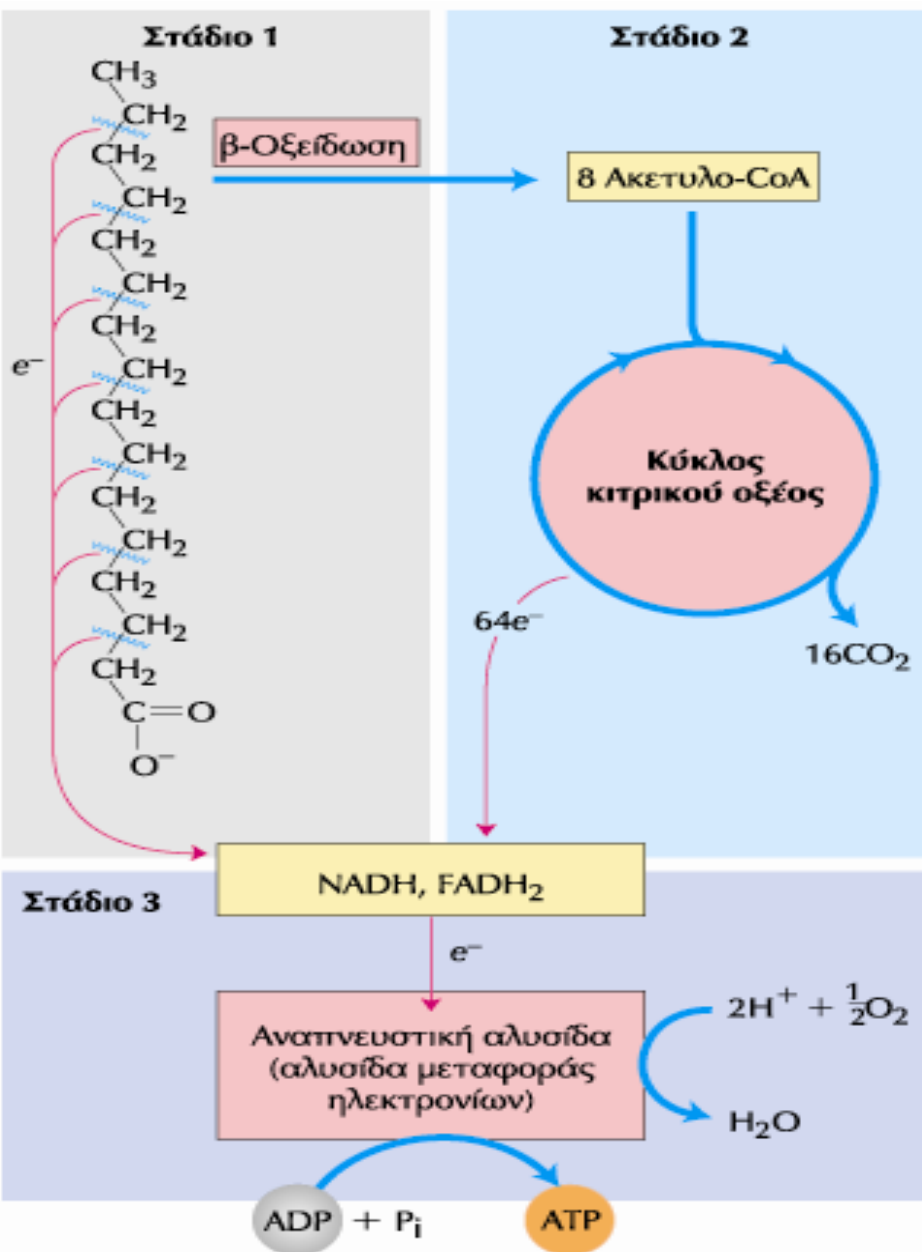


Η β-οξειδωση και η σύνθεση λιπαρών οξέων

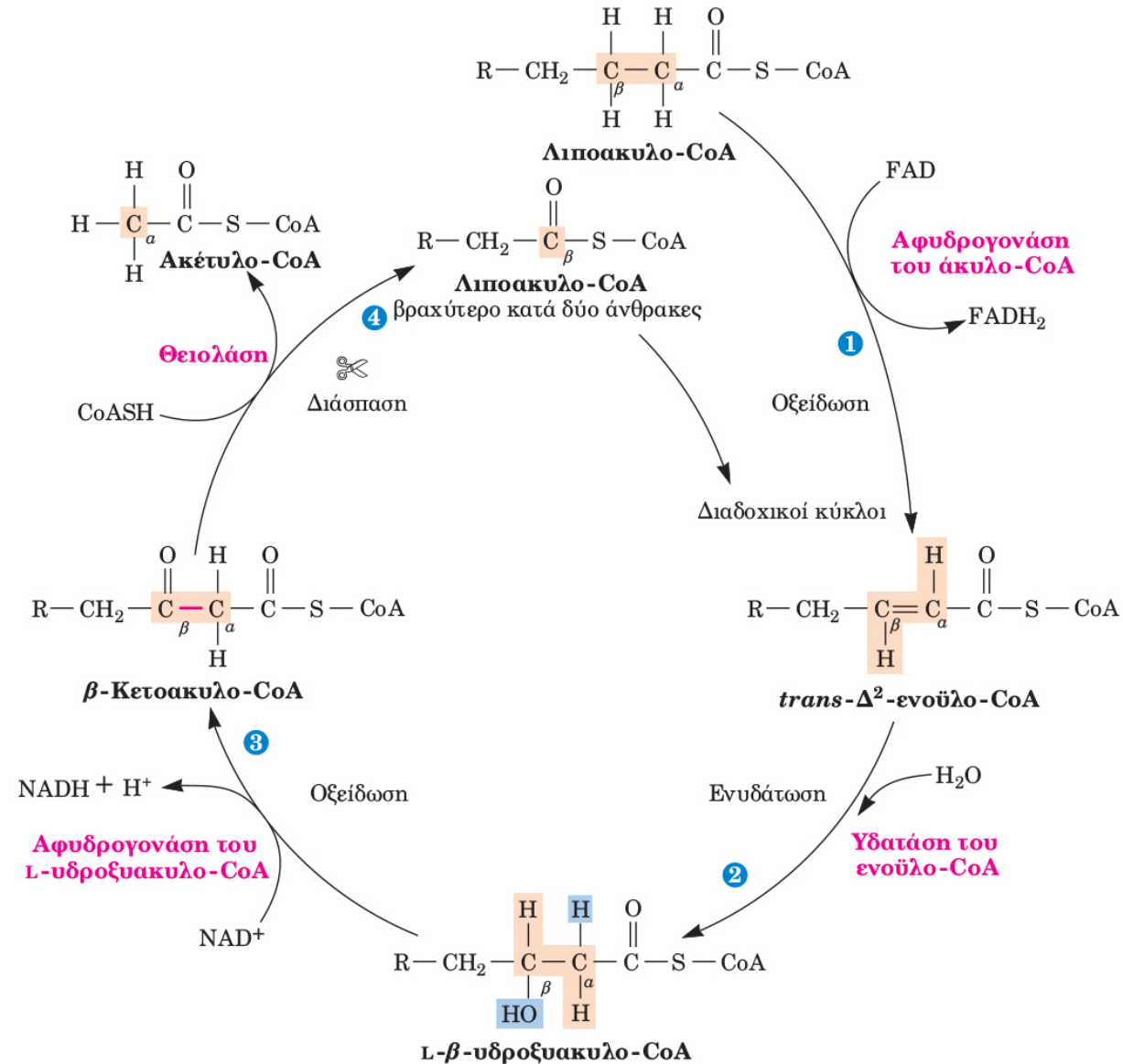
Μάκης Ζωιδάκης
izoidakis@biol.uoa.gr

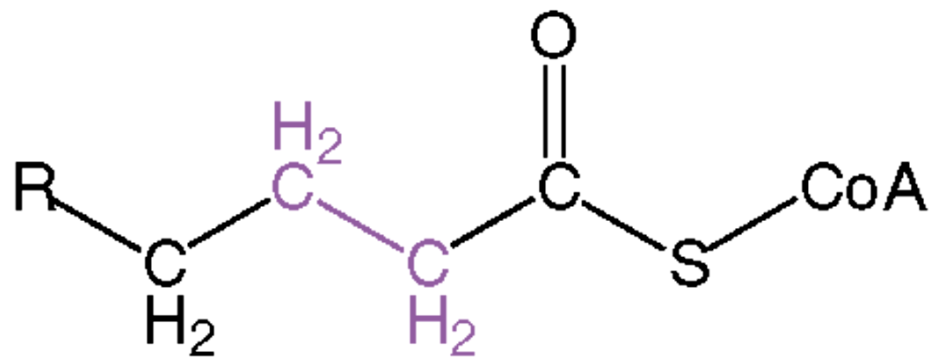
Πλήρης οξείδωση των λιπαρών οξέων σε CO_2 και H_2O



