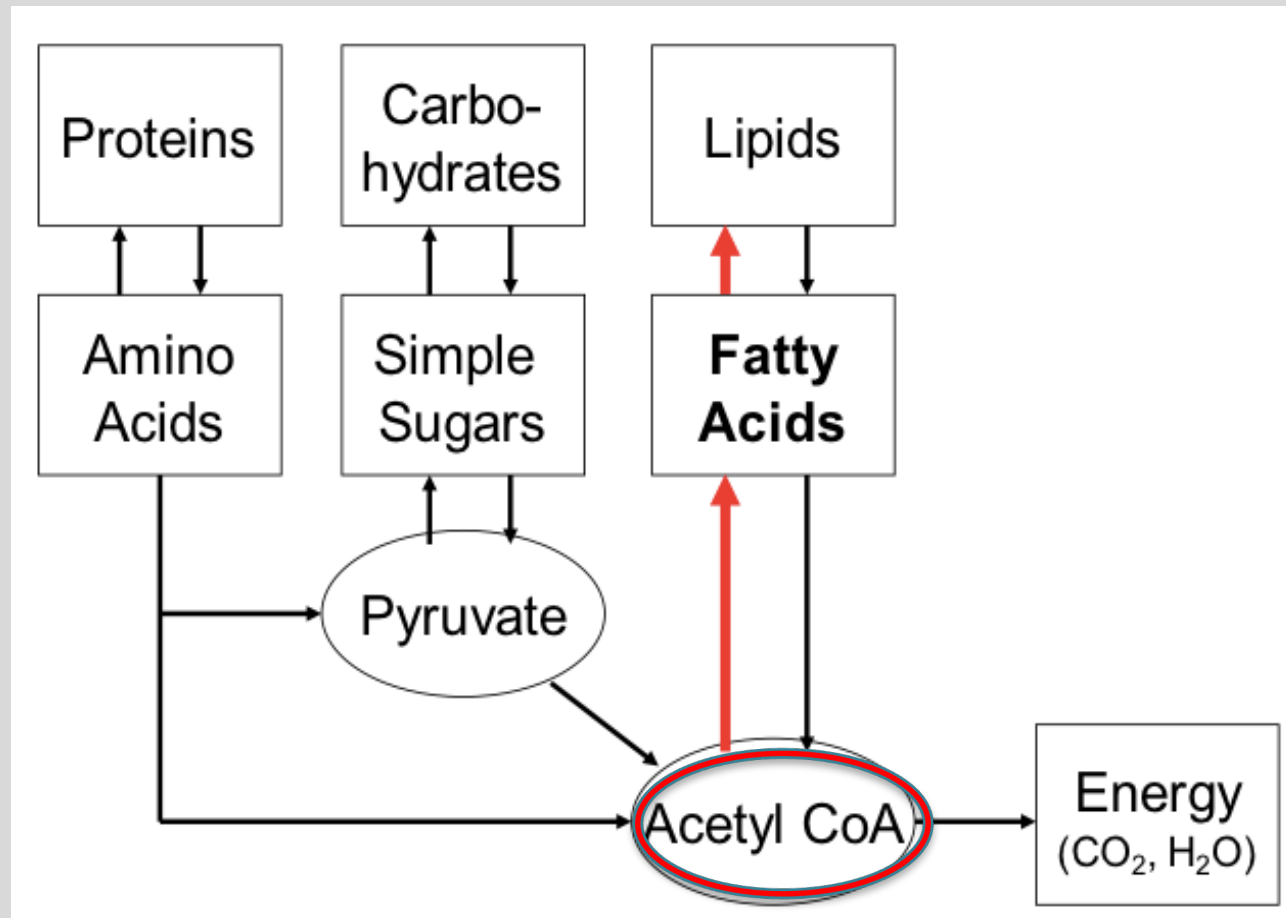


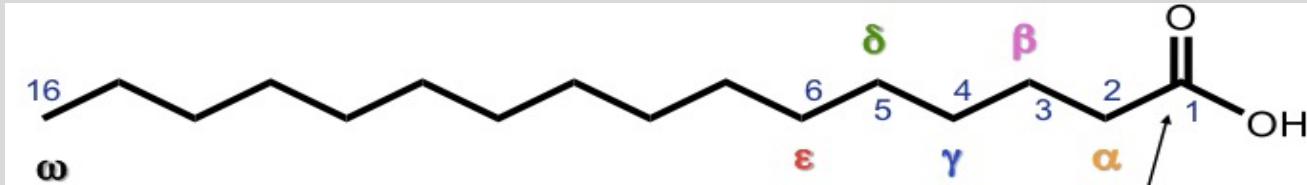
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ



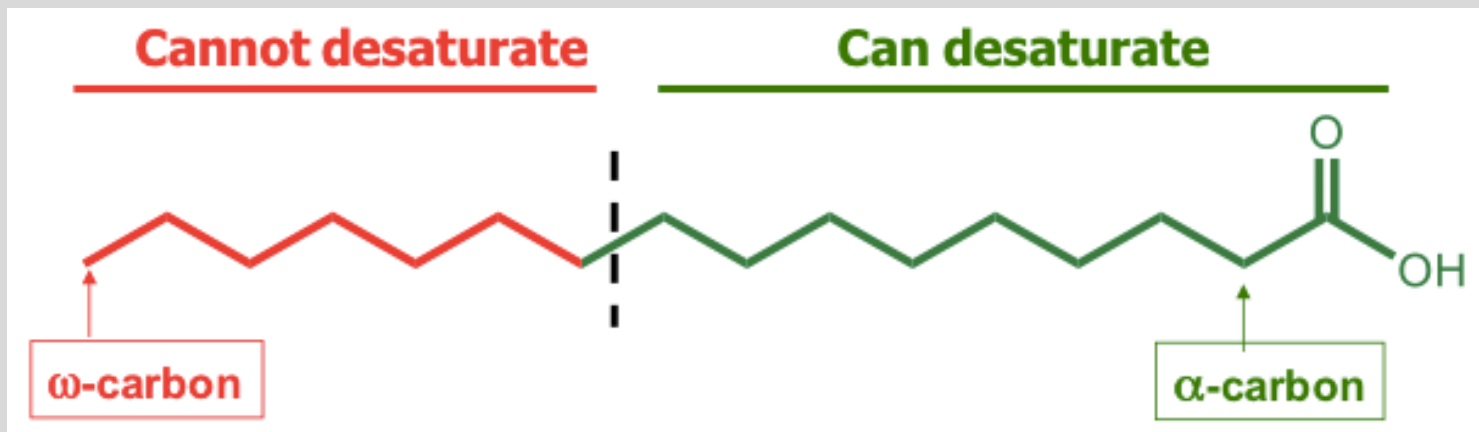
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

- 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

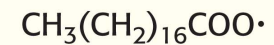
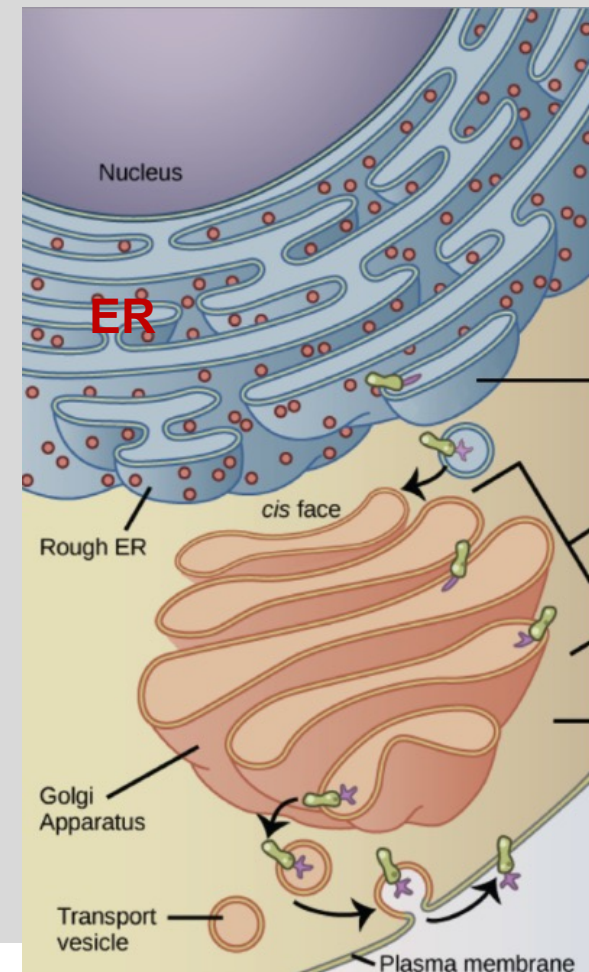


- ❑ Τα θηλαστικά μπορούν να συνθέσουν **εως Δ-9** λιπαρά οξέα.
- ❑ Τα θηλαστικά **ΔΕΝ** μπορούν να συνθέσουν **ακόρεστα** ω1 – ω 6 **ακόρεστα** λιπ οξέα

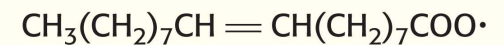


ΣΥΝΘΕΣΗ ΛΟ ΜΕ >16C ΚΑΙ ΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΛΟ

- 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)**

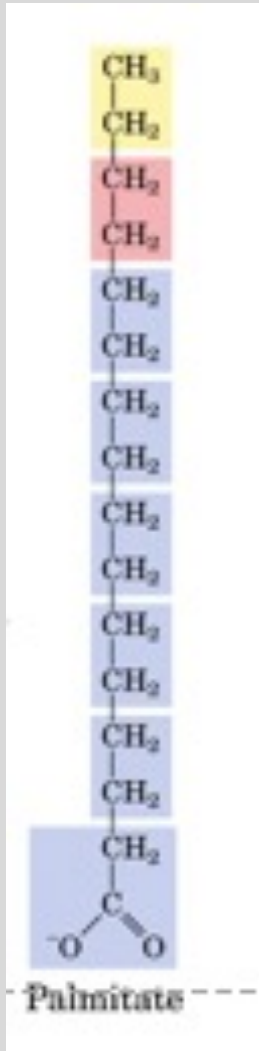


Stearate



Oleate

ΣΤΑΔΙΑ ΣΤΗ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ



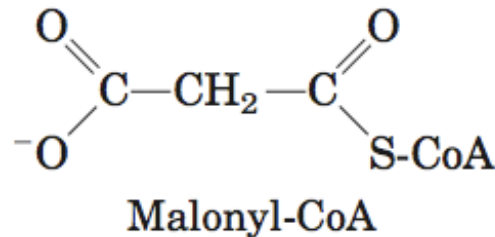
1° Μεταφορά ακετυλο-CoA από τα μιτοχόνδρια στο **κυτταρόπλασμα**.

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

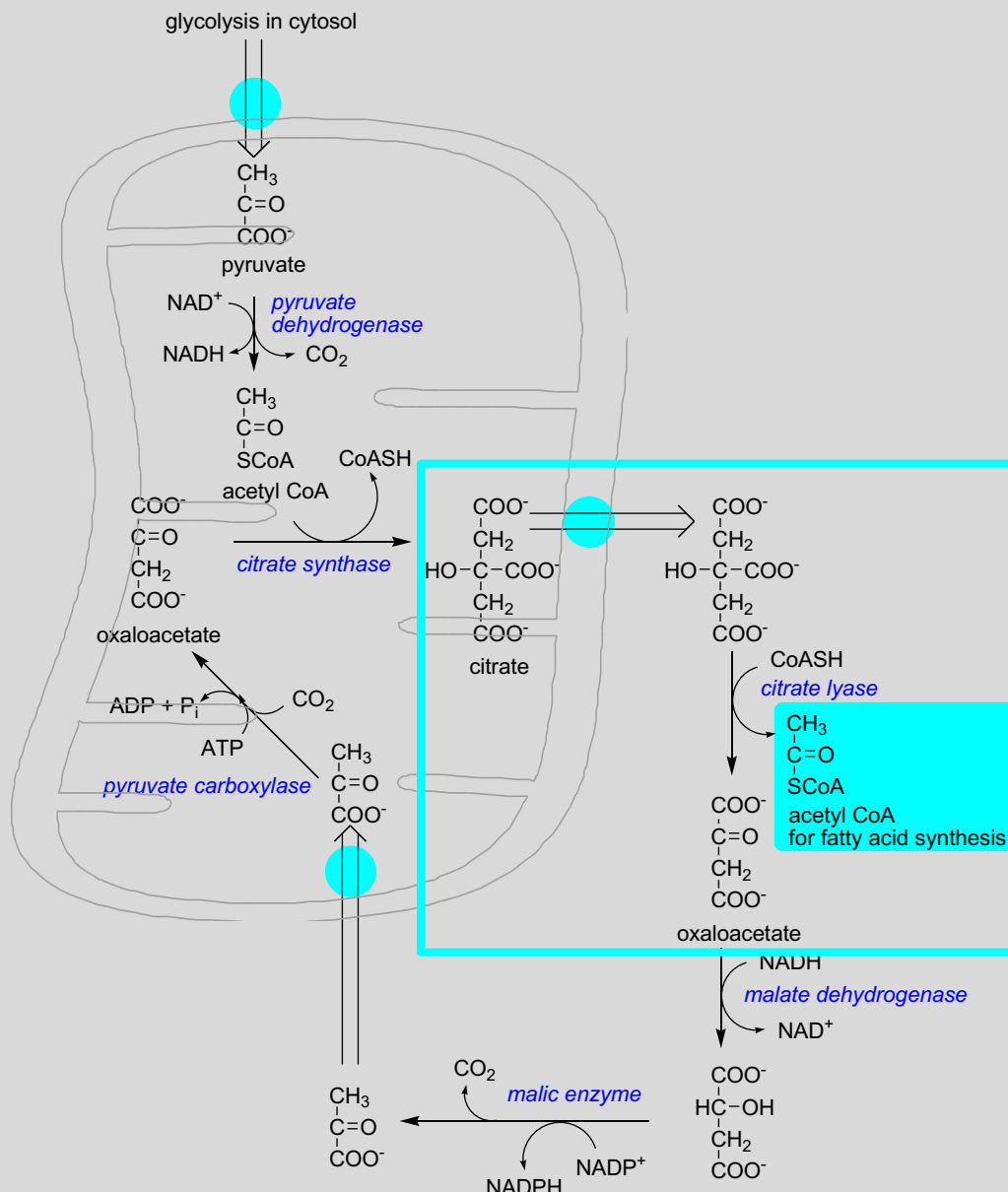
2° Ενεργοποίηση του ακετυλο-CoA, για να σχηματιστεί **μηλονυλ-CoA**.

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**.



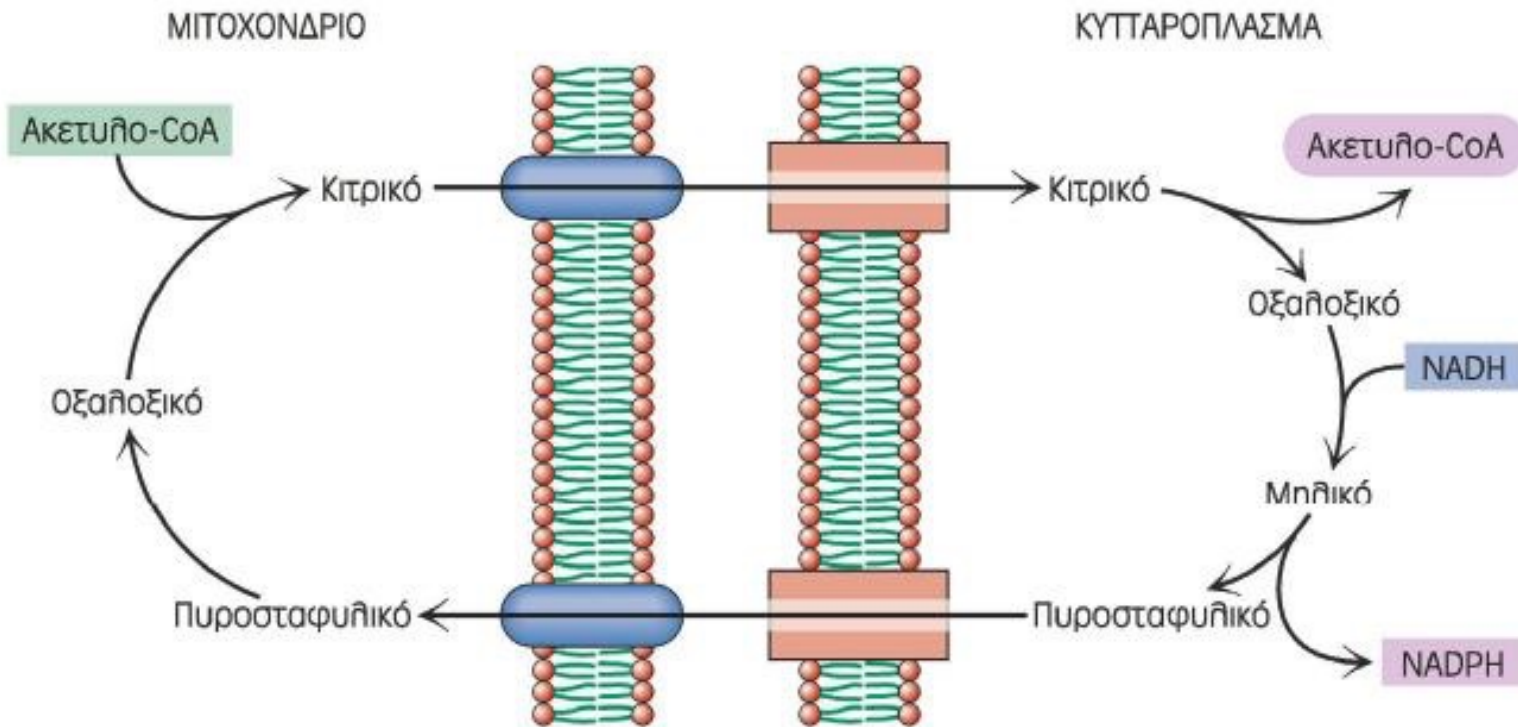
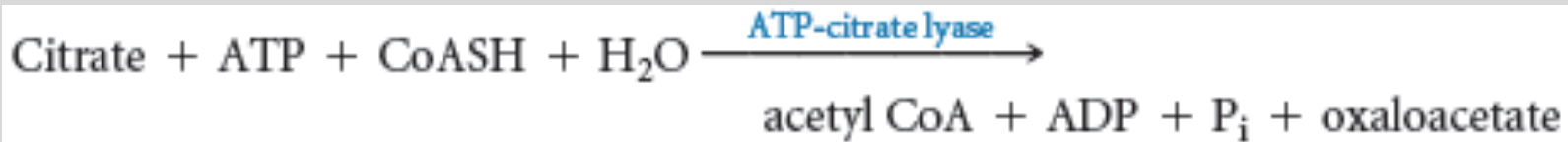
Το Ακετυλο-CoA συντίθεται στα μιτοχόνδρια με οξείδωση του πυροσταφυλικού, και εξέρχεται στο κυτταρόπλασμα (για τις βιοσυνθέσεις) ως κιτρικό.



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

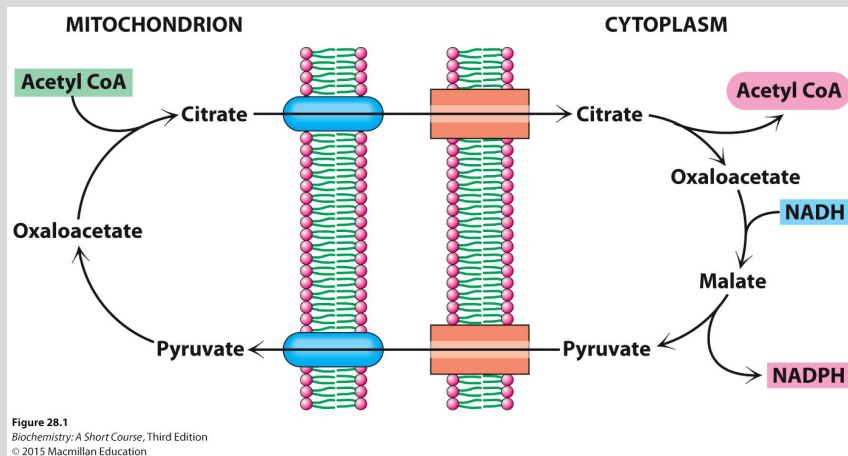
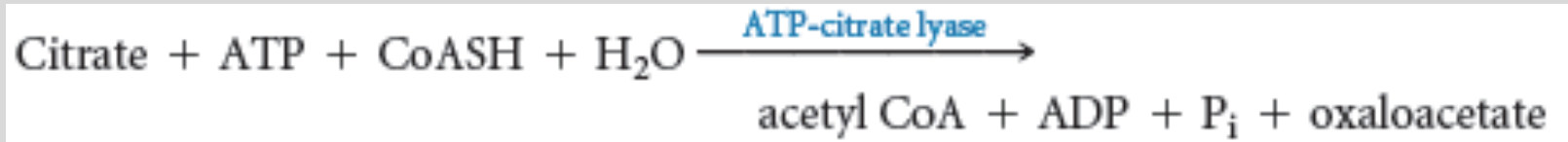
1^ο ΣΤΑΔΙΟ. Μεταφορά ακετυλο-CoA από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα.

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



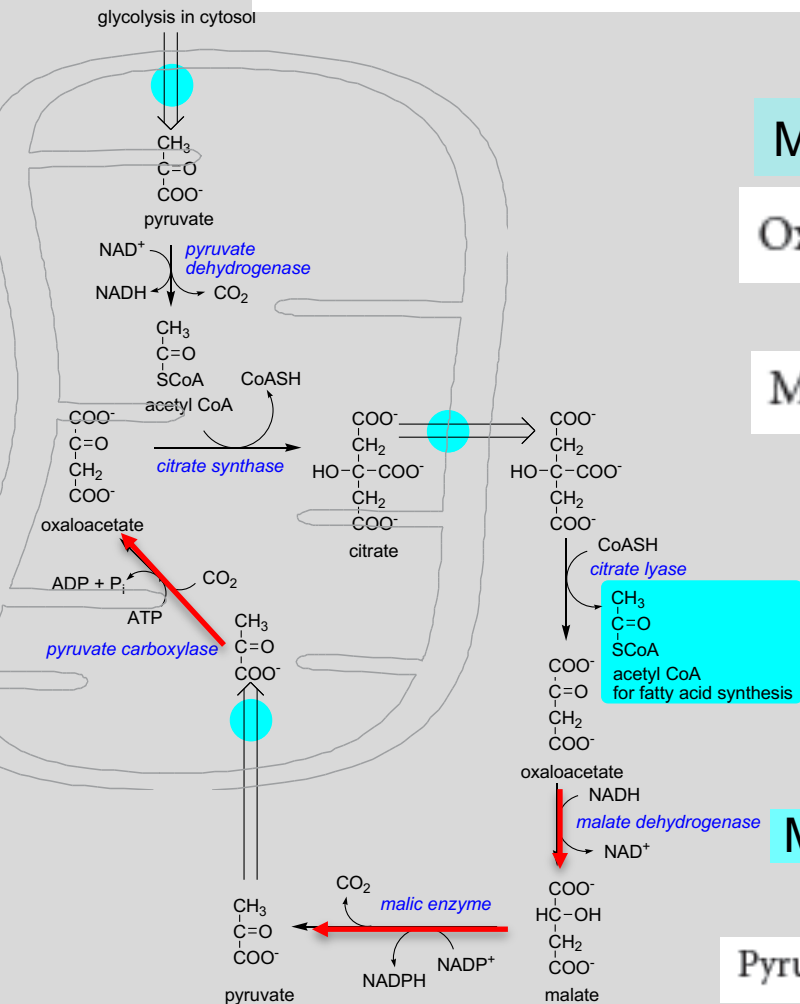
1^ο ΣΤΑΔΙΟ. Μεταφορά ακετυλο-CoA από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα.

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

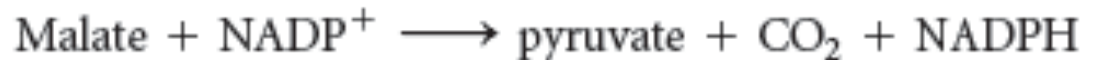


Η **ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ** ενεργοποιεί την **ATP-λυάση** του κιτρικού.

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



Μετά την ATP-κιτρική λυάση :



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

ΜΕΣΑ ΣΤΑ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ :



ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΤΆ ΤΗ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

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

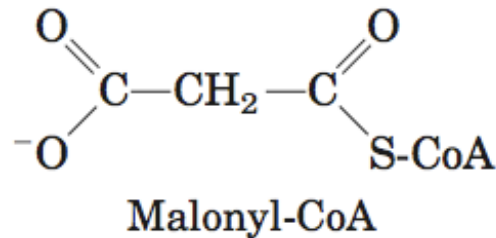
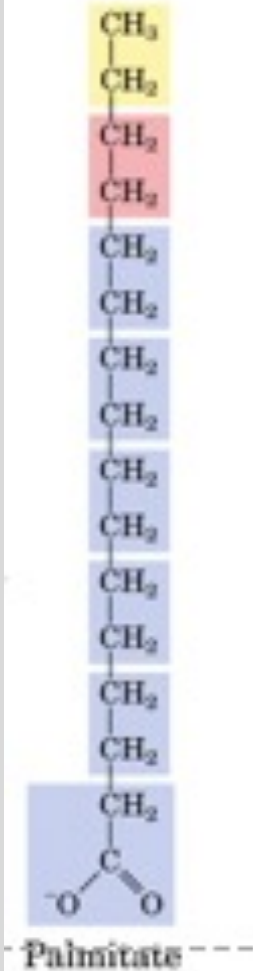
Το κιτρικό μεταφέρεται από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα και διασπάται σε οξαλοοξικό και ακετυλο CoA.

