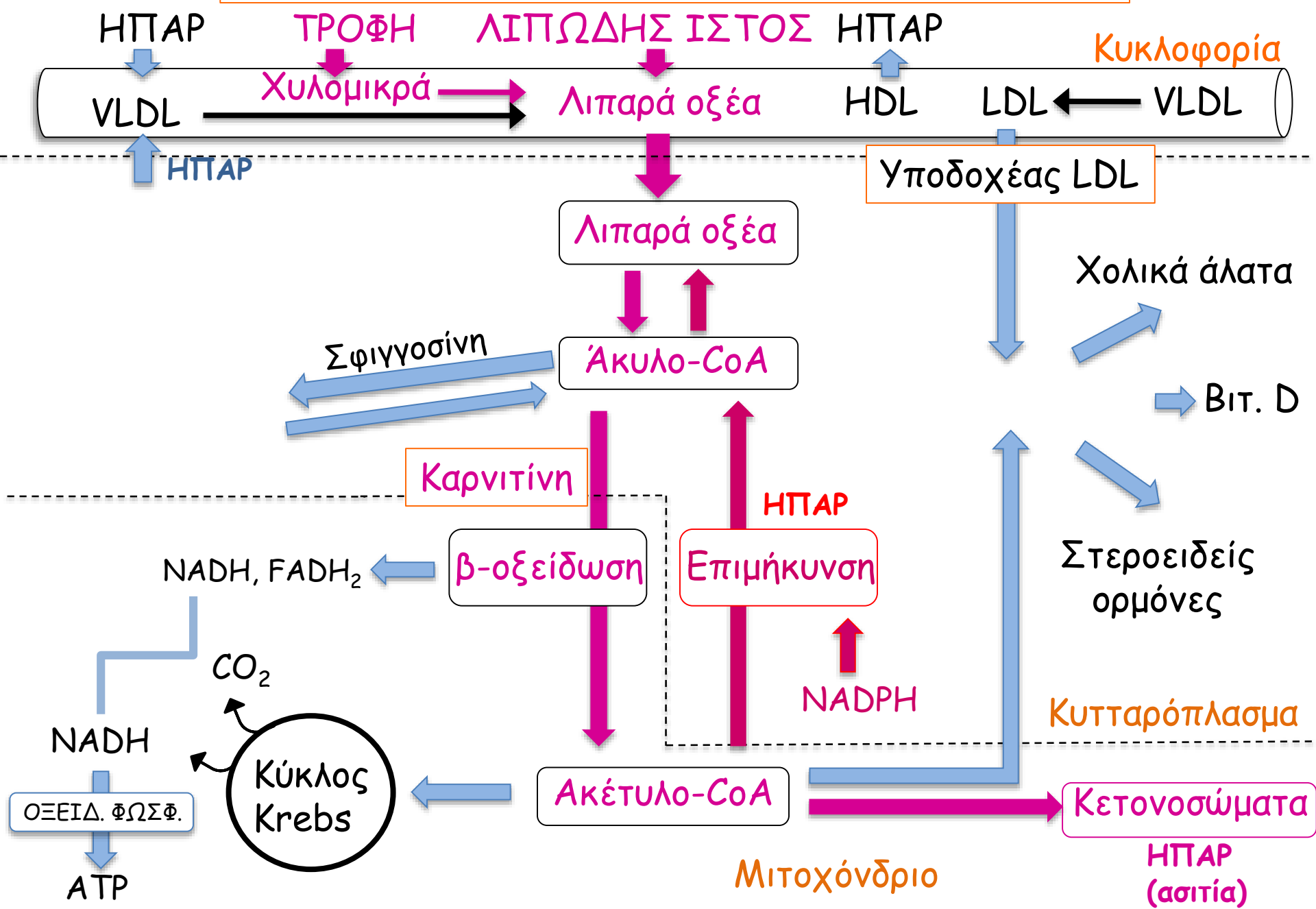
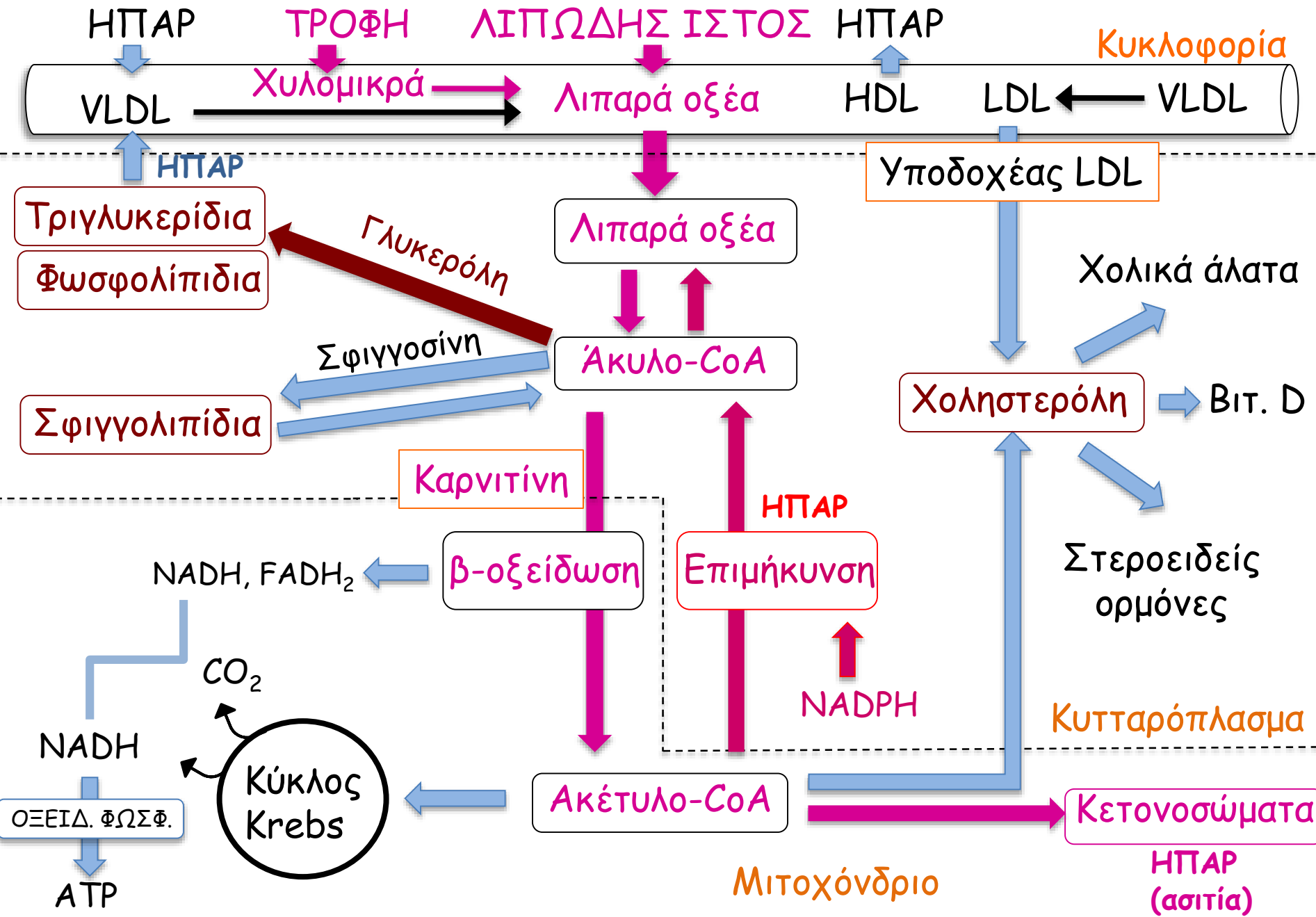


ΜΕΜΒΡΑΝΙΚΑ ΛΙΠΙΔΙΑ,
ΔΟΜΗ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ
&
ΣΥΝΘΕΣΗ
ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Ανασκόπηση μεταβολισμού λιπιδίων & λιποπρωτεϊνών



Ανασκόπηση μεταβολισμού λιπιδίων & λιποπρωτεϊνών



Σύνοψη: Μεμβρανικά λιπίδια, δομή μεμβρανών & σύνθεση λιπιδίων

Δομή μεμβρανικών λιπιδίων

Φωσφογλυκερίδια, Σφιγγολιπίδια, Γλυκολιπίδια, Χοληστερόλη

Δομικά χαρακτηριστικά, χημική σύσταση, ιδιότητες και ρευστότητα των βιολογικών μεμβρανών

Σχηματισμός φωσφατιδικού (GPAT, AGPAT)

Σύνθεση τριακυλογλυκερολών (PAP, DGAT)

Σύνθεση των φωσφογλυκεριδίων

Ενεργοποίηση του φωσφατιδικού από CTP

Σύνθεση φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης

Ενεργοποίηση της αλκοόλης από CTP

Σύνθεση φωσφατιδυλοαιθανολαμίνης

Σύνθεση φωσφατιδυλοχολίνης

Αλληλομετατροπές φωσφογλυκεριδίων

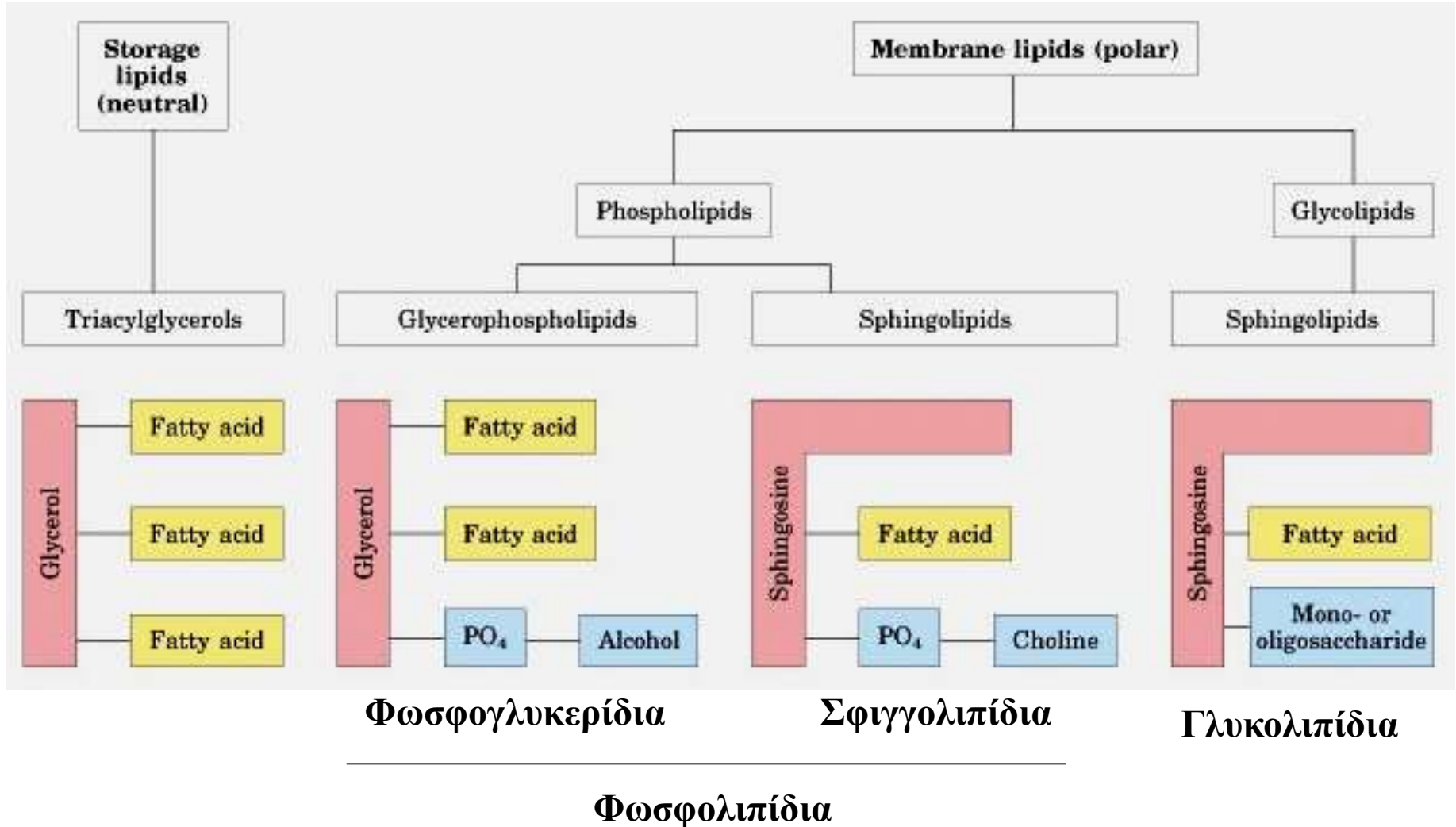
Σύνθεση φωσφατιδυλοσερίνης

Σύνθεση φωσφατιδυλοχολίνης

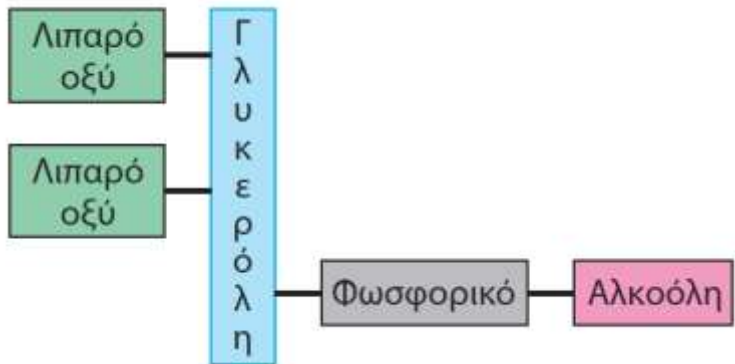
Διπαλμιτοϋλοφωσφατιδυλοχολίνη

Φωσφατάση του φωσφατιδικού (λιπίνη, PAP)

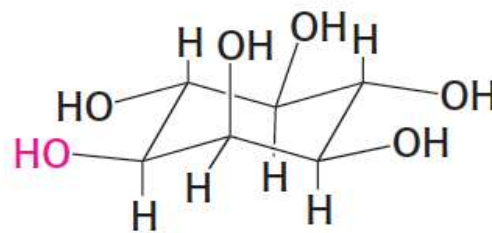
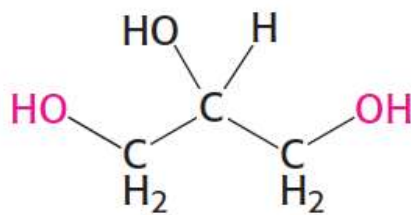
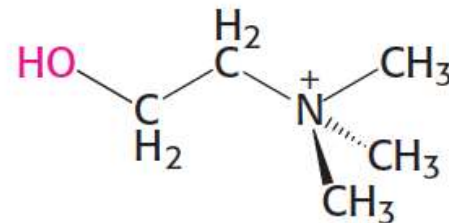
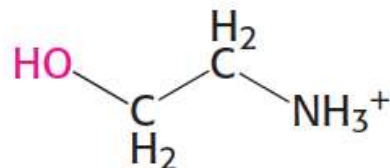
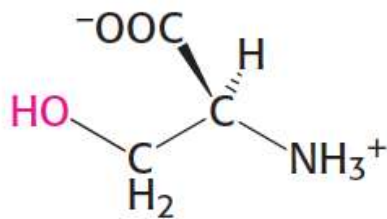
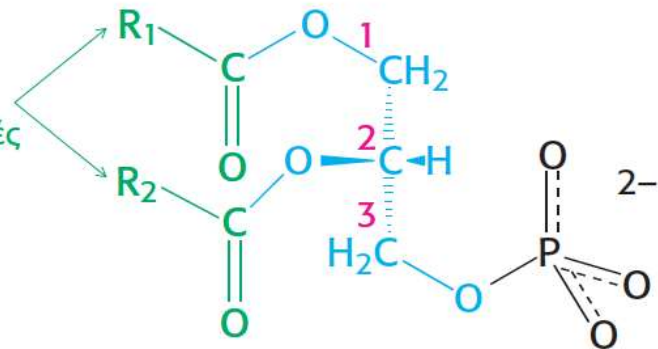
Οι κύριες κατηγορίες των αποθηκευτικών και μεμβρανικών λιπιδίων

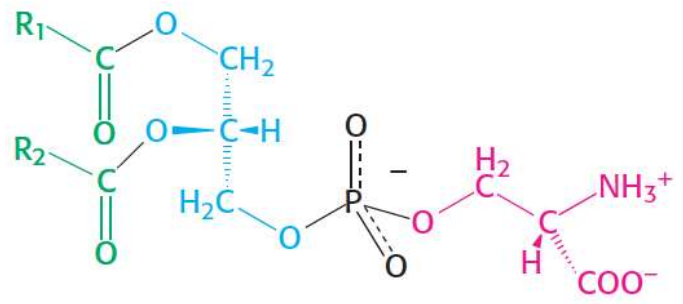
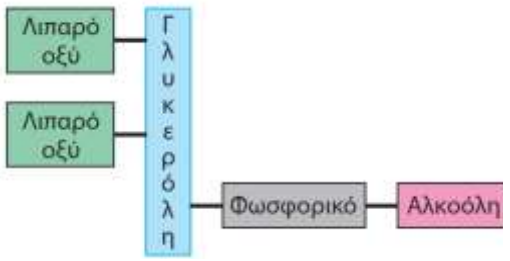


Φωσφογλυκερίδια

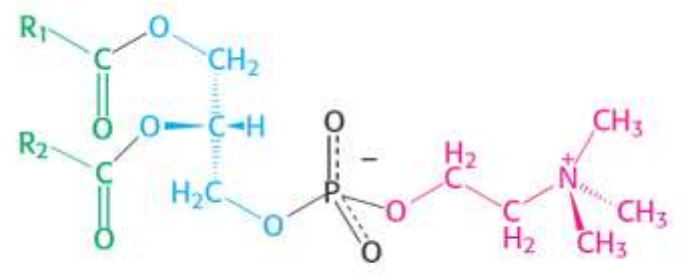


Ακυλομάδες με υδρογονανθρακικές αλυσίδες λιπαρών οξέων

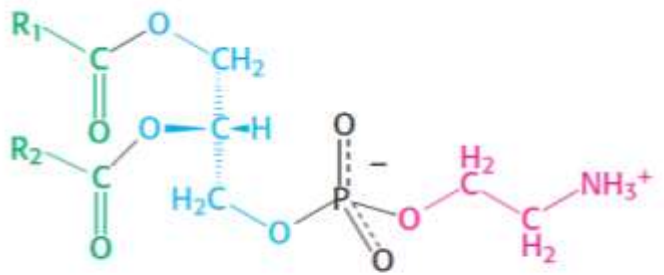




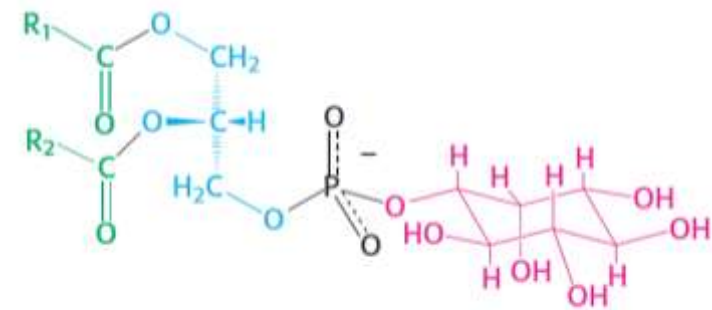
Φωσφατιδυλοσερίνη



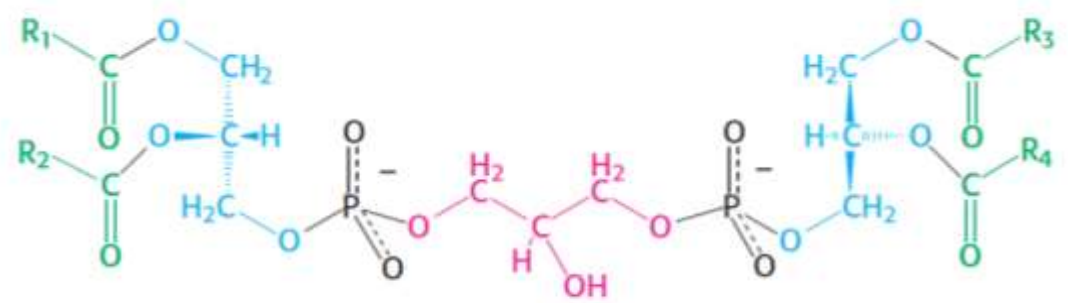
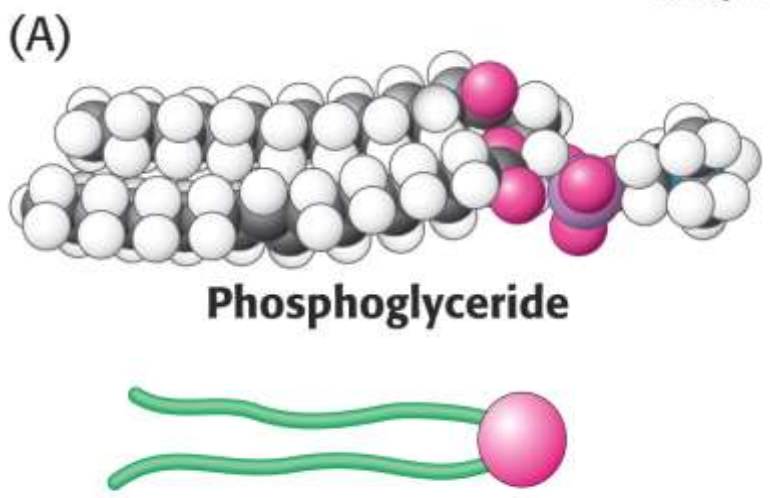
Φωσφατιδυλοχολίνη



Φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη



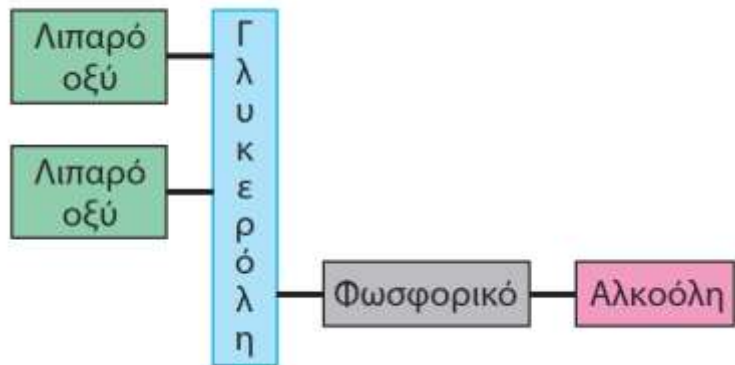
Φωσφατιδυλοϊννοσιτόλη



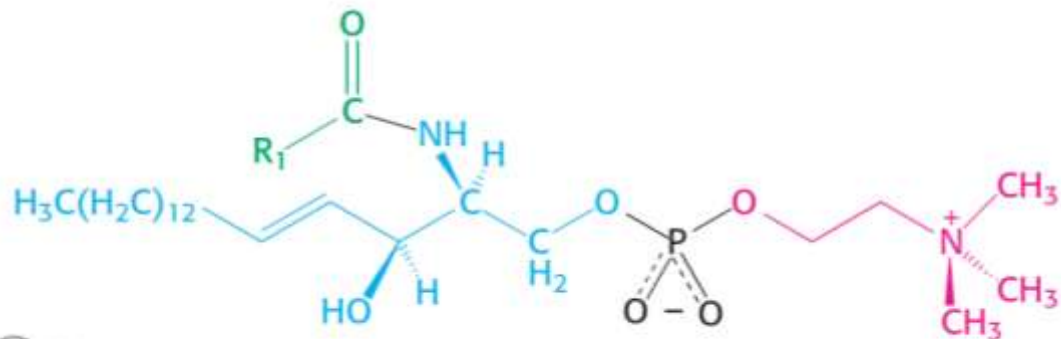
Διφωσφατιδυλογλυκερόλη (καρδιολιπίνη)

