

Metabolismo del colesterol

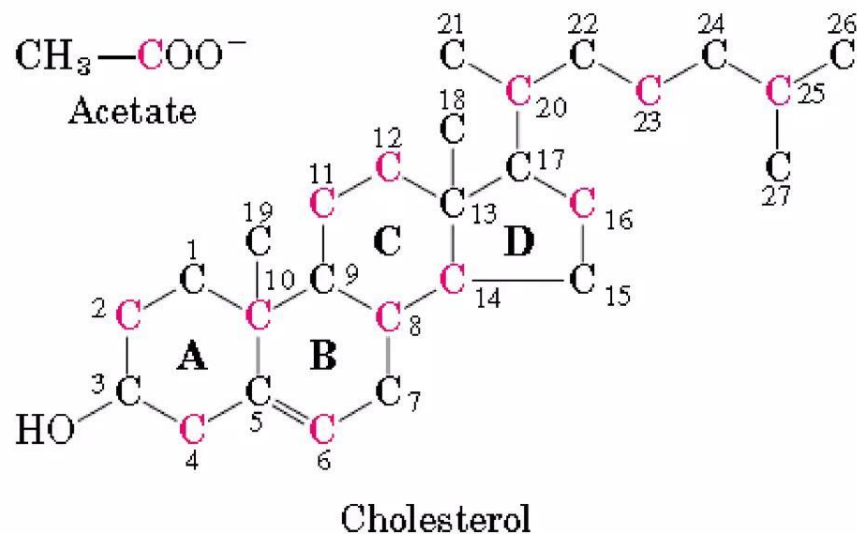
Síntesis de colesterol

Síntesis de colesterol

- En los seres humanos el colesterol se sintetiza prácticamente en todos los tejidos.
- Hígado, intestino, la corteza suprarrenal y los tejidos reproductores (ovario, testículos y placenta), son los que más contribuyen a la reserva de colesterol en el organismo.
- La síntesis se produce en el citoplasma con enzimas que se encuentran en el citosol como en la membrana del RE.
- Todos los átomos del colesterol provienen del acetato.

Síntesis de colesterol

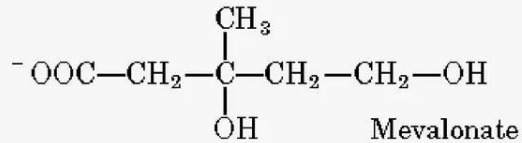
- La biosíntesis de colesterol sigue a una vía larga en la que el acetato se convierte en unidades isopreno.
- Luego las unidades de isopreno se condensan para formar una molécula lineal con 30 carbonos que se cierra en un ciclo para formar la estructura de cuatro anillos del colesterol (27C)



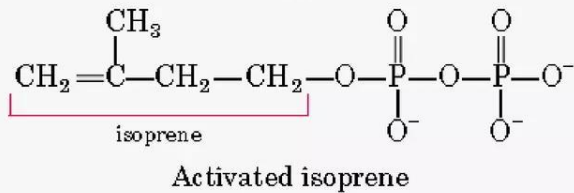
Síntesis de colesterol

3 $\text{CH}_3\text{—COO}^-$ Acetate

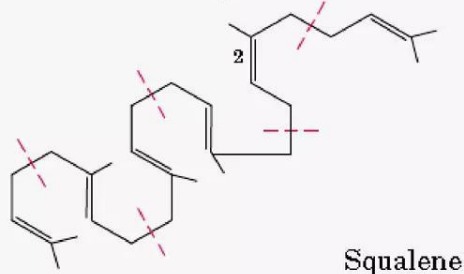
① ↓



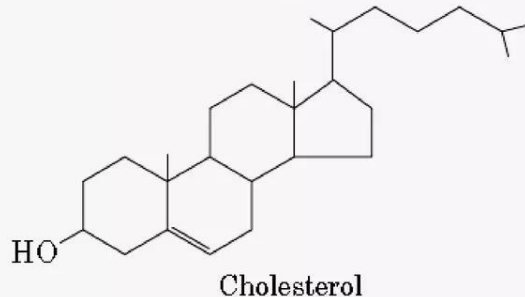
② ↓



③ ↓



④ ↓

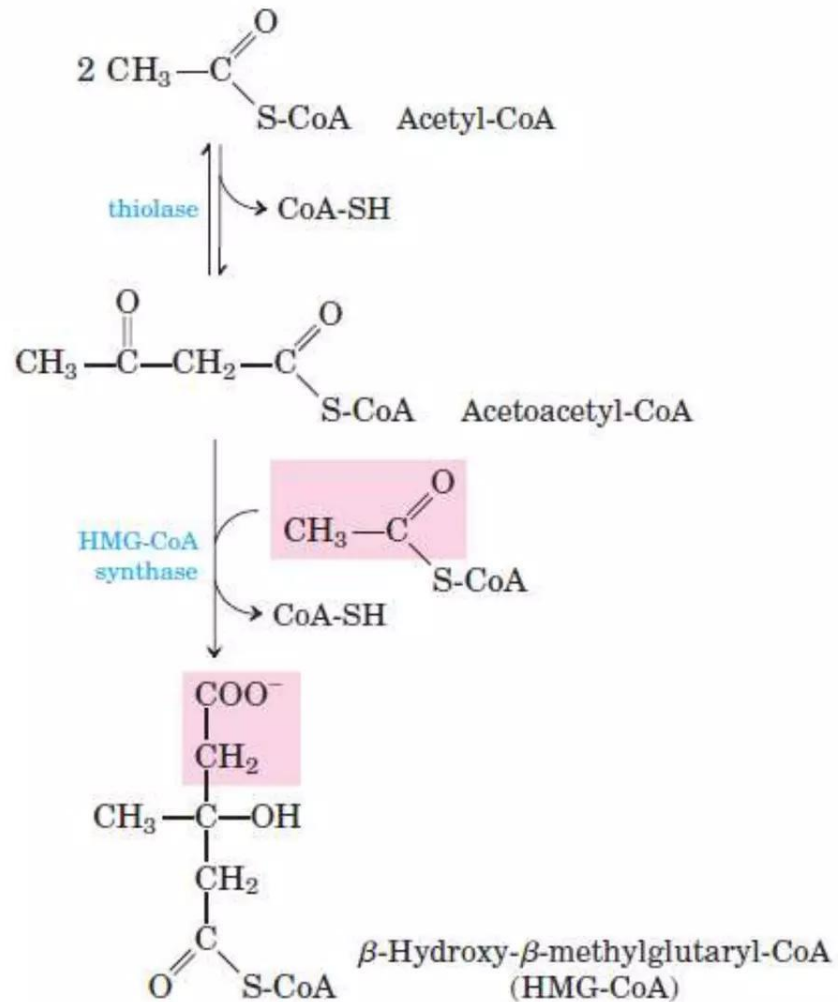


1. Formación del mevalonato a partir de acetato.
2. Conversión de mevalonato a dos isoprenos activados.
3. Condensación de 6 unidades de isopreno activado para formar escualeno.
4. Conversión de escualeno a un núcleo esteroideo de cuatro anillos (colesterol).

Síntesis del colesterol

- HMG-CoA es un precursor clave del colesterol.
- La acetil-CoA se convierte en unidades de isopreno por una serie de reacciones que comienzan con la formación de hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA).
- La síntesis de HMG-CoA requiere la tiolasa y la HMG-CoA sintasa.
- En las mitocondrias, estas dos enzimas se utilizan para la síntesis de cuerpos cetónicos.
- Las isoenzimas citosólicas de estas dos proteínas generan la HMG-CoA que se usa en la biosíntesis de colesterol.

Síntesis de colesterol

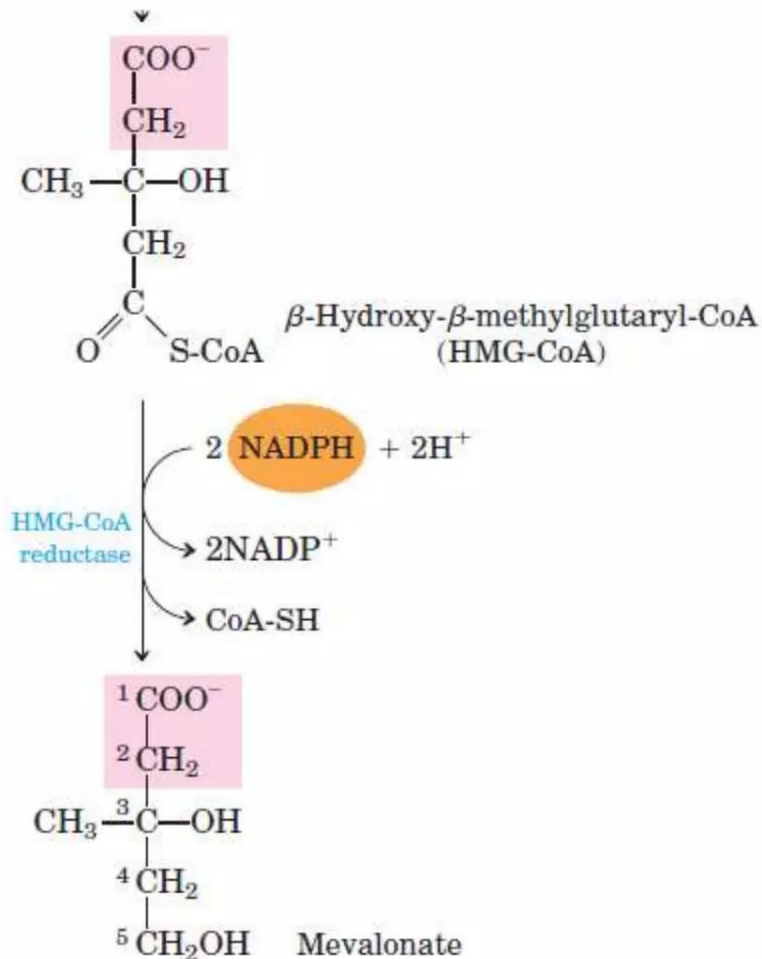


Síntesis del 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA.

