

Isoprenenderivate

Cholesterin

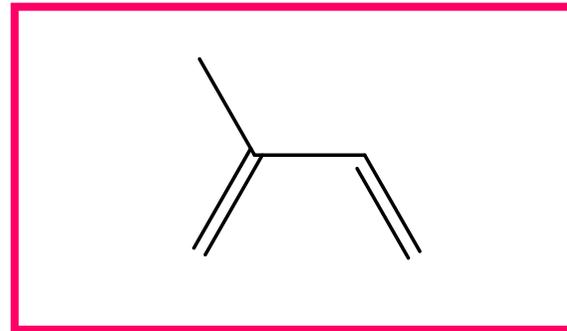
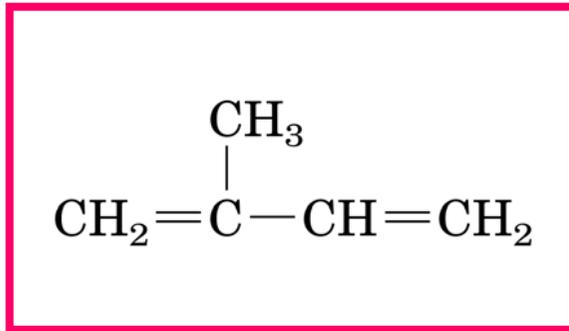
- *Cholesterinbiosynthese*
- *Regulation der Cholesterinbiosynthese*
- *Gallensäuren und Cholesterinester*

Steroidhormone

Fettlösliche Vitamine



Isopren (C5)



2-Methyl-1,3-butadien

Terpene:

bestehen aus mehreren Isopreneinheiten

- fettlösliche Vitamine **A, E und K**
- **Ubichinon**

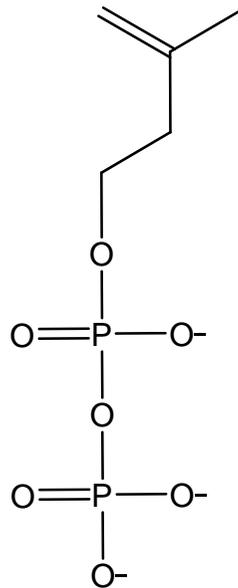
Sterole und Steroide:

- Grundgerüst ist das Steran, bestehend aus sechs Isopreneinheiten
- Cholesterin (Membranaufbau, Herstellung der Gallensäuren)
- Steroidhormone
- Vitamin D



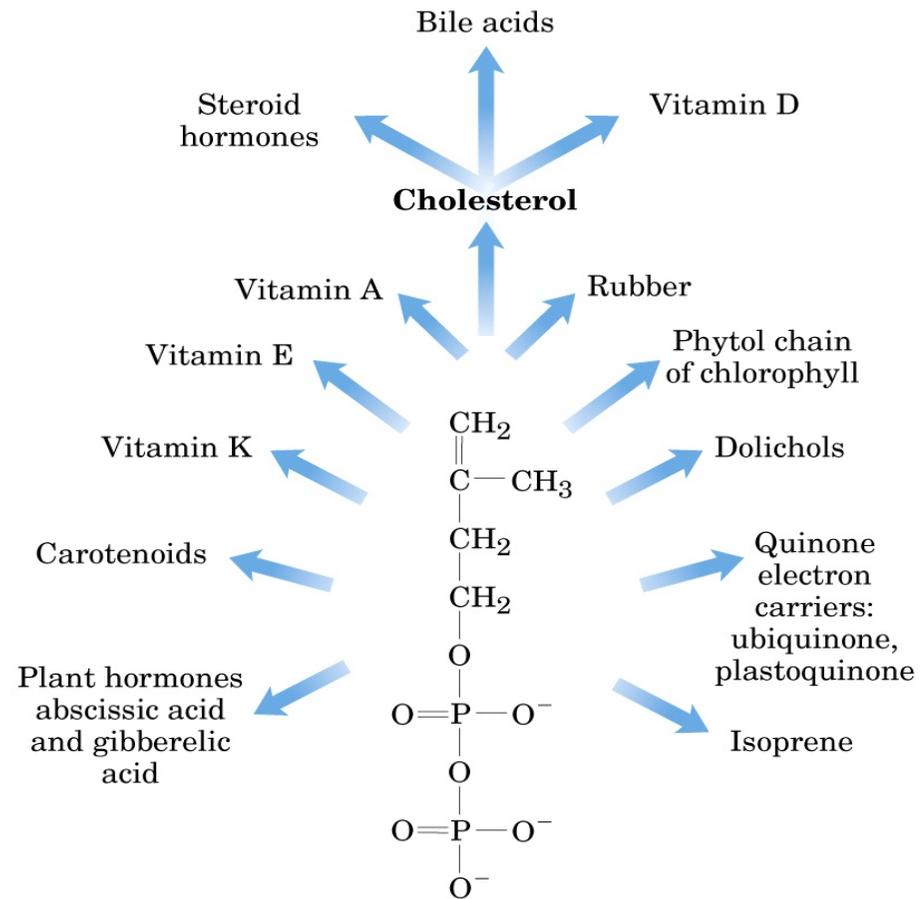
Überblick über die Biosynthese der Isoprenoide

aktivierte Vorstufe



3 x Acetat → Mevalonat →

Δ³-Isopentenyl pyrophosphate



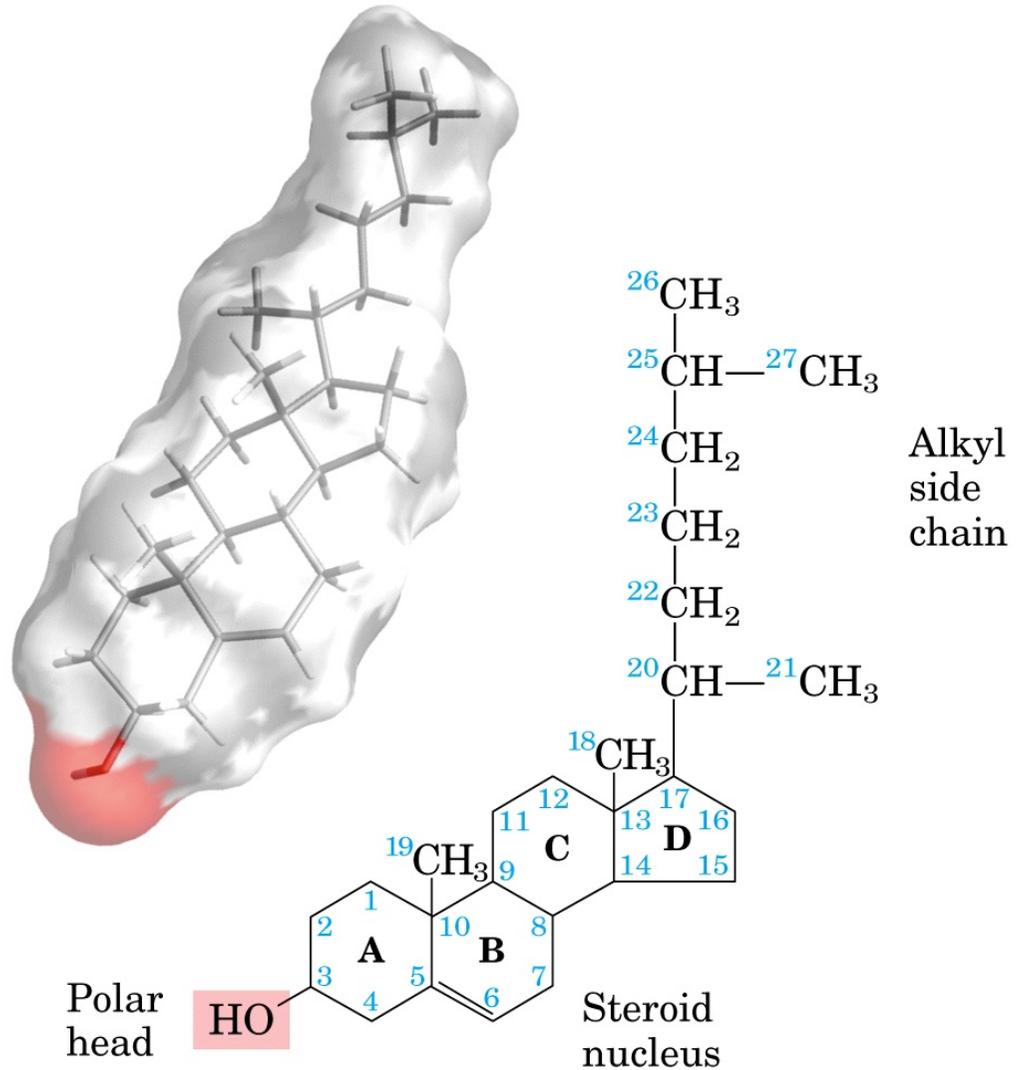
Struktur des Cholesterins (C27)

Polyzyklischer Alkohol

Häufig verestert mit Fettsäuren
zu Cholesterinester

→ Transport im Blut

Gallensäuren sind ebenfalls
Cholesterinderivate
Sie emulgieren Nahrungsfette



Cholesterin-Biosynthese

- Cholesterin wird in vier Stufen aus Acetyl-CoA produziert

1. Bildung von Mevalonat aus Acetyl-CoA

Kondensation von drei Acetat-Einheiten zu Mevalonat (C6-Einheit)

2. Bildung aktivierter Isopren-Einheiten

Mevalonat wird durch drei Moleküle ATP dreifach phosphoryliert; es folgt eine Decarboxylierung unter Abspaltung von Phosphat, wobei aktiviertes Isopren (**Isopentenylpyrophosphat**) entsteht



