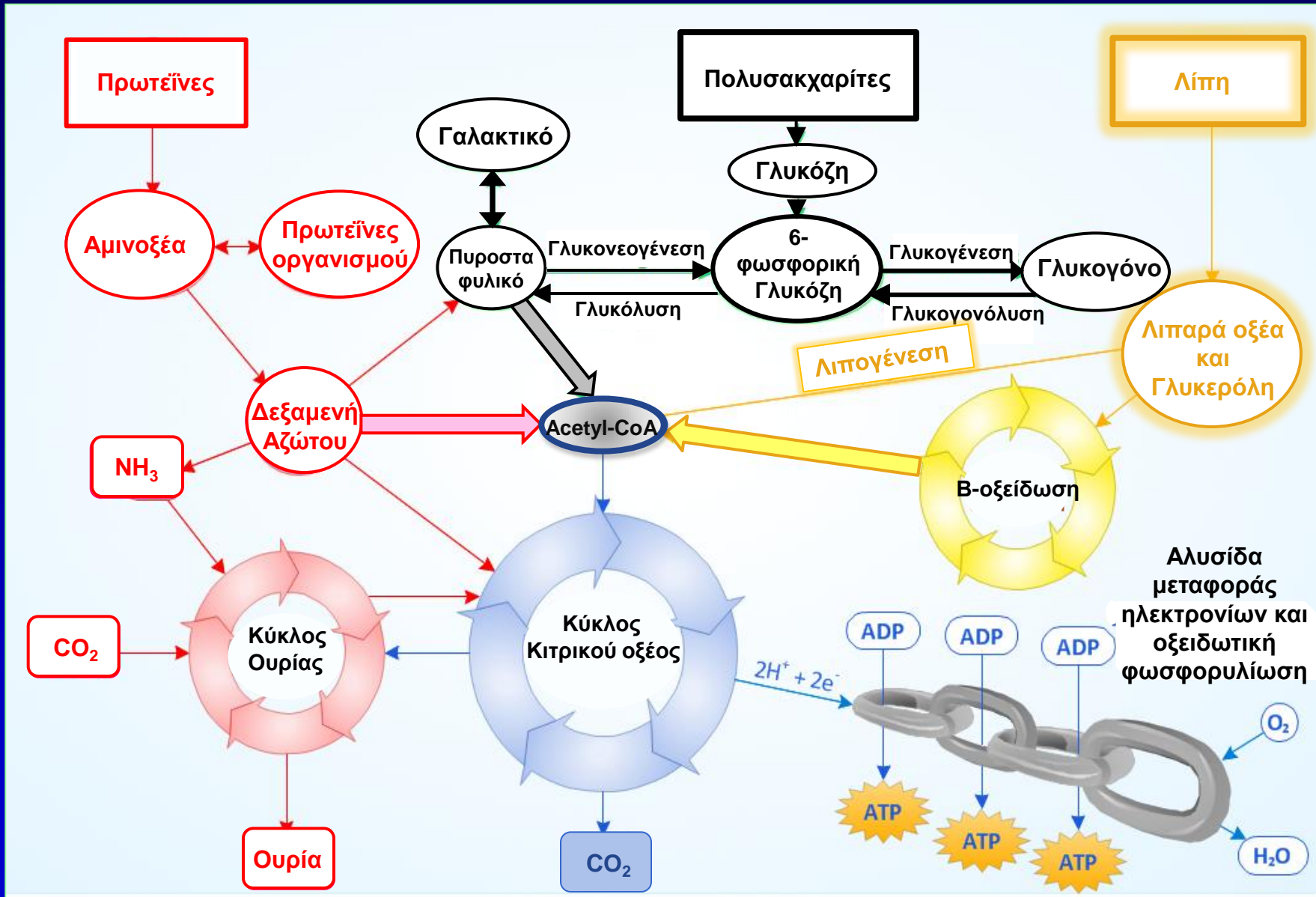


Μεταβολισμός λιπαρών οξέων



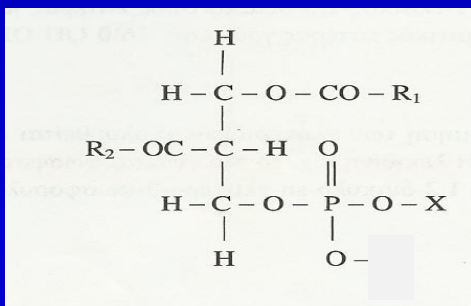
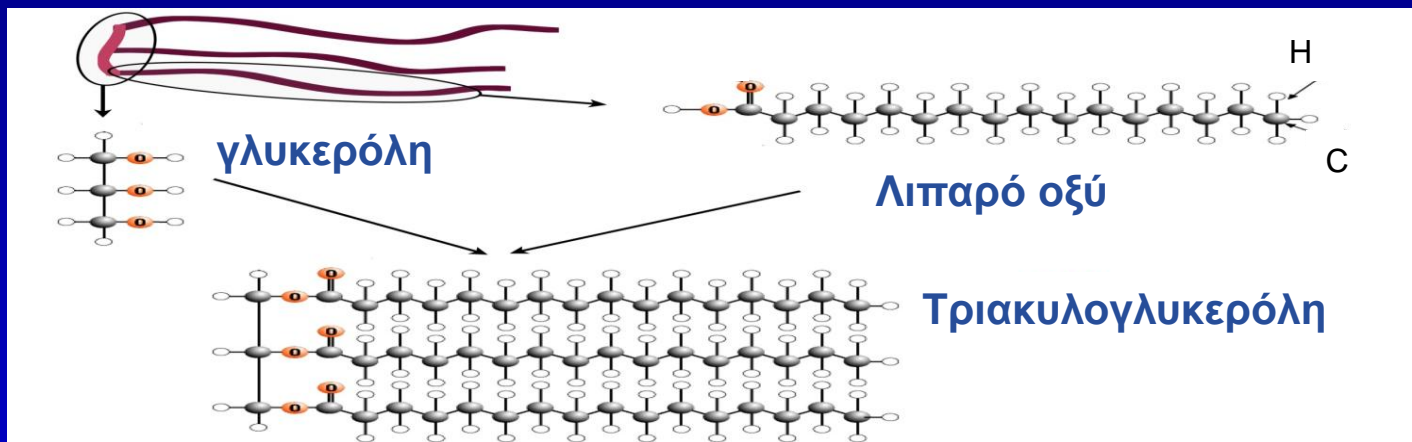
Εισαγωγικά: Χημική δομή των λιπιδίων

Λιπίδια:

α. **Απλά λιπίδια:** τερπένια, στεροειδή, εστέρες αλκοολών με λιπαρά οξέα, μονο-, δι- και τριγλυκερίδια (λίπη).

β. **Σύνθετα λιπίδια:** πολικά λιπίδια (φωσφολιπίδια, γλυκολιπίδια), λιποπρωτεΐνες.

➤ Το αλκοολικό συστατικό των λιπών είναι η γλυκερόλη, η οποία μπορεί να σχηματίσει μονο-, δι- και τρι-εστέρες. Οι ενώσεις αυτές μαζί με τα λιπαρά οξέα χαρακτηρίζονται ως μονοακυλο-, διακυλο- και τριακυλογλυκερόλες αντίστοιχα.



