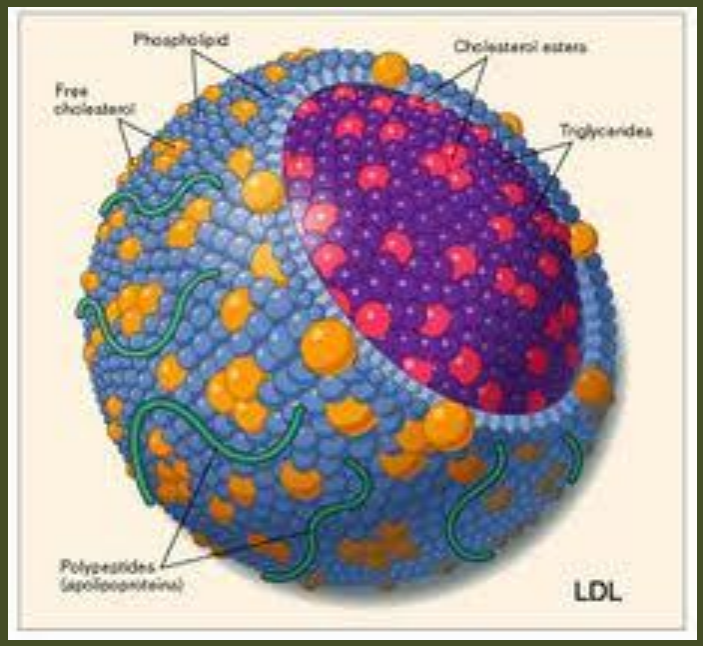
ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ



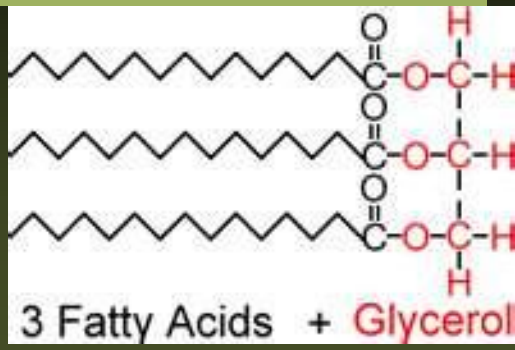
Παναγιώτης Σαράντης
Βιολόγος MSc, PhD
psarantis@med.uoa.gr

Εκπαιδευτικά αντικείμενα

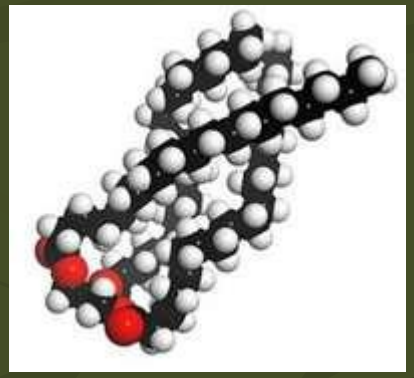
- Πέψη, κινητοποίηση, μεταφορά λιπαρών οξέων
- Ορμόνες και μηχανισμοί ρύθμισης
- Σύστημα μεταφοράς των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια
- Χημικά βήματα οξείδωσης των λιπαρών οξέων
- Παραγωγή ενέργειας
- Συντονισμένη ρύθμιση της σύνθεσης και αποδόμησης των λιπαρών οξέων
- Κετονοσώματα

Τριακυλογλυκερόλες

- Τα απλούστερα λιπίδια που συντίθενται από λιπαρά οξέα είναι οι τριακυλογλυκερόλες ή τριγλυκερίδια



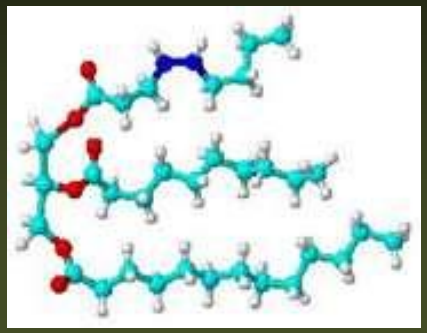
- Τριακυλογλυκερόλες: μη πολικά, υδρόφοβα μόρια, αδιάλυτα στο ύδωρ. Μικρότερο ειδικό βάρος από το ύδωρ.
- Δομή: τρία λιπαρά οξέα καθένα εκ των οποίων συνδέεται με εστερικό δεσμό μ' ένα μόριο γλυκερόλης

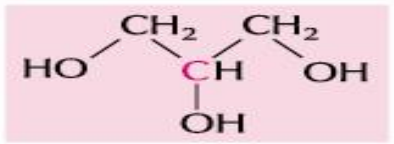


- Τα λιπαρά οξέα μπορεί να είναι τα ίδια (απλές τριακυλογλυκερόλες) ή διαφορετικά (μικτές τριακυλογλυκερόλες)

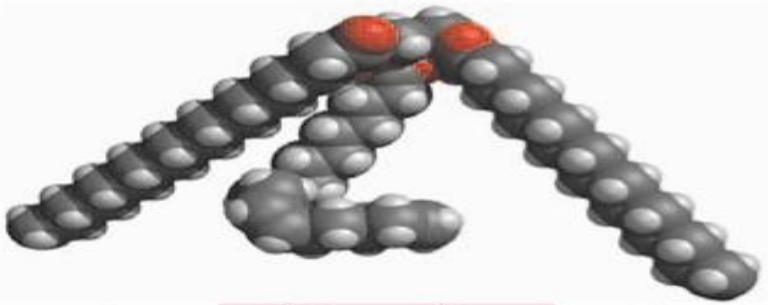
Γλυκερόλη –τριακυλογλυκερόλη

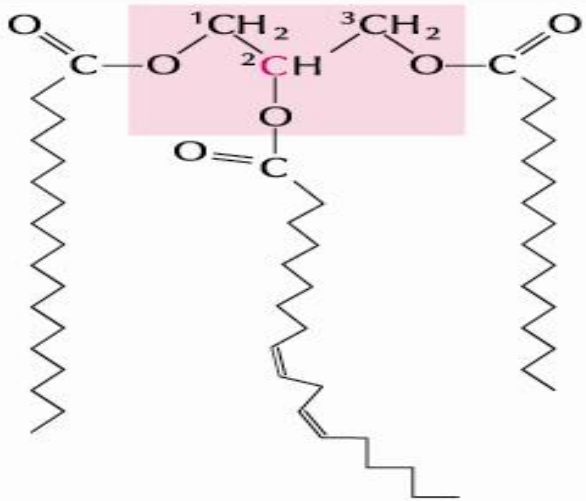
Μικτή τριακυλογλυκερόλη με 3 διαφορετικά λιπαρά οξέα





Γλυκερόλη





1-στεαροϋλο, 2-λινολεοϋλο,
3-παλμιτοϋλογλυκερόλη,
μια μικτή τριακυλογλυκερόλη

- Τριακυλογλυκερόλες αδιάλυτες στο νερό : πρέπει πρώτα να γαλακτωματοποιηθούν για να δράσουν τα πεπτικά ένζυμα
- Μεταφέρονται στο αίμα προσδεδεμένες με υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες
- Για να ξεπεραστεί η σχετική σταθερότητα των δεσμών C-C, το καρβοξύλιο στο C-1 ενεργοποιείται με πρόσδεση στο συνένζυμο Α, γεγονός που επιτρέπει τη σταδιακή οξείδωση της λιπο-ακυλο-ομάδας στη θέση C-3 ή θέση β (β-οξείδωση)

Ι. Πέψη, κινητοποίηση, μεταφορά λιπαρών οξέων

Τα κύτταρα αποκτούν λιπαρά οξέα από τρεις πηγές:

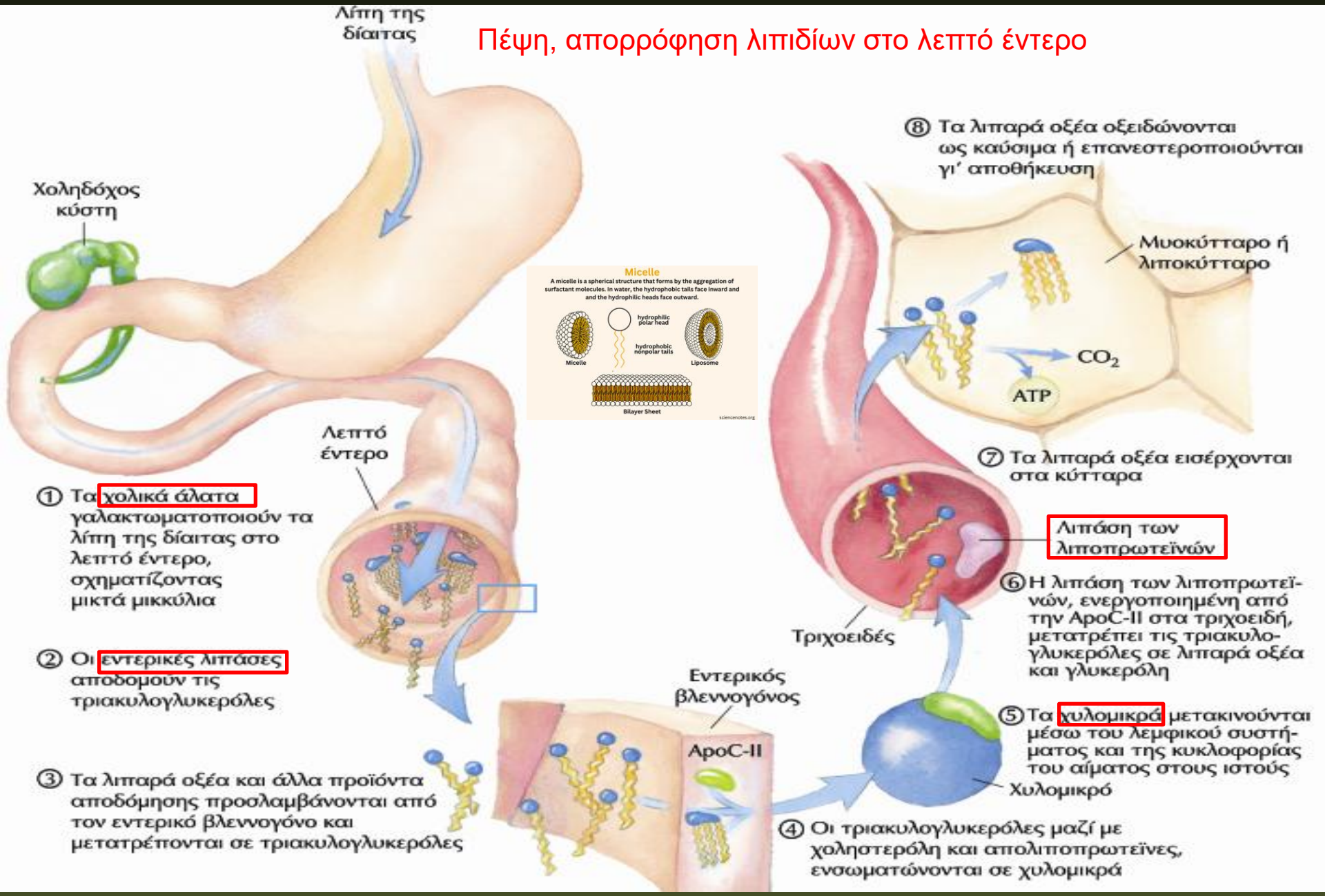
- Λίπη τροφών
- Λίπη αποθηκευμένα στα κύτταρα
- Λίπη που συντίθενται σε ένα όργανο για να εξαχθούν σε ένα άλλο

