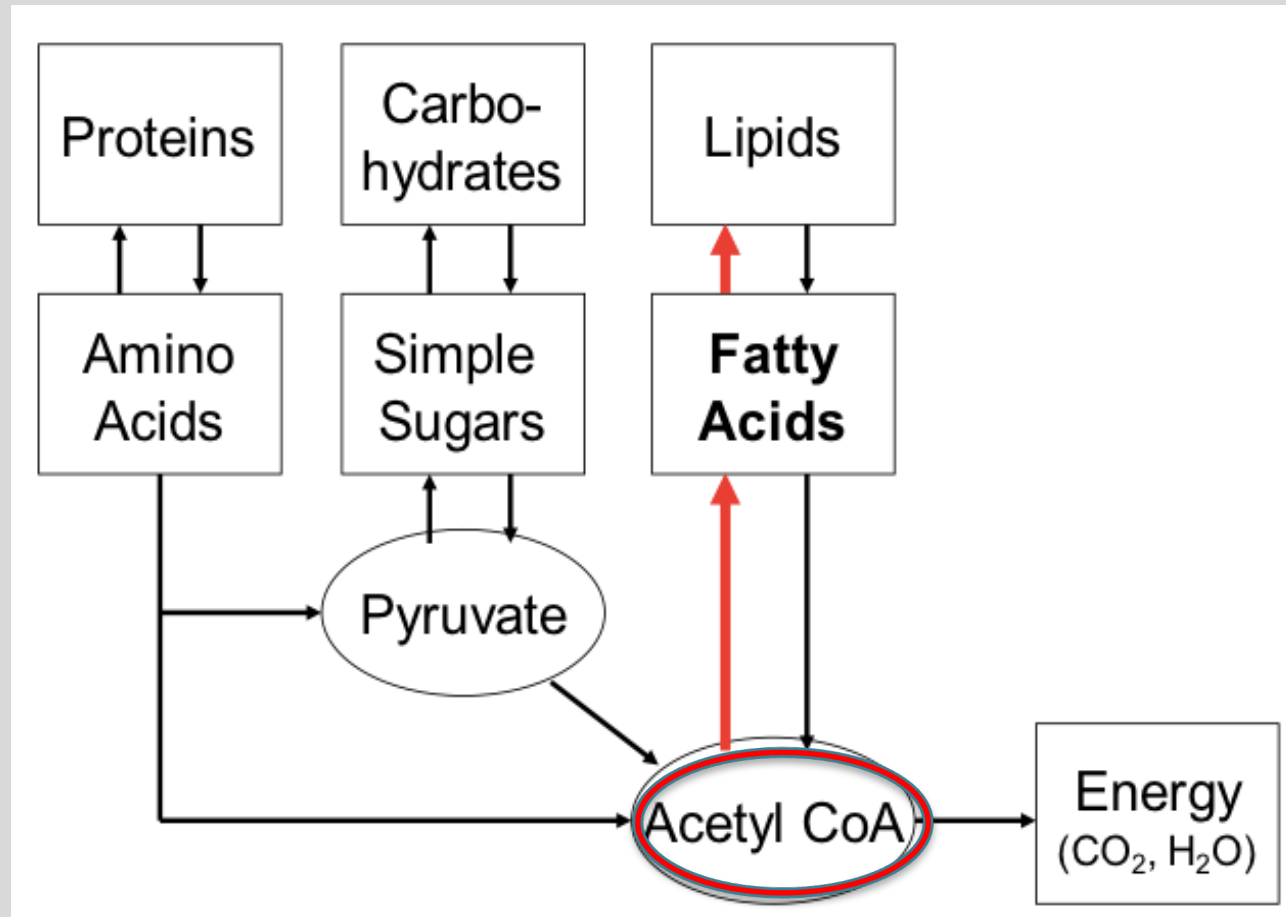


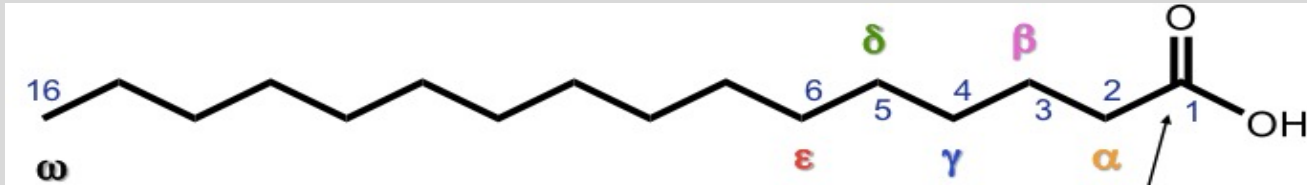
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ



ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

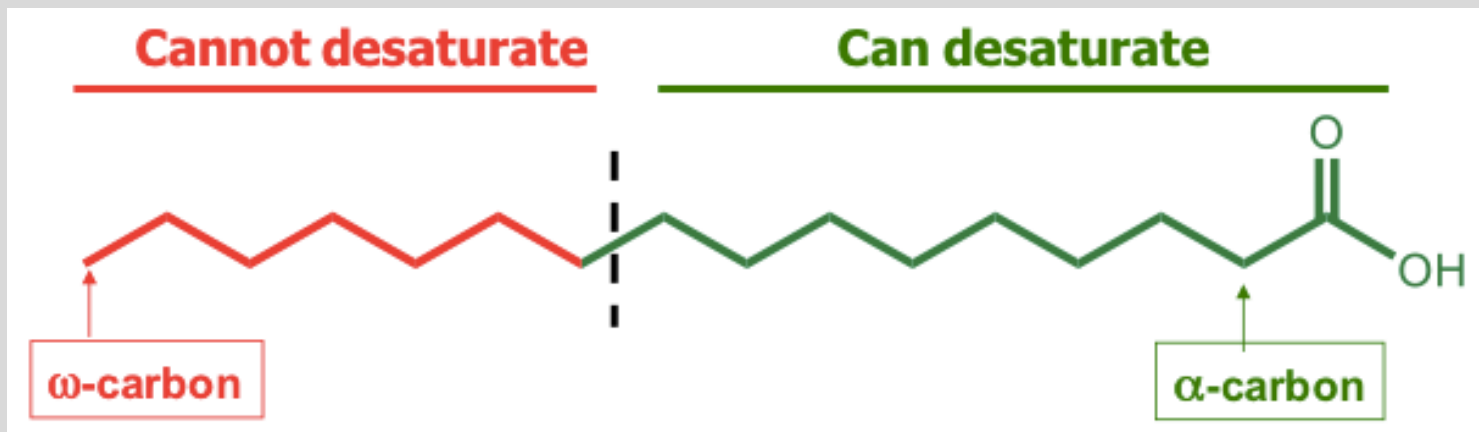
- ΜΙΚΡΗ ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΔΙΟΤΙ ΤΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΤΑ ΛΑΜΒΑΝΟΥΜΕ ΑΠΟ ΤΗΝ ΤΡΟΦΗ.
- ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΛΙΠ ΙΣΤΟ
- ΣΥΝΘΕΤΟΥΜΕ ΚΥΡΙΩΣ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΑ ΜΟΡΙΑ, Ή ΛΟ ΓΙΑ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ, ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΣ ΣΤΟ ΜΑΣΤΙΚΟ ΑΔΕΝΑ (ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΓΑΛΟΥΧΙΑ) ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΝ ΕΜΒΡΥΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ.
- ΤΑ ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΜΟΡΙΑ ΕΊΝΑΙ ΤΟ ΑΚΕΤΥΛΟ- CoA ΠΑΛΙ ΑΠΟ ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΛΙΠ ΟΞΕΩΝ ΚΑΙ **ΠΑΛΜΙΤΙΚΟ**.

- Το παλμιτικό C16 (palmitate) είναι το μικρότερης αλυσίδας ΛΟ που απαντά στα θηλαστικά



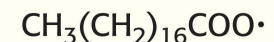
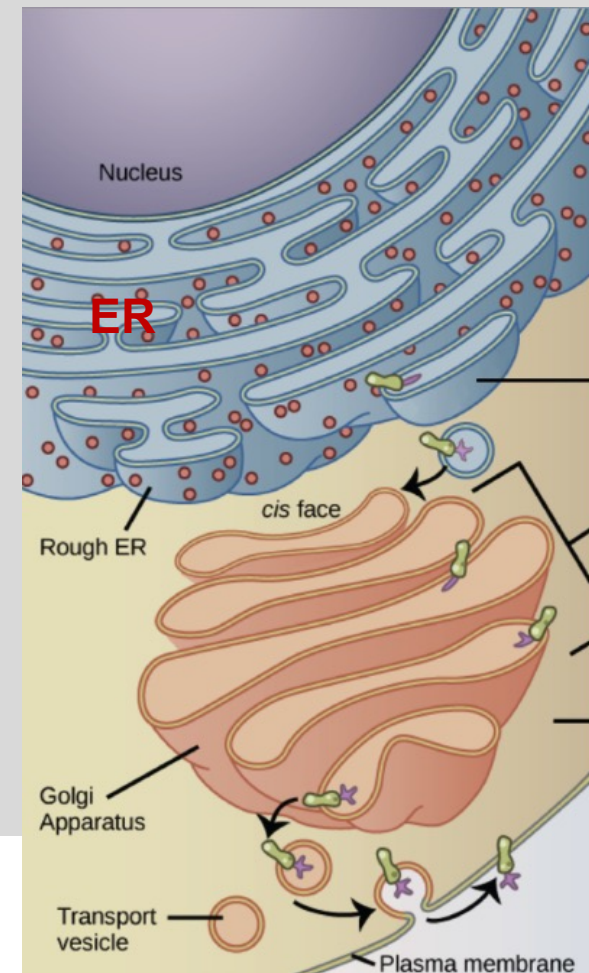
- Τα θηλαστικά μπορούν να συνθέσουν **εως Δ-9** λιπαρά οξέα.

- Τα θηλαστικά **ΔΕΝ** μπορούν να συνθέσουν **ακόρεστα ω1 – ω 6** ακόρεστα λιπ οξέα

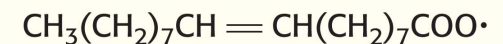


ΣΥΝΘΕΣΗ ΛΟ ΜΕ >16C ΚΑΙ ΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΛΟ

- Η συνθάση λιπαρών οξέων ΔΕΝ συνθέτει Λ.Ο μεγαλύτερα από το παλμιτικό (C16).
- Τα μεγαλύτερα λιπαρά οξέα συντίθενται από ένζυμα που συνδέονται με **το ενδοπλασματικό δικτυο (ER)**.
- Τα ένζυμα του ενδοπλασματικού δικτύου μεγαλώνουν την αλυσίδα του παλμιτικού προσθέτοντας δύο μονάδες άνθρακα, χρησιμοποιώντας μηλονυλ COA ως υπόστρωμα.
- Τα ένζυμα του ενδοπλασματικού δικτύου συνθέτουν και ακόρεστα Λ.Ο, εως Δ9, όπως το ελαϊκό (C18:1 Δ9)

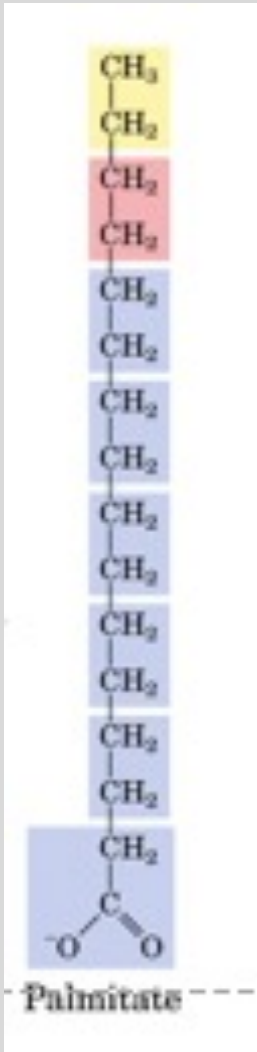


Stearate



Oleate

ΣΤΑΔΙΑ ΣΤΗ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ



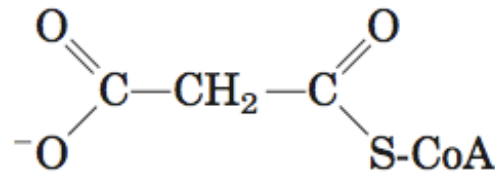
1° Μεταφορά ακετυλο-CoA από τα μιτοχόνδρια στο **κυτταρόπλασμα**.

Το **κιτρικό μεταφέρεται** από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα και διασπάται σε οξαλοξικό και ακετυλο CoA.

2° Ενεργοποίηση του ακετυλο-CoA, για να σχηματιστεί **μηλονυλ-CoA**.

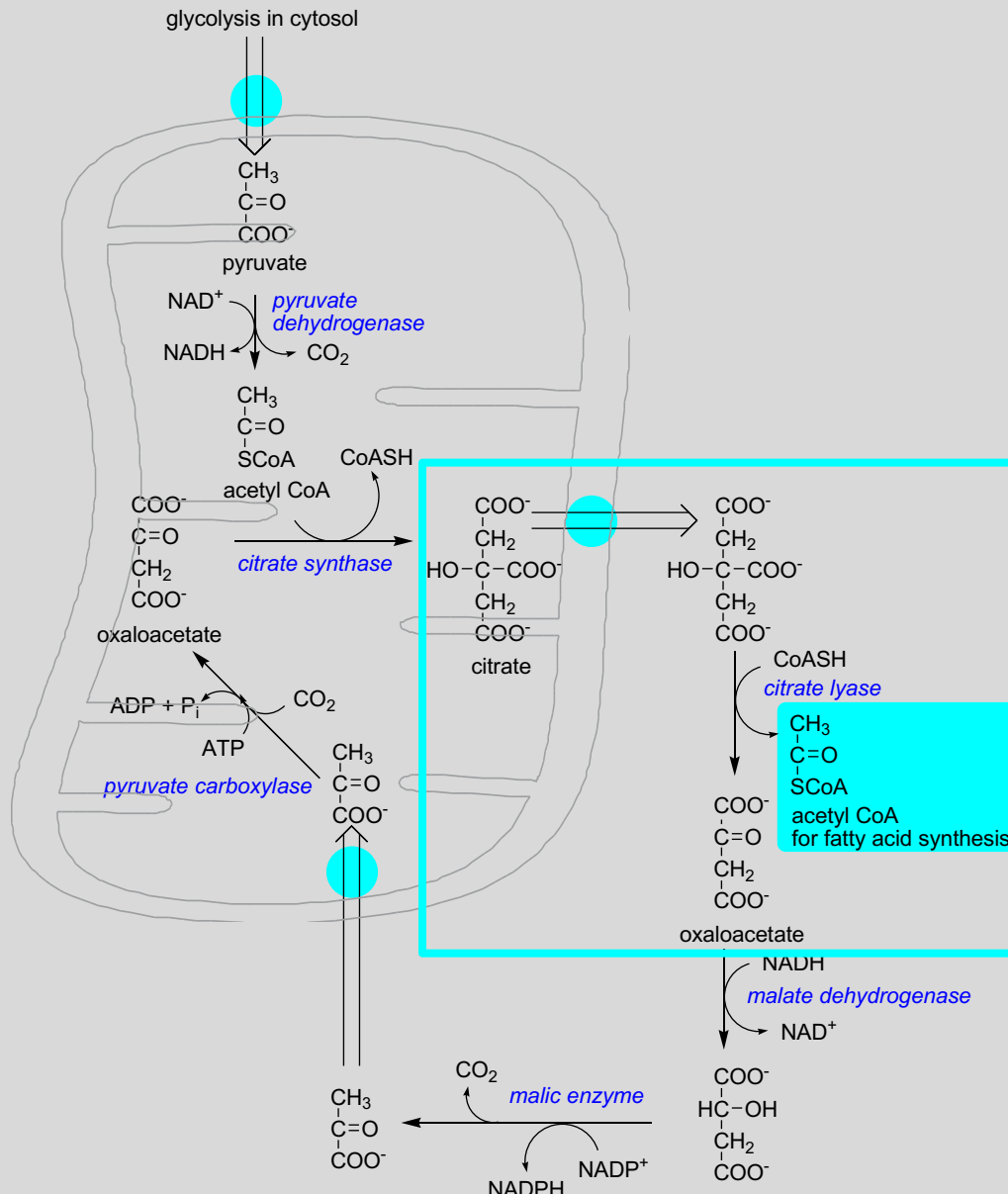
3°. Διαδοχική προσθήκη μονάδων 2 ατόμων C (σε πέντε βήματα), για να συνθέσουν πρώτο C16 λιπαρό οξύ.

Οι ενδιάμεσες ενώσεις είναι συνδεδεμένες με μια **ακυλοφόρο πρωτεΐνη**.



Malonyl-CoA

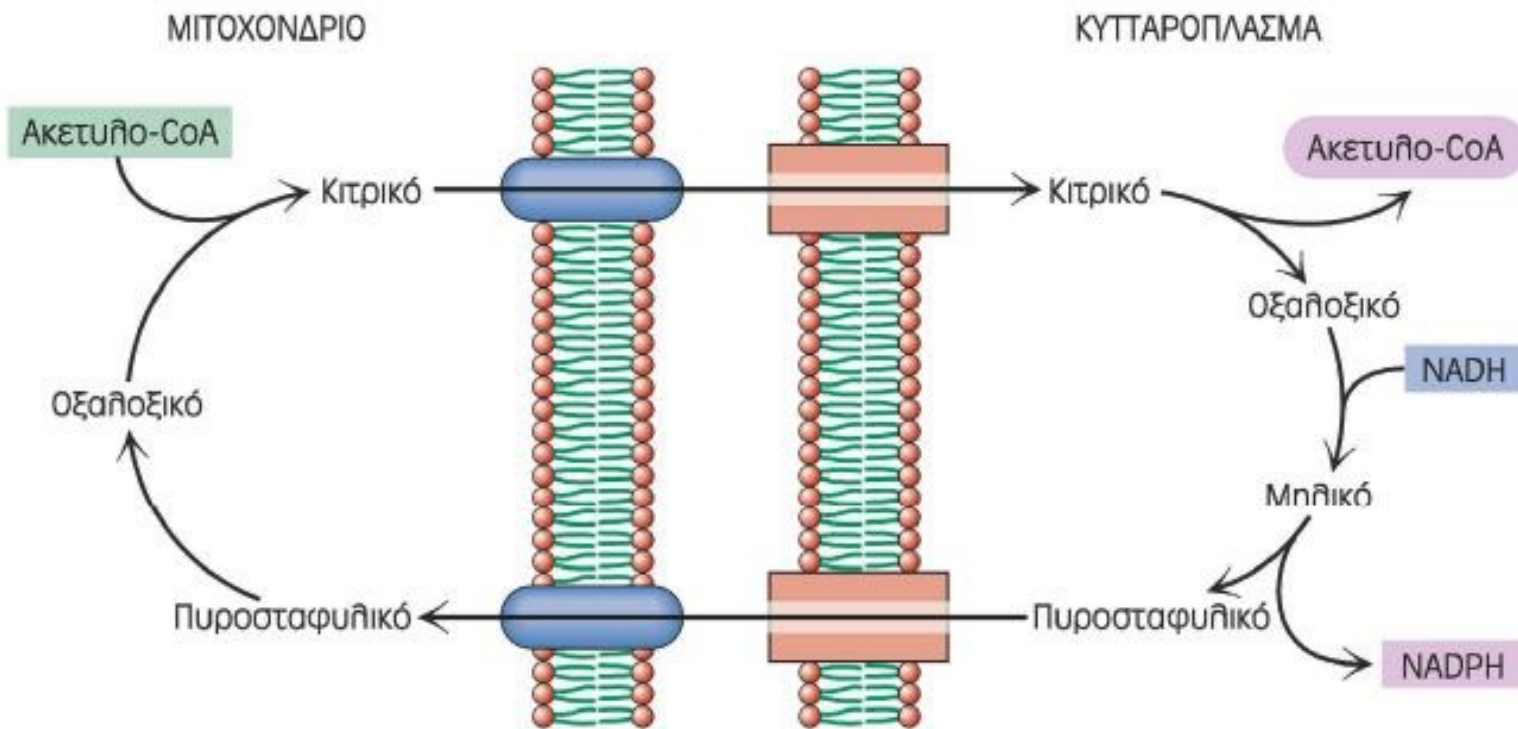
Το Ακετυλο-CoA συντίθεται στα μιτοχόνδρια με οξείδωση του πυροσταφυλικού, και εξέρχεται στο κυτταρόπλασμα (για τις βιοσυνθέσεις) ως κιτρικό.



ΚΙΤΡΙΚΟ εξέρχεται
στο **ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ**
και μετατρέπεται σε
Ακετυλο-CoA για
βιοσυνθέσεις.

1^ο ΣΤΑΔΙΟ. Μεταφορά ακετυλο-CoA από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα.

Το κιτρικό μεταφέρεται από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα και διασπάται σε οξαλοξικό και ακετυλο CoA.



1^ο ΣΤΑΔΙΟ. Μεταφορά ακετυλο-CoA από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα.

Το κιτρικό μεταφέρεται από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα και διασπάται σε οξαλοξικό και ακετυλο CoA.

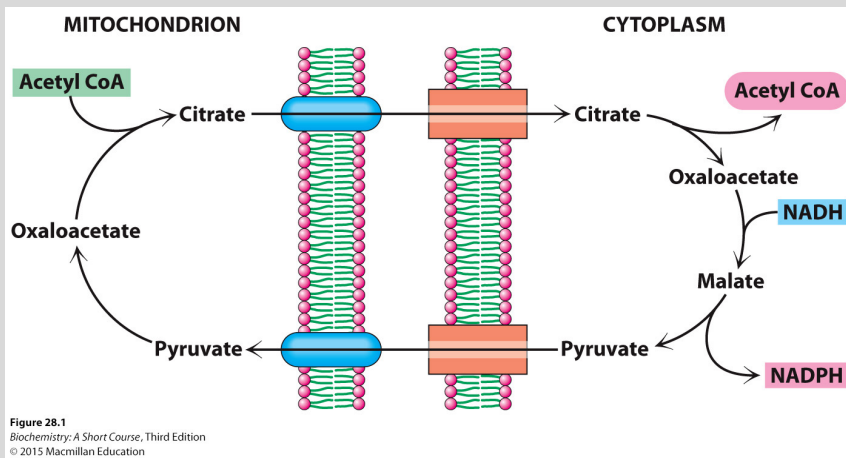
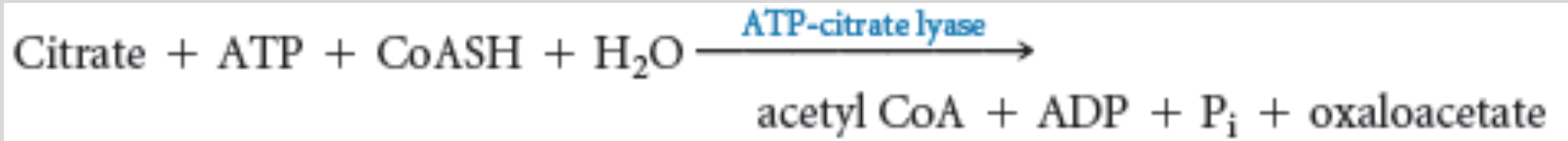
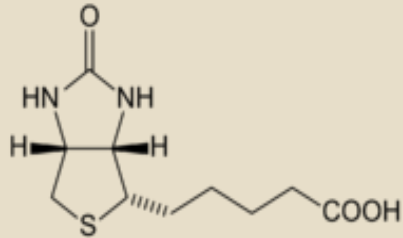


Figure 28.1
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education

Η **ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ** ενεργοποιεί την **ATP-λυάση του κιτρικού**.

Το κιτρικό αναστέλλει το ένζυμο της γλυκόλυσης, PFK, και άρα την οξείδωση της γλυκόζης.

2° ΣΤΑΔΙΟ : η σύνθεση του μηλονυλο-CoA (ενεργοποίηση του ακετυλο-CoA), μέσω της **καρβοξυλάση-1** του **Ακετυλο-CoA** (αποτέλεσμα 2 αντιδράσεων)



καρβοξυ-βιοτινη

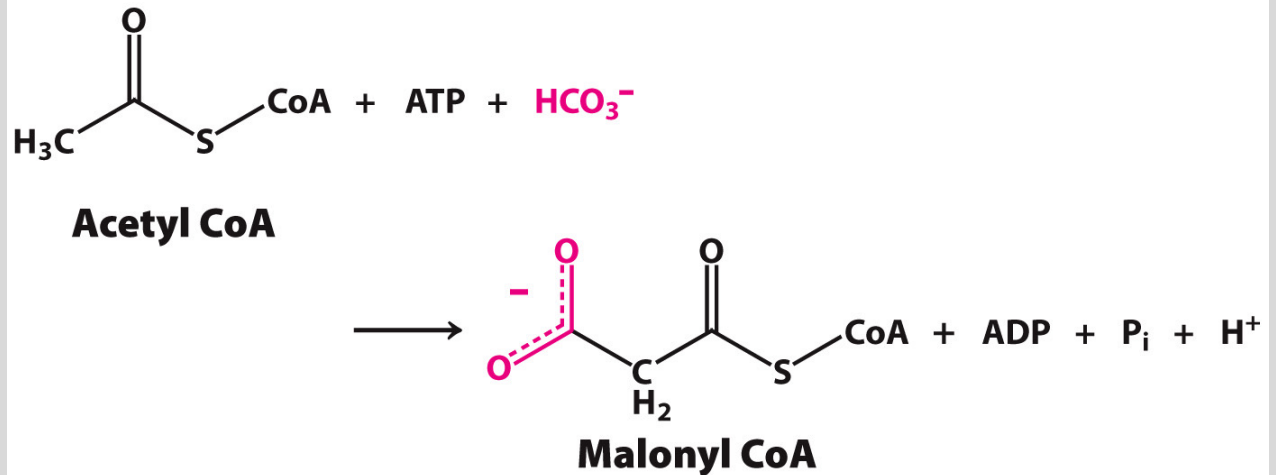
1. σχηματισμός καρβοξυ-βιοτινης με δαπάνη 1 ATP



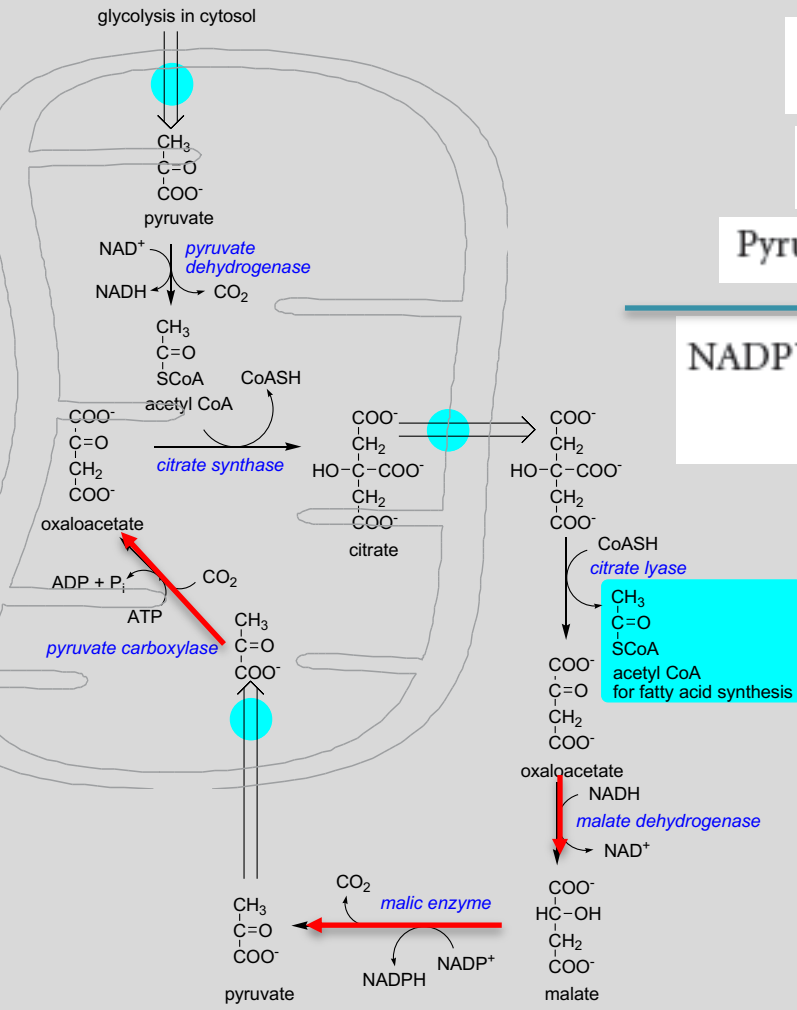
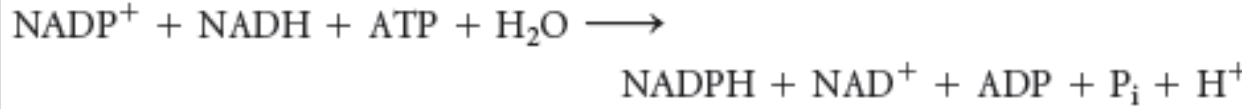
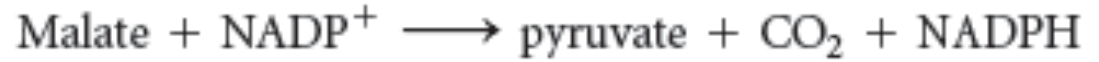
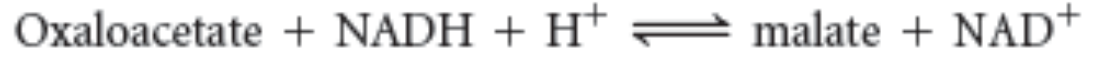
2. Μεταφορά CO₂ σε ακετυλο-CoA και σχηματισμός μηλονυλο-CoA

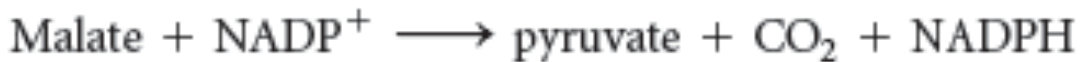
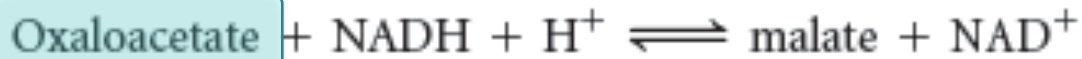
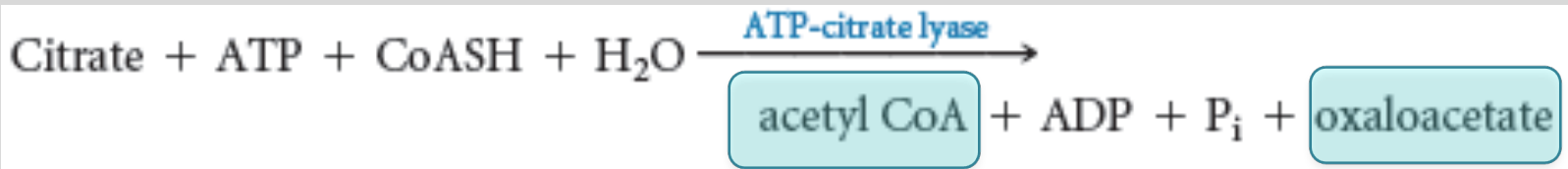


ΣΥΝΟΛΙΚΑ:

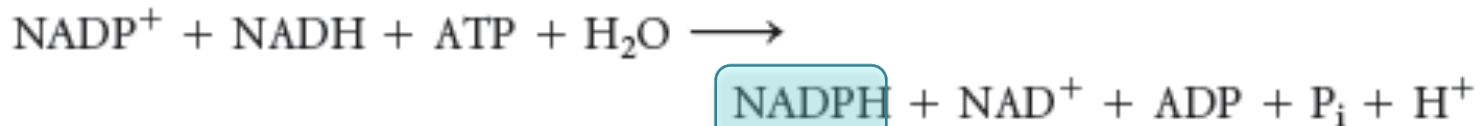


Μετά την ATP-κιτρική λυάση :



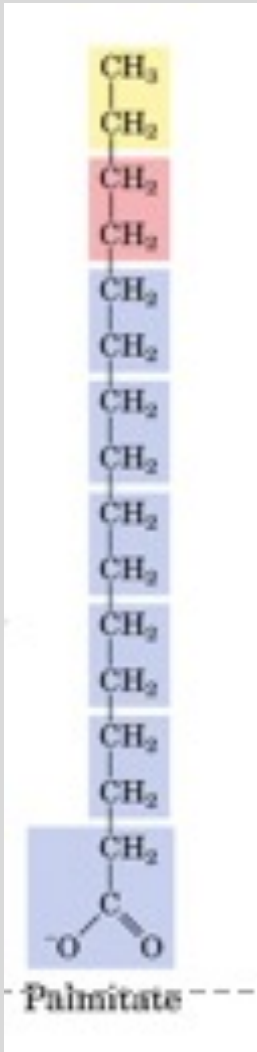


ΣΥΝΟΛΙΚΑ :



Για κάθε **ακετυλο-CoA** που μεταφέρεται από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα παράγεται ένα μόριο **NADPH** ,
Και καταναλώνεται και 1 ATP.

ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΤΆ ΤΗ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ



1^ο Μεταφορά ακετυλο-CoA από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα.

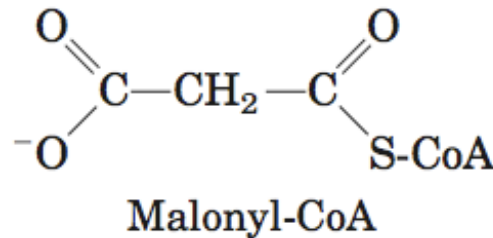
Το κιτρικό μεταφέρεται από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα και διασπάται σε οξαλοξικό και ακετυλο CoA.

2^ο Ενεργοποίηση του ακετυλο-CoA, για να σχηματιστεί μηλονυλ-CoA.

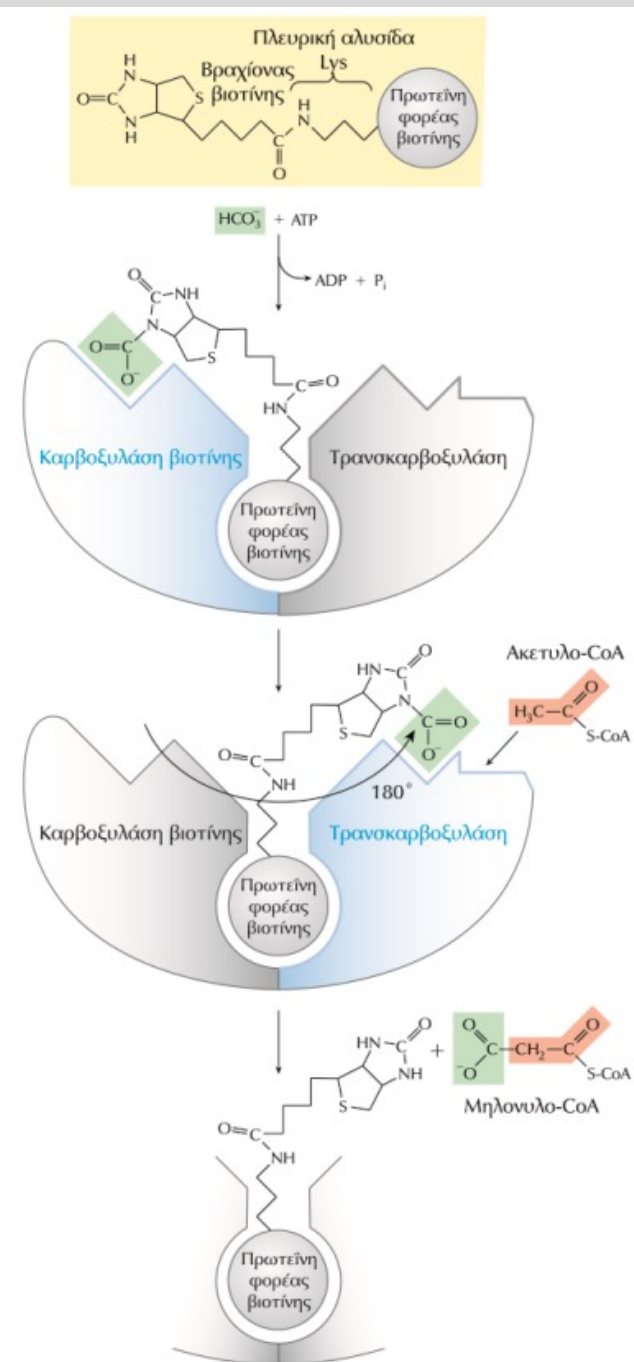
3^ο. Διαδοχική προσθήκη μονάδων 2 ατόμων C (σε πέντε βήματα),

για να συνθέσουν πρώτο C16 λιπαρό οξύ.

Οι ενδιάμεσες ενώσεις είναι συνδεδεμένες με μια ακυλοφόρο πρωτεΐνη.

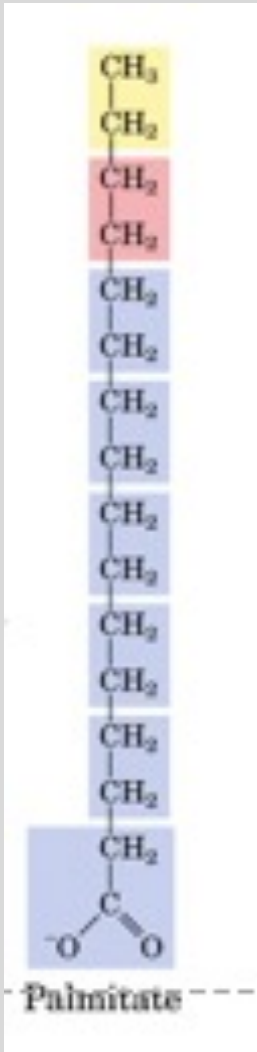


Η καρβοξυλάση του Ακετυλο-CoA είναι μια
 τριμερής πρωτεΐνη που διαθέτει
 δράση καρβοξυλάσης της βιοτίνης και
 τρανσ-καρβοξυλάσης



ΕΙΚΟΝΑ 21-1 Η αντίδραση της καρβοξυλάσης του ακετυλο-CoA. Η καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA έχει τρεις λειτουργικές περιοχές: (1) πρωτεΐνη-φορέας βιοτί-

ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΤΆ ΤΗ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

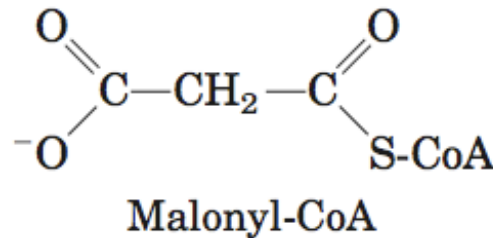


1^ο Μεταφορά ακετυλο-CoA από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα.

Το κιτρικό μεταφέρεται από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα και διασπάται σε οξαλοξικό και ακετυλο CoA.

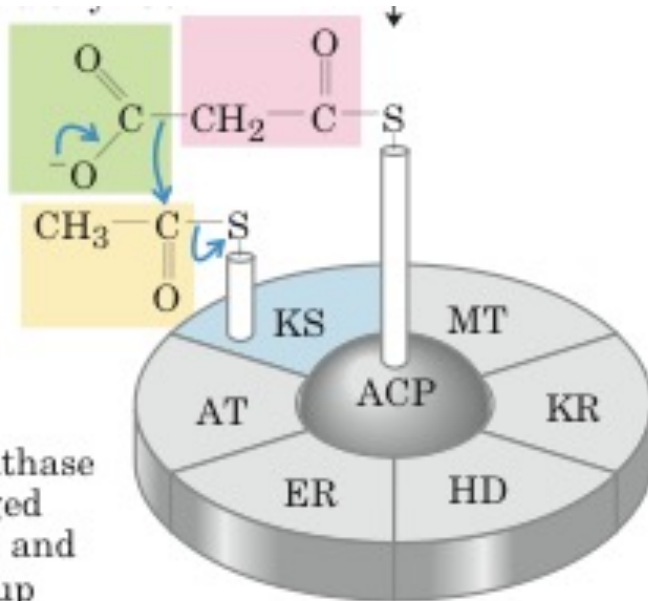
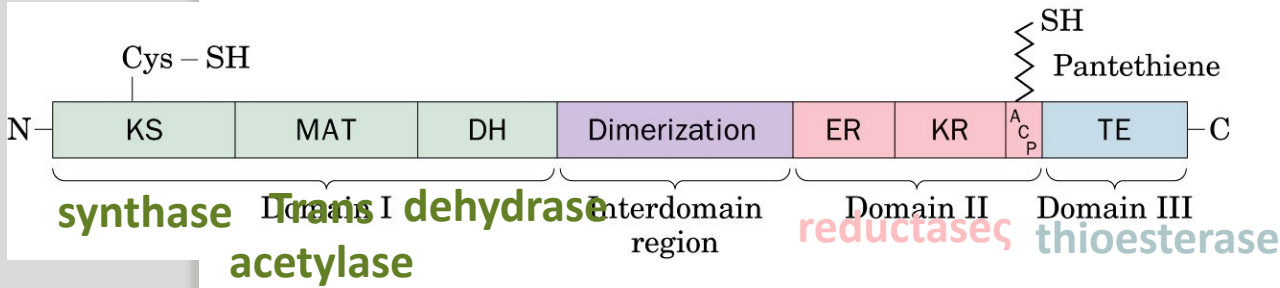
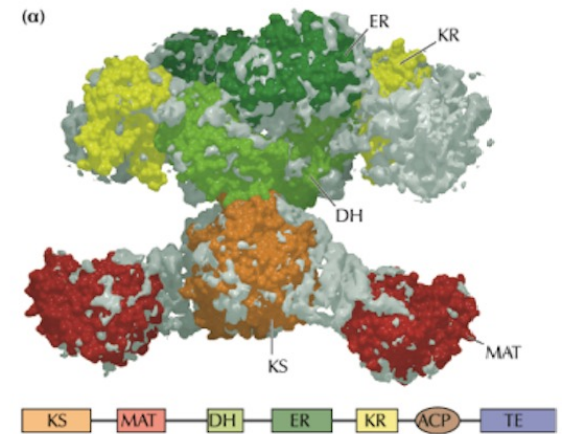
2^ο Ενεργοποίηση του ακετυλο-CoA, για να σχηματιστεί μηλονυλ-CoA.

3^ο.Επιμήκυνση : Διαδοχική προσθήκη μονάδων 2 ατόμων C
για να συνθέσουν πρώτο C16 λιπαρό οξύ.