Αμφιπαθή (αμφίφιλα) μόρια

Σφιγγολιπίδια



Σφιγγοσίνη

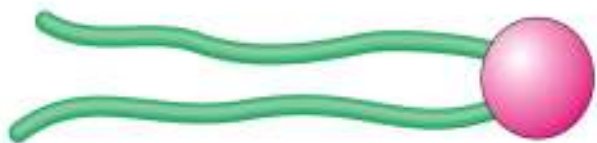


Σφιγγομυελίνη



Sphingomyelin

Αμφιαθή (αμφίφιλα) μόρια



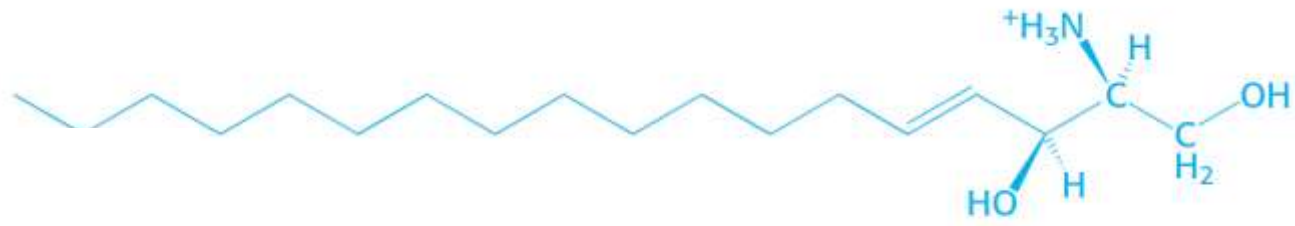
Σφιγγολιπίδια

Σφιγγοσίνη

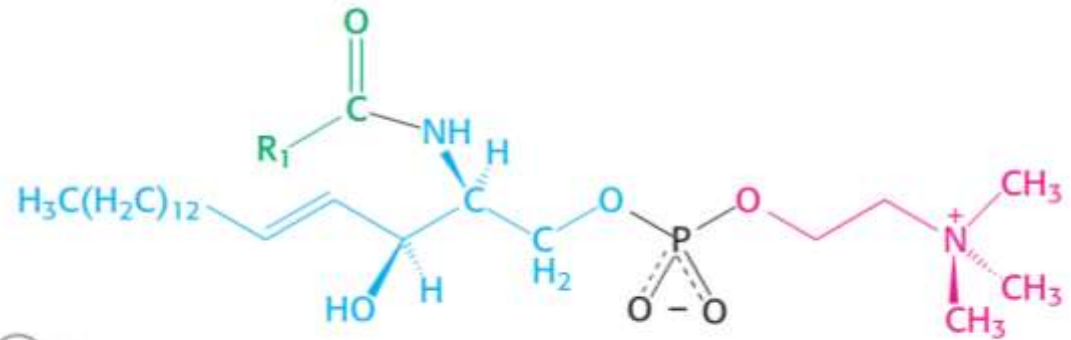
Λιπαρό
οξύ

Φωσφορικό

Αλκοόλη



Σφιγγοσίνη

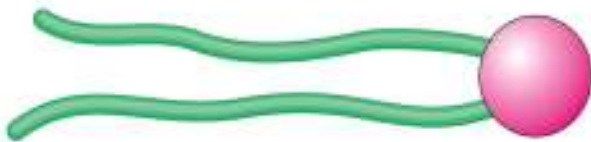


Σφιγγομυελίνη

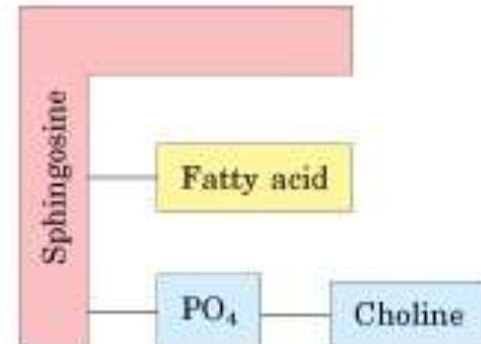
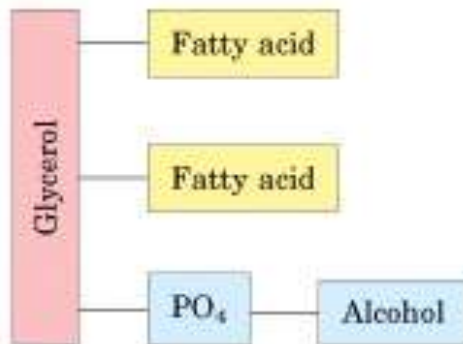
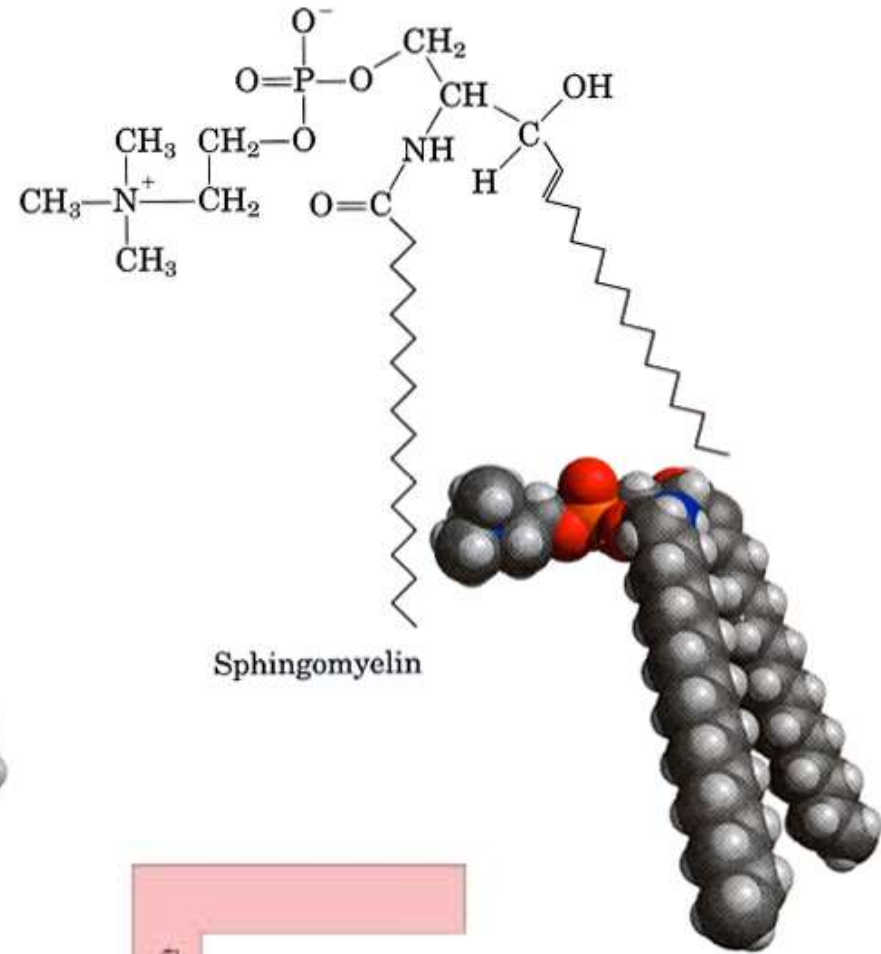
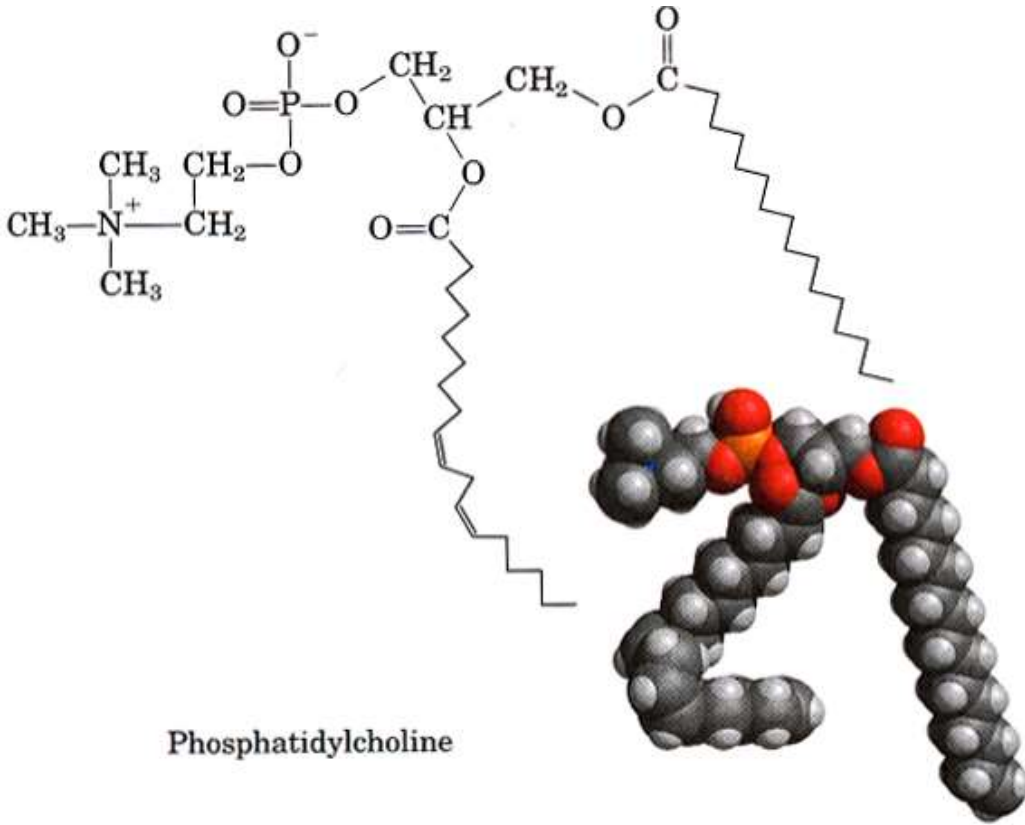


Sphingomyelin

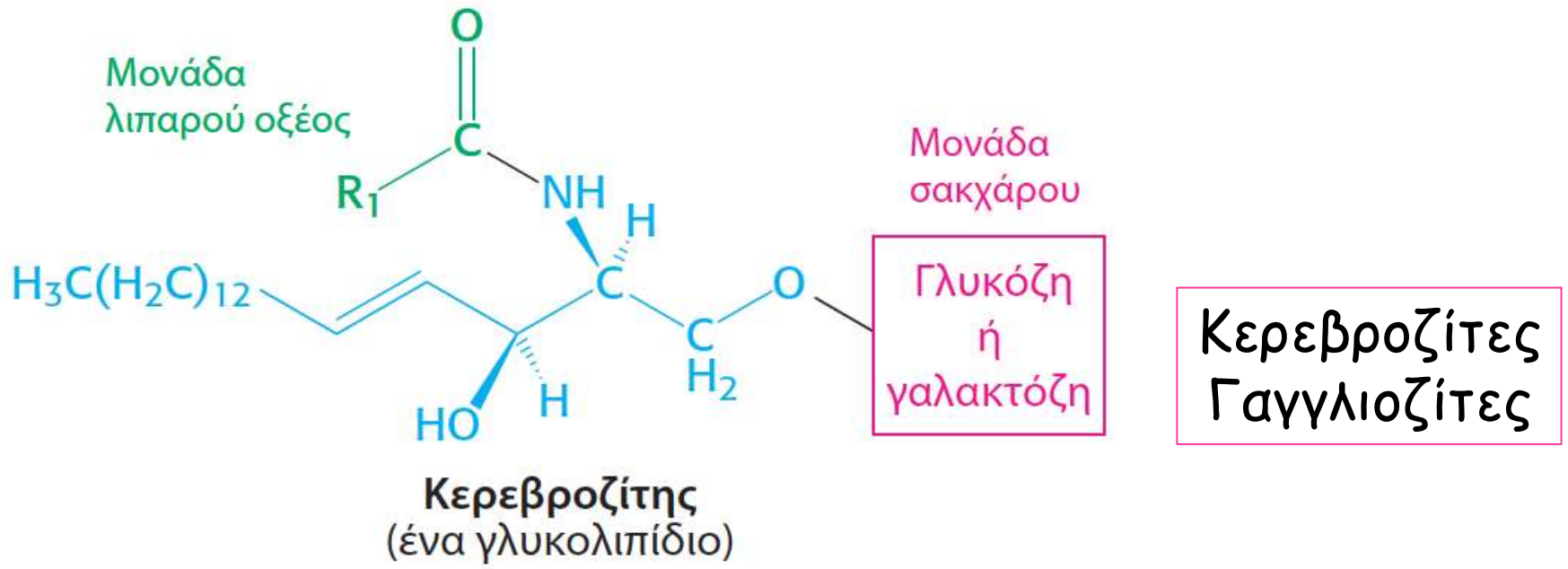
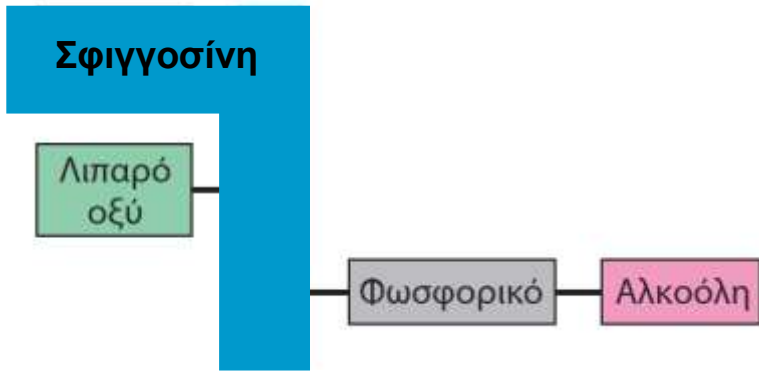
Αμφιαθή (αμφίφιλα) μόρια



Σύγκριση δομής φωσφολιπιδίων και σφιγγολιπιδίων

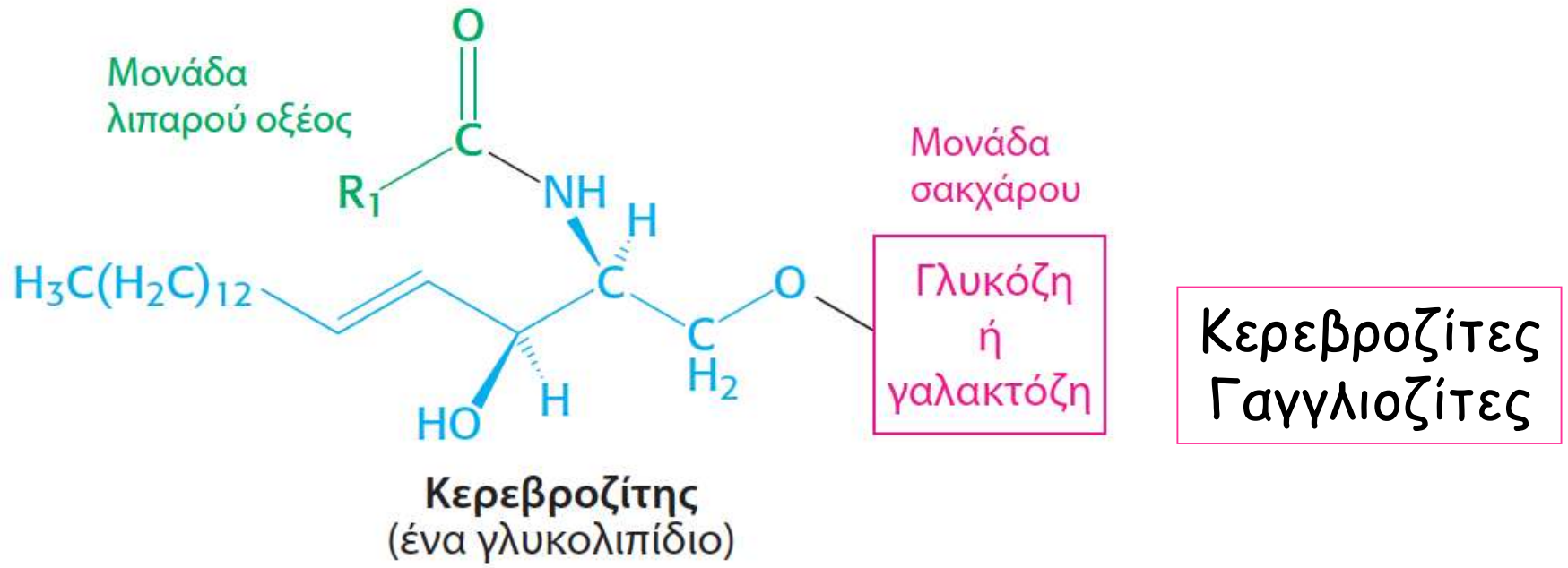
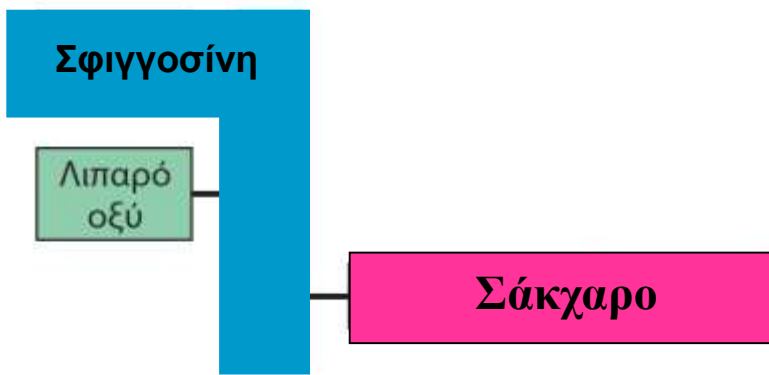


Γλυκολιπίδια



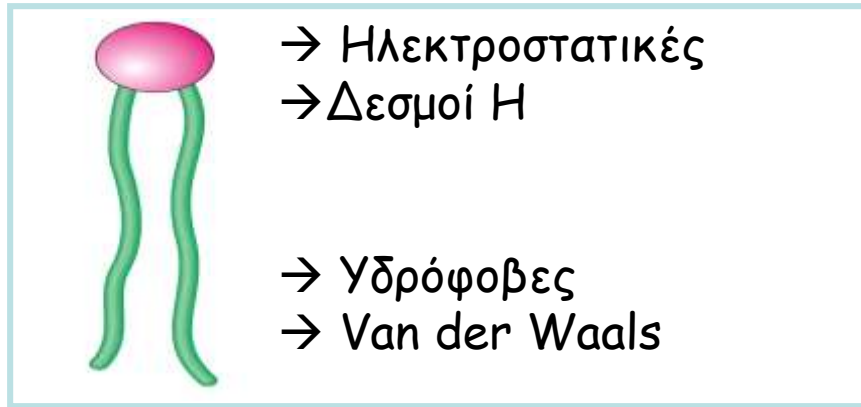
Κατάλοιπα σακχάρου → Εξωτερική πλευρά της μεμβράνης

Γλυκολιπίδια

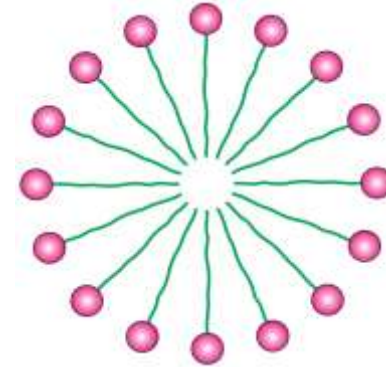


Κατάλοιπα σακχάρου → Εξωτερική πλευρά της μεμβράνης

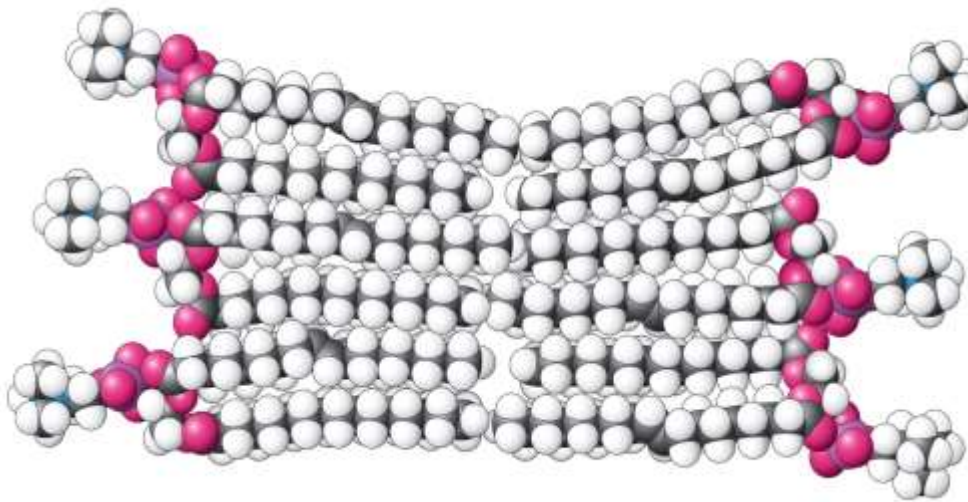
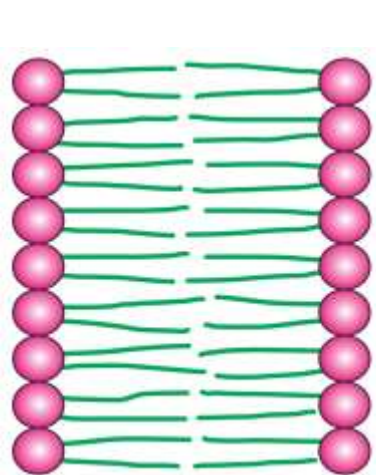
Τα φωσφολιπίδια και γλυκολιπίδια λόγω της αμφιπαθούς φύσης τους σχηματίζουν αυθόρμητα μεμβρανική διπλοστοιβάδα (κλειστά διμοριακά λεπτά φύλλα)



