Биосинтез холестерола и стероидов.

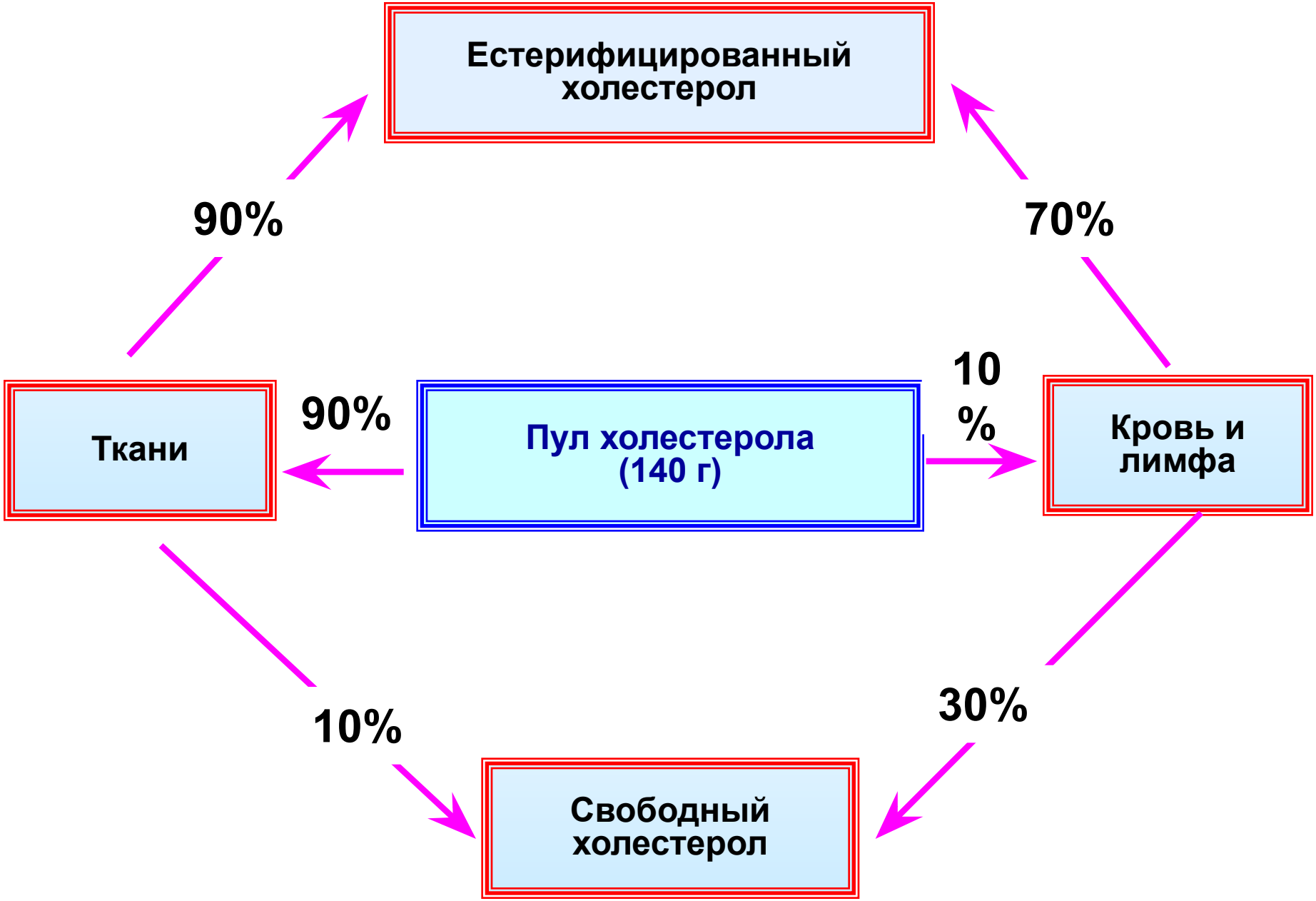
Биологическая роль холестерола

Структурная

- Входит в состав клеточных мембран
- Уменьшает вязкость и проницаемость мембран

Синтетическая

- Синтез желчных кислот *(500 мг ХС)*
- Синтез витамина $Д_3$ *(10 мг ХС)*
- Синтез стероидних гормонов - глюко- и минералокортикоидов, женских и мужских половых гормонов – *40 мг ХС*