Φωσφατιδικό οξύ

X: $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ αιθανολαμίνη → Κεφαλίνες

X: $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ Χολίνη → Λεκιθίνες

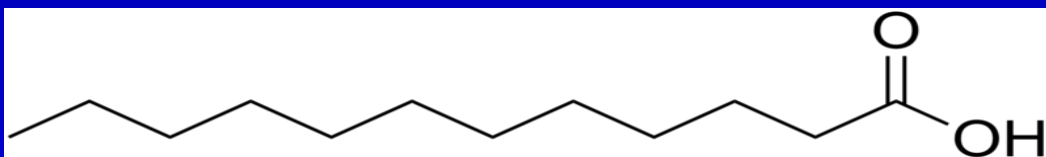
Φωσφολιπίδια

(κύρια δομικά συστατικά των βιολογικών μεμβρανών)

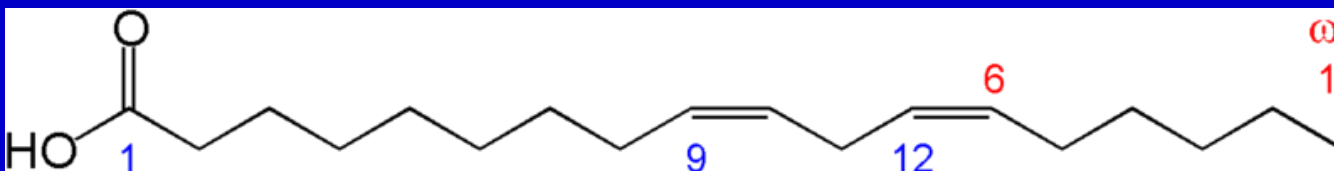
Εισαγωγικά: Ονοματολογία λιπαρών οξέων

➤ Τα οξέα που περιέχονται στα λίπη ανήκουν στην κατηγορία των μη διακλαδούμενων καρβοξυλικών οξέων δηλαδή των **λιπαρών οξέων**.

Αριθμός ατόμων άνθρακα	Αριθμός διπλών δεσμών	Κοινό όνομα	Συστηματικό όνομα	Χημικός τύπος
12	0	Λαυρικό	<i>n</i> -Δωδεκανικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COO}^-$
14	0	Μυριστικό	<i>n</i> -Δεκατετρανικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COO}^-$
16	0	Παλμιτικό	<i>n</i> -Δεκαεξανικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COO}^-$
18	0	Στεατικό	<i>n</i> -Δεκαοκτανικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}^-$
20	0	Αραχιδικό	<i>n</i> -Εικοσανικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COO}^-$
22	0	Βεχενικό	<i>n</i> -Εικοσιδυονικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COO}^-$
24	0	Λιγνοκερικό	<i>n</i> -Εικοσιτετρανικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COO}^-$
16	1	Παλμιτελαϊκό	<i>cis</i> - Δ^9 -Δεκαεξενικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COO}^-$
18	1	Ελαϊκό	<i>cis</i> - Δ^9 -Δεκαοκτενικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COO}^-$
18	2	Λινελαϊκό	<i>cis,cis</i> - Δ^9,Δ^{12} - Δεκαοκταδιενικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_2(\text{CH}_2)_6\text{COO}^-$
18	3	Λινολενικό	όλο- <i>cis</i> - $\Delta^9,\Delta^{12},\Delta^{15}$ - Δεκαοκτατριενικό	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{COO}^-$
20	4	Αραχιδονικό	όλο- <i>cis</i> - $\Delta^5,\Delta^8,\Delta^{11},\Delta^{14}$ - Εικοσιτετρανικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{COO}^-$

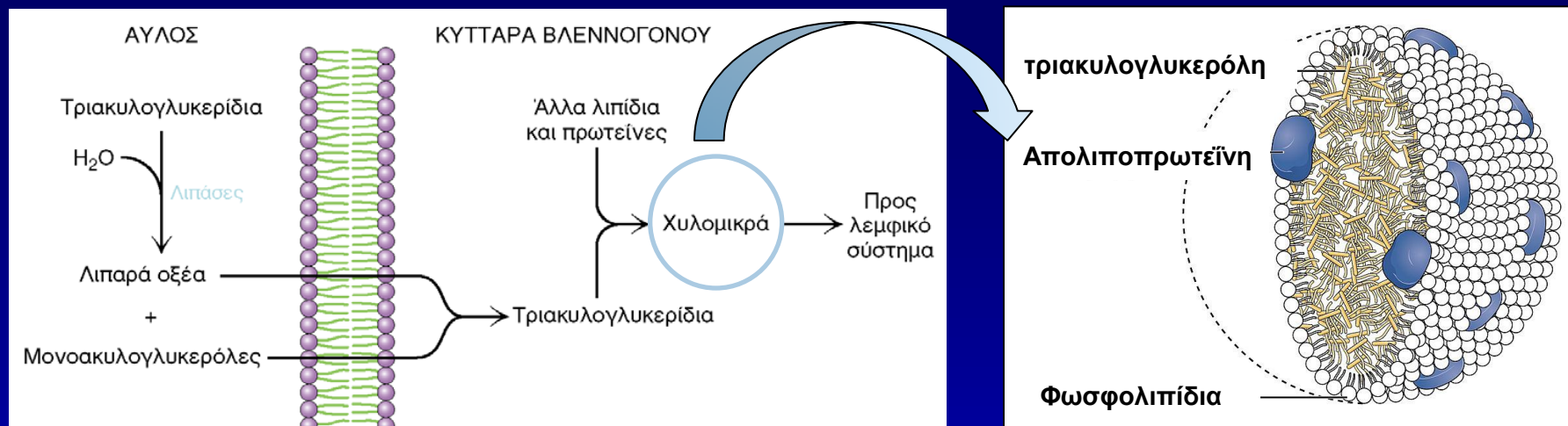


Λαυρικό
n-Δωδεκανικό



Λινελαϊκό
cis-, *cis*-, Δ^9 , Δ^{12}
Δεκαοκταδιενικό

Απορρόφηση των λιπιδίων της τροφής: Σχηματισμός χυλομικρών



Μετά την απορρόφηση τους, οι τριακυλογλυκερόλες **επανασυντίθεται** από τα προϊόντα διάσπασης και συσκευάζονται μαζί με άλλα λιπίδια και απολιποπρωτεΐνες για να σχηματίσουν τα **χυλομικρά**

- Τα χυλομικρά, απελευθερώνονται στο **λεμφικό σύστημα** και έπειτα στην **κυκλοφορία του αίματος**, και μεταφέρουν τα **λιπίδια** στους ιστούς όπου και θα χρησιμοποιηθούν.
- Στον **λιπώδη ιστό** και στους **μυς**, οι τριακυλογλυκερόλες αποικοδομούνται για ακόμη μια φορά, σε **λιπαρά οξέα** και **μονο-ακυλογλυκερόλη** με τη βοήθεια της **λιποπρωτεϊνικής λιπάσης**, για την μεταφορά τους στα κύτταρα.

