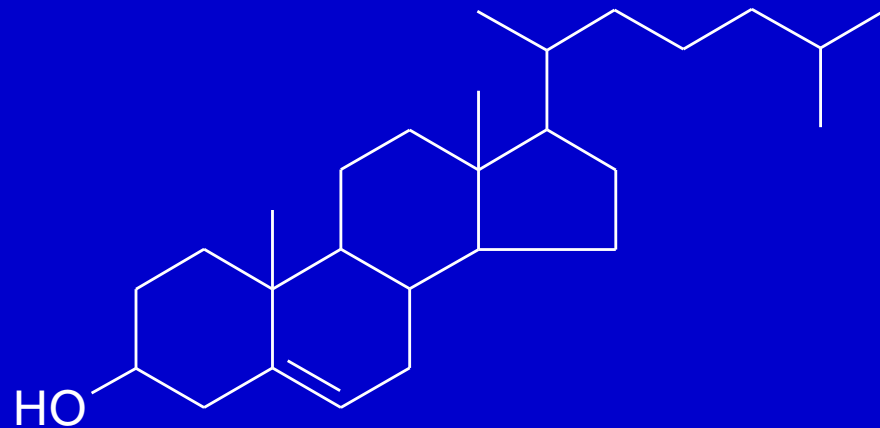


# Metabolizem holesterola



- Vloga holesterola in njegovih derivatov
- Biosinteza holesterola
- Transport in regulacija metabolizma holesterola
- Holesterol in zdravje

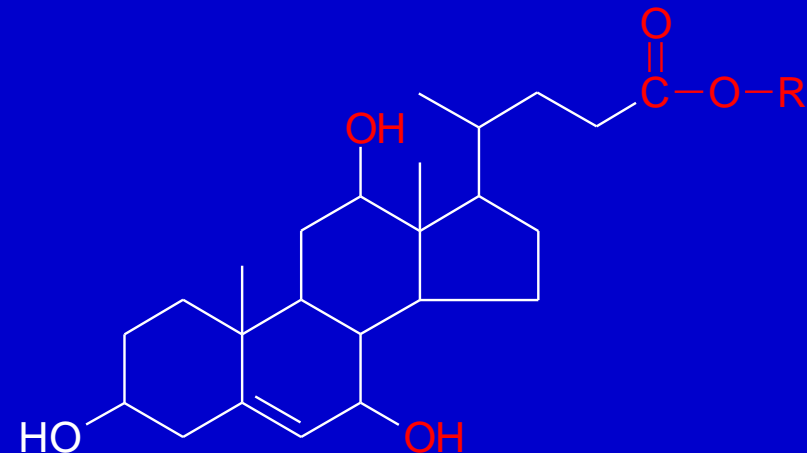
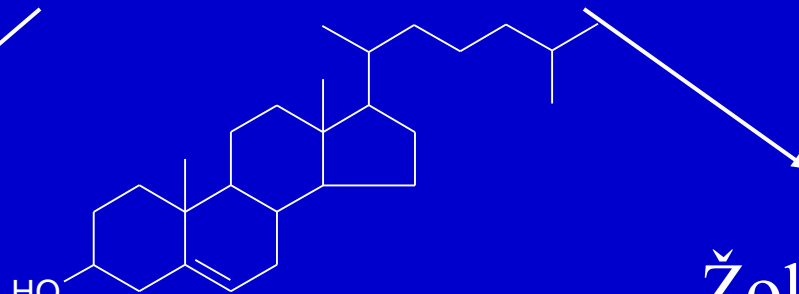
# Holesterol in njegovi derivati

Holesterol  
(regulira fluidnost membrane)

