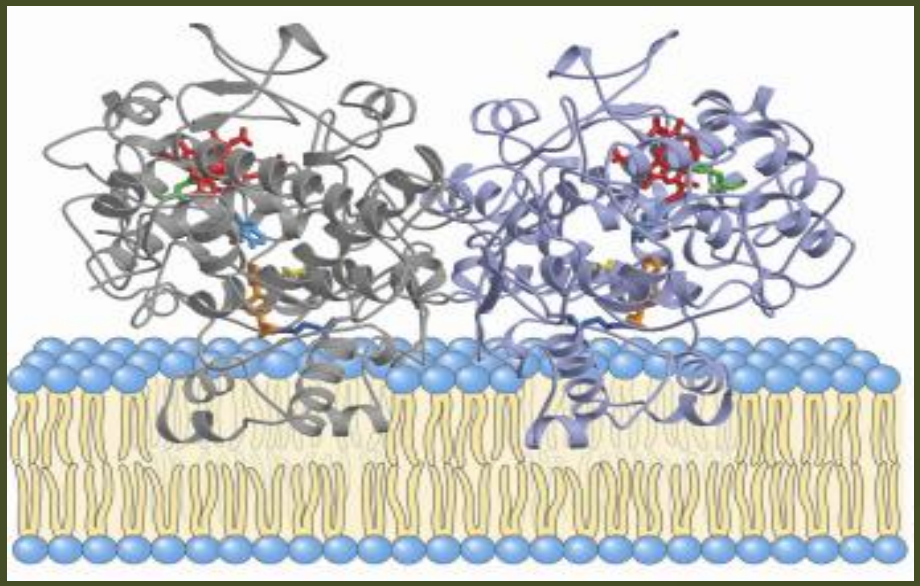
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠΙΔΙΩΝ



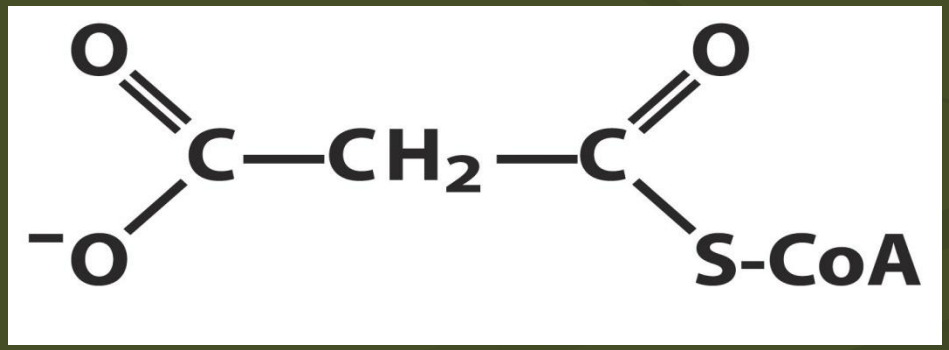
Παναγιώτης Σαράντης
Βιολόγος MSc, PhD
psarantis@med.uoa.gr

Εκπαιδευτικά αντικείμενα

- Αντιδράσεις Σύνθεσης των λιπαρών οξέων
- Βιοσύνθεση εικοσανοειδών
- Βιοσύνθεση τριακυλογλυκερολών
- Βιοσύνθεση Χοληστερόλης
- Λιποπρωτεΐνες, Κλινικές συσχετίσεις

Βιοσύνθεση - Γενικά

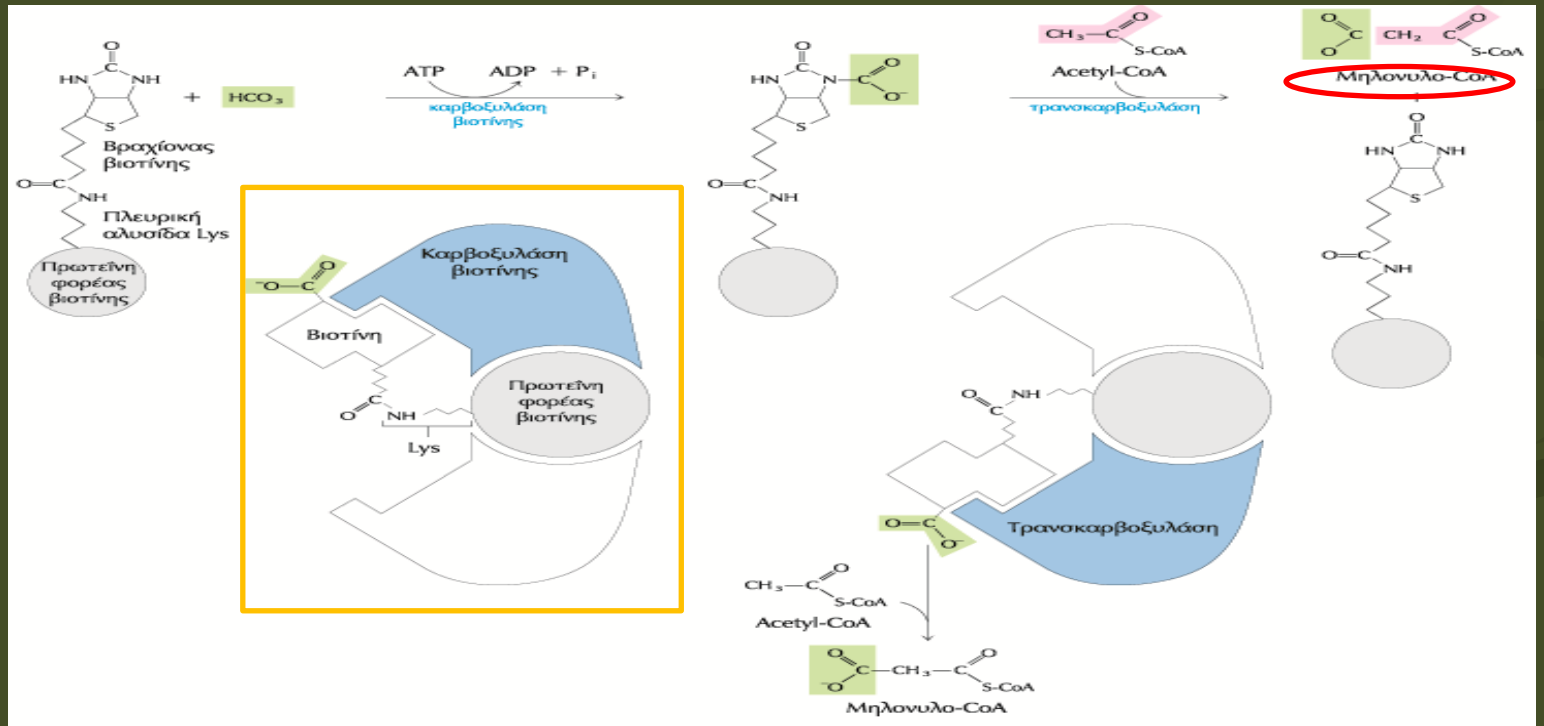
- Η ικανότητα σύνθεσης λιπιδίων είναι σημαντική για όλους τους οργανισμούς
- Η βιοσύνθεση και καταβολισμός των λιπαρών οξέων γίνεται από δύο διαφορετικές οδούς
- Καταλύονται από διαφορετικές ομάδες ενζύμων
- Λαμβάνουν χώρα σε διαφορετικά σημεία του κυττάρου
- Η βιοσύνθεση απαιτεί την συμμετοχή ενός ενδιάμεσου με τρία άτομα άνθρακα του **Μηλονυλο-CoA**



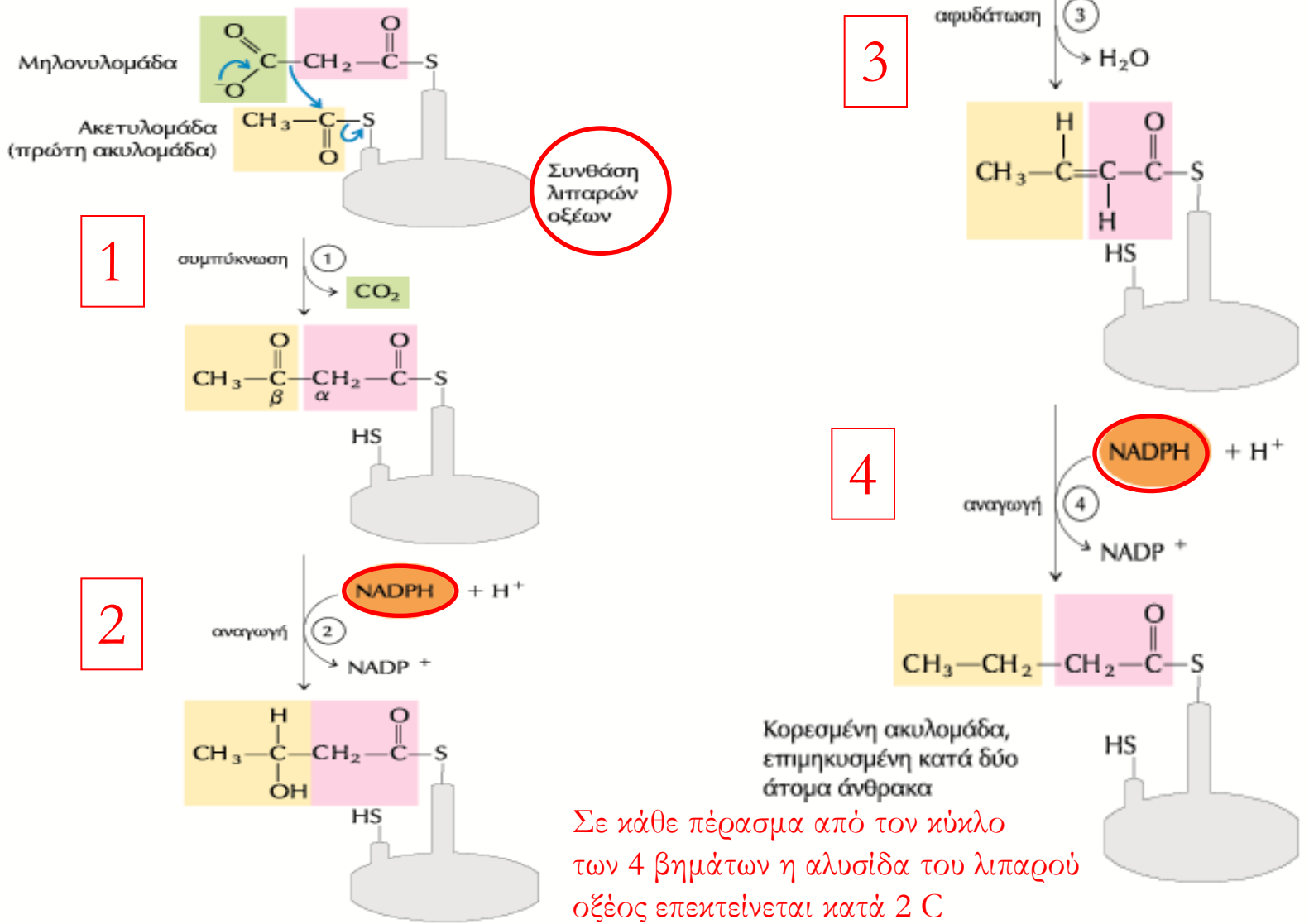
Μηλονυλο-CoA

Σχηματισμός Μηλόνυλο-CoA από την καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA

- Το μηλονυλο-CoA σχηματίζεται από ακετυλο-CoA και διττανθρακικό μέσω της καρβοξυλάσης του ακετυλο-CoA
- Μη αντιστρεπτή αντίδραση
- Η καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA αποτελείται από 3 λειτουργικές περιοχές: πρωτεΐνη-φορέας βιοτίνης, καρβοξυλάση της βιοτίνης, τρανσκαρβοξυλάση-μεταφορά CO_2



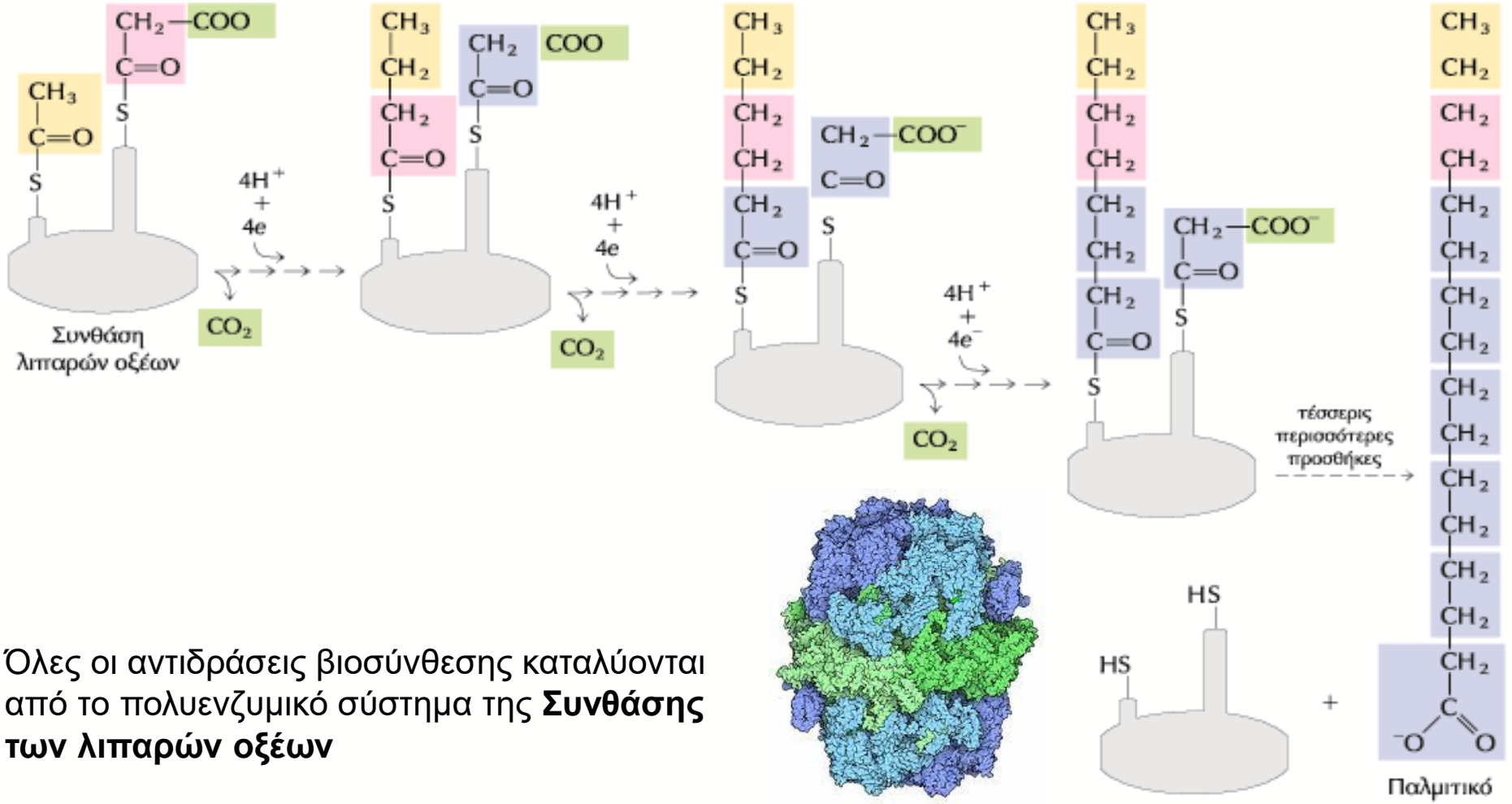
Η σύνθεση των λιπαρών οξέων συμβαίνει με μια επαναλαμβανόμενη ακολουθία αντιδράσεων (4 βήματα επαναλαμβάνονται) στη συνθάση των λιπαρών οξέων