Στις βιομηχανοποιημένες χώρες το 40% των ενεργειακών αναγκών καλύπτεται από τις τριακυλογλυκερόλες των τροφών

Οι αποθηκευμένες τριακυλογλυκερόλες είναι ουσιαστικά η αποκλειστική πηγή ενέργειας σε ζώα που πέφτουν σε χειμέρια νάρκη και στα αποδημητικά πτηνά

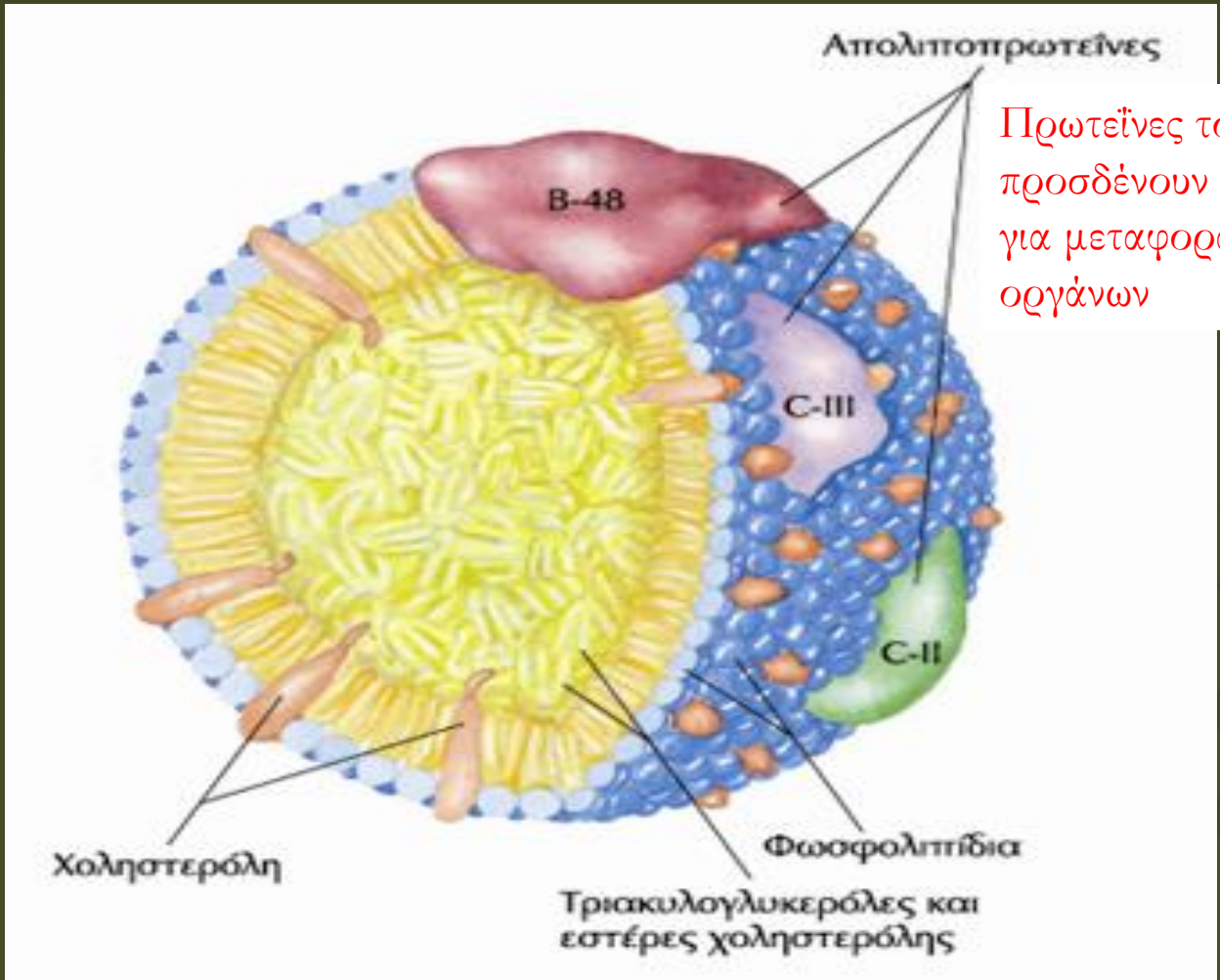
Κατεργασία των λιπιδίων των τροφών στα σπονδυλωτά

Πέψη, απορρόφηση λιπιδίων στο λεπτό έντερο



Μοριακή δομή ενός χυλομικρού

- Λιποπρωτεϊνικά συναθροίσματα
- Επιφανειακά: στοιβάδα φωσφολιπιδίων
- Εσωτερικά: τριακυλογλυκερόλες και χοληστερόλη



Πρωτεΐνες του αίματος που προσδένουν λιπίδια, υπεύθυνες για μεταφορά λιπιδίων μεταξύ οργάνων

Δείγματα πλάσματος μετά από νηστεία και μετά από γεύμα με λίπος

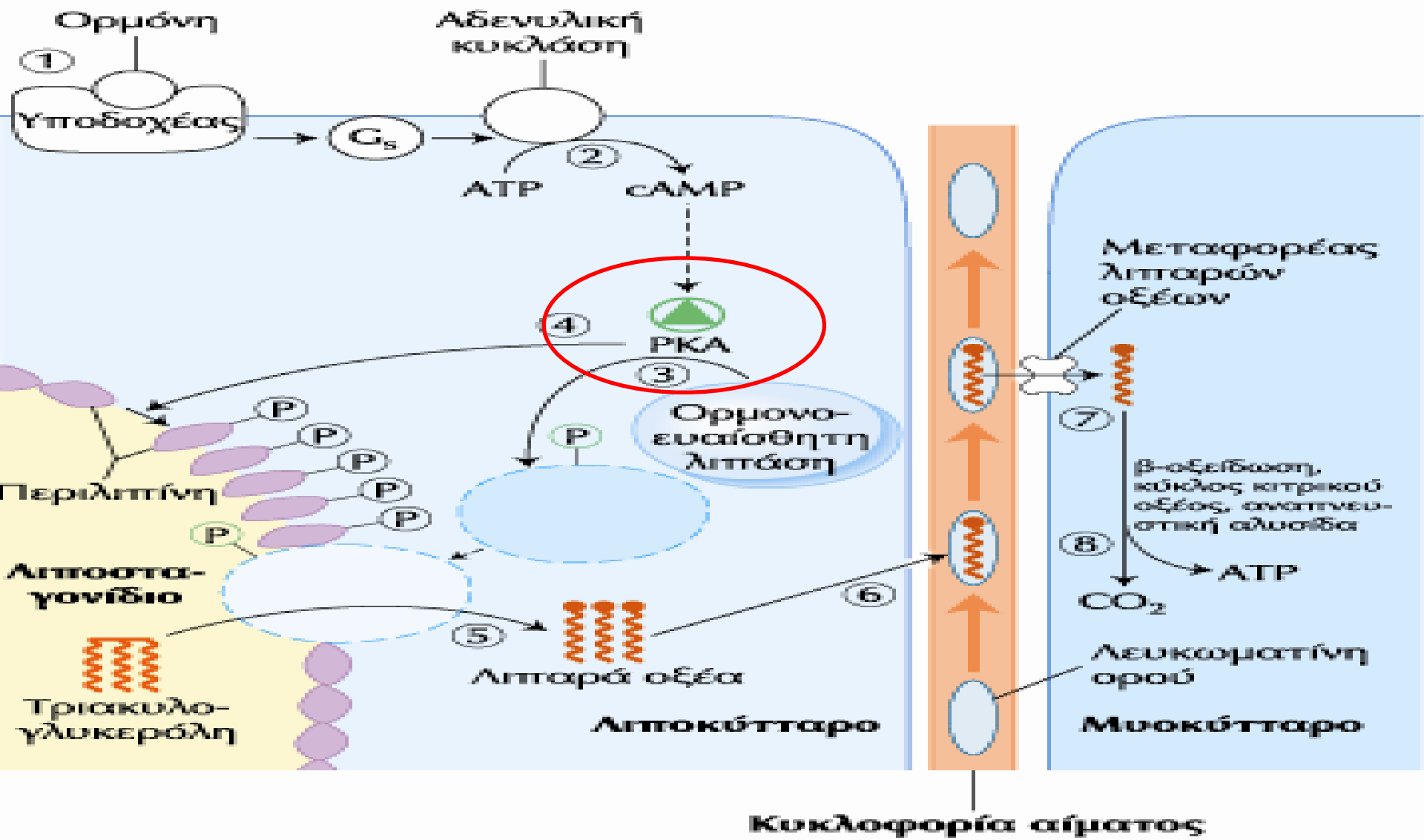


Η γαλακτερή όψη οφείλεται στη παρουσία χυλομικρών

Ορμόνες πυροδοτούν την κινητοποίηση των αποθηκευμένων τριακυλογλυκερολών (ΤΓ)