Λιπαρά οξέα: Μικκύλιο



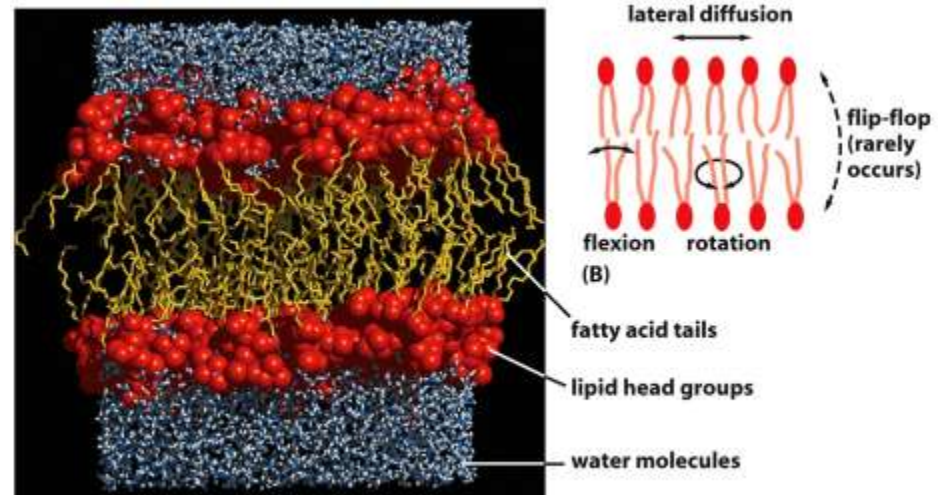
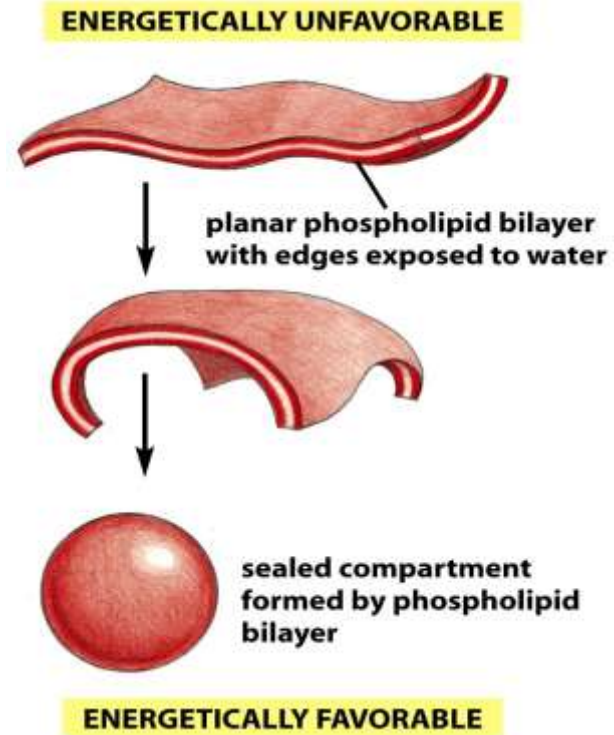
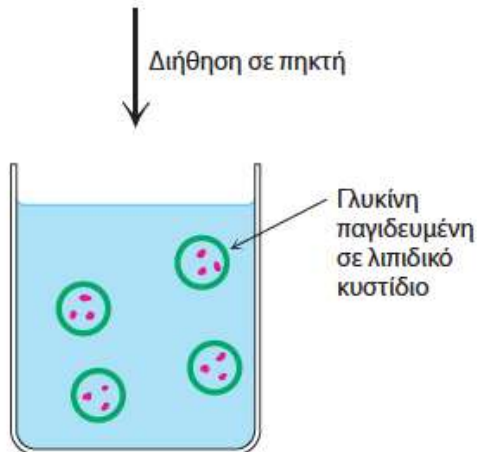
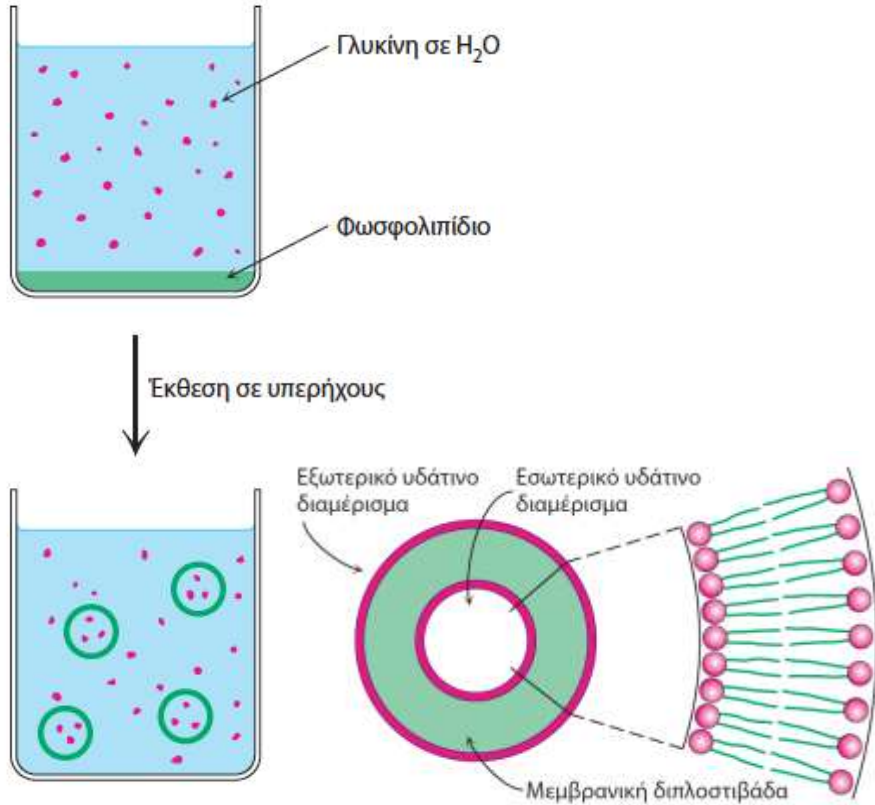
Φωσφολιπίδια και γλυκολιπίδια: Λιπιδιακή διπλοστοιβάδα



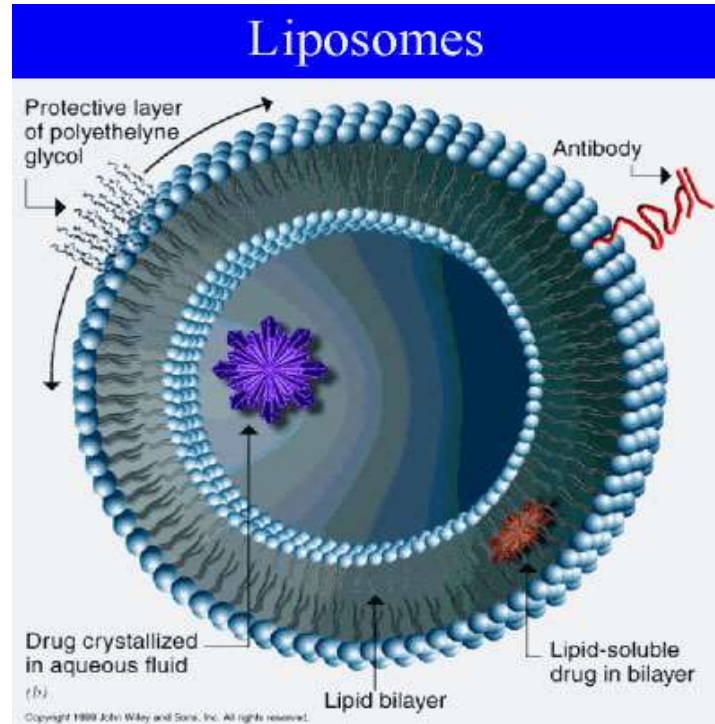
- Αυτοσυγκρότηση
- Συνεργειακή δομή

1. Εκτεταμένη δομή
2. Ένωση άκρων
3. Αυτόματο κλείσιμο (οπές δεν ευνοούνται)

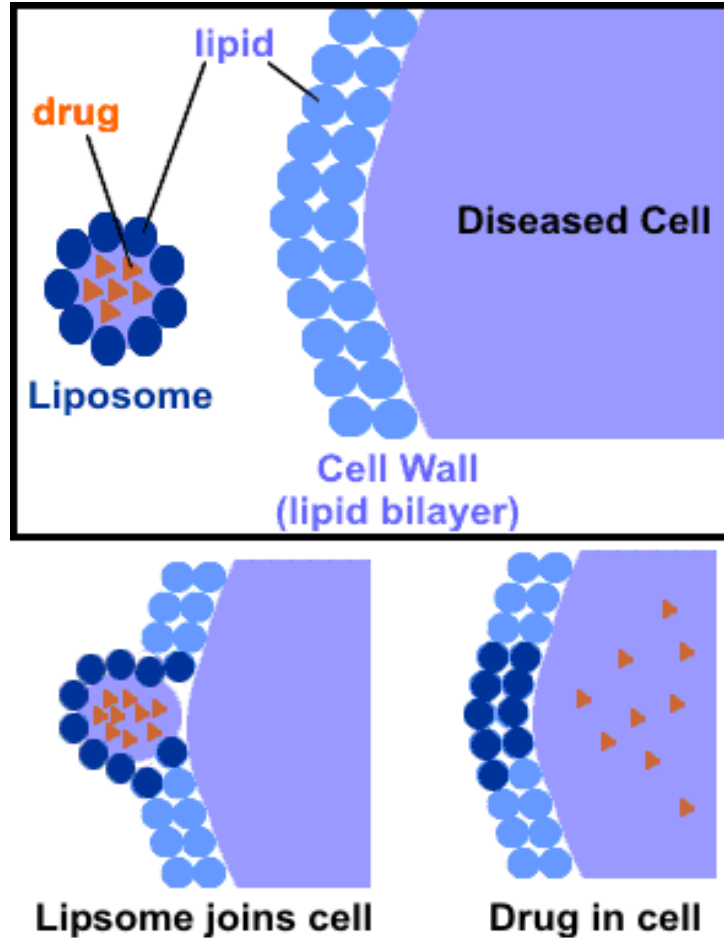
Τα φωσφολιπίδια σχηματίζουν εύκολα λιπιδικά κυστίδια (λιποσώματα): υδάτινα διαμερίσματα περιβαλλόμενα από λιπιδική διπλοστοιβάδα



Ερευνητικές και Κλινικές εφαρμογές:
Τα λιποσώματα χρησιμοποιούνται ως
φορείς φαρμακων ή DNA.

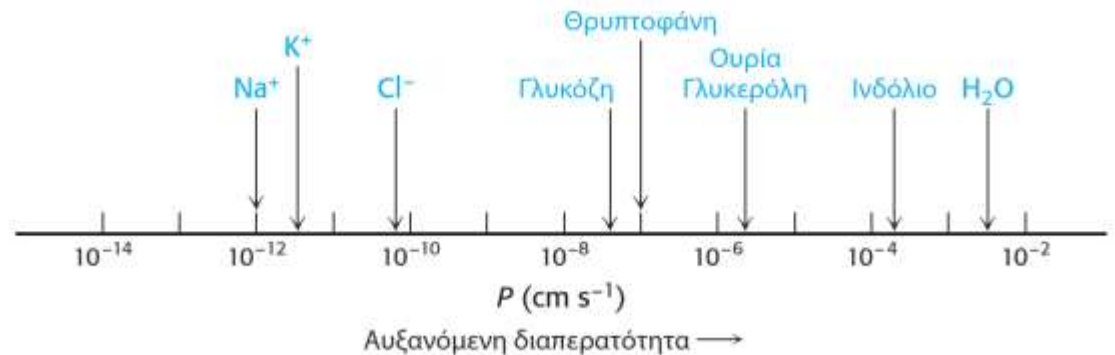
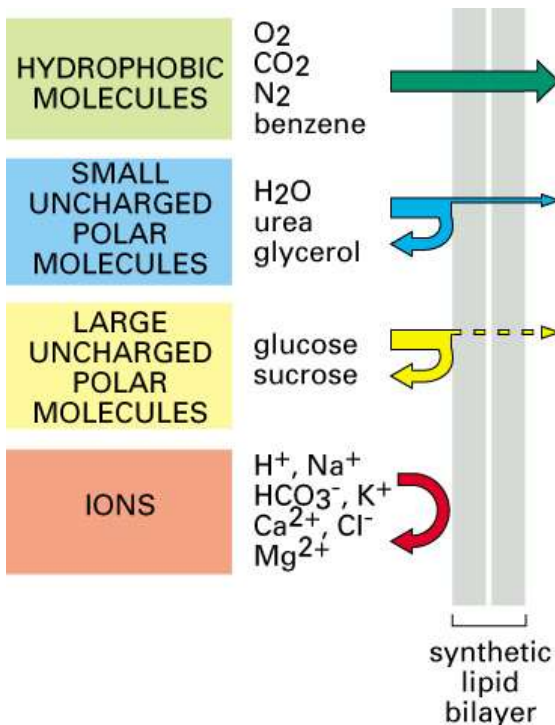
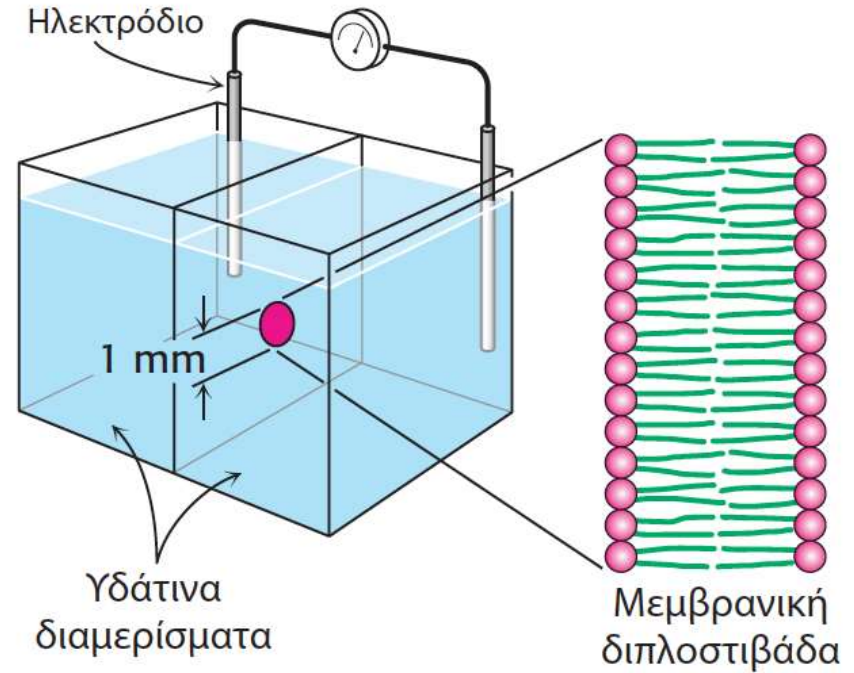


Ερευνητικές και Κλινικές εφαρμογές:
Τα λιποσώματα χρησιμοποιούνται ως
φορείς φαρμακων ή DNA.

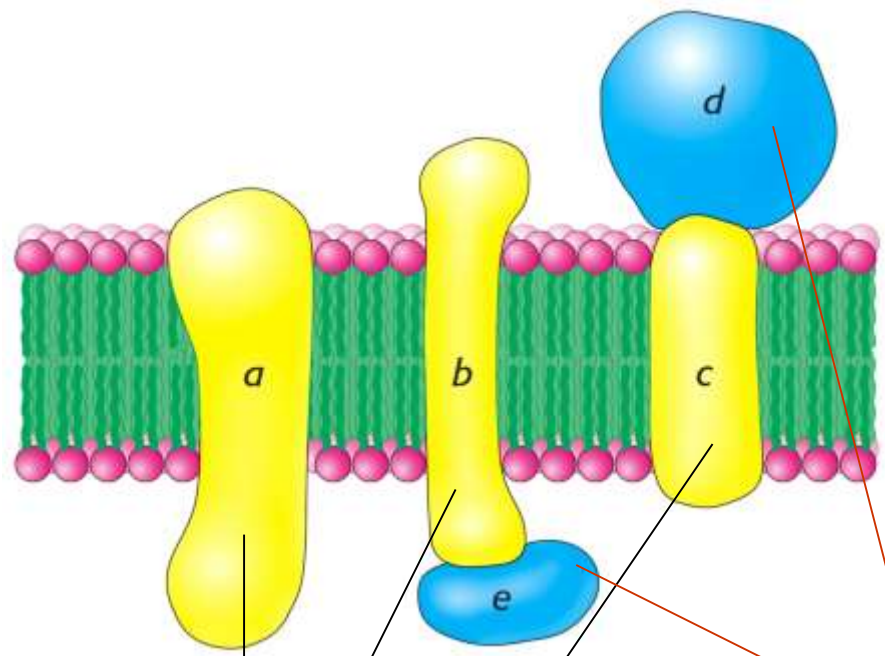


Οι λιπιδικές διπλοστιβάδες είναι σχεδόν αδιαπέραστες από ιόντα και πολικά μόρια

Οι συντελεστές διαπερατότητας μικρών μορίων μέσω μεμβρανών σχετίζονται με την διαλυτότητα τους σε μη πολικό διαλύτη σε σχέση με την διαλυτότητα τους σε νερό



Οι μεμβρανικές πρωτεΐνες

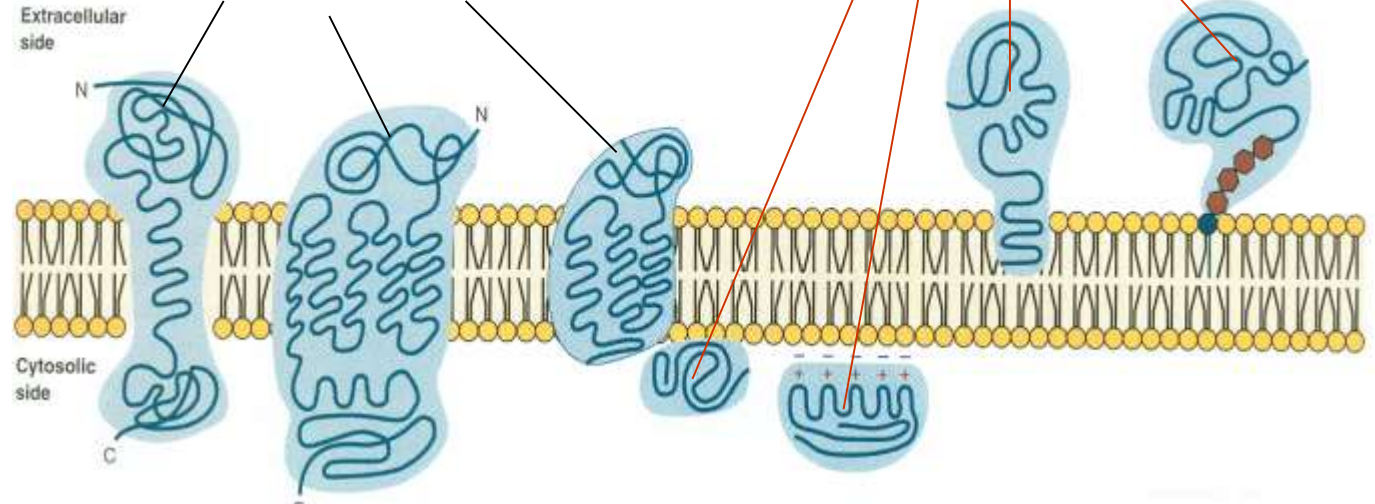


Ενσωματωμένες μεμβρανικές πρωτεΐνες (υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις): απομάκρυνση από την μεμβράνη μόνο με καταστροφή της διπλοστοιβάδας με χρήση απορρυπαντικών

Περιφερειακές μεμβρανικές πρωτεΐνες (Ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις και δεσμοί υδρογόνου): απομάκρυνση από την μεμβράνη με διάλυμα υψηλής ιοντικής ισχύος (1 M NaCl)