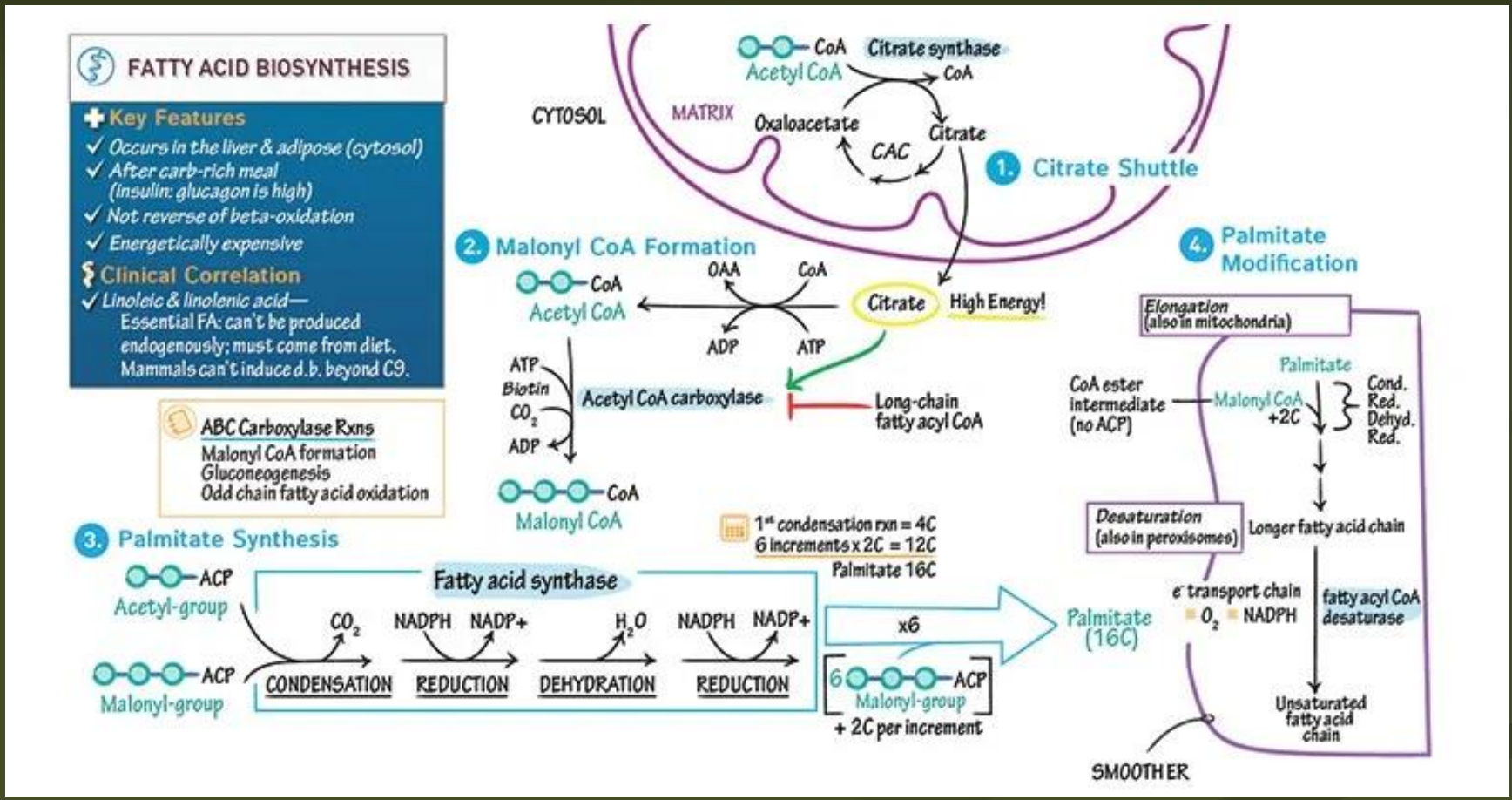
Σε κάθε πέρασμα από τον κύκλο των 4 βημάτων η αλυσίδα του λιπαρού οξέος επεκτείνεται κατά 2 C

Μόλις το μήκος της αλυσίδας φτάσει τα 16C, το προϊόν (παλμιτικό) εγκαταλείπει τον κύκλο

- Προσθήκη μονάδων 2 ατόμων C και έκλυση CO_2



Όλες οι αντιδράσεις βιοσύνθεσης καταλύονται από το πολυενζυμικό σύστημα της **Συνθάσης των λιπαρών οξέων**


FATTY ACID BIOSYNTHESIS
Key Features
✓ Occurs in the liver & adipose (cytosol)
✓ After carb-rich meal (insulin: glucagon is high)
✓ Not reverse of beta-oxidation
✓ Energetically expensive
Clinical Correlation
✓ Linoleic & linolenic acid— Essential FA: can't be produced endogenously; must come from diet. Mammals can't induce d.b. beyond C9.
ABC Carboxylase Rxns
Malonyl CoA formation
Gluconeogenesis
Odd chain fatty acid oxidation
CYTOSOL
MATRIX
CoA
Citrate synthase
Acetyl CoA
CoA
Oxaloacetate
Citrate
CAC
1. Citrate Shuttle
2. Malonyl CoA Formation
CoA
Acetyl CoA
OAA
CoA
ADP
ATP
Citrate
High Energy!
ATP
Biotin
CO2
ADP
Acetyl CoA carboxylase
Long-chain fatty acyl CoA
CoA
Malonyl CoA
3. Palmitate Synthesis
1st condensation rxn = 4C
6 increments x 2C = 12C
Palmitate 16C
ACP
Acetyl-group
ACP
Malonyl-group
Fatty acid synthase
CO2
NADPH
NADP+
H2O
NADPH
NADP+
CONDENSATION
REDUCTION
DEHYDRATION
REDUCTION
x6
6
ACP
Malonyl-group
+ 2C per increment
Palmitate (16C)
4. Palmitate Modification
Elongation (also in mitochondria)
CoA ester intermediate (no ACP)
Palmitate
Malonyl CoA +2C
Cond. Red. Dehyd. Red.
Desaturation (also in peroxisomes)
Longer fatty acid chain
e- transport chain
O2
NADPH
fatty acyl CoA desaturase
Unsaturated fatty acid chain
SMOOTHER

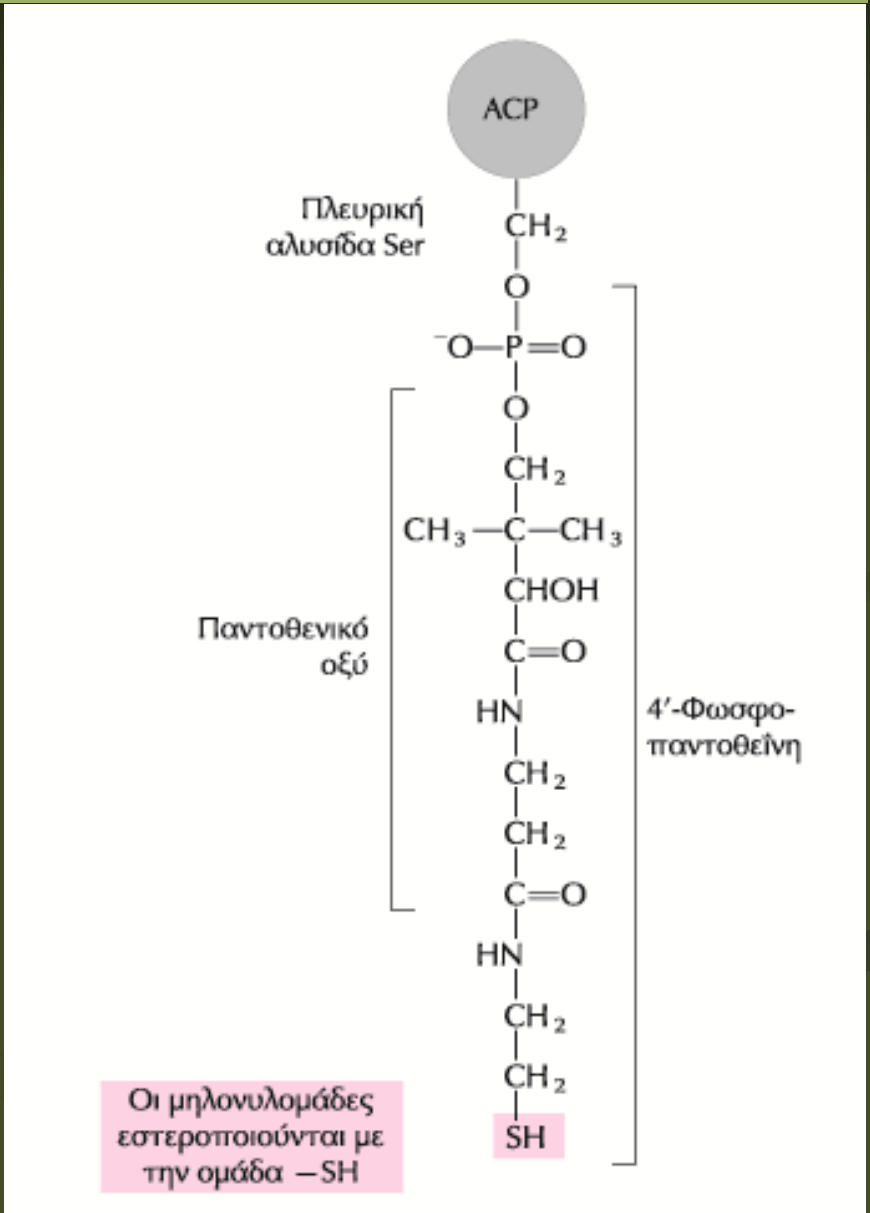
Η συνθάση των λιπαρών οξέων έχει 7 ενεργά κέντρα

TABLE 21-1 Proteins of the Fatty Acid Synthase Complex of *E. coli*

Component	*Function*
Acyl carrier protein (ACP)	Carries acyl groups in thioester linkage
Acetyl-CoA–ACP transacetylase (AT)	Transfers acyl group from CoA to Cys residue of KS
β-Ketoacyl-ACP synthase (KS)	Condenses acyl and malonyl groups (KS has at least three isozymes)
Malonyl-CoA–ACP transferase (MT)	Transfers malonyl group from CoA to ACP
β-Ketoacyl-ACP reductase (KR)	Reduces β-keto group to β-hydroxyl group
β-Hydroxyacyl-ACP dehydratase (HD)	Removes H_2O from β-hydroxyacyl-ACP, creating double bond
Enoyl-ACP reductase (ER)	Reduces double bond, forming saturated acyl-ACP

Πρωτεΐνη φορέας ακυλομάδων

- Η 4΄-φωσφοπαντοθεϊνη βοηθά στην πρόσδεση της αυξανόμενης αλυσίδας στην επιφάνεια του συμπλέγματος της συνθάσης των λιπαρών οξέων καθώς μεταφέρονται τα ενδιάμεσα από το ένα ένζυμο στο άλλο

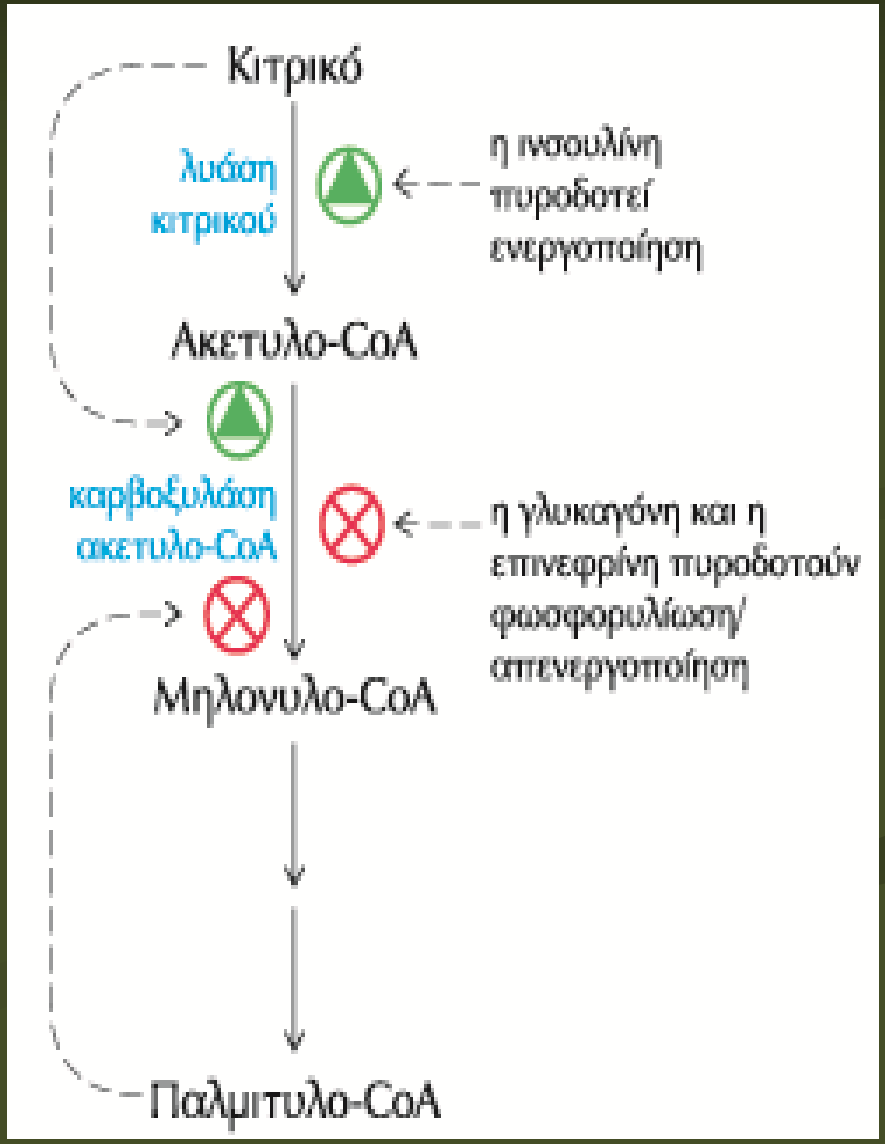


Το παντοθενικό οξύ είναι η βιταμίνη B5

- 🔬 Σημαντικά σημεία:
- Συνένζυμο: Αποτελεί βασικό συστατικό του CoA (συνένζυμο Α), που είναι απαραίτητο για τον μεταβολισμό υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών.
- Ρόλος: Συμμετέχει στη βιοσύνθεση λιπαρών οξέων, στη β-οξείδωση, στον κύκλο του Krebs και στη σύνθεση χοληστερόλης, στεροειδών και αιμοσφαιρίνης.
- Πηγές: Υπάρχει σχεδόν παντού (εξ ου και το όνομα "παντοθενικό"), σε τρόφιμα όπως δημητριακά ολικής άλεσης, όσπρια, αυγά, κρέας, γάλα.
- Έλλειψη: Είναι σπάνια, αλλά μπορεί να προκαλέσει κόπωση, νευρολογικά συμπτώματα και μεταβολικές διαταραχές.

