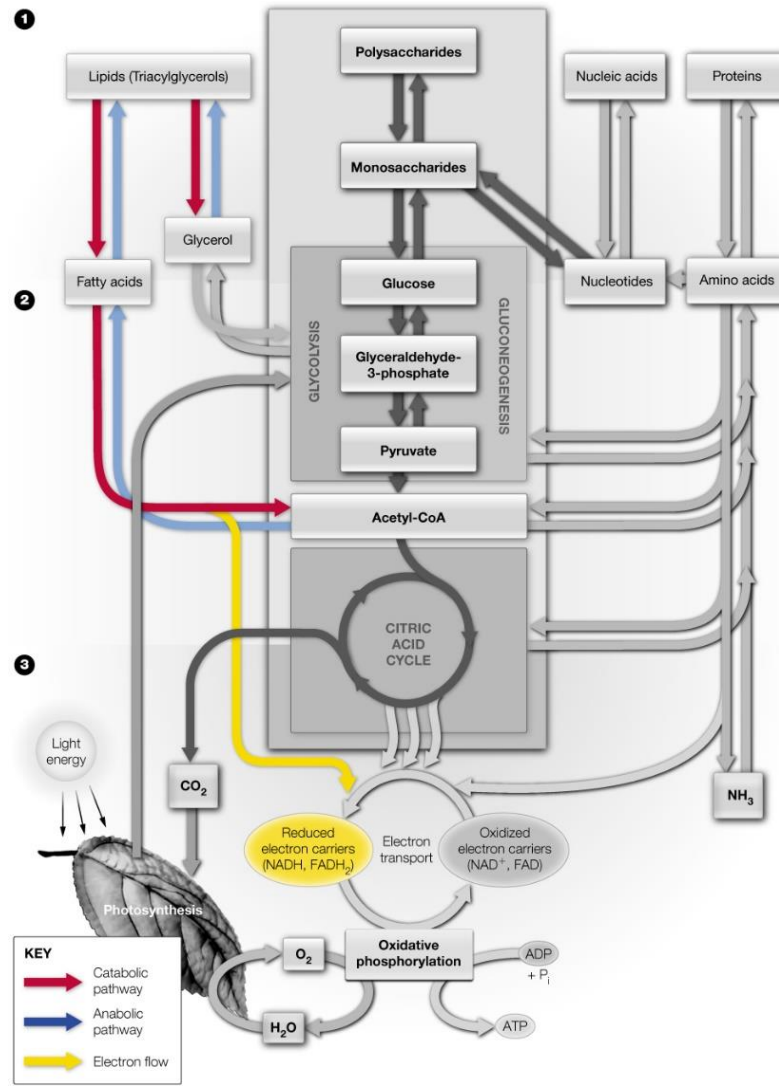
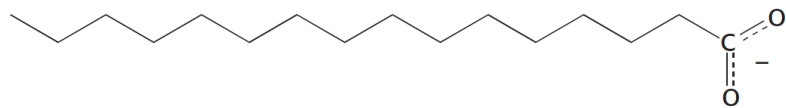


Μεταβολισμός των λιπαρών οξέων

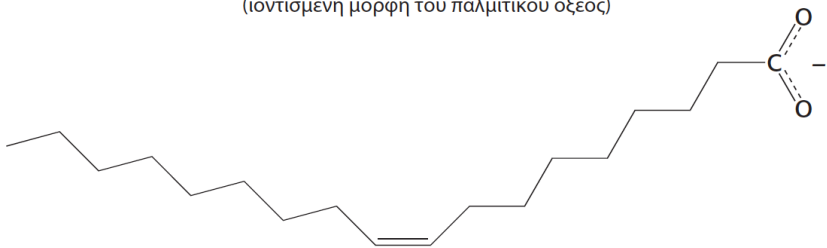
Αποικοδόμηση & σύνθεση. Μεμβρανικά λιπίδια



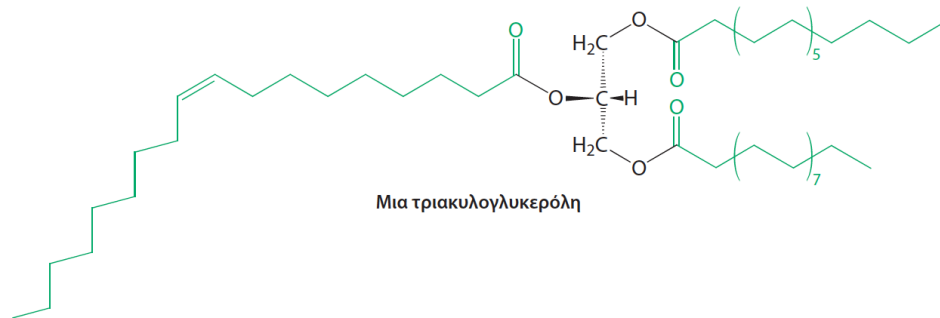
Ιδιότητες και ο ρόλος των λιπαρών οξέων στο κύτταρο



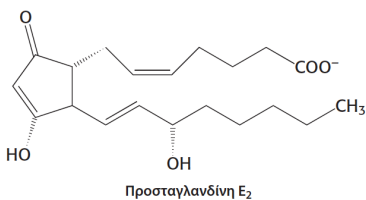
Παλμιτικό
(ιοντισμένη μορφή του παλμιτικού οξέος)



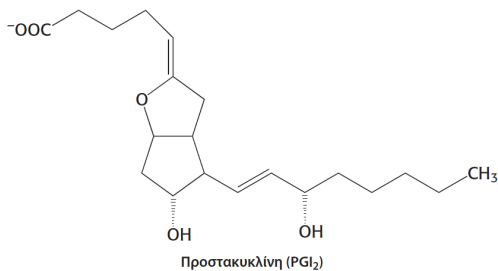
Ελαϊκό
(ιοντισμένη μορφή του ελαϊκού οξέος)



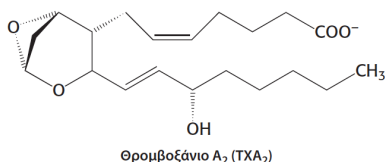
Μια τριακυλογλυκερόλη



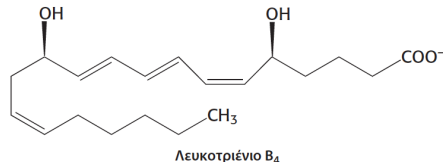
Προσταγλανδίνη E₂



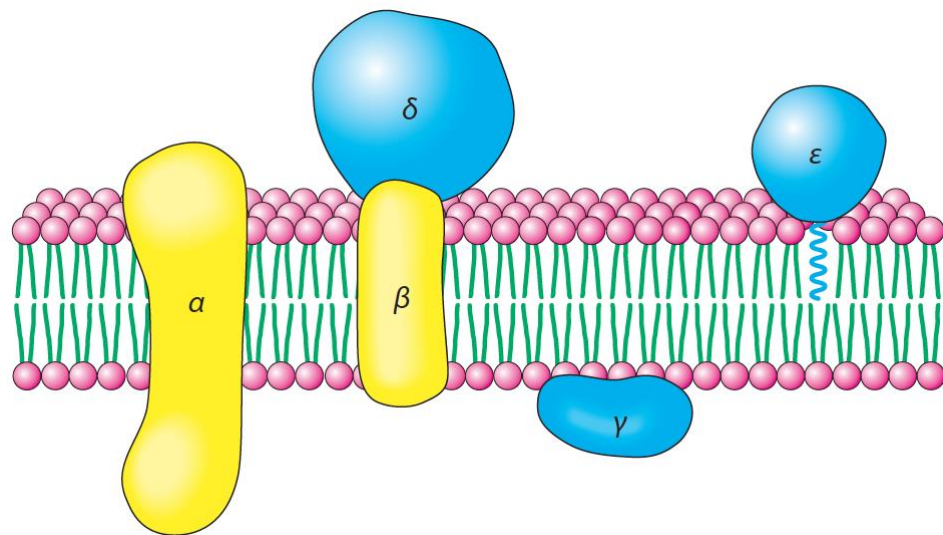
Προστακυκλίνη (PGI₂)



Θρομβοξανίνη A₂ (TXA₂)



Λευκοτριένιο B₄



Μεταβολισμός των λιπαρών οξέων

Fuel	Weight (g)	Energy Content (kJ / g)	Total Energy (kJ)
Triacylglycerols	~15,000	37	555,000
Protein	~6,000	17	100,000
Glycogen	~400	17	6,800
Glucose	~20	17	340
Total fuel stores			662,140

- Τριακυλογλυκερόλες είναι πολύ συμπυκνωμένες αποθήκες ενέργειας
- Περίπου το ένα τρίτο των ενεργειακών μας αναγκών προέρχεται από διατροφικές τριακυλογλυκερόλες.
- Περίπου το 80% των ενεργειακών αναγκών της καρδιάς και του ήπατος των θηλαστικών καλύπτονται από την οξείδωση των λιπαρών οξέων.
- Πολλά ζώα που βρίσκονται σε χειμερία νάρκη, όπως οι αρκούδες, βασίζονται σχεδόν αποκλειστικά στα λίπη ως πηγή ενέργειας τους.

Το πλεονέκτημα των λιπών έναντι των πολυσακχαριτών

Αποθήκευση ενέργειας



Ο άνθρακας στα λιπαρά οξέα (κυρίως CH_2) είναι περισσότερο ανηγμένος και η οξείδωση του δίδει την μέγιστη ενέργεια.

Λιπαρά οξέα δεν ενυδατώνονται (όπως μονο- και πολυ-σακχαρίτες).
Πακετάρονται σε λιγότερο χώρο στους ιστούς αποθήκευσης (λιποκύτταρα)

Τα λιπαρά οξέα είναι συνήθως η κύρια πηγή ενέργειας στο ήπαρ και τους μυς, και σε άλλους ιστούς, με δύο εξαιρέσεις: τον εγκέφαλο και τα ερυθροκύτταρα

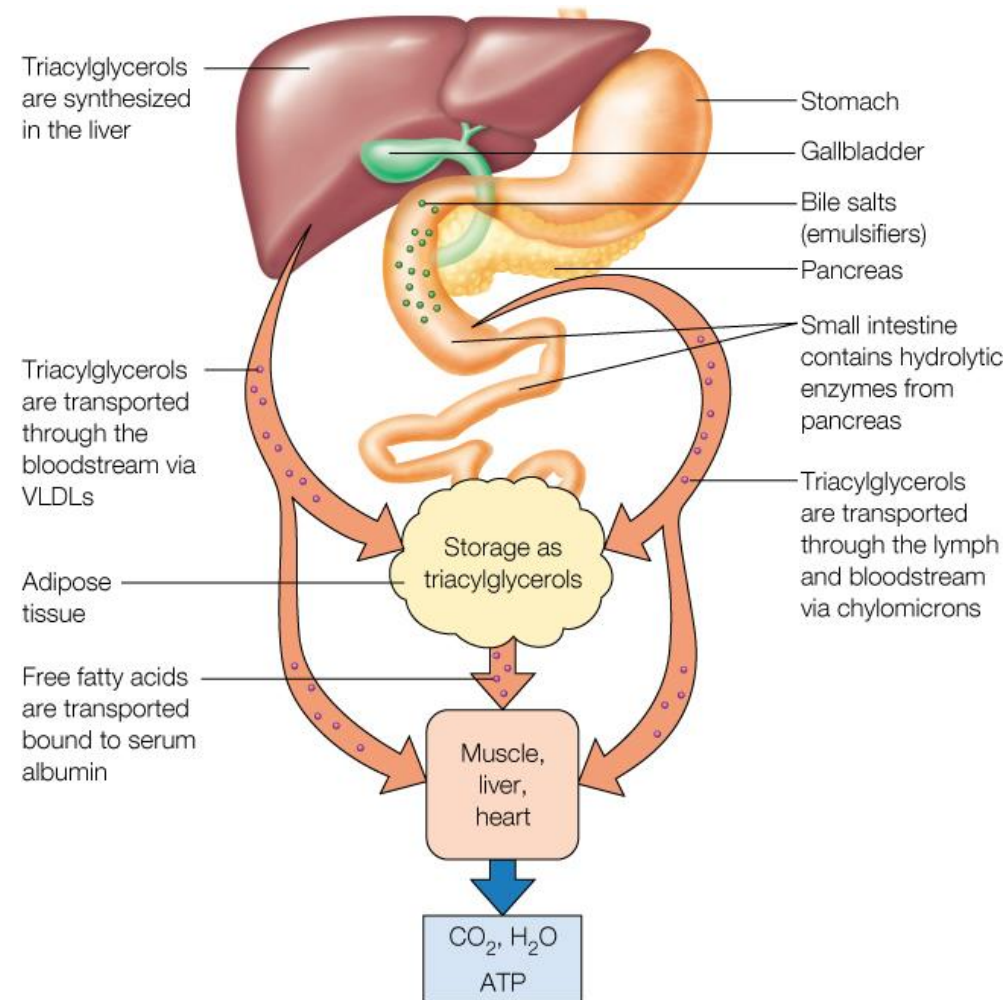
Η γλυκόζη και το γλυκογόνο είναι για βραχυπρόθεσμες ενεργειακές ανάγκες και γρήγορη απόδοση.

Τα λίπη είναι για μακροχρόνιες (μηνιαίες) ενεργειακές ανάγκες, καλή αποθήκευση και αργή απόδοση.

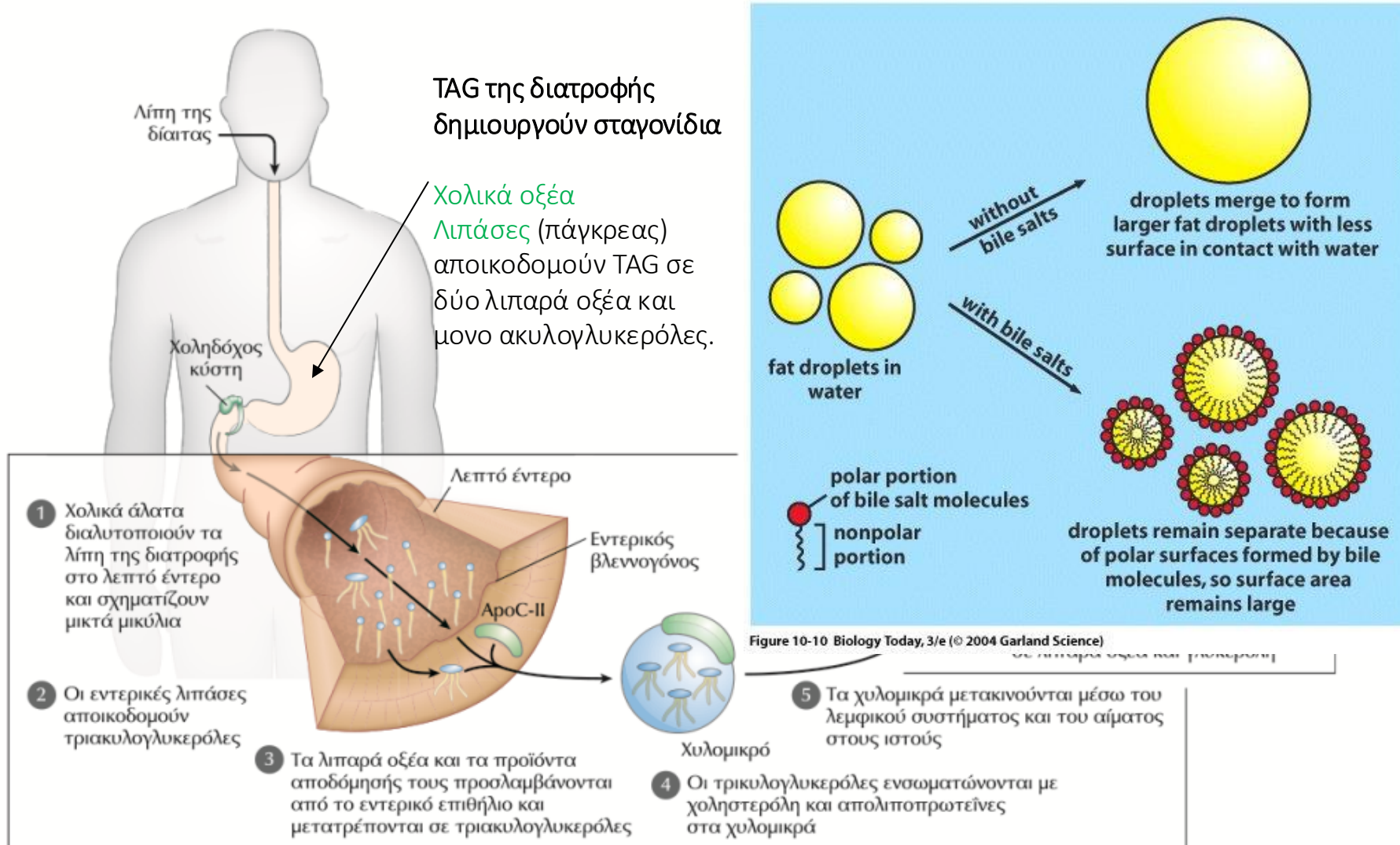
Πηγές των καυσίμων λιπαρών οξέων

τα κύτταρα μπορούν να λάβουν ως καύσιμα τα λιπαρά οξέα από τέσσερις πηγές:

- λίπη που καταναλώνονται με τη διατροφή
- λίπη αποθηκευμένα στα κύτταρα ως λιπιδικά σταγονίδια
- λίπη που συντίθενται σε ένα όργανο για εξαγωγή σε άλλο
- λίπη που λαμβάνονται από την αυτοφαγία

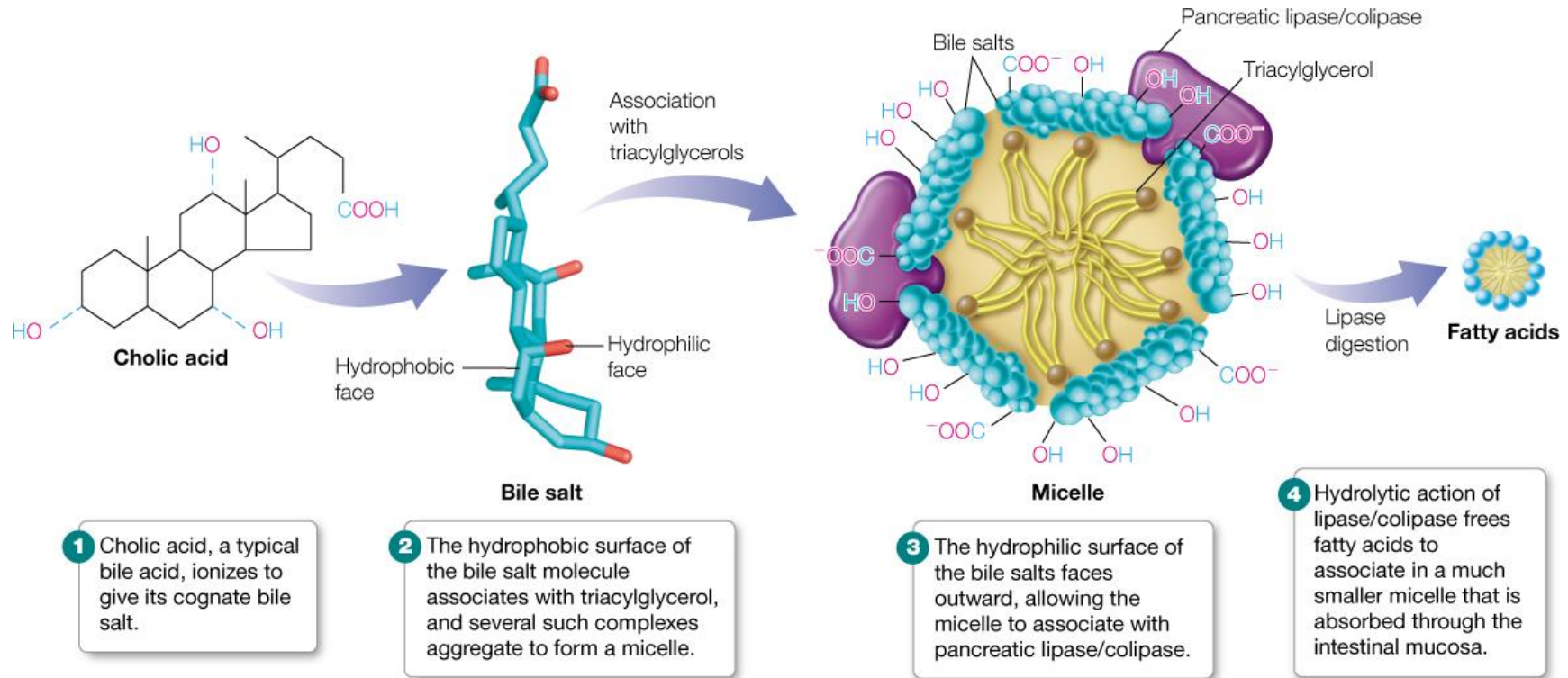


Λιπαρά οξέα Εισαγωγή στο οργανισμό



ΕΙΚΟΝΑ 17-1 Κατεργασία των λιπιδίων των τροφών στα θηλαστικά. Η πέψη και απορρόφηση των λιπιδίων των τροφών συμβαίνουν στο λεπτό έντερο. Τα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται από τις τριακυλογλυκερόλες συσκευάζονται και παραδίδονται στους μυς και το λιπώδη ιστό. Τα οκτώ βήματα παρουσιάζονται λεπτομερώς στο κείμενο.

Γαλακτωματοποίηση TAGs με χολικά άλατα στο έντερο



Λόγω της δυσδιάλυτότητάς τους, τα λίπη συνήθως γαλακτωματοποιούνται με χολικά άλατα ή συμπλέκονται με πρωτεΐνες ως λιποπρωτεΐνες.

Η γαλακτωματοποίηση με χολικά οξέα γίνεται στο έντερο.

Στη συνέχεια, τα TAGs πέπτονται από την παγκρεατική λιπάση σε γλυκερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα

Λιποπρωτεΐνες

TABLE 16.1 Properties of major human plasma lipoprotein classes

	Chylomicron	VLDL	IDL	LDL	HDL
Density (g/mL)	< 0.95	0.950–1.006	1.006–1.019	1.019–1.063	1.063–1.210
Diameter (Å)	10 ³ –10 ⁴	300–800	250–350	180–250	50–120
Components (% dry weight)					
Protein	2	8	15	22	40–55
Triacylglycerol	86	55	31	6	4
Free cholesterol	2	7	7	8	4
Cholesterol esters	3	12	23	42	12–20
Phospholipids	7	18	22	22	25–30
Apolipoprotein composition	A-I, A-II,	B-100,	B-100,	B-100, E	A-I, A-II,
	A-IV, B-48,	C-I, C-II,	C-I, C-II,		C-I,
	C-I, C-II,	C-III, E	C-III, E		C-II,
	C-III, E				C-III,
					D, E

Data from A. Jonas (2002) Lipoprotein structure. In *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*, 4th ed., D. E. Vance and J. E. Vance, eds., Ch. 18, pp. 483–504, Elsevier, Amsterdam; and R. J. Havel and J. P. Kane (2001) Introduction: Structure and metabolism of plasma lipoproteins. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle, B. Childs, K. W. Kinzler, and B. Vogelstein, eds., Vol. II, Ch. 114, pp. 2705–2716, McGraw-Hill, New York.

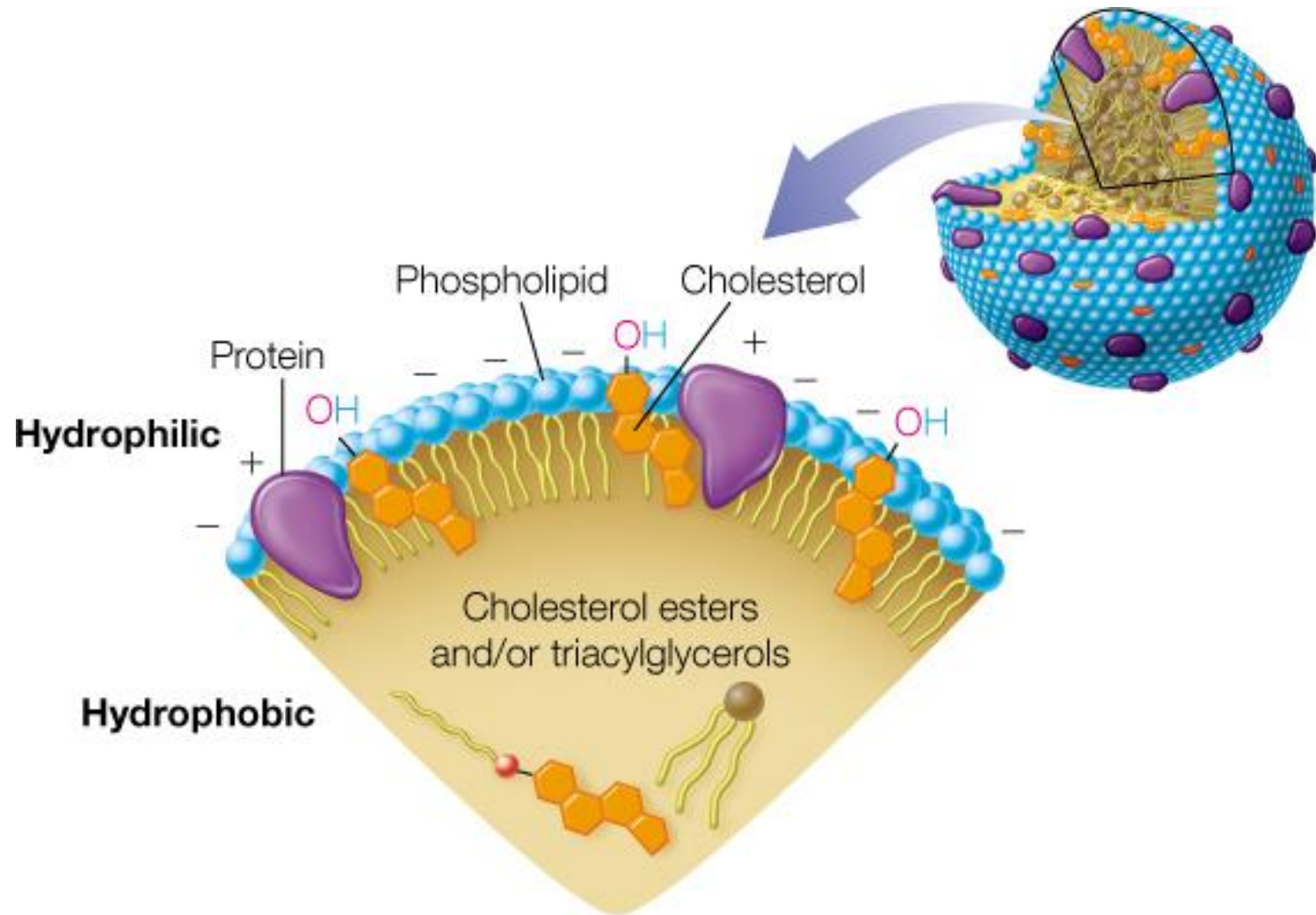
Κάθε λιποπρωτεΐνη έχει ένα καθορισμένο συμπλήρωμα συνδεδεμένων πρωτεϊνών, που ονομάζονται απολιποπρωτεΐνες

VLDL, IDL, LDL και HDL: λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας, ενδιάμεσης πυκνότητας, χαμηλής πυκνότητας και υψηλής πυκνότητας, αντίστοιχα.

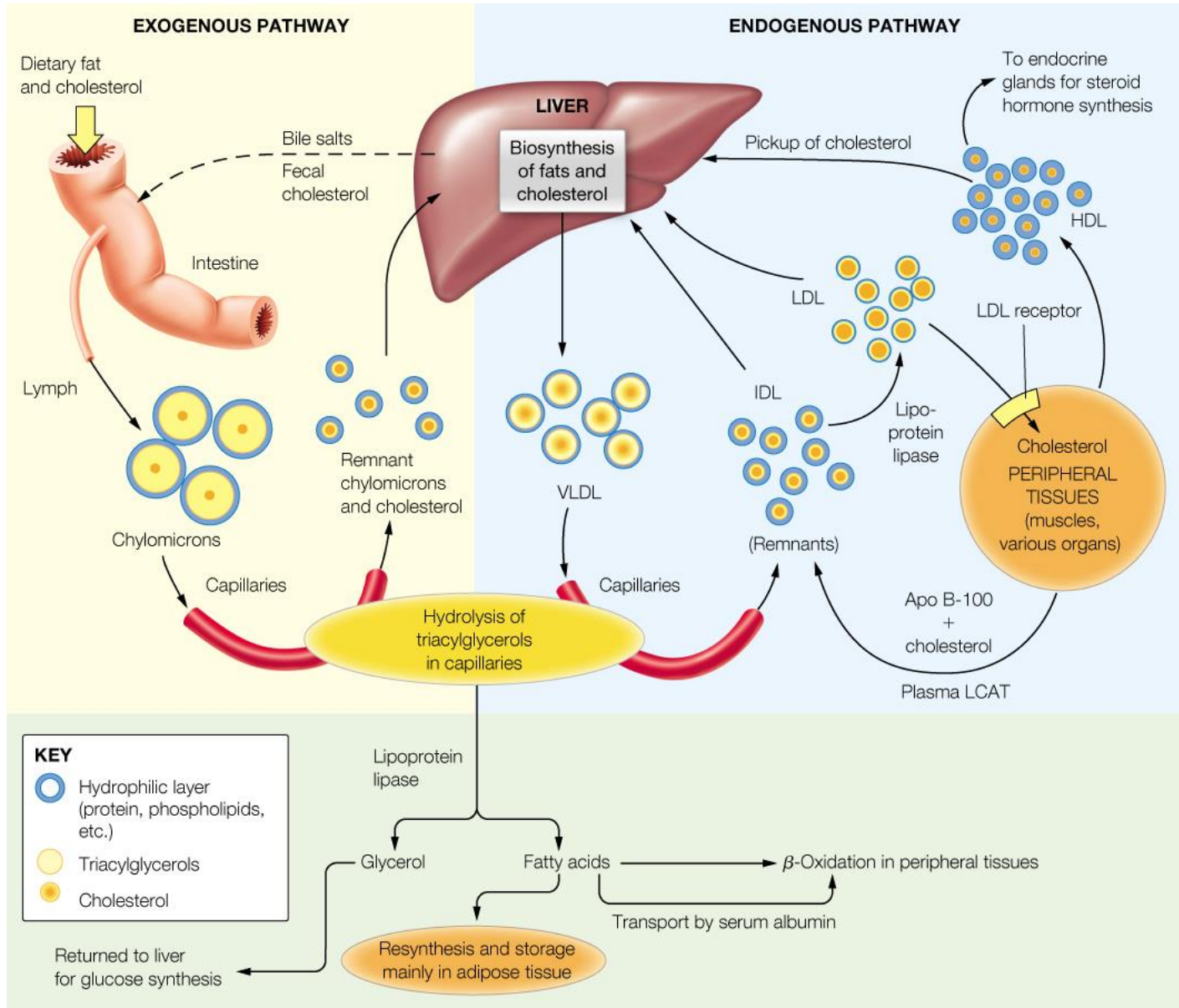
Η(οι) πρωτεΐνη(ες) χρησιμεύουν για τη διαλυτοποίηση των λιπιδίων και να κατευθύνουν τα σωματίδια σε συγκεκριμένους στόχους.

Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) είναι ο κύριος φορέας της χοληστερόλης στο αίμα. Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) μεταφέρει τη χοληστερόλη που απελευθερώνεται στο αίμα πίσω στο συκώτι (αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης)

Γενικευμένη δομή λιποπρωτεϊνών πλάσματος

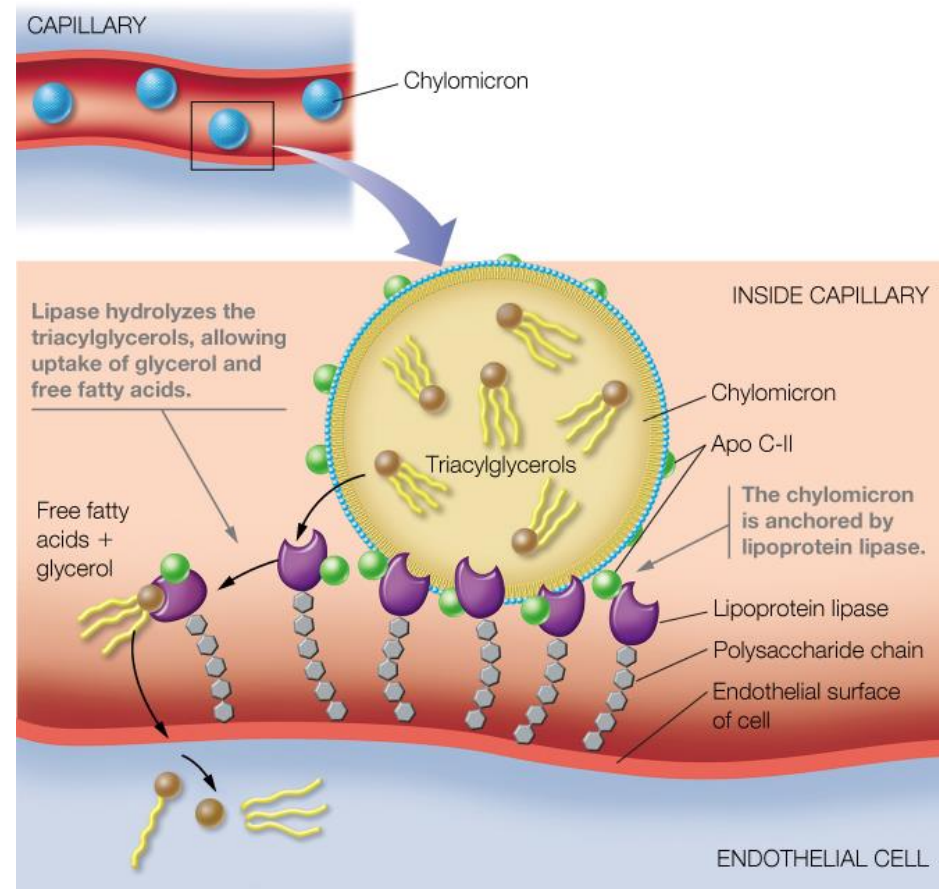


Οδοί μεταφοράς λιποπρωτεϊνών



Σύνδεση των χυλομικρών με τη εσωτερική επιφάνεια των τριχοειδών

Η λιποπρωτεϊνική λιπάση δεσμεύει τα χυλομικρά (και τις VLDL) στα τριχοειδή και υδρολύει τις TAGs σε γλυκερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα για την πρόσληψη στα κύτταρα.



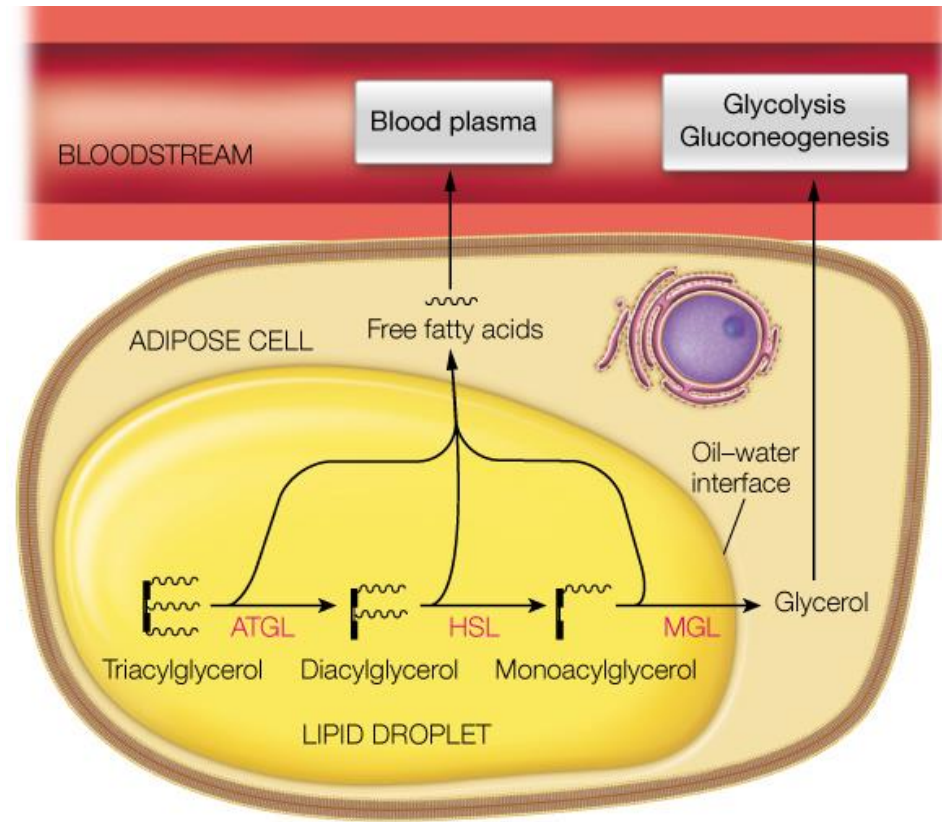
Αποικοδόμηση

Τα τριγλυκερίδια είναι η μορφή αποθήκευσης και μεταφοράς λιπών

Αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό που βρίσκεται κάτω από το δέρμα και γύρω από τα εσωτερικά όργανα.

Οι τριακυλογλυκερόλες αποθηκεύονται στα λιποκύτταρα ως ένα σταγονίδιο λιπιδίου.

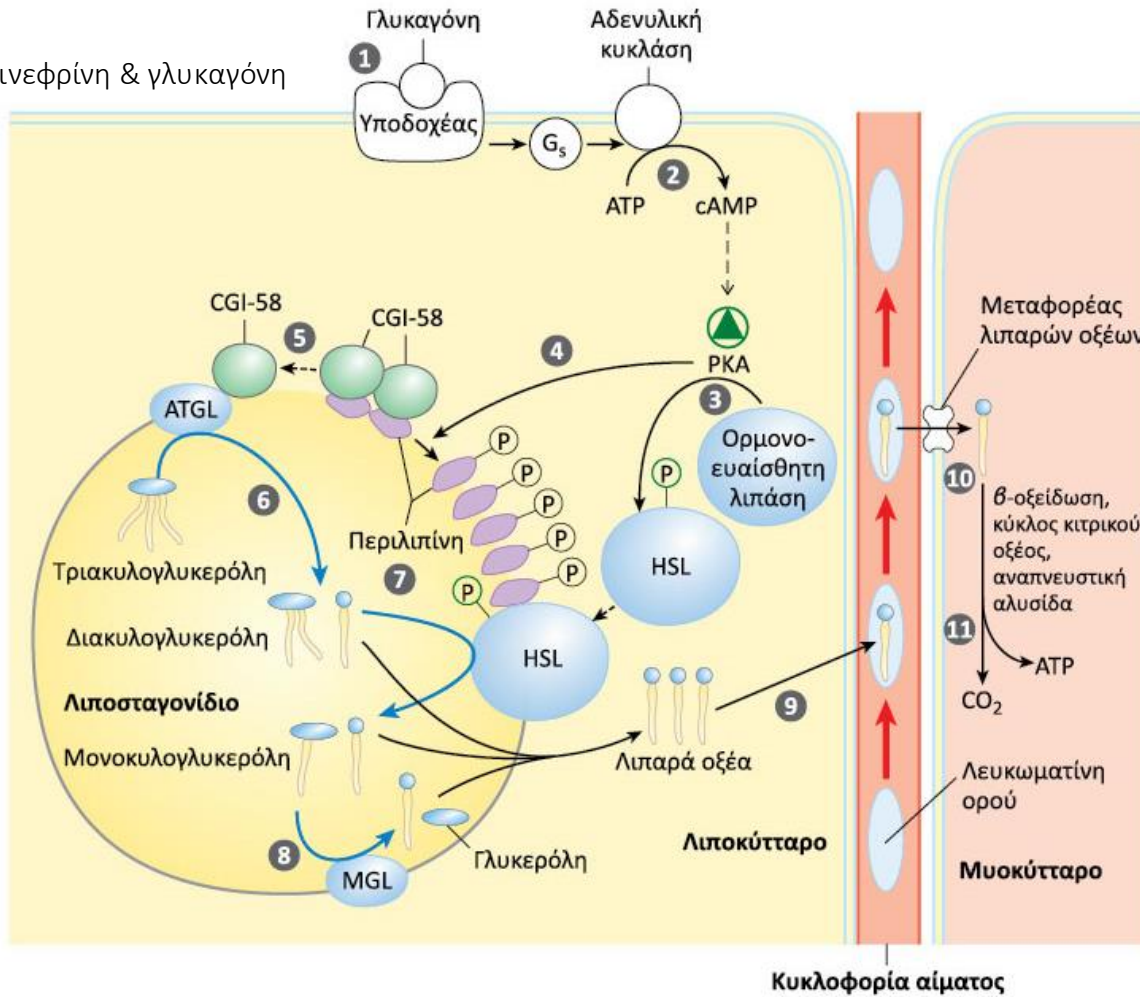
Η γλυκερόλη που απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια της λιπόλυσης απορροφάτε από το ήπαρ για χρήση στη γλυκόλυση ή γλυκονεογένεση.