Steroidni hormoni

- Androgeni in estrogeni
- Mineralokortikoidi
- Glukokortikoidi

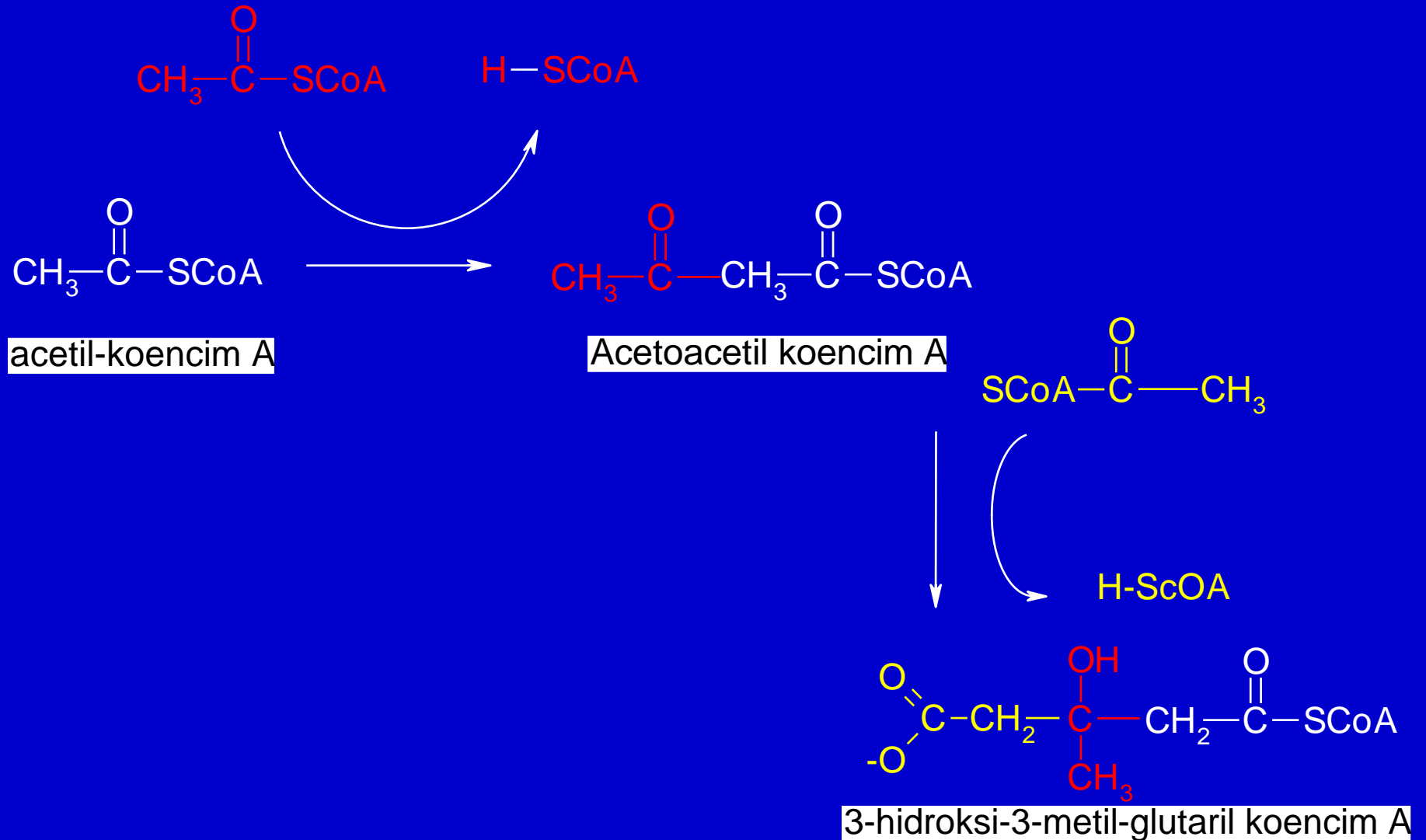
Žolčne kisline  
(emulgatorji)



