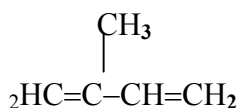
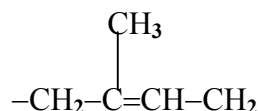


LIPIDY IZOPRENOWE

Lipidy izoprenowe - to zespół różnorodnych związków, które powstają poprzez kondensację aktywnej pięciowęglowej jednostki izoprenoidowej, którą jest pirofosforan izopentenyłu. Nazwa IZOPRENY jest już historyczna - wywodzi się od sformułowanej na początku XX wieku przez Rózciczkę reguły izoprenowej, według której związki te powstają poprzez kondensację pięciowęglowych reszt izoprenu; obecnie już wiadomo, że nie są to reszty izoprenu, lecz reszty izopentenyłu.

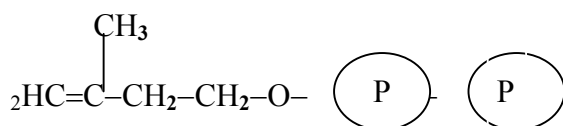


Izopren

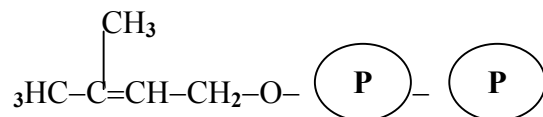


Jednostka izoprenolowa

Poniżej znajdują się dwie formy izomeryczne PIROFOSFORANU IZOPENTENYLU, czyli tej aktywnej jednostki pięciowęglowej, która będzie miała znaczenie podczas syntezy wszystkich izoprenoidów oraz pochodnych, jakimi są sterydy:



Pirofosforan izopentenyłu



Pirofosforan 3,3 - dimetyloalilu

Poprzez kondensację tych dwóch form izomerycznych izopentenyłu tworzą się

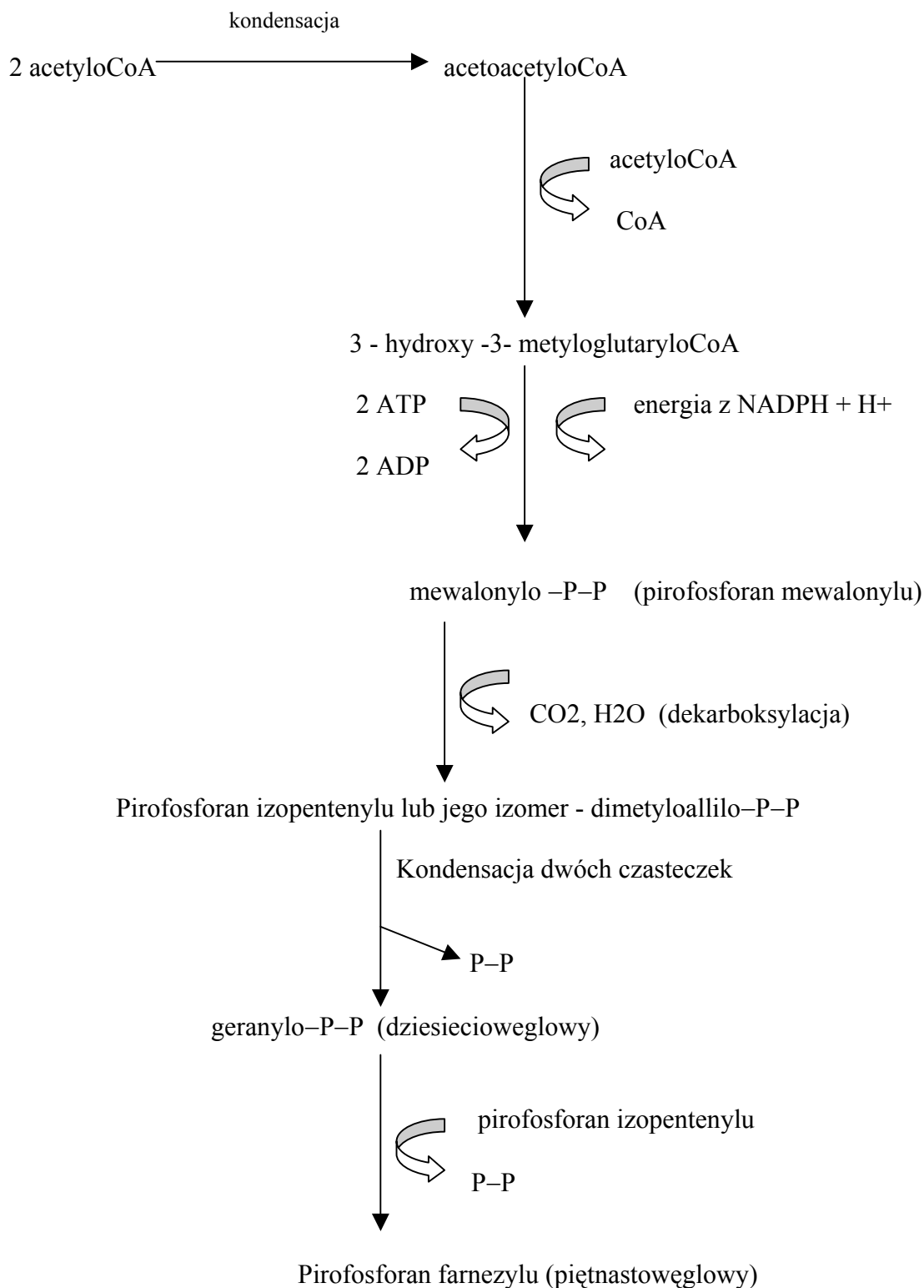
- MONOTERPENY (dziesięciowęglowe - C₁₀) - są to pochodne geranylu; przykładowym monoterpenem jest łańcuch boczny ubichinonu i w wyniku dalszej kondensacji
- PÓŁTORATERPENY (C₁₅) - są pochodnymi farnesyli; od farnesyli rozwidła się droga prowadząca do syntezy dolicholi, w tym fosfodolicholi, które mają znaczenie w aktywowaniu cukrów potrzebnych do biosyntezy oligosacharydów; pochodna farnesyli jest również łańcuch boczny hemu i oksydazy