- Τα ουδέτερα λιπίδια αποθηκεύονται στα λιποκύτταρα υπό μορφή λιποσταγονιδίων
- Η επιφάνεια των σταγονιδίων επενδύεται από περιλιπίνες, πρωτεΐνες που περιορίζουν την πρόσβαση στα λιποσταγονίδια, αποτρέποντας την άκαιρη κινητοποίηση λιπιδίων
- Όταν υπάρχει ανάγκη για μεταβολική ενέργεια, οι αποθηκευμένες ΤΓ κινητοποιούνται και μεταφέρονται στους ιστούς (μύες, καρδιά κλπ.)
- Οι ορμόνες επινεφρίνη και γλυκαγόνη (ορμόνες που εκκρίνονται σε χαμηλά επίπεδα γλυκόζης) ενεργοποιούν το ένζυμο της κυτταρικής μεμβράνης των λιποκυττάρων, την αδενυλική κυκλάση, το οποίο παράγει το κυκλικό AMP

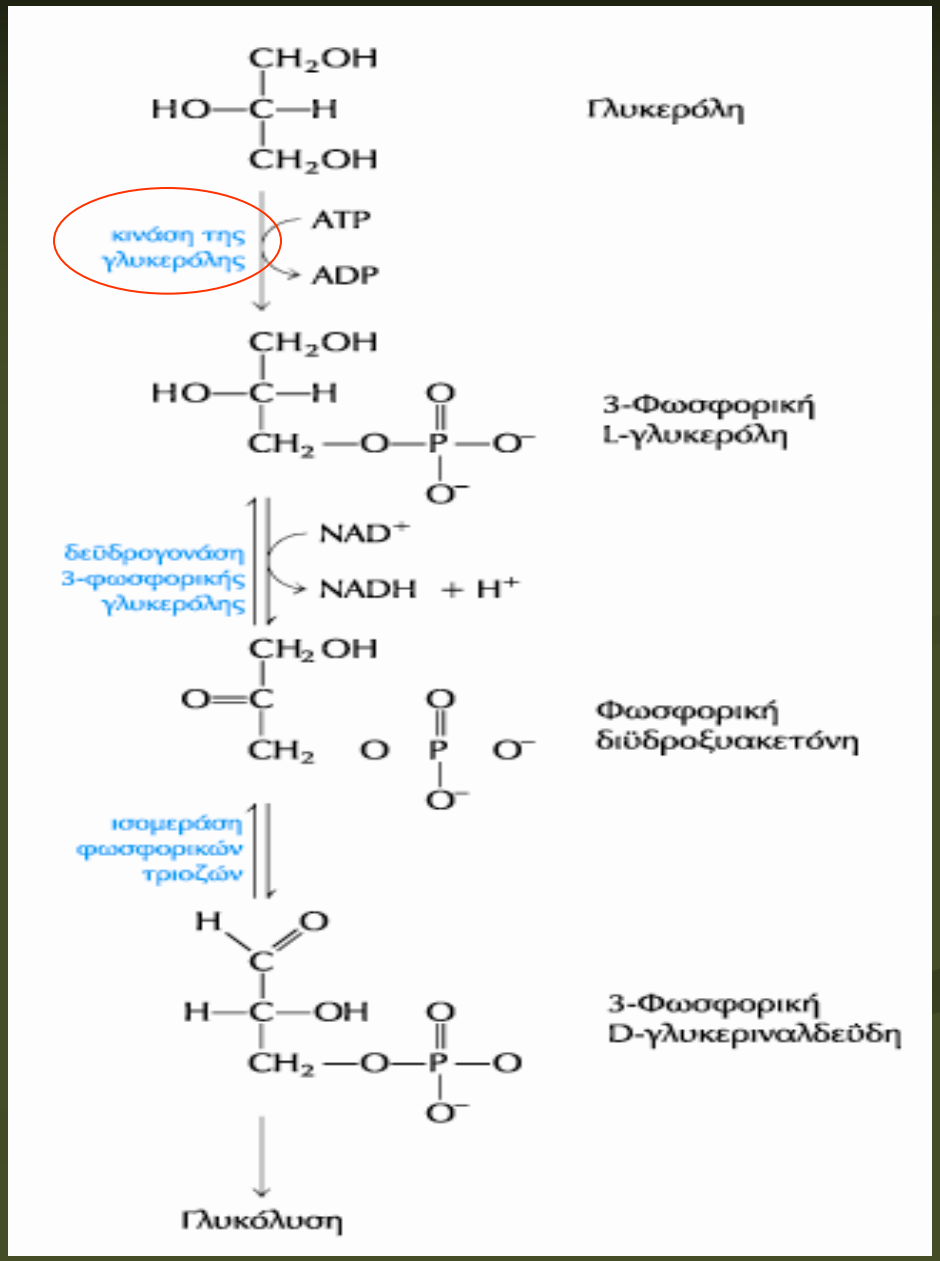
Κινητοποίηση τριακυλογλυκερολών αποθηκευμένων στο λιπώδη ιστό



Η πρωτεϊνική κινάση που εξαρτάται από το cAMP (PKA) φωσφορυλιώνει την περιλιπίνη Α, και την ορμονοευαίσθητη λιπάση, η οποία μετακινείται στην επιφάνεια του λιποσταγονιδίου, διασπώντας τις ΤΓ σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη

Είσοδος της γλυκερόλης στη γλυκολυτική οδό

- Η γλυκερόλη που απελευθερώνεται με τη δράση της λιπάσης φωσφορυλιώνεται από τη κινάση της γλυκερόλης και εισέρχεται στη γλυκόλυση

