

Μεταβολισμός των λιπαρών οξέων

Αποικοδόμηση και σύνθεση

- Τα επαναλαμβανόμενα στάδια της αποικοδόμησης των λιπαρών οξέων.
- Κετονικά σώματα και ρόλο τους στο μεταβολισμό.
- Τρόπος σύνθεσης των λιπαρών οξέων.
- Ρύθμισης του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων

Μεταβολισμός των λιπαρών οξέων

- 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.

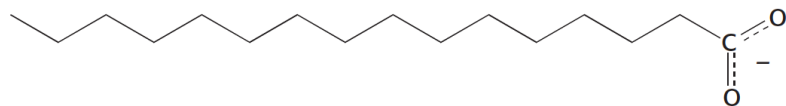
Λιπαρά οξέα δεν ενυδατώνονται (όπως μονο- και πολυ-σακχαρίτες).
Πακετάρονται σε λιγότερο χώρο στους ιστούς αποθήκευσης (λιποκύτταρα)

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

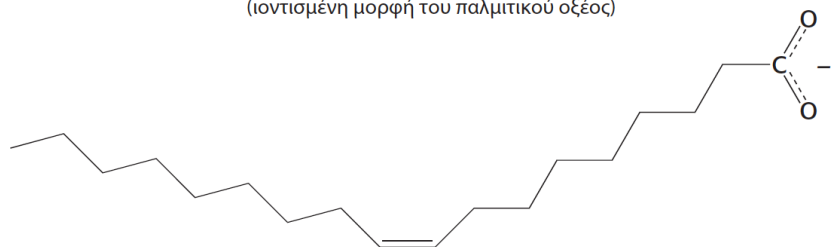
Η γλυκόζη και το γλυκογόνο είναι για βραχυπρόθεσμες ενεργειακές ανάγκες και γρήγορη απόδοση.

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

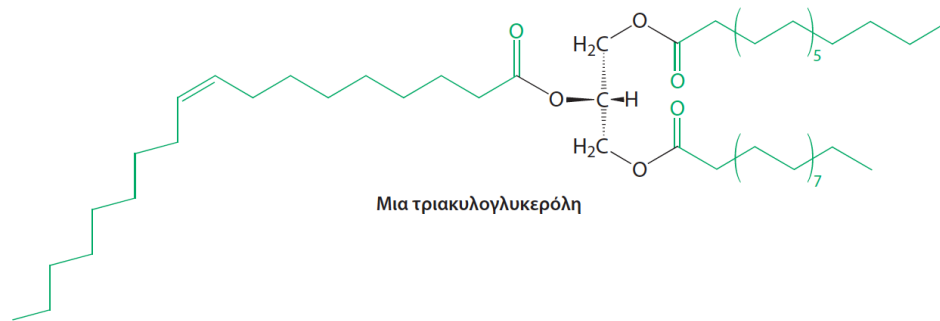
Ιδιότητες και ο ρόλος των λιπαρών οξέων στο κύτταρο



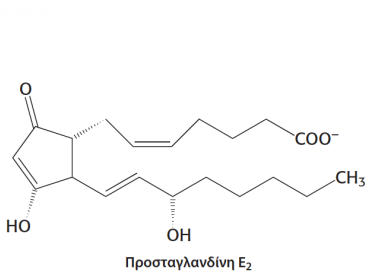
Παλμιτικό
(ιοντισμένη μορφή του παλμιτικού οξέος)



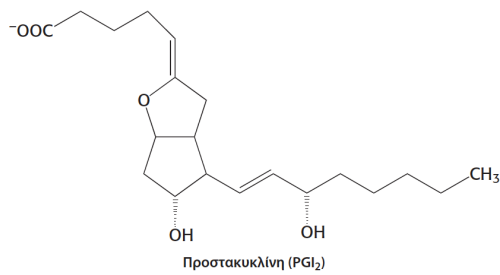
Ελαϊκό
(ιοντισμένη μορφή του ελαϊκού οξέος)



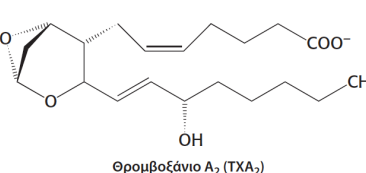
Μια τριακυλογλυκερόλη



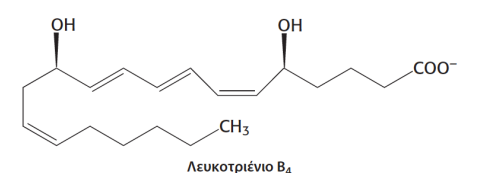
Προσταγλανδίνη E₂



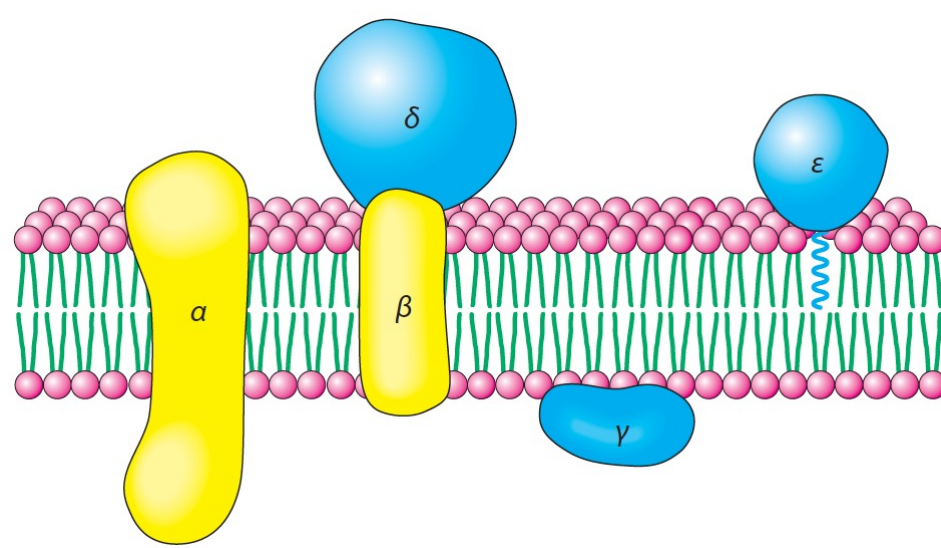
Προστακυκλίνη (PGI₂)



Θρομβοξανίνη A₂ (TXA₂)



Λευκοτριένιο B₄

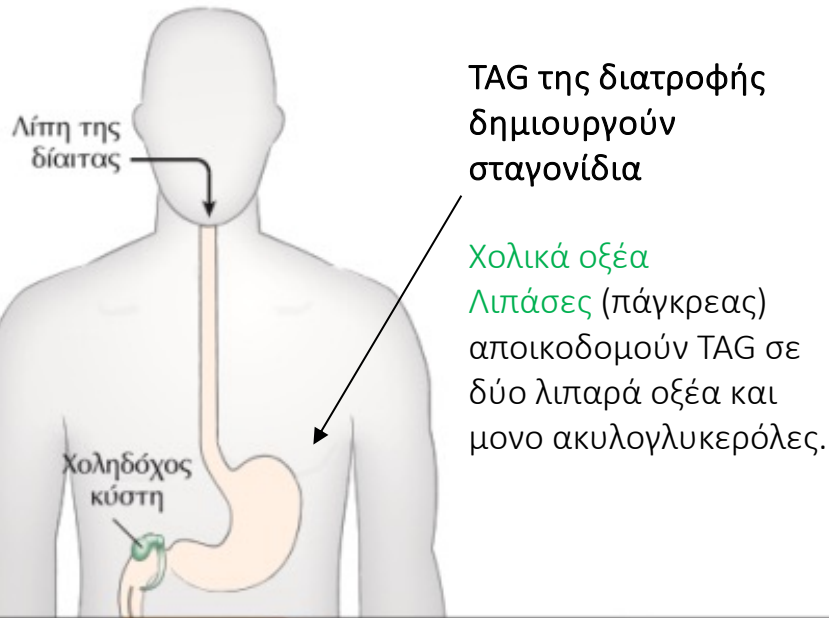


Πηγές των καυσίμων λιπαρών οξέων

τα κύτταρα μπορούν να λάβουν καύσιμα λιπαρών οξέων 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



1 Χολικά άλατα διαλυτοποιούν τα λίπη της διατροφής στο λεπτό έντερο και σχηματίζουν μικτά μικύλια

2 Οι εντερικές λιπάσες αποικοδομούν τριακυλογλυκερόλες

3 Τα λιπαρά οξέα και τα προϊόντα αποδόμησής τους προσλαμβάνονται από το εντερικό επιθήλιο και μετατρέπονται σε τριακυλογλυκερόλες

Λεπτό έντερο

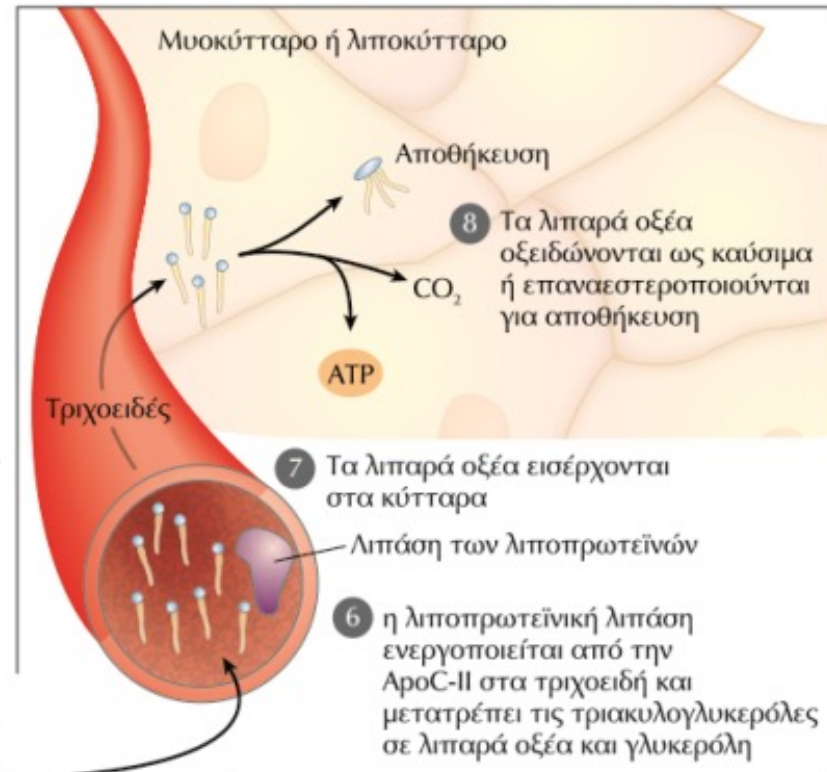
Εντερικός βλεννογόνος

ApoC-II



Χυλομικρό

4 Οι τριακυλογλυκερόλες ενσωματώνονται με χοληστερόλη και απολιποπρωτεΐνες στα χυλομικρά



5 Τα χυλομικρά μετακινούνται μέσω του λεμφικού συστήματος και του αίματος στους ιστούς

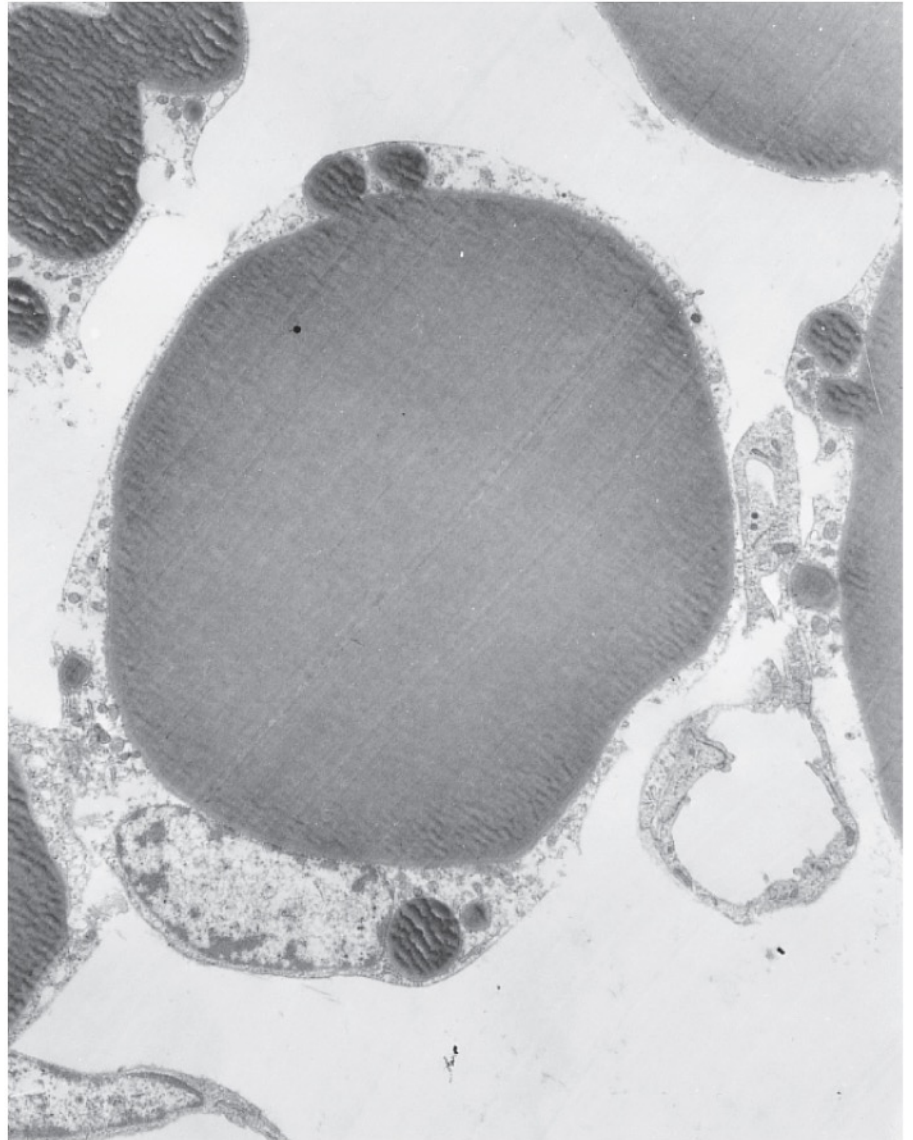
Λιπώδης ιστός

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.

