

Λιπίδια
Δομή και λειτουργίες
Καταβολισμός Λιπιδίων

Μάκης Ζωιδάκης
izoidakis@biol.uoa.gr

Τύποι Λιπιδίων-Λειτουργία

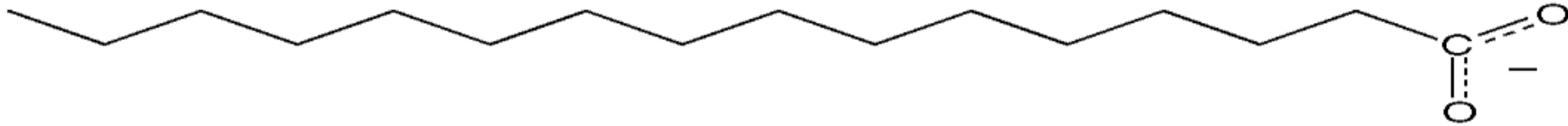
1. Λιπαρά οξέα, Τριγλυκερίδια - αποθήκευση ενέργειας
2. Φωσφολιπίδια, Γλυκολιπίδια, Σφιγγολιπίδια - δομικά συστατικά μεμβρανών
3. Στεροειδή:
 - α) χοληστερόλη – δομικό συστατικό μεμβρανών ζωικών κυττάρων
 - β) στεροειδείς ορμόνες - μετάδοση σημάτων
 - γ) χολικά οξέα – απορρόφηση λιπιδίων
4. Λιποδιαλυτές βιταμίνες (π.χ. βιταμίνη D) – μετάδοση σημάτων, συνένζυμα
5. Κεριά (π.χ. κερί μελισσών, λανολίνη) - μόνωση

Λιπαρά οξέα (κορεσμένα, ακόρεστα)

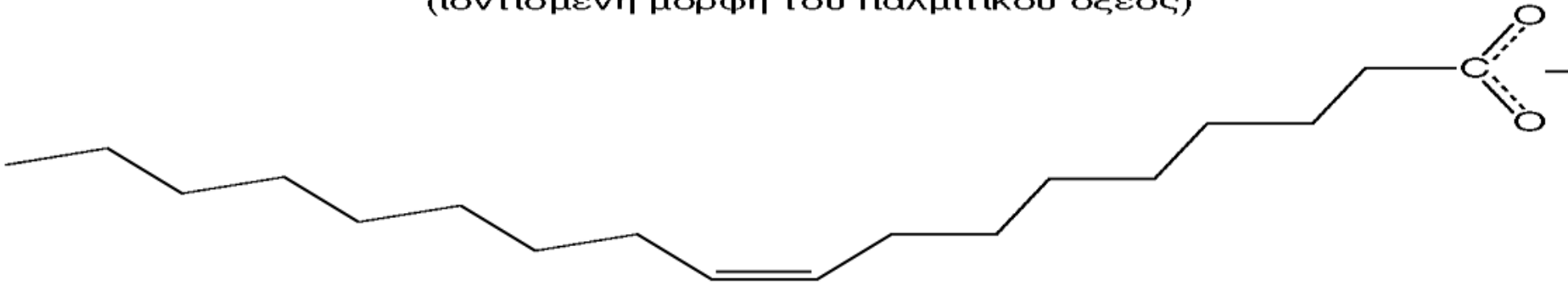
ΠΙΝΑΚΑΣ 8.1		Κοινά βιολογικά λιπαρά οξέα		
Αριθμός ατόμων άνθρακα	Κοινή ονομασία	Συστηματική ονομασία	Σύμβολο	Δομή
Κορεσμένα λιπαρά οξέα				
12	Λαουρικό οξύ	Δωδεκανοϊκό οξύ	12:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$
14	Μυριστικό οξύ	Δεκατετρανοϊκό οξύ	14:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$
16	Παλμιτικό οξύ	Δεκαεξανοϊκό οξύ	16:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$
18	Στεατικό οξύ	Δεκαοκτανοϊκό οξύ	18:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$
20	Αραχιδικό οξύ	Εικοσανοϊκό οξύ	20:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$
22	Βεκενικό οξύ	Εικοσιδυανοϊκό οξύ	22:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$
24	Λιγνοκερικό	Εικοσιτετρανοϊκό οξύ	24:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$
Ακόρεστα λιπαρά οξέα (όλοι οι διπλοί δεσμοί είναι <i>cis</i>)				
16	Παλμιτελαϊκό οξύ	9- Δεκαεξενοϊκό οξύ	16:1 *	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
18	Ελαϊκό οξύ	9- Δεκαοκτενοϊκό οξύ	18:1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
18	Λινελαϊκό οξύ	9,12-Δεκαοκταδιενοϊκό οξύ	18:2	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
18	<i>α</i> -Λινολενικό οξύ	9,12,15-Δεκαοκτατριενοϊκό οξύ	18:3	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$
18	<i>γ</i> -Λινολενικό οξύ	6,9,12-Δεκαοκτατριενοϊκό οξύ	18:3	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$
20	Αραχιδονικό οξύ	5,8,11,14-Εικοσιτετραενοϊκό οξύ	20:4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$
24	Νερβονικό οξύ	15-Εικοσιτεσσερενοϊκό οξύ	24:1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{13}\text{COOH}$

*Το παλμιτελαϊκό οξύ μπορεί επίσης να περιγραφεί ως 16:1^{Δ9}, σε μία σύμβαση που χρησιμοποιείται για να επιδείξει τη θέση του διπλού δεσμού.

Λιπαρά οξέα (κορεσμένα, ακόρεστα)



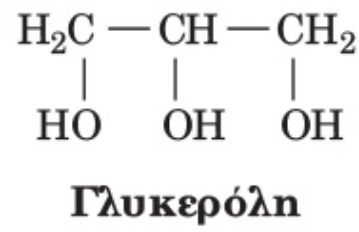
Παλμιτικό
(ιοντισμένη μορφή του παλμιτικού οξέος)



Ελαϊκό
(ιοντισμένη μορφή του ελαϊκού οξέος)

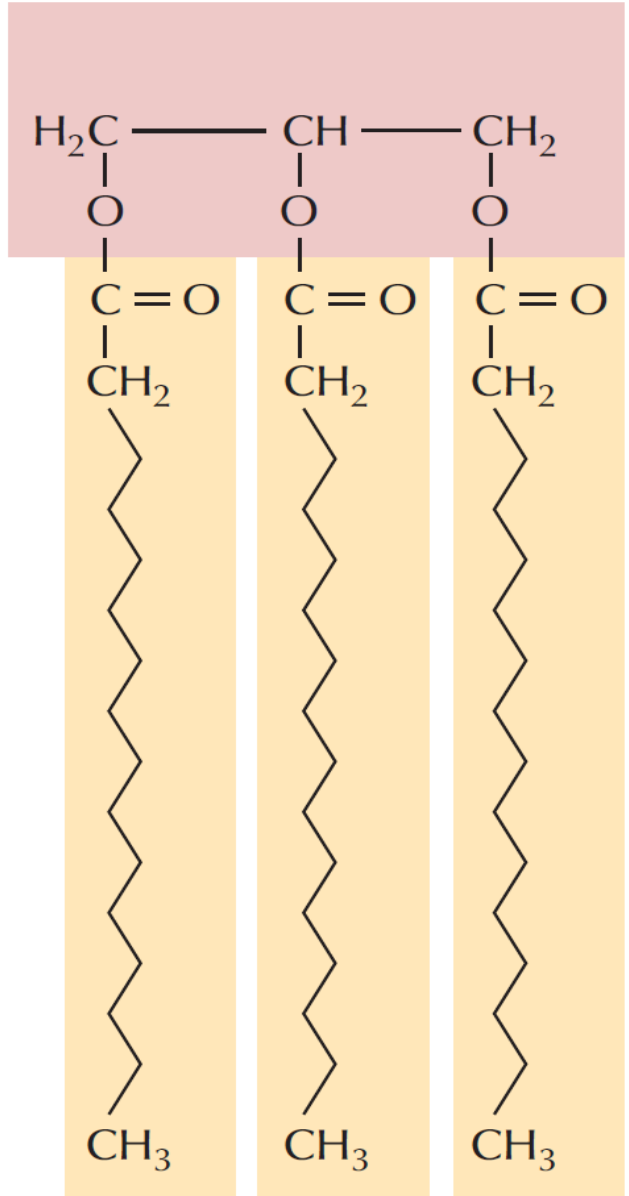
Στο ελαϊκό οξύ ο διπλός δεσμός έχει δομή cis ή trans;
Πως επηρεάζει ο διπλός δεσμός την θερμοκρασία τήξης των λιπαρών οξέων;

Τριγλυκερίδια- Τριακυλογλυκερόλες (εστέρες γλυκερόλης και 3 λιπαρών οξέων)



