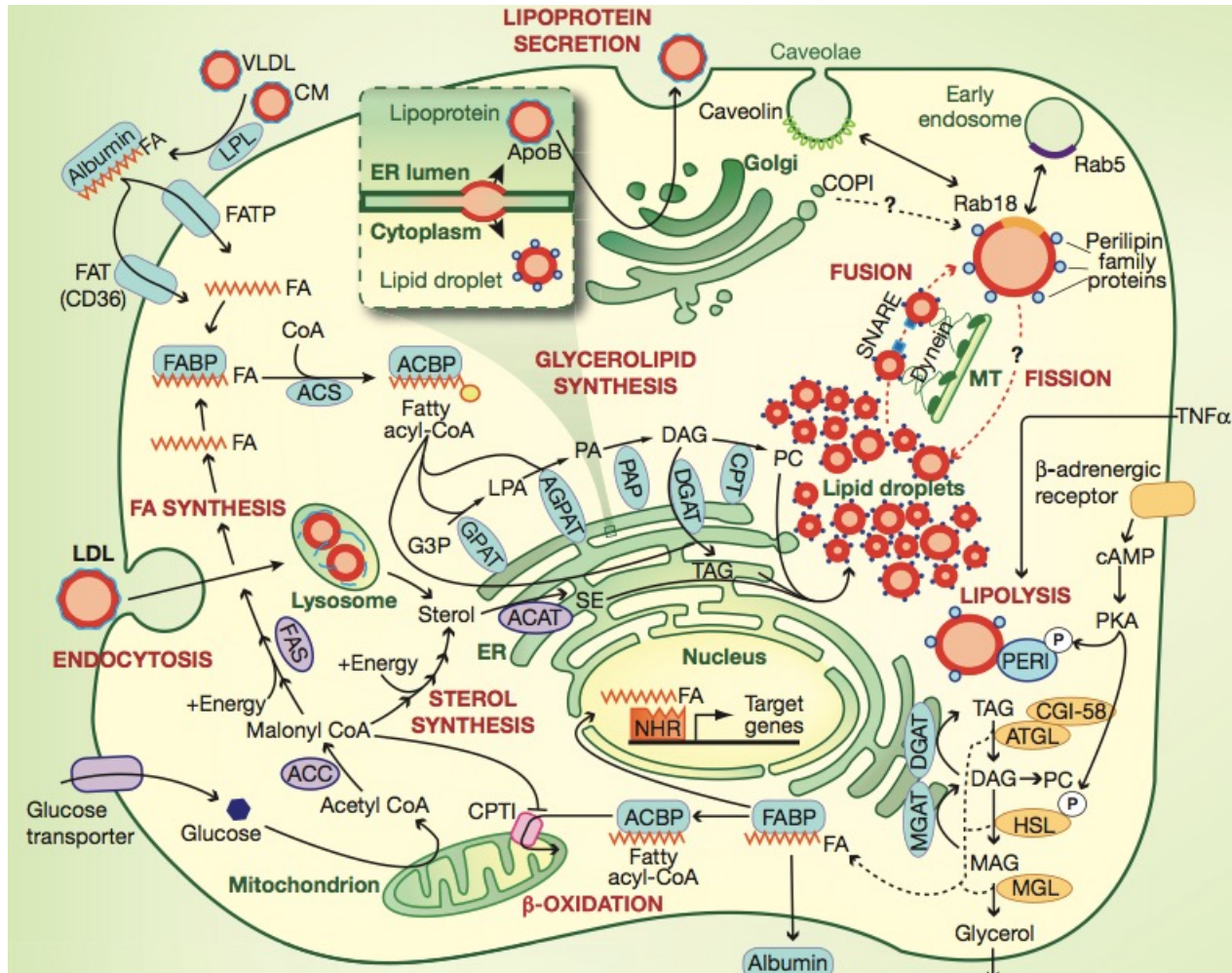


I. ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ



Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ : Αποθήκες ενέργειας

- Πιό αναγμένα μόρια από τους υδατάνθρακες
- Αδρανή μόρια
- Υδροφοβα μορια, απαιτούν λιγότερο όγκο αποθήκευσης

	kcal /gram	kJ /gram
carbohydrate	4	17
protein	4	16
fat	9	37

ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ : Αποθήκες ενέργειας

- Πηγή κυρίως η διατροφή (30-60% διατροφής μας) ή αποθήκες λιπ ιστού (με μορφή TAGs)
- 80% διαθεσιμης ενεργειας (περίπου 13Kgr λίπους ανα μέσο άνθρωπο)
- 9300 kcal (38.9 kJ) /kg που επαρκεί για 4.6 μέρες (2000Kcal/day) ή
- 17 hrs αερόβιας άσκησης πχ τρεξιμο (600 kcal/h)

Constituent	Energy (kJ/g dry weight)	Dry Weight (g)	Available Energy (kJ)
Fat (adipose tissue)	37	15,000	555,000
Protein (muscle)	17	6000	102,000
Glycogen (muscle)	16	120	1920
Glycogen (liver)	16	70	1120
Glucose (extracellular fluid)	16	20	320
Total			660,360

Sources: Owen, O. E., and Reichard, G. A., Jr., 1971. Fuels consumed by man: The interplay between carbohydrates and fatty acids. *Progress in Biochemistry and Pharmacology* 6:177; and Newsholme, E. A., and Leech, A. R., 1983. *Biochemistry for the Medical Sciences*. New York: Wiley.

Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ των ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ – διαμερισματοποίηση

Τα κύτταρα του λιπώδους ιστού (adipocytes) :
αποτελούν τις κύριες αποθήκες Τριακυλογλυκερολών (TAG)

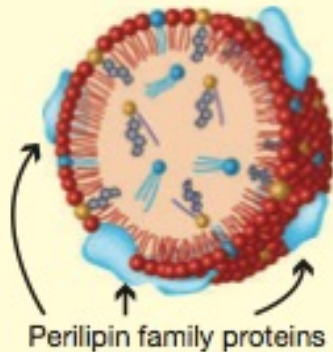
ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ

Οξείδωση Λιπαρών οξέων

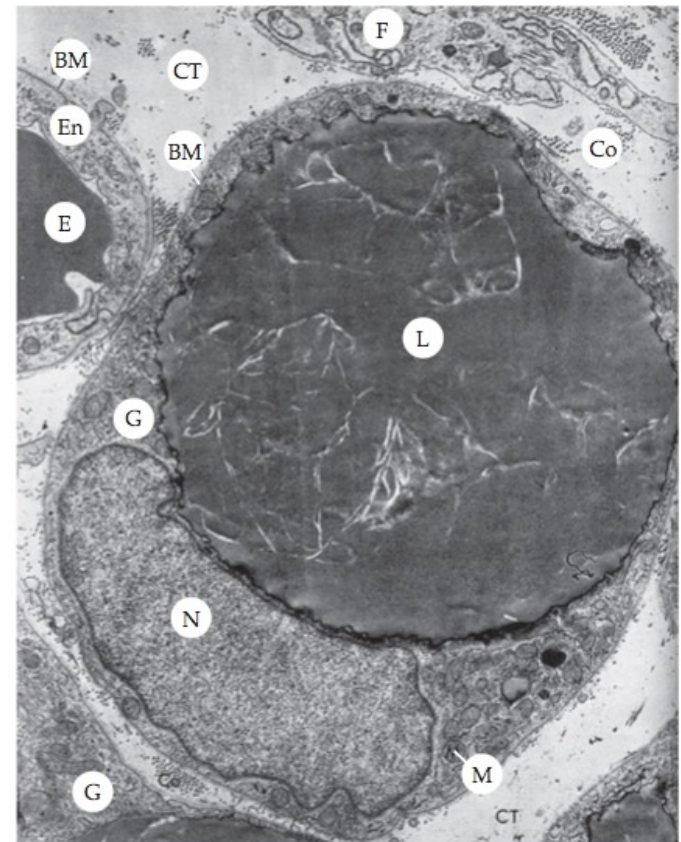
ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ

Βιοσύνθεση Λιπαρών οξέων

Lipid-droplet composition



- Phospholipid
- Sterol
- Diacylglycerol
- Triacylglycerol
- Sterol ester



ALBERT L. LEHNINGER

Μελετησε οξειδωτικο μεταβολισμο
και πιο συγκεκριμενα οξειδωση λιπ οξεων

Διαπίστωσε :

- ✓ απαίτηση σε ATP
- ✓ Η θέση της οξειδ. φωσφορυλίωσης είναι τα μιτοχόνδρια
- ✓ Η μεταφορά e⁻ από το NADH στο O₂ παράγει ενέργεια



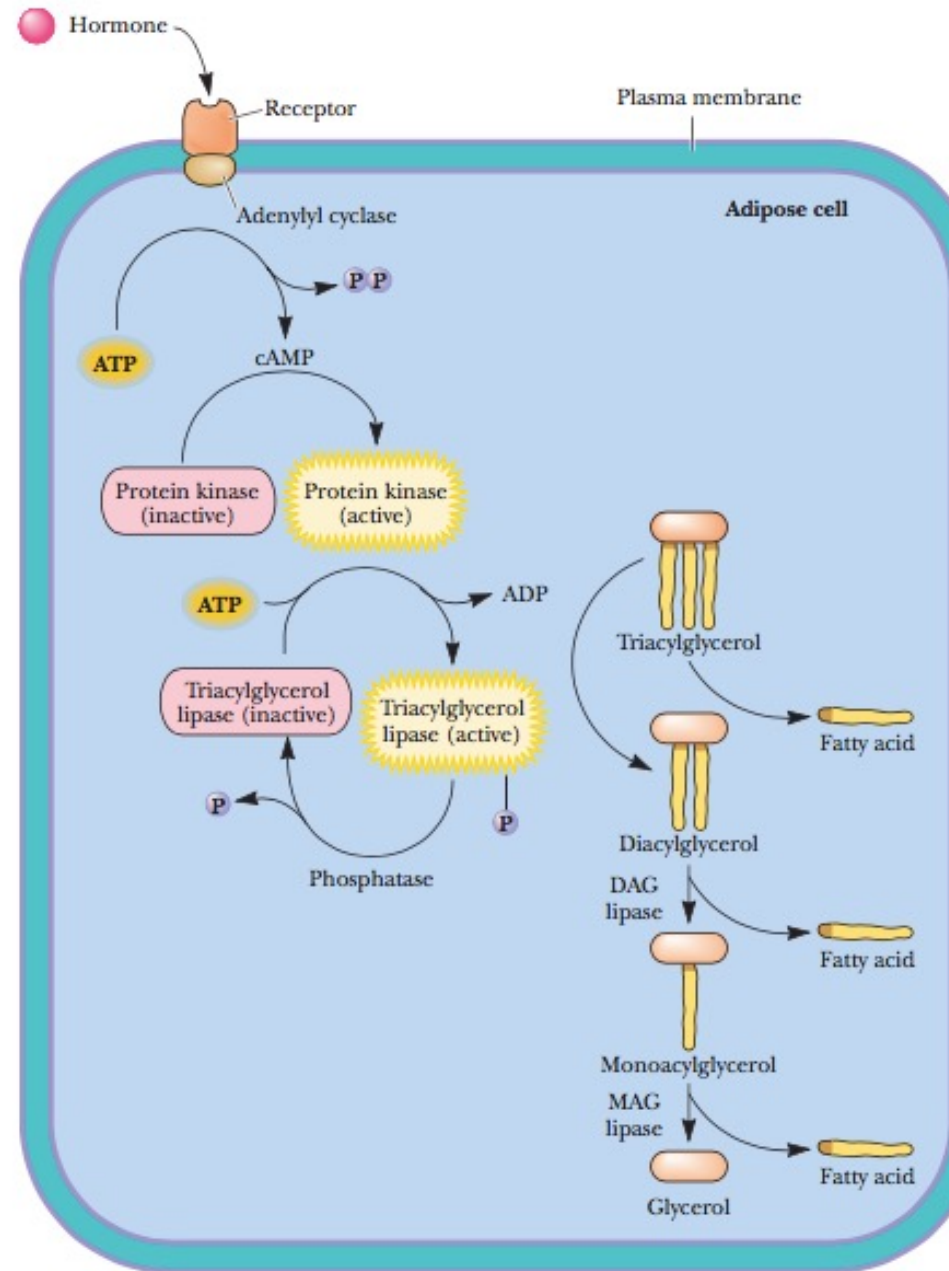
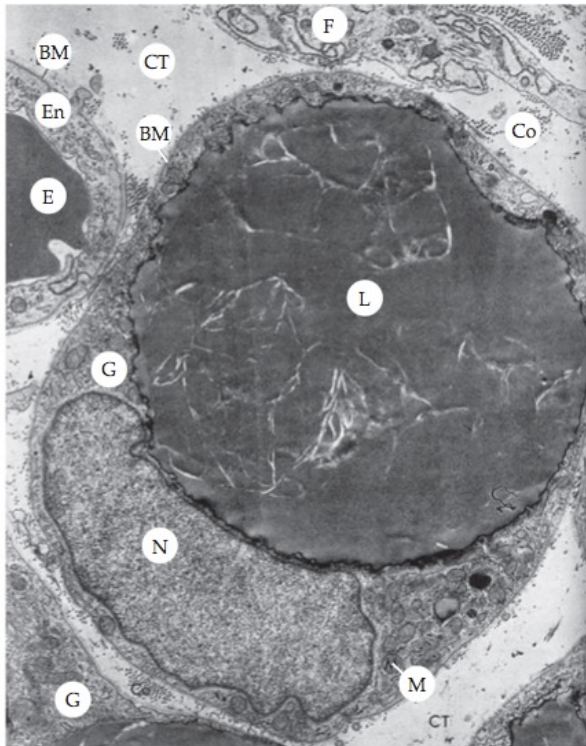
Albert L. Lehninger. Photo courtesy of the National Library of Medicine.

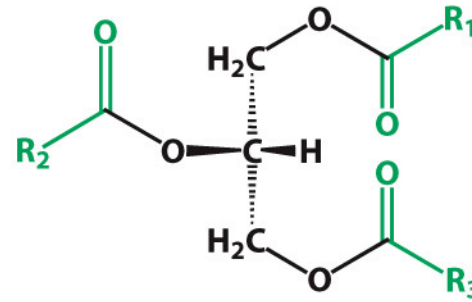
1917-1986

Η ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ(ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ) ΑΠΟ ΤΟ ΛΙΠΩΔΗ ΙΣΤΟ

Η ΛΙΠΟΛΥΣΗ είναι ορμονο-εξαρτωμενη
από τις ορμονες :

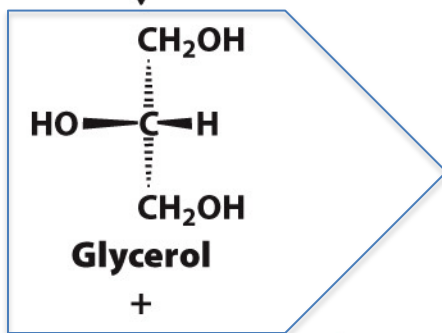
- ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ
- και ΕΠΙΝΕΦΡΙΝΗ





Triacylglyceride

Lipase



ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ /
ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ στο ΗΠΑΡ

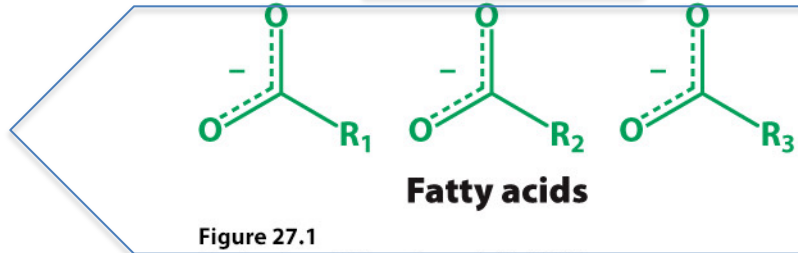


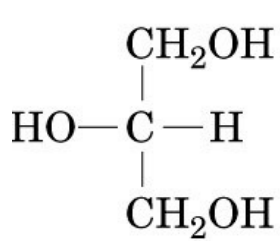
Figure 27.1

Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education

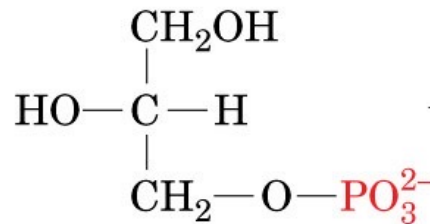
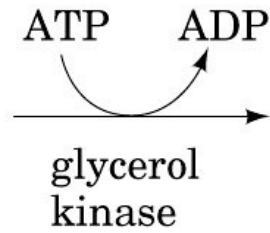
**Η ΥΔΡΟΛΥΣΗ
 ΤΩΝ TAGs
 ΔΙΝΕΙ ΕΛΕΥΘΕΡΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (Λ.Ο)
 Και ΓΛΥΚΕΡΟΛΗ**

**ΚΑΥΣΙΜΑ
 ΓΙΑ ΤΟΥΣ
 ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΥΣ
 ΙΣΤΟΥΣ**

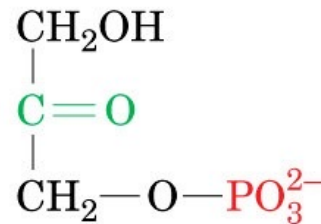
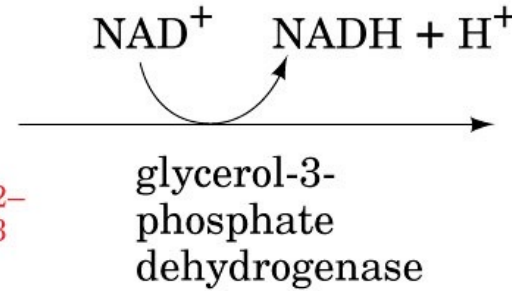
ΜΟΝΟ ΣΤΟ ΗΠΑΡ : Αξιοποίηση της γλυκερόλης στη γλυκονεογένεση
(αλλά όχι των ελεύθερων λιπαρών οξέων)



L-Glycerol



L-Glycerol-3-phosphate

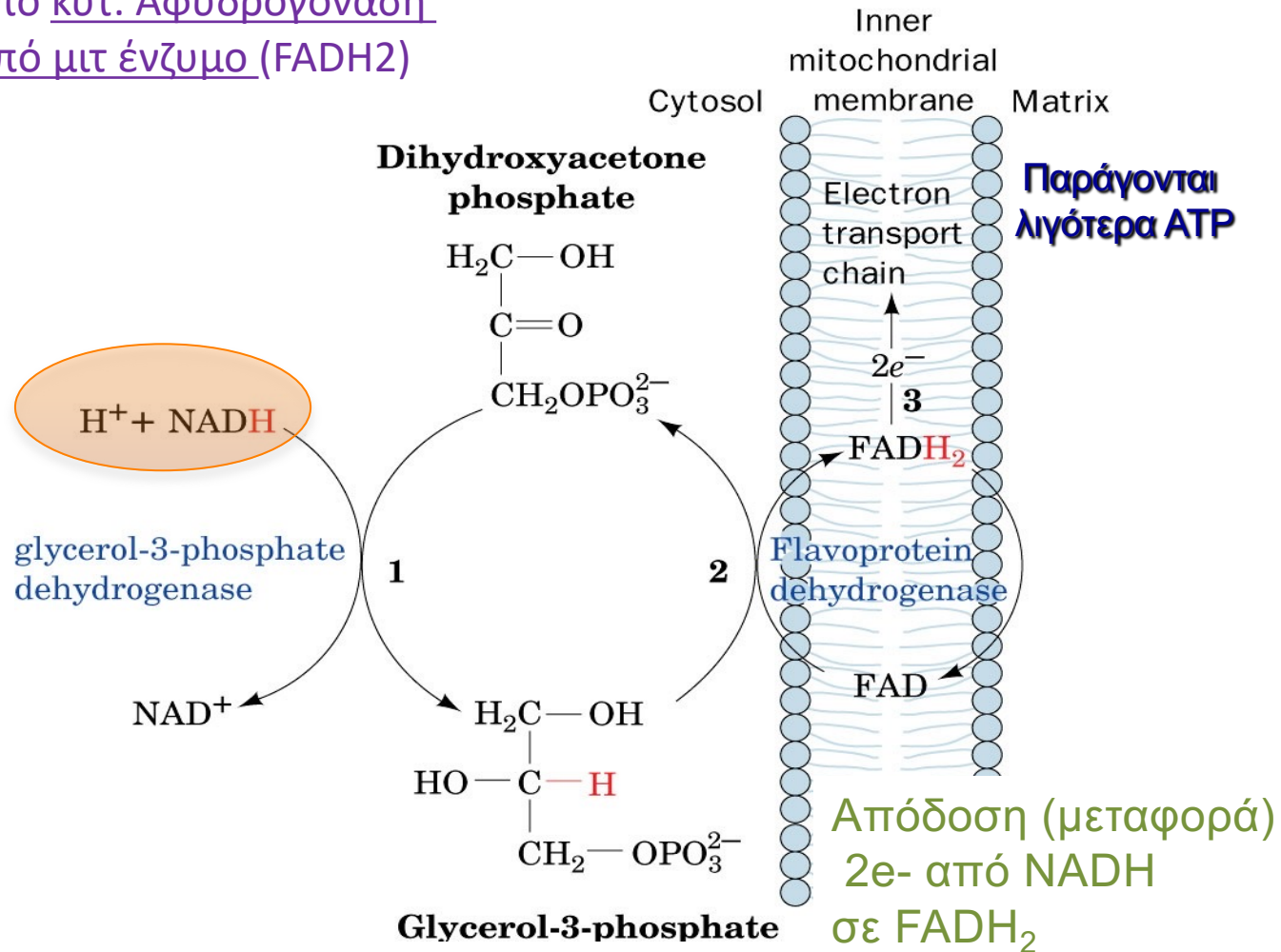


Dihydroxy-acetone phosphate

•ΣΥΣΤΗΜΑ 3-P-ΓΛΥΚΕΡΟΛΗΣ

(μυες)

