

BIOΧΗΜΕΙΑ II

ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ
ΛΙΠΟΕΙΔΩΝ

ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΟΕΙΔΩΝ

Οι πορείες διάμεσου μεταβολισμού των λιποειδών είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού αφού:

- Αποτελούν τρόπο αποθήκευσης (υπό τη μορφή τριακυλογλυκερολών) και απόδοσης ενέργειας (μέσω της οξείδωσης των λιπαρών οξέων)
- Συμμετέχουν στη δομή των κυττάρων μέσω βιοσύνθεσης συγκεκριμένων ειδών λιπαρών οξέων, φωσφολιποειδών και χοληστερόλης δημιουργούν μόρια τα οποία δομούν τις βιολογικές μεμβράνες
- Συμμετέχουν στη σύνθεση, απαραίτητων για τις λειτουργίες του οργανισμού, βιομορίων βιοσύνθεσης στεροειδών ενώσεων, ορμονών, λιποδιαλυτών βιταμινών, χολικών οξέων, συνενζύμων κ.α.

ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΟΕΙΔΩΝ

- Ένα ευκαρυωτικό κύτταρο μπορεί να συνθέσει εξ'υπαρχής (de novo) λιπαρά οξέα με πρόδρομη ένωση το ακετυλο-CoA, το οποίο έχει προέλθει από τον καταβολισμό της γλυκόζης ή του ανθρακικού σκελετού των αμινοξέων.
- Τα λιπαρά οξέα μπορούν να ενσωματωθούν, είτε σε τριακυλογλυκερόλες (TAG), οι οποίες αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό, είτε σε φωσφολιποειδή (PL), τα οποία ενσωματώνονται στις κυτταρικές μεμβράνες.
- Μέρος του ακετυλο-CoA μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για το σχηματισμό ενώσεων που βιοσυντίθενται μέσω του μεβαλονικού οξέος, δηλαδή τερπενίων, στερολών, στεροειδών ορμονών κ.λπ.
- Όταν ο οργανισμός έχει αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις θα κινητοποιήσει τα λιπαρά οξέα από το λιπώδη ιστό ώστε, μέσω της οξειδωσής τους, να ικανοποιήσουν τις ενεργειακές ανάγκες των περιφερειακών ιστών και να δώσουν την απαραίτητη ενέργεια στο ήπαρ ώστε να συνθέσει γλυκόζη και να διατηρήσει τα επίπεδά της σταθερά στο αίμα.

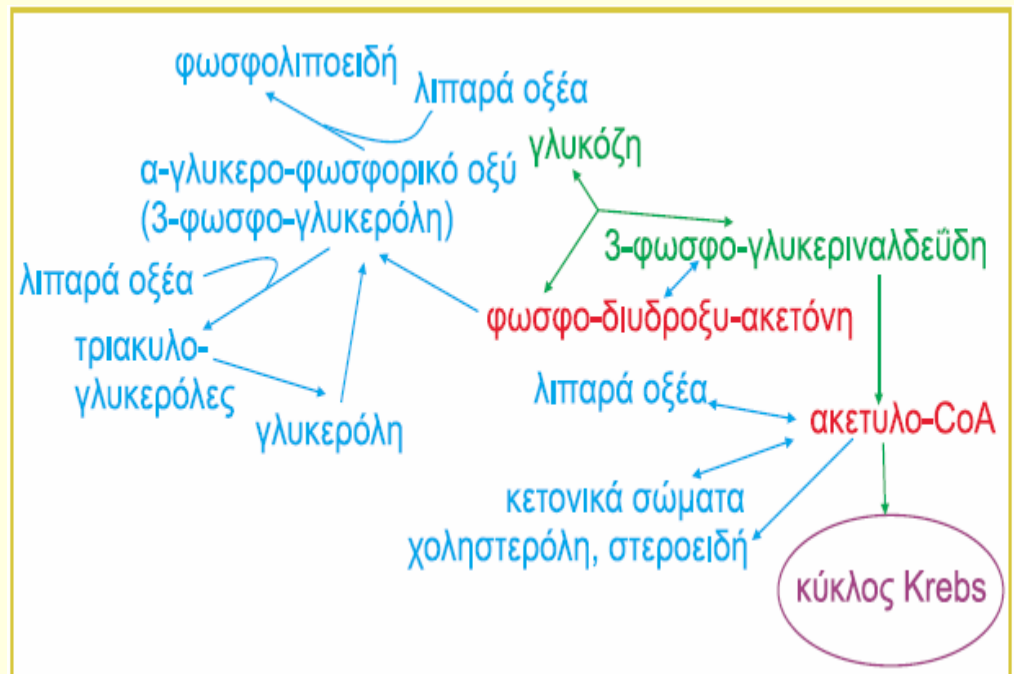
Τα λιποειδή κυκλοφορούν στο αίμα υπό τη μορφή λιποπρωτεϊνών, ο μεταβολισμός των οποίων παίζει σημαντικό ρόλο στη διαχείρισή τους από το σύνολο του οργανισμού, αλλά και στη ρύθμιση των επιπέδων τους στην κυκλοφορία του αίματος

ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΟΕΙΔΩΝ

Η σύνδεση του μεταβολισμού των **λιποειδών** με τη **γλυκολυτική πορεία** γίνεται με δύο ενδιάμεσα που είναι πρόδρομες **ενώσεις “κλειδιά”** για τη βιοσύνθεση τους αλλά και τελικά προϊόντα αποικοδόμησης τους. • Τη **φωσφο-διυδροξυ-ακετόνη**, από την οποία σχηματίζεται ο “σκελετός” των τριακυλογλυκερολών και των περισσότερων πολικών λιποειδών.

• Το **ακετυλο-CoA** που έχει τις ακόλουθες μεταβολικές τύχες:

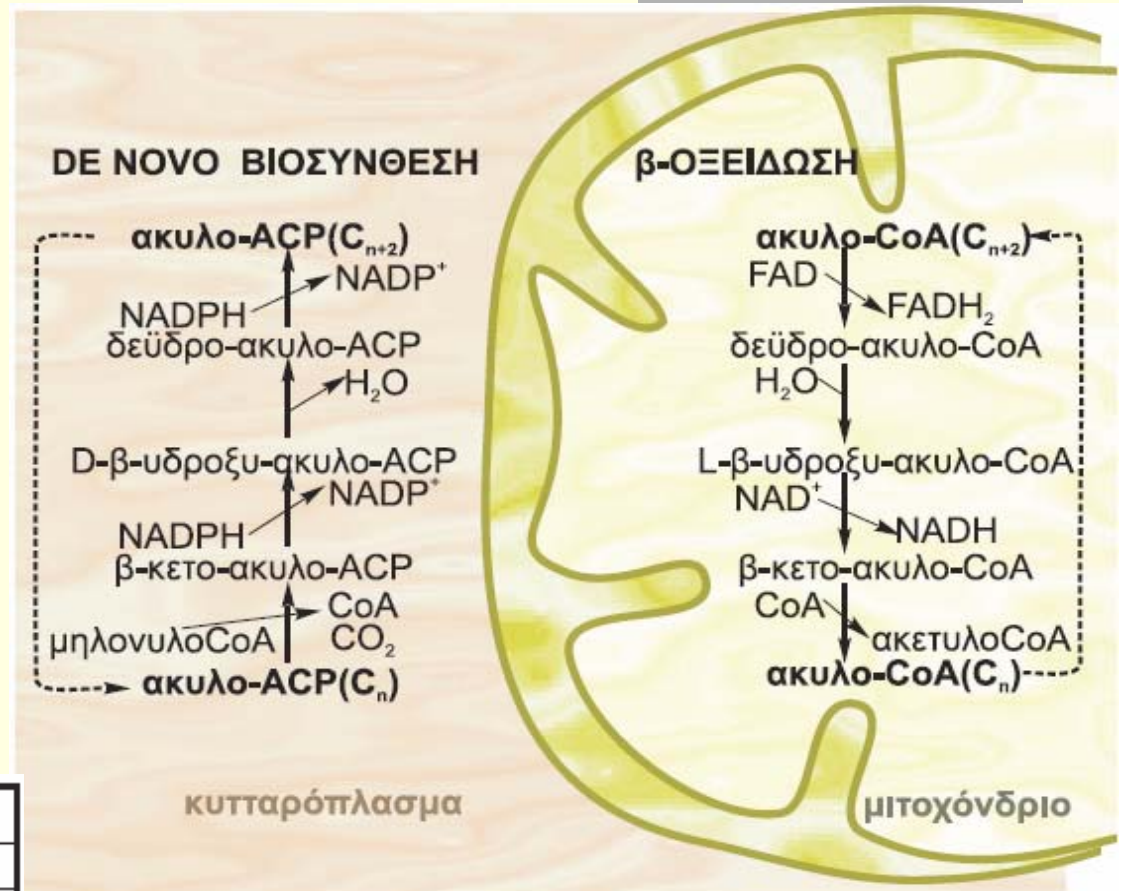
- Καίγεται στον **κύκλο του Krebs** και αποδίδει ενέργεια.
- Μετατρέπεται σε υδατάνθρακες (μόνο μέσω του κύκλου του γλυοξυλικού οξέος).
- Συμμετέχει στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, κετονικών σωμάτων, τερπενίων, στερολών, στεροειδών ορμονών κ.λπ.



ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ – ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

Οι αντιδράσεις της *de novo* βιοσύνθεσης και της αποικοδόμησης (β-οξειδωσης) των λιπαρών οξέων φαίνονται, σε γενικές γραμμές, ίδιες αλλά με αντίστροφη κατεύθυνση.

Στην πραγματικότητα όμως δεν πρόκειται για αμφίδρομες αντιδράσεις, αν και αυτό μπορεί να συμβεί σε περιορισμένη έκταση στο μιτοχόνδριο.



DE NOVO ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ	β' ΟΞΕΙΔΩΣΗ
Κυτταρόπλασμα	Μιτοχόνδρια
NADPH, HCO ₃ ⁻	NADH, FADH ₂
RCO-SACP	RCO-SCoA
D-β-υδροξυ-ακυλο-ACP	L-β-υδροξυ-ακυλο-CoA
Μηλονυλο-CoA	Ακετυλο-CoA

CoASH
αδενίνη-φωσφοριβόζη-πυροφωσφορικό-παντεθεινή-SH
ACPSH
πεπτιδίο-σερίνη-φωσφοπαντεθεινή-SH

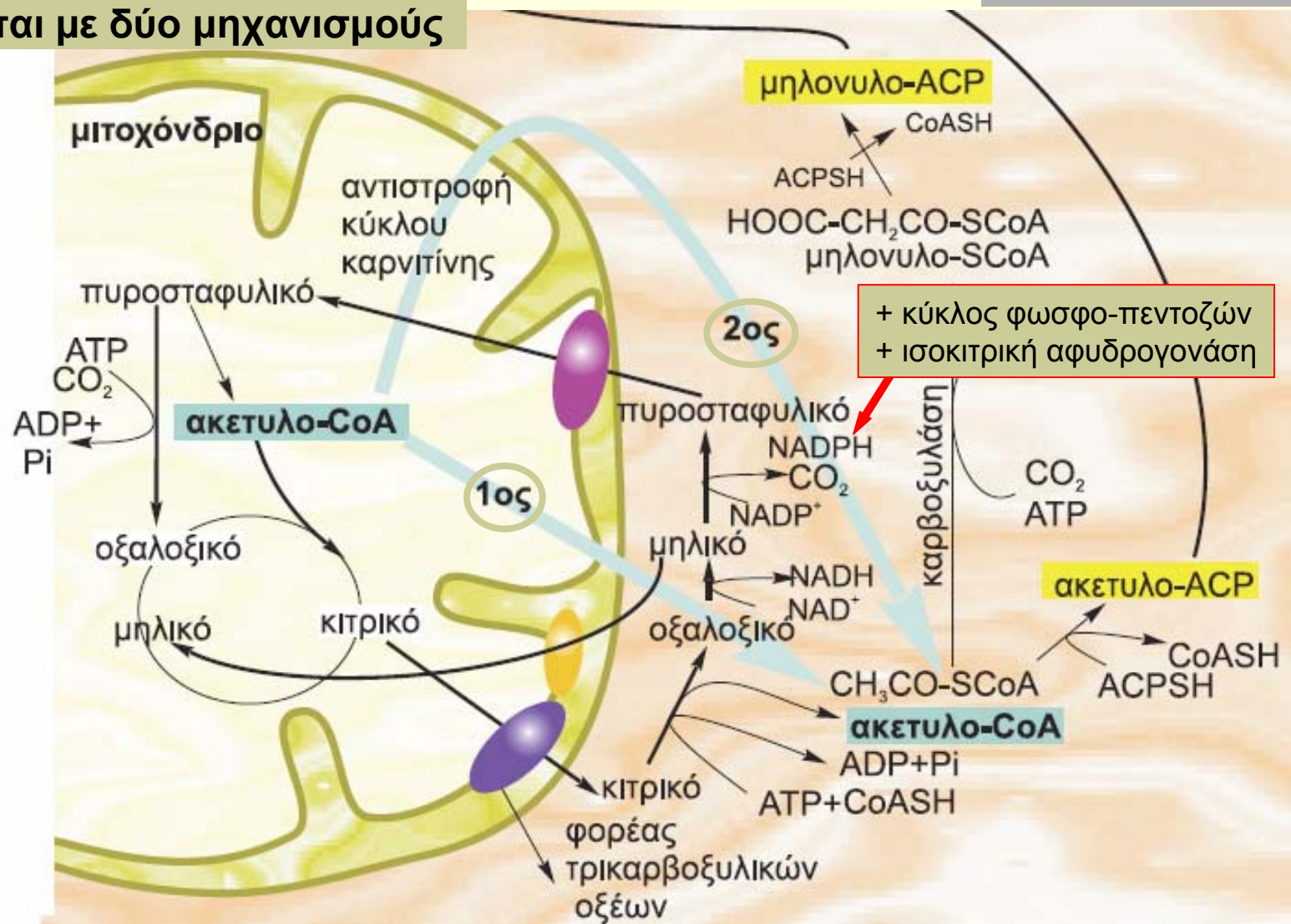
DE NOVO ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

- Η de novo βιοσύνθεση λιπαρών οξέων γίνεται στο **κυτταρόπλασμα** και ως πρόδρομη ένωση χρησιμοποιείται το ακετυλο-CoA.
- Ως δότης ηλεκτρονίων χρησιμοποιείται το NADPH.
- Το ακετυλο-CoA παράγεται μέσα στα μιτοχόνδρια,
 - είτε από τη γλυκολυτική πορεία και συγκεκριμένα από την οξείδωση του πυροσταφυλικού οξέος
 - είτε από τον καταβολισμό του ανθρακικού σκελετού των αμινοξέων
- Σε καταστάσεις όπου το κύτταρο έχει καλύψει τις ενεργειακές του ανάγκες και έχει περίσσεια ενεργειακών αποθεμάτων, ρυθμιστικοί μηχανισμοί αποτρέπουν την οξείδωση του ακετυλο-CoA στον κύκλο του Krebs και μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα, όπου και χρησιμοποιείται ως πρόδρομη ένωση για το σχηματισμό λιπαρών οξέων.

Για να επιτευχθεί de novo βιοσύνθεση λιπαρών οξέων στο κυτταρόπλασμα πρέπει αφ' ενός να μεταφερθεί ακετυλο-CoA, από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα, αφ' ετέρου να σχηματιστεί NADPH στο κυτταρόπλασμα.