Condensación de dos moléculas de **acetyl-CoA** para dar **acetoacetyl-CoA**.

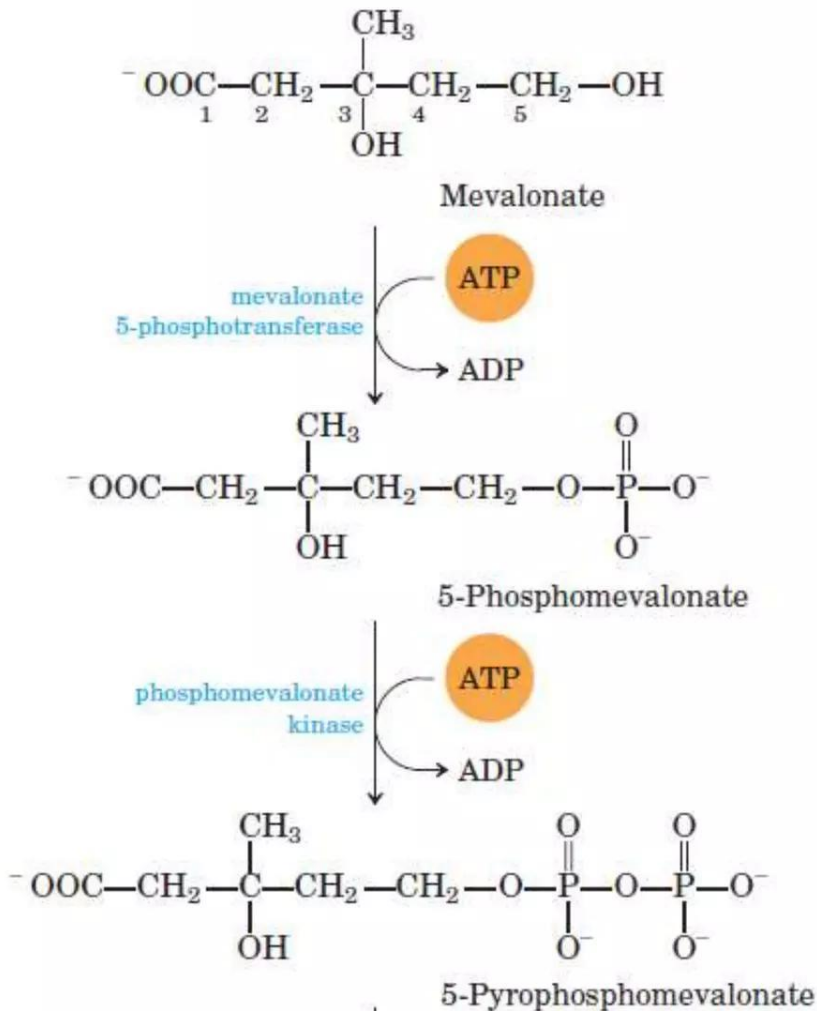
La acetoacetyl reacciona con una tercera molécula de Acetyl-CoA para dar **3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA)**.

Síntesis de colesterol



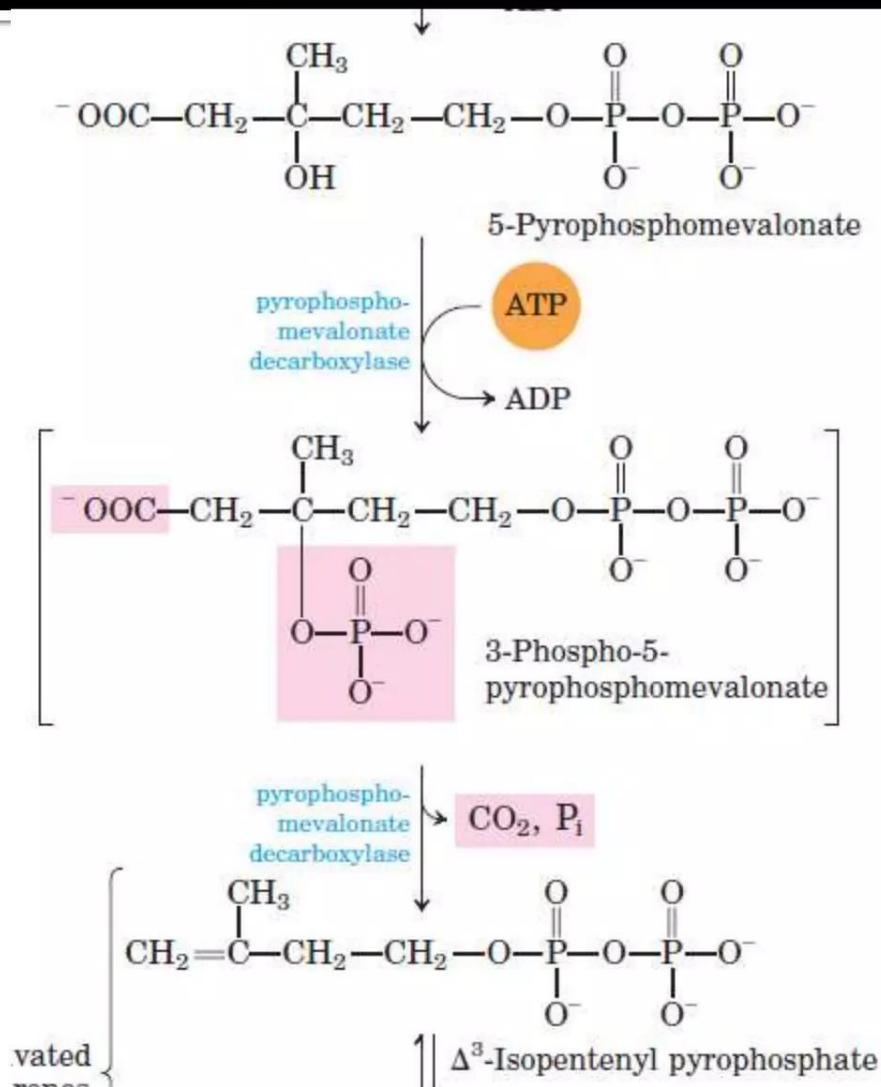
- **Síntesis de mevalonato.**
- La *HMG-CoA reductasa* cataliza la reducción de cuatro electrones, que transforma la HMG-CoA en mevalonato (C6).
- El grupo tioéster se reduce a alcohol.
- Etapa clave reguladora y limitante de la velocidad en la síntesis de colesterol.

Síntesis de colesterol



- El grupo OH nuevo se fosforila por la *mevalonato-5-fosfotransferasa* se convierte en 5-pirofosfomevalonato.
- El grupo fosfato se convierte en pirofosfato por *la fosfomevalonato cinasa* (5-Pirofosfomevalonato).

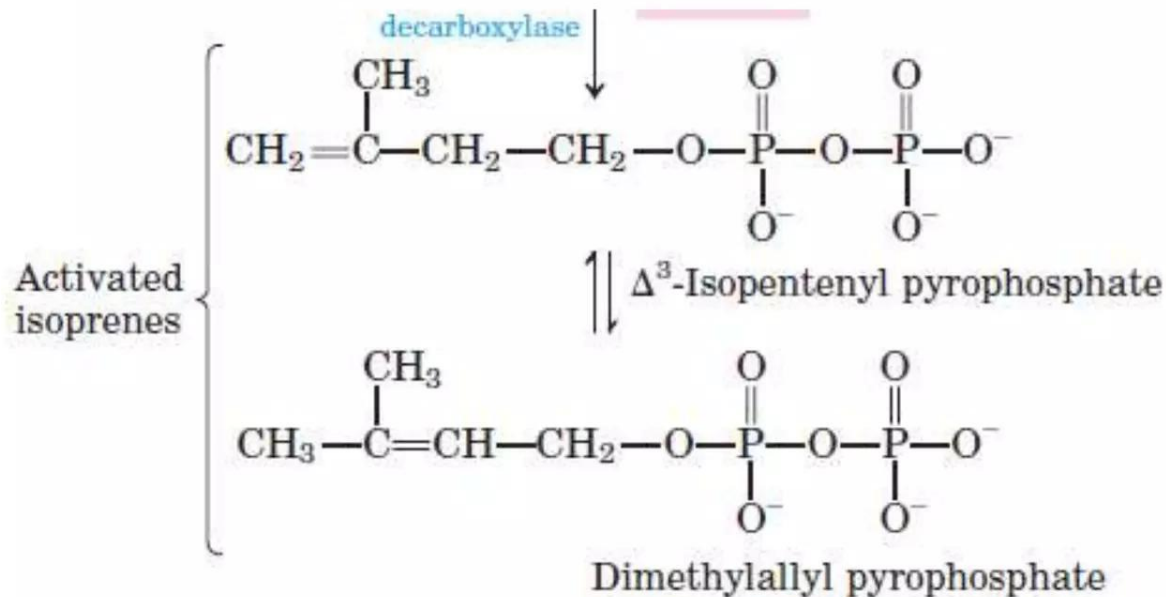
Síntesis de colesterol



- La molécula sufre una reacción de deshidratación-decarboxilación dependiente de ATP catalizada por la **pirofosfomevalonato descarboxilasa**.
- Se forma una unidad de isopreno de 5C, el isopentenil pirofosfato (IPP).

