

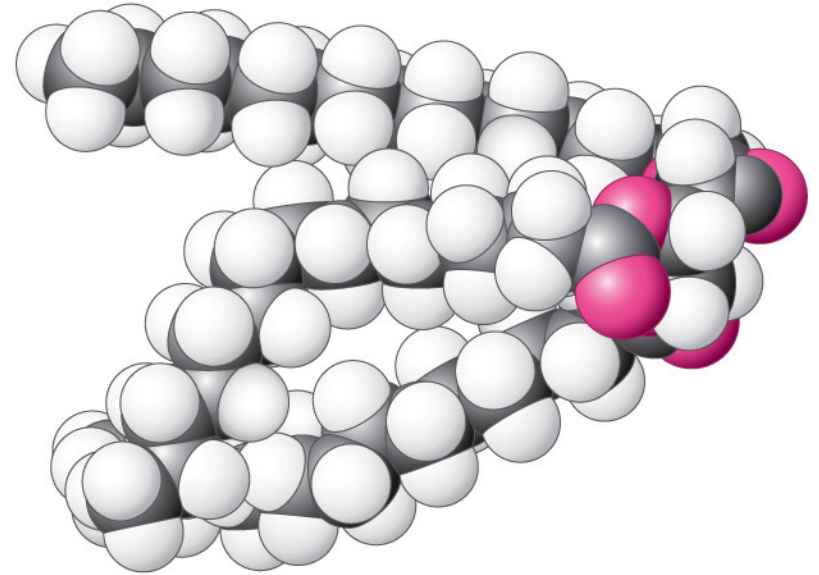
Σύνθεση μεμβρανικών λιπιδίων



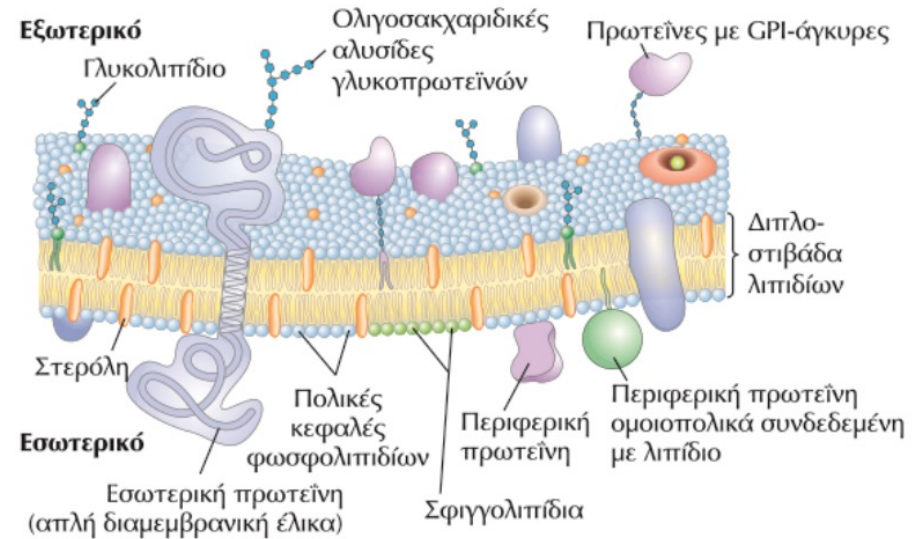
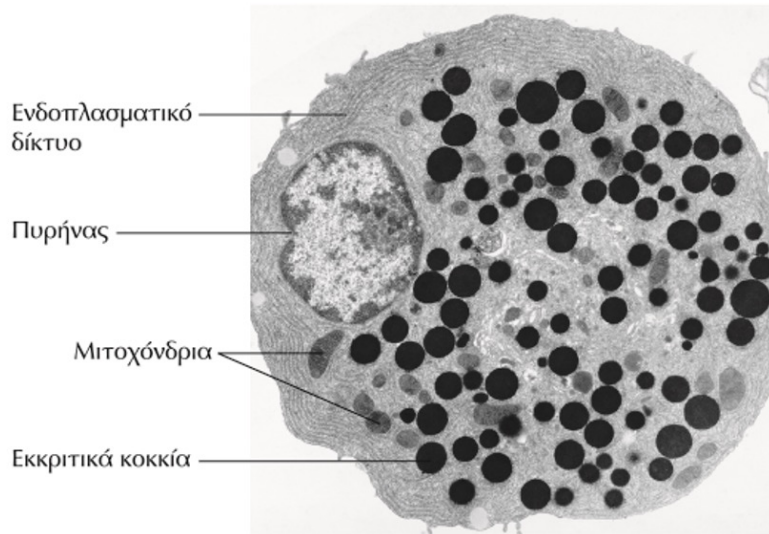
Chapter 26 Opener

Biochemistry, Eighth Edition

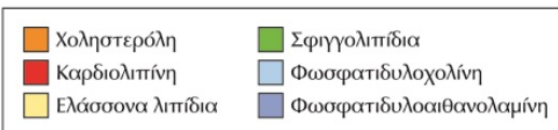
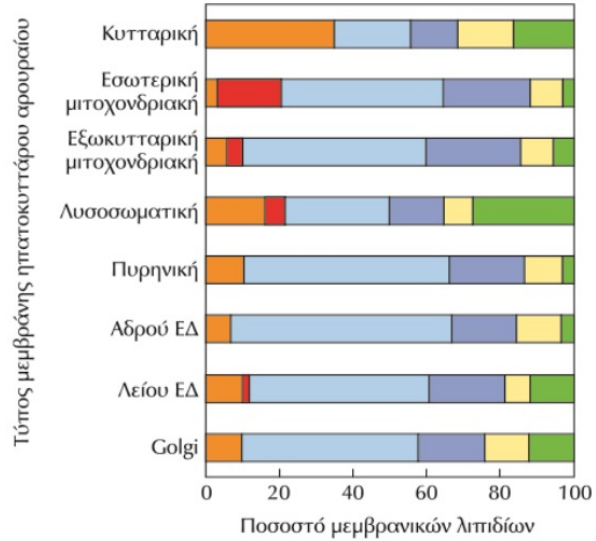
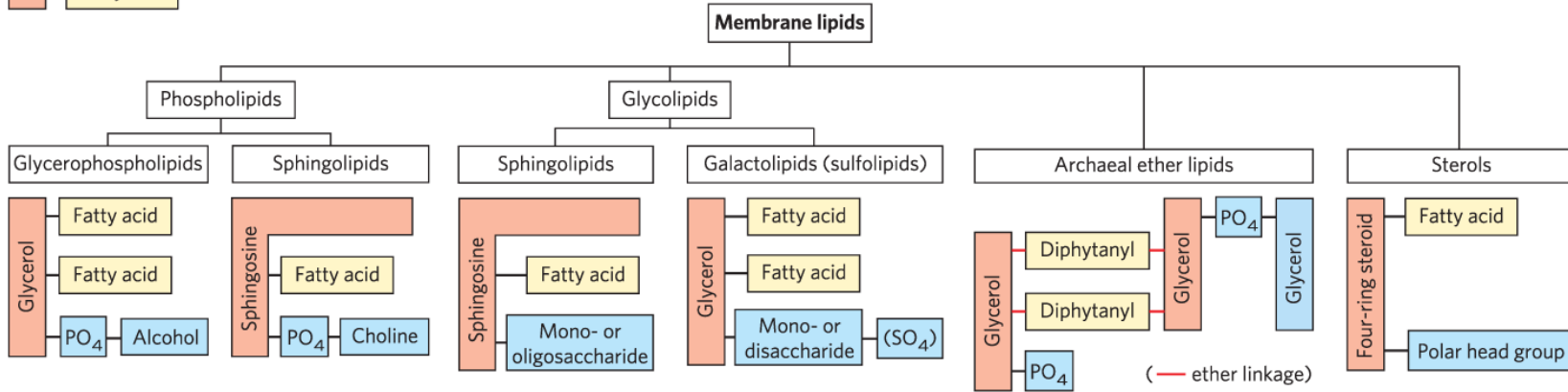
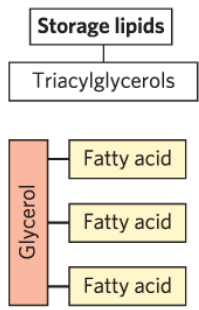
© 2015 Macmillan Education [Photo: François Gohier/Science Source]



Μεμβράνες σε κύτταρα



Μεμβράνες σε κύτταρα



Σύνθεση μεμβρανικών λιπιδίων

- Συνθετικοί οδοί διαφέρουν στους οργανισμούς
- Σφινγολιπιδία και τριακυλογλυκερολες μόνο σε ευκαρυωτικά κύτταρα
- PE αντιπροσωπεύει το 75% των PLs σε E.coli
- Δεν υπάρχουν PC, PI, σφινγολιπιδια, χοληστερόλη σε E.coli
- Ορισμένα βακτήρια παράγουν PC

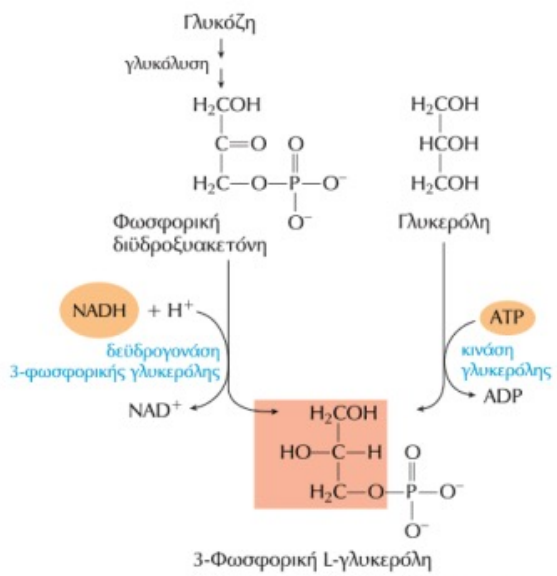
Πρόδρομο μόριο

αποθήκευσης λιπιδίων και λιπιδίων μεμβράνης

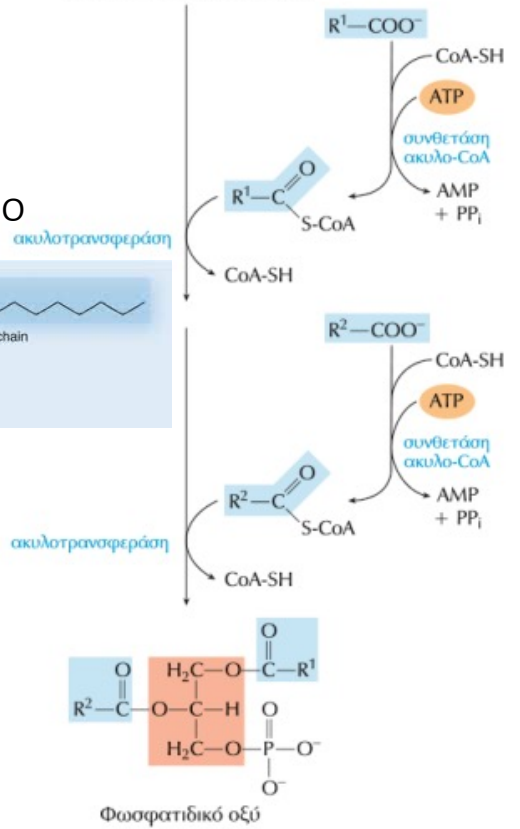
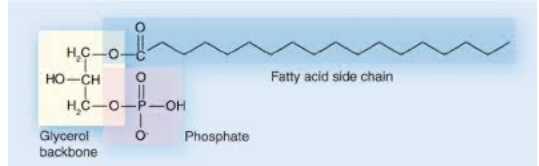
ακυλομεταφοράση της φωσφορικής γλυκερόλης

Φωσφατιδικό σχηματίζεται με την προσθήκη δύο λιπαρών οξέων στην 3-φωσφορική γλυκερόλη

Αντίδραση που λαμβάνει χώρα στο ΕΔ και την εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη.



Λυσοφωσφαδιτικό



Φωσφατιδικό οξύ πρόδρομο μόριο αποθήκευσης λιπιδίων και λιπιδίων μεμβράνης

Δημιουργεί 1,2-διακυλογλυκερόλη

Ο τρίτος άνθρακας ακυλιώνεται με ένα τρίτο λιπαρό οξύ (τριακυλογλυκερόλη)

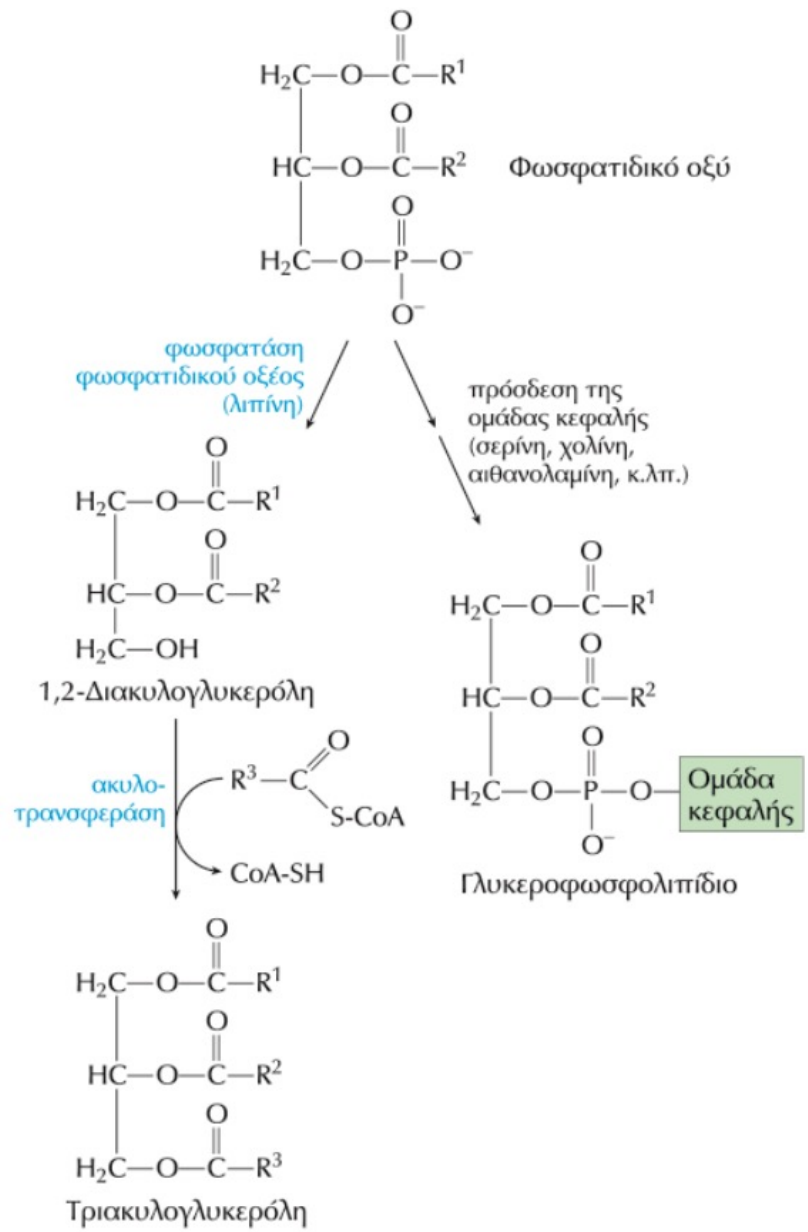
Φωσφατιδικό αντιδρά με μία αλκοόλη για να δημιουργήσει το φωσφολιπίδιο.

Βασικά συστατικά των μεμβρανών

Σύμπλοκο Συνθέτασης τριακυλογλυκερόλων

Φωσφατάση και ακυλομεταφοράση των διακυλογλυκερολών

Φωσφατιδικό μπορεί επίσης να συντεθεί από διακυλογλυκερόλη σε μία οδό διάσωσης μέσω της κινάσης διακυλογλυκερόλης.



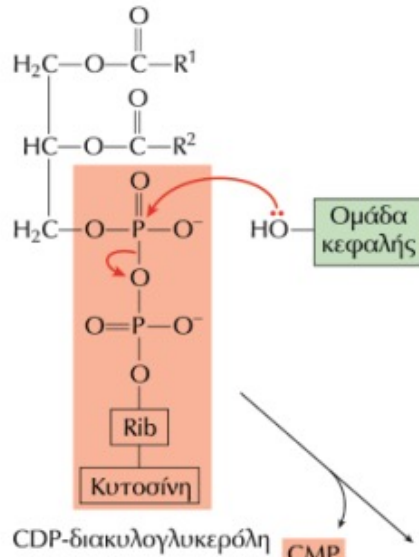
Σύνθεση γλυκερολιπιδίων

The synthesis of phospholipids requires an activated intermediate

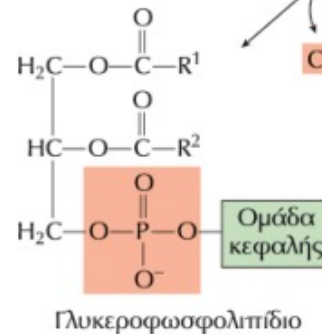
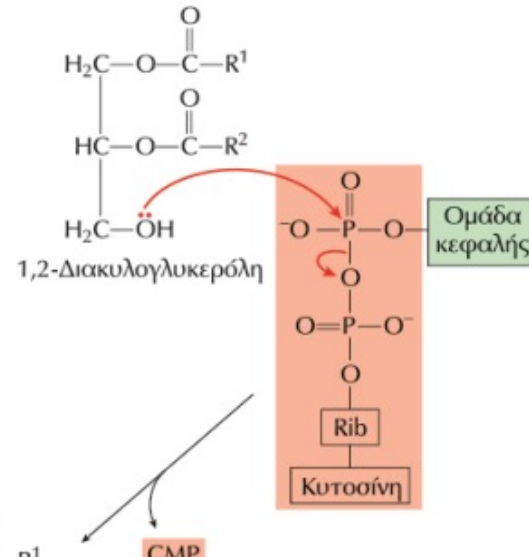
Η αλκοόλη κάνει πυρηνόφιλη προσβολή στο ενεργοποιημένο με CTP φωσφατιδικό

Η αλκοόλη ενεργοποιείται μεσω αντίδρασης με CTP

Στρατηγική 1
Διακυλογλυκερόλη
ενεργοποιημένη με CDP



Στρατηγική 2
Ομάδα κεφαλής
ενεργοποιημένη με CDP



ΕΙΚΟΝΑ 21-24 Δύο γενικές στρατηγικές για το σχηματισμό του φωσφοδιεστερικού δεσμού των φωσφολιπιδίων. Και στις δύο περιπτώσεις, το CDP παρέχει τη φωσφορική ομάδα του φωσφοδιεστερικού δεσμού.

Σύνθεση γλυκερολιπιδίων

πυρηνόφιλη προσβολή στο ενεργοποιημένο με CTP φωσφατιδικό

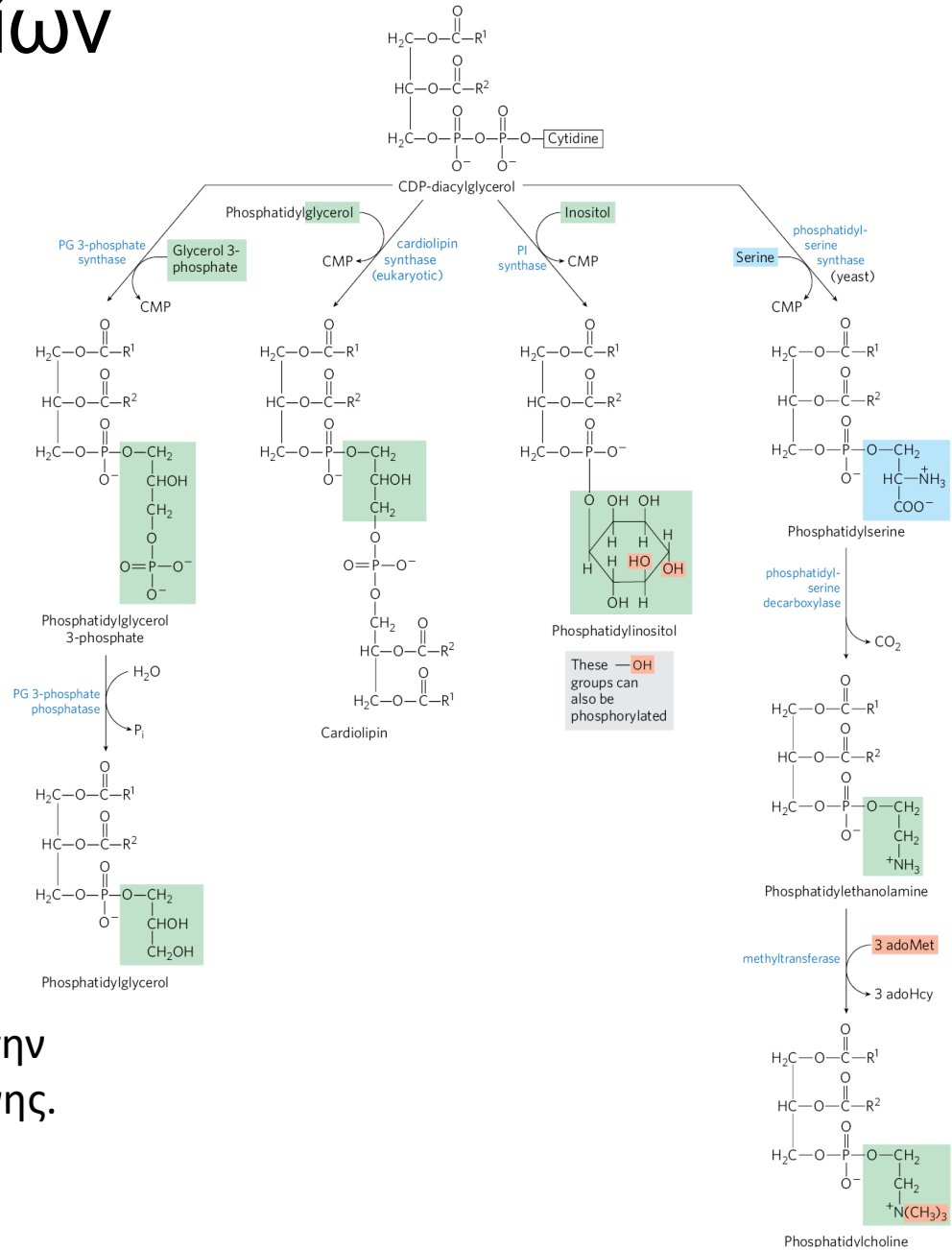
Η φωσφατιδυλοσερίνη συντίθεται και μπορεί να αποκαρβοξυλιωθεί σε φωσφατιδυλαιθανολαμίνη.