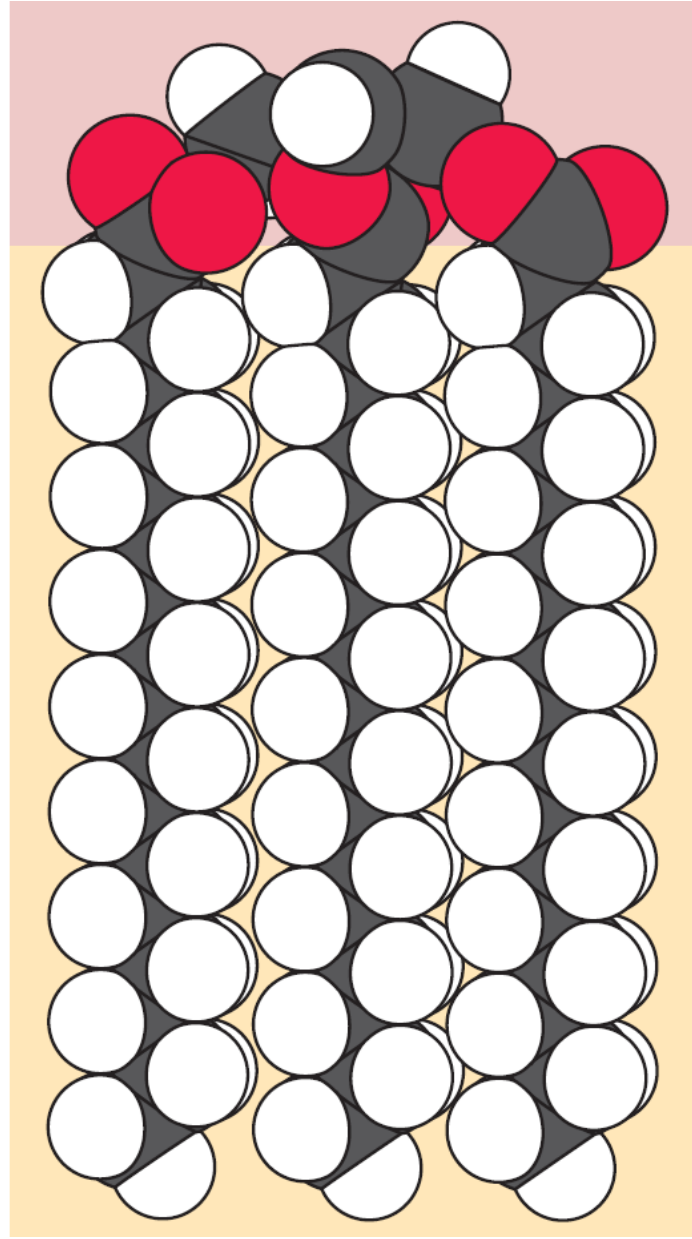
Γλυκερόλη

Λιπαρά
οξέα



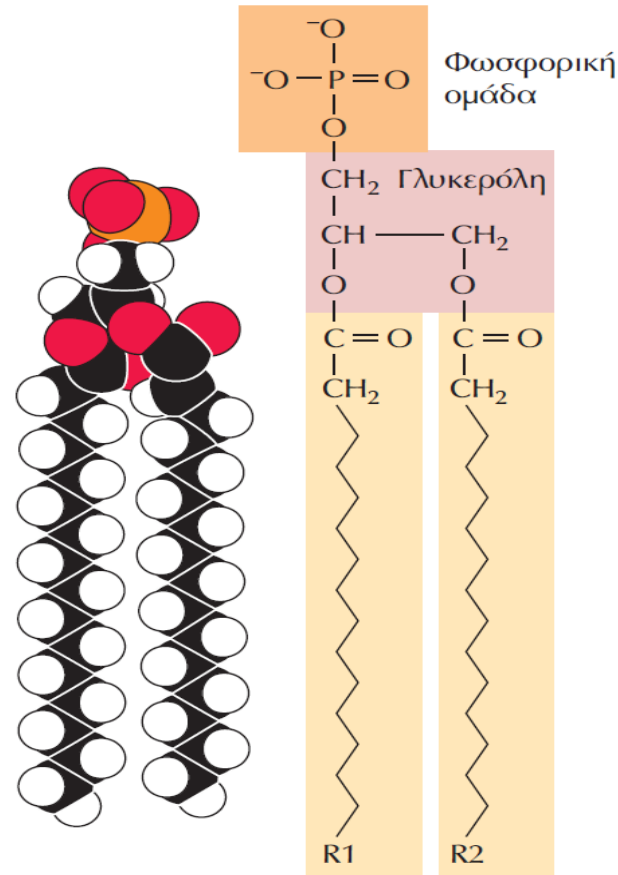
Γλυκερόλη

Λιπαρά
οξέα

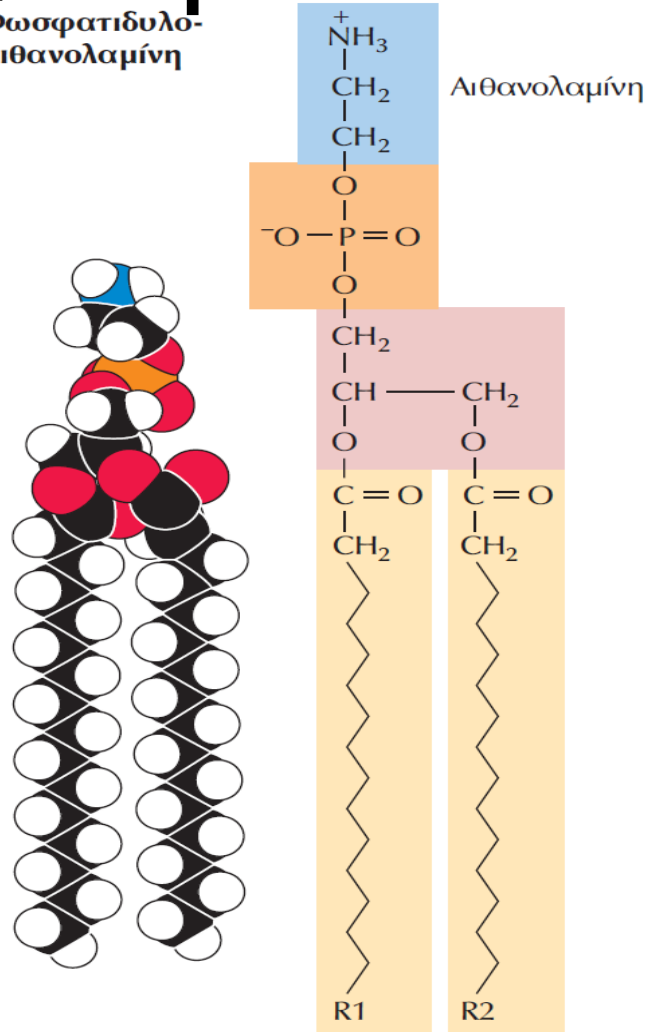


Φωσφολιπίδια

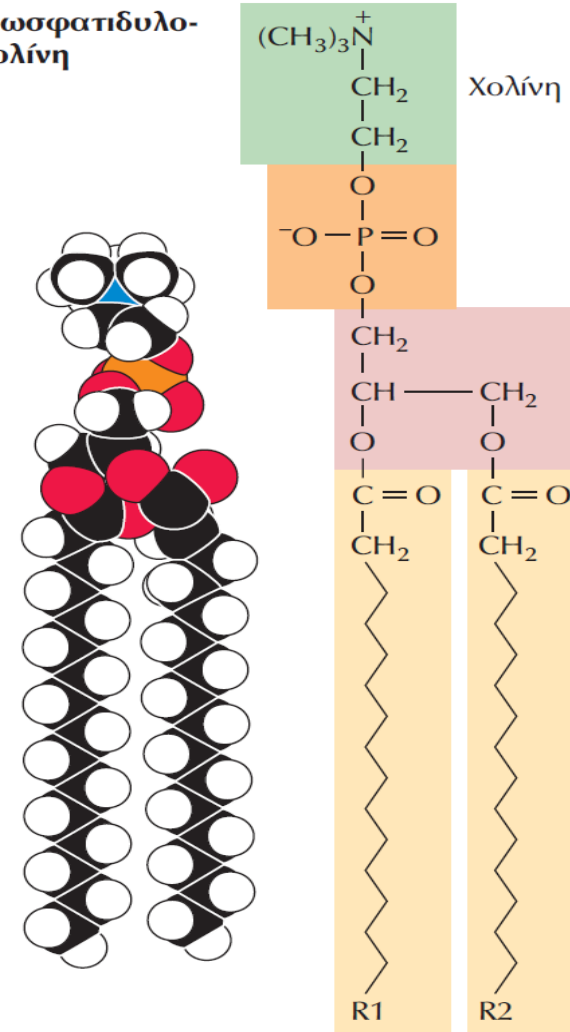
Φωσφατιδικό οξύ



Φωσφατιδυλο-
αιθανολαμίνη



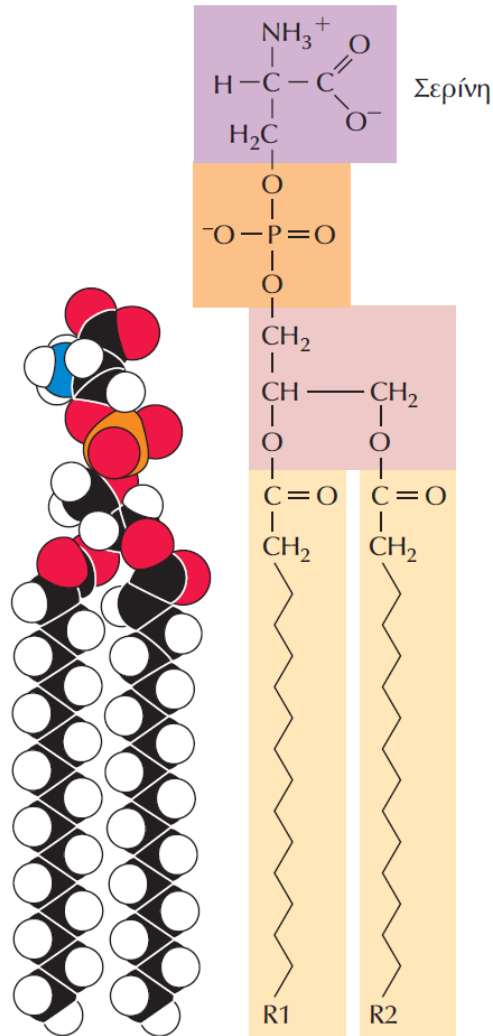
Φωσφατιδυλο-
χολίνη



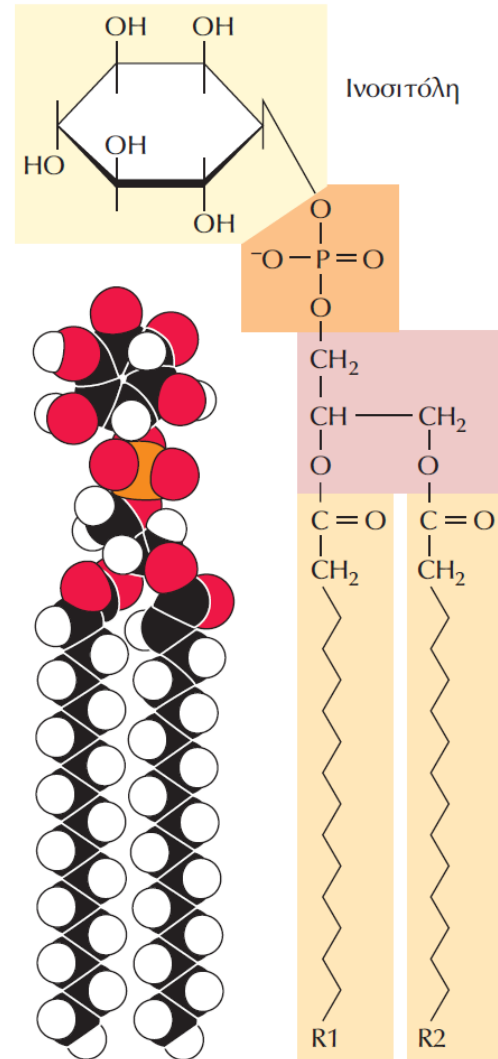
Τα φωσφολιπίδια γλυκερόλης περιέχουν δύο λιπαρά οξέα συνδεδεμένα σε γλυκερόλη. Τα λιπαρά οξέα μπορεί να διαφέρουν μεταξύ τους και συμβολίζονται με R1 και R2. Το τρίτο άτομο άνθρακα της γλυκερόλης συνδέεται με μια φωσφορική ομάδα (σχηματίζοντας φωσφατιδικό οξύ), το οποίο με τη σειρά του συχνά συνδέεται με ένα άλλο μικρό πολικό μόριο (αιθανολαμίνη, χολίνη, σερίνη, ινοσιτόλη)