Ενσωματωμένες

Περιφερειακές



Οι μεμβρανικές πρωτεΐνες επιτελούν τις κύριες λειτουργίες των μεμβρανών

Οι μεμβράνες συγκροτούν ένα ρευστό μωσαϊκό

Διπλοστιβάδα λιπιδίων: Φραγμός Διαπερατότητας & Δισδιάστατος Διαλύτης

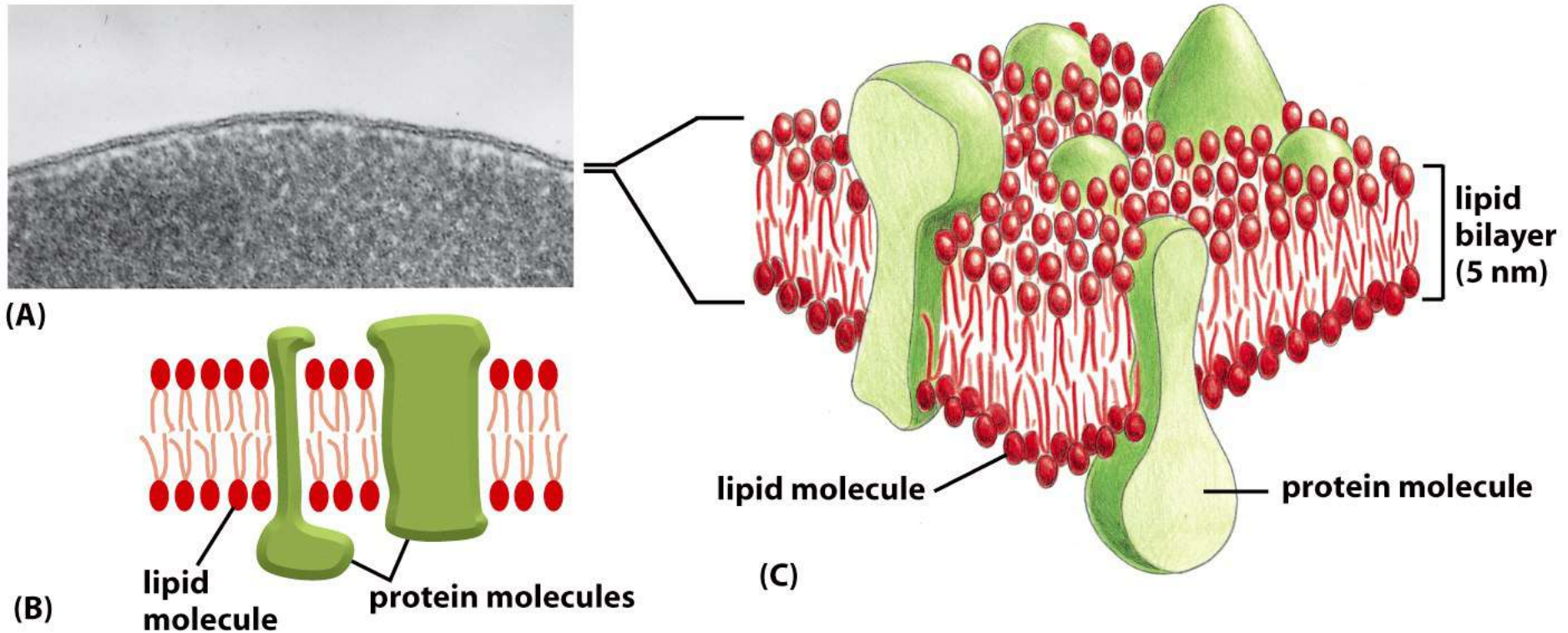
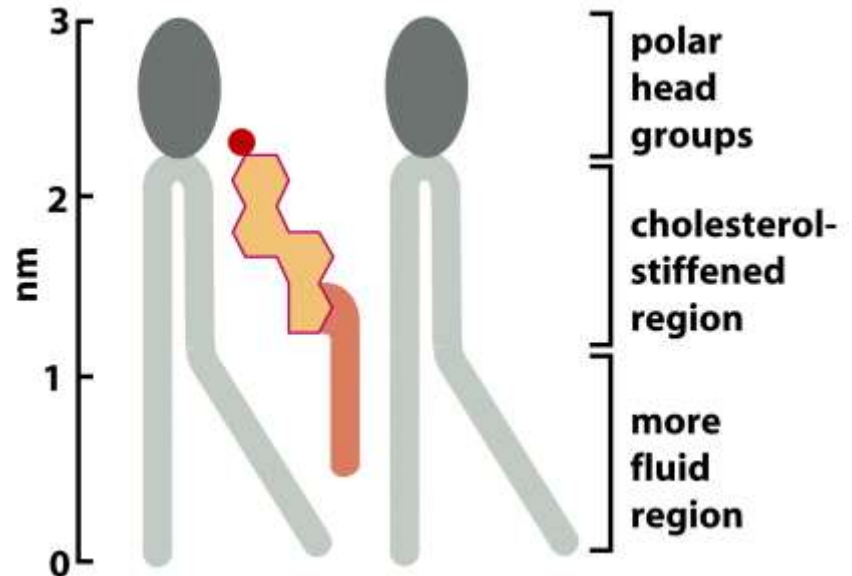
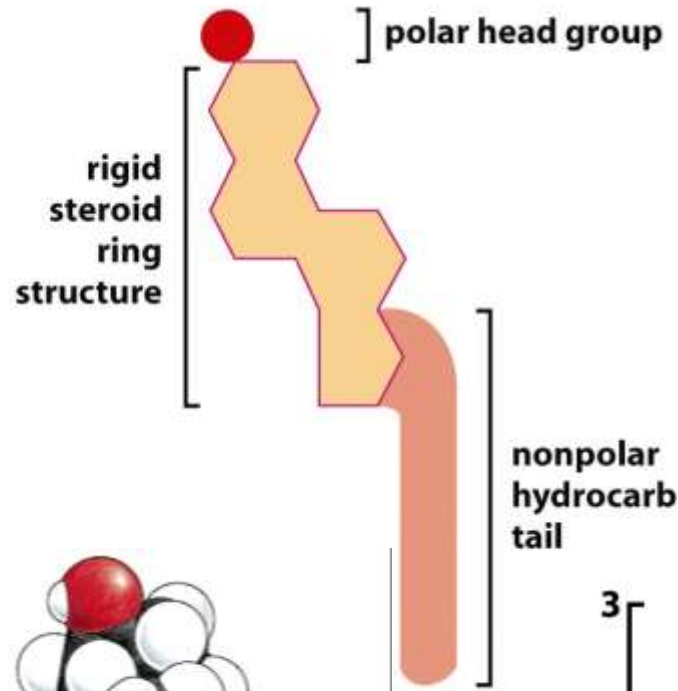
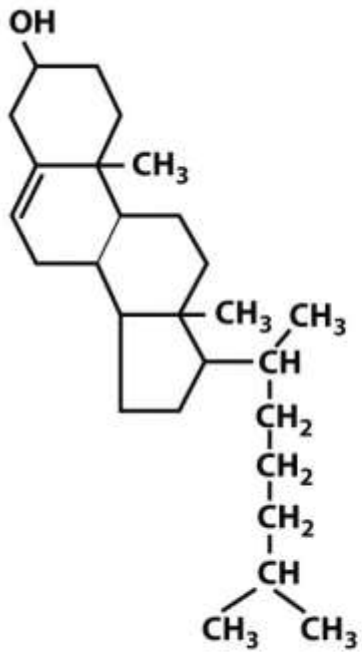


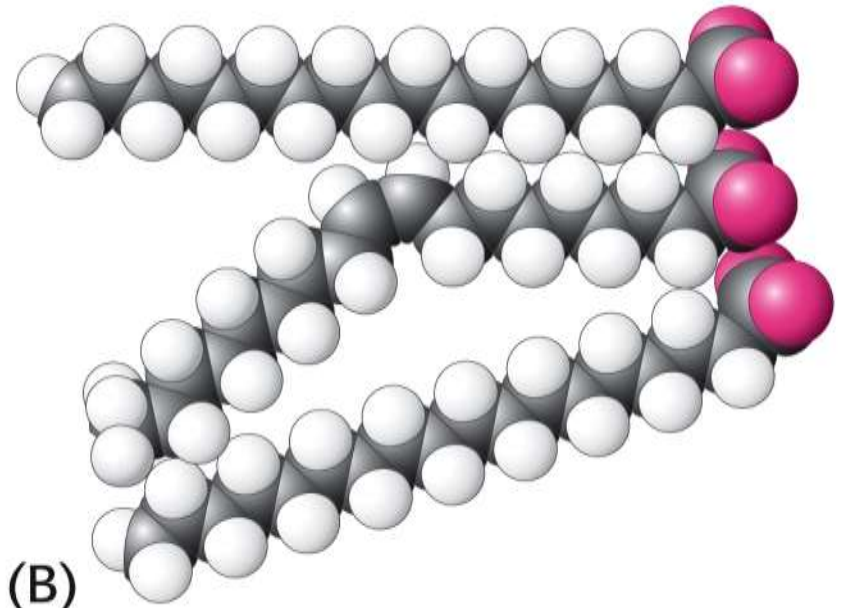
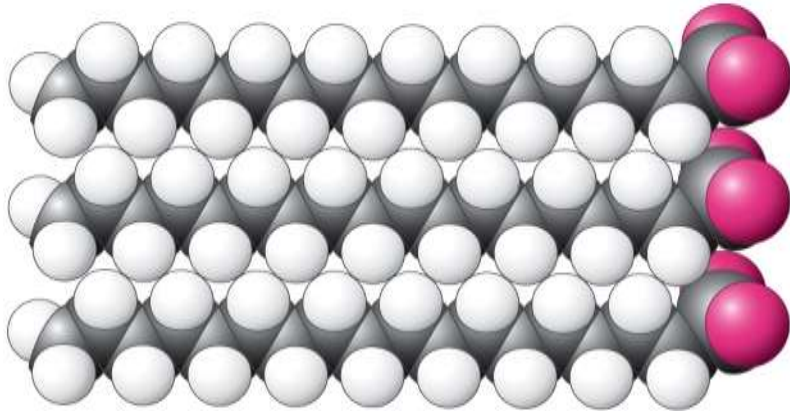
Figure 10-1 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Πρωτεΐνες: Πλευρική διάχυση, **ποτέ αναστροφή**

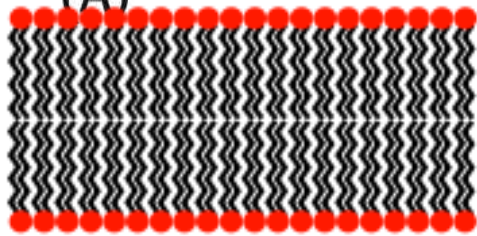
Η χοληστερόλη αποτελεί βασικό συστατικό των βιολ. μεμβρανών



Η ρευστότητα και το πάχος της λιπιδιακής διπλοστοιβάδας ρυθμίζεται από την επιμέρους σύσταση σε λιπαρά οξέα και σε χοληστερόλη



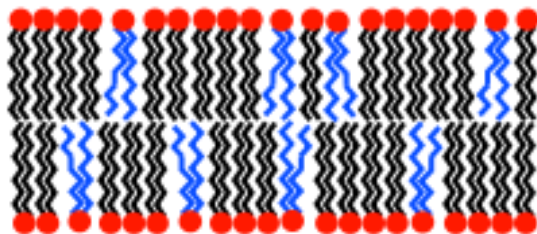
(A)



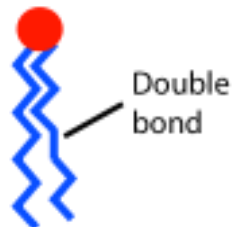
Saturated lipids only



Saturated



Mixed saturated and unsaturated

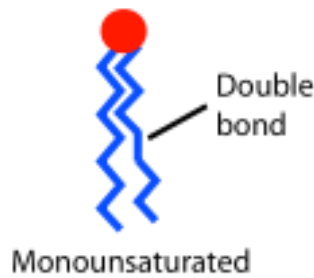
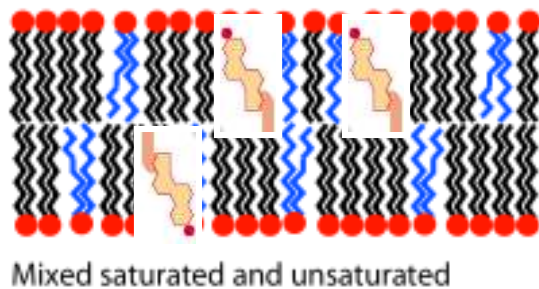
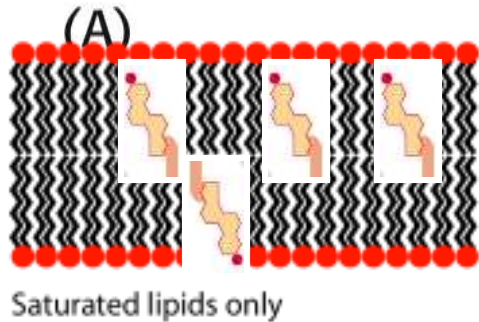
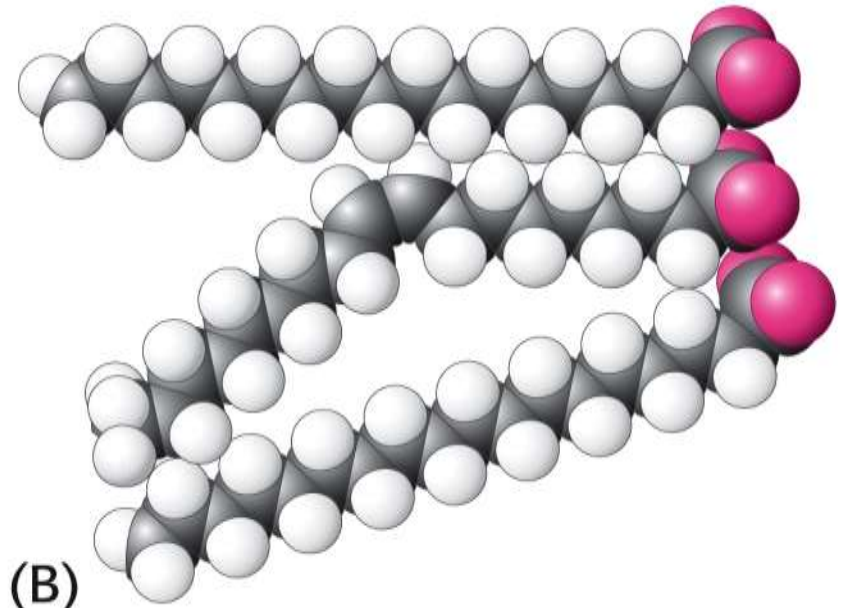
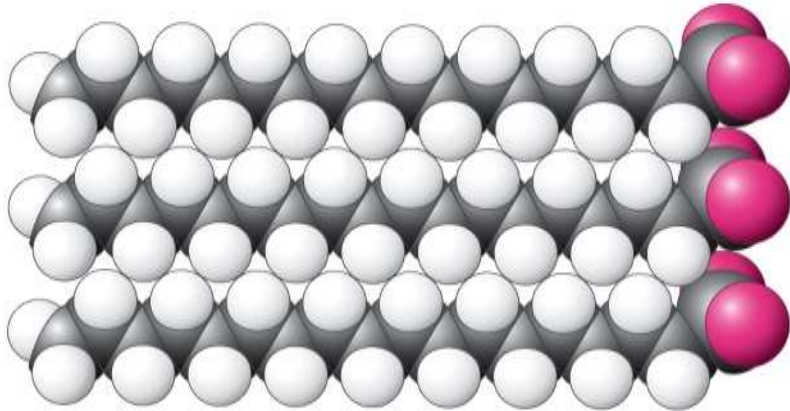


Monounsaturated

(B)

- Μήκος αλυσίδας λιπαρών οξέων
(μήκος \uparrow : ρευστ. \downarrow)
- Βαθμός κορεσμού λιπαρών οξέων
(κορεσμ. \uparrow : ρευστ. \downarrow)

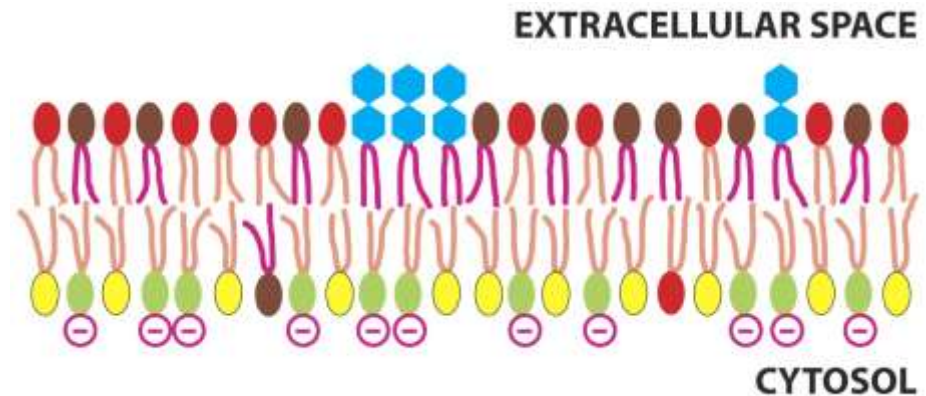
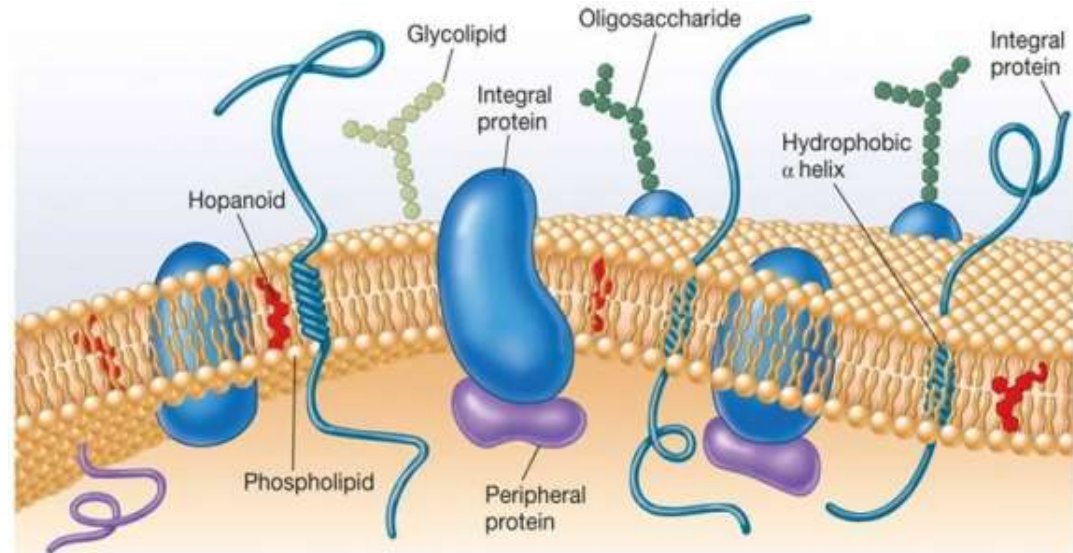
Η ρευστότητα και το πάχος της λιπιδιακής διπλοστοιβάδας ρυθμίζεται από την επιμέρους σύσταση σε λιπαρά οξέα και σε χοληστερόλη



- (B)
- Μήκος αλυσίδας λιπαρών οξέων
(μήκος \uparrow : ρευστ. \downarrow)
 - Βαθμός κορεσμού λιπαρών οξέων
(κορεσμ. \uparrow : ρευστ. \downarrow)
 - Συγκέντρωση σε χοληστερόλη
(χοληστ. \uparrow : ρευστ. \downarrow)

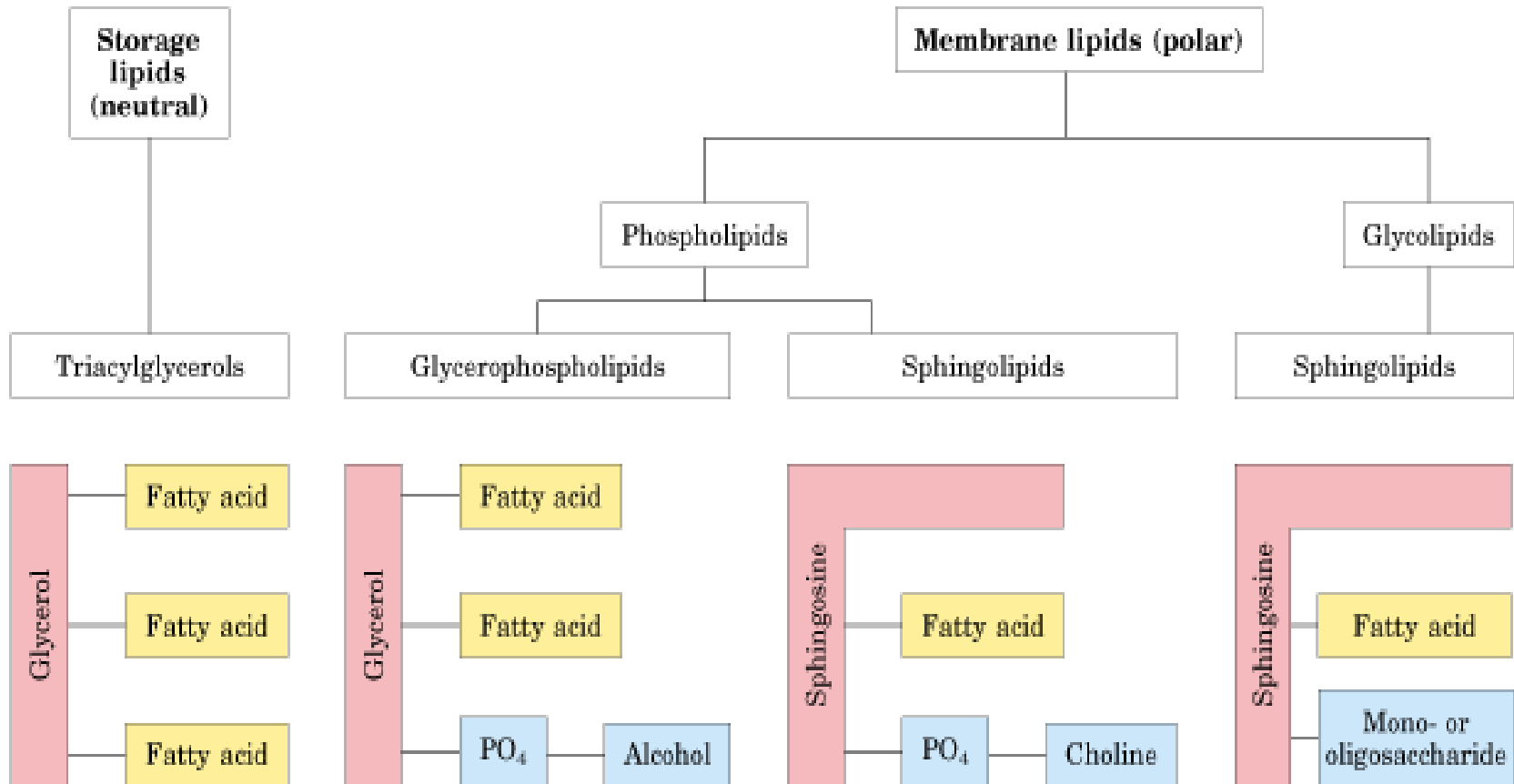
Χαρακτηριστικά Μεμβρανών

- ❖ Λεπτό φύλλο πάχους δυο μορίων (6-10 nm)
- ❖ Κυρίως λιπίδια & πρωτεΐνες (4:1 - 1:4) + Υδατάνθρακες
- ❖ Μεμβρανικά λιπίδια: διπλοστοιβάδα (κλειστό διμοριακό λεπτό φύλλο)
- ❖ Ρευστές: δισδιάστατα διαλύματα προσανατολισμένων λιπιδίων & πρωτεϊνών
- ❖ Πρωτεΐνες επιτελούν τις λειτουργίες: αντλίες, διάυλοι, υποδοχείς, μεταγωγείς, ένζυμα...
- ❖ Μη ομοιοπολικά συγκροτήματα: Συνεργειακές μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις
- ❖ Ασύμμετρες: Δύο διαφορετικές όψεις
- ❖ Ηλεκτρικά πολωμένες: αρνητικό εσωτερικό -60mV

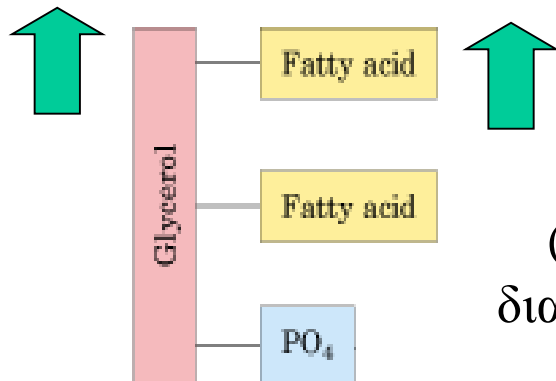
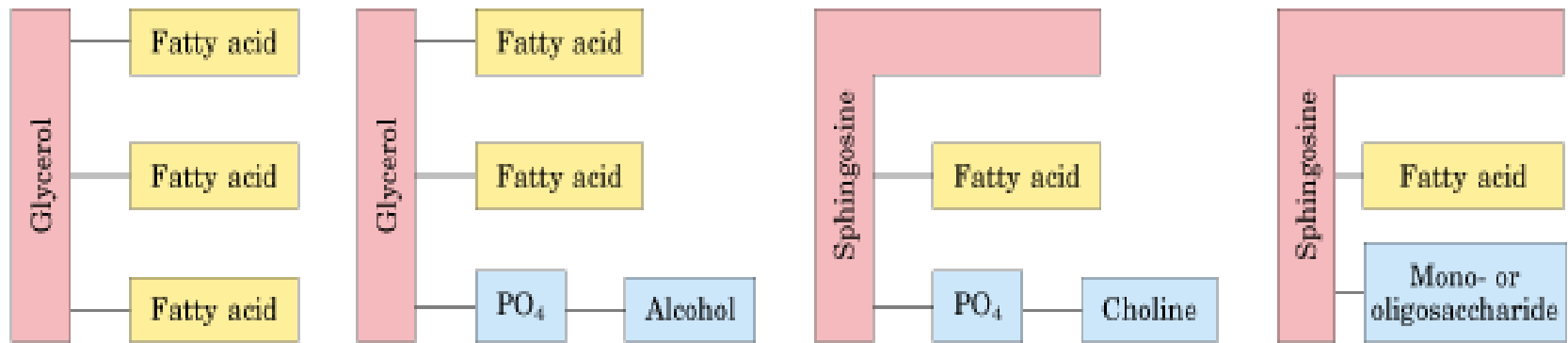
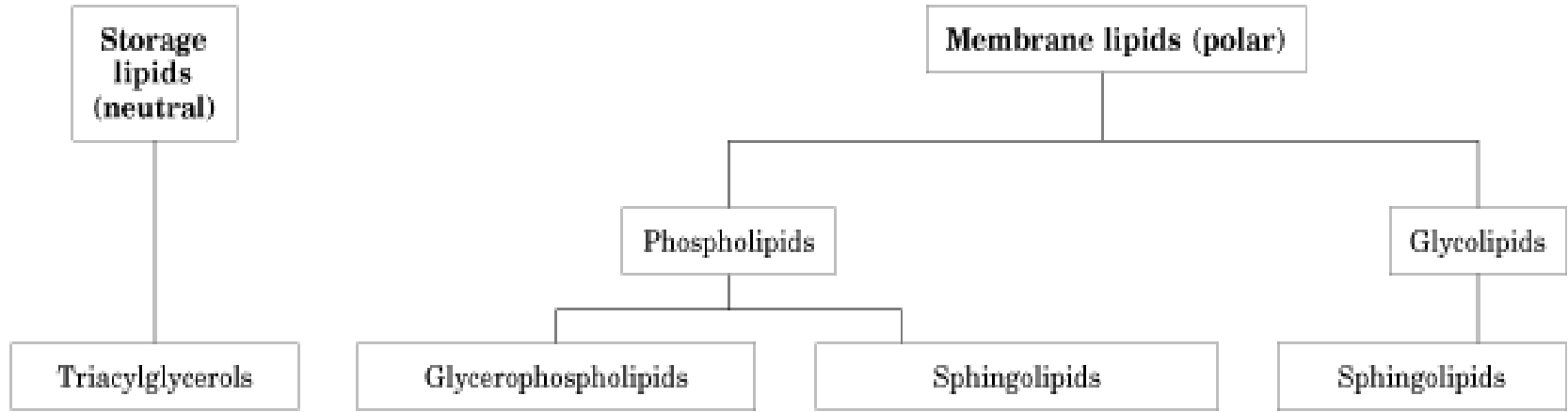