Αναγωγή P-δι-υδροξυ-ακετονής (DHAP) προς P-γλυκερόλη)
 σε κυτταροδιάλυμα από κυτ. Αφυδρογονάση
 Και επαναοξείδωση από μιτ ένζυμο (FADH₂)



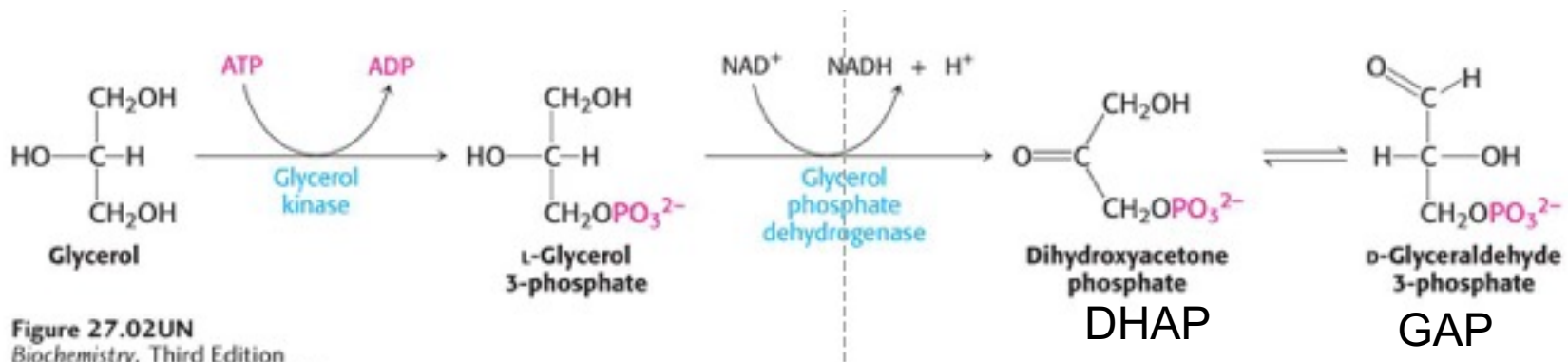
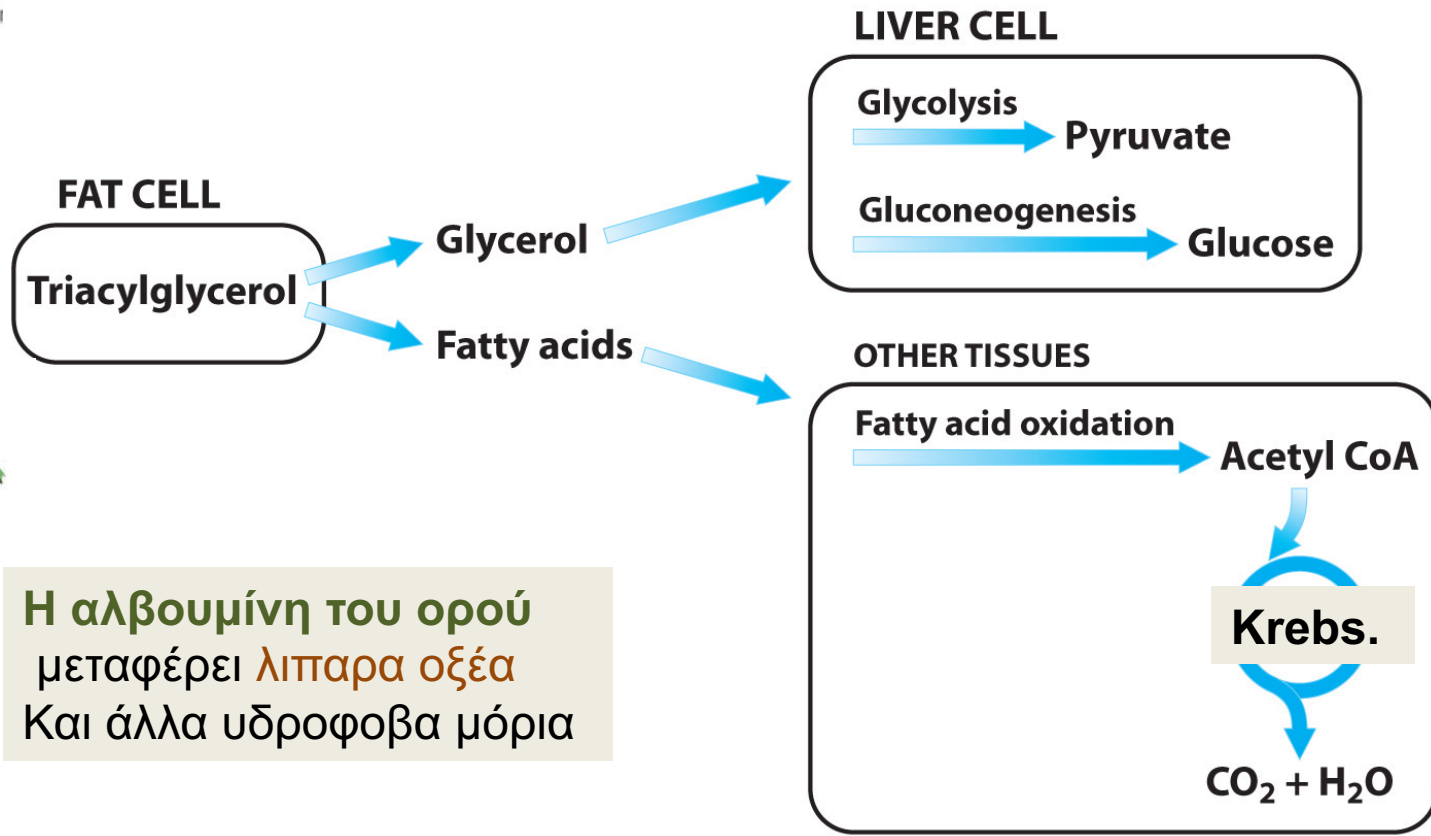
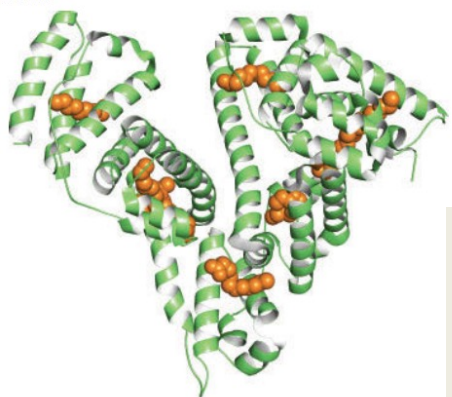


Figure 27.02UN
 Biochemistry, Third Edition
 © 2015 W.H. Freeman and Co



Η αλβουμίνη του ορού μεταφέρει λιπαρά οξέα και άλλα υδροφοβικά μόρια

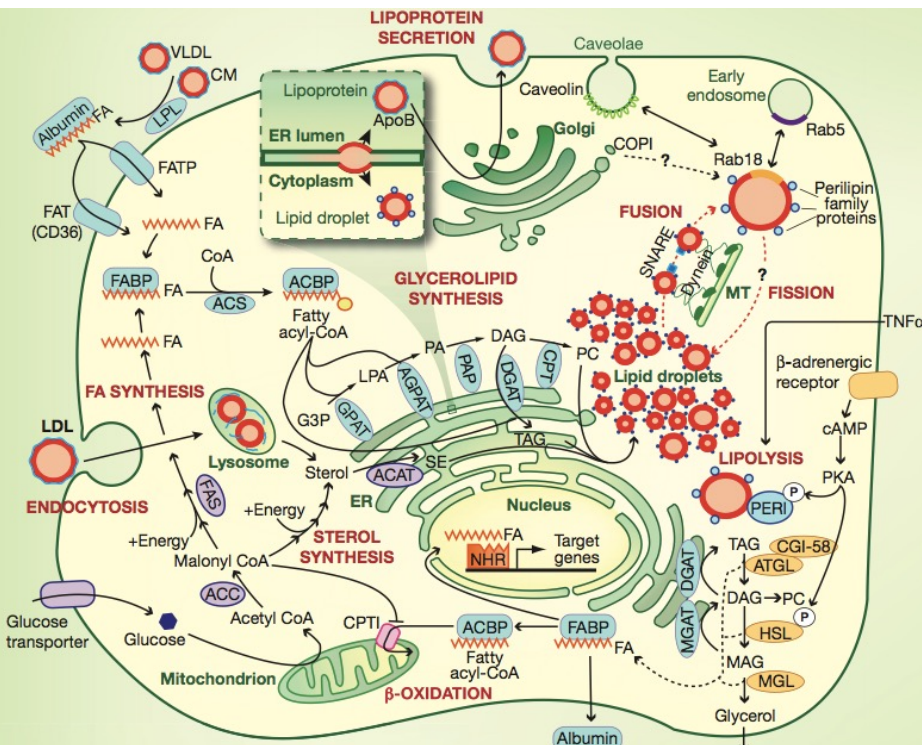


▲ The heart-shaped tertiary structure of human serum albumin, with 11 molecules of decanoic acid bound (pdb id = 1E7F).

Figure 27.3
 Biochemistry: A Short Course, Third Edition
 © 2015 Macmillan Education

Ο ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

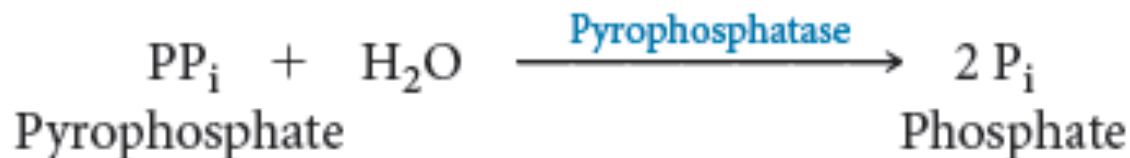
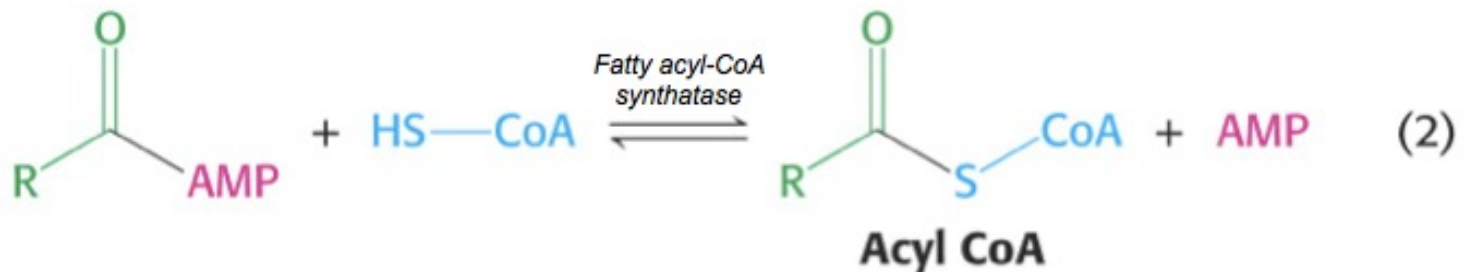
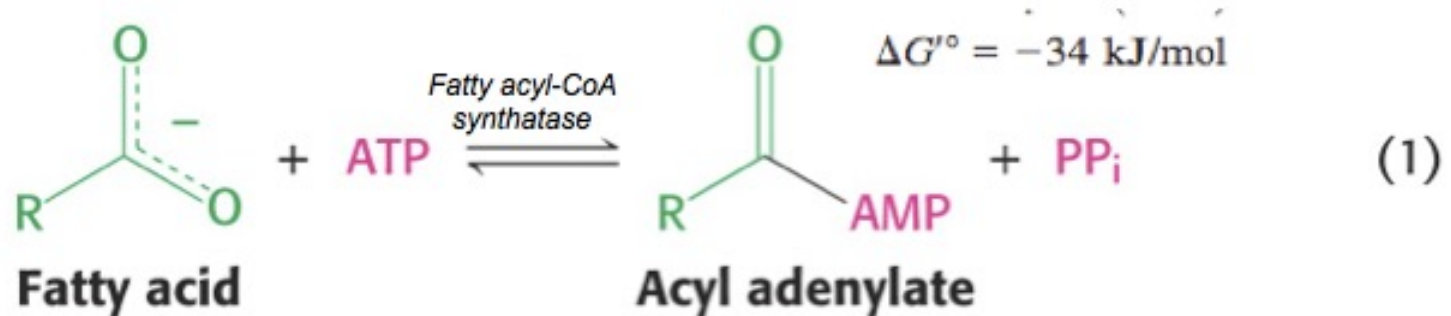
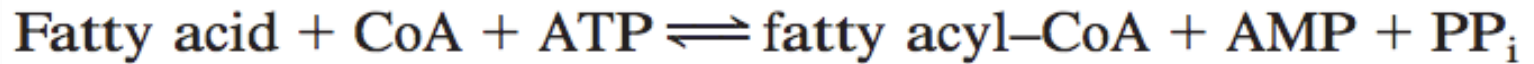
ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ TAGS (ΛΙΠΟΛΥΣΗ) (ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ)

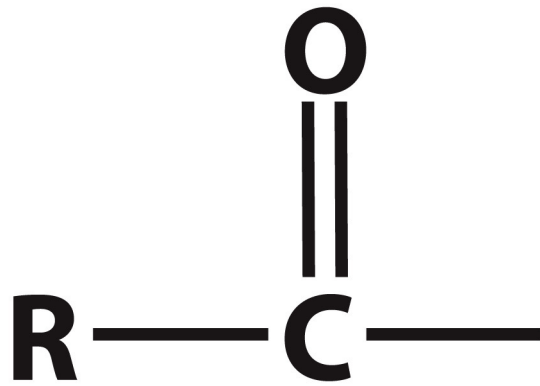


ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΛΟ
(ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ) και
ΜΕΤΑΦΟΡΑ σε ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ

ΟΞΕΙΔΩΣΗ
(ΜΙΤΟΧΡΟΝΔΡΙΑ)

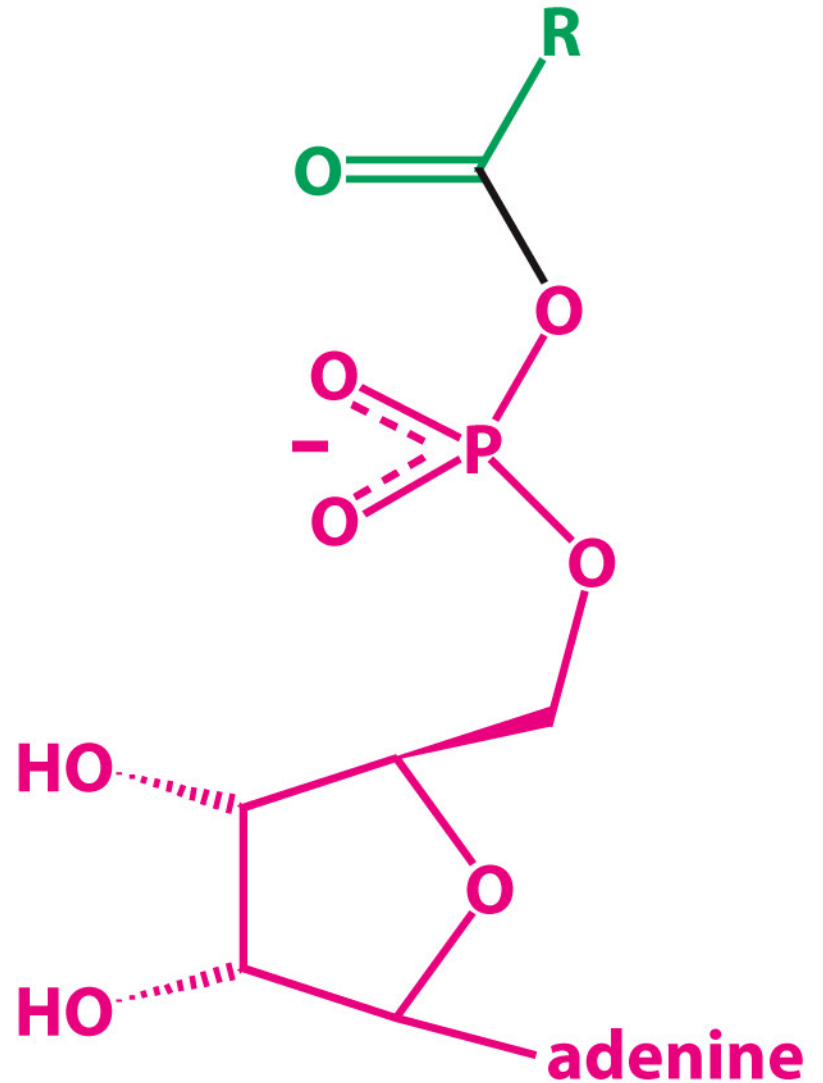
•Ενεργοποίηση λιπαρών οξέων





An acyl group

Unnumbered 27 p492d
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education

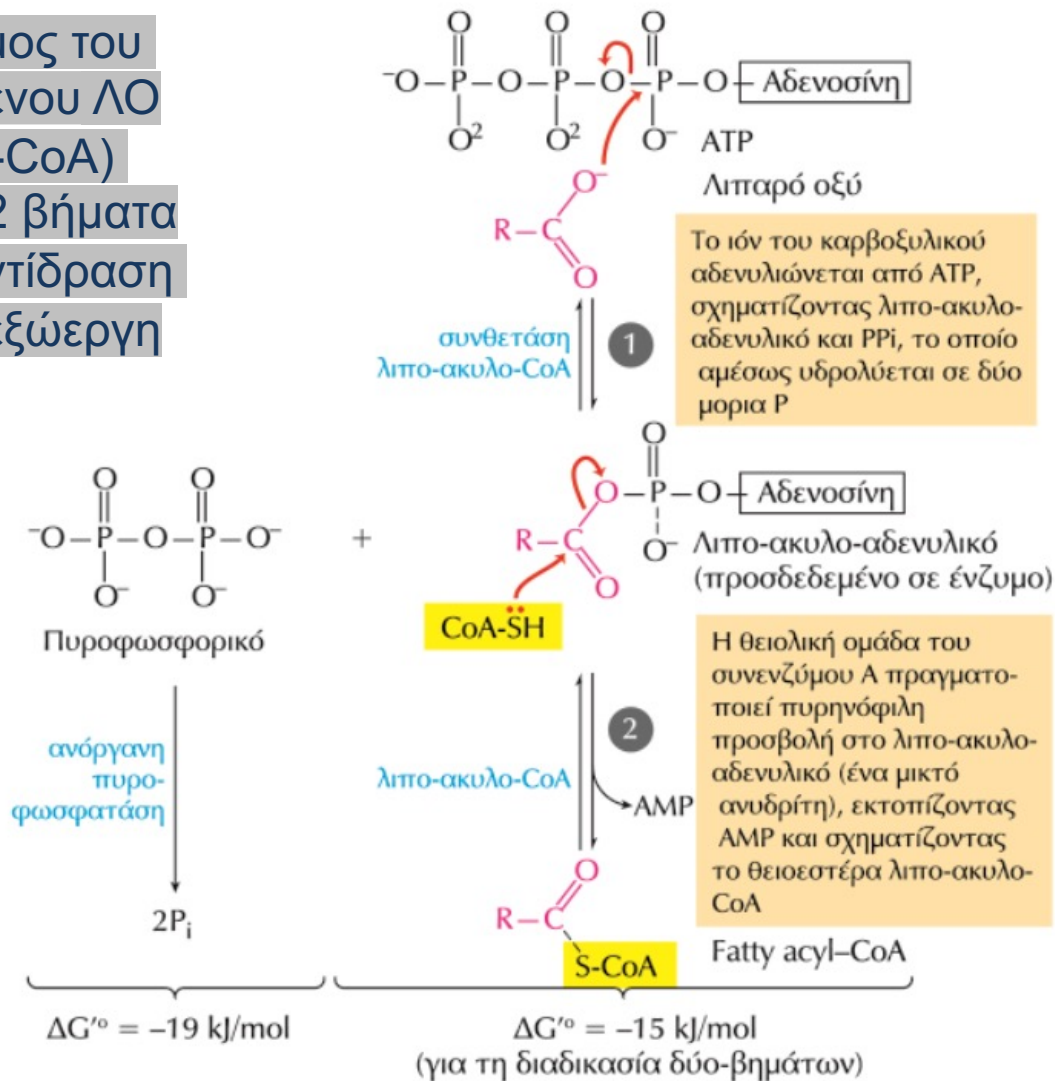


Acyl adenylate

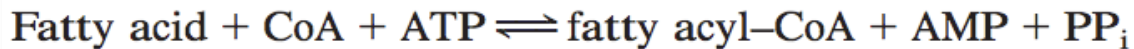
Unnumbered 27 p492b
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education

Ο σχηματισμός του ενεργοποιημένου ΛΟ (λιπο-ακυλ-CoA)

συμβαίνει σε 2 βήματα
Η συνολική αντίδραση είναι ισχυρά εξώεργη



ΕΙΚΟΝΑ 17-5 Ενεργοποίηση ενός λιπαρού οξέος μέσω της μετατροπής του σε λιπο-ακυλο-CoA. Η μετατροπή καταλύεται από τη συνθετάση των λιπο-ακυλο-CoA και την ανόργανη πυροφωσφατάση. Ο σχηματισμός των λιπο-ακυλο-CoA παραγώγων συμβαίνει σε δύο βήματα. Η συνολική αντίδραση είναι πολύ εξεργονική.