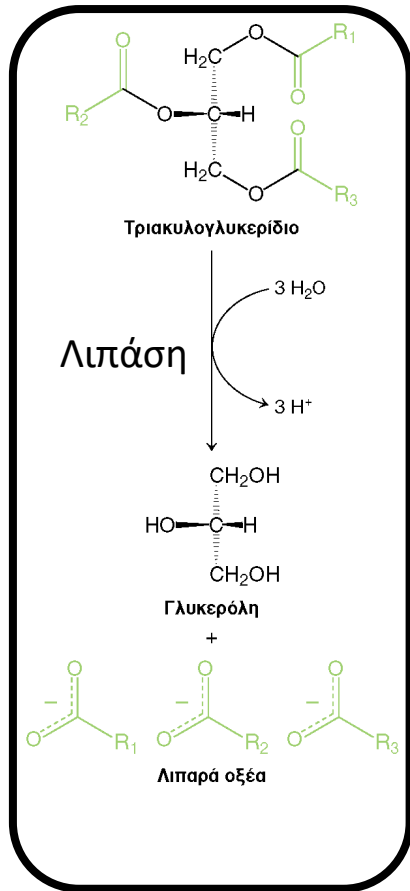
Οι τριακυλογλυκερόλες αποθηκεύονται στα λιποκύτταρα ως ένα σταγονίδιο λιπιδίου.

Επειδή είναι υδρόφοβες (άνυδρες), ένα γραμμάριο λίπος αποθηκεύει έξι φορές περισσότερο ενέργεια από ένα γραμμάριο ενυδατωμένο γλυκογόνου.



Αποικοδόμηση

Λιπώδης ιστός



Glycerol

Fatty acids

LIVER CELL

Glycolysis

Pyruvate

Gluconeogenesis

Glucose

OTHER TISSUES

Fatty acid oxidation

Acetyl CoA

CAC

CO₂ + H₂O

Figure 27.3

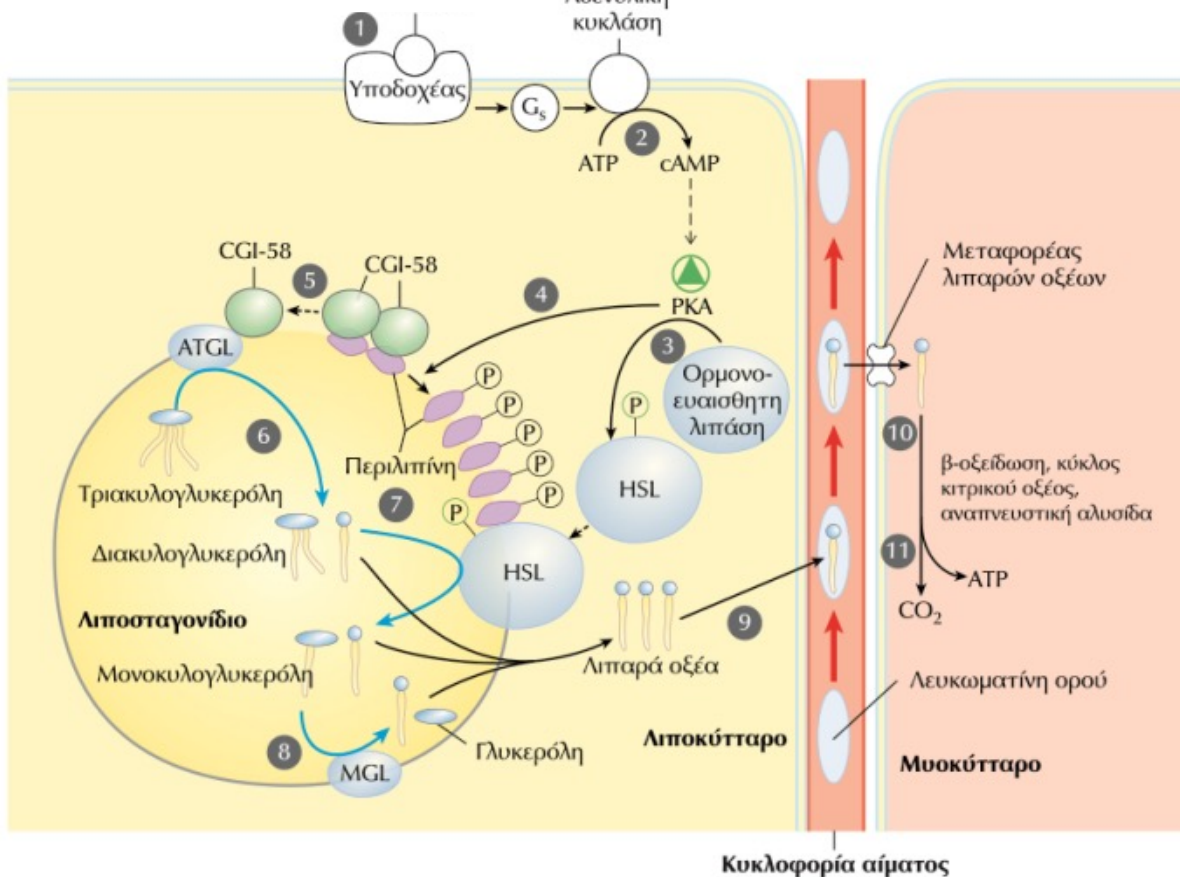
Biochemistry: A Short Course, Second Edition

© 2013 W. H. Freeman and Company

Αποικοδόμηση

Triacylglycerols are hydrolyzed by hormone-stimulated lipases

Επινεφρίνη & γλυκαγόνη



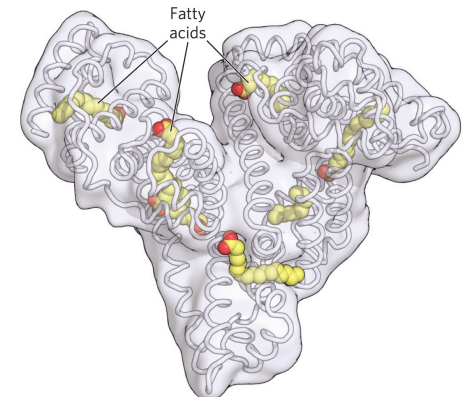
Η **Πρωτεϊνική Κινάση Α** φωσφορυλιώνει την **περιλιπίνη** και μια **ορμονο-ευαίσθητη λιπάση**.

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.

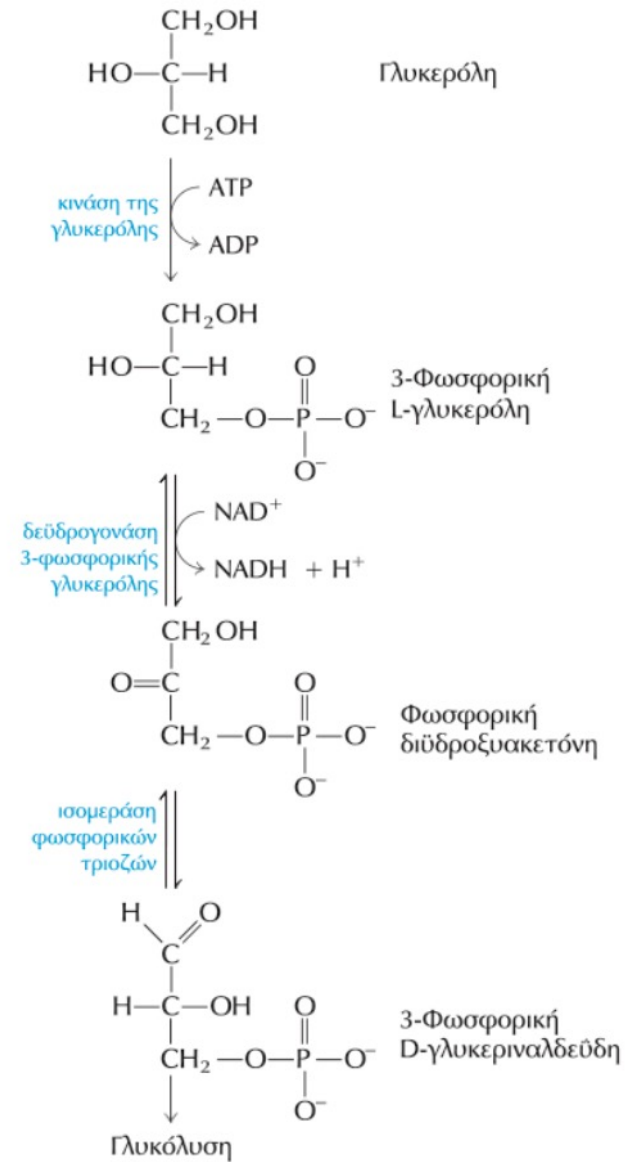
Η γλυκερόλη που απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια της λιπόλυσης απορροφάτε από το ήπαρ για χρήση στη γλυκόλυση ή γλυκονεογένεση.

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



Η γλυκερόλη από τα λίπη

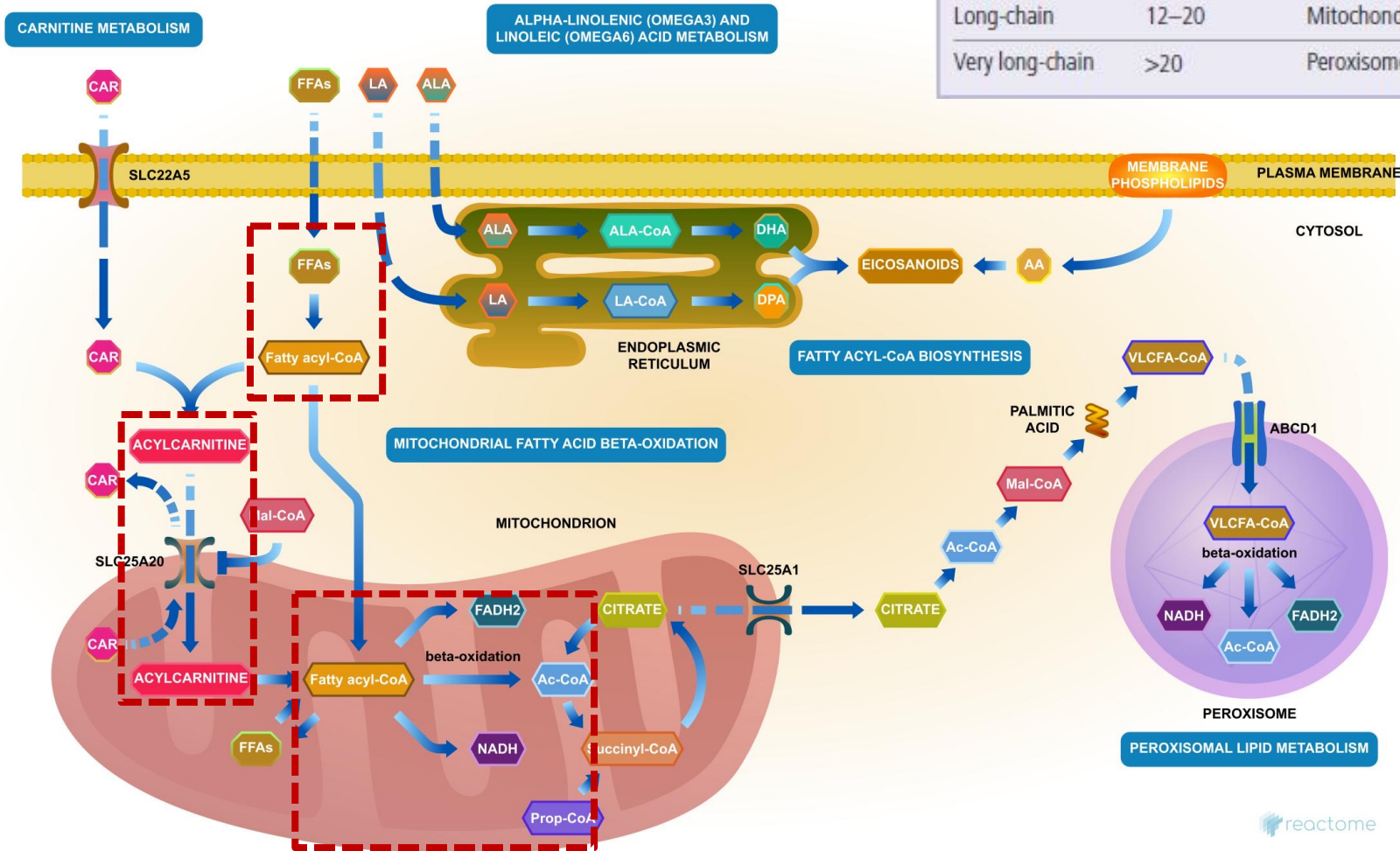
- Η κινάση της γλυκερόλης ενεργοποιεί τη γλυκερόλη με την χρήση ATP.
- Μεταγενέστερες αντιδράσεις δημιουργούν περισσότερο από αρκετό ATP για την κάλυψη αυτού του κόστους.
- Επιτρέπει περιορισμένο αναερόβιο καταβολισμό λιπών



ΕΙΚΟΝΑ 17-4 Είσοδος της γλυκερόλης στη γλυκολυτική οδό.

Μεταβολισμός των λιπαρών οξέων

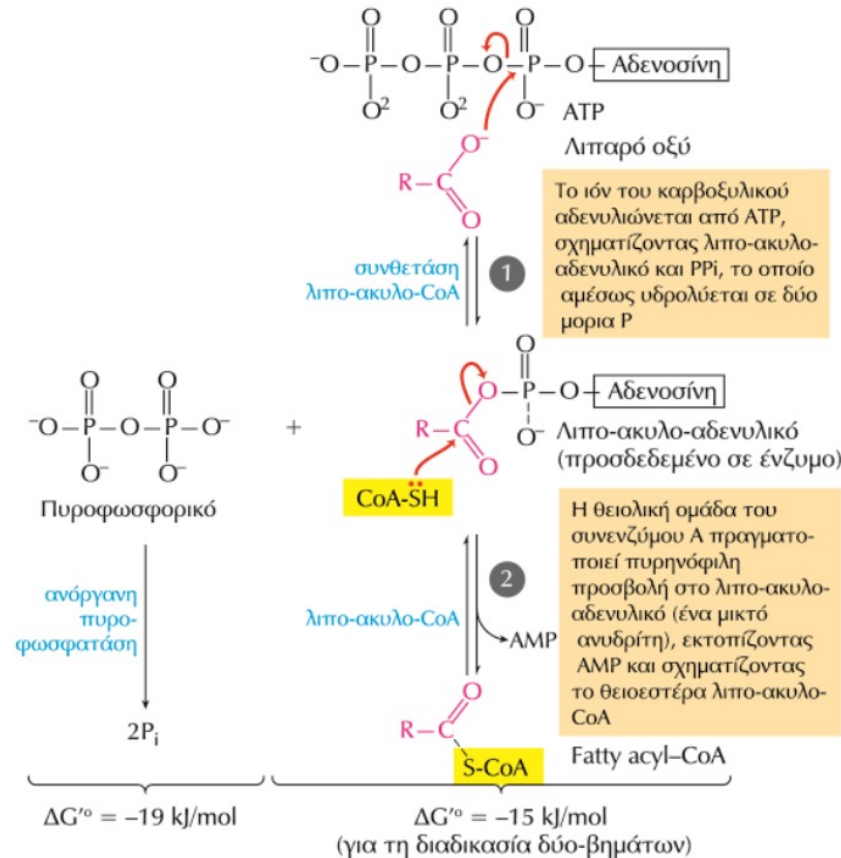
Size class	Number of carbons	Site of catabolism	Membrane transport
Short-chain	2–4	Mitochondrion	Diffusion
Medium-chain	4–12	Mitochondrion	Diffusion
Long-chain	12–20	Mitochondrion	Carnitine cycle
Very long-chain	>20	Peroxisome	Unknown