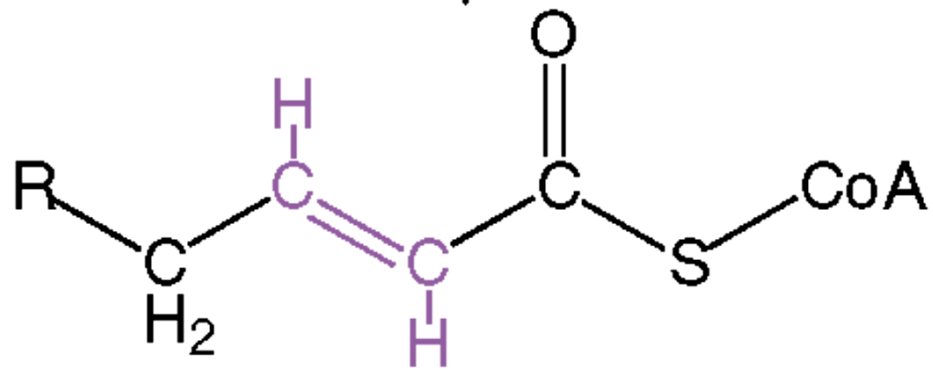
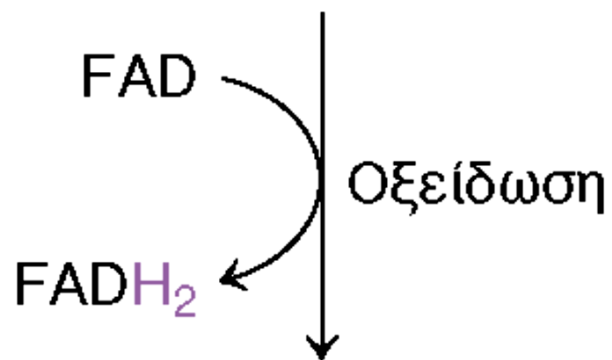
Σε κάθε κύκλο αντιδράσεων της β-οξείδωσης των λιπαρών οξέων παράγονται 1 FADH_2 , 1 NADH και 1 ακετυλο-CoA. Το σχηματιζόμενο ακετυλο-CoA αποικοδομείται άμεσα μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέως. Τα ανηγμένα συνένζυμα NADH και FADH_2 επανοξειδώνονται μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας.

Η β-οξείδωση περιλαμβάνει μια επαναλαμβανόμενη αλληλουχία τεσσάρων αντιδράσεων



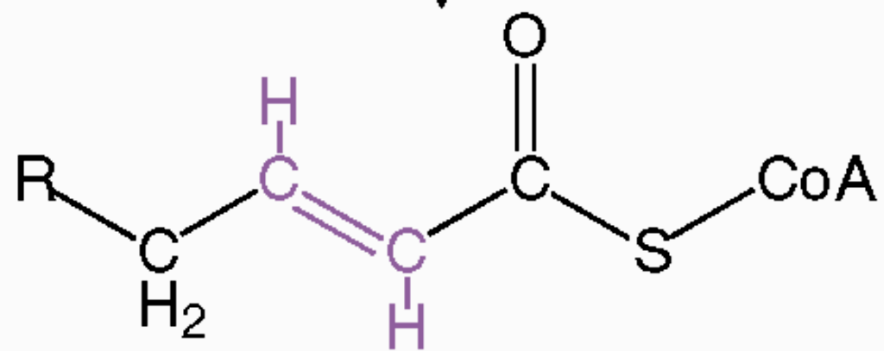


Λιποακυλο-CoA



***trans*-Δ²-Ενοϋλο-CoA**

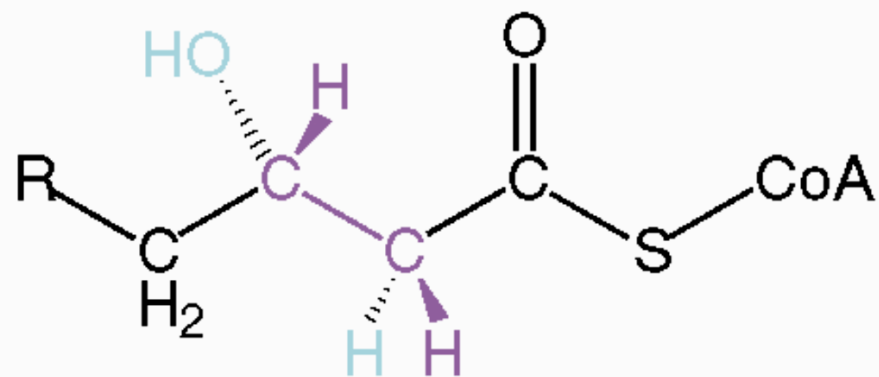
Η πρώτη αντίδραση είναι μια αντίδραση οξείδωσης και καταλύεται από μια **αφυδρογονάση του λιποακυλο-CoA**
***R* = υδρόφοβο μέρος του λιπαρού οξέος**



trans- Δ^2 -Ενοϋλο-CoA

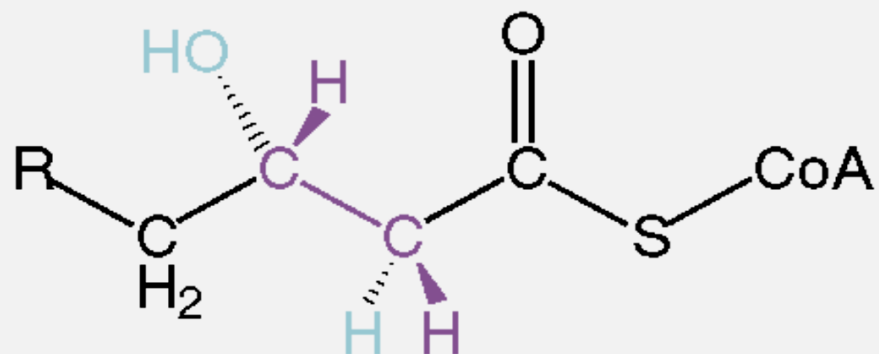
H₂O

Ενυδάτωση

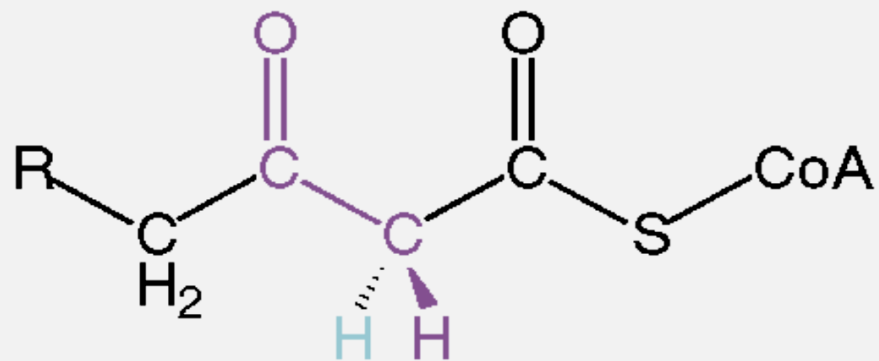
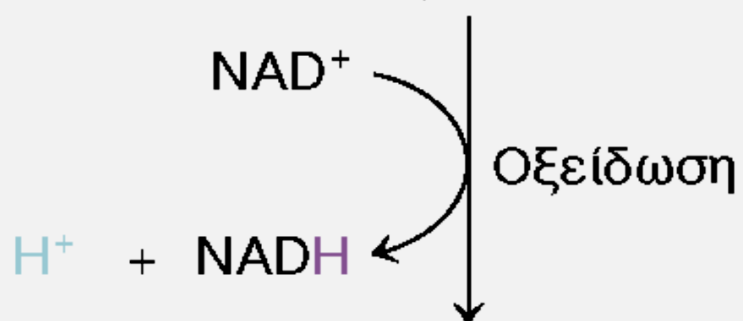