Μεταφορά του ακετυλο-CoA από το μιτοχόνδριο στο κυτταρόπλασμα

Γίνεται με δύο μηχανισμούς

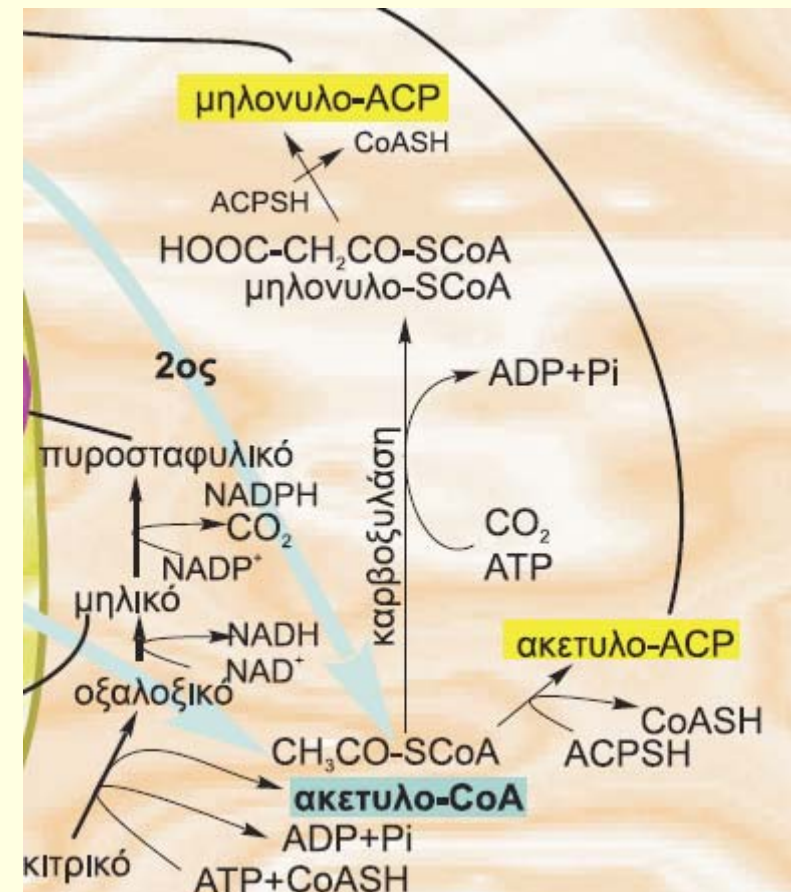


Βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων

Όταν το ακετυλο-CoA βρεθεί στο κυτταρόπλασμα, λαμβάνει χώρα η πορεία της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων που αναλυτικά περιλαμβάνει τα παρακάτω στάδια:

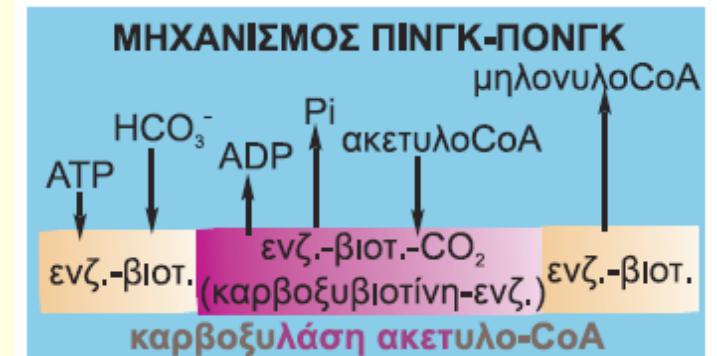
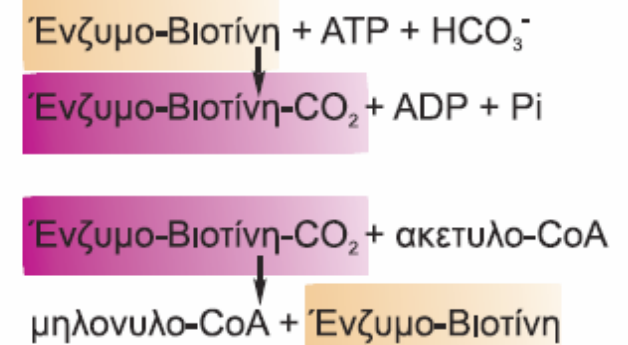
1^ο στάδιο

- Ενεργοποίηση του ακετυλο-CoA με τη μορφή του μηλονυλο-CoA (καρβοξυλίωση του ακετυλο-CoA προς μηλονυλο-CoA) με ένζυμο την **καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA**, που είναι μία μη αντιστρεπτή αντίδραση



Βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων

- Στα προκαρυωτικά κύτταρα το ένζυμο έχει τρεις διαφορετικές υπομονάδες. Μία υπομονάδα έχει δράση καρβοξυλάσης βιοτίνης, η άλλη έχει δράση τρανσκαρβοξυλάσης, ενώ η τρίτη υπομονάδα αναφέρεται σε βιοτινυλο-καρβοξυλο φέρουσα πρωτεΐνη
- Στα **ευκαρυωτικά**, οι τρεις διαφορετικές δραστηριότητες της καρβοξυλάσης του ακετυλο-CoA βρίσκονται σε μία πολυλειτουργική, πολυπεπτιδική αλυσίδα

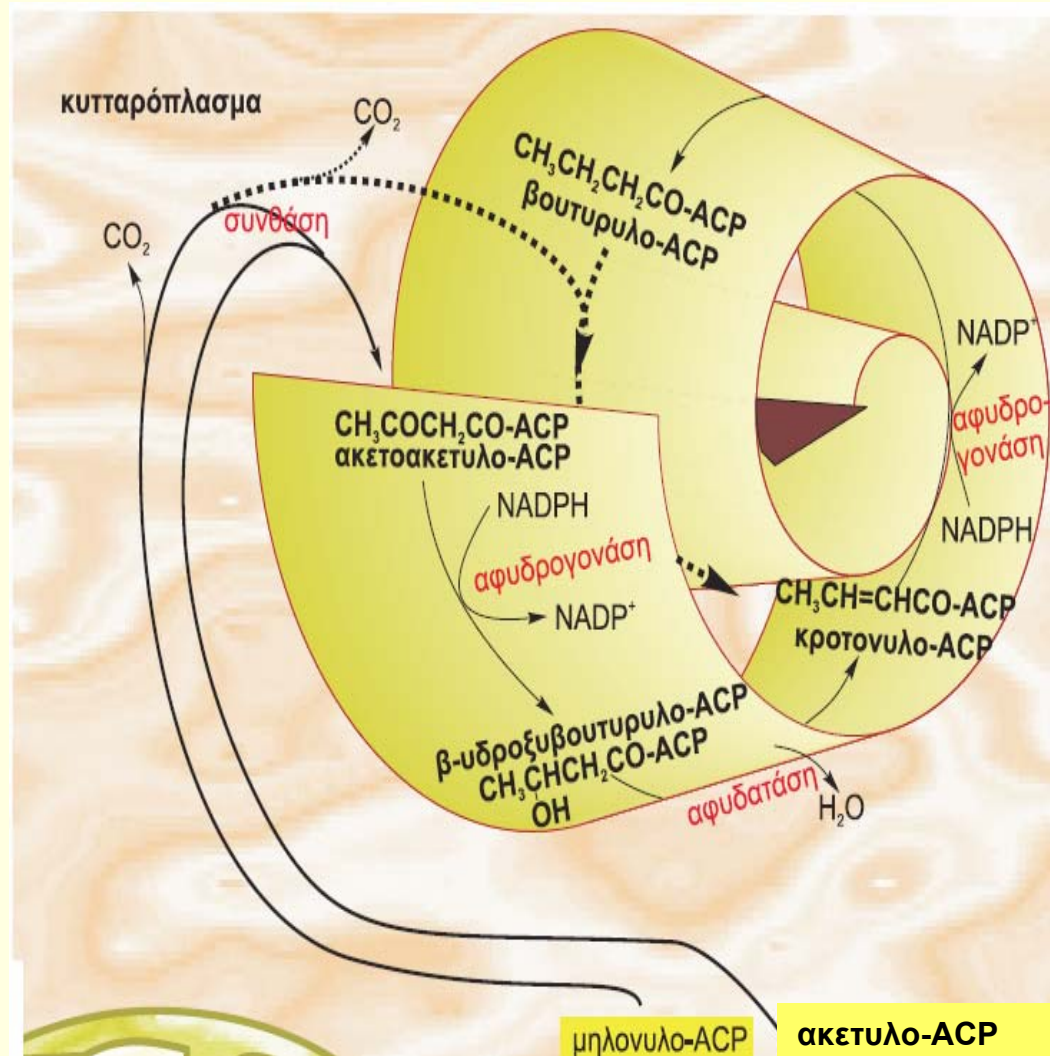


Και στις δύο περιπτώσεις, απαραίτητη προσθετική ομάδα για τη δράση της καρβοξυλάσης είναι η βιοτίνη

Βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων

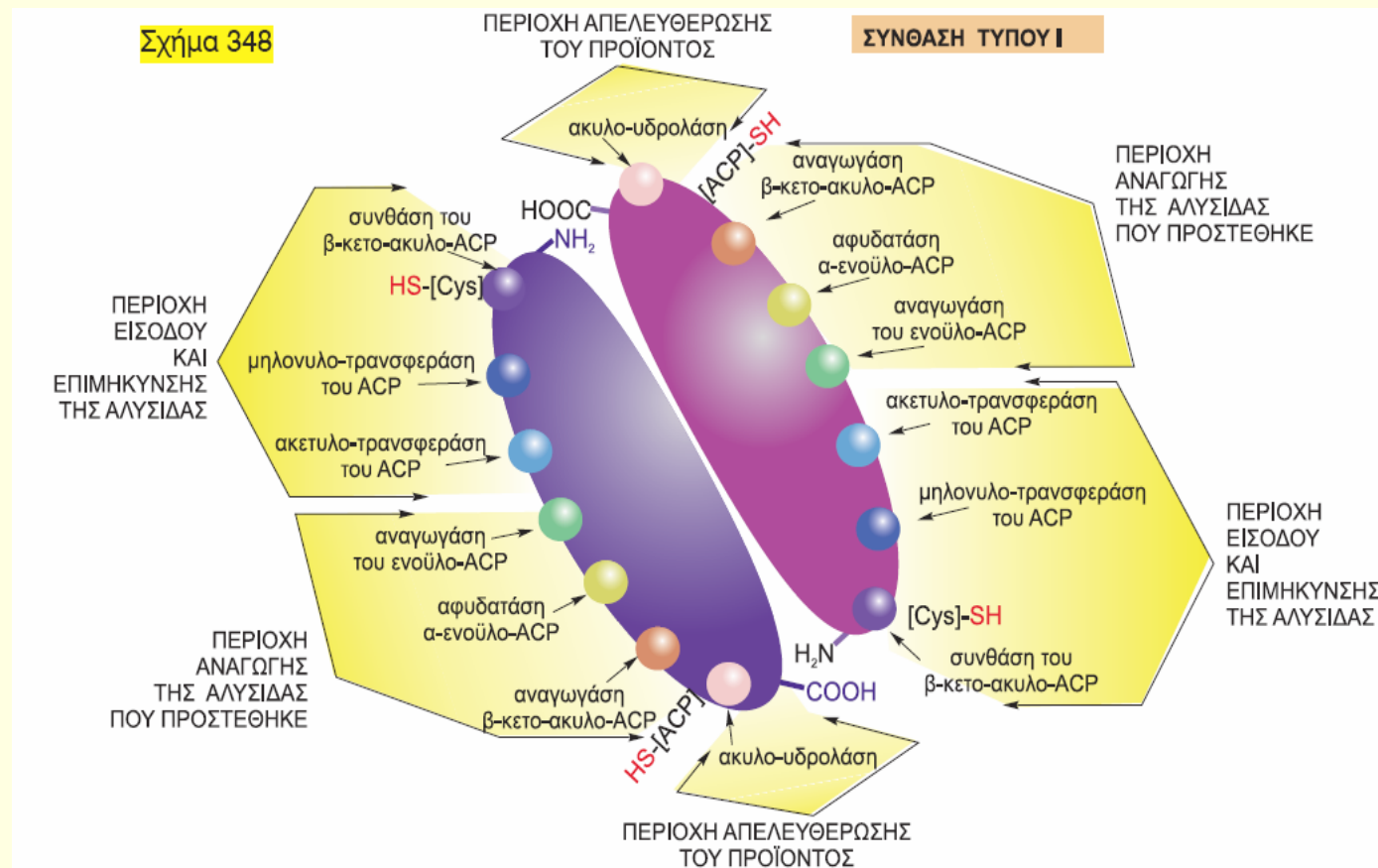
2^ο στάδιο

- Επιμήκυνση της ανθρακικής αλυσίδας με προσθήκη 2 ατόμων άνθρακα, με μορφή μηλονυλο-CoA
- Ο μηχανισμός αυτής περιλαμβάνει τέσσερις διαδοχικές αντιδράσεις
Στο τέλος κάθε σειράς αντιδράσεων το προϊόν της αντίδρασης (η επιμηκυμένη κατά 2 άτομα άνθρακα ανθρακική αλυσίδα) γίνεται υπόστρωμα για τη συμπύκνωση με άλλο ένα μόριο μηλονυλο-CoA κ.ο.κ



Συνθάση των λιπαρών οξέων

- Το ένζυμο που καταλύει την επιμήκυνση της ανθρακικής αλυσίδας λέγεται **συνθάση των λιπαρών οξέων** και είναι ένα πολυενζυμικό σύμπλοκο, στο οποίο βρίσκονται όλα τα ένζυμα που χρειάζονται για να γίνει κάθε φορά η προσθήκη των 2 ατόμων άνθρακα.



