

Λιπίδια - Δομή και Λειτουργία

Χρήστος Κρούπης, MSc, PhD

Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Αττικόν Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο

Ύλη για Λιπίδια-Μεμβράνες

- ◆ Κεφ. 10 Λιπίδια Lehninger (εκτός 10.4)
- ◆ Κεφ.11 Μεμβράνες Lehninger, αναφορικά με λιπίδια:
 - 11.1 σελ.339-342, 346 (λιπίδια αγκυροδοτούν πρωτεΐνες + σχήμα 11-13)
 - 11.2 σελ.348-351 (εκτός ύλης: η πλάγια διάχυση και οι εικόνες 11-16 έως 11-18, εντός ύλης: οι μεμβρανικές σχεδίες και οι εικόνες 11-19 έως 11-20 για κοιλάματα και καβεολίνη)

Koolman Εγχειρίδιο Βιοχημείας:
46-57, 214, 364-365, 390-391

Harper's Βιολογική Χημεία:
Κεφ. 15 (173-184), Κεφ. 24 (278-279), Κεφ. 26 (304-305),
Κεφ. 44 (596-603)

Άλλη Βιβλιογραφία

- “Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations”
by T.M. Devlin
- “Biochemistry” *by J.B. Berg, J.L. Tymoczko and L. Stryer*
- “Basic Medical Biochemistry: a clinical approach” *by D.B. Marks, A.D. Marks and C.M. Smith*
- “Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes”
by D.E. Vance and J.E. Vance

Δομή και λειτουργία λιπιδίων

- ❖ Γενικά περί Λιπιδίων
- ❖ Αποθηκευτικά Λιπίδια (Τριγλυκερίδια)
- ❖ Δομικά Λιπίδια Μεμβρανών
 - ❖ Φωσφολιπίδια
 - ❖ Σφιγγολιπίδια
 - ❖ Χοληστερόλη
- ❖ Λιπίδια ως ενδοκυττάρια σήματα, συνπαράγοντες, χρωστικές
 - ❖ Φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη, σφιγγοσίνη
 - ❖ Παρακρινής δράση εικοσανοειδών
 - ❖ Στεροειδείς ορμόνες
 - ❖ Χολικά άλατα
 - ❖ Λιποδιαλυτές βιταμίνες A, D, E, K
- ❖ Συμμετοχή των λιπιδίων στις μεμβράνες

Ρόλος λιπιδίων #1

❖ Πηγή ενέργειας

- ❖ Λιπαρά οξέα: πλήρως ανηγμένα

- ❖ Πλήρη χημική οξείδωση: 9,3 Kcal/gr

 - ❖ (Υδατάνθρακες και πρωτεΐνες: 4,1 Kcal/gr)

- ❖ Βιολογική απόδοση: παλμιτικό 106 μόρια ATP, στεατικό 146 μόρια ATP

 - ❖ 7 μόρια ATP/άτομο άνθρακα (ή 0,5 moles ATP/gr)

 - Υδατάνθρακες: 36 μόρια ATP ανά γλυκόζη:

 - ❖ 5 μόρια ATP/άτομο άνθρακα (ή 0,2 moles ATP/gr)

Ρόλος λιπιδίων #2

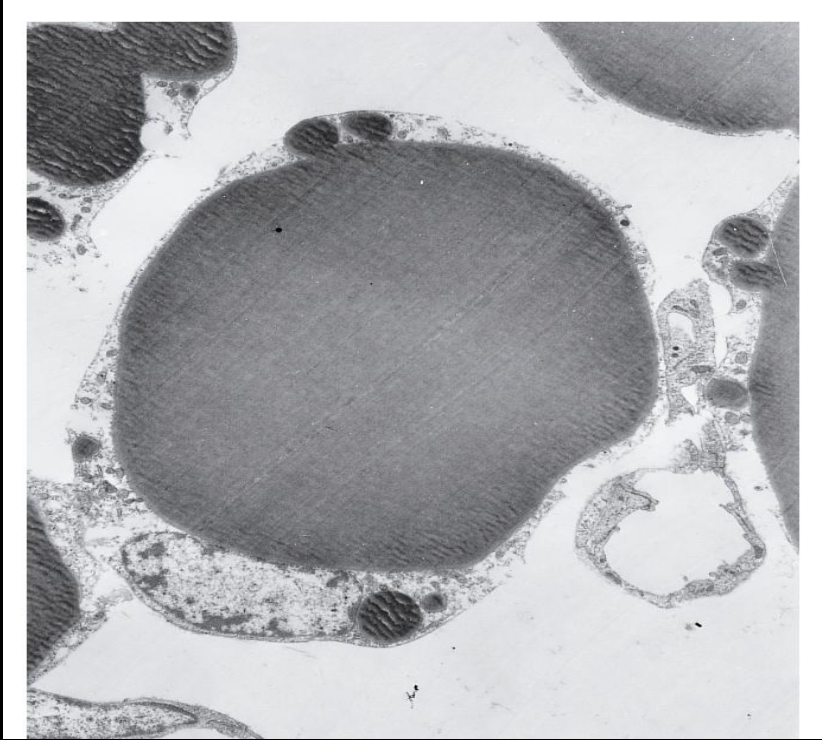
- ❖ Αποθήκευση ενέργειας στον λιπώδη ιστό
 - ❖ Άνδρα: 10-15 kg στο μέσο άνθρωπο 70 kg
 - ❖ Αποθέματα: 12 εβδομάδες (αποθέματα γλυκογόνου: 24 hr)



Παραδείγματα: αποδημητικά πουλιά, χειμερία νάρκη

Λιποκύτταρα (αδιποκύτταρα)

(αποθήκες τριγλυκεριδίων στην κοιλιακή χώρα, υποδόρια, στο φλοιό των επινεφριδίων, στο μαστό, στις ωοθήκες)



Πρόβλημα: Παχυσαρκία

Υπερπλαστικός τύπος
(αύξηση αριθμού λιποκυττάρων)

Υπερτροφικός τύπος
(αύξηση μεγέθους λιποκυττάρων)

Ρόλος λιπιδίων #3

- ❖ Δομικά συστατικά μεμβρανών
- ❖ Προστασία οργάνων
- ❖ Θερμομόνωση/ηλεκτρομόνωση
- ❖ Παραγωγή στεροειδών ορμονών, προσταγλανδινών/εικοσανοειδών και βιταμινών (με αντιοξειδωτική δράση, συμμετοχή στην πήξη του αίματος κ.λπ.)
- ❖ Απορρόφηση τροφών (χολικά άλατα)
- ❖ Ενδοκυττάρια σηματοδότηση (signal transduction)
- ❖ Αναγνώριση μεταξύ κυττάρων

Ταξινόμηση λιποειδών ενώσεων

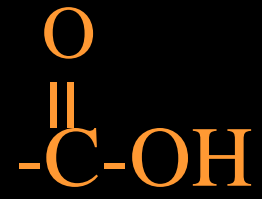
❖ Απλά ή Ουδέτερα (ή μη-πολικά) λιπίδια

- ❖ Λιπαρά οξέα
- ❖ Μονο-, δι- ή τρι-γλυκερίδια
- ❖ Κηροί
- ❖ Εστέρες χοληστερόλης, παράγωγα ισοπρενίου-τερπένια

❖ Σύνθετα ή Πολικά λιπίδια

- ❖ Χοληστερόλη
- ❖ Φωσfolιπίδια
 - ❖ Γλυκερινο-φωσfolιπίδια
 - ❖ Γλυκερινο-αιθερο-φωσfolιπίδια
 - ❖ Σφίγγο-φωσfolιπίδια (κεραμίδιο, σφίγγομυελίνες)
- ❖ Γλυκολιπίδια
 - ❖ Γλυκερινο-γλυκολιπίδια (γαλακτολιπίδια, θειολιπίδια)
 - ❖ Σφίγγο-γλυκολιπίδια (κερεβροζίδια, γλοβοζίδια, γαγγλιοζίτες, σουλφατίδια)

Κορεσμένα Λιπαρά οξέα



- ❖ Μονο- Καρβοξυλικά οξέα (C_4 - C_{36})
Συνήθως με άρτιο αριθμό μεταξύ C_{12} - C_{24}
(πιο συχνά C_{16} - C_{20})

Αριθμός ατόμων άνθρακα	Αριθμός διπλών δεσμών	Κοινό όνομα	Συστηματικό όνομα	Χημικός τύπος
12	0	Λαυρικό	<i>n</i> -Δωδεκανικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COO}^-$
14	0	Μυριστικό	<i>n</i> -Δεκατετρανικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COO}^-$
16	0	Παλμιτικό	<i>n</i> -Δεκαεξανικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COO}^-$
18	0	Στεατικό	<i>n</i> -Δεκαοκτανικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}^-$
20	0	Αραχιδικό	<i>n</i> -Εικοσανικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COO}^-$
22	0	Βεχενικό	<i>n</i> -Εικοσιδυονικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COO}^-$
24	0	Λιγνοκερικό	<i>n</i> -Εικοσιτετρανικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COO}^-$

Άλλα: βουτυρικό (4:0), καπροϊκό (6:0), καπρυλικό (8:0), καπρικό (10:0)
Ενίοτε με διακλαδώσεις ($-\text{CH}_3$) π.χ. ισοβαλερικό

Ακόρεστα λιπαρά οξέα

❖ Ενίοτε μονο-ακόρεστα ή πολυακόρεστα με διπλούς δεσμούς (όχι συζευγμένους) ≤ 6

❖ Δ ονομασία (Δ^9 , Δ^{12} , Δ^{15} κ.λπ.)

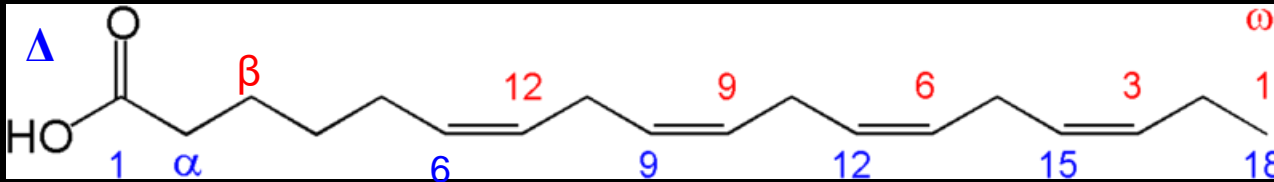
❖ ω ονομασία (ω-3, ω-6, ω-9 κ.λπ.)

❖ cis διαμόρφωση

16	1	Παλμιτελαϊκό	<i>cis</i> - Δ^9 -Δεκαεξενικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COO}^-$
18	1	Ελαϊκό	<i>cis</i> - Δ^9 -Δεκαοκτενικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COO}^-$
18	2	Λινελαϊκό	<i>cis,cis</i> - Δ^9,Δ^{12} - Δεκαοκταδιενικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_2(\text{CH}_2)_6\text{COO}^-$
18	3	α-Λινολενικό	όλο- <i>cis</i> - $\Delta^9,\Delta^{12},\Delta^{15}$ - Δεκαοκτατριενικό	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{COO}^-$
20	4	Αραχιδονικό	όλο- <i>cis</i> - $\Delta^5,\Delta^8,\Delta^{11},\Delta^{14}$ - Εικοσιτετραενικό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{COO}^-$

Άλλα: EPA [εικοσαπενταενοϊκό ή τιμνοδονικό (20:5)], ερουκικό (22:1 Δ^{13}), DHA (Docosahexaenoic acid, εικοσιδυαεξενικό, 22:6), νερβονικό (24:1 Δ^{15})

Ονοματολογία ακόρεστων λιπαρών οξέων



–Δ ονομασία (Δ^9 , Δ^{12} , Δ^{15} κ.λπ.)

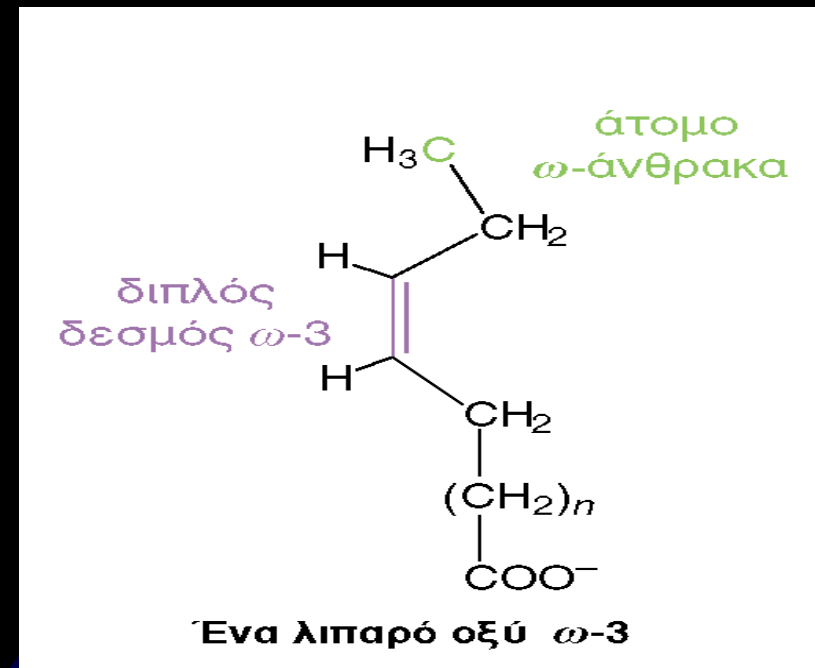
–ω ονομασία (ω-3, ω-6, ω-9 κ.λπ.)

Απαραίτητα λιπαρά οξέα:

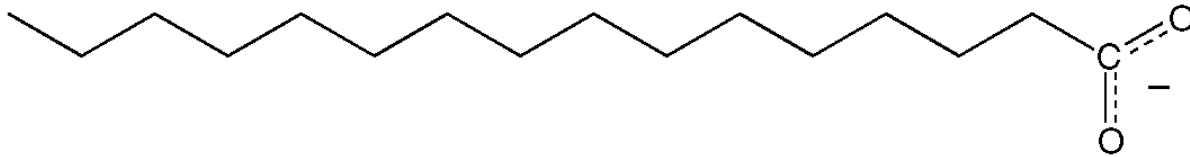
Λινελαϊκό (ω-6)

α-Λινολενικό (ω-3) π.χ. στα λιπαρά ψάρια

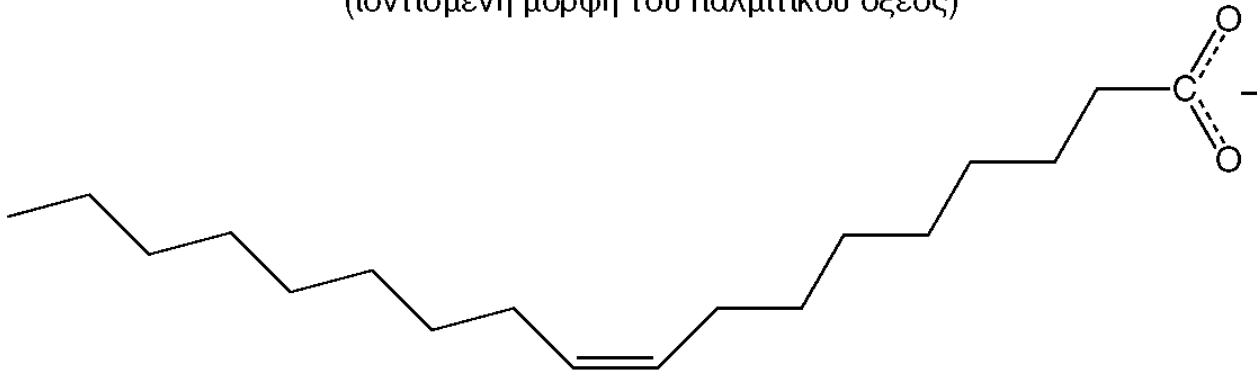
Ιδανική αναλογία ω-6/ω-3 **1:1-4:1**
(παρατηρείται 10-30:1!!)