Η ευκαρυωτική συνθάση των λιπαρών οξέων (FAS-1) (Πολυλειτουργικό 'ένζυμο)

- διμερές
- 7 δράσεις ανά πολυπεπτιδική αλυσίδα

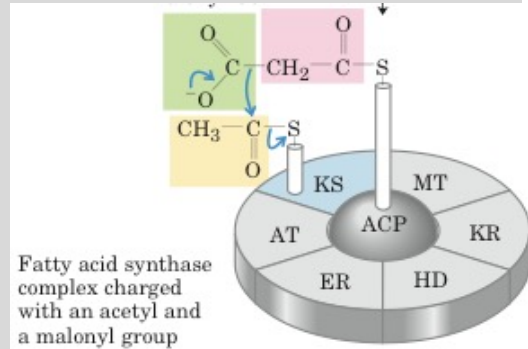


Fatty acid synthase complex charged with an acetyl and a malonyl group

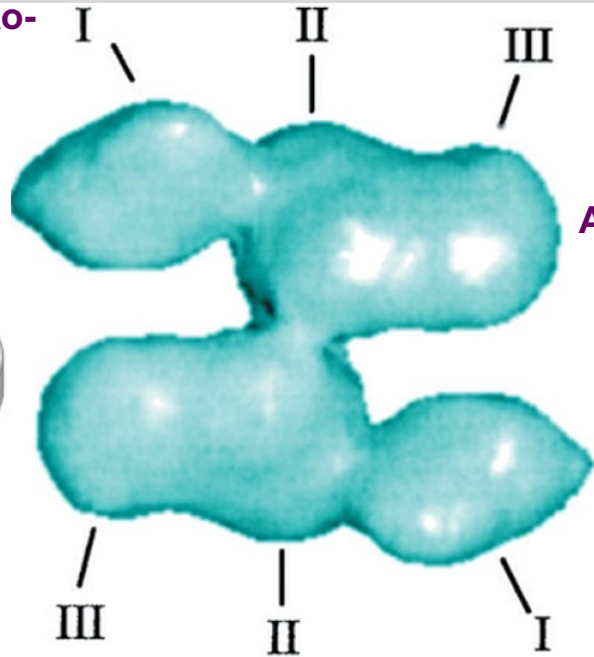
KS : keto-acetyl- ACP synthase,
MAT : malonyl-acetyl-CoA-ACP transacetylase,
DH : β -hydroxy-acyl-dehydrase*,
ER: enoyl-ACP-reductase,
KR: β - keto-acyl- ACP reductase,
TE: thioesterase

Οργάνωση της Συνθάσης των λιπαρών οξέων (FAS-1)

I
Είσοδος υποστρώματος :
Πρόσδεση ακετυλο-
ομάδας

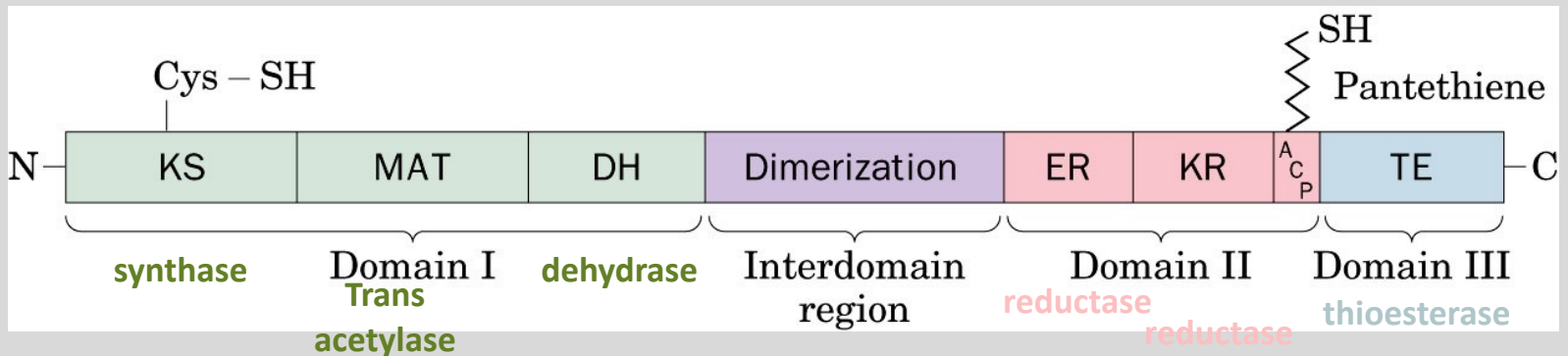


II
Περιοχή αναγωγής και πρόσδεσης του Μηλονυλο-CoA(ACP)



III
Απελευθέρωση προϊόντος

Courtesy of Salih Wakil and Wah Chiu, Baylor College of Medicine



Το acetyl-CoA και το μηλονυλο-CoA μεταφέρονται στην
 -SH ομάδα της **ακυλοφόρου πρωτεΐνης ACP**

(ακυλο-τρανσακετυλάση)



(μηλονυλο-τρανσακετυλάση)

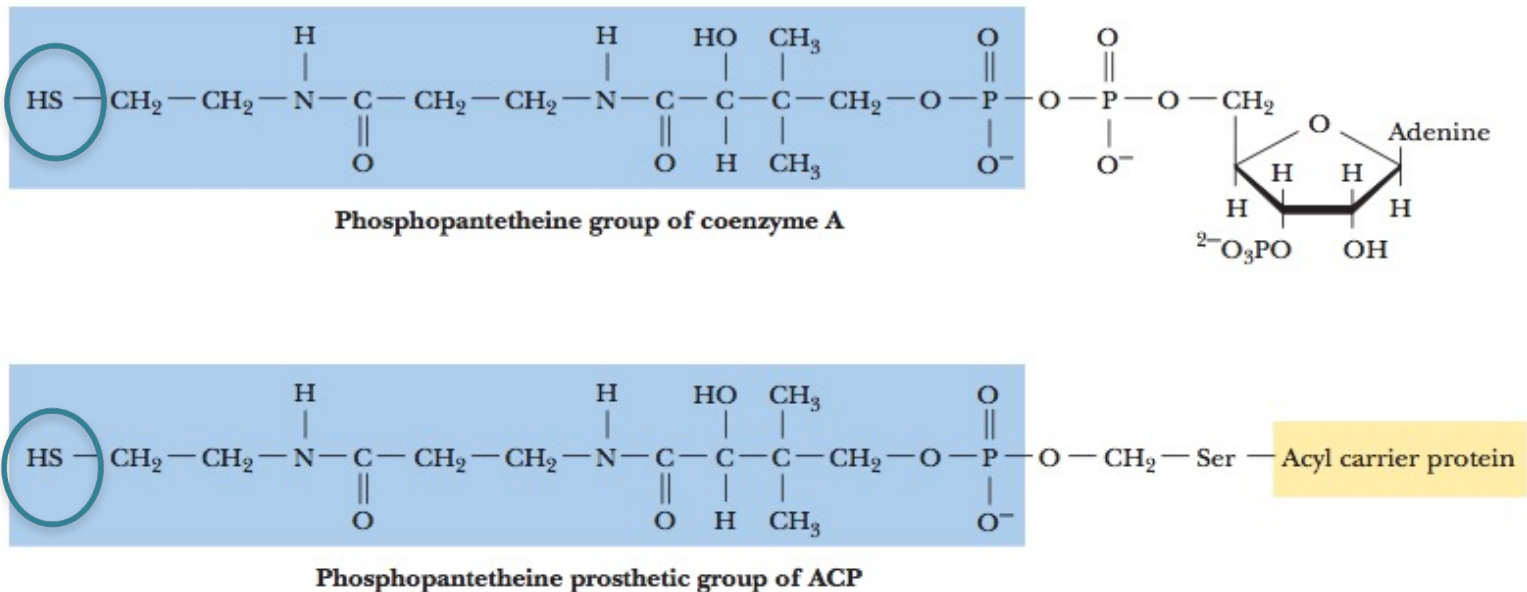
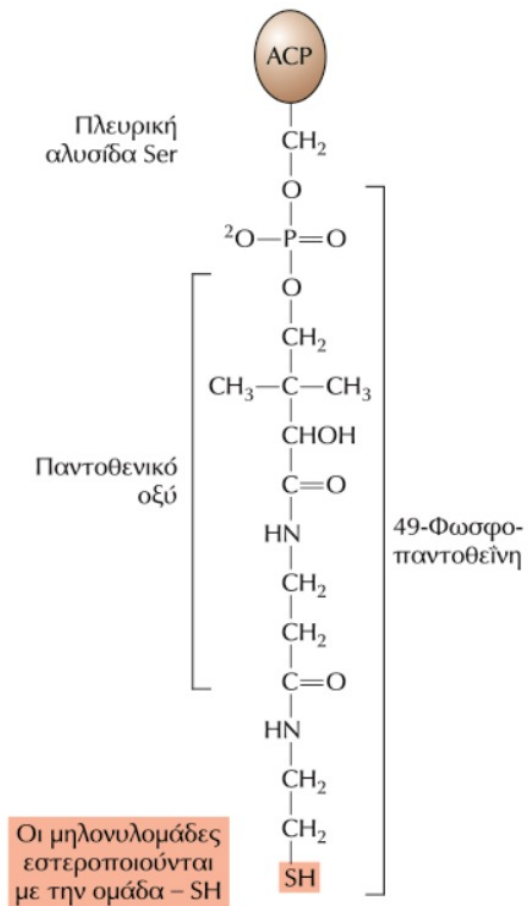
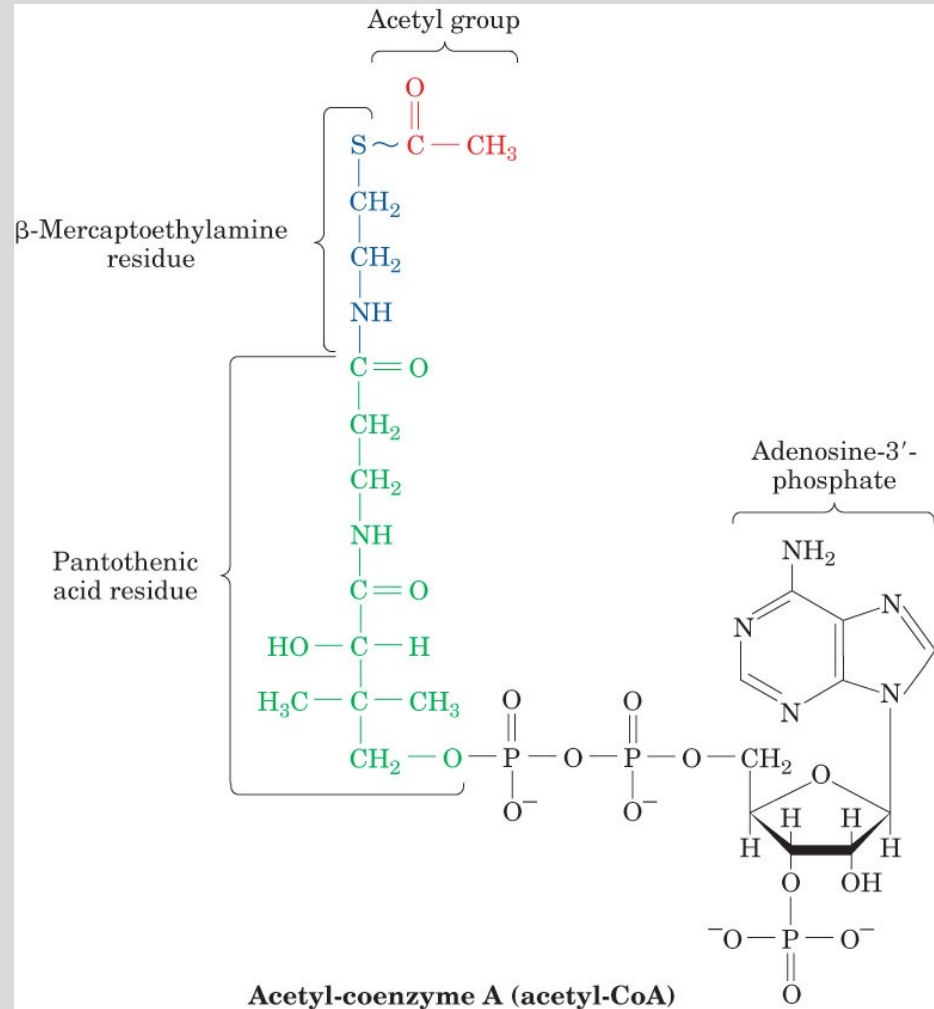
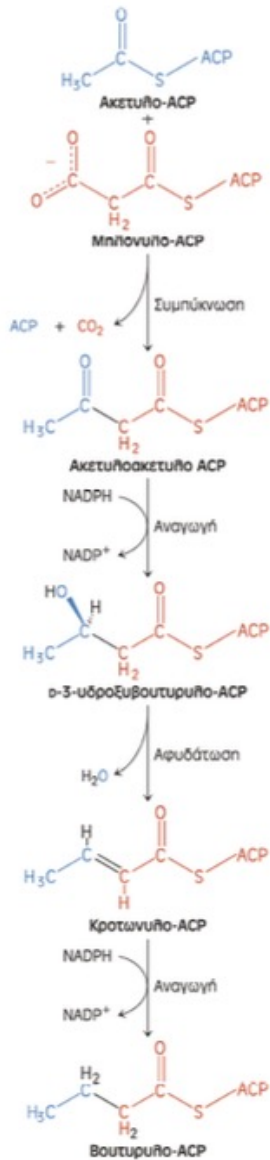


FIGURE 24.6 Fatty acids are conjugated both to coenzyme A and to acyl carrier protein through the sulfhydryl of phosphopantetheine prosthetic groups.



ΕΙΚΟΝΑ 21-5 Ακυλοφόρος πρωτεΐνη (ACP). Η προσθετική ομάδα είναι η 4'-φωσφοπαντοθεινή, η οποία συνδέεται ομοιοπολικά με την υδροξυλομάδα ενός καταλοίπου Ser της ACP. Η φωσφοπαντοθεινή περιέχει παντοθενικό οξύ, μια βιταμίνη B, η οποία επίσης υπάρχει στο μόριο του συνενζύμου A. Η ομάδα -SH της φωσφοπαντοθεινής είναι η θέση εισόδου των μηλονυλομάδων κατά τη σύνθεση των λιπαρών οξέων.

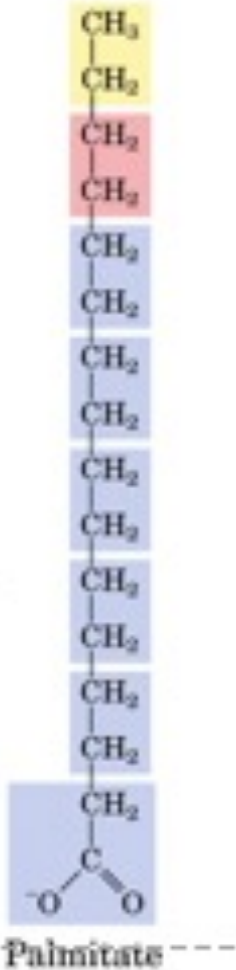




Η επιμήκυνση της αλυσίδας ενός λιπαρού οξέος συντελείται σε 4 αντιδράσεις:

- α) συμπύκνωση 2 ακυλο-ομάδων (αποκαρβοξυλίωση)
- β) αναγωγή
- γ) αφυδάτωση
- δ) αναγωγή.

ΣΤΑΔΙΑ ΣΤΗ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ



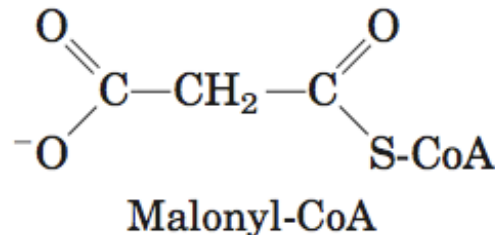
1^ο Μεταφορά ακετυλο-CoA από τα μιτοχόνδρια στο **κυτταρόπλασμα**.

Το **κιτρικό μεταφέρεται** από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα και διασπάται σε οξαλοξικό και ακετυλο CoA.

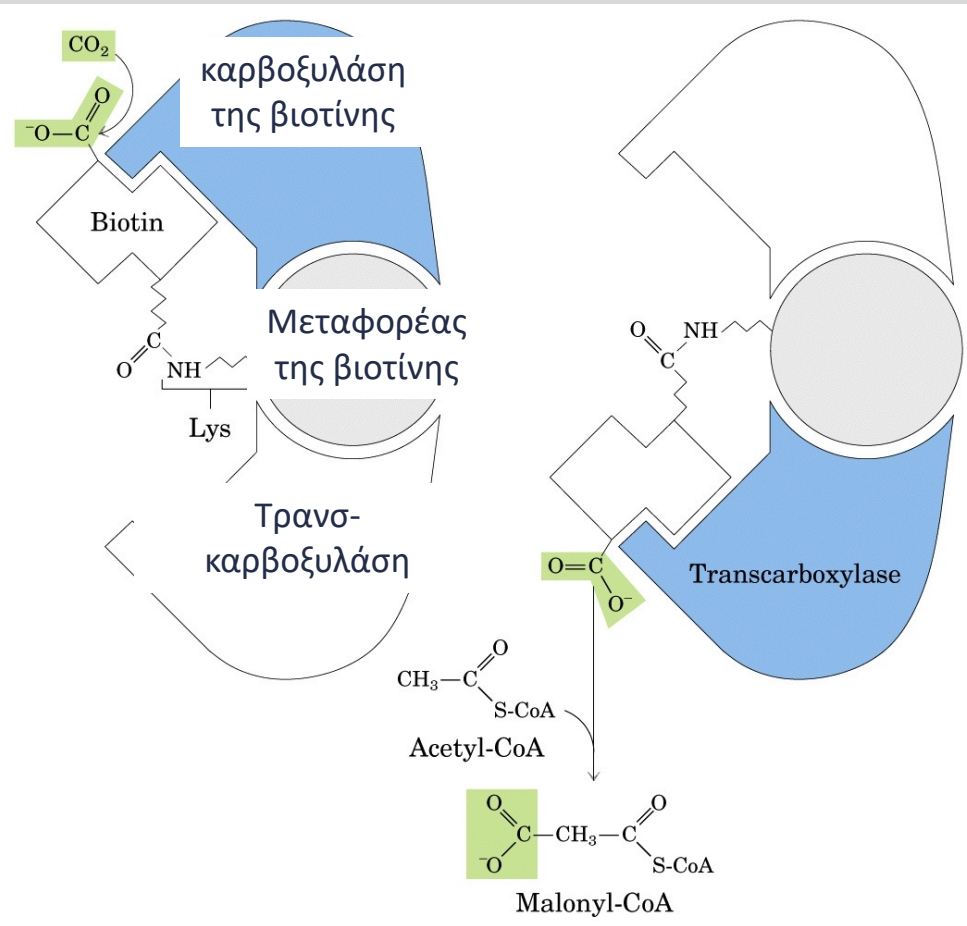
2^ο Ενεργοποίηση του ακετυλο-CoA, για να σχηματιστεί **μηλονυλ-CoA**.

3^ο. Διαδοχική προσθήκη μονάδων 2 ατόμων C (σε πέντε βήματα), για να συνθέσουν πρώτο C16 λιπαρό οξύ.

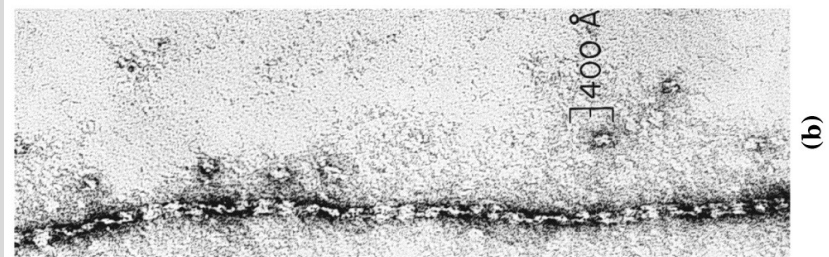
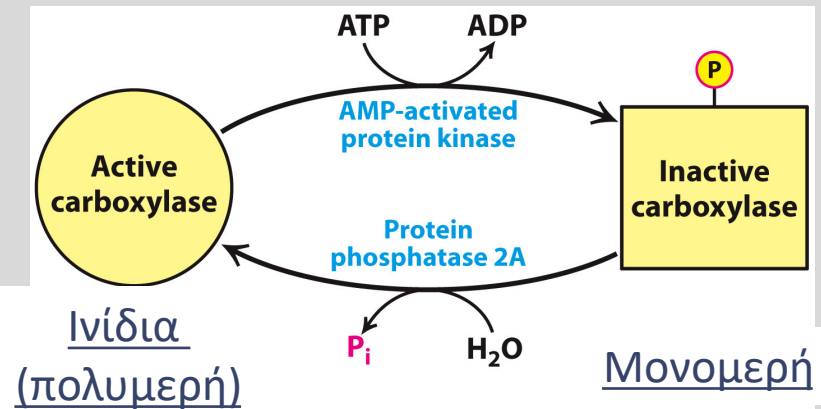
Οι ενδιάμεσες ενώσεις είναι συνδεδεμένες με μια **ακυλοφόρο πρωτεΐνη**.



• Το καθοριστικό βήμα της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων είναι η αντίδραση της **καρβοξυλάσης του Acetyl-CoA**

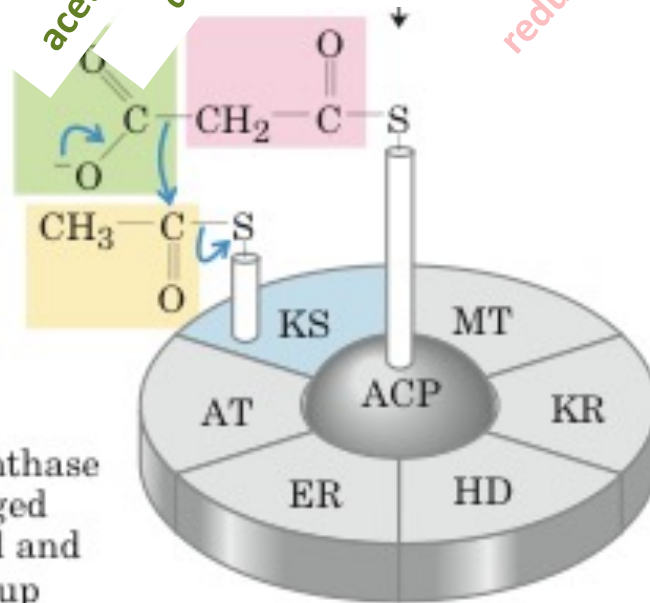
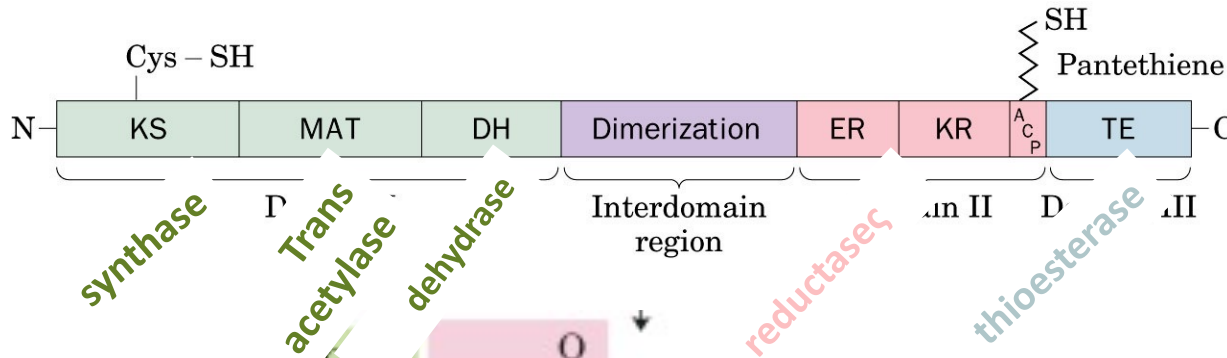
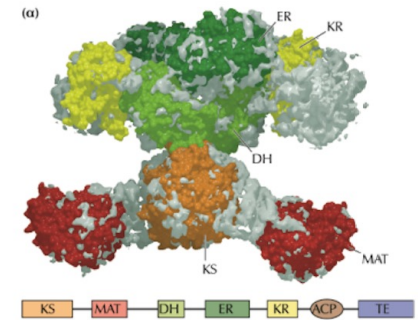


Γλυκαγόνη



Η ευκαρυωτική συνθάση των λιπαρών οξέων (FAS-1) (Πολυλειτουργικό ένζυμο)

- διμερές
- 7 δράσεις ανά πολυπεπτιδική αλυσίδα



Fatty acid synthase complex charged with an acetyl and a malonyl group

KS : keto-acetyl- ACP synthase,
MAT : malonyl-acetyl-CoA-ACP transacetylase,
DH : β -hydroxy-acyl-dehydrase*,
ER: enoyl-ACP-reductase,
KR: β - keto-acyl- ACP reductase,
TE: thioesterase

Γαληνός - Δραστική ουσία - Δεξαμεθαζόνη - Γενικά

Fatty Acid Synthesis - YouTube

YouTube GR

Search

FATTY ACID SYNTHESIS

Fatty Acid Synthesis

M Mary Accurso 987 subscribers **Subscribe**

3.6K | | Share | Clip | ...

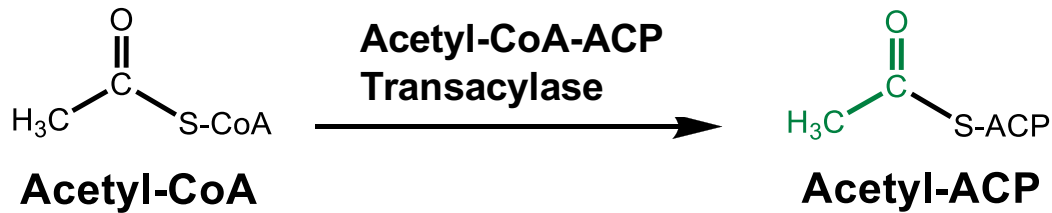
All Related For you Watched

Fatty Acid Synthesis (Lipogenesis) Fatty Acid Synthesis (Lipogenesis)

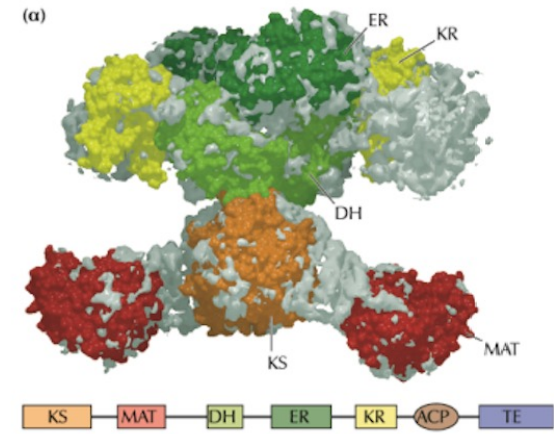
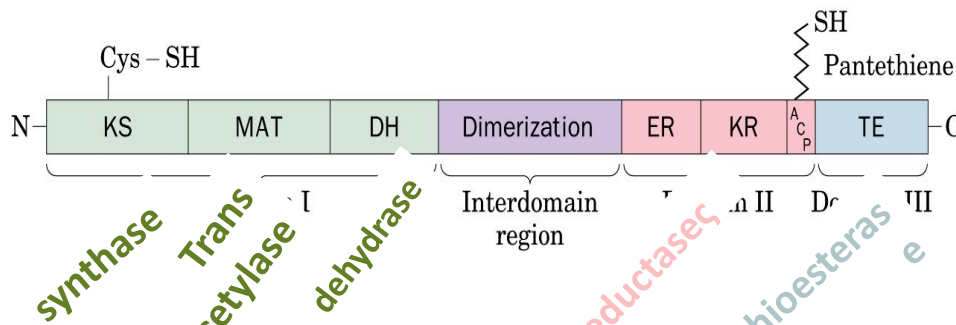
https://www.youtube.com/watch?app=desktop&v=Dc3_LLXsguw

FA Synthesis: Step 1

Step 1: Set up acetyl-ACP

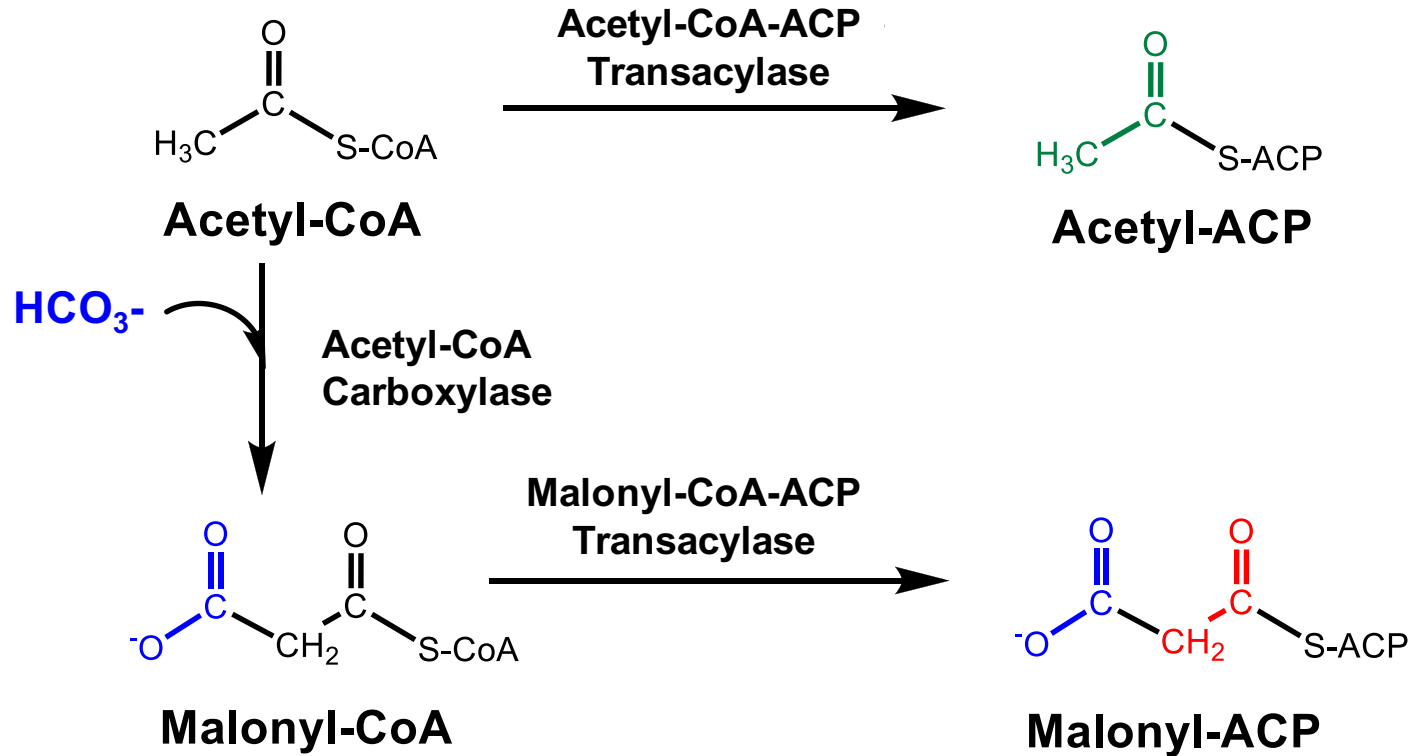


Το acetyl-CoA μεταφέρεται πρώτα στην ACP και στην συνέχεια στην –SH ομάδα του KS ενζύμου (συνθάση)

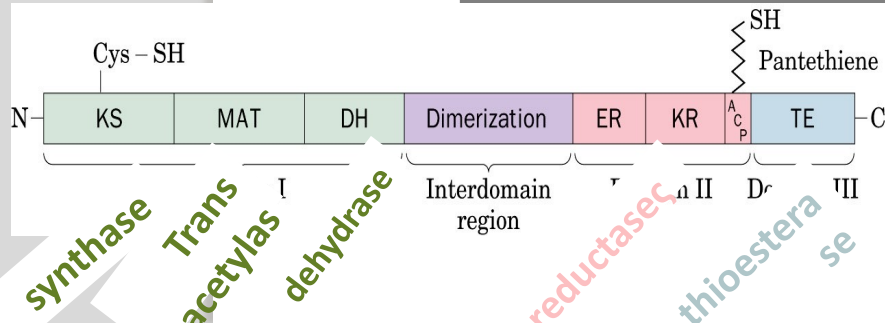


FA Synthesis: Step 2

Step 2: Set up malonyl-ACP

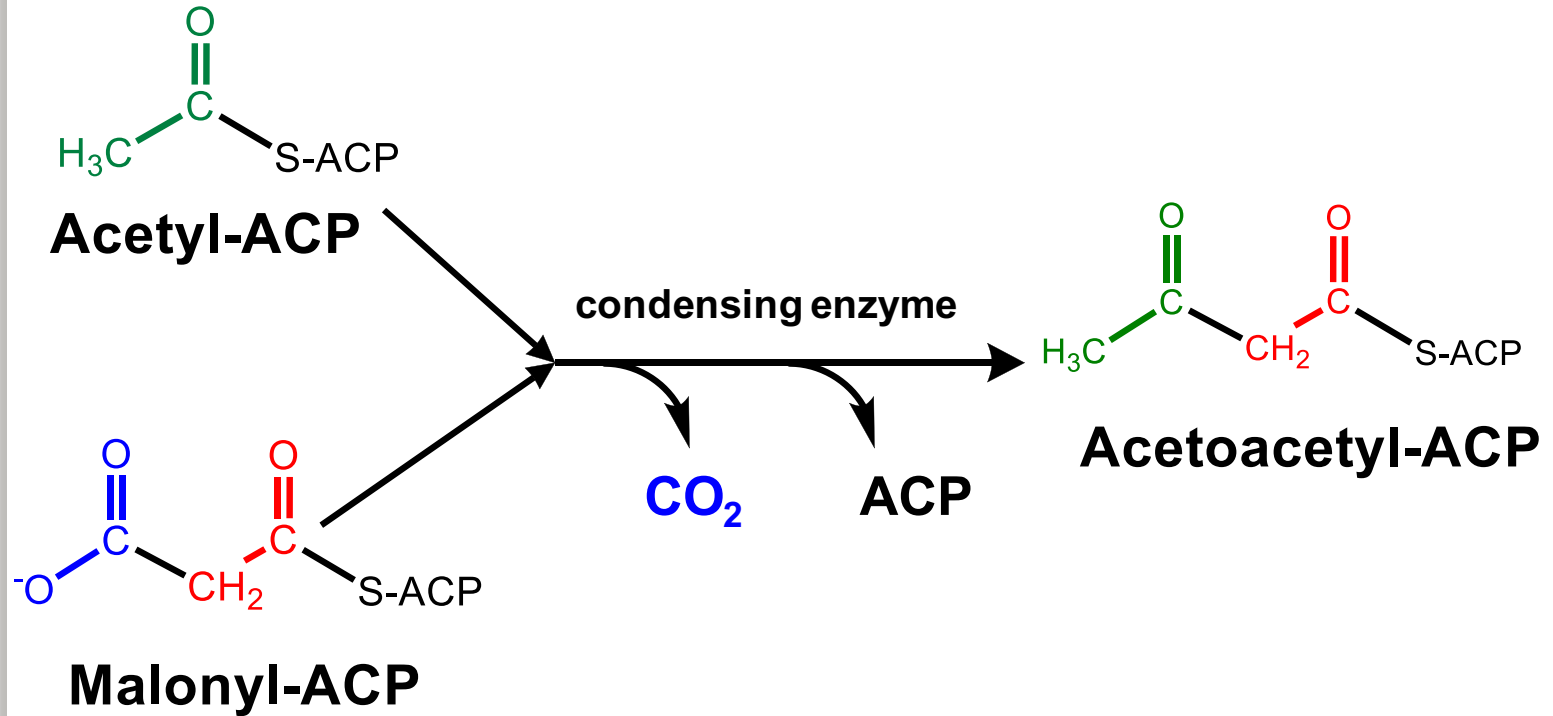


This step will iterate many times, adding carbons to the growing FA backbone.



FA Synthesis: Step 3

Step 3: Condense them, giving Acetoacetyl-ACP and CO₂

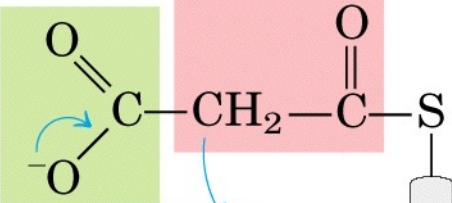


The **condensing enzyme** is also known as ***b*-ketoacyl-ACP synthase**. It is part of the FA synthase complex

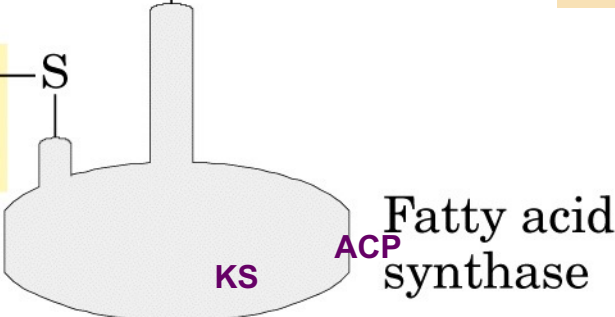
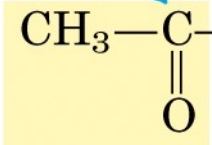


1ο ΒΗΜΑ
 συμπύκνωση
 2 ακυλο-ομάδων με
 αποκαρβοξυλίωση

Malonyl group

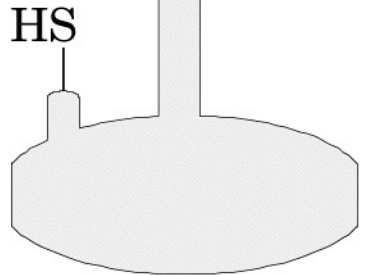
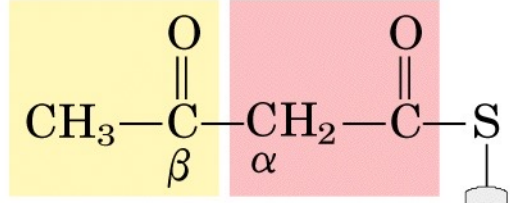
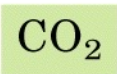


Acetyl group
 (first acyl group)

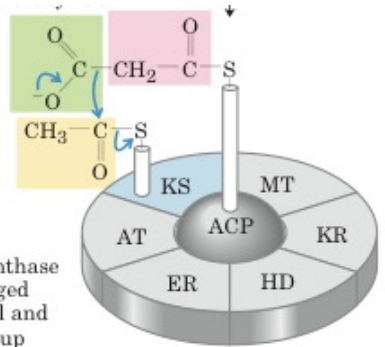


Fatty acid synthase

condensation (1)



Το μηλονουλο-CoA είναι
 συνδεδεμένο στην ACP
 και το acetyl-CoA στην KS

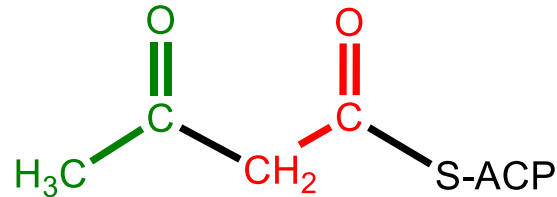


Fatty acid synthase complex charged with an acetyl and a malonyl group

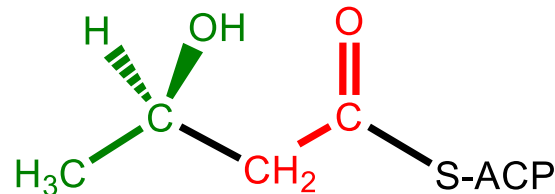
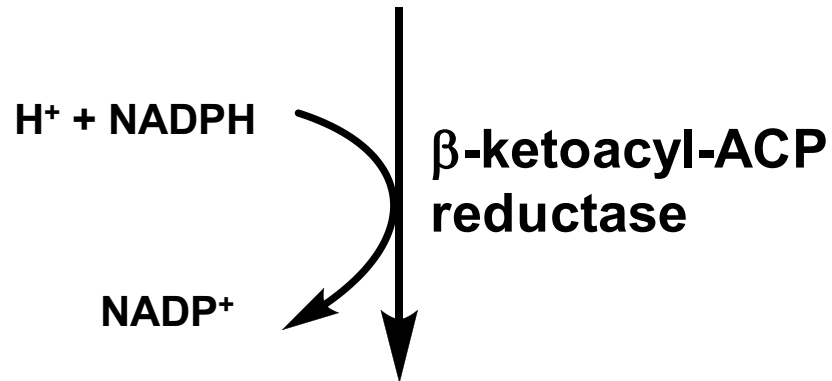
•Επιμήκυνση ενός λιπαρού οξέος κατά 2C (1)

FA Synthesis: Step 4

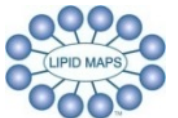
Step 4: Use NADPH to reduce the β -carbonyl to a hydroxyl group



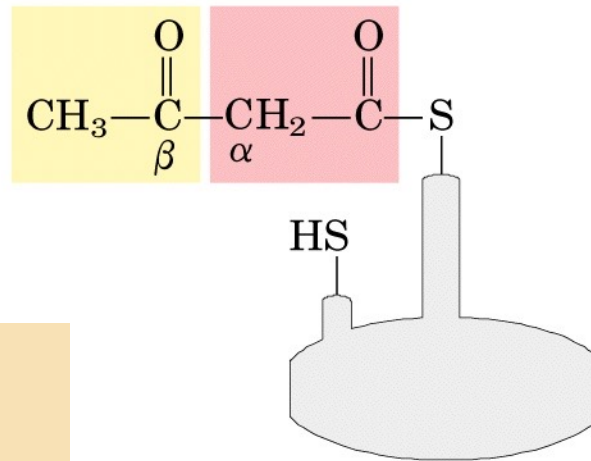
Acetoacetyl-ACP



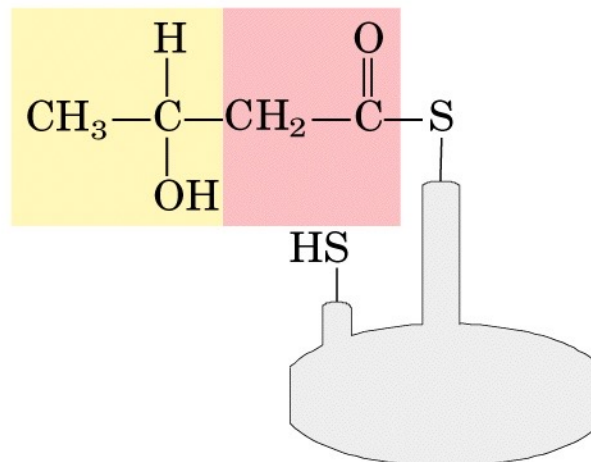
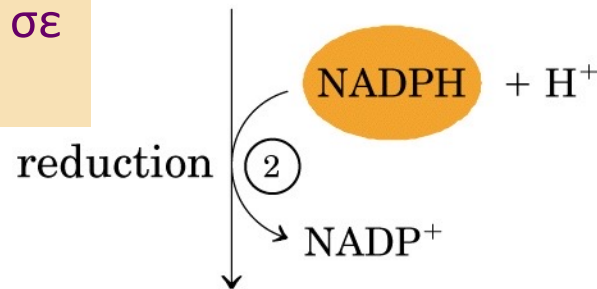
β-hydroxybutyryl-ACP



• Αντιδράσεις επιμήκυνσης ενός λιπαρού οξέος κατά 2C (2)

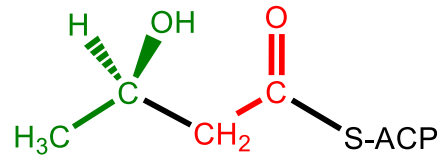


2° ΒΗΜΑ
αναγωγή
β-κετο-ομάδας σε
σε αλκοόλη



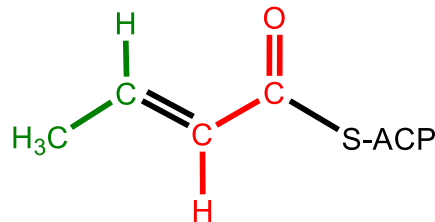
FA Synthesis: Step 5

Step 5: Remove the hydroxyl group as H₂O leaving a double bond



β -hydroxybutyryl-ACP

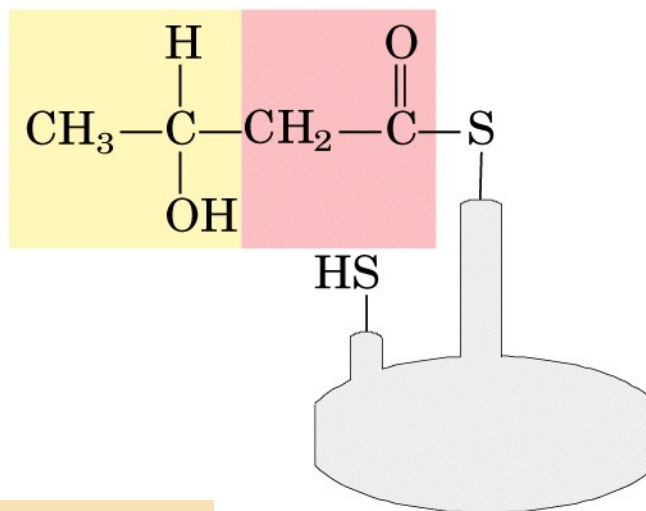
β -hydroxyacyl-ACP
dehydratase



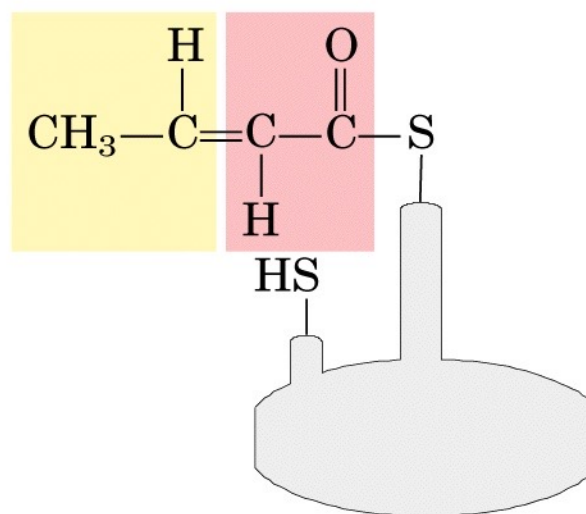
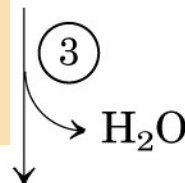
β -trans-butenoyl-ACP



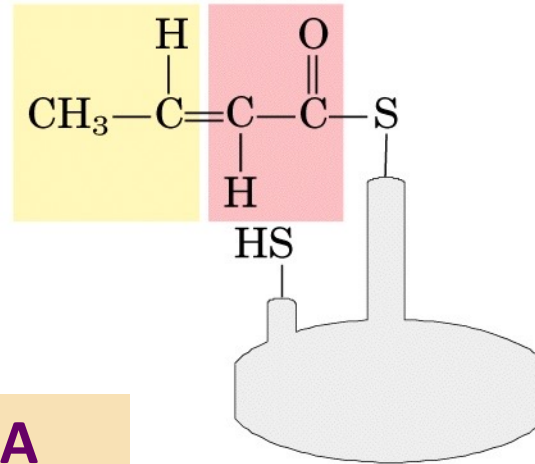
• Αντιδράσεις επιμήκυνσης ενός λιπαρού οξέος κατά 2C (3)



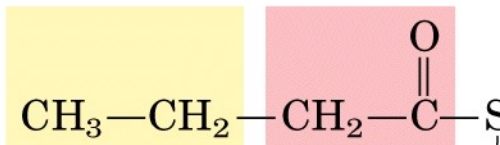
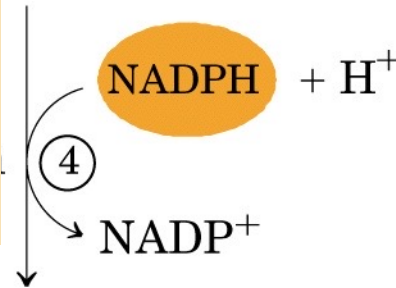
3^ο ΒΗΜΑ
αφυδάτωση



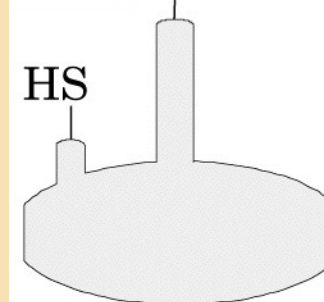
• Αντιδράσεις επιμήκυνσης ενός λιπαρού οξέος κατά 2C (4)



4^ο ΒΗΜΑ
αναγωγή
με συμμετοχή
NADPH

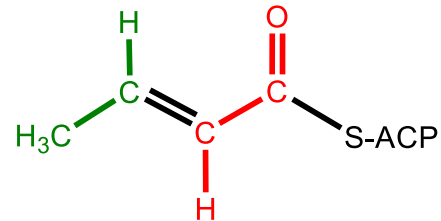


5^ο ΒΗΜΑ
Η αλυσίδα μεταφέρεται στην **Cys-SH**
(συνθάση, ένζυμο συμπύκνωσης)
Η **ACP-SH** είναι ελεύθερη να δεχτεί μία
ακόμη **μηλονουλο-ομάδα**

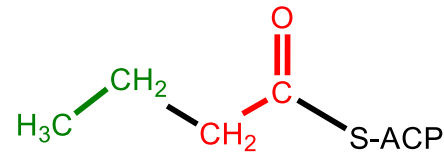
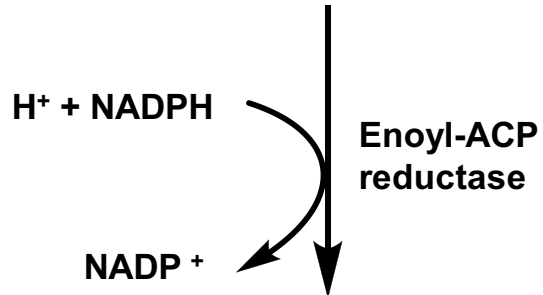


FA Synthesis: Step 6

Step 6: Use another NADPH to reduce the double bond



-trans-butenoyl-ACP

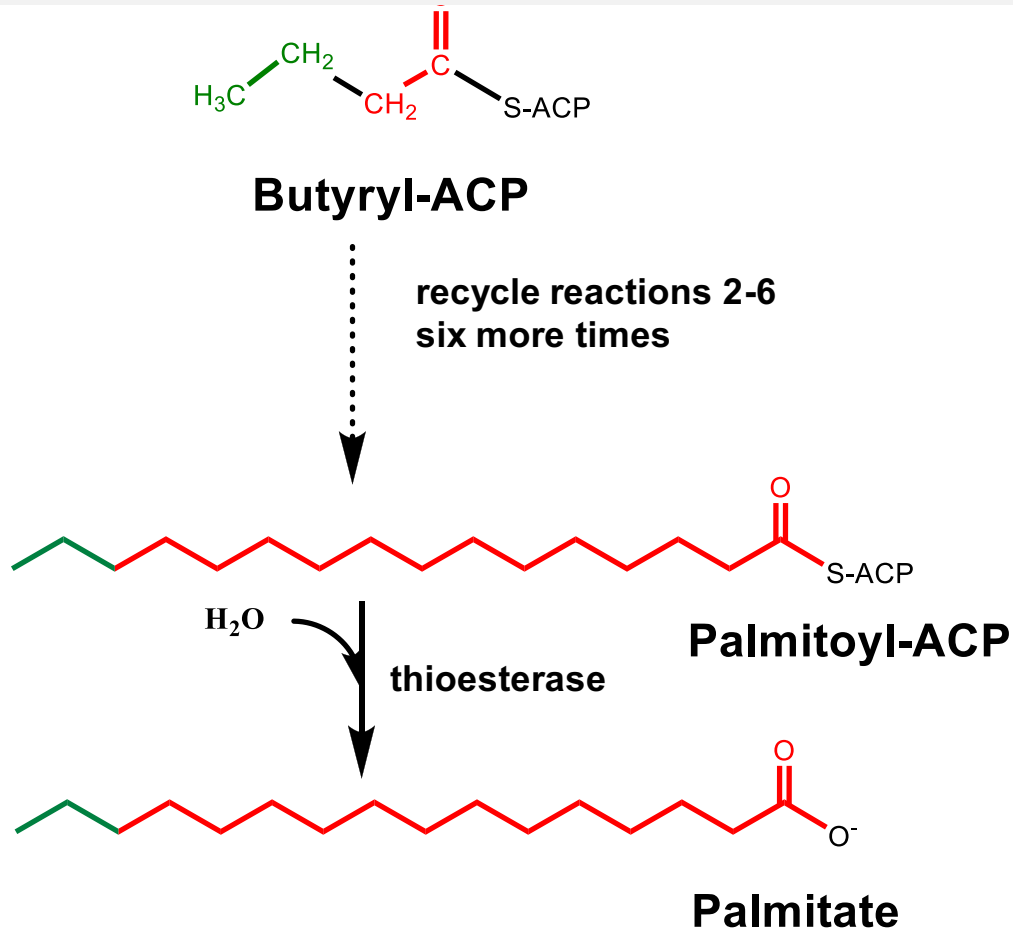


Butyryl-ACP



ΣΤΗ ΣΥΝΕΧΕΙΑ ...