συνθάση του β-κετο-ακυλο-ACP

μηλονυλο-CoA:ACP
τρανσφεράσης

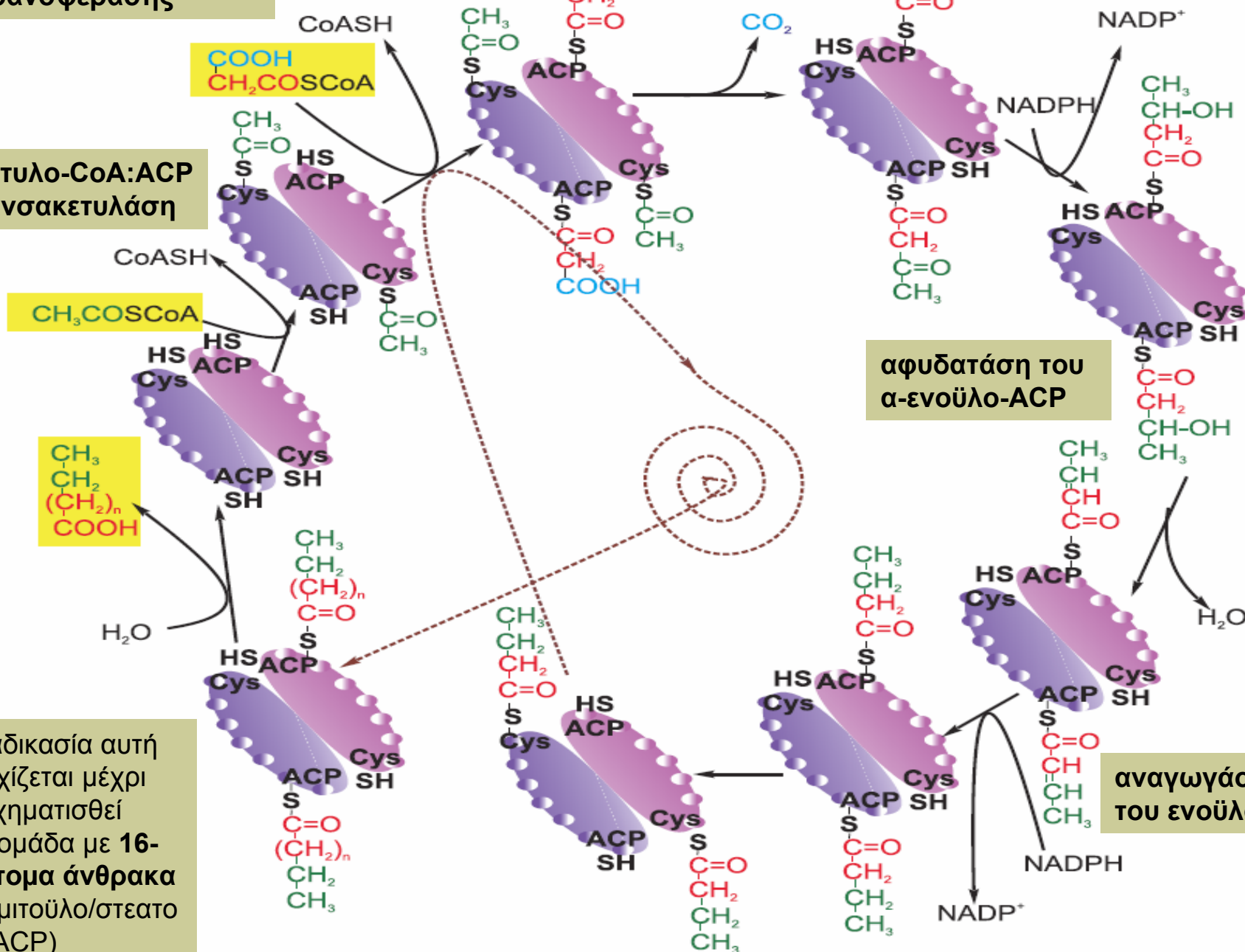
αφυδρογονάση του β-
υδροξυ-ακυλο-ACP

ακετυλο-CoA:ACP
τρανσακετυλάση

αφυδατάση του
α-ενοϋλο-ACP

αναγωγάση
του ενοϋλο-ACP

Η διαδικασία αυτή
συνεχίζεται μέχρι
να σχηματισθεί
ακυλομάδα με **16-
18 άτομα άνθρακα**
(παλμιτούλο/στεατο
ϋλο-ACP)



Βιοσύνθεση μακράς αλυσίδας κορεσμένων λιπαρών οξέων

Η περαιτέρω επιμήκυνση του παλμιτικού και στεατικού οξέος γίνεται με δύο άλλα ενζυμικά συστήματα, που μπορούν να προσθέσουν στην αλυσίδα των λιπαρών οξέων δύο άτομα άνθρακα, αλλά δεν μπορούν να βιοσυνθέσουν την αλυσίδα εξ αρχής (de novo).

- Το ένα σύστημα **βρίσκεται στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο**, χρησιμοποιεί ως υπόστρωμα λιπαρό οξύ με 12-14 άτομα άνθρακα, με τη μορφή του ακυλο-CoA και τα δύο άτομα άνθρακα προστίθενται με τη μορφή μηλονυλο-CoA
- Το άλλο σύστημα **βρίσκεται στα μιτοχόνδρια** και ως υπόστρωμα χρησιμοποιεί λιπαρό οξύ με 16-20 άτομα άνθρακα, με τη μορφή του ακυλο-CoA. Τα δύο άτομα άνθρακα προστίθενται με τη μορφή ακετυλο-CoA, οι δε αντιδράσεις που γίνονται αντιστοιχούν στην αντιστροφή της β-οξειδωσης, με εξαίρεση την αναγωγή του διπλού δεσμού κατά την οποία χρησιμοποιείται NADPH αντί του FADH_2

Βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων

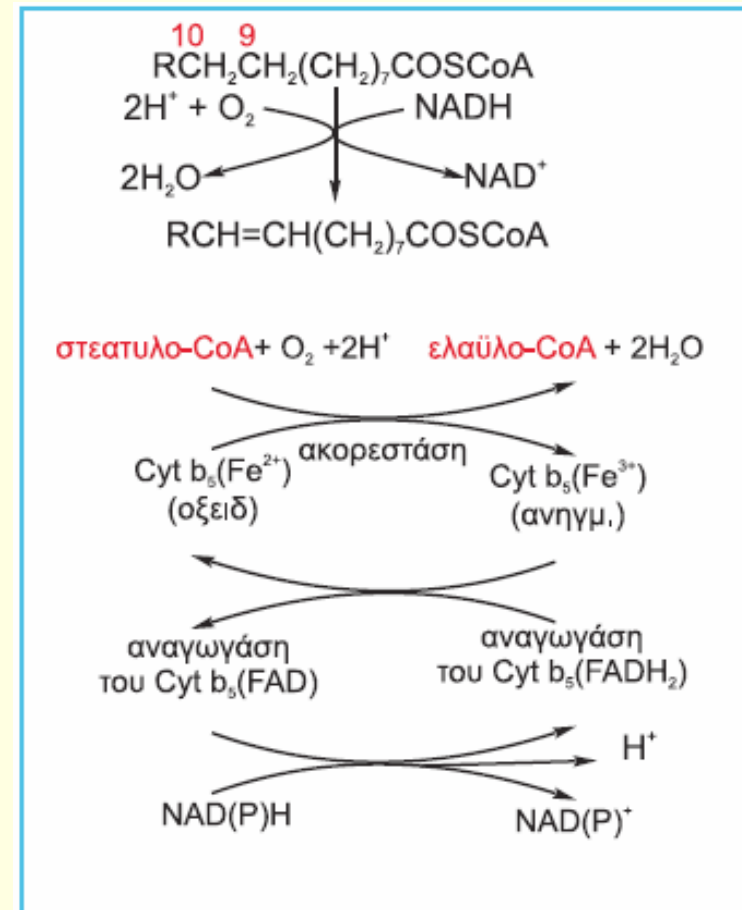
- Με τα όσα αναφέρθηκαν γίνεται κατανοητό γιατί τα λιπαρά οξέα στη φύση έχουν κυρίως άρτιο αριθμό ατόμων άνθρακα. Τα λιπαρά με περιττό αριθμό προκύπτουν, είτε γιατί (σε ορισμένους οργανισμούς) ως πρώτο μόριο κατά την εκκίνηση χρησιμοποιείται το προπιονυλο-CoA (αντί ακετυλο-CoA), είτε από την α-οξειδωση των λιπαρών οξέων με άρτιο αριθμό
- Η απαιτούμενη **ενέργεια για τη βιοσύνθεση** ενός λιπαρού οξέος, π.χ. στεατικού, δίνεται από την αντίδραση:



Δηλαδή για τη *de novo* βιοσύνθεση του στεατικού οξέος καταναλώνονται:
8 ATP + (3 x 16) ATP = 56 ATP.

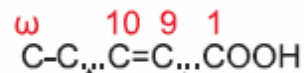
Βιοσύνθεση μακράς αλυσίδας ακόρεστων λιπαρών οξέων

- Ο σχηματισμός διπλού δεσμού σε ένα λιπαρό οξύ απαιτεί μοριακό οξυγόνο, NADH και κυτόχρωμα b5 και γίνεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο
- Οι πιο κοινές αντιδράσεις σχηματισμού ακορέστων λιπαρών οξέων, περιλαμβάνουν την εισαγωγή διπλού δεσμού μεταξύ άνθρακα 9 και 10, όπως η μετατροπή του παλμιτικού οξέος σε παλμιτελαϊκό οξύ (16:1, Δ9) και του στεατικού οξέος σε ελαϊκό οξύ (18:1, Δ9). Αυτά είναι από τα πιο κοινά μονοακόρεστα λιπαρά οξέα που συναντώνται σε ιστούς θηλαστικών.



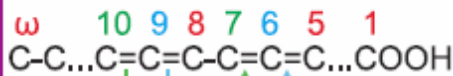
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

ΘΗΛΑΣΤΙΚΑ



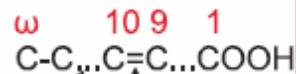
δεν μπορούν να εισάγουν διπλό δεσμό

μπορούν να εισάγουν διπλό δεσμό



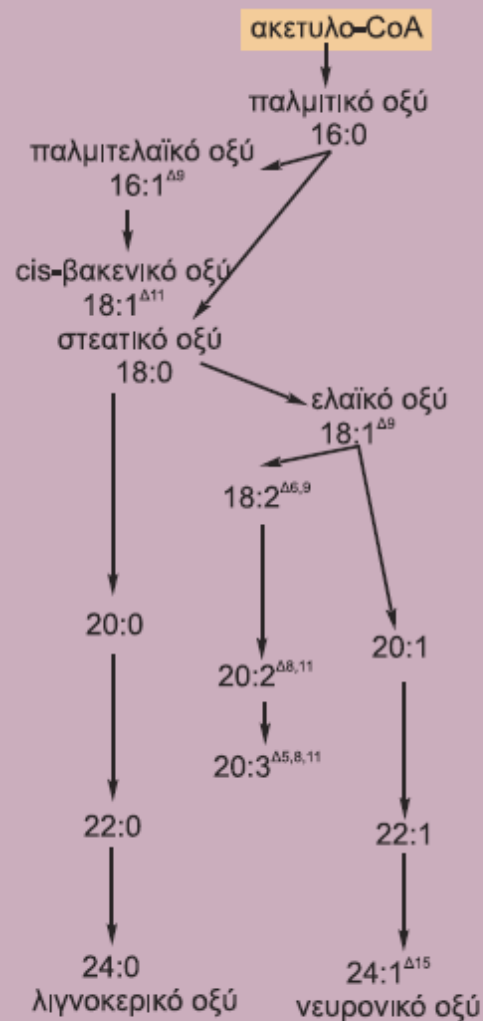
όταν υπάρχει = στην 10-9 ή 9-8, μπορεί να εισάγει = στην 7-6 ή 6-5, αντίστοιχα

ΦΥΤΑ



μπορούν να εισάγουν διπλό δεσμό

όταν υπάρχει διπλός δεσμός



ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

β-οξείδωση

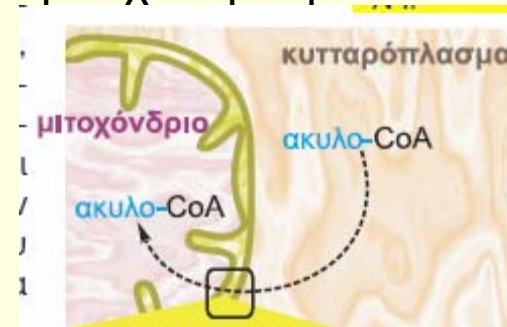
- Τα λιπαρά οξέα παραλαμβάνονται από τα κύτταρα των ιστών με τη βοήθεια πρωτεϊνικών μεταφορέων και με ελεύθερη διάχυση.
- Μόλις εισέλθουν στα κύτταρα, ενεργοποιούνται μετατρεπόμενα σε θειεστέρες του συνενζύμου Α (**ακυλο-CoA**) με τη βοήθεια μίας ομάδας ενζύμων που λέγονται ακυλο-CoA συνθετάσες. Τα ένζυμα αυτά βρίσκονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο, στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και στις μεμβράνες των υπεροξυσωματίων και καταλύουν την αντίδραση θειοκινάσης



ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

Μεταφορά του ακυλο-CoA

- Τα ακυλο-CoA που σχηματίζονται με αυτόν τον τρόπο στην κυτταροπλασματική πλευρά της εξωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων, είτε χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση φωσφολιπιδίων, είτε εισέρχονται στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου, όπου υπάρχει ο ενζυμικός μηχανισμός για την οξείδωσή τους.
- Οι μεμβράνες των μιτοχονδρίων είναι διαπερατές σε ακυλο-CoA, με 12 ή λιγότερα άτομα άνθρακα,
- Τα ακυλο-CoA με 14 ή > άνθρακες εισέρχονται στα μιτοχόνδρια μέσω του **κύκλου της καρνιτίνης**.



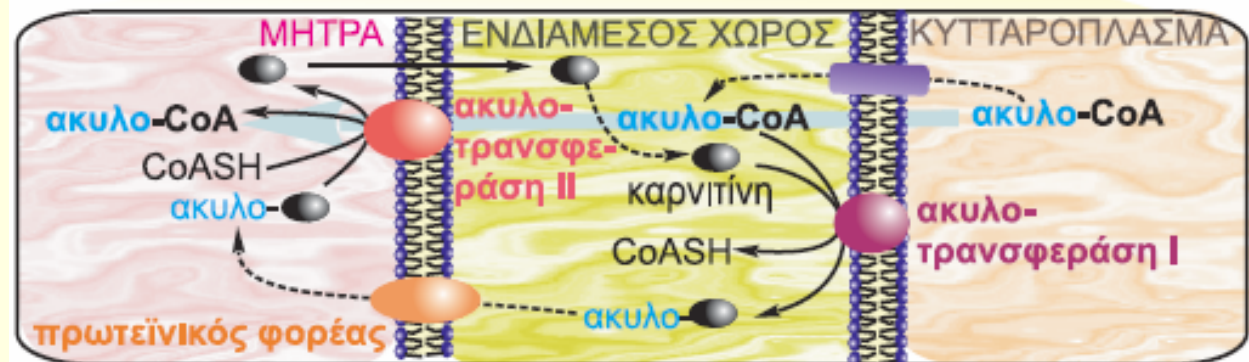
Η καρνιτίνη είναι ένα μικρό μόριο, το οποίο προέρχεται, είτε από τη διαίτα, είτε από το αμινοξύ λυσίνη μέσω μίας μεταβολικής πορείας που ξεκινά από τους σκελετικούς μύες και καταλήγει στο ήπαρ



ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

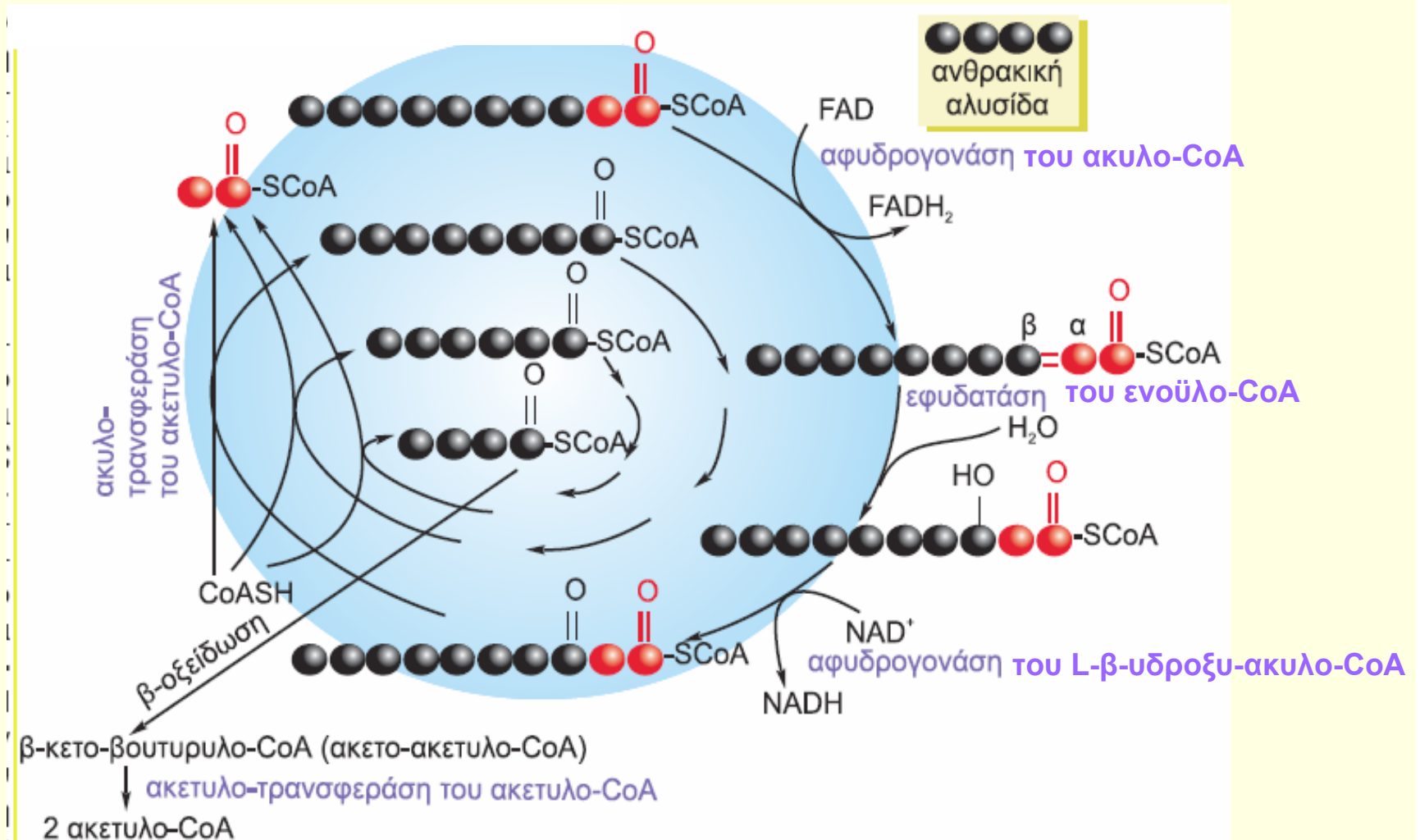
Μεταφορά του ακυλο-CoA

- Το ακυλο-CoA περνά, μέσω πρωτεϊνικών πόρων (πορινών), την εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων στον ενδιάμεσο χώρο και δίνει την ακυλομάδα του στην καρνιτίνη με τη βοήθεια της ακυλοτρανσφεράσης I της καρνιτίνης, η οποία βρίσκεται στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων.
- Στη συνέχεια εισέρχεται μέσω ενός πρωτεϊνικού μεταφορέα (μεταφορέα ακυλο-καρνιτίνης:καρνιτίνης) που υπάρχει στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων (απ' όπου περνούν ακυλο- και ακετυλο-καρνιτίνη), στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου.
- Με τη δράση της ακυλοτρανσφεράσης II της καρνιτίνης μεταφέρεται η ακυλομάδα στο συνένζυμο A, ενώ η καρνιτίνη μέσω του μεταφορέα ακυλο-καρνιτίνης:καρνιτίνης επιστρέφει στον ενδιάμεσο χώρο των μιτοχονδρίων, όπου μπορεί να συνδεθεί μία άλλη ακυλο-ομάδα.



ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

β-οξείδωση



ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

ενεργειακή απόδοση

Ο υπολογισμός της **ενεργειακής απόδοσης** του στεατικού οξέος κατά την αποικοδόμησή του με τη β-οξείδωση, μπορεί να γίνει από τη γενική αντίδραση:

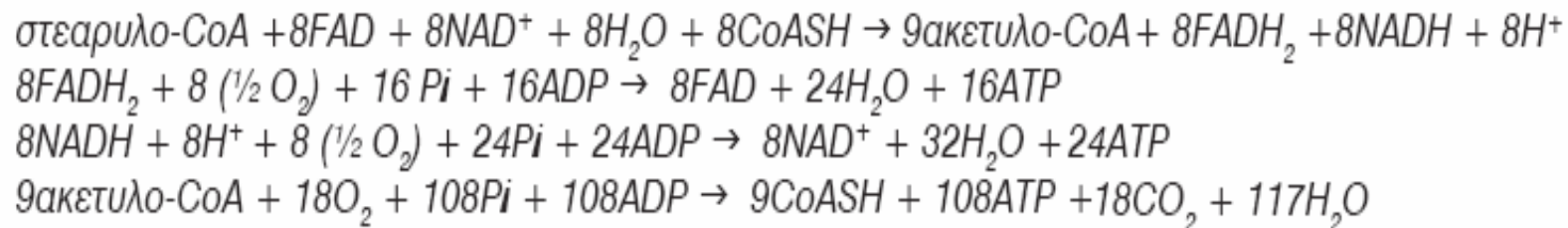


- Παράγονται $8 \times 2 = 16$ ATP από το FADH₂ και $8 \times 3 = 24$ ATP από το NADH ή συνολικά 40 ATP.
- Αλλά, αν αφαιρεθούν τα δύο ATP που απαιτούνται αρχικά για την ενεργοποίηση του λιπαρού οξέος (αντίδραση θειοκινάσης) τότε προκύπτει ότι τελικά **αποδίδονται 38 μόρια ATP**.
- Υπενθυμίζεται ότι κατά τη βιοσύνθεση του στεατικού **δαπανήθηκαν 56 μόρια ATP**. Το σχηματιζόμενο όμως ακετυλο-CoA από τη β-οξείδωση, μπορεί να οξειδωθεί περαιτέρω προς διοξείδιο του άνθρακα και νερό, στον κύκλο του Krebs, αποδίδοντας άλλα 108 μ όρια ATP, αφού κάθε ακετυλο-CoA δίνει 12 μόρια ATP.

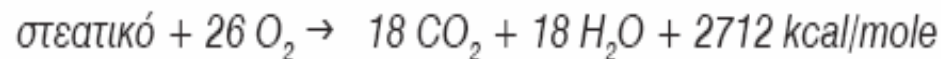
ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

ενεργειακή απόδοση

Συγκεντρωτικά, για τη **βιολογική οξείδωση του στεατικού** ισχύει η σχέση:



ενώ για την **καύση του στεατικού** ισχύει η σχέση:

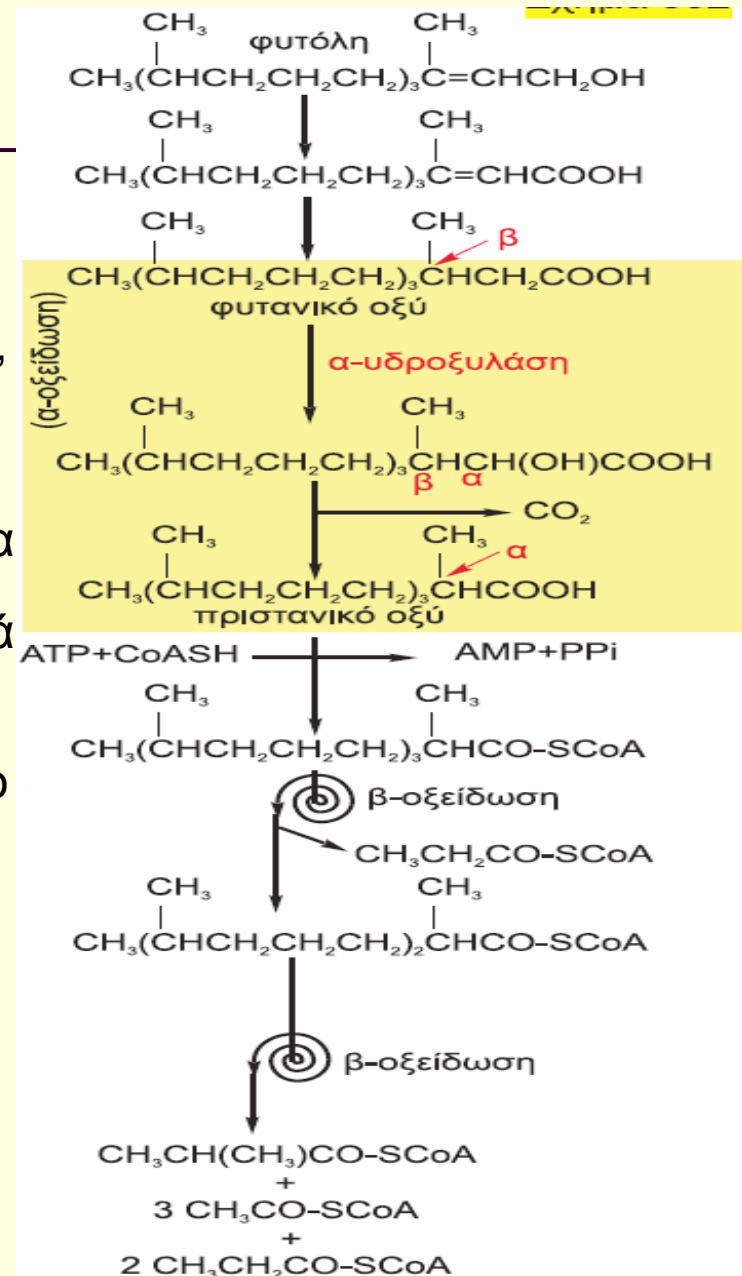


- Λιπαρά οξέα (στεατικό οξύ): (148ATP-2ATP για την αντίδραση θειοκινάσης) = 146ATP/18 C οπότε περίπου 8ATP/C και 146ATP/284 g οπότε 0,5 ATP/g.
- Υδατάνθρακες (γλυκόζη): 36ATP/6 C οπότε 6ATP/C και 36ATP/180g οπότε 0,2 ATP/g.

ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

α-οξείδωση

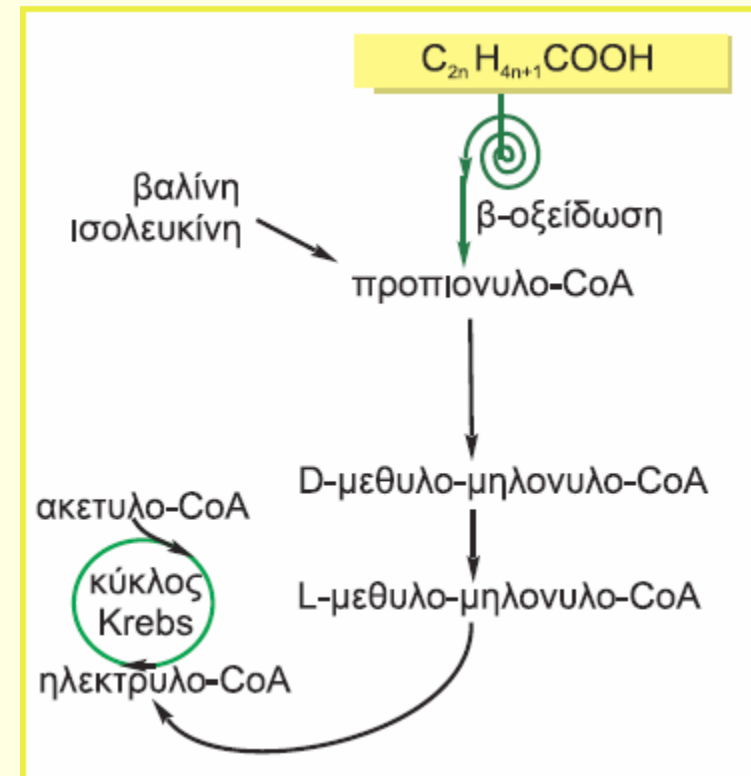
- Είναι τρόπος οξείδωσης των **διακλαδισμένων** λιπαρών οξέων ή **υδροξυ-οξέων** και γίνεται στα υπεροξυσωμάτια
- Τα υδροξυ-οξέα οξειδώνονται προς α-κετονοξέα, τα οποία αποκαρβοξυλιώνονται και μετατρέπονται σε λιπαρά οξέα, τα οποία μπορούν να οξειδωθούν με τη β-οξείδωση
- Υδροξυ-οξέα με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα υπάρχουν λίγα στα θηλαστικά, αλλά στα γαλακτοφόρα ζώα υπάρχουν σε σημαντικά ποσά
- Τα υδροξυ-οξέα **με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα** μετατρέπονται με τον τρόπο που αναφέρθηκε παραπάνω σε λιπαρά οξέα με άρτιο αριθμό ατόμων άνθρακα.
- Τα υδροξυ-οξέα, **με άρτιο αριθμό ατόμων άνθρακα**, μετατρέπονται σε λιπαρά οξέα με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα, δηλαδή αποικοδομούνται με β-οξείδωση προς προπιονικό οξύ, το οποίο μεταβολίζεται όπως αναφέρεται στην οξείδωση λιπαρών οξέων με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα



ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

λιπαρά οξέα με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα

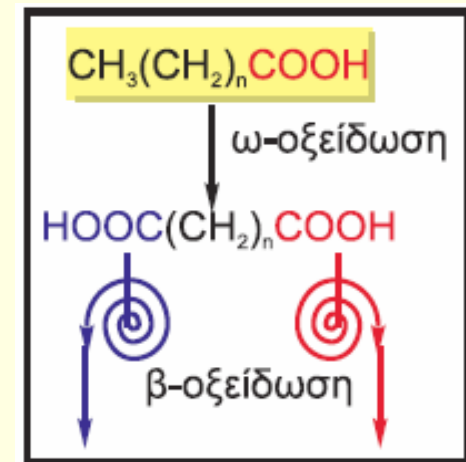
- Η αποικοδόμηση γίνεται με τη β-οξείδωση κανονικά, μέχρι σχηματισμού προπιονυλο-CoA
- Το προπιονύλο-CoA στη συνέχεια καρβοξυλιώνεται από την καρβοξυλάση του προπιονυλο-CoA και σχηματίζεται το D-μεθυλομηλονυλο-CoA, το οποίο επιμερίζεται στο L – στερεοϊσομερές του από μία επιμεράση.
- Το L -μεθυλομηλονυλο-CoA ισομεριώνεται στη συνέχεια προς ηλεκτρυλο-CoA από τη μούταση του μεθυλο-μηλονυλο-CoA.



ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

ω-οξείδωση

- Υποστρώματα για την ω-οξείδωση είναι κυρίως λιπαρά οξέα με 10-12 άτομα άνθρακα
- Σχηματίζονται ω-υδροξυ-οξέα, από οξείδωση της ω-μεθυλομάδας, τα οποία μετατρέπονται σε α,ω-δικαρβονικά οξέα στο ενδοπλασματικό δίκτυο των ευκαρυωτικών κυττάρων.
- Και τα δύο αυτά στάδια φαίνεται να γίνονται από μία μονοοξυγονάση που απαιτεί NADPH και χρησιμοποιεί O_2 .
- Τα α,ω-δικαρβονικά οξέα οξειδώνονται περαιτέρω με τη β-οξείδωση, αρχίζοντας ταυτόχρονα και από τα δύο καρβοξύλια ή από ένα από τα δύο καρβοξύλια
- Κατ' αυτόν τον τρόπο προκύπτουν δικαρβοξυλικά οξέα με 6-8 άτομα άνθρακα, τα οποία στη συνέχεια αποβάλλονται από το ούρα.