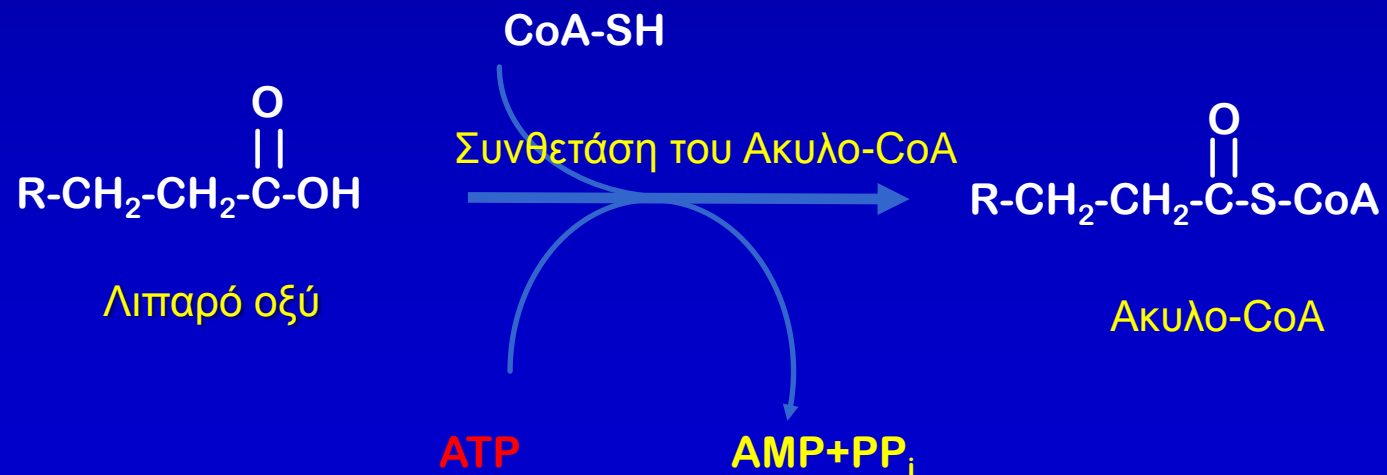
Επισκόπηση του καταβολισμού των λιπαρών οξέων.

- Ο μεταβολισμός των λιπών ξεκινά με τη διάσπαση τους σε γλυκερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα.
 - Η **γλυκερόλη** μπορεί να μετατραπεί σε πυροσταφυλικό ή γλυκόζη στο ήπαρ (γλυκόλυση ή γλυκονεογένεση).
 - Τα **λιπαρά οξέα** αφού πρώτα **ενεργοποιηθούν** στο κυτταρόπλασμα, με κατανάλωση ενέργειας ισοδύναμης δύο μορίων ATP, μεταφέρονται στη **μιτοχονδριακή μήτρα**, όπου και οξειδώνονται.
- A) Ενεργοποίηση:** Το καρβοξύλιο στη θέση C1 του λιπαρού οξέος ενεργοποιείται με πρόσδεση στο **συνένζυμο A (CoA)** με αποτέλεσμα το σχηματισμό του **ακυλο-CoA**.
- B) Αντιδράσεις πλήρους οξειδωσης των λιπαρών οξέων σε CO₂ και H₂O:**
- Οξείδωση των λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας σε **ακετυλο-CoA** (β-οξειδωση).
 - Οξείδωση του **ακετυλο-CoA** σε CO₂ στον κύκλο του κιτρικού οξέος.
 - Μεταφορά **ηλεκτρονίων** από ανηγμένους φορείς ηλεκτρονίων στη **μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα**.

Καταβολισμός των λιπαρών οξέων.

1) Ενεργοποίηση λιπαρών οξέων:

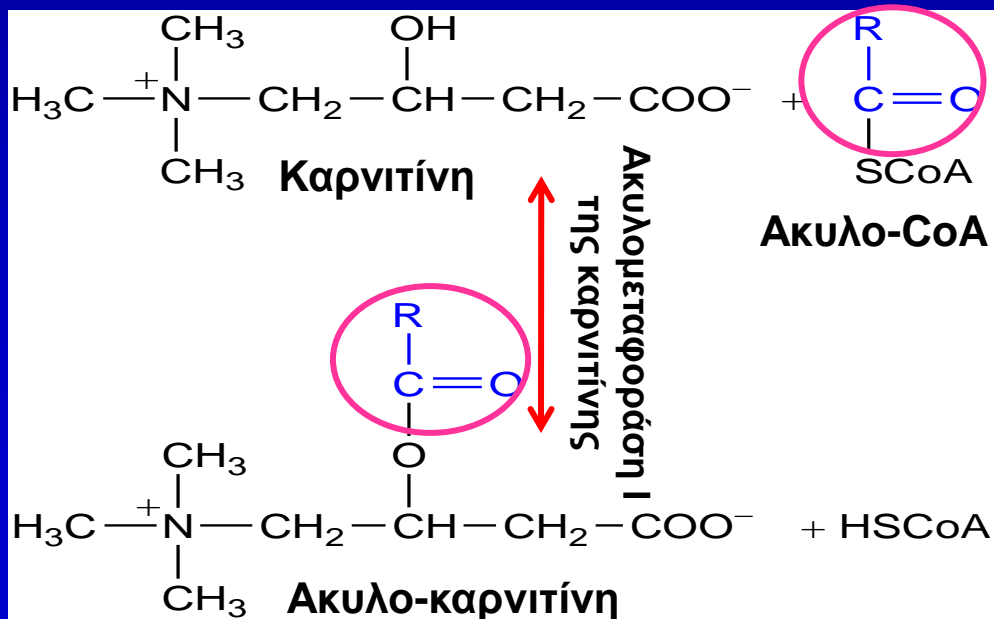
- Τα λιπαρά οξέα είναι **αδρανή** (από χημικής άποψης) και έτσι, για να αποικοδομηθούν, πρέπει πρώτα να **ενεργοποιηθούν**.
- Η αντίδραση ενεργοποίησης, περιλαμβάνει το σχηματισμό ενός **θειοεστερικού δεσμού** μεταξύ της **καρβοξυλομάδας** του λιπαρού οξέος και της **σουλφυδρυλομάδας (-SH)** του συνενζύμου A (CoA).
- Το ένζυμο **συνθετάση του ακυλο-CoA**, καταλύει την αντίδραση, η οποία λαμβάνει χώρα στην **εξωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου**.
- Για το σχηματισμό θειοεστέρων από **λιπαρά οξέα και CoA** απαιτείται διάσπαση **δύο** δεσμών υψηλής ενέργειας.



Καταβολισμός των λιπαρών οξέων.

2) Μεταφορά των ενεργοποιημένων λιπαρών οξέων μακριάς αλυσίδας στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου.

- Προκειμένου να οξειδωθούν, τα συνδεδεμένα με CoA λιπαρά οξέα θα πρέπει πρώτα να περάσουν την διπλή μιτοχονδριακή μεμβράνη.
- Η εξωτερική μεμβράνη είναι διαπερατή για το ακυλο-CoA, ενώ αντιθέτως η εσωτερική μεμβράνη είναι αδιαπέραστη εξαιτίας της πολικότητας του CoA τμήματος.
- Τα λιπαρά οξέα μεταφέρονται από ένα διαμεμβρανικό μόριο, την **καρνιτίνη**.
- Το ένζυμο **ακυλοτρανσφεράση της καρνιτίνης I** καταλύει τη μεταφορά της **ακυλομάδας** του ακυλο-CoA στην **καρνιτίνη** και το σχηματισμό της **ακυλο-καρνιτίνης**.