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

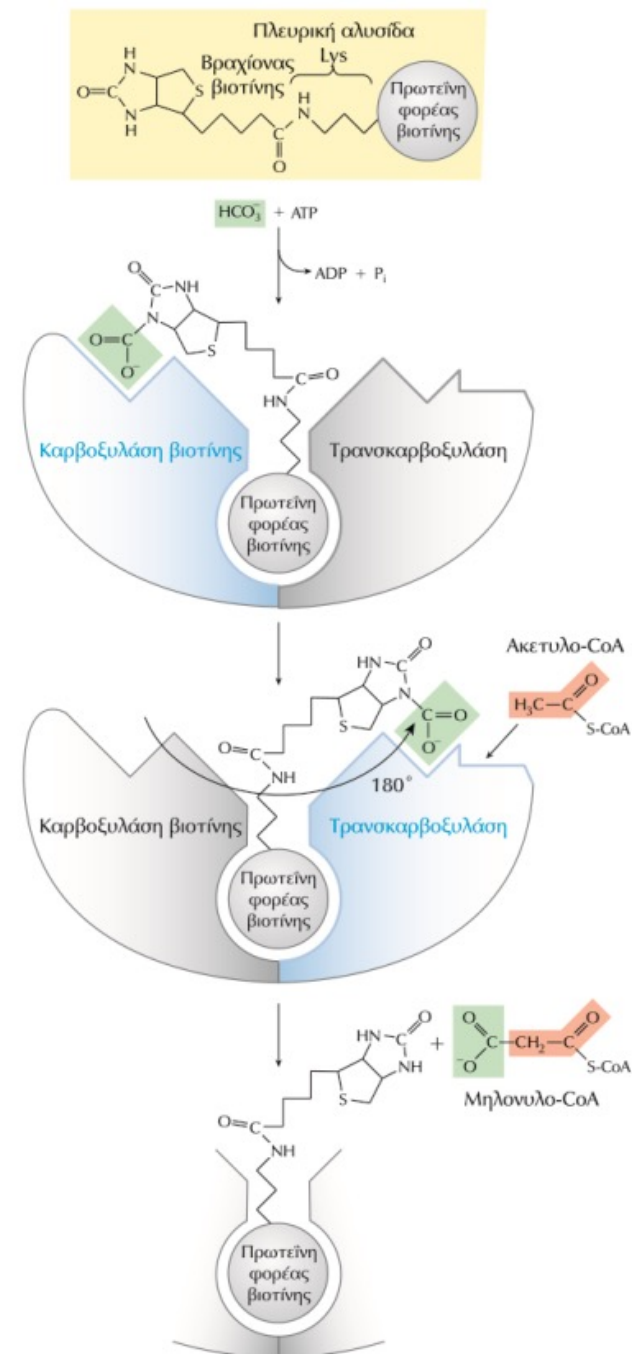
3°. Διαδοχική προσθήκη μονάδων 2 ατόμων C (σε πέντε βήματα),

για να συνθέσουν πρώτο C16 λιπαρό οξύ.

Οι ενδιάμεσες ενώσεις είναι συνδεδεμένες με μια ακυλοφόρο πρωτεΐνη.

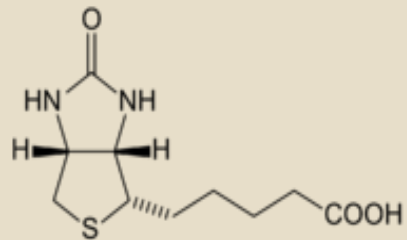


Η καρβοξυλάση του Ακετυλο-CoA είναι μια
 τριμερής πρωτεΐνη που διαθέτει
 δράση **καρβοξυλάσης της βιοτίνης** και
τρανσ-καρβοξυλάσης



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

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



καρβοξυ-βιοτινη

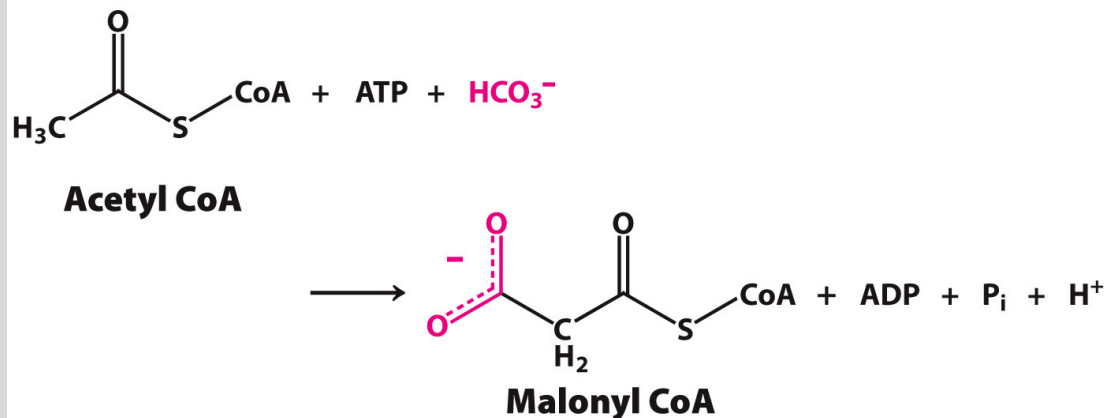
1. σχηματισμός καρβοξυ-βιοτινης με δαπάνη 1 ATP



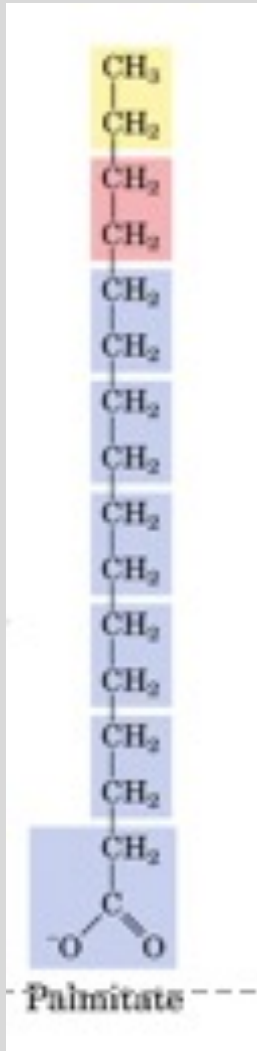
2. Μεταφορά CO₂ σε ακετυλο-CoA και σχηματισμός μηλονυλο-CoA



ΣΥΝΟΛΙΚΑ:



ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΤΆ ΤΗ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

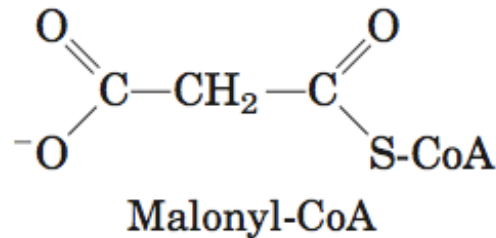


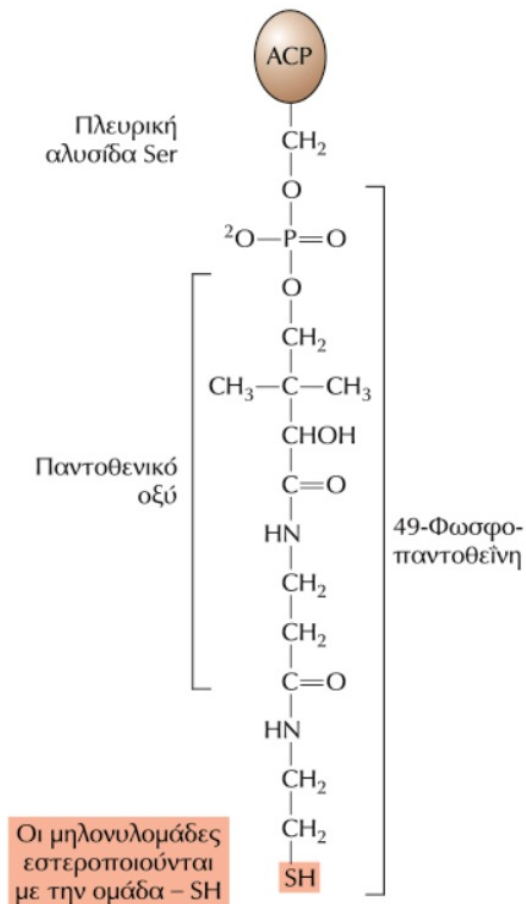
1° Μεταφορά ακετυλο-CoA από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα.

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

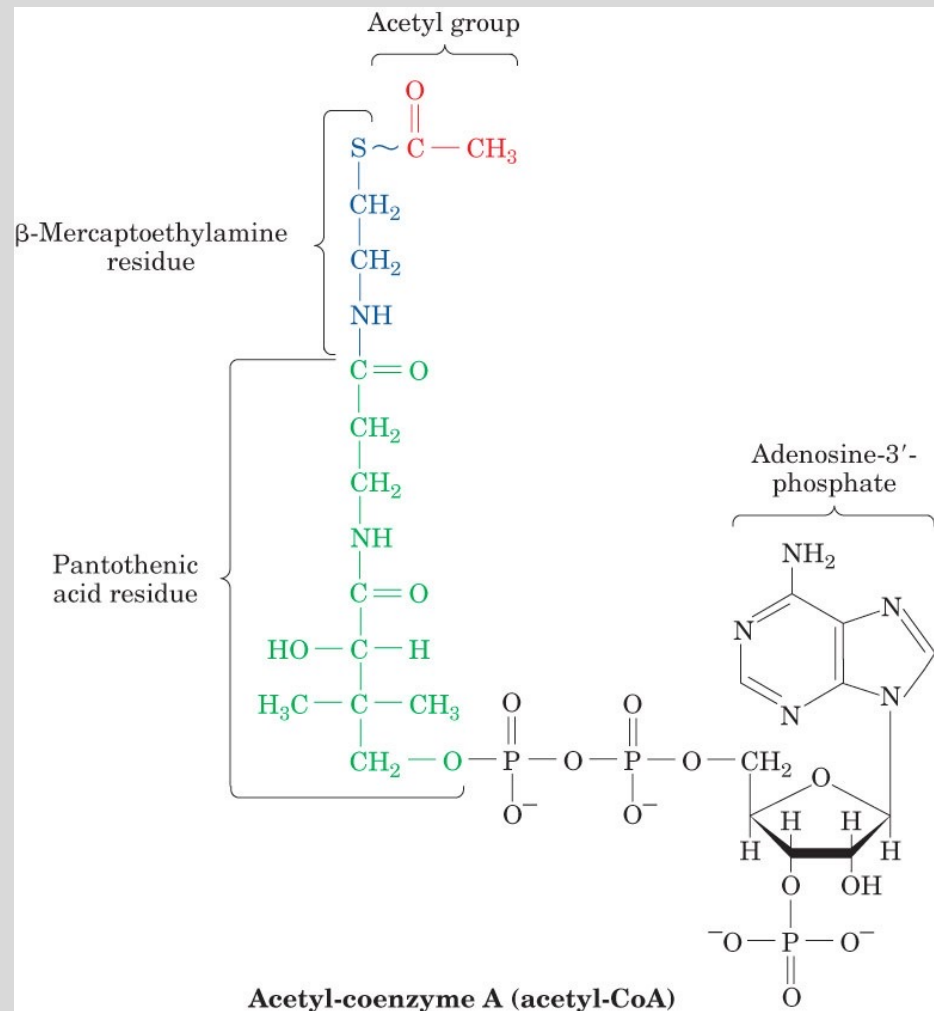
2° Ενεργοποίηση του ακετυλο-CoA, για να σχηματιστεί μηλονυλ-CoA.

3°.Επιμήκυνση : Διαδοχική προσθήκη μονάδων 2 ατόμων C
για να συνθέσουν το C16 λιπαρό οξύ.





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.



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

(ακυλο-τρανσακετυλάση)



(μηλονυλο-τρανσακετυλάση)

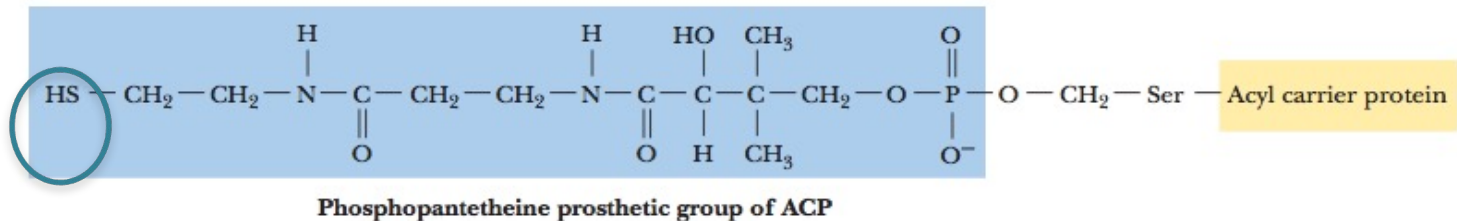
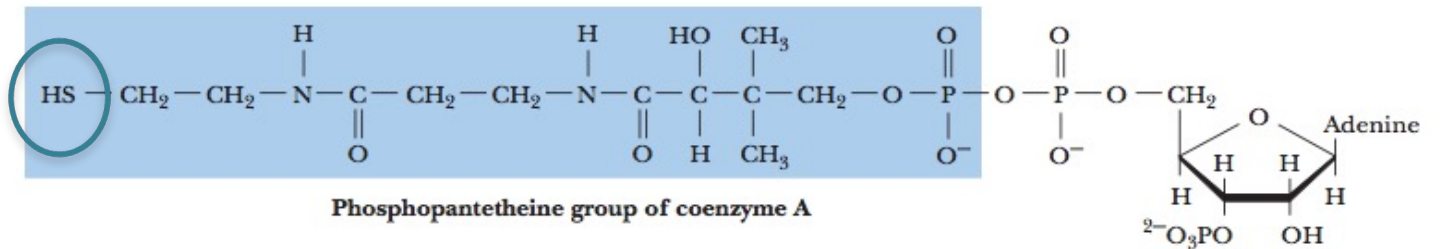


FIGURE 24.6 Fatty acids are conjugated both to coenzyme A and to acyl carrier protein through the sulfhydryl of phosphopantetheine prosthetic groups.

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

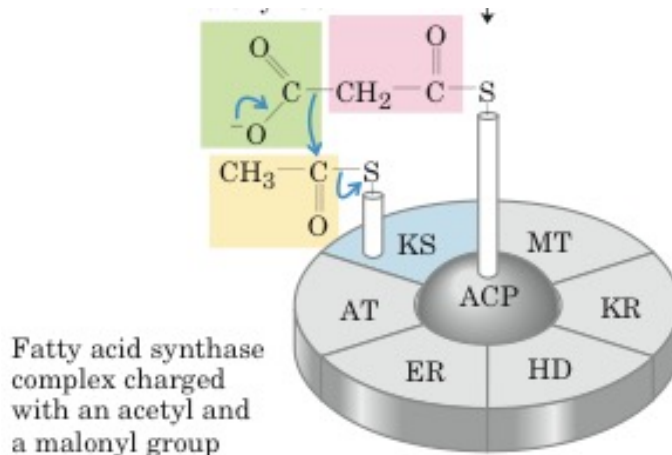
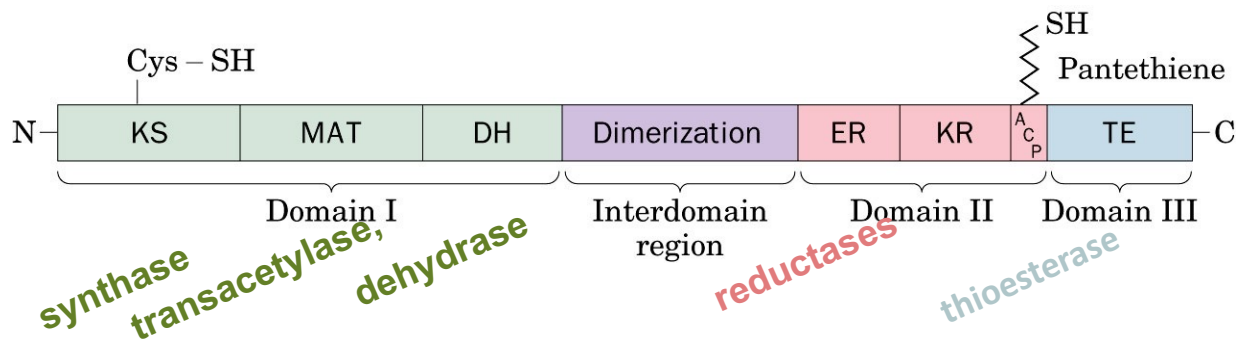
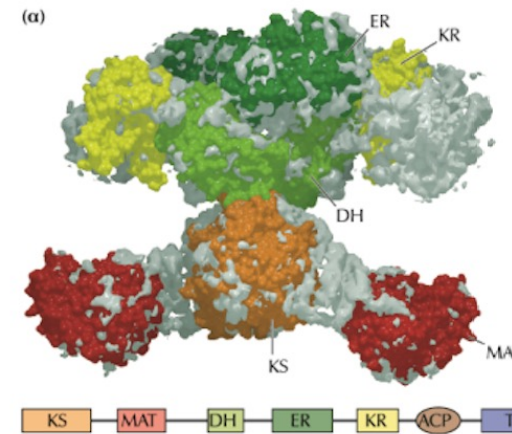
Fatty Acid Synthesis (Lipogenesis)

Fatty Acid Synthesis (Lipogenesis)

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

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

- διμερές
- 7 δράσεις ανά πολυπεπτιδική αλυσίδα (240 kD)

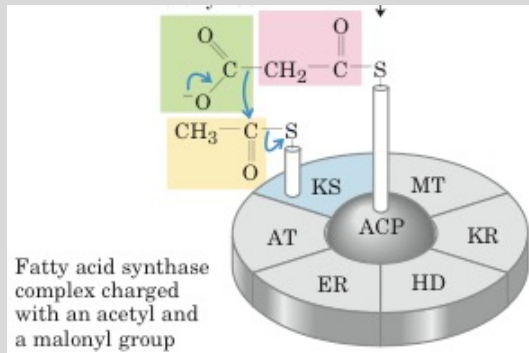


KS : keto-acetyl- ACP **synthase**,
MAT :malonyl-acetyl-CoA-ACP
transacetylase,
DH : β -hydroxy-acyl-**dehydrase***,
ER: enoyl-ACP-**reductase**,
KR: β - keto-acyl- ACP **reductase**,
TE: thioesterase

Οργάνωση της Συνθάσης των λιπαρών οξέων (FAS-1)

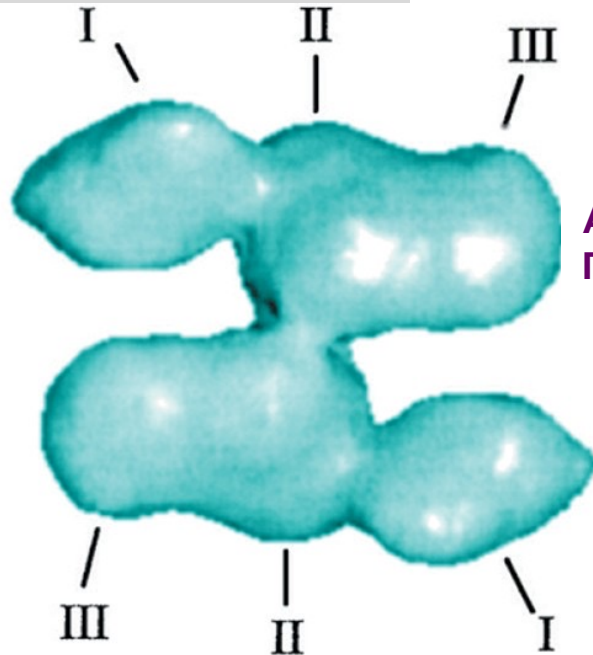
I

Είσοδος υποστρώματος :
Πρόσδεση ακετυλο-
Ομάδας (KS)



II

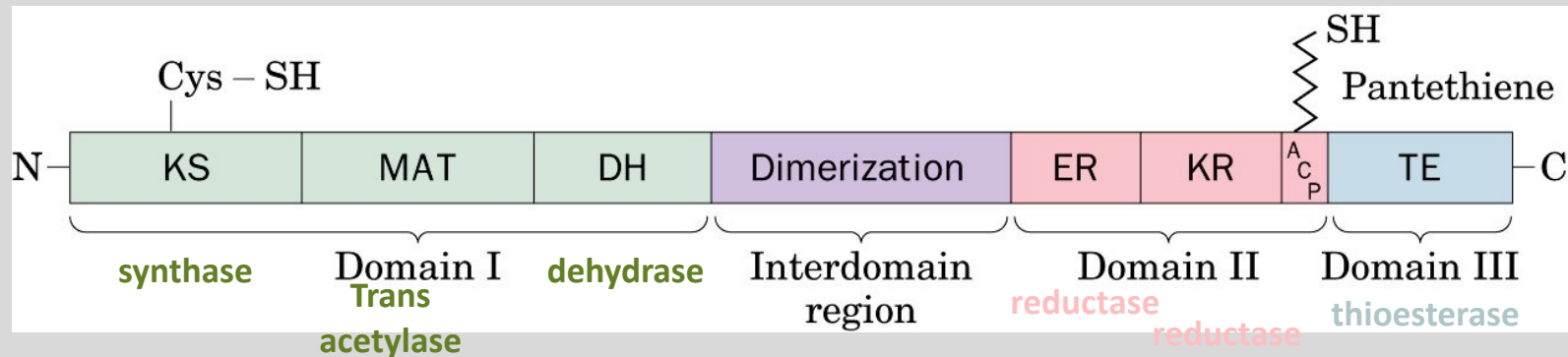
Περιοχή αναγωγής
και πρόσδεσης του Μηλονυλο-CoA(ACP)

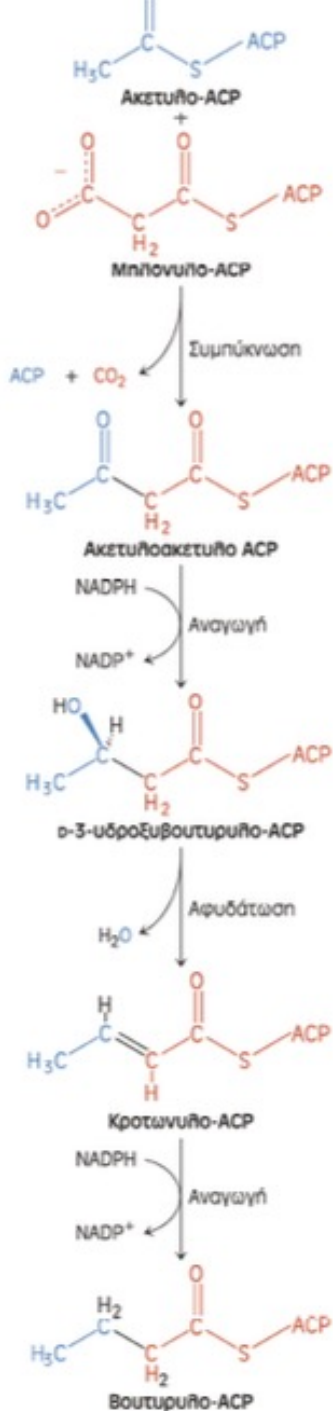


III

Απελευθέρωση
Προϊόντος (TE)

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



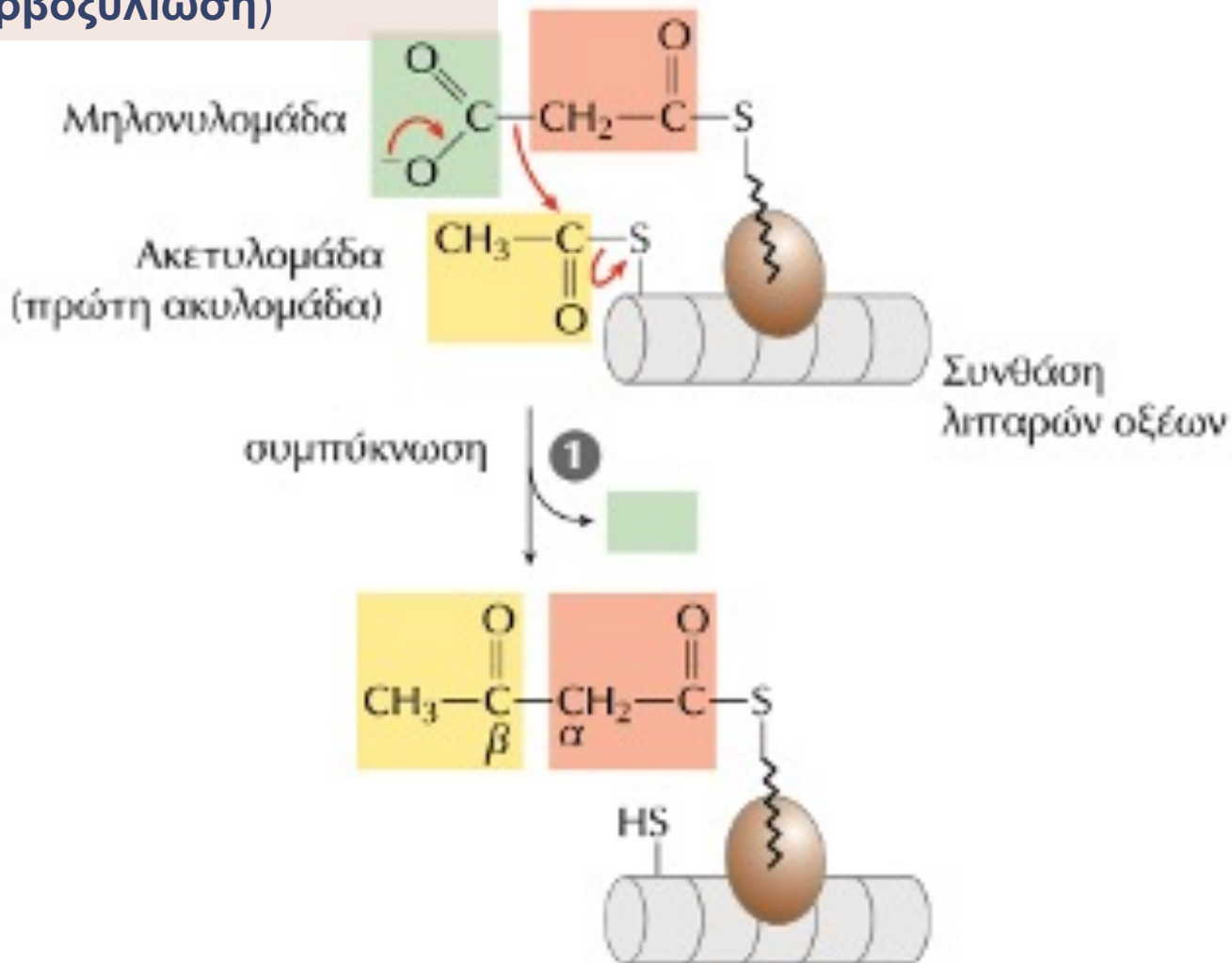


Η επιμήκυνση της αλυσίδας ενός λιπαρού οξέος συντελείται σε 4 αντιδράσεις:

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

1ο ΒΗΜΑ

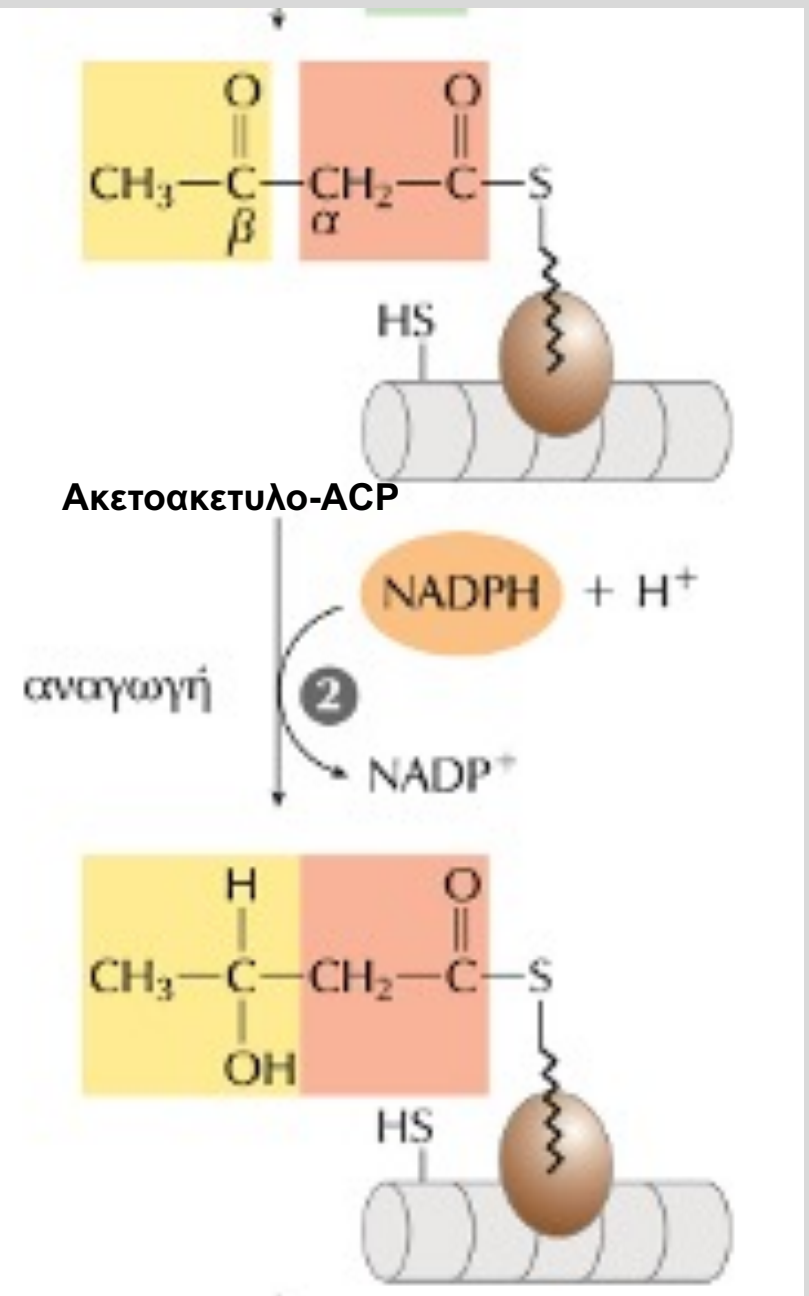
συμπύκνωση 2 ακυλο-ομάδων
(αποκαρβοξυλίωση)



2ο ΒΗΜΑ

αναγωγή κετο-ενδιάμεσου με
συμμετοχή NADPH

Ακετυλο-Μηλονυλο-



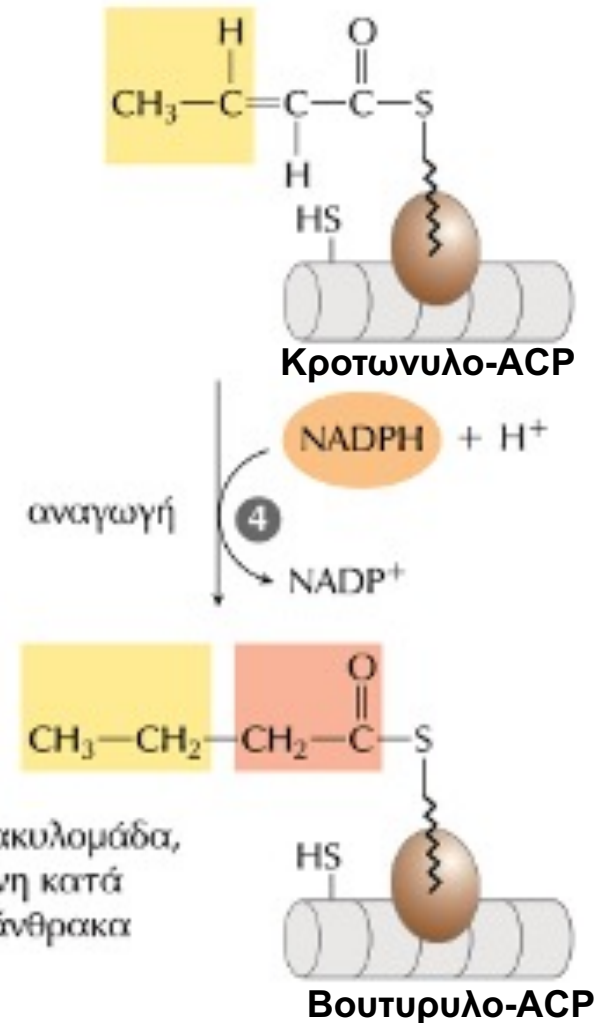
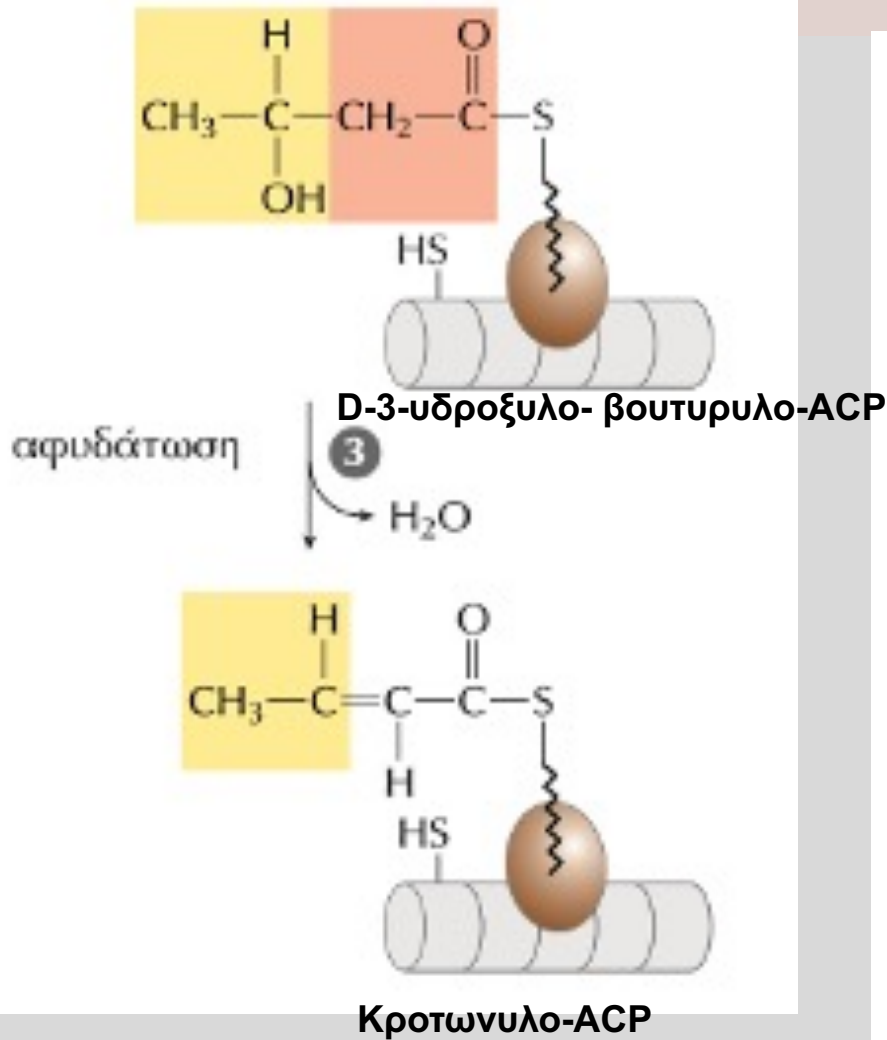
D-3-υδροξυλο- βουτυρυλο-ACP

3ο ΒΗΜΑ

Αφυδάτωση (δημιουργία δ.δ)

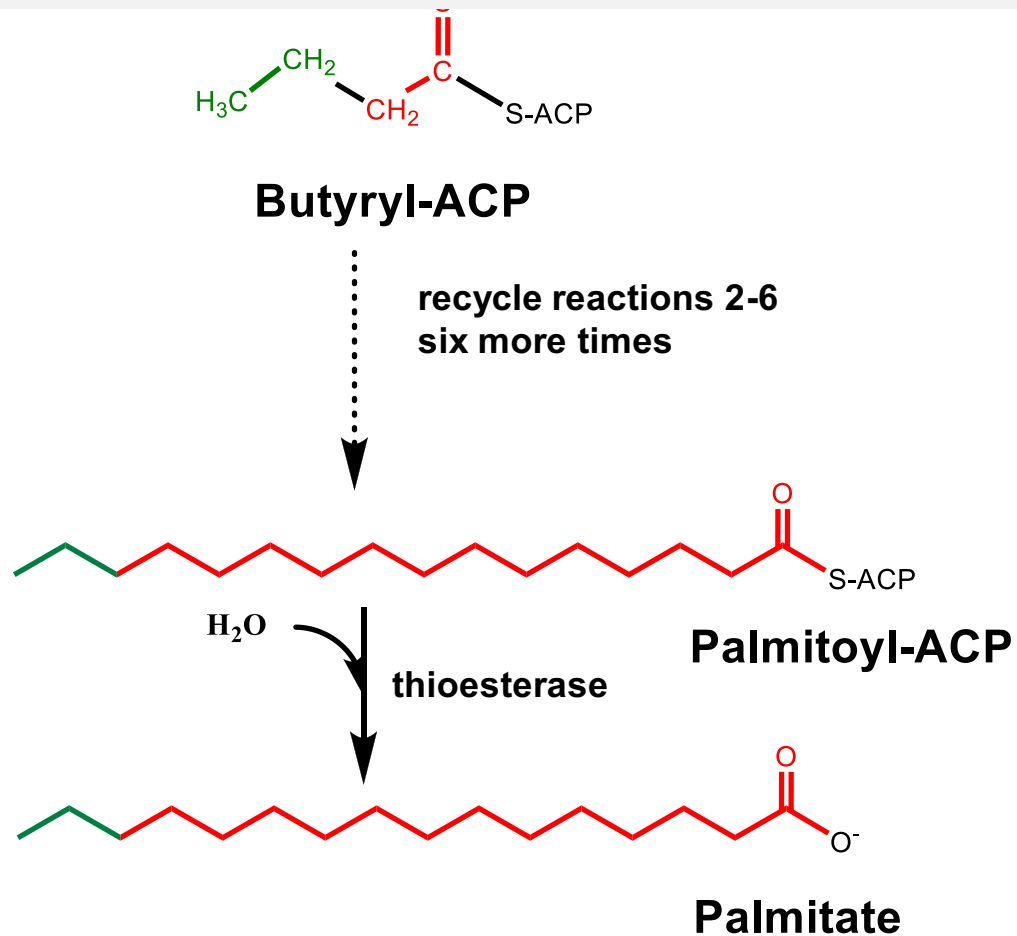
4ο ΒΗΜΑ

Αναγωγή.

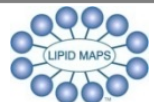


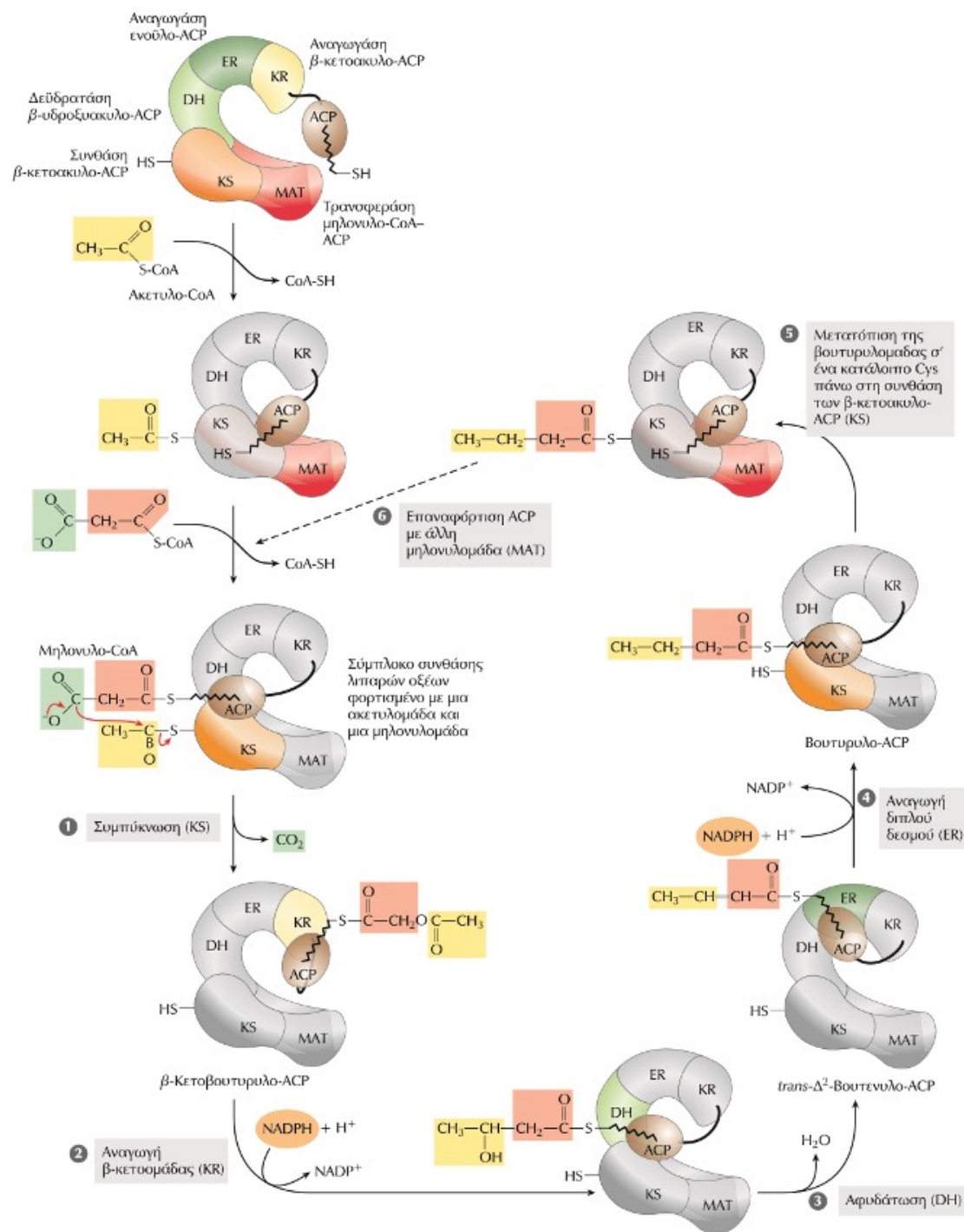
ΣΤΗ ΣΥΝΕΧΕΙΑ ...

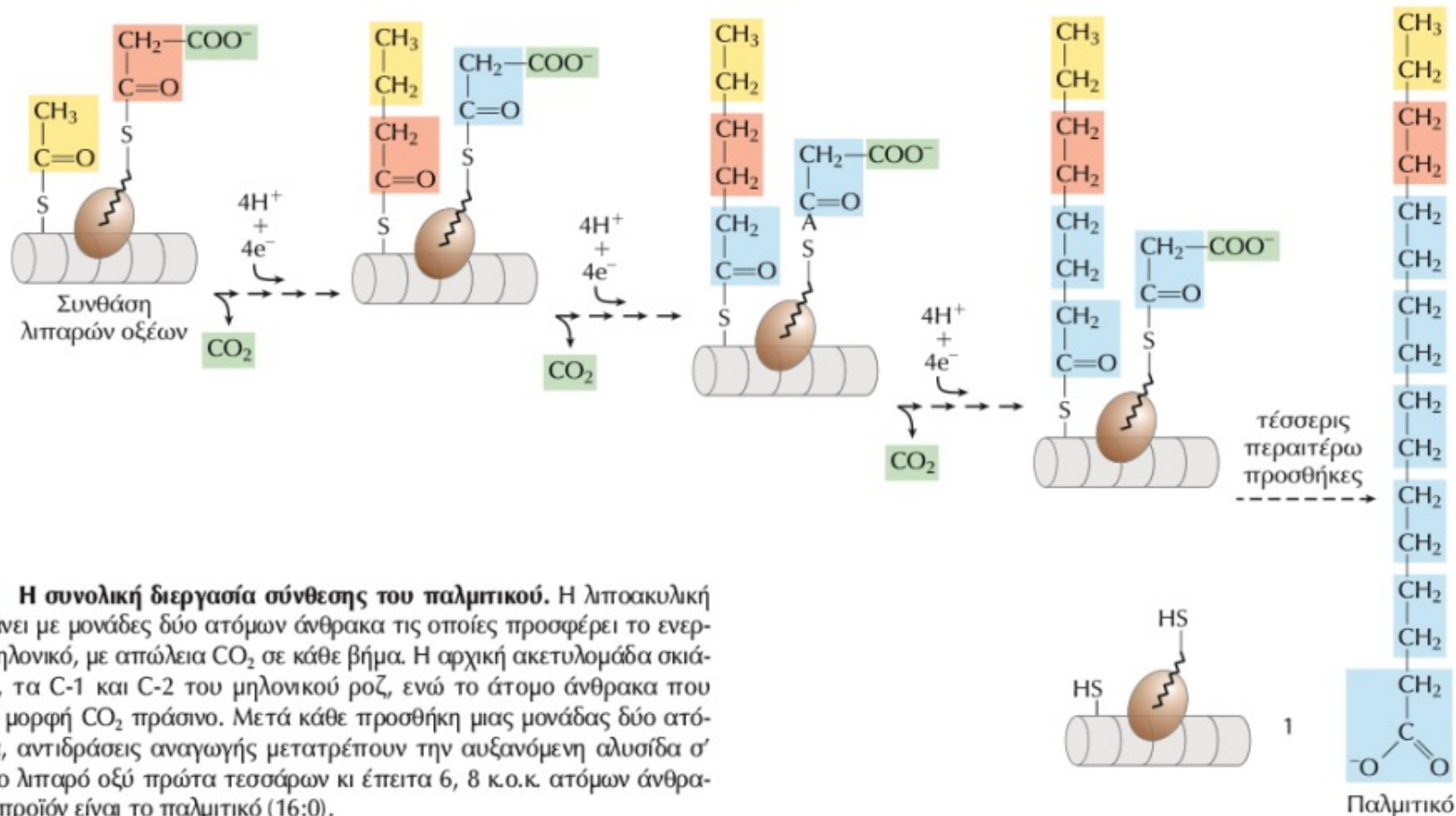
Μονάδες μηλονυλο-CoA συνεχίζουν τα προσθέτονται στο βουτυρυλο-CoA



- 6 iterations makes Palmitoyl-ACP.
- Finally, the enzyme **thioesterase** cleaves the ACP from palmitoyl-ACP
- Palmitate is released.

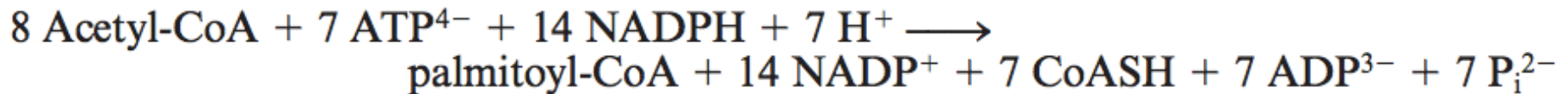
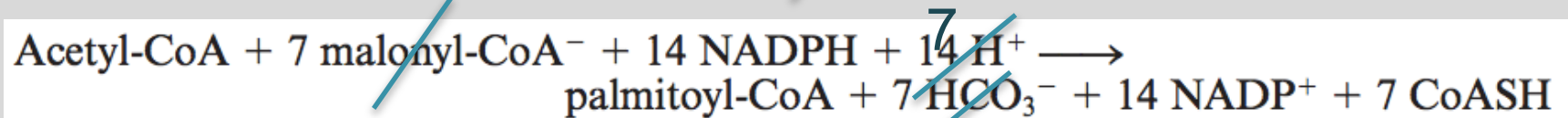
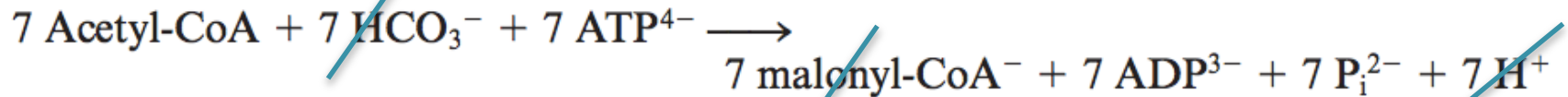






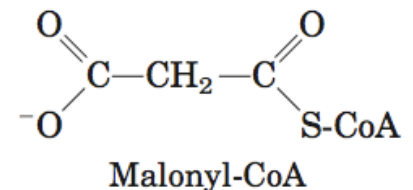
ΕΙΚΟΝΑ 21-4 Η συνολική διεργασία σύνθεσης του παλμιτικού. Η λιποακυλική αλυσίδα αυξάνει με μονάδες δύο ατόμων άνθρακα τις οποίες προσφέρει το ενεργοποιημένο μηλονικό, με απώλεια CO_2 σε κάθε βήμα. Η αρχική ακετυλομάδα σκιάζεται κίτρινη, τα C-1 και C-2 του μηλονικού ροζ, ενώ το άτομο άνθρακα που εκλύεται υπό μορφή CO_2 πράσινο. Μετά κάθε προσθήκη μιας μονάδας δύο ατόμων άνθρακα, αντιδράσεις αναγωγής μετατρέπουν την αυξανόμενη αλυσίδα σ' ένα κορεσμένο λιπαρό οξύ πρώτα τεσσάρων κι έπειτα 6, 8 κ.ο.κ. ατόμων άνθρακα. Το τελικό προϊόν είναι το παλμιτικό (16:0).