Ο ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ (Λ.Ο)

ΛΙΠΟΛΥΣΗ
(ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ)

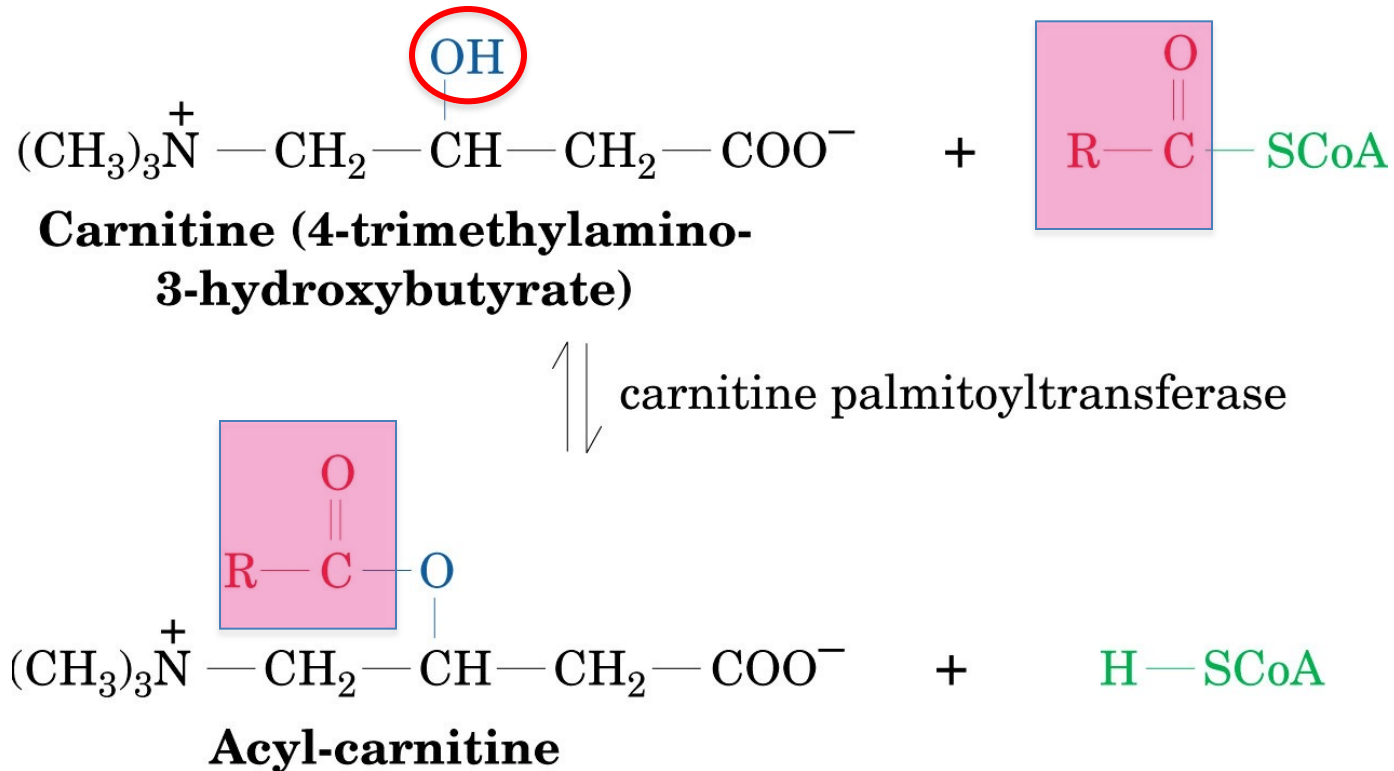


ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ Λ.Ο
(ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ) και
ΜΕΤΑΦΟΡΑ σε ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ



ΟΞΕΙΔΩΣΗ
(ΜΙΤΟΧΡΟΝΔΡΙΑ)

Τα «ενεργοποιημένα» λιπ.οξέα προορίζονται για β-οξείδωση
μετά από εστεροποίηση τους με ΚΑΡΝΙΤΙΝΗ (παράγεται acyl-carnitine)



Είσοδος «ενεργοποιημένων» λιπ οξέων με μορφή ακυλ-καρνιτίνης στα μιτοχόνδρια

Η **τρανσφεράση (ή μεταφοράση) της ακυλο-καρνιτίνης** διαθέτει 2 ισoenζυμα
I : κυτοσολίου II: μιτοχονδριακό

Μετά την είσοδό τους στα μιτοχόνδρια, τα λιπ οξέα απελευθερώνονται από την καρνιτίνη μέσω της **Τρανσφεράσης II**

Ο μεταφορέας της καρνιτίνης **ΑΝΤΑΛΛΑΣΕΙ**
Ακυλο-καρνιτίνη με Καρνιτίνη

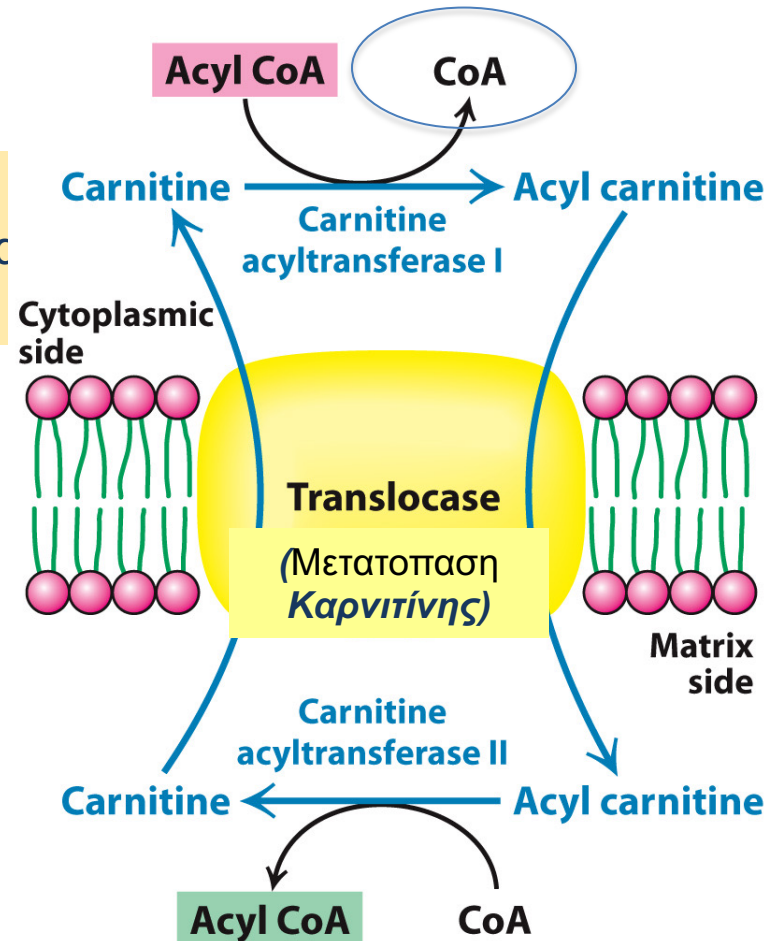
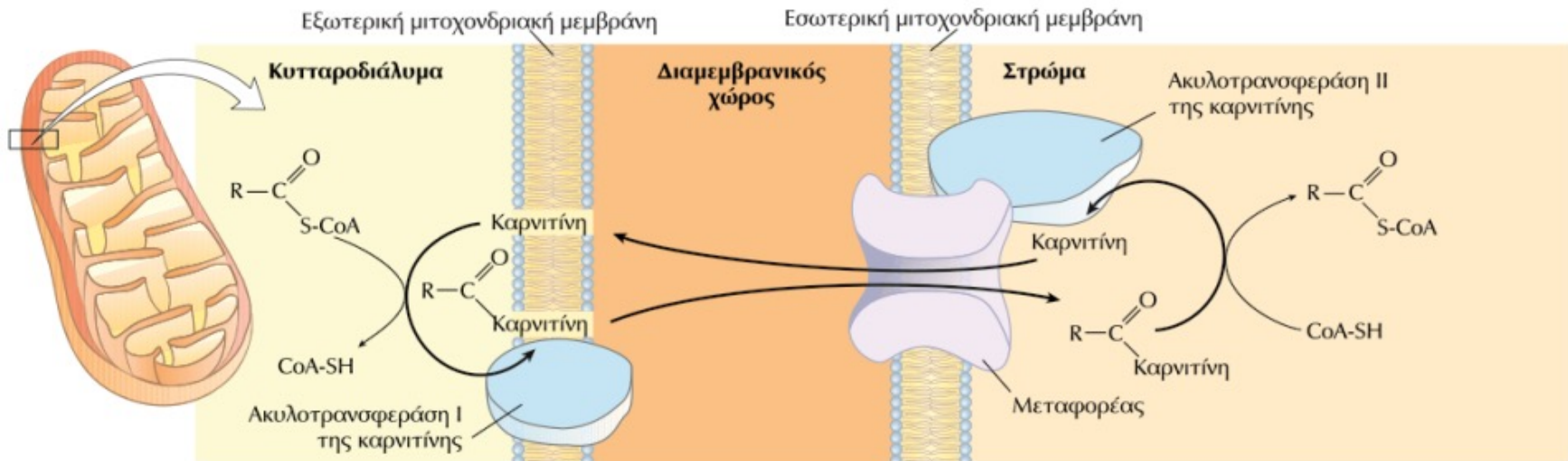


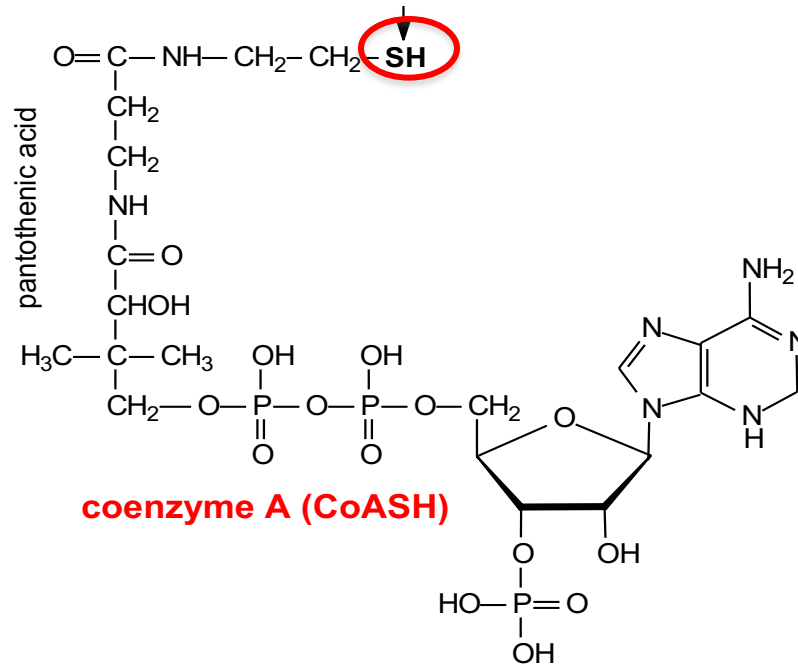
Figure 27.4
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education



ΕΙΚΟΝΑ 17-6 Είσοδος λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια μέσω του μεταφορέα ακυλο-καρνιτίνης/καρνιτίνης. Μόλις σχηματιστεί ακυλοκαρνιτίνη στην εξωτερική μεμβράνη ή στο διαμεμβρανικό χώρο, μετακινείται προς το στρώμα με διευκολυνόμενη διάχυση διαμέσου του μεταφορέα της εσωτερικής μεμβράνης. Στο στρώμα, η ακυλομάδα μεταφέρεται στο μιτοχονδριακό συνένζυμο Α, απελευθερώνοντας καρνιτίνη που επιστρέφει στο διαμεμβρανικό χώρο διαμέσου του ίδιου μεταφορέα. Η ακυλοτρανσφεράση I αναστέλλεται από το μηλονυλο-CoA, το πρώτο ενδιάμεσο στη σύνθεση των λιπαρών οξέων (βλ. Εικόνα 21-2). Αυτή η αναστολή αποτρέπει την ταυτόχρονη σύνθεση και αποικοδόμηση των λιπαρών οξέων.

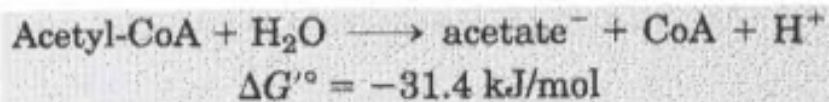
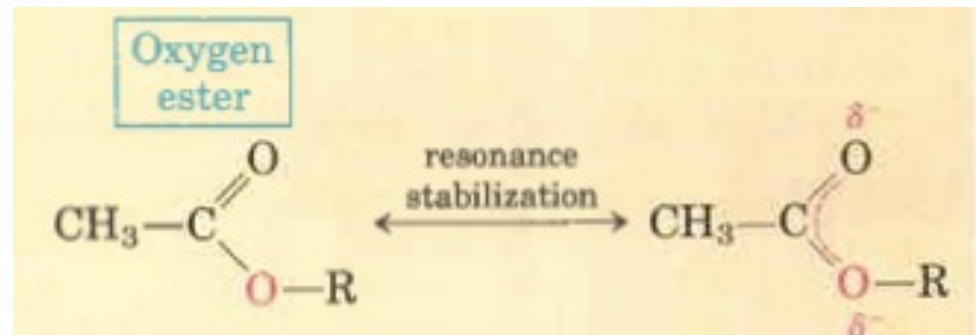
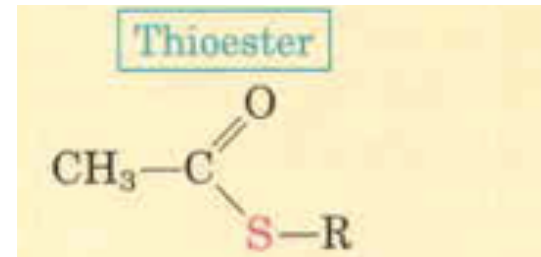
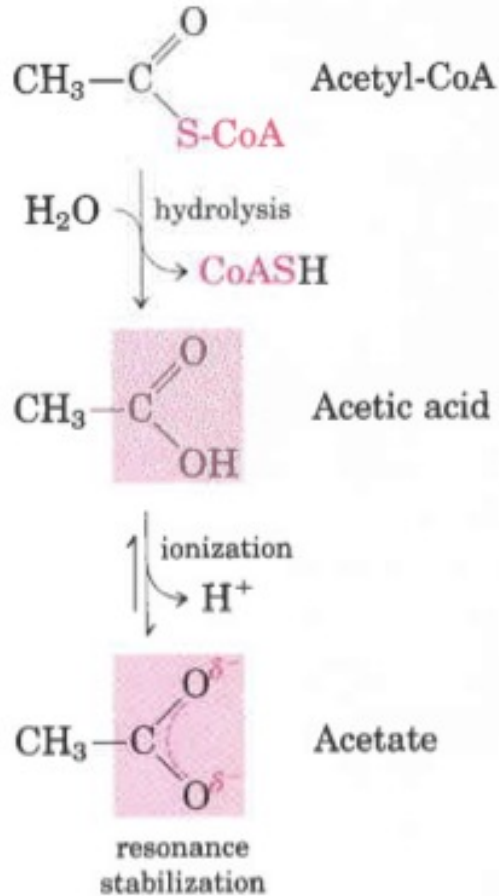
Συνένζυμο A (CoA) και μεταβολισμός των λιπαρών οξέων

Σχηματισμός θειεστέρων με λιπαρά οξέα



Το **CoA** στα μιτοχόνδρια προορίζεται για την οξείδωση οργαν. ενώσεων όπως πχ το πυροσταφυλικό, ενώ στο κυτταρόπλασμα συμμετέχει στη βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων, και τη συμμετοχή αυτών στο σχηματισμό των μεμβρανών.

Οι θειολεστερες, όπως το Ακετυλο-CoA έχουν πολυ υψηλή ενέργεια υδρόλυσης



Ο ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

ΛΙΠΟΛΥΣΗ
(ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ)



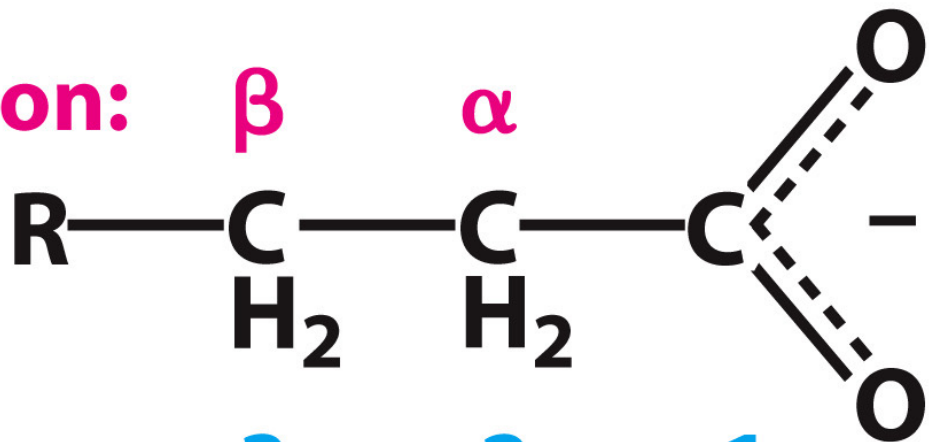
ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΛΟ
(ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ) και
ΜΕΤΑΦΟΡΑ σε ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ



ΟΞΕΙΔΩΣΗ
(ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ)

β - ΟΞΕΙΔΩΣΗ

Symbolic notation:



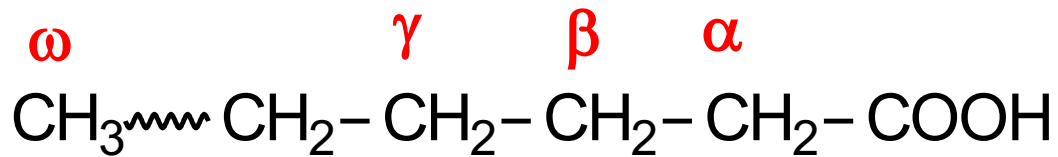
Carbon number:

3 2 1

Unnumbered 27 p493

Biochemistry: A Short Course, Third Edition

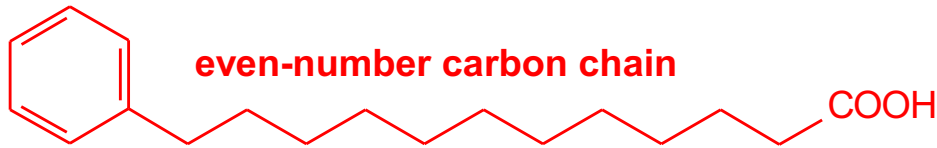
© 2015 Macmillan Education



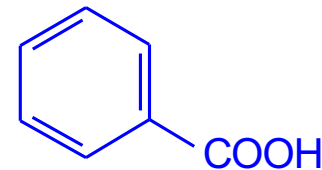
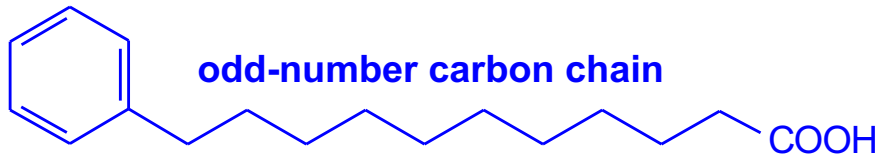
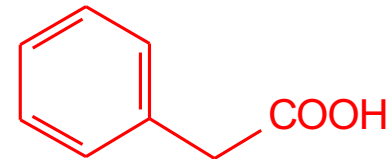
β-οξειδωση

Martius & Knoop (1902) fed dogs even- and odd-carbon fatty acids labelled with a benzene ring in place of the terminal methyl group

