

## Biosynthetic route to alkyl ether phospholipids:

(1)

- 1-acyldihydroxyacetone phosphate 的 acyl group 被 alkyl group 取代 → 1-alkyldihydroxyactone phosphate

- Alkyl group 來源: acyl-CoA  $\xrightarrow{2\text{NADPH (reduction)}}$  saturated fatty alcohol → 提供 alkyl group

(2)

- 1-alkyldihydroxyactone phosphate 的 C2 從 keto 還原成 hydroxyl → 1-alkylglycerol-3-phosphate

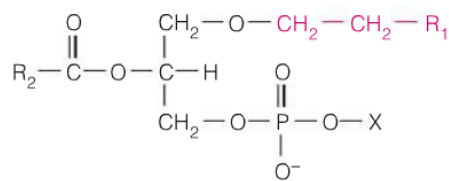
(3)

- 1-alkylglycerol-3-phosphate 的 C2 被醢化(acylation) → 1-alkyl-2-acylglycerol-3-phosphate

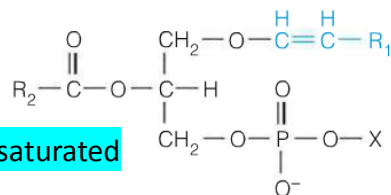
## Plasmalogen 的合成:

glyceryl ethers  $\xrightarrow{\text{desaturation of alkyl group at sn-1}}$

plasmalogen



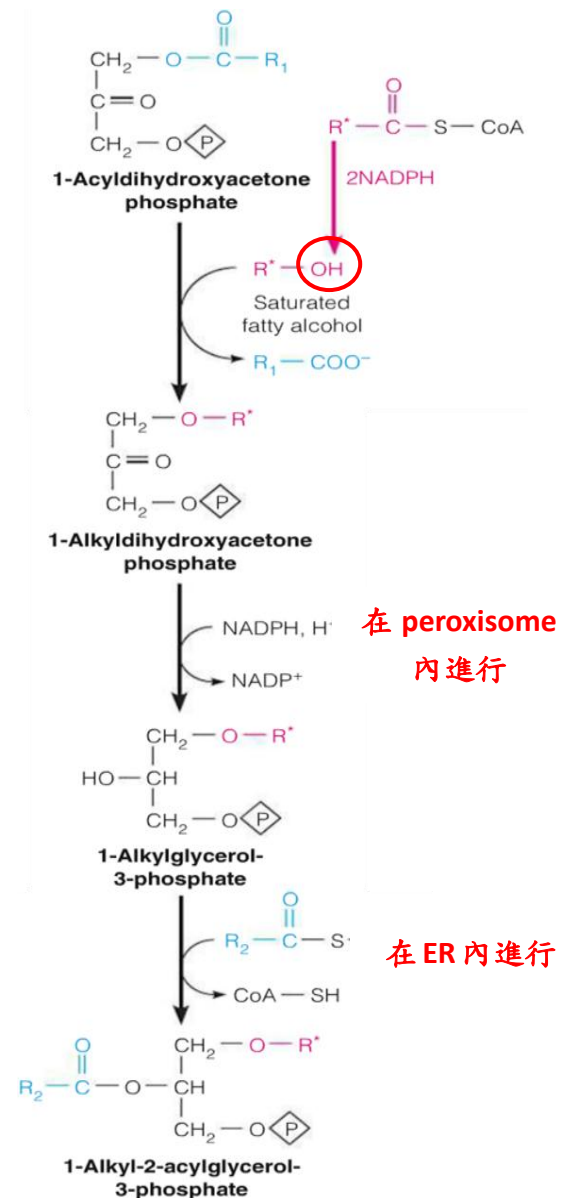
Phospholipid with an alkyl ether at position *sn*-1



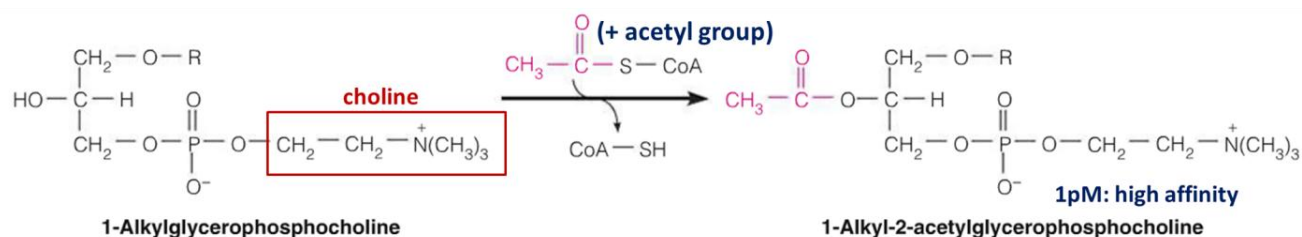
C1: unsaturated

Phospholipid with an alkenyl ether at position *sn*-1 (Plasmalogen)

- (1) 心臟與腦有 50% 由之組成
- (2) Protect against oxidative damage
- (3) Source of DHA



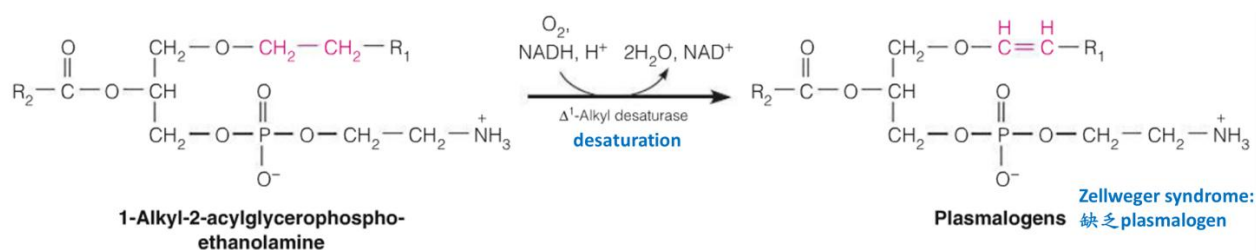
### 1-alkyl-2-acetylglycerophosphocoline 的合成：



(1) Platelet-activating factor 有 1-alkyl-2-acetylglycerophosphocoline 的構造

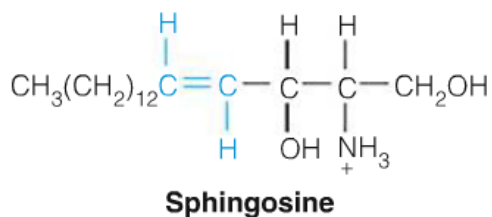
(2) 低濃度(例如 1pM)就可以引起很多作用 → high affinity