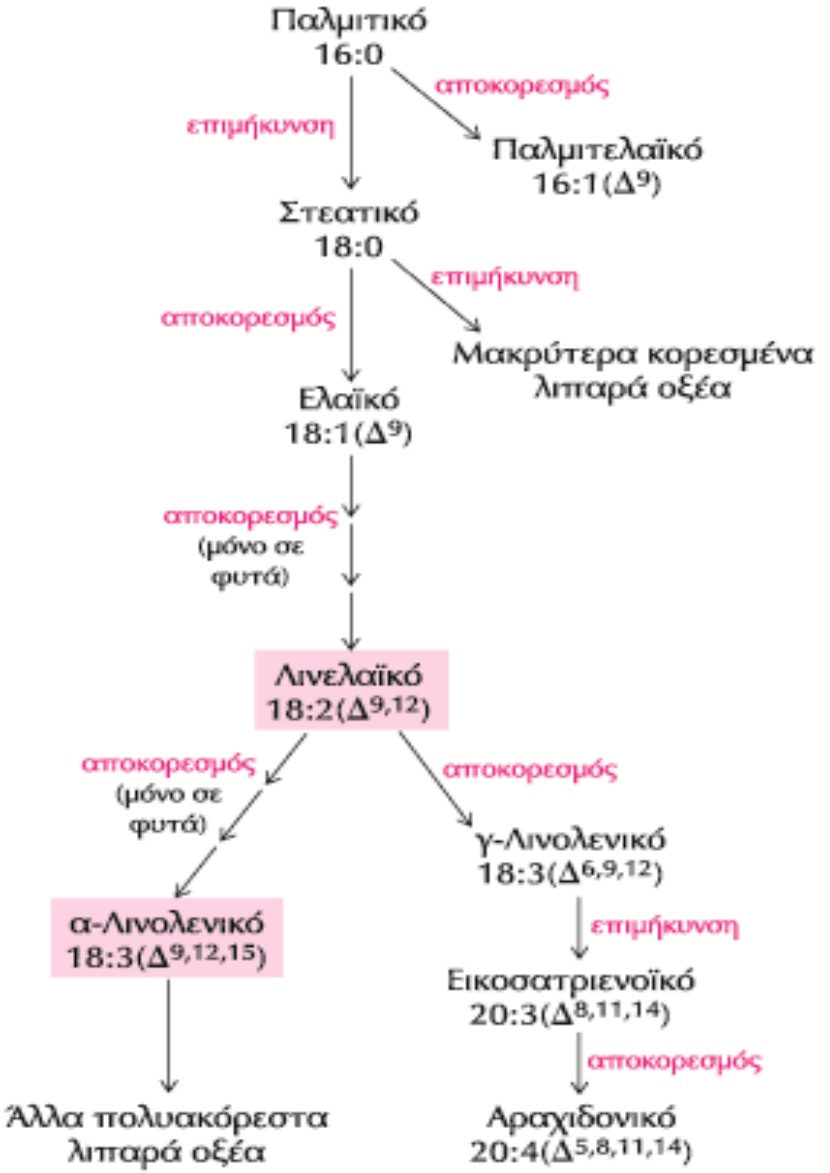
Ρύθμιση της σύνθεσης των λιπαρών οξέων

- Η αντίδραση που καταλύεται από την καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA: είναι το περιοριστικό βήμα για τη βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων
- Το παλμιτυλο-CoA, κύριο προϊόν σύνθεσης των λιπαρών οξέων δρα ως αναστολέας
- Το κιτρικό είναι αλλοστερικός ενεργοποιητής της καρβοξυλάσης
- Τροποποίηση μέσω ορμονών: γλυκαγόνη, επινεφρίνη φωσφορυλιώνουν το ένζυμο - απενεργοποιείται



Το παλμιτικό είναι πρόδρομο μόριο για σύνθεση άλλων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας

- Το παλμιτικό επιμηκύνεται με τη δράση συστημάτων επιμήκυνσης των λιπαρών οξέων που βρίσκονται στο ΕΔ
- Παρόμοιος μηχανισμός με τη σύνθεση του παλμιτικού
- Το λινελαϊκό και α-λινολενικό (απαραίτητα λιπαρά οξέα – πρόδρομες ενώσεις άλλων προϊόντων) δεν συντίθενται από τα θηλαστικά, προσλαμβάνονται μόνο από τη διατροφή (φυτικά συστατικά τροφών)

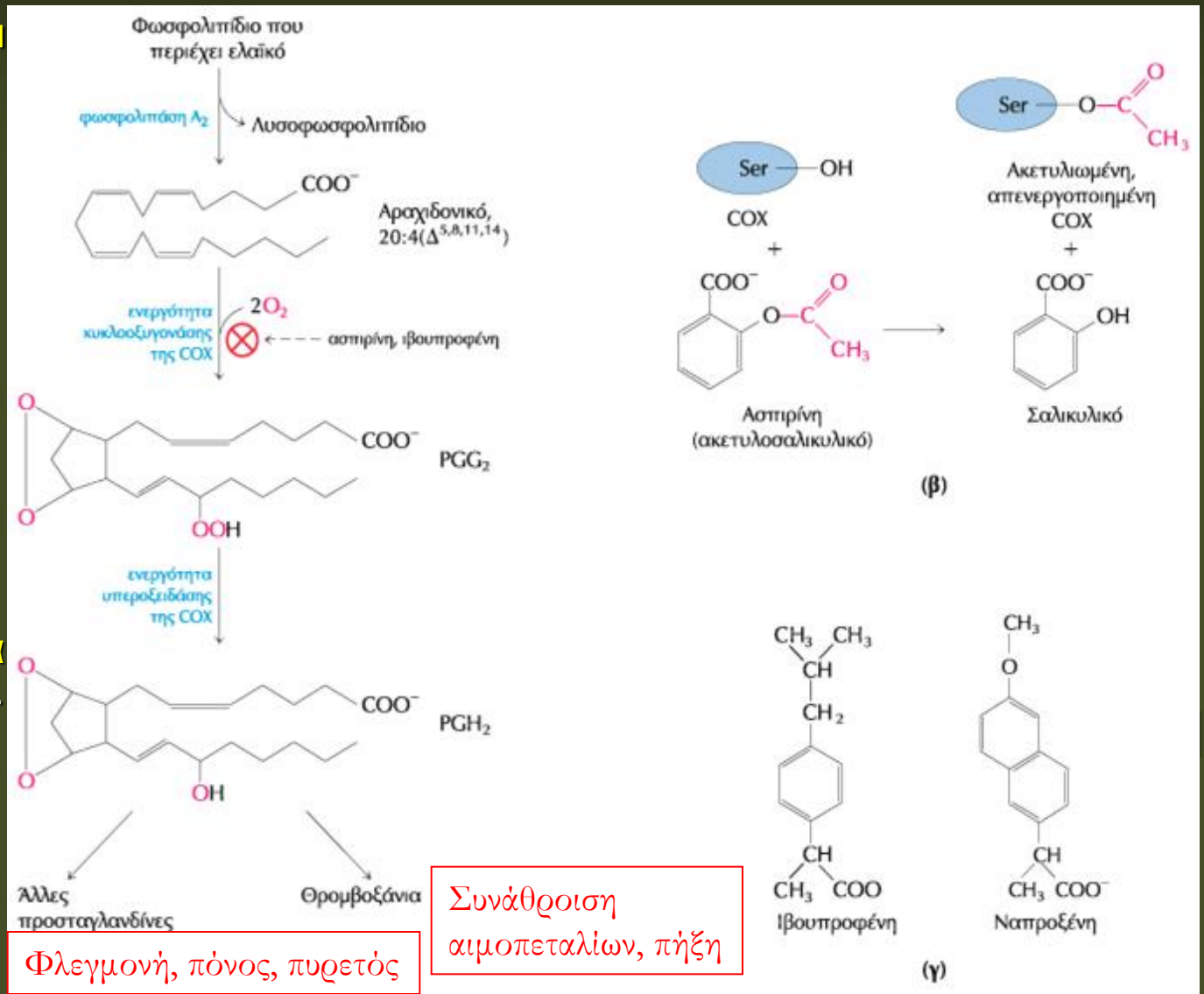


Βιοσύνθεση εικοσανοειδών

- Τα εικοσανοειδή είναι παρακρινείς ορμόνες, ουσίες που δρουν μόνο πάνω στα κύτταρα που βρίσκονται κοντά στη θέση σύνθεσης της ορμόνης
- Παράγωγα λιπαρών οξέων
- Έχουν πολλές σημαντικές επιδράσεις στους ιστούς. Συμμετέχουν στη λειτουργία της αναπαραγωγής, στη φλεγμονή, τον πυρετό και τον πόνο, το σχηματισμό θρόμβων στο αίμα, στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, την έκκριση γαστρικού υγρού
- Οι κύριες διατροφικές πηγές αυτών των προδρόμων εικοσανοειδών είναι τα απαραίτητα λιπαρά οξέα, λινελαϊκό και α-λινολενικό που λαμβάνονται από φυτικά έλαια
- Το αραχιδονικό οξύ, προερχόμενο από διατροφή ή συντιθέμενο από λινελαϊκό, είναι η πρόδρομη ένωση παραγωγής των περισσότερων εικοσανοειδών στον οργανισμό

Μετατροπή αραχιδονικού σε προσταγλανδίνες από το ένζυμο – κυκλοοξυγονάση (COX) Στόχος δράσης ασπιρίνης

- Η ασπιρίνη αναστέλλει μη αντιστρεπτά την ενεργότητα της κυκλοοξυγονάσης, αναστέλλοντας τη σύνθεση προσταγλανδινών και θρομβοξανίων
- Τα θρομβοξάνια επάγουν αγγειοσύσπαση και συνάθροιση αιμοπεταλίων, πρώιμα στάδια πήξης αίματος- χαμηλές δόσεις ασπιρίνης προλαμβάνουν έμφραγμα του μυοκαρδίου



Φλεγμονή, πόνος, πυρετός

Συνάθροιση αιμοπεταλίων, πήξη

COX-1 και COX-2 είναι ισοένζυμα της κυκλοοξυγενάσης που μετατρέπουν το αραχιδονικό οξύ σε προσταγλανδίνες, αλλά έχουν διαφορετικούς ρόλους: COX-1 είναι "συνταγματικό" ένζυμο για βασικές λειτουργίες, ενώ COX-2 είναι "επαγώγιμο" ένζυμο που ενεργοποιείται σε φλεγμονή.

- COX-1:
- Εκφράζεται συνεχώς σε πολλά όργανα (στομάχι, νεφρά, αιμοπετάλια).
- Παράγει προσταγλανδίνες που προστατεύουν το γαστρικό βλεννογόνο, ρυθμίζουν τη νεφρική αιματική ροή και προάγουν συσσώρευση αιμοπεταλίων.
- Αναστολή του (π.χ. με ασπιρίνη, ιβουπροφαίνη) μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- COX-2:
- Επάγεται από φλεγμονώδη ερεθίσματα (κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες).
- Παράγει προσταγλανδίνες που προκαλούν φλεγμονή, πόνο και πυρετό.
- Αναστολή του (π.χ. με σελεκοξίμπη) μειώνει φλεγμονή και πόνο με λιγότερες γαστρεντερικές παρενέργειες, αλλά μπορεί να αυξήσει καρδιαγγειακό κίνδυνο

Θρομβοξάνες (TXA_2 κυρίως)

•Παράγονται από το **αραχιδονικό οξύ** μέσω της δράσης της **COX** και της **θρομβοξάνης συνθετάσης**.

•**Κύριες δράσεις**:

- Προάγουν **συσσώρευση αιμοπεταλίων** (aggregation).
- Προκαλούν **αγγειοσυστολή**.

•Έτσι, συμβάλλουν στη διαδικασία της **αιμόστασης** και της **θρόμβωσης**.

Σχέση με COX-1 και COX-2

•**COX-1**:

- Στα αιμοπετάλια, η COX-1 είναι το βασικό ένζυμο που οδηγεί στην παραγωγή θρομβοξανών.
- Γι' αυτό η αναστολή του COX-1 (π.χ. με ασπιρίνη) μειώνει τη θρομβογένεση.

•**COX-2**:

- Παράγει κυρίως προσταγλανδίνες που σχετίζονται με φλεγμονή.
- Δεν είναι ο κύριος δρόμος για θρομβοξάνες στα αιμοπετάλια.
- Όμως, η εκλεκτική αναστολή του COX-2 μπορεί να διαταράξει την ισορροπία **θρομβοξάνες (προ-θρομβωτικές) vs προστακυκλίνες (αντι-θρομβωτικές)**, αυξάνοντας καρδιαγγειακό κίνδυνο.

•**COX-1 → θρομβοξάνες → αιμοπετάλια & αγγειοσυστολή**.
•**COX-2 → προσταγλανδίνες φλεγμονής**.
•Η ισορροπία COX-1/COX-2 είναι κρίσιμη:
•Αναστολή COX-1 → λιγότερη θρόμβωση αλλά περισσότερες γαστρεντερικές παρενέργειες.
•Αναστολή COX-2 → λιγότερη φλεγμονή αλλά πιθανός καρδιαγγειακός κίνδυνος.

Βιοσύνθεση τριακυλογλυκερολών

- Μεταβολική τύχη των λιπαρών οξέων στον οργανισμό:

  α) μετατροπή σε τριακυλογλυκερόλες, αποθήκες ενέργειας

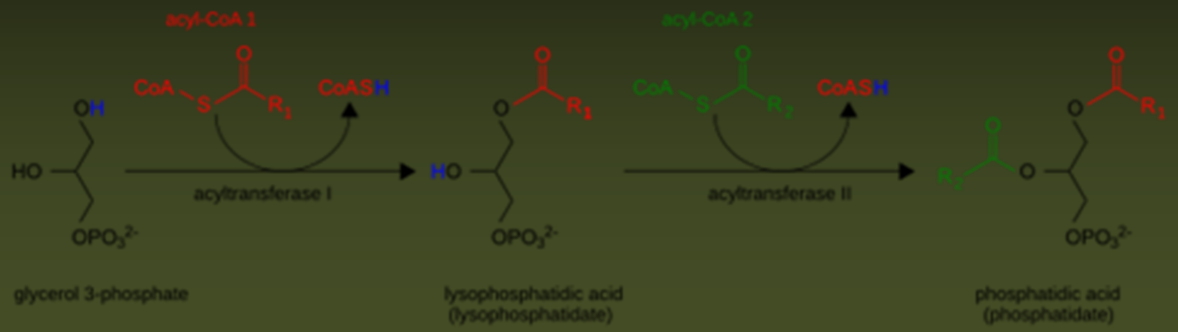
  β) μετατροπή σε φωσφολιπιδιακά συστατικά των μεμβρανών