Σύνθεση τριακυλογλυκερολών και φωσφογλυκεριδίων

Σύνθεση τριακυλογλυκερολών και φωσφογλυκεριδίων

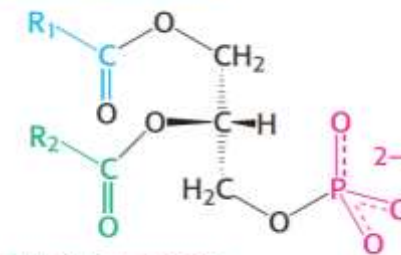


Σύνθεση τριακυλογλυκερολών και φωσφογλυκεριδίων



Φωσφατιδικό
(3-φωσφορική
διακυλογλυκερόλη)

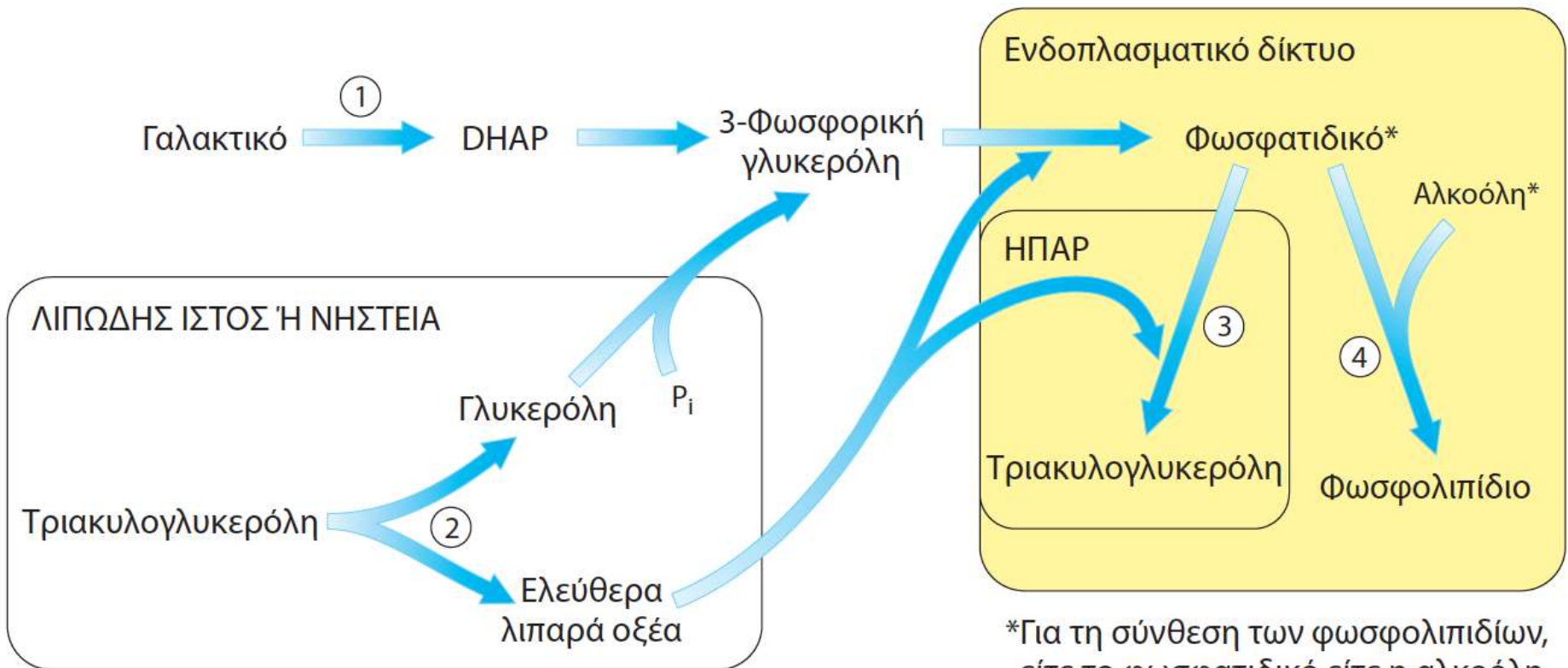
Συνήθως κορεσμένο



Συνήθως ακόρεστο

Φωσφατιδικό

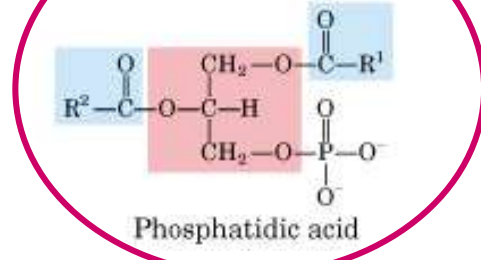
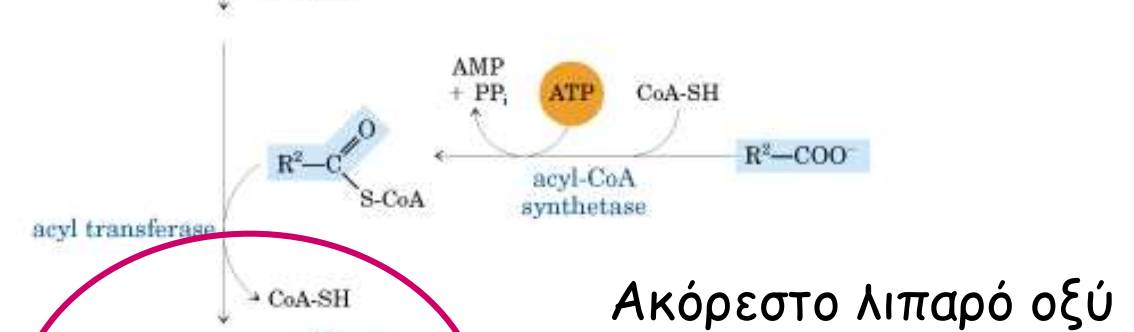
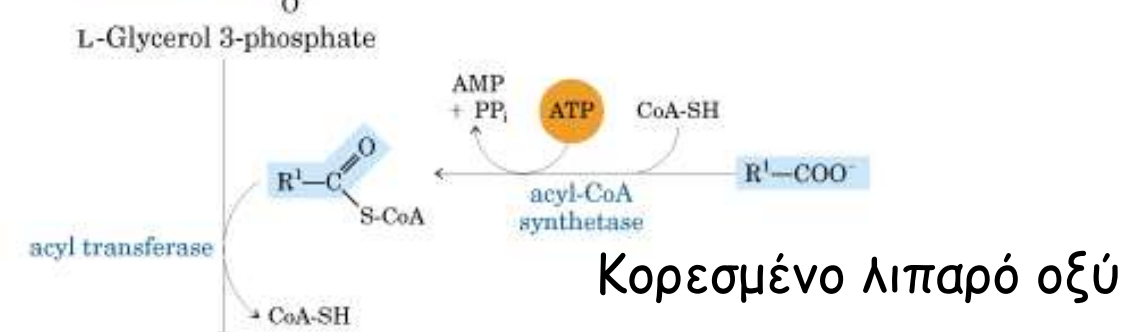
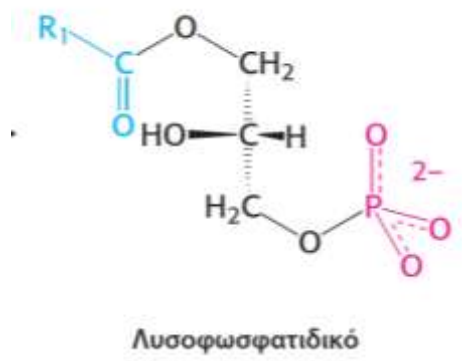
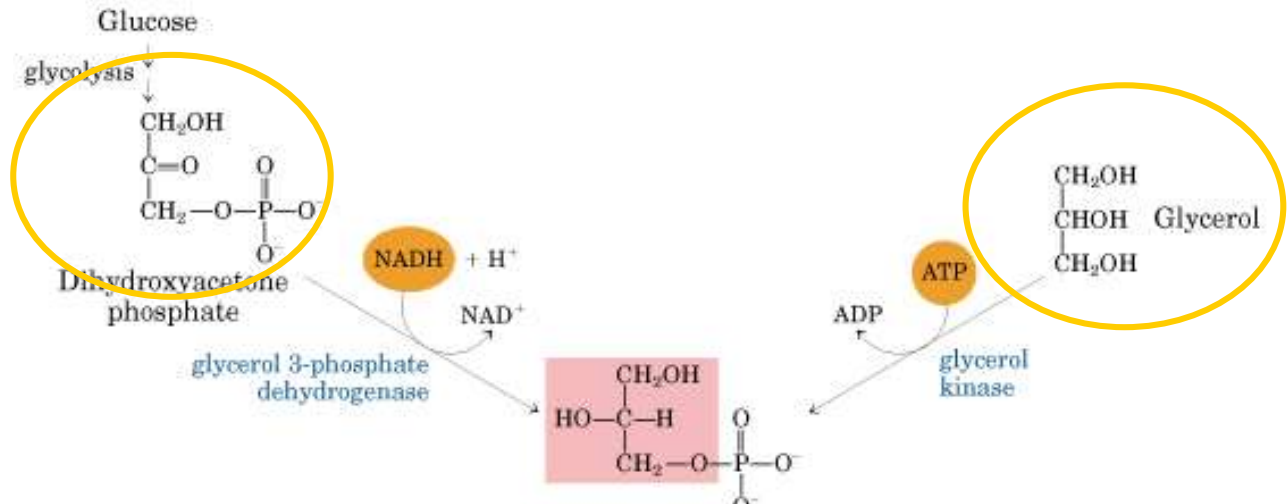
Η σύνθεση τριακυλογλυκερολών και φωσφογλυκεριδίων γίνεται κυρίως στο ήπαρ από το φωσφατιδικό



Ενεργοί μεταβολικές πορείες:

1. Γλυκονεογένεση, Κεφάλαιο 16
2. Διάσπαση τριακυλογλυκερολών, Κεφάλαιο 22
3. Σύνθεση τριακυλογλυκερολών, Κεφάλαιο 26
4. Σύνθεση φωσφολιπιδίων, Κεφάλαιο 26

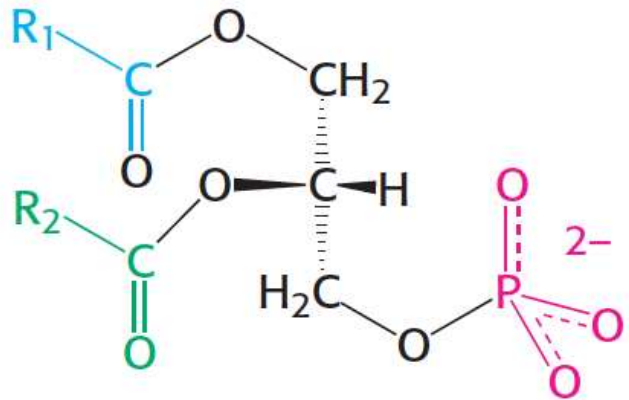
*Για τη σύνθεση των φωσφολιπιδίων, είτε το φωσφατιδικό είτε η αλκοόλη πρέπει να ενεργοποιηθούν με αντίδραση από ένα NTP (3).



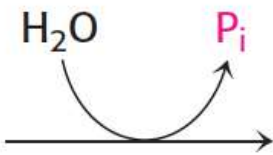
Ακυλομεταφορές της φωσφορικής γλυκερόλης:

- GPAT: glycerol phosphate acyltransferase
- AGPAT: acylglycerol phosphate acyltransferase (ή LPAAT: lysophosphatidic acid acyltransferase)

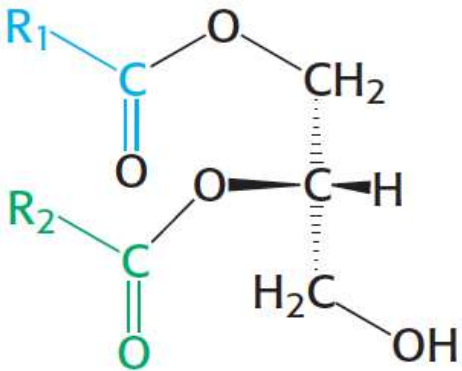
Σύνθεση τριακυλογλυκερών



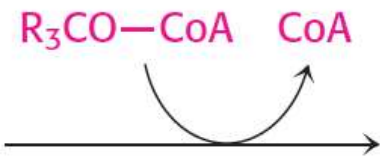
Φωσφατιδικό



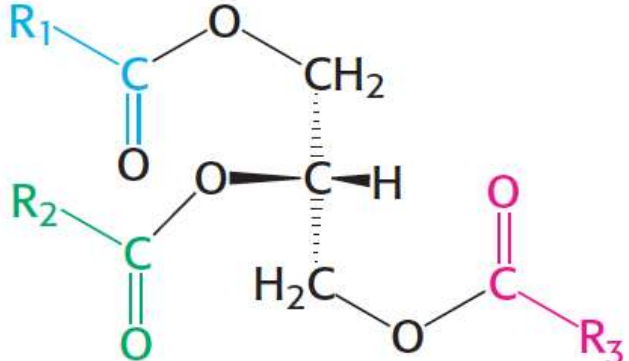
Φωσφατάση
(Λιπίνη)



Διακυλογλυκερόλη
(DAG)



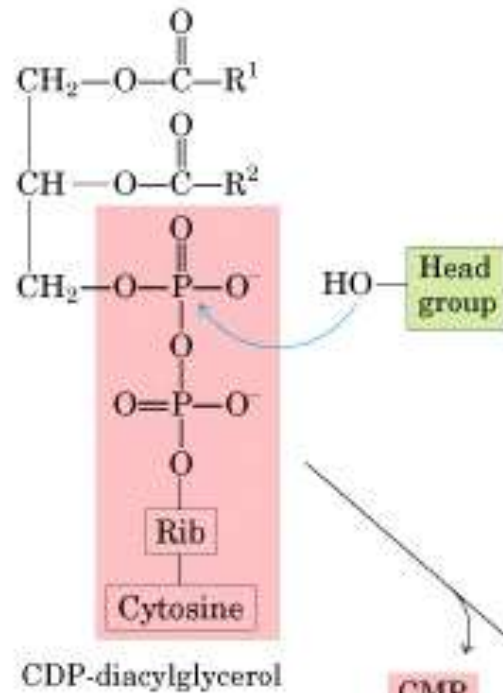
Ακυλομεταφοράση των
Διγλυκεριδίων
(DGAT)



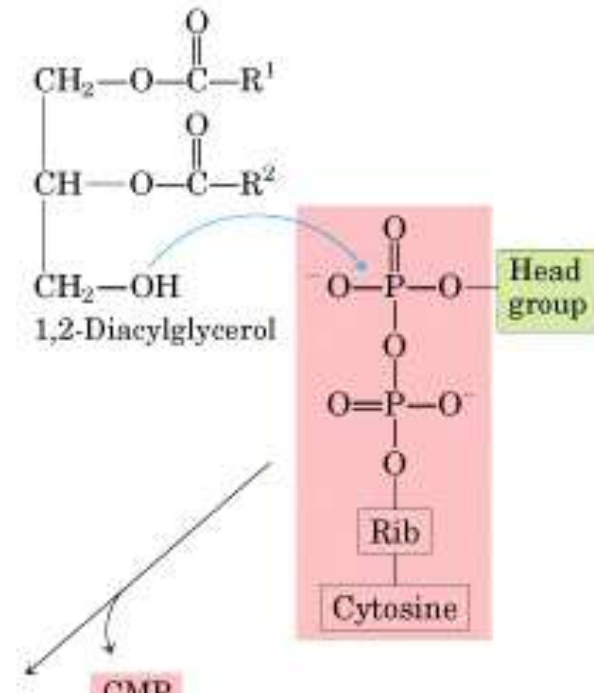
Τριακυλογλυκερόλη

Η σύνθεση των φωσφογλυκεριδίων χρειάζεται «ενεργοποίηση» είτε του φωσφατιδικού είτε της αλκοόλης με CDP

Strategy 1
Diacylglycerol
activated with CDP

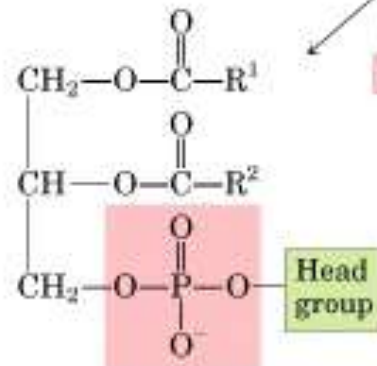


Strategy 2
Head group
activated with CDP



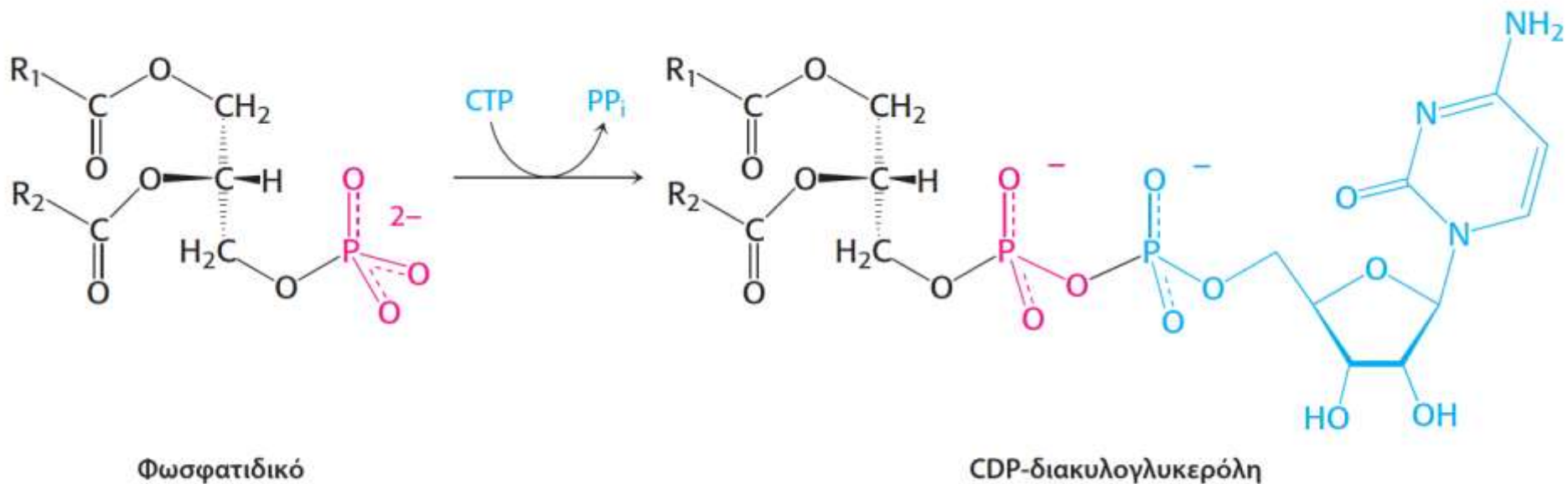
CMP

CMP

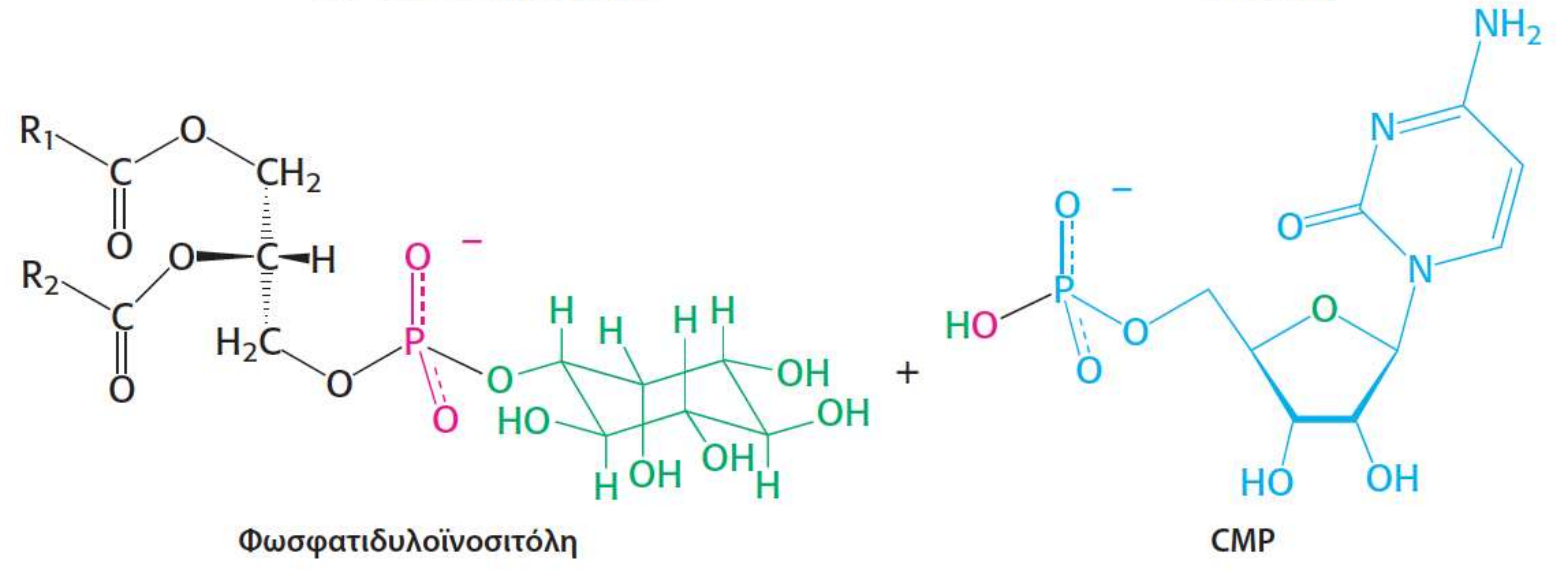
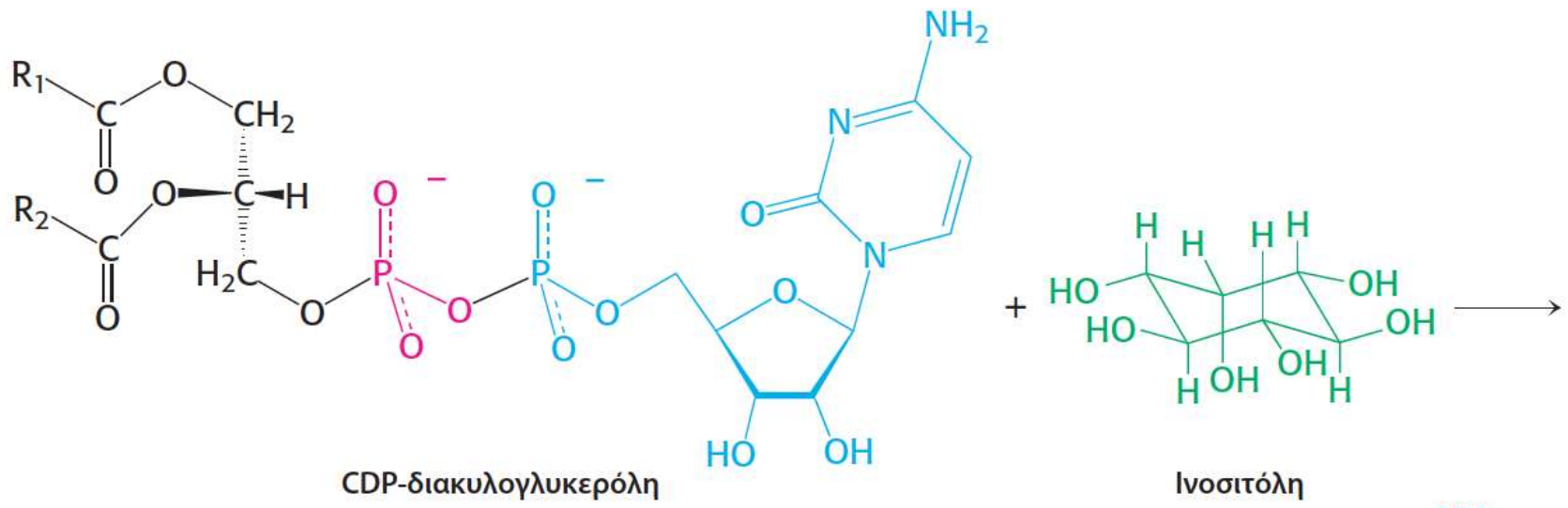