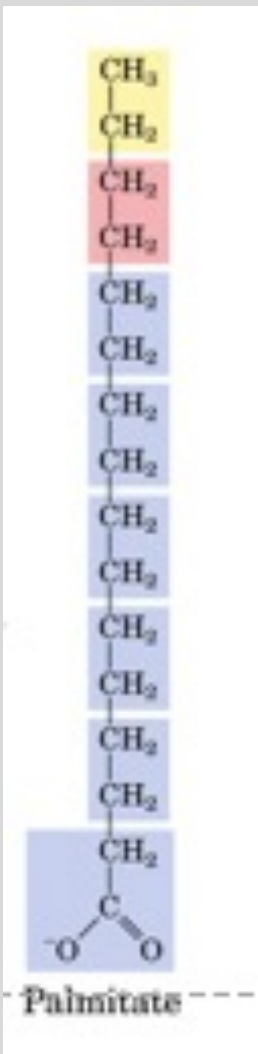
ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΑΛΜΙΤΙΚΟΥ – ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ



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

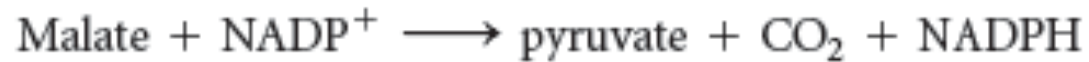
ΠΟΣΑ ΑΠΟΔΙΔΕΙ Η Β-ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΤΟΥ ;



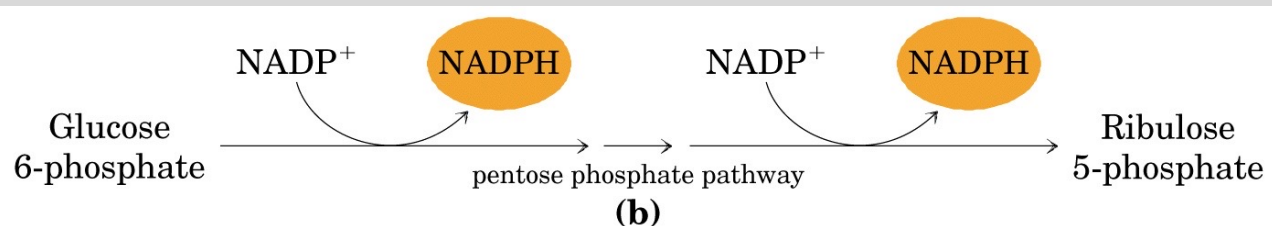


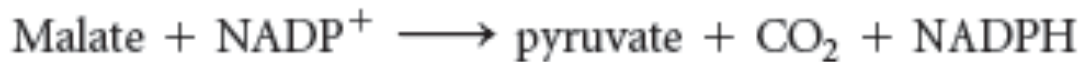
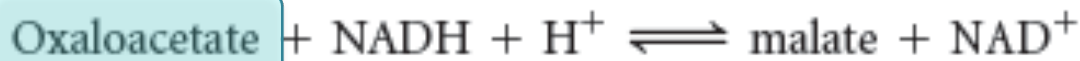
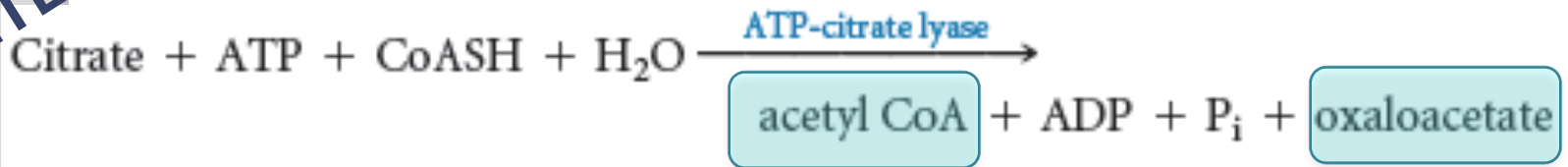
14 NADPH απαιτούνται για τη βιοσύνθεση του παλμιτικού

Η «εξαγωγή» των 8 acetyl-CoA (κιτρινά) στο κυτταρόπλασμα θα αποδώσει **8 NADPH** (μέσω του μηλικού ενζυμου)

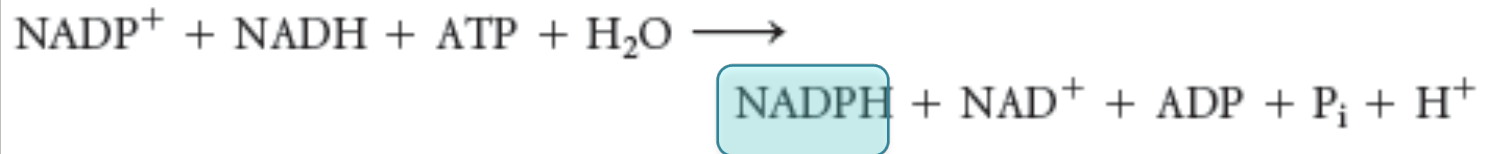


- Τα υπόλοιπα **6 NADPH** θα προέλθουν από την
- οδό των φωσφορικών πεντοζών (οξειδωτική φάση) :



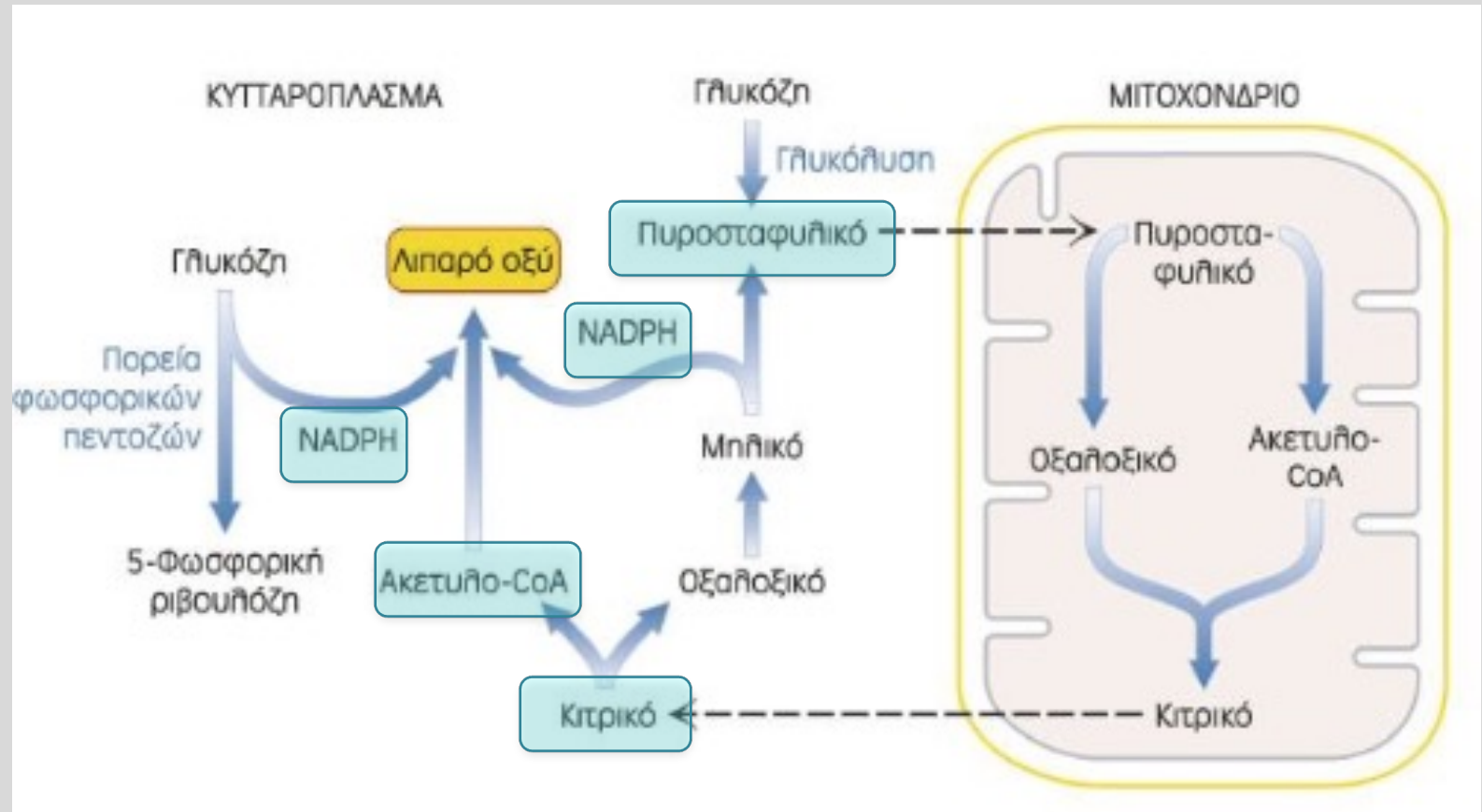


ΣΥΝΟΛΙΚΑ :



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

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)

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

β-οξείδωση

VS

Βιοσύνθεση (αναγωγική πορεία); ;

• **Μιτοχόνδρια**

Κυτταρόπλασμα

• **Ακετυλο-CoA** (2C-προϊόν)

Μηλόνυλο-CoA (δέκτης 2C)

• **NAD⁺**

NADP(H)

• **FAD**

NADP(H)

• **Ακυλ-CoA**

Ακυλ-**ACP**

• **μύες, ήπαρ**

• **ήπαρ**

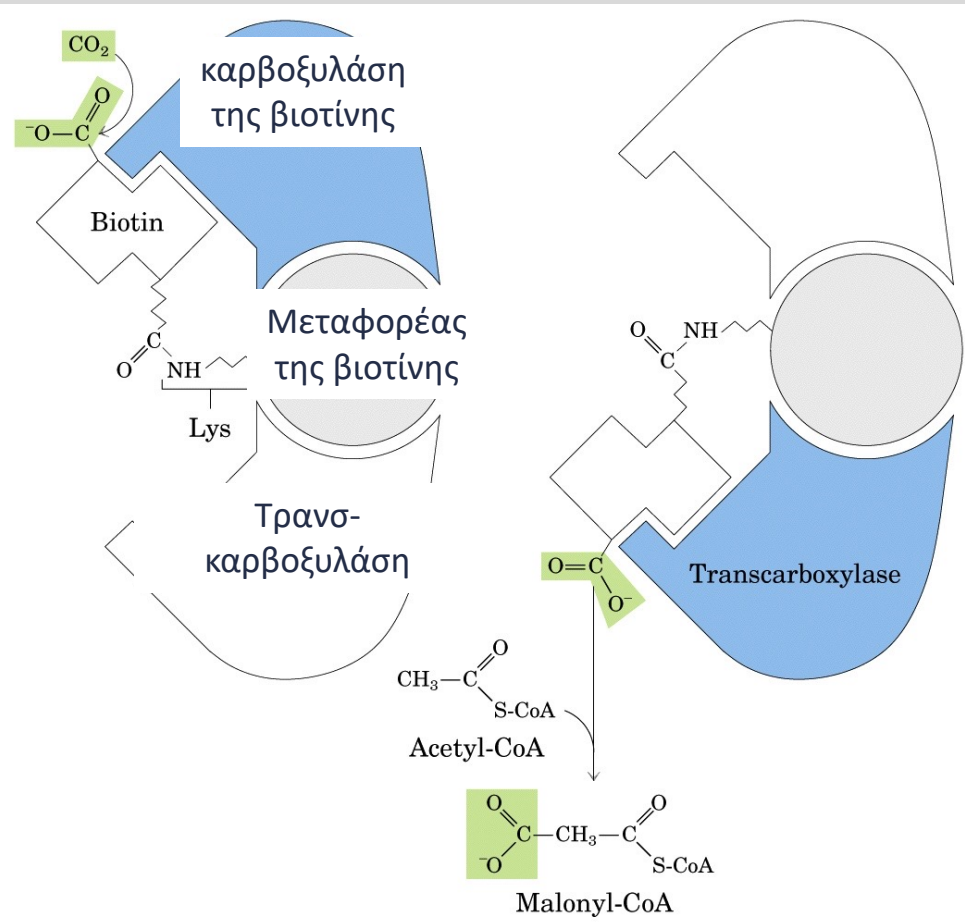
Palmytoyl-CoA (**16C**) + 7 FAD + 7 NAD⁺ + 7 CoA + 7 H₂O →

8 Acetyl-CoA + 7 FADH₂ + 7 NADH + 7 H⁺

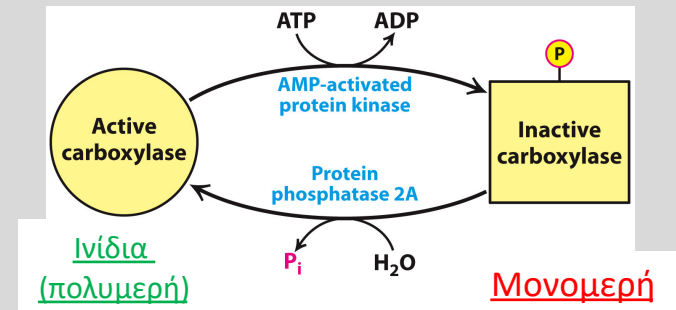
8 Acetyl-CoA + 7 ATP⁴⁻ + 14 NADPH + 7 H⁺ →

palmitoyl-CoA + 14 NADP⁺ + 7 CoASH + 7 ADP³⁻ + 7 P_i²⁻

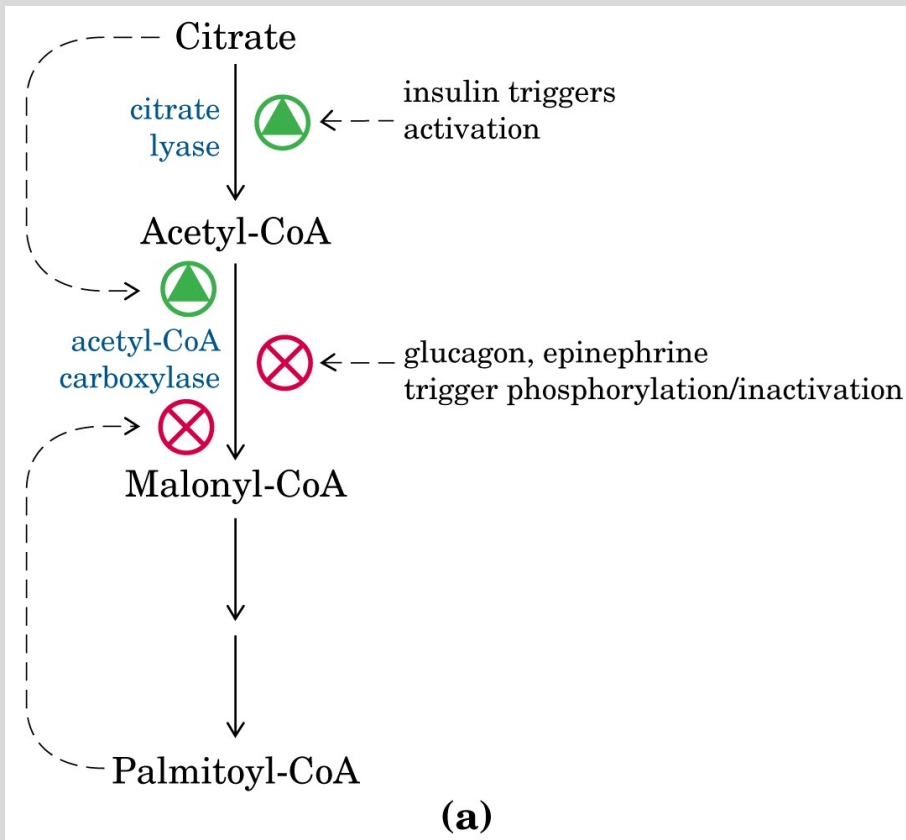
• Το καθοριστικό βήμα της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων είναι η αντίδραση της **καρβοξυλάσης του Acetyl-CoA (ACC)**



Ενεργή ως πολυμερή
Ινίδια
(Μη-φωσφορυλιωμένη)



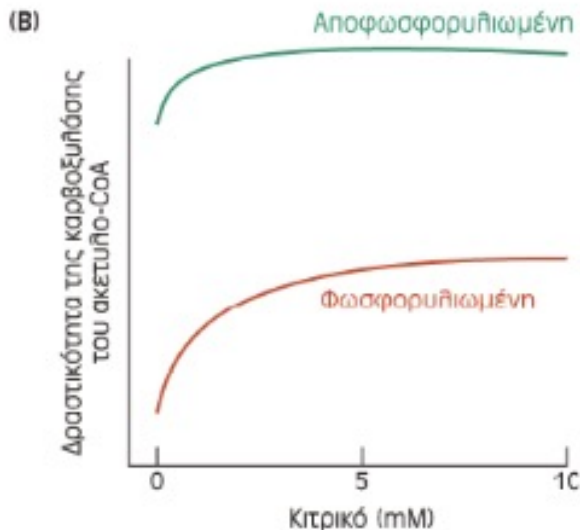
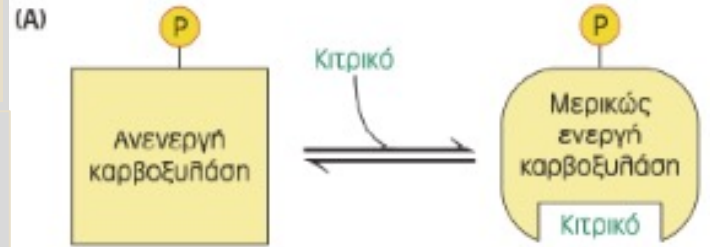
- Το καθοριστικό βήμα της βιοσύνθεσης των λιπαρών οξέων είναι η αντίδραση της **καρβοξυλάσης του Acetyl-CoA (ACC)**
 - (κυτταροπλασματικό ένζυμο)



- Αναστολη από :
- με φωσφορυλίωση (από AMPK)
- ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ
- Palmitoyl CoA
- Ενεργοποίηση με :
- Αποφωσφορυλίωση (φωσφατάση πρωτεϊνων 2A)
- ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ
- με Κίτρικό.

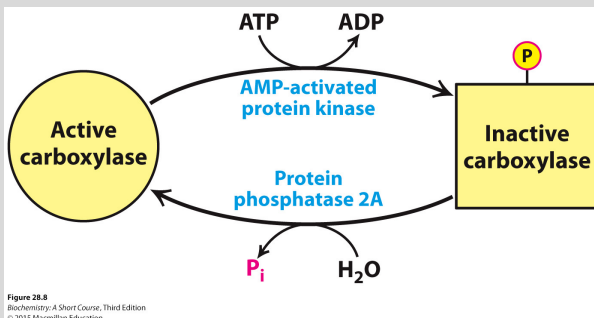
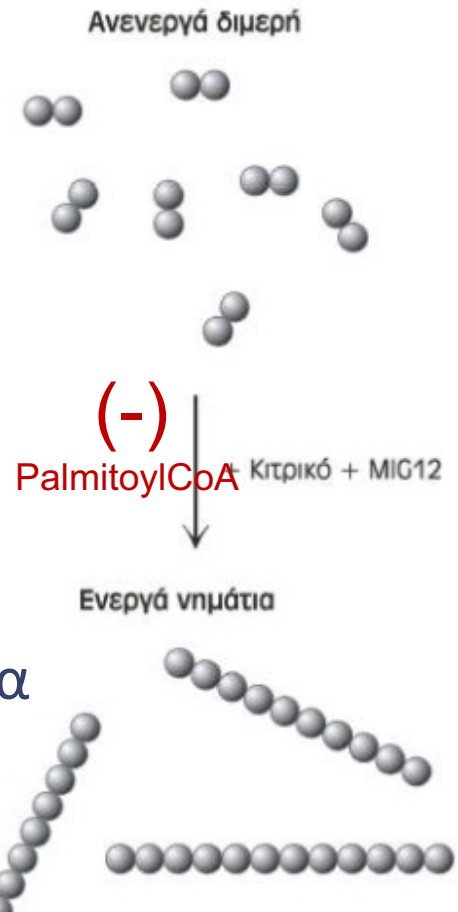
Το κιτρικό ενεργοποιεί την καρβοξυλάση του Ακετυλο-CoA (**ACC**) με 2 τρόπους:

Είναι αλλοστερικός ενεργοποιητής του ενζύμου (άρει αναστολή από φωσφορυλίωση) >



Το Παλμιτοϋλ-CoA ανταγωνίζεται κιτρικό, διότι :

- Αποπολυμερίζει ACC (και αναστέλλει)
- Αναστέλλει μεταφοράση του κιτρικού



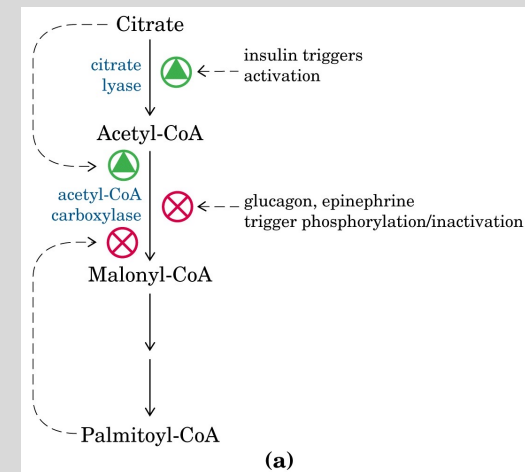
2. Επάγει πολυμερισμό (ενεργοποίηση), ιδιαίτερα παρουσία της πρωτεΐνης MIG12 >

Ασιτία - Εκκριση γλυκαγόνης

- ❖ **Λιπόλυση**, λόγω ενεργοποίησης της ορμονο-εξαρτώμενης λιπάσης σε λιπ ιστό.,
- ❖ Αυξηση ελεύθερων λ.ο (παλμυτοϋλ-CoA) > απενεργοποίηση της καρβοξυλάσης.
- ❖ Τα λιπα οξέα απελευθερώνονται σε αιμα, από ο εκεί θα προσληφθουν απο ιστους όπως οι **ΜΥΕΣ** , όπου και θα οξειδωθούν για παραγωγή ενεργειας.
- ❖ Στο **ΗΠΑΡ** τα **ΛΟ** που θα προσληφθουν σε ενα μεγάλο μέρος τους θα επαναστεροποιηθούν TAGs, ενώ (επίσης η γλυκερόλη που απελευθερώνεται θα χρησιμοποιηθει για γλυκονεογενεση

•Μετα από γευμα:

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



- Επιπλέον, το NADH και ακετυλο-CoA αναστέλλουν τα ένζυμα της β-οξείδωσης

•Μετα από γευμα:

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

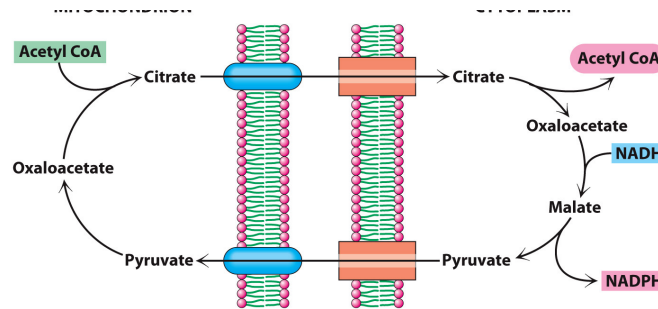
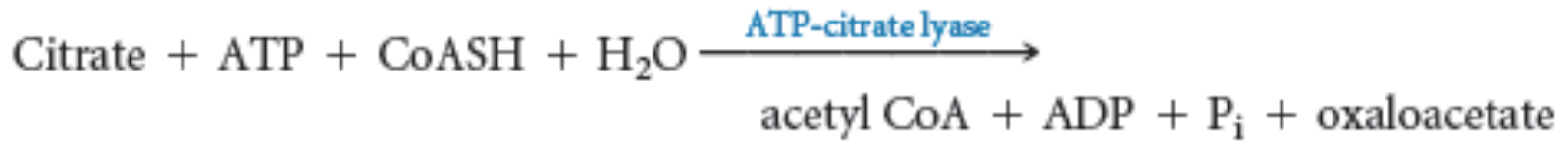
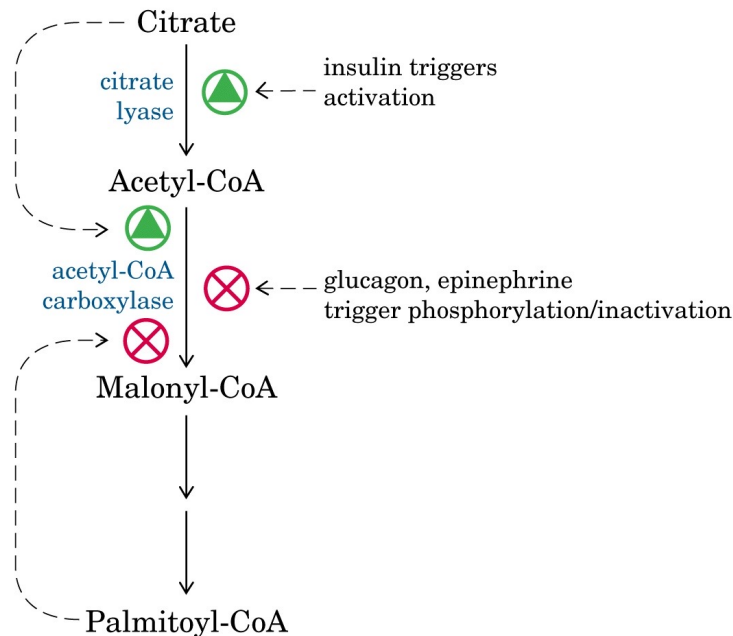


Figure 28.1
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education



(a)

Το κιτρικό στο κυτταρόπλασμα

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΕΙ καρβοξυλάση

Acetyl CoA (ACC) ΚΑΙ

`ΑΝΑΣΤΕΛΛΕΙ τη γλυκόλυσης

(PFK).

