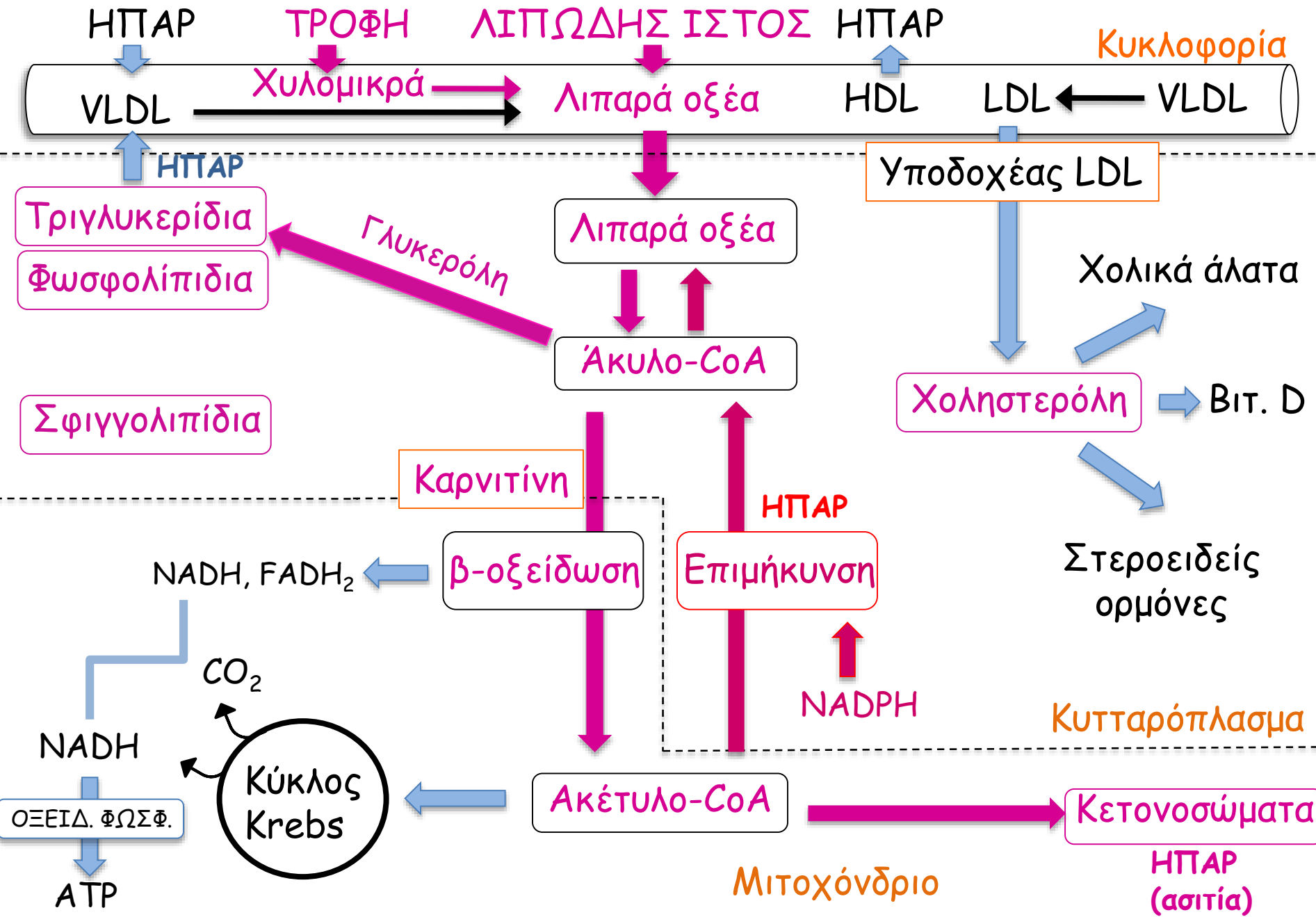
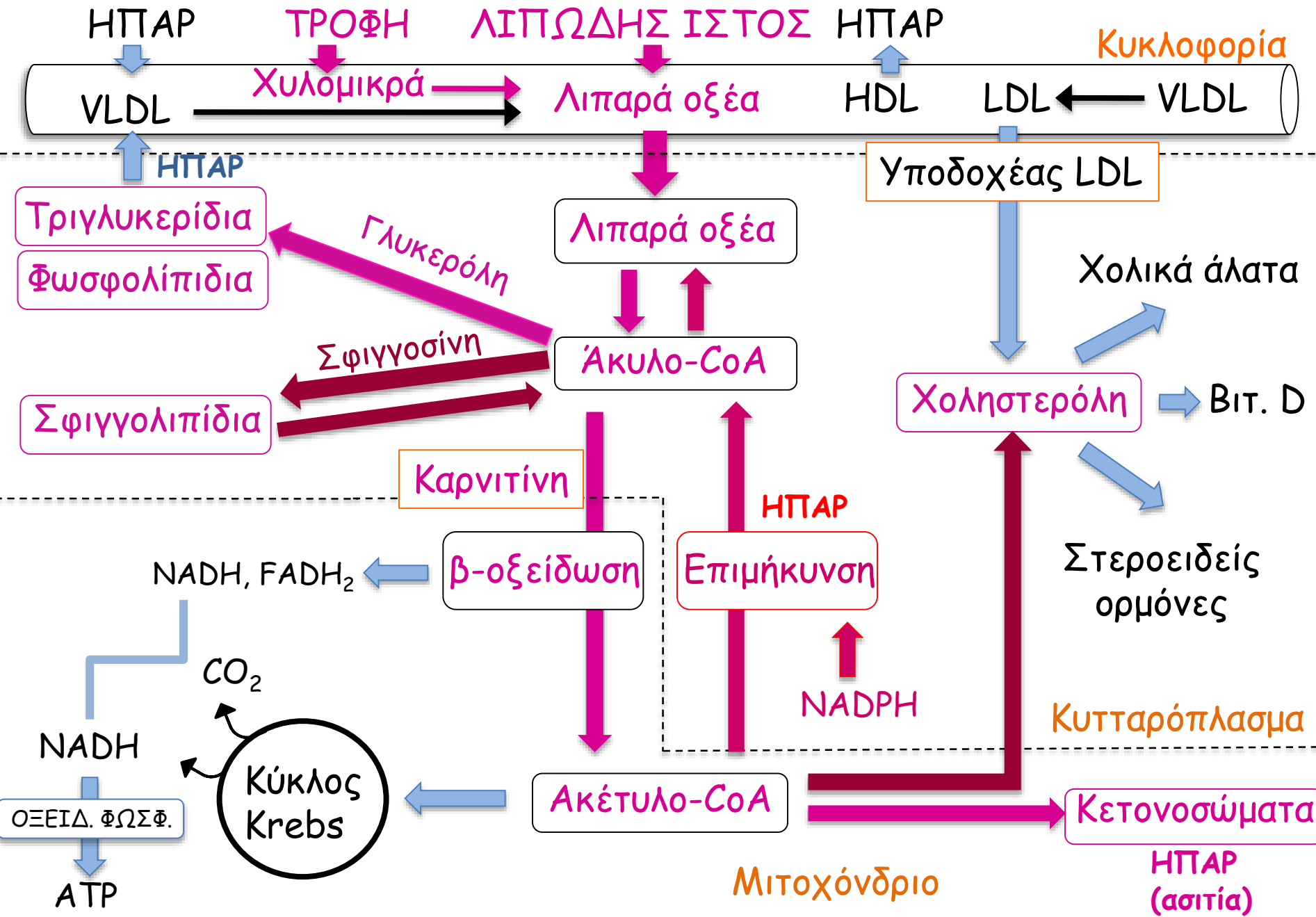


ΣΥΝΘΕΣΗ  
ΣΦΙΓΓΟΛΙΠΙΔΙΩΝ  
&  
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ

# Ανασκόπηση μεταβολισμού λιπιδίων & λιποπρωτεϊνών



# Ανασκόπηση μεταβολισμού λιπιδίων & λιποπρωτεϊνών



# Σύνοψη: Σύνθεση σφιγγολιπιδίων & Χοληστερόλης

Σύνθεση σφιγγολιπιδίων

Σύνθεση σφιγγοσίνης & κεραμιδίου

Σύνθεση σφιγγομυελίνης, κερεβροζιτη και γαγγλιοζιτών

Σφιγγολιπιδώσεις

Βιοσύνθεση χοληστερόλης

Σύνθεση του μεβαλονικού

Αναγωγή του HMG-CoA

SREBP → mRNA ↑

Χοληστερόλη → mRNA ↓, πρωτεΐνη ↓

Φωσφορυλίωση (AMP)