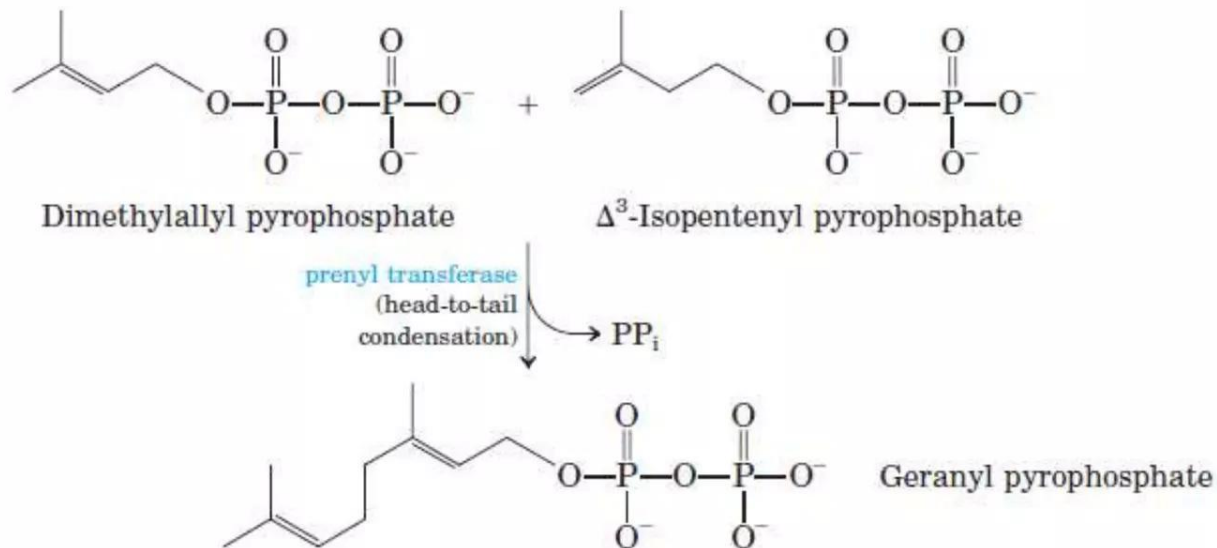
Síntesis de colesterol

- El isopentil pirofosfato se convierte en dimetilalil pirofosfato por *la isopentenil pirofosfato isomerasa*.



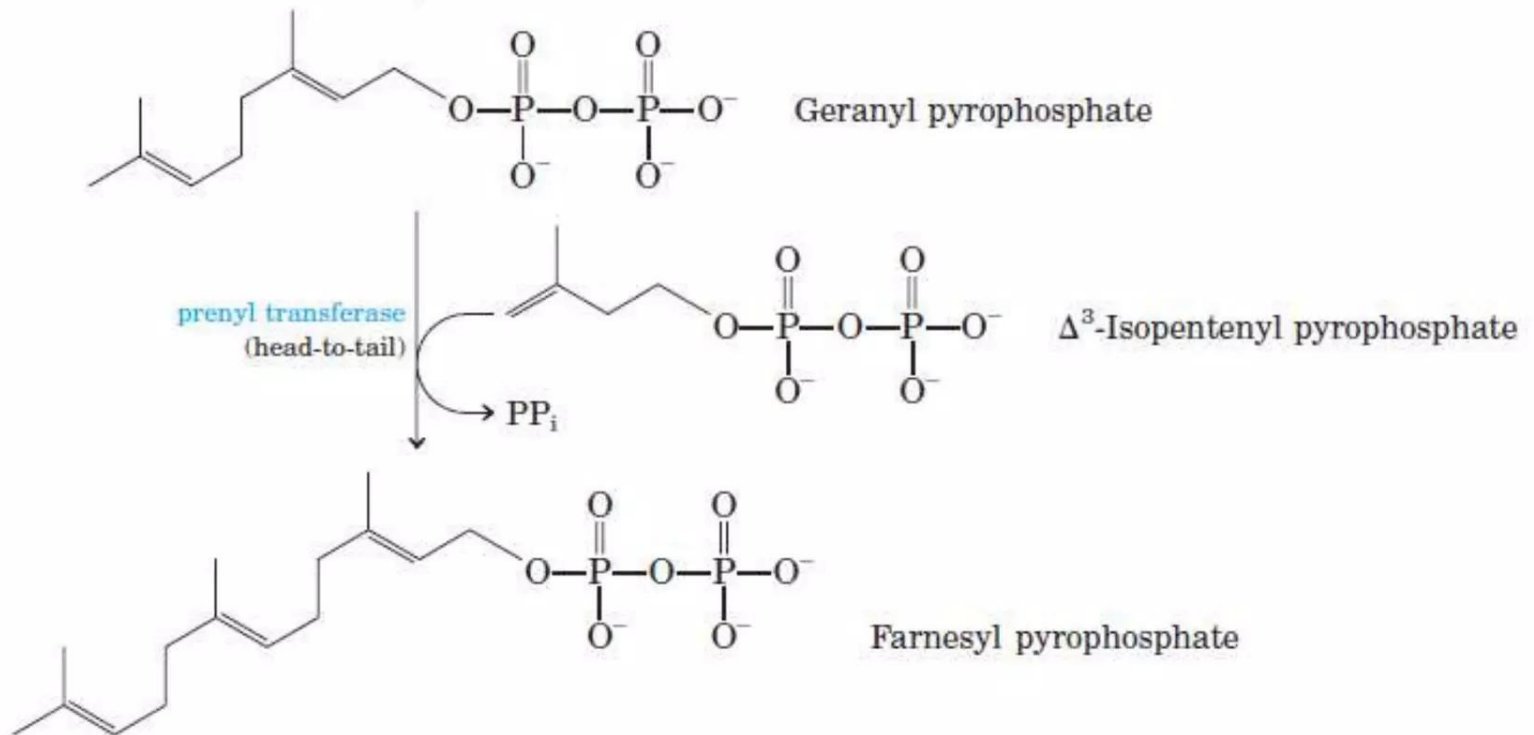
Síntesis de colesterol

- Cuatro isopentenil pirofosfatos se condensan para formar el escualeno precursor del colesterol de C₃₀ en tres reacciones .
- 1ª. La *prenililtransferasa* cataliza la condensación cabeza-cola del dimetilalil pirofosfato y el isopentenil pirofosfato para generar el compuesto de C₁₀ *geranil pirofosfato*.



Síntesis de colesterol

- 2ª. La *preniltransferasa* cataliza una segunda condensación cabeza-cola de geranyl pirofosfato e isopentenil pirofosfato para generar el compuesto de C₁₅ *farnesil pirofosfato*.



Síntesis de colesterol

- 3ª. La *escualeno sintasa* cataliza la condensación cabeza-cabeza de dos moléculas de farnesil pirofosfato para formar *escualeno*.

El farnesil pirofosfato también es el precursor de otros compuestos isoprenoides en los mamíferos (ubiquinona)

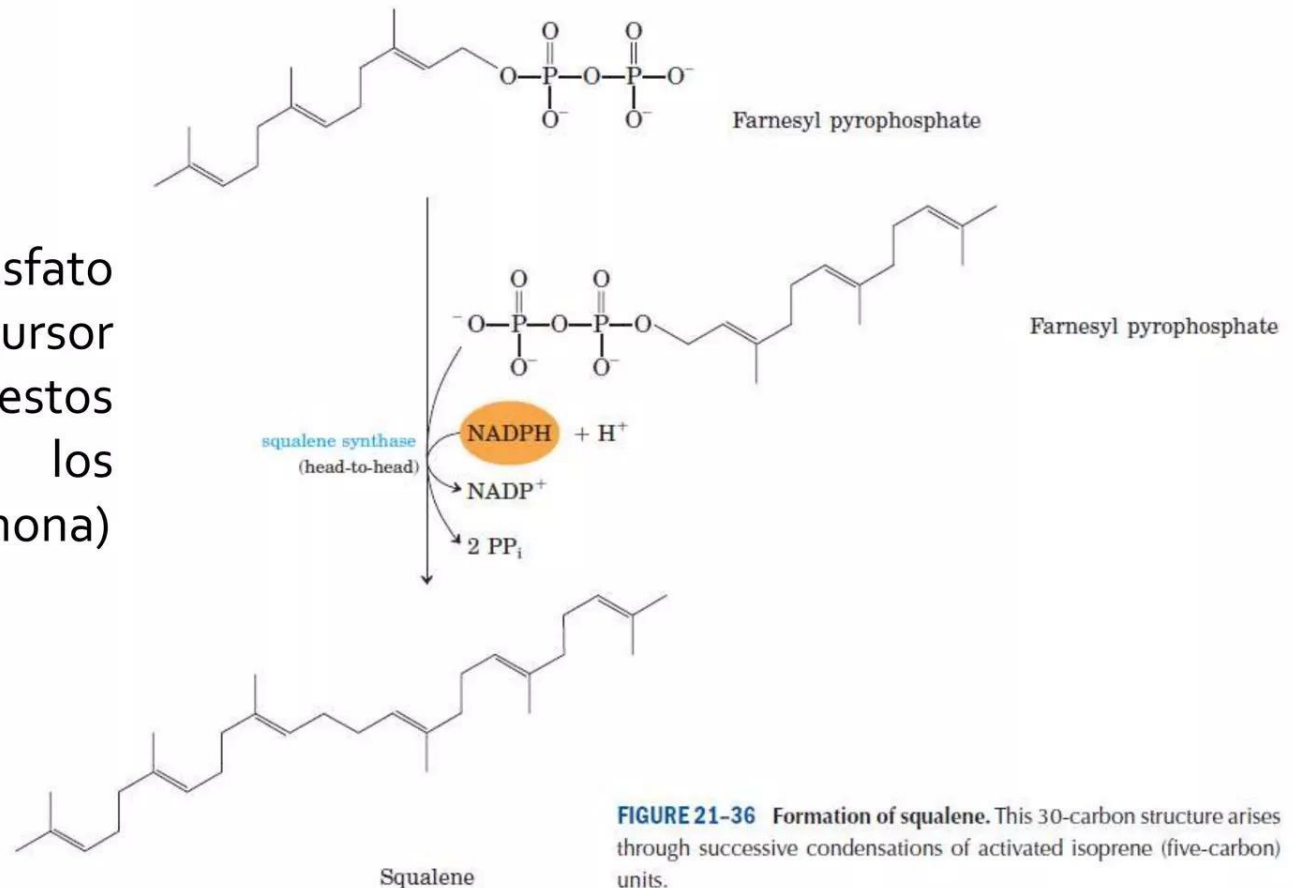
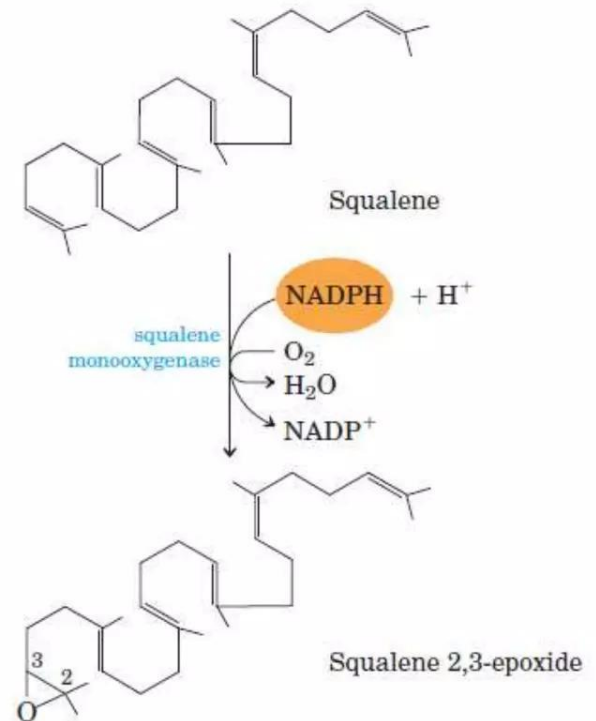


