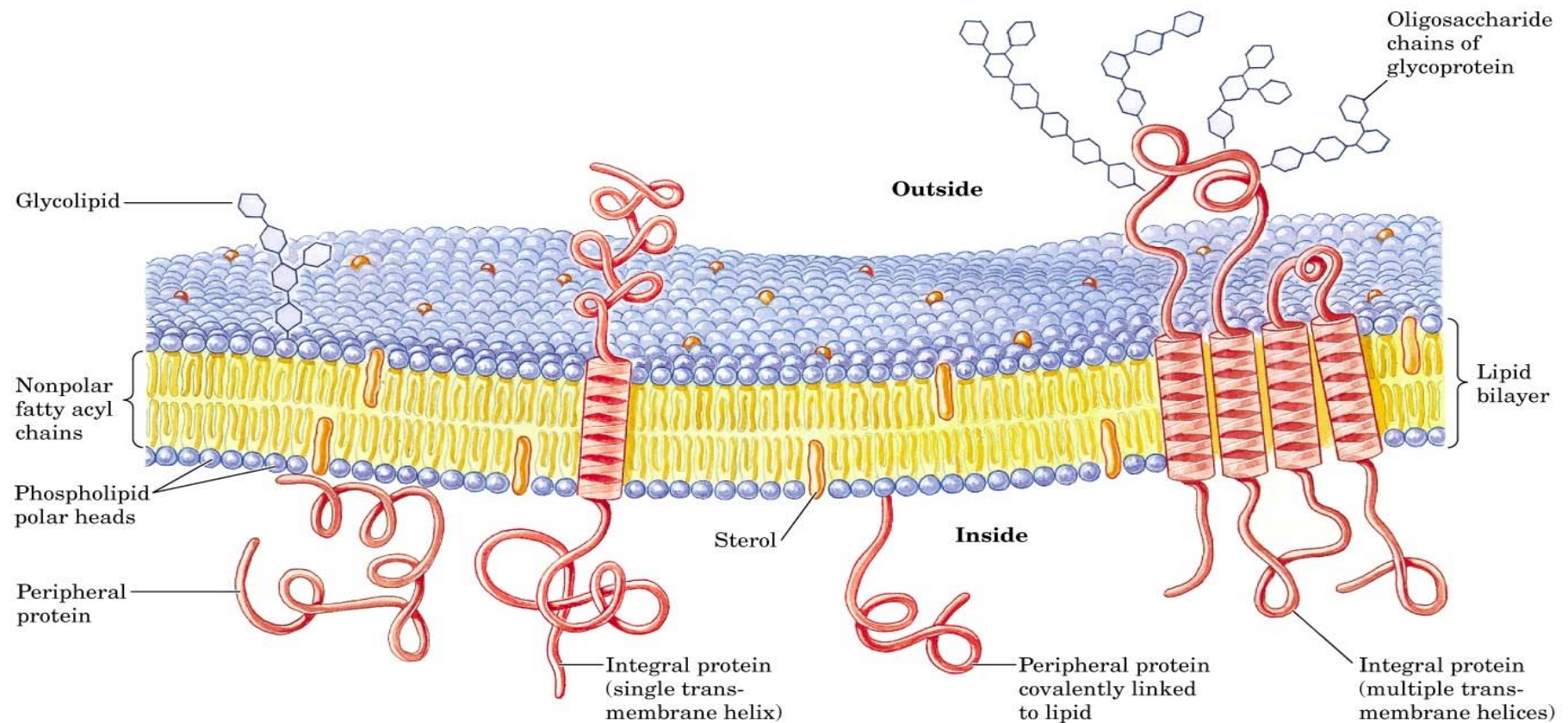


Βιοσύνθεση μεμβρανικών λιπιδίων μεβρανών και στεροειδών

*Βιοσύνθεση φωσφολιπιδίων, σφιγγολιπιδίων,
χοληστερόλης, τριακυλογλυκερολών, στεροειδών
ορμονών*

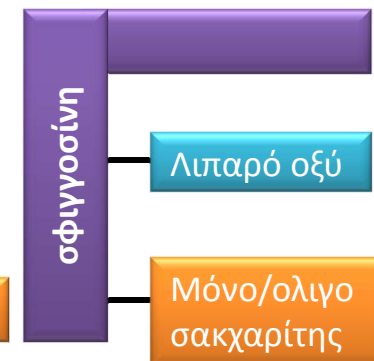
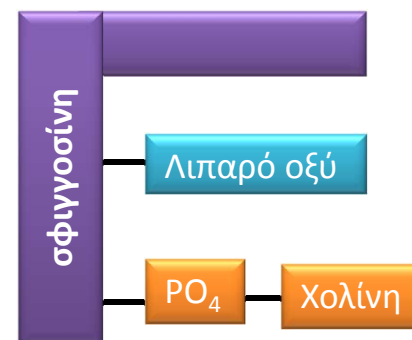
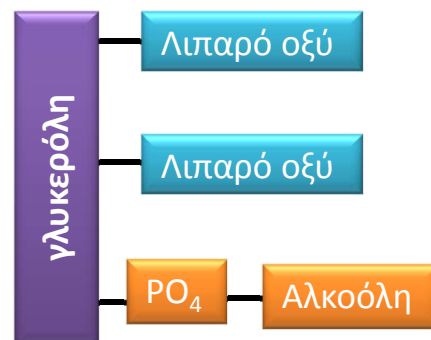
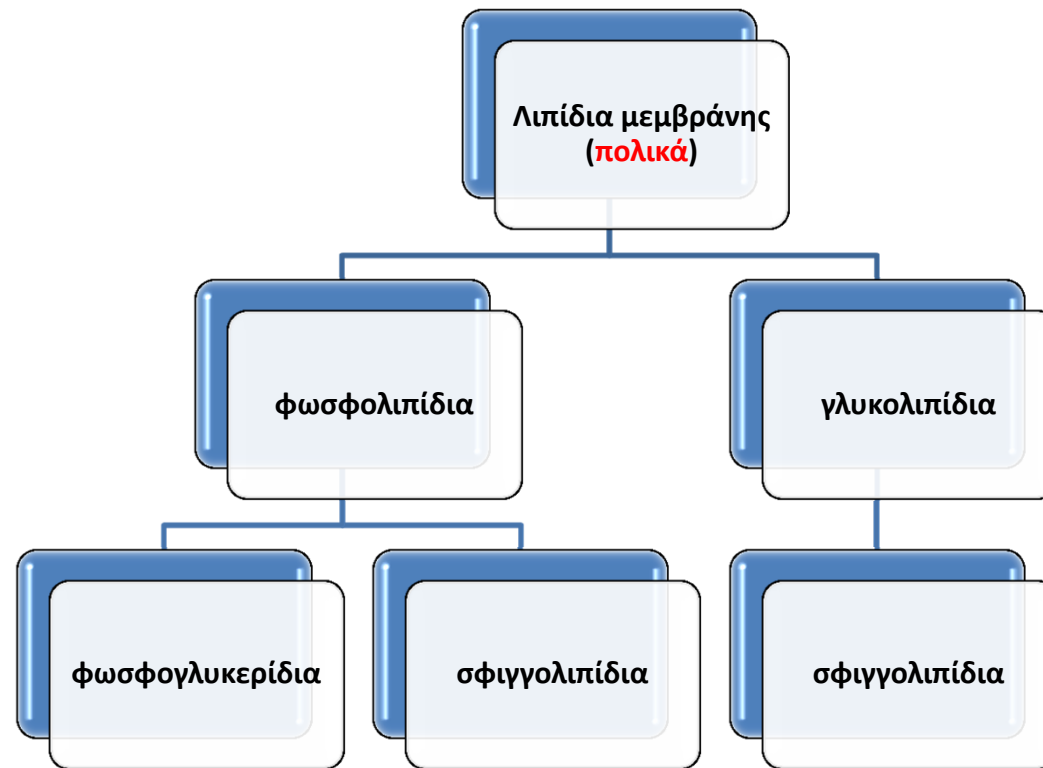
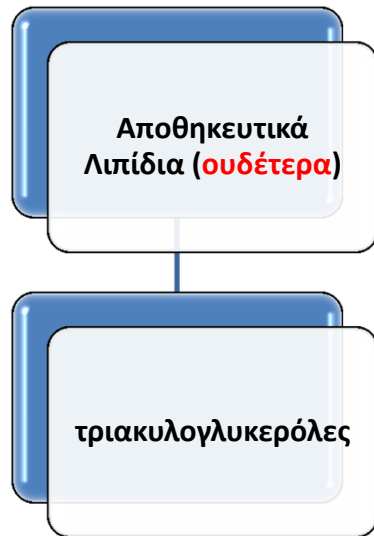
Λιπίδια μεβρανών

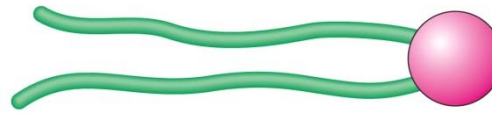
- Φωσφολιπίδια
 - Φωσφογλυκερίδια
 - Σφιγγολιπίδια (μέρος τους)
- Γλυκολιπίδια (Σφιγγολιπίδια)
- Χοληστερόλη



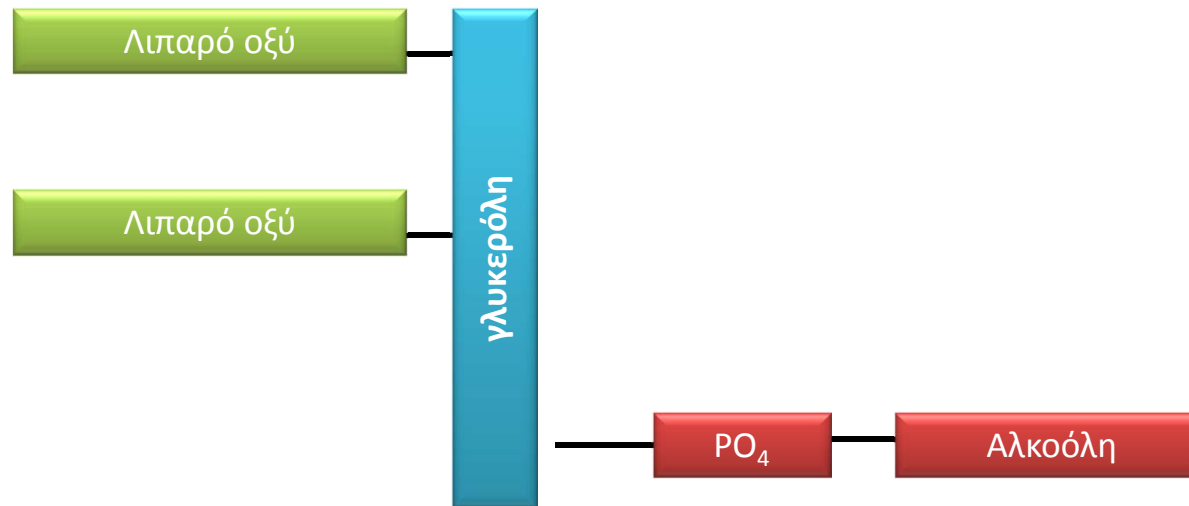
Ρόλοι και χαρακτηριστικά των μεμβρανών

- Απομονώνουν και προστατεύουν χώρους
- Αποτελούν τα όρια των κυττάρων (ή διαμερισμάτων τους). Συνεπώς αποτελούν την υποδομή ή συμμετέχουν σε ποικίλων μορφών λειτουργικότητες
- Είναι καθοριστικές για την επικοινωνία (μεμβρανικοί υποδοχείς)
- Είναι καθοριστικές για τη μεταφορά (μεταφορείς, διάυλοι, συγχώνευση ή το σχηματισμό κυστιδίων)
- Είναι ρευστά δύο διαστάσεων, με ελεγχόμενη ρευστότητα



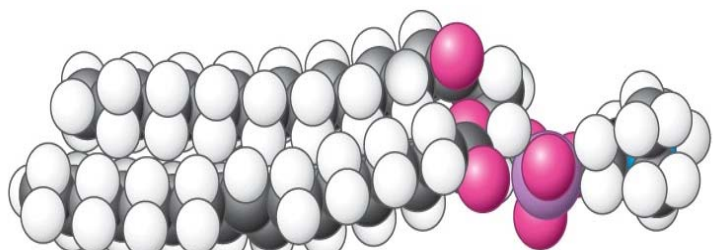


Φωσφολιπίδια



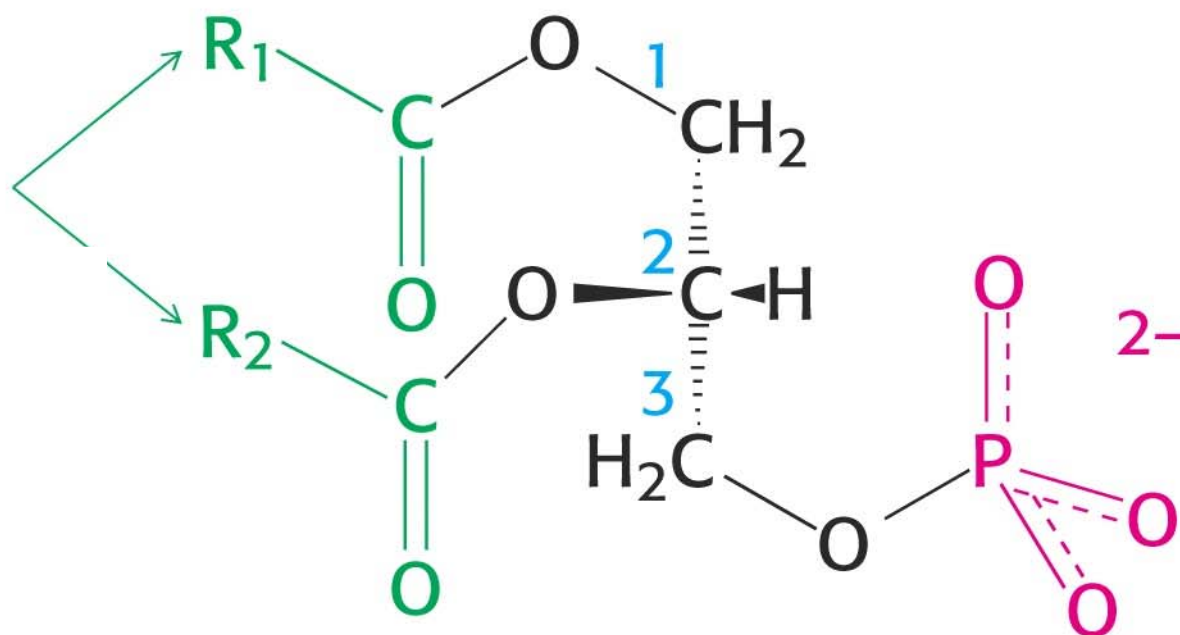
Αποτελούνται από 4 περιοχές:

- **Λιπαρά οξέα** → προσδίδουν υδρόφοβο χαρακτήρα
 - **Γλυκερόλη** (φωσφογλυκερίδια) ή **Σφινγγοσίνη** (σφινγγολιπίδια) (σκελετός με υδρόφοβη και υδρόφιλη περιοχή)
 - **Φωσφορικό**
 - **αλκοόλη**
- } Προσδίδουν υδρόφιλο χαρακτήρα



Φωσφογλυκερίδια

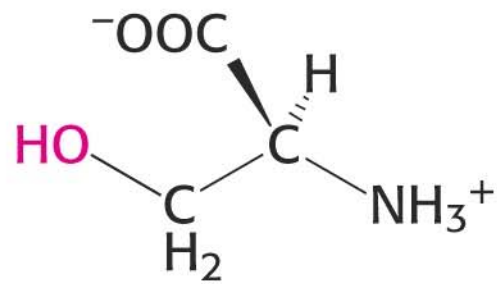
Ακυλομάδες με
υδρογονανθρακικές
αλυσίδες λιπαρών οξέων



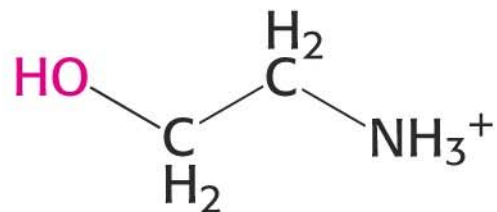
Φωσφατιδικό

(3-φωσφορική διάκυλογλυκερόλη)

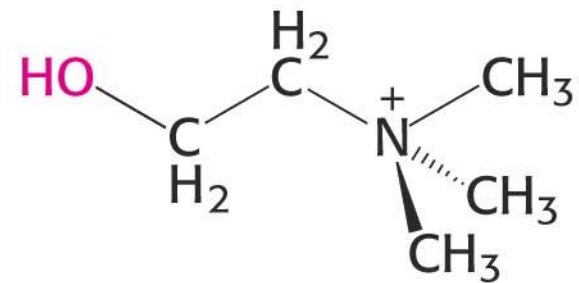
η ένωση με τη φωσφορική ομάδα δίνει μια σειρά από φωσφατίδυλοπαράγωγα και η σύνθεση του αποτελεί **το πρώτο βήμα στη σύνθεση των φωσφολιπιδίων**



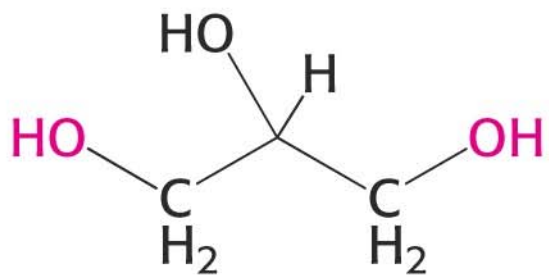
Σερίνη



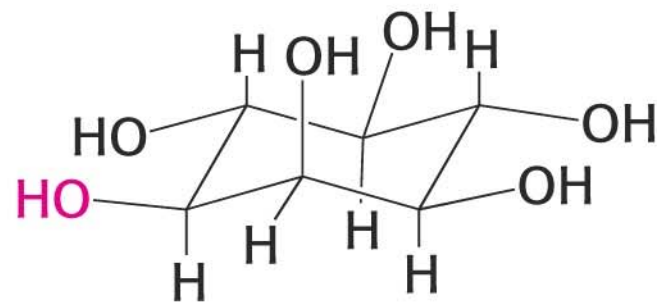
Αιθανολαμίνη



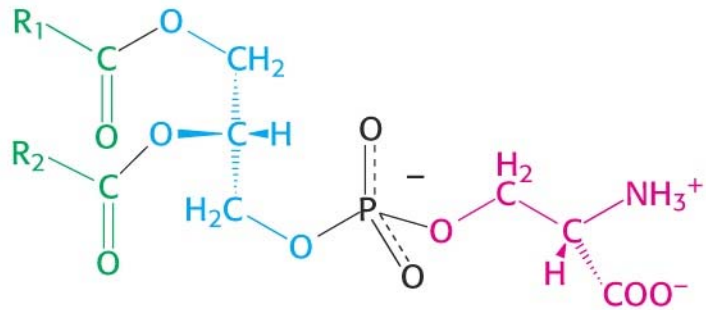
Χολίνη



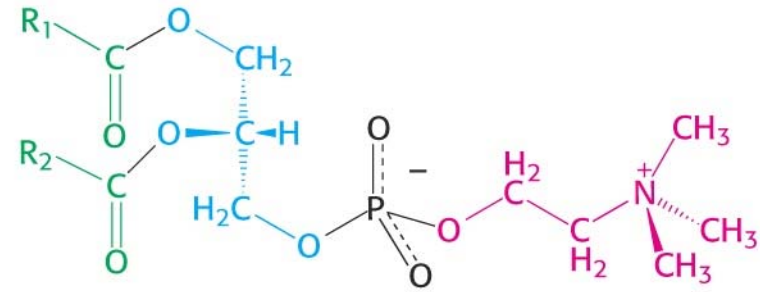
Γλυκερόλη



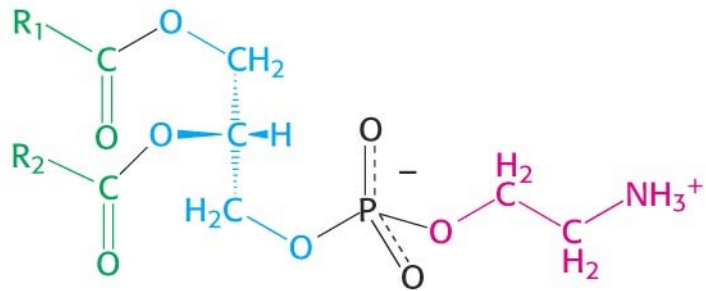
Ινοσιτόλη



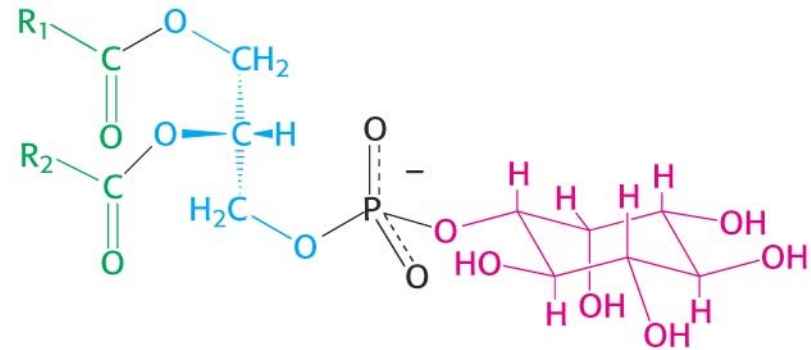
Φωσφατιδυλο σερίνη



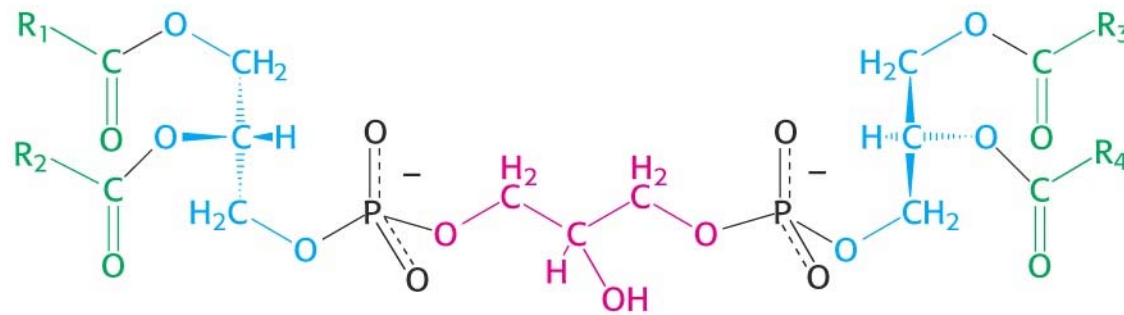
Φωσφατιδυλο χολίνη



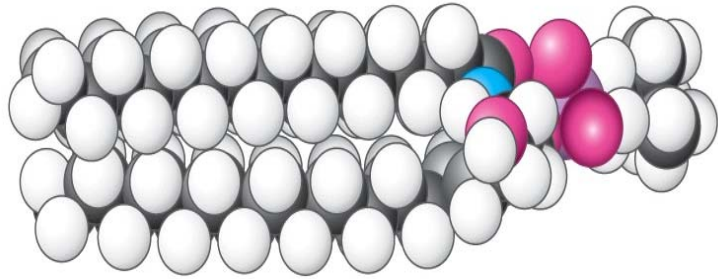
Φωσφατιδυλο αιθανολαμίνη



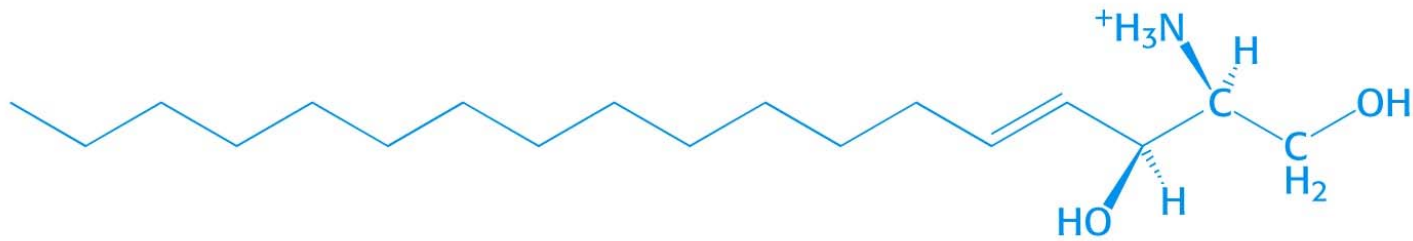
Φωσφατιδυλο ινοσιτόλη



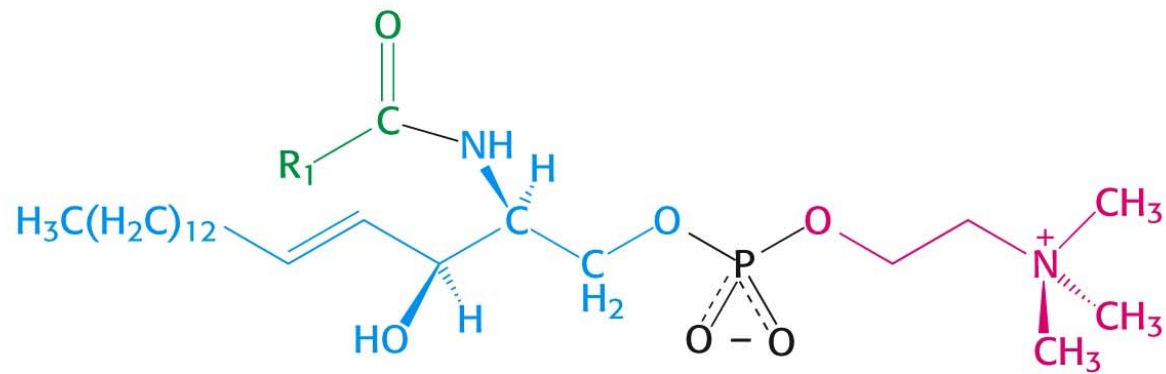
διφωσφατιδυλο γλυκερόλη (cardiolipin)



Σφιγγολιπίδια

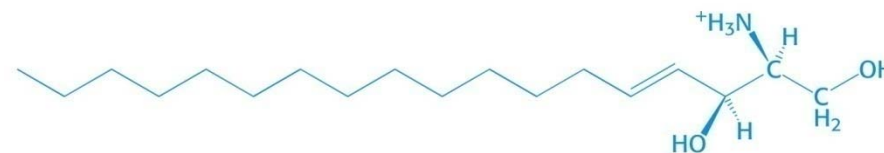


Σφιγγοσίνη

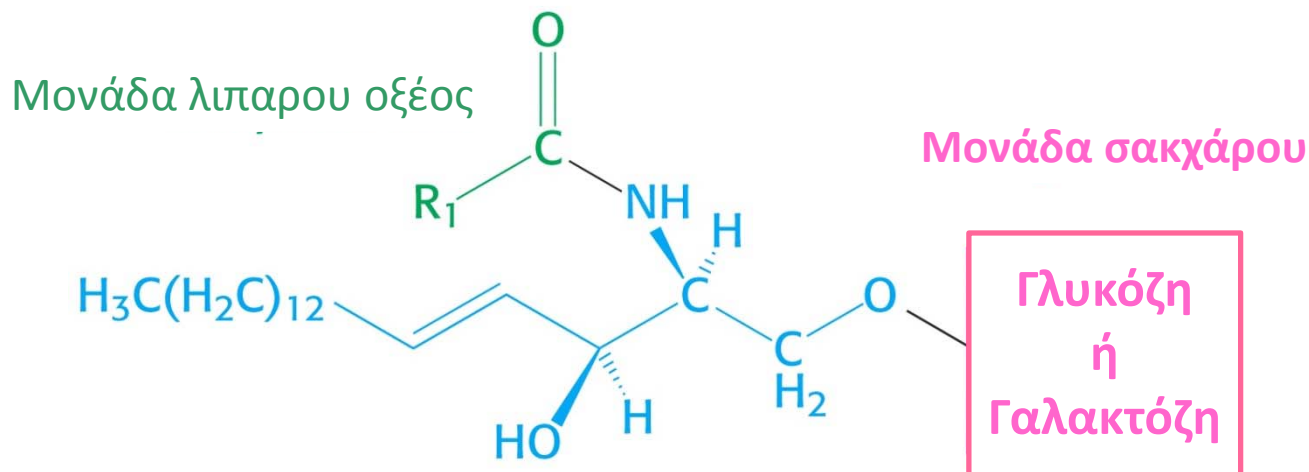


Σφιγγομυελίνη

Γλυκολιπίδια

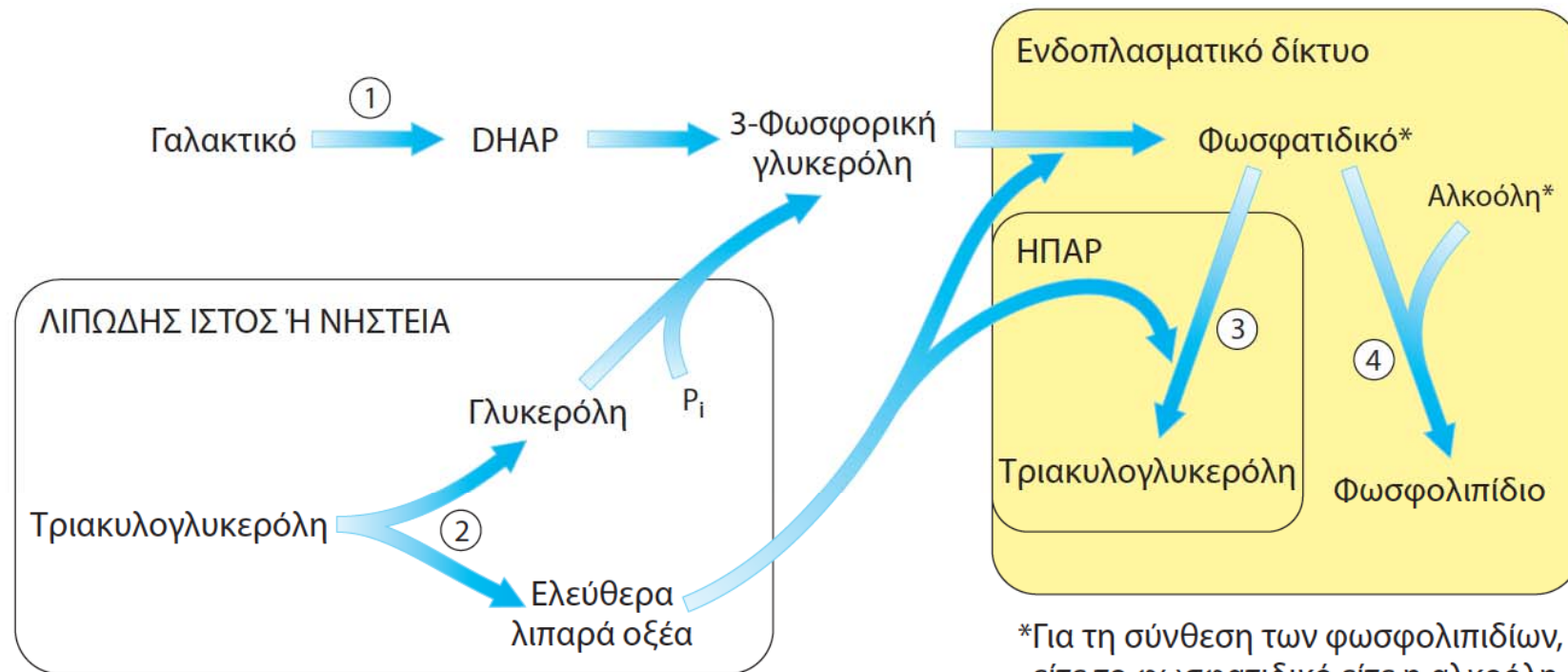


Σφιγγοσίνη



Κερεβροζίτης
(γλυκολιπίδιο)

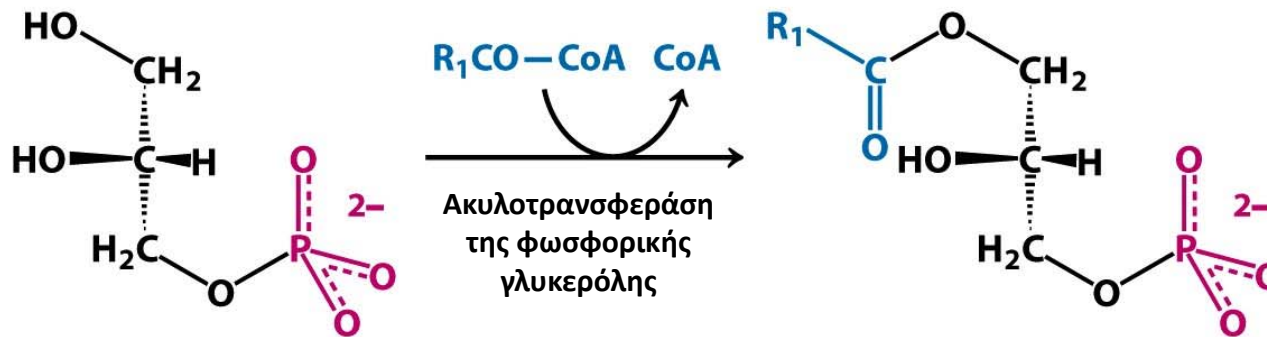
- Προέρχονται από **σφιγγοσίνη**
- Διαφέρουν από τη σφιγγομυελίνη στο ότι αντί για φωσφοχολίνη έχουν ένα ή περισσότερα σάκχαρα
- Προσανατολίζονται τελείως ασύμμετρα με τα κατάλοιπα των σακχάρων στην **εξωτερική πλευρά της μεμβράνης**
- **Κερεβροζίτης, γαγγλιοζίτες** (διακλαδιζόμενη αλυσίδα μέχρι 7 σάκχαρα)



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

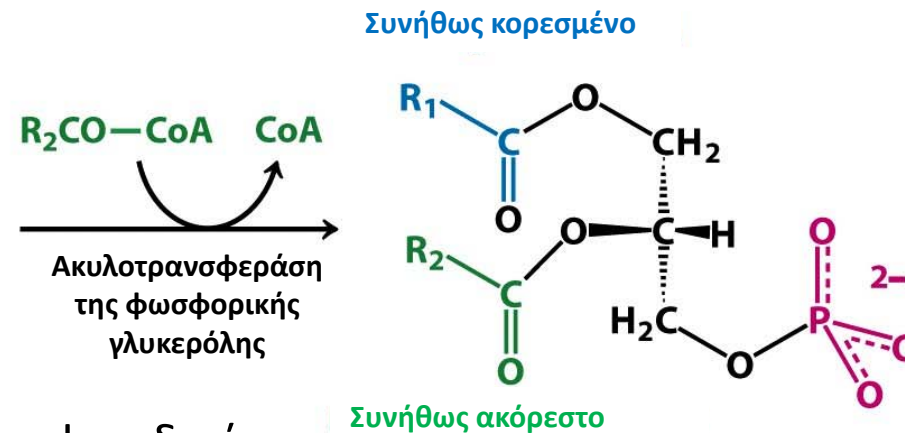
Βιοσύνθεση φωσφογλυκεριδίων και τριάκυλο-γλυκερολών

Κοινή πορεία βιοσύνθεσης μέχρι το σχηματισμό του φωσφατιδικού



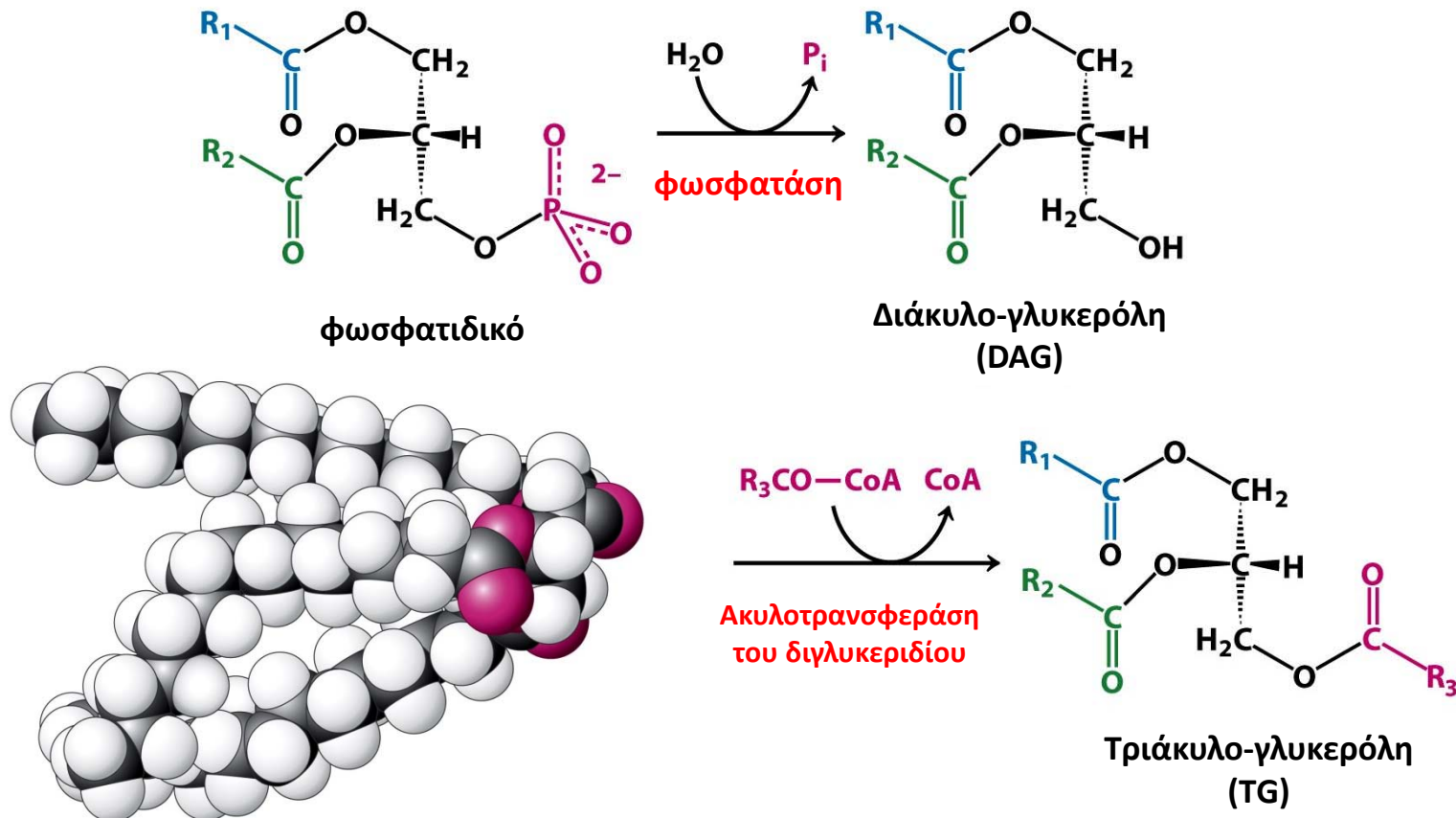
3-φωσφορική γλυκερόλη

Λυσοφωσφατιδικό



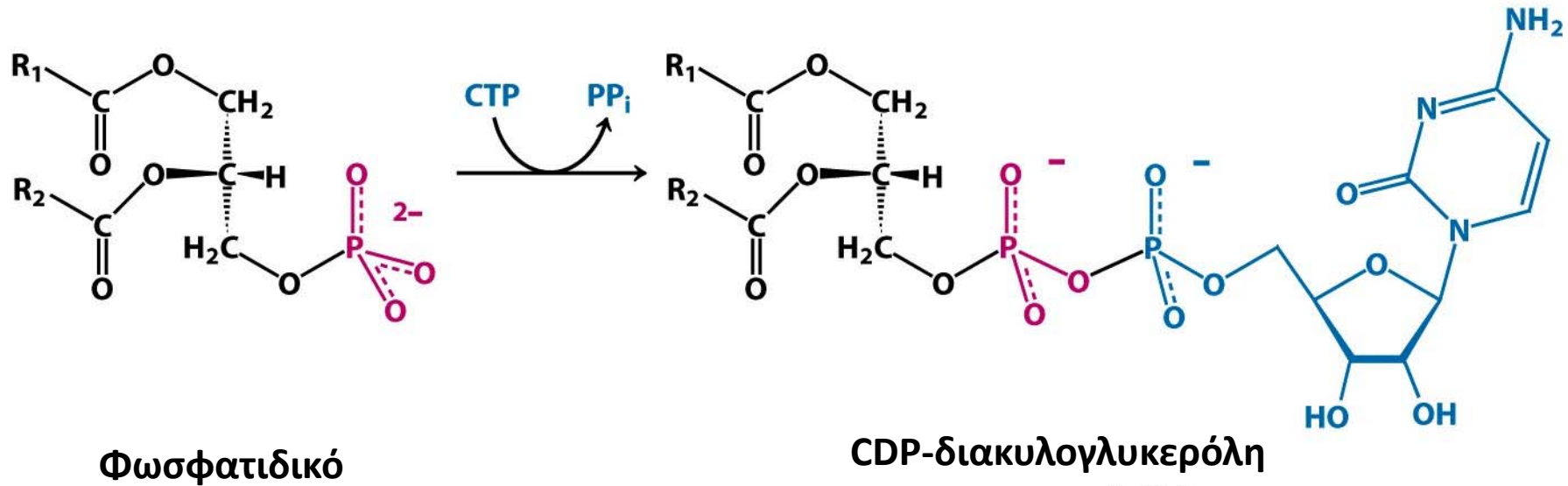
Στα κύτταρα των θηλαστικών, το φωσφατιδικό συντίθεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη.