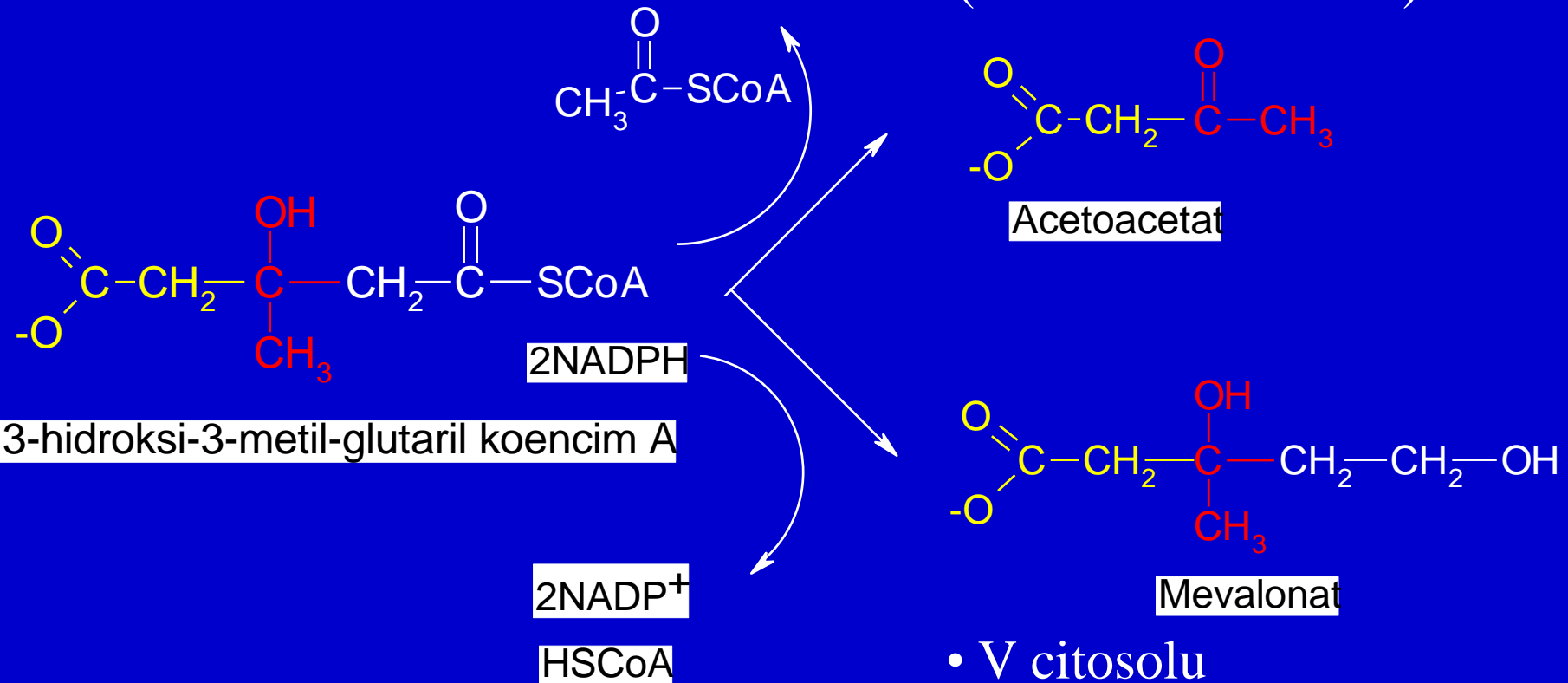
# Holesterol skozi zgodovino

- 1815 odkritje holesterola (*chole* - žolč in *stereos* - trden)
- 1888 določena empirična formula ( $C_{27}H_{46}O$ )
- $\approx$ 1900 določena -OH skupina in dvojna vez
- 1927 Nobelova nagrada za strukturo (le delno pravilna)
- 1932 ugotovljena dejanska struktura
- 1964 Nobelova nagrada za študij biosinteze holesterola
- 1985 Nobelova nagrada za regulacijo biosinteze holesterola
- $\approx$  2000 regulacija transporta holesterola

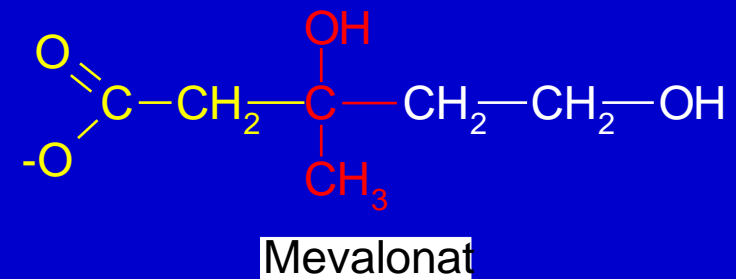
# Začetek biosinteze holesterola



# Ključna stopnja v biosintezi holesterola

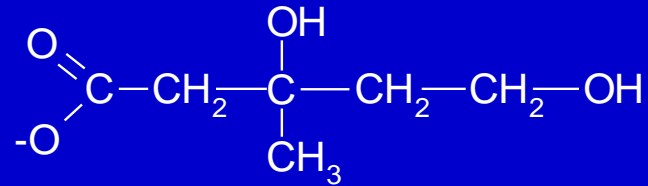


- V mitohondrijih
- Ketonska telesa (nadomestilo za OH)



- V citosolu
- Ireverzibilna stopnja v biosintezi holesterola

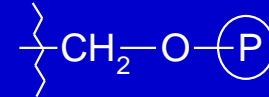
# Nastanek aktiviranih izoprenskih enot



ATP → Mevalonat

ADP

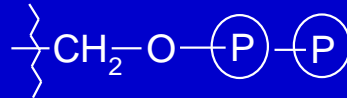
5-fosfomevalonat



ATP

ADP

5-pirofosfomevalonat

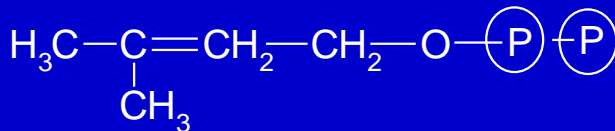
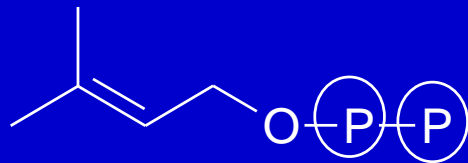