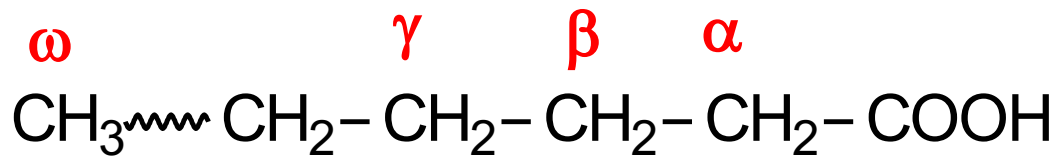
Fed to animals

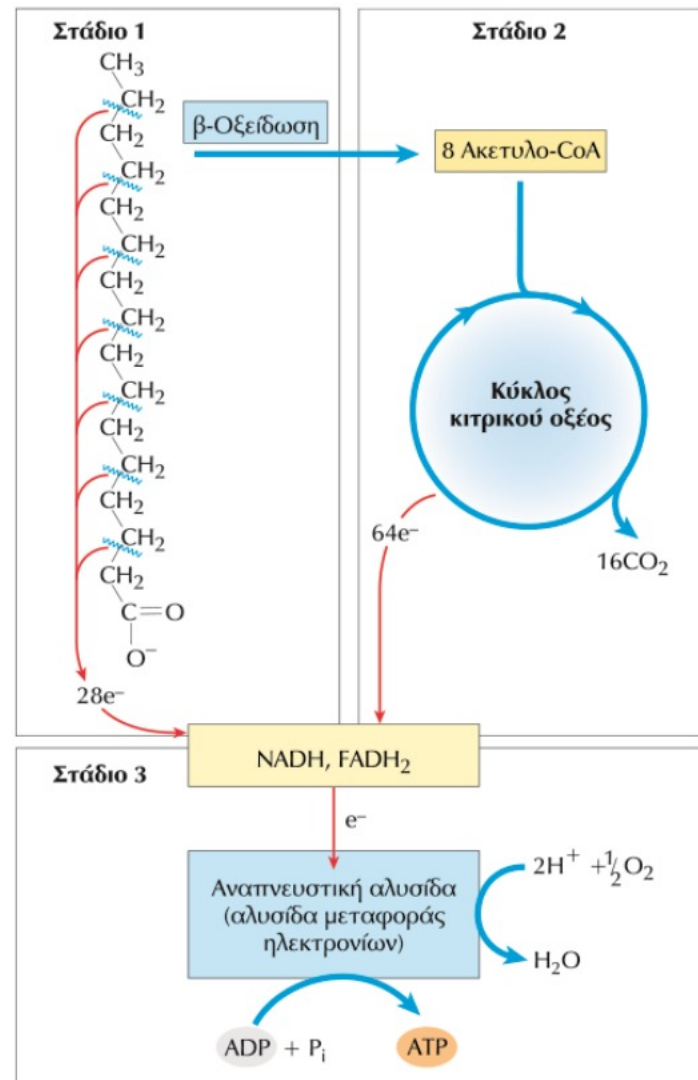
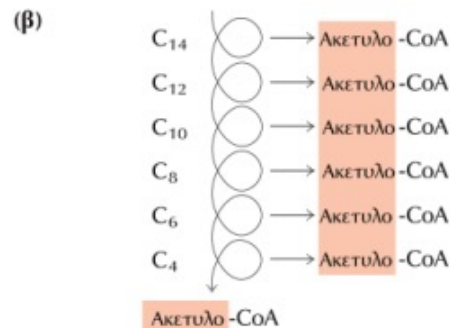
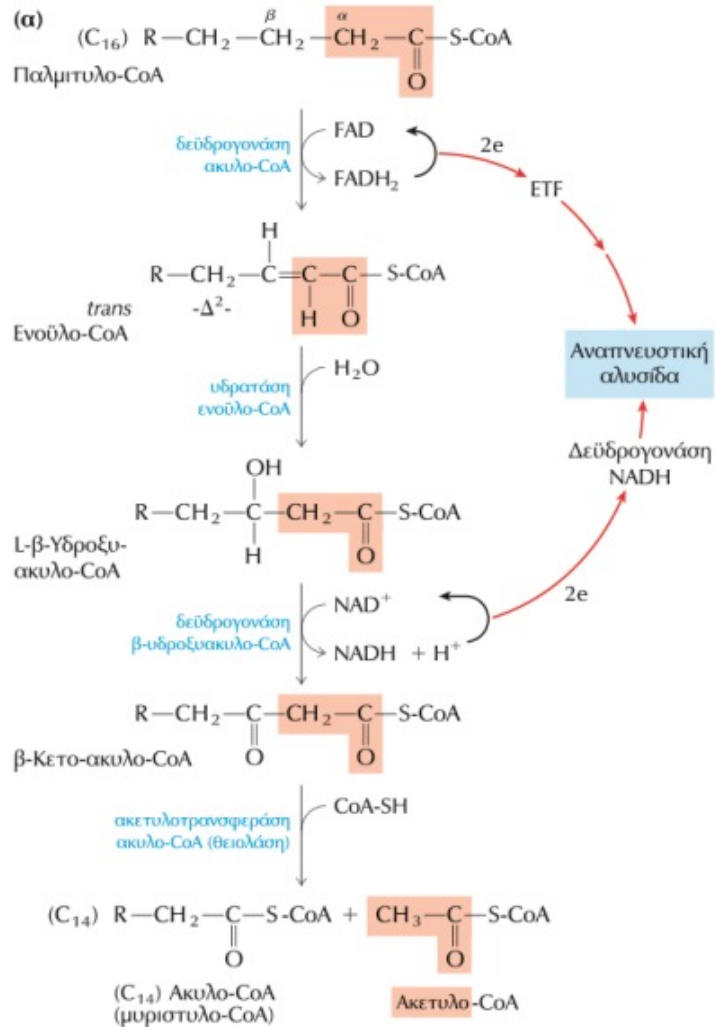


Recovered in urine



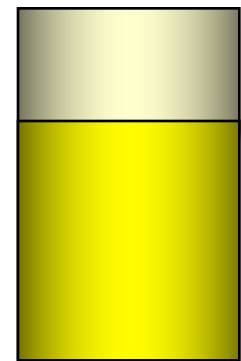
Fatty acid oxidation occurs by removal of 2-C units at a time with oxidation at the β-carbon of the fatty acid





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

- Βήμα 1: Οξείδωση (αφυδρογόνωση) C_β και δημιουργία δ.δ
- Βήμα 2: Προσθήκη 1 H₂O στο δ.δ. και σχηματισμός -OH ομάδας
- Βήμα 3: Οξείδωση -OH προς -C=O



↔

- Βήμα 4: Διάσπαση δεσμού (α-β) δεσμού με σχηματισμό acetyl CoA και ενός λιπαρού acyl CoA με (n-2)C



(Βήμα 1)
Οξείδωση
πρός C=C



(Βήμα 2)
Ενυδάτωση
πρός CH-OH



(Βήμα 3)
Οξείδωση
πρός C=O



(Βήμα 4)
Διάσπαση

acetyl CoA

Τα e⁻ μεταφέρονται από το αναγμένο FADH₂ στην αναπνευστική αλυσίδα, μέσω του παράγοντα **ETF (Electron Transfer Flavoprotein)**

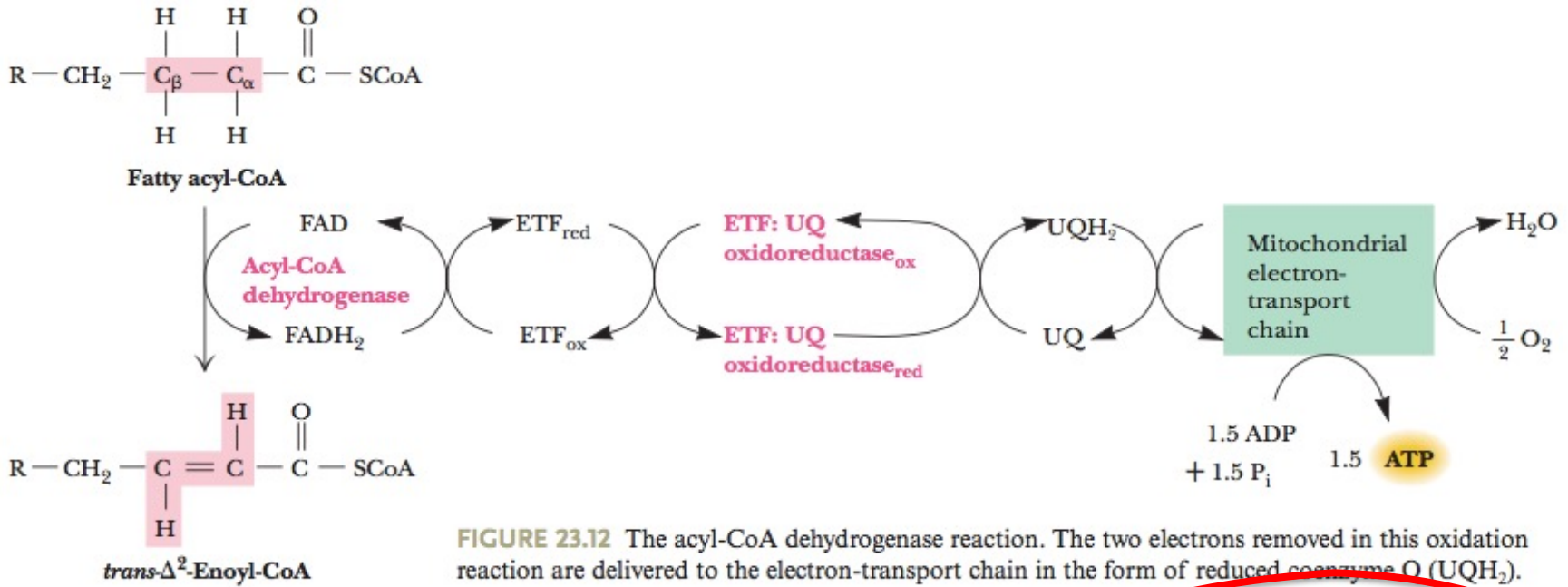


FIGURE 23.12 The acyl-CoA dehydrogenase reaction. The two electrons removed in this oxidation reaction are delivered to the electron-transport chain in the form of reduced ubiquinol (UQH₂).

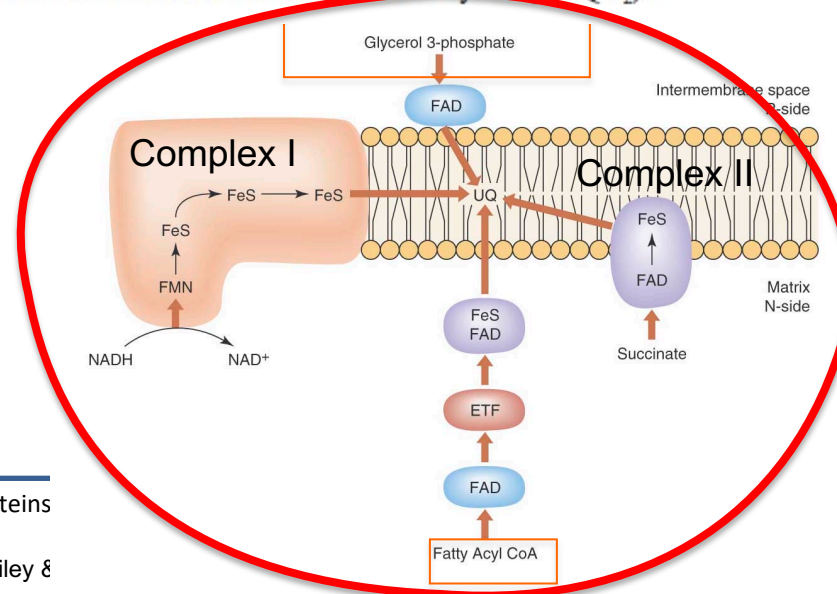


Figure 14.32 Reduction of ubiquinone (UQ) in the mitochondrial inner membrane by the flavoproteins CoA dehydrogenase.

Table 27.1 Principal reactions required for fatty acid degradation

Step	Reaction	Enzyme
1	$\text{Fatty Acid} + \text{CoA} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{acyl CoA} + \text{AMP} + \text{PP}_i$	Acyl CoA synthetase (also called fatty acid thiokinase and fatty acid: CoA ligase)*
2	$\text{Carnitine} + \text{acyl CoA} \rightleftharpoons \text{acyl carnitine} + \text{CoA}$	Carnitine acyltransferase I and II (also called carnitine palmitoyl transferase I and II)
3	$\text{Acyl CoA} + \text{E-FAD} \longrightarrow \text{trans-}\Delta^2\text{-enoyl CoA} + \text{E-FADH}_2$	Acyl CoA dehydrogenases (several isozymes having different chain-length specificity)
4	$\text{trans-}\Delta^2\text{-Enoyl CoA} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{L-3-hydroxyacyl CoA}$	Enoyl CoA hydratase (also called crotonase or 3-hydroxyacyl CoA hydrolyase)
5	$\text{L-3-Hydroxyacyl CoA} + \text{NAD}^+ \rightleftharpoons \text{3-Ketoacyl CoA} + \text{NADH} + \text{H}^+$	L-3-Hydroxyacyl CoA dehydrogenase
6	$\text{3-Ketoacyl CoA} + \text{CoA} \longrightarrow \text{acetyl CoA} + \text{acyl CoA}$ <p style="text-align: center;">(shortened by two carbon atoms)</p>	β -Ketothiolase (also called thiolase)

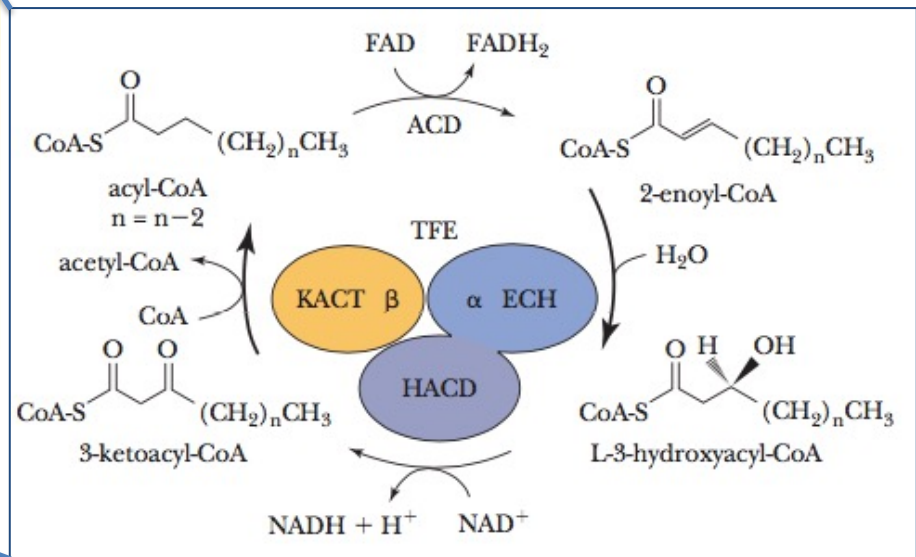
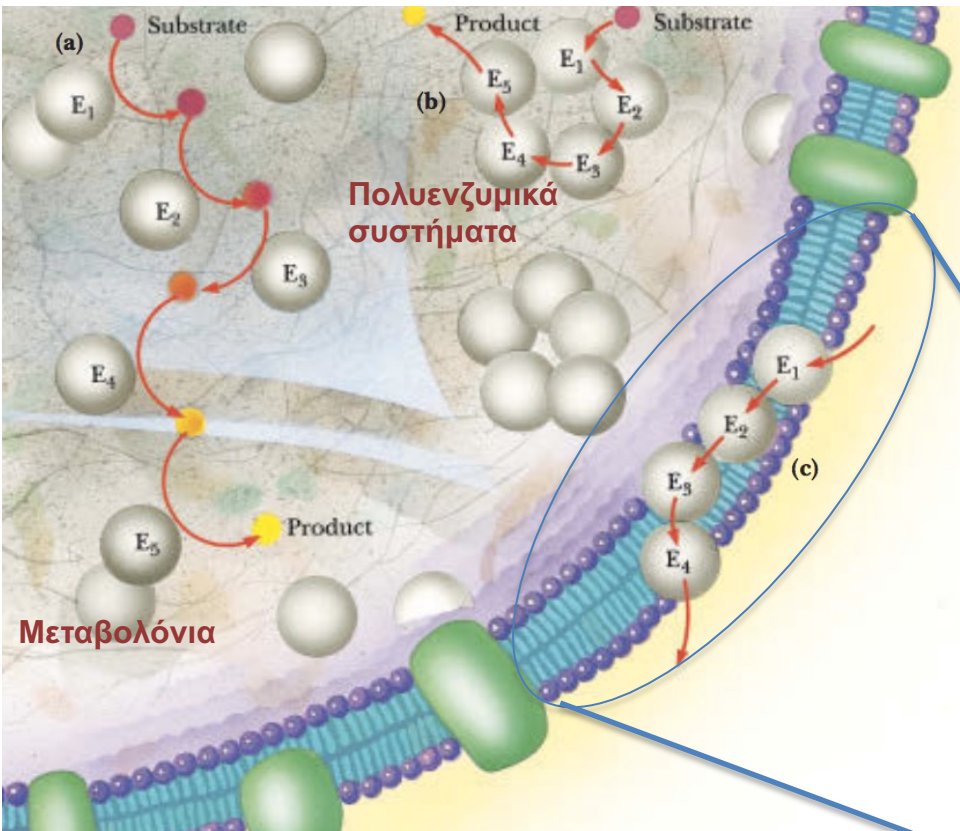
*An AMP-forming ligase.

Table 27.1

Biochemistry: A Short Course, Third Edition

© 2015 Macmillan Education

Τα ένζυμα της οξειδωσης των ΛΟ είναι οργανωμένα σε ένα πολυενζυμικό Σύστημα που εντοπίζεται στις μεμβранες των μιτοχονδρίων και «επικοινωνεί» με την αναπν αλυσίδα.



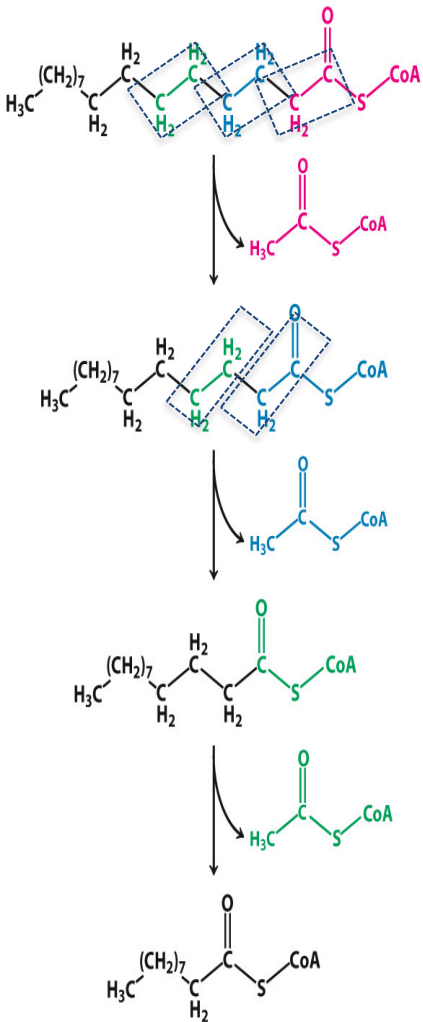
ACD: Αφυδρογονάση του ακυλο-CoA

ECH : Υδατάση ενοϋλ-CoA

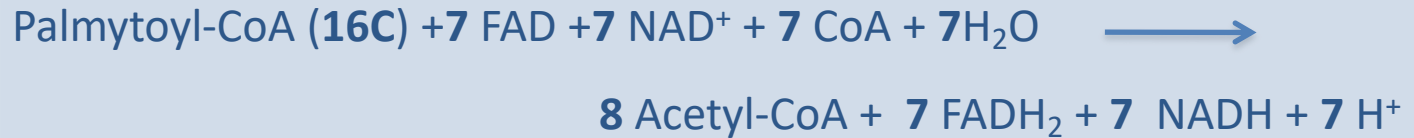
HACD Αφυδρογονάση του L-3-υδροξυ-ακυλο-CoA

KACT : β-κετο-θειολάση

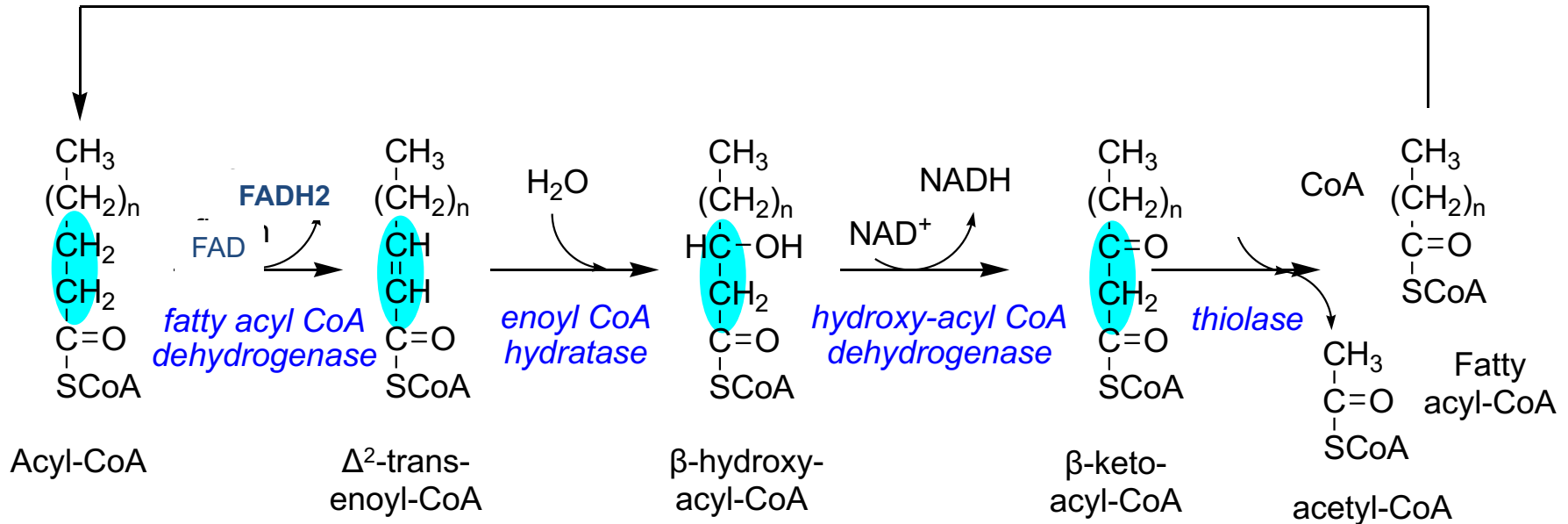
Μετά από τον 1^ο κύκλο β-οξείδωσης :



- ❑ Το palmitoyl-CoA (C16) μετατρέπεται σε myristoyl-CoA (C14)
- ❑ Κάθε επόμενος κύκλος απελευθερώνει ακόμη ένα Acetyl-CoA
- ❑ Αρα, για την πλήρη οξείδωση του palmitoyl-CoA (C16) απαιτούνται **7 κύκλοι** οι οποίοι απελευθερώνουν συνολικά **8 Acetyl-CoA** :



ΑΠΟΔΟΣΗ κάθε κύκλου : για κάθε ακετυλο-CoA που απομακρύνεται



ανάγονται :

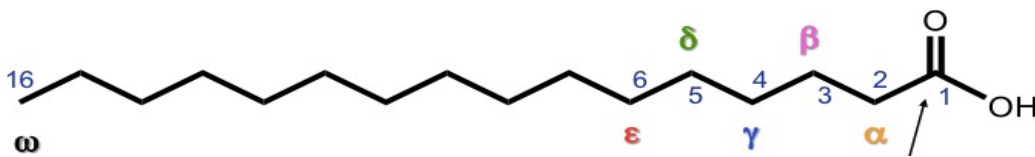
- **1 x FAD** (που θα αποδώσει **1.5 x ATP**)
- **1 x NAD⁺** (που θα αποδώσει **2.5 x ATP**)

Κάθε **acetyl CoA** αποδίδει στον *κύκλο του Krebs* επιπλέον **10 x ATP**

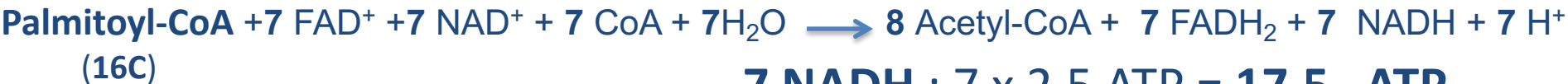
(3x NADH, 1x FADH, 1x ATP)

ΠΡΟΣΟΧΗ!!! :