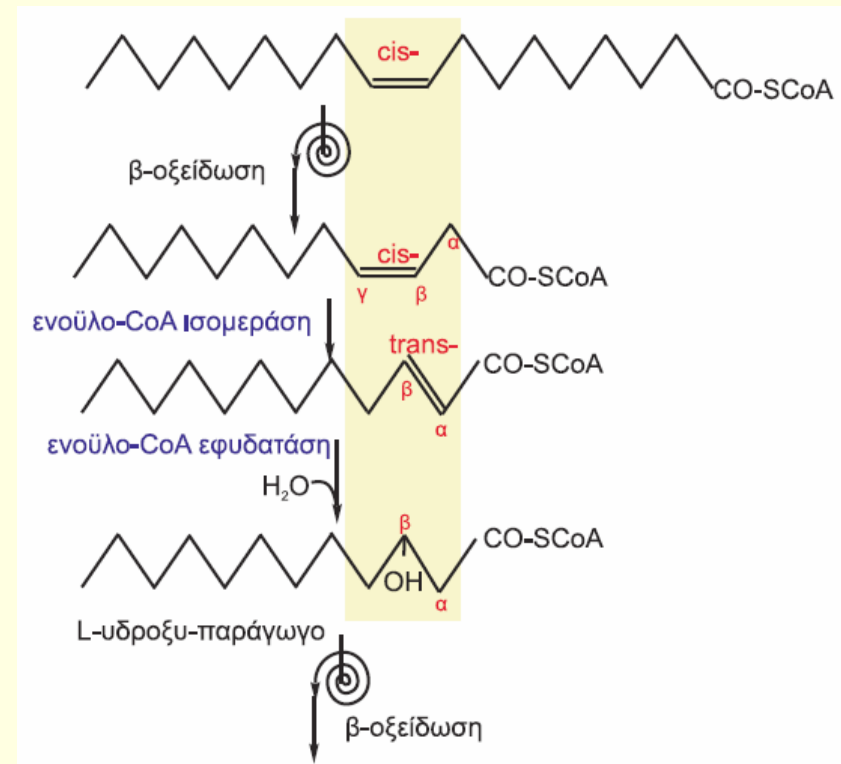
Η φυσιολογική σημασία της ω-οξείδωσης αλλά και της υπεροξυσωματιακής οξείδωσης και α-οξείδωσης φαίνεται να είναι η γρήγορη (και από τις δύο πλευρές συγχρόνως) οξείδωση λιπαρών οξέων, όταν αυτά αυξάνουν σημαντικά στο εσωτερικό του κυττάρου ή προέρχονται από ξένους οργανισμούς οπότε μπορεί να γίνουν τοξικά για το κύτταρο.

ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

ακόρεστων λιπαρών οξέων

- Τα περισσότερα λιπαρά οξέα **στη φύση** είναι ακόρεστα με έναν ή περισσότερους **cis** διπλούς δεσμούς
- Στους **cis** διπλούς δεσμούς δεν μπορεί να δράσει το ένζυμο εφυδατάση του ενοϋλο-CoA, που εισάγει H₂O στον **trans** διπλό δεσμό του Δ2-ενοϋλο-CoA που δημιουργείται στη β-οξειδωση.

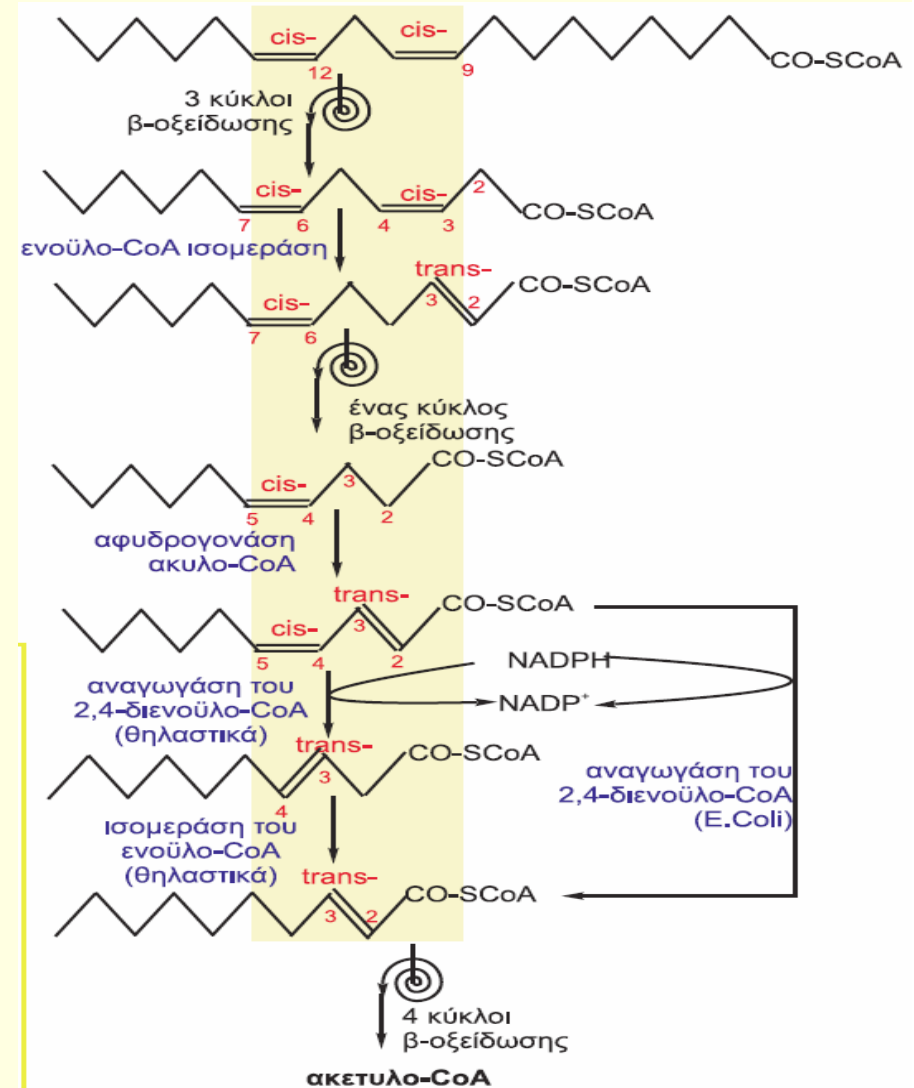
Γι'αυτό το λόγο η αποικοδόμηση των ακόρεστων λιπαρών οξέων με **ένα διπλό δεσμό** απαιτεί μία ισομεράση



ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

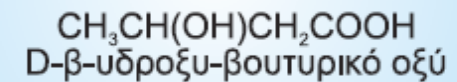
ακόρεστων λιπαρών οξέων

Στην περίπτωση που υπάρχουν **δύο διπλοί δεσμοί** ο ένας διπλός δεσμός ανάγεται με NADPH και ο άλλος ισομεριώνεται



Κετονικά σώματα

ΚΕΤΟΝΙΚΑ ΣΩΜΑΤΑ

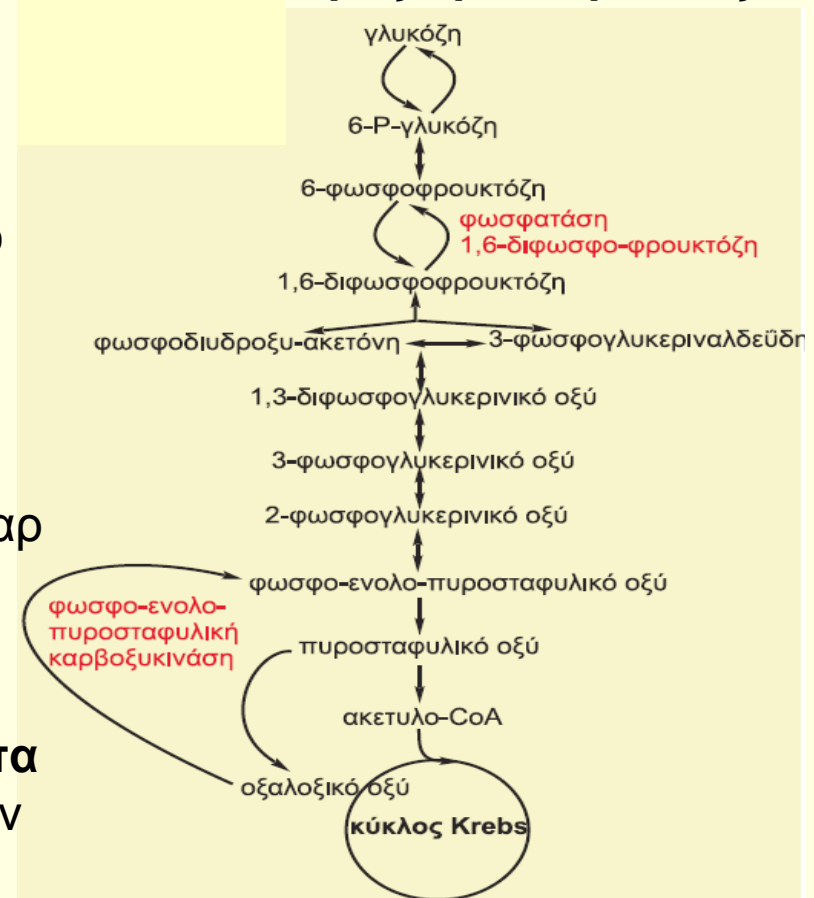


Το ακετυλο-CoA που προκύπτει από την οξείδωση των λιπαρών οξέων, είτε εισέρχεται στον κύκλο Krebs για πλήρη καύση, είτε μετατρέπεται σε κετονικά σώματα, δηλαδή **ακετόνη**, **ακετοξικό οξύ** και **β-υδροξυ-βουτυρικό οξύ**.

Έτσι, σε περιπτώσεις, είτε έλλειψης υδατανθράκων από τη διαίτα (π.χ. **νηστεία**), είτε μη φυσιολογικής αξιοποίησης των υδατανθράκων (π.χ. **διαβήτης**) το οξαλοξικό οξύ χρησιμοποιείται πρωτίστως για τη γλυκονεογένεση.

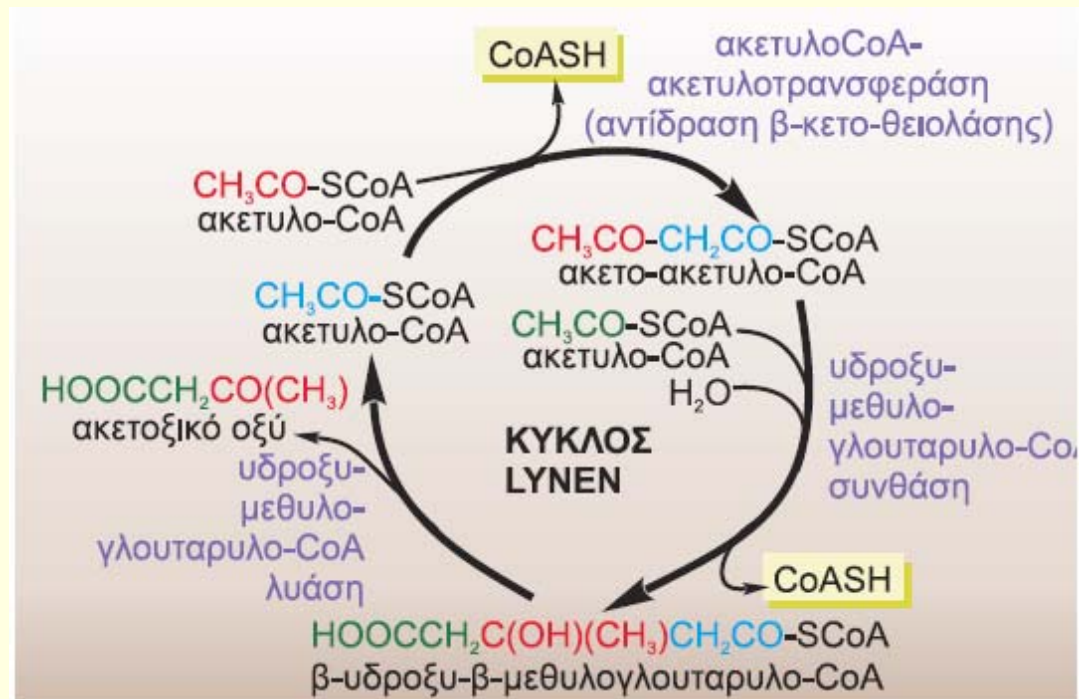
Επειδή ο οργανισμός έχει απόλυτη ανάγκη γλυκόζης τα αποθέματα γλυκογόνου στο ήπαρ καλύπτουν τις ανάγκες του για λίγες μόνο ώρες, η γλυκονεογένεση αρχίζει πολύ νωρίς.