Βιοσύνθεση τριακυλογλυκερών



Τα ένζυμα της σύνθεσης των TGs είναι συζευγμένα και απαρτίζουν το *ενζυμικό σύμπλεγμα της συνθάσης των τριάκυλογλυκερών* που είναι δεσμευμένο πάνω στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου

Βιοσύνθεση φωσfolιπιδίων: *De novo* σύνθεση από μία ενεργοποιημένη διακυλογλυκερόλη

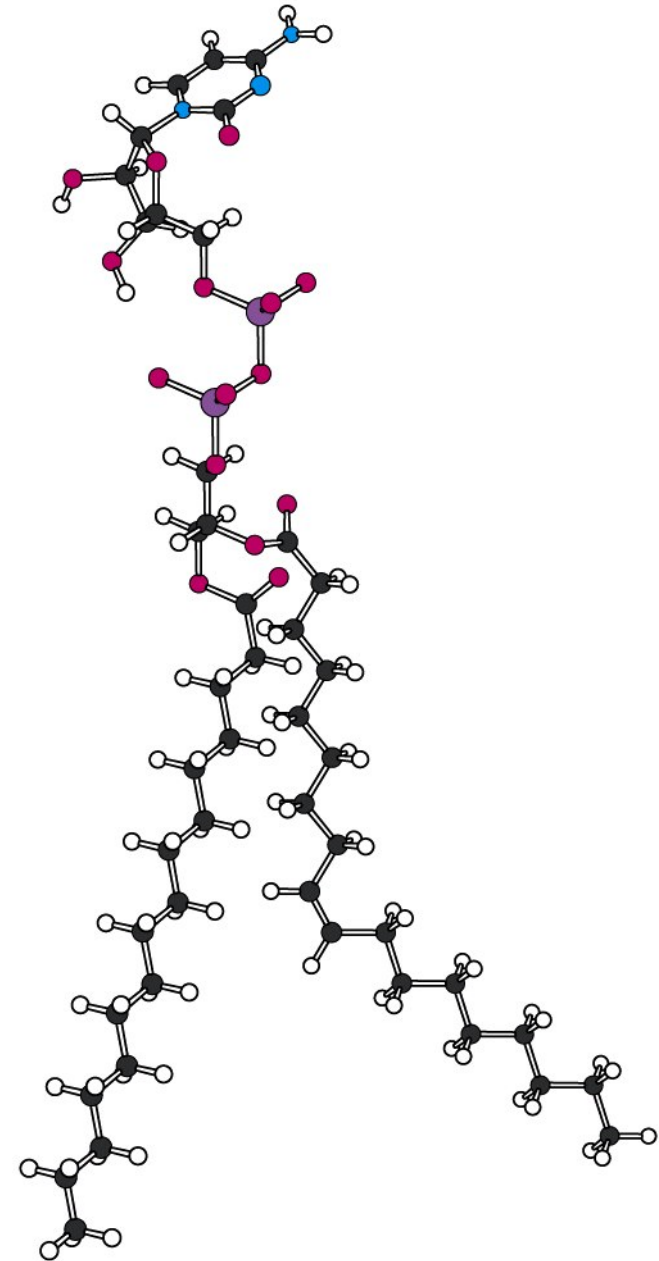


Η βιοσύνθεση πραγματοποιείται μέσω σχηματισμού ενός ενεργού ενδιάμεσου

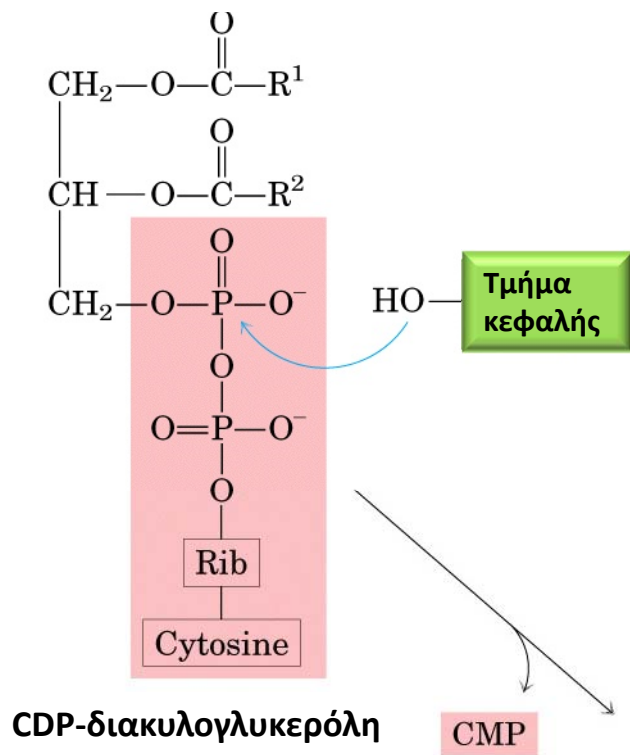
CDP-διακυλογλυκερόλη

Η CDP αποτελεί ένα φορέα υψηλής ενέργειας που χρησιμοποιείται για τη βιοσύνθεση φωσfolιπιδίων.

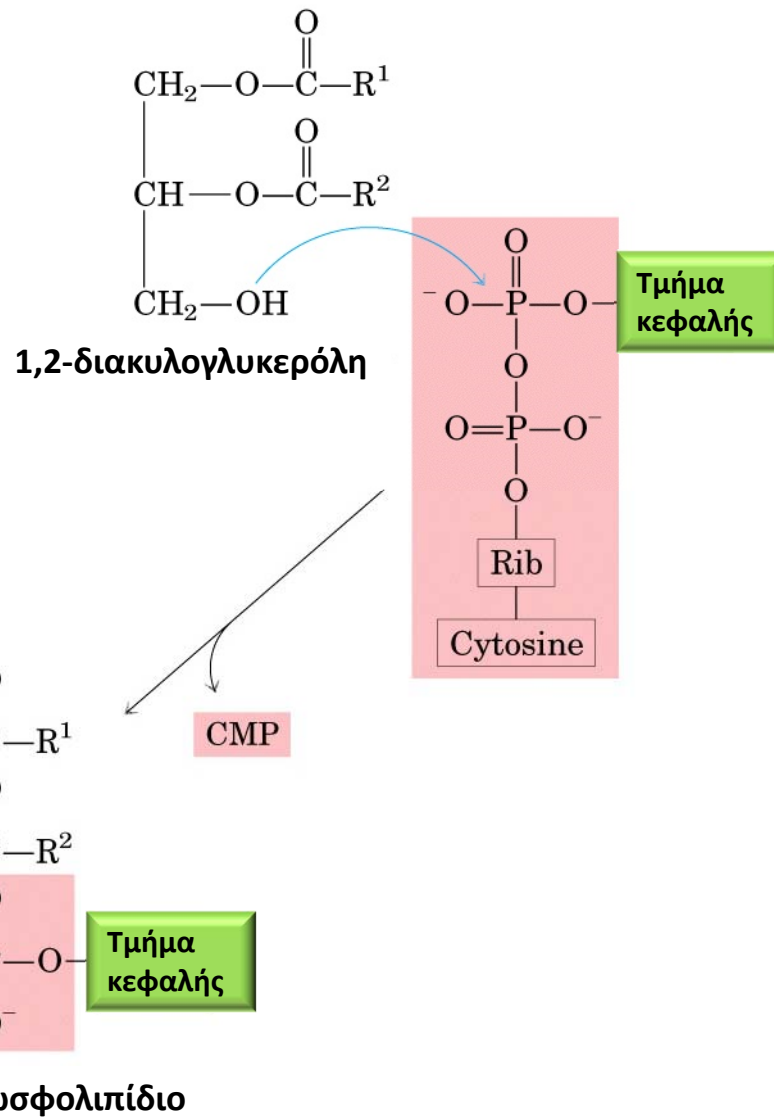
Μπορεί να μεταφέρει το τμήμα της κεφαλής ή το τελικό τμήμα.



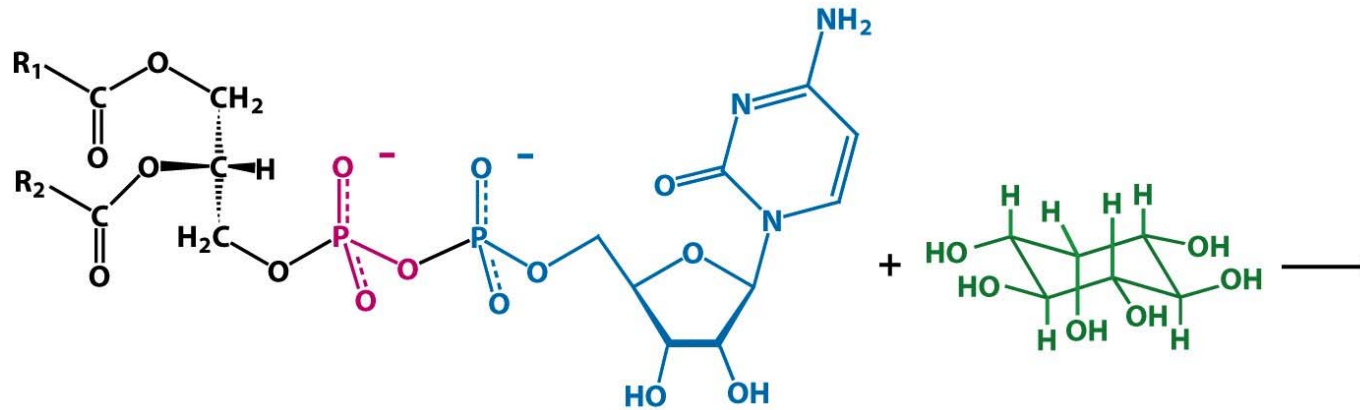
Στρατηγική 1
Ενεργοποίηση της
διακυλογλυκερόλης με CDP



Στρατηγική 2
Ενεργοποίηση του
τμήματος κεφαλής με CDP

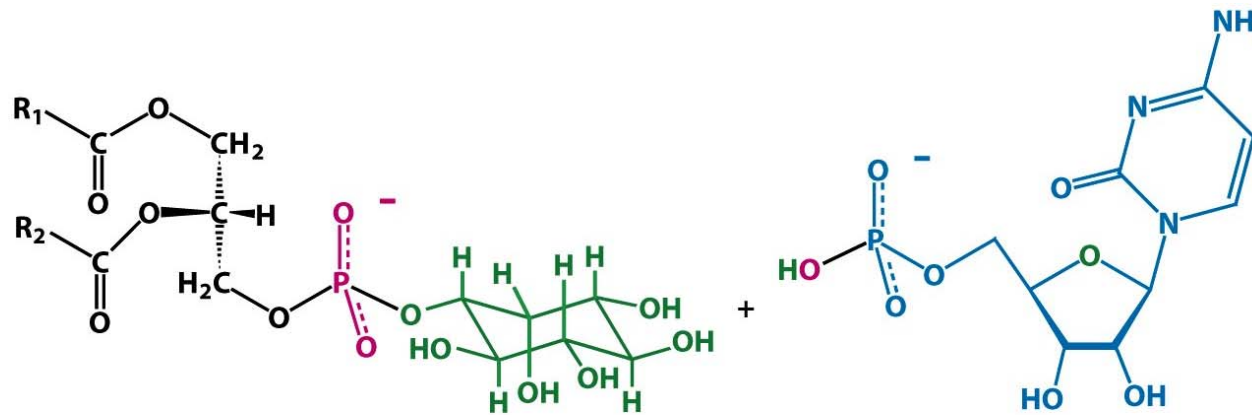


Μεταφέροντας το τελικό τμήμα



CDP-διακυλογλυκερόλη

Ινοσιτόλη

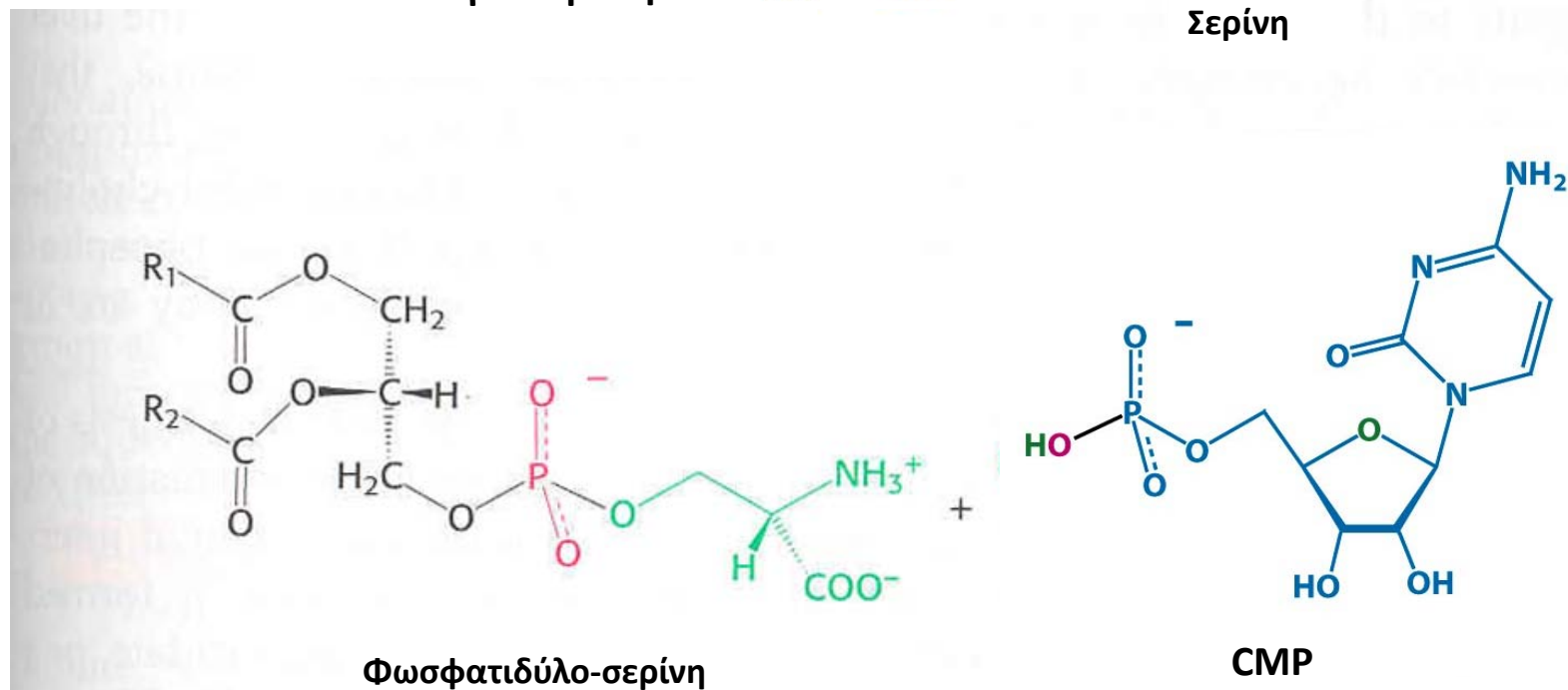
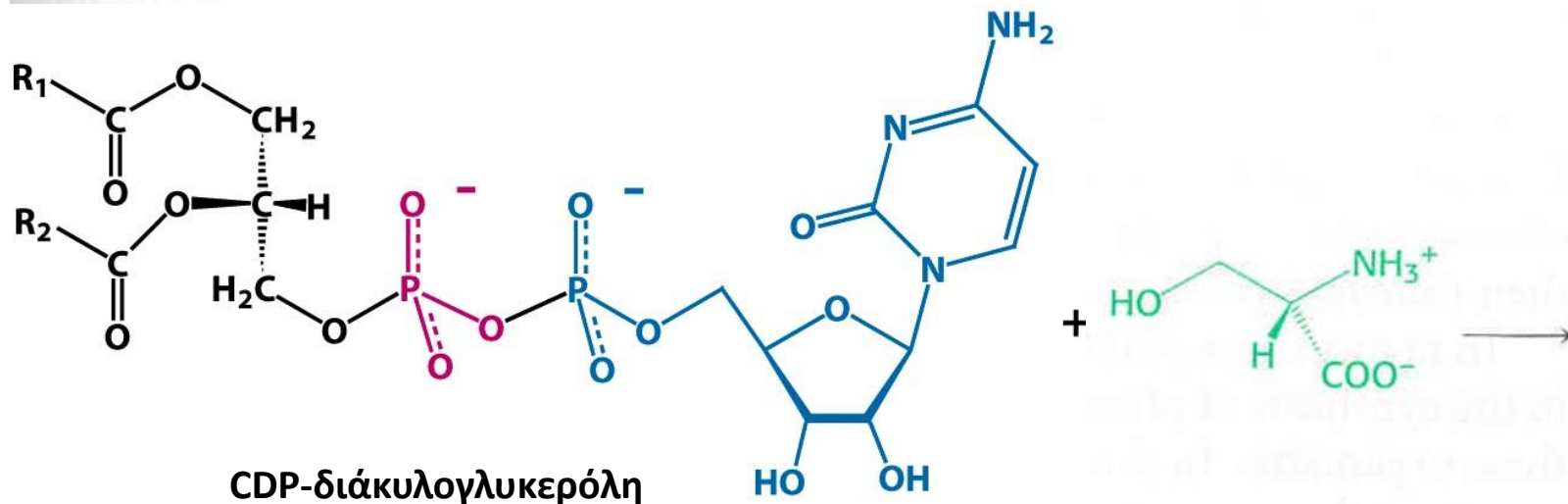


Φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη

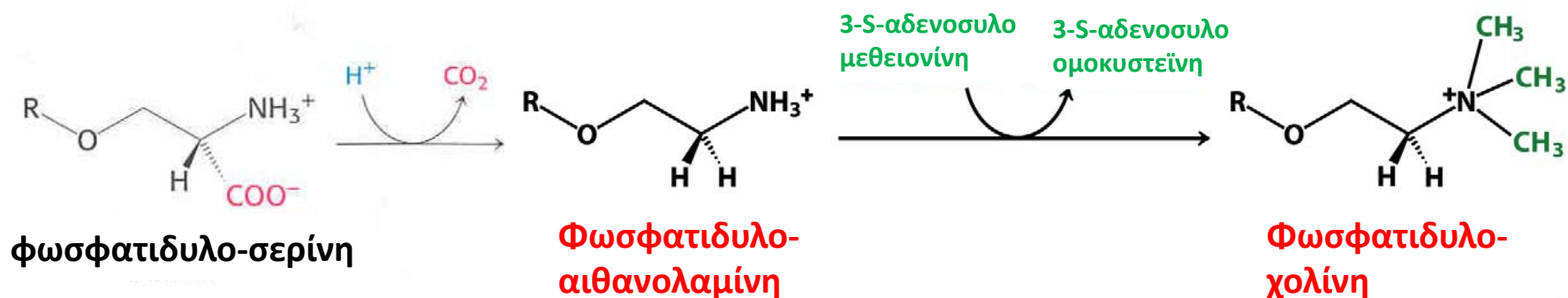
CMP

Βιοσύνθεση φωσφολιπιδίων:

De novo σύνθεση από μία ενεργοποιημένη διακυλογλυκερόλη

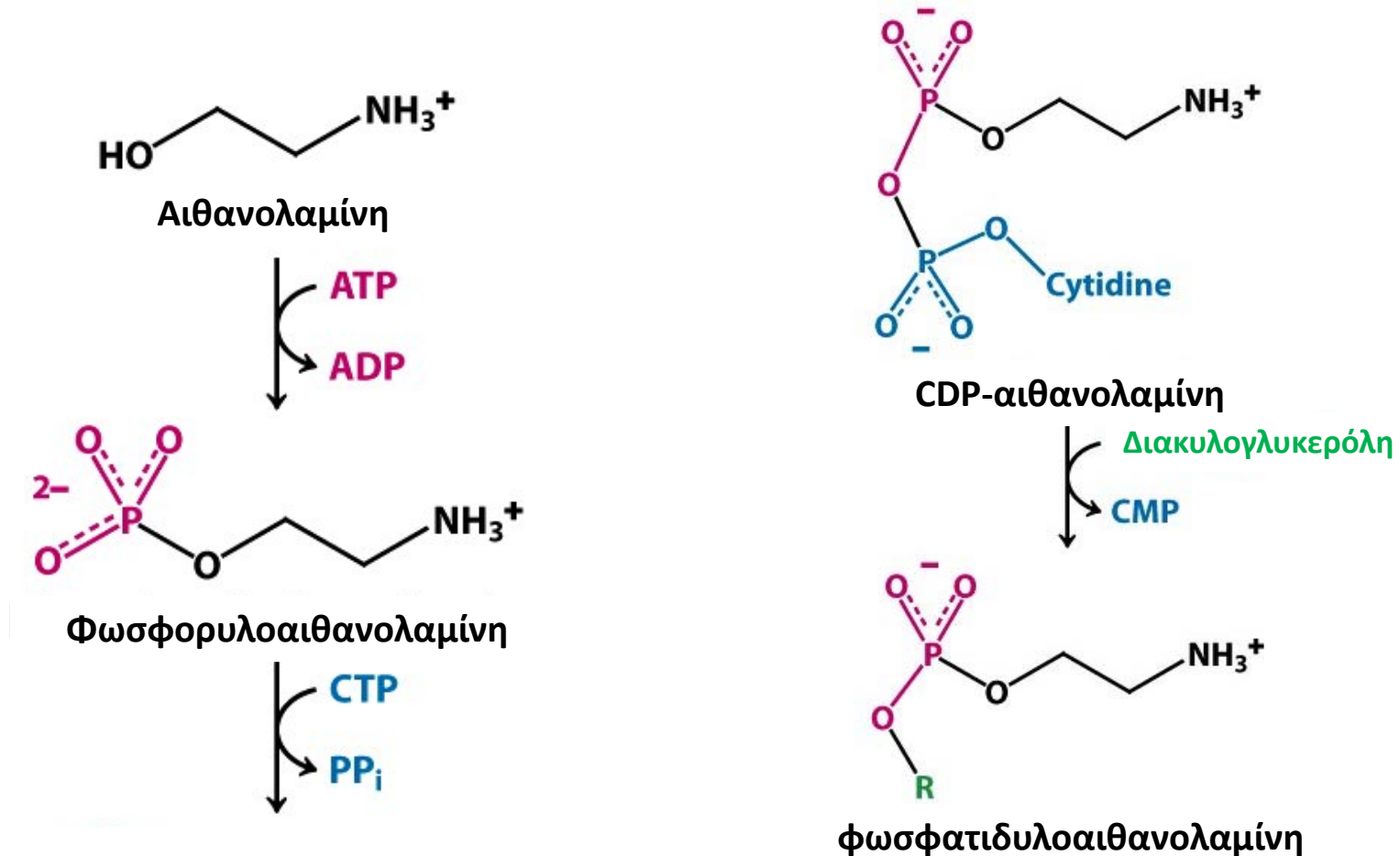


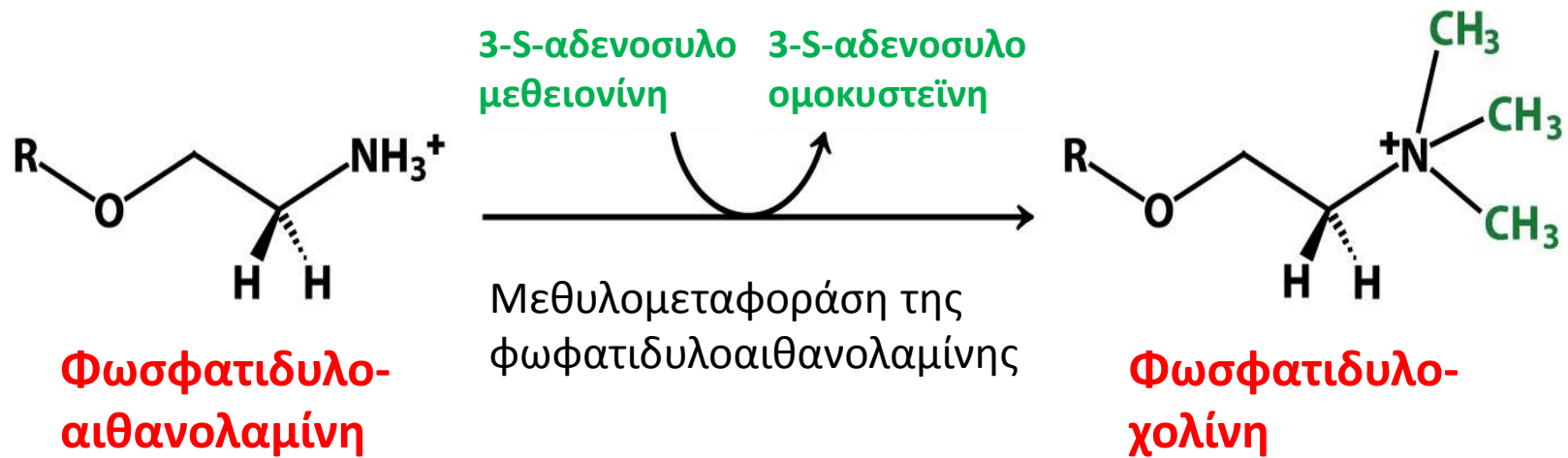
Βιοσύνθεση φωσφολιπιδίων: *De novo* σύνθεση από μία ενεργοποιημένη διακυλογλυκερόλη



Στα βακτήρια η **φωσφατιδυλο-αιθανολαμίνη** και η **φωσφατιδυλο-χολίνη** μπορούν να παραχθούν από τη φωσφατιδυλο-σερίνη με αποκαρβοξυλίωση από ένα ένζυμο που έχει PLP και με την τρεις φορές μεθυλίωση με τη χρησιμοποίηση του SAM.

Άλλη οδός βιοσύνθεσης φωσφογλυκεριδίων (θηλαστικά) : Βιοσύνθεση από ενεργοποιημένη αλκοόλη και διακυλο-γλυκερόλη





Έτσι η φωσφατιδυλοχολίνη μπορεί να παραχθεί από δύο ξεχωριστές πορείες εξασφαλίζοντας πως το φωσφολιπίδιο αυτό μπορεί να συντεθεί και ακόμη και αν τα συστατικά μιας πορείας υπάρχουν σε περιορισμένες ποσότητες.

Άλλη οδός βιοσύνθεσης φωσφογλυκεριδίων : Βιοσύνθεση από ενεργοποιημένη αλκοόλη και διακυλο-γλυκερόλη

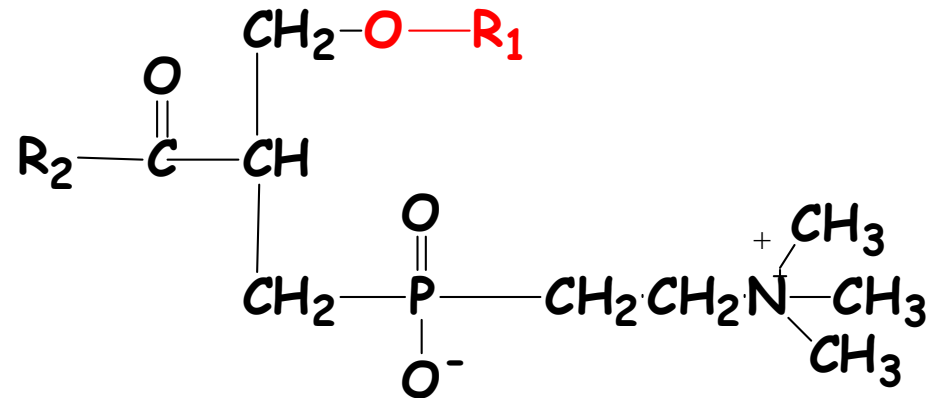
Στα θηλαστικά, μία πορεία που χρησιμοποιεί χολίνη από τις τροφές, τερματίζεται με τη σύνθεση της φωσφατιδυλοχολίνης. Στην περίπτωση αυτή, η χολίνη ενεργοποιείται με μία σειρά αντιδράσεων ανάλογων με εκείνους που λαμβάνουν χώρα κατά την ενεργοποίηση της αιθανολαμίνης.

Στο ήπαρ υπάρχει η *μεθυλοτρανσφεράση της φωσφατιδυλο-αιθανολαμίνης* που συνθέτει φωσφατιδυλοχολίνη από τη φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη μέσω της μεθυλίωσης της αιθανολαμίνης.

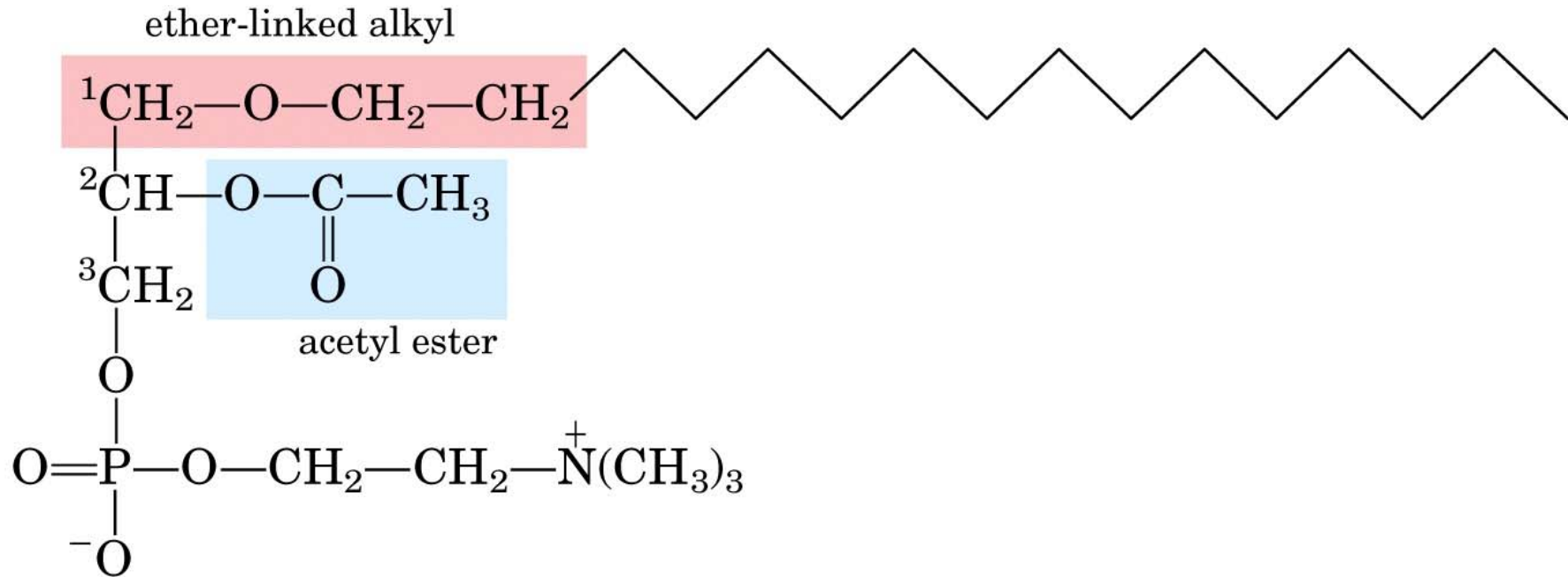
Έτσι η φωσφατιδυλοχολίνη μπορεί να συντεθεί από δύο ξεχωριστές πορείες εξασφαλίζοντας πως το φωσφολιπίδιο μπορεί να παραχθεί ακόμη και αν τα συστατικά μιας πορείας υπάρχουν σε περιορισμένες ποσότητες.

Αιθεροφωσφολιπίδια

- Αντί για άκυλο-ομάδα έχουν **αιθερομάδα στον C₁**.
- Προέρχονται από φωσφορική διυδρόξυ-ακετόνη
- Παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF)
- Πλασμαλογόνα (ακόρεστη ακυλομάδα στον C₁ - **R₁**)



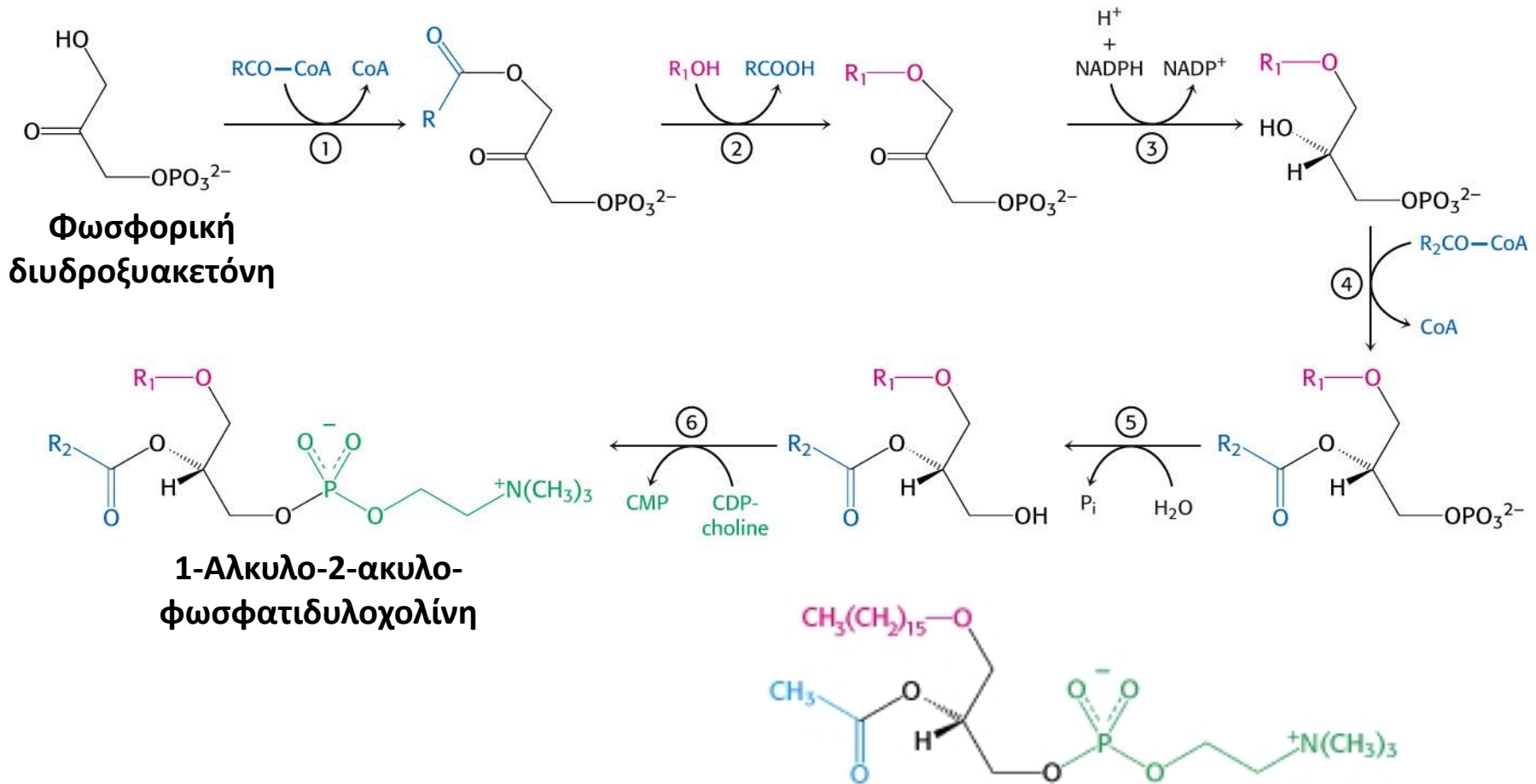
Πλασμαλογόνα

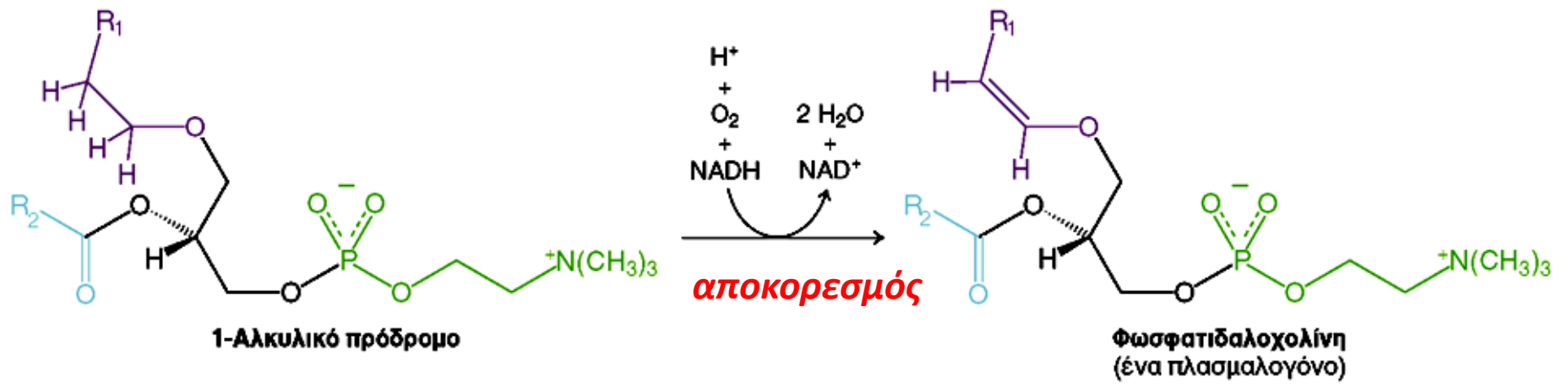


Φωσφατιδαλο-χολίνη

- Στη θέση C1 υπάρχει ένας **αιθερικός** δεσμός με α, β **ακόρεστη** αλυσίδα
- Η δράση των περισσότερων πλασμαλογόνων δεν είναι απόλυτα κατανοητή

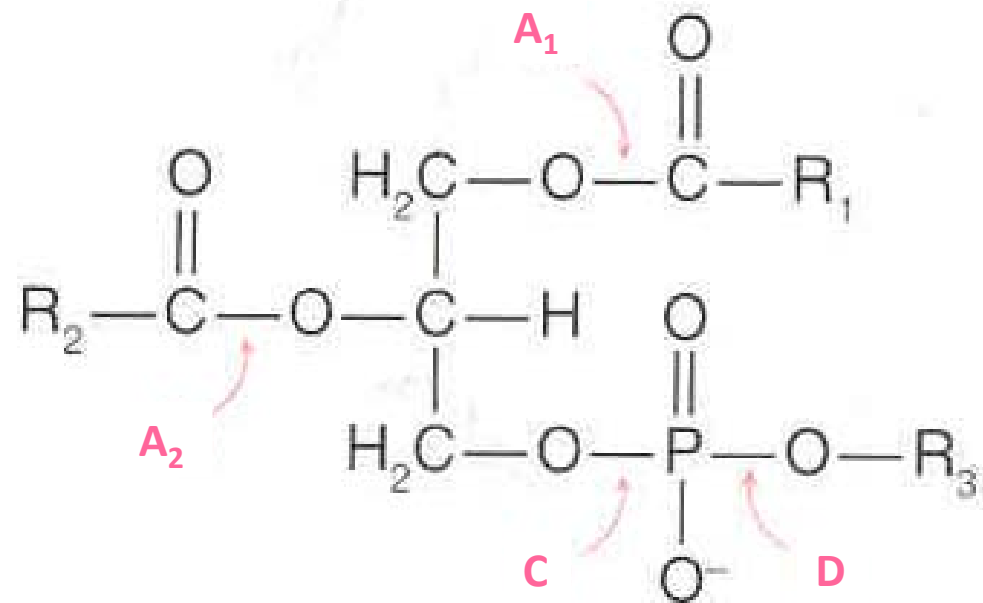
Τα πλασμαλογόνα και άλλα αιθεροφωσfolιπίδια συντίθενται από φωσφορική διυδροξυακετόνη



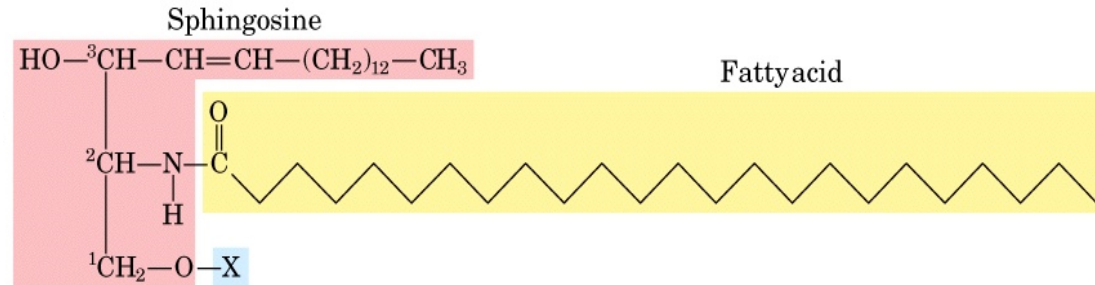


Τα φωσφολιπίδια ενεργοποιούνται από εξειδικευμένες **φωσφολιπάσες**

- Ταξινόμηση με βάση το δεσμό που διασπούν
- Φωσφολιπάση A₂ κύριο συστατικό δηλητηρίου φιδιών
- Πεπτικά ένζυμα
- Ελευθέρωση μορίων που δρουν σαν μεταγωγείς σημάτων

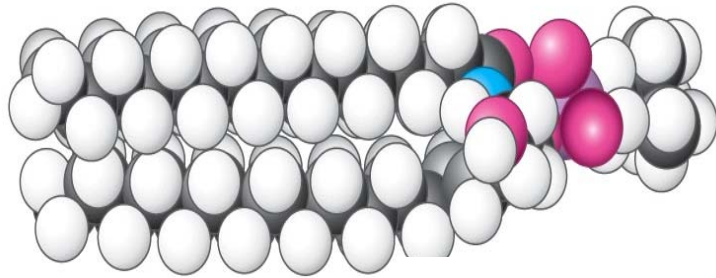


Σφιγγολιπίδια γλυκολιπίδια

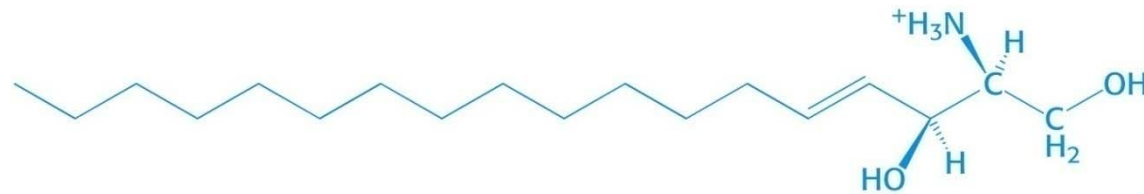


Η πιο αξιοσημείωτη λειτουργία που αποδίδεται στα σφιγγολιπίδια είναι ο ρόλος τους ως μία πηγή δεύτερων αγγελιοφόρων.

