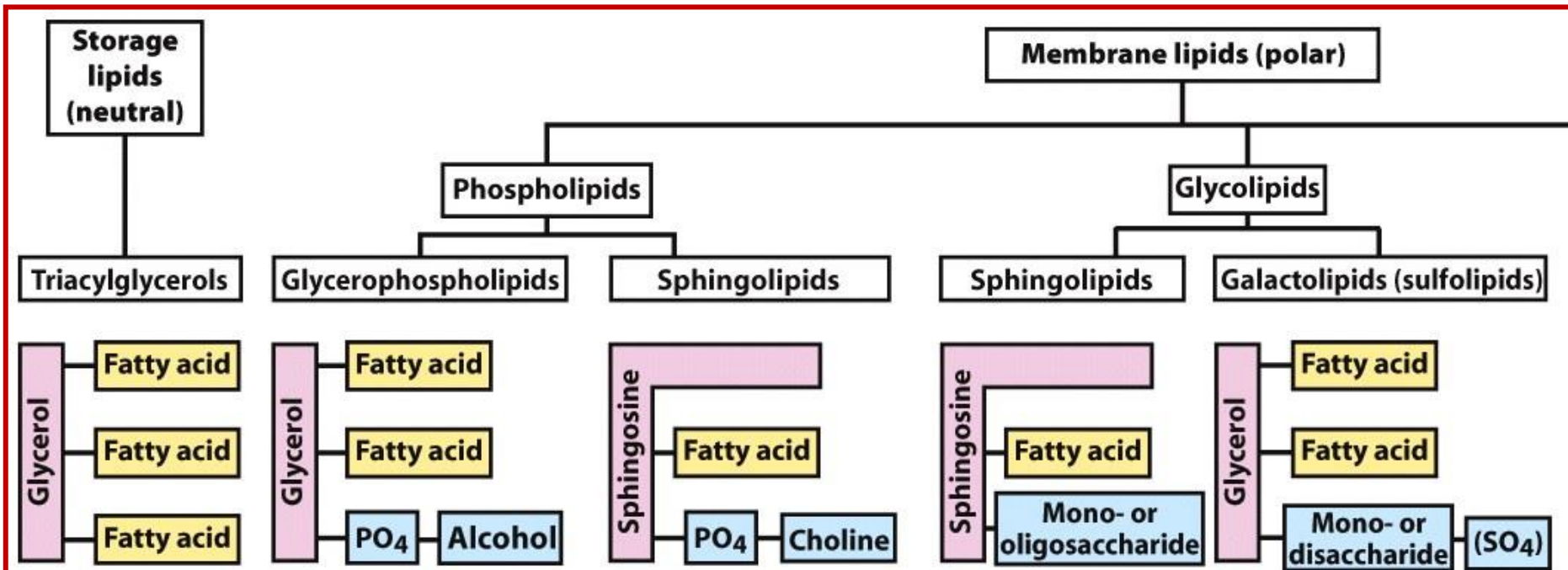


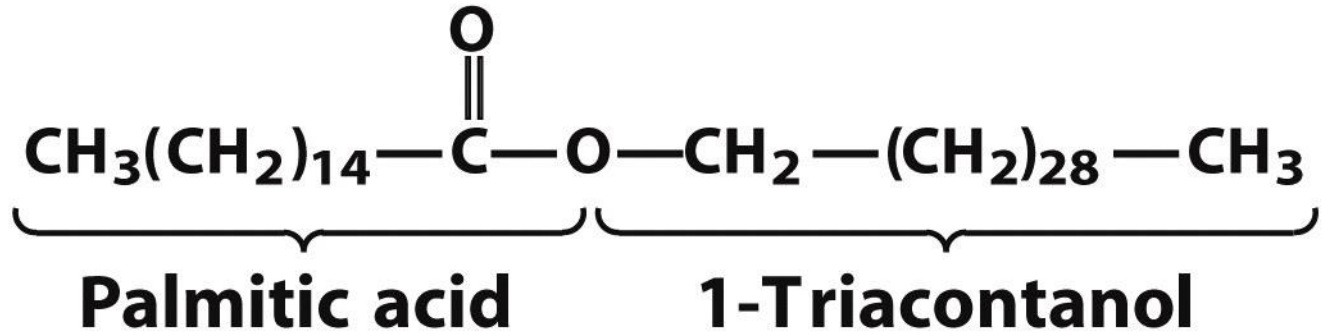
# ΛΙΠΙΔΙΑ

Ουσίες αδιάλυτες στο νερό που διαλύονται εύκολα σε οργανικά διαλυτικά μέσα.  
Διακρίνονται σε:

- **Απλά λιπίδια:** Λιπίδια που δεν υδρολύονται (αλκάνια, καροτινοειδή, στερόλες, λιπαρά οξέα κ.α.) και απλοί εστέρες (λίπη, κηροί, εστέρες στερόλης)
- **Σύνθετα λιπίδια:** Λιπίδια με περισσότερα από δύο προϊόντα υδρόλυσης (φωσφολιπίδια και γλυκολιπίδια)

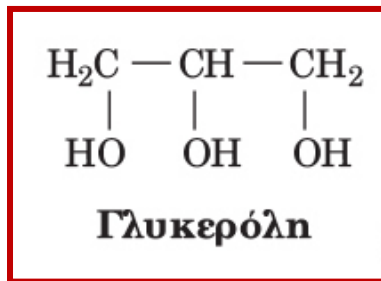


# Κερί



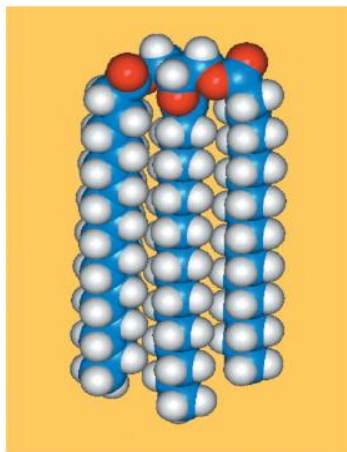
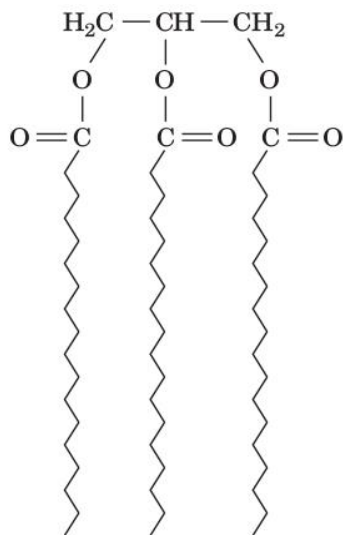
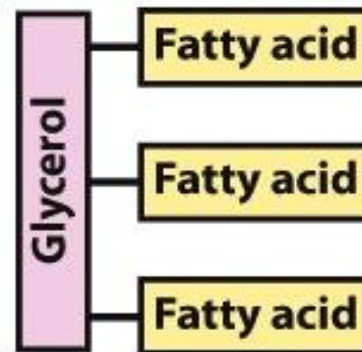


# ΛΙΠΗ: Αποτελούν ένα αποδοτικό μέσο αποθήκευσης ενέργειας.

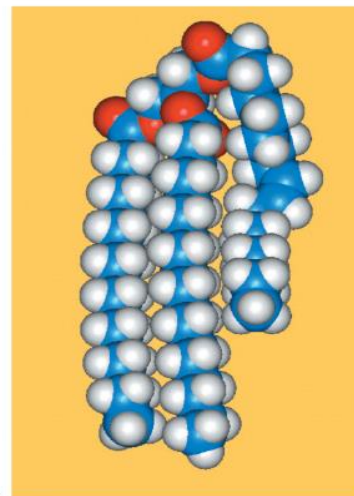
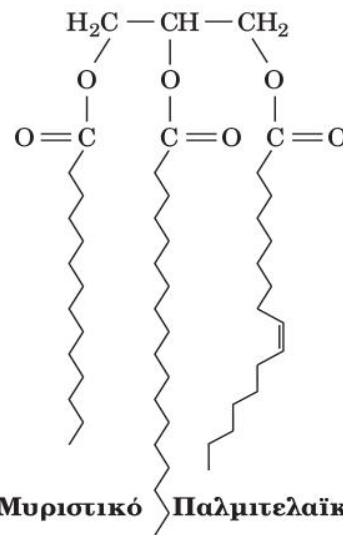


## ΔΟΜΗ

### ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΟΥ



Τριστεατίνη  
(μια απλή τριακυλογλυκερόλη)



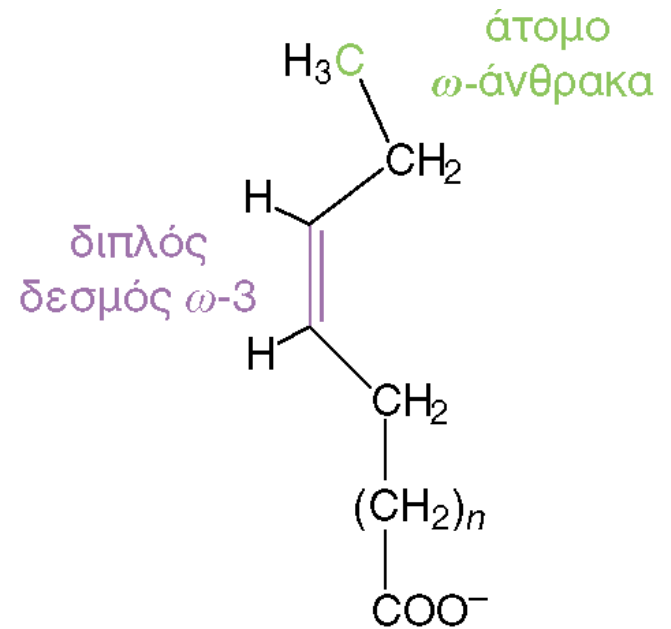
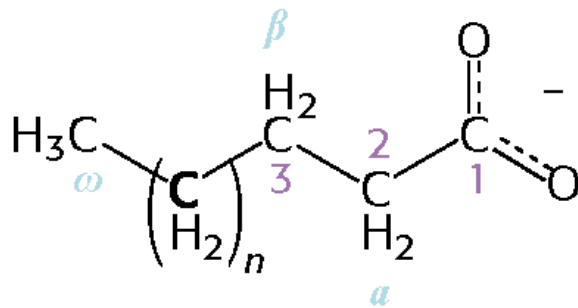
Μυριστικό } Παλμιτελαϊκό  
Στεατικό

Μια μεικτή τριακυλογλυκερόλη

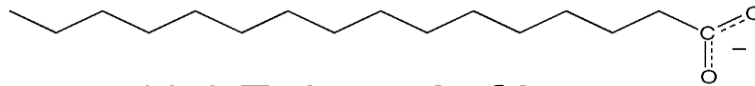
Τα λιπαρά οξέα έχουν τέσσερις κύριους φυσιολογικούς ρόλους:

1. Είναι δομικοί λίθοι των φωσφολιπιδίων και των γλυκολιπιδίων και συνεπώς σημαντικά συστατικά των βιολογικών μεμβρανών.
2. Πολλές πρωτεΐνες τροποποιούνται με την ομοιοπολική δέσμευση λιπαρών οξέων, τα οποία τις καθοδηγούν στις θέσεις τους στις μεμβράνες.
3. Αποθηκεύονται ως τριακυλογλυκερόλες (εστέρες τις γλυκερόλης με λιπαρά οξέα), οι οποίες χρησιμοποιούνται για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών του οργανισμού.
4. Παράγωγα των λιπαρών οξέων χρησιμεύουν ως ορμόνες και ως ενδοκυτταρικοί αγγελιοφόροι.

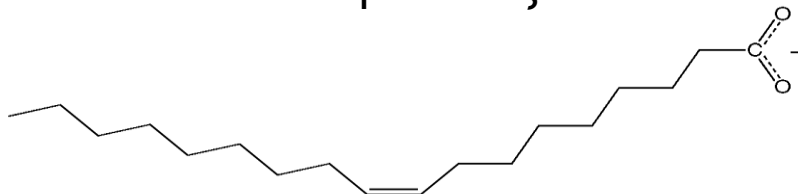
# Ονοματολογία λιπαρών οξέων.



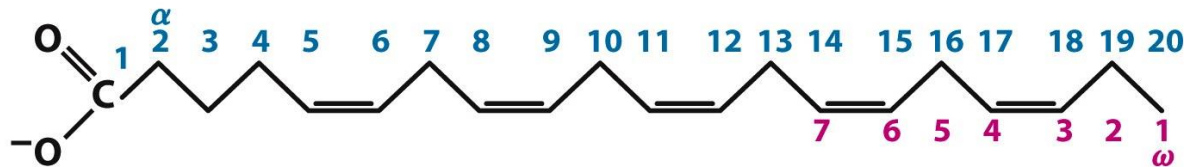
## Παραδείγματα λιπαρών οξέων



18:0 Παλμιτικό οξύ



18:1 Ελαϊκό οξύ



(b) 20:5( $\Delta^{5,8,11,14,17}$ ) Eicosapentaenoic acid (EPA),  
an  $\omega$ -3 fatty acid

Ένα λιπαρό οξύ  $\omega$ -3

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.1		Κοινά βιολογικά λιπαρά οξέα		
Αριθμός ατόμων άνθρακα	Κοινή ονομασία	Συστηματική ονομασία	Σύμβολο	Δομή
<i>Κορεσμένα λιπαρά οξέα</i>				
12	Λαουρικό οξύ	Δωδεκανοϊκό οξύ	12:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$
14	Μυριστικό οξύ	Δεκατετρανοϊκό οξύ	14:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$
16	Παλμιτικό οξύ	Δεκαεξανοϊκό οξύ	16:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$
18	Στεατικό οξύ	Δεκαοκτανοϊκό οξύ	18:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$
20	Αραχιδικό οξύ	Εικοσανοϊκό οξύ	20:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$
22	Βεχενικό οξύ	Εικοσιδυανοϊκό οξύ	22:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$
24	Λιγνοκερικό	Εικοσιτετρανοϊκό οξύ	24:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$
<i>Ακόρεστα λιπαρά οξέα (όλοι οι διπλοί δεσμοί είναι cis)</i>				
16	Παλμιτελαϊκό οξύ	9- Δεκαεξενοϊκό οξύ	16:1*	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
18	Ελαϊκό οξύ	9- Δεκαοκτενοϊκό οξύ	18:1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
18	Λινελαϊκό οξύ	9,12-Δεκαοκταδιενοϊκό οξύ	18:2	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
18	$\alpha$ -Λινολενικό οξύ	9,12,15-Δεκαοκτατριενοϊκό οξύ	18:3	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$
18	$\gamma$ -Λινολενικό οξύ	6,9,12-Δεκαοκτατριενοϊκό οξύ	18:3	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$
20	Αραχιδονικό οξύ	5,8,11,14-Εικοσιτετραενοϊκό οξύ	20:4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$
24	Νερβονικό οξύ	15-Εικοσιτεσσερενοϊκό οξύ	24:1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{13}\text{COOH}$

\*Το παλμιτελαϊκό οξύ μπορεί επίσης να περιγραφεί ως 16:1<sup>Δ9</sup>, σε μία σύμβαση που χρησιμοποιείται για να επιδείξει τη θέση του διπλού δεσμού.

# Ιδιότητες λιπαρών οξέων

1. Τα συνηθέστερα λιπαρά οξέα που συναντούμε στα βιολογικά συστήματα έχουν άρτιο αριθμό ατόμων άνθρακα που κυμαίνεται από 14-24.
2. Σε όλα τα ζωικά λιπαρά οξέα η υδρογονανθρακική αλυσίδα δεν έχει διακλαδώσεις.
3. Η διαμόρφωση του διπλού δεσμού στα ακόρεστα λιπαρά οξέα είναι cis και οι διπλοί δεσμοί απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον κατά μία μεθυλενική ομάδα.
4. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες εξαρτώνται από το μήκος της ανθρακικής αλυσίδας και τον βαθμό κορεσμού.
5. Η βραχεία αλυσίδα και η ακορεστότητα αυξάνουν τη ρευστότητα των λιπαρών οξέων και των παραγώγων τους.



## ΟΙ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΕΣ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΘΗΚΕΣ ΠΟΛΥ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ.

Η ενεργειακή απόδοση από την πλήρη οξείδωση των λιπαρών οξέων είναι περίπου 9 kcal/g σε αντίθεση με τις περίπου 4 kcal/g για τους υδατάνθρακες και τις πρωτεΐνες.

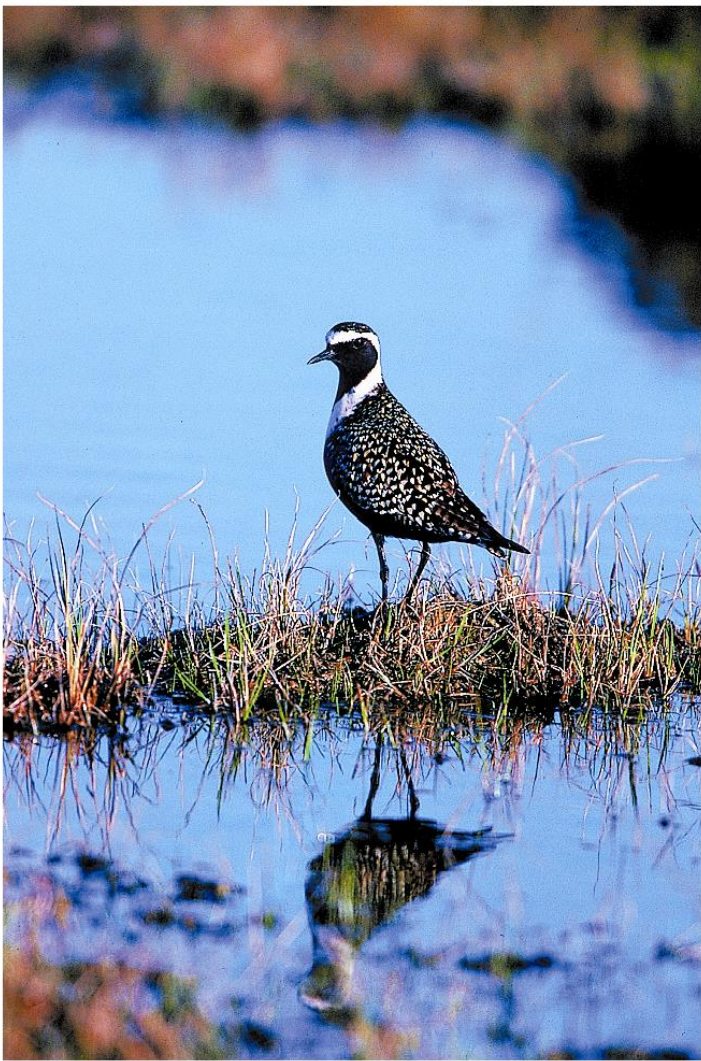
Η μεγάλη αυτή διαφορά θερμιδικής απόδοσης οφείλεται:

1. στο ότι τα λιπαρά οξέα είναι μόρια ανηγμένα σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό καθώς και
2. στο ότι τα τριγλυκερίδια είναι μη πολικά και αποθηκεύονται σε σχεδόν άνυδρη μορφή, ενώ οι υδατάνθρακες και οι πρωτεΐνες ως περισσότερο πολικά μόρια, είναι πολύ ενυδατωμένα.

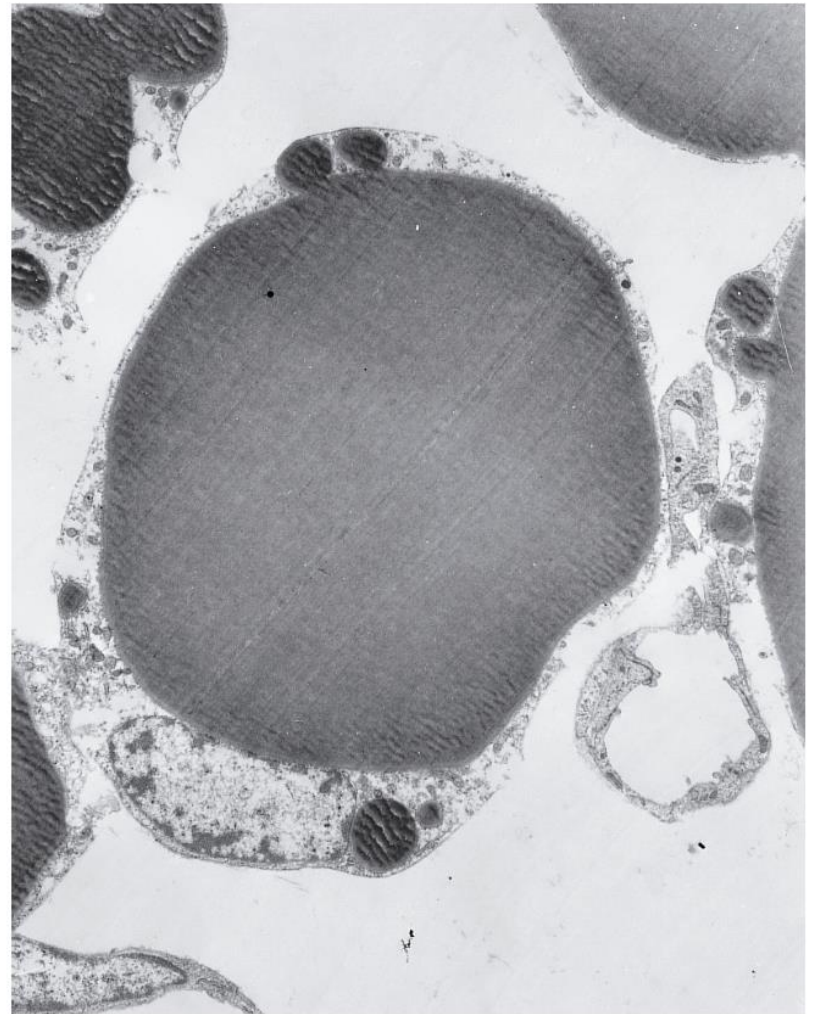
Ένας μέσος άνδρας βάρους 70kg έχει αποθηκευμένα καύσιμα:

ΠΙΝΑΚΑΣ 23.1	Αποθηκευμένα μεταβολικά καύσιμα σε ένα άτομο 70 kg		
Συστατικό	Ενέργεια (kJ/g ξηρού βάρους)	Ξηρό βάρος g	Διαθέσιμη Ενέργεια (kJ)
Λίπος (λιπώδης ιστός)	37	15.000	555.000
Πρωτεΐνη (μυς)	17	6.000	102.000
Γλυκογόνο (μυς)	16	120	1920
Γλυκογόνο (ήπαρ)	16	70	1120
Γλυκόζη (εξωκυττάριο υγρό)	16	20	320
Ολικά			660.360

Τα αποθέματα γλυκογόνου και γλυκόζης εξασφαλίζουν την ενέργεια που απαιτείται για να επιτελούνται οι βασικές βιολογικές λειτουργίες για 24 ώρες περίπου, ενώ τα αποθέματα των λιπών επιτρέπουν την επιβίωση για αρκετές εβδομάδες.

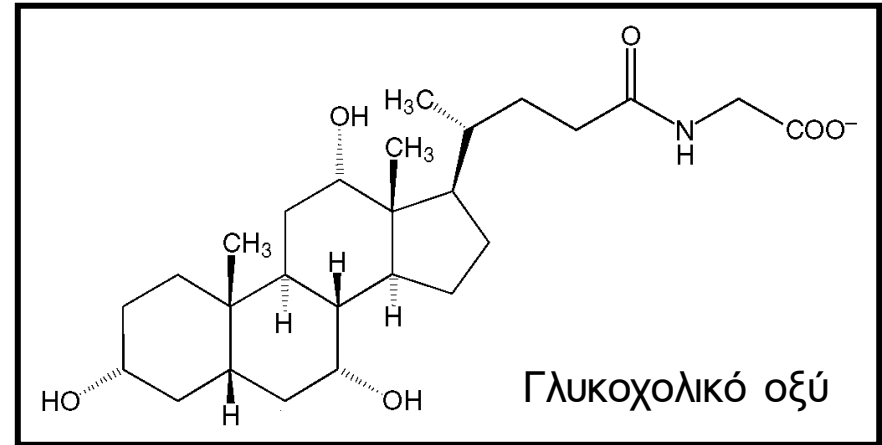
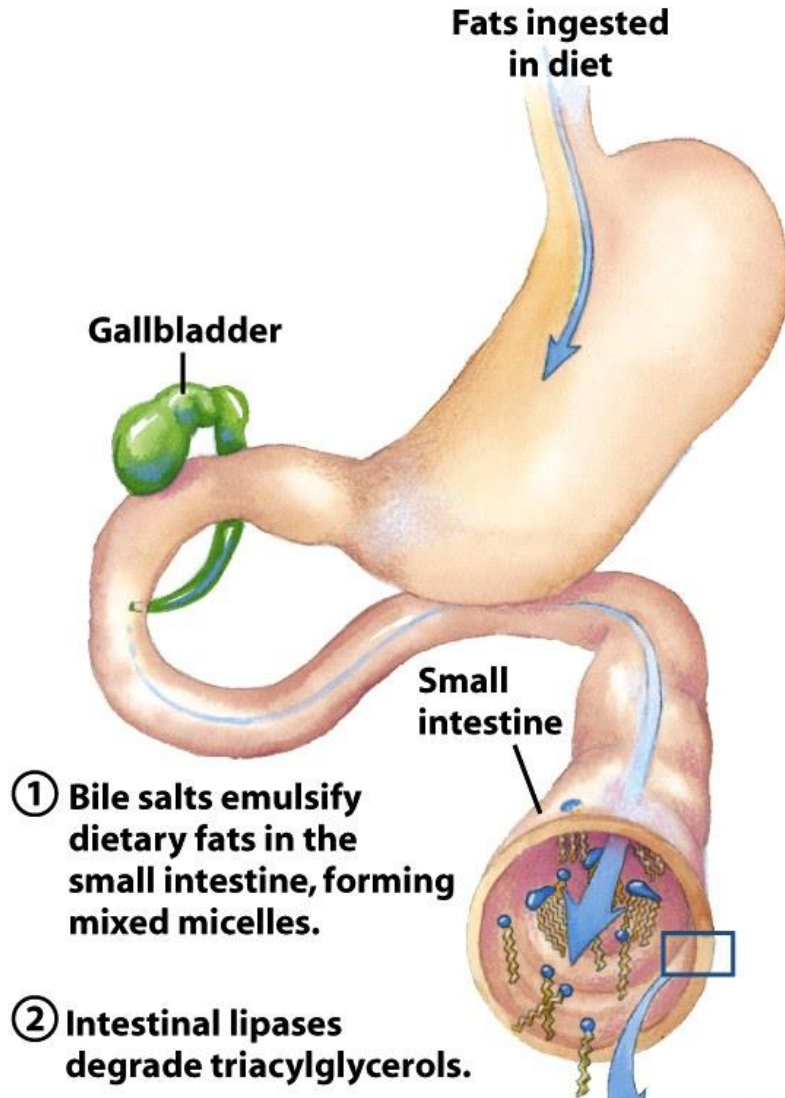


Τα λίπη προμηθεύουν με καύσιμα κατά τις πτήσεις σε μακρινές αποστάσεις τα αποδημητικά πουλιά.



Στα θηλαστικά, η κύρια θέση συσσώρευσης των λιπών είναι το κυτταρόπλασμα των λιποκυττάρων του λιπώδους ιστού.

# ΔΙΑΣΠΑΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ ΣΤΑ ΣΠΟΝΔΥΛΩΤΑ.

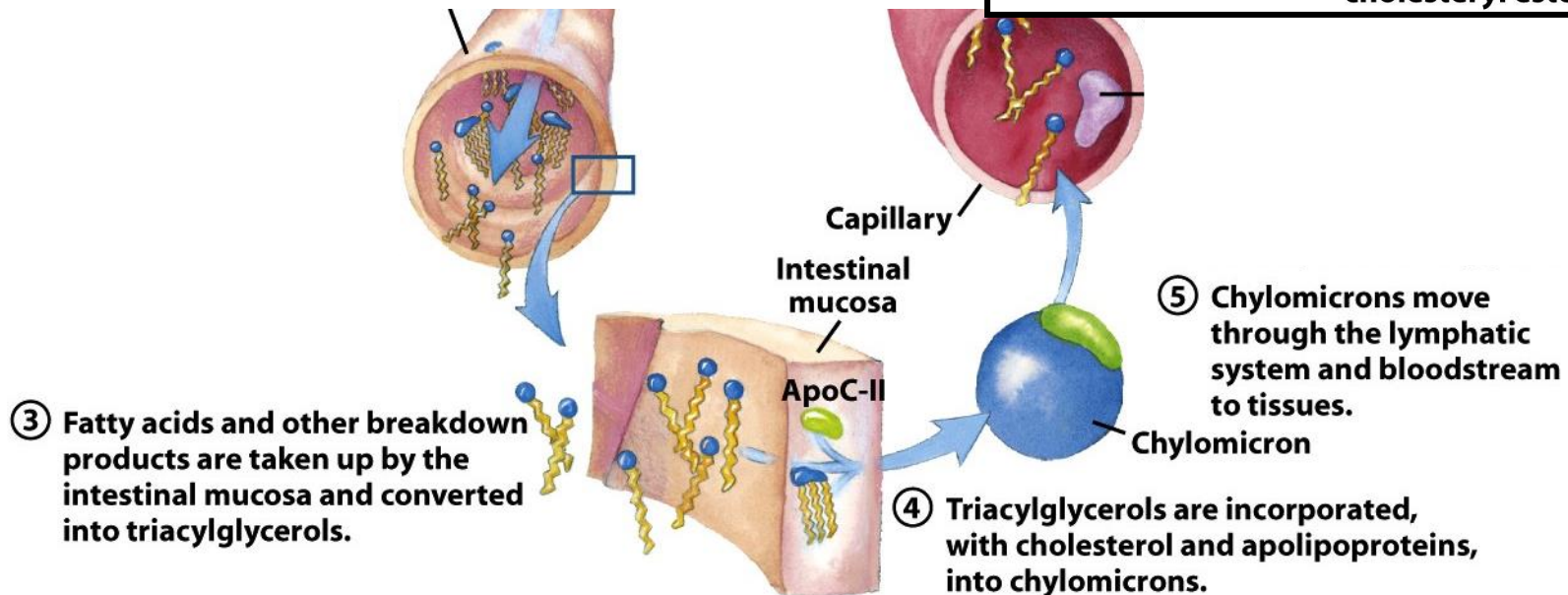
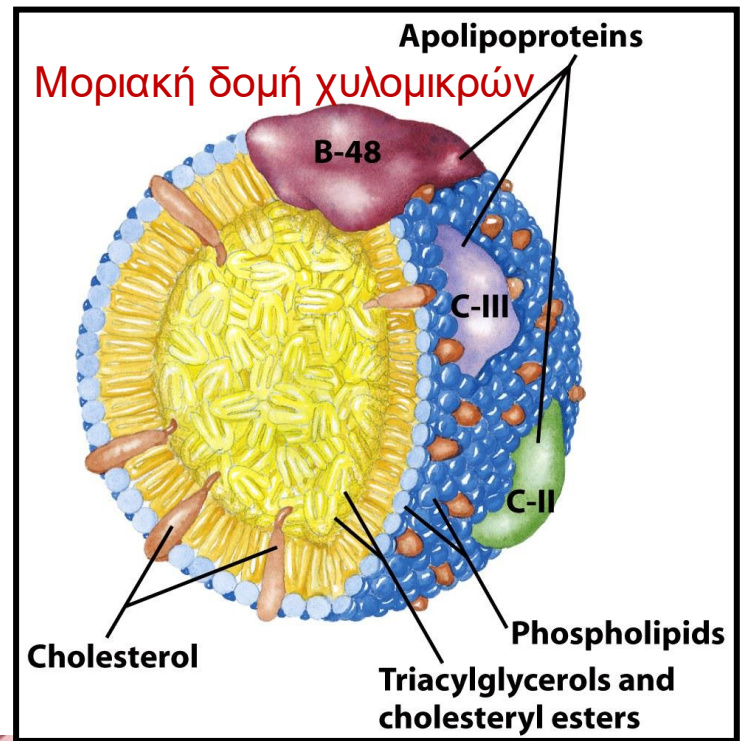


Στο λεπτό έντερο τα λιπίδια της τροφής αφού σχηματίσουν με τη βοήθεια των **χολικών αλάτων** μικκύλια, πέπτονται από τις **παγκρεατικές λιπάσες** σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και μονοακυλογλυκερόλες.



Κατόπιν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και οι μονοακυλογλυκερόλες απορροφώνται από τα κύτταρα του εντερικού βλενογόνου όπου σχηματίζουν ξανά τριγλυκερίδια.

Εκεί οι τριακυλογλυκερόλες συσκευάζονται μαζί με άλλα λιπίδια και απολιποπρωτεΐνες για να σχηματίσουν τα **χυλομικρά**, τα οποία στη συνέχεια απελευθερώνονται στο λεμφικό σύστημα και κατόπιν στο αίμα προκειμένου να μεταφερθούν τα τριγλυκερίδια στο μυϊκό και στο λιπώδη ιστό.

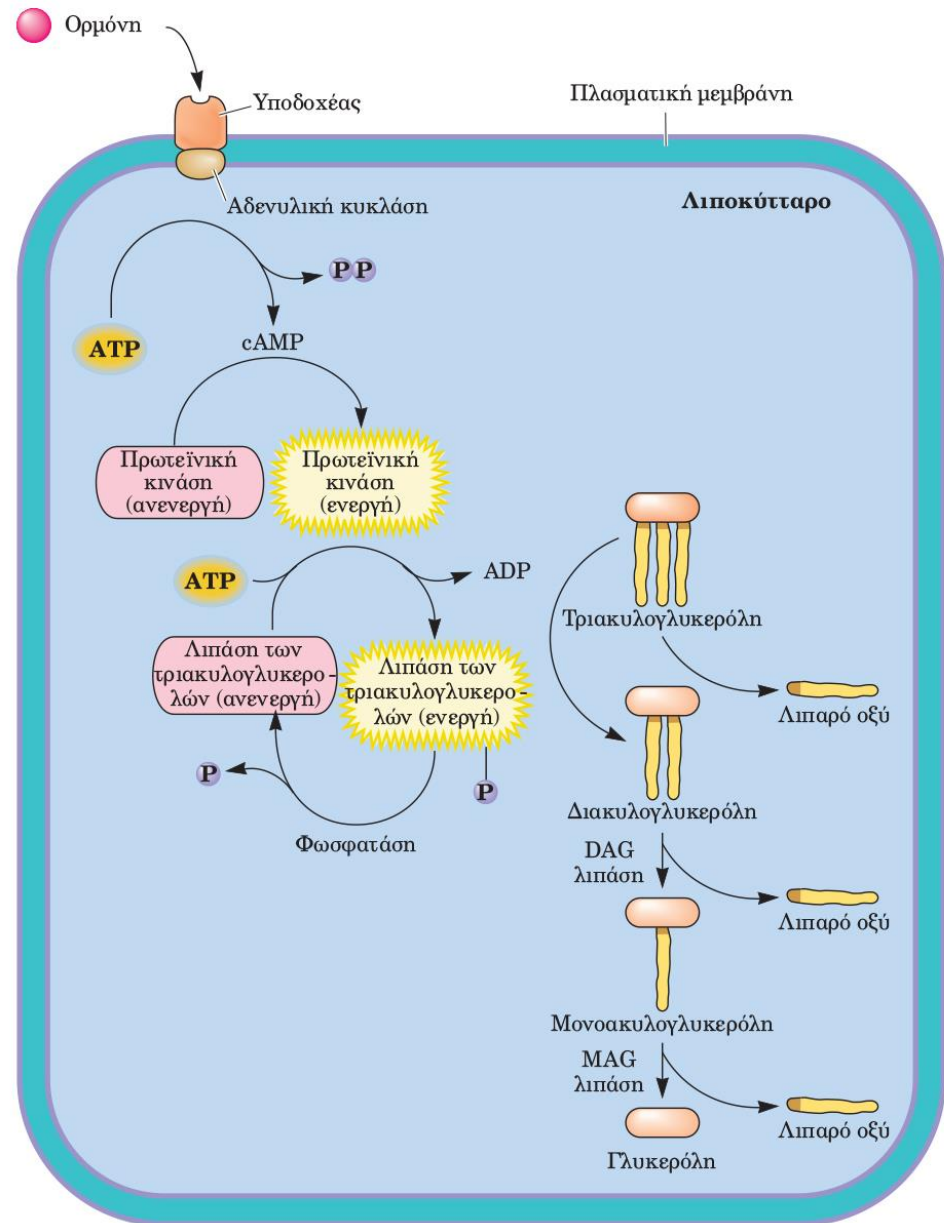




# Κινητοποίηση των τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό

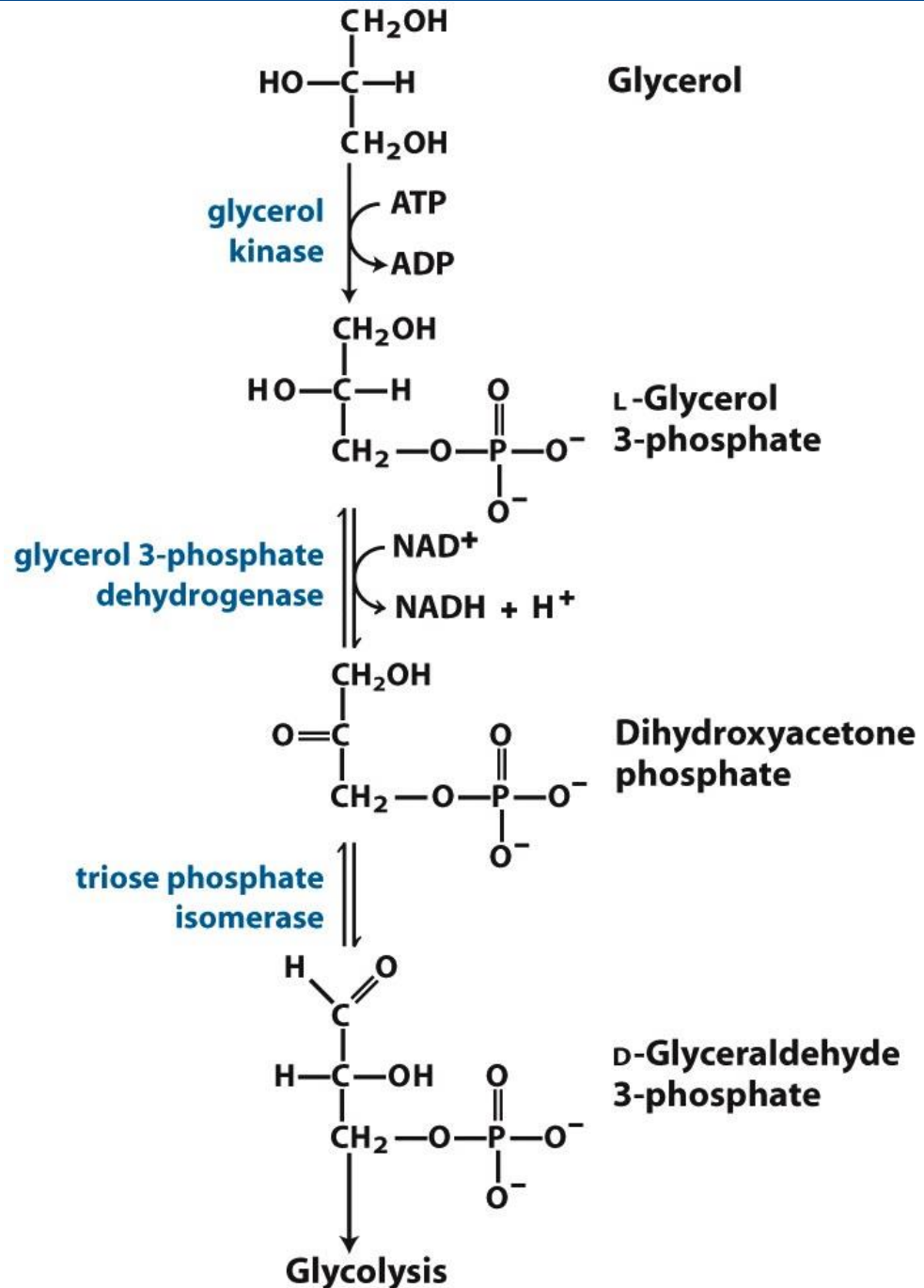
Τα τριγλυκερίδια στον λιπώδη ιστό μετατρέπονται σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη σε απόκριση **ορμονικών σημάτων** (επινεφρίνη, γλυκαγόνη).

Τα λιπαρά οξέα που προκύπτουν δεσμεύονται από τη **λευκωματίνη** του ορού και μεταφέρονται στους άλλους ιστούς όπου διατίθενται ως καύσιμο.



Ενώ τα λιπαρά οξέα μεταφέρονται στους περιφερικούς ιστούς για περαιτέρω οξείδωση, η **γλυκερόλη** που προκύπτει από τη λιπόλυση προσλαμβάνεται από το ήπαρ,

όπου φωσφορυλιώνεται και οξειδώνεται προς **φωσφορική διυδροξυακετόνη**, οπότε και εισέρχεται τόσο στην γλυκολυτική πορεία όσο και στη γλυκονεογένεση.

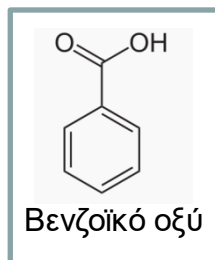
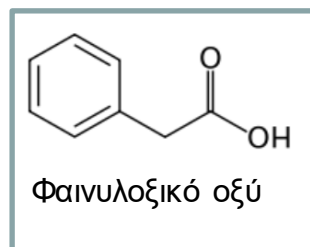


Τα λιπαρά οξέα αποικοδομούνται με διαδοχική από-  
μάκρυνση διανθρακικών ομάδων.

Το 1904 ο Κνορ έκανε ένα πολύ σημαντικό πείραμα:

Έδωσε σαν τροφή σε σκύλους λιπαρά οξέα στα οποία το ω-άτομο  
άνθρακα ήταν συνδεδεμένο με μια φαινυλομάδα.

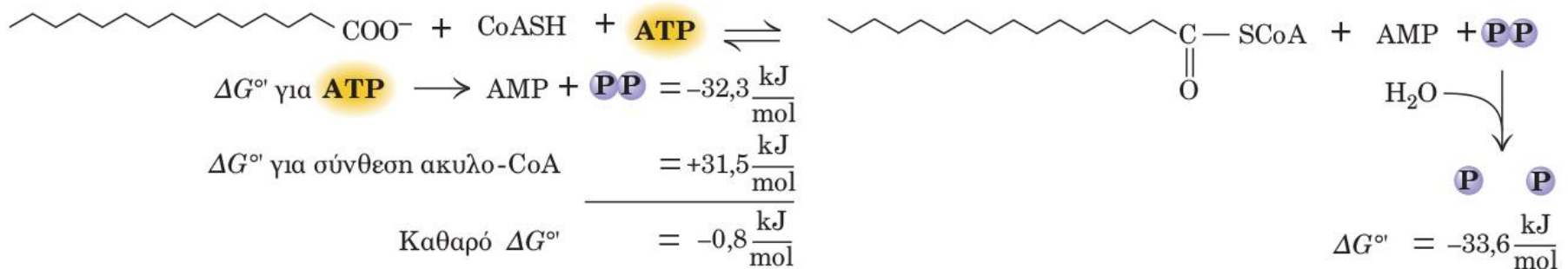
Διαπίστωσε ότι όταν στον σκύλο έδινε λιπαρά οξέα με **άρτιο αριθμό**  
**ατόμων άνθρακα** στα ούρα του ανίχνευε φαινυλοξικό οξύ, ενώ όταν  
έδινε λιπαρά οξέα με **περιττό** αριθμό ατόμων άνθρακα στα ούρα του  
ανίχνευε βενζοϊκό οξύ.



Από τα πειράματα αυτά ο Κνορ έβγαλε το συμπέρα-  
σμα ότι τα λιπαρά οξέα αποικοδομούνται με οξειδώ-  
ση στο β-άτομο άνθρακα.

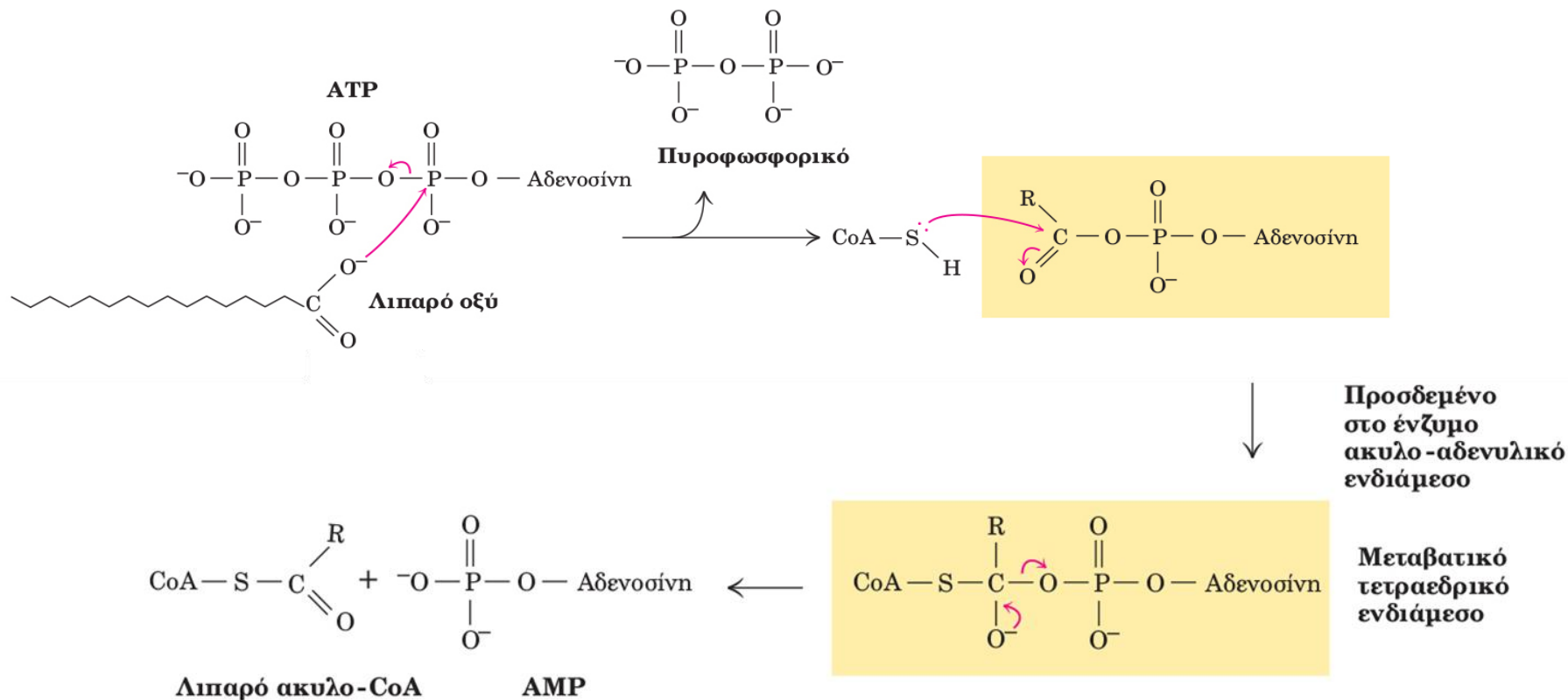
# Το συνένζυμο Α ενεργοποιεί τα λιπαρά οξέα προς αποικοδόμηση

Τα λιπαρά οξέα οξειδώνονται στα μιτοχόνδρια. Πριν όμως εισέλθουν στη μιτοχονδριακή μήτρα, πρέπει πρώτα να ενεργοποιηθούν, δηλαδή να σχηματιστεί ένας θειοεστερικός δεσμός μεταξύ της καρβοξυλομάδας του λιπαρού οξέος και της σουλφυδρυλομάδας του HCoA. Η αντίδραση ενεργοποίησης απαιτεί τη διάσπαση **δύο δεσμών υψηλής ενέργειας**, και καταλύεται από τη **συνθετάση του ακυλο-CoA**, σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση:



Η άμεση υδρόλυση του πυροφωσφορικού, καθιστά τη συνολική αντίδραση ενεργοποίησης των λιπαρών οξέων με αντιστρεπτή.

Η αντίδραση ενεργοποίησης πραγματοποιείται, σύμφωνα με τις παρακάτω επιμέρους αντιδράσεις:



Το ATP προσβάλλεται από το καρβοξύλιο του λιπαρού οξέος προς σχηματισμό ενός ακυλο-αδενυλικού ενδιάμεσου και απελευθέρωση PPI.

Η προσβολή του ενδιάμεσου από το CoA οδηγεί στο σχηματισμό του θειεστέρα του ακυλο-CoA και του AMP.

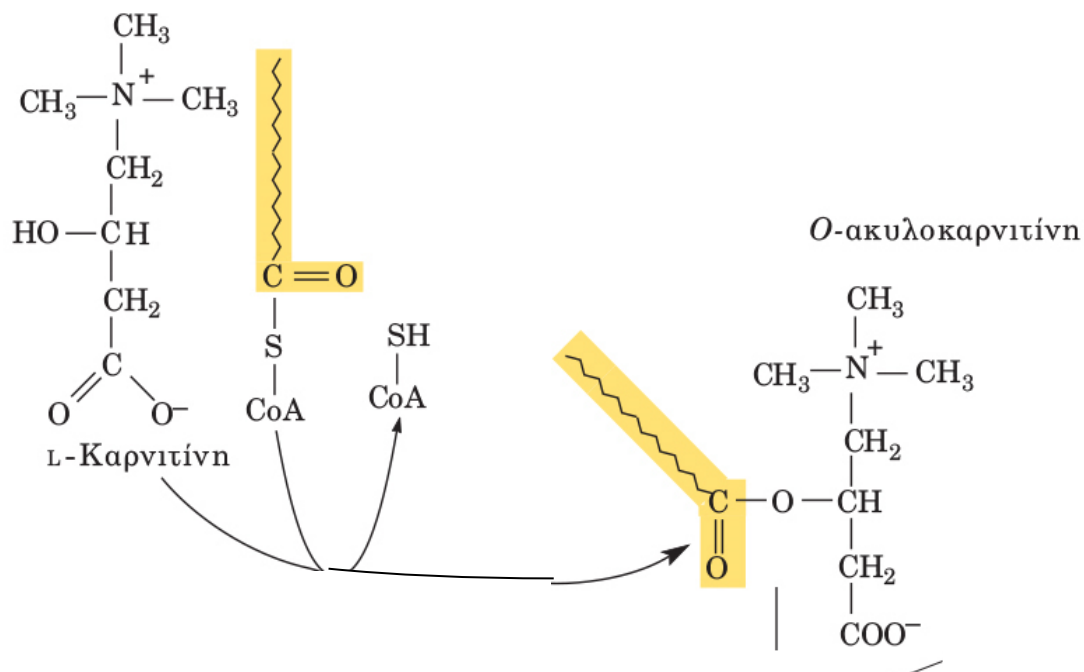


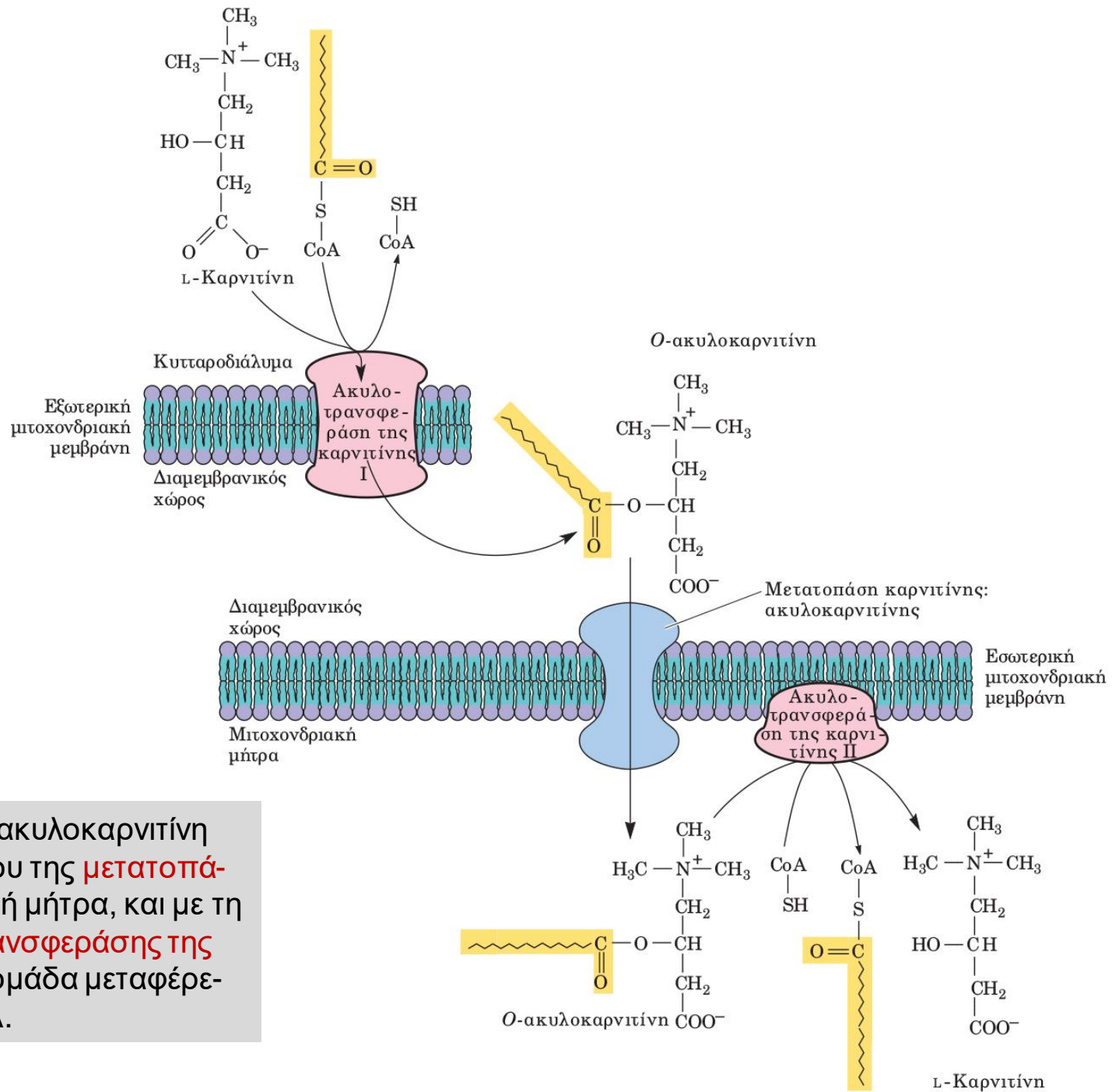
Η καρνιτίνη μεταφέρει τις λιποακυλομάδες διαμέσου της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης στη μιτοχονδριακή μήτρα.

Τα ένζυμα του μονοπατιού της β-οξείδωσης βρίσκονται στη μιτοχονδριακή μήτρα. Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, μεταφέρονται στη μήτρα ως ελεύθερα λιπαρά οξέα και σχηματίζουν εκεί τα ακυλο-CoA παράγωγα.

Αντίθετα, τα μακριάς αλυσίδας λιποακυλο-CoA παράγωγα σχηματίζονται στο κυτταροδιάλυμα και δεν μπορούν να μεταφερθούν απευθείας στη μήτρα.

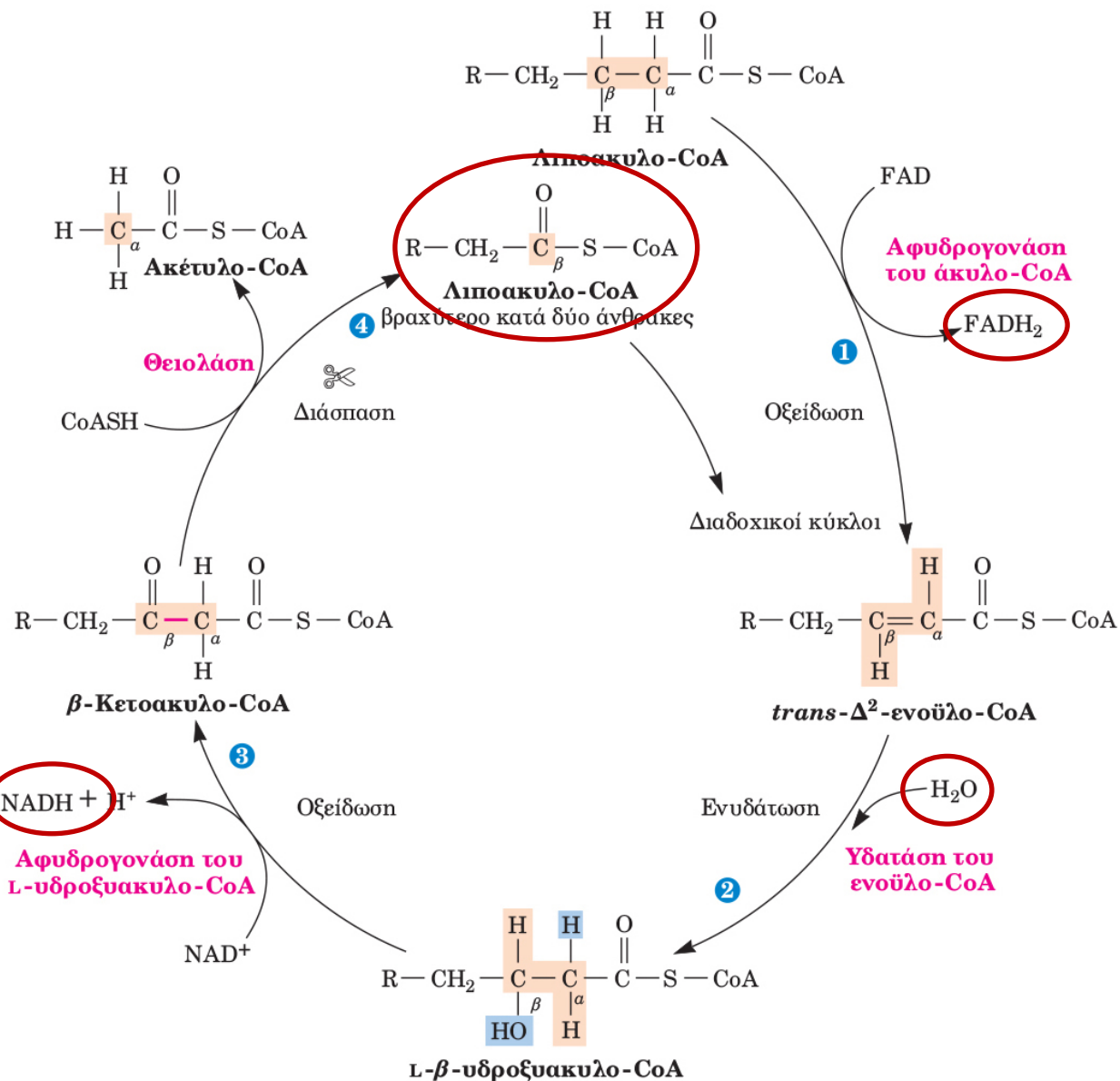
Η **ακυλοτρανσφεράση της καρνιτίνης I** που βρίσκεται στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη μεταφέρει την ακυλομάδα στο μόριο της καρνιτίνης.