Μονάδες μηλονουλο-CoA συνεχίζουν να προσθέτονται στο βουτυρυλο-CoA

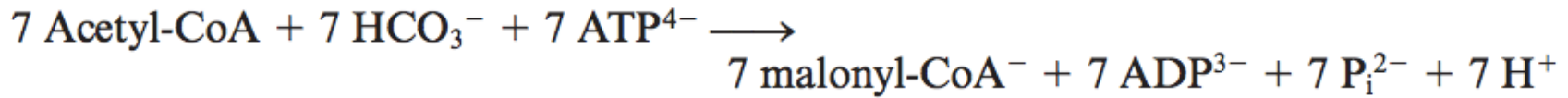


σχηματίζεται το
παλμιτικό το **οποίο**
απελευθερώνεται
από τη συνθάση (KSH) με
τη δράση της
θειοεστεράσης
Η συνθάση συνθέτει μόνο
παλμιτικό (μέχρι 16C)



ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΑΛΜΙΤΙΚΟΥ – ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

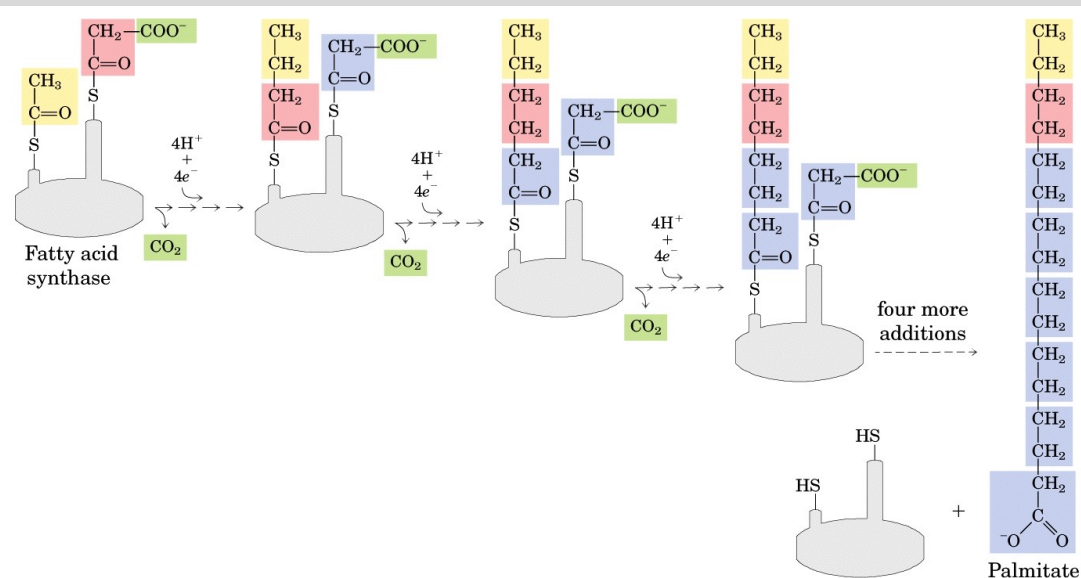
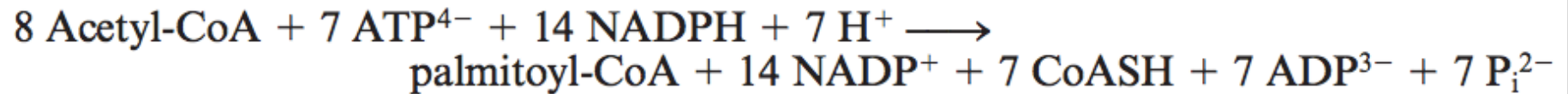
1 : Καρβοξυλάση του AcCoA : Σχηματισμός 7 μηλονυλο-CoA.



2 : Συνθάση (FAS-1)



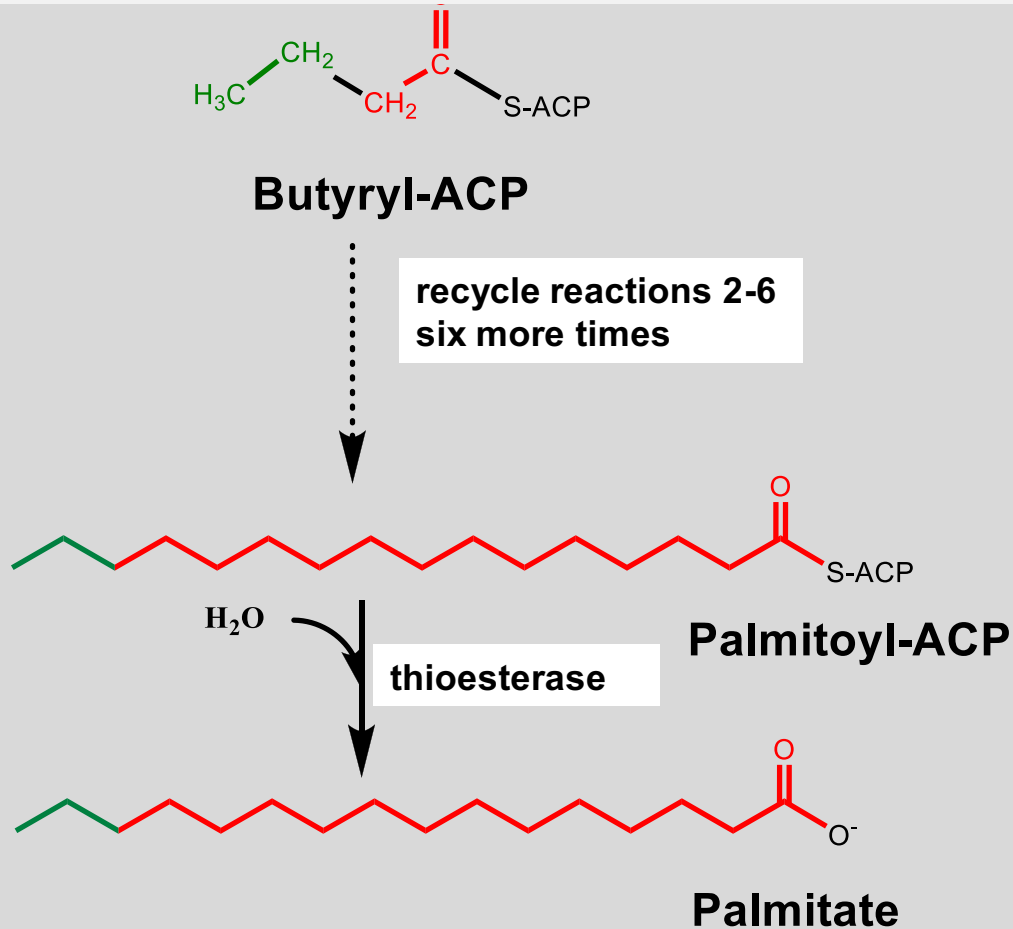
(1) + (2) :



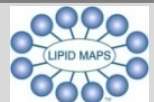
*****Η σύνθεση του παλμιτικού απαιτεί την ενέργεια από 7 ATP και 14 NADPH******

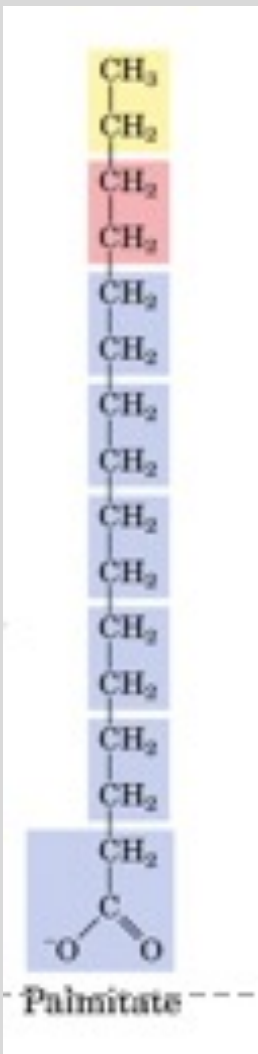
ΣΤΗ ΣΥΝΕΧΕΙΑ ...

Μονάδες μηλονυλο-CoA συνεχίζουν να προσθέτονται στο βουτυρυλο-CoA



σχηματίζεται το
παλμιτικό το **οποίο**
απελευθερώνεται
από τη συνθάση (KSH) με
τη δράση της
θειοεστεράσης
Η συνθάση συνθέτει μόνο
παλμιτικό (μέχρι 16C)

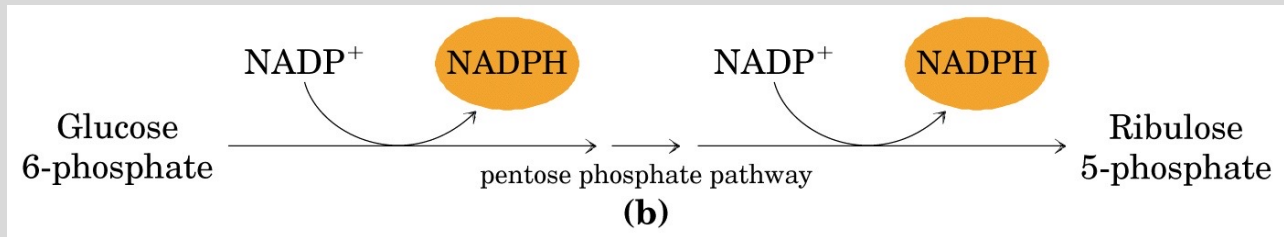




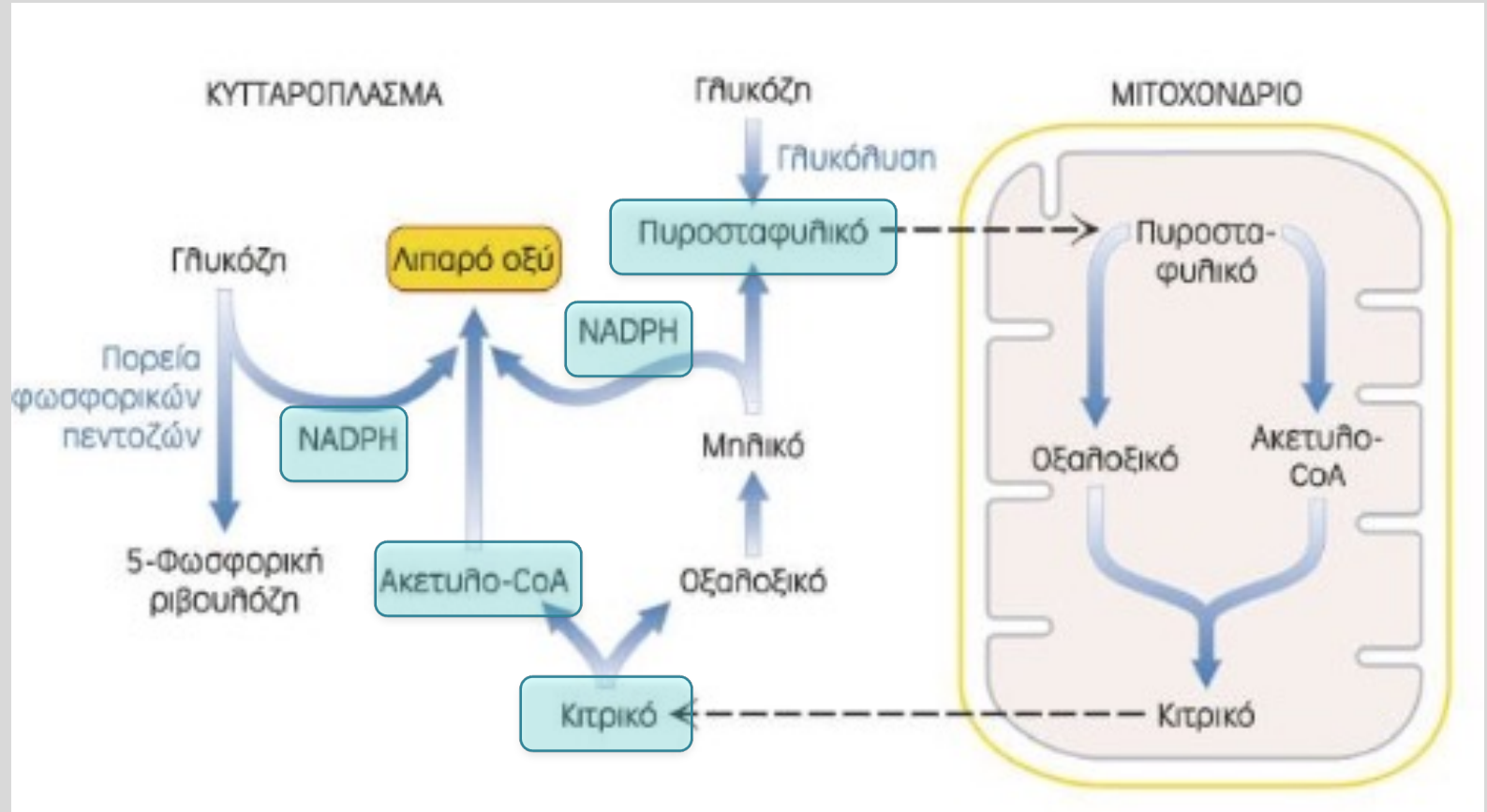
14 **NADPH** απαιτούνται για τη βιοσύνθεση του παλμιτικού

Η «εξαγωγή» των 8 acetyl-CoA (κιτρικά) στο κυτταρόπλασμα θα αποδώσει **8 NADPH**

- Τα υπόλοιπα **6 NADPH** θα προέλθουν από την οδό των φωσφορικών πεντοζών (οξειδωτική φάση) :



Η βιοσύνθεση των Λ.Ο απαιτεί τη συνεργασία πολλών πορειών.

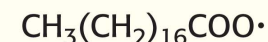
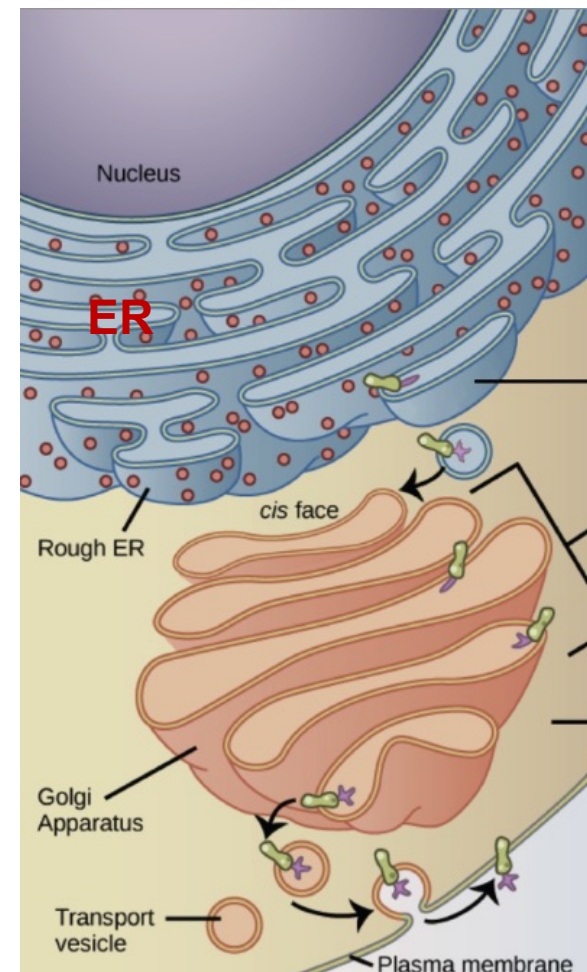


Stryer

Τον κύκλο Krebs, τη μεταφορά του κιτρικού, την οδό των φωσφ πεντοζών (για NADH) καθώς και της γλυκόλυσης και της οξ/φωσ (για ATP)

ΣΥΝΘΕΣΗ ΛΟ ΜΕ >16C ΚΑΙ ΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΛΟ

- Η συνθάση λιπαρών οξέων ΔΕΝ συνθέτει Λ.Ο μεγαλύτερα από το παλμιτικό (C16).
- Τα μεγαλύτερα λιπαρά οξέα συντίθενται από ένζυμα που συνδέονται με **το ενδοπλασματικό δικτυο (ER)**.
- Τα ένζυμα του ενδοπλασματικού δικτύου μεγαλώνουν την αλυσίδα του παλμιτικού προσθέτοντας δύο μονάδες άνθρακα, χρησιμοποιώντας μηλονυλ COA ως υπόστρωμα.
- Τα ένζυμα του ενδοπλασματικού δικτύου συνθέτουν και ακόρεστα Λ.Ο, εως Δ9, όπως το ελαϊκό (C18:1 Δ9)



Stearate



Oleate

Η Βιοσύνθεση και η Οξειδωση
(καταβολισμός)
των λιπαρών οξέων είναι 2 πορείες που
μοιάζουν πολύ
(η μια είναι η αντιστροφή της άλλης),
αλλά διαφέρουν και σε σημεία..

β-οξείδωση

vs

Βιοσύνθεση (αναγωγική πορεία)

•Μιτοχόνδρια

Κυτταρόπλασμα

•Ακετυλο-CoA (2C-προϊόν)

Μηλόσυλο-CoA (δέκτης 2C)

•NAD⁺

NADP(H)

•FAD

NADP(H)

•Ακυλ-CoA

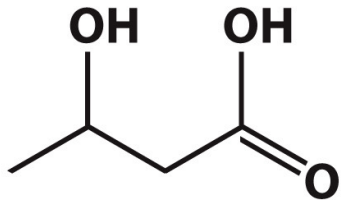
Ακυλ-**ACP**

•μύες, ήπαρ

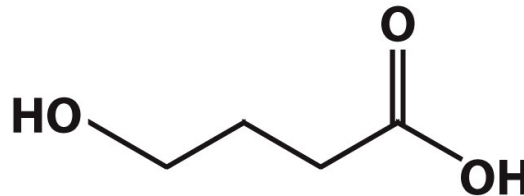
•ήπαρ

β-υδροξυβουτυρικό οξύ ή γ-υδροξυβουτυρικό οξύ

- Εστεροποιημένο σε ACP ή CoA
- Υπόστρωμα στη σύνθεση και αποικοδόμηση λιπαρών οξέων
- Ανήκει στα κετονοσώματα.
- Το **γ-υδροξυβουτυρικό** αποτελεί νευροδιαβιβαστή, αναισθητικό και παράνομο φάρμακο.

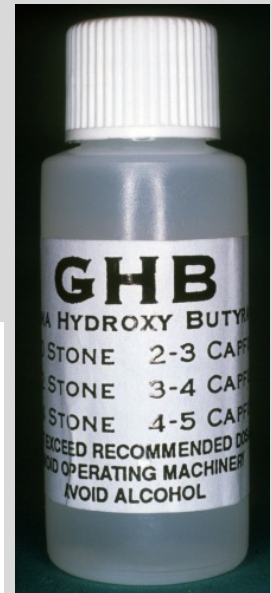
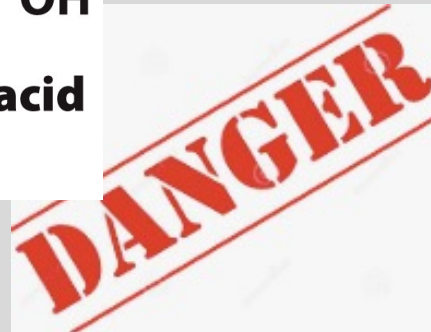


β-Hydroxybutyric acid



γ-Hydroxybutyric acid

Unnumbered 28 p513
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education



Οι αναστολείς της σύνθεσης βρίσκουν εφαρμογές ως αντικαρκινικά και φάρμακα κατά της παχυσαρκίας.

Οι όγκοι απαιτούν μεγάλες ποσότητες σύνθεσης λιπαρών οξέων για τις μεμβράνες.

Οι αναστολείς της συνθάσης καθυστερούν την ανάπτυξη όγκων.

Ποντίκια που λάμβαναν θεραπεία με αναστολείς της συνθάσης έδειξαν επίσης δραματική απώλεια βάρους, υποδεικνύοντας ότι τέτοια φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της παχυσαρκίας.

Αναστολείς της καρβοξυλάση ακετυλο CoA μπορεί επίσης να είναι πιθανούς χημειοθεραπευτικά παράγοντες.



LIPID MAPS®

LIPID MAPS® supports researchers to conduct integrative systems-level analyses of lipidomics in physiology and pathophysiology.

A free resource sponsored by Wellcome

MS Data Bulk Search

Mass Spectrometry Tools

LMSD Database

Lipidomics Analysis

Structure Drawing Tools

Tutorials, Webinars & Podcasts

BioPAN Software

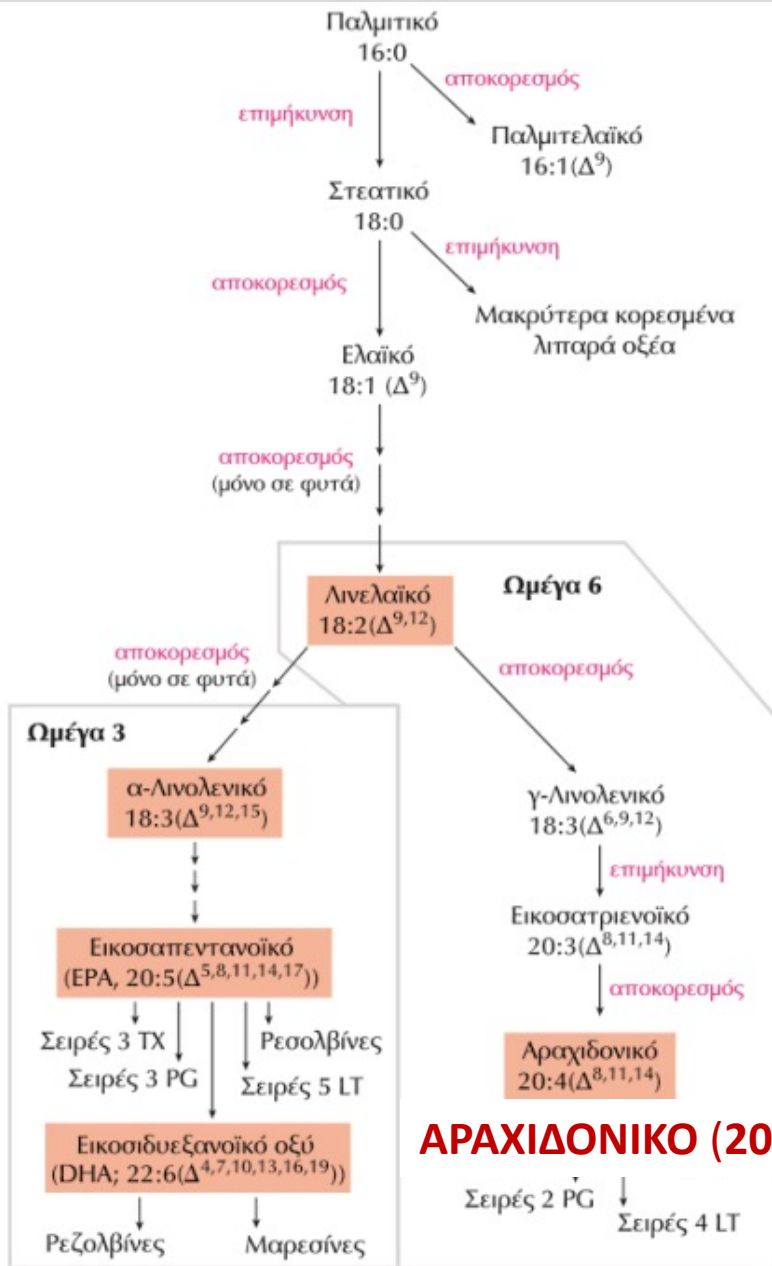
Statistical Analysis Tools

Lipidomics Experimental Data

LIPID Metabolites And Pathways Strategy (LIPID MAPS®) is a multi-institutional supported website and database that provides access to a large number of globally used lipidomics resources.

LIPID MAPS® is currently funded by a multi-institutional grant from Wellcome, held jointly by Cardiff University, University of California San Diego, the Babraham Institute Cambridge, and Swansea University, as well as an Innovation Study funded by ELIXIR.

<https://www.lipidmaps.org/resources/pathways>



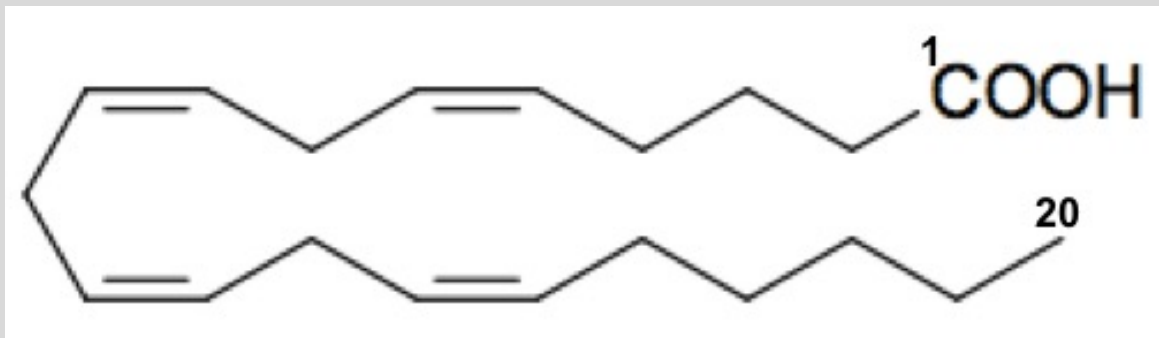
**Λινελαϊκό 18-2 (Δ_{9,12}) (linoleate) και
 Λινολενικό 18-3 (Δ_{9, 12, 15})(linolenate)**

ΔΕΝ μπορούν να συντεθούν
 από τον άνθρωπο
 και πρέπει να λαμβάνονται
 από την τροφή
(ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ)

ΑΡΑΧΙΔΟΝΙΚΟ (20C: 4)

ΕΙΚΟΝΑ 21-12 Οι οδοί σύνθεσης των ακόρεστων λιπαρών οξέων και των πα-

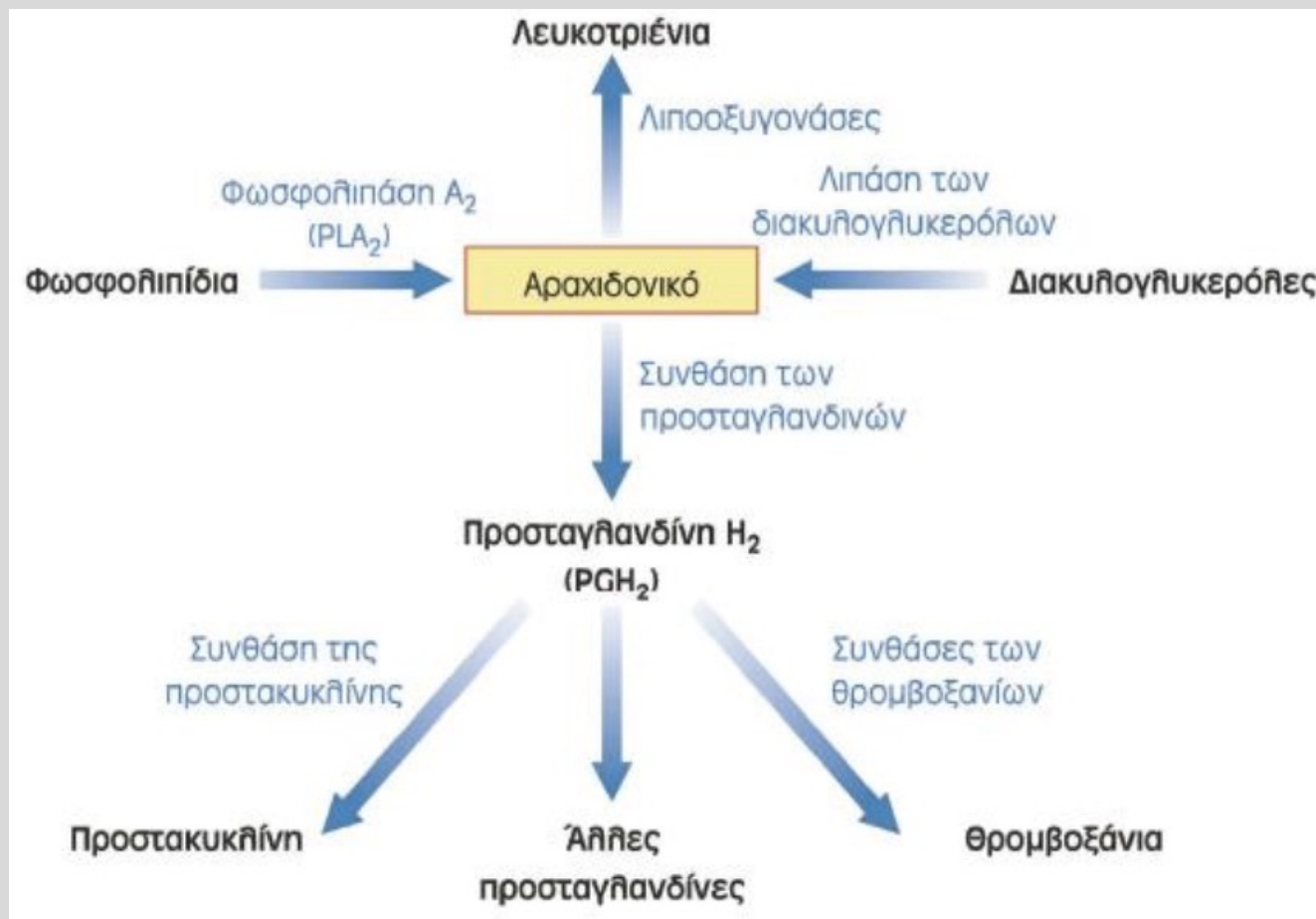
ΑΡΑΧΙΔΟΝΙΚΟ (20:4) πρόδρομο μόριο
εικοσανοειδών, σηματοδοτικά μόρια με 20 C



20:4 (ω6)
(ή εικοσι-τετραεν-ικό οξύ)
cis-Δ^{5,8,11,14}

ΑΡΑΧΙΔΟΝΙΚΟ (20:4) πρόδρομο μόριο **εικοσανοειδών**,
σηματοδοτικά μόρια με 20 C

Λευκοτριένια, Προσταγλαδίνες (A, E,F) Θρομβοξάνες



ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΔΙΝΕΣ

- Τοπικές ορμόνες
- Διεγείρουν φλεγμονή
- Ρυθμίζουν ροή αίματος
- Ελέγχουν μεταφορά ιόντων διαμέσου των μεμβρανών

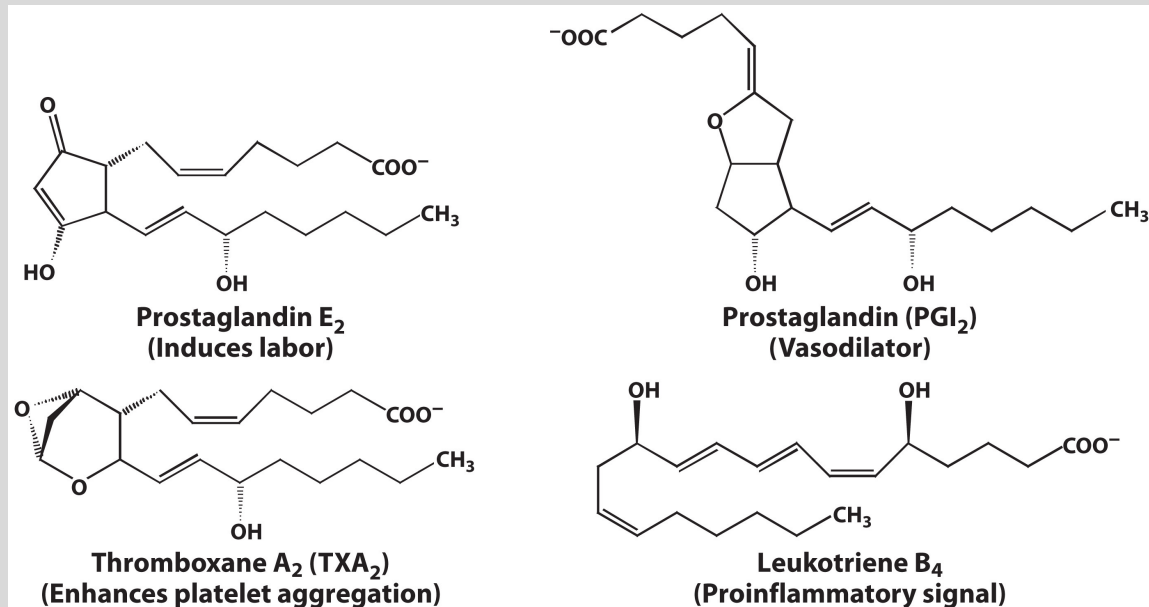
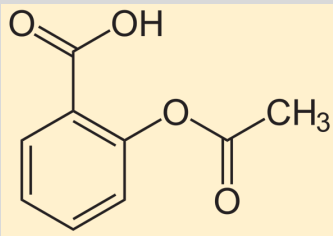
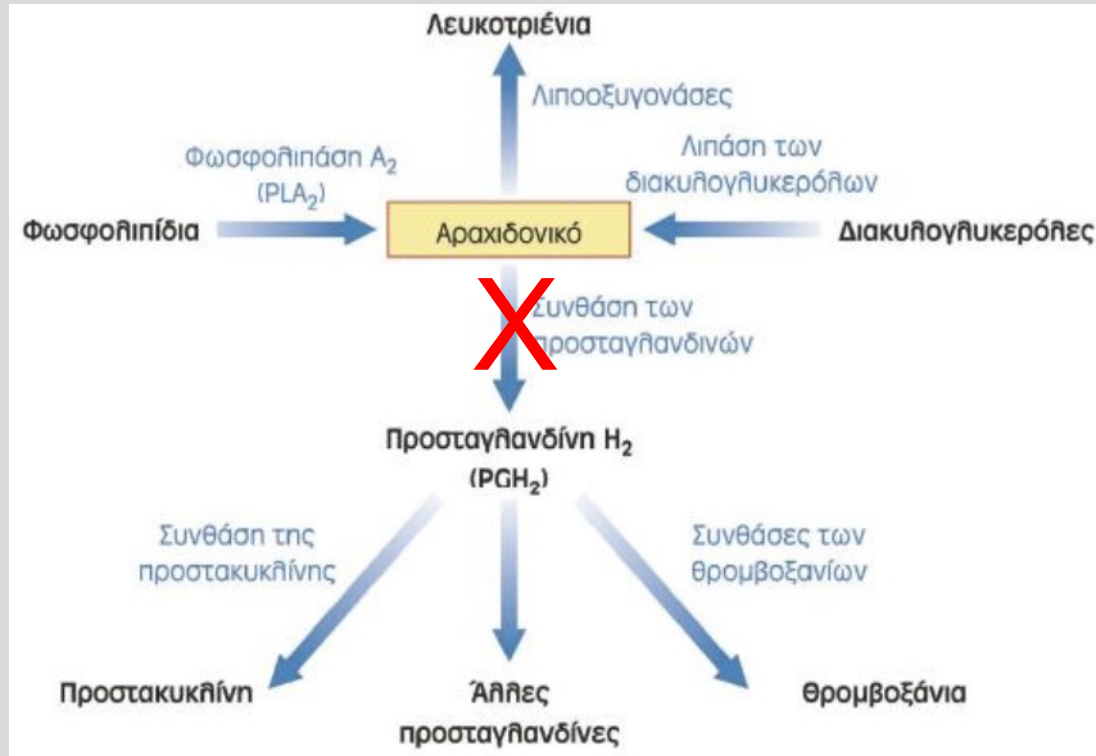
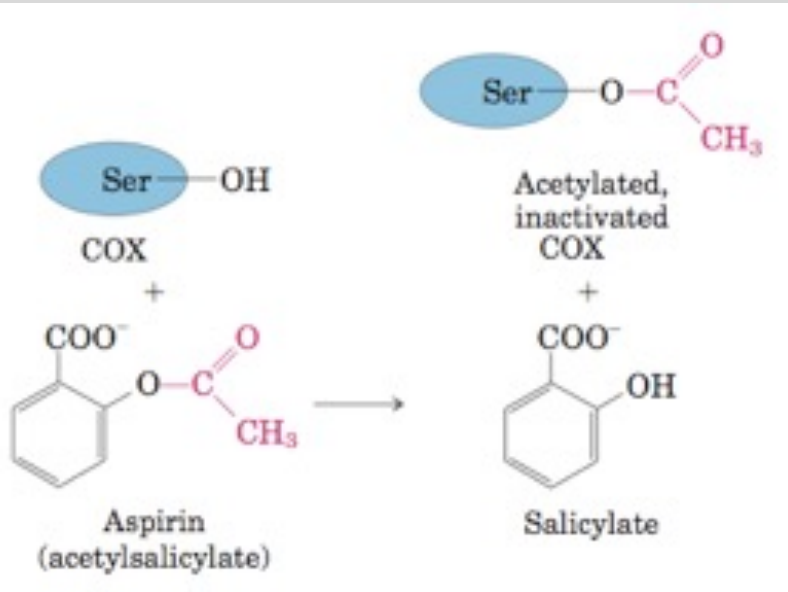


Figure 28.7
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education



Η ασπιρίνη (ακετυλο-σαλικυλικό) είναι αναστολέας της σύνθεσης των προσταγλαδινών.



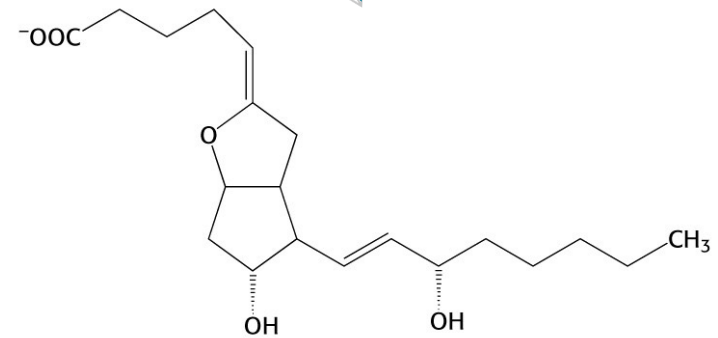
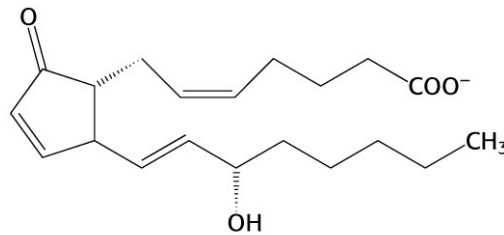
Ακετυλίωση ενζύμου κυκλοοξυγενάσης (COX) σε μία Ser.