Η φωσφατιδυλογλυκερόλη συντίθεται με προσθήκη 3-φωσφορικής γλυκερόλης

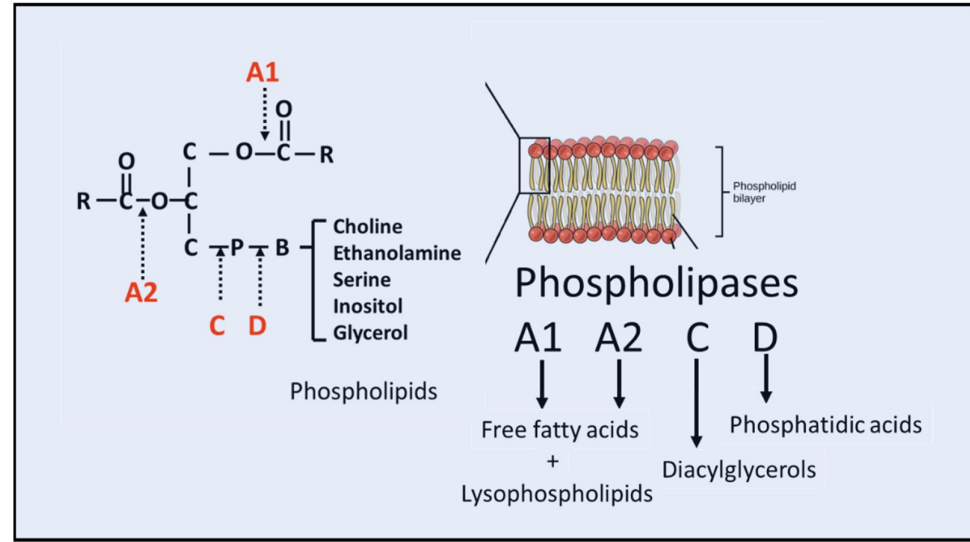
Καρδιολιπίνη

Μετατροπή φωσφολιπιδίων με ανταλλαγή ομάδων κεφαλής, μεθυλίωση ή αποκαρβοξυλίωση

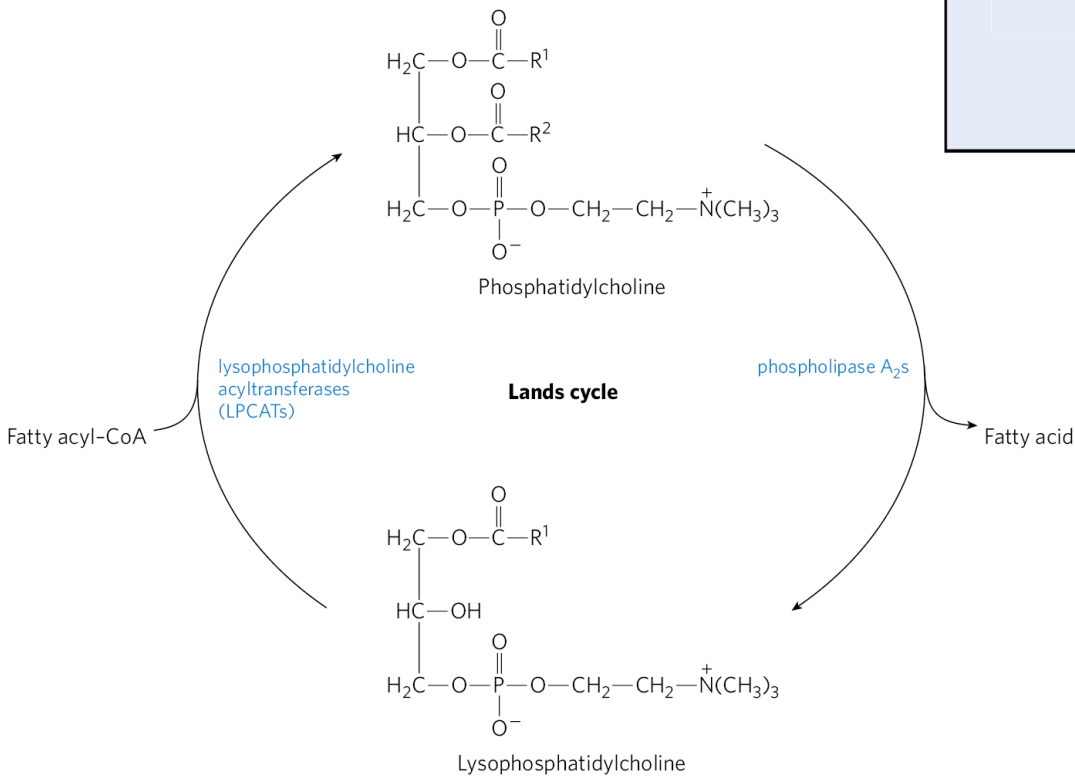
Η χολίνη της διατροφής ενεργοποιείται με την κυτιδυλομεταφορά της CTP- φωσφοχολίνης.



Αναδιαμόρφωση λιπιδίων των μεμβρανών



Nelson & Cox, Lehninger Principles of Biochemistry, 8e, © 2021 W.



Αναμοντελοποίηση

Σφινγολιπίδια

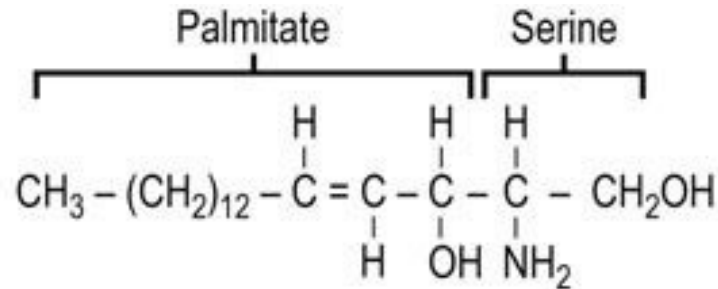
Sphingolipids are synthesized from ceramide

Σφινγολιπίδια, λιπίδια της μεμβράνης των ευκαρυωτικών κυττάρων

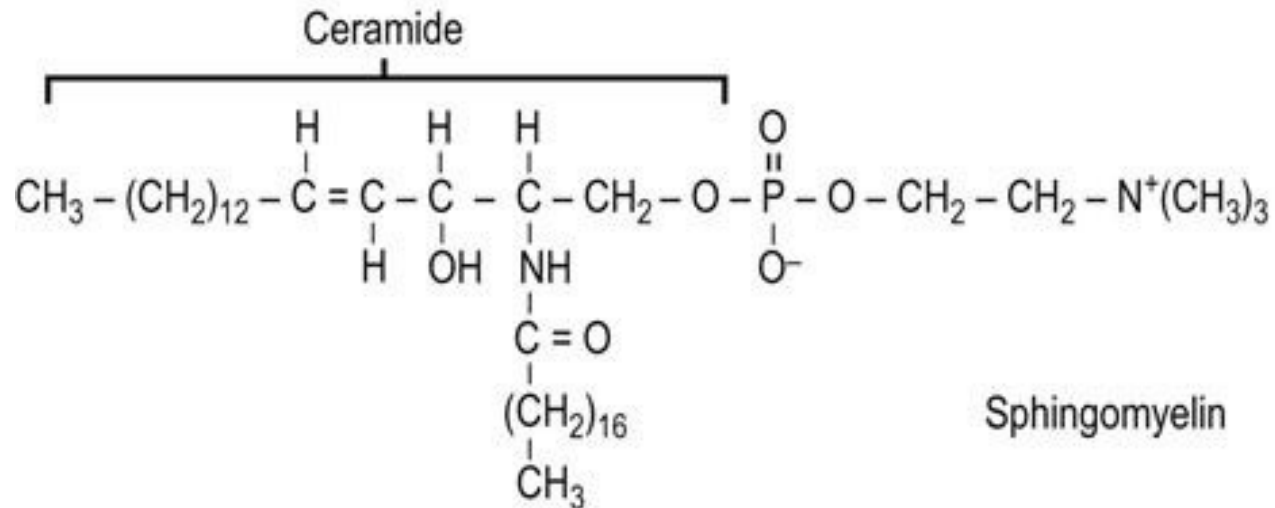
Σκελετό σφινγοσίνης αντί για γλυκερόλη.

Κεραμίδιο είναι το αρχικό προϊόν της σύνθεσης σφινγολιπιδίων.

Η ομάδα υδροξυλίου του κεραμιδίου αντιδρα για τον σχηματισμό άλλων σφινγολιπιδίων.



Σφινγοσίνη

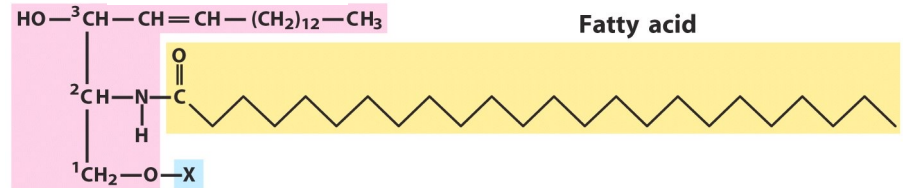


Sphingomyelin

Σφιγγολιπίδια

Sphingolipids Are Synthesized from Ceramide

Σφιγγοσίνη



Sphingolipid
(general structure)

Σφιγγομυελίνη (φωσφορυλοχολίνη η κεφαλη): συστατικό της μυελίνης που περιβάλλει τα νευρικά κύτταρα

Κερεβροζίνης (γλυκόζη ή γαλακτόζη η κεφαλη): ένα συστατικό της μυελίνης

Γαγγλιοζίνες: προέρχεται από κερεβροζίνη με την προσάρτηση ενός ολιγοσακχαρίτη που περιέχει οξίνα σακχαρα στην τερματική γλυκόζη.

Τα σφιγγολιπίδια είναι σημαντικά συστατικά των λιπιδικών σχεδίων (lipid rafts), δομές που παίζουν ρόλο στην μεταγωγή σήματος.

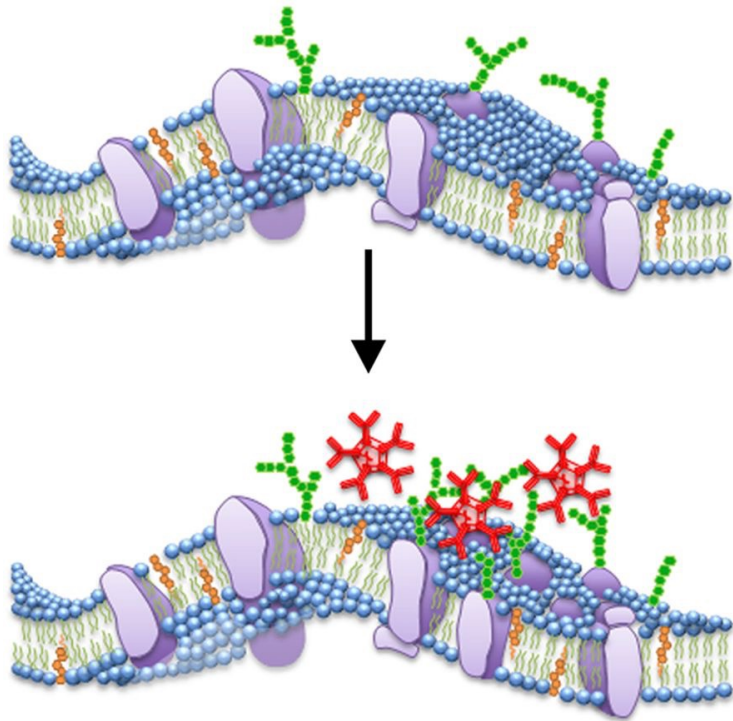
Κεραμίδιο, σφιγγοσίνη, και 1-φωσφορική σφιγγοσίνης λειτουργούν ως δεύτεροι αγγελιαφόροι σε μία ποικιλία σηματοδοτικών οδών.

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	

Γαγγλιοζίτες



Clinical Insight



rHIgM12-mediated response



Cholesterol

α ποικιλία βακτηριακών και ιικών
θογόνων αποκτούν πρόσβαση στο
επιταρο μέσω συνδέσεως σε γαγγλιοσίδια.



Integral
protein



Glycoprotein

όσδεση της τοξίνης της χολέρας



Carbohydrate

όσδεση των κυττάρων του
οσοποιητικού συστήματος σε θέσεις
άβης



Phospholipid



IgM

Γαγγλιοζίτες

Ομαδα αιματος

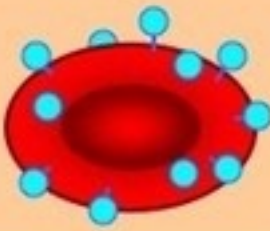




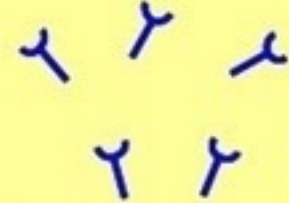

ABO Blood Groups				
	Antigen A	Antigen B	Antigens A + B	Neither A or B
Antigen (on RBC)				
Antibody (in plasma)			Neither Antibody	
Blood Type	<p>Type A</p> <p>Cannot have B or AB blood</p> <p>Can have A or O blood</p>	<p>Type B</p> <p>Cannot have A or AB blood</p> <p>Can have B or O blood</p>	<p>Type AB</p> <p>Can have any type of blood</p> <p>Is the universal recipient</p>	<p>Type O</p> <p>Can only have O blood</p> <p>Is the universal donor</p>

Figure 10-20
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company



Disrupted Lipid Metabolism Results in Respiratory Distress Syndrome and Tay-Sachs Disease

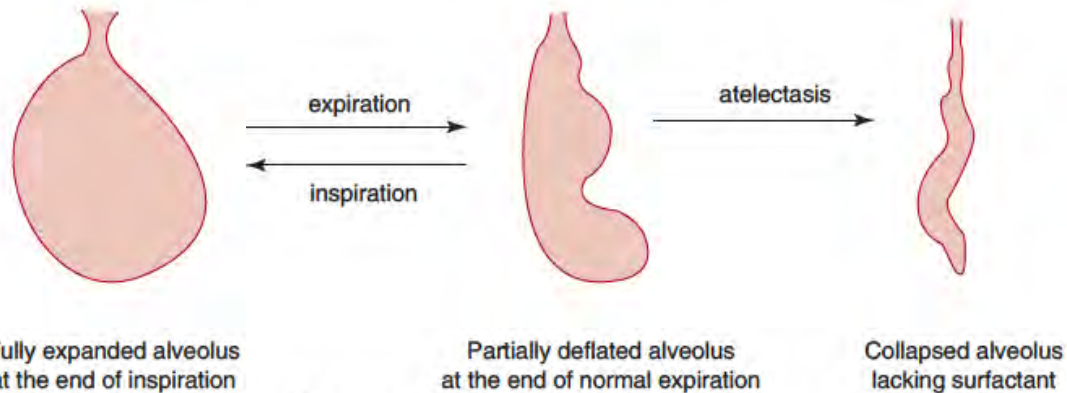


Figure 18.9 Role of surfactant in preventing atelectasis.

Ανασπαστική δυσχέρια

Στους πνεύμονες η διπαλμιτοϋλοφωσφατιδυλοχολίνη βρίσκεται στο εξωκυττάριο υγρό.

Αυτό το φωσφολιπίδιο, σε συνδυασμό με άλλα βιομόρια, αποτρέπει την σύμπτωση του πνεύμονα μετά την εκπνοή.

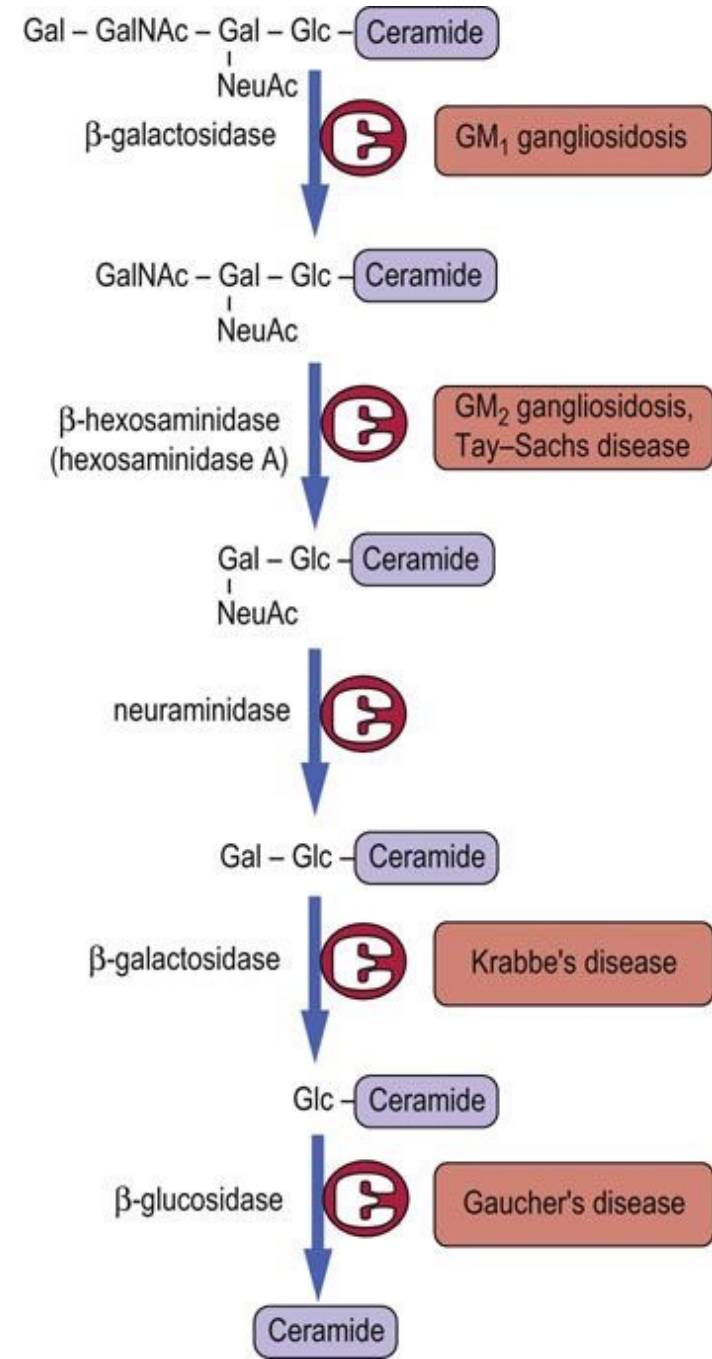
Μη επαρκείς συγκεντώσεις-----> δεν υπάρχει μείωση της τάσης των πνευμόνων σύμπτωση του πνεύμονα



Clinical Insight

Disrupted Lipid Metabolism Results in Respiratory Distress Syndrome and Tay-Sachs Disease

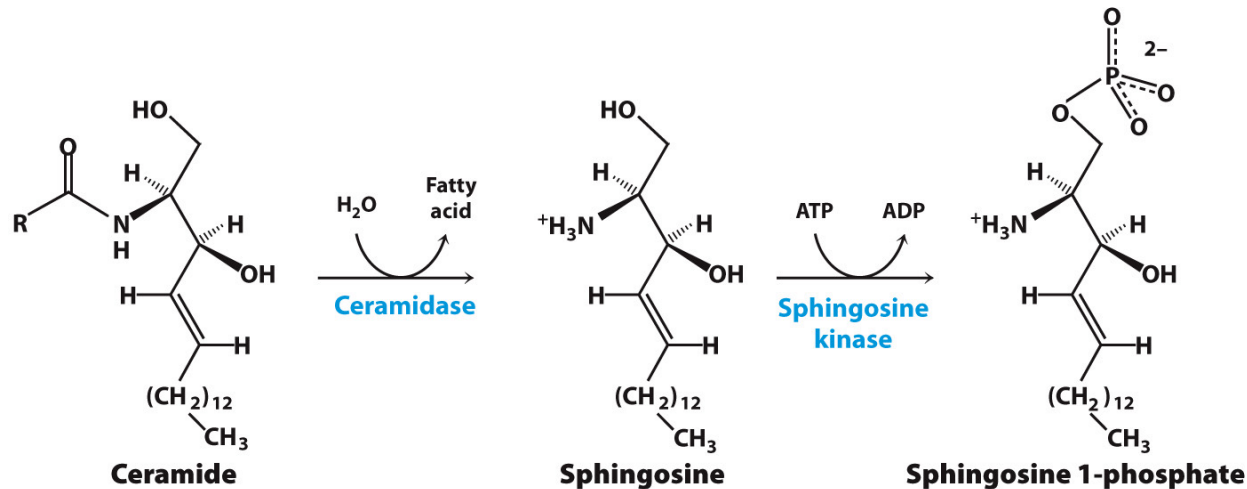
Ασθένειες



Disease	Symptoms	Major storage product	Deficient enzymes
Tay-Sachs	Blindness, mental retardation, death between 2nd and 3rd year	GM ₂ ganglioside	Hexosaminidase A
Gaucher's	Liver and spleen enlargement, mental retardation in infantile form	Glucocerebroside	β -Glucosidase
Fabry's	Skin rash, kidney failure, pain in lower extremities	Ceramide trihexoside	α -Galactosidase
Krabbe's	Liver and spleen enlargement, mental retardation	Galactocerebroside	β -Galactosidase

GalNAc, *N*-acetylgalactosamine; NAN, *N*-acetylneuraminate; Gal, galactose; Glc, glucose

Ceramide metabolism stimulates tumor growth

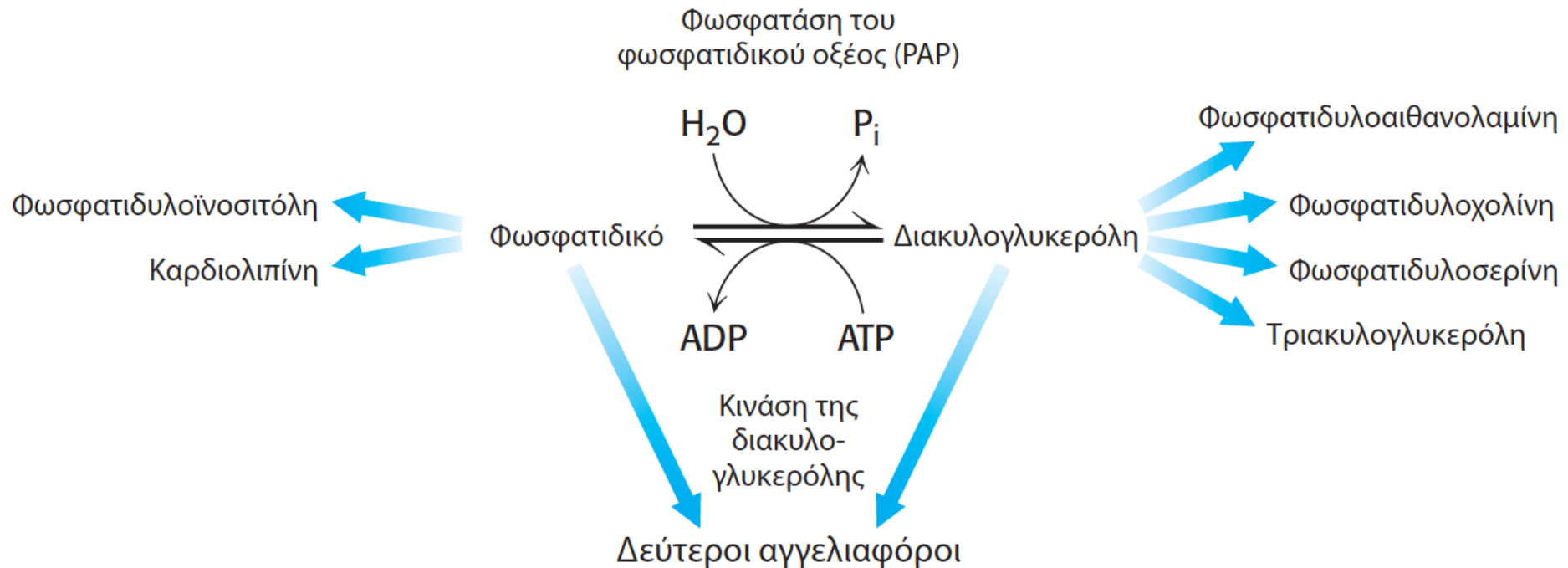


Unnumbered 26 p775
Biochemistry, Eighth Edition
© 2015 Macmillan Education

Κεραμίδιο διεγείρει τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Για την αποφυγή του κυτταρικού θανάτου, τα καρκινικά κύτταρα μεταβολίζουν το κεραμίδιο σε 1-φωσφορική σφιγγοσίνη, ένα μόριο σήμα που διεγείρει την κυτταρική διαίρεση.

Ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων

Phosphatidic acid phosphatase is a key regulatory enzyme in lipid metabolism

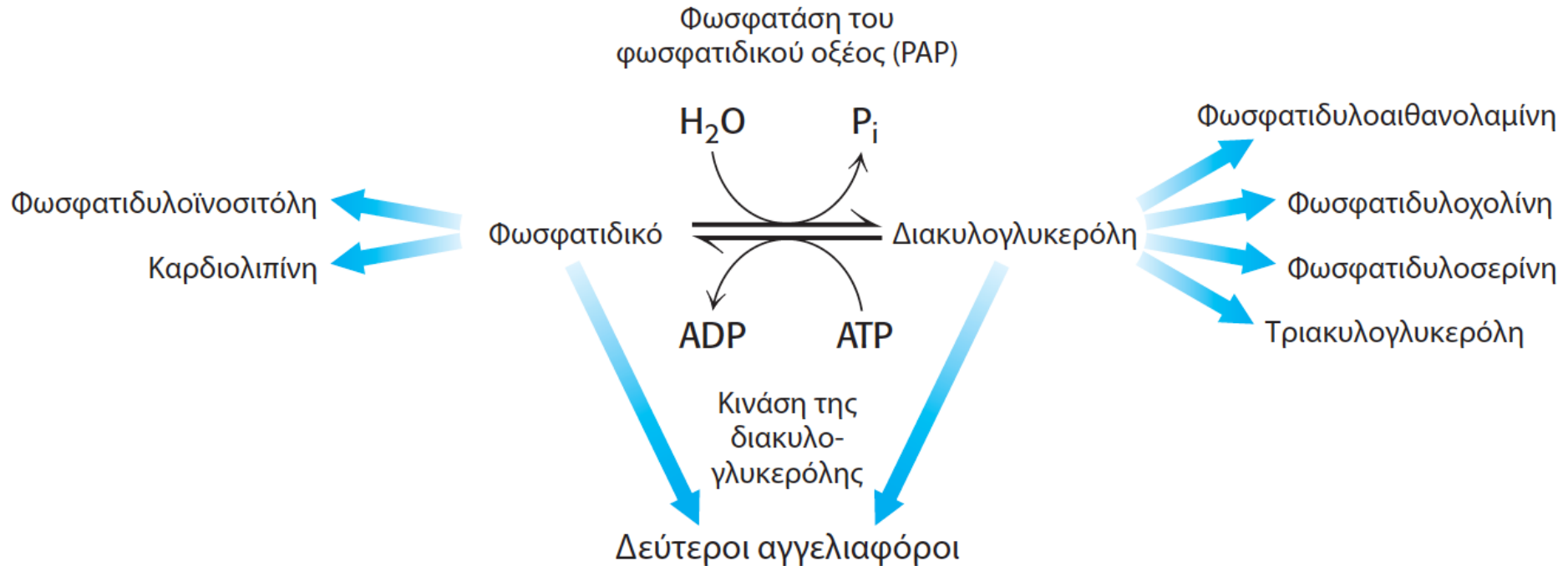


Διαφορετικά λιπίδια συντίθενται ανάλογα με το αν η φωσφατάση είναι ενεργή ή ανενεργή.

Απώλεια της δραστηριότητας φωσφατάσης σε ποντικούς οδηγεί σε απώλεια του σωματικού λίπους και της ανάπτυξης της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Περίσσεια δραστηριότητας οδηγεί σε παχυσαρκία

Phosphatidic acid phosphatase is a key regulatory enzyme in lipid metabolism

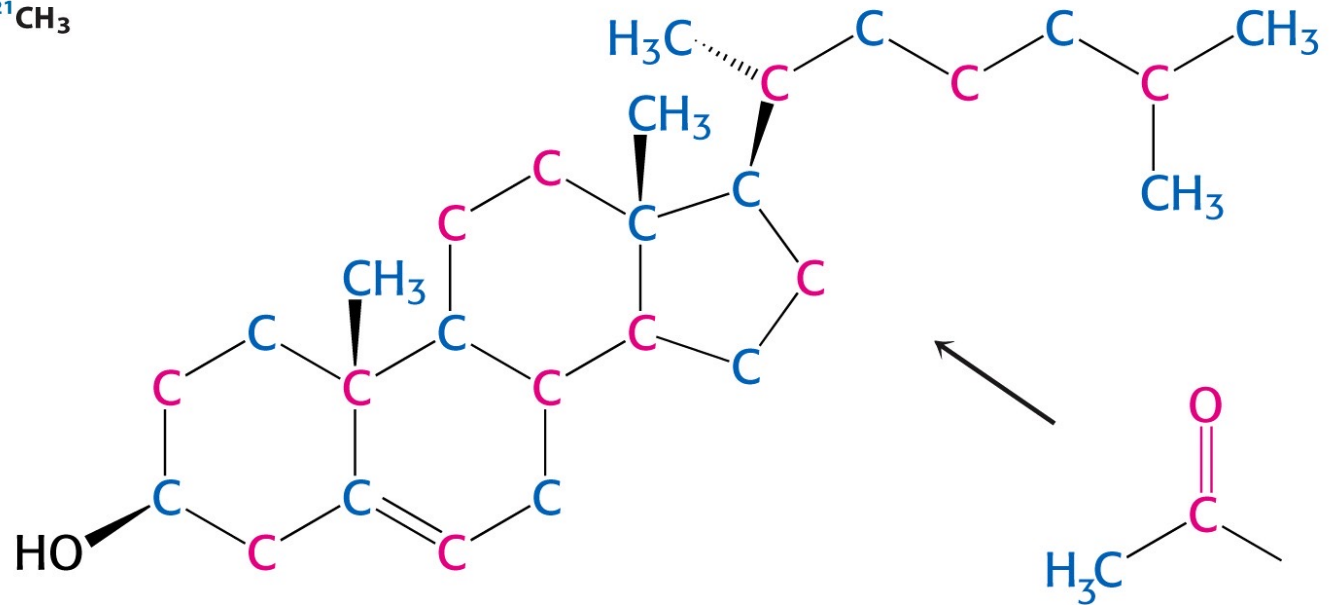
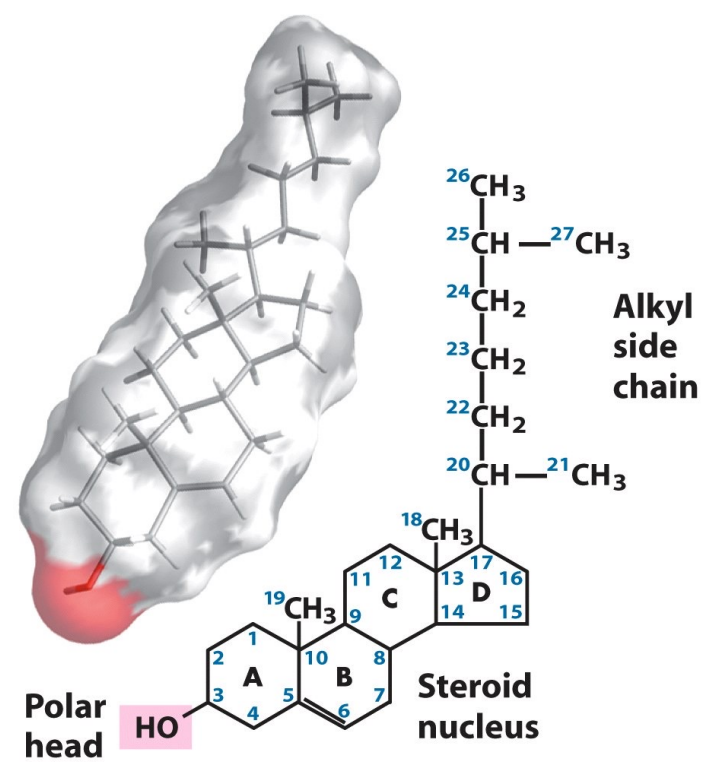


Αύξηση δραστηριότητας
CDP-διακυλογλυκερόλη
Καρδιολιπίνη
Φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη

Μείωση δραστηριότητας
Σφιγγοσίνη,
Διυδροσφιγγοσίνη

Φωσφορυλίωση
+ κυτταρόπλασμα
- σύνδεση στο ΕΔ

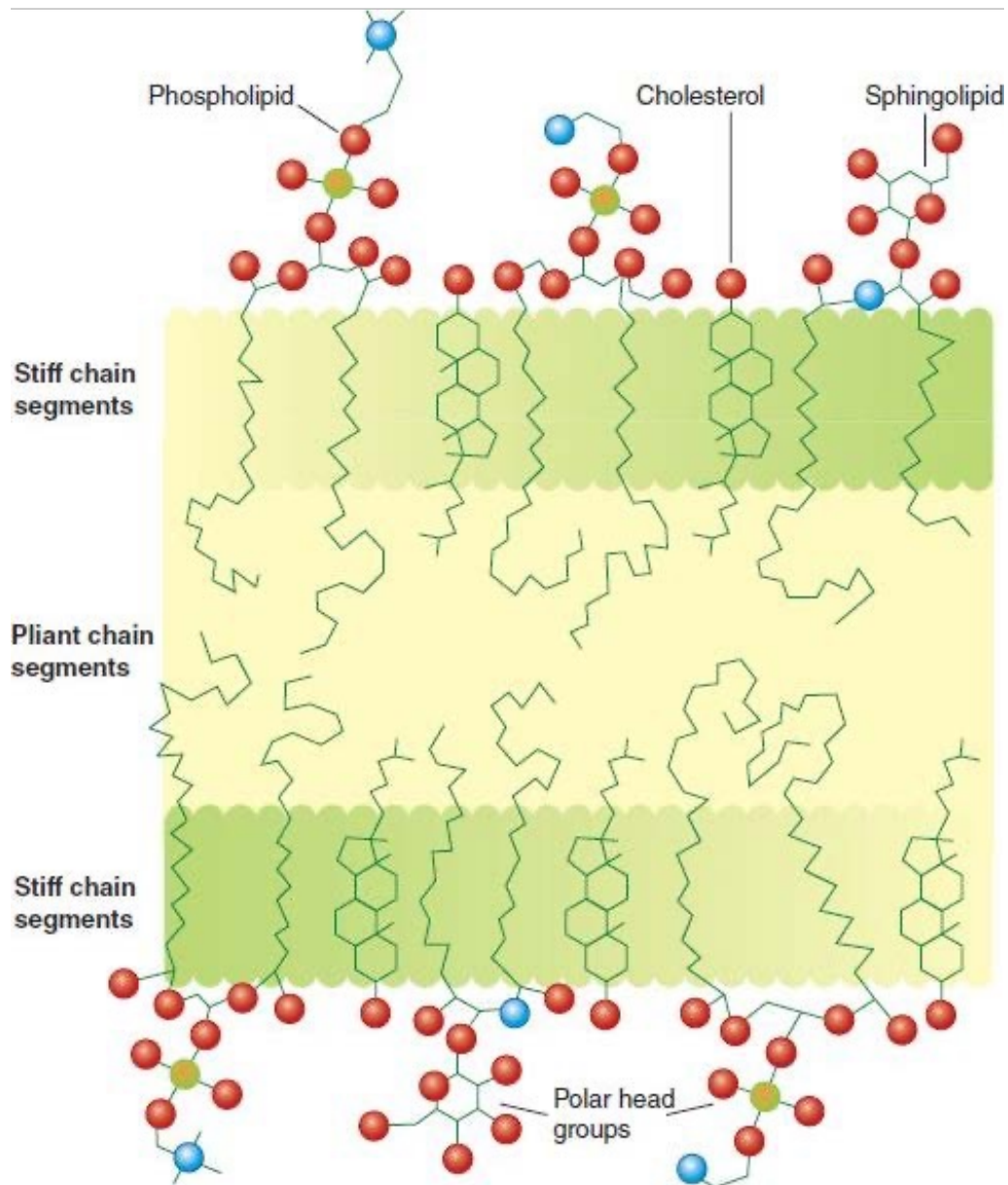
Χολεστερόλη-Πρόδρομο μόριο



Bloch and Langdon

13 Nobel Prizes for cholesterol. 1784 was first isolated from gallstones

Ρευστότητα μεμβράνης



Σύνθεση χοληστερόλης

Το ήπαρ είναι η κύρια περιοχή σύνθεσης χοληστερόλης, αν και οι περισσότεροι ιστοί μπορούν να συνθέσουν μικρές ποσότητες.

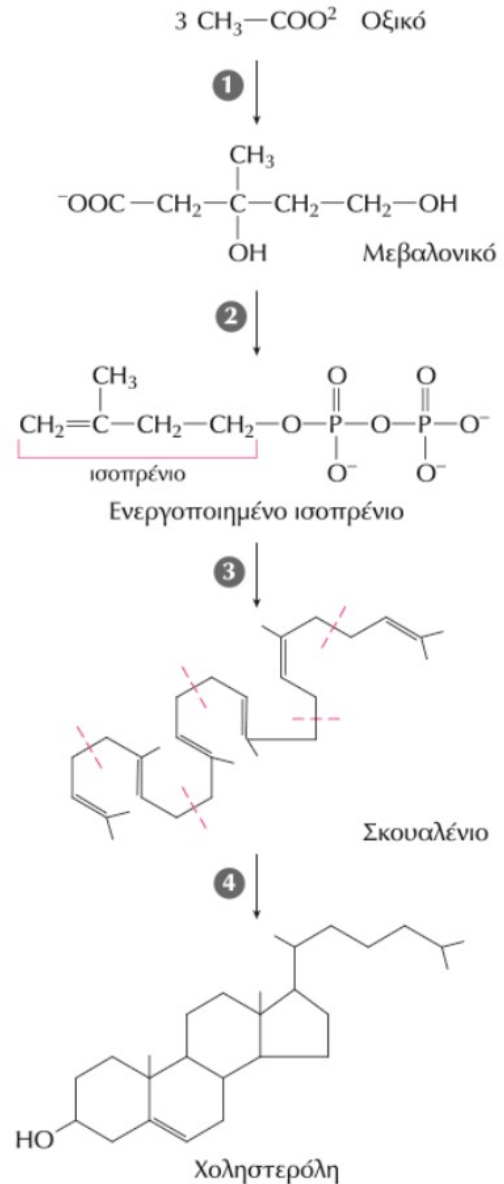
Σύνθεση χοληστερόλης συμβαίνει σε 4στάδια.

1. Τρία οξικά συμπυκνώνονται για να σχηματίσουν μεβαλονικό.

2. Το μεβαλονικό μετατρέπεται σε φωσφορυλιωμένο 5-C ισοπρένιο.

3. Έξι μόρια πυροφωσφορικό ισοπεντύλιου συμπυκνώνονται (30-C σκουαλένιο : ενδοπλασματικό δίκτυο)

4 Κυκλοποίηση σκουαλένιο----> χοληστερόλη. (ενδοπλασματικό δίκτυο)



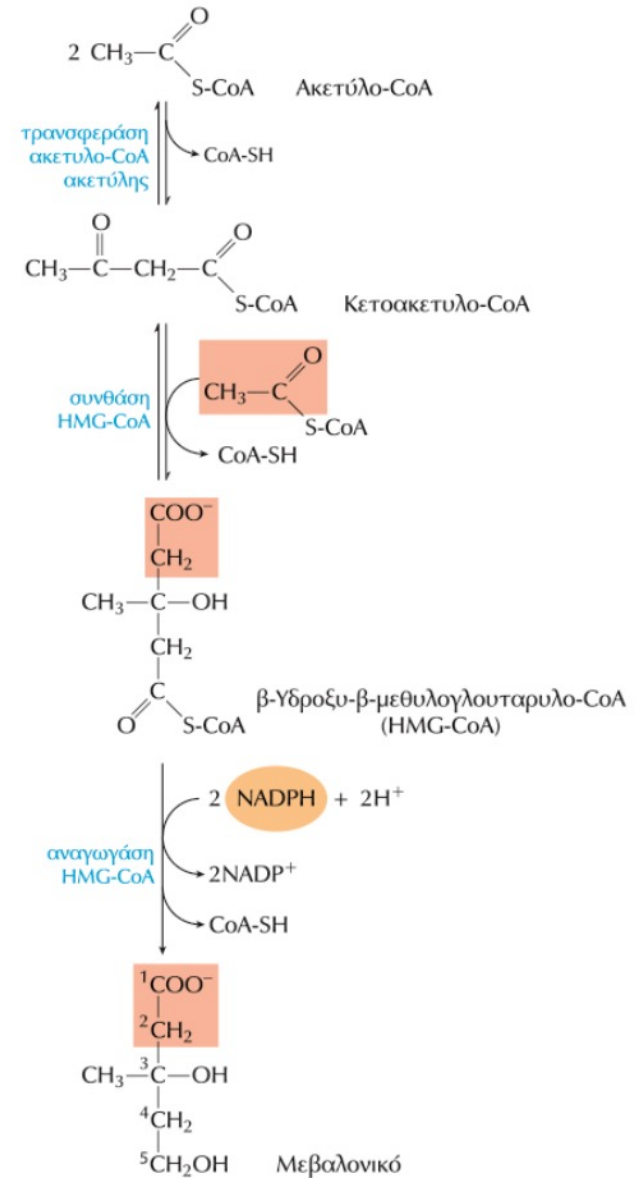
Σύνθεση της χολεστερόλης

The synthesis of mevalonate, which is activated as isopentenyl pyrophosphate, initiates the synthesis of cholesterol

Σταδιο 1

Το πρώτο στάδιο στη σύνθεση της χοληστερόλης είναι ο σχηματισμός του μεβαλονικού από την μεμβρανική πρωτεΐνη **HMG CoA αναγωγάση** που βρίσκεται στην μεμβρανή του ΕΔ

Καθοριστικό βήμα στη σύνθεση της χοληστερόλης.