ATP

ADP

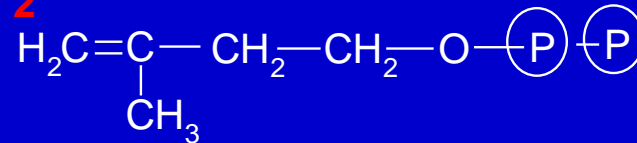
P

$\text{CO}_2$

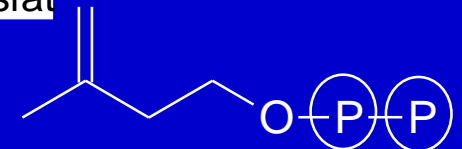


Dimetilalil pirofosfat

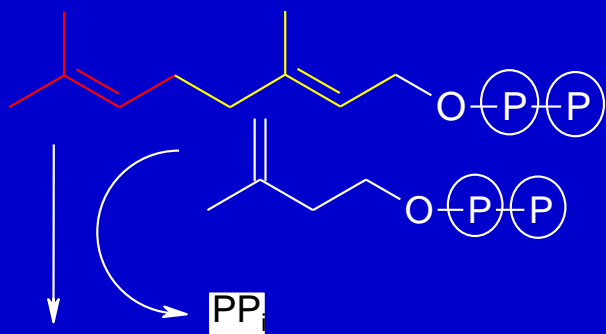
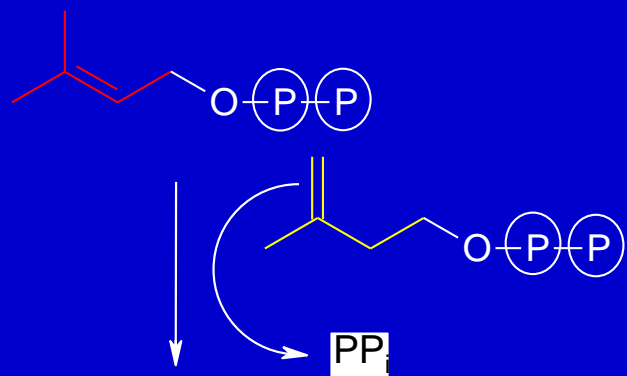
$\rightleftharpoons$