•Βιοσύνθεση Προσταγλαδίνων (A, E,F)



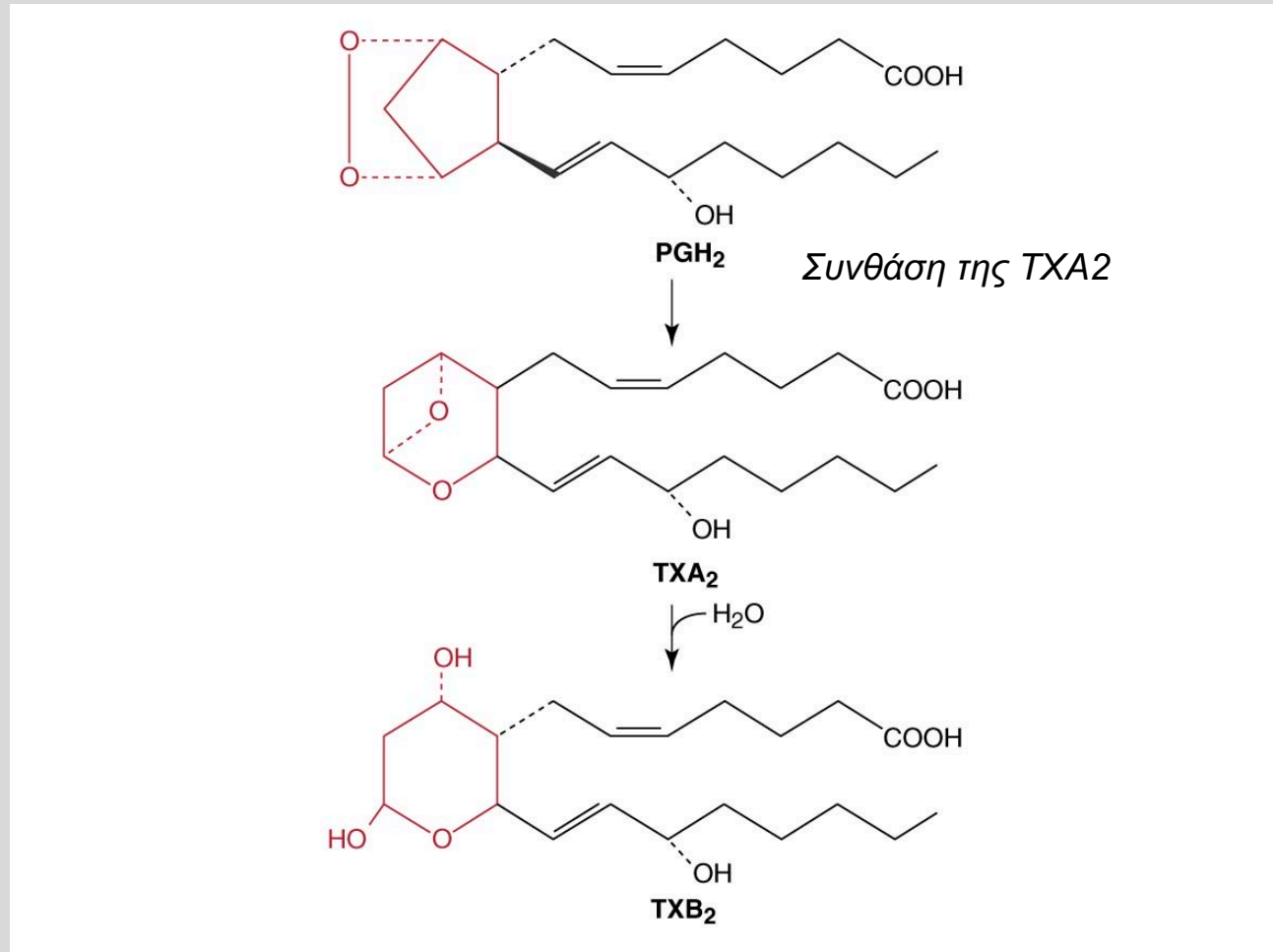
Κυκλοοξυγενάση
(COX)
ή
Συνθάση
Προσταγλαδινών
(PGS)

Λιπooξυγενάση (LOX)



•Θρομβοξάνες (σχηματισμός θρόμβων)

•Μεταβολίτες των προσταγλαδινών PGG₂ και PGH₂



•Λευκοτριένια

- Παράγονται από αραχιδονικό με δράση **Λιποοξυγενάσης (LOX)**
- Μικρή διάρκεια ζωής (μέχρι 4 ωρες)
- Διεγείρουν **φλεγμονη** και σύσπαση μυών αναπνευστικού και γαστρικού συστήματος.
- Αντιμετώπιση άσθματος με αναστολείς της LOX και ανταγωνιστές των υποδοχέων τους

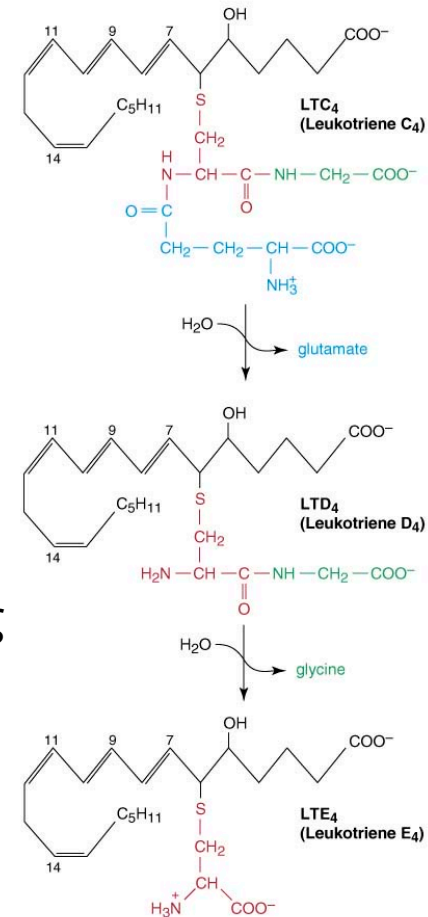
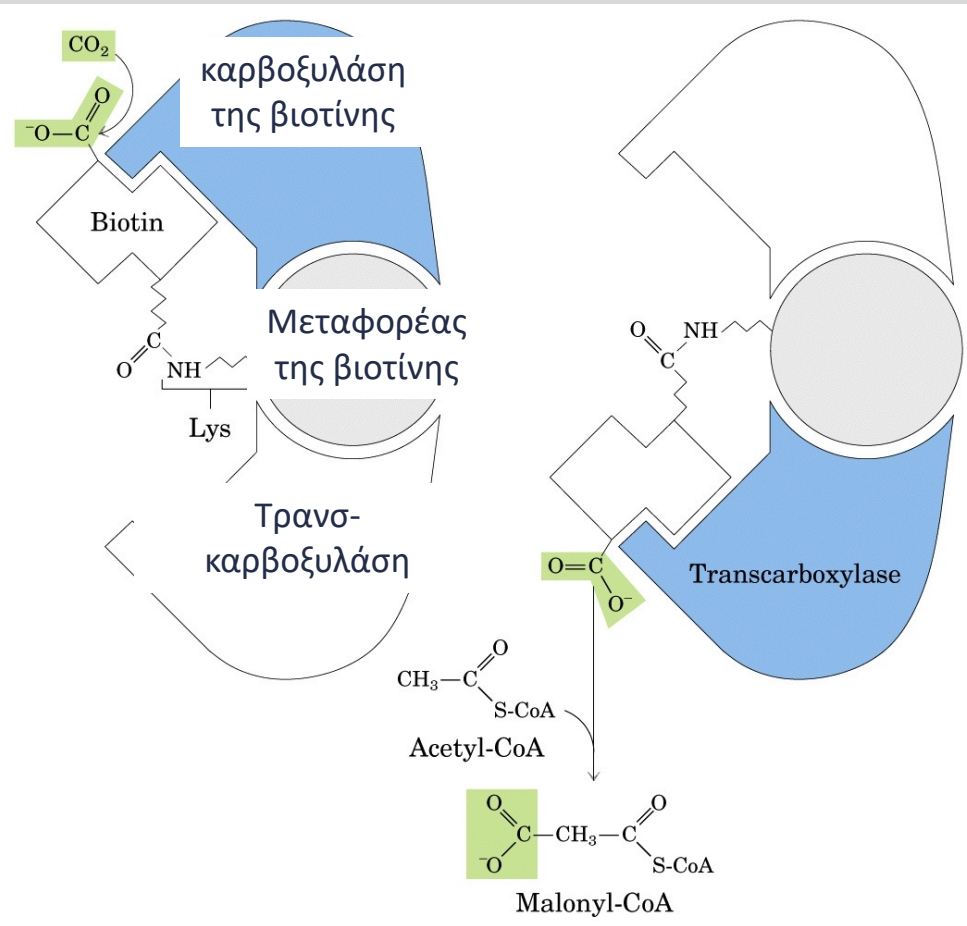
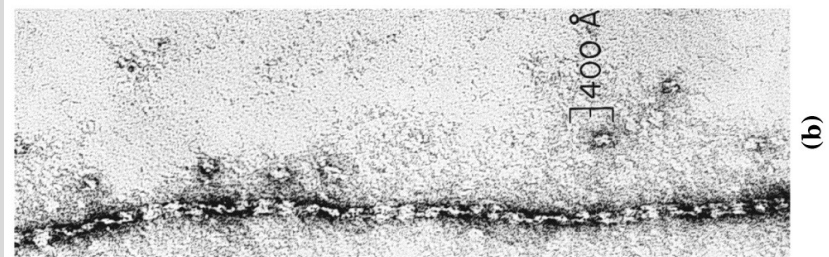
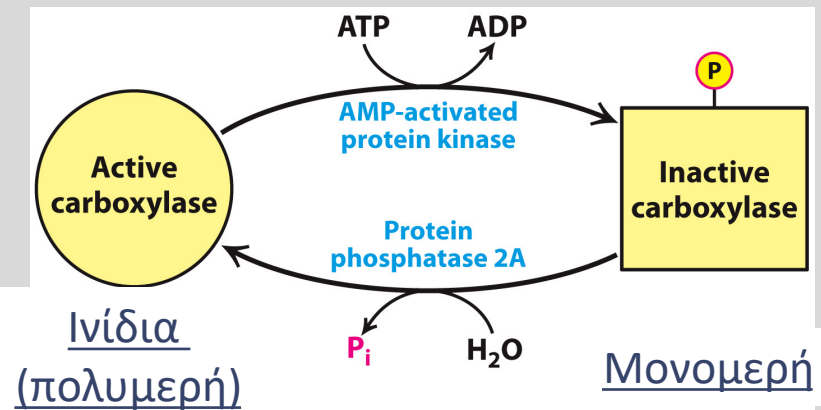


Figure 18.72 Conversion of LTC₄ to LTD₄ and LTE₄.

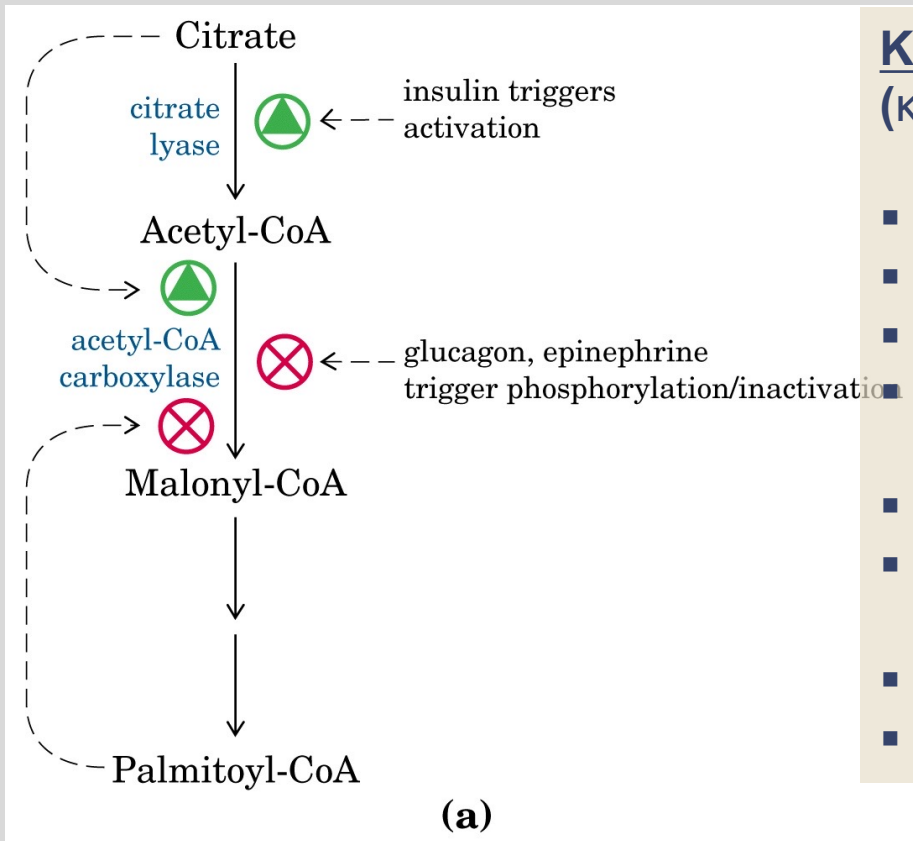
• Το καθοριστικό βήμα της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων είναι η αντίδραση της **καρβοξυλάσης του Acetyl-CoA**



Γλυκαγόνη



• Το καθοριστικό βήμα της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων είναι η αντίδραση της καρβοξυλάσης του Acetyl-CoA



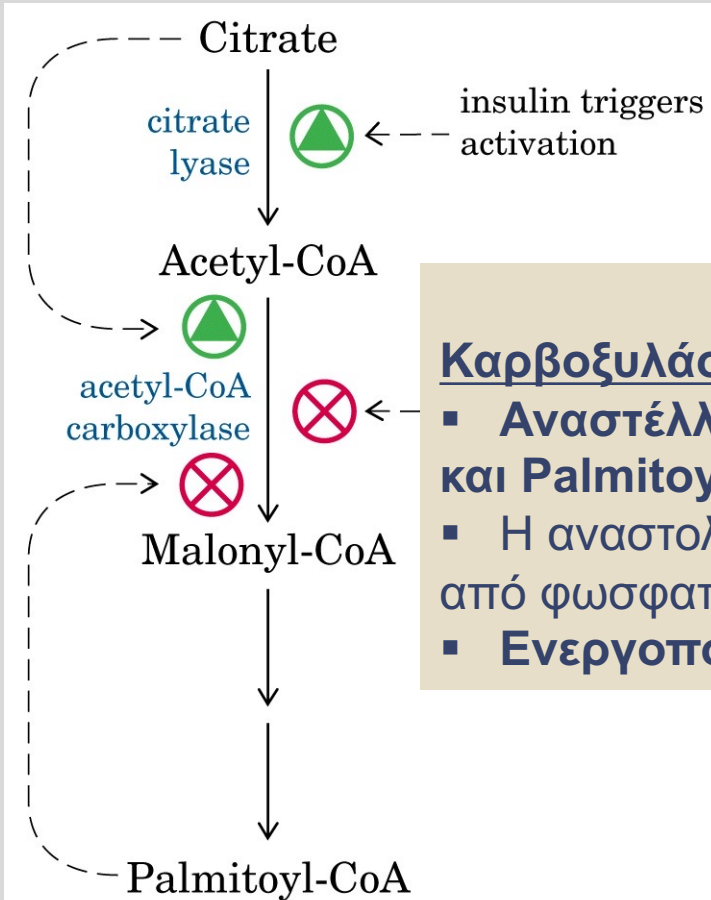
Καρβοξυλάση 1

(κυτταροπλασματικό ένζυμο)

- Αναστολη από :
- με φωσφορυλίωση (από AMPK)
- ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ
- Palmitoyl CoA

- Ενεργοποίηση με :
- Αποφωσφορυλίωση (φωσφατάση πρωτεϊνων 2A)
- ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ
- με Κίτρικό.

• Το καθοριστικό βήμα της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων είναι η αντίδραση της **καρβοξυλάσης του Acetyl-CoA**



Καρβοξυλάση 1 (κυτταροπλασματικό ένζυμο)

- Αναστέλλεται με φωσφορυλίωση (από AMPK) και **Palmitoyl CoA**, και **ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ**
- Η αναστολή λόγω φωσφορυλίωσης αντιστρέφεται από φωσφατάση πρωτεΐνων 2A.
- **Ενεργοποίηση με Κιτρικό, ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ**

(a)

• Με την αύξηση της δραστηριότητας :

• τα επίπεδα του ATP θα μειωθούν (↑AMP).



• η καρβοξυλάση θα φωσφορυλιωθεί (λόγω της ενεργοποίησης της AMP-εξαρτώμενης κινάσης της).



• η καρβοξυλάση θα απενεργοποιηθεί



↓ μηλονουλο-CoA



Θα σταματήσει η βιοσυνθεση των λ.ο στο λιπώδη ιστό, ενώ η β-οξείδωση θα ενεργοποιηθεί στο μυϊκό ιστό για να δώσει ενέργεια.

Ασιτία

- Εκκριση γλυκαγόνης
- **Λιπόλυση**, λόγω ενεργοποίησης της ορμονο-εξαρτώμενης λιπάσης
- Αύξηση ελεύθερων λ.ο (παλμυτοϋλ-CoA) > απενεργοποίηση της καρβοξυλάσης

•Μετα από γευμα:

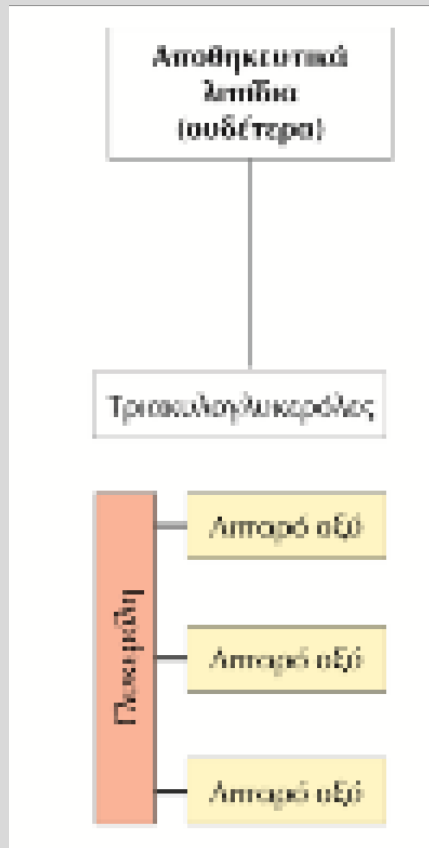
- Εκκριση ινσουλίνης :
- **Αναστολή της λιπόλυσης** (απ-ενεργοποίησης ορμ.λιπάσης)
- **Συνθεση μηλονυλο-CoA** (ενεργοποίηση καρβοξυλάσης).
- Η αύξηση του μηλονυλο-CoA **αναστέλλει** την ακυλοτρανσφεράσης της **καρνιτίνης (CAT)** (κυρίως σε καρδιά, μύες)
- Όχι είσοδος λ.ο σε μιτοχόνδρια (**αναστολή β-οξειδωσης**)

• Επιπλέον, το **↑NADH** και **↑ακετυλο-CoA** αναστέλλουν τα ένζυμα της β-οξειδωσης

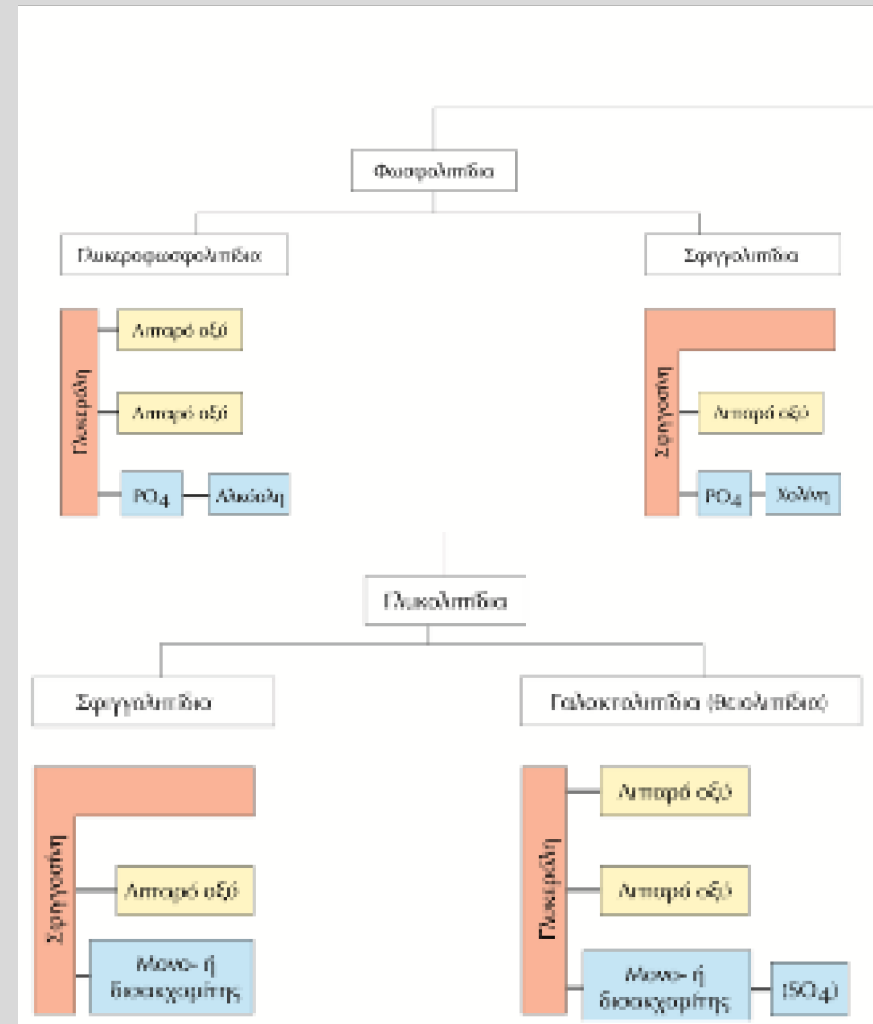
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΕΙΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

ΛΙΠΙΔΙΑ

ΑΠΟΘΗΚΕΥΤΙΚΑ



ΜΕΜΒΡΑΝΙΚΑ



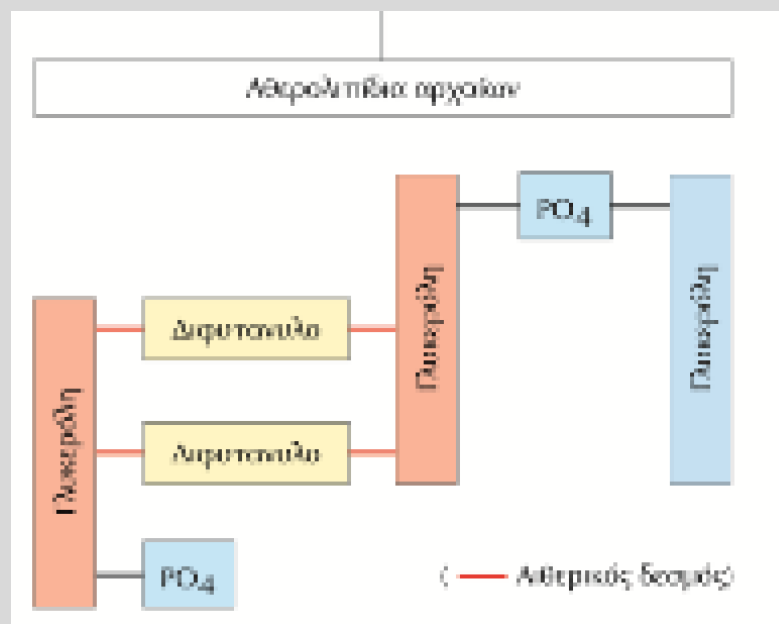
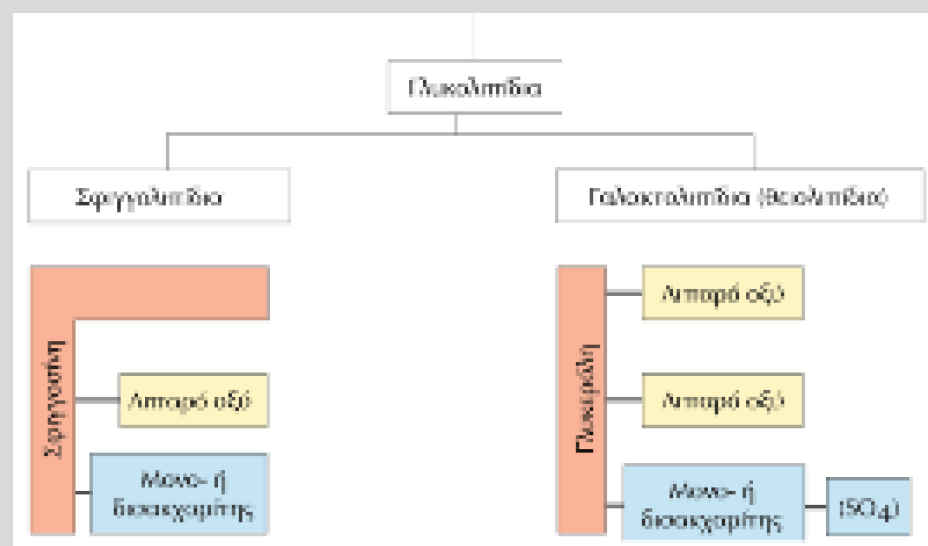
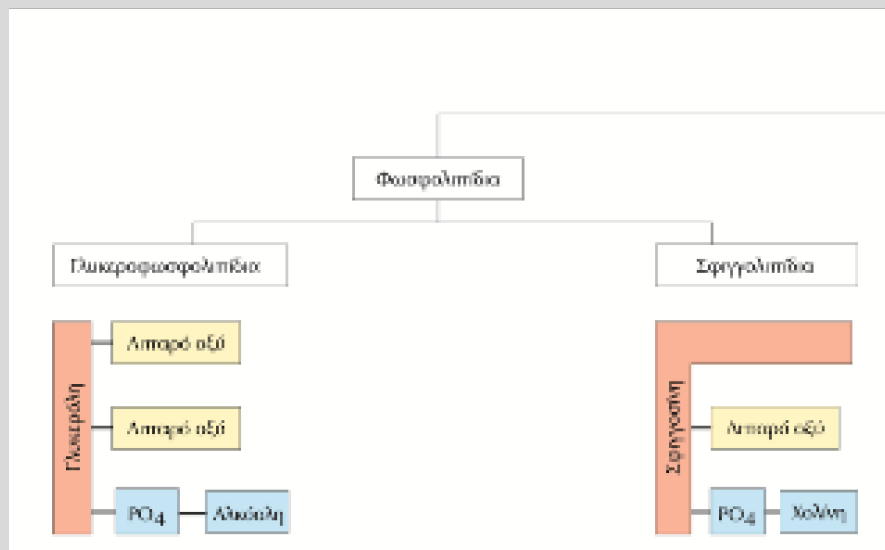
+ ΣΤΕΡΟΛΕΣ

κορμός

λιπ οξύ

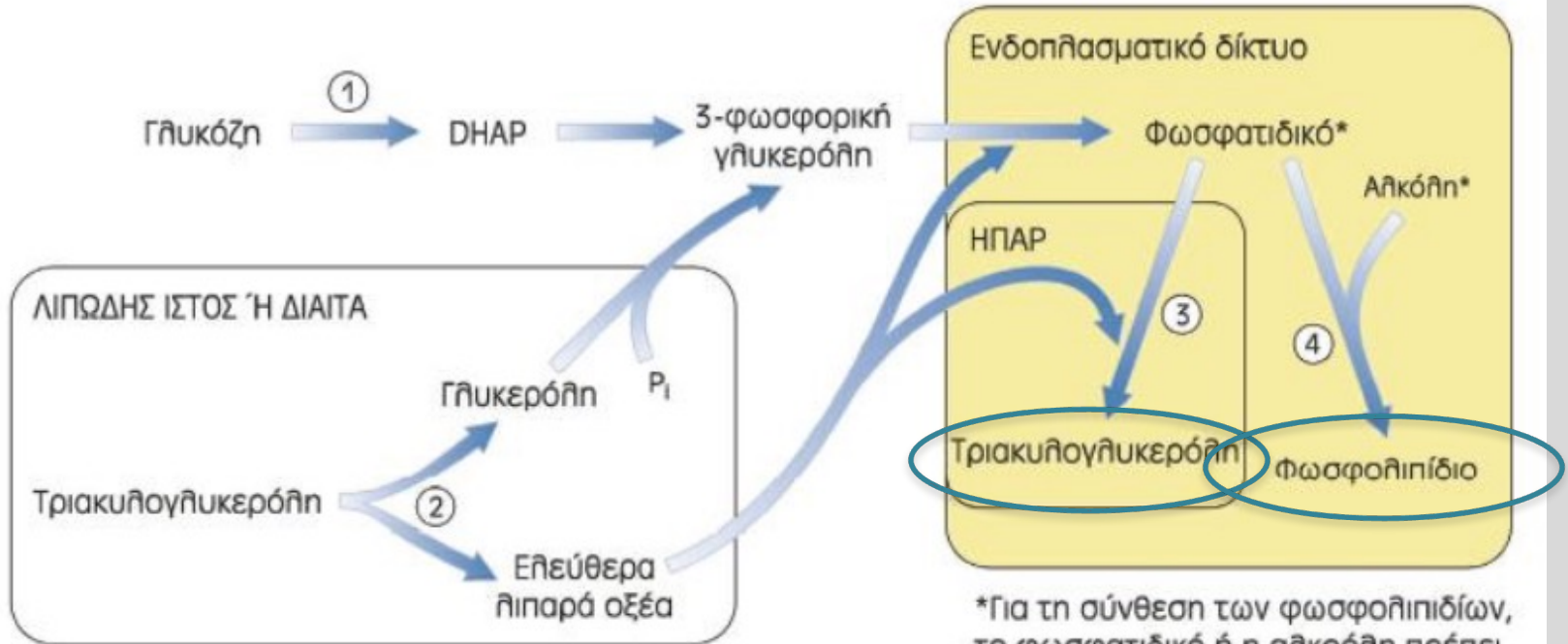
πολική κεφαλή

ΜΕΜΒΡΑΝΙΚΑ ΛΙΠΙΔΙΑ



κορμός λιπ οξύ πολική κεφαλή

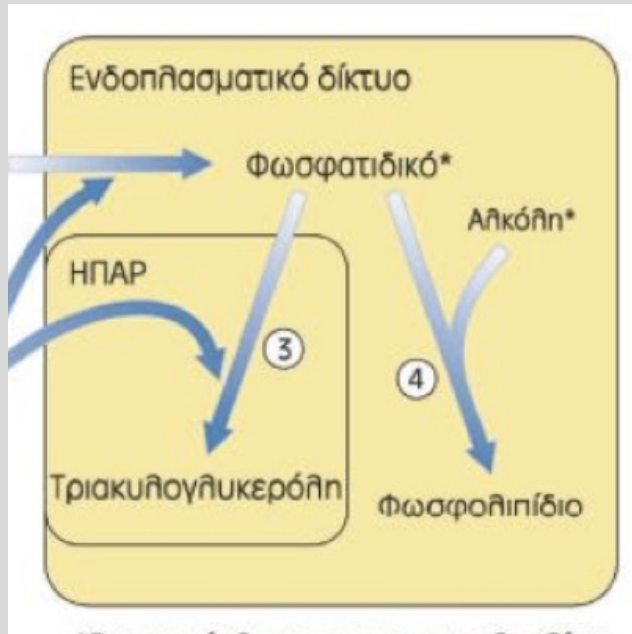
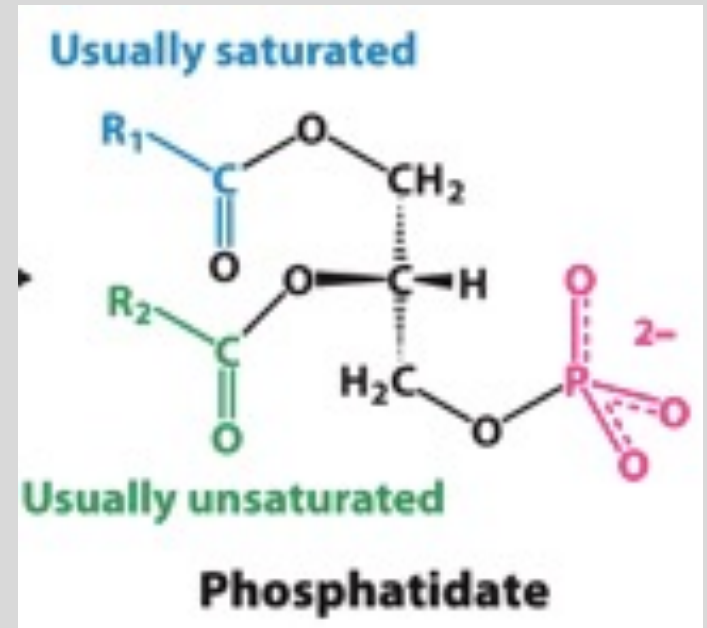
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠΙΔΙΩΝ



*Για τη σύνθεση των φωσφολιπιδίων, το φωσφατιδικό ή η αλκοόλη πρέπει να ενεργοποιηθούν από αντίδραση με ένα NTP ④

Η σύνθεση τους ξεκινάει από το φωσφατιδικό ή Φωσφορική-διακυλο-γλυκερόλη

Φωσφατιδικό οξύ (ή 3-Ρ-διακυλογλυκερόλη)
είναι η προδρομη ένωση των
τριάκυλογλυκερολών και των φωσφολιπιδίων

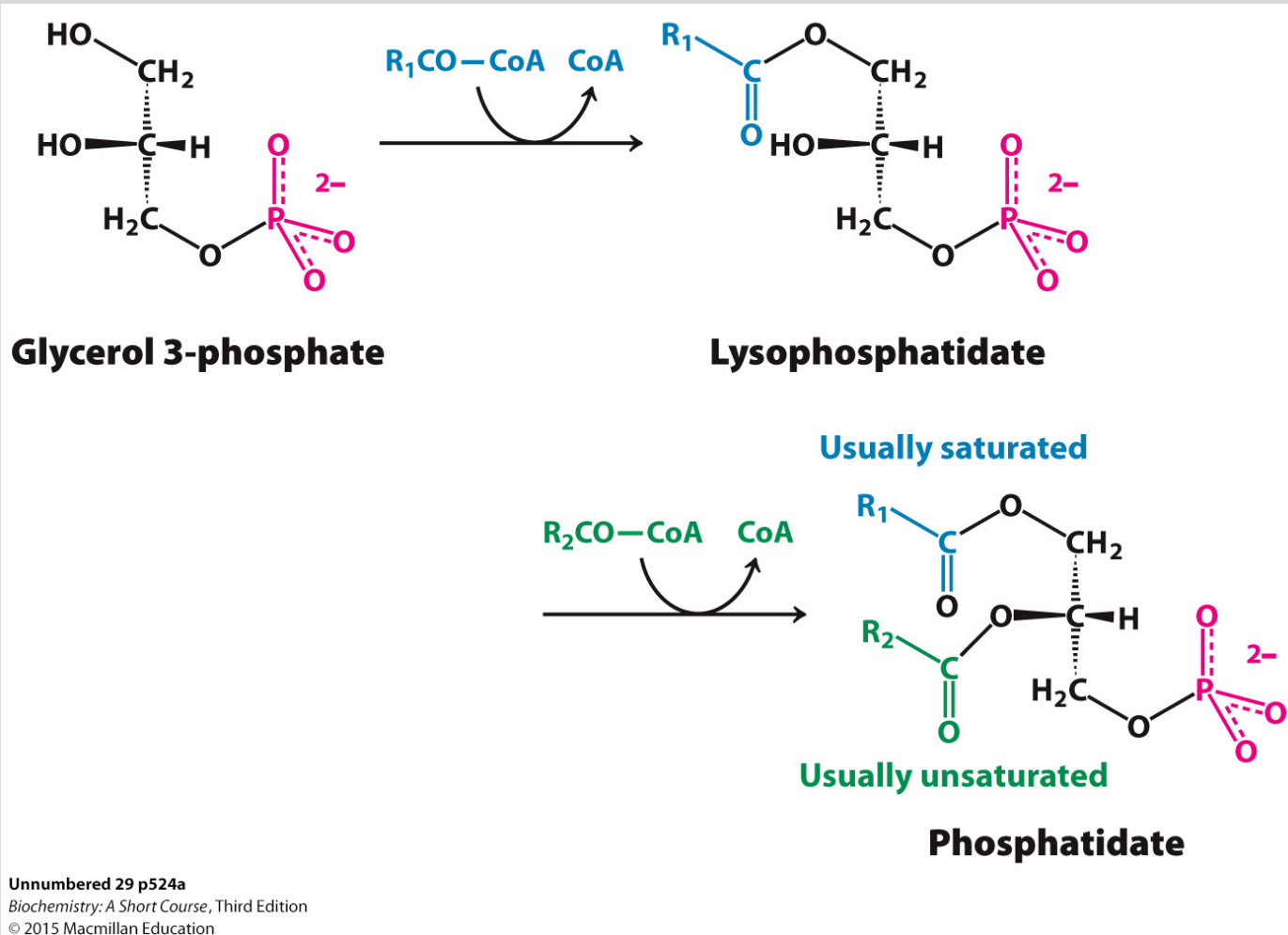


- Σηματοδοτικό μόριο.
- Διεγείρει εκφραση γονιδίων για σύνθεση Φωφολιπιδίων.
- Ρυθμίζει αύξηση μεβρανων ενδοπ δικτύου Και πυρήνα.

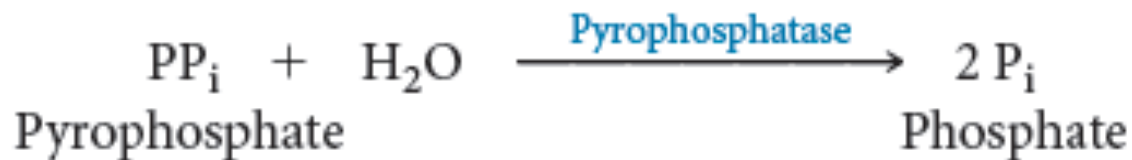
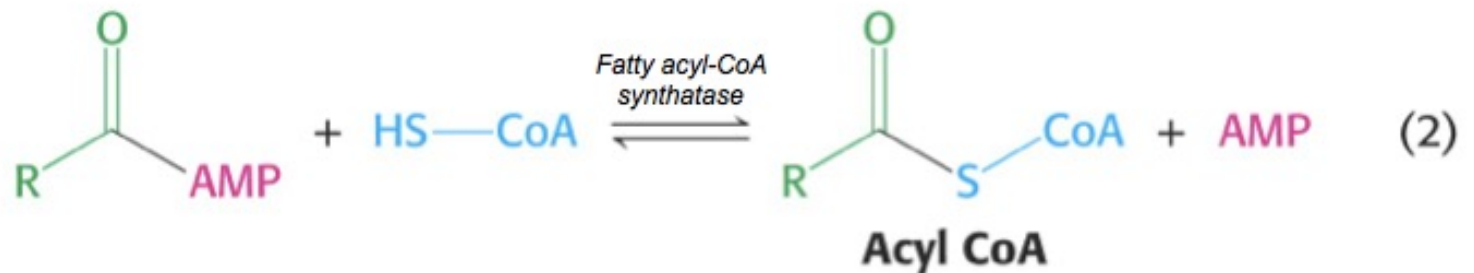
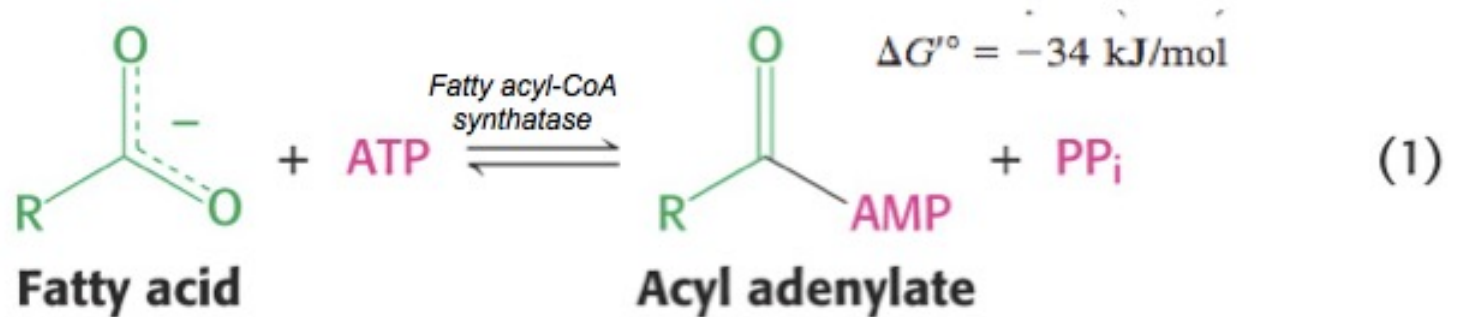
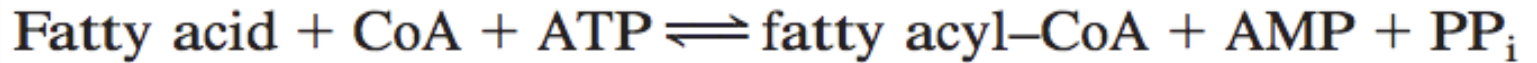
Φωσφατιδικό οξύ

(3-*P*-διακυλογλυκερόλη)

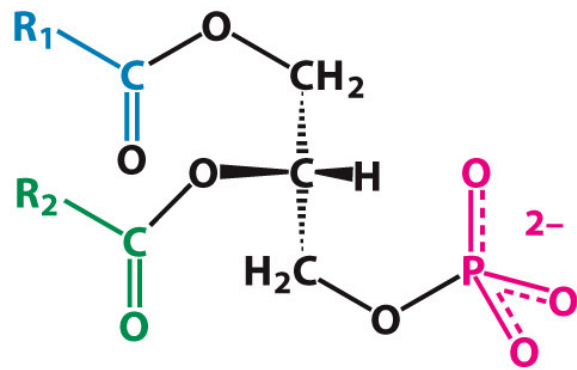
(συντίθεται από *P*-γλυκερόλη και 2 ΛΟ)



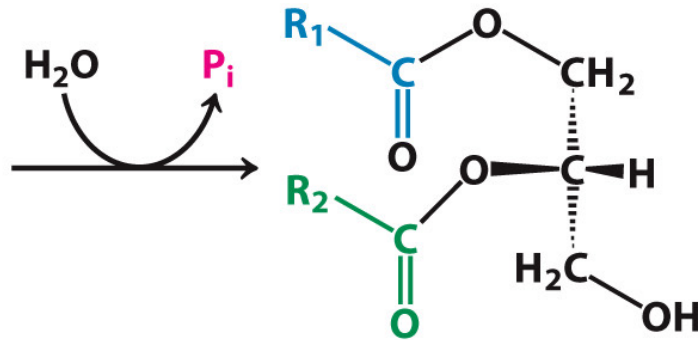
•Ενεργοποίηση λιπαρών οξέων (σχηματισμός λιπο-acyl-CoA)



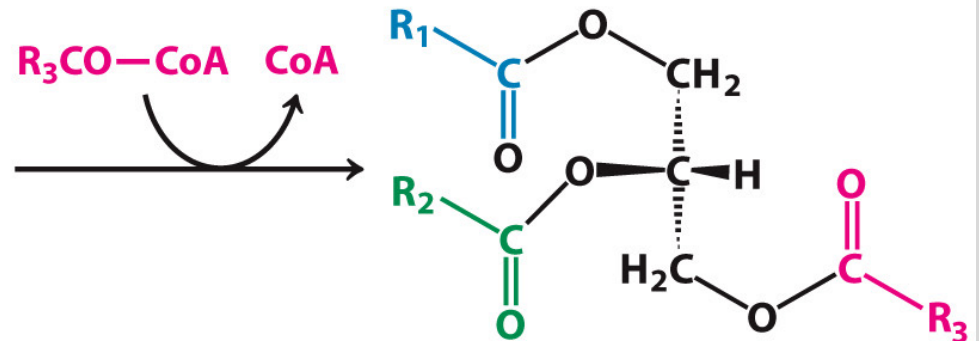
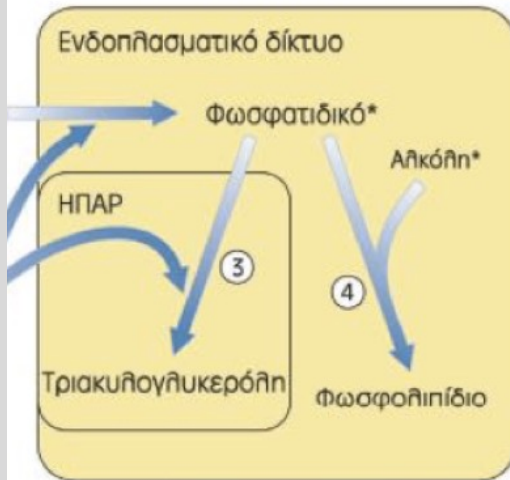
ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ



Phosphatidate



Diacylglycerol (DAG)



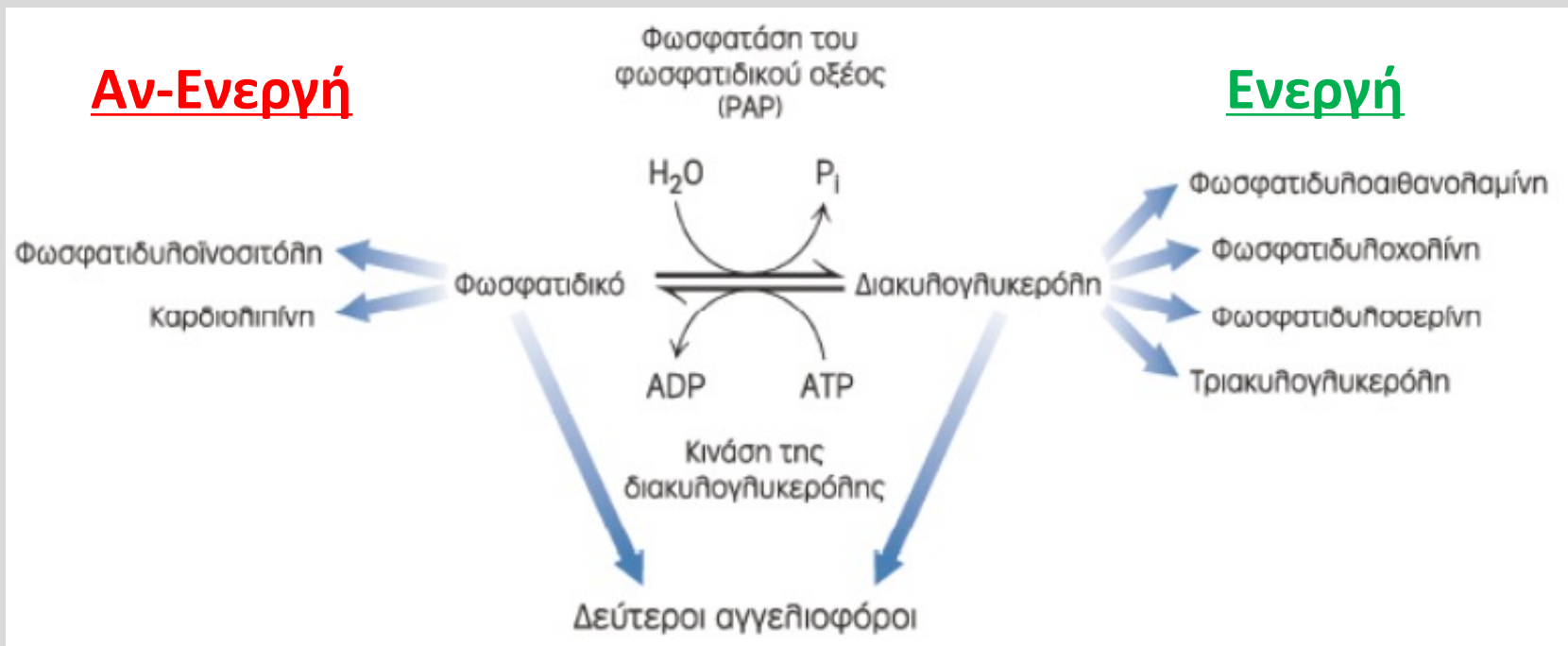
Triacylglycerol

Φωσφατάση του φωσφατιδικού

Καθοριστικό ένζυμο σε συνθεση λιπιδίων

- **Δράση** : Μετατρέπει το φωσφατιδικό σε διακυλογλυκερόλη
- Βοηθά στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων.