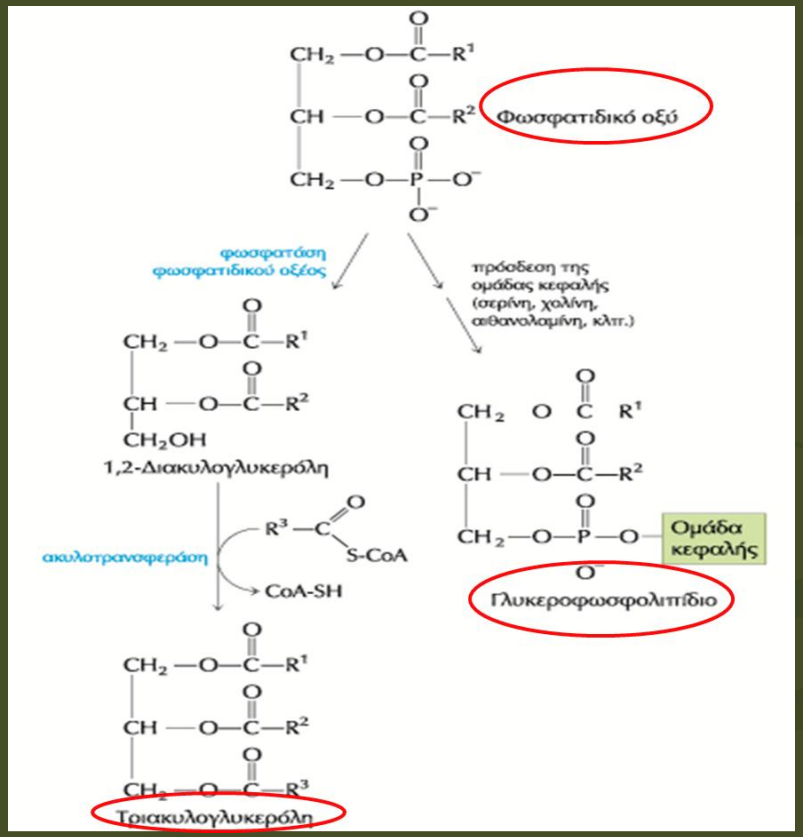
  Η επιλογή του πεπρωμένου ορίζεται από τις τρέχουσες ανάγκες του κυττάρου

- Τριακυλογλυκερόλες- αποθήκευση για ενεργειακή κάλυψη σε καταστάσεις ανάγκης

-Τα θηλαστικά μπορούν να συνθέτουν και να αποθηκεύουν μεγάλες ποσότητες τριακυλογλυκερολών (Ένας άνδρας 70 kgr, έχει 15 kgr λίπος που διαρκούν για 12 εβδομάδες συγκριτικά με τα μόνο λίγα γραμμάρια γλυκογόνου στο ήπαρ και στους μύες (12h)

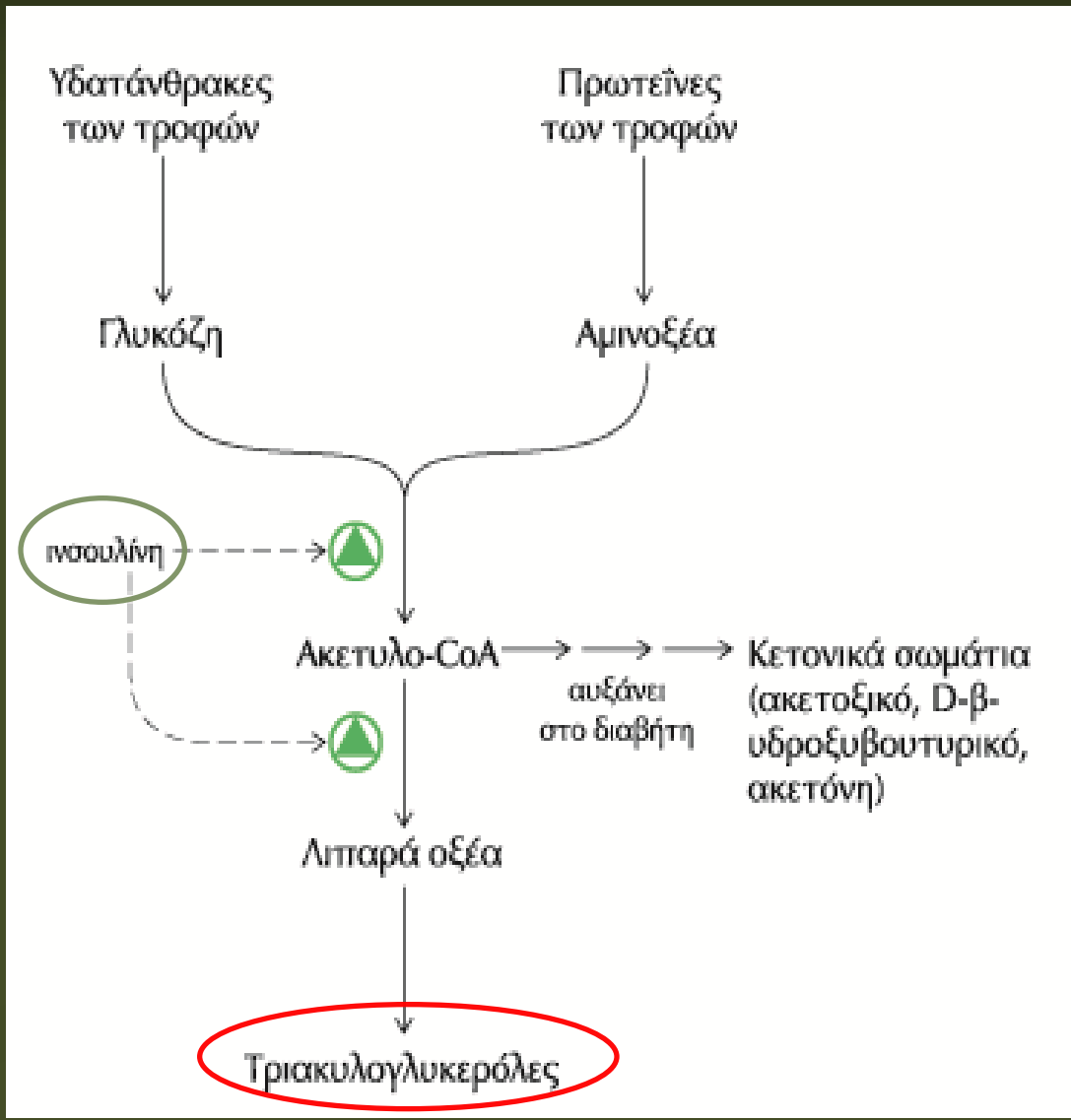
Τριακυλογλυκερόλες - γλυκεροφωσφολιπίδια συντίθενται από το φωσφατιδικό





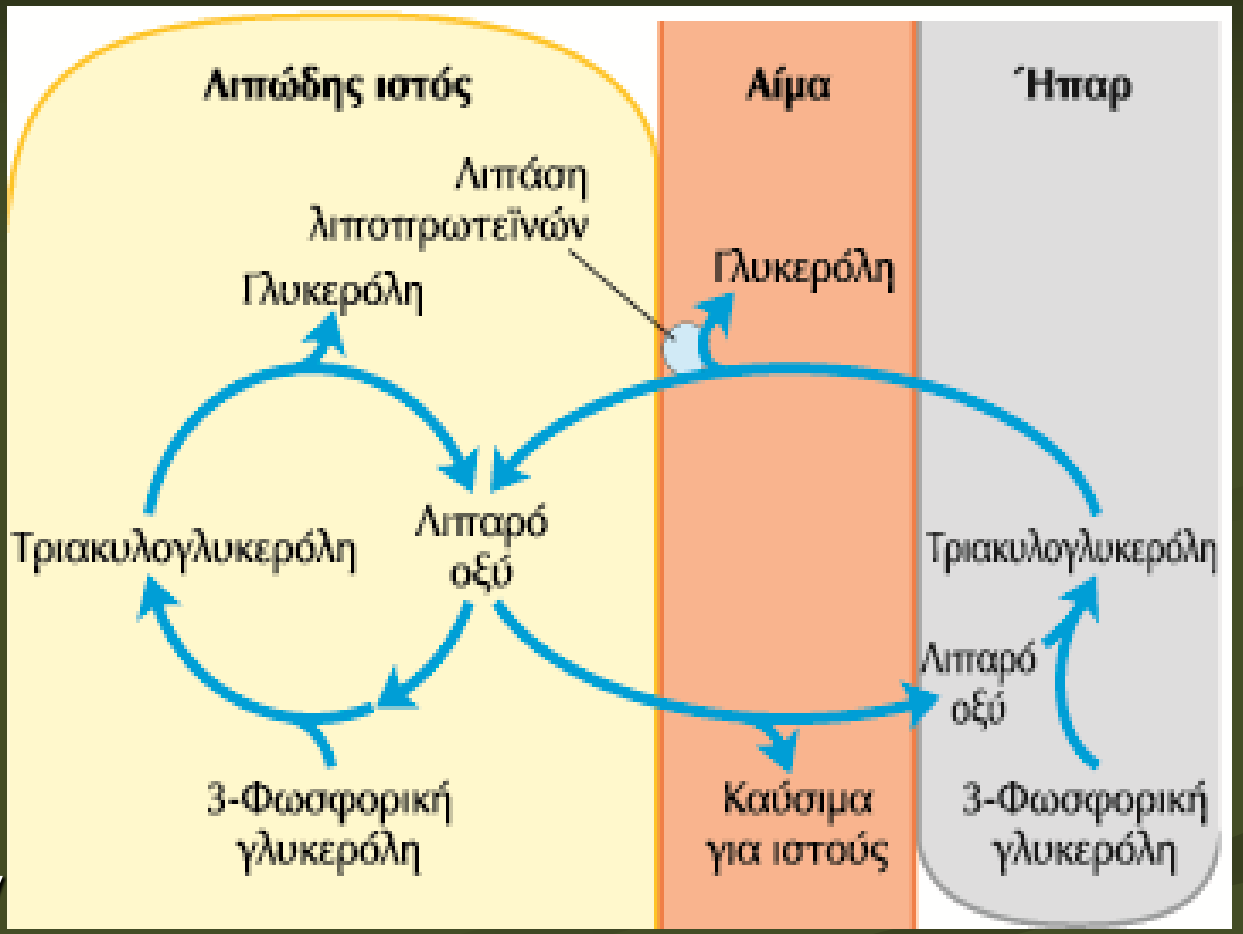
Η βιοσύνθεση τριακυλογλυκερολών ρυθμίζεται ορμονικά

- Βιοσύνθεση/αποδόμηση τριακυλογλυκερολών ρυθμίζονται από τις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού
- Η ταχύτητα βιοσύνθεσης μεταβάλλεται δραστικά από δράση ορμονών
- Η ινσουλίνη προάγει μετατροπή υδατανθράκων σε τριακυλογλυκερόλες
- Στον ΣΔ, ανεπαρκής δράση ινσουλίνης οδηγεί σε αδυναμία σύνθεσης γλυκόζης, ανεπαρκής σύνθεση λιπαρών οξέων, αυξημένη οξείδωση λίπους, έλλειψη βάρους



Κύκλος τριακυλογλυκερολών – σε περιόδους νηστείας

- Σε περιόδους νηστείας, οι τριακυλογλυκερόλες διασπώνται και αποσυντίθενται
- Λιπαρά οξέα (από λ.ιστό) περνούν στη κυκλοφορία και κάποια χρησιμοποιούνται για ανασύνθεση τριακυλογλυκερολών



-Λιπαρά οξέα στη κυκλοφορία χρησιμοποιούνται ως καύσιμα (μύες) και τα υπόλοιπα για σύνθεση τριακυλογλυκερολών

Ποια είναι η πηγή 3-φωσφορικής γλυκερόλης για τη συνεχή σύνθεση τριακυλογλυκερολών ;

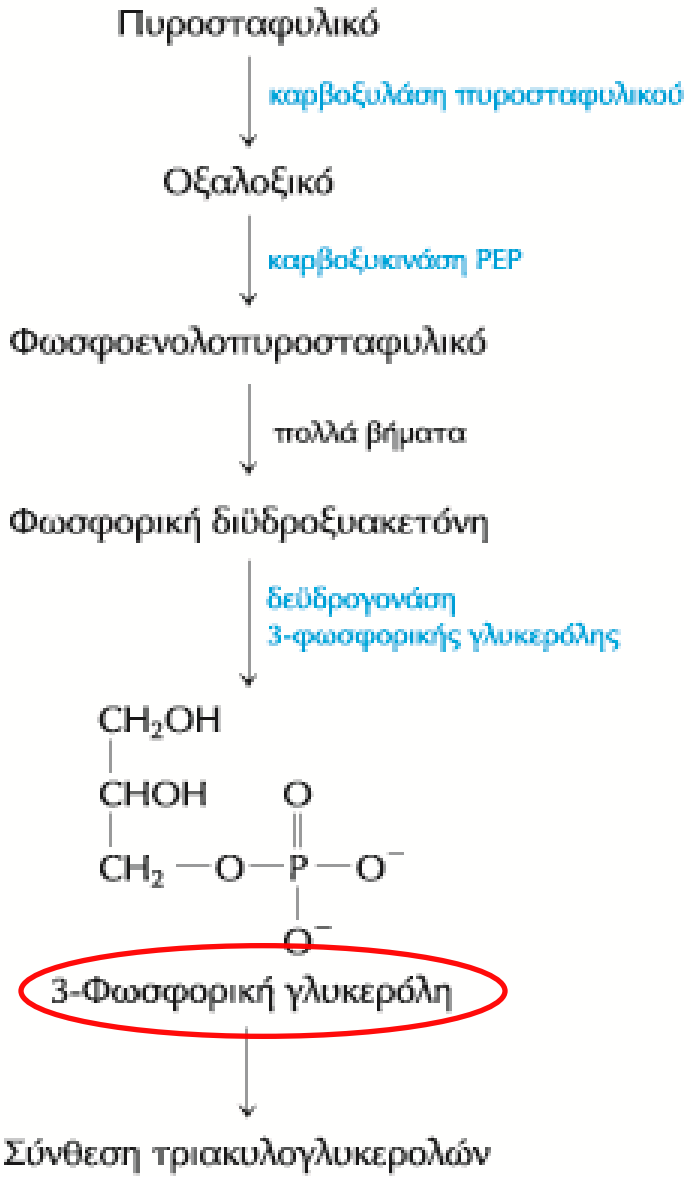
- Νέο-γλυκερογένεση: Σύντομη εκδοχή νεογλυκογένεσης από πυροσταφυλικό οξύ σχηματίζεται 3-φωσφορική γλυκερόλη
- Πολλαπλοί ρόλοι νέο-γλυκερογένεσης:

  -Στον λιπώδη ιστό: ελέγχει ταχύτητα απελευθέρωσης των λιπαρών

  οξέων στο αίμα

  -Στο φαιό λιπώδη ιστό: θερμογένεση

  -Στο ήπαρ, σε περιόδους νηστείας, σύνθεση 3-φωσφορικής γλυκερόλης για επανεστεροποίηση λιπαρών οξέων