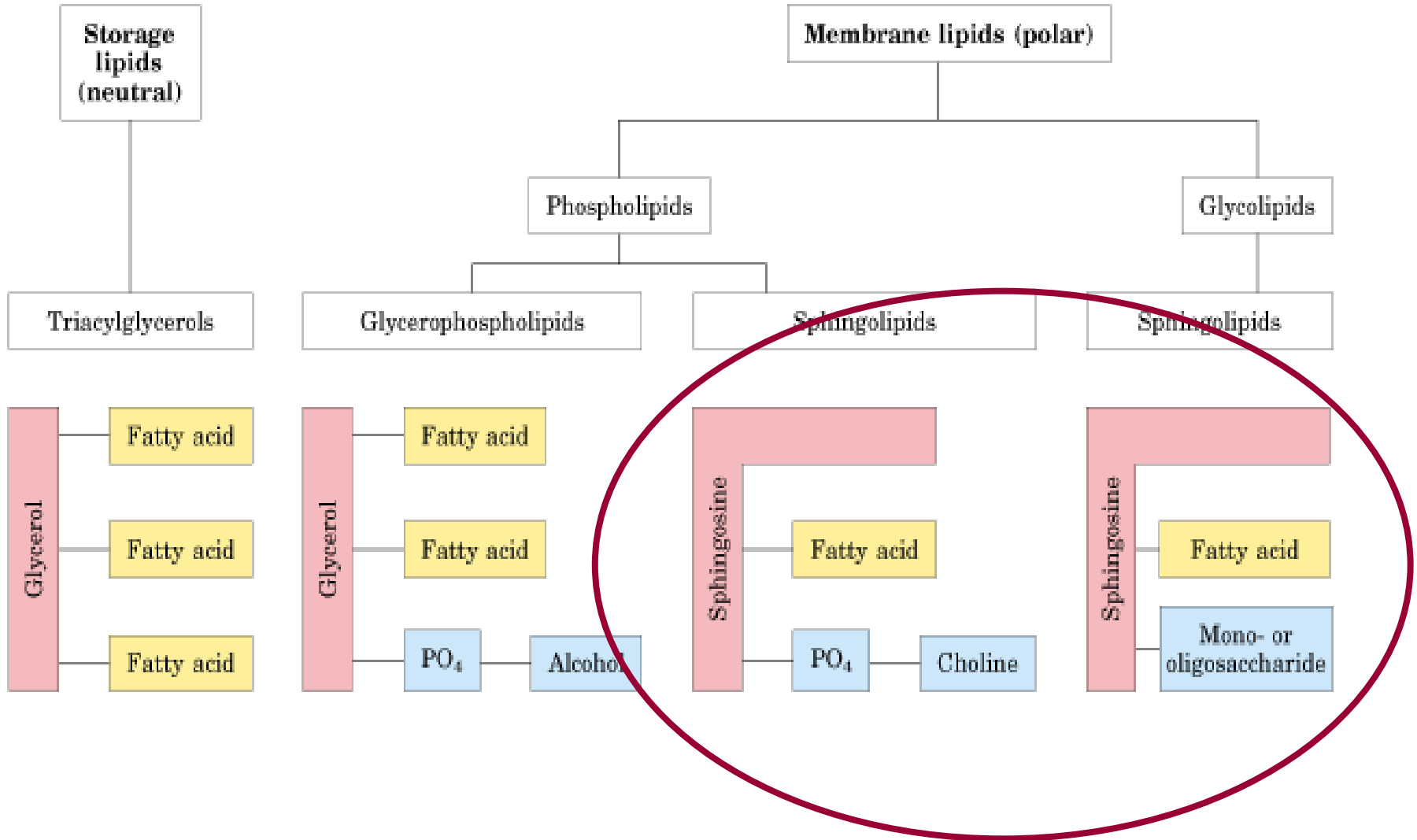
Στατίνες

Σύνθεση του πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου

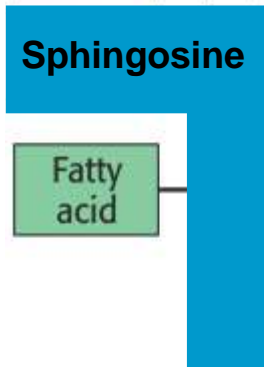
Σύνθεση του σκουαλενίου

Κυκλοποίηση του σκουαλενίου

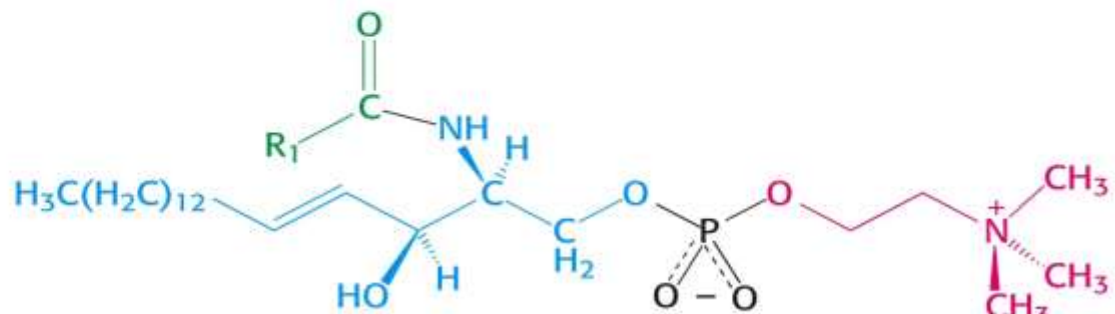
# Σύνθεση σφιγγολιπιδίων



# Σφιγγολιπίδια



Sphingosine

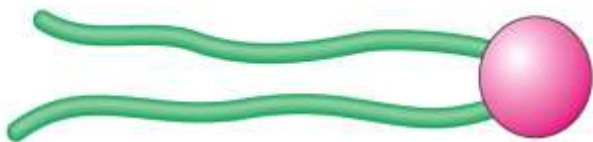


Sphingomyelin

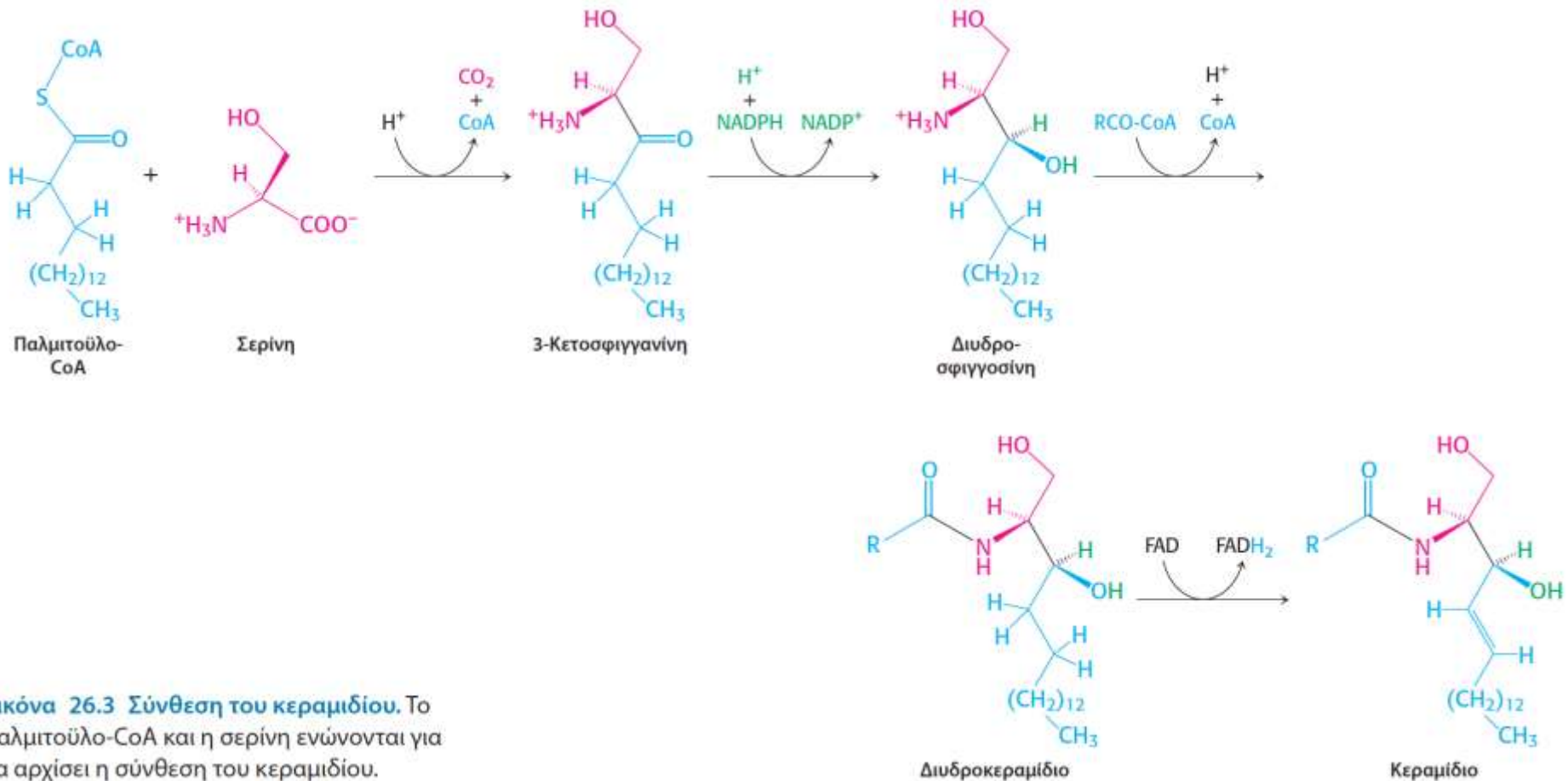


Sphingomyelin

Αμφιπαθή (αμφίφιλα)μόρια

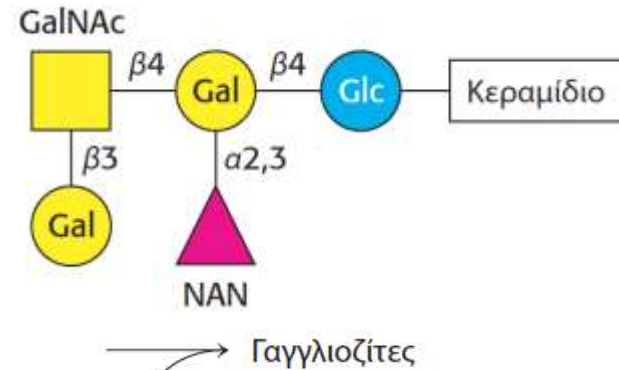
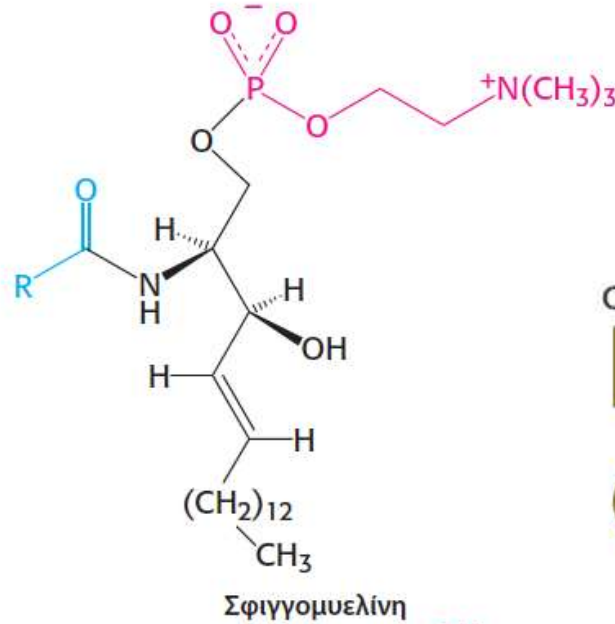
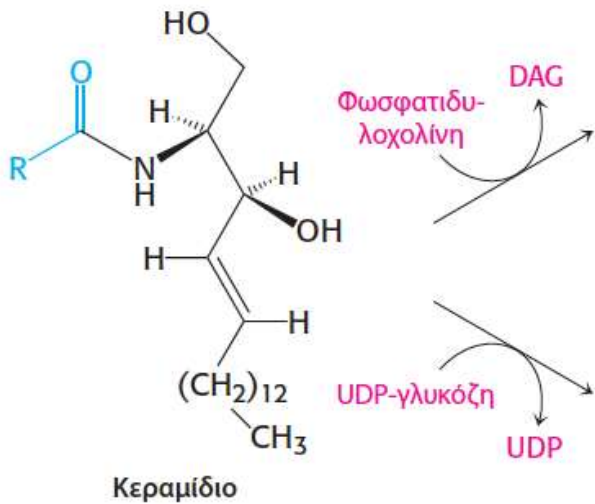


# Σύνθεση σφιγγοσίνης & κεραμιδίου



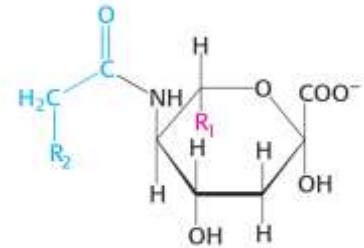
Εικόνα 26.3 Σύνθεση του κεραμιδίου. Το παλμιτοϋλο-CoA και η σερίνη ενώνονται για να αρχίσει η σύνθεση του κεραμιδίου.

# Σύνθεση σφιγγομυελίνης, κερεβροζίτη και γαγγλιοζιτών



Ενεργοποιημέν-  