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)

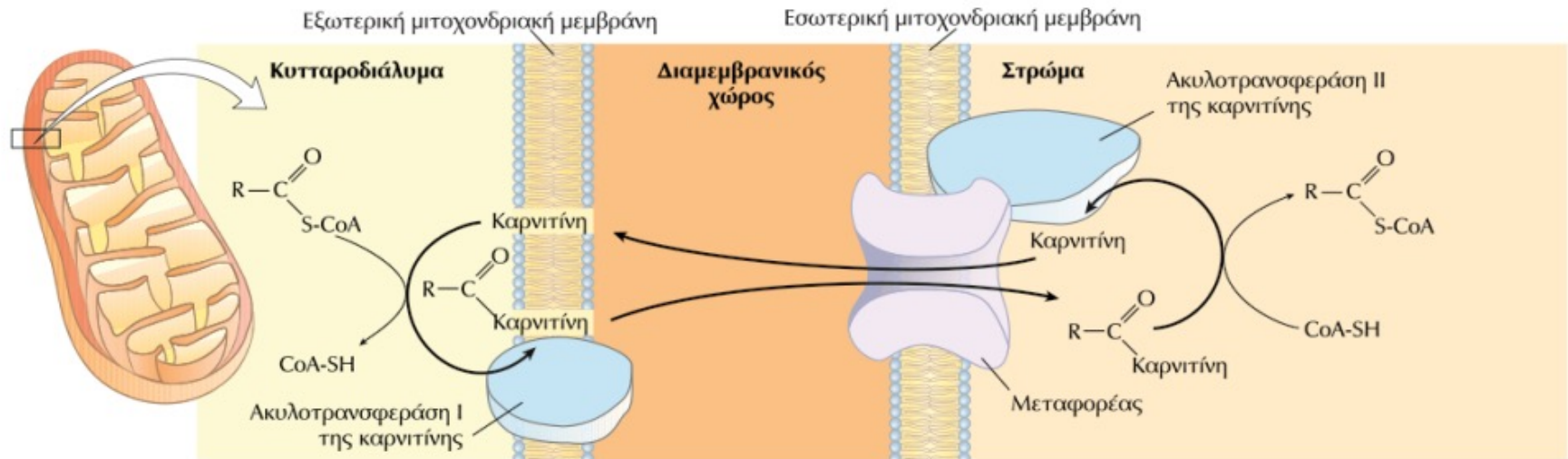
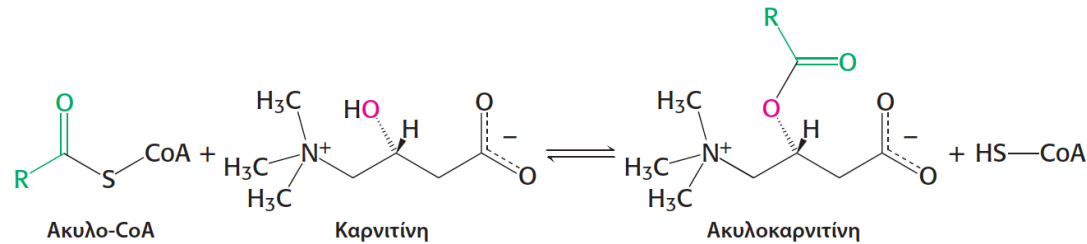


Ακυλοαδελυνικο ενδιάμεσο

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

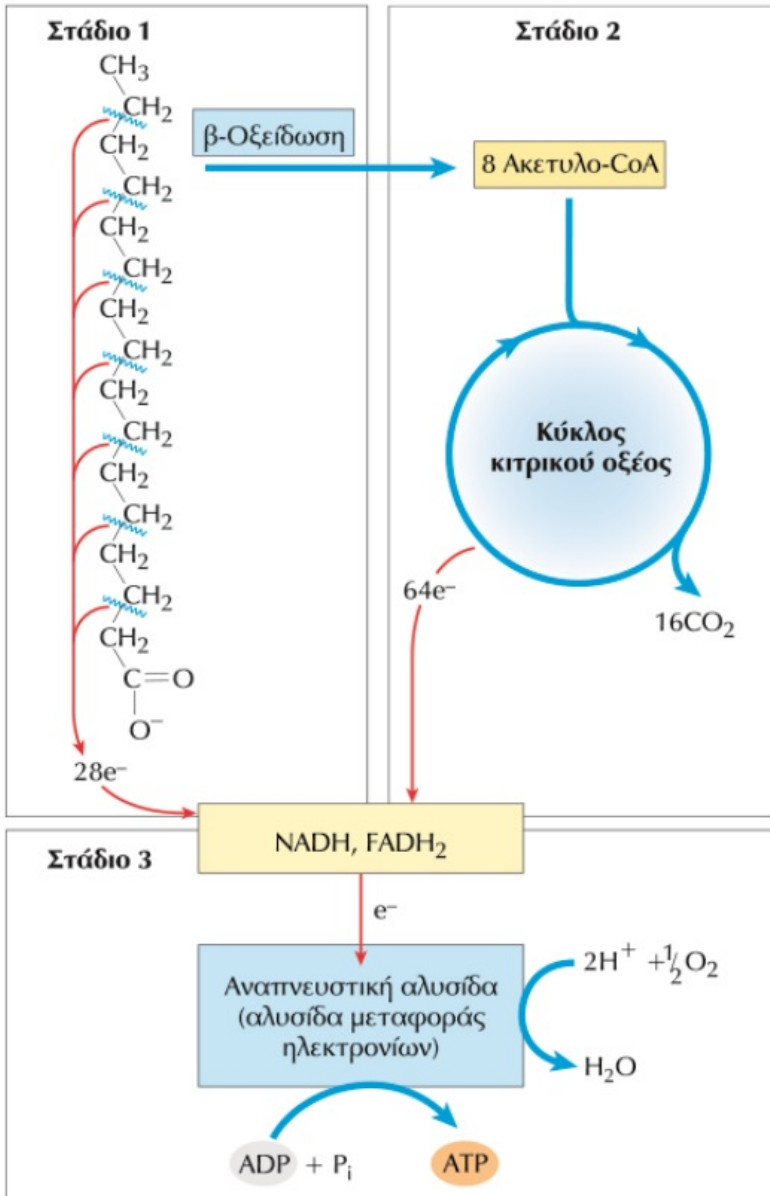
Οξειδωτική μετατροπή μονάδων δύο ανθράκων σε ακετυλό-CoA μέσω β οξείδωσης με ταυτόχρονη παραγωγή NADH και FADH₂. Οξείδωση β άνθρακα σε θειοεστέρα λιπαρού ακύλο-CoA

στάδιο 2

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

στάδιο 3

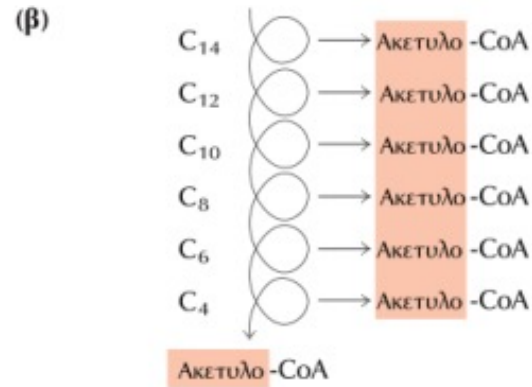
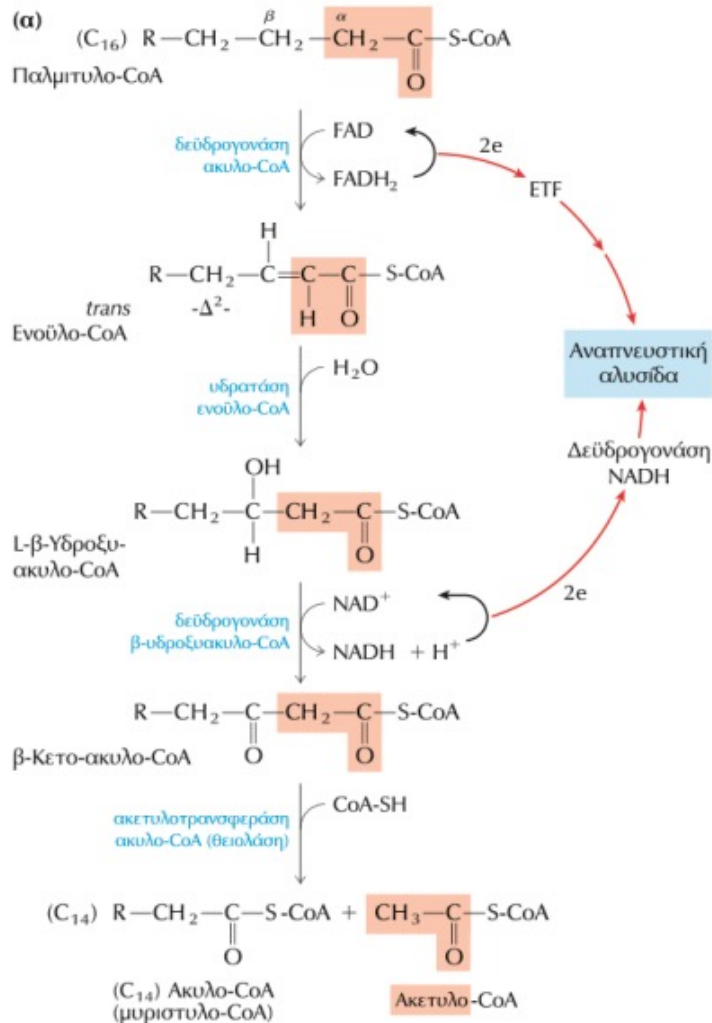
Παραγωγή ATP από NADH και FADH₂ μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας.



Αποικοδόμηση

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

Τέσσερα βήματα που επαναλαμβάνονται.



1. **Οξείδωση** του άνθρακα β (ακυλο CoA αφυδρογόνωση), παράγει trans-Δ²-ενοϋλο CoA και FADH₂. Μακράς (12-18), ενδιάμεσης (4-14) βραχείας (4-6) αλυσίδας
2. **Ενυδάτωση** του trans-Δ²-ενοϋλο CoA (υδατάση του ενοϋλο CoA), L-3-υδροξυακυλο CoA.
3. **Οξείδωση** του L-3-υδροξυακυλο CoA (αφυδρογόνωση 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

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 υδρολυάση 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.

Ανεπάρκεια αφυδρογονάσης μέσης αλυσιδάς

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

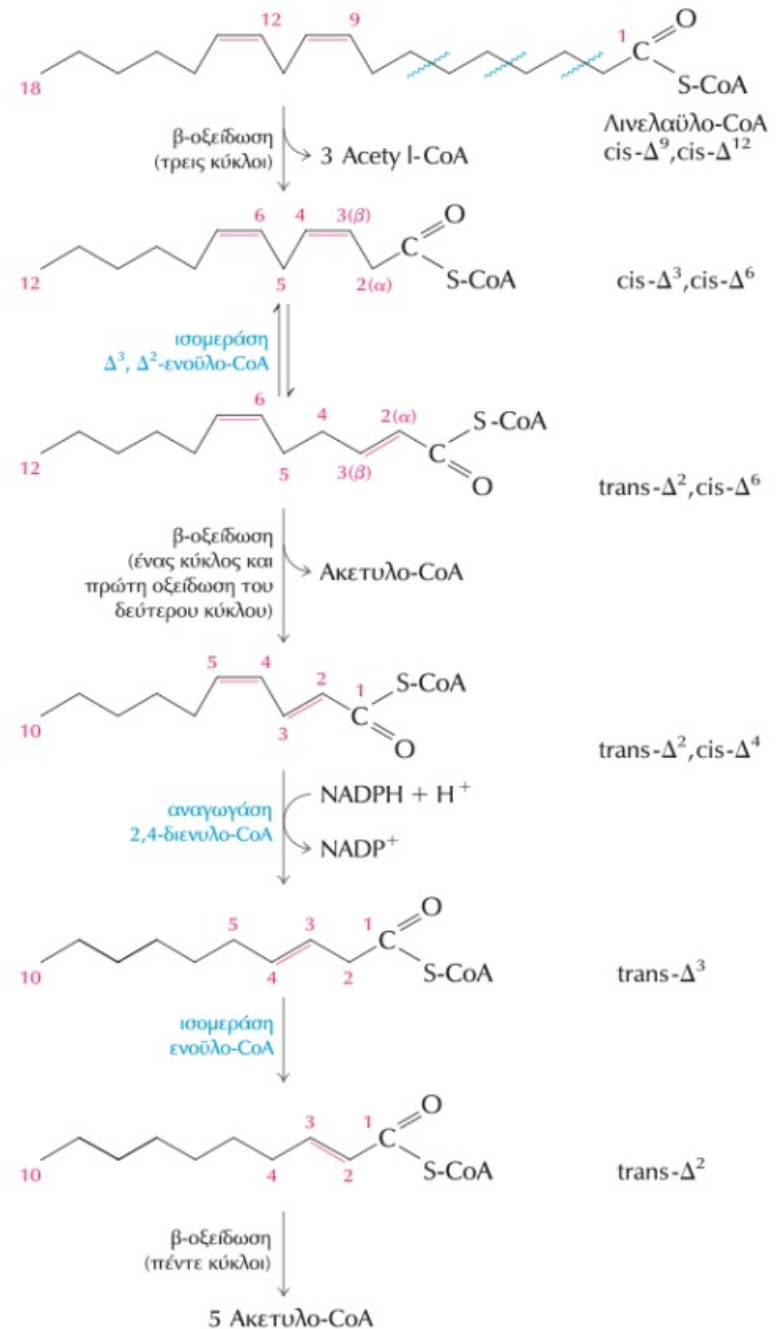
cis διπλός δεσμός δεν είναι ένα υπόστρωμα για ενοϋλο-CoA υδρατάση

Cis- Δ^3 -ενοϋλο CoA ισομεράση:

μετατρέπει cis διπλούς δεσμούς στον 3. άνθρακα σε trans διπλούς δεσμούς στον 2. άνθρακα κανονικό υπόστρωμα για β -οξειδωση.

Αναγωγή του 2,4-διενοϋλο CoA

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



Αποικοδόμηση

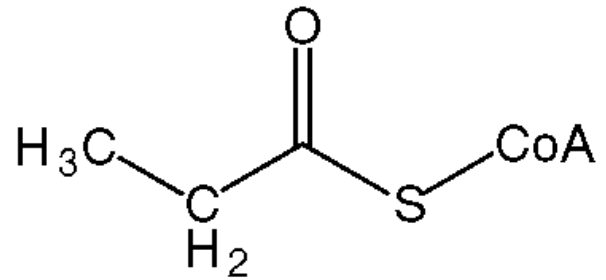
Odd-Chain Fatty Acids Yield Propionyl CoA in the Final Thiolytic Step

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.