Φωσφολιπίδια- Σφιγγολιπίδια

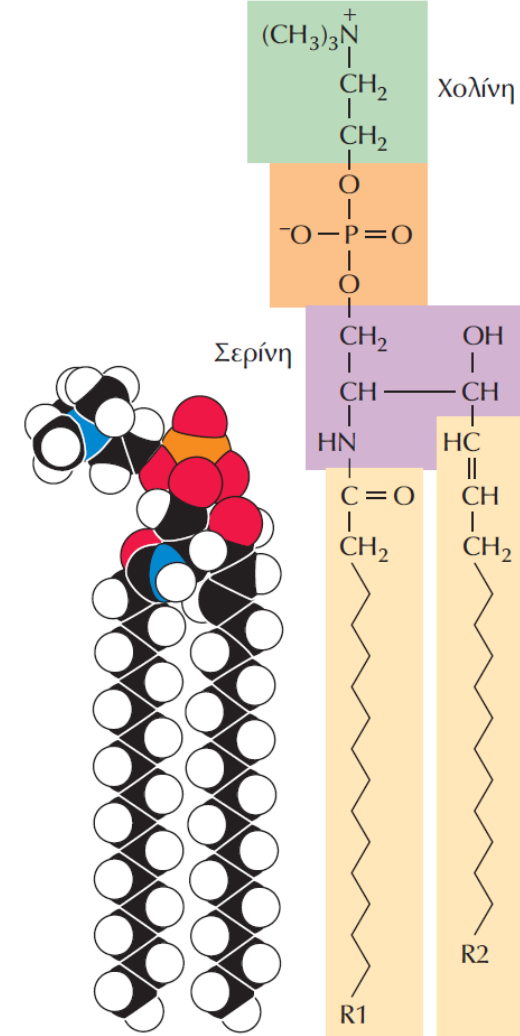
Φωσφατιδυλοσερίνη



Φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη

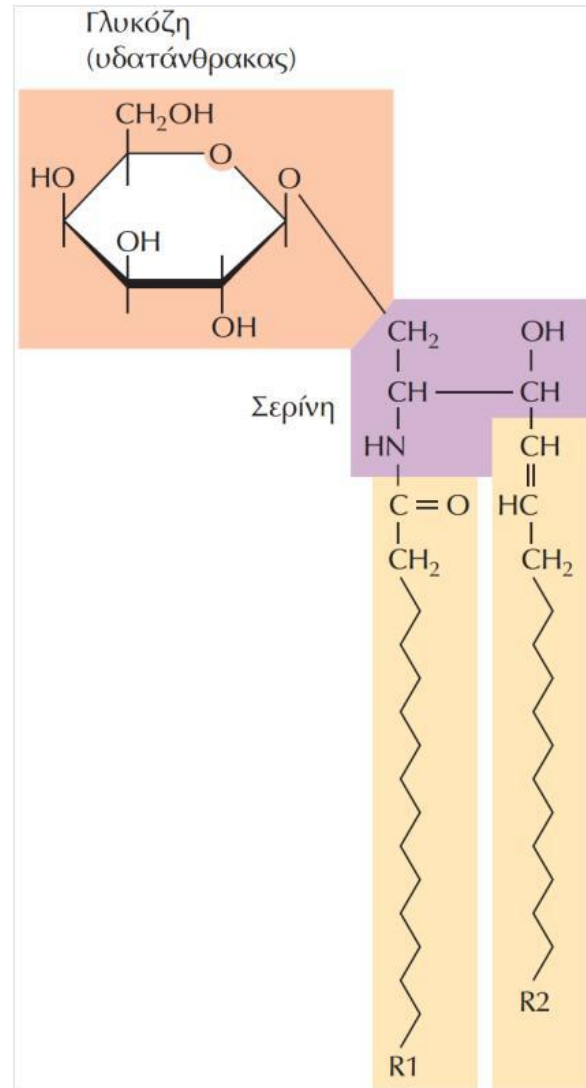


Σφιγγομυελίνη



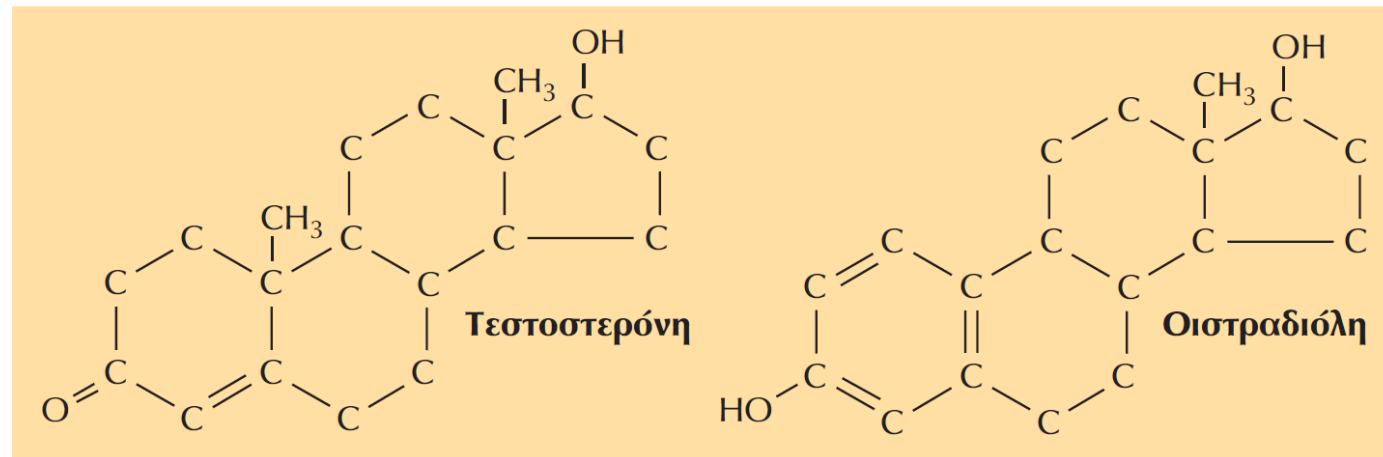
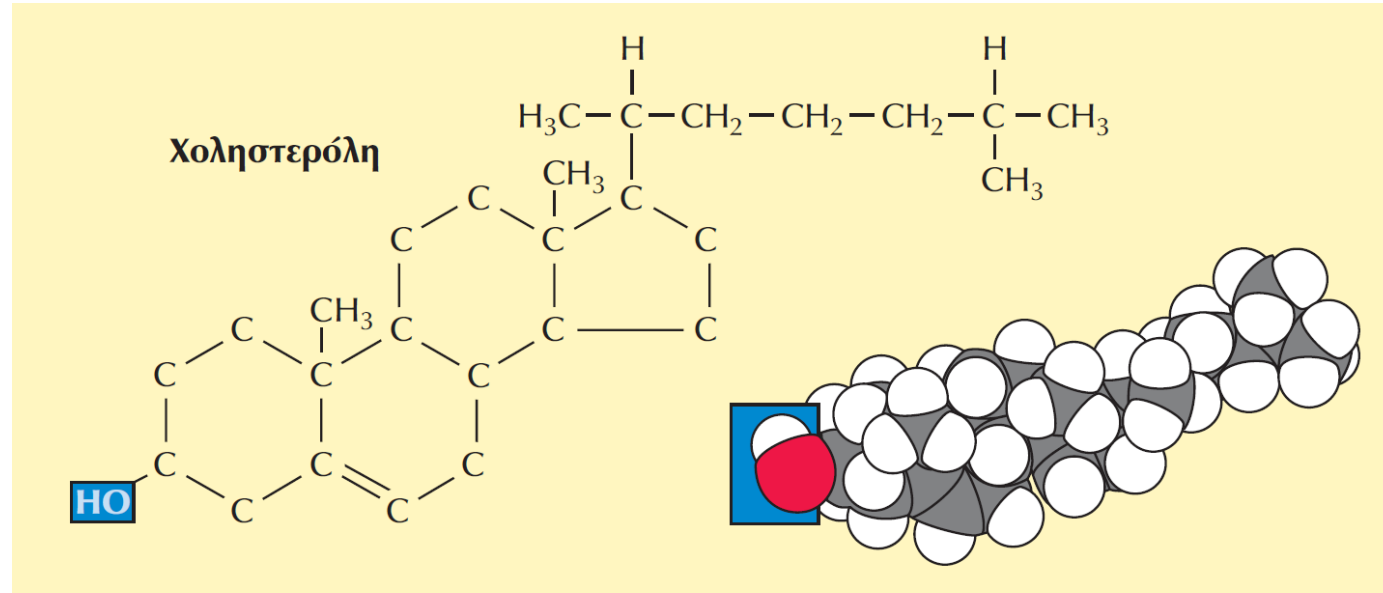
Στη σφιγγομυελίνη, δύο υδρογονανθρακικές αλυσίδες συνδέονται με μια πολική κεφαλή που αποτελείται από σερίνη αντί γλυκερόλης.

Γλυκολιπίδια

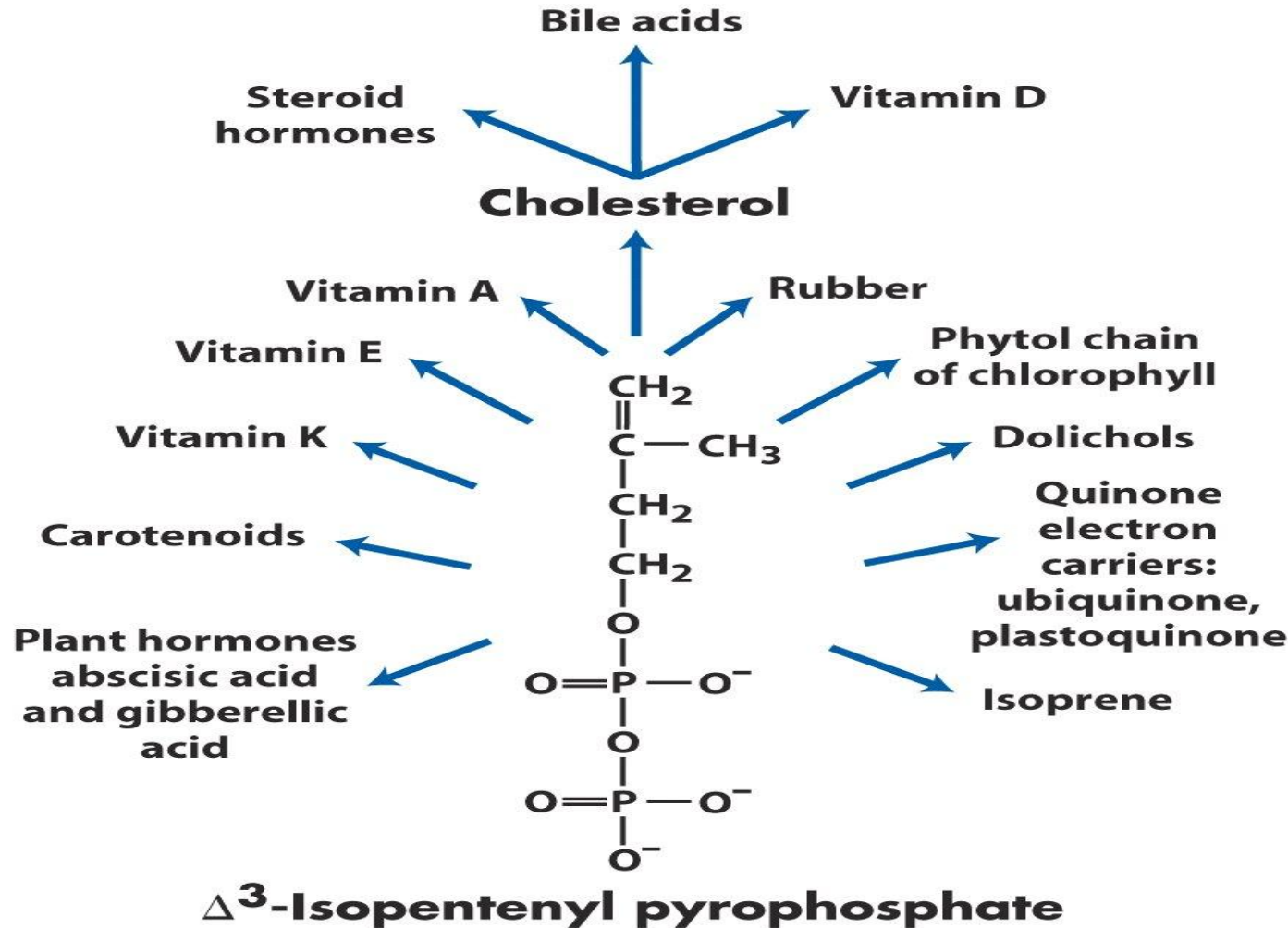


Δύο υδρογονανθρακικές αλυσίδες συνδέονται σε μια πολική κεφαλή από σερίνη που περιέχει και υδατάνθρακες (π.χ. γλυκόζη).

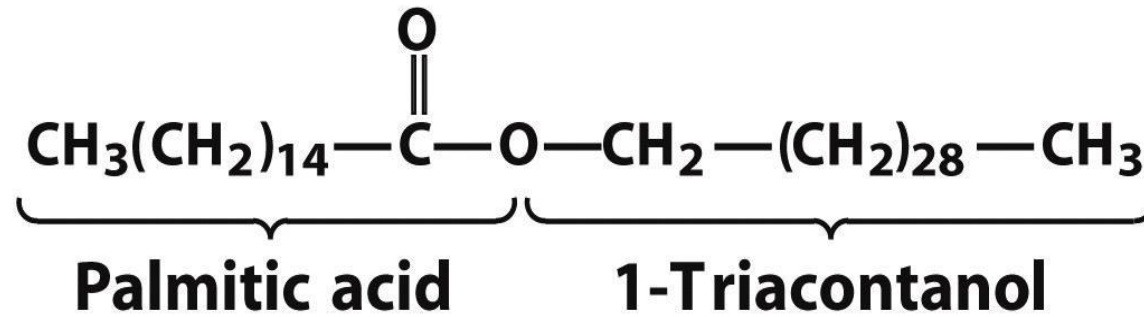
Χοληστερόλη και στεροειδείς ορμόνες



Σύνθεση στεροειδών, χολικών οξέων, ισοπρενοειδών, φυτικών ορμόνων, κλπ.

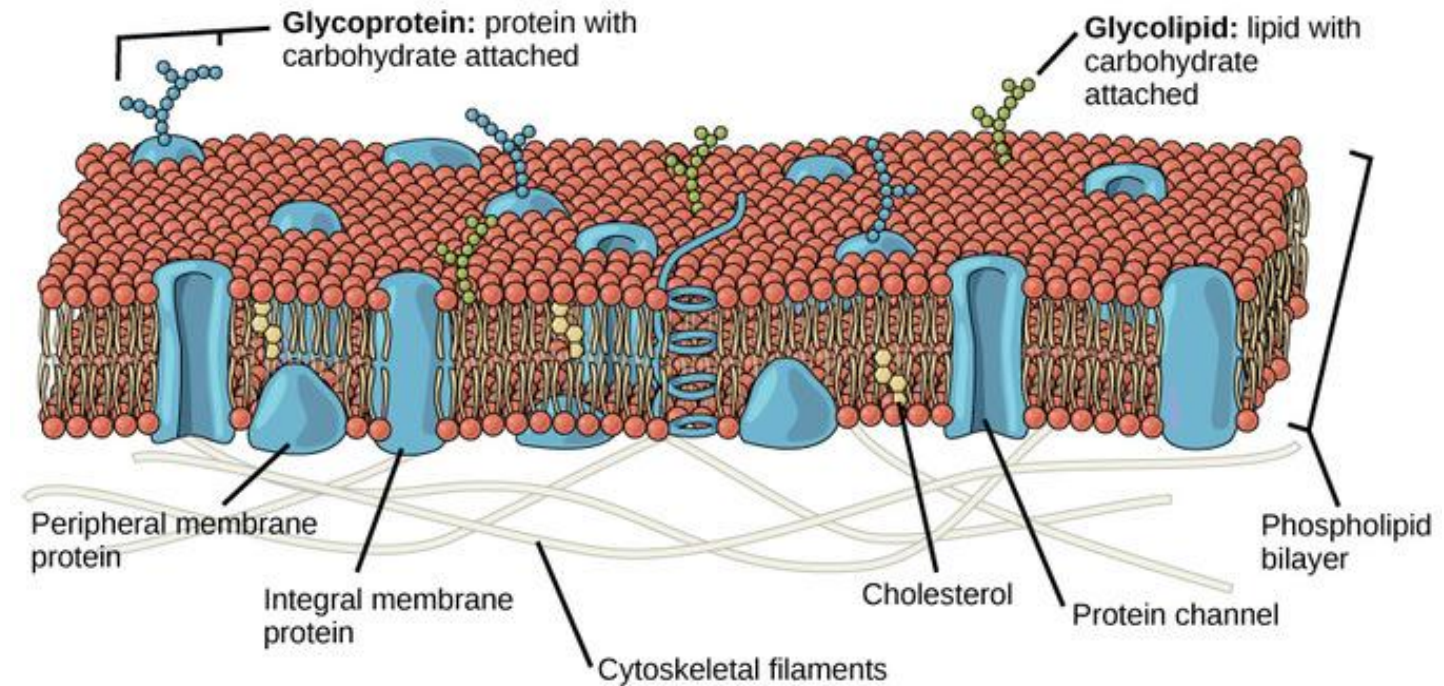
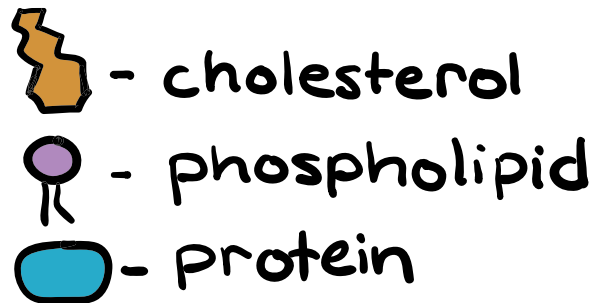
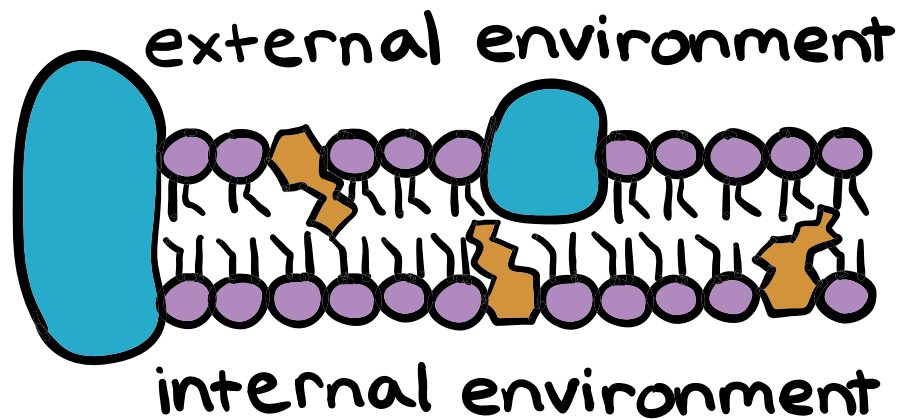