•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



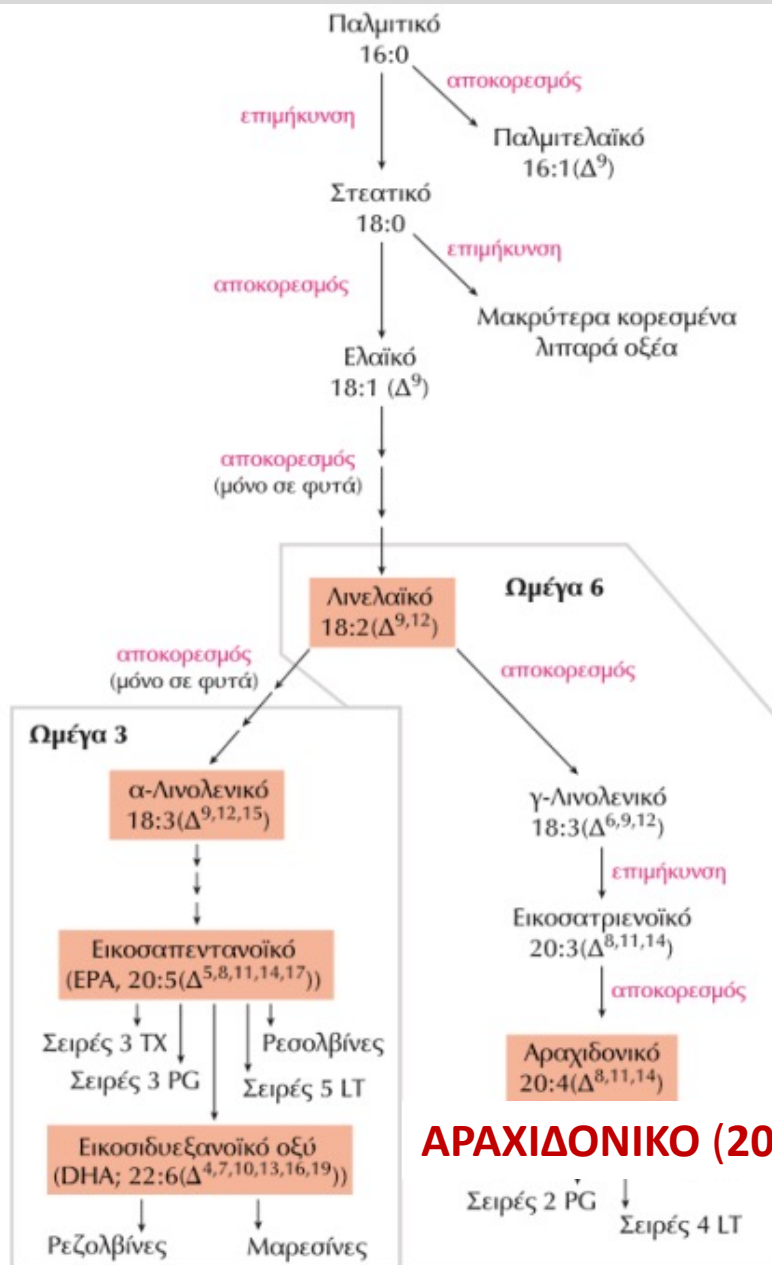
↓ μηλονυλο-CoA



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

Η βιοσύνθεση και ο καταβολισμός των Λ.Ο. ρυθμίζονται αντίρροπα

Η βιοσύνθεση και ο καταβολισμός των Λ.Ο. ρυθμίζονται
αντίρροπα

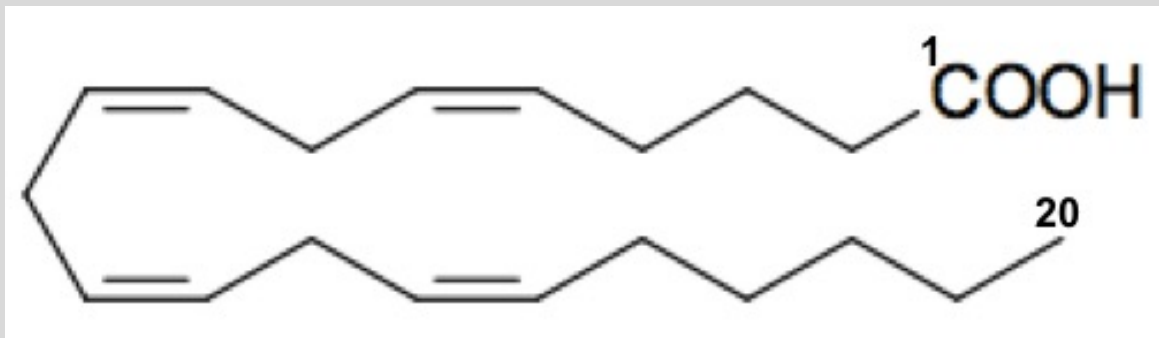


**Λινελαϊκό 18-2 ($\Delta^9,12$) (linoleate) και
Λινολενικό 18-3 ($\Delta^9, 12, 15$)(linolenate)**

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

ΑΡΑΧΙΔΟΝΙΚΟ (20C: 4)

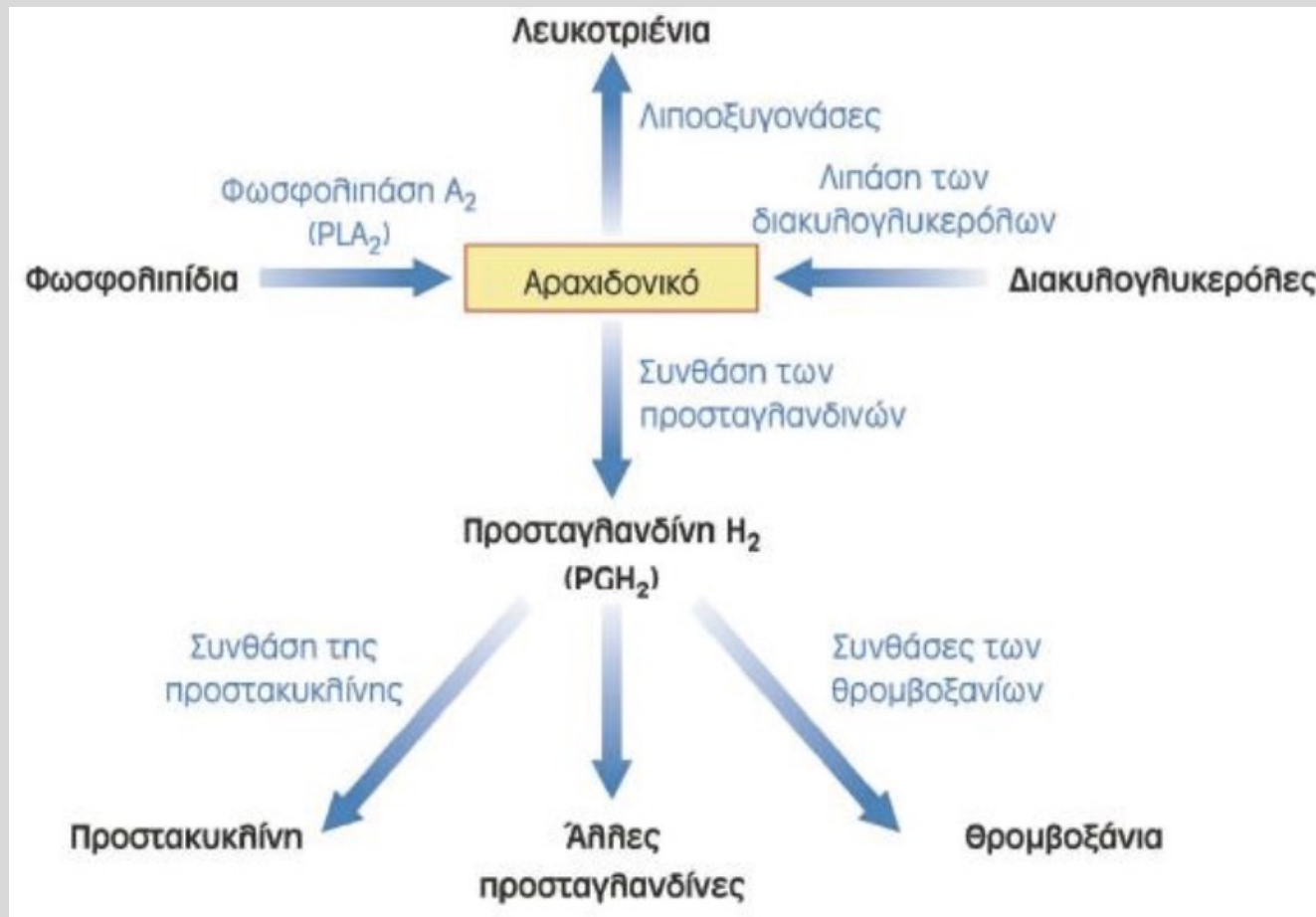
ΑΡΑΧΙΔΟΝΙΚΟ (20:4) πρόδρομο μόριο
εικοσανοειδών, σηματοδοτικά μόρια με 20 C



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

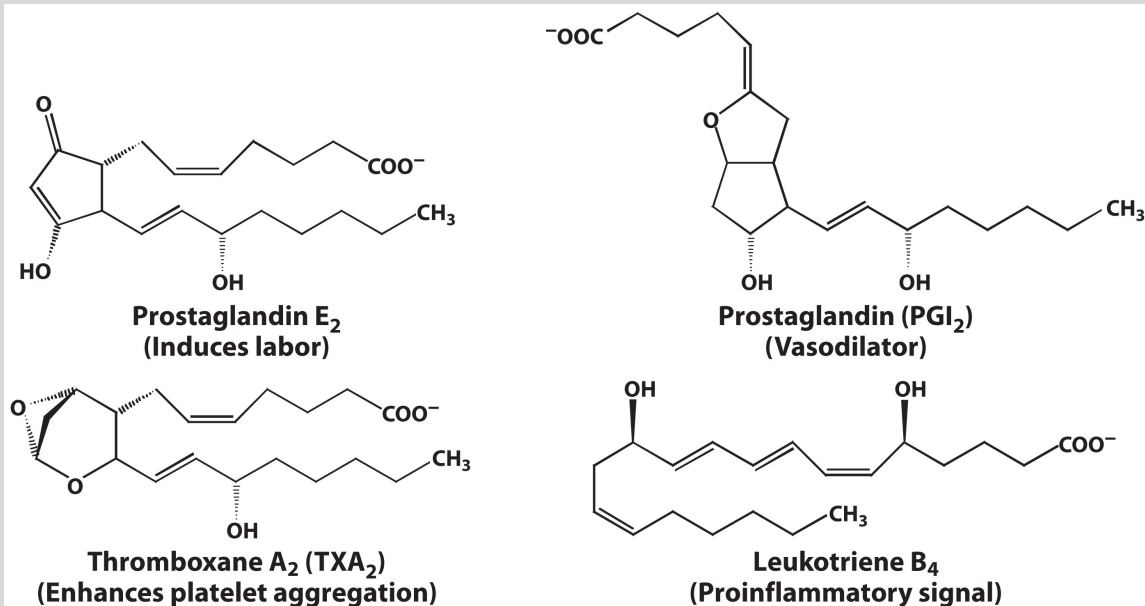
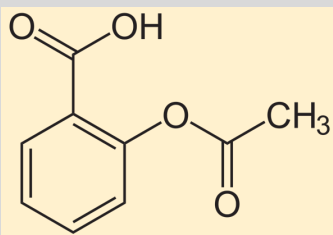
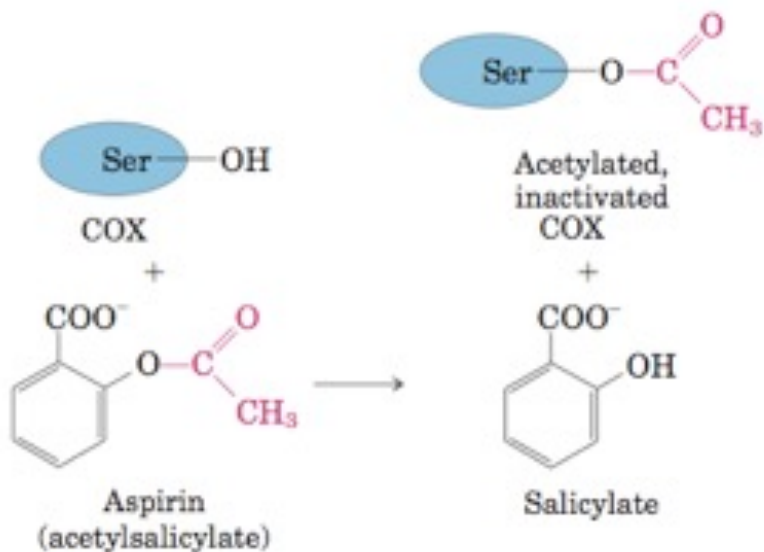


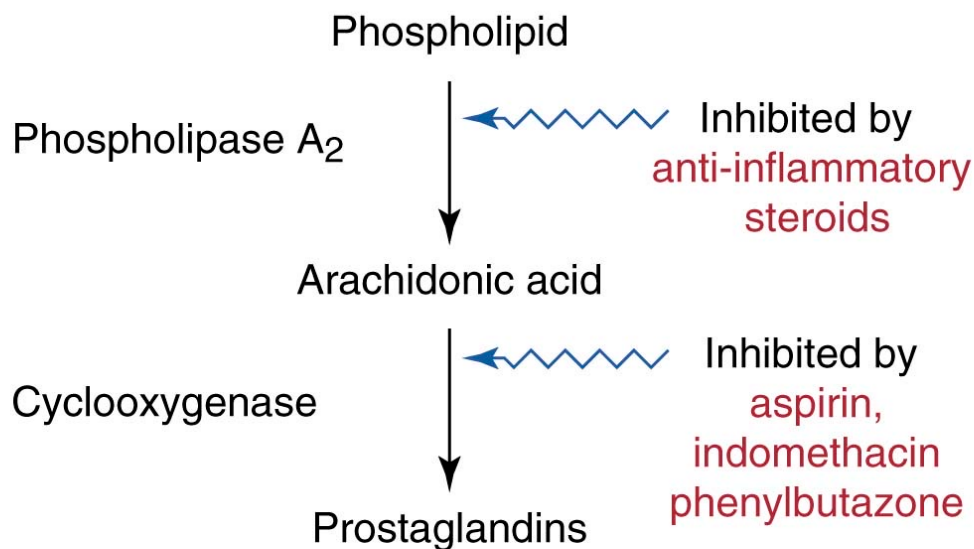
Figure 28.7
Biochemistry: A Short Course, Third Edition
© 2015 Macmillan Education



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



Ακετυλίωση ενζύμου
κυκλοοξυγενάσης
(COX) σε μία Ser.



ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΕΙΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

I. Λιπαρών οξέων

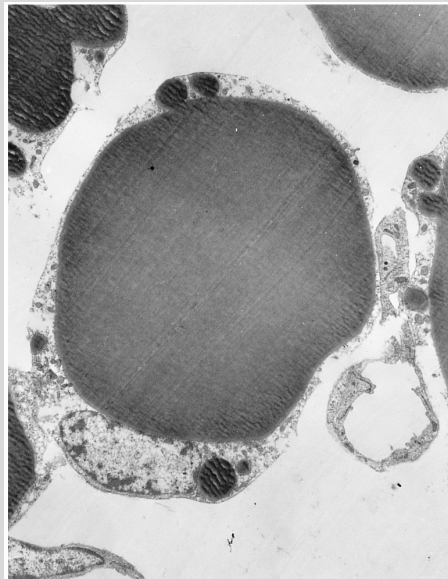


II. Φωσφολοπιδίων και Σφίγγολιπιδίων

(μεμβρανικά λιπίδια)

III. Τριακυλογλυκερολών

IV. Χοληστερόλης



- **Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ (TAGs)**
 - Όταν ένας οργανισμός διαθέτει παραπάνω ενέργεια από ότι χρειάζεται την αποθηκεύει με μορφή τριακυλογλυκερολών (TAGs)
 - **Τα κύτταρα του λιπώδους ιστού** αποτελούν τις κύριες αποθήκες των τριακυλογλυκερολών (TAG)
 - **Το ήπαρ συνθέτει TAGs**, αλλά στη συνέχεια κυρίως τις «εξάγει» με τη μορφή λιποπρωτεϊνών (VLDL)
 - 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
 - μέσω **κύκλου TAGs** μεταξύ ήπατος και λιπ ιστού)
 - **Τα επίπεδα των ελευθ ΛΟ σε αιμα** εξαρτώνται 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)****

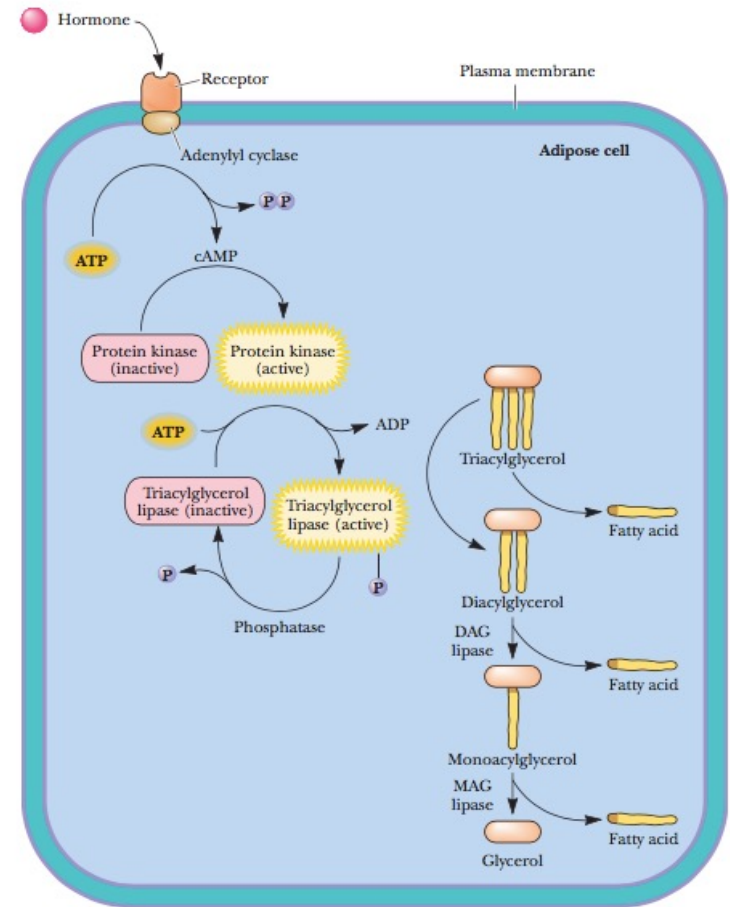
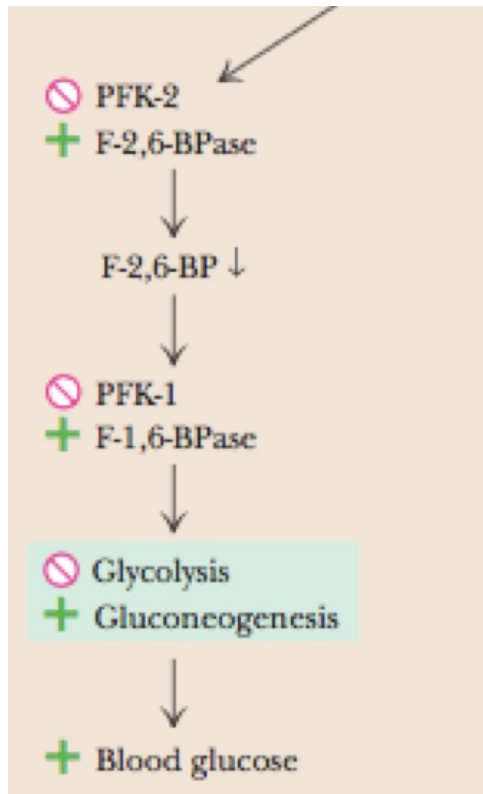
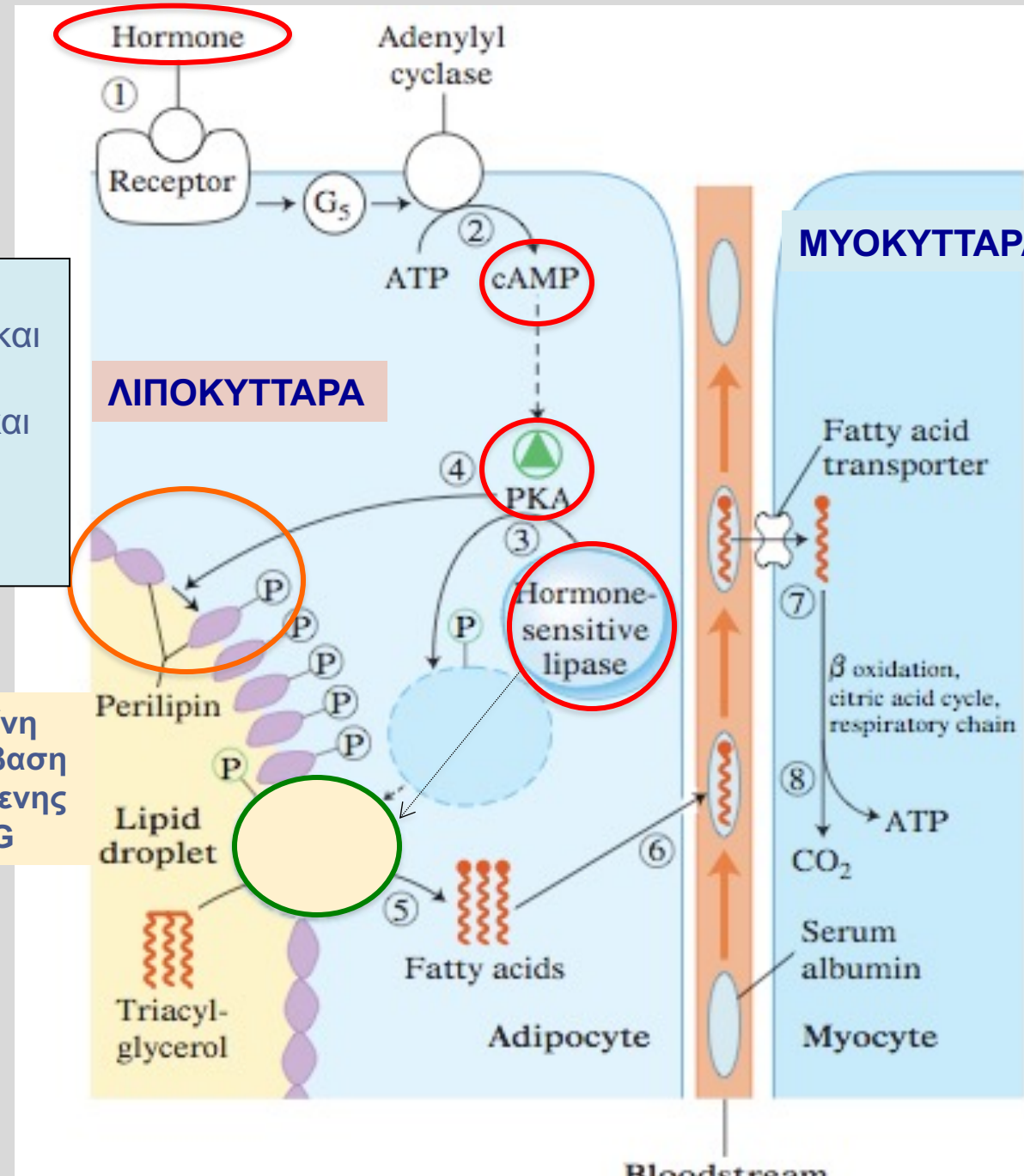


FIGURE 23.2 Liberation of fatty acids from triacylglycerols in adipose tissue is hormone dependent.

ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ (TAG) κατά τη ΝΗΣΤΕΙΑ



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

ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΑ

ΜΥΟΚΥΤΤΑΡΑ

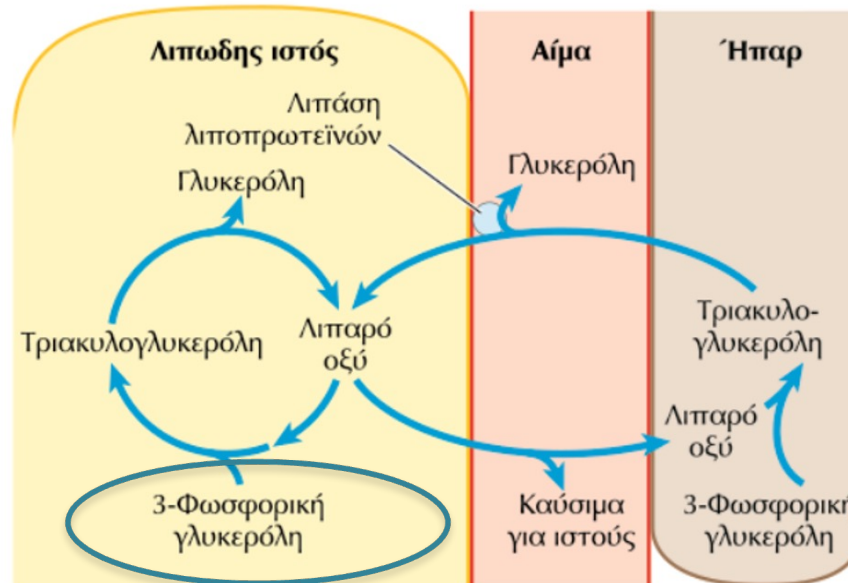
Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FA) μπαίνουν στην κυκλοφορία του αίματος (αλβουμίνη) Και αξιοποιούνται από τους μύες (β-οξείδωση)

Η γλυκερόλη αξιοποιείται στο ήπαρ για γλυκονεογένεση

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

Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΩΝ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ

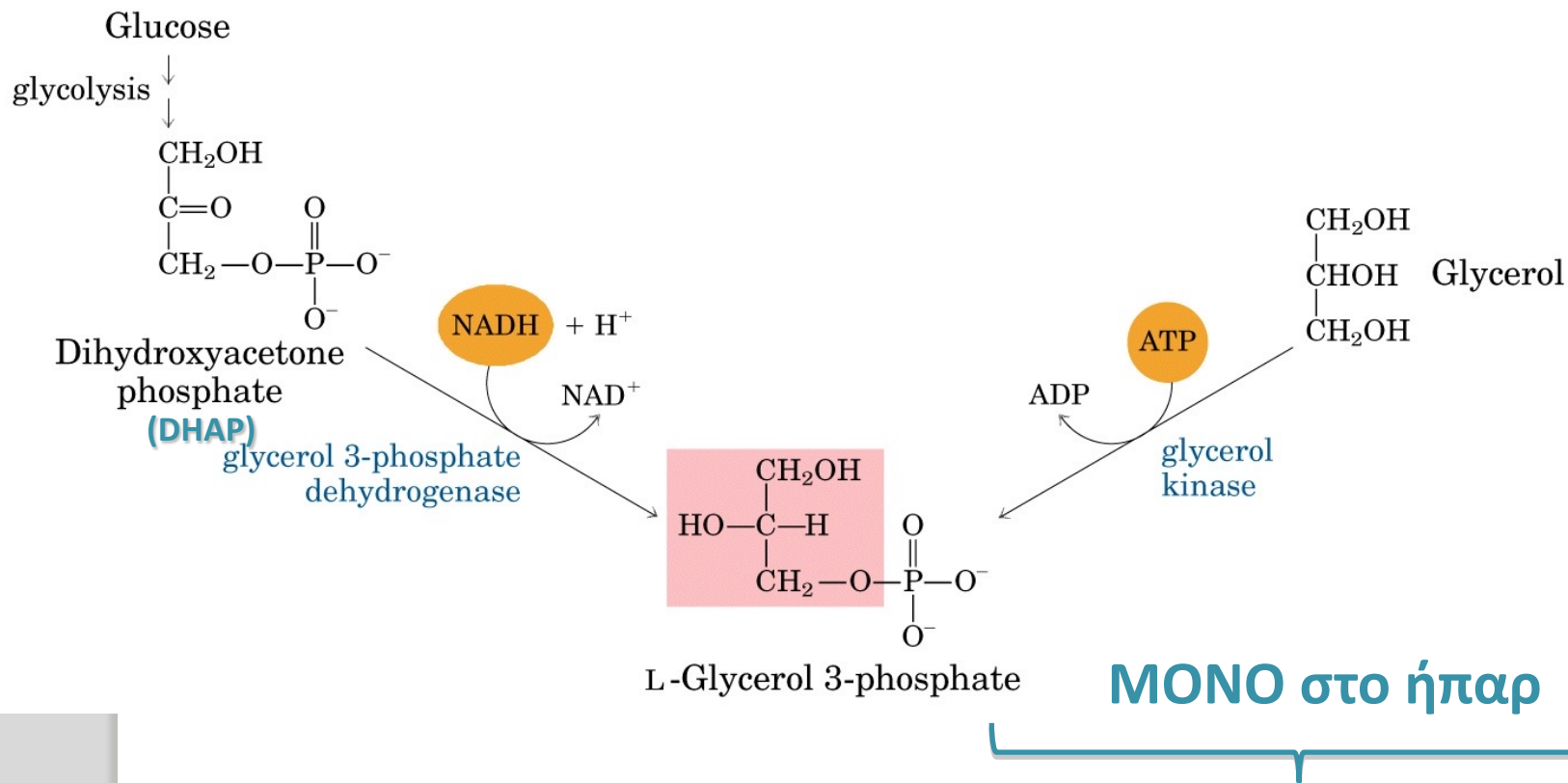
- Μετα τη **λιπόλυση** στο **λιπ ιστό** ένα μέρος των **ΛΟ** επαναστεροποιείται (πριν εξαχθεί)
 - και ένα μέρος "εξάγεται" σε **μύες για ενέργεια** και
 - και ένα μέρος σε **ήπαρ** όπου **ανακυκλώνεται** σε TAGs
-
- **Από ήπαρ οι TAGs μεταφέρονται με λιποπρωτεΐνες** πάλι σε **λιπ ιστό**
 - Όπου και «εισάγονται» ως ελεύθερα ΛΟ μεσω δράσης **εξωκυτ λιπασης**
 - **Λιποπρωτεΐνων**



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

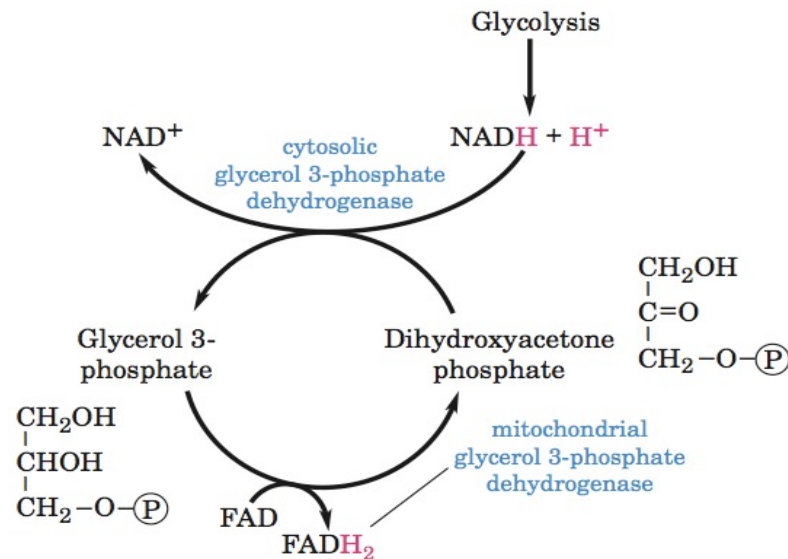
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ (TAGs)(1)

Πρόδρομα μόρια της P-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 (!)

