

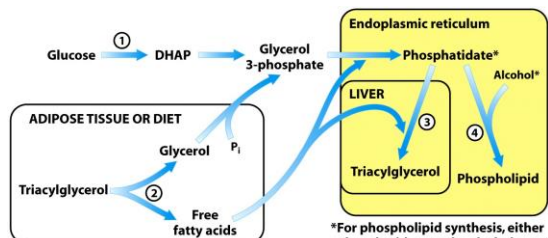
Biosinteza lipida

Boris Mildner

Fosfatidat je preteča u sintezi triacilglicerola i fosfolipida

Izvor preteča koji se koriste za sintezu triacilglicerola i fosfolipida.

Fosfatidat, koji nastaje iz glicerol-3-fosfata (potječe uglavnom od dihidroksiaceton-fosfata) i masnih kiselina, može se pretvarati ili u triacilglicerole ili u fosfolipide. Fosfolipide i druge membranske lipide kontinuirano sintetiziraju sve vrste stanica.



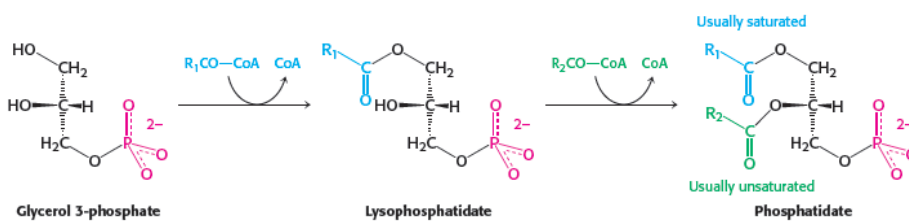
Aktivni metabolički putevi:

1. Glikoliza
2. Razgradnja triacilglicerola
3. Sinteza triacilglicerola
4. Sinteza fosfolipida

*For phospholipid synthesis, either phosphatidate or the alcohol must be activated by reaction with an NTP ③

Fosfatidat je preteča lipida (triacilglicerola) koji se koriste kao stanične rezerve, a preteča je i mnogih membranskih lipida

Fosfatidat nastaje adicijom dvije masne kiseline na glicerol-3-fosfat



Biosinteza triacilglicerola.

Triacilgliceroli i glicerofosfolipidi imaju zajedničke preteče

Preteče su **acil-CoA** i **L-glicerol-3-fosfat**. Većina glicerol-3-fosfata potječe od pretvorbe dihidroksiacetone-fosfata što katalizira **trioza fosfat izomeraza**. Druga preteča, acil-CoA, nastaje djelovanjem acil-CoA sintetaze (aktivacija masnih kiselina za β -oksidaciju).
 Vežanjem dvije masne kiseline na glicerol-3-fosfat, djelovanjem aciltransferaze, nastaje prvi produkt u procesu sinteze triacilglicerola, tj nastaje **diacilglicerol 3-fosfat, odnosno fosfatidna kiselina (fosfatidat)**.

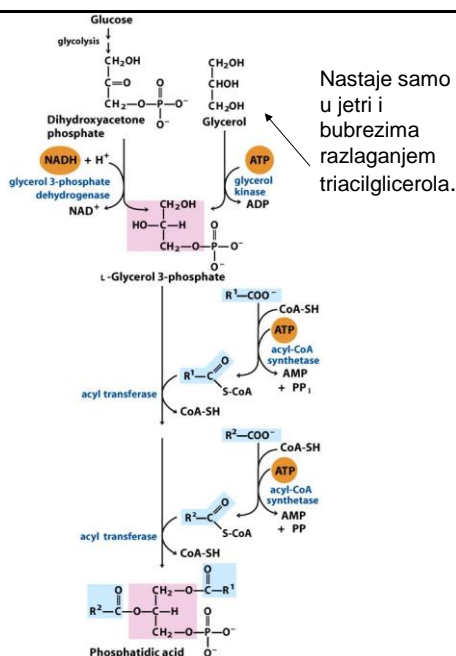


Figure 21-17
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W.H. Freeman and Company

Fosfatidna kiselina preteča je i triacilglicerola kao i membranskih fosfolipida.

Fosfatidna kiselina
(fosfatidat)

Triacilglicerol-sintaza, vezana je za endoplazmatski retikulum, katalizira sintezu triacilglicerola iz fosfatidata i acil-CoA.

U ljudima, triacilgliceroli su glavne metaboličke rezerve.

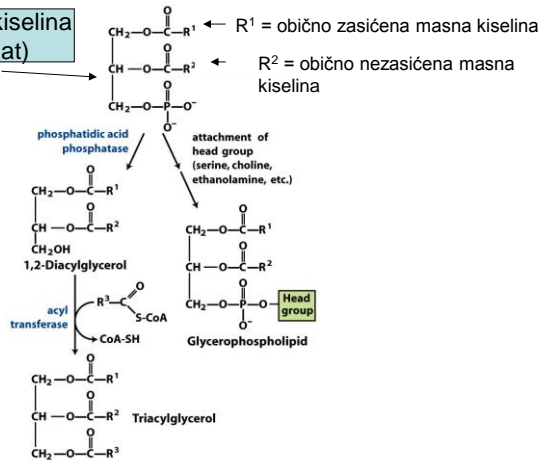


Figure 21-18
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Fosfolipidi.

Čeona skupina fosfolipida povezuje se s diacilglicerolom fosfodieterskom vezom

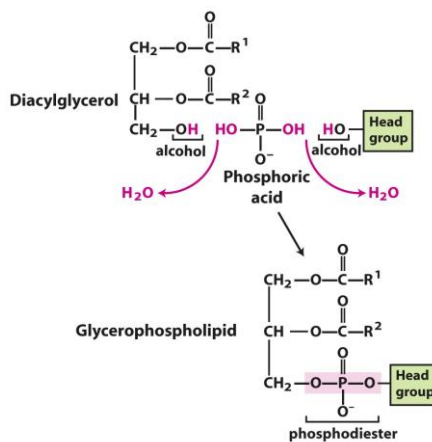
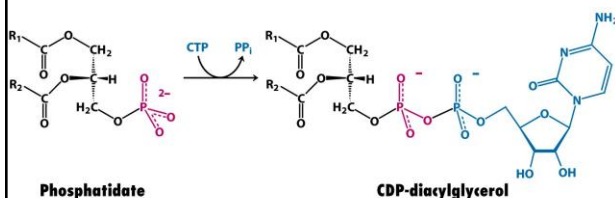


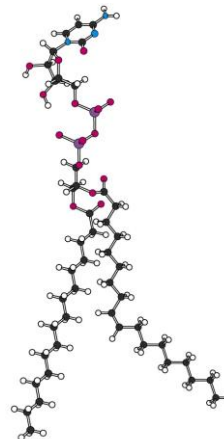
Figure 21-23
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Za sintezu fosfolipida potrebne su aktivirane preteče Citidindifosfo-diacilglicerol, CDP-diacilglicerol

U nekim slučajevima (strategija 1.),
diacilglicerol se aktivira te nastaje citidin-
difosfat-diacilglicerol (CDP-diacilglicerol)



Unnumbered figure pg 734b
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

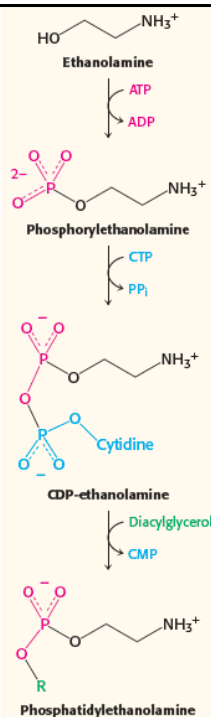


Struktura CDP-diacilglicerola

Za sintezu fosfolipida potrebne su aktivirane preteče CDP-alkoholi

U drugim slučajevima (strategija 2.), alkoholi
se aktiviraju fosforilacijom i nakon toga
reagiraju s CTP te nastaju CDP-alkoholi.