### Plasmalogen 的合成：從 glyceryl ether 開始

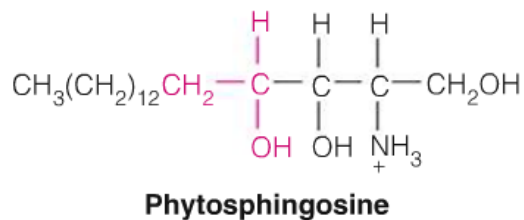


### Sphingolipids

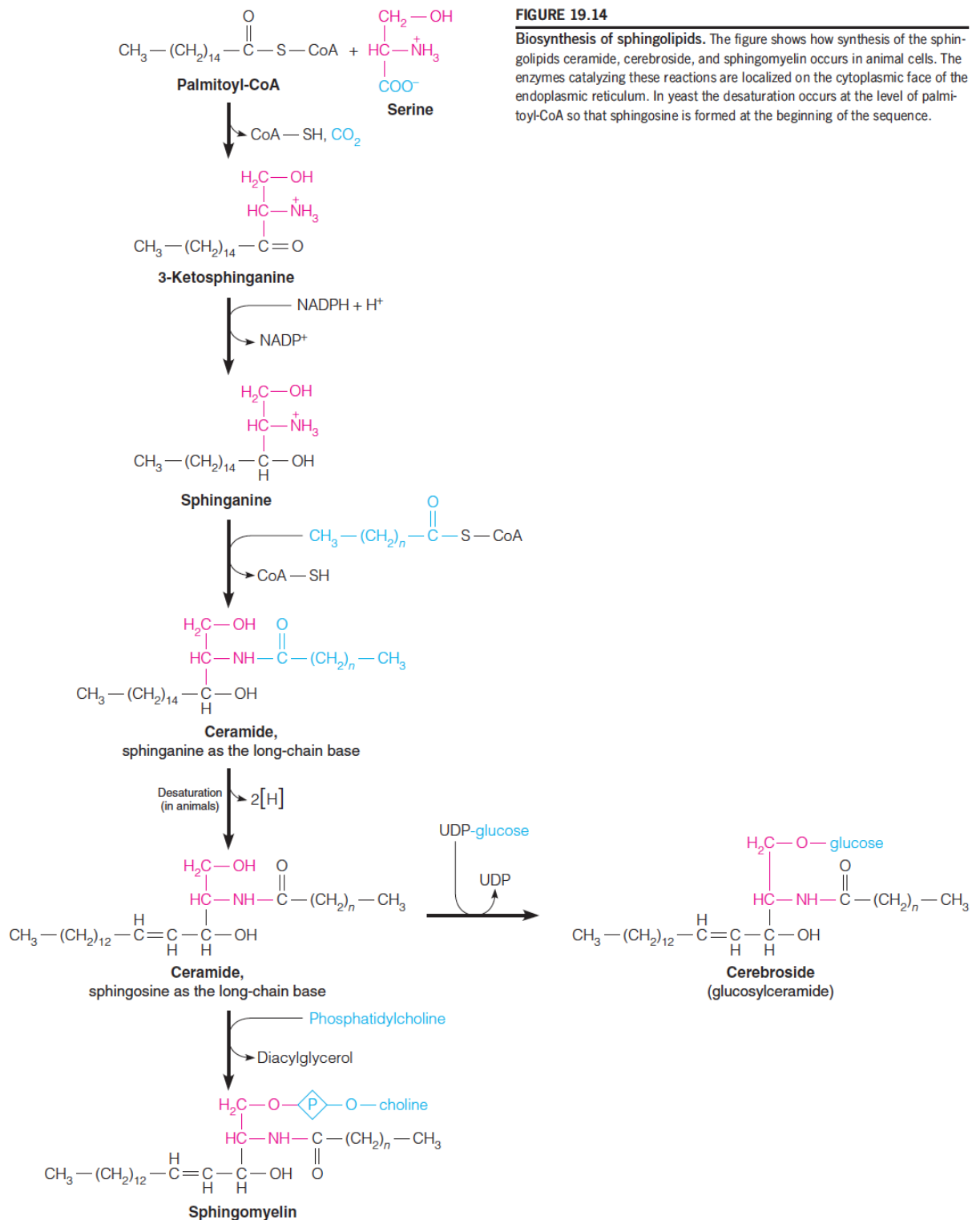
(1) sphingolipids 是 sphingosine 的衍生物



(2) phytosphingosine (plant sphingolipid)



## Biosynthesis of sphingolipids



**FIGURE 19.14**

**Biosynthesis of sphingolipids.** The figure shows how synthesis of the sphingolipids ceramide, cerebroside, and sphingomyelin occurs in animal cells. The enzymes catalyzing these reactions are localized on the cytoplasmic face of the endoplasmic reticulum. In yeast the desaturation occurs at the level of palmitoyl-CoA so that sphingosine is formed at the beginning of the sequence.

反應在 endoplasmic reticulum

Pathway of synthesis of glycosphingolipid

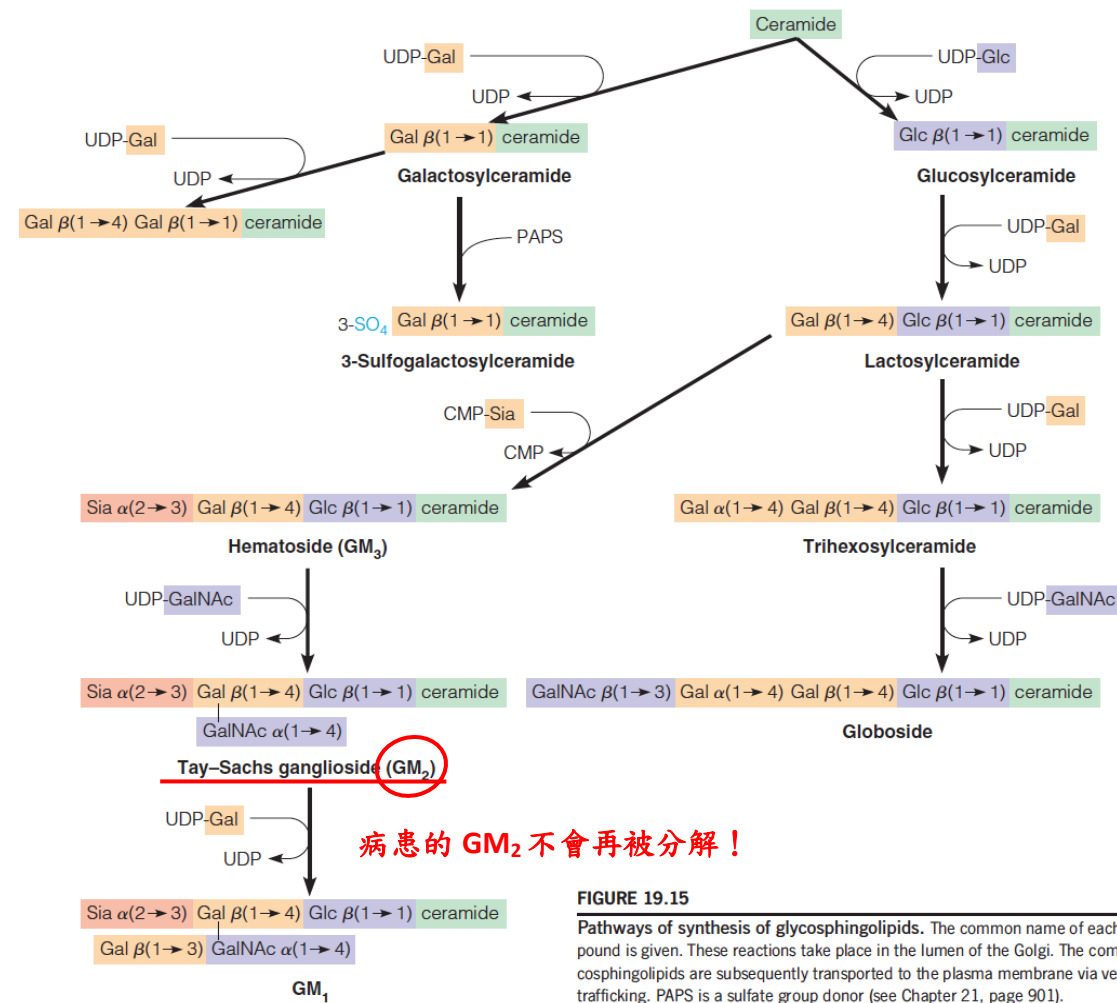


FIGURE 19.15 Pathways of synthesis of glycosphingolipids. The common name of each compound is given. These reactions take place in the lumen of the Golgi. The complex glycosphingolipids are subsequently transported to the plasma membrane via vesicular trafficking. PAPS is a sulfate group donor (see Chapter 21, page 901).