Κερίά

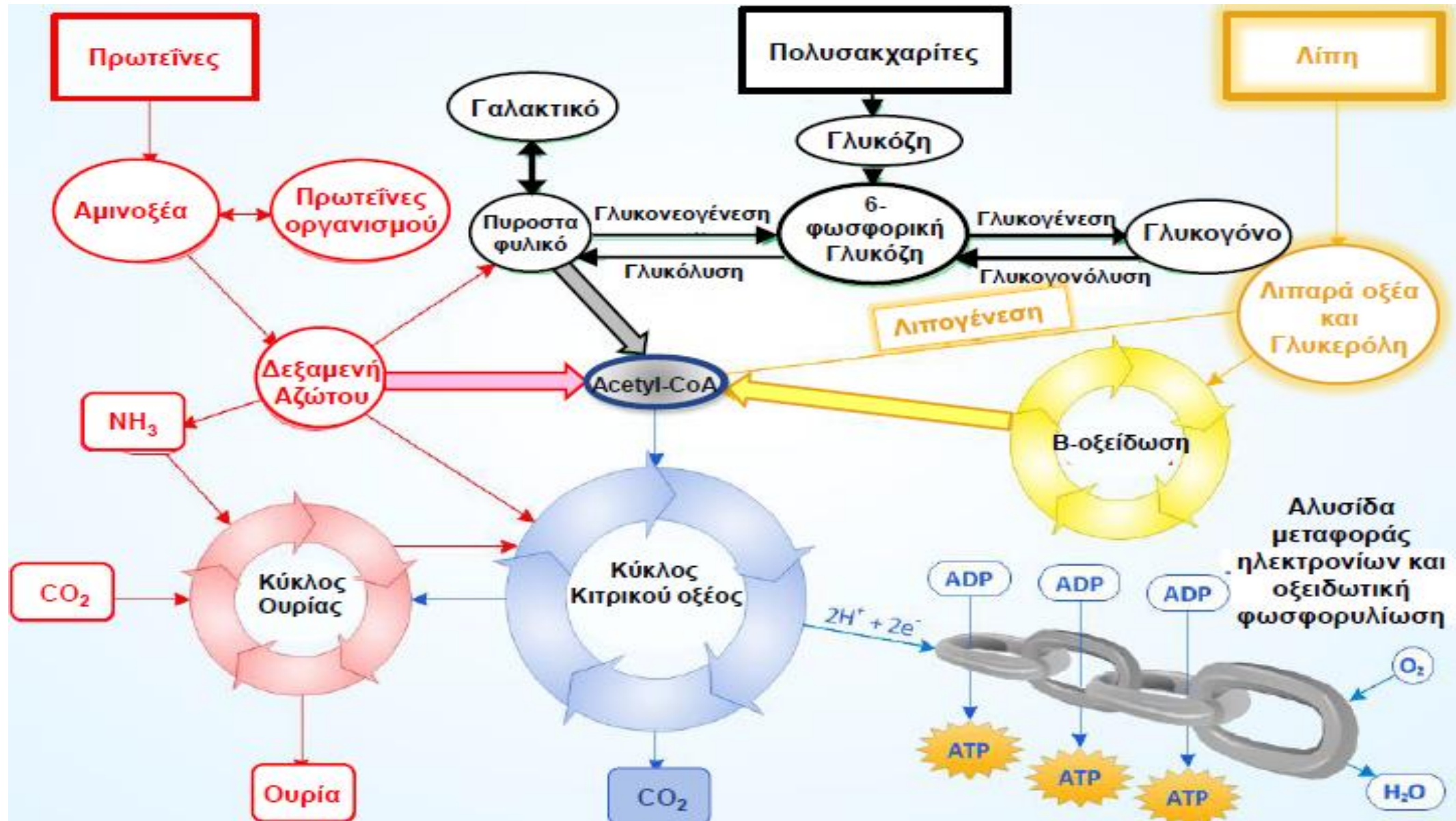


Μοντέλο υγρού μωσαϊκού βιολογικής μεμβράνης

Phospholipid Bilayer



Μεταβολισμός Πρωτεϊνών, Σακχάρων και Λιπιδίων



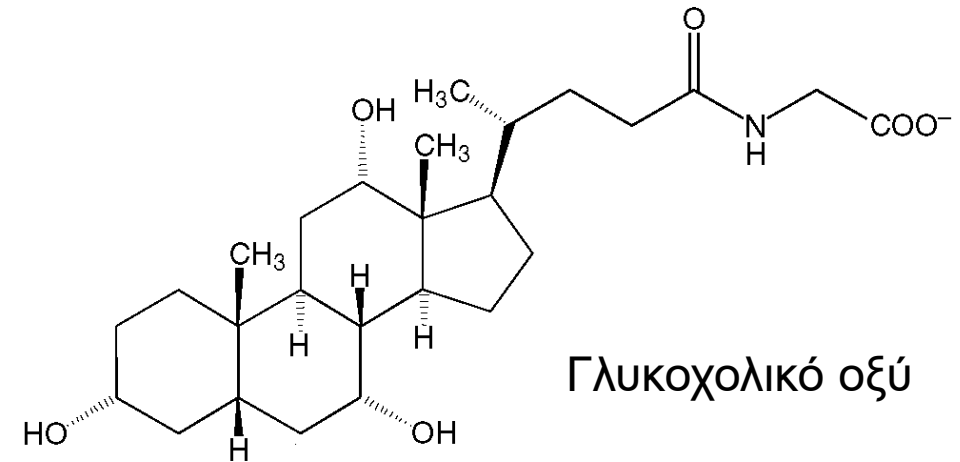
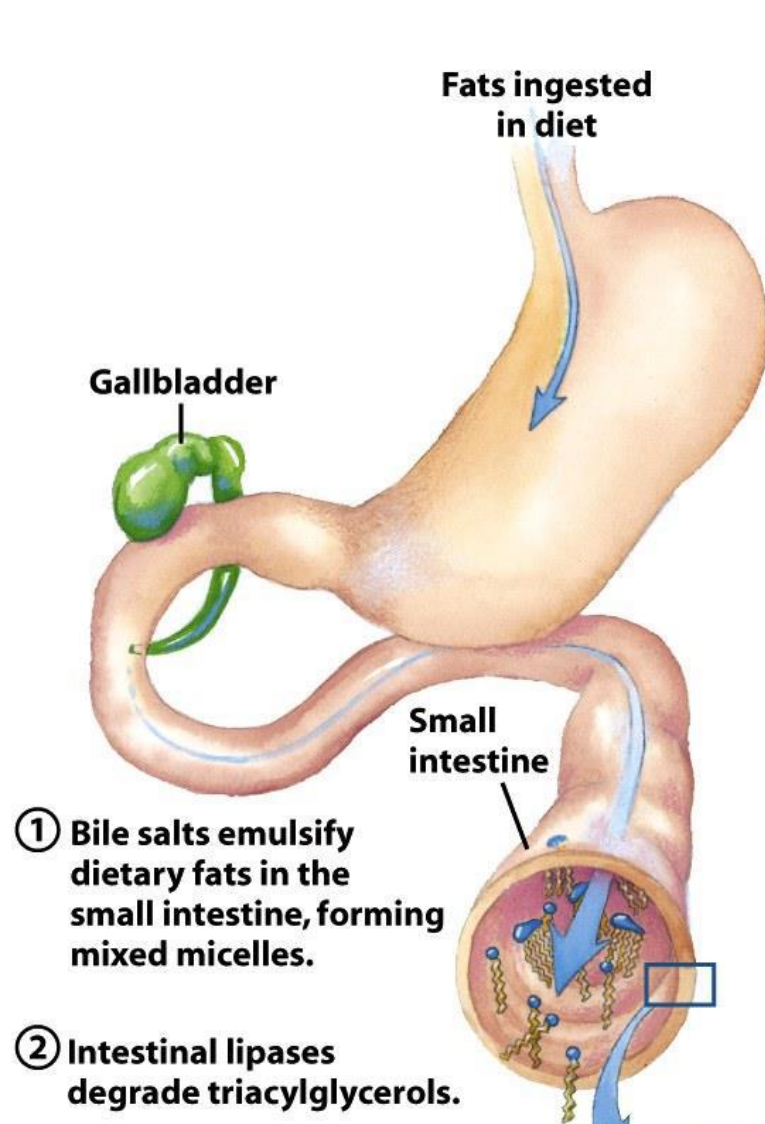
ΟΙ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΕΣ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΘΗΚΕΣ ΠΟΛΥ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ.

Η ενεργειακή απόδοση από την πλήρη οξείδωση των λιπαρών οξέων είναι περίπου 9 kcal/g σε αντίθεση με τις περίπου 4 kcal/g για τους υδατάνθρακες και τις πρωτεΐνες.

Η μεγάλη αυτή διαφορά θερμιδικής απόδοσης οφείλεται:

1. στο ότι τα λιπαρά οξέα είναι μόρια ανηγμένα σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό καθώς και
2. στο ότι τα τριγλυκερίδια είναι μη πολικά και αποθηκεύονται σε σχεδόν άνυδρη μορφή, ενώ οι υδατάνθρακες και οι πρωτεΐνες ως περισσότερο πολικά μόρια, είναι ενυδατωμένα.

Απορρόφηση λιπών στα σπονδυλωτά



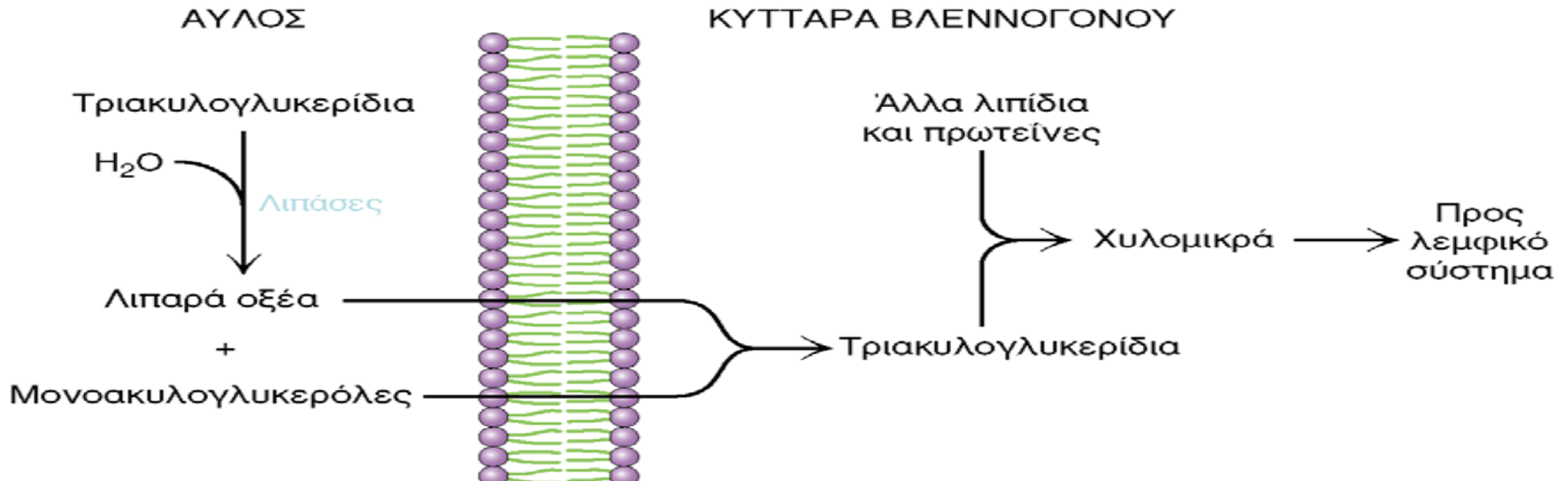
Στο λεπτό έντερο τα λιπίδια της τροφής αφού σχηματίσουν με τη βοήθεια των χολικών αλάτων μικκύλια, πέπτονται από τις παγκρεατικές λιπάσες σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και μονοακυλογλυκερόλες.