Αποικοδόμηση

Triacylglycerols are hydrolyzed by hormone-stimulated lipases

Επινεφρίνη & γλυκαγόνη

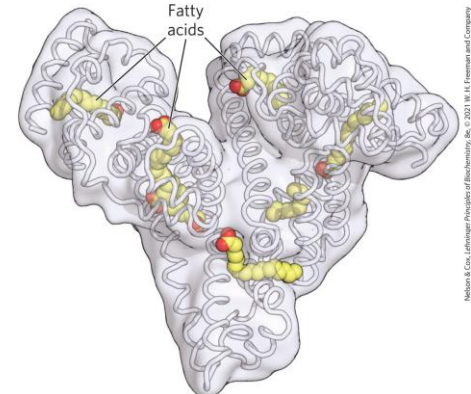


Η **Πρωτεϊνική Κινάση Α** φωσφορυλιώνει την **περιλιπίνη** και μια **ορμονο-ευαίσθητη λιπάση**.

Αναδόμηση του σταγονιδίου και απελευθέρωση ενός συνεργοποιητή της λιποκυτταρικής λιπάσης των TAG

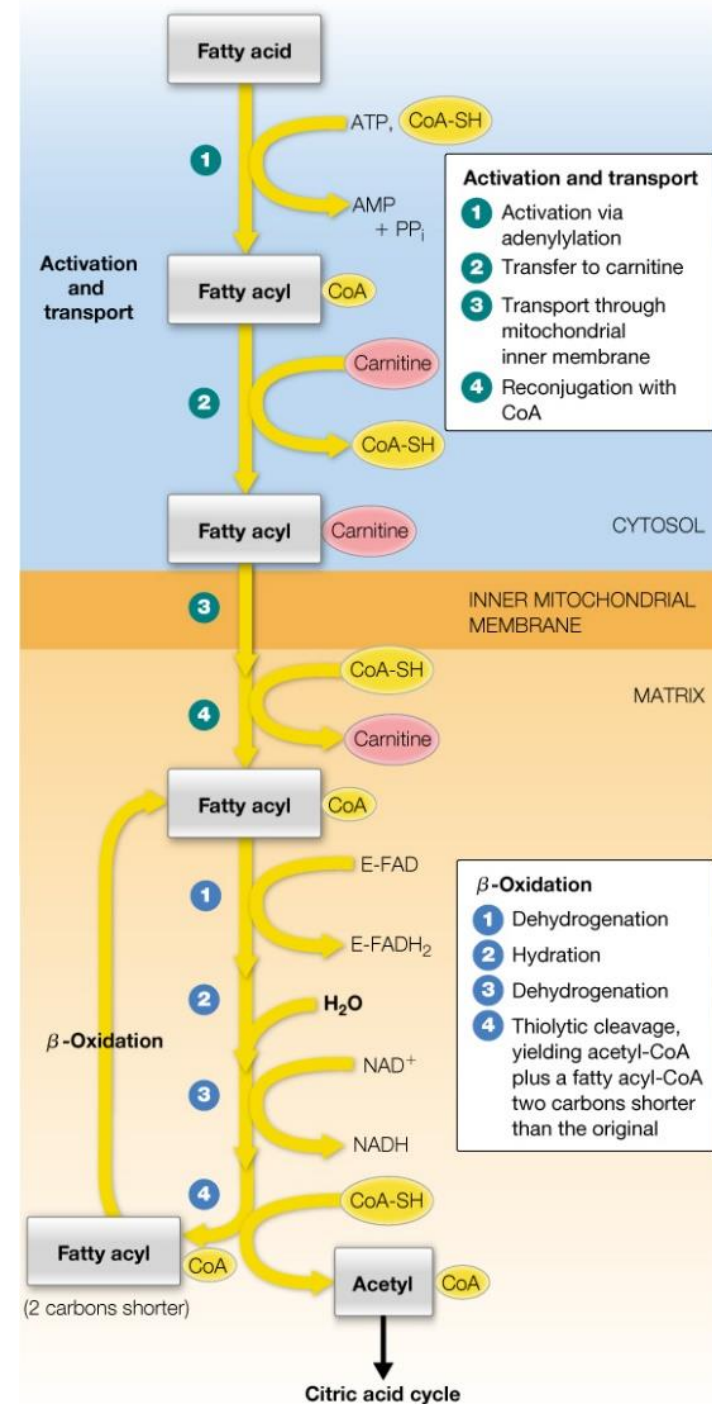
Πρόσδεση του συνεργοποιητή στην λιποκυτταρική λιπάση των TAG (ATGL) ενεργοποιεί την ATGL. Διάσπαση των λιπιδίων.

Τα λιπαρά οξέα στο πλάσμα του αίματος είναι προσδεμένα στην λευκωματίνη, και παραδίδονται στα κύτταρα για μεταβολισμό.



Μεταβολισμός των λιπαρών οξέων

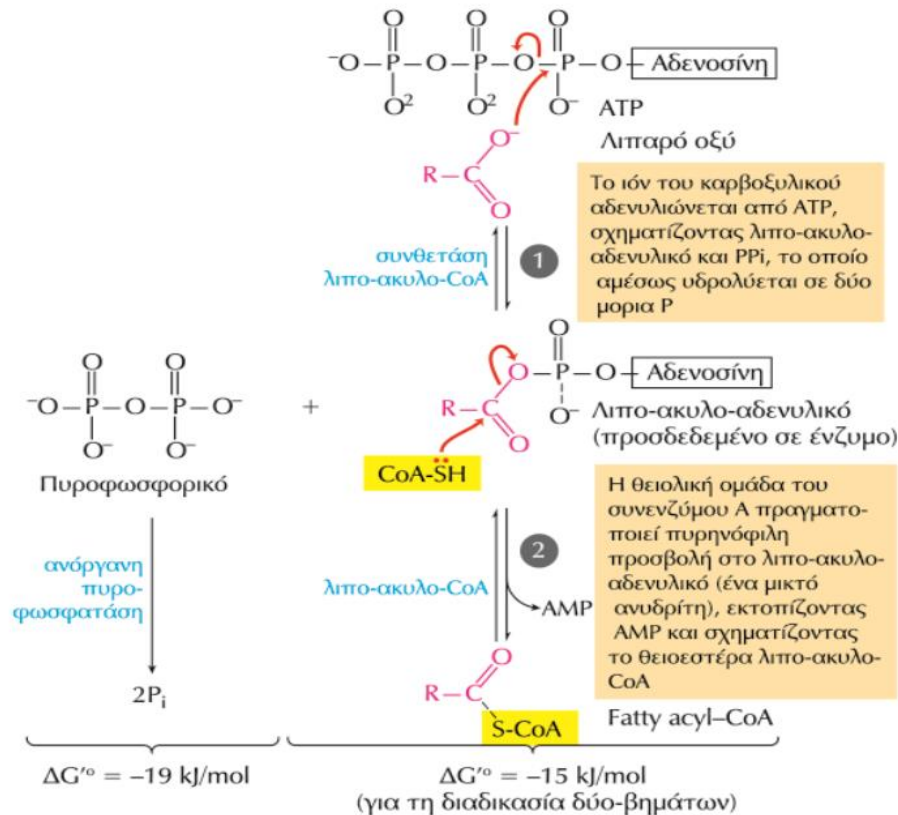
Size class	Number of carbons	Site of catabolism	Membrane transport
Short-chain	2–4	Mitochondrion	Diffusion
Medium-chain	4–12	Mitochondrion	Diffusion
Long-chain	12–20	Mitochondrion	Carnitine cycle
Very long-chain	>20	Peroxisome	Unknown



Αποικοδόμηση

Fatty Acids Are Linked to Coenzyme A Before They Are Oxidized

Το **πρώτο βήμα** για τη χρησιμοποίηση ενός λιπαρού οξέος είναι η ενεργοποίησή του σε λιπαρό ακυλο CoA (σύνδεση στο συνένζυμο A)

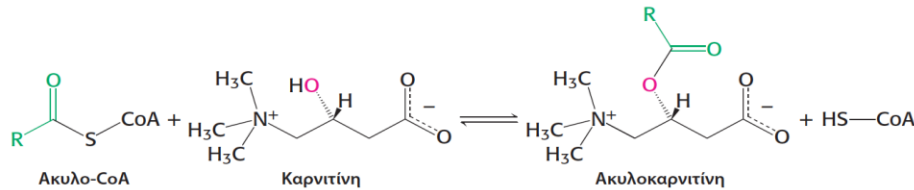


Ακυλοαδενυλικό ενδιάμεσο

Η αντίδραση αυτή καταλύεται από ένζυμα στο ενδοπλασματικό δίκτυο και την εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων
Σχηματισμός ενός θειοεστέρα CoA κοστίζει ενέργεια. Η επακόλουθη υδρόλυση του PPi οδηγεί την αντίδραση προς τα δεξιά

Αποικοδόμηση: Είσοδος στην μιτοχονδριακή μήτρα

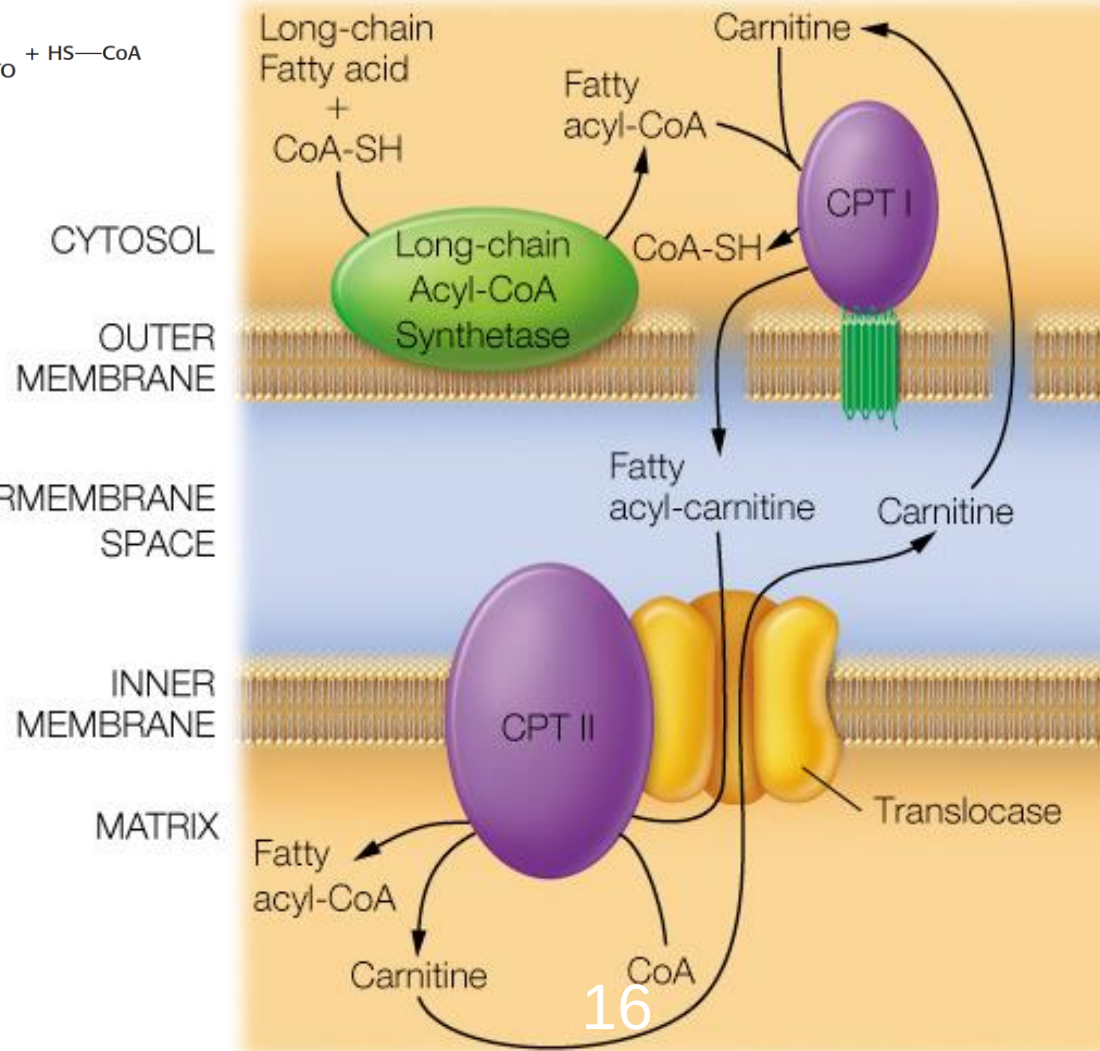
Carnitine carries long-chain activated fatty acids into the mitochondrial matrix



Απο το ακυλο-CoA, το λιπαρό οξύ μεταφέρεται στην καρνιτίνη (ακυλομεταφοράση I της καρνιτίνης)

Μια μετατοπάση μεταφέρει την ακυλοκαρνιτίνη στα μιτοχόνδρια.

Στα μιτοχόνδρια, η ακυλομεταφοράση II της καρνιτίνης μεταφέρει το λιπαρό οξύ σε CoA, το μόριο που θα αποικοδομηθεί.





Clinical Insight

Αποικοδόμηση

Pathological Conditions Result If Fatty Acids Cannot Enter the Mitochondria

Παθολογικές Καταστάσεις:

όργανα που χρησιμοποιούν τα λιπαρά οξέα ως καύσιμο
Μυς, νεφρό και καρδιά

Ανεπάρκεια καρνιτίνης, ακυλομεταφοράσης, μετατοπάσης

Συμπτώματα σε ανεπάρκεια καρνιτίνης:
Μυικοί πόνοι, αδυναμία, θάνατος

Ανεπάρκεια καρνιτίνης μπορεί να αντιμετωπιστεί με συμπληρώματα καρνιτίνης

Η οξείδωση των λιπαρών οξέων γίνεται στα μιτοχόνδρια σε τρία στάδια

στάδιο 1

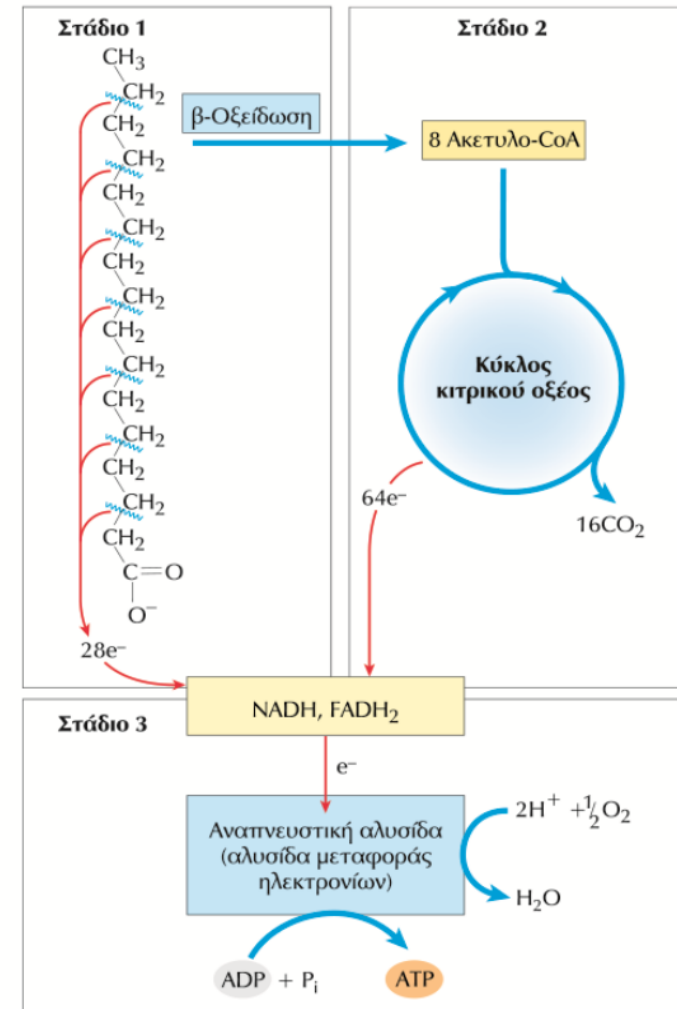
Οξειδωτική μετατροπή μονάδων δύο ανθράκων
σε ακετυλό-CoA μέσω β οξείδωσης με ταυτόχρονη
παραγωγή NADH και FADH₂. Οξείδωση β άνθρακα
σε θειοεστέρα λιπαρού ακύλο-CoA

στάδιο 2

Οξείδωση ακετυλό-CoA σε CO₂ μέσω κύκλου
κιτρικού οξέος με ταυτόχρονη παραγωγή NADH
και FADH₂.

στάδιο 3

Παραγωγή ATP από NADH και FADH₂ μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας.

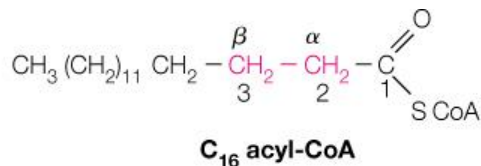


ΕΙΚΟΝΑ 17-7 Στάδια οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Στάδιο 1: Ένα λιπαρό οξύ μακριάς αλυσίδας οξειδώνεται αποδίδοντας κατάλοιπα οξικού υπό μορφή ακετυλο-CoA. Αυτή η διεργασία ονομάζεται β-οξείδωση. Στάδιο 2: Οι ακετυλομάδες οξειδώνονται σε CO₂ μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος. Στάδιο 3: Ηλεκτρόνια που προέρχουν από τις οξειδώσεις των σταδίων 1 και 2 περνούν στο O₂ μέσω της μιτοχονδριακής αναπνευστικής ϵ λυσίδας, παρέχοντας την ενέργεια για σύνθεση ATP με οξειδωτική φωσφορυλίωση.

Αποικοδόμηση

Acetyl CoA, NADH, and FADH₂ Are Generated by Fatty Acid Oxidation

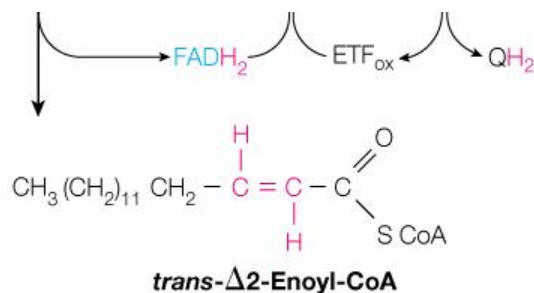
Τέσσερα βήματα που επαναλαμβάνονται.



1 Dehydrogenation

1. **Οξείδωση** του άνθρακα β (ακυλο CoA αφυδρογονάση), παράγει trans-Δ²-ενοϋλο CoA και FADH₂.

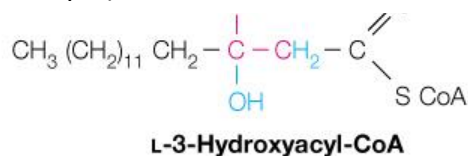
Μακράς (12-18), ενδιάμεσης (4-14) βραχείας (4-6) αλυσίδας



2 Hydration

Enoyl-CoA hydratase

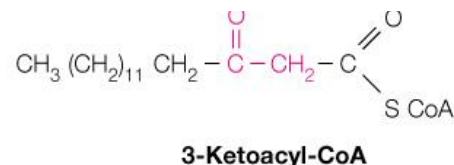
2. **Ενυδάτωση** του trans-Δ²-ενοϋλο CoA (υδατάση του ενοϋλο CoA), L-3-υδροξυακυλο CoA.



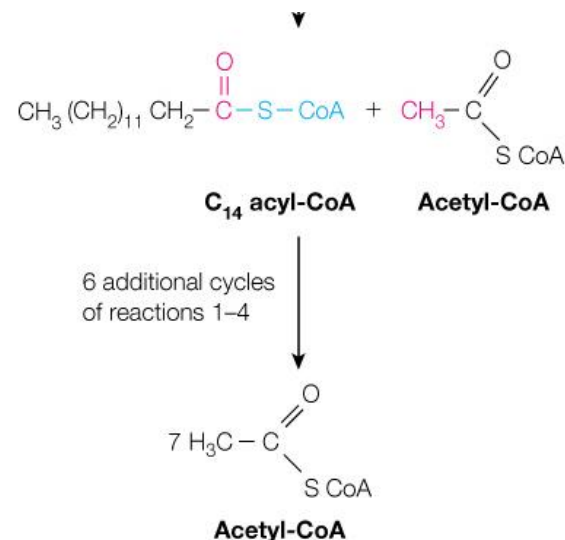
3 Dehydrogenation

3-L-hydroxyacyl-CoA

3. **Οξείδωση** του L-3-υδροξυακυλο CoA (αφυδρογονάση L-3-υδροξυακυλο CoA) παράγει 3-κετοακυλ CoA και NADH.



4. **Διάσπαση** του 3-κετοακυλ CoA (β-θειολάση), ακετυλο-CoA. Η αλυσίδα του λιπαρού οξέος δύο άνθρακες μικρότερη.



Αποικοδόμηση

Ανεπάρκεια αφυδρογονάσης μέσης αλυσιδάς

Πίνακας 22.1 Οι κύριες αντιδράσεις στην οξείδωση των λιπαρών οξέων

Βήμα	Αντίδραση	Ένζυμο
1	Λιπαρό οξύ + CoA + ATP $\rightleftharpoons$ ακυλο-CoA + AMP + PP _i	Συνθετάση του ακυλο-CoA (γνωστή ως θειοκινάση λιπαρών οξέων ή [AMP]-λιγάση λιπαρού οξέος, CoA)*
2	Καρνιτίνη + ακυλο-CoA $\rightleftharpoons$ ακυλοκαρνιτίνη + CoA	Ακυλομεταφοράση της καρνιτίνης (γνωστή και ως παλμιτοϋλομεταφοράση I της καρνιτίνης)
3	Ακυλο-CoA + E-FAD $\longrightarrow$ <i>trans</i> -Δ ² -ενοϋλο-CoA + E-FADH ₂	Αφυδρογονάσες του ακυλο-CoA (αρκετά ένζυμα με εξειδίκευση ως προς το μήκος της αλυσίδας)
4	<i>trans</i> -Δ ² -Ενοϋλο-CoA + H ₂ O $\rightleftharpoons$ L-3-υδροξυακυλο-CoA	Υδατάση του ενοϋλο-CoA (γνωστή και ως κροτωνάση ή υδρολύαση του 3-υδροξυακυλο-CoA)
5	L-3-Υδροξυακυλο-CoA + NAD ⁺ $\rightleftharpoons$ 3-κετοακυλο-CoA + NADH + H ⁺	Αφυδρογονάση του L-3-υδροξυακυλο-CoA
6	3-Κετοακυλο-CoA + CoA $\rightleftharpoons$ ακετυλο-CoA + ακυλο-CoA (μικρότερο κατά C ₂)	β-Κετοθειολάση (γνωστή και ως θειολάση)

* Λιγάση που σχηματίζει AMP.

τα ισοένζυμα είναι ειδικά για τα μήκη των λιπαρών οξυλικών αλυσίδων:

VLCAD (εσωτερική μιτοχονδριακή μήτρα): 12-18 άνθρακες

MCAD (μήτρα): 4-14 άνθρακες

SCAD (μήτρα): 4-8 υδατάνθρακες

Αποικοδόμηση: Διπλοί δεσμοί

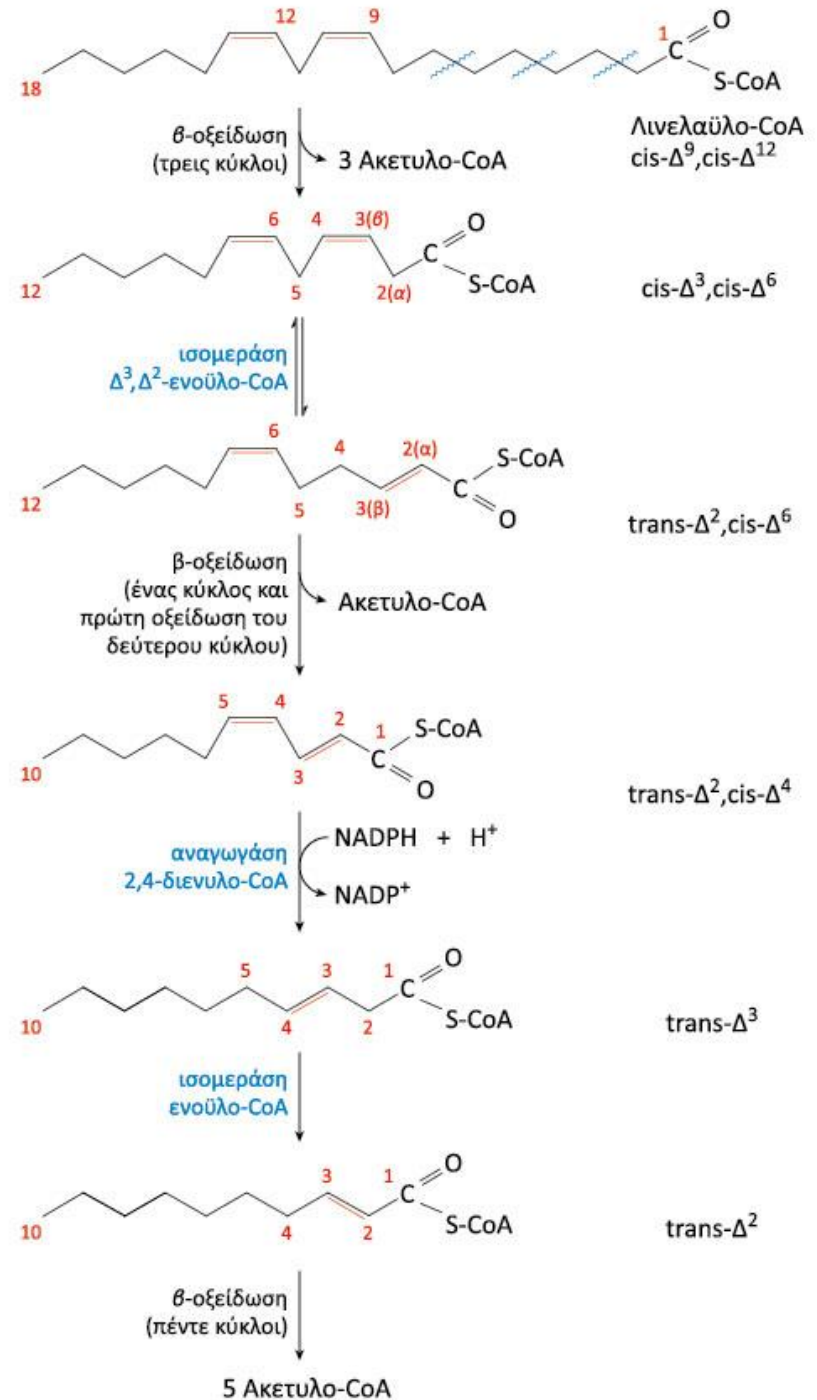
An Isomerase and a Reductase Are Required for the Oxidation of Unsaturated Fatty Acids

Φυσικά ακόρεστα λιπαρά οξέα περιέχουν *cis* διπλούς δεσμούς

cis διπλός δεσμός δεν είναι ένα υπόστρωμα για ενοϋλο-CoA υδρατάση

Cis- Δ^3 -ενοϋλο CoA ισομεράση:
μετατρέπει *cis* διπλούς δεσμούς στον 3. άνθρακα σε *trans* διπλούς δεσμούς στον 2. άνθρακα
κανονικό υπόστρωμα για β -οξείδωση.

Αναγωγή του 2,4-διενοϋλο CoA
Δημιουργία 2,4-διενοϋλο CoA
δεν μπορεί να υποβληθεί σε επεξεργασία.

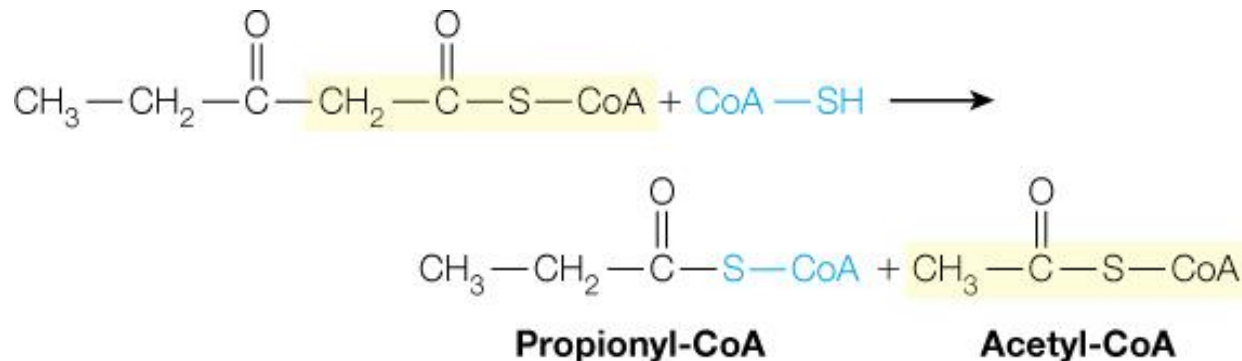


Αποικοδόμηση

Odd-Chain Fatty Acids Yield Propionyl CoA in the Final Thiolytic Step

Τα περισσότερα λιπαρά οξέα της διατροφής έχουν άρτιο αριθμό ανθράκων

Πολλά φυτά και ορισμένοι θαλάσσιοι οργανισμοί συνθέτουν λιπαρά οξέα με περιττό αριθμό ανθράκων.



Η β-οξείδωση των λιπαρών οξέων με περιττό αριθμό ανθράκων δημιουργεί προπιονυλο-CoA

Ο βακτηριακός μεταβολισμός στην στομάχι των μηρυκαστικών παράγει επίσης προπιονυλ-CoA.

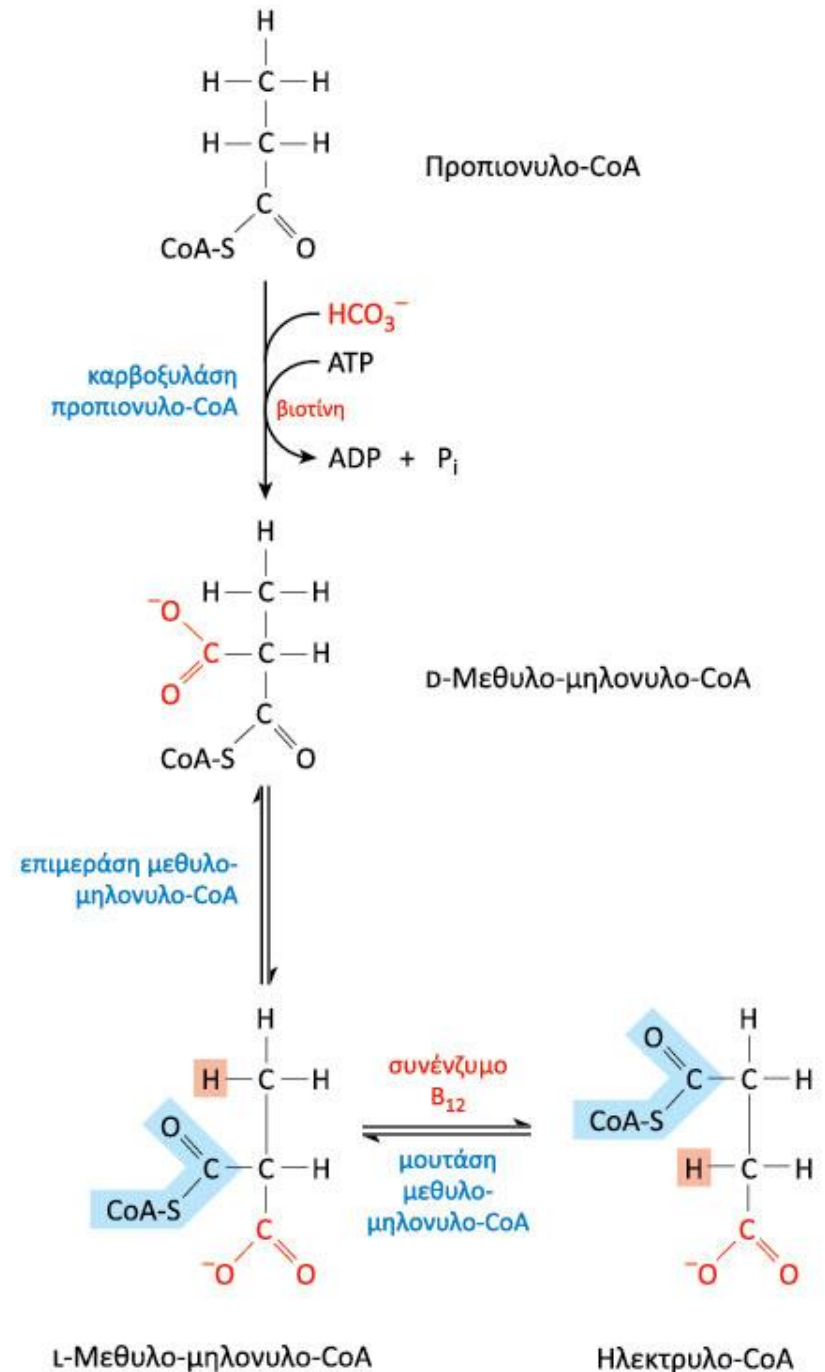
Αποικοδόμηση

Καρβοξυλάση του προπιονυλο-CoA, ένα ένζυμο που περιέχει βιοτίνη, προσθέτει ένα άνθρακα για να σχηματίσει μεθυλομηλονυλο CoA

Μεθυλομηλονυλο CoA ρακεμάση

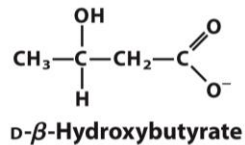
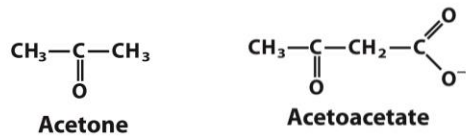
Μουτάση του μεθυλομηλονυλο-CoA μετατρέπει το μεθυλομηλονυλο-CoA σε ηλεκτρυλο-CoA, ενδιάμεσο του κύκλου κιτρικού οξέος.

Η ανεπάρκεια της μουτάση μεθυλομαλονυλο-CoA ή η σύνθεση του συνενζύμου από τη βιταμίνη B₁₂ προκαλεί συσσώρευση μεθυλομαλονικού οξέος με αποτέλεσμα σοβαρή οξέωση και βλάβη του νευρικού συστήματος (**μεθυλομαλονική οξεϊναιμία**).



Κετονοσώματα

μια άλλη πηγή καυσίμων που προέρχονται από λίπη

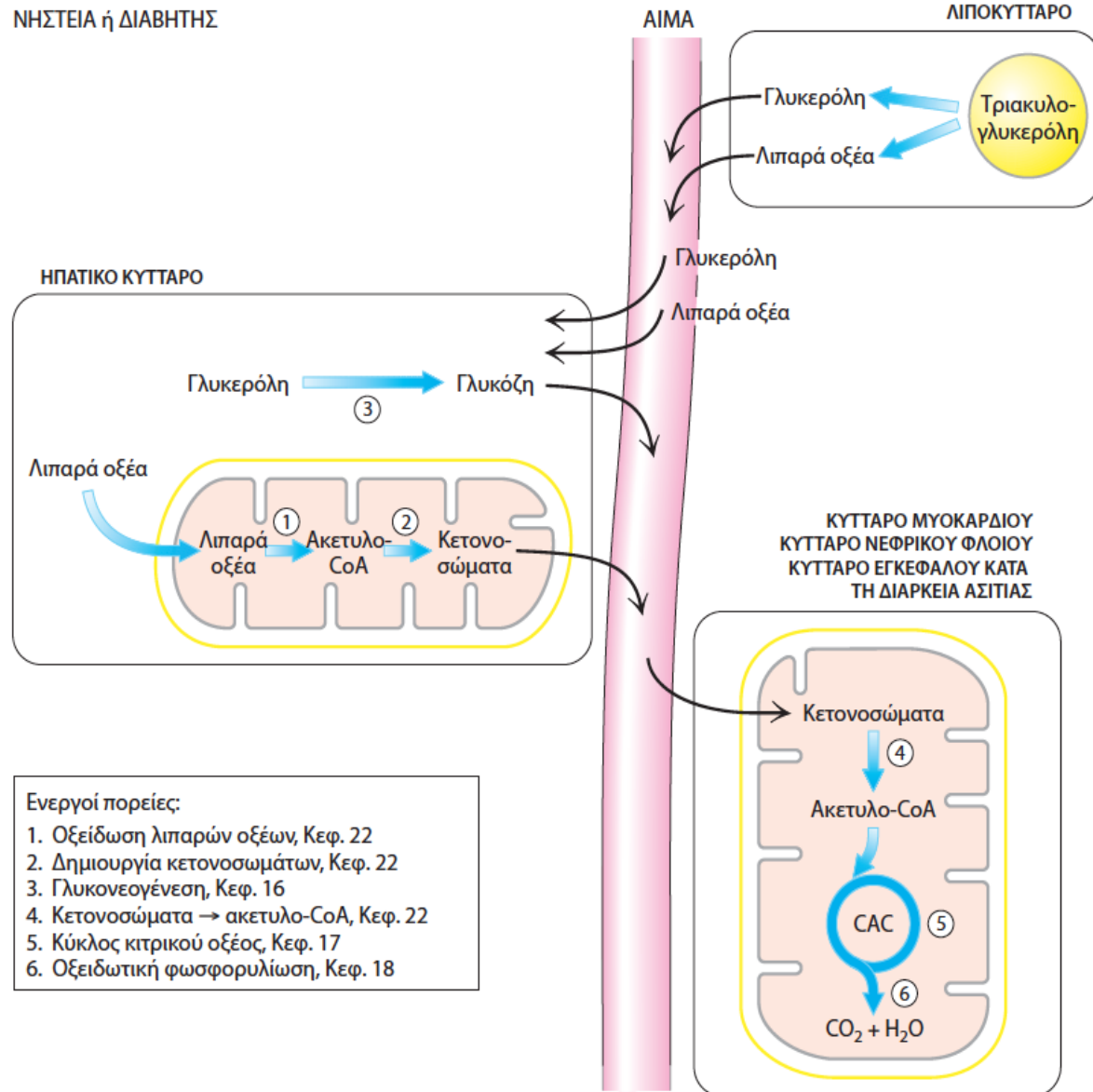


Uncoloured 17 p68
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company

Κατά τη διάρκεια της νηστείας ή της πείνας, τα επίπεδα οξαλοξικού οξέος μειώνονται, περιορίζοντας τη ροή μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος.