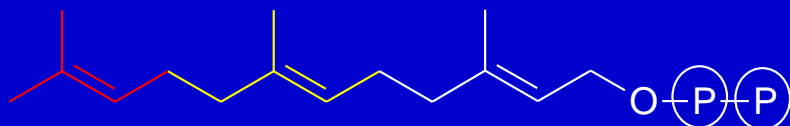
Izopentenil pirofosfat



# Biosinteza skvalena



Geranil pirofosfat



Farnezil pirofosfat

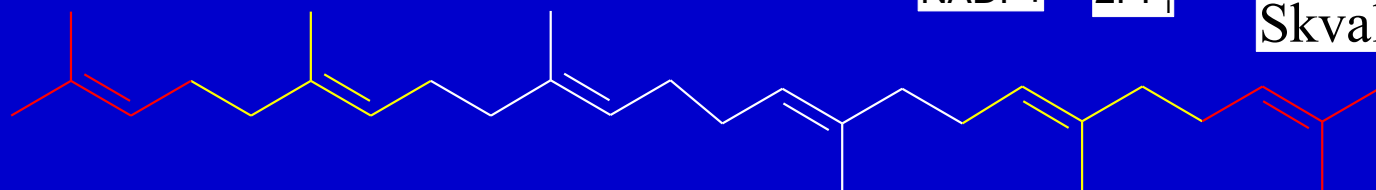


NADPH

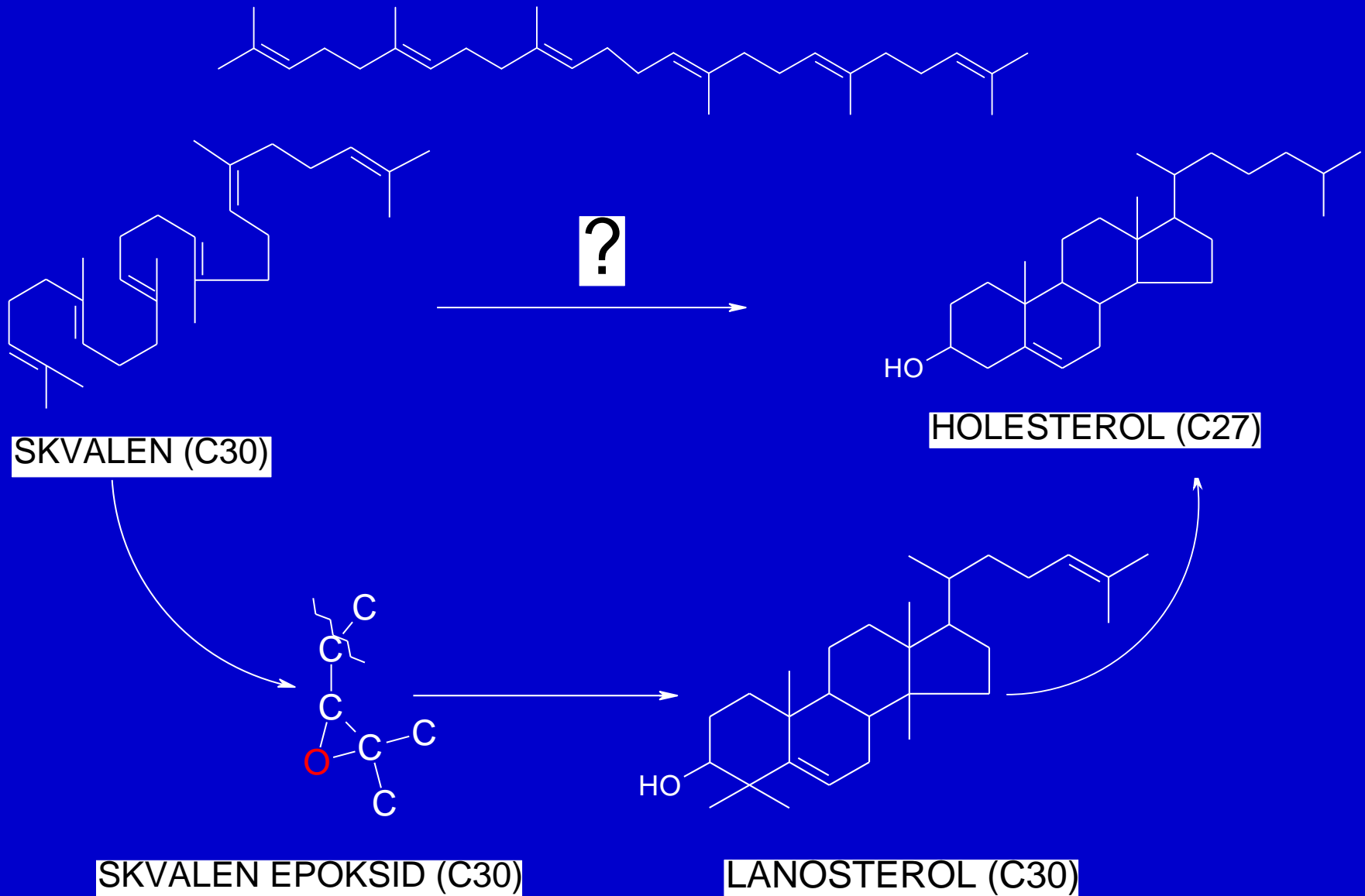
NADP+

2PP<sub>i</sub>

Skvalen



# Od skvalena do holesterola





# Biosinteza in hrana - vir holesterola

Dnevne izgube holesterola  $\approx$  1000 mg

- Dnevno izločimo 20 - 30 g žolčnih kislin, vendar se večina resorbira

Nadomestimo s holesterolom

- *de novo* sintetiziranim (50% - 75%)
- iz hrane (25% - 50%)

## Vsebnost holesterola v hrani

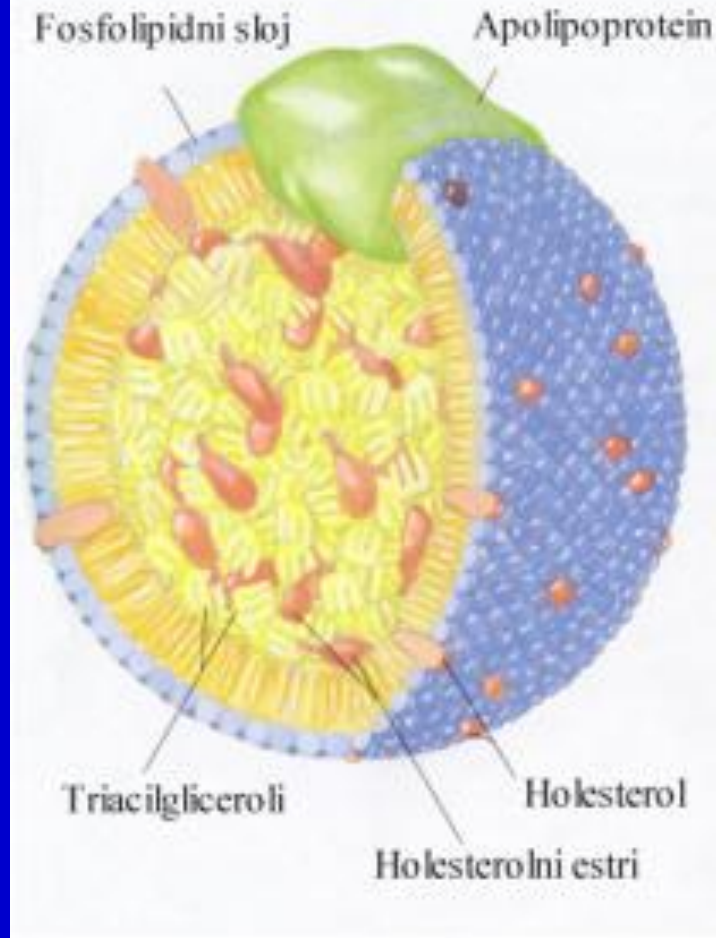
Hrana	Vsebnost (mg/100g)
Telečji možgani	<b>2000</b>
Jajčni rumenjaki	<b>1000</b>
Svinjske ledvice	<b>410</b>
Svinjska jetra	<b>340</b>
Maslo	<b>240</b>
Pusta svinjina	<b>70</b>
Pusta govedina	<b>60</b>