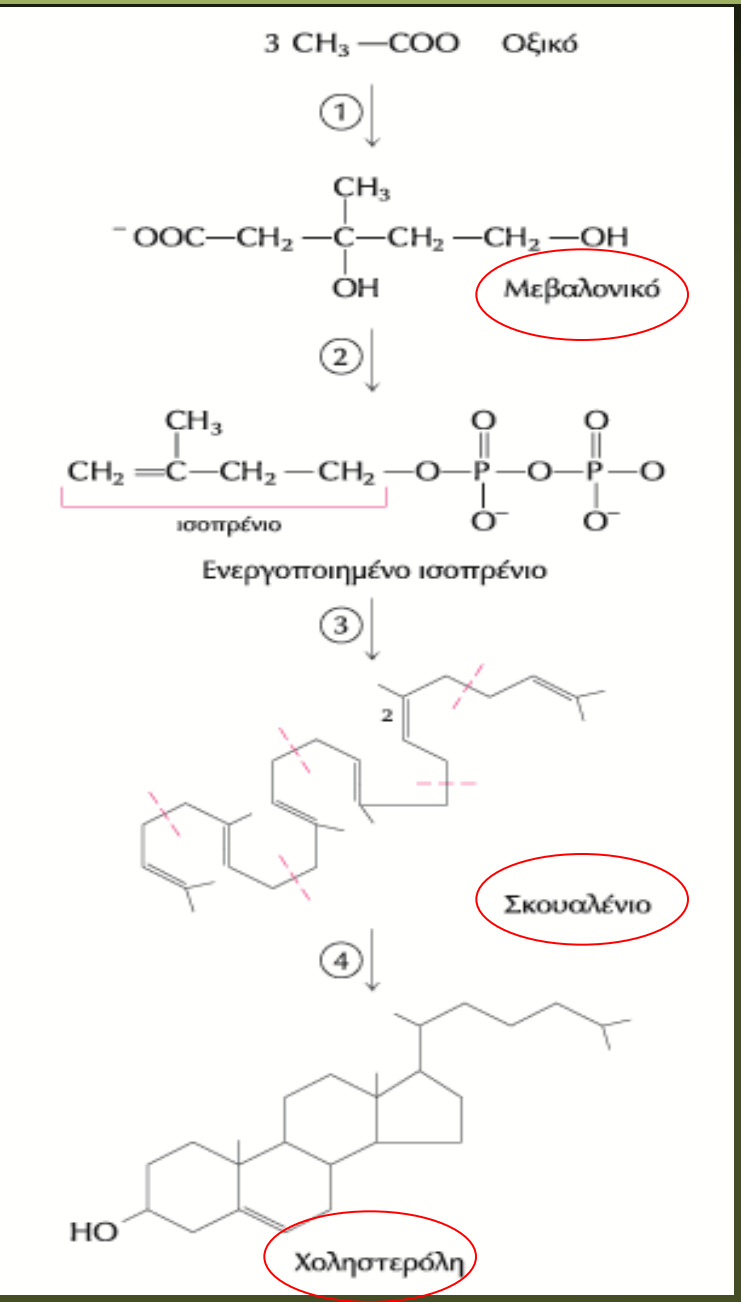


Βιοσύνθεση Χοληστερόλης

- Η χοληστερόλη συντίθεται στα περισσότερα κύτταρα του σώματος κυρίως ήπαρ και έντερο
- Λαμβάνεται με την διατροφή –τροφές ζωικής προέλευσης (όπως κρόκοι αυγού, κόκκινα κρέατα)
- Τροφές χαμηλές σε χοληστερόλη: λαχανικά, φρούτα
- Χρησιμοποιείται σαν σταθεροποιητικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών και σαν πρόδρομη ένωση των χολικών αλάτων και των στεροειδών ορμονών
- Μεταφέρεται στο αίμα με τις λιποπρωτεΐνες

- Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα είναι συνδεδεμένα με τον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών, οι οποίες μπορεί να φράξουν τα αγγεία του αίματος προκαλώντας καρδιακές προσβολές και εγκεφαλικά επεισόδια
- Υψηλά επίπεδα χαμηλής πυκνότητας χολ. (Low Density Lipoprotein - LDL): εξαιρετικά αθηρογενετικά
- Υψηλά επίπεδα υψηλής πυκνότητας χολ. (High Density Lipoprotein – HDL): προστατευτικά
- Τα HDL σωματίδια συμμετέχουν στη διεργασία της αποβολής της χοληστερόλης από τους ιστούς και την επιστροφή της στο ήπαρ

Βιοσύνθεση χοληστερόλης



Οξικό: όλα τα άτομα C της χοληστερόλης προέρχονται από αυτό

- 1) Συμπύκνωση τριών μονάδων οξικού → Μεβαλονικό
- 2) Μετατροπή σε ενεργείς μονάδες ισοπρενίου
- 3) Πολυμερισμός για τον σχηματισμό 30-ατόμων γραμμικό σκουαλένιο
- 4) Κυκλοποίηση του σκουαλένιου για τον σχηματισμό στεροειδούς πυρήνα τεσσάρων δακτυλίων → χοληστερόλης

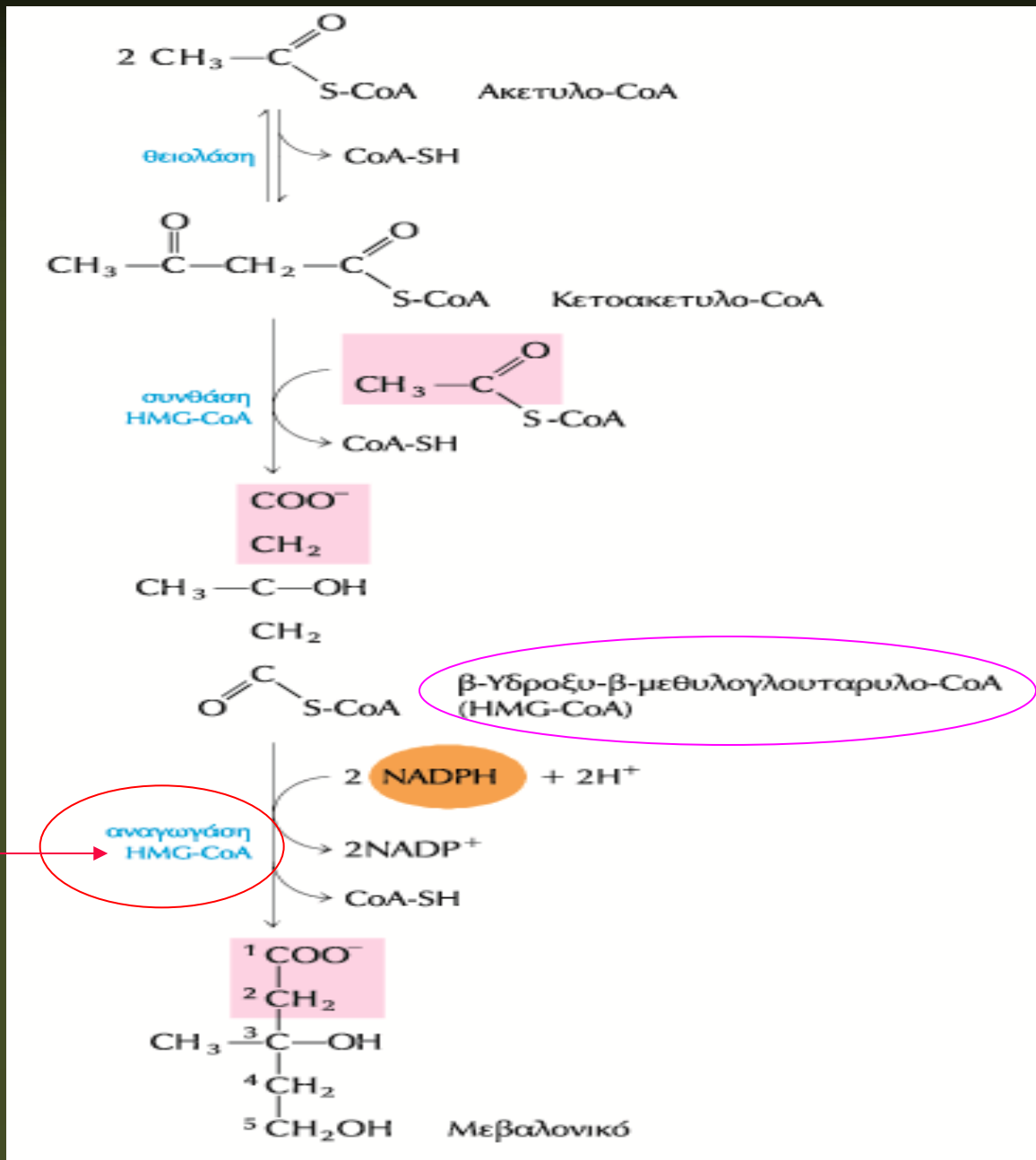
Σχηματισμός μεβαλονικού από ακετυλο-CoA

-Συμπύκνωση 2 μορίων ακετυλο-CoA →κετοακετυλο-CoA

-Συμπύκνωση με 3ο ακετυλο-CoA →β-υδροξυ-β-μεθυλογλουταρυλο-CoA

-Αναγωγή σε μεβαλονικό

Ρυθμιστικό ένζυμο Σύνθεσης χοληστερόλης



Μεταβολική τύχη χοληστερόλης

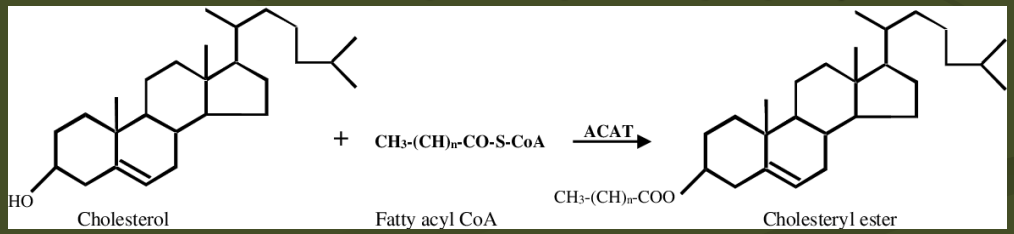
- Σύνθεση της χοληστερόλης γίνεται στο ήπαρ

- Εκκρίνεται με τρείς τρόπους:

  Α) Χολικά άλατα: συντίθενται στο ήπαρ και βοηθούν στην πέψη των λιπιδίων

  Β) Εστέρες χοληστερόλης: σχηματίζονται στο ήπαρ μέσω της δράσης της ACAT (acyl-Coa-cholesterol acyl transferase)

  Καταλύει την μεταφορά των λιπαρών οξέων από το συνένζυμο Α στην υδροξυλομάδα της χοληστερόλης (υδρόφοβη για αποθήκευση και μεταφορά)



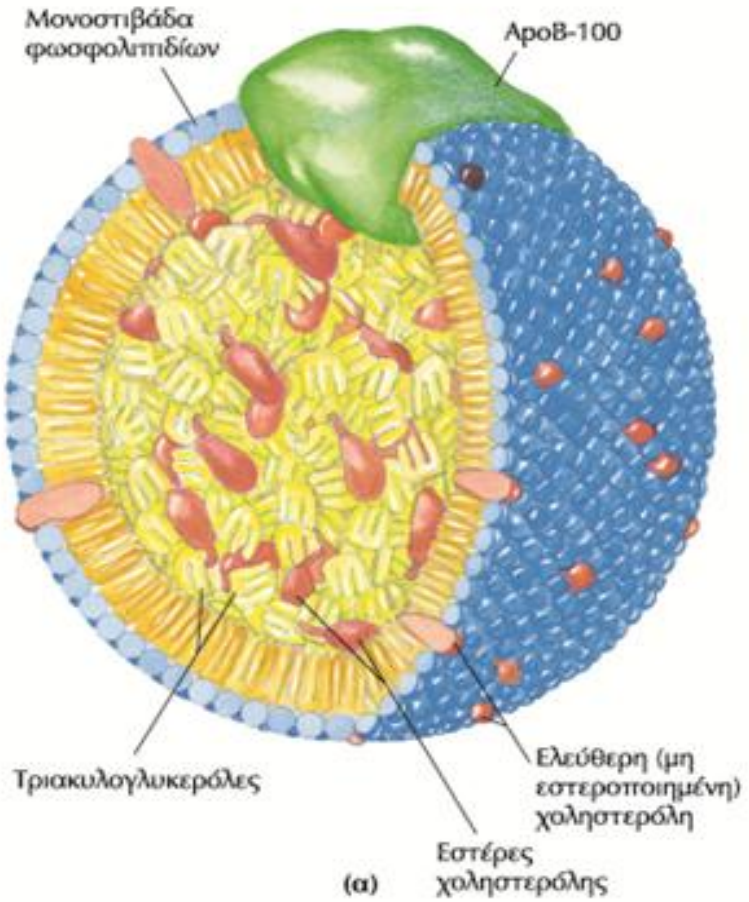
  Γ) Χοληστερόλη χολής

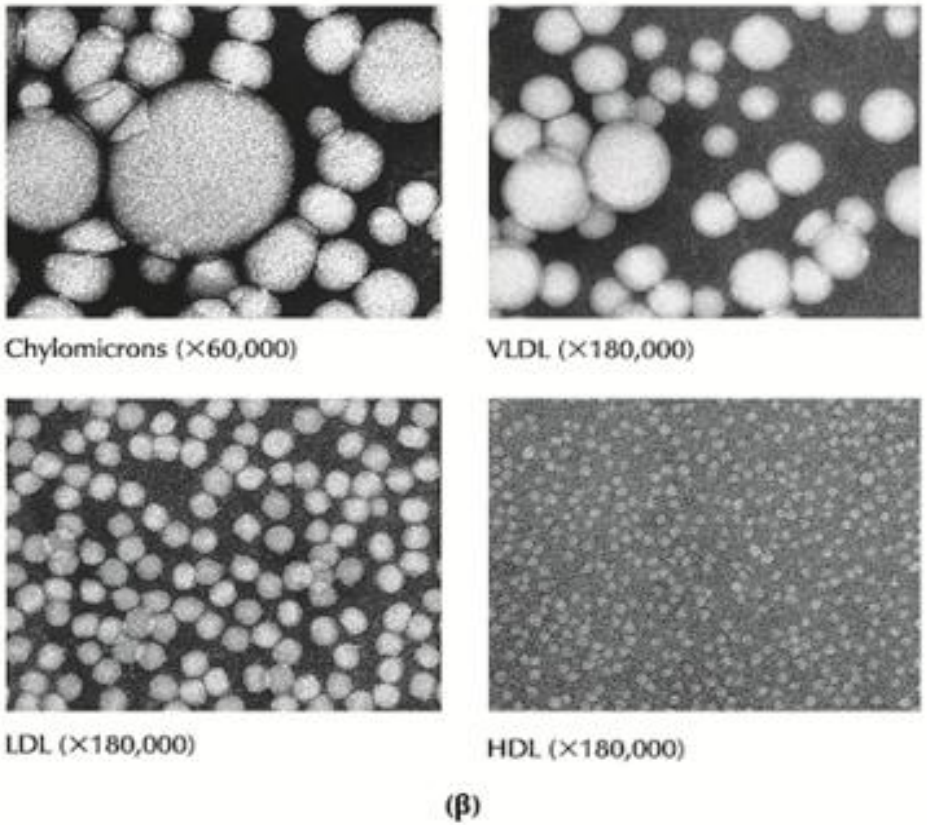
Η χοληστερόλη και άλλα λιπίδια μεταφέρονται πάνω σε λιποπρωτεΐνες του πλάσματος

- Λιποπρωτεΐνες: χρησιμεύουν στην μεταφορά των λιπών
- Δομή: -Πυρήνας: τριγλυκερίδια, εστέρες χοληστερόλης
  - Επιφάνεια: φωσφολιπίδια, ελεύθερη χοληστερόλη, πρωτεΐνες
- Χοληστερόλη: απαραίτητο συστατικό όλων των κυτταρικών μεμβρανών, πρόδρομη ένωση της βιοσύνθεσης στεροειδών ορμονών και χολικών οξέων
- Τριγλυκερίδιο: κεντρική θέση στην αποθήκευση και μεταφορά της ενέργειας μέσα στο σώμα

Δομή λιποπρωτεϊνών

- Μακρομοριακά σύμπλοκα από απολιποπρωτεΐνες και ποικίλους συνδυασμούς φωσφολιπιδίων, χοληστερόλης, εστέρων χοληστερόλης, τριακυλογλυκερολών





Κύριες κατηγορίες λιποπρωτεϊνών

TABLE 21-2 Major Classes of Human Plasma Lipoproteins: Some Properties

		Composition (wt %)				
Lipoprotein	*Density (g/mL)*	*Protein*	*Phospholipids*	*Free cholesterol*	*Cholesteryl esters*	*Triacylglycerols*
Chylomicrons	<1.006	2	9	1	3	85
VLDL	0.95-1.006	10	18	7	12	50
LDL	1.006-1.063	23	20	8	37	10
HDL	1.063-1.210	55	24	2	15	4