Απορρόφηση των λιπιδίων της τροφής: Σχηματισμός χυλομικρών

Μετά την απορρόφηση τους, οι τριακυλογλυκερόλες **επανασυντίθενται** 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 οξείδωσης των λιπαρών οξέων σε CO₂ και H₂O:

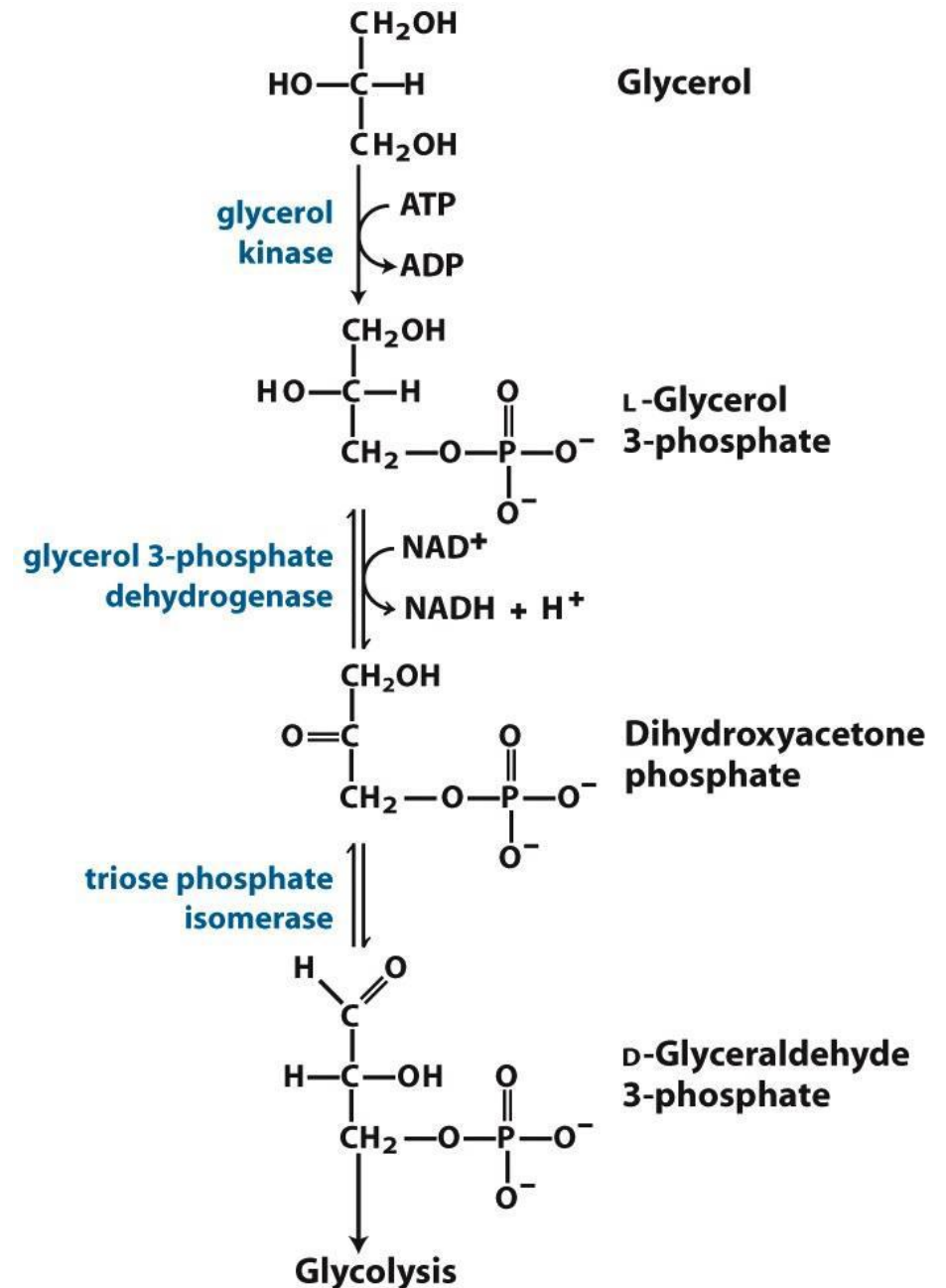
Οξείδωση των λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας σε ακετυλο-CoA (β-οξείδωση).

Οξείδωση του ακετυλο-CoA σε CO₂ στον κύκλο του κιτρικού οξέος.

Μεταφορά ηλεκτρονίων από ανηγμένους φορείς ηλεκτρονίων στη μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα.

Μεταβολισμός Γλυκερόλης

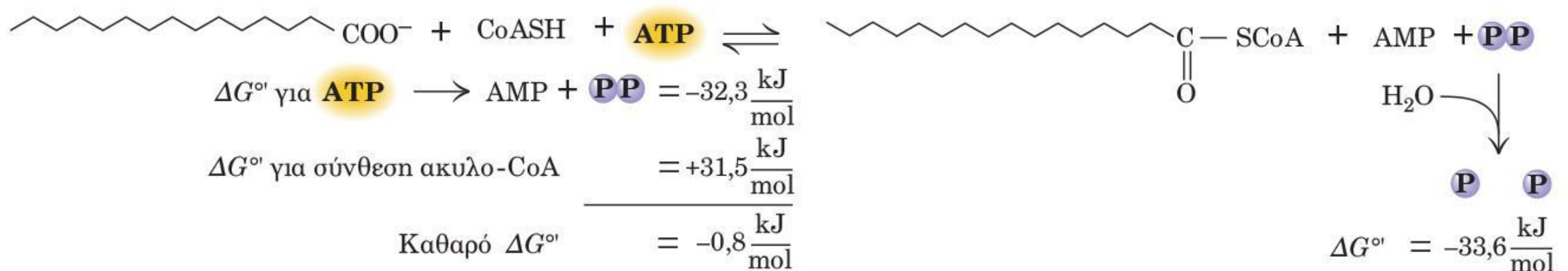
Ενώ τα λιπαρά οξέα μεταφέρονται στους περιφερικούς ιστούς για περαιτέρω οξείδωση, η γλυκερόλη που προκύπτει από τη λιπόλυση προσλαμβάνεται από το ήπαρ, όπου φωσφορυλιώνεται και οξειδώνεται προς φωσφορική διυδροξυακετόνη, οπότε και εισέρχεται τόσο στην γλυκολυτική πορεία όσο και στη γλυκονεογένεση.



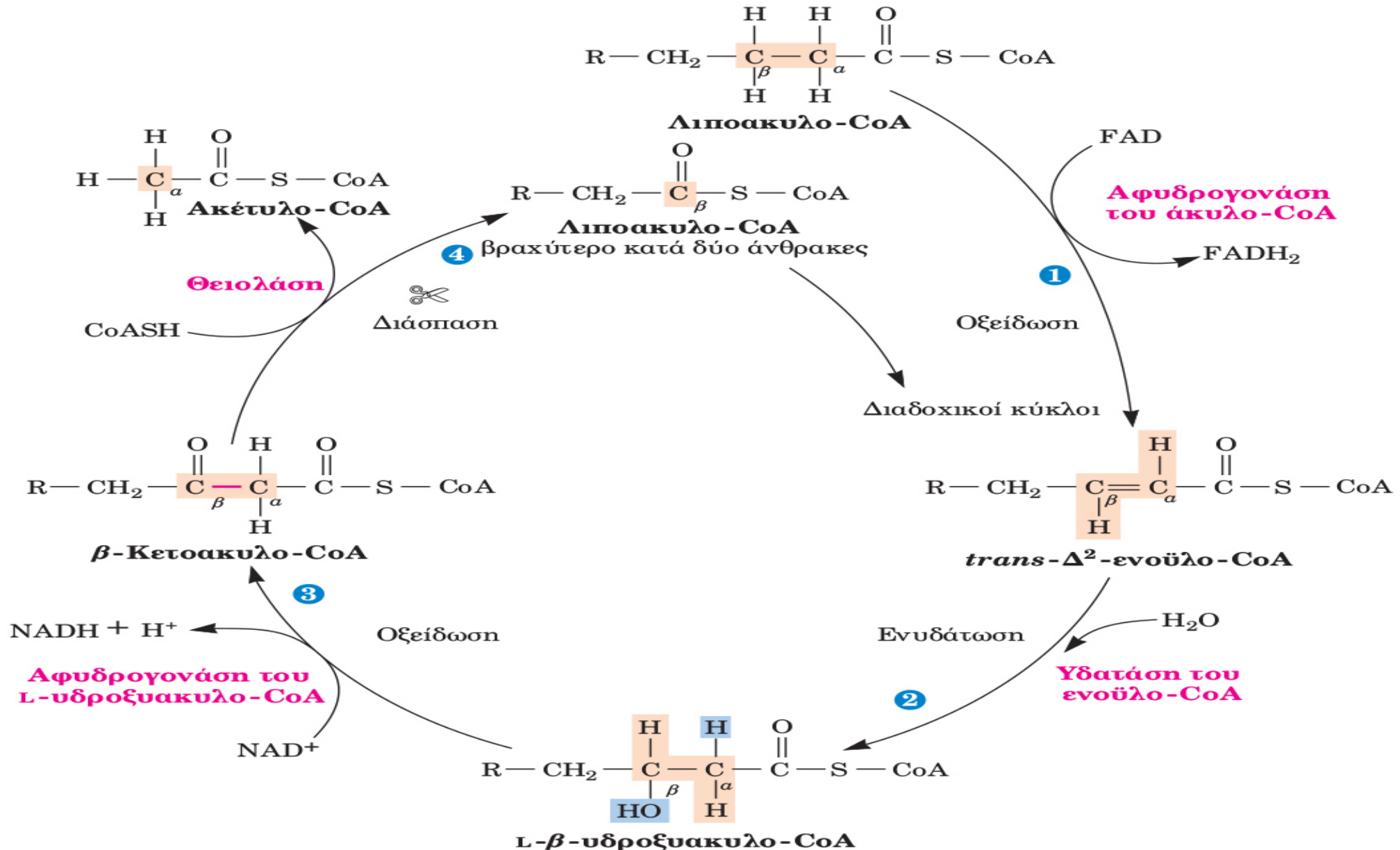
Το συνένζυμο Α ενεργοποιεί τα λιπαρά οξέα προς αποικοδόμηση

Τα λιπαρά οξέα οξειδώνονται στα μιτοχόνδρια. Πριν όμως εισέλθουν στη μιτοχονδριακή μήτρα, πρέπει πρώτα να ενεργοποιηθούν, δηλαδή να σχηματιστεί ένας **θειοεστερικός δεσμός** μεταξύ της καρβοξυλομάδας του λιπαρού οξέος και της σουλφυδρυλομάδας του HCoA.

