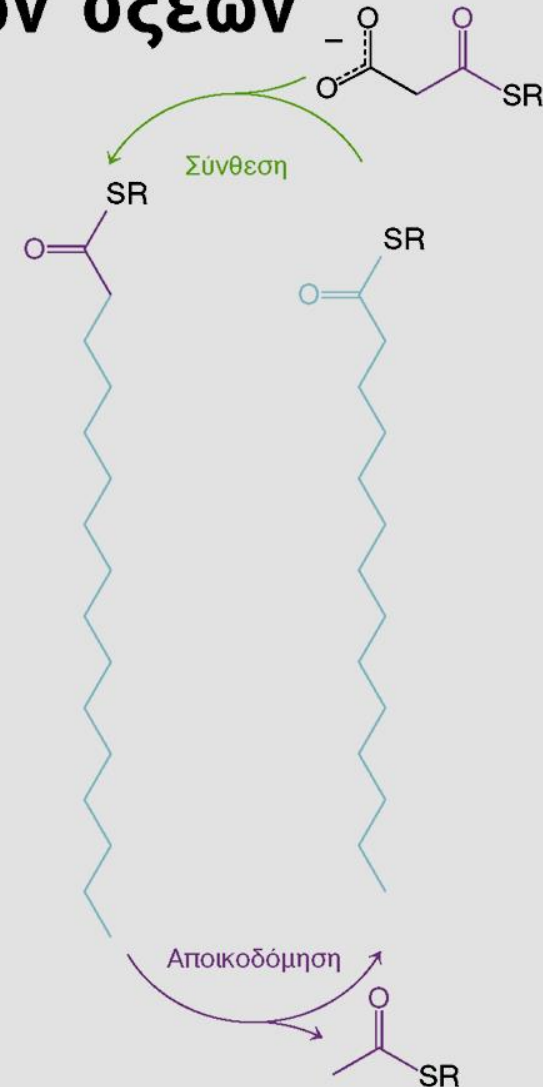
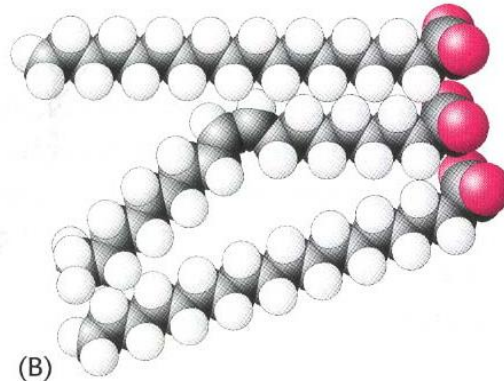
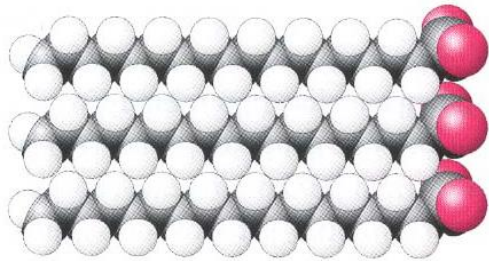


# Ο μεταβολισμός των λιπαρών οξέων



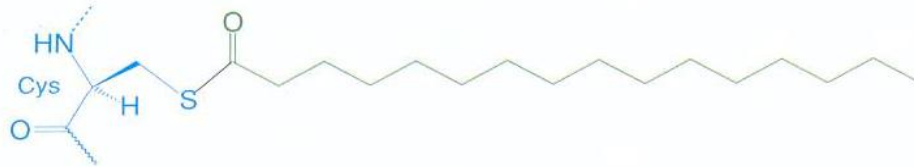
Τα λίπη αποτελούν ένα αποδοτικό μέσο αποθήκευσης ενέργειας για χρήση αργότερα. (Δεξιά) Οι διεργασίες της σύνθεσης (προπαρασκευή για αποθήκευση ενέργειας) και της αποικοδόμησης (προπαρασκευή για χρήση ενέργειας) των λιπαρών οξέων είναι σε πολλά σημεία η αντιστροφή η μία της άλλης. (Επάνω) Μελέτες σε ποντικούς 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

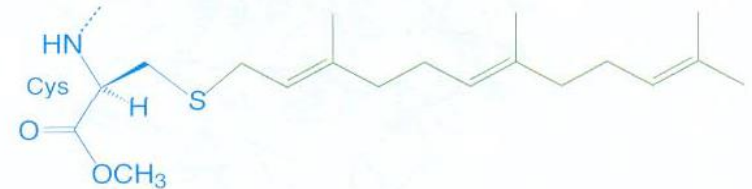


1) δομικοί λίθοι γλυκο- και φωσφο-λιπιδίων

2) καθοδήγηση των πρωτεϊνών στις μεμβράνες με ομοιοπολική δέσμευση

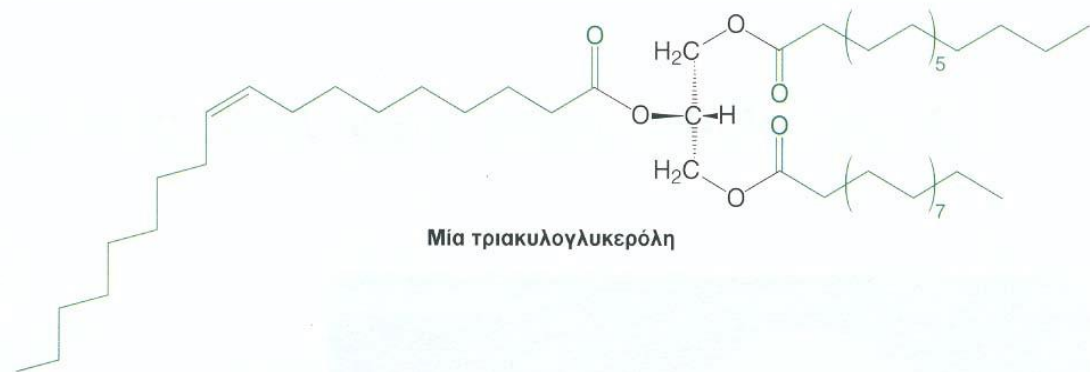


S-Παλμιτούλοκυστεΐνη



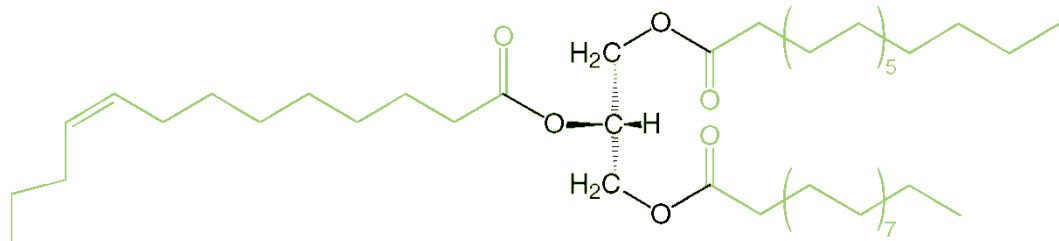
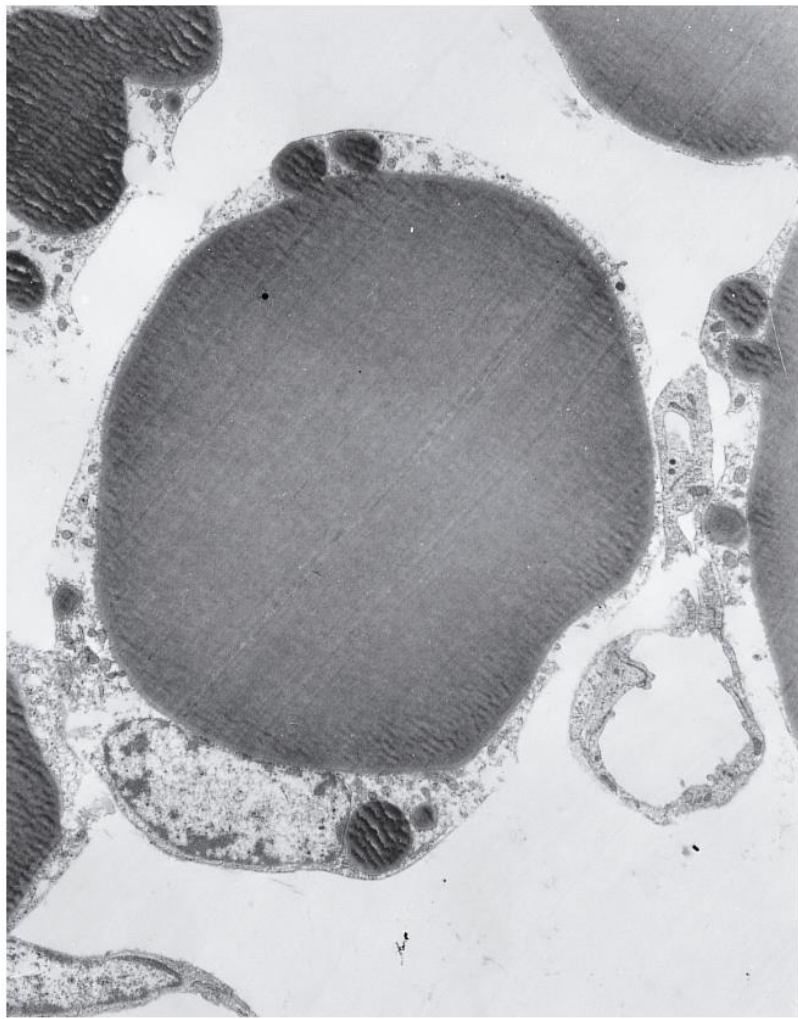
Καρβοϋ-τελικός μεθυλεστέρας της S-φαινεσυλοκυστεΐνης

3) καύσιμα μόρια



Μία τριακυλογλυκερόλη

4) χρησιμεύουν ως ορμόνες και ως ενδοκυτταρικοί αγγελιαφόροι



Μία τριακυλογλυκερόλη

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

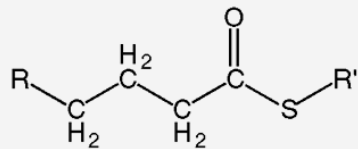
ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

ΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

αποικοδόμηση

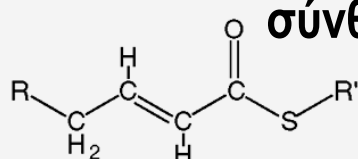
Εικόνα 22.2 Βήματα της αποικοδόμησης και σύνθεσης των λιπαρών οξέων. Οι δύο πορείες είναι σε πολλά σημεία είδωλο καθρέπτη η μία της άλλης.

σύνθεση των Λ.Ο....

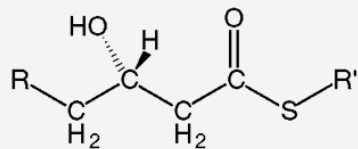


Ενεργοποιημένη ακυλική ομάδα

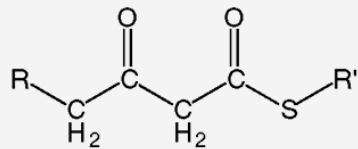
Οξειδωση



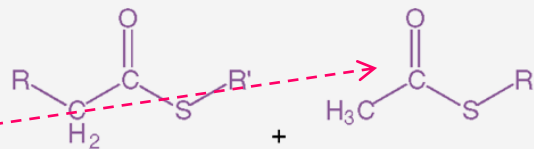
Ενυδάτωση



Οξειδωση

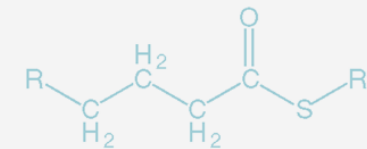


Διάσπαση



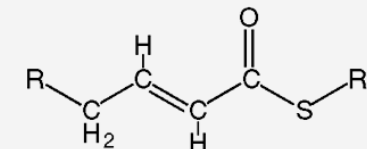
Ενεργοποιημένη ακυλική ομάδα (μικρότερη κατά δύο άτομα άνθρακα)

Ενεργοποιημένη ακετυλική ομάδα

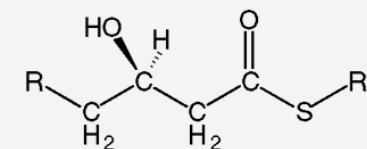


Ενεργοποιημένη ακυλική ομάδα (μεγαλύτερη κατά δύο άτομα άνθρακα)