# Prenos lipidov po krvi

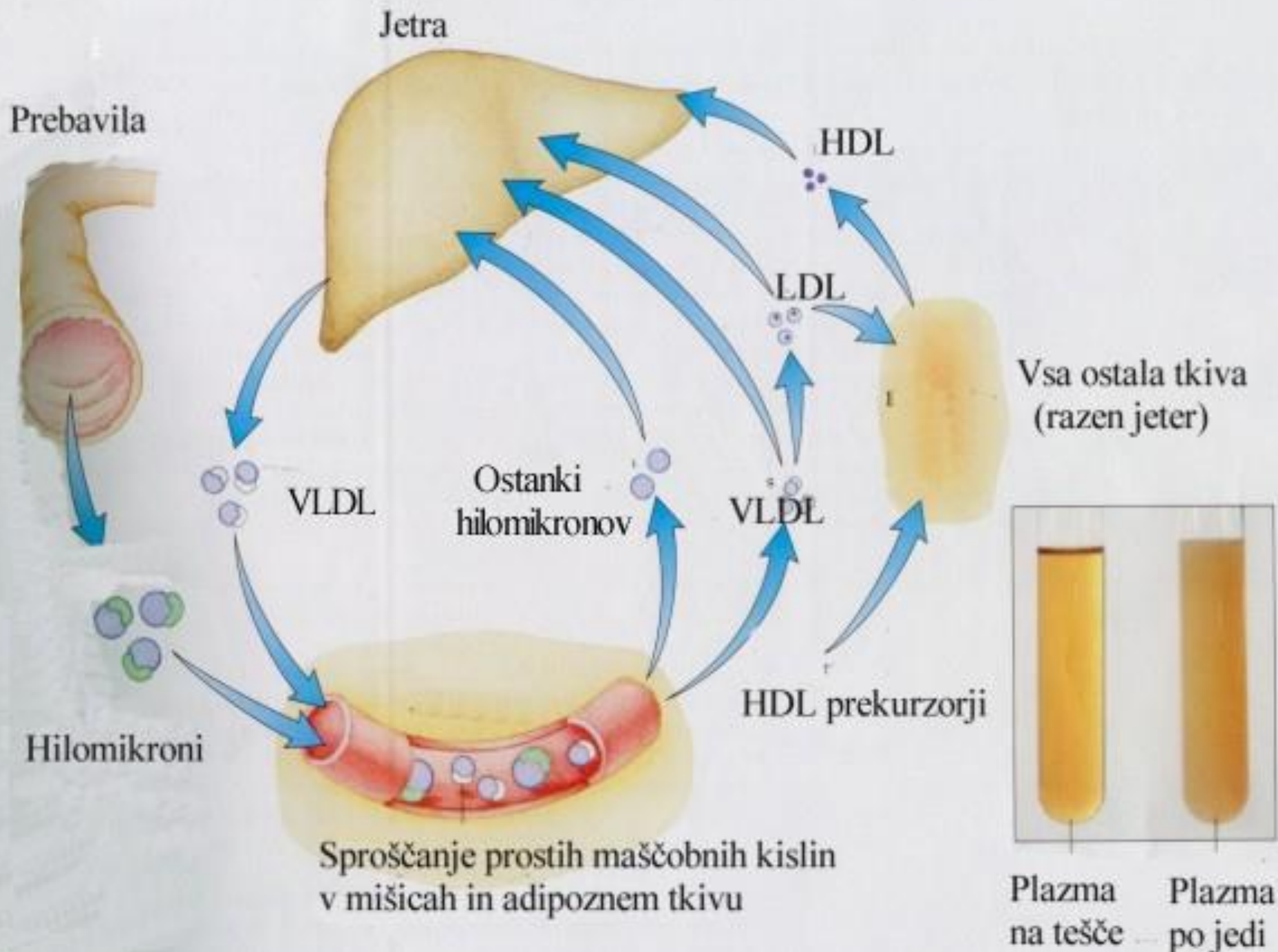
Normalna vsebnost holesterola v plazmi  
< 2g/l (5,2 mmol/l)