Cis/trans διαμόρφωση ακόρεστων λιπαρών οξέων



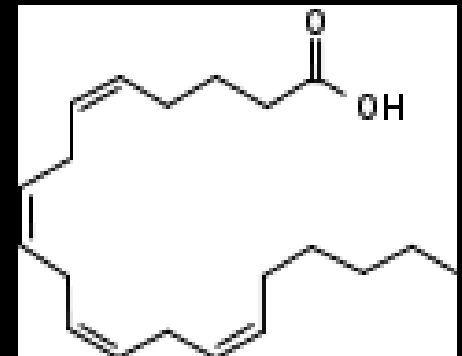
Παλμιτικό
(ιοντισμένη μορφή του παλμιτικού οξέος)



Ελαϊκό
(ιοντισμένη μορφή του ελαϊκού οξέος)

Κεκορεσμένο C16

Μono-ακόρεστο C18
cis



U-shape
Αραχιδονικό

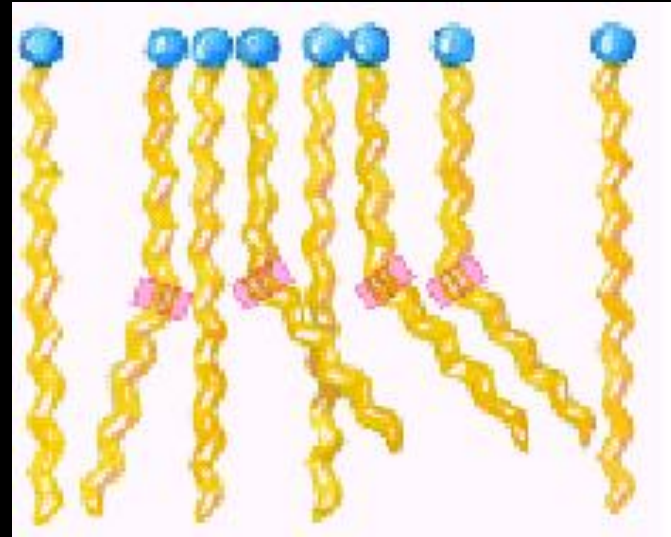
Ιοντισμένα σε φυσιολογικό pH
Κάμψη της αλυσίδας με *cis* δεσμό
(όχι όμως με *trans* δεσμό)

Trans λιπαρά οξέα μόνο συνθετικά (με μερική υδρογόνωση πολυακόρεστων)
[π.χ. C18 *trans* (ελαϊδικό) στις μαργαρίνες]

Σημείο τήξεως – διαμόρφωση λιπαρών οξέων



Κεκορεσμένα
λιπαρά οξέα



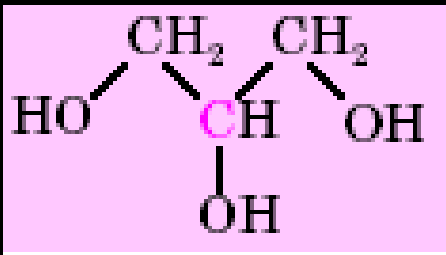
Μίγμα κορεσμένων και ακόρεστων
λιπαρών οξέων

Σημείο τήξεως εξαρτάται:

- 1) από το μήκος της αλυσίδας και
- 2) από τον αριθμό των διπλών δεσμών (επίσης *cis/trans*, διακλαδώσεις)
[π.χ. T_m 18:1 (ελαϊκού) = 13,4 °C - T_m 18:0 (στεατικού) 69,6 °C]

Τριγλυκερίδια (ή τρι-άκυλο γλυκερόλες)

Γλυκερόλη

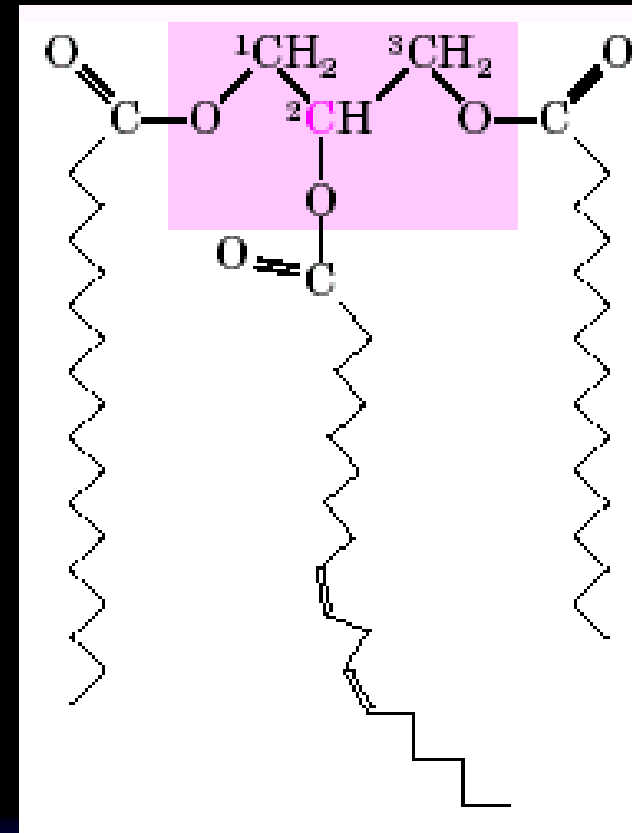


+ 3 Λιπαρά οξέα \longrightarrow
(ίδια ή διαφορετικά)

Τριγλυκερίδιο

Με εστερικούς δεσμούς

1-στεατύλο-
2-λινελαΰλο-
3-παλμιτύλο-
γλυκερόλη



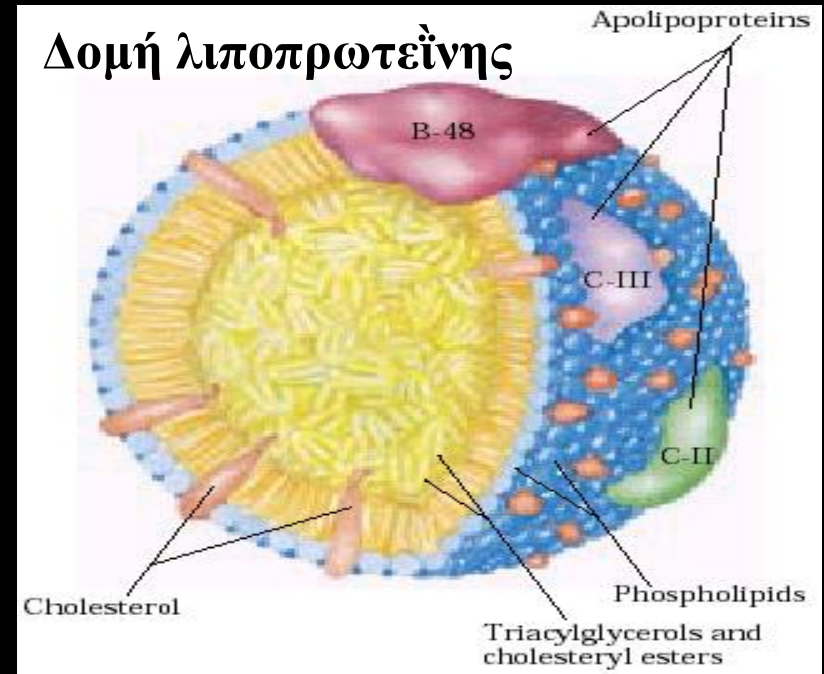
Λιπάσες (ένζυμα) διασπούν τα τριγλυκερίδια στα συστατικά τους λιπαρά οξέα

Λιπαρά οξέα στον ανθρώπινο οργανισμό

❖ Συνήθως συνδεδεμένα:

❖ ως τριγλυκερίδια (στον λιπώδη ιστό ή στις λιποπρωτεΐνες του περιφερικού αίματος) ή

❖ σε πολικά λιπίδια μεμβρανών



Υδρόφιλα μόρια ή περιοχές στην εξωτερική επιφάνεια.
Υδρόφοβα μόρια ή περιοχές στο εσωτερικό (πυρήνας)

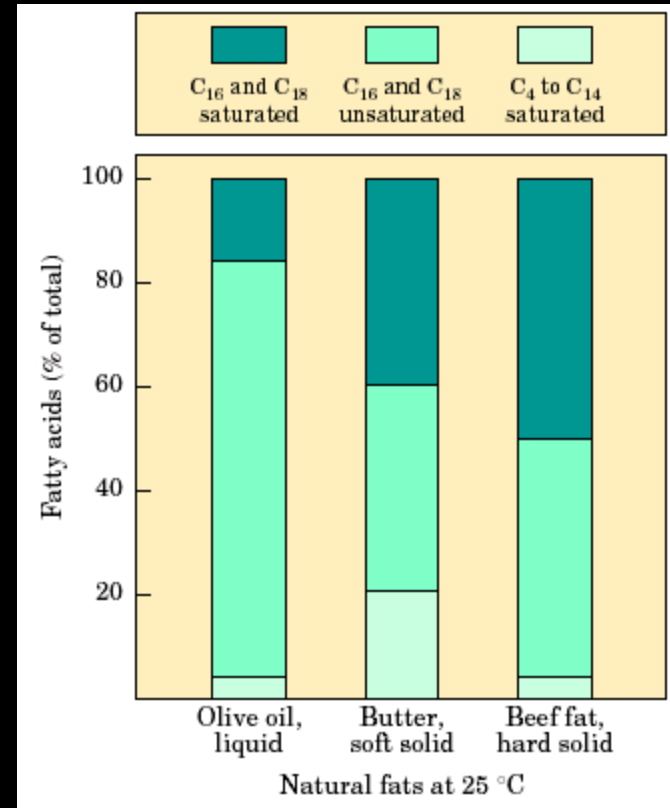
❖ Σε μικρές συγκεντρώσεις ανευρίσκονται ως ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA, free fatty acids) και τότε συνδέονται με αλβουμίνη (10 FFA/albumin) - Υψηλότερες συγκεντρώσεις σε παθολογικές καταστάσεις

Παραδείγματα για το σημείο τήξεως τριγλυκεριδίων



Τη τριγλυκεριδίων φάλαινας ~31 °C

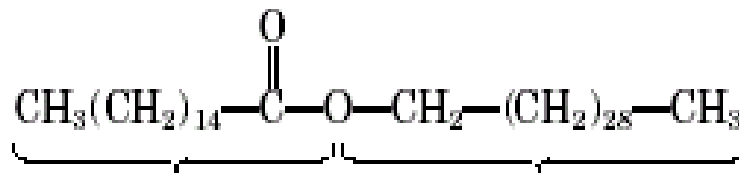
Βουτιά στα 3000 μέτρα για τροφή



Αναλογία λιπαρών οξέων
στα τριγλυκερίδια της τροφής

Κηροί

(εστέρες ανώτερων λιπαρών οξέων με ανώτερες αλκοόλες)



Παλμιτικό οξύ 1-Τριακοντανόλη

Ταξινόμηση λιποειδών ενώσεων

✓ Απλά ή Ουδέτερα (ή μη-πολικά) λιπίδια

- ✓ Λιπαρά οξέα
- ✓ Μονο-, δι- ή τρι-γλυκερίδια
- ✓ Κηροί (εστέρες ανώτερων λιπαρών οξέων με αλκοόλες ή στερόλες)
- ✓ Εστέρες χοληστερόλης, παράγωγα ισοπρενίου-τερπένια

✓ Σύνθετα ή Πολικά λιπίδια

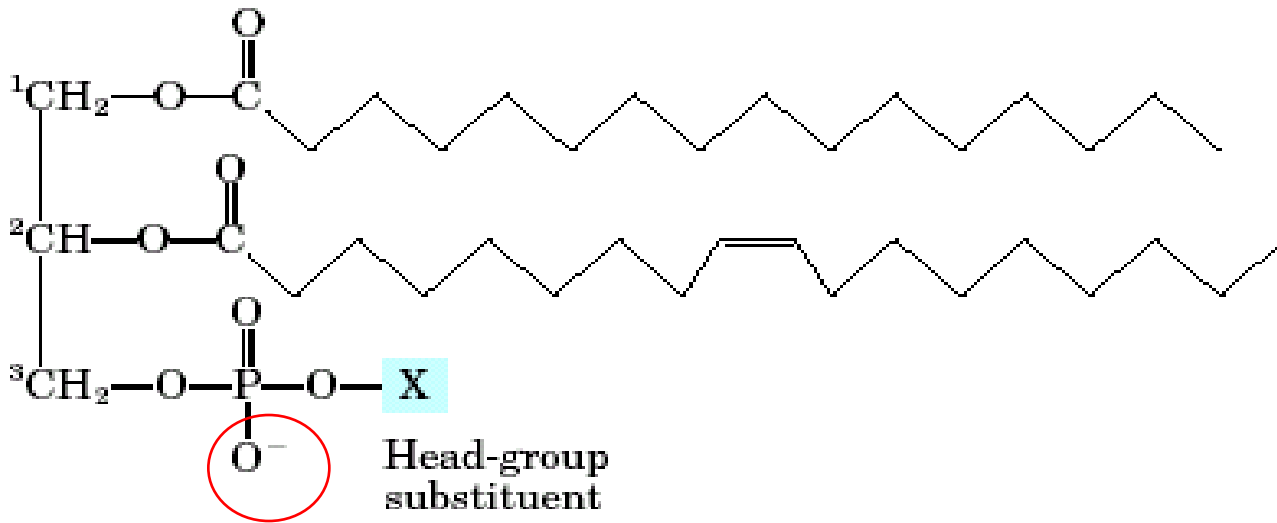
- ✓ Χοληστερόλη
- ✓ Φωσφολιπίδια
 - ✓ Γλυκερινο-φωσφολιπίδια
 - ✓ Γλυκερινο-αιθερο-φωσφολιπίδια
 - ✓ Σφιγγο-φωσφολιπίδια (κεραμίδιο, σφιγγομυελίνες)
- ✓ Γλυκολιπίδια
 - ✓ Γλυκερινο-γλυκολιπίδια (γαλακτολιπίδια, θειολιπίδια)
 - ✓ Σφιγγο-γλυκολιπίδια (κερεβροζίδια, γλοβοζίδια, γαγγλιοζίτες, σουλφατίδια)

Μόνο πολικά λιπίδια στις βιολογικές μεμβράνες!

Εξήγηση ταξινόμησης πολικών λιπιδίων

- ❖ Με βάση το σκελετό
 - ❖ Σκελετός γλυκερόλης
 - ❖ Σκελετός σφιγγοσίνης
- ❖ Με βάση την παρουσία φωσφορικού ή υδατάνθρακα
- ❖ Με βάση το είδος του δεσμού
 - ❖ Φωσφοδιεστερικός
 - ❖ Αιθερικός
 - ❖ Αμιδικός
 - ❖ Γλυκοζιτικός

Γλυκερινούχα φωσφολιπίδια



Θέση 1: κεκορεσμένο
π.χ. παλμιτικό

Θέση 2: ακόρεστο
π.χ. ελαιϊκό

Σκελετός γλυκερόλης - παρουσία φωσφορικού

Εάν $\text{X} = \text{H}$ τότε
φωσφατιδικό οξύ

Δημιουργία φωσφοδιεστερικού δεσμού

Αρνητικό φορτίο φωσφατιδικού οξέος -1 σε pH 7

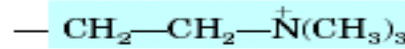
Γλυκερινούχα φωσφολιπίδια #2

Φορτίο
(pH 7)

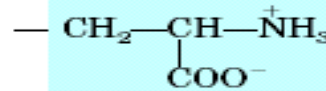
Φωσφατιδυλο-αιθανολαμίνη
Φωσφατιδύλο-χολίνη (λεκιθίνη)



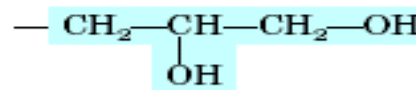
0



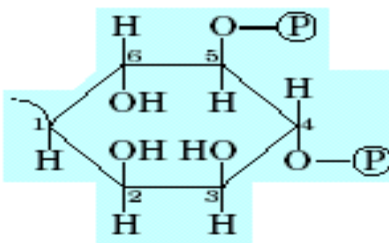
0



-1

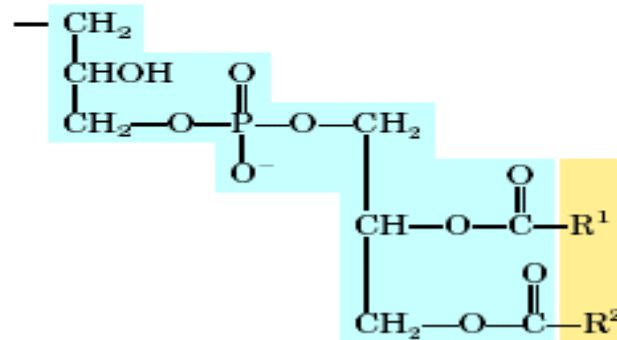


-1



-4*

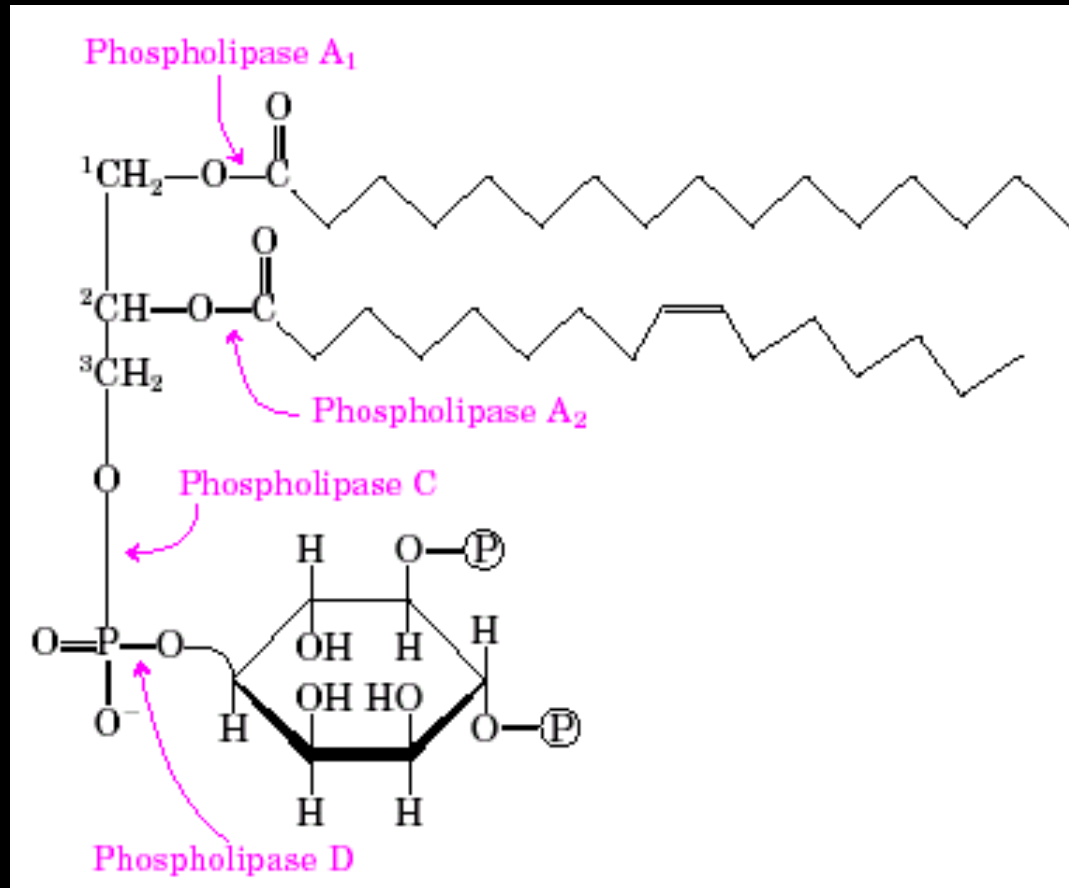
Φωσφατιδύλο-ινοσιτόλη 4,5 P
(κυκλική πολυαλκοόλη)



-2

Φωσφατιδύλο-φωσφατιδύλο
γλυκερόλη (Καρδιολιπίνη)

Διάσπαση φωσφολιπιδίων στα λυσοσώματα



Remodeling
φωσφολιπιδίων

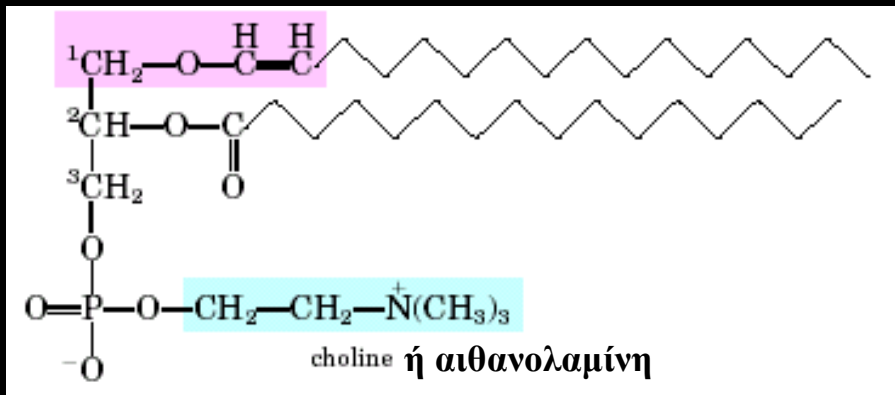


Δηλητήρια φιδιών: φωσφολιπάσες που προκαλούν «λύση» μεμβρανών των ερυθροκυττάρων και λυσο-φωσφολιπίδια