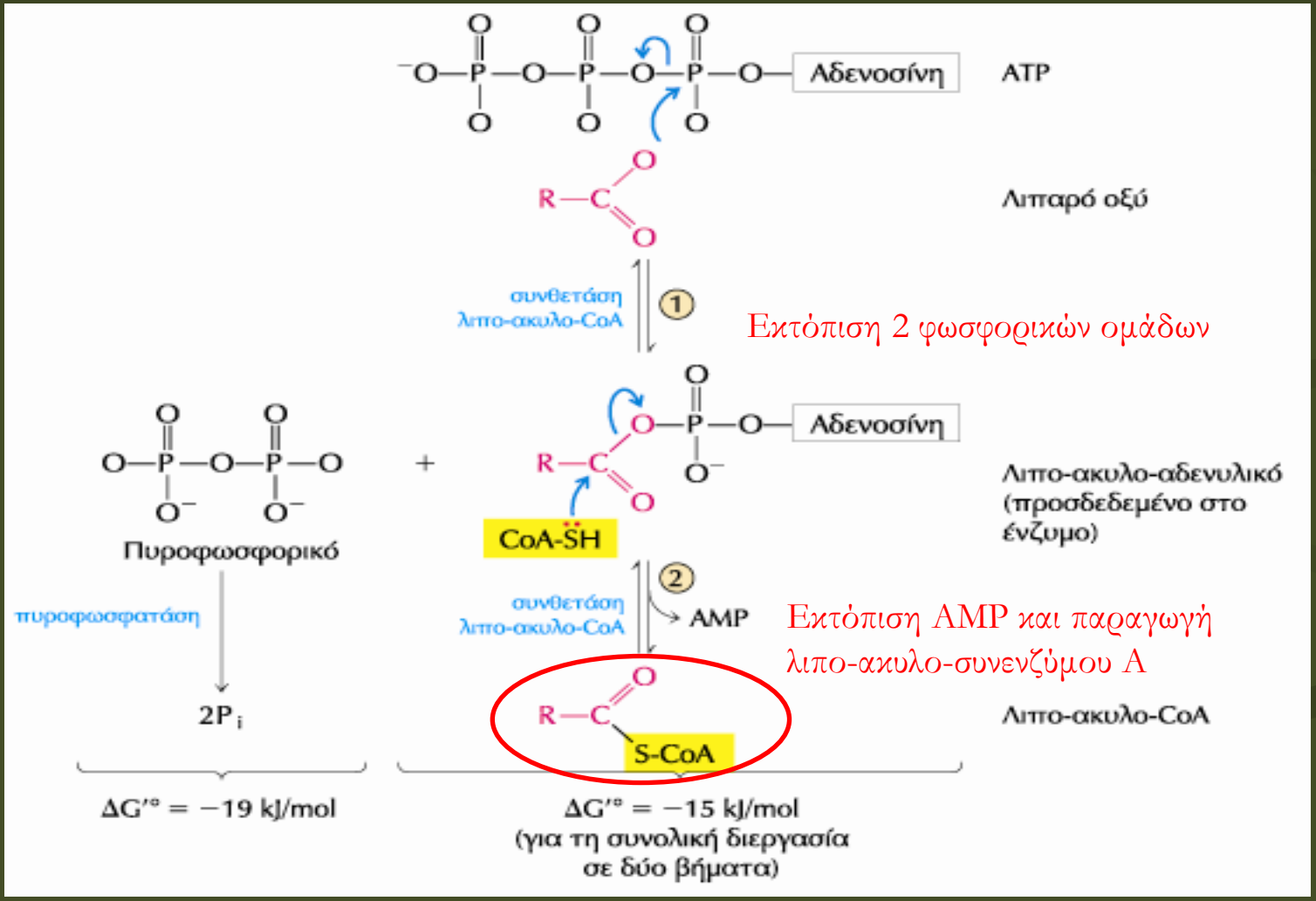


Τα λιπαρά οξέα ενεργοποιούνται και μεταφέρονται στα μιτοχόνδρια

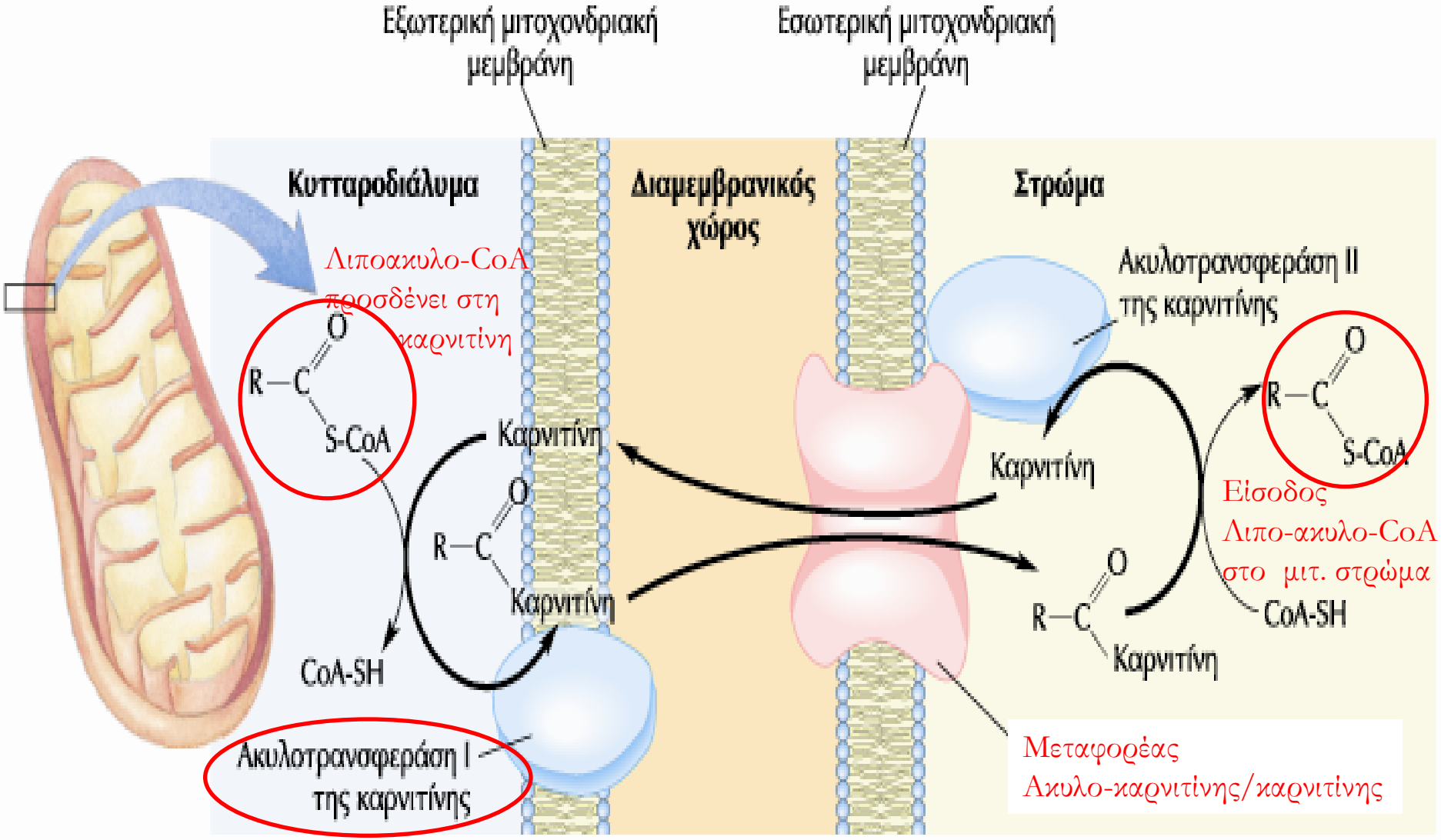
- Στα ζωικά κύτταρα, τα ένζυμα της οξείδωσης των λιπαρών οξέων εντοπίζονται στο μιτοχονδριακό στρώμα
- Τα λιπαρά οξέα με 12 ή λιγότερα άτομα C εισέρχονται στα μιτοχόνδρια χωρίς την βοήθεια μεμβρανικών μεταφορέων
- Λιπαρά οξέα με 14 ή περισσότερα άτομα C υφίστανται τις τρεις ενζυμικές αντιδράσεις του συστήματος μεταφοράς της καρνιτίνης

Μετατροπή ενός λιπαρού οξέος σε λιπο-ακυλο-CoA

- Το λιπαρό οξύ πρέπει να μετατραπεί σε **λιπο-ακυλο-CoA**
- Δυο ένζυμα: συνθετάση λιπο-ακυλο-CoA και πυροφωσφατάση



Είσοδος λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια μέσω του μεταφορέα ακυλο-καρνιτίνης/καρνιτίνης



- Το συνένζυμο Α του μιτοχονδριακού στρώματος χρησιμοποιείται κυρίως στην οξειδωτική αποδόμηση του πυροσταφυλικού, των λιπαρών οξέων και μερικών αμινοξέων, ενώ

- το συνένζυμο Α του κυτταροδιαλύματος χρησιμοποιείται στη βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων

- Η διεργασία εισόδου που μεσολαβείτε από την καρνιτίνη είναι το περιοριστικό βήμα για την οξείδωση των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια

Γενετικές ανεπάρκειες στην μεταφορά καρνιτίνης

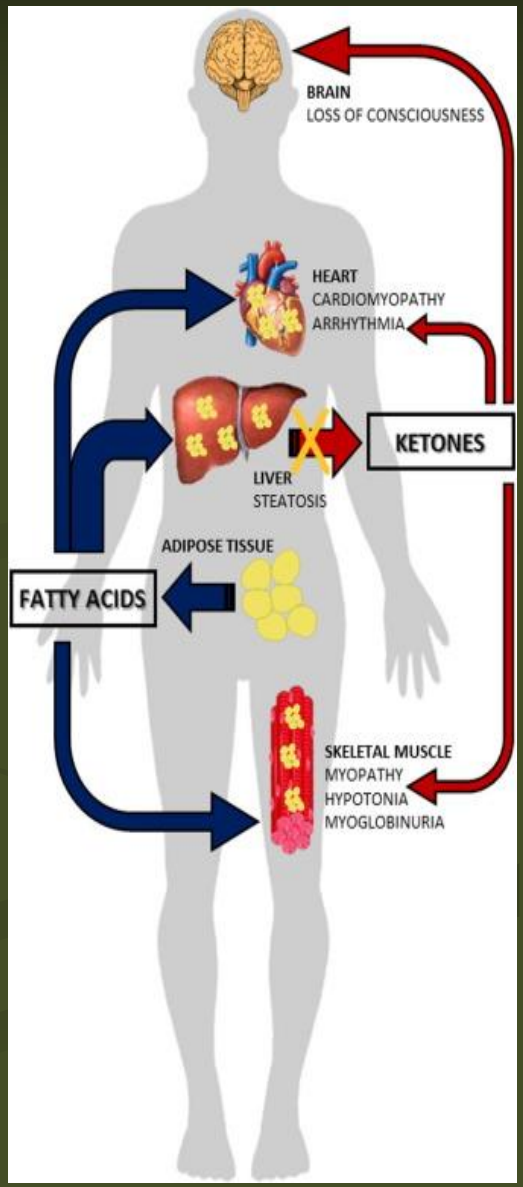
- Ανεπάρκειες στο επίπεδο της καρνιτίνης

Α) πρωτοπαθείς: διαταραχή στον υψηλής συγγένειας μεμβρανικό μεταφορέα της καρνιτίνης σε ιστούς όπως οι μύες, οι νεφροί, η καρδιά και οι ινοβλάστες.

- Επιφέρει εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα καρνιτίνης στους προσβεβλημένους ιστούς και στο πλάσμα

- Συμπτώματα: Μειωμένος μυϊκός τόνος ή μυϊκή αδυναμία, Κούραση (κόπωση), Καθυστερημένη κινητική ανάπτυξη

Β) Οι δευτεροπαθείς: συσχετίζονται συχνά με κληρονομικές ανεπάρκειες στην οδό της β-οξείδωσης



- Ανεπάρκειες στο επίπεδο των ακυλοτρανσφερασών της καρνιτίνης:

  - Ανεπάρκεια της CTPII, η οποία προκαλεί μερική απώλεια της ενζυμικής ενεργότητας

  - Ανεπάρκεια της τρανσλοκάσης της καρνιτίνης-ακυλοκαρνιτίνης

  - Αντιμετώπιση: δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας και αποφυγή νηστείας

ΙΙ. Οξείδωση λιπαρών οξέων

- Οξείδωση λιπαρών οξέων μακριάς αλυσίδας σε **ακετυλο-CoA** (γνωστή ως β- οξείδωση): Κεντρική οδός παραγωγής ενέργειας σε πολλούς ιστούς και οργανισμούς

- Τα ηλεκτρόνια που αφαιρούνται από τα λιπαρά οξέα κατά την οξείδωση διέρχονται διαμέσου της αναπνευστικής αλυσίδας, προωθώντας τη σύνθεση ATP