Cholesterin-Biosynthese

3. Sechs aktive Isoprene lagern sich zum Squalen zusammen (C30)

Polymerisation von sechs C5-Isopreneinheiten (building blocks)

molekularer Sauerstoff für die Bildung von Squalen-2,3-Epoxid

notwendig (*anaerobe Organismen können keine Cholesterin-biosynthese durchführen; Mitochondrien besitzen auch kein Cholesterin - Endosymbiontentheorie*)

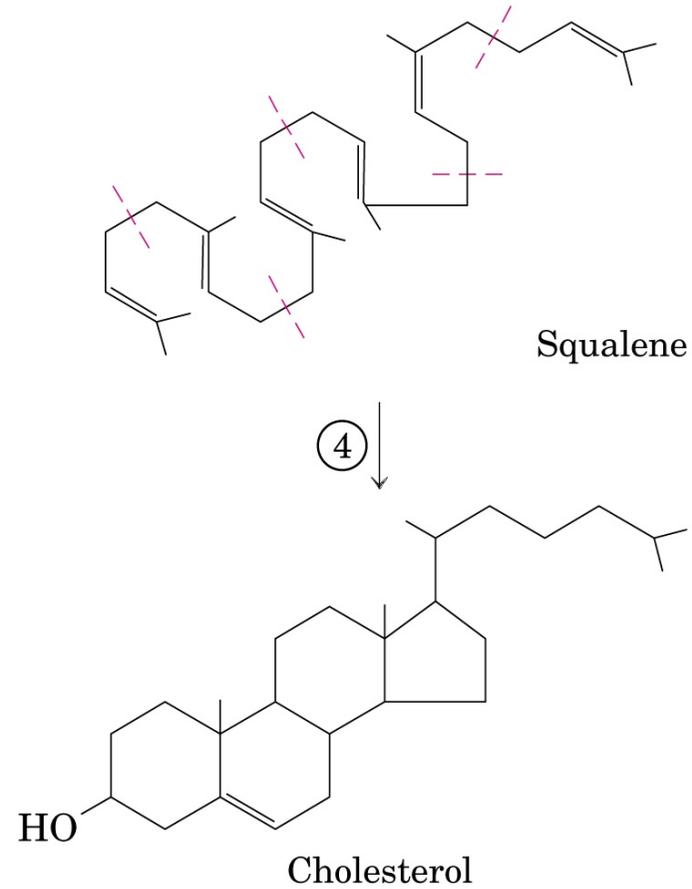
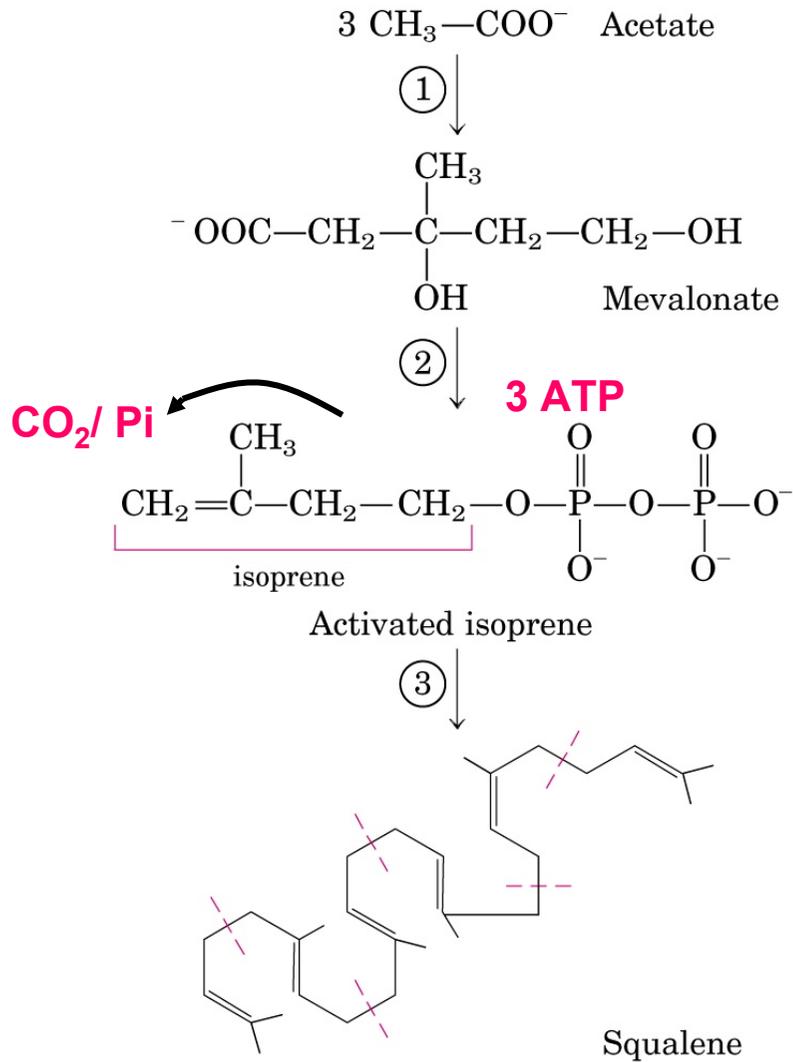
4. Bildung des Cholesterins

Zyklase katalysiert die Ringbildung zu **Lanosterin**; hieraus wird

Cholesterin gebildet (weitere 20 Reaktionen)



Cholesterin-Biosynthese



Bildung von Mevalonat aus Acetyl-CoA

-HMG-CoA-Synthase

kommt im Cytosol und in den Mitochondrien vor

In den Mitos werden über

HMG-CoA-Synthase **Ketonkörper**

(Acetoacetat) gebildet

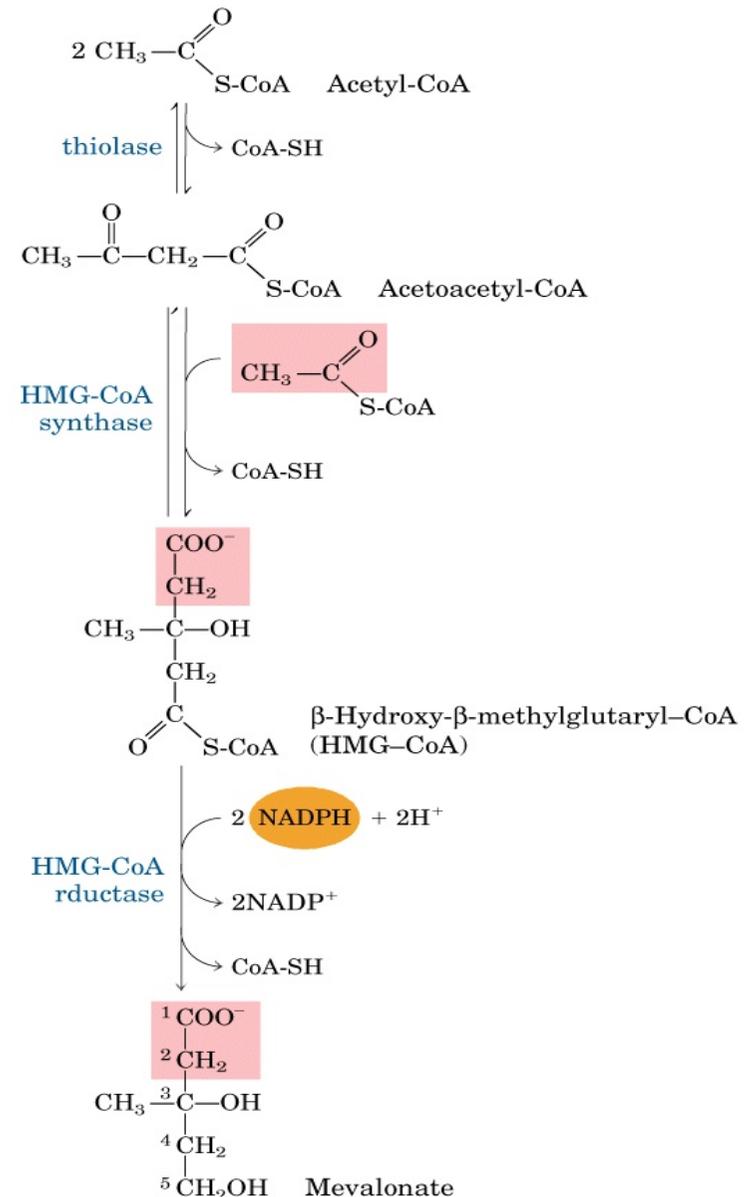
-HMG-CoA-Reduktase

katalysiert die Umsetzung zu Mevalonat

unter Verbrauch von $2 \text{ NADPH} + 2\text{H}^+$

(Schrittmacher-Reaktion der Cholesterin-Biosynthese)