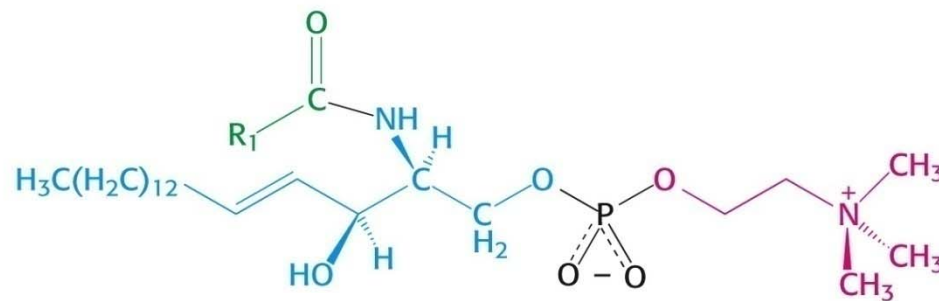
Name of sphingolipid	Name of X	Formula of X
Ceramide	—	— H
Sphingomyelin	Phosphocholine	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{O}^- \end{array}$
Neutral glycolipids Glucosylcerebroside	Glucose	
Lactosylceramide (a globoside)	Di-, tri-, or tetrasaccharide	
Ganglioside GM2	Complex oligosaccharide	



Σφιγγολιπίδια



σφιγγοσίνη



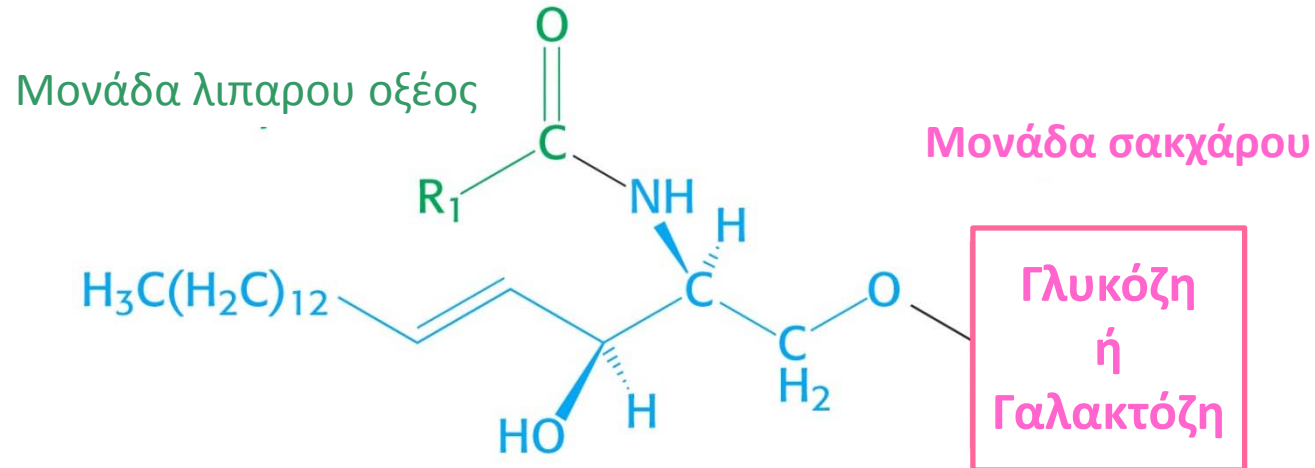
σφιγγομυελίνη

- Βασικά συστατικά των μεμβρανών
- Προκύπτουν από C18 αμινοαλκοόλες (sphingosine)
- Ο διπλός δεσμός στη σφιγγοσίνη έχει **trans** διαμόρφωση

Γλυκολιπίδια



σφιγγοσίνη

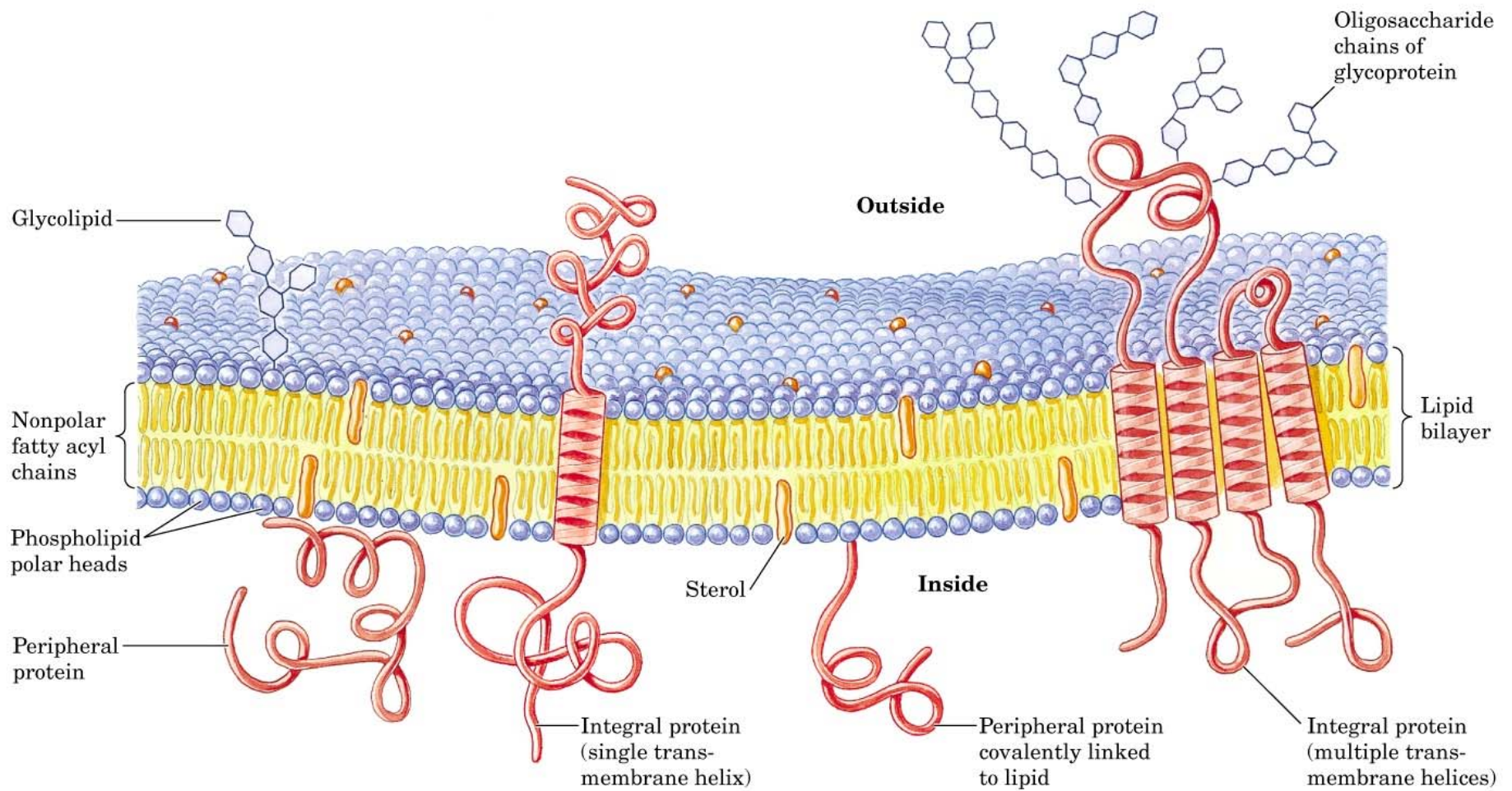


Κερεβροζίτης
(γλυκολιπίδιο)

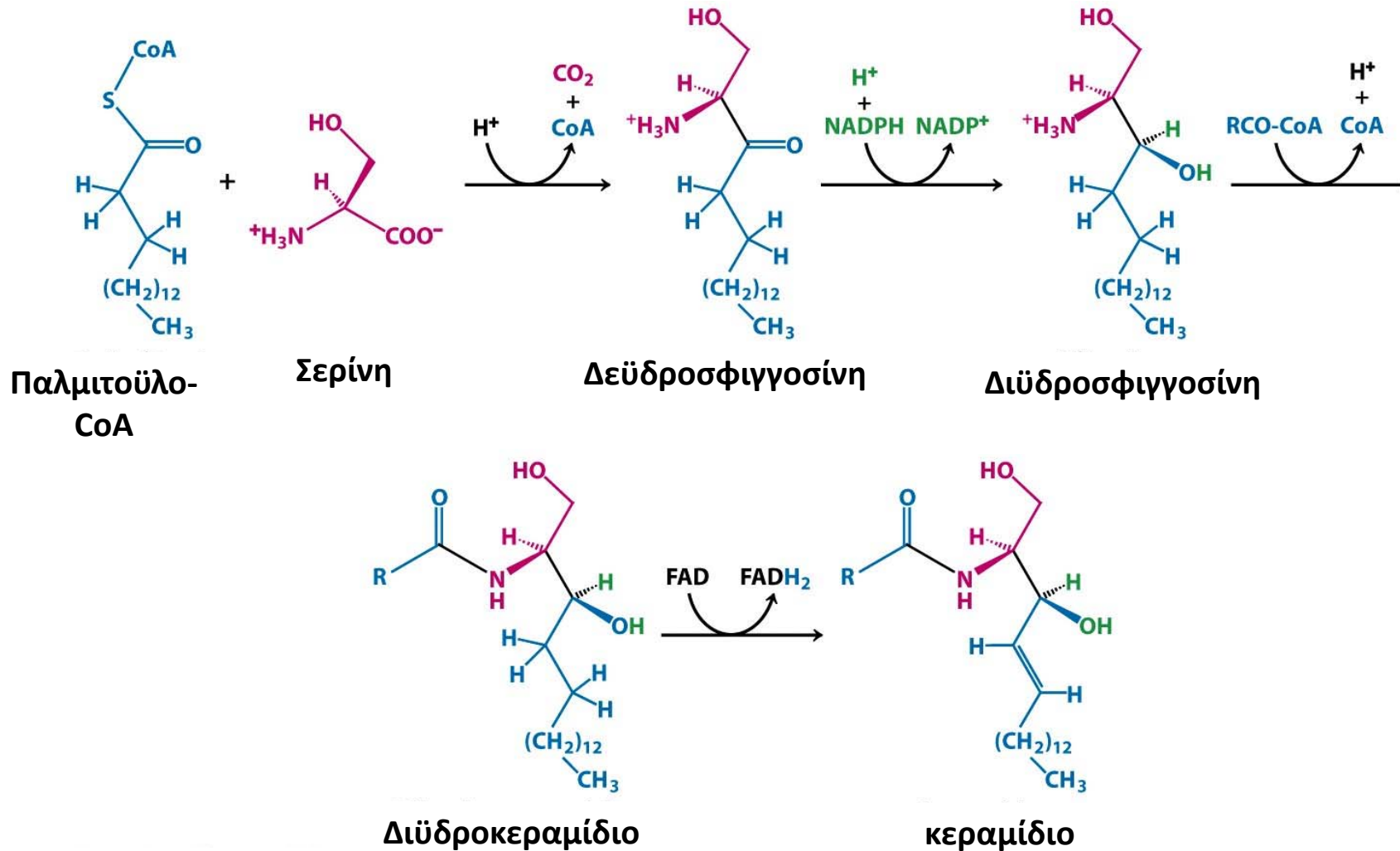
- Προέρχονται από σφιγγοσίνη
- Διαφέρουν από τη σφιγγομυελίνη στο ότι αντί για φωσφοχολίνη έχουν ένα ή περισσότερα σάκχαρα
- Προσανατολίζονται τελείως ασύμμετρα με τα κατάλοιπα των σακχάρων στην εξωτερική πλευρά της μεμβράνης
- Κερεβροζίτης, γαγγλιοζίτες (διακλαδιζόμενη αλυσίδα μέχρι 7 σάκχαρα)

Ο “αινιγματικός” ρόλος των σφιγγολιπιδίων

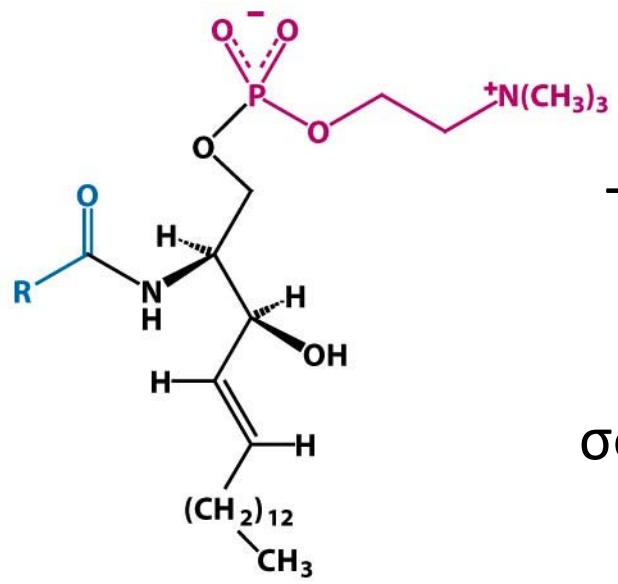
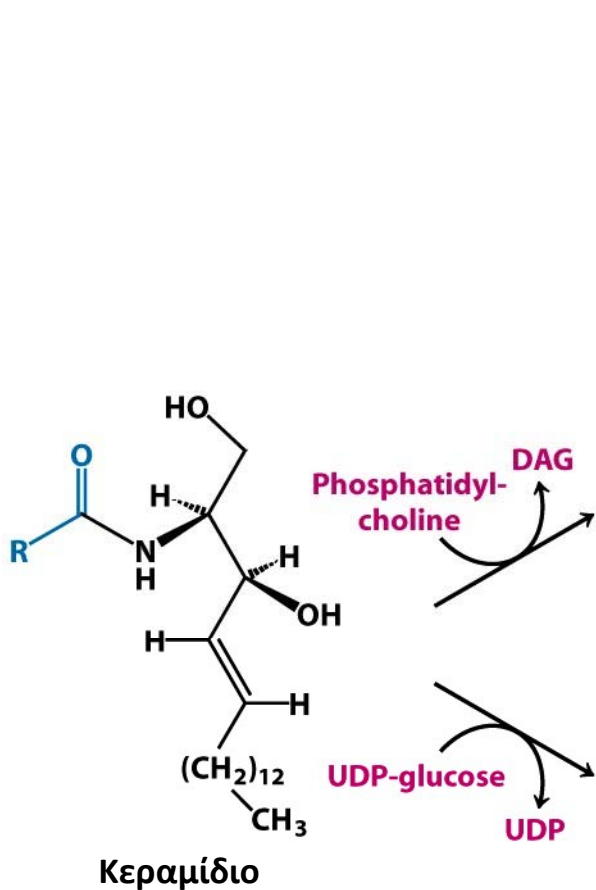
- ❖ Φαίνεται ότι καθορίζουν την ταυτότητα του κυττάρου που τα έχει στην επιφάνειά του - και πιθανόν να αποτελούν κάποιες φορές αναγνωρίσιμα σήματα για παρακείμενα κύτταρα
- ❖ Η διάσπασή τους ίσως ελευθερώνει μόρια-σήματα
- ❖ Έχει διαλευκανθεί η εξειδίκευση μόνο λίγων σφιγγολιπιδίων
- ❖ Στην διαφοροποίηση των κυττάρων (και μάλιστα σε καρκινικές καταστάσεις) το είδος των σφιγγολιπιδίων της μεμβράνης αλλάζει
- ❖ Περισσότερα από **60 σφιγγολιπίδια** έχουν χαρακτηριστεί μέχρι σήμερα για τον άνθρωπο
- ❖ (Οι ομάδες αίματος A, B, O καθορίζονται από σφιγγολιπίδια)



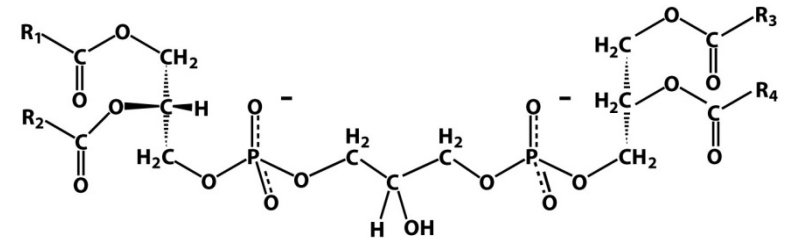
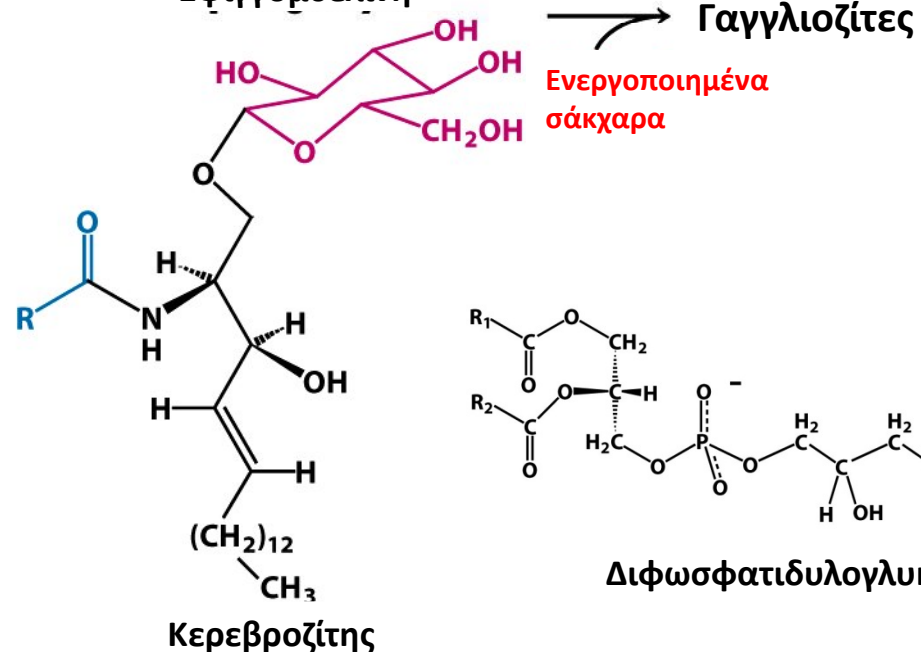
Η σφιγγοσίνη παράγεται από το παλμιτούλο-CoA



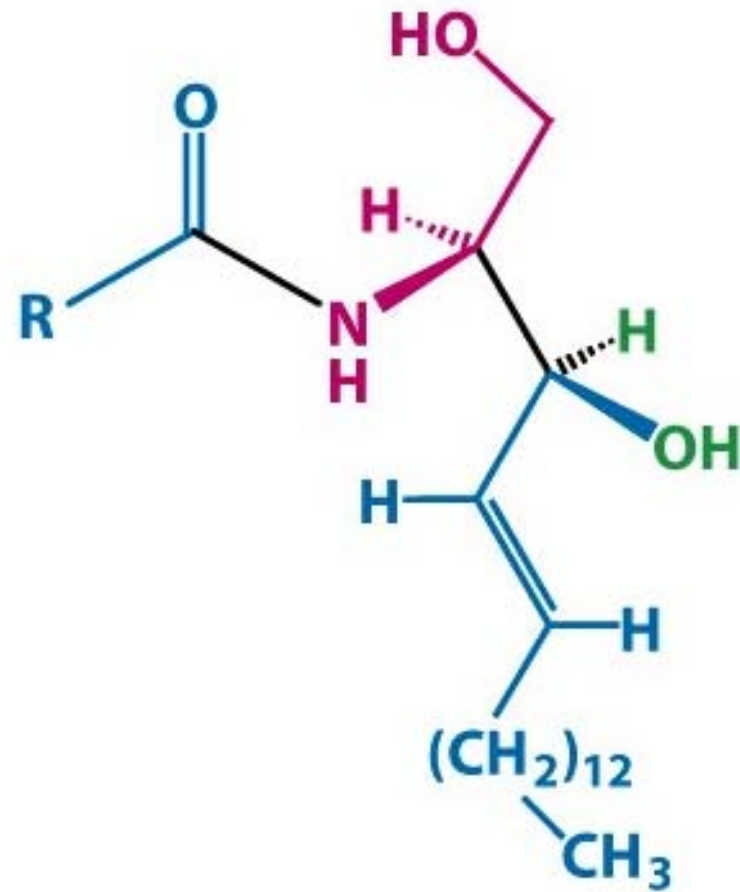
Το ένζυμο που καταλύει την αντίδραση έχει PLP



Το **κεραμίδιο** είναι το ενδιάμεσο κατά τη βιοσύνθεση των σφιγγολιπιδίων και των γλυκολιπιδίων

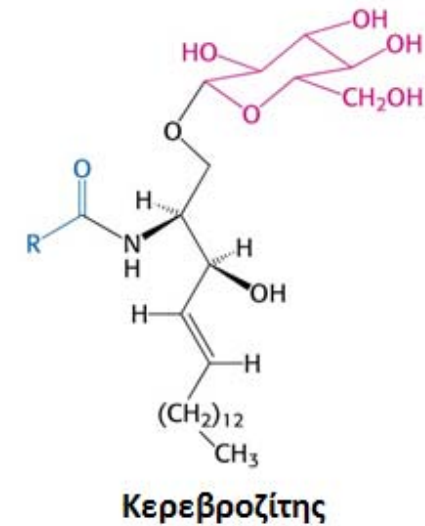
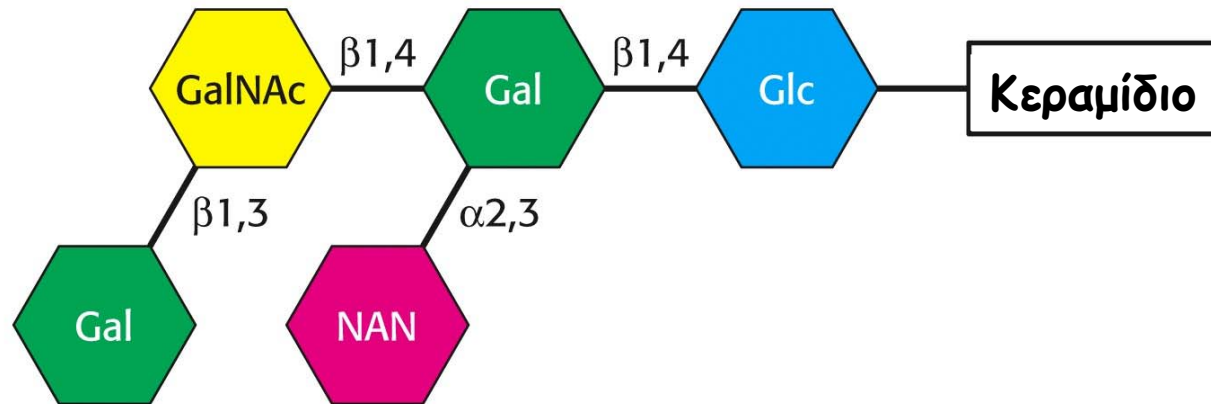


Γαγγλιοζίτες



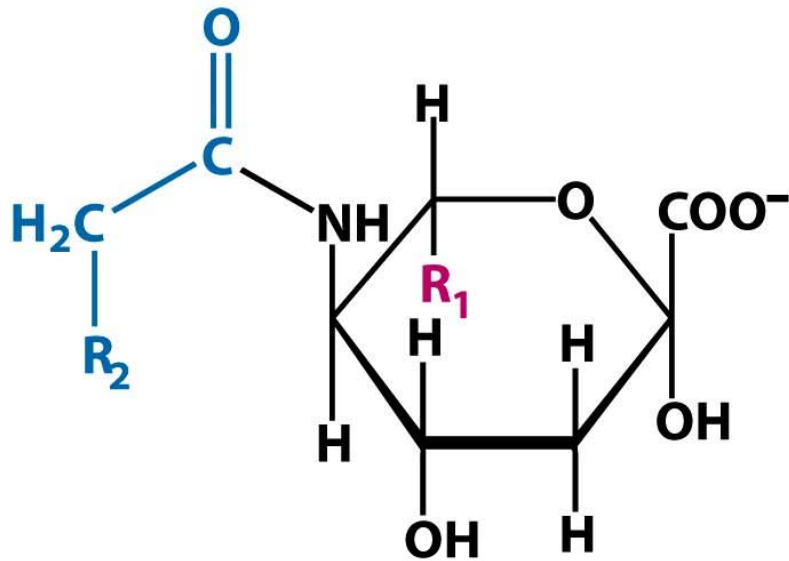
κεραμίδιο

Γαγγλιοζίτες

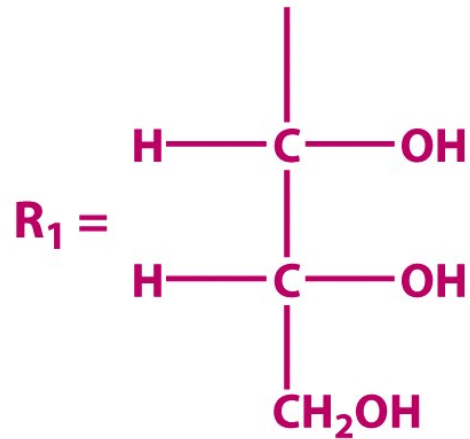


- Στους γαγγλιοζίτες το κεραμίδιο συνδέεται με έναν ολιγοσακχαρίτη μέσω μιας γλυκόζης
- Ο ολιγοσακχαρίτης περιέχει τουλάχιστον ένα **όξινο σάκχαρο – σιαλικά οξέα (N-ακετυλονευραμινικό ή N-γλυκόλυλονευραμινικό)**
- Δότες σακχάρων είναι τα ενεργοποιημένα **UDP-σάκχαρο** ενώ για τα σιαλικά οξέα είναι το αντίστοιχο **CMP-παράγωγο**
- Τα ένζυμα που καταλύουν την προσθήκη των σακχάρων είναι οι **γλυκόζυλοτρανσφεράσες**
- Έχουν χαρακτηριστεί περισσότεροι από 60 διαφορετικοί γαγγλιοζίτες οι οποίοι προκύπτουν από την διαφορετική εξειδίκευση των γλυκοζυλοτρανσφερασών.

Σιαλικά οξέα



$R_2 = \text{H}$, *N*-ακετυλονευραμινικό
 $R_2 = \text{OH}$, *N*-γλυκολυλονευραμινικό



Γαγγλιοζίτες

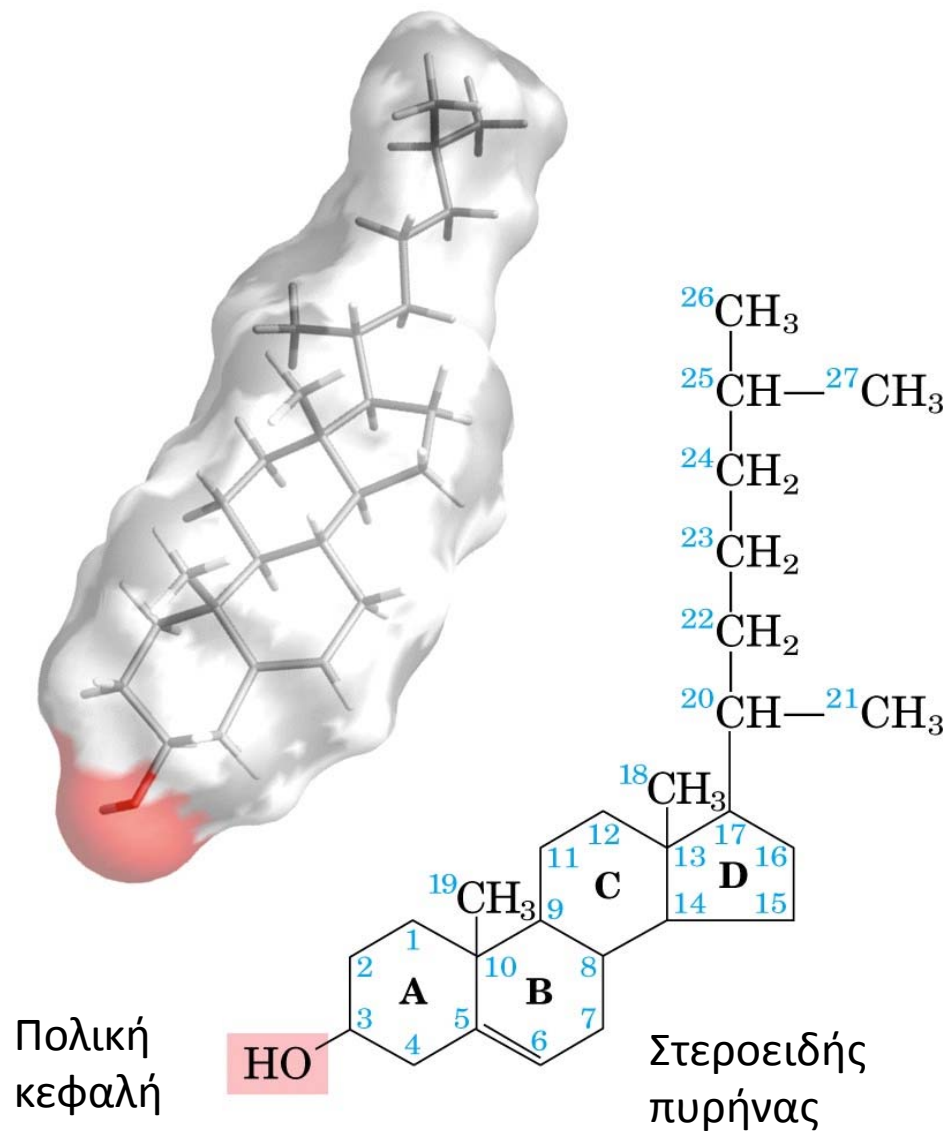


Λυσόσωμα με λιπίδια

- Βρίσκονται κυρίως στο **νευρικό σύστημα** (φαιά ουσία – 6% λιπιδίων, έλυτρο μυελίνης των νευρικών ινών)
- Αποικοδόμηση στο εσωτερικό των **λυσωσωμάτων** με σταδιακή απομάκρυνση των τελικών σακχάρων – **γλυκοζιτάσες**

Χοληστερόλη

- ❖ Στεροειδές που αποτελείται από 4 δακτυλίους
- ❖ Στις μεμβράνες διατάσσεται **παράλληλα** με τα φωσφολιπίδια και η υδροξυλομάδα αλληλεπιδρά με το **υδρόφιλο** τμήμα των φωσφολιπιδίων
- ❖ Βρίσκεται μόνο στα **ευκαρυωτικά**
- ❖ Βρίσκεται σε αφθονία στη μεμβράνη ορισμένων **νευρικών κυττάρων** ενώ απουσιάζει από ορισμένες ενδοκυττάρειες μεμβράνες

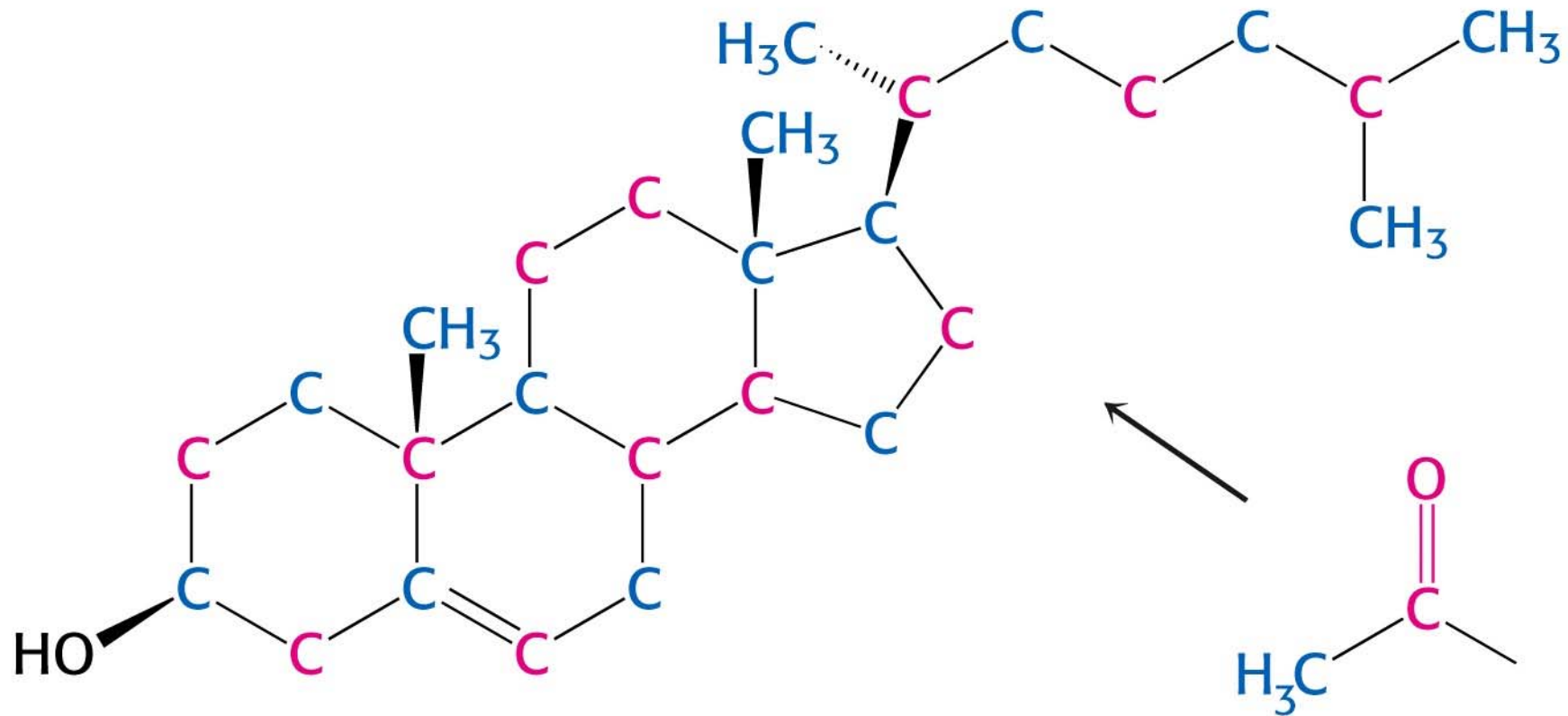


«Η χοληστερόλη είναι το πιο παρασημοφορημένο μικρό μόριο στη βιολογία. Έχουν απονεμηθεί δεκατρία βραβεία Nobel σε επιστήμονες που αφιέρωσαν το μεγαλύτερο μέρος της σταδιοδρομίας τους στη χοληστερόλη. Από τότε που απομονώθηκε από τους χολολίθους το 1784, η χοληστερόλη έχει ασκήσει μια σχεδόν υπνωτική γοητεία στους επιστήμονες από τις πιο διαφορετικές περιοχές των θετικών επιστημών και της ιατρικής... Η χοληστερόλη είναι ένα μόριο σαν τον διπλοπρόσωπο Ιανό. Η κύρια ιδιότητα που την κάνει χρήσιμη στις κυτταρικές μεμβράνες, δηλαδή η απόλυτη αδιαλυτότητά της στο νερό, την κάνει και θανατηφόρο.»