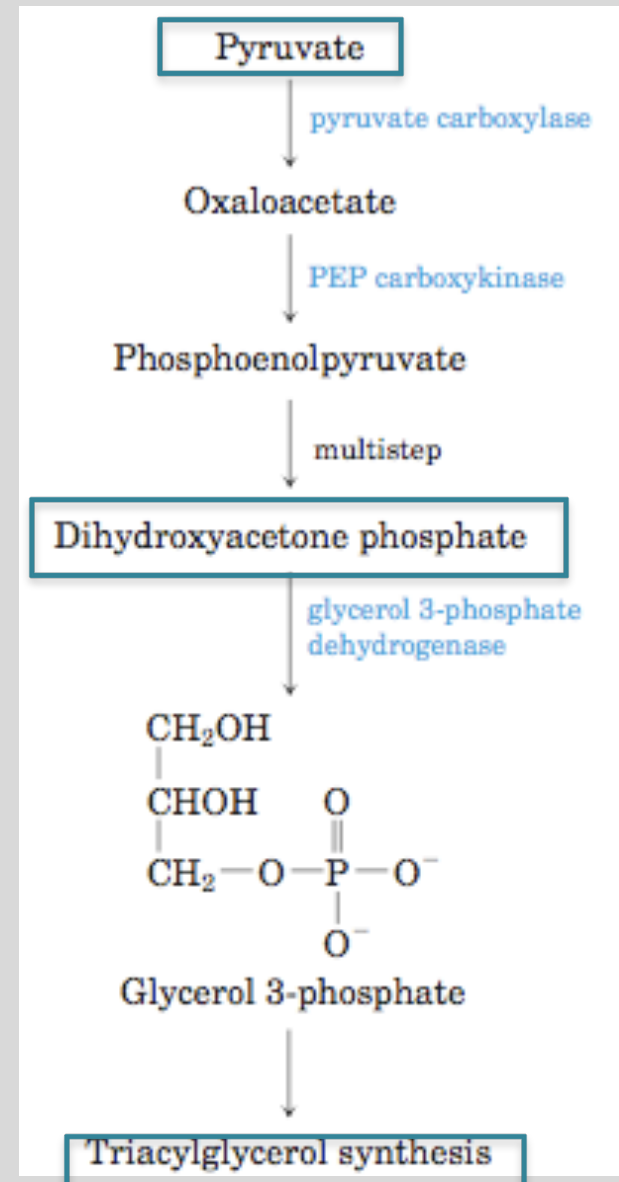


Ποια η πηγή
της P-γλυκερόλης
Στο λιπ ιστό για τη
βιοσύνθεση των
TAGs
?

• Γλυκερονεογένεση

ΗΠΑΡ - ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

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

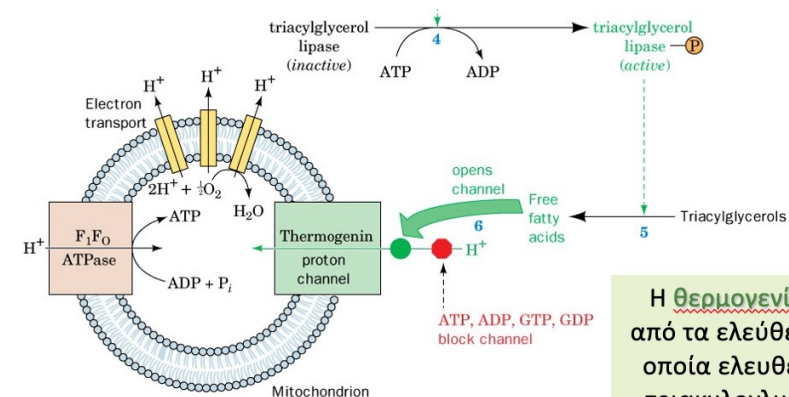
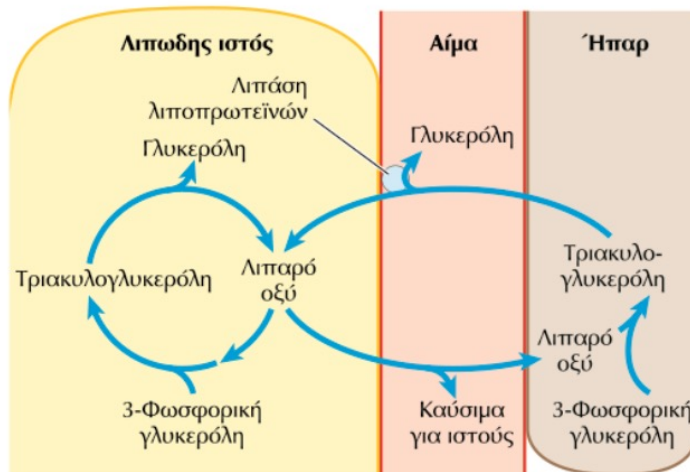


Πίνακας 16.6 Αντιδράσεις της γλυκονεογένεσης

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 γλυκεραλδεϋδη + NAD ⁺ + P _i
7	3-Φωσφορική γλυκεραλδεϋδη ⇌ φωσφορική διυδροξυακετόνη
8	3-Φωσφορική γλυκεραλδεϋδη + 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

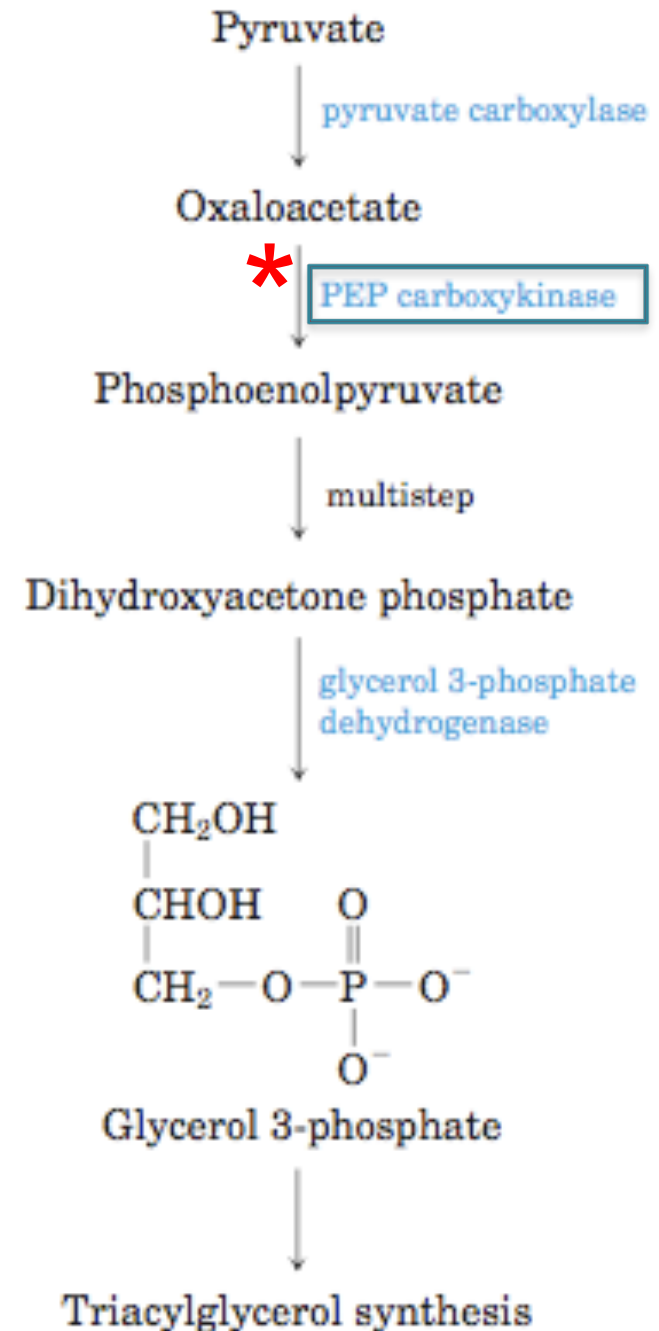
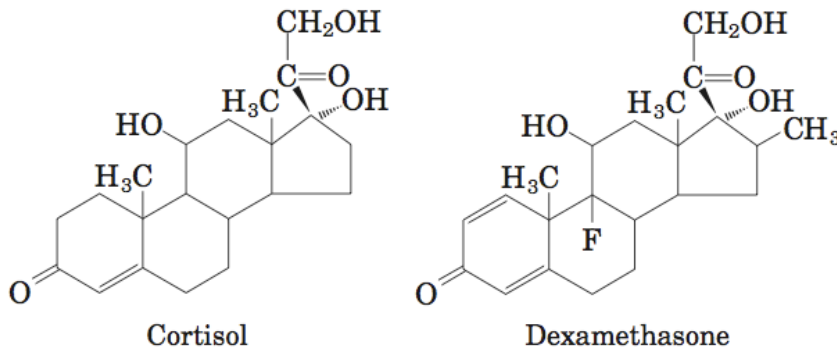
- (λευκός) Λιπώδης ιστός :
Ρύθμιση της συγκεντρώσης των λιπ. οξέων στο αίμα
(μέσω επαναστεροποίησης τους)
- Καφέ λιπώδης ιστός :
 - Συμβάλει σε έλεγχο λιπ. οξέων που προορίζονται θερμογένεση σε μιτοχόνδρια
(Η θερμονεγίνη ενεργοποιείται από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα)
- Ήπαρ (νηστεία) : ελέγχει σύνθεση P-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



Η Θερμονεγίνη 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

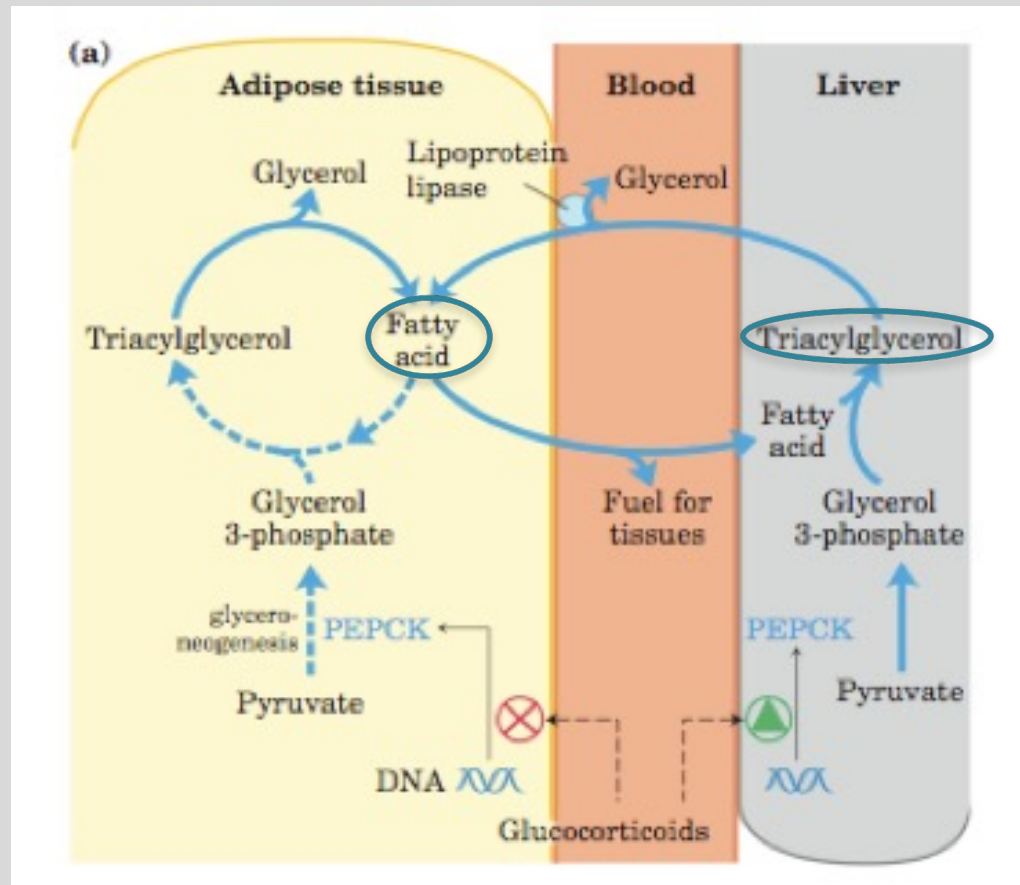
Οι στεροειδείς ορμόνες κορτισόλη
& δεξαμεθαζόνη
ελέγχουν την έκφραση
της PEP καρβοξυκινάσης * Και άρα
την γλυκο- και γλυκερο-νεογένεση



Πίνακας 16.6 Αντιδράσεις της γλυκονεογένεσης

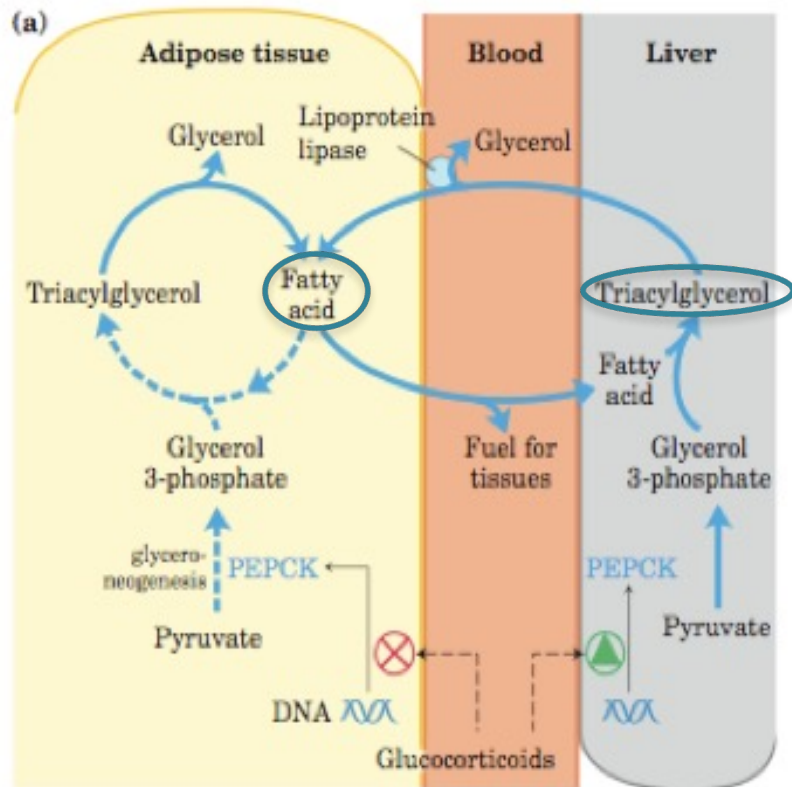
Βήμα	Αντίδραση
1	Πυροσταφυλικό + CO ₂ + ATP + H ₂ O → οξαλοξικό + ADP + P _i + 2H ⁺
2	Οξαλοξικό + GTP → φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + GDP + CO ₂
3	Φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό + H ₂ O → 2-φωσφογλυκερικό
4	2-Φωσφογλυκερικό → 3-φωσφογλυκερικό
5	3-Φωσφογλυκερικό + ATP → 1,3-διφωσφογλυκερικό + ADP
6	1,3-Διφωσφογλυκερικό + NADH + H ⁺ → 3-φωσφορική γλυκεραλδεϋδη + NAD ⁺ + P _i
7	3-Φωσφορική γλυκεραλδεϋδη → φωσφορική διυδροξυακετόνη
8	3-Φωσφορική γλυκεραλδεϋδη + 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 PEP καρβοξυκινάσης αυξημένη σύνθεσή TAGs και απελευθέρωση σε κυκλοφ αίματος.
- Αντίθετα σε λιπ ιστό ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΔΡΑΣΗ PEPCK, μειωμένη γλυκερονεογένεση και
- Μειωμενη ανακύκλωση TAGs σε λιπ ιστό, και απελευθέρωση ΛΟ σε αίμα.

•ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ



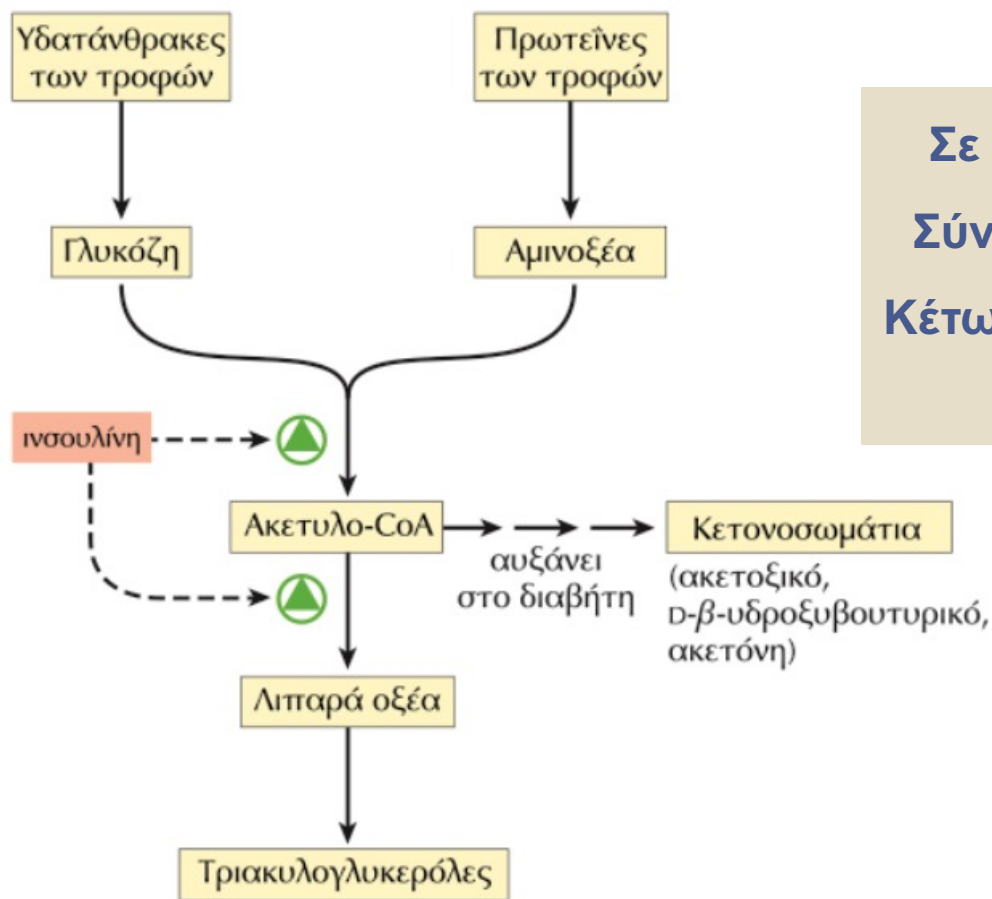
•Στο ήπαρ,

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 αιμα παρεμβαίνει στη χρησιμοποίηση της γλυκοζης από τους μύες και οδηγεί σε μειωμένη ευαισθησία σε ινσουλίνη
διαβήτης τύπου II

Η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η οστεοπόρωση και η υπερλιπιδαιμία μπορεί να είναι επίσης **αποτέλεσμα αυξημένης κορτιζόλης**



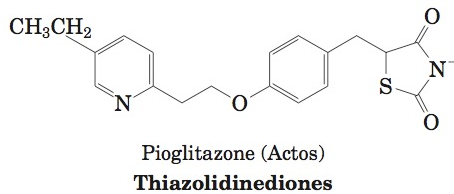
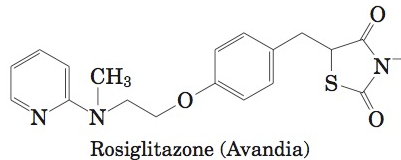
Σε διαβήτη μειωμένη
Σύνθεση λιπ. οξέων και
Κέτωση από αξιοποίηση
Acetyl. CoA

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 κετονοσωμάτων. Οι άνθρωποι με έντονη κέτωση μυρίζουν ακετόνη, οπότε η κατάσταση μερικές φορές συγχέεται με μέθη (βλ. Κεφάλαιο 23).

•Thiazolidinediones

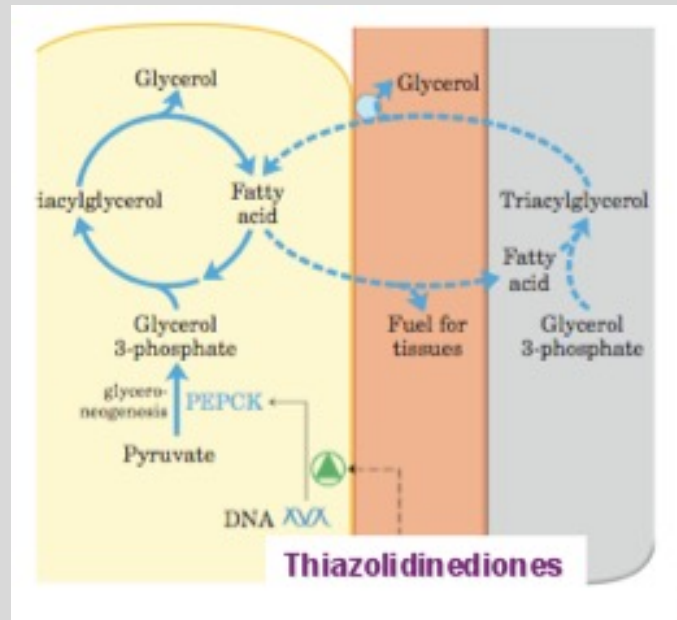
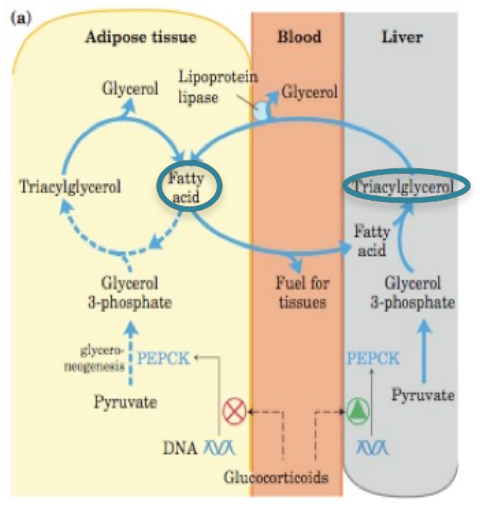
•φάρμακα με τα οποία αντιμετωπίζεται η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη από τους διαβητικούς.