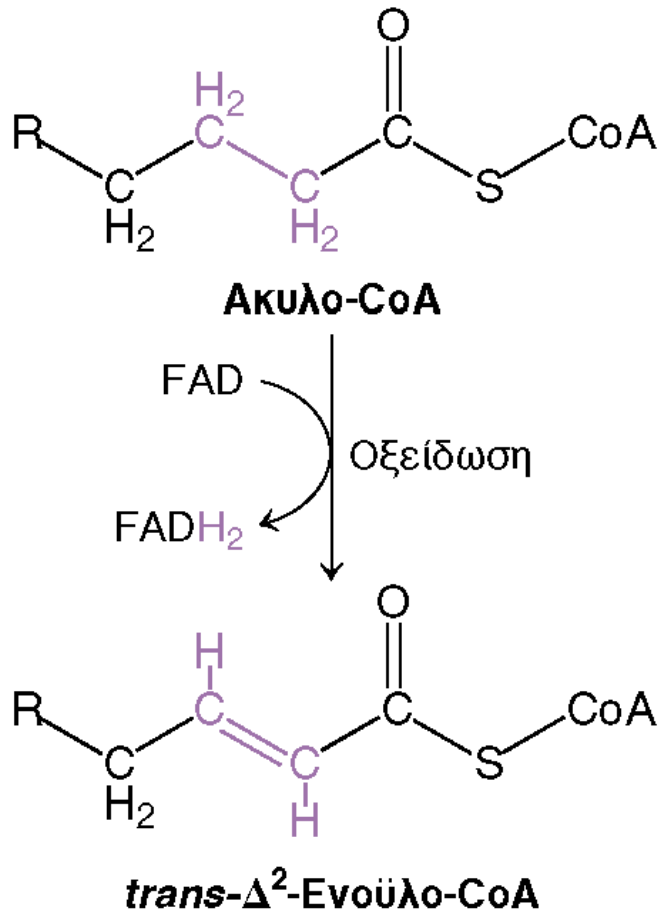
Η σχηματιζόμενη O-ακυλοκαρνιτίνη μεταφέρεται διαμέσου της **μετατοπάσης** στη μιτοχονδριακή μήτρα, και με τη δράση της **ακυλοτρανσφεράσης της καρνιτίνης II** η ακυλομάδα μεταφέρεται και πάλι στο CoA.

# Η β-οξείδωση περιλαμβάνει μια επαναλαμβανόμενη αλληλουχία τεσσάρων αντιδράσεων

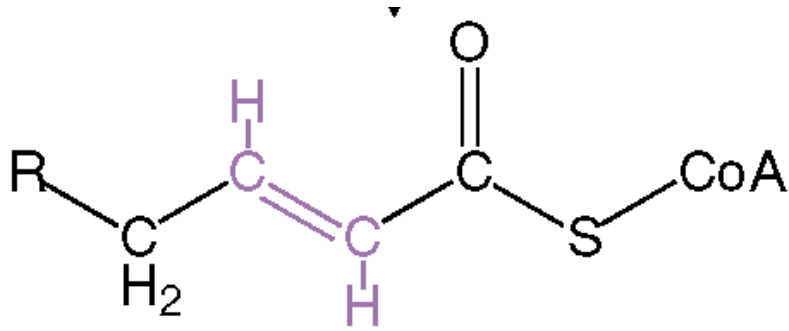


Κάθε κύκλος παράγει απλά μόρια  $\text{FADH}_2$ ,  $\text{NADH}$  και ακετυλο-CoA, καταναλώνει ένα μόριο νερού και αποδίδει ένα λιπαρό οξύ βραχύτερο κατά δύο άτομα άνθρακα.

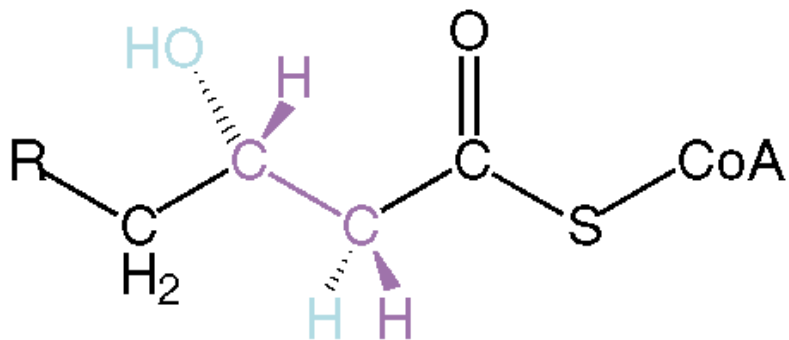
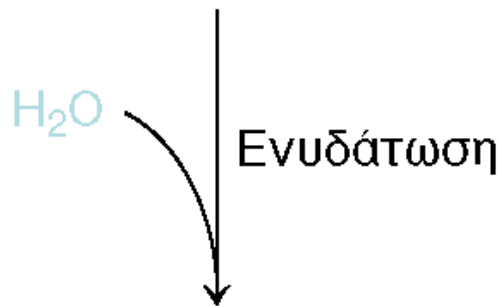
# Αντιδράσεις β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων.



Η πρώτη αντίδραση είναι μια αντίδραση **οξείδωσης** και καταλύεται από μια **αφυδρογονάση του ακυλο-CoA**, ένα ένζυμο που χρησιμοποιεί ως δέκτη πρωτονίων και ηλεκτρονίων το FAD που είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένο με το ένζυμο, οπότε σχηματίζεται το ενοϋλο-CoA, δημιουργώντας έναν *trans* διπλό δεσμό μεταξύ του α και β ατόμου άνθρακα.



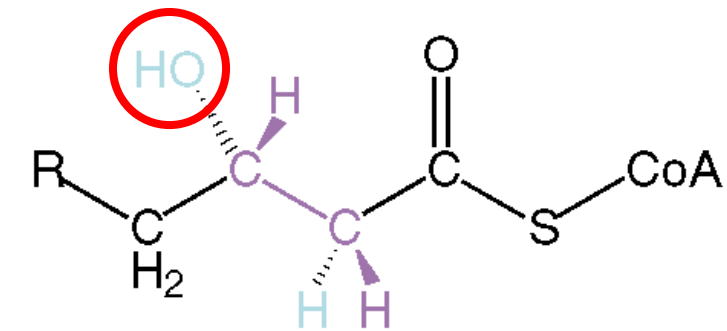
***trans*- $\Delta^2$ -Ενοϋλο-CoA**



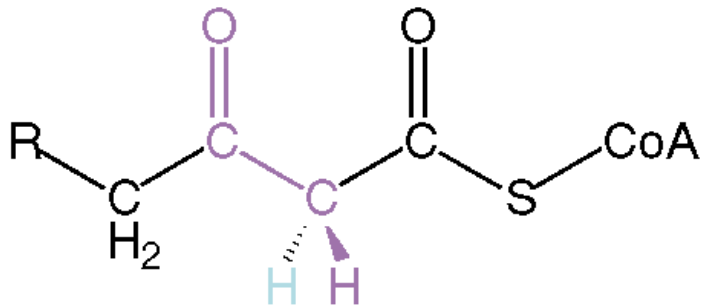
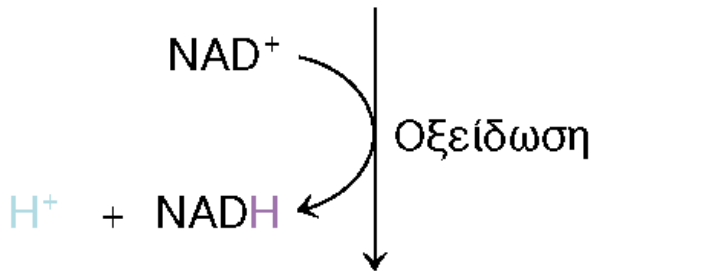
**L-3-Υδροξυακυλο-CoA**

Η δεύτερη αντίδραση είναι μια αντίδραση **ενουδάτωσης** του διπλού δεσμού μεταξύ C<sub>2</sub> και C<sub>3</sub> από την **υδρατάση του ενοϋλο-CoA**. Η αντίδραση αυτή είναι στερεοειδική αντίδραση και σχηματίζεται μόνο το L-ισομερές. Το ένζυμο μπορεί να ενουδατώσει και τον cis- $\Delta^2$  διπλό δεσμό, αλλά τότε σχηματίζεται το D-ισομερές.



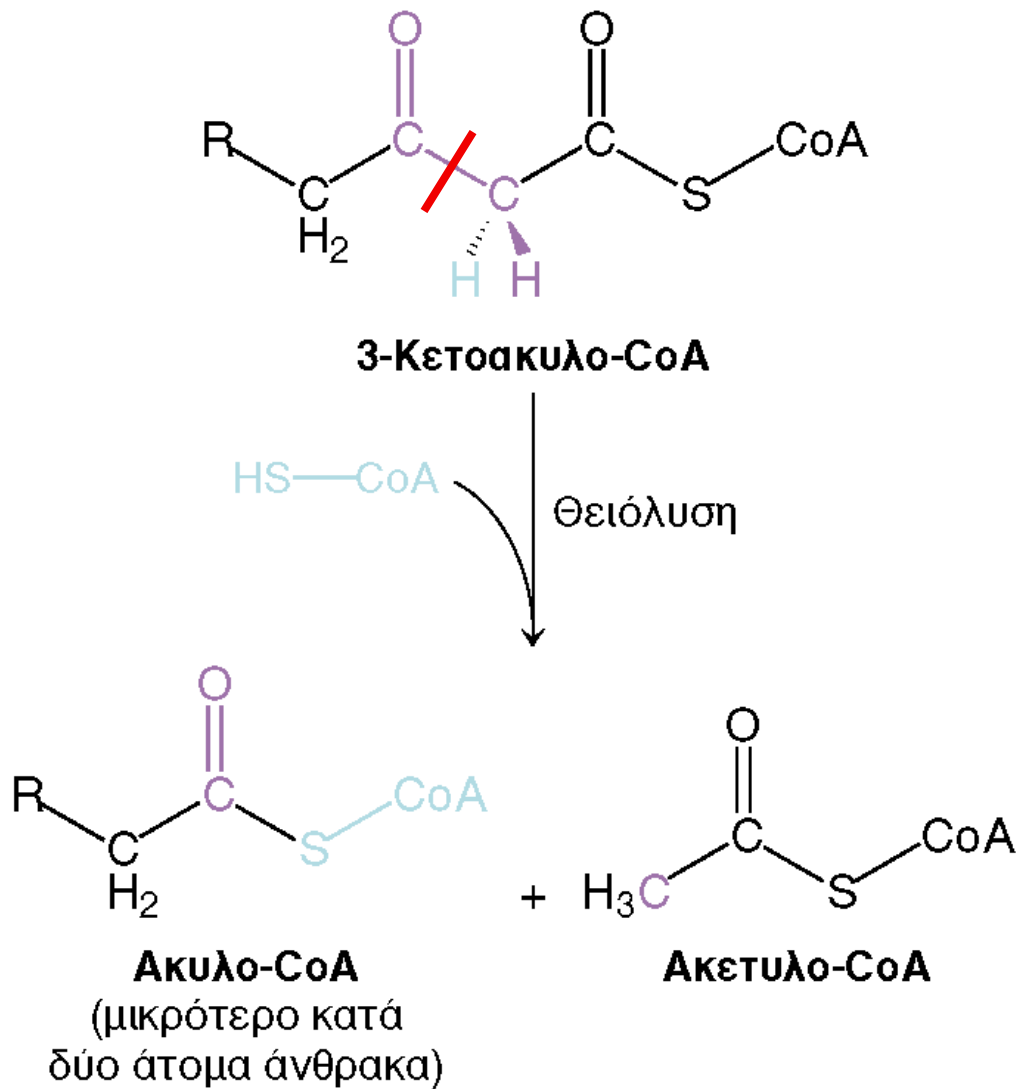


L-3-Υδροξυακυλο-CoA



3-Κετοακυλο-CoA

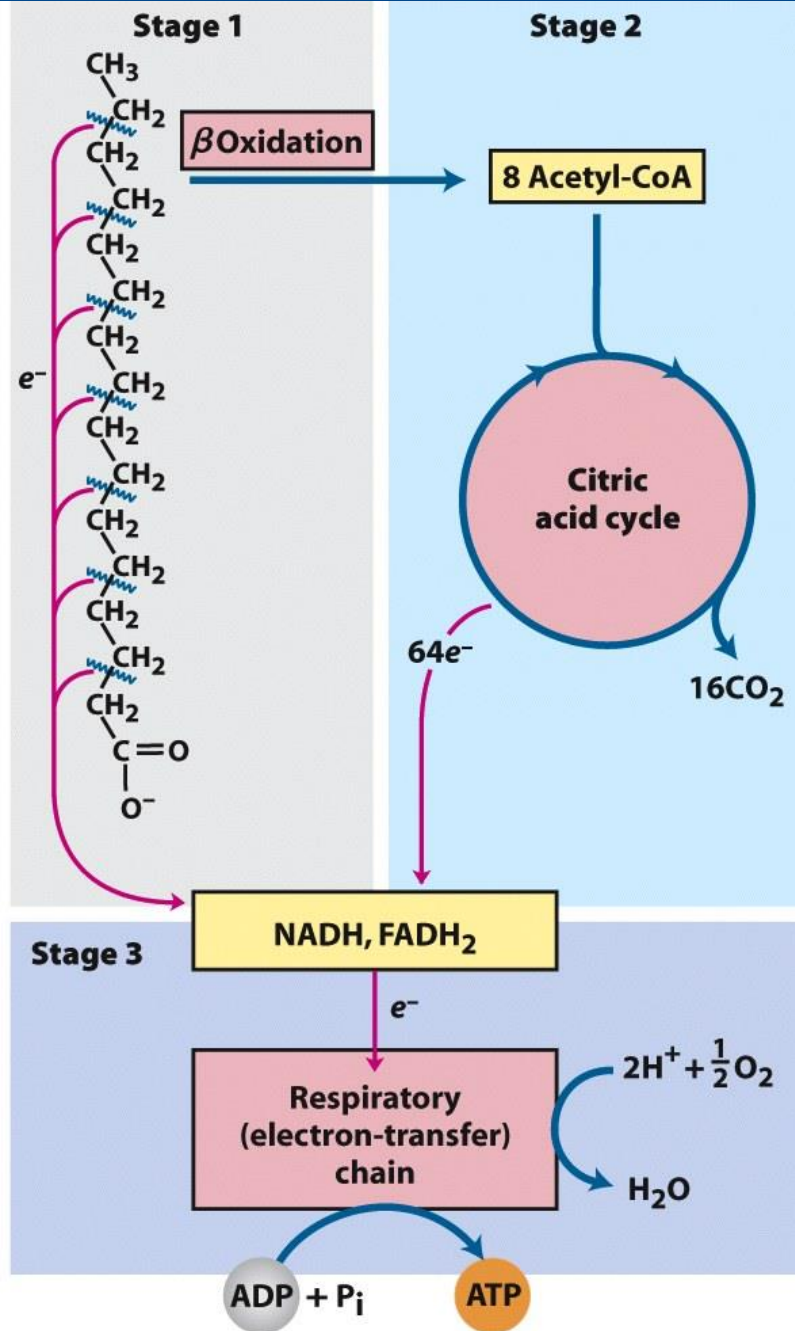
Η επόμενη αντίδραση είναι η **οξείδωση** της υδροξυλομάδας του β-ατόμου άνθρακα του L-υδροξυακυλο-CoA σε κετονομάδα με ταυτόχρονη παραγωγή ενός μορίου NADH. Καταλύεται από την **αφυδρογονάση του L-3-υδροξυακυλο-CoA**, η οποία είναι απολύτως εξειδικευμένη μόνο για το L-ισομερές.



Το τελευταίο στάδιο είναι η διάσπαση του 3-κετοακυλο-CoA από τη θειολική ομάδα ενός δεύτερου μορίου CoA, το οποίο αποδίδει ακέτυλο-CoA και ένα άκυλο-CoA μικρότερο κατά δύο άτομα άνθρακα. Αυτή η **θειολυτική διάσπαση** καταλύεται από την  **$\beta$ -κετοθειολάση ή θειολάση.**

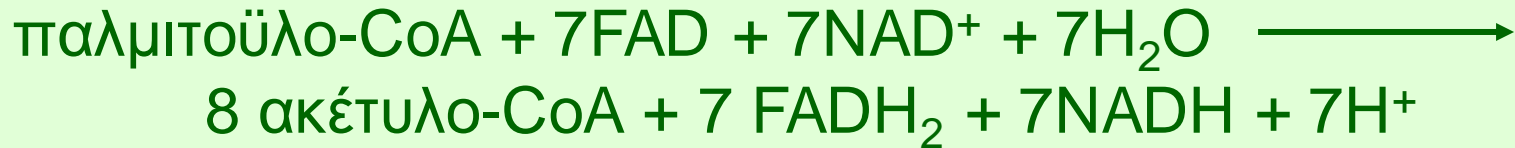
## Στάδια της πλήρους οξείδωσης του παλμιτικού οξέος.

Το σχηματιζόμενο ακετυλο-CoA αποικοδομείται άμεσα μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέως και τα ανηγμένα συνένζυμα NADH και FADH<sub>2</sub> επανοξειδώνονται μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας.



# Ενεργειακή απόδοση από την οξείδωση του παλμιτικού.

Η αποικοδόμηση του παλμιτικού οξέος ( $C_{16}H_{32}O_2$ ) απαιτεί αρχικά την ενεργοποίησή του σε παλμιτοϋλο-CoA, το οποίο στη συνέχεια διασπάται με 7 κύκλους οξείδωσης, αφού στον 7ο κύκλο το  $C_4$ -κετοακυλο-CoA θειολύεται προς δύο μόρια ακέτυλο-CoA. Δεδομένου ότι σε κάθε κύκλο β-οξείδωσης παράγονται από ένα μόριο NADH και  $FADH_2$  η συνολική αντίδραση διάσπασης του παλμιτοϋλο-CoA είναι:



Επομένως έχουμε  $8 \times 10 \text{ ATP} = 80 \text{ ATP}$  από την οξείδωση του ακετυλο-CoA μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος,  $7 \times 1,5 \text{ ATP} = 10,5 \text{ ATP}$  από την επανοξείδωση του  $FADH_2$  και  $7 \times 2,5 = 17,5 \text{ ATP}$  από την επανοξείδωση του NADH – σύνολο  $108 \text{ ATP}$ . Αφαιρώντας τα  $2 \text{ ATP}$  που καταναλώθηκαν για την ενεργοποίηση του παλμιτικού προκύπτει καθαρό ενεργειακό όφελος  **$106 \text{ ATP}$** .

# Οξείδωση ακόρεστων λιπαρών οξέων

Για την οξείδωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων ακολουθείται ο ίδιος δρόμος (**ενεργοποίηση και β-οξείδωση**) που είδαμε για τα κορεσμένα λιπαρά οξέα. Μόνο που στις περισσότερες περιπτώσεις χρειάζονται επιπλέον ένζυμα (μια **ισομεράση** ή και μια **αναγωγάση**) προκειμένου:

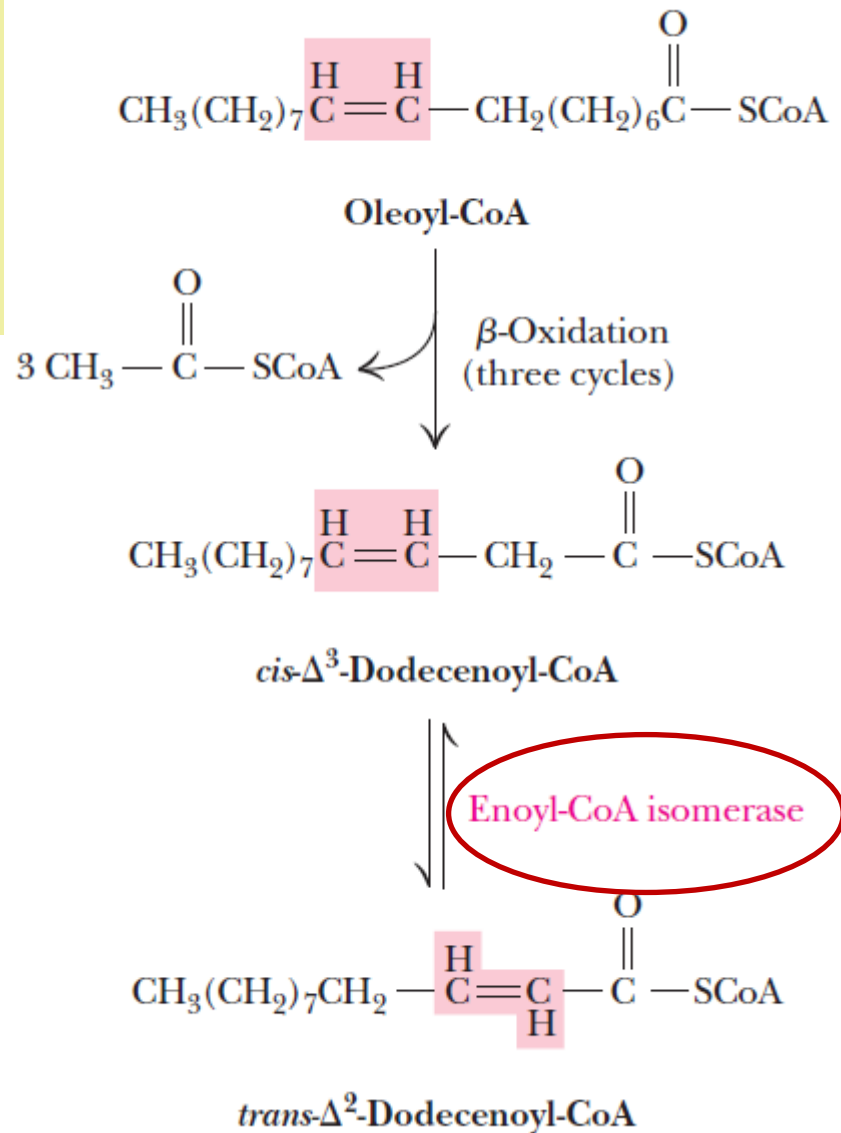
- Οι διπλοί δεσμοί που στα φυσικά λιπαρά οξέα είναι *cis*-διαμόρφωσης να μετατραπούν στην *trans*-διαμόρφωση του ενδιάμεσου προϊόντος της β-οξείδωσης και
- Ο διπλός δεσμός που μπορεί να βρίσκεται στη θέση  $\Delta^3$  να μετακινηθεί στη σωστή θέση  $\Delta^2$ .



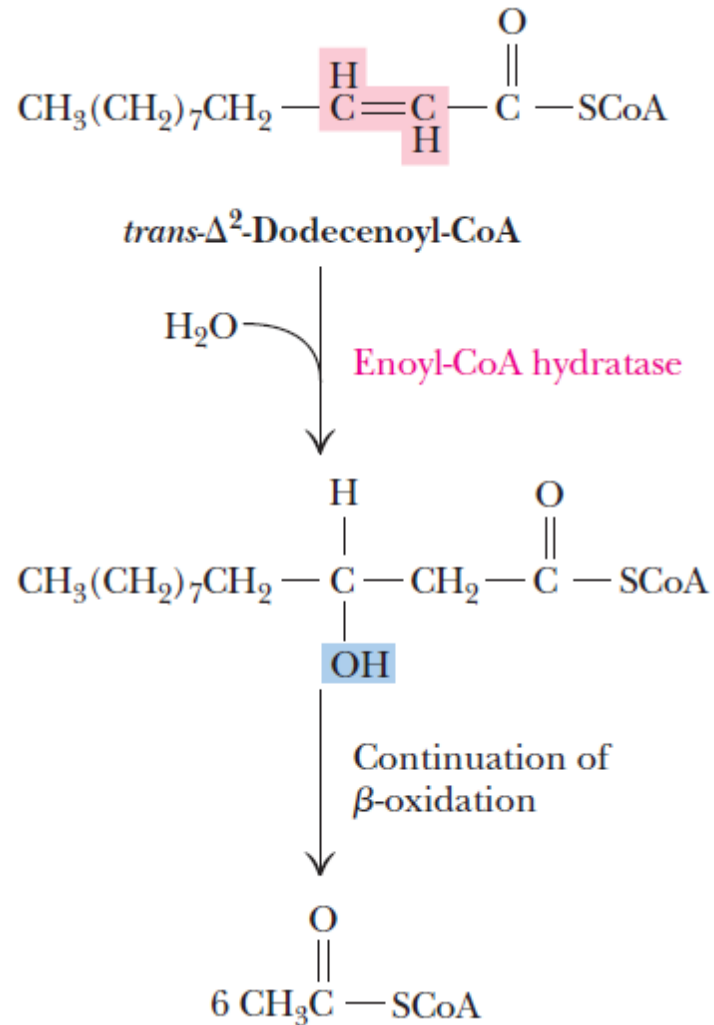
Οξειδωση  
 μονοακόρεστου  
 λιπαρού οξέος.  
 π.χ. ελαϊκό οξύ (18:1, Δ9)

Μετά από τρεις κύκλους β-οξειδωσης του ενεργοποιημένου ελαϊκού οξέος απελευθερώνονται 3 μόρια ακέτυλο-CoA και προκύπτει μια cis-Δ<sup>3</sup> μορφή.

Η οξειδωσή της απαιτεί ένα επιπλέον ένζυμο, την **ενοϋλο-CoA ισομεράση** προκειμένου ο cis-διπλός δεσμός από τη θέση Δ<sup>3</sup> να μετατραπεί σε trans διαμόρφωση στη θέση Δ<sup>2</sup>.

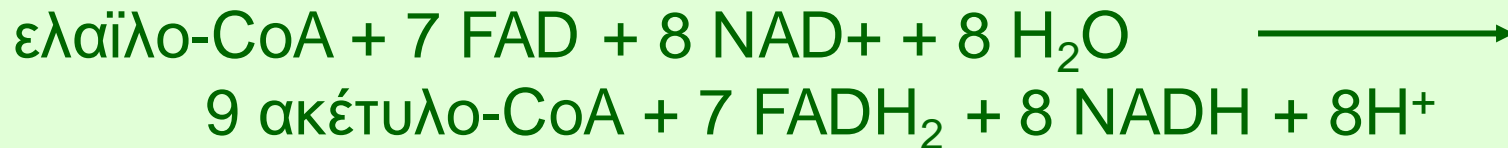


Ακολουθεί η ανόρθωση του διπλού δεσμού με ενυδάτωση (2<sup>η</sup> αντίδραση της β-οξειδωσης) και η πορεία συνεχίζεται κανονικά, οδηγώντας στην απελευθέρωση 6 μορίων ακετυλο-CoA.



Υπολογίστε πόσα μόρια ATP παράγονται κατά την πλήρη οξείδωση του ελαϊκού οξέος ( $C_{18}H_{34}O_2$ ).