FIGURE 21-36 Formation of squalene. This 30-carbon structure arises through successive condensations of activated isoprene (five-carbon) units.

Síntesis de colesterol

- El escualeno, un hidrocarburo lineal, se cierra en un ciclo para formar el esqueleto esteroide tetracíclico en dos pasos.
- La *escualeno epoxidasa* cataliza la oxidación del escualeno para formar 2,3-oxidoescualeno.



Síntesis de colesterol

- La oxidoescualeno ciclasa convierte este epóxido en el esteroide lanosterol.

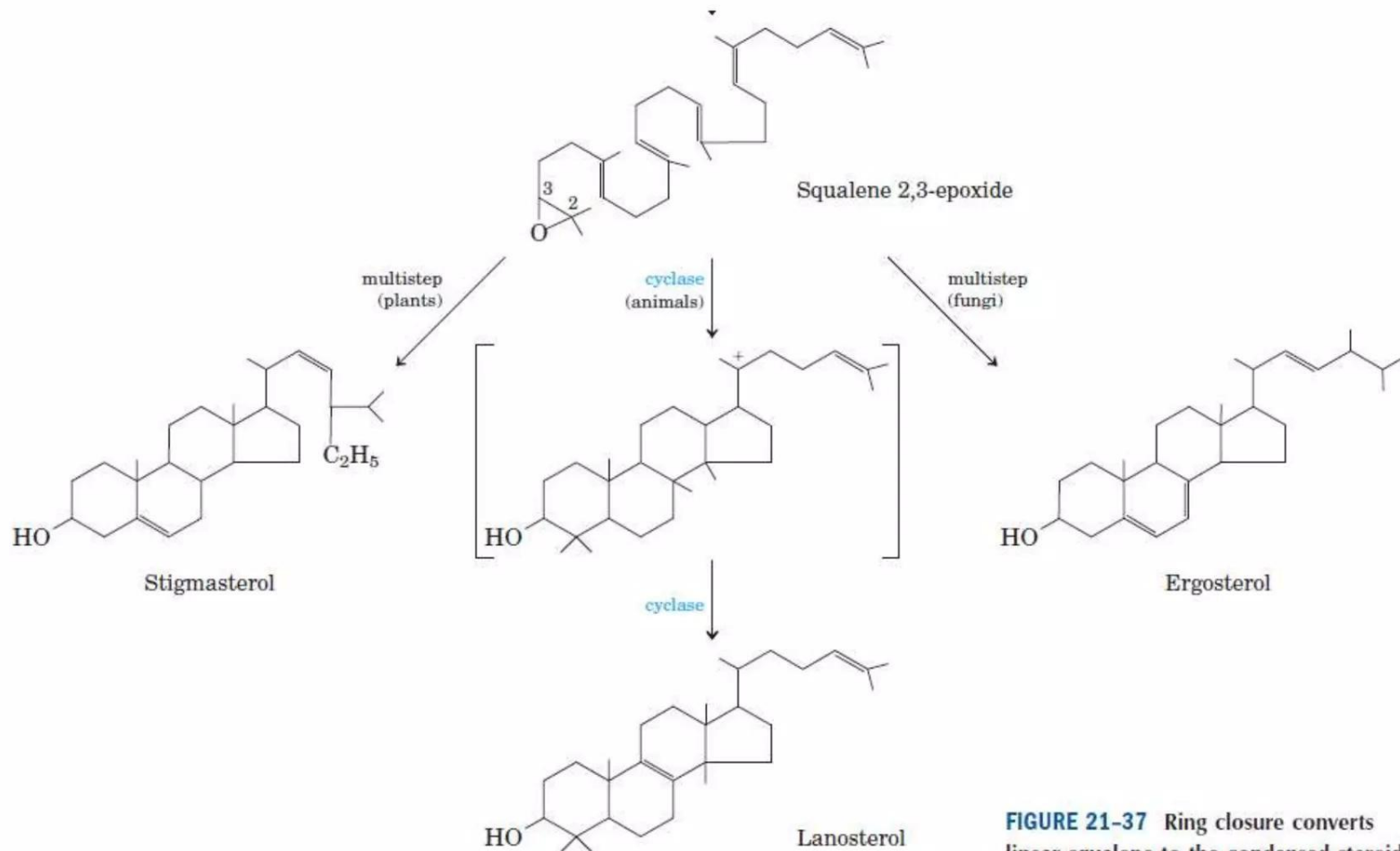
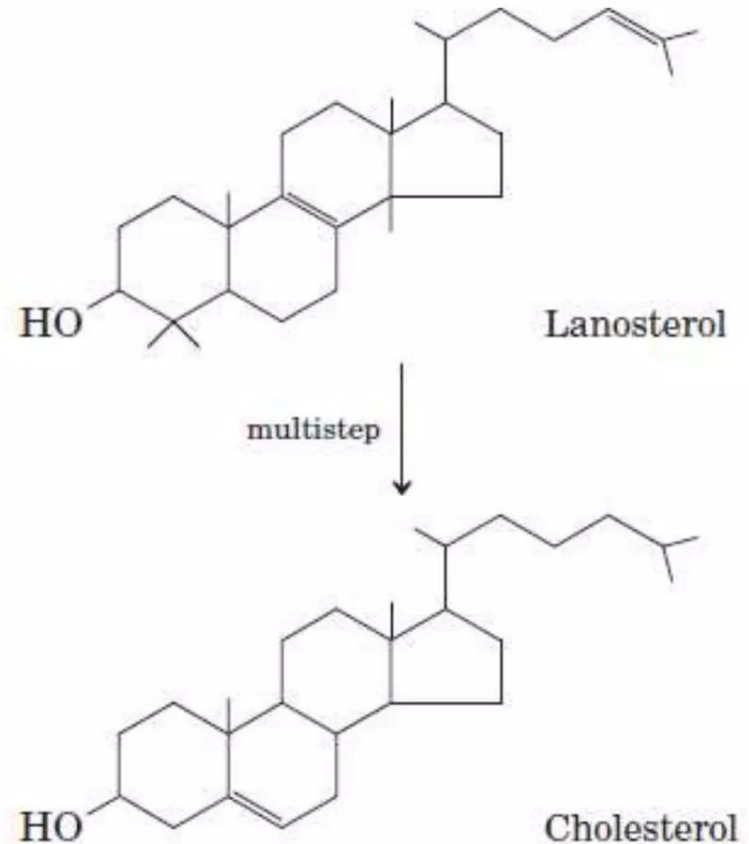