Aktivirani CDP-alkoholi reagiraju s
diacilglicerolom te nastaju fosfolipidi.



Za sintezu fosfolipida potrebne su aktivirane preteče

Dva su osnovna načina (strategije) kako nastaje fosfodieterska veza u fosfolipidima. U oba reakcijska puta CDP donira fosfatnu skupinu u fosfodieterskoj vezi. Ulogu citidinskih nukleotida u biosintezi fosfolipida otkrio je E. P. Kennedy.



Eugene P. Kennedy

Unnumbered 21 p823
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

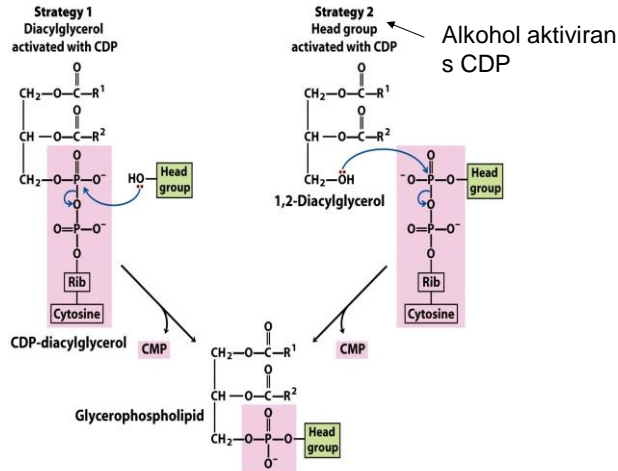
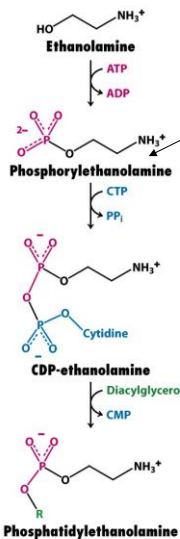


Figure 21-24
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Za sintezu fosfolipida potrebne su aktivirane preteče

Eukarioti sintetiziraju fosfatidiletanolamin kao i fosfatidilkolin aktivacijom alkohola (etanolamina ili kolina), prema strategiji 2. (vidjeti ranije).

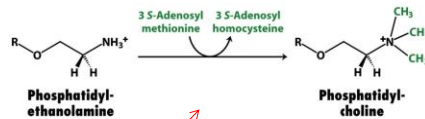


Unnumbered figure pg 736b
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Shema sinteze fosfatidiletanolamina.

Na sličan način, kao što je prikazano za fosfatiletanolamin dolazi i do sinteze fosfatidilkolina.

Fosfatidilkolin najzastupljeniji je fosfolipid sisavaca. Kolin se uglavnom dobiva hranom. Sinteza fosfatidilkolina slična je sintezi fosfatidiletanolamina (vidjeti lijevo).

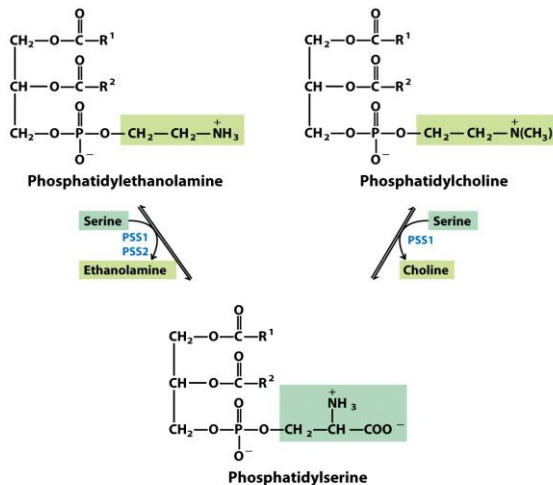


Unnumbered figure pg 736a
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

U koliko nema dovoljno fosfatidilkolina, odnosno ako hranom nismo unijeli dovoljno kolina, u jetrima sisavaca postoji fosfatidiletanolamin metiltransferaza koja metilira fosfatidiletanolamin u fosfatidilkolin.

Za sintezu fosfolipida potrebne su aktivirane preteče Sinteza fosfatidilserina kod sisavaca

Kod sisavaca, sinteza fosfatidilserina ne počinje od CDP-diacilglicerola, već fosfatidilserin nastaje ili iz fosfatidiletanolamina ili fosfatidilkolina.



Fosfatidilserin čini oko 10% fosfolipida sisavaca. Može nastati ili iz fosfatidiletanolamina ili iz fosfatidilkolina. Reakcije kataliziraju fosfatilserin sintaza 1 ili fosfatidilserin sintaza 2 (PSS1 i PSS2).

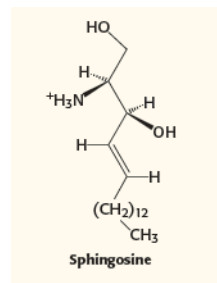
Figure 21-28a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Za sintezu fosfolipida potrebne su aktivirane preteče Sfingolipidi se sintetiziraju iz ceramida

Sfingolipidi, membranski lipidi koji se nalaze u svim eukariotskim stanicama, imaju sfingozinsku a ne glicerolnu okosnicu.

Ceramid je početni spoj od kojeg se nastavlja sinteza sfingolipida.

Krajnja hidroksilna skupina ceramida se supstituira kako bi nastali drugi sfingolipidi.



Sinteza ceramida iz palmitoil-CoA i serina

Nakon kondenzacije palmitoil-CoA i serina, reakcijama redukcije, acilacije i oksidacije nastaje ceramid.

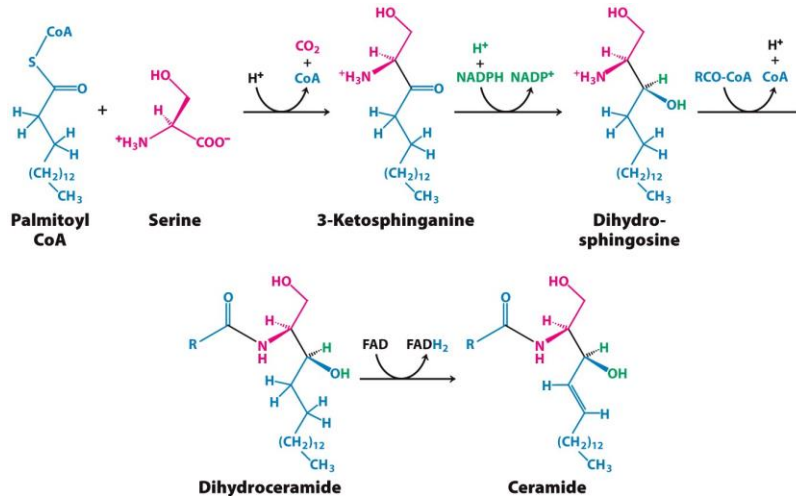


Figure 29.3
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

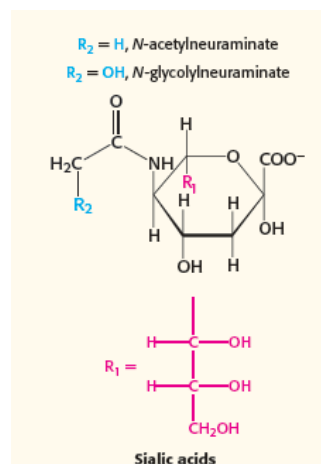
Za sintezu fosfolipida potrebne su aktivirane preteče

Sfingolipidi se sintetiziraju iz ceramida

Sfingomijelin, lipid koji je sastavni dio mijelinske ovojnice koja obavija živčane stanice, derivat je ceramida. Fosforilkolin se veže za krajnju hidroksilnu skupinu ceramida.