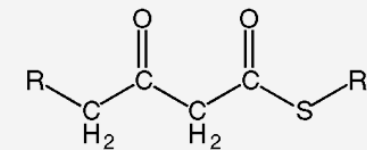
Αναγωγή



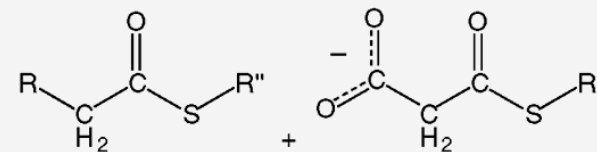
Αφυδάτωση



Αναγωγή



Συμπύκνωση



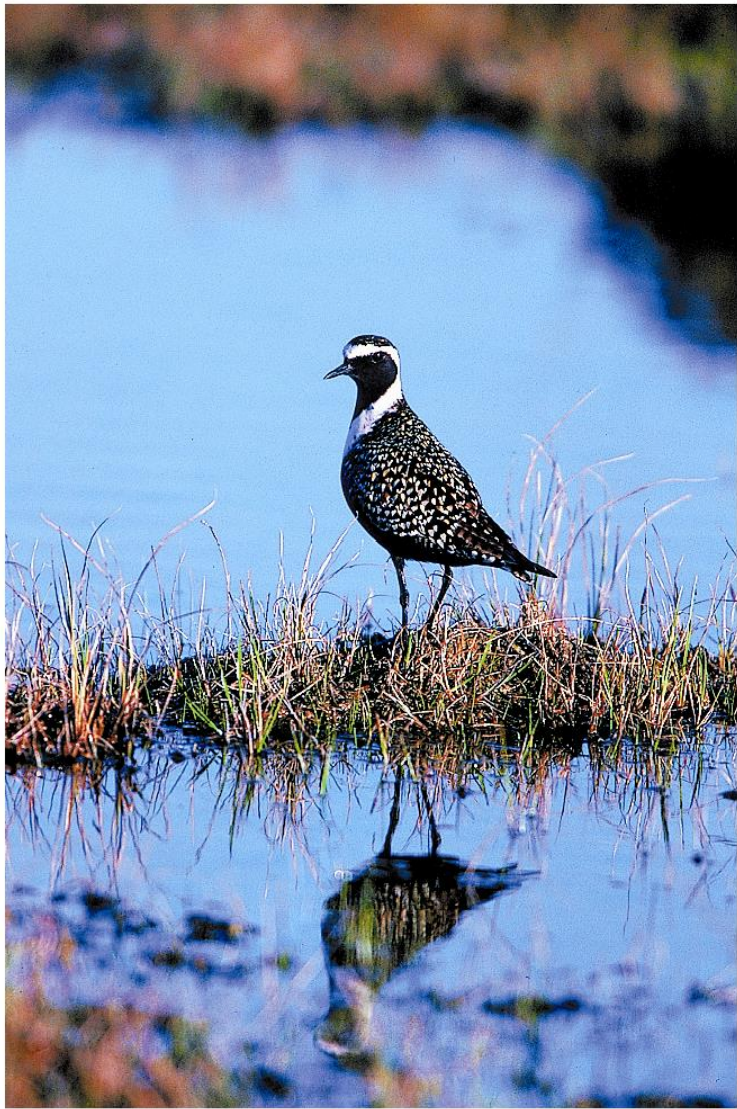
Ενεργοποιημένη ακυλική ομάδα

Ενεργοποιημένη μηλονυλική ομάδα

Με τα όσα γνωρίζεται μέχρι τώρα σε ποιο σημείο του κυττάρου πιστεύεται 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 H<sub>2</sub>O

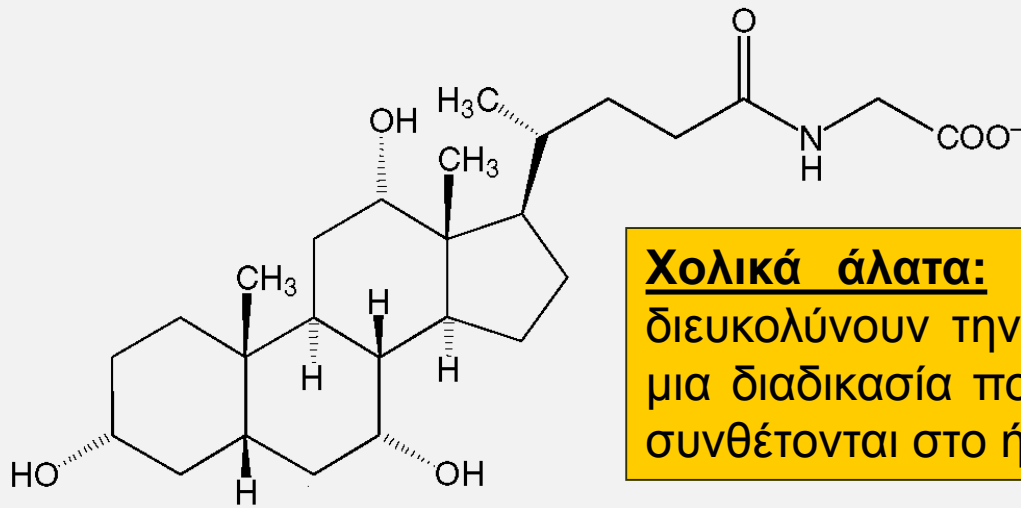
**Βιολογική σημασία - Αποτέλεσμα όφελος στο συνολικό σωματικό βάρος**

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 την διαλυτότητα και την πέψη αφού είναι μια διαδικασία που γίνεται σε διάλυμα (αμφίφιλα μορια-συνθέτονται στο ήπαρ)

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

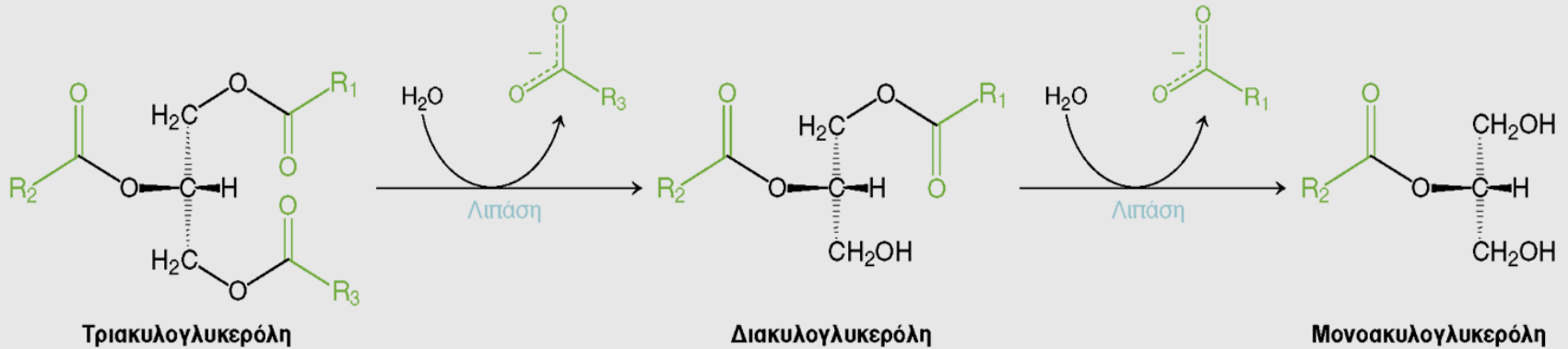
Μη παράγωγή επαρκούς ποσότητας χολικών αλάτων (ηπατική ασθένεια) → μεγάλες ποσότητες λιπών αποβάλλονται με τα κόπρανα (έως 30γρ.)

Πιθανές εφαρμογές ; Θετικό αποτέλεσμα του παραπάνω;

Αναστολή της παράγωγης = μειωμένη πρόσληψη θερμίδων

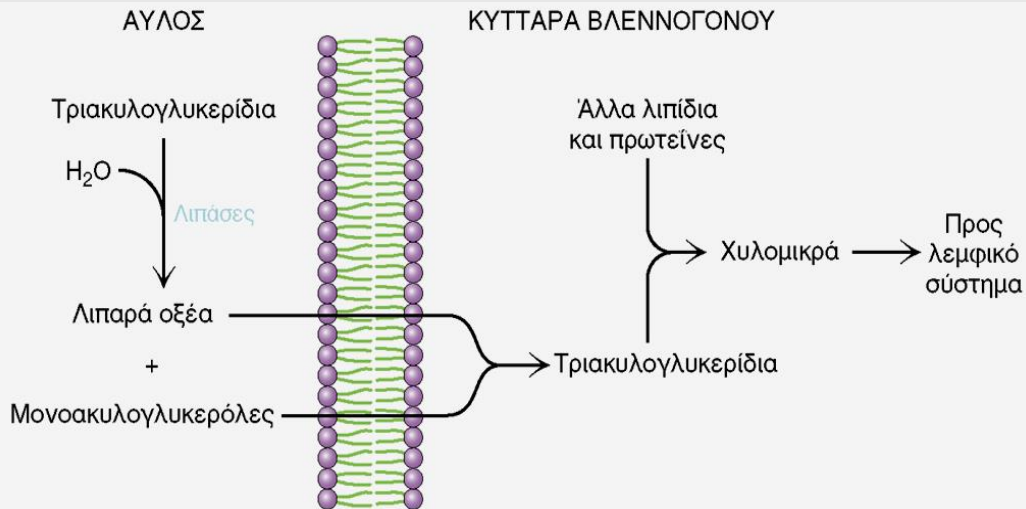
# Πέψη λιπών

## Παγκρεατικές λιπάσες (συνεργασία με τα χολικά άλατα)



**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.

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



**Εικόνα 22.5 Σχηματισμός χυλομικρού.** Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και οι μονοακυλογλυκερόλες απορροφώνται από τα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου. Τριακυλογλυκερόλες επανασυντίθενται και συσκευάζονται μαζί με άλλα λιπίδια και απολιποπρωτεΐνη B-48, για να σχηματίσουν χυλομικρά, τα οποία στη συνέχεια απελευθερώνονται στο λεμφικό σύστημα.

## Καύσης 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

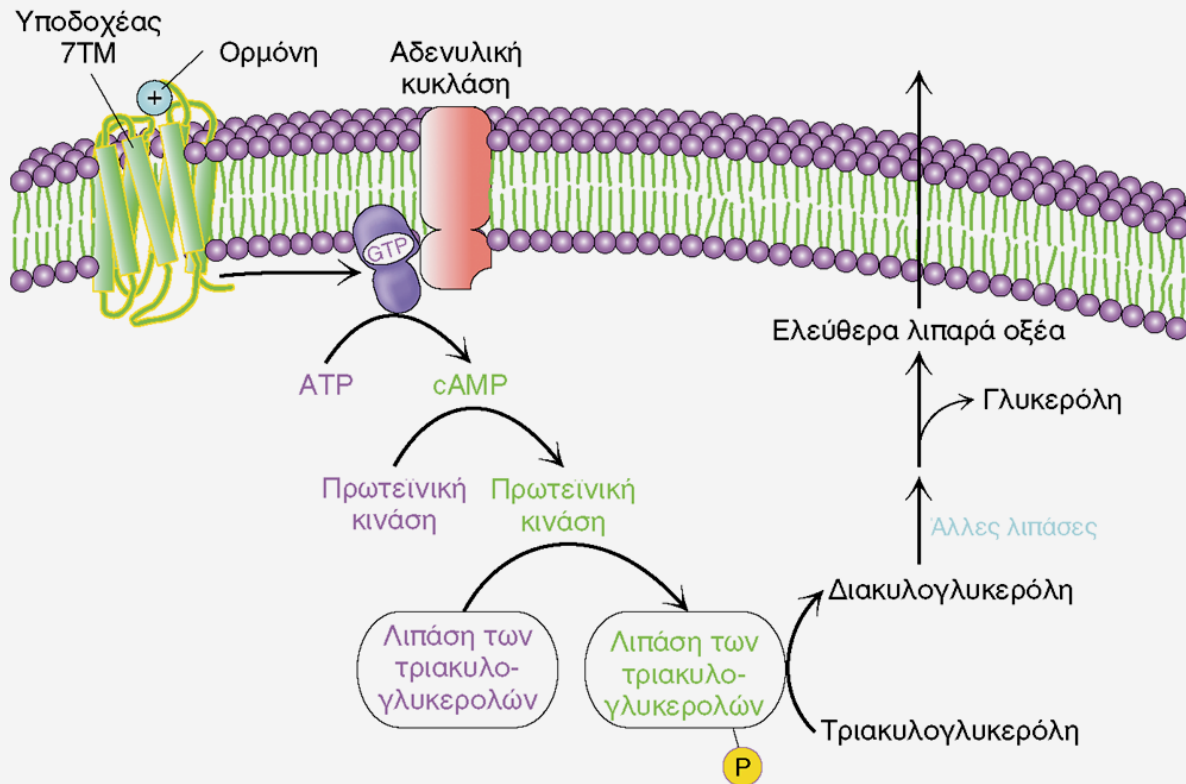
μεταφορά στα κύτταρα των ιστών και κατόπιν στα μιτοχόνδρια

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



# Εναρκτήριο γεγονός της κινητοποίησης η **λιπόλυση**

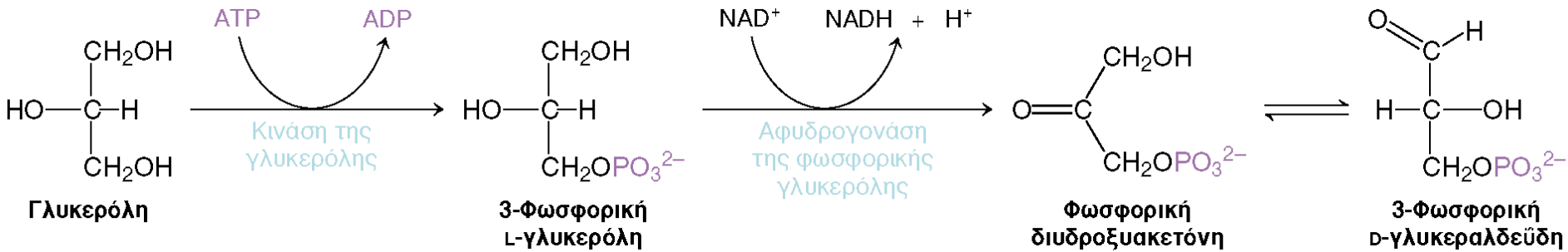
Ορμόνες ενεργοποιούν τις **λιπάσες** του λιπώδους ιστού



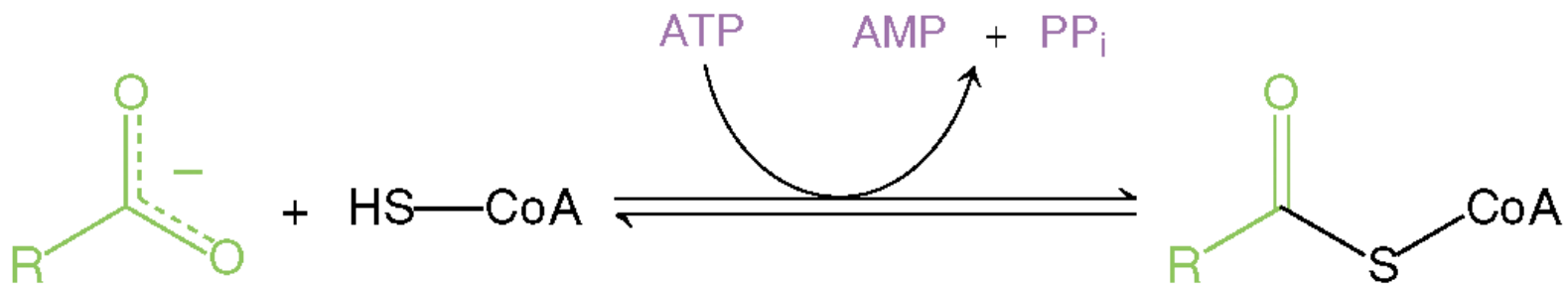
**Εικόνα 22.6** Κινητοποίηση των τριακυλογλυκερολών. Οι τριακυλογλυκερόλες στον λιπώδη ιστό μετατρέπονται σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη για απελευθέρωση στην κυκλοφορία του αίματος σε απόκριση ορμονικών σημάτων. Μια λιπάση ευαίσθητη σε ορμόνες αποτελεί το έναυσμα της διεργασίας.

**Επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη, γλυκαγόνη (+)** επαγωγή λιπόλυσης →  
Αύξηση συγκέντρωσης cAMP → → → λιπάση  
**Ινσουλίνη (-)** αναστολή λιπόλυσης

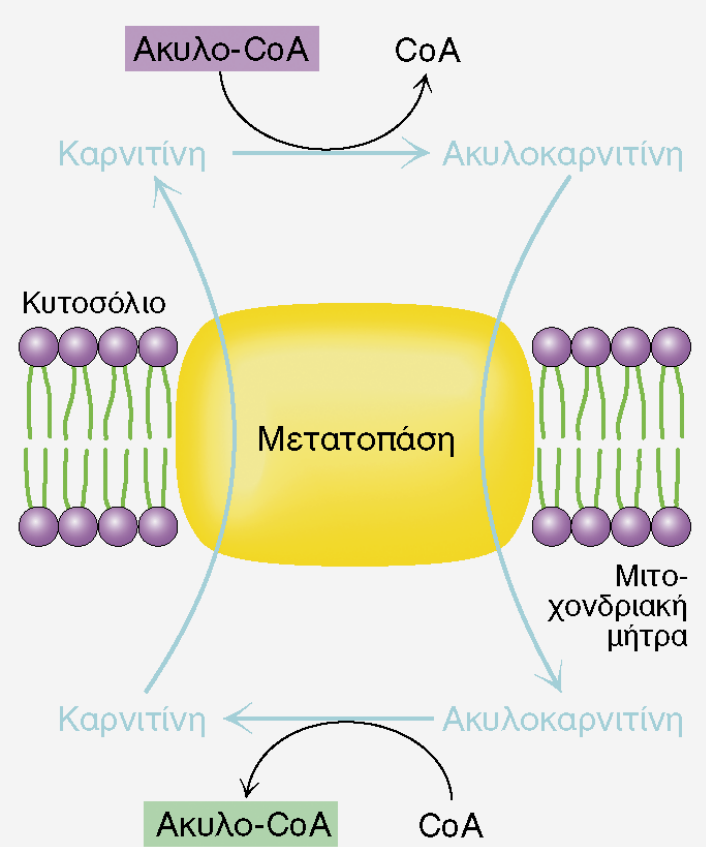
Η παραγόμενη γλυκερόλη (γλυκερίνη) μετά από τροποποίηση θα χρησιμοποιηθεί στην γλυκόλυση



Τα λιπαρά οξέα θα οξειδωθούν στα μιτοχόνδρια-πρώτα πρέπει να ενεργοποιηθούν (συνθετάση του Ac-CoA) πριν εισέρθουν στην μιτοχονδριακή μήτρα







**Εικόνα 22.7 Μετατοπάση της ακυλοκαρνιτίνης.** Η είσοδος της ακυλοκαρνιτίνης στη μιτοχονδριακή μήτρα γίνεται με τη μεσολάβηση μιας μετατοπάσης. Η καρνιτίνη επιστρέφει στην κυττασολική πλευρά της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης σε ανταλλαγή με την ακυλοκαρνιτίνη.

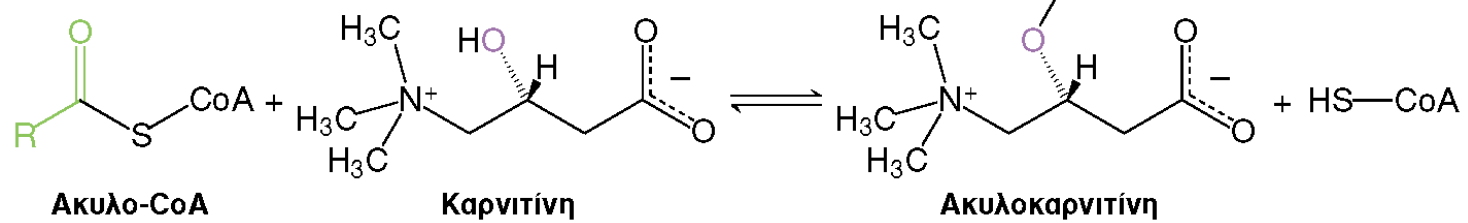
Περαιτέρω έλεγχος του μηχανισμού καύσης των λιπαρών οξέων επιτυγχάνεται με διασμεριτοποίηση και εκλεκτικής μεταφοράς

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

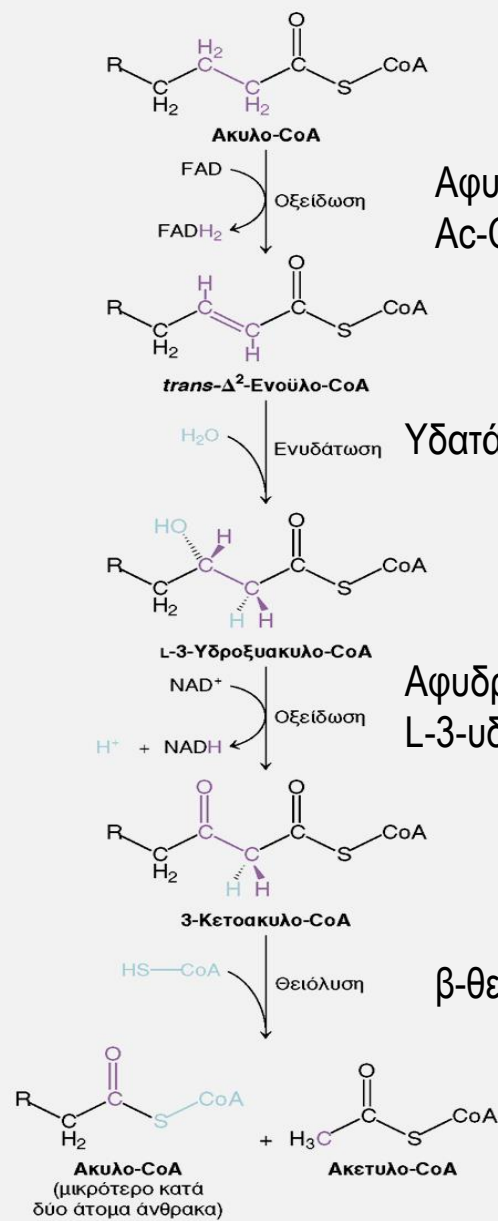
Ένας αριθμός ασθενειών σχετίζεται με ανεπάρκεια καρνιτίνης

Εμφανές συμπτώματα κατά την διάρκεια παρατεταμένης άσκησης  $\Rightarrow$  Λιπαρά οξέα είναι μακρόχρονη πηγή ενέργειας

Τα λιπαρά οξέα ενδιάμεσου μήκους ( $C_8-C_{10}$ ) δεν χρειάζονται καρνιτίνη για να εισέλθουν στα μιτοχόνδρια



Η ακυλοκαρνιτίνη αυξάνει την υδατοδιαλυτότητα

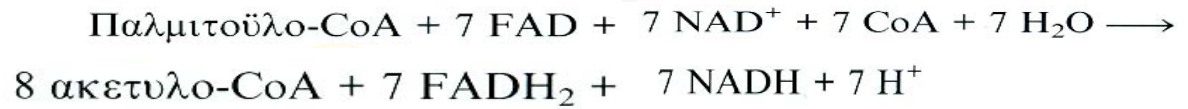
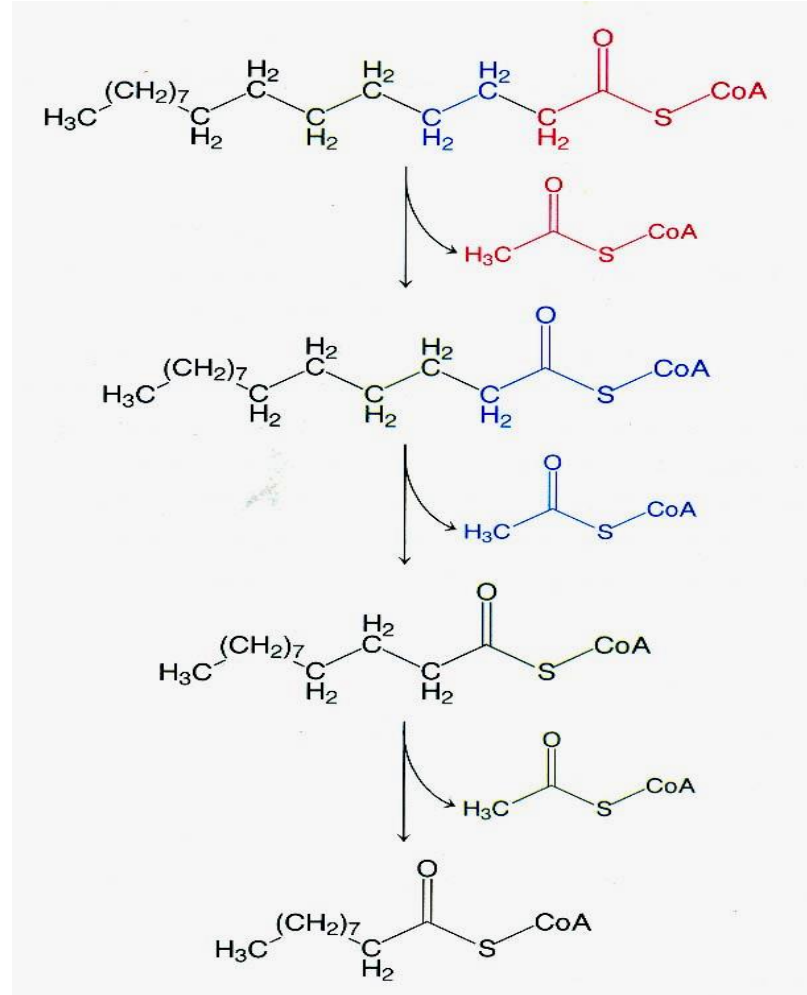


Αφυδρογονάση του Ac-CoA15

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 οξειδωση, ενυδάτωση, οξειδωση 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

(C<sub>6</sub>O<sub>6</sub>H<sub>12</sub> MB 180g/mol)

4 Kcal/gr (χημική ενέργεια καύσης)

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

## Δεκαεξανοϊκό (ΔΕΞ)

(Παλμιτικό-C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> MB 256g/mol)

9 Kcal/gr (χημική ενέργεια καύσης)

1 mol ή 256g ΔΕΞ (mol) =106 ATP (mol)  
0,416 ATP/gr (Βιοχημική)

ΔΕΞ /Γλυκόζη

9Kcal / 4Kcal= 2,25 (χημική)

0,416 ATP/ 0,166ATP=2,48 (Βιοχημική)

Υπάρχει μια διαφορά 9.2 %

(2,48-2,25)=0,23

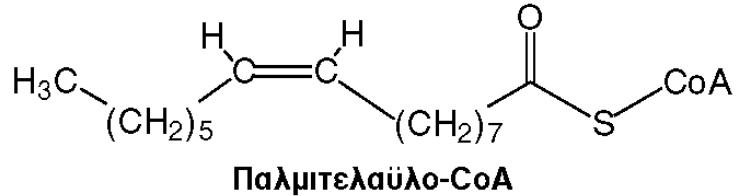
(0.23/2.25)X100 μεταξύ των δυο

**ΠΙΝΑΚΑΣ 22.1** Οι κύριες αντιδράσεις στην οξείδωση των λιπαρών οξέων.

Βήμα	Αντίδραση	Ένζυμο
1	Λιπαρό οξύ + CoA + ATP $\rightleftharpoons$ ακυλο-CoA + AMP + PP <sub>i</sub>	Συνθετάση του ακυλο-CoA (γνωστή και ως θειοκινάση λιπαρών οξέων ή [AMP]-λιγάση λιπαρού οξέος, CoA)
2	Καρνιτίνη + ακυλο-CoA $\rightleftharpoons$ ακυλοκαρνιτίνη + CoA	Ακυλομεταφοράση της καρνιτίνης (γνωστή και ως παλμιτοϋλομεταφοράση της καρνιτίνης)
3	Ακυλο-CoA + E-FAD $\longrightarrow$ trans- $\Delta^2$ -ενοϋλο-CoA + E-FADH <sub>2</sub>	Αφυδρογονάσης του ακυλο-CoA (αρκετά ένζυμα με εξειδίκευση ως προς το μήκος της αλυσίδας)
4	trans- $\Delta^2$ -Ενοϋλο-CoA + H <sub>2</sub> 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-ακυλο-CoA + NADH + H <sup>+</sup>	Αφυδρογονάση του L-3-υδροξυακυλο-CoA
6	3-Κετοακυλο-CoA + CoA $\rightleftharpoons$ ακετυλο-CoA (μικρότερο κατά C <sub>2</sub> )	$\beta$ -Κετοθειολάση (γνωστή και ως θειολάση)