FIGURE 21-37 Ring closure converts linear squalene to the condensed steroid

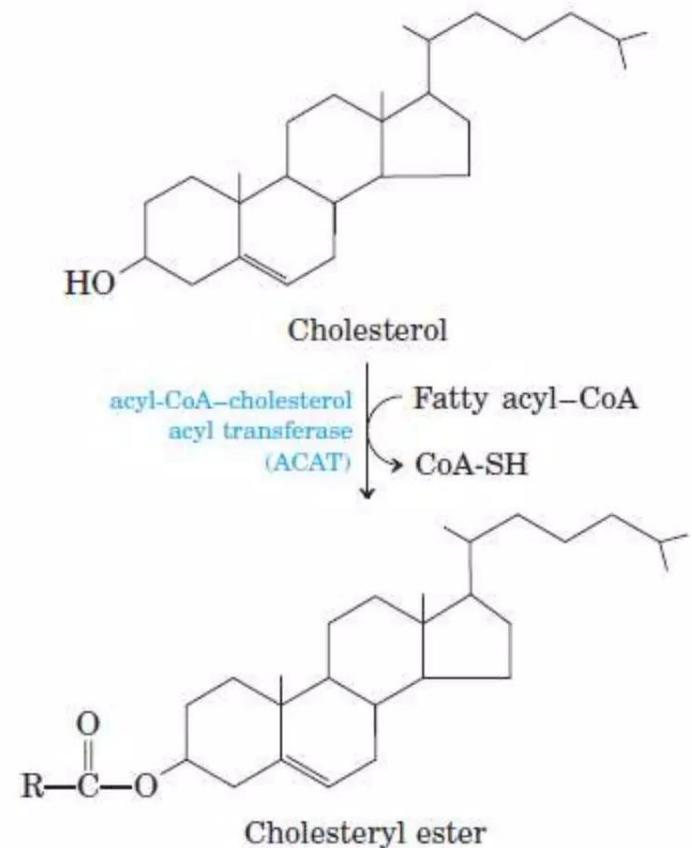
Síntesis de colesterol

- La conversión de lanosterol en colesterol es un proceso de 19 pasos que involucra y la pérdida de tres grupos metilo.
- Para este proceso las enzimas necesitan estar enclavadas en la membrana del RE.



Síntesis de colesterol

- El colesterol sintetizado por el hígado puede esterificarse por la acil-CoA: colesterol aciltransferasa (ACAT) para formar ésteres del colesterol.



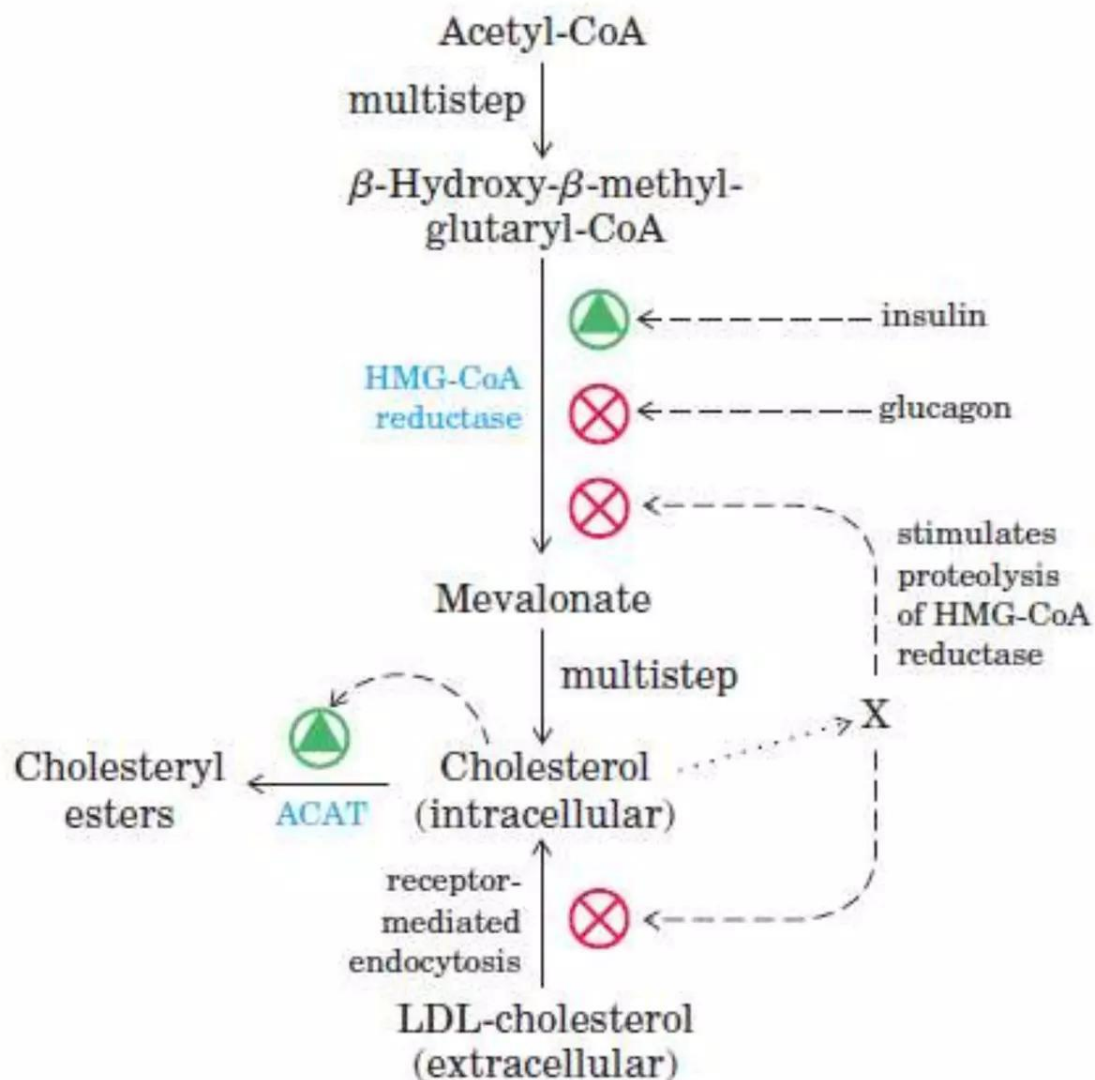
Regulación de la síntesis de colesterol

- La etapa regulatoria y limitante de la velocidad en la síntesis del colesterol es catalizada por la *Hidroximetilglutaril (HMG)-CoA reductasa*, que produce ácido mevalónico a partir de HMG-CoA.
- Regulada por varios mecanismos:
 1. La expresión del gen de la HMG-CoA reductasa se activa cuando los niveles de colesterol son bajos, lo que produce un aumento de la enzima y por lo tanto la síntesis de colesterol.

Regulación de la síntesis de colesterol

2. La actividad de la HMG-CoA reductasa está controlada mediante las acciones del AMPc (fosforila e inactiva) y una proteína fosfatasa activada por insulina (activa).
3. Las estatinas son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa.
 - Las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa y se utilizan para tratar la hipercolesterolemia.