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

- Η **ακυλοκαρνιτίνη** που σχηματίζεται, περνά την εσωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου με τη βοήθεια μιας πρωτεΐνης μεταφοράς (μετατοπίαση) **σε ανταλλαγή με καρνιτίνη**.
- Στην μιτοχονδριακή μήτρα, το υπόλειμμα του λιπαρού οξέος μεταφέρεται **πάλι** από την ακυλο-καρνιτίνη **στο CoA** με τη βοήθεια της ακυλομεταφοράσης της καρνιτίνης II.

Οι επόμενες αντιδράσεις συντελούνται στις ακυλο-CoA ενώσεις.

Καταβολισμός των λιπαρών οξέων.

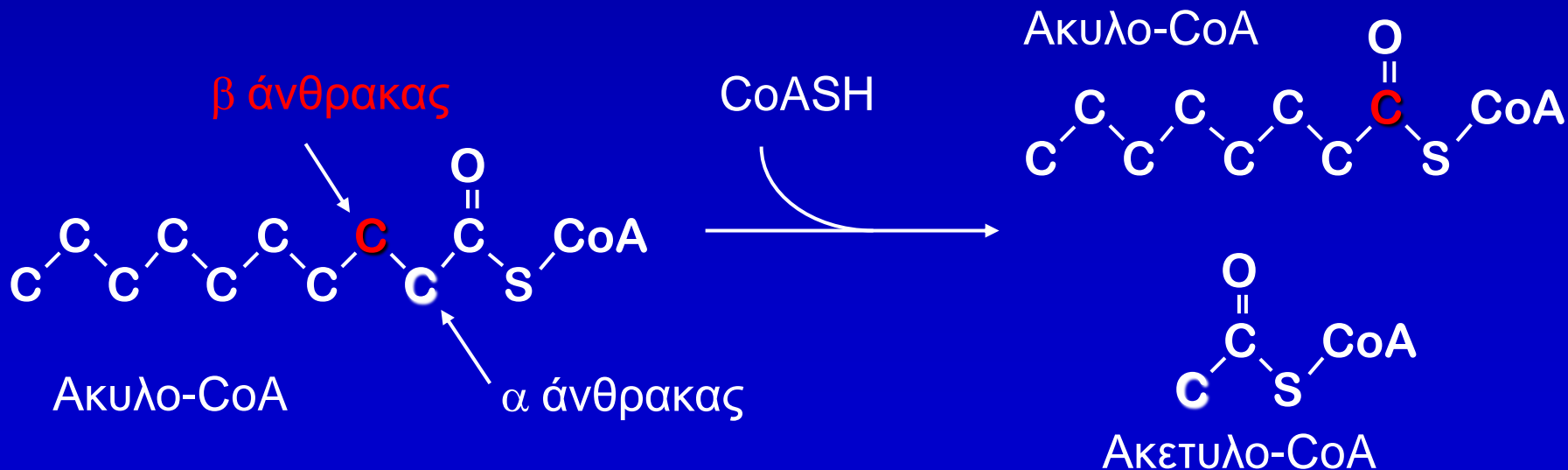
3) Αντιδράσεις β-οξειδωσης λιπαρών οξέων

Τα ενεργοποιημένα λιπαρά οξέα αποικοδομούνται στη μιτοχονδριακή μήτρα με επαναλαμβανόμενους κύκλους τεσσάρων αντιδράσεων:

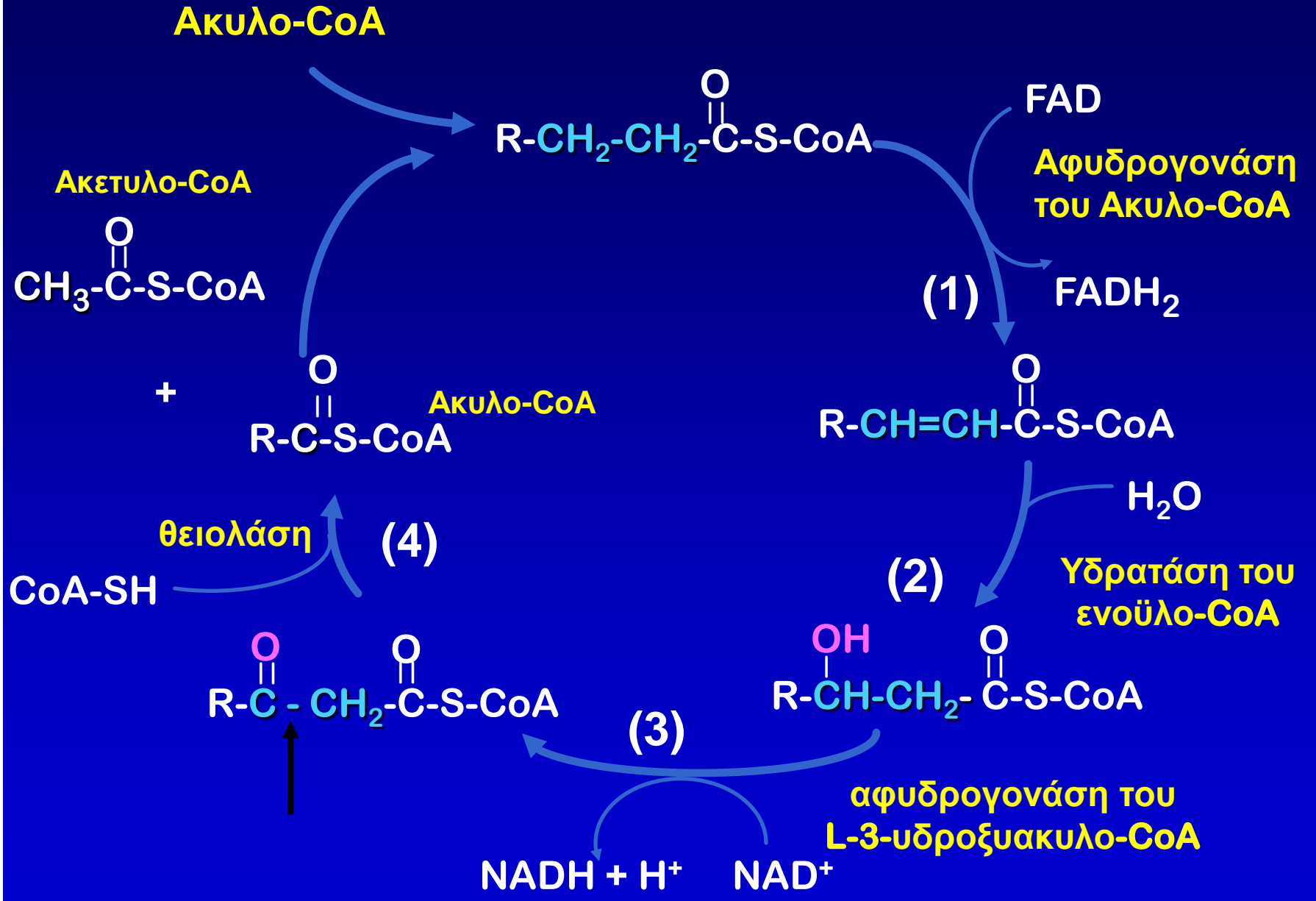
α) μιας οξείδωσης (FAD), β) μιας ενυδάτωσης, γ) μιας δεύτερης οξείδωσης (NAD⁺) και δ) μιας διάσπασης με την παρεμβολή ενός μορίου CoA.