 σάκχαρα

$R_2 = H$ , N-ακετυλονευραμινικό  
 $R_2 = OH$ , N-γλυκολυλονευραμινικό

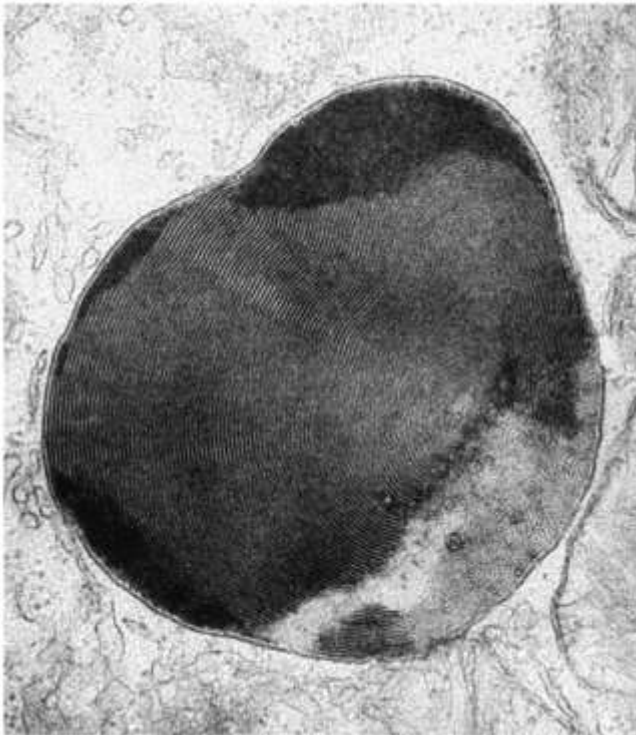




## Σφιγγολιπιδώσεις

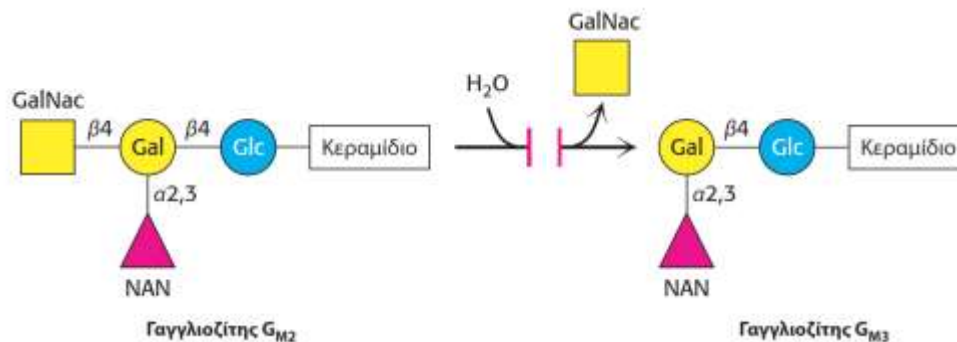
(Λυσοσωματικές νόσοι αποθήκευσης, κερεβροσιδώσεις, γαγγλιοσιδώσεις)

Ο καταβολισμός των σφιγγολιπιδίων γίνεται στα **λυσοσώματα**, σε πολλά στάδια με διαδοχική δράση πολλών διαφορετικών ενζύμων. Ελλείψεις ή ανεπάρκειες στα ένζυμα καταβολισμού καταλήγουν σε εναπόθεση ενδιάμεσων προκαλώντας βλάβες (κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα) που καταλήγουν σε **σφιγγολιπιδώσεις**



Οι σφιγγολιπιδώσεις μπορούν να διαγνωστούν προγεννητικά με αμνιοκέντηση αλλά δεν θεραπεύονται ακόμα. Πολύ πρόσφατες απόπειρες με παροχή διαλυτών ενζύμων ενδοφλέβια (θεραπείες ενζυμικής αναπλήρωσης) είναι πολύ εξειδικευμένες, εφ' όρου ζωής, και πάρα πολύ ακριβές.