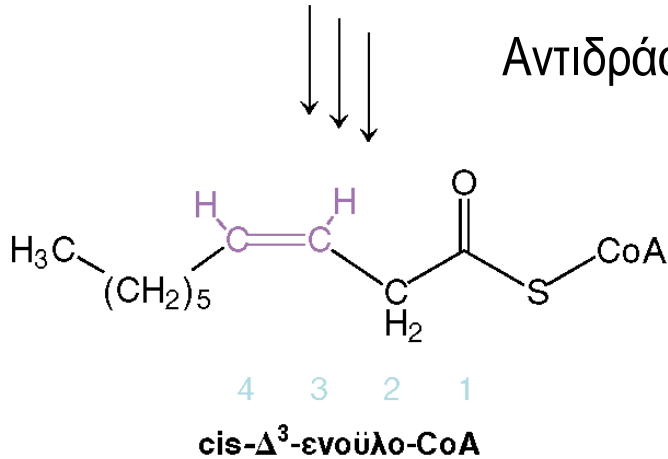
# Τα δομικά πιο πολύπλοκα Λ.Ο. μετατρέπονται σε υποστρώματα της β-οξείδωσης

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



**(ακόρεστο C16)  
απαιτεί ένα επιπλέον ένζυμο**

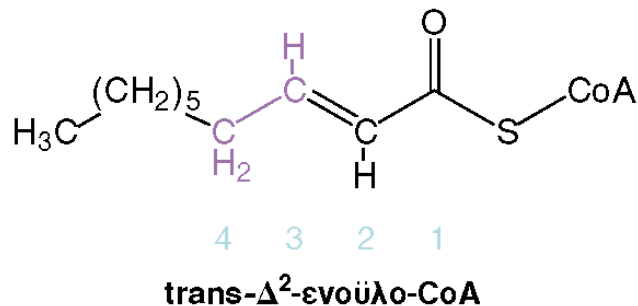
Αντιδράσεις προχωράνε μέχρι τον διπλό δεσμό



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

Ισομεράση του  
cis- $\Delta^3$ -ενούλο-CoA

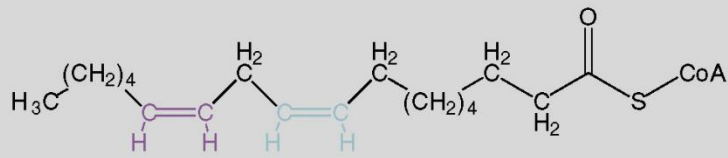
**...μια ισομεράση**



**Πορεία κορεσμένων λ.ο.**

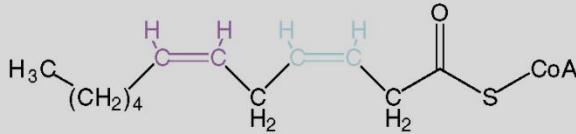
## Δι-ακόρεστο Λ.Ο. Χρήση NADPH

## Πορεία κορεσμένων λ.ο.



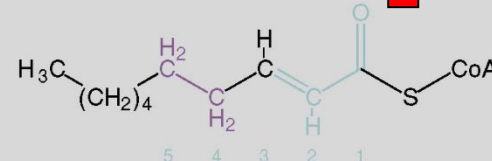
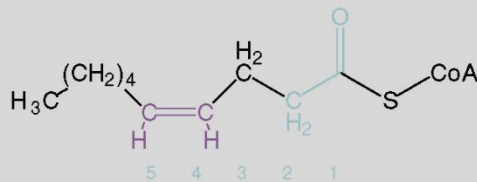
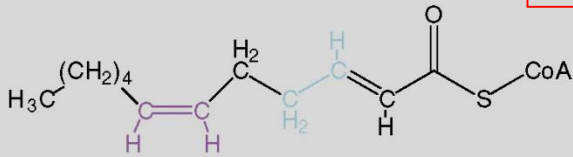
Λινελαύλο-CoA

Αντιδράσεις προχωράνε μέχρι τον διπλό δεσμό



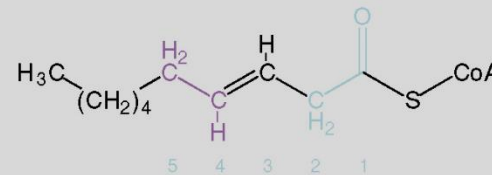
Ισομεράση του cis-Δ³-ενούλο-CoA

μια ισομεράση (όπως και πριν)



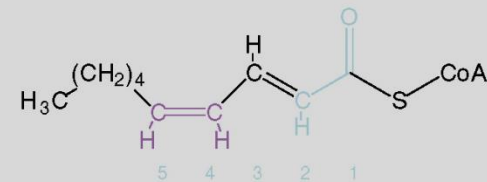
trans-Δ²-ενούλο-CoA

Ισομεράση του cis-Δ³-ενούλο-CoA



trans-Δ³-ενούλο-CoA

Αναγωγή του 2,4-διενούλο-CoA



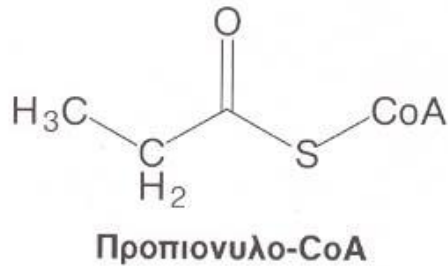
2,4-Διενούλο-CoA

μια αναγωγή

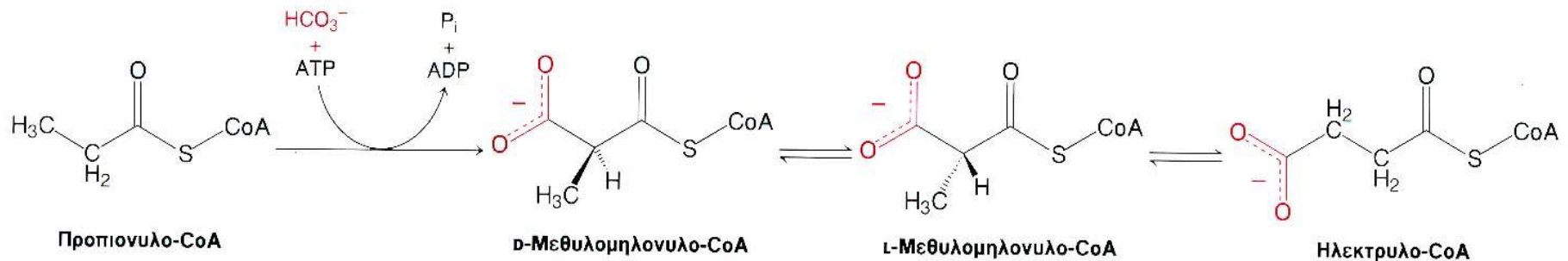
Όλοι οι άλλοι συνδυασμοί των εκατοντάδων λιπαρών οξέων που μπορεί να υπάρχουν μπορούν να καταβολιαστούν με αυτές τις δυο αντιδράσεις (ένζυμα)

Εικόνα 22.10 Οξείδωση του λινελαύλο-CoA. Η πλήρης οξείδωση του δι-ακόρεστου λιπαρού οξέος λινελαϊκού διευκολύνεται με τη δραστηριότητα της ισομεράσης του ενούλο-CoA και της αναγωγής του 2,4-διενούλο-CoA.

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



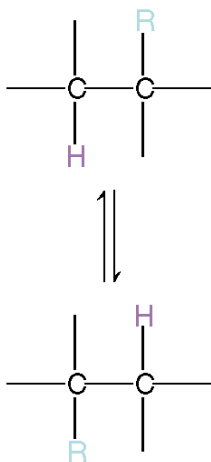
Το προπιονυλο-CoA εισέρχεται στον κύκλο του Krebs αφού μετατραπεί σε ηλεκτρυλο-CoA με μια αντίδραση στην οποία χρειάζεται η βιταμίνη **B<sub>12</sub>** (κοβαλαμίνη).



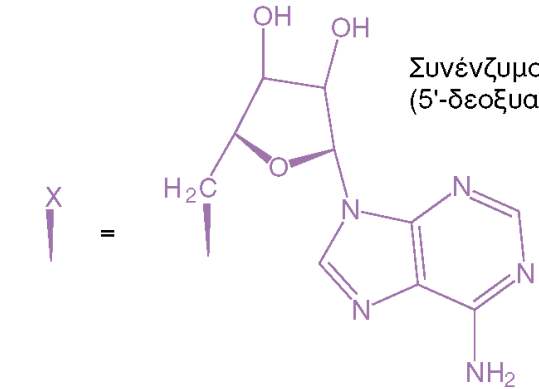
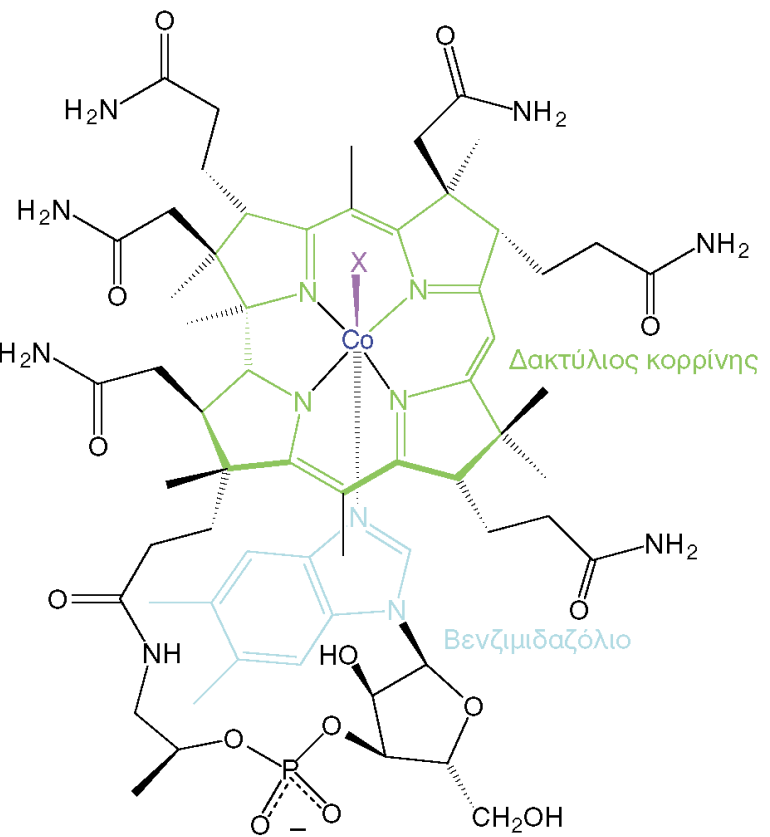
Άρα βλέπουμε ότι **δυσ** μόρια με 3C δεν δίνουν την ίδια ενέργεια με ένα μόριο με 6C



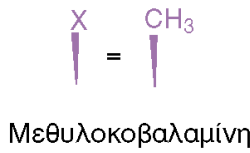
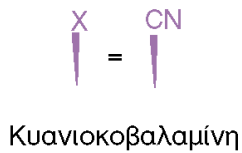
Τα ένζυμα της **κοβαλαμίνης** καταλύουν: Ενδομοριακές μεταθέσεις, Μεθυλιώσεις (σύνθεση Met), Αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων σε δεοξυριβονουκλεοτιδίων



**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.

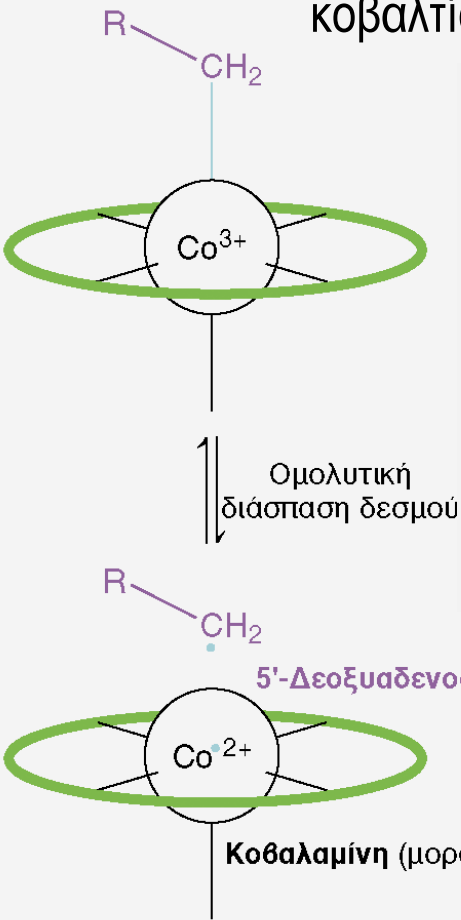


Συνένζυμο B<sub>12</sub>  
(5'-δεοξαδενοσυλο-κοβαλαμίνη)

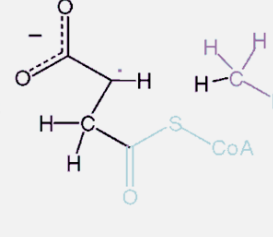
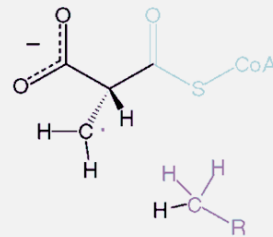
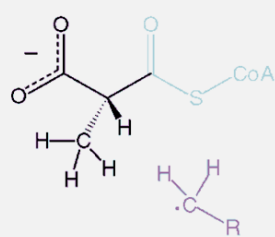


# Η θεμελιώδης ιδιότητα του συνενζύμου B12 είναι ο ασθενής δεσμός κοβαλτίου-άνθρακα (χημεία κοβαλτίου) του οποίου η διάσπαση γεννά μια ρίζα

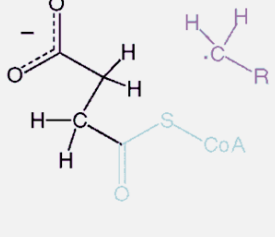
**Εικόνα 22.15 Σχηματισμός του ηλεκτρυλο-CoA με μια αντίδραση αναδιάταξης.** Μια ελεύθερη ρίζα αφαιρεί ένα άτομο υδρογόνου στην αντίδραση ενδομοριακής αναδιάταξης σχηματισμού του ηλεκτρυλο-CoA από μεθυλομηλονυλο-CoA.