➤ Οι τέσσερις αντιδράσεις αφορούν το β-άτομο άνθρακα και γι' αυτό ονομάζονται **αντιδράσεις β-οξειδωσης**

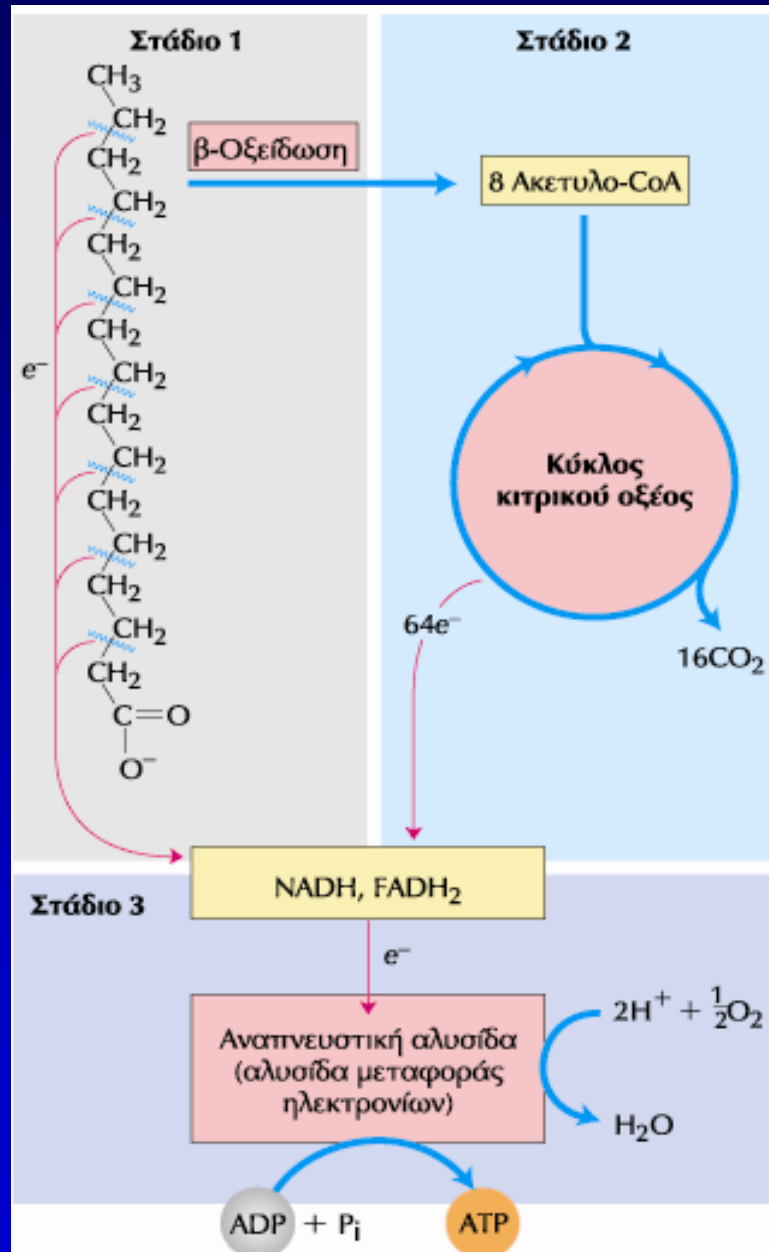
➤ Σε κάθε κύκλο αντιδράσεων απομακρύνονται **μονάδες δύο ατόμων άνθρακα**, δηλαδή, το ακυλο-CoA μικραίνει κατά δύο άτομα άνθρακα ενώ συγχρόνως παράγονται **FADH₂, NADH, και ακετυλο-CoA**.



Αλληλουχία αντιδράσεων β-οξειδωσης



Πλήρης οξείδωση των λιπαρών οξέων σε CO₂ και H₂O



➤ Σε κάθε κύκλο αντιδράσεων της β-οξείδωσης των λιπαρών οξέων παράγονται 1 FADH₂, 1 NADH και 1 ακετυλο-CoA.

➤ Το σχηματιζόμενο ακετυλο-CoA αποικοδομείται άμεσα μέσω του κύκλου του κίτρικού οξέως.

➤ Τα ανηγμένα συνένζυμα NADH και FADH₂ επανοξειδώνονται μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας.

Υπενθύμιση: Η ενεργειακή απόδοση είναι:

1) **Θεωρητικά:** 12 ATP/ακετυλο-CoA, 2 ATP/FADH₂ και 3 ATP/NADH

2) **In vivo:** 10 ATP/ακετυλο-CoA, 1.5 ATP/FADH₂ και 2.5 ATP/NADH

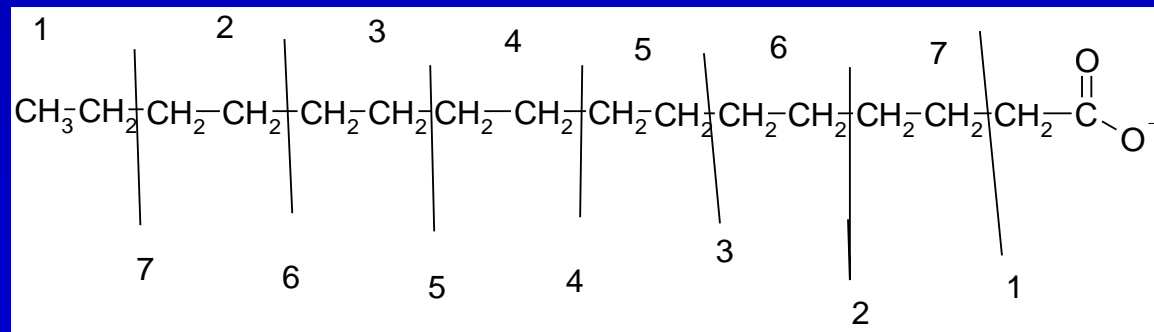
Παράδειγμα: Ενεργειακή απόδοση από την πλήρη οξείδωση του παλμιτικού οξέος (C₁₆H₃₂O₂)

Για την αποικοδόμηση του παλμιτικού οξέος απαιτείται αρχικά η ενεργοποίησή του σε παλμιτοϋλο-CoA (Κατανάλωση 2 μορίων ATP).

Ο καταβολισμός του παλμιτοϋλο-CoA (C₁₆-ακυλο-CoA), απαιτεί 7 κύκλους β-οξείδωσης. Στον 7ο κύκλο το C4-κετοακυλο-CoA θειολύεται προς δύο μόρια ακέτυλο-CoA.

Έτσι, από 7 κύκλους β-οξείδωσης έχουμε την παραγωγή 8 μορίων ακέτυλο-CoA τα οποία θα οξειδωθούν περαιτέρω στον κύκλο του κιτρικού οξέος.