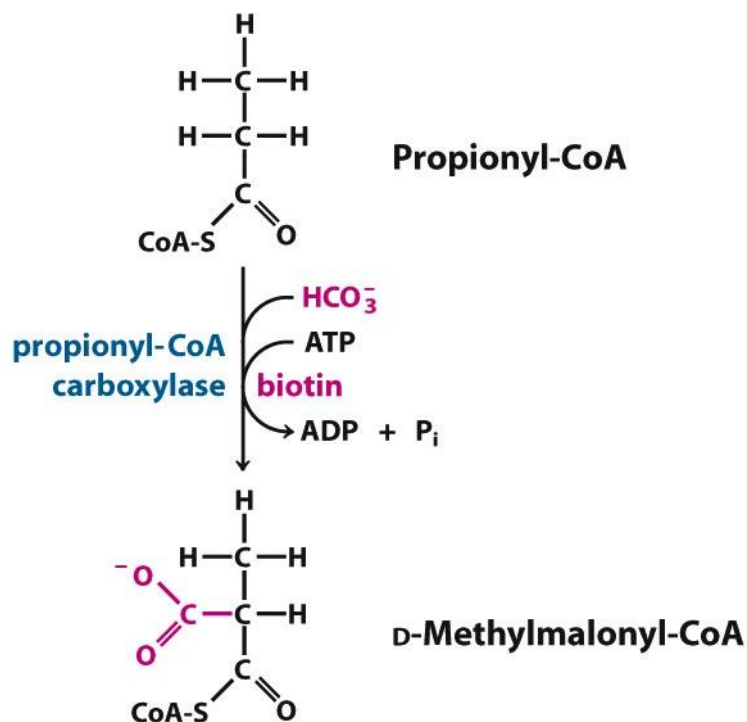
Η αποικοδόμηση του ελαϊκού οξέος απαιτεί αρχικά την ενεργοποίησή του, το οποίο στη συνέχεια διασπάται με 8 κύκλους οξείδωσης σε εννέα μόρια ακετυλο-CoA. Επειδή όμως υπάρχει ένας διπλός δεσμός σε έναν από τους οκτώ κύκλους δεν συμμετέχει η ακετυλο-CoA αφυδρογονάση και κατά συνέπεια δεν παράγεται  $FADH_2$  στον κύκλο αυτό. Επομένως:



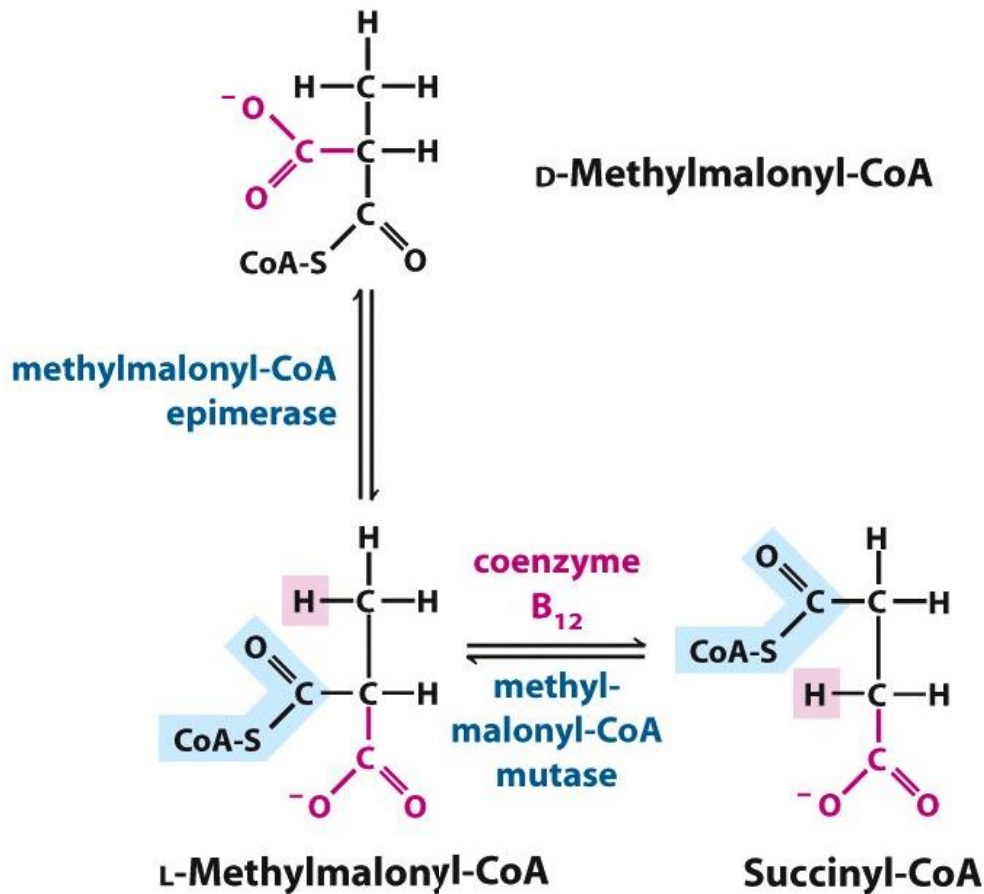
Επομένως έχουμε  $9 \times 10 \text{ ATP} = 90 \text{ ATP}$  από την οξείδωση του ακετυλο-CoA μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος,  $7 \times 1,5 \text{ ATP} = 10,5 \text{ ATP}$  από την επανοξείδωση του  $FADH_2$  και  $8 \times 2,5 = 20 \text{ ATP}$  από την επανοξείδωση του  $NADH$  – **σύνολο 120,5 ATP**. Αφαιρώντας τα  $2 \text{ ATP}$  που καταναλώθηκαν για την ενεργοποίηση του ελαϊκού οξέος προκύπτει καθαρό ενεργειακό όφελος **119,5 ATP**.

Στο τελικό βήμα της θειόλυσης τα λιπαρά οξέα με περιττό αριθμό αποδίδουν προπιονυλο-CoA.

Το προπιονυλο-CoA εισέρχεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος αφού μετατραπεί σε ηλεκτρυλο-CoA ως εξής:



1. Το προπιονυλο-CoA καρβοξυλιώνεται με κατανάλωση ATP από την καρβοξυλάση του προπιονυλο-CoA, ένα ένζυμο που περιέχει βιοτίνη.



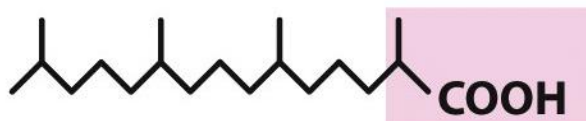
2. Το D-μεθυλομηλονυλο-CoA μετατρέπεται στο L-ισομερές.
3. Το L-μεθυλομηλονυλο-CoA μετατρέπεται σε ηλέκτρο-υλο-CoA με μια αντίδραση ενδομοριακής μετάθεσης που καταλύεται από τη *μουτάση του μεθυλομηλονυλο-CoA*, η οποία περιέχει ως συνένζυμο την κοβαλαμίνη, ένα παράγωγο της βιταμίνης  $B_{12}$ .

## Τα λιπαρά οξέα οξειδώνονται επίσης στα υπεροξειδισώματα

- Αν και η κύρια θέση οξείδωσης των λιπαρών οξέων στα ζωικά κύτταρα είναι η μιτοχονδριακή μήτρα και άλλα κυτταρικά διαμερίσματα όπως τα υπεροξειδισώματα περιέχουν επίσης ένζυμα ικανά να οξειδώνουν τα λιπαρά οξέα σε ακετυλο-CoA.
- Μια σημαντική διαφορά μεταξύ της οξείδωσης στα μιτοχόνδρια και αυτής στα υπεροξειδισώματα είναι η ικανότητα των δεύτερων να διασπούν λιπαρά οξέα με πολύ μακριές ανθρακικές αλυσίδες όπως το εισοσιεξανικό οξύ (26:0) ή λιπαρά οξέα με διακλαδισμένες αλυσίδες όπως το φυτανικό και το πριστανικό οξύ.
- Αυτά τα λιγότερο κοινά οξέα που λαμβάνονται με τη διατροφή από γαλακτοκομικά προϊόντα, το λίπος των μηρυκαστικών, το κρέας και τα ψάρια καταβολίζονται με τη βοήθεια επιπρόσθετων ενζυμικών συστημάτων σε λιπαρά οξέα με βραχύτερες αλυσίδες, καθιστώντας τα έτσι καλύτερα υποστρώματα για μιτοχονδριακή β-οξείδωση.



**Phytanic acid**

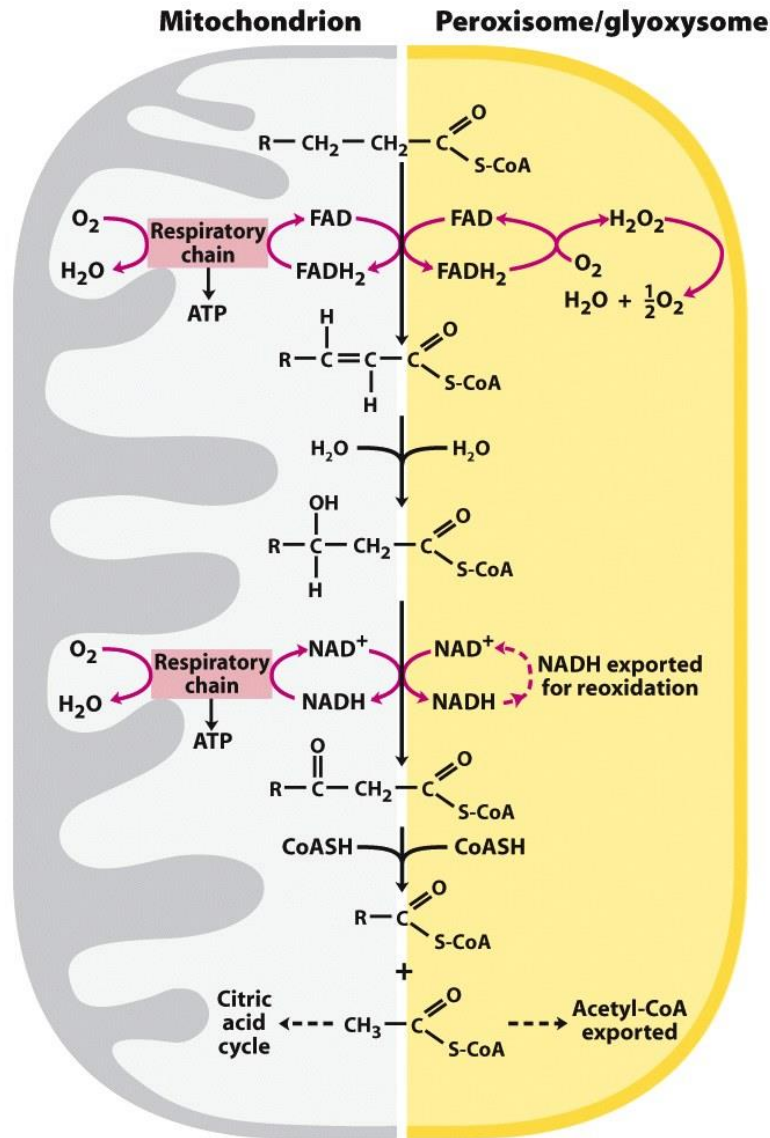


**Pristanic acid**



Στα φυτικά κύτταρα, η κύρια θέση οξείδωσης των λιπαρών οξέων δεν είναι τα μιτοχόνδρια αλλά τα υπεροξειδιοσώματα ή τα γλυοξυσώματα (οργανίδια που βρίσκονται μόνο σε βλαστώνοντες σπόρους).

Σύγκριση της β-οξείδωσης στα μιτοχόνδρια και στα υπεροξειδιοσώματα



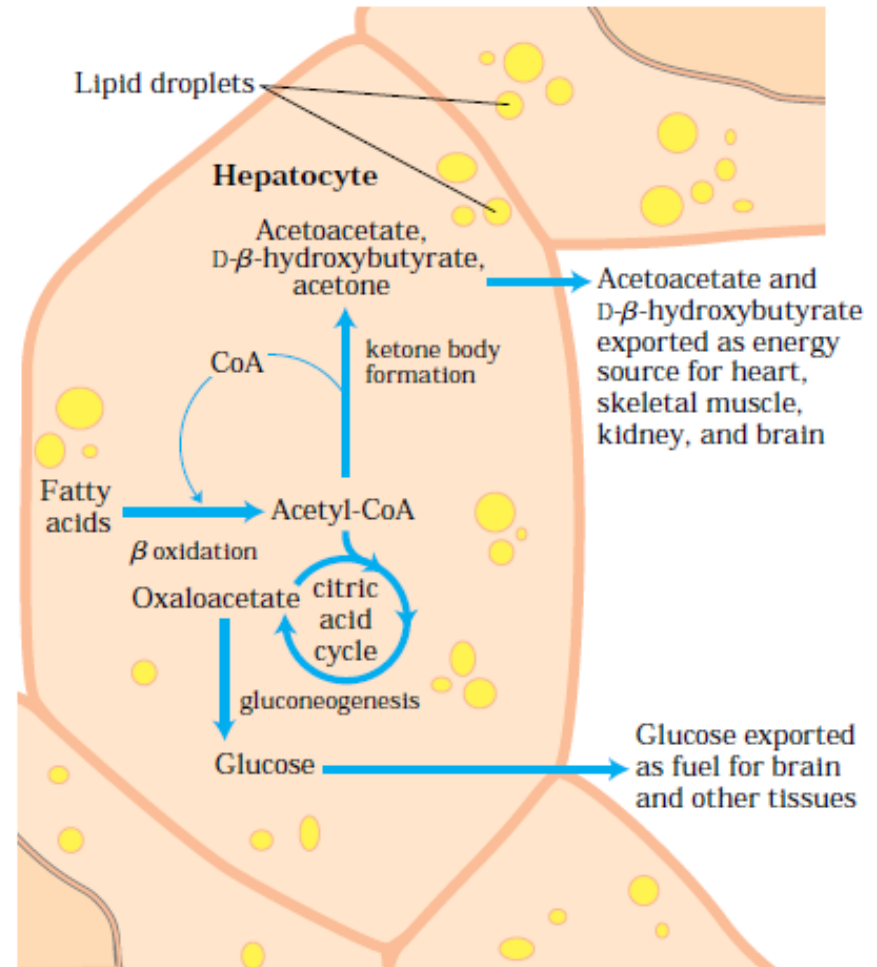
Η οξείδωση στα υπεροξειδιοσώματα διαφέρει από την β-οξείδωση στην εναρκτήρια αντίδραση αφυδρογόνωσης. Τα ηλεκτρόνια προσλαμβάνονται άμεσα από το μοριακό οξυγόνο και όχι μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας.

Το παραγόμενο  $H_2O_2$  διασπάται από την **καταλάση** σε νερό και οξυγόνο.

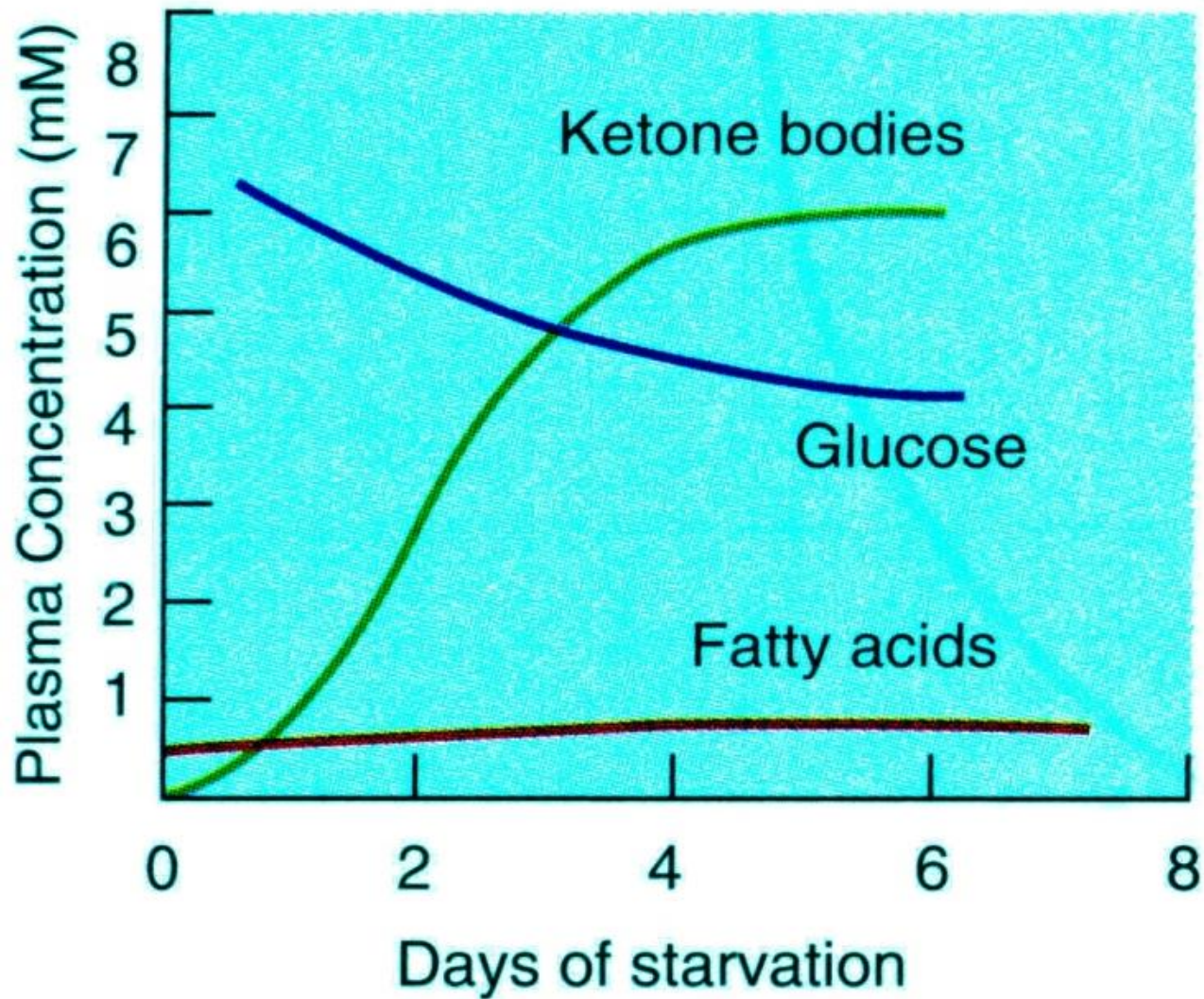
# ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΟ ΗΠΑΡ

Σε συνθήκες που προάγουν τη γλυκονεογένεση (π.χ. περίπτωση νηστείας, όπου παρατηρείται αυξημένη λιπόλυση, μη ελεγχόμενος διαβήτης, αλλά και κατά την αποικοδόμηση των ανθρακικών σκελετών των κετοπλαστικών αμινοξέων) η ταχύτητα του κύκλου του κιτρικού οξέος ελαττώνεται γιατί το οξαλοξικό καταναλώνεται για την παραγωγή γλυκόζης και συνεπώς δεν είναι διαθέσιμο για την αντίδραση συμπύκνωσης με το ακετυλο-CoA.

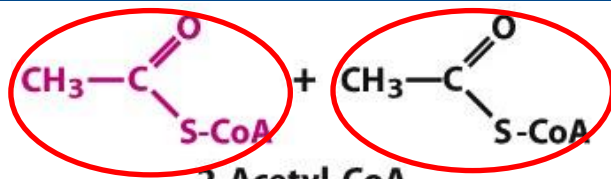
Έτσι, το πλεονάζον ακετυλο-CoA μετατρέπεται σε ακετοξικό, ενώ το απελευθερούμενο H-CoA επιτρέπει την συνέχιση της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων.



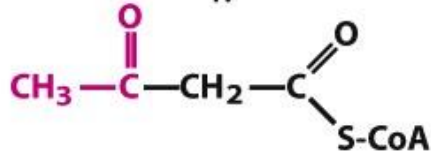




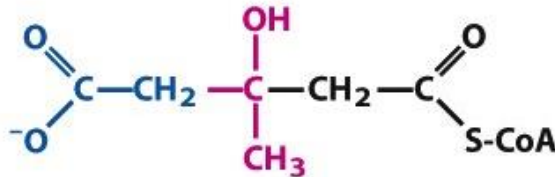




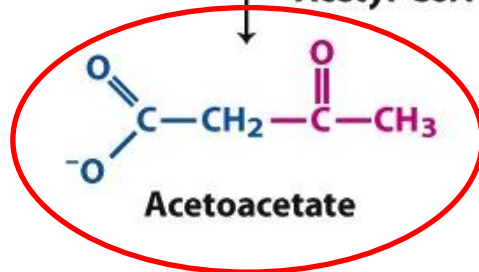
2 Acetyl-CoA



Acetoacetyl-CoA



$\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)



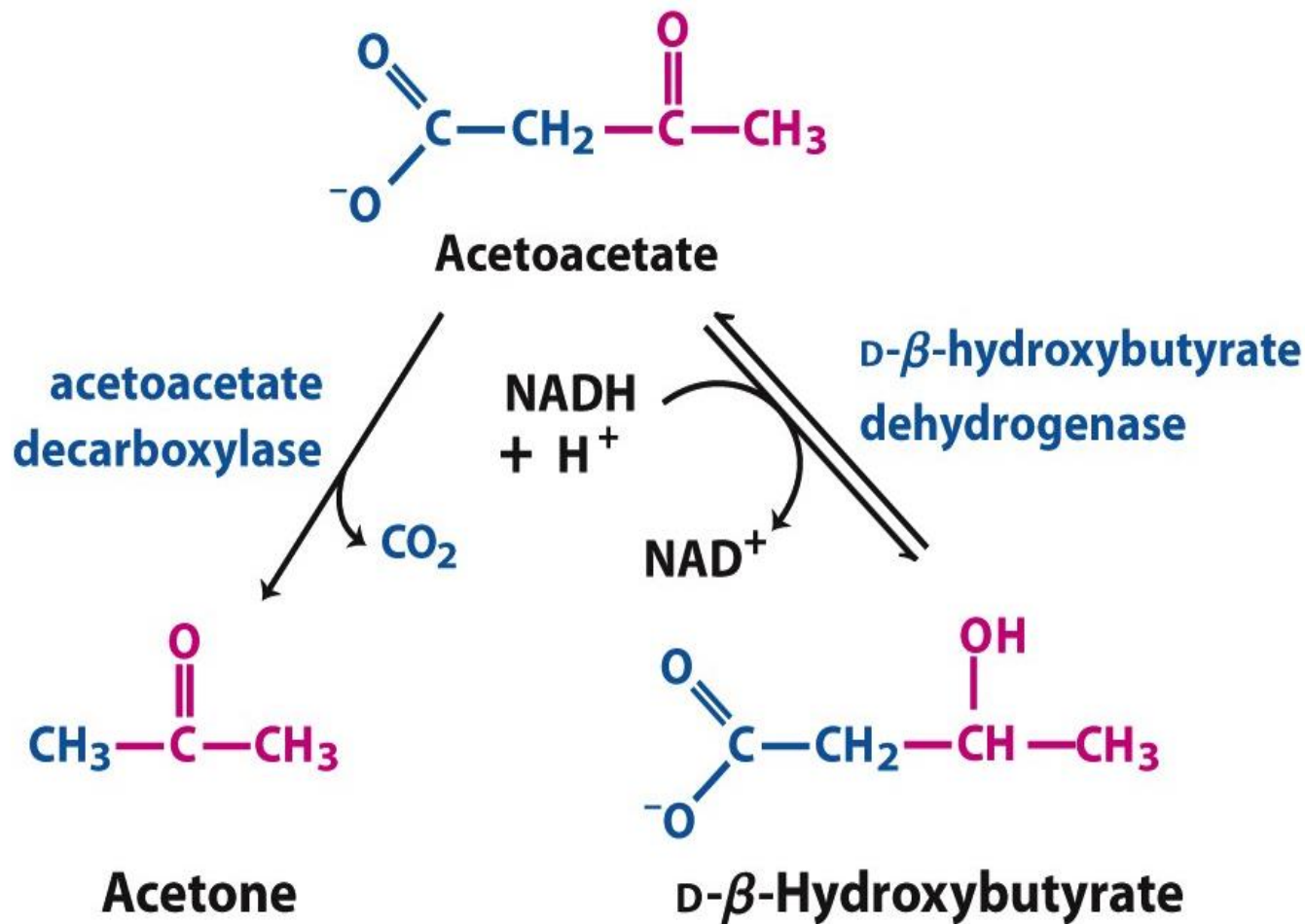
Σύνθεση  
κετονοσωμάτων

Τα κετονοσώματα παράγονται στο ήπαρ από το ακετυλο-CoA σε τρία βήματα που καταλύονται από:

1. Τη *θειολάση*
2. μια *συνθάση*
3. και μια *λυάση*

2 ακετυλο-CoA → ακετοξικό + 2 ΗCoA

Με αναγωγή του ακετοξικού παράγεται το D-3 υδροξυ-βουτυρικό και με αποκαρβοξυλίωση η ακετόνη.





Τα κετονοσώματα αποτελούν ένα κύριο καύσιμο για παροχή ενέργειας ορισμένων ιστών.

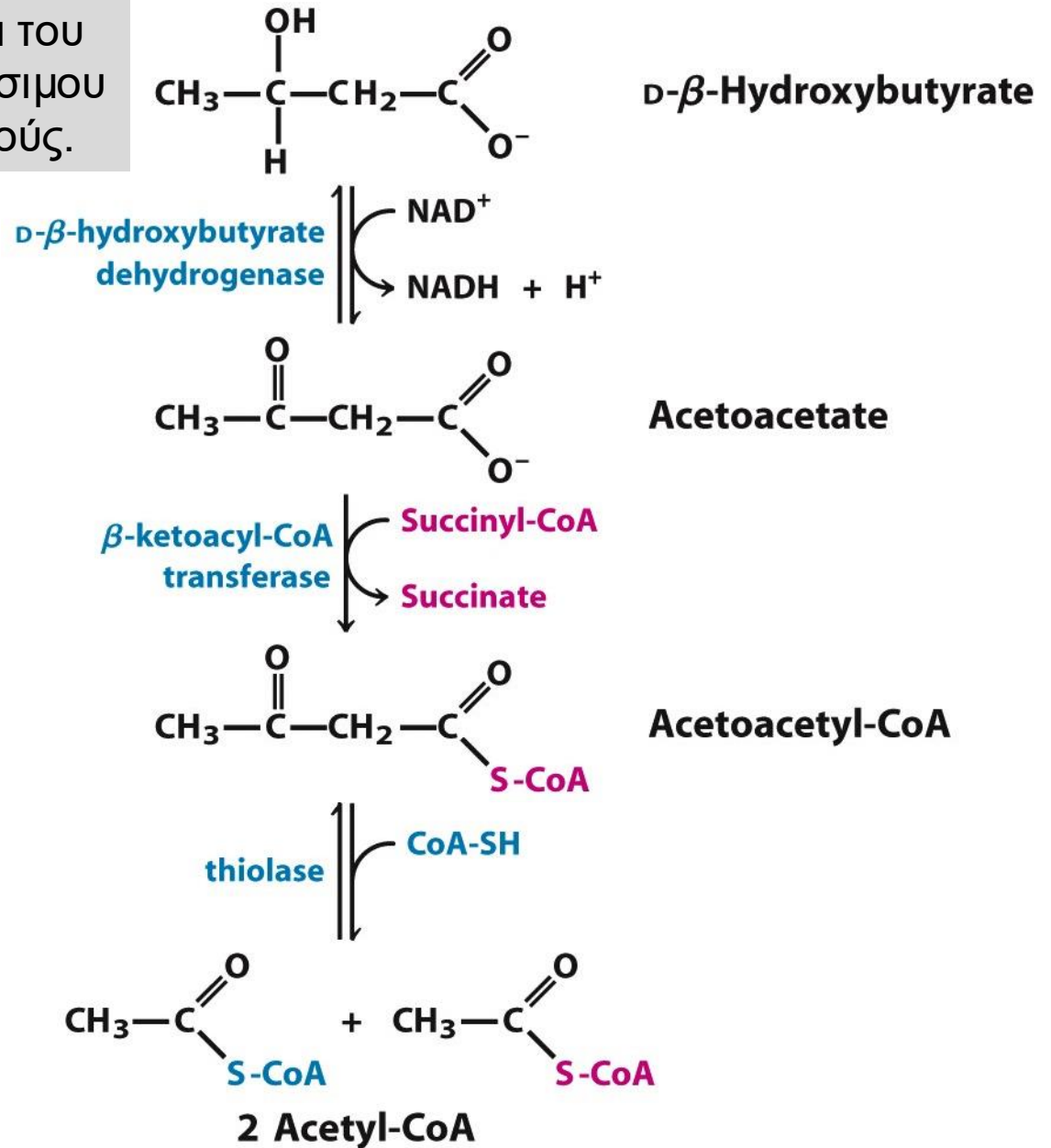
- Τα κετονοσώματα διαχέονται από τα ηπατικά μιτοχόνδρια στο αίμα και μεταφέρονται στους περιφερειακούς ιστούς, ορισμένοι εκ των οποίων τα χρησιμοποιούν ως κύριο μεταβολικό καύσιμο.
- Ο καρδιακός μυς και ο νεφρικός φλοιός χρησιμοποιούν κατά προτίμηση το ακετοξικό αντί της γλυκόζης.
- Αν και ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί ως κύριο καύσιμο τη γλυκόζη, σε καταστάσεις αστίας μπορεί να χρησιμοποιήσει μετά από μια περίοδο προσαρμογής και το ακετοξικό.

Αξιοποίηση του ακετοξικού και του D-β-υδροξυβουτυρικού ως καύσιμου από τους περιφερειακούς ιστούς.

Το D-β-υδροξυβουτυρικό οξειδώνεται σε ακετοξικό,

το οποίο συνδεόμενο με το συνένζυμο A που του προσφέρεται από το ηλεκτρουλο-CoA σχηματίζει το ακετο-ακετυλοCoA.