- Το ακετυλο-CoA που παράγεται μπορεί να οξειδωθεί πλήρως σε CO_2 στον κύκλο του κιτρικού οξέος οδηγώντας σε επιπρόσθετη διατήρηση ενέργειας

- Οι μακριές αλυσίδες των λιπαρών οξέων περιέχουν υδρογονάνθρακες, η πλήρης οξείδωση των οποίων αποδίδει υπερδιπλάσια ποσότητα ενέργειας συγκριτικά με την ίδια ποσότητα υδατανθράκων ή πρωτεϊνών. Αποθηκεύονται σε λιποσταγονίδια

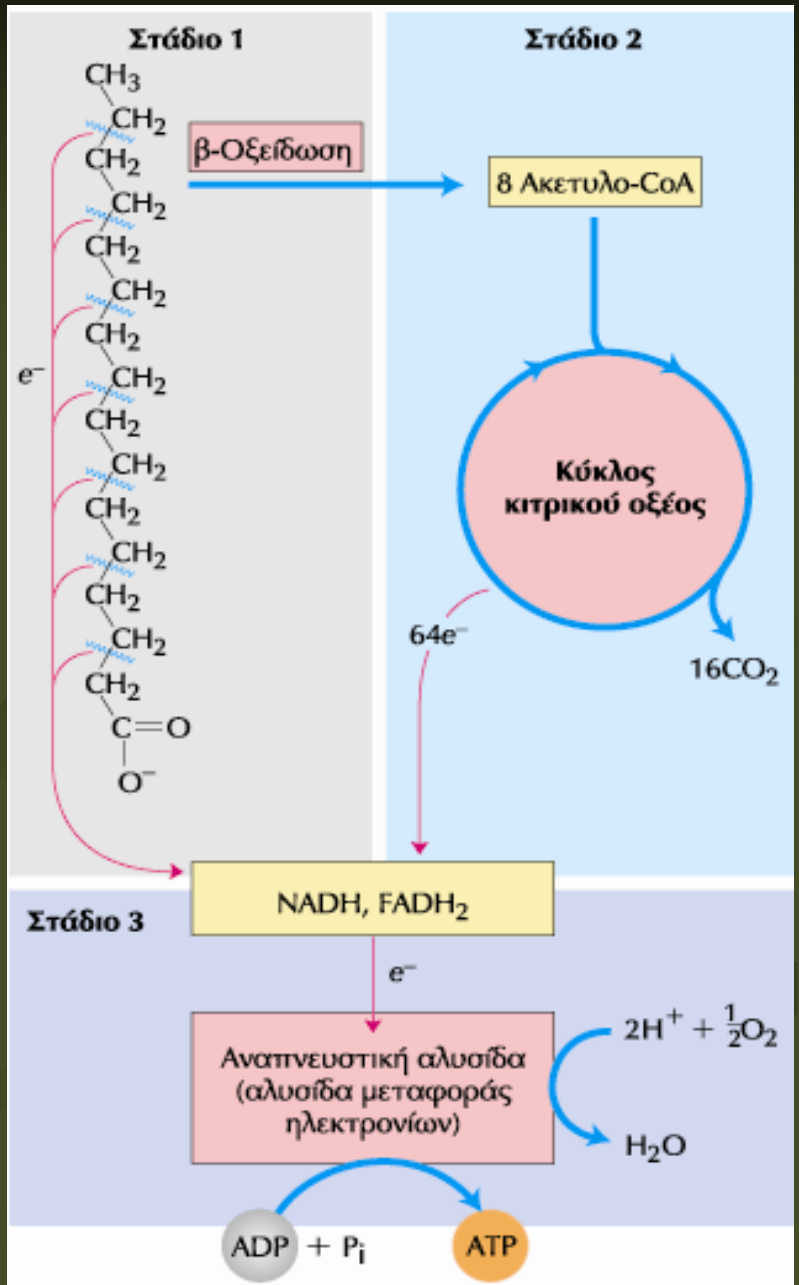
Χημικά βήματα οξείδωσης λιπαρών οξέων

Η πλήρης οξείδωση των λιπαρών οξέων σε CO_2 και H_2O συμβαίνει σε τρία στάδια στα μιτοχόνδρια:

Α) Οξείδωση των λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας σε ακετυλο –CoA (β-οξείδωση)

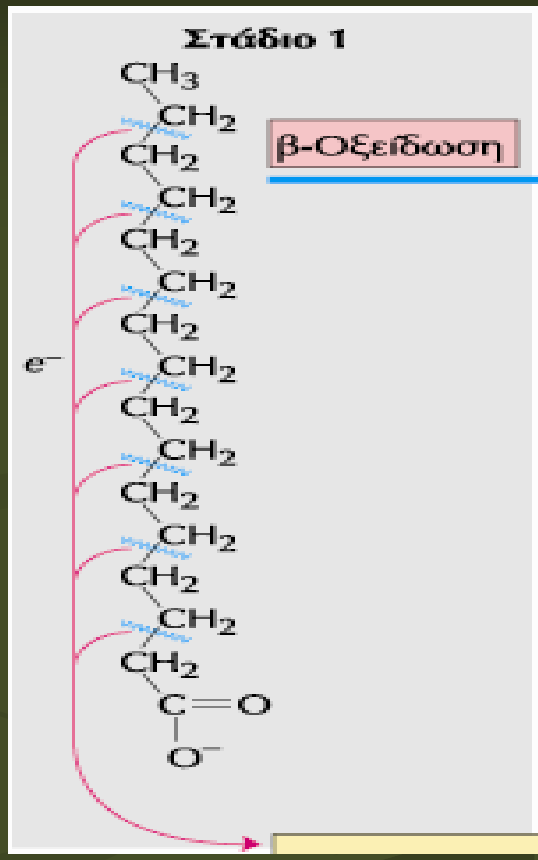
Β) Οξείδωση του ακετυλο-CoA σε CO_2 στον κύκλο του κιτρικού οξέος

Γ) Μεταφορά ηλεκτρονίων από ανηγμένους φορείς ηλεκτρονίων στη μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα για σύνθεση ATP και H_2O



1ο στάδιο (β-οξείδωση)

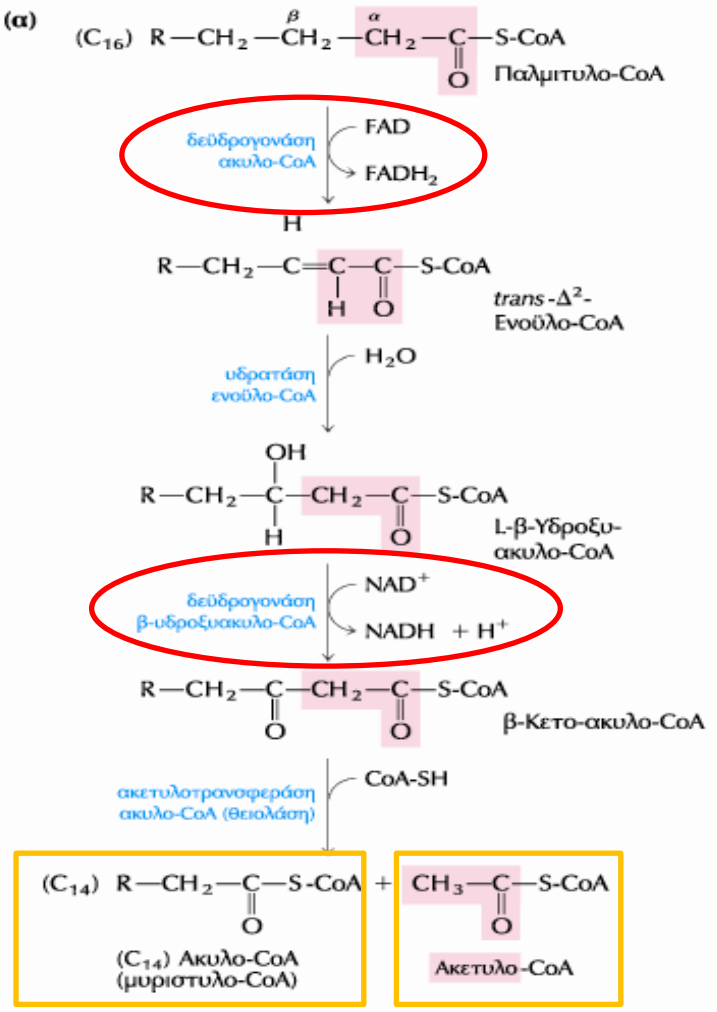
- Οξειδωτική αφαίρεση διαδοχικών μονάδων 2 ατόμων C υπό μορφή ακετυλο-CoA
- Ενα λιπαρό οξύ 16 ατόμων άνθρακα πραγματοποιεί **<u>επτά</u>** περάσματα από την οξειδωτική ακολουθία : σε κάθε πέρασμα χάνει δύο άτομα άνθρακα υπό μορφή ακετυλο-CoA
- Μετά από επτά κύκλους τα δύο τελευταία άτομα άνθρακα του παλμιτικού παραμένουν ως ακετυλο-CoA
- Ο σχηματισμός κάθε ακετυλο-CoA προϋποθέτει αφαίρεση τεσσάρων ατόμων υδρογόνου από την λιποακυλική ρίζα με τη δράση δεϋδρογονασών

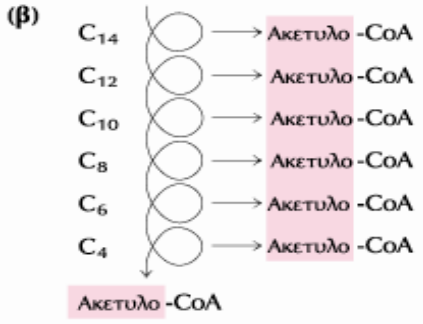


Η οδός της β-οξείδωσης

- Πρώτο βήμα της β-οξείδωσης: αφυδρογόνωση. Καταλύεται από τρία ισοένζυμα της δεϋδρογονάσης των ακυλο-coA το κάθε ένα ειδικό για λιπαρά οξέα διαφορετικού μήκους
- Τα τρία τελευταία βήματα αυτής της ακολουθίας καταλύονται από δύο διαφορετικές ομάδες ενζύμων
- Η ομάδα που θα επιλεγεί εξαρτάται από το μήκος της αλυσίδας του λιπαρού οξέος