2 φωσφορικοί δεσμοί καταναλώθηκαν αρχικά κατά τη σύνθεση του *Acyl-CoA*



- Πόσα ATP (από το παλμιτικό) ; 7 κύκλοι β-οξείδωσης



7 NADH : 7 x 2.5 ATP = 17.5 ATP

7 FADH₂ : 7 x 1.5 ATP = 10.5 ATP

8 Acetyl-CoA (krebs) → → 8 x 10 ATP = 80.0 ATP

Σύνολο = 108 ATP

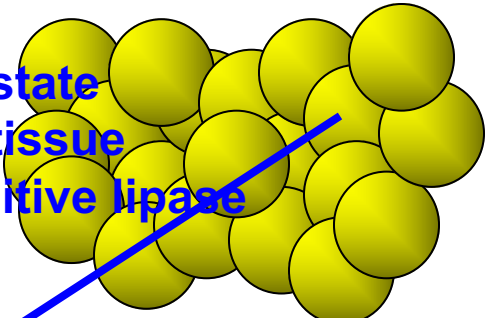
TABLE 23.2 Equations for the Complete Oxidation of Palmitoyl-CoA to CO₂ and H₂O

Equation	ATP Yield	Free Energy Yield (kJ/mol)
CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO-CoA + 7 [FAD] + 7 H ₂ O + 7 NAD ⁺ + 7 CoA → 8 CH ₃ CO-CoA + 7 [FADH ₂] + 7 NADH + 7 H ⁺		
7 [FADH ₂] + 10.5 P _i + 10.5 ADP + 3.5 O ₂ → 7 [FAD] + 17.5 H ₂ O + 10.5 ATP	10.5	320
7 NADH + 7 H ⁺ + 17.5 P _i + 17.5 ADP + 3.5 O ₂ → 7 NAD ⁺ + 24.5 H ₂ O + 17.5 ATP	17.5	534
8 Acetyl-CoA + 16 O ₂ + 80 ADP + 80 P _i → 8 CoA + 88 H ₂ O + 16 CO ₂ + 80 ATP	80	2440
CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO-CoA + 108 P _i + 108 ADP + 23 O ₂ → 108 ATP + 16 CO ₂ + 123 H ₂ O + CoA	108	3294
Energetic "cost" of forming palmitoyl-CoA from palmitate and CoA	-2	-61
Total	106	3233

An overview of fatty acid metabolism

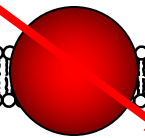
fed state
triacylglycerol in chylomicrons
and very low density lipoprotein

fasting state
adipose tissue
hormone-sensitive lipase



**free fatty acids
bound to albumin**

lipoprotein lipase



fatty acids

fatty acyl CoA

carnitine acyltransferase

fatty acyl CoA

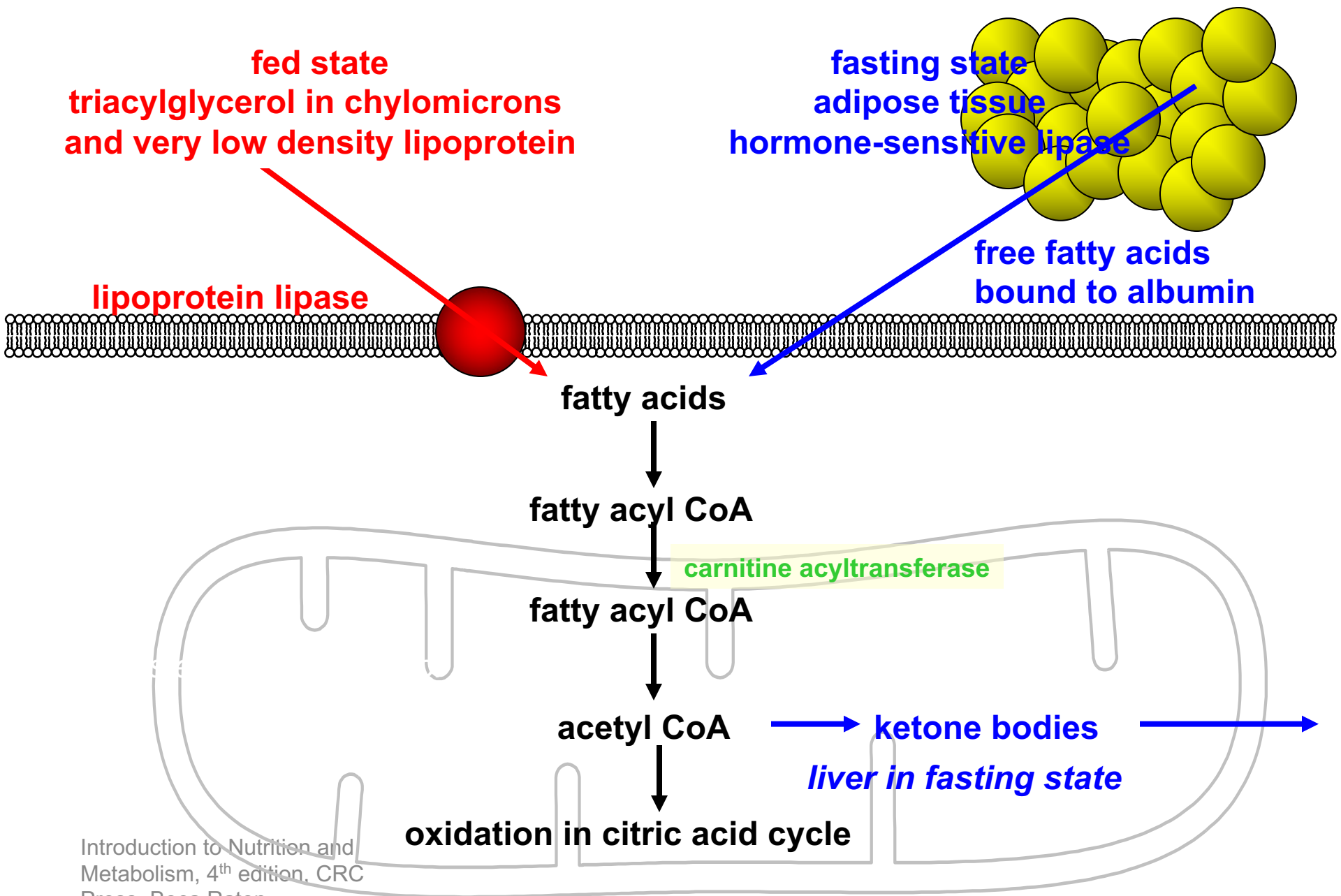
acetyl CoA

ketone bodies

liver in fasting state

oxidation in citric acid cycle

Introduction to Nutrition and Metabolism, 4th edition, CRC Press, Boca Raton.
Presentation © copyright



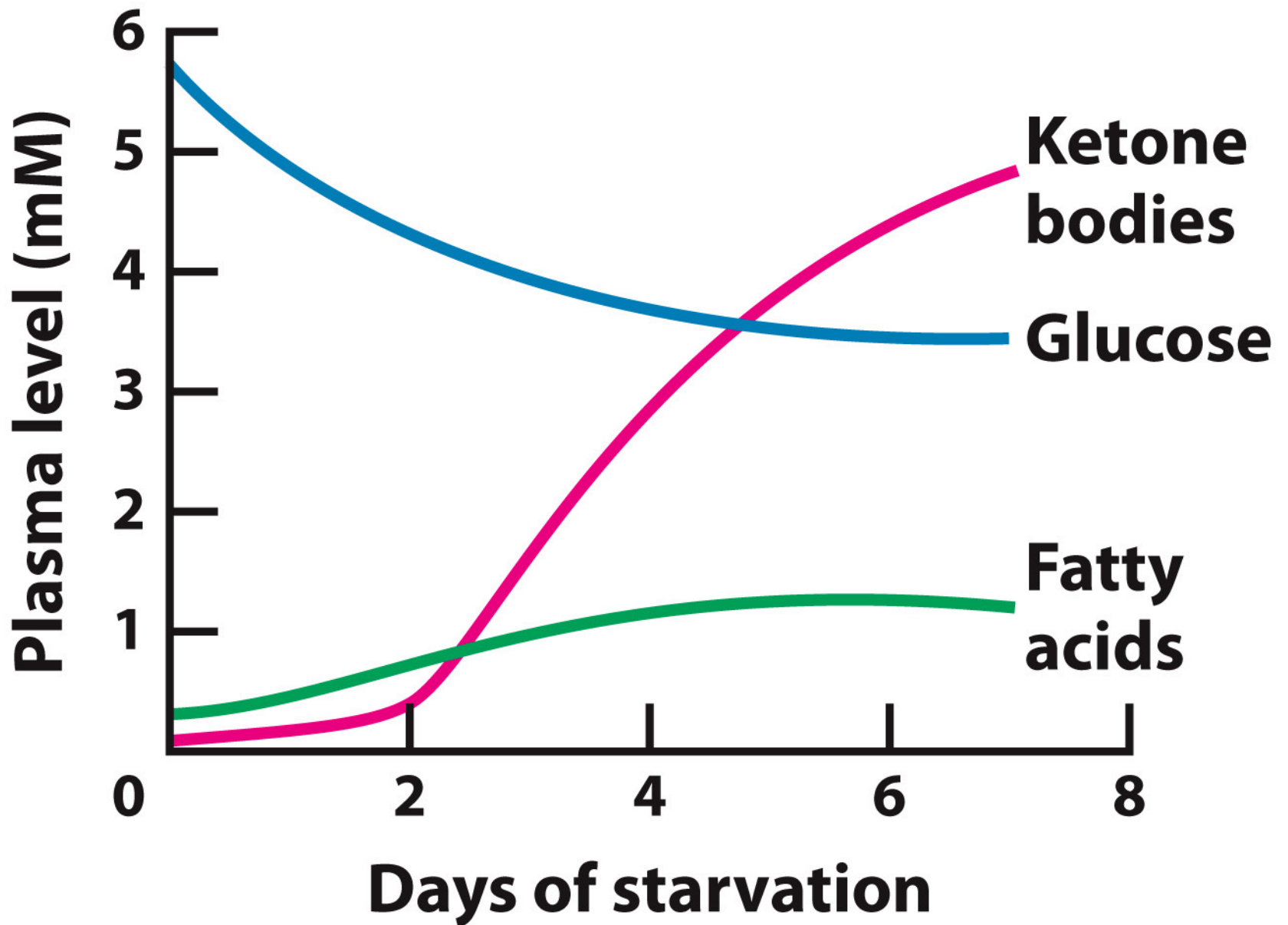
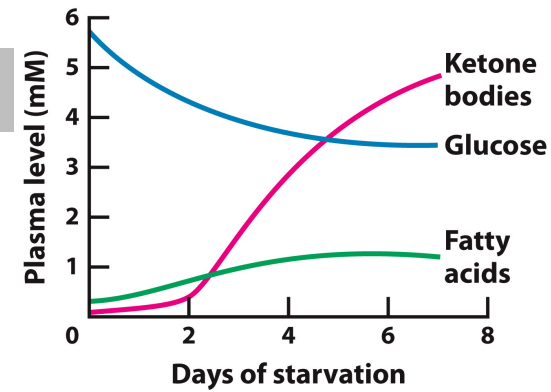
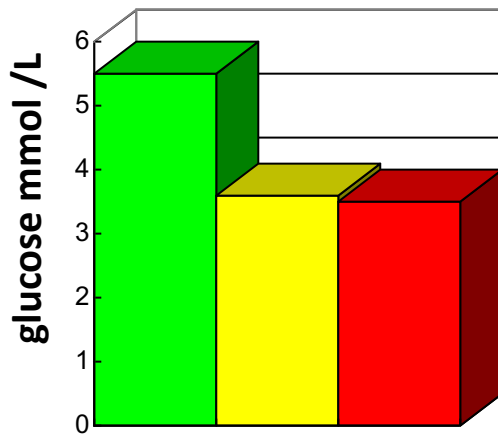


Figure 27.13
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education

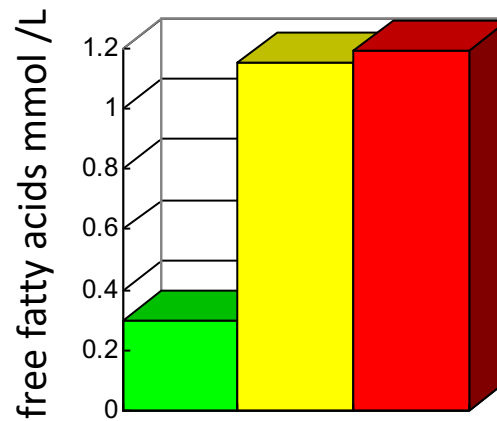
Plasma metabolic fuels



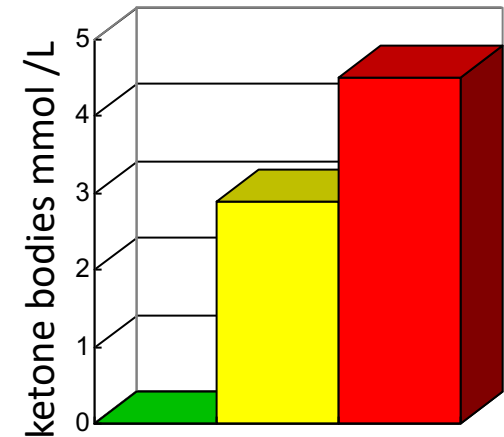
mmol /L	fed	fasting	starvation
glucose	5.5	3.6	3.5
free fatty acids	0.3	1.15	1.19
ketone bodies	0.01	2.9	4.5



glucose



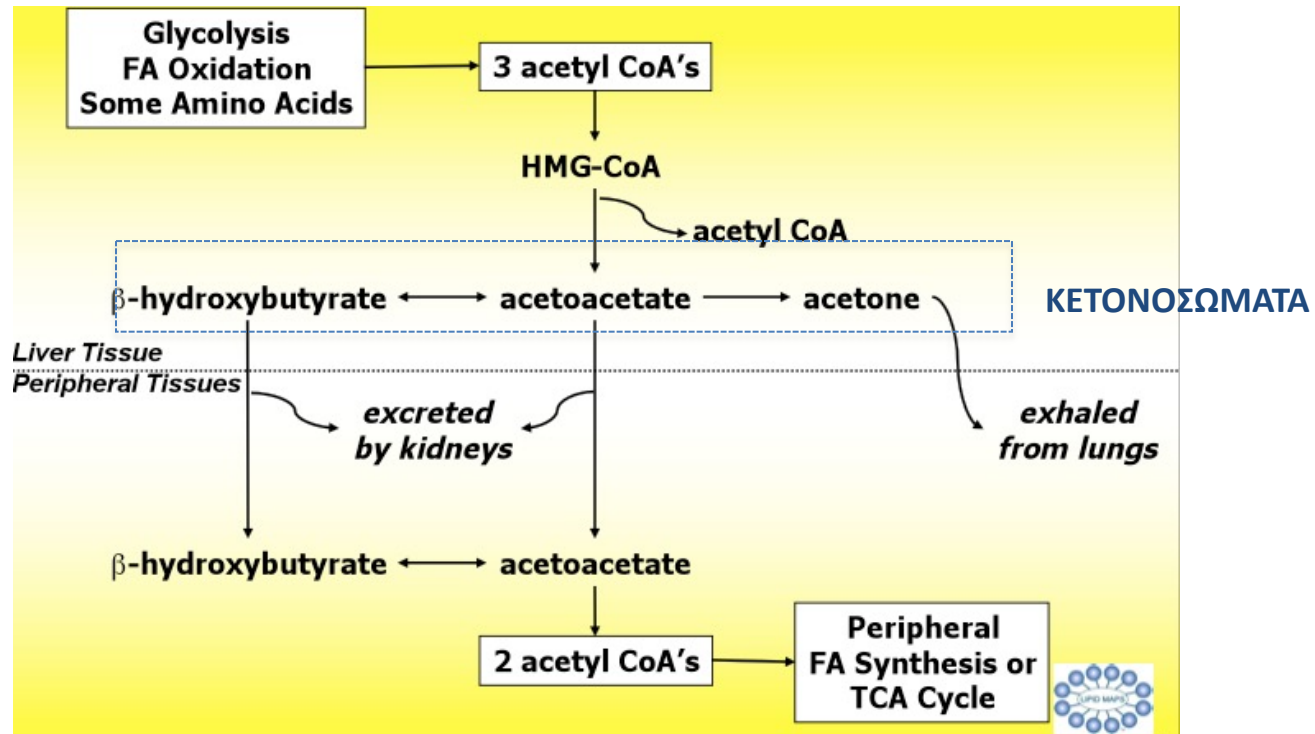
free fatty acids



ketone bodies

ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΑ (ακετοξικό και β-υδροξυ-βουτυρικό και ακετόνη)

- Υδατοδιαλυτά παράγωγα της οξείδωσης των λ.ο.
- Συνθέτονται στο **ήπαρ** και στα **νεφρά** κατά την παρατεταμένη αστία.



- Τα κετονοσώματα «εξάγονται» από το ήπαρ,
- μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στους άλλους ιστούς,
- όπου και μετατρέπονται και πάλι σε ακετυλο-CoA

ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΩΝ

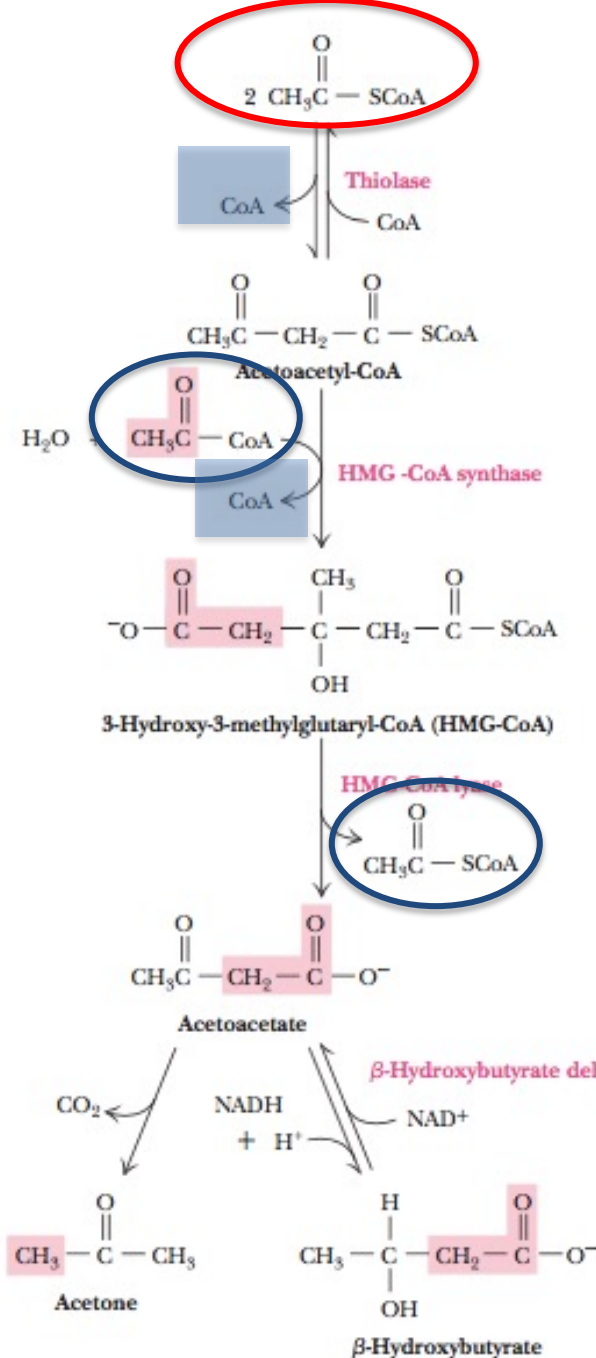
(μήτρα μιτοχονδρίων)

- 2 acetyl-CoA χρησιμοποιήθηκαν (τελικά) και
- 2 CoA απελευθερώθηκαν

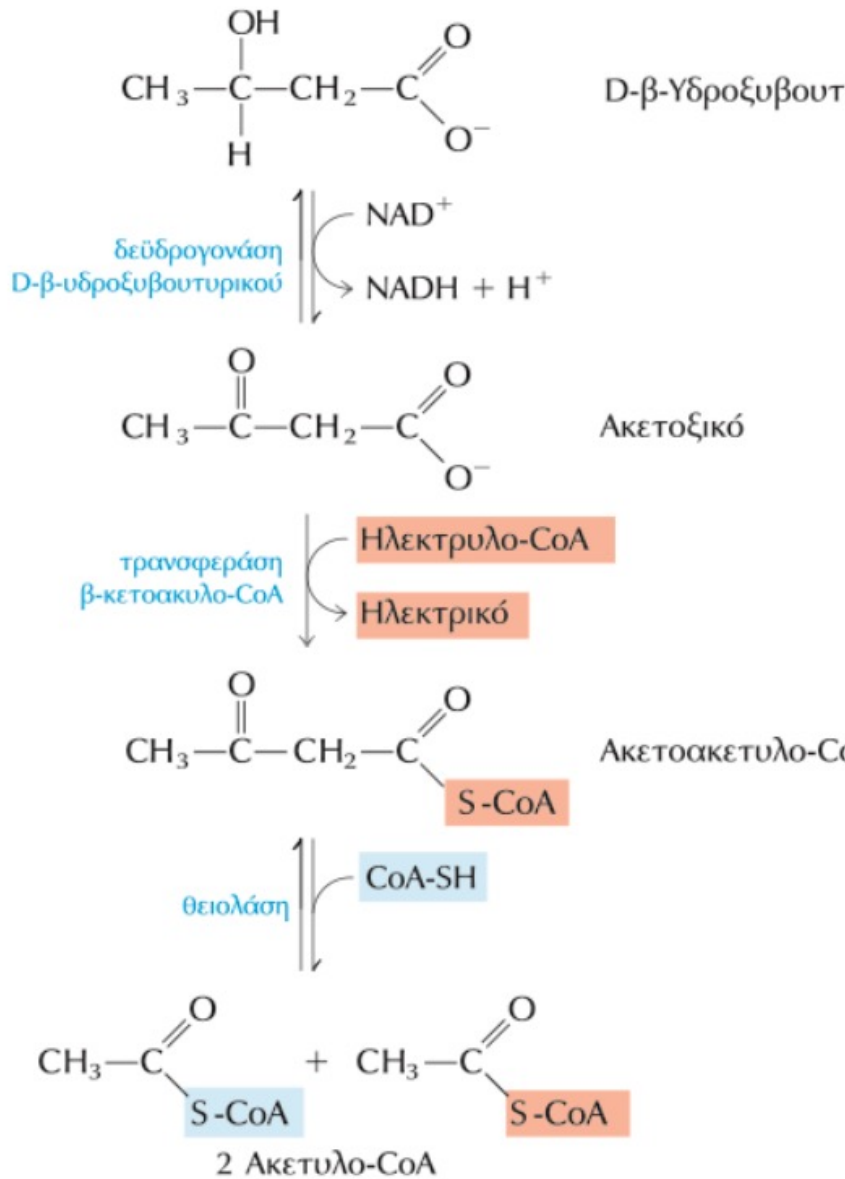
- Η θειολαση είναι ένζυμο της β-οξειδωσης