το ήπαρ είναι παραγωγός κετονικών σωμάτων και όχι καταναλωτής

ΝΗΣΤΕΙΑ ή ΔΙΑΒΗΤΗΣ



μια άλλη πηγή καυσίμων που προέρχονται
από λίπη

Κετονοσωμάτα συντίθενται από ακετυλο-CoA στα μιτοχόνδρια του ήπατος και εκκρίνονται στο αίμα για χρήση ως καύσιμο σε άλλους ιστούς.

Πηγή καυσίμων για την καρδιά, τους μύεις και τον εγκέφαλο (κατά τη διάρκεια ασιτίας)

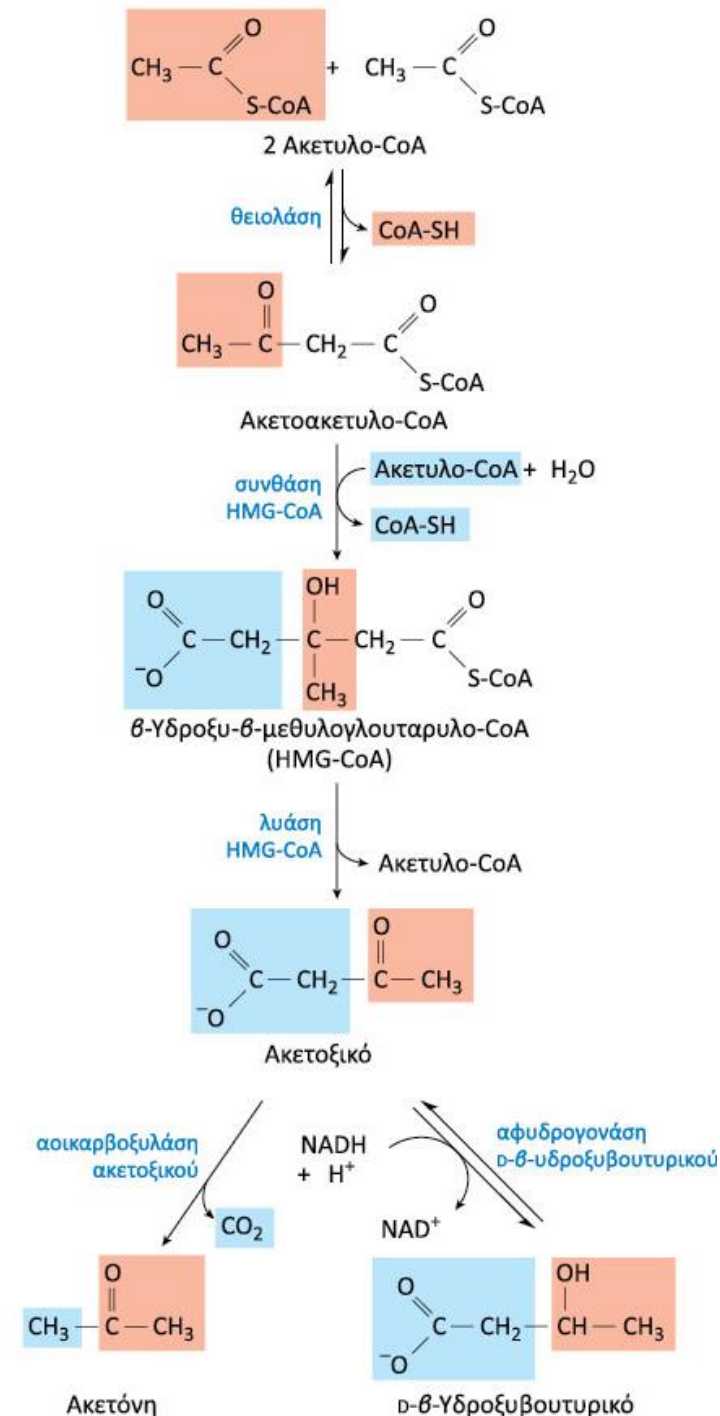
Είναι μεταφερόμενες μορφές των λιπαρών οξέων!

Η ακετόνη απομακρύνεται ως αέριο και εκπνέεται, αλλά το ακετοοξικό και το 3-υδροξυβουτυρικό μπορούν να φτάσουν στον εγκέφαλο

Αναγέννηση του CoA

Είναι μετρίως ισχυρά οξέα:

Περίσσεια παραγωγή μπορεί να οδηγήσει σε οξέωση.

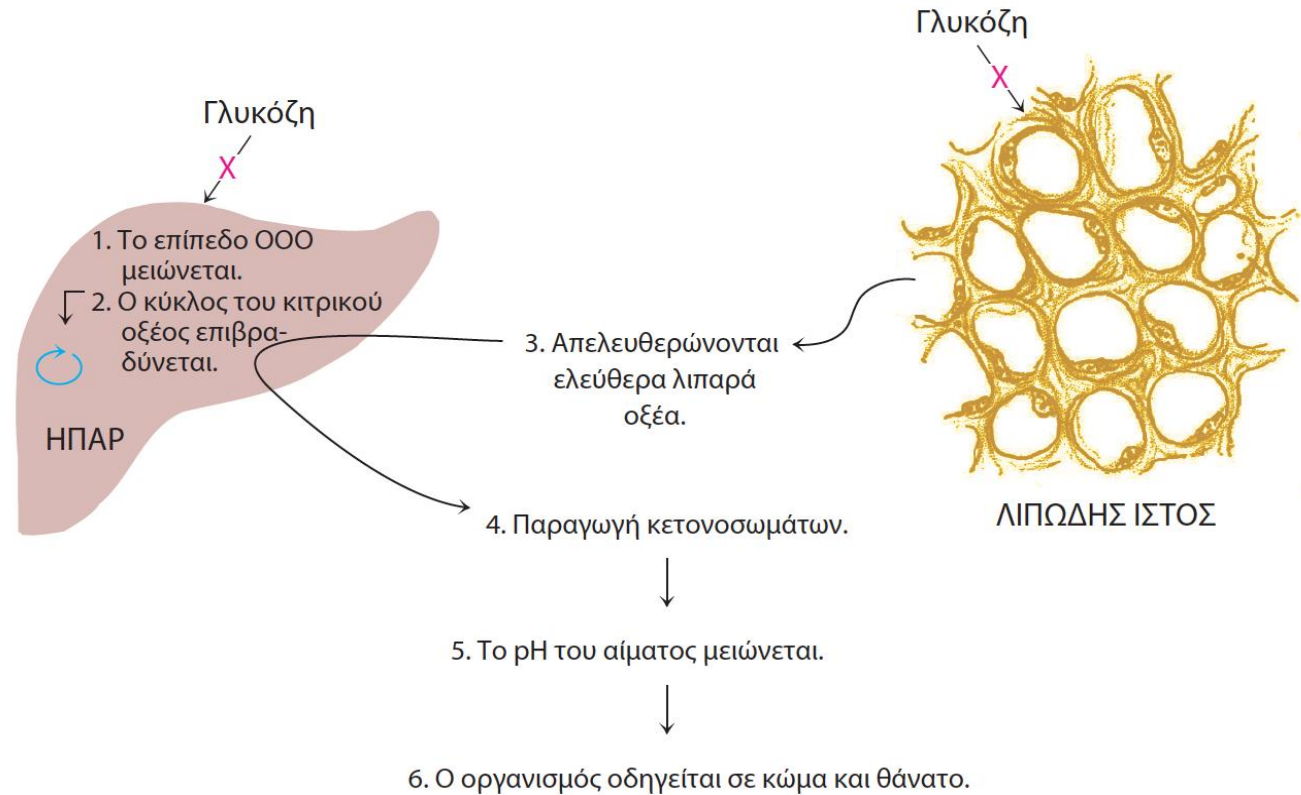


Μεταβολισμός των λιπαρων οξέων

Διαβητική κετοξέωση

Η γλυκόζη δεν μπορεί να εισέλθει στα κύτταρα. Όλη η ενέργεια θα πρέπει να προέρχεται από λίπη, που οδηγεί στην παραγωγή ακετυλο-CoA.

Ακέτυλο-CoA συσσωρεύεται διότι το οξαλοξικό δεν είναι διαθέσιμο για να τροφοδοτήσει τον κύκλο του κιτρικού οξέος.



Μια υπερπαραγωγή μπορεί να συμβεί από την έλλειψη της ινσουλίνης (σακχαρώδης διαβήτης) ή μη λειτουργία του υποδοχέα της.

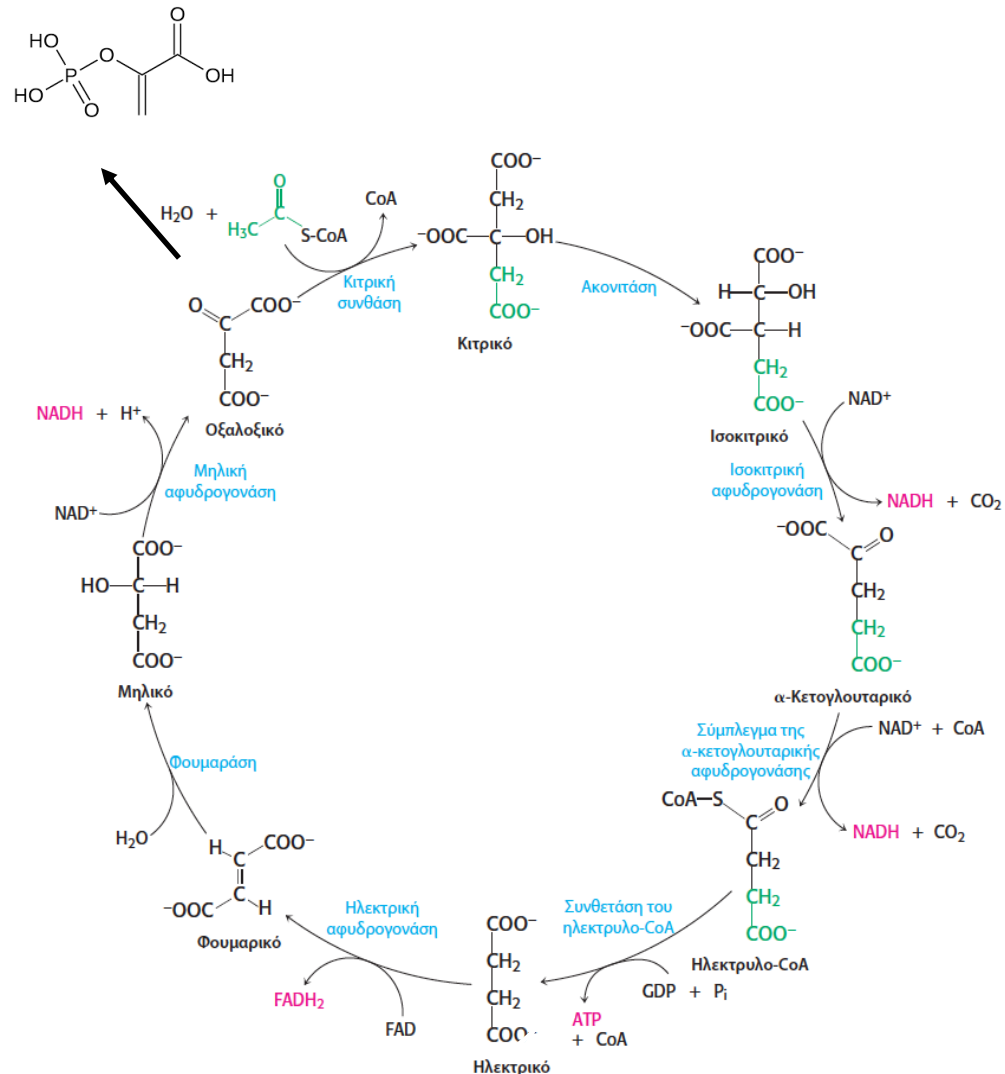
Η εμφάνιση κετονοσωμάτων στα ούρα είναι μια ένδειξη ενεργού μεταβολισμού του λίπους και γλυκονεογένεση.

Η κετονουρία μπορεί επίσης να συμβεί σε συνδυασμό με μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, χαμηλή σε υδατάνθρακες (Δίαιτα Atkins).

Επιπλέον, η απελευθέρωση λιπαρών οξέων ενισχύεται με την απουσία της λειτουργίας της ινσουλίνης.

Κετονοσώματα

Animals Cannot Convert Fatty Acids into Glucose



Οξαλοξικό ενδιάμεσο του κύκλου είναι πρόδρομο της γλυκόζης.

Ακετυλο-CoA που προέρχεται από τα λίπη δεν μπορεί να οδηγήσει στην καθαρή σύνθεση οξαλοοξικού ή γλυκόζης

Τα δύο άτομα άνθρακα εξέρχονται ως CO₂ πριν το οξαλοξικό αναγεννηθεί.

Λιπαρά οξέα με περιττό αριθμό ανθράκων και διακλαδισμένης αλυσίδας, μπορούν να χρησιμεύσουν ως πρόδρομες ουσίες για τη γλυκονεογένεση.

Some fatty acids may contribute to the development of pathological conditions

Κορεσμένα και trans ακόρεστα λιπαρά οξέα ("trans λιπαρά") συντίθενται από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα για να αυξηθεί η σταθερότητα για αποθήκευση και μαγείρεμα.

Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων κορεσμένων και trans λιπαρών έχει συνδεθεί:

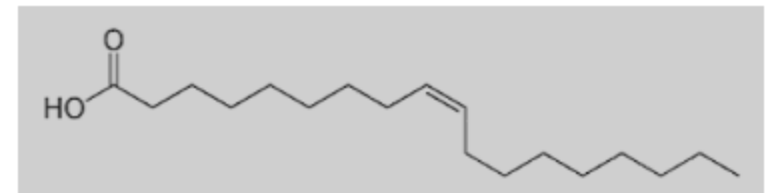
Παχυσαρκία

Διαβήτης τύπου 2

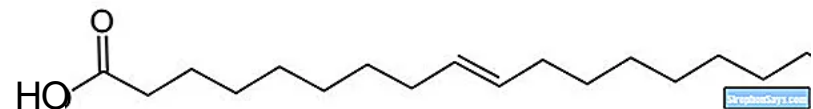
Αθηροσκλήρωση

Αύξηση της LDL μείωση της HDL

Αλλεργίες



Ελαϊκό οξύ



Ελαϊδικό οξύ

Σύνθεση των λιπαρών οξέων

TABLE 17.1 • Fatty Acids of Importance to Humans

<i>Name</i>	<i>Numerical Formula</i>	<i>Functions in Humans</i>
Formic acid	1	
Acetic acid	2:0	
Propionic acid	3:0	Produced by metabolism of odd-chain fatty acids as well as isoleucine, valine, and methionine
Butyric acid	4:0	Milk triacylglycerols contain short chain fatty acids
Myristic acid	14:0	Covalently linked to some proteins
Palmitic acid	16:0	Product of fatty acid synthase
Palmitoleic acid	16:1(9)	Fatty acids with 16–18 carbons comprise the bulk of the fatty acids in triacylglycerols and complex lipids
Stearic acid	18:0	
Oleic acid	18:1(9)	
Linoleic acid	18:2(9, 12)	Essential fatty acid
Linolenic acid	18:3(9, 12, 15)	Essential fatty acid
Arachidonic acid	20:4(5, 8, 11, 14)	Precursor of prostaglandins and other eicosanoids
Lignoceric acid	24:0	
Nervonic acid	24:1(15)	Enriched in sphingolipids

Σύνθεση των λιπαρών οξέων

Fatty acids are synthesized and degraded by different pathways

Καταβολισμός των λιπαρών οξέων

λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια

ακετυλο-CoA, NADH, FADH₂

Αναβολισμός των λιπαρών οξέων

λαμβάνει χώρα σε κυτοσόλιο σε ζώα,
χλωροπλάστη σε φυτά

απαιτεί

ακετυλο-CoA, μηλονυλο-CoA, NADPH

Περιοχές με υψηλή συγκέντρωση NADPH
Κυτταρόπλασμα: ζώα, μαγιά; Χλωροπλάστες: φυτά

Διαφέρει η ισομερής μορφή των
υδροξυακυλο ενδιάμεσων :
μορφή L στην αποικοδόμηση
μορφή D στην σύνθεση.

Πηγές

Αποικοδόμηση αμινοξέων παράγει
κυτοσολικό ακετυλο-CoA

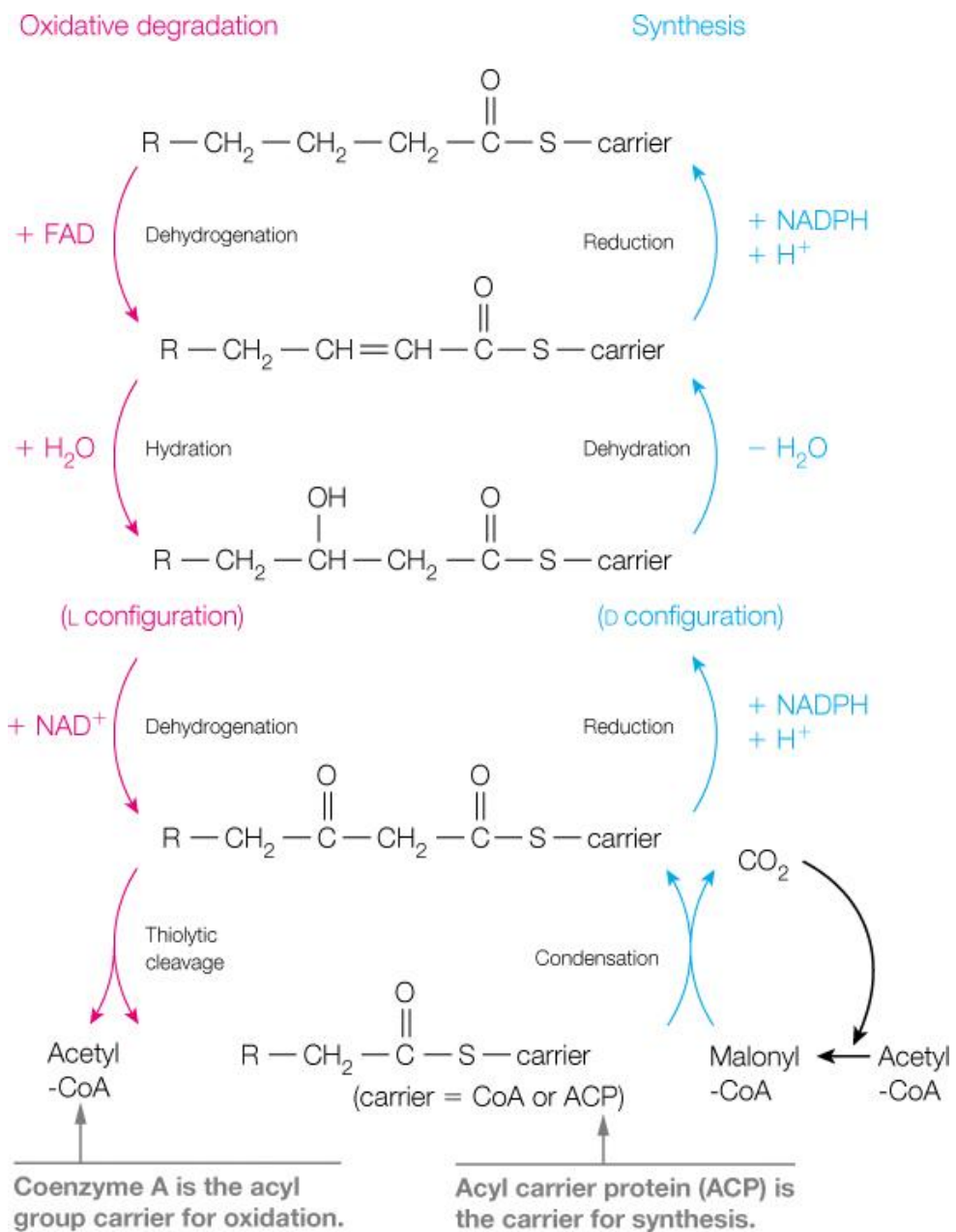
Οξείδωση των λιπαρών οξέων παράγει
στα μιτοχόνδρια ακετυλο-CoA

Γλυκόλυση:

πυροσταφυλικό στο κυτοσόλιο που
μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA στα
μιτοχόνδρια

Κιτρικό-μηλικό-πυροσταφυλικό παρέχει
μονάδες οξικού στο κυτοσόλιο και
αναγωγικά ισοδυνάμια για τη σύνθεση
των λιπαρών οξέων

Σύγκριση οξειδωσης και βιοσύνθεσης λιπαρών οξέων



Σύνθεση των λιπαρών οξέων

Τα περισσότερα λιπαρά οξέα που απαιτούνται από τον άνθρωπο παρέχονται από την διατροφή.

Η *de novo* σύνθεση (λιπογένεση) από ενώσεις δύο ατόμων άνθρακα υπάρχει σε πολλούς ιστούς όπως ήπαρ, εγκέφαλος, νεφρό, μαστικός αδένας και λιπώδης ιστός.

Σύνθεση γίνεται σε τρία στάδια

1. Μεταφορά του ακετυλο CoA έξω από τα μιτοχόνδρια στο **κυτταρόπλασμα**. **Κιτρικό** μεταφέρεται μέσα στο κυτταρόπλασμα και διασπάται σε **οξαλικό** και **ακετυλο-CoA**.
2. Ενεργοποίηση του **ακετυλο CoA** προς σχηματίσμο **μηλονυλο CoA**.
3. Επαναλαμβανόμενη προσθήκη και αναγωγή δύο ατόμων άνθρακα για να συνθέσουν ένα C₁₆ λιπαρό οξύ.

Η σύνθεση λαμβάνει χώρα σε μία ακυλοφόρα πρωτεΐνη (συνθάση λιπαρών οξέων).

Σύνθεση των λιπαρών οξέων

Citrate carries acetyl groups from mitochondria to the cytoplasm for fatty acid synthesis

Κιτρικό:

Μιτοχόνδρια → κυτταρόπλασμα

ΑΤΡ-κιτρική λυάση

Ακετυλο CoA για τη σύνθεση λιπαρών οξέων

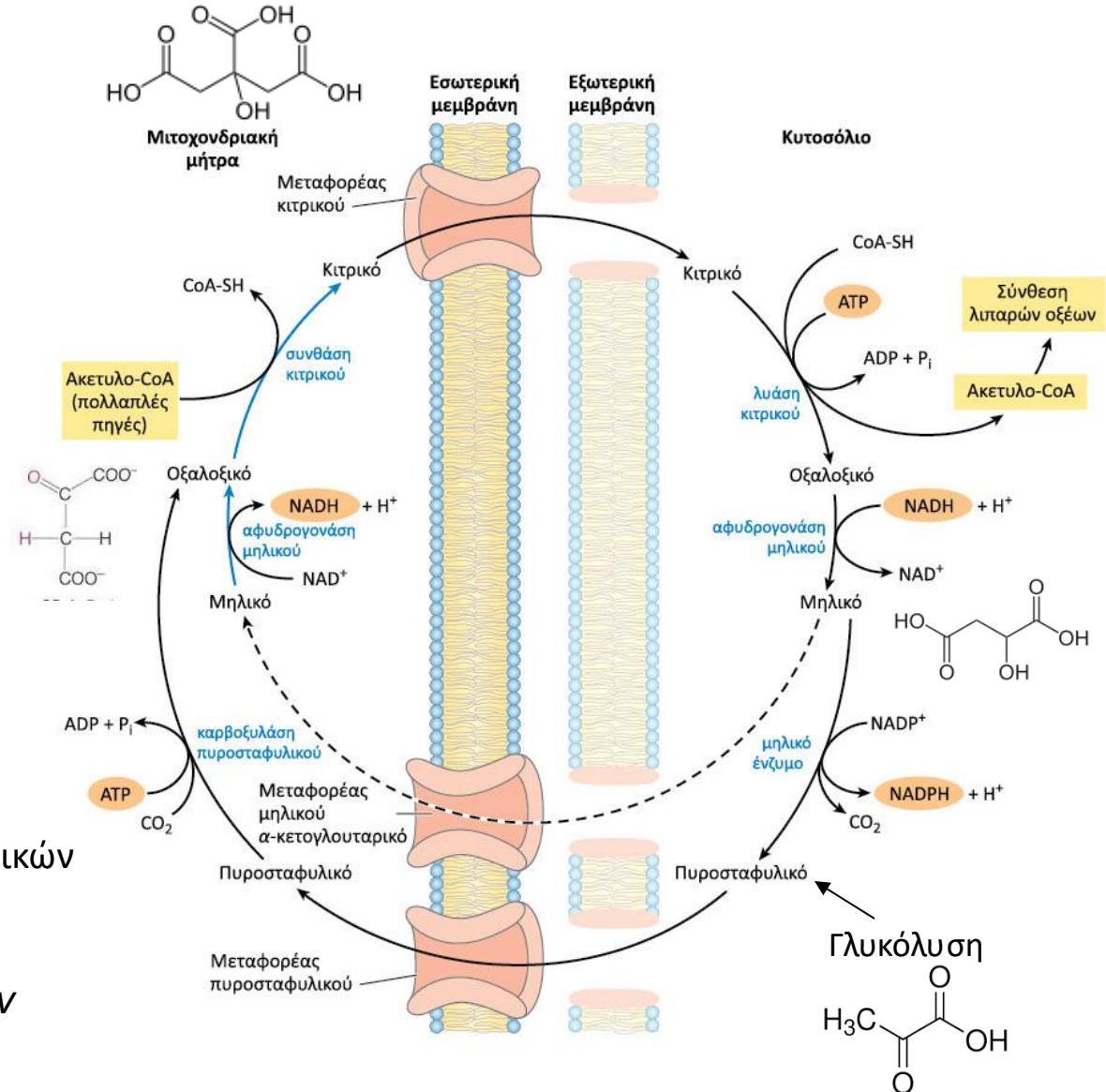
Πυροσταφυλικό → μιτοχόνδρια.
Μετατροπή σε οξαλοξικό από την καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού.

NADPH.

συνδυασμένη δράση της μηλικής αφυδρογονάσης και μηλικού ενζύμου

συντίθεται από το πορεία των φωσφορικών πεντόζων

Συνεργασία μεταβολικών μονοπατιών



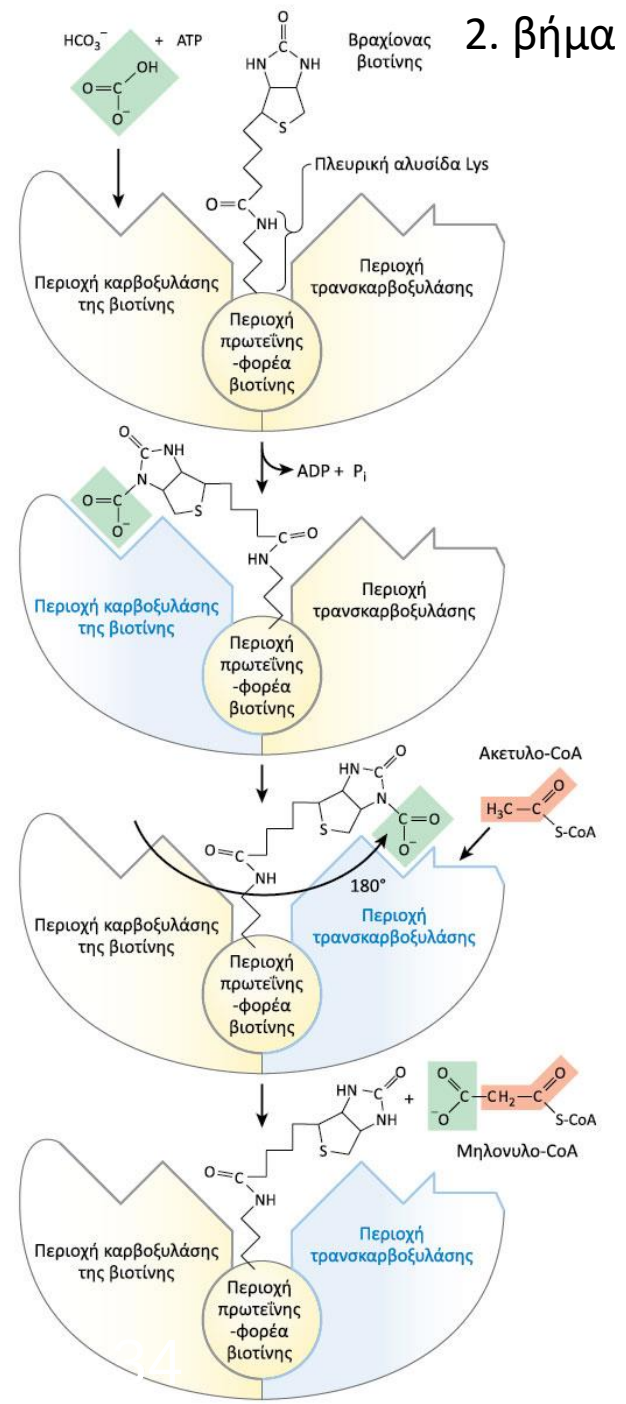
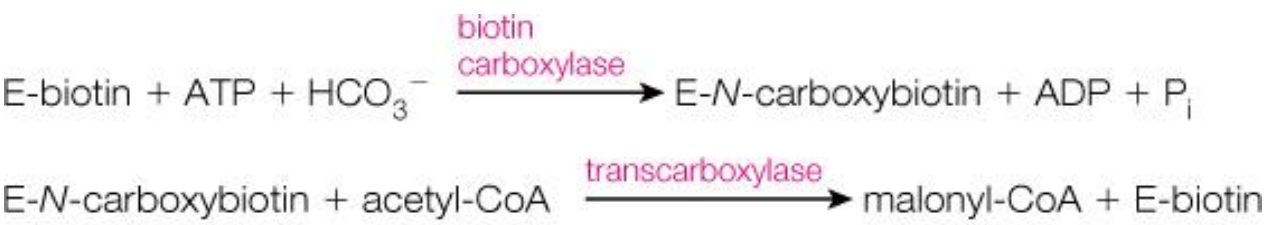
Σύνθεση των λιπαρών οξέων

The Formation of Malonyl CoA Is the Committed Step in Fatty Acid Synthesis

Ενεργοποίηση της ακετυλο-CoA : Δημιουργία μηλονυλο-CoA

Καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA

Ο σχηματισμός του μηλονυλο-CoA γίνεται σε δύο βήματα

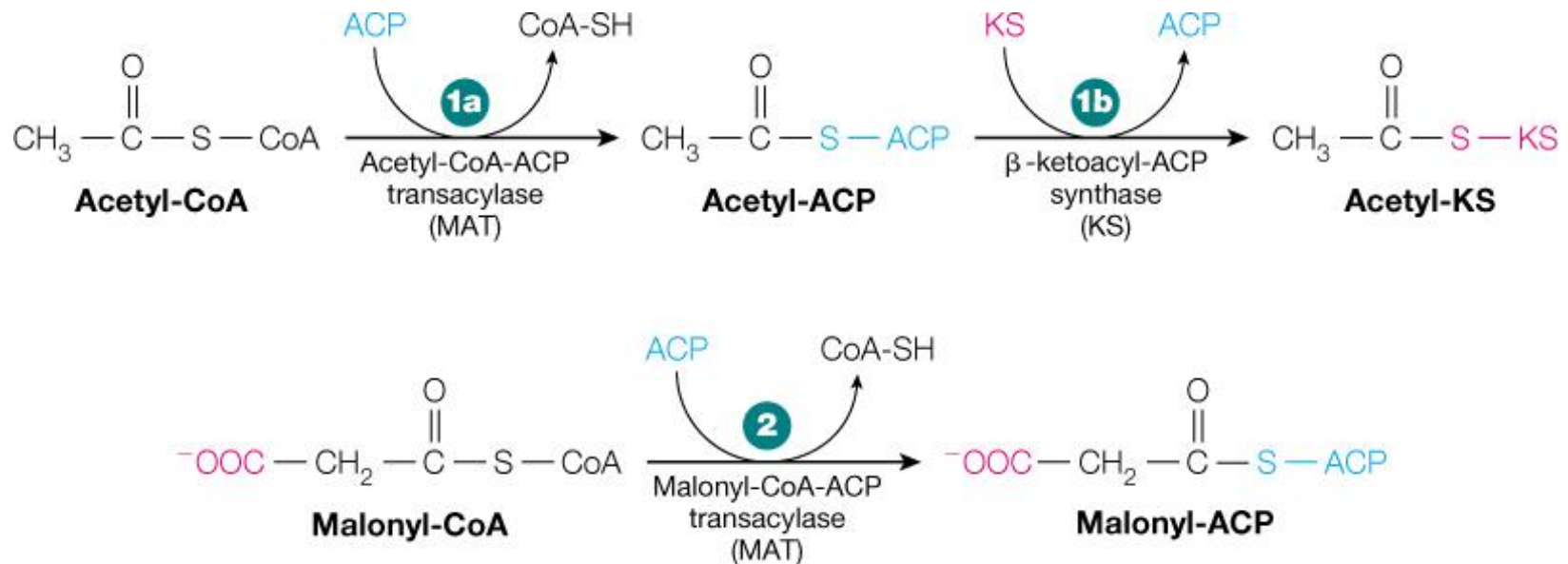


Σύνθεση των λιπαρών οξέων

3. βήμα

Σχηματισμός αρχικών υποστρωμάτων για τη σύνθεση λιπαρών οξέων

Fatty Acid Synthesis Consists of a Series of Condensation, Reduction, Dehydration, and Reduction Reactions



Η σύνθεση των λιπαρών οξέων λαμβάνει χώρα επί της ACP

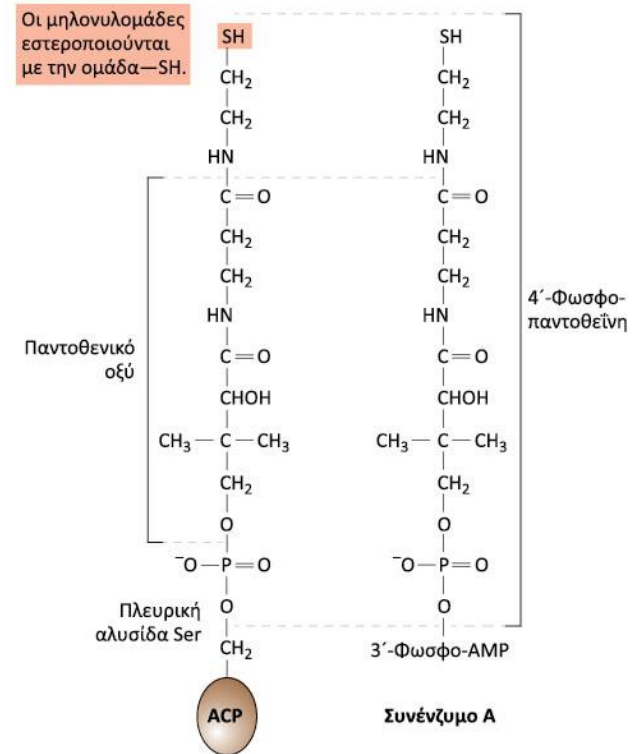
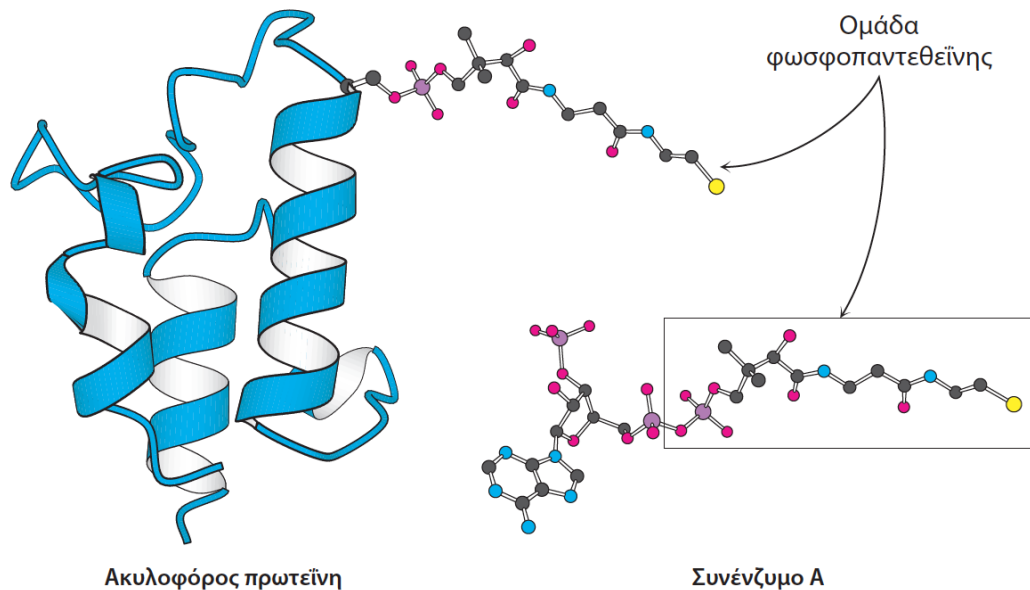
MAT Μηλονυλο ακετυλο τρανσφεράση αποδίδει υποστρώματα στην ACP

Το τρίτο βήμα είναι η επαναλαμβανόμενη προσθήκη δύο μονάδων άνθρακα για την συνθέση C₁₆ λιπαρού οξέος.

Τα ενδιάμεσα προϊόντα είναι προσδεδεμένα σε μία ακυλοφόρα πρωτεΐνη.

Ακυλοφόρος πρωτεΐνη

Intermediates in fatty acid synthesis are attached to an acyl carrier protein



Εικόνα 22.25 Φωσφοπαντεθεινη. Τόσο η ακυλοφόρος πρωτεΐνη όσο και το συνένζυμο Α περιέχουν φωσφοπαντεθεινη ως δραστική μονάδα τους.

Η ACP, μια εξαιρετικά διατηρημένη πρωτεΐνη, αντικαθιστά την CoA ως την οντότητα που δεσμεύεται στην αλυσίδα επιμήκυνσης λιπαρών οξέων

Σύνθεση των λιπαρών οξέων

Συνθάση των λιπαρών οξέων

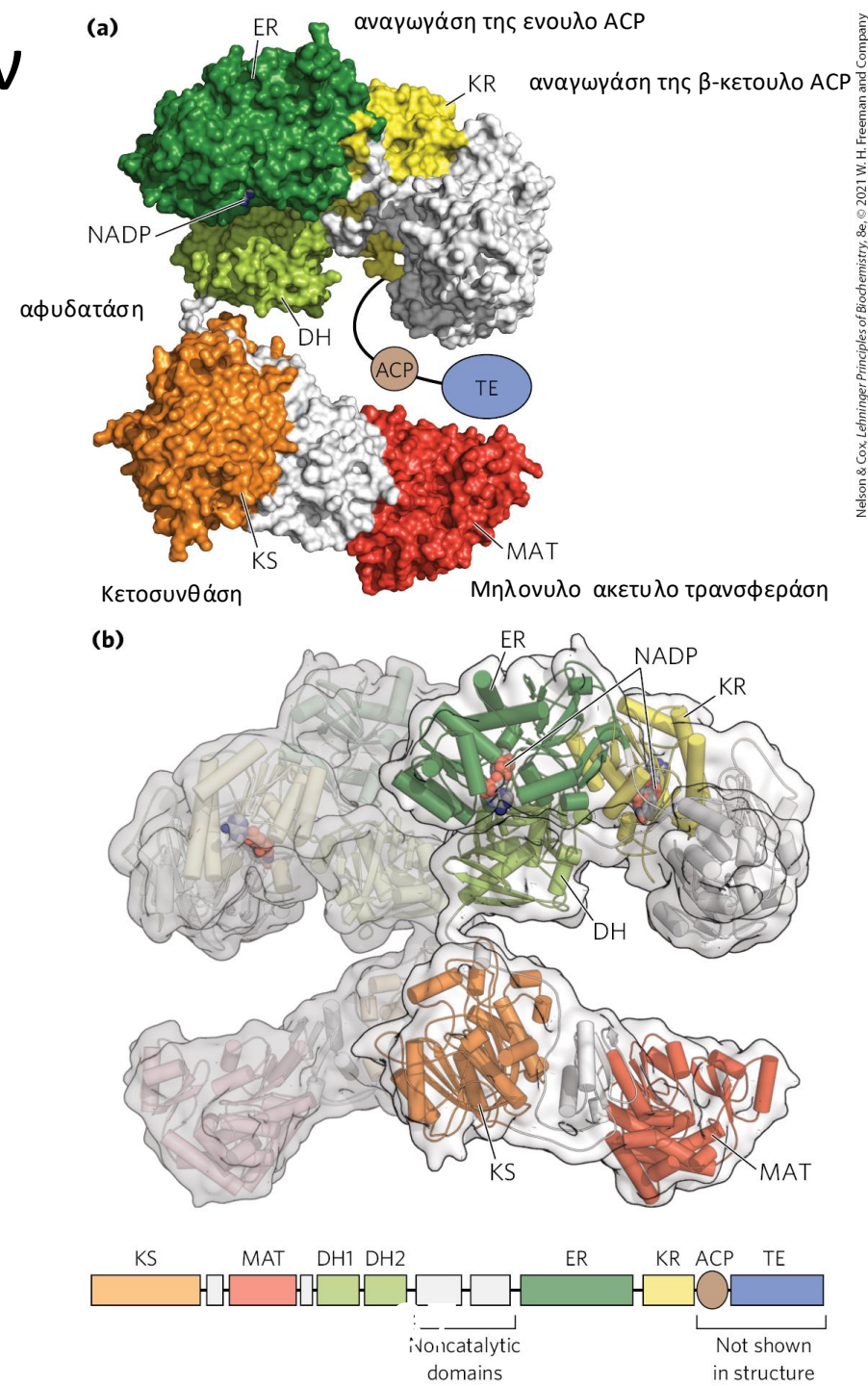
Οι αντιδράσεις είναι παρόμοιες σε *E. coli* και τα ζώα.