Glycerophospholipid

Ενεργοποίηση του φωσφατιδικού από CTP

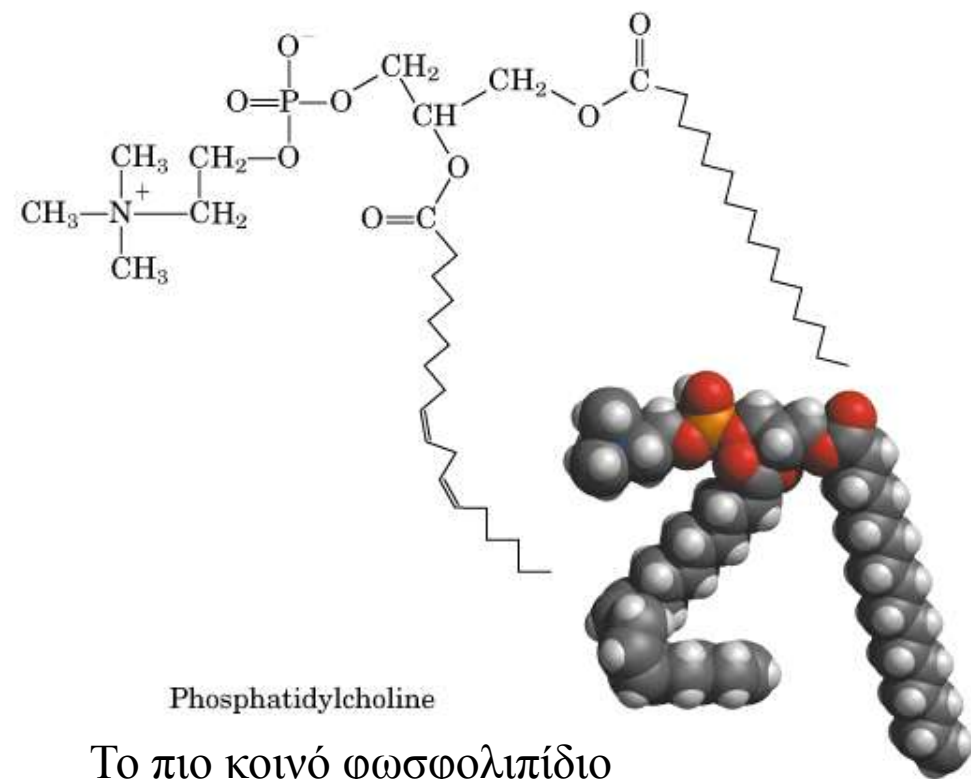
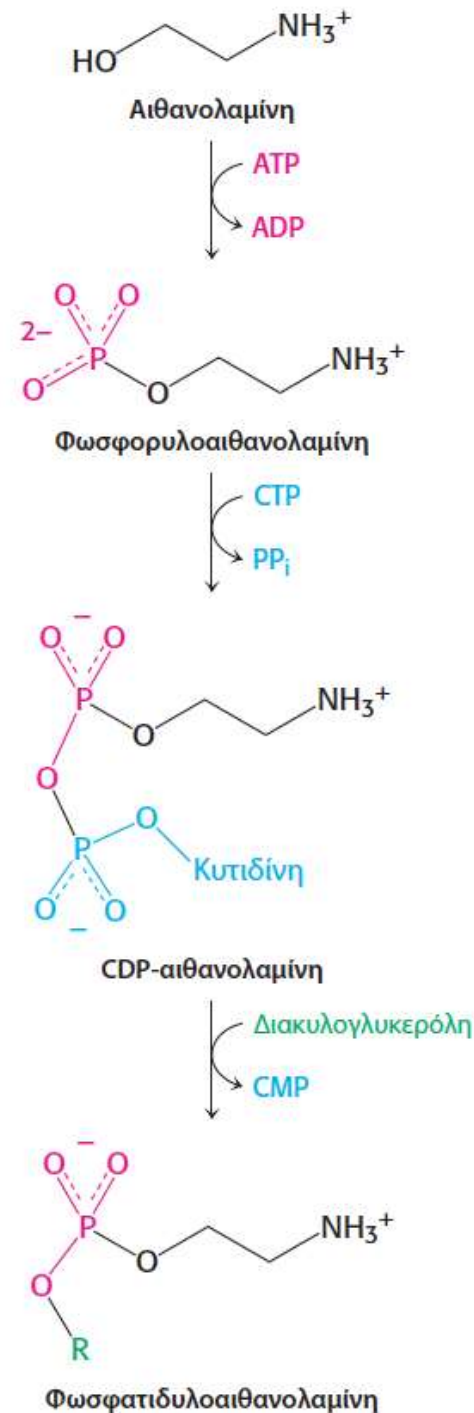


Σύνθεση φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης

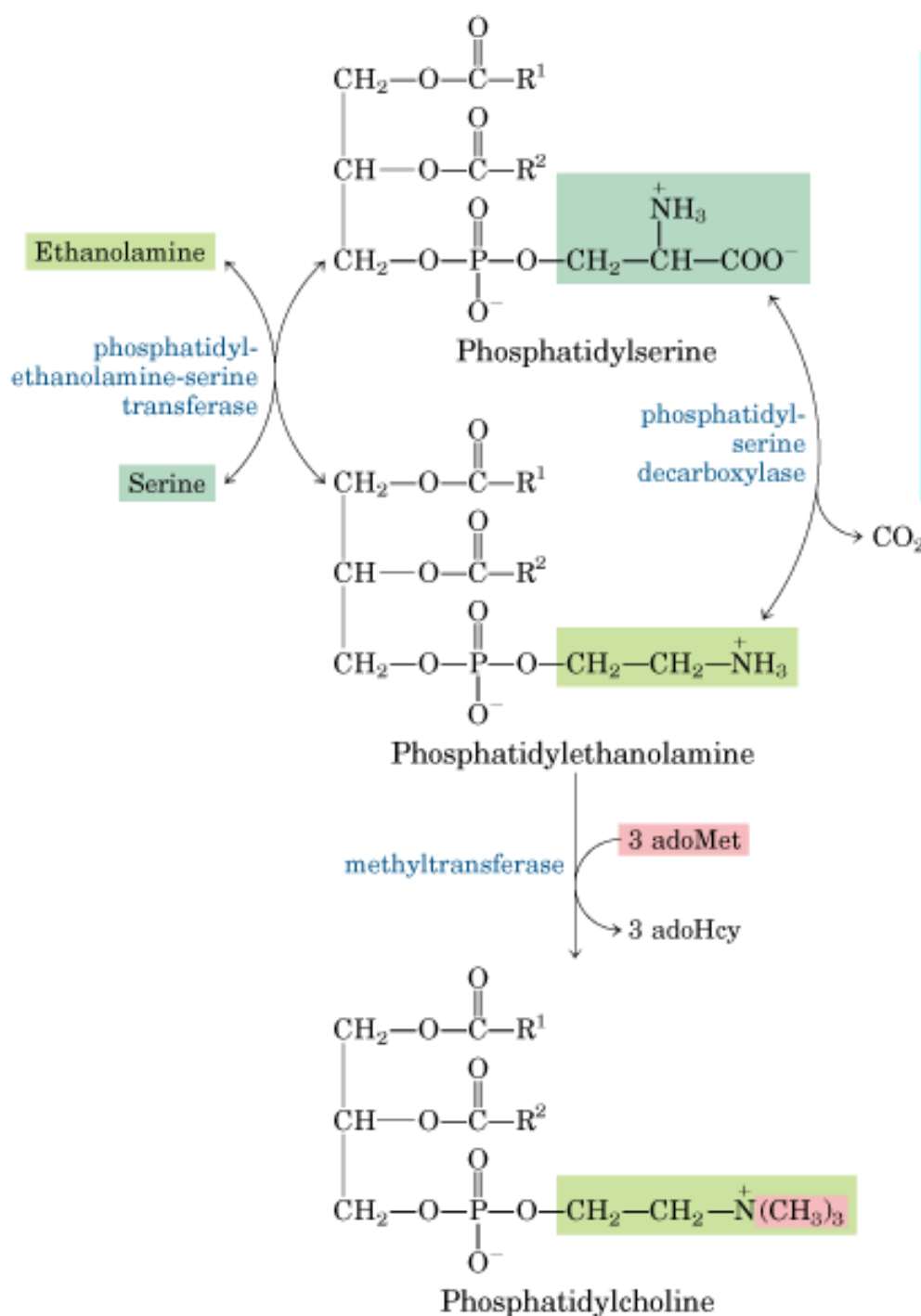


R1: στεατικό
R2: αραχιδονικό

Σύνθεση
 φωσφατιδυλοαιθανολαμίνης
 και φωσφατιδυλοχολίνης
 (λεκιθίνης)
 μέσω ενεργοποίησης της
 αλκοόλης



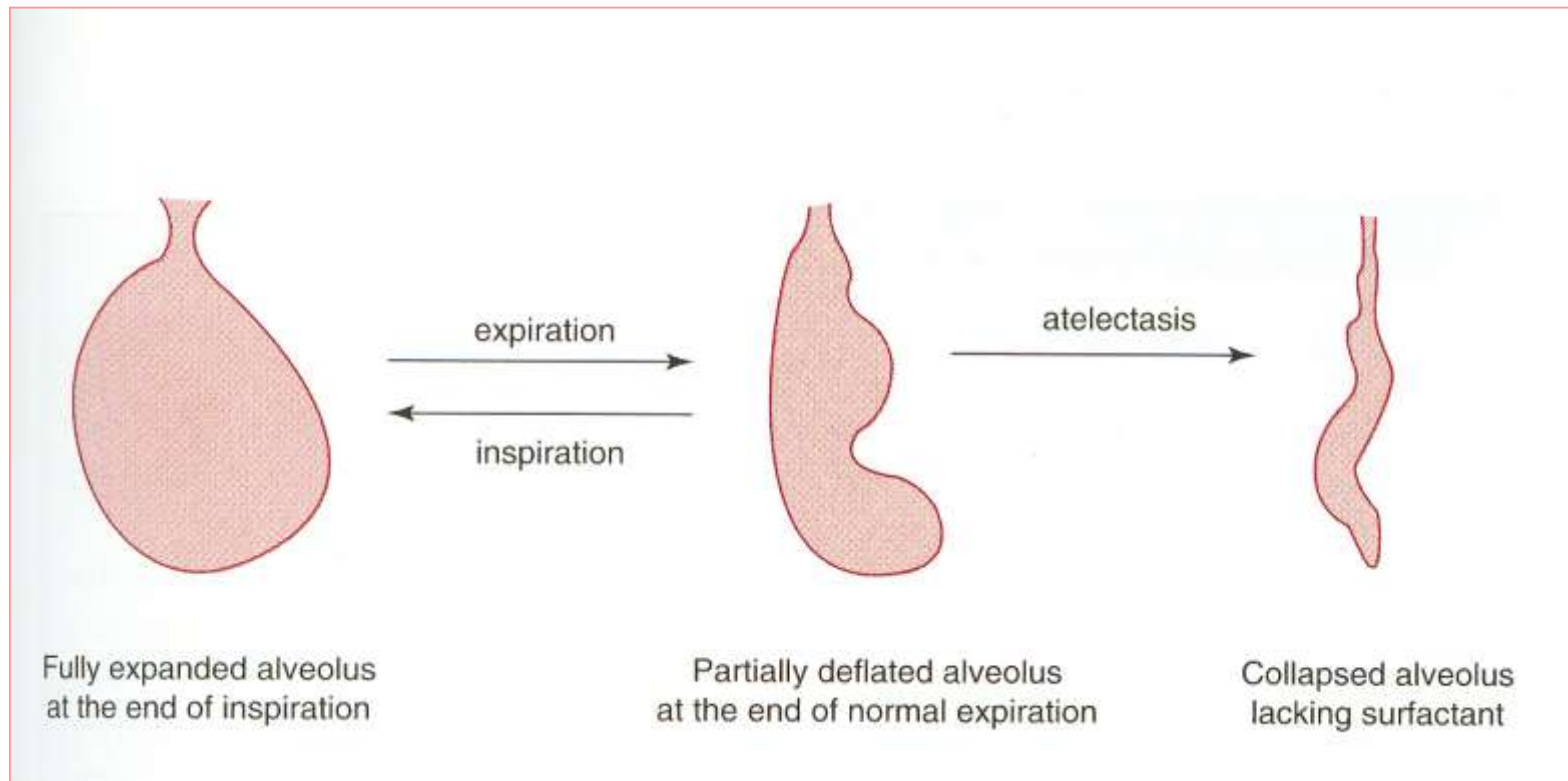
Αλληλομετατροπές
φωσφογλυκεριδίων:
Σύνθεση
φωσφατιδυλοσερίνης από
φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη



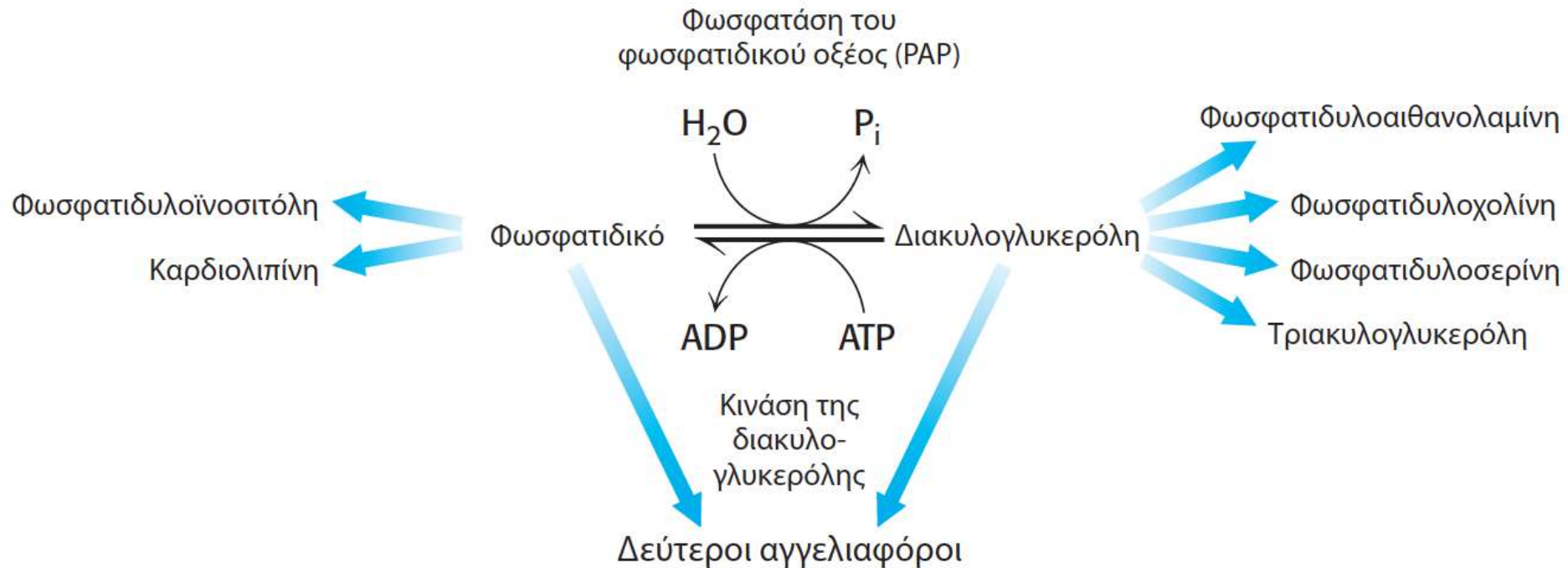
Αλληλομετατροπές
φωσφογλυκεριδίων:
Σύνθεση
φωσφατιδυλοχολίνης από
φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη

Διπαλμιτοϋλοφωσφατιδυλοχολίνη (DPPC): βασικό συστατικό της πνευμονικής σουρφακτάνης (επιφανειοδραστικού παράγοντα), μίγματος που μειώνει την επιφανειακή τάση υγρών στην επιφάνεια των κυψελίδων και τις προστατεύει από σύμπτωση.

Μειωμένη σύνθεση διπαλμιτοϋλοφωσφατιδυλοχολίνης (στα πρόωρα βρέφη) προκαλεί το **ARDS: σύνδρομο αναπνευστικής δυσφορίας** (δυσχέρειας), υπεύθυνο για 15-20% νεογνικής θνησιμότητας



Η φωσφατάση του φωσφατιδικού ή λιπίνη (PAP, lipin) ρυθμίζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων



Στα ποντίκια:

Έλλειψη της λιπίνης 1 προκαλεί λιποδυστροφία (απώλεια του λιπώδους ιστού)

Υπερέκφραση της λιπίνης 1 προκαλεί παχυσαρκία

Στον άνθρωπο:

Μεταλλάξεις στο γονίδιο της λιπίνης 1 προκαλούν παιδική ραβδομυόλυση

Μεταλλάξεις στο γονίδιο της λιπίνης 2 προκαλούν το σύνδρομο Majeed (οστικές βλάβες, αναιμία)

Το γονίδιο της λιπίνης 1 ρυθμίζεται από την υποξία και τον HIF-1

Research Article

3485

Hypoxia causes triglyceride accumulation by HIF-1-mediated stimulation of lipin 1 expression

Ilias Mylonis¹, Hiroshi Sembongi², Christina Befani¹, Panagiotis Liakos¹, Symeon Siniossoglou² and George Simos^{1,3,*}

¹Laboratory of Biochemistry, Medical School, University of Thessaly, BIOPOLIS, Larissa 41110, Greece

²Cambridge Institute for Medical Research, University of Cambridge, Wellcome Trust/Medical Research Council Building, Hills Road, Cambridge, CB2 0XY, UK

³Institute of Biomedical Research and Technology (BIOMED), 51 Papanastasiou Street, Larissa 41222, Greece

*Author for correspondence (simos@med.uth.gr)

Accepted 6 March 2012

Journal of Cell Science 125, 3485–3493

© 2012. Published by The Company of Biologists Ltd

doi: 10.1242/jcs.106682

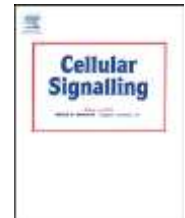
Cellular Signalling 27 (2015) 1129–1140



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Cellular Signalling

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cellsig

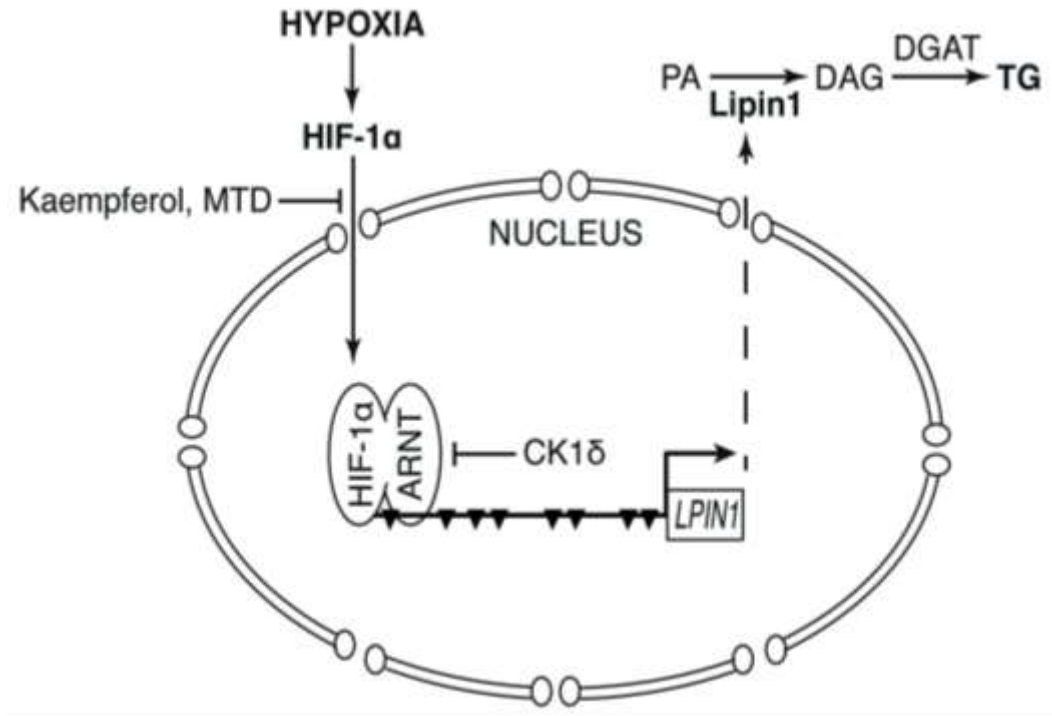
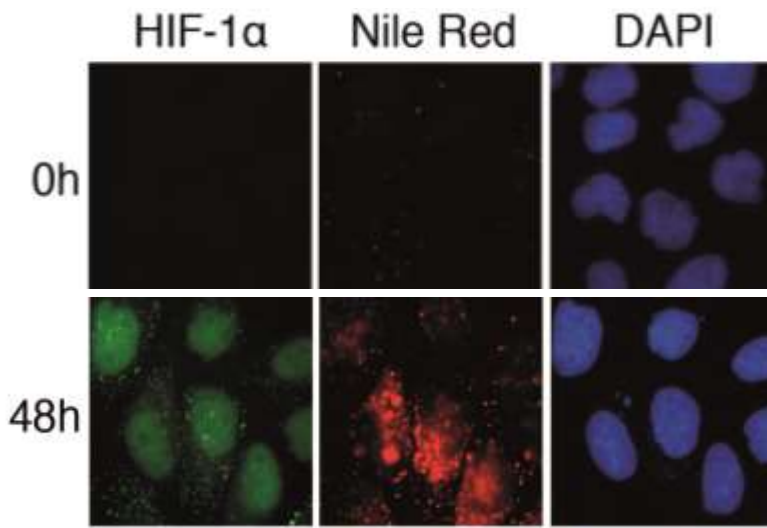
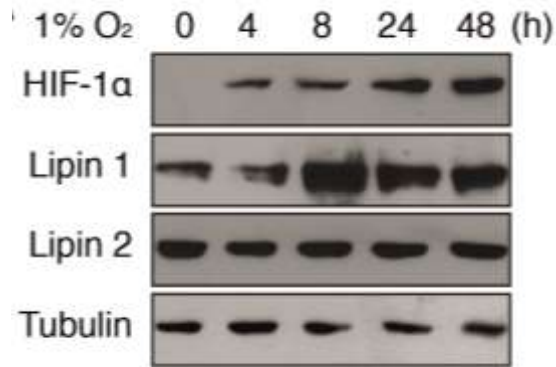