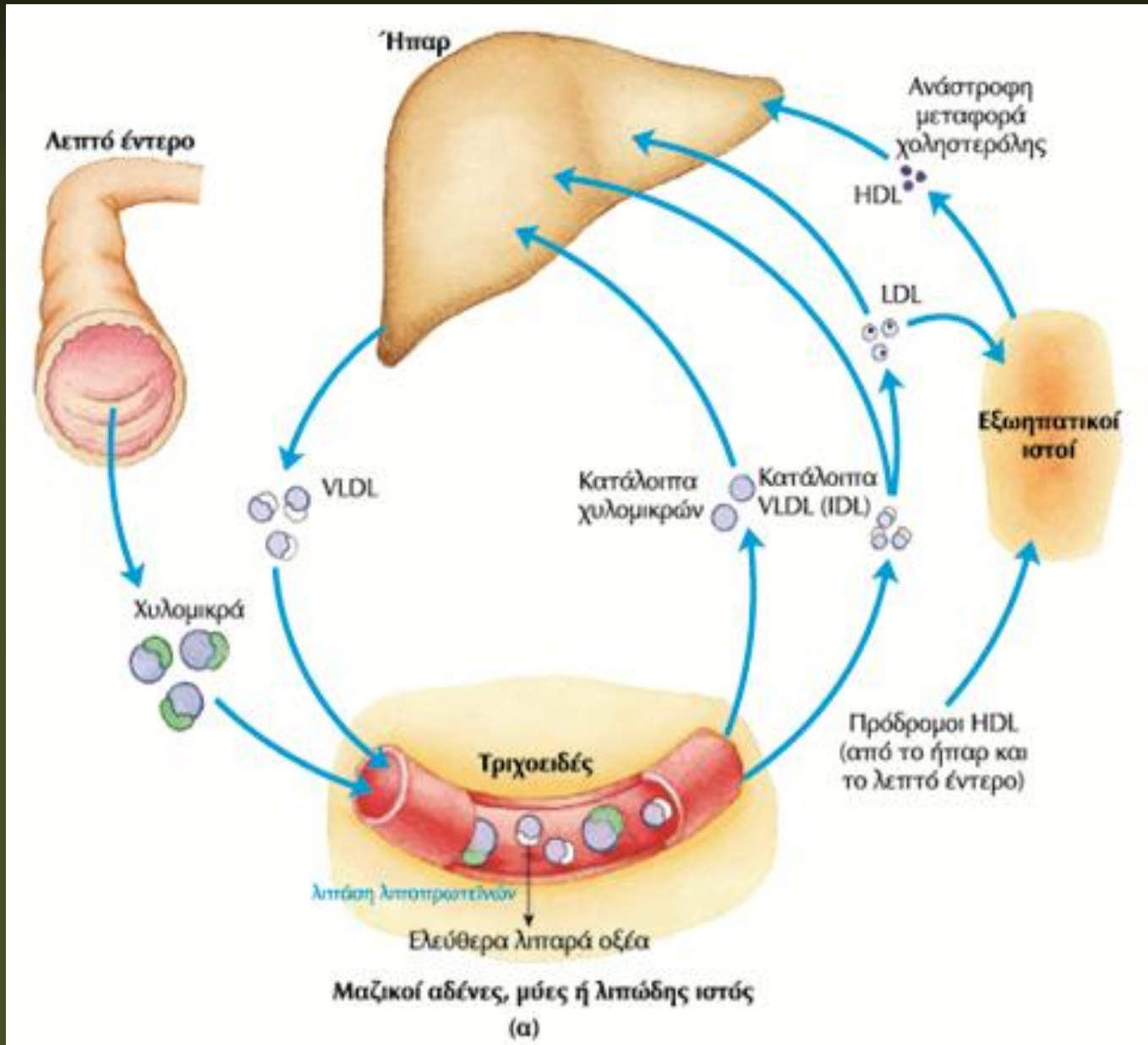
Source: Modified from Kritchevsky, D. (1986) Atherosclerosis and nutrition. *Nutr. Int.* **2,** 290-297.

Λειτουργίες λιποπρωτεϊνών

- Χυλομικρά: συντίθενται στο έντερο μετά από ένα γεύμα. Δεν υπάρχουν στο φυσιολογικό πλάσμα χωρίς τροφή. Κύριος φορέας των διατροφικών τριγλυκεριδίων.
- VLDL: κύριος φορέας των ενδογενώς παραγόμενων τριγλυκεριδίων.
- LDL: παράγονται από τις VLDL στην κυκλοφορία. Κύριος φορέας της χοληστερόλης.
- HDL: προστατευτική λειτουργία. Ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης (προσλαμβάνει χοληστερόλη αποθηκευμένη σε εξω-ηπατικούς ιστούς και τη μεταφέρει στο ήπαρ).

Λιποπρωτεΐνες και μεταφορά λιπιδίων

- Τα λιπίδια μεταφέρονται στη κυκλοφορία είτε ως χυλομικρά (από διατροφή) ή ως λιποπρωτεΐνες, περνούν στα τριχοειδή και τα κατάλοιπα τους προσλαμβάνονται από το ήπαρ
- Ενδογενή λιπίδια παραδίδονται στο λιπώδη και μυϊκό ιστό από τις VLDL



Απολιποπρωτεΐνες

- Διατήρηση της δομικής ακεραιότητας των λιποπρωτεϊνών
- Ρύθμιση ορισμένων ενζύμων τα οποία δρουν στις λιποπρωτεΐνες
- Αναγνώριση των υποδοχέων

TABLE 21–3 Apolipoproteins of the Human Plasma Lipoproteins

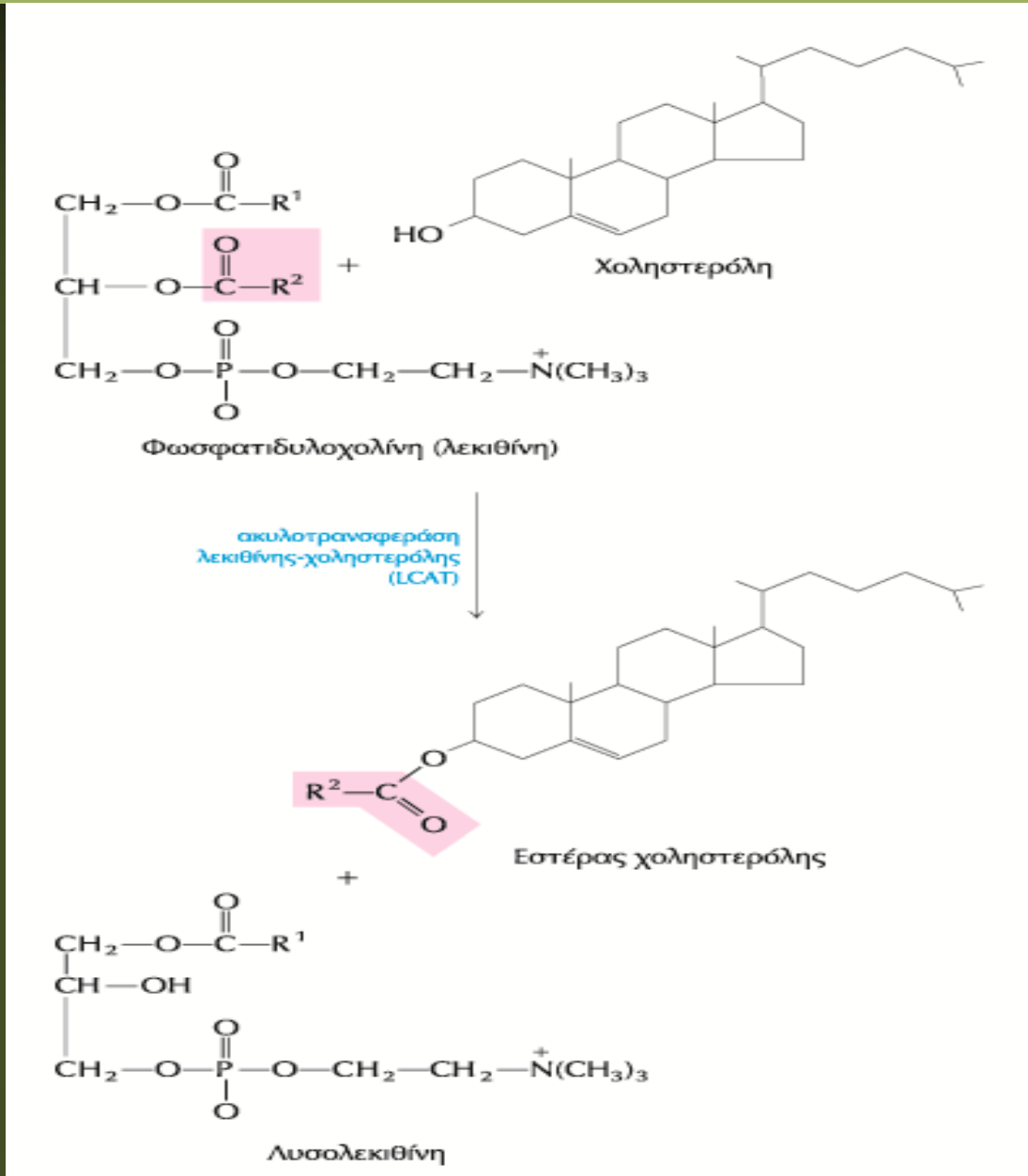
Apolipoprotein	*Molecular weight*	*Lipoprotein association*	*Function (if known)*
ApoA-I	28,331	HDL	Activates LCAT; interacts with ABC transporter
ApoA-II	17,380	HDL	
ApoA-IV	44,000	Chylomicrons, HDL	
ApoB-48	240,000	Chylomicrons	
ApoB-100	513,000	VLDL, LDL	Binds to LDL receptor
ApoC-I	7,000	VLDL, HDL	
ApoC-II	8,837	Chylomicrons, VLDL, HDL	Activates lipoprotein lipase
ApoC-III	8,751	Chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibits lipoprotein lipase
ApoD	32,500	HDL	
ApoE	34,145	Chylomicrons, VLDL, HDL	Triggers clearance of VLDL and chylomicron remnants

Source: Modified from Vance, D.E. & Vance, J.E. (eds) (1985) *Biochemistry of Lipids and Membranes.* The Benjamin/Cummings Publishing Company, Menlo Park, CA.

Οι απολιποπρωτεΐνες (Apo) είναι τα πρωτεϊνικά συστατικά των λιποπρωτεϊνών. Δύο από τα απολιποπρωτεΐνες, η Apo A και η Apo B, εξυπηρετούν ιδιαίτερα σημαντικές λειτουργίες ελέγχου της χοληστερόλης στο σώμα. Η **Apo A** ενεργοποιεί τα ένζυμα που προκαλούν την μετακίνηση της χοληστερόλης από τους ιστούς προς την HDL και συμβάλλει επίσης στην αναγνώριση της HDL από τους υποδοχείς στο ήπαρ όπου και εναποτίθεται η χοληστερόλη. Υπάρχουν δύο υποκατηγορίες της Apo A: η Apo A1 και η Apo A2. Η Apo A1 είναι η πιο άφθονη από τις δύο και μπορεί να μετρηθεί άμεσα. Η Apo A1 τείνει να συσχετίζεται με τα επίπεδα της HDL και πιστεύεται ότι ίσως είναι προτιμότερη από την HDL ως δείκτης κινδύνου ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου (CAD). Υπάρχουν επίσης δύο μορφές της **Apo B**: η Apo B-100 και η Apo B-48. Η Apo B-48 αποτελεί μέρος της δομής των χυλομικρών, των μεγάλων λιποπρωτεϊνών που αρχικά μεταφέρουν τα λιπίδια στο ήπαρ. Από εκεί, τα λιπίδια συνδυάζονται με την Apo B-100 για να σχηματίσουν τις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL) και που τελικά μετατρέπονται σε LDL. Τα επίπεδα της Apo B-100 συσχετίζονται με τα επίπεδα της LDL και μπορούν να μετρηθούν άμεσα. Η Apo B-100 θεωρείται δείκτης κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου.

LCAT: Ακυλοτρανσφεράση λεκιθίνης-χοληστερόλης

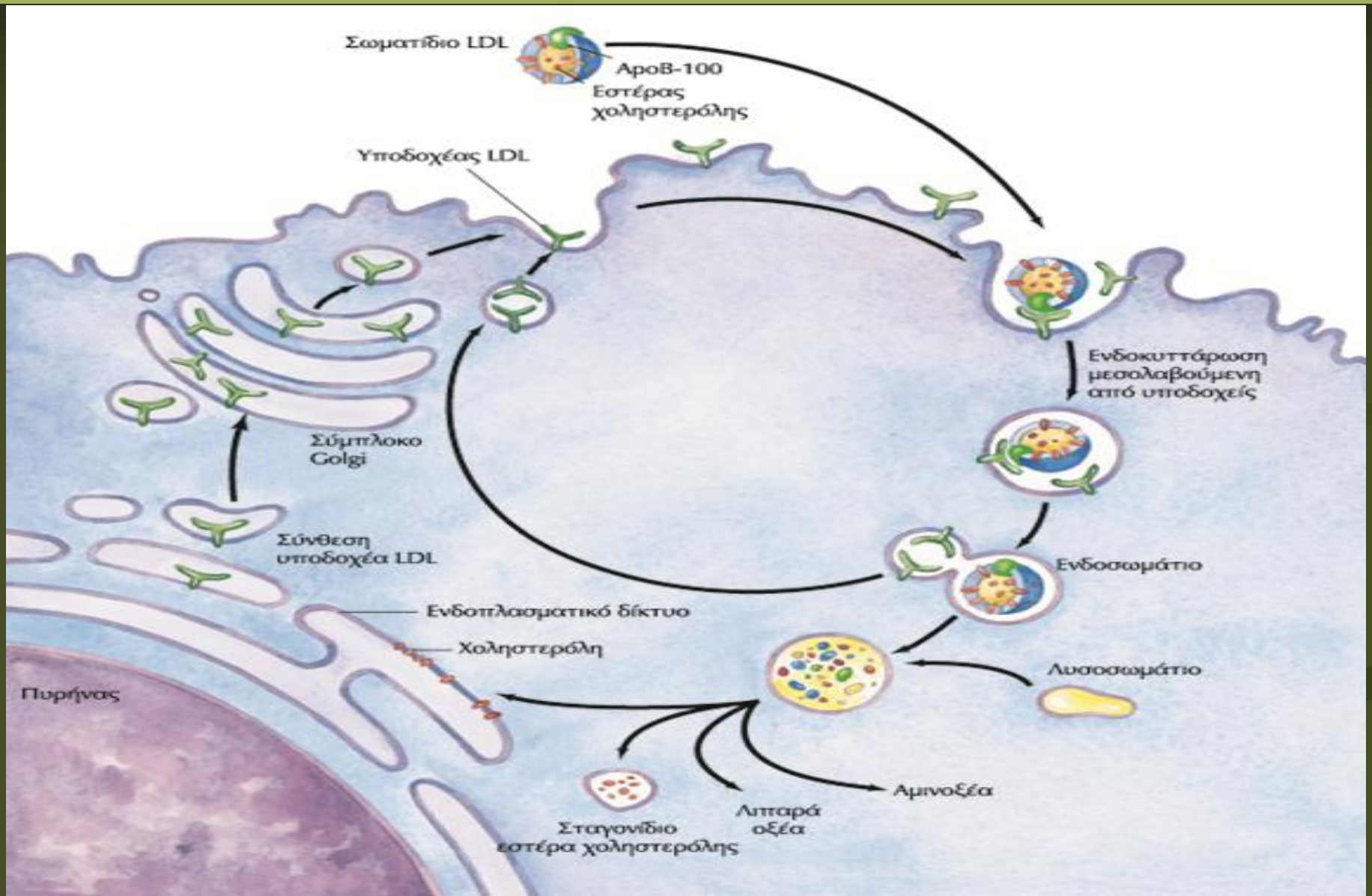
- Ακυλοτρανσφεράση λεκιθίνης-χοληστερόλης (LCAT):σχηματίζει εστέρες χοληστερόλης από λεκιθίνη και χοληστερόλη
- Βρίσκεται πάνω στην επιφάνεια των HDL
- Διεγείρεται από την apoA-I (συστατικό των HDL)