integrales Membranprotein im glatten ER



Regulation der Cholesterinsynthese

-Zentrales Enzym der Regulation ist die

HMG-CoA-Reduktase

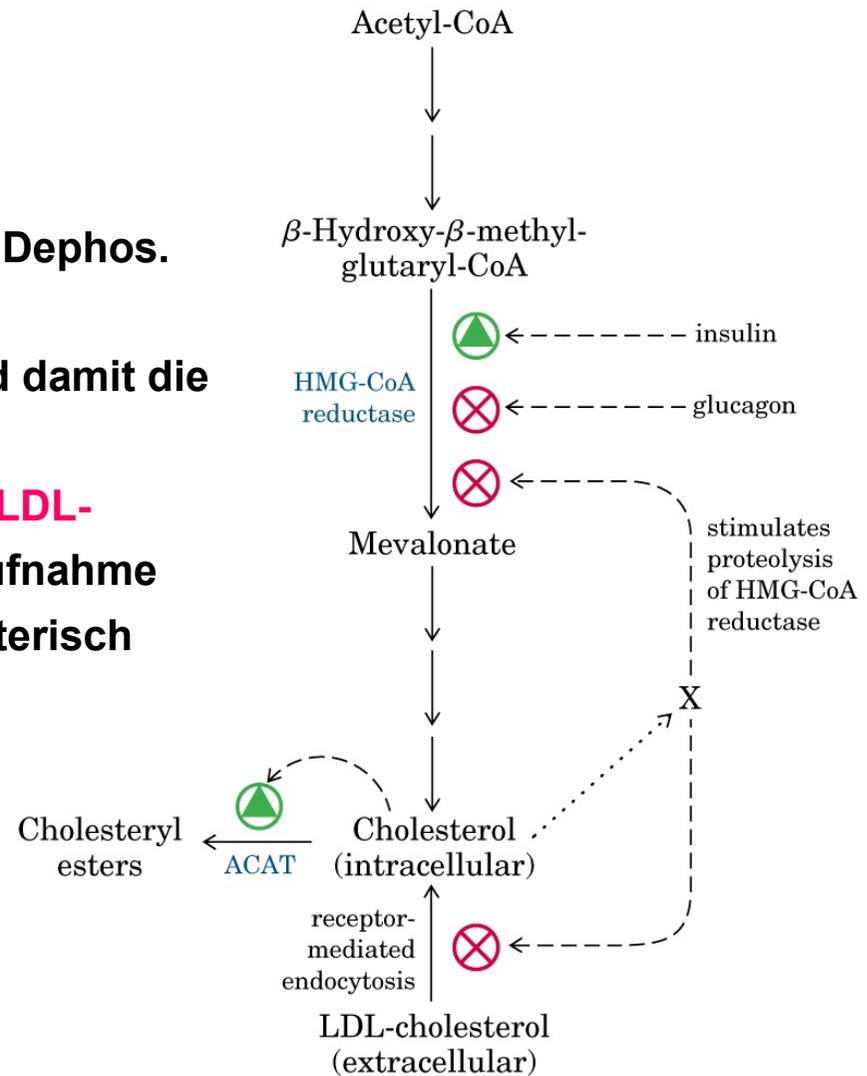
• *Glucagon* stimuliert die Phos., *Insulin* die Dephos.

der HMG-CoA-Reduktase

• Hohe Cholesterinkonz. aktiviert *ACAT* und damit die Speicherung als Cholesterinester

• Cholesterin hemmt die Transkription des **LDL-Rezeptor-Gens** und damit die zelluläre Aufnahme

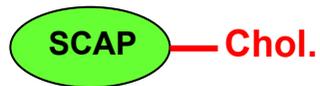
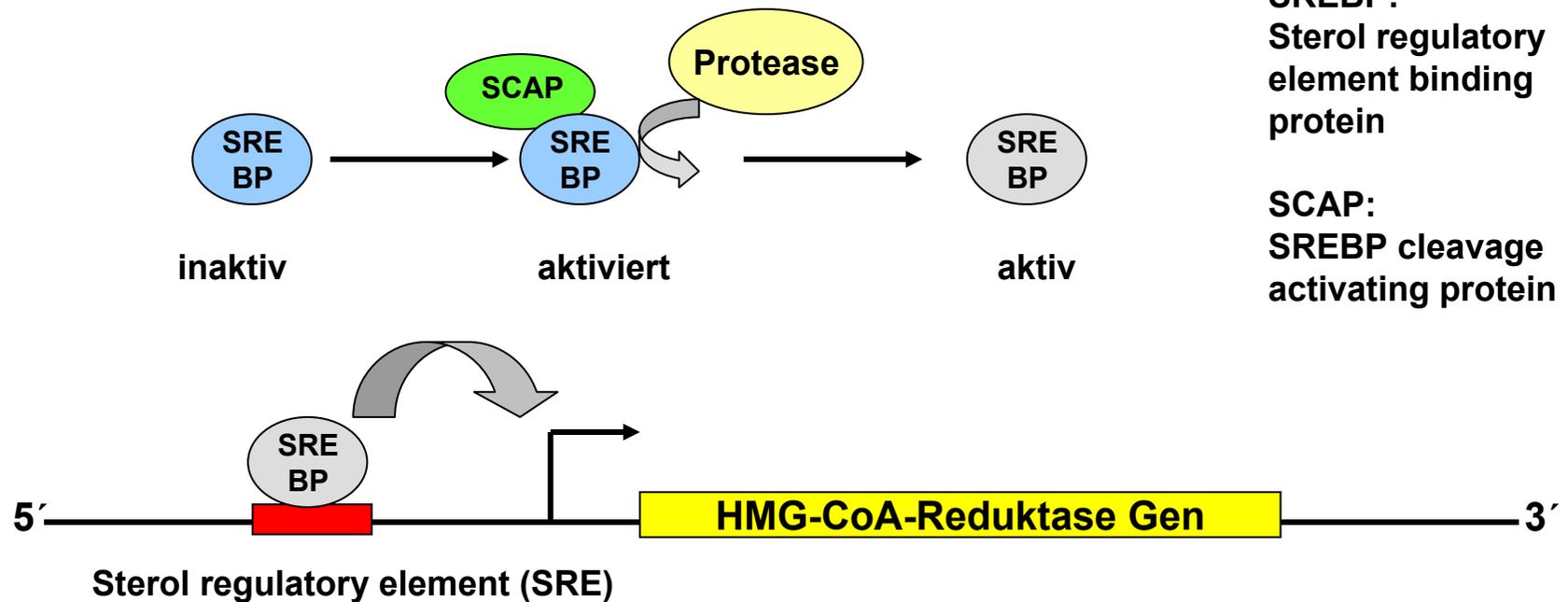
-Cholesterin und Mevalonat hemmen allosterisch die HMG-CoA-Reduktase



ACAT: Acyl-CoA-Cholesterin-Acyl-Transferase



Regulation des HMG-Co-Reduktase Gens



Die Bindung von **Cholesterin** an SCAP hebt die Interaktion mit SREBP auf
SREBP kann nicht proteolytisch aktiviert werden
HMG-CoA-Reduktase Gen wird nicht mehr transkribiert



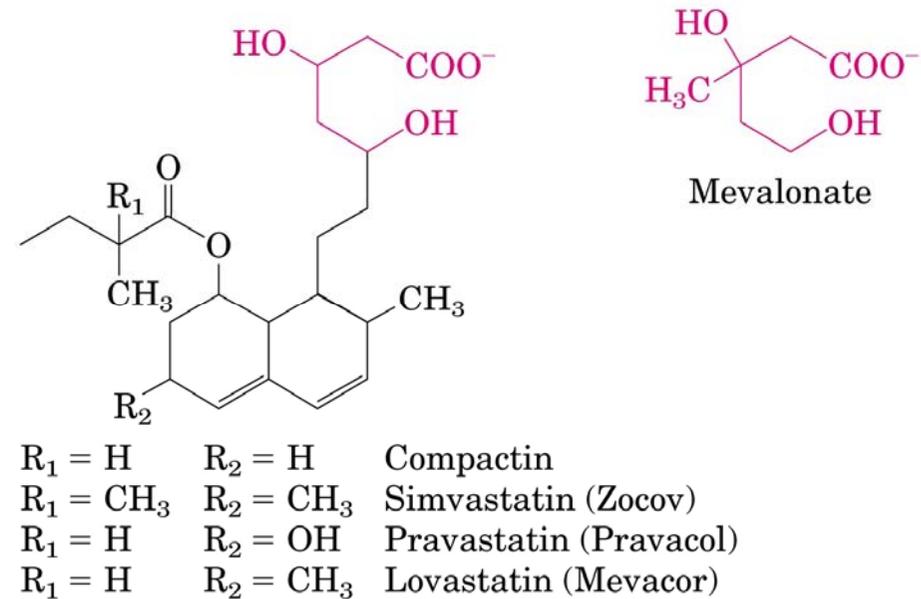
Kompetitive Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase

- *ähneln dem Mevalonat* (weltweit umsatzstärkste Medikamentengruppe)

Hemmung der HMG-CoA-Reduktase führt zu einem relativen Cholesterinmangel in den Zellen

Anzahl der LDL-Rezeptoren steigt an, dadurch erhöhte LDL-Aufnahme (Cholesterin ist Hauptbestandteil von LDL)

LDL-Spiegel im Blut sinkt (LDL ist hauptverantwortlich für Cholesterinbedingte Schäden e.g. Arteriosklerose)



familiäre Hypercholesterinämie: defekter LDL-Rezeptor; dadurch keine Aufnahme von Cholesterin aus dem Blut