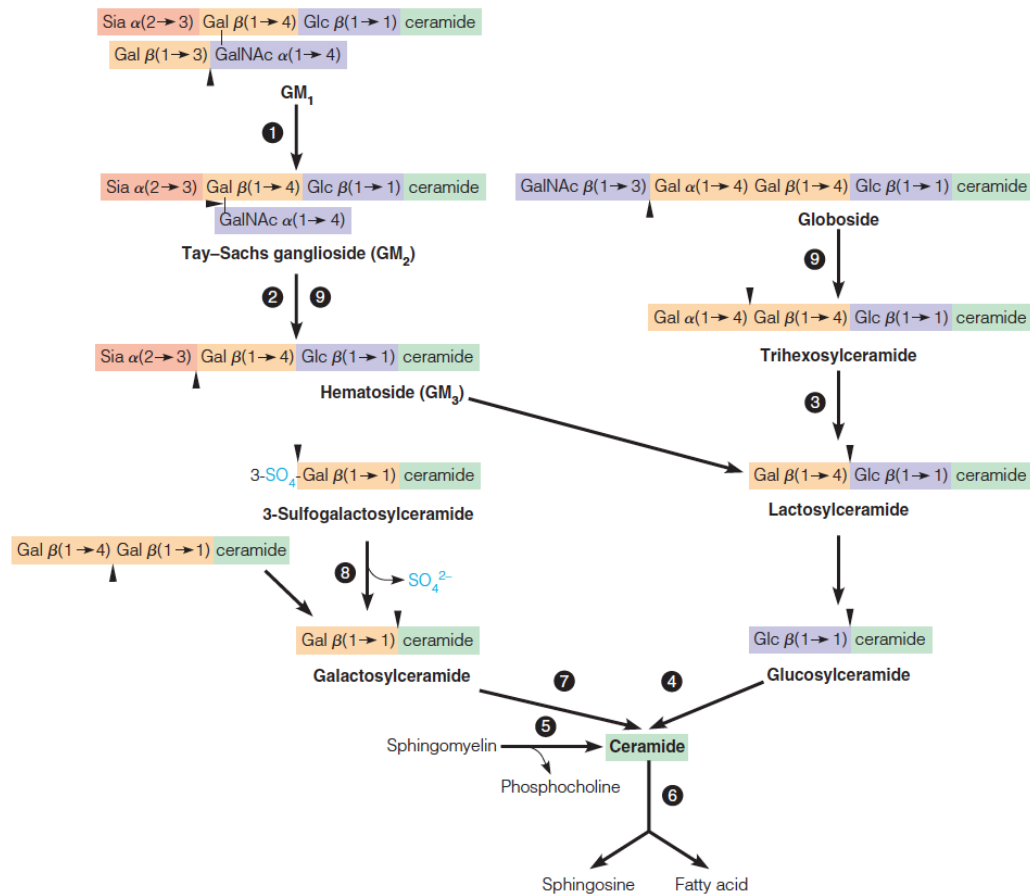
反應在高爾基體的內腔，形成的 glycosphingolipids 然後被 vesicles 傳送到 plasma membrane.

重要的是 Tay-Sachs disease, 它是體染色體隱性 (autosomal recessive) 的疾病。是由於基因上的缺陷導致，在 glycosphingolipid 分解中，造成中間體積聚在神經組織所導致的有嚴重後果。

TABLE 19.1 Inherited diseases of sphingolipid catabolism

Disease	Defective Enzyme <sup>a</sup>	Accumulated Intermediate
GM <sub>1</sub> gangliosidosis	① β-Galactosidase	GM <sub>1</sub> ganglioside
<u>Tay-Sachs disease</u>	② β-N-Acetylhexosaminidase A	GM <sub>2</sub> (Tay-Sachs) ganglioside
Fabry's disease	③ α-Galactosidase A	Trihexosylceramide
Gaucher's disease	④ β-Glucosidase	Glucosylceramide
Niemann-Pick disease (Types A and B)	⑤ Sphingomyelinase	Sphingomyelin
Farber's lipogranulomatosis	⑥ Ceramidase	Ceramide
Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease)	⑦ β-Galactosidase	Galactosylceramide
Metachromatic leukodystrophy	⑧ Arylsulfatase A	3-Sulfogalactosylceramide
Sandhoff disease	⑨ N-Acetylhexosaminidases A and B	GM <sub>1</sub> ganglioside and globoside

## Lysosomal pathways for degradation of sphingolipids



## Steroid Metabolism

### 二、膽固醇的合成

#### 1. 膽固醇的功能

- 細胞膜上重要成分
- 合成類固醇類 hormone
- 合成膽鹽

#### 2. 合成重要分子：

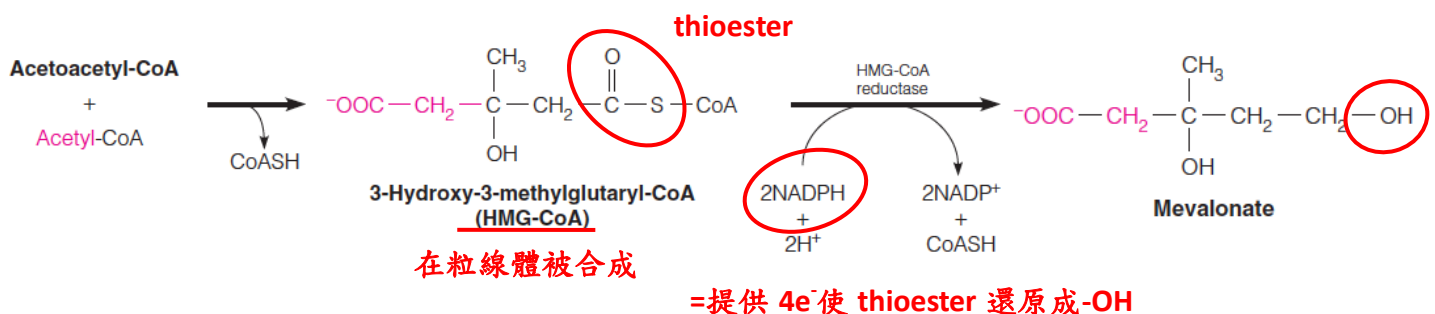
- acetate：當作單位，合成 27 個碳的環狀化合物
- isoprene：5 個碳，為合成中間產物

#### 3. 合成位置：肝臟細胞的細胞質

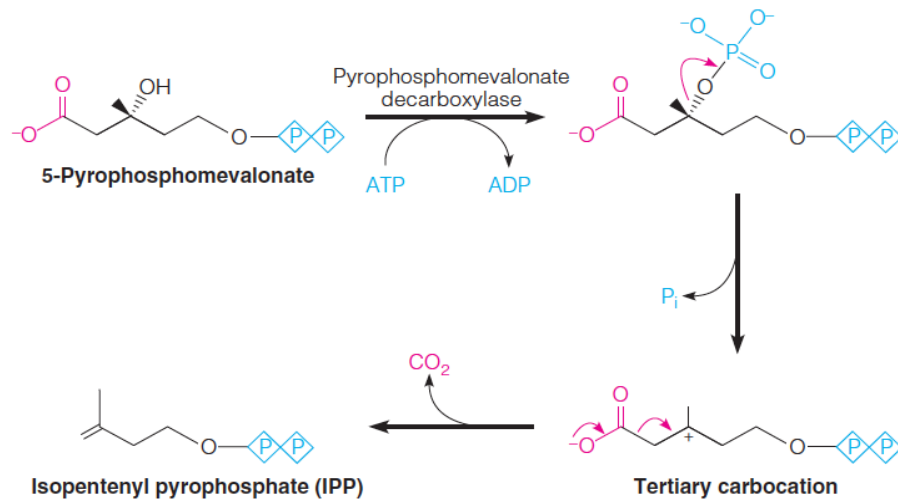
※整理：類固醇的合成共分為三階段

<sup>1</sup>生成 Mevalonate → <sup>2</sup>生成 Squalene → <sup>3</sup>環化成 Lanosterol 後進一步形成 Cholesterol !

Stage 1: Mevalonate 的生成(合成膽固醇最主要的調控位置!!!)