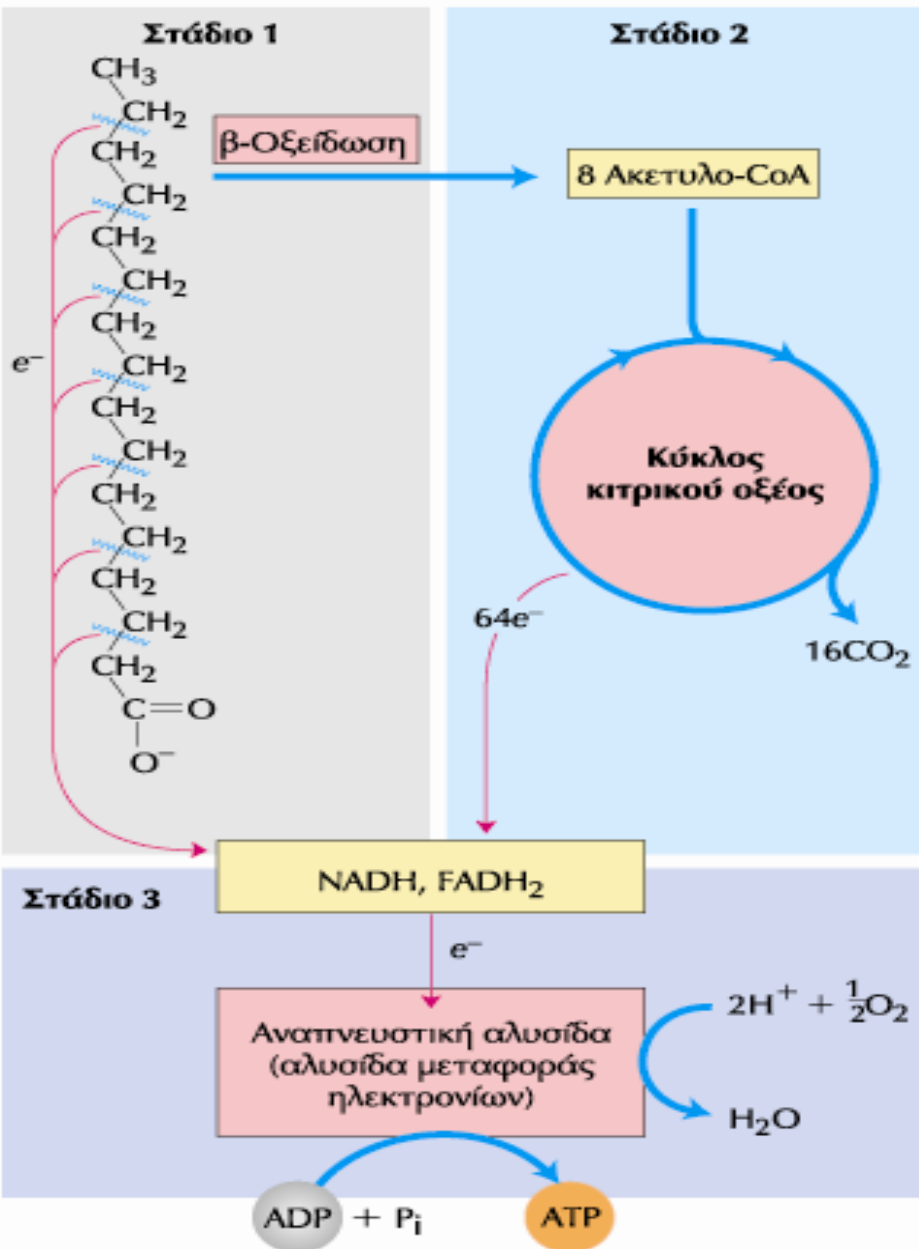
Η αντίδραση ενεργοποίησης απαιτεί τη διάσπαση δύο δεσμών υψηλής ενέργειας, και καταλύεται από τη συνθετάση του ακυλο CoA, σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση:



Η β-οξείδωση περιλαμβάνει μια επαναλαμβανόμενη αλληλουχία τεσσάρων αντιδράσεων



Πλήρης οξείδωση των λιπαρών οξέων σε CO_2 και H_2O



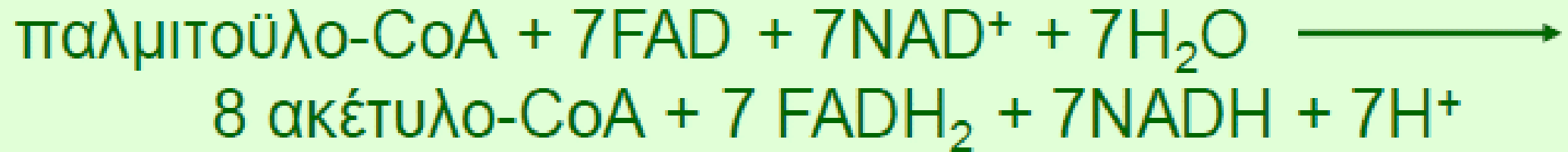
Σε κάθε κύκλο αντιδράσεων της β-οξείδωσης των λιπαρών οξέων παράγονται 1 FADH₂, 1 NADH και 1 ακετυλο-CoA.

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

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

Ενεργειακή απόδοση από την οξείδωση του παλμιτικού

Η αποικοδόμηση του παλμιτικού οξέος ($C_{16}H_{32}O_2$) απαιτεί αρχικά την ενεργοποίησή του σε παλμιτοϋλο-CoA, το οποίο στη συνέχεια διασπάται με 7 κύκλους οξείδωσης, αφού στον 7ο κύκλο το C_4 -κετοακυλο-CoA θειολύεται προς δύο μόρια ακέτυλο-CoA. Δεδομένου ότι σε κάθε κύκλο β-οξείδωσης παράγονται από ένα μόριο NADH και $FADH_2$ η συνολική αντίδραση διάσπασης του παλμιτοϋλο-CoA είναι:



Επομένως έχουμε

$8 \times 10 \text{ ATP} = 80 \text{ ATP}$ από την οξείδωση του ακετυλο CoA μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος,

$7 \times 1,5 \text{ ATP} = 10,5 \text{ ATP}$ από την επανοξείδωση του $FADH_2$ και

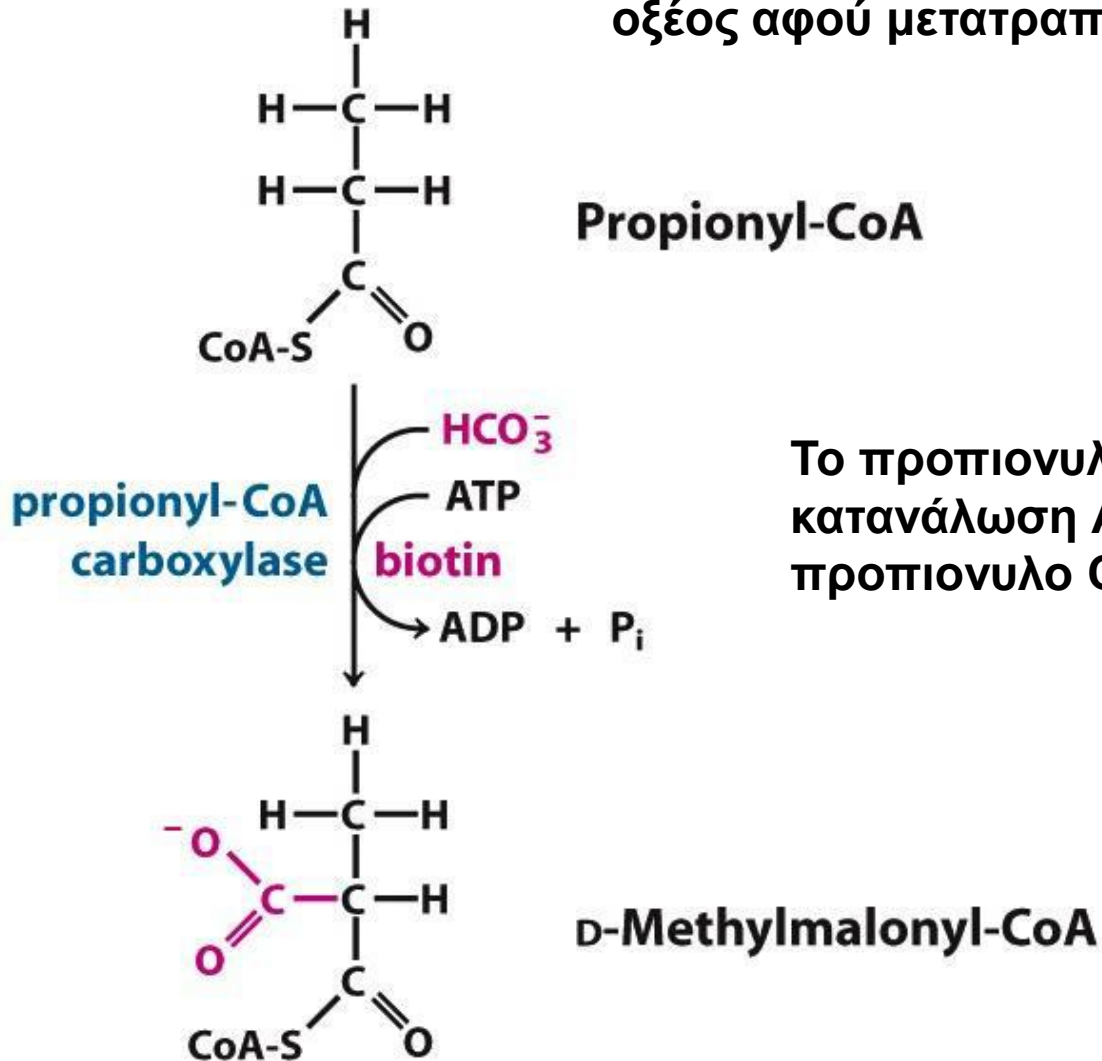
$7 \times 2,5 \text{ ATP} = 17,5 \text{ ATP}$ από την επανοξείδωση του NADH

σύνολο 108 ATP.

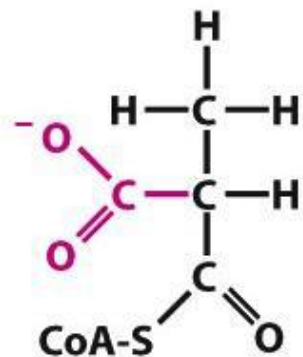
Αφαιρώντας τα 2 ATP που καταναλώθηκαν για την ενεργοποίηση του παλμιτικού προκύπτει καθαρό ενεργειακό όφελος 106 ATP.

Στο τελικό βήμα της β-οξειδωσης τα λιπαρά οξέα με περιττό αριθμό αποδίδουν προπιονυλο-CoA

Το προπιονυλο-CoA εισέρχεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος αφού μετατραπεί σε ηλεκτυλο-CoA ως εξής:



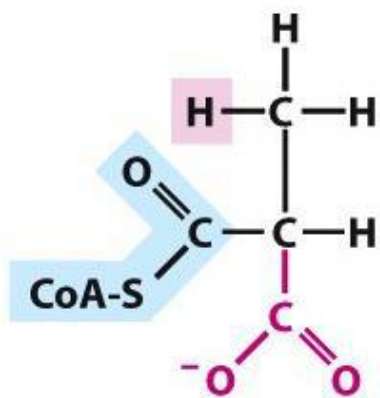
Το προπιονυλο-CoA καρβοξυλιώνεται με κατανάλωση ATP από την καρβοξυλάση του προπιονυλο CoA



D-Methylmalonyl-CoA

methylmalonyl-CoA
epimerase

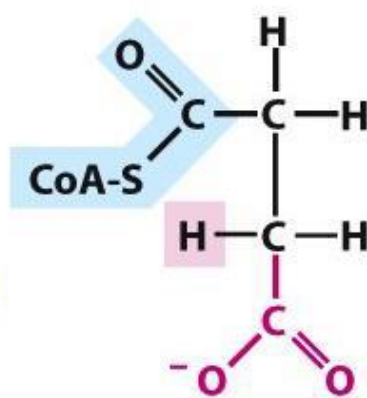
Το D-μεθυλομηλονυλο-CoA μετατρέπεται στο L-ισομερές
Γιατί είναι απαραίτητη αυτή η μετατροπή;



L-Methylmalonyl-CoA

coenzyme
B₁₂

methyl-
malonyl-CoA
mutase



Succinyl-CoA

Το L-μεθυλομηλονυλο-CoA μετατρέπεται σε
ηλεκτρυλο-CoA με μια αντίδραση ενδομοριακής
μετάθεσης που καταλύεται από τη *μουτάση του*
μεθυλομηλονυλο-CoA, η οποία περιέχει ως
συνένζυμο την κοβαλαμίνη,
ένα παράγωγο της βιταμίνης B₁₂.

Τα λιπαρά οξέα οξειδώνονται επίσης στα υπεροξειδιοσώματα

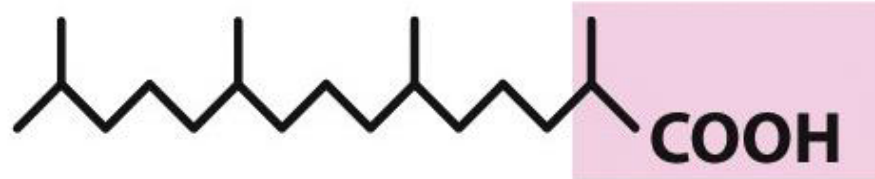
Αν και η κύρια θέση οξείδωσης των λιπαρών οξέων στα ζωικά κύτταρα είναι η μιτοχονδριακή μήτρα και άλλα κυτταρικά διαμερίσματα όπως τα υπεροξειδιοσώματα περιέχουν επίσης ένζυμα ικανά να οξειδώνουν τα λιπαρά οξέα σε ακετυλο-CoA.