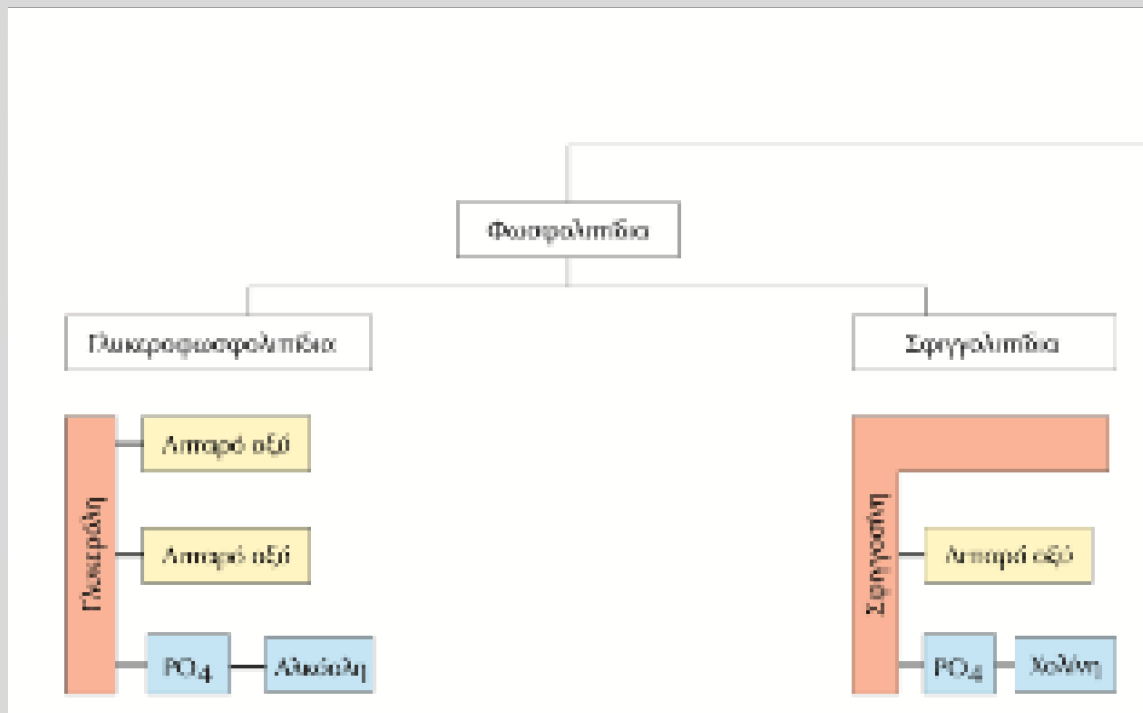
Διαφορετικά λιπίδια συντίθενται ανάλογα με το αν η φωσφατάση είναι ενεργή ή ανενεργή.



- Απώλεια της δράσης της οδηγεί σε
- απώλεια λίπους στα ποντίκια και αντίσταση σε ινσουλίνη\
- Ενώ όταν είναι πολύ ενεργή οδηγεί σε παχυσαρκία.

ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΑ

Η σύνθεση των φωσφολιπιδίων απαιτεί την ενεργοποίηση των πρόδρομων μορίων

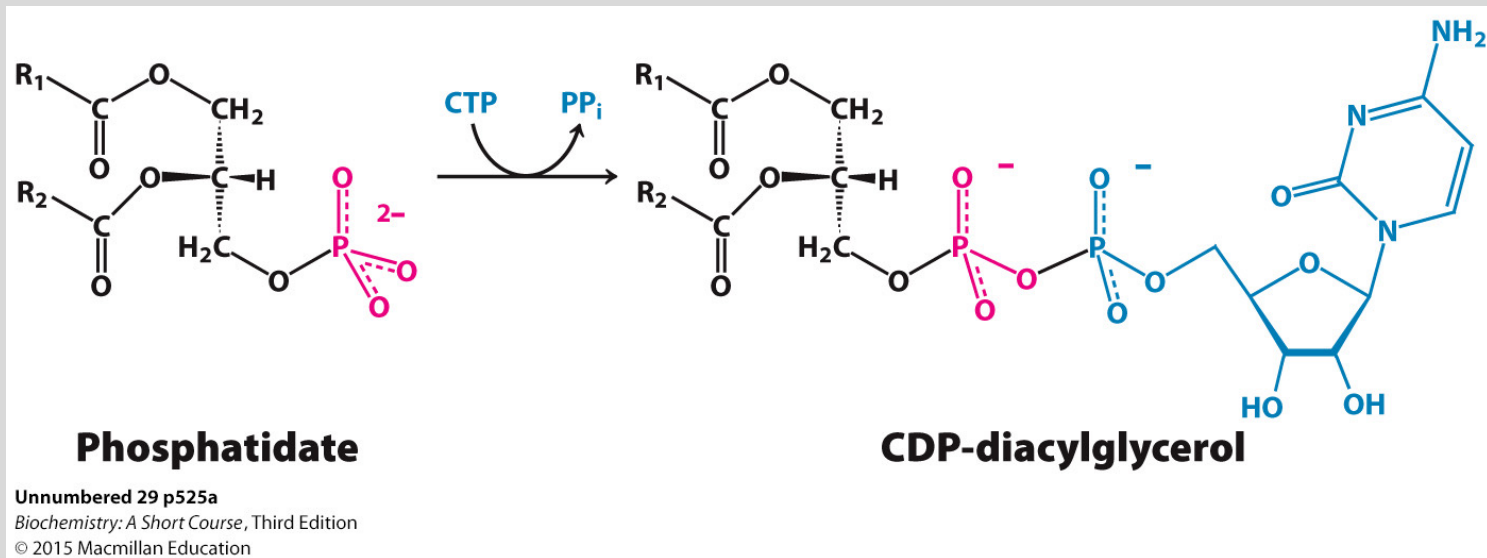


ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΑ

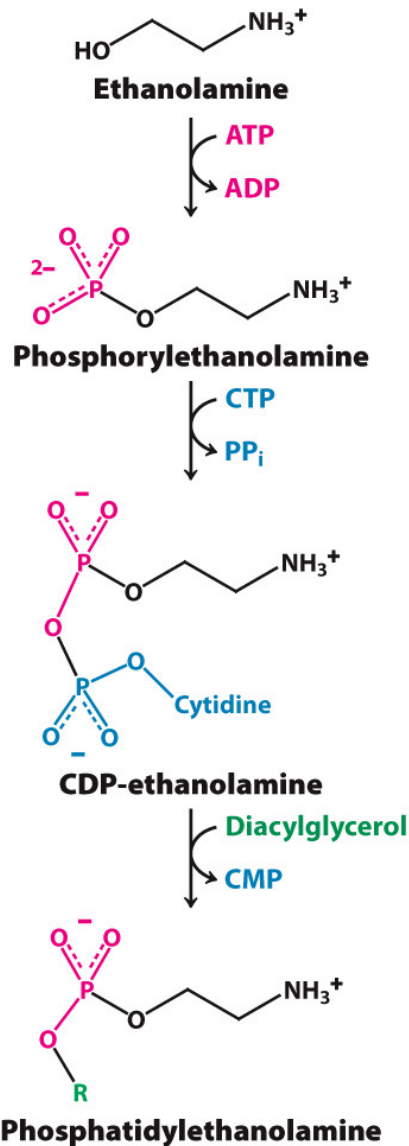
Η σύνθεση των φωσφολιπιδίων απαιτεί την ενεργοποίηση των πρόδρομων μορίων

A. Είτε του φωσφατιδικού με CTP

με σχηματισμό κυτιδινο-δι-φωσφο-διακυλογλυκερόλης (CDP—DAG)



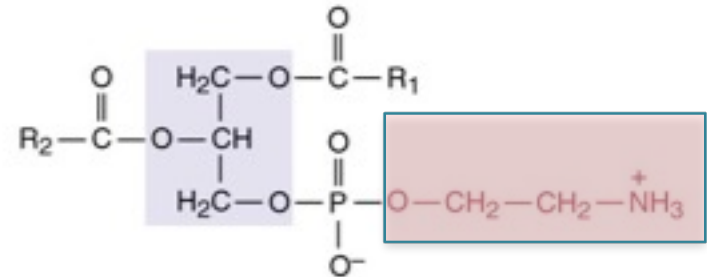
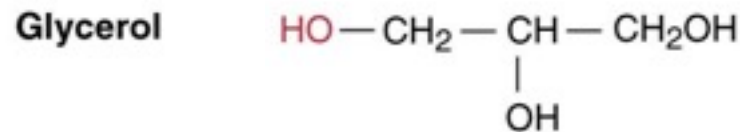
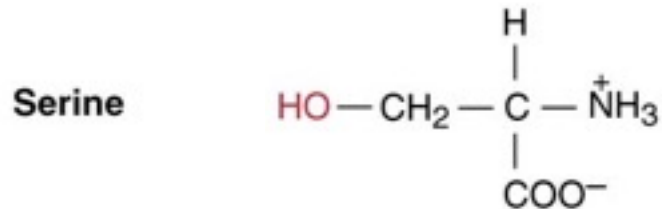
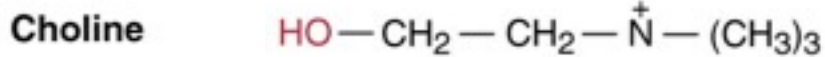
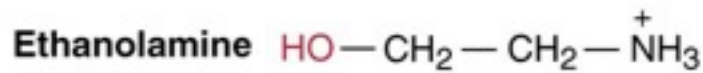
.....και στη συνέχεια με αντίδραση με μία αλκο'ολη



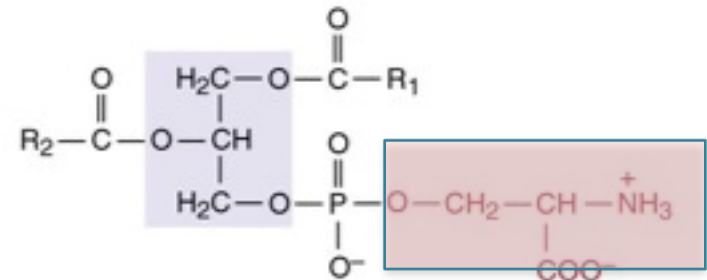
B. είτε με ενεργοποίηση μιας αλκόλης, όπως η αιθανολαμίνη με CTP και σχηματισμό CDP-αιθανολαμίνης

Και μεταφορά της CDP-αιθανολαμίνης σε μία διακυλογλυκερόλη για σχηματισμό της φωσφατιδυλο-αιθανολαμίνης

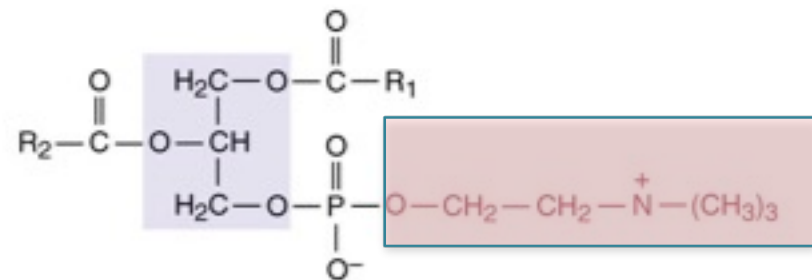
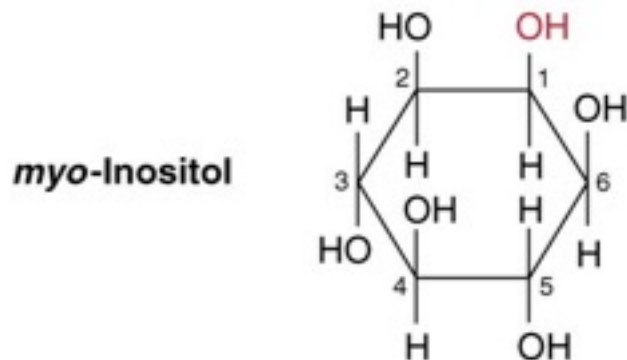
Γλυκερο-φωσφο-λιπίδια και οι πολικές του ομάδες



Phosphatidylethanolamine



Phosphatidylserine

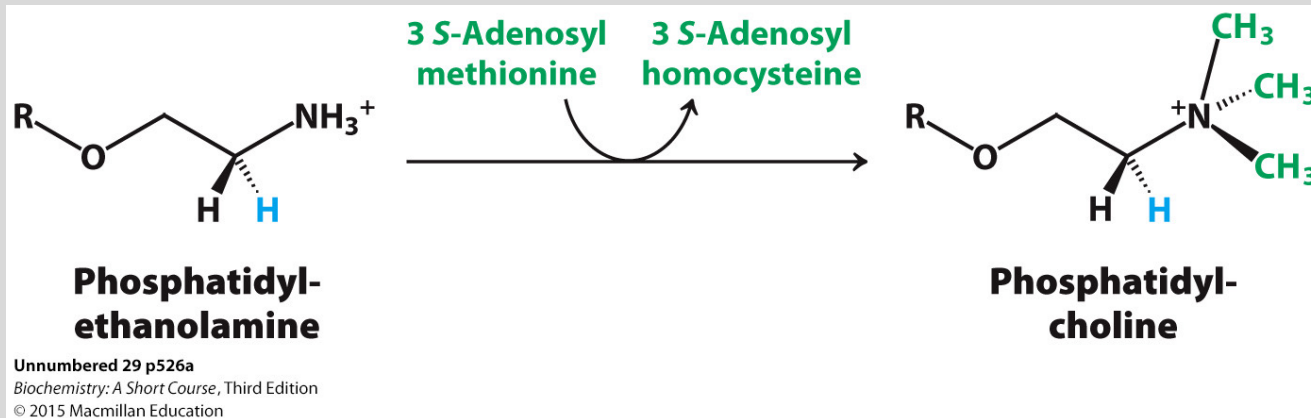
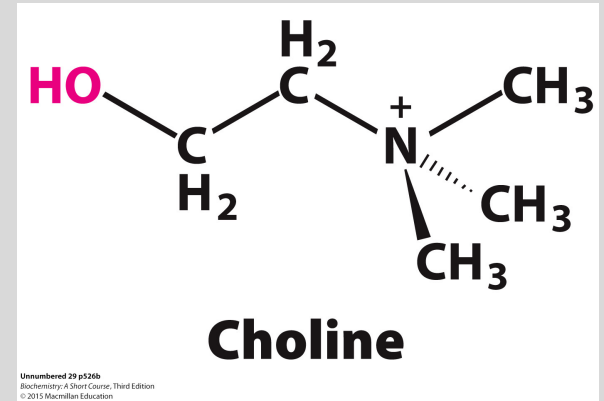


Phosphatidylcholine (lecithin)

Figure 18.2 Structure of some common polar groups of phospholipids.

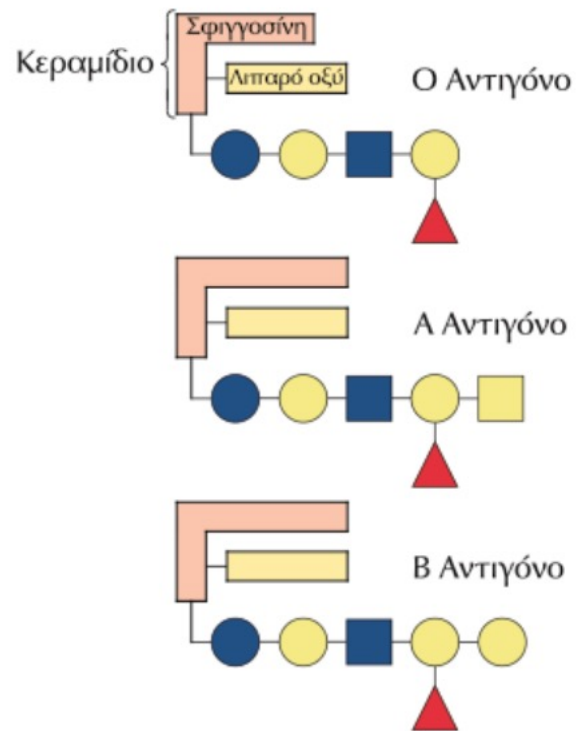
Φωσφατιδυλοχολίνη («λεκιθίνη»)

- Το πιο κοινό φωσφολιπίδιο στα θηλαστικά.
- συντίθεται από την CCT τρανσφεράση (CTP-φωσφοχολίνη κυτιδυλτρανσφεράση), η οποία ενεργοποιεί τη χολίνη.
- Η CTT είναι ιδιαίτερα δραστική σε ορισμένους καρκίνους.
- Εάν η χολίνη είναι ανεπαρκής, η φωσφατιδυλοχολίνη μπορεί να συντεθεί από φωσφατιδυλαιθανολαμίνη με μεθυλίωση με S-αδενοσυλμεθειονίνη (SAM).



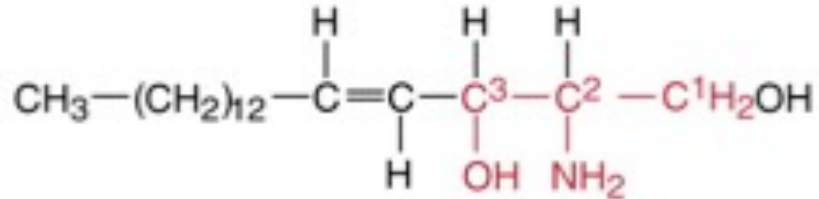
ΛΙΠΙΔΙΑ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ : ΣΦΙΓΓΟΛΙΠΙΔΙΑ

- ❑ Νευρικός ιστός – εξωτερική στοιβάδα πλασματικής μεμβράνης
- ❑ Αλληλεπιδρούν με εξωκυττάριο περιβάλλον (ρύθμιση κυττα αλληλεπιδράσεων, ανάπτυξη)
- ❑ Πηγή αντιγόνων ομάδων αίματος
- ❑ Υποδοχείς μεμβρανών για τοξίνες (χολέρας, διφθερίτιδας) και ιούς
- ❑ Γενετικές διαταραχές (και αδυναμία αποικοδόμησης)
→ ενδοκυττάρια συσσώρευση → διαταραχές σε νευρικό σύστημα και ανάπτυξη



ΕΙΚΟΝΑ 10-14 Τα γλυκοσφιγγολιπίδια ως καθοριστές των ομάδων αίματος. Οι ομάδες αίματος του ανθρώπου (O, A, B) εν μέρει καθορίζονται από την ολιγοσακχαρική ομάδα κεφαλής αυτών των γλυκοσφιγγολιπιδίων. Αυτοί οι τρεις ολιγοσακχαρίτες επίσης προσδένονται με ορισμένες πρωτεΐνες του αίματος ατόμων με ομάδα αίματος O, A και B, αντιστοίχως. Εδώ χρησιμοποιούνται τα καθορισμένα σύμβολα των σακχάρων (βλ. Πίνακα 7-1).

ΣΦΙΓΓΟΛΙΠΙΔΙΑ



Σφιγγοσίνη (C18)

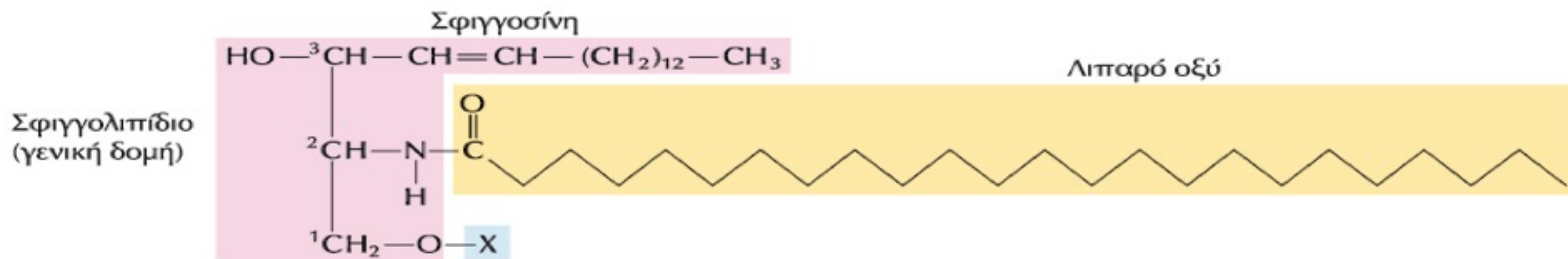
(*Trans*-1,3-διυδροξυ-2-αμινο-4-
οκταδεκένιο

Μεμβρανικά λιπίδια ευκαρυωτικών κυττάρων, που έχουν ως κορμό Σφιγγοσίνη, αντί για γλυκερόλη.

C1-OH : σύνδεση με σακχαρα

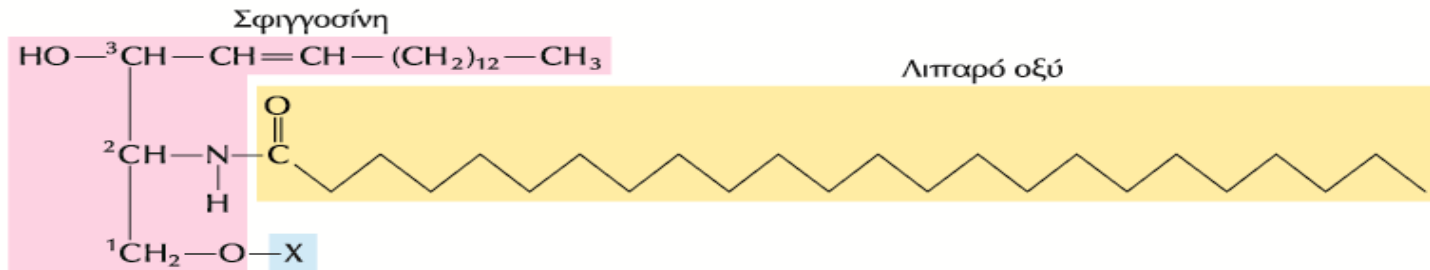
C2-NH3: λιπαρο οξύ (κεραμίδια)

C3-OH : ελεύθερη



ΣΦΙΓΓΟΛΙΠΙΔΙΑ

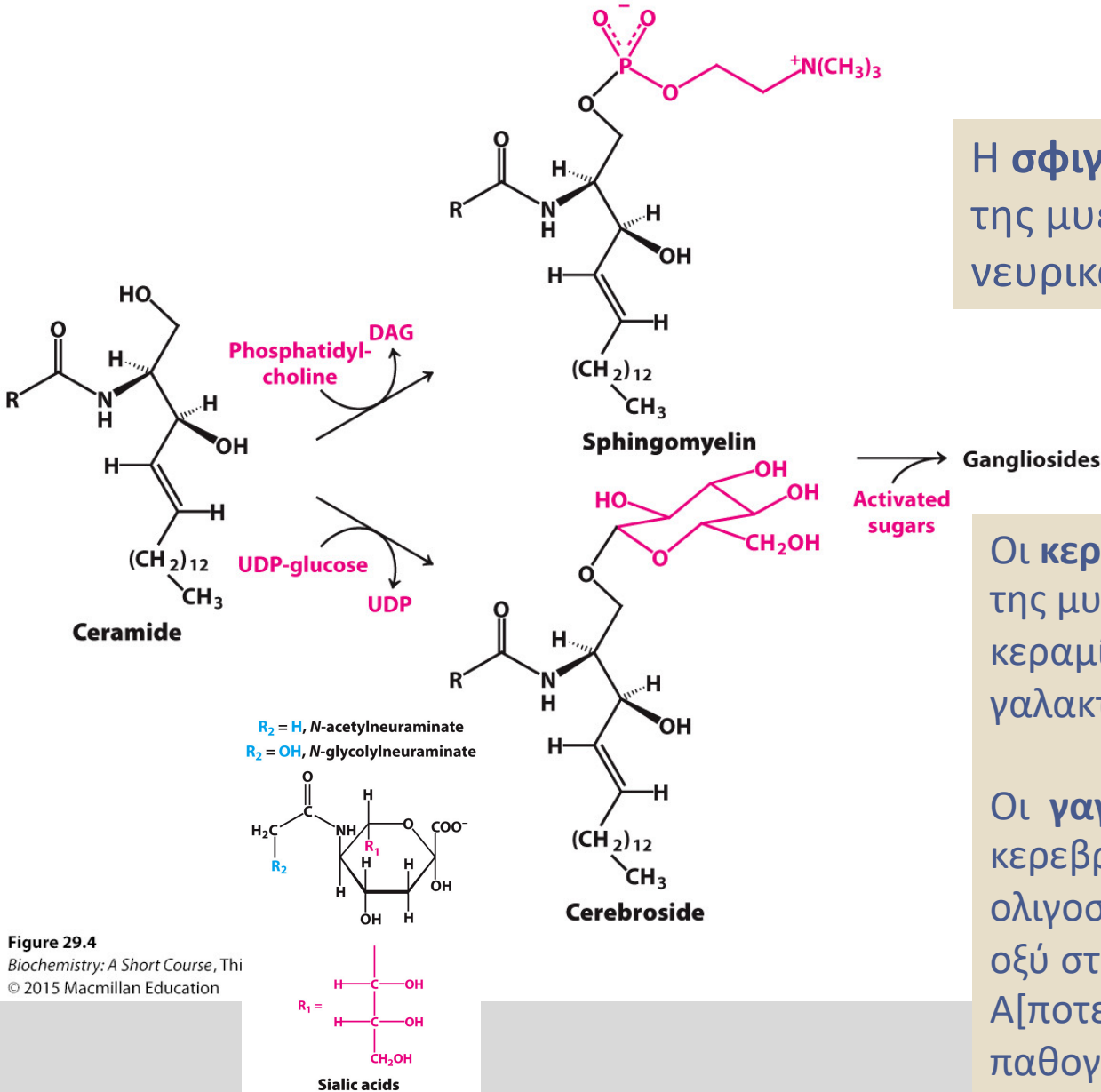
Σφιγγολιπίδιο
(γενική δομή)



Όνομα σφιγγολιπιδίου	Όνομα της X	Τύπος της X
Κεραμίδιο	—	— H
Σφιγγομυελίνη	Φωσφοχολίνη	$\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$
Ουδέτερα γλυκολιπίδια Γλυκοζυλοκερεβροσίδιο	Γλυκόζη	
Λακτοζυλοκεραμίδιο (γκλομποζίδιο)	Δι, τρι- ή τετρασακχαρίδιο	
Γαγγλιοσίδιο GM2	Σύνθετο ολιγοσακχαρίδιο	

ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΦΙΓΓΟΛΙΠΙΔΙΩΝ

Το κεραμίδιο είναι η πρόδρομη ένωση για το σχηματισμό σφιγγομυελίνης και γαγγλιοζιτών.



Η σφιγγομυελίνη, ένα συστατικό της μυελίνης που περιβάλλει τα νευρικά κύτταρα

Οι κερεβροζίτες είναι επίσης συστατικά της μυελίνης, που προέρχονται από το κεραμίδιο με την προσθήκη γλυκόζης ή γαλακτόζης στην C3-OH

Οι γαγγλιοζίτες προέρχονται από κερεβροζίτη με την προσθήκη ενός ολιγοσακχαρίτη που περιέχει σιαλικό οξύ στην τελική γλυκόζη. Αποτελούν σημεία πρόσδεσης παθογόνων σε κυτταρική μεμβράνη

Figure 29.4
 Biochemistry: A Short Course, Thi
 © 2015 Macmillan Education

ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΕΙΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

I. Λιπαρών οξέων

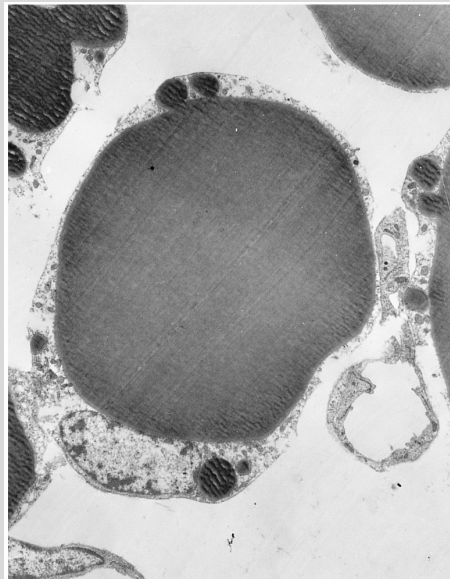


II. Φωσφολοπιδίων και Σφιγγολιπιδίων

(μεμβρανικά λιπίδια)

III. Τριακυλογλυκερολών

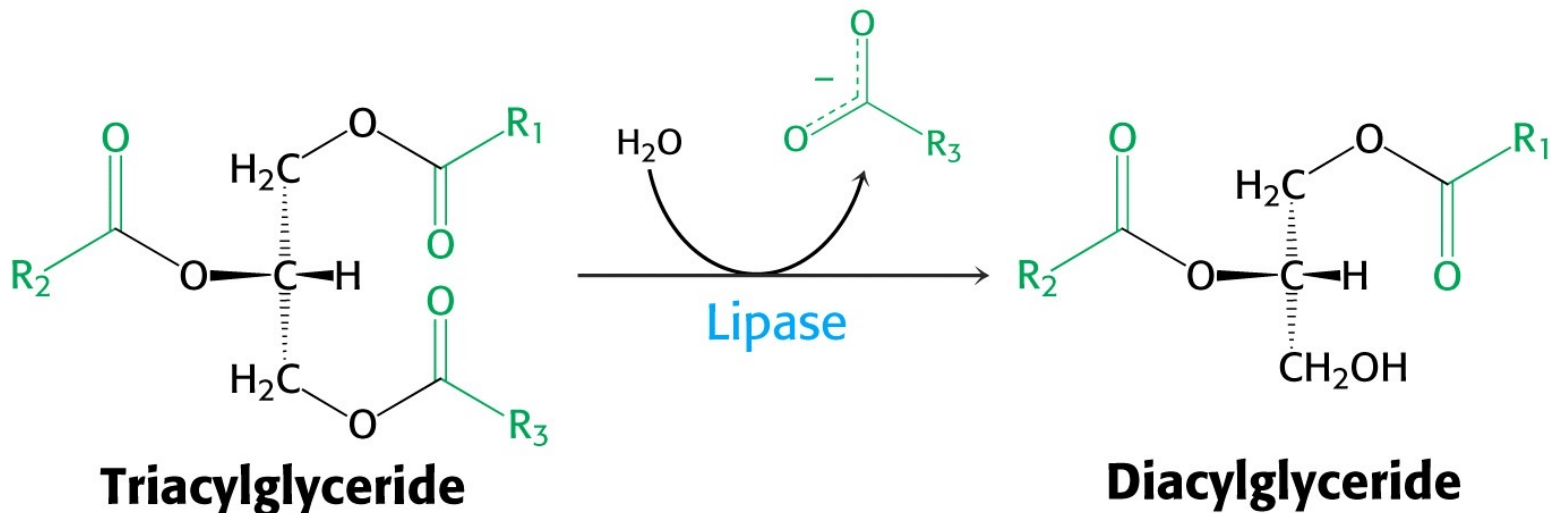
IV. Χοληστερόλης



- Όταν ένας οργανισμός διαθέτει παραπάνω ενέργεια από ότι χρειάζεται την αποθηκεύει με μορφή τριακυλογλυκερολών

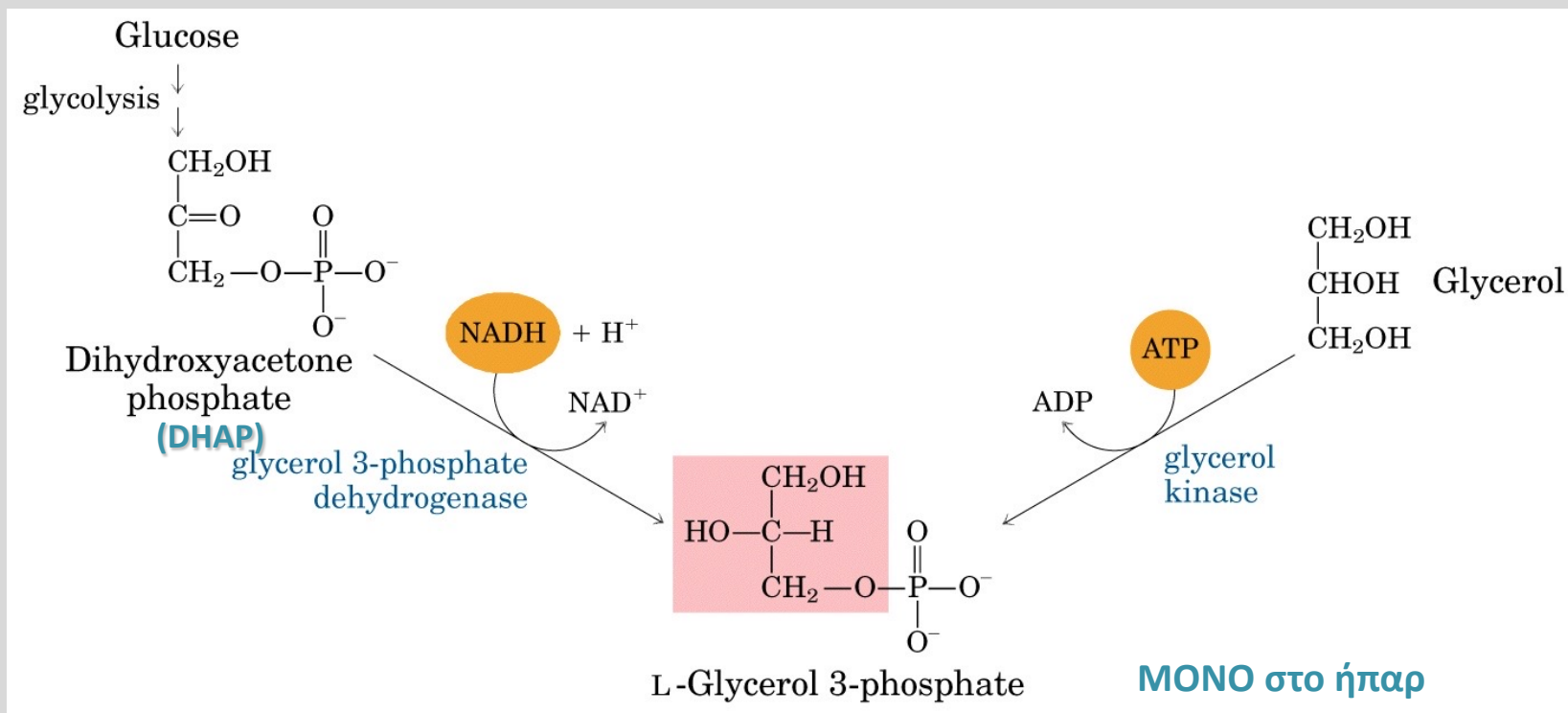
- Τα κύτταρα του λιπώδους ιστού αποτελούν τις κύριες αποθήκες των τριακυλογλυκερολών (TAG)

- Το ήπαρ συνθέτει TGAs, αλλά στη συνέχεια κυρίως τις «εξάγει» με τη μορφή λιποπρωτεϊνών (VLDL)



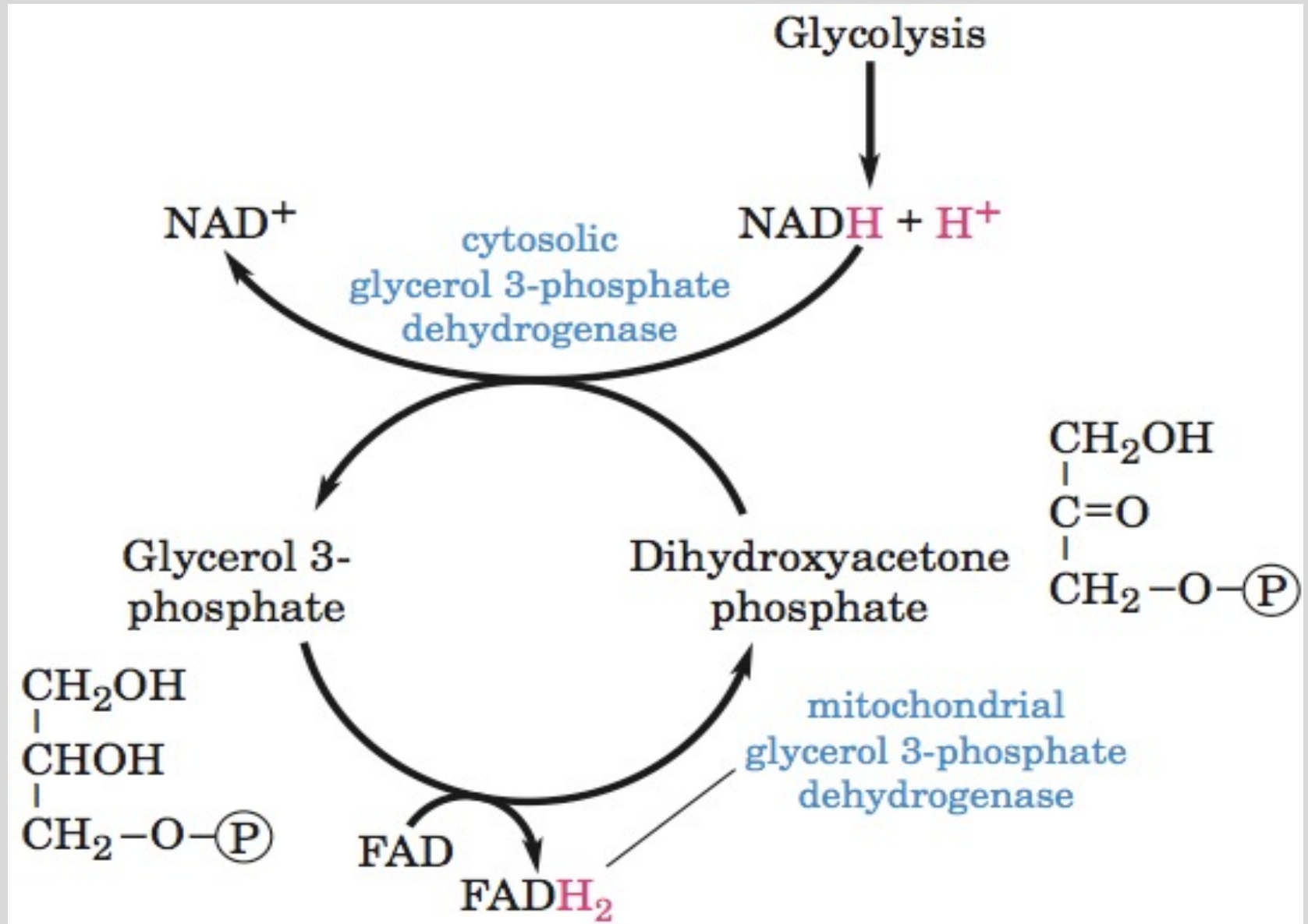
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ (TAGs)(1)

Πρόδρομα μόρια της P-γλυκερόλης είναι η DHAP και η γλυκερόλη

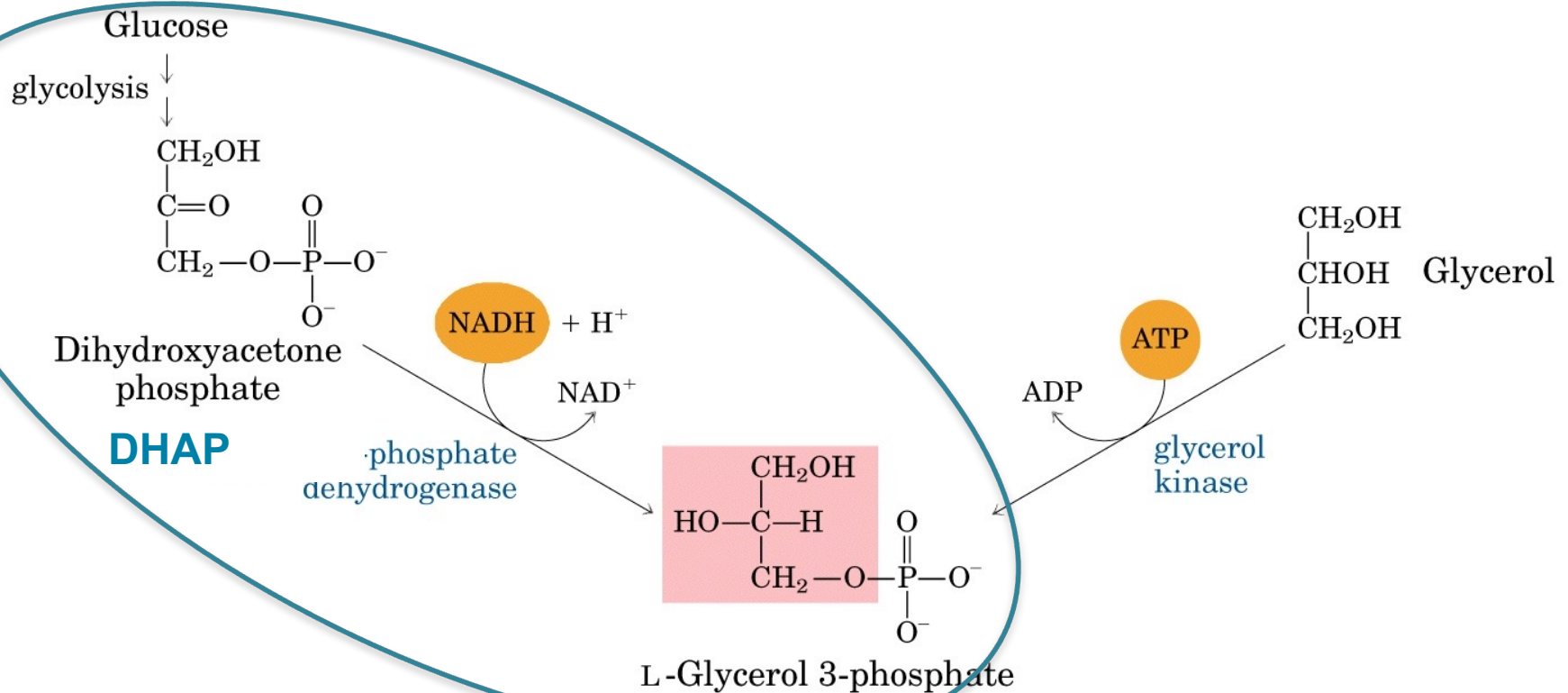


- Τα κύτταρα του λιπώδους ιστού δεν διαθέτουν κινάση της γλυκερόλης.