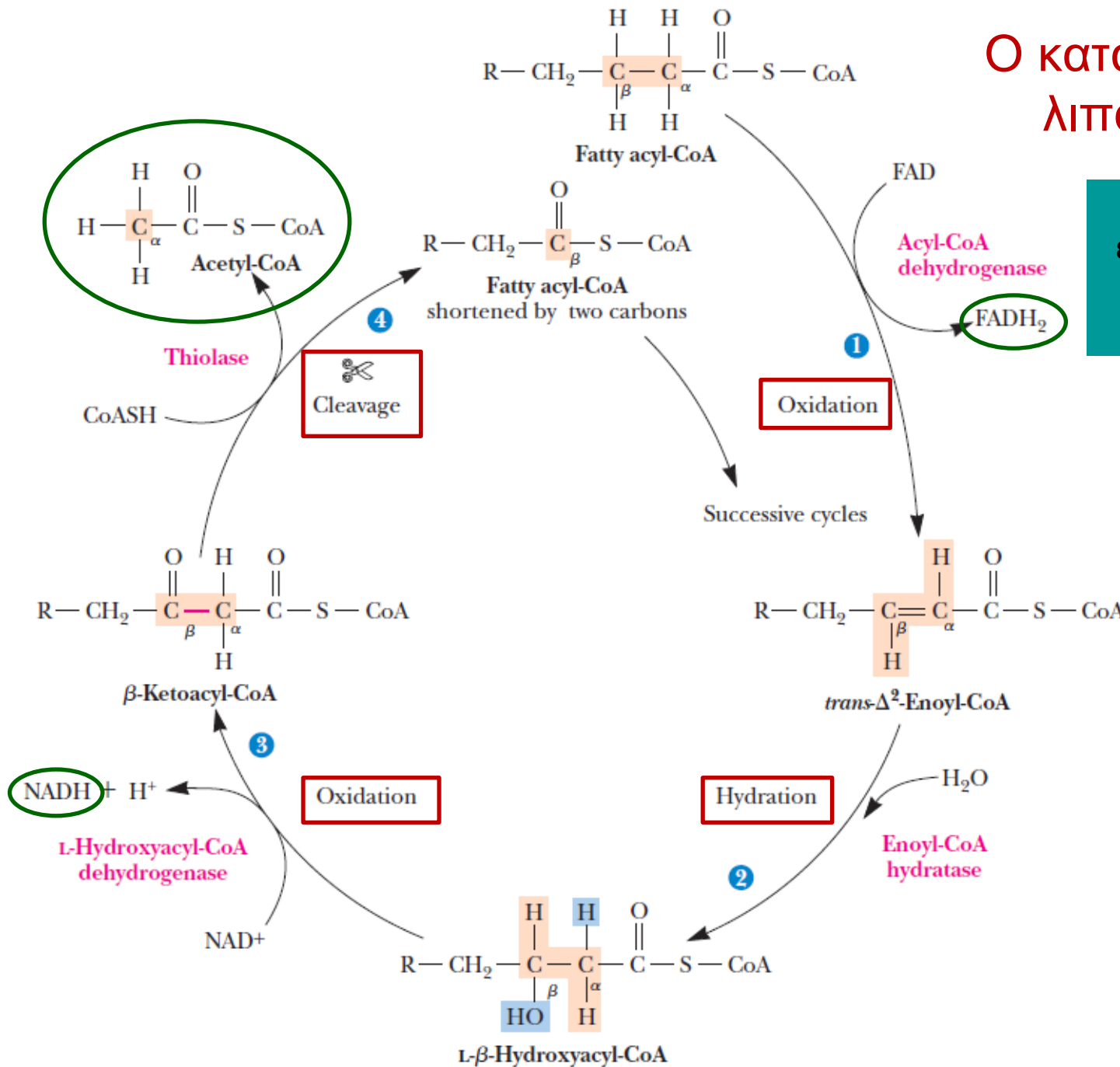
Αυτό διασπάται από τη θειολάση σε 2 μόρια ακετυλο-CoA, τα οποία και χρησιμοποιούνται για τη παροχή ενέργειας στους περιφερειακούς ιστούς.



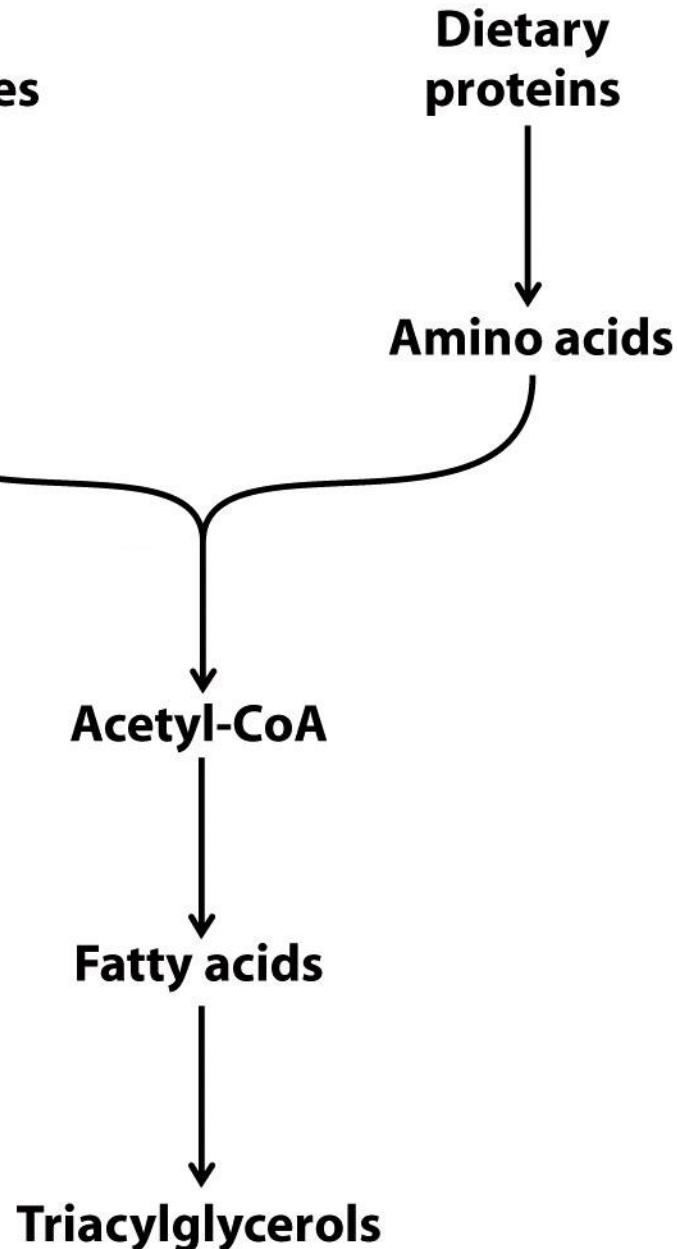
# Ο καταβολισμός των λιπαρών οξέων

Τα λίπη αποτελούν ένα αποδοτικό μέσο αποθήκευσης ενέργειας.

Τα λιπαρά οξέα αφού πρώτα ενεργοποιηθούν με κατανάλωση δύο δεσμών υψηλής ενέργειας, μεταφέρονται στη μιτοχονδριακή μήτρα, όπου υφίστανται τις αντιδράσεις της β-οξειδωσης.



## Σύνθεση λιπαρών οξέων



Όταν οι ενεργειακές ανάγκες είναι καλυμμένες, το πλεονάζων ακέτυλο CoA αξιοποιείται για τη σύνθεση λιπαρών οξέων, τα οποία στη συνέχεια μετατρέπονται σε τριακυλογλυκερόλες.

# Η σύνθεση λιπαρών οξέων και λιπιδικών ενώσεων διαφέρει από τη διάσπασή τους.

Τα λιπαρά οξέα συντίθενται από μια σειρά αντιδράσεων που ακολουθεί, από πολλές απόψεις, διαφορετική στρατηγική σε σχέση με την αντίστοιχη διαδικασία αποικοδόμησής τους:

1. Τα ενδιάμεσα προϊόντα της σύνθεσης λιπαρών οξέων συνδέονται ομοιοπολικά με τις σουλφυδρυλομάδες ειδικών πρωτεϊνών, των **ακυλοφόρων πρωτεϊνών (acyl carrier proteins) (ACP)**. Αντίθετα, τα ενδιάμεσα προϊόντα της αποικοδόμησής τους δεσμεύονται στην  $-SH$  ομάδα του συνενζύμου A.
2. Η σύνθεση των λιπαρών οξέων πραγματοποιείται στο κυτταροδιάλυμα, ενώ η αποικοδόμησή τους στα μιτοχόνδρια.
3. Στα ζωικά κύτταρα, τα ένζυμα σύνθεσης των λιπαρών οξέων ανήκουν σε ένα μόνο πολυπεπτίδιο μεγάλου μήκους, τη **συνθάση των λιπαρών οξέων**, ενώ τα ένζυμα αποικοδόμησης είναι ανεξάρτητες πρωτεΐνες. (Τα φυτικά και βακτηριακά κύτταρα χρησιμοποιούν διαφορετικά ένζυμα για τις βιοσυνθετικές αντιδράσεις).
4. Το συνένζυμο που συμμετέχει στις οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις σύνθεσης των λιπαρών οξέων είναι το  $NADP^+/NADPH$ , ενώ η αποικοδόμηση χρησιμοποιεί το ζεύγος  $NAD^+/NADH$  και  $FAD/FADH_2$ .

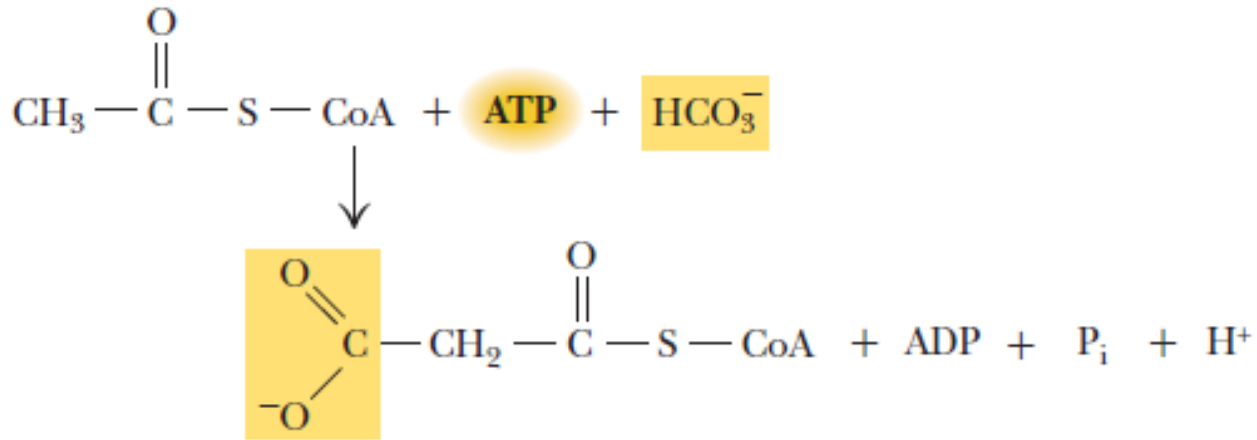
# Πώς συντίθενται τα λιπαρά οξέα;

Η στρατηγική που ακολουθείται για τη σύνθεση των λιπαρών οξέων είναι η εξής:

1. Οι αλυσίδες των λιπαρών οξέων δομούνται με τη διαδοχική προσθήκη δομικών μονάδων δυο ατόμων άνθρακα που προέρχονται από το *ακέτυλο-CoA*.
2. Οι μονάδες οξικού ενεργοποιούνται με τον σχηματισμό *μηλονυλο-CoA* με δαπάνη ATP.
3. Η προσθήκη μονάδων δύο ατόμων άνθρακα στην επεκτεινόμενη αλυσίδα συντελείται με αποκαρβοξυλίωση του *μηλονυλο-CoA*.
4. Οι αντιδράσεις επιμήκυνσης επαναλαμβάνονται έως ότου η αναπτυσσόμενη αλυσίδα συμπληρώσει μήκος 16 ατόμων άνθρακα (παλμιτικό οξύ).
5. Διαφορετικά ένζυμα προσθέτουν διπλούς δεσμούς και επιπλέον μονάδες άνθρακα στην υδρογονανθρακική αλυσίδα.



# Καθοριστικό βήμα στη σύνθεση των λιπαρών οξέων είναι ο σχηματισμός του μηλονυλο-CoA.



- Η αντίδραση καταλύεται από την *καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA*, η οποία περιέχει ως προσθετική ομάδα τη βιοτίνη – ομοιοπολικά συνδεδεμένη με την ε-αμινομάδα ενός καταλοίπου λυσίνης, όπως στην καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού.
- Το ένζυμο αυτό αποτελεί το βασικό ρυθμιστικό ένζυμο για το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων.

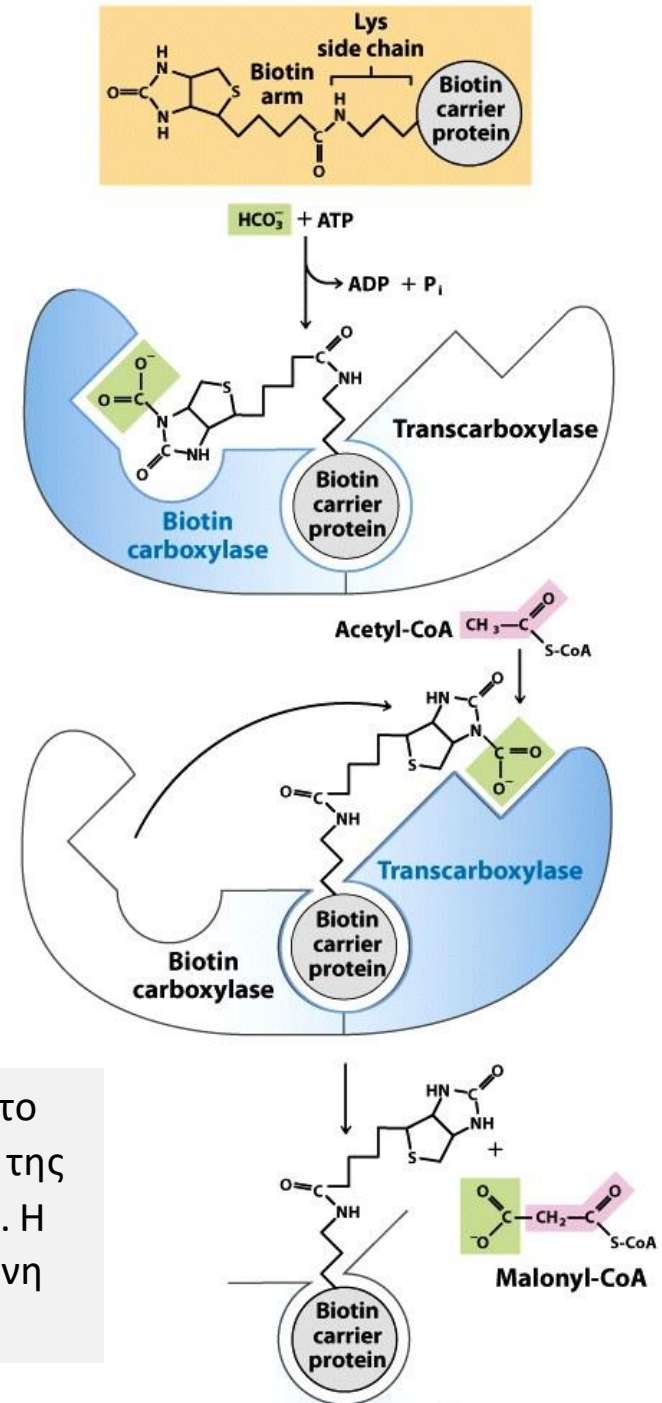
# Η αντίδραση της καρβοξυλάσης του ακετυλο-CoA.

Το ένζυμο έχει τρεις λειτουργικές περιοχές:

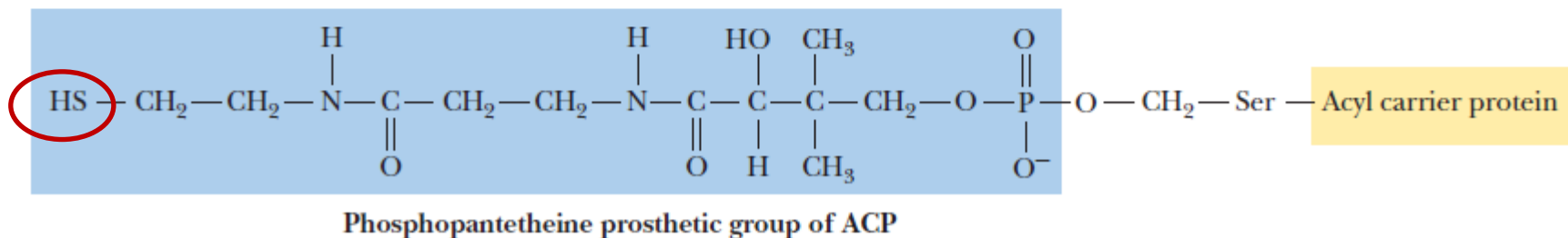
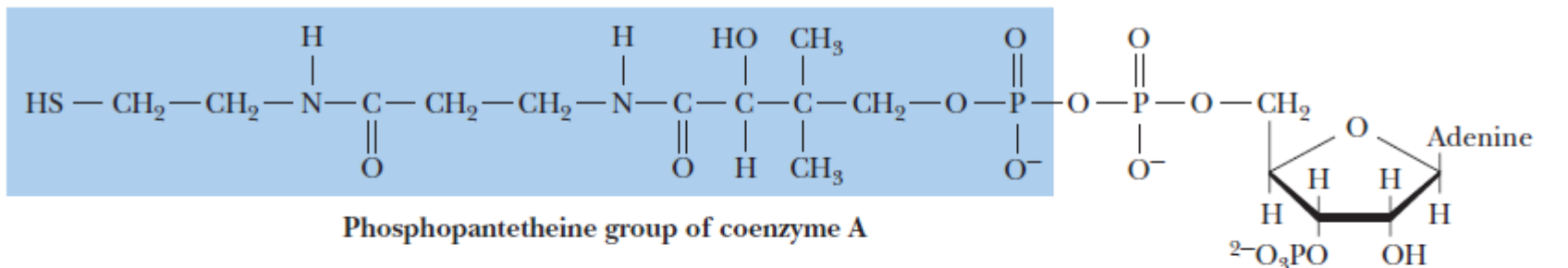
Τον **φορέα της βιοτίνης** (γκρι)

Την **καρβοξυλάση της βιοτίνης**, που ενεργοποιεί το  $\text{CO}_2$  με την προσάρτησή του σ' ένα άζωτο του δακτυλίου της βιοτίνης με μια ATP-εξαρτώμενη αντίδραση και την **τρανσκαρβοξυλάση**, που μεταφέρει το ενεργοποιημένο  $\text{CO}_2$  (σκιασμένο πράσινο) από τη βιοτίνη στο ακετυλο-CoA, παράγοντας το μηλονυλο-CoA.

Ο μακρύς, εύκαμπτος βραχίονας της βιοτίνης μεταφέρει το ενεργοποιημένο  $\text{CO}_2$  από την περιοχή της καρβοξυλάσης της βιοτίνης προς τη δραστική θέση της τρανσκαρβοξυλάσης. Η ενεργή περιοχή του ενζύμου σε κάθε βήμα είναι σκιασμένη μπλε.



Το μηλότυλο-CoA, καθώς και τα ενδιάμεσα προϊόντα της σύνθεσης των λιπαρών οξέων προσδένονται στην ακυλοφέρουσα πρωτεΐνη (ACP), η οποία αποτελεί τμήμα της συνθάσης της λιπαρών οξέων.



Η σουλφυδρυλομάδα του φωσφοπαντοθενικού συνδέεται με την ακυλομάδα.

Η ACP είναι μια απλή πολυπεπτιδική αλυσίδα που αποτελείται από 77 αμινοξικά κατάλοιπα και μπορεί να θεωρηθεί ως μια γιγάντια προσθετική ομάδα, ένα «μακρο-CoA».

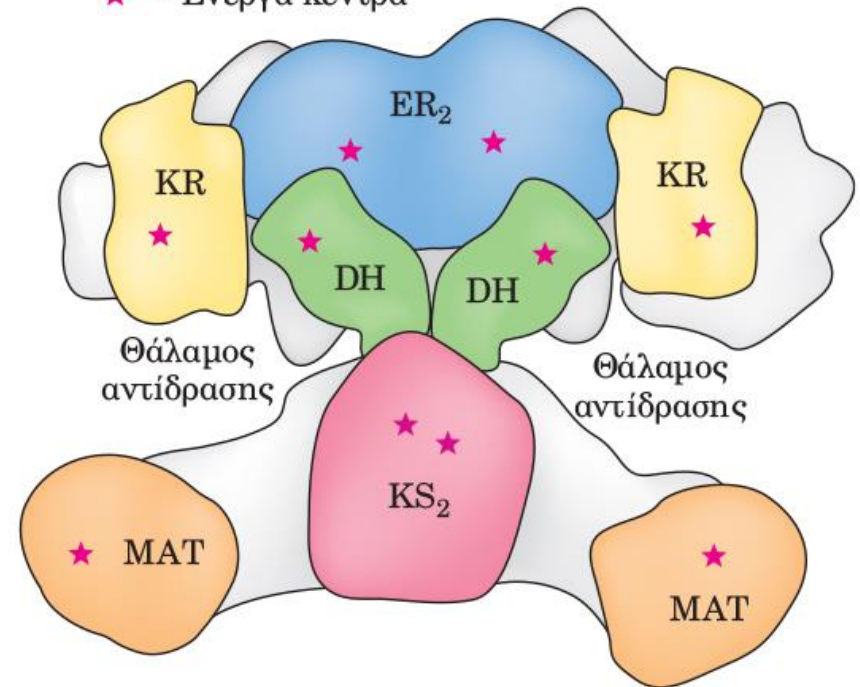
# Δομή της συνθάσης των λιπαρών οξέων στα θηλαστικά.

Όλες οι ενεργές θέσεις στο σύστημα των θηλαστικών βρίσκονται σε διαφορετικές αυτοτελείς δομικές περιοχές (επικράτειες) μέσα σε μια ενιαία γιγάντια πολυπεπτιδική αλυσίδα.

AT: Ακετυλοτρανσφεράση  
MPT: Μηλόλυλο / παλμιτοϋλο τρανσφεράση  
MAT: Τρανσακετυλάση μηλόλυλο-CoA-  
ακέτυλο-CoA-ACP  
TE: Θειοεστεράση  
ACP: Ακυλοφόρος πρωτεΐνη  
PPT: Φωσφοπαντεθεινυλο  
τρανσφεράση  
KR:  $\beta$ -Κετοάκυλο αναγωγή  
KS:  $\beta$ -Κετοάκυλο συνθάση  
ER:  $\beta$ -Ενοϋλο αναγωγή  
DH: Αφυδατάση

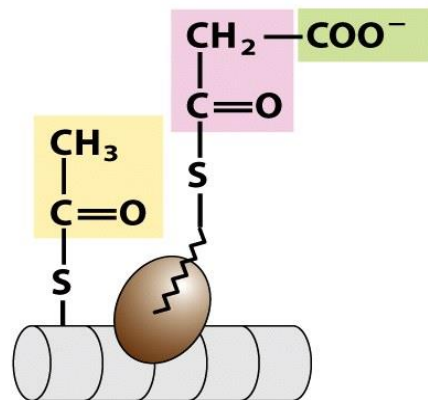
## Συνθάση λιπαρών οξέων των θηλαστικών

★ = Ενεργά κέντρα



Για την έναρξη της σύνθεσης των λιπαρών οξέων πρέπει πρώτα ένα ακετυλο-CoA και ένα μηλονυλο-CoA να ενωθούν με την συνθάση των λιπαρών οξέων:

Η ένωση της μηλονυλομάδας γίνεται στη -SH της ACP και της ακετυλομάδας στην -SH ομάδα της επικράτειας της β-κετοακυλο-ACP συνθάσης του ενζύμου (KS).

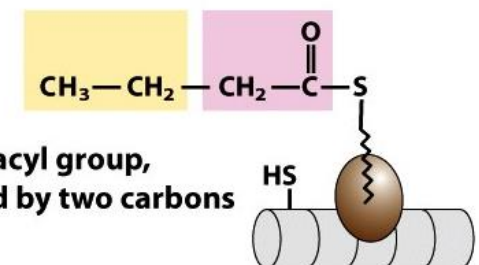
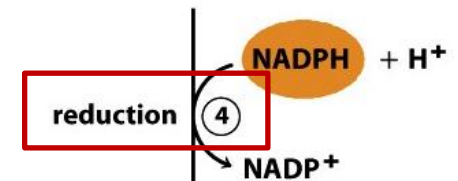
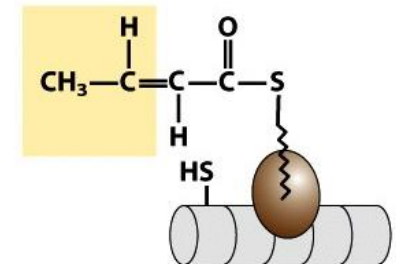
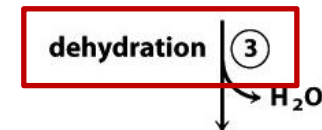
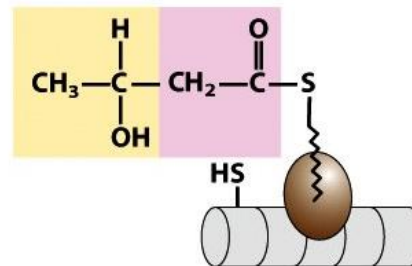
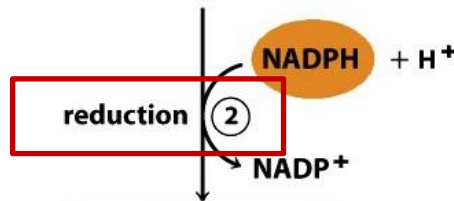
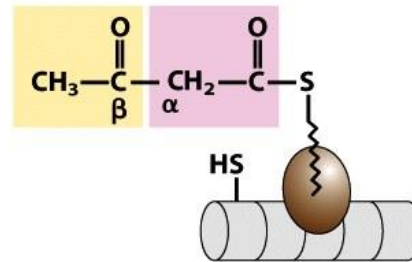
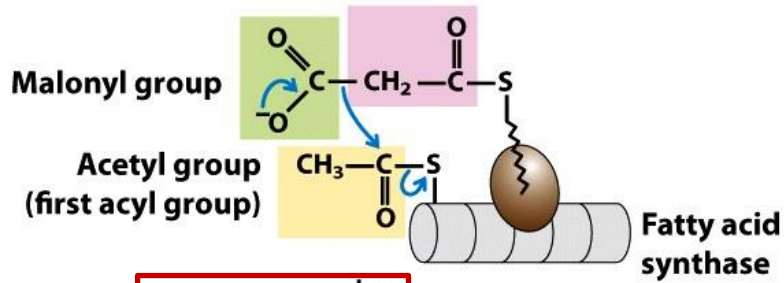


Έτσι οι δυο πρόδρομες ουσίες για τη σύνθεση των λιπαρών οξέων είναι ενεργοποιημένες και έτοιμες για το σχηματισμό της πρώτης ουσίας με 4 άτομα C.

Αυτό επιτυγχάνεται με ένα κύκλο από τέσσερις αντιδράσεις:

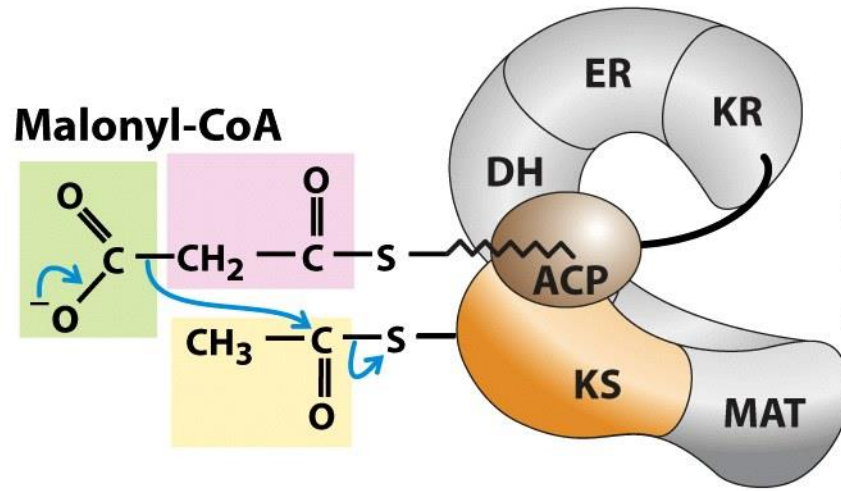
- Η πρώτη αντίδραση είναι αντίδραση **συμπύκνωσης** (ένωση άνθρακα - άνθρακα με απλό δεσμό).
- η δεύτερη είναι μια **αναγωγή**,
- η τρίτη μια **αφυδάτωση**
- και η τέταρτη είναι μια **αναγωγική** αντίδραση.

# Συνοπτική απεικόνιση της πορείας σύνθεσης των λιπαρών οξέων.



Η ανθρακική αλυσίδα του συντιθέμενου λιπαρού οξέος επιμηκύνεται με επαναλαμβανόμενους κύκλους των τεσσάρων αντιδράσεων και δότη της προστιθέμενης διανθρακικής ομάδας το μηλότυλο-ACP.