Regulación de la síntesis de colesterol



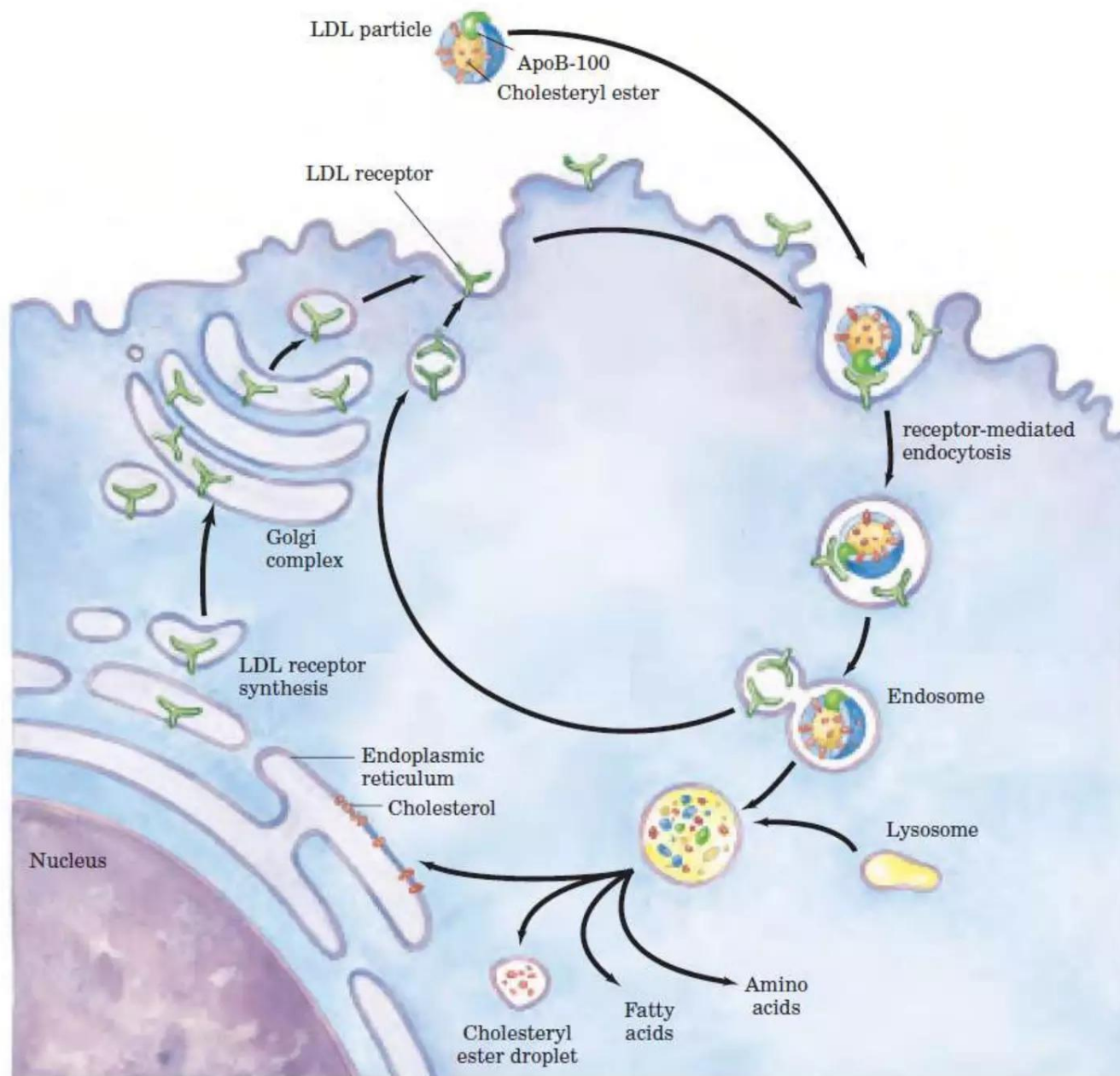
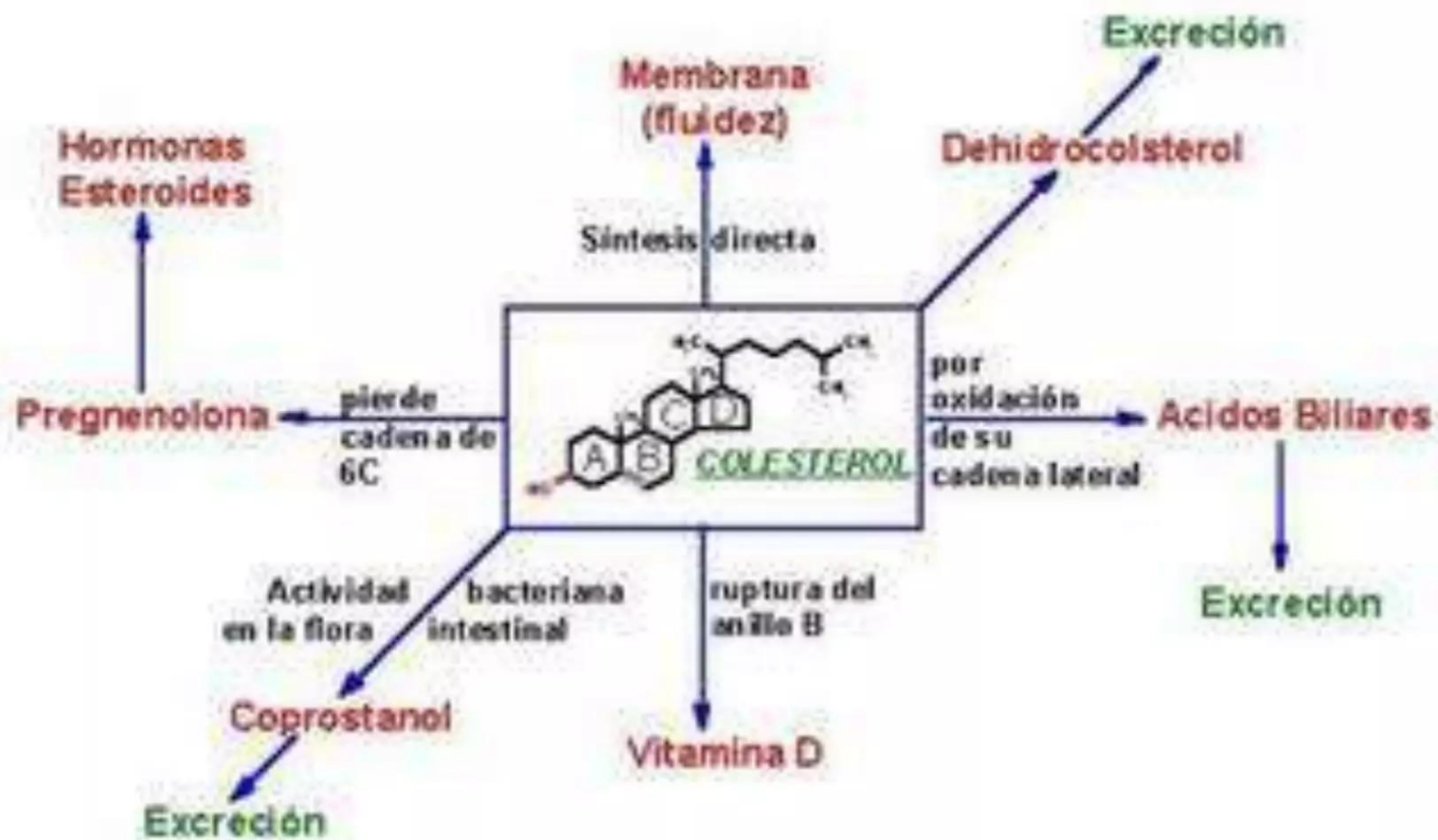


FIGURE 21-42 Uptake of cholesterol by receptor-mediated endocytosis.



Degradación del colesterol

Degradación del colesterol

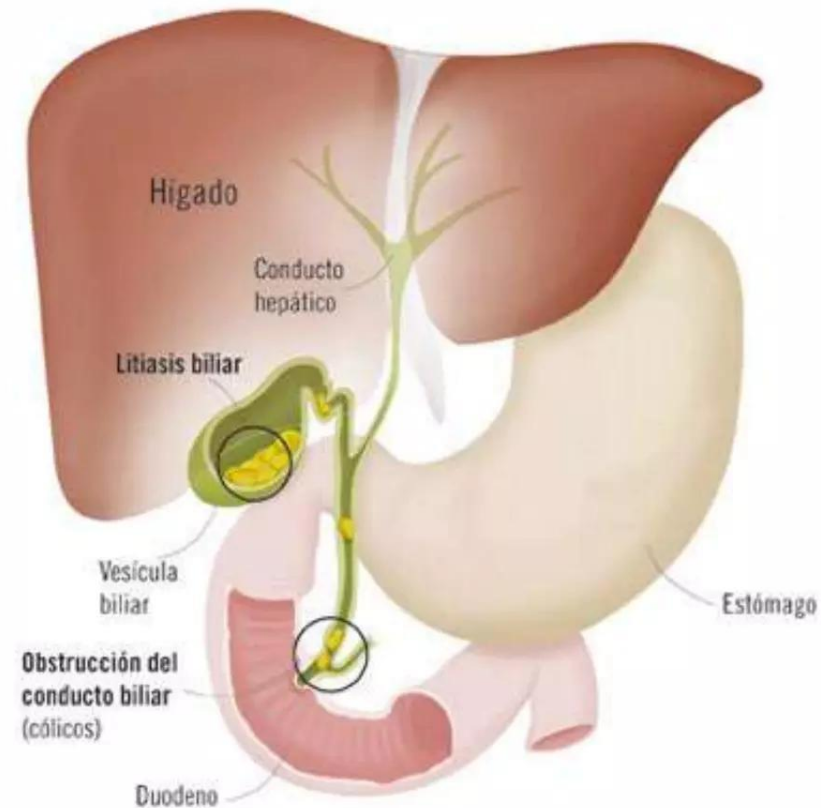
- Los seres humanos no pueden metabolizar la estructura del anillo del colesterol a CO_2 y H_2O .
- El núcleo esterol intacto se elimina del organismo por conversión en ácidos y sales biliares, que se excretan con las heces, y por secreción de colesterol a la bilis, que lo transporta al intestino para su eliminación.

Degradación del colesterol

- Una parte del colesterol presente en el intestino es modificado por bacterias antes de su excreción.
- Los compuestos principales generados son los isómeros coprostanol y colestanol.