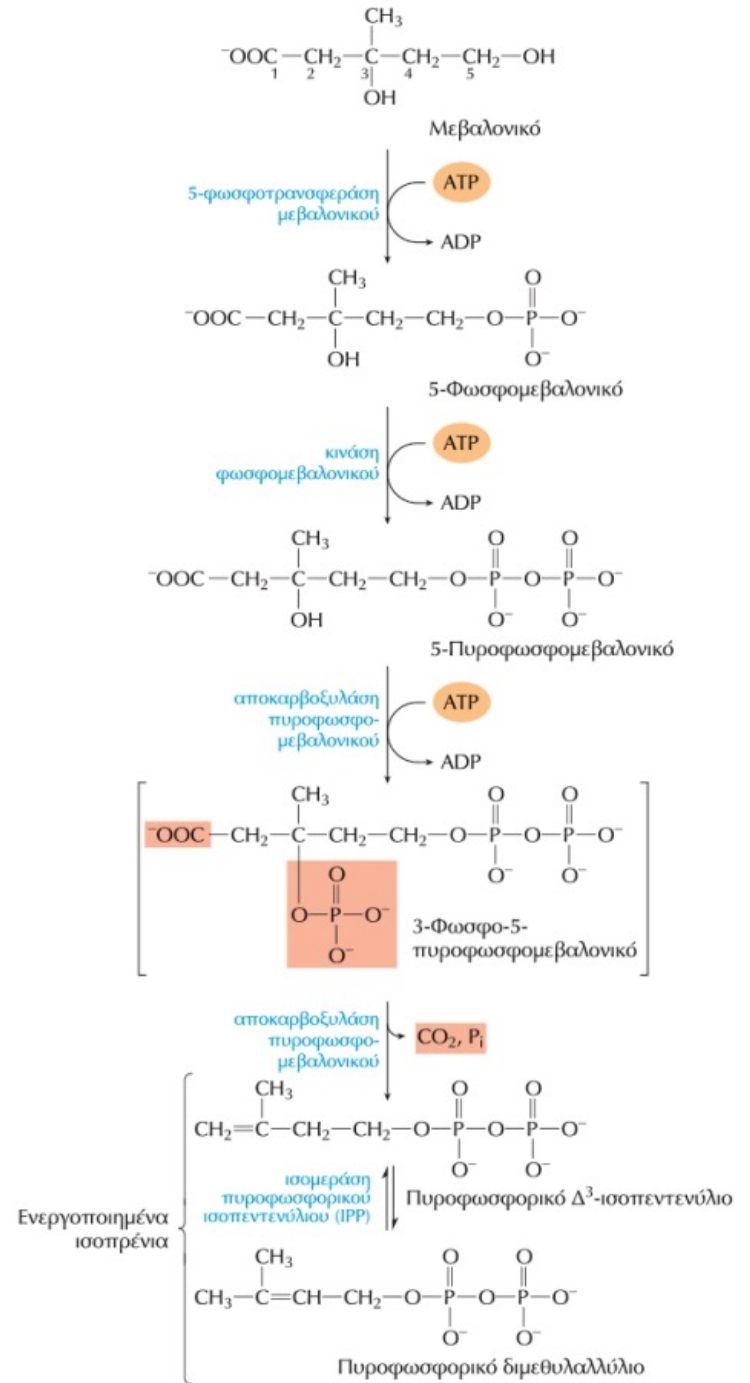


ΕΙΚΟΝΑ 21-34 Σχηματισμός του μεβαλονικού από ακετυλο-CoA. Η προέλευση των C-1 και C-2 του μεβαλονικού από το ακετυλο-CoA επισημαίνεται με ροζ χρώμα.

Πυροφωσφορικό ισοπεντύλιο

Στάδιο 2

Μεβαλονικό σε πυροφωσφορικό
ισοπεντύλιο **ενεργοποιημένο** ισοπρένιο

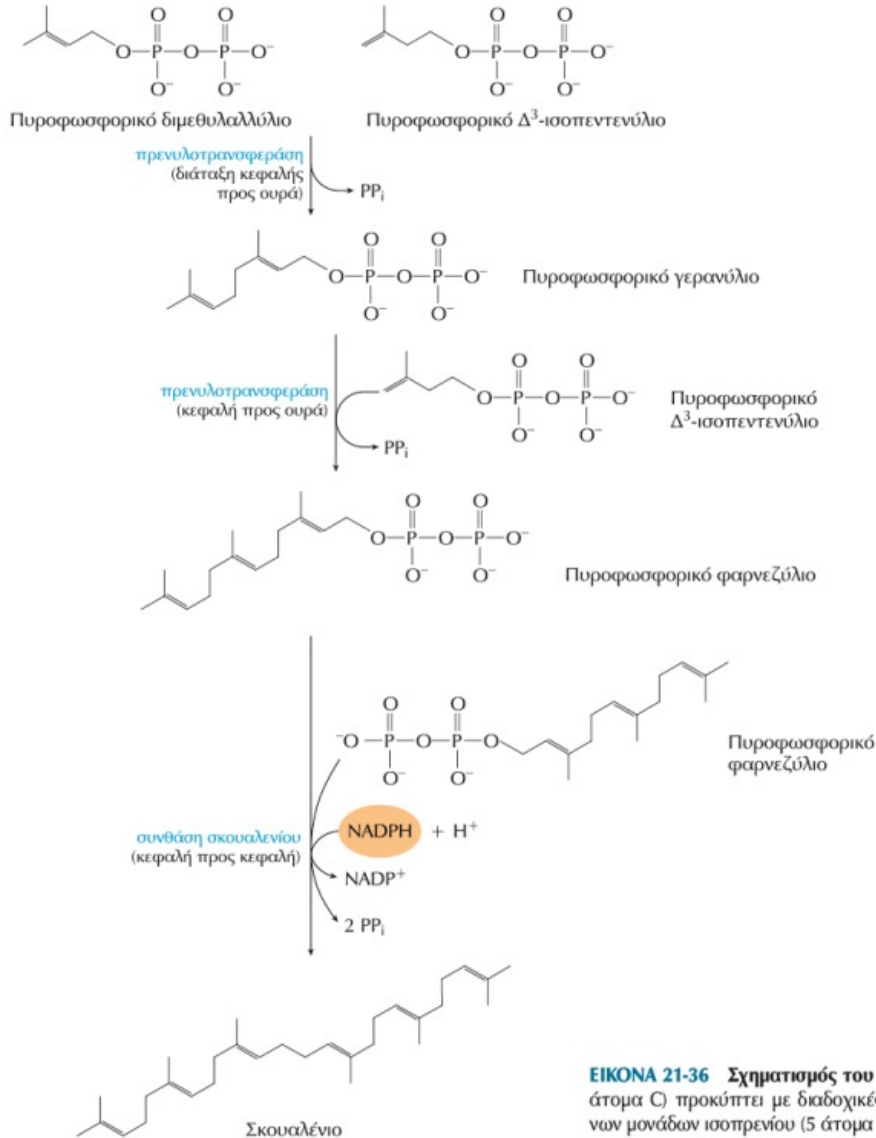


Σύνθεση της χολεστερόλης

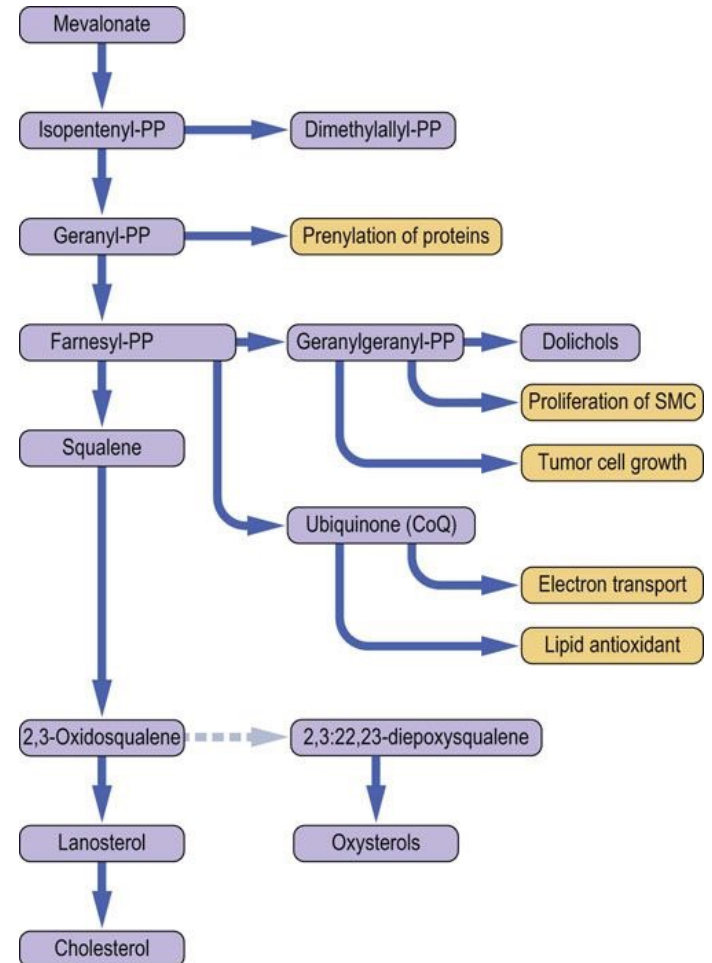


Squalene (C_{30}) Is Synthesized from Six Molecules of Isopentenyl Pyrophosphate (C_5)

Στάδιο 3



ΕΙΚΟΝΑ 21-36 Σχηματισμός του σκουαλίου (30 άτομα C) προκύπτει με διαδοχικές συμπίναξες μονάδων ισοπρενίου (5 άτομα C).



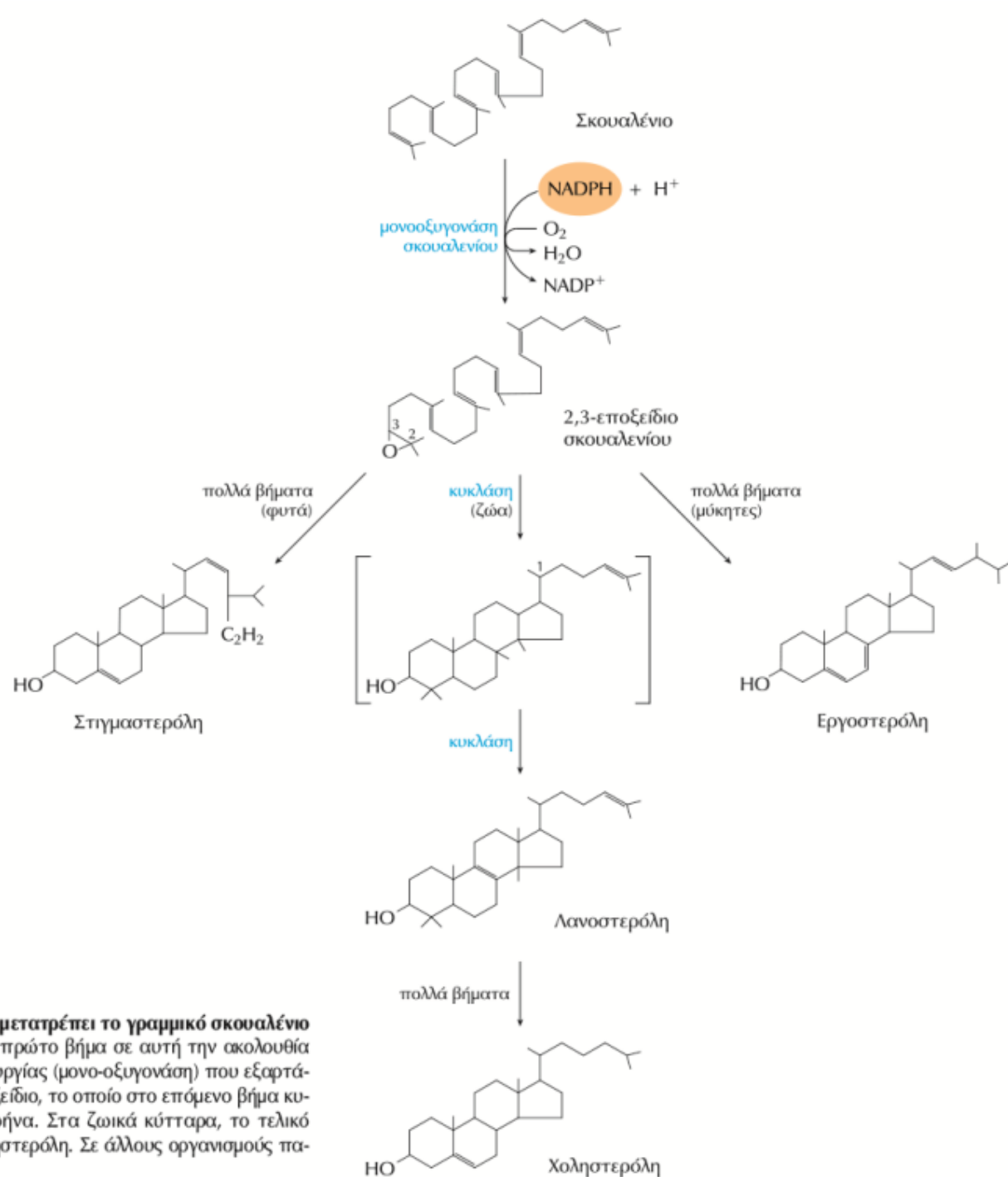
Κυκλοποίηση

Squalene cyclizes to form cholesterol

Στάδιο 4

Σκουαλένιο ενεργοποιείται με το σχηματισμό του εποξειδίου του σκουαλενίου

Η κυκλοποίηση δίνει λανοστερόλη η οποία στη συνέχεια τροποποιείται σε χοληστερόλη



ΕΙΚΟΝΑ 21-37 Το κλείσιμο του δακτυλίου μετατρέπει το γραμμικό σκουαλένιο στο συμπυκνωμένο στεροειδή πυρήνα. Το πρώτο βήμα σε αυτή την ακολουθία καταλύεται από μια οξυγονάση μικτής λειτουργίας (μονο-οξυγονάση) που εξαρτάται από το NADPH. Το προϊόν είναι ένα εποξείδιο, το οποίο στο επόμενο βήμα κυκλοποιείται αποδίδοντας το στεροειδή πυρήνα. Στα ζωικά κύτταρα, το τελικό προϊόν αυτών των αντιδράσεων είναι η χοληστερόλη. Σε άλλους οργανισμούς παράγονται ελαφρώς διαφορετικές στερόλες.

Λιποπρωτεΐνες μεταφορείς χοληστερόλης και τριακυλογλυκερόλων

Lipoproteins transport cholesterol and triacylglycerols throughout the organism

Οι λιποπρωτεΐνες μεταφέρουν χοληστερόλη και τριακυλογλυκερόλες από το έντερο και το ήπαρ, στους περιφερειακούς ιστούς. Αυτές οι διεργασίες συνδέονται στενά με τον ενεργειακό μεταβολισμό

Οι λιποπρωτεΐνης περιέχουν τριακυλογλυκερόλες, χοληστερόλη, φωσφολιπίδια και πρωτεΐνες (απολιποπρωτεΐνες). Μεταφέρουν επίσης λιποδιαλυτές βιταμίνες όπως η βιταμίνη Α και η βιταμίνη Ε.

Τα σωματίδια λιποπρωτεϊνών ταξινομούνται σύμφωνα με την πυκνότητα όσο μεγαλύτερο είναι η αναλογία των λιπιδίων, το λιγότερο πυκνό το σωματίδιο.

Λιποπρωτεΐνες

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

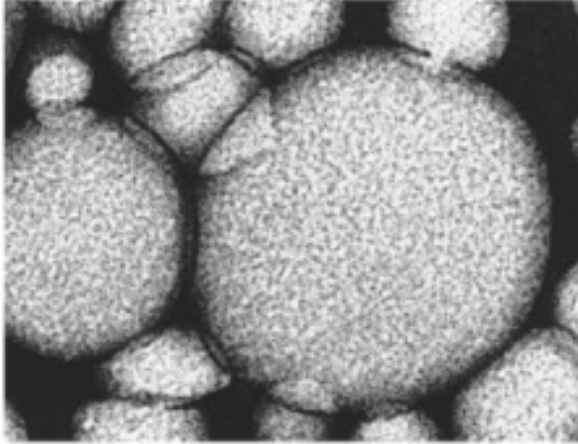
Συνομογραφίες: TAG, τριακυλογλυκερόλη· CE, εστέρας χοληστερόλης· C, χοληστερόλη· PL, φωσφολιπίδιο· P, πρωτεΐνη.

Η apoB, είναι ενσωματωμένες στην επιφάνεια ενώ η apoC, δεσμεύεται μόνο χαλαρά και μπορεί να ανταλλάσσεται μεταξύ διαφορετικών σωματιδίων.

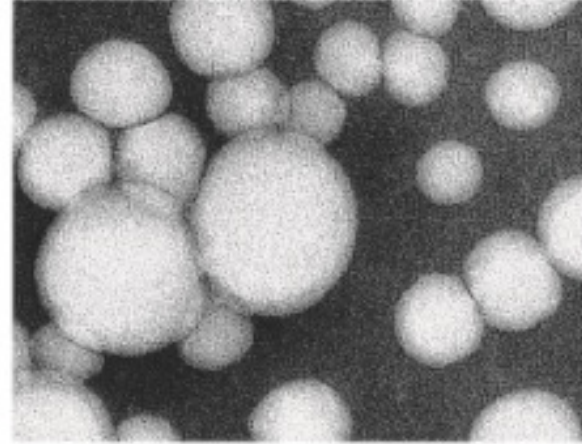
Η(οι) πρωτεΐνη(ες) χρησιμεύουν για τη διαλυτοποίηση των λιπιδίων και να κατευθύνουν τα σωματίδια σε συγκεκριμένους στόχους.

Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) είναι ο κύριος φορέας της χοληστερόλης στο αίμα. Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) μεταφέρει τη χοληστερόλη που απελευθερώνεται στο αίμα πίσω στο συκώτι (αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης)

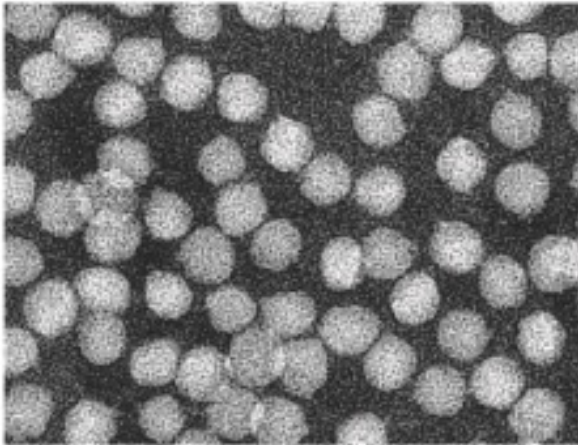
Εικόνες λιποπρωτεϊνών με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο



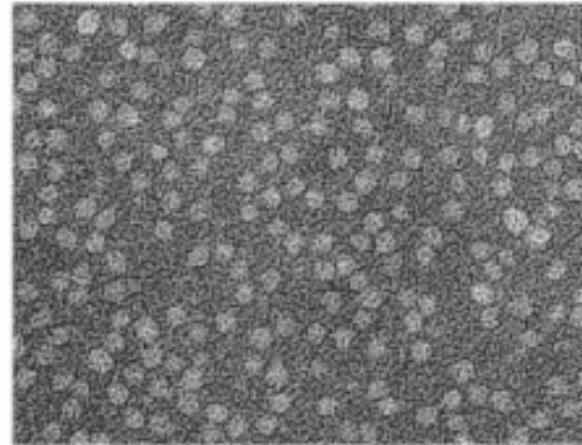
Χυλομικρά (360.000)



VLDL (3180.000)

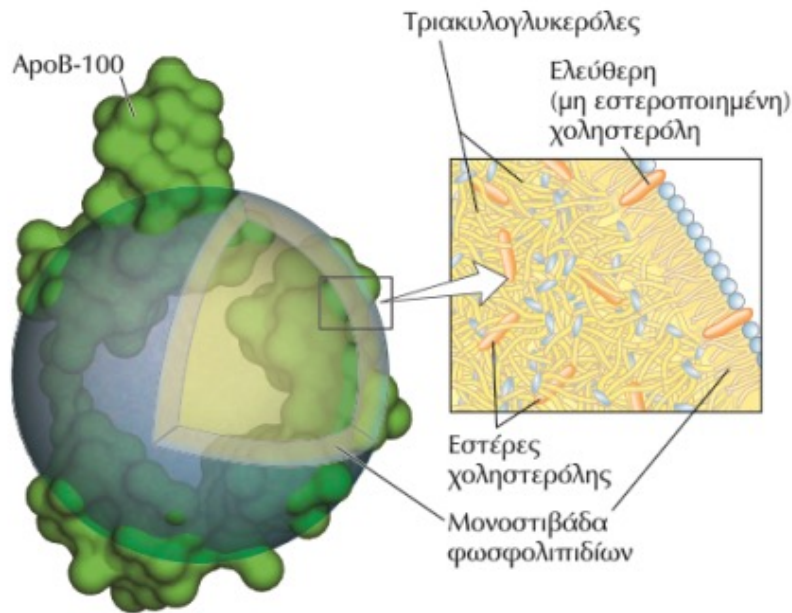


LDL (3180.000)



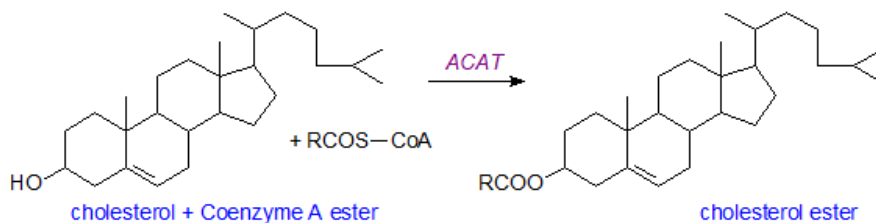
HDL (3180.000)

Μοντέλο της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης

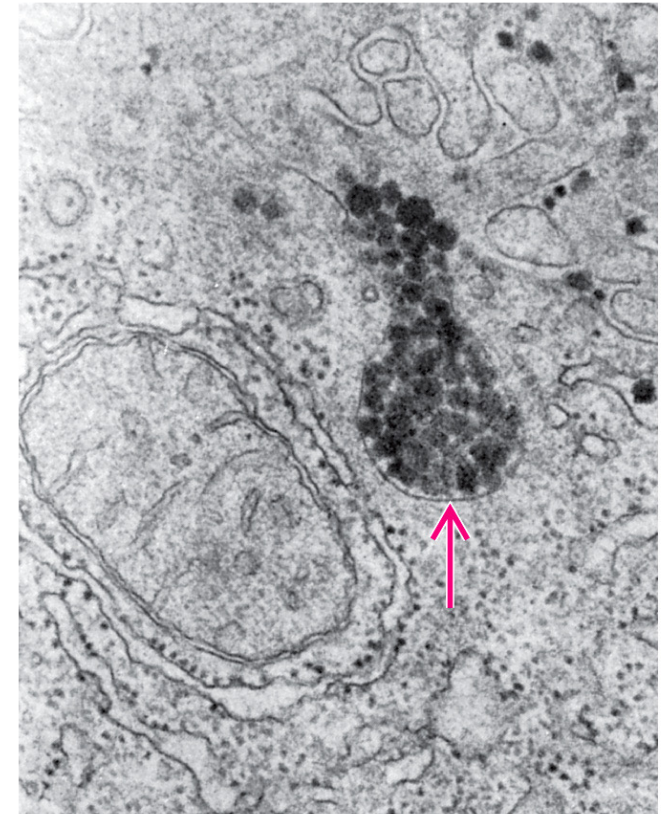


(α)