Verwendung von Cholesterin

➤ **Einbau in die Zellmembran (erhöht die Stabilität)**

➤ **Umbau zu Gallensäuren in der Leber**

Transport von Lipiden

Ausscheidung von Cholesterin

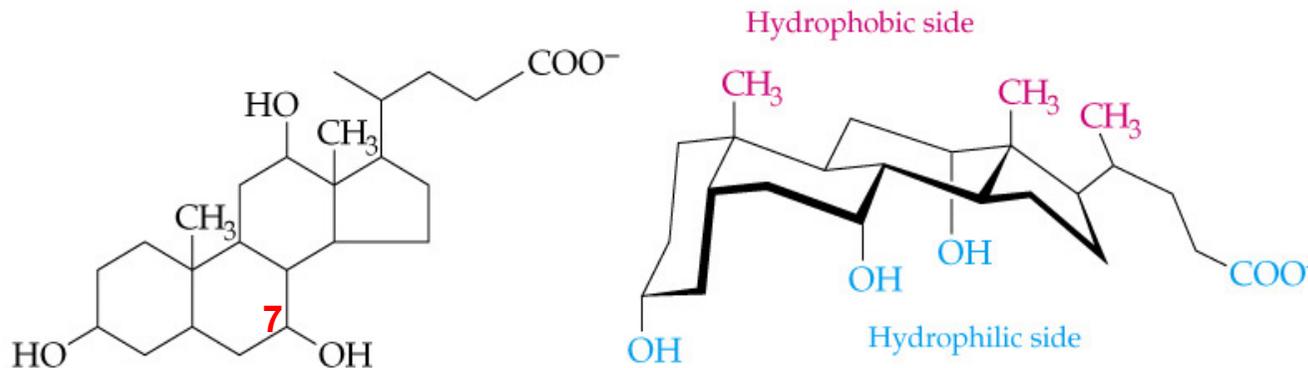
➤ **Biosynthese von Steroidhormonen**

(Ovarien, Hoden und Nebennierenrinde)



Gallensäuren

- werden in der Leber aus Cholesterin gebildet
- Abspaltung der Seitenkette; es entsteht Pregnenolon
- sie enthalten bis zu drei Hydroxyl-Gruppen und eine Carboxyl-Gruppe

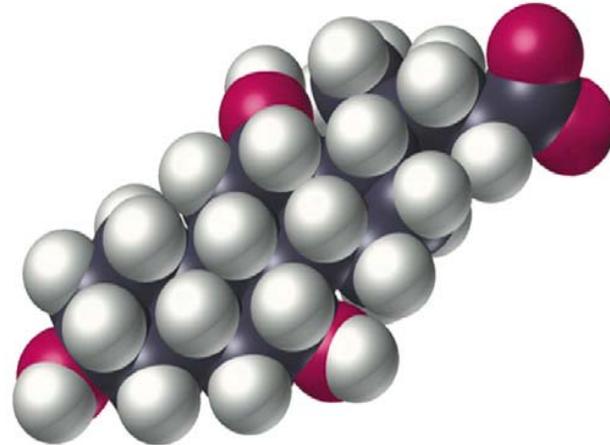


- Cholsäure: Hydroxylierung an C7 durch die **7 α -Hydroxylase** ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt
- Abgabe in das Duodenum entweder direkt als Lebergalle oder über die Gallenblase (Speicherort der Gallensäuren)



Aufgabe der Gallensäuren

- Bildung von Mizellen aufgrund der amphipathischen Eigenschaften
- Mizellen sind essentiell für die Fettverdauung, da die beteiligten Lipasen ausschließlich an der Grenze zwischen Fett und Wasser arbeiten können.
- Resorption der lipophilen *Vitamine A, E und K*



Cholsäure



Gallensäuren - Gallensalze

Primäre Gallensäuren (z.B. **Cholsäure**) werden zunächst durch die Bindung der Aminosäuren Glycin oder Taurin in Gallensalze umgewandelt (erhöhte Löslichkeit) und von der Leber in den Darm abgegeben.

Dort erfolgt mit Hilfe von Darmbakterien deren Rückverwandlung in primäre Gallensäuren, die dann weiter durch eine Dehydroxylierung zu **sekundären Gallensäuren** (**Desoxycholsäure**) umgewandelt werden können.

Primäre GS: Fördern die Resorption von Nahrungscholesterin

Sekundäre GS: Erhöhen die Ausscheidung von Cholesterin

Cholesterin kann nur über Gallensäuren ausgeschieden werden

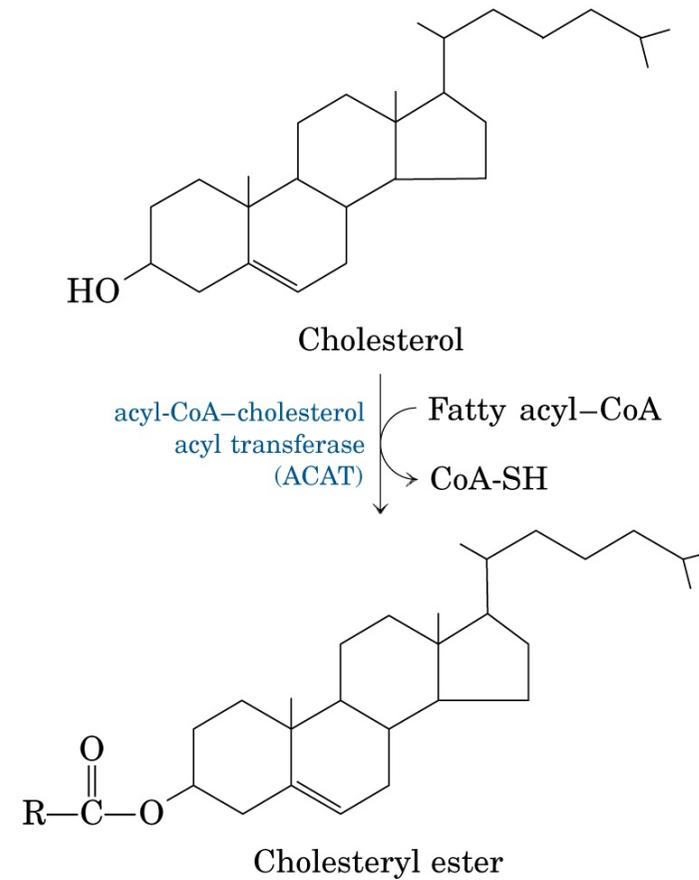


Synthese von Cholesterinestern

Veresterung der OH-Gruppe durch **ACAT** (Acyl-CoA-Cholesterin-Acyl-Transferase)

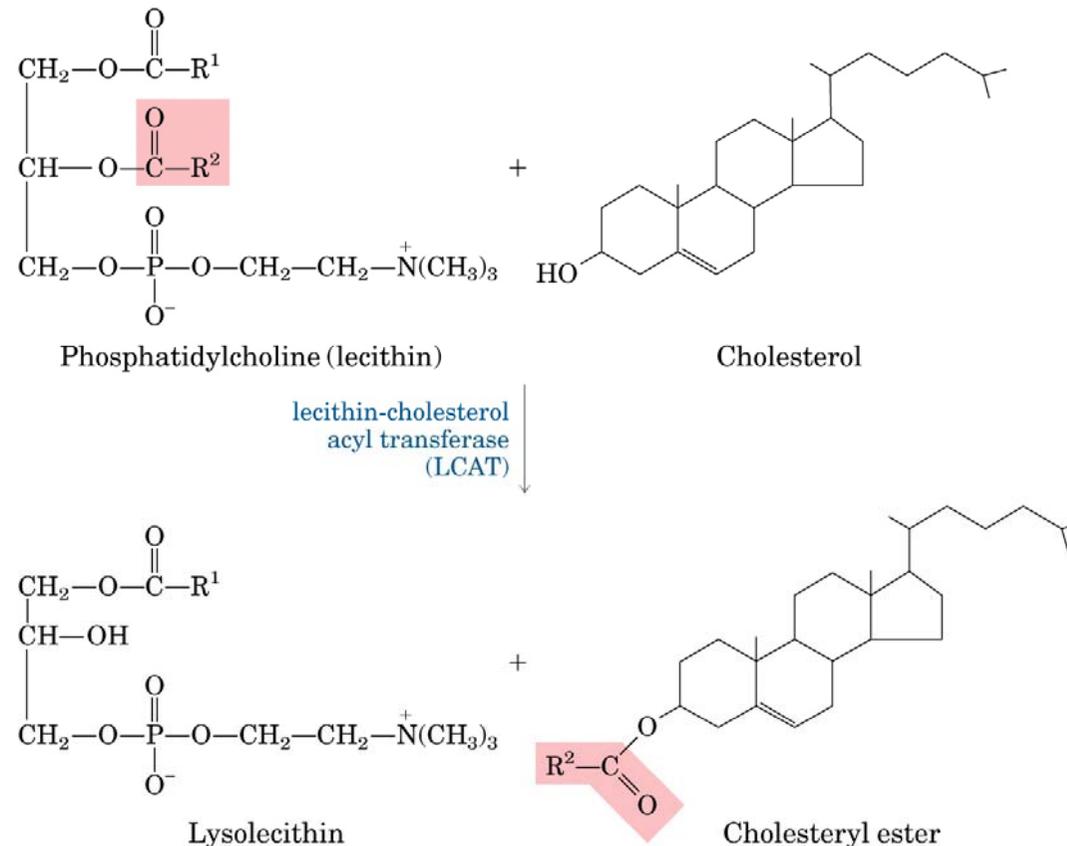
- Übertragung einer CoA-aktivierten Fettsäure auf die Hydroxylgruppe des Cholesterins

- apolares Cholesterin kann gespeichert und über Lipoproteinpartikel transportiert werden



Veresterung durch **LCAT** (Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase)

- überträgt im Blut eine Fettsäure von Lecithin auf die OH-Gruppe des Cholesterins
- **LCAT** bindet an **HDL** (High Density Lipoprotein Partikel) über das Lipoprotein **ApoA-I**
- **HDL** transportiert überschüssiges Cholesterin zurück in die Leber