Естерифицированный холестерол
90%
70%
Ткани
90%
Пул холестерола (140 г)
10 %
Кровь и лимфа
10%
30%
Свободный холестерол

Пути пополнения и использования пула холестерина в организме

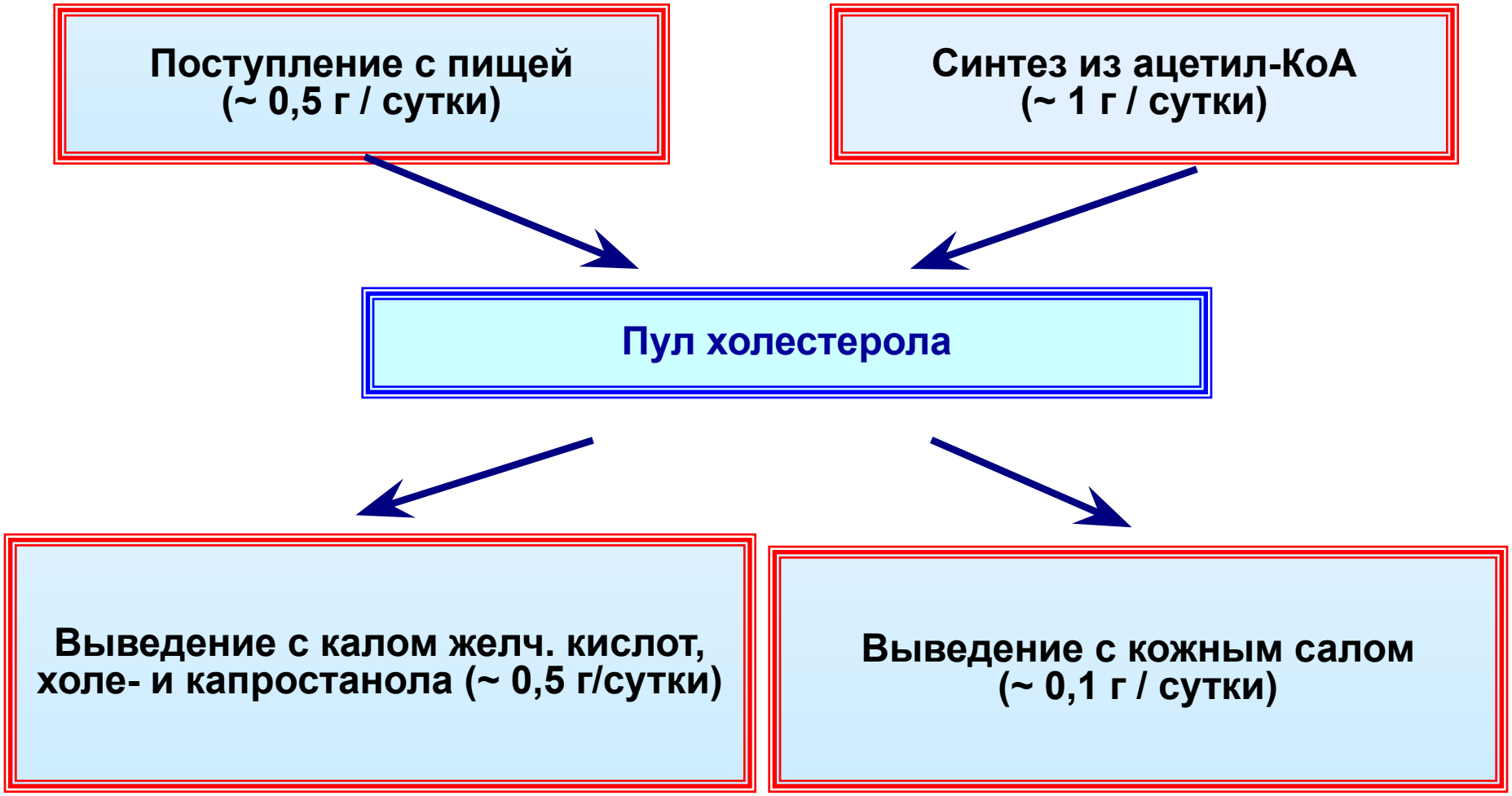
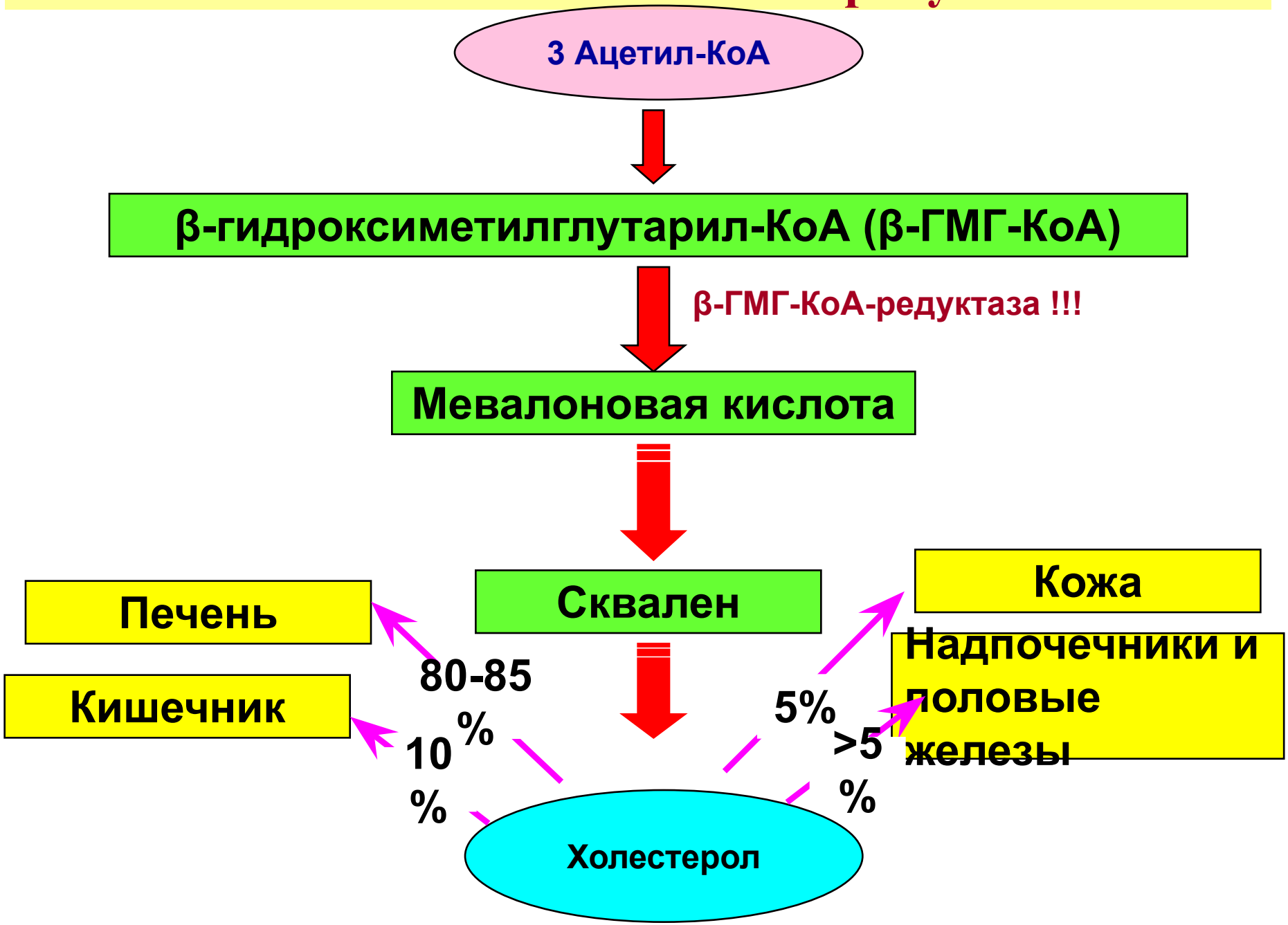


Схема синтеза холестеролу



В синтезе холестерина можно выделить три основные стадии:

- I – превращение активного ацетата в мевалоновую кислоту,
- II – образование сквалена из мевалоновой кислоты,
- III – циклизация сквалена в холестерин.