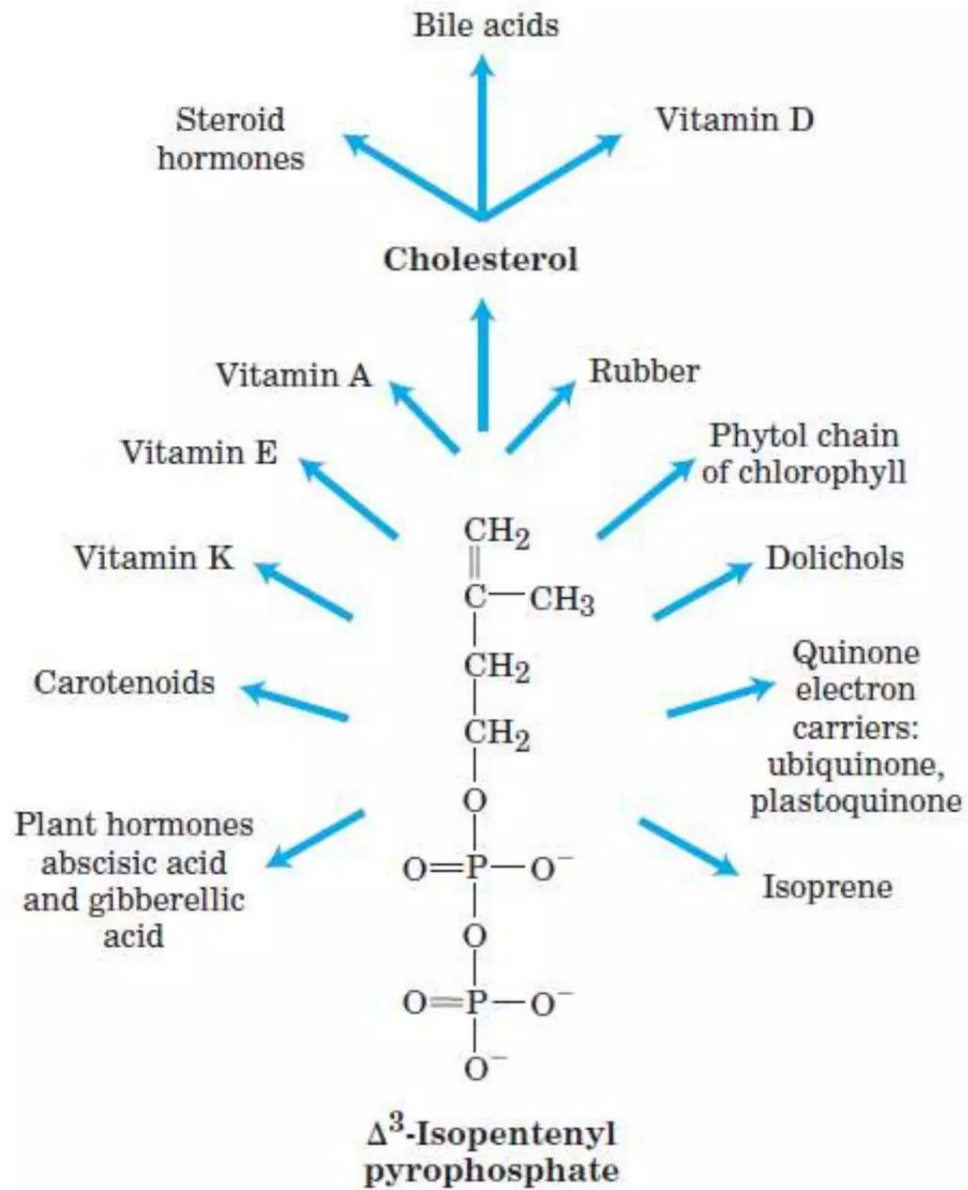
Ácidos biliares

- **Sales biliares.**
- Son derivados esteroideos (24C con 2 o 3 grupos OH, anfipáticos) con propiedades detergentes, que emulsionan los lípidos del alimento en el intestino, facilitando con ello la digestión y absorción de las grasas.
- Se segregan en el hígado, se almacenan en la vesícula biliar y se trasladan al intestino a través del conducto biliar.



Ácidos biliares

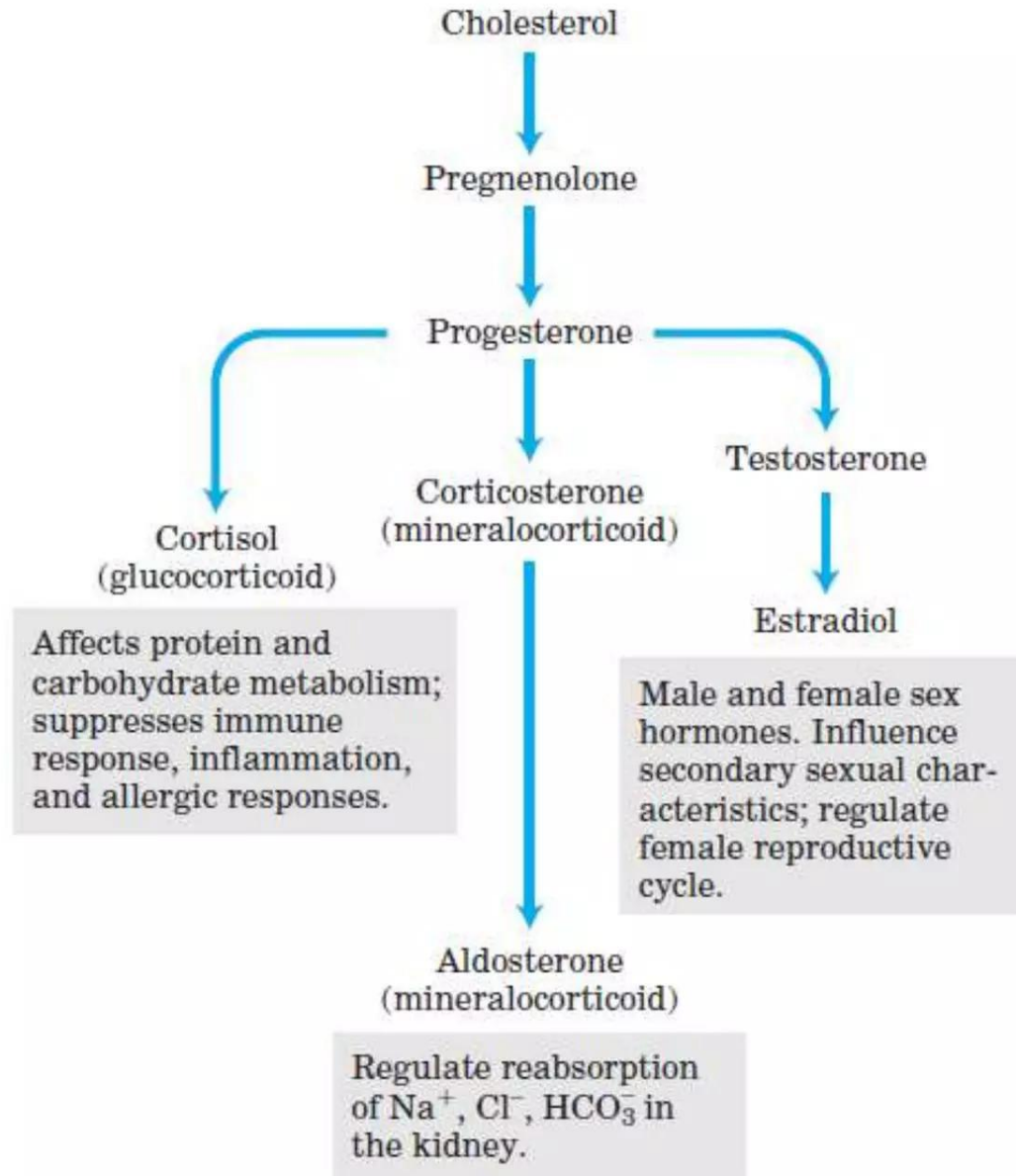
- Los más abundantes en el ser humano son el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico (colato y quenodesoxicolato).
- Generalmente están conjugados por un enlace amida con el aminoácido glicina y taurina, dando lugar a las sales biliares.
- Los conjugados de ácido cólico con glicina y taurina se denominan glucolato y taurocolato.



Hormonas Esteroideas

Hormonas esteroideas

- El colesterol es el origen biosintético de todas las hormonas esteroideas, los mensajeros extracelulares elaborados por las gónadas y la corteza suprarrenal, más la placenta en las mujeres embarazadas.
- Las hormonas esteroideas, controlan el metabolismo a nivel de los genes.
- Reaccionan con receptores proteicos intracelulares, y los complejos hormona-receptor se unen a lugares específicos del genoma y afectan la transcripción de los genes próximos.



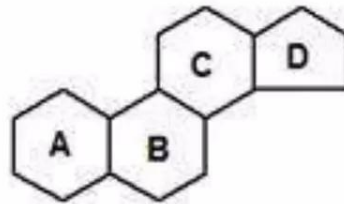
Hormonas esteroideas

- Cinco clases principales de hormonas:
 1. **Prostágenos:** progesterona, que regulan los fenómenos que se producen durante el embarazo y son los percursores de todas las demás hormonas esteroideas.
 2. **Glucocorticoides:** cortisol y corticosterona, que estimulan la gluconeogénesis y, a dosis farmacológicas, suprimen las reacciones inflamatorias.
 3. **Mineralocorticoides:** Aldosterona, que regulan el equilibrio iónico mediante la activación de la reabsorción de Na^+ , Cl^- , HCO_3^- en el riñón.

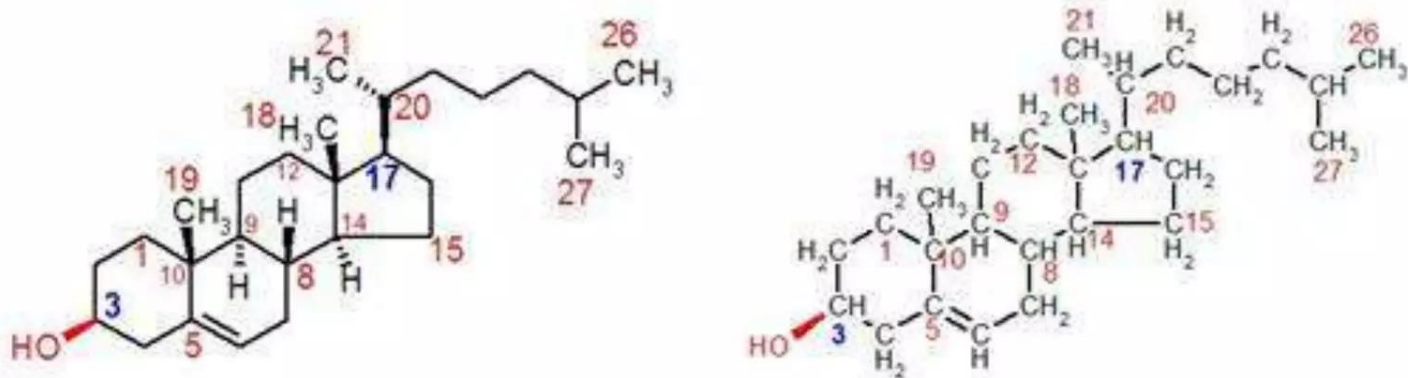
Hormonas esteroideas

- 4. **Andrógenos:** androstenediona y testosterona, que favorecen el desarrollo sexual masculino y mantiene los caracteres sexuales masculinos.
- 5. **Estrógenos:** estrona y estradiol u hormonas sexuales femeninas, que mantienen las características sexuales femeninas.
 - La cadena lateral de colesterol se acorta notablemente o desaparece.