L-3-Υδροξυακυλο-CoA

Η δεύτερη αντίδραση είναι μια αντίδραση ενυδάτωσης του διπλού δεσμού μεταξύ Cα και Cβ από την ***υδρατάση του ενοϋλο-CoA***

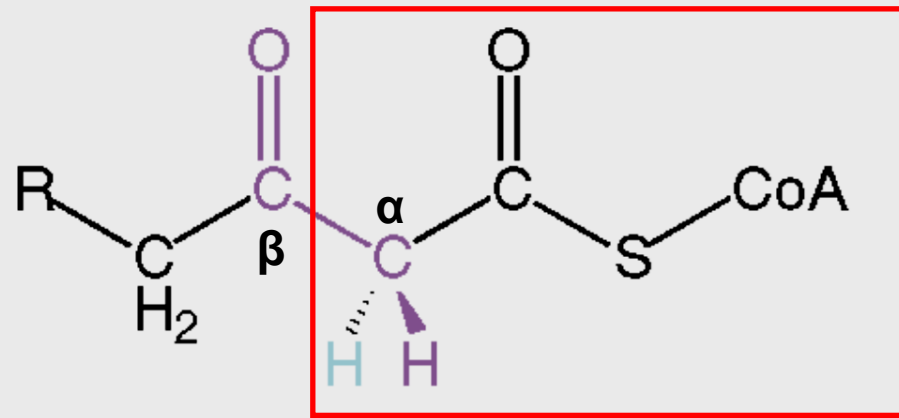


L-3-Υδροξυακυλο-CoA

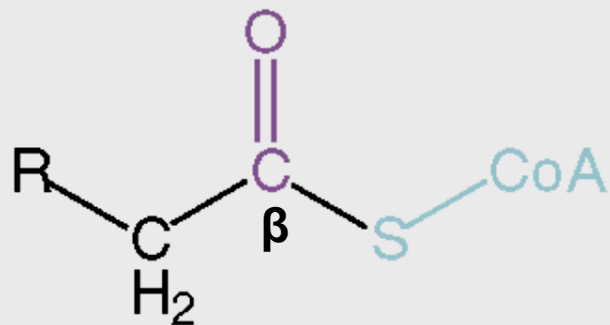
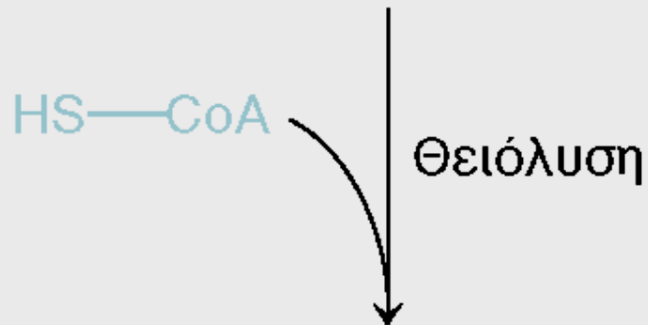


3-Κετοακυλο-CoA

Η τρίτη αντίδραση είναι η οξείδωση του υδροξυλίου του β-ατόμου άνθρακα του L-υδροξυακυλο-CoA σε κετόνη με ταυτόχρονη παραγωγή ενός μορίου NADH. Καταλύεται από την αφυδρογονάση του L-3-υδροξυακυλο-CoA.

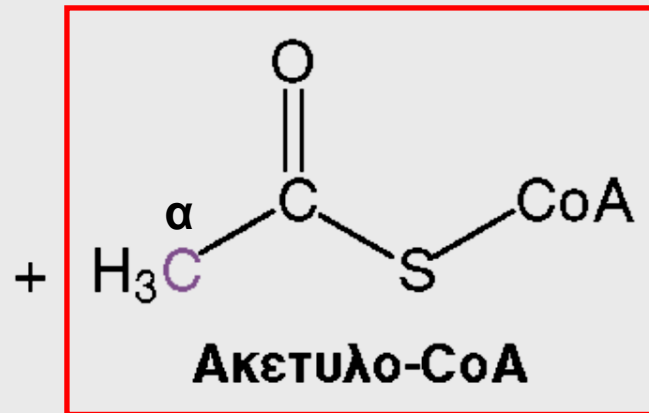


3-Κετοακυλο-CoA



Λιποάκυλο-CoA

(μικρότερο κατά
δύο άτομα άνθρακα)



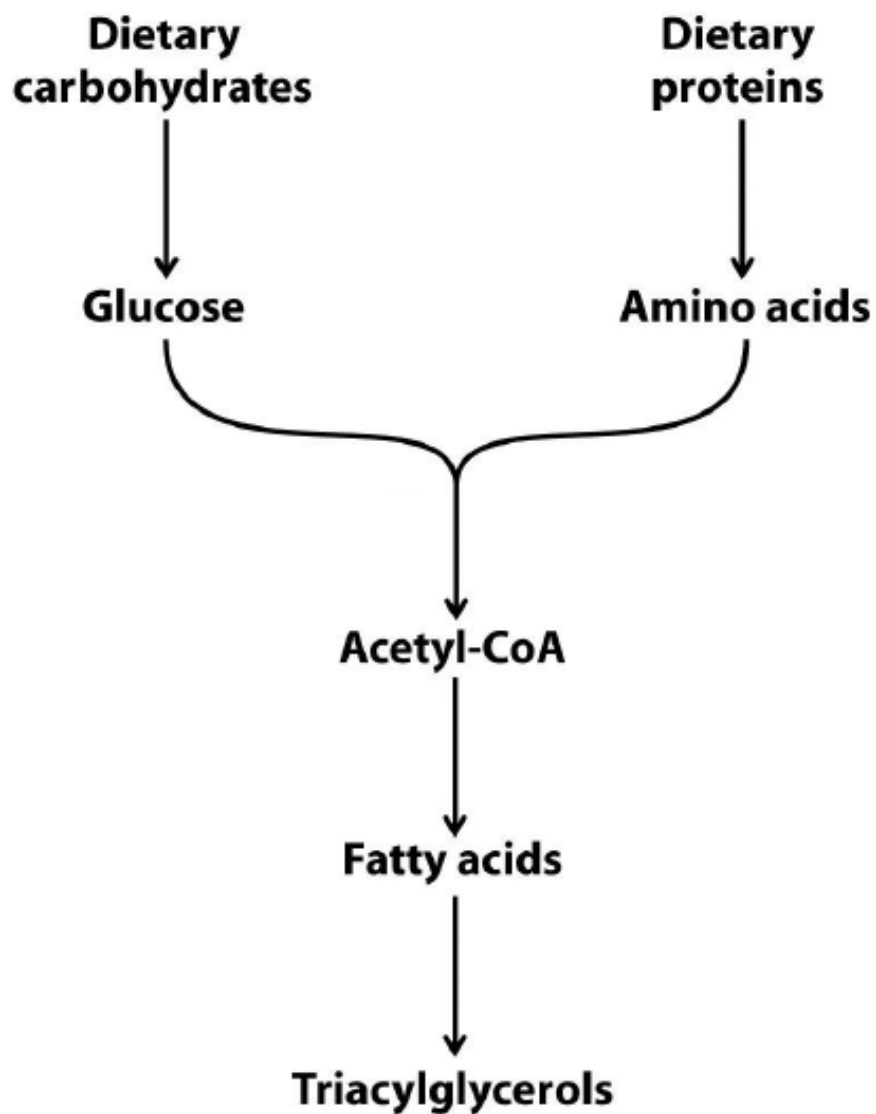
Ακετυλο-CoA

Η τέταρτη αντίδραση είναι η διάσπαση του δεσμού ανάμεσα στους άνθρακες α και β του 3-κετοακυλο-CoA από τη θειόλη ενός μορίου CoA

Τα προϊόντα είναι:
ένα ακέτυλο-CoA και
ένα λιποάκυλο-CoA μικρότερο κατά
δύο άτομα άνθρακα

Αυτή η θειολυτική διάσπαση
καταλύεται από την *β*-κετοθειολάση

Σύνθεση λιπαρών οξέων



Όταν υπάρχει περίσσεια γλυκόζης και αμινοξέων το ακέτυλο CoA έχει πολύ υψηλή συγκέντρωση και χρησιμοποιείται για τη σύνθεση λιπαρών οξέων, τα οποία στη συνέχεια μετατρέπονται σε τριακυλογλυκερόλες.