I – превращение активного ацетата в мевалоновую кислоту

$$CH_3—CO—S\text{-}KoA + CH_3—CO—S\text{-}KoA \rightleftharpoons$$

Ацетил-КоА-ацетилтрансфераза

$$\rightleftharpoons CH_3—CO—CH_2—CO—S\text{-}KoA + HS\text{-}KoA.$$

Ацетоацетил-КоА

$$CH_3—CO—CH_2—CO—S\text{-}KoA + CH_3—CO—S\text{-}KoA \underset{-H_2O}{\overset{+H_2O}{\rightleftharpoons}}$$

Ацетоацетил-КоА Ацетил-КоА

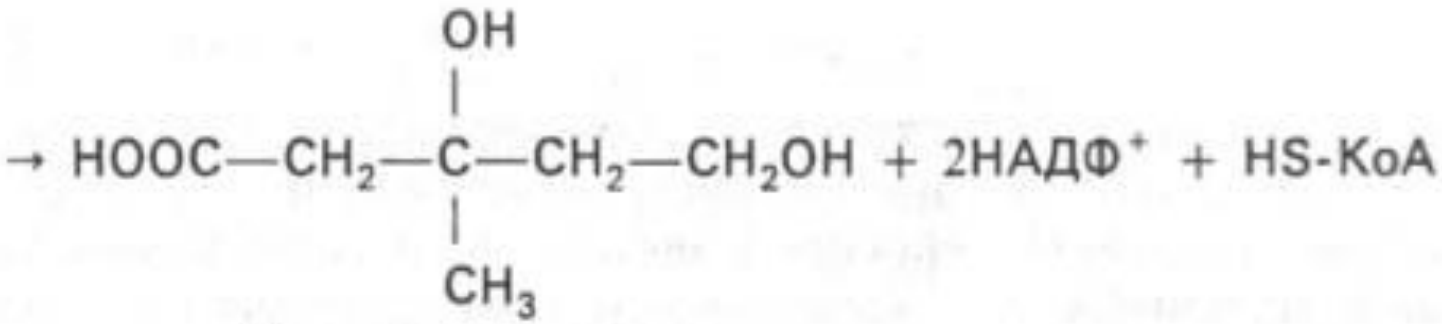
ГМГ-КоА-синтаза

$$\rightleftharpoons HOOC—CH_2—\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{\overset{OH}{|}}{C}}—CH_2—CO—S\text{-}KoA + HS\text{-}KoA.$$

β-Гидрокси-β-метилглутарил-КоА

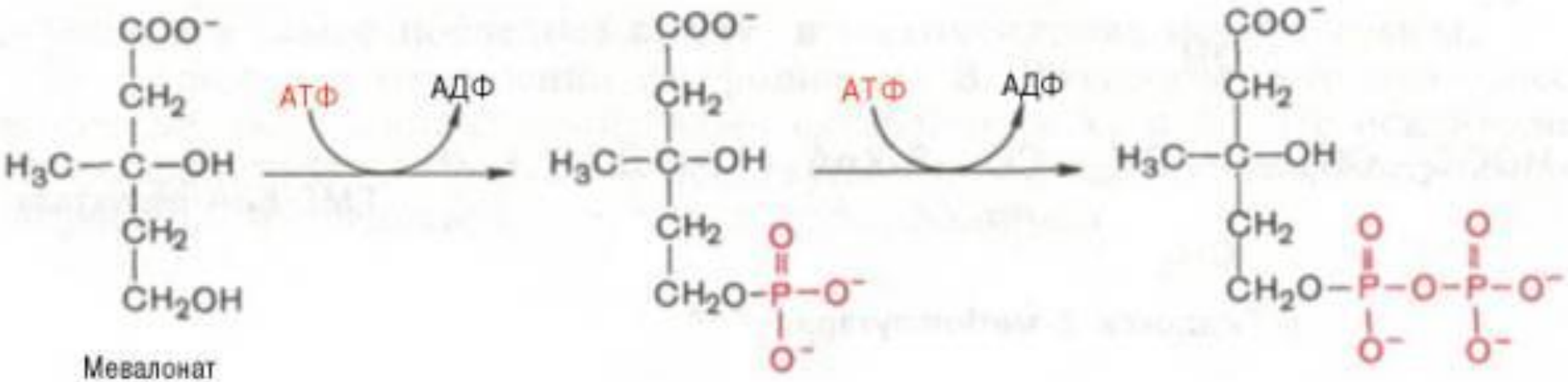
β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА под действием регуляторного фермента НАДФ-зависимой *гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы* (ГМГ-КоА-редуктаза) в результате восстановления одной из карбоксильных групп и отщепления HS-КоА превращается в мевалоновую кислоту:

β-Гидрокси-β-метилглутарил-КоА



Мевалоновая кислота

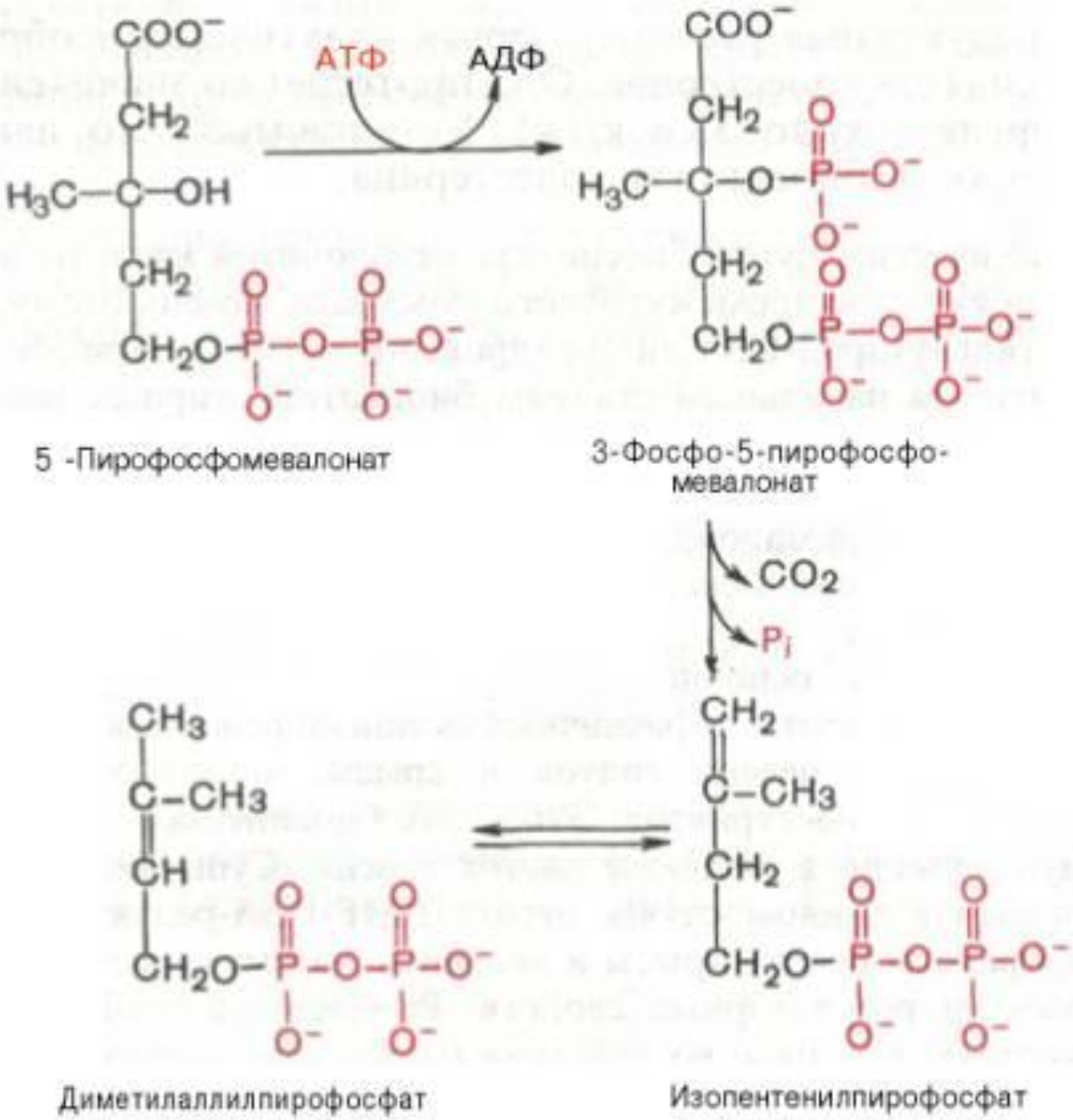
Данная реакция лимитирует скорость биосинтеза холестерина.