Cerebrozidi, isto sastavni dijelovi mijelina, nastaju iz ceramida tako da se na krajnju hidroksilnu skupinu vežu ili glukoza ili galaktoza.

Gangliozidi nastaju tako da se na glukozni ostatak cerebrozida vežu oligosaharidi koji sadrže sijalinsku kiselinu.



Za sintezu fosfolipida potrebne su aktivirane preteče Sfingolipidi se sintetiziraju iz ceramida

Ceramid je račište odakle nastaju sfingomijelin, cerebrozidi i gangliozi

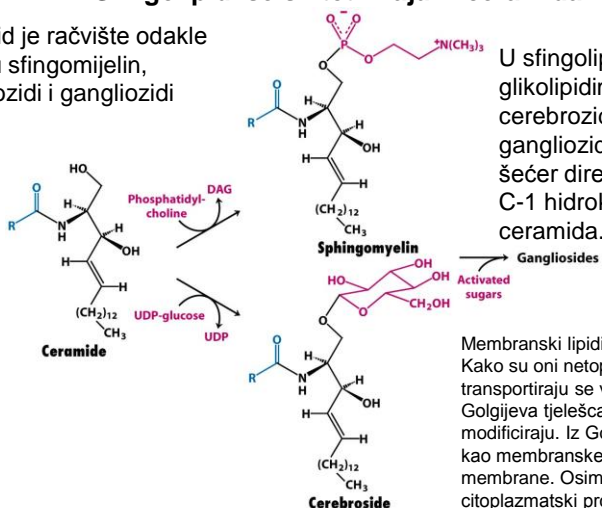


Figure 26-3
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

U sfingolipidima kao i glikolipidima, cerebrozidima i gangliozi alkoholi ili šećer direktno se vežu na C-1 hidroksilnu skupinu ceramida.

Membranski lipidi sintetiziraju se u ER. Kako su oni netopljivi, iz ER transportiraju se vezikulama u Golgijeva tjelešca gdje se još dalje modificiraju. Iz Golgija, transportiraju se kao membranske vezikule do određene membrane. Osim ovim putem, i citoplazmatski proteini vežu i transportiraju fosfolipide i sterole. Ovim načinima nastaju karakteristični sastavi lipida pojedinih organela odnosno membrana.

Za sintezu fosfolipida potrebne su aktivirane preteče Sfingolipidi se sintetiziraju iz ceramida

Greške u metabolizmu lipida dovode do Tay-Sachsove bolesti.

Tay-Sachsova bolest nastaje zbog nedostatka β -N-acetilheksozaminidaze koja uzrokuje da se određeni gangliozi ne mogu razgraditi u lizosomu.

Djeca oboljela od Tay-Sachsove bolesti umiru već s tri godine.

Tay-Sachsova bolest nastaje zbog nemogućnosti razgradnje gangliozida.

Gangliozid G_{M2} se nakuplja u pacijentima oboljelim od Tay-Sachsove bolesti, jer se ključni korak u razgradnji, pretvorba u G_{M3} , ne može odvijati zbog nedostatka β -N-acetilheksozaminidaze.

Kratice: GalNac = N-acetilgalaktozamin; NAN = N-acetilneuraminat; Gal = galaktoza; Glc = glukoza.

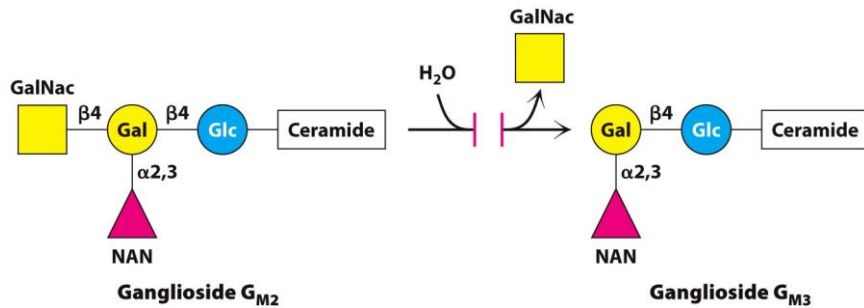


Figure 29.5
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

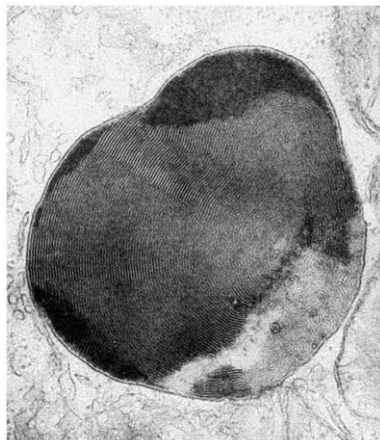


Figure 29.6
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Lizosom ispunjen lipidima.
Elektronska mikrografija
lizosoma koji sadrži
abnormalne količine lipida.

Fosfatidat je preteča lipida (triacilglicerola) koji se koriste kao stanične rezerve, a preteča je i mnogih membranskih lipida

Fosfataza fosfatidne kiseline ključni je enzim u regulaciji metabolizma lipida

Fosfataza fosfatidne kiseline, enzim koji katalizira pretvorbu fosfatidata u diacilglicerol, regulira metabolizam lipida.

Ovisno o tome da li je fosfataza fosfatida aktivna ili inaktivna, sintetiziraju se različiti lipidi.

Gubitak aktivnosti fosfataze kod miševa, dovodi do gubitka tjelesnih masnoća, a isto tako dovodi do rezistencije na inzulin.

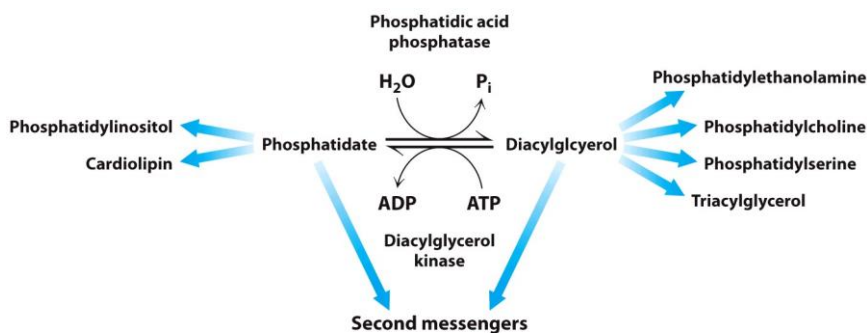


Figure 29.7
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Regulacija sinteze lipida.

Fosfataza fosfatidne kiseline (PAP) ključni je enzim u regulaciji sinteze lipida. Kada je PAP aktivna, dolazi do sinteze diacilglicerola koji u reakciji s aktiviranim alkoholima stvara fosfolipide (fosfatidiletanolamin, fosfatidilkolin, fosfatidilserin) ili diacilglicerol može reagirati s acil-CoA te nastaju triacilgliceroli. Kada je PAP inaktivna, fosfatidat se pretvara u CDP-DAG kako bi se sintetizirali drugi fosfolipidi (fosfatidilinozitol, kardiolipin). PAP kontrolira i količine DAG (diacilglicerola) i fosfatidata koji su ujedno i sekundarni glasnici.

Biosinteza kolesterola

Svi ugljikovi atomi koji su u kolesterolu potječu od jedne preteče – acetata.