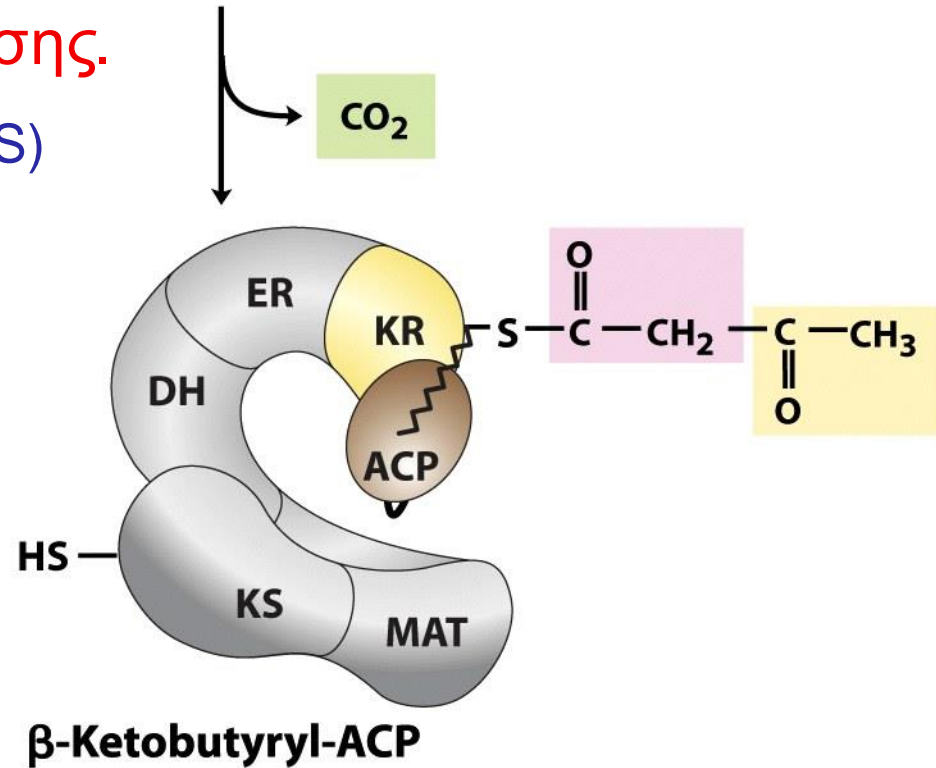


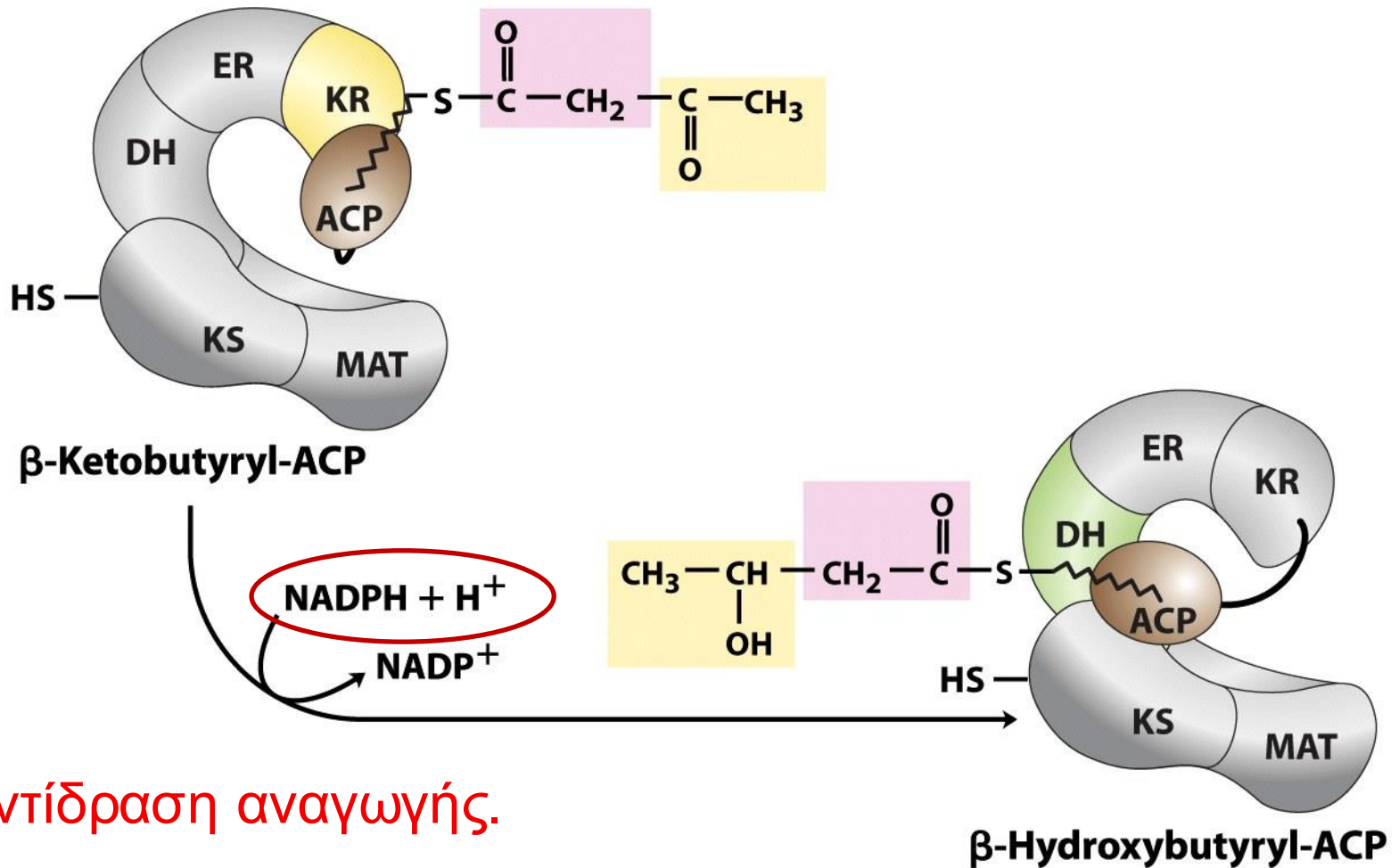


Το σύμπλοκο της συνθάσης των λιπαρών οξέων φορτισμένο με μια μηλονυλομάδα και μια ακετυλομάδα.

## 1. Αντίδραση συμπύκνωσης.

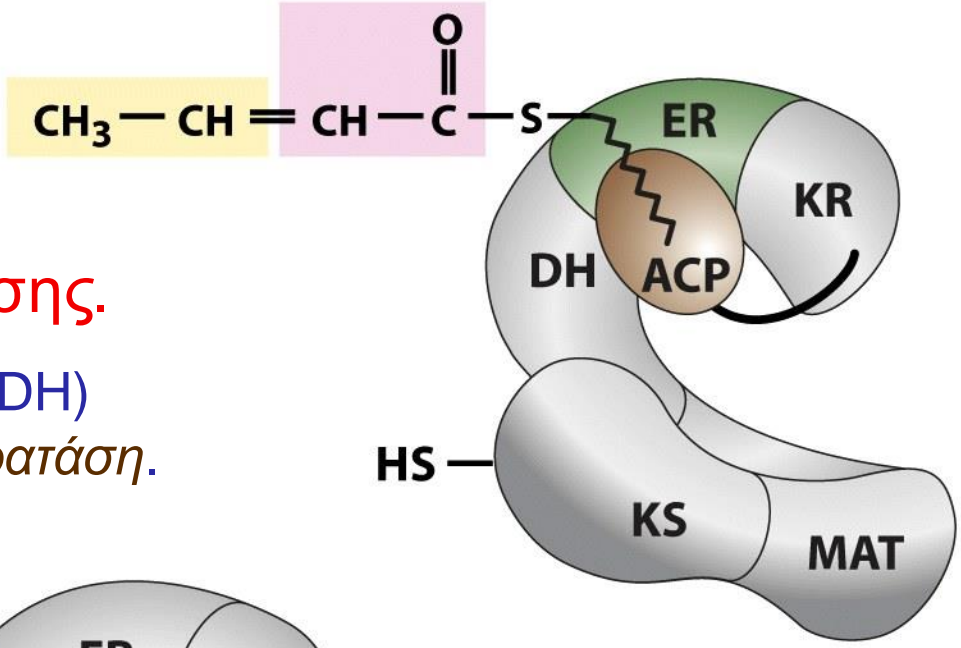
Καταλύεται από το ένζυμο (KS)  
β-κετοακυλο-ACP συνθάση





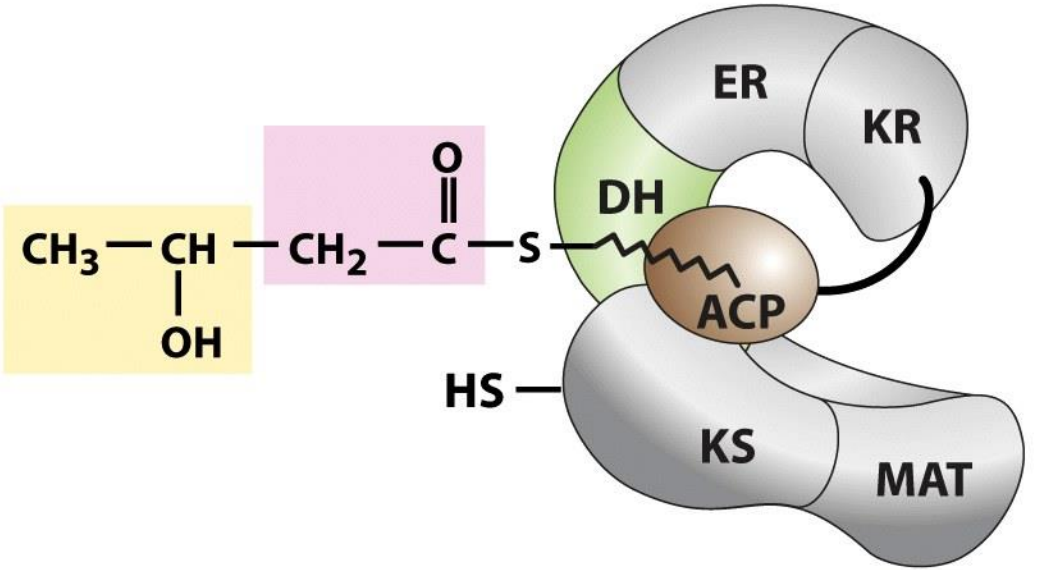
## 2. Αντίδραση αναγωγής.

Καταλύεται από το ένζυμο (KR)  
 *$\beta$ -κετοακυλο-ACP αναγωγάση.*



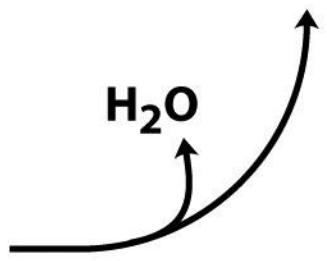
### 3. Αντίδραση αφυδάτωσης.

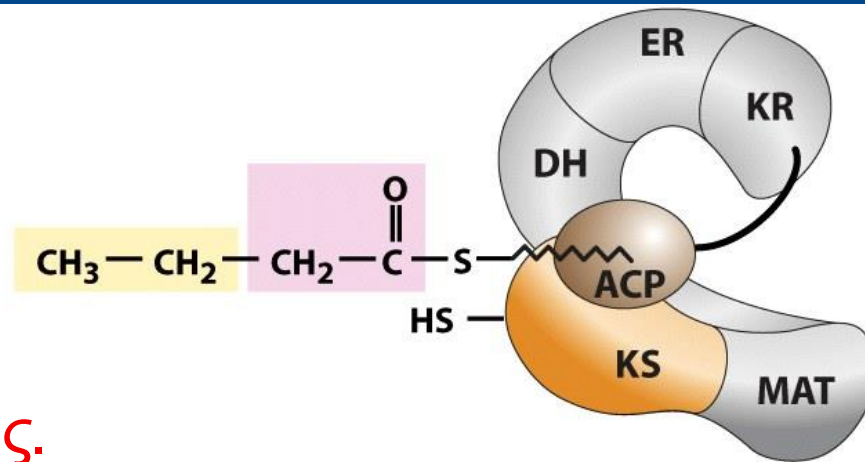
Καταλύεται από το ένζυμο (DH)  
*3-υδροξυακυλο-ACP αφυδρατάση.*



**β-Hydroxybutyryl-ACP**

***trans*-Δ<sup>2</sup>-Butenoyl-ACP**

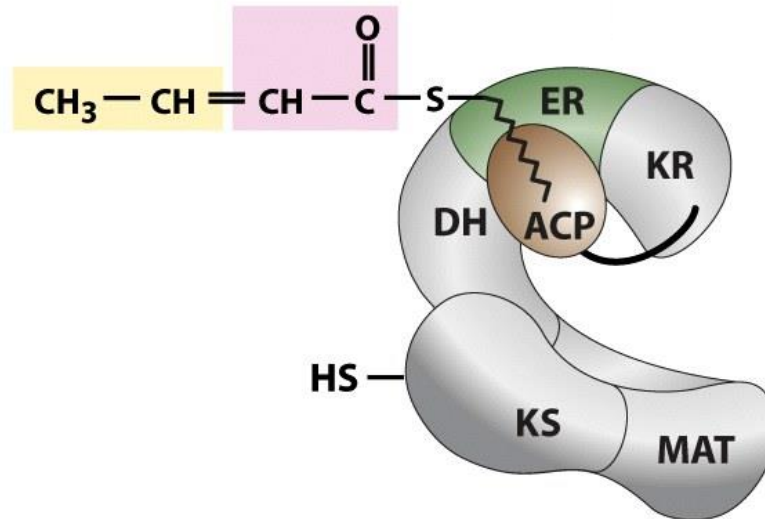
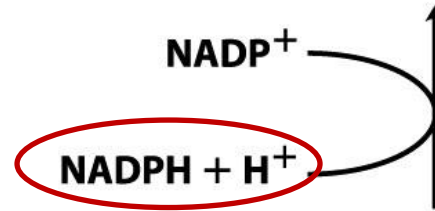




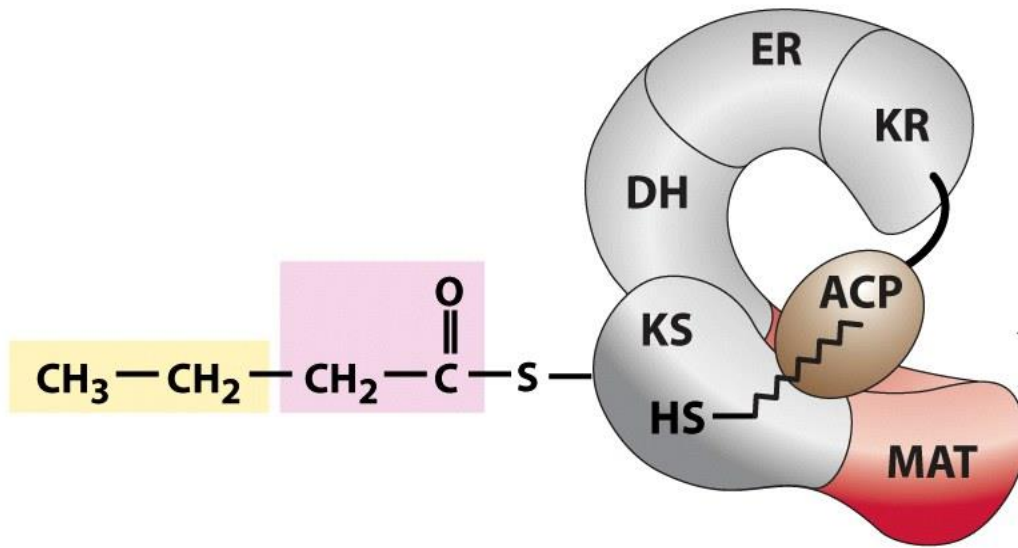
Butyryl-ACP

#### 4. Αντίδραση αναγωγής.

Καταλύεται από το ένζυμο (ER) ενοϋλο-ACP αναγωγάση.

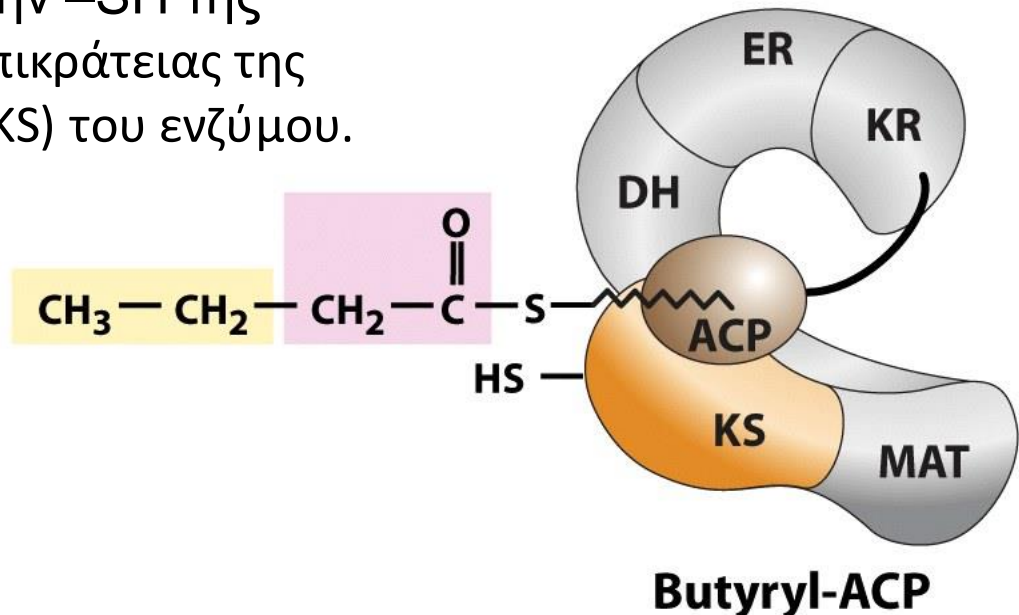


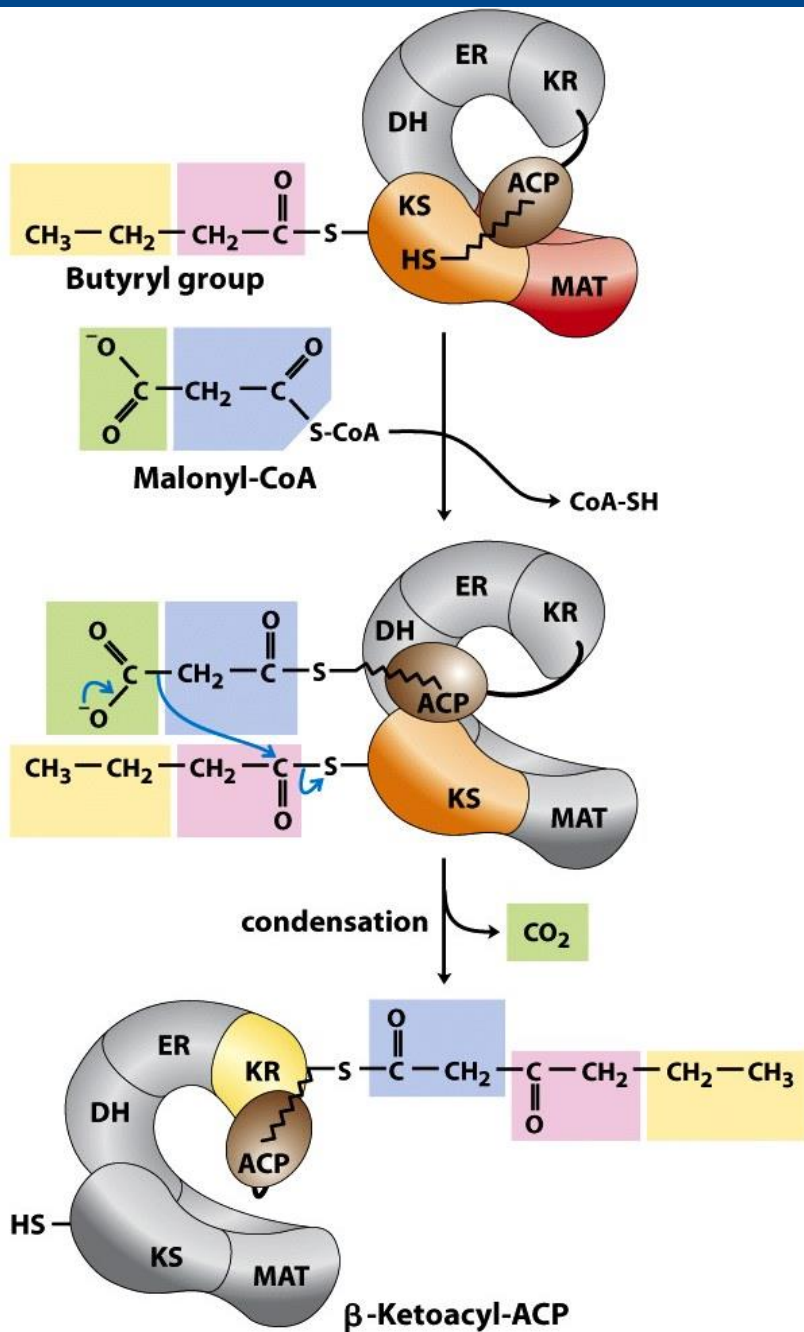
*trans*- $\Delta^2$ -Butenoyl-ACP



## Μετατόπιση

της βουτυρυλομάδας από την -SH της ACP στην -SH ομάδα της επικράτειας της β-κετοακυλο-ACP συνθάσης (KS) του ενζύμου.





**Επαναφόρτιση**  
της-SH της ACP με νέα  
μηλονυλομάδα.

**2<sup>ος</sup> κύκλος αντιδράσεων**  
Αντίδραση συμπύκνωσης .....



# Η ΕΠΙΜΗΚΥΝΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΓΙΝΕΤΑΙ ΑΠΟ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΑ ΕΝΖΥΜΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ.

Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, εκτός του παλμιτικού, που είναι το πρωταρχικό προϊόν της συνθάσης των λιπαρών οξέων, τα κύτταρα συνθέτουν πολύ περισσότερα λιπαρά οξέα.

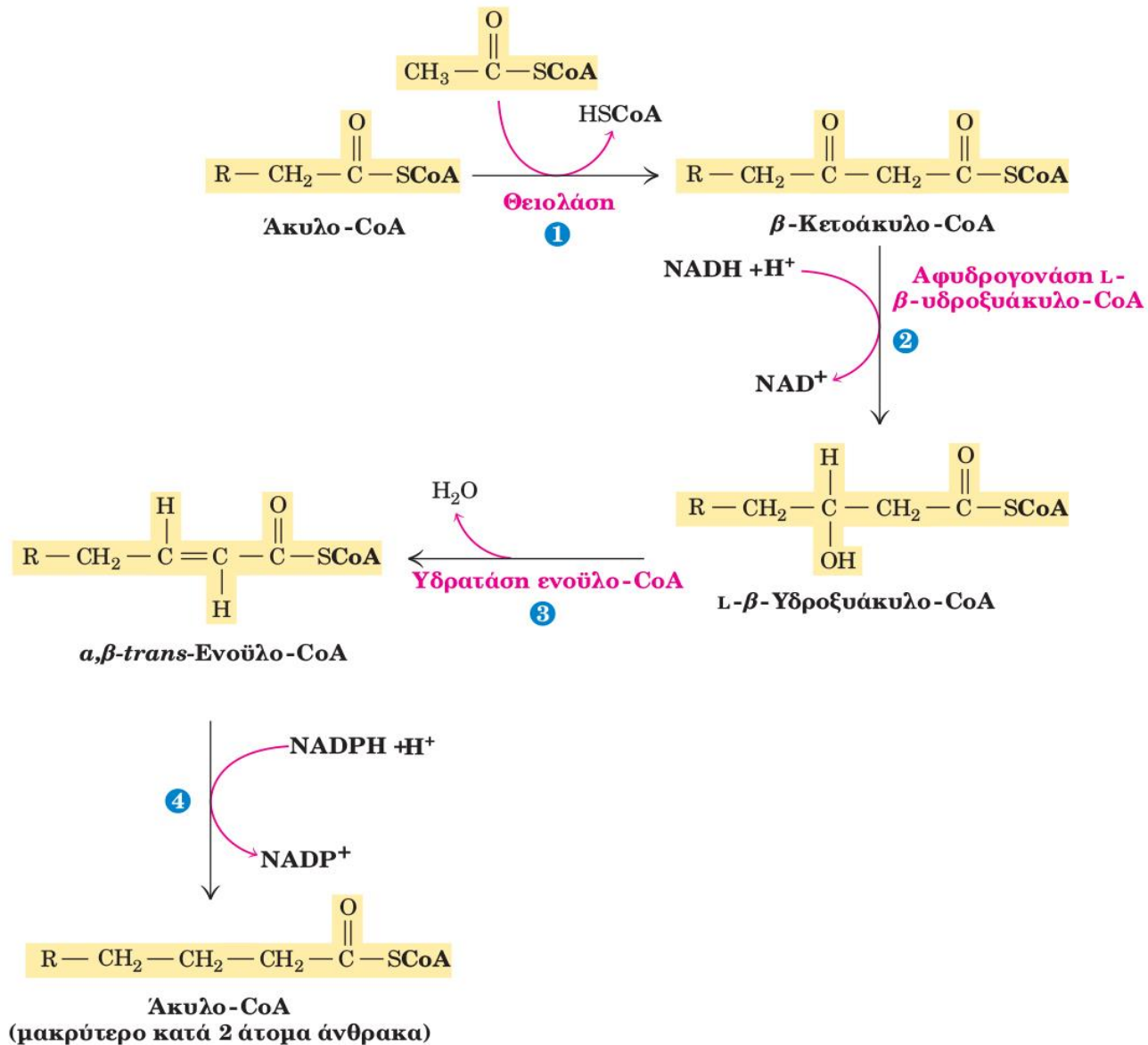
Βραχύτερες υδρογονανθρακικές αλυσίδες συντίθενται εύκολα με απελευθέρωση της αλυσίδας που μπορεί να πραγματοποιηθεί πριν συμπληρωθεί η προσθήκη των 16 ατόμων άνθρακα.

Μακρύτερες αλυσίδες συντίθενται με ειδικές αντιδράσεις επιμήκυνσης, οι οποίες πραγματοποιούνται στα μιτοχόνδρια, αλλά και στην επιφάνεια του ενδοπλασματικού δικτύου (ΕΔ).

Στο σύστημα επιμήκυνσης του ΕΔ, δότης των διανθρακικών μονάδων είναι και πάλι το μηλονυλο-CoA, η δε αντίδραση συμπύκνωσης προάγεται και πάλι με την αποκαρβοξυλίωση του μηλονυλο-CoA.

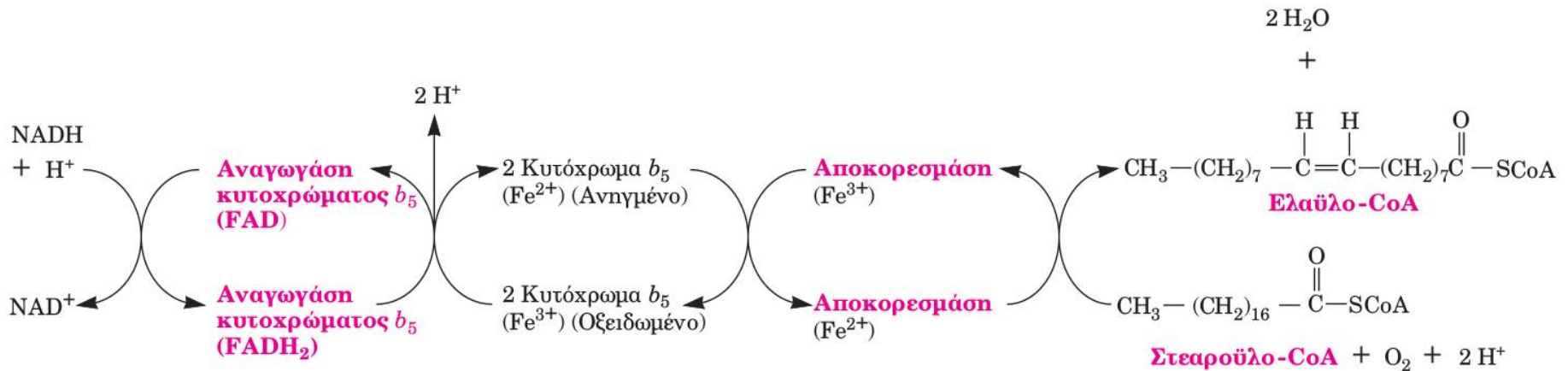
Οι μιτοχονδριακές αντιδράσεις επιμήκυνσης είναι στην πραγματικότητα αντιστροφή των αντιδράσεων β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων, με εξαίρεση το ό,τι χρησιμοποιείται το NADPH, αντί για το FADH<sub>2</sub>, για τον κορεσμό των διπλών δεσμών.

# Οι μιτοχονδριακές αντιδράσεις επιμήκυνσης των λιπαρών οξέων



Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα δημιουργούνται από τα ένζυμα αποκορεσμού που συνδέονται με τη μεμβράνη του ΕΔ.