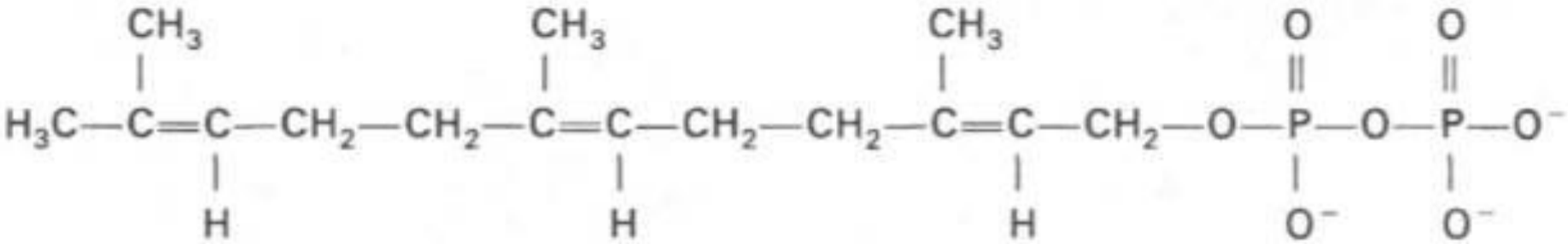


Мевалонат

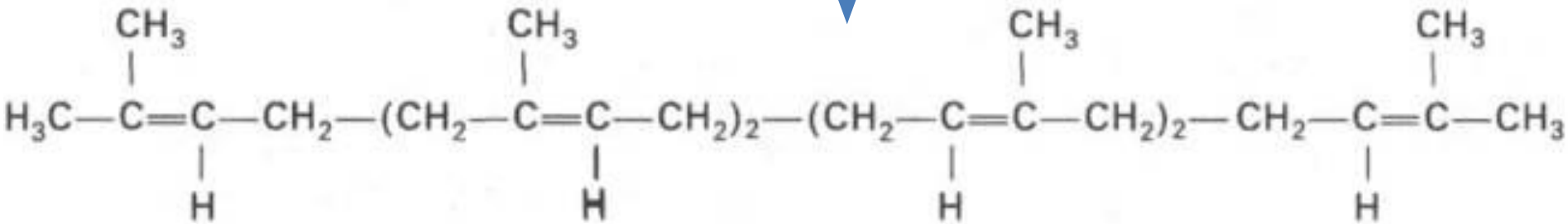
5-Фосфомевалонат

5-Пирофосфомевалонат


АТФ
АДФ
5 -Пирофосфомевалонат
3-Фосфо-5-пирофосфо-мевалонат
CO_2
P_i
Диметилаллилпирофосфат
Изопентенилпирофосфат