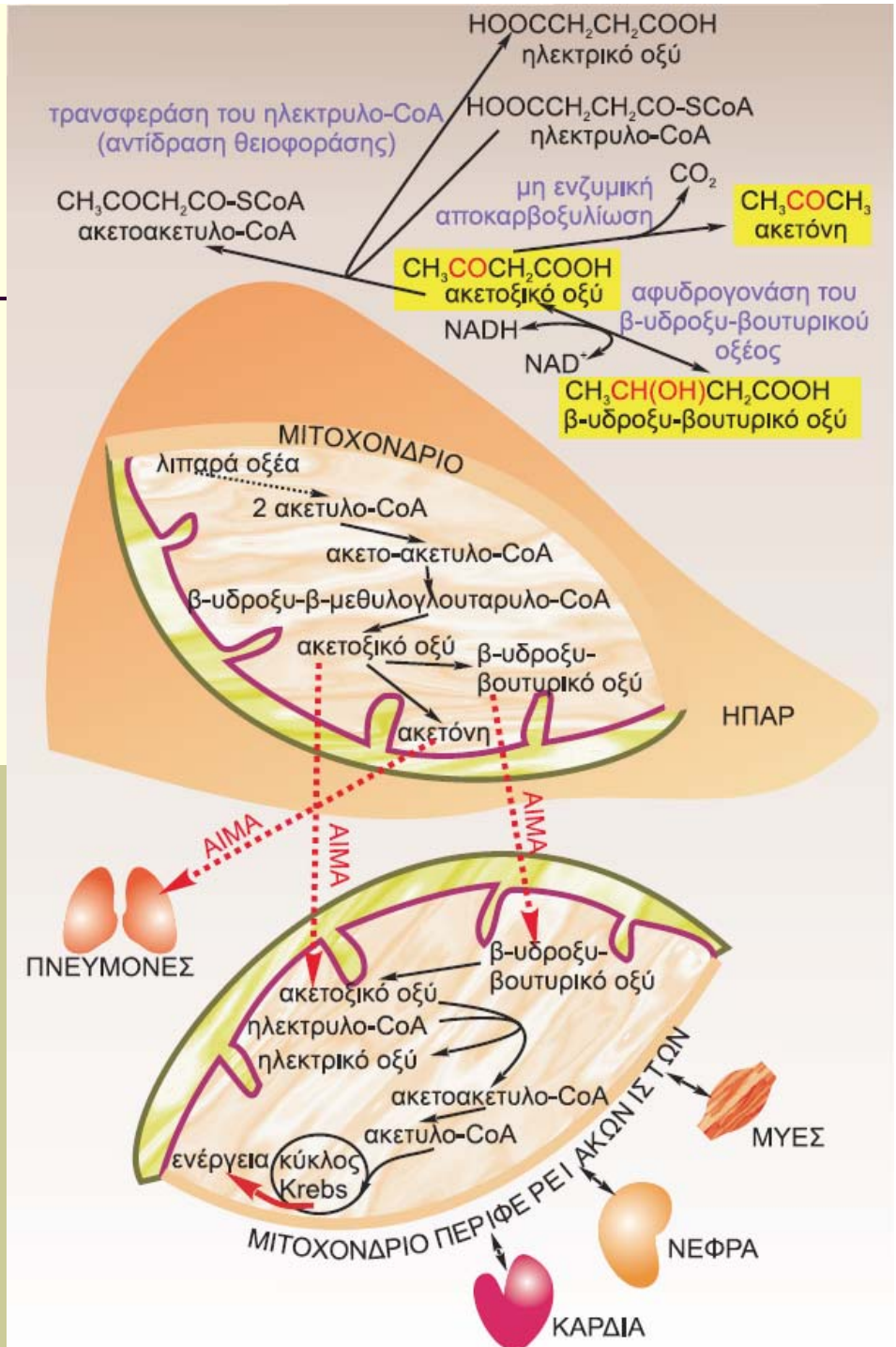
=> αποτέλεσμα να **μην επαρκεί η ποσότητα του οξαλοξικού** => καύση ακετυλο-CoA στον κύκλο του Krebs => **παραγωγή ενέργειας**



Κετονικά σώματα

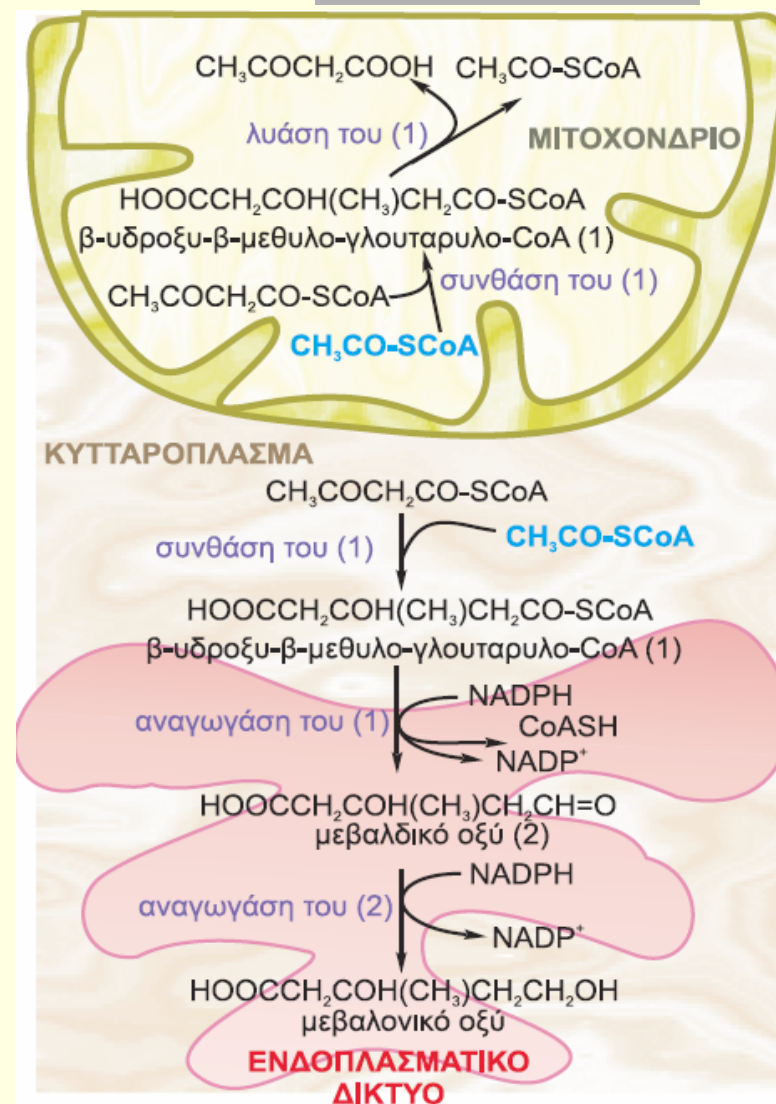
- Η αναπλήρωση της απαιτούμενης ενέργειας στο ήπαρ, γίνεται με τη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων που επιταχύνεται.
- Η επιτάχυνση της β-οξείδωσης => εξαντλούνται τα αποθέματα συνενζύμου A, τα οποία αναπληρώνονται με αντίδραση **συμπύκνωσης μορίων ακετυλο-CoA** προς ακετοξικό οξύ, οπότε ελευθερώνονται μόρια συνενζύμου A.





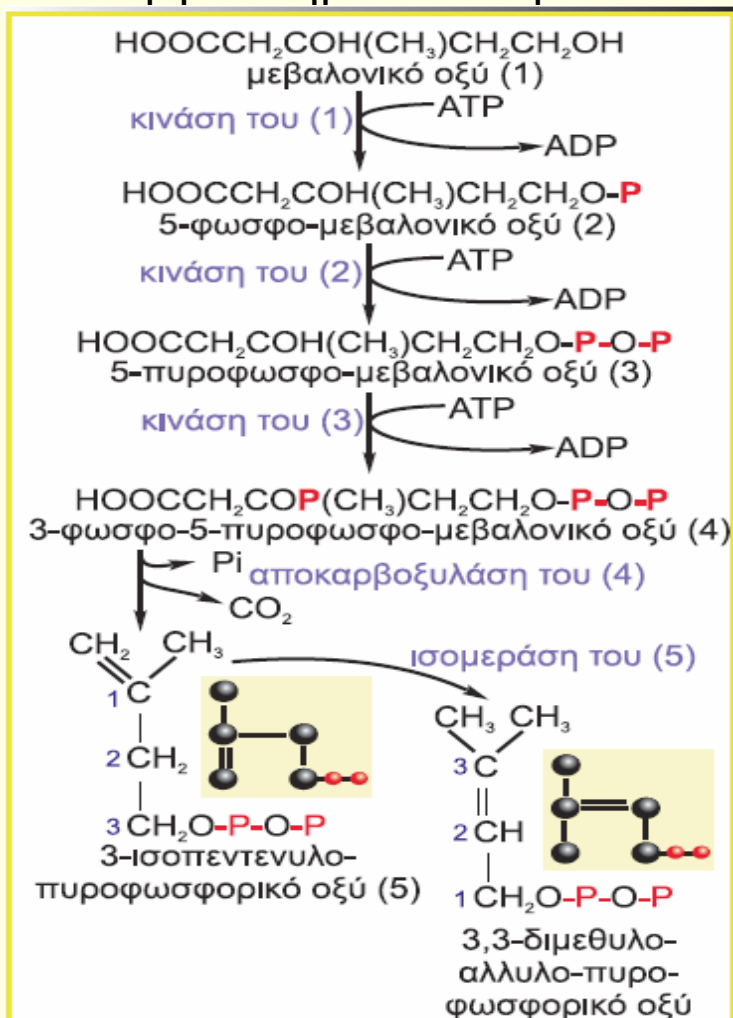
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΣΤΕΡΟΛΩΝ, ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΙΣΟΠΡΕΝΟΕΙΔΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

- Το ακετυλο-CoA δεν αποτελεί πρόδρομη ένωση μόνο για τη βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων αλλά και για το σχηματισμό πλήθους λιποειδών που προκύπτουν από πολυμερισμό του ισοπρενίου, το οποίο έχει προέλθει με τη σειρά του από το ακετυλο-CoA
- Η σημαντικότερη ίσως ένωση για τη φυσιολογία του κυττάρου, η οποία προέρχεται από αυτή τη βιοσυνθετικής πορείας είναι η χοληστερόλη
- Η **σύνθεση της χοληστερόλης** λαμβάνει χώρα σε τέσσερα στάδια.
 - Συμπύκνωση τριών μορίων ακετυλο-CoA προς σχηματισμό ενός ενδιάμεσου έξι ατόμων C, του μεβαλονικού οξέος

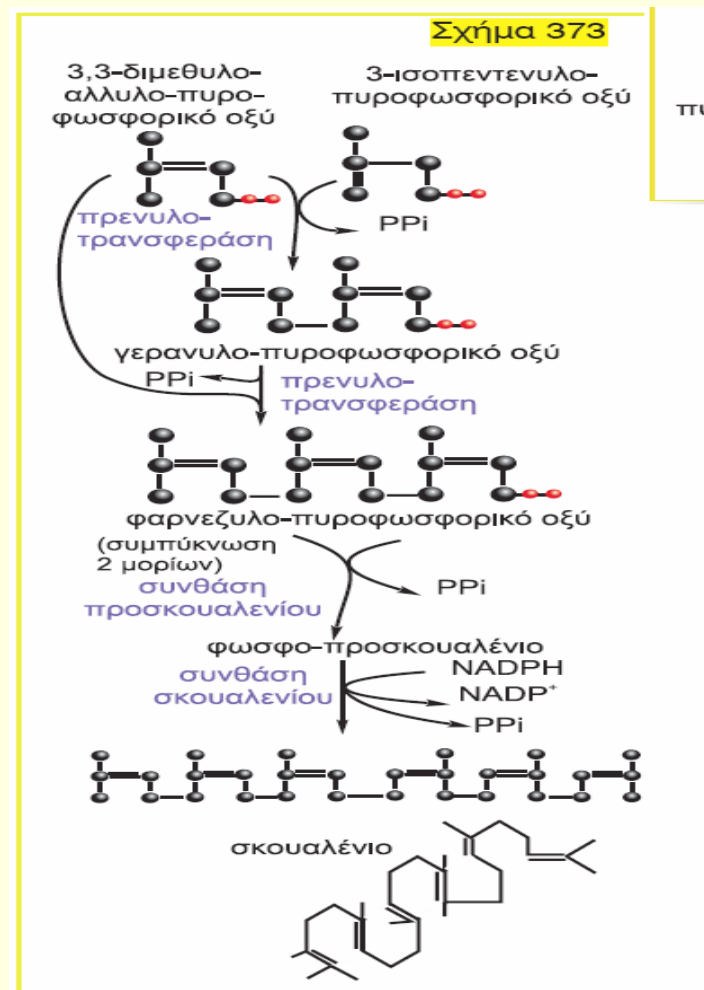


ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΣΤΕΡΟΛΩΝ, ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΙΣΟΠΡΕΝΟΕΙΔΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