Acetate

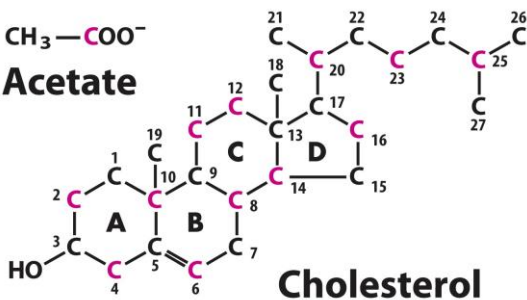
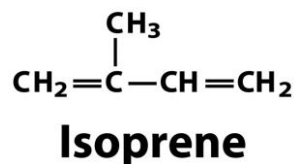


Figure 21-32
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company



Izoprenske jedinice su esencijalni međuprodukti u sintezi kolesterola iz acetata. Osim u biosintezi kolesterola izopren je preteča i drugih prirodnih lipida. Mehanizmi kako se povezuju izoprenske jedinice slični su u svim ovim biosintetskim putevima.

Sinteza kolesterola počinje od acetyl-CoA i provodi se u četiri koraka

Jetra su glavno mjesto gdje se provodi sinteza kolesterola (iako većina tkiva može provoditi ovu sintezu)

Sinteza kolesterola provodi se u tri koraka:

1. Sinteza izopentenil-pirofosfata iz acetyl-CoA
2. Šest molekula izopentenil-pirofosfat se povezuje u skvalen.
3. Skvalen ciklizira te se pretvara u kolesterol.

1. korak se odvijaju u citoplazmi, a koraci 2. i 3. odvijaju se u endoplazmatskom retikulu.

"Cholesterol is the most highly decorated small molecule in biology. Thirteen Nobel Prizes have been awarded to scientists who devoted major parts of their careers to cholesterol. Ever since it was isolated from gallstones in 1784, cholesterol has exerted an almost hypnotic fascination for scientists from the most diverse areas of science and medicine. . . . Cholesterol is a Janus-faced molecule. The very property that makes it useful in cell membranes, namely its absolute insolubility in water, also makes it lethal."
—Michael Brown and Joseph Goldstein, on the occasion of their receipt of the Nobel Prize for elucidating the control of blood levels of cholesterol. *Nobel Lectures* (1985); © The Nobel Foundation, 1985

Biosinteza kolesterola

Sumarni prikaz glavnih koraka biosinteze

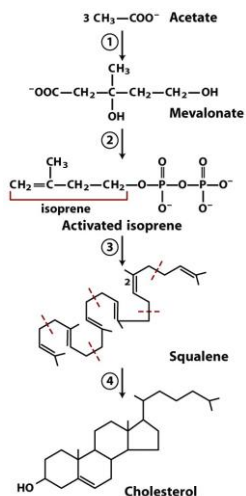


Figure 21-33
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company



Konrad Bloch, 1912-2000
Feodor Lynen, 1911-1979
John Cornforth
George Popják 1914-1998

Unnumbered 21 p835
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Put sinteze kolesterola otkriven je krajem 50-tih godina prošlog stoljeća.

Biosinteza kolesterola

sinteza mevalonata (1)

Hidroksimetil-glutaril CoA sintaza u citoplazmi provodi ovu reakciju i razlikuje se od mitohondrijskog izoenzima koji provodi sintezu u ketonska tijela

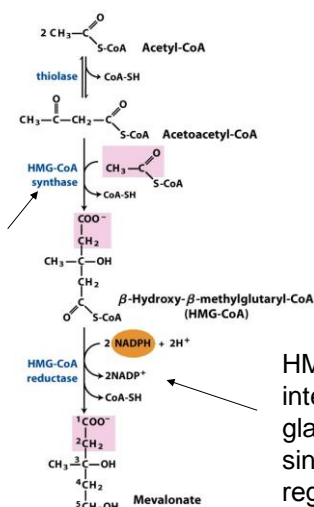


Figure 21-34
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

HMG-CoA reductaza integralni je enzim glatkog ER. Regulacija sinteze kolesterola regulira se pomoću aktivnosti ovog enzima.

Usporedba sinteza HMG-CoA u citosolu i mitohondriju. Pretvorbu HMG-CoA u citoplazmi provodi **HMG-CoA reduktaza** te nastaje mevalonat, dok u mitohondriju djelovanjem HMG-CoA liaze nastaje acetoacetat

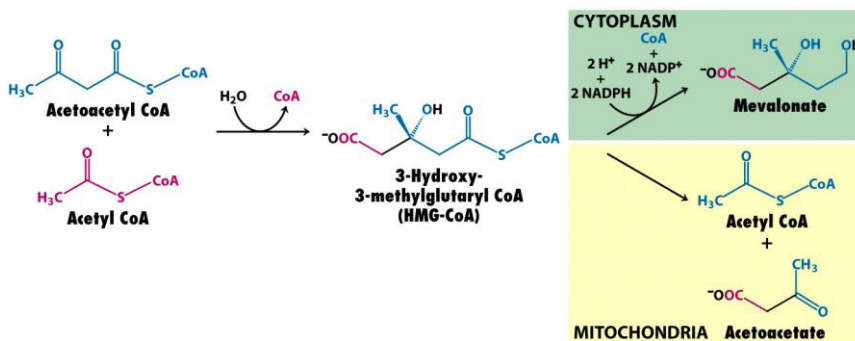


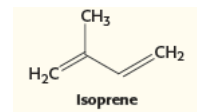
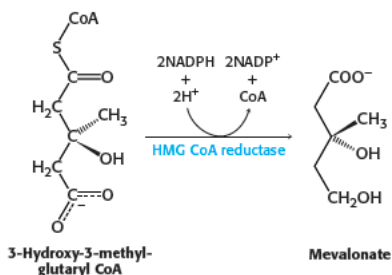
Figure 26-7
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

U mitohondriju izoenzim HMG-CoA sintaze dovodi do sinteze HMG-CoA koji se pomoću mitohondrijske HMG-CoA liaze prevodi u ketonska tijela (acetoacetat).

Sinteza kolesterola počinje od acetil-CoA i provodi se u četiri koraka

Sinteza mevalonata započinje sintezu kolesterola

Odlučujući korak u sintezi kolesterola je sinteza mevalonata što provodi **HMG-CoA reduktaza**.



Mevalonat se zatim pretvara u izopentil-pirofosfat (aktivirani izopren).

Sinteza kolesterola počinje od acetil-CoA i provodi se u četiri koraka

Sinteza izopentil-pirofosfata.

Aktivirani međuspoj (izopren) nastaje iz mevalonata u tri koraka.

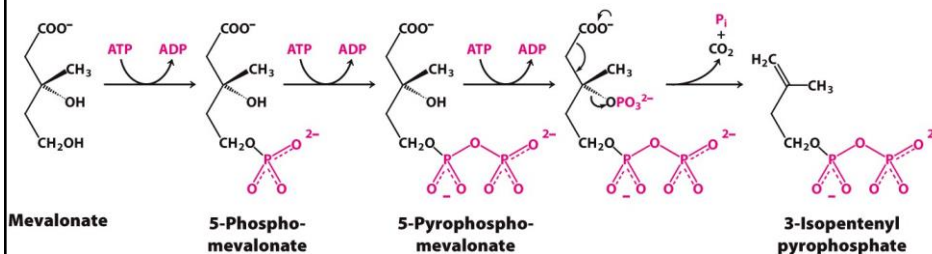


Figure 29.8
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Zadnji korak pretvorbe mevalonata u 3-izopentenil-pirofosfat uključuje i dekarboksilaciju.

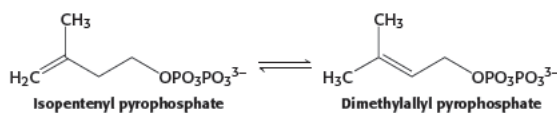
Sinteza kolesterola počinje od acetil-CoA i provodi se u četiri koraka

Skvalen (C₃₀) nastaje povezivanjem šest molekula izopentenil-pirofosfata (C₅)

Šest molekula izopentenil-pirofosfata se povezuju te nastaje skvalen. Povezivanje se provodi prema sljedećoj shemi:



Početno povezivanje je između dva izomera izopentenil-pirofosfata koji su u ravnoteži:



Sinteza kolesterola počinje od acetil-CoA i provodi se u četiri koraka

Sinteza skvalena.