Biosynthesis of cholesterol esters - in cells



ACAT = acyl-CoA:cholesterol acyltransferase



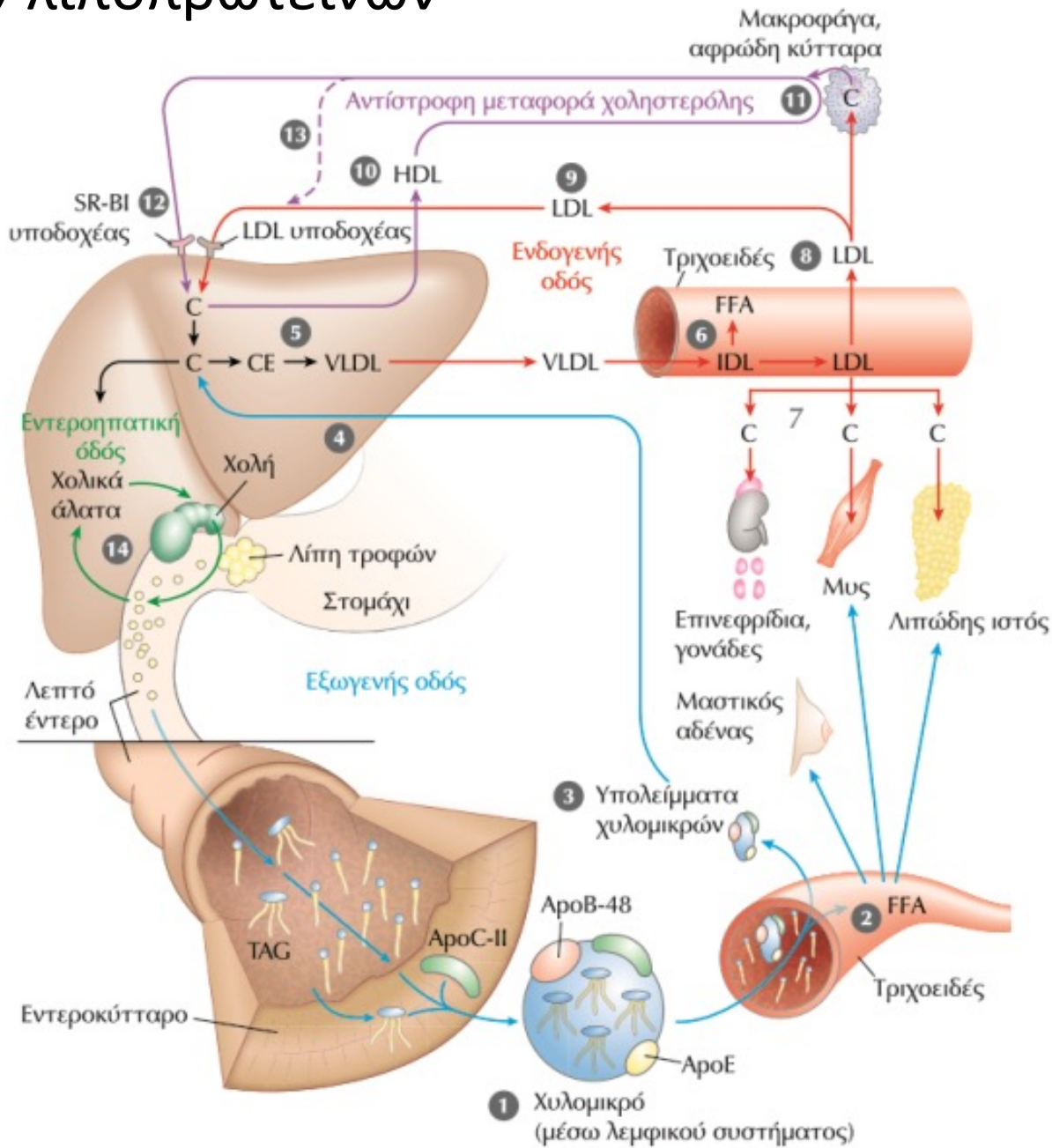
500 nm

Figure 26.17

Biochemistry, Eighth Edition

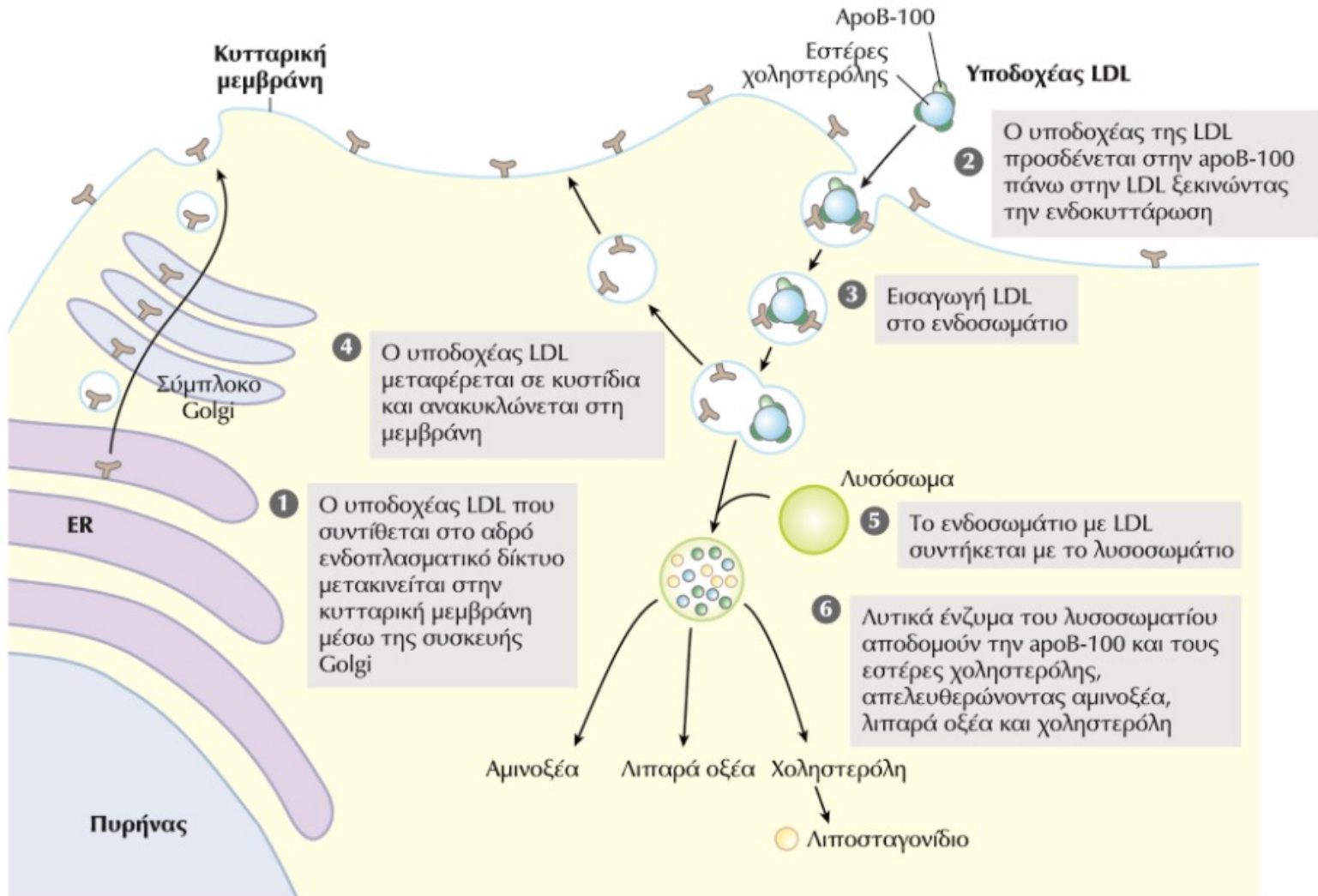
Courtesy of Dr. George Palade/Yale University, Harvey Cushing/John Hay Whitney Medical Library

Μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών



Λιποπρωτεΐνες μεταφορείς χοληστερόλης και τριακυλογλυκερόλων στον οργανισμό

Low-density lipoproteins play a central role in cholesterol metabolism



ΕΙΚΟΝΑ 21-41 Πρόσληψη της χοληστερόλης με ενδοκυττάρωση μέσω υποδοχέα.

Ρύθμιση του μεταβολισμού της χοληστερόλης

Η χοληστερόλη μπορεί να εισέλθει στον οργανισμό με τις τροφές ή να συντεθεί de novo. Το ήπαρ είναι η κύρια θέση της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης.

Η ρύθμιση της σύνθεσης της χοληστερόλης ισορροπεί τη σύνθεση με τη διατροφική πρόσληψη και την ενεργειακή κατάσταση

Ρύθμιση της σύνθεσης της χοληστερόλης λαμβάνει χώρα με έλεγχο της ποσότητας και της δραστηριότητας της HMG CoA αναγωγάσης, του ενζύμου που καταλύει την σύνθεση του μεβαλονικού.

Η αναγωγή HMG-CoA είναι περισσότερο ενεργή όταν αποφωσφορυλιωθεί

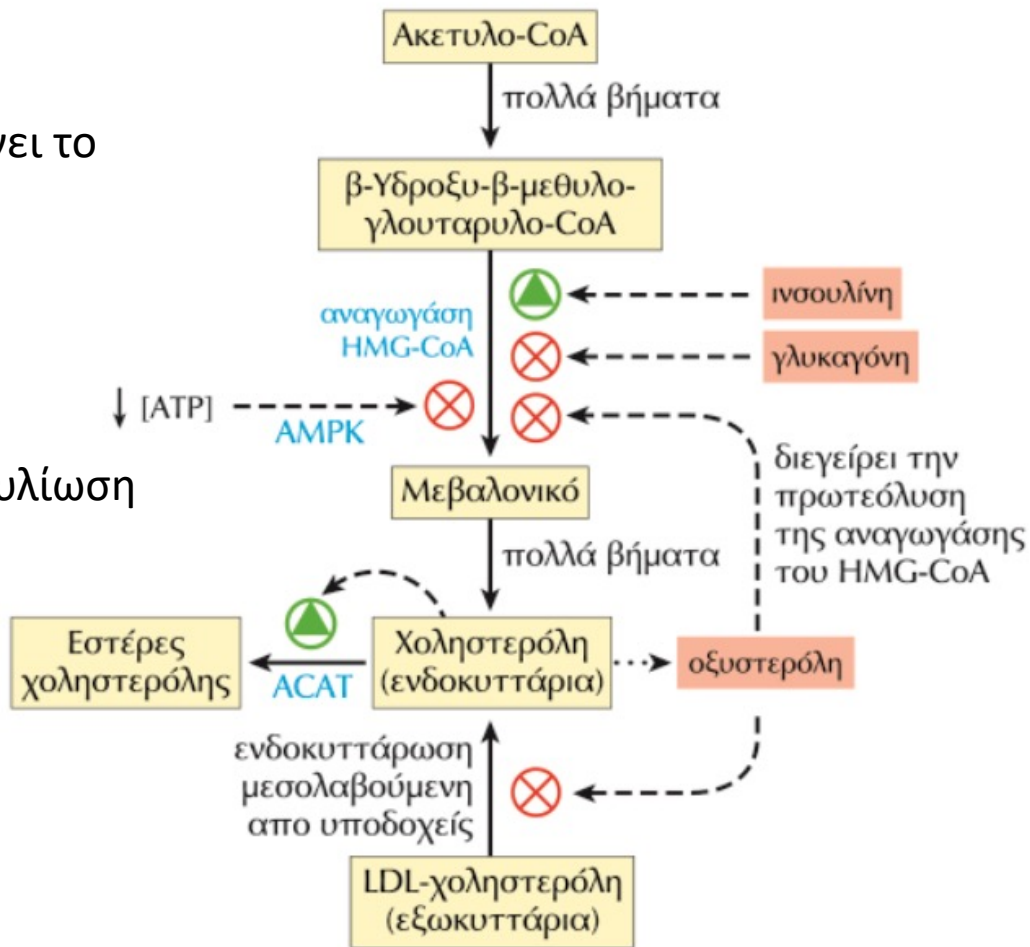
1. Ομοιοπολική τροποποίηση της HMG-CoA αναγωγής

AMP-εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση
Αύξηση AMP, η κινάση φωσφορυλιώνει το ένζυμο
Μείωση ενεργότητας
Μείωση σύνθεσης χοληστερόλης

Γλουκαγόνη, επινεφρίνη
οι καταρράκτες οδηγούν σε φωσφορυλίωση
Μείωση ενεργότητας

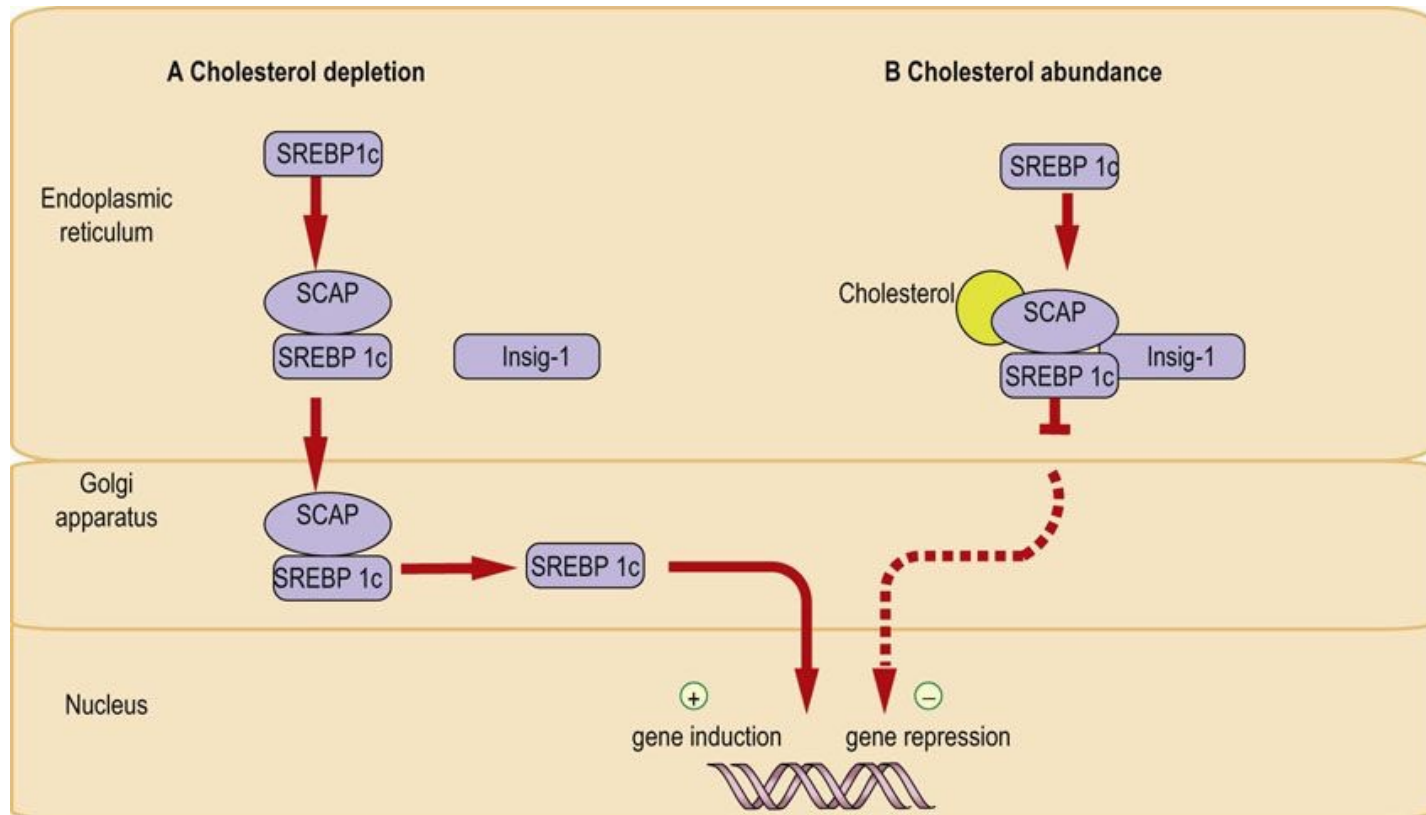
Ινσουλίνη
καταρράκτες οδηγούν σε
αποφωσφορυλίωση
Αύξηση ενεργότητας

Ομοιοπολική τροποποίηση παρέχει
βραχυπρόθεσμη ρύθμιση.



ΕΙΚΟΝΑ 21-43 Η ρύθμιση της ισορροπίας σύνθεσης της χοληστερόλης συνδυάζεται με τη λήψη τροφής και την ενεργειακή κατάσταση. Η ινσουλίνη προ-

Ρύθμιση της σύνθεσης της χολεστερόλης



2. Μεταγραφική ρύθμιση του γονιδίου HMG-CoA

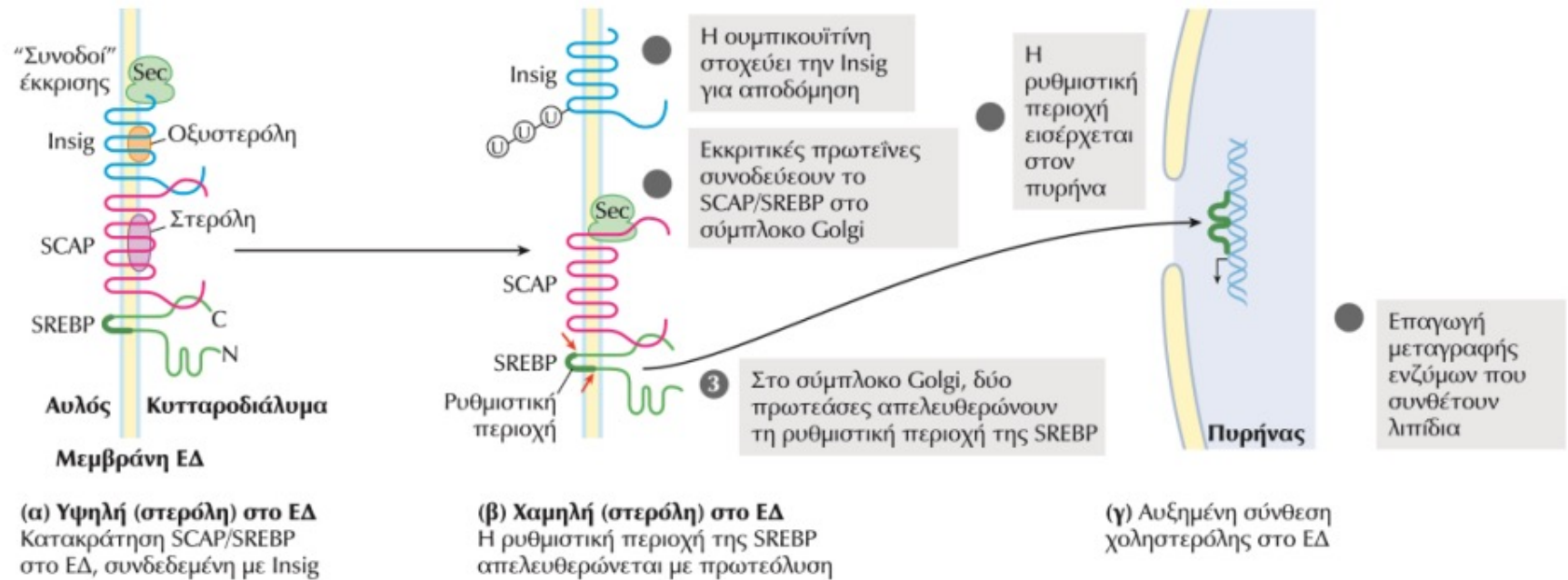
Ο ρυθμός σύνθεσης του mRNA της HMG CoA της αναγωγάσης

Sterol regulatory element-binding proteins (SREBP)

SREBP cleavage-activating protein (SCAP)

insulin-induced gene protein (Insig)

Ρύθμιση της σύνθεσης της χολεστερόλης



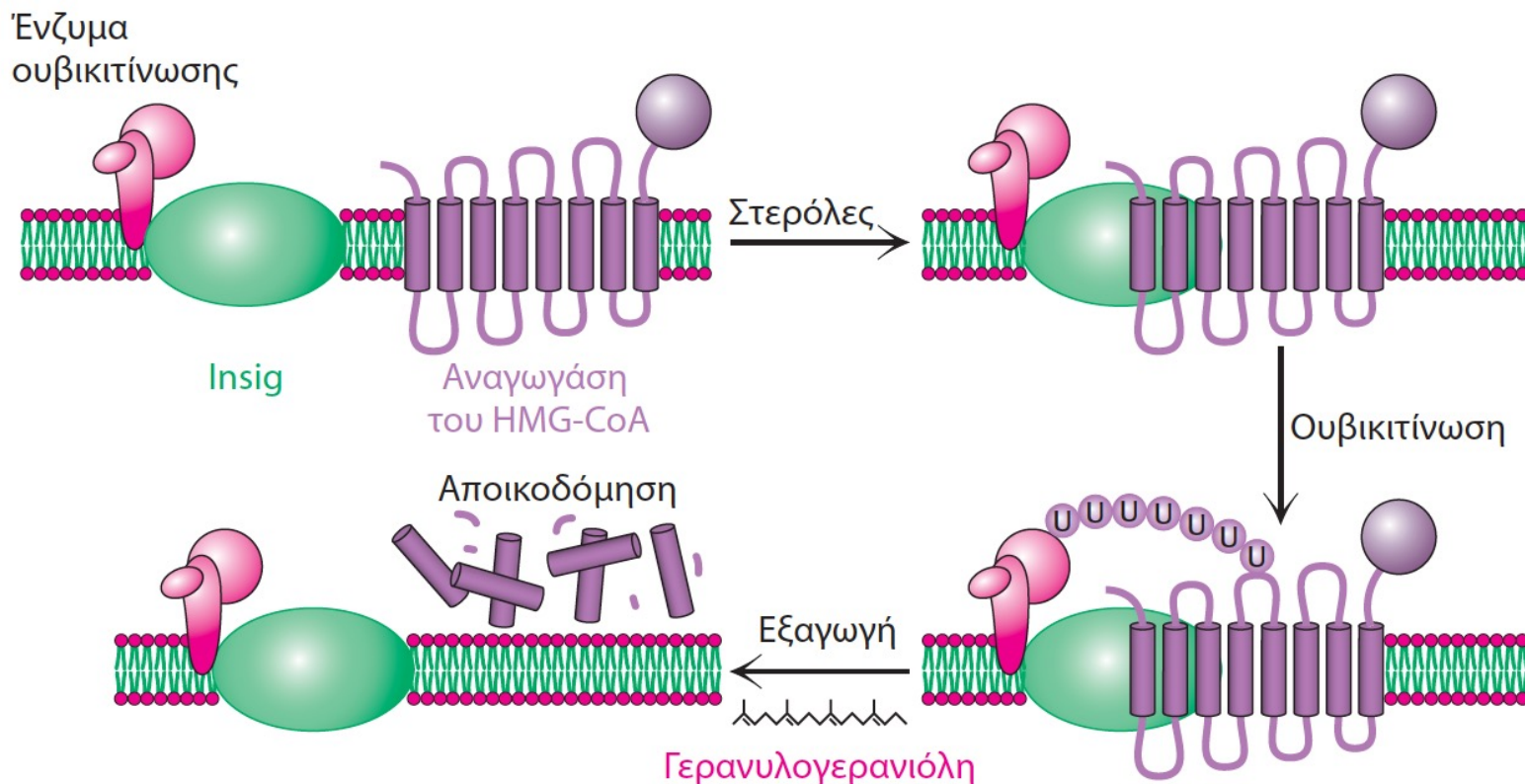
2.