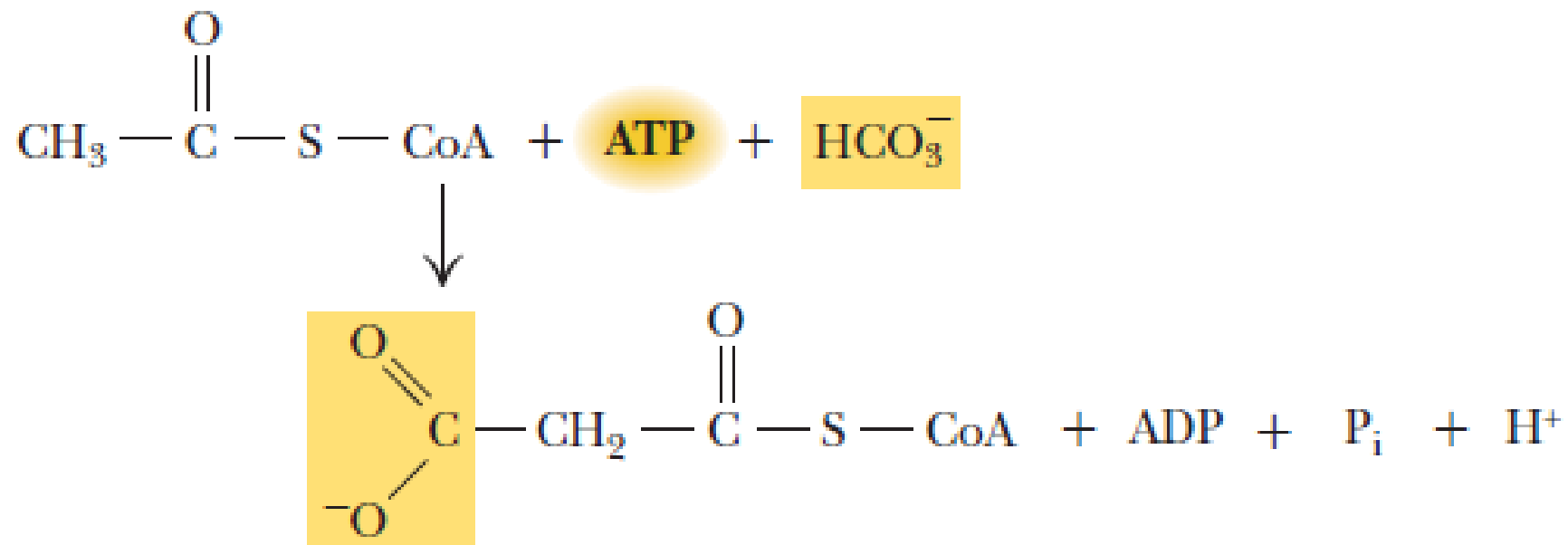
Τα λιπαρά οξέα συντίθενται από μια σειρά αντιδράσεων που ακολουθεί διαφορετική στρατηγική σε σχέση με την αντίστοιχη διαδικασία αποικοδόμησής τους:

- 1. Τα ενδιάμεσα προϊόντα της σύνθεσης λιπαρών οξέων συνδέονται ομοιοπολικά με τις θειόλες ειδικών πρωτεϊνών, των ακυλοφόρων πρωτεϊνών (acyl carrier proteins: ACP). Αντίθετα, τα ενδιάμεσα προϊόντα της αποικοδόμησής τους δεσμεύονται στην θειόλη του CoA (H-S-CoA).**
- 2. Η σύνθεση των λιπαρών οξέων πραγματοποιείται στο κυτταρόπλασμα, 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 $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$, ενώ η αποικοδόμηση χρησιμοποιεί το NAD^+/NADH και FAD/FADH_2 .**

Διαδικασία σύνθεσης των λιπαρών οξέων

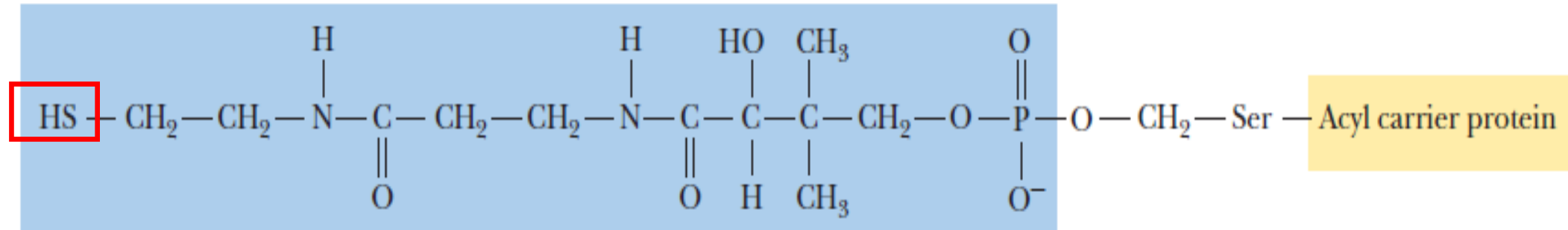
1. Οι αλυσίδες των λιπαρών οξέων δημιουργούνται με τη διαδοχική προσθήκη μονάδων δυο ατόμων άνθρακα που προέρχονται από το ακετυλο-CoA
2. Το ακετυλό-CoA ενεργοποιείται αφού μετατραπεί σε μηλονυλο-CoA
3. Η προσθήκη μονάδων δύο ατόμων άνθρακα στην επεκτεινόμενη αλυσίδα συντελείται με αποκαρβοξυλίωση του 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 υδρόφοβη αλυσίδα

Σχηματισμός του μηλονυλο-CoA



Η αντίδραση καταλύεται από την καρβοξυλάση του ακέτυλο-CoA η οποία αποτελεί το κύριο ένζυμο ρύθμισης της σύνθεσης των λιπαρών οξέων