cytochromowej;

- DWUTERPENY (C₂₀) - należą tutaj różne czynniki wzrostowe roślinne;
- TRÓJTERPENY (C₃₀) - są to pochodne skwalenu i sterydów;
- CZTEROTERPENY (C₄₀) - są to karotenowce - cała grupa barwników rozpuszczalnych w tłuszczach z typowym dekarotenem jako prowitamina witaminy A;
- POLITERPENY - mogą składać się aż ze 100 tysięcy węgli np. kauczuk.

Izoprenoidy obejmują zatem substancje na pozór o bardzo zróżnicowanej budowie i bardzo różnorodnych właściwościach fizyko-chemicznych i fizjologicznych. Zatem należą to substancje będące witaminami z grupy rozpuszczalnych w tłuszczach (A,D,E,K), substancje będące hormonami, substancje o charakterze zapachowym, alkaloidy, substancje powierzchniowo czynne jak saponiny, jak i barwniki roślinne z karotenowcami na czele. Wspólną cechą tych związków jest nierozpuszczalność w wodzie, natomiast rozpuszczalność w tłuszczach rozpuszczalnikach tłuszczowych.

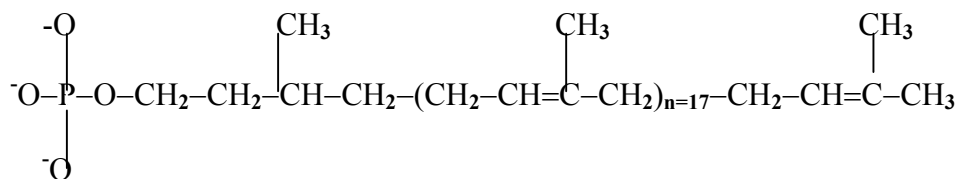
SYNTEZA LIPIDÓW POLIPRENYLOWYCH



Do tego momentu drogi syntezy prowadzące do cholesterolu (zatem do wszystkich innych sterydów) rozwidlają się z drogami prowadzącymi do syntezy dolicholu. W przypadku cholesterolu 2 cząsteczki pirofosforanu farnezyli kondensują przy końcu pirofosforanowym dając pirofosforan preskwalenu; po jego redukcji przy udziale NADPH i odłączeni reszty pirofosforanowej powstaje trzydziestowęglowy SKWALEN (jest poliprenoidem), który w dalszym etapie ulega cyklizacji do LANOSTEROLU, który jest już

LIPIDY IZOPRENOWE

postacią cykliczną; ulega dalej trzykrotnej demetylacji - powstaje 27-węglowy CHOLESTEROL.