- Ο αριθμός και η λειτουργία των υποδοχέων υπαγορεύει το επίπεδο της κυκλοφορούσας LDL
- Όταν το κύτταρο έχει επαρκή χοληστερόλη, η σύνθεση των υποδοχέων είναι υποβαθμισμένη
- Όταν το κύτταρο στερείται χοληστερόλης, ο αριθμός των υποδοχέων αυξάνεται
- Η κληρονομική δυσλειτουργία ή η απουσία αυτών των υποδοχέων οδηγεί στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH) –γενετικό νόσημα, τα επίπεδα χοληστερόλης υπερβολικά υψηλά, οδηγεί σε πρώιμη αθηροσκλήρωση από παιδική ηλικία

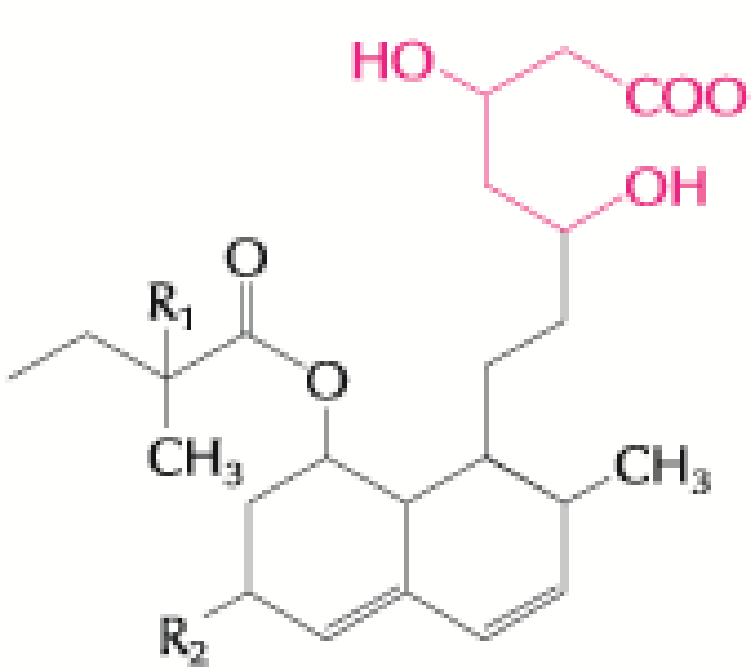
  -*Λοβαστατίνη, κομπακτίνη*: φάρμακα αναστολείς της αναγωγάσης HMG-CoA, ελαττώνουν τη σύνθεση και τα επίπεδα χοληστερόλης

Πρόσληψη εστέρων χοληστερόλης μέσω ενδοκυττάρωσης μεσολαβούμενη από υποδοχείς



Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης

- Παρόμοια χημική δομή με το μεβαλονικό, συναγωνιστικοί αναστολείς της αναγωγάσης του HMG-CoA (β-υδροξυ-β-μεθυλογλουταρυλο-CoA)



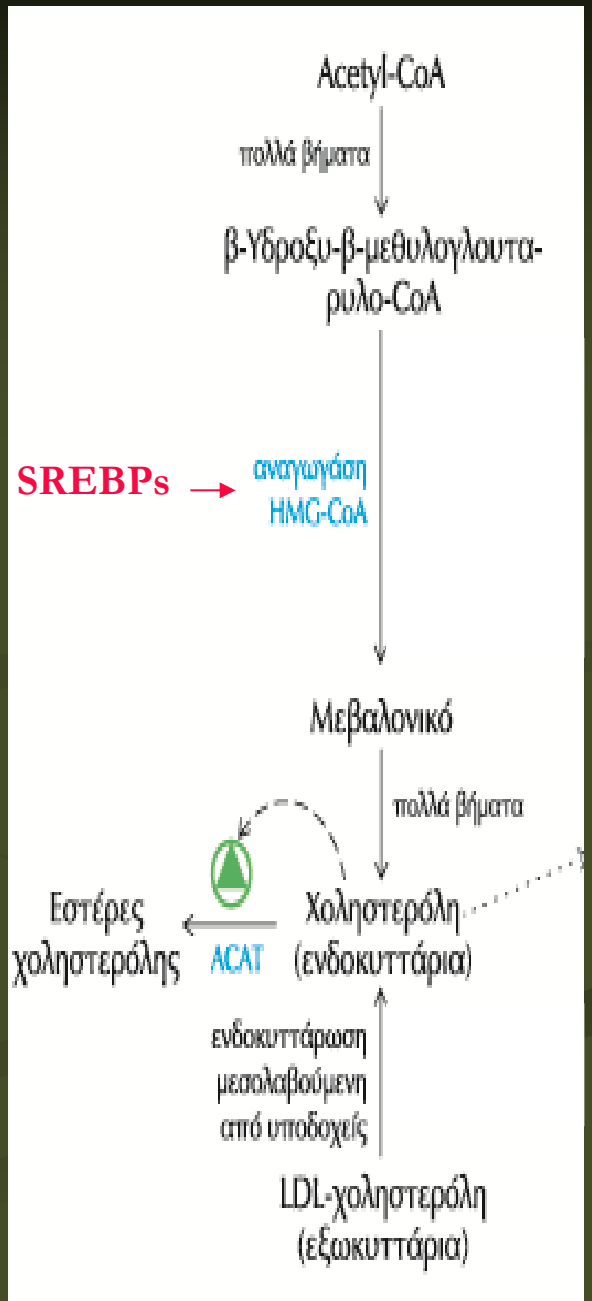


Μεβαλονικό

$R_1 = H$	$R_2 = H$	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)

Ρύθμιση παραγωγής χοληστερόλης

- Θηλαστικά : παραγωγή χοληστερόλης ρυθμίζεται από την ενδοκυττάρια συγκέντρωση της και ορμόνες όπως η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη
- Περιοριστικό βήμα: μετατροπή HMG-CoA (β-υδροξυ-β-μεθυλογλουταρυλο-CoA) σε μεβαλονικό
- Η ρύθμιση προς τα επίπεδα της χοληστερόλης μεσολαβείται από ένα σύστημα μεταγραφικής ρύθμισης του γονιδίου που κωδικοποιεί την αναγωγάση του HMG-CoA
- Το γονίδιο αυτό ελέγχεται από μια μικρή οικογένεια πρωτεϊνών: πρωτεΐνες πρόσληψης σε ρυθμιστικά στοιχεία στερολών (SREBPs)



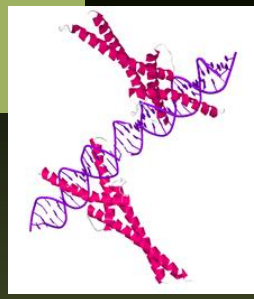
LCAT (Λεκιθίνη–Χοληστερόλη Ακυλοτρανσφεράση)

- **Ένζυμο πλάσματος** που εστεροποιεί την ελεύθερη χοληστερόλη.
- **Μηχανισμός**: Μεταφέρει ένα λιπαρό οξύ από τη λεκιθίνη (φωσφατιδυλοχολίνη) στη χοληστερόλη → σχηματίζει χοληστερυλεστέρα + λυσολεκιθίνη.
- **Ρόλος**: Κρίσιμο για τον σχηματισμό και την ωρίμανση της HDL και την αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης.
- **Κλινική σημασία**: Έλλειψη οδηγεί σε σπάνια νοσήματα (π.χ. οικογενής ανεπάρκεια LCAT, "fish-eye disease").

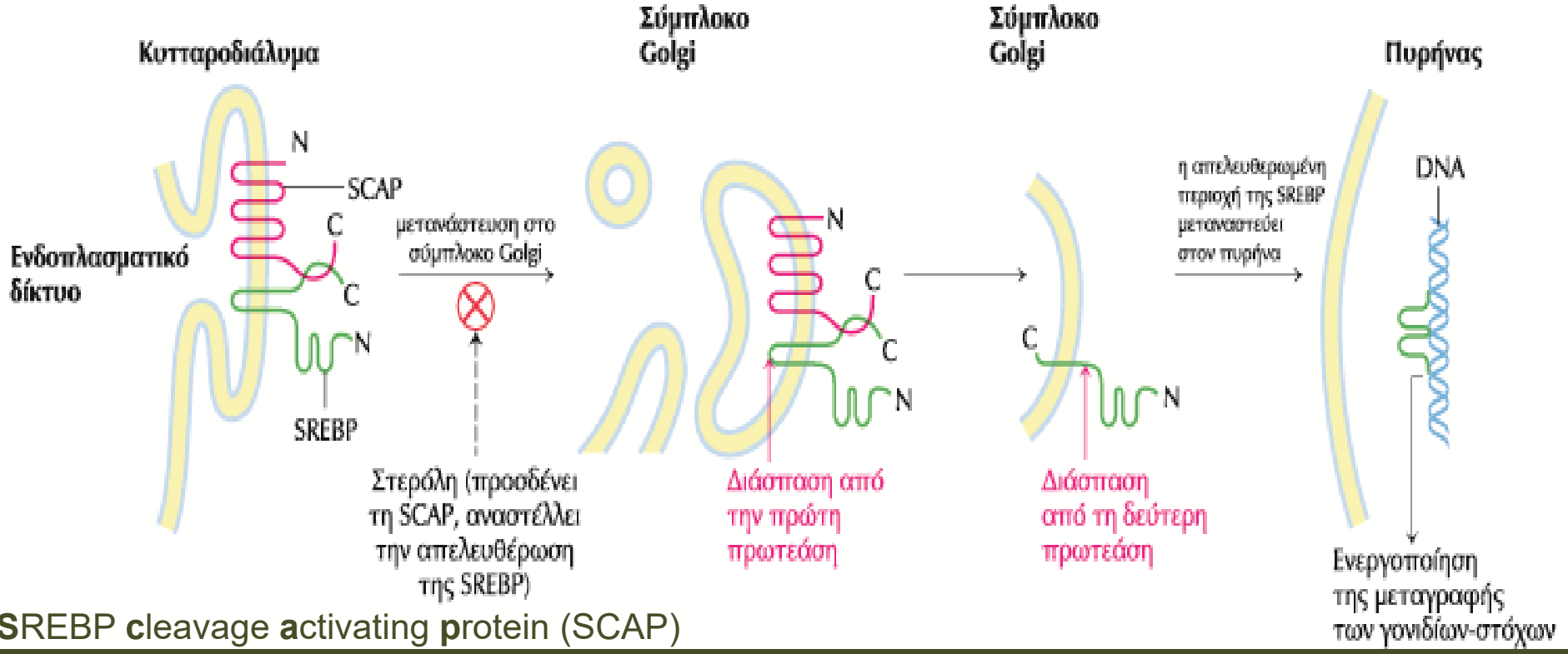
ACAT (Ακετυλο-CoA:Χοληστερόλη Ακυλοτρανσφεράση)

- **Ενδοκυττάριο ένζυμο** (υπάρχουν ισομορφές ACAT1, ACAT2).
- **Μηχανισμός**: Χρησιμοποιεί Acetyl-CoA για να εστεροποιήσει τη χοληστερόλη μέσα στα κύτταρα.
- **Ρόλος**: Αποθήκευση χοληστερόλης ως χοληστερυλεστέρα σε λιποσταγονίδια.
- **Κλινική σημασία**: Σχετίζεται με αθηροσκλήρωση, καθώς η υπερβολική εστεροποίηση οδηγεί σε αφρώδη κύτταρα (foam cells).

SREBP ενεργοποίηση



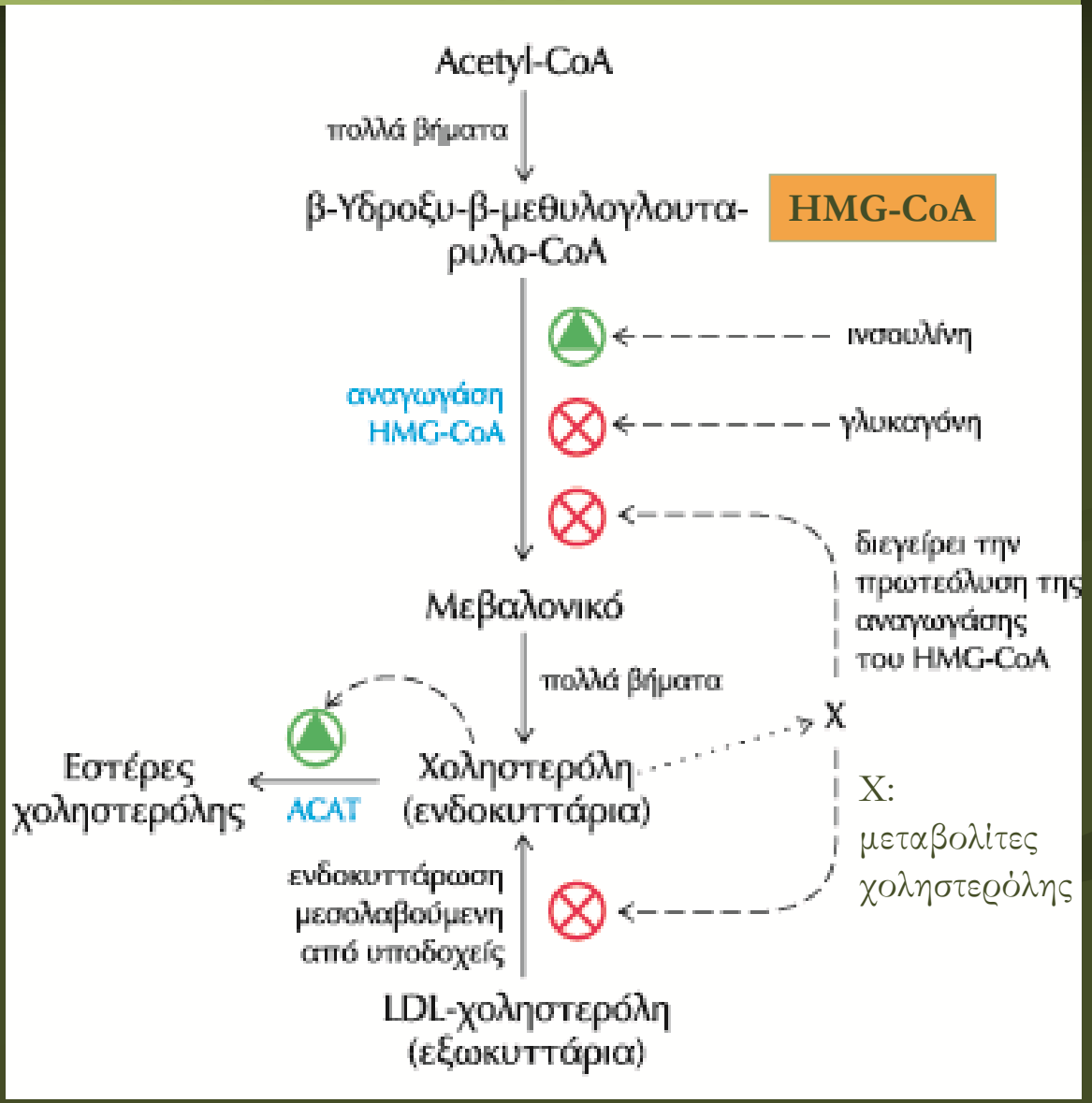
- Οι SREBP (sterol response elements binding proteins) συντίθενται στο ΕΔ, προσδεδεμένες με SCAP.
- Όταν ελαττωθούν τα επίπεδα στερολών, μεταναστεύουν στο Golgi, αποσπώνται από το SCAP και πηγαίνουν στον πυρήνα για μεταγραφή γονιδίων που ρυθμίζονται από τις στερόλες



SREBP **c**leavage **a**ctivating **p**rotein (SCAP)

Ρύθμιση του σχηματισμού χοληστερόλης μετά από διαιτητική πρόσληψη

- Η γλυκαγόνη προάγει την φωσφορυλίωση (απενεργοποίηση) της αναγωγάσης του HMG
- Η ινσουλίνη προάγει την από-φωσφορυλίωση (ενεργοποίηση) της αναγωγάσης



INSULIN VS. GLUCAGON

Insulin	Glucagon
Increases glycogenesis	Increases glycogenolysis
Increases lipogenesis	Increases gluconeogenesis
Decreases lipolysis	Increases lipolysis

When blood glucose levels get too **high**...