•ΣΥΣΤΗΜΑ 3-P-ΓΛΥΚΕΡΟΛΗΣ (μυες)



Σε συνθήκες επάρκειας τροφής, όπου επικρατεί η γλυκόλυση (παρουσία ινσουλίνης στο αίμα), η P-γλυκερόλη προέρχεται από τη γλυκόζη



○ Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ (TAGs)

- Η βιοσύνθεση και αποικοδόμηση τους εξαρτάται από τις ανάγκες του οργανισμού
- Η ινσουλίνη προάγει τη σύνθεση των TAGs και η γλυκαγόνη/επινεφρίνη την αποικοδόμηση (**ορμονική ρύθμιση**)
- **Το 75% των λιπ οξέων από λιπόλυση επανεστεροποιούνται σε TAGs**, ακόμη και σε συνθήκες νηστείας (σε λιπ ιστό και
- **μεσω κύκλου TAGs** μεταξύ ήπατος και λιπ ιστού)
- **Τα επίπεδα των ελευθ ΛΟ σε αιμα** εξαρτάονται από ταχύτητα απελευθέρωσης τους από λιπ ιστό και από ισορροπία σύνθεσης και απελευθέρωσης στο λιπ ιστό και στο ήπαρ.

Η ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ(ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ) ΑΠΟ ΤΟ ΛΙΠΩΔΗ ΙΣΤΟ

Η ΛΙΠΟΛΥΣΗ είναι ορμονο-εξαρτωμενη
από τις ορμονες :

- ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ και ΕΠΙΝΕΦΡΙΝΗ

****Οι ίδιες ορμόνες αναστέλλουν
Γλυκόλυση και ενεργοποιούν
Γλυκονεογένεση (ήπαρ)****

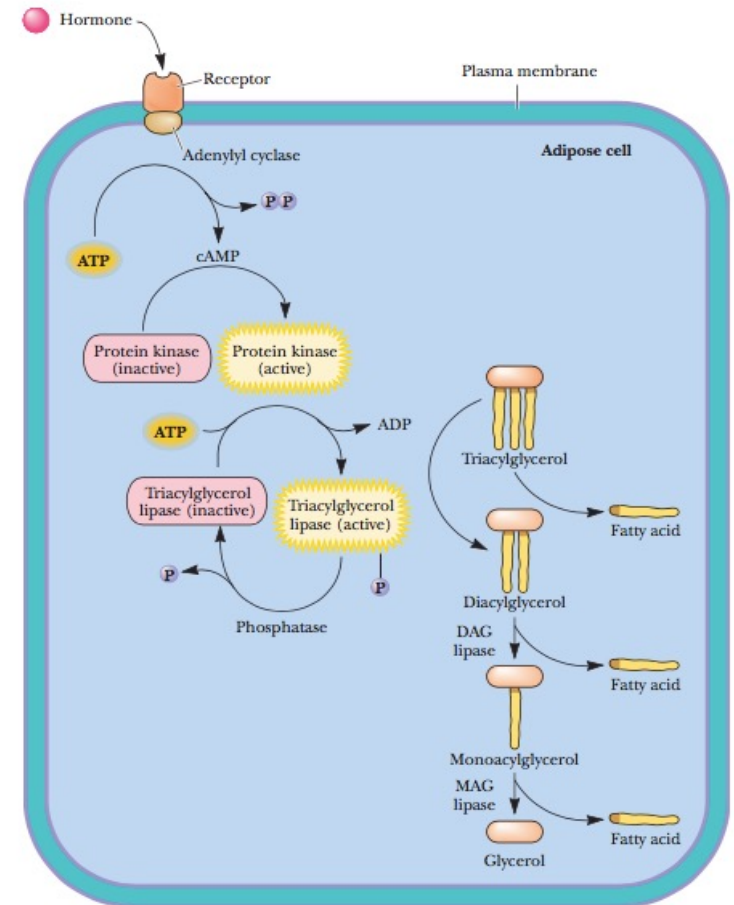
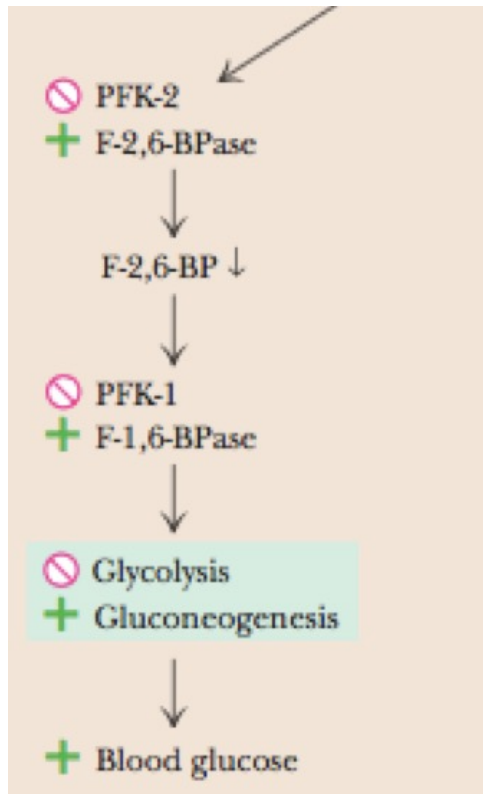
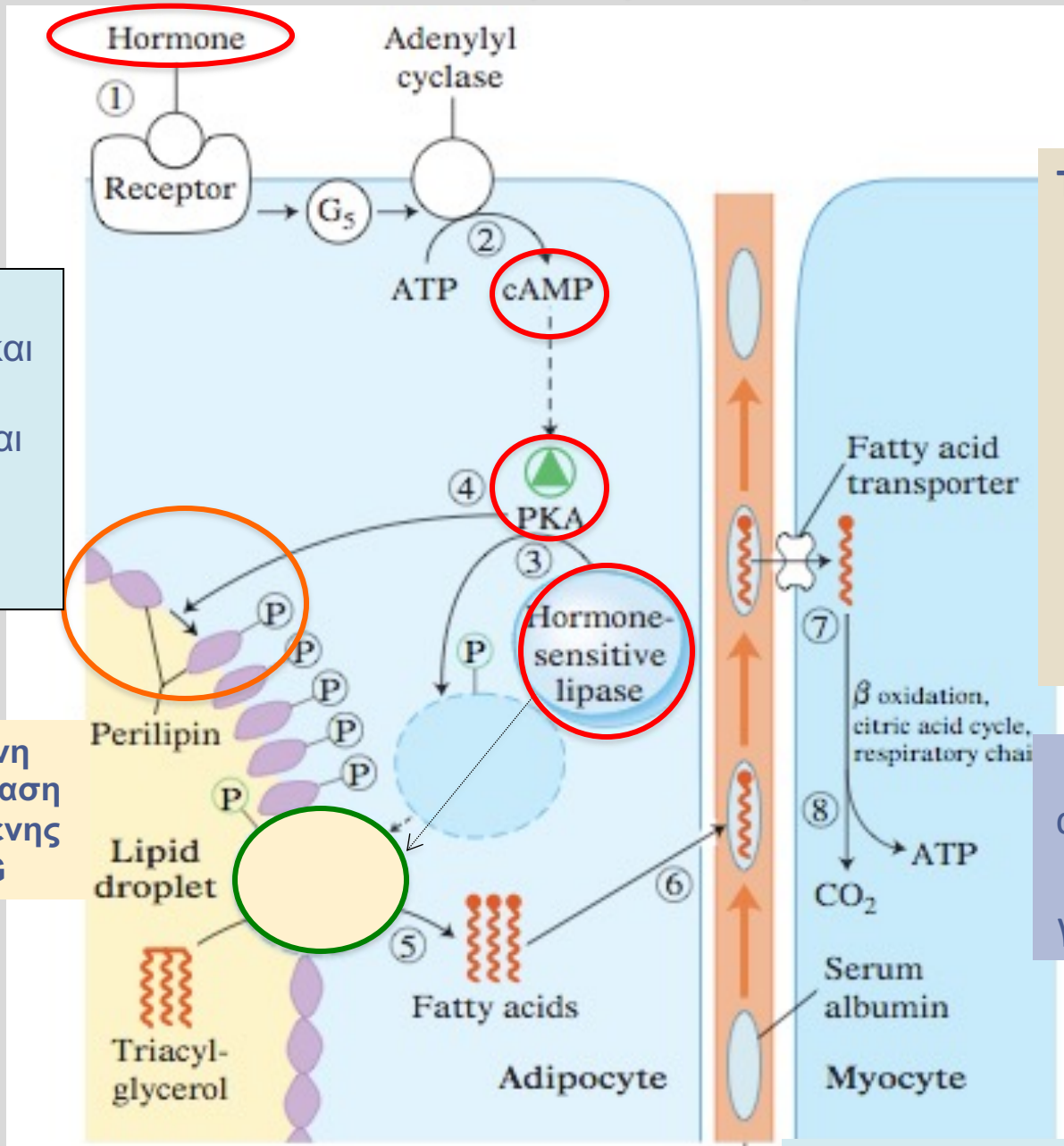


FIGURE 23.2 Liberation of fatty acids from triacylglycerols in adipose tissue is hormone dependent.

ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ (TAG) κατά τη ΝΗΣΤΕΙΑ



Η PKA φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί την περιλιπίνη και την ορμονοεξαρτώμενη λιπάση (HAS)

Η φωσφο-περιλιπίνη επιτρέπει την πρόσβαση της ορμονοεξαρτώμενης λιπάσης στις TAG

Τα ελεύθερα λιπ οξέα (FA) μπαίνουν στην κυκλοφορία του αίματος (αλβουμίνη) και αξιοποιούνται από τους μύες (β-οξείδωση)

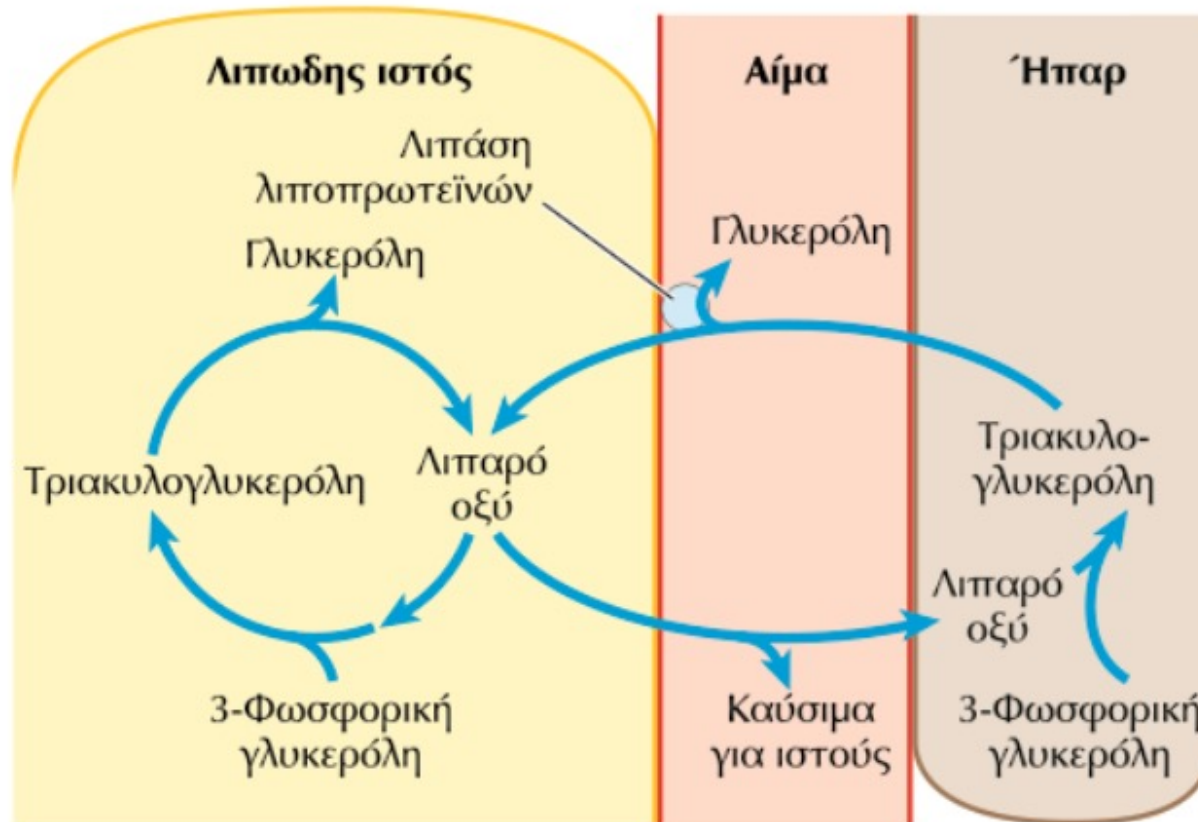
Η γλυκερόλη αξιοποιείται στο ήπαρ για γλυκονεογένεση

ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΑ

ΜΥΟΚΥΤΤΑΡΑ

Bloodstream

Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΩΝ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ

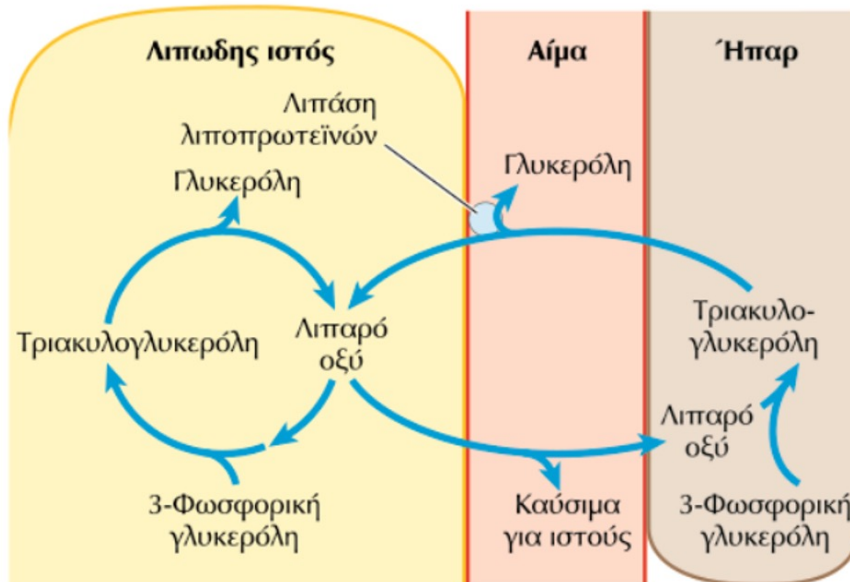


ΕΙΚΟΝΑ 21-20 Ο κύκλος των τριακυλογλυκερολών. Στα θηλαστικά, σε περιόδους νηστείας, τα μόρια των τριακυλογλυκερολών διασπώνται και ανασυντίθενται σ' έναν κύκλο τριακυλογλυκερολών. Ορισμένα λιπαρά οξέα που ελευθερώνονται από τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, περνούν στην κυκλοφορία του αίματος, ενώ τα υπόλοιπα χρησιμοποιούνται για την ανασύνθεση των τριακυλογλυκερολών. Ένα μέρος των λιπαρών οξέων που εκλύονται στο αίμα χρησιμοποιείται για παραγωγή ενέργειας (π.χ. στους μύς), ενώ ένα άλλο χρησιμοποιείται για σύνθεση τριακυλογλυκερολών. Οι τριακυλογλυκερόλες που σχηματίζονται στο ήπαρ μετα-

Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΩΝ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ

- Μετα τη **λιπόλυση στο λιπ ιστό** ένα μέρος των **ΛΟ** επαναστεροποιείται
- (**πριν εξαχθεί**) και ένα μέρος "εξάγεται" σε **μύες για ενέργεια** και σε **ήπαρ**
- Όπου **ανακυκλώνεται** σε TAGs

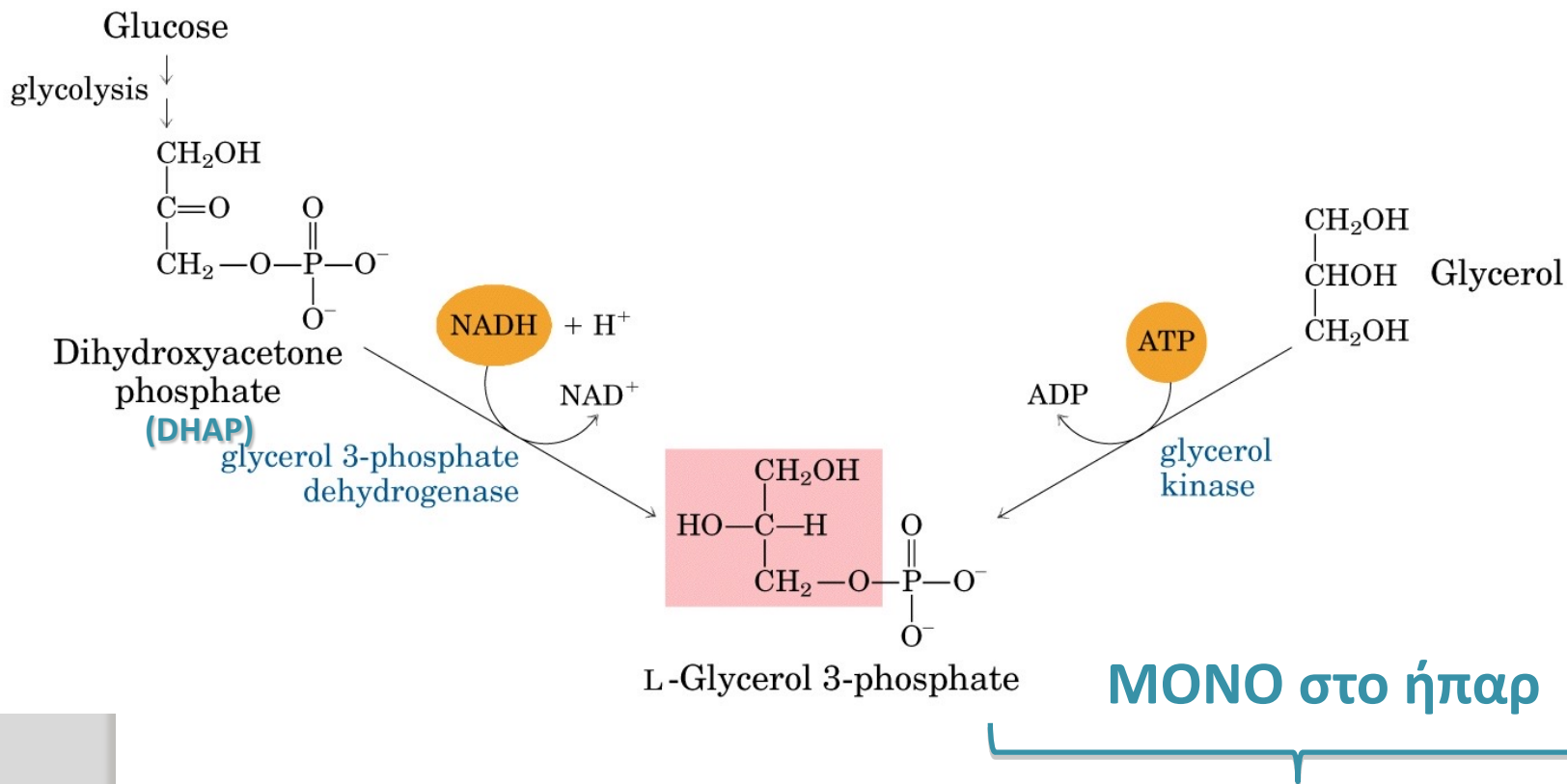
- **Από ήπαρ** οι **TAGs** μεταφέρονται με λιποπρωτεΐνες πάλι σε λιπ ιστό
- Οπου και «εισάγονται» ως ελεύθερα ΛΟ μεσω δράσης εξωκυτ **λιπασης**
- **Λιποπρωτεΐνων**



**Από που προέρχεται
η P-γλυκερόλη
για επαναστεροποίηση
TAGs ;**

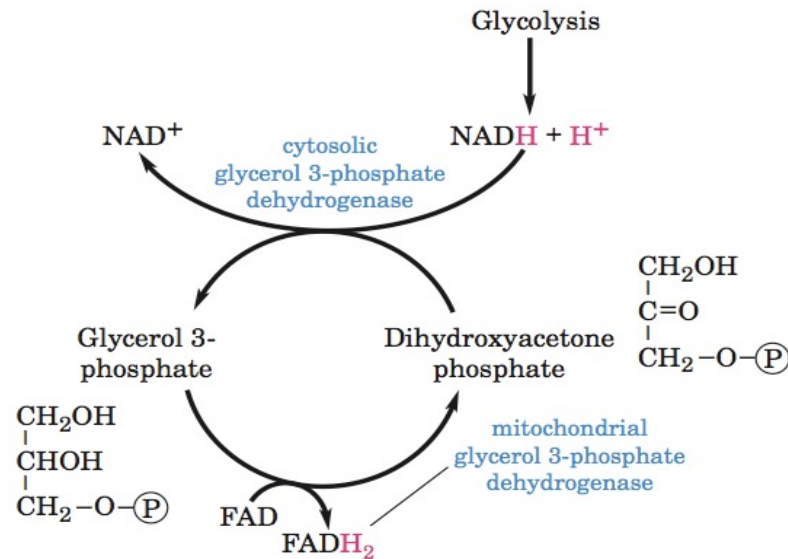
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ (TAGs)(1)

Πρόδρομα μόρια της Ρ-γλυκερόλης είναι η DHAP και η γλυκερόλη



• Τα κύτταρα του λιπώδους ιστού ΔΕΝ διαθέτουν κινάση γλυκερόλης !!!

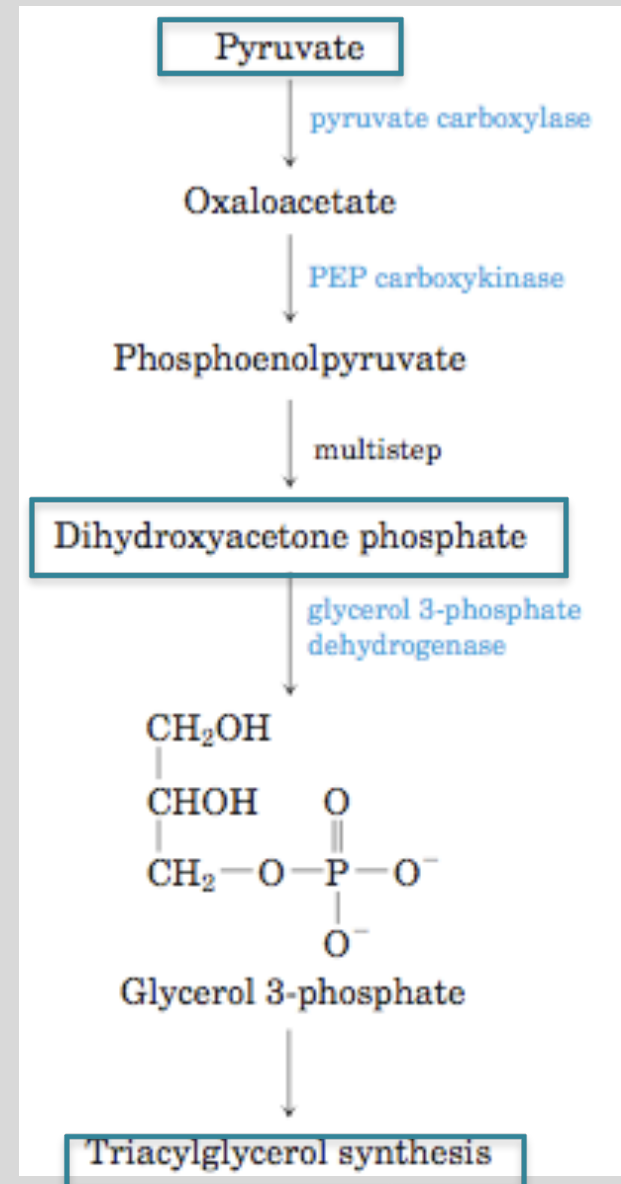
Ο λιπώδης ιστός δεν φωσφορυλιώνει τη γλυκερόλη και η γλυκονεογένεση απ όπου μπορεί να προέλθει η DHAP και η P-γλυκερόλη λαμβάνουν χώρα μόνο στο ήπαρ.



Ποια η πηγή
της P-γλυκερόλης
στο λιπ ιστό για τη
βιοσύνθεση των
TAGs
?

- Γλυκερονεογένεση

- Πηγή της P-γλυκερόλης είναι πορεία της γλυκερονεογένεσης, η οποία αποτελεί τμήμα της πορείας της γλυκονεογένεσης, που επάγεται (πάλι ορμονικά) κατά την αστία.

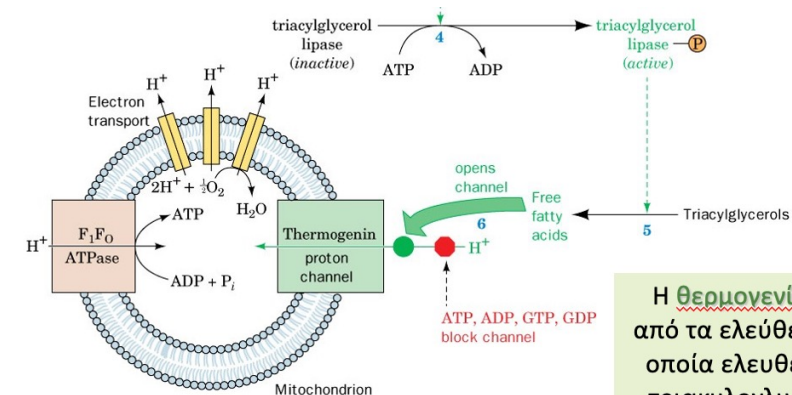
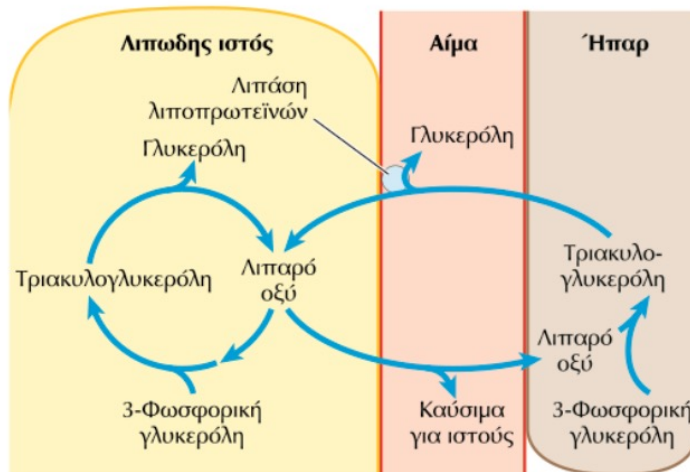


Πίνακας 16.6 Αντιδράσεις της γλυκονεογένεσης

Βήμα	Αντίδραση
1	Πυροσταφυλικό + CO ₂ + ATP + H ₂ O → οξαλοξικό + ADP + P _i + 2H ⁺
2	Οξαλοξικό + GTP ⇌ φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + GDP + CO ₂
3	Φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + H ₂ O ⇌ 2-φωσφογλυκερικό
4	2-Φωσφογλυκερικό ⇌ 3-φωσφογλυκερικό
5	3-Φωσφογλυκερικό + ATP ⇌ 1,3-διφωσφογλυκερικό + ADP
6	1,3-Διφωσφογλυκερικό + NADH + H ⁺ ⇌ 3-φωσφορική γλυκεραλδεΐδη + NAD ⁺ + P _i
7	3-Φωσφορική γλυκεραλδεΐδη ⇌ φωσφορική διυδροξυακετόνη
8	3-Φωσφορική γλυκεραλδεΐδη + φωσφορική διυδροξυακετόνη ⇌ 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη
9	1,6-Διφωσφορική φρουκτόζη + H ₂ O → 6-φωσφορική φρουκτόζη + P _i
10	6-Φωσφορική φρουκτόζη ⇌ 6-φωσφορική γλυκόζη
11	6-Φωσφορική γλυκόζη + H ₂ O → γλυκόζη + P _i

• Η Σημασία της γλυκερονεογένεσης σε ήπαρ, λιπ ιστό

- (λευκός) Λιπώδης ιστός :
Ρύθμιση της συγκεντρωσης των λιπ. οξέων στο αίμα
(μέσω επαναστεροποίησης τους)
- Καφέ λιπώδης ιστός :
• Συμβάλει σε έλεγχο λιπ. οξέων που προορίζονται θερμογένεση σε μιτοχόνδρια
(Η θερμογενίνη ενεργοποιείται από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα)
- Ήπαρ (νηστεία) : ελέγχει σύνθεση P- γλυκερόλης για χρήση για σύνθεση TAG αποκλειστικά.

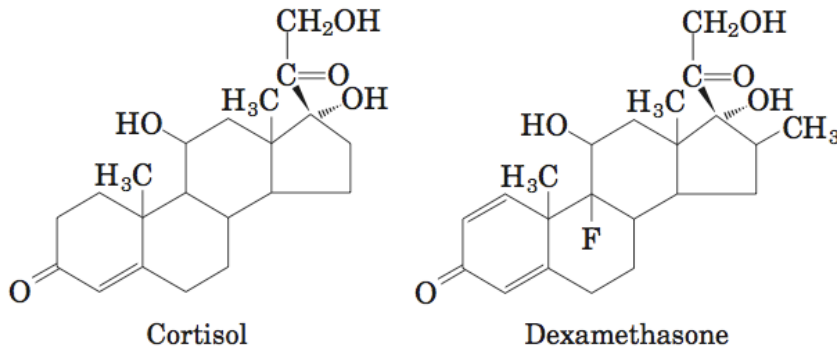


Η θερμογενίνη ενεργοποιείται από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα τα οποία ελευθερώνονται από τις τριακυλογλυκερόλες μετά από ορμονικά σήματα

ΕΙΚΟΝΑ 21-20 Ο κύκλος των τριακυλογλυκερολών. Στα θηλαστικά, σε περιόδους νηστείας, τα μόρια των τριακυλογλυκερολών διασπώνται και ανασυντίθενται σ' έναν κύκλο τριακυλογλυκερολών. Ορισμένα λιπαρά οξέα που ελευθερώνονται

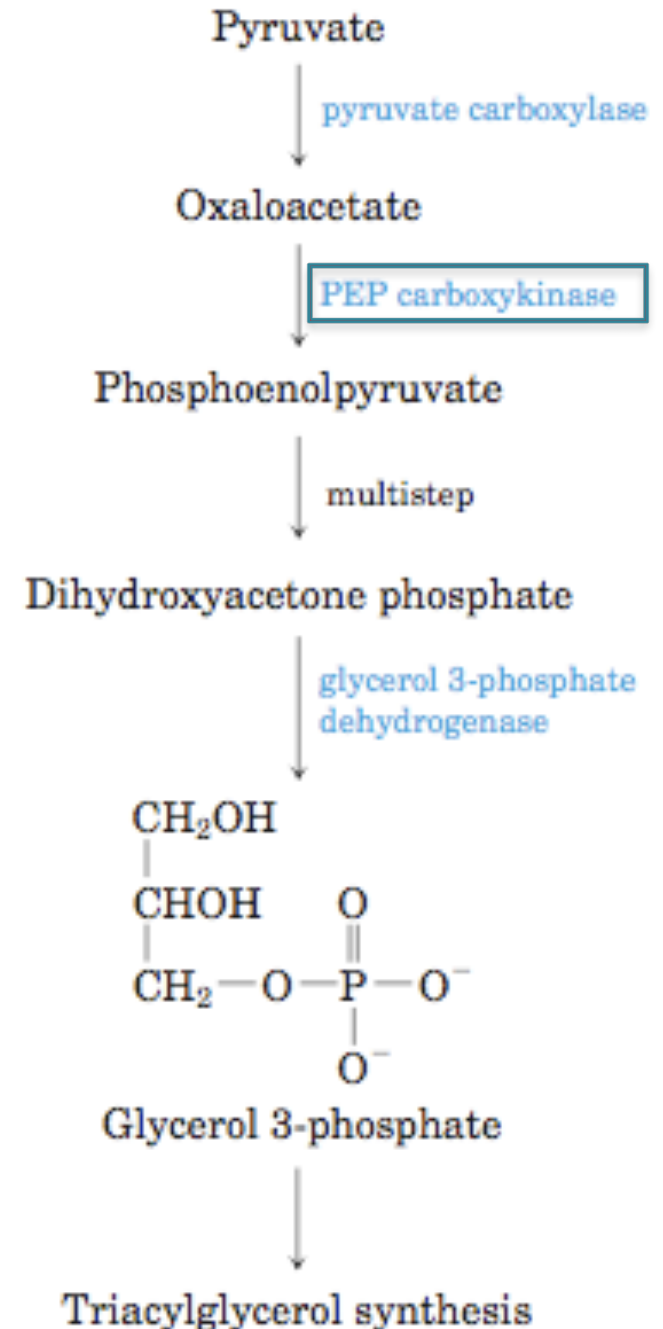
Οι στεροειδείς ορμόνες κορτισόλη & δεξαμεθαζόνη ελέγχουν την έκφραση της PEP καρβοξυκινάσης

Και άρα τις γλυκο- και γλυκερο-νεογένεση

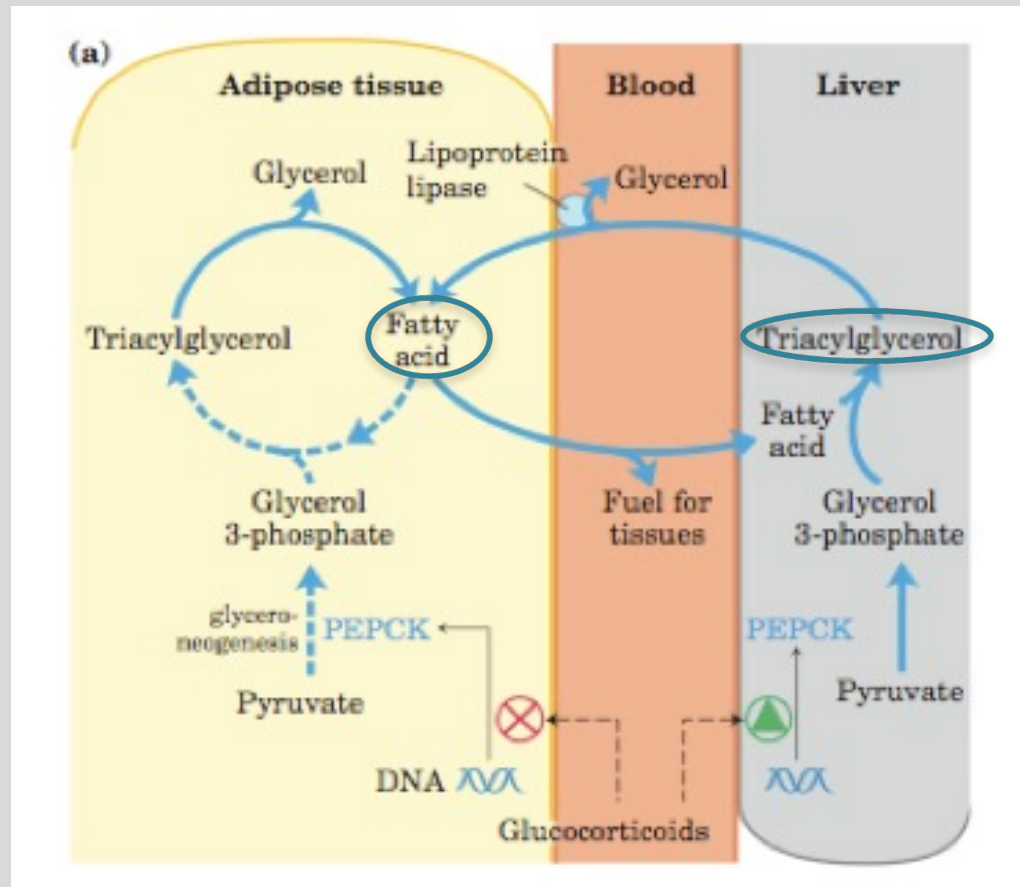


Πίνακας 16.6 Αντιδράσεις της γλυκονεογένεσης

Βήμα	Αντίδραση
1	Πυροσταφυλικό + CO ₂ + ATP + H ₂ O → οξαλοξικό + ADP + P _i + 2H ⁺
2	Οξαλοξικό + GTP ⇌ φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + GDP + CO ₂
3	Φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + H ₂ O ⇌ 2-φωσφογλυκερικό
4	2-Φωσφογλυκερικό ⇌ 3-φωσφογλυκερικό
5	3-Φωσφογλυκερικό + ATP ⇌ 1,3-διφωσφογλυκερικό + ADP
6	1,3-Διφωσφογλυκερικό + NADH + H ⁺ ⇌ 3-φωσφορική γλυκεραλδεΐδη + NAD ⁺ + P _i
7	3-Φωσφορική γλυκεραλδεΐδη ⇌ φωσφορική διυδροξυακετόνη
8	3-Φωσφορική γλυκεραλδεΐδη + φωσφορική διυδροξυακετόνη ⇌ 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη
9	1,6-Διφωσφορική φρουκτόζη + H ₂ O → 6-φωσφορική φρουκτόζη + P _i
10	6-Φωσφορική φρουκτόζη ⇌ 6-φωσφορική γλυκόζη
11	6-Φωσφορική γλυκόζη + H ₂ O → γλυκόζη + P _i

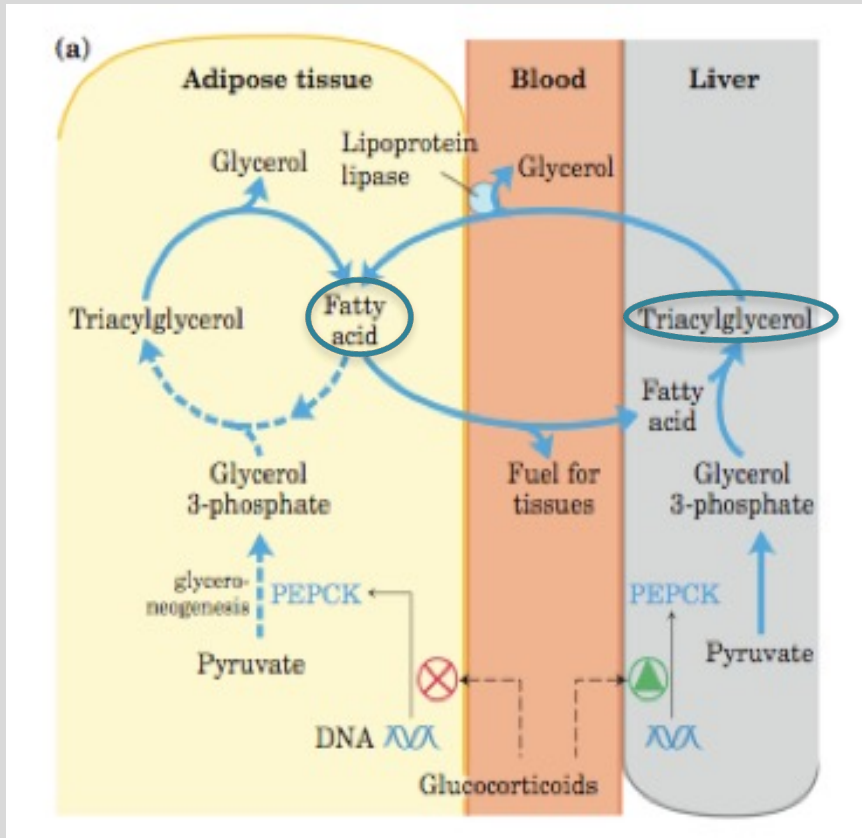


- Τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν ροή κύκλου TAGs
- ελέγχοντας αμοιβαία και αντίστροφα τη γλυκερονεογένεση σε ήπαρ και λιπ. Ιστό



- ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ : ΣΕ ΉΠΑΡ αυξημένη δράση PEPCK αυξημένη σύνθεση TAGs και απελευθέρωση σε κυκλοφορία αίματος.
- Αντίθετα σε λιπ. ιστό ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΔΡΑΣΗ PEPCK, μειωμένη γλυκερονεογένεση και ανακύκλωση TAGs σε λιπ. ιστό, και απελευθέρωση ΛΟ σε αίμα.

•ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

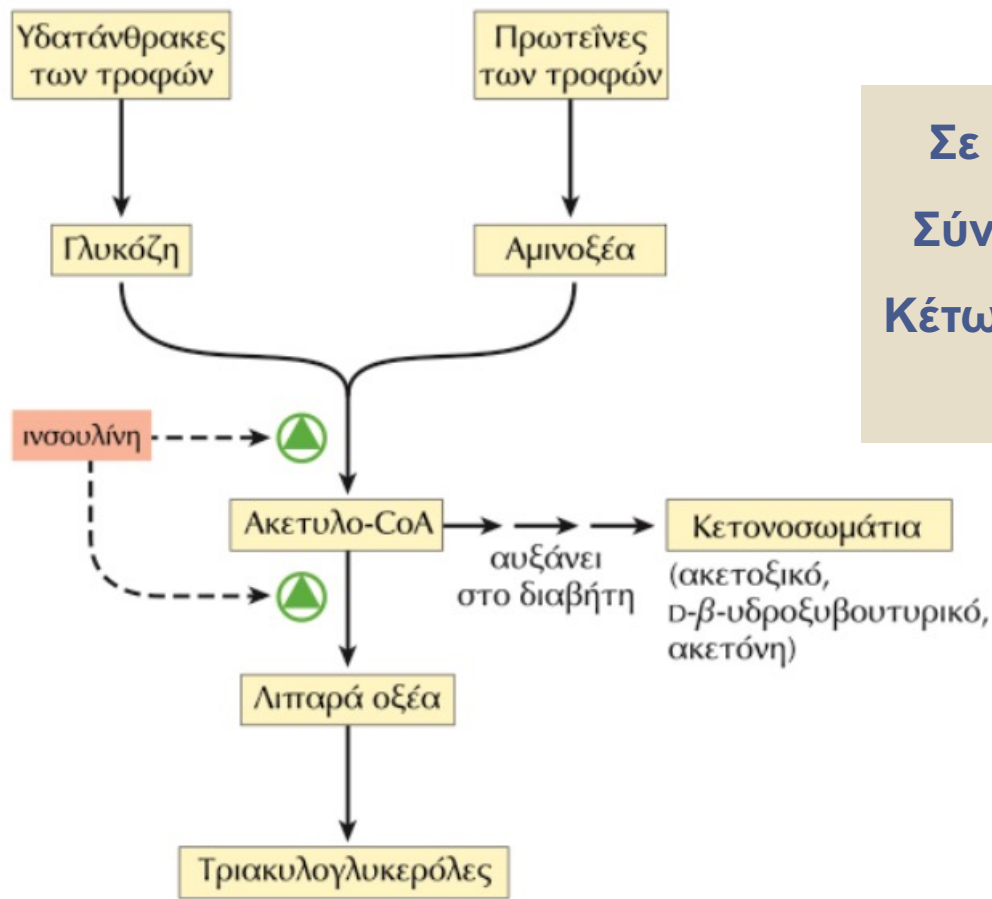


•Στο ήπαρ,

τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν αύξηση της γλυκερονεογένεσης και αύξηση των TAG στο αίμα

•Ενώ στο λιπ. ιστό τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν αναστολή της γλυκερονεογένεσης και **αύξηση των ελευθ. λιπ. οξέων στο αίμα**

Η αύξηση των λιπ. οξέων στο αίμα παρεμβαίνει στη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους μύες και οδηγεί σε μειωμένη ευαισθησία σε ινσουλίνη
διαβήτης τύπου II



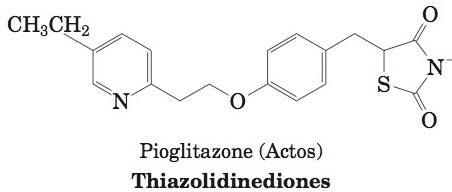
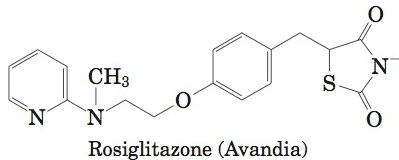
Σε διαβήτη μειωμένη
Σύνθεση λιπιδίων και
Κέτωση από αξιοποίηση
Acetyl. CoA

ΕΙΚΟΝΑ 21-19 Ρύθμιση της σύνθεσης τριακυλογλυκερολών από την ινσουλίνη.