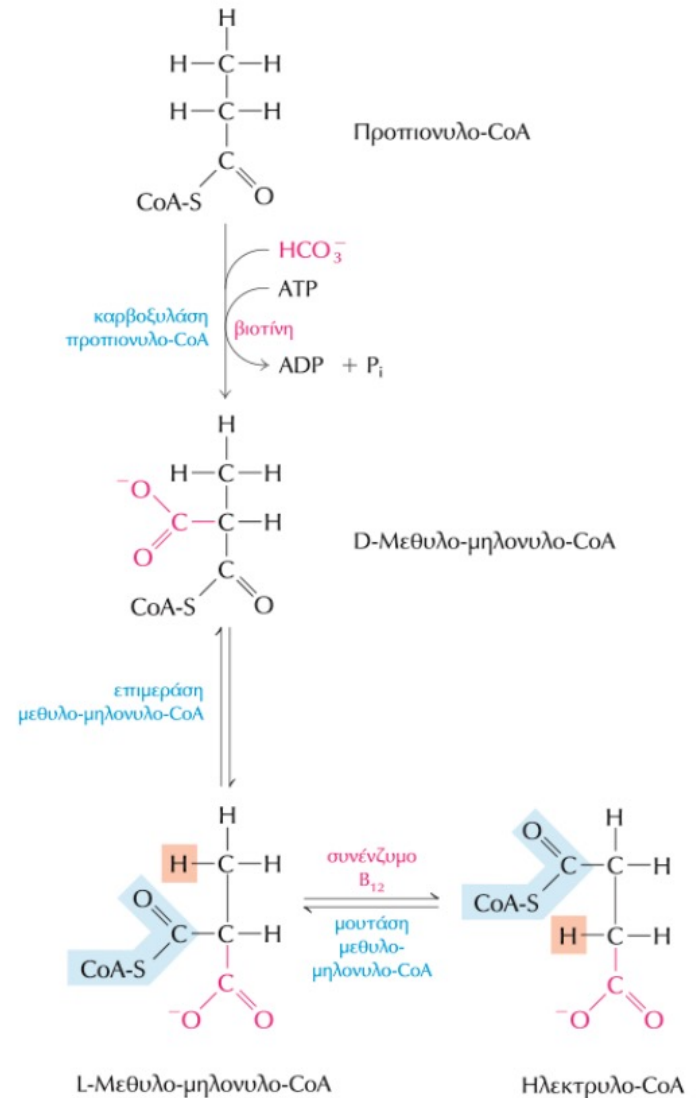
Προπιονυλο-CoA

Αποικοδόμηση

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

μεθυλομηλονυλο CoA ρακεμάση

Η μούτωση του μεθυλομηλονυλο-CoA μετατρέπει το μεθυλομηλονυλο-CoA σε ηλεκτρυλο-CoA, ενδιάμεσο του κύκλου κιτρικού οξέος



Οξείδωση στα υπεροξειδιοσώματα

Λιπαρά οξέα (C17- C26) οξειδώνονται κατά προτίμηση στα υπεροξεισωμάτα όπως και ενδιάμεσα χολικών οξέων

Δικαρβοξυλικά οξέα μακράς αλυσίδας που παράγονται με ω-οξείδωση από μακράς αλυσίδας λιπαρά μονοκαρβοξυλικά οξέα μέσω της οδού της α-οξείδωσης

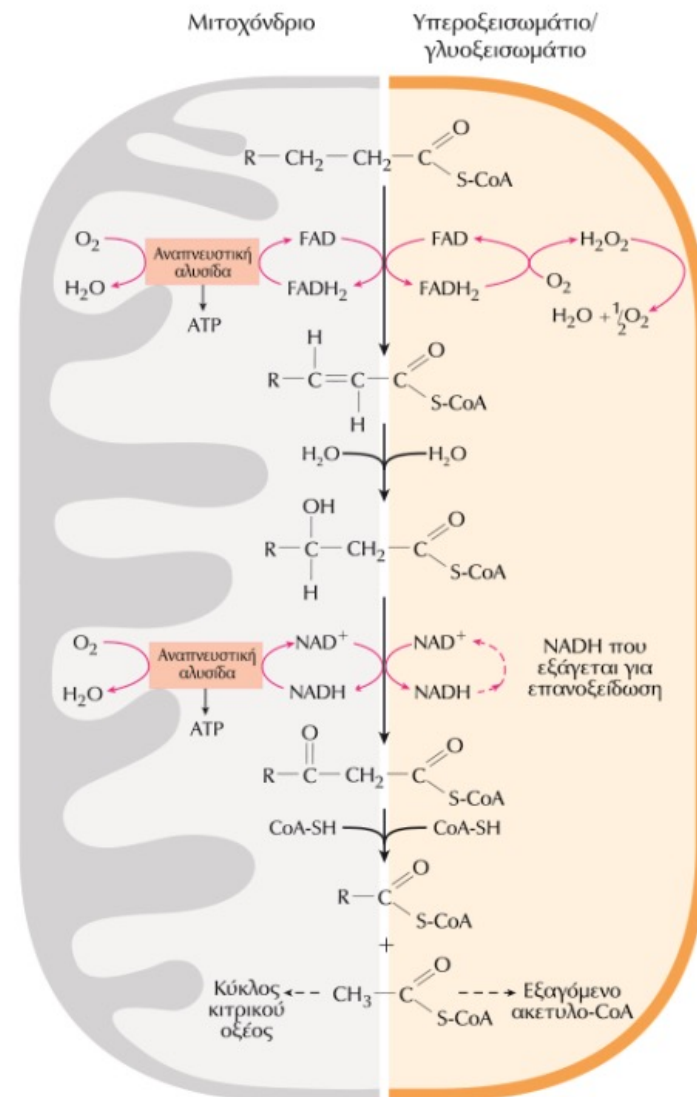
Ορισμένα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (24: 6) και προσταγλανδίνες και λευκοτριένια.

Τα ένζυμα δεν μπορούν να οξειδώσουν λιπαρά οξέα μικρής αλυσδας που εξέρχονται ως βουτανύλιο-, εξαανούλιο-οκτανύλιο-καρνιτίνη για περαιτέρω καταβολισμό στο μιτοχόνδριο

Σύνδρομο Zellweger

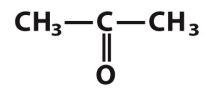
Μία υπεροξειδιοσωματική ασθένεια προκαλείται από λάθη στην εισαγωγή και κατανομή των ενζύμων στο οργανίδιο.

Χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι οι ανωμαλίες στο ήπαρ, στους νεφρούς αλλά και ο θάνατος σε μικρή ηλικία.

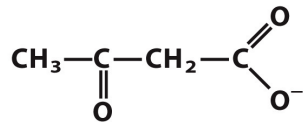


Κετονοσώματα

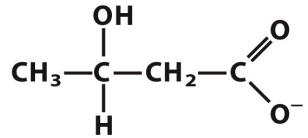
μια άλλη πηγή καυσίμων που προέρχονται από λίπη



Acetone



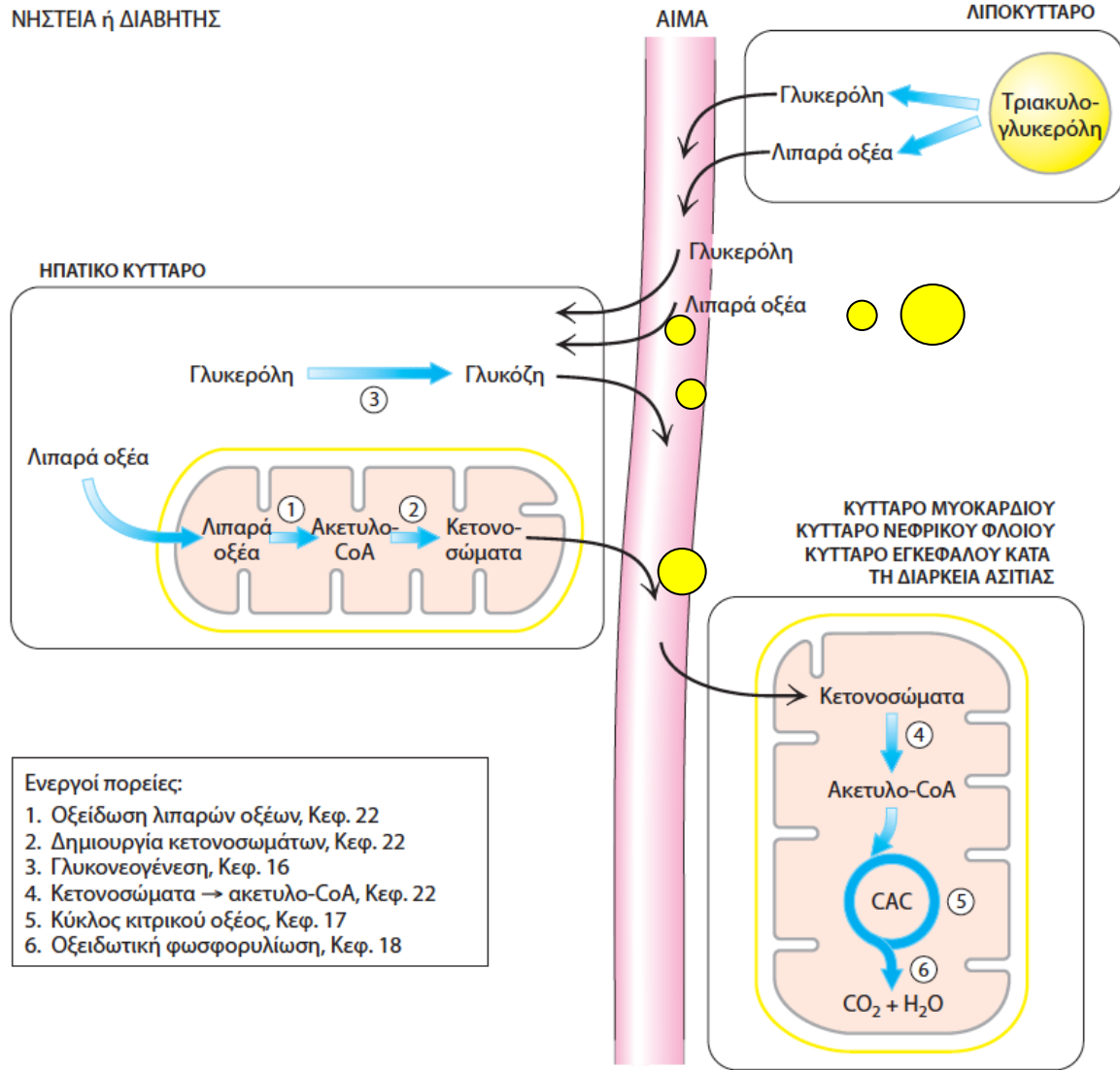
Acetoacetate



D-β-Hydroxybutyrate

Unnumbered 17 r668
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company

ΝΗΣΤΕΙΑ ή ΔΙΑΒΗΤΗΣ



- Ενεργοί πορείες:
1. Οξείδωση λιπαρών οξέων, Κεφ. 22
 2. Δημιουργία κετονοσωμάτων, Κεφ. 22
 3. Γλυκονεογένεση, Κεφ. 16
 4. Κετονοσώματα → ακετυλο-CoA, Κεφ. 22
 5. Κύκλος κιτρικού οξέος, Κεφ. 17
 6. Οξειδωτική φωσφορυλίωση, Κεφ. 18

το ήπαρ είναι παραγωγός κετονικών σωμάτων και όχι καταναλωτής

Κετονοσώματα

μια άλλη πηγή καυσίμων που προέρχονται από λίπη

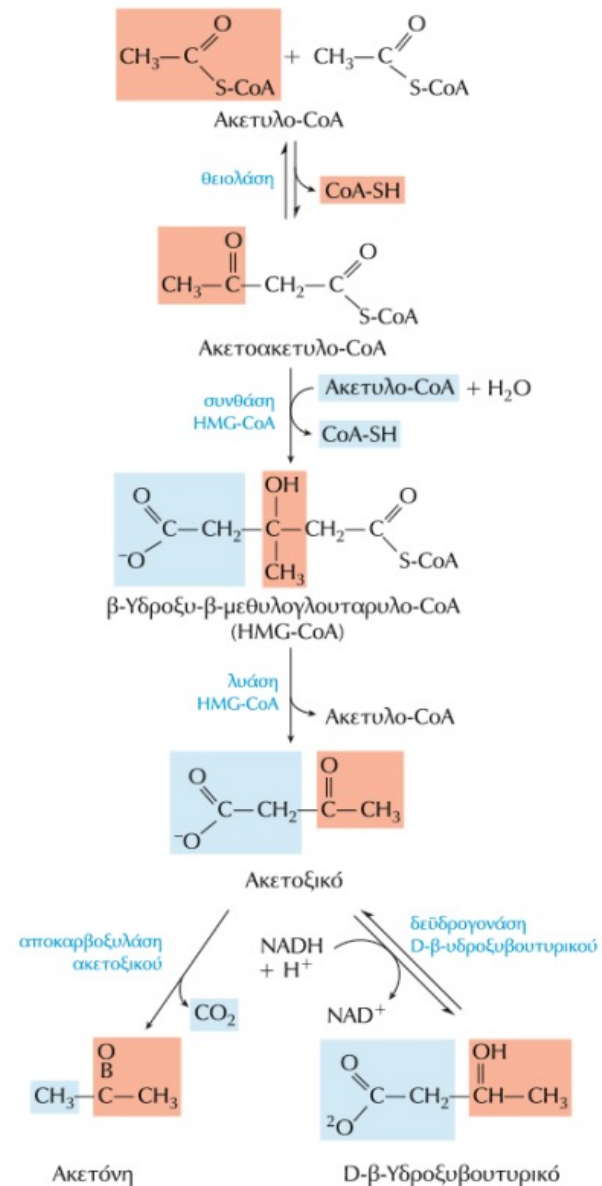
Κετονοσώματα συντίθενται από ακετυλο-CoA στα μιτοχόνδρια του ήπατος και εκκρίνονται στο αίμα για χρήση ως καύσιμο σε άλλους ιστούς.