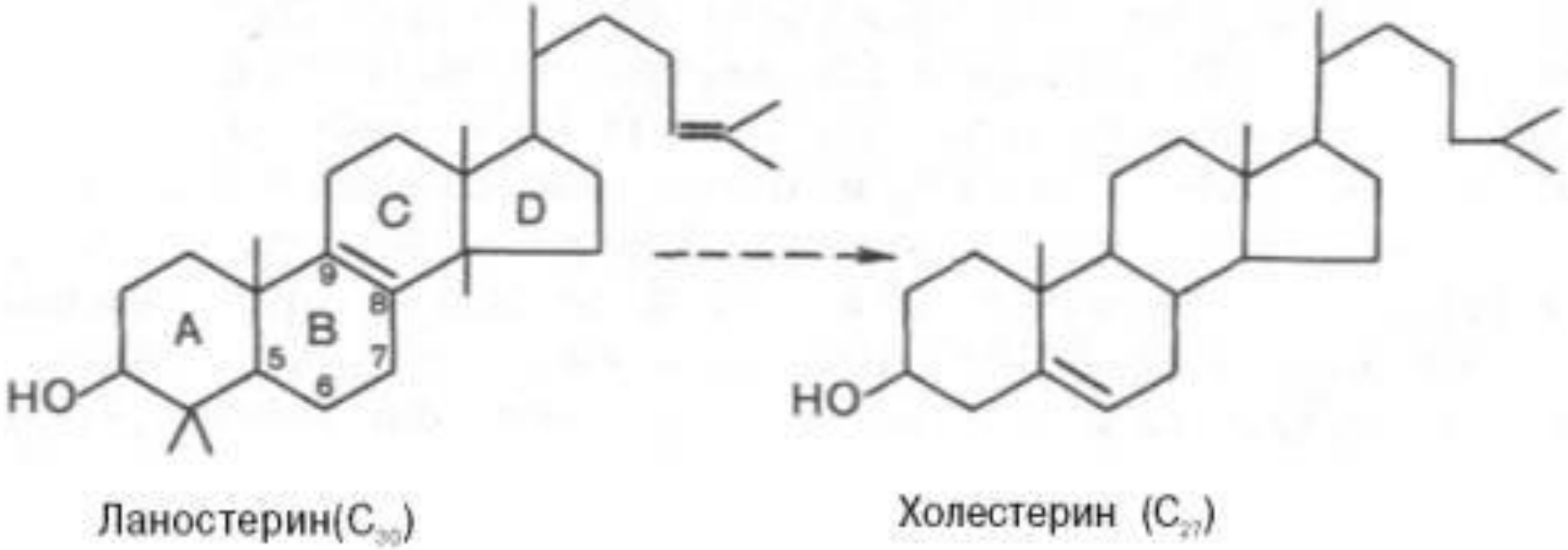
Фарнезилпирофосфат (C_{15})



Сквален (C_{30})

сквален-оксидоциклаза

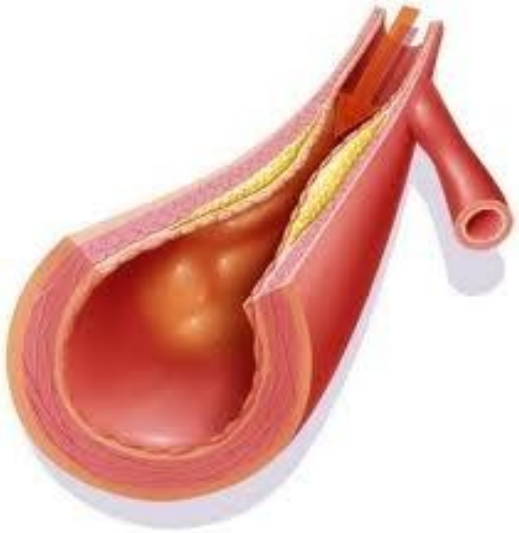
ланостерин



Активность ГМГ-редуктазы возрастает при введении инсулина и тиреоидных гормонов. Это приводит к усилению синтеза холестерина и повышению его уровня в крови.

Скорость синтеза редуктазы в печени подвержена четким суточным колебаниям: максимум ее приходится на полночь, а минимум – на утренние часы.

При голодании, тиреоидэктомии, введение глюкагона и глюкокортикоидов, напротив, отмечается угнетение синтеза холестерина, что прежде всего связано со снижением активности ГМГ-КоА-редуктазы.



АТЕРОСКЛЕРОЗ –

Хроническое заболевание артерий эластичного и мышечно-эластичного типа, возникающее вследствие нарушений липидного обмена и сопровождающееся отложением холестерина и ЛПНП в интиме сосудов.