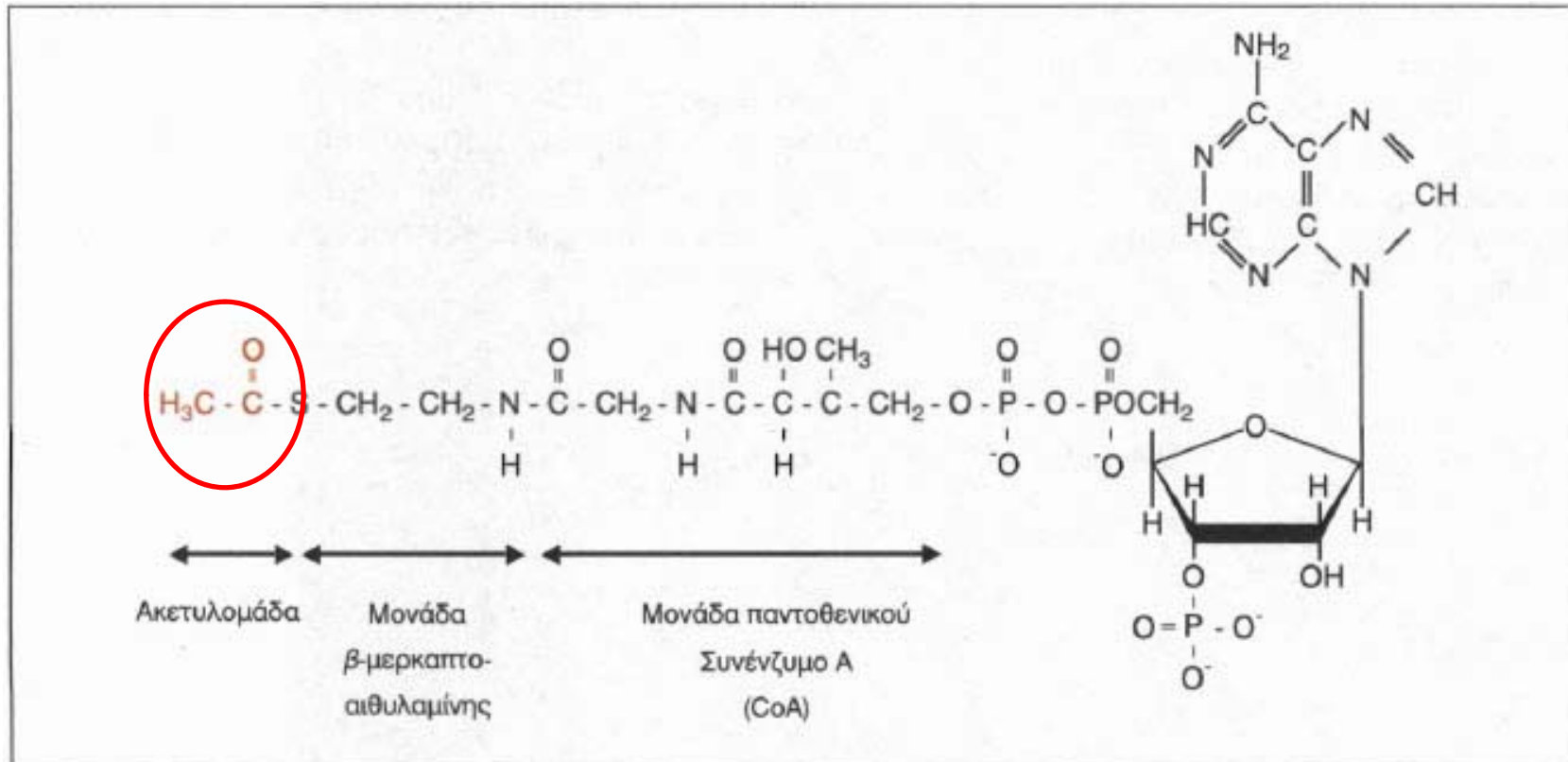
—MICHAEL BROWN και JOSEPH GOLDSTEIN
Διαλέξεις Nobel (1985)

© The Nobel Foundation, 1985

Η χοληστερόλη συντίθεται από το ακέτυλο-συνένζυμο Α



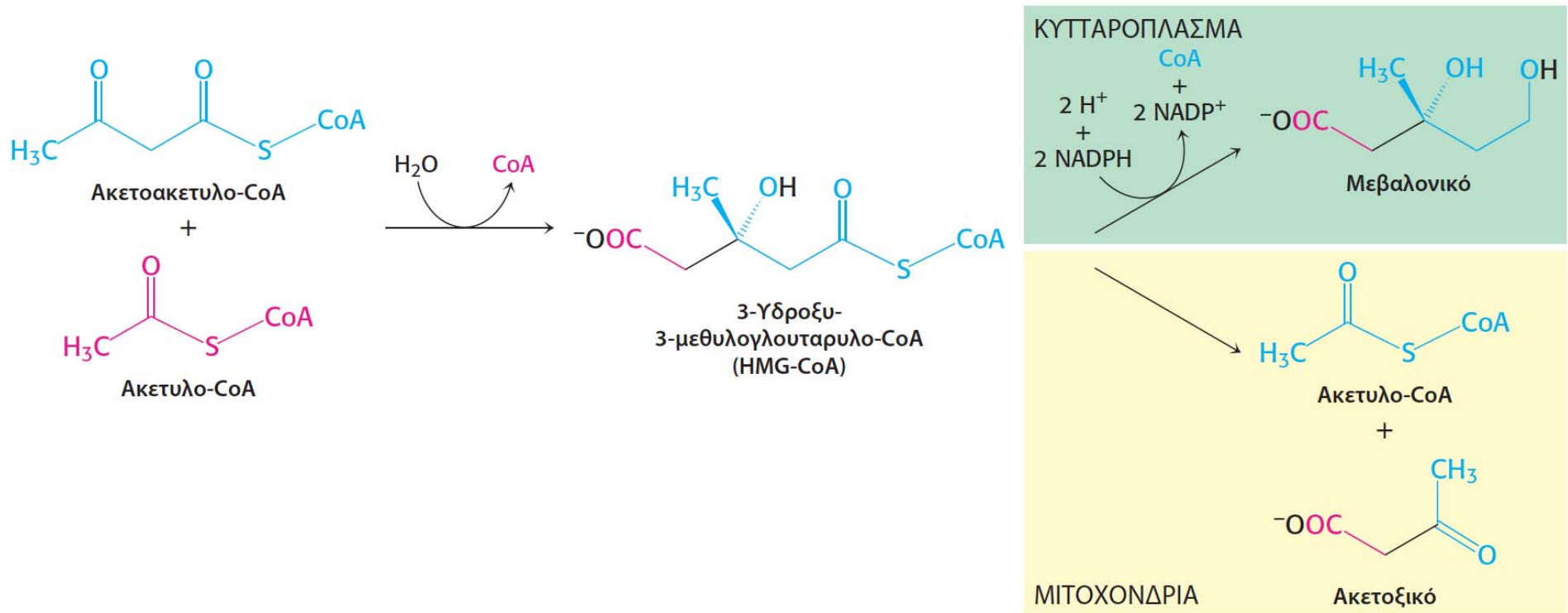
Η χοληστερόλη συντίθεται από το ακέτυλο-συνένζυμο Α



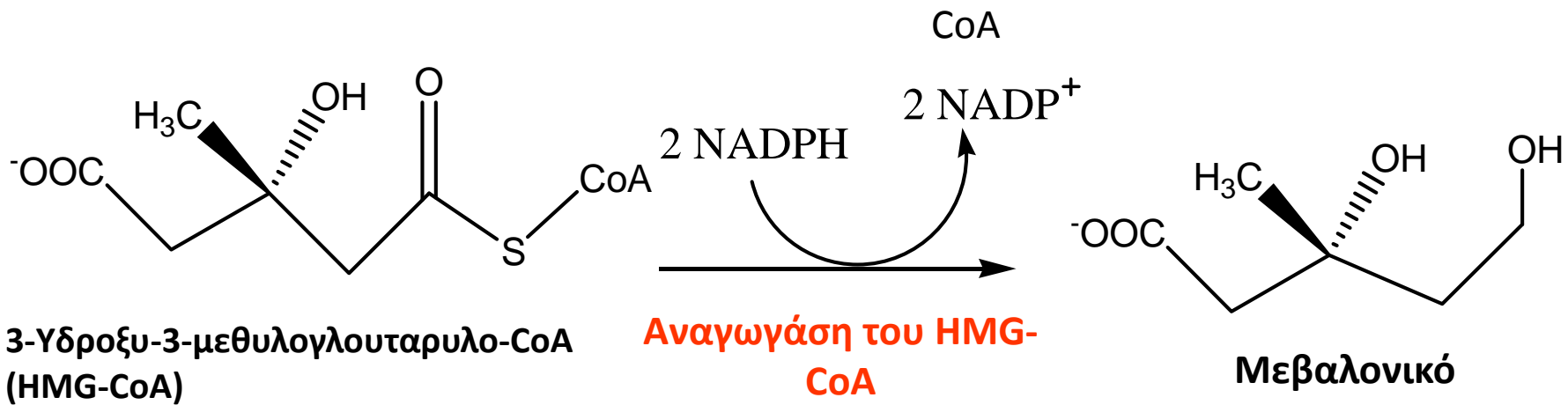
Η χοληστερόλη βιοσυντίθεται σε τρία στάδια

1. Βιοσύνθεση πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου
2. Βιοσύνθεση σκουαλενίου από συμπύκνωση έξι μορίων πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου
3. Κυκλοποίηση σκουαλενίου σε ένα τετρακυκλικό προϊόν το οποίο στη συνέχεια μετατρέπεται σε χοληστερόλη

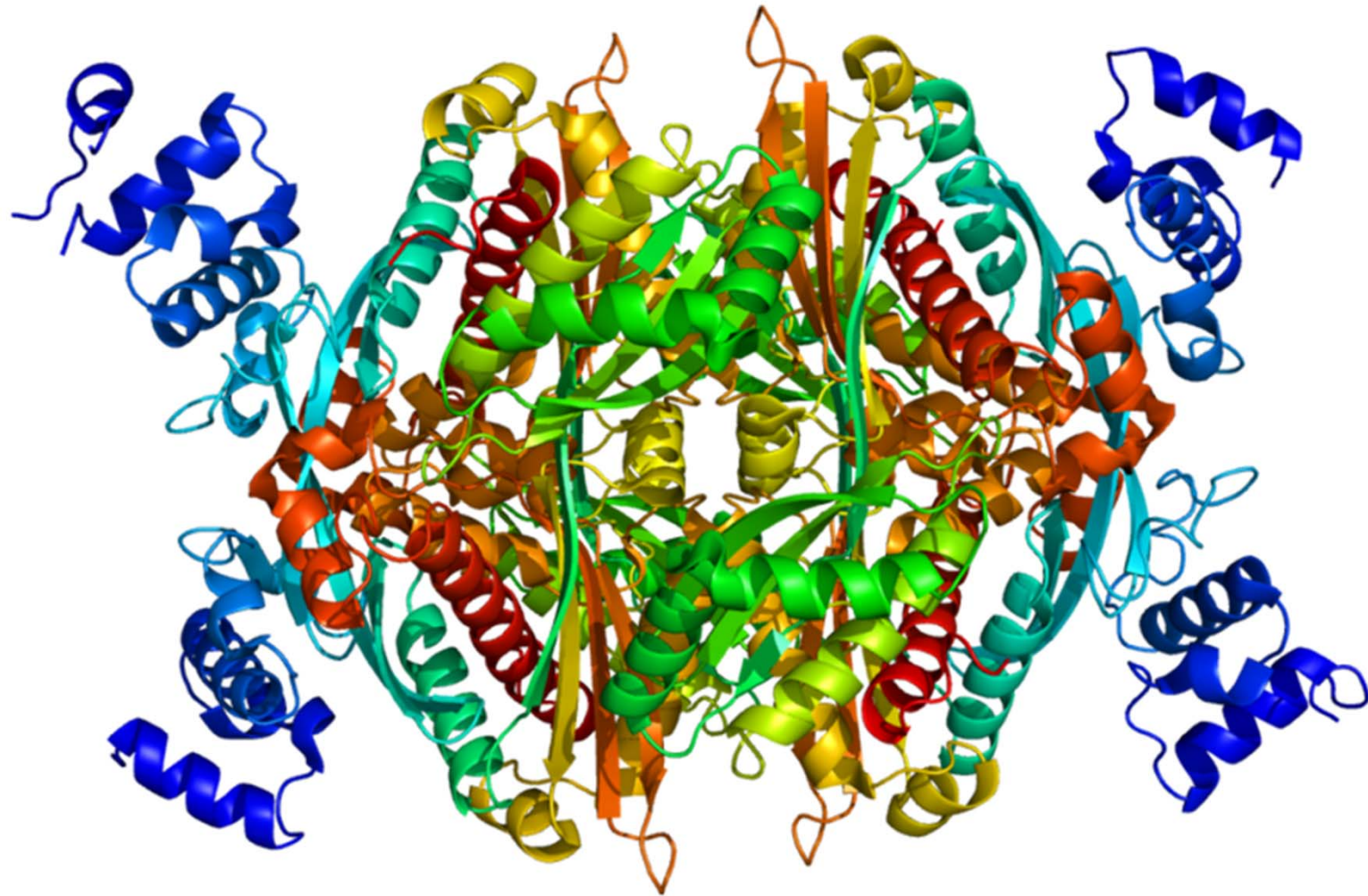
Η σύνθεση του **μεβαλονικού** είναι το καθοριστικό στάδιο για τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης



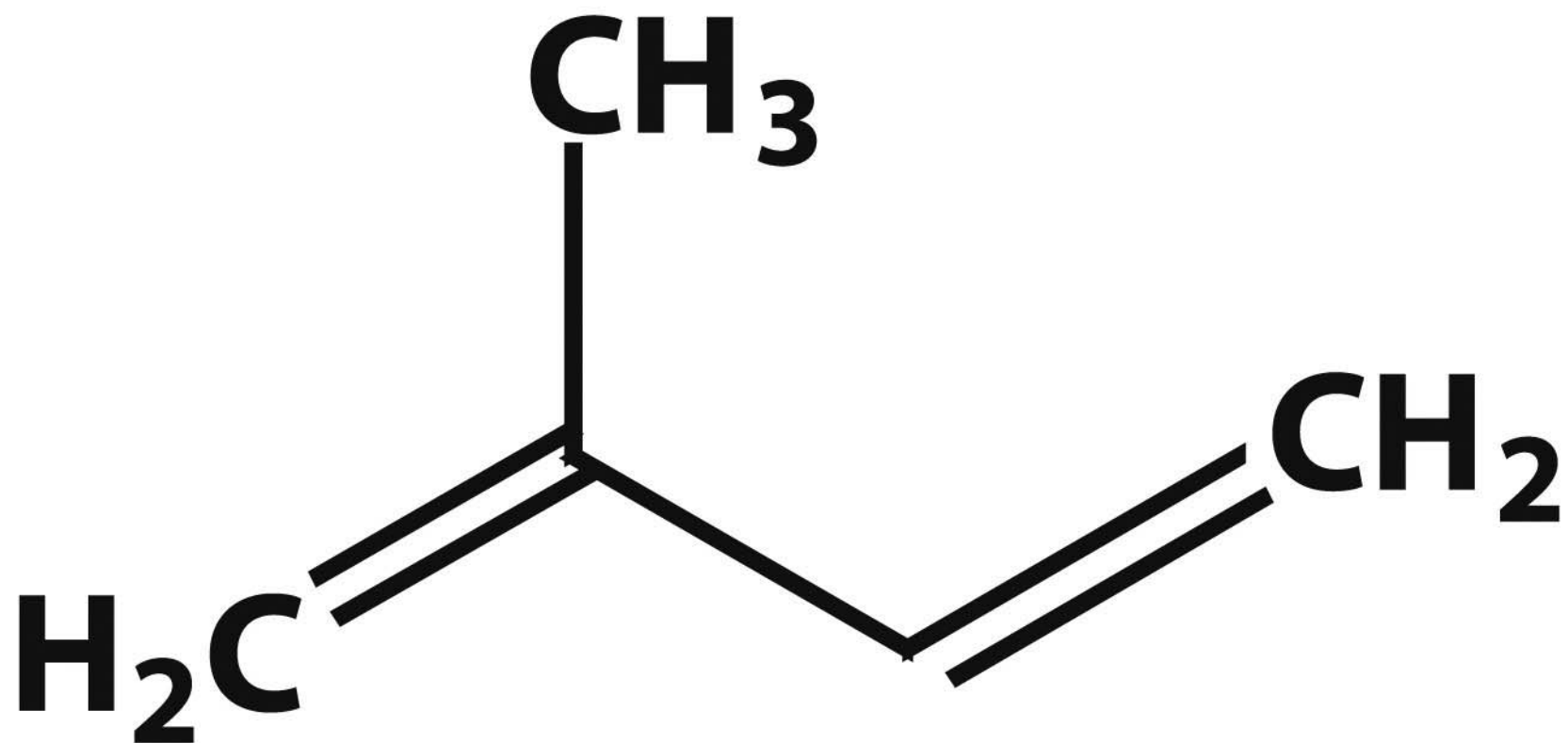
ΚΕΤΟΝΟΣΩΜΑΤΑ



Σημείο ελέγχου

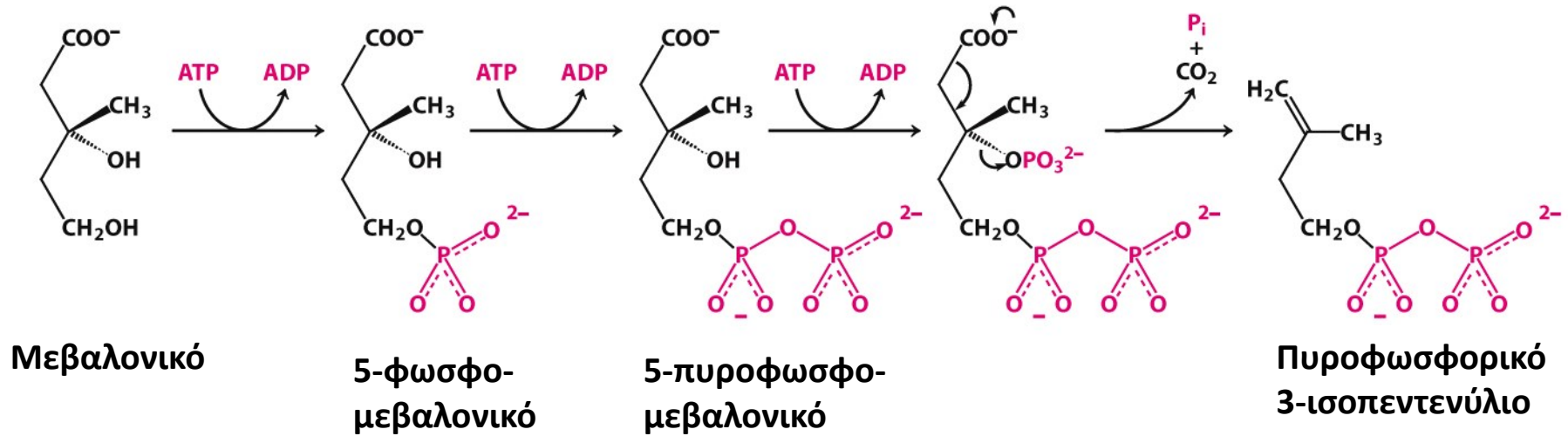


Αναγωγή του HMG-CoA



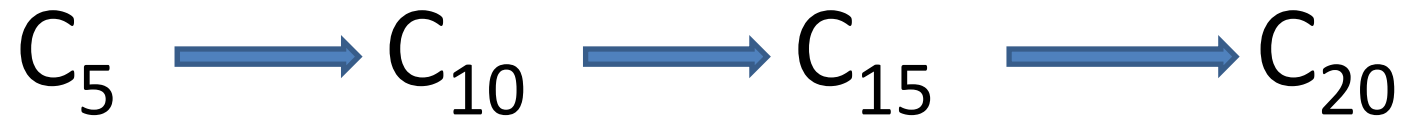
Ισοπρένιο

1. Βιοσύνθεση πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου



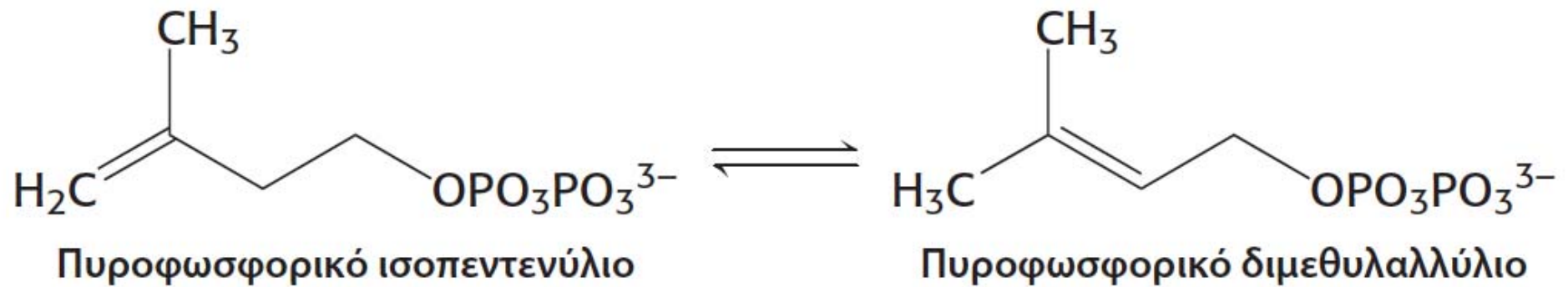
Το **μεβαλονικό** μετατρέπεται σε **πυροφωσφορικό 3-ισοπεντενύλιο** με τρεις συνεχόμενες αντιδράσεις που χρειάζονται **ATP**

2. Βιοσύνθεση σκουαλενίου από συμπύκνωση έξι μορίων πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου



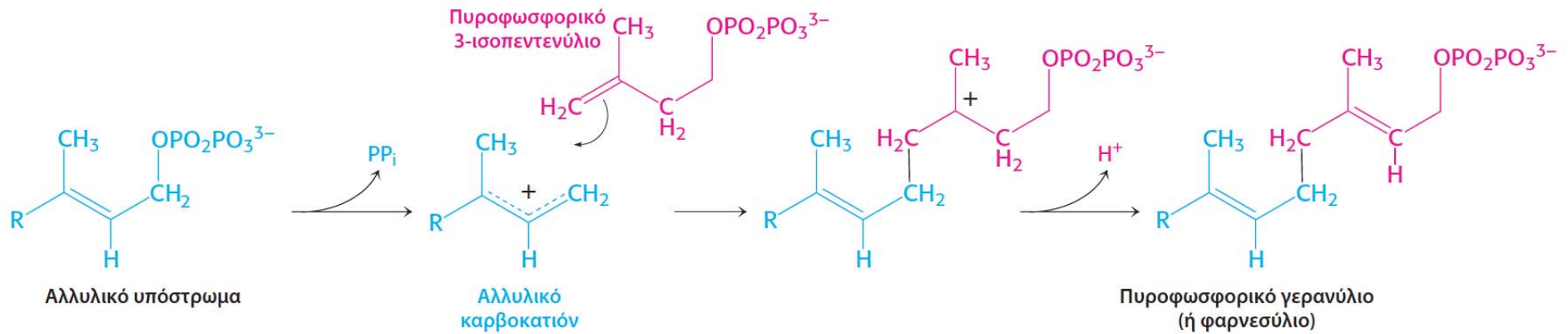
Το σκουαλένιο (C_{30}) παράγεται από τη συμπύκνωση έξι μορίων ισοπεντένυλο-πυροφωσφορικού (C_5)

2. Βιοσύνθεση σκουαλενίου από συμπύκνωση έξι μορίων πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου



Το πρώτο στάδιο αρχίζει με την **ισομερείωση** του πυροσταφυλικού ισοπεντενυλίου

2. Βιοσύνθεση σκουαλενίου από συμπύκνωση έξι μορίων πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου



Η **γερανυλομεταφοράση** καταλύει όλες τις συμπυκνώσεις

2. Βιοσύνθεση σκουαλενίου

C_5



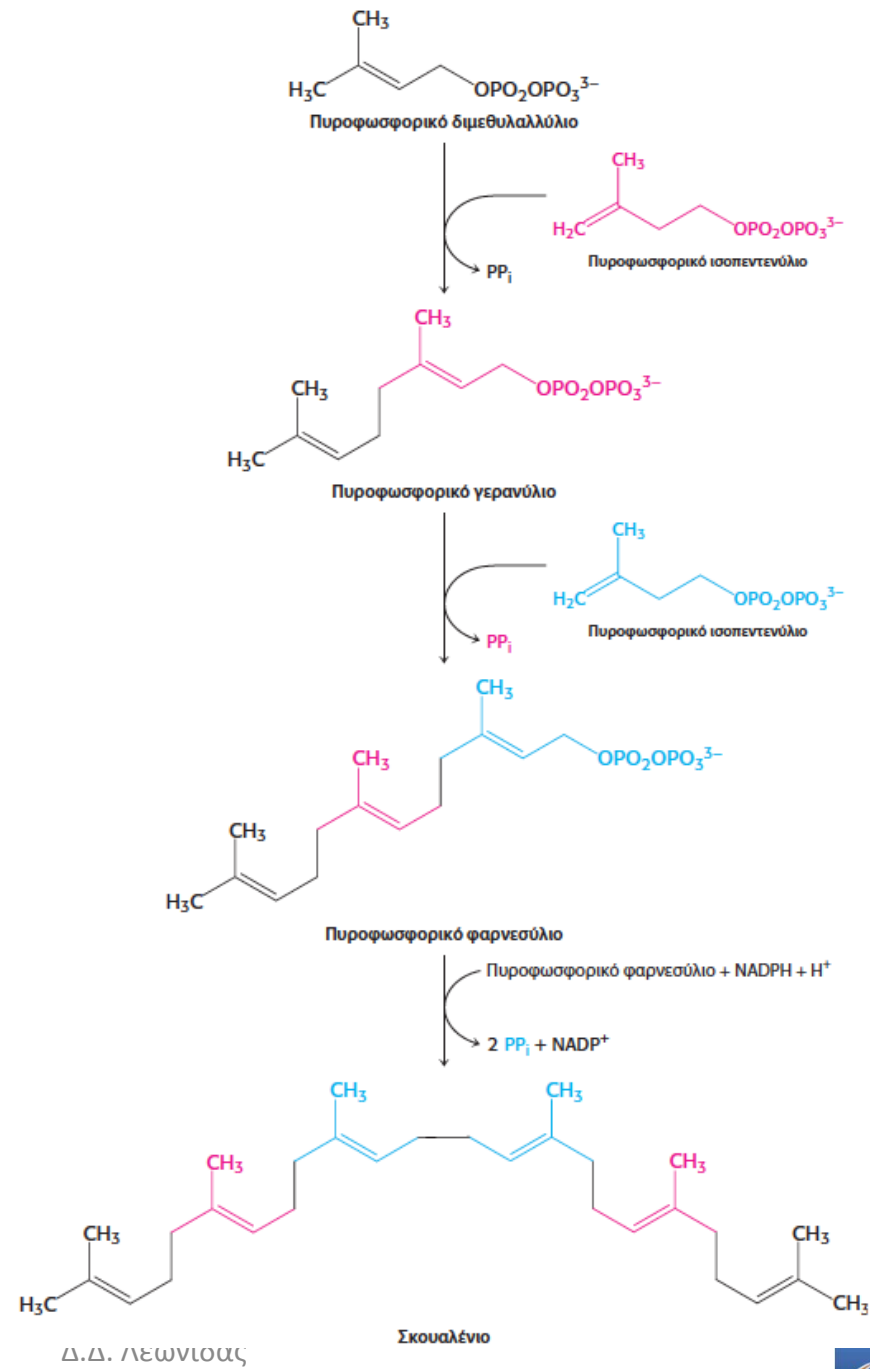
C_{10}

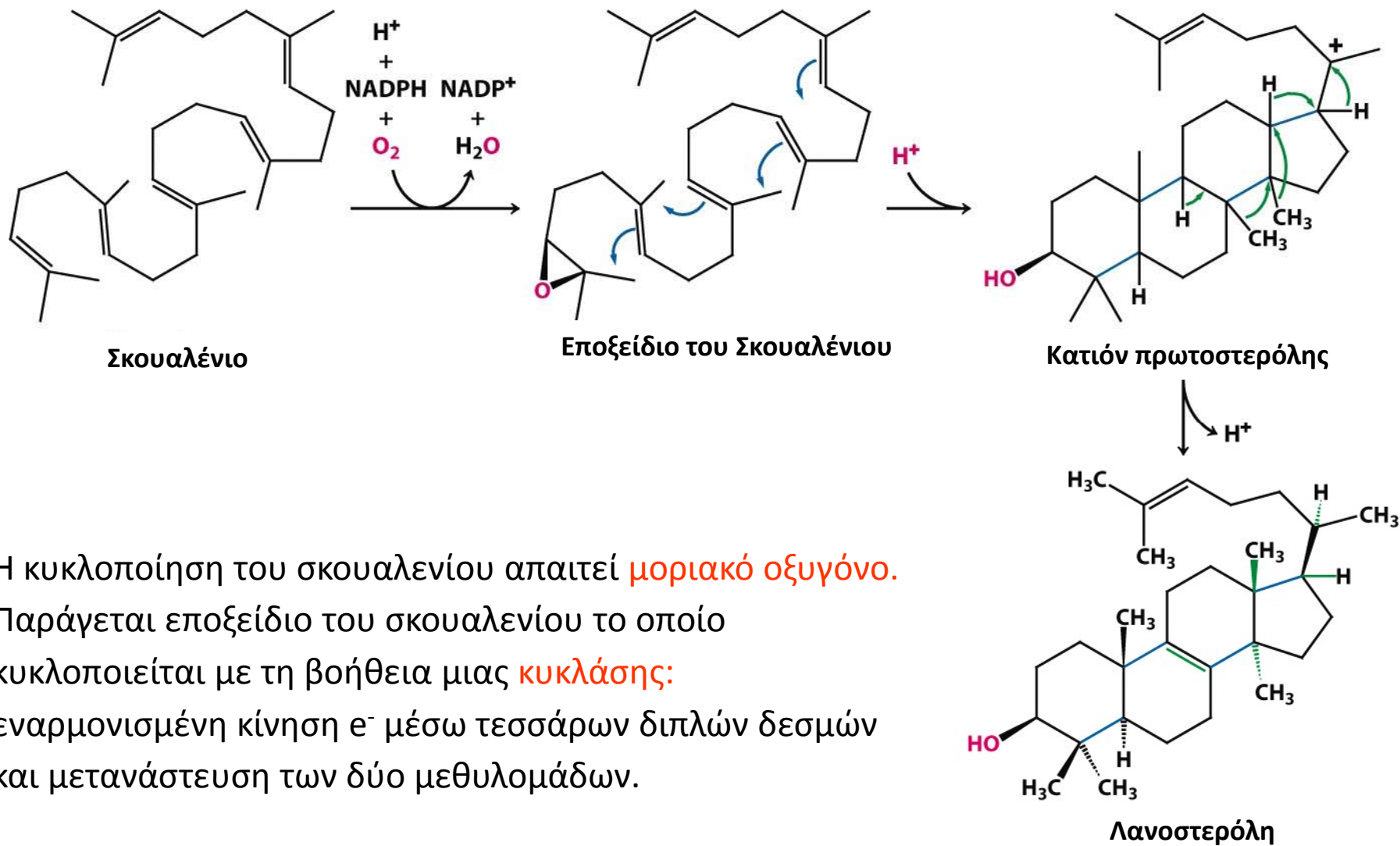


C_{15}

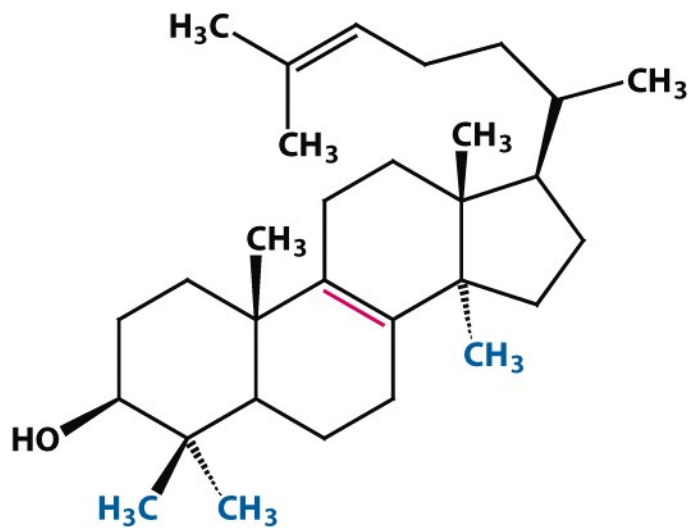


C_{30}



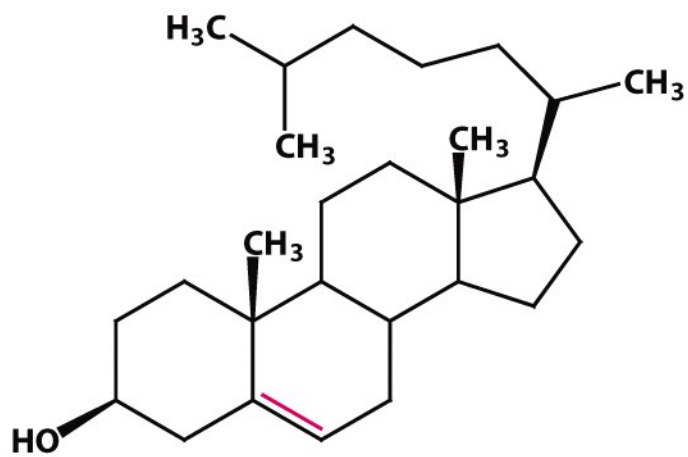


Η κυκλοποίηση του σκουαλενίου απαιτεί **μοριακό οξυγόνο**.
 Παράγεται εποξειδίο του σκουαλενίου το οποίο
 κυκλοποιείται με τη βοήθεια μιας **κυκλάσης**:
 εναρμονισμένη κίνηση e^- μέσω τεσσάρων διπλών δεσμών
 και μετανάστευση των δύο μεθυλομάδων.