Σε ζώα, όλα τα ένζυμα που απαιτούνται για τη σύνθεση των λιπαρών οξέων είναι συστατικά μίας πολυπεπτιδικής αλυσίδα (Διμερές)

Περιέχει επτά διακριτές ενζυμικές δραστηριότητες και μία ακυλοφόρο πρωτεΐνη (ACP).

FAS I σπονδυλωτά και μύκητες: Οδηγεί σε ενιαίο προϊόν: παλμιτικό 16:00

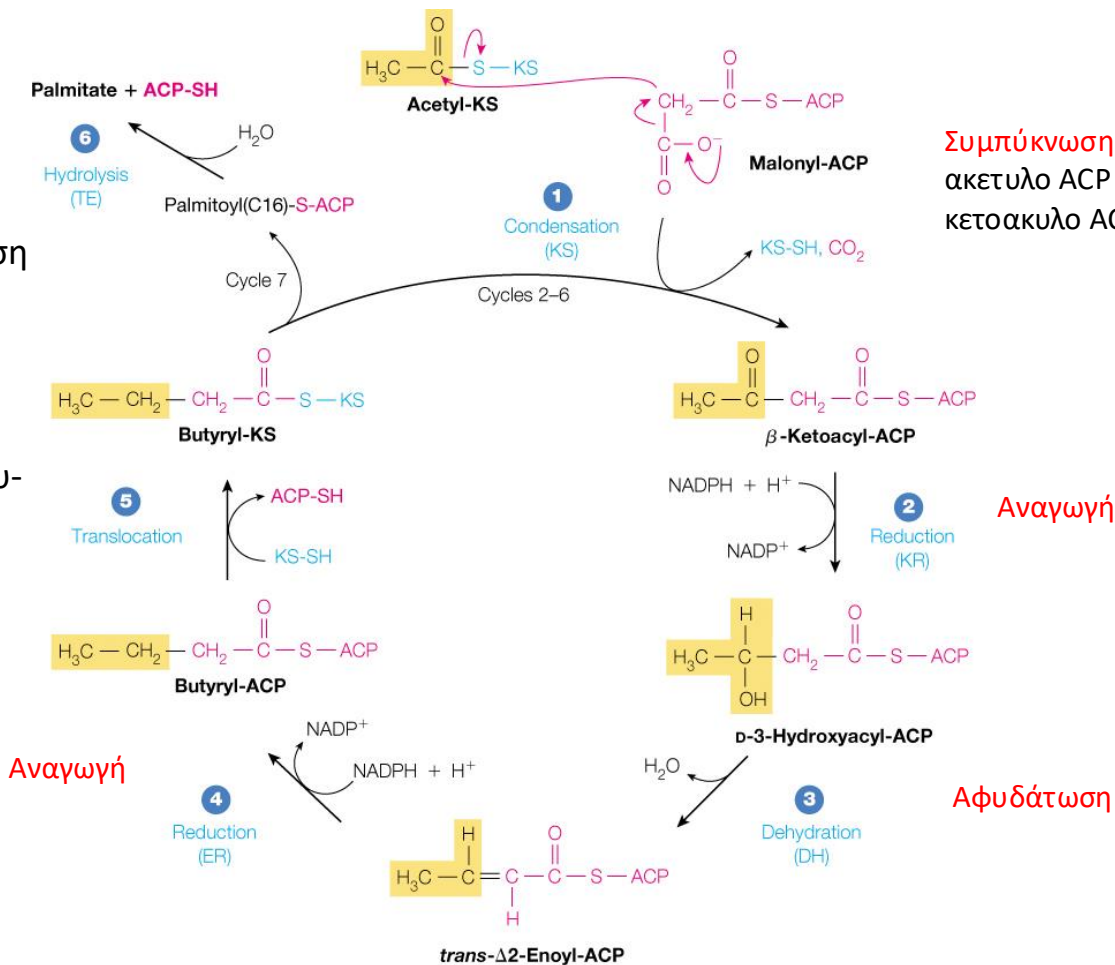
FAS II φυτά και βακτήρια : Δημιουργεί πολλά προϊόντα (κορεσμένα, ακόρεστα διακλαδισμένα, πολλά μήκη, κτλ.)



Ακολουθία συμβάντων στη σύνθεση

ACP: ακυλοφόρος πρωτεΐνη
KS: β-κετοακυλο-ACP συνθάση
KR: β-κετοακυλο-ACP
αναγωγάση
DH: β-κετοακυλο-ACP
αφυδράση,
ER: αναγωγάση του ενοϋλίου-
ACP,
TE: θειοεστεράση

Συμπύκνωση μηλονυλο ACP και
ακετυλο ACP (συνθάση της β-
κετοακυλο ACP)



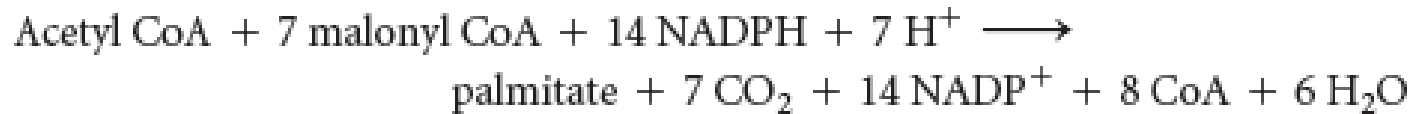
Τεσσάρα επαναλαμβανόμενα βημάτα που επιμηκύνουν την ακυλο αλύσιδα κατα δύο άνθρακες σε κάθε βήμα.

NADPH είναι η πηγή της αναγωγικής ισχύος.

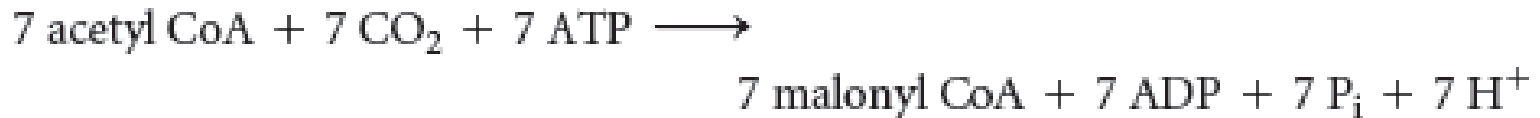
Στοιχειομετρία

The Synthesis of Palmitate Requires 8 Molecules of Acetyl CoA,
14 Molecules of NADPH, and 7 Molecules of ATP

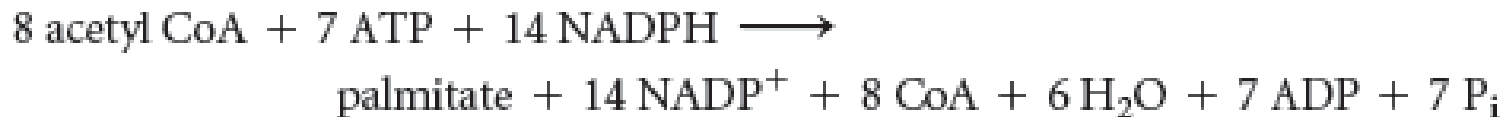
Η στοιχειομετρία για την σύνθεση του παλμιτικού είναι:



Η σύνθεση του απαιτούμενου μηλονυλο CoA περιγράφεται με την ακόλουθη αντίδραση:

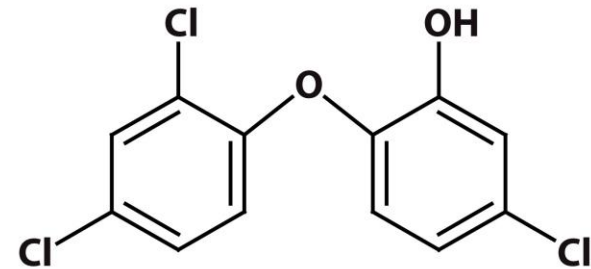


Η στοιχειομετρία για την σύνθεση παλμιτικού από ακετυλ CoA είναι:



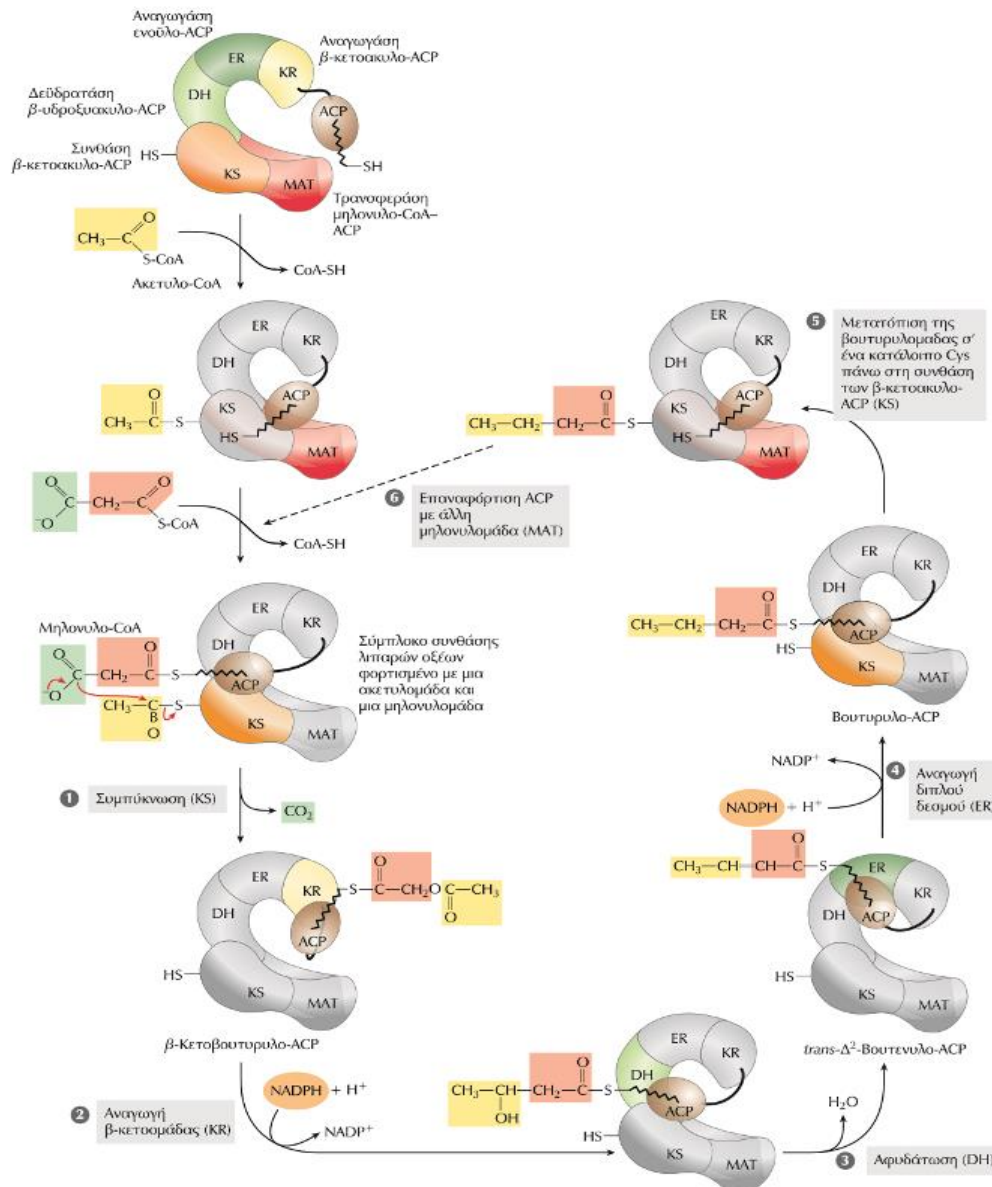
υπάρχει ένα πρόσθετο κόστος για τη σύνθεση λιπαρών οξέων, επειδή το ακετυλο-CoA παράγεται στα μιτοχόνδρια και πρέπει να μεταφερθεί στο κυτταρόλυμα.

Αναστολές



Unnumbered 28 p486
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

triclosan



Η αναγωγή του ενούλο ACP, αναστέλλεται από την triclosan, ένα ευρύ φάσμα αντιβακτηριακής ένωσης που προστίθεται σε μια ποικιλία προϊόντων οικιακής χρήσης.

Αναστολείς



Clinical Insight

Fatty Acid Synthase Inhibitors May Be Useful Drugs

Καρκινικά κύτταρα απαιτούν μεγάλες ποσότητες της συνθάσης των λιπαρών οξέων για την παραγωγή προδρόμων μορίων για την σύνθεση της κυτταρικής μεμβράνης τους.

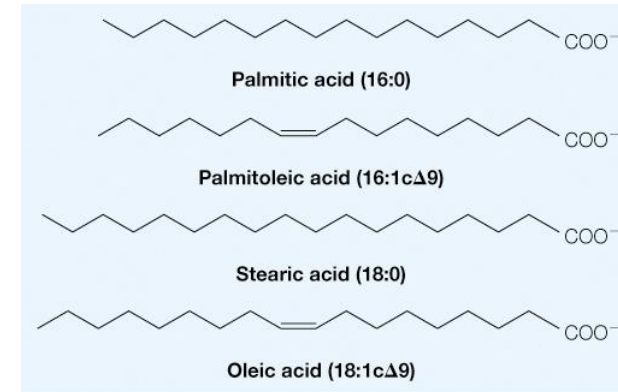
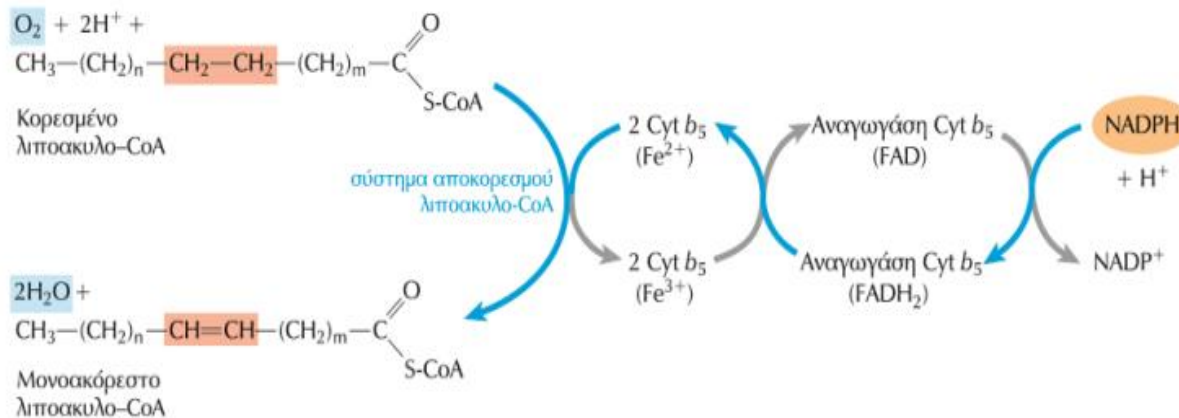
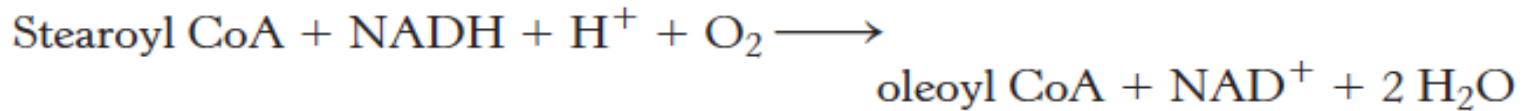
Αναστολείς επιβραδύνουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.

Ποντίκια που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς συνθάσης λιπαρού οξέος έδειξαν δραματική απώλεια βάρους, γεγονός που υποδηλώνει ότι τέτοια φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της **παχυσαρκίας**.

Τροποποιήσεις

Επιμήκυνση & αποκορεσμός

Membrane-bound enzymes generate unsaturated fatty acids



Η εισαγωγή διπλών δεσμών καταλύεται από ένα συγκρότημα τριών μεμβρανικών πρωτεϊνών στην μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου:

b_5 κυτοχρώμικη αναγωγή (φλαβοπρωτεΐνη), κυτόχρωμα b_5 , αποκορεσμάση.

Πολυενζύμο στην μεμβράνη του ER. Πρόσθεση δύο μονάδων άνθρακα, μηλονυλο CoA ως υποστρώμα.

Οι αντιδράσεις στην επιμήκυνση της αλυσίδας είναι παρόμοιες με εκείνες της σύνθεσης των λιπαρών οξέων

Διαφορά

το λιπαρό οξύ είναι προσδεμένο στο CoA, και όχι στην ACP

Τροποποιήσεις

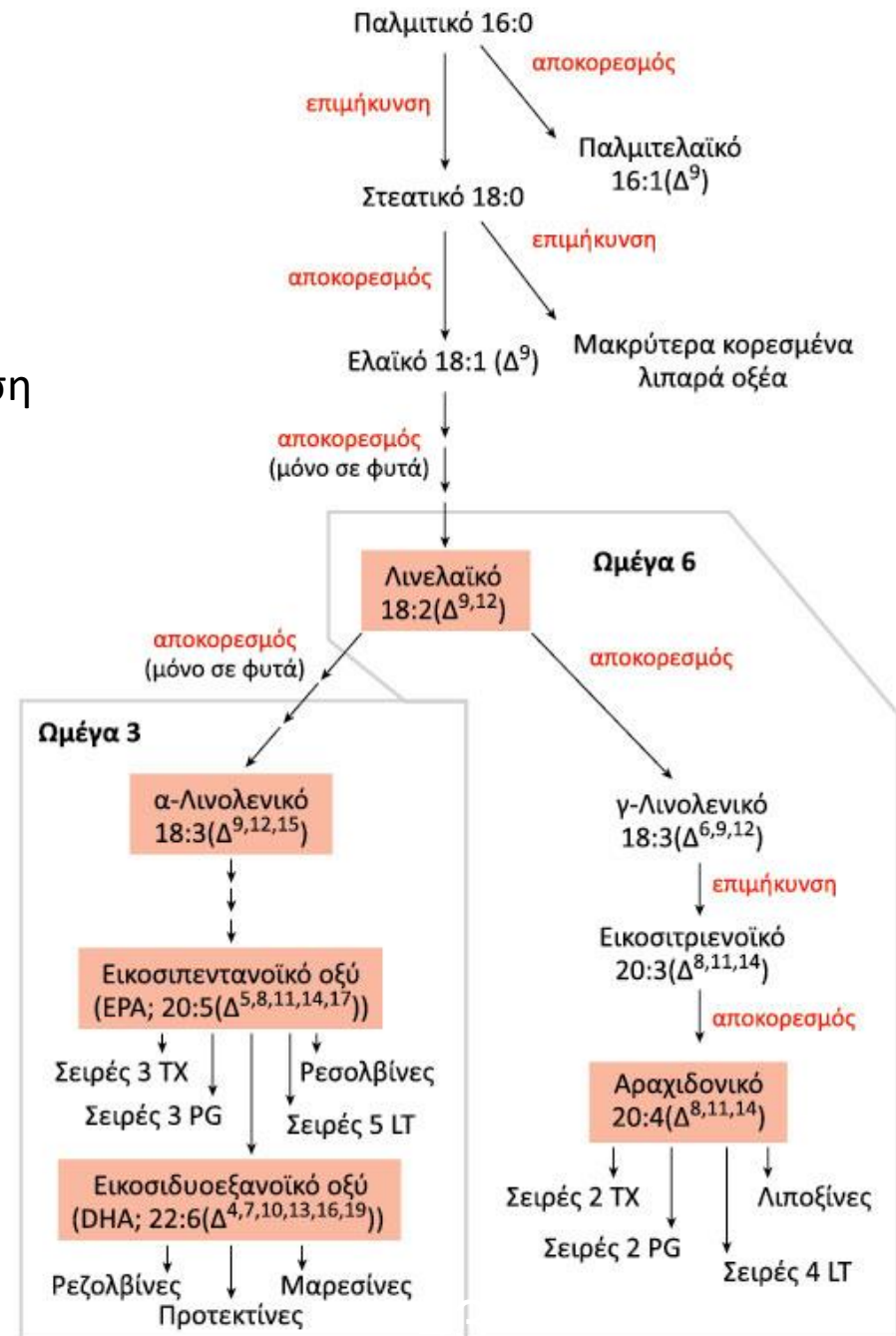
Επιμήκυνση & αποκορεσμός

απαραίτητα λιπαρά οξέα

Λινελαϊκό οξύ (18:2) μετατρέπεται με επιμήκυνση και αποκορεσμό σε αραχιδονικό οξύ (C-20:4, Δ5, 8, 11, 14)

Λινολενικό (18:3) επιμήκυνση και αποκορεσμός

εικοσαπενικοϊκό οξύ (EPA. C-20:5, Δ5, 8, 11, 14, 17)



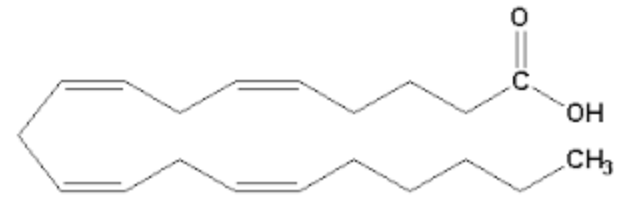
Εικοσανοειδής ορμόνες

Eicosanoid Hormones Are Derived from Polyunsaturated Fatty Acids

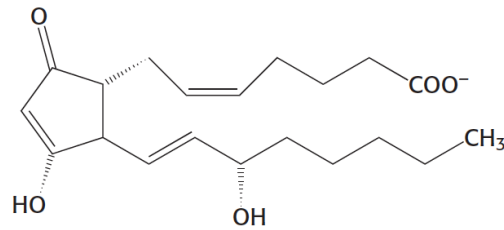
Αραχιδονικό είναι πρόδρομο μόριο για μία ομάδα σήματοδοτικών μορίων με 20 άτομα άνθρακα (εικοσανοειδή).

Αυτά τα μόρια είναι τοπικές ορμόνες είναι βραχύβια και επηρεάζουν μόνο γειτονικά κύτταρα αλλά και τα ίδια τα κύτταρα που συντίθεντε.

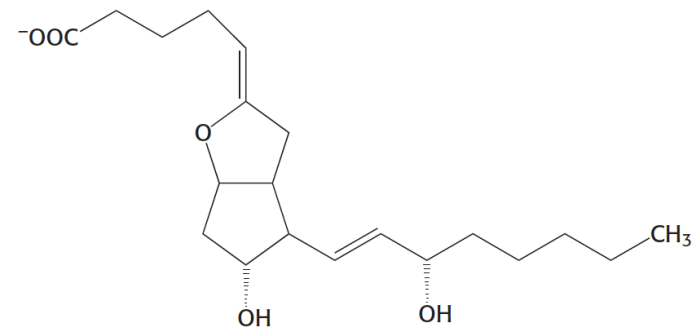
Προσταγλανδίνες
Θρομβοξανια
Λευκοτριένια



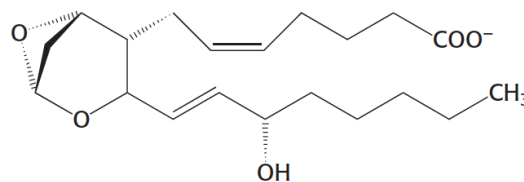
Arachidonic Acid
(all-cis-5,8,11,14-eicosatetraenoic acid)



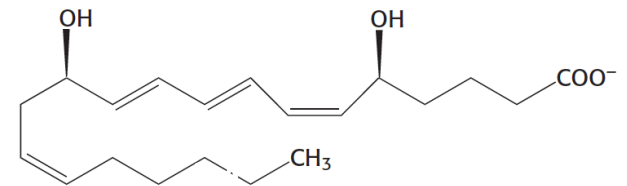
Προσταγλανδίνη E₂



Προστακυκλίνη (PGI₂)



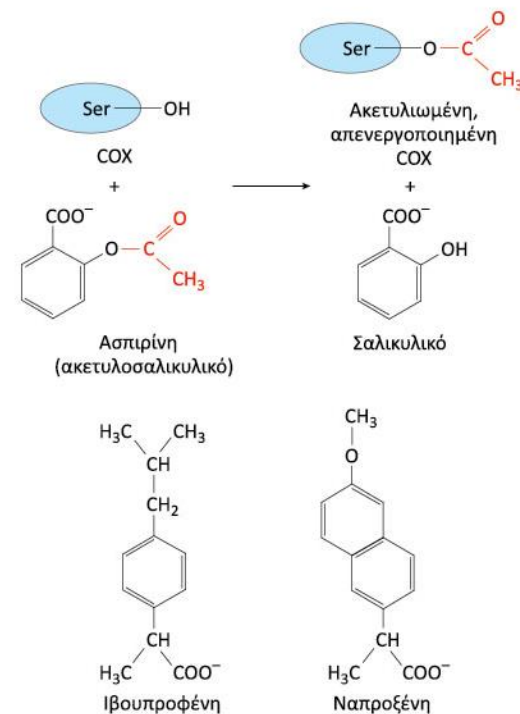
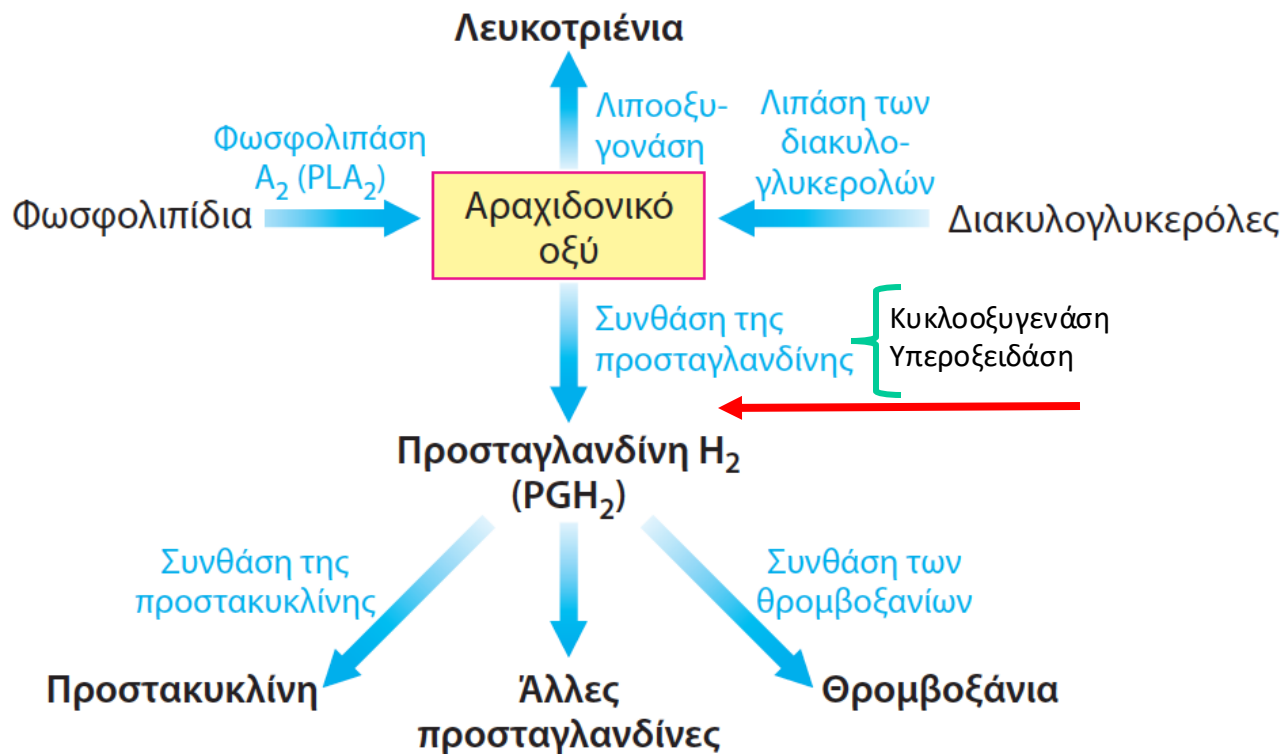
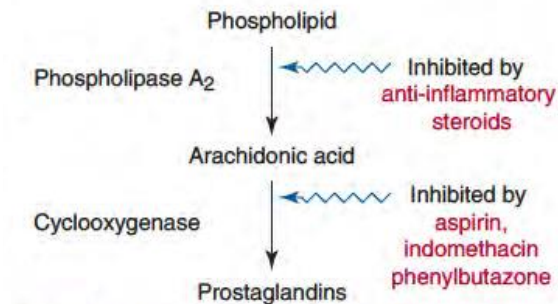
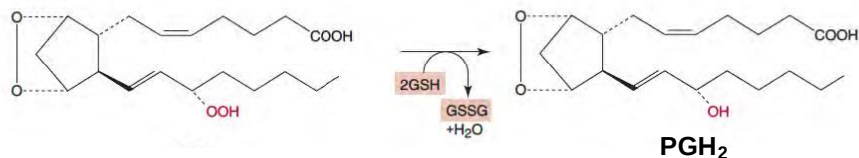
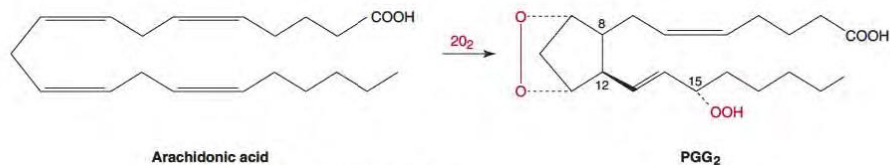
Θρομβοξανίο A₂ (TXA₂)



Λευκοτριένιο B₄

Εικοσανοειδής ορμόνες

Eicosanoid Hormones Are Derived from Polyunsaturated Fatty Acids



Έλεγχος του μεταβολισμού

Acetyl CoA Carboxylase Is Regulated by Conditions in the Cell

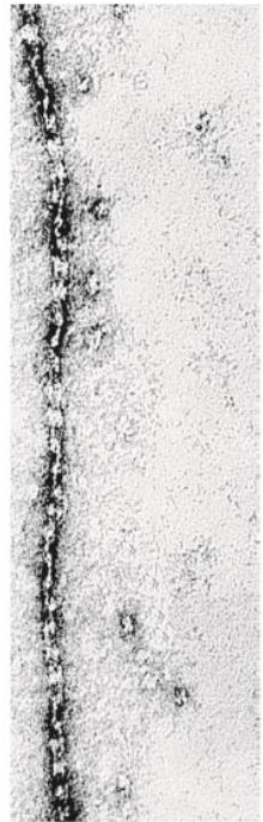
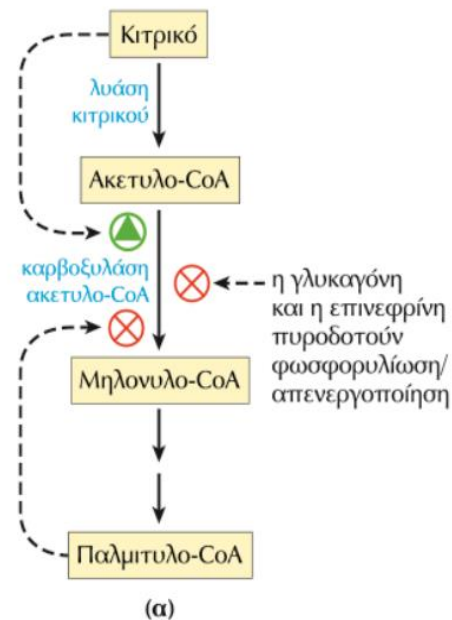
βραχυπρόθεσμος έλεγχος

Κιτρικό η ισοκιτρικό ενεργοποιεί, διευκόλυνση του σχηματισμού των ενεργών πολυμερών της καρβοξυλάσης.

Κιτρικό μετριάζει την αναστολή που οφείλεται στην φωσφορυλίωση.

Παλμιτοϋλ CoA, αναστέλλει πολυμερισμός με την δέσμευση του στην ίδια αλλοστερική θέση προκαλώντας αποπολυμερισμό του ενζύμου.

Φωσφορυλίωση, που προκαλείται από τις ορμόνες γλυκαγόνη και επινεφρίνη, απενεργοποιεί το ένζυμο και μειώνει την ευαισθησία του στην ενεργοποίηση από κιτρικά, επιβραδύνοντας έτσι τη σύνθεση λιπαρών οξέων

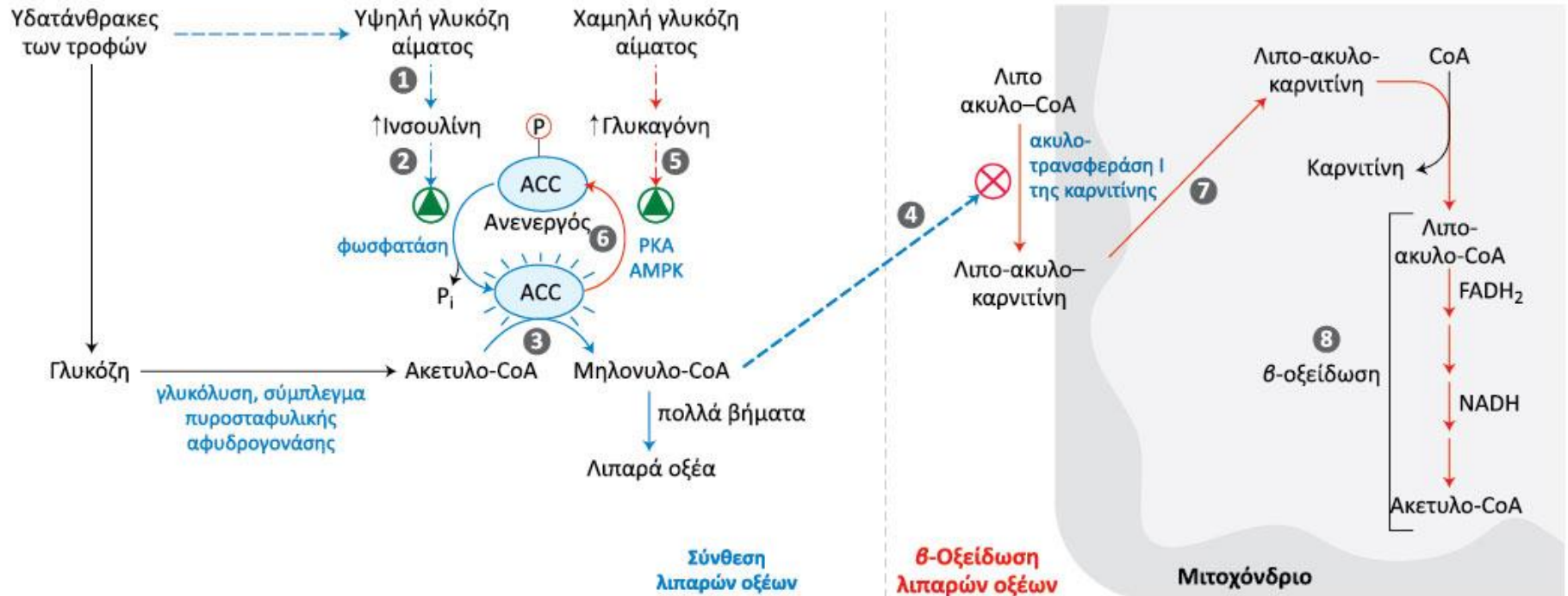


(β)

Ελεγχος του μεταβολισμού

Acetyl CoA Carboxylase Is Regulated by Conditions in the Cell

Συντονισμένη ρύθμιση της σύνθεσης και της αποικοδόμησης των λιπαρών οξέων



Εικόνα 17-13 Συντονισμένη ρύθμιση της σύνθεσης και αποδόμησης των λιπαρών οξέων.

Έλεγχος του μεταβολισμού

Acetyl CoA Carboxylase Is Regulated by a Variety of Hormones

μακροπρόθεσμος έλεγχος

Τα ένζυμα της σύνθεσης λιπαρών οξέων ρυθμίζοντε με προσαρμοαστικό έλεγχο.

Εάν δεν υπάρχει επαρκή ποσότητα λιπων στη διατροφή, η σύνθεση των ενζύμων που απαιτούνται για τη σύνθεση λιπαρού οξέος είναι ενισχυμένη.