Δεδομένου ότι σε κάθε κύκλο β-οξείδωσης παράγονται από ένα μόριο NADH και FADH₂ η συνολική αντίδραση διάσπασης του παλμιτοϋλο-CoA είναι:



Παράδειγμα: Ενεργειακή απόδοση από την πλήρη οξείδωση του παλμιτικού οξέος ($C_{16}H_{32}O_2$)

Έτσι, τα μόρια ATP που τελικώς παράγονται είναι:

Θεωρητικά

7 NADH	→ 21 ATP
7 FADH ₂	→ 14 ATP
8 ακετυλο-CoA	→ 96 ATP

Σύνολο: 131 ATP -2 ATP (ενεργοποίησης)=129!

In vivo

7 NADH	→ 17.5 ATP
7 FADH ₂	→ 10.5 ATP
8 ακετυλο-CoA	→ 80 ATP

Σύνολο: 108 ATP -2 ATP (ενεργοποίησης)=106!

Επομένως, η πλήρης οξείδωση ενός μορίου παλμιτικού οξέος αποδίδει 106 μόρια ATP.

Παράδειγματα: Ενεργειακή απόδοση από την πλήρη οξείδωση λιπαρών οξέων *in vivo*

Τα μόρια ATP που παράγονται από την πλήρη οξείδωση του μυριστικού οξέος ($C_{14}H_{28}O_2$):

14 άτομα άνθρακα = 7 ακετυλο-CoA

6 NADH → 15 ATP

6 FADH₂ → 9 ATP

7 ακετυλο-CoA → 70 ATP

Σύνολο: 94 ATP -2 ATP (ενεργοποίησης)=92!

Τα μόρια ATP που παράγονται από την πλήρη οξείδωση του στεατικού οξέος ($C_{18}H_{36}O_2$):

18 άτομα άνθρακα = 9 ακετυλο-CoA

8 NADH → 20 ATP

8 FADH₂ → 12 ATP

9 ακετυλο-CoA → 90 ATP

Σύνολο: 122 ATP -2 ATP (ενεργοποίησης)=120!

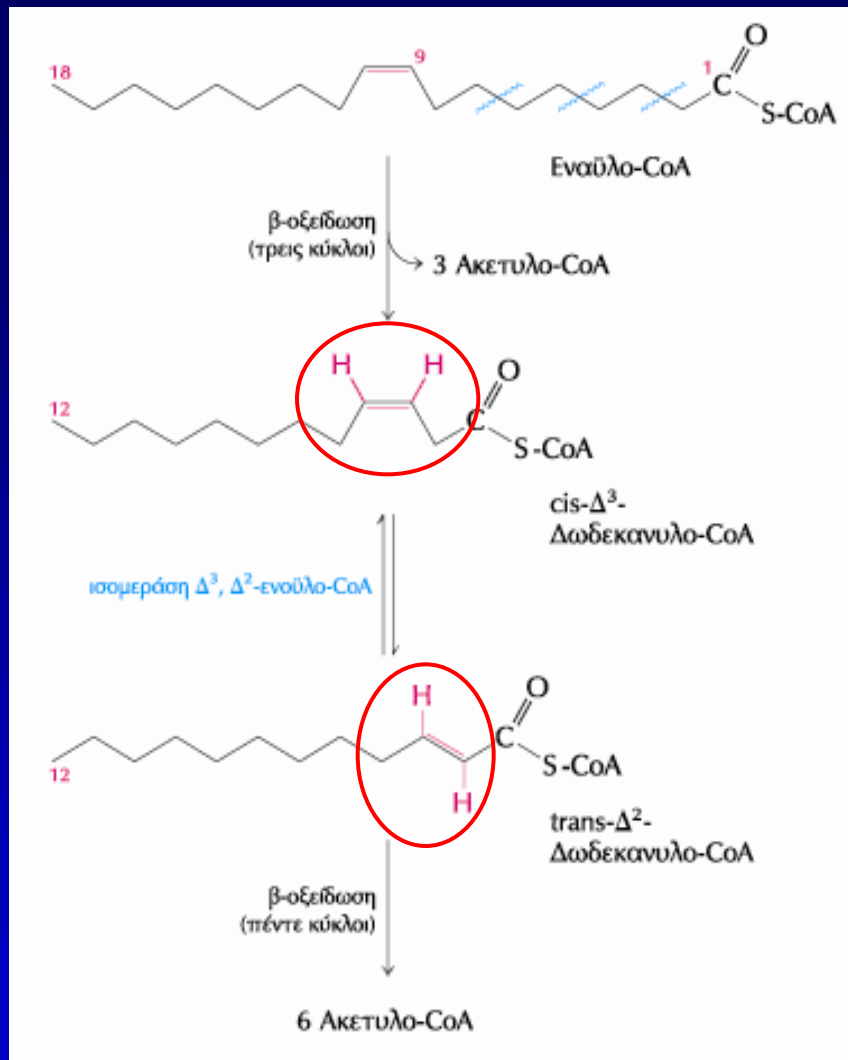
Αποικοδόμηση ακόρεστων λιπαρών οξέων

- Τα περισσότερα λιπαρά οξέα των τριακυλογλυκερολών και φωσφολιπιδίων είναι **ακόρεστα**, δηλαδή έχουν **δύο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς**.
- Για την **οξείδωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων** ακολουθείται ο **ίδιος δρόμος** (ενεργοποίηση και β-οξείδωση) όπως είδαμε για τα **κορεσμένα** λιπαρά οξέα.

Στις περισσότερες περιπτώσεις χρειάζονται επιπλέον ένζυμα, μια ισομεράση και μια αναγωγή προκειμένου:

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

Οξείδωση μονο-ακόρεστων λιπαρών οξέων



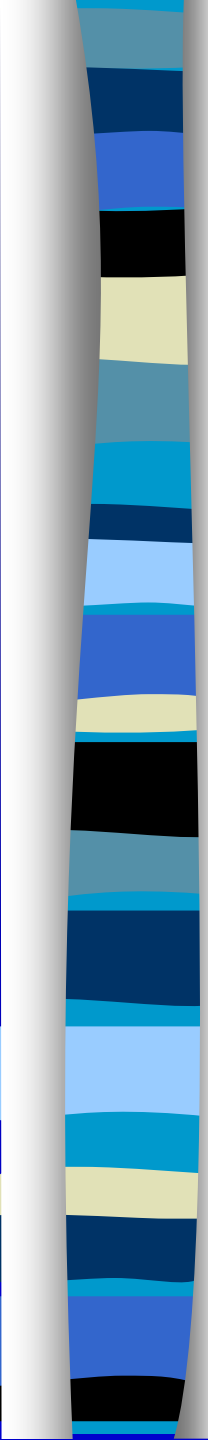
Ας πάρουμε ως παράδειγμα το ελαϊκό οξύ (C₁₈H₃₄O₂).

➤ Η οξείδωσή του απαιτεί ένα επιπλέον ένζυμο, την **ενούλο-CoA** ισομεράση προκειμένου ο *cis*-διπλός δεσμός από τη θέση Δ³ να μετατραπεί σε *trans* διαμόρφωση στη θέση Δ².

Ενεργειακή απόδοση από το ελαϊκό οξύ

Η αποικοδόμηση του ελαϊκού οξέος απαιτεί αρχικά την **ενεργοποίησή** του σε εναύλο-CoA, το οποίο στη συνέχεια **διασπάται με 8 κύκλους οξείδωσης** σε 9 μόρια ακετυλο-CoA.