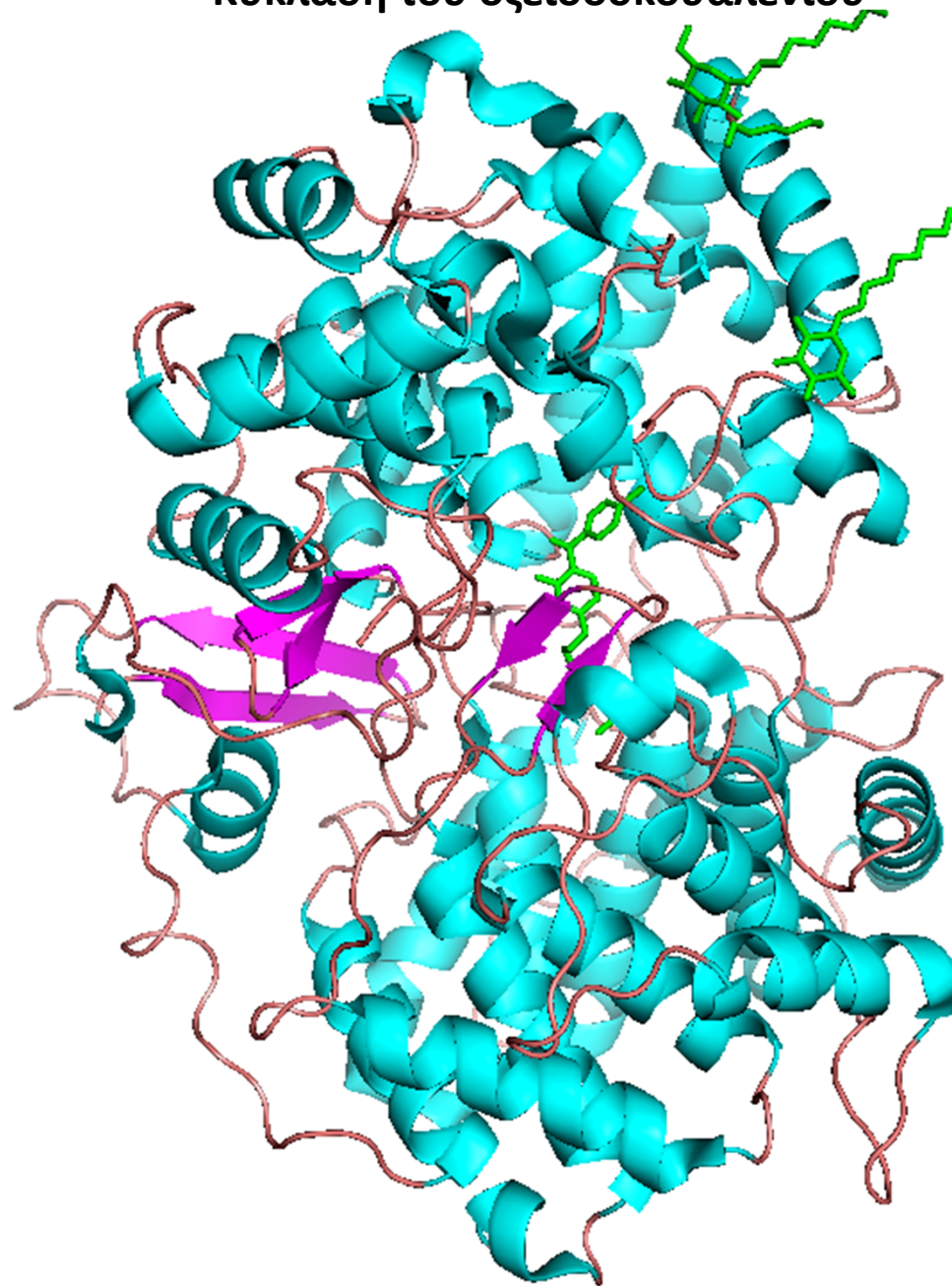
Λανοστερόλη

19 βήματα

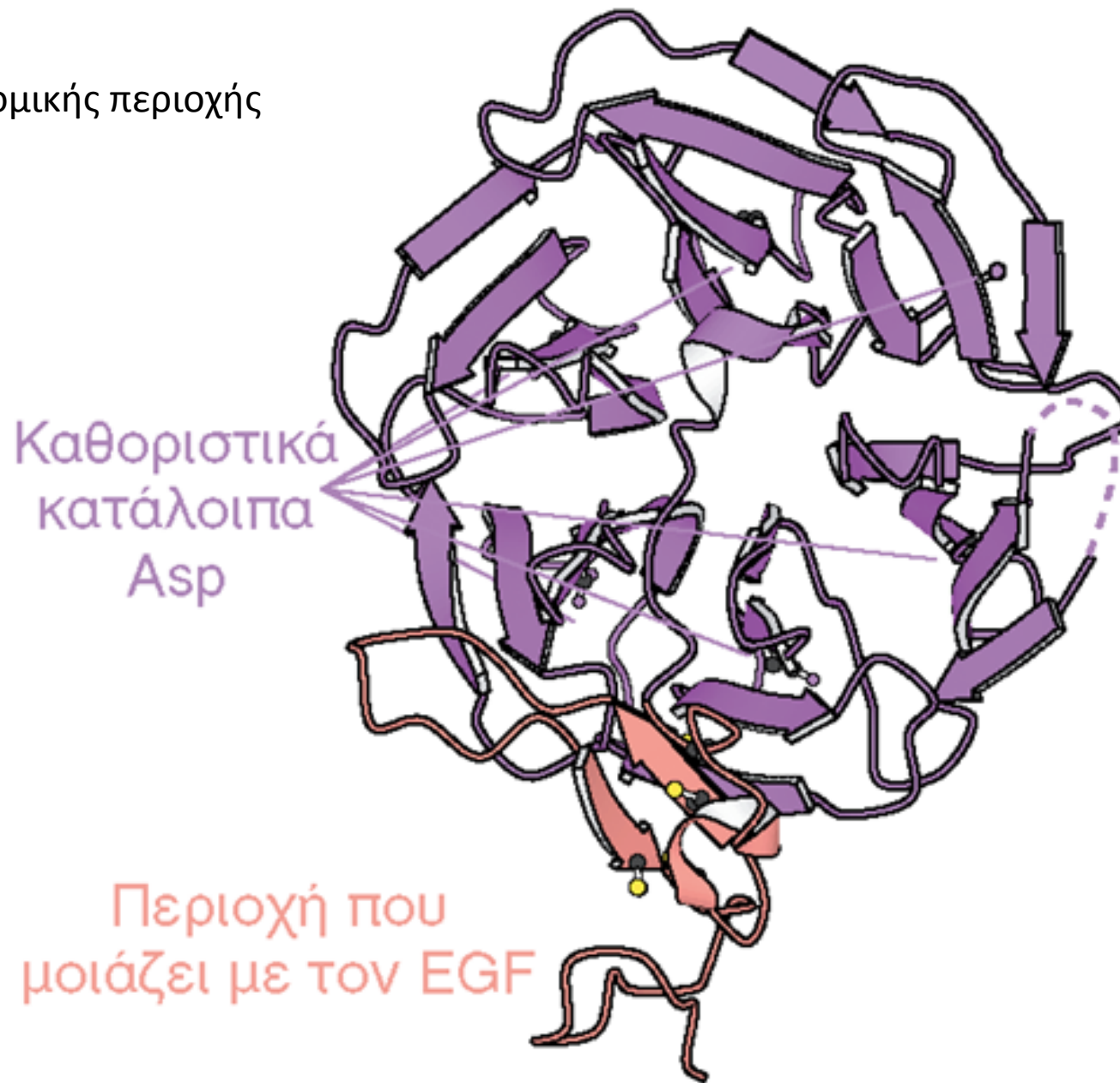


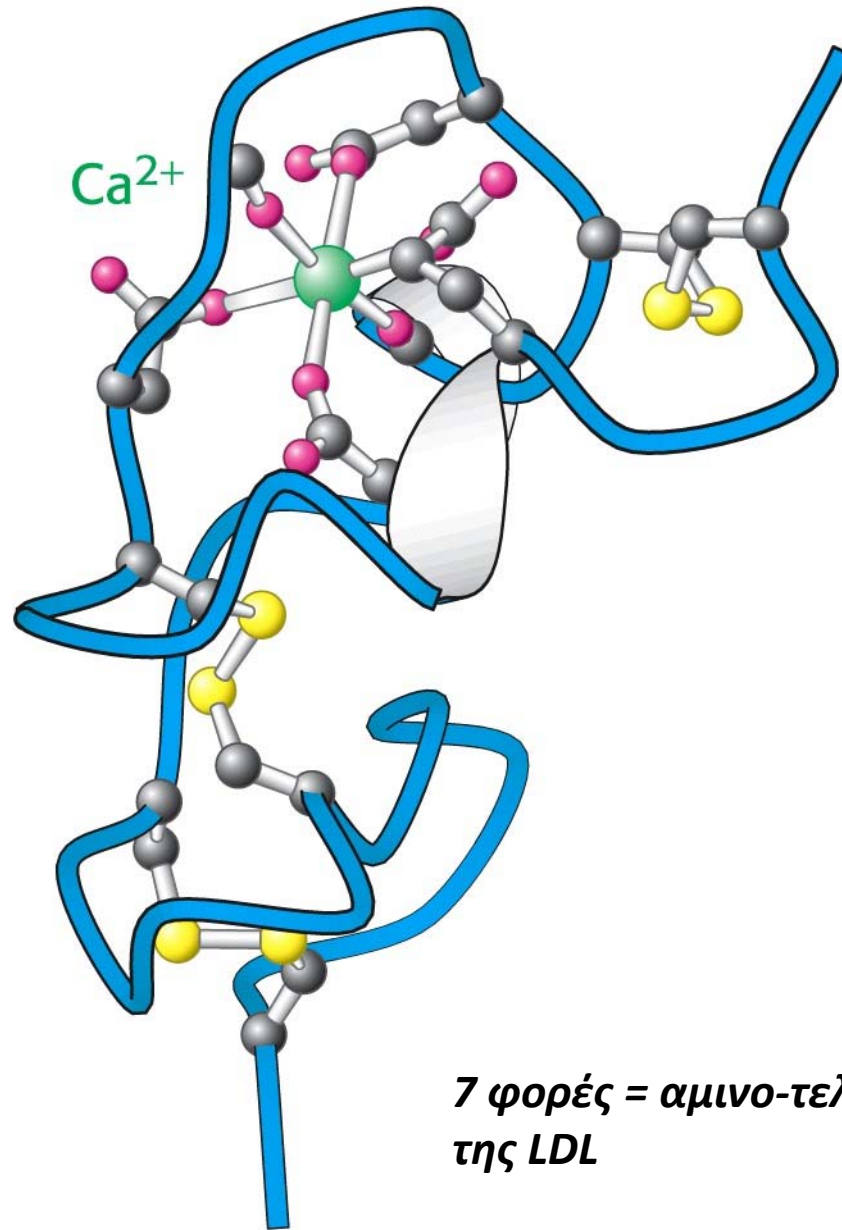
χοληστερόλη

Κυκλάση του οξειδοσκουαλενίου

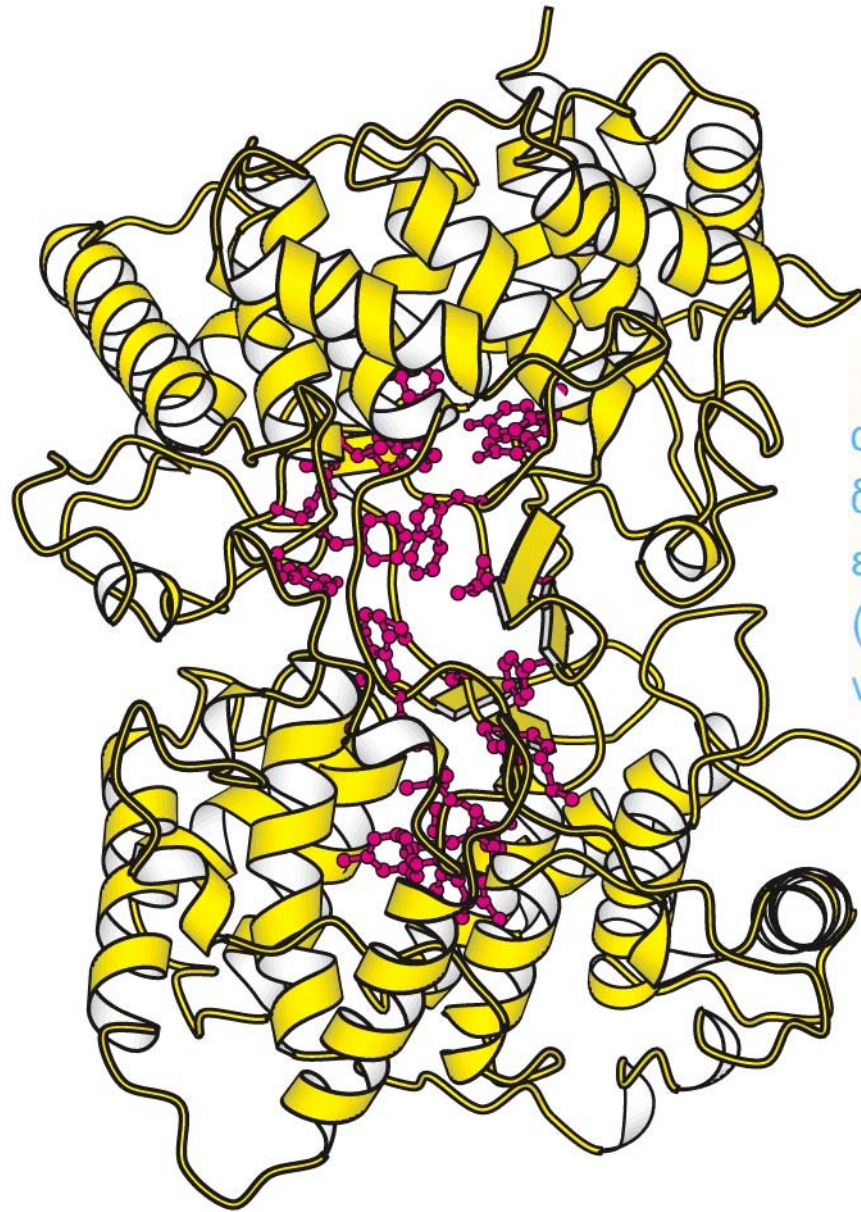


Δομή της δομικής περιοχής
προωστήρα



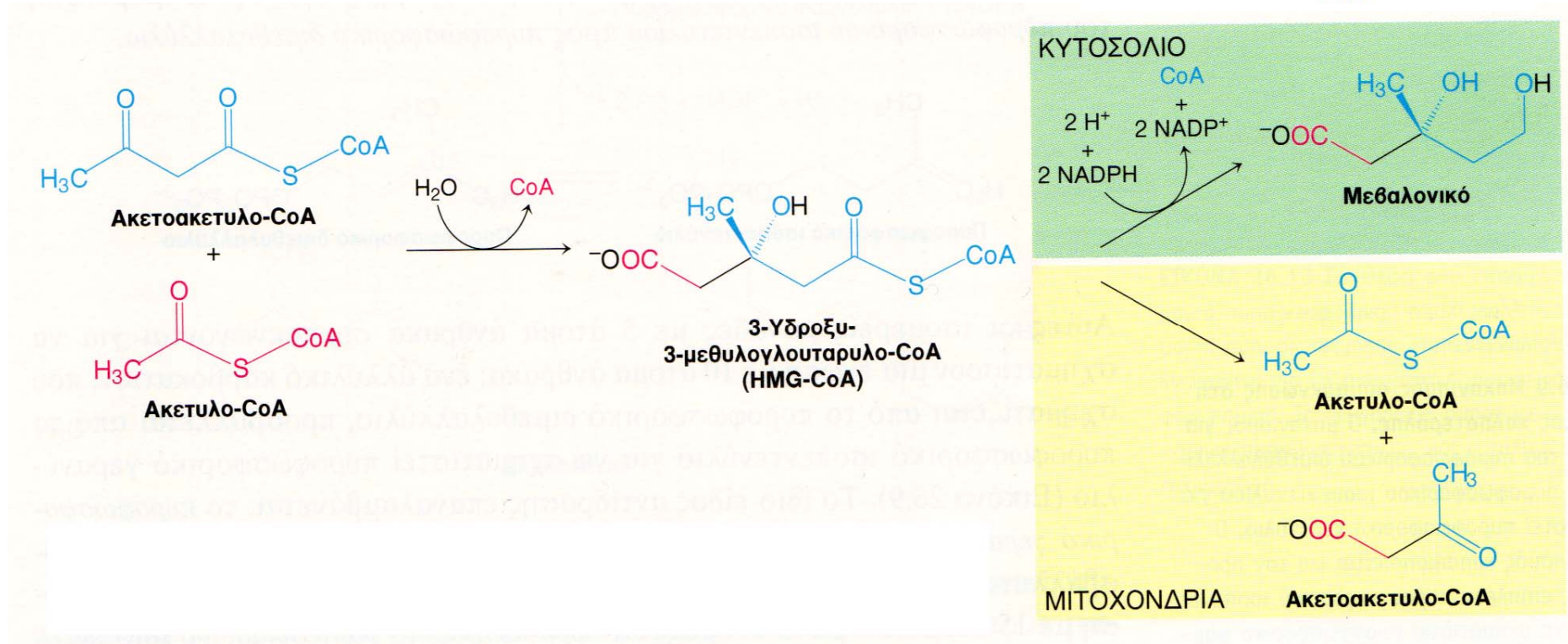
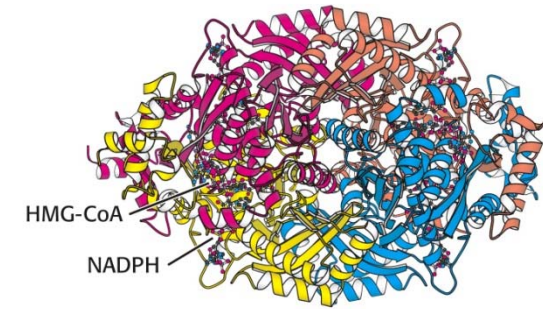


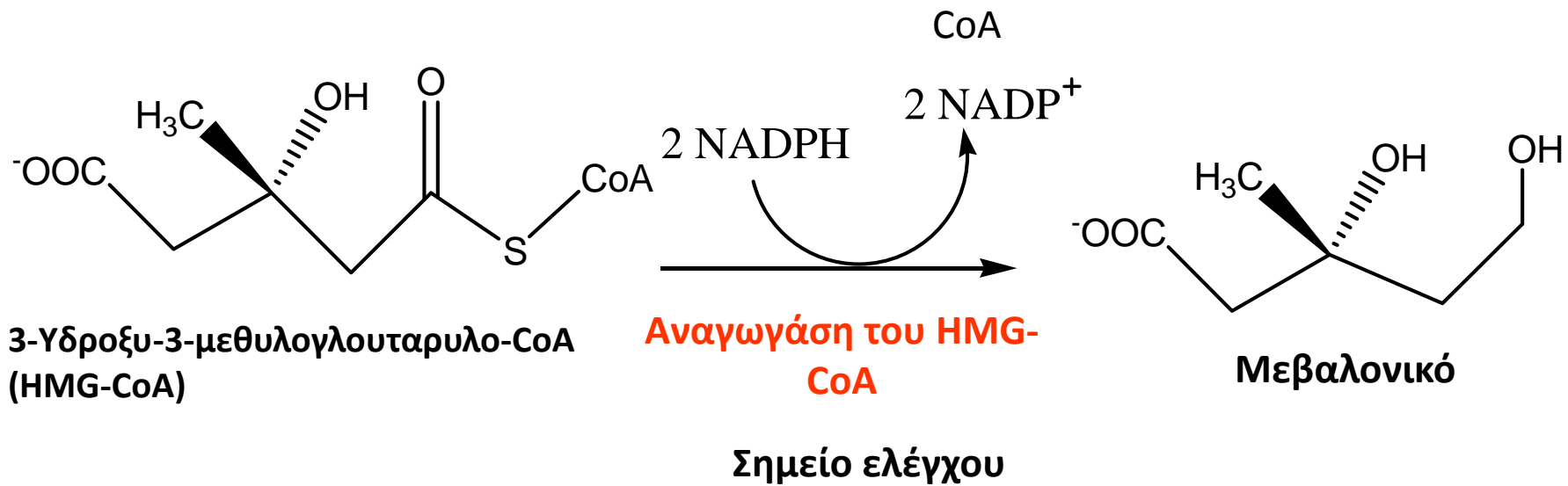
7 φορές = αμινο-τελικό άκρο του υποδοχέα της LDL



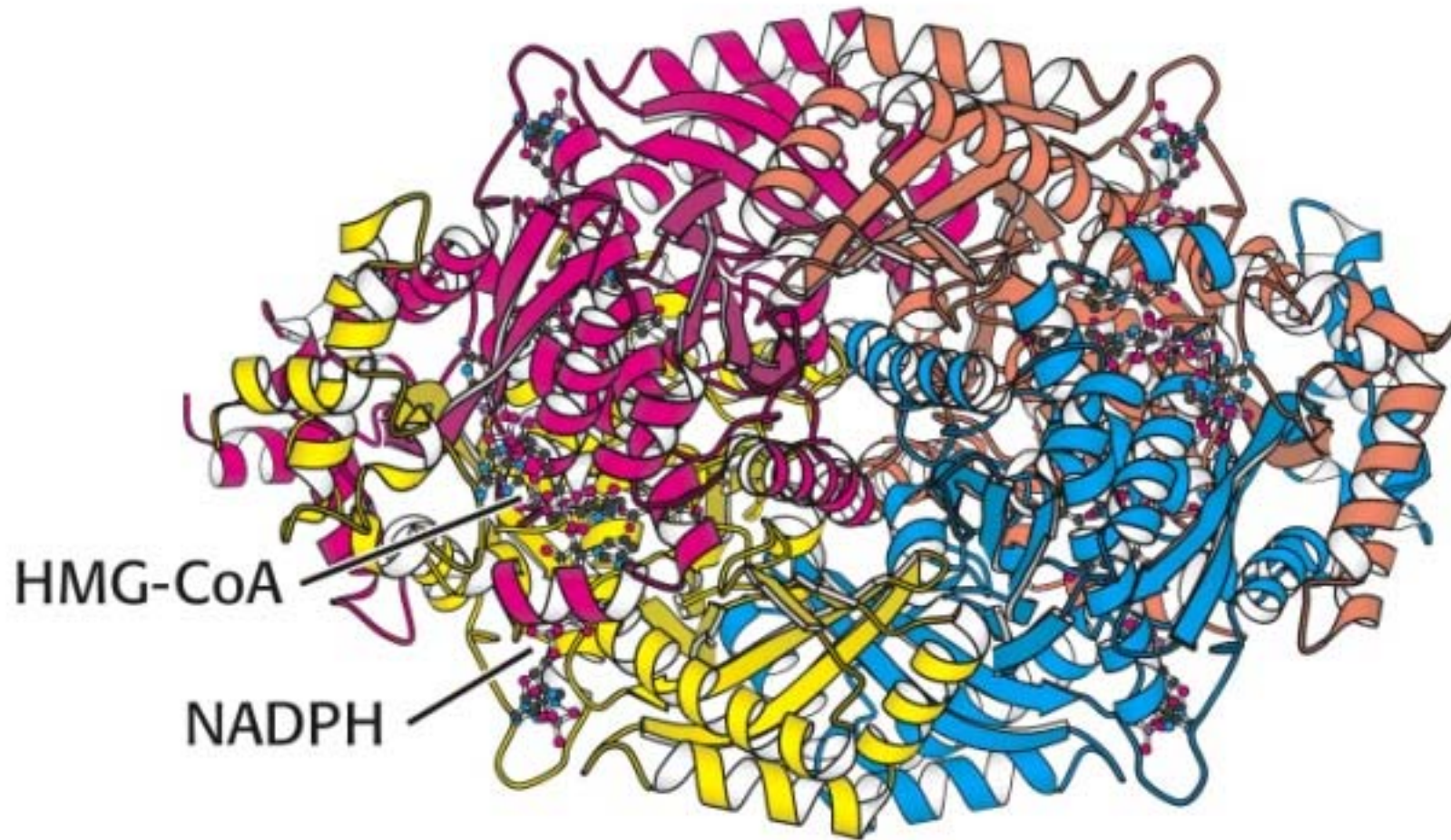
Η δομή ενός ενζύμου που είναι ομόλογο με την κυκλάση του οξειδοσκουαλενίου δείχνει μια κεντρική κοιλότητα που έχει αρχικά επικαλυφθεί με υδρόφοβες πλευρικές αλυσίδες (δείχνονται με κόκκινο) μέσα στην οποία λαμβάνει χώρα η αντίδραση κυκλοποίησης.

Ρύθμιση της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης...

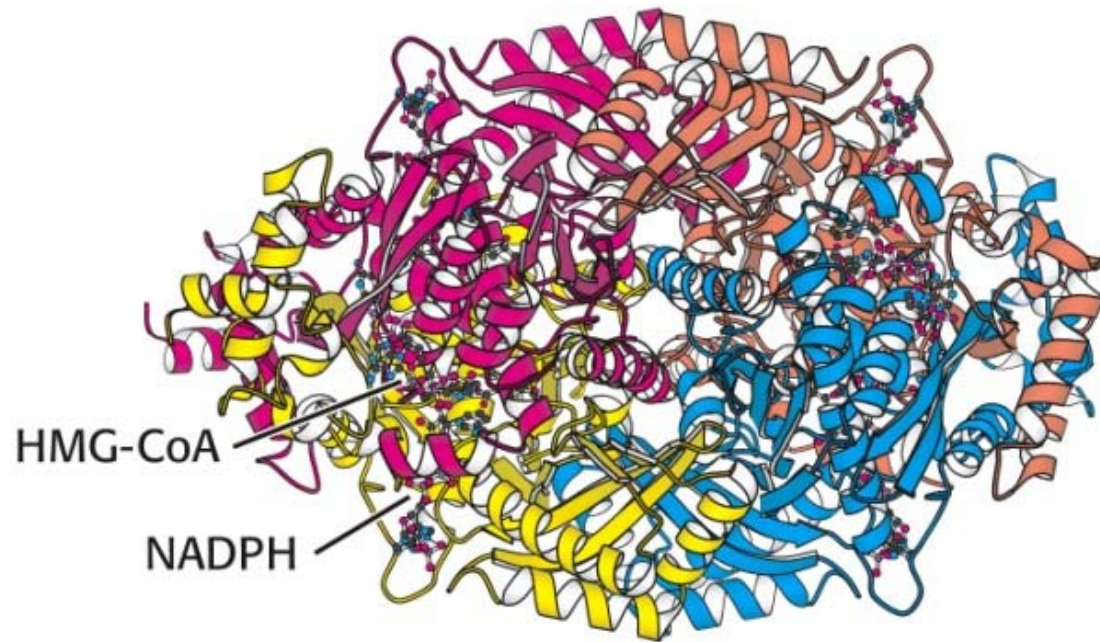




Ρύθμιση της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης...



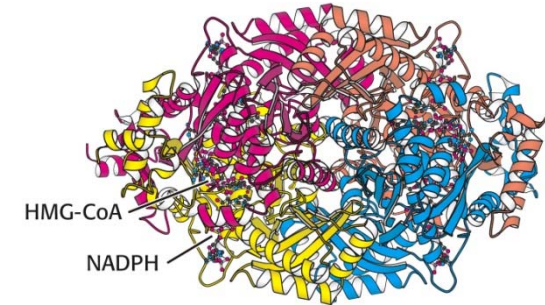
Αναγωγή του HMG-CoA



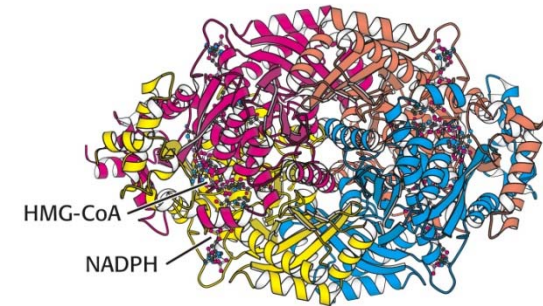
Η χοληστερόλη των τροφών αναστέλλει με επανατροφοδότηση την ποσότητα και τη δραστικότητα της *αναγωγάσης του 3-ύδροξυ- 3-μέθυλο-γλουτάρυλο-CoA (HMG-CoA)*.

Ρύθμιση της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης...

- ❑ Πρόσληψη από τροφή ή *de novo* σύνθεση
- ❑ Βιοσύνθεση ~800mg/day
- ❑ Βασικό όργανο βιοσύνθεσης το ήπαρ – το έντερο συνθέτει σημαντικά ποσά
- ❑ Βιοσύνθεση εξαρτάται από τα επίπεδα της χοληστερόλης στο κύτταρο
- ❑ Αναστολή με επανατροφοδότηση της ποσότητας και της δραστικότητας της **αναγωγής του 3-ύδροξυ-3-μέθυλο-γλουτάρυλο-CoA (HMG-CoA).**



Αναστολή με επανατροφοδότηση της **ποσότητας** και της **δραστηκότητας** της αναγωγάσης του 3-ύδροξυ-3-μέθυλο-γλουτάρυλο-CoA (HMG-CoA).



Η αναγωγή του 3-ύδροξυ-3-μέθυλο-γλουτάρυλο-CoA ρυθμίζεται με πολλούς τρόπους:

1. Έλεγχος του **ρυθμού σύνθεσης του mRNA** του ενζύμου από τον μεταγραφικό παράγοντα Sterol Regulatory Element Binding Protein (SREBP)
2. Αναστολή του **ρυθμού μετάφρασης του mRNA** του ενζύμου από μεταβολίτες που προέρχονται από το μεβαλονικό καθώς και από την χοληστερόλη της τροφής
3. Έλεγχος της **αποικοδόμησης του ενζύμου**
4. Αναστολή του ενζύμου με **φωσφορυλίωση**

Οι τέσσερις ρυθμιστικοί μηχανισμοί βιοσύνθεσης της χοληστερόλης τροποποιούνται από υποδοχείς οι οποίοι μετρούν την παρουσία της χοληστερόλης στο αίμα.

Η Αναγωγή HMG-CoA ελέγχεται σε πολλά επίπεδα

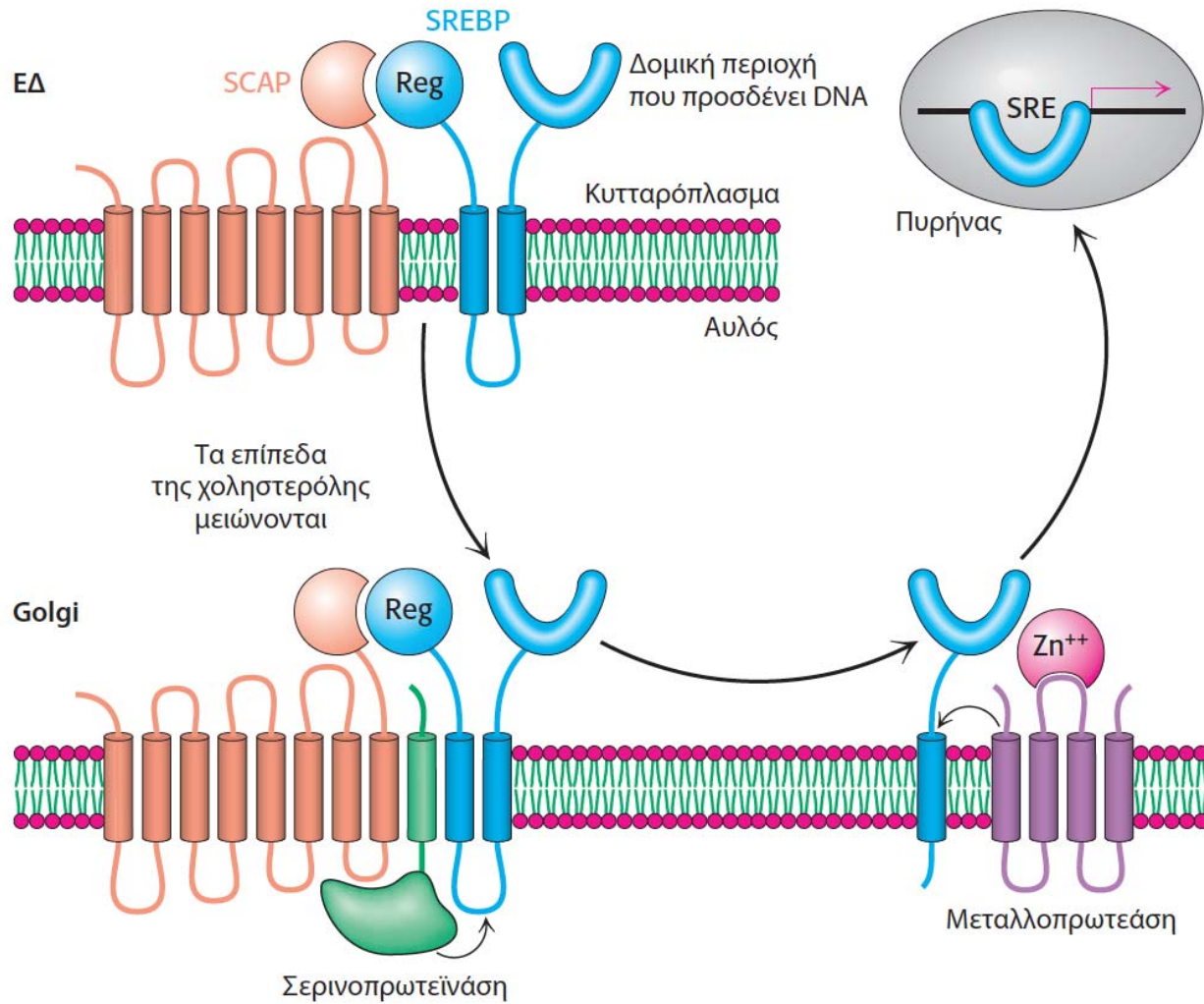
Άμεση ρύθμιση της ενζυμικής λειτουργίας

Η δραστηριότητα της αναγωγής του HMG-CoA αναστέλλεται με φωσφορυλίωση καταλυόμενη από την **AMP-ενεργοποιούμενη κινάση**, η οποία επίσης ρυθμίζει την βιοσύνθεση λιπαρών οξέων και άλλες (καταβολικές) διεργασίες.

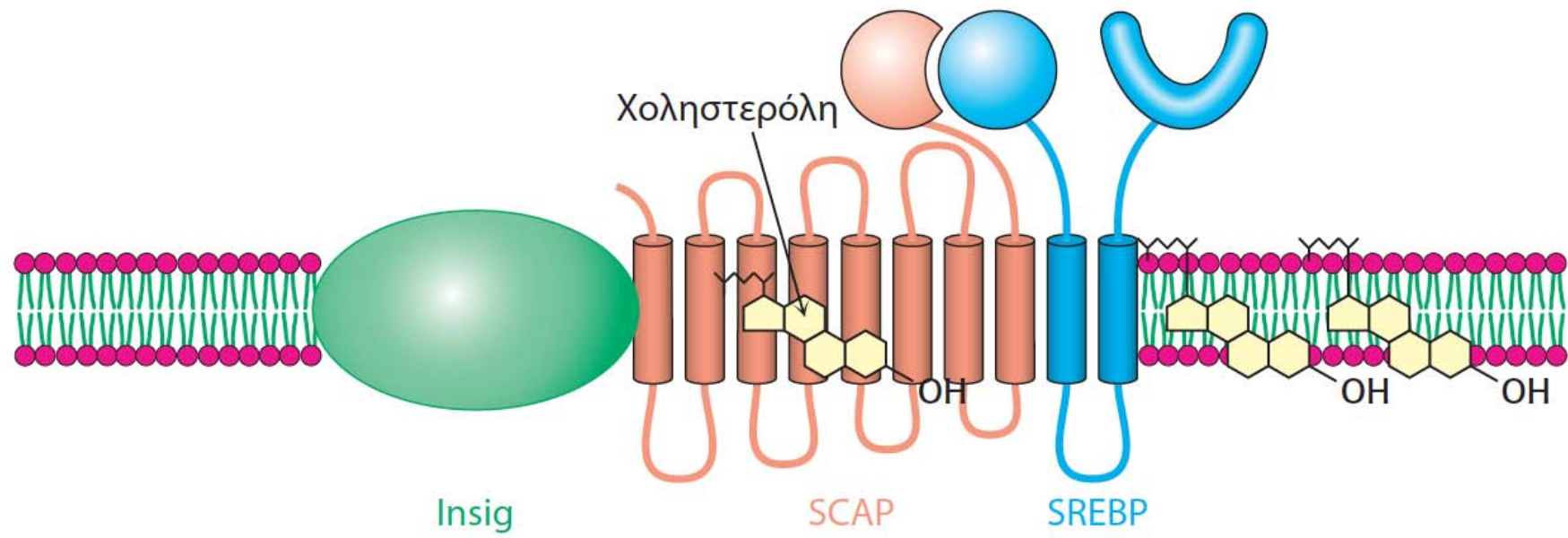
Η κινάση ενεργοποιείται όταν αυξάνεται η συγκέντρωση του AMP (σε σχέση με αυτήν του ATP). Σε αυτές τις συνθήκες δεν ξοδεύεται ενέργεια για σύνθεση χοληστερόλης, λιπαρών οξέων κλπ

Ποσοτική Ρύθμιση της πρωτεΐνης

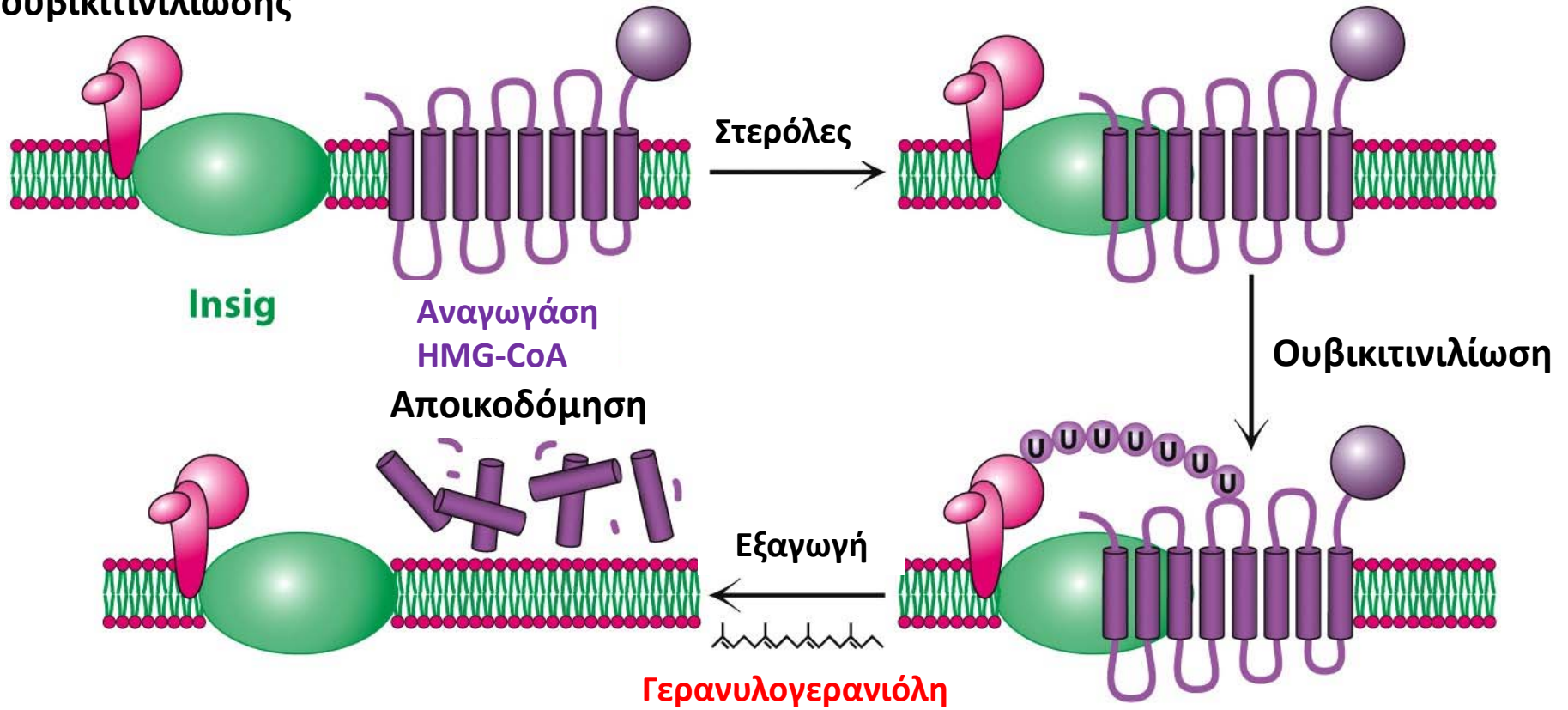
α) Η αποικοδόμηση της αναγωγής HMG-CoA ενεργοποιείται από χοληστερόλη, μεβαλονικό και φαρνεσύλιο. Η πρωτεΐνη περιέχει- εκτός από κυτοσολική καταλυτική περιοχή- και μεμβρανική περιοχή-αισθητήρα που ενεργοποιεί την πρωτεόλυση στο πρωτεάσωμα, όταν αυξάνεται η συγκέντρωση χοληστερόλης, μεβαλονικού κλπ



Όταν ελαττωθεί το επίπεδο στερολών το σύμπλοκο SREBP - SCAP (SREBP Cleavage Activating Protein) μετακινείται στο Golgi όπου υφίσταται δυο διαδοχικές πρωτεολύσεις

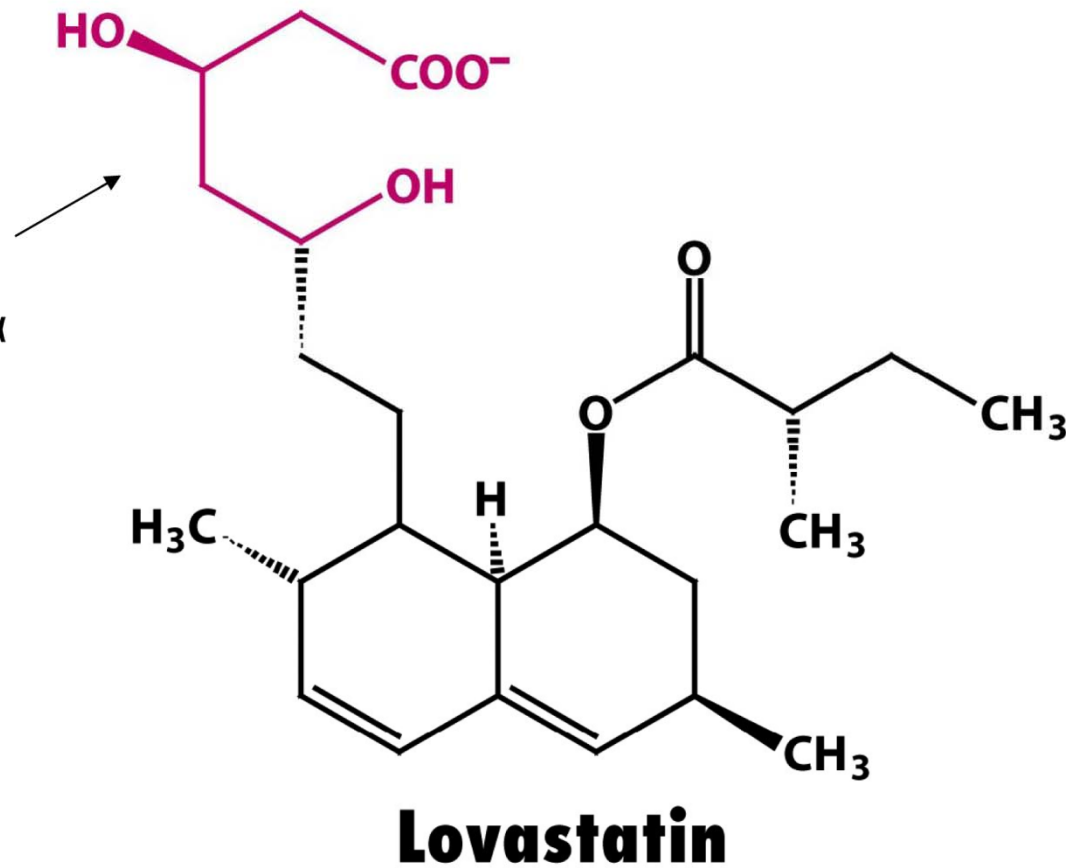


Ενζυμα
ουβικτινιλίωσης



Οι **στατίνες** είναι ευρέως χρησιμοποιούμενοι αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA

Δομική ομοιότητα με μεβαλονικό



Υποδοχέας LDL



- Πλούσια σε κυστεΐνη
- Μοιάζει με τον EGF
- Λεπίδα
- Γλυκοζυλιωμένη με O-δεσμούς
- Υδρόφοβη
- Κυτταροπλασματική

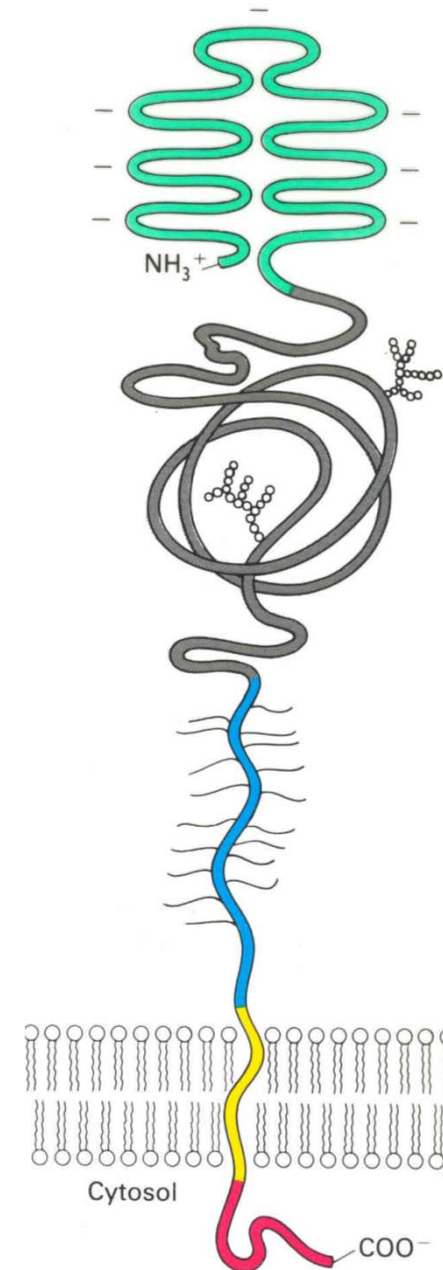
Όταν η χοληστερόλη είναι άφθονη μέσα στο κύτταρο, δεν συντίθενται νέοι υποδοχείς LDL και έτσι παρεμποδίζεται η πρόσληψη πρόσθετης χοληστερόλης από το πλάσμα.