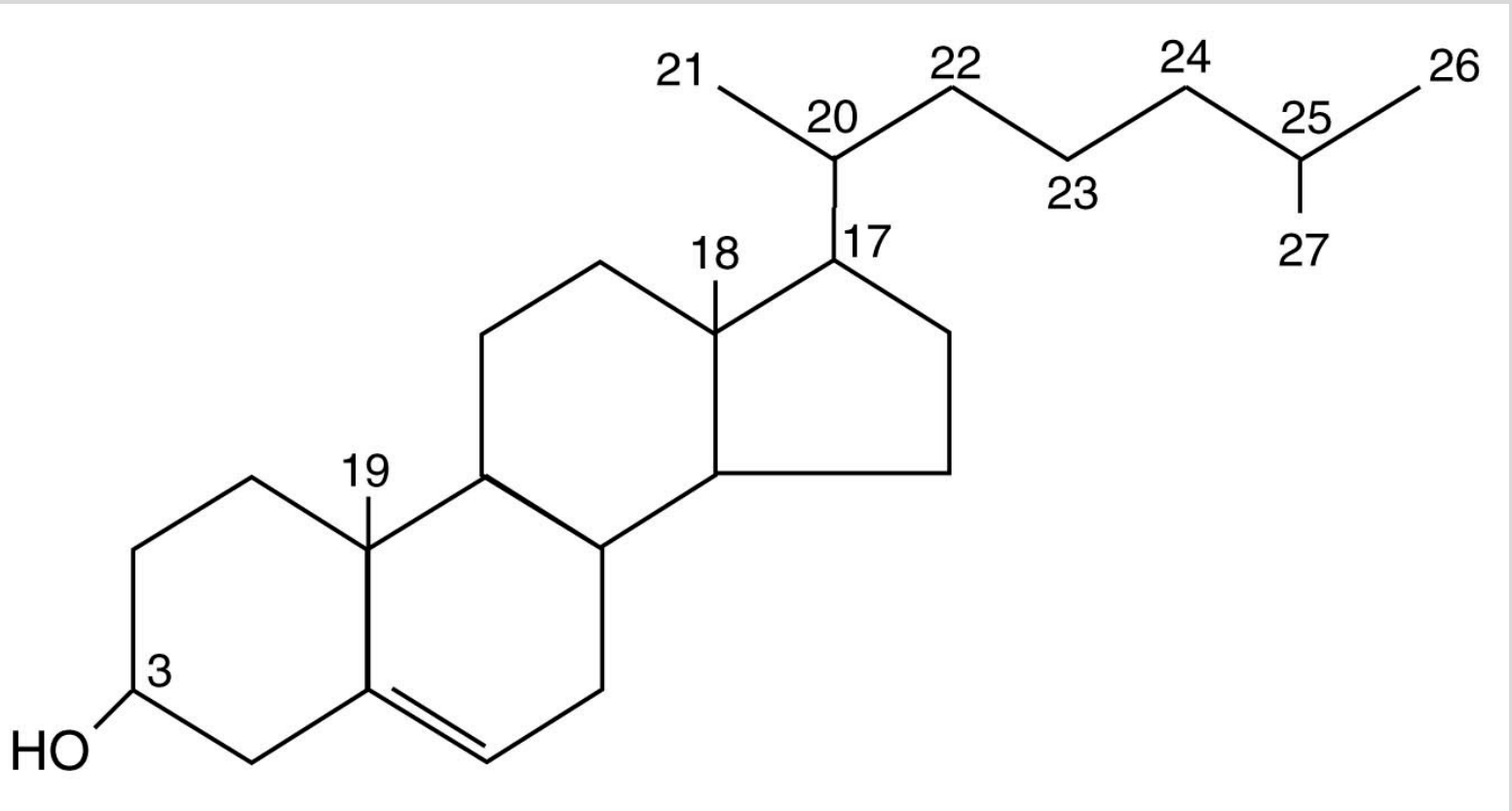


- ✓ δρουν μόνο σε υποδοχείς λιπώδους ιστού.
- ✓ Επάγουν την γλυκερονεογ'ενηση.

Μειώνουν τα επίπεδα των
λιπαρών οξέων στο αίμα
ΔΙΟΤΙ :

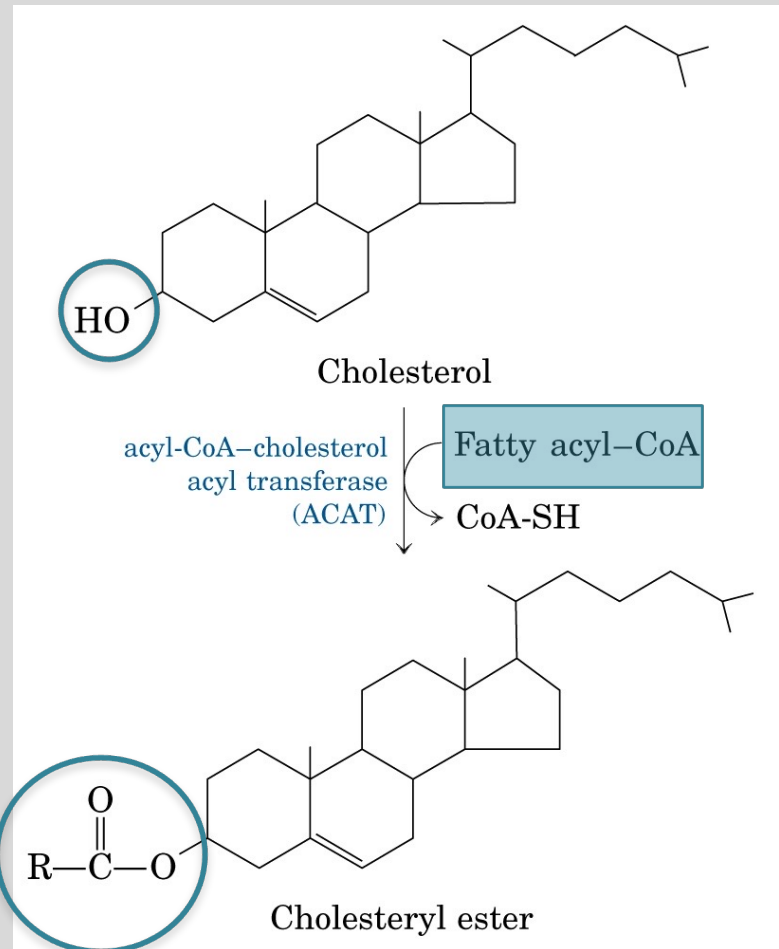
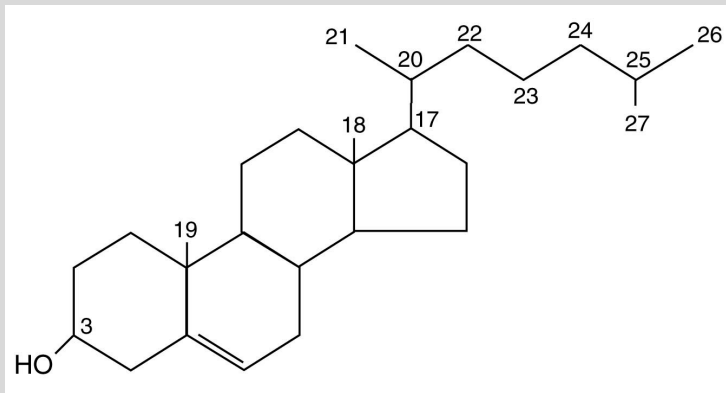
Τα λιπαρά οξέα στον
λιπώδη ιστό
εστεροποιούνται
με γλυκερόλη και ΔΕΝ
διοχετεύονται στο αίμα





ΧΟΛΕΣΤΕΡΟΛΗ

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



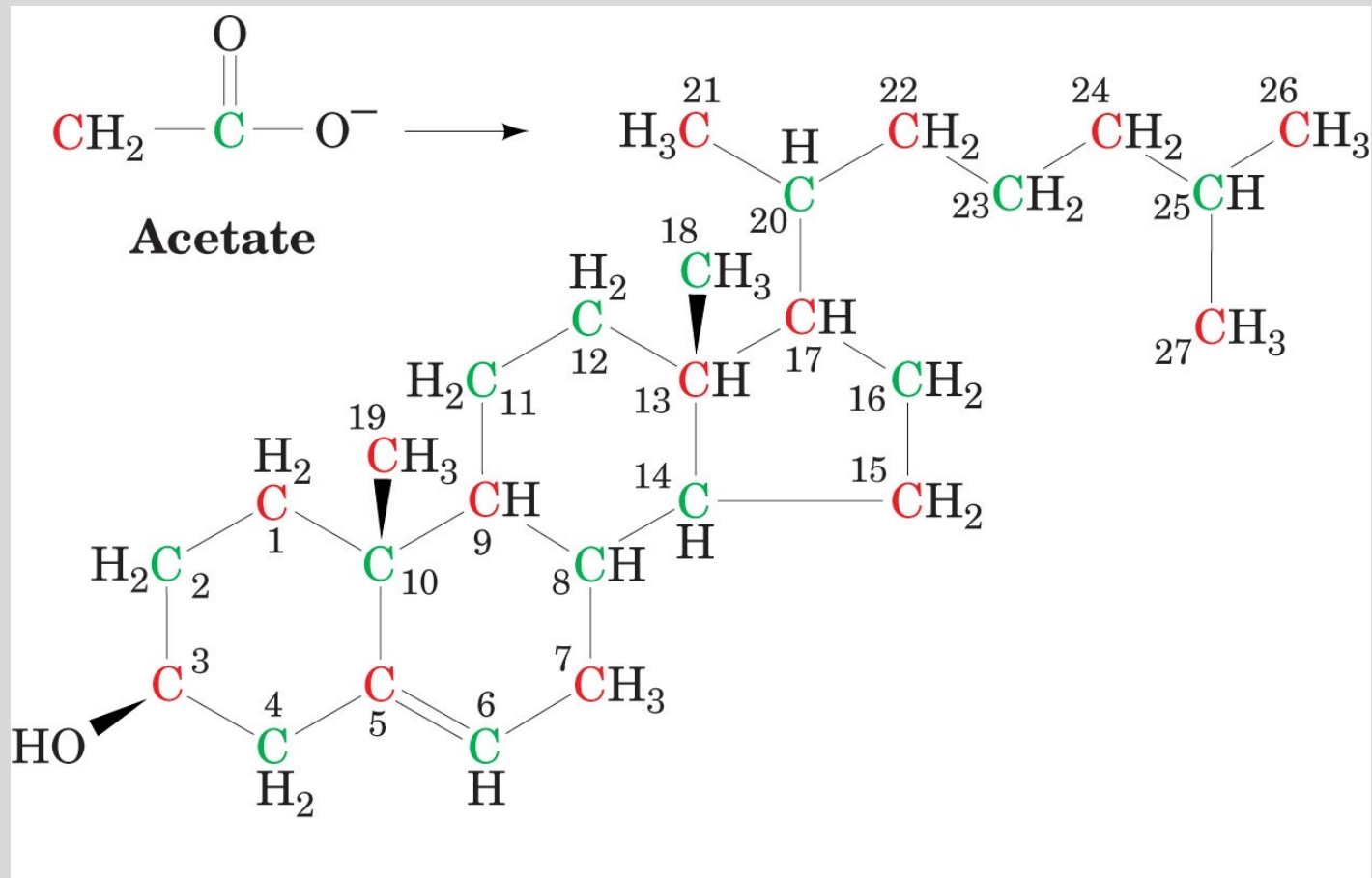
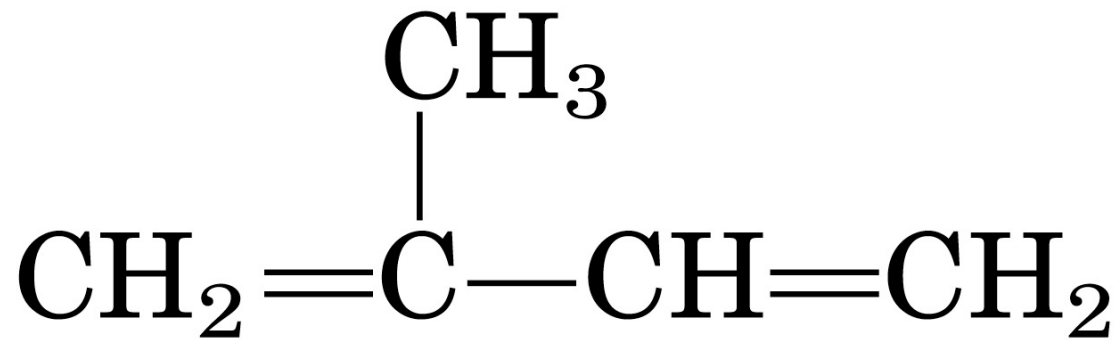


Figure 25-41 All of cholesterol's carbon atoms are derived from acetate

Η ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ



Isoprene

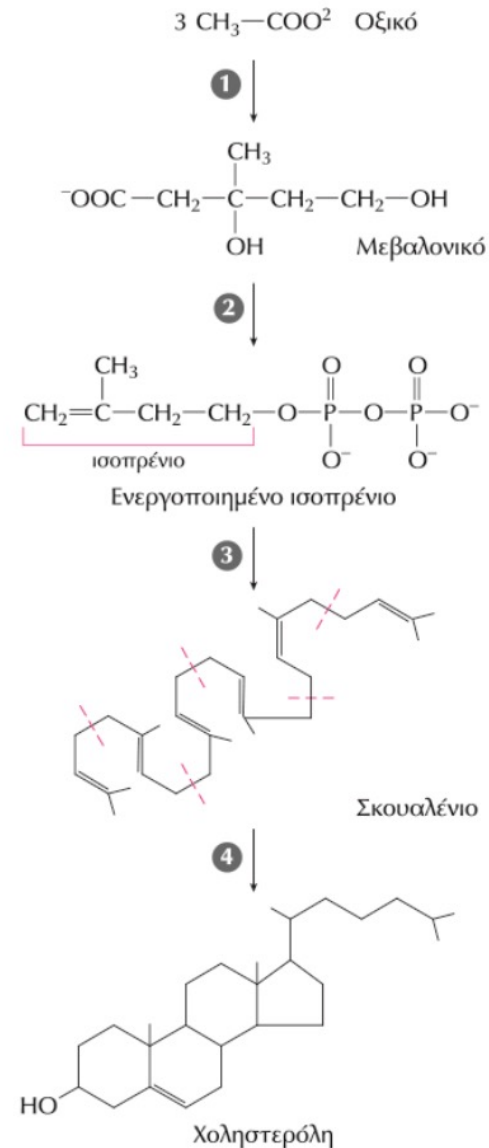
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ

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.

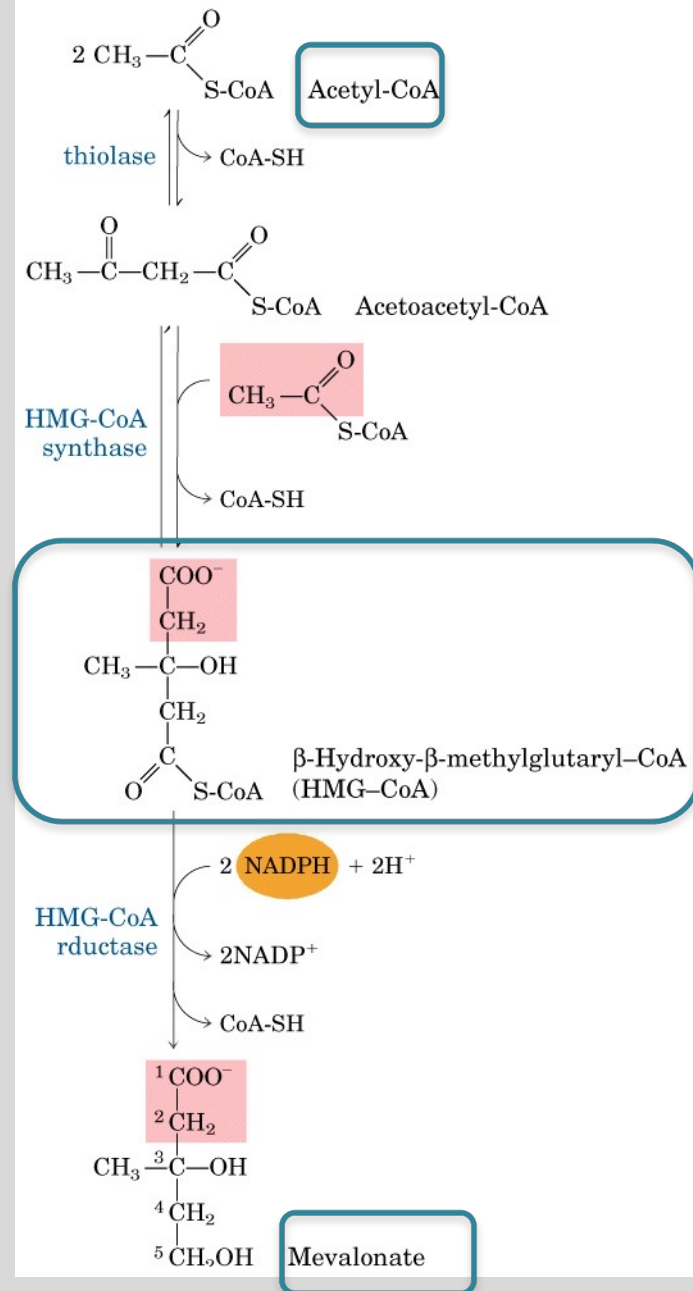
•ΣΤΑΔΙΟ 1 :

(α) Σύνθεση μεβαλονικού,

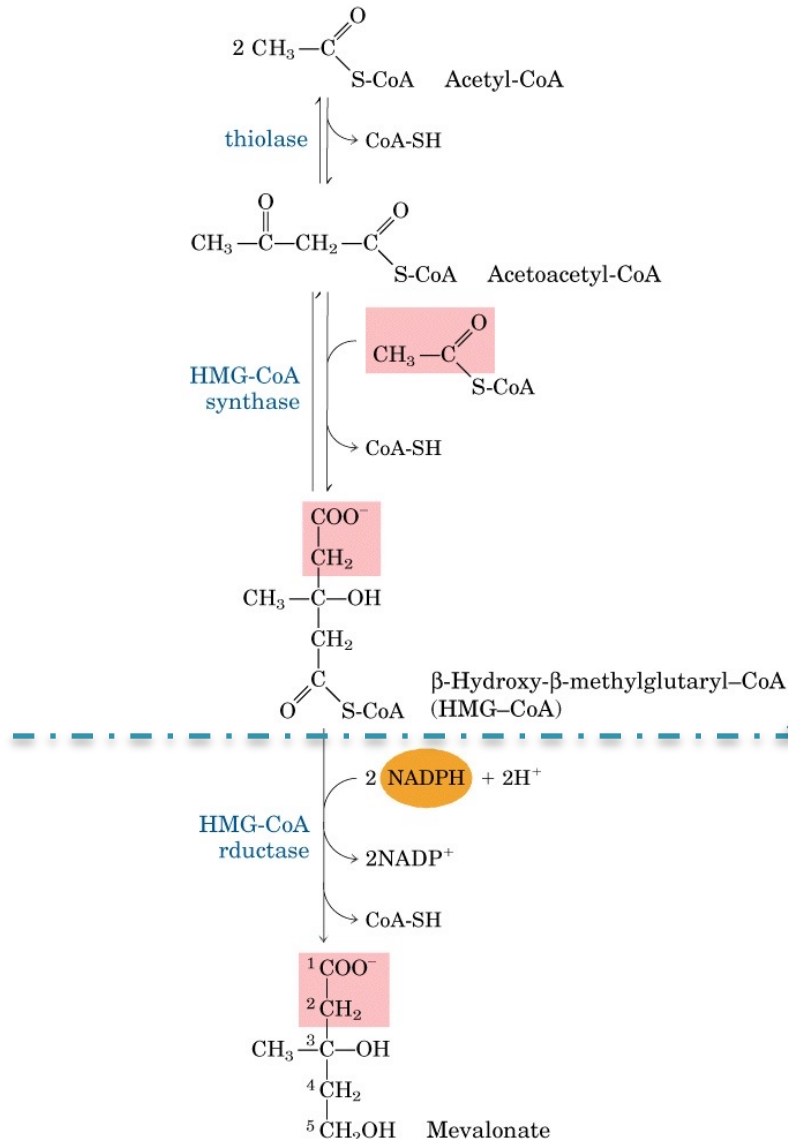
•από 3 μόρια οξικού και συμμετοχή 2 NADPH

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

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



Σύνθεση χοληστερόλης κυτταρόπλασμα



Σύνθεση κετονοσωματίων μήτρα μιτοχondρίων

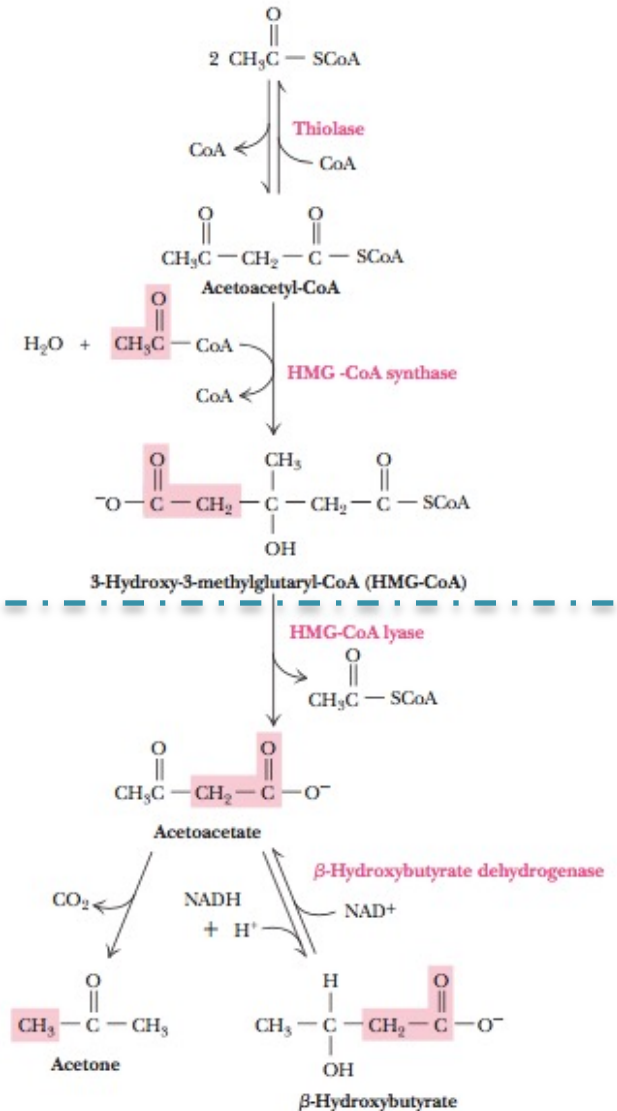
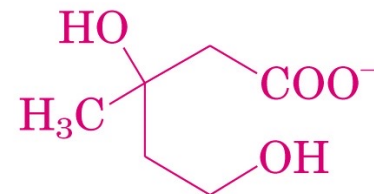
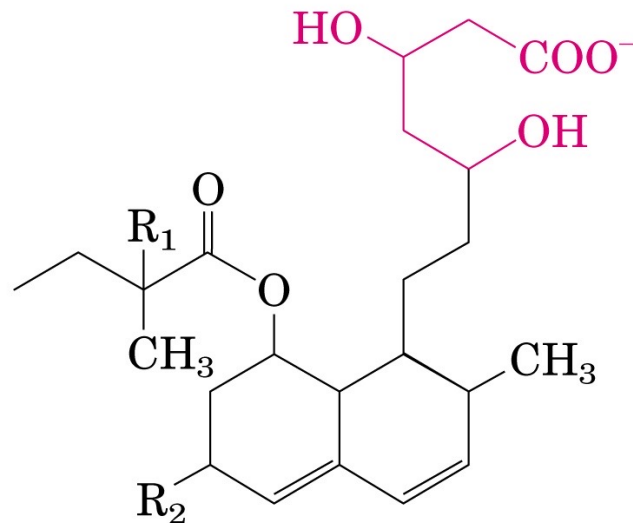


FIGURE 23.26 The formation of ketone bodies, synthesized primarily in liver mitochondria.