Επειδή όμως υπάρχει ένας διπλός δεσμός σε έναν από τους οκτώ κύκλους δεν συμμετέχει η **ακυλο-CoA** αφυδρογονάση και κατά συνέπεια **δεν παράγεται FADH₂** στον κύκλο αυτό.



Ενεργειακή απόδοση από την πλήρη οξείδωση του ελαϊκού οξέος ($C_{18}H_{34}O_2$).

Επειδή υπάρχει διπλός δεσμός σε έναν από τους οκτώ κύκλους δεν παράγεται $FADH_2$

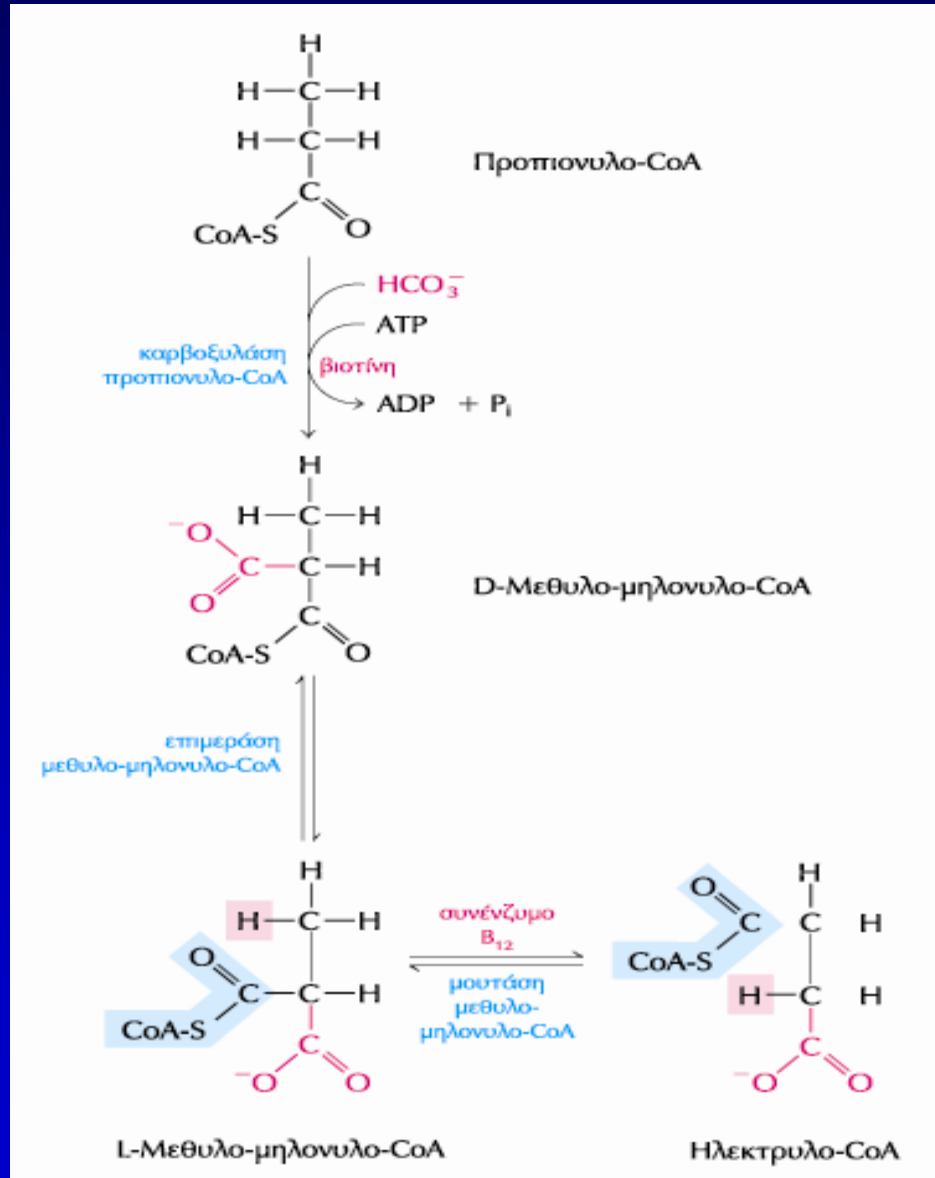
Επομένως έχουμε:



Ενεργειακό όφελος *in vivo*: 120.5 ATP - 2 ATP (ενεργοποίησης) = 118.5

Γενικά, κατά την οξείδωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων παράγεται ένα λιγότερο $FADH_2$, εξαιτίας της ύπαρξης του διπλού δεσμού.

Οξείδωση λιπαρών οξέων με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα



➤ Η β-οξείδωση λιπαρών οξέων με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα προχωρά με τις ίδιες αντιδράσεις, ώσπου να φτάσει στους τρεις τελευταίους άνθρακες, όποτε σχηματίζεται το **ακετυλο-CoA** και **προπιονυλο-CoA**.

➤ Το **ακετυλο-CoA** μπαίνει στο κύκλο του **κιτρικού οξέος**.

➤ Το **προπιονυλο-CoA** με **κατανάλωση ενός μορίου ATP** μετατρέπεται σε **ηλεκτρυλο-CoA**, το οποίο εισέρχεται στον κύκλο του **κιτρικού**.

Σχηματισμός κετονοσωμάτων

- Όταν η αποικοδόμηση λιπών και υδατανθράκων είναι κατάλληλα ισορροπημένες, το ακετυλο-CoA που παράγεται από την λιπόλυση και την αποδομή των ανθρακικών σκελετών ορισμένων αμινοξέων, εισέρχεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος.
- Η είσοδος του ακετυλο-CoA στον κύκλο του κιτρικού οξέος, εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα του οξαλοξικού.





Το ακετυλο-CoA από τον καταβολισμό των λιπαρών οξέων δεν χρησιμοποιείται για γλυκονεογένεση στους ζωικούς οργανισμούς.

- Τα δύο άτομα άνθρακα της ακετυλομάδας του ακετυλο-CoA, εισέρχονται στον κύκλο του κιτρικού οξέος.
- Δύο άτομα άνθρακα απομακρύνονται από τον κύκλο με τις αποκαρβοξυλιώσεις που καταλύονται από την αφυδρογονάση του ισοκιτρικού και του α-κετογλουταρικού.
- Συνεπώς, το οξαλοξικό αναγεννάται αλλά ΔΕΝ σχηματίζεται *de novo*.

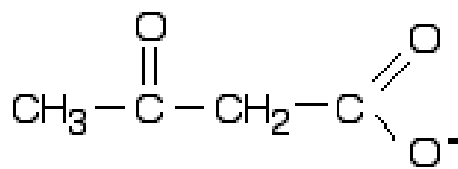
Σχηματισμός κετονοσωμάτων

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

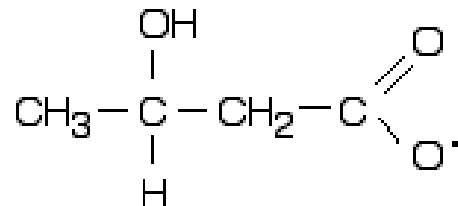
➤ Έτσι, όταν επικρατεί η β-οξειδωση των λιπαρών οξέων και στο ήπαρ παράγεται περισσότερο ακετυλο-CoA από αυτό που μπορεί να οξειδωθεί στον κύκλο του κιτρικού οξέος, τότε τα μιτοχόνδρια του ήπατος έχουν την ικανότητα να μετατρέπουν την περίσσεια του ακετυλο-CoA σε κετονοσώματα.