Μια σημαντική διαφορά μεταξύ της οξείδωσης στα μιτοχόνδρια και αυτής στα υπεροξειδιοσώματα είναι η ικανότητα των δεύτερων να διασπούν λιπαρά οξέα με πολύ μακριές ανθρακικές αλυσίδες όπως το εισοσιεξανικό οξύ (26:0) ή λιπαρά οξέα με διακλαδισμένες αλυσίδες όπως το φυτανικό και το πριστανικό οξύ.

Αυτά τα λιγότερο κοινά οξέα που λαμβάνονται με τη διατροφή από γαλακτοκομικά προϊόντα, το λίπος των μηρυκαστικών και τα ψάρια καταβολίζονται με τη βοήθεια επιπρόσθετων ενζυμικών συστημάτων σε λιπαρά οξέα με βραχύτερες αλυσίδες, καθιστώντας τα έτσι καλύτερα υποστρώματα για μιτοχονδριακή β οξείδωση.

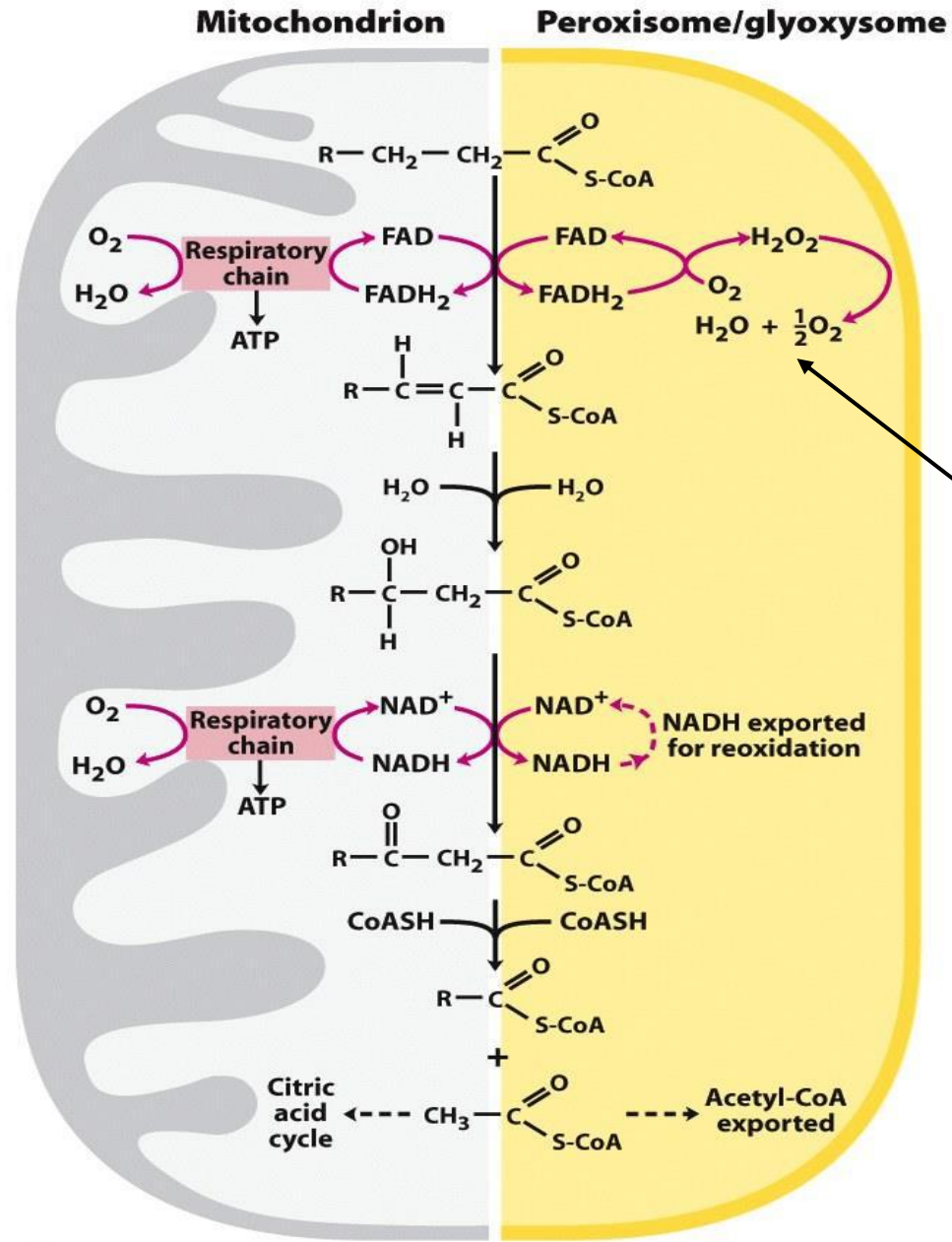


Phytanic acid



Pristanic acid

Στα φυτικά κύτταρα, η κύρια θέση οξείδωσης των λιπαρών οξέων δεν είναι τα μιτοχόνδρια αλλά τα υπεροξειδιοσώματα ή τα γλυοξυσώματα

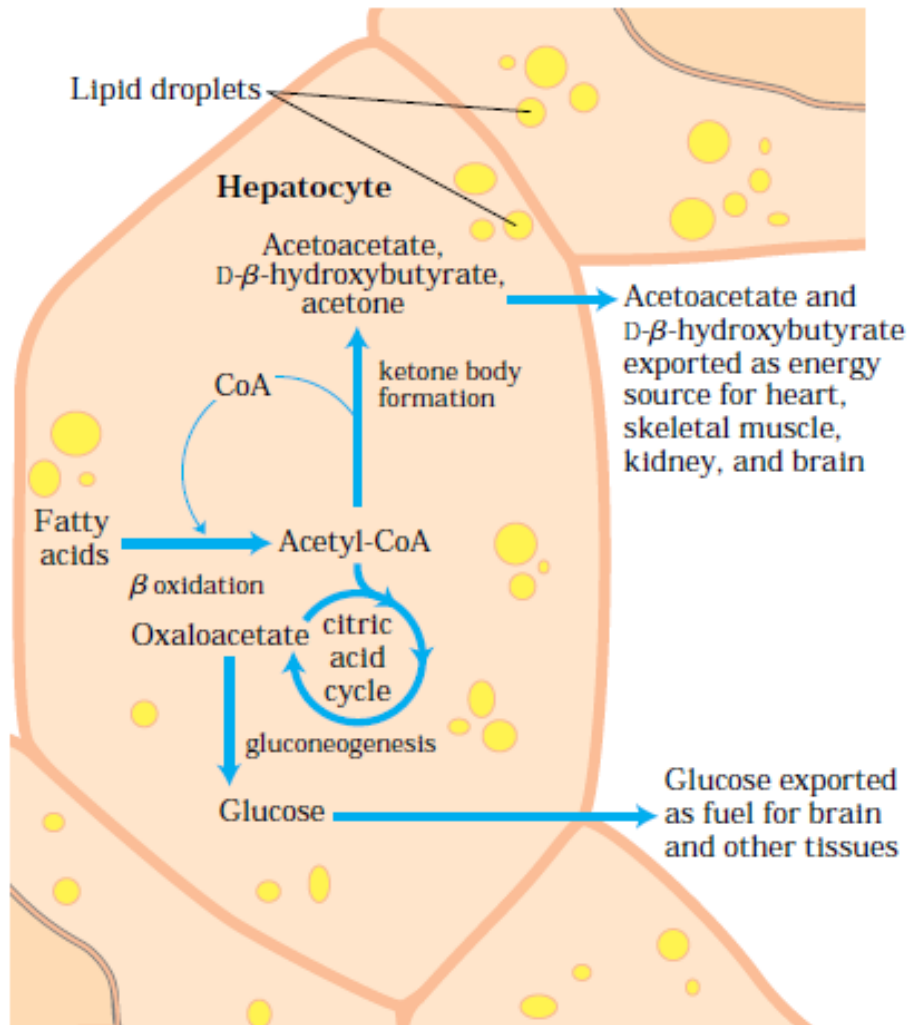


Η οξείδωση στα υπεροξειδιοσώματα διαφέρει από την β οξείδωση στην αρχική αντίδραση αφυδρογόνωσης.

Τα ηλεκτρόνια προσλαμβάνονται άμεσα από το μοριακό οξυγόνο και όχι μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας.

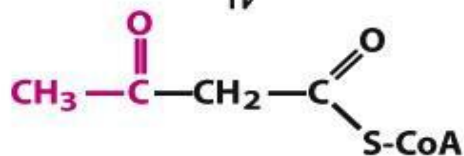
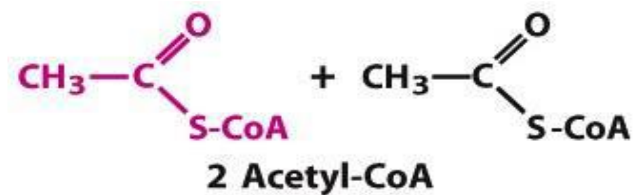
Το παραγόμενο H_2O_2 διασπάται από την καταλάση σε νερό και οξυγόνο.

ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΩΝ

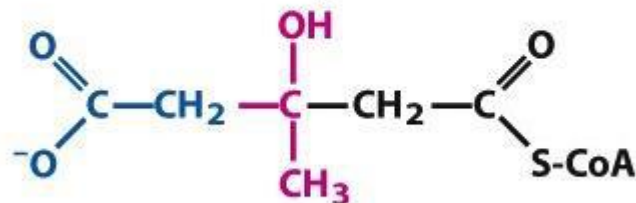


Σε συνθήκες που προάγουν τη γλυκονεογένεση (π.χ. περίπτωση νηστείας, όπου παρατηρείται αυξημένη λιπόλυση, μη ελεγχόμενος διαβήτης) η ταχύτητα του κύκλου του κιτρικού οξέος ελαττώνεται γιατί το οξαλοξικό καταναλώνεται για την παραγωγή γλυκόζης και συνεπώς δεν είναι διαθέσιμο για την αντίδραση συμπύκνωσης με το ακετυλο CoA

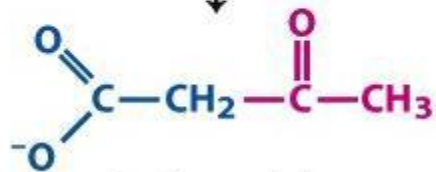
Έτσι, η περίσσεια ακετυλο-CoA μετατρέπεται σε ακετοξικό, ενώ το H-CoA επιτρέπει την συνέχιση της β οξείδωσης των λιπαρών οξέων.



Acetoacetyl-CoA



β -Hydroxy- β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)



Acetoacetate

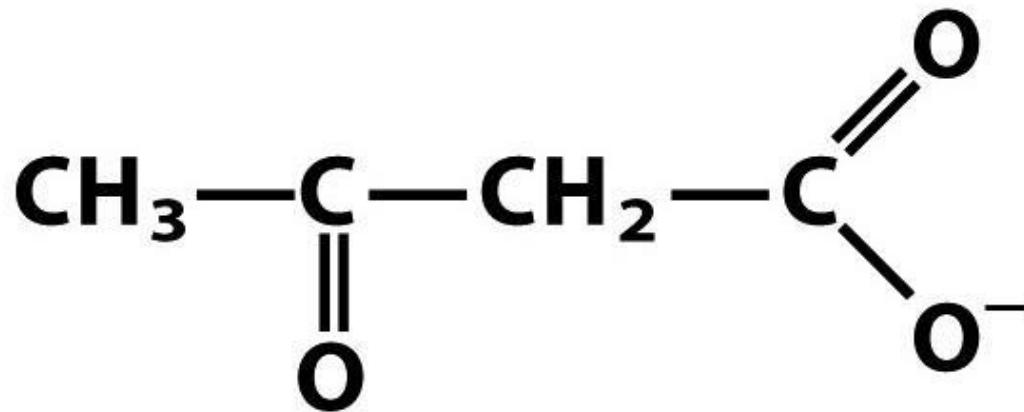
Τα κετονοσώματα παράγονται στο ήπαρ από το ακετυλο-CoA σε τρία βήματα.
Η συνολική αντίδραση είναι



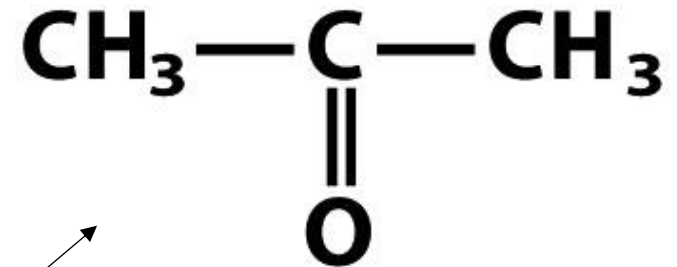
Κετονοσώματα

Κάτω από αυτές τις συνθήκες, το ακετυλο CoA εκτρέπεται προς τον σχηματισμό ακετοξικού, το οποίο ανάγεται σε D-3-υδροξυβουτυρικό οξύ