Jedna molekula dimetilalil-pirofosfata i dvije molekule izopentenil-pirofosfata se spajaju u farnezil-pirofosfat.

Povezivanjem dvije molekule farnezil-pirofosfata nastaje skvalen.

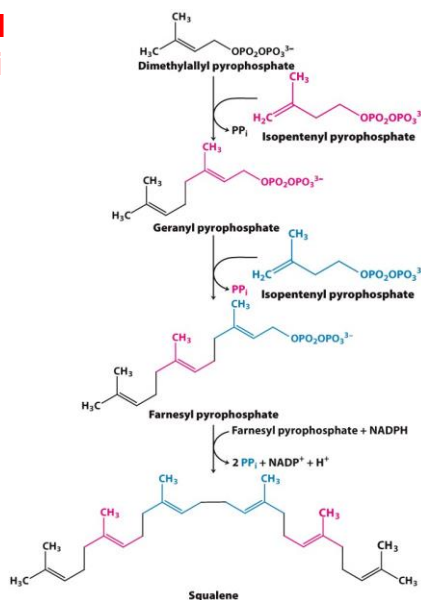


Figure 29.9
 Biochemistry: A Short Course, Second Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

Sinteza kolesterola počinje od acetil-CoA i provodi se u četiri koraka

Ciklizacijom skvalena nastaje kolesterol

Skvalen se aktivira te nastaju epoksid skvalena (2,3-oksidoskvalen).

Ciklizacijom skvalena prvo nastaje lanosterol koji se dodatnim reakcijama pretvara u kolesterol.

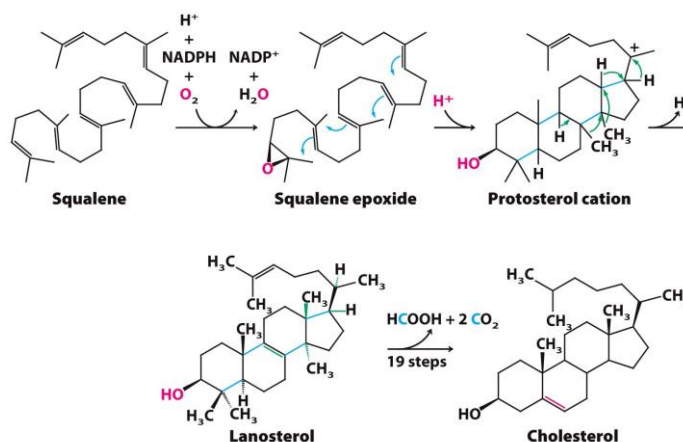


Figure 29.10
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Ciklizacija skvalena. Steroidna jezgra započinje stvaranjem epoksida skvalena. Epoksidni se međuprodukt protonira te nastaje karbokation koji ciklizacijom stvara lanosterol. U dodatih 19 reakcija, lanosterol se pretvara u kolesterol.

Regulacija sinteze kolesterola provodi se kontrolom HMG-CoA reduktaze. Kontrola reduktaze odvija se na nekoliko razina

Kontrola HMG-CoA reduktaze:

1. Brzinu sinteze mRNA kontrolira SREBP.
2. Brzinu translacije mRNA, koja kodira HMG-CoA reduktazu, kontroliraju metaboliti mevalonata i kolesterol koji se unosi hranom.
3. Povećanje koncentracije kolesterola uzrokuje proteolitičko razlaganje HMG-CoA reduktaze.
4. Fosforilacija HMG-CoA reduktaze pomoću AMP-ovisne kinaze dovodi do inaktivacije enzima.

Regulacija sinteze kolesterola odvija se na nekoliko razina

Jetra su glavno mjesto gdje se provodi biosinteza kolesterola.

Regulacija sinteze kolesterola provodi se kontrolom količine i aktivnosti HMG-CoA reduktaze (enzim koji katalizira sintezu mevalonata)

Brzinu sinteze mRNA HMG-CoA reduktaze kontrolira transkripcijski faktor "sterol regulatory element binding protein" SREBP.

SREBP se nalazi u ER i tamo je povezan sa SCAP (SCAP = SERBP cleavage activating protein). Kada je koncentracija kolesterola niska, SCAP odvodi SREBP u Golgi gdje se SREBP proteolitički aktivira.

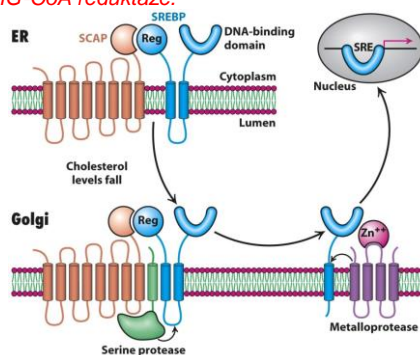
Aktivirani SREBP se transportira u jezgru te stimulira mRNA sintezu HMG-CoA reduktaze.

Regulacija sinteze kolesterola.

Kolesterol dobivamo hranom ili se on može sintetizirati *de novo*. Jetra su glavni organ gdje se provodi sinteza kolesterola, iako se on sintetizira u većim količinama i u crijevima. Brzina sinteze kolesterola ovisi o razini kolesterola u stanicama. **Regulacijom povratne sprege kontrolira se količina i aktivnost HMG-CoA reduktaze.**

HMG-CoA reduktaza sintetizira mevalonat. Ovaj se enzim kontrolira na nekoliko načina:

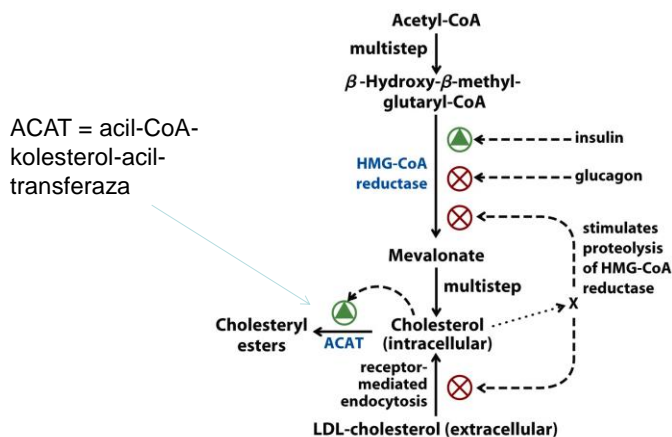
1. Brzinu sinteze mRNA reduktaze kontrolira transkripcijski faktor SREBP (sterol regulatory element binding protein). SREBP se veže na SRE (sterol regulatory element) kratku sekvencu koja je na 5'-kraju gena koji kodira reduktazu. SREBP se veže za SRE kada je koncentracija kolesterola u stanici niska i tim vezanjem SREBP na SRE dolazi do povećanja transkripcije. U neaktivnom obliku SREBP je u membrani endoplazmatskog retikula gdje je povezan sa SCAP (SREBP cleavage activating protein). SCAP je senzor kolesterola. Kada je razina kolesterola u stanici niska, kompleks SREBP-SCAP transportira se u Golgijevo tjelešće gdje se djelovanjem dvaju proteaza oslobađa SREBP i odlazi u jezgru gdje se veže za SRE HMG-CoA reduktaze kao i za neke druge gene koji sudjeluju u biosintezi kolesterola. Kada je koncentracija kolesterola visoka, proteoliza SREBP-SCAP je blokirana, a SREBP se u jezgri brzo razgrađuje.



2. Brzinu translacije reduktaze inhibiraju metaboliti mevalonata kao i kolesterol koji unosimo hranom.
3. Proteolitička razgradnja reduktaze – membranski dio reduktaze receptor je za signale koji dovode do razgradnje enzima. Reduktaza se i ubikvitinilira.
4. Fosforilacija smanjuje aktivnost enzima. Fosforilaciju provodi AMP kinaza, pa niska koncentracija ATP inhibira enzim.