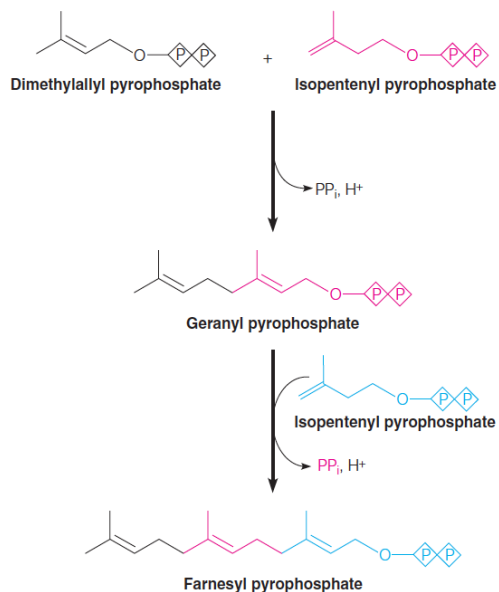
## Stage2: 從 Mevalonate 生成 Squalene



反應發生在細胞質中。

首先甲羥戊酸（mevalonate）經歷三個連續的磷酸化，前兩個磷進行的是親核取代反應。第三個磷酸化導致脫羧形成五碳異戊烯基焦磷酸(IPP)。

## Conversion of isopentenyl pyrophosphate and dimethylallyl pyrophosphate to farnesyl pyrophosphate:

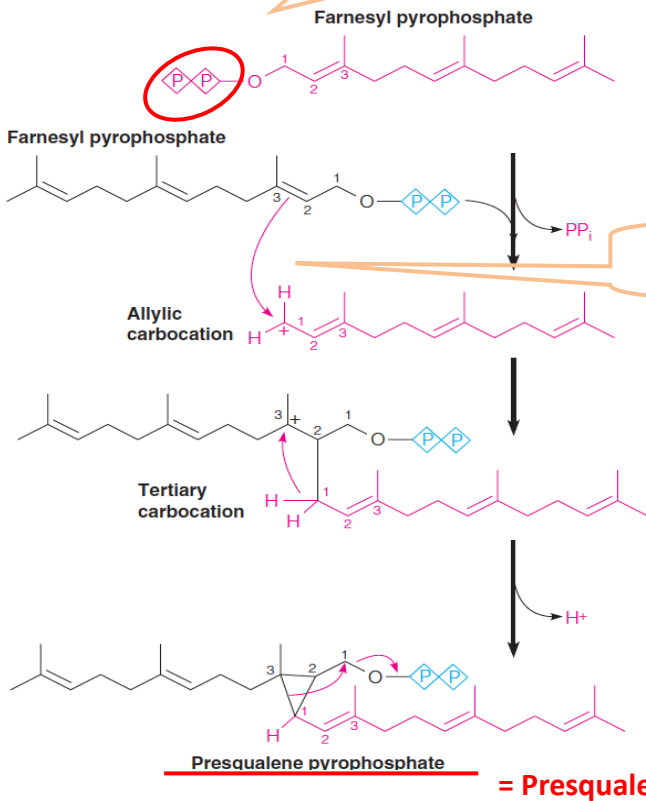


這兩次的 condensation 是靠 prenyltransferase 來催化反應。

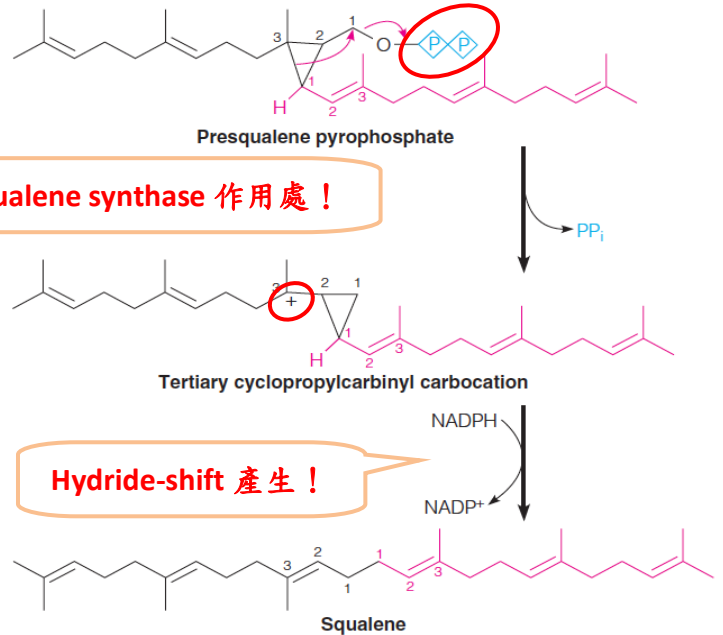
## Conversion of farnesyl pyrophosphate to squalene, catalyzed by squalene synthase:

移除產生能量  
形成 allylic carbocation !

移除產生能量  
改變中間產物結構 !

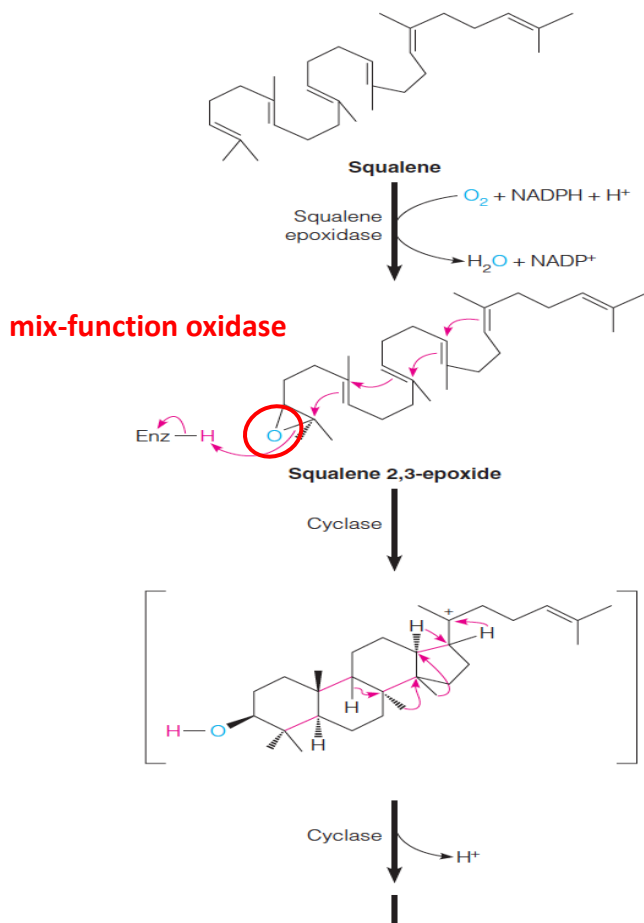


Squalene synthase 作用處 !



※整理：2 Farnesyl → 1 Squalene !

Stage 3: Squalene 經環化為 Lanosterol 後轉變為 Cholesterol



mix-function oxidase

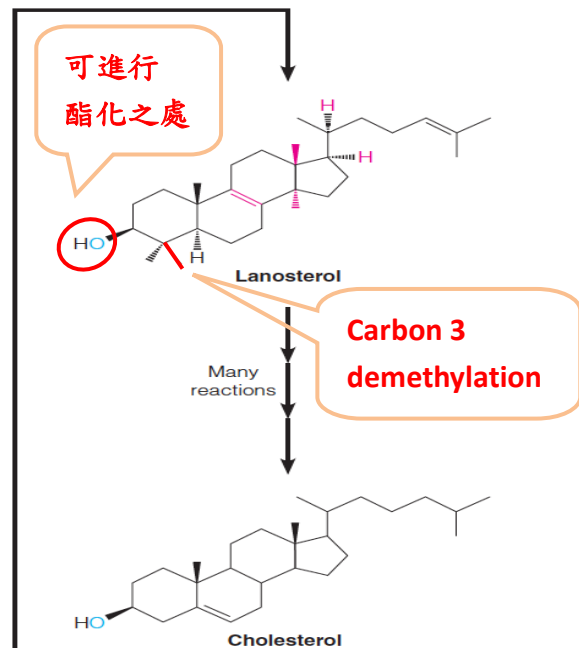


FIGURE 19.22

Conversion of squalene to cholesterol. Formation of squalene epoxide leads to a series of double-bond electron shifts that close the four rings, and a migration of a carbon atom from C-14 to C-13 yields the first steroid intermediate, lanosterol. Many subsequent reactions lead to 7-dehydrocholesterol, which undergoes reduction to cholesterol.