<i>Disorder</i>	<i>Principal Signs and Symptoms</i>	<i>Principal Storage Substance</i>	<i>Enzyme Deficiency</i>
1. Tay-Sachs disease	Mental retardation, blindness, cherry red spot on macula, death between second and third year	Ganglioside G <sub>M2</sub>	Hexosaminidase A
2. Gaucher's disease	Liver and spleen enlargement, erosion of long bones and pelvis, mental retardation in infantile form only	Glucocerebroside	Glucocerebrosidase
3. Fabry's disease	Skin rash, kidney failure, pains in lower extremities	Ceramide trihexoside	$\alpha$ -Galactosidase A
4. Niemann-Pick disease	Liver and spleen enlargement, mental retardation	Sphingomyelin	Sphingomyelinase
5. Globoid leukodystrophy (Krabbe's disease)	Mental retardation, absence of myelin	Galactocerebroside	Galactocerebrosidase
6. Metachromatic leukodystrophy	Mental retardation, nerves stain yellowish brown with cresyl violet dye (metachromasia)	Sulfatide	Arylsulfatase A
7. Generalized gangliosidosis	Mental retardation, liver enlargement, skeletal involvement	Ganglioside G <sub>M1</sub>	G <sub>M1</sub> ganglioside: $\beta$ -galactosidase
8. Sandhoff-Jatzkewitz disease	Same as 1; disease has more rapidly progressing course	G <sub>M2</sub> ganglioside, globoside	Hexosaminidase A and B
9. Fucosidosis	Cerebral degeneration, muscle spasticity, thick skin	Pentahexosylfucoglycolipid	$\alpha$ -L-Fucosidase



# Βιοσύνθεση χοληστερόλης

# Βιοσύνθεση χοληστερόλης

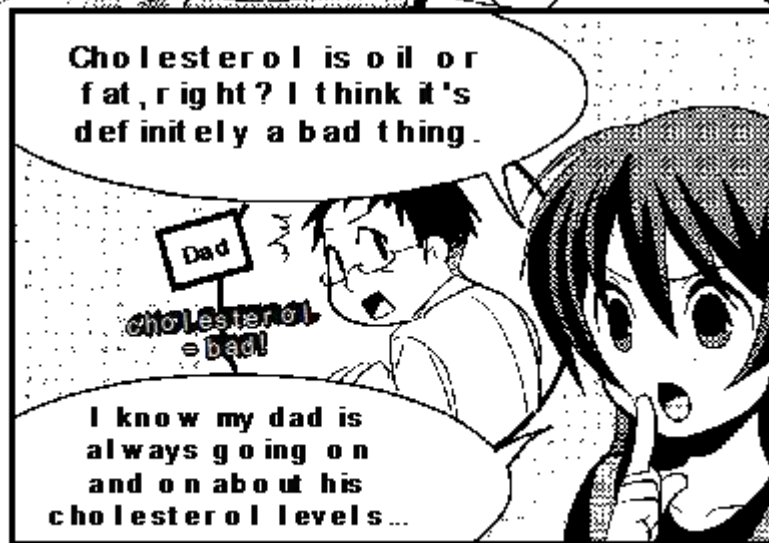


First up:  
**Is cholesterol  
really bad?**  
Let's find out.

Nemoto

**Yeah!**

Kumi

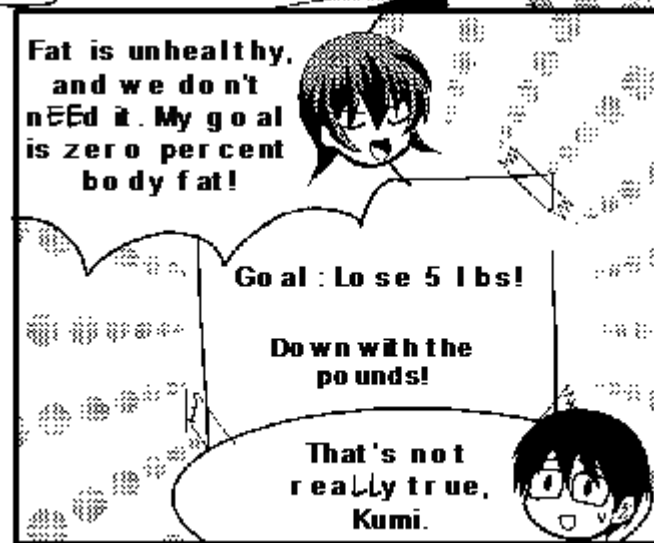


Cholesterol is oil or fat, right? I think it's definitely a bad thing.

Dad

cholesterol = bad!

I know my dad is always going on and on about his cholesterol levels...



Fat is unhealthy, and we don't need it. My goal is zero percent body fat!

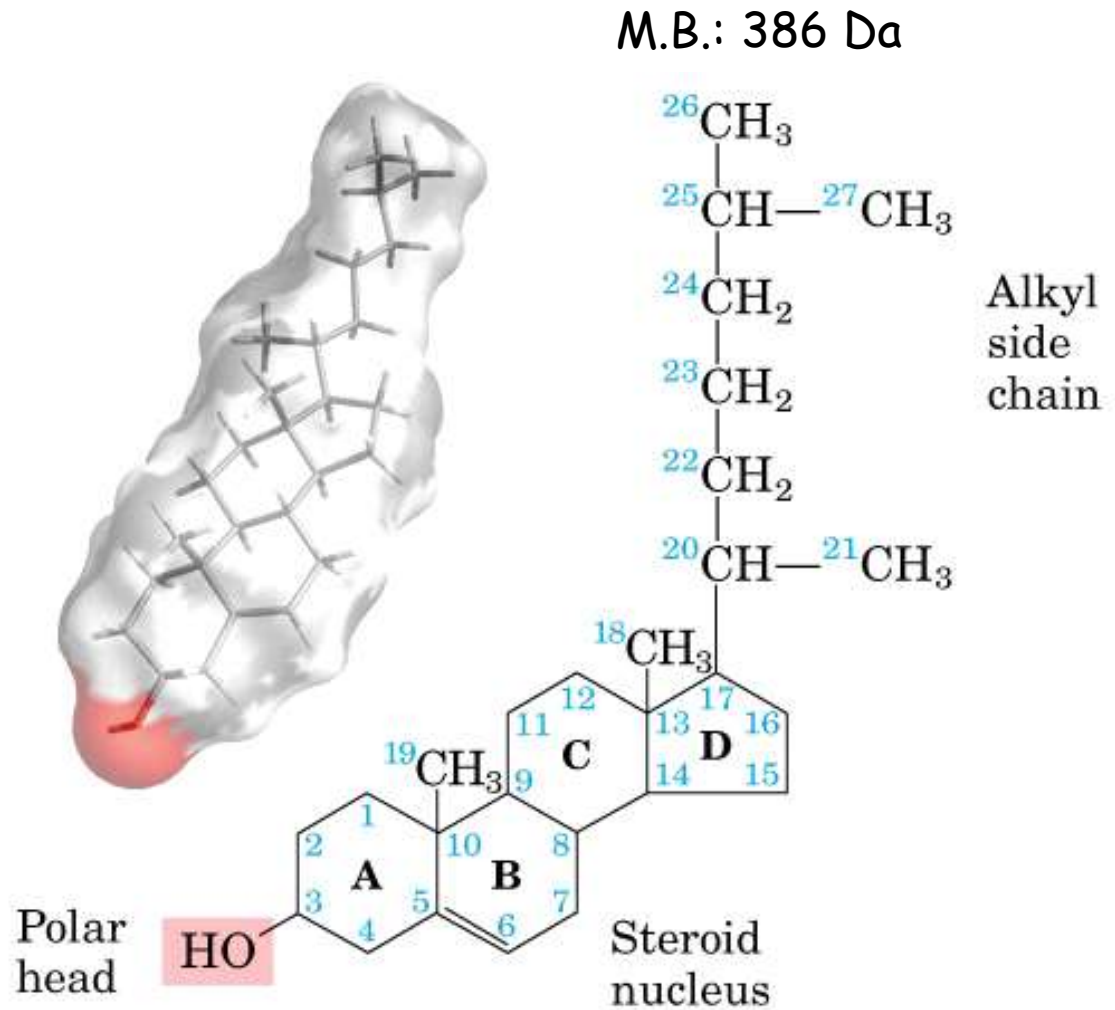
Goal: Lose 5 lbs!

Down with the pounds!

That's not really true, Kumi.

