

Sind beide Ausgangsstoffe erfolgreich aktiviert, kann die Synthese der Triacylglycerine mit **Glycerin-3-Phosphat** und **Acyl-CoA** beginnen. Dabei wird zunächst Glycerin-3-Phosphat mit 2 Molekülen Acyl-CoA (unter Abspaltung der CoA) zu **Phosphatidsäure** (= Diacylglycerinphosphat) verknüpft. Als nächstes wird der Phosphatrest abgespalten, wodurch ein 1,2-Diacylglycerin (=  $\alpha$ - $\beta$ -Diacylglycerin) entsteht. Im letzten Schritt wird ein drittes Acyl-CoA unter Abspaltung seines CoA-Rests mit dem Diacylglycerin verknüpft und fertig ist das Triacylglycerin.

## 2.7 Cholesterinbiosynthese

Die Cholesterinsynthese findet im Zytoplasma aller kernhaltigen Zellen statt. Als Substrat dient Acetyl-CoA. Wichtig ist, dass die Cholesterinbiosynthese ein sehr energieaufwendiger (= hoher ATP-Verbrauch) Prozess ist und Cholesterin nicht abgebaut = zur Energiegewinnung genutzt werden kann. Da Cholesterin jedoch das Substrat für verschiedene z.T. lebensnotwendige Verbindungen und Funktionen darstellt (= z.B. Membransynthese, Steroidhormone, Gallensäuren, Vitamin D), geht der Organismus nicht das Risiko ein, ausschließlich auf eine exogene Zufuhr angewiesen zu sein, sondern leistet sich den Luxus der energieaufwendigen Synthese, auch ohne dieses Molekül zur Energiegewinnung abbauen zu können.

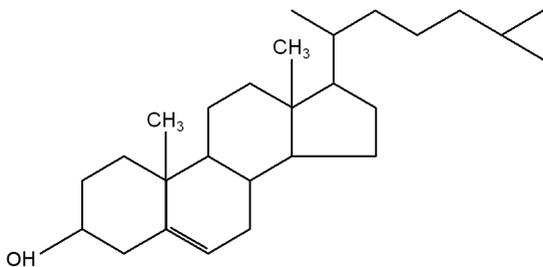


Abb. 28: Cholesterin

MERKE:

18 Acetyl-CoA [= C<sub>2</sub>] → 6  $\beta$ -HMG-CoA [= C<sub>6</sub>] →  
 6 Mevalonsäure [= C<sub>6</sub>] → 6 aktives Isopren [= C<sub>5</sub>]  
 → 1 Squalen [= C<sub>30</sub>] → 1 Lanosterin [= C<sub>30</sub>] →  
 1 Cholesterin [= C<sub>27</sub>]

### 2.7.1 Ablauf der Cholesterinbiosynthese

Um die überwiegende Anzahl der Physikums-Fragen zur Cholesterinsynthese zu lösen, reichen glücklicherweise die im Folgenden erwähnten Schritte:

- 1 Zunächst werden aus **drei Molekülen Acetyl-CoA** (= C<sub>2</sub>-Körper) ein  **$\beta$ -HMG-CoA** (= C<sub>6</sub>-Körper) hergestellt. Bis hierhin gleicht die Cholesterinsynthese der Ketogenese (s. 2.4.1, S. 26) mit dem Unterschied, dass die Ketogenese im Mitochondrium stattfindet. Cholesterinsynthese und Ketogenese bedienen sich also aus unterschiedlichen  $\beta$ -HMG-CoA-Pools.
- 2 Als nächstes wird  $\beta$ -HMG-CoA mittels NADPH + H<sup>+</sup> **reduziert**, wodurch **Mevalonsäure** (C<sub>6</sub>-Körper) entsteht. Bei dieser Reaktion handelt es sich um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cholesterinbiosynthese, Enzym =  **$\beta$ -HMG-CoA-Reduktase**.
- 3 Durch **Phosphorylierungen** (unter ATP-Verbrauch) und **Decarboxylierung** wird die Mevalonsäure jetzt zu **Isopentenyl-Pyrophosphat** (= aktives Isopren, C<sub>5</sub>-Körper) umgewandelt.
- 4 Dann entsteht durch **Isomerisierung** und **Polymerisierung** aus sechs Molekülen aktiven Isoprens ein Molekül **Squalen** (= C<sub>30</sub>-Körper).
- 5 Squalen wird zum **Lanosterin** (= C<sub>30</sub>-Körper) **zyklisiert**, sodass erstmals ein geschlossenes Ringsystem entsteht und das Cholesterin bald fertig ist...
- 6 Nun noch schnell eine **Hydroxylierung**, gefolgt von einer **Sättigung der Seitenkette** und der **Abspaltung von 3 Methylgruppen** und schon ist aus Lanosterin das ersehnte **Cholesterin** (= C<sub>27</sub>-Körper) entstanden.

### 2.7.2 Regulation der Cholesterinbiosynthese

Wie bereits erwähnt, stellt die Reduktion von  $\beta$ -HMG-CoA zu Mevalonsäure den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cholesterinbiosynthese dar. Damit ist die  **$\beta$ -HMG-CoA-Reduktase** das **Schrittmacherenzym** und wird in ihrer Aktivität reguliert. Die wichtigste Regulation ist dabei die **negative Rückkopplung** durch Cholesterin und Gallensäuren (entstehen ja aus Cholesterin, s. 1.5.4, S. 9). Die Hemmung der Enzymaktivität durch Cholesterin erfolgt