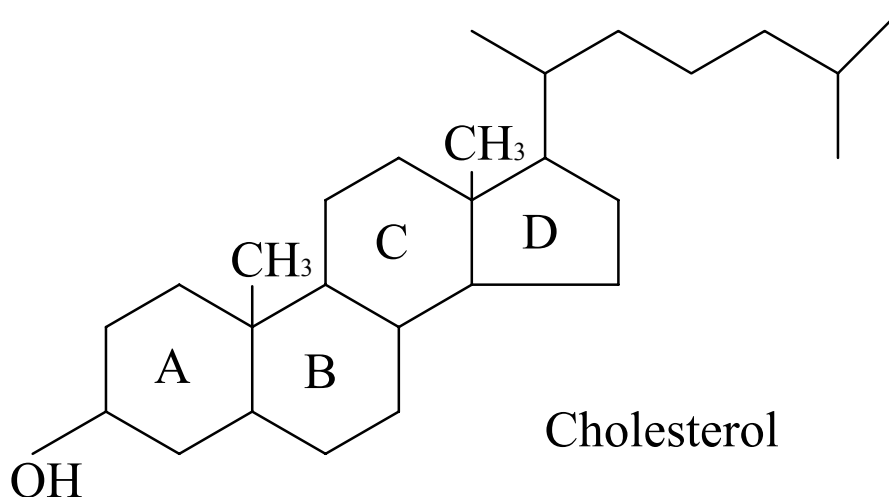
STRUKTURA FOSFODOLICHOLU

N=15-19 - w zależności od rodzaju dolicholu

Przedstawiony fosfodolichol składa się z 95 węgli. Jest substancją silnie hydrofobową, wbudowana w błonę plazmatyczną; poprzez resztę fosforanową wiąże cukrowce.

NOMENKLATURA STEROIDÓW

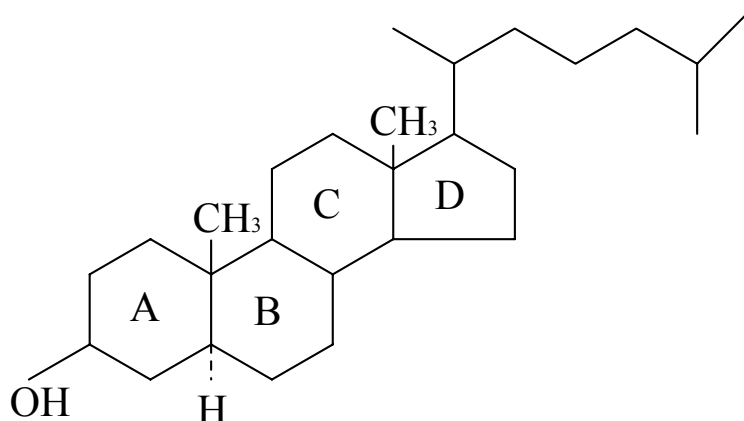
Pierścienie w steroidach oznaczono dużymi literami A, B, C, D. Cholesterol posiada 2 końcowe grupy metylowe - jedna stanowiąca węgiel 19 łączy się z węglem 10, druga - węgiel 18, łączy się z węglem 13. Zgodnie z definicją grupy metylowe 18 i 19 usytuowane są ponad płaszczyznę wyznaczoną przez cztery pierścienie. Położenie podstawnika znajdującego się ponad płaszczyznę pierścieni określa się jako pozycję β - wówczas odpowiednie wiązania przedstawia się linią ciągłą; pozycję przeciwną - α - linią przerywaną.



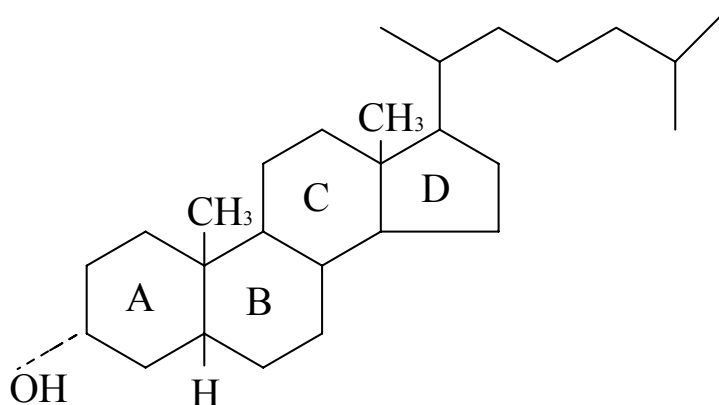
Atomy wodoru, które są przyłączone do węgla 5, mogą zajmować położenie zarówno α , jak i β . W pierwszym przypadku pierścienie A i B steroidu łączą się w konformacji TRANS, w drugim - konformacji CIS. Jeżeli brak jest symbolu α lub β dla atomu wodoru przy piątym węglu, to taka sytuacja oznacza konformację TRANS. Wiązanie atomu wodoru przy węglu 5 w położeniu α , a co za tym idzie konformacja trans pierścieni steroidu, jest charakterystyczna dla hormonów steroidowych; analogicznie położenie β tego atomu wodoru i konformacja trans - dla solii kwasów żółciowych.

Konformacja TRANS daje strukturę prawie polarną; CIS - przegiętą.

Wzrost cholesterolu z uwzględnieniem położenia podstawników:



- I. • wodór przy C5 położony w pozycji α
- konformacja TRANS pierścieni A i B (dodatkowo zaznaczono położenie β grupy OH)
 - charakterystyczny dla hormonów steroidowych



- II. • wodór przy C5 w położeniu β
- konformacja CIS pierścienia A i B (zaznaczono pozycję α grupy OH)
 - charakterystyczny dla soli żółciowych

Cholesterol występuje we wszystkich komórkach, głównie jako podstawowy składnik błon plazmatycznych (jako wolny cholesterol), a w cytoplazmie występuje w postaci estrów kwasów żółciowych. Pojawia się również w osłonkach mielinowych w tkance nerwowej obwodowego układu nerwowego.