Το γονίδιο για τον υποδοχέα LDL ρυθμίζεται από την SREBP, η οποία προσδέεται σε ένα ρυθμιστικό στοιχείο στερολών το οποίο ελέγχει την ταχύτητα σύνθεσης το mRNA.

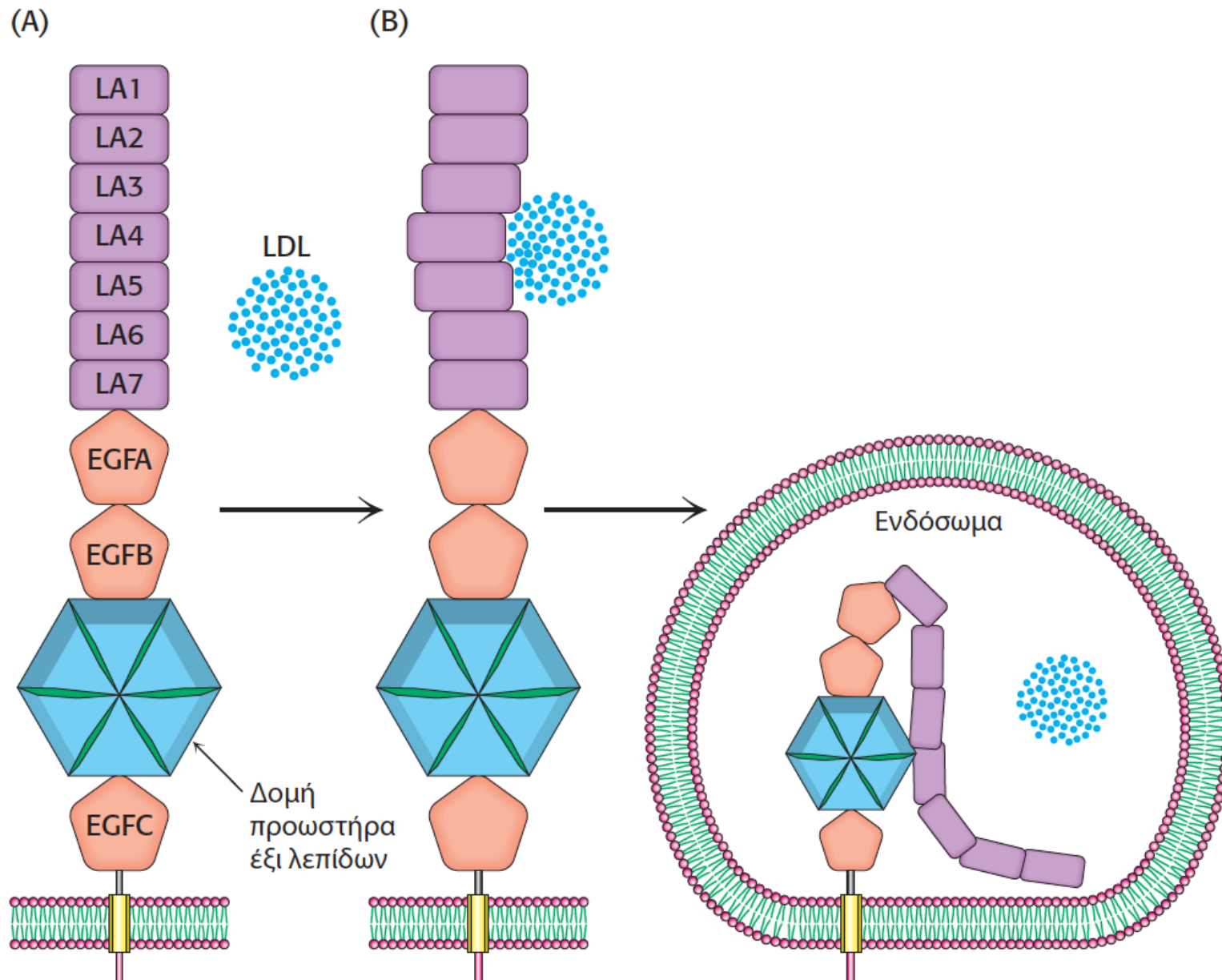
Υποδοχέας LDL

Πέντε περιοχές (893αα):

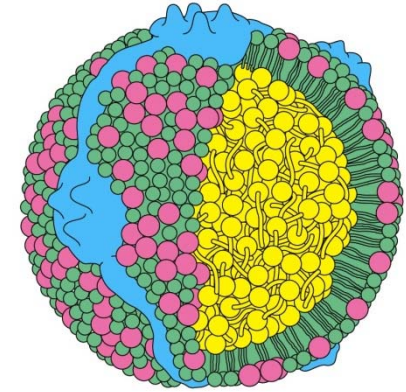
1. Αμινοτελικό άκρο – περιοχή δέσμευσης LDL (292αα)
2. Τμήμα ομόλογο με EGF – διατήρηση προσανατολισμού, αποδέσμευση του υποδοχέα από LDL μετά την ενδοκύτωση (400αα)
3. Εμπλουτισμένη με Ser, Thr πάνω στις οποίες είναι προσδεδεμένα σάκχαρα – συμβάλει στη σταθερότητα (58αα)
4. Υδρόφοβα αα – ενδομεμβρανικό τμήμα (22αα)
5. Καρβοξυτελικό τμήμα – ενδοκυτταρικό τμήμα (50αα) – παίζει ρόλο στη δημιουργία του κυστιδίου κατά την ενδοκύτωση



Υποδοχέας LDL



Μεταφορά της χοληστερόλης από τις λιποπρωτεΐνες του αίματος

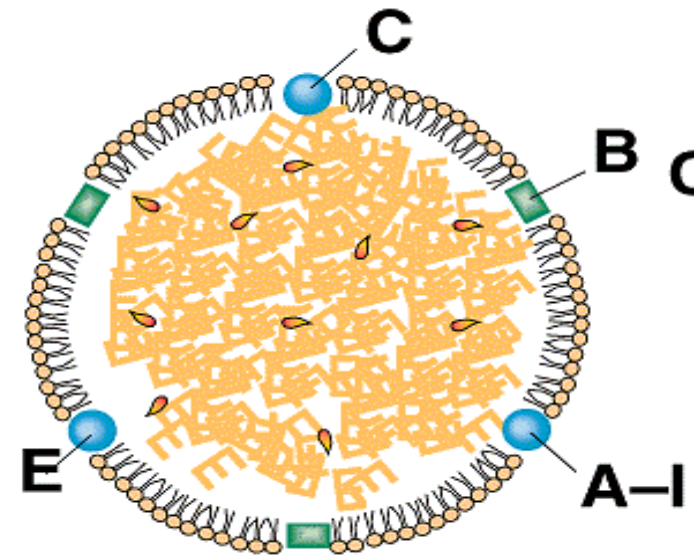


- Χοληστερόλη αδιάλυτη στο νερό
- Εστέρες χοληστερόλης: Αύξηση υδροφοβικότητας χοληστερόλης με εστεροποίηση με λιπαρά οξέα (ACAT, LCAT)
- Μεταφέρεται στους ιστούς ως συστατικό των **λιποπρωτεϊνών** του αίματος μαζί με τα τριγλυκερίδια.
- Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούνται από έναν πυρήνα **ουδέτερων λιπιδίων** με τη μορφή εστέρων της γλυκερόλης (TGs) είτε της χοληστερόλης.
- Ο υδρόφοβος αυτός πυρήνας περιβάλλεται από πρωτεΐνες, φωσφολιπίδια και χοληστερόλη, με τα υδρόφιλα τμήματα προς την επιφάνεια της λιποπρωτεΐνης και τα υδρόφοβα να έρχονται σε επαφή με τον πυρήνα των ουδέτερων λιπιδίων
- Τα πρωτεϊνικά στοιχεία των μακρομοριακών συσσωματωμάτων **διαλυτοποιούν τα υδρόφοβα λίπη** και περιέχουν **σήματα κυτταρικής στόχευσης**

Λιποπρωτεΐνες αίματος

Με βάση την πυκνότητά τους (καθορίζεται από την αναλογία λιπιδίων/πρωτεϊνών) ταξινομούνται σε πέντε κατηγορίες:

- Χυλομικρά (99% TGs)
 - Κατάλοιπα χυλομικρών
- VLDL
- IDL
- LDL
- HDL



Ταξινόμηση λιποπρωτεϊνικών σωματίων σύμφωνα με την αυξανόμενη πυκνότητα

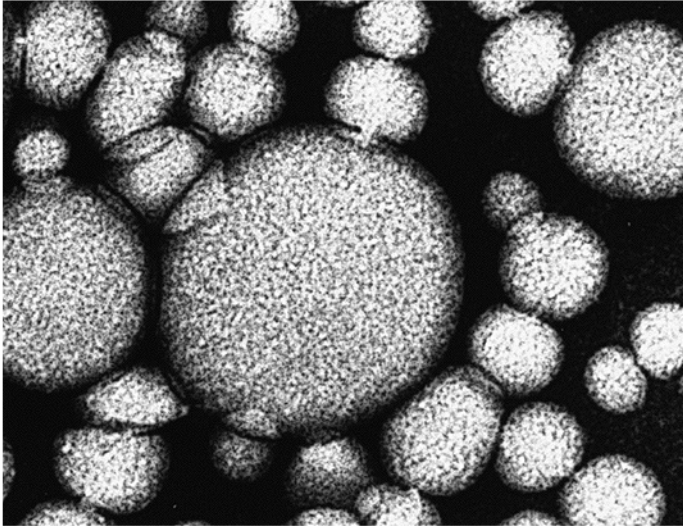
Πίνακας 26.1 Ιδιότητες των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος

Λιποπρωτεΐνες πλάσματος	Πυκνότητα (g ml ⁻¹)	Διάμετρος (nm)	Απολιποπρωτεΐνες	Φυσιολογικός ρόλος	Σύσταση (%)				
					TAG	CE	C	PL	P
Χυλομικρό	<0,95	75–1200	B-48, C, E	Μεταφορά λίπους της τροφής	86	3	1	8	2
Λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας	0,95–1,006	30–80	B-100, C, E	Μεταφορά ενδογενώς παραγόμενου λίπους	52	14	7	18	8
Λιποπρωτεΐνη ενδιάμεσης πυκνότητας	1,006–1,019	15–35	B-100, E	Πρόδρομος της LDL	38	30	8	23	11
Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας	1,019–1063	18–25	B-100	Μεταφορά χοληστερόλης	10	38	8	22	21
Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας	1,063–1,21	7,5–20	A	Αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης	5-10	14-21	3-7	19-29	33-57

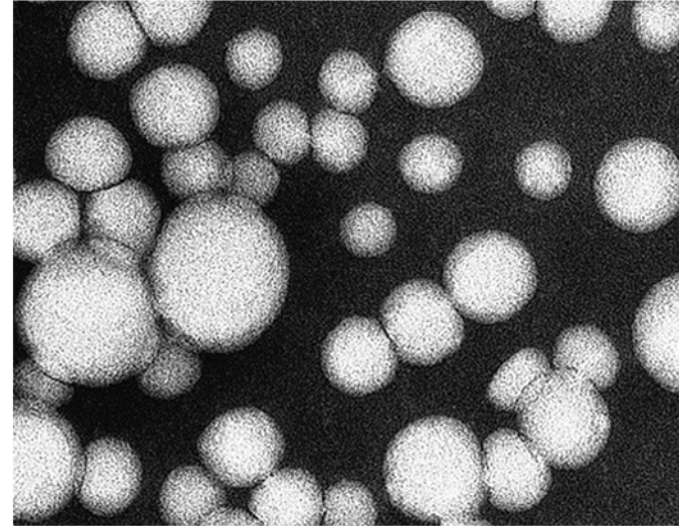
Συντομογραφίες: TAG, τριακυλογλυκερόλη· CE, εστέρας χοληστερόλης· C, χοληστερόλη· PL, φωσφολιπίδιο· P, πρωτεΐνη.

Οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) είναι ο κύριος φορέας χοληστερόλης στο αίμα

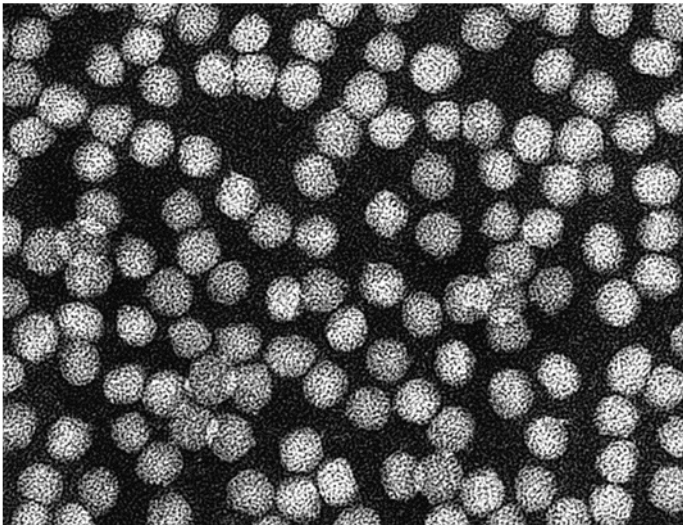
Λιποπρωτεΐνες αίματος



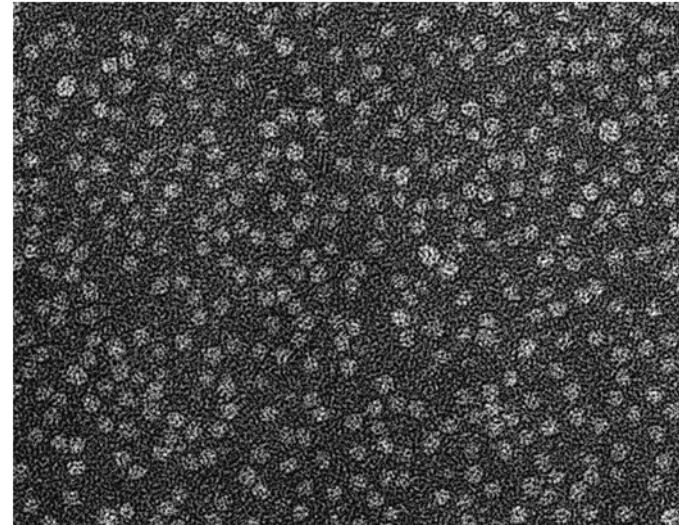
Chylomicrons (x60,000)



VLDL (x180,000)

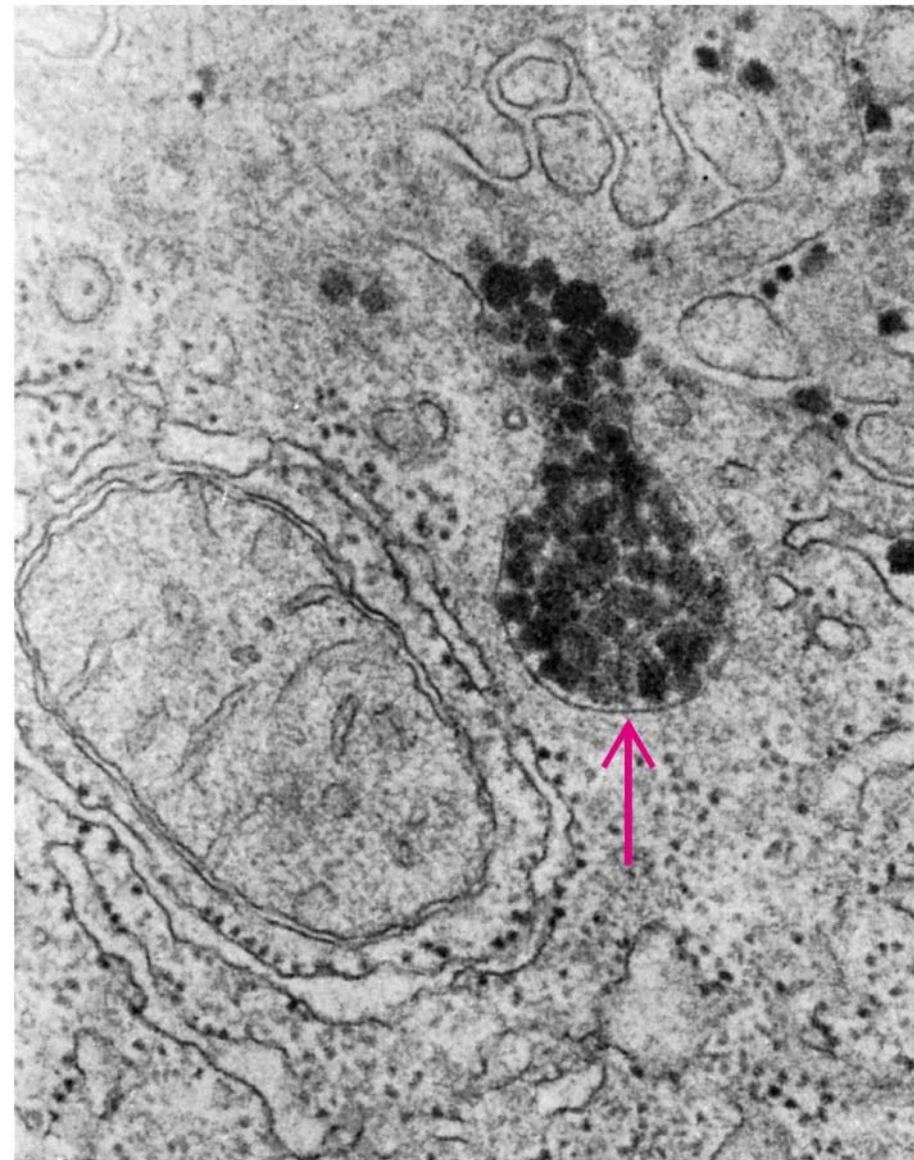


2/3/20 LDL (x180,000)



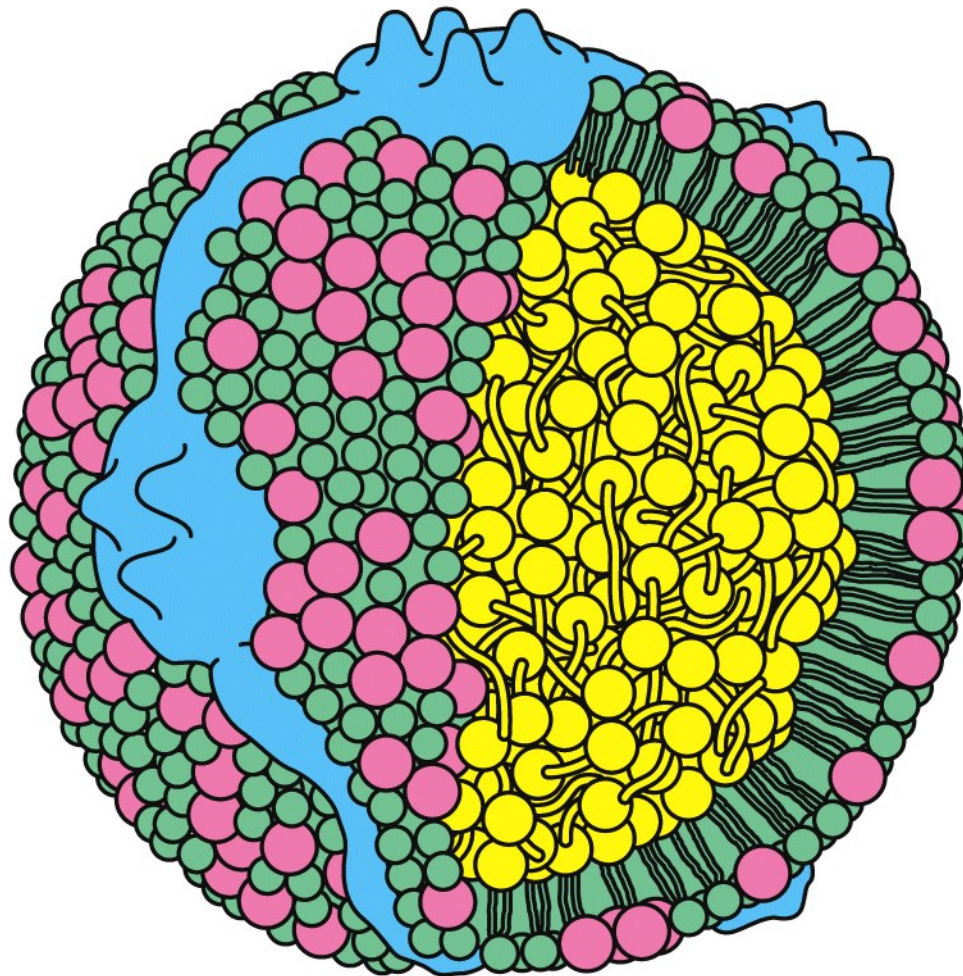
HDL (x180,000)

Σύνθεση και έκκριση των
πολύ χαμηλής πυκνότητας
λιποπρωτεϊνών (VLDL) από
ηπατικό κύτταρο



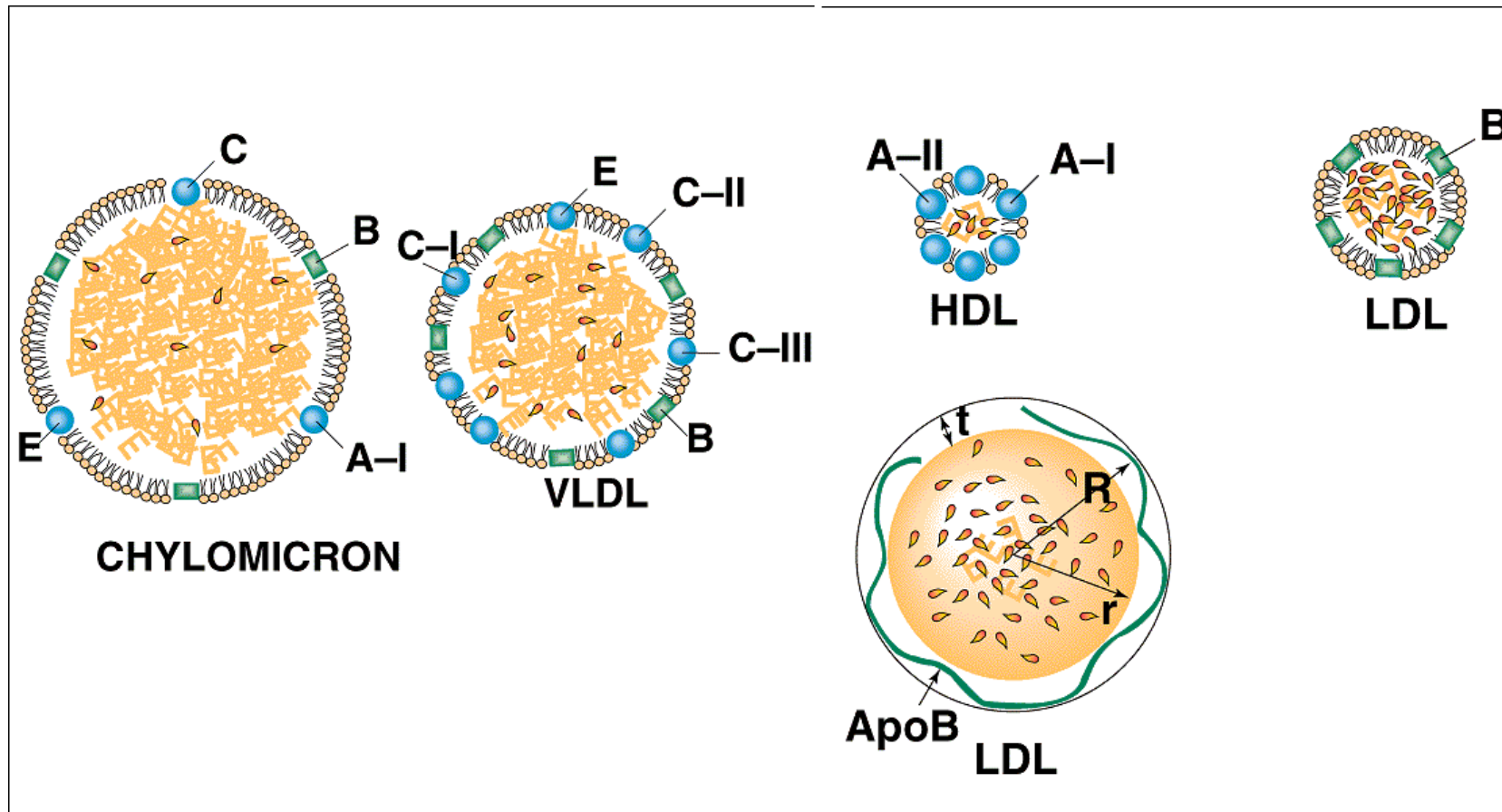
500 nm

Σχηματικό μοντέλο της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) διαμέτρου 220 Å



- Μη εστεροποιημένη χοληστερόλη
- Φωσφολιπίδιο
- Εστέρας χοληστερόλης
- Απολιποπρωτεΐνη Β-100

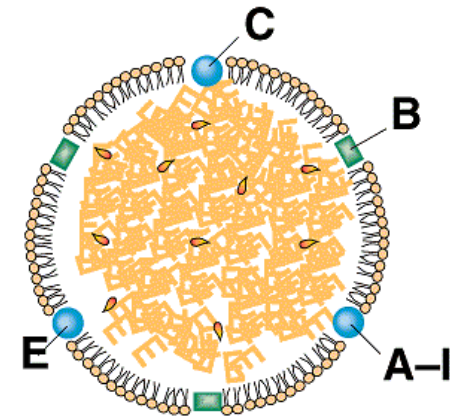
Λιποπρωτεΐνες αίματος



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

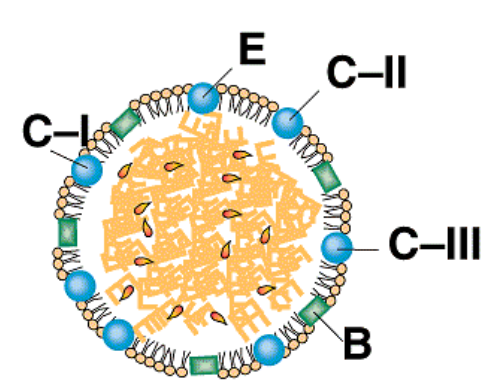
pyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

Χυλομικρά



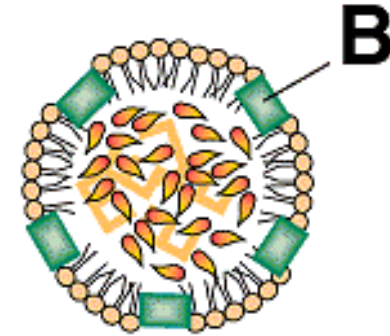
- Μεταφορά TGs και χοληστερόλης τροφών
- Διάμετρος 180-500 nm, $d < 0.94$ g/ml
- 99% TGs
- Κύρια απολιποπρωτεΐνη είναι η B-48
- Απελευθέρωση των TGs με υδρόλυση με **λιποπρωτεϊνικές λιπάσες** → μετατροπή σε **κατάλοιπα χυλομικρών**
- Τα κατάλοιπα χυλομικρών προσλαμβάνονται από το ήπαρ

VLDL



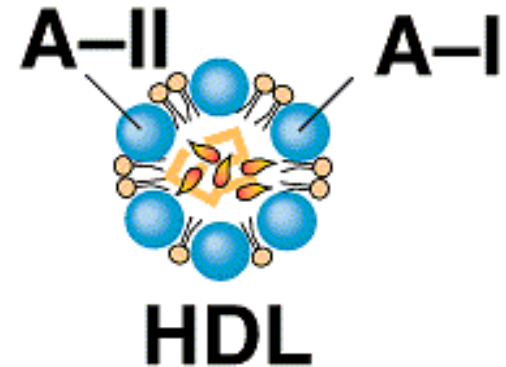
- Διάμετρος 180-500 nm, $d < 1.006$ g/ml
- Μεταφορά περίσσειας TGs και χοληστερόλης από το ήπαρ στην κυκλοφορία
- από B-100, από E
- Υδρόλυση TGs από λιποπρωτεϊνικές λιπάσες → **IDL**
- IDL: 50% αποδόμηση στο ήπαρ
50% παραγωγή **LDL** μετά την αφαίρεση των περισσότερων TGs

LDL

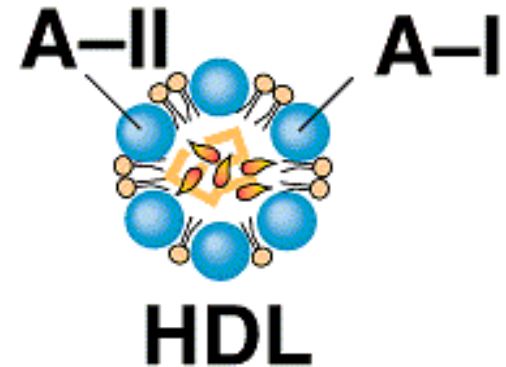


- Διάμετρος 22 nm, $1,019 < d < 1,063$ g/ml
- Κύριος μεταφορέας της χοληστερόλης στο αίμα (70% χοληστερόλης πλάσματος)
- Απο Β-100
- ~1500 εστεροποιημένα μόρια εστέρων χοληστερόλης
- Εστέρες λινολεϊκού
- Μεταφορά χοληστερόλης στους περιφερειακούς ιστούς και να ρυθμίζουν τη de novo σύνθεση της στους ιστούς αυτούς

HDL



- $1,063 < d < 1,21 \text{ g/ml}$
- Σύνθεση στο ήπαρ και το λεπτό έντερο
- Απο A-1, απο A-II
- Αρχικά δισκοειδές σχήμα → πρόσληψη χοληστερόλης (LCAT) → σφαιρικό σχήμα
- Δεσμεύει χοληστερόλη που απελευθερώνεται στο πλάσμα (νεκρά κύτταρα, ανανέωση μεμβρανών) → μεταφορά σε VLDL, LDL ή στο ήπαρ



HDL: μετακινούν τη χοληστερόλη στο σώμα (προσδέχονται χοληστερόλη από τους περιφερειακούς ιστούς και τη μεταφέρουν στο ήπαρ ή στους ιστούς για τη σύνθεση στεροειδών ορμονών).

LDL/HDL = 3.5

Η κύρια πηγή χοληστερόλης για τα μη ηπατικά κύτταρα είναι οι LDL

Πρόσληψη με ενδοκυττάρωση LDL μέσω υποδοχέα

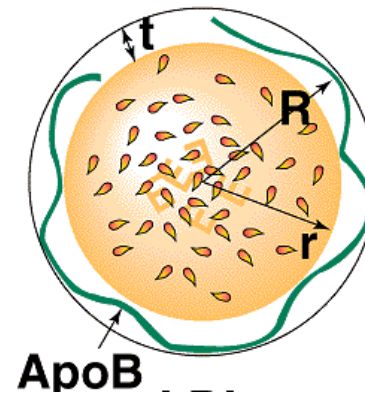
1. Πρόσδεση στον υποδοχέα που σχετίζεται με **κλαθρίνη** μέσω της **apo B-100**

2. Ενδοκυττάρωση

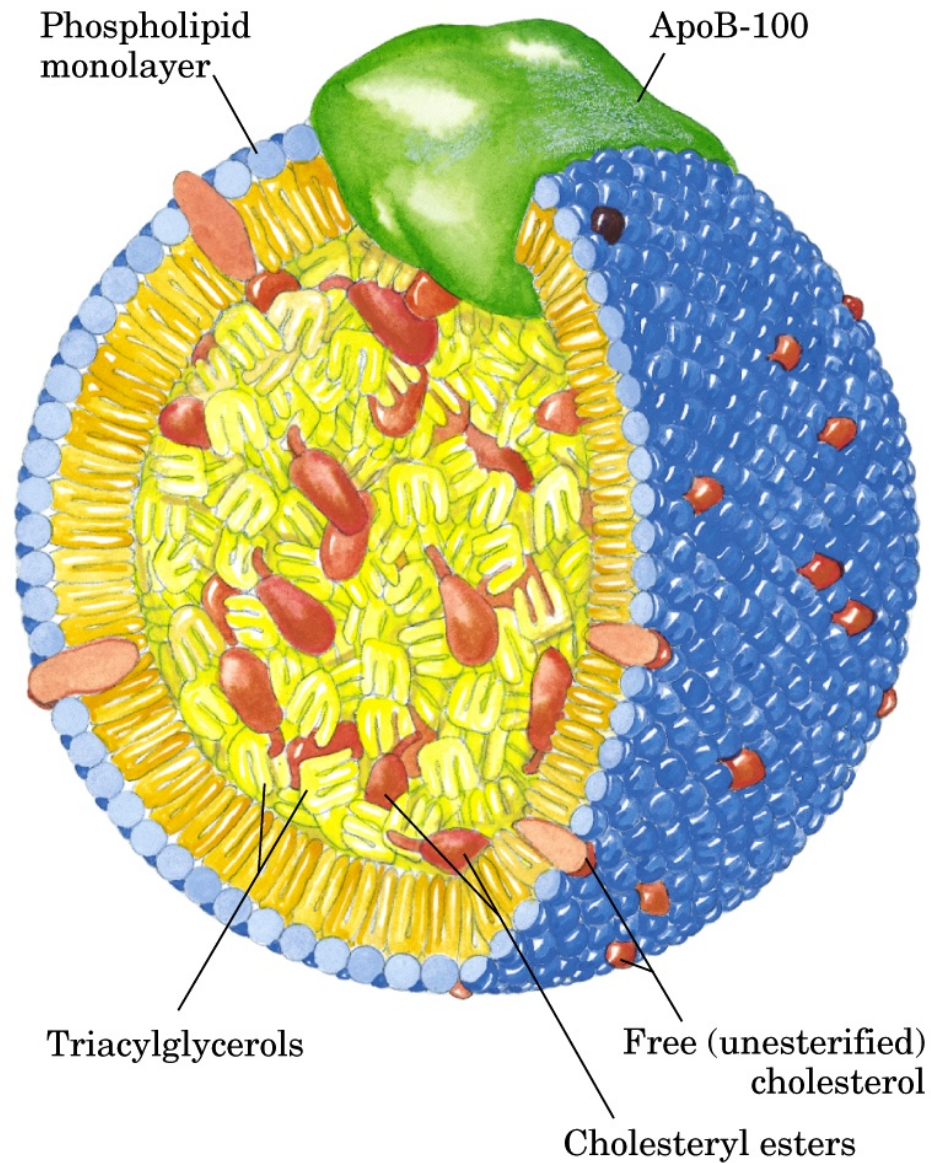
3. Σύντηξη με τα **λυσosώματα**

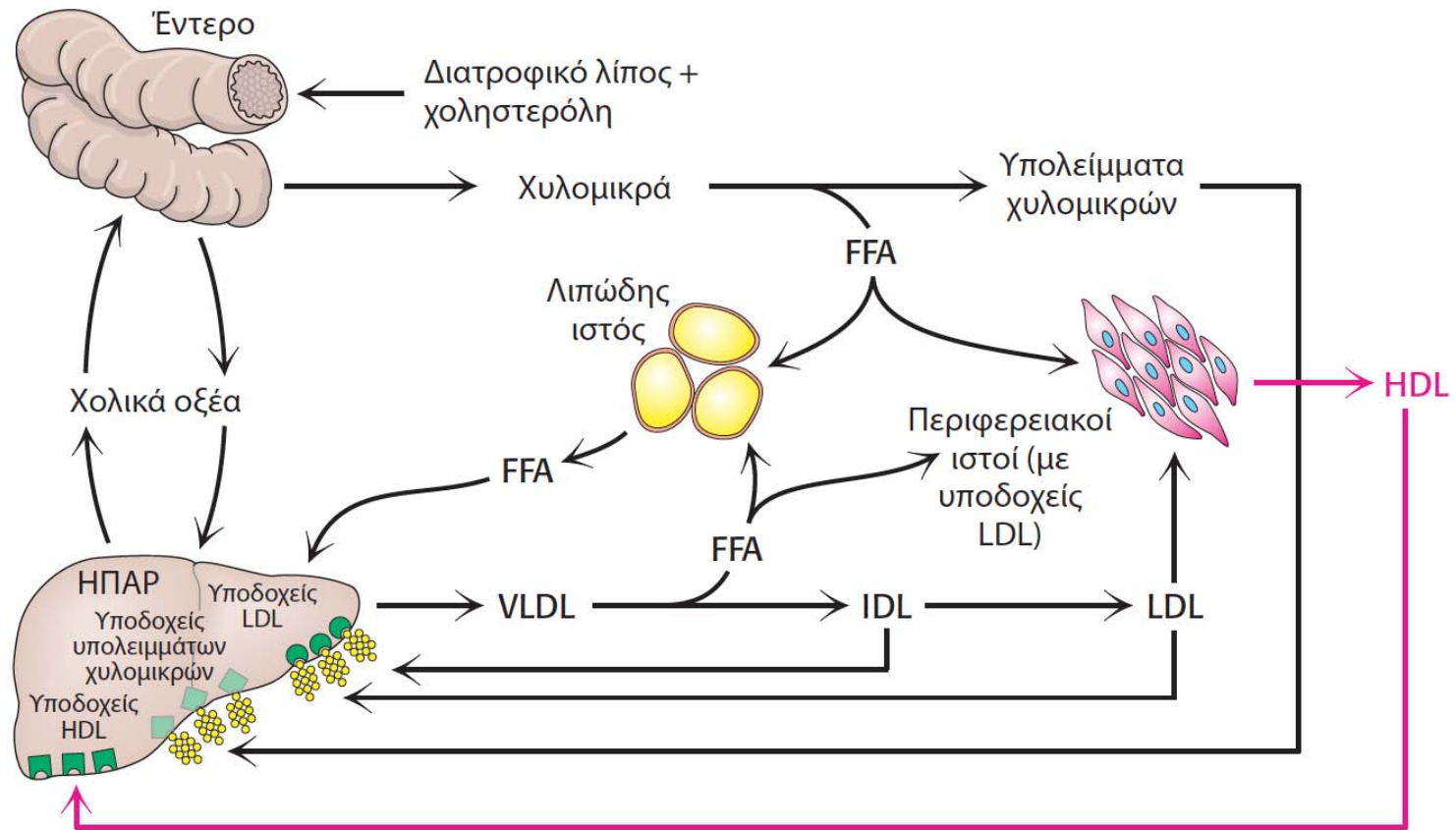
4. Απελευθέρωση μη εστεροποιημένης χοληστερόλης