## 膽固醇代謝的調節

調節膽固醇生成的重要性：因為膽固醇本身結構複雜合成又需高耗能，過量的膽固醇又無法代謝成可以提供人體能量的形式使用而只能釋出體外。因此，若以藉由調控膽固醇的生成機制，使多餘的能量用來促進人對食物攝取消化，對人體而言是極有利的。(參考自 Lehninger 6<sup>th</sup>)

老師在 ppt 上共列有五種機制：

- 1) 對酵素的共價修飾，屬於短期性影響

例：<sup>1</sup>AMP Kinase (簡稱 AMPK) 自從偵測到  $[AMP] \uparrow (= [ATP] \downarrow)$  後，將磷酸根添加在酵素接近 C 端的作用區的某個特定 serine 上使之失去活性

<sup>2</sup>Glucagon 亦是藉由添加磷酸根使酵素失去原本的活性，而 Insulin 的作用則相反

- 2) 對基因的轉錄調節，屬於中長期性影響

例：<sup>1</sup>LXR-LDR Dimer 在基因的作用(參 Oxysterol 的功用)

<sup>2</sup>MHG-CoA reductase 在細胞內濃度受膽固醇調控

- 3) 對酵素的裂解，屬於長期性影響

例：<sup>1</sup>Oxysterol 在 cholesterol 含量過高時會促進 HMG-CoA reductase 的分解

<sup>2</sup>Ubiquitin 所調控的 HMG-CoA reductase 裂解

- 4) 酵素 ACAT 的活化

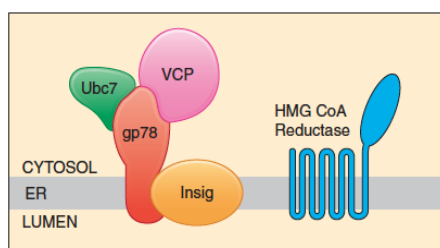
例：將膽固醇的 -OH 基修飾成 -C-CH<sub>3</sub> (乙醯基) 後使膽固醇變得更疏水

- 5) LDL receptor 的轉錄調節

例：<sup>1</sup>細胞外的膽固醇可藉由內吞作用(endocytosis)進入細胞內

<sup>2</sup>Oxysterol 亦可在膽固醇含量高的情況下抑制此項機制

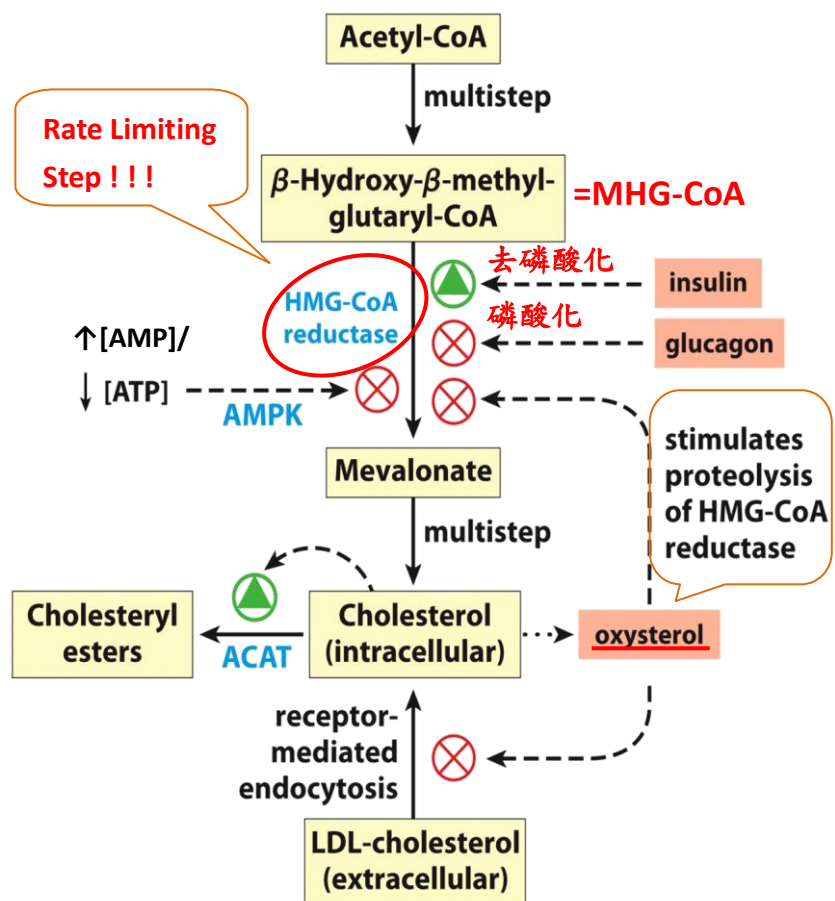
## Ubiquitin-mediated proteolysis 對 HMG-CoA reductase 的調節



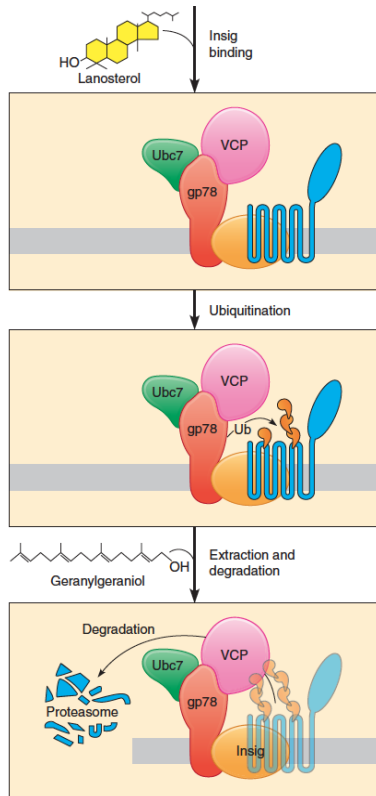
此為內質網膜(ER membrane)上的示意圖，圖的上方為細胞質，下方則為 ER 內腔

右：HMG-CoA reductase 存在於內質網膜上，為一種穿膜蛋白

左：此為一蛋白質複合體，其中 Insigs 的命名取 "induced by insulin" 之意







<sup>1</sup> 當膽固醇含量多時，Lanosterol 會與 Insig 產生結合，此反應也才會發生，HMG CoA reductase 也才會與 Insigs 結合

<sup>2</sup> Ubiquitination 的發生：

gp78 為 E3 Ubiquitin 的連結酶(ligase)，它會從酵素 Ubc7 中將 Ubiquitin 轉移轉移到 HMG-CoA reductase 的特定 lysine 上，此即為 Ubiquitination

<sup>3</sup> VCP 為一 ATP 合成酶，Ubiquitin 與 HMG-CoA reductase 結合後會辨識之，將此蛋白從內質網膜上取出並送至 Proteasome 進行分解