Για λιπαρά οξέα με 12 ή περισσότερα άτομα άνθρακα, οι αντιδράσεις καταλύονται από την τριλειτουργική πρωτεΐνη (TFP)





Τα 4 βήματα της β-οξείδωσης επαναλαμβάνονται αποδίδοντας ακετυλο-CoA και ATP

- Σε ένα πέρασμα από την ακολουθία της β-οξείδωσης, ένα μόριο ακετυλο-CoA, δύο ζεύγη ηλεκτρονίων και τέσσερα πρωτόνια (H+) αφαιρούνται από ένα λιπο-ακυλο-CoA μακριάς αλυσίδας, βραχύνοντάς το κατά δύο άτομα:

- Το ακέτυλο-CoA που παράγεται από την οξείδωση των λιπαρών οξέων μπορεί να οξειδωθεί σε $C0_2$ και H_2O από τον κύκλο του κιτρικού οξέος
- Η συνολική εξίσωση για την πλήρη οξείδωση παλμίτυλο-CoA:

  - Μετατροπή παλμιτικού σε Παλμιτυλο-CoA = -2ATP (108-2=106 ATP)
- Το ενεργειακό κόστος της ενεργοποίησης **ενός λιπαρού οξέος** είναι δύο ATP και το καθαρό κέρδος ανά μόριο παλμιτικού είναι:

106 ATP και 9800κJ/mol

Απόδοση ATP κατά την οξείδωση ενός μορίου Παλμιτυλο- CoA σε CO_2 και H_2O

Ένζυμο που καταλύει το βήμα οξείδωσης	Αριθμός παραγόμενων μορίων NADH ή $FADH_2$	Αριθμός παραγόμενων μορίων ATP*
Δεϋδρογονάση ακυλο-CoA	7 FADH2	10,5
Δεϋδρογονάση β-υδροξυακυλο-CoA	7 NADH	17,5
Δεϋδρογονάση ισοκιτρικού	8 NADH	20
Δεϋδρογονάση α-κετογλουταρικού	8 NADH	20
Συνθετάση ηλεκτρυλο-CoA		8'
Δεϋδρογονάση ηλεκτρικού	8 FADH2	12
Δεϋδρογονάση μηλικού	8 NADH	20
Σύνολο		108

*Αυτοί οι υπολογισμοί βασίζονται στην παραδοχή ότι η μιτοχονδριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση παράγει 1,5 μόρια ATP ανά μόριο $FADH_2$ που οξειδώνεται και 2,5 ανά μόριο NADH που οξειδώνεται.
'Το GTP που παράγεται άμεσα σε αυτό το βήμα αποδίδει ATP στην αντίδραση που καταλύεται από την κινάση των διφωσφορικών νουκλεοσιδίων.

β-οξείδωση και χειμερία νάρκη

- Πολλά ζώα βασίζονται σε αποθέματα λίπους για να καλύψουν τις ενεργειακές τους ανάγκες κατά τη χειμερία νάρκη, σε περιόδους αποδημίας

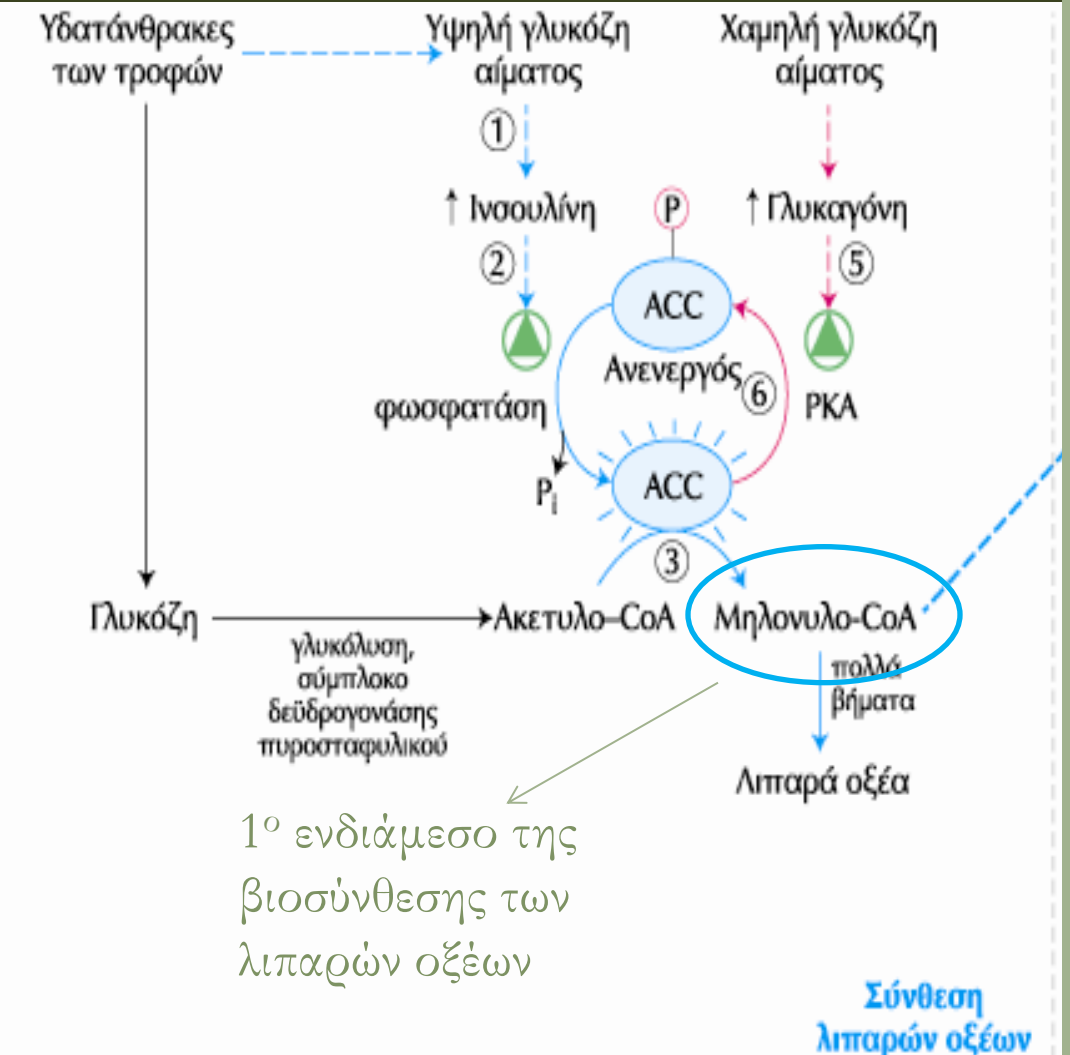
- Αρκούδες, χειμέρια νάρκη: 7 μήνες, διατηρούν θερμοκρασία σώματος 35-37 ^{0}C. Ξοδεύουν 25.000 kJ/ ημέρα, το ζώο δεν τρώει, δεν πίνει, δεν ουρεί, ούτε αφοδεύει επί μήνες
- Χρησιμοποιεί ως αποθεματικό καύσιμο το λίπος του σώματος
- Η οξείδωση του λίπους αποδίδει επαρκή ενέργεια για τη διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος, την ενεργό σύνθεση αμινοξέων και πρωτεϊνών και άλλες διεργασίες που απαιτούν ενέργεια , όπως η μεμβρανική μεταφορά

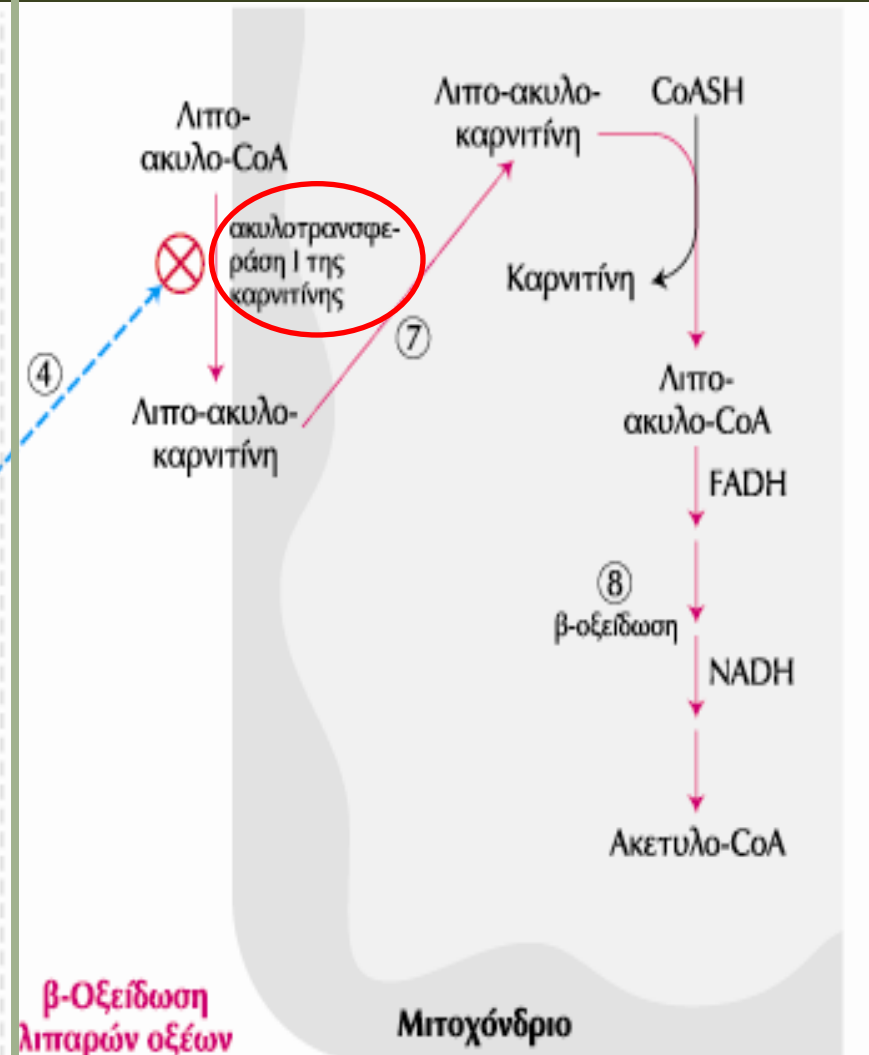
- Γλυκερόλη → γλυκόζη (γλυκονεογένεση)
- Ουρία (αποδόμηση αμινοξέων) επαναρροφάται από το νεφρό
- Αμινομάδες → παρασκευή νέων αμινοξέων