- Βιοσύνθεση μεμβρανών
- Εστεροποίηση με ελαϊκό ή παλμιτελαϊκό (ACAT)

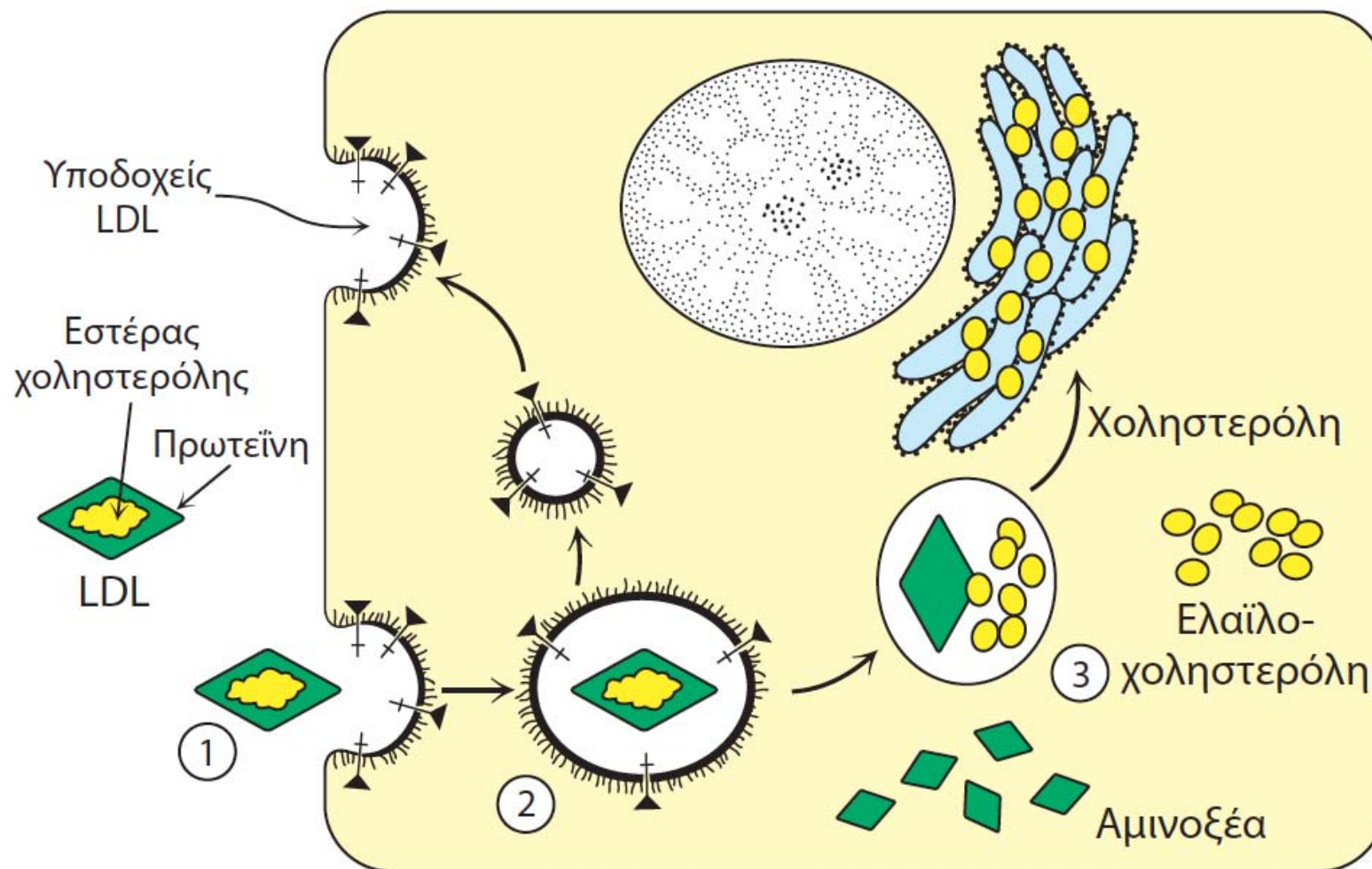


Σχηματικό μοντέλο της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) διαμέτρου 220 Å



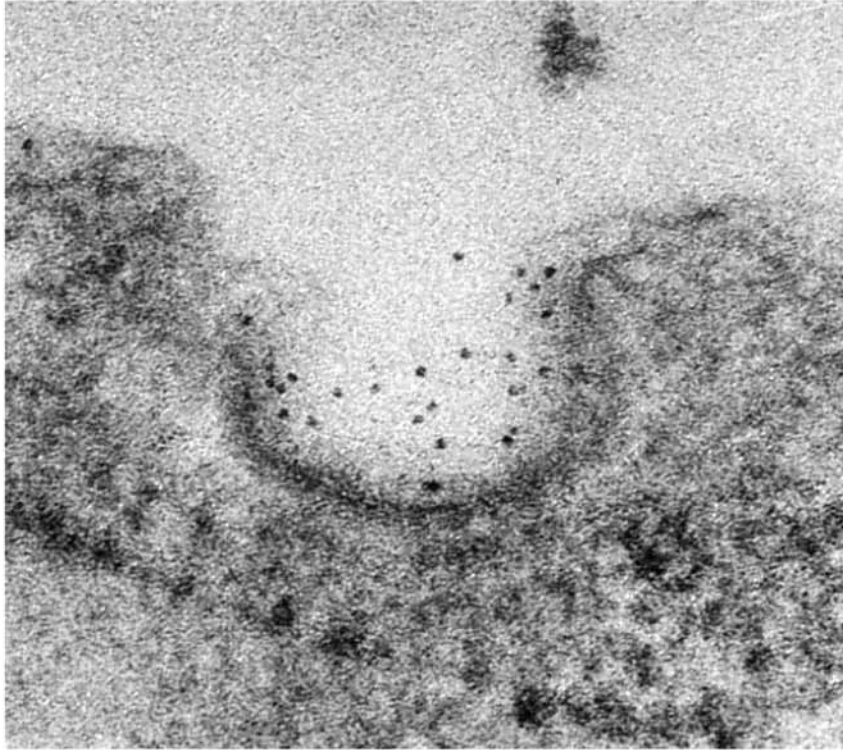


Ενδοκυτάρωση χοληστερόλης μέσω υποδοχέα

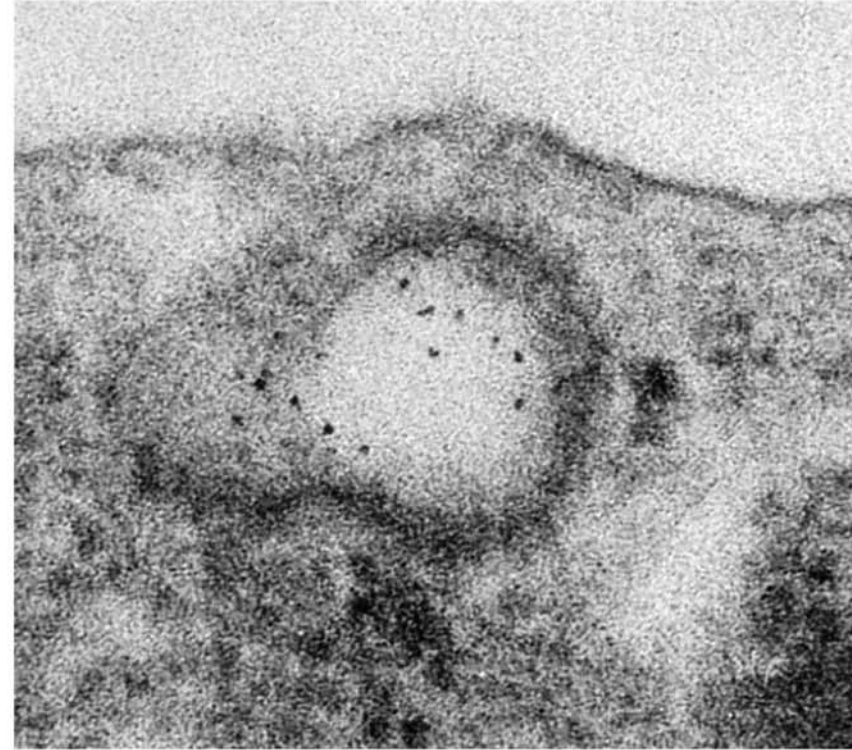


Πρόσδεση LDL → Είσοδος στο κύτταρο → Υδρόλυση από τα λυσοσώματα

Ενδοκυττάρωση LDL δεσμευμένης στον υποδοχέα της

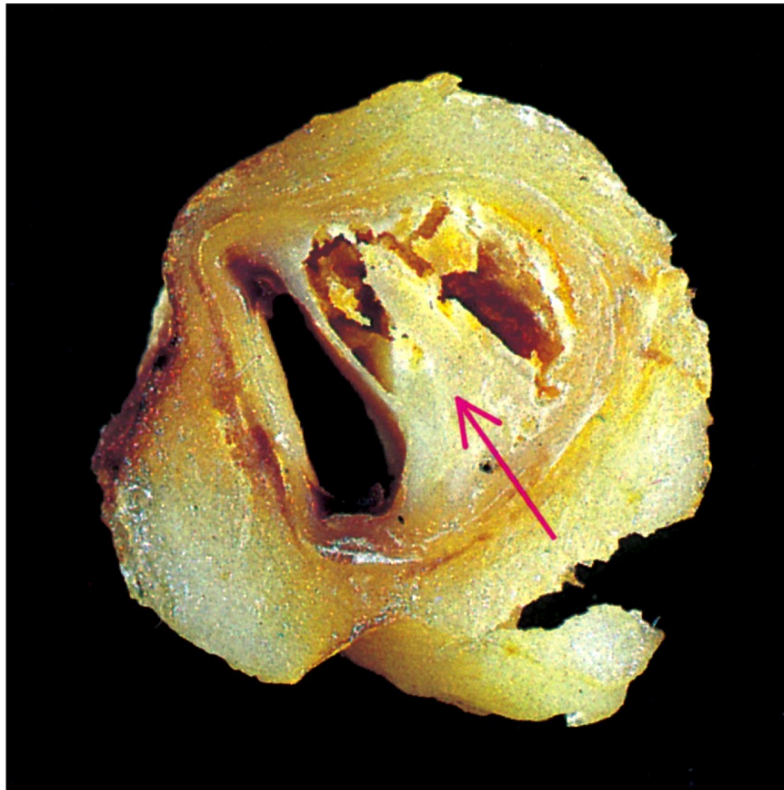
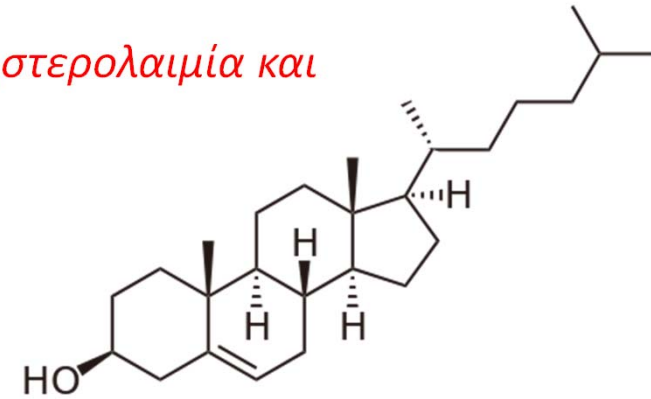


(A)

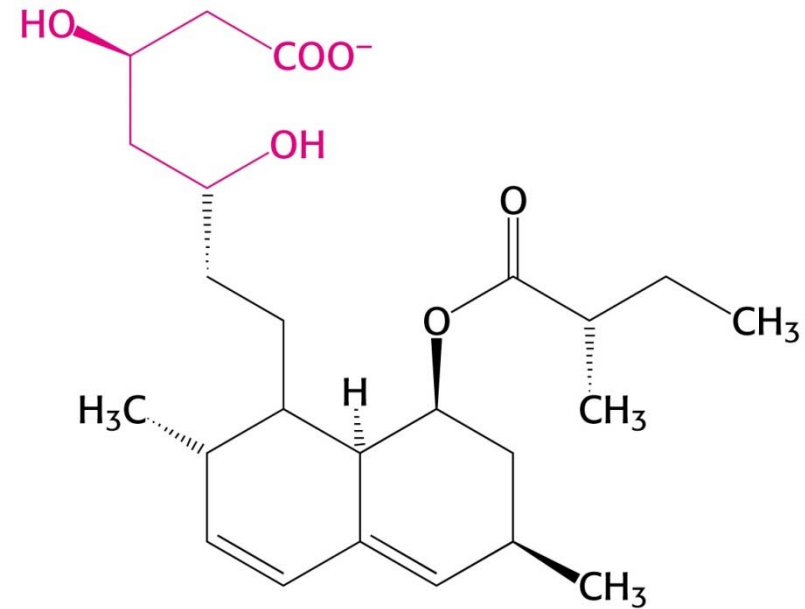


(B)

Η απουσία του υποδοχέα της LDL οδηγεί σε υπερχοληστερολαιμία και αθηροσκλήρωση



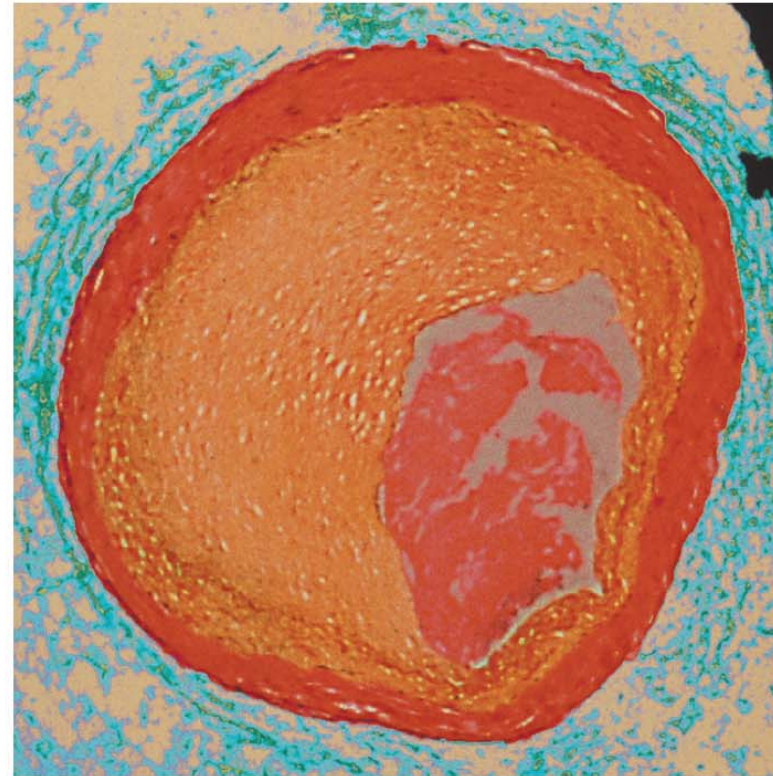
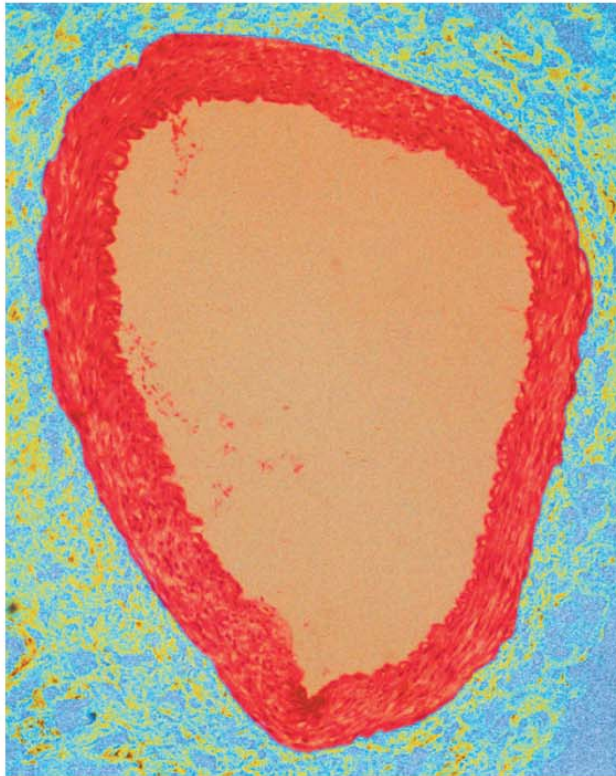
5 mm



Lovastatin

Αναστολέας της αναγωγής του HMG-CoA ($K_i = 1 \text{ nM}$)

Η απουσία του υποδοχέα της LDL οδηγεί σε υπερχοληστερολαιμία και αθηροσκλήρωση



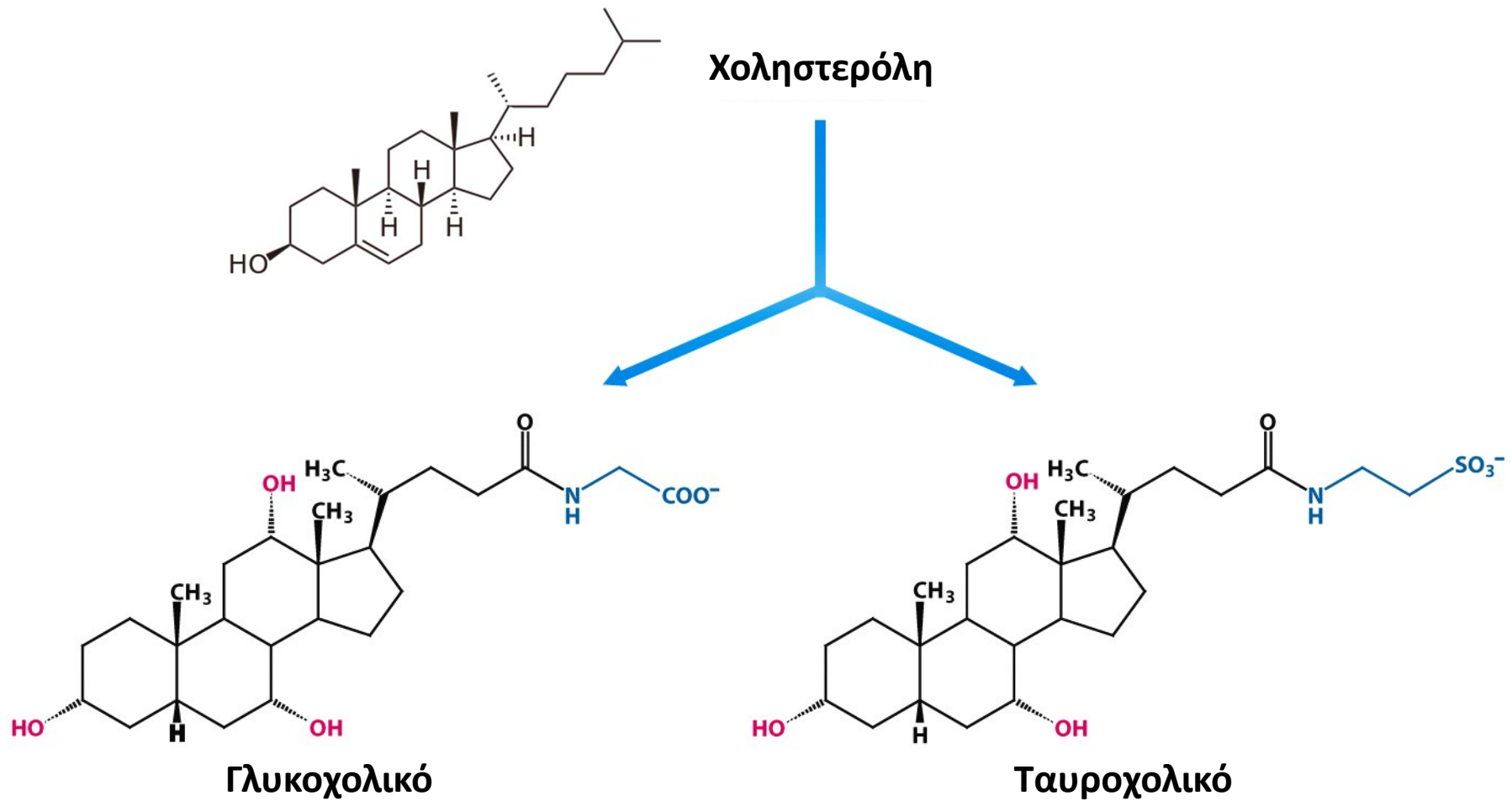
Η χοληστερόλη είναι πρόδρομη ένωση



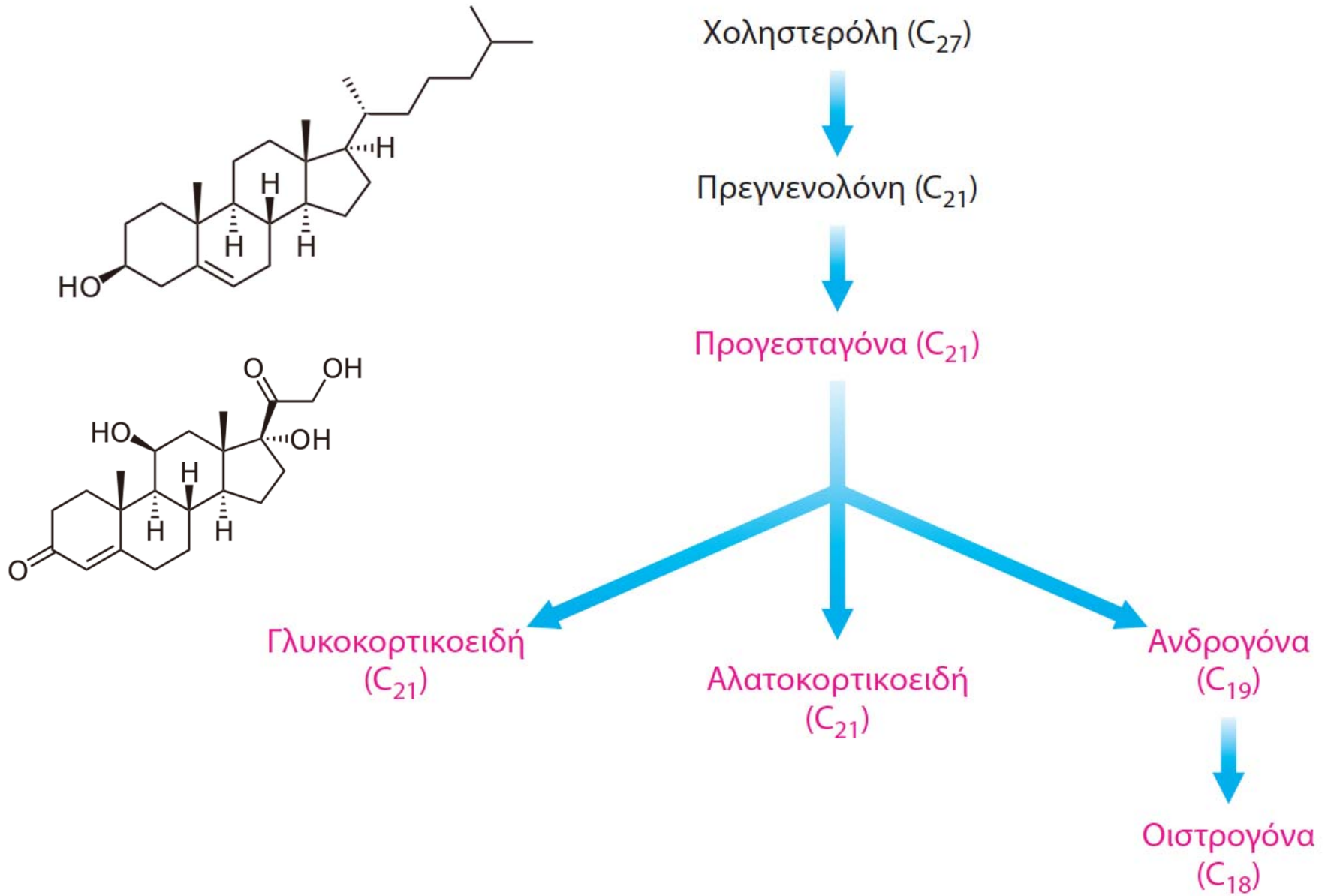
Σύνθεση χολικών αλάτων από τη χοληστερόλη

- ❑ Τα χολικά άλατα (κύριο συστατικό της χολής, πολικά παράγωγα της χοληστερόλης) είναι απορρυπαντικά (περιέχουν πολικές και μη πολικές περιοχές)
- ❑ Συντίθενται στο ήπαρ, αποθηκεύονται και συμπυκνώνονται στη χοληδόχο κύστη και στη συνέχεια απελευθερώνονται στο λεπτό έντερο, για να διαλυτοποιήσουν τα λίπη των τροφών
- ❑ Η διαλυτοποίηση αυξάνεται στη δραστική περιοχή της επιφάνειας των λιπών με δύο συνέπειες: εκτίθεται μεγαλύτερη περιοχή της επιφάνειας τους στην πεπτική δράση των λιπασών και τα λιπίδια απορροφώνται πιο εύκολα από το έντερο.

Σύνθεση χολικών αλάτων από τη χοληστερόλη



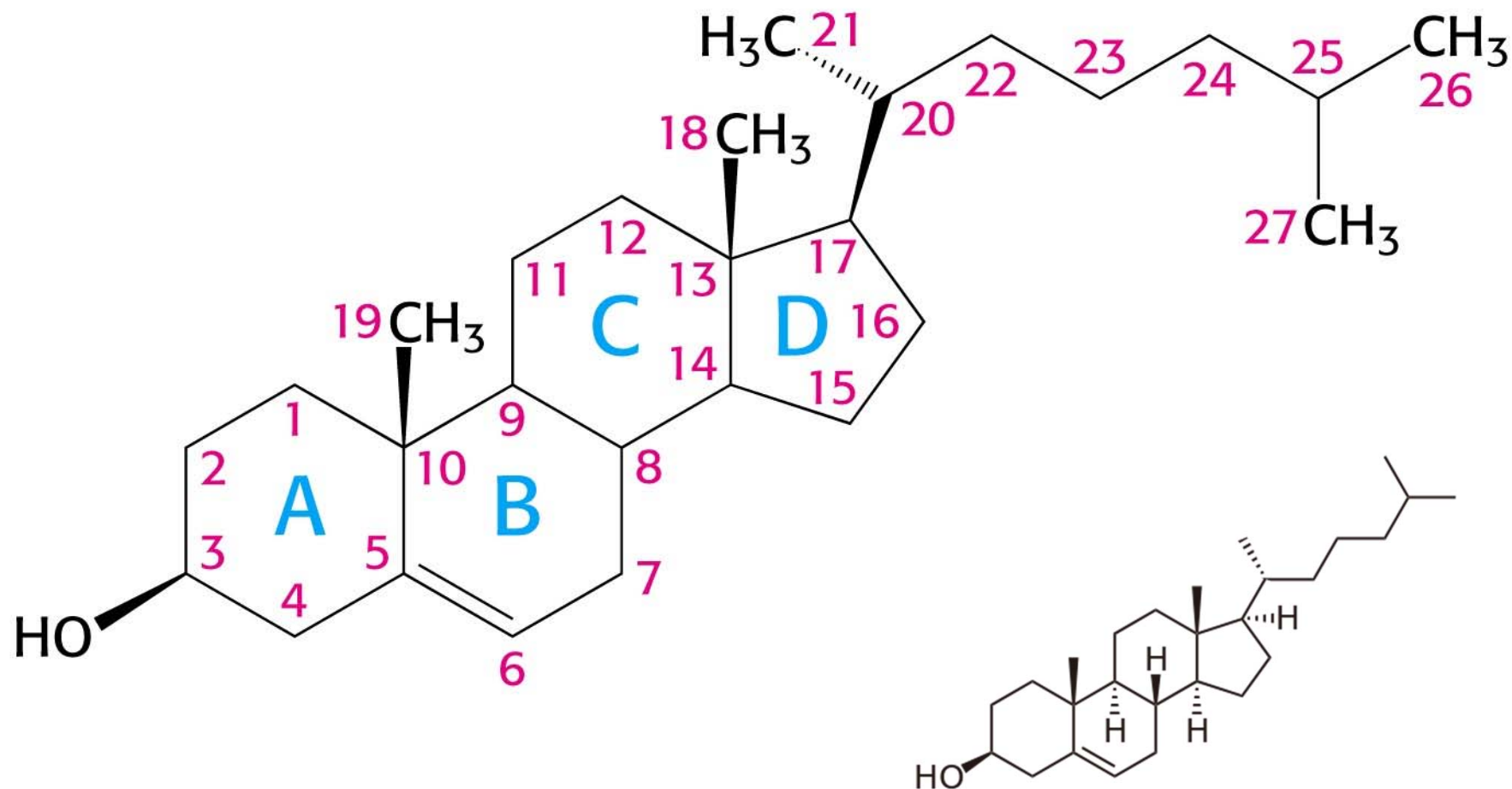
Βιοσύνθεση στεροειδών ορμονών



Βιοσύνθεση στεροειδών ορμονών

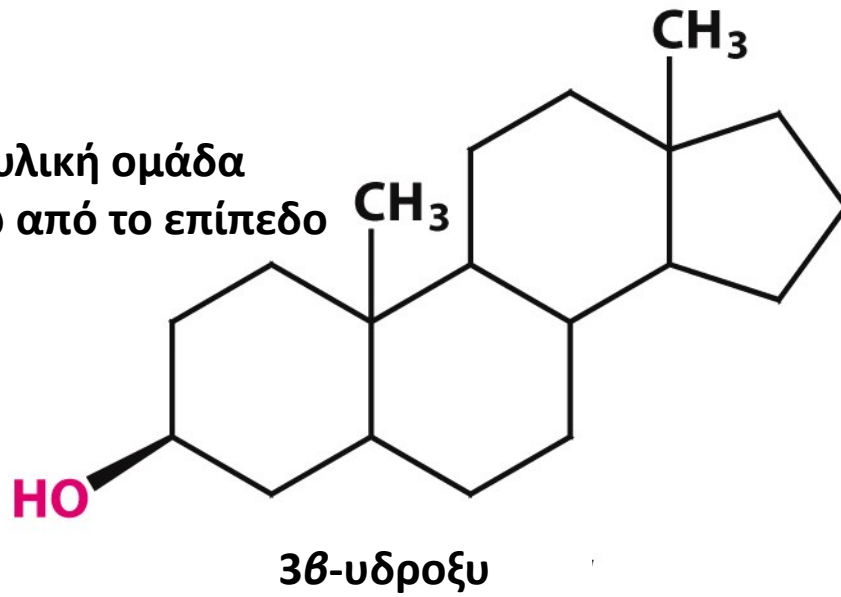
- **Προγεστερόνη (προγεσταγόνο)**: προετοιμάζει τον βλεννογόνο της μήτρας για την εμφύτευση ενός ωαρίου. Ουσιώδης για την διατήρηση της εγκυμοσύνης. Σύνθεση στο ωχρό σωματίο.
- **Ανδρογόνα (π.χ. τεστοστερόνη)**: ανάπτυξη των δευτερευόντων φυλετικών χαρακτηριστικών του άρρενος. Σύνθεση στους όρχεις.
- **Οιστρογόνα (π.χ. οιστρόνη)**: ανάπτυξη των δευτερευόντων φυλετικών χαρακτηριστικών του θήλεος. Σύνθεση στις ωοθήκες.
- **Γλυκοκορτικοειδή (π.χ. κορτιζόλη)**: προάγουν τη γλυκονεογένεση και τη σύνθεση του γλυκογόνου, αυξάνουν την αποικοδόμηση των λιπιδίων και των πρωτεϊνών και αναστέλλουν τη φλεγμονώδη απόκριση. Σύνθεση στα επινεφρίδια.
- **Αλατοκορτικοειδή (π.χ. αλδοστερόνη)**: δρουν στα άπω ουροφόρα σωληνάκια του νεφρού για να αυξηθεί η επαναπορρόφηση των Na^+ και η απέκκριση των K^+ και H^+ γεγονός που οδηγεί στην αύξηση του όγκου και της πίεσης του αίματος. Σύνθεση στα επινεφρίδια.