Η ινσουλίνη διεγείρει τη μετατροπή των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών των τροφών σε λίπος. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είτε δεν έχουν ινσουλίνη είτε δεν είναι ευαίσθητα σε αυτή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση λιπαρών οξέων και το ακετυλο-CoA που προκύπτει από τον καταβολισμό των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών ν' απομακρύνεται για την παραγωγή κετονοσωματιών. Οι άνθρωποι με έντονη κέτωση μυρίζουν ακετόνη, οπότε η κατάσταση μερικές φορές συγχέεται με μέθη (βλ. Κεφάλαιο 23).

•Thiazolidinediones

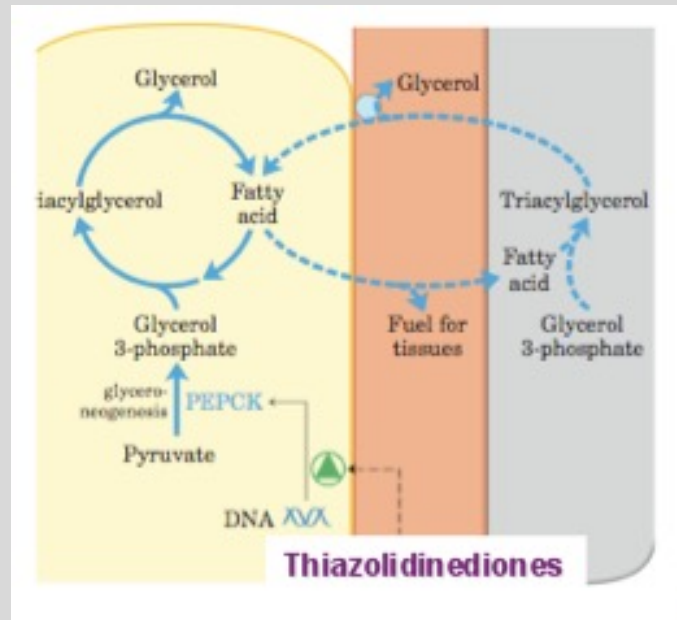
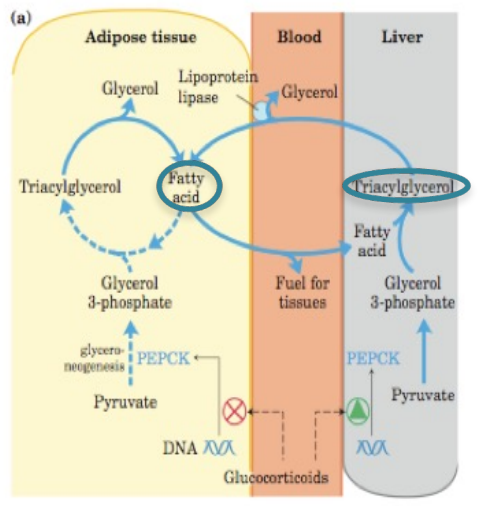
•φάρμακα με τα οποία αντιμετωπίζεται η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη από τους διαβητικούς.



- ✓ δρουν μόνο σε υποδοχείς λιπώδους ιστού.
- ✓ Επάγουν την γλυκερονεογένεση.

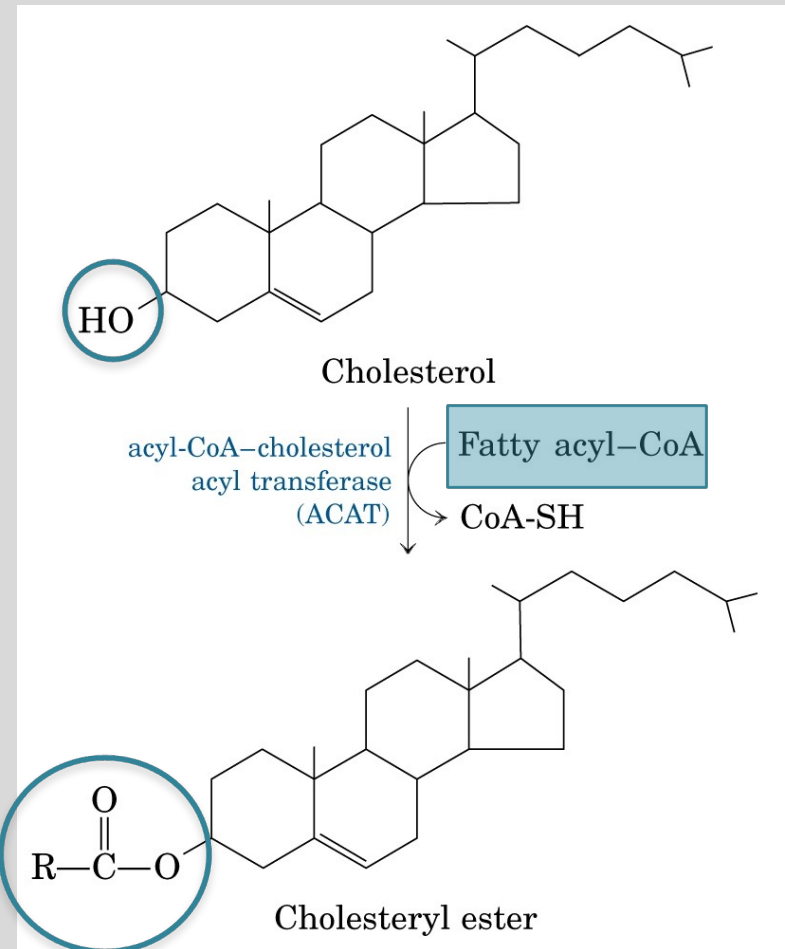
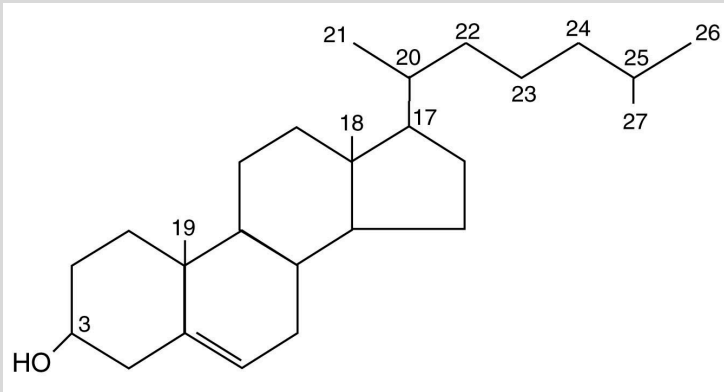
Μειώνουν τα επίπεδα των λιπαρών οξέων στο αίμα ΔΙΟΤΙ :

Τα λιπαρά οξέα στον λιπώδη ιστό εστεροποιούνται με γλυκερόλη και ΔΕΝ διοχετεύονται στο αίμα



ΧΟΛΕΣΤΕΡΟΛΗ

- 150-200 mg/100mL Συγκέντρωση στο αίμα υγιούς ατόμου
- 30 % ελεύθερη και το υπόλοιπο με μορφή εστέρων της
- βιοσύνθεση κυριως σε ήπαρ.



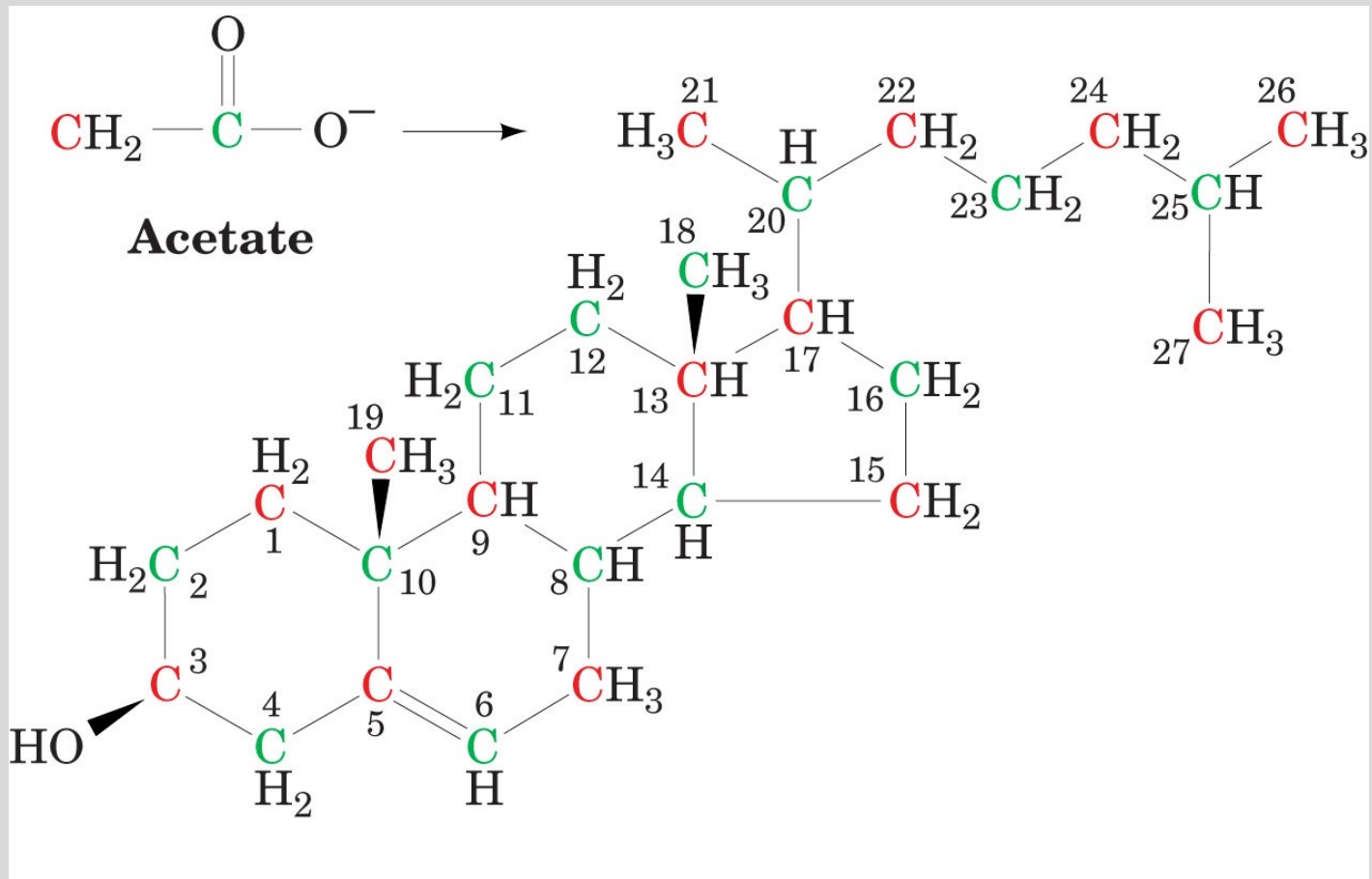
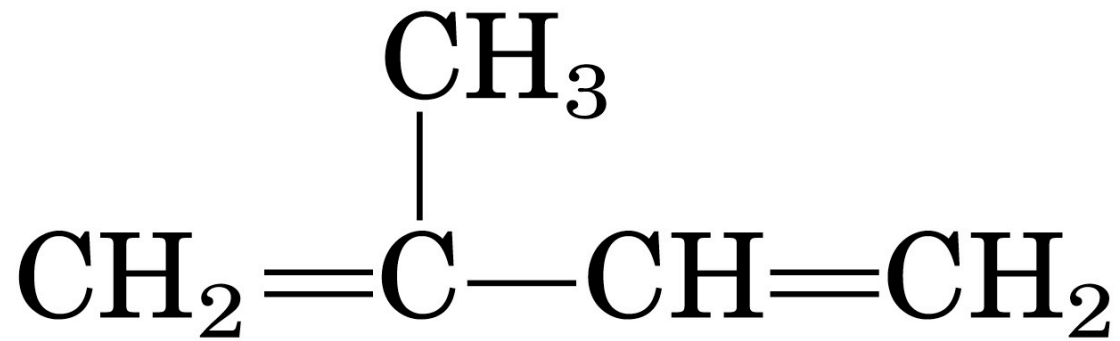


Figure 25-41 All of cholesterol's carbon atoms are derived from acetate

Η ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ



Isoprene

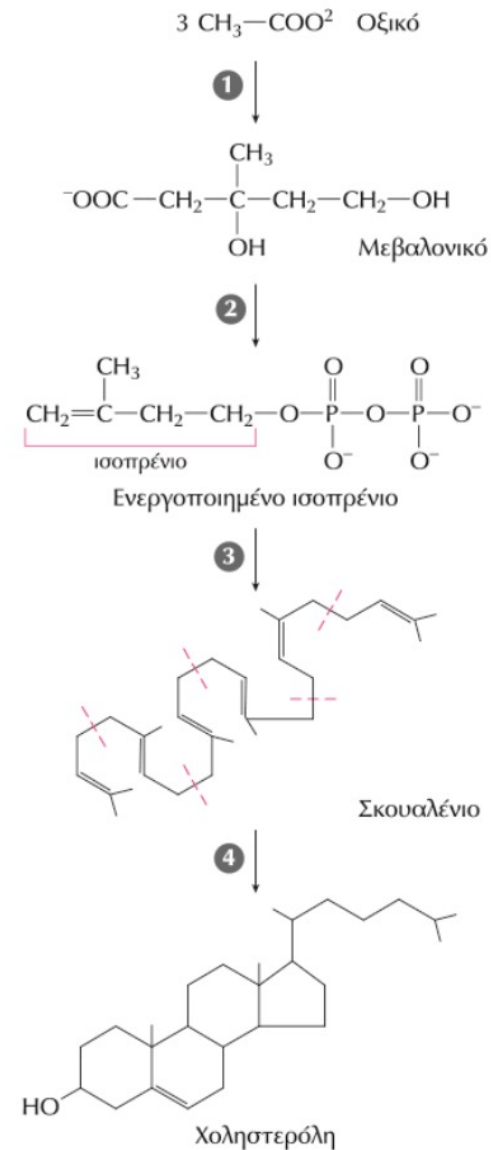
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ

Σταδιο 1 (κυτταρόπλασμα):
Σύνθεση μεβαλονικού (C6)
(πρόδρομη ένωση : οξικό)

Σταδιο 2 (κυτταρόπλασμα):
Σύνθεση πυροφωσφορικού
ισοπεντενυλίου (C5)

Σταδιο 2 (ΕΔ):
Σύνθεση σκουαλενίου από 6
μόρια πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου

Σταδιο 3 (ΕΔ):
Κυκλοποίηση σκουαλενίου,
παραγωγή λανοστερόλης &
χοληστερόλης

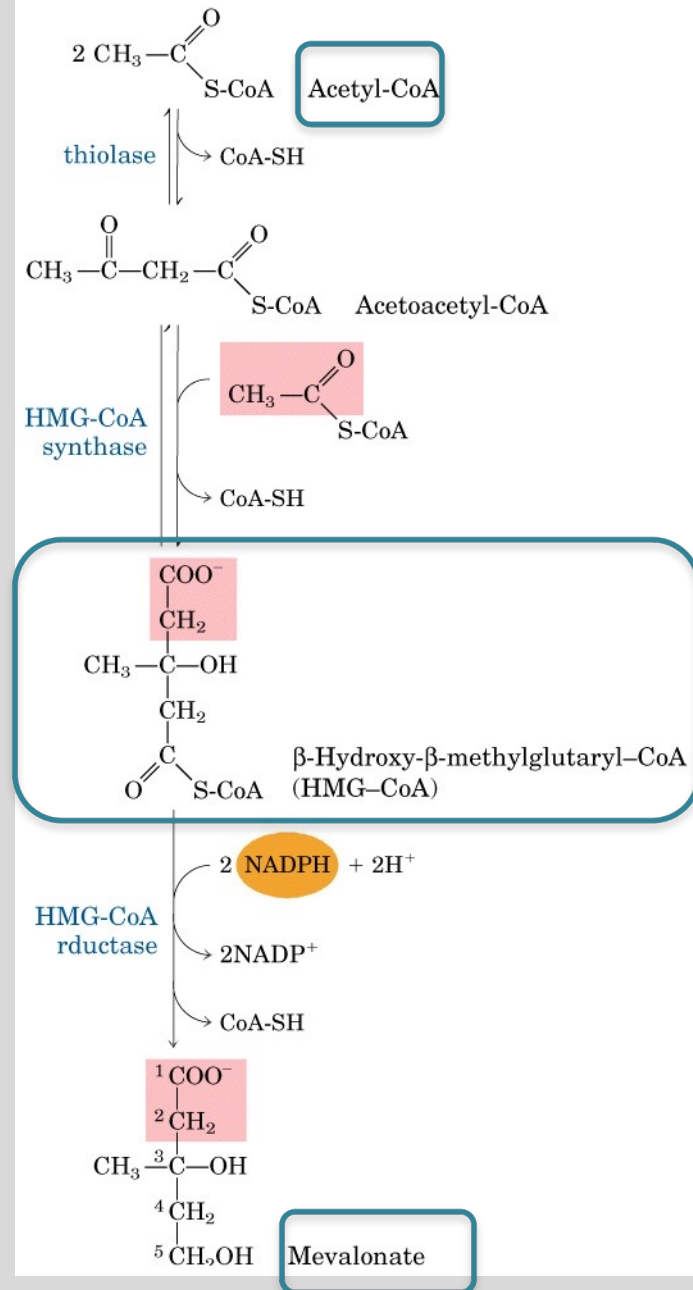


ΕΙΚΟΝΑ 21-33 Σύνοψη της σύνθεσης της χοληστερόλης. Τα τέσσερα στάδια εξετάζονται στο κείμενο. Οι μονάδες ισοπρενίου στο σκουαλένιο διαχωρίζονται με κόκκινες στικτές γραμμές.

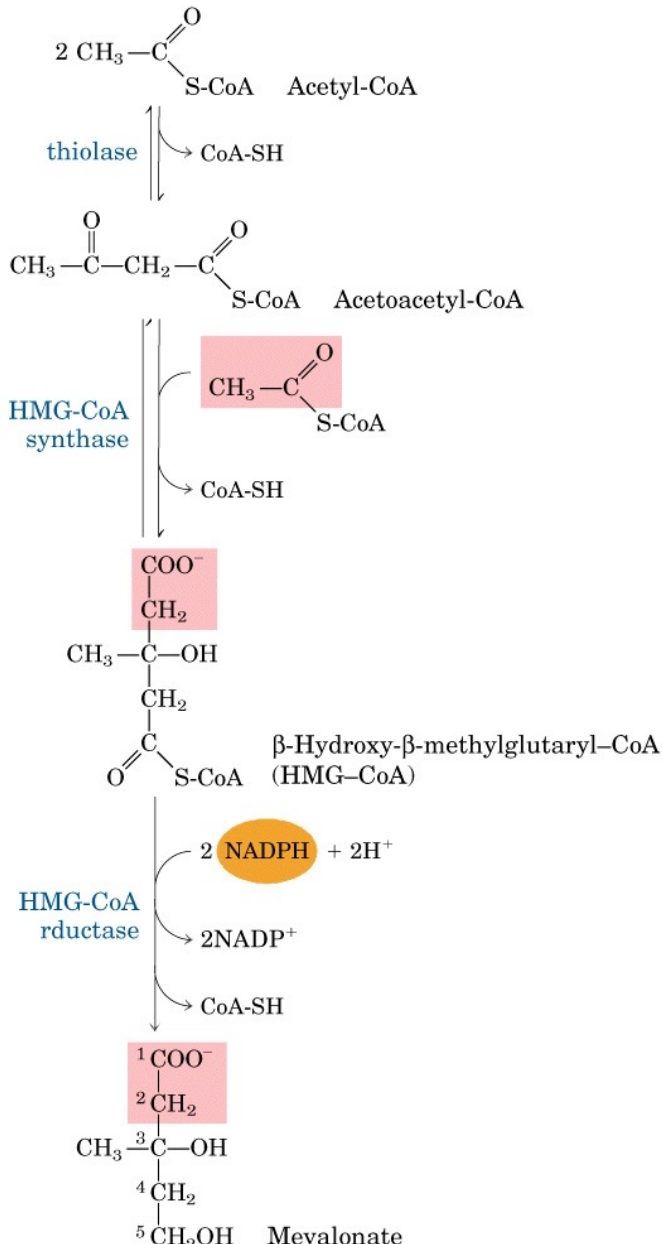
•ΣΤΑΔΙΟ 1 :

- (α) Σύνθεση μεβαλονικού,
- από 3 μόρια οξικού και συμμετοχή 2 NADPH

HMG-CoA,
υδροξυ-μεθυλο-
γλουταρυλο-συνένζυμο A
πρόδρομη ένωση για τη σύνθεση της
χοληστερόλης



τα ένζυμα που συνθέτουν HMG-CoA για τη σύνθεση της χοληστερόλης βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα



Τα ένζυμα για τη σύνθεση κετονοσωματίων βρίσκονται στη μήτρα του μιτοχονδρίου

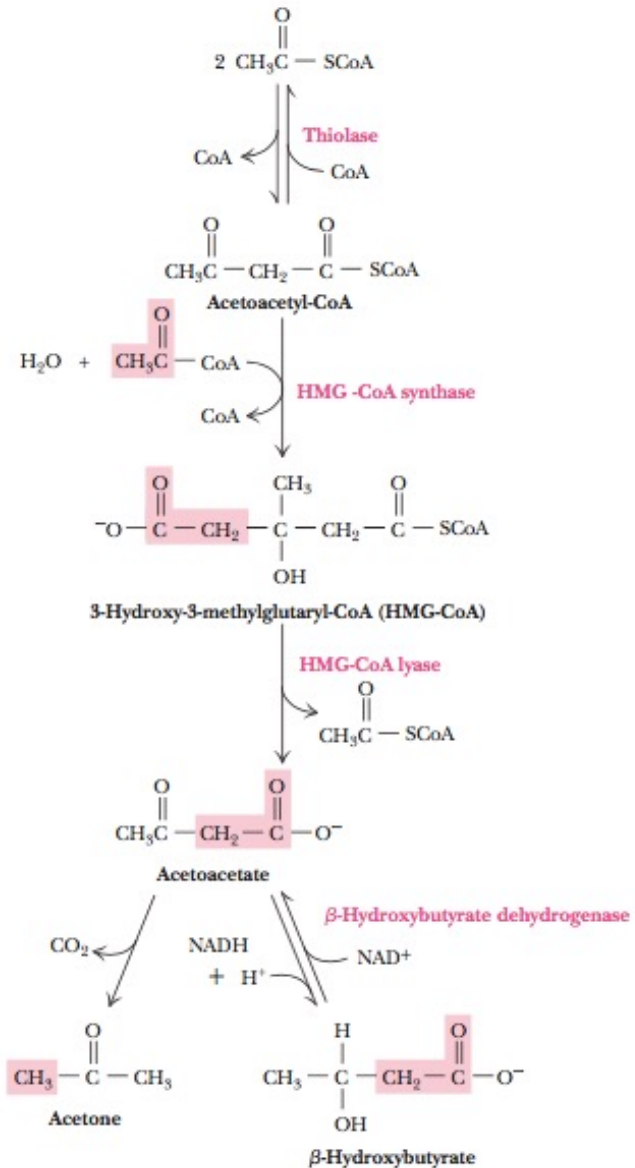
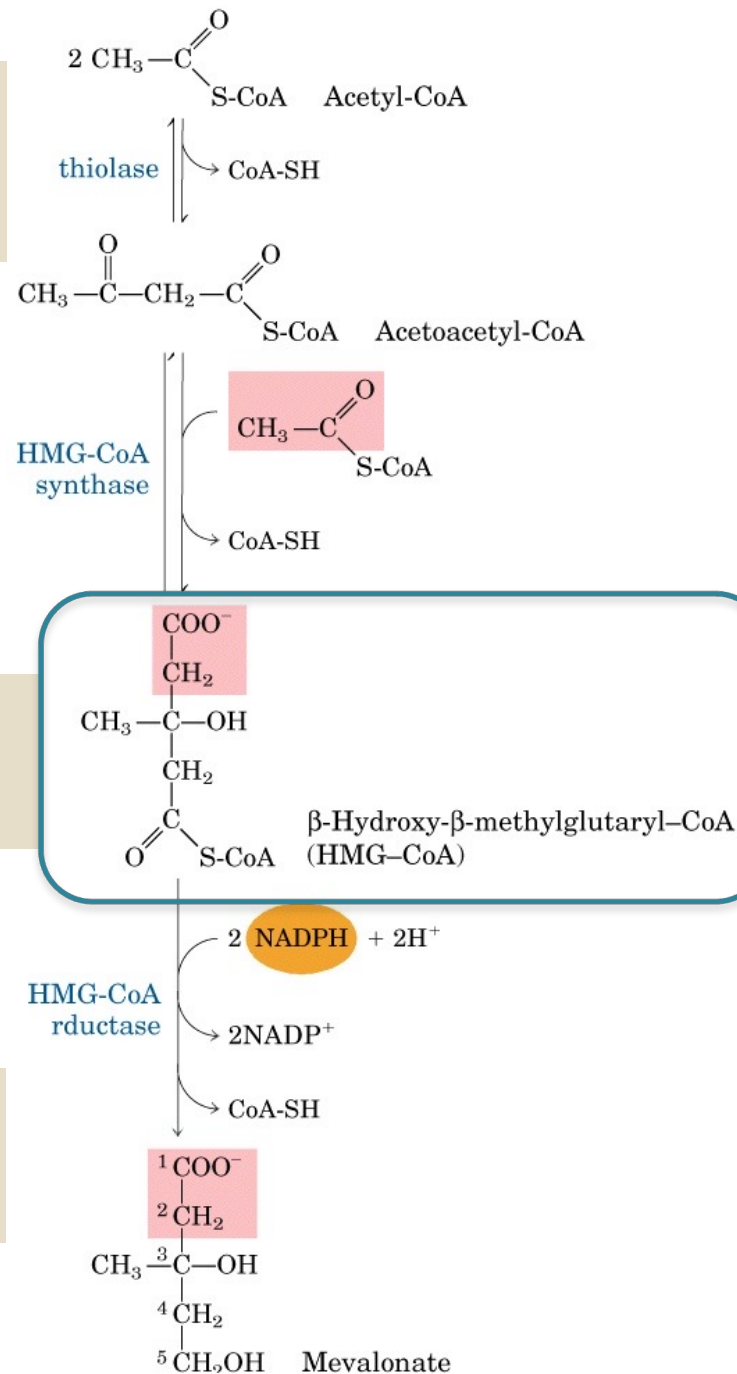


FIGURE 23.26 The formation of ketone bodies, synthesized primarily in liver mitochondria.

•ΣΤΑΔΙΟ 1 :

(α) Σύνθεση μεβαλονικού,

•από 3 μόρια οξικού και συμμετοχή 2 NADPH

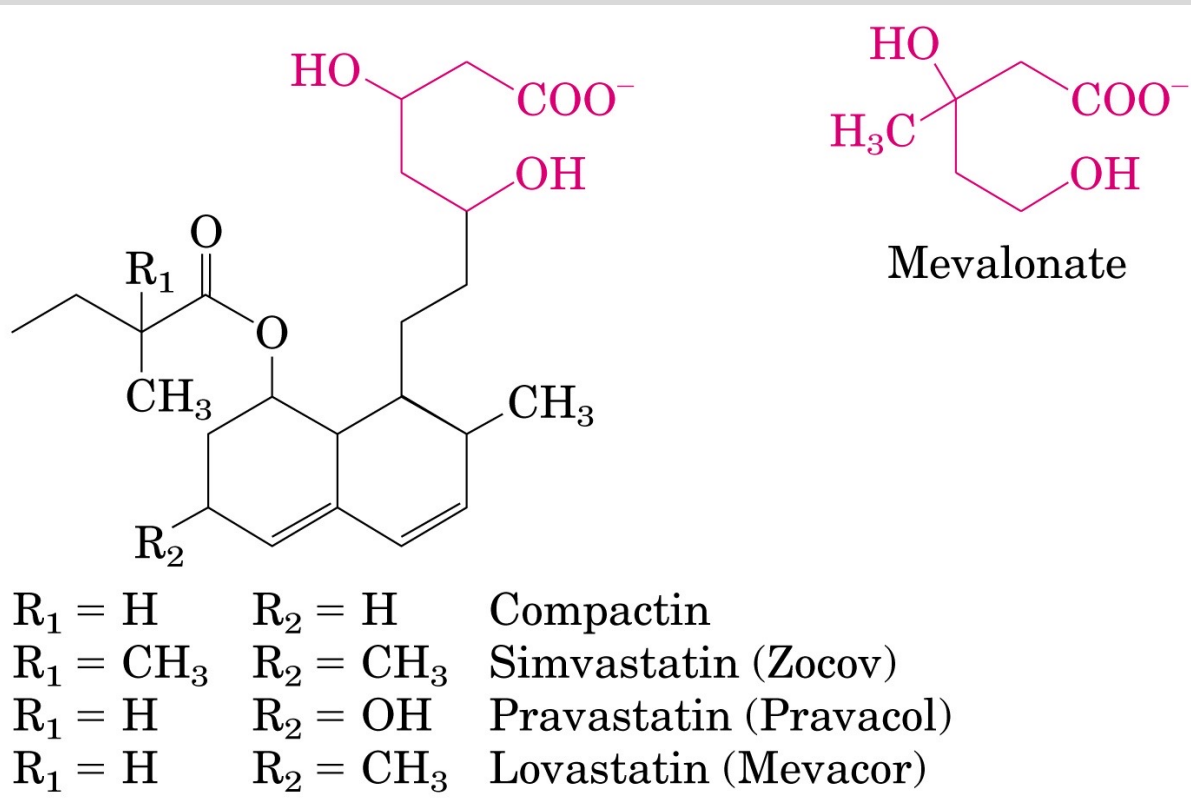


HMG-CoA,
υδροξυ-μεθυλο-
γλουταρυλο-συνένζυμο A

Αναγωγή HMG-CoA,
Το καθοριστικό βήμα
στη σύνθεση της χοληστερόλης

•Συναγωνιστικοί αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA

Χρησιμοποιούνται ως φάρμακα για την αναστολή της σύνθεσης της χοληστερόλης (statin drugs)

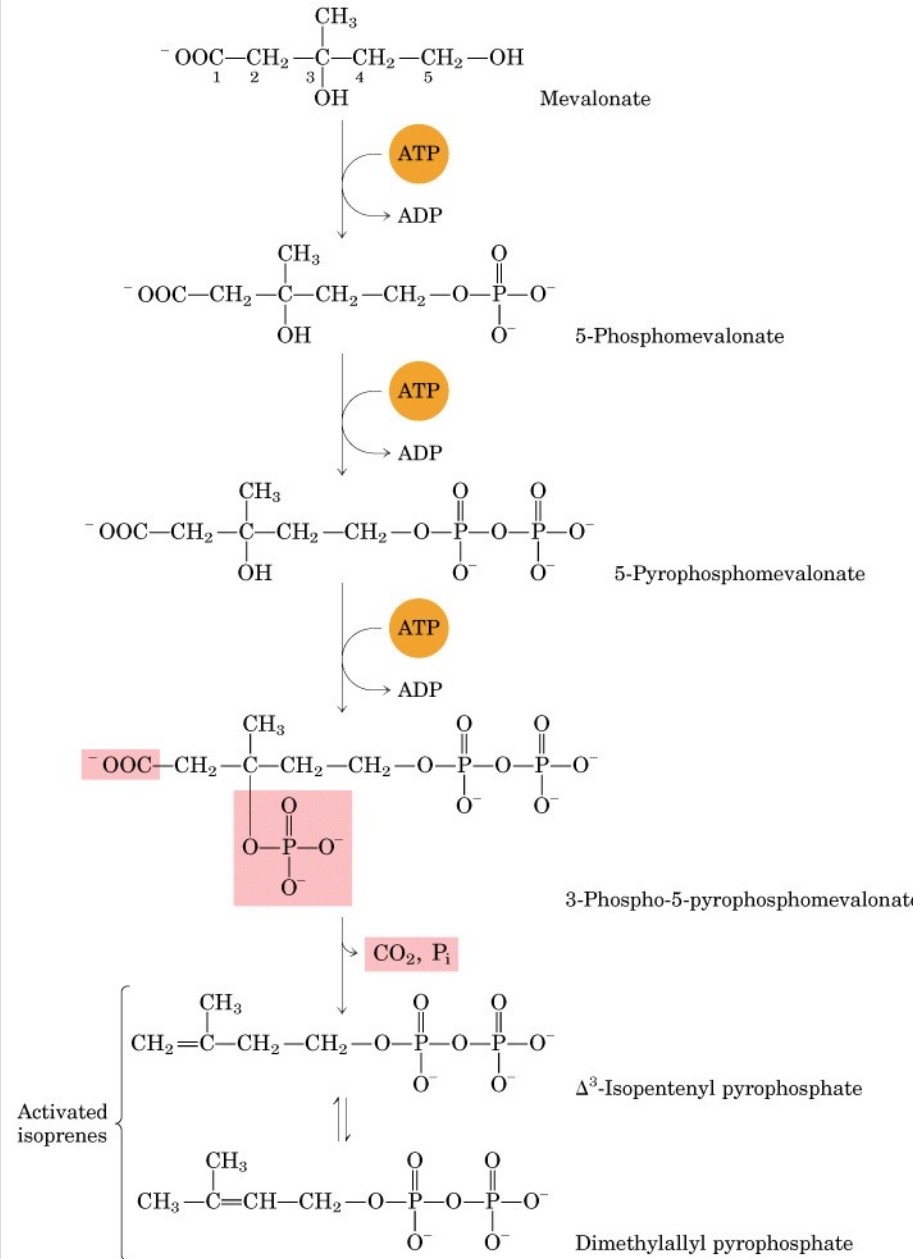
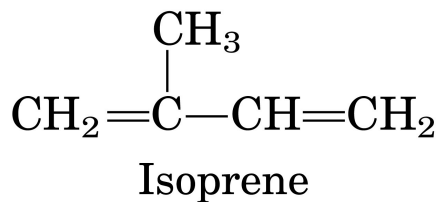


Lipitor

Σταδιο 1: (β) Σύνθεση πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου

Το μεβαλονικό φωσφορυλιώνεται με 3 συνεχόμενες φωσφορυλιώσεις από το ATP προς το πυροφωσφορικό του παράγωγο (PPi – mevalonate)

Ακολουθεί αποκαρβοξυλίωση από την αποκαρβοξυλίωση του πυροφωσφο-μεβαλονικού που παράγει το πυροφωσφορικό **ΙΣΟΠΕΝΤΕΝΥΛΙΟ**



Σταδιο 2:

Σύνθεση σκουαλενίου από 6 μόρια πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου

Συμπύκνωση 2 μόρια
πυροφωσφορικού
ισοπεντενυλίου (C5)



Πυροφωσφορικό
γερανύλιο (C10)



+ 1 πυροφωσφορικό
ισοπεντενυλίου (C5)

2

Πυροφωσφορικό
φαρνεσύλιο (C15)



Σκουαλένιο (C30)

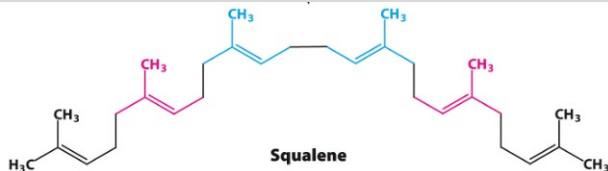


Figure 29.9
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education

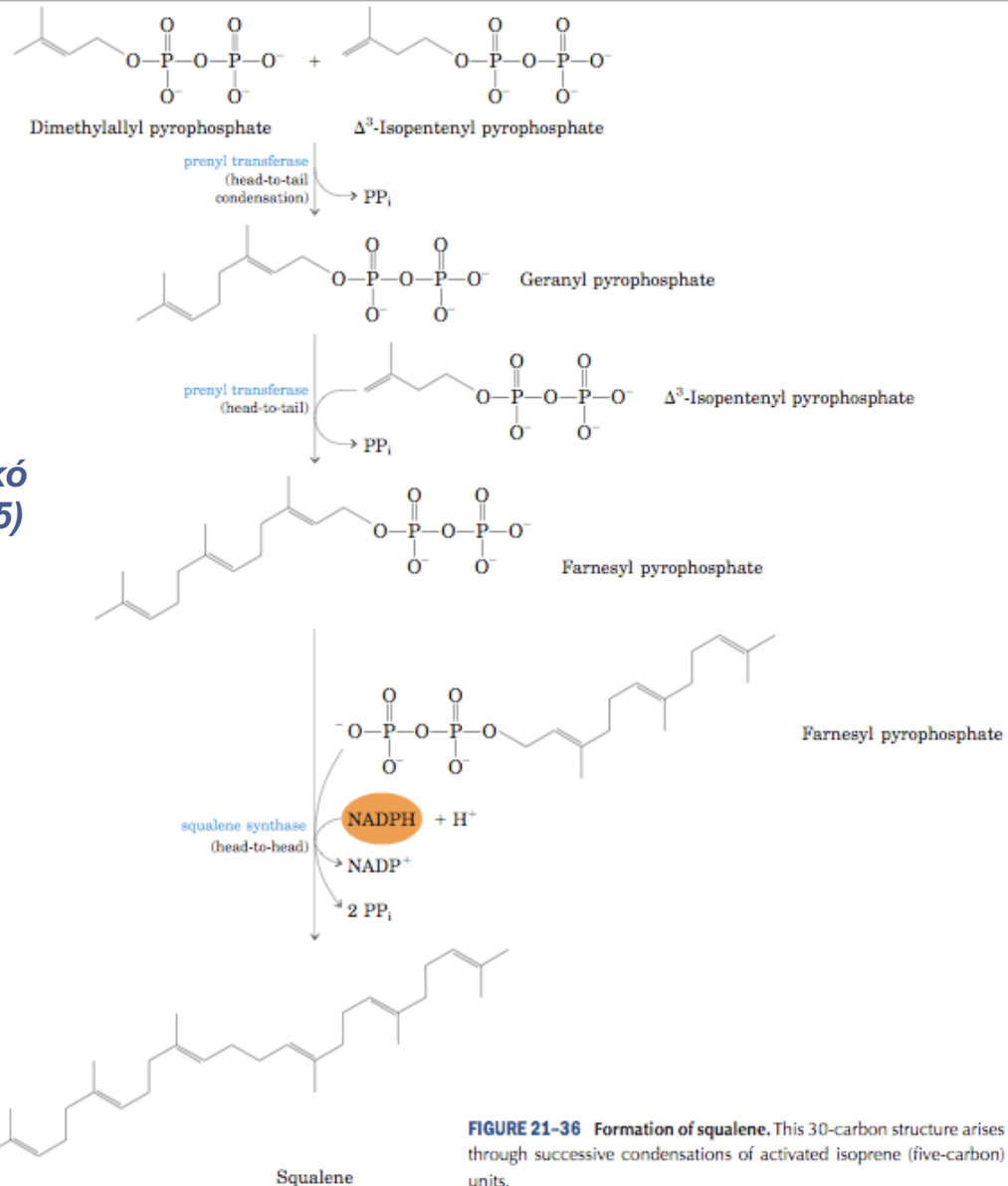
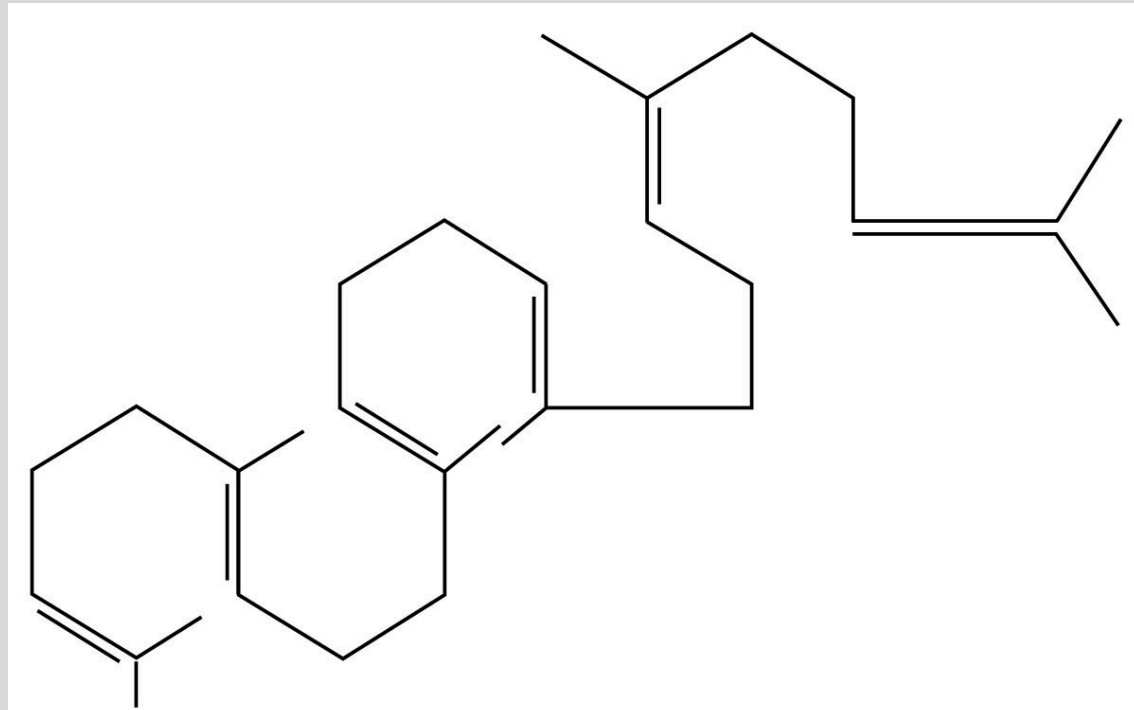
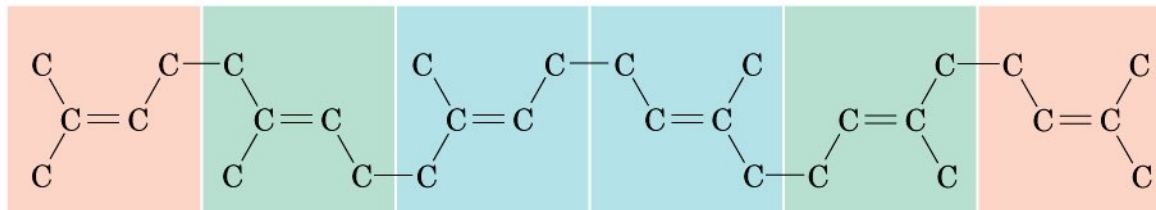


FIGURE 21-36 Formation of squalene. This 30-carbon structure arises through successive condensations of activated isoprene (five-carbon) units.

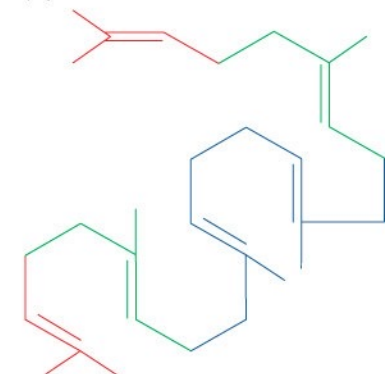
Figure 18.34 Structure of squalene (C₃₀).