# Χοληστερόλη

- ❖ μόνο στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς
- ❖ «ελεύθερη», ως δομικό στοιχείο μεμβρανών
- ❖ εστεροποιημένη με λιπαρά για:
  - αποθήκευση στους ιστούς
  - μεταφορά (από λιποπρωτεΐνες)
- ❖ ιδιαίτερα **δυσδιάλυτη** (0.2mg/dL)

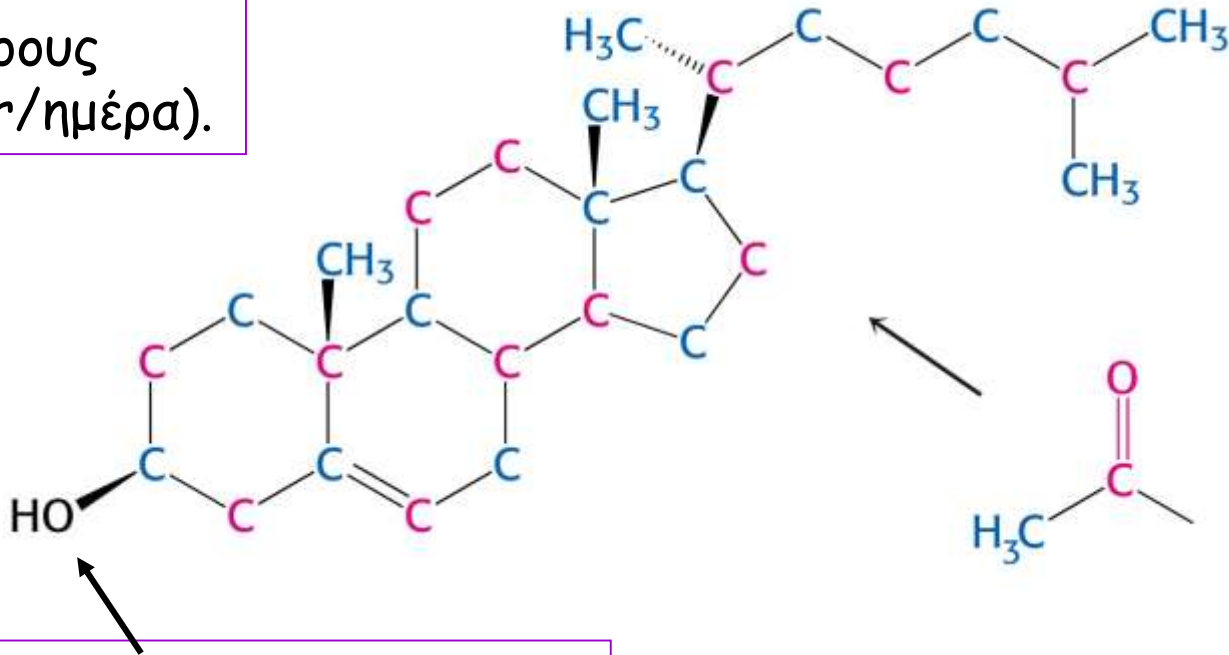


Πρόδρομο μόριο για:

- ❖ **χολικά άλατα** (ήπαρ)
- ❖ **στεροειδείς ορμόνες** (επινεφρίδια, γονάδες)
- ❖ **βιταμίνη D<sub>3</sub>** (ήπαρ, νεφρά)

# Βιοσύνθεση χοληστερόλης

Συντίθεται κυρίως στο **ήπαρ** αλλά και στο **έντερο** και στους περισσότερους ιστούς (1gr/ημέρα).



-CO-R

Εστεροποίηση με λιπαρά οξέα για αποθήκευση και μεταφορά

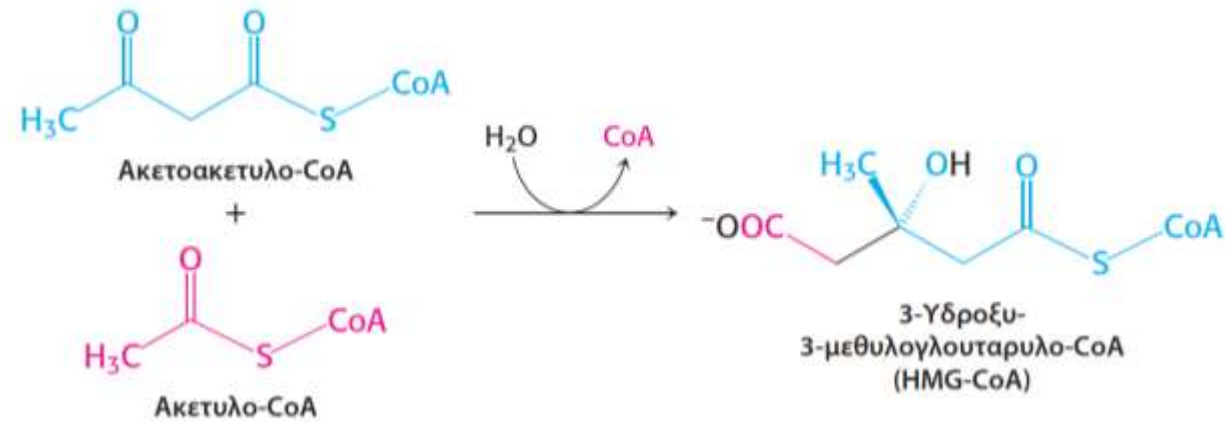
Όλοι οι άνθρακες του μορίου προέρχονται από **ακέτυλο-CoA**.  
Περίπου **30 ένζυμα** συμμετέχουν στη βιοσύνθεσή της