Ker so netopni, se transportirajo  
v obliki lipoproteinskih delcev

## Tipi lipoproteinskih delcev



Lipoprotein	Gostota (g/ml)	Premer (nm)	Proteini (%)	Holesterol (%)	Fosfolipidi (%)	TAG (%)
<b>Hilomikroni</b>	< 0,95	80-500	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>85</b>
<b>VLDL</b>	0,95-1,006	30-80	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>50</b>
<b>LDL</b>	1,006-1,063	18-28	<b>25</b>	<b>45</b>	<b>20</b>	<b>10</b>
<b>HDL</b>	1,063-1,2	5-12	<b>55</b>	<b>17</b>	<b>24</b>	<b>4</b>



# Vpliv holesterola na lastni metabolizem

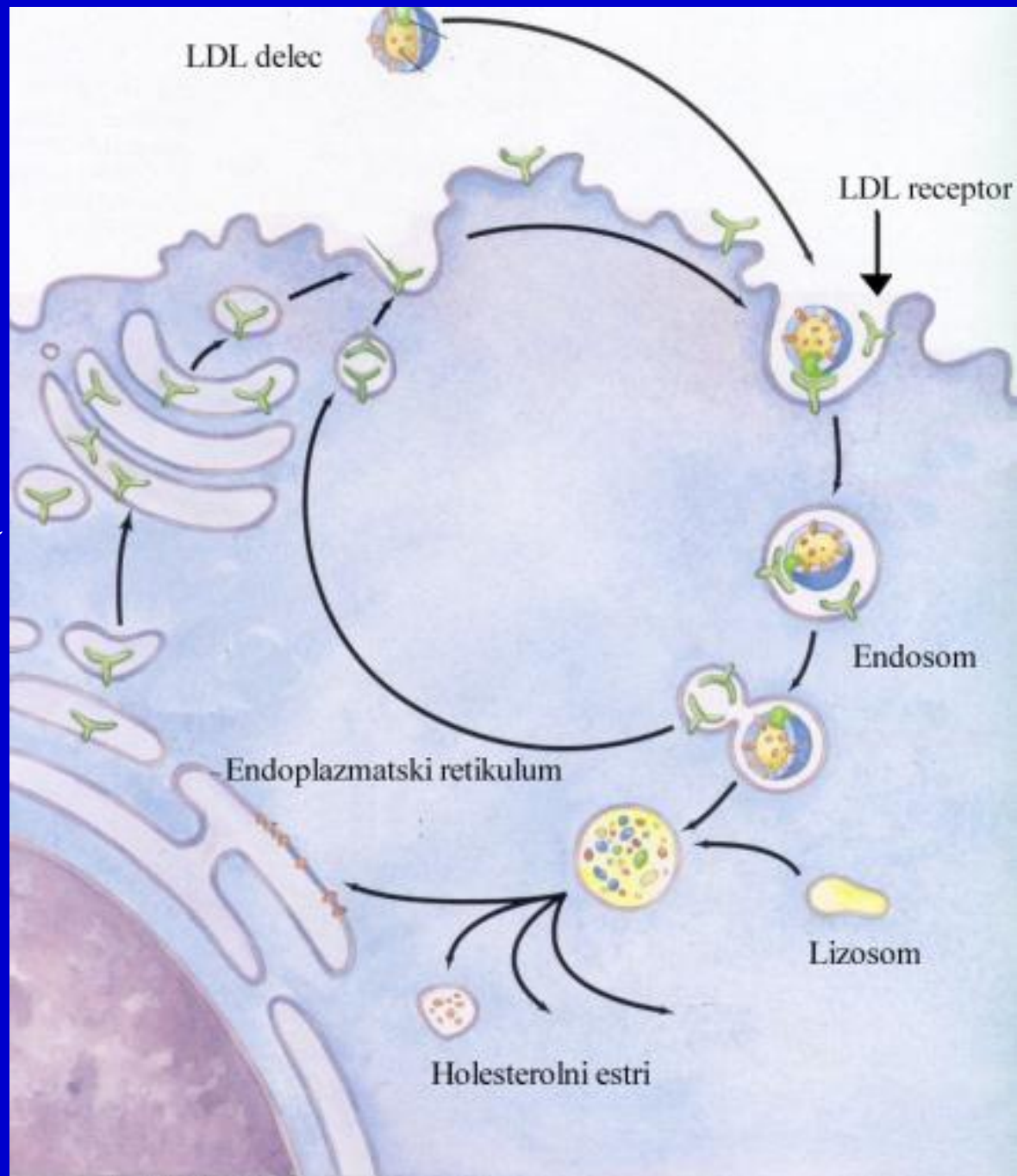
↑ holesterol v celici



1. ↑ esterifikacija holesterola

2. ↓ biosinteza HMG-CoA reductaze  
(prva stopnja biosinteze)