Λυσοφωσφολιπάση = Φωσφολιπάση B

Γλυκερινο-φωσφο αιθερολιπίδια

Αιθερικός δεσμός με αλκένιο



Πλασμαλογόνο

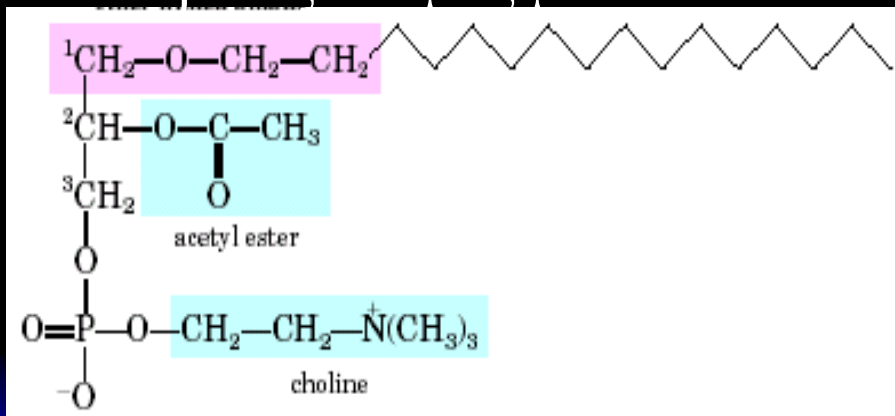
Ο αιθερικός δεσμός πιο ισχυρός έναντι:

- φωσφολιπασών
- υψηλής T
- χαμηλού pH
- υψηλής αλατότητας

Μεγάλο ποσοστό

στην καρδιά και στα αρχαία

Αιθερικός δεσμός με αλκάνιο

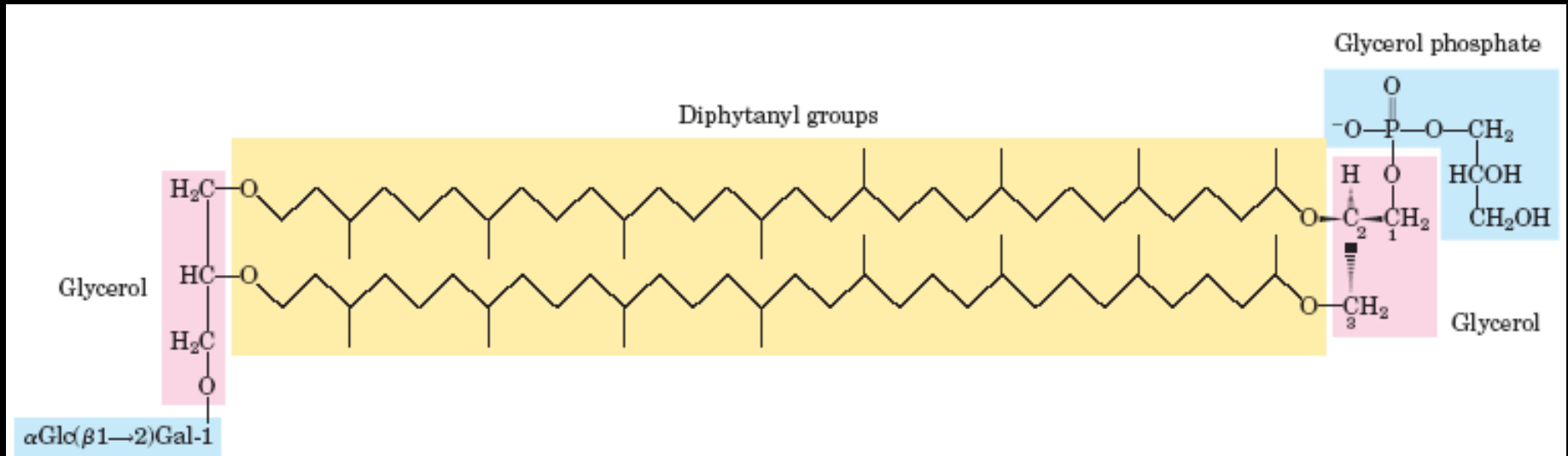


PAF (Platelet Activating Factor)

Υδατοδιαλυτό μόριο με ρόλο:

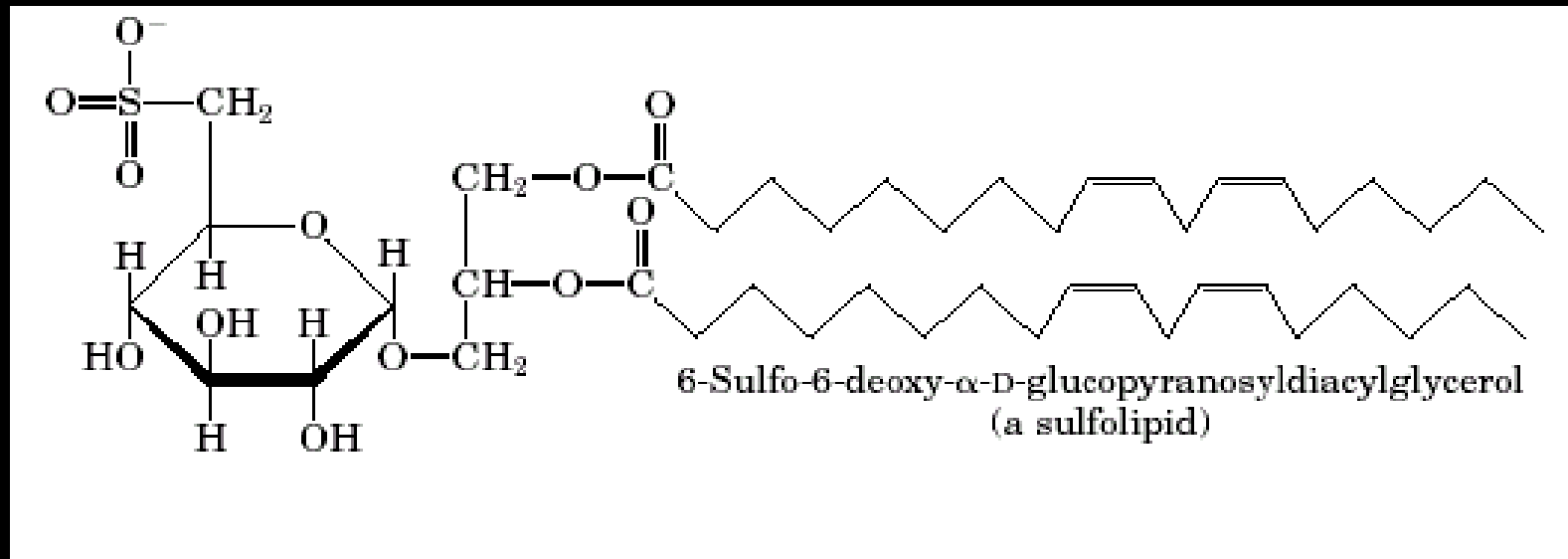
- στη φλεγμονώδη αντίδραση
- στην ενεργοποίηση αιμοπεταλίων
- στην αλλεργική αντίδραση κ.λπ.

Λιπίδια αρχαίων



Γλυκερο – διαλκυλο τετρααιθέρες γλυκερόλης (GDGTs)
Ανθεκτικότητα σε χαμηλό pH και υψηλή T
Καλύπτουν όλο το πλάτος της μεμβράνης

Γλυκερινο- γλυκο- ή/και θειο- λιπίδια



Γλυκο- ομάδα (γλυκόζη ή γαλακτόζη) σε γλυκοζιτικό δεσμό

Γαλακτολιπίδια με 1 ή 2 μόρια γαλακτόζης

Πλειοψηφία λιπιδίων στη βιόσφαιρα (κυρίως στα φυτά)

Δεν έχουν φωσφορική ομάδα

Σφιγγολιπίδια

Από τη Σφίγγα λόγω του αινιγματικού τους ρόλου (αρχικά)



Σκελετός: η αμινοαλκοόλη σφιγγοσίνη (όχι γλυκερόλη)

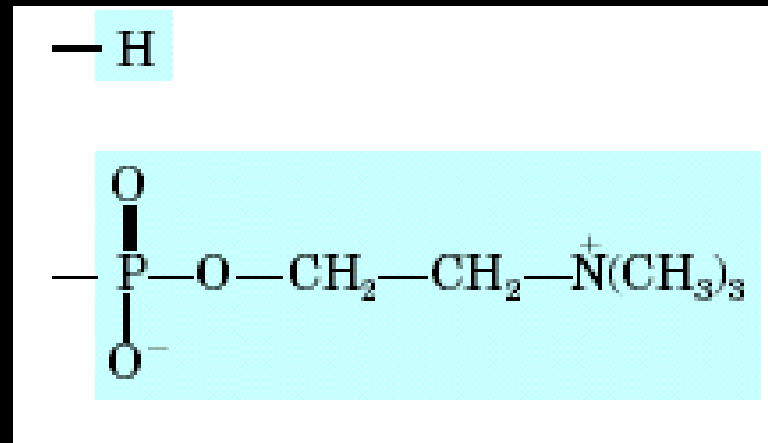
Παρουσία αμιδικού δεσμού με λιπαρό οξύ

Φωσφοδιεστερικός ή γλυκοζιτικός δεσμός στη θέση 1

Κηραμίδια και Σφιγγοφωσφολιπίδια

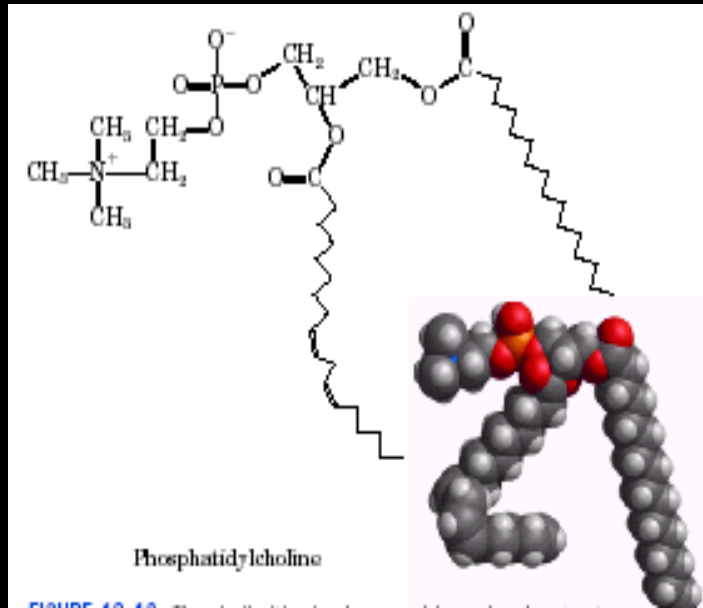
Κηραμίδιο (κηρός + αμίδιο)
(όταν $X = H$)

Σφιγγομυελίνη
(όταν $X = \text{φωσφοχολίνη}$
ή φωσφοαιθανολαμίνη)

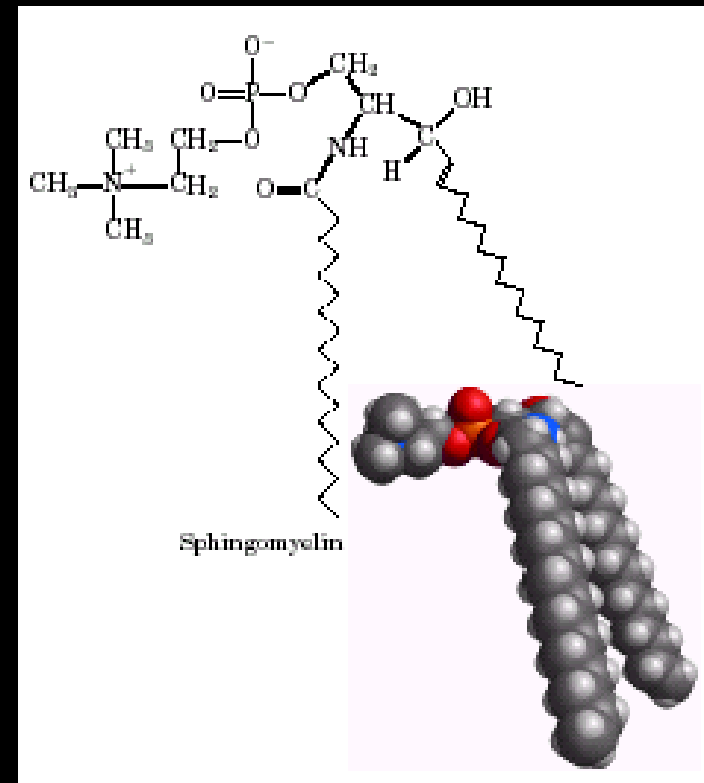


Σφιγγομυελίνη στα μυελινικά έλυτρα των νευρονικών αξόνων

Σύγκριση δομής γλυκερο- και σφιγγο- φωσφολιπιδίου



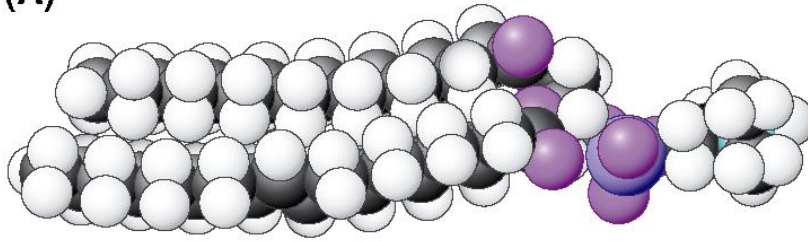
Φωσφατιδυλο-χολίνη



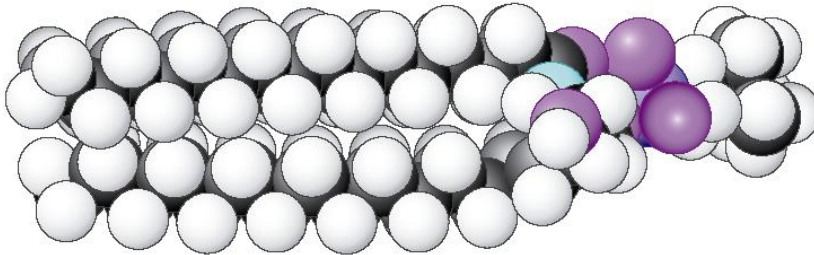
Σφιγγομυελίνη

Λιπίδια στις Κυτταρικές μεμβράνες

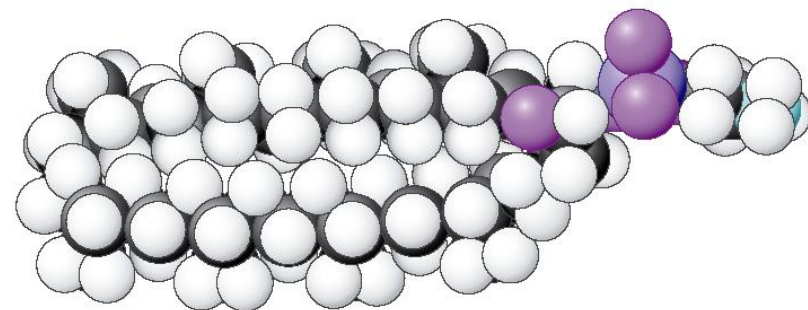
(A)



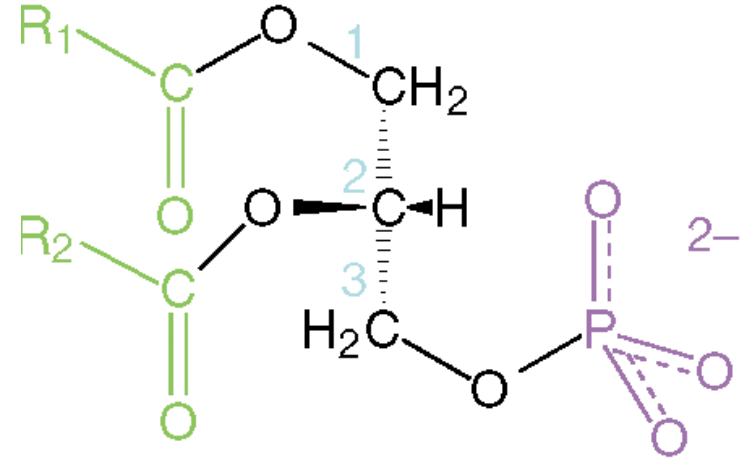
Φωσφογλυκερίδιο



Σφιγγομυελίνη



Αρχαϊκό λιπίδιο



(B)

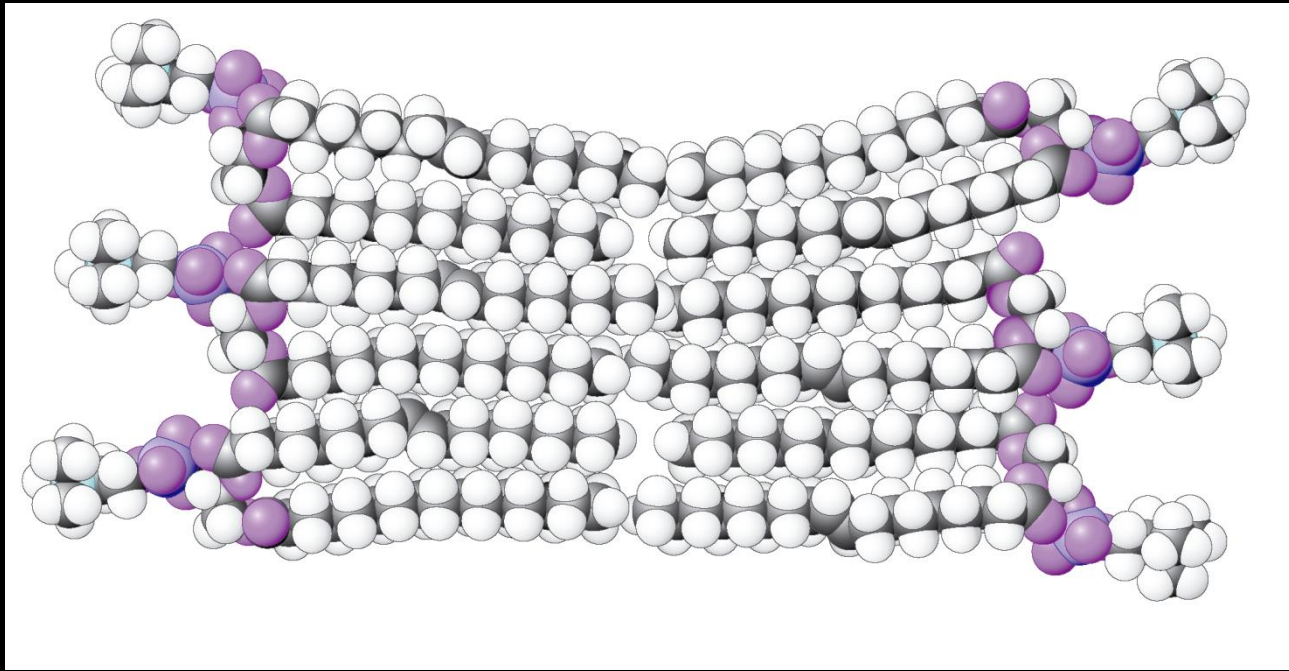


Στενογραφική αναπαράσταση

Αμφιπαθή μόρια

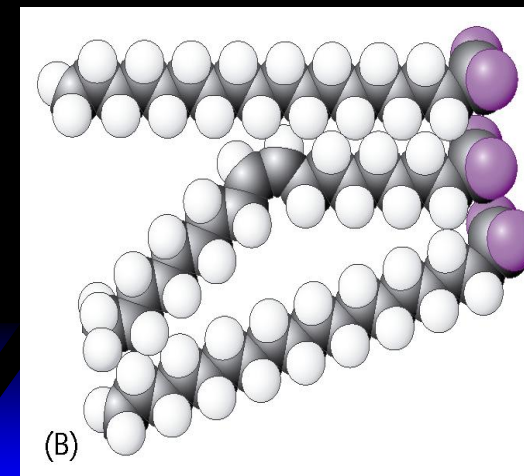
(ισχύει για όλα)