↑ λιπόλυση → ↑ λιπαρά οξέα → β-οξειδωση → περίσσεια ακετυλο-CoA → ↑ κετονογένεση

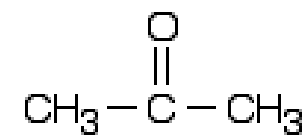
➤ Τα κετονοσώματα παράγονται στο ήπαρ και είναι: το ακετοξικό, το D-3-υδροξυβουτυρικό και η ακετόνη.



ακετοξικό



D-3-υδροξυβουτυρικό

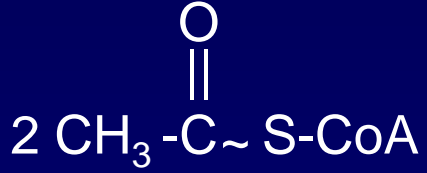


ακετόνη

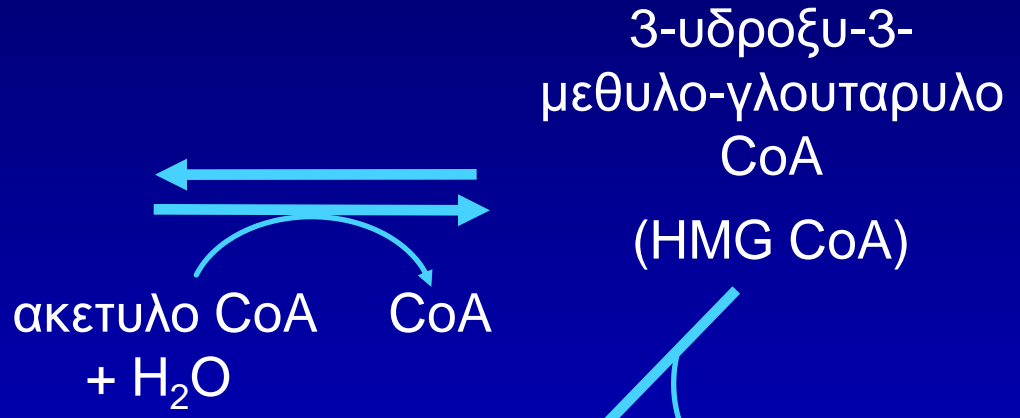
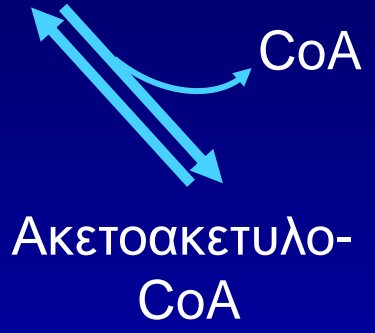
Τα κετονοσώματα παράγονται από το ακετυλο-CoA σε 4 βήματα

- 1) Η σύνθεση των κετονοσωμάτων ξεκινά με τον σχηματισμό του ακετοακετυλο-CoA.
 - Το ακετοακετυλο-CoA, παράγεται από τη συμπύκνωση δύο μορίων ακετυλο-CoA. Η αντίδραση αυτή, είναι αντίστροφη της αντίδρασης θειόλυσης κατά την οξείδωση των λιπαρών οξέων, και καταλύεται από το ένζυμο θειολάση.
- 2) Στη συνέχεια με τη δράση μιας συνθετάσης το ακετοακετυλο-CoA αντιδρά με ακετυλο-CoA και H_2O για την παραγωγή 3-υδροξυ-3-μεθυλο-γλουταρυλο-CoA (HMG-CoA).
- 3) Έπειτα, με τη βοήθεια μιας λυάσης παράγεται ακετυλο-CoA και ακετοξικό.
- 4) Με αναγωγή του ακετοξικού παράγεται το Δ -3-υδροξυ-βουτυρικό και με αυθόρμητη αποκαρβοξυλίωσή του παράγεται ακετόνη

Σχηματισμός κετονοσωμάτων

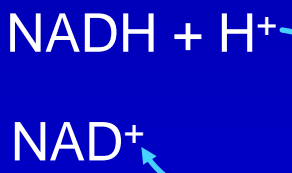


2 ακετυλο-CoA

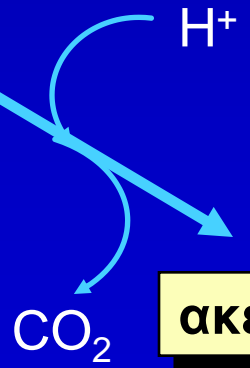


ακετυλο CoA

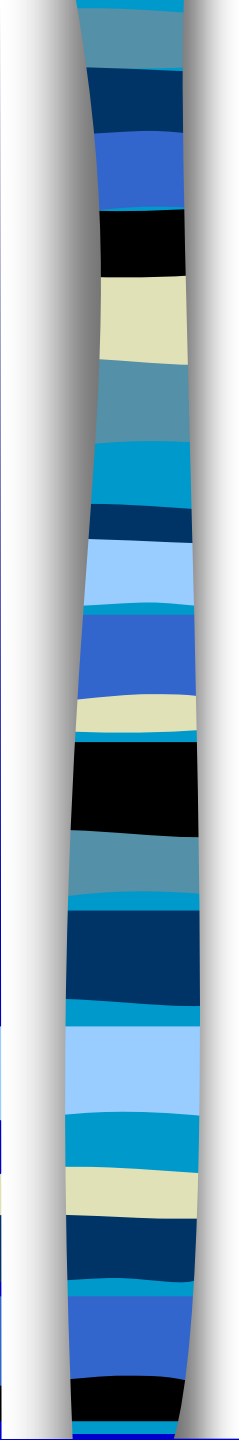
ακετοξικό



Δ-3-υδροξυ-βουτυρικό



ακετόνη



Κετονοσώματα: ένα εναλλακτικό καύσιμο

- Τα κετονοσώματα δεν χρησιμοποιούνται από τα ηπατοκύτταρα αλλά διαχέονται στο αίμα όπου μεταφέρονται στους περιφερικούς ιστούς, ορισμένοι εκ των οποίων τα χρησιμοποιούν ως κύριο μεταβολικό καύσιμο.
- Ο καρδιακός μυς και ο νεφρικός φλοιός χρησιμοποιούν κατά προτίμηση το **ακετοξικό αντί της γλυκόζης**.
- Το **ακετοξικό** με τη βοήθεια μιας μεταφοράσης του CoA και μιας θειολάσης, μετατρέπεται σε δύο μόρια **ακετυλο-CoA**, το οποίο εισέρχεται στον **κύκλο του κιτρικού**.
- Ο **εγκέφαλος** χρησιμοποιεί ως κύριο καύσιμο τη γλυκόζη, όμως σε καταστάσεις αστίας ή σακχαρώδους διαβήτη μπορεί να χρησιμοποιήσει μετά από μια περίοδο **προσαρμογής** και το **ακετοξικό**.