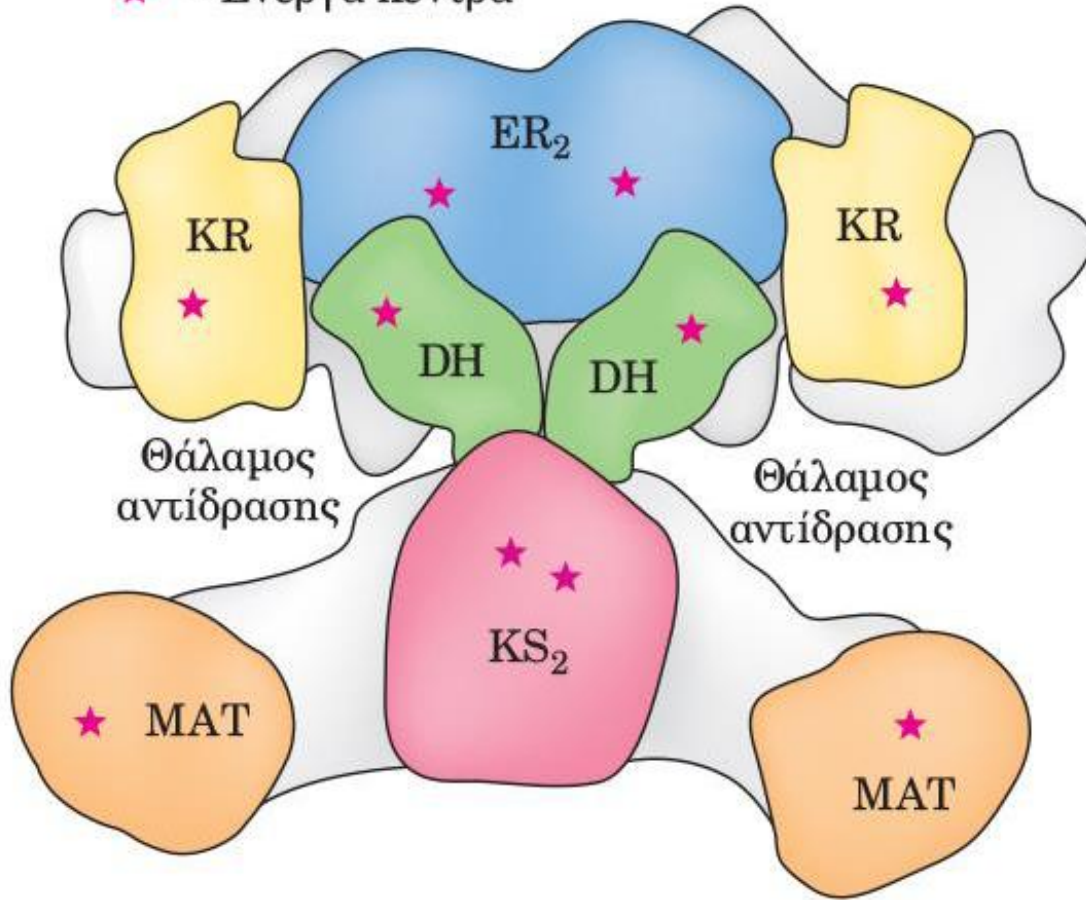
Η μηλόνυλομάδα, καθώς και τα ενδιάμεσα προϊόντα της σύνθεσης των λιπαρών οξέων προσδένονται στην θειόλη της ακυλοφέρουσας πρωτεΐνης (ACP), η οποία αποτελεί τμήμα της συνθάσης της λιπαρών οξέων.



Phosphopantetheine prosthetic group of ACP

Συνθάση των λιπαρών οξέων των θηλαστικών

★ = Ενεργά κέντρα



ΑΤ: Ακετυλοτρανσφεράση

MPT: Μηλόνυλο / παλμιτοϋλο τρανσφεράση

MAT: Τρανσακετυλάση μηλόνυλο-CoA-
ακέτυλο-CoA-ACP

TE: Θειοεστεράση

ACP: Ακυλοφόρος πρωτεΐνη

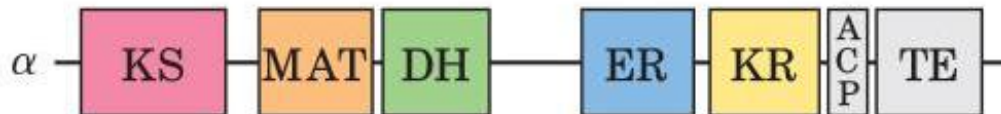
PPT: Φωσφοπαντεθεινυλο
τρανσφεράση

KR: β -Κετοάκυλο αναγωγάση

KS: β -Κετοάκυλο συνθάση

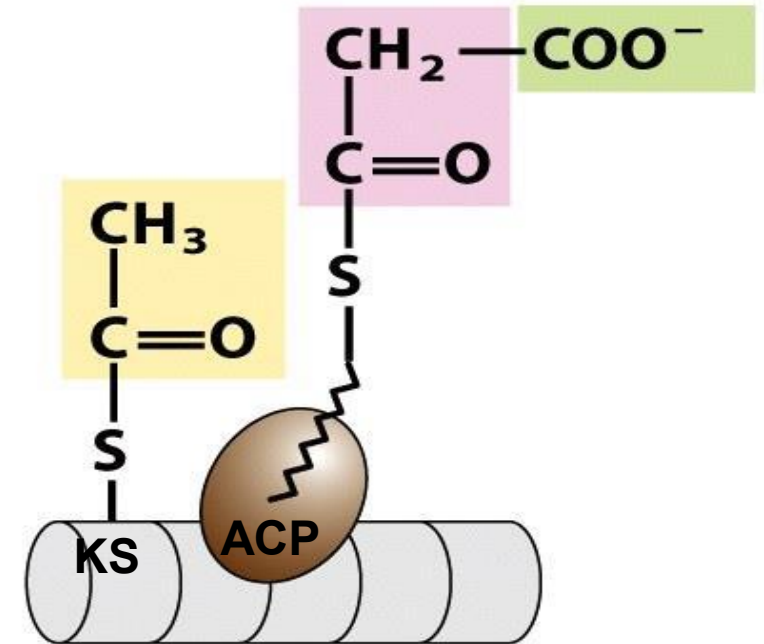
ER: β -Ενοϋλο αναγωγάση

DH: Αφυδατάση



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 στην -SH της ACP και της ακετυλομάδας στην -SH της β-κετοακυλο-ACP συνθάσης του ενζύμου (KS).

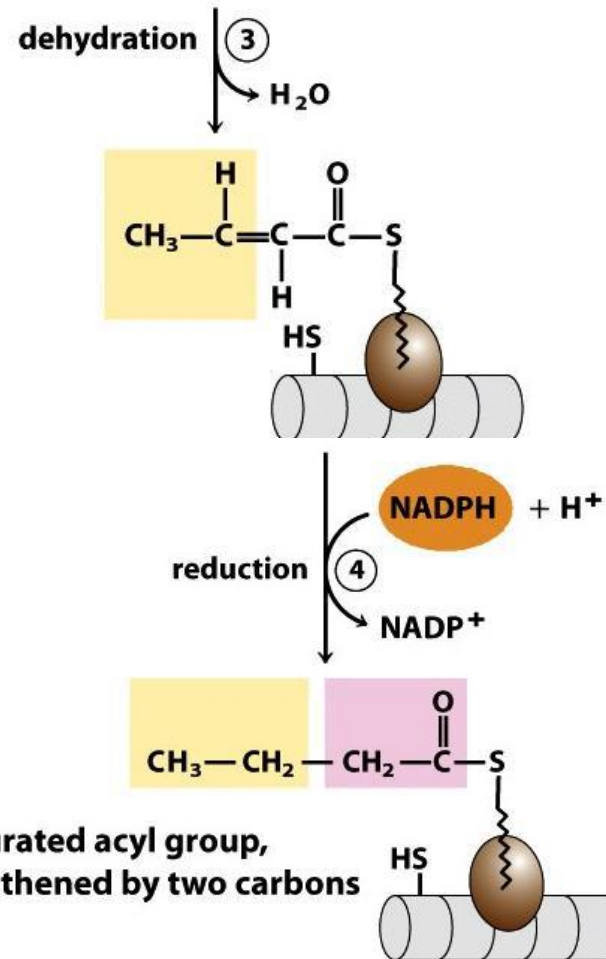
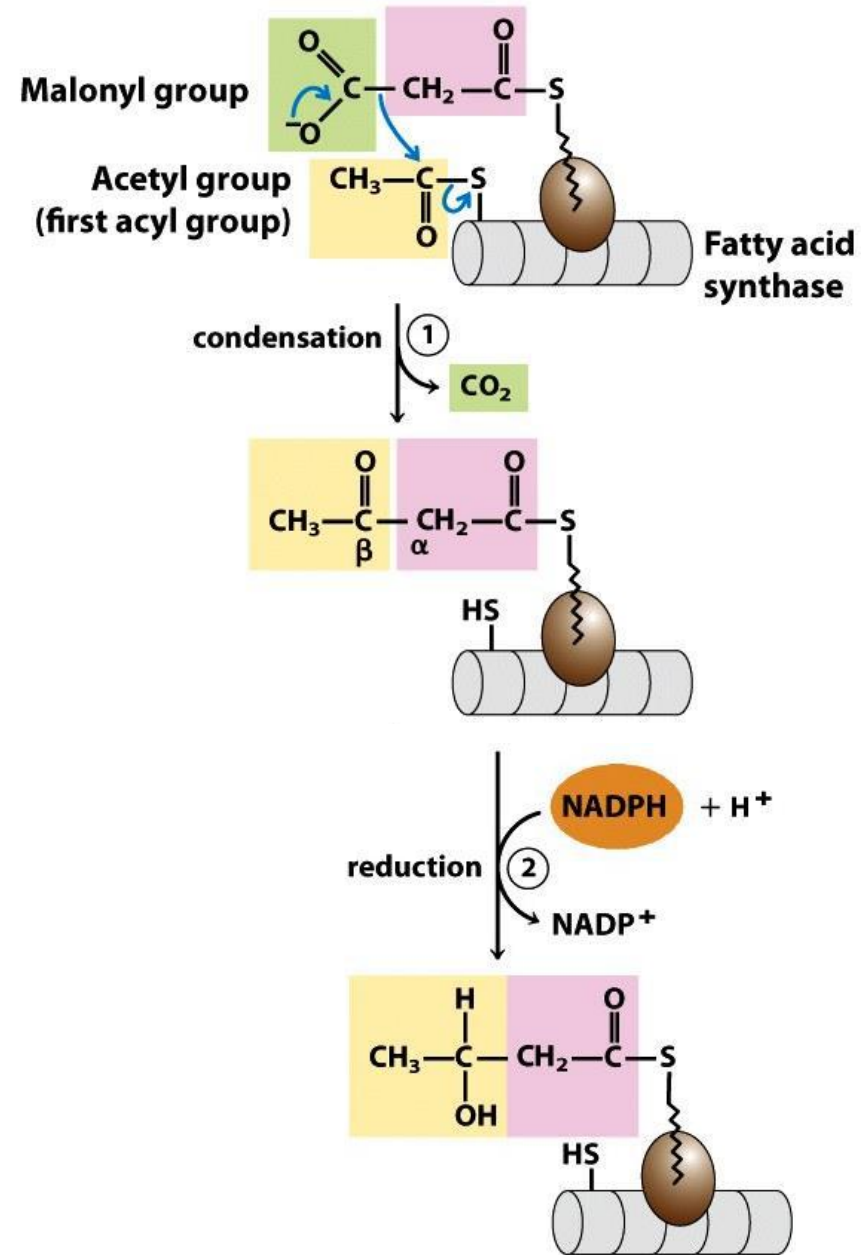