Στοιίχιση λιπιδίων στις κυτταρικές μεμβράνες

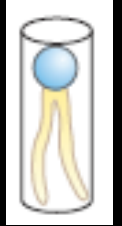
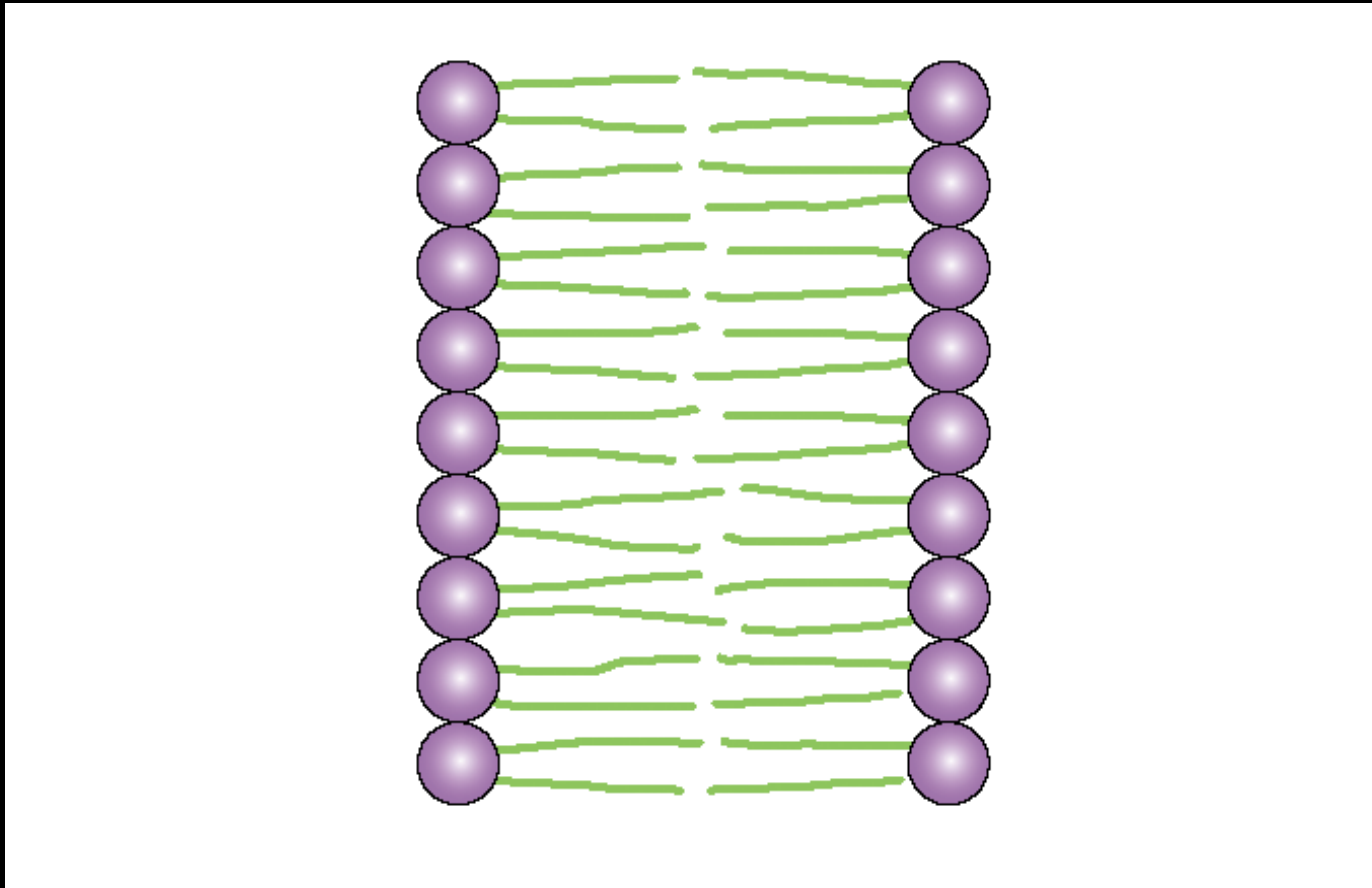


Υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις –
δεσμοί van der Waals στο εσωτερικό
Ηλεκτροστατικές – δεσμοί H μεταξύ
πολικών κεφαλών και H₂O

Ρευστότητα στη μεμβράνη



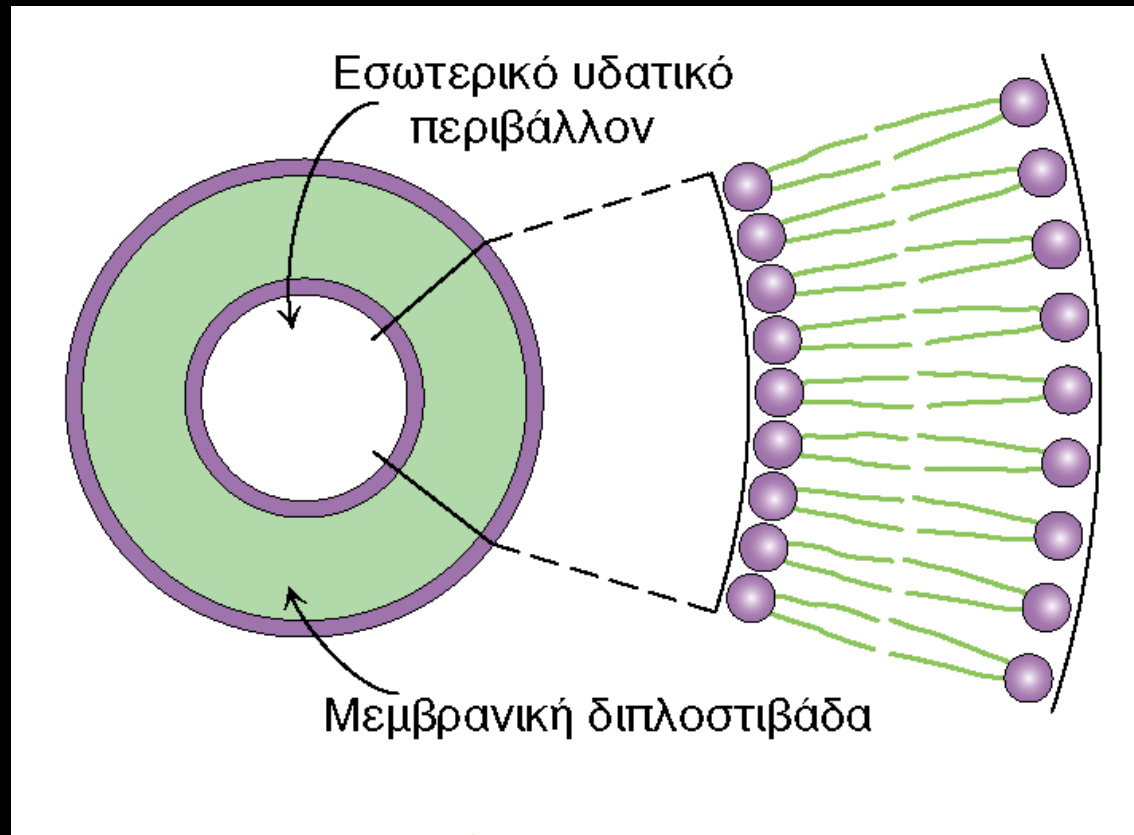
Μεμβρανικές διπλοστιβάδες



Αυθόρμητα σε φωσφολιπίδια/σφιγγολιπίδια/γλυκολιπίδια

Έχουν τη τάση να ενώνουν τα άκρα τους

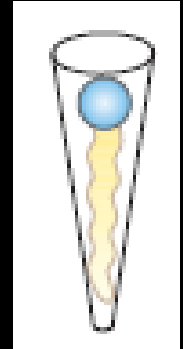
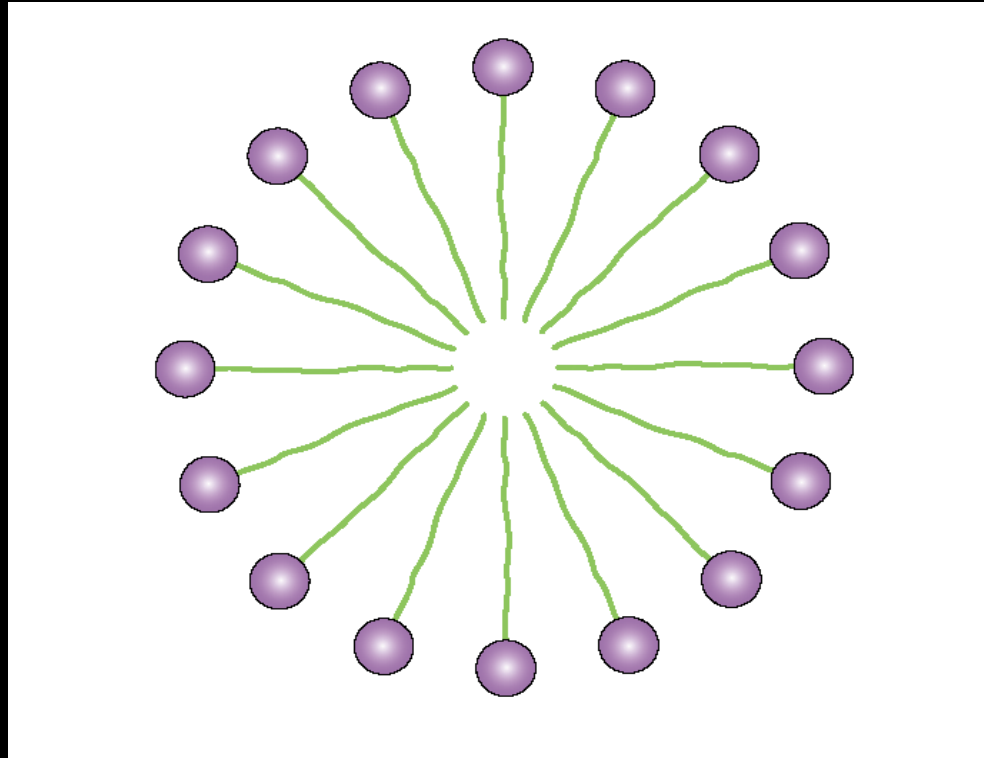
Λιποσώματα με φάρμακα



Με έκθεση σε υπερήχους

π.χ. λιποσωματική δοξορουβικίνη

Μικύλλια από άλατα λιπαρών οξέων



Αποκλεισμός ύδατος στο υδρόφοβο εσωτερικό
(κυρίως σε ελεύθερα λιπαρά οξέα/απορρυπαντικά)

Γλυκο- σφιγγολιπίδια

Κερεβροζίδια

όταν X = γλυκόζη

Ή X = γαλακτόζη

(στον εγκέφαλο, *ceres*)

Γλοβοζίδια

Όταν X = δι-, τρι-

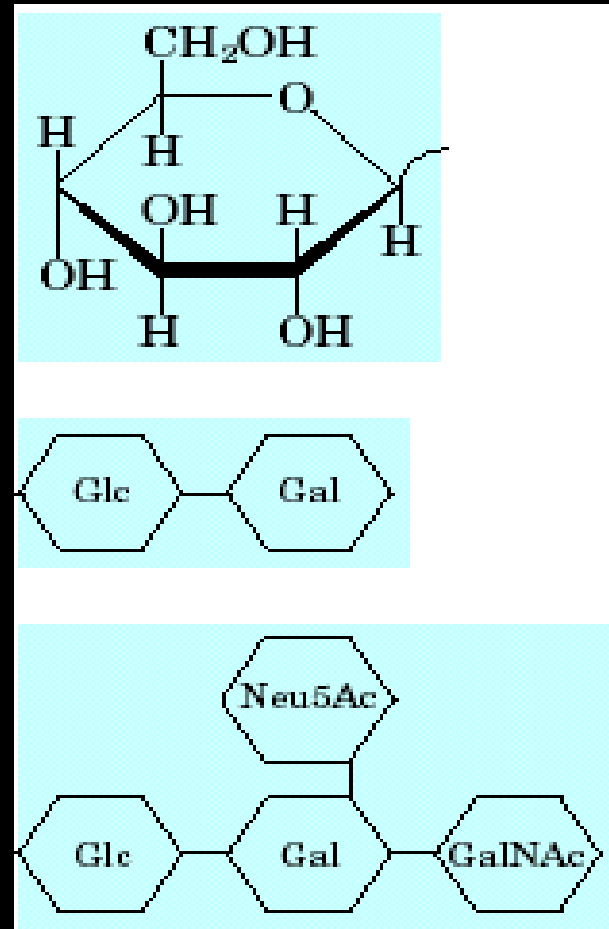
ή τετρα-σακχαρίτης

Γαγγλιοζίτες GM, D, T ή Q

Όταν X = +σιαλικό οξύ

(Neu5Ac ή NANA)

στα γάγγλια ΚΝΣ



Ουδέτερα

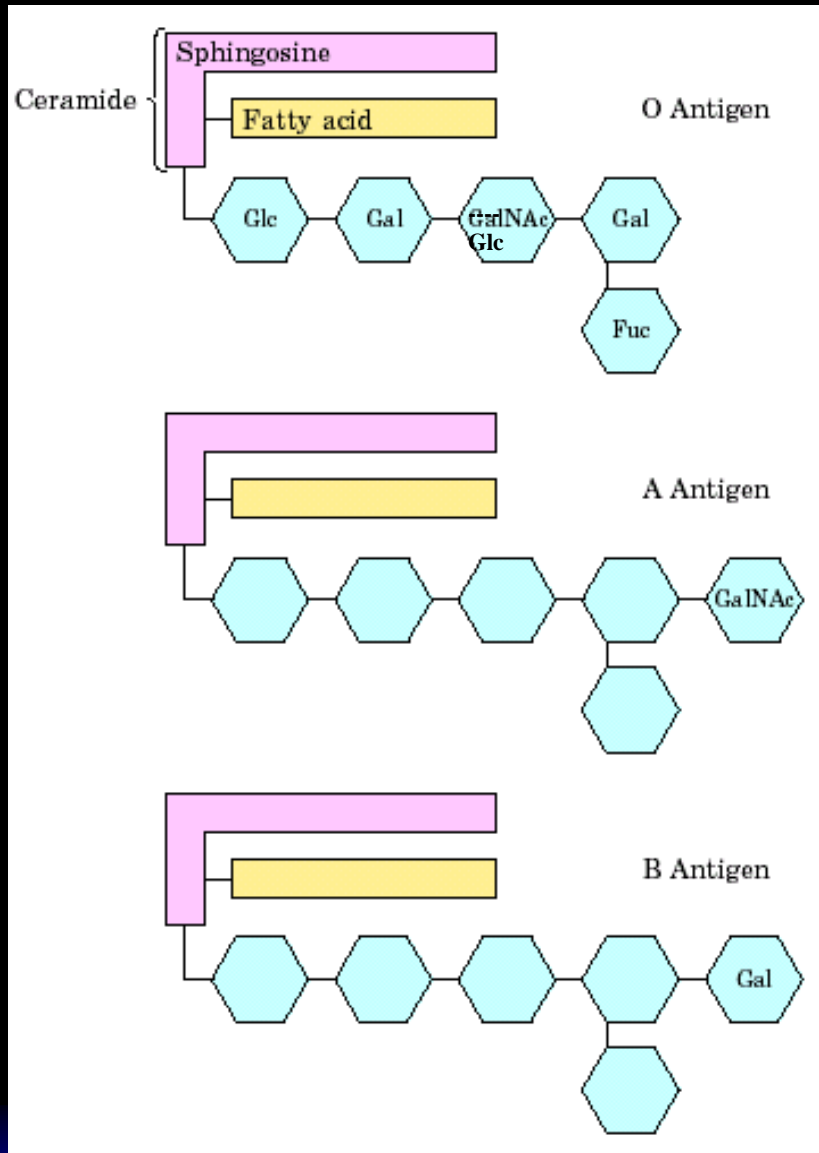
→ Όξινα

Ενίοτε και με θειο- ομάδα



Γλυκοσφιγγολιπίδια στις ομάδες αίματος

O (45%)



A (40%)

B (10%)

AB (5%)

B σπάνιο

Γαγγλιοζίτες στην εξωτερική επιφάνεια μεμβρανών

Σημεία αναγνώρισης κυττάρων ή τοξινών (π.χ. B υπομονάδα τοξίνης της χολέρας από γαγγλιοζίτη GM1 στα εντερικά κύτταρα)