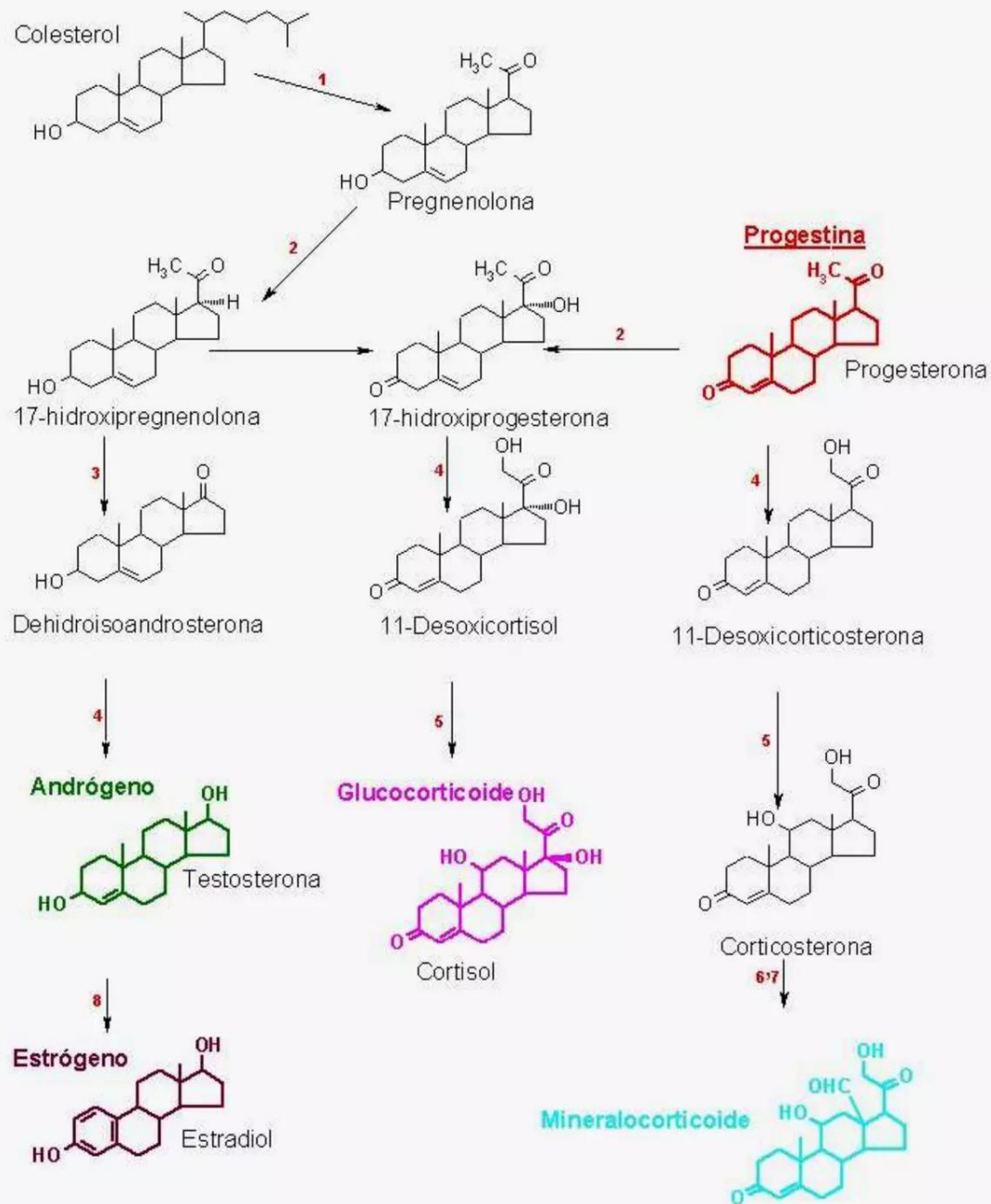
Hormonas esteroideas



CICLOPENTANOPERHIDROFENANTRENO



COLESTEROL

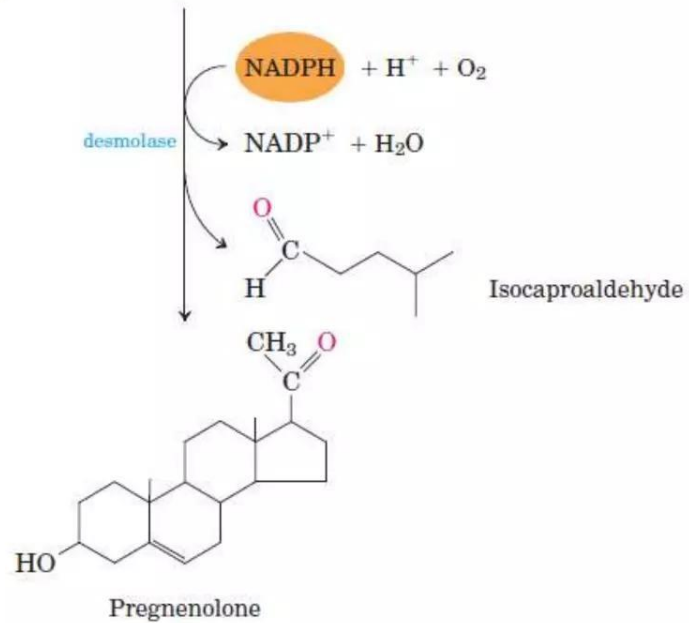
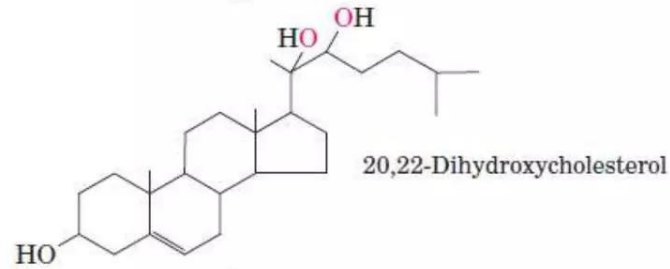
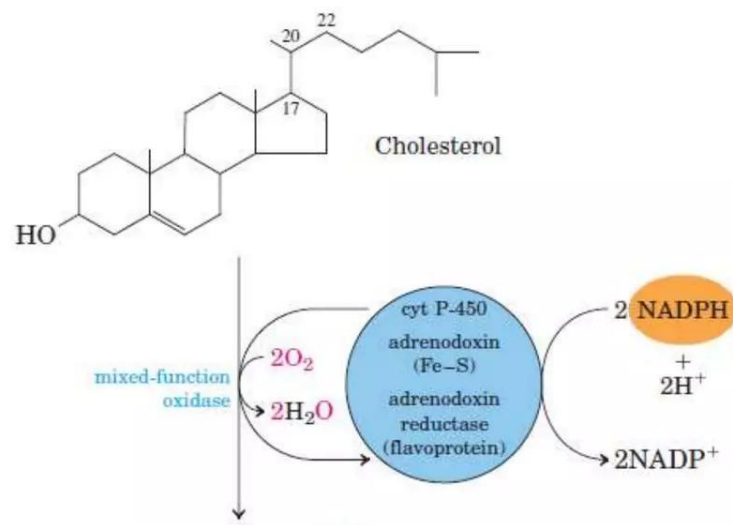


Hormonas esteroideas

- Una característica general de las hormonas esteroideas es que no se almacenan para su liberación tras la síntesis.
- En consecuencia, la concentración de una hormona circulante se controla fundamentalmente mediante su tasa de síntesis, la cual en última instancia se controla por señales procedentes del cerebro.
- Normalmente estas señales actúan a través de hormonas intermediarias.

Hormonas esteroideas

- La activación de la síntesis de las hormonas esteroideas comporta la estimulación de la hidrólisis de los ésteres de colesterol y una captación de colesterol en las mitocondrias de las células del órgano diana.
- Una enzima citosólica P₄₅₀ denominada colesterol desmolasa hidroliza la cadena lateral en C-20 y C-22 y la rompe, para dar pregnenolona, la precursora de todas las demás hormonas esteroideas.



Hormonas esteroideas

- La pregnenolona se convierte en la hormona esteroidea progesterona mediante una deshidrogenación y la isomerización de un doble enlace.
- La hidroxilación en C-21 por una enzima de la corteza suprarrenal, seguida de otras dos hidroxilaciones y una deshidrogenación para formar un grupo aldehído, da aldosterona, un mineralocorticoide.
- La hidroxilación de la progesterona en C-17 da 17 α -hidroxiprogesterona, el precursor de todos los demás esteroides.

Hormonas esteroideas

- Dos hidroxilaciones de este intermediario dan cortisol, en la glándula suprarrenal.
- Una enzima de la corteza suprarrenal y de las gónadas rompe la cadena lateral de la 17-hidroxiprogesterona en C-17, dando adrostenediona, un precursor de los andrógenos y los estrógenos.
- Las enzimas de estos procesos forman un complejo denominado aromatasa.
- La testosterona sufre una reducción en C-5, dando 5α -dihidrot testosterona, que es un andrógeno más potente.

Hormonas esteroideas

- Un deficit de la 17-hidroxilasa reduce las concentraciones de cortisol, andrógenos y estrógenos, con efectos graves en la maduración sexual.
- Un deficit de la 21-hidroxilasa inhibe la síntesis de los glucocorticoides y los mineralocorticoides, dando lugar a una sobreproducción de testoterona en las glándulas suprarreanales.
- Al mismo tiempo, la producción insuficiente de cortisol interfiere en un bucle de retroacción del control hormonal en la que intervienen el factor liberador de corticotropina y la ACTH (hormona adenocorticotrópica).