Regulacija biosinteze kolesterola.

Sinteza kolesterola je u sprezi s unosom kolesterola hranom. Glukagon stimulira fosforilaciju reduktaze (inhibiciju aktivnosti enzima) a inzulin stimulira defosforilaciju enzima, tj. povećanje aktivnosti enzima. Sa X su označeni neidentificirani metaboliti koji stimuliraju proteolizu reduktaze.



Lipoproteini transportiraju kolesterol i triacilglicerole

Kolesterol i triacilgliceroli prenose se krvotokom u obliku čestica lipoproteina.

Čestice lipoproteina izgrađuju proteini i različiti lipidi, ovisno o vrsti (tipu) čestica.

Proteini služe kako bi učinili lipide topljivima, a isto tako služe za usmjeravanje čestica na određene mete (ciljne organe).

Čestice lipoproteina dijelimo obzirom na gustoću: što je veća količina vezanih lipida, čestica ima manju gustoću.

Lipoprotein male gustoće (low-density lipoprotein, LDL) glavni su prenositelji kolesterola u krvi.

Lipoprotein velike gustoće (high-density lipoprotein, HDL) prenose kolesterol iz krvi u jetra, a proces se naziva reverznim transportom kolesterola.

Lipoproteini transportiraju kolesterol i triacilglicerole

TABLE 26.1 Properties of plasma lipoproteins

Plasma lipoproteins	Density (g ml ⁻¹)	Diameter (nm)	Apolipoprotein	Physiological role	COMPOSITION (%)				
					TAG	CE	C	PL	P
Chylomicron	<0.95	75–1200	B48, C, E	Dietary fat transport	86	3	1	8	2
Very low density lipoprotein	0.95–1.006	30–80	B100, C, E	Endogenous fat transport	52	14	7	18	8
Intermediate-density lipoprotein	1.006–1.019	15–35	B100, E	LDL precursor	38	30	8	23	11
Low-density lipoprotein	1.019–1.063	18–25	B100	Cholesterol transport	10	38	8	22	21
High-density lipoprotein	1.063–1.21	7.5–20	A	Reverse cholesterol transport	5–10	14–21	3–7	19–29	33–57

Abbreviations: TAG, triacylglycerol; CE, cholesterol ester; C, free cholesterol; PL, phospholipid; P, protein.

Table 26-1
Biochemistry, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Transport kolesterola

Kolesterol se u tjelesnim tekućinama transportira kao kolesterolni ester. Kolesterolne estere transportiraju (LDL) lipoproteini u druge organe.

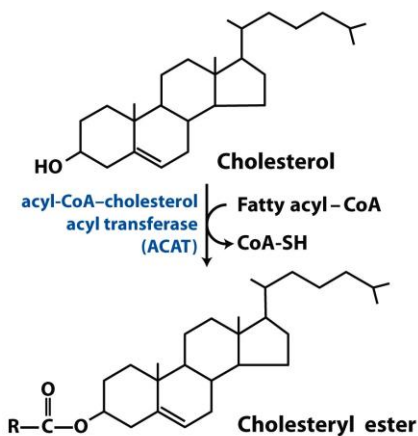


Figure 21-38
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Struktura LDL

Apolipoprotein B jedan je od najvećih polipeptida koje poznajemo: 4 636 ak, Mr = 513 000. Jedna LDL čestica sadrži oko 1 500 molekula kolesterilnih estera, a njih okružuje ovojnica koja se sastoji od 500 molekula kolesterola, 800 molekula fosfolipida i 1 molekule apoB-100.

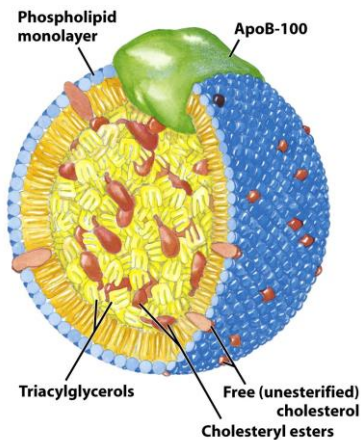
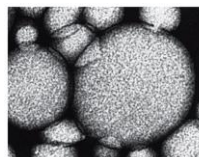
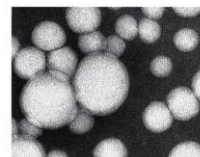


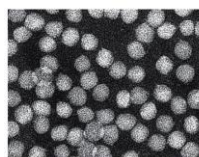
Figure 21-39a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company



Chylomicrons (×60,000)



VLDL (×180,000)



LDL (×180,000)



HDL (×180,000)

Figure 21-39b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Dimenzije pojedinih lipoproteina:
kilomikroni 50 – 200 nm u promjeru;
VLDL: 28 - 70 nm; HDL: 8 – 11 nm;
LDL: 20 – 25 nm.

Lipoproteinske čestice

- **Kilomikroni** – sintetiziraju se u ER epitelnih stanica crijeva. Apolipoproteini kilomikrona su apoB-48, apoE i apoC-II. ApoC-II aktivira lipoprotein lipazu u kapilarama masnog tkiva, srca i skeletnih mišića pa omogućava otpuštanje masnih kiselina u ta tkiva. Osnovna zadaća kilomikrona je prijenos masnih kiselina koje unosimo hranom do tkiva gdje će se one ili utrošiti ili spremati.
- **VLDL** – kada u hrani ima više masnih kiselina nego što ih možemo utrošiti, oni se u jetrima pretvaraju u triacilglicerole. Triacilglicerole iz jetara prenose VLDL. VLDL se sastoje od triacilglicerola, kolesterola, kolesterilnih estera, apoB-100, apoC-I, apoC-II, apoC-III i apoE. Ovi lipoproteini transportiraju se iz jetara do mišića i adipoznog tkiva gdje apoC-II aktivira lipoprotein lipaze tih tkiva koje oslobađaju masne kiseline s triacilglicerola VLDL. Adipociti preuzimaju te masne kiseline i ponovno ih sintetiziraju u triacilglicerole koji služe kao energetska rezerva.
- **IDL i LDL** nastaju kada se triacilgliceroli uklone s VLDL. LDL su vrlo bogati kolesterolom i kolesterilnim esterima i apoB-100 je njihov glavni lipoprotein. LDL čestice prenose kolesterol perifernim tkivima koja imaju receptore specifične za apoB-100.
- **HDL** – nastaju u jetrima i tankom crijevu kao čestice koje su bogate proteinima a sadrže malo kolesterola i uopće ne sadrže kolesterilne estere. HDL imaju apoA-I, apoC-I, apoC-II kao i druge apolipoproteine. Oni imaju i lecitin-kolesterol-acil transferazu (LCAT), enzim koji katalizira nastajanje kolesterilnih estera iz lecitina (fosfatidilkolina) i kolesterola. Enzim je na površini HDL čestica te se kolesterilni esteri ugrađuju u HDL. Kada sakupi dovoljno kolesterilnih estera, čestice se transportiraju u jetra gdje predaju hepatocitima kolesterilne estere pa se djelomično pregrađuju u žučne kiseline (soli).

LCAT (lecitin kolesterol acil transferaza), enzim koji je na površini HDL čestica stimulira apoA-I, te nastaju kolesterolni esteri koji se ugrađuju u HDL i njima transportiraju do jetara.