Σύνδρομο Guillain-Barré: αντισώματα έναντι γαγγλιοζιτών

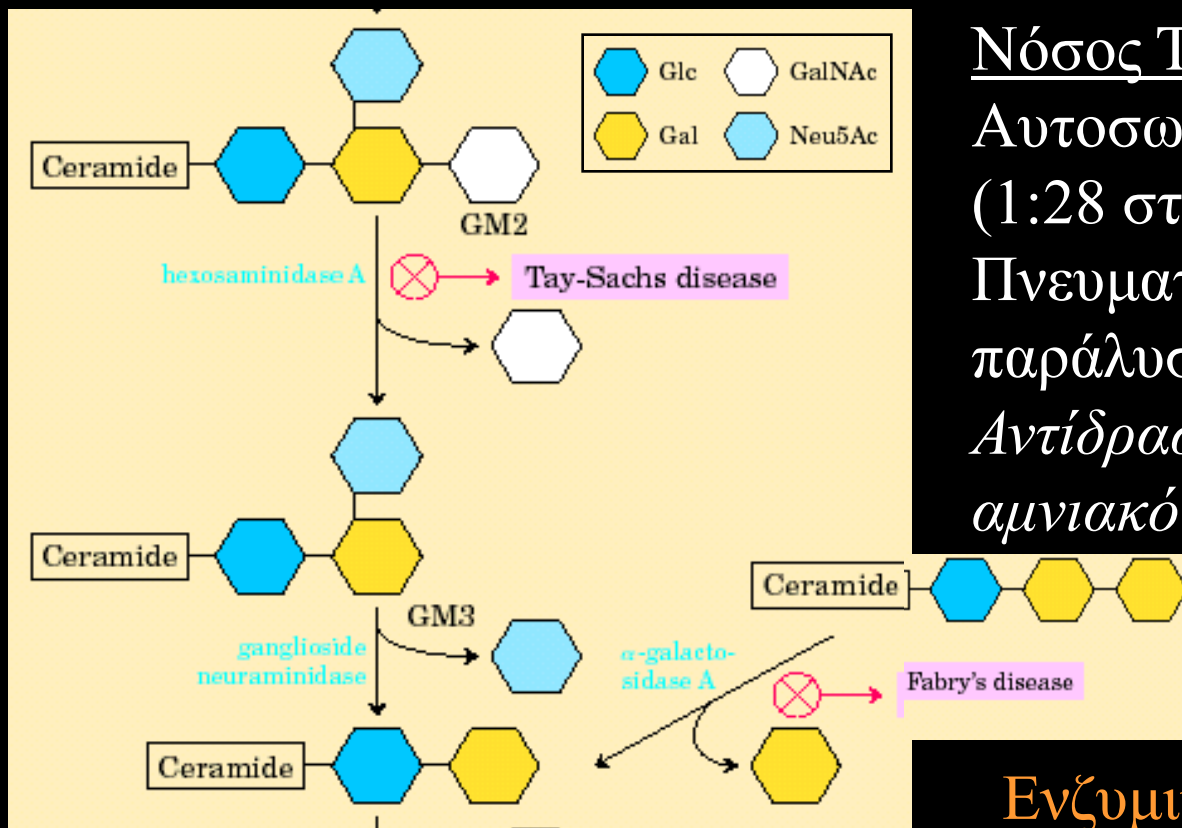
Ρόλος στην απόπτωση?

Υπεύθυνο: γονίδιο τρανσφεράσης



Λυσοσωματικά νοσήματα: Σφιγγολιπιδώσεις

συσσώρευση σφιγγολιπιδίων στα λυσοσώματα μακροφάγων ΔΕΣ
έλλειψη κυρίως υδρολασών



Νόσος Tay-Sachs:

Αυτοσωματικό υπολειπόμενο
(1:28 στους Εβραίους)

Πνευματική καθυστέρηση,
παράλυση, τύφλωση, θάνατος
*Αντίδραση εξοζαμινιδάσης στο
αμνιακό υγρό ή DNA ανάλυση*

Νόσος Fabry:

X-φυλοσύνδετο

Ενζυμική υποκατάσταση
γαλακτοζιδάσης

Στη νόσο Gaucher: ενζυμική υποκατάσταση γλυκοκερεβροζιδάσης
Αναιμία, θρομβοπενία, ηπατοσπληνομεγαλία, οστικός πόνος



Respiratory Distress Syndrome (RDS)

Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας

Συνήθως σε πρόωρα νεογνά

Σημαντικός ο ρόλος της διπαλμιτύλο-λεκιθίνης ως επιφανειοδραστικού παράγοντα των πνευμόνων

Παραγωγή μεταξύ 28ης-32ης εβδομάδας κύησης

Μη παραγωγή: ατελεκτασία και κατάρρευση βρογχιολίων

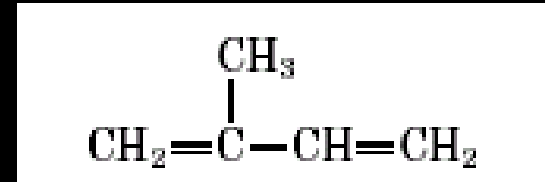
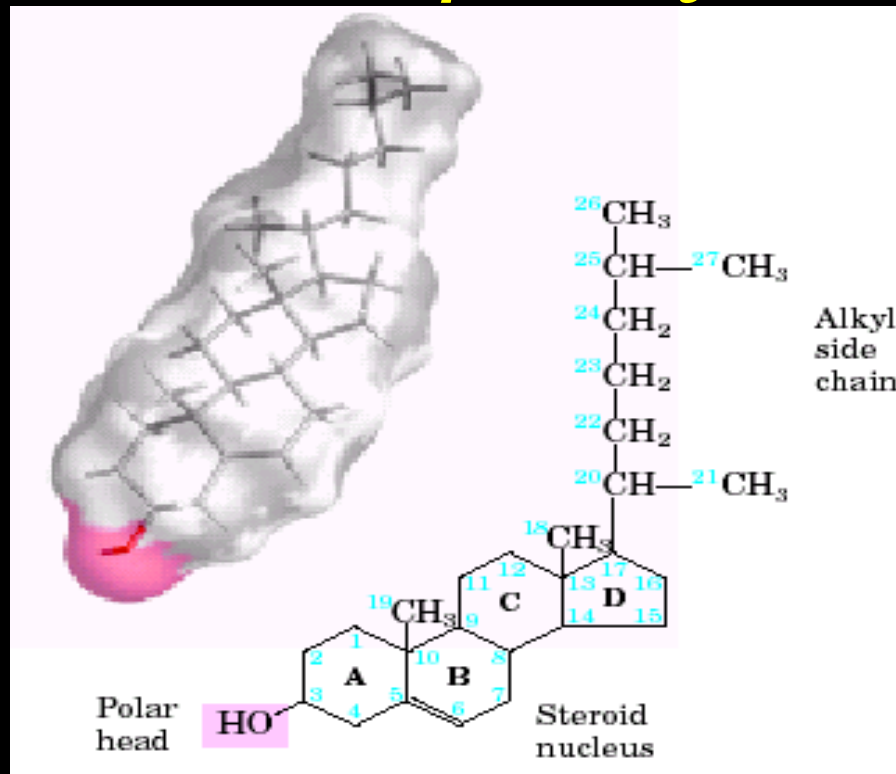
Έλεγχος στο αμνιακό υγρό του λόγου L/S (λεκιθίνης/σφιγγομυελίνης)
(φ.τ. >2)

Θεραπευτική προσέγγιση στη μητέρα με κορτικοστεροειδή ή στο νεογέννητο με μίγμα λεκιθίνης-δεκαεξανόλης-τυλοξαπόλης



Στερόλες

4 δακτύλιοι
(6+6+6+5)



Παράγωγα ισοπρενίου

**Δεν υπάρχει στα
βακτήρια**

*(εργοστερόλη: μύκητες,
Σιτοστερόλη +καμπεστερόλη+
στιγμαστερόλη: φυτοστερόλες
στα φυτά)*

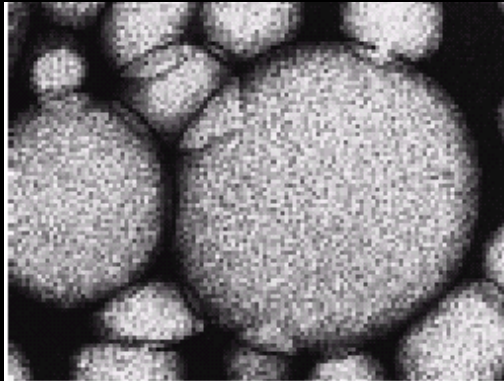
Χοληστερόλη (Cholesterol)

Εστέρες χοληστερόλης στο ήπαρ (δράση ενζύμου ACAT)

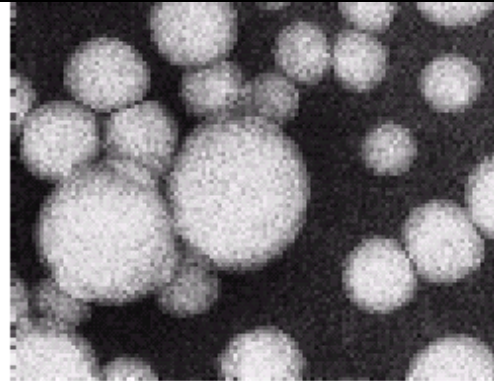
Σημαντικός ρόλος στη μεμβράνη

Είδη λιποπρωτεϊνών

75-1000 μ
Χυλομικρά



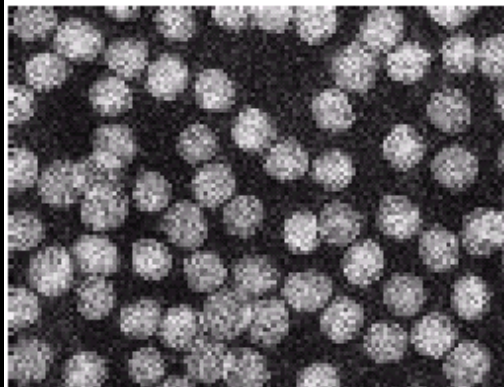
Chylomicrons (×60,000)



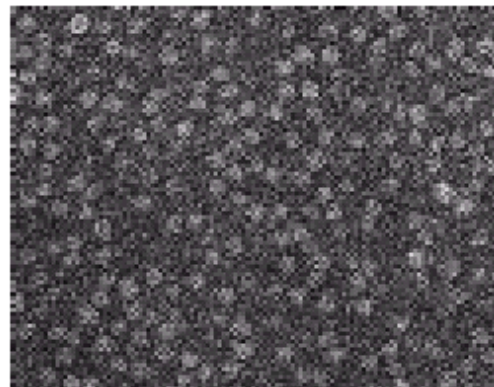
VLDL (×180,000)

30-50 μ
VLDL

20-22 μ
**LDL (Low
Density
Lipoprotein)**
«κακή
χοληστερόλη»



LDL (×180,000)



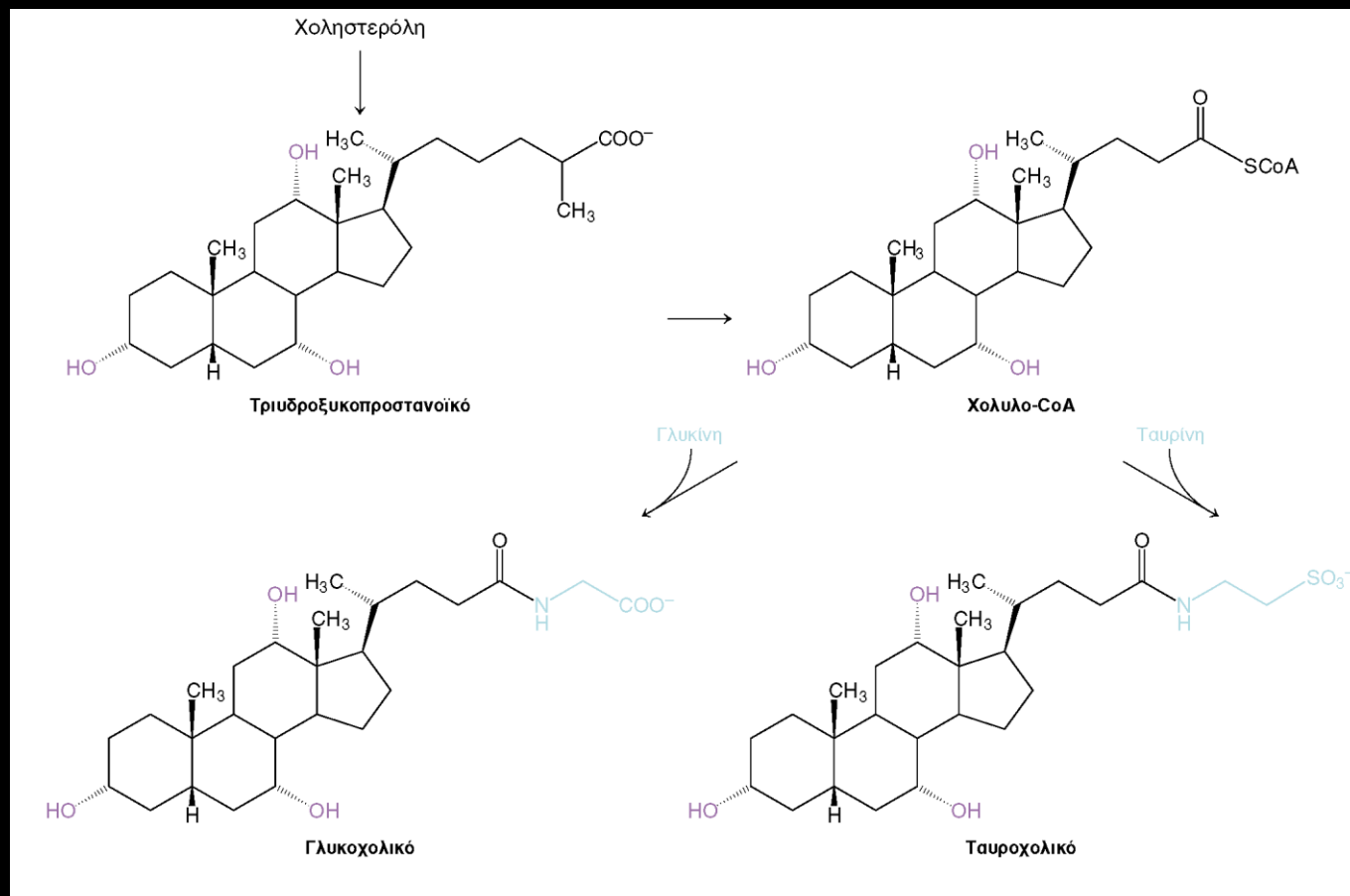
HDL (×180,000)

7,5-10 μ
**HDL (High
Density
Lipoprotein)**
«καλή
χοληστερόλη»

Συσχέτιση λιπιδίων (Chol/Trig) και λιποπρωτεϊνών με
αθηρωμάτωση και καρδιαγγειακά νοσήματα



Χολικά οξέα/άλατα



Χολικό
χηνοδεοξυχολικό

cis

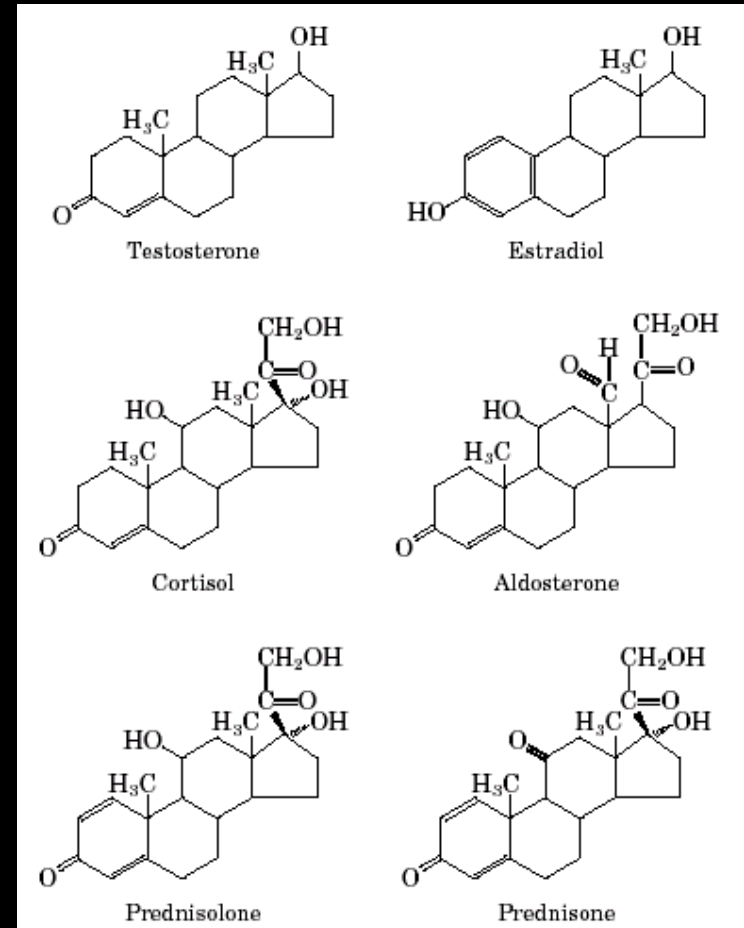
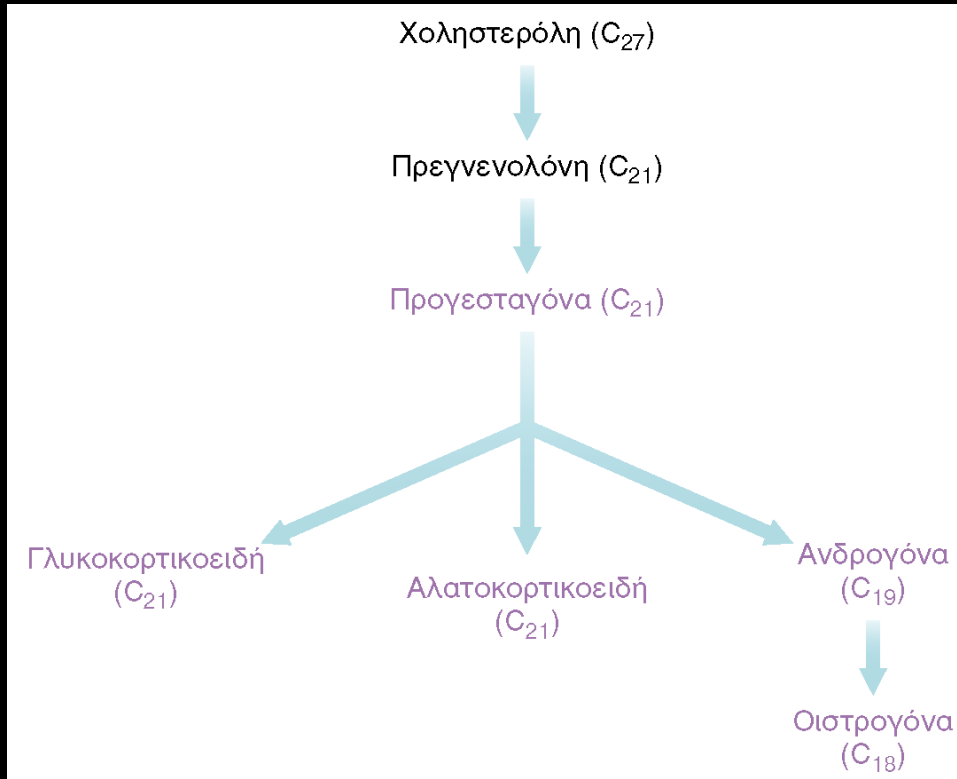
Σύνθεση στο ήπαρ και σύζευξη με γλυκίνη ή ταυρίνη, έκκριση / αποθήκευση στη χοληδόχο κύστη, δευτερογενή τροποποίηση στο έντερο