Δίαιτα πλουσια σε υδατάνθρακες/φτωχη σε λιπαρα

Σε περιοδο πείνας ή δίαιτα πλούσια σε λιπαρά / φτωχή σε υδατάνθρακες οδηγεί σε μείωση της σύνθεσης του ενζύμου

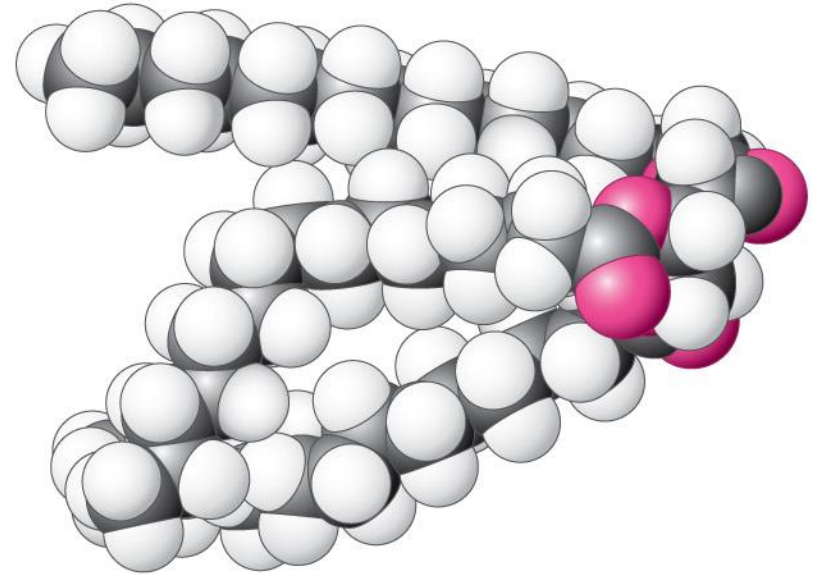
Σύνθεση μεμβρανικών λιπιδίων



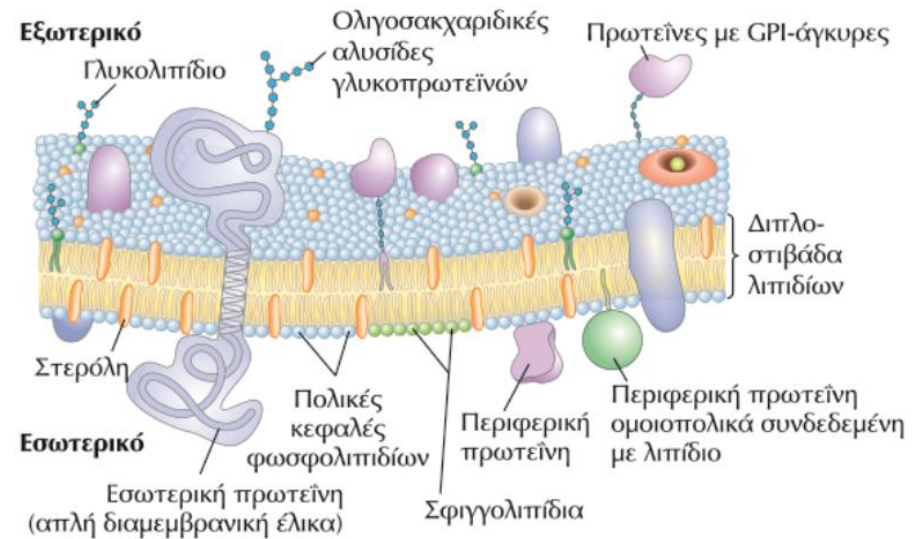
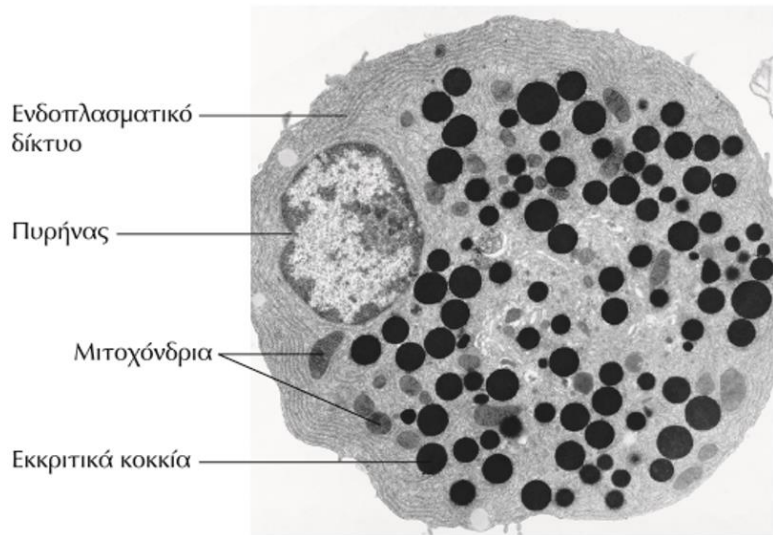
Chapter 26 Opener

Biochemistry, Eighth Edition

© 2015 Macmillan Education [Photo: François Gohier/Science Source]



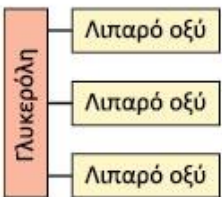
Μεμβράνες σε κύτταρα



Μεμβράνες σε κύτταρα

Αποθηκευτικά λιπίδια

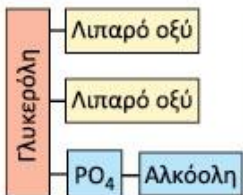
Τριακυλογλυκερόλες



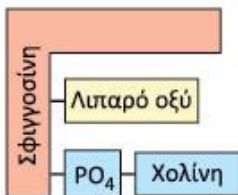
Μεμβρανικά λιπίδια

Φωσfolιπίδια

Γλυκεροφωσfolιπίδια



Σφινγολιπίδια

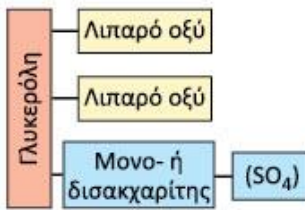


Γλυκολιπίδια

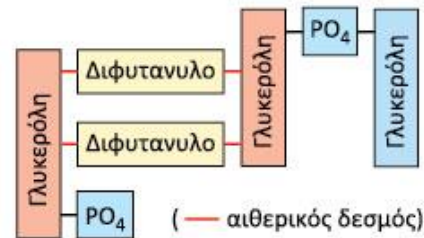
Σφινγολιπίδια



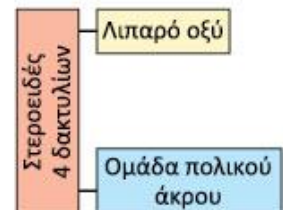
Γαλακτολιπίδια (θειολιπίδια)



Αιθερολιπίδια αρχαίων



Στερόλες



Βιοσύνθεση των τριακυλογλυκερών

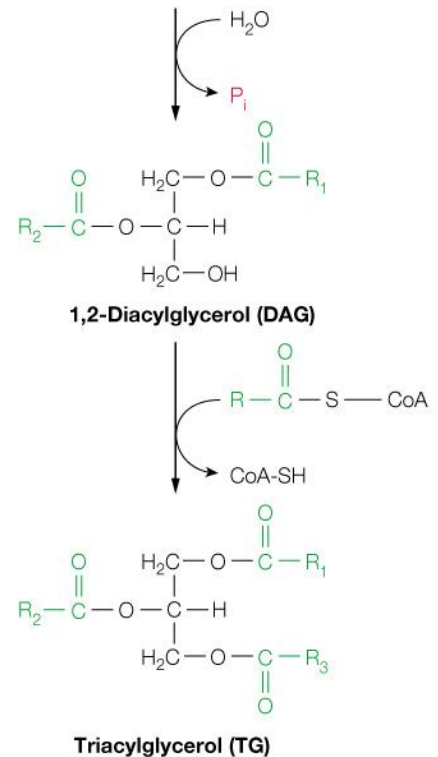
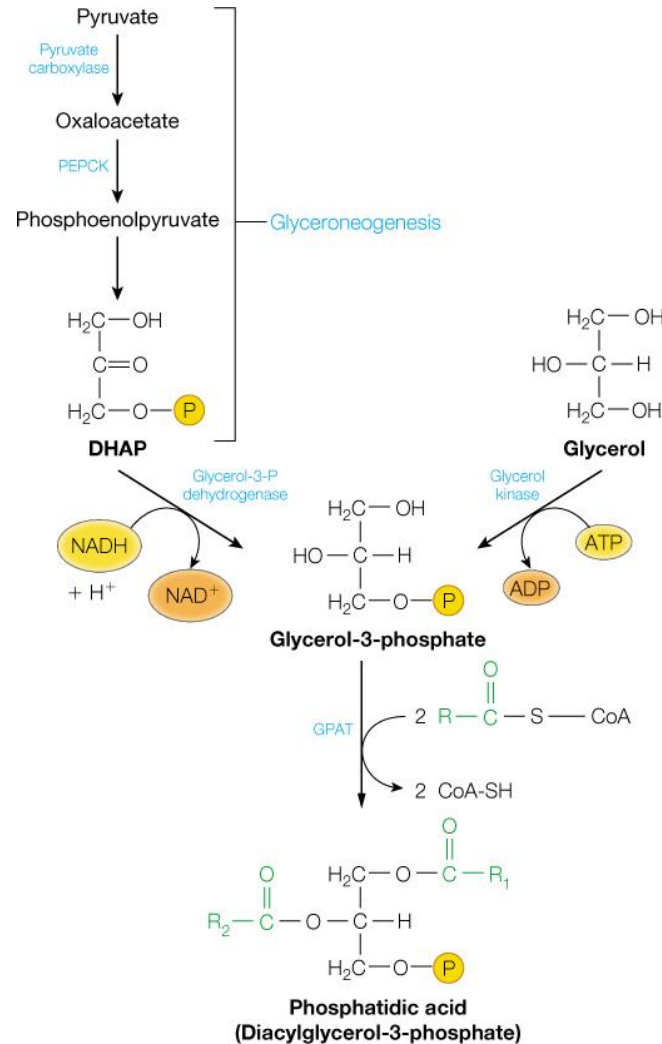
Πρόδρομο μόριο
αποθήκευσης λιπιδίων και λιπιδίων
μεμβράνης

Φωσφατιδικό σχηματίζεται με την
προσθήκη δύο λιπαρών οξέων στην
3-φωσφορική γλυκερόλη

Δημιουργεία 1,2-διακυλογλυκερόλη

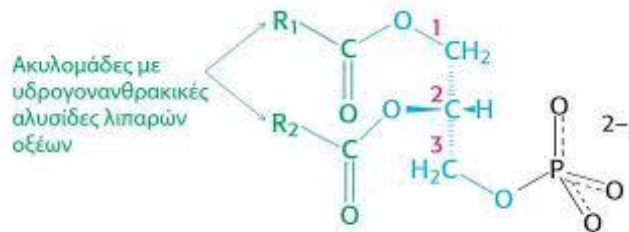
Ο τρίτος άνθρακας ακυλιώνεται με
ένα τρίτο λιπαρό οξύ
(τριακυλογλυκερόλη)
Σύμπλοκο Συνθέτασης TAG
Φωσφατάση και ακυλομεταφοράση
των διακυλογλυκερολών

Αντίδραση που λαμβάνει χώρα στο
ΕΔ και την εξωτερική μιτοχονδριακή
μεμβράνη.
DHAP φωσφορική διυδροξυακετόνη

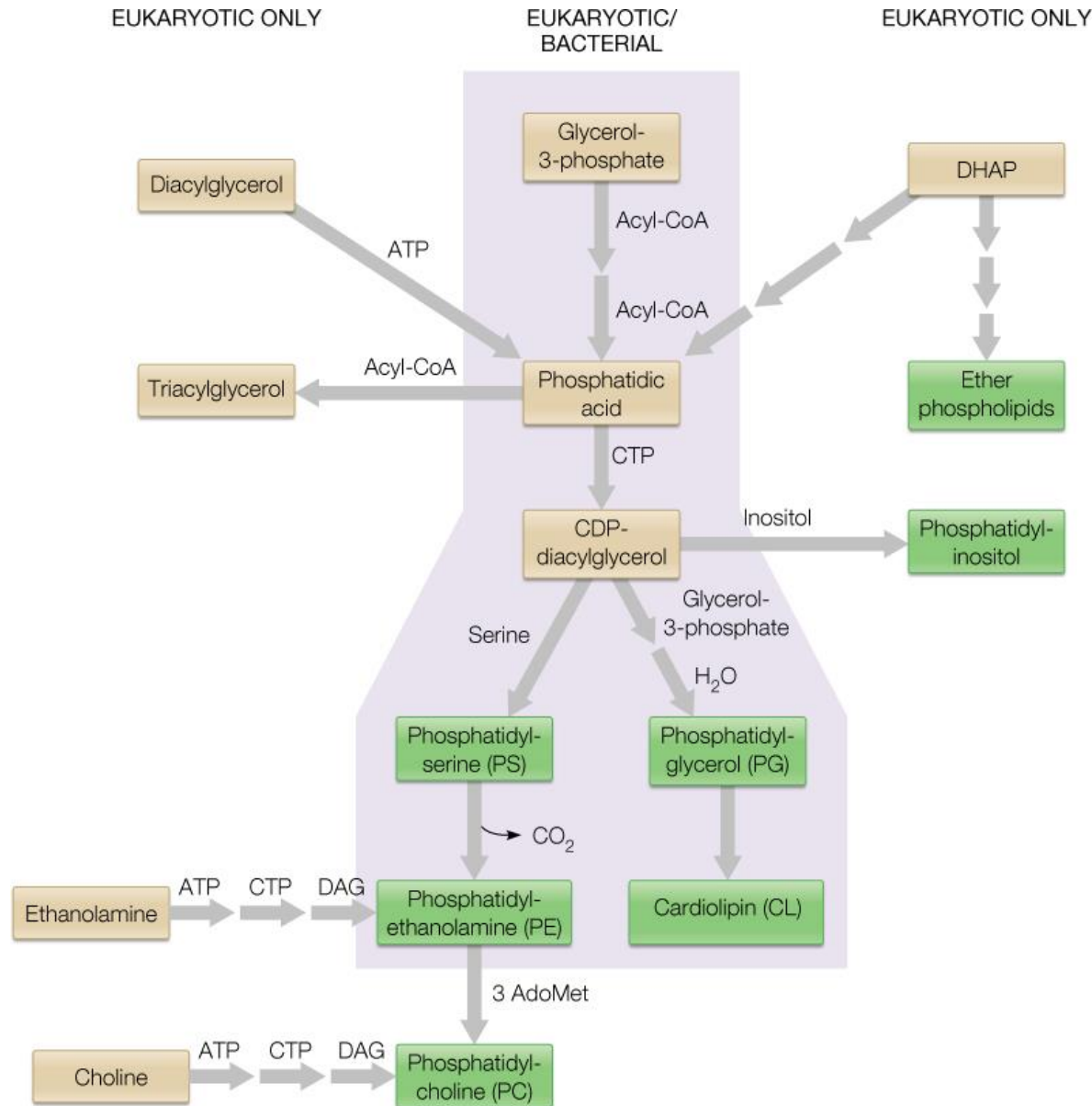


Οδοί στη σύνθεση των γλυκεροφωσfolιπιδίων

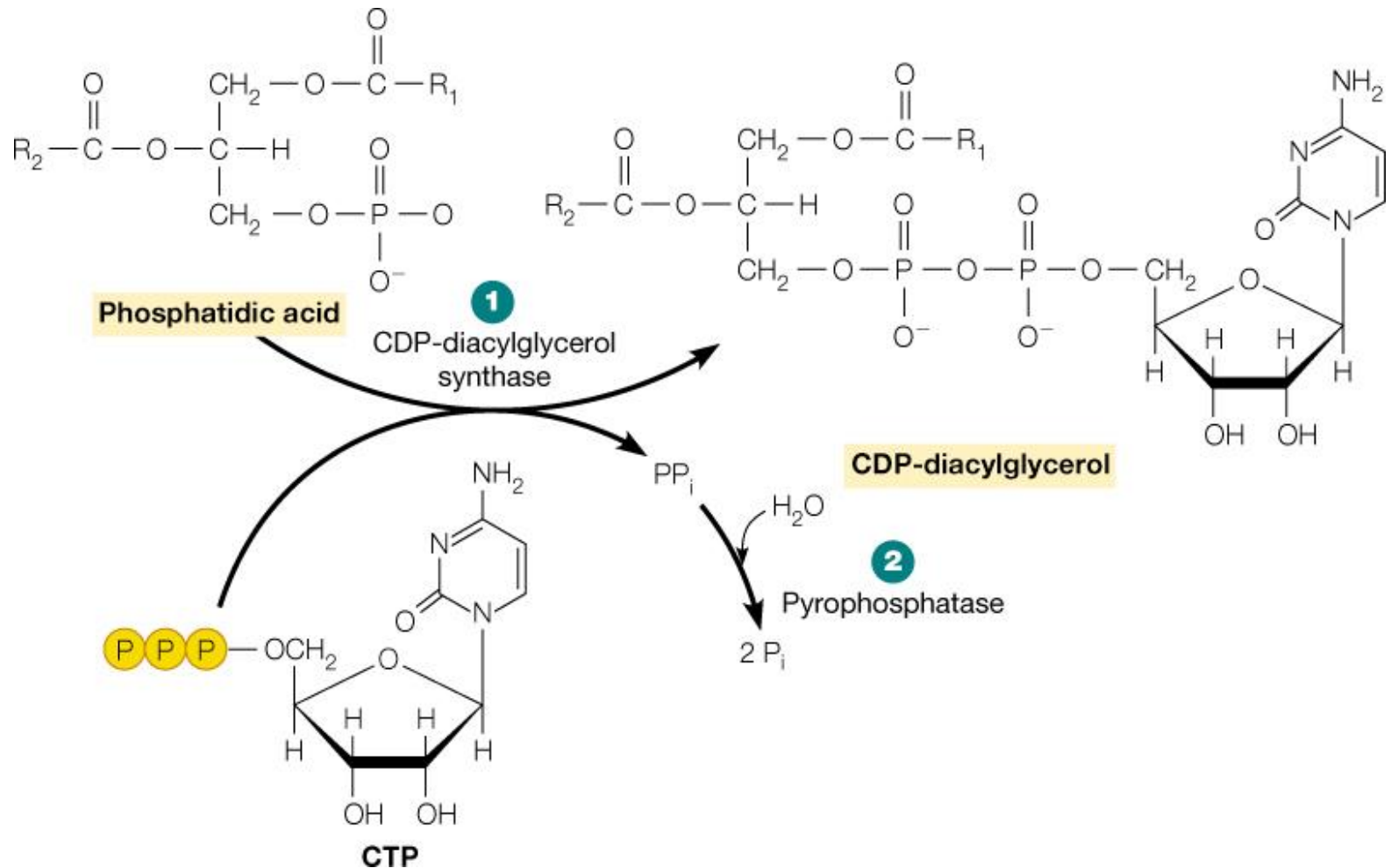
Το φωσφατιδικό οξύ είναι το κύριο πρόδρομο μόριο όλων των γλυκεροφωσfolιπιδίων.



Φωσφατιδικό
(3-φωσφορική διακυλογλυκερόλη)



Ενεργοποίηση του φωσφατιδικού οξέος ως CDP-διακυλογλυκερόλη



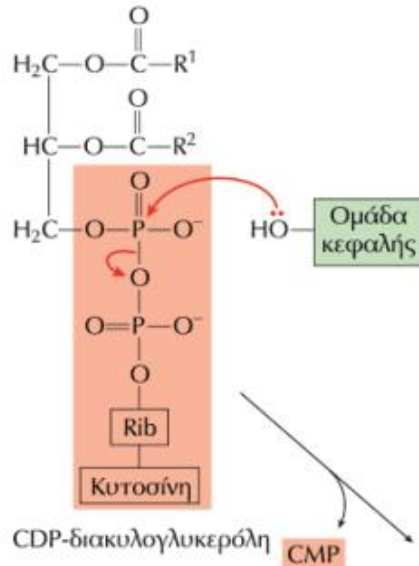
Σύνθεση γλυκερολιπιδίων

The synthesis of phospholipids requires an activated intermediate

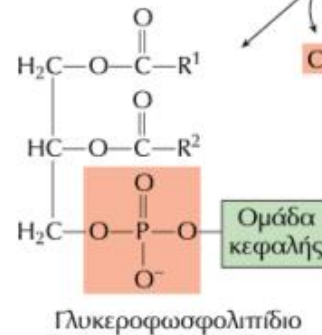
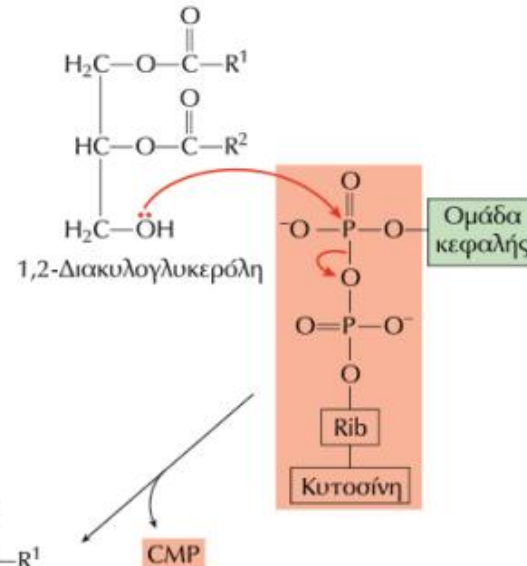
Η αλκοόλη κάνει πυρηνόφιλη προσβολή στο ενεργοποιημένο με CTP φωσφατιδικό

Η αλκοόλη ενεργοποιείται μεσω αντίδρασης με CTP

Στρατηγική 1
Διακυλογλυκερόλη
ενεργοποιημένη με CDP



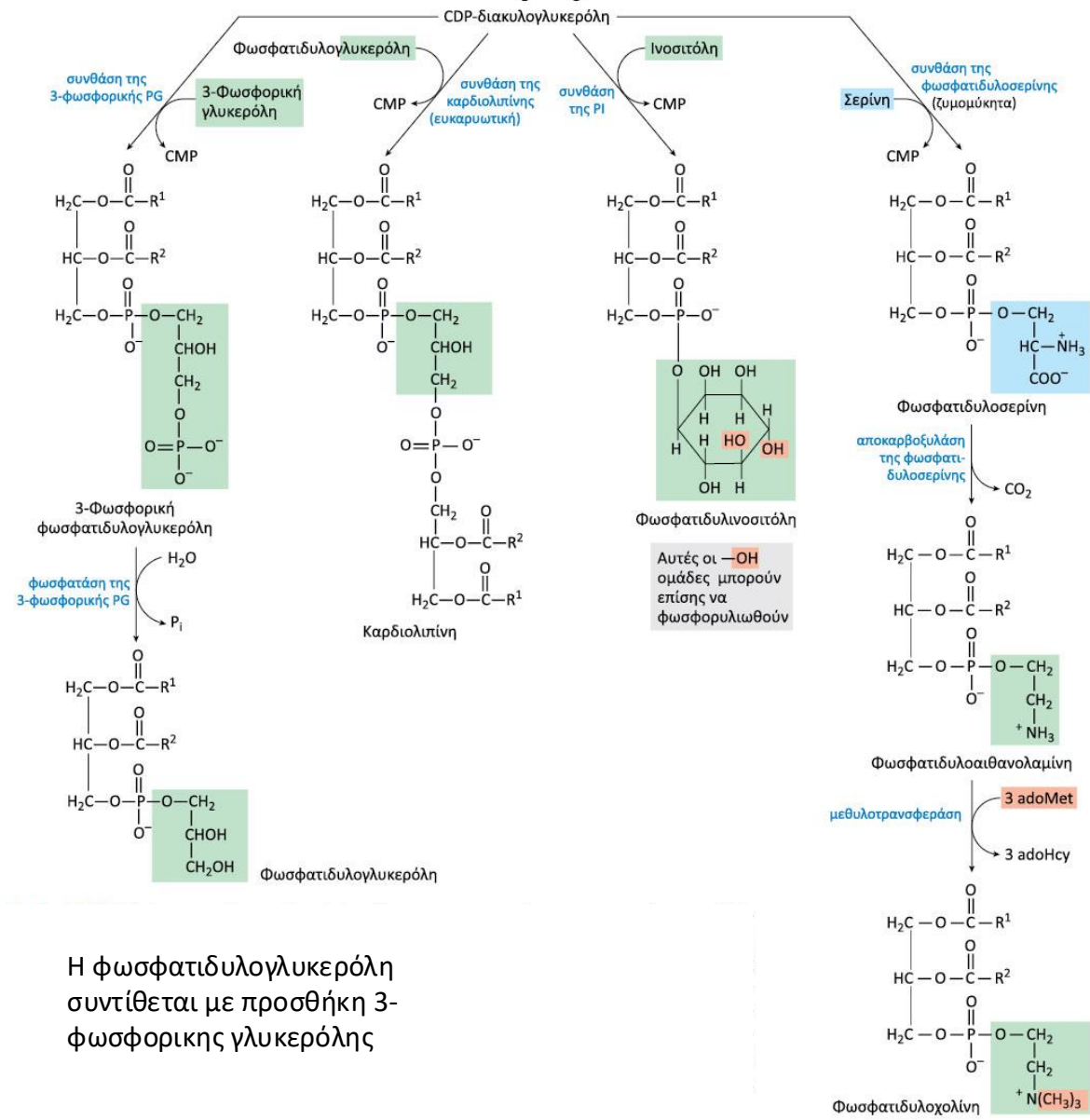
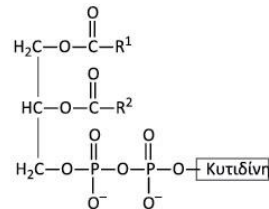
Στρατηγική 2
Ομάδα κεφαλής
ενεργοποιημένη με CDP



ΕΙΚΟΝΑ 21-24 Δύο γενικές στρατηγικές για το σχηματισμό του φωσφοδιεστερικού δεσμού των φωσfolιπιδίων. Και στις δύο περιπτώσεις, το CDP παρέχει τη φωσφορική ομάδα του φωσφοδιεστερικού δεσμού.

πυρηνόφιλη προσβολή στο ενεργοποιημένο
με CTP φωσφατιδικό

Η φωσφατιδυλοσερίνη συντίθεται και μπορεί να αποκαρβοξυλιωθεί σε φωσφατιδυλαιθανολαμίνη.

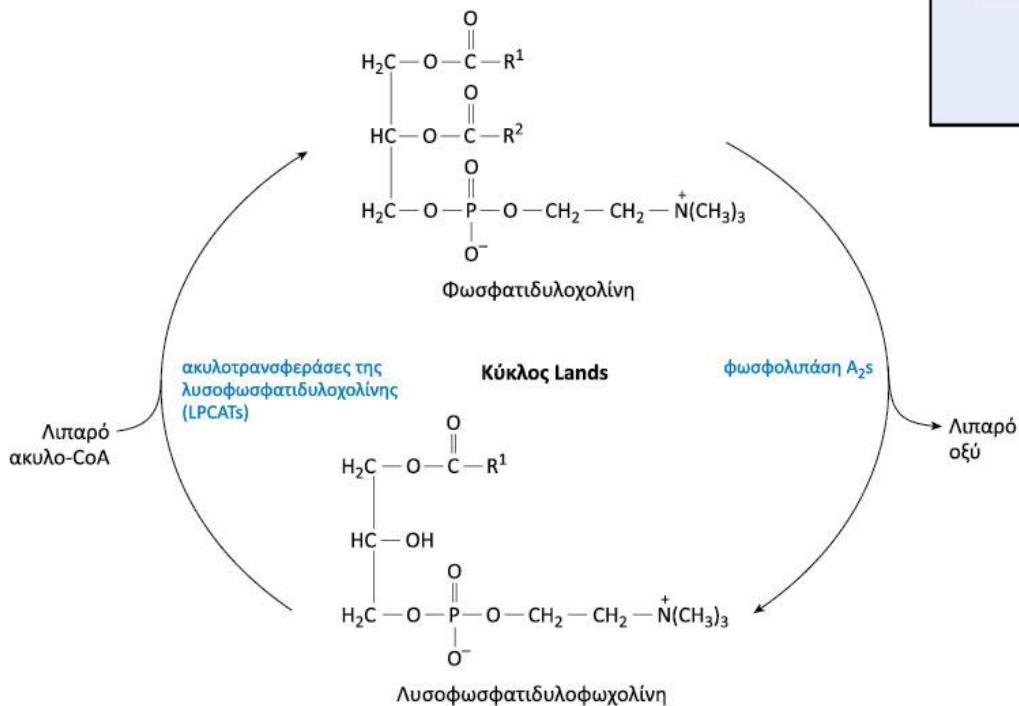
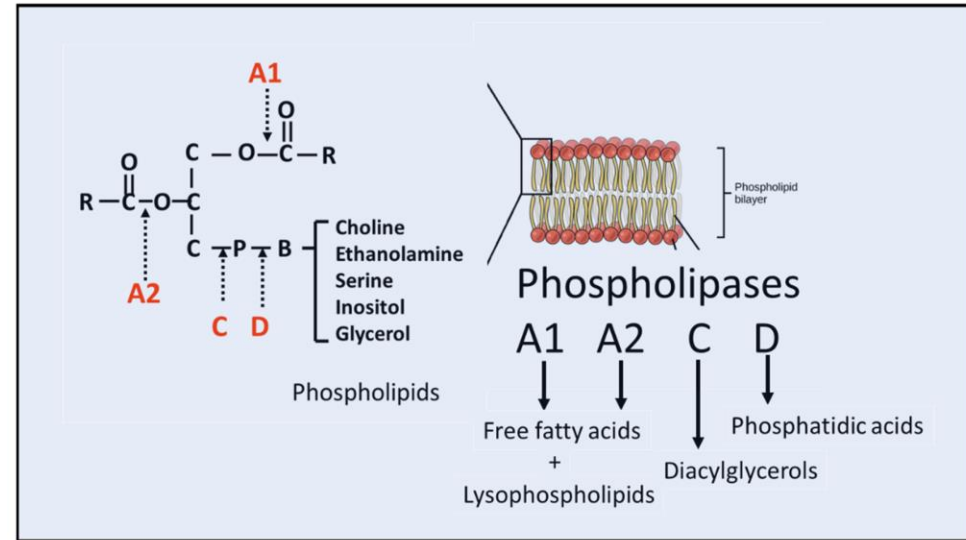


Μετατροπή φωσφολιπιδίων με ανταλλαγή ομάδων κεφαλής, μεθυλίωση ή αποκαρβοξυλίωση

Η χολίνη της διατροφής ενεργοποιείται με την κυτιδυλομεταφορά της CTP-φωσφοχολίνης.

Η φωσφατιδυλογλυκερόλη συντίθεται με προσθήκη 3-φωσφορικής γλυκερόλης

Αναδιαμόρφωση λιπιδίων των μεμβρανών

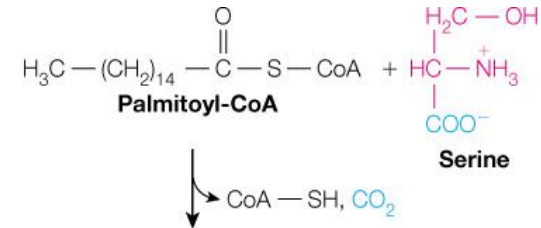
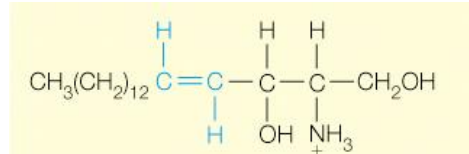


Αναμοντελοποίηση

Σφιγγολιπίδια

Sphingolipids are synthesized from ceramide

Σφιγγοσίνη

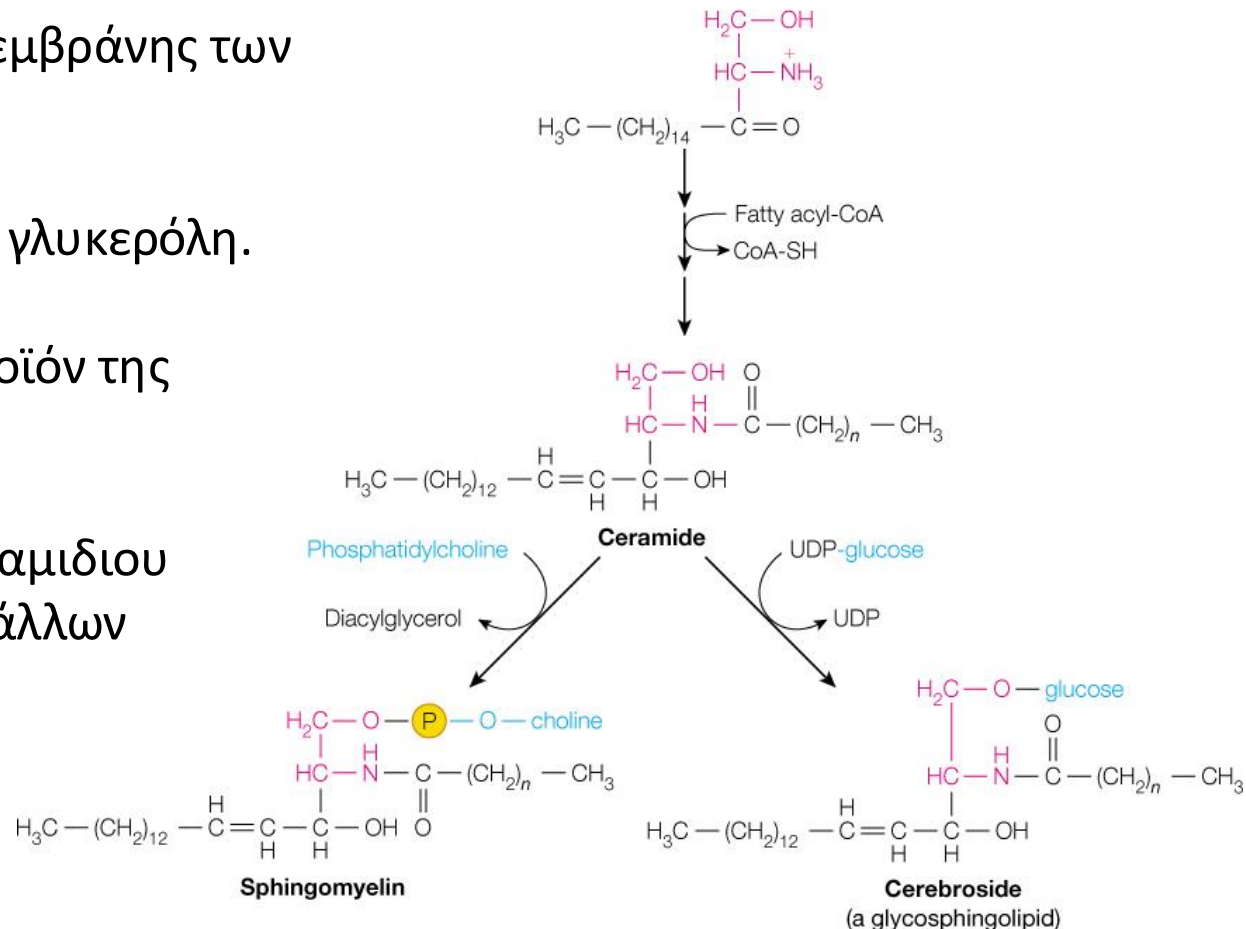


Σφιγγολιπίδια, λιπίδια της μεμβράνης των ευκαρυωτικών κυττάρων

Σκελετό σφιγγοσίνης αντί για γλυκερόλη.

Κεραμίδιο είναι το αρχικό προϊόν της σύνθεσης σφιγγολιπιδίων.

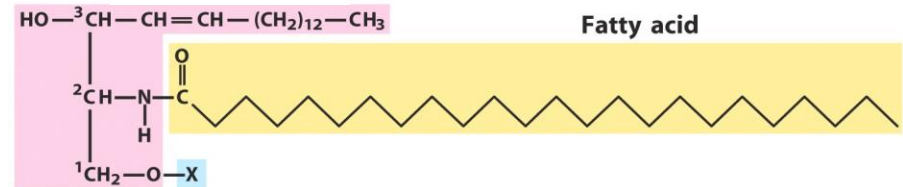
Η ομάδα υδροξυλίου του κεραμιδιου αντιδρα για τον σχηματισμό άλλων σφιγγολιπιδίων.



Σφιγγολιπίδια

Sphingolipids Are Synthesized from Ceramide

Σφιγγοσίνη



Sphingolipid
(general
structure)

Σφιγγομυελίνη (φωσφορυλοχολίνη η κεφαλή): συστατικό της μυελίνης που περιβάλλει τα νευρικά κύτταρα

Κερεβροζίνη (γλυκόζη ή γαλακτόζη η κεφαλή): ένα συστατικό της μυελίνης

Γαγγλιοζίτες: προέρχεται από κερεβροζίνη με την προσάρτηση ενός ολιγοσακχαρίτη που περιέχει οξινά σακχара στην τερματική γλυκόζη.

Τα σφιγγολιπίδια είναι σημαντικά συστατικά των λιπιδικών σχεδίων (lipid rafts), δομές που παίζουν ρόλο στην μεταγωγή σήματος.

Κεραμίδιο, σφιγγοσίνη, και 1-φωσφορική σφιγγοσίνης λειτουργούν ως δεύτεροι αγγελιαφόροι σε μία ποικιλία σηματοδοτικών οδών.

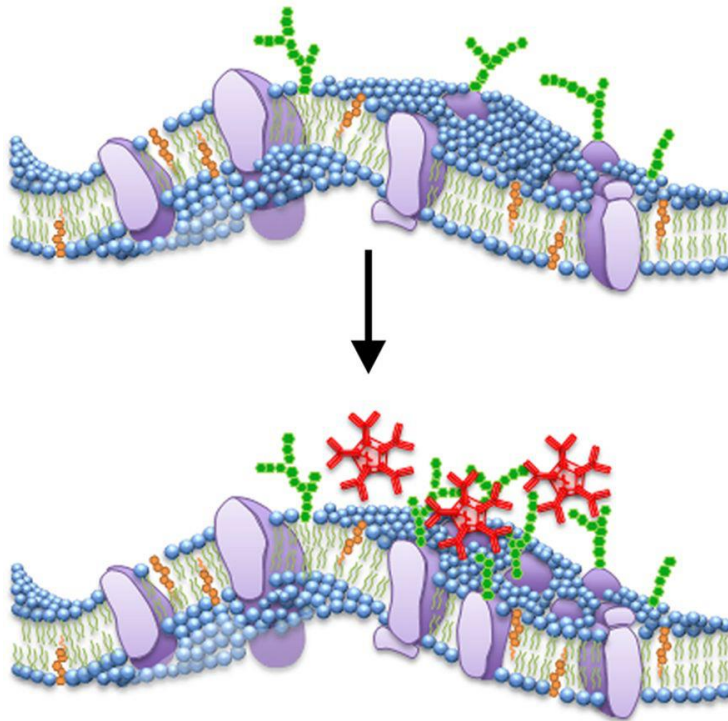
GalNAc, *N*-acetylgalactosamine; NAN, *N*-acetylneuraminate; Gal, galactose; Glc, glucose

Name of sphingolipid	Name of X	Formula of X
Ceramide	—	— H
Sphingomyelin	Phosphocholine	
Neutral glycolipids Glucosylcerebroside	Glucose	
Lactosylceramide (a globoside)	Di-, tri-, or tetrasaccharide	
Ganglioside GM2	Complex oligosaccharide	

Γαγγλιοζίτες



Clinical Insight



rHIgM12-mediated response



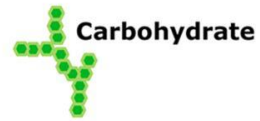
Cholesterol



Integral protein



Glycoprotein



Carbohydrate



Phospholipid



IgM

α ποικιλία βακτηριακών και ιικών
θογόνων αποκτούν πρόσβαση στο
επάρριο μέσω συνδέσεως σε γαγγλιοσίδια.

όσδεση της τοξίνης της χολέρας

όσδεση των κυττάρων του
οσσοποιητικού συστήματος σε θέσεις
άβης

Γαγγλιοζίτες

Ομαδα αιματος

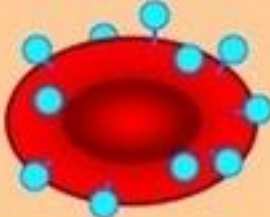
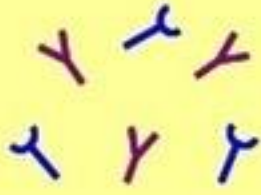
ABO Blood Groups				
Antigen (on RBC)	Antigen A 	Antigen B 	Antigens A + B 	Neither A or B 
Antibody (in plasma)	Anti-B Antibody 	Anti-A Antibody 	Neither Antibody 	Both Antibodies 
Blood Type	Type A Cannot have B or AB blood Can have A or O blood	Type B Cannot have A or AB blood Can have B or O blood	Type AB Can have any type of blood Is the universal recipient	Type O Can only have O blood Is the universal donor

Figure 10-20
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company



Disrupted Lipid Metabolism Results in Respiratory Distress Syndrome and Tay-Sachs Disease

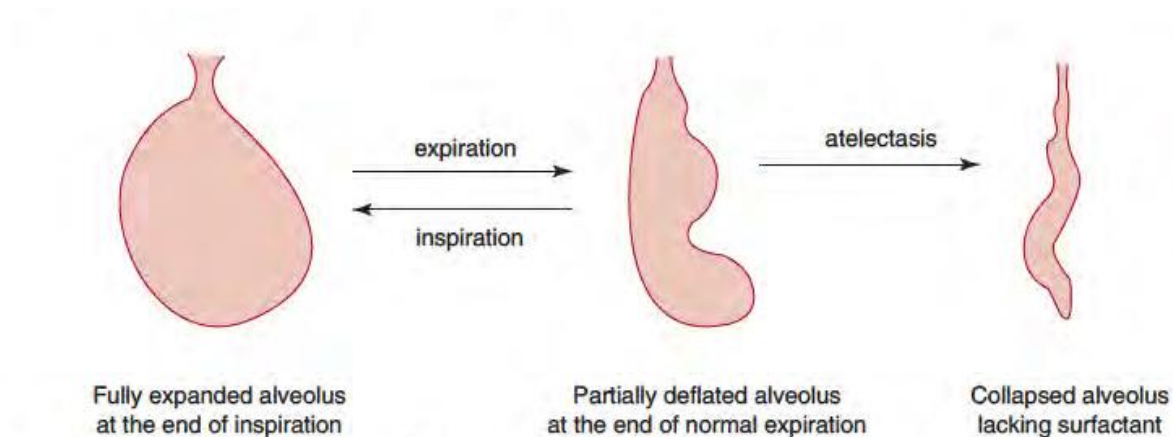


Figure 18.9 Role of surfactant in preventing atelectasis.