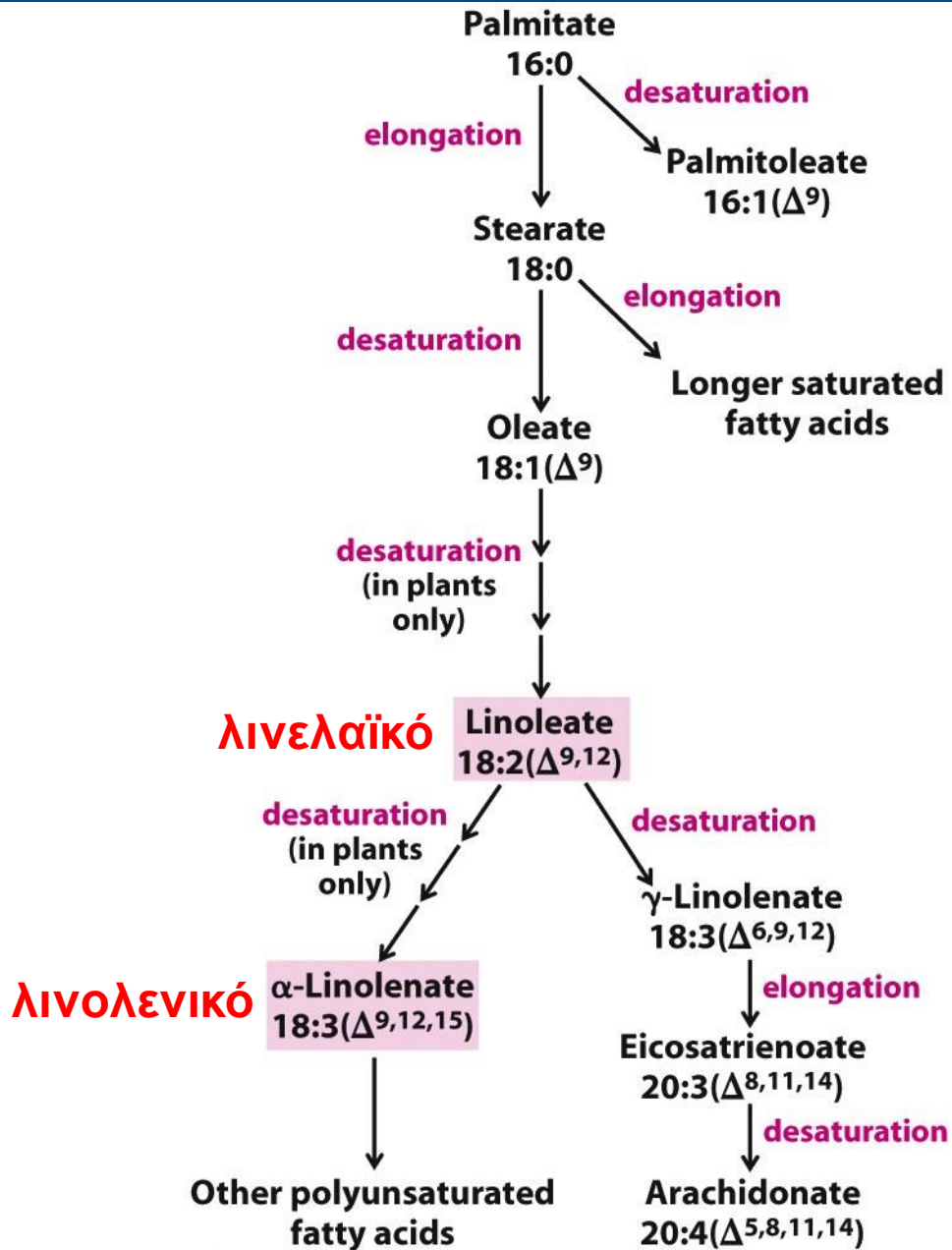
Π.χ. κατά τη μετατροπή του στεαροϋλο-CoA προς ελαϋλο-CoA, εισάγεται ένας  $cis$ - $\Delta^9$  διπλός δεσμός με τη δράση μιας **αποκορεσμάσης του στεαροϋλο-CoA** που περιέχει ένα κέντρο μη αιμικού σιδήρου. Απαιτούνται επίσης NADH και  $O_2$  καθώς επίσης και οι πρωτεΐνες **αναγωγίαση του κυτοχρώματος  $b_5$**  και **κυτόχρωμα  $b_5$** .



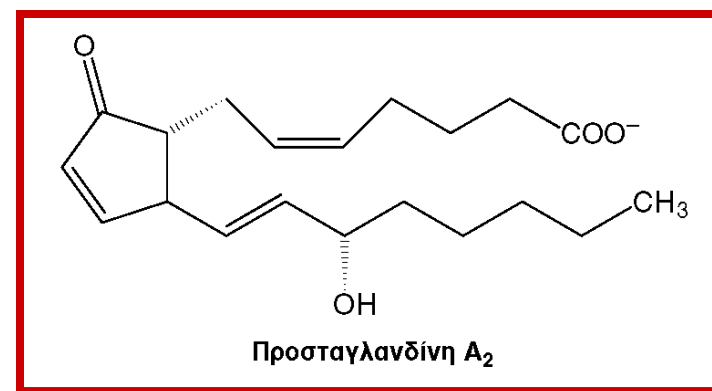
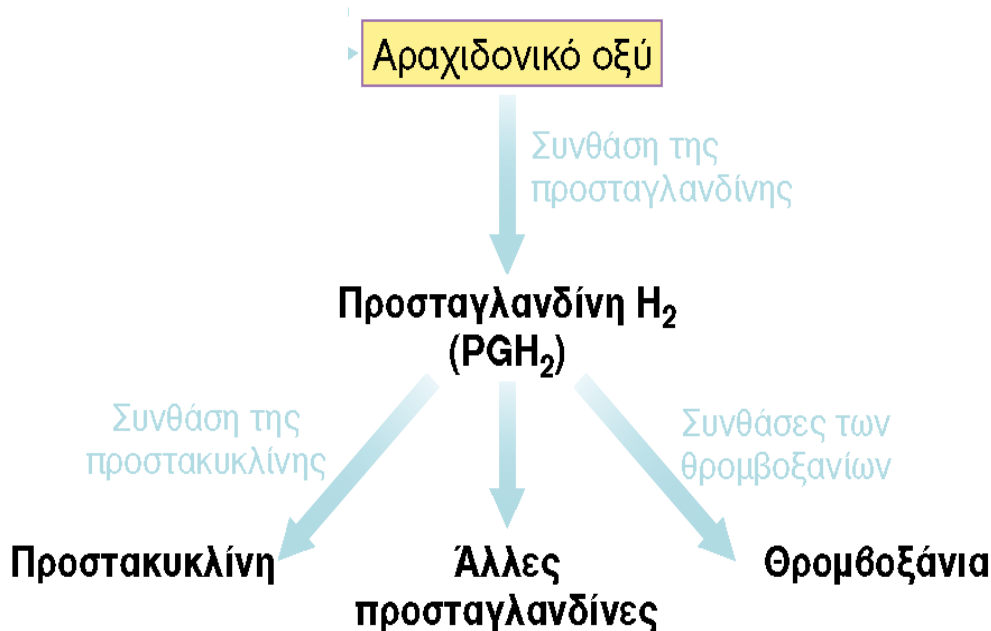
Η αναγωγή του κυτοχρώματος  $b_5$  μεταφέρει ένα ζεύγος ηλεκτρονίων από το NADH στο κυτόχρωμα  $b_5$ . Η οξείδωση του ανηγμένου κυτοχρώματος  $b_5$  συζεύγνυται με την αναγωγή του Fe<sup>3+</sup> σε Fe<sup>2+</sup> στην αποκορεσμάση, δημιουργώντας έναν  $cis$  διπλό δεσμό στη θέση 9,10 του υποστρώματος στεαροϋλο-CoA. Το  $O_2$  είναι ο τελικός αποδέκτης ηλεκτρονίων στον κύκλο αποκορεσμού.

Μια ποικιλία ακόρεστων λιπαρών οξέων μπορεί να δημιουργηθεί με ένα συνδυασμό αντιδράσεων επιμήκυνσης και αποκορεσμού.

Τα θηλαστικά δεν διαθέτουν τα ένζυμα που εισάγουν διπλούς δεσμούς σε άτομα άνθρακα πέρα από το C-9 της αλυσίδας των λιπαρών οξέων. Επομένως, δεν είναι σε θέση να συνθέσουν λινελαϊκό (18:2 cis- $\Delta^9, \Delta^{12}$ ) και λινολενικό (18:3 cis- $\Delta^9, \Delta^{12}, \Delta^{15}$ ), γι' αυτό και αυτά τα λιπαρά οξέα χαρακτηρίζονται ως απαραίτητα λιπαρά οξέα.



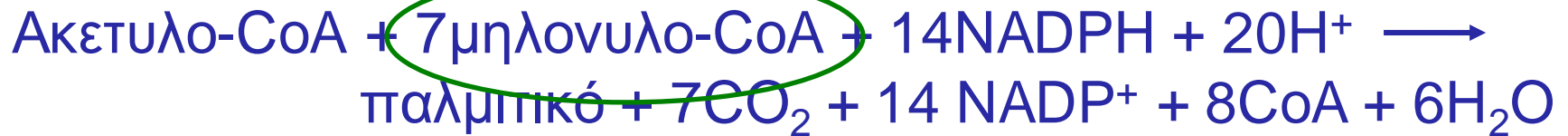
Το αραχιδονικό οξύ (20:4) είναι το κύριο πρόδρομο μόριο για τη σύνθεση των εικοσανοειδών ορμονών.



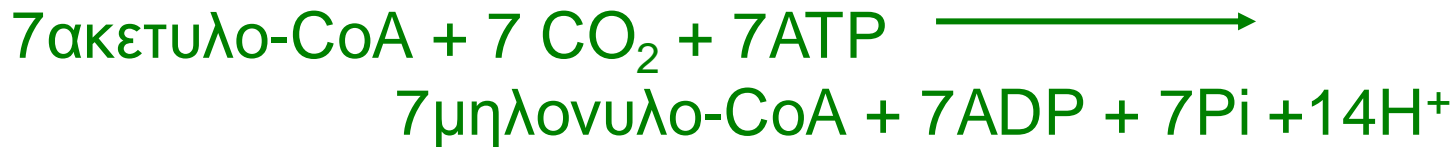
Οι προσταγλαδίνες και τα άλλα εικοσανοειδή είναι τοπικές ορμόνες που μεταβάλλουν τις δραστηριότητες τόσο των κυττάρων από τα οποία συντίθενται, όσο και των γειτονικών κυττάρων μέσω της σύνδεσής του σε ειδικούς υποδοχείς.



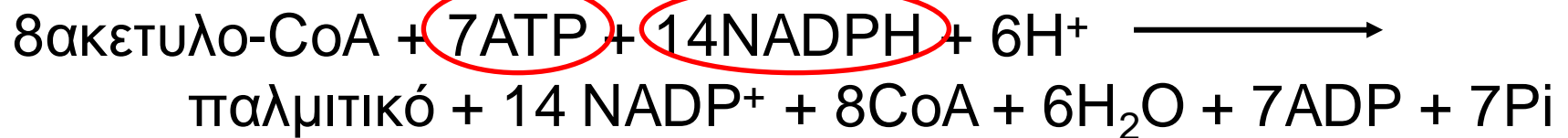
Η στοιχειομετρία της σύνθεσης του παλμιτικού οξέος είναι:



Η αντίδραση σύνθεσης του μηλονουλο-CoA που χρησιμοποιήθηκε στην παραπάνω αντίδραση είναι:

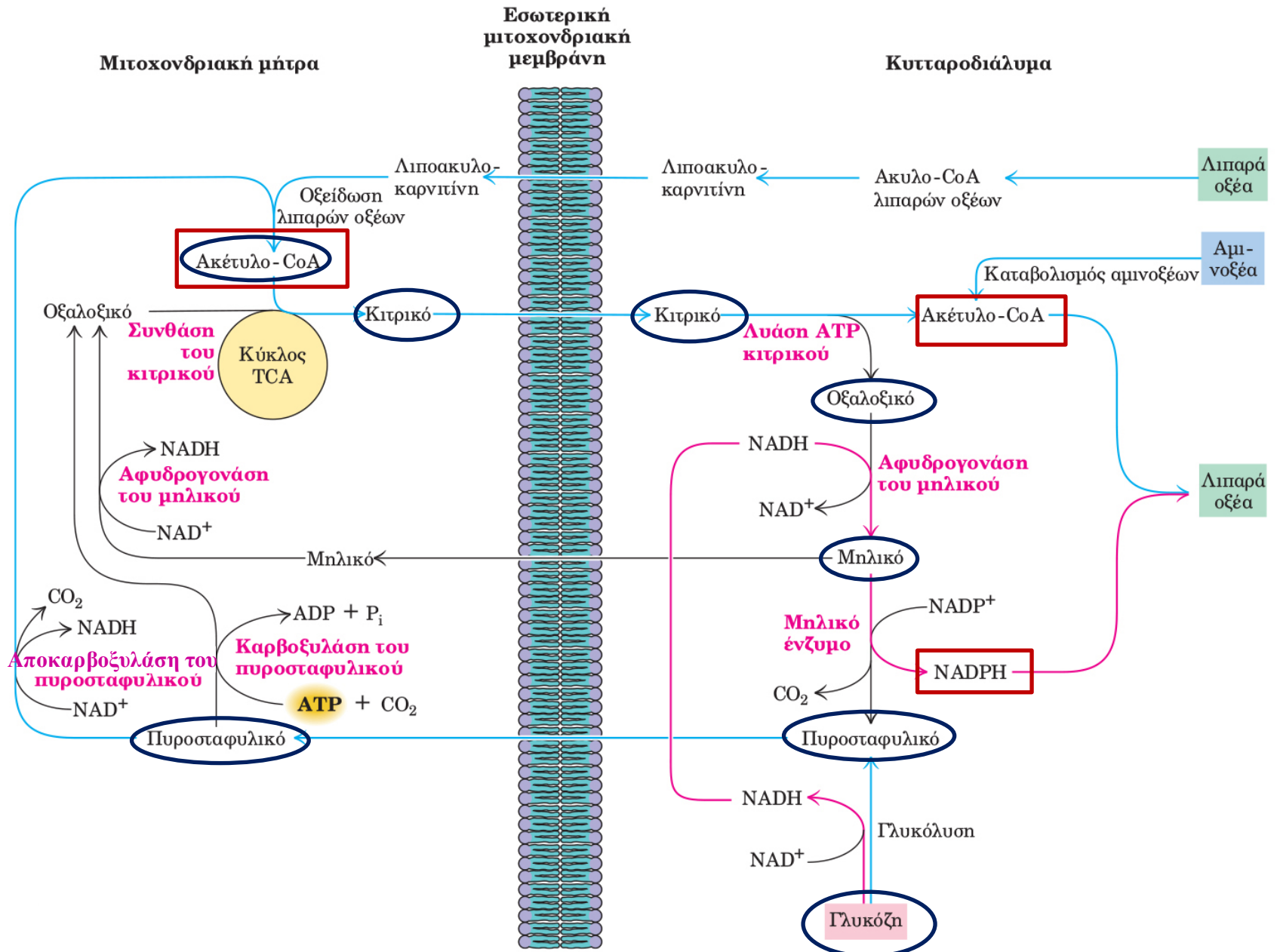


Επομένως, η συνολική στοιχειομετρική αντίδραση είναι:



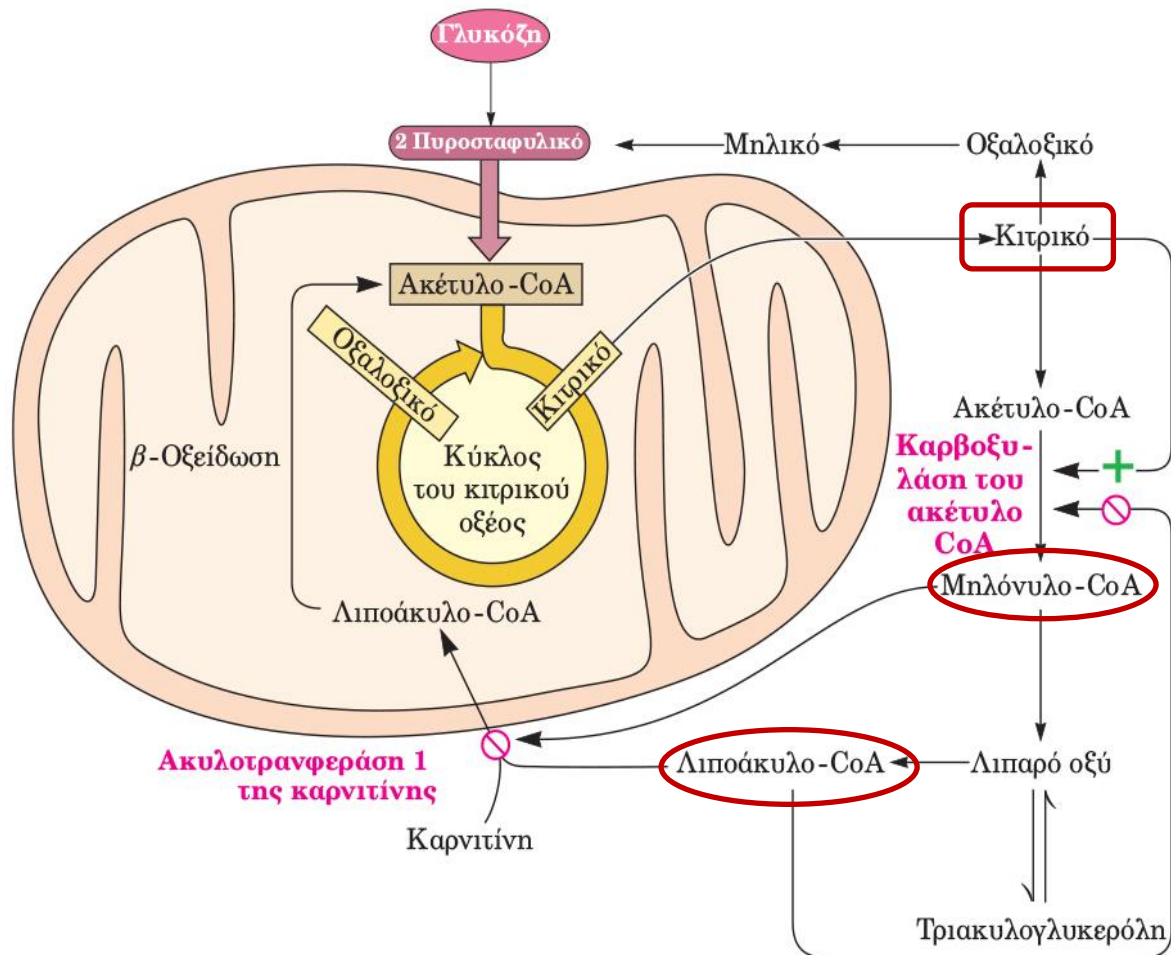
Τα 8 από τα 14 μόρια του NADPH που απαιτούνται για τη σύνθεση του παλμιτικού οξέος διασφαλίζονται από το μηχανισμό μεταφοράς του ακετυλο-CoA στο κυτταροδιάλυμα, ενώ τα υπόλοιπα παράγονται από το δρόμο των φωσφορικών πεντοζών.

# Το σύστημα μεταφοράς κιτρικού-μηλικού-πυροσταφυλικού παρέχει αναγωγικά μόρια NADPH.



# Ρυθμιστικός έλεγχος του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων

Ο έλεγχος και η ρύθμιση της σύνθεσης των λιπαρών οξέων συσχετίζεται άμεσα με τη ρύθμιση της αποικοδόμησής τους, της γλυκόλυσης και του κύκλου του κιτρικού οξέος. Το ακέτυλο-CoA είναι ένας σημαντικός ενδιάμεσος μεταβολίτης σε όλες αυτές τις διεργασίες και κατά συνέπεια, ο έλεγχος της ενεργότητας της **καρβοξυλάσης του ακέτυλο-CoA** είναι καθοριστικής σημασίας.



Η ρύθμιση της σύνθεσης και της οξείδωσης των λιπαρών οξέων συνδέονται.

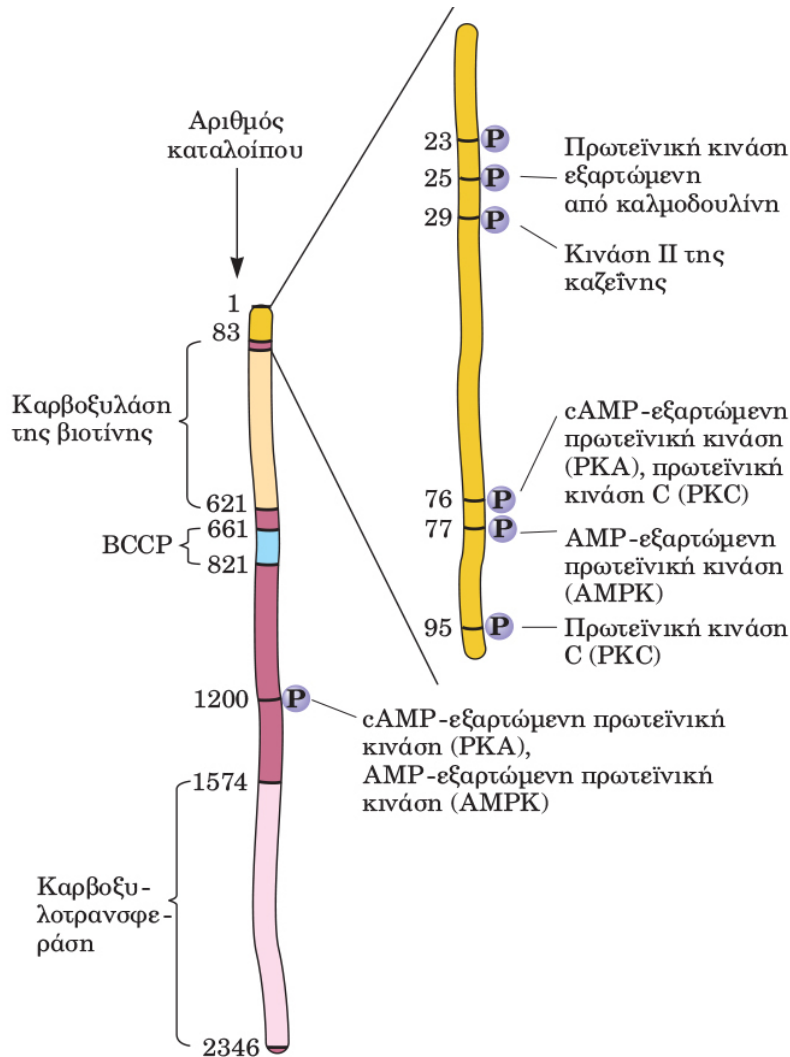
Το μηλονυλο-CoA που παράγεται κατά τη σύνθεση των λιπαρών οξέων παρεμποδίζει την πρόσληψη ακυλοκαρνιτίνης και κατά συνέπεια την οξείδωση των λιπαρών οξέων από τα μιτοχόνδρια.

Όταν τα επίπεδα των λιποακυλο-CoA αυξάνονται, η σύνθεση των λιπαρών οξέων αναστέλλεται, ενώ η οξείδωσή τους αυξάνεται.

Η αύξηση της συγκέντρωσης του κιτρικού (που σηματοδοτεί αφθονία ακέτυλο-CoA) ομοίως σηματοδοτεί την έναρξη της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων.

# Ρύθμιση της καρβοξυλάσης του ακετυλο-CoA

Το ένζυμο αυτό στα ζωικά κύτταρα είναι ένα ινώδες πολυμερές (καταλυτικά ενεργό) που συνίσταται από αδρανή πρωτομερή με πολλές θέσεις φωσφορυλίωσης από ένα πλήθος διαφορετικών πρωτεϊνικών κινασών.



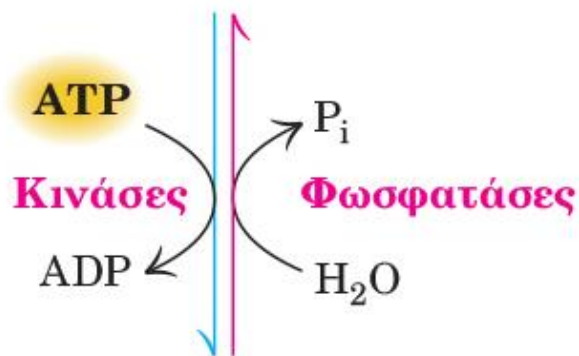
Έτσι η ενεργότητα της καρβοξυλάσης του ακέτυλο-CoA καθορίζεται από το σημείο ισορροπίας μεταξύ των δύο αυτών μορφών:

Αδρανή πρωτομερή ↔ Ενεργό πολυμερές

Το **παλμιτοϋλο-CoA**, δηλαδή το τελικό προϊόν της βιοσυνθετικής οδού των λιπαρών οξέων, μετατοπίζει την ισορροπία προς τα αδρανή πρωτομερή, ενώ το **κιτρικό οξύ** που λειτουργεί ως βασικός αλλοστερικός ενεργοποιητής του ενζύμου μετατοπίζει την ισορροπία προς την ενεργό πολυμερή μορφή του ενζύμου.

Το ρυθμιστικό αποτέλεσμα του κιτρικού και του παλμιτοϋλο-CoA εξαρτώνται από την κατάσταση φωσφορυλίωσης της καρβοξυλάσης του ακέτυλο-CoA.

Καρβοξυλάση αποφωσφορυλιωμένου ακέ-  
τυλο-CoA (Η χαμηλή [κιτρικού] ενεργοποιεί,  
η υψηλή [λιποάκυλο-CoA] αναστέλλει)



Καρβοξυλάση του φωσφο-ακέτυλο-CoA  
(Η υψηλή [κιτρικού] ενεργοποιεί, η χαμηλή  
[λιποάκυλο-CoA] αναστέλλει)



Η μη φωσφορυλιωμένη μορφή της καρβοξυλάσης του ακέτυλο-CoA δεσμεύει κιτρικό με μεγάλη συγγένεια και έτσι διατηρεί την ενεργότητά της ακόμη και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις κιτρικού.

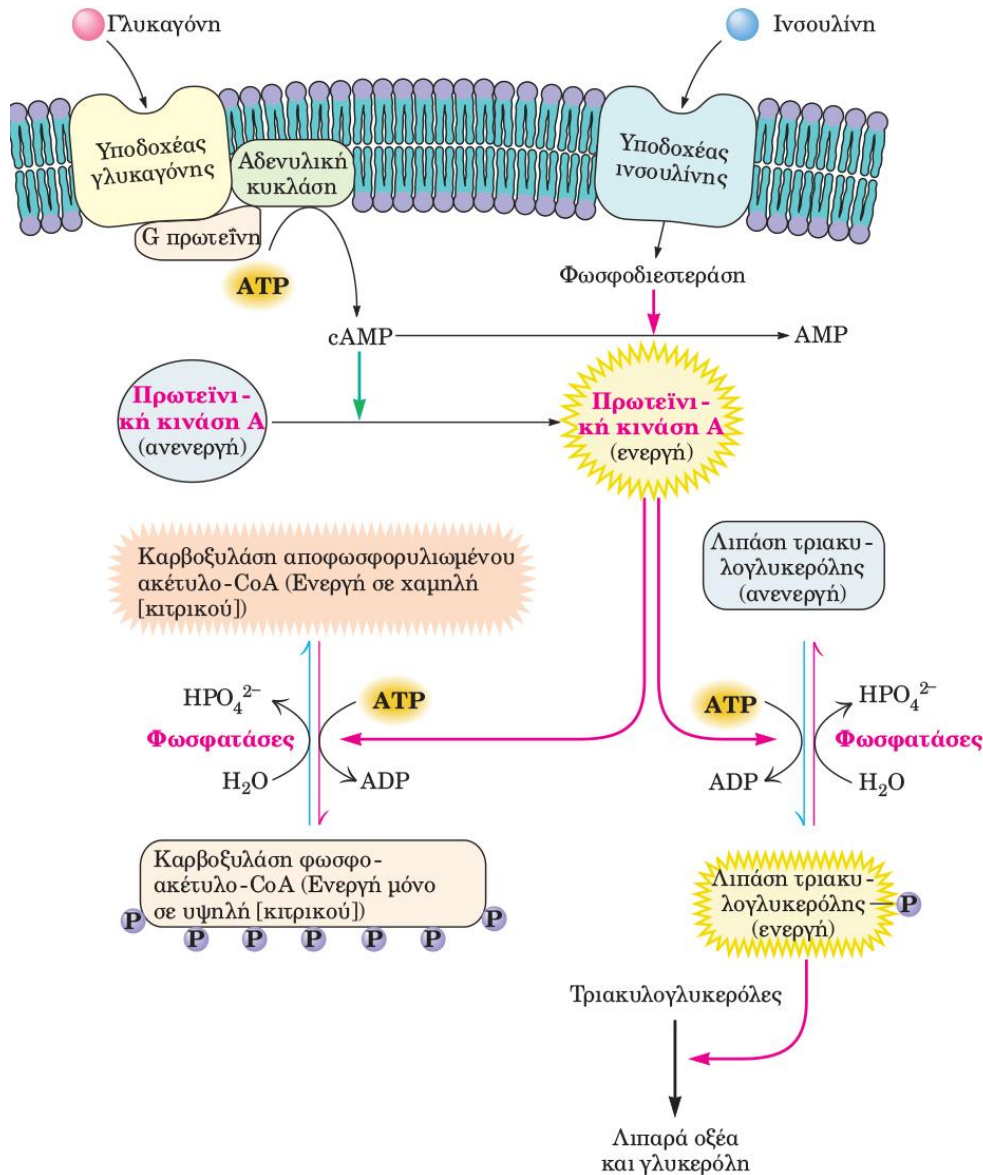
Η φωσφορυλίωση αυτών των ρυθμιστικών θέσεων μειώνει τη συγγένεια του ενζύμου για το κιτρικό, με συνέπεια να απαιτούνται υψηλότερες συγκεντρώσεις κιτρικού για να επιτύχουν ενεργοποίηση της καρβοξυλάσης.

Η ανασταλτική δράση των λιποακυλο-CoA, όπως του παλμιτοϋλο-CoA, λειτουργεί με παρόμοιο, αλλά αντίθετο τρόπο.