# 1. Σύνθεση του πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου

## α. Σύνθεση του μεβαλονικού

# 1. Σύνθεση του πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου

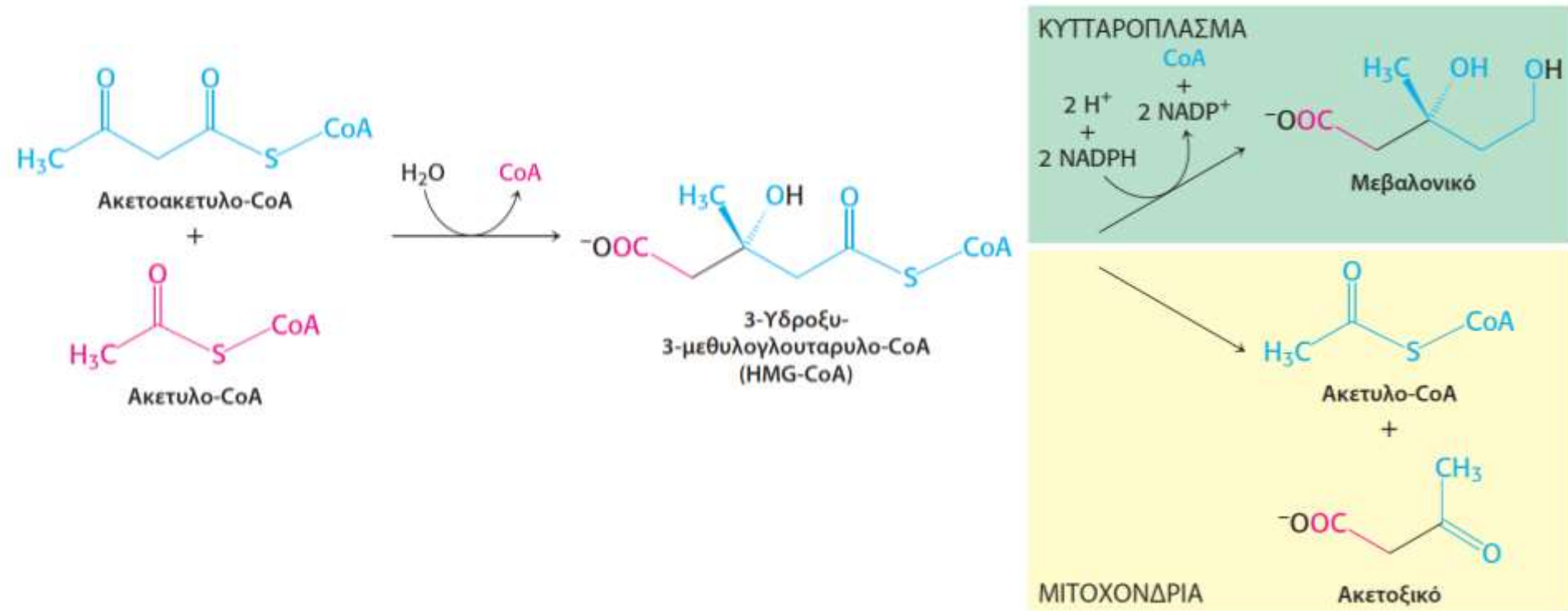
## α. Σύνθεση του μεβαλονικού





# 1. Σύνθεση του πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου

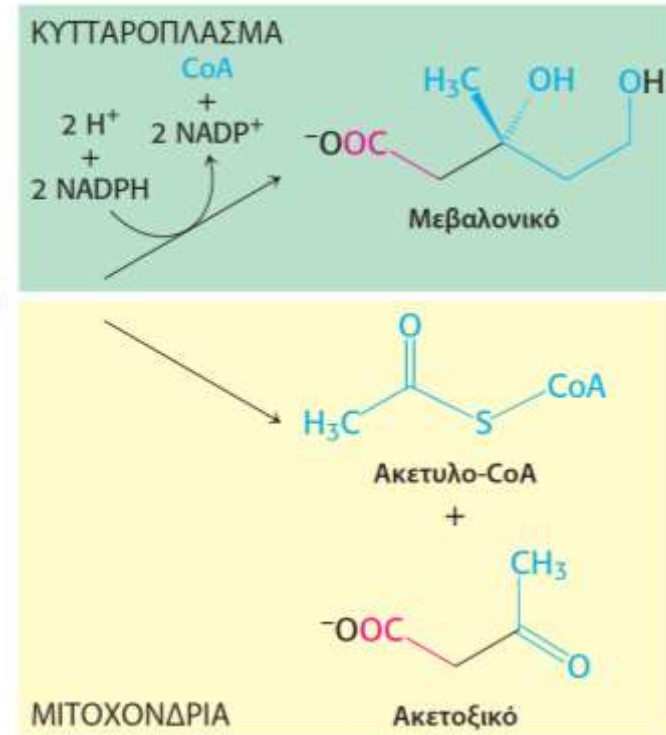
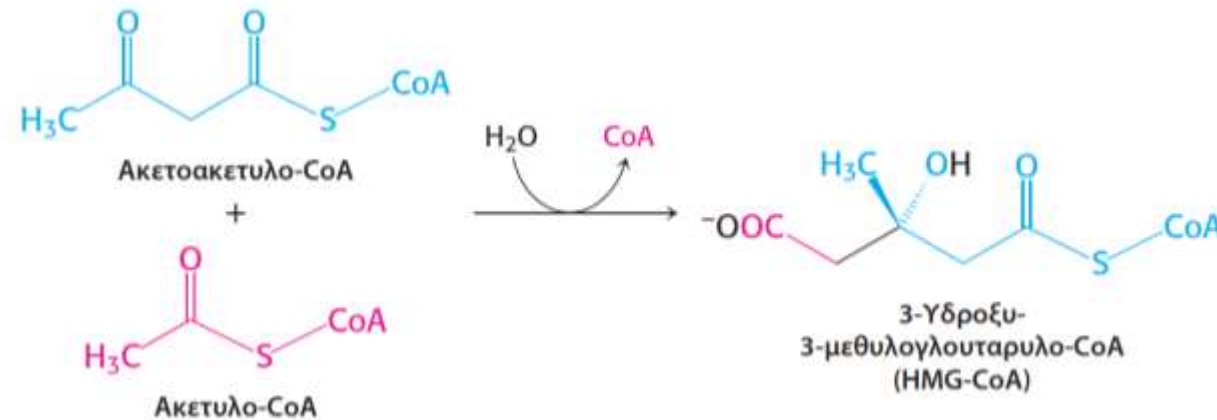
## α. Σύνθεση του μεβαλονικού



# 1. Σύνθεση του πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου

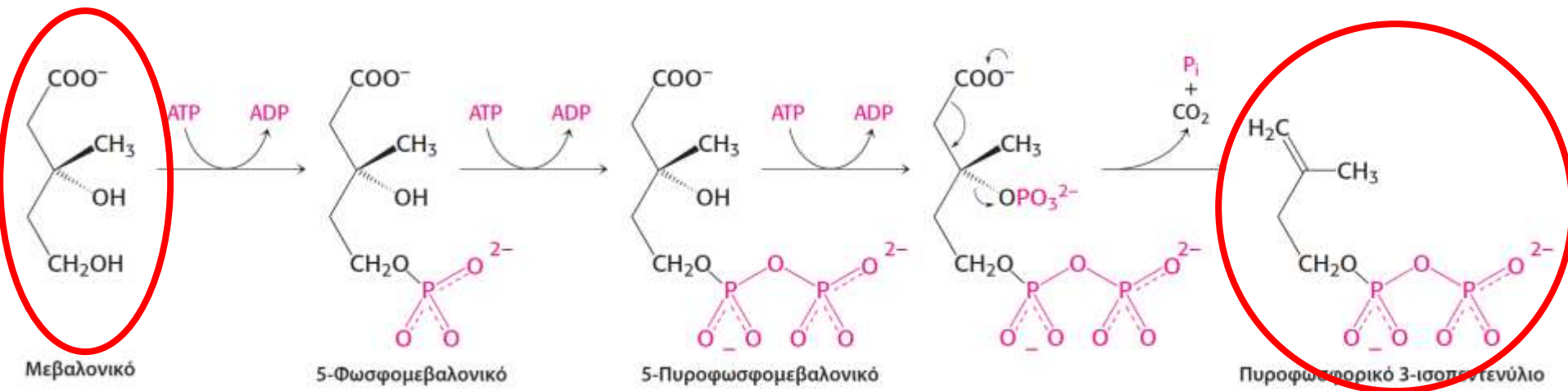
## α. Σύνθεση του μεβαλονικού

### Αναγωγή του HMG-CoA



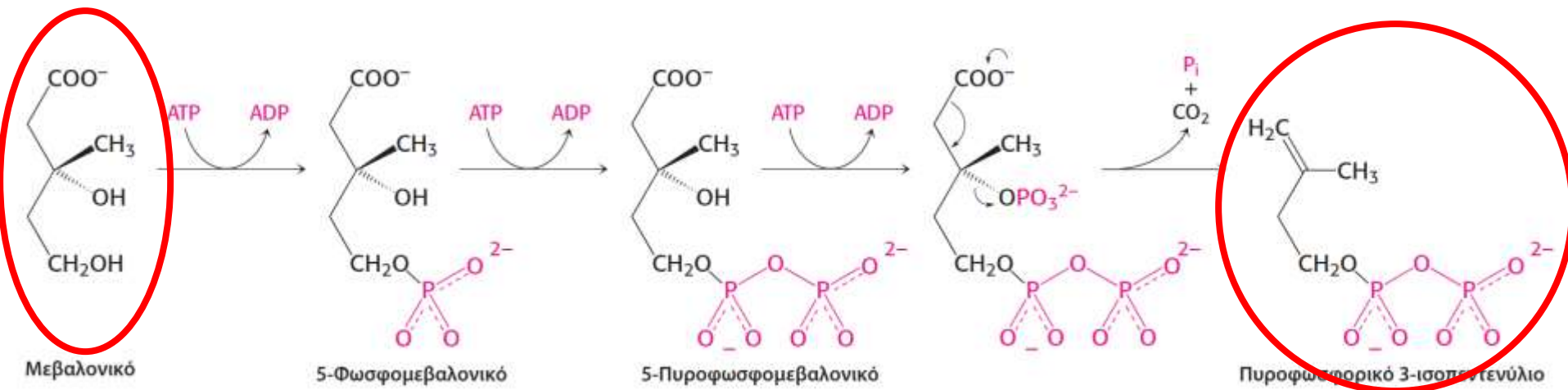
Αναγωγή του HMG-CoA:  
Ενσωματωμένη μεμβρανική  
πρωτεΐνη του  
ενδοπλασματικού δικτύου  
και βασικός στόχος  
ρύθμισης

## β. Σύνθεση του πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου

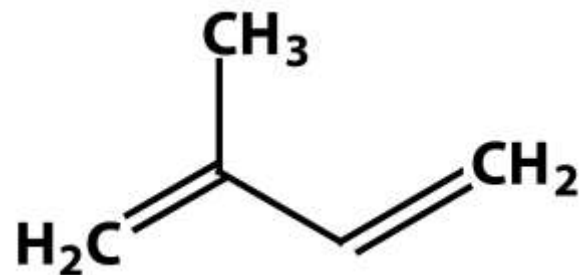


(ενεργοποιημένο  
ισοπρένιο)

## β. Σύνθεση του πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου

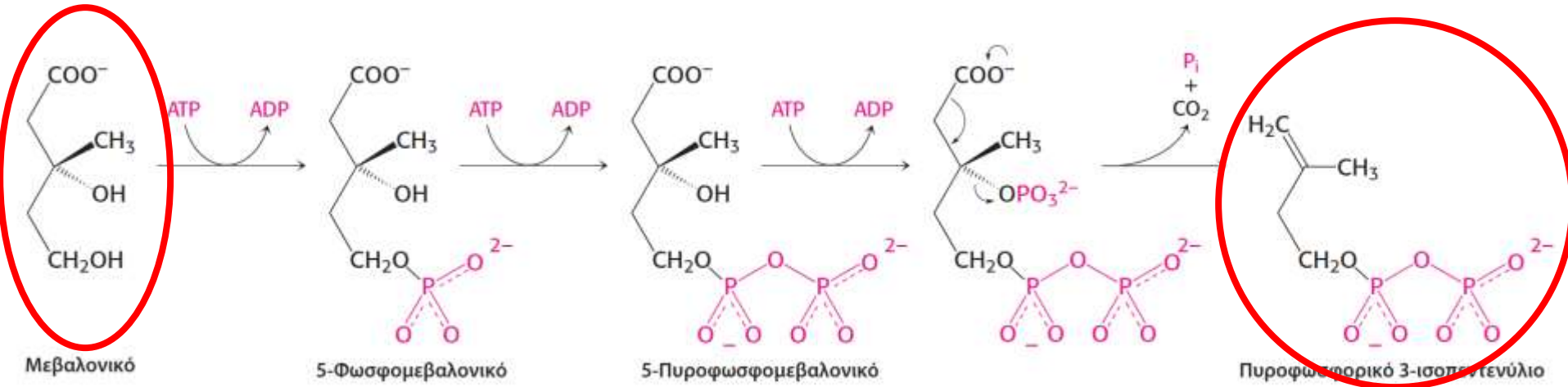


(ενεργοποιημένο  
ισοπρένιο)