CK1δ restrains lipin-1 induction, lipid droplet formation and cell proliferation under hypoxia by reducing HIF-1α/ARNT complex formation

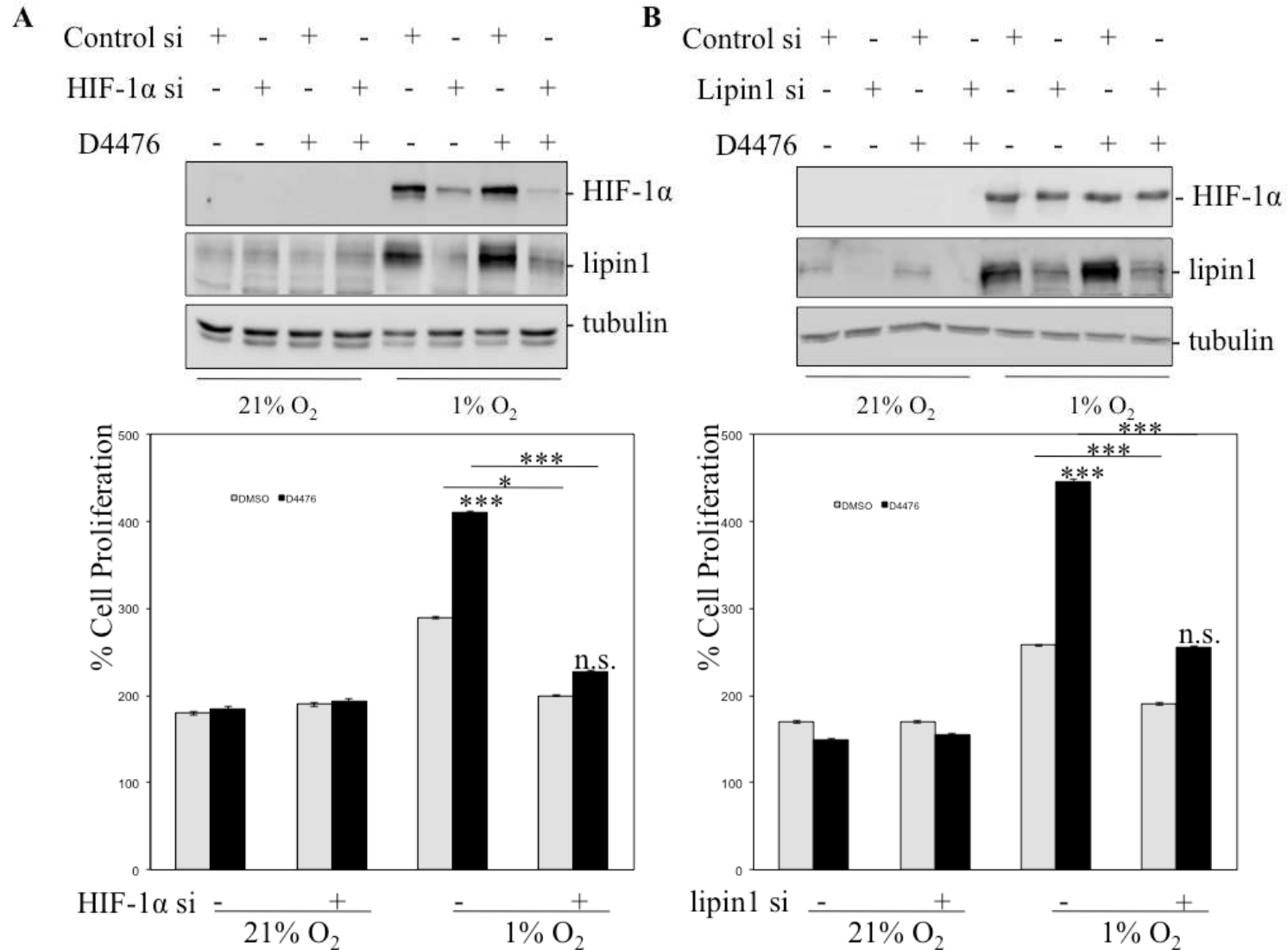


Maria Kourti^a, Georgia Ikonomidou^{a,c}, Nikolaos-Nikiforos Giakoumakis^b, Maria Anna Rapsomaniki^b, Ulf Landegren^c, Symeon Siniossoglou^d, Zoi Lygerou^b, George Simos^{a,*}, Ilias Mylonis^{a,**}

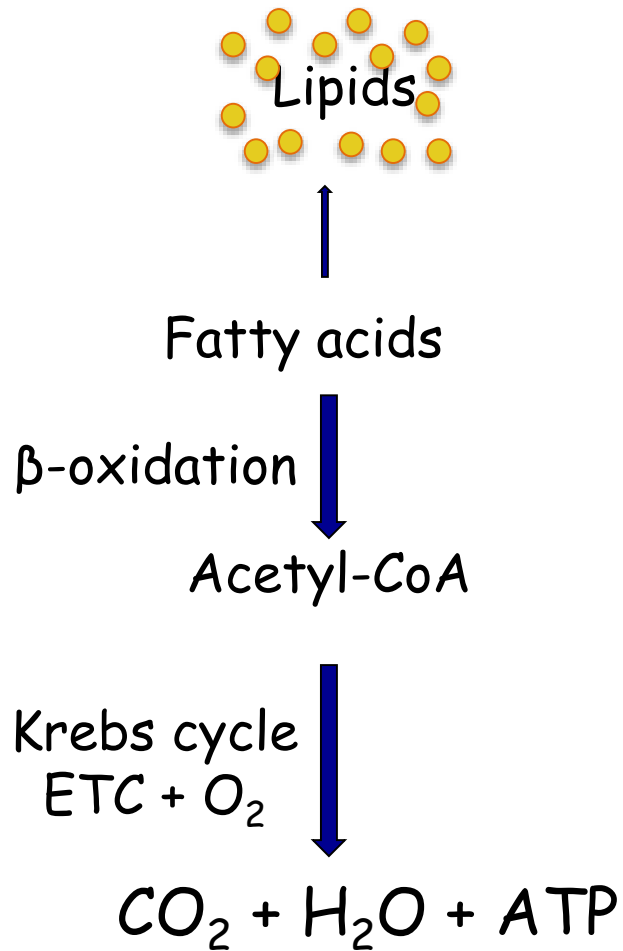
Ο HIF-1 προκαλεί συσσώρευση τριγλυκεριδίων μέσω επαγωγής της λιπίνης 1 σε κύτταρα ηπατώματος κατά την υποξία (κυτταρική «παχυσαρκία»)



Η επαγωγή της λιπίνης 1 και η συσσώρευση τριγλυκεριδίων ευνοεί τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων κατά την υποξία

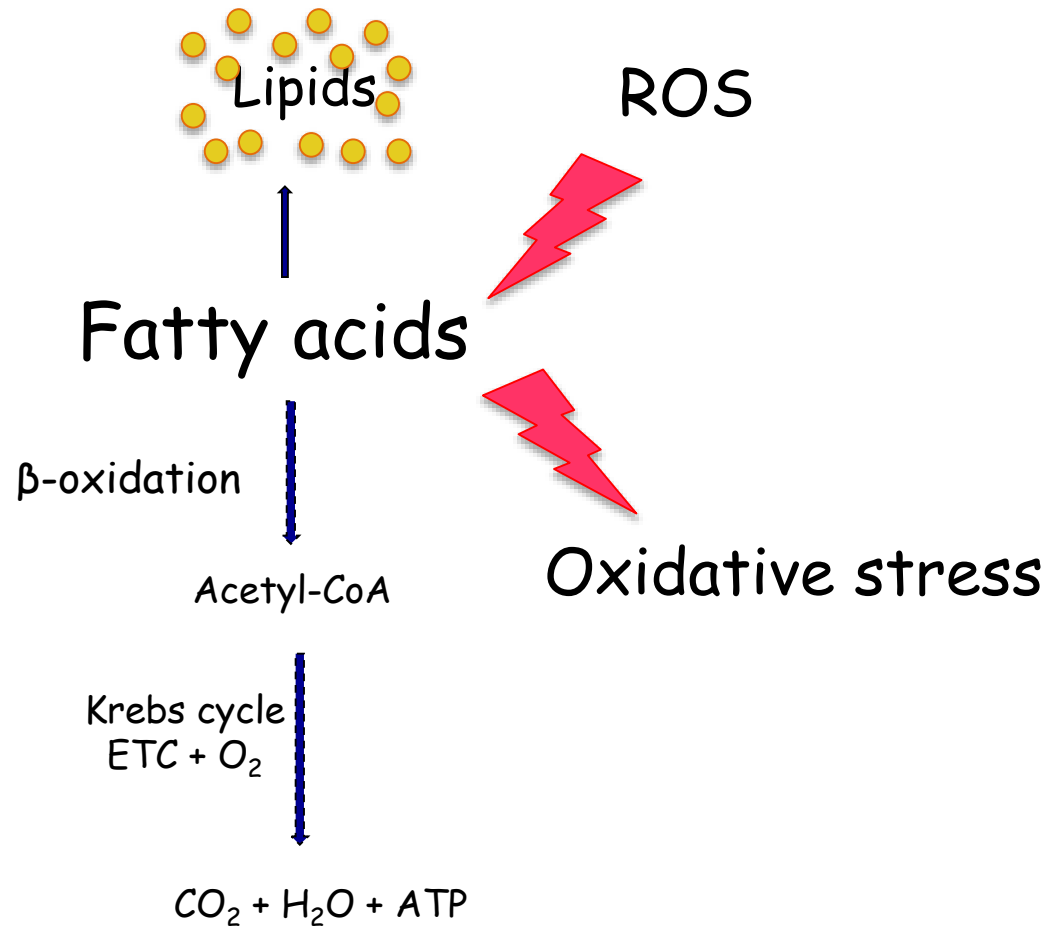


Normoxia



Hypoxia

Proliferation ↓



Hypoxia

Proliferation ↓

ROS

Fatty acids

β-oxidation

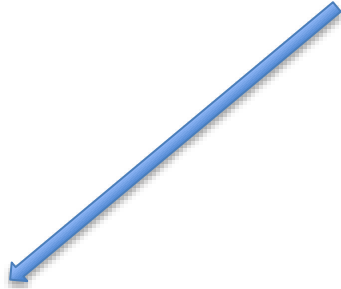
Acetyl-CoA

Krebs cycle
ETC + O₂

CO₂ + H₂O + ATP

Oxidative stress

Hypoxia



Proliferation ↓

ROS

Fatty acids



β-oxidation



Acetyl-CoA

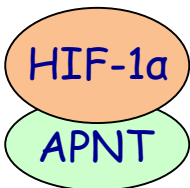
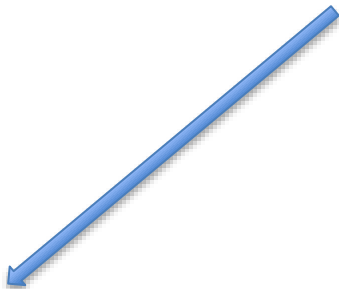
Krebs cycle
ETC + O₂



CO₂ + H₂O + ATP

Oxidative stress

Hypoxia



Proliferation ↓

ROS

Fatty acids



β-oxidation



Acetyl-CoA

Krebs cycle
ETC + O₂

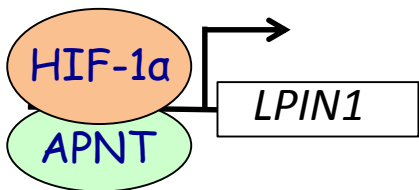


CO₂ + H₂O + ATP

Oxidative stress

Hypoxia

Proliferation ↓



Fatty acids

ROS

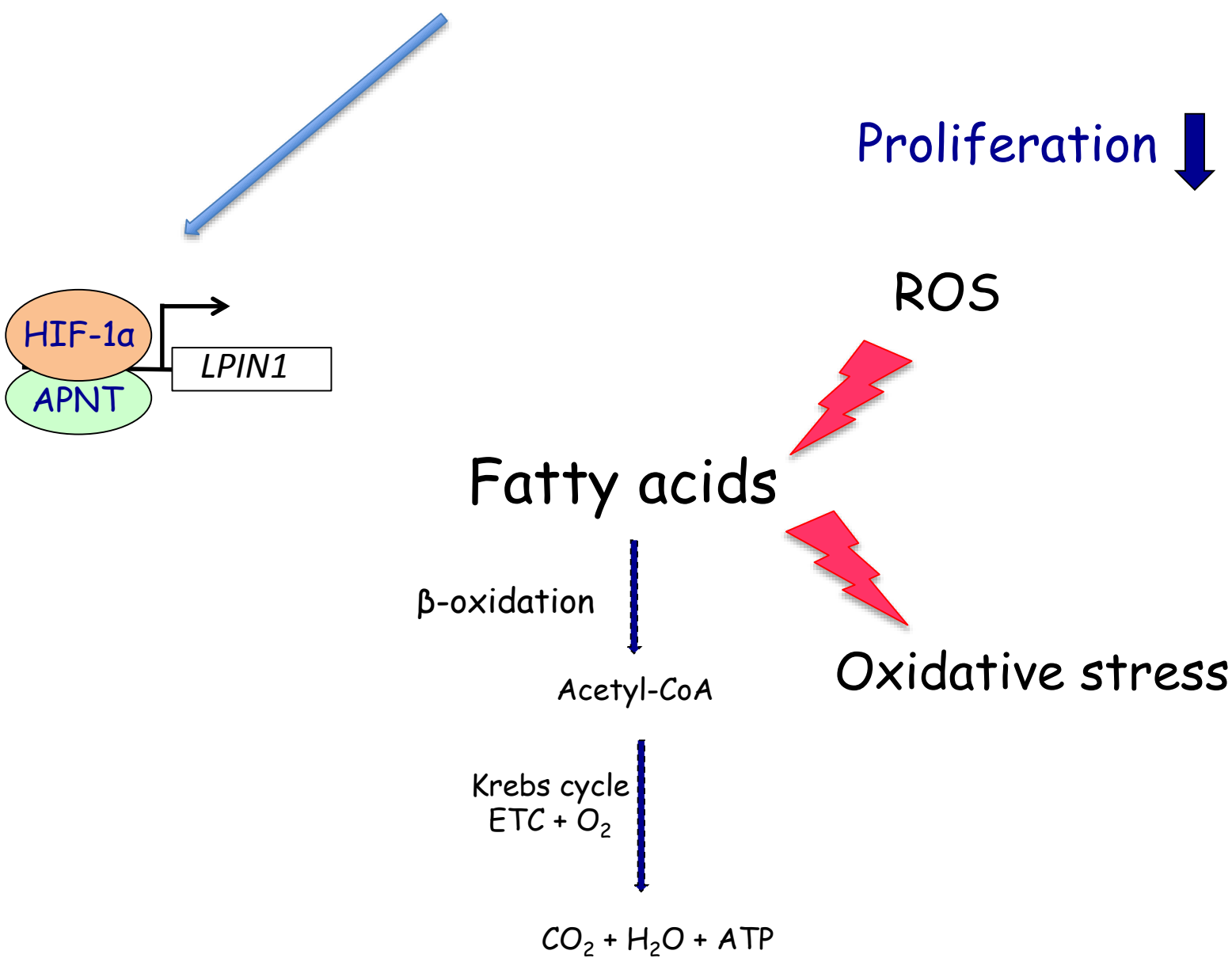
β-oxidation

Acetyl-CoA

Oxidative stress

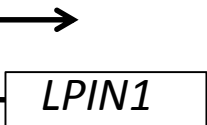
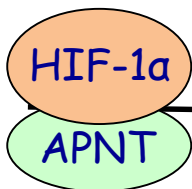
Krebs cycle
ETC + O₂

CO₂ + H₂O + ATP



Hypoxia

Proliferation ↓



Lipin-1

Fatty acids

β-oxidation

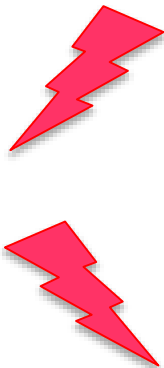
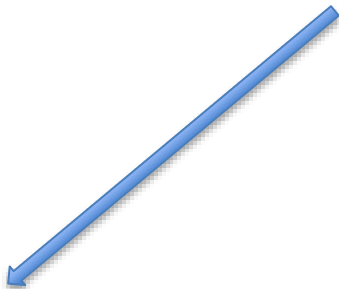
Acetyl-CoA