Εντεροηπατική κυκλοφορία:

επαναρρόφηση >95% στη πυλαία φλέβα (ασύζευκτα)



Στεροειδείς ορμόνες

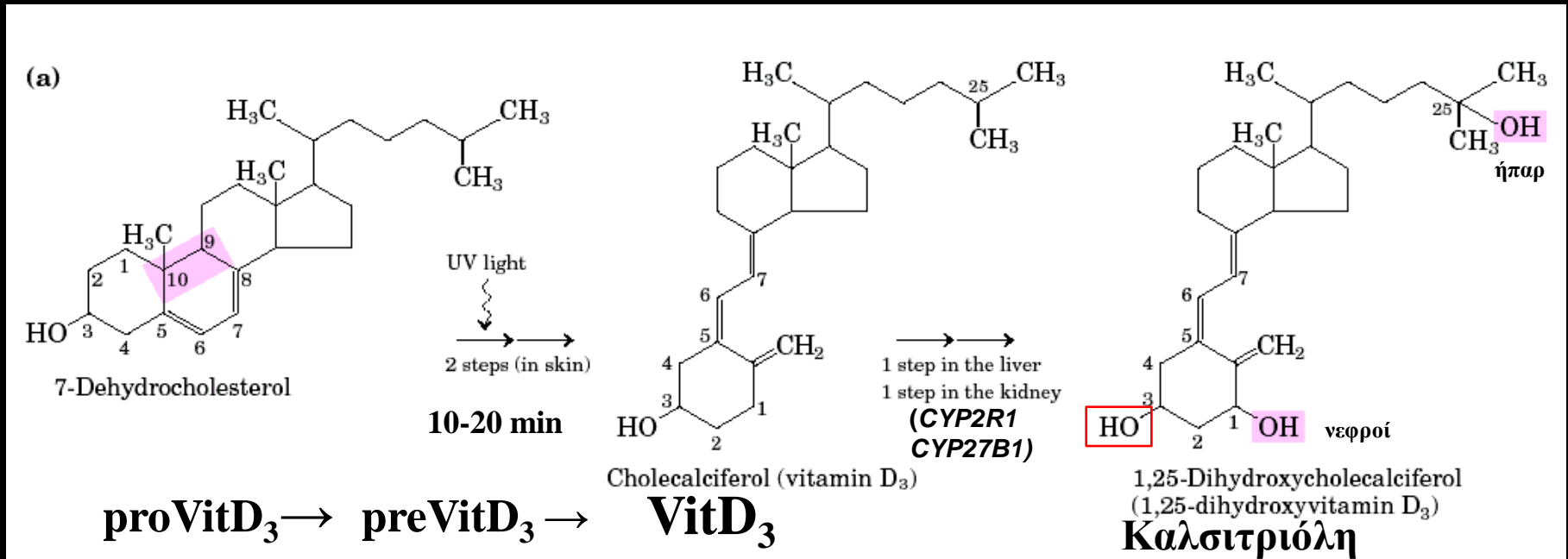


Συνθετικά →

Χωρίς αλκυλομάδα, οξειδωμένες μορφές της χοληστερόλης → πιο πολικές
Δραστικές σε χαμηλές C (nM), σε πυρηνικούς υποδοχείς



Βιταμίνη D



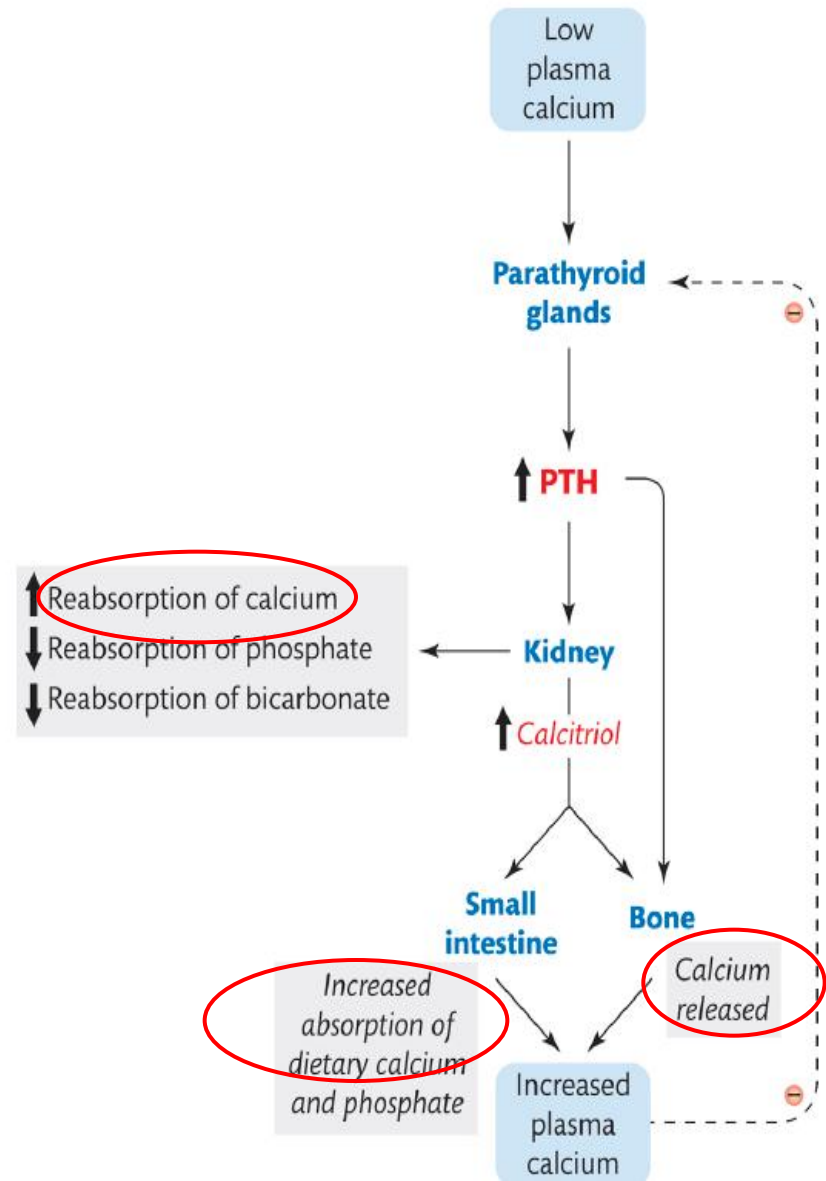
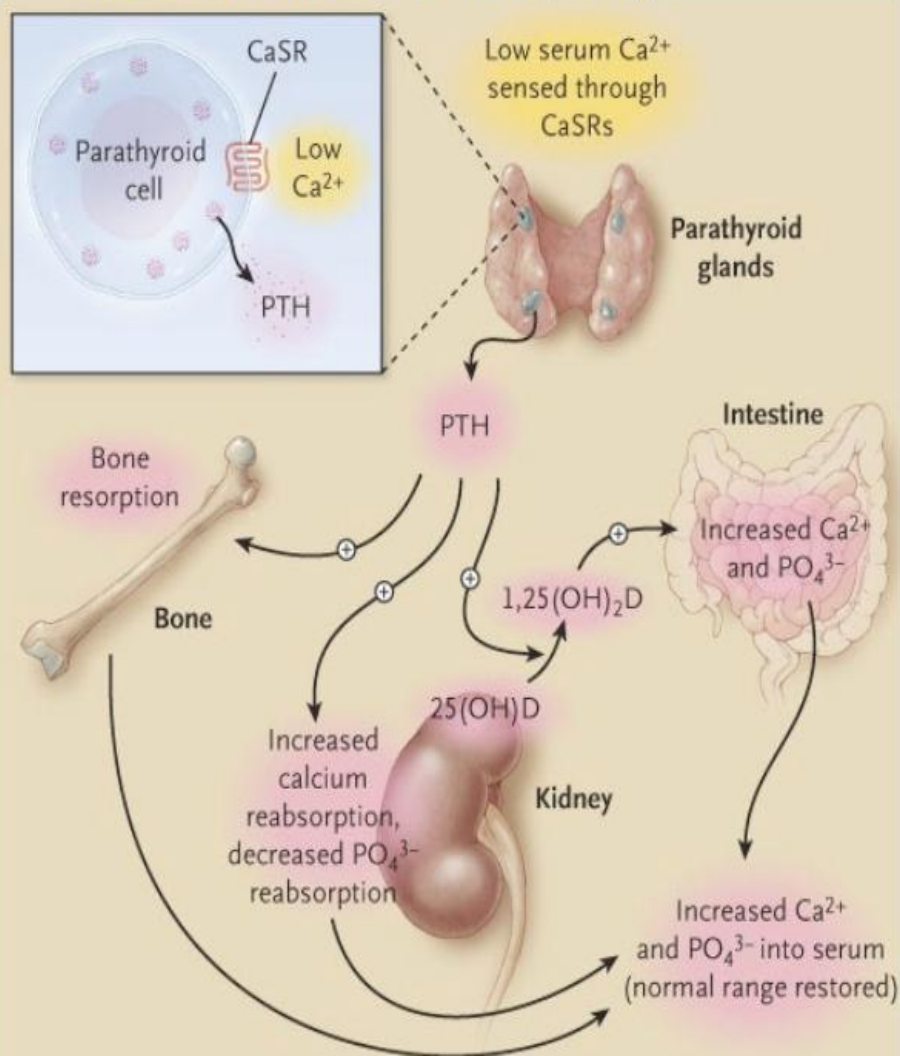
1,25 (OH)₂-D₃: **Ορμόνη** που δεσμεύεται σε πυρηνικούς υποδοχείς με ρόλο:
α) στη ρύθμιση των επιπέδων Ca²⁺ στο αίμα μέσω δράσεων στα νεφρά και τα οστά και
β) στη πρόσληψη ασβεστίου στο έντερο (επάγει calbindin)

Πρόληψη **ραχίτιδας** (παιδιά) και **οστεομαλάκυνσης** (ενήλικες)
Αγωγή: μουρουνέλαιο, ενισχυμένα τρόφιμα με proVitD₂

Ρύθμιση ασβεστίου μέσω PTH και VitD

Parathyroid Hormone (PTH)

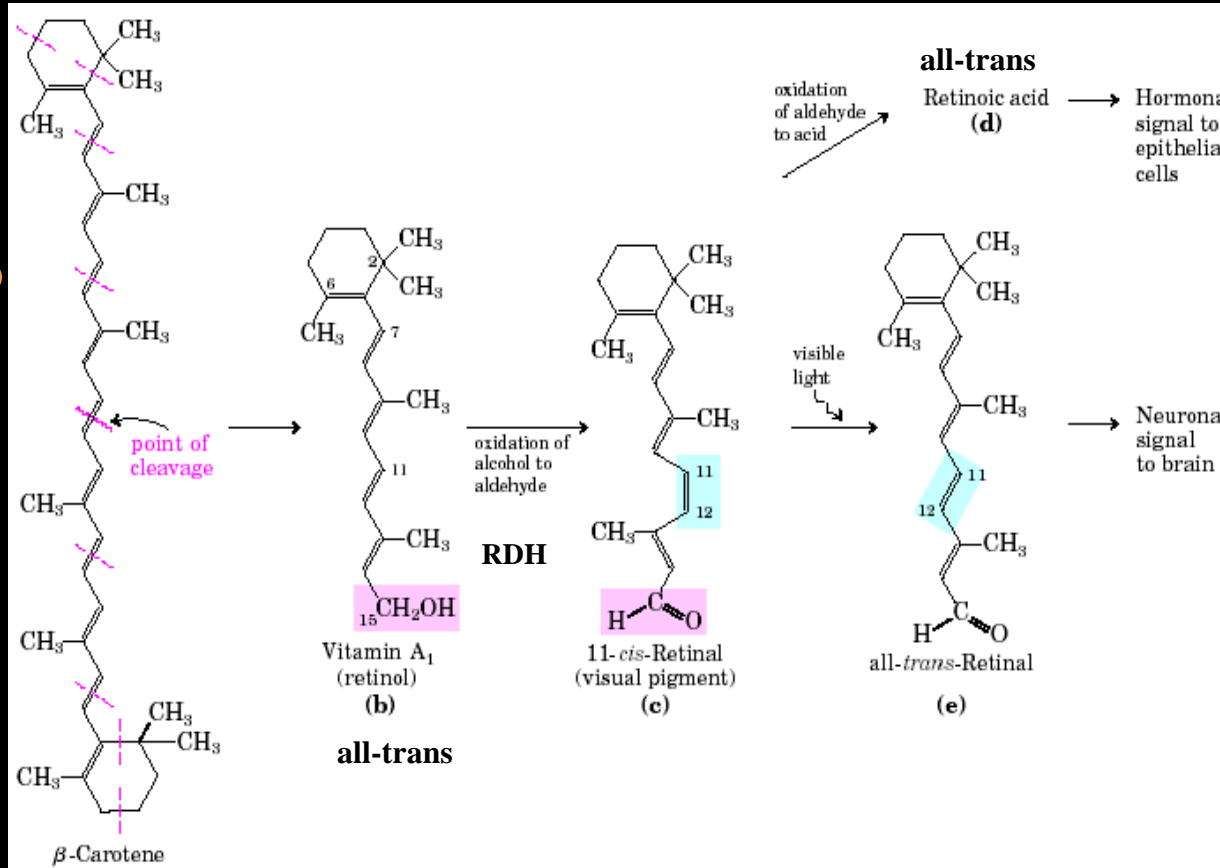
Παραθορμόνη





Βιταμίνη Α

λυκοπένιο



Δέρμα

Επίδραση ρετινοϊκού σε πυρηνικούς ορμονικούς υποδοχείς RAR/RXR/PPAR (ακμή και ρυτίδες)

Διάσπαση καροτενίου με διοξυγονάση (στο έντερο)

Με τρεις μορφές: αλκοόλη, αλδεΐδη, οξύ

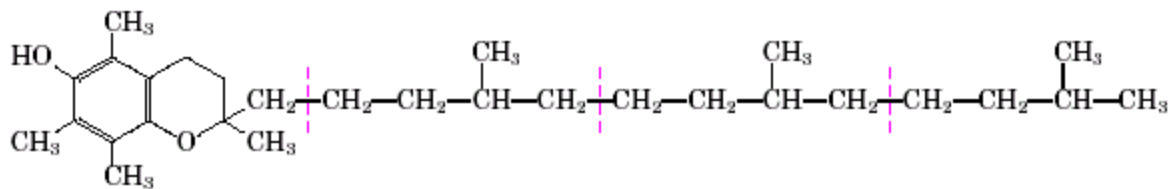
Σύνδεση ρετινάλης με οψίνη → ροδοψίνη

Ανεπάρκεια βιταμίνης Α: ξηροδερμία, νυχταλωπία, ξηροφθαλμία



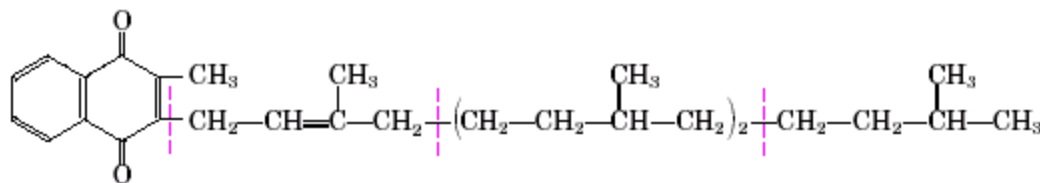
Βιταμίνες Ε και Κ

Vit E (τοκοφερόλη)
αντιοξειδωτική



Vit K: ρόλος στη
πήξη του αίματος

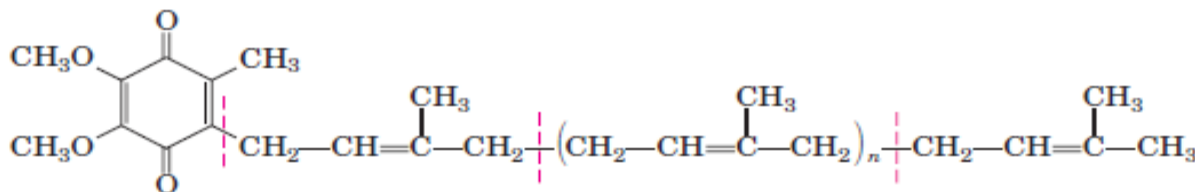
*Χορήγηση στα νεογνά
(ΗΠΑ)*



Ανταγωνιστής Vit K: βαρφαρίνη

Ουβικινόνη (CoQ)

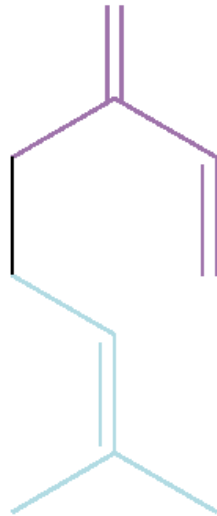
Στη μεταφορά e⁻ στην αναπνευστική αλυσίδα



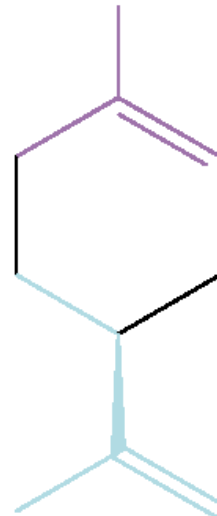
Τερπένια

Πτητικές ενώσεις που «τέρπουν» με το χρώμα ή την οσμή τους

Από
συμπύκνωση
δύο μονάδων
ισοπρενίου:

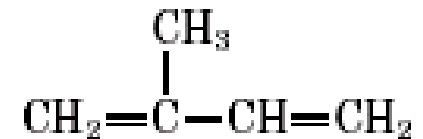


Μυρκένιο
(φύλλα δάφνης)



Λεμονένιο
(λάδι λεμονιού)
(κυκλικό)