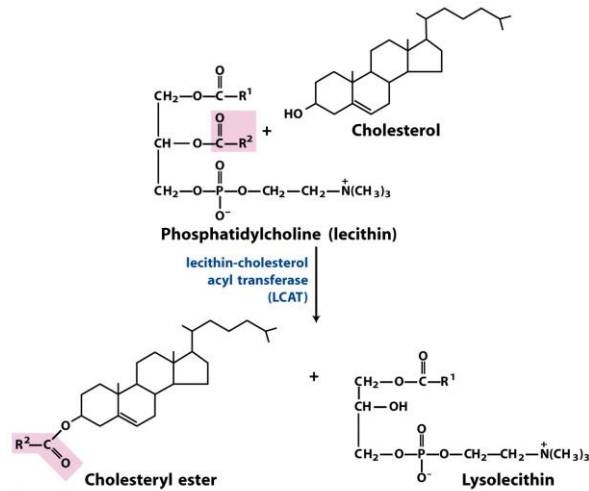


Figure 21-41
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Pregled metabolizma lipoproteinskih čestica

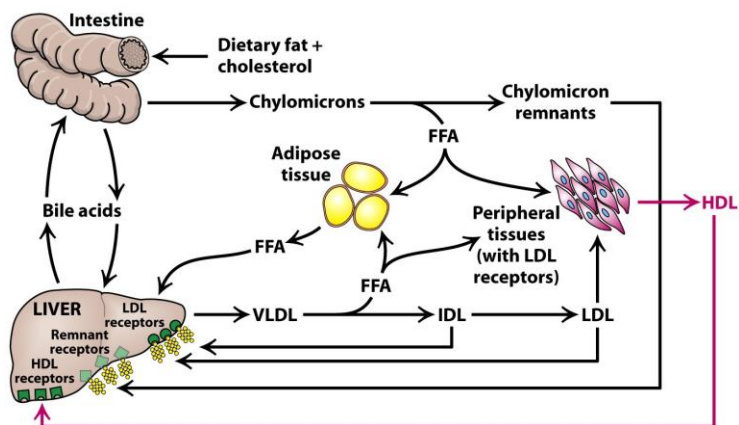


Figure 26-16
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Neke karakteristike i funkcije apolipoproteina

TABLE 21-2 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	Inhibits LCAT
ApoA-IV	44,000	Chylomicrons, HDL	Activates LCAT; cholesterol transport/clearance
ApoB-48	240,000	Chylomicrons	Cholesterol transport/clearance
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.

Table 21-2

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

LDL čestice imaju ključnu ulogu u metabolizmu kolesterola

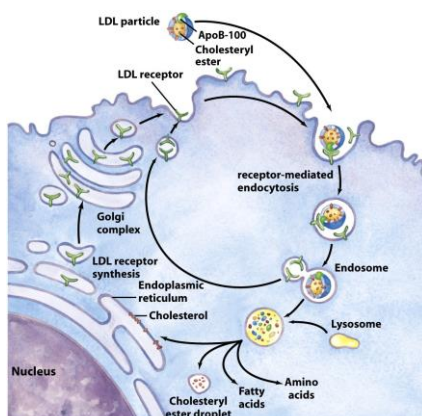


Figure 21-42
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Shematski prikaz metabolizma kolesterola u perifernim tkivima koja imaju receptore za apoB-100.

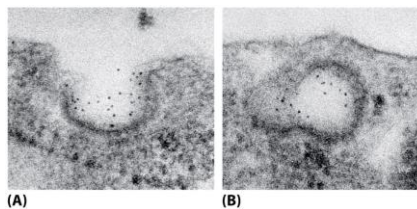
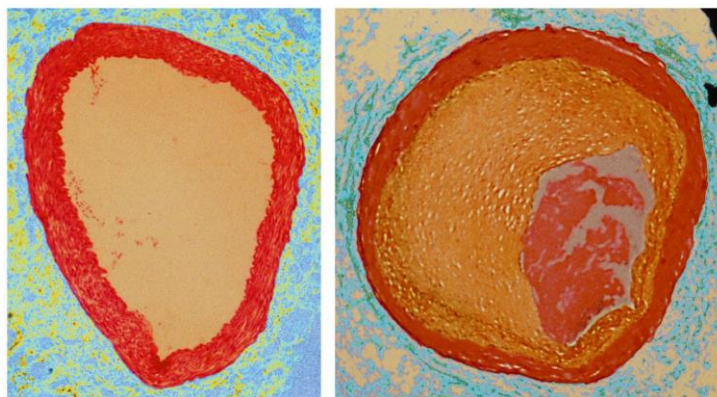


Figure 26-17
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

LDL čestice obilježene feritinom moguće je promatrati elektronskim mikroskopom.

Nedostatak LDL receptora dovodi do hiperkolesteremije i ateroskleroze



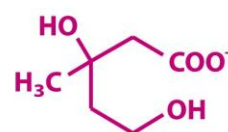
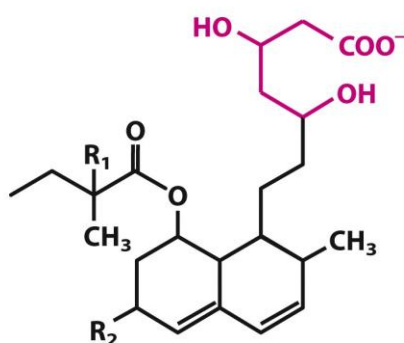
(A)

(B)

Figure 26-20
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

(A) Prikaz zdrave arterije i (B) prikaz arterije koja je začepljena plakom bogatim kolesterolom

Sintezu kolesterola inhibiraju statini, kompetitivni inhibitori HMG-CoA reduktaze



Mevalonate

$R_1 = H$	$R_2 = H$	Compactin
$R_1 = CH_3$	$R_2 = CH_3$	Simvastatin (Zocor)
$R_1 = H$	$R_2 = OH$	Pravastatin (Pravachol)
$R_1 = H$	$R_2 = CH_3$	Lovastatin (Mevacor)

Box 21-3 figure 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Derivati kolesterola su žučne kiseline (soli), steroidni hormoni i vitamin D

Žučne kiseline su vrlo djelotvorni detergentski agensi koji se sintetiziraju u jetrima. One efikasno solubiliziraju lipide koje unosimo hranom.

Žučne kiseline su glavni razgradni produkti kolesterola.

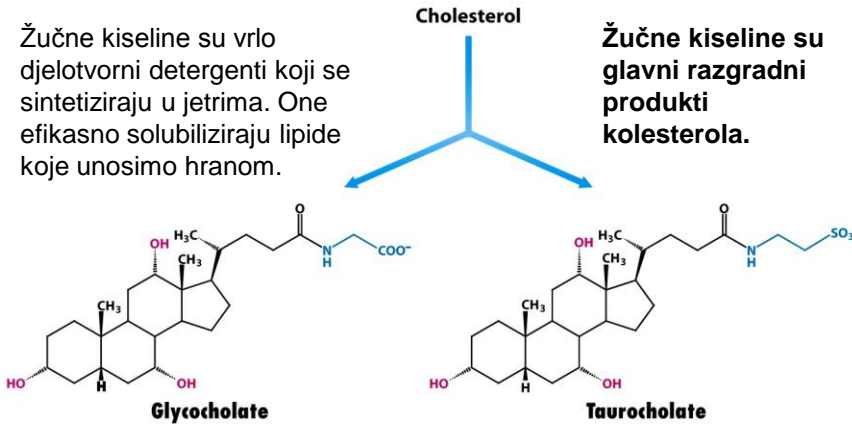


Figure 26-22
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Glikokolat je glavni razgradni produkt kolesterola.

Kolesterol je preteča 5 vrsta (klasa) steroidnih hormona: progestagena, glukokortikoida, mineralokortikoida, androgena i estrogena

Steroidni hormoni se vežu i time aktiviraju receptore koji su transkripcijski faktori koji kontroliraju ekspresiju gena.