Sterol regulatory element-binding proteins

SREBP cleavage-activating protein

insulin-induced gene protein

Ρύθμιση της σύνθεσης της χολεστερόλης



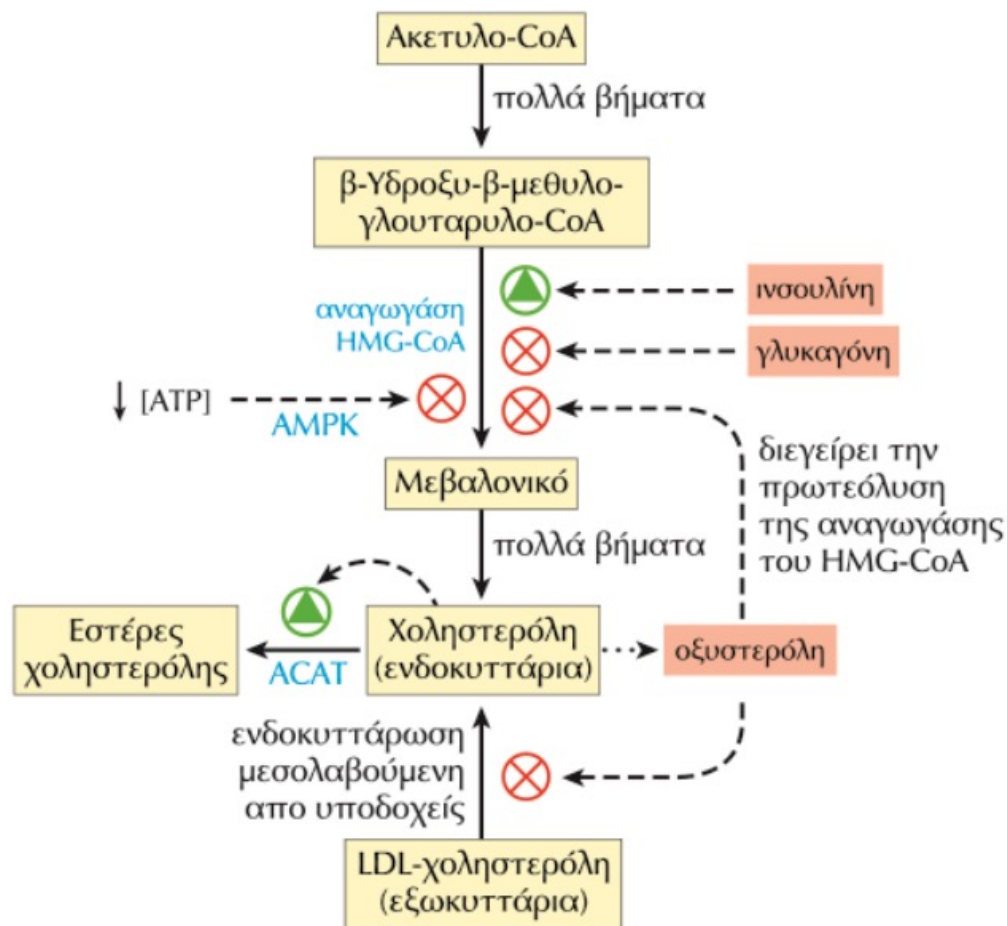
3. Πρωτεολυτική αποικοδόμηση της αναγωγάσης HMG-CoA.

Αυξήση της συγκέντρωσης χοληστερόλης έχει ως αποτέλεσμα την πρωτεολυτική αποικοδόμηση της αναγωγάσης.

Ρύθμιση της σύνθεσης της χοληστερόλης

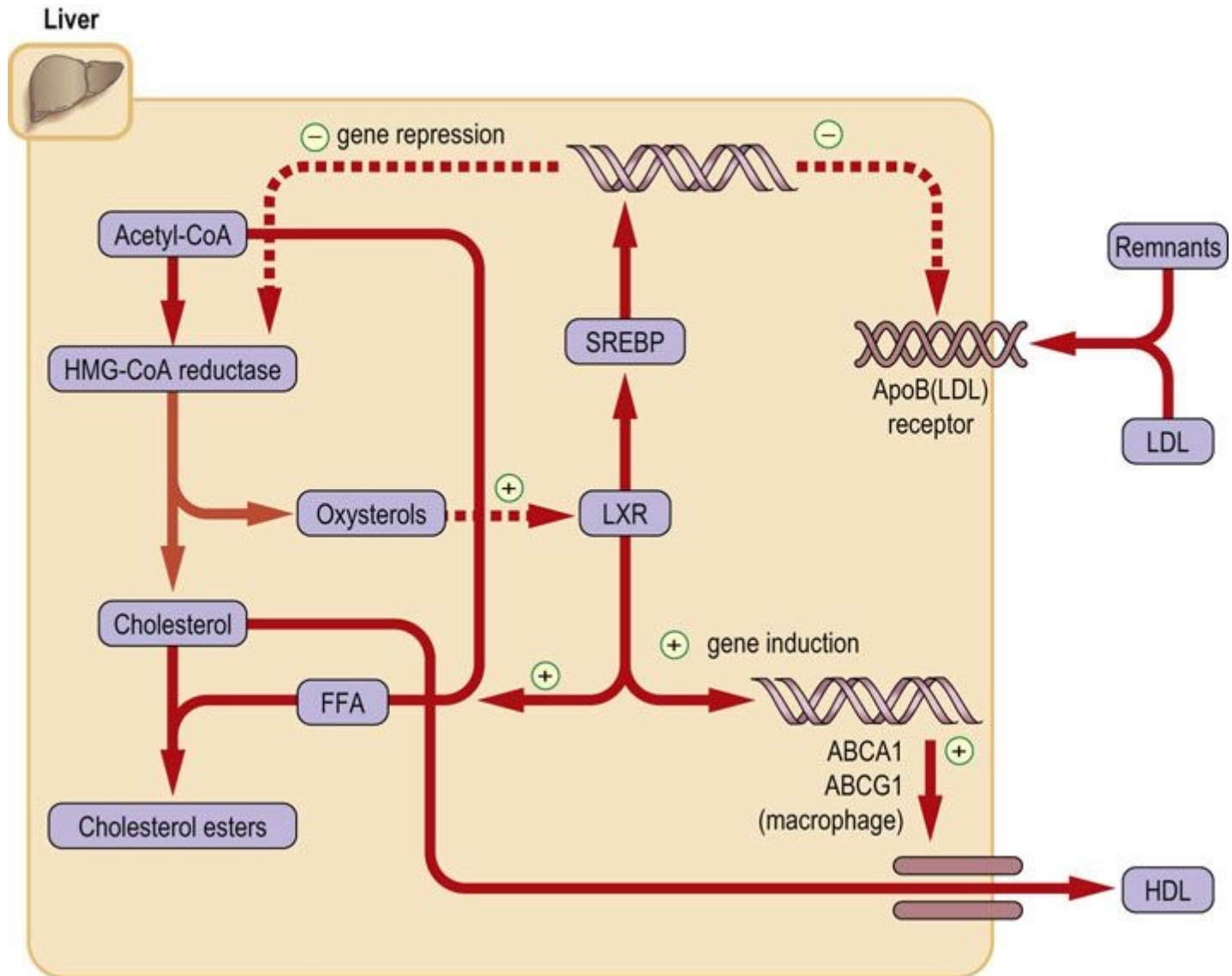
4. Ενεργοποίηση της ACAT,

η οποία αυξάνει την εστεροποίηση για αποθήκευση



ΕΙΚΟΝΑ 21-43 Η ρύθμιση της ισορροπίας σύνθεσης της χοληστερόλης συνδυάζεται με τη λήψη τροφής και την ενεργειακή κατάσταση. Η ισουλίνη προ-

5. Μεταγραφική ρύθμιση του υποδοχέα LDL



Λιποπρωτεΐνες μεταφορείς χοληστερόλης και τριακυλογλυκερόλων στον οργανισμό



Clinical Insight

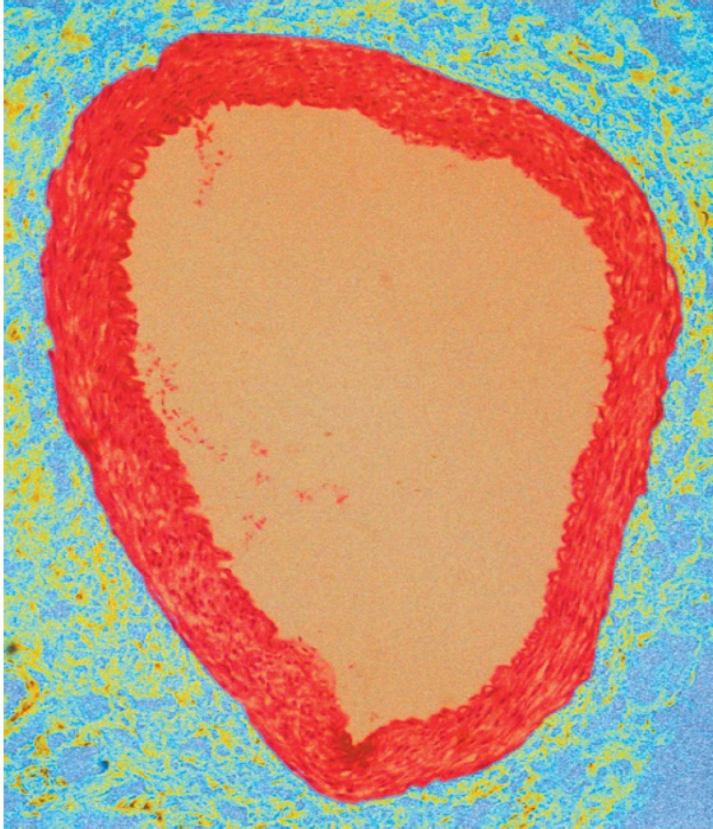
The Absence of the LDL Receptor Leads to Hypercholesterolemia and Atherosclerosis

Οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι μια γενετική ασθένεια που προκύπτει από την απουσία του LDL υποδοχέα (Υψηλα επιπεδα χολεστερόλης).

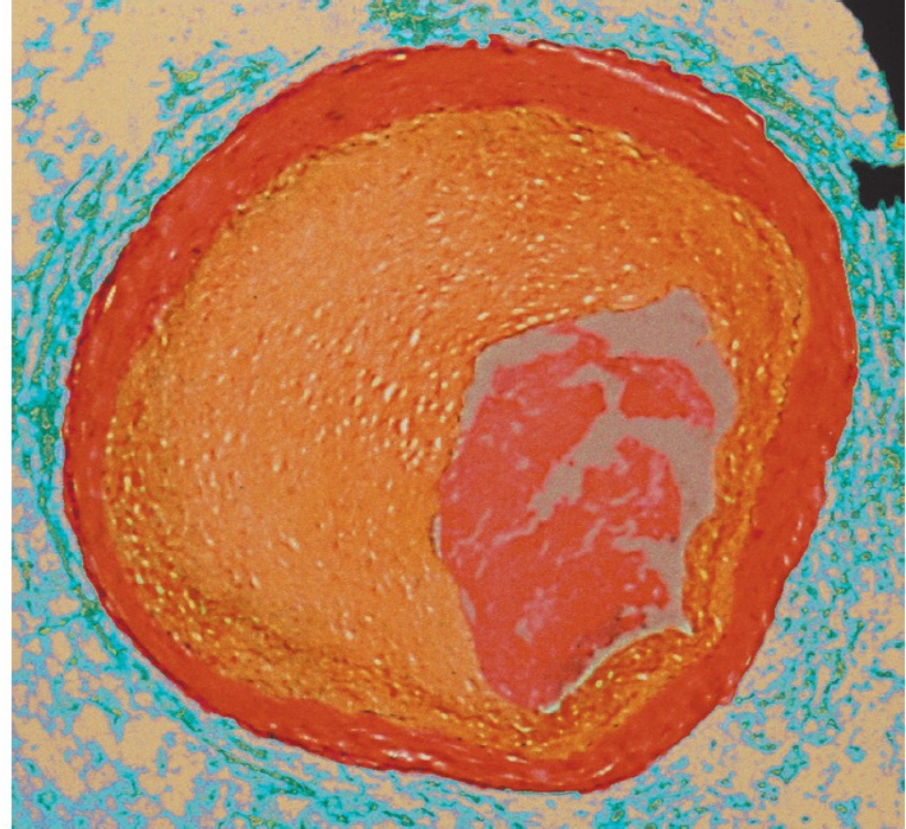
Περίσσεια χολεστερόλης συγκεντρώνεται σε διάφορα όργανα.

Περίσσεια LDL οξειδώνεται, και η οξειδωμένη LDL προσλαμβάνεται από μακροφάγα.

Αθηροσκλήρωση



(A)

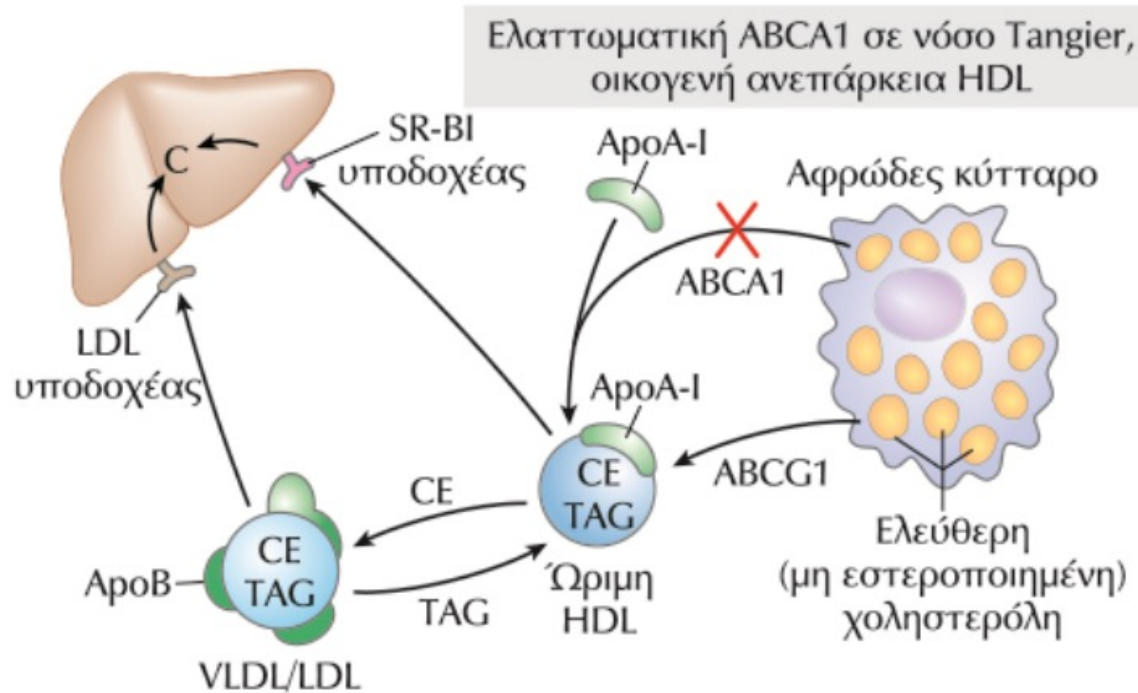


(B)

Η υψηλή συγκέντρωση LDL στο μακροφάγα έχει σαν αποτέλεσμα τα κυτταρα να γινονται αφρώδη (απορρυπαντικές ιδιότητες της χοληστερόλης)

Αυτά τα αφρώδη κύτταρα μπορούν να παγιδευτούν στα αιμοφόρα αγγεία και να συμβάλει στην ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου.

Αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης



Η HDL απομακρύνει τη χοληστερόλη από τα μακροφάγα και την μεταφέρει στο ήπαρ για χρήση ως χολικά άλατα ή απέκκριση.

HDL περιέχει επίσης την **παροξινάση** που μπορεί να αποικοδομήσει την οξειδωμένη LDL.

Εάν η χοληστερόλη δεν μπορεί να μεταφερθεί στην HDL λόγω μεταλλάξεων σε ένα μεταφορέα της χοληστερόλης ABC, αναπτύσσεται αθηροσκλήρωση.

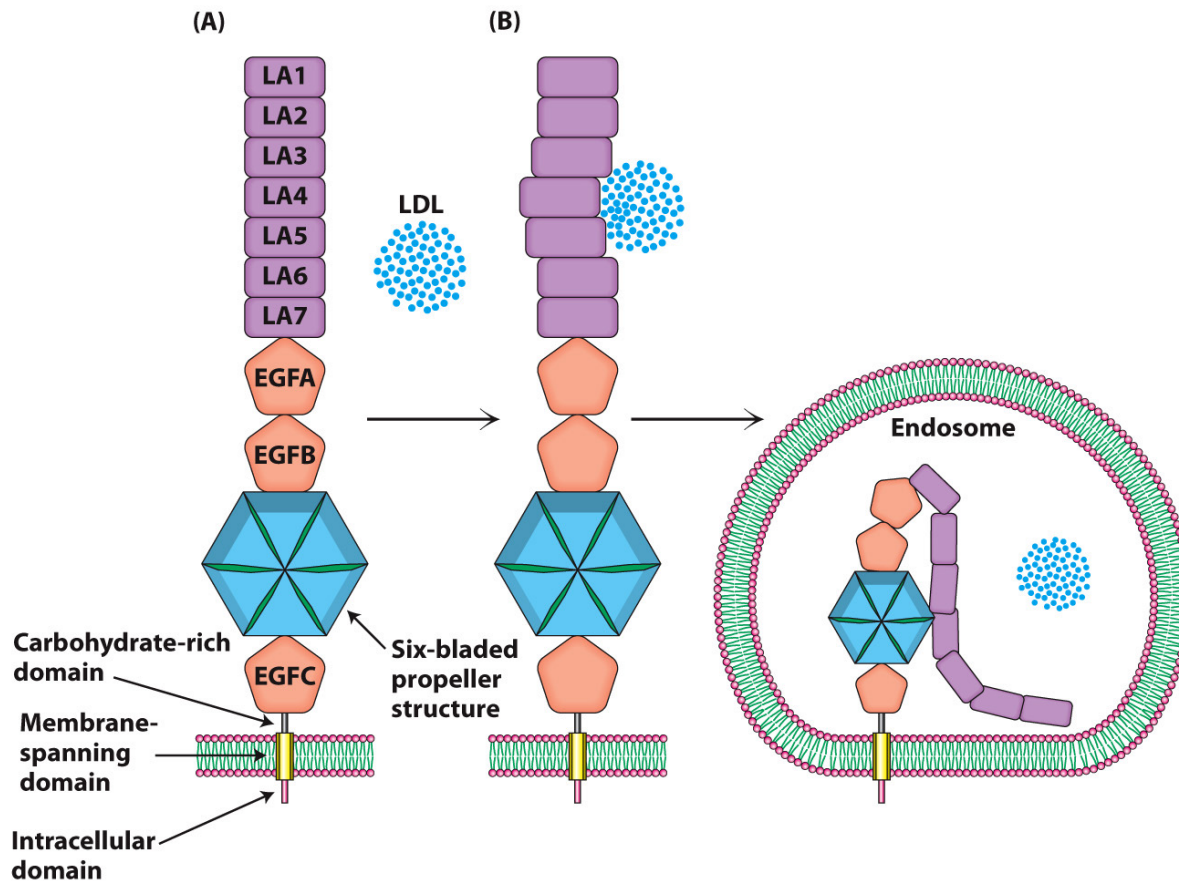
LDL υποδοχέας

Mutations in the LDL receptor prevent LDL release and result in receptor destruction

Δύο καταστάσεις:
ανοικτή, που δεσμεύει LDL
κλειστή δεν μπορεί να δεσμεύσει LDL.

Η κλειστή κατάσταση δημιουργείται στο όξινο περιβάλλον του ενδοσώματος, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση της LDL. Η LDL αποικοδομείται στο λυσόσωμα, ενώ ο υποδοχέας επιστρέφει στη μεμβράνη.

Μεταλλάξεις που διαταράσσουν την αλληλομετατροπή των κλειστών και ανοικτών μορφών είναι υπεύθυνες για πολλές περιπτώσεις οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.