Ισοπρένιο:



Αλκοολούχα παράγωγα: Γερανιόλη, μενθόλη

Δεσμεύονται σε 7TM υποδοχείς γεύσης ή οσμής

Ενδοκυττάρια σηματοδότηση

PI → 4,5 P-Φωσφατιδύλο-inositolόλη (**PIP₂**)

(στη κυτοσολική πλευρά της κυτταροπλασματικής μεμβράνης)

μετά από ορμονικό σήμα

Φωσφολιπάση C

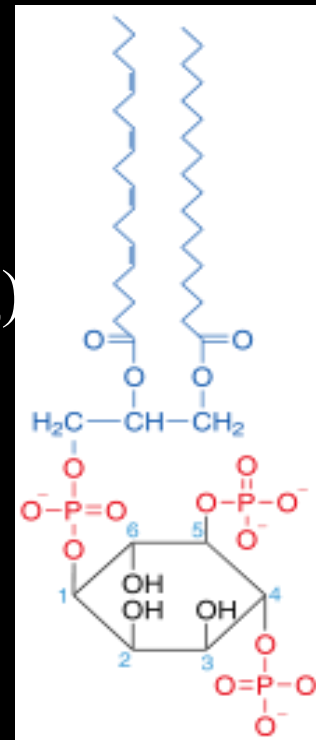
Ινοσιτόλη 1,4,5 P (**IP₃**)
υδατοδιαλυτή

Δι-άκυλο-γλυκερόλη (**DAG**)
μεμβρανική

Απελευθέρωση Ca⁺²



Ενεργοποίηση
πρωτεϊνικής κινάσης C





Κλινική σημασία εικοσανοειδών

Δεν αποθηκεύονται

Αυτοκρινής και παρακρινής δράση σε υποδοχείς 7TM (πολύ μικρό $t_{1/2}$)

Προσταγλανδίνες (αρχικά νόμιζαν ότι εκκρίνονται από τον προστάτη):

- μεσολαβητές φλεγμονής (ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωρίαση κ.λπ.)
- ρυθμίζουν τη θερμοκρασία σώματος (πυρετός) και τον πόνο
- συστολή λείων μυϊκών κυττάρων της μήτρας κατά τον τοκετό
- αγγειοδιασταλτικές ή αγγειοσυσπαστικές: ρύθμιση πίεσης αίματος
- επάγουν τον ύπνο
- μεταφορά σιδήρου

PGA-I, E (ether-soluble), **F** (phosphate buffer-soluble)

1,2,3 : αριθμός διπλών δεσμών

α, β: διαμόρφωση

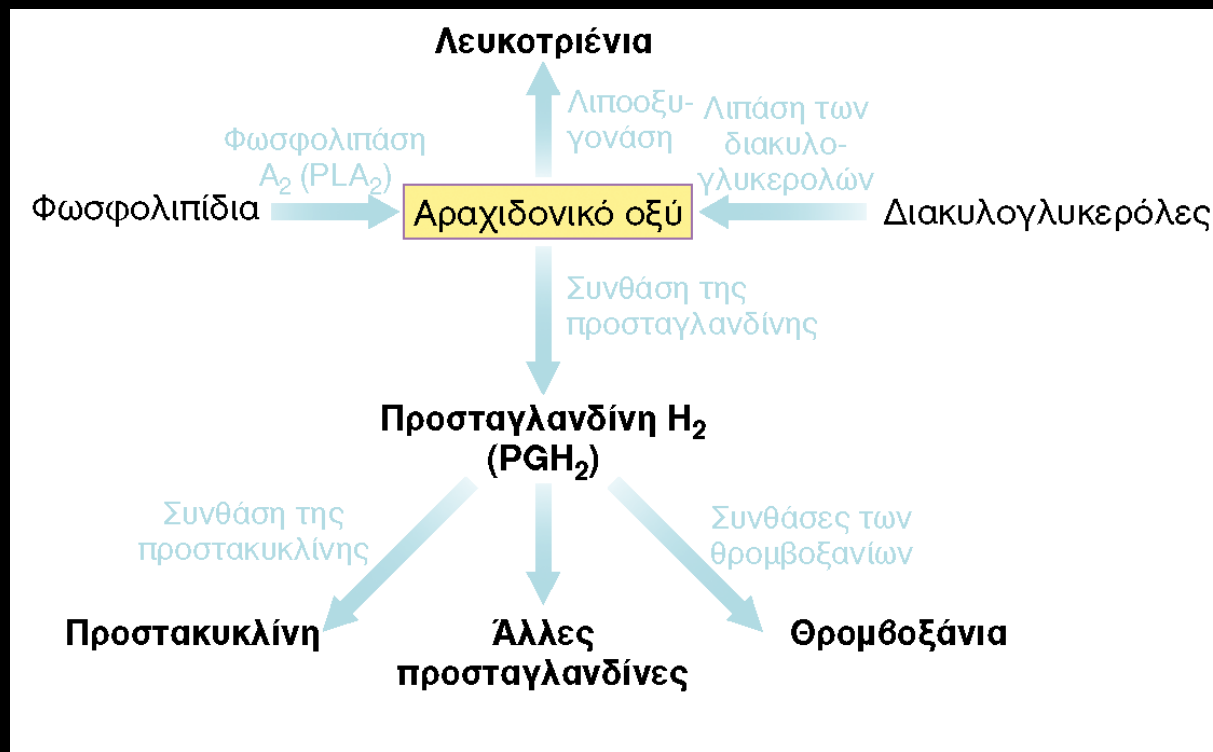
Ιασμονικό (ανάλογο της προσταγλανδίνης στα φυτά)

Εικοσανοειδή (C₂₀)

Προστανοειδή (Προσταγλανδίνες και θρομβοξάνες)

Εικοσιτετραενοϊκά υδροξυπερόξυ- ή υδρόξυ- (HPETE ή HETE)

Επόξυεικοσιτριενοϊκά οξέα (EET), Λευκοτριένια (LT), Λιποξίνες (LX)



Άλλες
σειρές C₂₀
παράγονται
από EPA

Απαραίτητη η λήψη λινελαϊκού (~10 g/d) και α-λινολενικού (~2 g/d) για τη σύνθεση αραχιδονικού και EPA!

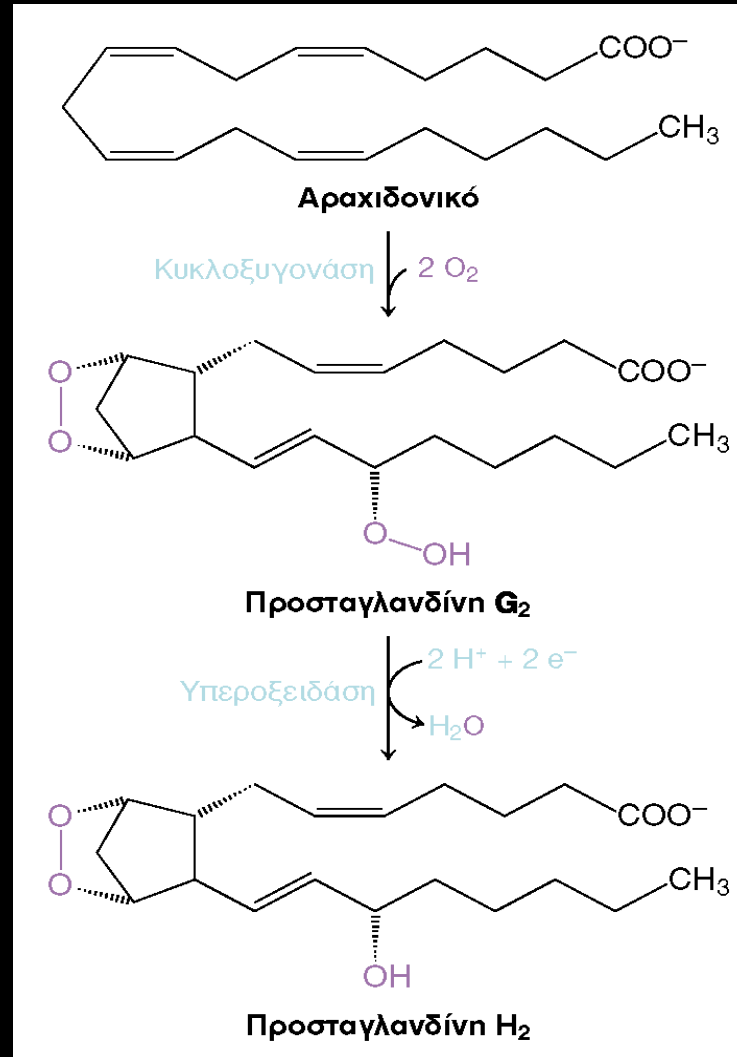


Αναστολή συνθάσης προσταγλανδίνης

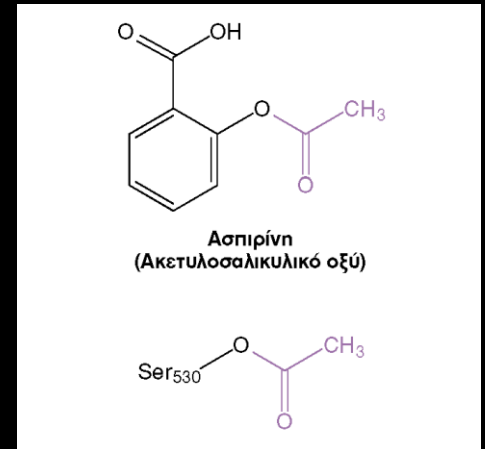
Δύο δράσεις:
Κυκλοξυγονάση
Υπεροξειδάση

Δύο ισοένζυμα
κυκλοξυγονάσης:
COX-1
COX-2

COX-1 παράγει
προσταγλανδίνες
που ρυθμίζουν την
έκκριση βλέννης
στο στομάχι



Αναστολή
κυκλοξυγονάσης
(COX) με ασπιρίνη

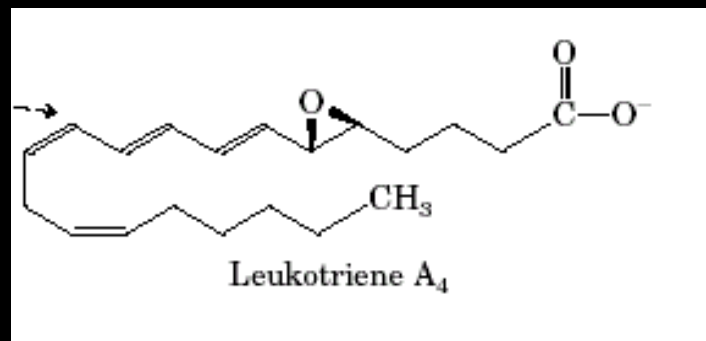
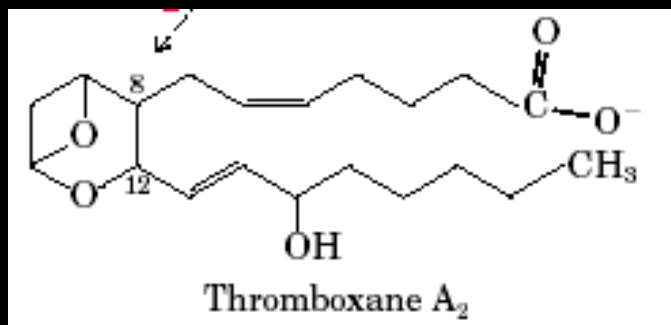


ή ιβουπροφαίνη
ή ακεταμινοφαίνη
ή μεφαιναμικό
ή εκλεκτικούς
αναστολείς της
COX-2 π.χ. Vioxx

Θρομβοξάνες:

(με δακτύλιο οξανίου)

Παράγονται από τα αιμοπετάλια και ρυθμίζουν την ενεργοποίηση τους και τη παραγωγή θρόμβου (αναστολή TxA_2 με ασπιρίνη)



Λευκοτριένια

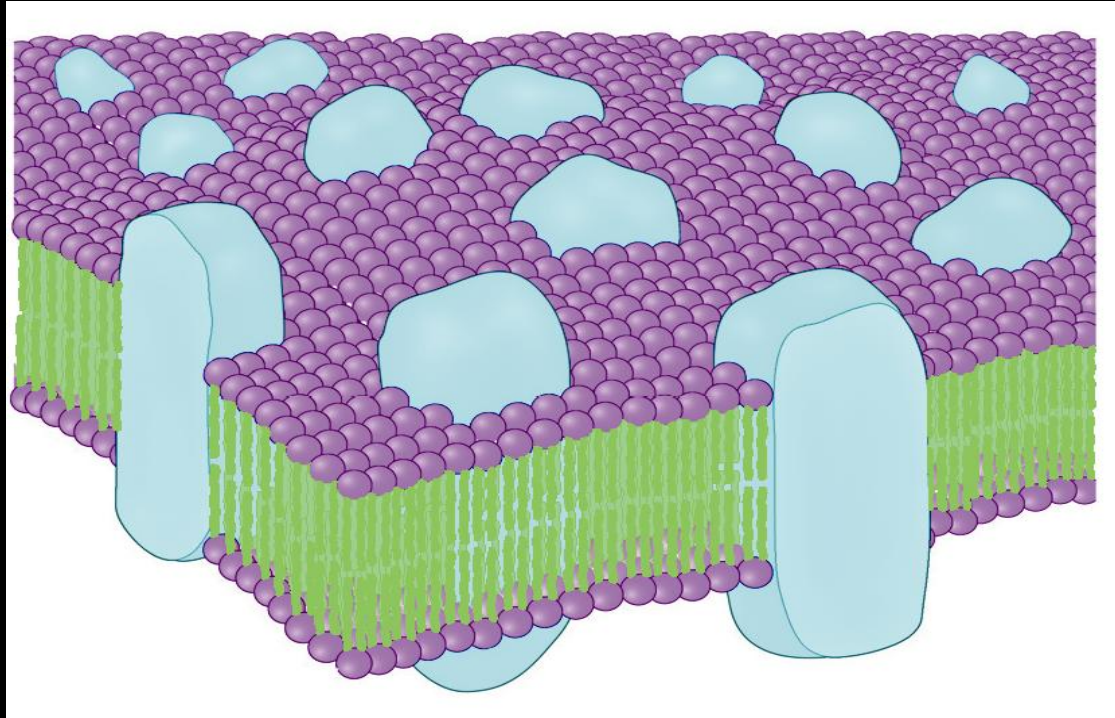
(παράγονται από τα λευκά κύτταρα-3 διπλοί συζευγμένοι δεσμοί):

Δράση λιποξυγονάσης στο αραχιδονικό

Μεσολαβητές κατά την αλλεργία, το αναφυλακτικό σοκ και την ασθματική κρίση

Αναστολή φωσφολιπάσης A_2 με κορτικοστεροειδή

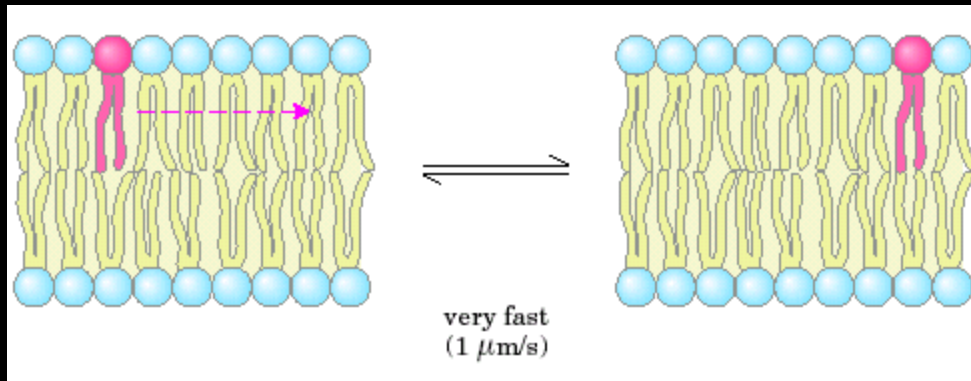
Κυτταρικές μεμβράνες Μοντέλο ρευστού μωσαϊκού



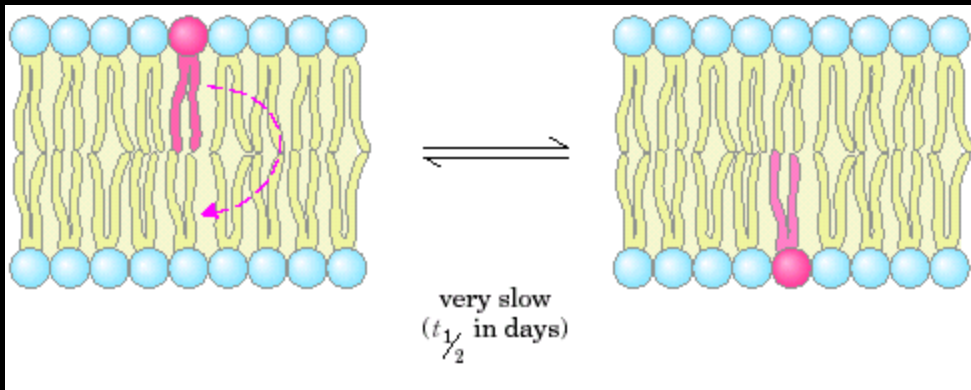
Singer and Nicholson (1972) Science, 175, 723

Πάχος 60-100 Å, ασύμμετρες, ηλεκτρικά πολωμένες

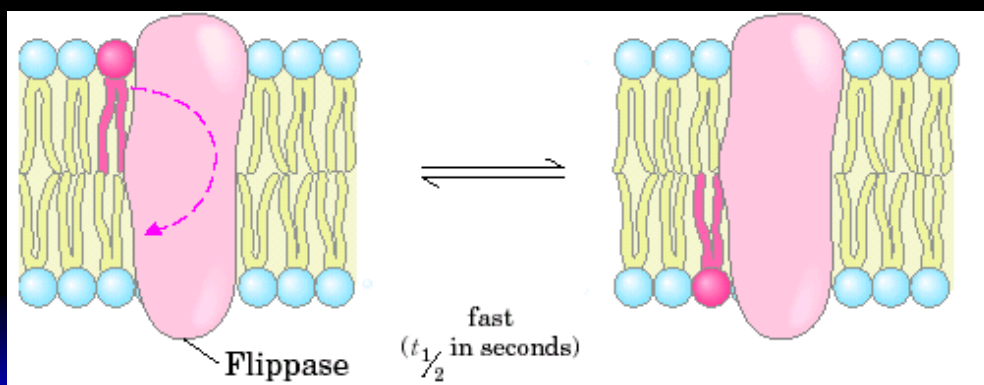
Κίνηση λιπιδίων στις μεμβράνες



Πλευρική διάχυση
(πολύ γρήγορη)