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 εκπνέει αλλά το ακετοξικό και το 3-υδροξυβουτυρι μπορούν να φτάσουν στον εγκέφαλο

Αναγέννηση του CoA

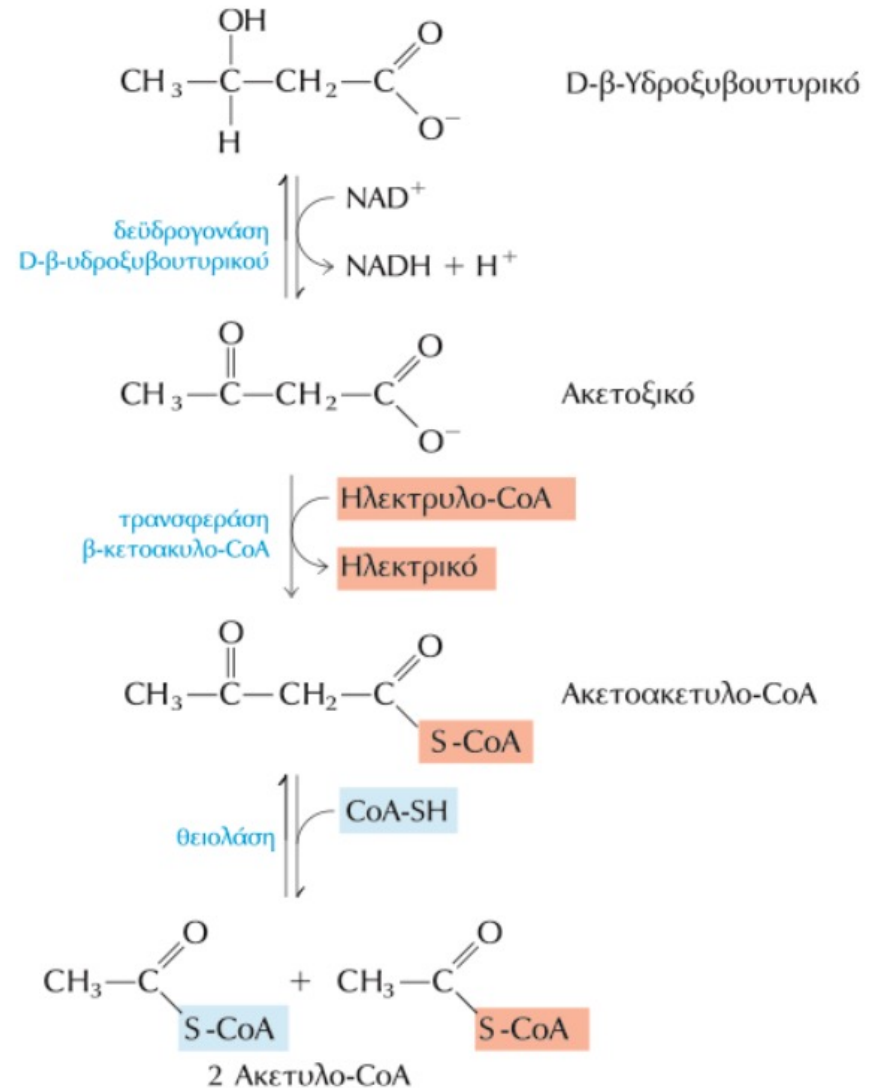


Κετονοσώματα

μια άλλη πηγή καυσίμων που προέρχονται από λίπη

παραγωγή ενέργειας.

Είναι μετρίως ισχυρά οξέα:
Περίσσεια παραγωγή μπορεί να οδηγήσει σε οξέωση.

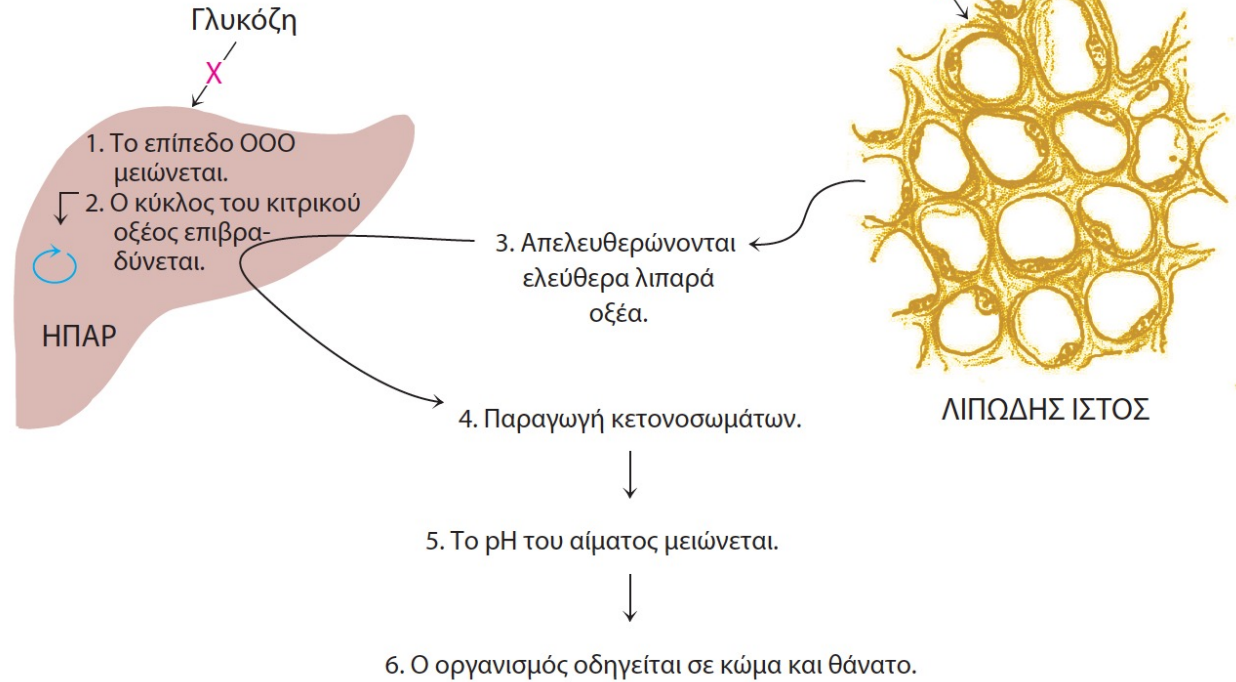


Μεταβολισμός των λιπαρων οξέων

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 οξαλοξικού 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.

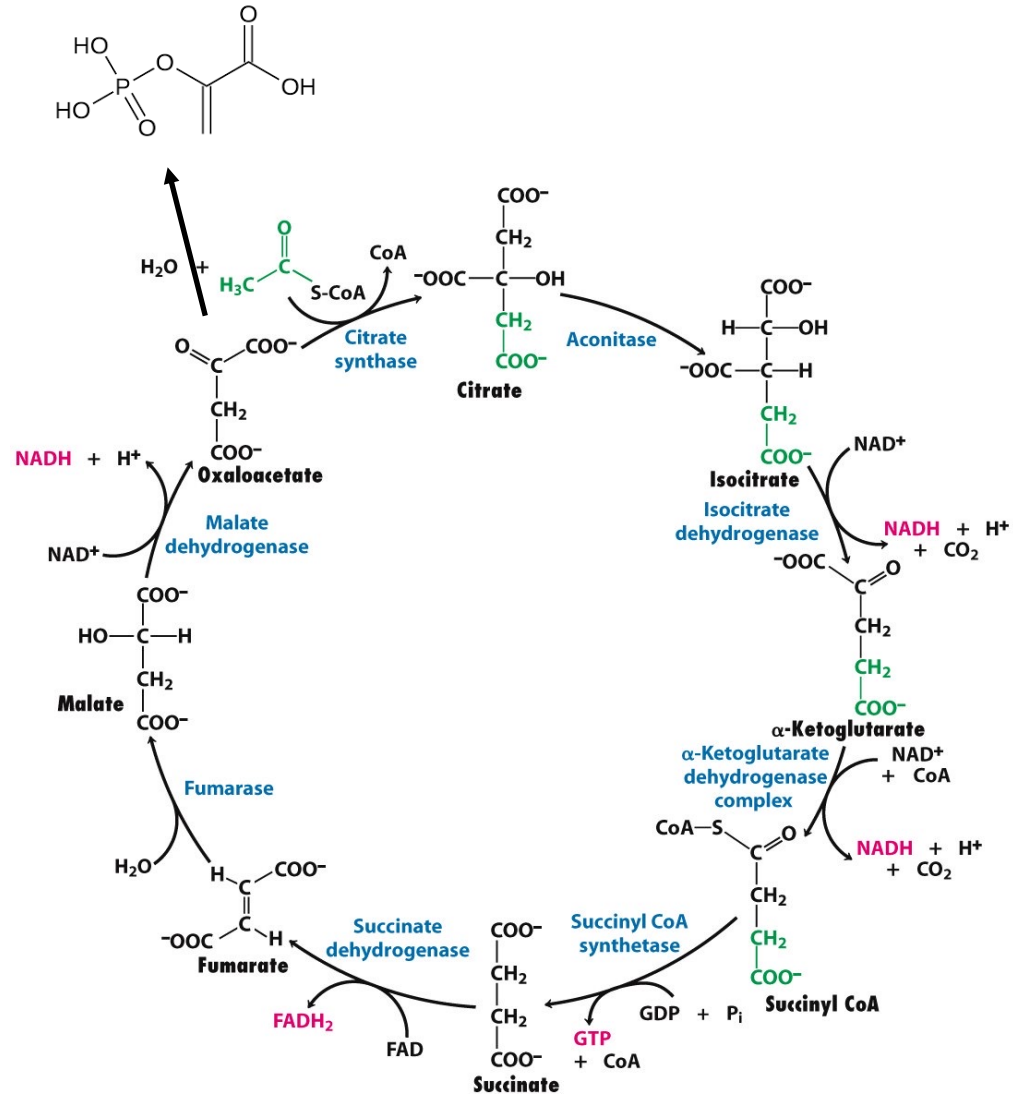


Figure 17.15
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

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

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

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

Πηγές

Αποικοδόμηση αμινοξέων παράγει
κυτοσολικό ακετυλο-CoA

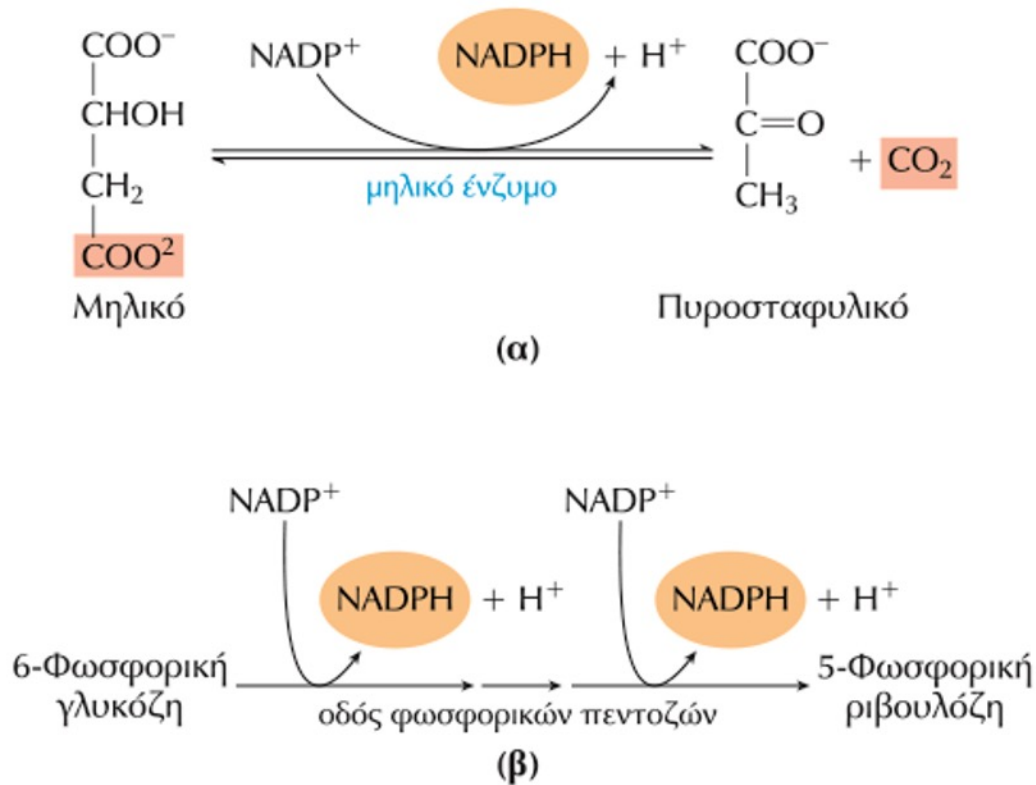
Οξείδωση των λιπαρών οξέων παράγει
στα μιτοχόνδρια ακετυλο-CoA

Γλυκόλυση:

πυροσταφυλικό στο κυτοσόλιο που
μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA στα
μιτοχόνδρια

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

Παραγωγή NADPH σε ηπατοκύτταρα και λιποκύτταρα



ΕΙΚΟΝΑ 21-9 Παραγωγή NADPH. Δύο πορείες προς το NADPH που καταλύονται από (α) το μηλικό ένζυμο και (β) την οδό των φωσφορικών πεντοζών.

Περιοχές με υψηλή συγκέντρωση NADPH

Κυτταρόπλασμα: ζώα, μαγιά; Χλωροπλάστες: φυτά

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

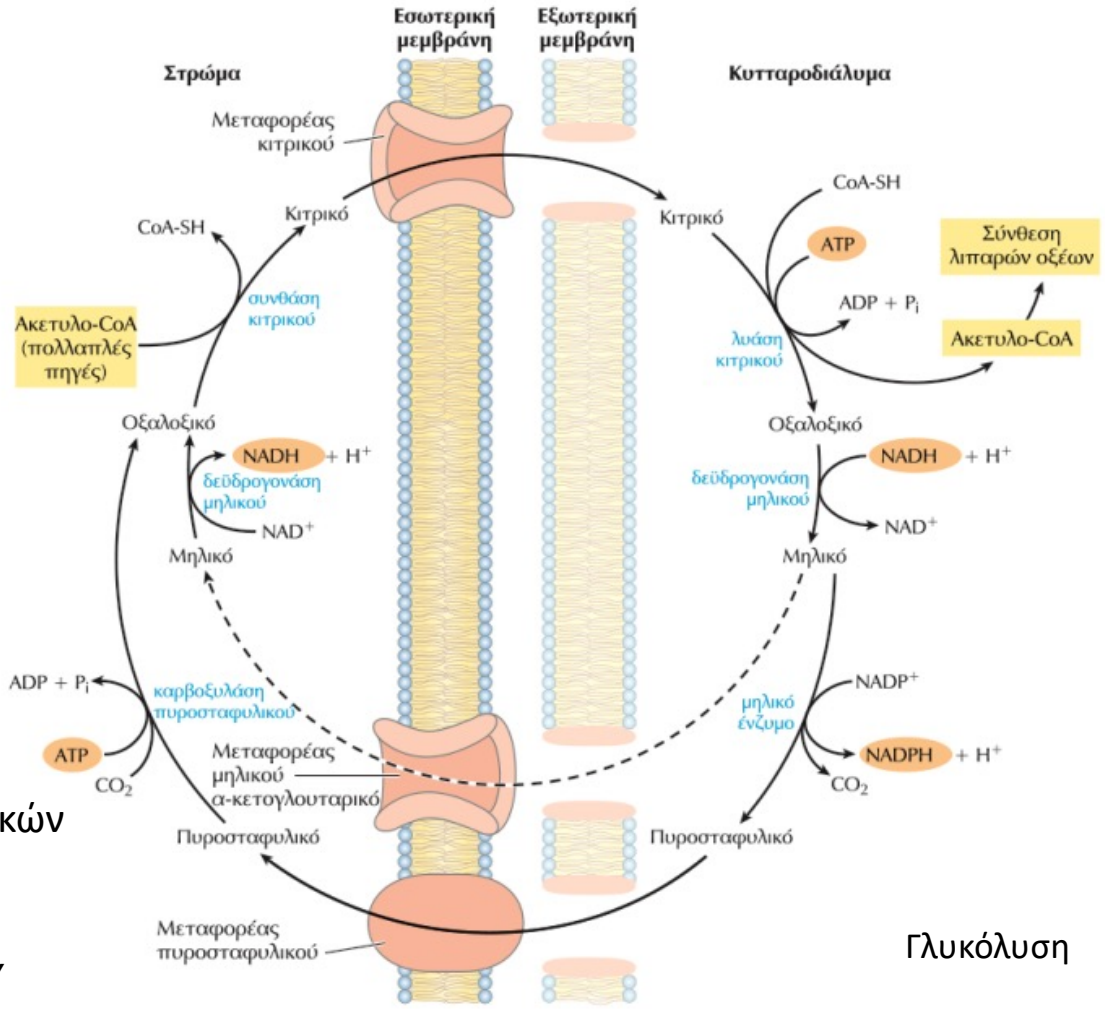
ATP-κιτρική λυάση
Ακετυλο CoA για τη σύνθεση λιπαρών οξέων