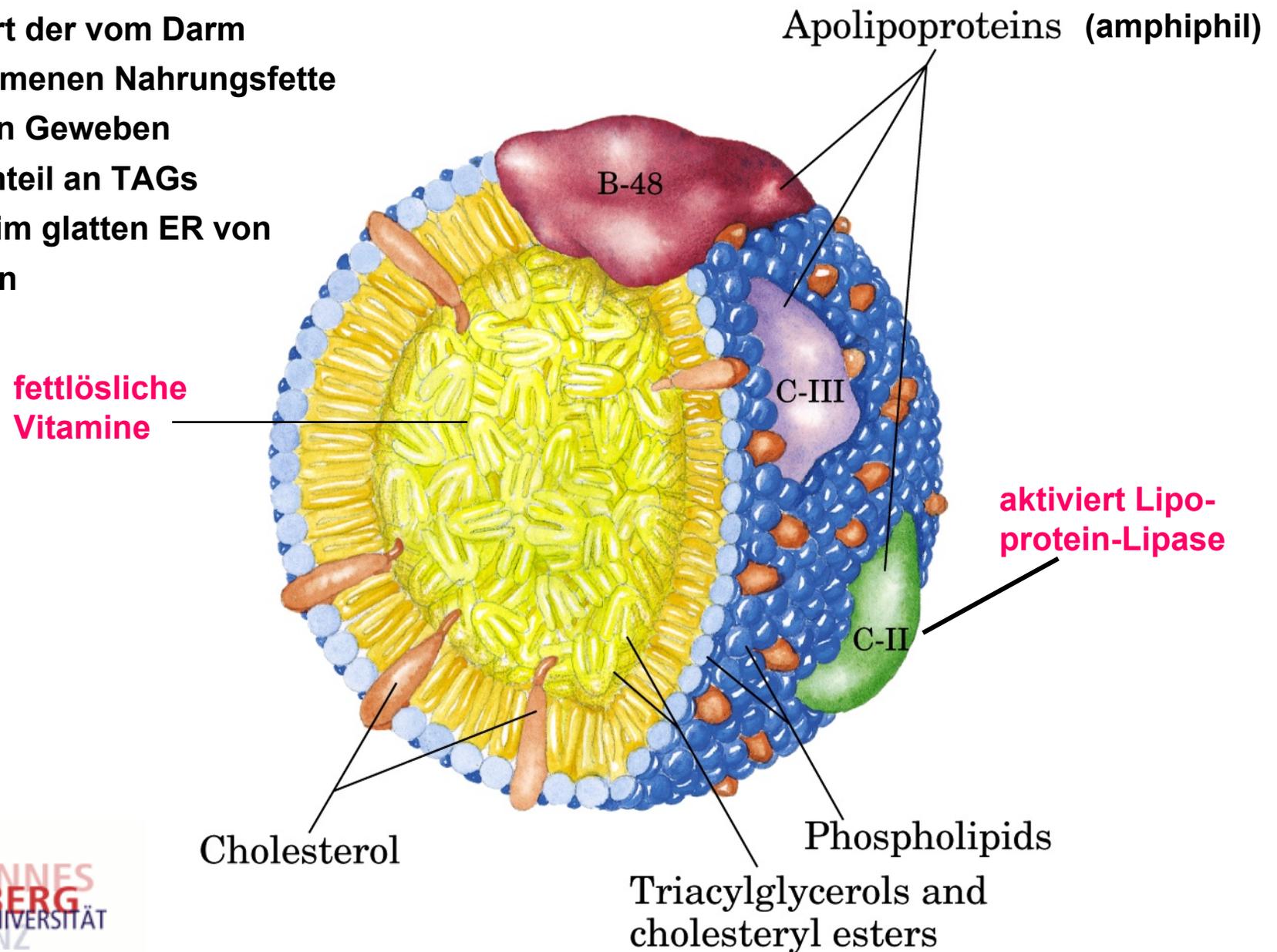
Lipoproteine

- nicht-kovalente Aggregate aus Lipiden und Proteinen
- Transport von Cholesterin im Blut über Chylomikronen, VLDL, LDL und HDL
- Zelluläre Aufnahme von Cholesterin über den LDL-Rezeptor



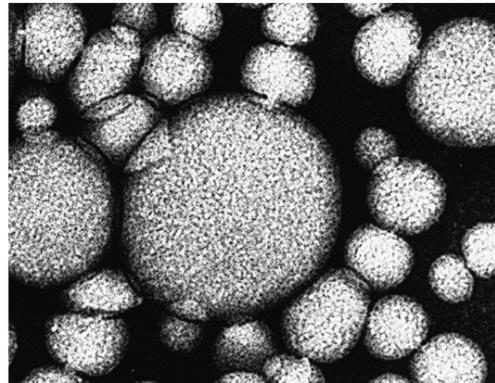
Struktur von Chylomikronen

- Transport der vom Darm aufgenommenen Nahrungsfette zu anderen Geweben
- hoher Anteil an TAGs
- Bildung im glatten ER von Darmzellen

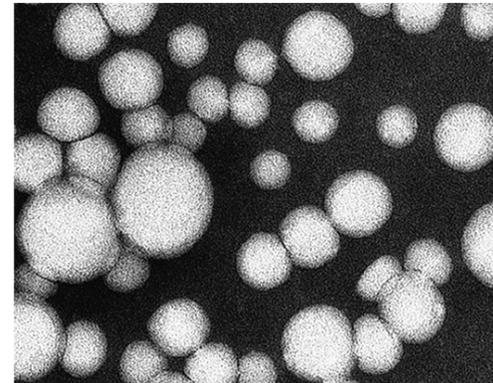


Unterschiedliche Dichten der Lipoproteine

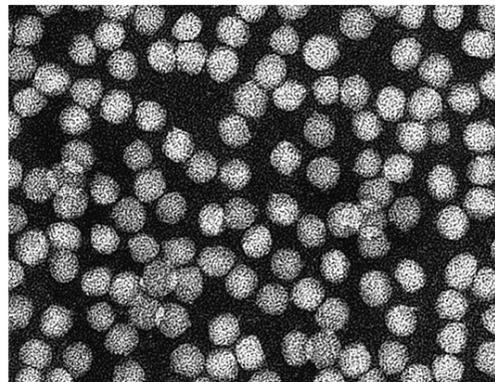
hoher Lipid-
anteil
geringer
Proteinanteil



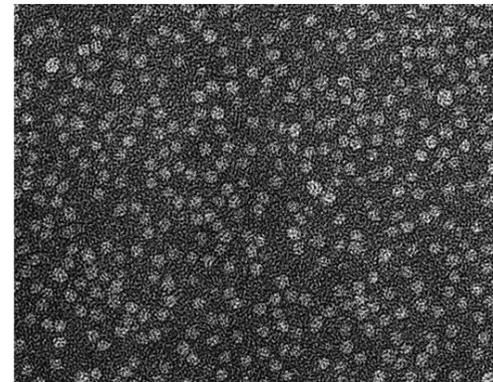
Chylomicrons (x60,000)



VLDL (x180,000)



LDL (x180,000)

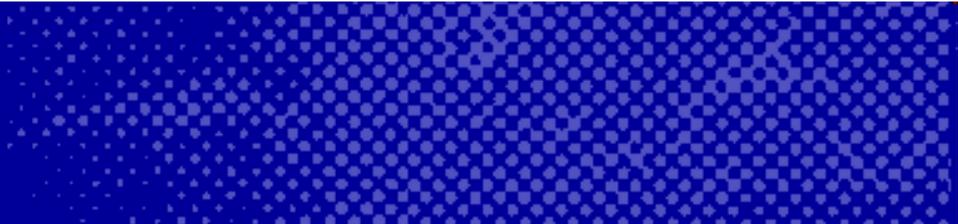
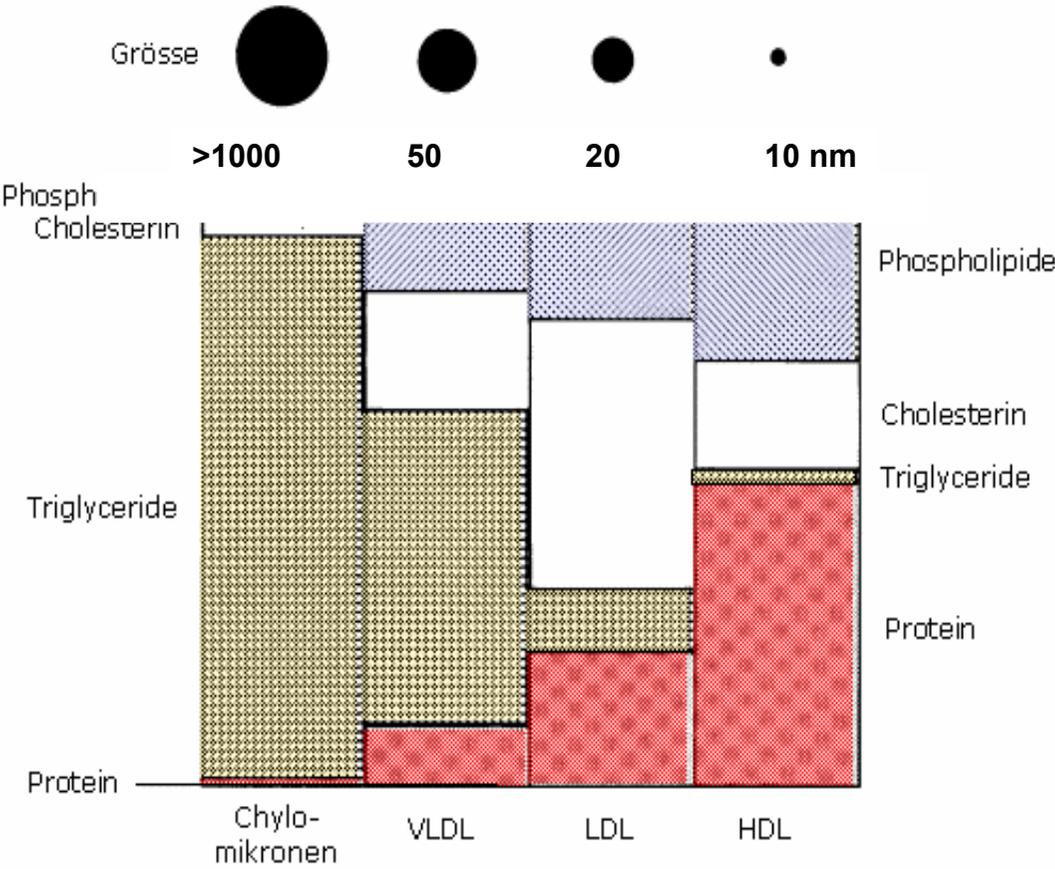