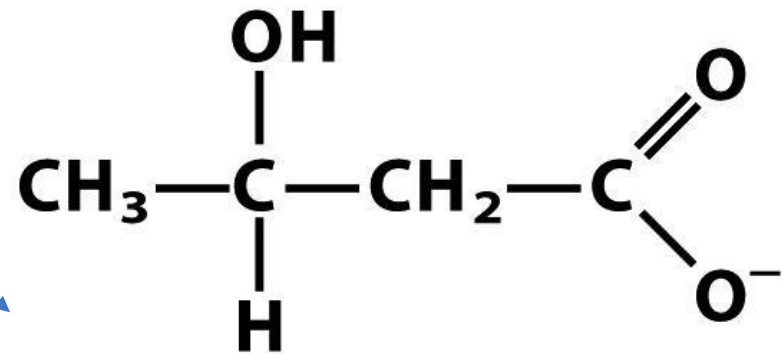
Επειδή το ακετοξικό είναι ένα β-κετοξύ υφίσταται επίσης μια αποκαρβοξυλίωση προς ακετόνη



Acetoacetate

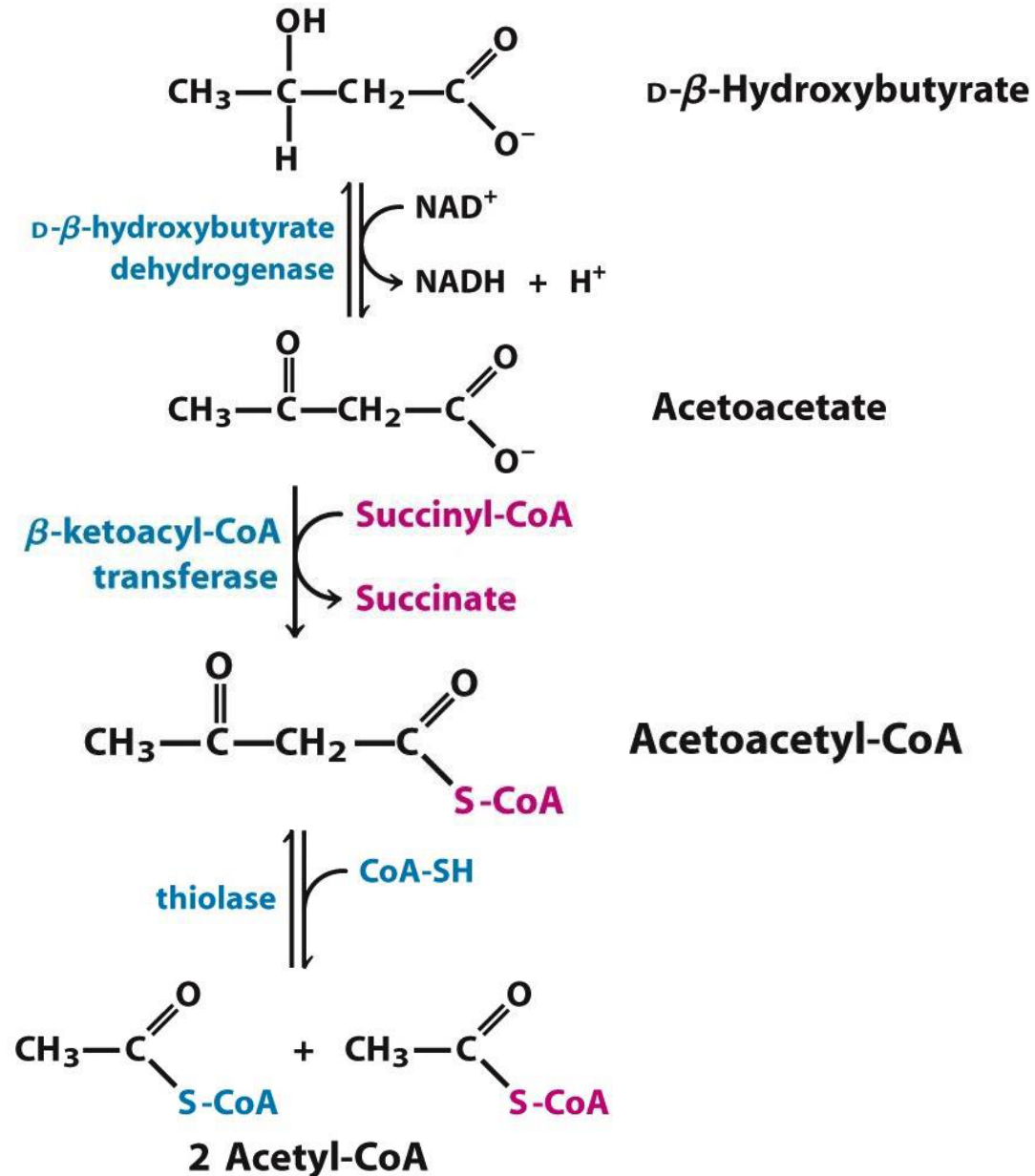


Acetone

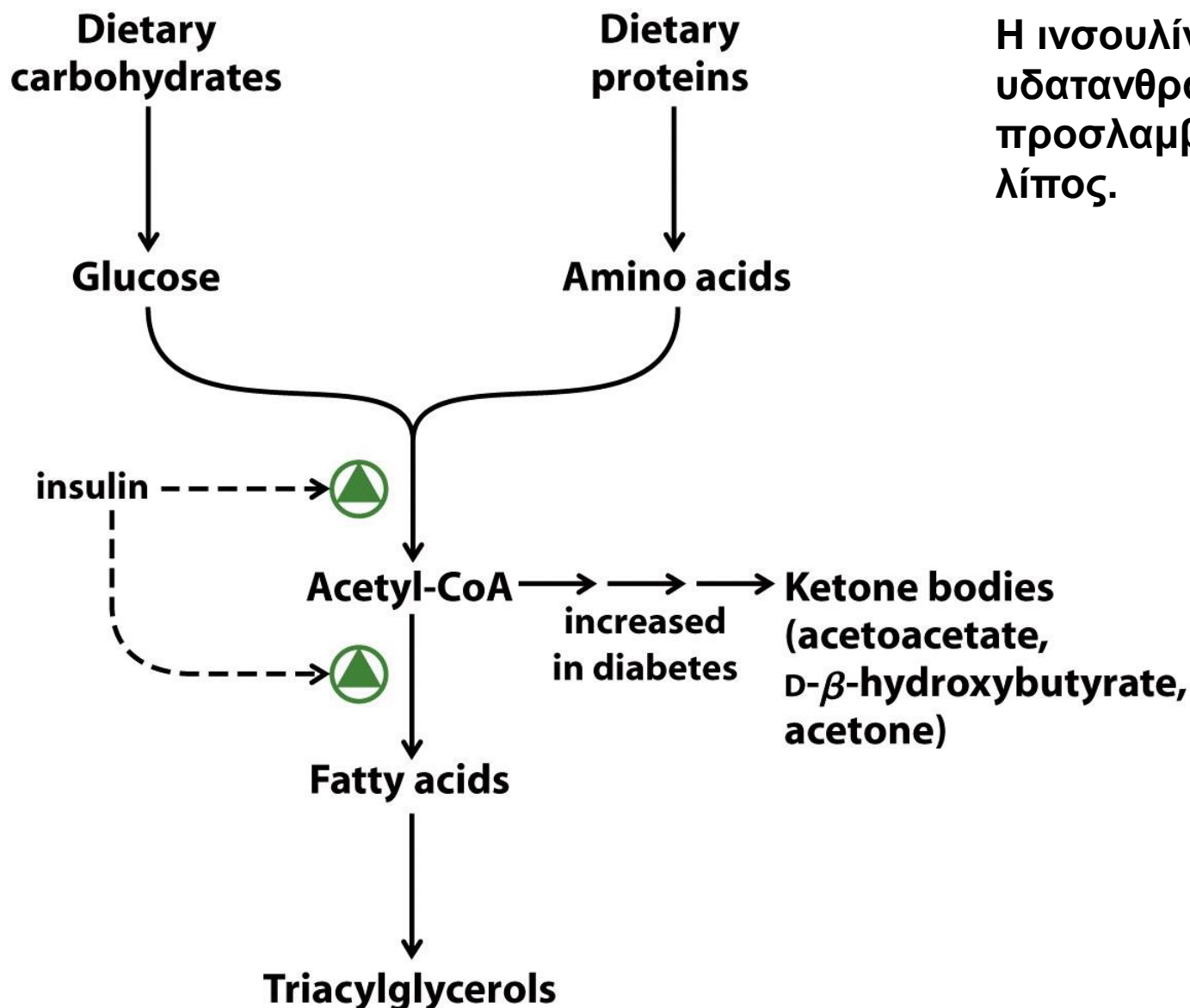


D-β-Hydroxybutyrate

Χρήση του ακετοξικού και του D-β-υδροξυβουτυρικού ως πηγή ενέργειας αφού μετατραπούν σε Ακετυλο-CoA στους ιστούς (κυρίως μύες και νεφρά)



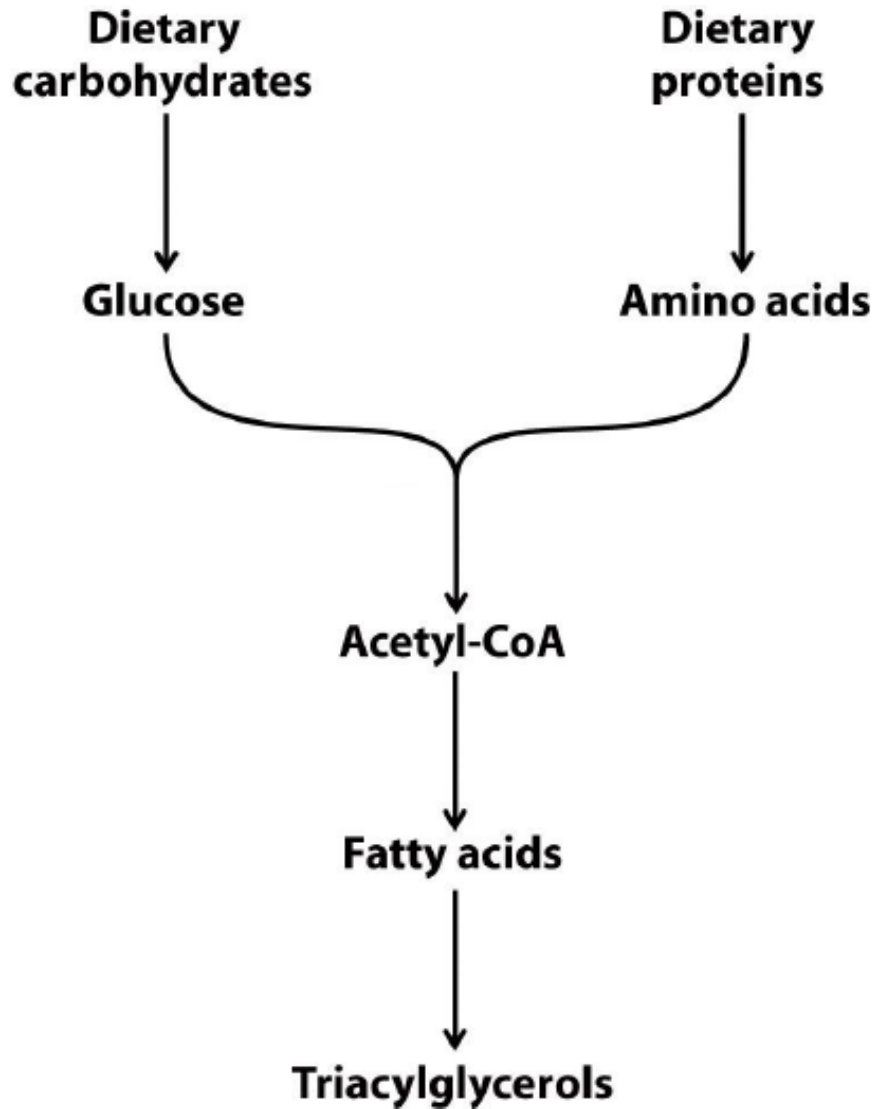
Αυξημένη σύνθεση κετονοσωμάτων στο διαβήτη



Η ινσουλίνη υποκινεί τη μετατροπή των υδατανθράκων και πρωτεϊνών που προσλαμβάνονται με τη διατροφή σε λίπος.

Άτομα με διαβήτη, χάνουν τον έλεγχο που ασκείται στη σύνθεση των λιπαρών οξέων, γεγονός που οδηγεί στη μειωμένη σύνθεση λιπαρών οξέων και το ακετυλο-CoA που προκύπτει από τον καταβολισμό των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών μετακινείται στην παραγωγή κετονοσωμάτων.

Σύνθεση λιπαρών οξέων



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