Ανασπευστική δυσχέρια

Στους πνεύμονες η διπαλμιτοϋλοφωσφατιδυλοχολίνη βρίσκεται στο εξωκυττάριο υγρό.

Αυτό το φωσφολιπίδιο, σε συνδυασμό με άλλα βιομόρια, αποτρέπει την σύμπτωση του πνεύμονα μετά την εκπνοή.

Μη επαρκείς συγκεντώσεις-----> δεν υπάρχει μείωση της τάσης των πνευμόνων σύμπτωση του πνεύμονα

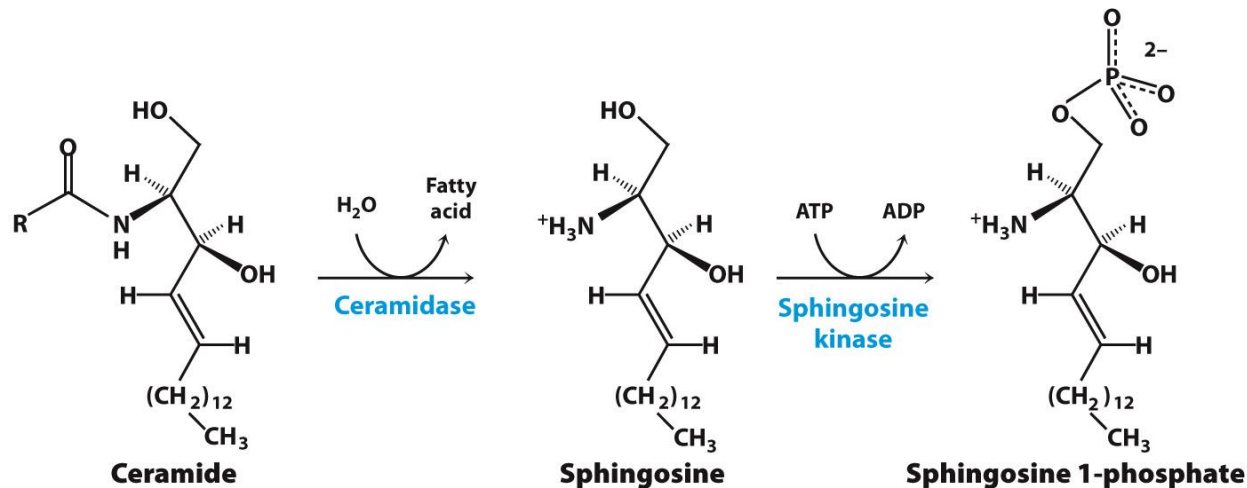


Ασθένειες

Disrupted Lipid Metabolism Results in Respiratory Distress Syndrome and Tay-Sachs Disease

Disease	Symptoms	Major storage product	Deficient enzymes
Tay-Sachs	Blindness, mental retardation, death between 2nd and 3rd year	GM ₂ ganglioside	Hexosaminidase A
Gaucher's	Liver and spleen enlargement, mental retardation in infantile form	Glucocerebroside	β-Glucosidase
Fabry's	Skin rash, kidney failure, pain in lower extremities	Ceramide trihexoside	α-Galactosidase
Krabbe's	Liver and spleen enlargement, mental retardation	Galactocerebroside	β-Galactosidase

Ceramide metabolism stimulates tumor growth

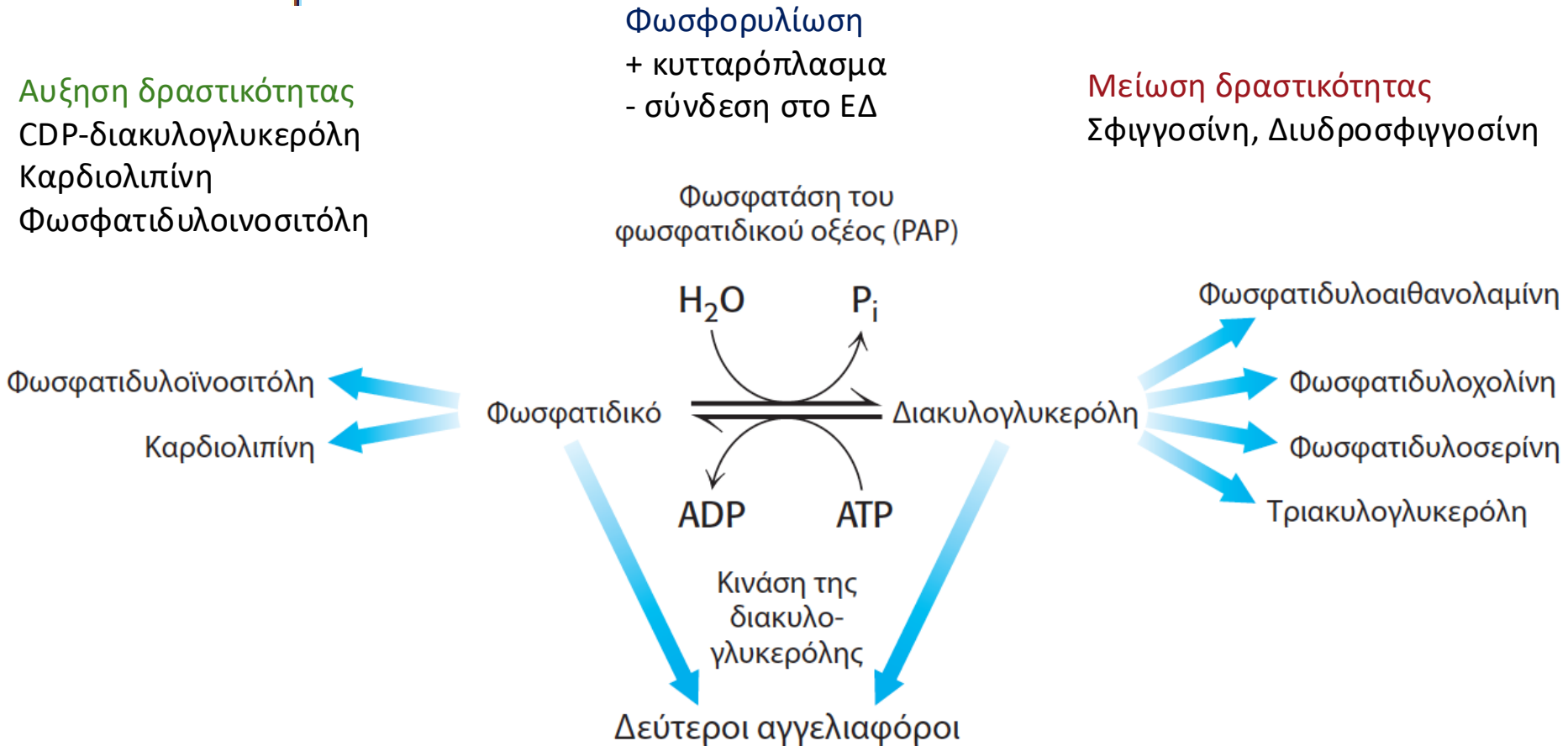


Unnumbered 26 p775
Biochemistry, Eighth Edition
© 2015 Macmillan Education

Κεραμίδιο διεγείρει τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.
Για την αποφυγή του κυτταρικού θανάτου, τα καρκινικά κύτταρα μεταβολίζουν το κεραμίδιο σε 1-φωσφορική σφιγγοσίνη, ένα μόριο σήμα που διεγείρει την κυτταρική διαίρεση.

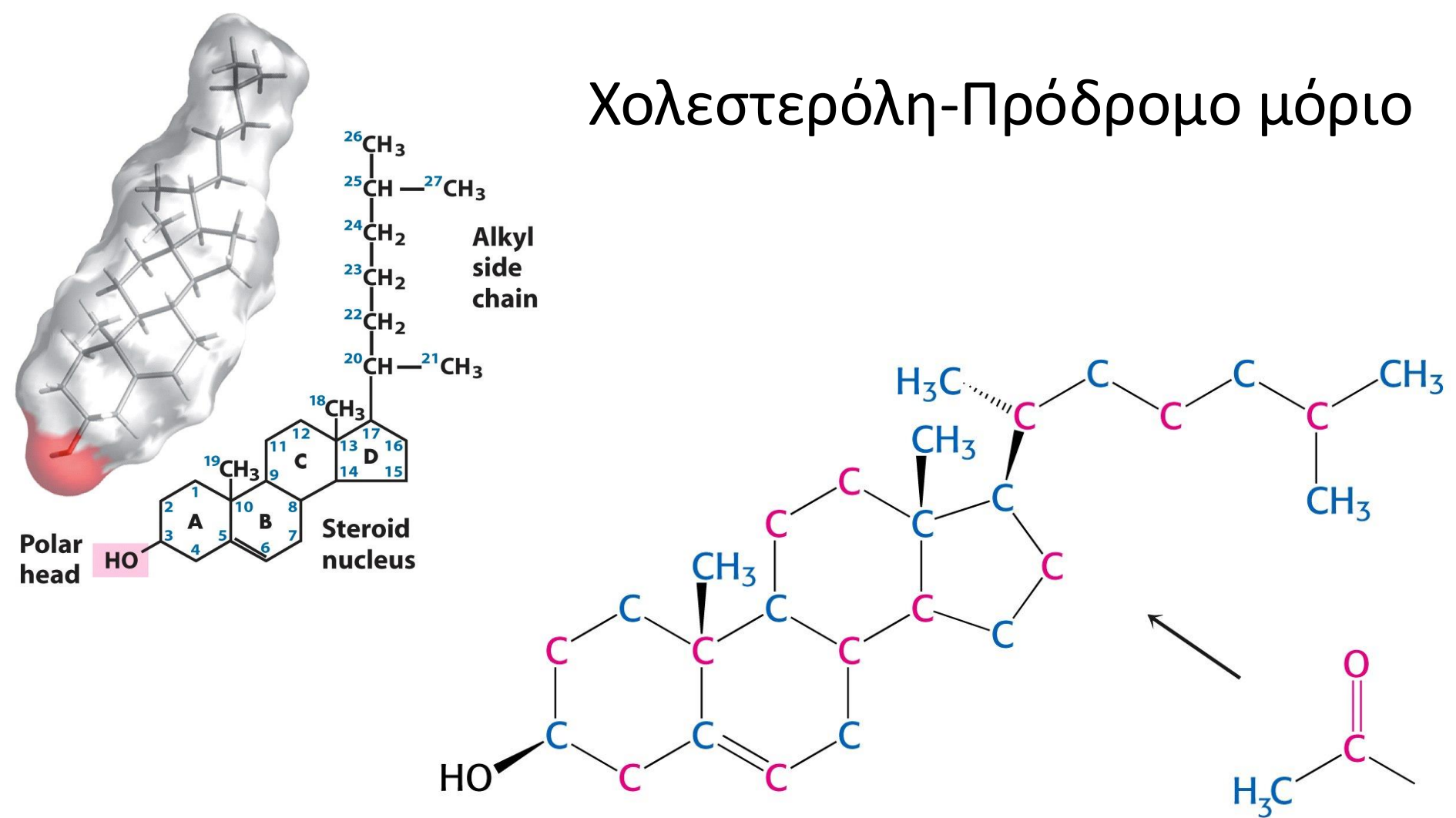
Ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων

Phosphatidic acid phosphatase is a key regulatory enzyme in lipid metabolism



Διαφορετικά λιπίδια συντίθενται ανάλογα με το αν η φωσφατάση είναι ενεργή ή ανενεργή. Απώλεια της δραστηριότητας φωσφατάσης σε ποντικούς οδηγεί σε απώλεια του σωματικού λίπους και της ανάπτυξης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Περίσσεια δραστηριότητας οδηγεί σε παχυσαρκία

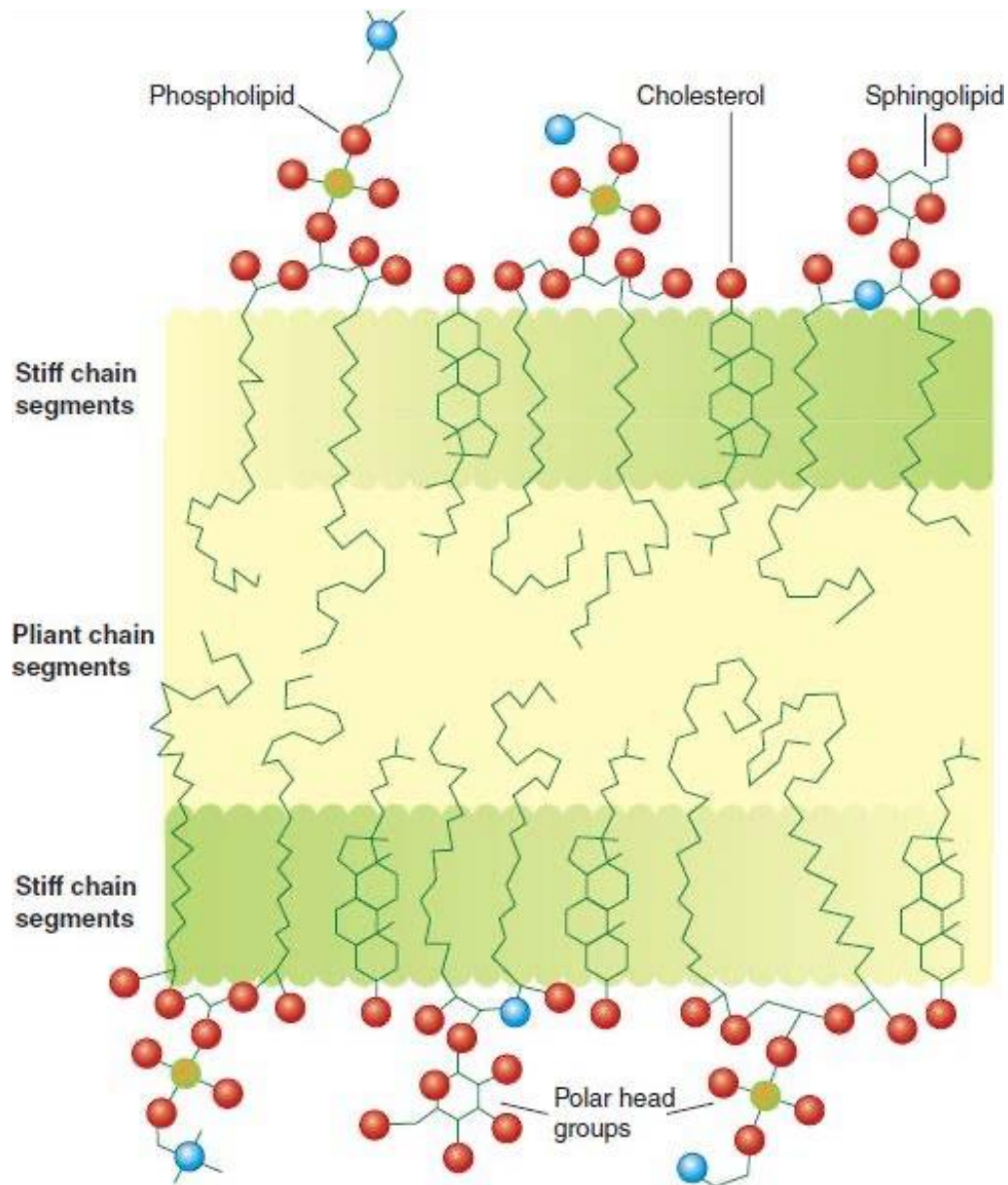
Χολεστερόλη-Πρόδρομο μόριο



Bloch and Langdon

13 Nobel Prizes for cholesterol. 1784 was first isolated from gallstones

Ρευστότητα μεμβράνης



Σύνθεση χολεστερόλης

Το ήπαρ είναι η κύρια περιοχή σύνθεσης χοληστερόλης, αν και οι περισσότεροι ιστοί μπορούν να συνθέσουν μικρές ποσότητες.

Σύνθεση χοληστερόλης συμβαίνει σε 4 στάδια.

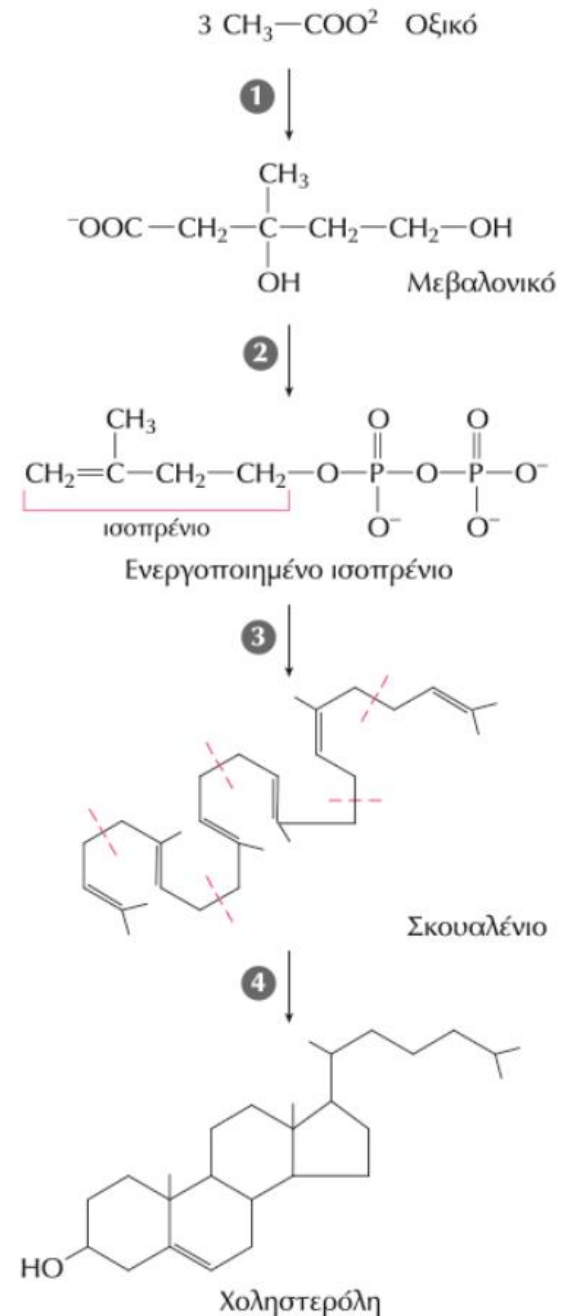
1. Τρία οξικά συμπυκνώνονται για να σχηματίσουν μεβαλονικό.

2. Το μεβαλονικό μετατρέπεται σε φωσφορυλιωμένο 5-C ισοπρένιο.

3. Έξι μόρια πυροφωσφορικό ισοπεντύλιου συμπυκνώνονται

(30-C σκουαλένιο : ενδοπλασματικό δίκτυο)

4 Κυκλοποίηση σκουαλένιο----> χοληστερόλη.
(ενδοπλασματικό δίκτυο)



Σύνθεση της χολεστερόλης

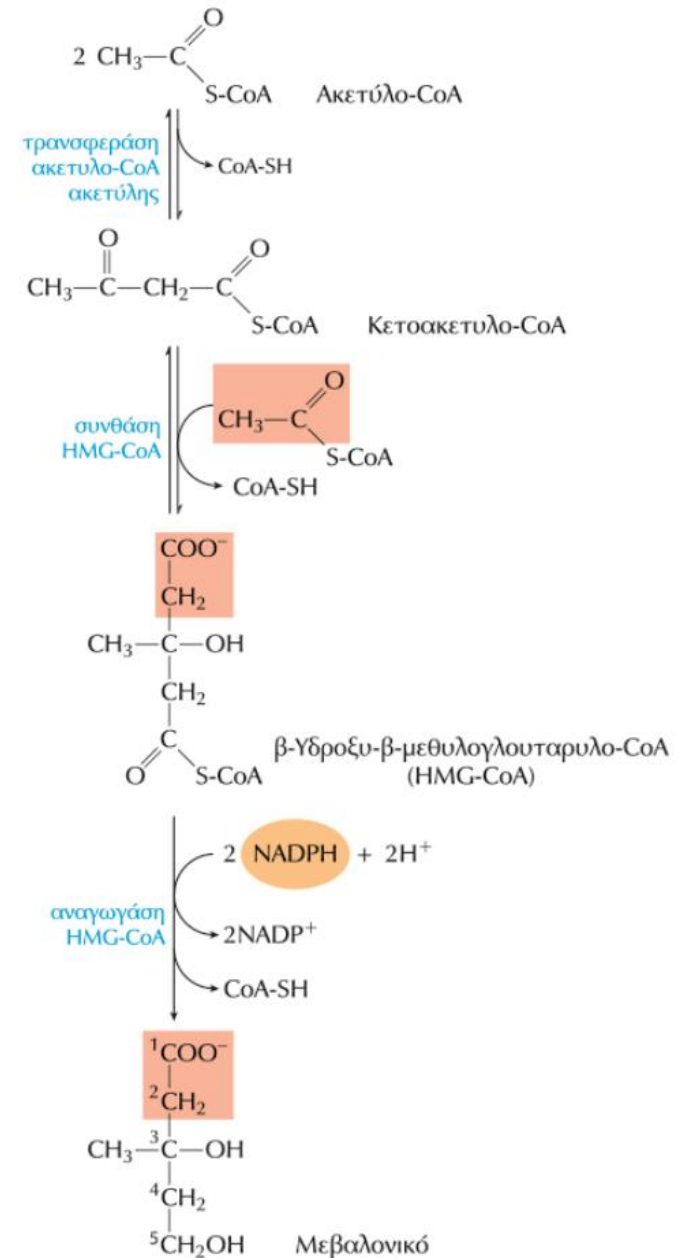
The synthesis of mevalonate, which is activated as isopentenyl pyrophosphate, initiates the synthesis of cholesterol

Σταδιο 1

Το πρώτο στάδιο στη σύνθεση της χοληστερόλης είναι ο σχηματισμός του μεβαλονικού από την μεμβρανική πρωτεΐνη **HMG CoA αναγωγάση** που βρίσκεται στην μεμβράνη του ΕΔ

Καθοριστικό βήμα στη σύνθεση της χοληστερόλης.

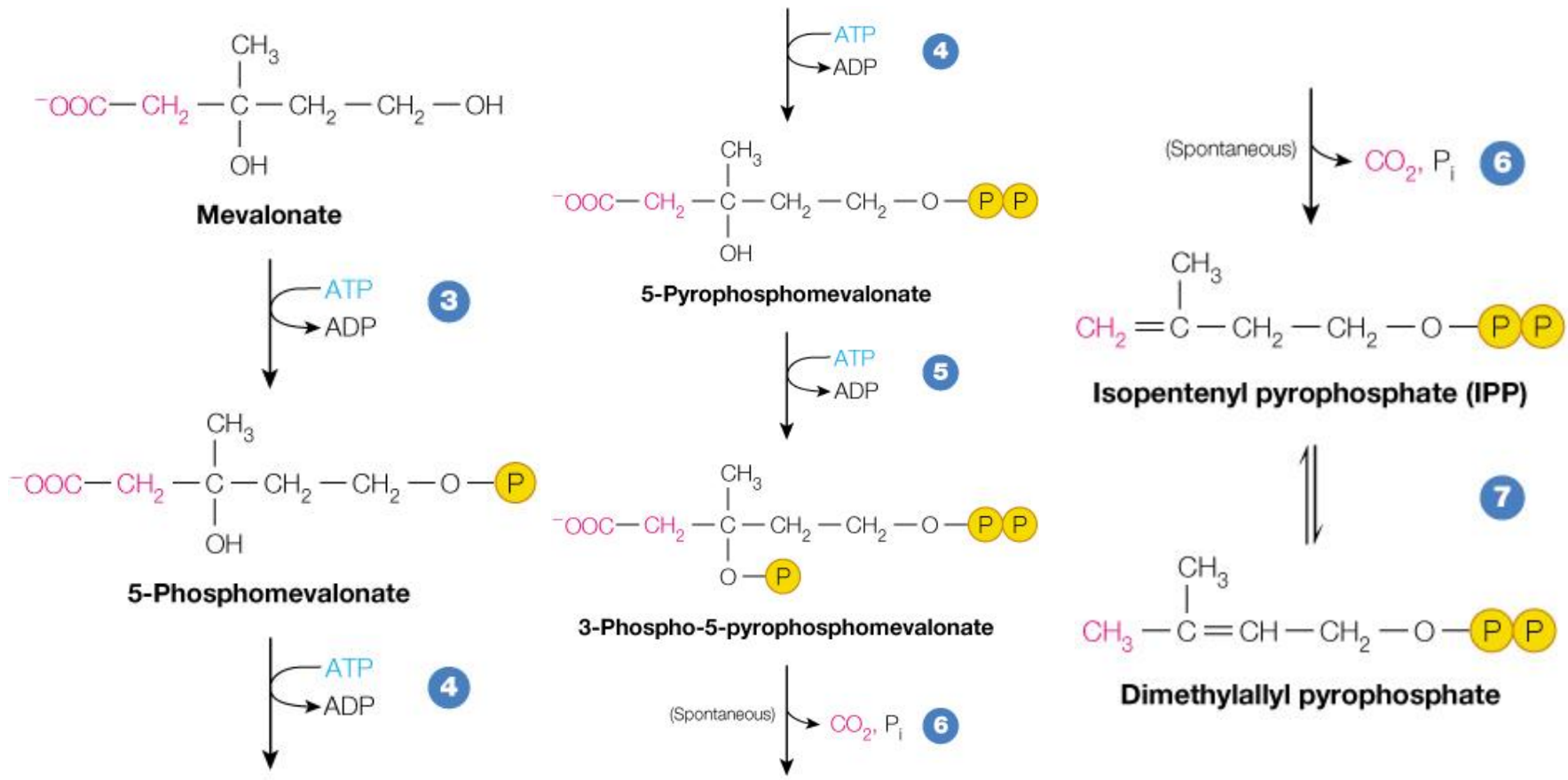
Επίσης είναι το σημείο που δρουν τα φάρμακα που μειώνουν το επίπεδο της χολεστερόλης



Πυροφωσφορικό ισοπεντύλιο

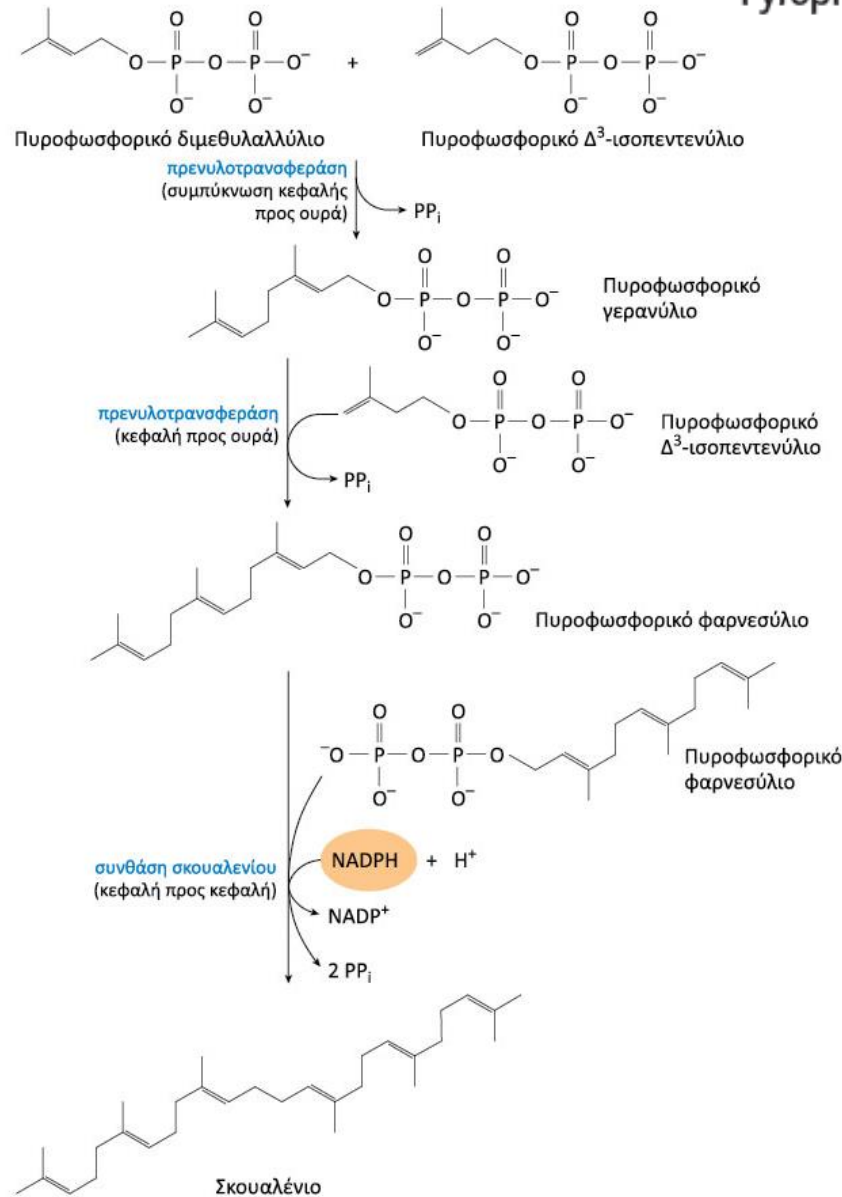
Στάδιο 2

Μεβαλονικό σε πυροφωσφορικό
ισοπεντύλιο **ενεργοποιημένο ισοπρένιο**

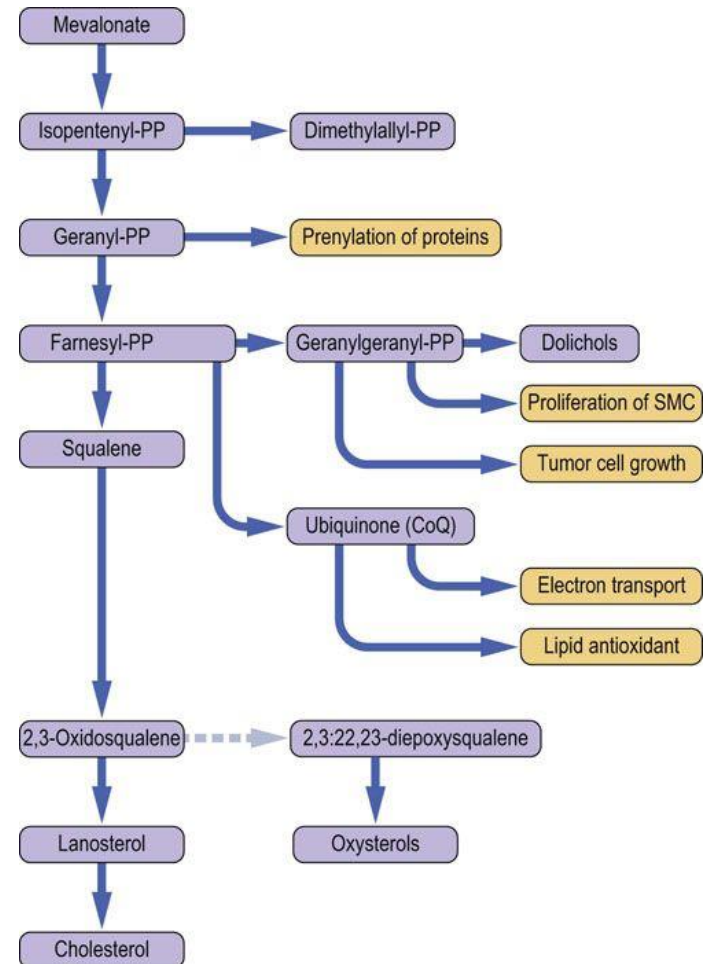


Σύνθεση της χολεστερόλης

Squalene (C_{30}) Is Synthesized from Six Molecules of Isopentenyl Pyrophosphate (C_5)



Στάδιο 3



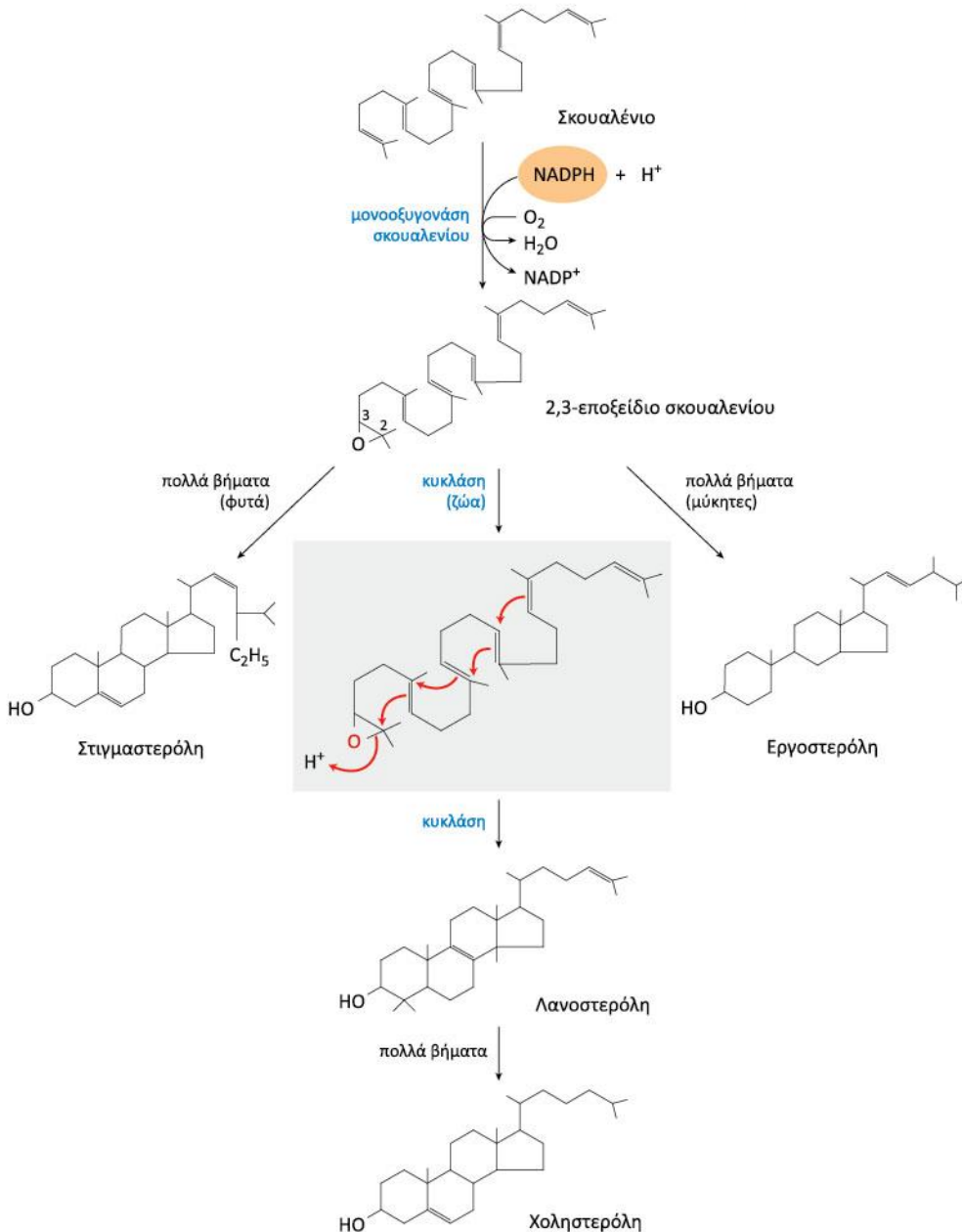
Κυκλοποίηση

Squalene cyclizes to form cholesterol

Στάδιο 4

Σκουαλένιο ενεργοποιείται με το σχηματισμό του εποξειδίου του σκουαλενίου

Η κυκλοποίηση δίνει λανοστερόλη η οποία στη συνέχεια τροποποιείται σε χοληστερόλη



Χολεστερόλη-πρόδρομο μόριο ορμονών

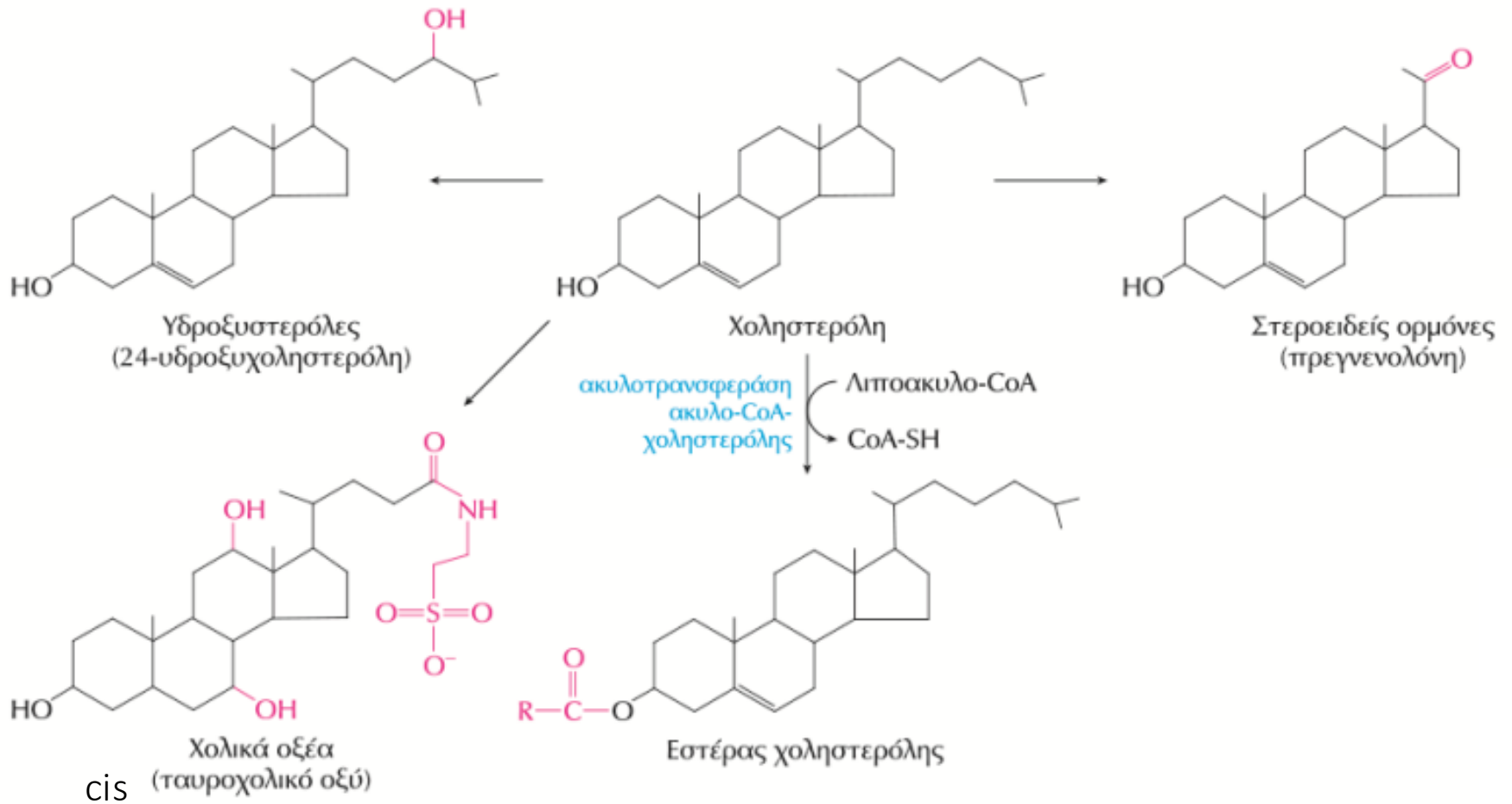
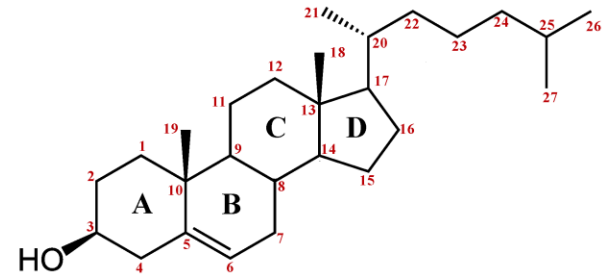
Bile Salts Facilitate Lipid Absorption

Χοληστερόλη είναι πρόδρομο μόριο για στεροειδείς ορμόνες, βιταμίνη D, και χολικά άλατα.