•Συναγωνιστικοί αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA

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



Mevalonate

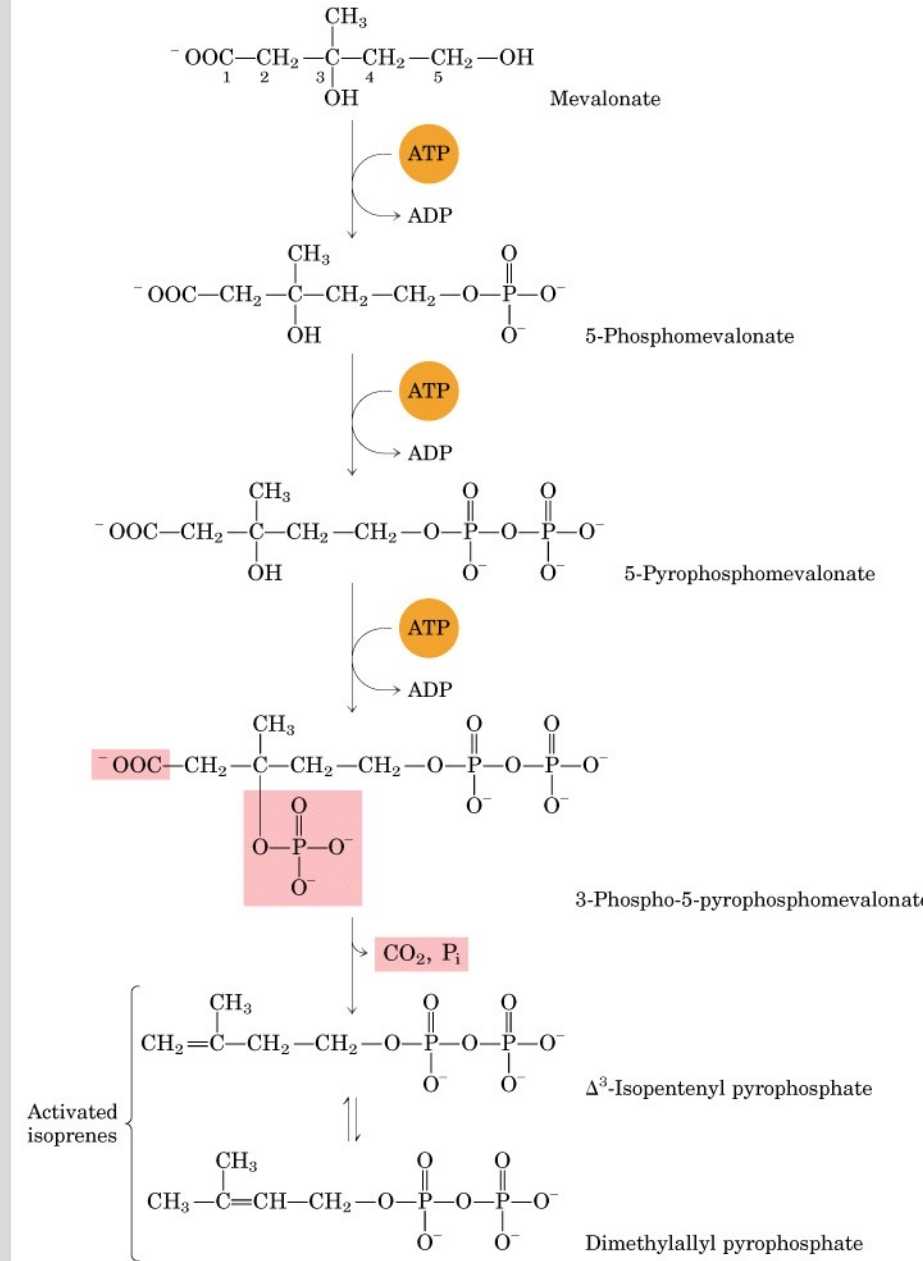
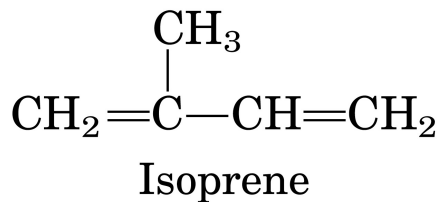


$R_1 = H$	$R_2 = H$	Compactin
$R_1 = CH_3$	$R_2 = CH_3$	Simvastatin (Zocov)
$R_1 = H$	$R_2 = OH$	Pravastatin (Pravacol)
$R_1 = H$	$R_2 = CH_3$	Lovastatin (Mevacor)

Σταδιο 2: Σύνθεση πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου

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

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



Σταδιο 3:

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)

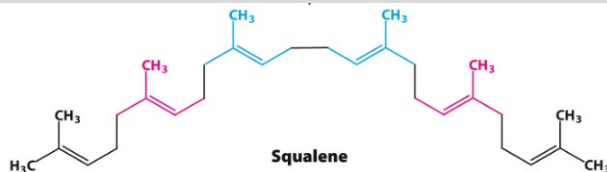


Figure 29.9

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

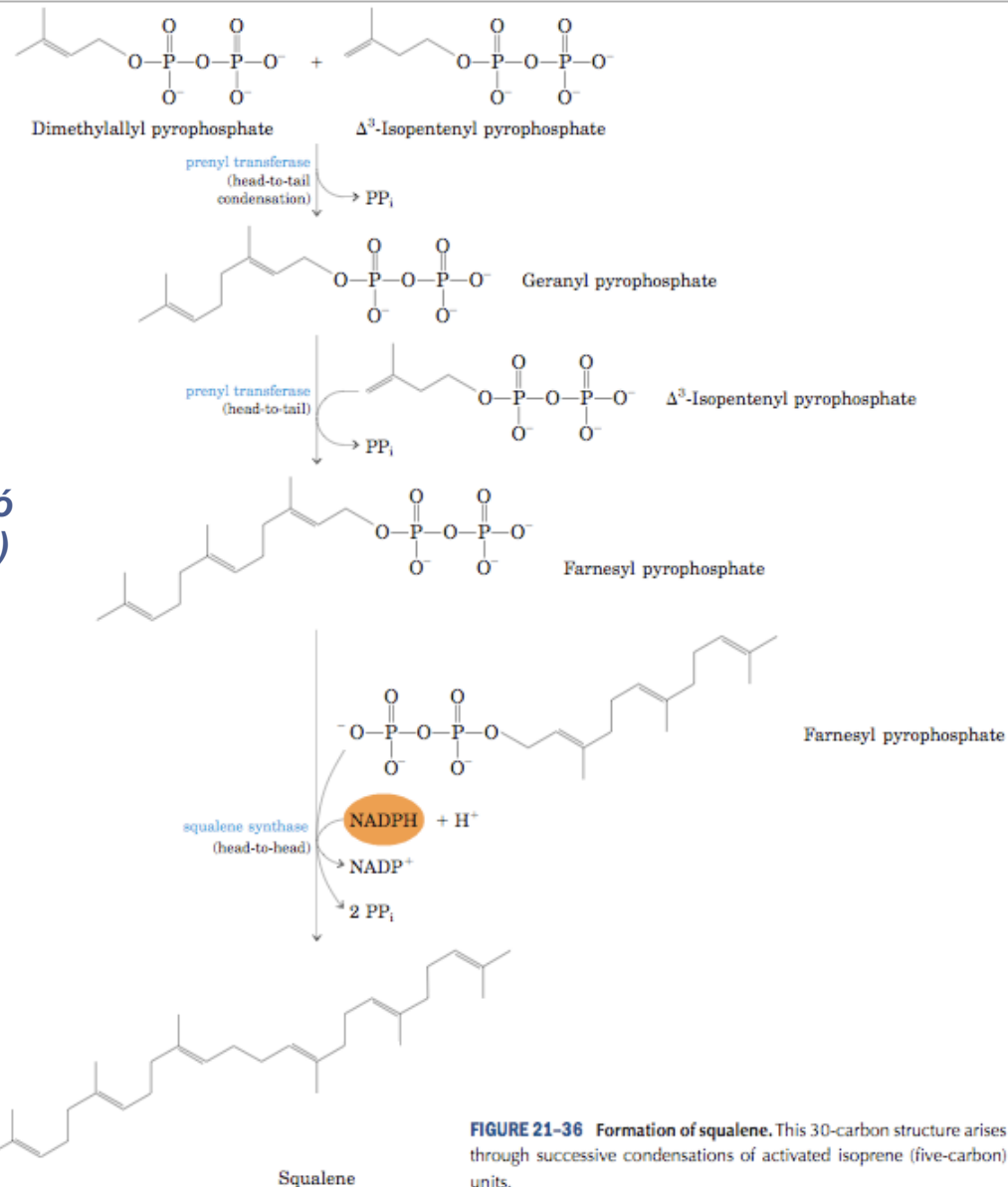
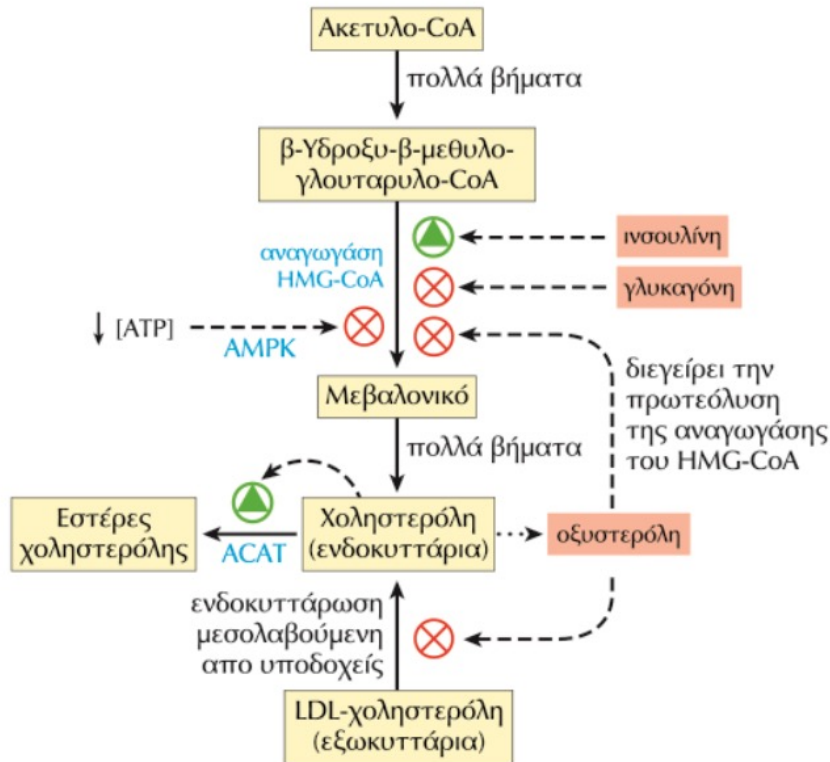


FIGURE 21-36 Formation of squalene. This 30-carbon structure arises through successive condensations of activated isoprene (five-carbon) units.

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 αναγωγής 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 αναγωγή. Οι μεταβολίτες οξυστερόλης της χοληστερόλης (για παράδειγμα, 24(S)-υδροξυχοληστερόλη) διεγείρουν την πρωτεόλυση της HMG-CoA αναγωγής.

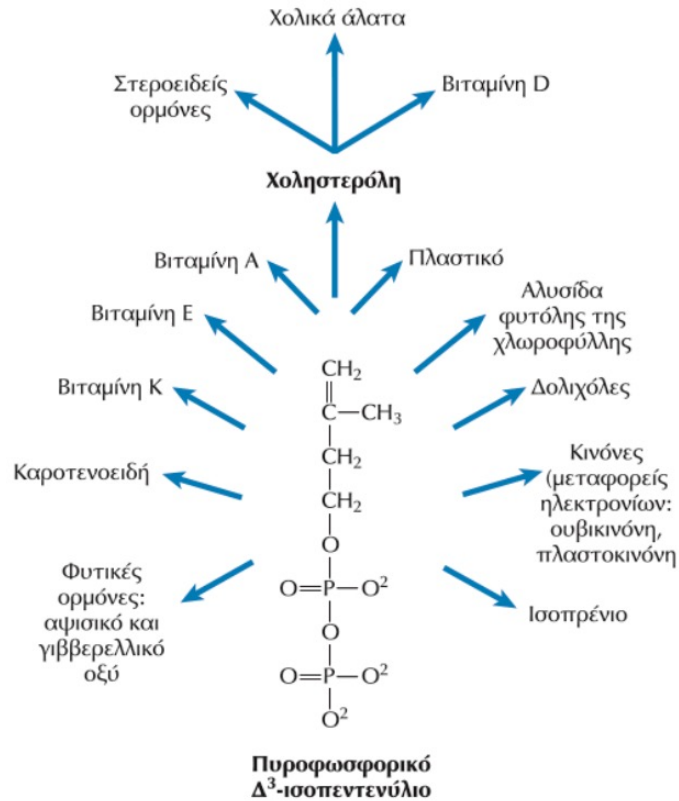
Η αύξηση της χοληστερόλης προκαλεί την πρωτεόλυση της **Αναγωγής του HMG-CoA**

Η δράση της αναγωγής Αναστέλλεται επίσης με **φωσφορυλίωση** από την **AMPK** (AMP-Dependent Protein Kinase),

Χαμηλά επίπεδα ATP οδηγούν σε :

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

•ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΤΥΧΕΣ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ

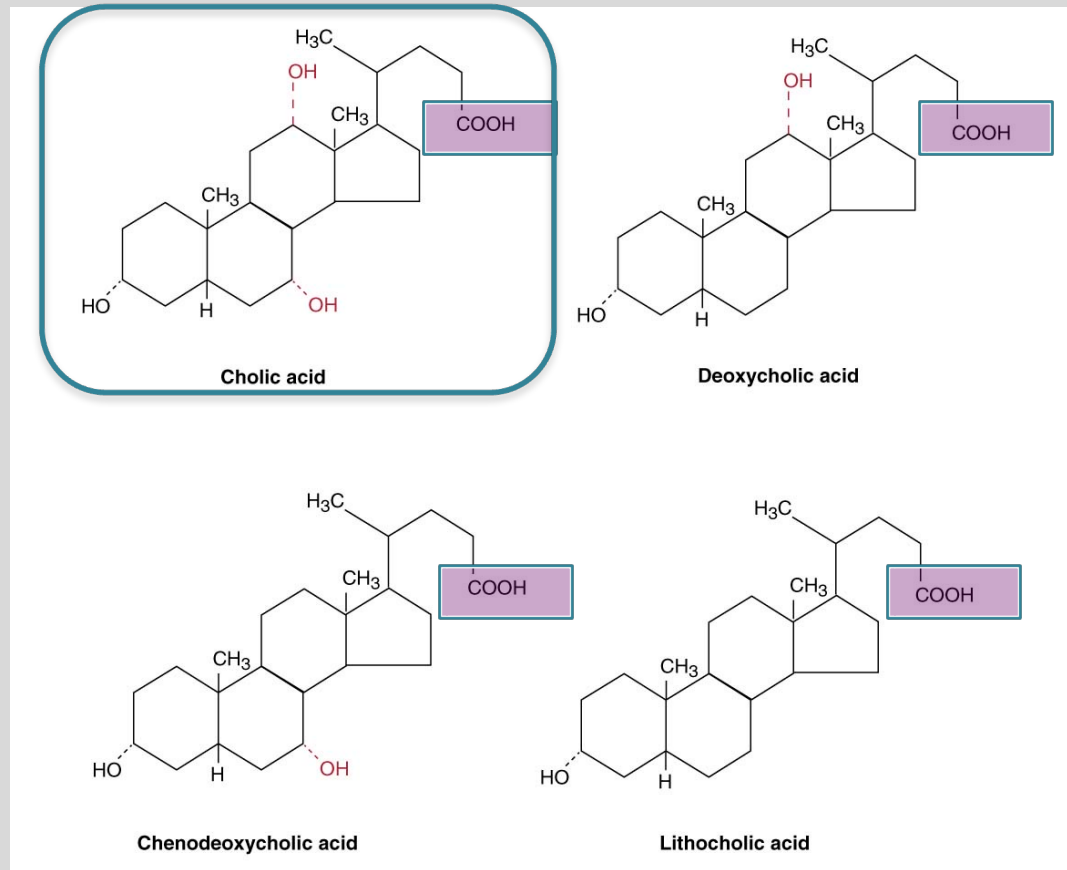


ΕΙΚΟΝΑ 21-50 Επισκόπηση της βιοσύνθεσης των ισοπρενοειδών. Η δομή των περισσότερων από αυτά τα τελικά προϊόντα δίνεται στο Κεφάλαιο 10.

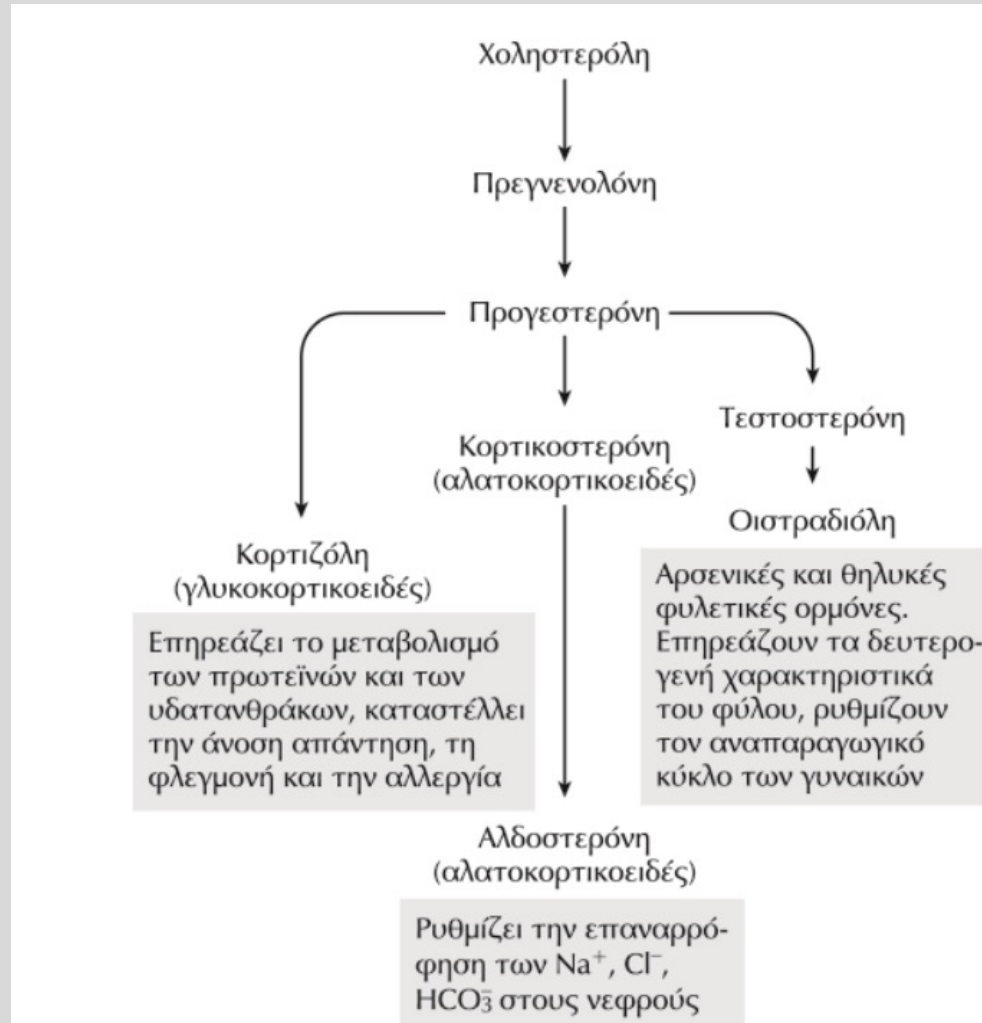
- Χολικά άλατα
- Στεροειδείς ορμόνες
- Βιταμίνη D

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 δίαιτας (απορροπτικά).



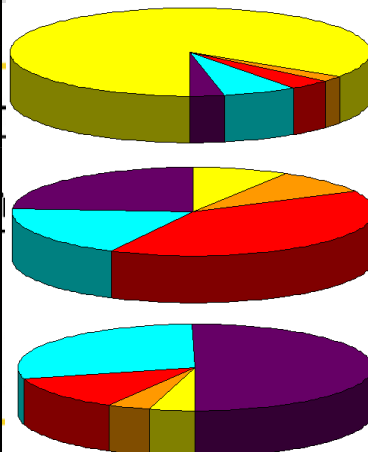
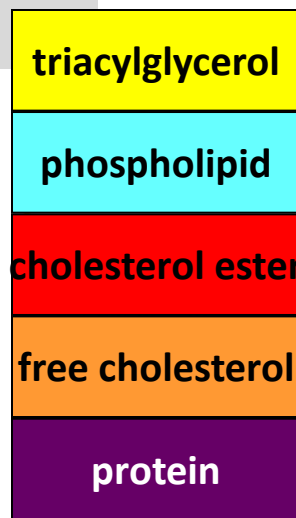
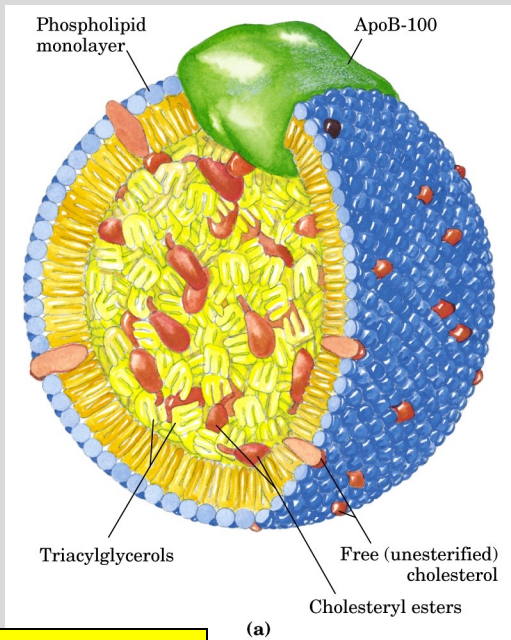
•**ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ** : πρόδρομη ένωση των στεροειδών ορμονών
(προγεστερόνη, γλυκοκορτικοειδή, αλατοκορτικοειδή, ανδρογόνα, οιστρογόνα)



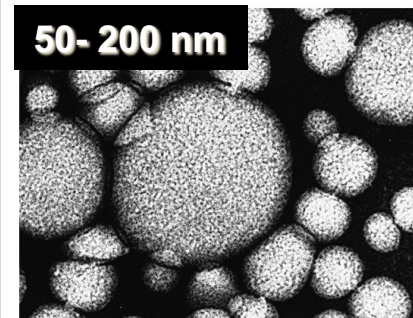
ΕΙΚΟΝΑ 21-48 Ορισμένες στεροειδείς ορμόνες που προέρχονται από τη χοληστερόλη. Η δομή ορισμένων από αυτές τις ενώσεις παρουσιάζεται στην Εικόνα 10-18.

ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

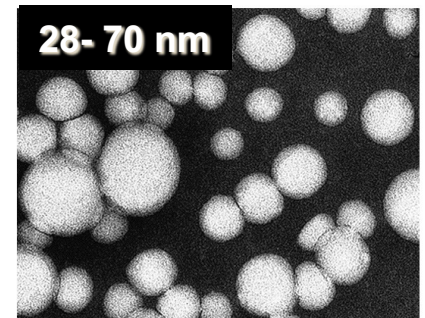
σφαιρικά σύμπλοκα με υδρόφοβο πυρήνα (λιπίδια) και πρωτεΐνη στην επιφάνεια



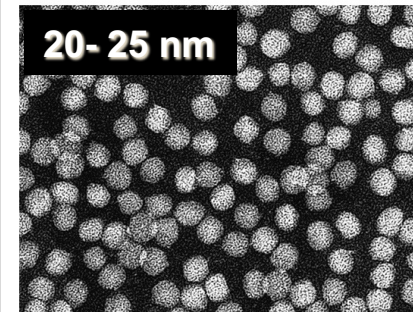
Source: modified from



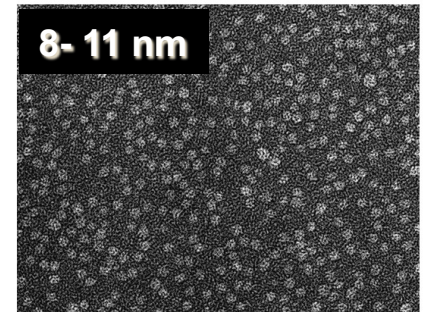
Chylomicrons (x60,000)



VLDL (x180,000)



LDL (x180,000)



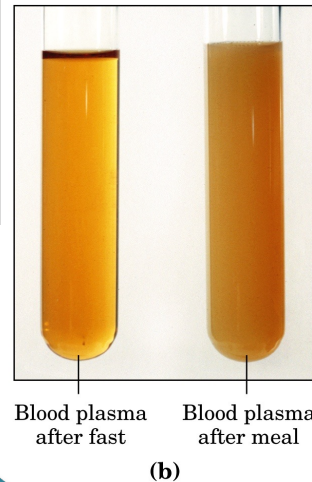
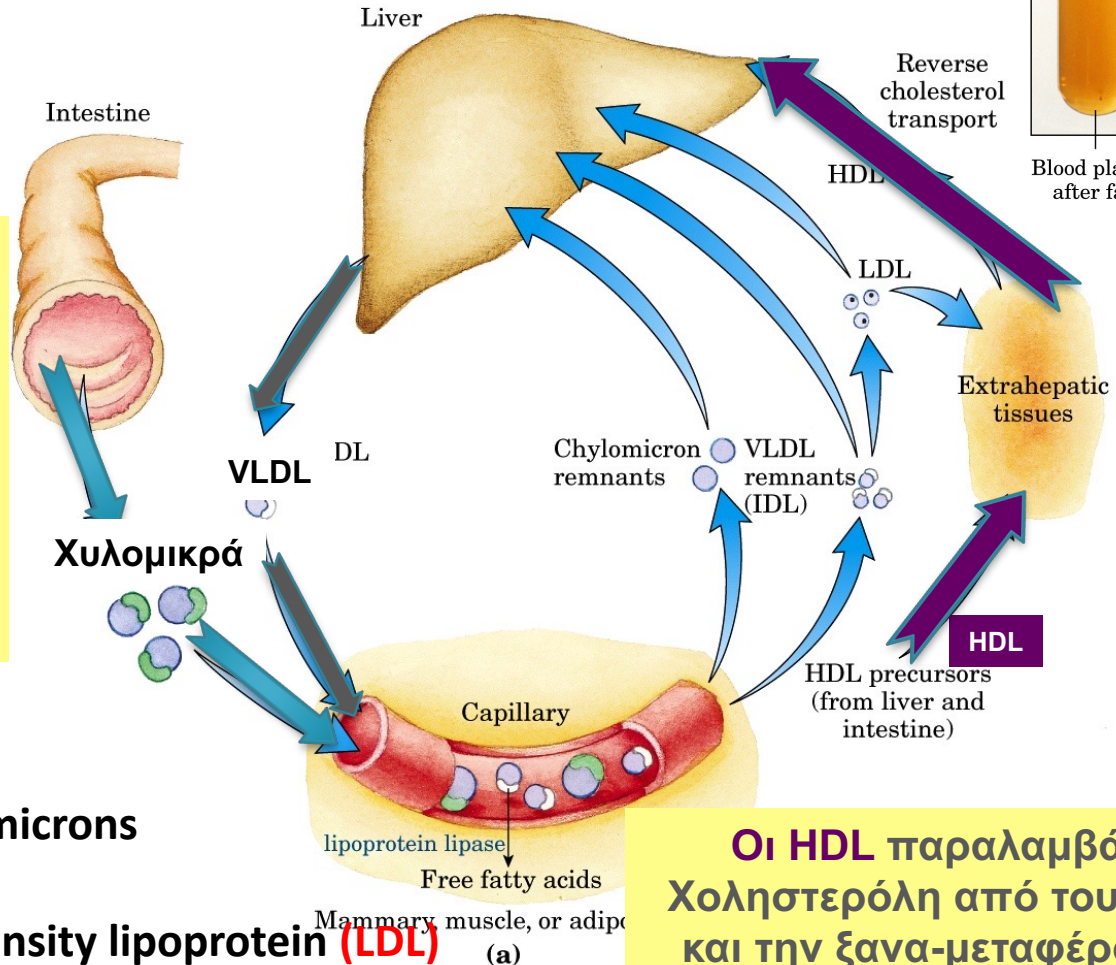
HDL (x180,000)

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

•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 δίαιτας (έντερο) στους ιστούς, όπου θα αποθηκευτούν ή θα χρησιμοποιηθούν ως καύσιμα**

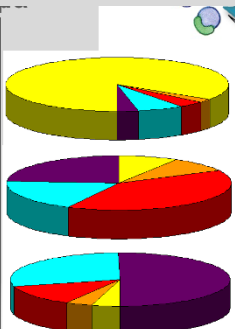


• Chylomicrons

• 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**





LIPID MAPS®

Home Updates ▾ Resources ▾ About ▾ Search

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>