When blood glucose levels get too **low**...

...the pancreas releases **insulin** into the blood...



...the pancreas releases **glucagon** into the blood...

...which triggers glucose to be converted to **glycogen** in the liver.



...which triggers glycogen to be converted to **glucose** in the liver.

Κλινικές διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων

- Στεφανιαία καρδιακή νόσος (απόφραξη στεφανιαίων αρτηριών)
- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Αποτυχία ανάπτυξης, αδυναμία
- Καταρράκτη

- Δεν υπάρχει ικανοποιητική ταξινόμηση των λιποπρωτεϊνικών διαταραχών
- Πρωτοπαθής (Fredrikson)
- Δευτεροπαθής (προκύπτουν λόγω νεφρικής ανεπάρκειας, νεφρωσικό σύνδρομο, κίρρωση του ήπατος, υποθυρεοειδισμό, ή λόγω κατάχρησης οινοπνεύματος)

Fenotype	Excess Lipoproteins	Disease	CV Risk	Pancreatitis
I	Chylomicrons	Familial chylomicronemia syndrome	+	++
IIa	LDL	Familial hypercholesterolemia	++++	-
IIb	LDL + VLDL	Combined hyperlipidemia	++	-
III	Beta-VLDL (IDL)	Familial dysbetalipoproteinemia	++	+
IV	VLDL	Familial hypertriglyceridemia	+	++
V	VLDL + chylomicrons	Familial hypertriglyceridemia	+	++

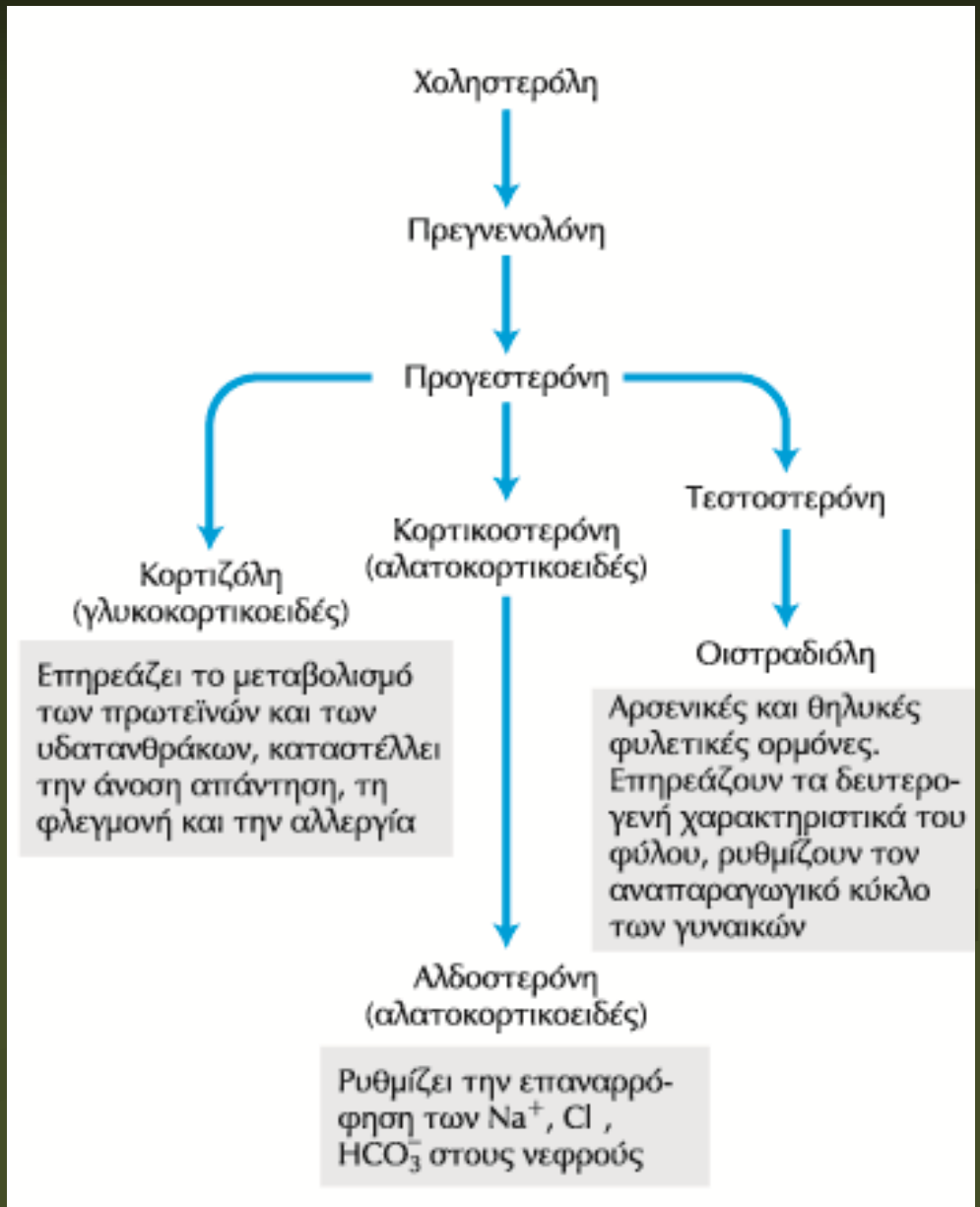
Low-density lipoprotein (LDL), Very-low-density lipoprotein (VLDL), intermediate-density lipoprotein (IDL), cardiovascular (CV) risk. + = present, ++ = high, ++++ = very high, - = absent

Στεροειδείς ορμόνες προερχόμενες από χοληστερόλη

- Όλες οι στεροειδείς ορμόνες στον άνθρωπο προέρχονται από τη χοληστερόλη
- 2 κατηγορίες στο φλοιό επινεφριδίων:

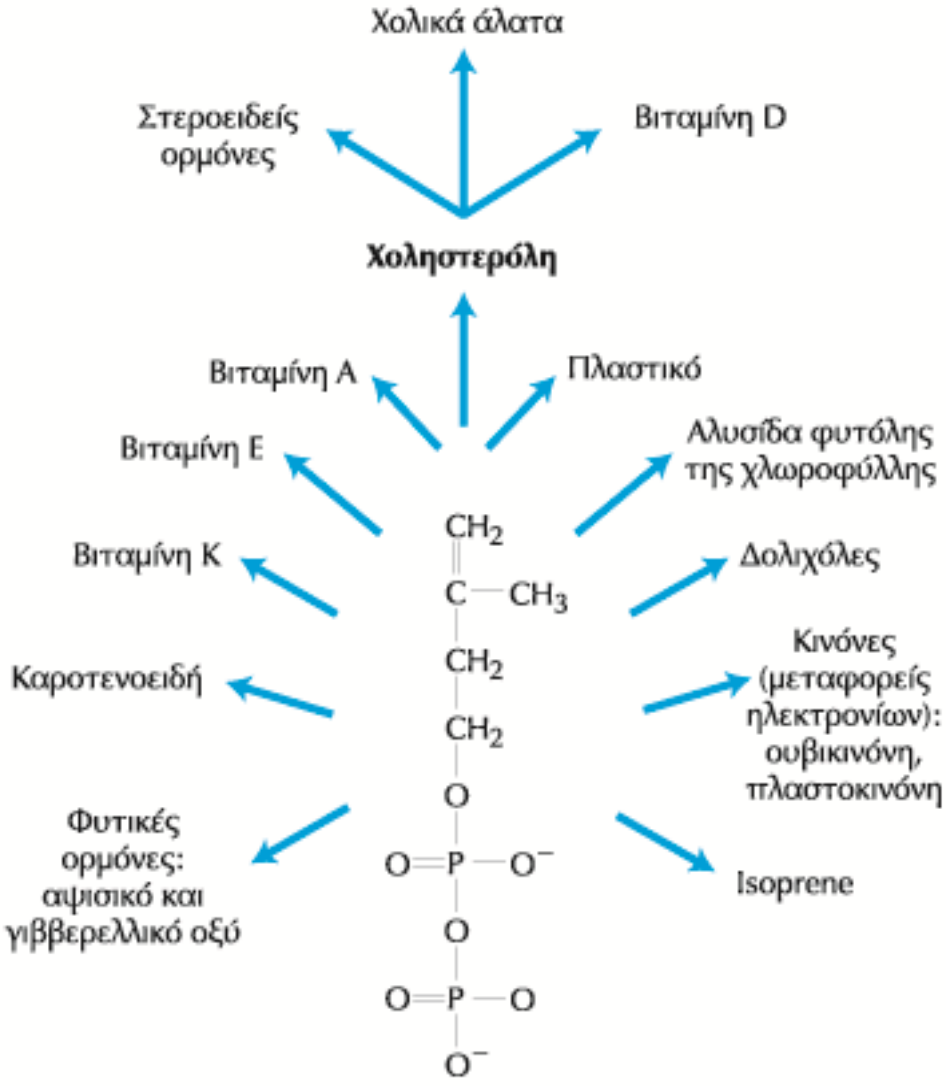
  - Αλατοκορτικοειδή- ελέγχουν επαναρρόφηση ανόργανων ιόντων (Na^+, Cl^-, HCO_3) από νεφρούς)

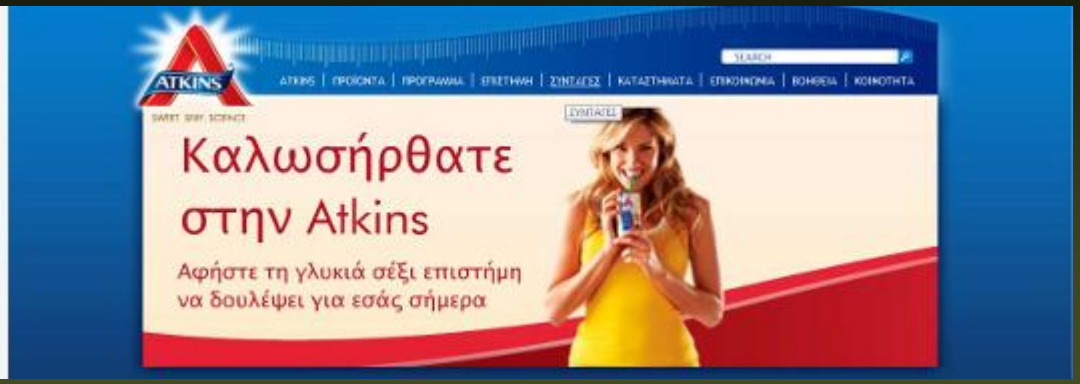
  - Γλυκοκορτικοειδή – συμβάλλουν στη ρύθμιση της νεογλυκογένεσης και ελαττώνουν τη φλεγμονώδη απάντηση
- Φυλετικές ορμόνες από τις γονάδες: προγεστερόνη (γυναικεία αναπαραγωγή), ανδρογόνα, οιστρογόνα ελέγχουν τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου σε άνδρες, γυναίκες



Σύνθεση ισοπρενοειδών - σημαντικών βιολογικών μορίων

- Από το πυροφωσφορικό ισοπεντενύλιο (που προέρχεται από τη συμπύκνωση του μεβαλονικού με πυροφωσφορικό) προέρχεται μια μεγάλη ποικιλία ισοπρενοειδών ενώσεων
- Όπως: βιταμίνες, χοληστερόλη, χρωστικές, ορμόνες
- 20,000 διαφορετικά ισοπρενοειδή στη φύση





"Παραδοσιακή" δίαιτα χαμηλών θερμίδων, με λίγα ή καθόλου λίπη και περισσότερους υδατάνθρακες

ή

Δίαιτα χωρίς περιορισμό θερμίδων με πολύ λίγους υδατάνθακες και πολλές πρωτεΐνες και λίπη (Atkins, low-carb, ketogenic etc diet);



Low carb:

✓ Λιγότερη ή καθόλου πείνα.

✓ Προσομοίωση με τη διατροφή του ανθρωπίνου είδους πριν την ανακάλυψη της γεωργίας (Ινουίτες-Εσκιμώοι).

Αμφισβητήσεις:

Λιγότερο βάρος λόγω απώλειας γλυκογόνου (και νερού).

Κίνδυνος καρδιαγγειακών προβλημάτων, αβιταμίνωσης, υπογλυκαιμίας & κετοξέωσης.



"You went on Atkins and lost 90 pounds, lowered your cholesterol, cured your high blood pressure, and now you're walking five miles a day. But I'm warning you, a low-carb diet is bad for your health!



Κατηγορία	Δομή	Προέλευση	Κύριος ρόλος	Παράδειγμα
Λιπαρά οξέα	Μακριές αλυσίδες υδρογονανθράκων με καρβοξυλομάδα	Από ακετυλο-CoA μέσω λιπογένεσης ή από διατροφή	Καύσιμο, δομικά στοιχεία για λιπίδια	Παλμιτικό οξύ (C16:0)
Τριγλυκερίδια	Γλυκερόλη + 3 λιπαρά οξέα (εστεροποιημένα)	Σύνθεση στο ήπαρ και λιπώδη ιστό	Αποθήκευση ενέργειας	Τριολεΐνη
Εικοσανοειδή	Παράγωγα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (C20) με δακτυλίους/διπλούς δεσμούς	Από αραχιδονικό οξύ μέσω COX/LOX/CYP450	Τοπικοί μεσολαβητές φλεγμονής, ανοσίας, αγγειακού τόνου	Προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες, λευκοτριένια
Χοληστερόλη	Στεροειδής πυρήνας (4 δακτύλιοι) + πλευρική αλυσίδα + OH	Από ακετυλο-CoA μέσω μεβαλονικού μονοπατιού	Σταθεροποίηση μεμβρανών, πρόδρομος στεροειδών ορμονών, βιταμίνης D, χολικών οξέων	Χοληστερόλη

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

- Harper's
  Κεφ. 23
- Lehninger, Τόμος II,
  Κεφ. 21.1 – 21.4
- Devlin: Τόμος II
  Κεφ. 17