Ειδικές φωσφατάσες αποφωσφορυλιώνουν την καρβοξυλάση του ακέτυλο-CoA με αποτέλεσμα να αυξάνουν την ευαισθησία της στο κιτρικό οξύ.



# Η ορμονική σηματοδότηση ρυθμίζει τη σύνθεση και αποικοδόμηση των λιπαρών οξέων.



Πολλά από τα ένζυμα που φωσφορυλιώνουν την καρβοξυλάση του ακέτυλο-CoA ελέγχονται από ορμονικά σήματα.

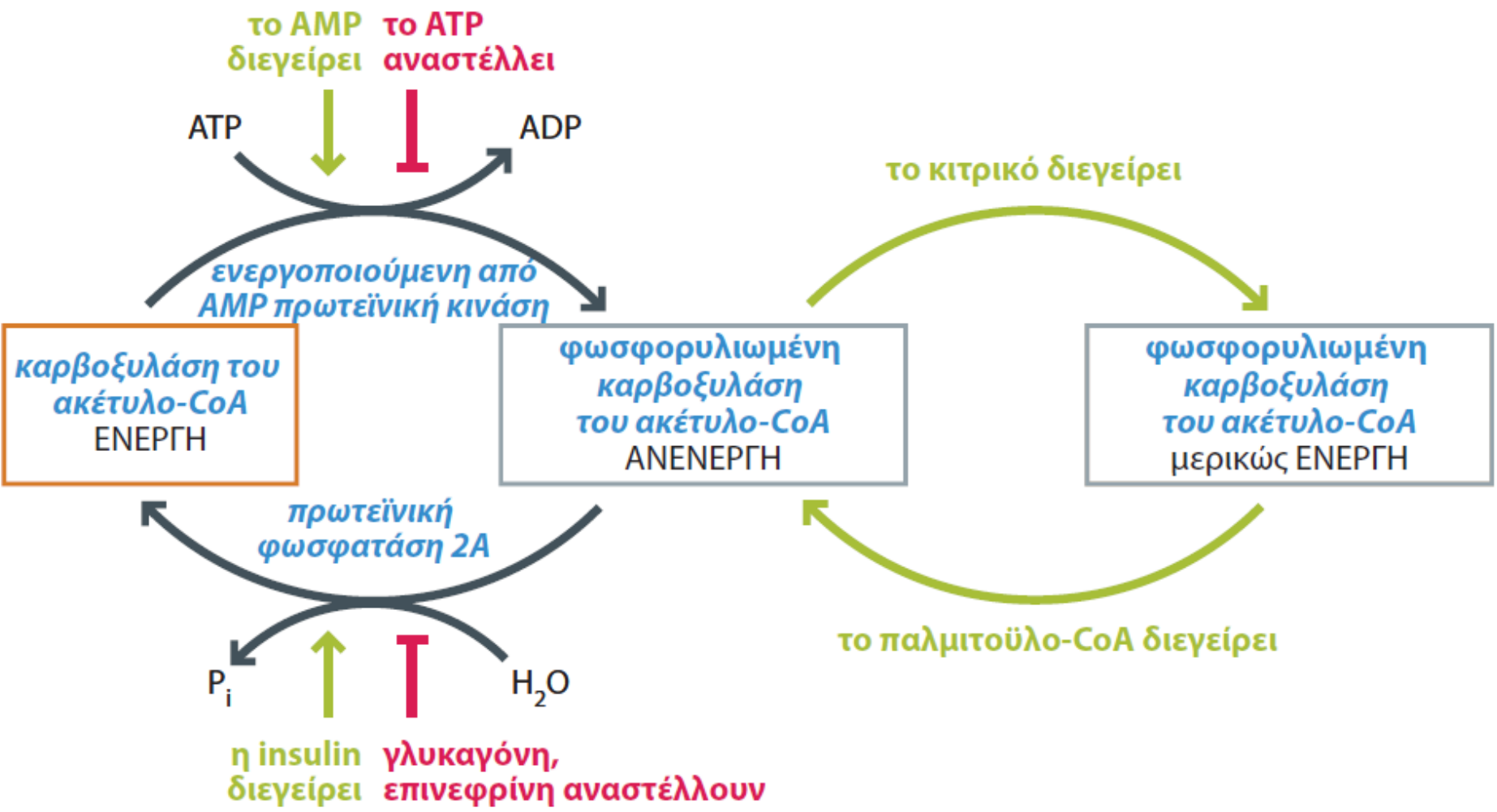
Ένα καλό παράδειγμα είναι η γλυκαγόνη που ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A, η οποία στη συνέχεια φωσφορυλιώνει την καρβοξυλάση του ακέτυλο-CoA με αποτέλεσμα την αναστολή της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων, μέχρι να συσσωρευθεί αρκετό κιτρικό οξύ.

Η καρβοξυλάση (και συνεπώς η σύνθεση λιπαρών οξέων) μπορεί να επανεργοποιηθεί με αποφωσφορυλίωση από μια ειδική φωσφατάση.

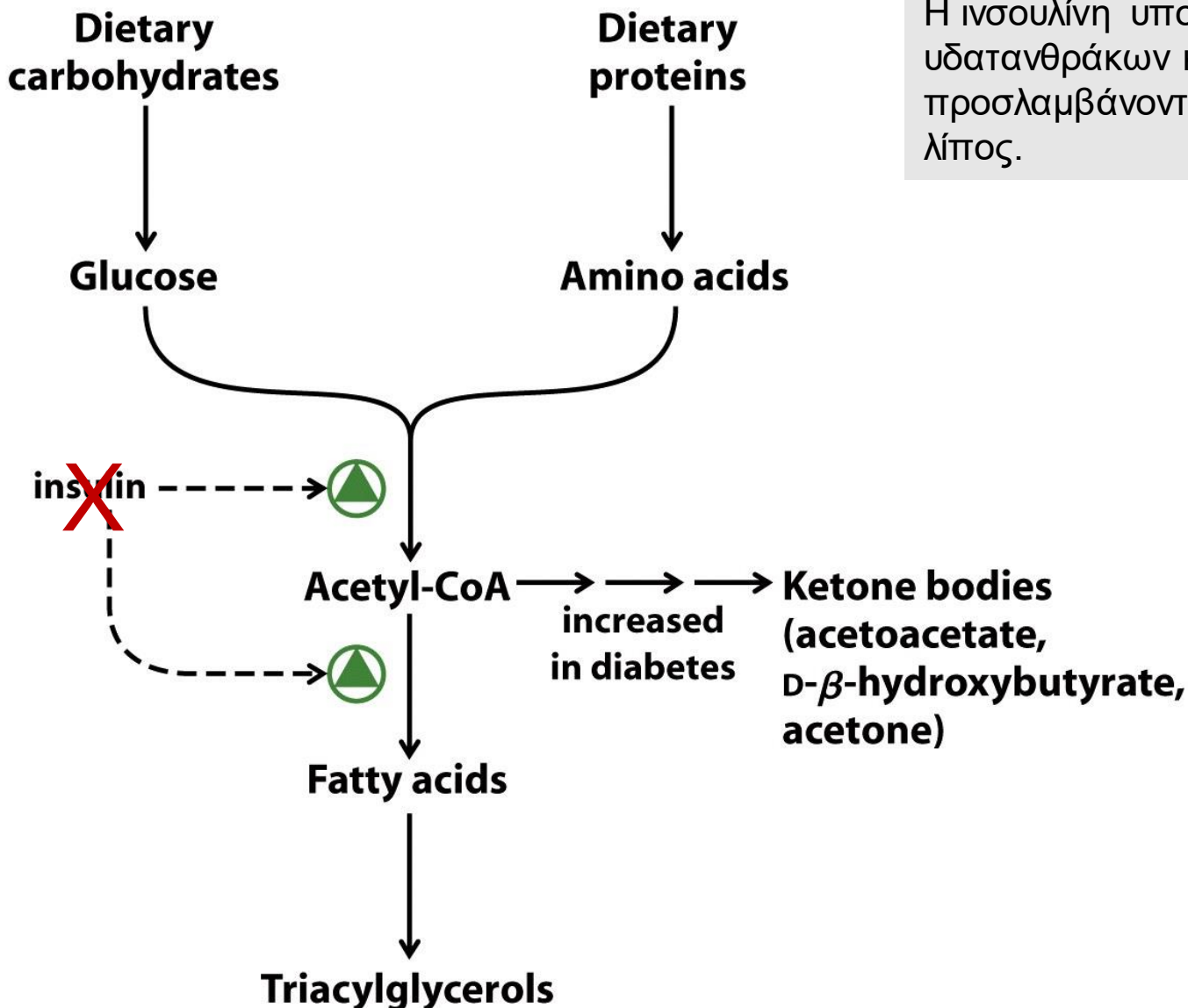
Εξίσου σημαντική είναι και η ταυτόχρονη ενεργοποίηση από τη γλυκαγόνη των λιπασών των τριακυλογλυκερόλων, οι οποίες υδρολύουν τριακυλογλυκερόλες, απελευθερώνοντας λιπαρά οξέα για β-οξειδωση.

Τόσο η απενεργοποίηση της καρβοξυλάσης του ακέτυλο-CoA, όσο και η ενεργοποίηση της λιπάσης των τριακυλογλυκερόλων υφίστανται ανταγωνισμό από την ινσουλίνη, της οποίας ο υποδοχέας ενεργοποιείται για να διεγείρει μια φωσφοδιεστεράση που μετατρέπει το cAMP σε AMP.





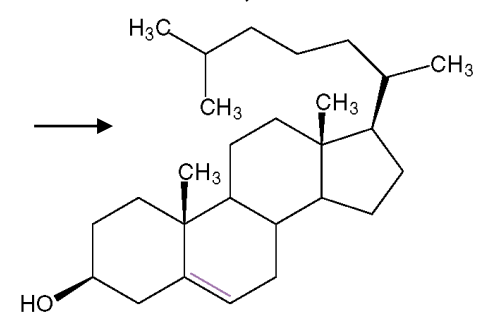
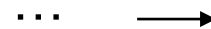
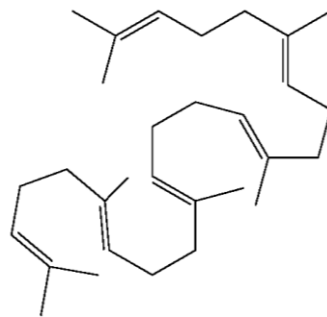
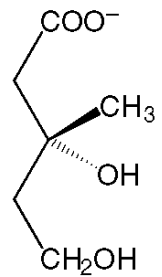
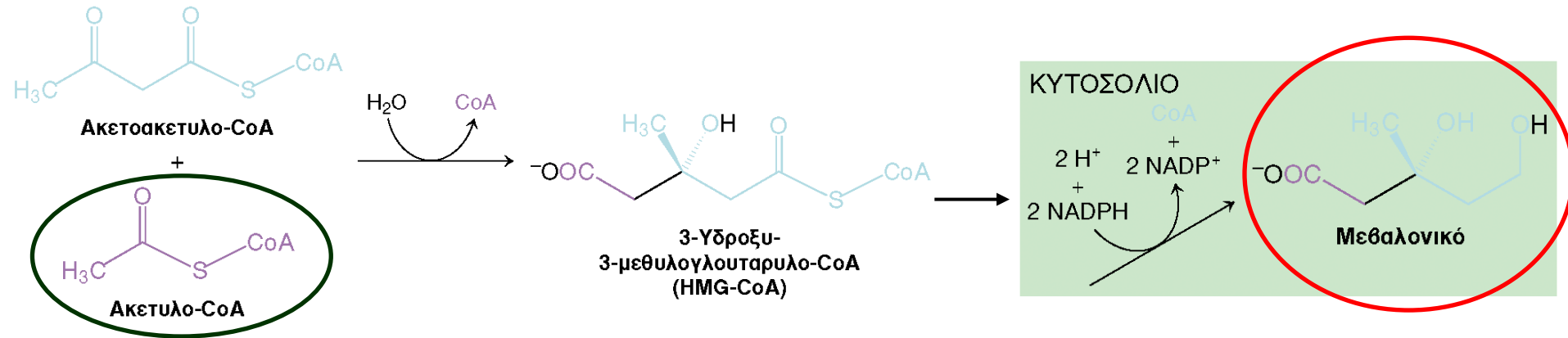
# Αυξημένη σύνθεση κετονοσωμάτων στους διαβητικούς

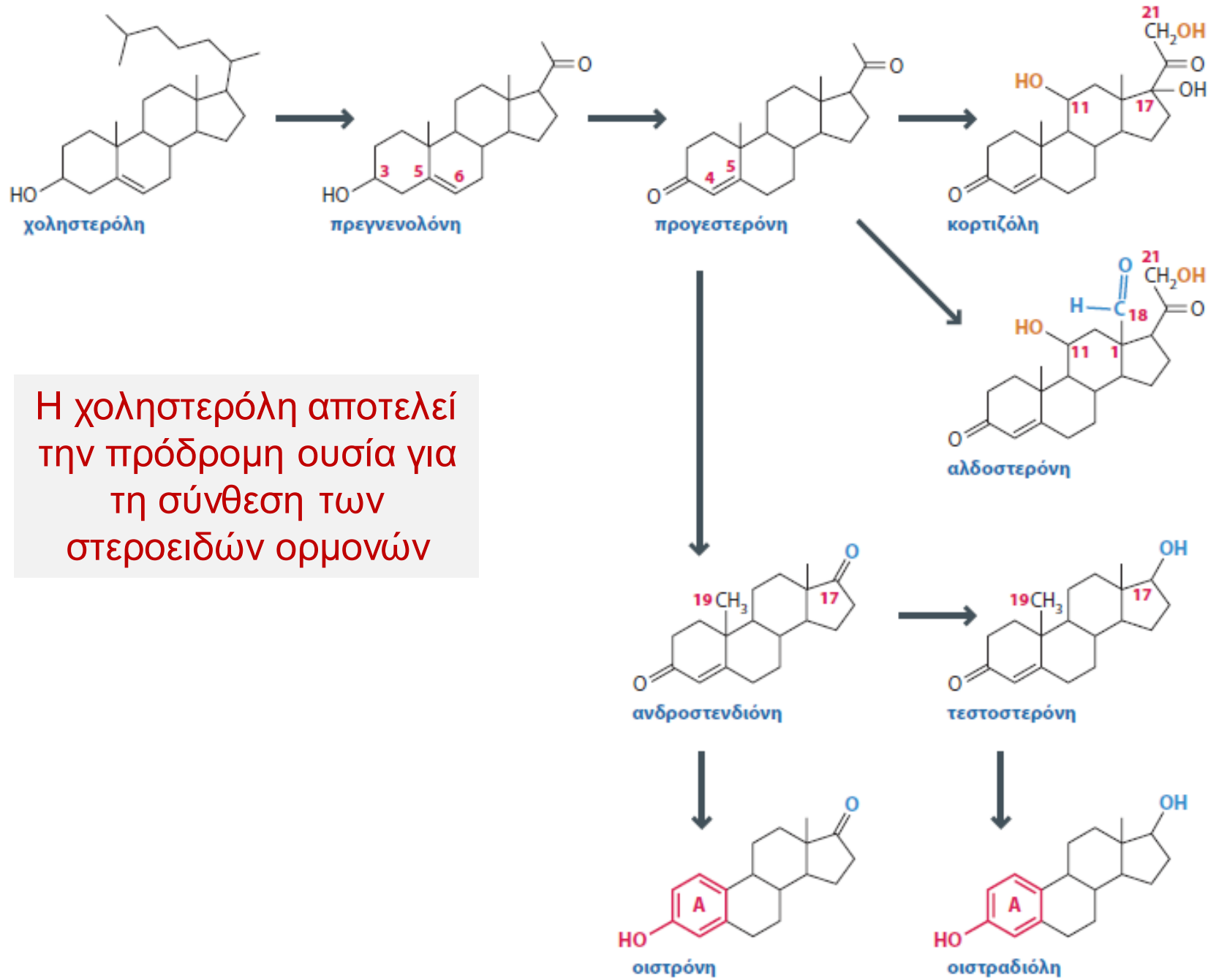


Η ινσουλίνη υποκινεί τη μετατροπή των υδατανθράκων και πρωτεϊνών που προσλαμβάνονται με τη διατροφή σε λίπος.

Άτομα με διαβήτη, χάνουν τον έλεγχο που ασκείται στη σύνθεση των λιπαρών οξέων, γεγονός που οδηγεί στη μειωμένη σύνθεση λιπαρών οξέων και το ακετυλο-CoA που προκύπτει από τον καταβολισμό των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών μετακινείται στην παραγωγή κετονοσωμάτων.

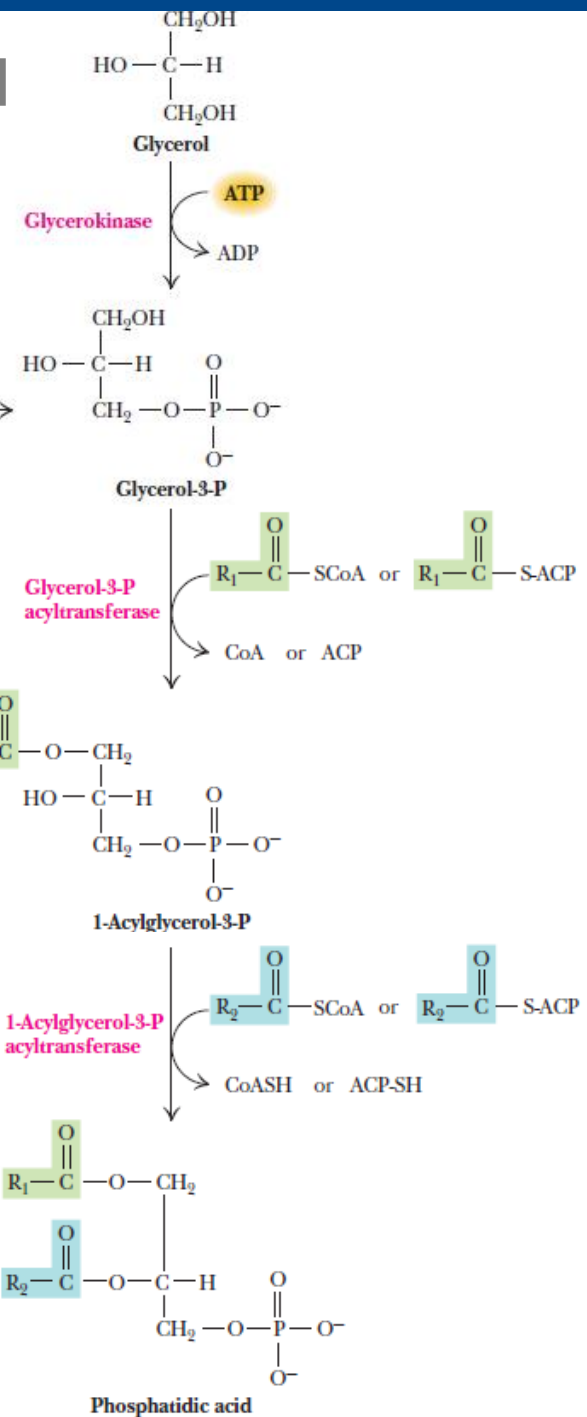
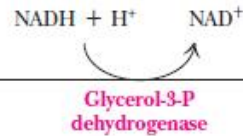
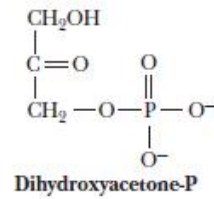
# ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ



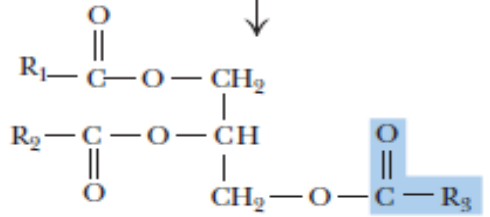
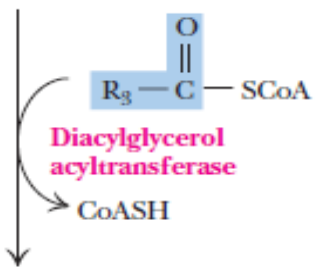
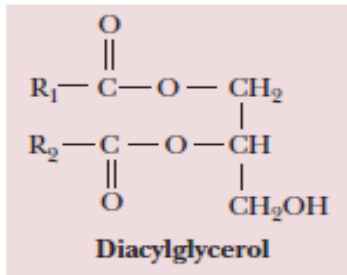
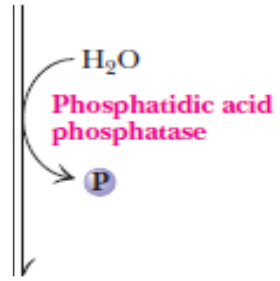
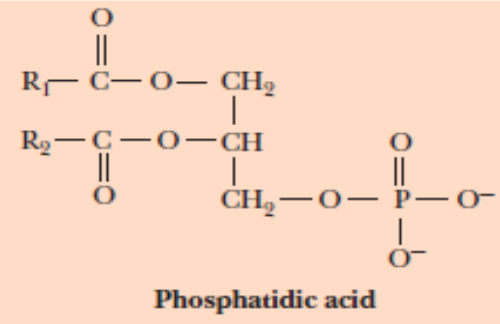


Η χοληστερόλη αποτελεί την πρόδρομη ουσία για τη σύνθεση των στεροειδών ορμονών

# ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ

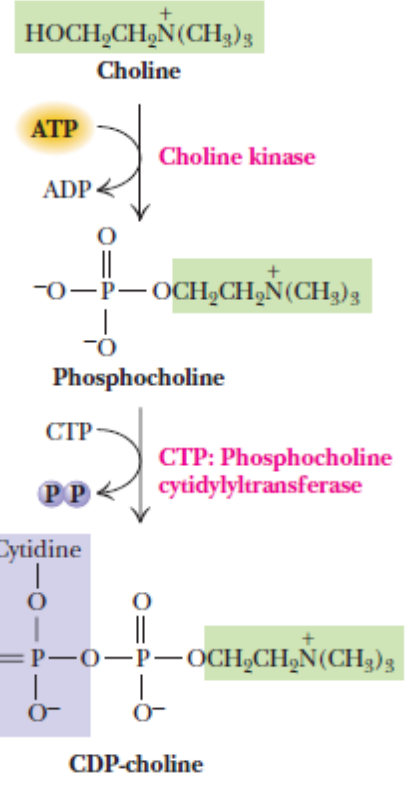
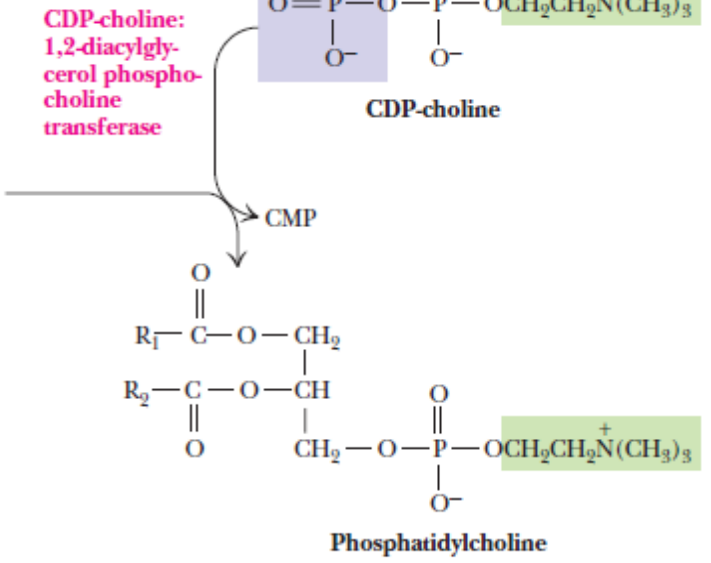
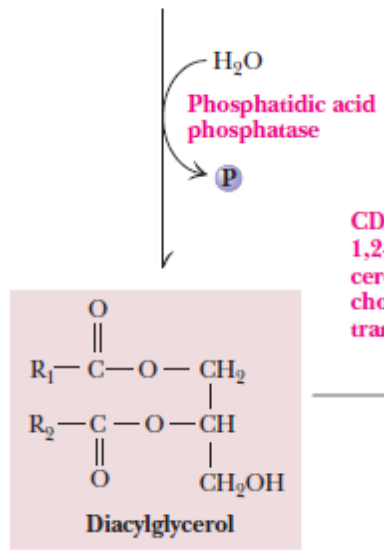
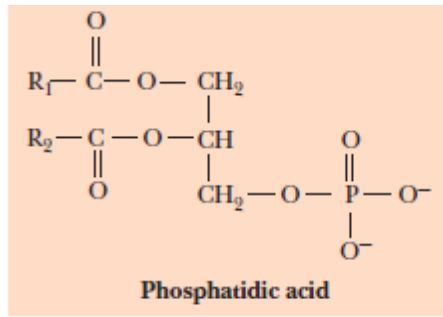
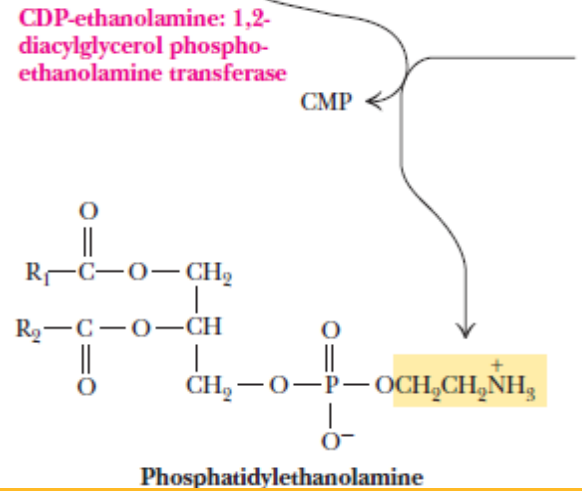
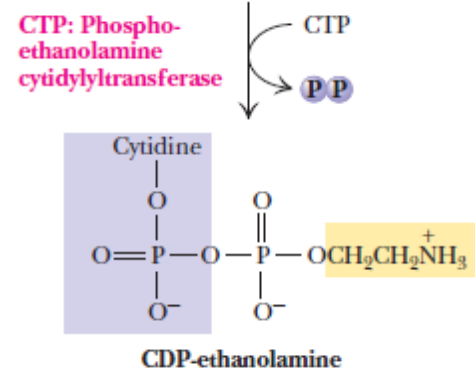
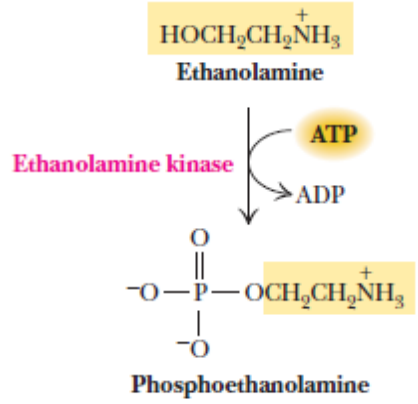


Η σύνθεση των ουδέτερων λιπών πραγματοποιείται στο ήπαρ με την εστεροποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων με την 3-φωσφορική γλυκερόλη, που προκύπτει από φωσφορυλίωση της γλυκερόλης ή από αναγωγή της φωσφορικής διυδροξυακετόνης.





# ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΩΝ



Τα φυτά, οι μύκητες και τα βακτήρια δεν παράγουν κετονοσώματα. Ποια μεταβολική ικανότητα των οργανισμών αυτών καθιστά την παραγωγή των κετονοσωμάτων περιττή;

Αντίθετα από τους ανθρώπους και τα ζώα, οι οργανισμοί αυτοί έχουν τη δυνατότητα να παραγάγουν γλυκόζη και υδατάνθρακες από τα λίπη με τη βοήθεια του γλυοξυλικού κύκλου.

Αυτό κατορθώνεται με την παράκαμψη των δύο βημάτων αποκαρβοξυλίωσης του κύκλου του κιτρικού οξέος, οπότε από δύο μόρια ακετυλο-CoA παράγεται ένα μόριο ηλεκτρικού οξέος που μετατρέπεται σε οξαλοξικό και είναι διαθέσιμο για γλυκονεογένεση.

Η χημική εξίσωση της αποικοδόμησης του  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$  μέσω της οδού της  $\beta$ -οξειδωσης είναι:

- A)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH} + 5\text{FAD} + 5\text{NAD}^+ + 6\text{CoA—SH} + 5\text{H}_2\text{O} + \text{ATP} \rightarrow 6 \text{Acetyl-CoA} + 5\text{FADH}_2 + 5\text{NADH} + 5\text{H}^+ + \text{AMP} + \text{PP}_i$
- B)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH} + 5\text{FAD} + 5\text{NAD}^+ + 6\text{CoA—SH} + 5\text{H}_2\text{O} \rightarrow 6 \text{Acetyl-CoA} + 5\text{FADH}_2 + 5\text{NADH} + 5\text{H}^+$
- C)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH} + 6\text{FAD} + 6\text{NAD}^+ + 6\text{CoA—SH} + 6\text{H}_2\text{O} + \text{ATP} \rightarrow 6 \text{Acetyl-CoA} + 6\text{FADH}_2 + 6\text{NADH} + 6\text{H}^+ + \text{AMP} + \text{PP}_i$
- D)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH} + 6\text{FAD} + 6\text{NAD}^+ + 6\text{CoA—SH} + 6\text{H}_2\text{O} \rightarrow 6 \text{Acetyl-CoA} + 6\text{FADH}_2 + 6\text{NADH} + 6\text{H}^+$

**Σωστή απάντηση: το A**