Ονοματολογία στεροειδών ορμονών

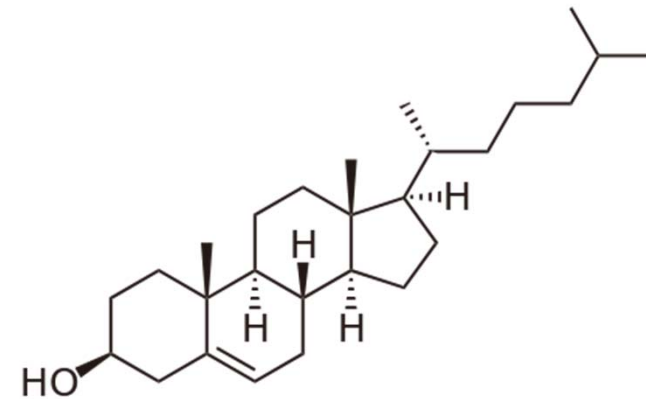
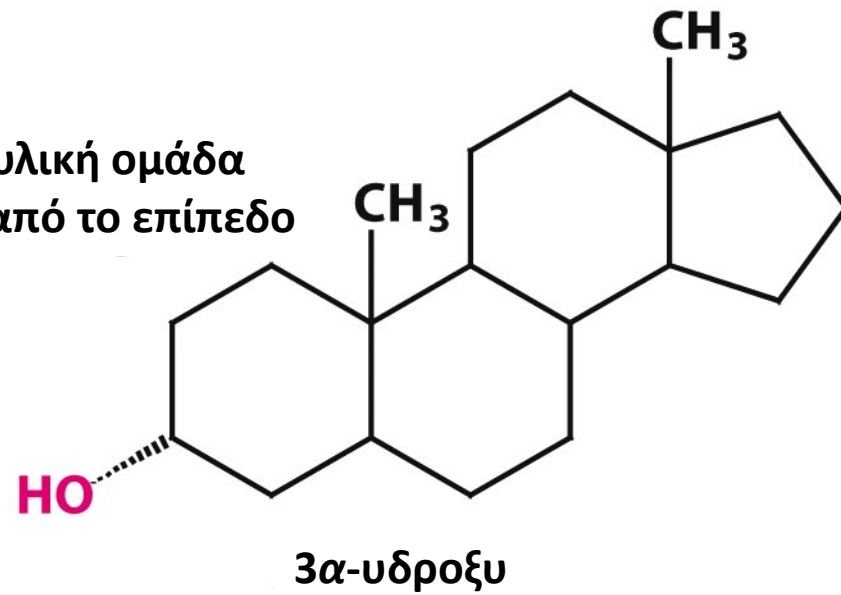


Ονοματολογία στεροειδών ορμονών

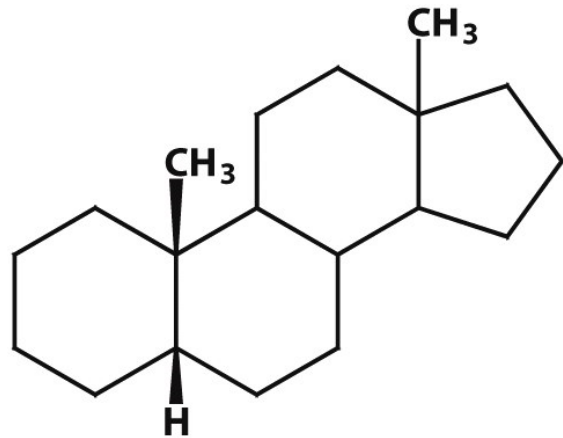
Υδροξυλική ομάδα
επάνω από το επίπεδο



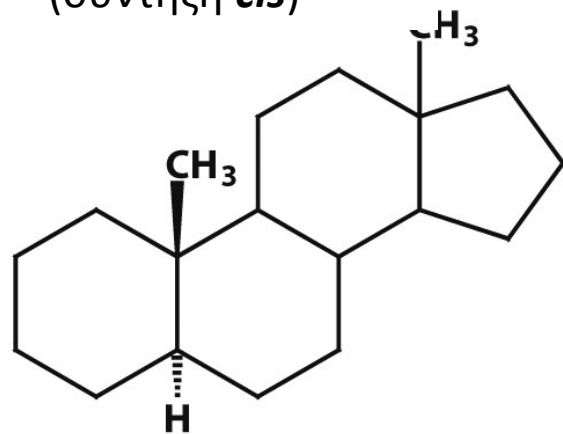
Υδροξυλική ομάδα
κάτω από το επίπεδο



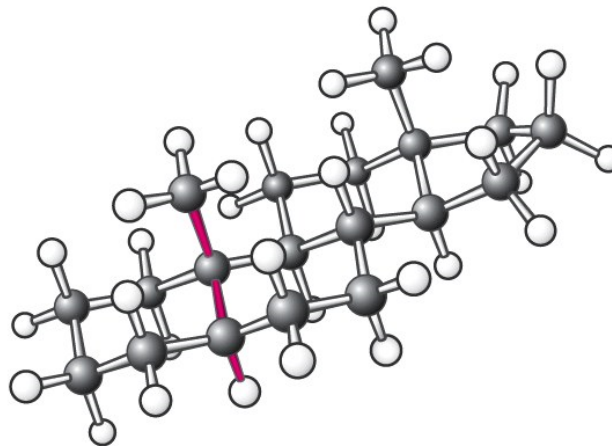
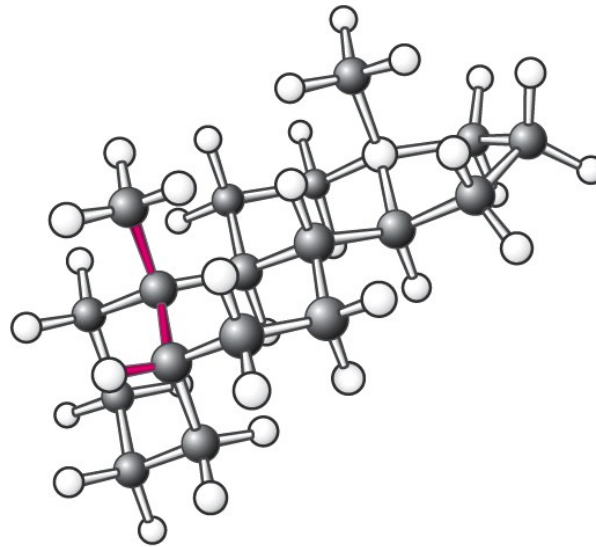
Ονοματολογία στεροειδών ορμονών



Υδρογόνο 5β
(σύντηξη *cis*)



Υδρογόνο 5α
(σύντηξη *trans*)



Μία σύντηξη *cis* είναι χαρακτηριστικό των **χολικών αλάτων** ενώ μία σύντηξη *trans* είναι χαρακτηριστικό όλων των **στεροειδών ορμονών** οι οποίες φέρουν ένα άτομο υδρογόνου στον C-5

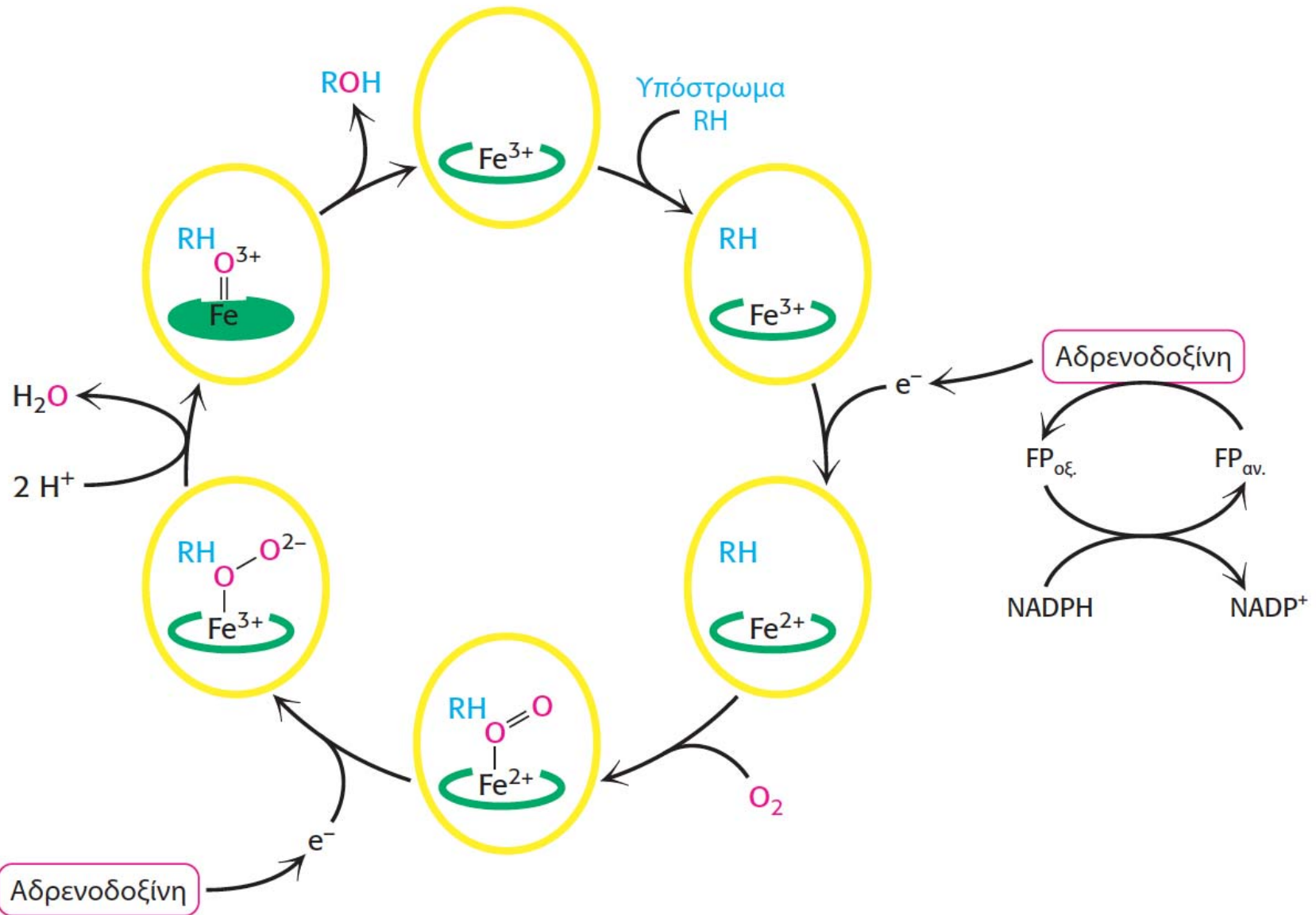
Τα στεροειδή υδροξυλιώνονται από τις μονοξυγονάσες του κυτοχρώματος P450 που χρησιμοποιούν NADPH και O₂

1. Σύνθεση της χοληστερόλης από σκουαλένιο
2. Μετατροπή της χοληστερόλης σε στεροειδείς ορμόνες και χολικά άλατα

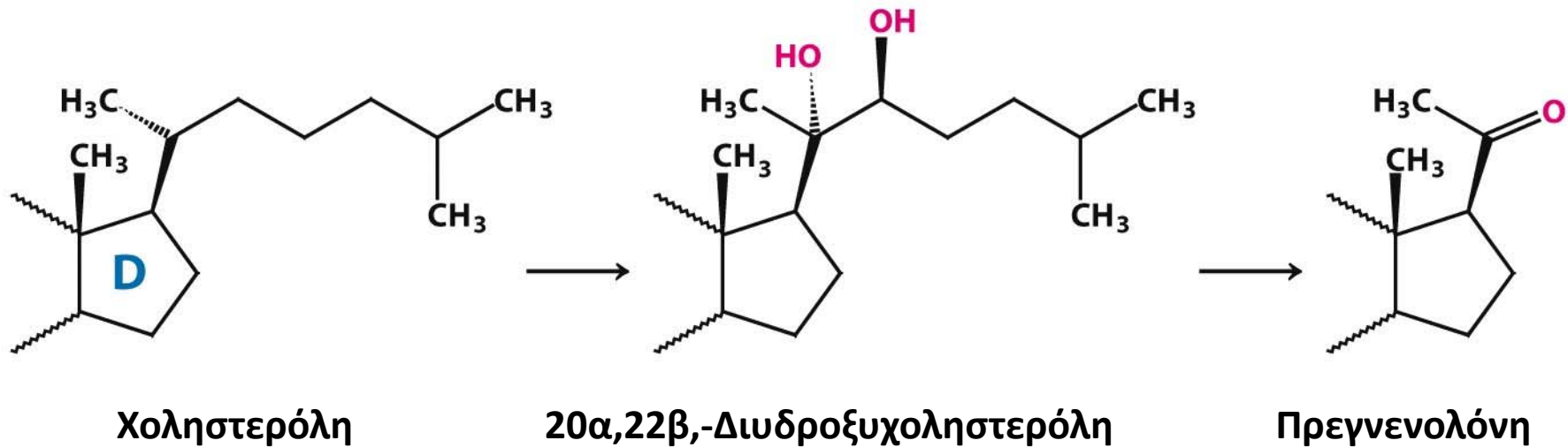


Τα ένζυμα που καταλύουν τις αντιδράσεις αυτές ονομάζονται *μονοοξυγονάσες ή οξυγονάσες μεικτής λειτουργίας*

Το NADPH μεταφέρει τα υψηλού δυναμικού ηλεκτρόνια του σε μία φλαβοπρωτεΐνη τα οποία στη συνέχεια μεταβιβάζονται, ένα κάθε φορά, στην **αδρενοξίνη**, μία πρωτεΐνη με μη αιμικό σίδηρο.

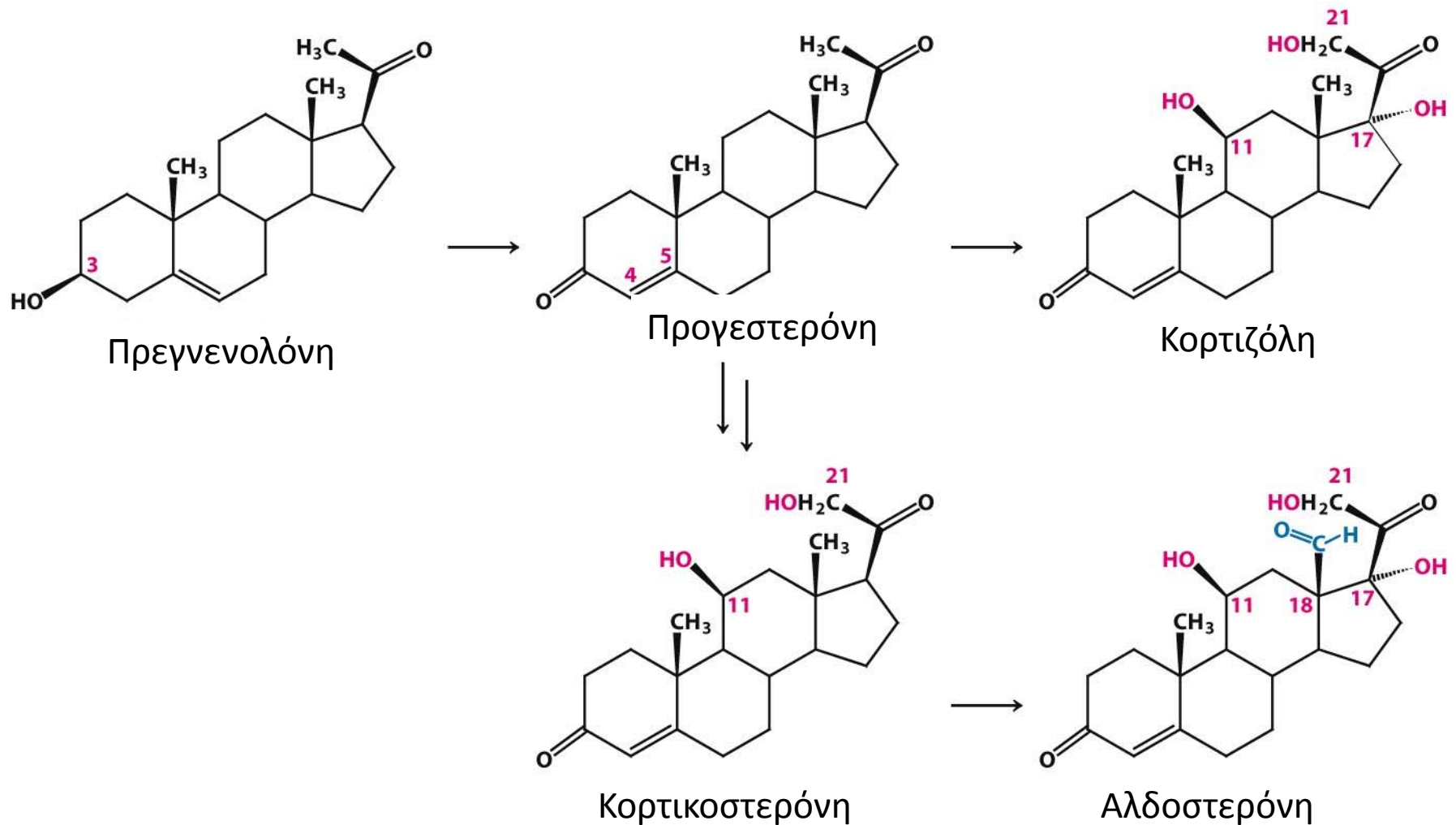


Το πρώτο στάδιο στη σύνθεση των στεροειδών ορμονών είναι ο σχηματισμός της **πρεγνενολόνης**

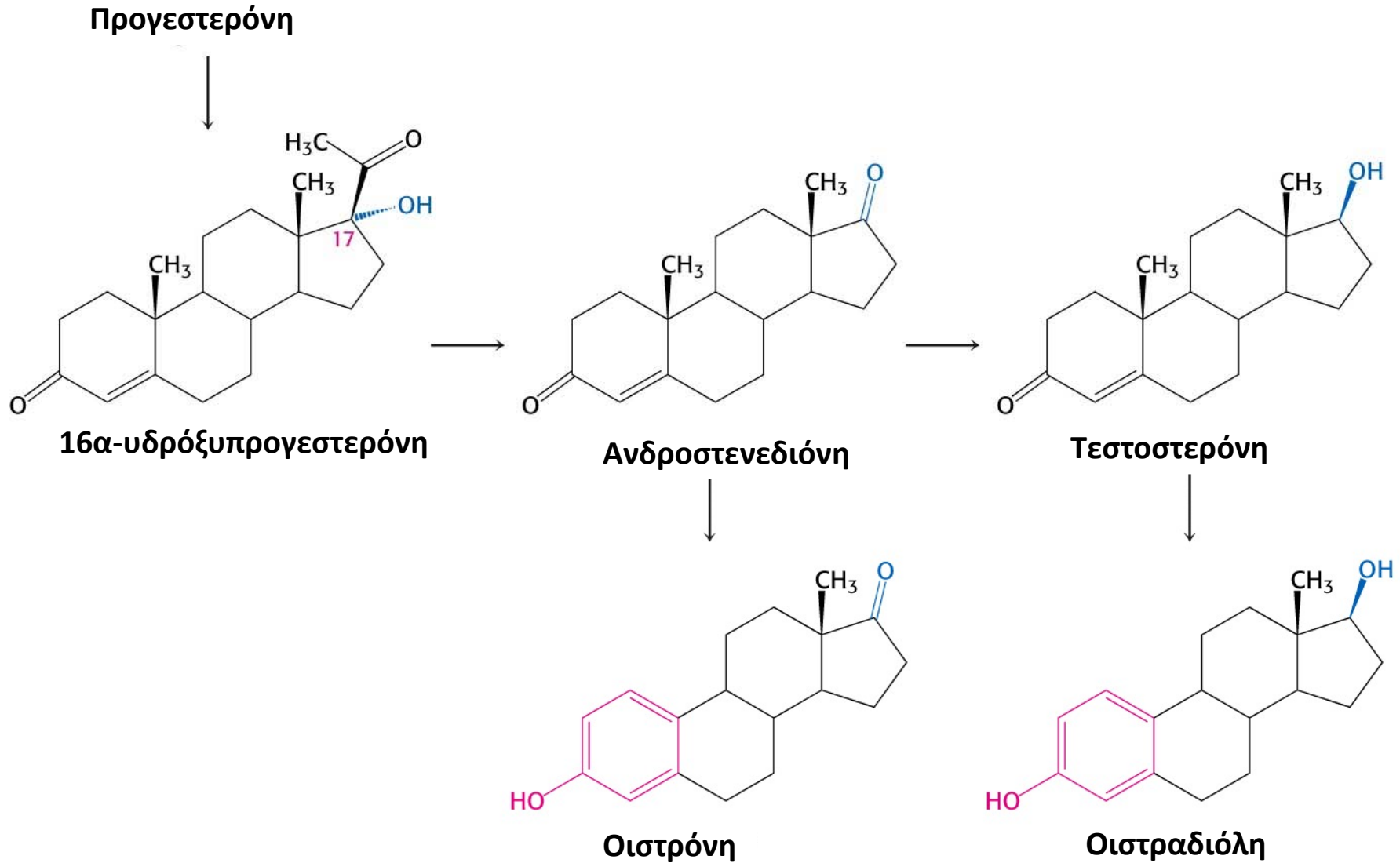


- Κατανάλωση τριών μορίων NADPH και τριών ατόμων O₂
- Ενεργοποίηση από επινεφριδιοφλοιοδοτρόπο ορμόνη ή κορτικοτροπίνη (**ACTH**)
- Οδηγούμεστε στο σκελετό 21 ανθράκων

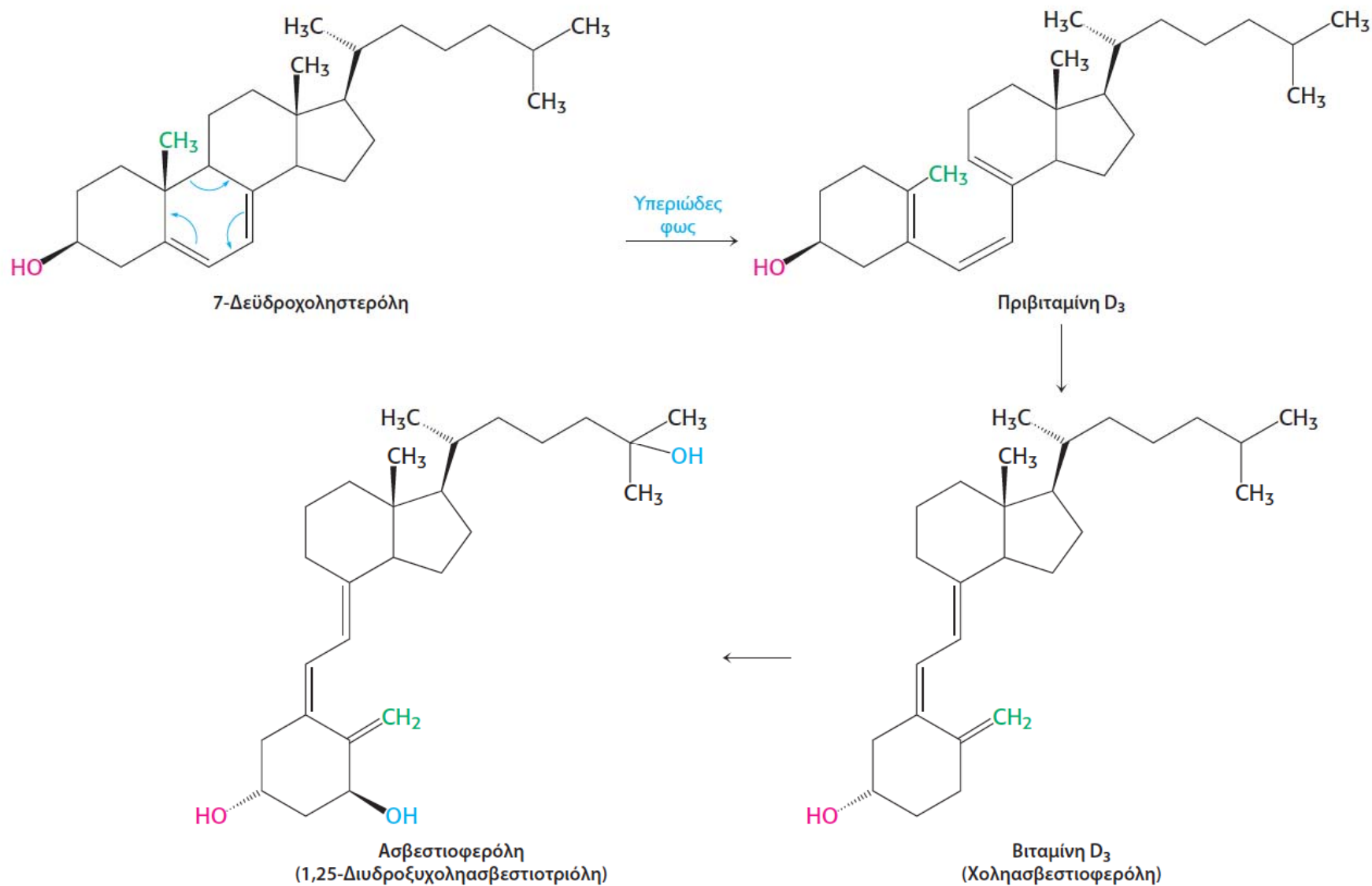
Προγεσταγόνα - Γλυκοκορτικοειδή - Αλατοκορτικοειδή

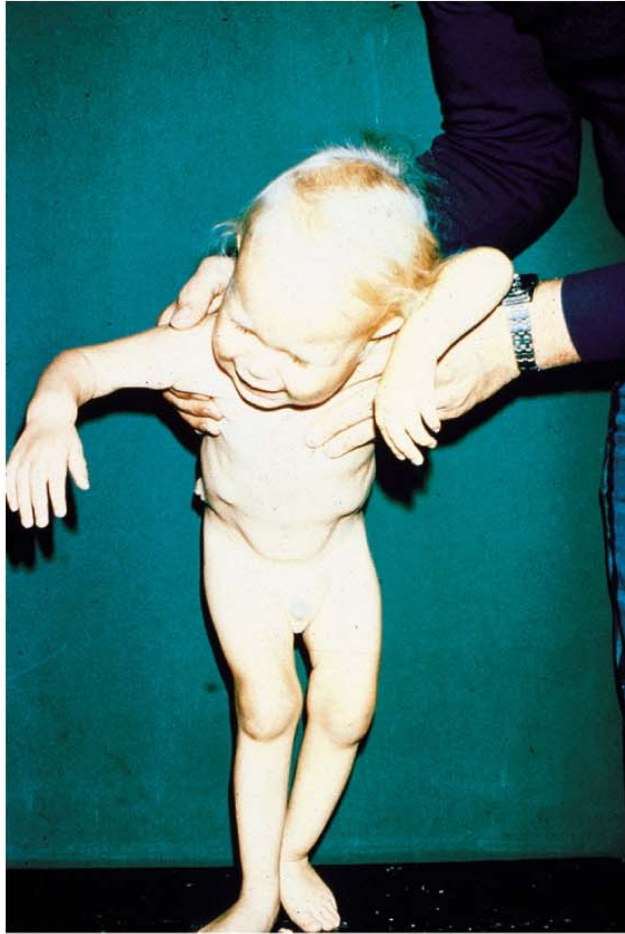


Ανδρογόνα - Οιστρογόνα

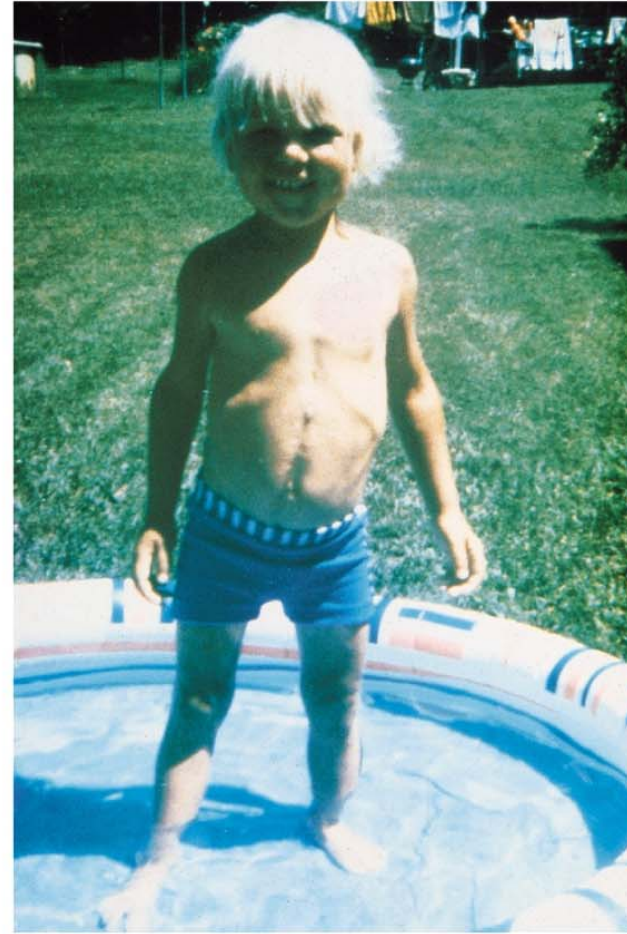


Η χοληστερόλη είναι πρόδρομος ένωση της βιταμίνης D





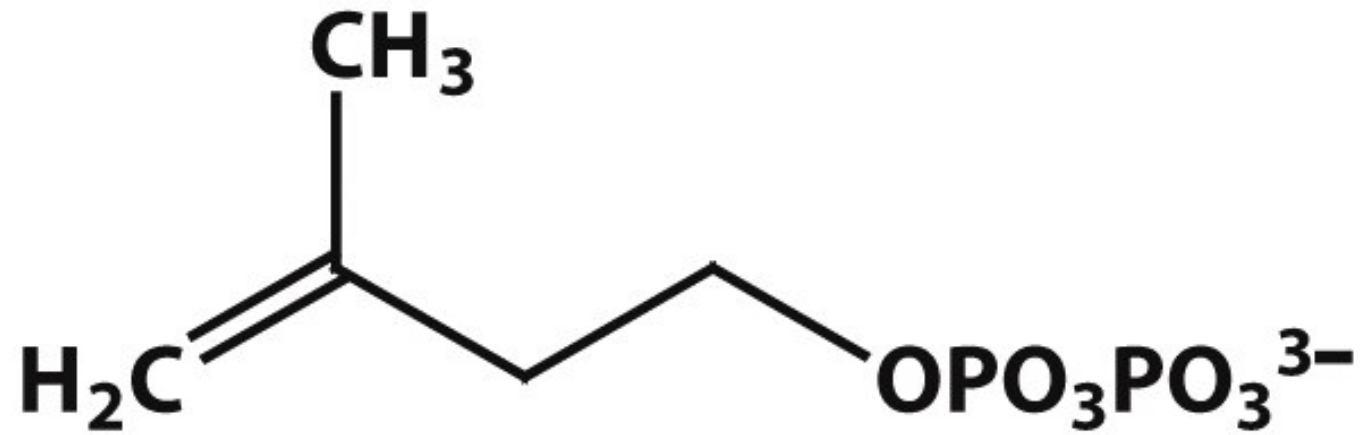
Before vitamin D treatment



After 14 months of vitamin D treatment

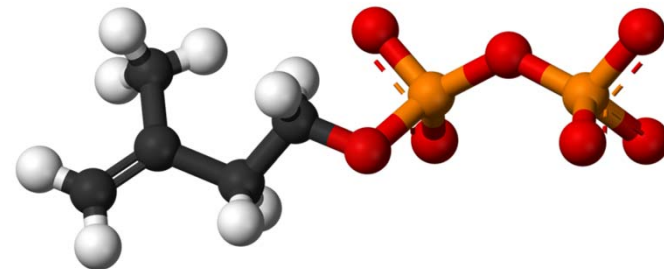
Η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου.



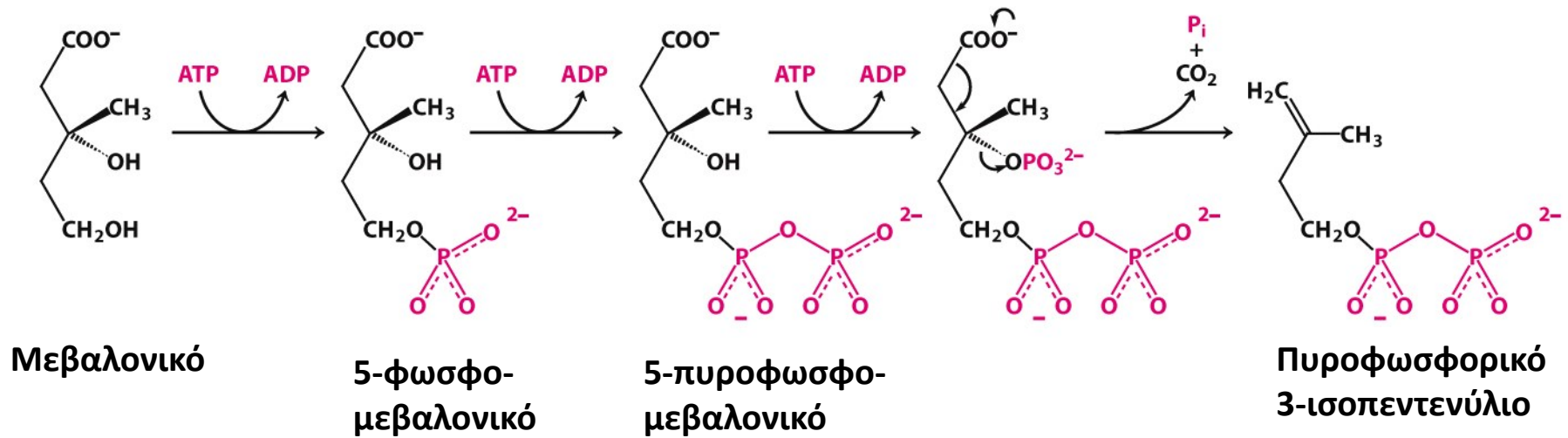


Πυροφωσφορικό ισοπεντενύλιο

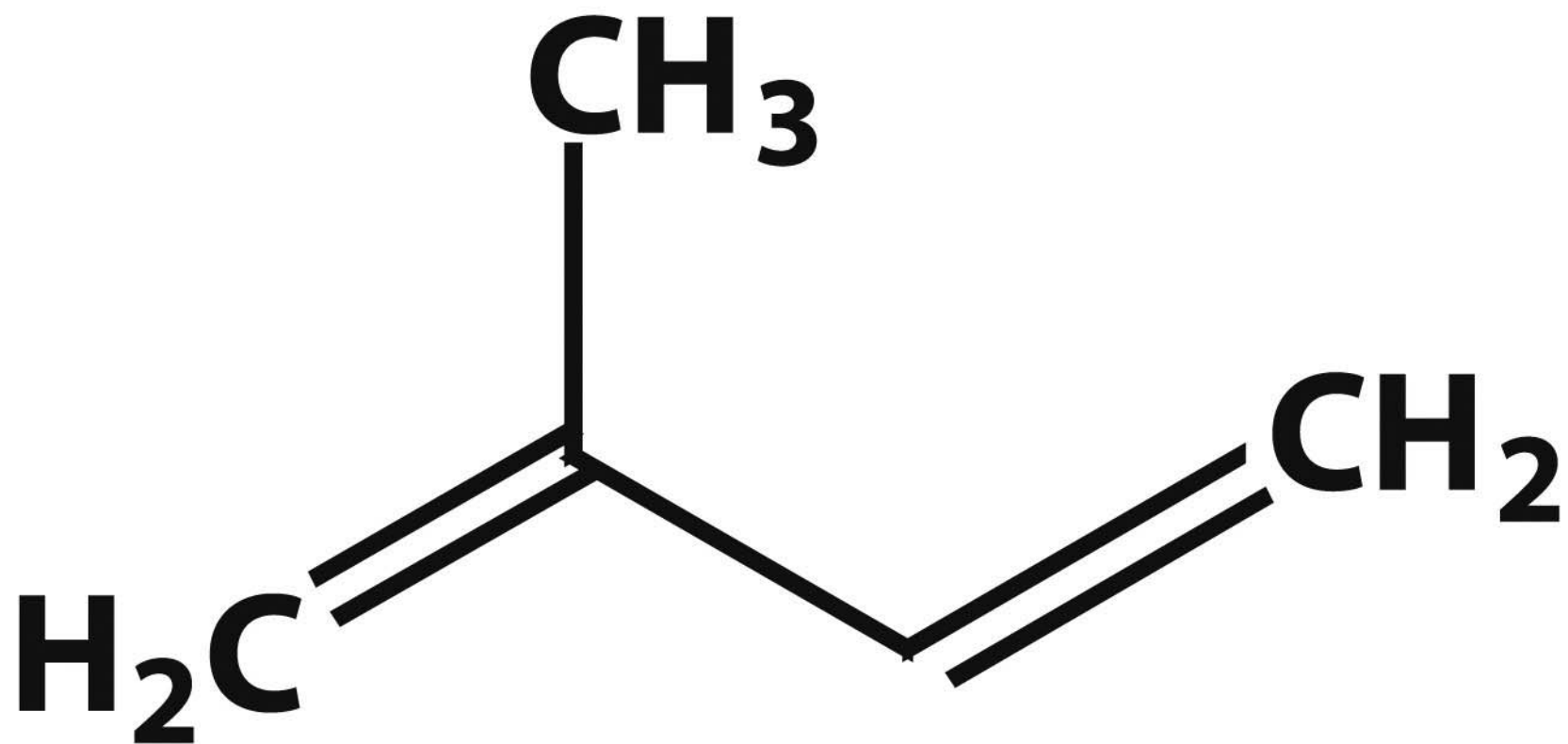
Το πυροφωσφορικό ισοπεντενύλιο είναι η πρόδρομη ένωση για μία μεγάλη ποικιλία βιομορίων .



Βιοσύνθεση πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου

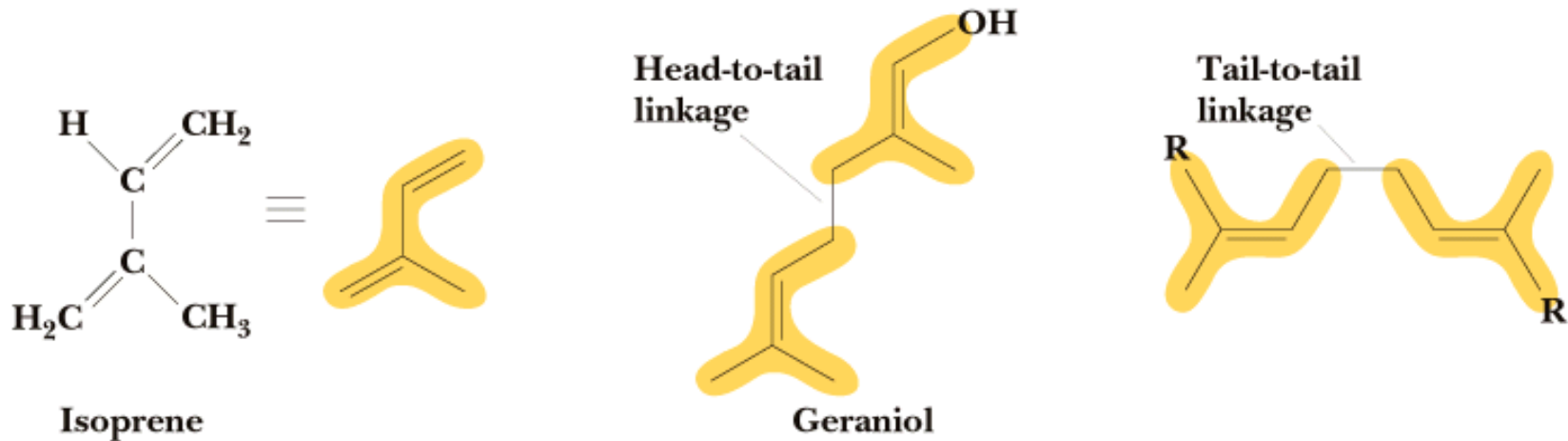


Το **μεβαλονικό** μετατρέπεται σε **πυροφωσφορικό 3-ισοπεντενύλιο** με τρεις συνεχόμενες αντιδράσεις που χρειάζονται **ATP**



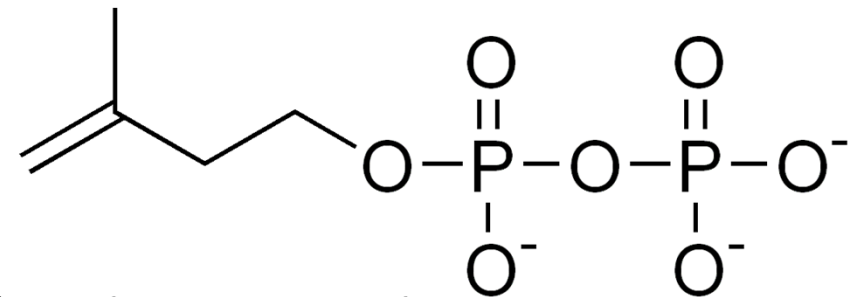
Ισοπρένιο

Τερπένια

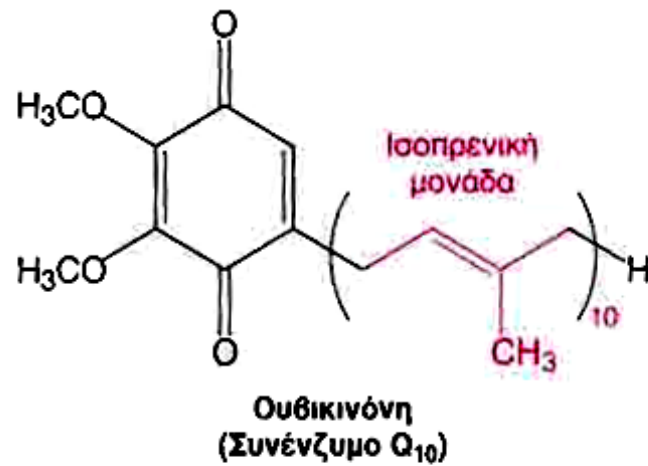
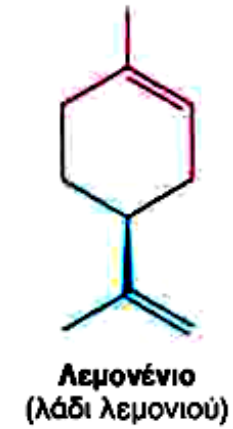
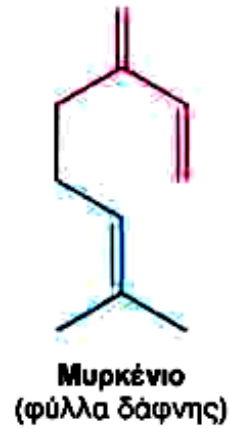
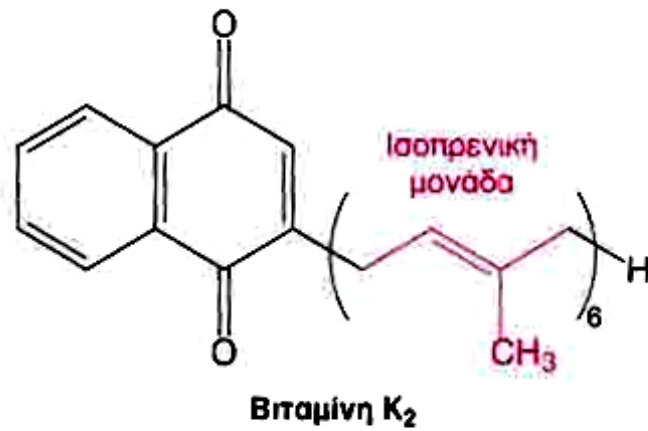


- Η δομή τους βασίζεται στη δομή του **ισοπρενίου**
- Όλες οι **στερόλες** θεωρούνται τερπενοειδείς ενώσεις:

- Χοληστερόλη
- Στεροειδείς ορμόνες
- Χολικά άλατα
- Βιταμίνες A, D, E, K



- Τα αρώματα των φυτών προέρχονται από παράγωγα ισοπρενίου



Κύρια σημεία στη βιοσύνθεση χοληστερόλης και ισοπρενοειδών

- ➔ Το ενεργό οξικό (ακέτυλο-συνένζυμο A) είναι ο πρόδρομος της χοληστερόλης και των παραγώγων της
- ➔ 3 μόρια ακέτυλο-CoA δίνουν **3-υδρόξυ – 3-μέθυλο - γλουτάρυλο CoA** [HMG-CoA] (6 άνθρακες)
- ➔ Η αναγωγή του HMG-CoA είναι το καθοριστικό βιοσυνθετικό βήμα : ένζυμο κλειδί είναι η **Αναγωγή του 3-υδρόξυ – 3-μέθυλο - γλουτάρυλο CoA** και προϊόν το **μεβαλονικό**
- ➔ Το μεβαλονικό (6 άνθρακες) μετατρέπεται σε **Πυροφωσφορικό Ισοπεντενύλιο** (5 άνθρακες) που συμμετέχει σε αντιδράσεις διμερισμού και ολιγομερισμού