- Μετατροπή του μεβαλονικού οξέος σε ενεργοποιημένο ισοπρένιο

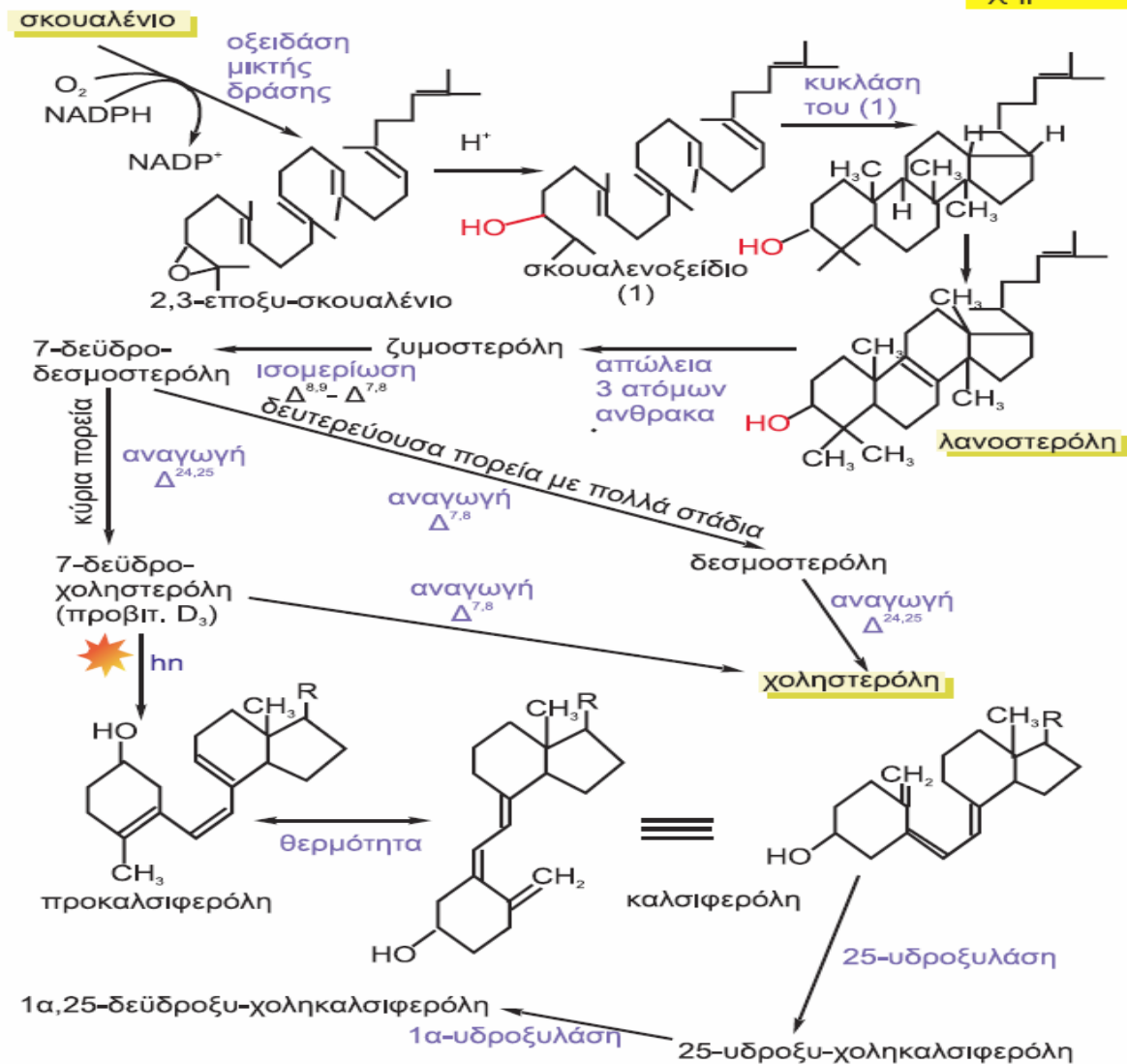


- Πολυμερισμός έξι ενεργοποιημένων ισοπρενίων προς σκουαλένιο



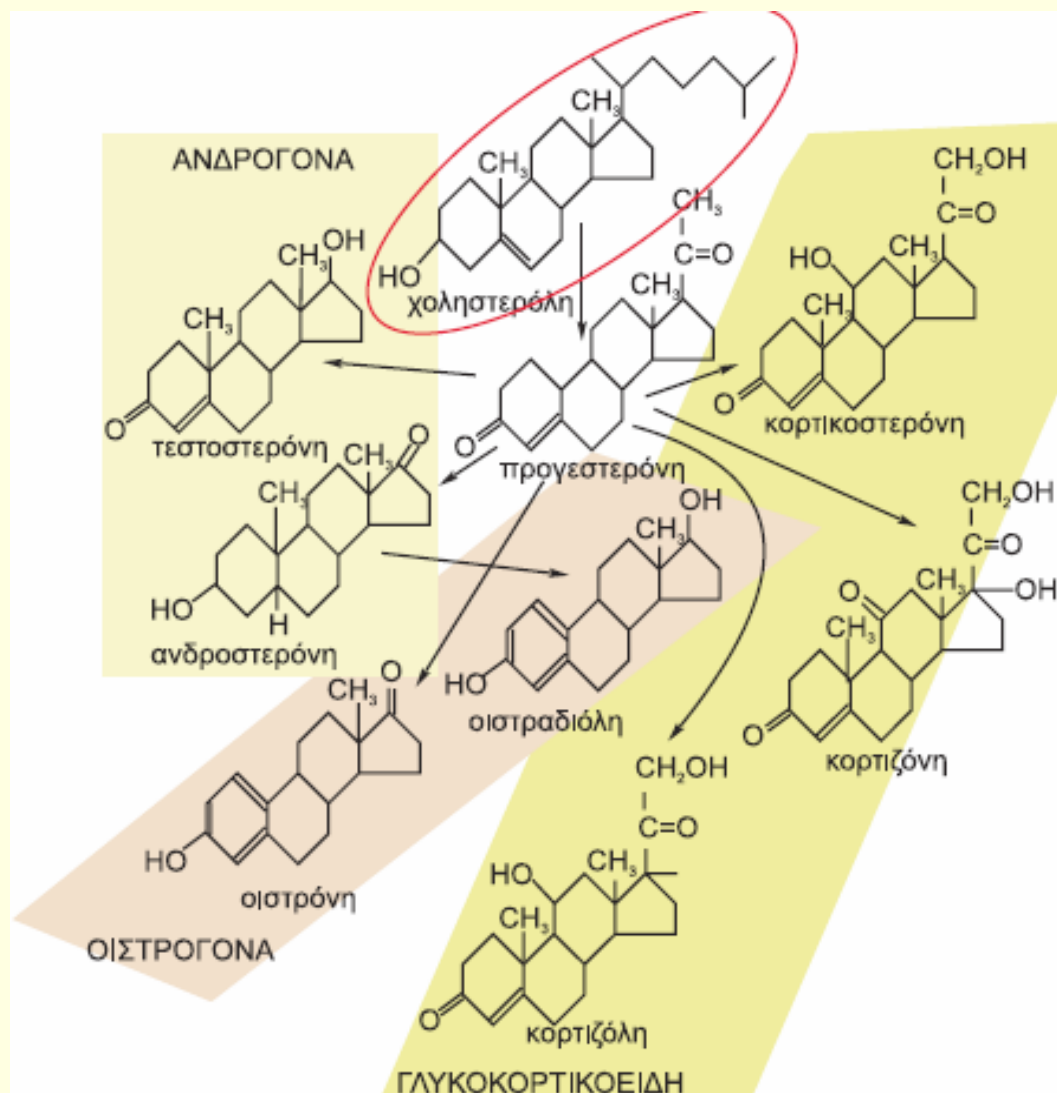
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΣΤΕΡΟΛΩΝ, ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΙΣΟΠΡΕΝΟΕΙΔΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

- Κυκλοποίηση του σκουαλενίου προς σχηματισμό του στερολικού δακτυλίου.



ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΣΤΕΡΟΛΩΝ, ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΙΣΟΠΡΕΝΟΕΙΔΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

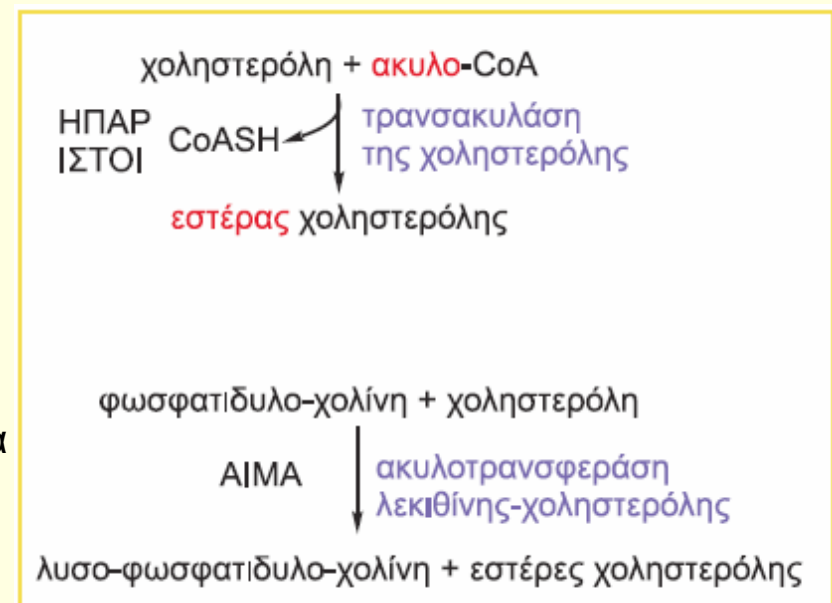
- Η χοληστερόλη αποτελεί την πρόδρομη ένωση και για το σχηματισμό στεροειδών ορμονών
- Μεταβολίζεται αρχικά σε προγεστερόνη και η τελευταία μπορεί να μετατραπεί
 - σε **γλυκοκορτικοειδή** (κορτιζόλη, κορτιζόνη)
 - σε **αλατοκορτικοειδή** (κορτικοστερόνη)
 - σε **ανδρογόνα** (τεστοστερόνη και ανδροστερόνη) και **οιστρογόνα** (οιστραδιόλη και οιστρόνη)



ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΣΤΕΡΟΛΩΝ, ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΙΣΟΠΡΕΝΟΕΙΔΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

- Το μεγαλύτερο μέρος της χοληστερόλης βιοσυντίθεται στο ήπαρ, αλλά ένα σημαντικό μέρος βιοσυντίθεται επίσης και στο έντερο, το φλοιό των επινεφριδίων και τις γονάδες.
- Ένα μέρος της νεοσυντιθέμενης ηπατικής χοληστερόλης ενσωματώνεται στις μεμβράνες των κυττάρων
- Το μεγαλύτερο όμως μέρος της χοληστερόλης απομακρύνεται από το ήπαρ έχοντας τις ακόλουθες μεταβολικές τύχες:

- 1) Σχηματίζονται εστέρες χοληστερόλης
 - ένα μέρος της εστεροποιημένης χοληστερόλης αποθηκεύεται στο ήπαρ για μετέπειτα χρήση
 - ένα μέρος των εστέρων χοληστερόλης ενσωματώνεται στις VLDL μέσω των οποίων η ηπατική χοληστερόλη
 - μεταφέρεται σε ιστούς που
 - είτε ενσωματώνεται στις μεμβράνες,
 - είτε λειτουργεί ως πρόδρομη ένωση για το σχηματισμό στεροειδών ορμονών ή βιταμίνης D.

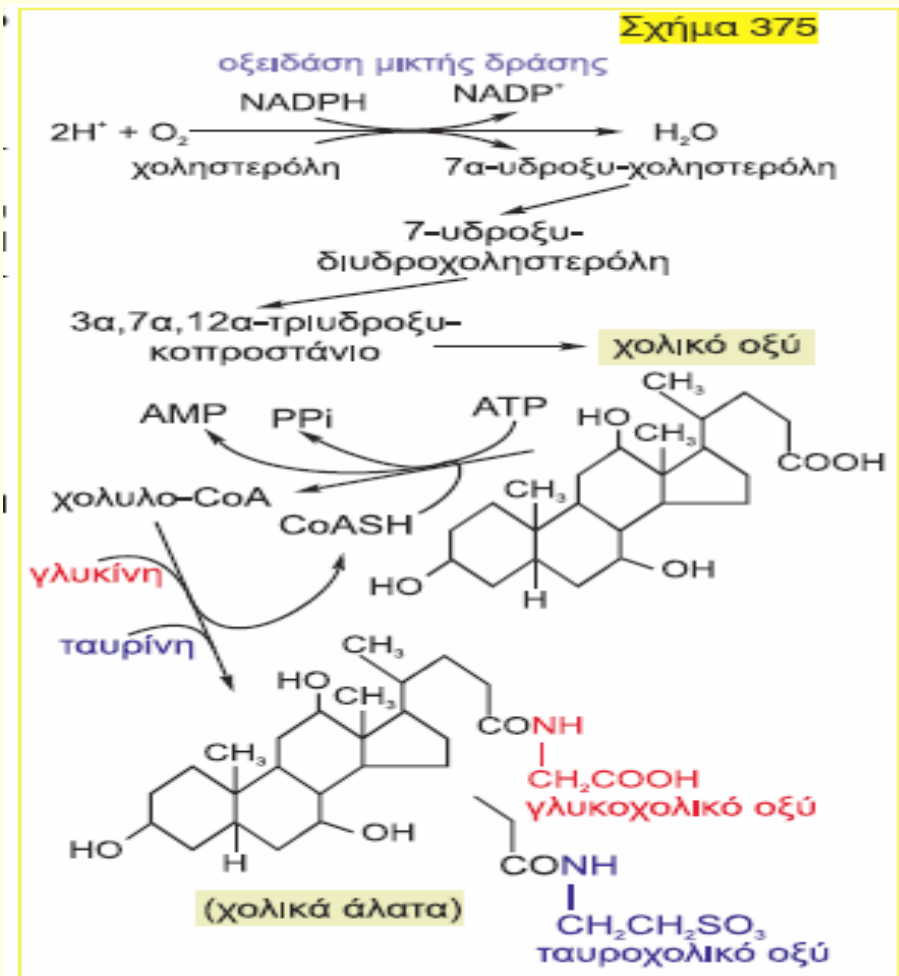
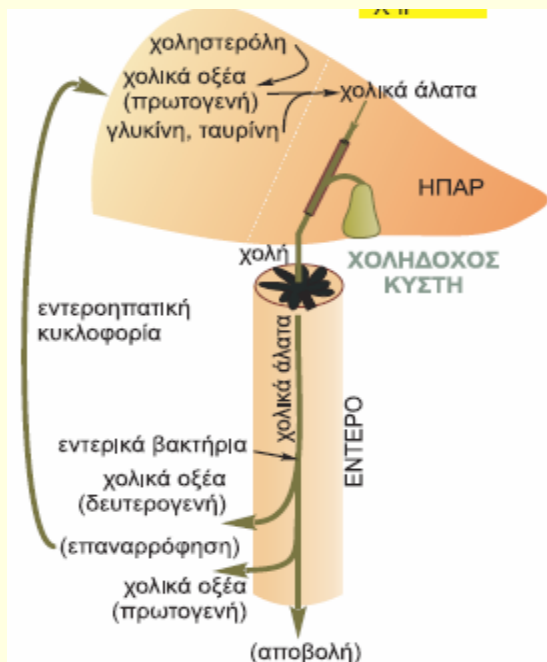


ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΣΤΕΡΟΛΩΝ, ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΙΣΟΠΡΕΝΟΕΙΔΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

2) Μετατρέπεται σε χολικά οξέα και σε χολικά άλατα που αποτελούν και τρόπο αποβολής της από τον οργανισμό.

Τα σπουδαιότερα χολικά οξέα είναι

- το χολικό,
- το χηνοδεοξυ-χολικό
- το λιθοχολικό και
- το δεοξυ-χολικό οξύ



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΤΥΧΗ ΝΕΟΣΥΝΤΙΘΕΜΕΝΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

Η πορεία που θα ακολουθήσει το λιπαρό οξύ εξαρτάται από τις ανάγκες του κυττάρου.

Τα λιπαρά οξέα που βιοσυντίθενται σε ένα κύτταρο θηλαστικού μπορούν:

- Να ενσωματωθούν σε **τριακυλογλυκερόλες (TAG)** και να αποθηκευτούν στο λιπώδη ιστό. Γίνεται σε καταστάσεις περίσσειας ενέργειας και ηρεμίας
- Να ενσωματωθούν σε **φωσφολιποειδή (PL)**, τα οποία δομούν τις μεμβράνες των κυττάρων. Γίνεται σε καταστάσεις έντονης κυτταρικής ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού, οπότε γίνεται βιοσύνθεση νέων μεμβρανών.

Οι TAG, μαζί με χοληστερόλη, εστέρες χοληστερόλης και κάποια PL, που σχηματίζονται στο ήπαρ ενσωματώνονται στις VLDL και μαζί με τις TAG που έχουν προέλθει από την πέψη των τροφών και βρίσκονται στα χυλομικρά κατευθύνονται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στο λιπώδη ιστό όπου και αποθηκεύονται ή στο μυικό (και καρδιακό) ιστό, όπου χρησιμοποιούνται ως πηγές ενέργειας.

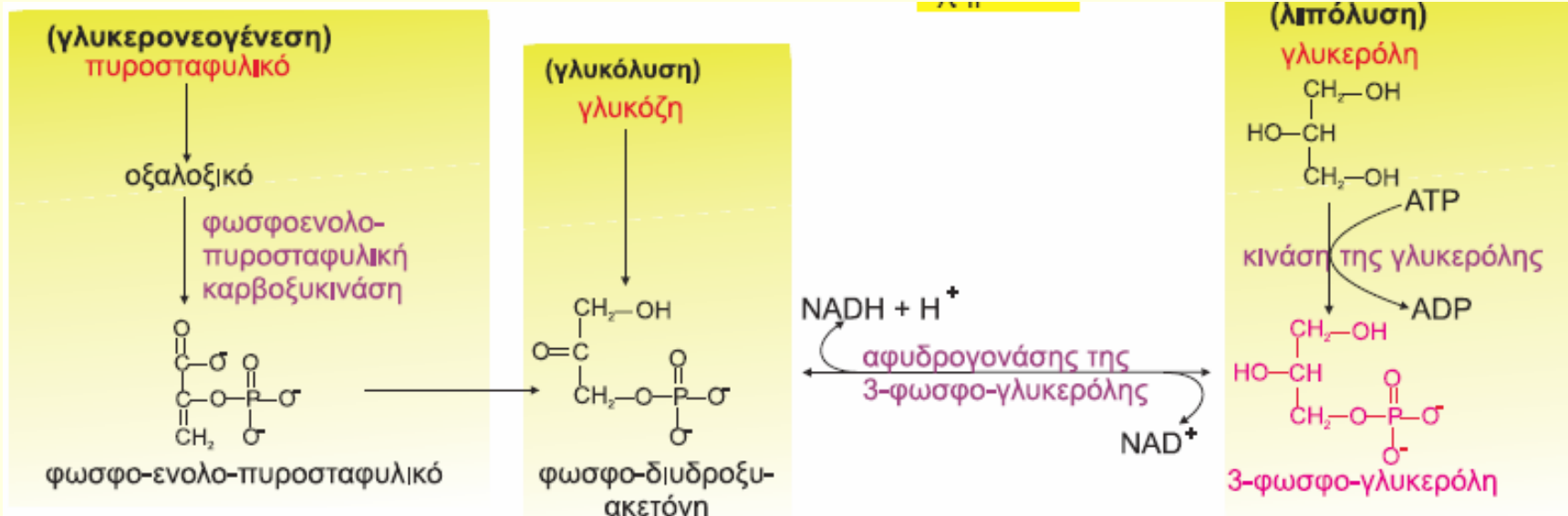
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΤΥΧΗ ΝΕΟΣΥΝΤΙΘΕΜΕΝΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