Θεραπεία



Clinical Insight

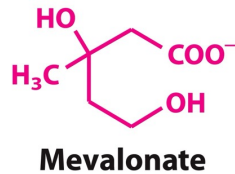
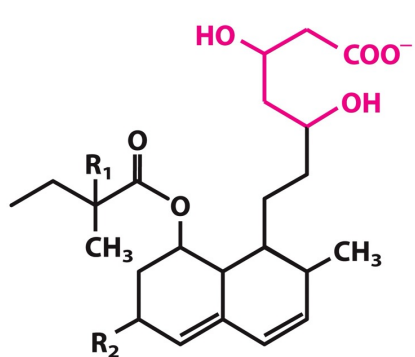
The Absence of the LDL Receptor Leads to Hypercholesterolemia and Atherosclerosis

Η στρατηγική για τη θεραπεία υψηλών επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα είναι η αύξηση του αριθμού των υποδοχέων της LDL για πιο αποτελεσματική απομάκρυνση της χοληστερόλης.

Διπλη στρατηγική.

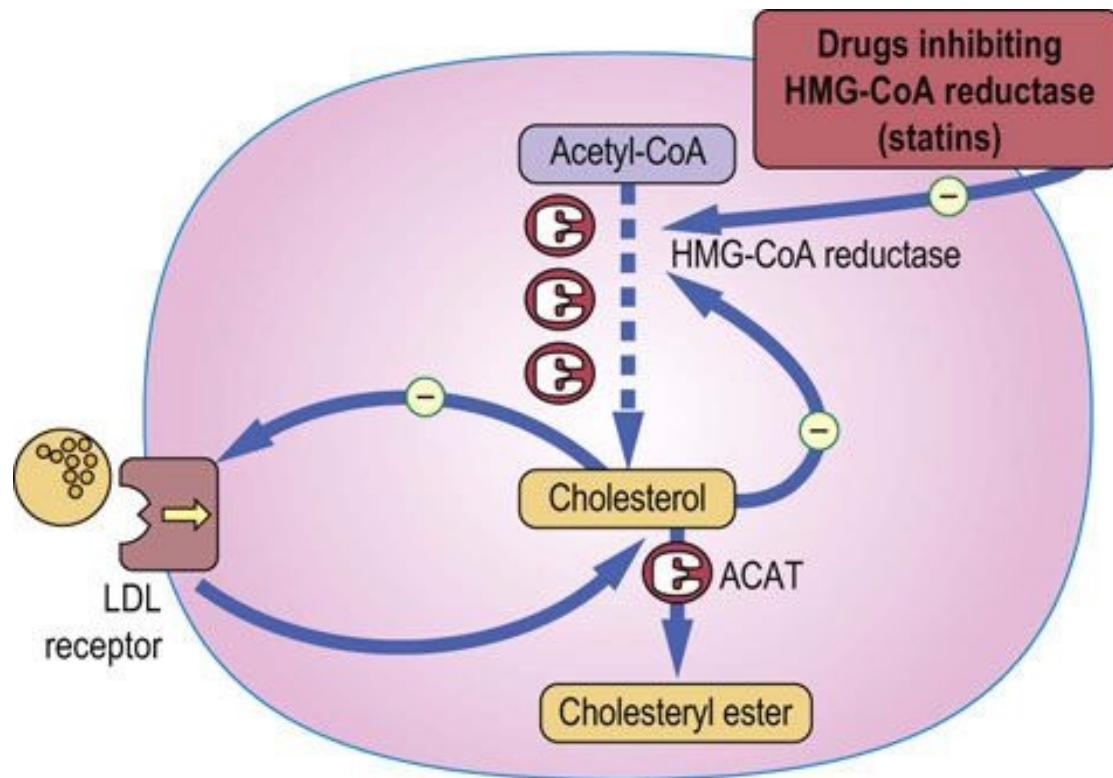
1. Η επαναπορρόφησης χολικών αλατών από το έντερο εμποδίζεται με ουσίες που συνδέονται με τα χολικά άλατα (χοληστουραμίνη).
2. Νέα σύνθεση χοληστερόλης παρεμποδίζεται από την αναστολή της HMG-CoA αναγωγής με μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται στατίνες.

Συναγωγικοί αναστολείς της αναγωγής



- | | | |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| R ₁ = H | R ₂ = H | Compactin |
| R ₁ = CH ₃ | R ₂ = CH ₃ | Simvastatin (Zocor) |
| R ₁ = H | R ₂ = OH | Pravastatin (Pravachol) |
| R ₁ = H | R ₂ = CH ₃ | Lovastatin (Mevacor) |

Box 21-3 figure 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company



Χολεστερόλη-πρόδρομο μόριο ορμονών

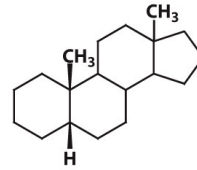
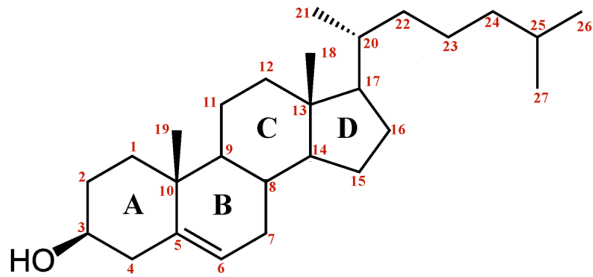
Bile Salts Facilitate Lipid Absorption

Χοληστερόλη είναι πρόδρομο μόριο για στεροειδείς ορμόνες, βιταμίνη D, και χολικά άλατα.

Τα χολικά άλατα συντίθεται στο ήπαρ και αποθηκεύονται στη χοληδόχο κύστη μέχρι να εκκρίθουν στο λεπτό έντερο.

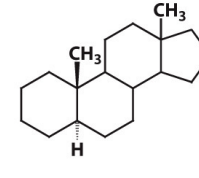
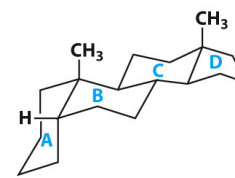
Χολικά άλατα είναι τα απορρυπαντικά που καθιστούν τα λιπίδια της διατροφής πιο προσίτα για την πέψη από λιπάσες.

Χολικά αλατα

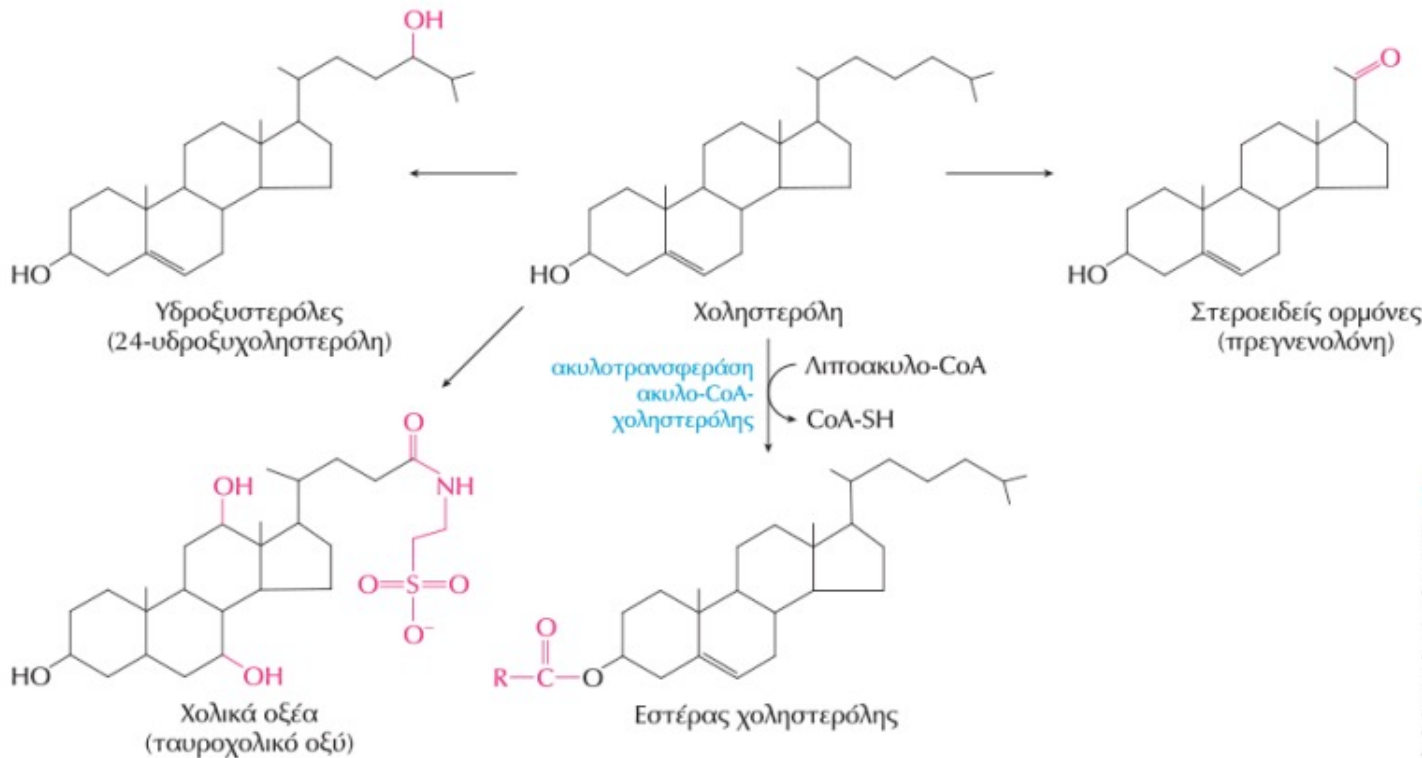
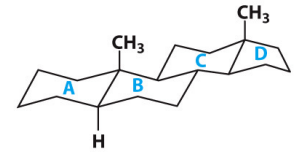


**5 β -Hydrogen
(cis fusion)**

Unnumbered 26 p790b
Biochemistry, Eighth Edition
© 2015 Macmillan Education



**5 α -Hydrogen
(trans fusion)**



ΕΙΚΟΝΑ 21-38 Μεταβολικά πεπρωμένα της χοληστερόλης. Οι τροποποιήσεις της δομής της χοληστερόλης φαίνονται με κόκκινο. Η εστεροποίηση μετατρέπει τη χοληστερόλη σε μια ακόμα πιο υδρόφοβη μορφή για αποθήκευση και μεταφορά. Κάθε μία από τις υπόλοιπες τροποποιήσεις παράγει ένα λιγότερο υδρόφοβο προϊόν.

Χολικά άλατα

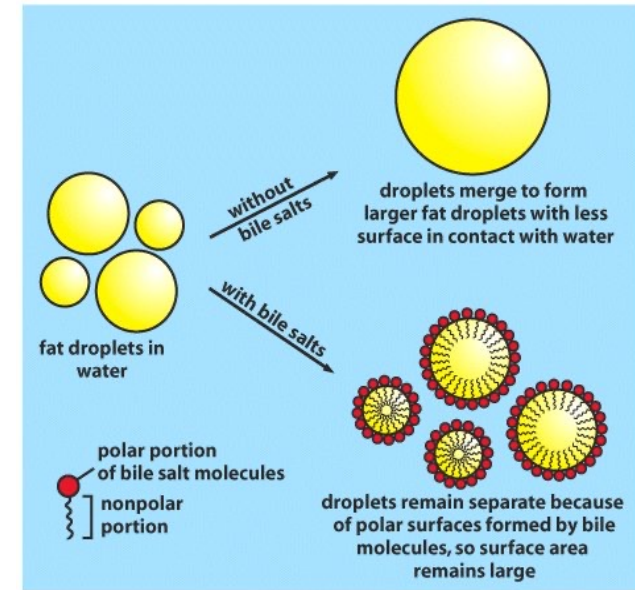
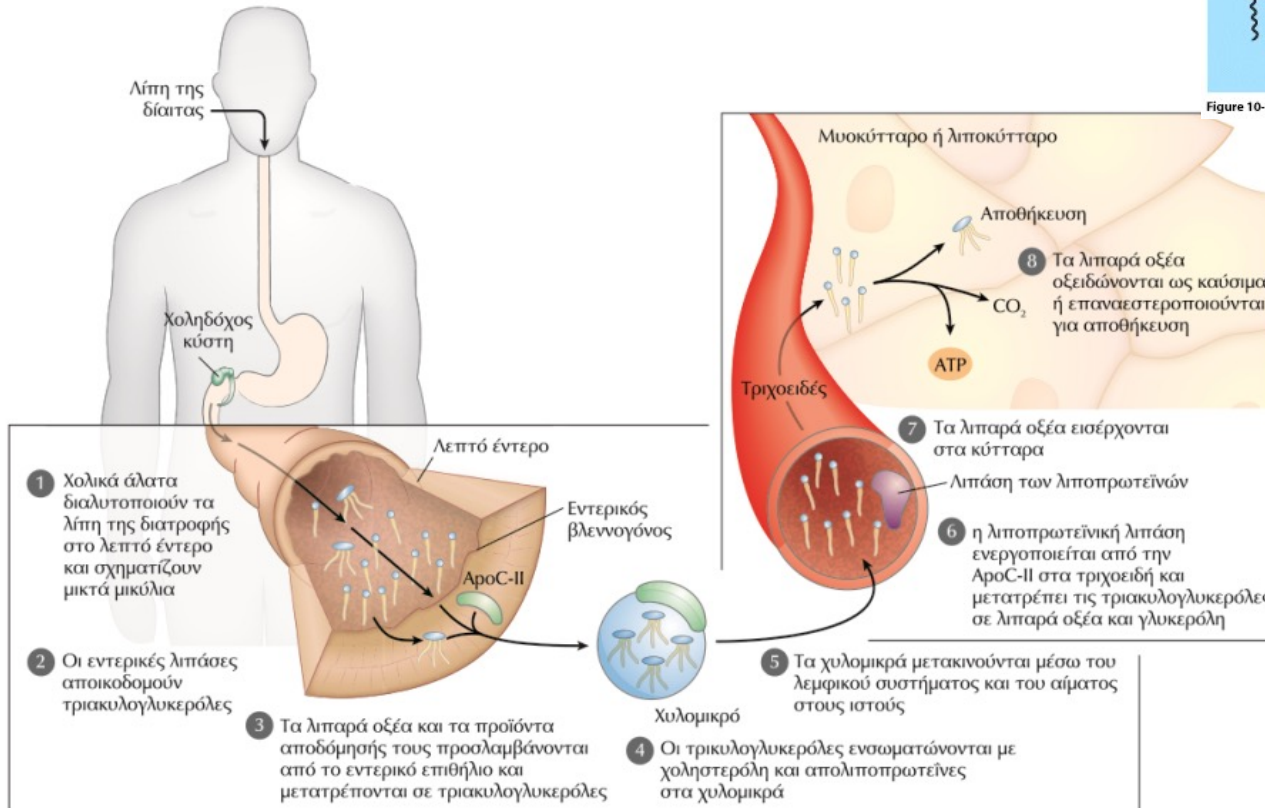


Figure 10-10 Biology Today, 3/e (© 2004 Garland Science)



ΕΙΚΟΝΑ 17-1 Κατεργασία των λιπιδίων των τροφών στα θηλαστικά. Η πέψη και απορρόφηση των λιπιδίων των τροφών συμβαίνουν στο λεπτό έντερο. Τα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται από τις τριακυλογλυκερόλες συσκευάζονται και παραδίδονται στους μυς και το λιπαρό ιστό. Τα οκτώ βήματα παρουσιάζονται λεπτομερώς στο κείμενο.

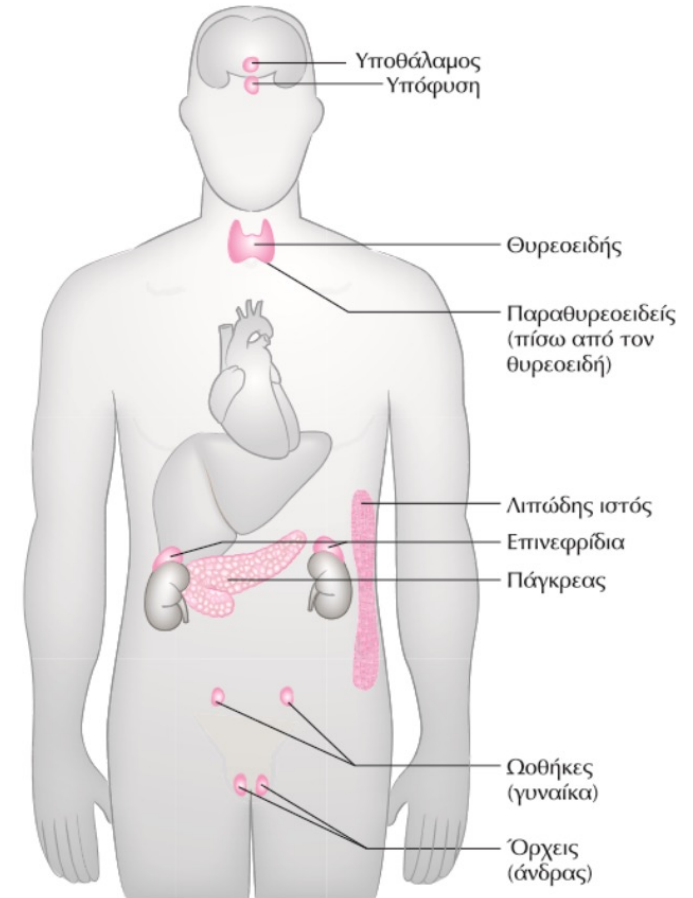
Στεροειδείς ορμόνες

Steroid Hormones Are Crucial Signal Molecules

1. **Προγεστερόνη (προγεσταγόνο):** προετοιμάζει τη μήτρα για εμφύτευση και υποστηρίζει την εγκυμοσύνη. **Ωχρο σωμάτιο**

2. **Τεστοστερόνη (ανδρογόνα):** προωθεί την ανάπτυξη της ανδρικής σεξουαλικής συμπεριφοράς και τη μυϊκή μάζα. Διυδροτεστοστερόνη, ένας μεταβολίτης της τεστοστερόνης, υποστηρίζει την εμβρυϊκή ανάπτυξη του ανδρικού φαινοτύπου. **Ορχεις**

3. **Οιστραδιόλη (οιστρογόνα):** προωθεί την ανάπτυξη των γυναικείων χαρακτηριστικών του φύλου. **Ωοθήκες**



ΕΙΚΟΝΑ 23-7 Οι κύριοι ενδοκρινείς αδένες. Οι αδένες σκιαάζονται ροζ.

Στεροειδείς ορμόνες

Steroid Hormones Are Crucial Signal Molecules

4. Κορτιζόλη (γλυκοκορτικοειδή): διεγείρει σύνθεση γλυκόζης και σύνθεση γλυκογόνου και αναστέλλει τη φλεγμονώδη απόκριση.

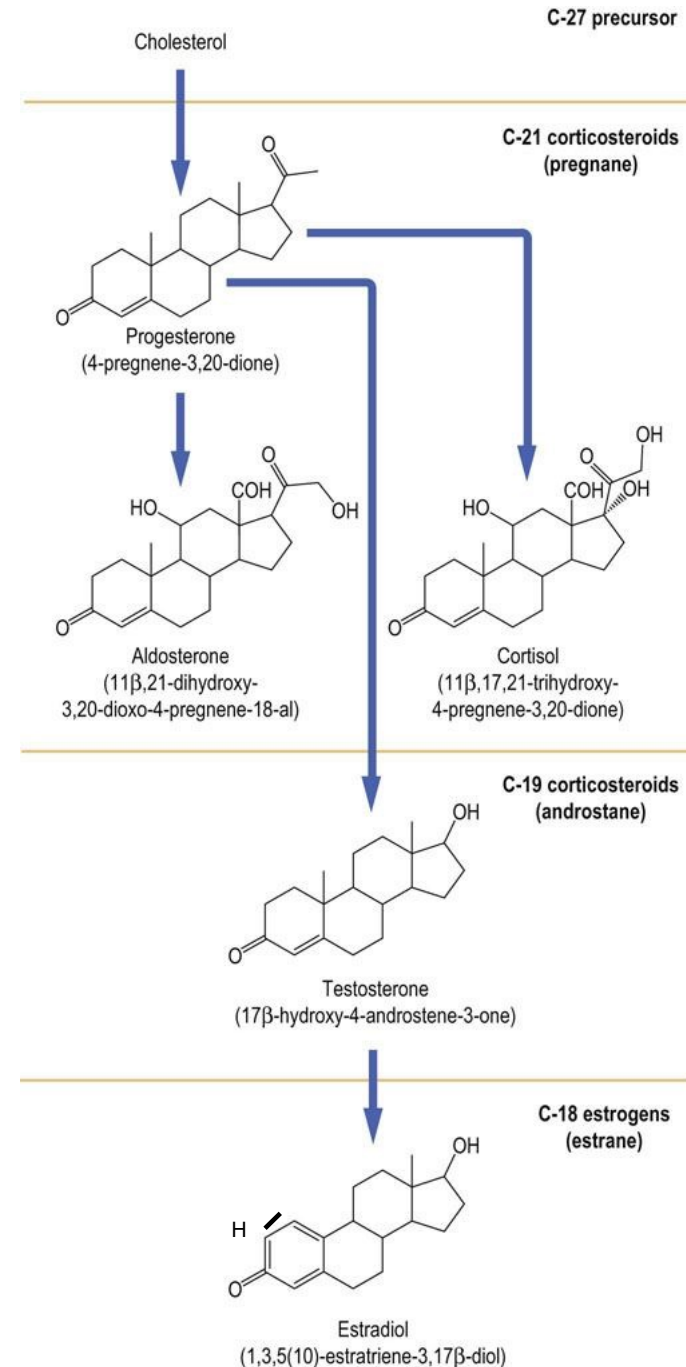
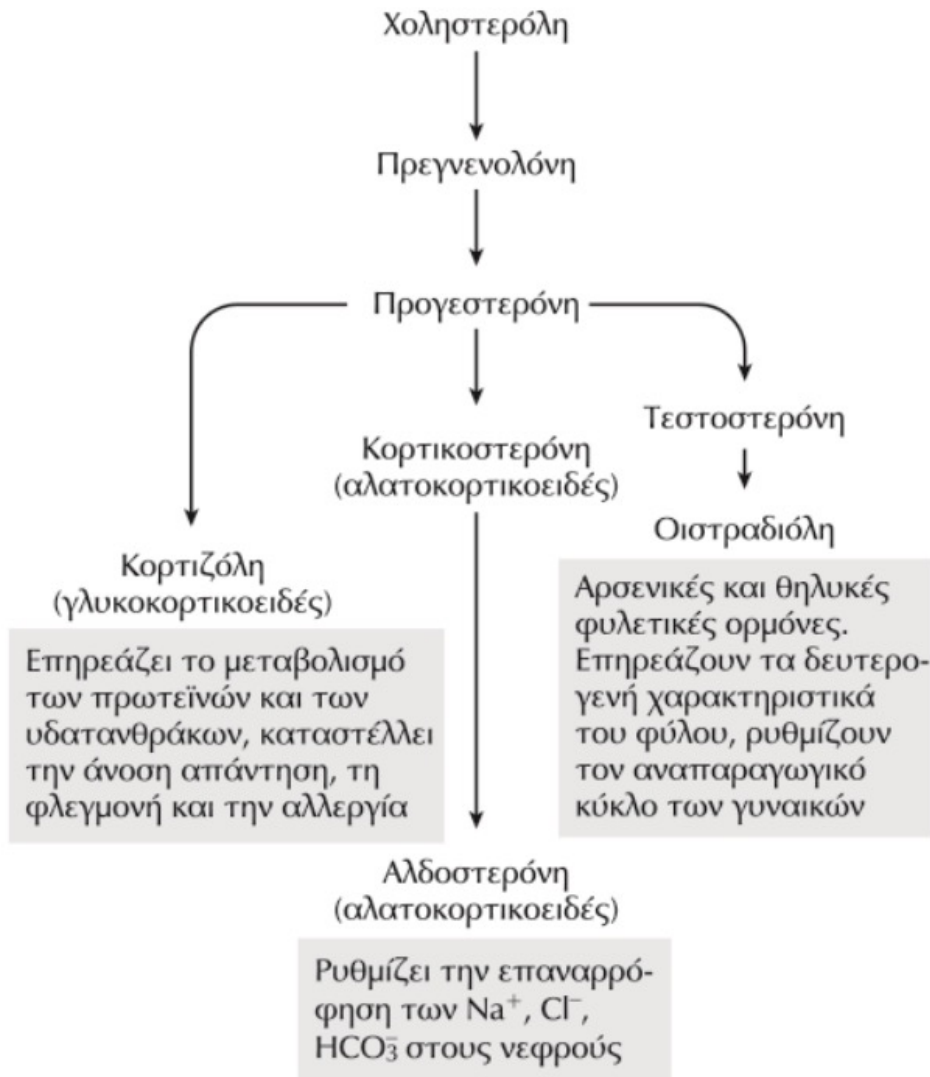
Φλοιός των επινεφριδίων

5. Αλδοστερόνη (αλατοκορτικοειδή): ρυθμίζει την ισορροπία ιοντων, τον όγκο και την πίεση του αίματος.