HDL (x180,000)

geringer Lipid-
anteil
hoher Protein-
anteil



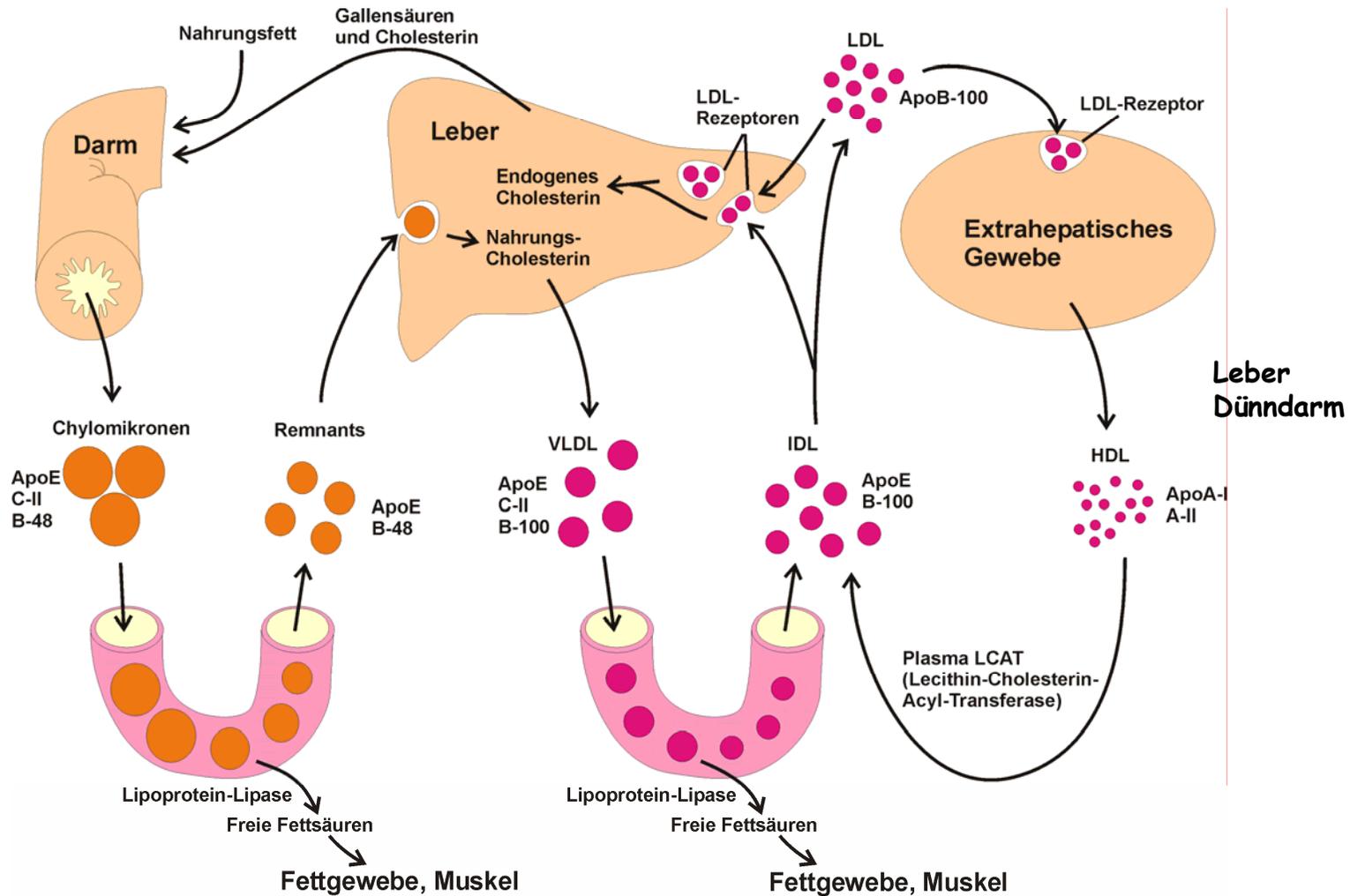
Zusammensetzung verschiedener Lipoproteinpartikel



Transport von Lipiden als Lipoproteine

Exogener Weg

Endogener Weg



Chylomikronen

Transport der Nahrungsfette in die Peripherie (Fettgewebe, Muskulatur)

ApoC-II bewirkt Freisetzung von Fettsäuren aus den TAGs durch Aktivierung der Lipoprotein-Lipase

Chylomikronenreste (Remnants)

vollständiger Abbau in der Leber nachdem Großteil der TAGs abgegeben wurde

Rezeptor-vermittelte Aufnahme in die Leber über **ApoE**

VLDL

endogen produzierte Lipide und Nahrungslipide werden durch VLDLs von der Leber in die Peripherie transportiert

ApoC-II: Freisetzung der Fettsäuren

IDL

VLDL-Restkörper; Zwischenprodukt zum LDL; Aufnahme in die Leber über **ApoE**



- LDL:**
- entstehen aus VLDL bzw. aus IDL
 - cholesterinreich
 - Transport in die Peripherie (1/3) und zurück in die Leber (2/3).
 - Aufnahme über **ApoB₁₀₀-Rezeptor (LDL-Rezeptor)**

Arteriosklerose: Makrophagen nehmen überschüssiges Cholesterin auf und lagern sich als Plaques in den Gefäßen ab

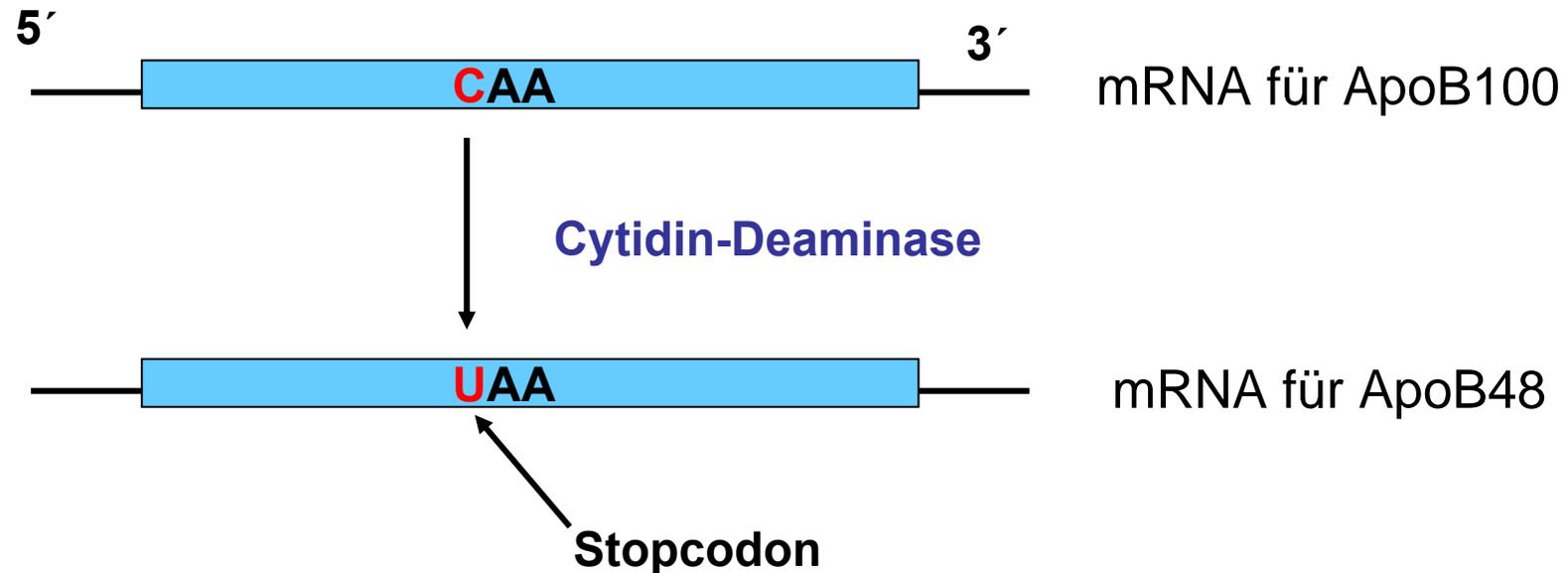
- HDL:**
- werden in der Leber und im Dünndarm gebildet
 - proteinreich
 - sammeln Cholesterin in der Peripherie ein und bringen es hauptsächlich als Cholesterinester zurück zur Leber
 - reverser Cholesterin-Transport über rezeptorvermittelte Endocytose
(*Prävention von Arteriosklerose*)
 - HDL-Rezeptor (Scavenger Rezeptor B1); Leber
 - **ApoA-I:** Bindung von LCAT zwecks Cholesterinveresterung und Interaktion mit dem HDL-Rezeptor



mRNA-Editierung von ApoB

ApoB100 – Leber (Einbau in VLDL)

ApoB48 – Darm (Einbau in Chylomikronen)



Die mRNA wird nach der Transkription noch einmal derart verändert, dass ein verkürztes Protein exprimiert wird.