Συντονισμένη ρύθμιση της σύνθεσης και αποδόμησης των λιπαρών οξέων

Σύνθεση λιπαρών οξέων: ρυθμιστικό ένζυμο καρβοξυλάση ακετυλο-CoA (ACC)

β-οξείδωση: ρυθμιστικό ένζυμο ακυλοτρανσφεράση Ι καρνιτίνης





Γενετικές βλάβες στις δεϋδρογονάσες των λιποακυλο-CoA προκαλούν σοβαρά νοσήματα

- Η ανικανότητα οξείδωσης λιπαρών οξέων από τις τριακυλογλυκερόλες έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία
- Κοινή γενετική διαταραχή: μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη δεϋδρογονάση των λιπαρών οξέων. Συχνότητα φορέων στη Β. Ευρώπη: 1/40
- Συχνότητα νοσούντων 1/10000
- Το νόσημα χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, υψηλά επίπεδα οκτανοϊκού οξέος στο αίμα, υπογλυκαιμία, λήθαργο, εμέτους και κώμα

Η υπογλυκαιμία προκύπτει επειδή:

1.Δεν γίνεται σωστή β-οξείδωση → έλλειψη ATP.

2.Δεν υποστηρίζεται η γλυκονεογένεση.

3.Δεν παράγονται κετονικά σώματα → δεν υπάρχει εναλλακτικό καύσιμο.

4.Ο εγκέφαλος συνεχίζει να καταναλώνει γλυκόζη → τα επίπεδα πέφτουν επικίνδυνα.

Κετονοσώματα

- Τα κετονοσώματα παράγονται από το ακέτυλο-CoA στα μιτοχόνδρια των κυττάρων του ήπατος όταν υπάρχει έλλειψη υδατανθράκων και η παραγωγή ενέργειας γίνεται από τα λιπαρά οξέα.
- Το ακέτυλο-CoA μετατρέπεται σε κετονοσώματα: ακετόνη, ακετοξικό και D-β-υδροξυβουτυρικό προς εξαγωγή σε άλλους ιστούς
- Ακετόνη: αποβάλλεται με την εκπνοή
- Ακετοξικό, D-β- υδροξυβουτυρικό, μεταφέρονται από το ήπαρ σε ιστούς εκτός ήπατος
- Εκεί μετατρέπονται σε ακέτυλο CoA και οξειδώνονται στον κύκλο του κιτρικού οξέος, εξασφαλίζοντας μεγάλο μέρος της ενέργειας που χρειάζονται ιστοί όπως οι γραμμωτοί μύες, το μυοκάρδιο και ο φλοιός των νεφρών
- Ο εγκέφαλος σε καταστάσεις νηστείας (στέρηση γλυκόζης), μπορεί να προσαρμοστεί στην χρησιμοποίηση του ακετοξικού ή του D-β- υδροξυβουτυρικού

Σχηματισμός κετονοσωμάτων

- Σε υγιείς ανθρώπους με καλή θρέψη, η ακετόνη παράγεται σε πολύ μικρές ποσότητες και αποκαρβοξυλιώνεται εύκολα
- Σε περιόδους ασιτίας, ανεξέλεγκτου σακχαρώδη διαβήτη (ανεπάρκεια ινσουλίνης), συσσωρεύεται ακετυλο-CoA και υπερπαράγονται κετονοσώματα

Σχηματισμός κετονικών σωμάτων

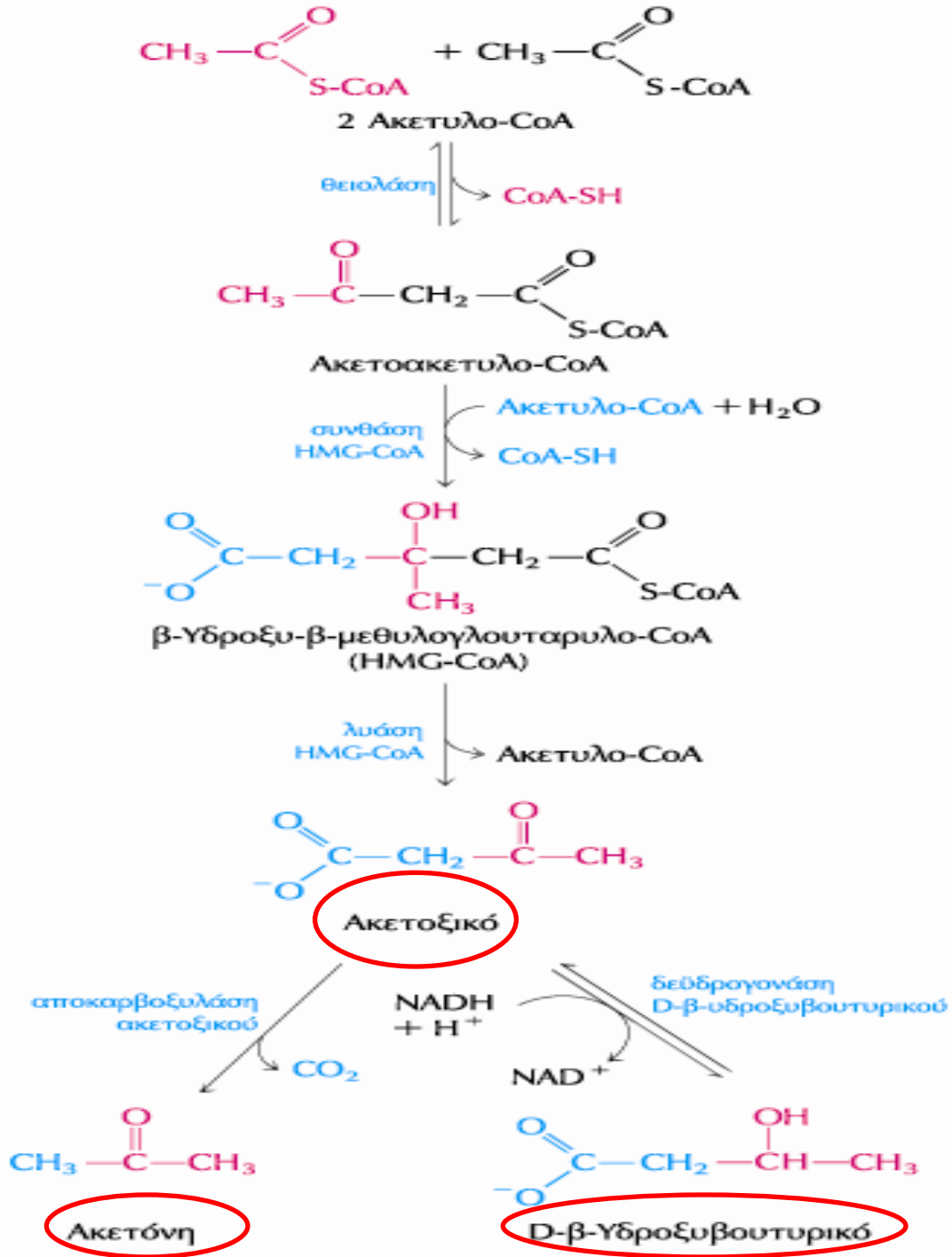
1.Συμπύκνωση δύο ακετυλο-CoA → ακετοακετυλο-CoA.

1. ακετυλο-CoA → HMG-CoA.