**L-Μεθυλομηλονυλο-CoA**

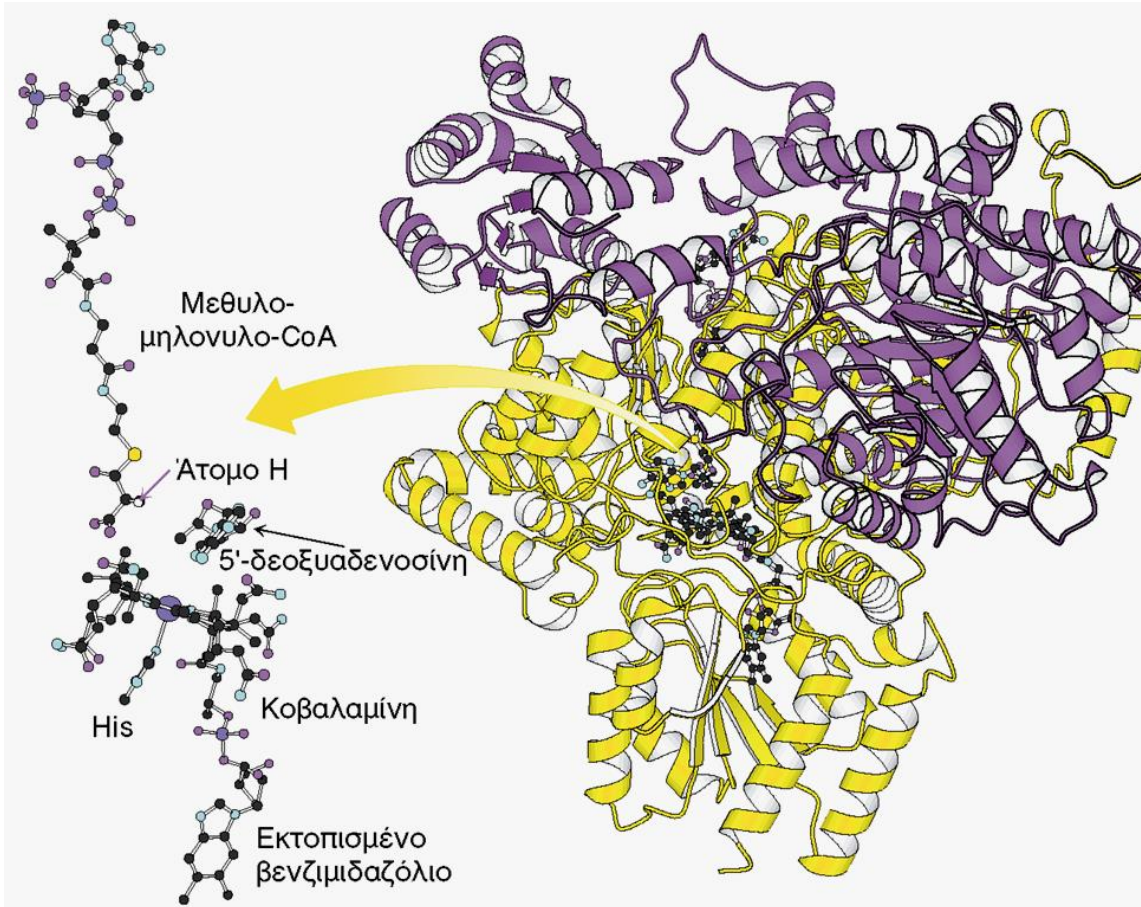


**Ηλεκτρυλο-CoA**



**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  $\text{Co}^{3+}$  σε έναν άνθρακα της ριβόζης του τμήματος αδενοσίνης. Η διάσπαση δημιουργεί μια 5'-δεοξαδενοσυλική ρίζα και οδηγεί στην αναγωγή του  $\text{Co}^{3+}$  σε  $\text{Co}^{2+}$ .

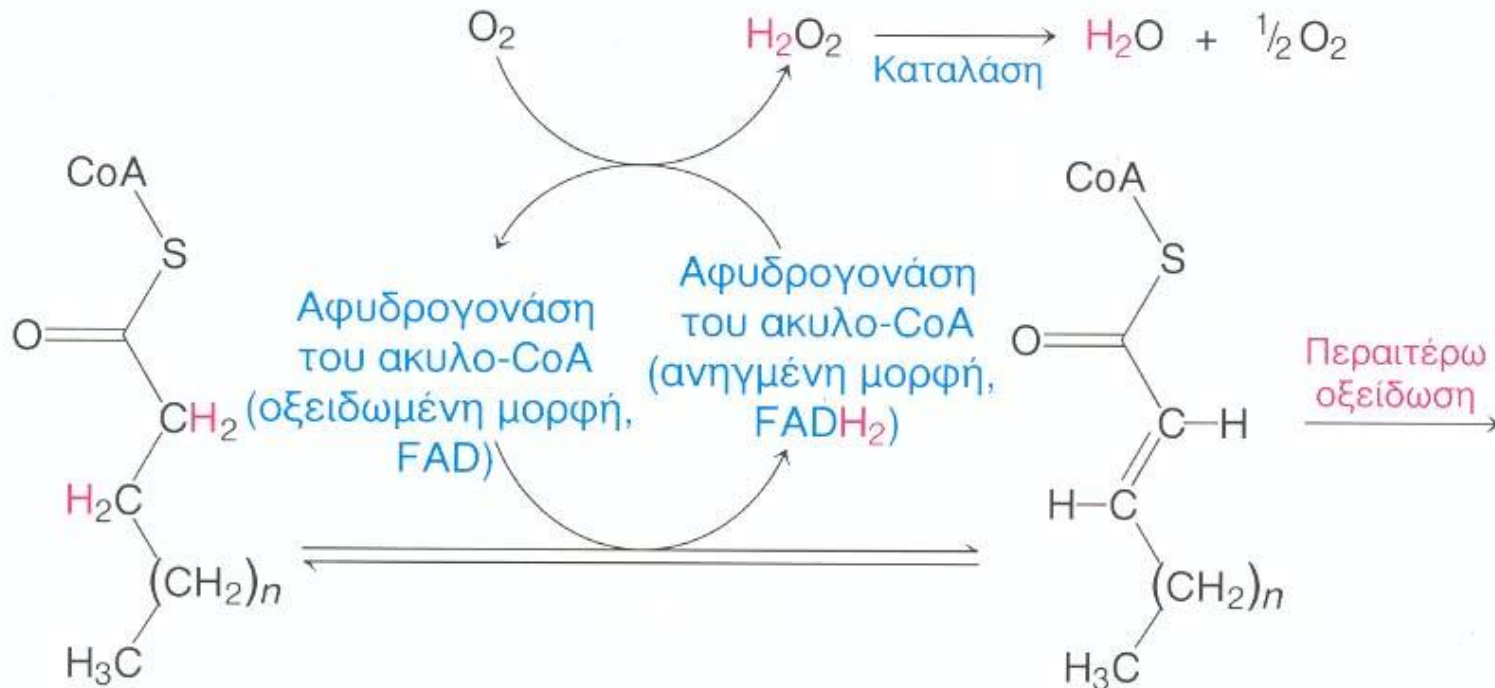
Όλα αυτά τα Μοριά για να έρθουν σε επαφή (μοριακή αλληλεπίδραση) με την κατάλληλη διαμόρφωση χρειάζεται μια πρωτεΐνη



**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**

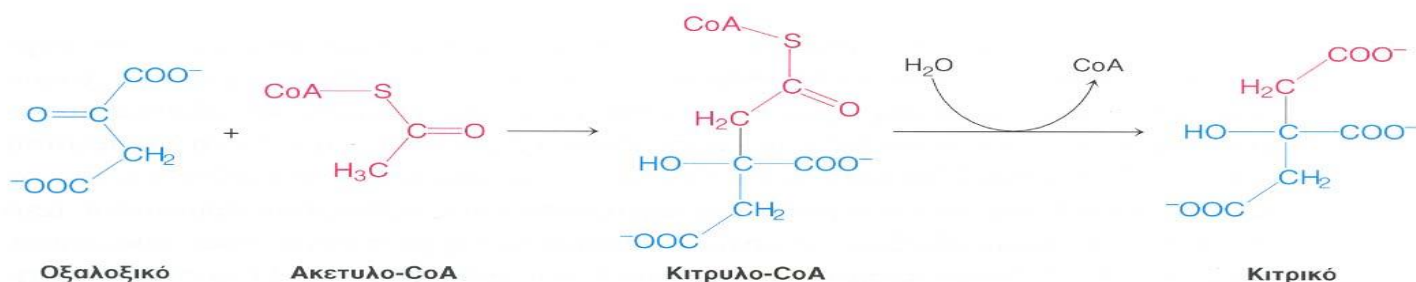
**Το προϊόν είναι  $H_2O_2$  το οποίο στην συνέχεια μετατρέπεται σε  $H_2O$  με την βοήθεια  
καταλάσης που βρίσκεται σε περίσσεια στα υπεροξειδοσώματα**



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

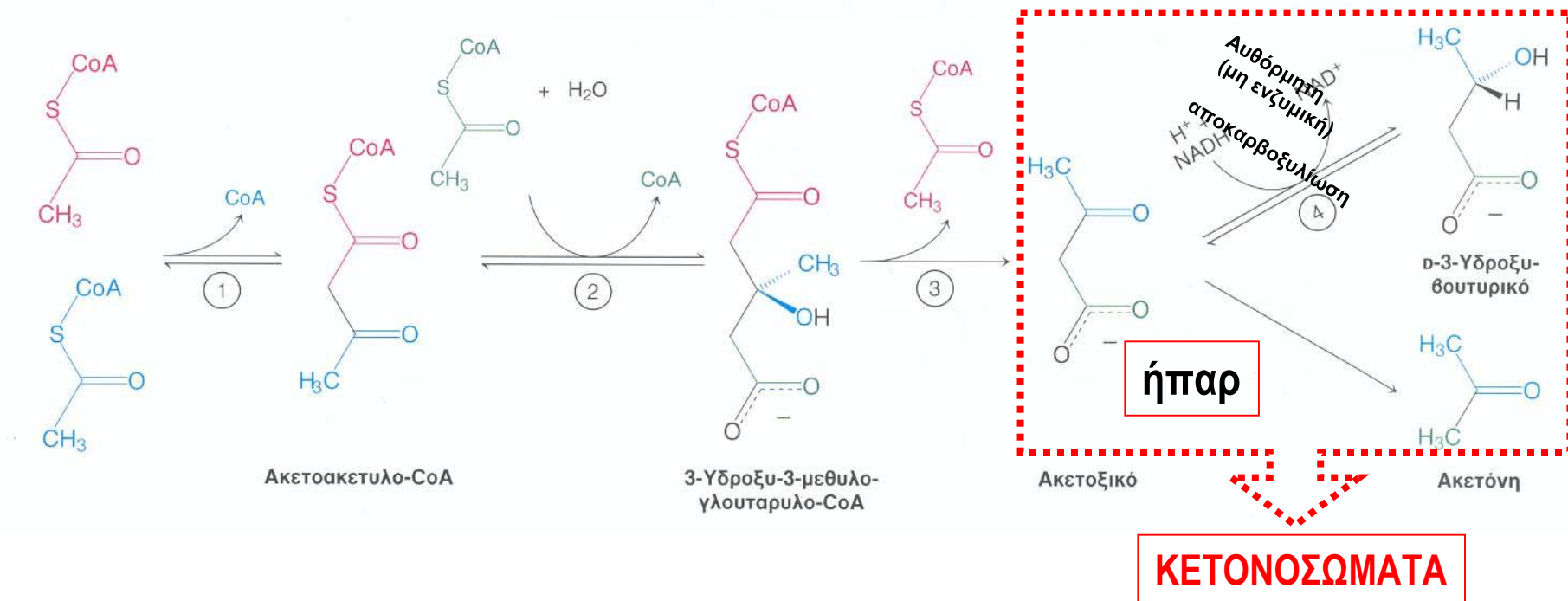
# Το ακέτυλο-CoA καίγεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος

Χωρίς οξαλοξικό (από την γλυκόλυση) δεν παράγεται κιτρικό οξύ



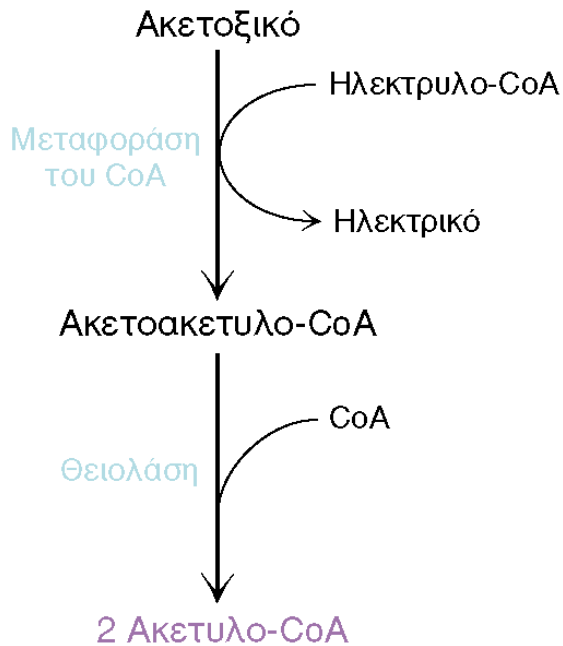
«τα λίπη  
καίγονται στη  
φλόγα των  
υδατανθράκων»

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





## ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΑ

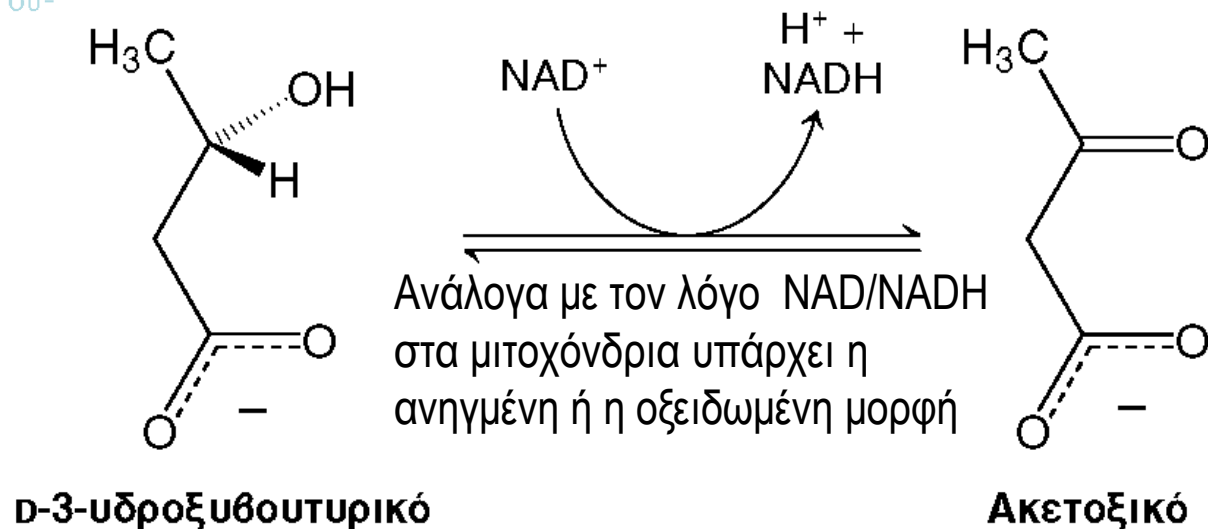


Αρκετά διαλυτά στο νερό (θεωρούνται ως μια υδατοδιαλυτή μορφή μεταφοράς των ακετυλικών ομάδων) → Μεταφέρονται με το αίμα στους ιστούς για να χρησιμοποιηθούν ως καύσιμα. Σε παρατεταμένη ασιτία και ο εγκέφαλος προσαρμόζεται στην χρησιμοποίηση ακετοξικού (75% των καύσιμων του)

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



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

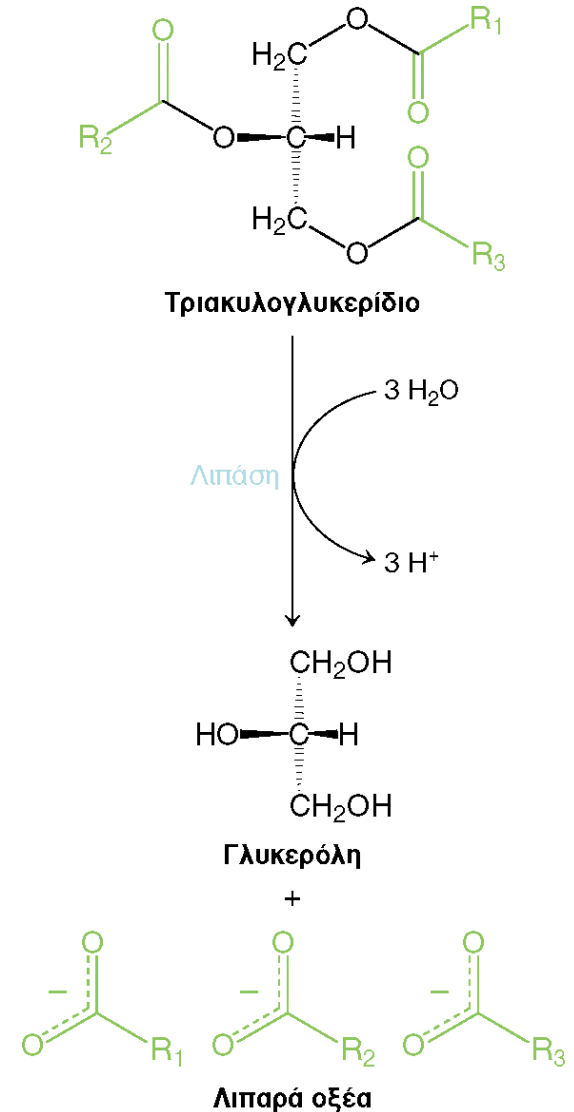
Το Ac-CoA δεν μπορεί να μετατραπεί σε πυροσταφυλικό ή οξαλοξικό

Τα δυο άτομα άνθρακα εισέρχονται στο κύκλο του Κιτρικού και το οξαλοξικό αναγεννάτε αλλά δεν 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 την γλυκερόλη



# Παθολογικές καταστάσεις

## Διαβητική κετοξέωση (βιοχημική εξήγηση)

Ζαχαρώδης διαβήτης εξαρτώμενος από την ινσουλίνη

Απουσία ινσουλίνης

- 1) Το ήπαρ δεν μπορεί να απορροφήσει γλυκόζη για να προμηθεύσει οξαλοξικό
- 2) Η ινσουλίνη αναστέλλει την κινητοποίηση των λιπαρών οξέων στον λιπώδη ιστό

Το ήπαρ παράγει μεγάλες ποσότητες κετονοσωμάτων (αύξηση κετονοσωμάτων)  
τα οποία είναι μετρίως ισχυρά οξέα → σοβαρή οξέωση → μείωση pH  
(επιπτώσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα)

# Σύνθεση λιπαρών οξέων ≠ αποικοδόμηση

1-κυτοσόλιο vs μιτοχ.μήτρα

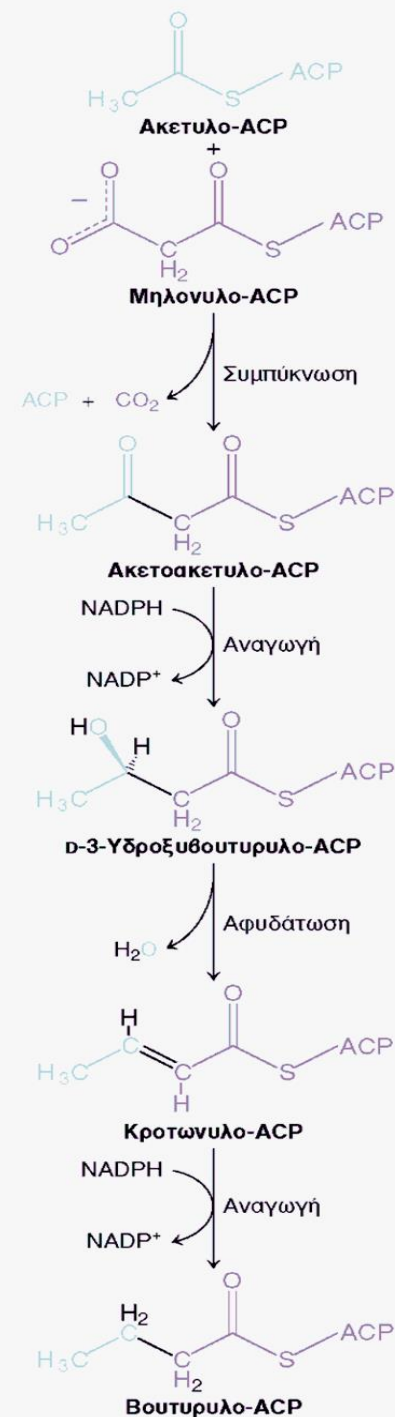
2-ομοιοπολική σύνδεση με ACP (ακυλοφόρο πρωτεΐνη) vs CoA

3-ένζυμα σύνθεσης ενωμένα (συνθάση) vs μη συνδεμένα

4-επιμήκυνση = διαδοχική προσθήκη 2C από Ac-CoA με δότη το μηλονουλο-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 επιπλέον ενζύμων για περαιτέρω επιμήκυνση και δ.δ.



**Εικόνα 22.22 Σύνθεση λιπαρού οξέος.** Τα λιπαρά οξέα συντίθενται με την επανάληψη της ακόλουθης αλληλουχίας αντιδράσεων: συμπύκνωση, αναγωγή, αφυδάτωση και αναγωγή. Τα ενδιάμεσα που απεικονίζονται εδώ παράγονται στον πρώτο κύκλο της σύνθεσης.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 22.2** Κύριες αντιδράσεις στη σύνθεση λιπαρών οξέων στα βακτήρια.

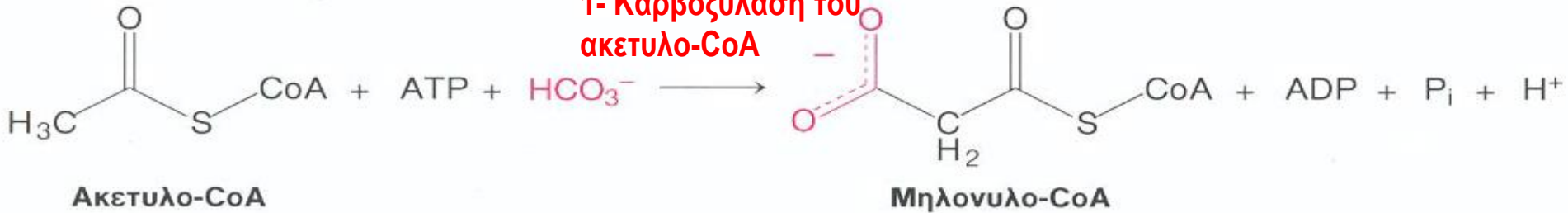
Βήμα	Αντίδραση	Ένζυμο
1	$\text{Ακετυλο-CoA} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \longrightarrow \text{μϋλονυλο-CoA} + \text{ADP} + \text{P}_i + \text{H}^+$	Καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA
2	$\text{Ακετυλο-CoA} + \text{ACP} \rightleftharpoons \text{ακετυλο-ACP} + \text{CoA}$	Ακετυλοτρανσακυλάση
3	$\text{Μϋλονυλο-CoA} + \text{ACP} \rightleftharpoons \text{μϋλονυλο-ACP} + \text{CoA}$	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 την γλυκόλυση (παραγωγή λιπαρών οξέων από υδατάνθρακες) υπό αερόβιες συνθήκες μεταφέρεται στα μιτοχόνδρια (σε ανταλλαγή με  $\text{OH}^-$ ) αποκαρβοξυλιώνεται και δίνει Ac-CoA**



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

1- Καρβοξυλάση του  
ακετυλο-CoA



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

Ακετυλοτρανσακυλάση



Μηλονουλοτρανσακυλάση



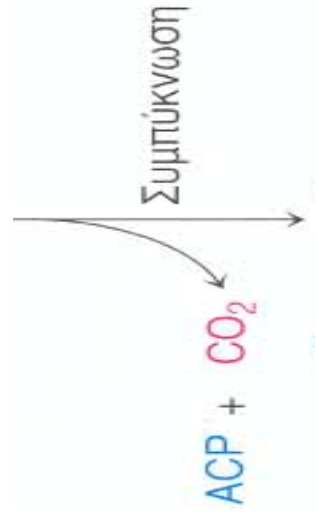
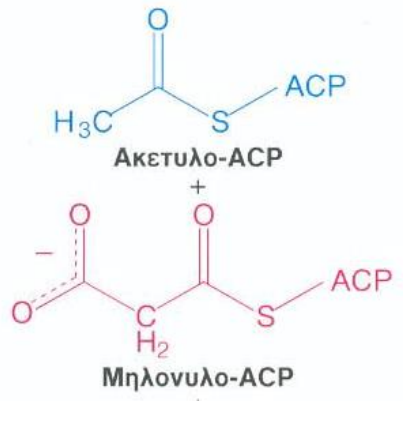
3- βήμα σύνθεση του  
**μηλονουλο-ACP**



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



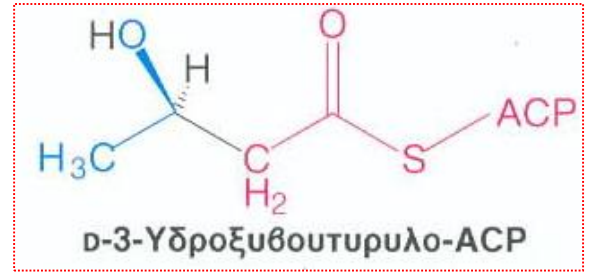
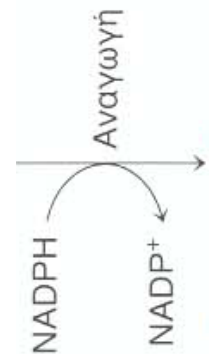
Ένζυμο συμπύκνωσης ακυλομηλονυλο-ACP



**5\_ βήμα** σύνθεση του **D-3-υδροξυβουτυρυλο-ACP**

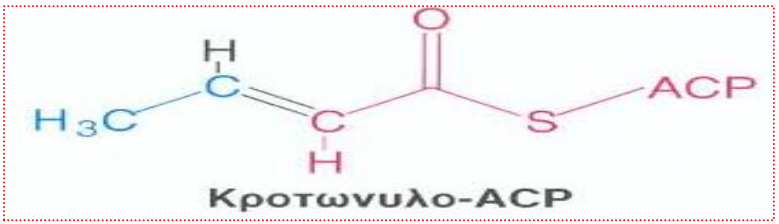
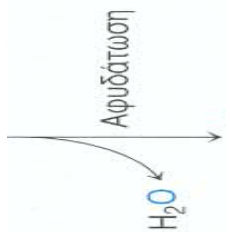
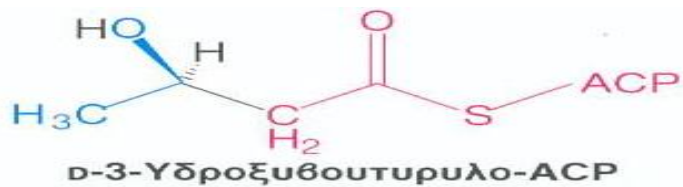
Όλα τα C των λ.ο. με άρτιο αριθμό προέρχονται από το Ac-CoA.