Nadmiar cholesterolu jest wysoce szkodliwy ze względu na jego odkładanie się w śródbłonku i ścianach naczyń, co powoduje powstawanie zmian miażdżycowych. Procesowi temu towarzyszy wzrost lipoprotein surowiczych bogatych w cholesterol, estry cholesterolu, a mianowicie LDL - szkodliwy cholesterol zawarty w tej frakcji lipoprotein.

Przy nadmiarze cholesterolu jest on odkładany w organizmie wraz z innymi składnikami w postaci kamieni żółciowych. Cholesterol w krążeniu wątrobowo-jelitowym jest prawie w całości resorbowany. Stąd większość leków, których zadaniem polega na usuwaniu z organizmu nadmiaru cholesterolu, właśnie zapobiegają powrotowi kwasów żółciowych do organizmu i pobudzają ich wydalanie z kałem.

Cholesterol jest substratem wyjściowym dla bardzo wielu substancji, nie tylko dla kwasów żółciowych, które są głównymi produktami katabolizmu cholesterolu, ale także dla hormonów sterydowych. Powstaje z niego też witamina D - również pod wpływem promieniowania UV.

PRZEMIANY CHOLESTEROLU PROWADZĄCE DO KWASÓW ŻÓLCIOWYCH

Sole kwasów tłuszczowych są polarnymi pochodnymi cholesterolu. Związki te są wysoce efektywnymi detergentami, ponieważ ich cząsteczki zawierają zarówno polarne, jak i niepolarne rejony. Sole te są syntetyzowane w wątrobie, magazynowane i zagęszczane w

LIPIDY IZOPRENOWE

pęcherzyku żółciowym i uwalniane stamtąd do jelita cienkiego. Sole te, będące głównymi składnikami żółci, działają emulgująco na tłuszcze pokarmowe. Skuteczne zwiększenie powierzchni cząsteczek lipidów ma dwa aspekty:

- ułatwia hydrolizę tłuszczów przez lipazy, ponieważ lipaza, jako białko rozpuszczalne w wodzie, działania granicy faz (czyli na powierzchni); stąd ważne jest, aby powierzchnia kontaktu lipazy ze swoim substratem była jak największa;
- kwasy żółciowe zwiększają wchłanianie produktów hydrolizy przez ściany jelit.

W procesie krążenia wrotnego do wątroby wraca około 98-99 % kwasów żółciowych wydzielanych do światła jelita. Pierwotne i wtórne kwasy żółciowe (powstałe w jelicie dzięki aktywności bakterii jelitowych skutkiem odszczepienia glicyny i tauryny oraz grupy OH znajdującej się w pozycji 7 np. kwasu deoksycholowego) Są wchłaniane wyłącznie w jelicie krętym. Cały proces cyrkulacyjnego krążenia kwasów żółciowych zwany jest KRAŻENIEM JELITOWO - WĄTROBOWYM. Jest ono bardzo wydajne, gdyż każdego dnia pula kwasów żółciowych, która wynosi około , może przejść przez jelito 6-10 razy z niewielką ich utratą w kale rzędu 1-2 %ilości (przy hipercholesterolemi leki działaj w tym kierunku, aby wydalanie zostało znacznie a zwiększone a resorpcja wrotna zmniejszona.

Każdego dnia taka sama ilość kwasów żółciowych, jaka została utracona z kałem, jest syntetyzowana w wątrobie z cholesterolu - większość puli kwasów żółciowych jest jednak stała, nad czym czuwa układ kontrolny oparty na sprzężeniu zwrotnym związanym ze stężeniem 7- α HYDROXYLAZY (enzym istotny w procesie syntezy kwasów żółciowych. Enzym ten jest typowa MONOOXYGENAZA, która wymaga tlenu cząsteczkowego i zredukowanych nukleotydów, jak NADH+H⁺ i cytochromu P-450; konieczna jest również obecność witaminy C.

Synteza pierwotnych kwasów żółciowych (zachodzi w wątrobie)

Pierwszą reakcją jest 7- α hydroxylacja cholesterolu, która jest etapem ograniczającym nasilenie całego procesu. Jest ona katalizowana przez 7- α hydroxylazę, która wymaga tlenu, NADH+H⁺, cytochromu P-450. Niedobór witaminy C zaburza syntezę kwasów żółciowych na etapie działania 7- α hydroxylazy i prowadzi do gromadzenia cholesterolu oraz miażdżycy naczyń, co wykazano u świnek morskich chorych na gnilec. Nadmiar kwasów żółciowych hamuje 7- α hydroxylazę.