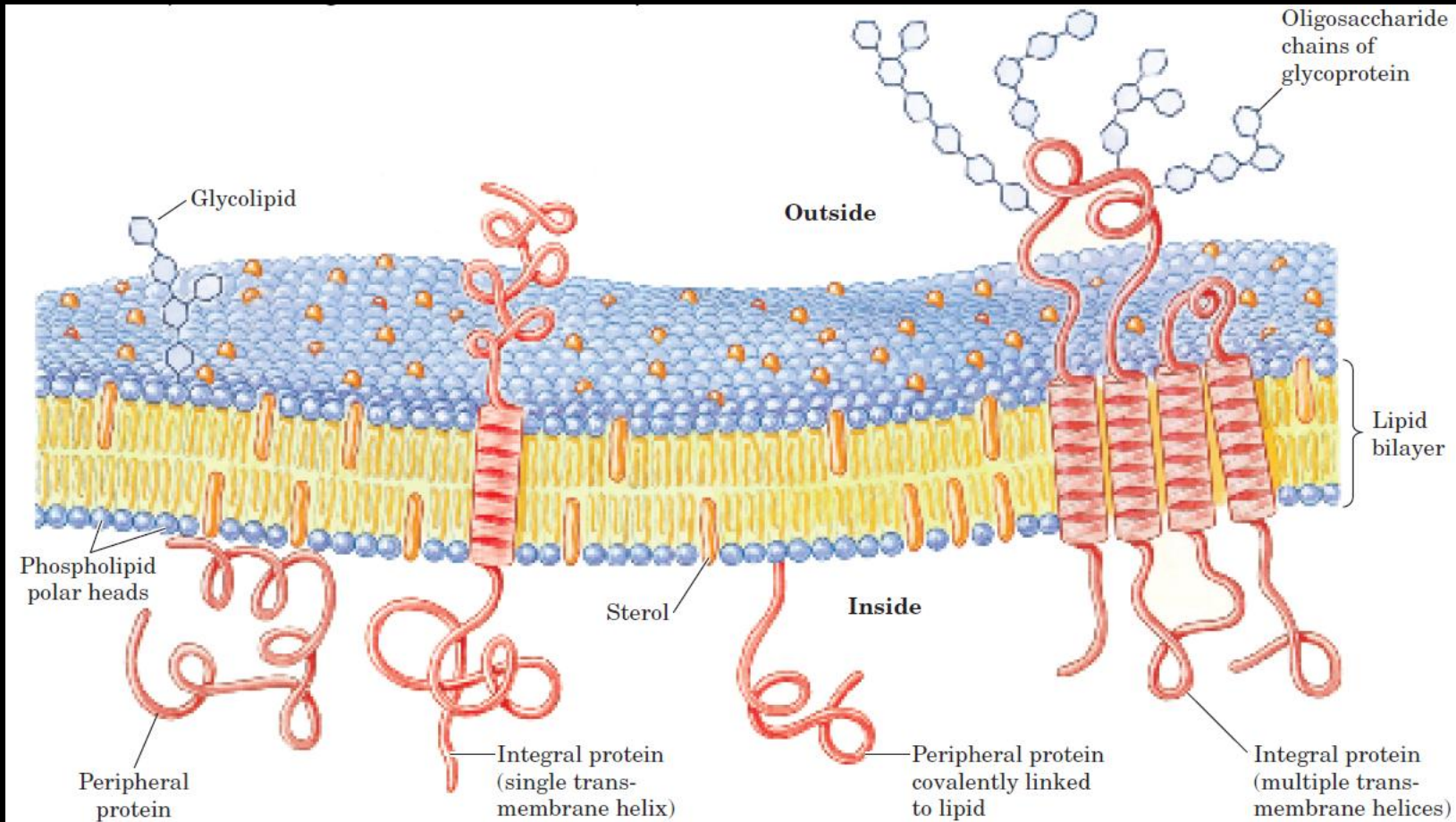
Εγκάρσια διάχυση
(πολύ αργή)



Παρουσία φλιππάσης
(γρήγορη)

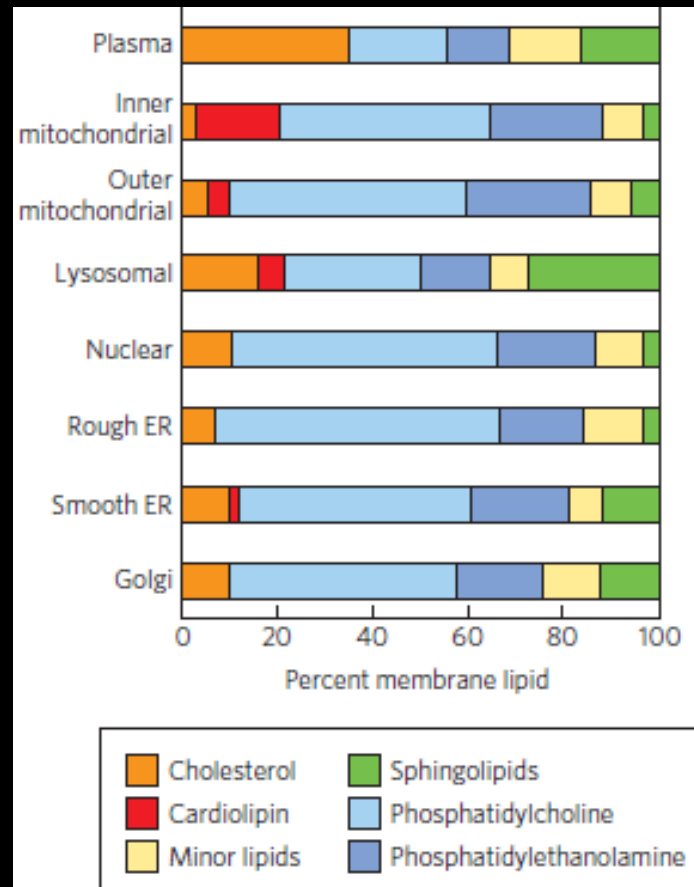
Με φλοππάση η αντίστροφη κίνηση

Σύσταση μεμβρανών



Πιο μεγάλη περιεκτικότητα σε **λιπίδια**: Έλυτρο μυελίνης
Πιο μεγάλη περιεκτικότητα σε **πρωτεΐνες**: Κυτταροπλασματική
μεμβράνη βακτηρίων, μεμβράνες μιτοχονδρίων, χλωροπλαστών
Υδατάνθρακες: γλυκολιπίδια, γλυκοπρωτεΐνες

Κατανομή πολικών λιπιδίων /στερολών σε μεμβράνες

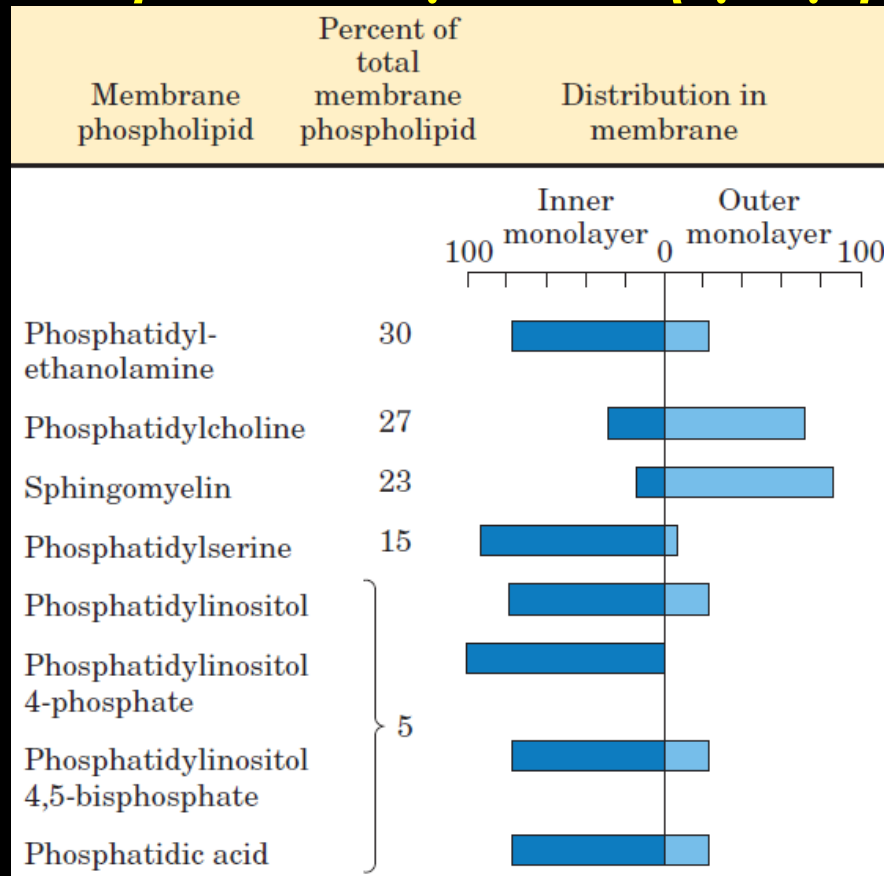


Χοληστερόλη (ελεύθερη): στην κυτταροπλασματική μεμβράνη (έως 25%)

Καρδιολιπίνη: στην εσωτερική μιτοχονδριακή

Σφιγγολιπίδια (φωσφο/γλυκο): στην κυτταροπλασματική μεμβράνη (ιδιαίτερη στην εξωτερική μεριά) και στη λυσοσωματική μεμβράνη

Ασυμμετρία φωσφολιπιδίων στην κυτταροπλασματική μεμβράνη



Εξωτερική μεριά: κυρίως φωσφατιδύλο-χολίνη + σφιγγομυελίνη

Εσωτερική μεριά: κυρίως φωσφατιδύλο-σερίνη/αιθανολαμίνη
(+ ελάχιστο PI, PIP, PIP₂)

Μετακίνηση flip-flop σε ειδικές καταστάσεις

Σύσταση μεμβράνης σε λιπαρά οξέα (με αλλαγή T)

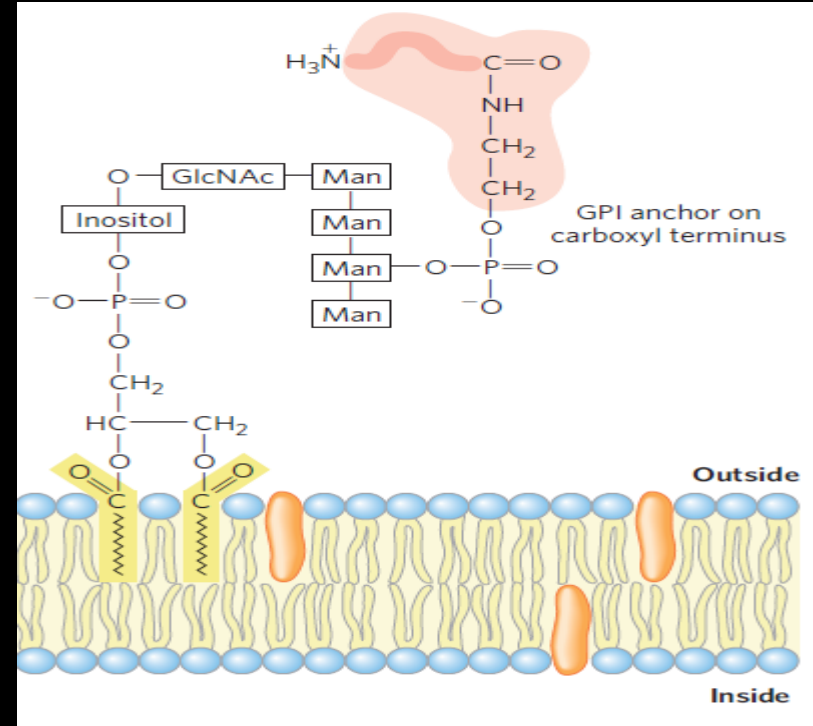
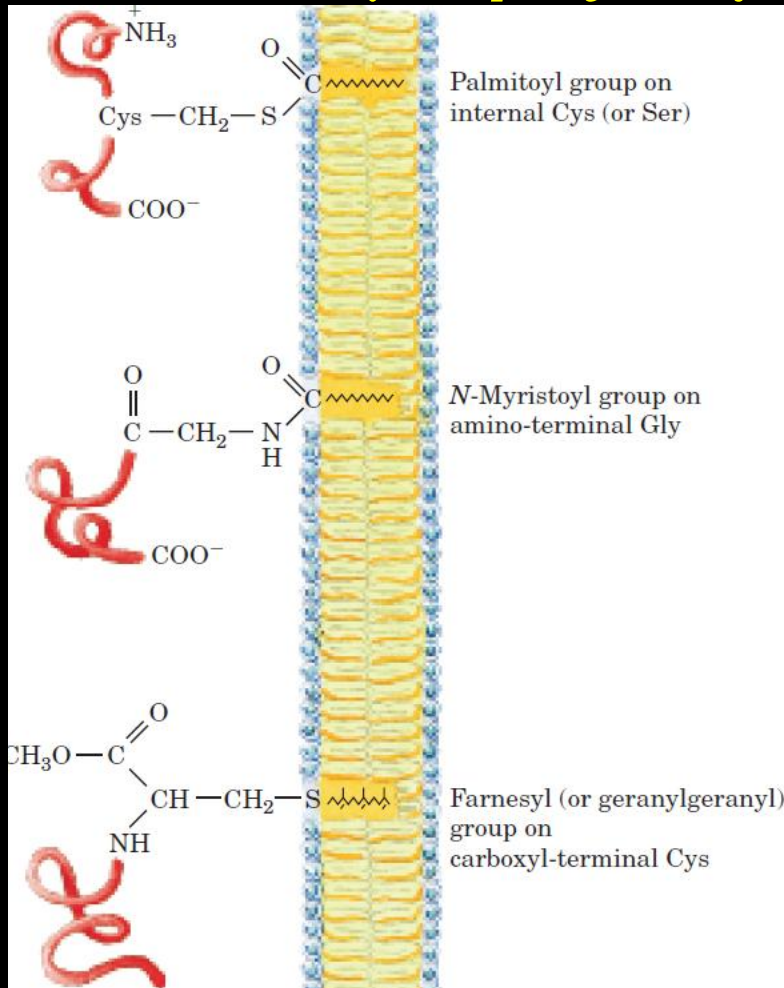
	Percentage of total fatty acids*			
	10 °C	20 °C	30 °C	40 °C
Myristic acid (14:0)	4	4	4	8
Palmitic acid (16:0)	18	25	29	48
Palmitoleic acid (16:1)	26	24	23	9
Oleic acid (18:1)	38	34	30	12

Διατήρηση περίπου του ίδιου βαθμού ρευστότητας μεμβράνης:

Σε χαμηλή θερμοκρασία: περισσότερα ακόρεστα

Σε υψηλή θερμοκρασία: περισσότερα κορεσμένα

Λιπίδια-άγκυρες σε μεμβρανικές πρωτεΐνες



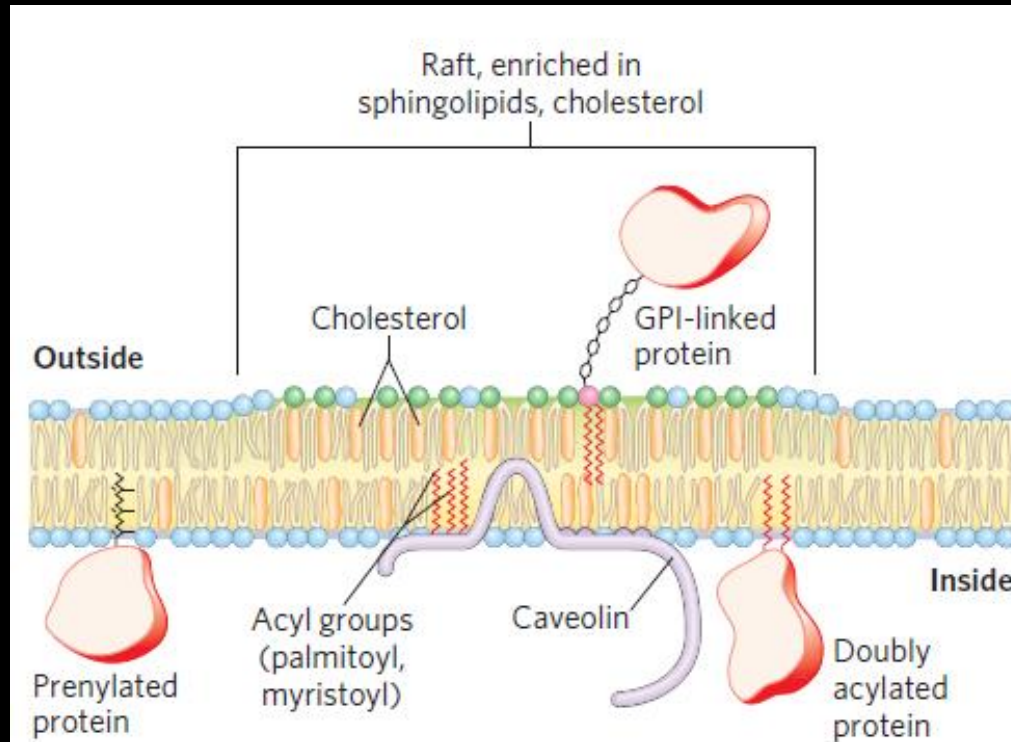
Άγκυρα GPI μόνο στην εξωτερική πλευρά της μεμβράνης (γλυκοζυλιωμένη φωσφατιδύλο-ϊνοσιτόλη)

⁺NH₃
Inside

Outside

Προσκόλληση ειδικού λιπιδίου κατευθύνει σωστά την αγκυροβόληση πρωτεΐνης στη μεμβράνη

Μικροπεριοχές μεμβρανών



Membrane Rafts
«σχεδίες»

Χοληστερόλη + σφιγγολιπίδια (με ανώτερα κορεσμένα λιπαρά)
συσσωρεύονται πρωτεΐνες με λιπίδια-άγκυρες GPI,
Αφαίρεση χοληστερόλης καταστρέφει τη σχεδία!
Αλληλεπίδραση υποδοχέων και πρωτεϊνών με σηματοδοτικό ρόλο
Π.χ. EGFR, PDGF, β-αδρενεργικός υποδοχέας + G

«Κοιλώματα» Μεμβρανών Caveola

(ειδικά Rafts με πολλή καβεολίνη)

Πρωτεΐνη Καβεολίνη
διμερές
με 3 παλμιτικά-άγκυρες

Προσθέτει χοληστερόλη
(8 μόρια Chol ανά διμερές)
Membrane-trafficking
Signal-transduction