對於 SREBP 活化機制，Insig 是如何調控的？

### 名詞解釋

**SRE**：為 DNA 一段基因的名稱

此基因藉由產生 HMG-CoA reductase 和 LDL receptor 而產生膽固醇

**SREBP**：可與產生膽固醇基因

(ex: gene for HMG CoA reductase)的

Promoters 結合的轉錄因子。從

acetyl-CoA 轉為膽固醇的過程中间的二十幾個步驟所需要的酵素，都需要

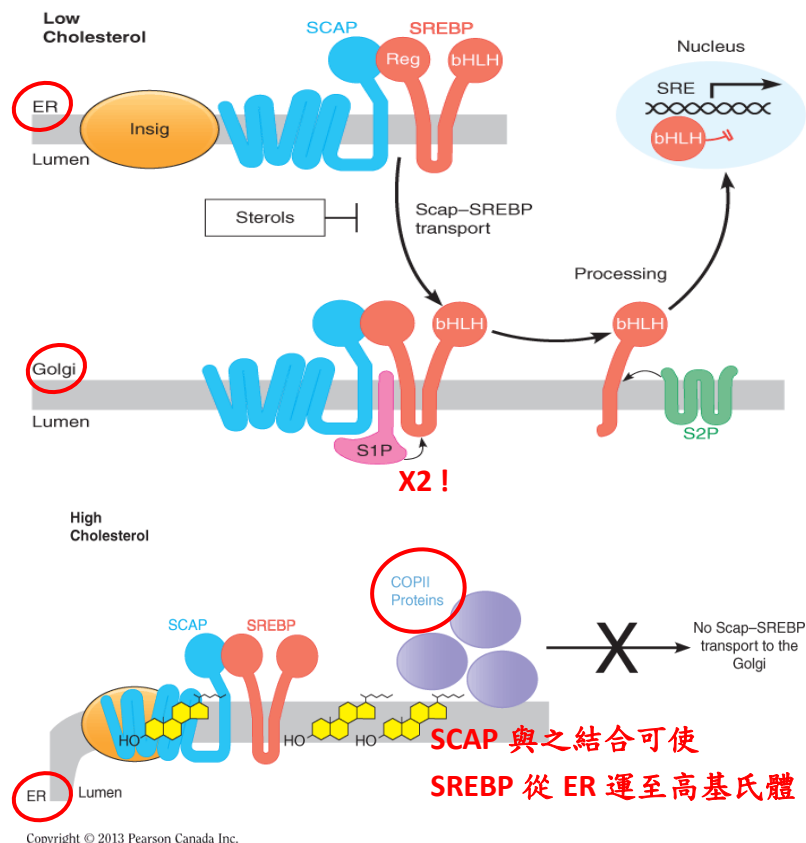
SREBP 與之結合才能活化!!在右圖中

此則以在 ER 膜上的穿膜蛋白形式存在

**機制**  
低膽固醇時，SCAP(為一運送蛋白)和 SREBP 被運至高基氏體。在高基氏體上它被蛋白酶 S1P 和 S2P 修飾成轉錄因子的形式-bHLH 而進入細胞核中，進行轉錄作用

膽固醇量高時，反而進行負回饋，

抑制 SREBP 的運送



**SCAP 與之結合可使 SREBP 從 ER 運至高基氏體！**

Copyright © 2013 Pearson Canada Inc.

## LXR-RXR Dimer 在基因的作用：Degrading MHG-CoA Reductase !

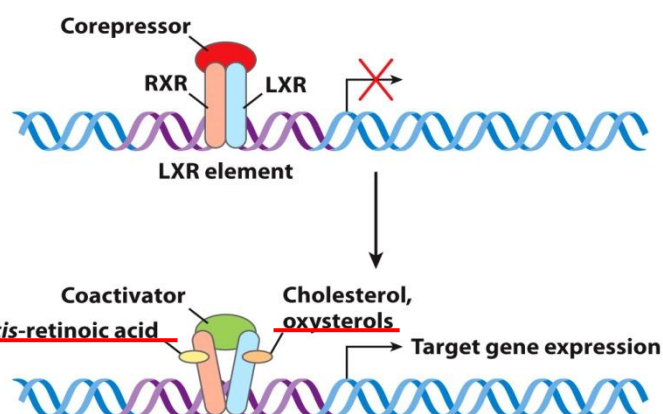
**LXR**=Liver X Receptor，為細胞核上的一種轉錄因子，在膽固醇濃度高時會受到 oxysterol ligands 的活化。與脂肪酸、膽固醇、與葡萄糖的代謝均有關聯(促進脂肪酸的合成、但減緩膽固醇的生成！！)

**RXR**=Retinoid X Receptors

Cholesterol 和 oxysterols 與 LXR 結合後，會和 RXR 產生 heterodimers 促使基因活化，而此 dimers 的活化會啟動下游基因產生各式代謝合成，例：

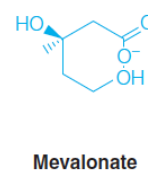
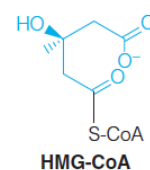
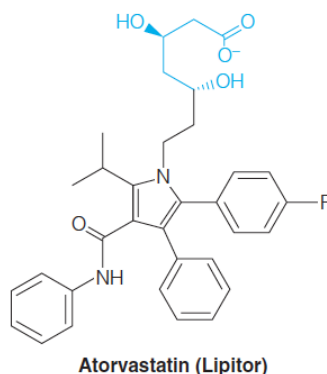
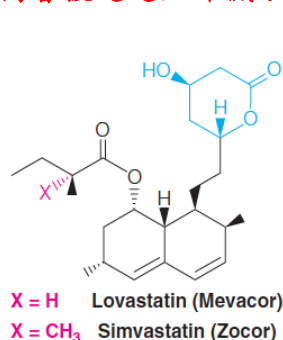
Apoprotein C1、C2、D 和 E，為細胞運送膽固醇的結合蛋白

※膽固醇過高會被運送至肝臟！



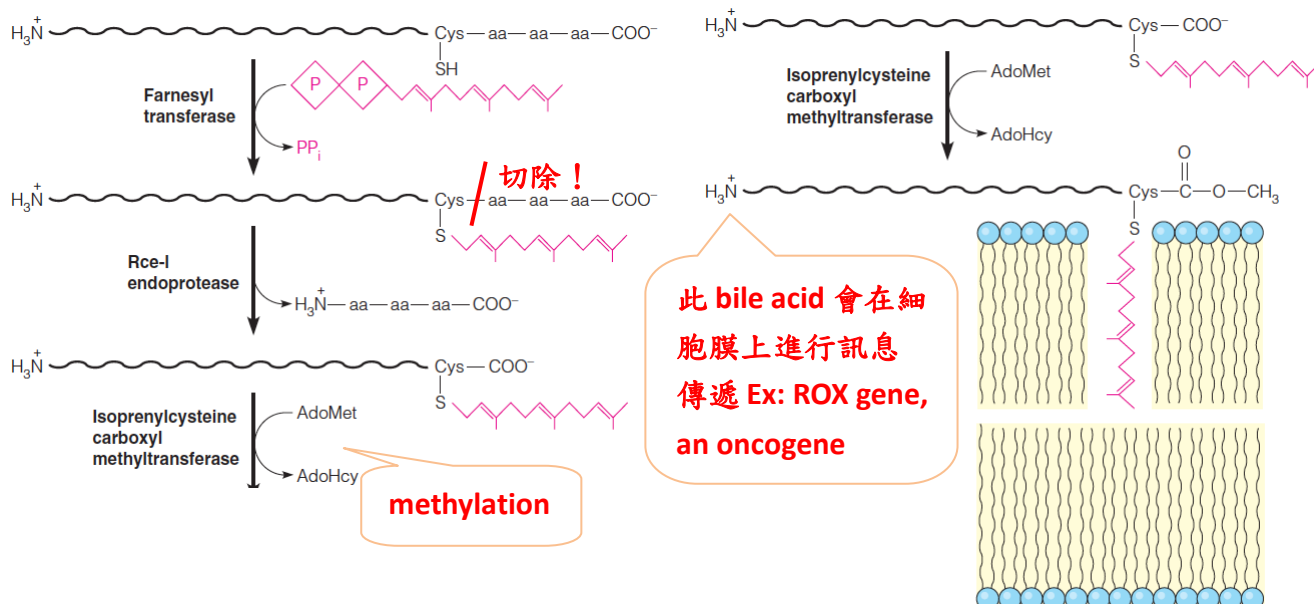
Increased synthesis of proteins including:

**Acetyl-CoA carboxylase**  
**Fatty acid synthase**  
**CYP7A1 (bile acid synthesis)**  
**ABCA1, ABCG1**  
 (reverse cholesterol transport)  
**GLUT4 (glucose uptake)**  
**SREBP (lipid synthesis)**

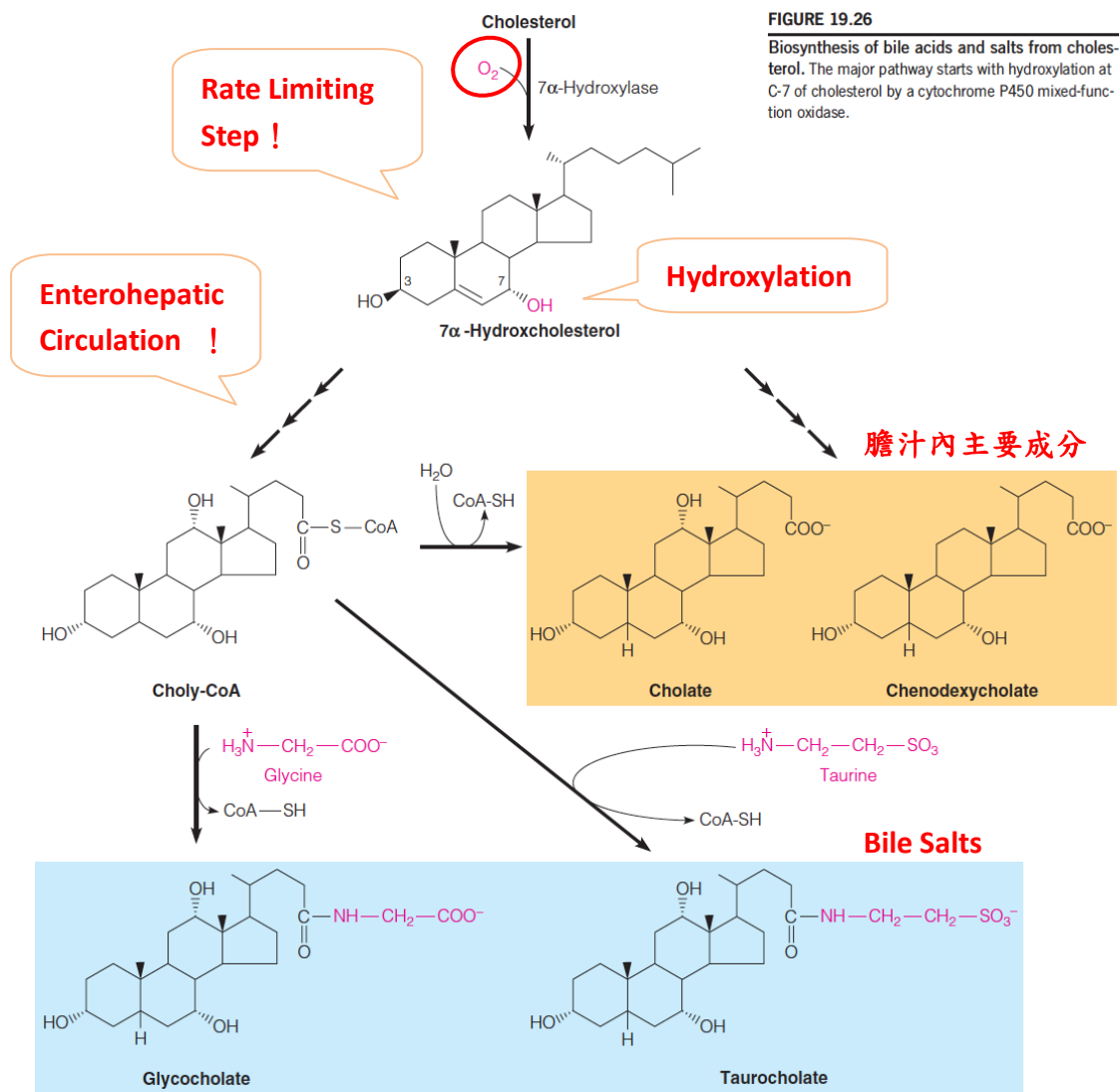


左二這些分子被稱為 **Statins**，  
 因構型與 HMG-CoA 相似而被用為 **competitive inhibitors** !

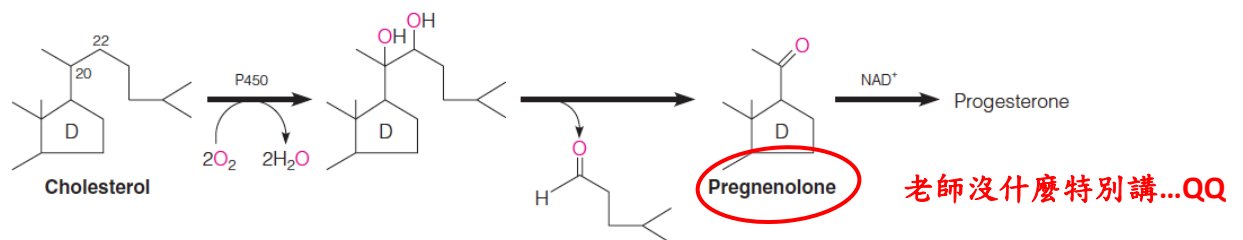
## The Protein Prenylation Pathway



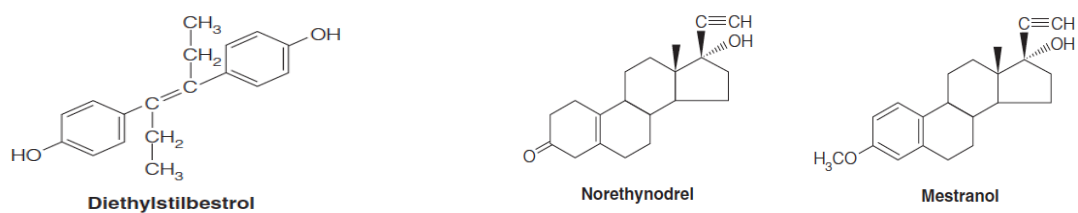
## Biosynthesis of bile acids and salts from cholesterol：促進膽固醇排泄！！



## Pregnenolone：膽固醇生成其它固醇類的中間產物



## 其它固醇類衍生物



先前在養殖業用量很多但會致癌

均為口服避孕藥

## Other Isoprenoid Compounds: Vitamin

### 1. Vitamin A :

- ① 包含三種 retinoids : all-trans-retinol、-retinal、-retinoic acid
- ② 來源：飲食、由 beta-carotene 合成
- ③ All-trans-retinol 是在血液中的循環態，有最高的生化活性
- ④ 感光：vitamin A(11-cis-retinal)和眼睛 rod cell 的 opsin 結合形成 rhodopsin，吸收光子後引發兩步驟化學反應，形成 Metarhodopsin II，活化 transducin 後引發 visual cascade
- ⑤ 缺乏：泌尿、呼吸、上皮組織 keratinization；夜盲症