Synteza kwasów żółciowych

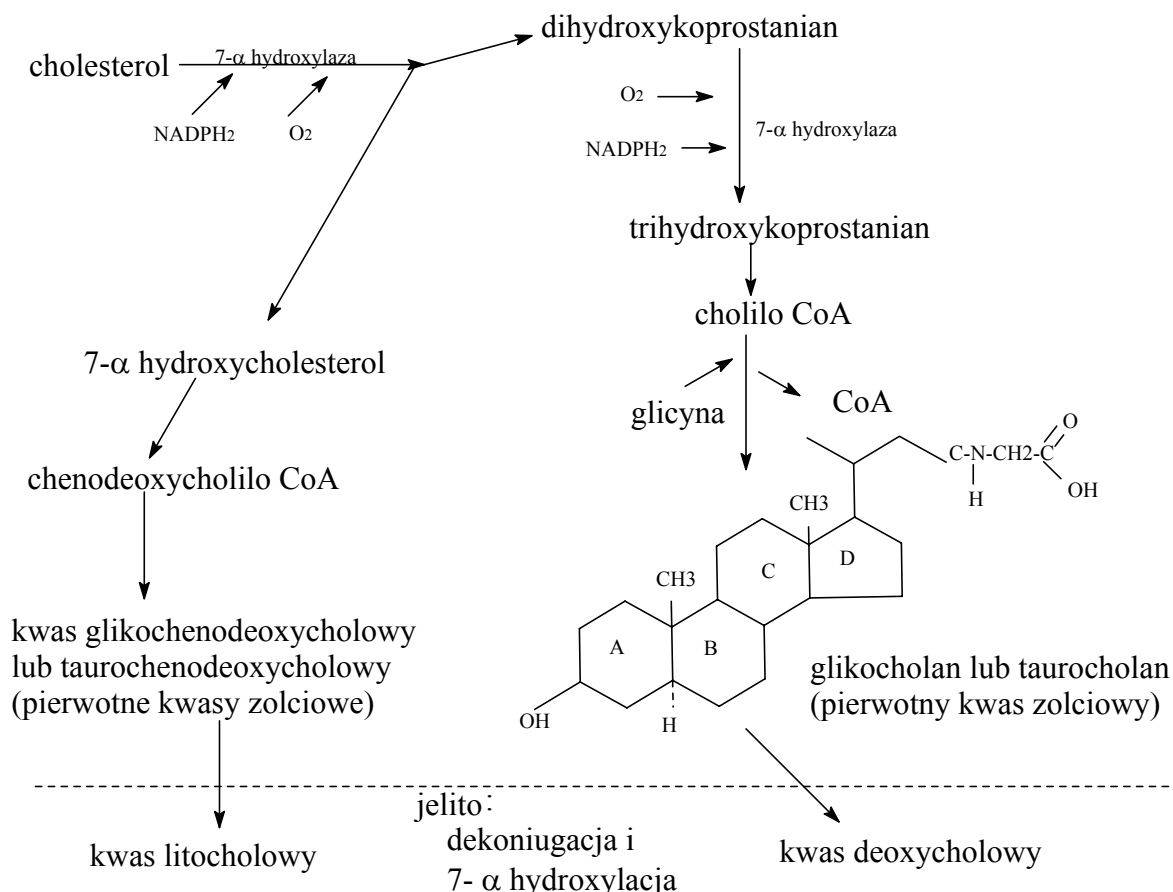
Po jednokrotnej lub dwukrotnej hydroxylacji i przyłączeniu CoA dochodzi do przyłączenia glicyny lub tauryny i powstania pierwotnych kwasów cholowych (kwasów żółciowych) - patrz schemat poniżej. Poprzez przyłączenie glicyny (głównie) lub tauryny (rzadziej) powstaje glikokoniugat, który jest GLIKOCHOLANEM (z glicyną) lub TAUROCHOLANEM (z tauryną). W tej postaci pierwotne kwasy żółciowe docierają do jelita gdzie ulegają procesowi mającemu na celu doprowadzenie do utworzenia wtórnych kwasów żółciowych. Podczas przekształcania kwasów pierwotnych we wtórne zachodzą dwie reakcje:

- dekonjugacja - odłączenie tauryny lub glicyny
- 7- α dehydroxylacja - odłączenie grupy OH w pozycji 7.

Stąd z gliko/taurocholanu powstaje KWAS DEOXYCHOŁOWY jako klasyczny wtórny kwas żółciowy, a z gliko/taurochenodeoxycholanu - KWAS LITOCZOŁOWY - drugi podstawowy wtórny kwas żółciowy.

Kwasy żółciowe występują w żółci w postaci soli z jonami sodowymi. Ponieważ żółć zawiera znaczne stężenia jonów sodowych i potasowych, a jej pH jest zasadowe, kwasy żółciowe tworzą ze wspomnianymi jonami sole.