- Οι 2 πρώτες αντιδράσεις απαντούν στη σύνθεση της χοληστερόλης

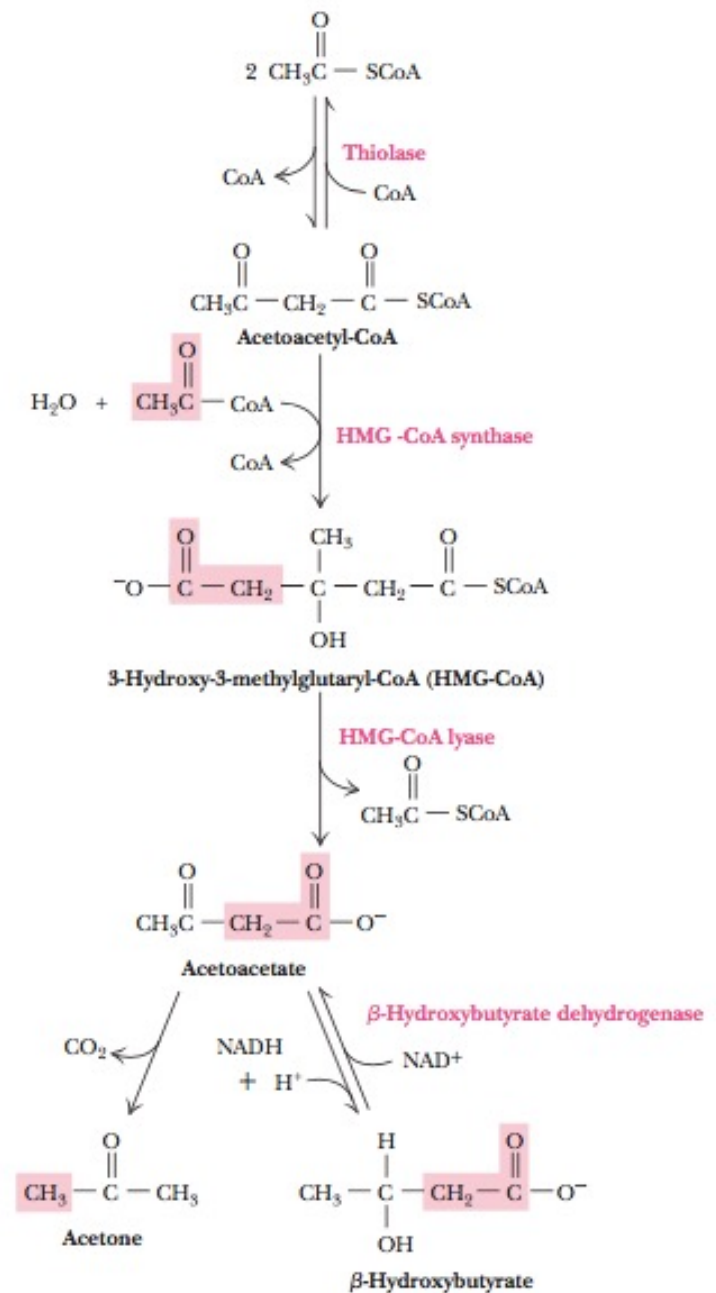
- Τα κετονοσώματα (ακετοξικό και β-υδροξυ-βουτυρικό) κυκλοφορούν στο αίμα χωρίς συμμετοχή πρωτεϊνών



β-υδροξυ-βουτυρικό ως καύσιμο

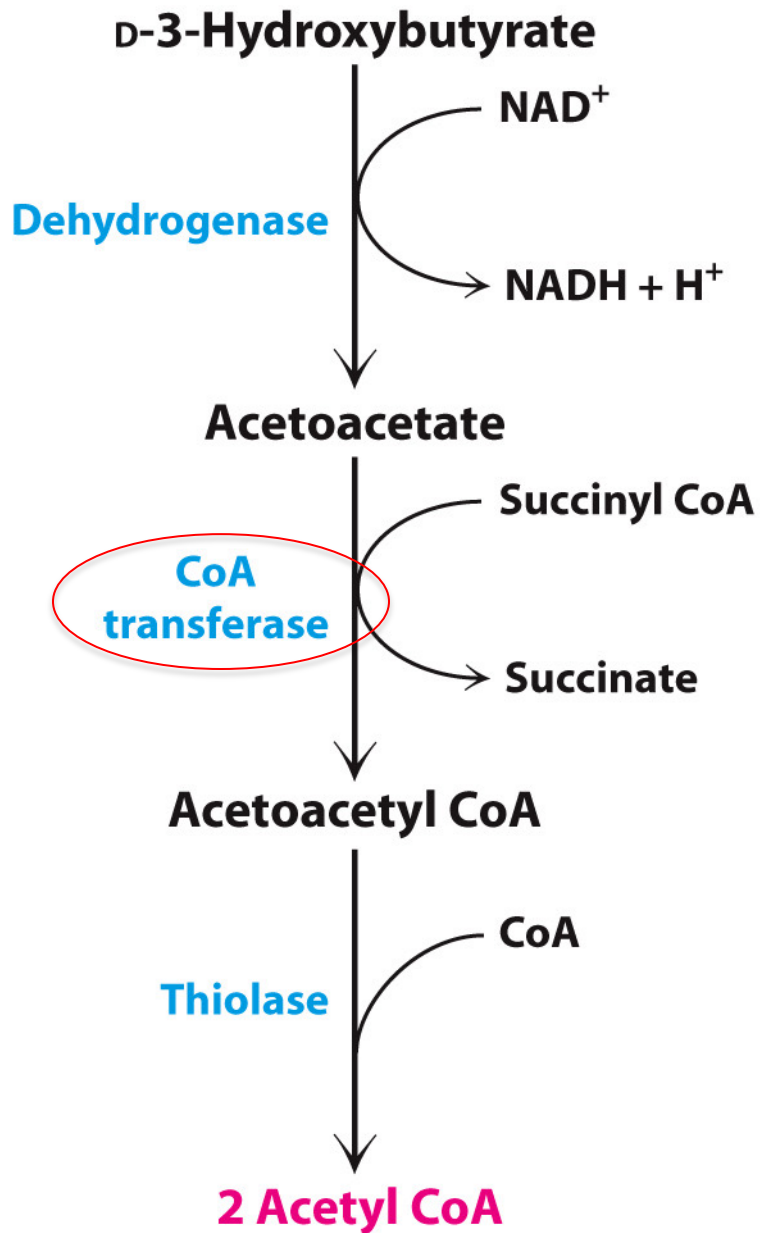


ΣΥΝΘΕΣΗ β-υδροξυ-βουτυρικού



EΙΚΟΝΑ 17-19 Το D-β-υδροξυβουτυρικό ως καύσιμο. Το D-β-υδροξυβουτυρικό το οποίο συντίθεται στο ήπαρ, περνά στο αίμα και έτσι φτάνει σε όλο το σώμα όπου μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA σε τρία βήματα. Πρώτα οξειδώνεται το β-υδροξυβουτυρικό, το οποίο ενζυμοποιείται με συνένζυμο NAD⁺ που παράγεται π...

FIGURE 23.26 The formation of ketone bodies, synthesized primarily in liver mitochondria.



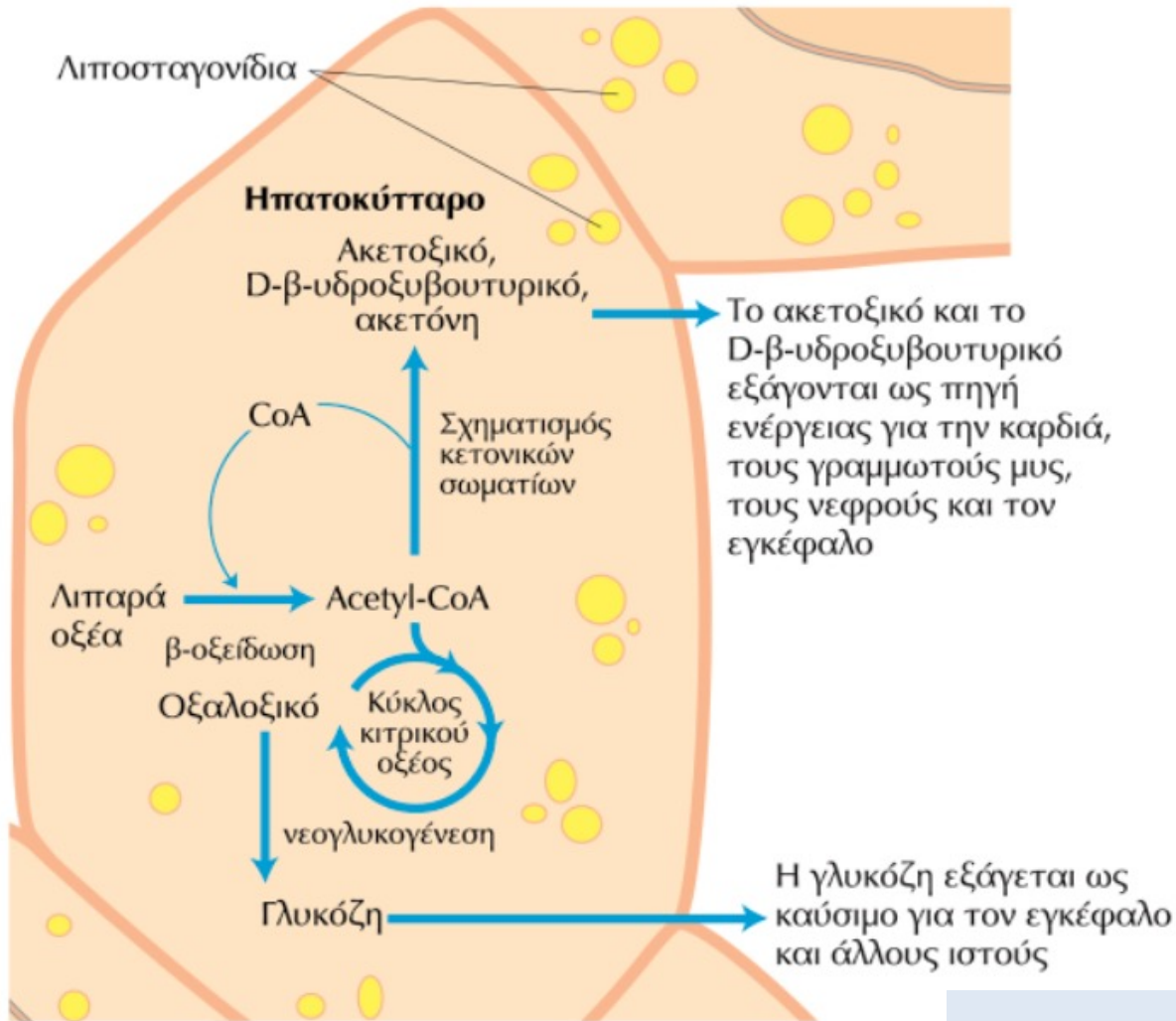
Τα ηπατικά κύτταρα ΔΕΝ διαθέτουν αυτή την μεταφοράση και έτσι «δεν δεσμεύουν» το ακετοξικό.

Figure 27.11

Biochemistry: A Short Course, Third Edition

© 2015 Macmillan Education

•ΣΗΜΑΣΙΑ ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΩΝ



• Η παραγωγή και εξαγωγή των κετονοσωμάτων απελευθερώνει CoA που είναι απαραίτητο για τη συνέχιση της β-οξείδωσης των λιπαρών οξέων στο ήπαρ

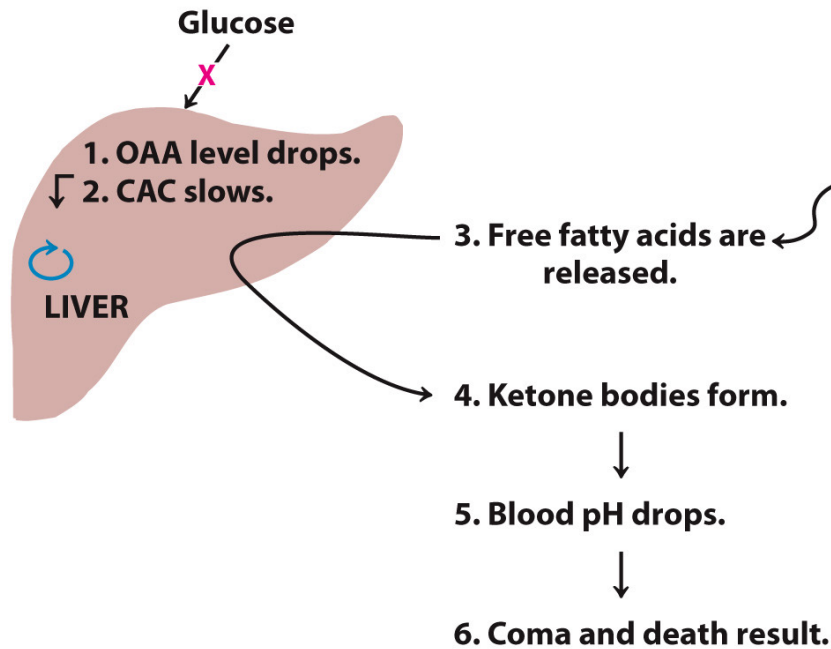
ΕΙΚΟΝΑ 17-20 Σχηματισμός και εξαγωγή κετονοσωμάτων από το ήπαρ. Οι καταστάσεις που προάγουν τη γλυκονεογένεση (ανεξέλεγκτος διαβήτης, ισχυρά μειωμένη πρόσληψη τροφής) επιβραδύνουν τον κύκλο του κιτρικού οξέος και επάγουν τη μετατροπή του ακετυλο-CoA σε ακετοξικό. Το σπένζο A που απελευθερώνεται επιτρέπει τη συνεχιζόμενη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων.

• **ΠΡΟΣΟΧΗ !!**
• Η περίσσεια κετονοσωμάτων στο αίμα (ή/και η βραδεία αξιοποίηση τους (ιστούς) μπορεί να προκαλέσει **κετο-οξέωση** (πτώση pH του αίματος)

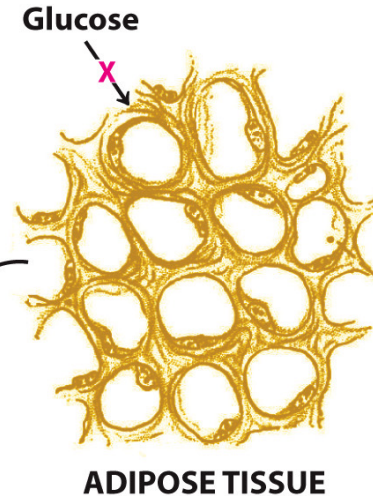
ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

■ Το ήπαρ βρίσκεται σε κατάσταση «γλυκονεογένεσης», και το οξαλοξικό (OAA) Εξαντλείται και δεν επαρκεί για κυκλο Krebs (CAC)

- Χρησιμοποιούνται τα λιπ οξέα
- ως κύρια καυσίμα και
- παράγονται κετονοσώματα (ήπαρ)



«Απουσία» ινσουλίνης
κινητοποιούνται λιπαρά οξέα
από λιπ ιστό (λιπόλυση)



• Η περίσσεια κετονοσωμάτων μπορεί να προκαλέσει **κέτο-οξέωση** (πτώση pH του αίματος) εως κώμα και θάνατο

Ειδικές Περιπτώσεις

- ❖ Λιπαρά οξέα με C_{2n+1}
- ❖ Ακόρεστα (cis) λιπαρά οξέα
 - ❖ α -οξείδωση

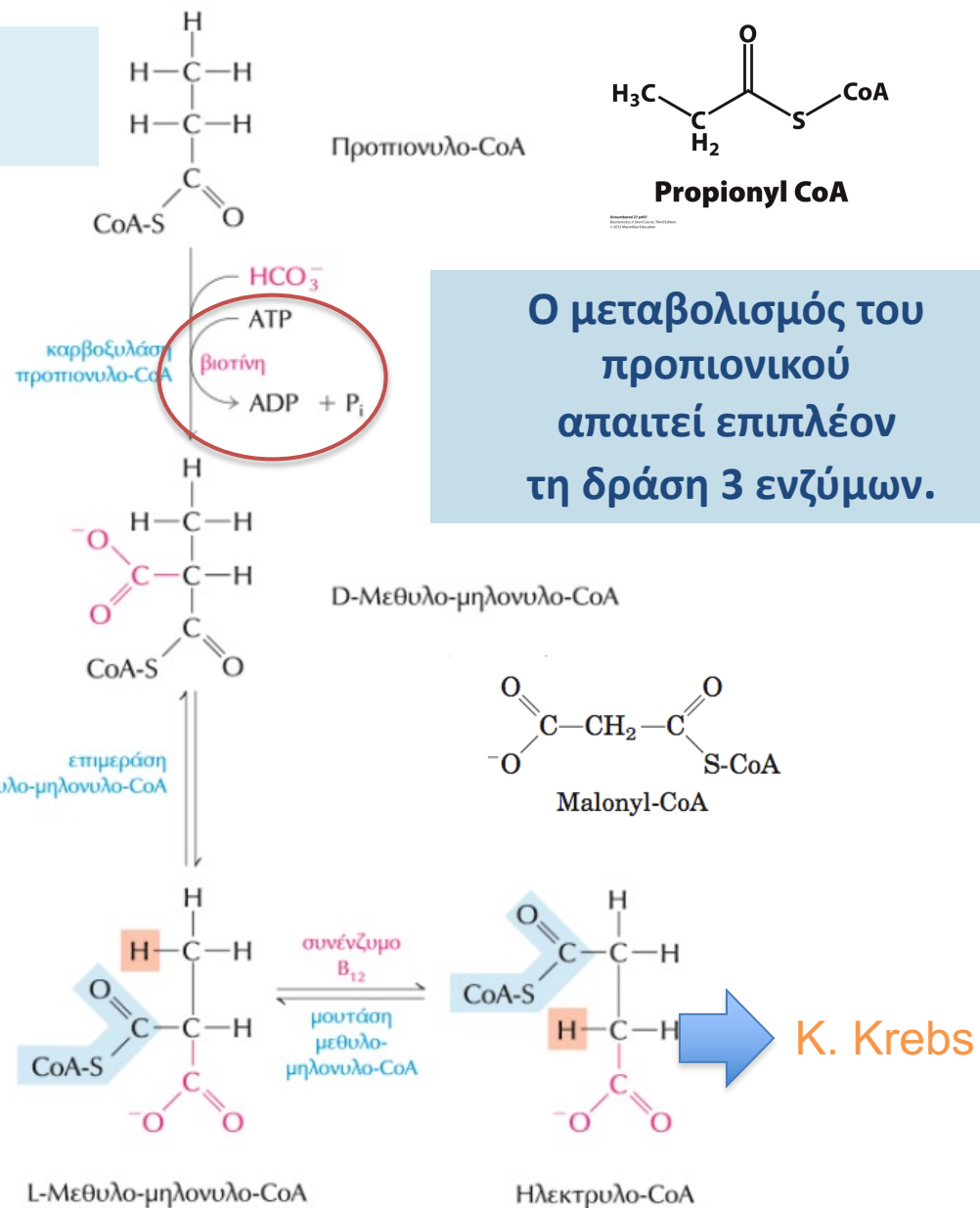
Λιπαρά οξέα με C_{2n+1}

(από φυτικούς, θαλάσσιους οργανισμούς)

(1) Καρβοξυλάση του προπιονυλ-CoA μηχανισμός παρόμοιος της καρβοξυλάσης του πυρσταφυλικού.