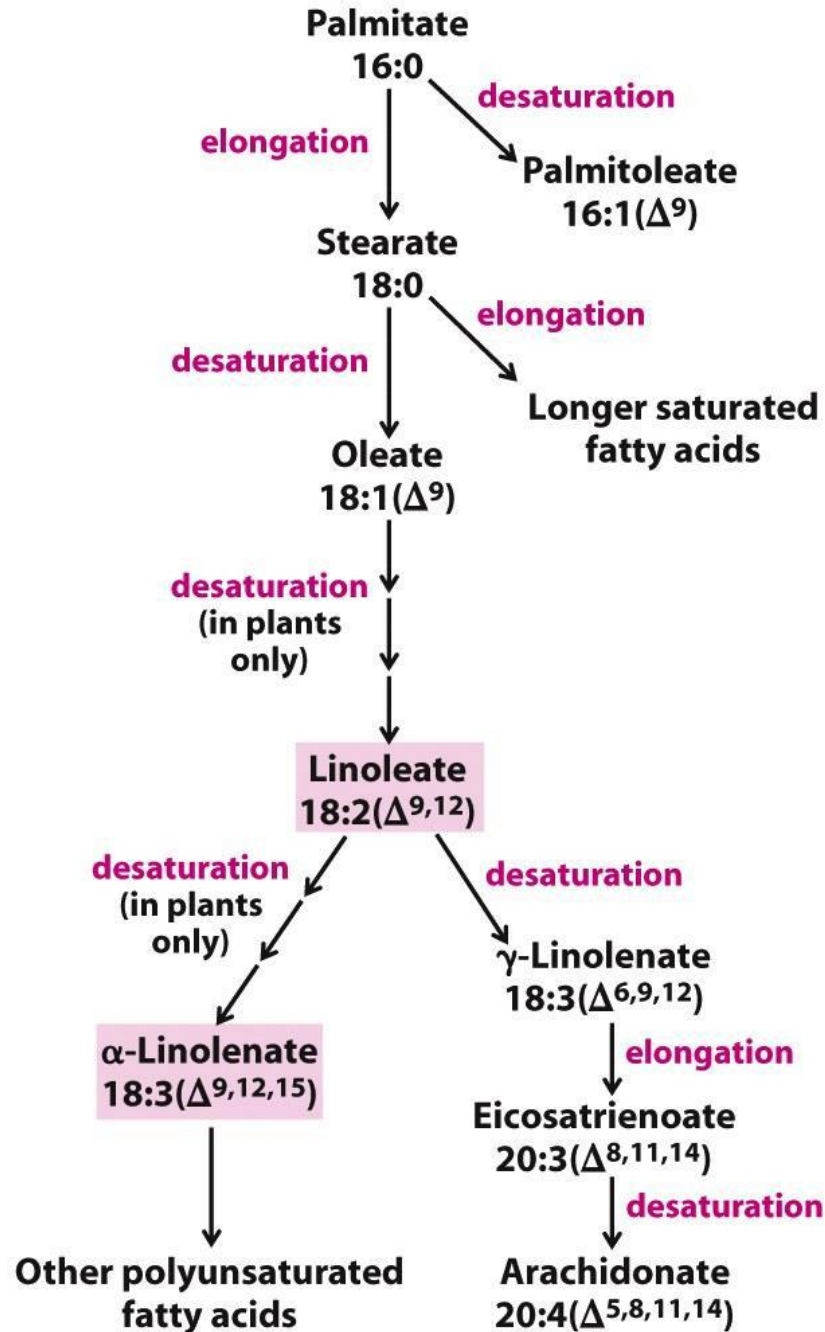
Έτσι οι δυο πρόδρομες ενώσεις για τη σύνθεση των λιπαρών οξέων είναι ενεργοποιημένες και έτοιμες για το σχηματισμό της πρώτης αλυσίδας λιπαρού οξέος με 4 άτομα C.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ.

Επιτυγχάνεται με ένα κύκλο από τέσσερις αντιδράσεις:

- Η πρώτη αντίδραση είναι αντίδραση συμπύκνωσης
- η δεύτερη είναι μια αναγωγή
- η τρίτη μια αφυδάτωση
- και η τέταρτη είναι μια αναγωγή