LIPIDY IZOPRENOWE



Przekształcenia cholesterolu w kierunku syntezy hormonów sterydowych

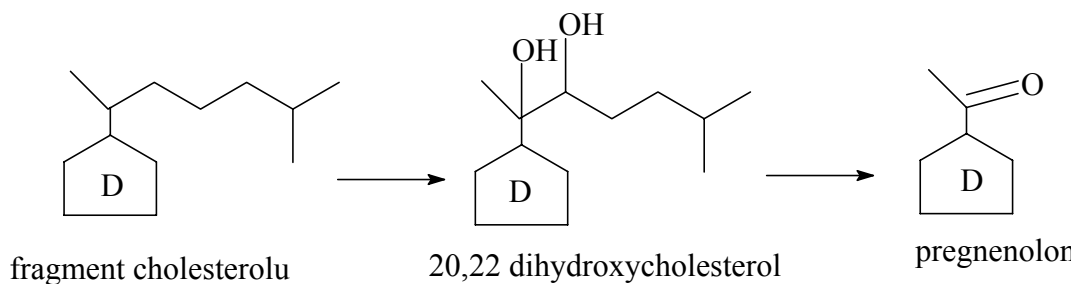
Cholesterol jest prekursorem 5 głównych klas hormonów sterydowych. Głównymi miejscami syntezy tych grup są:

- PROGESTAGENY - ciało żółte
- ESTROGRNY - jajnik
- ANDROGENY - jajnik
- GLUKO I MINERALOKORTYKOIDY - kora nadnerczy

Pierwszym etapem syntezy jest usunięcie jednostki 6-węglowej bocznego łańcucha cholesterolu, co prowadzi do utworzenia PREGNENOLONU, który jest metabolitem pośrednim w syntezie WSZYSTKICH hormonów sterydowych. Proces usunięcia łańcucha bocznego poprzedzają:

- hydroxylacja w pozycji 20
- hydroxylacja w pozycji 22
- rozszczepienie wiązania pomiędzy węglami 20 a 22 przez DESMOLAZĘ

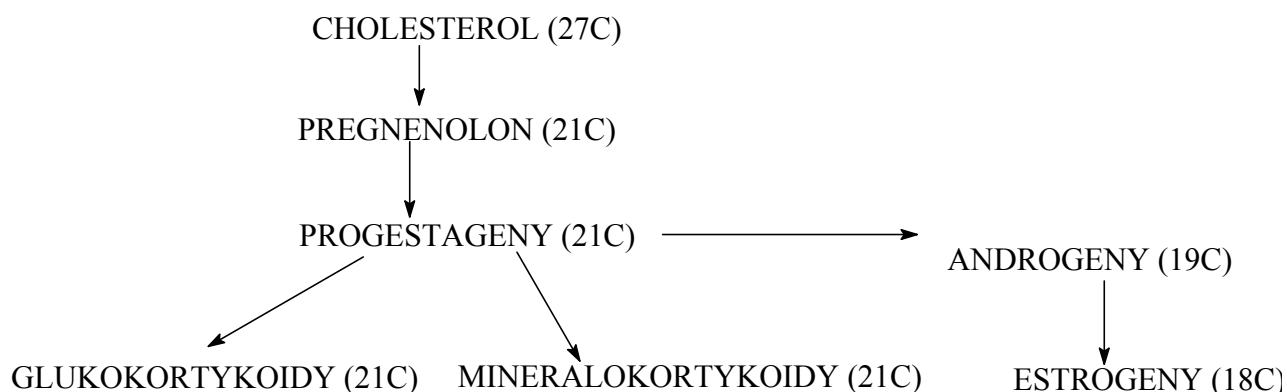
W całym szeregu powyższych reakcji potrzebne są 3 cząsteczki tlenu i 3 cząsteczki NADPH:



LIPIDY IZOPRENOWE

ACTH stymuluje przekształcanie cholesterolu do pregnenolonu.

Pregnenolon jest przekształcany w progestageny (np. progesteron). Progesteron jest substratem w syntezie gliko/mineralokortykoidów (21C) i androgenów (19C), a z nich powstają estrogeny (18C):