(2) Μια επιμεράση μετατρέπει το D-methylmalonyl-CoA σε L-

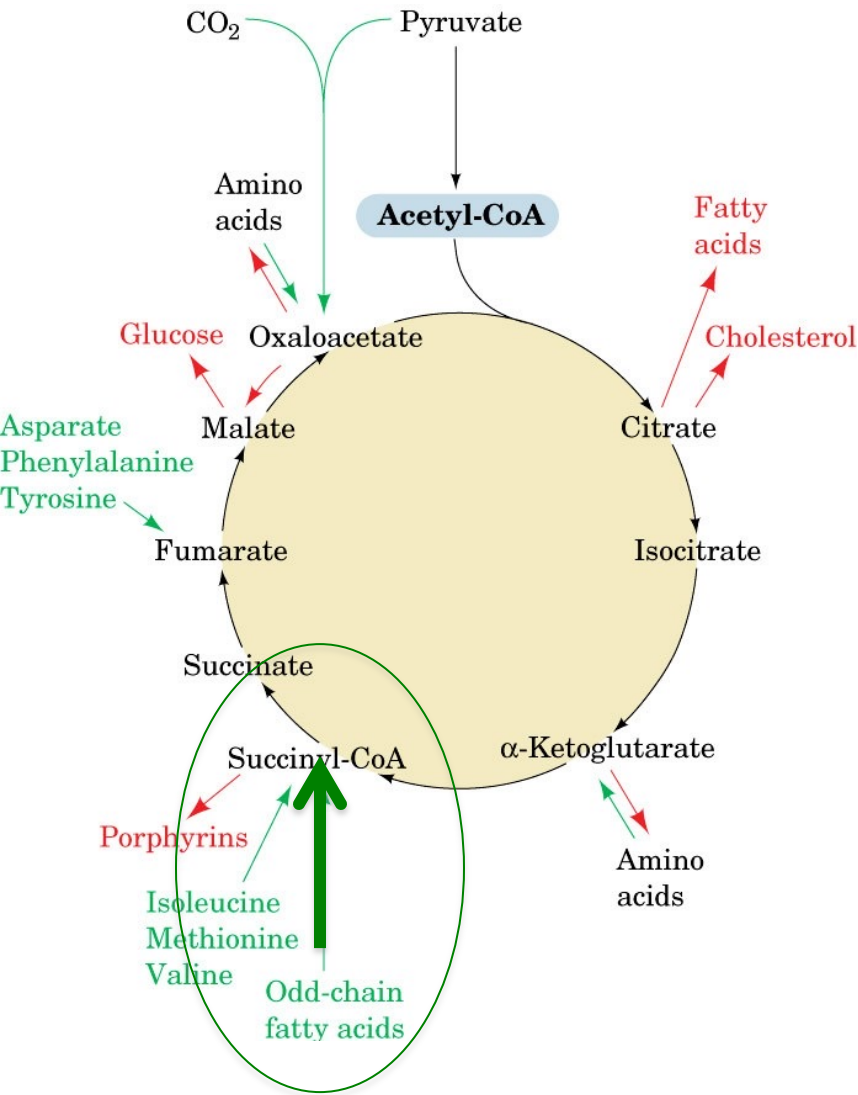
(3) Μια μούταση με συνένζυμο την κοβαλαμίνη (βιταμίνη B12) μετατρέπει το L-methylmalonyl-CoA σε ηλεκτρολυλο-CoA.



Ο μεταβολισμός του προπιονικού απαιτεί επιπλέον τη δράση 3 ενζύμων.

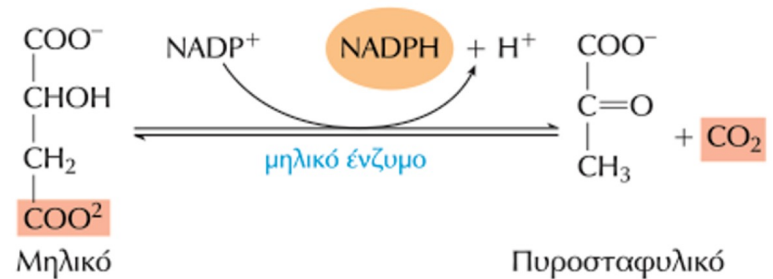
ΕΙΚΟΝΑ 17-12 Οξείδωση του προπιονυλο-CoA που παράγεται από τη β-οξείδωση λιπαρών οξέων με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα. Η ακολουθία αντιδράσεων περιλαμβάνει καρβοξυλίωση του προπιονυλο-CoA σε D-μεθυλομηλονυλο-CoA και μετατροπή του τελευταίου σε ηλεκτρολυλο-CoA. Αυτή η μετατροπή προϋποθέτει επιμερείωση του D- σε L-μεθυλομηλονυλο-CoA, που ακολουθείται από

Μεταβολική τύχη του ηλεκτρουλο-CoA.

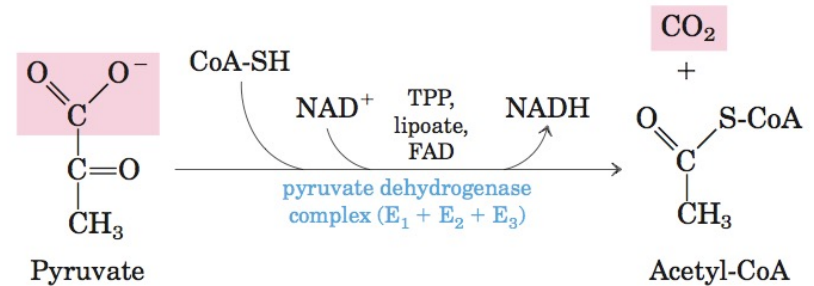


Το ηλεκτρουλο-CoA που προέρχεται από Οξείδωση Λ.Ο με $(2n+1)C$ μπορεί να :

- ❖ α) χρησιμοποιηθεί στην γλυκονεογένεση (από οξαλοξικό)
- ❖ β) να μετατραπεί σε πυροσταφυλικό Από μηλικό με το **μηλικό ένζυμο** και στη συνέχεια σε ακετυλο -CoA

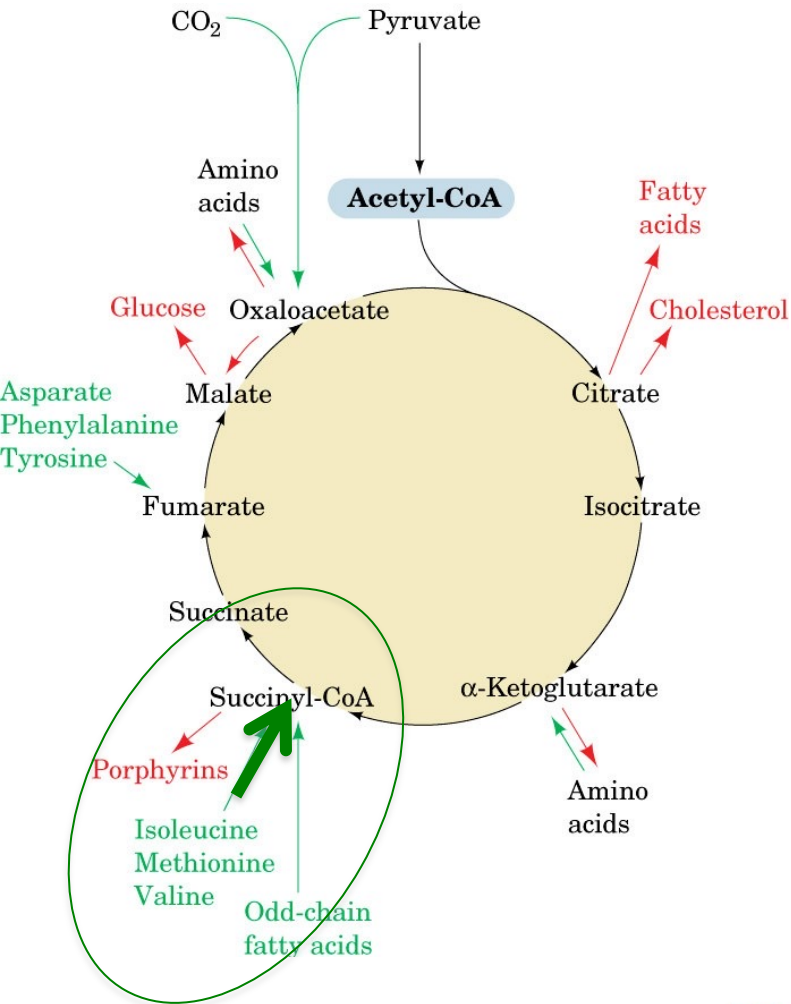


(α)

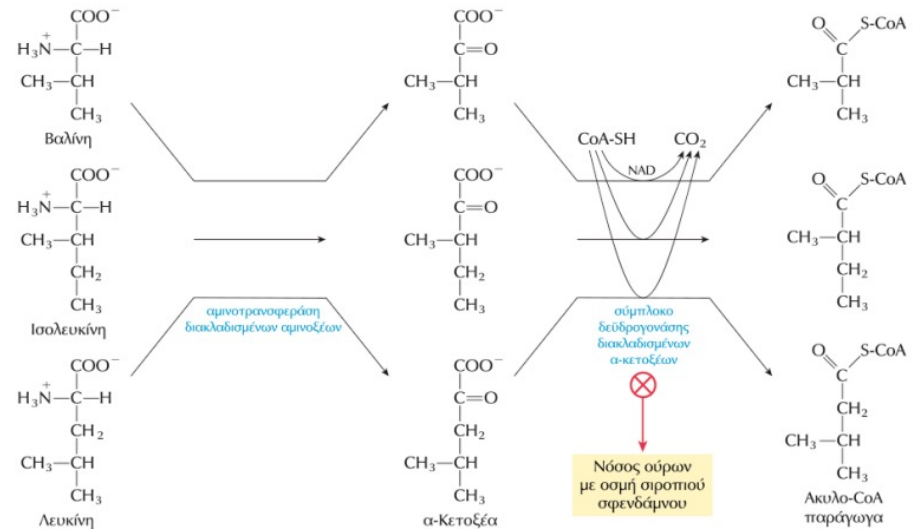


$$\Delta G'^{\circ} = -33.4 \text{ kJ/mol}$$

Τα διακλαδισμενα αα Ieu, Ile, Val Αποικοδομούνται επίσης σε Ηλεκτρο-CoA

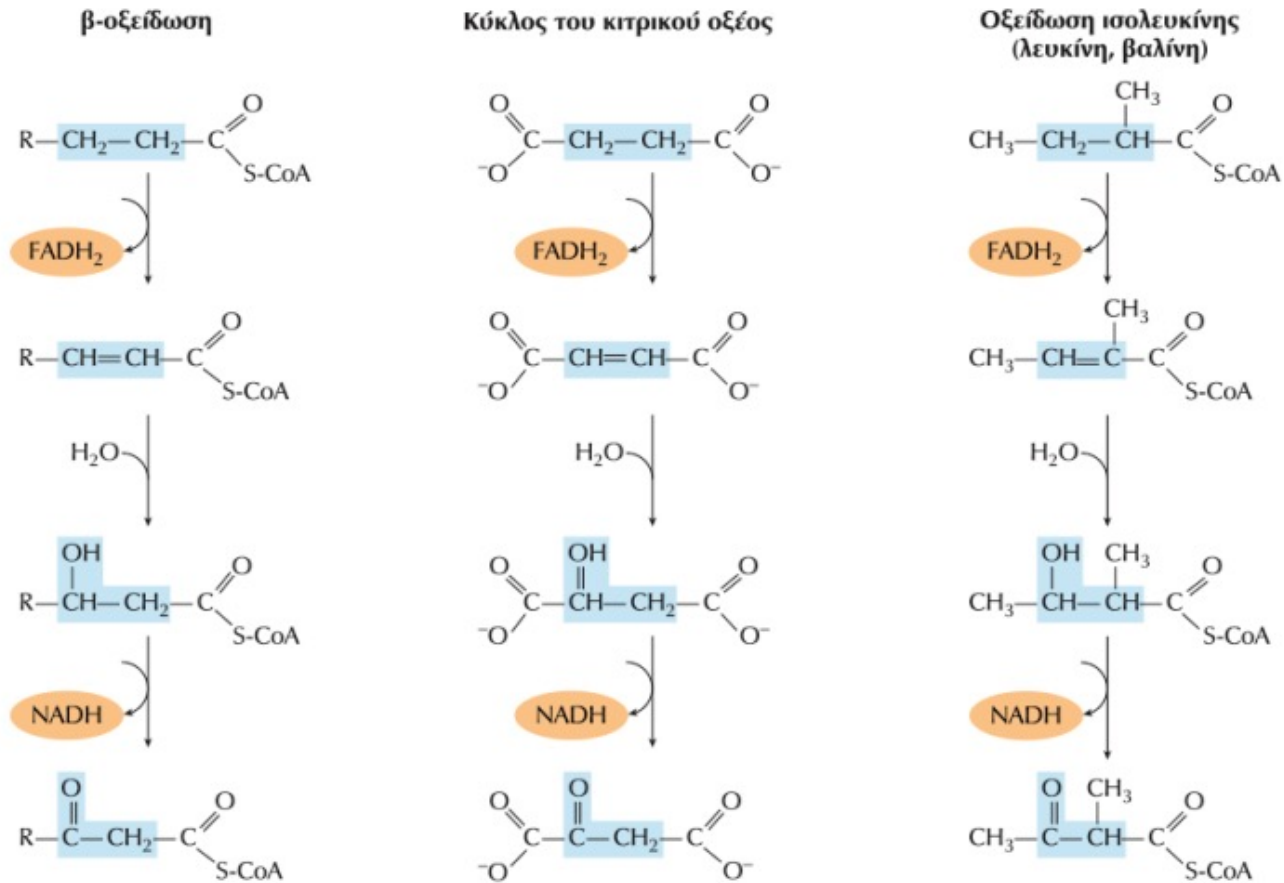


- Η οξείδωσή τους συμβαίνει σε μύες, λιπ ιστό νεφρούς, εγκέφαλο
- Αντίδραση όμοια με οξείδι αποκαρβοξυλίωση πυροσταφυλικού (αφυδρογονάση α-κετοξέων)
- Μεταλλάξεις της οδηγούν σε ασθένεια ούρων με χαρακτηριστική οσμή σφενδάμου (maple syrup)



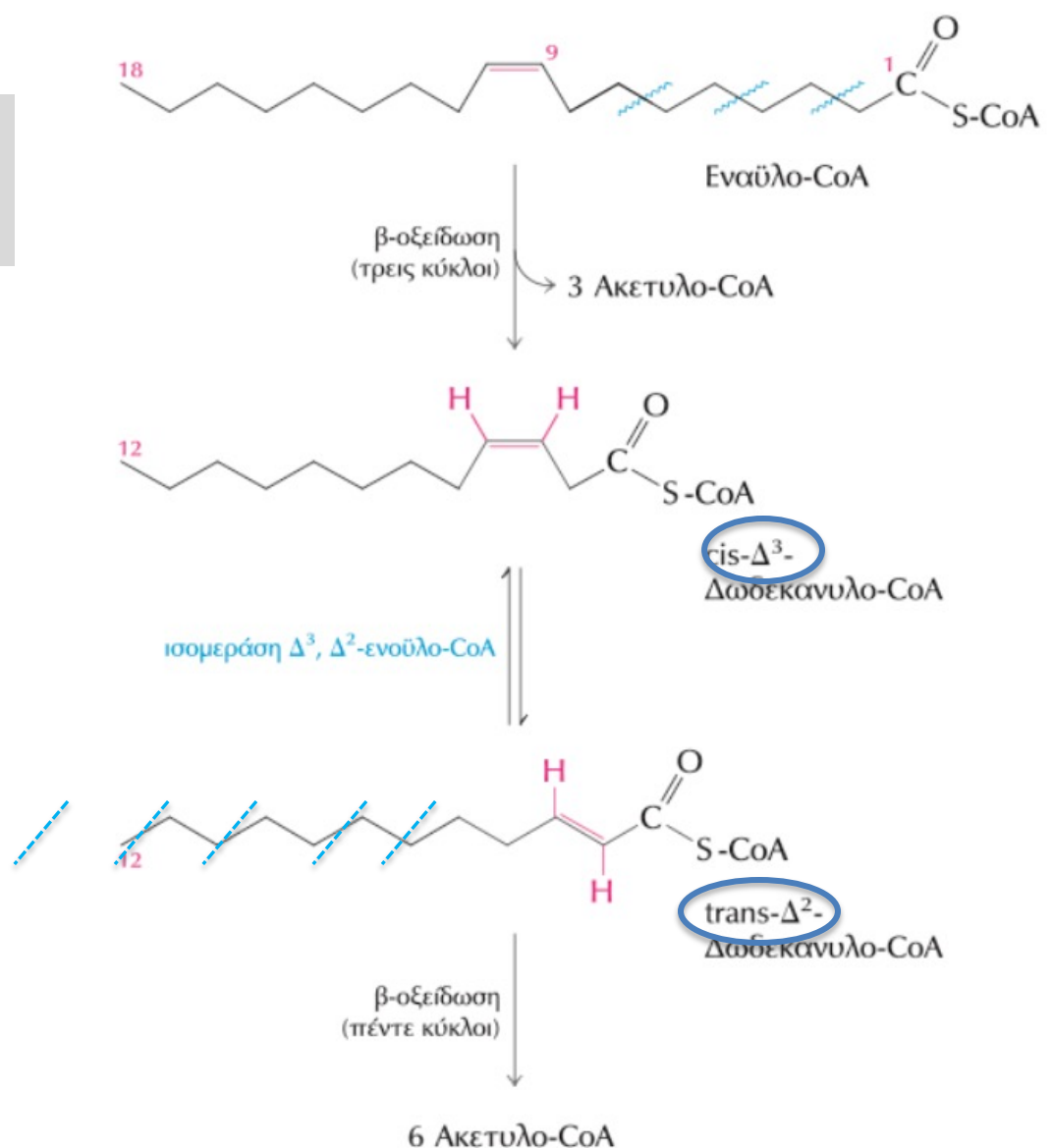
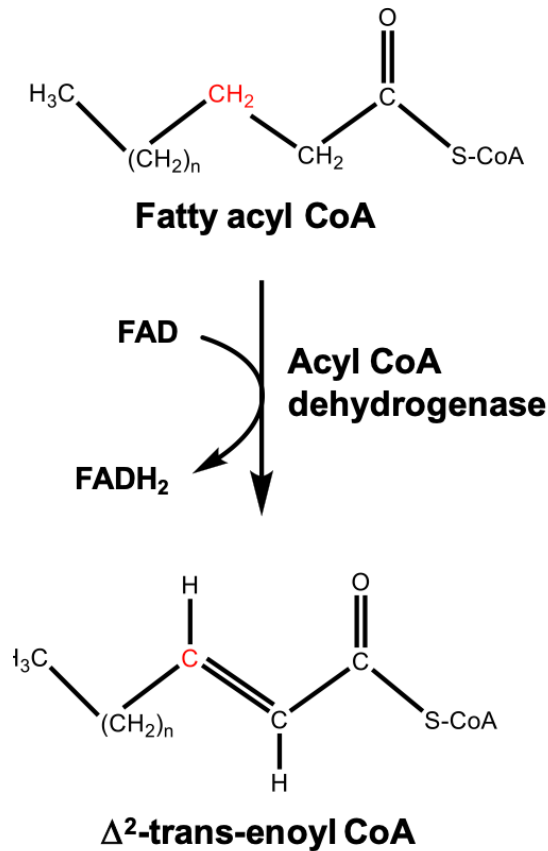
ΕΙΚΟΝΑ 18-28 Καταβολικές οδοί για τα τρία διακλαδισμένα αμινοξέα: βαλίνη, ισολευκίνη και λευκίνη. Οι τρεις οδοί, οι οποίες συμβαίνουν σ' εξωηπατικούς ιστούς, μοιράζονται τα δύο πρώτα ένζυμα. Το σύμπλοκο της δεϋδρογονάσης των διακλαδισμένων α-κετοξέων είναι ανάλογο με τα σύμπλοκα της δεϋδρογονάσης του πυροσταφυλικού και της δεϋδρογονάσης του α-κετογλουταρικού και απαιτεί τους ίδιους πέντε συμπαραγόντες. Αυτό το ένζυμο είναι ελαττωματικό σε ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο των ούρων με οσμή σιροπιού σφενδάμνου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ C=O ΣΕ Β-ΑΝΘΡΑΚΑ ΚΑΡΒΟΞΥΛΟΜΑΔΑΣ



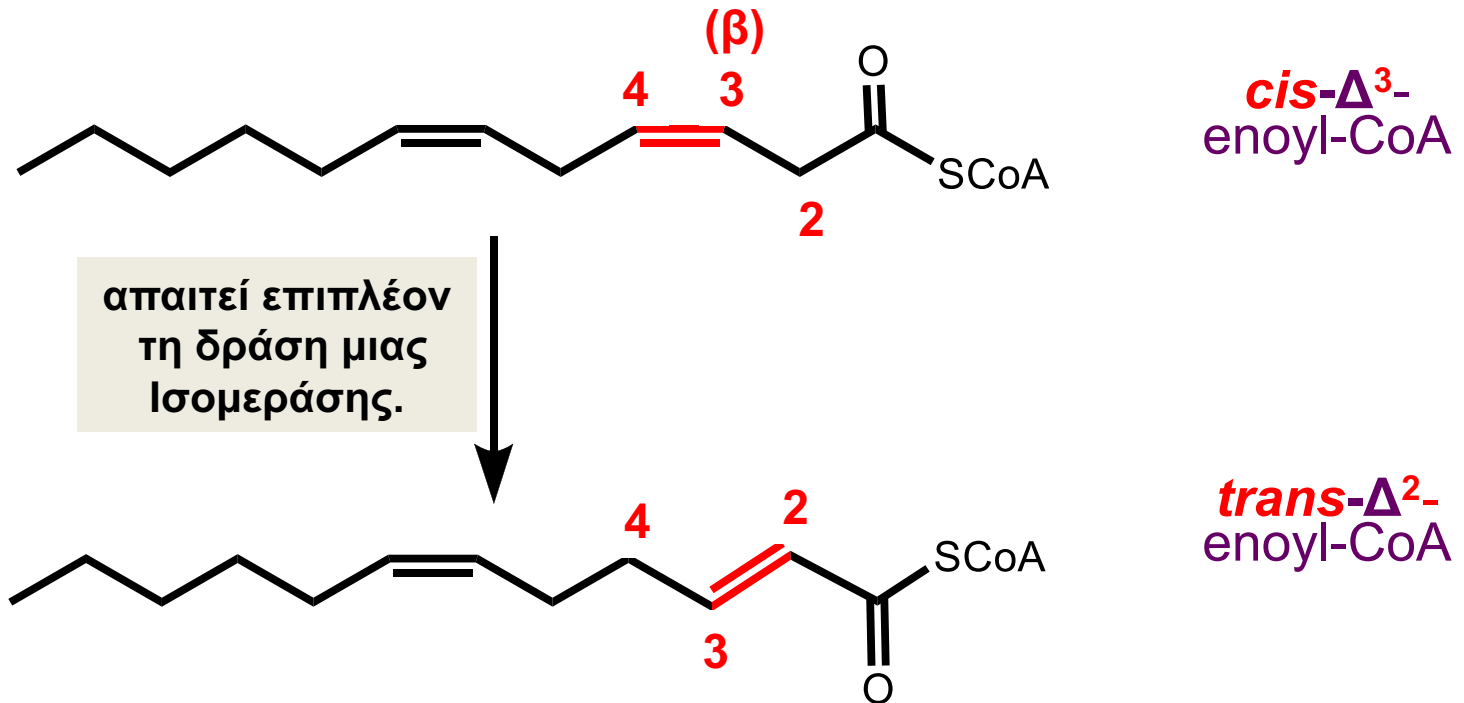
ΕΙΚΟΝΑ 17-9 Μια συντηρημένη αλληλουχία αντιδράσεων για την εισαγωγή ενός καρβονυλίου στον άνθρακα β μιας ομάδας καρβοξυλίου. Η οδός της β-οξειδωσης για τα λιπο-ακυλο-CoA, η οδός από το ηλεκτρικό στο οξαλοξικό στον κύκλο του κιτρικού οξέος και η οδός μέσω της οποίας οι απταμινωμένοι ανθρακικοί σκελετοί της ισολευκίνης, της λευκίνης και της βαλίνης οξειδώνονται ως καύσιμα—όλες χρησιμοποιούν την ίδια αλληλουχία αντιδράσεων.