ApoB48 besitzt keine rezeptorbindende Domäne



Eigenschaften der Apolipoproteine

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

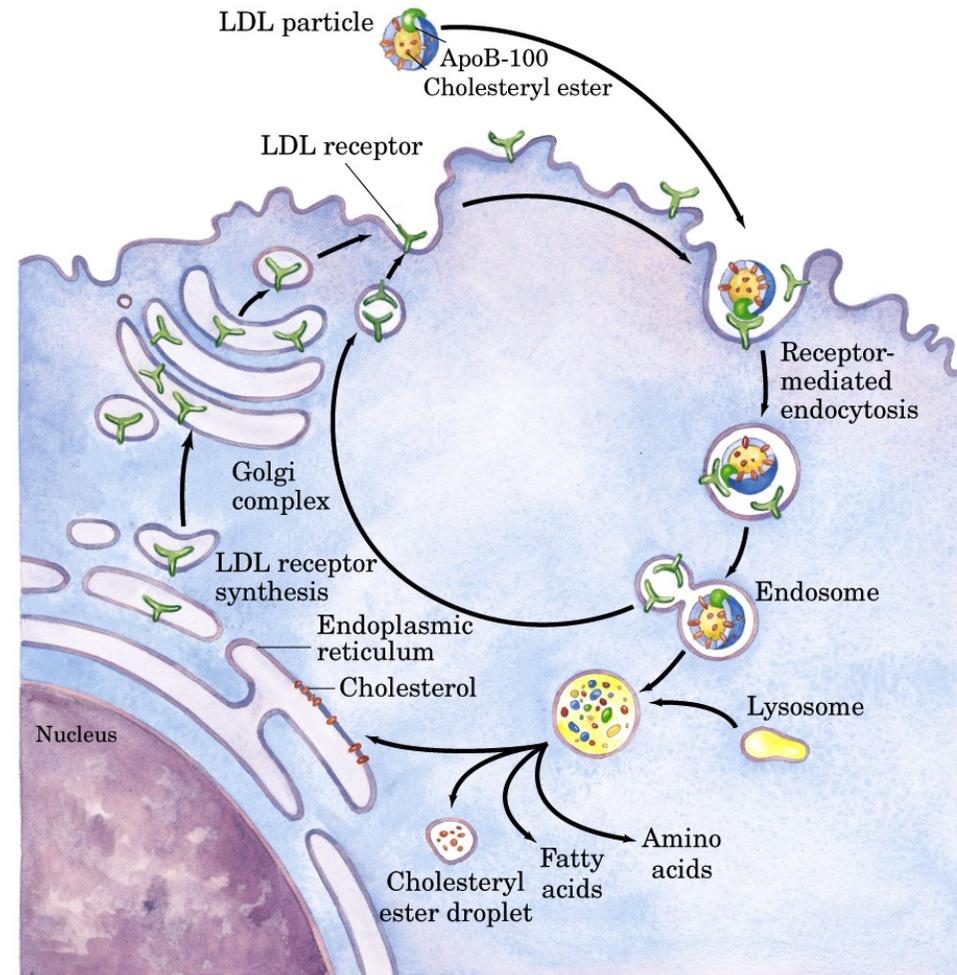


ApoB₁₀₀-abhängige zelluläre Aufnahme von Cholesterin durch rezeptorvermittelte Endocytose

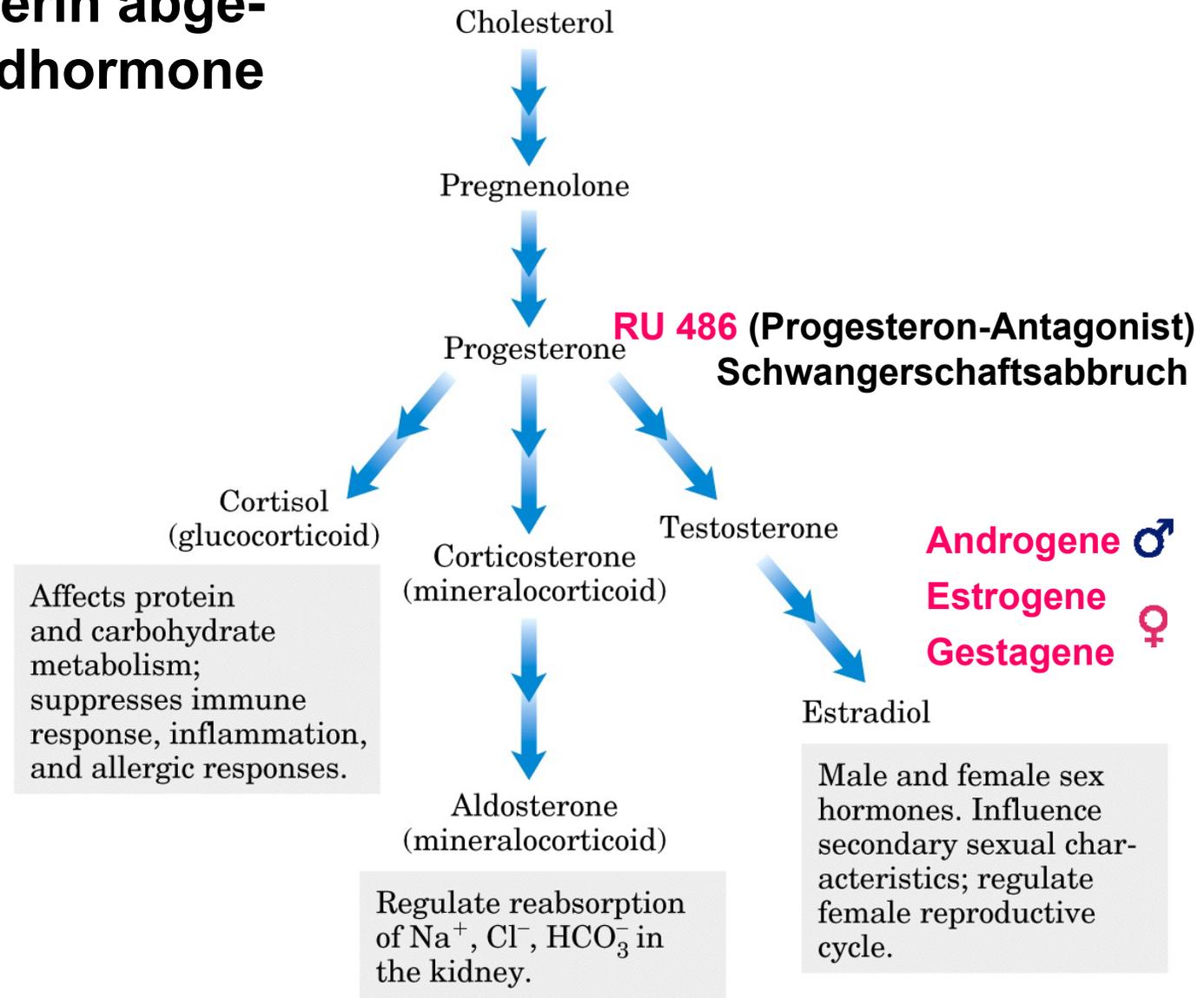
Nach rezeptorvermittelter Endocytose verschmilzt das Endosom mit einem Lysosom; Cholesterin, Fettsäuren und Aminosäuren werden enzymatisch freigesetzt.

Der LDL-Rezeptor entgeht dem Abbau und kehrt an die Zelloberfläche zurück.

Im VLDL ist die rezeptorbindende Domäne von ApoB₁₀₀ maskiert. Erst nach Umsetzung zu LDL wird diese freigelegt

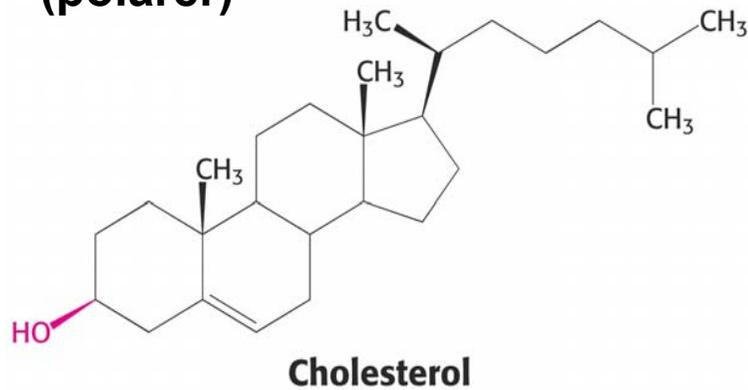


Vom Cholesterin abgeleitete Steroidhormone



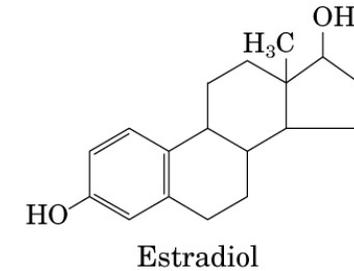
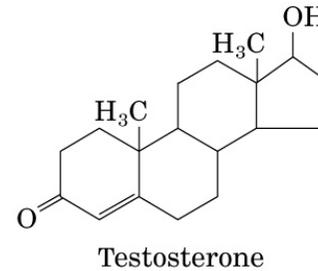
Cholesterin und abgeleitete Steroide

Entfernung der Seitenkette
und Oxidation des Cholesterins
(polarer)