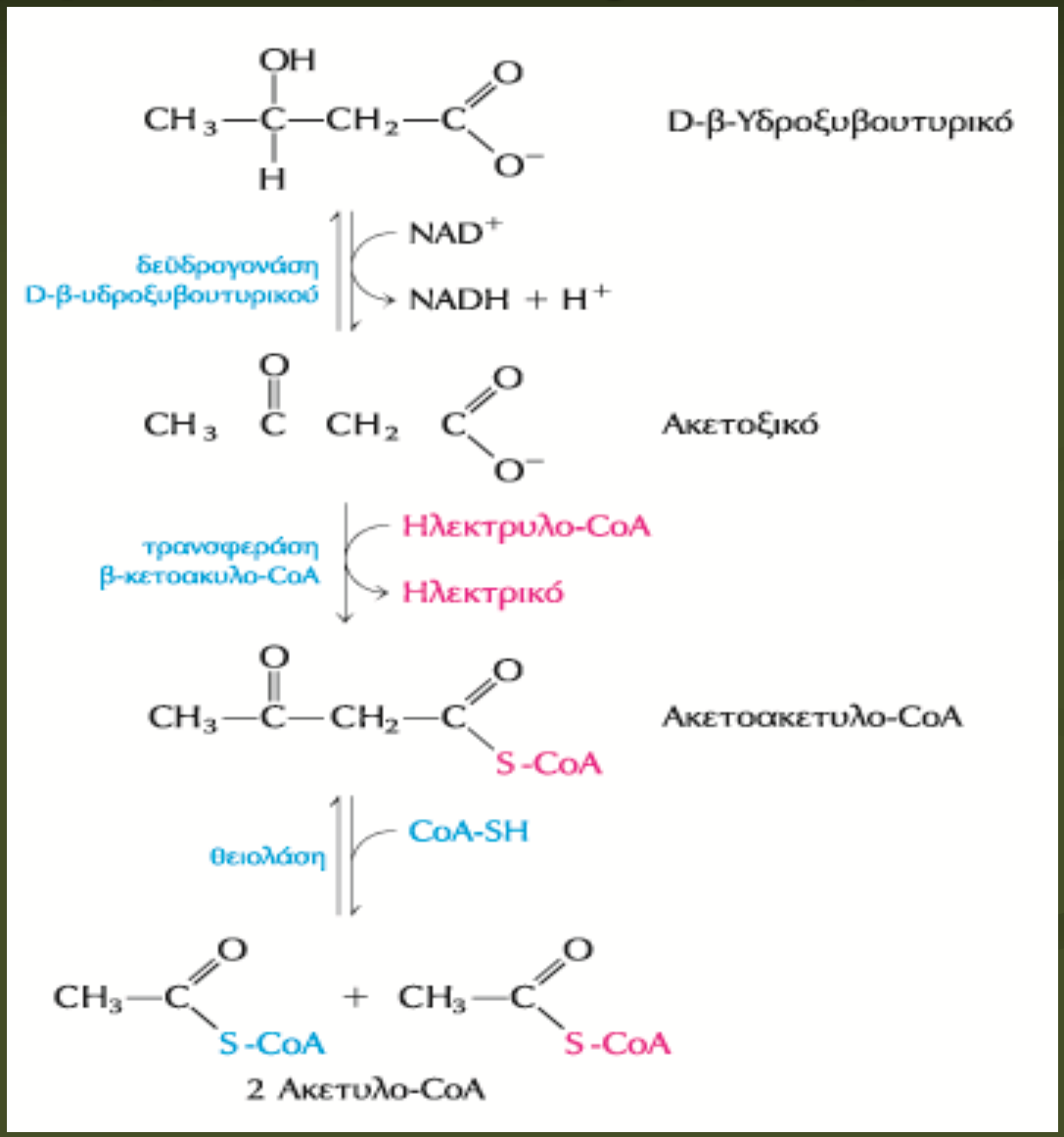
2.Διάσπαση HMG-CoA → **ακετοξικό**.

3.Το ακετοξικό μπορεί να:

1. Αναχθεί σε **β-υδροξυβουτυρικό**.
2. Αποκαρβοξυλιωθεί σε **ακετόνη**.



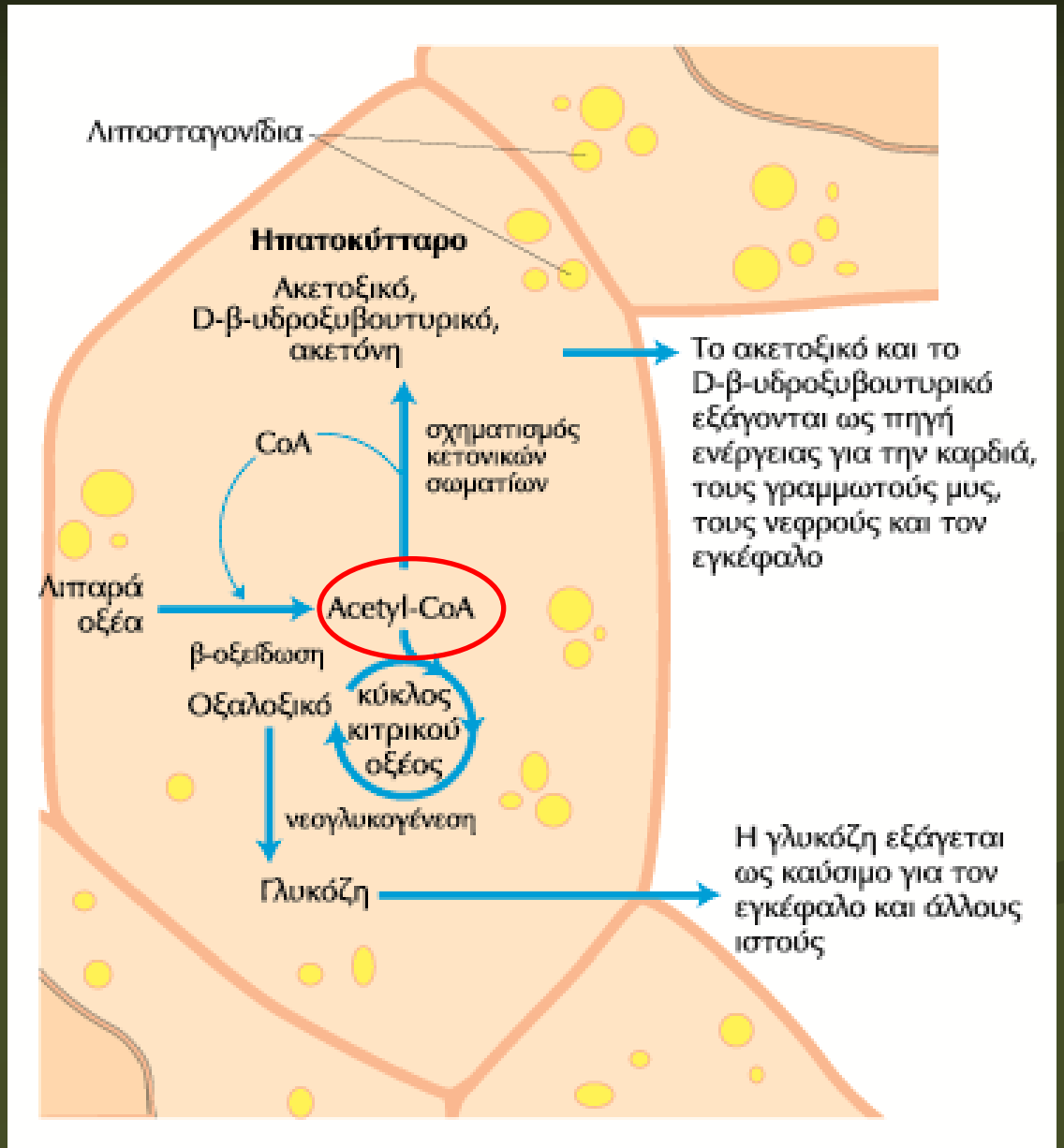
Το D-β- υδροξυβουτυρικό συντίθεται στο ήπαρ, περνά στο αίμα και φτάνει σε άλλους ιστούς όπου χρησιμοποιείται ως καύσιμο



Σχηματισμός και εξαγωγή κετονοσωμάτων από το ήπαρ

Σε καταστάσεις που προάγεται η νεογλυκογένεση (ΣΔ, ασιτία, υποθρεψία), ο κύκλος του κιτρικού επιβραδύνεται, και επιταχύνεται ο σχηματισμός ακετοξικού.

- Το συνένζυμο Α που απελευθερώνεται επιτρέπει τη συνεχιζόμενη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων



- Η υπερπαραγωγή κετονοσωμάτων σε ασθενείς με ανεξέλεγκτο διαβήτη και σε καταστάσεις υποσιτισμού μπορεί να οδηγήσει σε οξέωση ή κετοξέωση.

- Στην Οξέωση: τα αυξημένα επίπεδα του ακετοξικού και του D–β-υδροξυβουτυρικού ελαττώνουν το pH του αίματος, το αίμα γίνεται όξινο και επιβλαβές
- Στην Κέτοξεωση: παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης των κετονικών σωμάτων στο αίμα (90mg/100ml, Φ.Τ.:3mg/100ml) και στα ούρα (5000mg/24h, Φ.Τ.:<125mg/24h)

•Τα κετονοσώματα συσσωρεύονται στη ροή του αίματος και οξειδώνουν το αίμα. Ταυτόχρονα, τα νεφρά εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες ούρων πλούσιων σε γλυκόζη, γεγονός που προκαλεί αφυδάτωση. Μπορεί να εκδηλωθεί σύγχυση, ακόμα και κώμα.

•Χωρίς ινσουλίνη, η γλυκόζη παραμένει στο αίμα.
•Τα νεφρά φιλτράρουν μεγάλες ποσότητες → **γλυκοζουρία**.
•**Ωσμωτική διούρηση**
•Η γλυκόζη στα ούρα «τραβά» νερό → **πολυουρία** και **αφυδάτωση**.
•Απώλεια ηλεκτρολυτών (Na^+, K^+) → επιπλέον επιβάρυνση.

Εκπαιδευτικοί στόχοι

- Κατεργασία λιπιδίων της τροφής: πως επιτυγχάνεται;
- Κινητοποίηση αποθηκευμένων τριακυλογλυκερολών (δράση επινεφρίνης, γλυκαγόνης)
- Μεταφορέας ακυλο-καρνιτίνης/καρνιτίνης
- β-οξείδωση: ορισμός, σύντομη περιγραφή, παράδειγμα παλμιτικού
- Πόση ενέργεια παράγεται από την οξείδωση του παλμιτικού;
- Συντονισμένη ρύθμιση σύνθεσης /αποδόμησης λιπαρών οξέων. Ποιο είναι το ρυθμιστικό ένζυμο;
- Κετονοσώματα, πότε δημιουργούνται, ποια είναι; τι συμβαίνει σε ΣΔ;

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

- Harper's

  Κεφ. 22
- Lehninger

  Κεφ. 17.1-17-3
- Devlin Τόμος ΙΙ

  Κεφ. 17