### 2. Vitamin D :

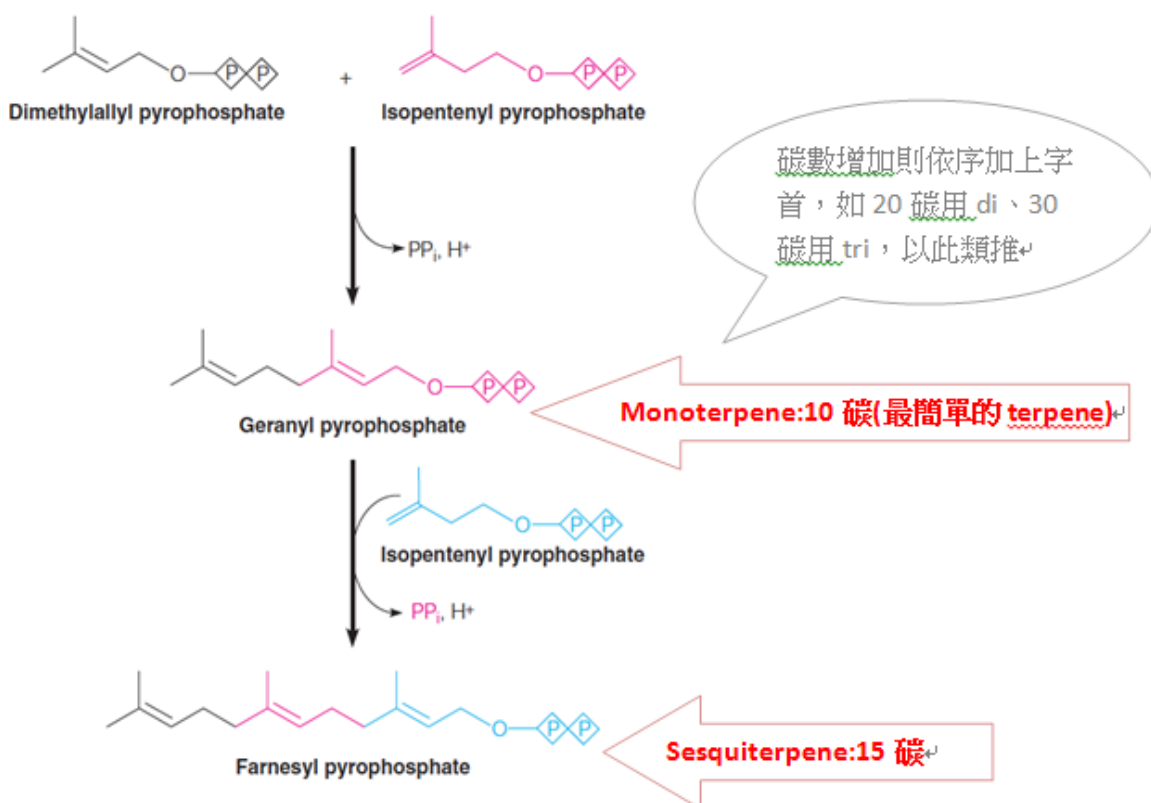
- ① 經由 UV 會形成活化態  $D_3$ ，與鈣離子吸收有關。
- ② 缺乏→軟骨症(rickets)、骨質疏鬆(osteoporosis)
- ③ 合成：經兩次 hydroxylation (位置：先肝後腎)
- ④ 調控：副甲狀腺素(parathyroid hormone)

### 3. Vitamin E：抗氧化劑

### 4. Vitamin K：凝血作用

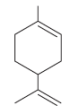
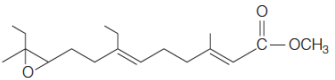
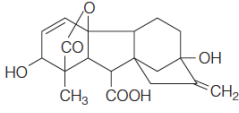
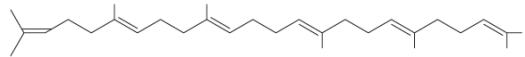
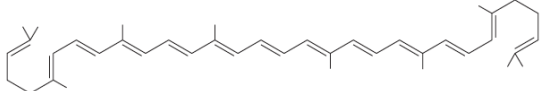
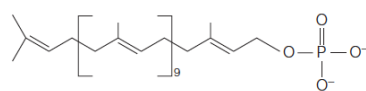

## Terpene：由 Isoprene 形成的所有化合物的總稱

### 1. 合成方式如下圖



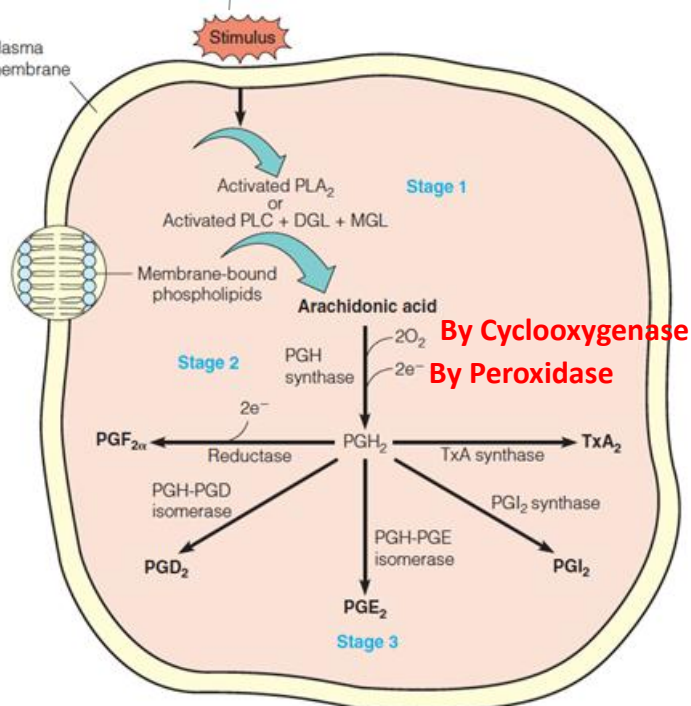
## 2. 一些 terpene compound (下圖)

(註：我在 ppt 上打了星號，表示老師可能說過很重要，但這張圖看起來並不是很重要阿..... -W-)

Class	Example	Function
Monoterpenes	 Limonene	Responsible for the characteristic odor of lemons
Sesquiterpenes	 Juvenile hormone I	Controls metamorphosis in insects
Diterpenes	 Gibberellic acid	Plant growth hormone
Triterpenes	 Squalene	Cholesterol precursor
Tetraterpenes	 Lycopene	Tomato pigment
Polyprenols	 Undecaprenol phosphate	Sugar carrier for oligosaccharide synthesis
	 cis-Pol	Hormone(bradykinin, epinephrine) 或 protease(thrombin) Natural rubber

## Eicosanoids

- 是會回應外界刺激的 short-range hormone，包含 prostagladins、leukotrienes、thrmoboxanes  
(註：老師上課說結構不重要 ~)
- 都是由 arachidonate 合成而來
- Prostagladin 和 thrmoboxane 有相似的合成 pathway：如右圖的



反應在 ER 發生

Stage 1：膜上的 phospholipid 釋出 Arachidonic acid

Stage 2：Arachidonic acid 經 PGH synthase 合成 PGH<sub>2</sub>

Stage 3：PGH<sub>2</sub> 經由不同酵素可以分別形成 prostagladin 或 thromboxane

4. Cyclooxygenase 是 Aspirin target site，可抑制以下兩種 PGHS 產生不同反應：

⌚ COX-1：與一般生理反應時 prostagladin 的製造有關→被抑制後引發頭痛

⌚ COX-2：與發炎反應的 prostagladin 製造有關→被抑制後可止痛、抗發炎

5. 其他非類固醇消炎藥(NSAIDs)：

⌚ Ibuprofen：COX-2 專一性比 Aspirin 好，但效果較差

⌚ Vioxx, Celebrex：高度 COX-2 專一性，曾用來治療關節炎(arthritis)，但因會增加心臟病(heart attack)和中風(stroke)的風險，目前皆已下架

6. COX-2 specific 藥物產生專一性的原因：COX-1 上 523 的位置是 Isoleucine，比 COX-2 的 Valine 大，因此會使的高 COX-2 專一的藥物無法結合。

7. Leucotriene synthesis pathway：如右圖

⌚ Arachidonic acid 經 lipoxygenase 把 O<sub>2</sub> 加進分子中，形成 5-HPETE

⌚ 5-HPETE 脫水形成 LT A<sub>4</sub>

⌚ LT A<sub>4</sub> 水合成 LT B<sub>4</sub>

⌚ LT B<sub>4</sub> 加上 glutathione 成為 LT C<sub>4</sub>

⌚ LT C<sub>4</sub> 經修飾可變成 LT D 或 LT E