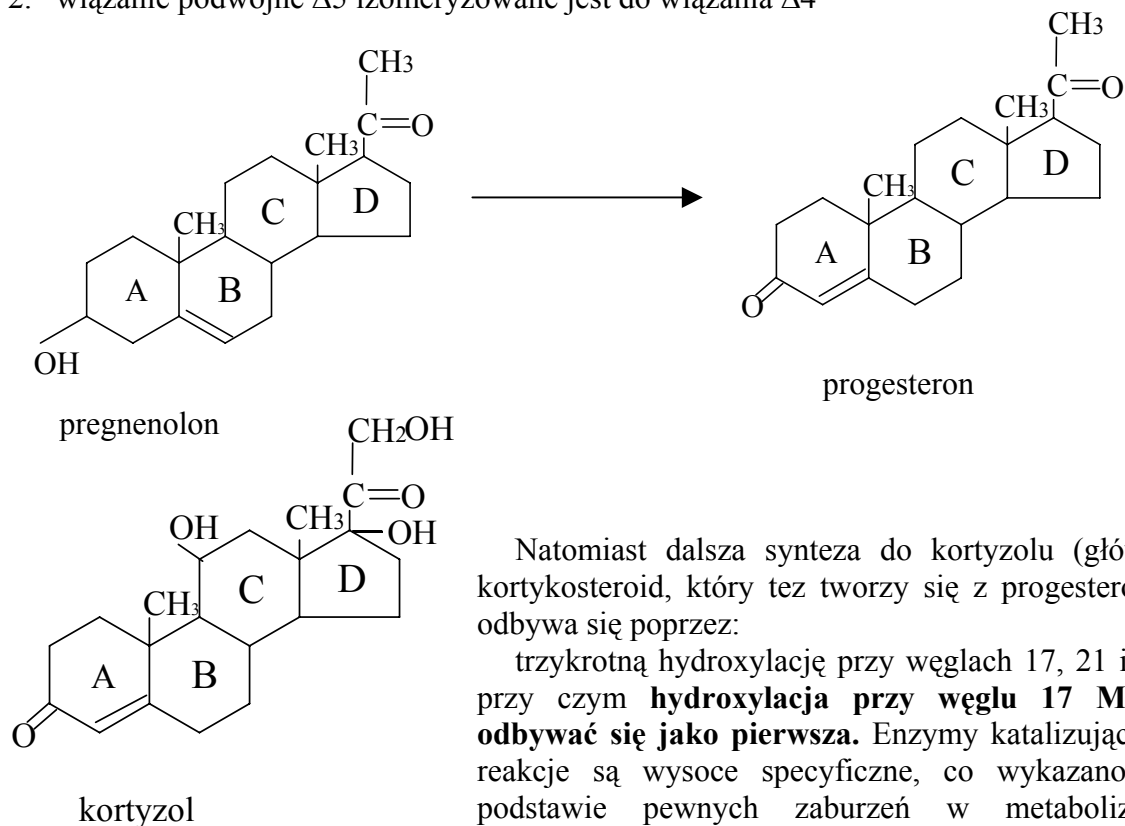


PROGESTERON - jest GESTAGENEM syntetyzowanym przez ciało żółte, jajnik i w małych ilościach w nadnerczach jako metabolit pośredni w syntezie pozostałych hormonów sterydowych. W czasie ciąży znaczne ilości progesteronu wytwarzane są przez łożysko. Odpowiedzialny jest za zmiany powstające w endometrium macicy w czasie fazy lutealnej cyklu płciowego. Mają one na celu przygotowanie śluzówki macicy na przyjęcie zapłodnionej komórki jajowej. Progesteron łożyskowy i jajnikowy przyczyniają się do utrzymania ciąży, hamują dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych i uwalnianie FSH.

SYNTEZA PROGESTERONU I KORTYKOSTEROIDÓW

Progesteron syntetyzowany jest z pregnenolonu w 2 etapach:

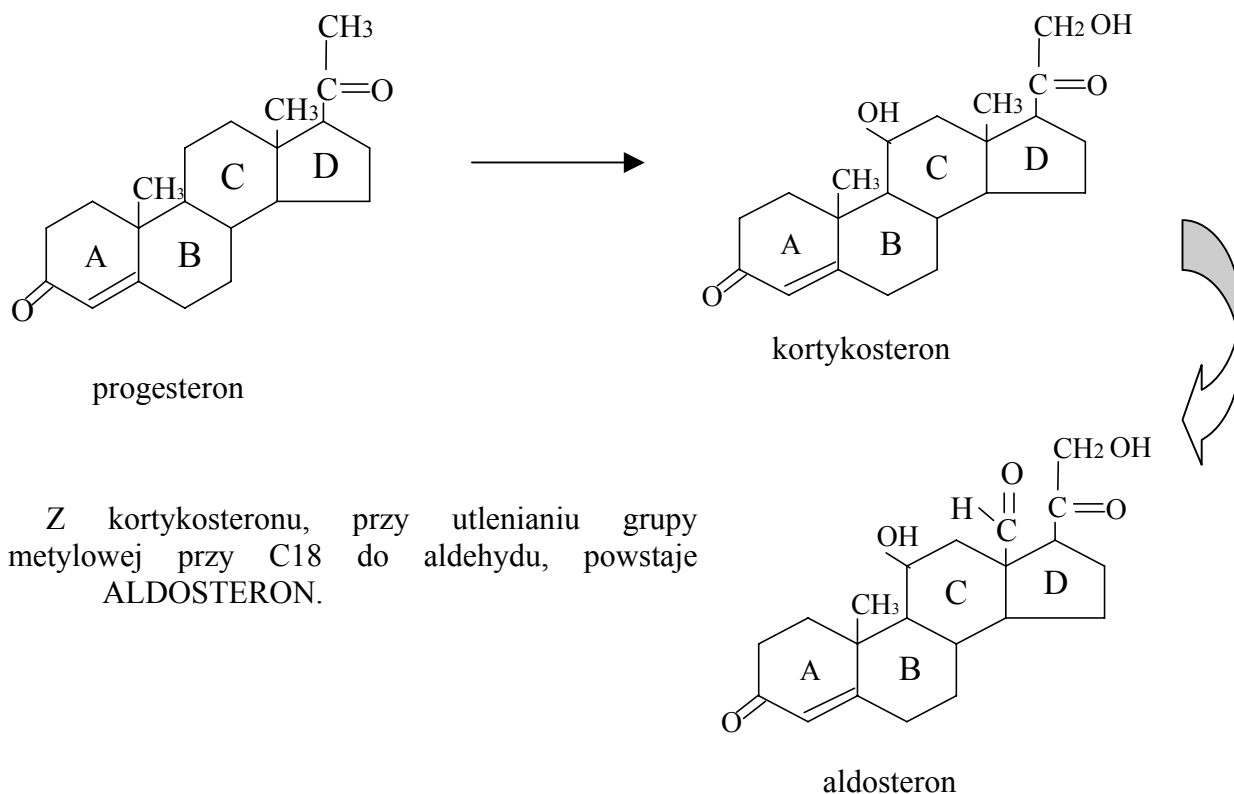
1. grupa 3-hydroxylova pregnenolonu jest utleniana do grupy 3-ketonowej
2. wiązanie podwójne Δ^5 izomeryzowane jest do wiązania Δ^4