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

NADPH.
συνδυασμένη δράση της μηλικής αφυδρογονάσης και μηλικου ενζύμου

συντίθεται από το πορεία των φωσφορικών πεντόζων

Συνεργασία μεταβολικών μονοπατιών



Γλυκόλυση

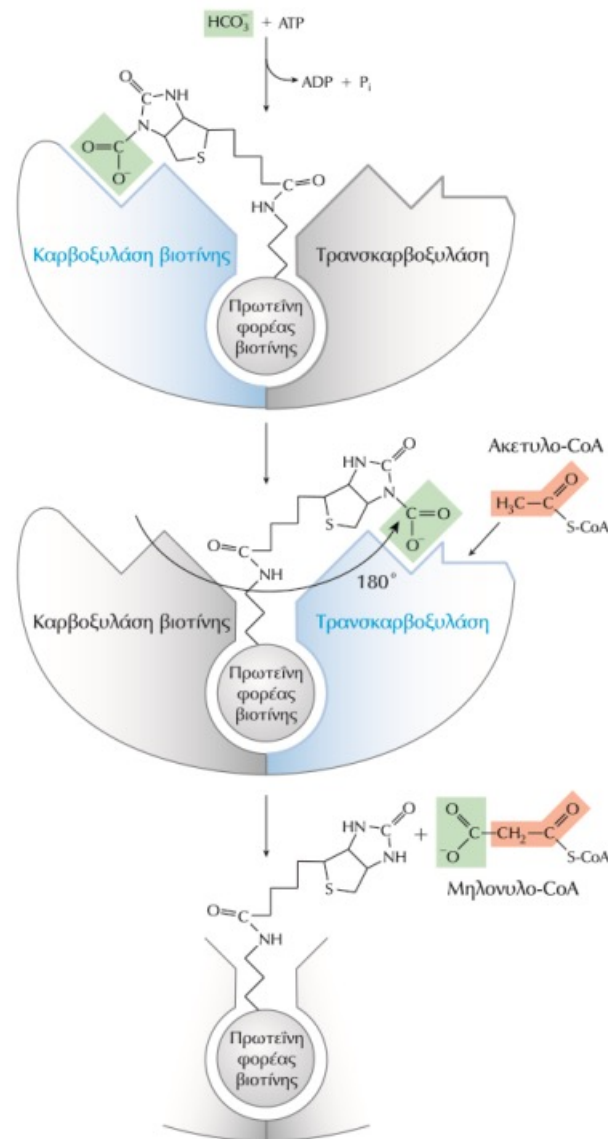
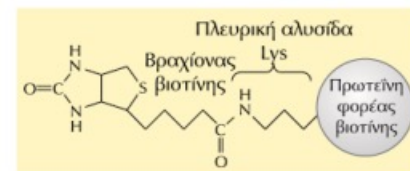
Σύνθεση των λιπαρών οξέων

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



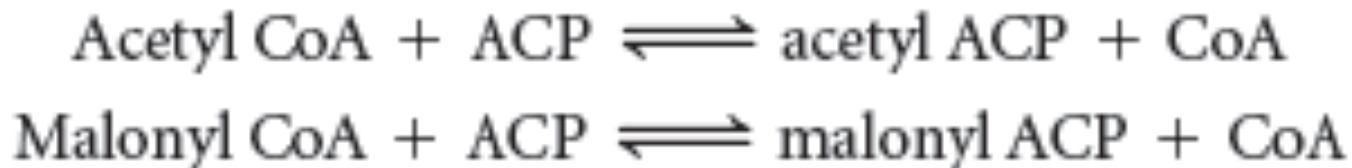
Σύνθεση των λιπαρών οξέων

3. βήμα

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

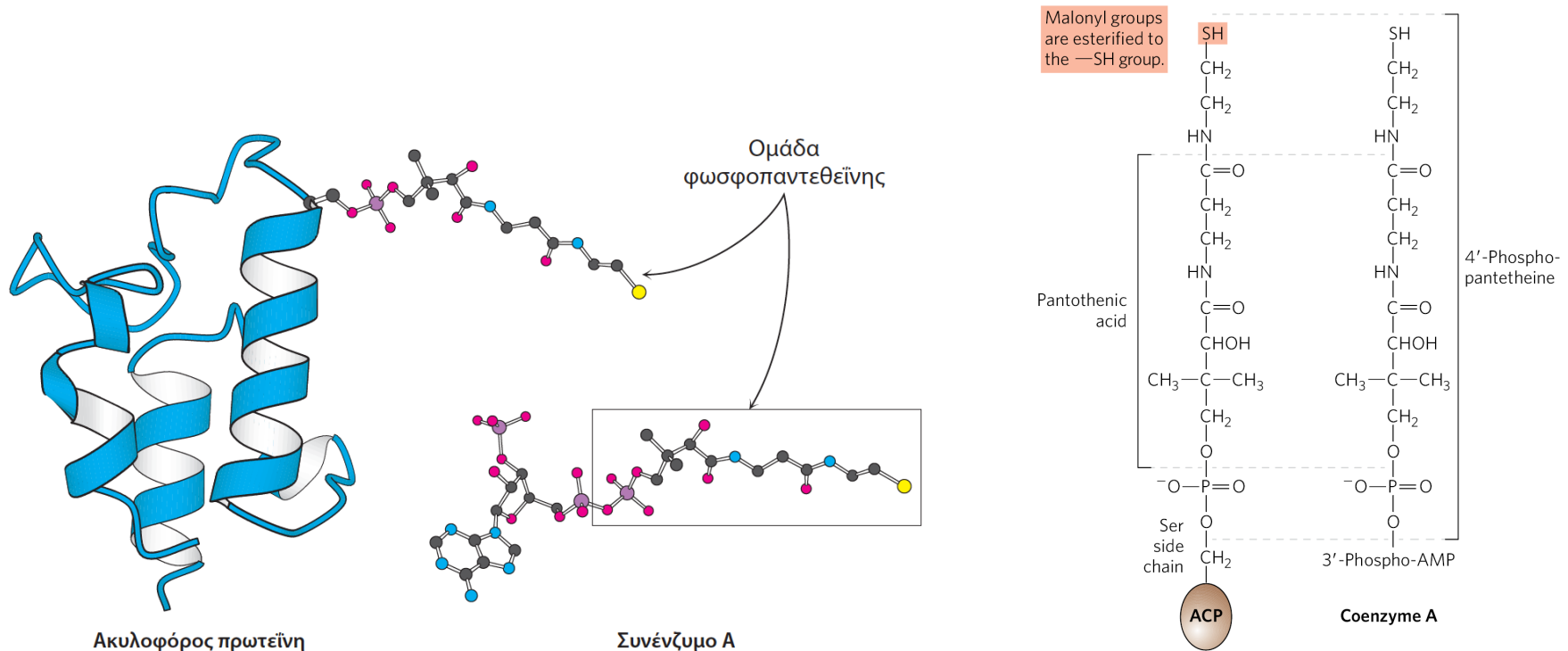


Το τρίτο βήμα είναι η επαναλαμβανόμενη προσθήκη δύο μονάδων άνθρακα για την συνθέση C₁₆ λιπαρού οξέος.

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 Φωσφοπαντεθεινή. Τόσο η ακυλοφόρος πρωτεΐνη όσο και το συνένζυμο A περιέχουν φωσφοπαντεθεινή 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

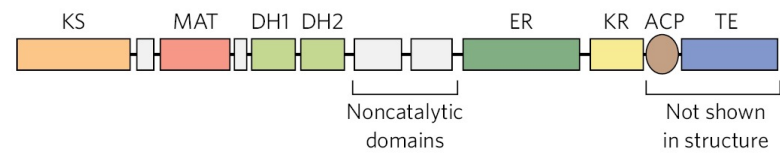
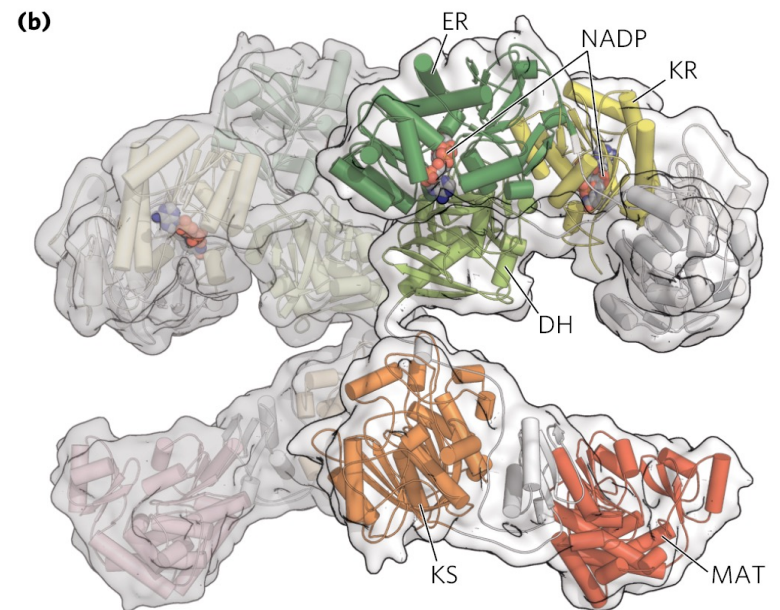
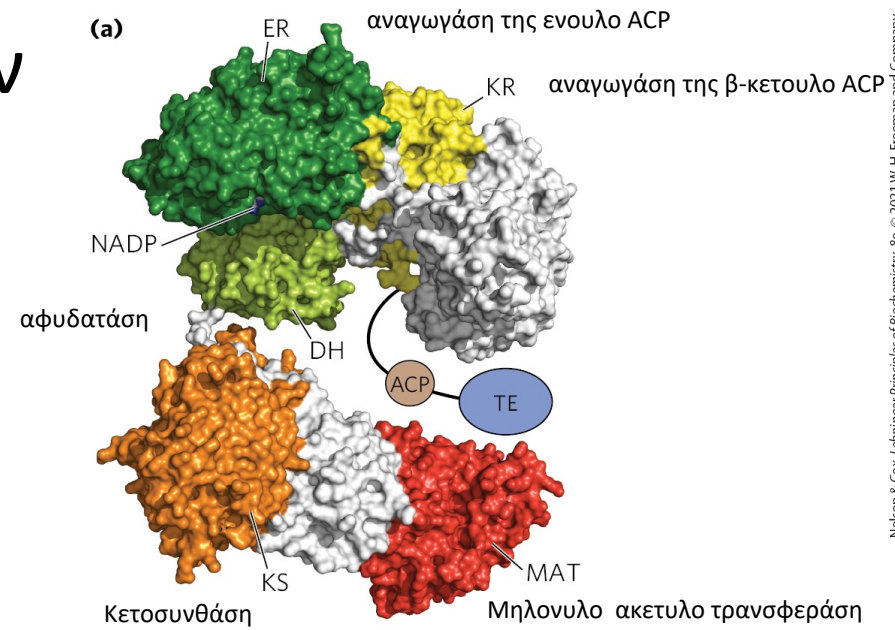
Οι αντιδράσεις είναι παρόμοιες σε *E. coli* και τα ζώα.

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

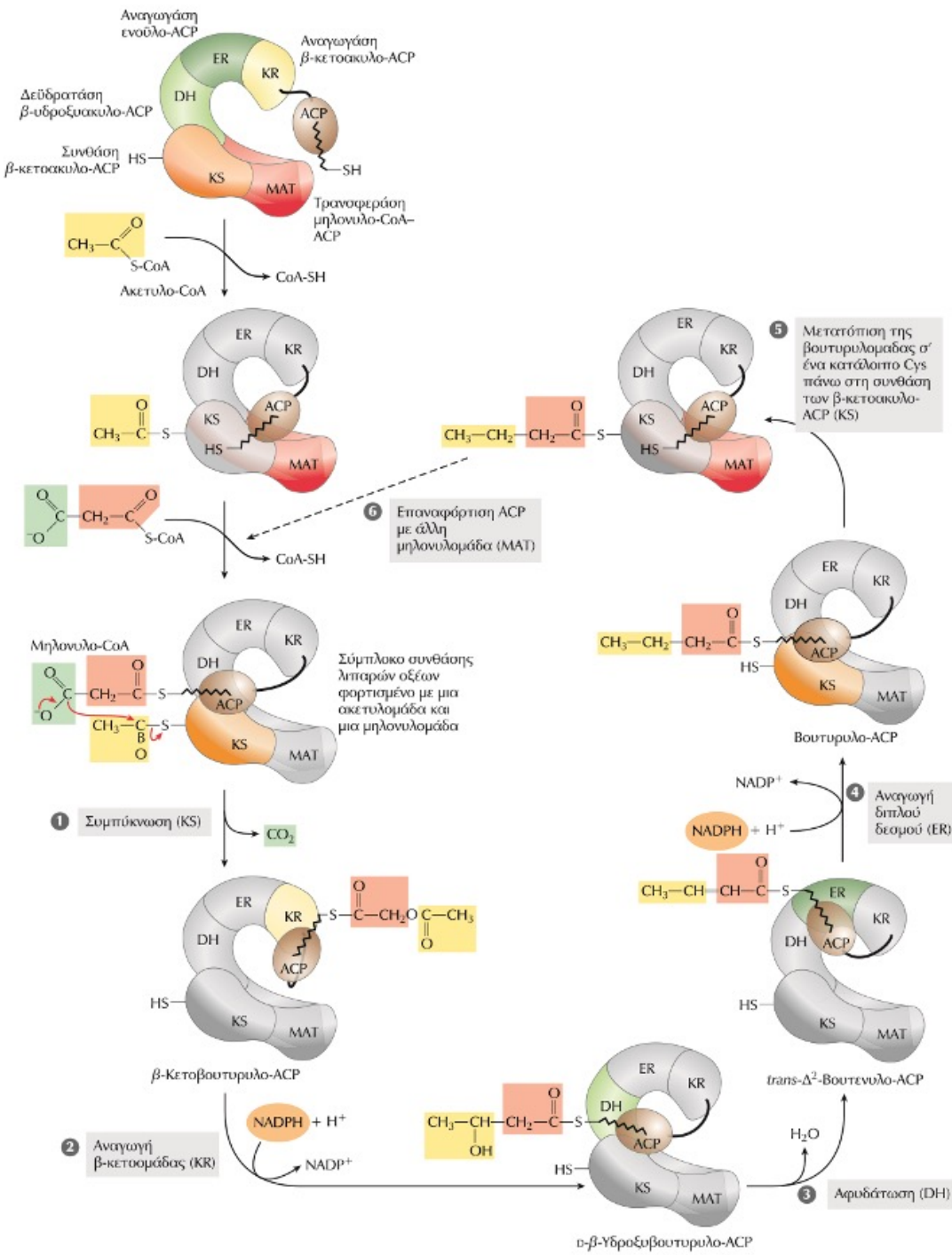
Περιέχει επτά διακριτές ενζυμικές δραστηριότητες και μία ακυλοφόρο πρωτεΐνη (ACP).