Αναγωγή της β-κετοακυλο-ACP



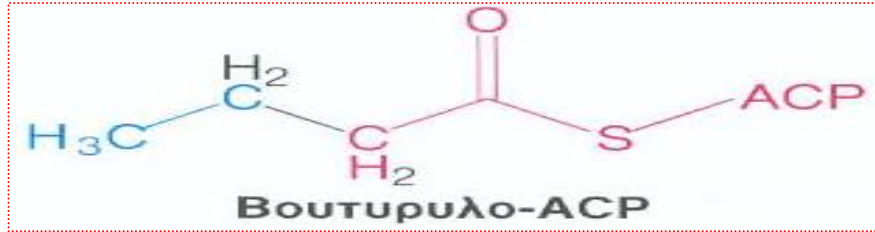
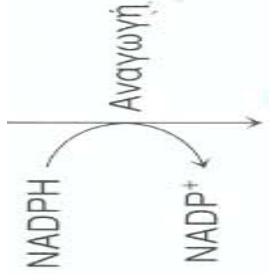
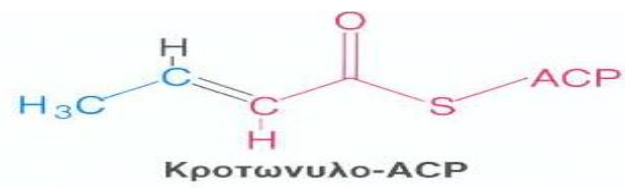
**6\_ βήμα σύνθεση του κρωτονυλο-ACP**

Αφυδατάση της 3-υδροξυακυλο-ACP



**7\_ βήμα σύνθεση του βουτυρυλο-ACP**

Αναγωγή της ενοΐλο-ACP

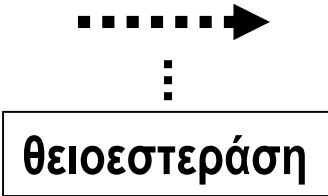


**ΤΕΛΟΣ 1<sup>ου</sup> κύκλου επιμήκυνσης**



**3<sup>ος</sup> κύκλος** ...

... C<sub>16</sub>-ακυλο-ACP

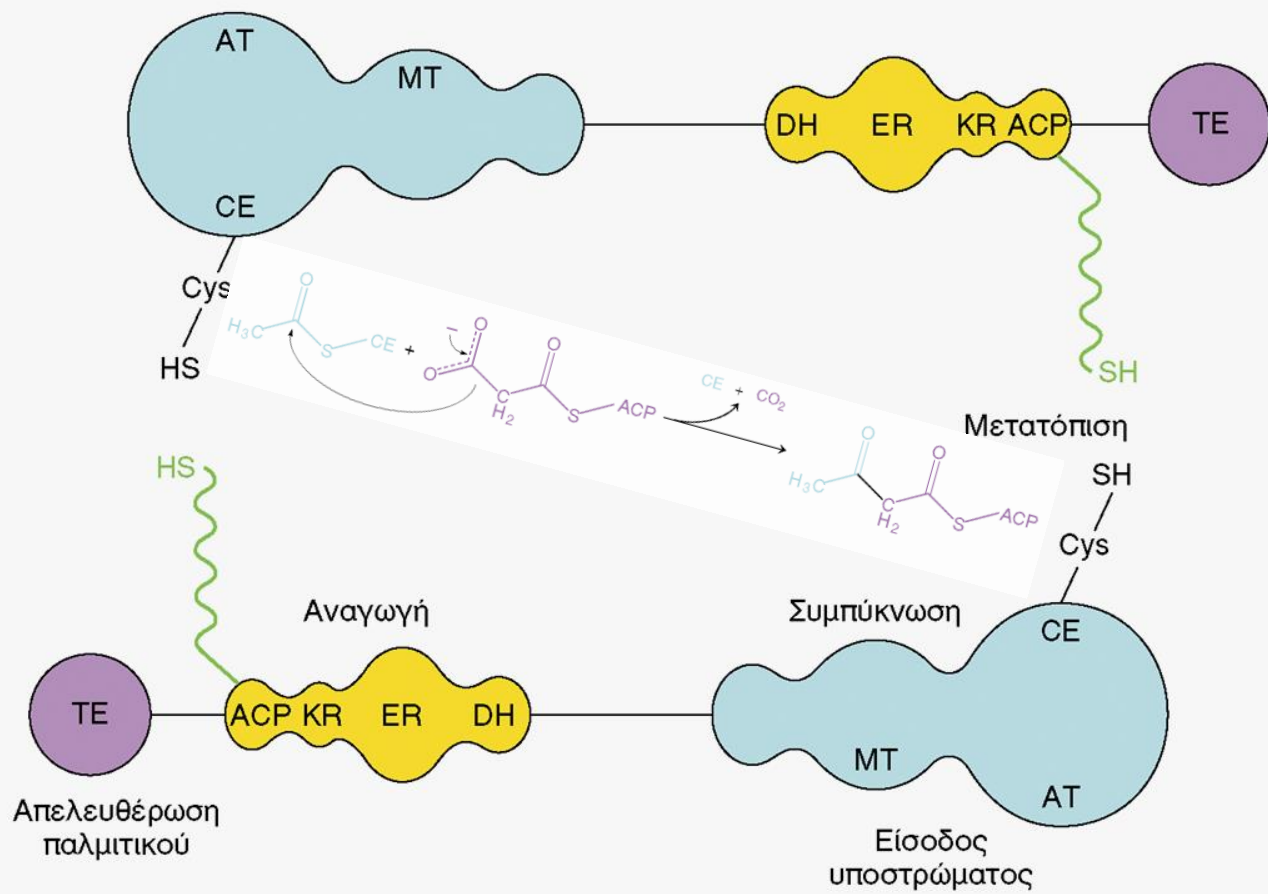


θειοεστεράση

**ΠΑΛΜΙΤΙΚΟ + ACP**

# Τα Λ.Ο. στους ευκαριωτικούς οργανισμούς συντίθενται σε ένα πολυλειτουργικό ενζυμικό σύμπλοκο

**Εικόνα 22.23 Σχηματική αναπαράσταση της συνθήσεως 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 μηλονυλομεταφοράση (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 φωσφοπαντεθεινυλική 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.]

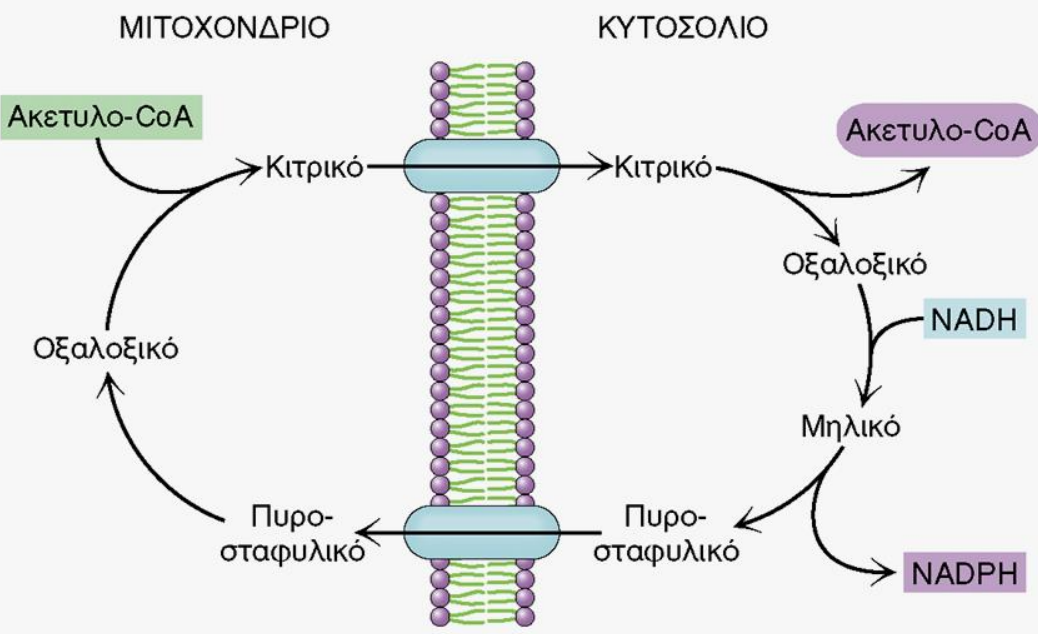


Έχουμε ξαναδεί παρόμοια στρατηγική: όλες οι αντιδράσεις ολοκληρώνονται, δεν χάνεται το προϊόν (αντιδρών επόμενης αντίδρασης λόγω διάχυσης) γίνεται πιο γρήγορα η βιοχημική πορεία (σύνολο αντιδράσεων). Επίσης ένα ομοιοπολικά συνδεδεμένο ενζυμικό σύμπλοκο είναι πιο σταθερό (σε σχέση με ένα μη ομοιοπολικά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

Οι αντιδράσεις σύνθεσης Λ.Ο. είναι παρόμοιες και στο βακτήριο *E. coli*  
 Είναι πιθανόν το **πολυλειτουργικό ενζυμικό** να προήλθε από ανάμειξη εξονίων διότι κάθε ένα από τα επιμέρους ένζυμα έχει το αντίστοιχο ομόλογο του στα βακτήρια

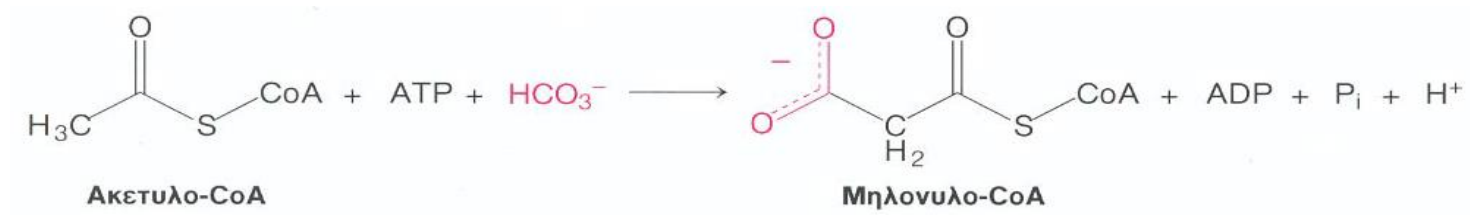
**Το ακετυλο-CoA χρειάζεται για την σύνθεση των Λ.Ο. (παλμιτικό 16C θέλει 2x8 ακετυλο-CoA)  
το ακετυλο-CoA παράγεται στα μιτοχόνδρια αλλά δεν περνάει την μιτ/κη μεμβράνη**

Η μεταφορά τον ακέτυλο-CoA γίνεται με το κιτρικό οξύ (καρνιτίνη μεταφέρει μόνο Λ.Ο. μακρίας αλυσίδας)



**Εικόνα 22.25 Μεταφορά του ακετυλο-CoA στο κυττόςολιο.** Το ακετυλο-CoA μεταφέρεται από τα μιτοχόνδρια στο κυττόςολιο και ταυτόχρονα, με αυτή τη σειρά αντιδράσεων, το αναγωγικό δυναμικό του NADH μετατρέπεται σε εκείνο του NADPH.