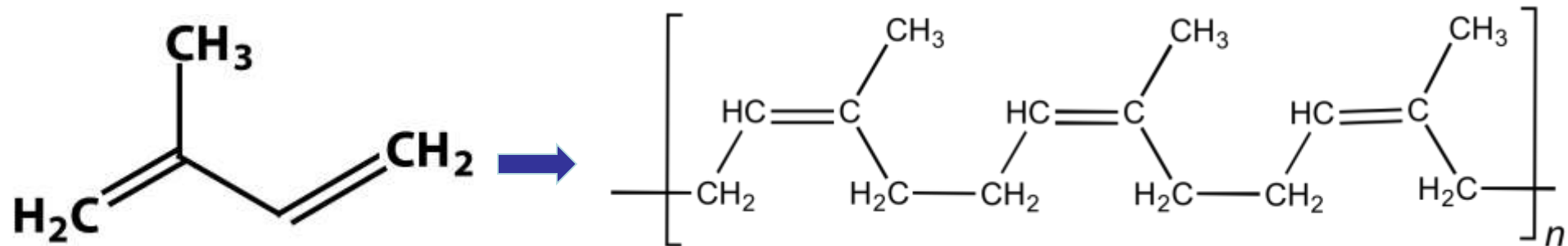


Ισοπρένιο

## β. Σύνθεση του πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου



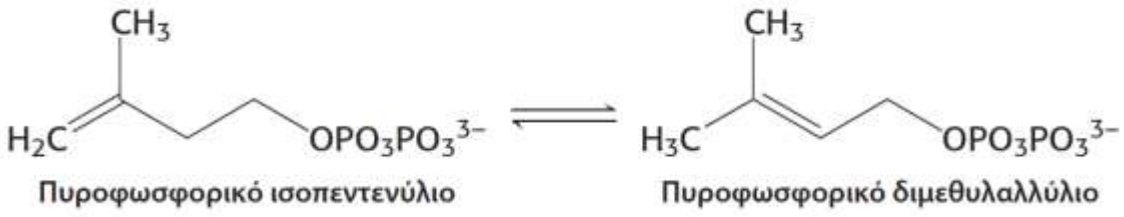
(ενεργοποιημένο  
ισοπρένιο)



Ισοπρένιο

Πολυ-ισοπρένιο (καουτσούκ)

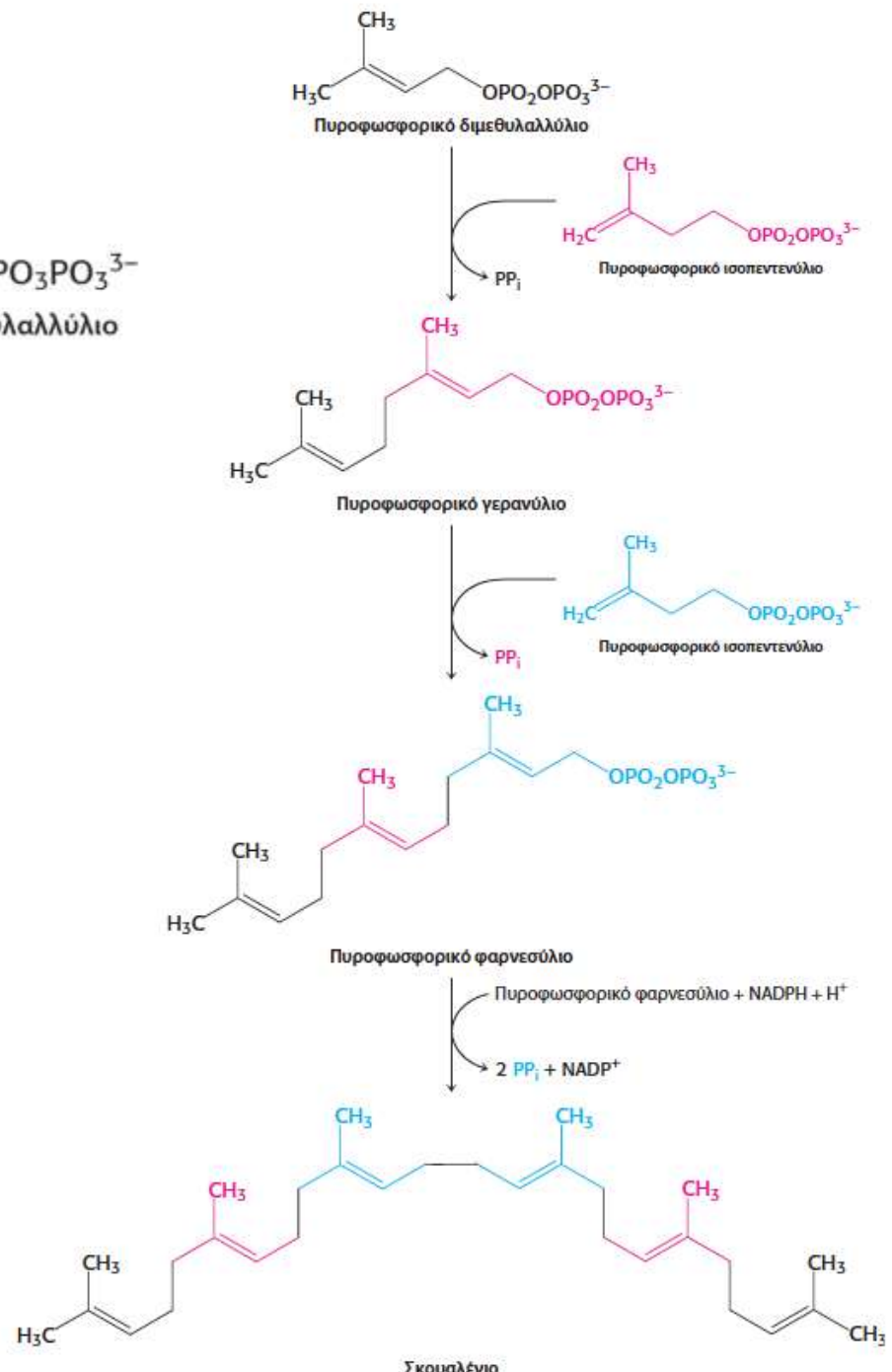
# 2. Σύνθεση του σκουαλενίου



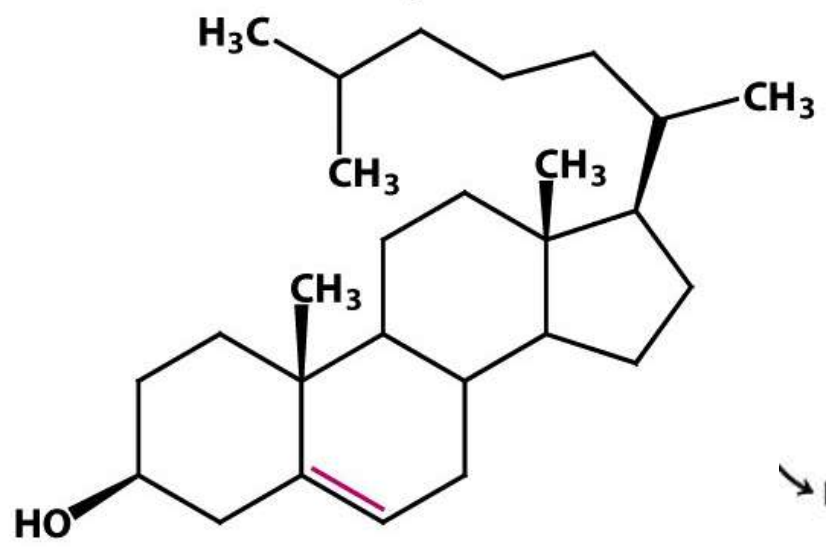
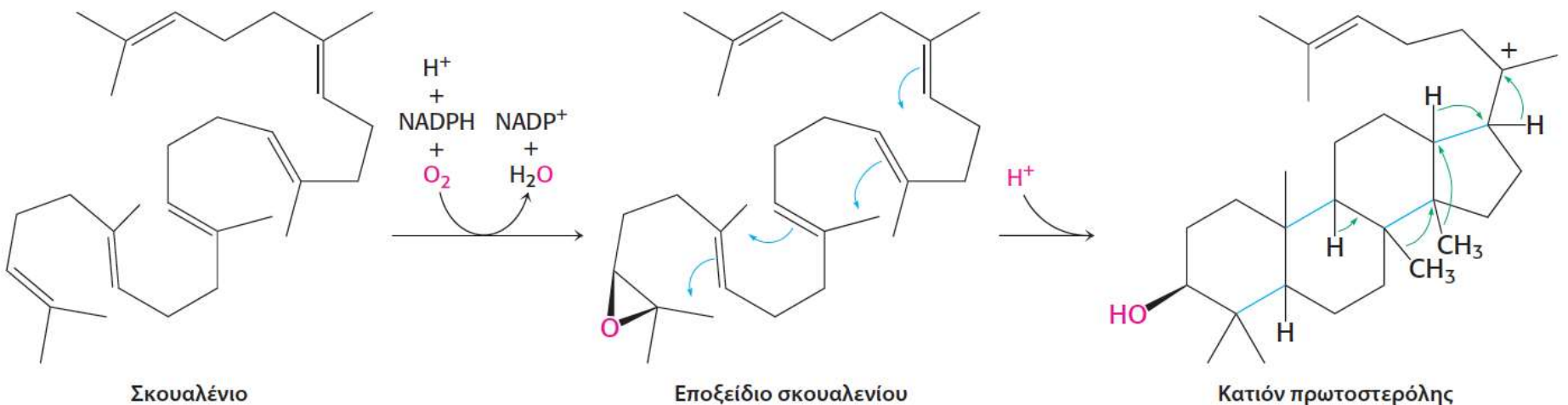
Διαδοχικές συμπυκνώσεις  
 ισοπρενίων  
 $C_5 \rightarrow C_{10} \rightarrow C_{15} \rightarrow C_{30}$