Τα χολικά άλατα συντίθεται στο ήπαρ και αποθηκεύονται στη χοληδόχο κύστη μέχρι να εκκρίθουν στο λεπτό έντερο.

Χολικά άλατα είναι τα απορρυπαντικά που καθιστούν τα λιπίδια της διατροφής πιο προσιτα για την πέψη από λιπάσες.

Χολικά άλατα



Χολικά άλατα

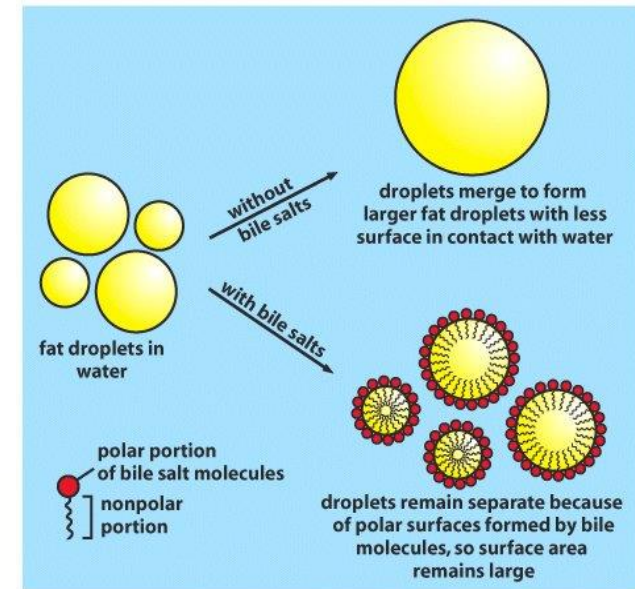
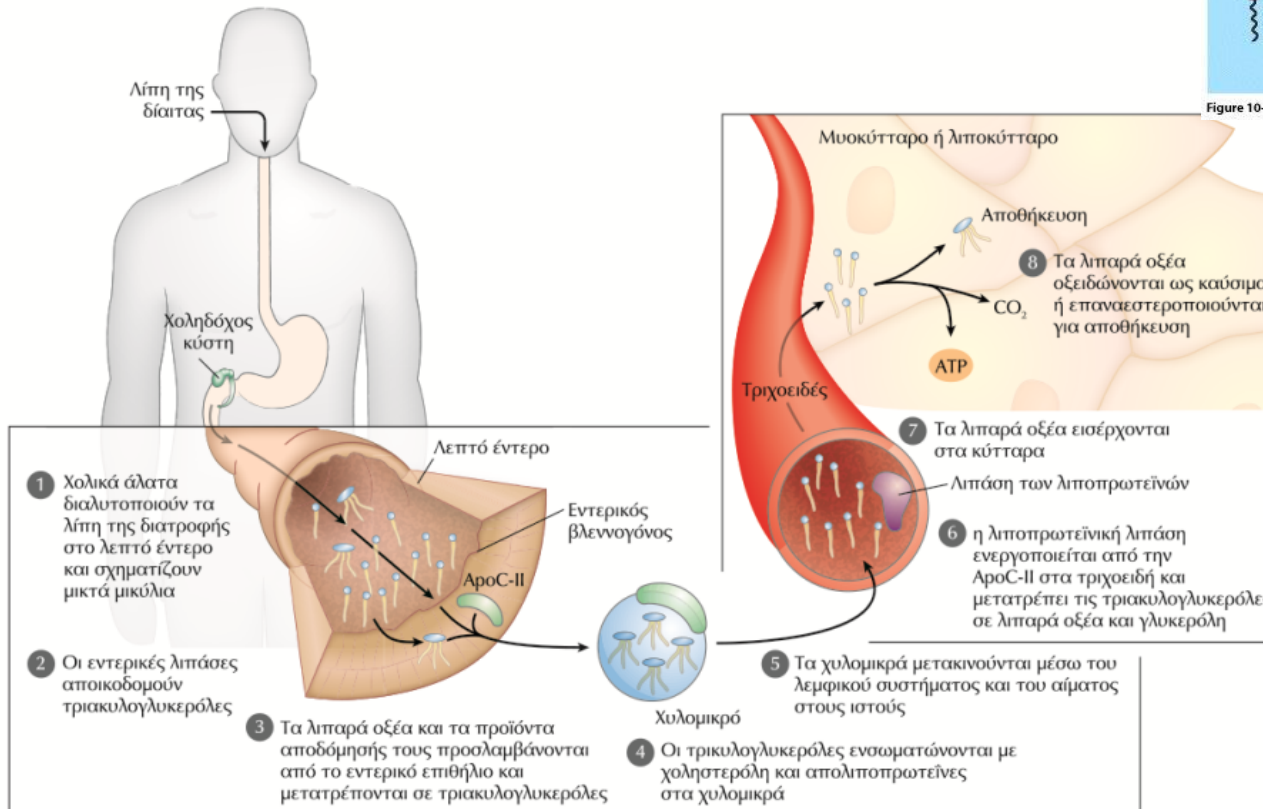


Figure 10-10 Biology Today, 3/e (© 2004 Garland Science)



ΕΙΚΟΝΑ 17-1 Κατεργασία των λιπιδίων των τροφών στα θηλαστικά. Η πέψη και απορρόφηση των λιπιδίων των τροφών συμβαίνουν στο λεπτό έντερο. Τα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται από τις τριακυλογλυκερόλες συσκευάζονται και παραδίδονται στους μυς και το λιπώδη ιστό. Τα οκτώ βήματα παρουσιάζονται λεπτομερώς στο κείμενο.

Στεροειδείς ορμόνες

Steroid Hormones Are Crucial Signal Molecules

Προγεστερόνη (προγεσταγόνο): προετοιμάζει τη μήτρα για εμφύτευση και υποστηρίζει την εγκυμοσύνη. **Όχρο σωματίο**

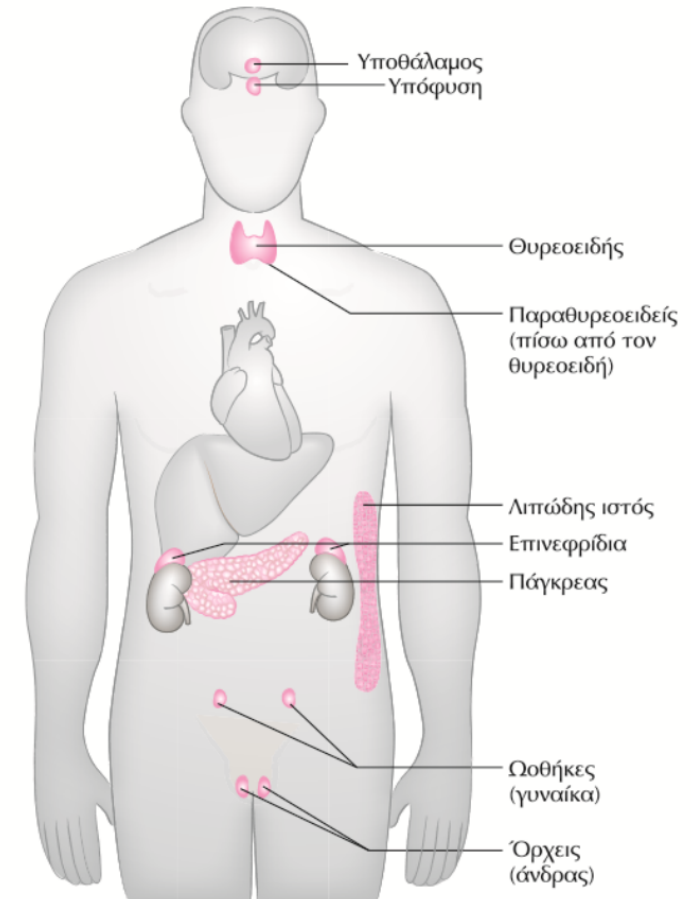
Τεστοστερόνη (ανδρογόνα): προωθεί την ανάπτυξη της ανδρικής σεξουαλικής συμπεριφοράς και τη μυϊκή μάζα. Διυδροτεστοστερόνη, ένας μεταβολίτης της τεστοστερόνης, υποστηρίζει την εμβρυϊκή ανάπτυξη του ανδρικού φαινοτύπου. **Ορχεις**

Οιστραδιόλη (οιστρογόνα): προωθεί την ανάπτυξη των γυναικείων χαρακτηριστικών του φύλου. **Ωοθήκες**

Κορτιζόλη (γλυκοκορτικοειδή): διεγείρει σύνθεση γλυκόζης και σύνθεση γλυκογόνου και αναστέλλει τη φλεγμονώδη απόκριση. **Φλοιός των επινεφριδίων**

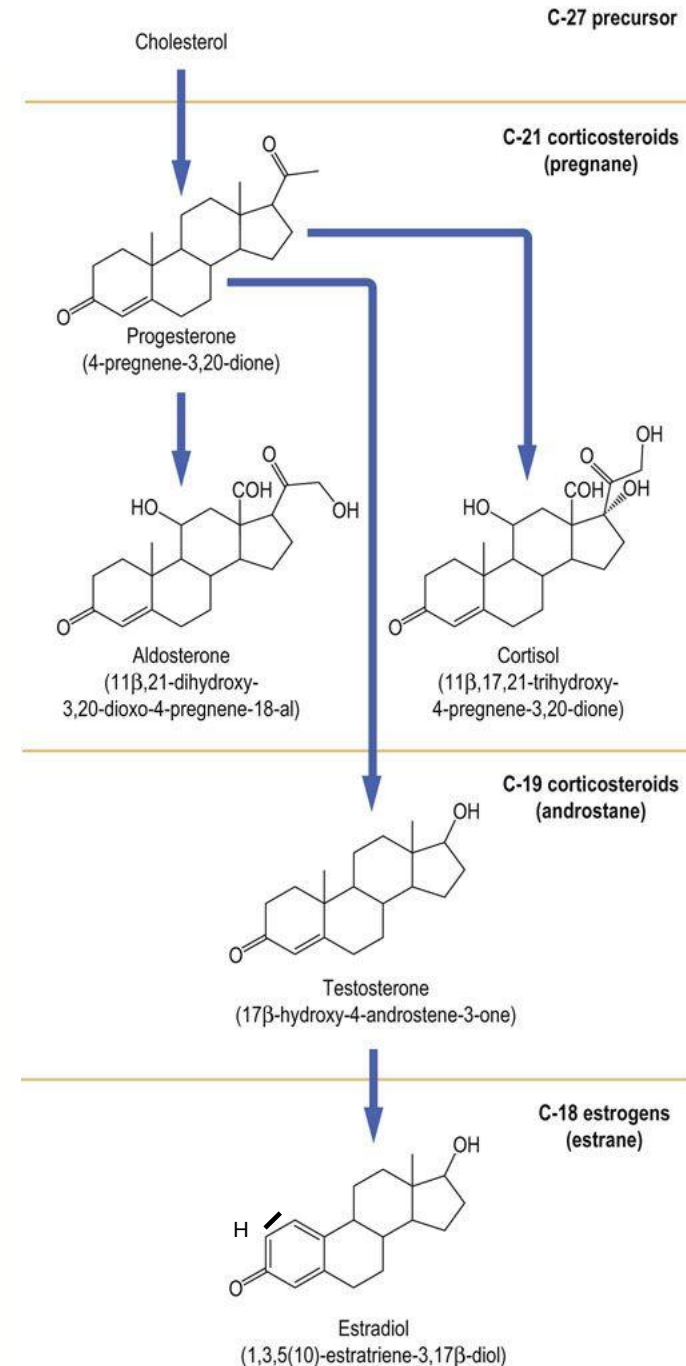
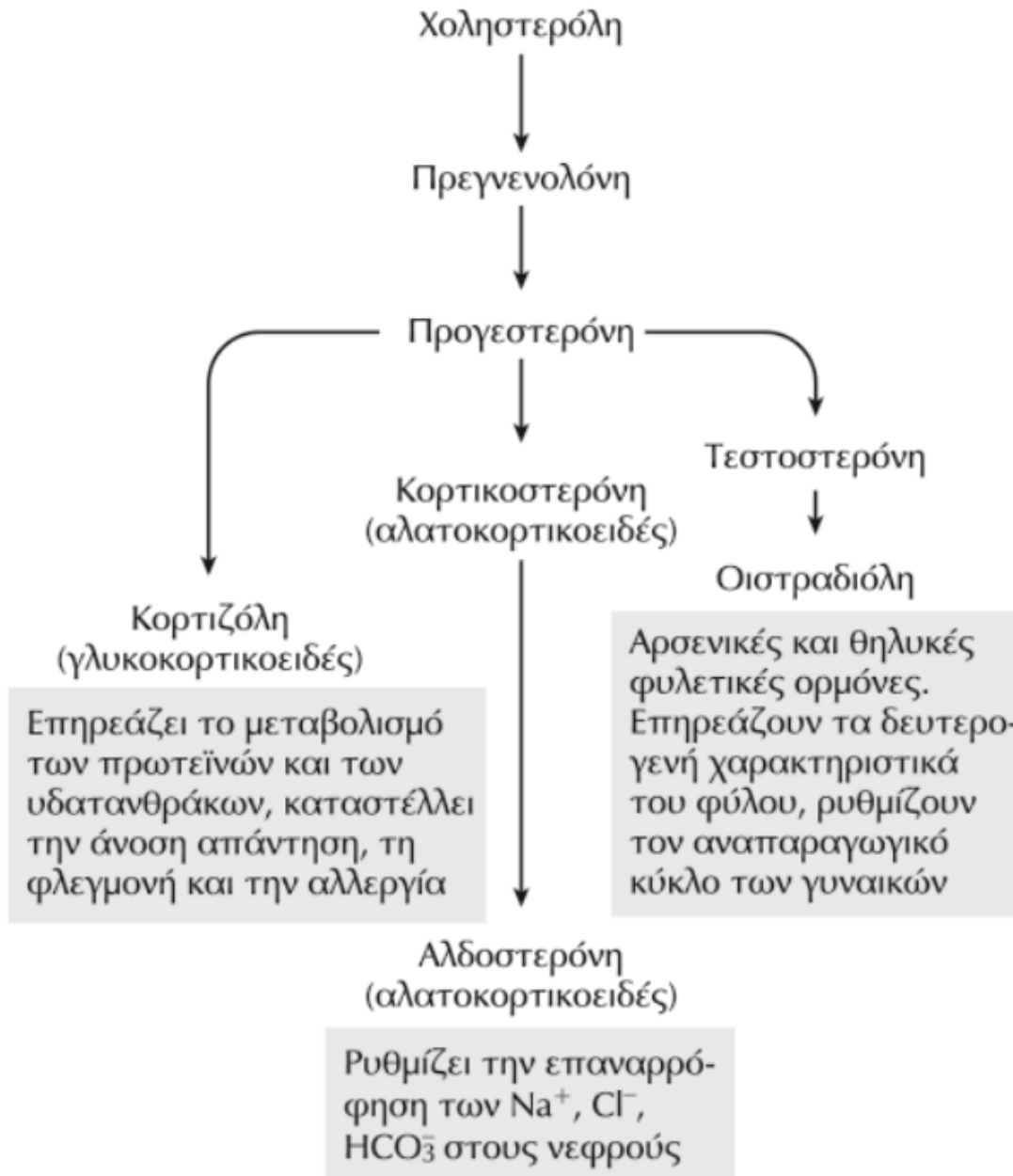
Αλδοστερόνη (αλατοκορτικοειδή): ρυθμίζει την ισορροπία ιοντων, τον όγκο και την πίεση του αίματος. **Φλοιός των επινεφριδίων**

Όλες οι στεροειδείς ορμόνες λειτουργούν με παρόμοιο τρόπο. Δεσμεύονται σε ειδικές ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες υποδοχέων που στην συνέχεια ρυθμίζουν την γονιδιακή έκφραση



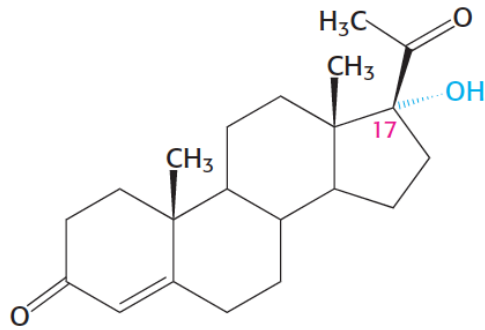
ΕΙΚΟΝΑ 23-7 Οι κύριοι ενδοκρινείς αδένες. Οι αδένες σκιαάζονται ροζ.

Σύνθεση

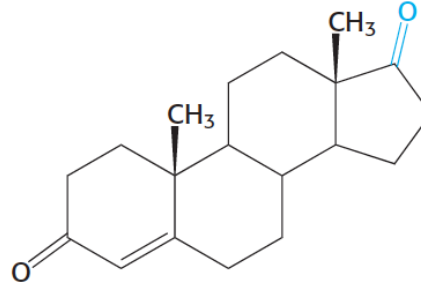


Στεροειδείς ορμόνες

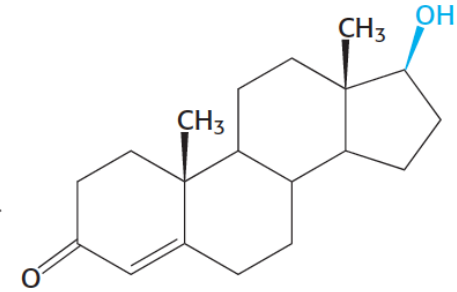
Προγεστερόνη



17α-Υδροξυπρογεστερόνη

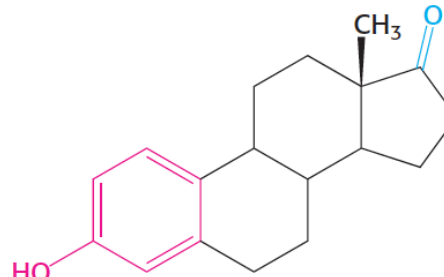


Ανδροστενεδιόνη

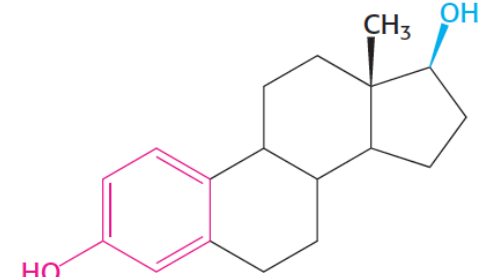


Τεστοστερόνη

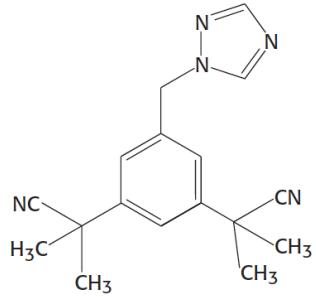
Αρωματάση



Οιστρόνη

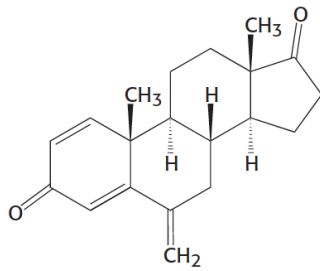


Οιστραδιόλη



Αναστοζόλη

Συναγωνιστικός
Αναστολέας
Αρωματάσης



Εξεμεστάνη

Αναστολέας
Αυτοκτονίας
Αρωματάσης

Βιταμίνη D

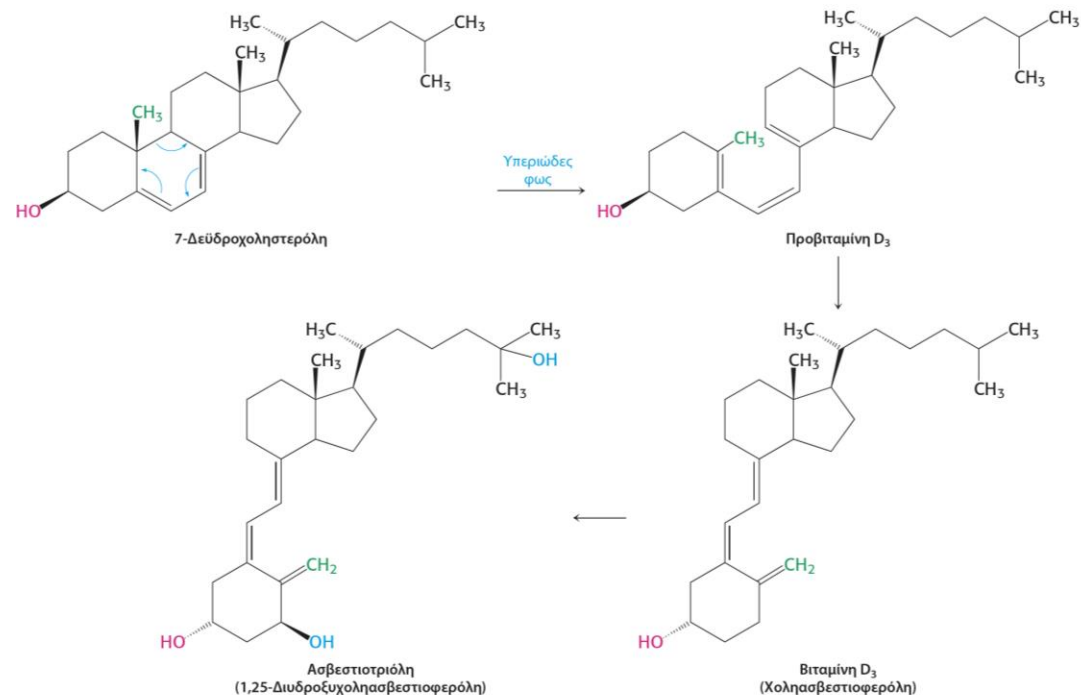
Vitamin D Is Derived from Cholesterol by the Energy of Sunlight

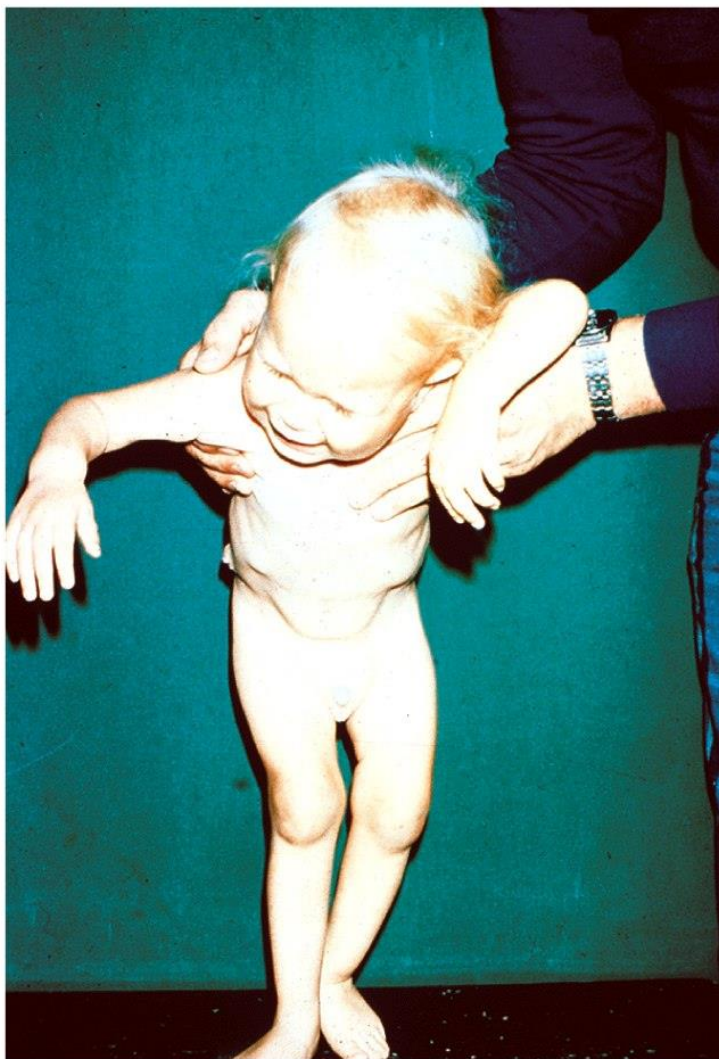
Η βιταμίνη D παίζει έναν ρόλο κλειδί στη ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφορικού.

Η δραστική μορφή η καλσιτριόλη, σχηματίζεται από τη χοληστερόλη σε μία οδό που περιλαμβάνει το υπεριώδες φως που προκαλεί από διάσπαση ενός από τους δακτυλίου του στεροειδούς πυρήνα.

Η καλσιτριόλη λειτουργεί όπως οι στεροειδείς ορμόνες.

Πηγές: μωρουνέλαιο, πρόσθεση στην τροφή (γάλα)





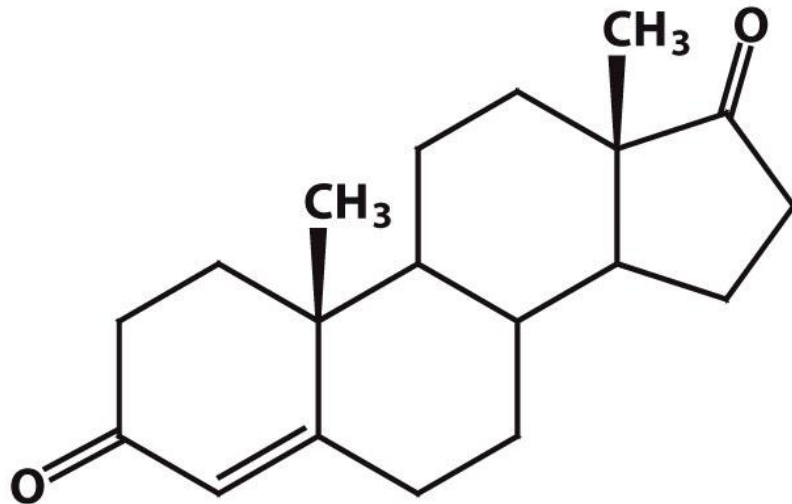
Before vitamin D treatment



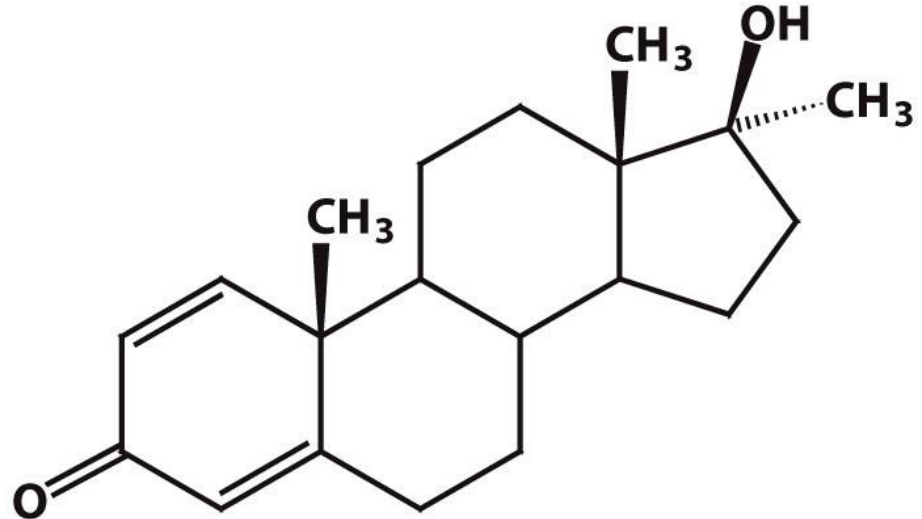
After 14 months of vitamin D treatment

Ελλειψη: οστεομαλάκυνση

Αναβολικά



Androstendione
(a natural androgen)



Dianabol
(methandrostenolone)
(a synthetic androgen)

Αναβολικά



Clinical Insight

Androgens Can Be Used to Artificially Enhance Athletic Performance

Μερικοί αθλητές λαμβάνουν συνθετικά ανδρογόνα για να αυξήσουν τη μυϊκή μάζα.

Παρενέργειες

Ανδρες

ατροφία των όρχεων,
μειωμένη σύνθεση τεστοστερόνης
αύξηση του στήθους.

Γυναίκες

μειώνουν την ωορρηξία και την έκκριση οιστρογόνων,
υποχώρηση του μαστού
αύξηση της τριχοφυΐας του προσώπου

Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν:

Καρδιακή υπερτροφία

Μειωμένη HDL χοληστερόλη ορού

Υπογοναδισμός μετά τη διακοπή των εξωγενών ανδρογόνων

Νευροψυχιατρικές ανησυχίες

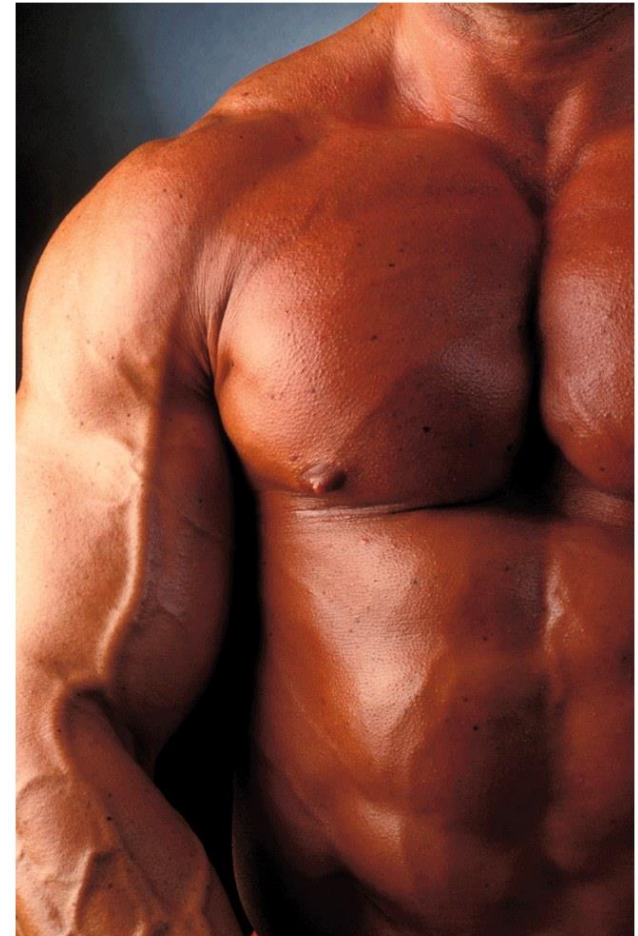


Figure 29.22

Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Λιποπρωτεΐνες μεταφορείς χοληστερόλης και τριακυλογλυκερόλων

Lipoproteins transport cholesterol and triacylglycerols throughout the organism

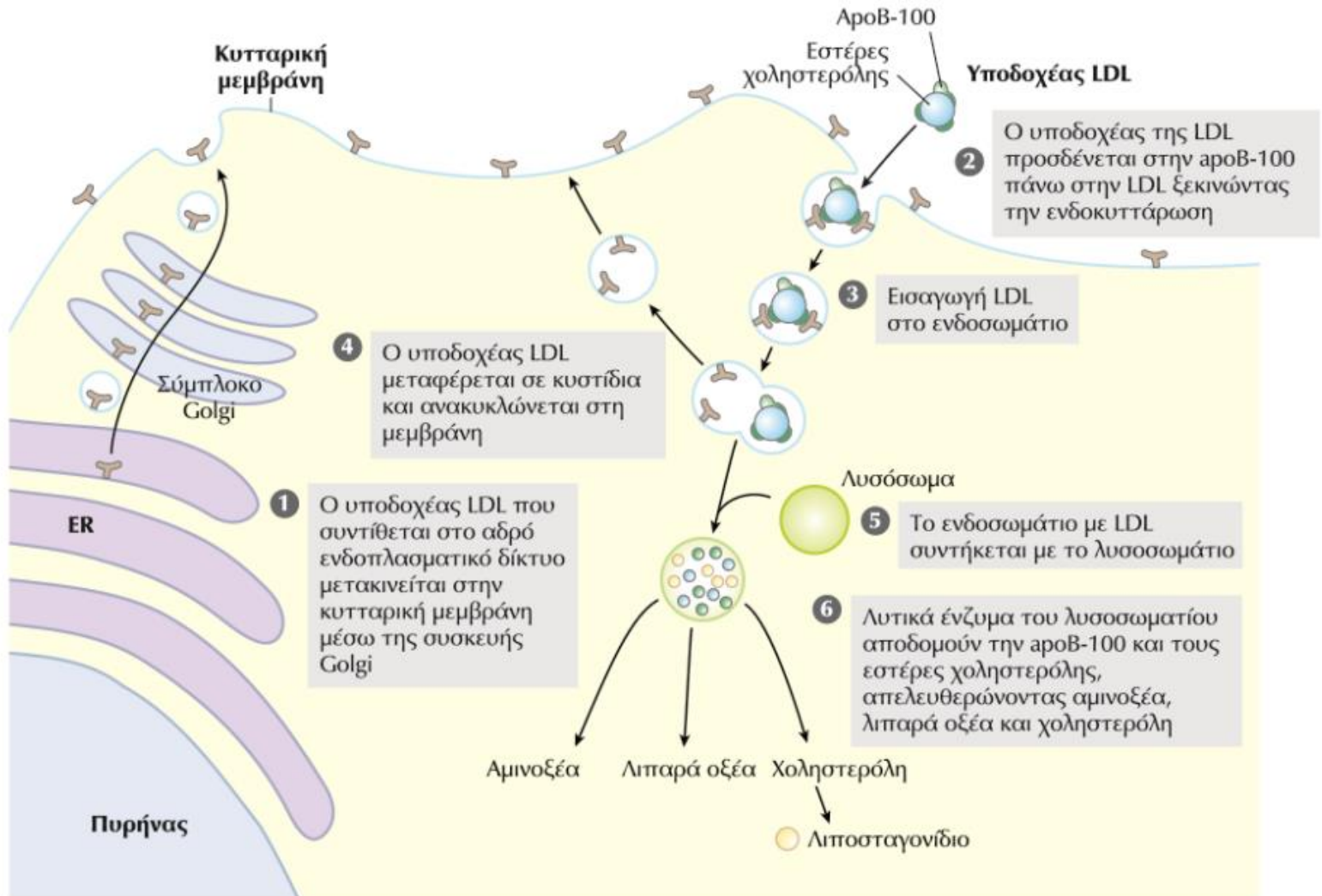
Οι λιποπρωτεΐνες μεταφέρουν χοληστερόλη και τριακυλογλυκερόλες από το έντερο και το ήπαρ, στους περιφερειακούς ιστούς. Αυτές οι διεργασίες συνδέονται στενά με τον ενεργειακό μεταβολισμό

Οι λιποπρωτεΐνης περιέχουν τριακυλογλυκερόλες, χοληστερόλη, φωσφολιπίδια και πρωτεΐνες (απολιποπρωτεΐνες). Μεταφέρουν επίσης λιποδιαλυτές βιταμίνες όπως η βιταμίνη Α και η βιταμίνη Ε.

Τα σωματίδια λιποπρωτεϊνών ταξινομούνται σύμφωνα με την πυκνότητα όσο μεγαλύτερο είναι η αναλογία των λιπιδίων, το λιγότερο πυκνό το σωματίδιο.

Λιποπρωτεΐνες μεταφορείς χοληστερόλης και τριακυλογλυκερόλων στον οργανισμό

Low-density lipoproteins play a central role in cholesterol metabolism



ΕΙΚΟΝΑ 21-41 Πρόσληψη της χοληστερόλης με ενδοκυττάρωση μέσω υποδοχέα.

Ρύθμιση του μεταβολισμού της χοληστερόλης

Η χολεστερόλη μπορεί να εισέλθει στον οργανισμό με τις τροφές ή να συντεθεί *de novo*. Το ήπαρ είναι η κύρια θέση της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης.

Η ρύθμιση της σύνθεσης της χοληστερόλης ισορροπεί τη σύνθεση με τη διατροφική πρόσληψη και την ενεργειακή κατάσταση

Ρύθμιση της σύνθεσης της χοληστερόλης λαμβάνει χώρα με έλεγχο της ποσότητας και της δραστηριότητας της **HMG CoA αναγωγάσης**, του ενζύμου που καταλύει την σύνθεση του μεβαλονικού.