Βρέθηκε ότι η σύνθεση των Λ.Ο. υπερεκφράζεται σε μερικούς όγκους, έτσι έγινε πεδίο έρευνας οι αναστολείς της συνθάσης των Λ.Ο. και υπάρχουν είναι υποψήφια μόρια για αντικαρκινική δράση και ως φάρμακα κατά της παχυσαρκίας  
Η δράση των αναστολέων οδήγησε σε συσσώρευση μηλότυλο-CoA







καρβοξυλάση του Ac-CoA  
Επιπλέον ρύθμιση

(+) θετικά

ινσουλίνη

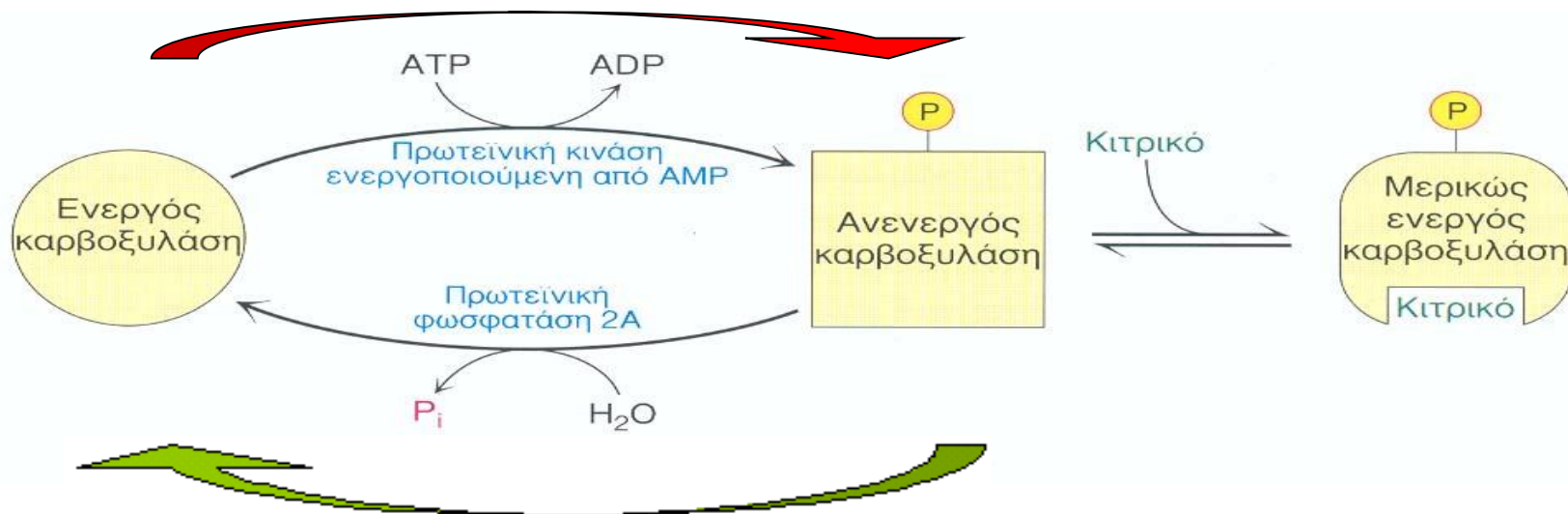
κιτρικό οξύ

(-) αρνητικά

Γλυκαγόνη, επινεφρίνη

παλμιτοϋλο\_CoA

AMP



**Μακροχρόνιος έλεγχος** (απόκριση σε διατροφή)

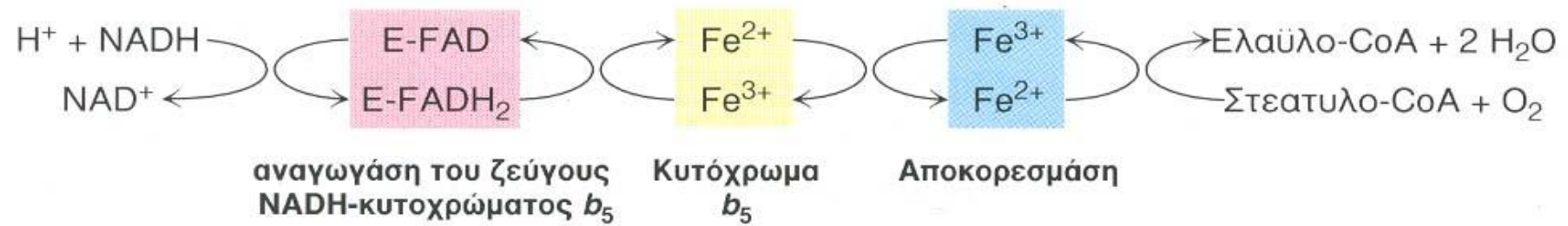
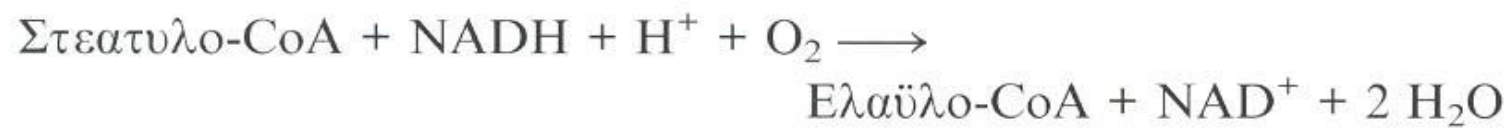
μέσω της σύνθεσης και αποικοδόμησης των ενζύμων σύνθεσης Λ.Ο.(DNA)

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+ C<sub>2</sub> από μηλότυλο-CoA + δ.δ.



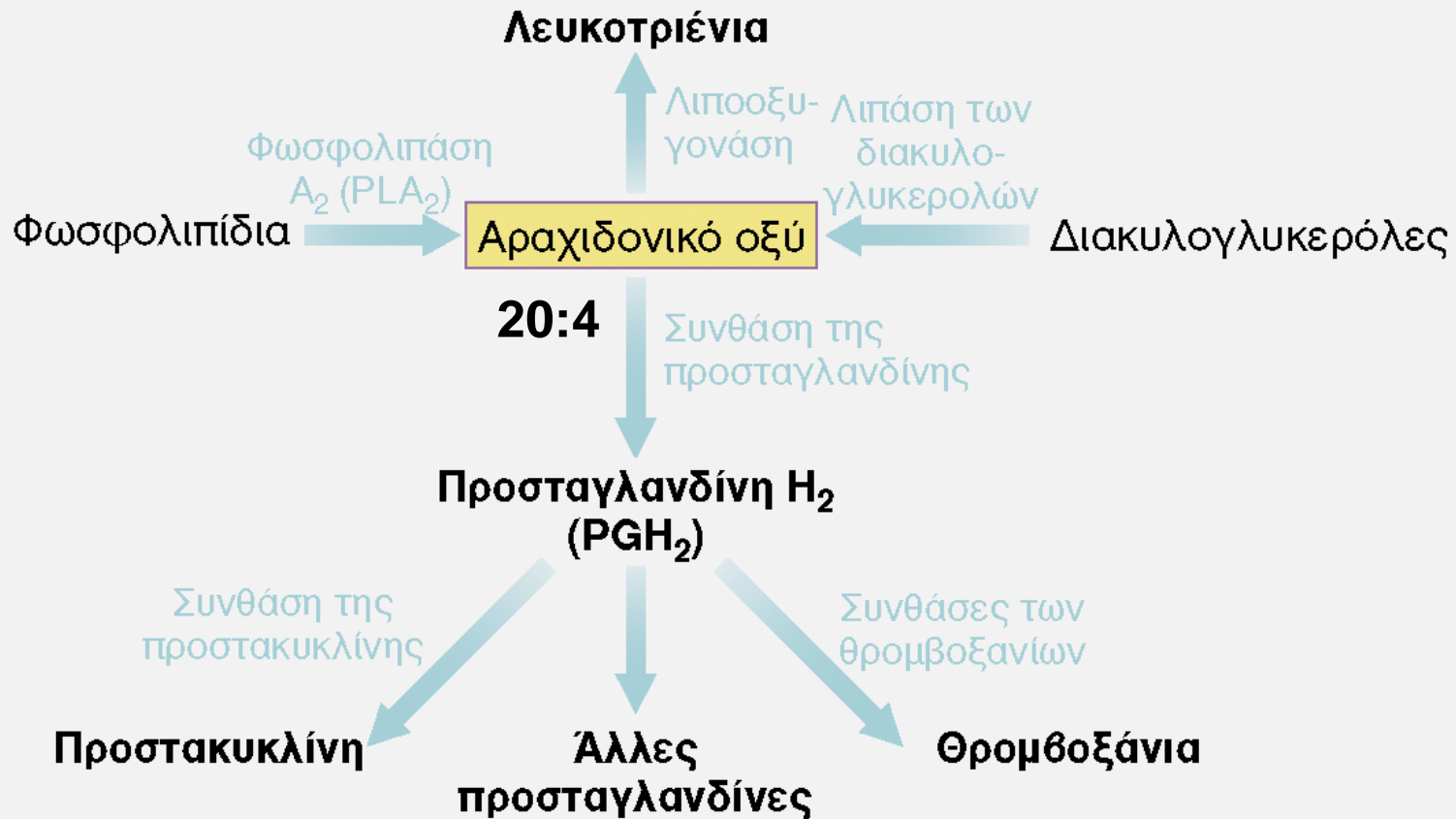
Παρόλο που ο σχηματισμός διπλού δεσμού δίνει ενέργεια (και σχηματισμό H<sub>2</sub>O) εδώ έχουμε κατανάλωση ενέργειας (NADH)

Πρόδρομο	Τύπος
Λινολενικό (ω-3)	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> -CH=CH-R
Λινελαϊκό (ω-6)	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH=CH-R
Παλμιτελαϊκό (ω-7)	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH=CH-R
Ελαϊκό (ω-9)	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH=CH-R

**Απαραίτητα λ.ο. (18:2 cis-Δ<sup>9</sup>,Δ<sup>12</sup> και 18:3 cis-Δ<sup>9</sup>,Δ<sup>12</sup>,Δ<sup>15</sup>) γιατί...**

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

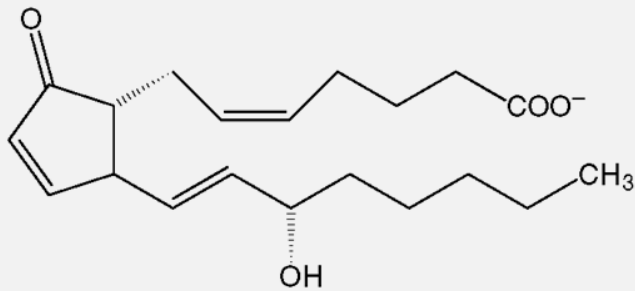
## Εικοσανοειδείς ορμόνες παράγονται από πολυακόρεστα λ.ο



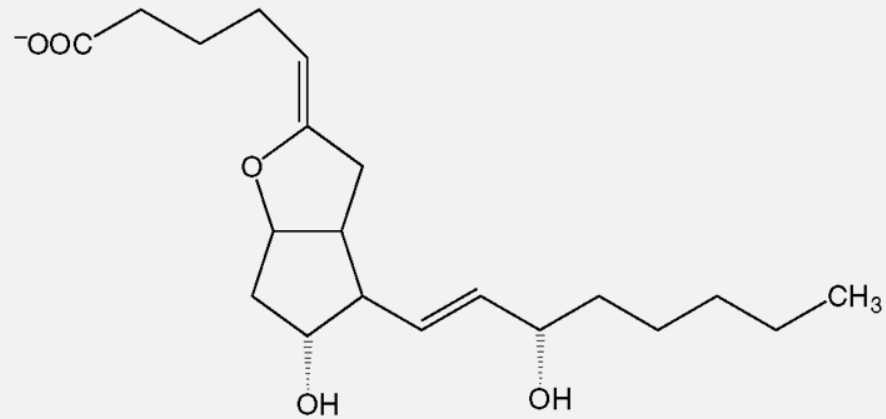
**Εικόνα 22.30** Το αραχιδονικό οξύ είναι το κύριο πρόδρομο μόριο των εικοσανοειδών ορμονών. Η συνθάση της προσταγλανδίνης καταλύει το πρώτο βήμα σε μια πορεία που οδηγεί σε προσταγλανδίνες, προστακυκλίνες και θρομβοξάνια. Η λιποοξυγονάση καταλύει το εναρκτήριο βήμα μιας πορείας που οδηγεί σε λευκοτριένια.

# Προσταγλαδίνες

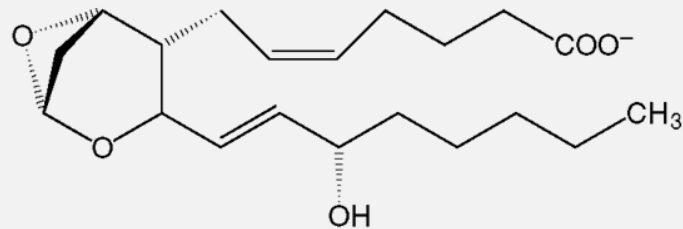
Τοπικές ορμόνες, μικρή διάρκεια ζωής  
διεγείρουν φλεγμονή ρυθμίζουν τη ροή του αίματος επάγουν τον ύπνο



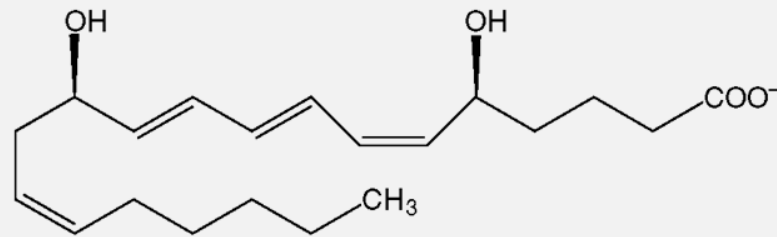
Προσταγλανδίνη A<sub>2</sub>



Προστακυκλίνη (PGI<sub>2</sub>)



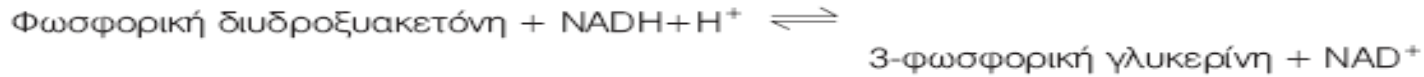
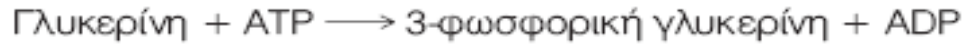
Θρομβοξάνιο A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)



Λευκοτριένιο B<sub>4</sub>

# ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΩΝ (ήπαρ το βασικό όργανο σύνθεσης)

## σελίδα 808 κεφάλαιο 26.1



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