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



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

Αναγωγή
Αφυδάτωση
Αναγωγή

Τεσσάρα επαναλαμβανόμενα βήματα που επιμηκύνουν την ακυλο αλυσίδα κατά δύο άνθρακες σε κάθε βήμα

NADPH είναι η πηγή της αναγωγικής ισχύος.

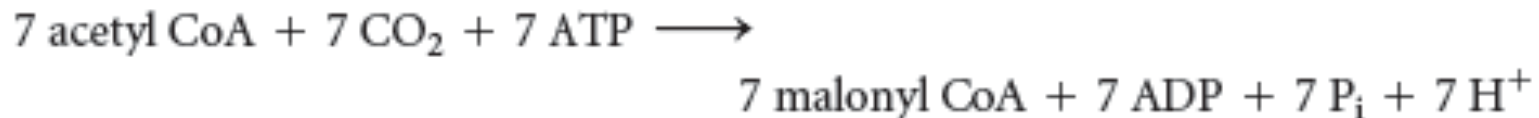
Στοιχειομετρία

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

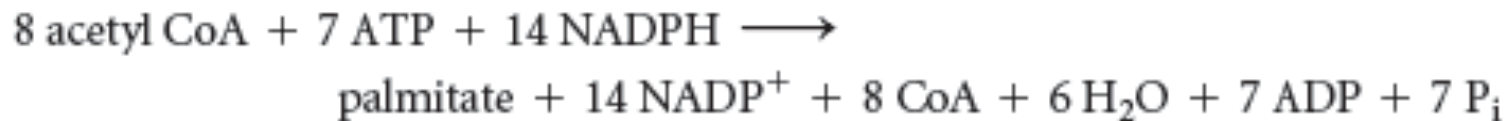
Η στοιχειομετρία για την σύνθεση του παλμιτικού είναι:



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

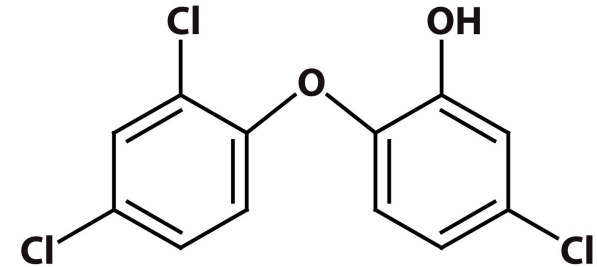
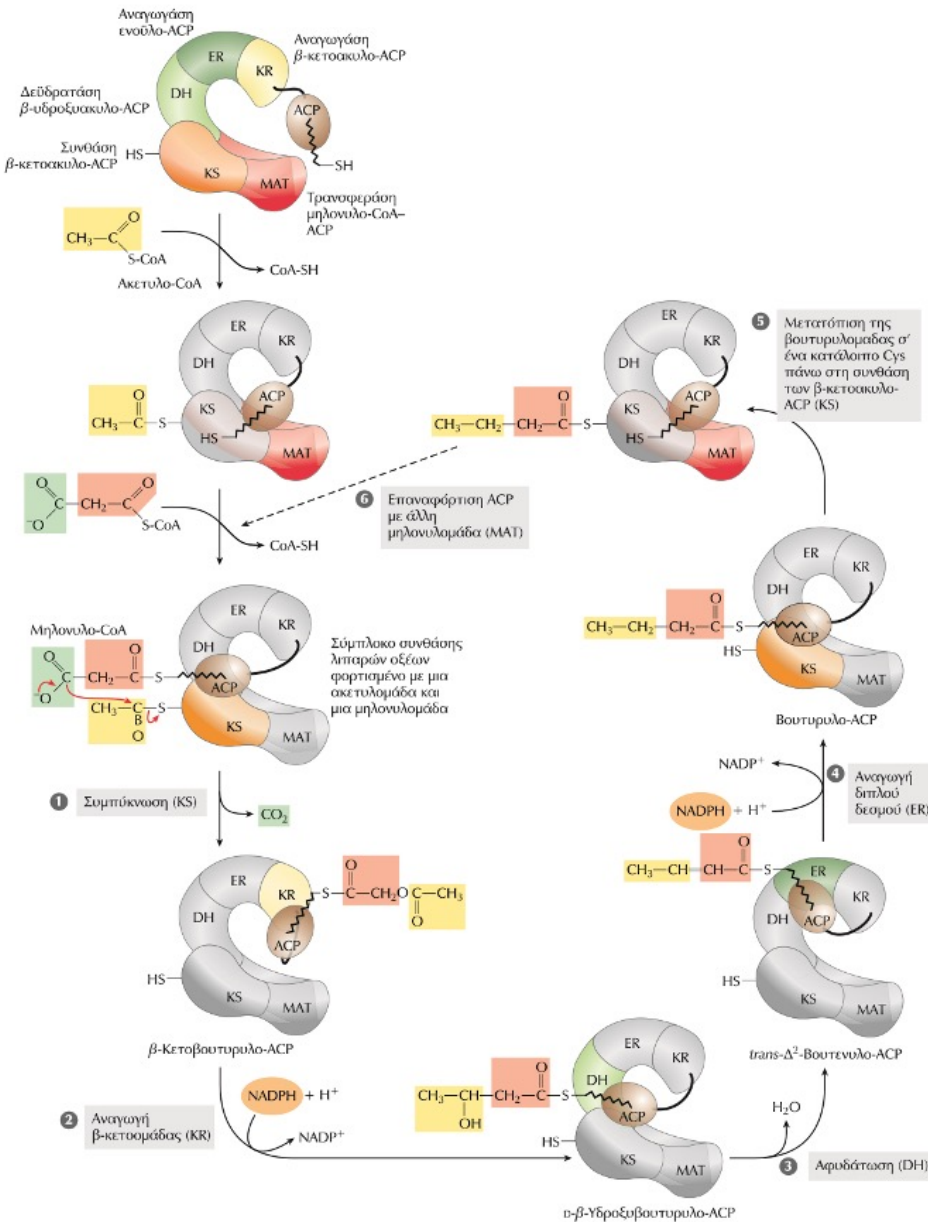


Η στοιχειομετρία για την σύνθεση παλμιτικού από ακετυλ CoA είναι:



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

Αναστολείς



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

triclosan

Η αναγωγή του ενοϋλο 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

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

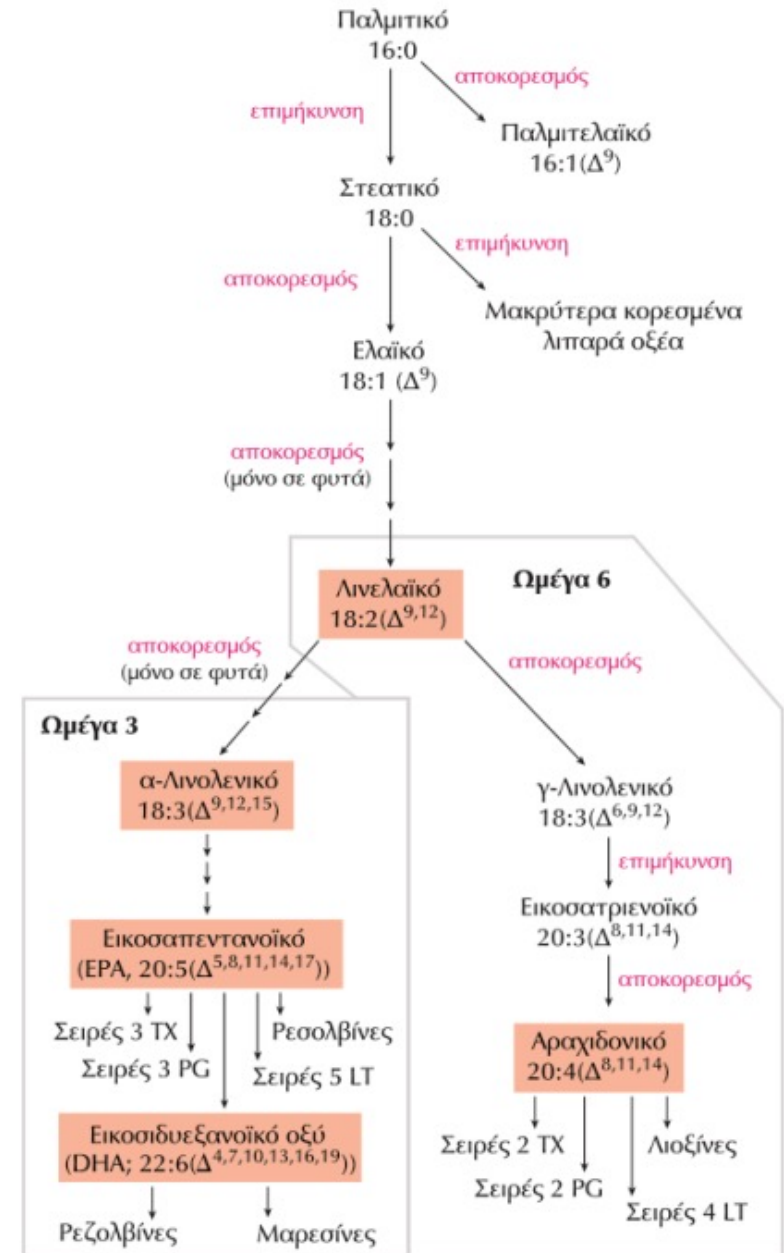
Οι αντιδράσεις στην επιμήκυνση της αλυσίδας είναι παρόμοιες με εκείνες της σύνθεσης των λιπαρών οξέων

Διαφορά

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

απαραίτητα λιπαρά οξέα

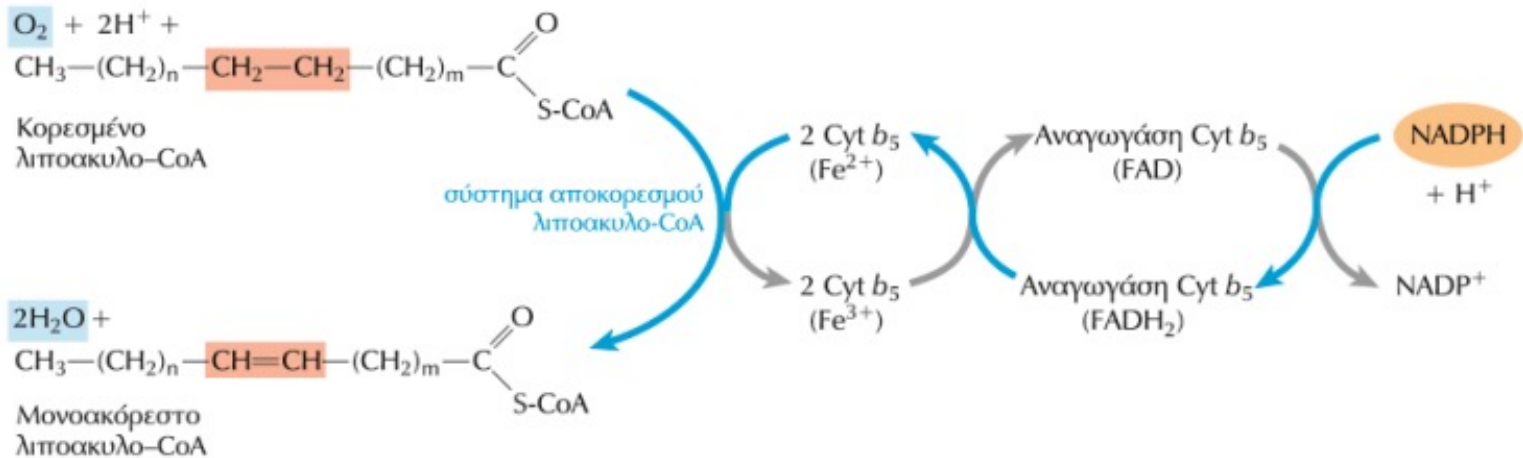
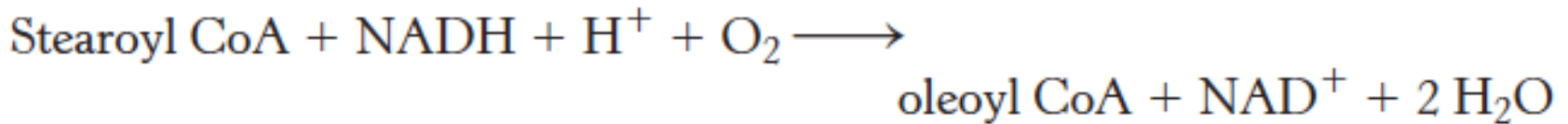
Λινελαϊκό οξύ (18:2) μετατρέπεται με επιμήκυνση και αποκορεσμό σε αραχιδονικό οξύ (C-20:4, Δ5, 8, 11, 14),
Λινολενικό (18:3) επιμήκυνση και αποκορεσμός εικοσαπεντικοϊκό οξύ (EPA. C-20:5, Δ5, 8, 11, 14, 17)



Τροποποιήσεις

Επιμήκυνση & αποκορεσμός

Membrane-bound enzymes generate unsaturated fatty acids



Η εισαγωγή διπλών δεσμών καταλύεται από ένα συγκρότημα τριών μεμβρανικών πρωτεΐνων στην μεμβράνη του ενδοπλασματικού δίκτυου:
b₅ κυτοχρωμική αναγωγάσης Φλαβοπρωτεΐνη), κυτόχρωμα b₅, αποκορεσμάση.