❖ Ακόρεστα (*cis*) λιπαρά οξέα



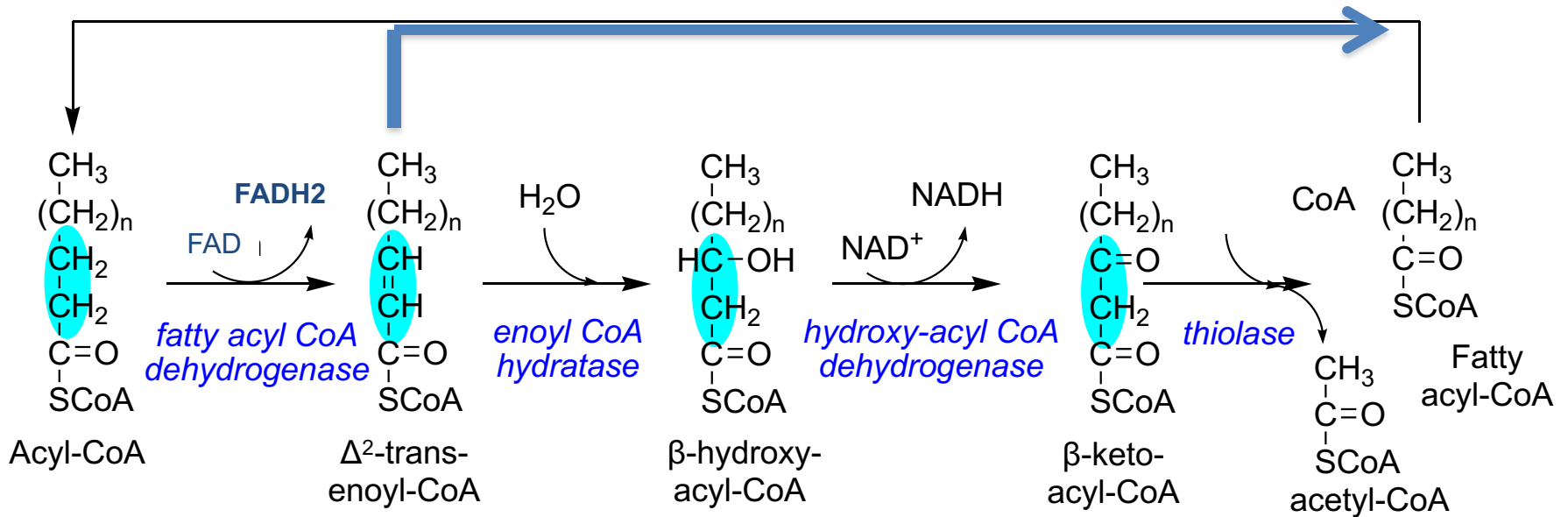
ΕΙΚΟΝΑ 17-10 Οξείδωση ενός μονοακόρεστου λιπαρού οξέος. Εδώ, ως παράδειγμα χρησιμοποιείται το ελαϊκό οξύ, υπό μορφή ελαϋλο-CoA (Δ^9). Η οξείδωση προϋποθέτει τη δράση ενός επιπρόσθετου ενζύμου (ισομεράση των ενοϋλο-CoA), το οποίο αναδιατάσσει το διπλό δεσμό, μετατρέποντας το *cis* ισομερές σε *trans* ισομερές, ένα κανονικό ενδιάμεσο της β-οξειδωσης.

Η β-οξείδωση των (*cis*) - ακόρεστων λιπαρών οξέων



▪ Η β-οξείδωση ξεκινάει από το 2^ο βήμα.

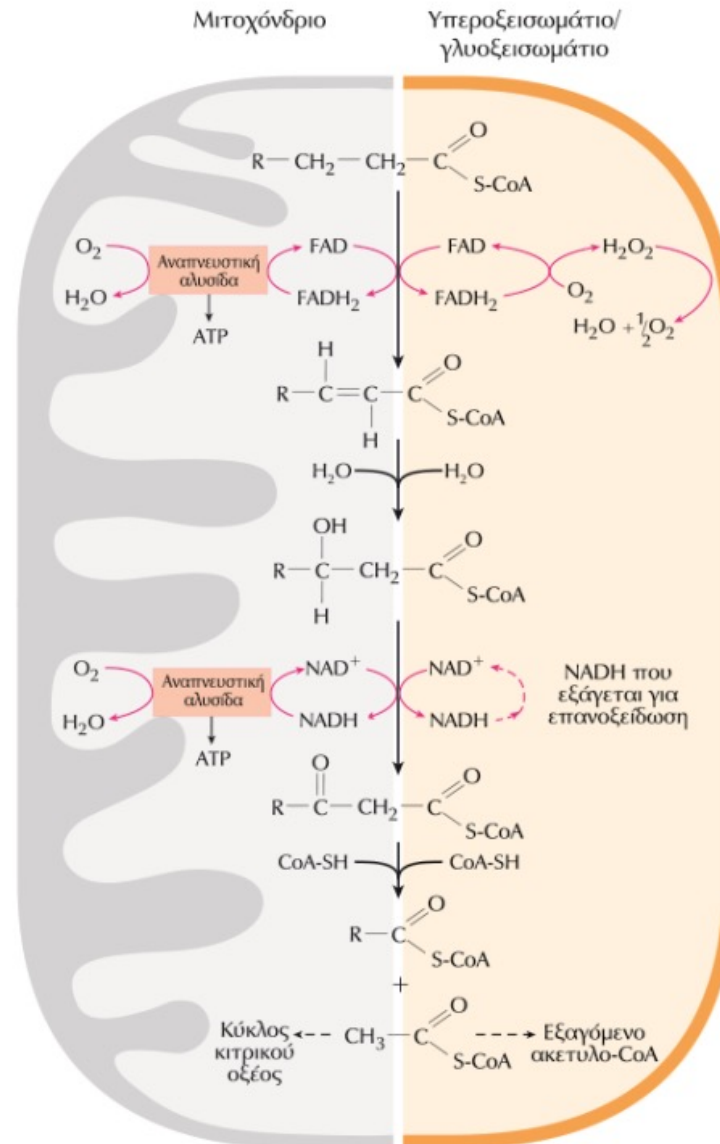
Η β-οξείδωση των cis-ακόρεστων λιπαρων οξέων ξεκινάει από το 2ο βήμα



Και άρα παράγεται 1 FADH2 λιγότερο ↩

ΔΙΑΦΟΡΕΣ της β-ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ στα ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ (θηλαστικά) και τα ΠΕΡΟΞΥΣΩΜΑΤΙΑ (θηλαστικά, και γλυοξυσωμάτια φυτών)

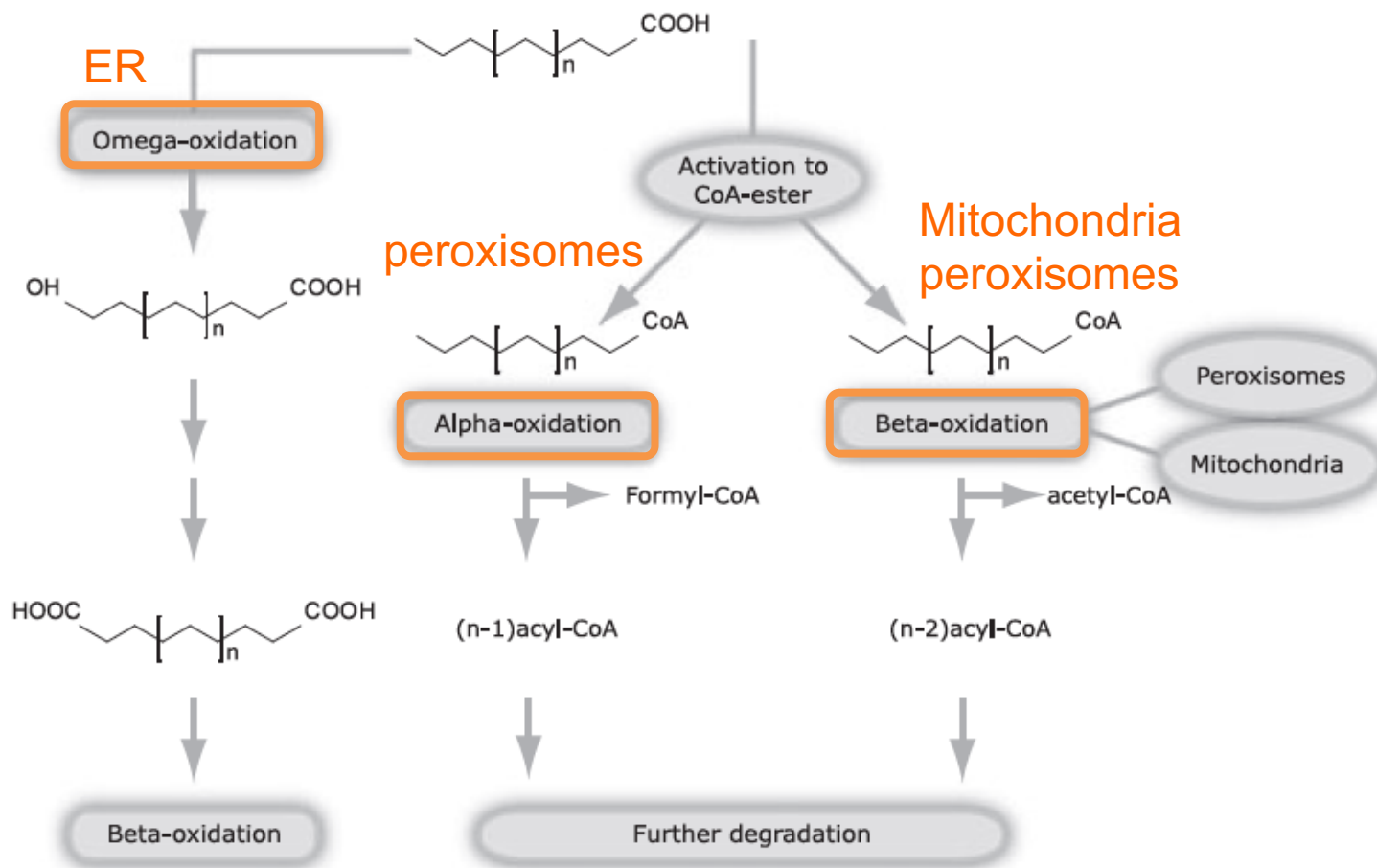
ΕΞΑΓΩΓΗ. NADH ΚΑΙ ΑΚΕΤΥΛΟ-CoA ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΛΙΓΟΤΕΡΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ



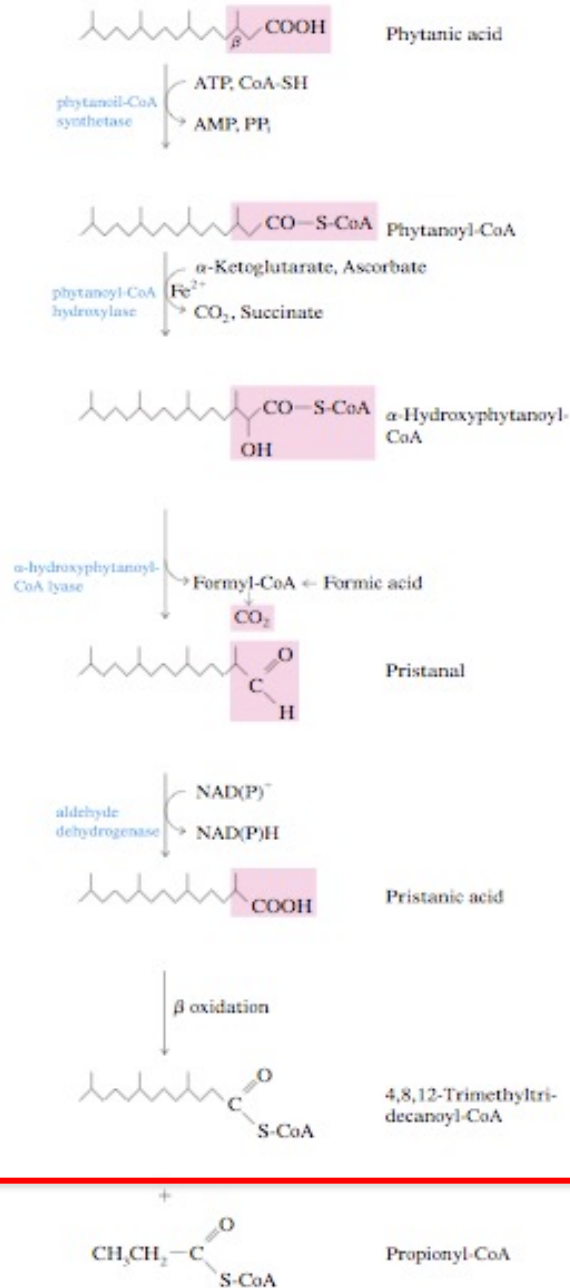
ΕΙΚΟΝΑ 17-14 Σύγκριση της β-οξειδωσης στα μιτοχόνδρια και στα υπεροξεισωμάτια και γλυοξυσωμάτια. Το σύστημα των υπεροξεισωματιών/γλυοξυσωμάτων διαφέρει από το μιτοχονδριακό σύστημα σε τρία σημεία: (1) το σύστημα των υπεροξεισωμάτων προτιμά λιπαρά οξέα πολύ μακριάς αλυσίδας (2) κατά το πρώτο οξειδωτικό βήμα, τα ηλεκτρόνια περνούν απευθείας στο O₂, αποδίδοντας H₂O₂, (3) το NADH που σχηματίζεται κατά το δεύτερο οξειδωτικό βήμα δε μπορεί να επανοξειδωθεί στο υπεροξεισωμάτιο ή το γλυοξυσωμάτιο, οπότε αναγωγικά

Μηχανισμοί οξειδωσης των Λιπαρών Οξέων

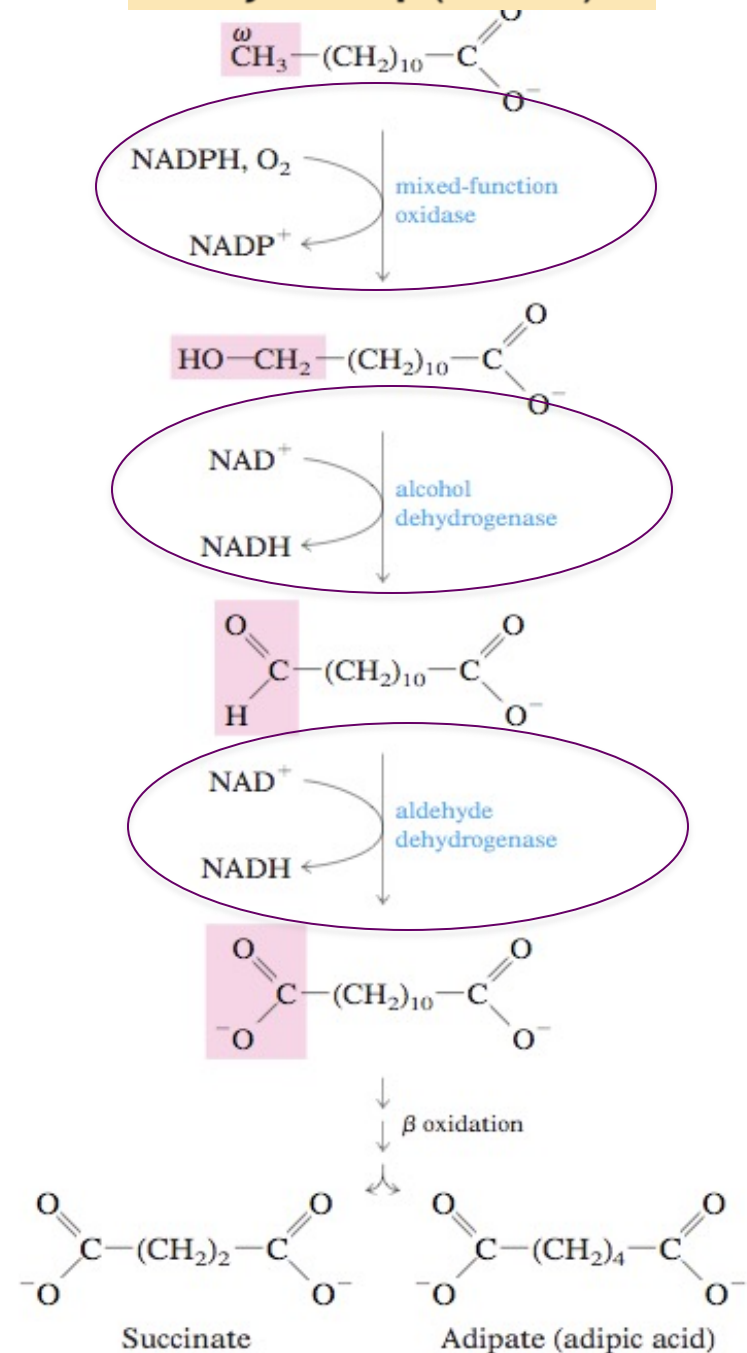
- α- και ω- οξείδωση γίνεται σε υποκαταστημενα (μεθυλιωμενα) λιπτ οξέα
Προηγείται υδροξυλίωση του Cα ή Cω πριν τη β-οξείδωση.



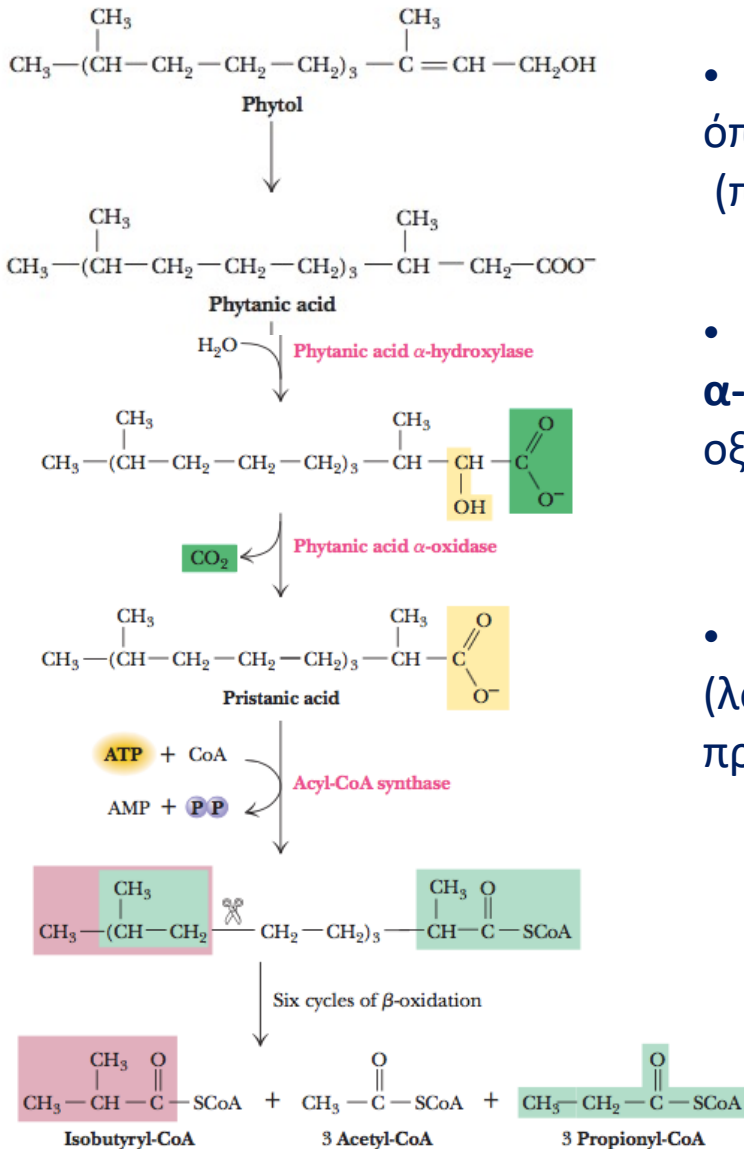
α-οξείδωση (στα περοξυσωμάτια)



ω-οξείδωση (στο ER)



α- οξείδωση (στα περοξυσωματια)



- Διακλαδισμενα λιπ.οξέα (με μεθυλο-ομάδες), όπως το φυτανικό οξύ, που υπάρχουν σε γαλακτομικά (προϊόν διάσπασης των χλωροφυλλών)

- Υδροξυλίωση στον C $_{\alpha}$, παραγωγή α-υδροξυ-φυτανουΐλ-CoA, το οποίο μετά από οξείδωσή του σε πριστανικό ακολουθεί β- οξείδωση

- Όταν το φυτανικό ΔΕΝ μεταβολίζεται (λόγω έλλειψης ενζύμου υδροξυλίωσης) προκαλεί νευρολογικές παθήσεις.