Τα δύο πρόδρομα μόρια για τη βιοσύνθεση, τόσο των TAG, όσο και των PL, στο ήπαρ, προέρχονται από ενδιάμεσα του καταβολισμού της γλυκόζης και είναι:

- Το ενεργοποιημένο λιπαρό οξύ, υπό τη μορφή **ακυλο-CoA**. Τα λιπαρά οξέα που σχηματίζονται ενεργοποιούνται μετατρεπόμενα σε ακυλο-CoA από το ένζυμο συνθετάση του ακυλο-CoA.
- Η **3-φωσφο-γλυκερόλη** η οποία προσφέρει το σκελετό γλυκερόλης. Μπορεί να σχηματιστεί με τρεις διαφορετικές πορείες σε ένα ηπατικό κύτταρο
 - Με αναγωγή της φωσφο-διυδροξυ-ακετόνης της γλυκολυτικής πορείας σε 3-φωσφο-γλυκερόλη με τη δράση της αφυδρογονάσης της 3-φωσφο-γλυκερόλης
 - Με φωσφορυλίωση της γλυκερόλης (από την υδρόλυση των TAG ή άλλης προέλευσης) προς 3-φωσφο-γλυκερόλη από το ένζυμο κινάση της γλυκερόλης
 - Από το πυροσταφυλικό οξύ, το οποίο, μέσω των ίδιων ενζυμικών αντιδράσεων με τη γλυκονεογένεση, μετατρέπεται σε φωσφο-δι-υδροξυ-ακετόνη, η οποία με τη δράση της αφυδρογονάσης της 3-φωσφο-γλυκερόλης μετατρέπεται σε 3-φωσφο-γλυκερόλη (γλυκερονεογένεση)

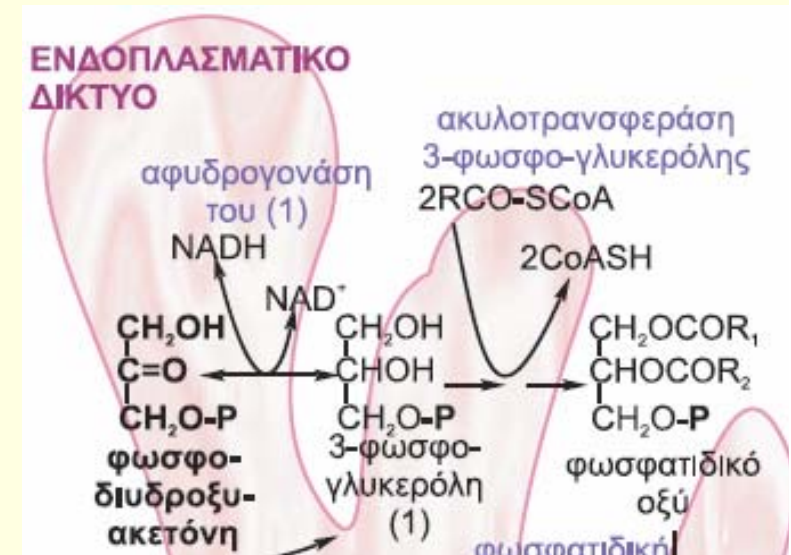
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΤΥΧΗ ΝΕΟΣΥΝΤΙΘΕΜΕΝΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

Το καθοριστικό ένζυμο για την ταχύτητα της γλυκερονεογένεσης είναι η κυτταροπλασματική φωσφοενολο-πυροσταφυλική καρβοξυκινάση.



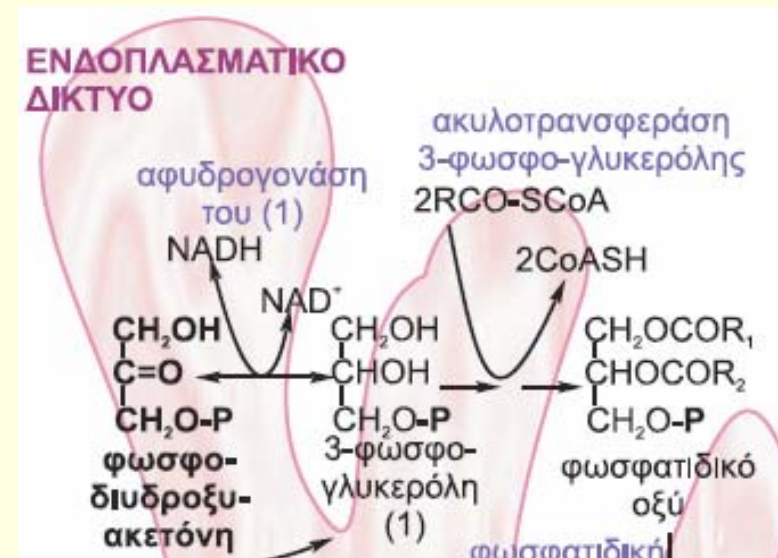
Σύνθεση TAG και PL

- Τα πρώτα ενζυμικά στάδια για τη σύνθεση είτε TAG είτε PL, είναι κοινά και ξεκινάνε με την εστεροποίηση της 3-φωσφο-γλυκερόλης με ένα ακυλο-CoA στην *sn*-1 θέση του σκελετού γλυκερόλης προς σχηματισμό **1-ακυλο-3-φωσφο-γλυκερόλης**.
- Η αντίδραση καταλύεται από το ένζυμο ακυλο-CoA:3-φωσφο-γλυκερόλη ακυλοτρανσφεράση
- Υπάρχει ένα ισοένζυμο στα μιτοχόνδρια και ένα στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Το μιτοχονδριακό ισοένζυμο έχει εξειδίκευση σε κορεσμένα ακυλο-CoA και αυτό εξηγεί, εν μέρει, γιατί τα περισσότερα εστεροποιημένα λιπαρά οξέα στην ***sn*-1** θέση του γλυκερινικού σκελετού (των TAG, και PL) είναι **κορεσμένα**.



Σύνθεση TAG και PL

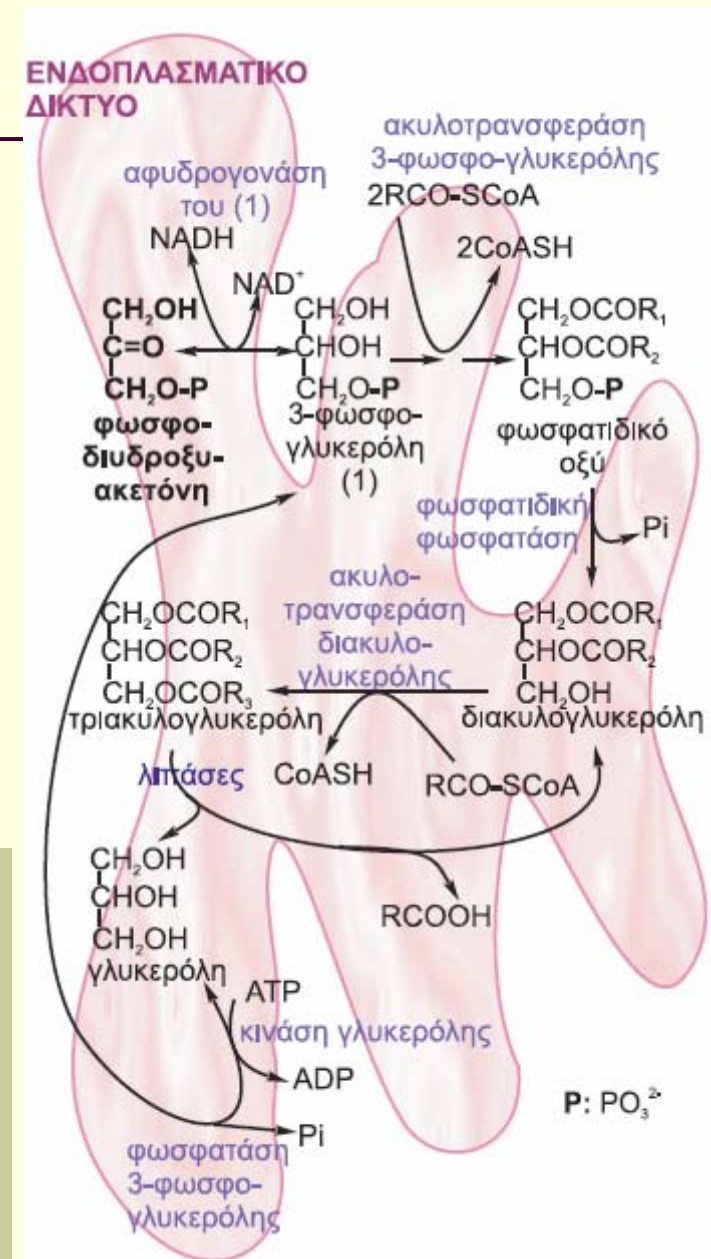
- Στη συνέχεια, μία δεύτερη αντίδραση ακυλίωσης στην *sn*-2 θέση της 1-ακυλο-3-φωσφο-γλυκερόλης οδηγεί στο σχηματισμό **φωσφατιδικού οξέος**. Η αντίδραση καταλύεται από την ακυλο-CoA:1-ακυλο-3-φωσφο-γλυκερόλη ακυλοτρανσφεράση
- Το φωσφατιδικό οξύ είναι σημαντικό ενδιάμεσο στο μεταβολισμό των λιποειδών αφού είναι πρόδρομη ένωση για το σχηματισμό και TAG και PL.



Σύνθεση TAG

- Η πρώτη ενζυμική αντίδραση είναι η υδρόλυση της φωσφορικής ομάδας του φωσφατιδικού οξέος από τη φωσφατάση του φωσφατιδικού οξέος προς σχηματισμό 1,2-διακυλογλυκερόλης
- Το επόμενο στάδιο βιοσύνθεσης των TAG περιλαμβάνει την ακυλίωση της 1,2-διακυλογλυκερόλης με μία τρίτη ακυλο-ομάδα ενός ακυλο-CoA προς παραγωγή TAG με την καταλυτική δράση μίας ακυλοτρανσφεράσης της διακυλογλυκερόλης

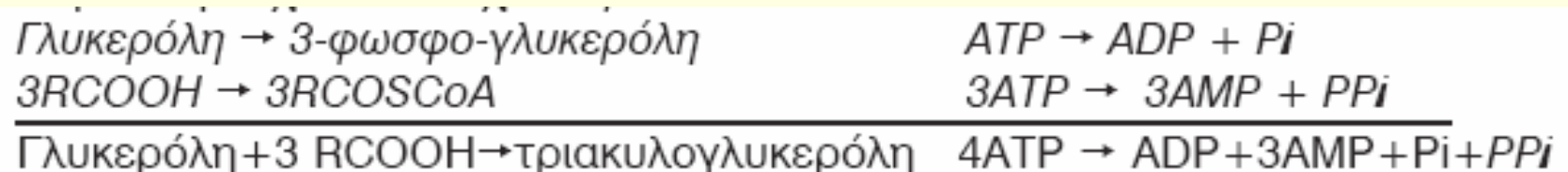
Τα TAG συμπλέκονται με χοληστερόλη, εστέρες χοληστερόλης, φωσφολιποειδή και πρωτεΐνες για να σχηματίσουν τις **VLDL** λιποπρωτεΐνες. Οι VLDL επεξεργάζονται στο δίκτυο Golgi, ενσωματώνονται σε εκκριτικά κυστίδια και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία όπου μεταφέρουν τα TAG και τη χοληστερόλη στους περιφερειακούς ιστούς.



Σύνθεση TAG

Από **ενεργειακή άποψη**, η κατανάλωση μ ορίων ATP για τη βιοσύνθεση τόσο των TAG, όσο και των PL είναι μικρότερη από εκείνη των υδατανθράκων.

Για παράδειγμα, συγκρίνοντας την ενέργεια (ATP) που απαιτείται για τη βιοσύνθεση των TAG από γλυκερόλη και λιπαρά οξέα με εκείνη που απαιτείται για τη βιοσύνθεση της γλυκόζης κατά τη γλυκογένεση, ισχύουν οι σχέσεις :

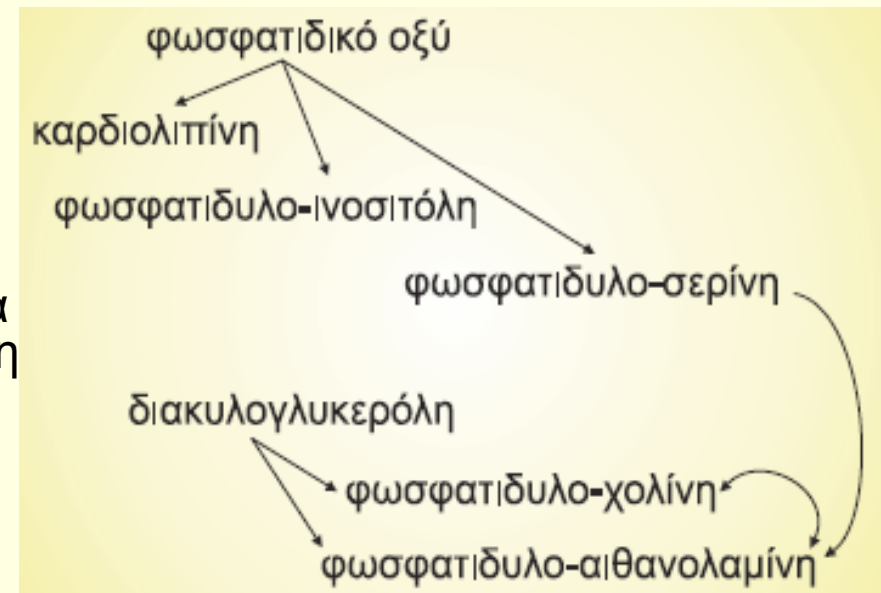


Στην πραγματικότητα όμως, δεν καταναλώνονται 4 ATP, αλλά (επειδή $3 \text{ AMP} + 3 \text{ ATP} = 6 \text{ ADP}$) 7 ATP για αποταμίευση 57 ατόμων άνθρακα (τριστεαίνη) ή περίπου **1 ATP/8 C**. Ενώ για το σχηματισμό της γλυκόζης απαιτούνται 12 ATP για 6 άτομα C ή **2 ATP/1 C**.

Μεταβολισμός Φωσφολιποειδών

“Ενώσεις κλειδιά” για τη βιοσύνθεση των φωσφολιποειδών είναι:

- Το φωσφατιδικό οξύ, από το οποίο ξεκινά η βιοσύνθεση της καρδιολιπίνης, της φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης και της φωσφατιδυλο-σερίνης
- Η διακυλο-γλυκερόλη, από την οποία βιοσυντίθενται η φωσφατιδυλο-χολίνη και η φωσφατιδυλο-αιθανολαμίνη
- Υπάρχει δυνατότητα αλληλομετατροπών της φωσφατιδυλο-χολίνης σε φωσφατιδυλο-αιθανολαμίνη και της φωσφατιδυλο-σερίνης σε φωσφατιδυλο-αιθανολαμίνη.



- [illegible]

Μεταβολισμός PL