Εκτός από τη χοληστερόλη και τα στεροειδή, από το PP-ισοπρένιο συντίθενται και τα ισοπρενοειδή:

- ουβικινόνη (αναπν. αλυσίδα)
- δολιχόλη (γλυκοπρωτεΐνες)
- αίμη
- φαρνεσυλ/γερανυλ-ομάδες

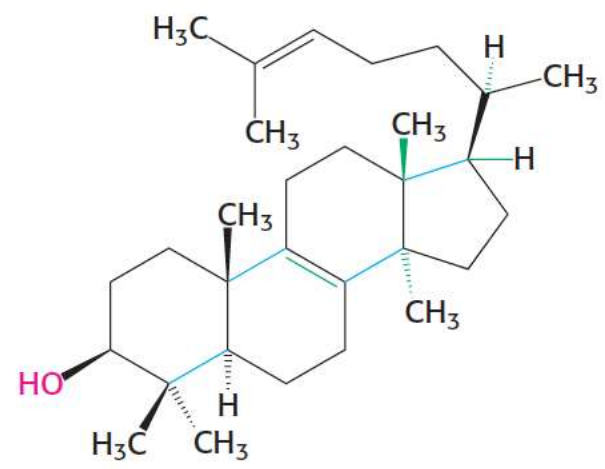
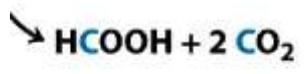


# 3. Κυκλοποίηση του σκουαλενίου



**Cholesterol**

19 βήματα



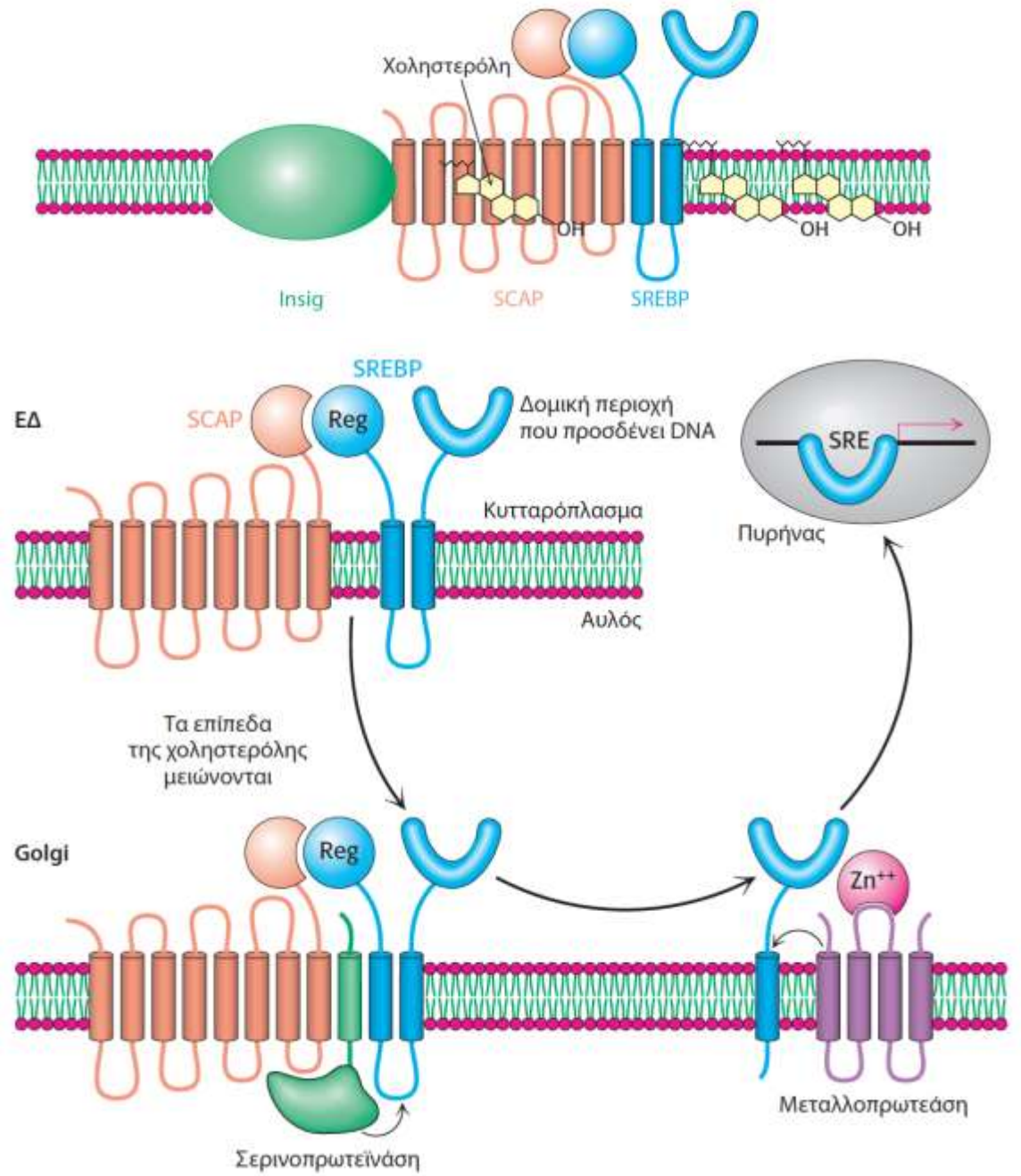
Λανοστερόλη

(18 ακετυλο-CoA + 36 ATP + 16 NADPH)

# Ρύθμιση της σύνθεσης της χοληστερόλης

Η **σύνθεση** και η **δράση** της HMG-CoA αναγωγάσης υπόκειται σε επανατροφοδοτικό έλεγχο από τη χοληστερόλη:

**1. Σύνθεση mRNA:** Ο μεταγραφικός παράγοντας SREBP (sterol regulatory element binding protein), απαραίτητος για τη μεταγραφή του γονιδίου, απελευθερώνεται από τη μεμβράνη και πηγαίνει στον πυρήνα μόνο όταν τα επίπεδα της χοληστερόλης μειώνονται.





## Ρύθμιση της σύνθεσης της χοληστερόλης

- 2. Μετάφραση mRNA:** Αναστέλλεται από χοληστερόλη και μεταβολίτες του μεβαλονικού.
- 3. Αποικοδόμηση πρωτεΐνης:** Η ίδια η πρωτεΐνη, όντας μεμβρανική, αλλάζει διαμόρφωση ανάλογα με τη συγκέντρωση χοληστερόλης στη μεμβράνη και γίνεται περισσότερο ευάλωτη σε αποικοδόμηση.
- 4. Ρύθμιση ενζυμικής δραστηριότητας:** Μία AMP-εξαρτώμενη κινάση απενεργοποιεί την HMG-CoA αναγωγή με φωσφορυλίωση όταν το ενεργειακό φορτίο του κυττάρου είναι χαμηλό (όπως γίνεται με την καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA που ρυθμίζει το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων)

**Συνολικά:** η σύνθεση χοληστερόλης αναστέλλεται όταν υπάρχει αρκετή από τη διαίτα και το αντίθετο.

**Φαρμακολογική ρύθμιση:** Ουσίες όπως οι στατίνες (Iovostatin/mevacor) είναι συναγωνιστικοί αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Έτσι τα κύτταρα δεν συνθέτουν χοληστερόλη με αποτέλεσμα να την παίρνουν από την κυκλοφορία μειώνοντας τα επίπεδά της

# Σύνοψη: Σύνθεση σφιγγολιπιδίων & Χοληστερόλης

Σύνθεση σφιγγολιπιδίων

Σύνθεση σφιγγοσίνης

Σύνθεση κεραμιδίου, σφιγγομυελίνης, κερεβροζιτη και γαγγλιοζιτών

Σφιγγολιπιδώσεις

Βιοσύνθεση χοληστερόλης

Σύνθεση του μεβαλονικού

Αναγωγή του HMG-CoA

SREBP → mRNA ↑

Χοληστερόλη → mRNA ↓, πρωτεΐνη ↓

Φωσφορυλίωση (AMP)

Στατίνες

Σύνθεση του πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου

Σύνθεση του σκουαλενίου

Κυκλοποίηση του σκουαλενίου