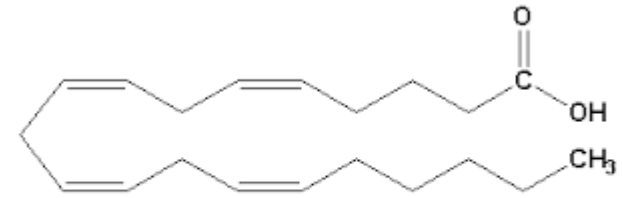
Εικοσανοειδής ορμόνες

Eicosanoid Hormones Are Derived from Polyunsaturated Fatty Acids

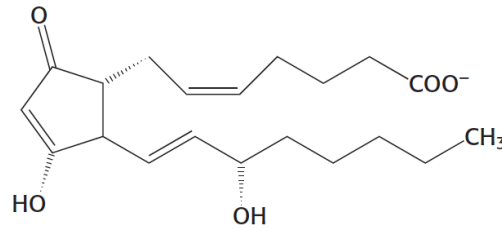
Αραχιδονικό είναι πρόδρομο μόριο για μία ομάδα σήματοδοτικών μορίων με 20 άτομα άνθρακα (εικοσανοειδή).

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

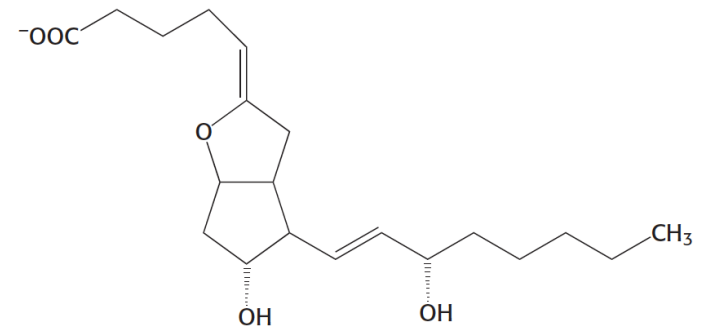
Προσταγλανδίνες
Θρομβοξανια
Λευκοτριένια



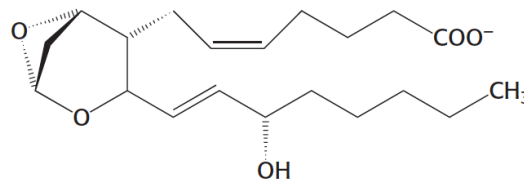
Arachidonic Acid
(all-cis-5,8,11,14-eicosatetraenoic acid)



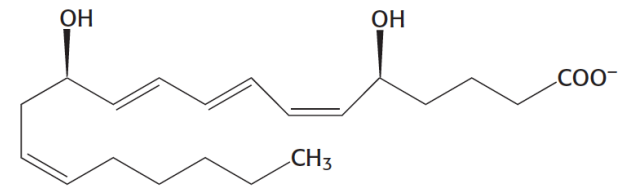
Προσταγλανδίνη E₂



Προστακυκλίνη (PGI₂)



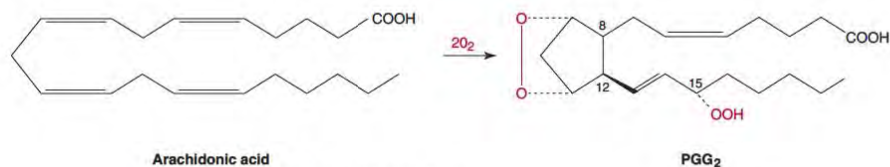
Θρομβοξανια A₂ (TXA₂)



Λευκοτριένιο B₄

Εικοσανοειδής ορμόνες

Eicosanoid Hormones Are Derived from Polyunsaturated Fatty Acids



Arachidonic acid
Figure 18.65 Cyclooxygenase reaction.

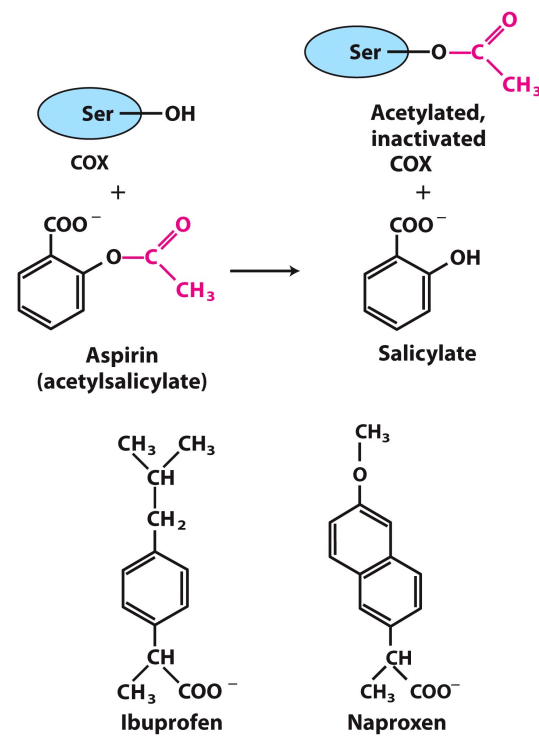
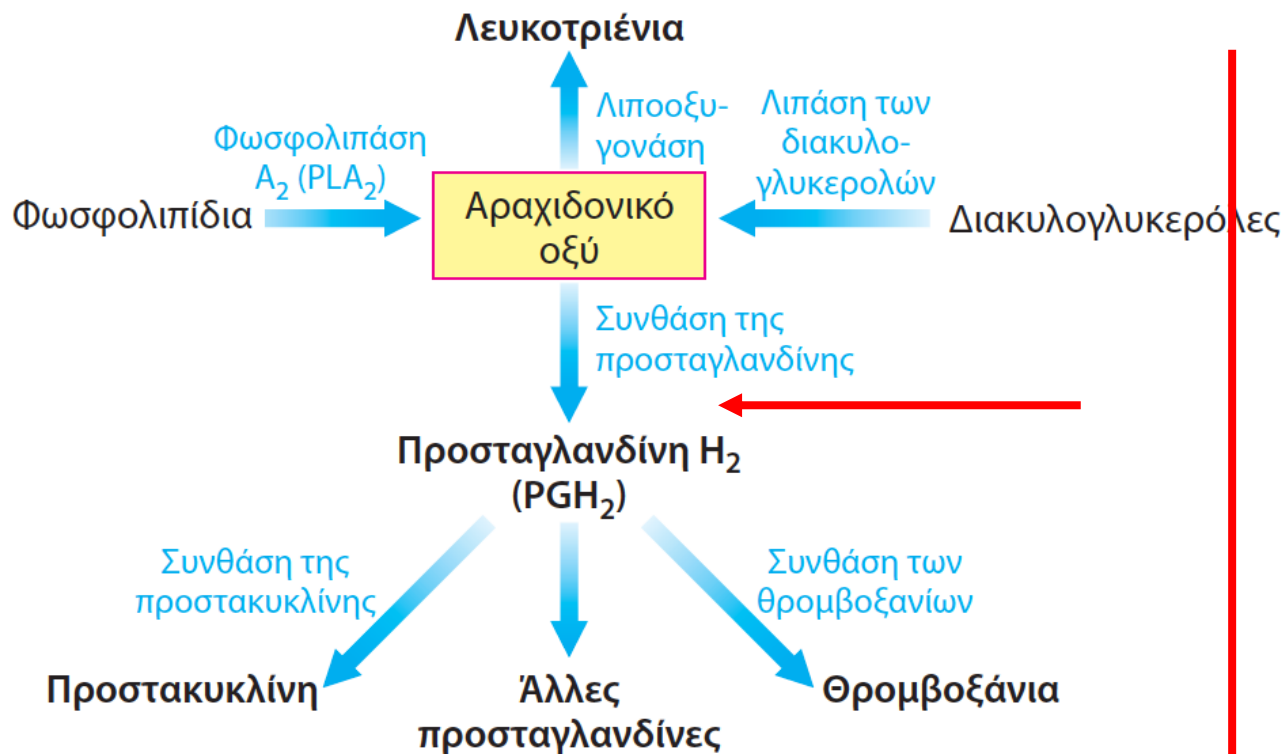
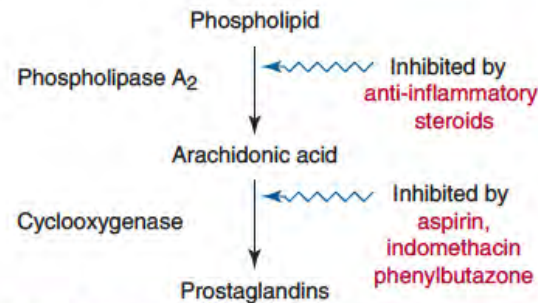
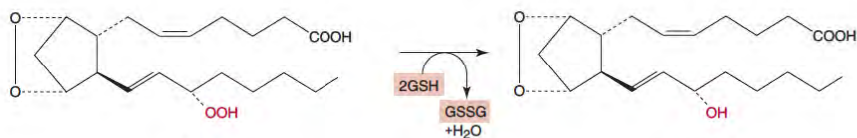


Figure 21-15b
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Έλεγχος του μεταβολισμού

Acetyl CoA Carboxylase Is Regulated by Conditions in the Cell

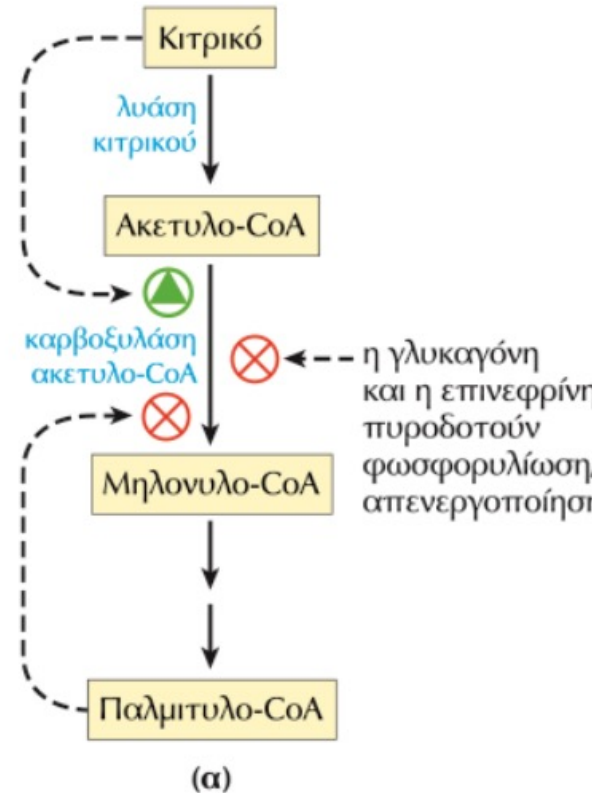
βραχυπρόθεσμος έλεγχος

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

Κιτρικό μετριάζει την αναστολή που οφείλεται στην φωσφορυλίωση.

Παλμιτοΐλ 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

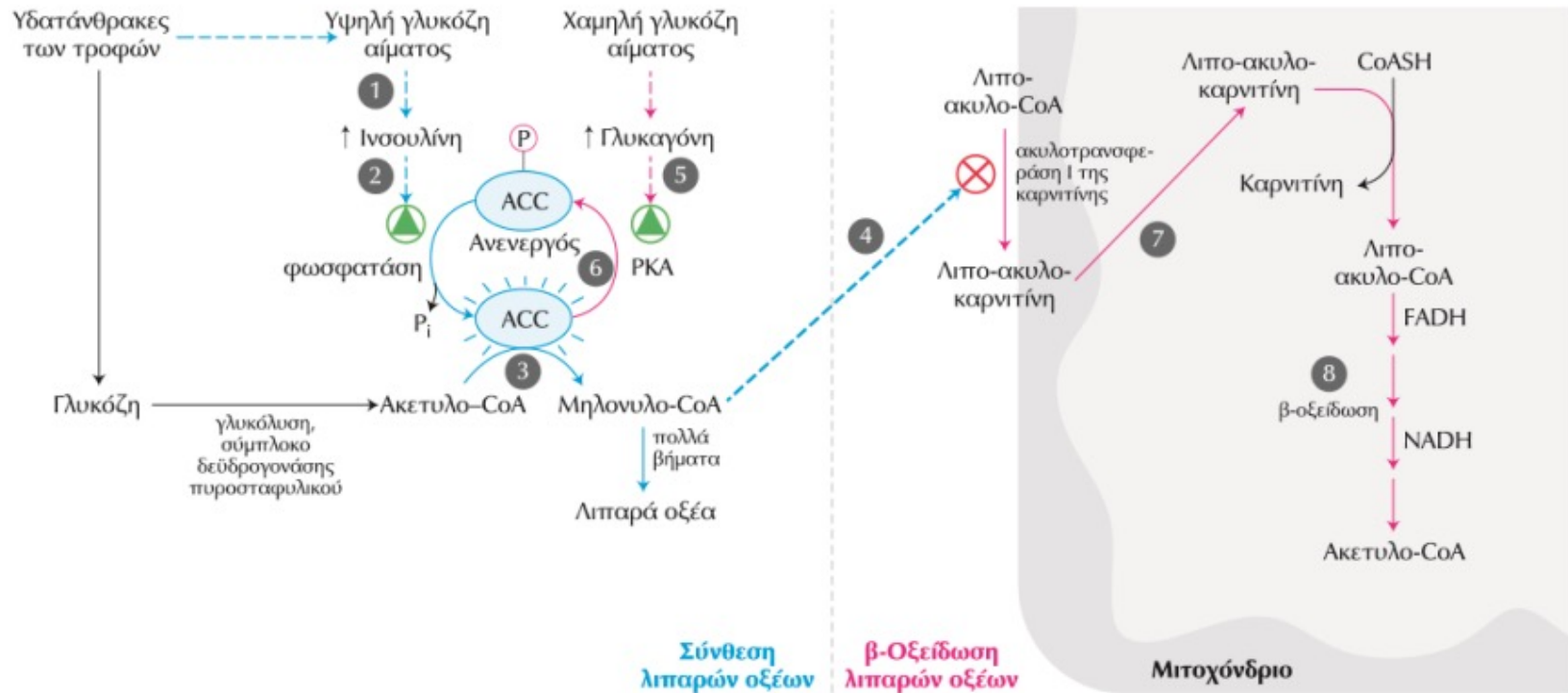


(β)

Ελεγχος του μεταβολισμού

Acetyl CoA Carboxylase Is Regulated by Conditions in the Cell

Συντονισμένη ρύθμιση της σύνθεσης και της αποικοδόμησης των λιπαρών οξέων



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

Έλεγχος του μεταβολισμού

Acetyl CoA Carboxylase Is Regulated by a Variety of Hormones

μακροπρόθεσμος έλεγχος

Τα ένζυμα της σύνθεσης λιπαρών οξέων ρυθμίζονται με προσαρμοαστικό έλεγχο.

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

Δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες/φτωχή σε λιπαρά

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

Σύνοψη

- Τριακυλογλυκερόλες είναι πολύ συμπυκνωμένες αποθήκες ενέργειας
- Η χρήση των λιπαρών οξέων ως καυσίμου απαιτεί τρία στάδια επεξεργασίας
- Ακόρεστα και λιπαρά οξέα με περιττό αριθμο ατόμων ανθράκων απαιτούν επιπλέον βήματα για την αποικοδόμηση
- Τα λιπαρά οξέα συντίθενται απο 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