Η αναγωγή HMG-CoA είναι περισσότερο ενεργή όταν αποφωσφορυλιωθεί

1. Ομοιοπολική τροποποίηση της HMG-CoA αναγωγής

AMP-εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση
Αύξηση AMP, η κινάση φωσφορυλιώνει το ένζυμο

Μείωση ενεργότητας

Μείωση σύνθεσης χοληστερόλης

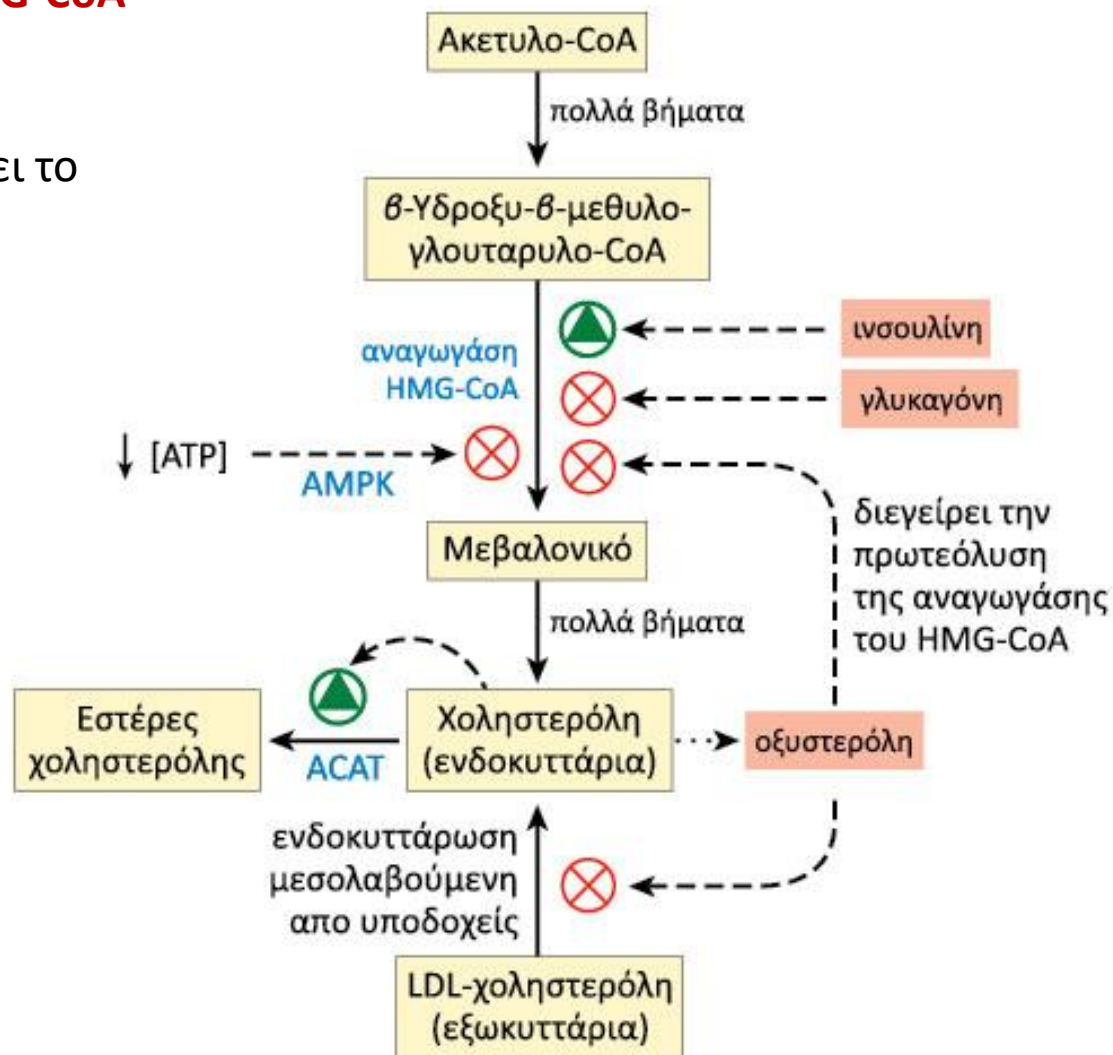
Γλουκαγόνη, επινεφρίνη
οι καταρράκτες οδηγούν σε
φωσφορυλίωση

Μείωση ενεργότητας

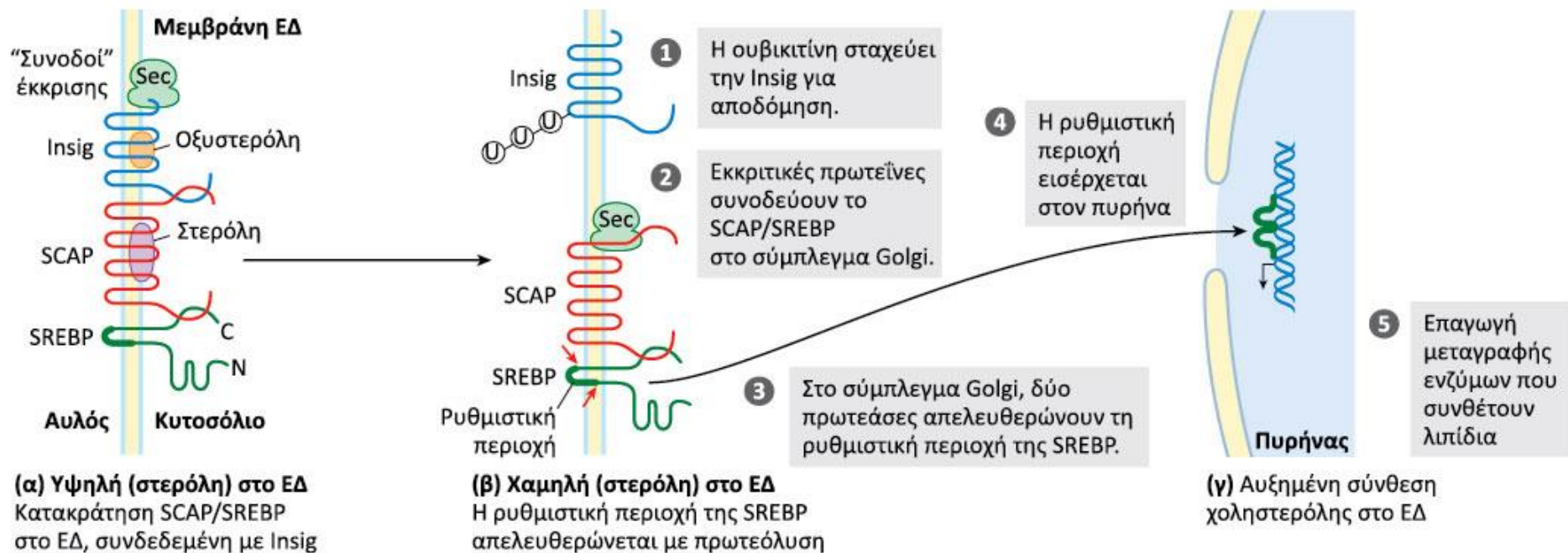
Ινσουλίνη
καταρράκτες οδηγούν σε
αποφωσφορυλίωση

Αύξηση ενεργότητας

Ομοιοπολική τροποποίηση παρέχει
βραχυπρόθεσμη ρύθμιση.



Ρύθμιση της σύνθεσης της χολεστερόλης



2. Μεταγραφική ρύθμιση του γονιδίου HMG-CoA

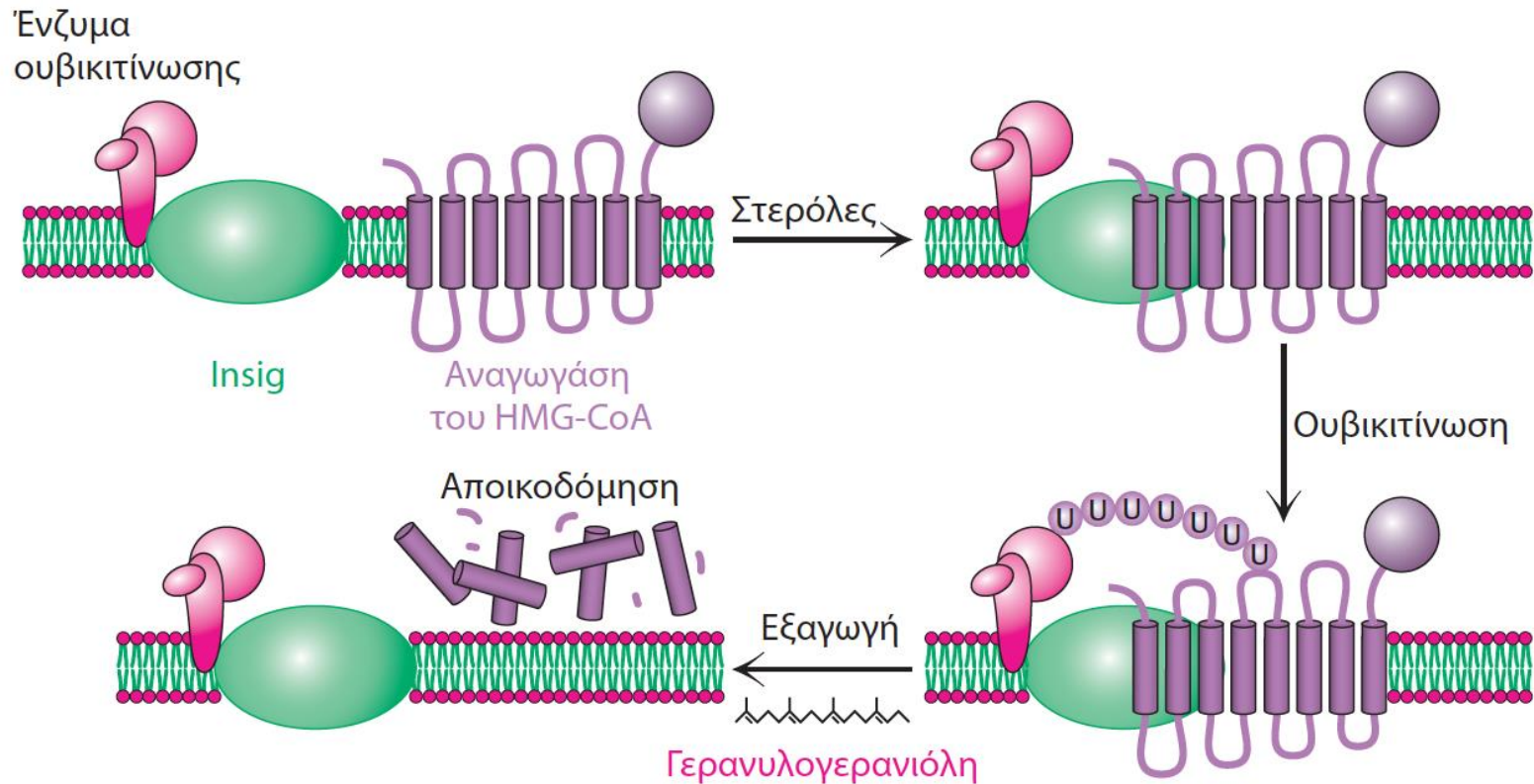
Ο ρυθμός σύνθεσης του mRNA της HMG CoA της αναγωγάσης

Sterol regulatory element-binding proteins (SREBP)

SREBP cleavage-activating protein (SCAP)

insulin-induced gene protein (Insig)

Ρύθμιση της σύνθεσης της χολεστερόλης



3. Πρωτεολυτική αποικοδόμηση της αναγωγάσης HMG-CoA.

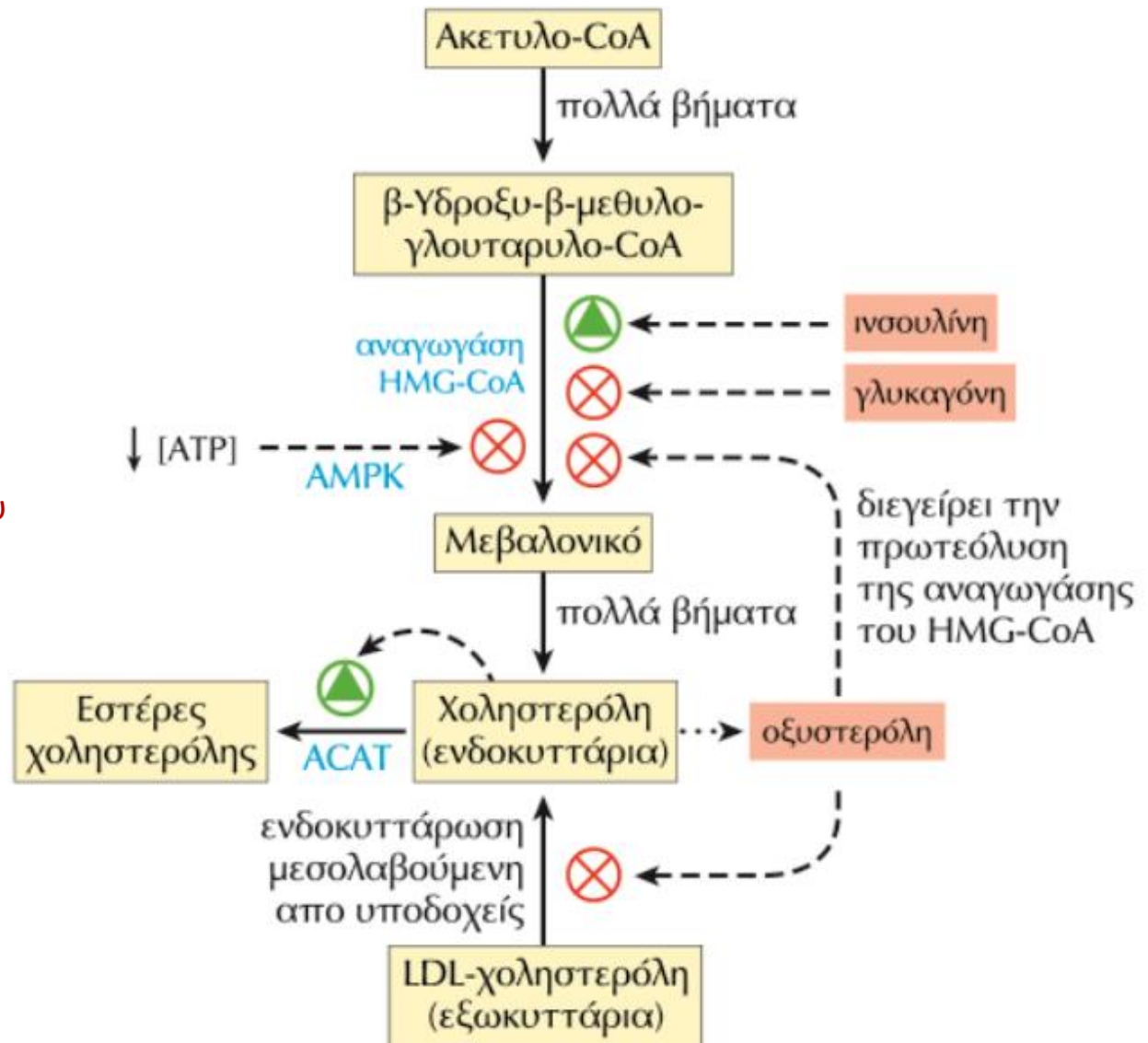
Αυξήση της συγκέντρωσης χοληστερόλης έχει ως αποτέλεσμα την πρωτεολυτική αποικοδόμηση της αναγωγάσης.

Ρύθμιση της σύνθεσης της χολεστερόλης

4. Ενεργοποίηση της ACAT

η οποία αυξάνει την
εστεροποίηση
για αποθήκευση

5. Μεταγραφική ρύθμιση του υποδοχέα LDL



Λιποπρωτεΐνες μεταφορείς χοληστερόλης και τριακυλογλυκερόλων στον οργανισμό



Clinical Insight

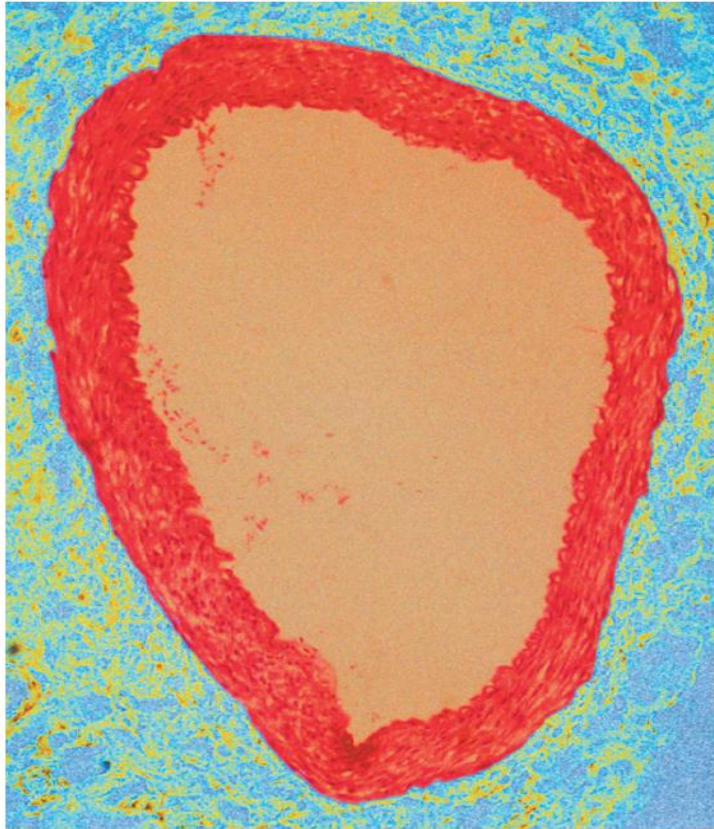
The Absence of the LDL Receptor Leads to Hypercholesterolemia and Atherosclerosis

Οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι μια γενετική ασθένεια που προκύπτει από την απουσία του LDL υποδοχέα (Υψηλα επιπεδα χολεστερόλης).

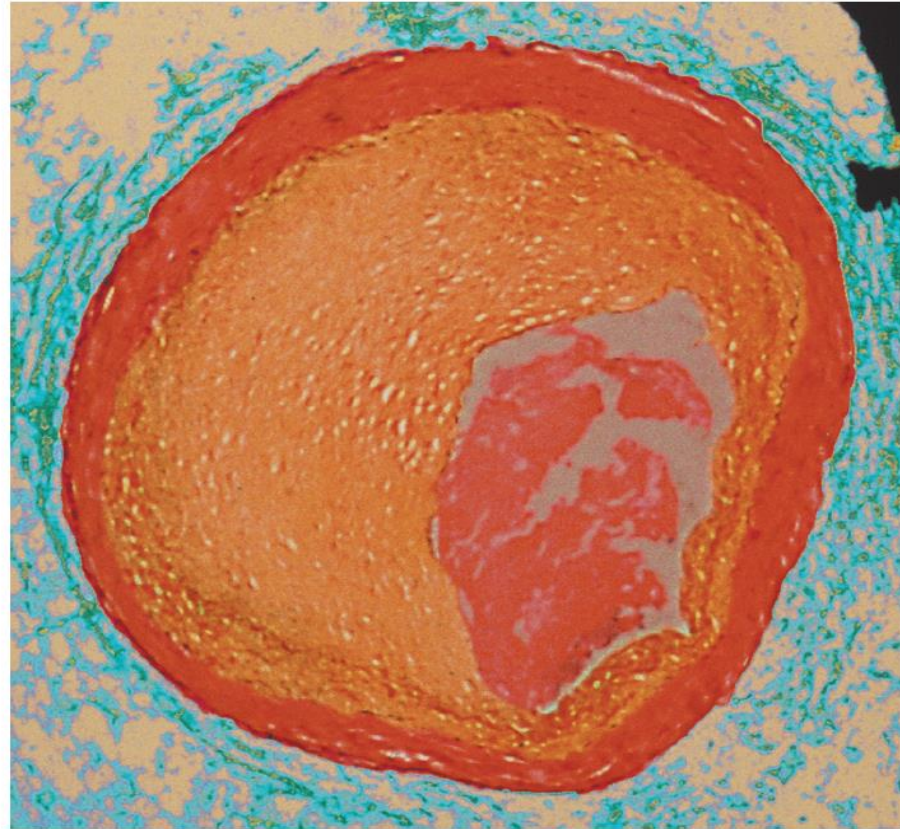
Περίσσεια χολεστερόλης συγκεντρώνεται σε διάφορα όργανα.

Περίσσεια LDL οξειδώνεται, και η οξειδωμένη LDL προσλαμβάνεται από μακροφάγα.

Αθηροσκλήρωση



(A)

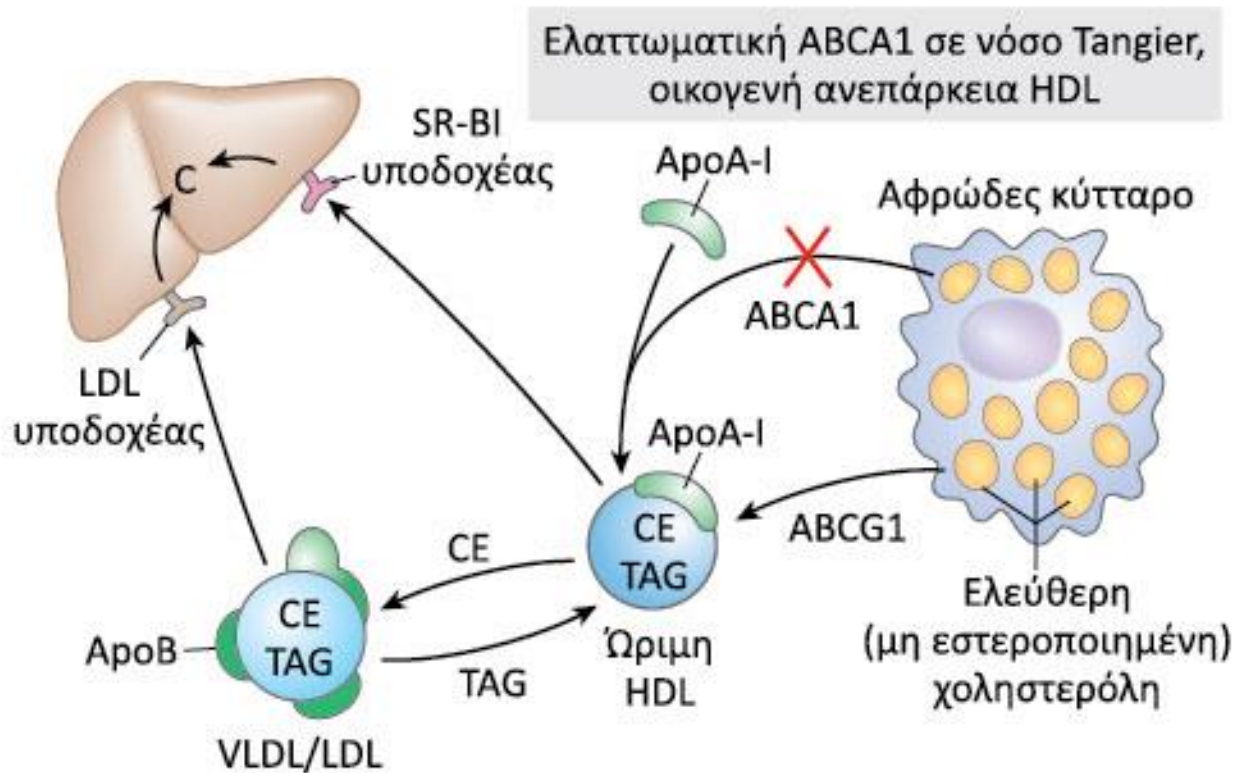


(B)

Η υψηλή συγγκέντρωση LDL στο μακροφάγα έχει σαν αποτέλεσμα τα κυτταρα να γινονται αφρώδη (απορρυπαντικές ιδιότητες της χοληστερόλης)

Αυτά τα αφρώδη κύτταρα μπορούν να παγιδευτούν στα αιμοφόρα αγγεία και να συμβάλει στην ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου.

Αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης



Η HDL απομακρύνει τη χοληστερόλη από τα μακροφάγα και την μεταφέρει στο ήπαρ για χρήση ως χολικά άλατα ή απέκκριση.

HDL περιέχει επίσης την **παροξανάση** που μπορεί να αποικοδομήσει την οξειδωμένη LDL.

Εάν η χοληστερόλη δεν μπορεί να μεταφερθεί στην HDL λόγω μεταλλάξεων σε ένα μεταφορέα της χοληστερόλης ABC, αναπτύσσεται αθηροσκλήρωση.

Θεραπεία



Clinical Insight

The Absence of the LDL Receptor Leads to Hypercholesterolemia and Atherosclerosis

Η στρατηγική για τη θεραπεία υψηλών επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα είναι η αύξηση του αριθμού των υποδοχέων της LDL για πιο αποτελεσματική απομάκρυνση της χοληστερόλης.

Διπλη στρατηγική.

1. Η επαναπορρόφησης χολικών αλάτων από το έντερο εμποδίζεται με ουσίες που συνδέονται με τα χολικά άλατα (χοληστυραμίνη).
2. Νέα σύνθεση χοληστερόλης παρεμποδίζεται από την αναστολή της HMG-CoA αναγωγής με μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται στατίνες.

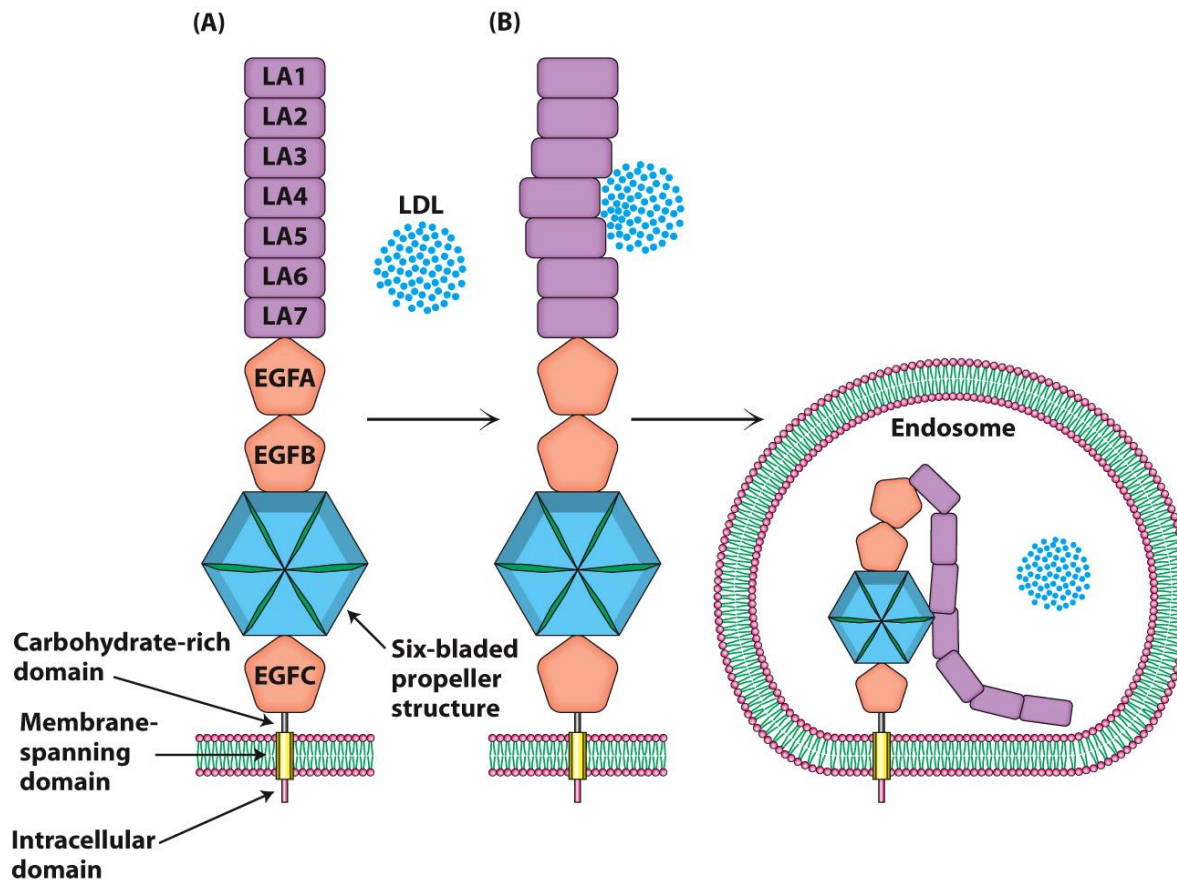
LDL υποδοχέας

Mutations in the LDL receptor prevent LDL release and result in receptor destruction

Δύο καταστάσεις:

ανοικτή, που δεσμεύει LDL

κλειστή δεν μπορεί να δεσμεύσει LDL.

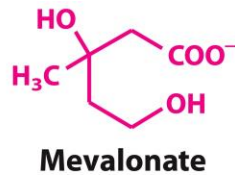
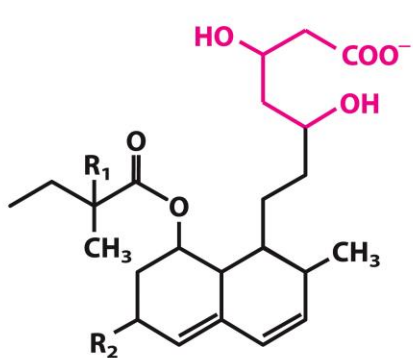


Η κλειστή κατάσταση δημιουργείται στο όξινο περιβάλλον του ενδοσώματος, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση της LDL.

Η LDL αποικοδομείται στο λυσόσωμα, ενώ ο υποδοχέας επιστρέφει στη μεμβράνη.

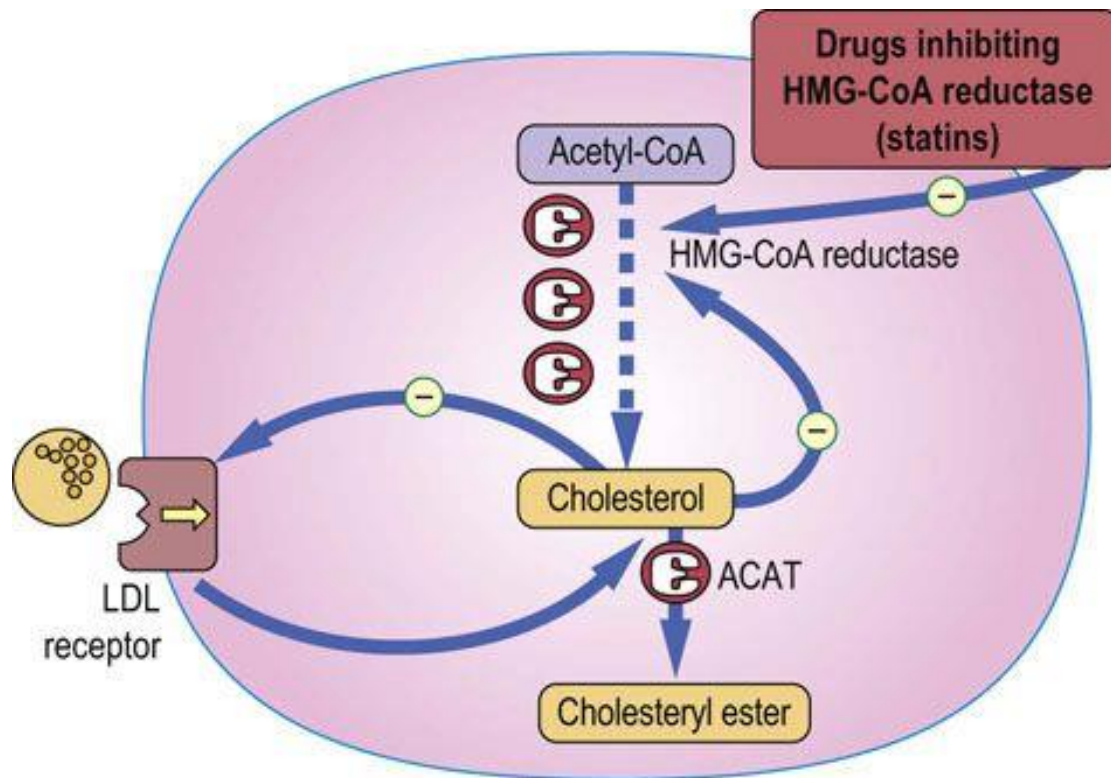
Μεταλλάξεις που διαταράσσουν την αλληλομετατροπή των κλειστών και ανοικτών μορφών είναι υπεύθυνες για πολλές περιπτώσεις οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.

Συναγωγικοί αναστολείς της αναγωγάσης

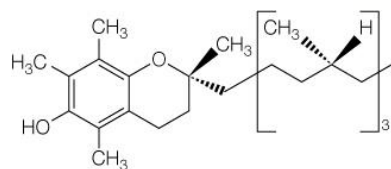


$R_1 = H$	$R_2 = H$	Compactin
$R_1 = CH_3$	$R_2 = CH_3$	Simvastatin (Zocor)
$R_1 = H$	$R_2 = OH$	Pravastatin (Pravachol)
$R_1 = H$	$R_2 = CH_3$	Lovastatin (Mevacor)

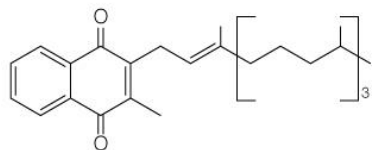
Box 21-3 Figure 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company



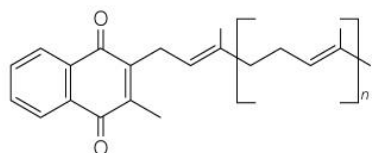
Ισοπρενοειδή



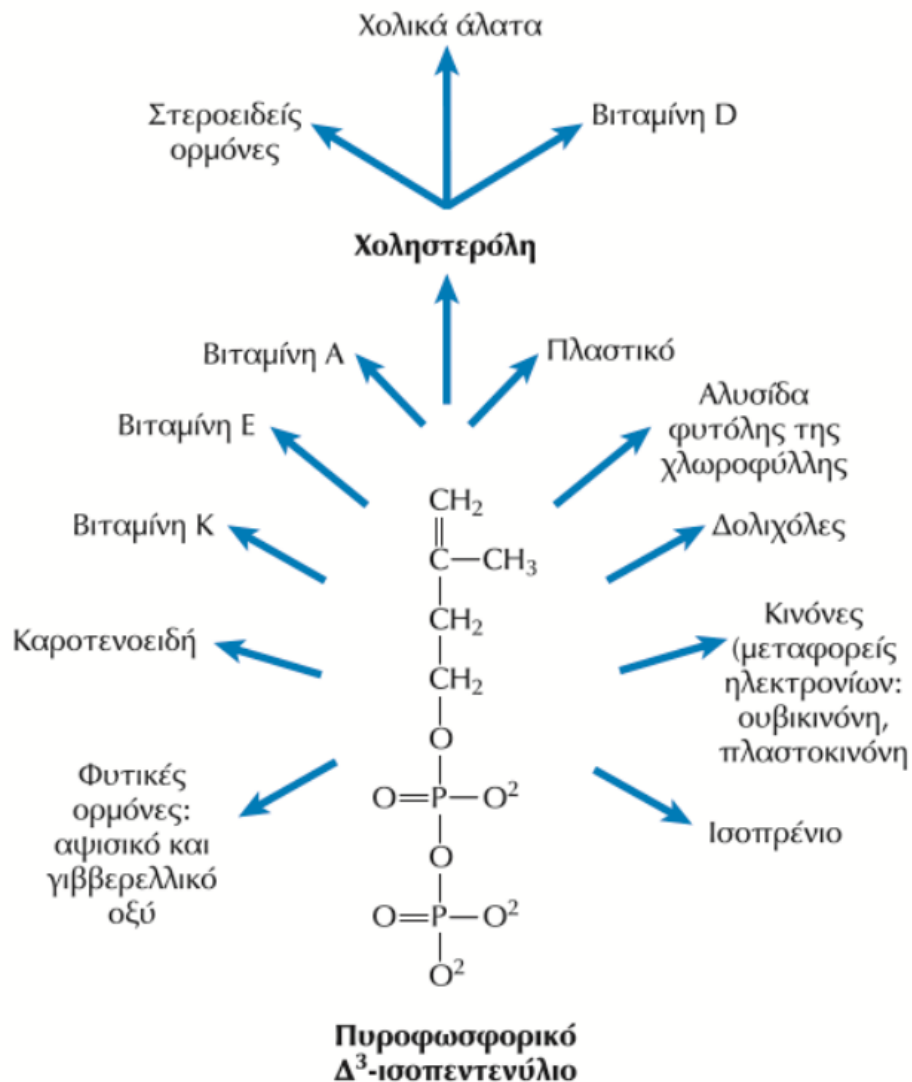
α -Tocopherol (vitamin E)



Phylloquinone (vitamin K₁)



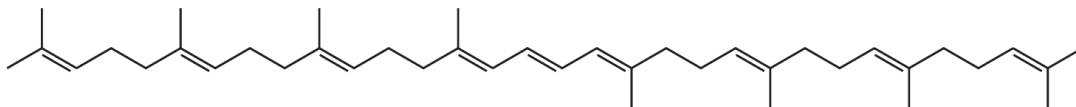
Menaquinone (vitamin K₂)



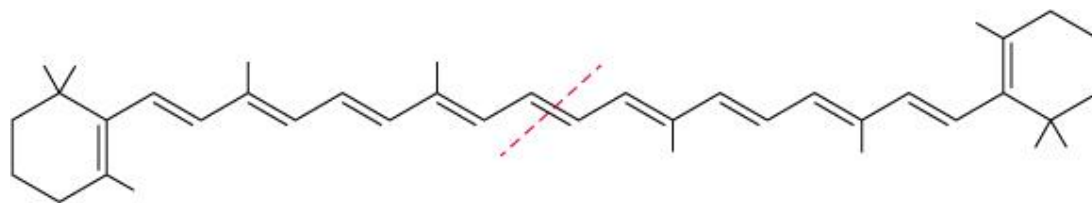
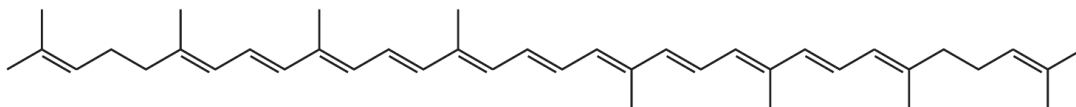
EIKONA 21-50 Επισκόπηση της βιοσύνθεσης των ισοπρενοειδών. Η δομή των περισσότερων από αυτά τα τελικά προϊόντα δίνεται στο Κεφάλαιο 10.



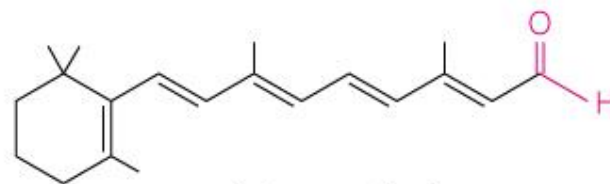
Φυτοένιο



Λυκοπένιο

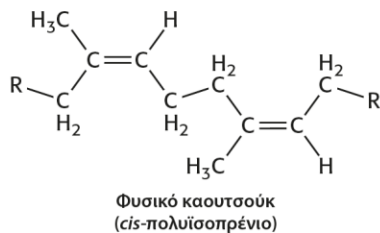
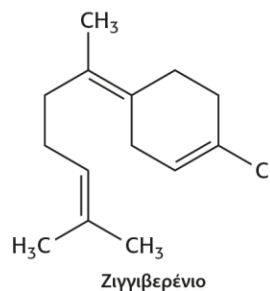
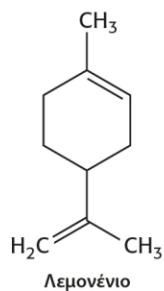
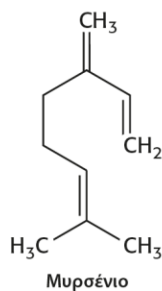


β -carotene

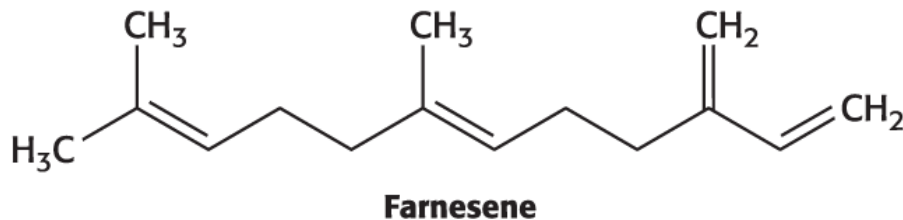


all-*trans*-retinal

ΕΙΚΟΝΑ 26.31 Η δομή ορισμένων ισοπρενοειδών.



Ορισμένα ισοπρενοειδή έχουν βιομηχανικές εφαρμογές



Το φαρνεζυλιο είναι ένα ισοπρενοειδές με πολλές πιθανές χρήσεις.

Για φθηνότερη παραγωγή σε μεγάλη κλίμακα, έχουν σχεδιάσει ζυμομύκητες έτσι ώστε να μπορούν να εκφράσουν τέσσερα επιπλέον γονίδια.

Αυτά τα γονίδια δίνουν τη δυνατότητα στη ζυμομύκητες να αποικοδομεί το σιρόπι ζαχαροκάλαμου σε φαρνεζυλιο και στη συνέχεια το εκκρίνει σε υψηλή καθαρότητα.

TABLE 26.2 Uses of farnesene and its derivatives

As a high-energy density biofuel

As sealants and adhesives

As solvents and lubricants

To make automobile tires that yield improved gas mileage and wet road grip

As a component of cosmetics

To make flavors and fragrances

Berg et al., *Biochemistry*, 9e, ©
2019 W. H. Freeman and
Company

Σύνοψη

- Τριακυλογλυκερόλες είναι πολύ συμπυκνωμένες αποθήκες ενέργειας
- Η χρήση των λιπαρών οξέων ως καυσίμου απαιτεί τρία στάδια επεξεργασίας
- Ακόρεστα και λιπαρά οξέα με περιττό αριθμό ατόμων ανθράκων απαιτούν επιπλέον βήματα για την αποικοδόμηση
- Τα λιπαρά οξέα συντίθενται από την συνθάση των λιπαρών οξέων
- Η επιμήκυνση και ο αποκορεσμός των λιπαρών οξέων επιτυγχάνονται με επικουρικά ενζυμικά συστήματα
- Η καρβοξυλάση του ακετυλο CoA διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων
- Ρόλος του φωσφαταδιτικού στην σύνθεση φωσφολιπιδίων και τριακυλογλυκερολών
- Σύνθεση της χολεστερόλης
- Έλεγχος της σύνθεσης
- Παράγωγα της χοληστερόλης