Φλοιός των επινεφριδίων

Όλες οι στεροειδείς ορμόνες λειτουργούν με παρόμοιο τρόπο. Δεσμεύονται σε ειδικές ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες υποδοχέων που στην συνέχεια ρυθμίζουν την γονιδιακή έκφραση

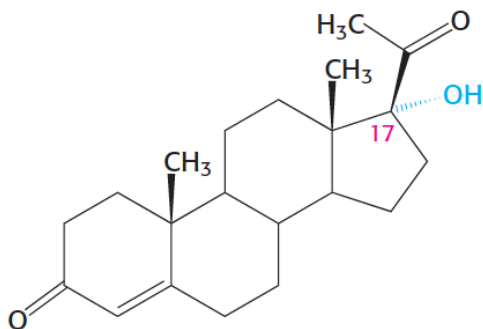
Σύνθεση



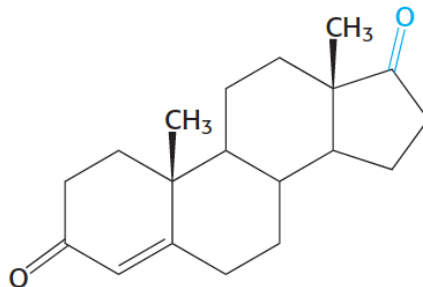
ΕΙΚΟΝΑ 21-48 Ορισμένες στεροειδείς ορμόνες που προέρχονται από τη χοληστερόλη. Η δομή ορισμένων από αυτές τις ενώσεις παρουσιάζεται στην Εικόνα 10-18.

Στεροειδείς ορμόνες

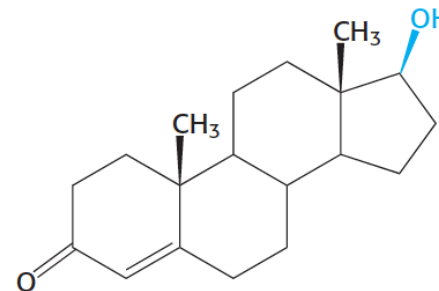
Προγεστερόνη



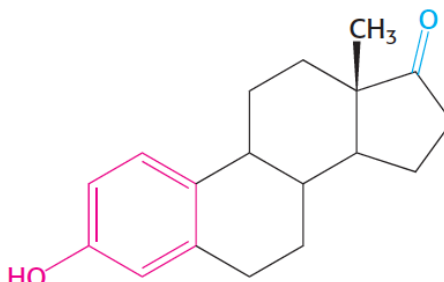
17α-Υδροξυπρογεστερόνη



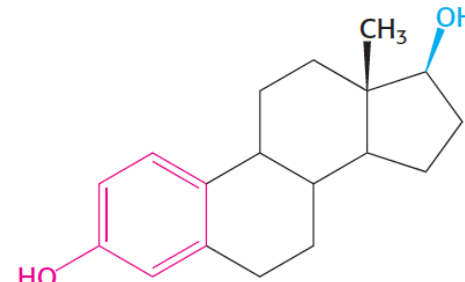
Ανδροστενεδιόνη



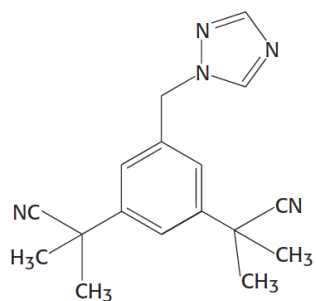
Τεστοστερόνη



Οιστρόνη

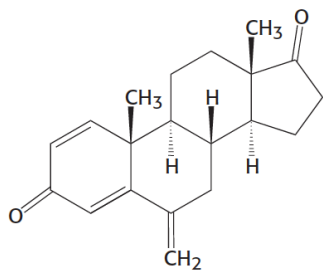


Οιστραδιόλη



Αναστροζόλη

Συναγωνιστικός
Αναστολέας



Εξεμεστάνη

Αναστολέας
Αυτοκτονίας

Βιταμίνη D

Vitamin D Is Derived from Cholesterol by the Energy of Sunlight

Η βιταμίνη D παίζει έναν ρόλο κλειδί στη ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφορικού.

Η δραστική μορφή της βιταμίνης D, η καλσιτριόλη, σχηματίζεται από τη χοληστερόλη σε μία οδό που περιλαμβάνει το υπεριώδες φως που προκαλεί από διάσπαση ενός από τους δακτυλίους του στεροειδούς πυρήνα.

Η καλσιτριόλη λειτουργεί όπως οι στεροειδείς ορμόνες.

Πηγές: μουρουνέλαιο, πρόσθεση στην τροφή (γάλα)

Ελλειψη: οστεομαλάκυνση

HO



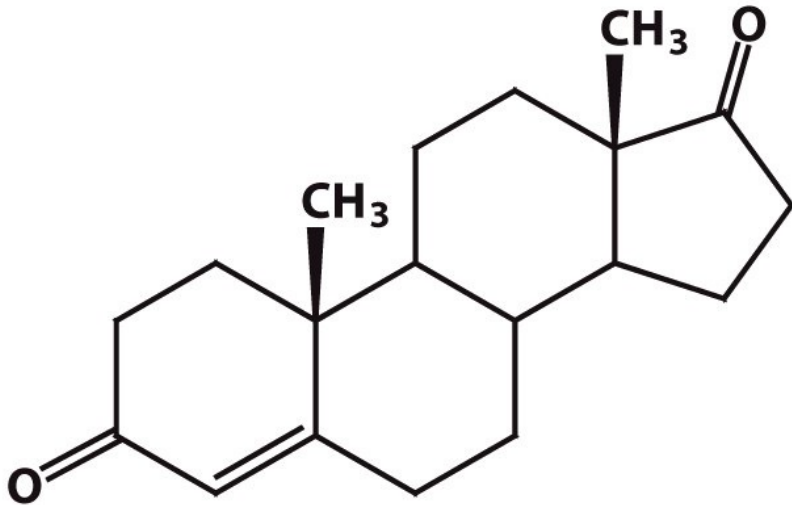
Before vitamin D treatment



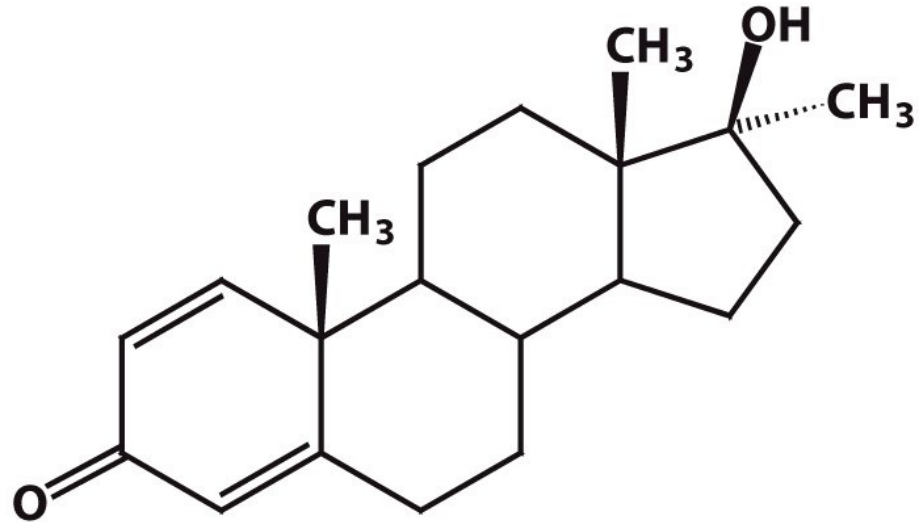
After 14 months of vitamin D treatment

Figur
Bioch.
© 20

Αναβολικά



Androstendione
(a natural androgen)



Dianabol
(methandrostenolone)
(a synthetic androgen)

Αναβολικά



Clinical Insight

Androgens Can Be Used to Artificially Enhance Athletic Performance

Μερικοί αθλητές λαμβάνουν συνθετικά ανδρογόνα για να αυξήσουν τη μυϊκή μάζα.

Παρενέργειες

Ανδρες

ατροφία των όρχεων,
μειωμένη σύνθεση τεστοστερόνης
αύξηση του στήθους.

Γυναίκες

μειώνουν την ωορρηξία και την έκκριση οιστρογόνων,
υποχώρηση του μαστού
αύξηση της τριχοφυΐας του προσώπου

Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν:

Καρδιακή υπερτροφία

Μειωμένη HDL χοληστερόλη ορού

Υπογοναδισμός μετά τη διακοπή των εξωγενών ανδρογόνων

Νευροψυχιατρικές ανησυχίες

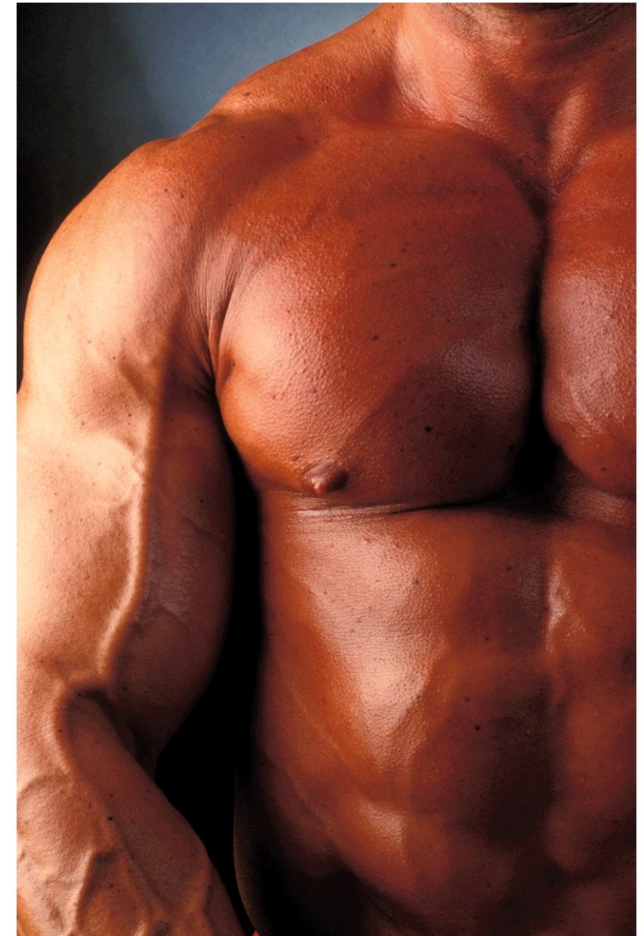
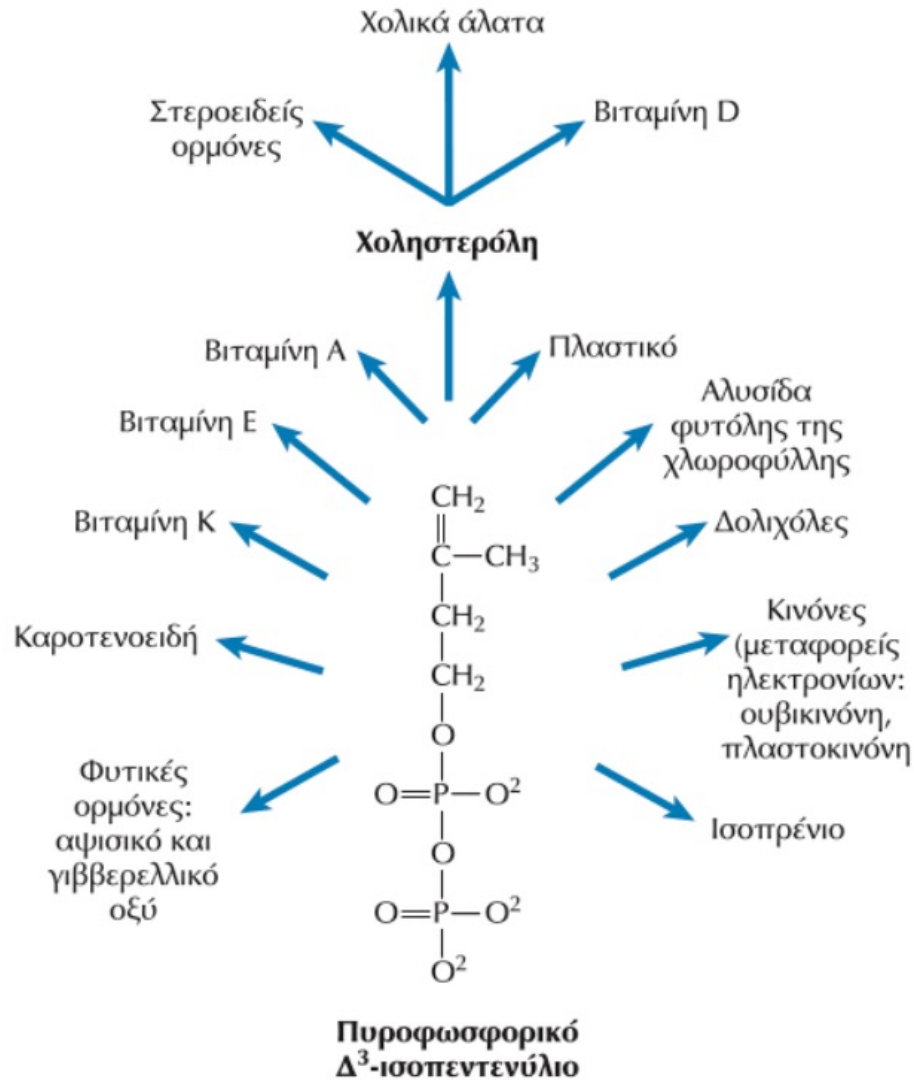


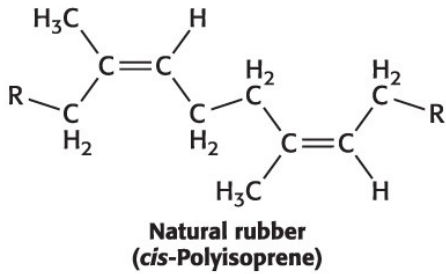
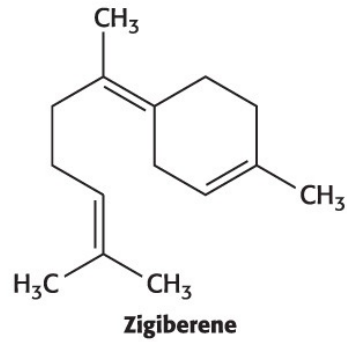
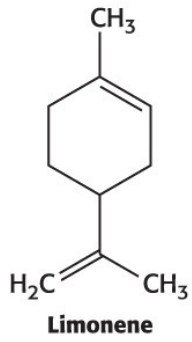
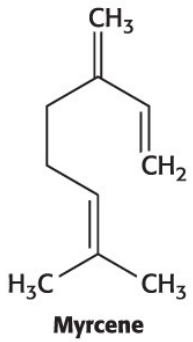
Figure 29.22

Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

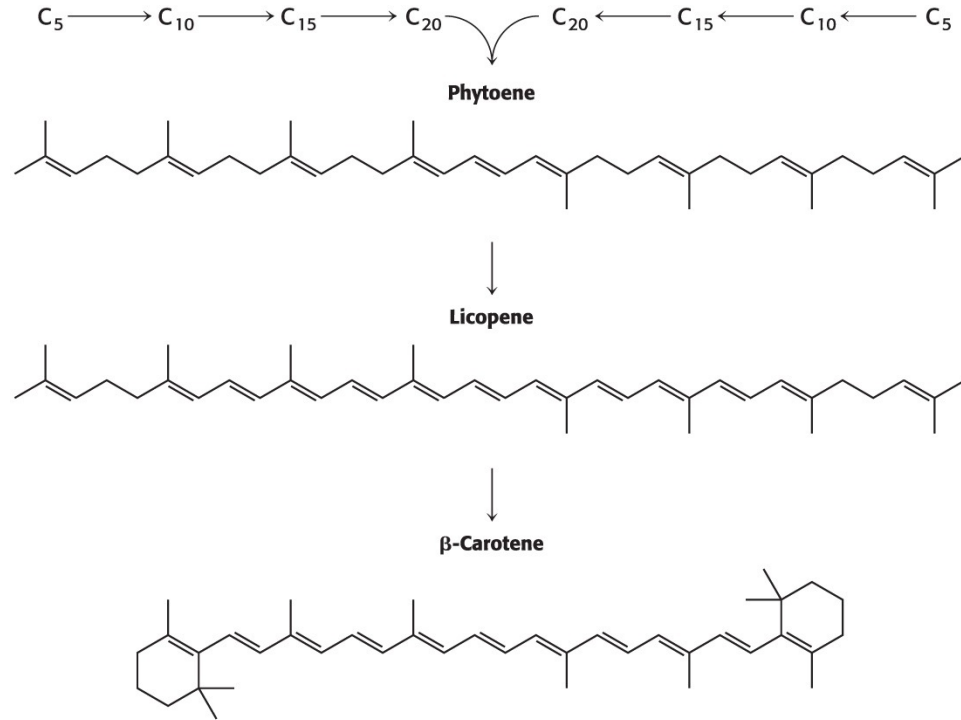
Ισοπρενοειδή



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

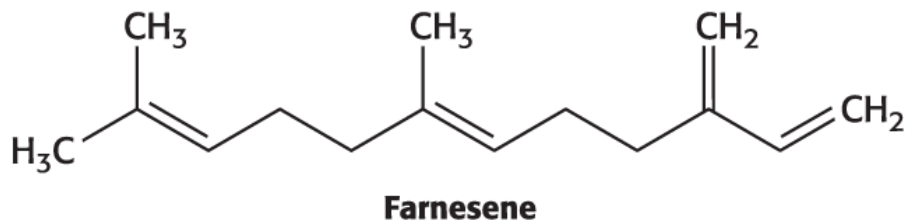


Berg et al., *Biochemistry*, 9e, © 2019 W. H. Freeman and Company



Berg et al., *Biochemistry*, 9e, © 2019 W. H. Freeman and Company

Ορισμένα ισοπρενοειδή έχουν βιομηχανικές εφαρμογές



Το φαρνεζυλιο είναι ένα ισοπρενοειδές με πολλές πιθανές χρήσεις.

Για φθηνότερη παραγωγή σε μεγάλη κλίμακα, έχουν σχεδιάσει ζυμομύκητες έτσι ώστε να μπορούν να εκφράσουν τέσσερα επιπλέον γονίδια.

Αυτά τα γονίδια δίνουν τη δυνατότητα στη ζυμομύκητες να αποικοδομεί το σιρόπι ζαχαροκάλαμου σε φαρνεζυλιο και στη συνέχεια το εκκρίνει σε υψηλή καθαρότητα.

TABLE 26.2 Uses of farnesene and its derivatives

As a high-energy density biofuel

As sealants and adhesives

As solvents and lubricants

To make automobile tires that yield improved gas mileage and wet road grip

As a component of cosmetics

To make flavors and fragrances

Berg et al., *Biochemistry*, 9e, © 2019 W. H. Freeman and Company

Συνοψη

- Ρόλος του φωσφαταδιτικού στην σύνθεση φωσφολιπιδίων και τριακυλογλυκερολών
- Σύνθεση της χολεστερόλης
- Έλεγχος της σύνθεσης
- Παράγωγα της χοληστερόλης