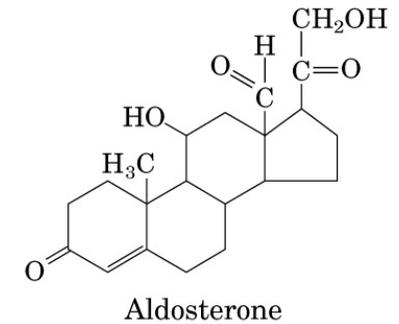
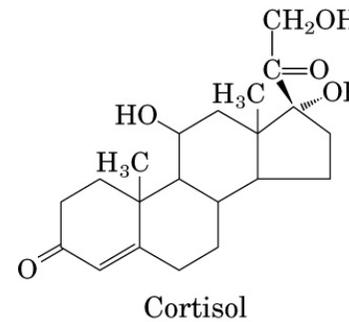


- A. Geschlechtshormone**
- B. Stoffwechselregulatoren**
- C. synthetische Glukokortikoide**

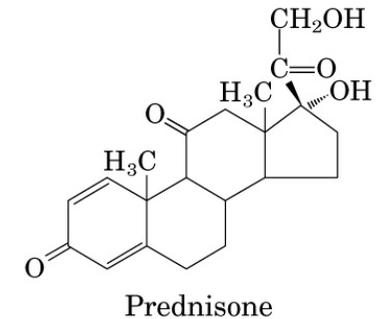
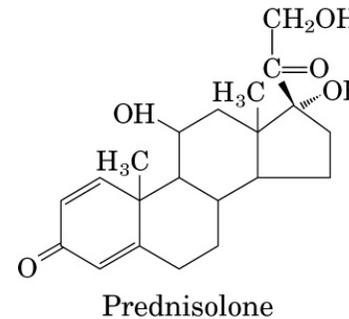
A.



B.



C.



Funktionen der fettlöslichen Vitamine

Vitamin A	<ul style="list-style-type: none">▪ Sehvorgang▪ Wachstum & Differenzierung von Epithel- & Knochengewebe▪ Reproduktion▪ Immunsystem
Vitamin D	<ul style="list-style-type: none">▪ Aufrechterhaltung des Calcium- und Phosphatspiegels
Vitamin E	<ul style="list-style-type: none">▪ Blutgerinnung
Vitamin K	<ul style="list-style-type: none">▪ Antioxidans



Vitamin A

- wirkt als Hormon oder Sehpigment (Retina)

- **β -Carotin:** Vitamin A-Vorstufe (Pflanzen); Antioxidans; Krebsprophylaxe

- **Retinol:** Transportform von Vitamin A; Steuerung der Reproduktion

durch Bindung von Retinol an nukleäre Rezeptoren (RAR/RXR)

- **Retinal:** (Vitamin A-Derivat) – Sehvorgang (konjugierte Doppelbindungen)

- **Retinylester:** Speicherform bei Tieren in der Leber und im Fettgewebe

- **Retinsäure:** reguliert die Entwicklung des Epithelgewebes

Wirkstoff im **Tretinoin** (Behandlung von Akne und Falten)

Wirkung der Retinsäure auf Wachstum und Differenzierung

über RAR/RXR (Steuerung der Genexpression von

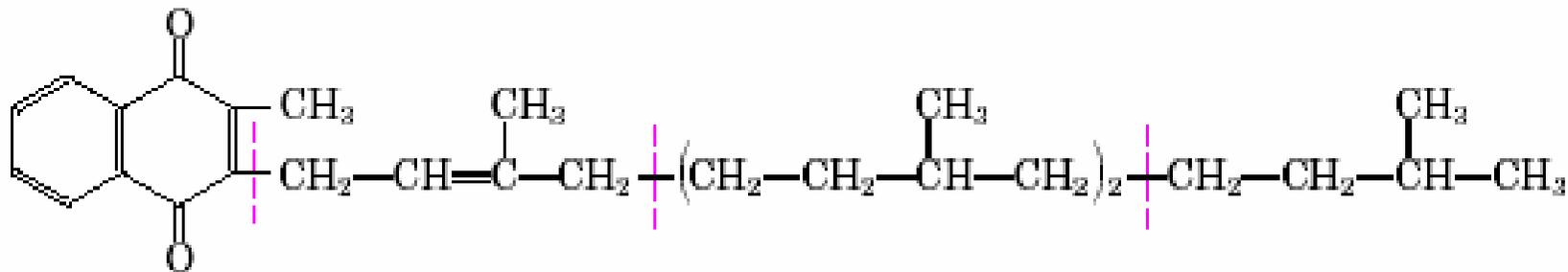
Proto-Onkogene, Zytokine, Fibronectin usw)

- Vitamin A-Mangel: Nachtblindheit, Infektionen (Masern), Krebs



Vitamin K (Chinon)

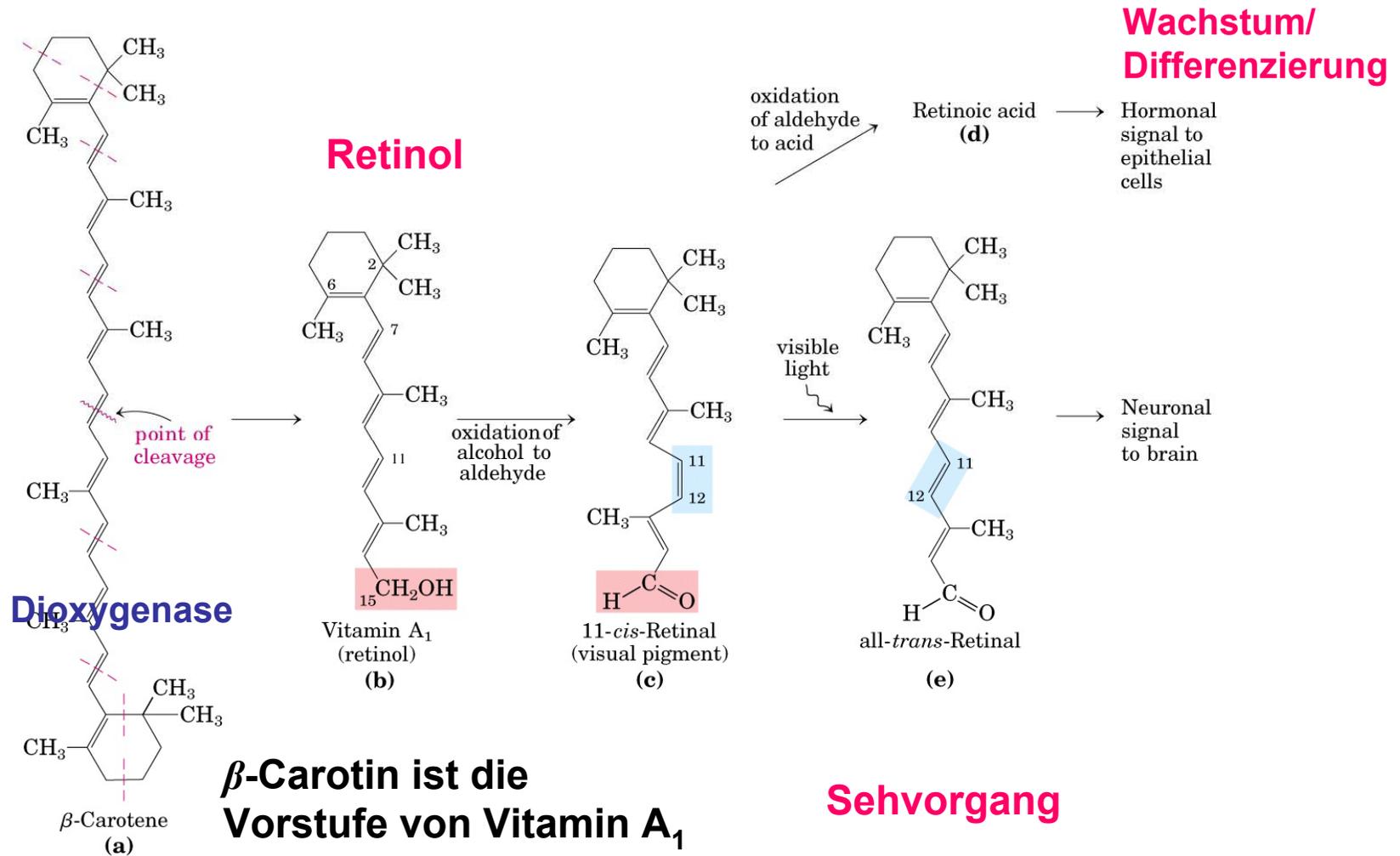
- Cofaktor der Blutgerinnung
- Carboxylierung spezifischer Glutamyreste über die γ -Glutamylcarboxylase
- Aktivierung von Gerinnungsfaktoren
- Hemmung der Vitamin K-abh. Synthese der Gerinnungsfaktoren durch Coumarine – **Marcumar** (funktioneller Vitamin K-Mangel)
- Carboxylierung von Osteocalcin - Knochenmineralisation



Phyllochinon



Vorstufen und Derivate des Vitamins A₁



Vitamin D - Calcitriol

Vitamin D (Cholecalciferol) entsteht aus 7-Dehydrocholesterin durch UV-Bestrahlung.

Cholecalciferol muß noch in der Leber und in der Niere zu 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (**Calcitriol**) umgewandelt werden

Funktion: Steigerung der enteralen Calcium- und Phosphataufnahme

Calcitriol wird über den enterohepatischen Kreislauf recycelt (siehe Gallensäuren)

Bei guten äußeren Umständen ist die endogene Biosynthese von Cholecalciferol ausreichend, weshalb man nicht mehr von einem Vitamin sondern von einem Hormon spricht

Fehlerhafte Knochenbildung bei Cholecalciferol-Mangel – Rachitis
Lebertran enthält viel Calcitriol



Vitamin E als Oxidationsschutz