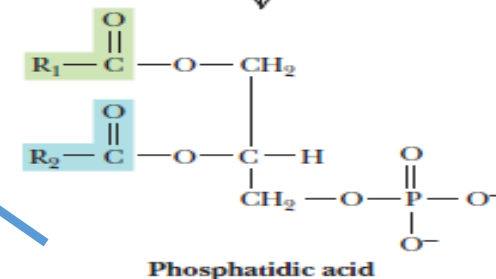
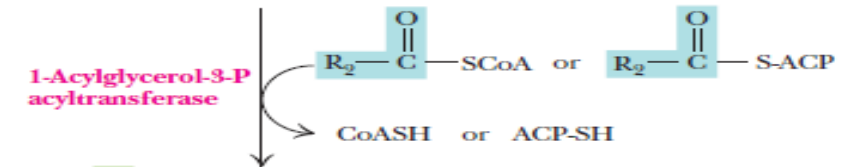
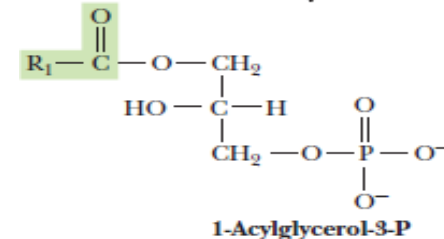
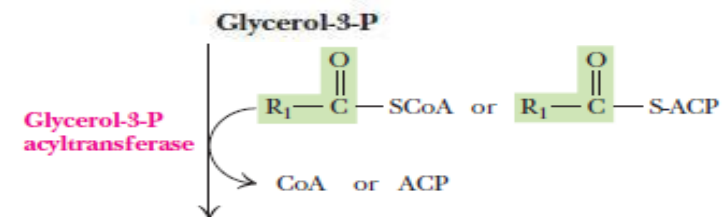
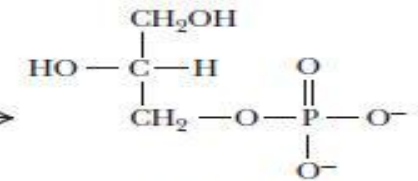
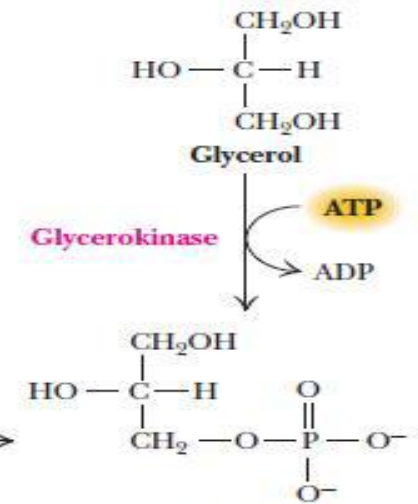
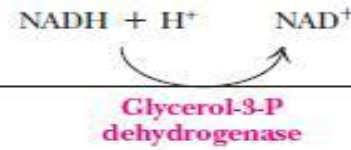
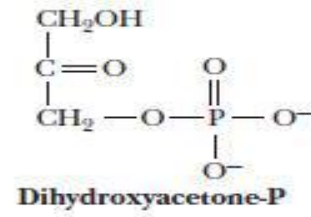
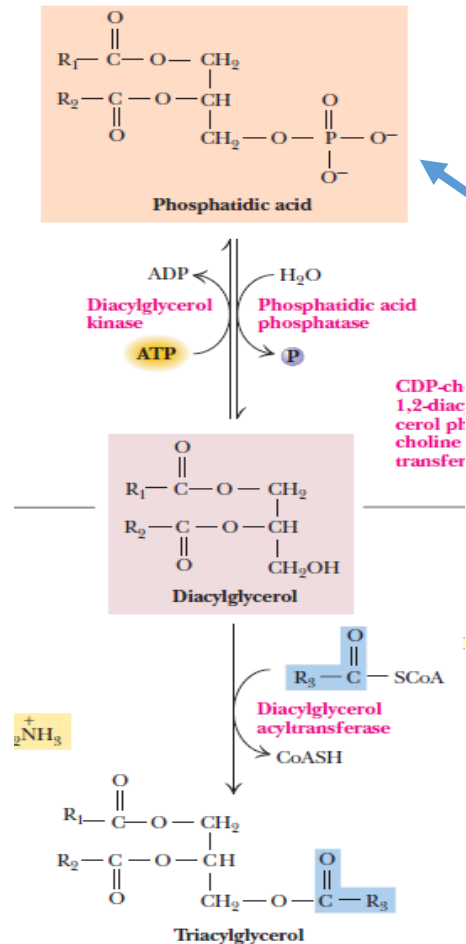
Μια ποικιλία ακόρεστων λιπαρών οξέων μπορεί να δημιουργηθεί με ένα συνδυασμό αντιδράσεων επιμήκυνσης και αποκορεσμού.

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*- Δ^9, Δ^{12}) και λινολενικό (18:3 *cis*- $\Delta^9, \Delta^{12}, \Delta^{15}$), γι' αυτό και αυτά τα λιπαρά οξέα χαρακτηρίζονται ως απαραίτητα λιπαρά οξέα.

ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ

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.



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

Αραχιδονικό οξύ

Συνθάση της
προσταγλανδίνης

Προσταγλανδίνη H₂
(PGH₂)

Συνθάση της
προστακυκλίνης

Προστακυκλίνη

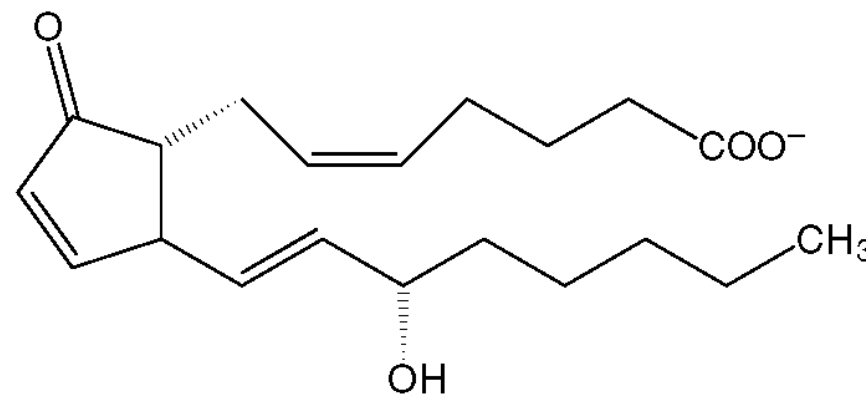
Φλεγμονή

Άλλες
προσταγλανδίνες

Συνθάσεις των
θρομβοξανίων

Θρομβοξάνια

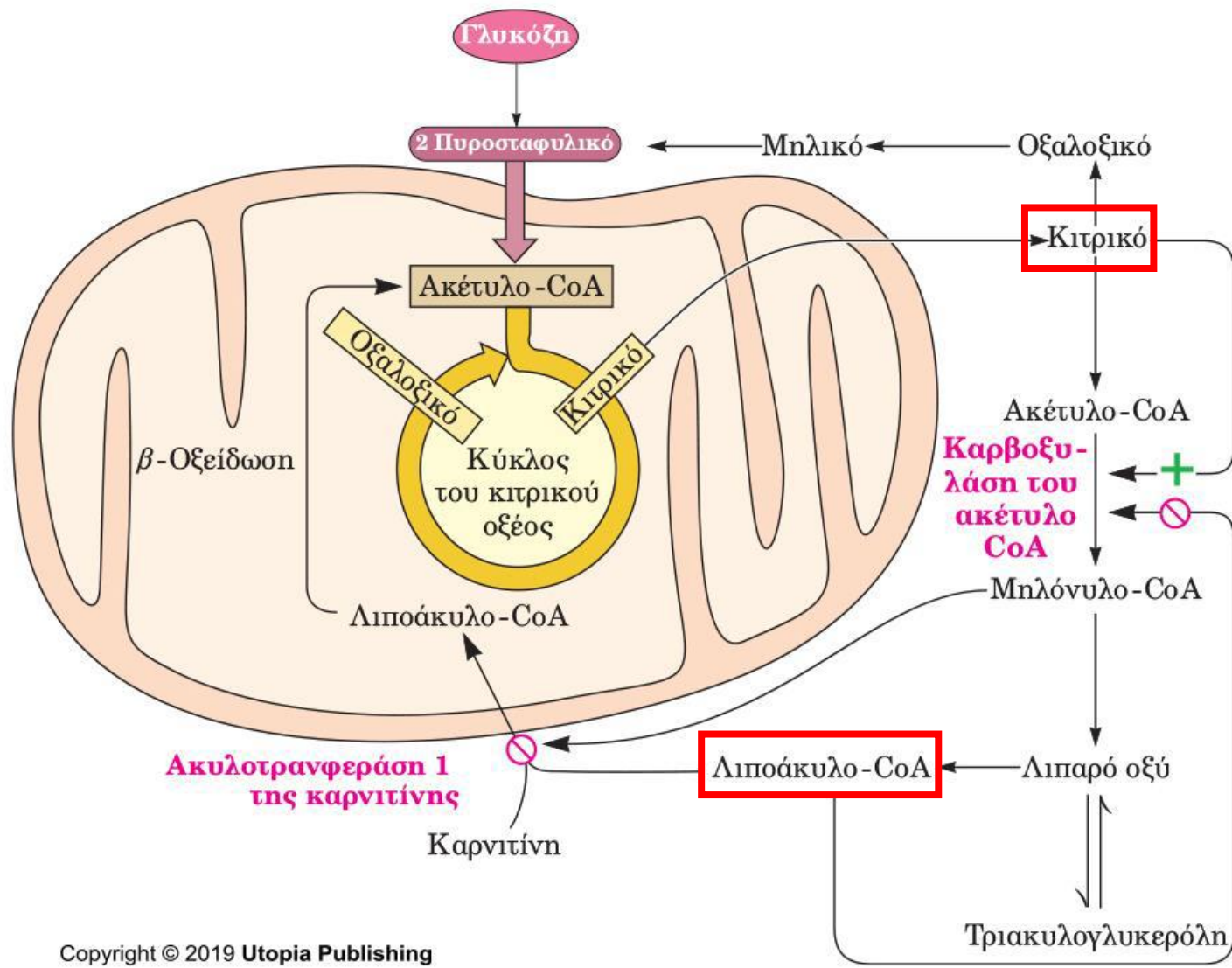
Δημιουργία θρόμβων



Ρύθμιση 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.