LIPIDY IZOPRENOWE

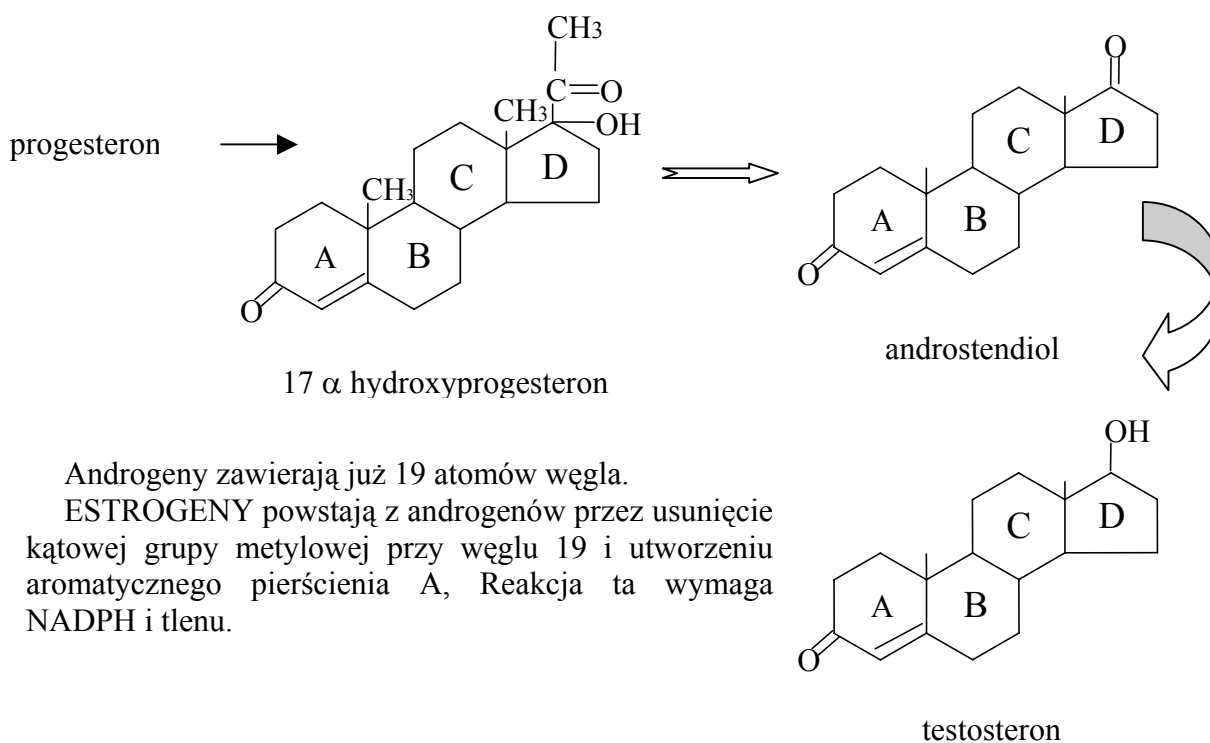
steroidów.

Początkowym etapem w syntezie ALDOSTERONU jest hydroksylacja progesterony przy węglu 21.



SYNTEZA ANDROGENÓW I ESTROGENÓW

Rozpoczyna się od hydroksylacji progesteronu przy węglu 17. Na skutek odszczepienia bocznego łańcucha zawierającego węgiel 21 i 20 powstaje androgen - ANDROSTENDIOL



LIPIDY IZOPRENOWE