(a)

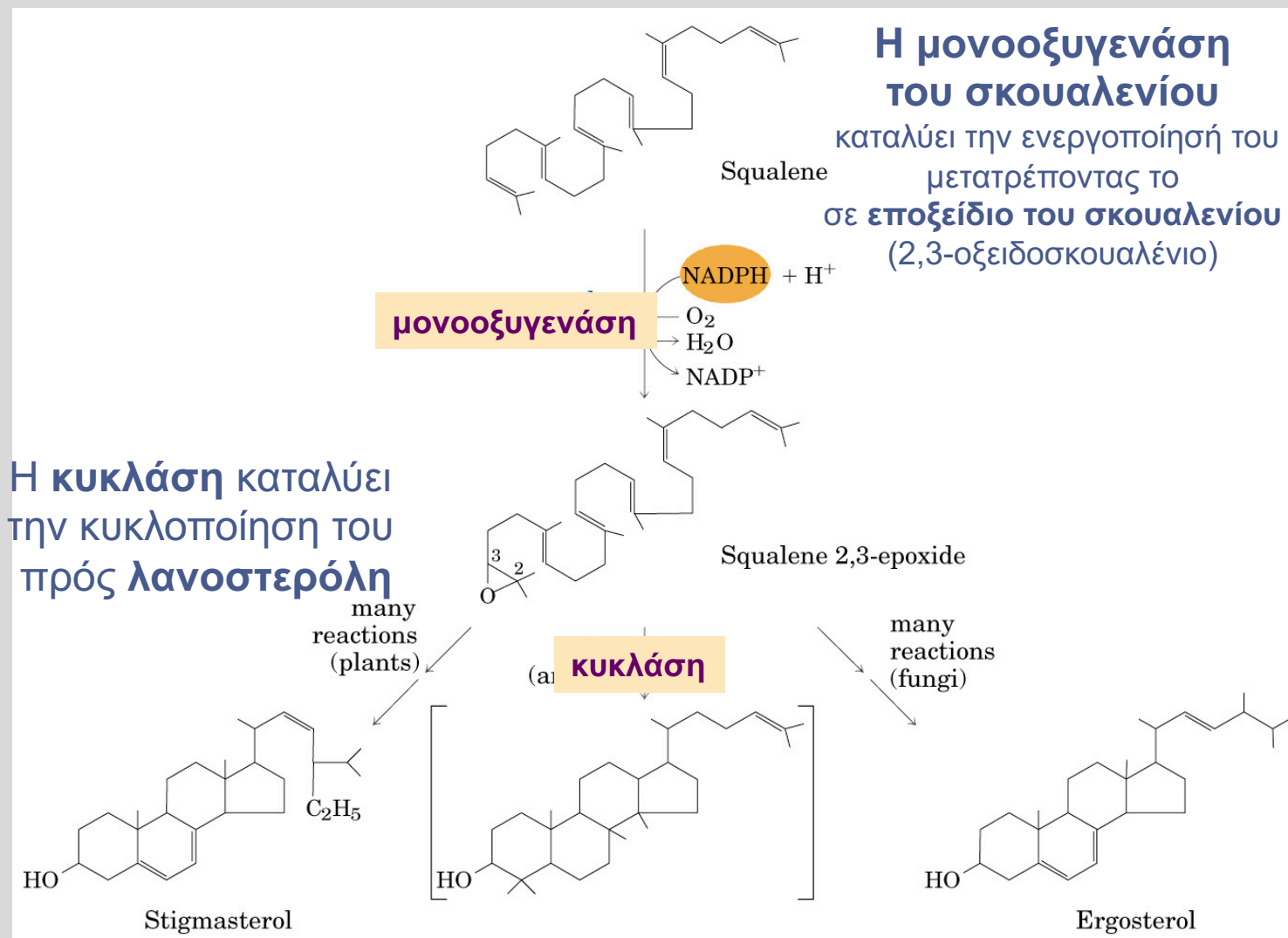


(b)

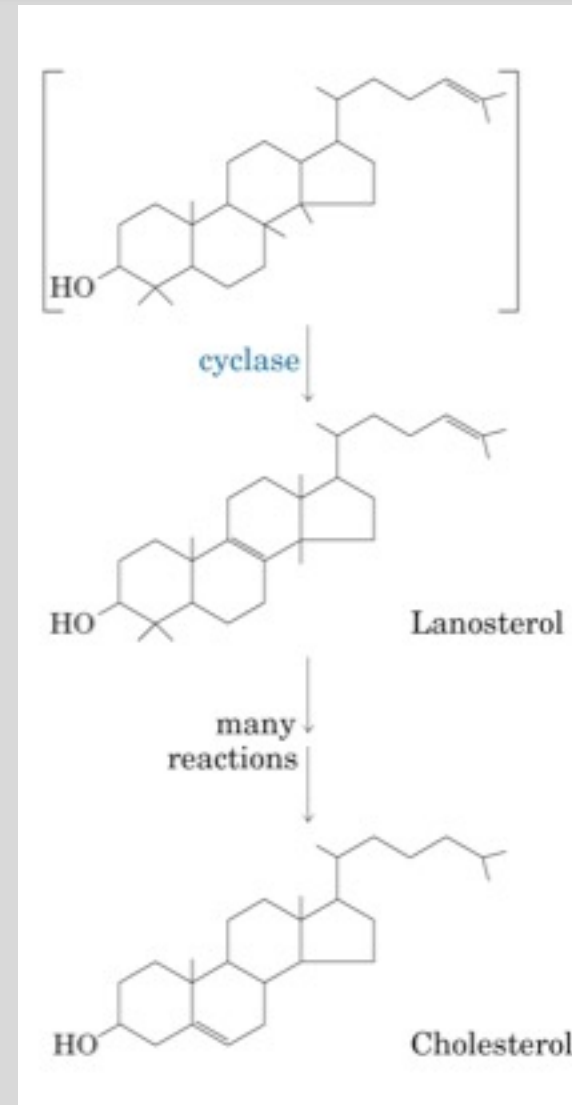
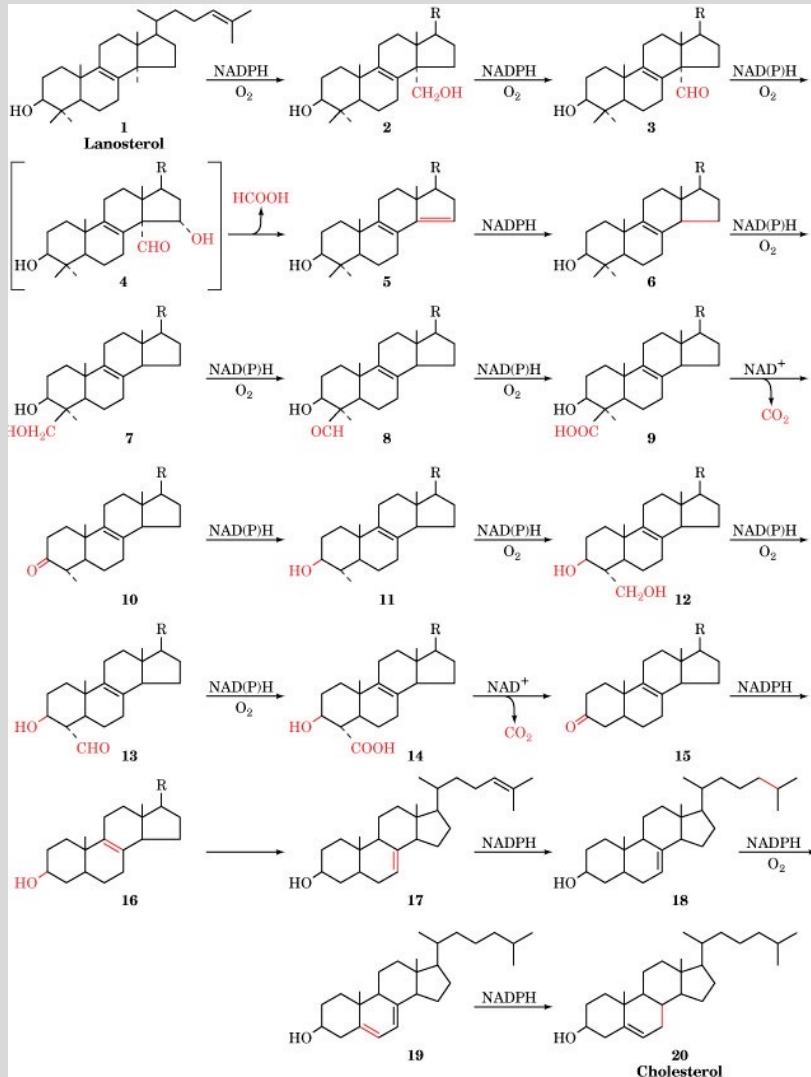


•Σταδιο 3:

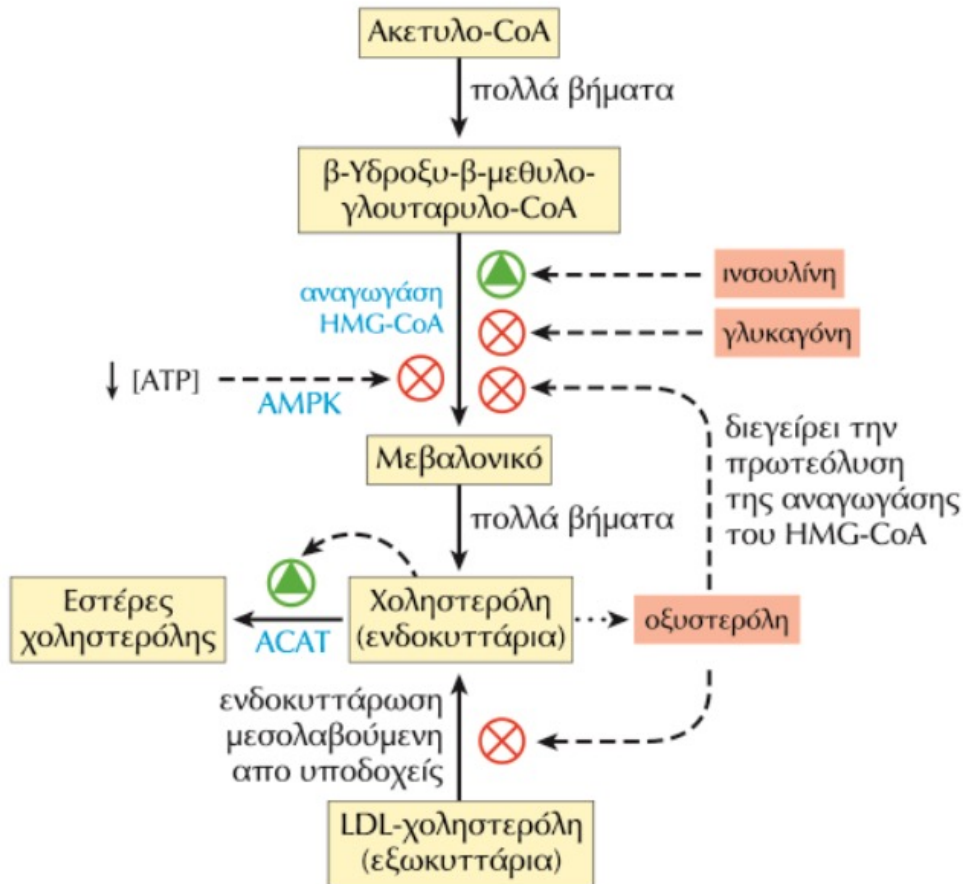
•Κυκλοποίηση σκουαλενίου, παραγωγή λανοστερόλης & χοληστερόλης



Η λανοστερόλη μετατρέπεται σε χοληστερόλη, με μια διαδικασία 19 αντιδράσεων καταλυόμενες από τα ένζυμα του ER.



ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ



ΕΙΚΟΝΑ 21-43 Η ρύθμιση της ισορροπίας σύνθεσης της χοληστερόλης συνδυάζεται με τη λήψη τροφής και την ενεργειακή κατάσταση. Η ινσουλίνη προάγει την αποφωσφορυλίωση (ενεργοποίηση) της αναγωγιάσης της HMG-CoA. Η γλυκαγόνη προάγει τη φωσφορυλίωσή της (αδρανοποίηση), και η AMP-εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση AMPK, όταν ενεργοποιείται από χαμηλή [ATP] σε σχέση με [AMP], φωσφορυλιώνει και απενεργοποιεί την HMG-CoA αναγωγιάση. Οι μεταβολίτες οξυστερόλης της χοληστερόλης (για παράδειγμα, 24(S)-υδροξυχοληστερόλη) διεγείρουν την πρωτεόλυση της HMG-CoA αναγωγιάσης.

Τα επίπεδα της Αναγωγιάσης του HMG-CoA ελέγχονται από :

- το μεβαλονικό
- Τη χοληστερόλη της διαίτας

- Η αύξηση της χοληστερόλης προκαλεί την πρωτεόλυσή της.

Η δράση της αναγωγιάσης Αναστέλλεται με φωσφορυλίωση (AMP-Dependent Protein Kinase),

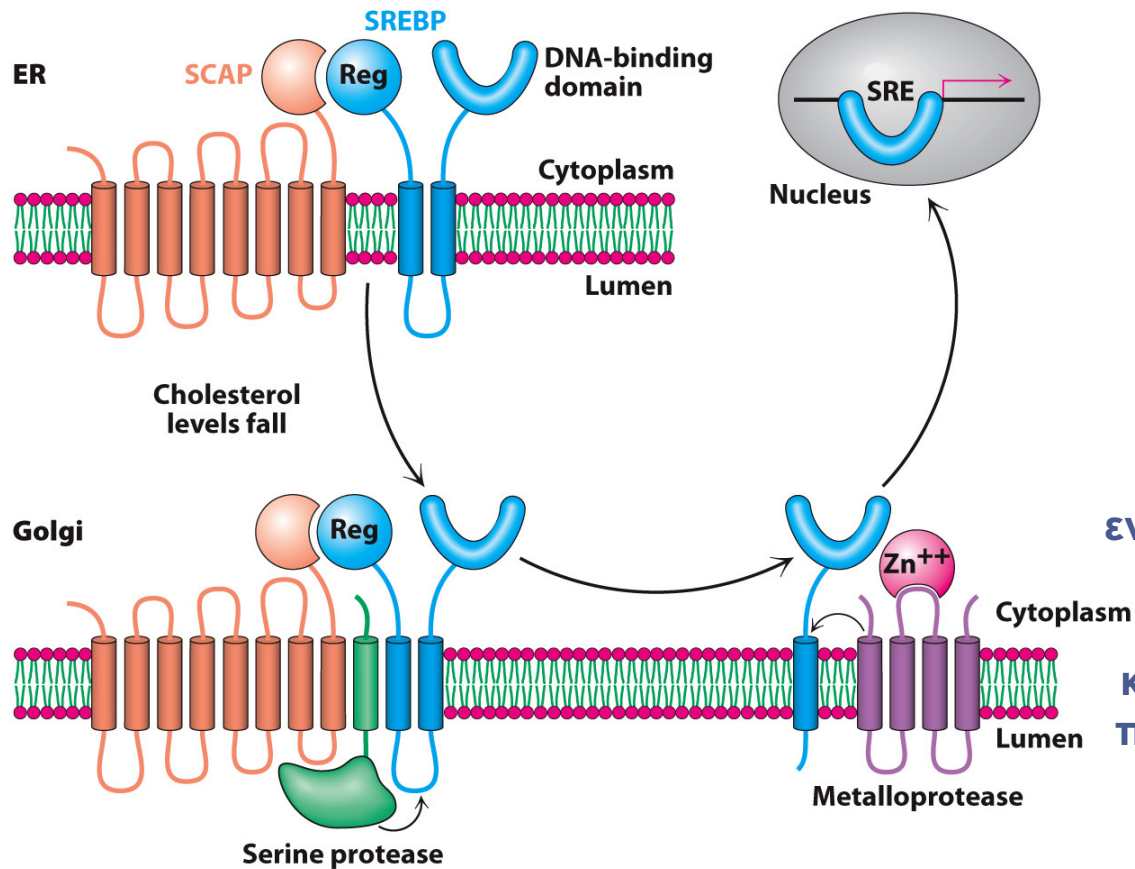
Χαμηλά επίπεδα ATP οδηγούν σε :

- ενεργή κινάση
- Φωσφορυλίωση
- ανενεργή αναγωγιάση
- αναστολή σύνθεσης χοληστερόλης

Ρύθμιση της Αναγωγή του HMG-CoA σε μεταγραφικό επίπεδο

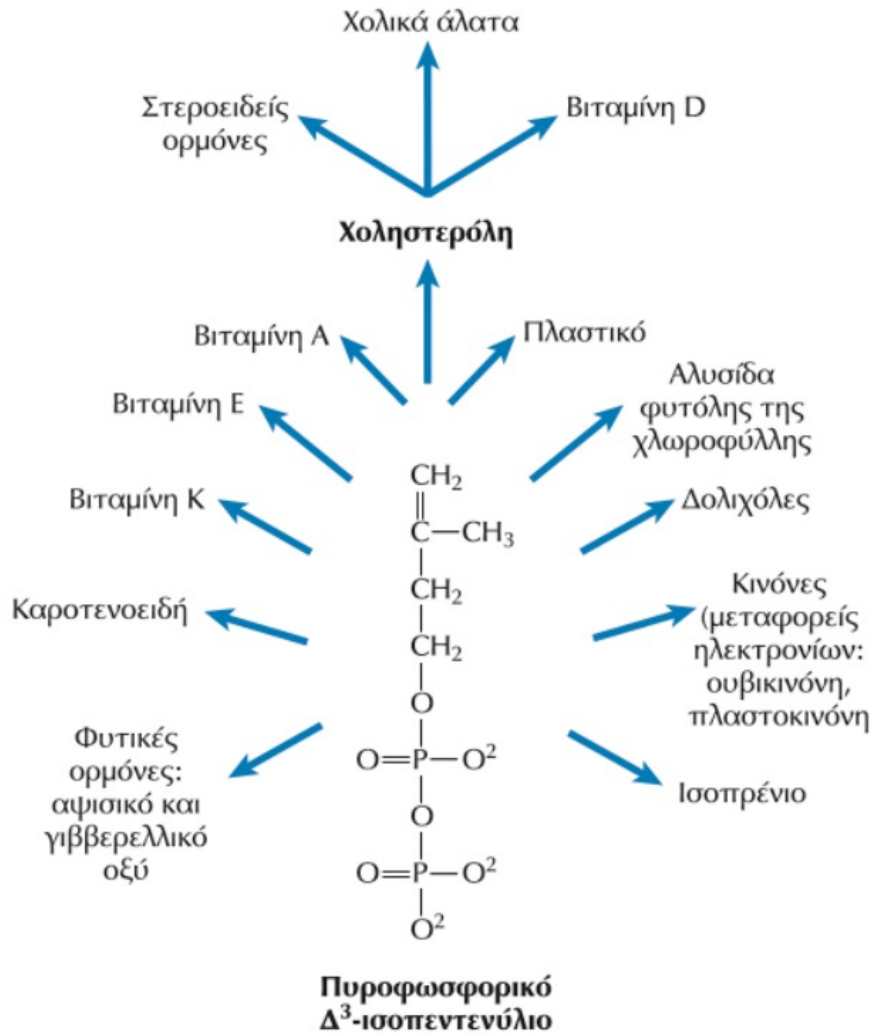
SREBP (sterol regulatory element binding proteins)

ρυθμίζουν τη σύνθεση της χοληστερόλης και των λιπαρών οξέων



Σε χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης ο SREBP-2 που είναι προσδεμένος σε μια προδρομη μεμβρανική πρωτεΐνη, τη SCAP, απελευθερώνεται και ενεργοποιεί τη μεταγραφή της HMG-CoA αναγωγάσης και άλλων ενζύμων στην πορεία της σύνθεσης της χοληστερόλης

•ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΤΥΧΕΣ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ

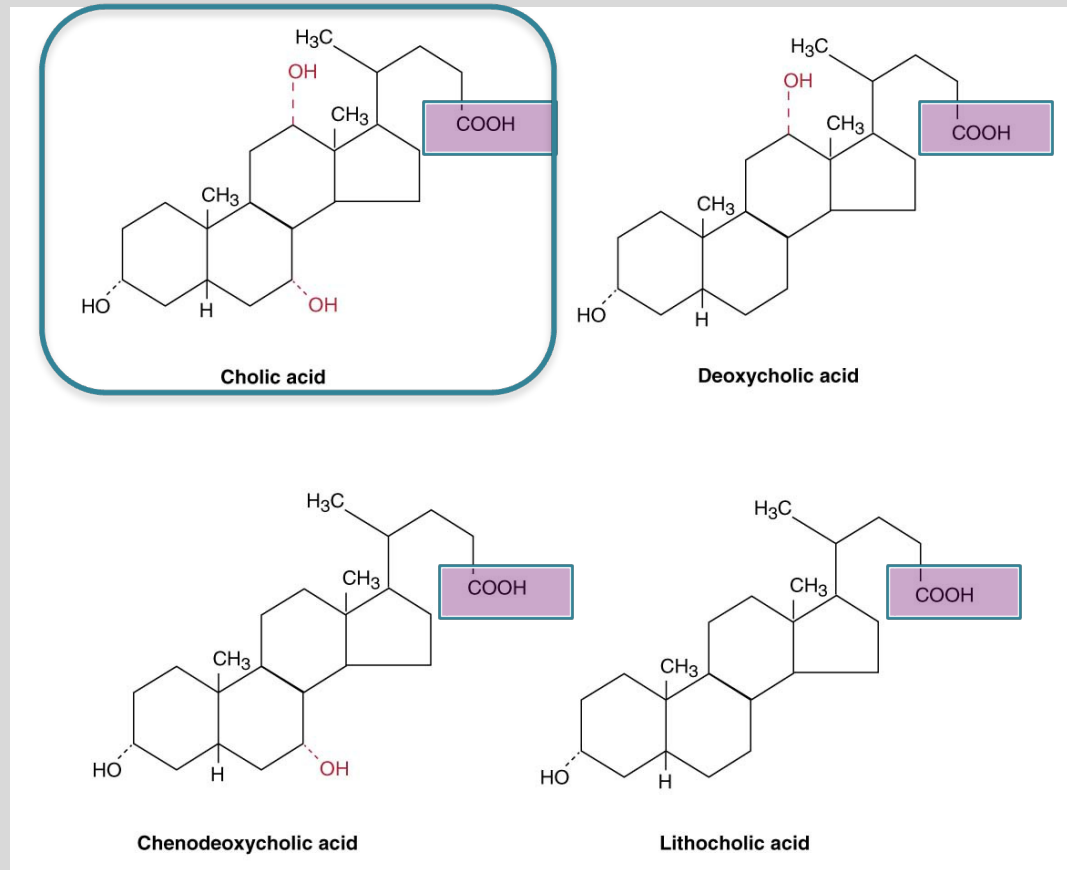


- Χολικά άλατα
- Στεροειδείς ορμόνες
- Βιταμίνη D

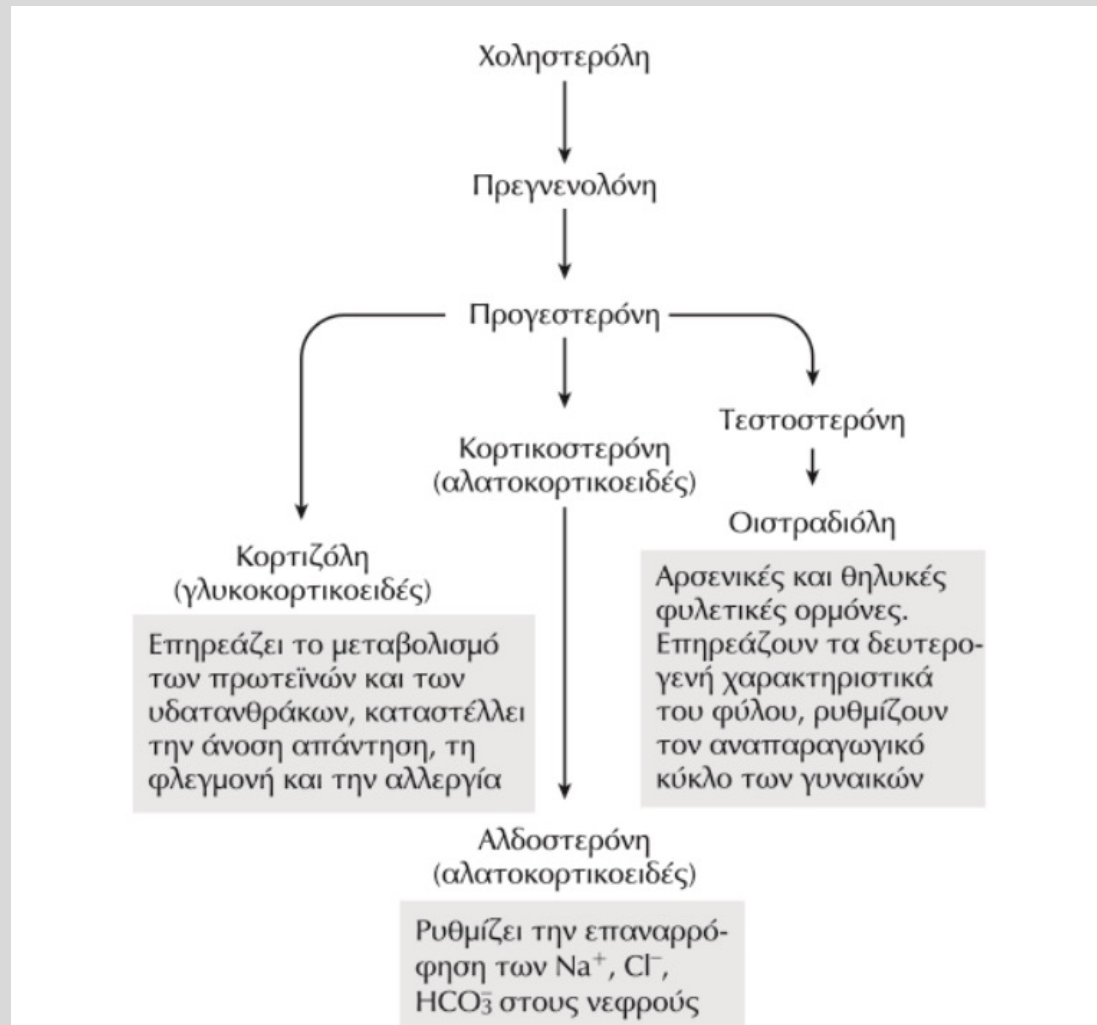
ΕΙΚΟΝΑ 21-50 Επισκόπηση της βιοσύνθεσης των ισοπρενοειδών. Η δομή των περισσότερων από αυτά τα τελικά προϊόντα δίνεται στο Κεφάλαιο 10.

ΧΟΛΙΚΑ (ΟΞΕΑ) ΑΛΑΤΑ

• Πολικά παράγωγα της χοληστερόλης. Τα χολικά άλατα **συντίθενται στο ήπαρ και αποθηκεύονται στη χολή**, απ όπου απελευθερώνονται στο λεπτό έντερο για τη διαλυτοποίηση των λιπών της διαίτας (απορροπαντικά).



•**ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ** : πρόδρομη ένωση των στεροειδών ορμονών
(προγεστερόνη, γλυκοκορτικοειδή, αλατοκορτικοειδή, ανδρογόνα, οιστρογόνα)



ΕΙΚΟΝΑ 21-48 Ορισμένες στεροειδείς ορμόνες που προέρχονται από τη χοληστερόλη. Η δομή ορισμένων από αυτές τις ενώσεις παρουσιάζεται στην Εικόνα 10-18.

•Βιταμίνης D3 (χολησβεστιοφερόλη)

•Η 7-δεϋδροχοληστερόλη φωτολύεται από UV ακτινοβολία προς προβιταμίνη D3, η οποία στην συνέχεια ισομερειώνεται προς βιταμίνη D3

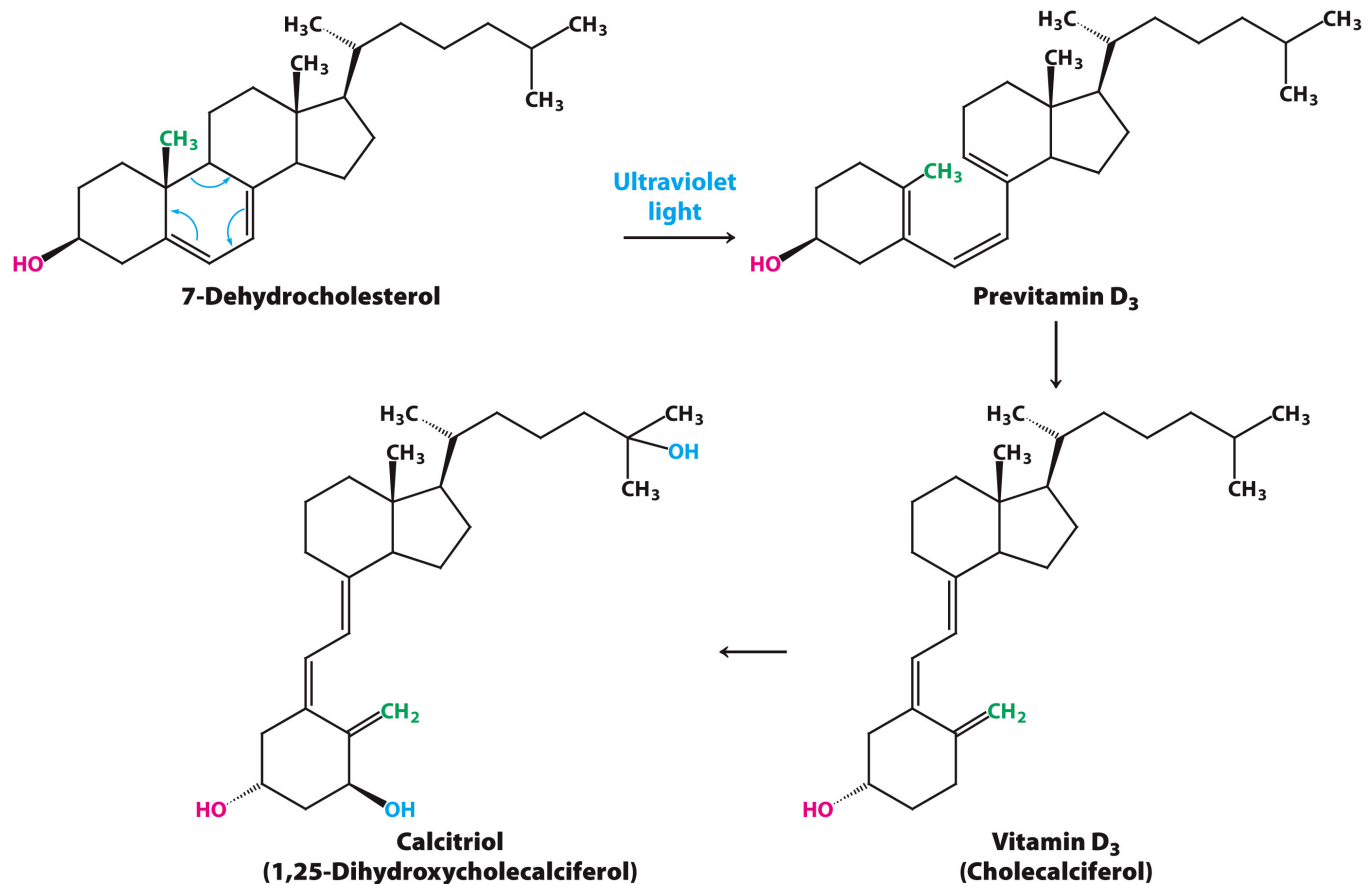
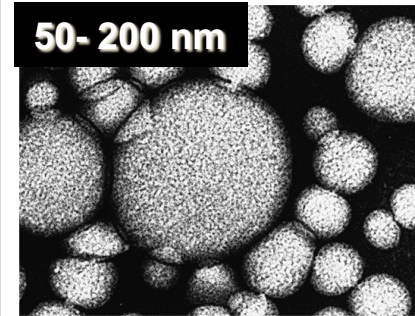
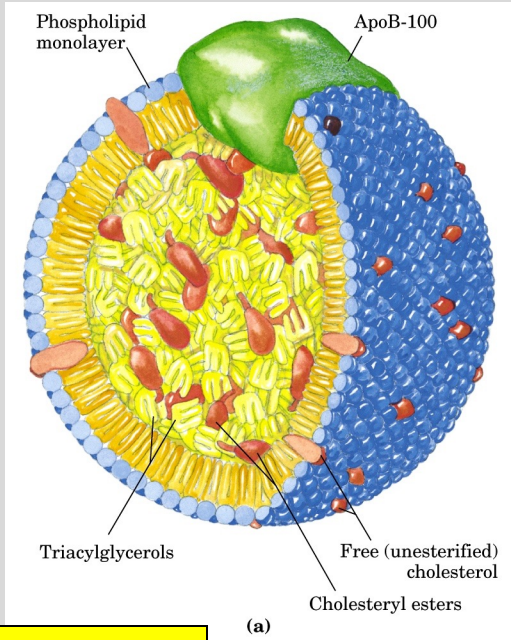


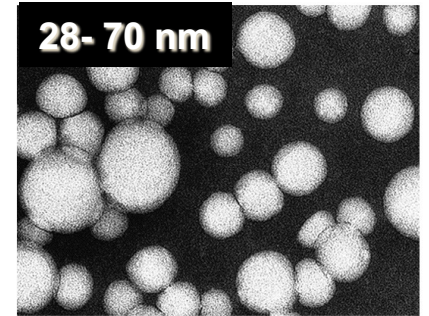
Figure 29.21
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education

ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

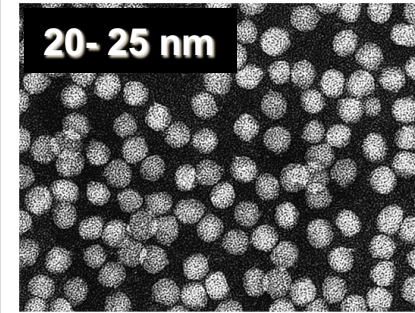
σφαιρικά σύμπλοκα με υδρόφοβο πυρήνα (λιπίδια) και πρωτεΐνη στην επιφάνεια



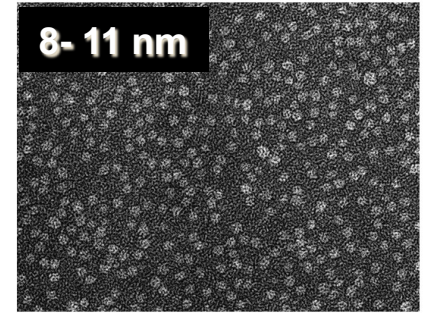
Chylomicrons (x60,000)



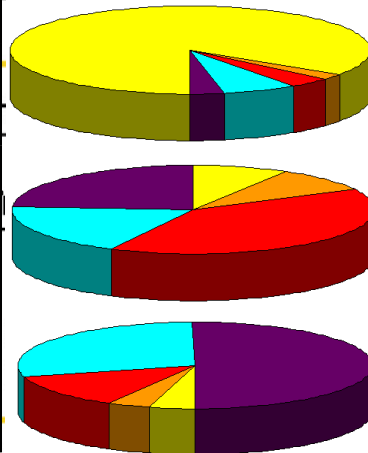
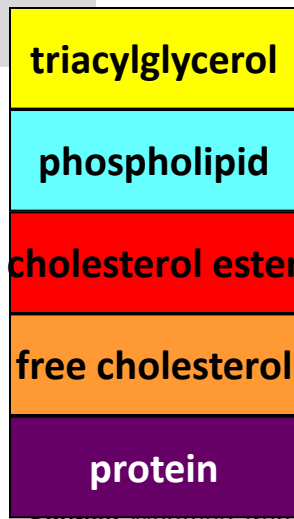
VLDL (x180,000)



LDL (x180,000)



HDL (x180,000)



Source: modified from

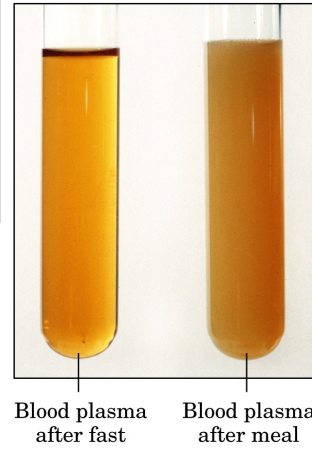
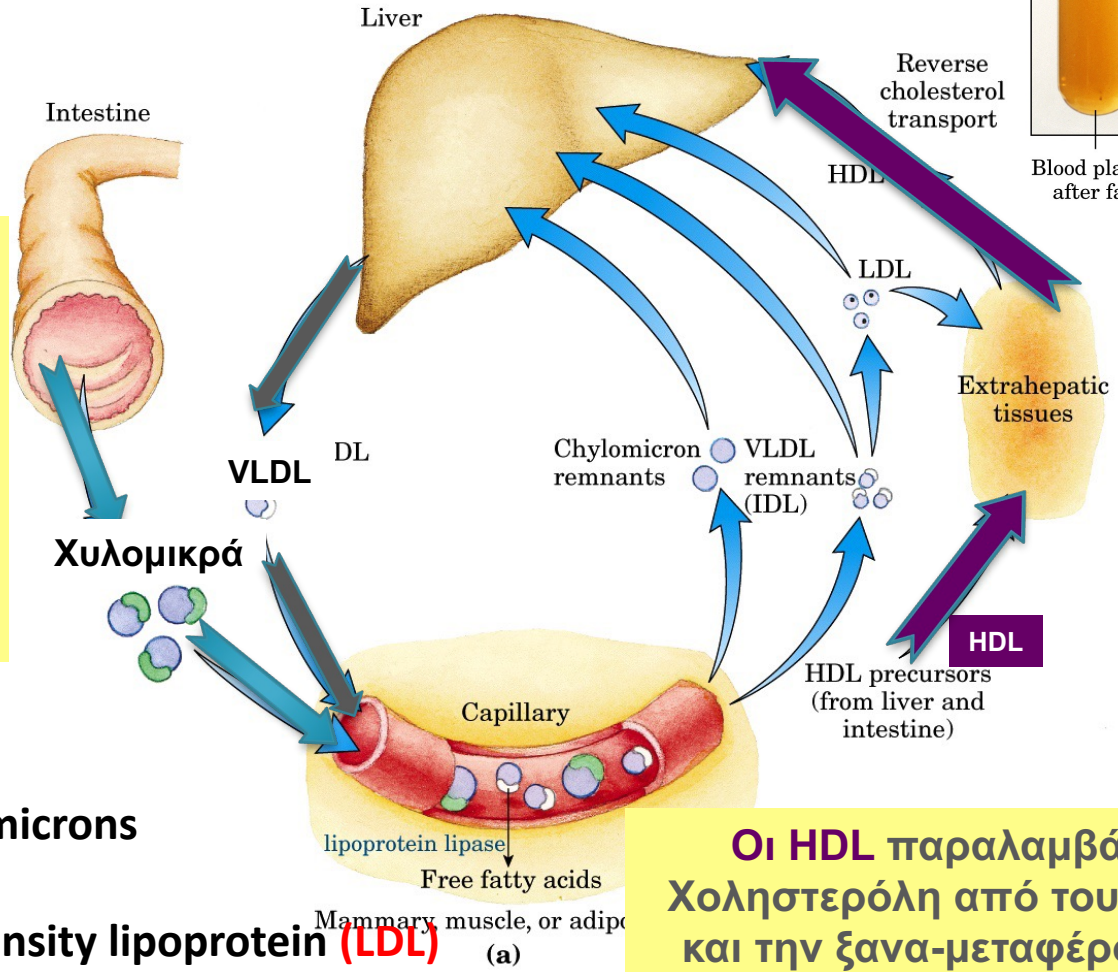
- Chylomicrons
- Low density lipoprotein (LDL)
- High density lipoprotein (HDL)

atherosclerosis and nutrition. *Nutr. Int.* 2, 290 – 297.

•Ρόλος λιποπρωτεϊνών : Μεταφορά λιπιδίων

Οι **VLDL** μεταφέρουν την περίσσεια των συντιθέμενων στο ήπαρ TAG και χοληστερόλη στο λιπώδη (και μυϊκό) ιστό

Τα **χυλομικρά** μεταφέρουν τα λίπη (τις TAG) της διαίτας (έντερο) στους ιστούς, όπου θα αποθηκευτούν ή θα χρησιμοποιηθούν ως καύσιμα



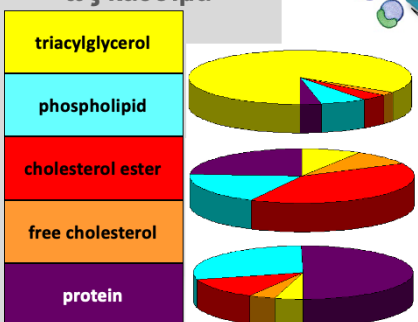
(b)

• Chylomicrons

• Low density lipoprotein (LDL)

• High density lipoprotein (HDL)

Οι **HDL** παραλαμβάνουν χοληστερόλη από τους ιστούς και την ξανα-μεταφέρουν στο ήπαρ, όπου και μετατρέπεται σε χολικά άλατα



•Απο-λιποπρωτεΐνες που έχουν ταυτοποιηθεί στο πλάσμα του αίματος

table 21–3

Apolipoproteins of the Human Plasma Lipoproteins

Apolipoprotein	Molecular weight	Lipoprotein association	Function (if known)
ApoA-I	28,331	HDL	Activates LCAT; interacts with ABC transporter
ApoA-II	17,380	HDL	
ApoA-IV	44,000	Chylomicrons, HDL	
ApoB-48	240,000	Chylomicrons	
ApoB-100	513,000	VLDL, LDL	Binds to LDL receptor
ApoC-I	7,000	VLDL, HDL	
ApoC-II	8,837	Chylomicrons, VLDL, HDL	Activates lipoprotein lipase
ApoC-III	8,751	Chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibits lipoprotein lipase
ApoD	32,500	HDL	
ApoE	34,145	Chylomicrons, VLDL, HDL	Triggers clearance of VLDL and chylomicron remnants

Source: Modified from Vance, D.E. & Vance, J.E. (eds) (1985) *Biochemistry of Lipids and Membranes*. The Benjamin/Cummings Publishing Company, Menlo Park, CA.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ – ΣΥΝΟΨΗ (1)

ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ :

- α) Αποθήκες ενέργειας, διότι είναι πλιό αναγμένα μύρια απο τους τους υδατάνθρακες,
- β) υδρόφοβα μύρια, συστατικά μεμβρανών

- Τα ζωϊκά ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ έχουν C12-C24, με πλιό κοινά τα:
- **Παλμιτικό (C16) το πρώτο λιπ. οξύ που βιοσυντίθεται**
- – Στεατικό (C18) – Αραχιδικό (C20)

•**β-οξειδωση** : Σταδιακή απομάκρυνση ομάδων 2C ως Acetyl-CoA, μέσω 4 αντιδράσεων (2 οξειδώσεις, 1 ενυδάτωση, 1 θειόλυση).

Απόδοση : Από 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, ΑΛΛΑ και 2 φωσφορικοί δεσμοί καταναλώνονται κατά τη σύνθεση του Acyl-CoA

ΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΜΕ >14 C ΔΙΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΙΣ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ ΤΟΥ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΟΥ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ **ΚΑΡΝΙΤΙΝΗΣ**

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ – ΣΥΝΟΨΗ (2)

- Το **ακετυλ-CoA** είναι φορέας ενεργοπ. ακετυλο-ομάδων και σημαντικό ενδιάμεσο του μεταβολισμού, παρέχει ενέργεια, μέσω κ. Krebs, και κετονοσωμάτων
- Η παραγωγή και **εξαγωγή των κετονοσωμάτων από το ήπαρ** απελευθερώνει CoA για τη β-οξείδωση.
- Το **καθοριστικό βήμα** της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων είναι η αντίδραση της **καρβοξυλάσης του Acetyl-CoA**
- Το **Μηλονυλο-CoA** είναι η πρόδρομη ένωση της βιοσύνθεσης των λιπ. οξέων και αναστολέας της οξείδωσης (τρανσφεράση της καρνιτινης)
- Το **κιτρικό** αποτελεί πρόδρομη ένωση του κυτταροπλ. ακετυλ-CoA (βιοσυνθέσεις), και **αναστεολέα της γλυκόλυσης και ενεργοποιητή της Βιοσύνθεσης των λιπ. Οξέων.**

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ – ΣΥΝΟΨΗ (3)

- Όταν ένας οργανισμός διαθέτει παραπάνω ενέργεια από ότι χρειάζεται την αποθηκεύει με **μορφή τριάκυλογλυκερολών** (ήπαρ, λιπ ιστός)

- Πρόδρομη ένωση στη σύνθεση των TAGs είναι η **P-γλυκερόλη** (γλυκονεογένεση, γλυκερονεογένεση)

Το υδροξυ-μεθυλο-γλουταρυλο-συνένζυμο A ή **HMG-CoA** είναι η πρόδρομη ένωση για τη σύνθεση της χοληστερόλης, (και ενδιάμεσο στην πορεία σύνθεσης κετοσωματίων από ακετυλο-CoA).

- Η **αναγωγή του HMG-CoA** αποτελεί το καθοριστικό βήμα (rate-limiting) για τη σύνθεση της χοληστερόλης

- **Συναγωνιστικοί αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA**, Χρησιμοποιούνται ως φάρμακα για την αναστολή της σύνθεσης της χοληστερόλης .