3. ↓ biosinteza LDL receptorjev



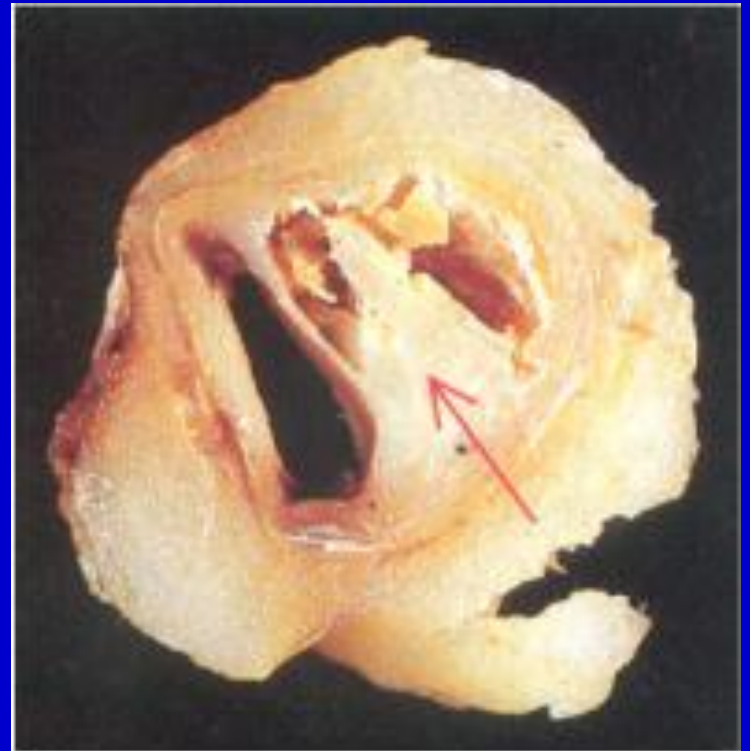
# Holesterol človekov sovražnik ali prijatelj?

Ne moremo ga razgraditi  
(obročnega sistema)

Težko ga izločimo iz telesa  
(1g/dan skozi prebavni trakt)

Praktično netopen v vodi

Previsoka koncentracija holesterola  
v krvi je eden od razlogov za nastanek ateroskleroze





# “Dober” in “slab” holesterol

Bolj od vsebnosti holesterola je pomembno razmerje med posameznimi vrstami lipoproteinskih delcev

↑ LDL / HDL  $\Rightarrow$  ↑ verjetnost za aterosklerozo (3 = normal)

- LDL (jetra  $\Rightarrow$  periferna tkiva)
- HDL (periferna tkiva  $\Rightarrow$  jetra)

S HDL se holesterol transportira v jetra, ki so najpomembnejši organ za izločanje h. iz telesa (žolčne kisline)

# Ali lahko z življenjskim slogom vplivamo na bolezenska stanja, povezana s holesterolom?

Da

- ↑ nenasičene / nasičene MK
- ↑ antioksidanti
- ↑ vlaknine

pomembni tudi ostali faktorji

- kajenje, stres

**Nivo zaužitega holesterola  
ne vpliva na patološka stanja!  
(v razumnih mejah -do 0,5 g/dan)**

Težko

Genetske predispozicije

Mutacija na LDL receptorju



↑ holesterol v plazmi

Mutacija na proteinu,  
ki vpliva na tvorbo HDL



↓ HDL v plazmi

# Kaj lahko naredimo za znižanje nivoja holesterola?

Dieta: 10-25 %

- manjši vnos nasičenih maščob in holesterola

Dodatek anionskih izmenjevalcev k hrani: 15-20 %

- veže negativno nabite žolčne kisline

Zdravljenje s inhibitorji HMG-CoA reduktaze:  $\approx$  30 %

- substratni analogi mevalonata

Problem:  $\downarrow$  holesterol  $\Rightarrow$   $\uparrow$  HMG-CoA reduktaza

Skupaj znižanje za: 50 - 60 %



# Zaključek

- Funkcije holesterola in derivatov (membrane, hormoni, prebava)
- Biosinteza poteka v citosolu  
 $C2 \rightarrow C6 \rightarrow C5 \rightarrow C10 \rightarrow C15 \rightarrow C30 \rightarrow C27$
- Regulacija biosinteze - HMG-CoA reduktaza (holesterol, energija)
- Transport v obliki lipoproteinskih delcev (LDL in HDL)
- Patološka stanja ( $\uparrow$  holesterol in  $\uparrow$  LDL/HDL)
- Bolezni srca in ožilja (mnoge povezane s holesterolom) so trenutno najverjetnejši vzrok smrti v razvitih državah