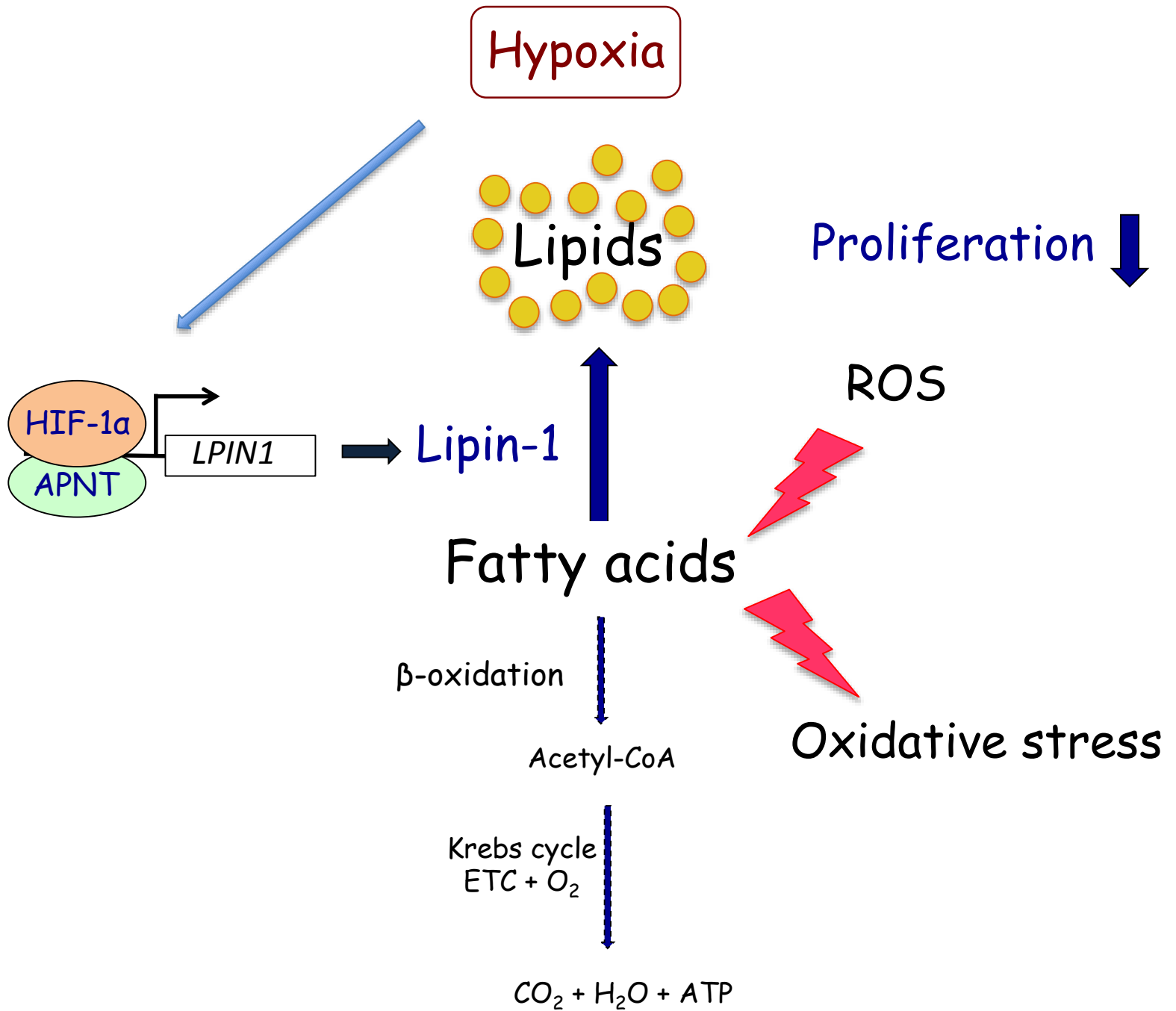
Krebs cycle
ETC + O₂

CO₂ + H₂O + ATP

ROS

Oxidative stress





Hypoxia

Lipids

Proliferation ↓

HIF-1α
APNT
LPIN1

Lipin-1

Fatty acids

ROS

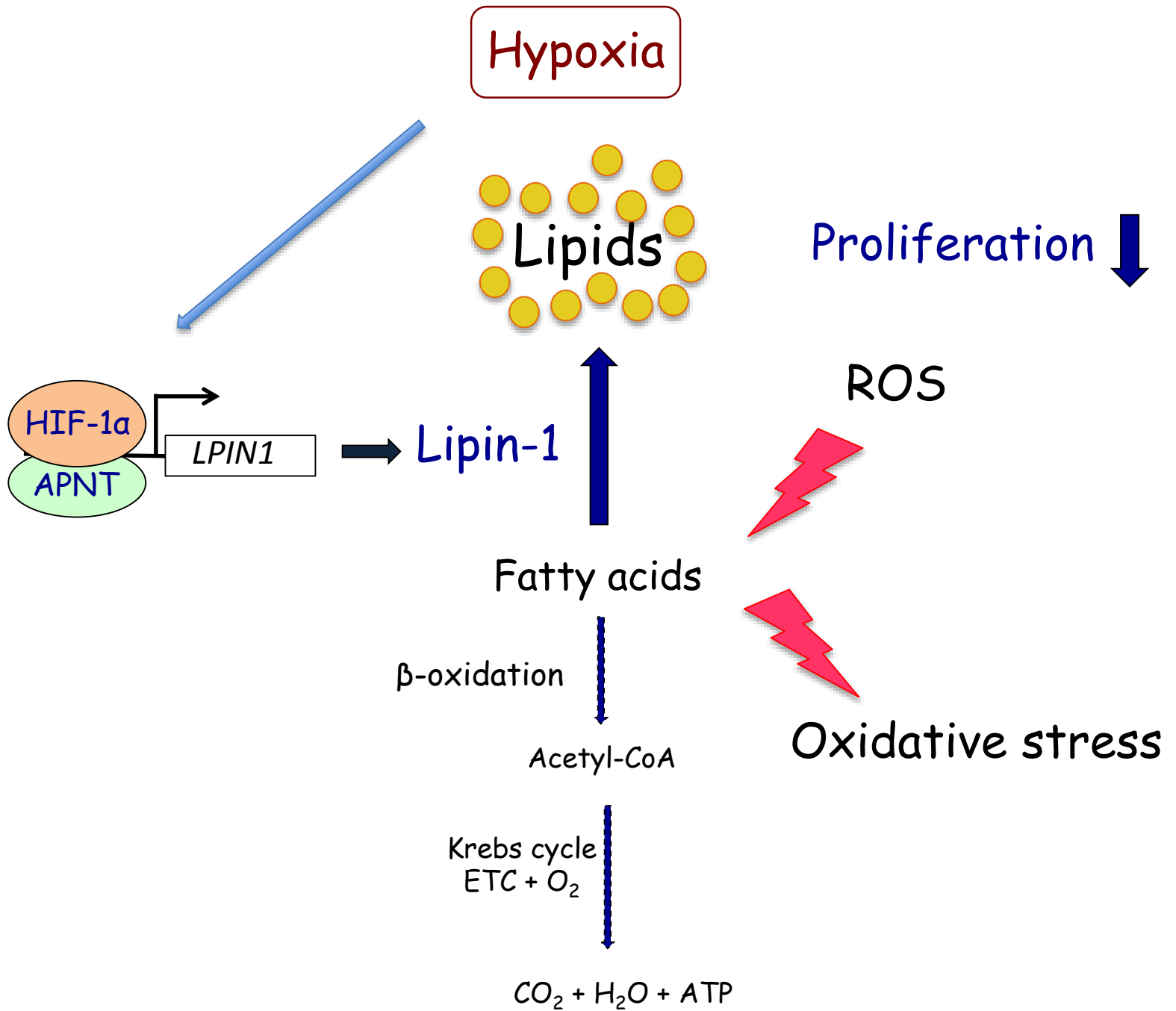
β-oxidation

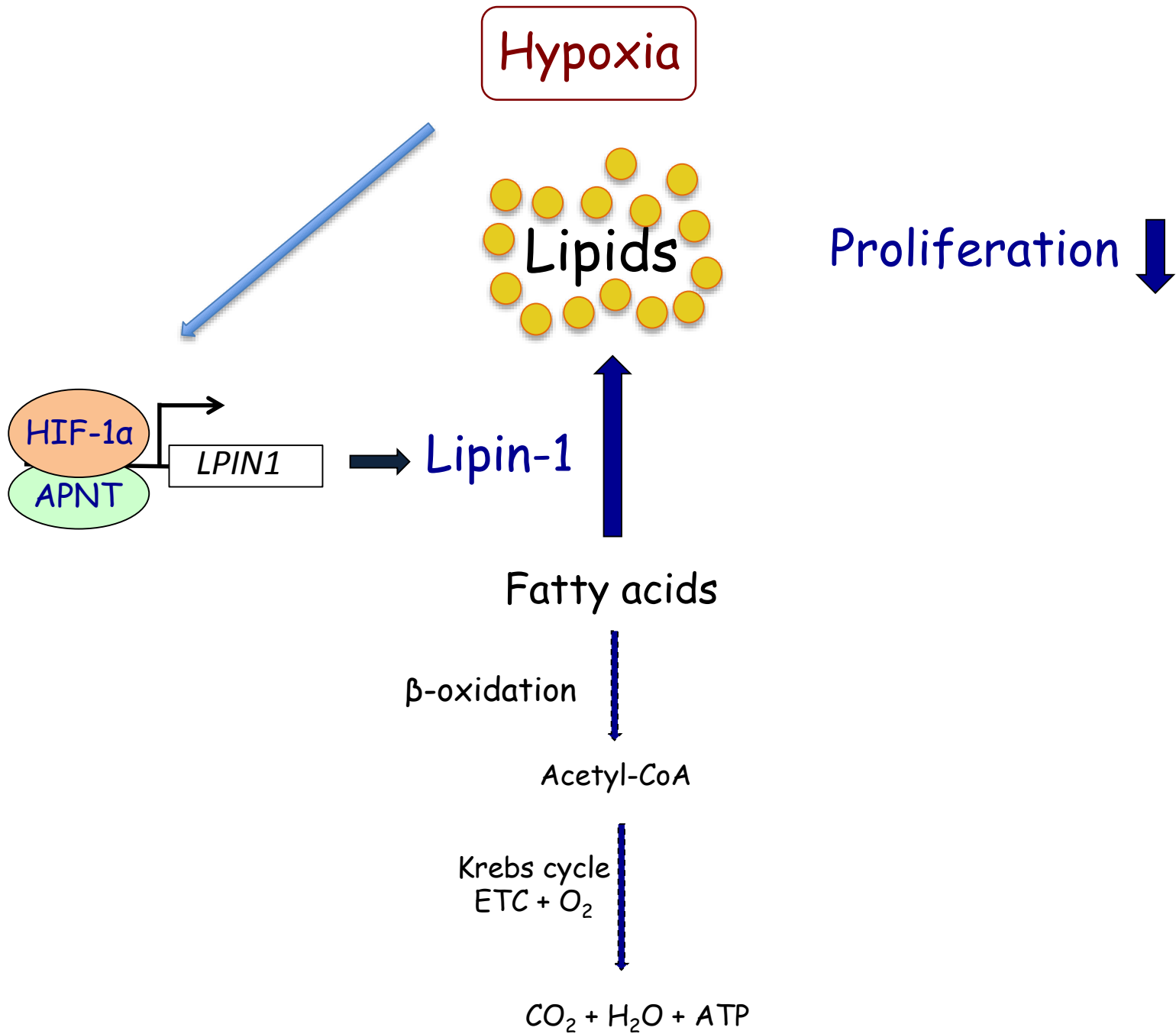
Acetyl-CoA

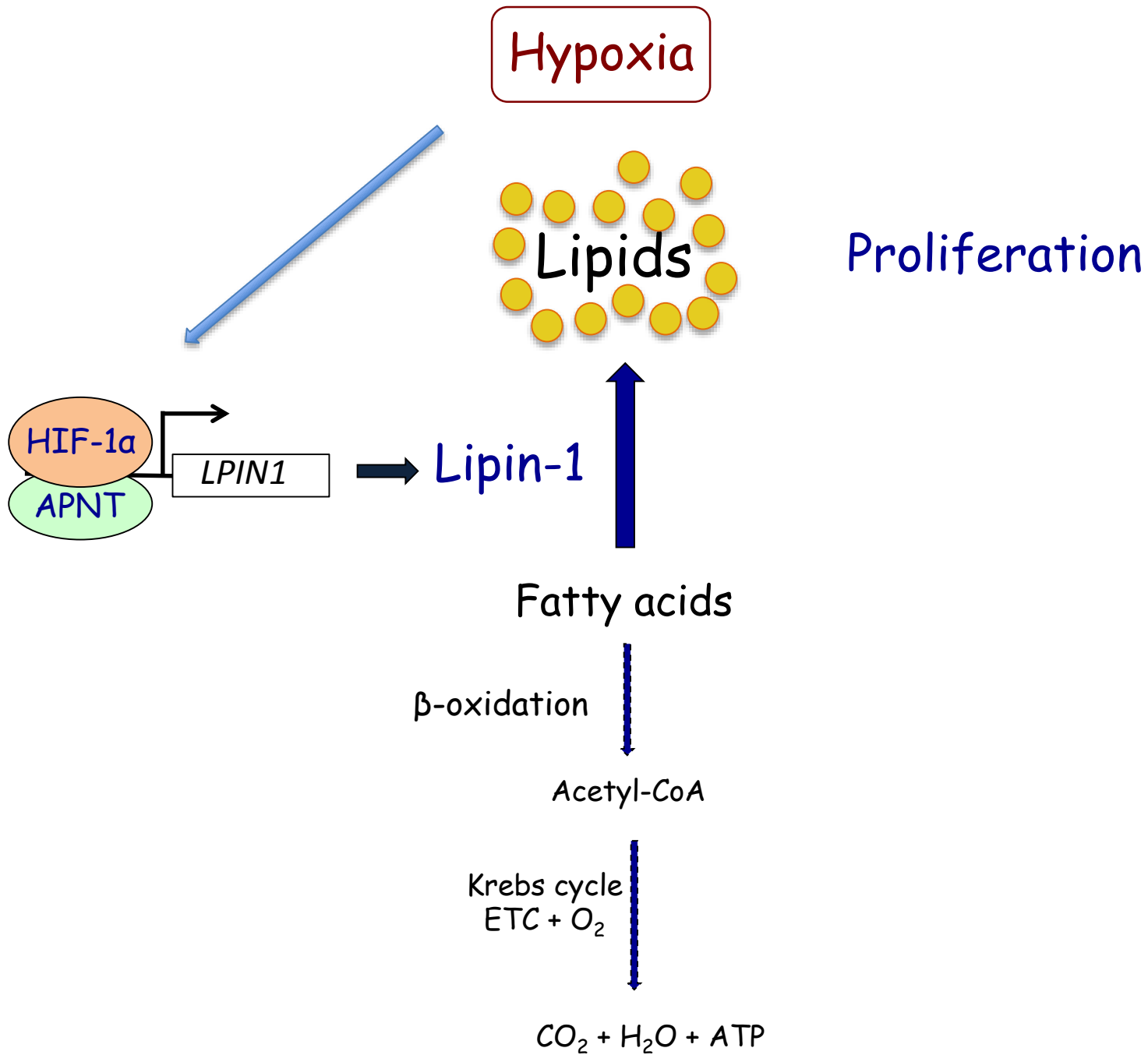
Oxidative stress

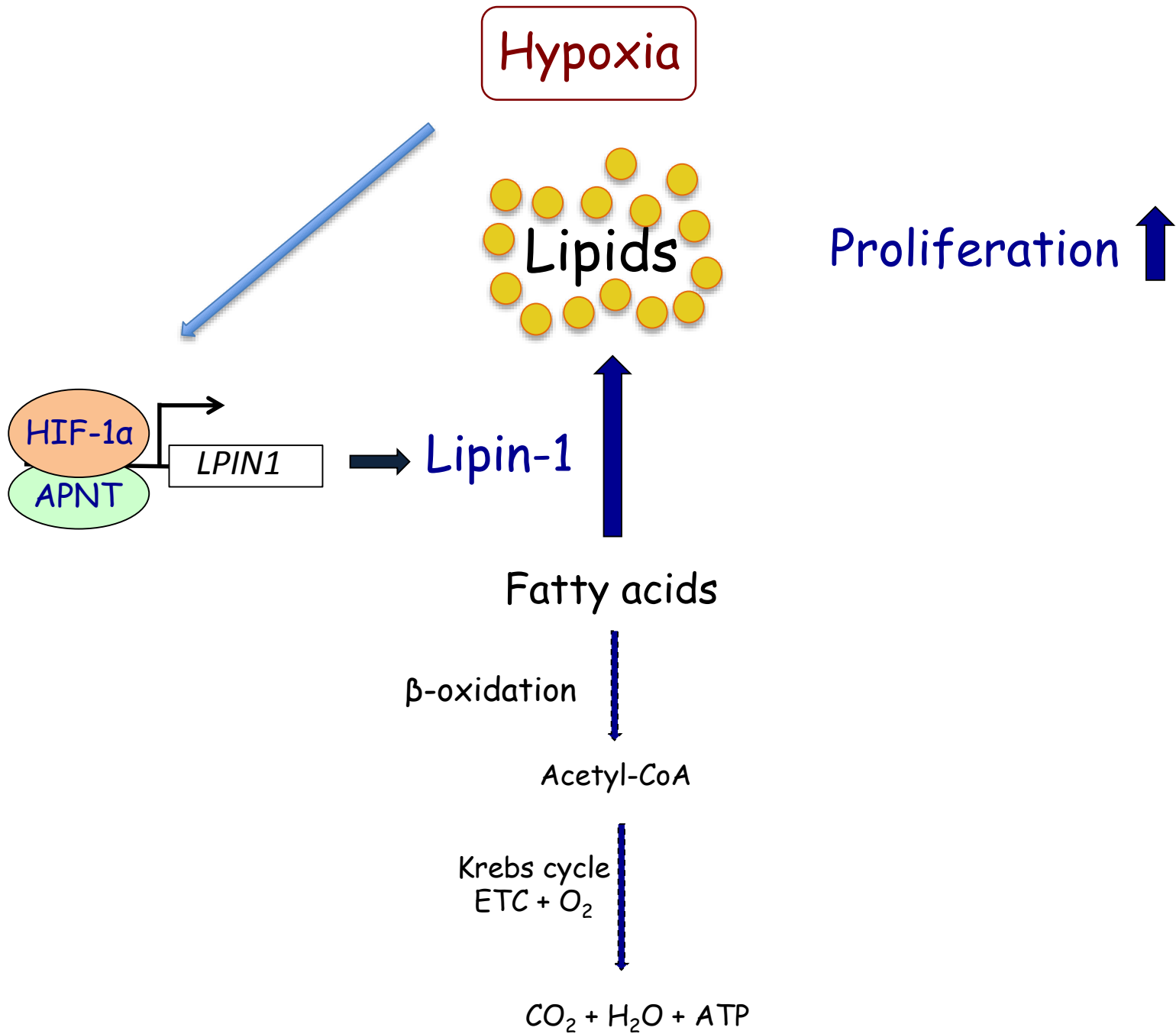
Krebs cycle
ETC + O₂

CO₂ + H₂O + ATP

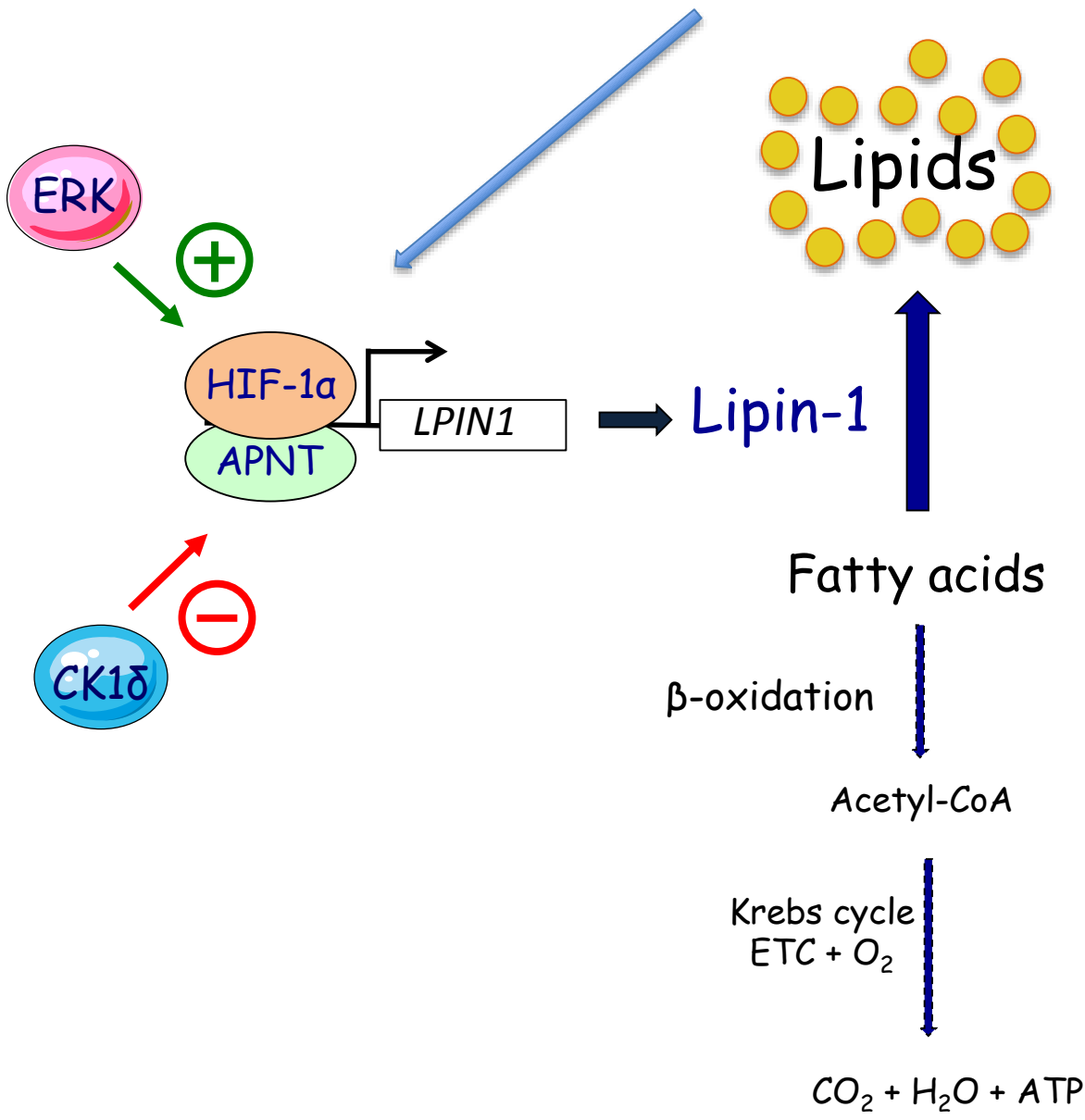








Hypoxia



Proliferation ↑

Σύνοψη: Μεμβρανικά λιπίδια, δομή μεμβρανών & σύνθεση λιπιδίων

Δομή μεμβρανικών λιπιδίων

Φωσφογλυκερίδια, Σφιγγολιπίδια, Γλυκολιπίδια, Χοληστερόλη

Δομικά χαρακτηριστικά, χημική σύσταση, ιδιότητες και ρευστότητα των βιολογικών μεμβρανών

Σχηματισμός φωσφατιδικού (GPAT, AGPAT)

Σύνθεση τριακυλογλυκερολών (PAP, DGAT)

Σύνθεση των φωσφογλυκεριδίων

Ενεργοποίηση του φωσφατιδικού από CTP

Σύνθεση φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης

Ενεργοποίηση της αλκοόλης από CTP

Σύνθεση φωσφατιδυλοαιθανολαμίνης

Σύνθεση φωσφατιδυλοχολίνης

Αλληλομετατροπές φωσφογλυκερίδιων

Σύνθεση φωσφατιδυλοσερίνης

Σύνθεση φωσφατιδυλοχολίνης

Διπαλμιτοϋλοφωσφατιδυλοχολίνη

Φωσφατάση του φωσφατιδικού (λιπίνη, PAP)

Οι κυτταρικές μεμβράνες είναι περισσότερο ρευστές.

Α. Όταν περιέχουν υψηλά ποσοστά χοληστερόλης,

Β. Όταν περιέχουν φωσφολιπίδια εστεροποιημένα με ακόρεστα λιπαρά οξέα,

Γ. Όταν περιέχουν φωσφολιπίδια εστεροποιημένα με λιπαρά οξέα με μεγάλες ανθρακικές αλυσίδες,

Δ. Όλα τα προηγούμενα,

Ε. Κανένα από τα προηγούμενα.

Οι κυτταρικές μεμβράνες είναι περισσότερο ρευστές.

Α. Όταν περιέχουν υψηλά ποσοστά χοληστερόλης,

Β. Όταν περιέχουν φωσφολιπίδια εστεροποιημένα με ακόρεστα λιπαρά οξέα,

Γ. Όταν περιέχουν φωσφολιπίδια εστεροποιημένα με λιπαρά οξέα με μεγάλες ανθρακικές αλυσίδες,

Δ. Όλα τα προηγούμενα,

Ε. Κανένα από τα προηγούμενα.

Οι κυτταρικές μεμβράνες είναι περισσότερο ρευστές.

Α. Όταν περιέχουν υψηλά ποσοστά χοληστερόλης,

Β. Όταν περιέχουν φωσφολιπίδια εστεροποιημένα με ακόρεστα λιπαρά οξέα,

Γ. Όταν περιέχουν φωσφολιπίδια εστεροποιημένα με λιπαρά οξέα με μεγάλες ανθρακικές αλυσίδες,

Δ. Όλα τα προηγούμενα,

Ε. Κανένα από τα προηγούμενα.

Ποιο είναι λάθος σχετικά με το φωσφατιδικό οξύ

Α. Παράγεται από εστεροποίηση της 3-φωσφορικής γλυκερόλης με δύο λιπαρά οξέα

Β. Είναι πρόδρομη ένωση στη σύνθεση των τριακυλογλυκερολών

Γ. Είναι πρόδρομη ένωση στη σύνθεση των γλυκεροφωσφολιπιδίων

Δ. Είναι πρόδρομη ένωση στη σύνθεση των σφιγγολιπιδίων

Ε. Η αποφωσφορυλίωση του από τη λιπίνη παράγει διακυλογλυκερόλη

Οι κυτταρικές μεμβράνες είναι περισσότερο ρευστές.

Α. Όταν περιέχουν υψηλά ποσοστά χοληστερόλης,

Β. Όταν περιέχουν φωσφολιπίδια εστεροποιημένα με ακόρεστα λιπαρά οξέα,

Γ. Όταν περιέχουν φωσφολιπίδια εστεροποιημένα με λιπαρά οξέα με μεγάλες ανθρακικές αλυσίδες,

Δ. Όλα τα προηγούμενα,

Ε. Κανένα από τα προηγούμενα.

Ποιο είναι λάθος σχετικά με το φωσφατιδικό οξύ

Α. Παράγεται από εστεροποίηση της 3-φωσφορικής γλυκερόλης με δύο λιπαρά οξέα

Β. Είναι πρόδρομη ένωση στη σύνθεση των τριακυλογλυκερολών

Γ. Είναι πρόδρομη ένωση στη σύνθεση των γλυκεροφωσφολιπιδίων

Δ. Είναι πρόδρομη ένωση στη σύνθεση των σφιγγολιπιδίων

Ε. Η αποφωσφορυλίωση του από τη λιπίνη παράγει διακυλογλυκερόλη