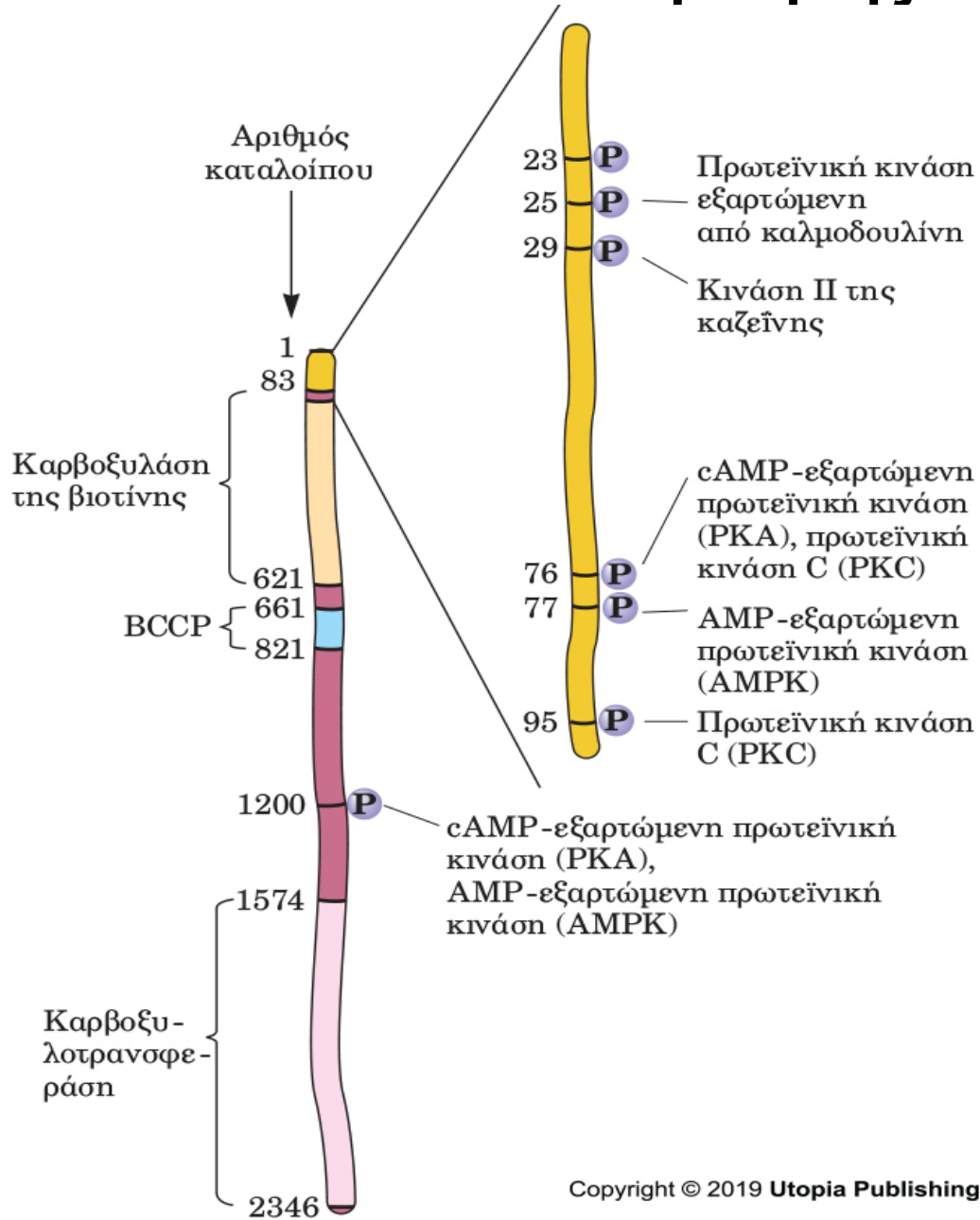
Το ακέτυλο-CoA είναι ένας σημαντικός ενδιάμεσος μεταβολίτης σε όλες αυτές τις διεργασίες και κατά συνέπεια, ο έλεγχος της ενεργότητας της καρβοξυλάσης του ακέτυλο-CoA είναι καθοριστικής σημασίας.



Όταν τα επίπεδα των λιποακυλο-CoA αυξάνονται, η σύνθεση των λιπαρών οξέων αναστέλλεται μέσω της μείωσης της ενεργότητας της καρβοξυλάσης του ακέτυλο-CoA, ενώ η οξείδωσή τους αυξάνεται.

**Η αύξηση της συγκέντρωσης του
κιτρικού (που σηματοδοτεί αφθονία
ακέτυλο-CoA) ενεργοποιεί την
καρβοξυλάση του ακετύλο-CoA και
άρα επάγει την έναρξη της
βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων.**

Ρύθμιση της καρβοξυλάσης του ακετυλο-CoA



Το ένζυμο στα ζωϊκά κύτταρα είναι ένα ινώδες πολυμερές (καταλυτικά ενεργό) που αποτελείται από αδρανή μονομερή με πολλές θέσεις φωσφορυλίωσης από ένα πλήθος διαφορετικών κινασών .

Η ενεργότητα της καρβοξυλάσης του ακετυλο-CoA καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ των δύο αυτών μορφών:

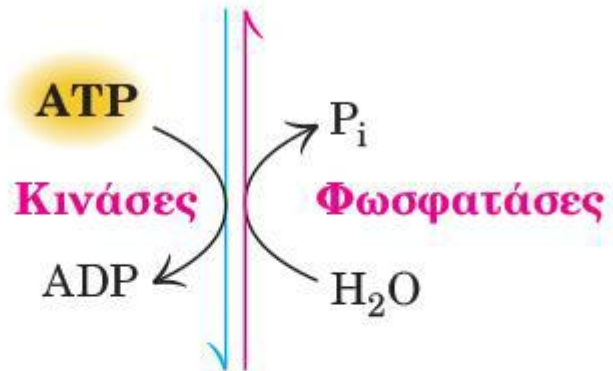
Αδρανή μονομερή ↔ Ενεργό πολυμερές

Το παλμιτοϋλο-CoA , δηλαδή το τελικό προϊόν της βιοσυνθετικής οδού των λιπαρών οξέων, μετατοπίζει την ισορροπία προς τα αδρανή μονομερή

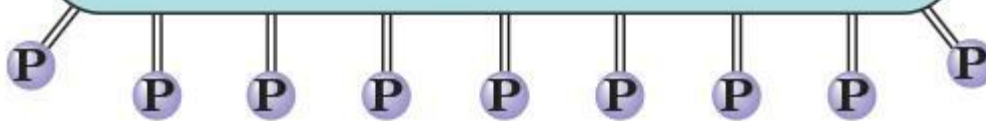
Το κιτρικό οξύ που λειτουργεί ως βασικός αλλοστερικός ενεργοποιητής του ενζύμου μετατοπίζει την ισορροπία προς την ενεργό πολυμερή μορφή του ενζύμου.

Το ρυθμιστικό αποτέλεσμα του κιτρικού και του παλμιτοϋλο-CoA εξαρτάται 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 ενεργότητα της ακόμη και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις κιτρικού.

Η φωσφορυλίωση 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.