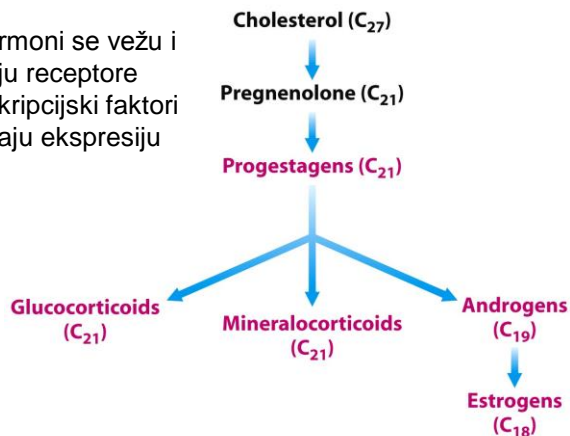


Figure 26-23
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Hidroksilacije kolesterola važne su u biosintezi steroidnih hormona.

Sve hidroksilacije provode citokrom P-450 monoooksigenaze i pri tome se koristi NADPH.

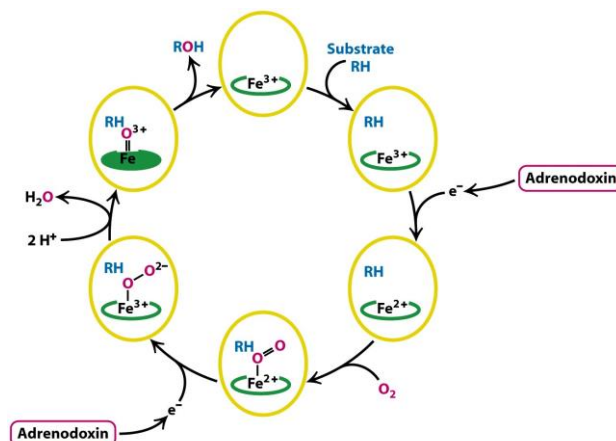
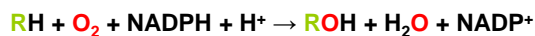
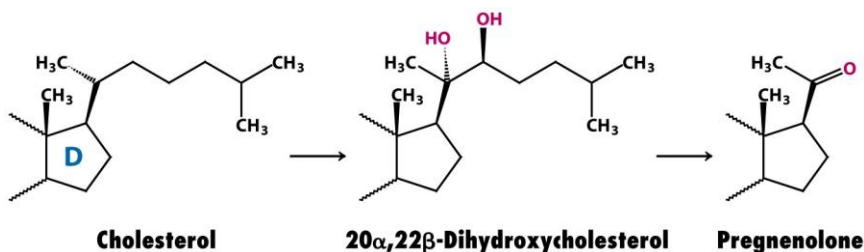


Figure 26-25
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Sinteza steroidnih hormona započinje skraćivanjem kolesterolskog lanca.

Prikazana je sinteza pregnolona koji je preteča ostalih steroidnih hormona



Unnumbered figure pg 752
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Tijekom ove pregradnje utroše se 3 molekule NADPH i 3 molekule kisika.

Progesteron i kortikoidi se sintetiziraju pregradnjom pregnenolona

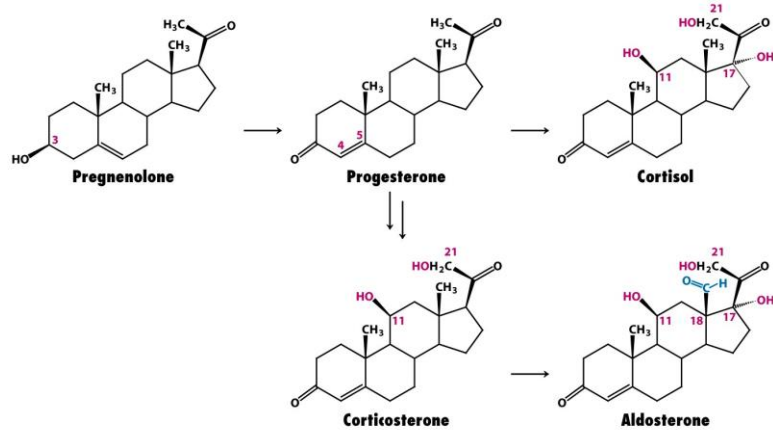


Figure 26-26
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Steroidni hormoni, androgeni i estrogeni nastaju pregradnjama progesterona

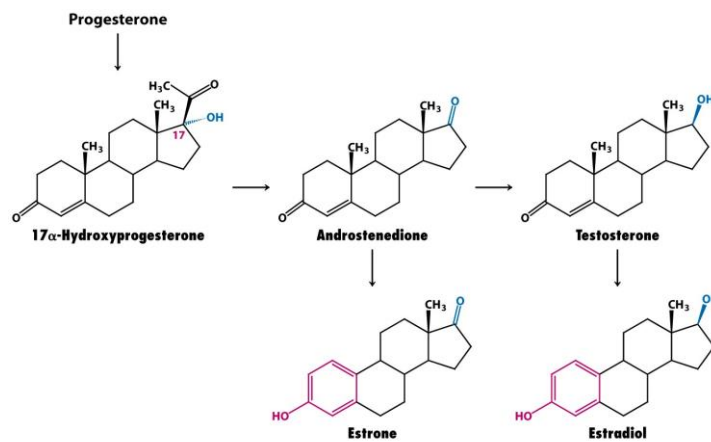


Figure 26-27
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Vitamin D također nastaje iz kolesterola.

Djelovanjem sunčeve svjetlosti dolazi do otvaranja prstena 7-dehidrokolesterola, te nastaje previtamin D3. Prikazani su koraci do aktivnog vitamina tj. kalcitriola.

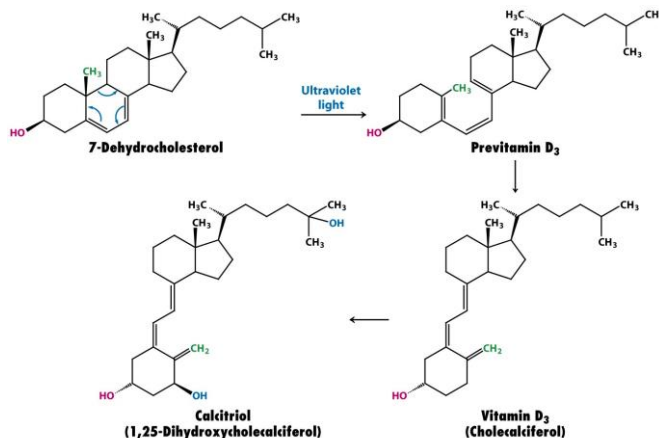


Figure 26-28
Biochemistry, Sixth Edition
© 2001 W. H. Freeman and Company

Δ^3 -izopentenil pirofosfat osim što ima važnu ulogu u biosintezi kolesterola važna je preteča za mnoge biološki važne spojeve, koje zajedničkim imenom nazivamo izoprenoidima.

Prenilacija je uobičajeni način kotvljenja proteina na unutrašnju stranu staničnih membrana sisavaca. Neki su proteini pričvršćeni preko farnezilnog (C-15) a neki preko geranilgeranilnog lipida (C-20).

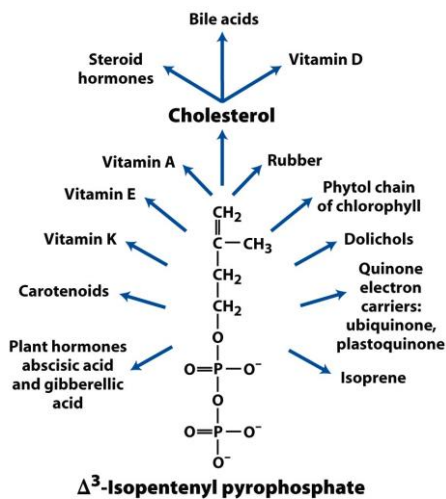


Figure 21-47
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company